

# Clinical trial imaging in Acute ischemic stroke and Standards

Seung Chai Jung, MD, PhD

Associate Professor, Department of Radiology and Research Institute of Radiology,  
University of Ulsan College of Medicine, Asan Medical Center

- **Funding:** The research was supported by a grant from the Ministry of Food and Drug Safety in 2018 (No. 18182MFDS402).

# i 연구과제제안서(RFP)

## 1. 연구목표

중추 신경계 혈관성·퇴행성 질환 치료약물의 유효성 평가를 위한 객관적·정량적 파라미터의 개발 및 평가

## 2. 주요연구내용

- 바이오이미징 기술의 최신 동향 분석 및 적용분야 우선순위 도출
- 허가된 중추 신경계 혈관성·퇴행성 치료약물의 바이오이미징 기술 개발
  - 질환 특이성 영상 바이오마커 발굴을 위한 영상 획득 및 품질 평가 기준 정립
- 정량적 영상 분석 프로그램 개발 및 재현성 검증
  - 정량 분석 프로그램 SOP 마련
  - 영상 분석 결과의 재현성 확보를 위한 시험 기술 정립
- 기 허가/허가심사 중인 치료제를 통한 영상 바이오마커의 유효성 검증 및 보완책 마련
  - 약물에 대한 약력학적 상관관계 평가 및 규명
- 바이오이미징을 이용한 표준화·적격성을 만족하는 비임상·임상 시험 기술 개발
  - 국제조화를 고려한 이미징 자료의 기준(안) 마련(비임상/임상 구분)
  - 의약품 허가를 위한 자료 제출범위 등

## 3. 기대성과 및 활용분야

- 질환별 치료제 임상시험에 적용 가능한 객관적 영상 바이오마커 개발
- 질환별 치료제에 대한 바이오이미징 자료의 약물 임상평가 가능
- 임상시험 선정기준 및 치료제 평가의 파라미터로 활용

## i 연구과제제안서(RFP)

### 1. 연구목표

뇌졸중 및 알츠하이머 치매 치료 약물의 유효성 평가를 위한 바이오이미징 기술의 표준화와 객관적·정량적 평가 기준 개발

### 2. 주요연구내용

1) 뇌졸중 및 알츠하이머 치매 치료 약물 유효성 평가를 위한 바이오이미징 기술의 연구 동향 고찰 및 적용 질환 우선순위 도출

○ 바이오이미징 표준화와 신약 평가 연구 동향 분석 / 바이오이미징 기술 적용 가능 우선순위 도출

2) 뇌졸중 특이적 바이오마커 발굴을 위한 영상 획득 및 품질 평가 기준 마련

○ 영상 바이오마커 획득 표준화 팬텀 개발 / 객관적·정량적 품질 평가 기준 마련 / 객관적·정량적 영상 바이오마커 발굴

## i 연구과제제안서(RFP)

### 2. 주요연구내용

- 3) 뇌졸중 치료 약물 유효성 평가를 위한 영상 바이오마커의 정량적 영상 분석 프로그램 개발 및 관련된 SOP 제작
  - 웹 기반의 분석 소프트웨어 개발 및 SOP 마련 / 소프트웨어 운용 SOP 마련
- 4) 영상 바이오마커의 유효성 검증 및 보완책 마련을 위해 허가 혹은 심사 중인 뇌졸중 치료제 (항응고제 또는 신경보호약제)의 실제 적용 및 피드백과 이를 통한 보완
  - 하나 이상의 치료제에 바이오이미징 기술 적용 / 피드백을 통한 보완
- 5) 뇌졸중 치료 약물 유효성 평가를 위해 글로벌 스탠다드에 부합하는 바이오이미징 기술의 표준화·적격성에 대한 기준안 마련
  - 글로벌 스탠다드에 부합하는 영상 바이오마커 팬텀 개발과 품질 평가 기준안 마련 / 영상 바이오마커의 해부병리학적 근거 제시 / 영상 바이오마커의 한계를 극복하는 근거 제시

## i 연구과제제안서(RFP)

### 3. 기대성과 및 활용분야

- 1) 뇌졸중 치료제 임상시험에 적용 가능한 객관적 영상 바이오마커 개발
- 2) 뇌졸중 및 알츠하이머 치매치료제에 대한 객관적·정량적 약물 유효성 평가를 위한 바이오이미징 자료의 근거 제시
- 3) 뇌졸중의 치료 약물 유효성 평가를 위한 웹기반 분석 시스템 구축
- 4) 뇌졸중의 치료 약물 유효성 평가를 위한 글로벌 스탠다드에 부합하는 바이오이미징 기술의 기준안 정립과 향후 지침 마련 토대

**단위과제명 : 임상시험 평가기술 관리 선진화**

**과제명 : 바이오이미징 기술의 의약품 평가법 개발: 질환별 치료약물  
유효성 평가 모델 개발**

**과 제 번 호 : 18182임상평402**

**접 수 번 호 :**

**주관연구책임자 : 정 승 채**

**주관연구기관 : 서울아산병원**

**연구기간 : 2018년 02월 01일 ~ 2019년 11월 30일**

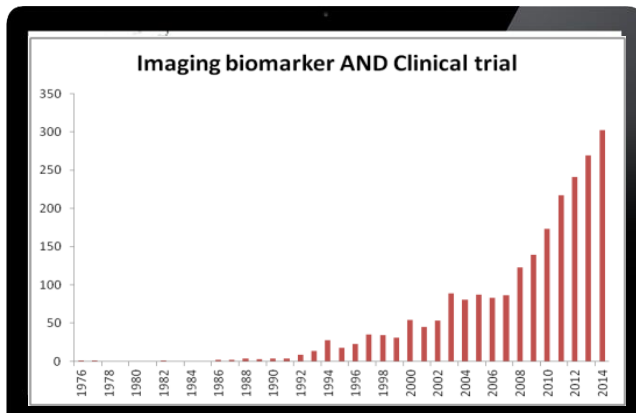
**당해연도 연구개발비 : 150,000 천원**

# 1. 목표 및 필요성

## » 바이오이미징: 약물 유효성 평가의 핵심 역할



## » 약물 유효성 평가의 바이오이미징 활용 급증



약물 유효성 평가에 영상을 활용한 논문  
2000년 이후 급증 추세

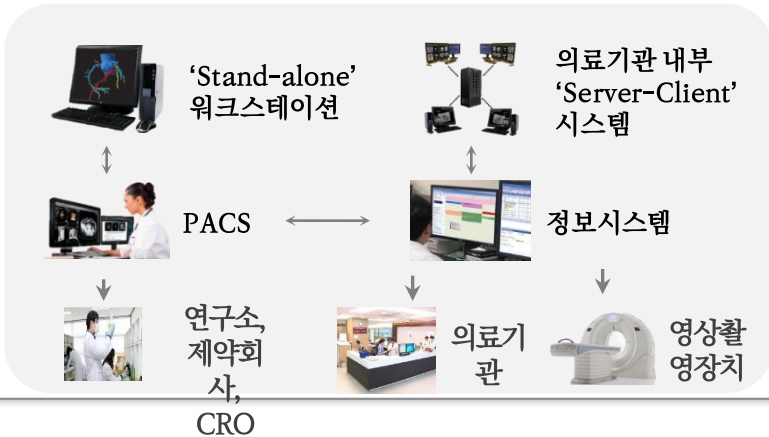
# 1. 목표 및 필요성

## 임상 시험에서의 의료영상의 증가

임상시험 영상 획득/전송/판독에 대한 기준 및 시스템필요

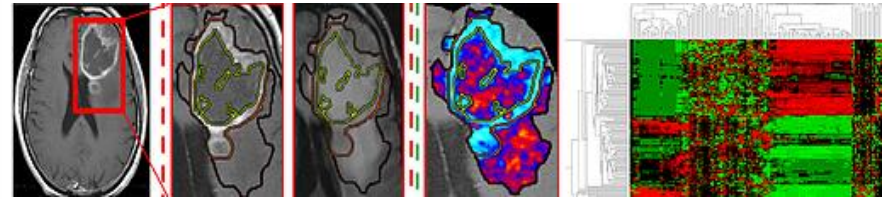


## 임상시험 영상 통합 관리 시스템 구축



## 영상 인포매틱스 기반 치료평가기술 발전

다양한 영상형질 (Radiomics)



Imaging phenotype extraction

## 전인적 통합 평가 시스템과 빅데이터 활용

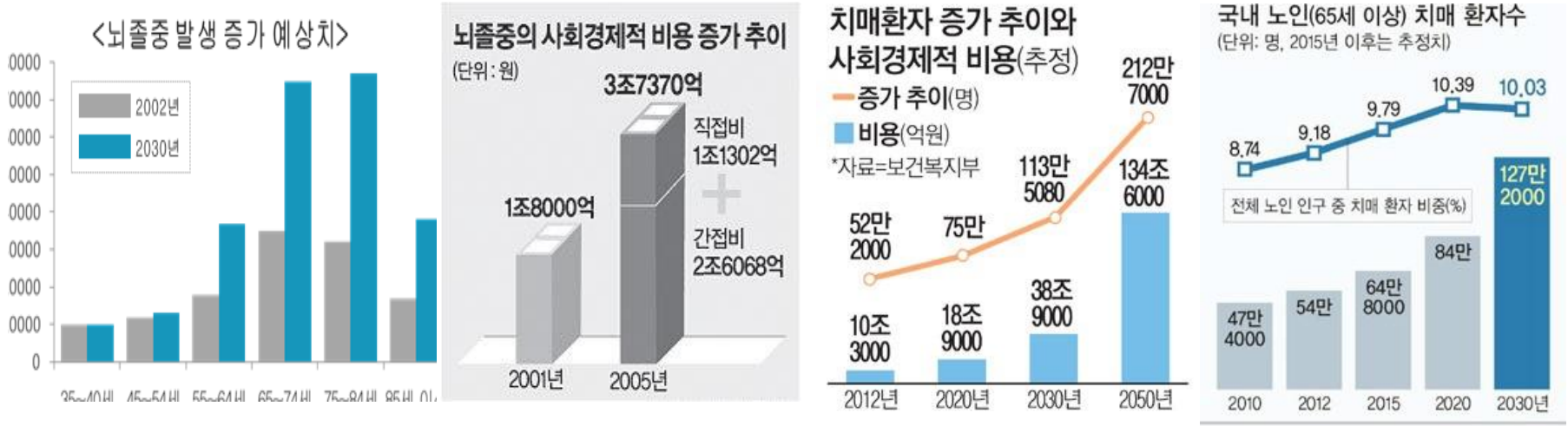




# 1. 목표 및 필요성

## » 사회적·경제적 측면

뇌졸중과 알츠하이머 치매의 발생 증가와 사회 경제적 비용 증가



# 1. 목표 및 필요성

» 기술적 측면: 약물 유효성 평가의 바이오이미징 기술 기준 부재



» 바이오이미징 표준화·정량화 기술 요구

QIBA Newsletter

PARAMETER	BIOANALYTICAL ASSAY	BIOMARKER ASSAY
ASSAY METHOD	Quantitative	Quasi-quantitative
REGULATORY REQUIREMENTS	GLP	No specific guidelines
NATURE OF ANALYTE	Exogenous	Endogenous
PRECISION/ACCURACY	Robust with acceptance criteria	Variable
SENSITIVITY	LLOQ defined by acceptance criteria	Limited sensitivity with dynamic range
SPECIFICITY	Drugs are not present in sample matrix. Samples are subject to clean-up and analyte recovery	Biomarkers present in sample matrix. Samples not subject to clean up.
QC	Certified standard and blank patient sample matrix available	Certified standard and blank patient sample matrix usually not available

Quantitative Imaging Biomarkers Alliance

INTERNATIONAL SOCIETY FOR  
**ISMRM**  
MAGNETIC RESONANCE IN MEDICINE

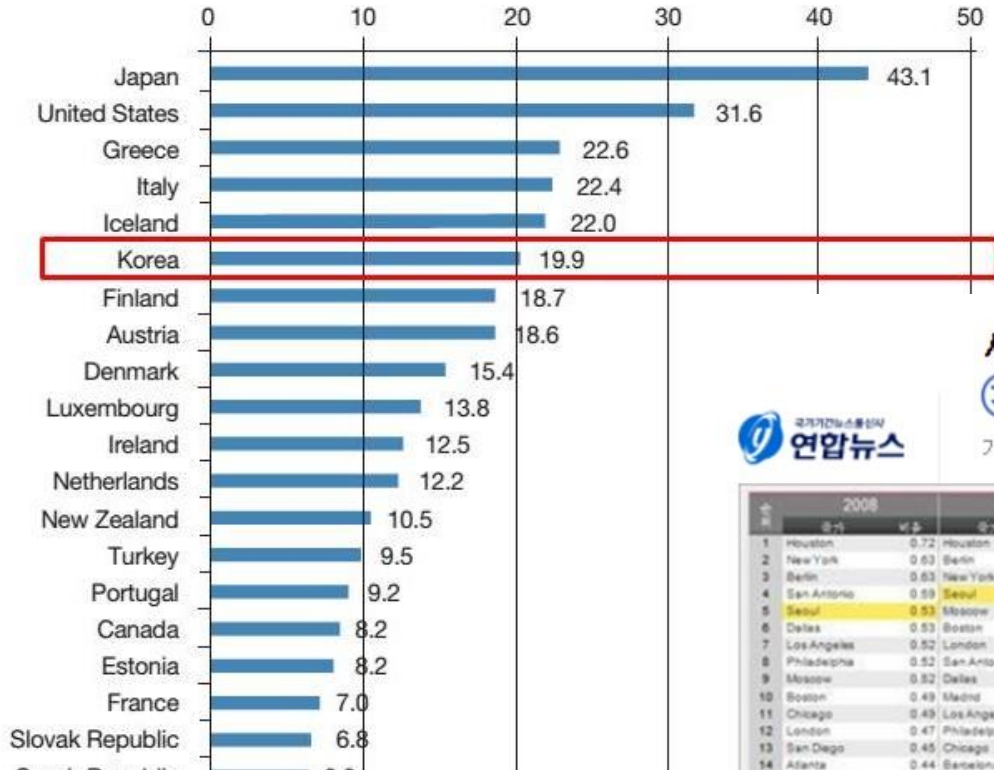
**25<sup>th</sup>** Annual Meeting  
& Exhibition • 22–27 April 2017  
SMRT 26<sup>th</sup> Annual Meeting • 22–24 April 2017

**Study Group Session  
MR in Drug Research**  
*(no CME credit)*  
Room 323ABC

<p><b>Scientific Session</b> <b>Myocardial Viability &amp; Perfusion</b> <i>(0525-0534)</i></p> <p>Room 320</p>	<p><b>Combined Educational &amp; Scientific Session</b> <b>Spinning off Axis</b> <i>(0535-0539)</i></p> <p>Room 315</p>	<p><b>Educational Session</b> <b>Susceptibility Imaging as a New Window on Disease, Iron &amp; Hypoxia</b></p> <p>Room 316A</p>
---	---	---

# 1. 목표 및 필요성

## » 국내 동향: 바이오이미징 기술 평가법 개발에 최적의 요건



세계 의약품 임상시험 1위 도시는... '서울'

본문듣기 | 설정

기사입력 2014-08-05 06:13



순위	2008		2009		2010		2011		2012		2013	
	도시	비율	도시	비율	도시	비율	도시	비율	도시	비율	도시	비율
1	Houston	0.72	Houston	0.78	Berlin	0.85	Houston	0.80	Seoul	0.90	Seoul	1.04
2	New York	0.63	Berlin	0.68	Seoul	0.71	Seoul	0.79	Houston	0.77	New York	0.78
3	Berlin	0.63	New York	0.65	Houston	0.65	Berlin	0.73	New York	0.77	Houston	0.78
4	San Antonio	0.59	Seoul	0.62	New York	0.68	New York	0.72	London	0.69	Madrid	0.78
5	Seoul	0.53	Moscow	0.59	London	0.51	London	0.58	Berlin	0.67	London	0.77
6	Dallas	0.53	Boston	0.55	Dallas	0.48	Los Angeles	0.57	Madrid	0.62	Barcelona	0.64
7	Los Angeles	0.52	London	0.53	Madrid	0.48	Dallas	0.57	Los Angeles	0.59	Dallas	0.64
8	Philadelphia	0.52	San Antonio	0.52	Barcelona	0.46	Madrid	0.57	Barcelona	0.56	Berlin	0.60
9	Moscow	0.52	Dallas	0.52	Los Angeles	0.46	Barcelona	0.52	Boston	0.55	Boston	0.59
10	Boston	0.49	Madrid	0.49	Hamburg	0.44	San Antonio	0.51	Dallas	0.55	Chicago	0.58
11	Chicago	0.49	Los Angeles	0.47	Tokyo	0.44	Boston	0.50	San Antonio	0.48	Los Angeles	0.55
12	London	0.47	Philadelphia	0.47	Chicago	0.44	Chicago	0.48	Chicago	0.48	Miami	0.54
13	San Diego	0.45	Chicago	0.45	Moscow	0.43	Moscow	0.46	Miami	0.47	Philadelphia	0.49
14	Atlanta	0.44	Barcelona	0.45	San Antonio	0.42	San Diego	0.46	Moscow	0.47	San Antonio	0.48
15	Birmingham	0.43	San Diego	0.43	Boston	0.41	Philadelphia	0.45	Philadelphia	0.47	Beijing	0.47
16	Madrid	0.41	Paris	0.42	Philadelphia	0.39	Miami	0.44	Birmingham	0.44	Paris	0.47
17	Chennai	0.41	Toronto	0.38	Atlanta	0.37	Atlanta	0.42	Paris	0.41	Toronto	0.46

**국내 의료기관의 바이오이미징 인프라와 의약품 임상 시험 건수는 세계적인 수준에 있음.**

# 1. 목표 및 필요성

## » 해외 동향: 임상시험 바이오이미징기술의 로드맵 선언

Stroke Imaging Research (STIR) group  
Stroke Treatment Academy Industry Roundtable (STAIR)  
**Acute Stroke Imaging Research Roadmap II (2013)**  
**뇌졸중 임상시험의 영상 조건**

Table 1. General Requirements for Imaging in Stroke Clinical Trials

**Speed:** In therapeutic trials, the benefits of additional imaging should be balanced against potential treatment delay; workflow should be optimized on the basis of best practice

**Standardization:** Acquisition parameters and perfusion post processing should be standardized (by common software processing at centers or centralized processing) and should conform to minimum, protocol-defined, common standards

**Quality control:** A well-defined image quality control process should be implemented to ensure that the predefined study imaging protocol is respected and to minimize the number of protocol violations

**Reproducibility:** If imaging is used to define patient selection then either a system for standardized central image processing and automated analysis, or appropriate training for neuroimaging raters at participating centers, should be undertaken. Imaging methods should have demonstrated acceptable interobserver and across-center reliability

**Centralization:** Central analysis of imaging outcomes should be conducted as the reference standard in multicenter trials. A system for standardized central image processing and interpretation, blinded to clinical information and local investigator decision, should be implemented

촬영시간이 짧아야 하고 (**Speed**), 표준화된 영상을 얻어야 하며(**Standardization**), 영상품질관리 (**Quality control**) 및 재현성 (**Reproducibility**)이 담보되어야 한다. 획득된 영상은 중앙기관으로 체계적으로 수집(**Centralization**)되어야 한다.

# 1. 목표 및 필요성

## » 해외 동향: 임상시험 바이오이미징기술의 표준화에 대한 요구

### Special Report

#### Acute Stroke Imaging Research Roadmap III Imaging Selection and Outcomes in Acute Stroke Reperfusion Clinical Trials Consensus Recommendations and Further Research Priorities

**Conclusions**—Recent positive acute stroke endovascular clinical trials have demonstrated the added value of neurovascular imaging. The optimal imaging profile for endovascular treatment includes large vessel occlusion, smaller core, good collaterals, and large penumbra. However, equivalent definitions for the imaging profile parameters across modalities are needed, and a standardization effort is warranted, potentially leveraging the pooled data resulting from the recent positive endovascular trials. (*Stroke*. 2016;47:1389-1398. DOI: 10.1161/STROKEAHA.115.012364.)

(STIR) and VISTA-Imaging Investigators\*

**Background and Purpose**—The Stroke Imaging Research (STIR) group, the Imaging Working Group of StrokeNet, the American Society of Neuroradiology, and the Foundation of the American Society of Neuroradiology sponsored an imaging session and workshop during the Stroke Treatment Academy Industry Roundtable (STAIR) IX on October 5 to 6, 2015 in Washington, DC. The purpose of this roadmap was to focus on the role of imaging in future research and clinical trials.

**Methods**—This forum brought together stroke neurologists, neuroradiologists, neuroimaging research scientists, members of the National Institute of Neurological Disorders and Stroke (NINDS), industry representatives, and members of the US Food and Drug Administration to discuss STIR priorities in the light of an unprecedented series of positive acute stroke endovascular therapy clinical trials.

**Results**—The imaging session summarized and compared the imaging components of the recent positive endovascular trials and proposed opportunities for pooled analyses. The imaging workshop developed consensus recommendations for optimal imaging methods for the acquisition and analysis of core, mismatch, and collaterals across multiple modalities, and also a standardized approach for measuring the final infarct volume in prospective clinical trials.

뇌졸중 임상시험에서 영상획득과 해석의 표준화의 시급



# 1. 목표 및 필요성

## » 최종 연구 목표

1 뇌졸중과 알츠하이머 치매의 치료 약물 유효성 평가를 위한 바이오이미징 기술의 연구 동향 고찰 및 적용 질환 우선순위 도출

2 뇌졸중 치료 약물의 유효성 평가를 위한 영상 바이오마커 표준화 팬텀 개발 및 팬텀의 객관적·정량적 품질 평가 기준 정립

3 뇌졸중 치료 약물 유효성 평가를 위한 영상 바이오마커 분석을 위한 웹기반 분석 소프트웨어 개발 및 SOP 마련

4 영상 바이오마커의 유효성 검증 및 보완책 마련을 위해 허가 혹은 심사 중인 뇌졸중 치료제의 실제 적용 및 피드백과 이를 통한 보완

5 뇌졸중 치료 약물 유효성 평가를 위해 글로벌 스탠다드에 부합하는 바이오이미징 기술의 표준화·적격성에 대한 기준안 마련

### 3. 연구범위 및 내용

#### » 1차년도 연구개발 성과

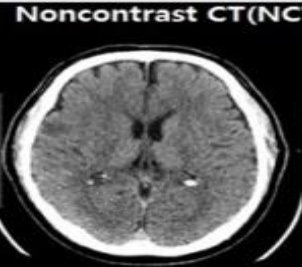
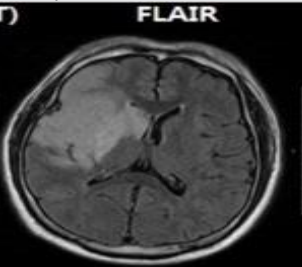
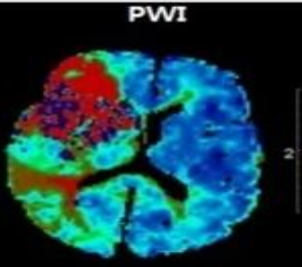
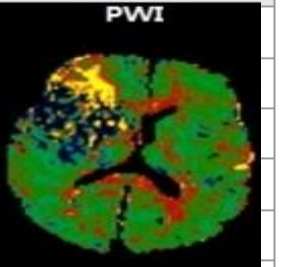
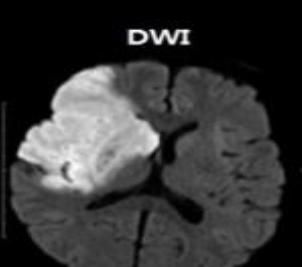
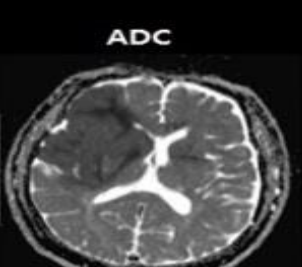
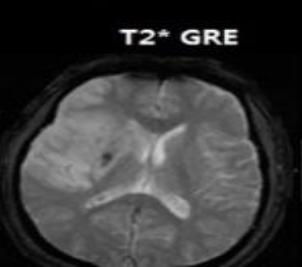
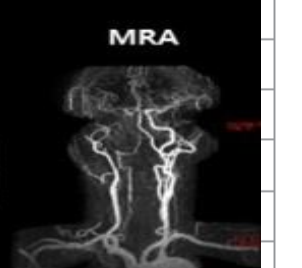
##### 연구계획서 대비 초과 달성

1. 뇌졸중, 알츠하이머 치매 바이오이미징 기술의 최신 동향 분석 및 영상바이오마커 선정  
[급성 뇌졸중 임상시험 영상의 글로벌 동향 조사 보고서 및 학술지 투고 5편]
2. 뇌졸중 영상바이오마커 표준화 팬텀 개발  
[시제품 및 급성 뇌졸중 영상 촬영 프로토콜 표준화 및 팬텀 품질 평가를 위한 기준안]
3. 뇌졸중 영상바이오마커 분석 소프트웨어 개발 및 웹개방  
[뇌졸중 영상 바이오마커 분석 프로그램 표준작업 지침서]
4. 뇌졸중 바이오이미징 기술의 표준화·적격성에 대한 비임상 기준안



# 뇌졸중 약물 유효성 평가를 위한 영상 바이오마커 선정

▶ 글로벌 동향 체계적 고찰 후 다음과 같이 선정 (Key Ref: Acute Stroke Imaging Research Roadmap)

TRAIT	Proposed imaging methods			
Artery occlusion	Noncontrast CT(NCT)	FLAIR	PWI	PWI
Core				
Mismatch	DWI	ADC	T2* GRE	MRA
Cerebral collaterals				

**CT: 비조영증강 CT, 관류 CT, CT 혈관조영술**

**MR: 확산강조영상, 경사에코영상, 관류영상 (DSC, ASL, DEC), MR 혈관조영술**

▶ 최신 동향 분석 논문 4편

- Neuroimaging in randomized trials of endovascular treatment for acute ischemic stroke
- Perfusion CT for Prediction of Hemorrhagic Transformation in Acute Ischemic Stroke
- MRI for Prediction of Hemorrhagic Transformation in Acute Ischemic Stroke
- 급성 허혈성 뇌졸중에서의 뇌 영상 검사의 최신 지견과 역할



# 식약처 제출 보고서 작성

## ▶ 급성 뇌졸중 임상시험 영상의 글로벌 동향 조사 보고서: 보고서 별도 첨부

1. 뇌경색 약물 유효성 평가를 위한 글로벌 다기관 연구 고찰

2. 2018년 미국 뇌졸중 협회 뇌영상 가이드라인 고찰

3. 뇌졸중 영상 바이오마커 표준화 현황 고찰

급성 뇌졸중 임상시험 영상의 글로벌 동향

목차

조사 보고서

2018. 10

제작: 서울아산병원 영상의학과/  
울산대학교 의과대학/

1. 뇌경색 약물 유효성 평가를 위한 글로벌 다기관 연구 고찰	3
2. 2018년 미국 뇌졸중 협회 뇌영상 가이드라인	8
3. 뇌영상 가이드라인상의 영상바이오마커	10
4. 뇌졸중 치료 약물 유효성 평가	11
5. 뇌종양 임상시험의 바이오이미징 기술 권고안	14
6. 참고문헌	17

국문표기: 본 보고서는 정부(식품의약품안전처, 18182임상평402)의 용역연구개발사업의 지원을 받아 수행된 연구임.

영문표기: This work was supported by the grant of Ministry of Food and Drug Safety (18182MFDS402).

# Clinical trial imaging in Acute ischemic stroke

1. European Cooperative Acute Stroke Study (ECASS, JAMA 1995), The National Institute of Neurological Disorders and Stroke rt-PA Stroke Study Group (NINDS, NEJM 1995): 급성 뇌경색 환자에서의 IV alteplase의 약물 유효성 평가를 위한 Randomized multicenter clinical trial로서 noncontrast CT를 약물 적용 환자군 선정과 alteplase의 주요한 합병증인 뇌출혈의 검출 및 분류를 위하여 이용함. Primary·Secondary outcome은 임상지표였으며 noncontrast CT는 Safety parameters로서 사용됨.
2. The European Atrial Fibrillation Trial Study Group (NEJM 1995): Nonrheumatic atrial fibrillation환자에서 뇌졸중의 리스크를 줄이기 위한 항응고제의 약물 유효성 평가를 위한 Randomized multicenter clinical trial로서 항응고제의 주요한 합병증인 뇌출혈의 검출 및 분류를 위하여 이용함. Primary·Secondary outcome은 임상지표였으며 Safety parameters로서 noncontrast CT를 이용함.
3. Low-molecular-weight Heparin for the treatment of acute ischemic stroke (NEJM 1995): 뇌졸중 환자에서 low-molecular-weight Heparin의 유효성 평가를 위한 연구로서 Primary outcome은 임상지표를 사용하였고 Secondary outcome으로서 low-molecular-weight Heparin의 합병증 (예: 뇌경색 후 뇌출혈)을 밝히고자 하였으며 noncontrast CT를 이용하여 뇌경색 후 뇌출혈을 객관적으로 평가하고자 하였고 Independent image review system을 도입하였음.
4. The Multicenter Acute Stroke Trial-Europe Study Group (MAST-E, NEJM 1996): 중대뇌동맥의 중등도 이상의 뇌졸중 환자에서 IV streptokinase의 유효성 평가를 위한 연구로서 Primary·Secondary outcome은 임상지표였으며 noncontrast CT를 Safety parameters와 환자 배제 기준으로서 사용함. Independent image review system을 도입하여 noncontrast CT상 뇌경색과 뇌출혈을 평가하였음.

# Clinical trial imaging in Acute ischemic stroke

5. ECASS II (Lancet 1998): 급성 뇌졸중 환자에서 IV alteplase의 6시간까지의 연장 사용에 관한 유용성 평가를 위한 연구로서 noncontrast CT를 약물 적용 환자군 선정과 alteplase의 주요한 합병증인 뇌출혈의 검출 및 분류를 위하여 이용함. Primary·Secondary outcome은 임상지표였으며 **noncontrast CT는 Safety parameters**로서 사용됨. **Noncontrast CT가 환자 선정의 전면에 나온 연구이며 뇌경색, 뇌출혈의 검출 뿐 아니라 뇌경색의 부피를 정량적으로 분석하였음.**
6. Phenylpropanolamine and the Risk of Hemorrhagic stroke (NEJM 2000): Phenylpropanolamine (식욕 억제 및 감기 치료제)의 hemorrhagic stroke 발생에 미치는 영향을 평가한 연구로서 subarachnoid hemorrhage와 intracerebral hemorrhage 검출에 **noncontrast CT**를 이용하였음.
7. Pravastatin therapy and the Risk of Stroke (NEJM 2000): Pravastatin의 stroke risk 감소에 대한 유용성 평가를 위한 연구로서 **CT, MR, Angiography**를 **Ischemic stroke, Hemorrhagic stroke**의 진단과 분류에 이용하였음.
8. The Desmoteplase in Acute Ischemic Stroke Trial (DIAS, Stroke 2005): 급성 뇌졸중 환자에서 Desmoteplase의 9시간까지의 연장 사용에 대한 유용성 평가를 위한 연구로서 **DWI, TOF-MRA, FLAIR, PWI**의 MR 영상 검사가 **환자 선정 및 outcome**에서 주요한 역할을 수행함. **Primary outcome**으로서 **PWI**의 정량적 감소와 **MRA**의 재개통 소견을 사용하였고 유용성 평가의 다른 **outcome**으로서 **DWI**의 뇌경색 범위의 변화를 이용하였음. DWI은 뇌경색의 진단 및 부피 측정을 위해 사용되었고 **FLAIR**는 만성적 허혈성 병변 검출에 사용하였음.

# Clinical trial imaging in Acute ischemic stroke

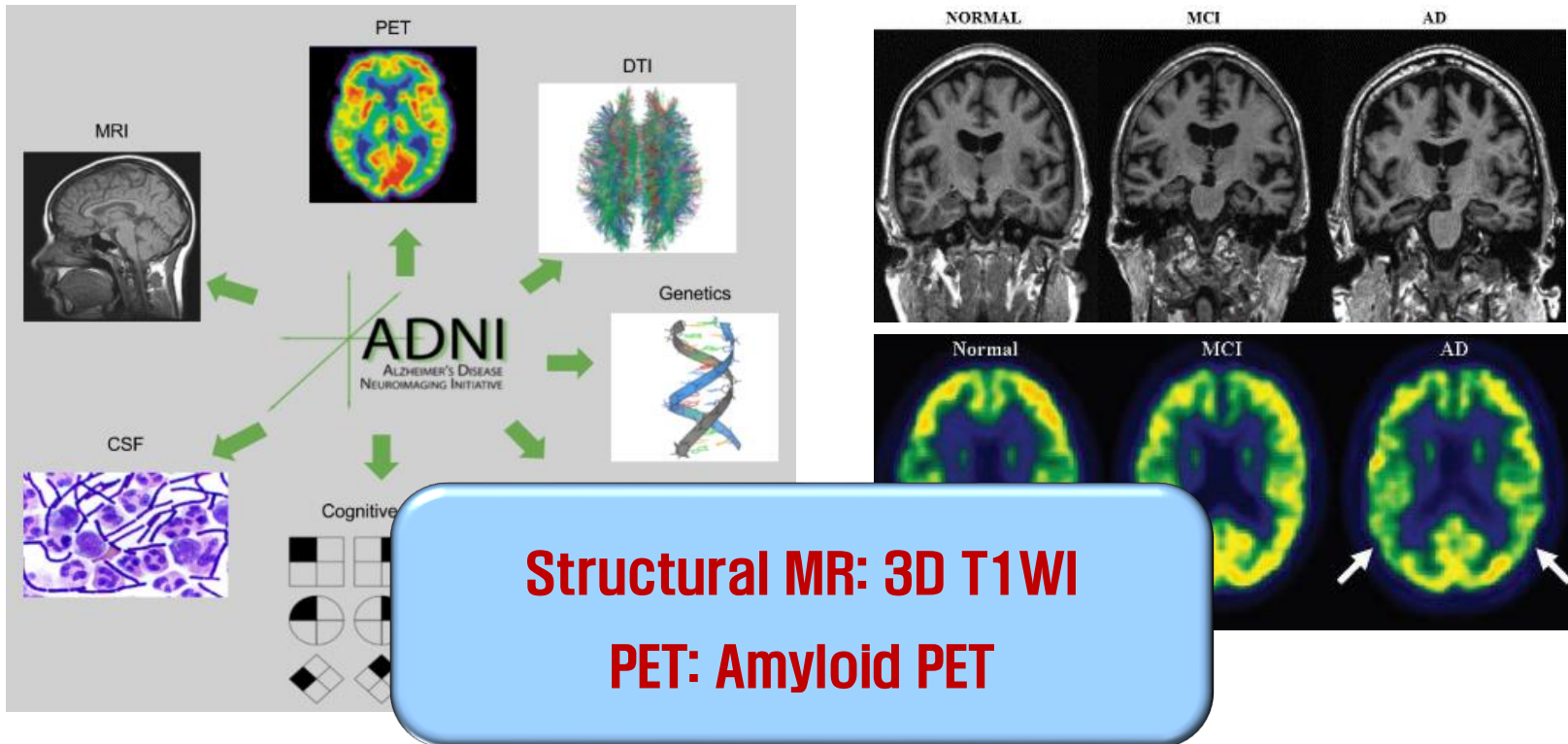
9. **Recombinant Activated Factor VII for Acute Intracerebral hemorrhage (NEJM 2005)**: 급성 뇌출혈 환자에서의 Recombinant Activated Factor VII의 유효성 평가를 위한 연구로서 **Noncontrast CT상 뇌출혈 부피의 변화를 Primary outcome**으로 사용하였음. Digital CT 정보를 **imaging core lab**으로 전송하여 Neuroradiologist에 의한 **Independent image review system**을 이용하여 Primary outcome을 분석하였음.
10. **The Dose Escalation of Desmoteplase in Acute Stroke (DEDAS, Stroke 2006)**: 급성 뇌졸중 환자에서 Desmoteplase의 9시간 연장 사용에 대한 유효성 평가를 위한 연구로서 **MRI를 Primary efficacy endpoint**로 사용하였고 **Safety endpoint**로서 **noncontrast CT**를 이용하였음. **DWI**을 이용한 정성적·정량적 뇌경색 부피 분석, **MRA**를 이용한 혈관의 재개통 분석, 관류 **MR**을 이용한 정량적 관류 분석, **Noncontrast CT**를 이용한 뇌출혈 발생률을 연구의 주요 결과로서 보고하였음. **Imaging core lab**과 **Independent image review system**을 통한 정성적·정량적 분석을 시행하였음.
11. **The Diffusion and Perfusion Imaging Evaluation for Understanding Stroke Evolution (DEFUSE, Ann Neurol 2006)**: 급성 뇌졸중 환자에서 **MRI profile**과 임상지표를 직접적으로 비교하는 연구로서 **DWI, DSC PWI, FLAIR, GRE, MRA, T1-weighted imaging**을 이용하여 정성적·정량적 분석을 시행하였음.
12. **The Echoplanar Imaging Thrombolytic Evaluation Trial (EPITHET, Lancet 2008)**: Alteplase의 6시간 연장 사용의 유효성 평가를 위한 연구로서 임상지표를 우선하여 영상바이오마커 지표가 **Primary endpoint**로서 사용되었음. **Primary endpoint**로서 **DWI (baseline)** 과 **T2-weighted imaging (=FLAIR, 90 days after)**사이의 뇌경색 부피 변화를 사용하였음. 정량적 영상 분석 소프트웨어를 이용하여 뇌경색 부피 변화를 측정하였음. **PWI, MRA**를 이용하여 관류 변화와 재개통 여부를 판정하였음.

# Clinical trial imaging in Acute ischemic stroke

13. The Factor Seven for Acute Hemorrhagic Stroke (FAST, NEJM 2008): 급성 뇌출혈 환자에서 Recombinant activated factor VII의 유효성 평가를 위한 연구로서 **Primary endpoint**로서 **Noncontrast CT**를 이용한 뇌출혈 부피 변화를 이용하였음. **정량적 영상 분석 소프트웨어**를 이용하여 뇌출혈 부피 변화 결과를 산출하였음.
14. DIAS II (Lancet Neurol 2009): 급성 뇌졸중 환자에서 Desmoteplase의 9시간 연장 사용에 대한 유효성 평가를 위한 연구로서 **환자 선정**과 **Secondary outcome**을 위하여 **CT**와 **MR**을 사용하였음. 환자 선정을 위해 **DWI**과 **PWI**를 이용한 **회생가능한 반음영의 정량적 분석**을 시행하였고 **Secondary outcome**을 위하여 **DWI**과 **noncontrast CT**를 이용한 **뇌경색 부피 분석**을 하였음. 치료에 의한 혈관의 재개통여부를 위해 MR 혹은 CT angiography를 이용하였으며 Safety outcome으로서 Noncontrast상의 뇌출혈 발생을 사용하였음. **Imaging core lab**과 함께 정량적 영상분석이 이용되었음.
15. A Randomized Trial of Tenecteplase versus Alteplase for Acute Ischemic Stroke (NEJM 2012): 급성 뇌졸중 환자에서 IV Tenecteplase의 유효성 평가를 위한 연구로서 **환자 선정**을 위해 **CT angiography**를 이용하여 혈관의 폐색 정도와 여부를 평가하였고 **CT perfusion**을 이용하여 뇌경색 병변 범위와 관류상태를 평가하였음. **Primary outcome**으로서 **관류 영상**을 통한 관류 상태 변화를 측정하였고 **Secondary outcome**으로서 **뇌경색 부피 변화**와 **혈관 재개통 분석**을 하였으며 **Secondary imaging safety outcome**으로서 **뇌출혈 양 변화**를 영상 검사를 통하여 분석하였음. MR 검사로서는 **GRE, FLAIR, DWI, PWI, MRA**가 사용되었음. **Imaging core lab**과 **Independent image review system**을 통한 정성적·정량적 분석을 시행하였으며 정량적 영상 분석을 위해서 Commercial software를 사용하였음.

# 알츠하이머 치매 약물 유효성 평가를 위한 영상 바이오마커 선정

- ▶ 알츠하이머 치매 약물 유효성 평가를 위한 영상바이오마커 국내외 현황 고찰
  1. 알츠하이머 치매 약물 유효성 평가를 위한 글로벌 다기관 연구 고찰
  2. 알츠하이머 치매의 영상 바이오마커 현황 고찰
  3. 알츠하이머 치매 관련 주요 다학제 뇌연구 프로젝트 고찰 → 논문 1편 투고



# 뇌졸중 영상 바이오마커 표준화 팬텀 개발 (1년차)

## 연구내용 및 방법

- ▶ 뇌졸중 영상 바이오마커 표준화 팬텀 동향 분석
  - 체계적 고찰 및 표준팬텀이 갖추어야 할 요건 도출
- ▶ 한국 표준 팬텀 시작품 개발 (K-Stroke-Block Phantom, KSB phantom)
  - 한국표준과학연구과 협력하여 팬텀 디자인
  - 팬텀 시작품 개발

## 연구성과

- ▶ 급성 뇌졸중 영상촬영 프로토콜 표준화 및 팬텀 품질평가를 위한 기준안 (별도 첨부)
- ▶ 팬텀 시작품



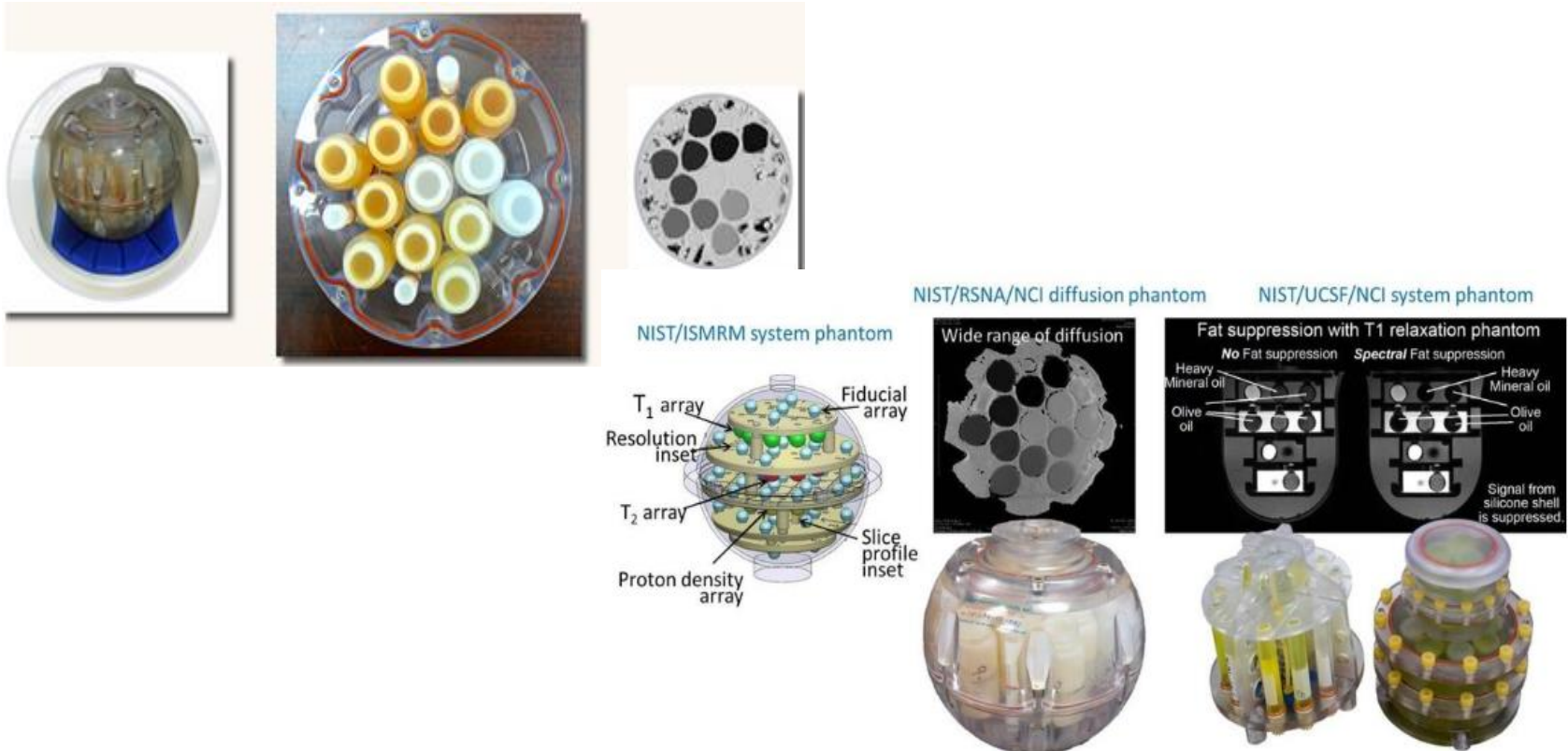
# 뇌졸중 영상 바이오마커 표준화 팬텀 동향 분석

▶ 1. CT 팬텀: 미국 표준 팬텀인 AAPM CT Performance phantom 혹은 ACR Phantom으로 표준화 가능

2. DWI MR 팬텀: QIBA 팬텀이 글로벌 스탠다드

(단점: 촬영의 불편, 해상도 평가 어려움, GRE추가 평가 불가, 비싼 가격 US \$ 4,000)

3. GRE MR 팬텀: NIST/ISMRM system phantom (NIST에 의한 내부 물질 공인, 비싼 가격 US \$ 20,000)





# 식약처 제출 보고서 작성

## ▶ 급성 뇌졸중 영상 촬영 프로토콜 표준화 및 팬텀 품질 평가를 위한 기준안: 보고서 별도 첨부

첨부 3

### 급성 뇌졸중 영상촬영 프로토콜 표준화 및 팬텀 품질평가를 위한 기준안 (1차년도용)

2018.10

제작: 서울아산병원 영상의학과/  
울산대학교 의과대학/

#### 목차

1. 급성 뇌졸중 임상시험에서 영상검사	3
가. 활용되는 주요 영상의 종류	3
나. 영상의 역할	4
다. 영상 지표	5
2. 다기관 임상시험에서 영상촬영 표준화	11
가. 임상시험특화 표준화	11
나. 영상표준화를 위한 국제적 노력	11
다. 급성 뇌졸중 임상시험의 영상표준화	12
라. 비조영증강 CT 촬영프로토콜	12
마. 확산강조MRI 및 경사자장MRI 촬영프로토콜	13
바. CT 및 MR 혈관조영술	15
3. 팬텀을 이용한 영상표준화 및 품질평가 기준안 제시	16
가. 급성 뇌졸중 임상시험에서의 팬텀의 필요성	16
나. 기존 팬텀	16
다. 새로운 한국표준 팬텀 개발의 필요성	17
라. 한국형 뇌졸중 특이 MRI 팬텀 개발	18
마. 팬텀 시작품 사진	21
바. 팬텀을 이용한 영상표준화 및 품질평가 항목	21
사. 경사자장MRI 팬텀 평가 항목	22
4. 결론	23

# 뇌졸중 영상 바이오마커 표준화 팬텀 개발을 위한 협업 체제 구축: 한국표준과학연구원



서울아산병원  
Asan Medical Center

영상바이오마커 선정  
내부 물질 협의  
팬텀 디자인



내부 물질 협의  
팬텀 주문 제작  
표준물질 공식인증

## 센터소개

의료융합표준센터는 2025년 세계적으로 의료측정표준 분야의 연구를 선도하는 대표적인 연구센터가 되기 위하여 기본 물리량에 소급한 의료기기 측정표준 확립, 의료영상 정량화를 통하여 재현성과 신뢰성이 확보된 영상 측정기술 개발, 정밀측정 기술을 기반으로 새로운 의료진단 및 치료기술 개발 연구를 통해 의료 빅데이터 명품화를 추구하고 있습니다.

전자 신문

표준연, 의료기기 성능 평가하는 모듈형 팬텀 세계  
첫 개발



<조효민 한국표준과학연구원 의료융합측정표준센터 박사가 새로 개발한 'MOMA 팬텀' 모듈 물성을 시험하고 있다.>

# 뇌졸중 영상 바이오마커 표준화 팬텀 디자인

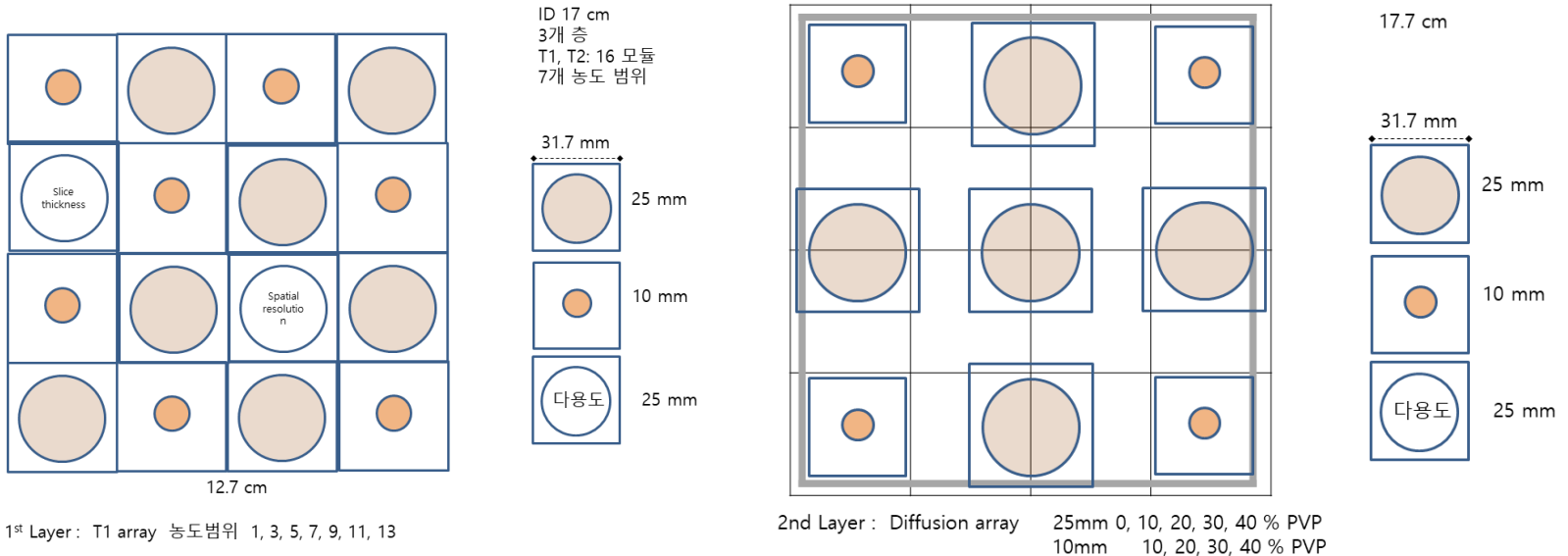
- ▶ 뇌졸중 표준화 팬텀을 위한 영상바이오마커 선정: DWI, GRE (T2\*), T1
- ▶ K-Stroke-Block (KSB) 팬텀과 QIBA 및 NIST/ISMRM system 팬텀과의 차별점

1. Spatial resolution 측정 가능

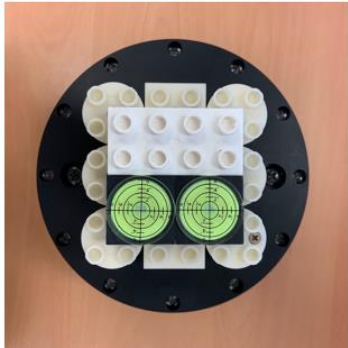
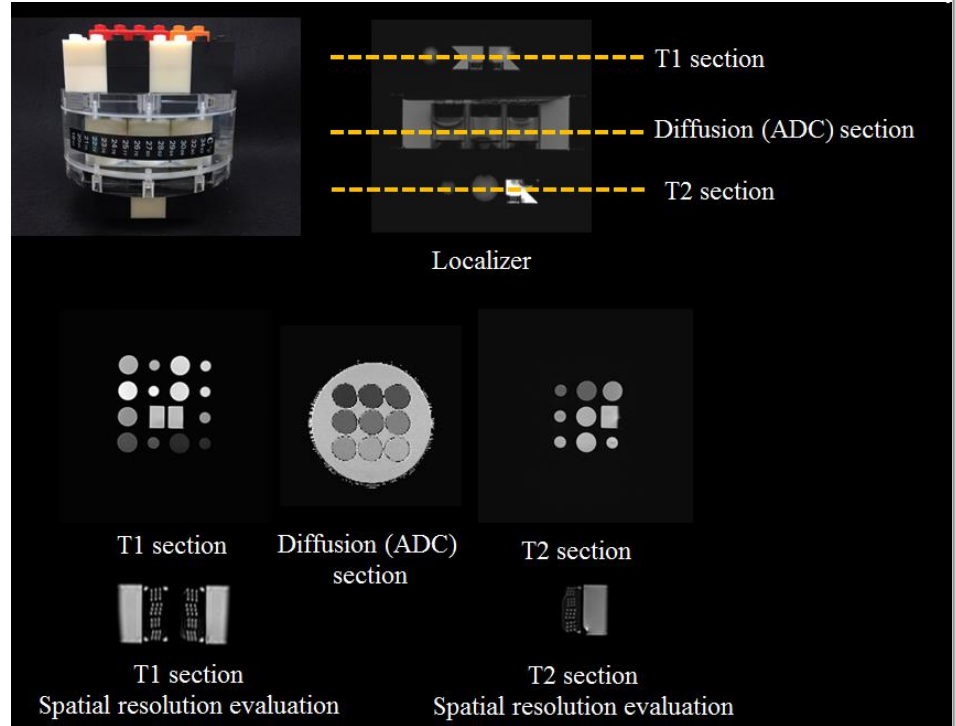
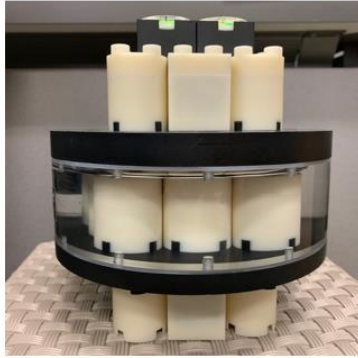
2. Cost-effective 팬텀

3. GRE 동시 측정 가능 팬텀

4. 레고블럭방식의 팬텀: 다양한 영상 바이오마커 선정 및 조합 가능



# 뇌졸중 영상 바이오마커 표준화 팬텀 시제품 제작



**글로벌 스탠다드에 부합 (NIST 공인 물질)**

**가격 경쟁력 (미국 제품의 반값)**

**조립이 용이하고 맞춤형 디자인 가능**

# 뇌졸중 영상 바이오마커 분석 소프트웨어 개발 및 SOP 마련

## 연구내용 및 방법

- ▶ 뇌졸중 영상 바이오마커 분석 소프트웨어 동향 분석
- ▶ 뇌졸중 및 뇌출혈 MRI 영상분석 소프트웨어 제작: Image J 기반 오픈소스 소프트웨어

SOP 제작 및 웹 개방 : <http://datasharing.aim-aicro.com/strokevolumetry?language=en>

## 연구성과

- ▶ 뇌졸중 영상 바이오마커 분석 소프트웨어
- ▶ 표준작업지침서 (별도 첨부, 식약처 제출)

## 뇌졸중 영상 바이오마커 분석 소프트웨어 국내외 동향

### ▶ 뇌졸중 영상 바이오마커 분석 소프트웨어 동향

1. 국내: 소프트웨어 개발이 진행중 (자동 정량화 분석 소프트웨어가 주류, DWI-PWI mismatch 위주, 해외 소프트웨어에 비해 가격이 낮으나 개별 연구자에게는 여전히 높을 수도 있음.)
2. 해외: 다수의 글로벌 회사 및 연구자들이 다양한 분석 소프트웨어를 판매 (편리한 UI, 고가)

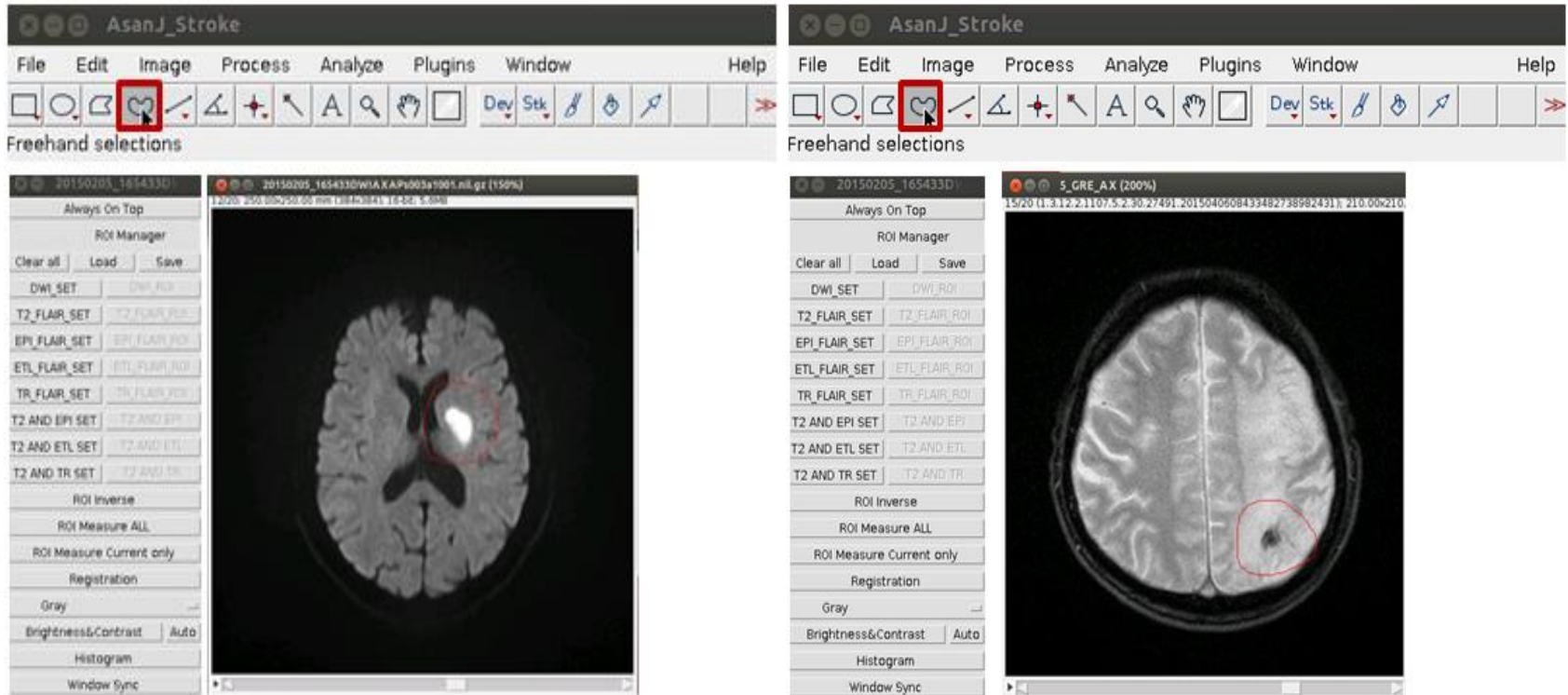


iSchemaView **RAPID**

*“ 국내 연구자들이 무료로 사용가능한 공인된 소프트웨어 필요 ”*

# 뇌졸중 영상 바이오마커 분석 소프트웨어 개발 및 웹을 통한 개방

## ▶ 뇌졸중 영상 바이오마커 (DWI, GRE) 분석을 위한 반자동 분석 소프트웨어 개발



<http://datasharing.aim-aicro.com/strokevolumetry?language=en>

# 뇌졸중 영상 바이오마커 분석 소프트웨어 SOP 마련

## ▶ 선정된 뇌졸중 영상 바이오마커 (DWI, GRE) 분석을 위한 반자동 분석 소프트웨어 SOP 마련

### [뇌졸중 영상 바이오마커 분석 프로그램 표준작업 지침서: 보고서 별도 첨부]

뇌졸중 영상 바이오마커 분석 프로그램  
표준작업지침서

목차

2018. 10

제작: 서울아산병원 영상의학과/  
울산대학교 의과대학/

국문표기: 본 보고서는 정부(식품의약품안전처, 18182임상평402)의 용역연구개발사업의 지원을 받아 수행된 연구임.

영문표기: This work was supported by the grant of Ministry of Food and Drug Safety (18182MFDS402).

#### I. 뇌경색의 정량적 평가를 위한 확산강조 MRI 영상분석 방법

- 1. 목적 (Purpose) ..... 3
- 2. 범위 (Scope) ..... 3
- 3. 절차 (Procedures) ..... 3

#### II. 뇌출혈 및 혈종 변화의 정량적 평가를 경사자장 영상 분석 방법

- 1. 목적 (Purpose) ..... 8
- 2. 범위 (Scope) ..... 8
- 3. 절차 (Procedures) ..... 8

**연구자의 뇌졸중 영상의 올바른 분석을 유도**

**최소한의 비용으로 글로벌 스탠다드에 부합하는 객관적 · 정량적 영상 분석 가능**



# 뇌졸중 바이오이미징 기술 확립을 위한 비임상 실험 수행(1년차)

## 연구내용 및 방법

- ▶ 비임상실험 수행/ 비임상연구를 통한 해부병리학적 근거 마련을 위한 연구
  - 동물 실험, 영상/병리 심층 분석
- ▶ 뇌졸중에서 바이오이미징 기술의 표준화 · 적격성에 대한 전임상 기준안 마련

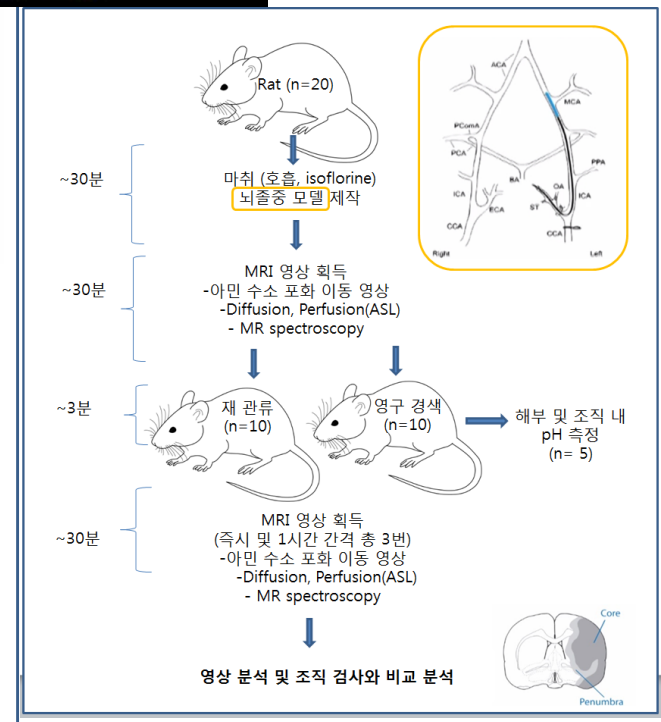
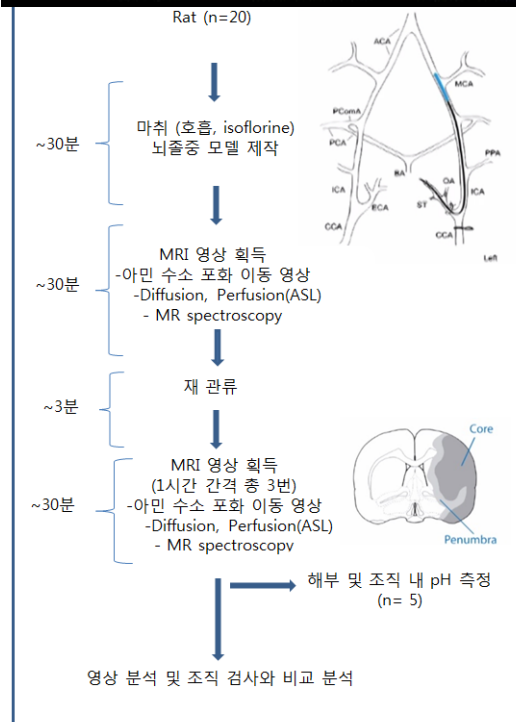
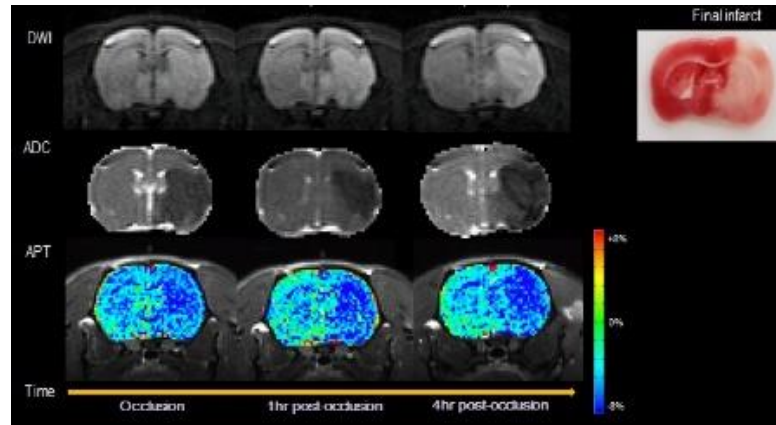
## 연구성과

- ▶ 동물실험을 통한 영상과 해부병리 획득/분석 및 논문 작성
- ▶ 뇌졸중에서 바이오이미징 기술의 표준화 · 적격성에 대한 전 임상 기준안 (별도 첨부, 식약처 제출)



# 비임상실험 수행/ 비임상연구를 통한 해부병리학적 근거 마련을 위한 연구

- ▶ 뇌졸중 영상 바이오마커와 해부병리학적 상관관계 증명
- ▶ 뇌졸중 영상 바이오마커의 객관성·정량성 근거 확립



# 비임상 시험에서 바이오이미징 기술의 표준화 · 적격성에 대한 기준안 마련

## ▶ 뇌졸중 약물 유효성 평가를 위한 바이오이미징 기술의 최근 동향 분석

- STAIR Consensus conference의 영상 바이오마커 내용 분석

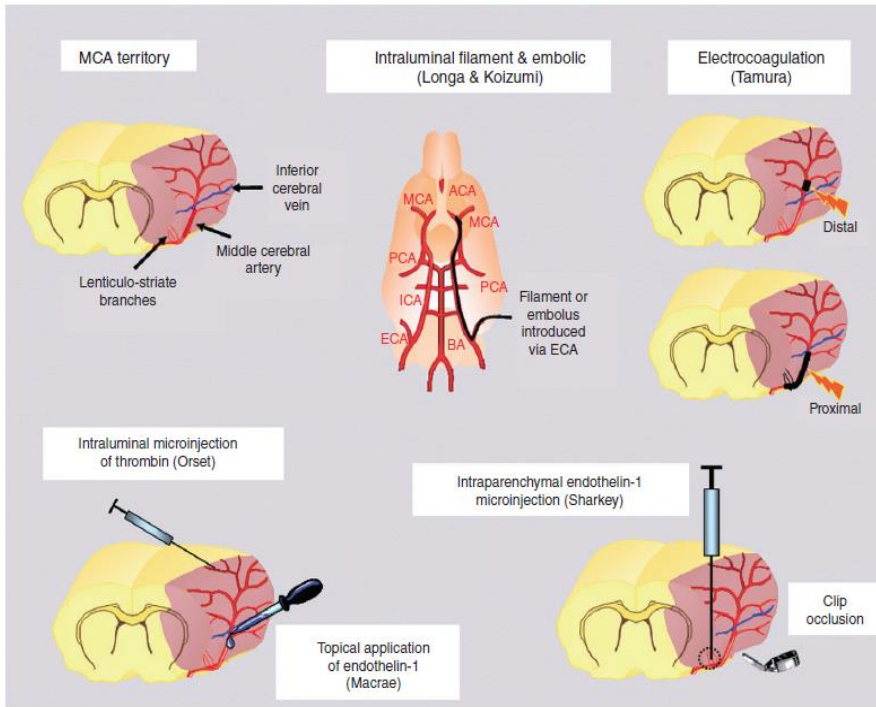
- 뇌졸중 비임상 (전임상) 동물 모델 동향

- 뇌졸중 동물 모델 적합성 및 동물 모델 선정 기준 분석

## STAIR Consensus Conferences

Stroke Treatment Academic Industry Roundtable

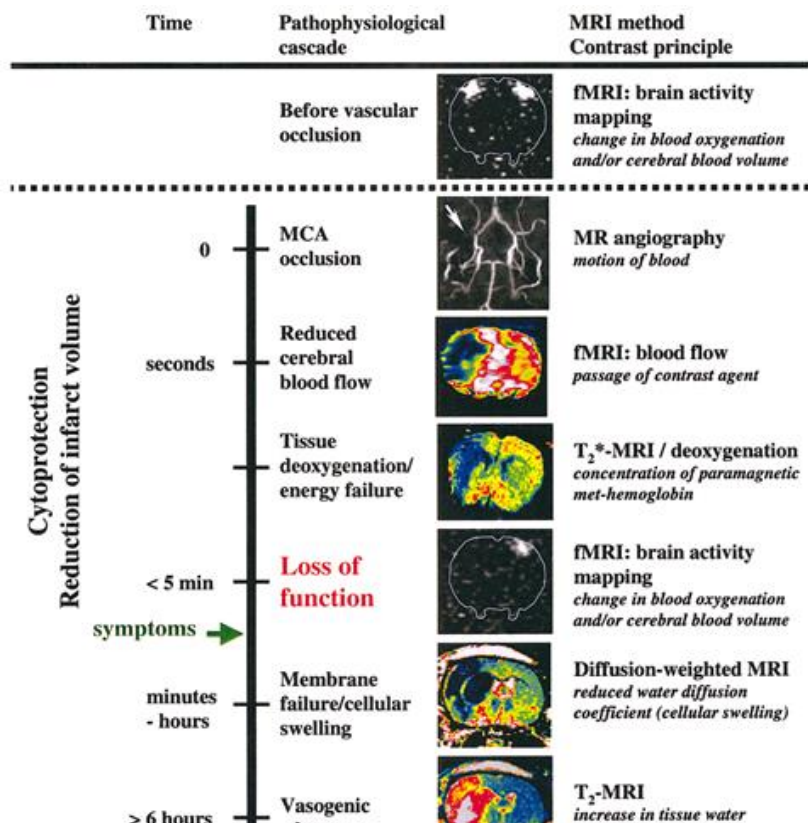
### Introduction to STAIR Consensus Conferences



intraluminal filament에 의해 폐색된 MCA	<ul style="list-style-type: none"> <li>- 비교적 쉽고 높은 재현성이 있음.</li> <li>- 영구적인 뇌경색 유도에 적합함.</li> <li>- 두개골을 보존하면서 수술적인 방법을 통한 모델링 방법</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- MCAO의 정도를 확인할 수 없음. 동물 개체적인 특성 (혈관크기 등)과 필라멘트 크기 등에 따라서 재현성에 영향을 미침.</li> <li>- 필라멘트 형태에 따라 뇌졸중의 가능성이 존재</li> <li>- 혈액응고에 의한 뇌경색에 대한 연구에 부적합하며 뇌경색 후 24시간 이상에서 생존율이 크게 낮아짐.</li> </ul>
endothelin-1 에 의해 폐색된 MCA (국소 또는 intraparenchymal)	<ul style="list-style-type: none"> <li>- 높은 재현성을 지님.</li> <li>- MCAO 부위를 직접 확인하여 제작가능</li> <li>- 실질적인 뇌내에 뇌경색을 유발됨.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- endothelin-1 의 점성도 등에 따라서 뇌경색 동물모델의 중증정도를 제어하기 힘들.</li> <li>- 혈액응고에 의한 뇌경색에 대한 연구에 부적합</li> </ul>
클립과 같은 기계적인 방법을 통한 MCA 폐색	<ul style="list-style-type: none"> <li>- MCAO 정도를 직접 확인할 수 있음.</li> <li>- 영구적인 뇌경색 모델 제작에 적합함.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- 두개골을 직접 열어 수술해야하므로 상당한 기술적인 숙련도를 요구함.</li> </ul>
자가 이식된 용고혈액에 의하여 MCA 폐색	<ul style="list-style-type: none"> <li>- 임상 상황에 가장 비슷한 동물 모델</li> <li>- 용고혈액에 의한 뇌경색 연구에 적합</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- 다른 모델링 방법보다 재현성이 떨어짐.</li> <li>- 뇌경색의 위치와 그 중증정도를 조절하기 힘들</li> <li>- 부서진 용고혈액에 의하여 의도하지 않은 뇌경색이 유도될 수 있음.</li> </ul>
외부에서 주입된 용고혈액에 의한 MCA 폐색	<ul style="list-style-type: none"> <li>- 뇌피질등의 뇌경색 유발에 적합하고 재현성이 높음.</li> <li>- 뇌경색 위치 및 중증도를 확인가능함.</li> <li>- 혈액응고에 의한 뇌경색 연구에 적합함</li> <li>- 자가 이식에 의한 방법에 비하여 생존율이 떨어짐.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- 두개골 절제가 필요함.</li> <li>- 부서진 용고혈액에 의하여 의도하지 않은 뇌경색이 유도될 수 있음.</li> </ul>
광화학적 방법에 의한 뇌경색	<ul style="list-style-type: none"> <li>- 대뇌피질등의 뇌경색 유발에 적합하고 재현성이 높음.</li> <li>- 두개골 절제 후에 혈관내에 혈액 용고물 유발시킴</li> <li>- 용고혈액에 의한 뇌경색 연구에 적합</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- 광화학적 방법에 의하여 혈관 손상을 가져올 수 있으며 이로 인하여 임상상황과는 다른 뇌경색 진행을 보일 수 있음.</li> </ul>

# 비임상 시험에서 바이오이미징 기술의 표준화 · 적격성에 대한 기준안 마련

## ▶ 비임상 시험 및 연구에서 영상 바이오마커 동향 분석



Author	Journal	Year	Model	Drug / Injection	MRI Tech	신약 후보물질 마커 이외.
Wang S et al.	Magn Reson Imaging CNS	2017	MCAO	HPI201 / i.p.	T2WI, ADC, DWI	TTC, IHC
Mohammed N et al.	Neurol Disord Drug Targets	2017	hypoxic-ischemic	Cannabidiol	T2WI	
Hamming AM et al.	Stroke	2017	cerebral ischemia after subarachnoid hemorrhage	valproate-KCl / pretreatment	T2WI	Nissl (neural death), survival
Gupta S et al.	Exp Neurol	2017	MCAO	lercanidipine / i.p.	DWI, T2WI	rCBF, TTC, 행동평가, SOD kit다수, caspase-3 Serum
Suda S et al.	Brain Res	2015	Hyperglycemia by STZ	Valproic acid (VPA)	CBF, ADC	glucose level, IHC, 행동평가
Fitzgerald RT et al.	Magn Reson Imaging	2015	pMCAO	DDFPe	DWI	
Durand A et al.	Cereb dis	2014	eMCAO	TAFI HOE642	T2WI, DWI, PWLASL	CBF

**비임상연구의 비표준화 확인: 다양한 동물 모델, 다양한 영상바이오마커 선정**

**비임상 뇌졸중 연구의 중요 영상바이오마커: DWI, T2W**

# 비임상 시험에서 바이오이미징 기술의 표준화 · 적격성에 대한 기준안 마련

▶ 비임상 시험 뇌졸중 바이오이미징 기술의 표준화·적격성에 대한 기준안 (보고서 별도 첨부)

## 뇌졸중 바이오이미징 기술의 표준화·적격성에 대한 비임상 기준안

2018.10

제작: 서울아산병원 영상의학과/  
울산대학교 의과대학/

국문표기: 본 보고서는 정부 (식품의약품안전처, 18182임상평402)의 용역연구개발사업의 지원을 받아 수행된 연구임.

영문표기: This work was supported by the grant of Ministry of Food and Drug Safety (18182MFDS402).

목 차

< 요약 >

1. 뇌졸중 약물 유효성 평가를 위한 <u>바이오이미징</u> 기술의 소개 및 필요성 .....	1
2. 뇌졸중 <u>비임상</u> 동물 모델 선택 기준 .....	6
3. 뇌졸중 영상 바이오마커 활용 및 선택 시 유의 사항 .....	14
4. 뇌졸중 약물 유효성 평가를 위한 <u>바이오이미징</u> 기술의 역할 및 전망 .....	23
5. 참고문헌 .....	25
6. Abbreviations .....	28

**다양한 뇌졸중 영상 바이오마커 비임상 연구 동향 파악**  
**임상시험과 교집합 영상바이오마커 확인: DWI, T2W**  
**비임상 바이오이미징 연구의 종합적이고 체계적인 기준 제시**

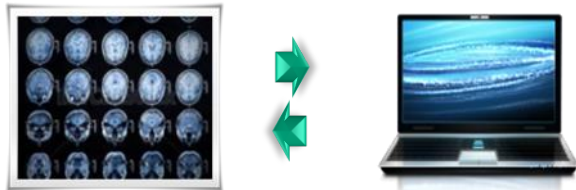
## 4. 2차년도 추진계획 및 예상 연구성과

### » 임상시험 뇌졸중 바이오이미징 기술 기준안 (2년차)

개발된 바이오 이미징 기술의 허가 혹은 허가심사 중인 치료제에  
적용 및 유효성 검증

- ▶ 영상 바이오마커 표준화 분석 소프트웨어의 적용
- ▶ 다기관 임상 시험을 겨냥한 웹기반 시스템의 전자증 례기록 시스템 및 archiving 시스템 유효성 검증
- ▶ 비임상/임상 연구에서 사용되고 있는 허혈성 뇌졸중 치료 후보 물질/알츠하이머 치매 치료 물질 조사
- ▶ 치료 후보 물질 중 1차년도에 검증된 바이오이미징마 커를 이용해 약물 효능 검증

- ▶ 1차년도 개발된 바이오이미징 기술의 다기관 임상시험 (뇌졸중 치료제 Edoxaban)에의 적용 준비 완료



# 4. 2차년도 추진계획 및 예상 연구성과

7 / Nov / 2017

## 임상시험계획서

비판막성 심방세동에 의한 급성 허혈성 뇌졸중 환자에서 조기 에독사반 투여의 효과 및 안전성 평가를 위한 무작위배정, 평행 대조, 다기관 예비 임상시험

**Early administration of edoxaban after acute ischemic stroke in patients with non-valvular atrial fibrillation: a randomized, multi-center, parallel-group trial (PILOT)**

버전: version 1.0

날짜: 7 / Nov / 2017

### Confidential

독점적 자산에 대한 공지: 본 문서에 포함되었거나 시험기간 동안 생성된 개념 및 정보는 독점적 자산으로 간주되며 의뢰자의 서면 동의 없이는 전체 또는 일부를 공개할 수 없다.

윤리 선언문: 본 임상시험은 의약품 임상시험 관리기준의 지침에 따라 수행될 것이다. 본 지침을 준수함으로써 헬싱키 선언에서 제시된 원칙에 합당하게 임상시험 대상자의 권리, 안전성 및 복지를 보호하도록 공적으로 보장한다.

## 임상시험계획서 개요

명칭	비판막성 심방세동에 의한 급성 허혈성 뇌졸중 환자에서 조기 에독사반 투여의 효과 및 안전성 평가를 위한 무작위배정, 평행 대조, 다기관 예비 임상시험  Early administration of edoxaban after acute ischemic stroke in patients with non-valvular atrial fibrillation: a randomized, multi-center, parallel-group trial (PILOT)
단계	2 상 (연구자주도 임상시험)
실시기관 및 임상시험 책임자	책임자: 서울아산병원 신경과 김중성 공동연구자: 서울아산병원 신경과 권순억, 강동화 경희대학교병원 신경과 장대일, 김범준 순천향대학교병원 신경과 이경복
임상시험 수탁 기관	서울아산병원 임상시험센터 Academic Research Office
시험약 및 투여 경로	임상시험용의약품: 리시아나정 15, 30, 60 mg (에독사반토실산염수화물로서 각각 20.205 mg, 40.41 mg, 80.82 mg)  시험군: 허혈성 뇌졸중 발생 후 조기 투여 - 저용량(15 or 30 mg) 투여 시작 후 '1-3-6-12' 법칙에 따라 30 or 60 mg 으로 증량  대조군: 기존 투여 방법에 따른 투여 - '1-3-6-12' 법칙에 따라 30 or 60 mg 투여
대상질환	비판막성 심방세동으로 인한 급성 뇌경색
시험기간	IRB 승인일로부터 약 2년 (예상 종료 시점: 2019년 12월 31일) - 대상자 등록기간: 2019년 2월까지 - 대상자 별 시험 참여기간(치료기간): 3개월 - 결과분석 및 보고서 작성: 약 6개월

## 4. 2차년도 추진계획 및 예상 연구성과

### 개발된 바이오 이미징 기술의 허가 혹은 허가심사 중인 뇌졸중 치료제에 적용 및 유효성 검증

#### ▶ Edoxaban

에독사반(edoxaban)은 factor Xa를 선택적으로 저해하는 약물로서, 심방세동을 가진 환자에서 뇌경색 위험을 낮추는 데 있어 와파린과 비슷한 정도의 효능을 가지면서도, 출혈의 위험은 유의하게 낮은 새로운 경구용 항응고제(Novel oral anticoagulants, NOAC)이다. 에독사반은 factor Xa 저해 기능을 가지는 다른 NOAC들과 비교해서도 출혈 위험이 적은 것으로 알려져 있다.

- ▶ 가설: 비판막성 심방세동을 가진 급성 뇌경색 환자에서 에독사반의 조기 투여가 고식적 항응고제 투여에 비해 뇌경색의 이른 재발을 줄일 수 있다.
- ▶ 다기관 뇌졸중 치료제 임상시험: 국내 3개 기관
- ▶ Primary & Secondary end points: 영상 바이오마커 (MRI; DWI, GRE)

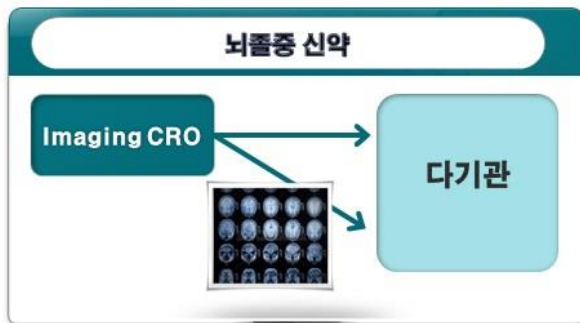




## 4. 2차년도 추진계획 및 예상 연구성과

### » 임상시험 뇌졸중 바이오이미징 기술 기준안 (2년차)

#### 임상 시험에서 바이오이미징 기술의 표준화 적격성에 대한 기준안 개발

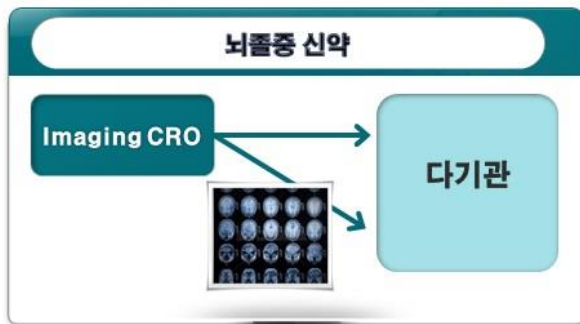


- ▶ 뇌졸중 영상 바이오마커 선정
- ▶ 뇌졸중 영상 바이오마커 표준화 팬텀 및 품질평가 기준 마련
- ▶ 뇌졸중 영상 바이오마커 정량적 분석 소프트웨어 개발
- ▶ 실제 임상시험 적용을 통한 바이오이미징 기술의 보완
- ▶ 최종 임상시험 뇌졸중 바이오이미징 기술 기준안

## 5. 최종 예상 성과

### » 임상시험 뇌졸중 바이오이미징 기술 기준안 (2년차)

임상 시험에서 바이오이미징 기술의 표준화 적격성에 대한 기준안 개발



- ▶ 뇌졸중 영상 바이오마커 선정
- ▶ 뇌졸중 영상 바이오마커 표준화 팬텀 및 품질평가 기준 마련
- ▶ 뇌졸중 영상 바이오마커 정량적 분석 소프트웨어 개발

**뇌졸중 영상 바이오마커를 이용 국내 임상연구에 적용  
높은 수준의 연구 가능, 글로벌 마켓 공략 가능성 향상**

이미징

# Imaging CRO

## Imaging support for multicenter clinical trials

- Imaging protocol / charter
- Global standards



Guidance for Industry  
Standards for Clinical Trial  
Imaging Endpoints

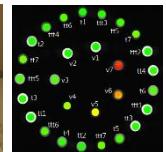
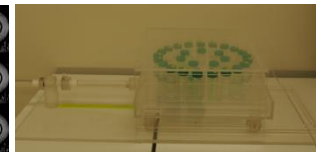
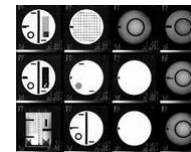
- Site training
- Site monitoring



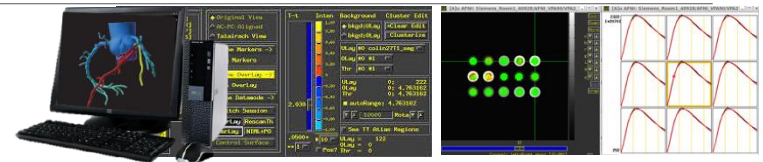
- Imaging acquisition



- QA/QC
- Data management



- Post-processing
- Image analysis
- Central reading



High Quality  
Imaging  
Service

Central Imaging Core Lab in clinical trials

## 숨은 목표

- 영상학과 의사의 역할 증대
- 임상시험에서 영상 관리
- 임상시험에서의 영상 컨설턴트

## 6. 연구추진전략 및 체계

### » 추진전략 및 체계: 주관기관 역량의 극대화



## 6. 연구추진전략 및 체계

### » 임상시험 뇌졸중 바이오이미징 기술 기준안 (2년차)

개발된 바이오 이미징 기술의 허가 혹은 허가심사 중인 치료제에  
적용 및 유효성 검증



- ▶ 주관연구기관: 바이오마커 선정, 표준화 팬텀, 영상 분석 소프트웨어
- ▶ Asan Image Metrics: AICRO, 연구조직, 사이트 관리
- ▶ 신경과 연구 그룹: 긴밀한 협조

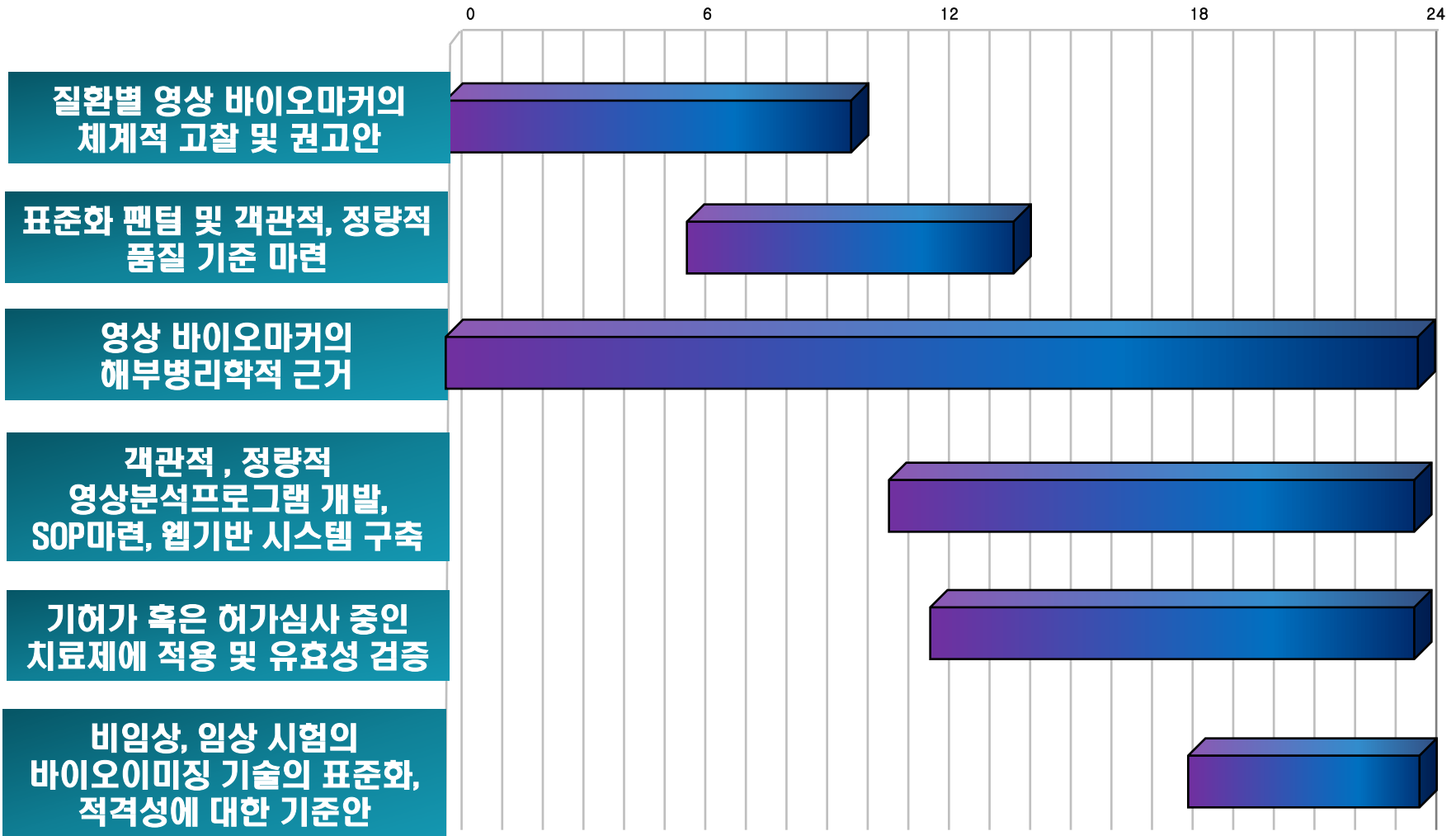
## 6. 연구추진전략 및 체계

### » 임상시험 뇌졸중 바이오이미징 기술 기준안 (2년차)

임상 시험에서 바이오이미징 기술의 표준화 적격성에 대한 기준안 개발



## 6. 연구추진전략 및 체계





# 12. 목적하는 연구결과 도출 가능성

## » 최종 연구 후 산출물

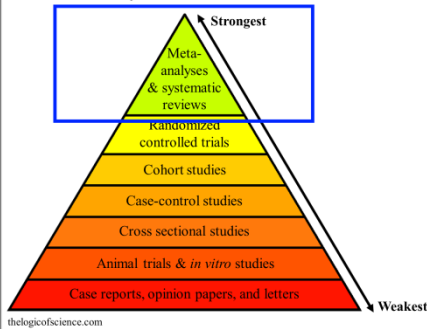
영상바이오마커 체계적 고찰 및 메타분석

약물 유효성 평가 보급형 영상 표준화 팬텀

웹기반 영상 바이오마커 분석 소프트웨어

영상바이오마커 표준화 · 적격성 기준안

Hierarchy of Scientific Evidence



# Clinical Trial Imaging in Acute Ischemic Stroke: Standards

---

## Guidance for Industry Standards for Clinical Trial Imaging Endpoints

### *DRAFT GUIDANCE*

This guidance document is being distributed for comment purposes only.

Comments and suggestions regarding this draft document should be submitted within 60 days of publication in the *Federal Register* of the notice announcing the availability of the draft guidance. Submit electronic comments to <http://www.regulations.gov>. Submit written comments to the Division of Dockets Management (HFA-305), Food and Drug Administration, 5630 Fishers Lane, rm. 1061, Rockville, MD 20852. All comments should be identified with the docket number listed in the notice of availability that publishes in the *Federal Register*.

For questions regarding this draft document contact (CDER) Dr. Rafel Rieves at 301-796-2050 or (CBER) Office of Communication, Outreach, and Development at 301-827-1800 or 800-835-4709.

U.S. Department of Health and Human Services  
Food and Drug Administration  
Center for Drug Evaluation and Research (CDER)  
Center for Biologics Evaluation and Research (CBER)

August 2011  
Clinical/Medical

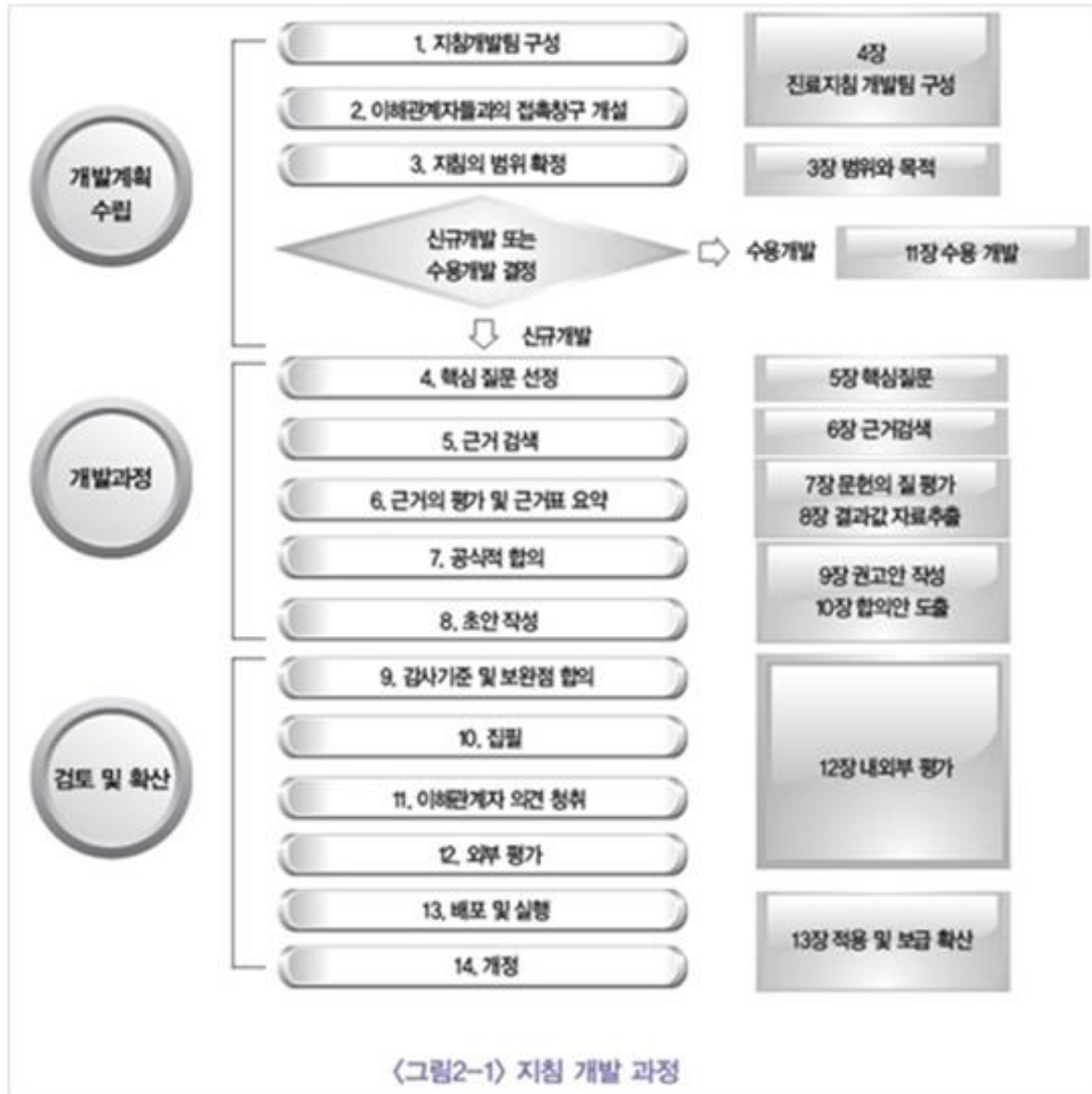
---

## Clinical Trial Imaging Endpoint Process Standards Guidance for Industry

U.S. Department of Health and Human Services  
Food and Drug Administration  
Center for Drug Evaluation and Research (CDER)  
Center for Biologics Evaluation and Research (CBER)

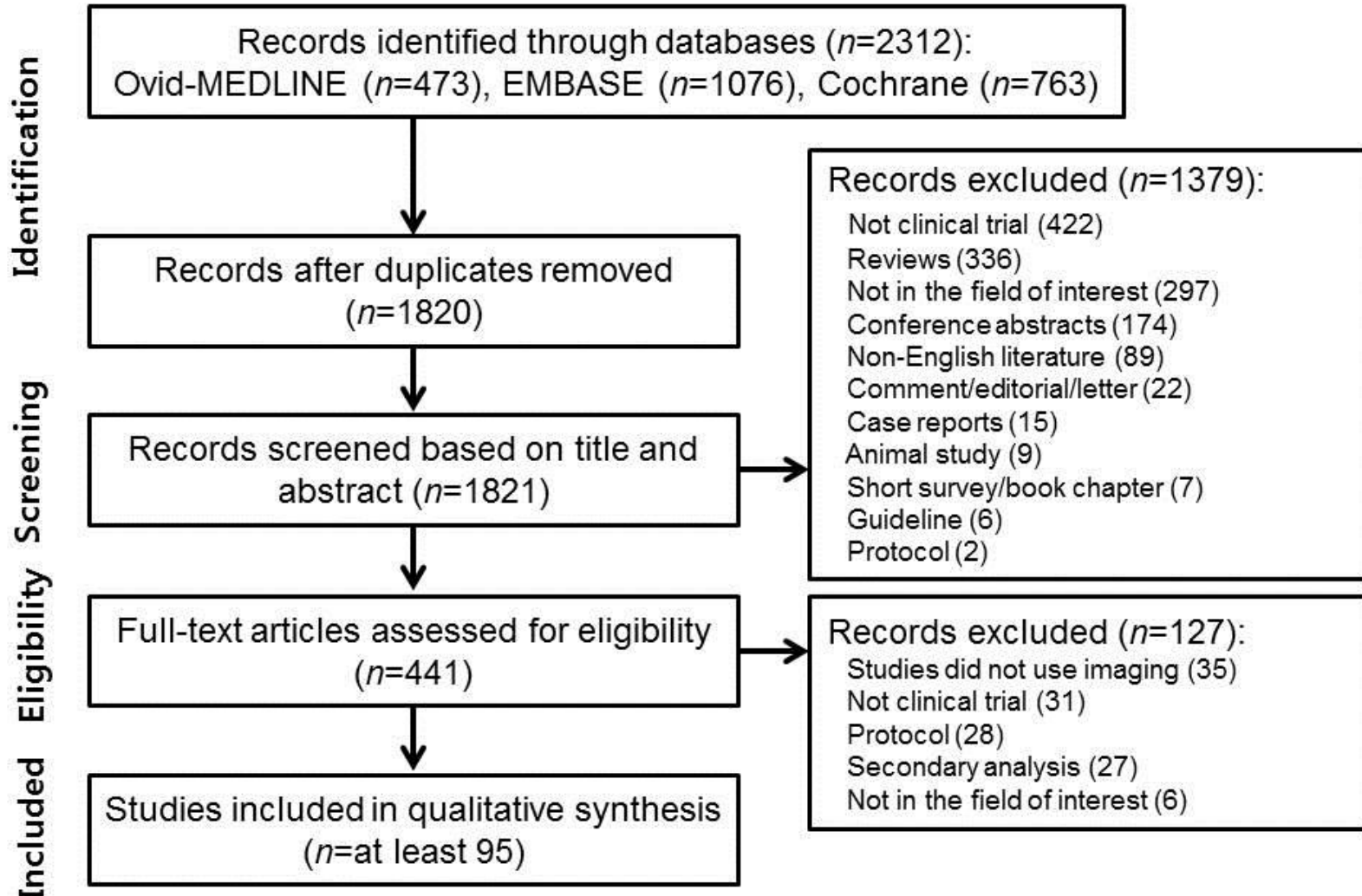
April 2018  
Clinical/Medical

# 문헌고찰



〈그림2-1〉 지침 개발 과정

# 문헌고찰



## 핵심질문 선정

- Infarct core를 반영하는 영상: CT, MR (DWI, PWI-CTP)
- Hemorrhagic transformation/Hematoma를 반영하는 영상: CT, MR (GRE)
- Steno-occlusion을 반영하는 영상: CTA, MRA, DSA
- 영상 촬영 기준 및 팬텀 사용
- 최소한의 Standardization
- Independent centralized reading and analysis

# 핵심질문 선정

(표5-5) 진단법에 대한 질문 구조화 하기

〈표5-5〉 진단법에 대한 질문 구조화 하기

초기질문: 뇌수막염이 의심되는 어린이의 진단에 가장 좋은 검사는 무엇인가?			
대상 (population)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• "어린이"는 조산아부터 18세까지 연령의 대상 중 어느 연령대를 뜻하는가?</li> <li>• 대상군을 여러 가지 연령군(예를들면 0~1세, 1~5세 등)으로 나눌 것인가?</li> <li>• "뇌수막염 의심"은 의료인에 의해 진단이 명시된 것을 의미하는지 혹은 해당하는 임상적 증상(예를들면 헛헛한 목, 체온, 두통 등)이 있는 경우를 의미하는가?</li> <li>• 뇌수막염의 대상으로 바이러스성, 세균성, 결핵성 중 어느 것을 포함할 것인지?</li> </ul>		
노출 (exposure)	<table border="1"> <tr> <td> <ul style="list-style-type: none"> <li>• 어떤 조사방법을 사용할 것인가?</li> <li>• 검사 양성을 어떻게 정의할 것인가?</li> </ul> </td> <td> <ul style="list-style-type: none"> <li>• 임상증후?</li> <li>• 혈액검사?</li> <li>• 뇌척수액 세포검사?</li> <li>• 임상스캐일?</li> <li>• 분포곡선의 경계점?</li> </ul> </td> </tr> </table>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 어떤 조사방법을 사용할 것인가?</li> <li>• 검사 양성을 어떻게 정의할 것인가?</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 임상증후?</li> <li>• 혈액검사?</li> <li>• 뇌척수액 세포검사?</li> <li>• 임상스캐일?</li> <li>• 분포곡선의 경계점?</li> </ul>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• 어떤 조사방법을 사용할 것인가?</li> <li>• 검사 양성을 어떻게 정의할 것인가?</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 임상증후?</li> <li>• 혈액검사?</li> <li>• 뇌척수액 세포검사?</li> <li>• 임상스캐일?</li> <li>• 분포곡선의 경계점?</li> </ul>		
결과 (outcome)	<table border="1"> <tr> <td> <ul style="list-style-type: none"> <li>• 무엇이 뇌수막염 진단의 황금기준인가?</li> </ul> </td> <td> <ul style="list-style-type: none"> <li>• 각 증례에 대한 전문가패널들의 평가</li> <li>• 뇌척수액에서 PCR 검사 양성</li> <li>• 뇌척수액 배양 양성</li> </ul> </td> </tr> </table>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 무엇이 뇌수막염 진단의 황금기준인가?</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 각 증례에 대한 전문가패널들의 평가</li> <li>• 뇌척수액에서 PCR 검사 양성</li> <li>• 뇌척수액 배양 양성</li> </ul>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• 무엇이 뇌수막염 진단의 황금기준인가?</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 각 증례에 대한 전문가패널들의 평가</li> <li>• 뇌척수액에서 PCR 검사 양성</li> <li>• 뇌척수액 배양 양성</li> </ul>		
최종 완성된 질문			
<ul style="list-style-type: none"> <li>• 체온상승, 두통, 헛헛한 목의 증상이 있는 5~12세 사이의 어린이(population)에서 C-reactive protein이 100mg/L 미만으로 측정(exposure)된 경우, 배양이나 PCR 양성(outcome)인 세균성 뇌수막염으로 진단될 가능성은 얼마인가?</li> <li>• 체온상승, 두통, 헛헛한 목의 증상이 있는 5~12세 사이의 어린이(population)에서 뇌척수액 세포 검사에서 20x10<sup>9</sup>/mm<sup>3</sup> 미만의 백혈구가 관찰(exposure)된 경우, 배양이나 PCR 양성(outcome)인 세균성 뇌수막염으로 진단될 가능성은 얼마인가?</li> </ul>			

## 핵심질문 선정

1. 급성 뇌졸중의 진단은 뇌영상을 통해 진단된다고 볼 수 있는가? 임상 검사 vs 뇌영상 (진단률)
2. 급성 뇌졸중이 의심되는 경우 일반적으로 모든 환자에서 뇌영상은 필요한가?
3. 치료 약물이 고려되는 급성 뇌졸중은 뇌영상이 항상 양성인가?
4. 급성 뇌졸중 환자의 진단을 위해 가장 민감도가 높은 뇌영상 검사는 DWI인가?
5. 급성 뇌졸중 치료 약물 유효성 평가를 위한 영상 바이오마커는 CT와 MR인가?  
CT (Noncontrast CT, CTA, CTP), MR (DWI, GRE, MRA, FLAIR, GRE, MRP, CE-T1)
6. 급성 뇌졸중 치료 약물 유효성 평가를 위한 가장 많이 사용되는 임상적 지표는 mRS 인가?
7. 급성 뇌졸중 치료 약물 유효성 평가를 위한 가장 중요한 영상 지표는 뇌경색 크기 (발생 포함)와 뇌출혈 크기 (발생 포함)인가? 영상 지표는 임상 지표와 상관관계가 증명되었는가? 영상 지표는 임상 지표를 대체하는가? 영상 지표는 임상지표와 연관되어 있는가?

## 핵심질문 선정

8. 급성 뇌졸중 치료 약물 유효성 평가를 위한 임상시험에서 영상 바이오마커는 표준화가 필요한가?
9. 급성 뇌졸중 치료 약물 유효성 평가를 위한 임상시험에서 영상 바이오마커의 표준화는 팬텀으로 평가되어야 하는가? 팬텀은 QIBA의 기준을 만족시켜야 하는가?
10. 급성 뇌졸중 치료 약물 유효성 평가를 위한 임상시험에서 영상 바이오마커의 표준화를 위한 팬텀은 뇌경색과 뇌출혈에 해당하는 영상 바이오마커를 평가할 수 있어야 하는가?
11. 급성 뇌졸중 치료 약물 유효성 평가를 위한 임상시험에서 영상 바이오마커의 뇌경색 (infarct), 뇌경색후 출혈 (hemorrhagic transformation)의 정량적 평가가 필요한가? 정량적 평가는 재현성이 담보되어야 하는가?
12. 급성 뇌졸중 치료 약물 유효성 평가를 위한 임상시험에서 영상 바이오마커의 질관리 (quality control/quality assurance)가 필요한가?
13. 급성 뇌졸중 치료 약물 유효성 평가를 위한 임상시험에서 영상 바이오마커의 촬영시간이 치료자체를 지연시켜서는 안되는가?
14. 급성 뇌졸중 치료 약물 유효성 평가를 위한 임상시험에서 영상 바이오마커의 정성적·정량적 평가는 독립된 평가자에 의하여 평가되어야 하는가?
15. 급성 뇌졸중 치료 약물 유효성 평가를 위한 임상시험에서 영상 바이오마커의 획득, 표준화, 질관리, 평가를 위해 독립적 영상 관리자 또는 기구가 필요한가?



## Delphi 합의 및 결론 도출

- 근거 (문헌) 검색 및 문헌의 질 평가
- 핵심 질문 선정
- Delphi 합의 도출
  
- 대한신경두경부영상의학회
- 대한신경중재치료의학회
- [mfds.stroke.imaging@gmail.com](mailto:mfds.stroke.imaging@gmail.com)

# 영상시험 현장전문인력 교육 세미나

Asan Image Metrics  
AIM

## 2019 영상시험 현장전문인력 교육 세미나

암과 신경계 주요 질환의 영상시험  
영상평가 실무교육

일 시 2019년 7월 3일(수) 13:00-17:05  
장 소 서울아산병원 연구원 지하 소강당  
대 상 제약회사 및 CRO 관계자 (선착순 80명)  
참가비 무료



### 세미나 목적

영상시험에서 중요하게 활용되는 암과 신경계 질환의 영상 종류와 특성 및 RECIST, RANO, iRANO, Stroke/Hemorrhage)의 수행방법에 대해 실례를 들

PROGRAM	
13:00-13:30	등록
Session 1	
13:30-13:35	인사말
13:35-14:00	영상시험에 주요 활용되는 영상기법 소개(CT, MRI, PET)
14:00-14:40	고형암 영상시험에서 RECIST 1.1과 iRECIST 수행방법
14:40-15:00	Q&A
Session 2	
15:20-16:00	뇌종양 영상시험에서 RANO 및 iRANO 수행방법
16:00-16:40	뇌종양 영상시험에서 뇌경색/뇌출혈/혈관폐색 평가방법
16:40-17:00	Q&A
17:00-17:05	Closing Remark

사회 : 서울아산병원 ASAN IMAGE METRICS **암미현**

### PROGRAM

13:00-13:30	등록	
Session 1		
13:30-13:35	인사말	서울아산병원 영상의학과 박성호
13:35-14:00	영상시험에 주요 활용되는 영상기법 소개(CT, MRI, PET)	서울아산병원 영상의학과 김경원
14:00-14:40	고형암 영상시험에서 RECIST 1.1과 iRECIST 수행방법	서울아산병원 영상의학과 김경원
14:40-15:00	Q&A	
Session 2		
15:20-16:00	뇌종양 영상시험에서 RANO 및 iRANO 수행방법	서울아산병원 영상의학과 박지은
16:00-16:40	뇌종양 영상시험에서 뇌경색/뇌출혈/혈관폐색 평가방법	서울아산병원 영상의학과 정승채
16:40-17:00	Q&A	
17:00-17:05	Closing Remark	서울아산병원 영상의학과 김경원

# 뇌졸중 치매 질환의 영상 진단 동향 정보집

뇌졸중·치매 질환의 영상 진단 동향 정보집  
Recent Update of Stroke and Dementia Imaging  
2019.07.

## 목차

### I. 뇌졸중

1. 뇌졸중 질환의 개요
2. 뇌졸중 질환의 최신 영상 진단 동향
3. 급성 뇌졸중 질환의 임상시험 영상의 글로벌 동향

### II. 치매

1. 치매 질환의 개요
2. 치매 질환의 최신 영상 진단 동향
3. 치매 질환의 임상시험 영상의 글로벌 동향

◇ 참고문헌

# 경청해 주셔서 감사합니다.

