



Molecular Imaging CRO Network

Micron's ViewPoint

iRECISTの概要



目次

はじめに	3
iRECSITとは	3
効果判定規準の比較 RECIST1.1、irRC、irRECIST、iRECIST	4
iRECISTとRECIST1.1の共通点・相違点	5
iCPDのパターン	6
iUPDのリセット	7
最良総合効果 iBOR	8
増悪日 iPD date	9
効果判定例	10
結論	13
最後に	14

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する責任や、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

本ホワイトペーパーは、EORTC（欧州癌研究治療機関）より2017年に発表された、免疫療法の治療効果判定規準であるiRECISTについて要約したものです。なお、本ホワイトペーパーの発行については、EORTCからの許可を得て掲載しています。

iRECISTとは

腫瘍量の変化は、生存率やQOLの代替的な治療効果判定の指標として、幅広く臨床試験に用いられる。治療効果を適切に表現するために、グローバルスタンダードな効果判定規準の開発が重要である。EORTCのRECISTワーキンググループは、2000年にRECIST（Response Evaluation Criteria in Solid Tumors）を発表し、2009年にRECIST1.1に改訂した。RECIST1.1は、現在最も広く普及している固形がんの治療効果判定規準である。イメージング技術の発展や腫瘍に対する新しいアプローチの開発により、RECISTは今後も改訂され続けると予想される。

免疫チェックポイント阻害剤（ニボルマブ、ペムブロリズマブ、アテゾリズマブなど）に代表される免疫療法は、免疫調節因子をターゲットとした新しい作用機序の治療法である。その腫瘍縮小パターンは、既知の化学療法の腫瘍縮小パターンとは異なり、しばしば“flare effect”に類似した挙動を示す。この特徴的なパターンをRECIST1.1で考えてみると、一過性の腫瘍量の増大がPDに該当し、治療効果のある患者であるにもかかわらず、試験が早期中止となってしまう可能性がある。免疫療法の効果判定規準では、腫瘍量の増大が、“真の増悪”か“偽増悪”かを判断する基準が必要となる。免疫療法の治療効果判定規準として、irRC（2009年）やirRECIST（2014年）が発表されている。しかし、irRCはWHO規準に基づいており、固形がんの効果判定規準として現在最も一般的なRECIST1.1に準拠していない。irRECISTはRECISTに基づいて作成されているが、現状、治験や製薬企業ごとに“modify”されており、臨床試験データの解釈が困難なことから標準的な効果判定規準ではないのかもしれない。

上記知見に基づき、標準的な規約の作成と一貫した試験デザインのために、RECISTワーキンググループが中心となり、免疫関連製剤を取り扱う製薬企業や規制当局、アカデミックの協力のもと、2017年にiRECISTを発表した。また、免疫療法の腫瘍縮小パターンは完全には解明されておらず、さらなるエビデンスの収集とデータウェアハウスの構築が必要であり、iRECISTの作成経緯は本件も含蓄している。蓄積したデータの解析結果に応じて、RECISTを改訂する可能性もあることから、iRECISTに精通することは適切な臨床試験の実施のみならず、次世代の治療効果判定規準のファクターとなる点で不可欠である。また、RECIST1.1と同様に、iRECISTはデータ回収のマネジメントのためのフレームワークを提案しており、個々の患者の治療方針の決定を意図していないことに留意すべきである。RECISTワーキンググループは、客観的抗腫瘍効果をエンドポイントとした試験において、RECIST1.1を主要評価項目、iRECISTを探索的評価項目として用いることを推奨している。また、早期試験においては、iRECISTを主要評価項目として用いることも許容している。

（参考文献 1 を参照）

効果判定規準の比較

RECIST1.1、irRC、irRECIST、iRECIST

	irRC	irRECIST	RECIST 1.1	iRECIST
病変の測定	二方向測定	一方向測定	一方向測定	一方向測定
BLの標的病変サイズ	5mm × 5mm 以上	10mm以上	10mm以上	10mm以上
BLの病変数	合計10個 各臓器5個まで	合計5個 各臓器2個まで	合計5個 各臓器2個まで	合計5個 各臓器2個まで
新病変の計測	TTBに含める	TTBに含める	計測不要	TTBに含めない
効果	CR : すべての病変の消失 PR : BLのTTBより50%以上の縮小 SD : PRでもなくPDでもない PD : TTBのNadirより25%以上の増大	CR : すべての病変の消失 PR : BLのTTBより30%以上の縮小 SD : PRでもなくPDでもない PD : NadirのTTBから20%以上の増大 (かつ5mm以上の増大)	CR : すべての病変の消失 PR : BLのTTBより30%以上の縮小 SD : PRでもなくPDでもない PD : NadirのTTBから20%以上の増大 (かつ5mm以上の増大)	CR : すべての病変の消失 PR : BLのTTBより30%以上の縮小 SD : PRでもなくPDでもない PD : NadirのTTBから20%以上の増大 (かつ5mm以上の増大)
PDの確定	PD確定に4週必要	PD確定に12週必要	不要	4-8週

BL :baseline
 TTB :total tumor burden
 iUPD :immune unconfirmed PD

iRECISTとRECIST1.1の共通点・相違点

共通点

内容	RECIST1.1/iRECIST
測定可能病変、測定不能病変の定義	同じ
標的病変、非標的病変の定義	
リンパ節の測定と取扱い	
腫瘍の径和の定義	
CR、PR、SDの定義	
最良総合効果におけるCRとPRの確定	
標的病変および非標的病変のPDの定義	

相違点

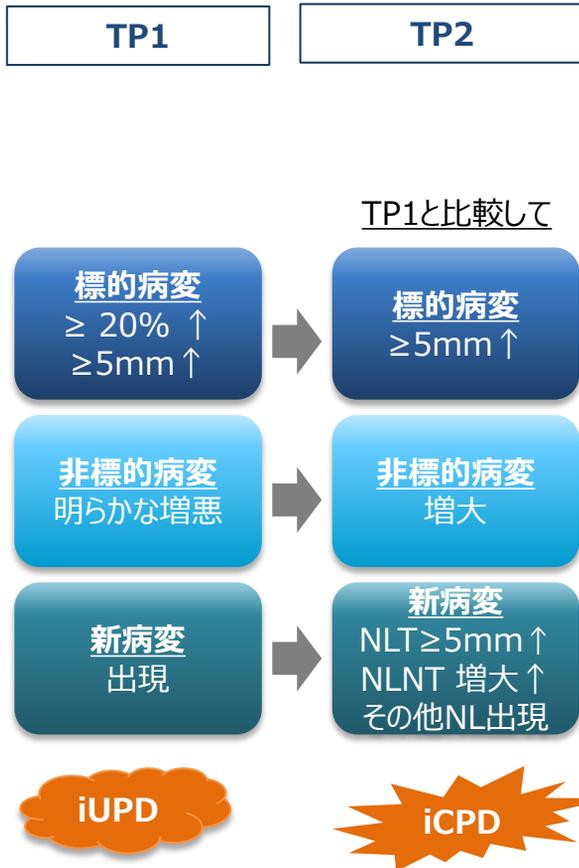
内容	RECIST1.1	iRECIST
新病変	-	新病変標的と新病変非標的に分類
PD後の総合効果	PD以降もPD	偽増悪を考慮
PDの確定	-	新しく定義 (iUPDとiCPD)
増悪日	PDの根拠となった日付が 増悪日	iCPDが確定した場合、最初にiUPD の根拠となった日付が増悪日 また、iCPDが確定せず、iUPDの日付 を増悪日とする場合、理由を収集する (詳細はp.9に記載)

iUPD :immune unconfirmed PD
iCPD :immune confirmed PD

iCPDのパターン

iCPDとなるパターンは大きく2つあり、“同一の病変カテゴリーが増悪するパターン”と“異なる病変カテゴリーが増悪するパターン”に分類される。

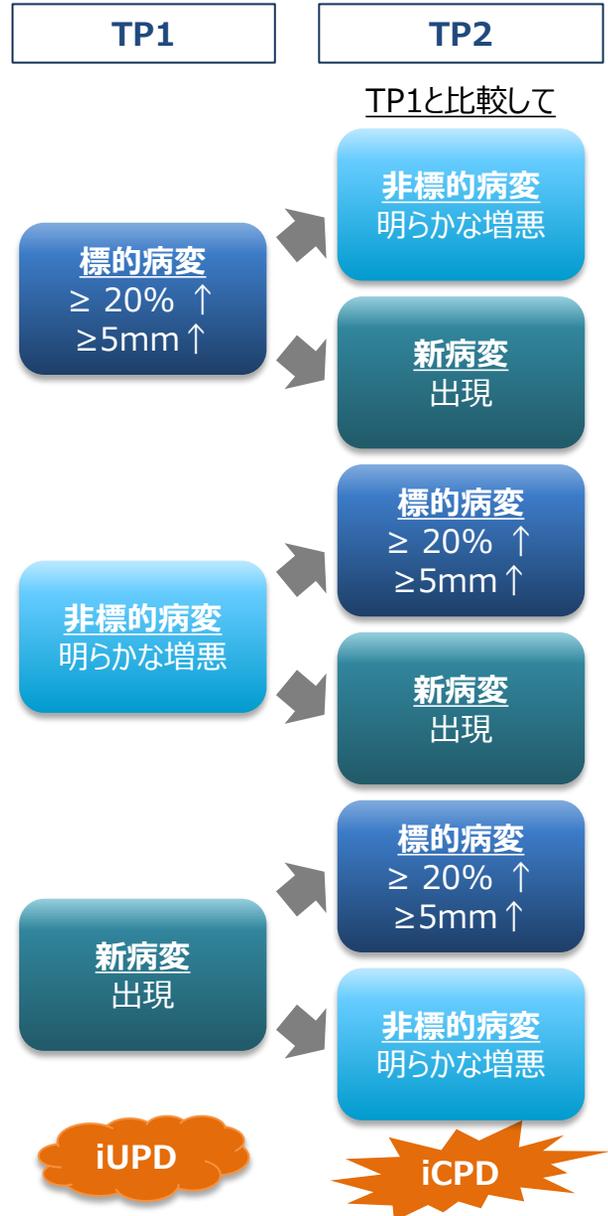
同一の病変カテゴリーが増悪するパターン



TP2の非標的病変の基準は、RECIST1.1の「明らかな増悪」の定義を満たす必要はない。

TP : time point
 NL : new lesion
 NLT : new lesion target
 NLNT : new lesion non-target

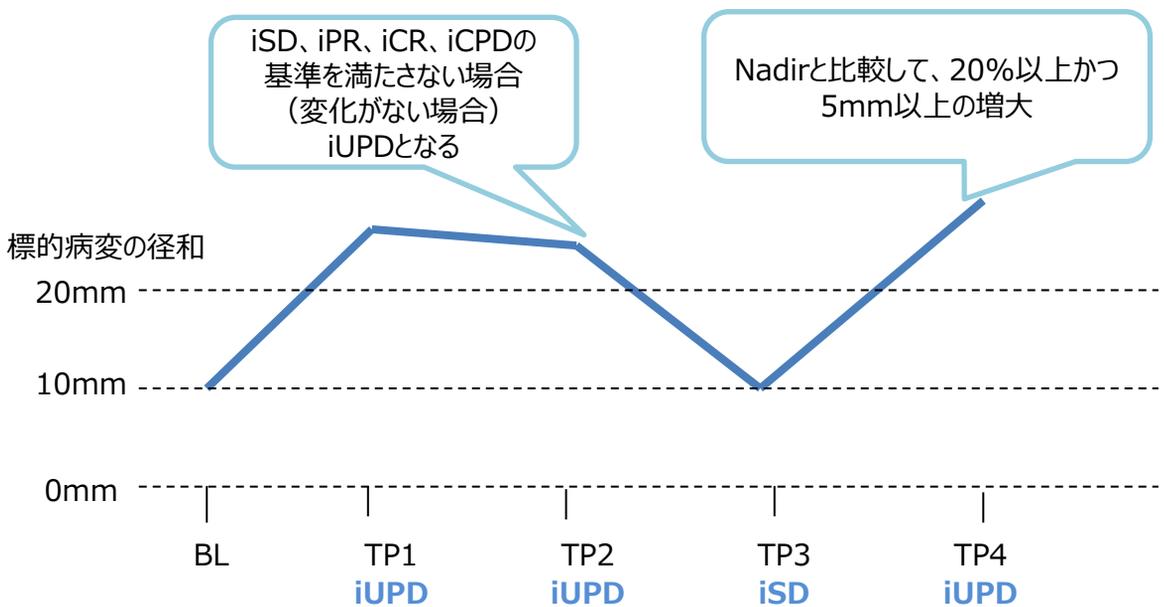
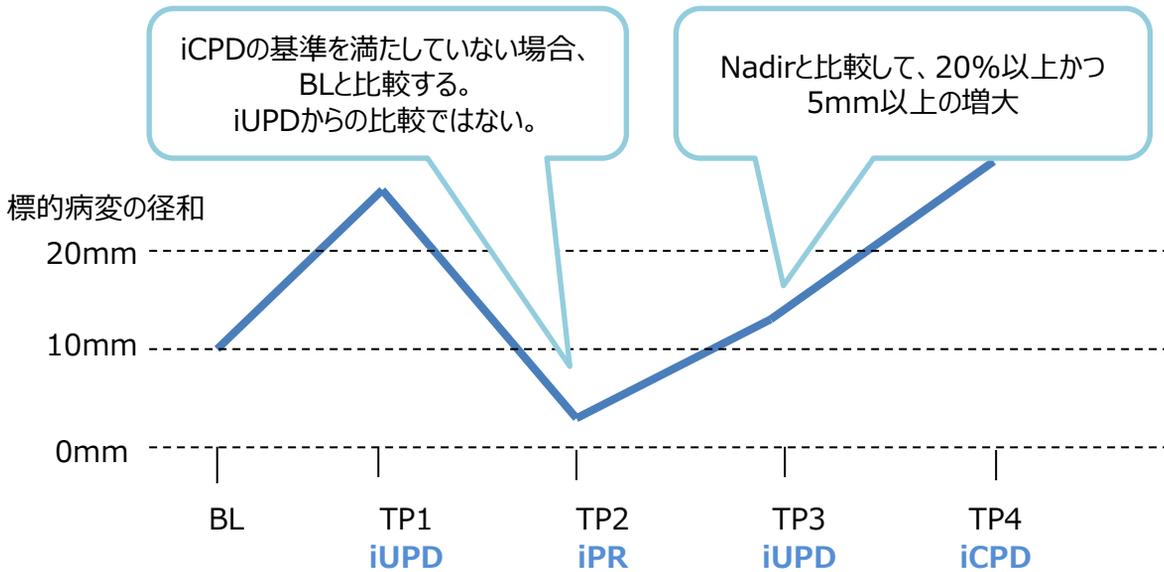
異なる病変カテゴリーが増悪するパターン



TP2の基準は、RECIST1.1の定義を満たす必要がある。すなわち、標的病変はNadirから20%以上の増大かつ5mmの増大、非標的病変は明らかな増悪、新病変は出現である。

iUPDのリセット

iCPDは、必ずiUPDの次の評価で確定する。iUPDの次の評価で、iSD、iPR、iCRとなった場合、iUPDはリセットされ、再度iUPDからの評価となる。



最良総合効果 iBOR

- 総合効果と最良総合効果の組合せの原則は、基本的にRECIST1.1に準拠している。
- iCR/iPRの確定は、RECIST1.1と同様、非ランダム化試験の場合は必要であるが、ランダム化試験の場合は必ずしも必要ではない。iCR/iPRの確定期間は、プロトコルに明記すべきである。
- iUPDの次の評価が、未実施または評価できなかった場合の取扱いについて、プロトコルに明記すべきである。（NEを評価に加えるのか、NEをiBORの算出から除外するのか）

最良総合効果の良好順

iCR > iPR > iSD=Non-iCR/non-iUPD > iCPD > iUPD > NE

	TP1	TP2	TP3	TP4	TP5	iBOR
例1	iCR	iCR、iPR、 iUPD、または NE	iCR、iPR、 iUPD、または NE	iUPD	iCPD	iCR
例2	iUPD	iPR、iSDまた はNE	iCR	iCR、iUPDま たはNE	iCR、iPR、 iSD、iUPD、 iCPDまたは NE	iCR
例3	iUPD	iPR	iPR、iSD、 iUPD、または NE	iPR、iSD、 iUPD、NEま たはiCPD	iPR、iSD、 iUPD、NEま たはiCPD	iPR
例4	iUPD	iSDまたはNE	iPR	iPR、iSD、 iUPD または NE	iPR、iSD、 iUPD、iCPD またはNE	iPR
例5	iUPD	iSD	iSD、iUPDま たはNE	iSD、iUPD、 iCPDまたは NE	iSD、iUPD、 iCPDまたは NE	iSD
例6	iUPD	iCPD	問わない	問わない	問わない	iCPD
例7	iUPD	iUPD	iCPD	問わない	問わない	iCPD
例8	iUPD	NE	NE	NE	NE	iUPD

*iCRおよびiPRの確定が必要ないランダム化比較試験を想定。
ベースライン時に非標的病変のみを有する患者の場合、
iCRまたはNon-iCR/non-iUPDのみが各時点に割り当てられる。

iBOR: immune best overall response

(参考文献 1 より引用)

増悪日 iPD date

- 無増悪生存期間（iPFS）の算出に用いられるイベント日として、増悪日（iPD date）が算出される。
- iUPD後の評価でiCPDとなり増悪が確定される場合、増悪日は最初にiUPDとなった日付である（例①②）。
- iUPDになるが、その後の評価でiSD、iPRまたはiCRとなる場合、iUPDの日付は増悪のイベント日として用いられない（例③）。
- iUPDになるが、その後の評価でiCPDが確定されず、かつ、iSD、iPR、iCRがない場合、以下のシナリオに該当する場合（プロトコルに明記）、iUPDの日付が増悪日として用いられる（例④）。
 - ✓ 患者の状態が臨床的に安定ではない(PSの悪化、呼吸困難や癌性疼痛などの疾患関連の臨床症状の出現・増大など)などの理由により、プロトコル治療中止
 - ✓ iUPDが連続して持続し、iCPDが発生しない
 - ✓ 患者の死亡

	TP1	TP2	TP3
例①	iUPD	iCPD	-
	iUPD後にiCPDとなっているので、最初のiUPDの日付（TP1）が増悪日となる。		
例②	iUPD	iUPD	iCPD
	iUPDが連続した後にiCPDとなった場合、最初のiUPDの日付（TP1）が増悪日となる。		
例③	iUPD	iSD、iPRまたはiCR	iSD、iPRまたはiCR
	iUPDの次の評価でiSD、iPR、iCRとなり、以降iUPDがない場合（偽増悪）、最初のiUPDは増悪日に該当しない（増悪日なし）。		
例④	iUPD	-	-
	TP2とTP3で撮像しなかった理由を収集し、プロトコルに従いiUPDの日付が増悪日となる。		

*増悪日を赤字で示す。

iPFS : immune progression free survival



効果判定例

Case.1		BL	TP1	TP2	TP3
Sum of diameters (mm)		100	130	125	120
Target response		-	iUPD	iUPD	iUPD
Non-target response		-	Non-iCR/Non-iUPD	Non-iCR/Non-iUPD	iUPD
New lesion	Target	-	-	-	-
	Non-target	-	-	-	-
Overall response		-	iUPD	iUPD	iCPD
iPD date		-	○	-	-
iBOR		iCPD			

TP2で標的病変のiUPD、TP3で非標的病変の明らかな増悪によりiCPDが確定する。

Case.2		BL	TP1	TP2
Sum of diameters (mm)		100	130	100
Target response		-	iUPD	iSD
Non-target response		-	Non-iCR/Non-iUPD	Non-iCR/Non-iUPD
New lesion	Target	-	-	24mm
	Non-target	-	-	出現
Overall response		-	iUPD	iCPD
iPD date		-	○	-
iBOR		iCPD		

TP1で標的病変のiUPD、TP2で標的病変が縮小しiSDであるが、新病変出現によりiCPDが確定する。



効果判定例

Case 3		BL	TP1	TP2
Sum of diameters (mm)		100	130	110
Target response		-	iUPD	iSD
Non-target response		-	Non-iCR/Non-iUPD	Non-iCR/Non-iUPD
New lesion	Target	-	14mm	24mm
	Non-target	-	-	-
Overall response		-	iUPD	iCPD
iPD date		-	○	-
iBOR		iCPD		
TP1で新病変標的が出現しiUPDとなり、TP2で新病変標的がTP1より5mm以上の増大によりiCPDが確定する。				

Case 4		BL	TP1	TP2	TP3	TP4
Sum of diameters (mm)		100	50	50	75	NE
Target response		-	iPR	iPR	iUPD	NE
Non-target response		-	Non-iCR/Non-iUPD	Non-iCR/Non-iUPD	Non-iCR/Non-iUPD	NE
New lesion	Target	-	-	-	-	NE
	Non-target	-	-	-	出現	NE
Overall response		-	iPR	iPR	iUPD	NE
iPD date		-	-	-	○	-
iBOR		iPR				
TP5で「NE」となった理由を収集し、プロトコルに従って増悪日をTP3とする。						

効果判定例

Case 5		BL	TP1	TP2	TP3	TP4	TP5	
Sum of diameters (mm)		100	130	60	71	75	78	
Target response		-	iUPD	iPR	iSD	iUPD	iUPD	
Non-target response		-	Non-iCR/Non-iUPD	Non-iCR/Non-iUPD	Non-iCR/Non-iUPD	Non-iCR/Non-iUPD	Non-iCR/Non-iUPD	
New lesion	Target	-	14mm	12mm	10mm	14mm	14mm	
	Non-target	-	-	-	-	出現	変化なし 出現	
Overall response		-	iUPD	iPR	iSD	iUPD	iCPD	
iPD date		-	-	-	-	○	-	
iBOR		iPR						

TP2で標的病変が縮小しており、PD基準を満たしていないため、iPRとなる。TP4で標的病変のiUPD、TP5で新病変出現のためiCPDが確定する。TP1のiUPD後にTP2で径和が縮小し、iPRとなっているため、TP1は増悪日の算出から除外される。TP4が増悪日である。

結論

- ✓ 原理・原則はRECIST1.1と共通な部分が多いが、偽増悪と真の増悪を判別するため、新病変の分類（新病変標的、新病変非標的）およびPDの未確定/確定（iUPD/iCPD）の概念が追加された。
- ✓ 総合効果がiCPDとなるためには、同一の病変カテゴリーの増悪、または異なる病変カテゴリーの増悪が必要となる。
- ✓ iRECISTは、免疫療法の臨床試験におけるデータ回収の定義を示しており、治療の意思決定のためのガイドラインではない。
- ✓ RECIST1.1は主要評価項目として継続して用いられ、iRECISTは探索的評価項目として用いられる。また、早期試験においては、iRECISTを主要評価項目として用いることも可能である。

参考文献

1. Prof Lesley Seymour, MD, et al. iRECIST: guidelines for response criteria for use in trials testing immunotherapeutics. Lancet Oncol. 2017 March ; 18(3): e143–e152.
2. iRECIST. A guideline for data management and data collection for trials testing immunotherapeutics. <http://recist.eortc.org/wp-content/uploads/2017/05/RECIST-BRANDED-SLIDES-V7.pdf>
3. Cancer Immunotherapy: Criteria of Assessment with Imaging. iRECIST, irRECIST, irRC, RECIST1.1. <http://www.mediantechologies.com/wp-content/uploads/2017/03/Imaging-in-IO-and-Response-Criteria-March-2017-V1.1.pdf>
4. E.A. Eisenhauer, et al. New response evaluation criteria in solid tumours: Revised RECIST guideline (version 1.1). Eur J Cancer 2009; 45:228–247
5. Wolchok JD, Hoos A, O'Day S, et al. Guidelines for the evaluation of immune therapy activity in solid tumors: immune-related response criteria. Clin Cancer Res. 2009; 15:7412–20.
6. Bohnsack O, Ludajic K, Hoos A. Adaptation of the immune-related response criteria: irRECIST. Ann Oncol. 2014; 25(suppl 4):iv361, iv372.

文責：
株式会社マイクロン
画像解析事業部
小野 北斗

最後に

マイクロンでは、重点領域の1つとしてオンコロジー領域を掲げており、抗がん剤の開発の画像評価支援を行っています。これまでにRECSIT1.1をはじめ、免疫療法の治療効果判定規準であるirRC、irRECISTなど、数多くの治療効果判定規準の実績があります。この豊富な経験とノウハウをもとに、現在、iRECISTに対応可能なシステムを構築中です。

さらに、EORTCとも密に連絡を取り、iRECISTに関する知見を深めています。

iRECISTに関するお問い合わせは、下記連絡先にお問い合わせください。

会社概要

本社	: 〒103-0027 東京都中央区日本橋一丁目5番3号 日本橋西川ビル4階 TEL.03-6262-2830 FAX.03-6262-2831
大阪支社	: 〒532-0003 大阪市淀川区宮原四丁目5-36 セントラル新大阪ビル6階 TEL.06-6399-0007 FAX.06-6399-0008
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 FAX.0562-46-2106

事業内容	①イメージング技法の活用を機軸とした医薬品、診断薬、バイオマーカーの開発支援 ②臨床開発支援 (治験モニタリング、品質管理、画像解析、画像ハンドリング、読影支援等) ③PET標識化合物、PET動物評価、PET薬剤製造支援 ④薬事コンサルティング (信頼性保証体制の構築、PET治験薬 GMP、c-GMP等) ⑤医薬品開発に係るコンサルティング
------	--

ホームページ : <https://micron-kobe.com>

お問合せEmail : imagingbiomarker@micron-kobe.com