

論文審査の要旨及び担当者

報告番号	① 乙 第	号	氏 名	奥 居 潤
論文審査担当者 主 査 外科学 北 川 雄 光 衛生学公衆衛生学 武 林 亨 産婦人科学 山 上 亘 外科学 朝 倉 啓 介 学力確認担当者： 審査委員長：武林 亨 試問日：2024年12月12日				
(論 文 審 査 の 要 旨)				
論文題名：Recurrence-free survival as a surrogate endpoint for overall survival after neoadjuvant chemotherapy and surgery for oesophageal squamous cell carcinoma (術前補助化学療法及び手術が施行された食道扁平上皮癌患者における全生存期間に対する無再発生存期間の代替可能性)				
本研究では、日本食道学会認定58施設から収集された3154例のデータを解析した結果、全生存期間（以下、「OS」）と無再発生存期間（以下、「RFS」）の高い代替可能性が示された。RFSを主要評価項目とすることで臨床試験の期間を短縮することが可能となるため、食道癌における新たな術前補助療法の開発が加速することが期待される。				
審査では、Real-word dataで認められる打ち切りの問題にどのように対応したか問われ、Inverse Probability of Censoring Weighting法を用いて打ち切り確率の逆数を重み付けることで調整を行ったこと、及び、「5年未満の追跡期間かつ打ち切り」となった症例は全体の9.8%のみに留まっており、研究に与える影響が少なかったことが回答された。また、再発を診断するタイミングの施設ごとの恣意性について問われ、本研究では食道学会認定施設からデータを収集しているため、ガイドラインの推奨に沿ったタイミングでの検査実施が予想されること、及び、全国から多施設のデータを収集したことで、術後フォローアップ方法の恣意性を低減することが出来たと回答された。				
今後の臨床試験のあり方として、RFSを主要評価項目とする場合に、OSの代替としてRFSを用いるのか、もしくはRFS自体を真の主要評価項目として扱うべきかについて問われ、臨床的に最も重要なアウトカムが死亡であるという規範がある以上、RFSを主要評価項目とした場合でも、OSのデータを追加で公表する必要があると申請者は考えている旨回答された。				
二篇の先行研究では、研究によって代替可能性の結果が異なることが示されたが、相違が起こる原因について問われ、当該先行研究では試験レベルでの解析のみが実施されたため結果にばらつきが生じており、患者個人レベルの解析が代替可能性の結論を得るためには必要である旨説明された。				
免疫チェックポイント阻害剤が再発後治療に用いられるようになり、代替可能性の結果に影響が出る可能性があるかについて問われ、当該状況下のデータを収集して解析する必要がある、今後の検討課題であると回答された。本研究の意義は、再発後治療にcytotoxic agentが用いられた時代の一つの結論を出すことが出来たこと及び、食道癌における臓器特異的な検討結果を提示したことにあると説明された。今後、多くの臓器の悪性腫瘍について解析を行うことで、どのような治療モダリティが用いられるがん種であれば代替可能性が成り立つことが予想されるか等、調査していく必要があると回答された。				
将来的な研究の発展可能性について問われ、RFSよりさらに大幅に臨床試験期間を短縮するために、病理学的奏効とOSの代替可能性について、新規統計学的手法を自ら開発した上で検証することを計画していると回答された。				
以上より、本研究は、切除可能食道癌における患者個人レベルのOSに対するRFSの代替可能性を示した初めての研究であり、臨床的に重要な研究であると評価された。				