

# 日本医療研究開発機構 臨床研究・治験推進研究事業 事後評価報告書



## I 基本情報

研究開発課題名:

(日本語) 全国患者レジストリ Japan PH Registry のデータを利活用し肺動脈性肺高血圧症に対する Precision Medicine を実施するためのコンセプト策定研究

(英語)

Development of a concept for implementing precision medicine for pulmonary arterial hypertension using data from the Japan PH Registry (JAPHR)

研究開発実施期間: 令和2年4月1日～令和3年3月31日(予定)

研究開発代表者 氏名: (日本語) 田村 雄一

(英語) Yuichi Tamura

研究開発代表者 所属機関・部署・役職:

(日本語) 学校法人 国際医療福祉大学 医学部循環器内科・准教授 田村 雄一

(英語) Professor, Department of Cardiology, International University of Health and Welfare

## II 研究開発の概要

### 本研究開発の目的

本研究は難治性である肺動脈性肺高血圧症に対する新たな治療方法として、抗 IL-6 受容体抗体を用いるにあたって、有効性が見込まれる PAH 症例の特徴を同定し、Precision Medicine のアプローチを具現化し、医師主導治験プロトコルを作成することを目的とした。

組み入れ基準にバイオマーカーの評価を用いずに行ったヒト化抗 IL-6 受容体抗体トシリズマブの PAH に対する第2相試験(Transform-UK 試験(N=19):2018年 英国)では、一部に効果の高いレスポonderが存在したものの、全体では他の試験と同様に有意差をもって改善することができなかった。以上の点から、肺血管拡張薬以外の新規 PAH 治療薬の開発においては、事前にバイオマーカーの評価を行い、有効性が見込める群を同定した後に臨床試験を行う Precision Medicine のアプローチを用いない限り新規開発が難しく、そのためには経時的な臨床データとバイオマーカーが密接に紐付いている必要がある。また PAH は希少疾患であり、対照群を置いたランダム化比較試験が困難であることから、有効性評価にあたりレジストリを外部対照として用いることが効率的であると考えられる。以上の点を勘案し、患者レジストリ(JAPHR)からヒト化抗 IL-6 受容体抗体製剤を用いた PAH に対する医師主導治験に進むスキームと体制図を以下の図に示す。

### 本研究開発の成果・意義

本研究内容の実現のため、肺動脈性肺高血圧症の患者レジストリ(以下 JAPHR)から得られた臨床データと、網羅的サイトカイン解析データを突合し、PAH 症例の中において疾患の自己免疫活性が高く免疫の modulation が有効と見込まれる immune responsive- phenotype を同定した。具体的には以下の4つのマイルストーンを設定し、研究を実施した。

- (a) JAPHR レジストリから対象患者の抽出及び phenotype のデータ共有
- (b) PAH 患者におけるサイトカインの網羅的解析
- (c) AI を用いたデータのクラスタリングと immune responsive- phenotype の同定
- (d) 医師主導治験の Protokol 策定

マイルストーン (a) : JAPHR レジストリから対象患者の抽出及び phenotype のデータ共有  
肺高血圧症患者レジストリ JAPHR より対象となりうる患者の抽出を行った。JAPHR に登録症例数の多い6施設の登録症例より肺動脈性肺高血圧症 143 例の対象症例を抽出した。JAPHR 登録症例はすでに第3者提供情報の同意を書面によって患者から取得していることから、匿名化情報をデータベースより取得した。

マイルストーン(b):PAH 患者におけるサイトカインの網羅的解析  
マイルストーン(a)によって同定された症例を対象に、RayBiotech 社製 RayBio® Glass Slide Antibody Array を用いたプロテインアレイによる網羅的サイトカイン解析を行った。

マイルストーン(c) : AI を用いたデータのクラスタリングと immune responsive- phenotype の同定

マイルストーン(a)・(b)を通して得られたサイトカインのデータに対して、機械学習を用いた手法でクラスタリングを行った。教師なし機械学習により全てのサイトカインデータを取り扱い、AI クラスタリングの手法を用いて IL-6 をはじめとした一群のサイトカイン増加クラスターすなわち immune responsive- phenotype の特徴および、その群におけるサイトカインレベルの閾値を同定した。それらを用いた治療介入方法に関しては知財化を行った。

マイルストーン (d) : 医師主導治験の Protokol 策定

ARO(慶應義塾大学病院臨床研究推進センター)を活用し、アカデミア主導による治験を効率的に実施する体制を整備した。また ARO と共同で(c)において特定した immune responsive- phenotype を対象とした医師主導治験の Protokol を策定し、PMDA と複数回の事前面談を実施し、Protokol 作成にあたっての方針を決定する

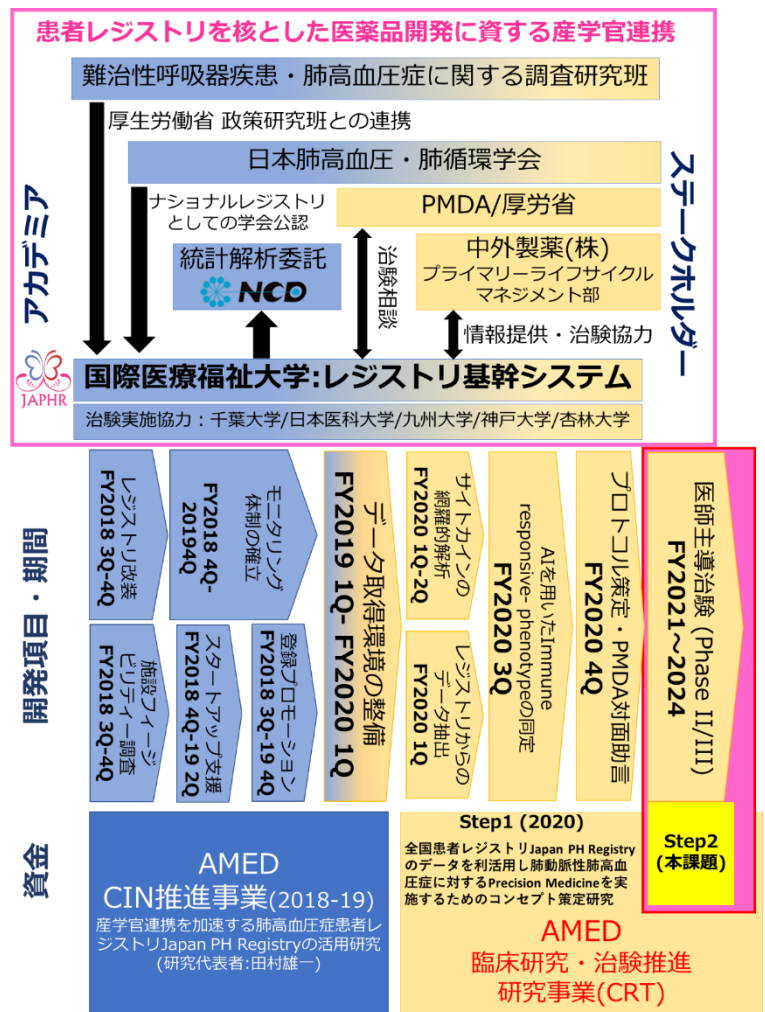


図:本研究における産学官連携により構築された体制ならびにこれまでの取組みを含めた取組み状況のスキーム。

とともに、レジストリを活用した医師主導治験実施にあたっての信頼性保証に関しても情報の共有化を行った。

上記の本研究成果に対して産学連携による知財化を実施した。今後は臨床研究・治験推進研究事業 Step2 として本研究を継続し策定したプロトコルをもとに医師主導治験を実施する。

ヒト化抗 IL-6 受容体抗体は中外製薬株式会社がグローバルに販売する国産の薬剤であり、また研究代表者田村雄一は肺高血圧症の国際ガイドラインの運営委員会のタスクフォースメンバーであることから、本課題から創出されるエビデンスに基づき国際ガイドラインの改訂に関与する立場にある。それにより全世界的にオーファンドラッグとして対象薬剤が使用されることで、PAH の他の治療薬の市場規模から勘案すると年間 300-500 億円程度日本の医療経済収支の改善にも寄与することができる。

## Objectives of this R&D Project

The purpose of this study was to identify the characteristics of patients with PAH who are likely to benefit from anti-IL-6 receptor antibodies as a new treatment for refractory pulmonary arterial hypertension (PAH), to embody the approach of Precision Medicine, and to develop a physician-led clinical trial protocol.

A phase 2 study of the humanized anti-IL-6 receptor antibody tocilizumab in PAH (Transform-UK study (N=19): UK, 2018), which did not use biomarker assessment as an inclusion criterion, demonstrated that although some responders were highly effective, the overall response was not significantly improved, as in other studies. In this context, it is difficult to develop new PAH drugs other than pulmonary vasodilators unless a precision medicine approach is used, in which biomarkers are assessed in advance and clinical trials are conducted after identifying groups that are expected to be effective. In addition, since PAH is a rare disease and it is difficult to conduct randomized controlled trials with a control group, we think that it is efficient to use the registry as an external control in evaluating efficacy in Phase 2 trials. So, we planned to use the Japanese patient registry of PAH (JAPHR) to perform the physician-initiated clinical trial for PAH using humanized anti-IL-6 receptor antibody.

## Results and significance of this research and development

To realize this research, clinical data from the pulmonary arterial hypertension patient registry (JAPHR) and comprehensive cytokine analysis data were collated to identify immune responsive phenotypes in PAH patients that have high autoimmune activity and are expected to benefit from immune modulation. The following four phenotypes were identified. Specifically, we set the following four milestones for the study

- (a) Extraction of target patients from the JAPHR registry and sharing of phenotype data
- (b) Comprehensive analysis of cytokines in PAH patients
- (c) Clustering of data and identification of immune responsive- phenotype using AI
- (d) Protocol development for investigator-initiated clinical trials

Milestone (a): Extraction of eligible patients from JAPHR registry and sharing of phenotype data

We selected 143 patients with pulmonary arterial hypertension (PAPH) from the six centers with the largest number of patients in the JAPHR registry, because the patients in the JAPHR registry had already given written consent to provide information to third parties. Anonymized information was obtained from the database.

Milestone (b): Comprehensive analysis of cytokines in PAH patients

Comprehensive cytokine analysis by protein array using RayBio® Glass Slide Antibody Array manufactured by RayBiotech was performed for the cases identified in milestone (a).

Milestone (c): Clustering of data and identification of immune responsive- phenotypes using AI

Clustering of cytokine data obtained through milestones (a) and (b) was performed using a machine learning approach. We used unsupervised machine learning to handle all cytokine data and AI clustering to identify the characteristics of a group of cytokines increase clusters including IL-6, i.e., immune responsive- phenotypes, and the threshold of cytokine levels in that group. In addition, the threshold of cytokine levels in the group was identified. The method of therapeutic intervention using them was commercialized.

Milestone (d): Development of protocol for investigator-initiated clinical trials

We established a system for efficient implementation of academia-led clinical trials by utilizing ARO (Keio University Hospital). In collaboration with the ARO, we developed a protocol for investigator-initiated clinical trials targeting the identified immune responsive-phenotype, and held multiple meetings with PMDA to determine the policy for protocol development. At the same time, we shared information on the reliability assurance for conducting investigator-initiated clinical trials using the registry.

The results of this research were commercialized as intellectual property through industry-academia collaboration. In the future, this research will be continued as Step 2 of the Clinical Research and Clinical Trial Promotion Research Project, and physician-led clinical trials will be conducted based on the protocol developed.

Since the humanized anti-IL-6 receptor antibody is a domestic drug marketed globally by Chugai Pharmaceutical Co. He will be involved in the revision of the international guidelines based on the evidence generated from this issue. The global use of this drug as an orphan drug will contribute to the improvement of Japan's medical economic balance by about 30-50 billion yen per year, considering the market size of other therapeutic drugs for PAH.

## I.

- ※ 今年度の研究実績及び成果に関して、500～1000 字、文字の大きさ 10～12 ポイント程度で作成ください。
- ※ 一つの研究開発課題において、研究開発代表者以外に AMED と直接委託契約等の研究開発分担者がいる場合、研究開発分担者は各々の研究計画書（分担研究開発課題）に基づき、当該研究機関の成果の概要の記載をお願いします。研究代表者は、課題全体としての研究成果及び自身の研究成果の概要をそれぞれ記載してください。
- ※ 研究開発計画書（変更を含む）に記載された計画に対応して、どのような結果が得られたか記載してください。

## II. 成果の外部への発表（当該年度発表分のみ記載してください）（公開）

（ 1 ） 学会誌・雑誌等における論文一覧

【研究開発代表者：田村 雄一】

（国内誌 0 件、国際誌 7 件）

1. Tanabe N, Kumamaru H, Tamura Y, Taniguchi H, Emoto N, Yamada Y, Nishiyama O, Tsujino I, Kuraishi H, Nishimura Y, Kimura H, Inoue Y, Morio Y, Nakatsumi Y, Satoh T, Hanaoka M, Kusaka K, Sumitani M, Handa T, Sakao S, Kimura T, Kondoh Y, Nakayama K, Tanaka K, Ohira H, Nishimura M, Miyata H, Tatsumi K, JRPHS Group — Multi-Institutional Prospective Cohort Study of Patients With Pulmonary Hypertension Associated With Respiratory Diseases—. *Circ J*. 2021 Mar 25;85(4):333-342. doi: 10.1253/circj.CJ-20-0939. Epub 2021 Feb 2.
2. Tamura Y, Kumamaru H, Abe K, Satoh T, Miyata H, Ogawa A, Tanabe N, Hatano M, Yao A, Tsujino I, Fukuda K, Kimura H, Kuwana M, Matsubara H, Tatsumi K, Japan Pulmonary Hypertension Registry (JAPHR) Network— Improvements in French risk stratification score were correlated with reductions in mean pulmonary artery pressure in pulmonary arterial hypertension: a subanalysis of the Japan Pulmonary Hypertension Registry (JAPHR) —. *BMC Pulm Med*. 2021 Jan 14;21(1):28. doi: 10.1186/s12890-021-01398-6.
3. Savale L, Akagi S, Tu L, Cumont A, Thuillet R, Phan C, Le Vely B, Berrebeh N, Huertas A, Jaïs X, Cottin V, Chaouat A, Tromeur C, Boucly A, Marie Jutant E, Mercier O, Fadel E, Montani D, Sitbon O, Humbert M, Tamura Y, Guignabe Cr — Serum and Pulmonary Uric Acid in Pulmonary Arterial Hypertension.— *Eur Respir J*. 2021 Jan 14;2000332.doi: 10.1183/13993003.00332-2020. Online ahead of print.
4. Tamura Y, Takeyasu R, Furukawa A, Takada H, Takechi M, Taniguchi H, Kawamura A, — How COVID-19 Affected the Introduction of Telemedicine and Patient Reported Outcomes Among Patients With Pulmonary Hypertension — A Report From a Referral Center in Japan — *Circ Rep*. 2020 Aug 27;2(9):526-530. doi: 10.1253/circrep.CR-20-0088.
5. Takeyasu R, Tamura Y, Abe K, Goda A, Satoh T, Suda R, Tanabe N, Tsujino I, Yamazaki T, Tatsumi k, Psychometric Validation of a Japanese Version of the emPHasis-10 Questionnaire, a Patient-Reported Outcome Measure for Pulmonary Hypertension — Multicenter Study in Japan — *Circ Rep*. 2020 Apr 10; 2(4): 255–259. doi:10.1253/circrep.CR-20-0014
6. Ishiguro M, Takeuchi K, Kikuchi H, Goda A, Inami T, Tamura Y, Kataoka M, Fukuda K, Satoh T.—Pulmonary Artery Pressure as a Treatment Target to Improve the Prognosis of Idiopathic Pulmonary Arterial Hypertension — Insight From a Cohort From Two Japanese Pulmonary Hypertension Centers —. *Circ Rep*. 2020 Apr 10; 2(4): 249–254.doi:10.1253/circrep.CR-20-0006.
7. Takaoka M, Takekoshi T, Nakajima R, Furukawa A, Tamura Y, Shirai Y, Furuya Y, Nagase S, Hayashi A, —An anti-RNA polymerase III antibody-positive systemic sclerosis patient with thymic carcinoma whose digital ulcers healed during treatment with macitentan and sildenafil for pulmonary arterial hypertension—*Eur J Dermatol*. 2020 Apr 10. doi: 10.1684/ejd.2020.3747. Online ahead of print.

【研究開発分担者：巽 浩一郎】

(国内誌 0 件、国際誌 35 件)

1. Suda R, Tanabe N, Terada J, Naito A, Kasai H, Nishimura R, Sanada TJ, Sugiura T, Sakao S, Tatsumi K. Pulmonary hypertension with a low cardiac index requires a higher PaO<sub>2</sub> level to avoid tissue hypoxia. *Respirology*. 2020;25:97-103. doi:10.1111/resp.13574.
2. Takeyasu R, Tamura Y, Abe K, Goda A, Satoh T, Suda R, Tanabe N, Tsujino I, Yamazaki T, Tatsumi K. Psychometric validation of a Japanese version of the emPHasis-10 questionnaire, a patient-reported outcome measure for pulmonary hypertension – Multicenter study in Japan -. *Circ Rep*. 2020;2:255-259. doi:org/10.1253/circrep.CR-20-0014.
3. Sanada TJ, Hosomi K, Shoji H, Park J, Naito A, Ikubo Y, Yanagisawa Y, Kobayashi T, Miwa H, Suda R, Sakao S, Mizuguchi K, Kunisawa J, Tanabe N, Tatsumi K. Gut microbiota modification suppresses the development of pulmonary arterial hypertension in an SU5416/hypoxia rat model. *Pulm Circ*. 2020;10:1-10. doi:10.1177/2045894020929147.
4. Katayama N, Odagiri K, Hakamata A, Kamiya C, Uchida S, Tanaka S, Inui N, Namiki N, Tatsumi K, Watanabe H. Clinical evaluation of drug–drug interactions between the cytochrome P450 substrates selexipag and clopidogrel in Japanese volunteers (ms no. MP-00320-20.R2). *Br J Clin Pharmacol*. 2020 in press.
5. Takahashi Y, Yamamoto K, Tanabe N, Suda R, Kasai H, Nishimura R, Jujo T, Sugiura T, Shigeta A, Sakao S, Tatsumi K. Characteristics of Japanese elderly patients with pulmonary arterial hypertension. *Pulm Circ*. 2020;10:1-13.
6. Yamamoto K, Nishimura R, Kato F, Naito A, Suda R, Sekine A, Jujo T, Shigeta A, Sakao S, Tanabe N, Tatsumi K. Protective role of endothelial progenitor cells stimulated by riociguat in chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Int J Cardiol*. 2020;299:263-270. doi:10.1016/j.ijcard.2019.07.017.
7. Saito T, Kasai H, Sugiura T, Takahashi Y, Tajima H, Shigeta A, Sakao S, Tanabe N, Tatsumi K. Effects of pulmonary endarterectomy on pulmonary hemodynamics in chronic thromboembolic pulmonary hypertension, evaluated by interventricular septum curvature. *Pulm Circ*. 2020;10:2045894019897502. doi:10.1177/2045894019897502.
8. Ikubo Y, Sanada TJ, Tanabe N, Naito A, Shoji H, Nagata J, Kuriyama A, Yanagisawa A, Kobayashi T, Yamamoto K, Kasai H, Suda R, Sekine A, Sugiura T, Shigeta A, Ishida K, Sakao S, Masuda M, Tatsumi K. The extent of enlarged bronchial arteries is not correlated with the development of reperfusion pulmonary edema after pulmonary endarterectomy in patients with chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Pulm Circ*. 2020;10:1-5. 2020 Nov 19;10(4):2045894020968677.doi: 10.1177/2045894020968677.eCollection Oct-Dec 2020.
9. Tanabe N, Kumamaru H, Tamura Y, Taniguchi H, Emoto N, Yamada Y, Nishiyama O, Tsujino I, Kuraishi H, Nishimura Y, Kimura H, Inoue Y, Morio Y, Nakatsumi Y, Satoh T, Hanaoka M, Kusaka K, Sumitani M, Handa T, Sakao S, Kimura T, Kondoh Y, Nakayama K, Tanaka K, Ohira H, Nishimura M, Miyata H, Tatsumi K. Multi-institutional prospective cohort study of patients with pulmonary hypertension associated with respiratory diseases. *Circ J*. 2020 in press.



10. Naito A, Sakao S, Terada J, Iwasawa S, Jujo Sanada T, Suda R, Kasai H, Sekine A, Nishimura R, Sugiura T, Shigeta A, Tanabe N, Tatsumi K. Nocturnal hypoxemia and high circulating TNF-alpha levels in chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Intern Med.* 2020;59:1819-1826. doi: 10.2169/internalmedicine.4458-20.
11. Nishiyama A, Kawata N, Yokota H, Sugiura T, Matsumura Y, Higashide T, Horikoshi T, Oda S, Tatsumi K, Uno T. A predictive factor for patients with acute respiratory distress syndrome: CT lung volumetry of the well-aerated region as an automated method. *Eur J Radiol.* 2020;122:108748. doi: 10.1016/j.ejrad.2019.108748
12. Abe M, Tsushima K, Yoshioka K, Sakayori M, Suzuki K, Hirasawa Y, Kawasaki T, Ikari J, Terada J, Tatsumi K. The Gender-Age-Physiology system as a prognostic model in patients with idiopathic pulmonary fibrosis treated with nintedanib: a longitudinal cohort study. *Adv Respir Med.* 2020;88:369-376. doi:10.5603/ARM.a2020.0137.
13. Hirasawa Y, Abe M, Terada J, Sakayori M, Suzuki K, Yoshioka K, Kawasaki T, Tsushima K, Tatsumi K. Tolerability of nintedanib-related diarrhea in patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *Pulm Pharmacol Ther.* 2020;62:101917. doi:10.1016/j.pupt.2020.101917.
14. Ugai K, Matsuda S, Mikami H, Shimada A, Misawa T, Nakamura H, Tatsumi K, Hatano M, Murayama T, Kasuya Y. Inhibition of the SET8 pathway ameliorates lung fibrosis even through fibroblast dedifferentiation. *Front Mol Biosci.* 2020;7:192. doi:org/10.3389/fmolb.2020.00192 IF 4.188
15. Suzuki K, Kim JD, Ugai K, Matsuda S, Mikami H, Yoshioka K, Ikari J, Hatano M, Fukamizu A, Tatsumi K, Kasuya Y. Transcriptomic changes involved in the dedifferentiation of myofibroblasts derived from the lung of a patient with idiopathic pulmonary fibrosis. *Mol Med Rep.* 2020;22:1518-1526. doi: 10.3892/mmr.2020.11218.
16. Suzuki M, Ikari J, Anazawa R, Tanaka N, Katsumata Y, Shimada A, Suzuki E, Tatsumi K. PAD4 deficiency improves bleomycin-induced neutrophil extracellular traps and fibrosis in mouse lung. *Am J Respir Cell Mol Biol.* 2020;63:806-818. doi: org/10.1165/rcmb.2019-0433OC. IF 5.373
17. Matsuda S, Kim JD, Sugiyama F, Matsuo Y, Ishida J, Murata K, Nakamura K, Namiki K, Sudo T, Kuwaki T, Hatano M, Tatsumi K, Fukamizu A, Kasuya Y. Transcriptomic evaluation of pulmonary fibrosis-related genes: Utilization of transgenic mice with modifying p38 signal in the lungs. *Int J Mol Sci.* 2020;21:E6746. doi: 10.3390/ijms21186746. IF 4.556
18. Koshikawa K, Terada J, Abe M, Iwasawa S, Sakayori M, Yoshioka K, Hirasawa Y, Kasai H, Kawasaki Y, Tsushima K, Tatsumi K. Clinical characteristics and risk factors of drug-induced lung injury by ALK tyrosine kinase inhibitors: A single center retrospective analysis. *Thoracic Cancer.* 2020;11:1495-1502. doi:10.1111/1759-7714.13416.
19. Suzuki M, Kawata N, Abe M, Yokota H, Anazawa R, Matsuura Y, Ikari J, Matsuoka S, Tsushima K, Tatsumi K. Objective quantitative multidetector computed tomography assessments in patients with combined pulmonary fibrosis with emphysema: Relationship with pulmonary function and clinical events. *PLoS One.* 2020;15:e0239066. doi: 10.1371/journal.pone.0239066.

20. Abe M, Tsushima K, Shikano K, Yoshioka K, Sakayori M, Hirasawa Y, Ishiwata T, Kawasaki T, Ikari J, Terada J, Tatsumi K. Risk factors of acute exacerbation following bronchoalveolar lavage in patients suspected of having idiopathic pulmonary fibrosis: Retrospective cohort study and literature review. *Adv Respir Med* 2020 in press.
21. Murthi M, Yoshioka K, Cho JH, Arias S, Danna E, Holt G, Tatsumi K, Kawasaki T, Mirsaeidi M. Presence of concurrent sarcoid-like granulomas indicate better survival in cancer patients. *ERJ Open Research*. 2020 in press. doi:10.1101/2020.03.28.20046003.
22. Nakata K, Sugi T, Kuroda K, Yoshizawa K, Takada T, Tazawa R, Ueda T, Aoki A, Abe M, Tatsumi K, Eda R, Kondoh S, Morimoto K, Tanaka T, Yamaguchi E, Takahashi A, Oda M, Ishii H, Izumi S, Sugiyama H, Nakagawa A, Tomii K, Suzuki M, Konno S, Ohkouchi S, Hirano T, Handa T, Hirai T, Inoue Y, Arai T, Asakawa K, Sakagami T, Tanaka T, Mikami A, Kitamura N. Validation of a new serum granulocyte-macrophage colony-stimulating factor autoantibody testing kit. *ERJ Open Res*. 2020;6. pii:00259-2019. doi:10.1183/23120541.00259-2019.
23. Kasai H, Ito S, Tajima H, Takahashi Y, Sakurai Y, Kawata N, Sugiyama H, Asahina M, Sakai I, Tatsumi K. The positive effect of student-oriented clinical clerkship rounds employing role-play and peer review on the clinical performance and professionalism of clerkship students. *Med Teach*. 2020;42:73-78. doi:10.1080/0142159X.2019.1656330.
24. Katsumata Y, Terada J, Matsumura T, Koshikawa K, Sakao S, Tomiyoshi G, Shinmen N, Nakamura R, Kuroda H, Nagashima K, Kobayashi Y, Kobayashi E, Iwadate Y, Zhang XM, Hiwasa T, Tatsumi K. Circulating anti-sorting nexins 16 antibodies as an emerging biomarker of coronary artery disease in patients with obstructive sleep apnea. *Diagnostics (Basel)*. 2020;10:71. doi:10.3390/diagnostics10020071.
25. Murase K, Tanizawa K, Minami T, Matsumoto T, Tachikawa R, Takahashi N, Tsuda T, Toyama Y, Ohi M, Akahoshi T, Tomita Y, Narui K, Nakamura H, Ohdaira T, Yoshimine H, Tsuboi T, Yamashiro Y, Ando S, Kasai T, Kita H, Tatsumi K, Burioka N, Tomii K, Kondoh Y, Takeyama H, Handa T, Hamada S, Oga T, Nakayama T, Sakamaki T, Morita S, Kuroda T, Hirai T, Chin K. A randomized controlled trial of telemedicine for long-term sleep apnea CPAP management. *Ann Am Thorac Soc*. 2020;17:329-337. doi:10.1513/AnnalsATS.201907-494OC. IF 4.836
26. Hino A, Terada J, Kasai H, Shojima H, Ohgino K, Sasaki A, Hayasaka K, Tatsumi K. Adult cases of late-onset CCHS and PHOX2B-mutation carriers: an additional case report and pooled analysis. *J Clin Sleep Med*. 2020 Online ahead of print. doi:10.5664/jcsm.8732.
27. Matsuda S, Asakura T, Morimoto K, Suzuki S, Fujiwara K, Furuuchi K, Osawa T, Namkoong H, Ishii M, Kurashima A, Tatsumi K, Ohta K, Hasegawa N, Sasaki Y. Clinical significance of anti-glycopeptidolipid-core IgA antibodies in patients newly diagnosed with Mycobacterium avium complex lung disease. *Respir Med*. 2020;171:106086. doi:org/10.1016/j.rmed.2020.106086
28. Imamura S, Inagaki T, Terada J, Nagashima K, Katsura H, Tatsumi K. Long-term efficacy of pulmonary rehabilitation with home-based or low frequent maintenance programs in patients with chronic obstructive pulmonary disease: a meta-analysis. *Ann Palliat Med*. 2020;apm-19-581. doi.org/10.21037/apm-19-581.

29. Saito G, Ebata T, Ishiwata T, Iwasawa S, Yoshino I, Takiguchi Y, Tatsumi K. Risk factors for skeletal-related events in non-small cell lung cancer patients treated with bone-modifying agents. *Support Care Cancer*. 2020.
30. Ishiwata T, Seki T, Gregor A, Aragaki M, Motooka Y, Kinoshita T, Inage T, Bernards N, Ujiie H, Chen Z, Effat A, Chen J, Zheng G, Tatsumi K, Yasufuku K. A preclinical research platform to evaluate photosensitizers for transbronchial localization and phototherapy of lung cancer using an orthotopic mouse model. *Transl Lung Cancer Res*. 2020 in press. IF 5.132
31. Shikano K, Ishiwata T, Saegusa F, Terada J, Sakayori M, Abe M, Kawasaki T, Ikari J, Kawata N, Tada Y, Tatsumi K. Feasibility and accuracy of rapid on-site evaluation of touch imprint cytology during transbronchial biopsy. *J Thorac Dis*. 2020;12:3057-64. doi: 10.21037/jtd-20-671.
32. Shikano K, Ishii D, Umimura T, Rakuman S, Maki S, Kasai H, Orita S, Iwasawa S, Sugiura T, Ohtori S, Tatsumi K. Spondylodiscitis and spinal epidural abscess related to long-term placement of an airway stent for malignant central airway obstruction. *Thorac Cancer*. 2020;11:2343-2346. doi:10.1111/1759-7714.13530
33. Hashimoto Y, Kasai H, Sugiura T, Ishii D, Sasaki A, Suga M, Tatsumi K. Successful transcatheter arterial embolization in an asymptomatic patient with primary racemose hemangioma of the bronchial artery. *Respir Med Case Rep*. 2020;30:101060. doi:10.1016/j.rmcr.2020.101060. eCollection 2020.
34. Kobayashi T, Shigeta A, Terada J, Tanabe N, Sugiura T, Sakao S, Taniguchi K, Oto T, Tatsumi K. Severe thrombocytopenia in patients with idiopathic pulmonary arterial hypertension provided several strategies for lung transplantation. *Pulm Circ*. 2020;10:2045894020969103. doi: 10.1177/2045894020969103.
35. Naito J, Nakajima T, Morimoto J, Yamamoto T, Sakairi Y, Wada H, Suzuki H, Sugiura T, Tatsumi K, Yoshino I. Emergency surgery for hemothorax due to a ruptured pulmonary arteriovenous malformation. *Gen Thorac Cardiovasc Surg*. 2020;68:1528–1531. doi:10.1007/s11748-020-01291-9.

【研究開発分担者：桑名 正隆】

(国内誌 0 件、国際誌 2 件)

1. Khanna D, Lin CJF, Furst DE, Goldin J, Kim G, Kuwana M, Allanore Y, Matucci-Cerinic M, Distler O, Shima Y, van Laar J, Spotswood H, Wagner B, Siegel J, Jahreis A, and Denton CP. Tocilizumab in systemic sclerosis: a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet Respir. Med*. 2020; 8(10): 963-974. doi: 10.1016/S2213-2600(20)30318-0
2. Tamura Y, Kumamaru H, Abe K, Satoh T, Miyata H, Ogawa A, Tanabe N, Hatano M, Yao A, Tsuzino I, Fukuda K, Kimura H, Kuwana M, Matsubara H, Tatsumi K, and the Japan PH Registry (JAPHR) Network. Improvements in French risk stratification score were correlated with reductions in mean pulmonary artery pressure in pulmonary arterial hypertension: A subanalysis of the Japan Pulmonary Hypertension Registry (JAPHR). *BMC Pulm. Med*. 2021; 21(1): 28. doi: 10.1186/s12890-021-01398-6.

【研究開発分担者：阿部 弘太郎】

(国内誌 0 件、国際誌 7 件)

1. Yamasaki Y, Abe K, Hosokawa K, Kamitani T. A Novel Pulmonary Circulation Imaging using Dynamic Digital Radiography for Chronic Thromboembolic Pulmonary Hypertension. *Eur Heart J*. 2020;41(26):2506. doi: 10.1093/eurheartj/ehaa143.
2. Yamasaki Y, Abe K, Kamitani T, Hosokawa K, Kawakubo M, Sagiya K, Hida T, Matsuura Y, Murayama Y, Funatsu R, Tsutsui H, Yabuuchi H. Balloon Pulmonary Angioplasty Improves Right Atrial Reservoir and Conduit Functions in Chronic Thromboembolic Pulmonary Hypertension. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*. 2020;21(8):855-862. doi: 10.1093/ehjci/jeaa064.
3. Hosokawa K, Abe K, Yamasaki Y, Tsutsui H. Multistage Strategy With Perfusion SPECT and CT Pulmonary Angiogram in Balloon Pulmonary Angioplasty for Totally Occluded Lesions in CTEPH. *EuroIntervention*. 2021;EIJ-D-20-00652. doi: 10.4244/EIJ-D-20-00652.
4. Yamasaki Y, Abe K, Kamitani T, Sagiya K, Hida T, Hosokawa K, Matsuura Y, Hioki K, Nagao M, Yabuuchi H, Ishigami K. Right Ventricular Extracellular Volume with Dual-Layer Spectral Detector CT: Value in Chronic Thromboembolic Pulmonary Hypertension. *Radiology*. 2021;26:203719. doi: 10.1148/radiol.2020203719.
5. Kawakami T, Matsubara H, Abe K, Kataoka M, Kohsaka S, Sato Y, Shinke T, Fukuda K. Multicentre randomised controlled trial of balloon pulmonary angioplasty and riociguat in patients with chronic thromboembolic pulmonary hypertension: protocol for the MR BPA study. *BMJ Open*. 2020; 6;10(2):e028831. doi: 10.1136/bmjopen-2018-028831.
6. Kamada K, Hosokawa K, Inoue K, Abe K. A ‘Mille-Feuille’-like giant dissecting aneurysm of the pulmonary artery in Eisenmenger syndrome. *Eur Heart J*. 2021;42(1):137. doi: 10.1093/eurheartj/ehaa513.
7. Ishikawa T, Abe K, Takana-Ishikawa M, Yoshida K, Watanabe T, Imakiire S, Hosokawa K, Hirano M, Hirano K, Tsutsui H. Chronic Inhibition of Toll-Like Receptor 9 Ameliorates Pulmonary Hypertension in Rats. *J Am Heart Assoc*. 2021;10(7):e019247. doi: 10.1161/JAHA.120.019247.

【研究開発分担者：伊波 巧】

【研究開発分担者：谷口 悠】

(国内誌 1 件、国際誌 3 件)

1. Taniguchi Y, Matsuoka Y, Onishi H, Yanaka K, Emoto N, Nakai H, Okada K, Hirata K. The role of balloon pulmonary angioplasty and pulmonary endarterectomy: Is chronic thromboembolic pulmonary hypertension still a life-threatening disease *Int J Cardiol*. 2021 Mar 1;326:170-177. doi:10.1016/j.ijcard.2020.10.026
2. Onishi H, Taniguchi Y, Matsuoka Y, Yanaka K, Izawa Y, Tsuboi Y, Mori S, Kono A, Nakayama K, Emoto N, Hirata KI

Evaluation of microvasculopathy using dual-energy computed tomography in patients with chronic thromboembolic pulmonary hypertension.

Pulm Circ. 2021 Jan 20;11(1):2045894020983162.doi:10.1177/2045894020983162

3. Matsuoka Y, Taniguchi Y, Miwa K, Sumimoto K, Tsuboi Y, Onishi H, Yanaka K, Emoto N, Hirata K. Assessment of oxygenation after balloon pulmonary angioplasty for patients with inoperable chronic thromboembolic pulmonary hypertension.

Int J Cardiol. 2021 Mar 6:S0167-5273(21)00459-9. doi:10.1016/j.ijcard.2021.03.002

4. COVID-19 感染と肺循環障害 心臓 vol.52 No.11, 2020, 1227-1231 谷口悠

(2) 学会・シンポジウム等における口頭・ポスター発表

【研究開発代表者：田村 雄一】

1. 田村雄一. Yes, pulmonary hypertension should be extensively treated before ASD occlusion. 第 84 回日本循環器学会学術集会・Asian Pacific Society of Cardiology Congress 2020 (APSC2020) (国立京都国際会館・グランドプリンスホテル京都、京都府京都市) . 2020.7. 30.オンライン開催
2. 田村雄一. 「Recent advances in PAH therapy from Japanese PH registry」 第 84 回日本循環器学会学術集会・Asian Pacific Society of Cardiology Congress 2020 (APSC2020) (国立京都国際会館・グランドプリンスホテル京都、京都府京都市) . 2020.7. 30. オンライン開催

【研究開発分担者：巽 浩一郎】

特記すべきことなし

【研究開発分担者：桑名 正隆】

特記すべきことなし

【研究開発分担者：阿部 弘太郎】

1. The Efficacy and Safety of Non-Vitamin K Antagonist Oral Anticoagulants in Patients with CTEPH. Hosokawa K, Abe K, Todaka K, Funakoshi K, Tsutsui H. 第 84 日本循環器学会学術集会, 2020/7/31, 国内, シンポジウム, 口頭.
2. 慢性血栓塞栓性肺高血圧症に対するバルーン肺動脈拡張術およびレジストリ構築研究, 阿部弘太郎、細川和也、筒井裕之, 第 40 回日本静脈学会, , 2020/9/17, 国内, シンポジウム, 口頭.

Abe K., Ishikawa T., Yoshida K., Watanabe T, Imakiire S, Masaki K, Hosokawa K, Tsutsui H. : Toll-like Receptor 9 is a Novel Therapeutic Target for Pulmonary Hypertension and Right Ventricular Dysfunction. 第 85 日本循環器学会学術集会, 2021/3/27, 国内, シンポジウム, 口頭.

【研究開発分担者：伊波 巧】

【研究開発分担者：谷口 悠】

1. Survival in patients with chronic thromboembolic pulmonary hypertension in the modern management era  
Yu Taniguchi, Yoichiro Matsuoka, Hiroyuki Onishi, Noriaki Emoto, Ken-ichi Hirata  
European Society of Cardiology 2020, Online, ポスター
2. Survival in patients with chronic thromboembolic pulmonary hypertension in the modern management era  
Yu Taniguchi, Yoichiro Matsuoka, Hiroyuki Onishi, Noriaki Emoto, Ken-ichi Hirata  
European Respiratory Society Congress 2020, Online, ポスター
3. The Role of Balloon Pulmonary Angioplasty in Patients with Chronic Thromboembolic Pulmonary Hypertension,  
Current and Future Direction  
第 84 回日本循環器学会 シンポジウム

(3) 診療ガイドライン、省令、基準、日本薬局方、添付文書改訂、国の技術文書（通知）等への反映

【研究開発代表者：田村 雄一】

令和 2 年度 厚生労働省 次世代医療機器・再生医療等製品 評価指標作成事業

「行動変容を伴う医療機器プログラムに関する調査研究班報告」

委員：田村雄一

【研究開発分担者：巽 浩一郎】

第 6 回 肺高血圧症ワールドシンポジウム (Nice 2018) 肺高血圧症：最新の診断と治療.

Selected articles from proceedings of the 6<sup>th</sup> world symposium on pulmonary hypertension.

European Respiratory Society. 2020/10/30

日本語版監訳：巽浩一郎、田村雄一

(4) 研修プログラム、カリキュラム、シラバス、教材、e-learning 等の公表

なし

(5) 「国民との科学・技術対話」に対する取り組み

なし