

平成28年度 委託研究開発成果報告書

I. 基本情報

- 事業名： (日本語) 臨床研究・治験推進研究事業
(英語) Project Promoting Clinical Trials for Development of New Drugs and Medical Devices
- 研究開発課題名： (日本語) 難治性リンパ管異常に対するシロリムス療法確立のための研究
(英語) Study of sirolimus therapy for patients with intractable lymphatic Anomalies
- 研究開発担当者 所属 役職 氏名： (日本語) 岐阜大学医学部附属病院小児科 併任講師 小関 道夫
(英語) Department of Pediatrics, Gifu University Hospital, Senior Lecturer, Michio Ozeki
- 実施期間： 平成28年10月1日 ～ 平成29年3月31日
- 分担研究 開発課題名： (日本語) 研究総括、組織構築、研究立案、疾患レジストリの改良、治験調整医師
(英語) Coordinating investigator responsible for generalization, organization, and design of the research, and improvement of the disease registry
- 研究開発分担者 所属 役職 氏名： (日本語) 岐阜大学医学部附属病院小児科 併任講師 小関 道夫
(英語) Department of Pediatrics, Gifu University Hospital, Senior Lecturer, Michio Ozeki
- 分担研究 開発課題名： (日本語) プロトコール作成、治験責任医師、薬理作用機序の解明および臨床マーカー探索
(英語) Production of protocol, principal investigator and elucidation of pharmacological mechanism and biomarker
- 研究開発分担者 所属 役職 氏名： (日本語) 岐阜大学大学院医学系研究科小児病態学 教授 深尾 敏幸
(英語) Department of Pediatrics, Graduate School of Medicine, Gifu University, Professor, Toshiyuki Fukao

分担研究 (日本語) プロトコール作成、規制対応、治験調整事務局業務
 開発課題名: (英語) Production of protocol, regulatory compliance and secretariat of clinical trial
 研究開発分担者 (日本語) 岐阜大学先端医療臨床研究推進センター 副センター長 浅田 隆太
 所属 役職 氏名: (英語) Advanced Medical Clinical Research Promotion Center, Gifu University, Deputy Director, Ryuta Asada

分担研究 (日本語) プロトコール作成、生物統計解析
 開発課題名: (英語) Production of protocol and biostatistical analysis
 研究開発分担者 (日本語) 名古屋医療センター・臨床研究センター・統計解析室・副室長 橋本 大 哉
 所属 役職 氏名: (英語) Division of Statistical analysis, National Hospital Organization Nagoya Medical Center, Deputy Chief, Hiroya Hashimoto

分担研究 (日本語) 疾患登録システムの改良、患者リクルート委員会の統括、治験分担医師
 開発課題名: (英語) Improvement of disease registry, generalization of patient recruitment and principal investigator
 研究開発分担者 (日本語) 国立研究開発法人国立成育医療研究センター・臓器運動器病態 外科部 小児外科・医長 藤野 明浩
 所属 役職 氏名: (英語) Department of Pediatric Surgery, National Center for Child Health and Development, Head Physician, Akihiro Fujino

分担研究 (日本語) プロトコール作成、治験責任医師
 開発課題名: (英語) Production of protocol and principal investigator
 研究開発分担者 (日本語) 慶應義塾大学医学部・外科学(小児)・教授 黒田 達夫
 所属 役職 氏名: (英語) Department of Pediatric Surgery, Keio University School of Medicine, Professor, Tatsuo Kuroda

分担研究 (日本語) 効果・安全性評価委員会の統括、管理
 開発課題名: (英語) Generalization of data and safety monitoring board
 研究開発分担者 (日本語) 東海大学・医学部外科学系小児外科・教授 上野 滋
 所属 役職 氏名: (英語) Department of Pediatric Surgery, Tokai University, Professor, Shigeru Ueno

分担研究 (日本語) フォローアップ体制の構築、疾患登録システムの改良
 開発課題名: (英語) Construction of follow-up system and improvement of disease registry
 研究開発分担者 (日本語) 埼玉県立小児医療センター・病院長 岩中 督
 所属 役職 氏名: (英語) Saitama Children's Medical Center, President, Tadashi Iwanaka

- 分担研究 (日本語) 中央診断委員会の統括、画像診断アルゴリズムの構築
 開発課題名: (英語) Generalization of central diagnostic committee and construction of radiological diagnostic algorithm
 研究開発分担者 (日本語) 国立研究開発法人国立成育医療研究センター・放射線診療部・部長 野坂 俊介
 所属 役職 氏名: (英語) Department of Radiology, National Center for Child Health and Development, Director, Shunsuke Nosaka
- 分担研究 (日本語) シロリムスの薬物動態解析および薬剤管理
 開発課題名: (英語) Pharmacokinetic analysis and management of sirolimus
 研究開発分担者 (日本語) 国立研究開発法人国立成育医療研究センター研究所・再生医療センターセンター長 梅澤 明弘
 所属 役職 氏名: (英語) Department of Reproductive Biology and Pathology, National Research Institute for Child Health and Development, Director, Akihiro Umezawa
- 分担研究 (日本語) 病理中央診断および病理学的検討および治療効果との関連性に関する検討
 開発課題名: (英語) Central pathological diagnosis and pathological investigation
 研究開発分担者 (日本語) 北里研究所病院・病理診断部・医長 松岡 健太郎
 所属 役職 氏名: (英語) Department of Pathology, Kitasato Institute Hospital, Head Physician, Kentaro Matsuoka
- 分担研究 (日本語) プロトコール作成、治験責任医師、薬物動態解析
 開発課題名: (英語) Production of protocol, principal investigator and pharmacokinetic analysis
 研究開発分担者 (日本語) 国立研究開発法人国立成育医療研究センター・総合診療部・医長 前川 貴伸
 所属 役職 氏名: (英語) Department of General Pediatrics and Interdisciplinary Medicine, National Center for Child Health and Development, Chief Physician, Takanobu Maekawa
- 分担研究 (日本語) サイトカイン測定によるバイオマーカー検索および薬理作用の解析
 開発課題名: (英語) Elucidation of biomarker and analysis of pharmacological action
 研究開発分担者 (日本語) 浜松医科大学・医学部皮膚科学講座・准教授 平川 聡史
 所属 役職 氏名: (英語) Department of Dermatology, Hamamatsu University School of Medicine, Associate Professor, Satoshi Hirakawa
- 分担研究 (日本語) プロトコール作成、治験責任医師
 開発課題名: (英語) Production of protocol and principal investigator
 研究開発分担者 (日本語) 九州大学・大学院医学研究院小児外科学分野・准教授 木下 義晶
 所属 役職 氏名: (英語) Department of Pediatric Surgery, Kyushu University, Associate Professor, Yoshiaki Kinoshita

分担研究 (日本語) 患者リクルート体制の構築、疾患登録システムの改良、治験責任医師
開発課題名: (英語) Generalization of patient recruitment, improvement of disease
registry and principal investigator
研究開発分担者 (日本語) 京都府立医科大学・大学院医学研究科小児外科学・教授 田尻 達郎
所属 役職 氏名: (英語) Department of Pediatric Surgery, Kyoto Prefectural University of
Medicine, Professor, Tatsuro Tajiri

分担研究 (日本語) プロトコール作成、治験分担医師
開発課題名: (英語) Production of protocol and sub investigator
研究開発分担者 (日本語) 京都府立医科大学・大学院医学研究科小児外科学・講師 古川 泰三
所属 役職 氏名: (英語) Department of Pediatric Surgery, Kyoto Prefectural University of
Medicine, Senior Lecturer, Taizo Furukawa

II. 成果の概要（総括研究報告）

和文

難治性リンパ管異常症例に対するシロリムスの多施設共同医師主導治験を次年度に開始するため、治験実施施設の担当者および生物統計家、各委員会担当者を中心にプロトコル、概要書等を作成し、10月20日に薬事戦略相談を実施した。指摘、修正を求められた点について、11月5日に第2回班会議を開き、適応疾患、用法用量、評価方法などを確定し、1月19日にPMDAの対面助言を実施した。小児用製剤の重要性を指摘されたため、第3回班会議において、錠剤で行う治験と並行して、小児用製剤の開発を進める方向性を確認した。

リンパ管疾患レジストリについては、患者リクルート委員会を中心に既に登録済のリンパ管疾患症例のうち、難治症例（リンパ管腫1700例中の170例とリンパ管腫症、ゴーハム病85例）をピックアップし、その情報から年齢、臨床的特徴、治療内容、病変の縮小率、予後などを解析した。またリンパ管腫症、ゴーハム病の新たなレジストリフォームを作成した。本治験は非盲検非対照試験であるため、治験の評価項目と同じ情報を収集し、外部対照となるよう設計した。さらに研究班で作成した「難治性血管・リンパ管疾患の重症度スコア」のバリデーションを検討するための調査項目も設定しており、本治験前に開始予定である。また関連学会（日本小児血液がん学会、日本小児科学会）において、本研究の発表班およびチラシ配布を行った。また小児リンパ管疾患シンポジウムにおいて、本研究班および本薬の研究について医療従事者および患者家族、患者会に情報提供することが出来た。

中央診断、効果安全性評価委員会は、治験の主要評価項目として画像検査による客観性のある体積評価法を確立した。リンパ管疾患は多彩な病状を呈するため、確立した評価法が存在せず、臨床症状による評価も困難である。当初、固形癌で頻用されるRECISTを参考に病変の長径による評価法を考案したが、リンパ管異常の病変は様々な臓器に複数、びまん性に存在することが多く、長径での評価が困難であった。そのため面積、体積を自動解析できる画像解析ソフトを用いた画像評価法を採用した。画像診断を専門とする2名の放射線科医が主となり、過去の症例の画像を解析し、評価可能であることがわかった。本治験で用いるだけでなく、本疾患に対する客観的評価法の開発にも繋がると考えられる。

本疾患患者のサイトカイン測定による本薬の薬理作用機序の解明および、本疾患のバイオマーカー探索も進めた。血管新生、リンパ管新生及び骨代謝などに関わるサイトカインについて、既存の患者の検体を用い、網羅的に解析をするパイロット研究を行った。リンパ管腫症、ゴーハム病に特異的で病勢に関連すると考えられるサイトカイン候補を同定することができた。次年度は治験症例を含めた多数例の解析を行う予定である。

本疾患に対するシロリムスの薬理作用解明のため、リンパ管腫症症例の病変部位からの生検検体より、初代培養細胞株を樹立した。細胞株を用い、シロリムスの細胞増殖抑制作用などの薬理作用を解明するための基礎研究も行った。また病変組織中のmTOR経路の蛋白発現と治療効果についての相関性を検討した。

英文

We aimed to conduct a multicenter investigator-initiated clinical trial of sirolimus for patients with intractable lymphatic abnormalities in the next year, led by investigators of five institutes, a biostatistician, and committee members. A regulatory strategy consultation with the Pharmaceuticals and Medical Devices Agency (PMDA), Japan held in 20 October 2016. For this, we developed a protocol and clinical investigator's confidential informational brochure, and we held a

second team meeting in 5 November 2016 to discuss modifications of the protocol. The finalized protocol addressed disease adaptation, drug dosage, and the evaluation methods. A regulatory science consultation with the PMDA was held in 19 January 2017. The importance of a pediatric dosage form was pointed out; we therefore decided to perform a clinical trial using tablets and development a pediatric dosage form in parallel.

Recruiting committee members collected data of a total 1,700 cases with intractable lymphatic disorders from a lymphatic disease registry (170 cases with lymphangioma and 85 with lymphangiomatosis and Gorham's disease). Cases were analyzed according to age, clinical features, treatments, lesion reduction ratio, and prognosis. We created a new registry of patients with lymphangiomatosis and Gorham's disease. We will collect data for the same end-points as the clinical trial and analyze with a comparative group as this is an open-label, uncontrolled trial. Furthermore, we will examine the validity of a severity score for refractory vascular and lymphatic diseases that we developed in our study group; this is scheduled to begin before the clinical trial.

We distributed flyers about this study at relevant meetings (the Japanese Society of Pediatric Hematology/Oncology and Japan Pediatric Society). We provided information regarding the study to healthcare workers, patients, and their families and to a patients' association at a pediatric lymphatic disease symposium.

The committee to assess safety and efficacy established an objective volumetric assessment procedure, with radiological imaging as the primary investigational outcome. Because the symptoms of lymphatic disease are varied and an established assessment procedure does not exist, the evaluation of clinical manifestations is difficult. We first devised an assessment procedure using the longer axis of lesions, with reference to the Response Evaluation Criteria in Solid Tumors, frequently used for solid cancers. However, evaluation was difficult because lesions in lymphatic abnormalities are diffuse and are often present in various organs. Therefore, we adopted an image assessment procedure using image analysis software that can automatically analyze an area and volumes. Two radiologists specialized in imaging analyzed images of previous cases, and these were able to be properly evaluated. This procedure will not only be used in this trial but it could also lead to development of an objective assessment procedure for these diseases.

We conducted this study to elucidate the pharmacological action mechanisms of sirolimus and conducted a biomarker search by cytokine measurement in patients with intractable lymphatic disorders. We conducted a pilot study of global cytokine activity and investigated vascularization, lymphangiogenesis, and bone metabolism using existing patient specimens. We were able to identify those biomarker candidates thought to be associated with these rare conditions. We will analyze numerous cases, including trial cases, over the next year. To elucidate the pharmacological action of sirolimus, we established primary cultured cell lines from the specimens of patients with lymphangiomatosis. We have conducted basic research on the cytostatic activity of sirolimus using these cell lines. Furthermore, we will examine correlations between the expression of mTOR protein and the effect of treatment.

III. 成果の外部への発表

(1) 学会誌・雑誌等における論文一覧 (国内誌 13 件、国際誌 9 件)

【国内誌】

1. 加藤源俊, 藤野明浩 リンパ管疾患に対する基礎研究 小児外科 2016 48; 12: 1241-1246.
2. 青木洋子, 高橋正貴, 梅澤明弘 分子生物学的側面からみたリンパ管疾患 小児外科 2016 48; 12: 1247-1251.
3. 松岡健太郎 リンパ管疾患の病理診断 小児外科 2016 48; 12: 1252-1256.
4. 野坂俊介, 藤川あつ子, 宮坂実木子, 岡本礼子, 宮寄治, 堤義之, 武藤絢子, 青木英和 リンパ管疾患の画像診断 小児外科 2016 48; 12: 1257-1263.
5. 加藤基, 渡邊彰二, 飯田拓也 リンパ管疾患の画像診断: リンパ管奇形に対する ICG リンパ管造影 小児外科 2016 48; 12: 1270-1274.
6. 小川雄大, 藤野明浩 リンパ管腫に対する OK-432 療法 小児外科 2016 48; 12: 1275-1280.
7. 小関道夫, 藤野明浩, 深尾敏幸 リンパ管腫症・ゴーハム病について 小児外科 2016 48; 12: 1320-1324.
8. 前川貴伸 ゴーハム病に対するシロリムスによる治療経験 小児外科 2016 48; 12: 1325-1328.
9. 古川泰三, 文野誠久, 坂井宏平, 東真弓, 青井重善, 木村修, 田尻達郎 難治性リンパ管腫症に対する everolimus (mTOR 阻害剤)による治療経験 小児外科 2016 48; 12: 1329-1333.
10. 藤野明浩 リンパ管疾患に対する小児慢性特定疾病・難病指定 小児外科 2016 48; 12: 1335-1340.
11. 高橋正貴, 藤野明浩, 小関道夫, 渡邊稔彦, 前川貴伸, 松岡健太郎, 野坂俊介, 黒田達夫, 湊本康史, 金森豊【シリーズ:こんなときどうする?(頭頸部・胸部編)】 難治性胸水の外科治療(解説/特集) 小児外科 2016; 48;9: 933-937.
12. 小関道夫, 深尾敏幸 リンパ管腫症/ゴーハム病の診断と治療 指定難病最前線 新薬と臨牀 2016; 65; 6: 857-862.
13. 小関道夫, 深尾敏幸 乳児血管腫に対するプロプラノロール療法中のリスクマネジメント Pharma Medica 2016; 34; 12: 86-90.

【国際誌】

1. Matsuzawa Y, Ozeki M, Otsuka H, Fukao T. Neonatal dysphonia caused by subglottic infantile hemangioma. *Pediatr Int.* accepted.
2. Ozeki M, Nozawa A, Kanda K, Hori T, Nagano A, Shimada A, Miyazaki T, Fukao T. Everolimus for Treatment of Pseudomyogenic Hemangioendothelioma. *J Pediatr Hematol Oncol.* 2017 Jan 24.
3. Matsumoto H, Ozeki M, Hori T, Kanda K, Kawamoto N, Nagano A, Azuma E, Miyazaki T, Fukao T. Successful Everolimus Treatment of Kaposiform Hemangioendothelioma With Kasabach-Merritt Phenomenon: Clinical Efficacy and Adverse Effects of mTOR Inhibitor Therapy. *J Pediatr Hematol Oncol.* 2016 Nov;38(8):e322-e325.
4. Kato H, Ozeki M, Fukao T, Matsuo M. Craniofacial CT findings of Gorham-Stout disease and generalized lymphatic anomaly. *Neuroradiology.* 2016 Aug;58(8):801-6.

5. Ozeki M, Nozawa A, Hori T, Kanda K, Kimura T, Kawamoto N, Fukao T. Propranolol for infantile hemangioma: Effect on plasma vascular endothelial growth factor. *Pediatr Int*. 2016 Nov;58(11):1130-1135.
6. Ozeki M, Hori T, Kanda K, Kawamoto N, Ibuka T, Miyazaki T, Fukao T. Everolimus for Primary Intestinal Lymphangiectasia With Protein-Losing Enteropathy. *Pediatrics*. 2016 Mar;137(3):e20152562.
7. Ozeki M, Fujino A, Matsuoka K, Nosaka S, Kuroda T, Fukao T. Clinical Features and Prognosis of Generalized Lymphatic Anomaly, Kaposiform Lymphangiomatosis, and Gorham-Stout Disease. *Pediatr Blood Cancer*. 2016 May;63(5):832-8.
8. Nozawa A, Ozeki M, Kuze B, Asano T, Matsuoka K, Fukao T. Gorham-Stout Disease of the Skull Base With Hearing Loss: Dramatic Recovery and Antiangiogenic Therapy. *Pediatr Blood Cancer*. 2016 May;63(5):931-4.
9. Nishida-Fukuda H, Araki R, Shudou M, Okazaki H, Tomono Y, Nakayama H, Fukuda S, Sakaue T, Shirakata Y, Sayama K, Hashimoto K, Detmar M, Higashiyama S, Hirakawa S. Ectodomain Shedding of Lymphatic Vessel Endothelial Hyaluronan Receptor 1 (LYVE-1) Is Induced by Vascular Endothelial Growth Factor A (VEGF-A). *J Biol Chem*. 2016 May 13; 291(20):10490-500.

(2) 学会・シンポジウム等における口頭・ポスター発表 (国内 20 件、海外 0 件)

1. 血管腫・血管奇形の薬物療法, 口頭, 小関道夫, 日本血管腫血管奇形学会, 2016/5/20, 国内.
2. 乳児血管腫 (いちご状血管腫) に対するプロプラノロール療法, 口頭, 小関道夫, 中部日本小児科学会, 2016/8/, 国内.
3. リンパ管腫 (リンパ管奇形) 各論、臨床的疑問点, 口頭, 木下義晶, 第 2 回小児リンパ管疾患シンポジウム, 2016/9/18, 国内.
4. リンパ管腫症・ゴーハム病他 各論、臨床的疑問点, 口頭, 小関道夫, 第 2 回小児リンパ管疾患シンポジウム, 2016/9/18, 国内.
5. リンパ管疾患の分類について, 口頭, 木下義晶, 第 2 回小児リンパ管疾患シンポジウム, 2016/9/18, 国内.
6. リンパ管“奇形”かリンパ管“腫”か病院病理医の立場として感じる問題点, 口頭, 松岡健太郎, 第 2 回小児リンパ管疾患シンポジウム, 2016/9/18, 国内.
7. リンパ管腫 (嚢胞性リンパ管奇形) の細胞生物学的検討, 口頭, 藤野明浩, 第 2 回小児リンパ管疾患シンポジウム, 2016/9/18, 国内.
8. 限局性リンパ管腫の生物学的特性の検討, 口頭, 平川聡史, 第 2 回小児リンパ管疾患シンポジウム, 2016/9/18, 国内.
9. 小児リンパ管疾患研究班, 口頭, 藤野明浩, 第 2 回小児リンパ管疾患シンポジウム, 2016/9/18, 国内.
10. リンパ管について (正常生理学), 口頭, 平川聡史, 第 2 回小児リンパ管疾患シンポジウム, 2016/9/18, 国内.
11. リンパ管腫 (リンパ管奇形) 疾患概要説明, 口頭, 木下義晶, 第 2 回小児リンパ管疾患シンポジウム, 2016/9/18, 国内.
12. リンパ管腫 (リンパ管奇形) 研究進捗状況, 口頭, 藤野明浩, 第 2 回小児リンパ管疾患シンポジウム,

2016/9/18, 国内.

13. リンパ管腫症・ゴーハム病 ～疾患概要・最新の研究動向～, 口頭, 小関道夫, 第2回小児リンパ管疾患シンポジウム, 2016/9/18, 国内.
14. リンパ管疾患を対象とした医療費助成の変更点, 口頭, 前川貴伸, 第2回小児リンパ管疾患シンポジウム, 2016/9/18, 国内.
15. ガイドライン作成について, 口頭, 木下義晶, 第2回小児リンパ管疾患シンポジウム, 2016/9/18, 国内.
16. 研究協力をお願い, 口頭, 上野滋, 第2回小児リンパ管疾患シンポジウム, 2016/9/18, 国内.
17. 難治性リンパ管異常に対するシロリムス療法 ～医師主導治験を目指して～, 口頭, 小関道夫, 第2回小児リンパ管疾患シンポジウム, 2016/9/18, 国内.
18. リンパ管腫症・ゴーハム病 ～最新の研究動向について～, 口頭, 小関道夫, 第2回小児リンパ管疾患シンポジウム, 2016/9/18, 国内.
19. 2nd International Conference on Generalized lymphatic Anomaly and Gorham-Stout Disease に参加して, 口頭, 小関道夫, 第2回小児リンパ管疾患シンポジウム, 2016/9/18, 国内.
20. 小児の骨軟部腫瘍の診断と治療 ～血管性腫瘍・血管奇形の最新情報～, 口頭, 小関道夫, 東海小児骨軟部腫瘍研究会, 2016/10/29, 国内.

(3) 「国民との科学・技術対話社会」に対する取り組み

1. リンパ管腫(リンパ管奇形)各論、臨床的疑問点, 木下義晶, 第2回小児リンパ管疾患シンポジウム, 2016/9/18, 国内.
2. リンパ管腫症・ゴーハム病他 各論、臨床的疑問点, 小関道夫, 第2回小児リンパ管疾患シンポジウム, 2016/9/18, 国内.
3. リンパ管疾患の分類について, 木下義晶, 第2回小児リンパ管疾患シンポジウム, 2016/9/18, 国内.
4. リンパ管“奇形”かリンパ管“腫”か病院病理医の立場として感じる問題点, 松岡健太郎, 第2回小児リンパ管疾患シンポジウム, 2016/9/18, 国内.
5. リンパ管腫(嚢胞性リンパ管奇形)の細胞生物学的検討, 藤野明浩, 第2回小児リンパ管疾患シンポジウム, 2016/9/18, 国内.
6. 限局性リンパ管腫の生物学的特性の検討, 平川聡史, 第2回小児リンパ管疾患シンポジウム, 2016/9/18, 国内.
7. 小児リンパ管疾患研究班, 藤野明浩, 第2回小児リンパ管疾患シンポジウム, 2016/9/18, 国内.
8. リンパ管について(正常生理学), 平川聡史, 第2回小児リンパ管疾患シンポジウム, 2016/9/18, 国内.
9. リンパ管腫(リンパ管奇形)疾患概要説明, 木下義晶, 第2回小児リンパ管疾患シンポジウム, 2016/9/18, 国内.
10. リンパ管腫(リンパ管奇形)研究進捗状況, 藤野明浩, 第2回小児リンパ管疾患シンポジウム, 2016/9/18, 国内.

11. リンパ管腫症・ゴーハム病 ～疾患概要・最新の研究動向～, 小関道夫, 第 2 回小児リンパ管疾患シンポジウム, 2016/9/18, 国内.
12. リンパ管疾患を対象とした医療費助成の変更点, 前川貴伸, 第 2 回小児リンパ管疾患シンポジウム, 2016/9/18, 国内.
13. ガイドライン作成について, 木下義晶, 第 2 回小児リンパ管疾患シンポジウム, 2016/9/18, 国内.
14. 研究協力をお願い, 上野滋, 第 2 回小児リンパ管疾患シンポジウム, 2016/9/18, 国内.
15. 難治性リンパ管異常に対するシロリムス療法 ～医師主導治験を目指して～, 小関道夫, 第 2 回小児リンパ管疾患シンポジウム, 2016/9/18, 国内.
16. リンパ管腫症・ゴーハム病 ～最新の研究動向について～, 小関道夫, 第 2 回小児リンパ管疾患シンポジウム, 2016/9/18, 国内.
17. 2nd International Conference on Generalized lymphatic Anomaly and Gorham-Stout Disease に参加して, 小関道夫, 第2回小児リンパ管疾患シンポジウム, 2016/9/18, 国内.

(4) 特許出願

該当なし