

長寿医療研究開発費 平成24年度 総括研究報告

認知症臨床研究・治験ネットワークの構築とネットワークを利用した認知症臨床研究の  
推進に関する研究（23-34）

主任研究者 伊藤 健吾 国立長寿医療研究センター 脳機能画像診断開発部 部長

研究要旨

認知症臨床研究・治験ネットワークの構築・整備をソフト（標準業務手順書の作成、人材育成、情報共有の仕組みなど）、ハード（IT 基盤によるテレビ会議システム、遠隔中央読影システムの構築など）の両面で進めるとともに、第一期ネットワーク構成施設を中核とする施設により、治療薬の探索的臨床試験と関連する臨床研究を実施し、ネットワークの実運用を通じてネットワーク機能の充実と規模拡大を実現した。また、遠隔中央読影システム、画像解析技術等については開発・整備の効率化を図るため、「アルツハイマー病総合診断体系実用化プロジェクト・全国共同臨床研究(J-ADNI)」、「MCI を対象とするアルツハイマー病の早期診断に関する多施設共同研究(SEAD-J、SEAD-J-E)」と密接に連携して研究を進めた。

本ネットワークを持続的に発展させるため、実績に基づく情報発信を製薬企業などに積極的に行い、新たな根本治療薬および診断薬の治験の実施を準備している。以上の活動を通じて名実ともに当センターが我が国の認知症臨床研究・治験の中核となることを目指している。

主任研究者

伊藤 健吾 国立長寿医療研究センター 脳機能画像診断開発部 部長

分担研究者

鷺見 幸彦 国立長寿医療研究センター 脳機能診療部 部長

新畑 豊 国立長寿医療研究センター 第一脳機能診療科 医長

加藤 隆司 国立長寿医療研究センター 分子画像開発室 室長

千田 道雄 先端医療センター 映像医療研究開発部門 部門長

尾内 康臣 浜松医科大学 メディカルフォトンクスセンター  
生体光医学研究部門生体機能イメージング研究室 教授

石井 一成 近畿大学放射線医学教室放射線診断学部門 教授

目黒 謙一 東北大学 医学系研究科 高齢者高次能医学寄附講座 教授

東海林幹夫 弘前大学大学院医学研究科付属脳神経血管病態研究施設 教授

## 研究協力者

福山 秀直	京都大学医学研究科附属脳機能総合研究センター	教授
石井 賢二	東京都健康長寿医療センター研究所	診療所長
三山 吉夫	大悟病院	老年期精神疾患センター長
嶋田 兼一	兵庫県立姫路循環器病センター神経内科	部長
奥村 歩	おくむらクリニック	院長
池田 充	名古屋大学医学部保健学科	教授
中村 昭範	国立長寿医療研究センター 脳機能診断研究室	室長

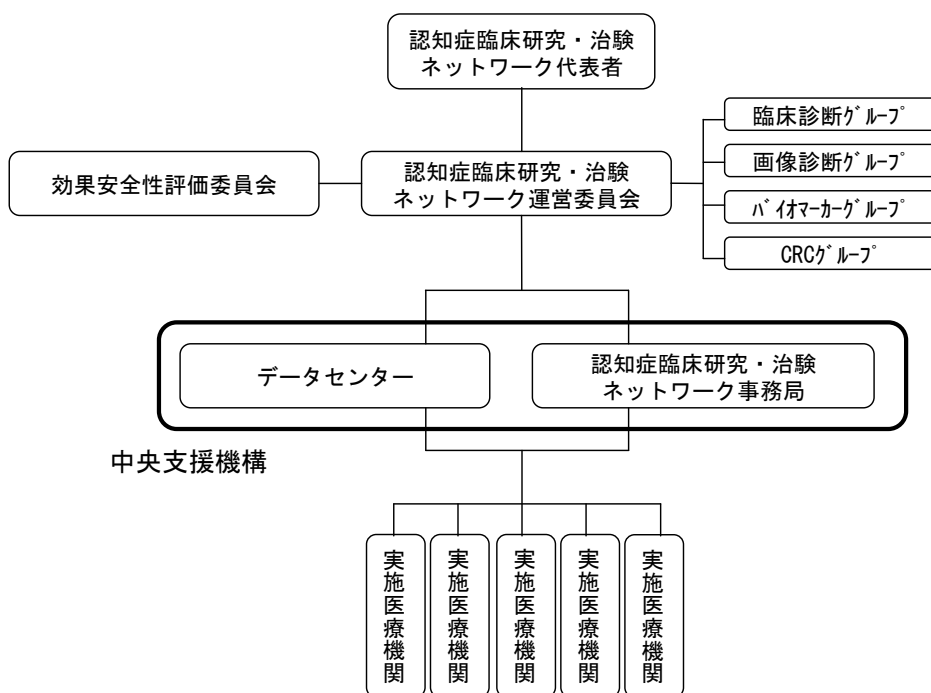
## A. 研究目的

臨床研究・治験の促進はナショナルセンターに課せられた最重要ミッションである。国立長寿医療研究センター（以下「当センター」）では認知症の診療・研究に全力を挙げて取り組んでいるが、当センターが司令塔となって全国の多数の施設と共同でオールジャパンの体制を組み、認知症の臨床研究・治験を推進するような基盤は、まだ整備されていない。このため、本研究では認知症の根本治療薬や治療薬の評価系として用いるイメージングなどのバイオマーカーに関する臨床研究・治験のネットワークを構築・整備して、臨床研究・治験の精度向上と効率化を実現し、薬剤開発の促進により、新規開発薬を一日も早く認知症診療の現場に導入することを最終目的とするものである。

本研究課題においては、下記の図のような認知症臨床研究・治験ネットワークの組織が相互に連携して最大限機能的に活動できるようネットワークの構築・整備を行うとともに、ネットワークを利用した検証的臨床試験を実施することが、達成目標である。

このため、認知症臨床研究・治験ネットワークの各組織における標準業務手順書の作成、IT基盤に基づく効率的なデータ収集、保管、解析の仕組み、ネットワークを利用して認知症臨床研究・治験を円滑に進めるために必要な人材の育成（臨床心理士、CRC、放射線技師など）、治験依頼者への情報提供の仕組み、中央治験審査委員会などを整備する。ネットワーク自体の機能を検証し、その結果によりシステムの改良を行うため、これまで実施してきたJ-ADNI、SEAD-J、SEAD-J-Eなどとの連携を継続するとともに、第一期ネットワーク構成施設により、新規に認知症の治療薬あるいは診断薬の検証的臨床試験を行う。

このような認知症に特化した臨床研究・治験のネットワークは日本でも欧米でも類を見ないユニークなものであり、当センターのミッションに完全に合致している。認知症の臨床研究・治験の効率化、活性化により、認知症の新たな治療薬が診療の現場に届くまでの時間を短縮することは認知症患者および家族にとっての福音となるばかりではなく、認知症に関する医療および介護費用の軽減にも結びつく。



## B. 研究方法

### (1) 全体計画

本研究においては、主任研究者が分担研究者と協力して認知症臨床研究・治験ネットワークの構築および整備を行っていくが、各分担研究者の役割分担は以下のように想定している。本ネットワークの代表者（国立長寿医療研究センター病院院長：鳥羽研二）のもとでネットワークの実務を担当する運営委員会を分担研究者：鷺見が責任者として統括する。運営委員会の下に置かれる4つの実務グループは、臨床診断グループとCRCグループを分担研究者：鷺見、画像診断グループを主任研究者、バイオマーカーグループを分担研究者：東海林がそれぞれ責任を持つ。全般的な支援を行うネットワーク事務局は主任研究者が統括する。また、ネットワークを利用して行われる関連臨床研究、検証的臨床試験におけるデータ解析について、臨床データの解析を分担研究者：新畑、目黒、画像データの解析を分担研究者：尾内、石井、加藤が分担する。また、ネットワークの構築、運営の根幹となるIT基盤の整備には、分担研究者：加藤、が当たる。分担研究者：千田は本ネットワークで整備するIT基盤を用いてJ-ADNIと連携する。

### (2) 年度別計画

#### 【平成23年度実績】

神経心理検査の標準業務手順書（SOP）として「神経心理検査（MMSE）の導入及び実施」と「神経心理検査（MMS-H）の導入及び実施」を確定するとともに、関連して「神経心理検査導入手順書」を作成した。画像検査のSOPとしては、「認知症を対象とした臨床研究および治験における頭部MRI（安全性評価）の撮像手順」を確定、「頭部MRI（Volume評価）の撮像手順」

と「頭部 PET/CT の撮像手順」を作成した。

本ネットワークでの運用を最終目的としてこれまで開発を進めている「ネット中央読影システム」については、連携する J-ADNI の PET 中央読影に対応し、それをネットワーク上で実現するために試験運用を行いながら必要な改変を加え、実用的なレベルに到達した。

バイオマーカーの拠点となる弘前大学倫理審査委員会の許可を取得し、検体保管場所の確保と匿名化保存・測定・報告システムの準備を行った。新たな認知症のバイオマーカーとして AB40/42 比の検討を行った。

画像解析法の研究としては軽度認知障害(MCI)患者から早期にアルツハイマー病へ移行する rapid converter を同定するために異なる 3 種類の方式について開発を進め、有用性を評価した。

#### 【平成24年度】

平成23年度に整備した体制の中で、検証的臨床試験（整備した標準業務手順書に準じて計画）を実施する。

事務局は検証的臨床試験の統括機能を担い、進捗管理等の研究の推進および支援を行う。スタッフおよび各検査支援としては、共有化したスキルについて、例えば検体の取り扱い方法や、画像検査機器の保守点検状況、標準化した撮像方法に沿った画像データが得られるかを確認するための定期監査を実施し、検証的臨床研究実施中も品質管理および維持に努める。検査データの品質を維持するための臨床心理士および放射線技師への継続トレーニングや、認知症専門 CRC 育成研修会も実施していく。

画像検査に関する品質管理や監査を効率よく実施するために「ネット中央読影システム」の本格運用を開始し、今後の画像解析方法の検討や支援も推進する。また、情報共有のためのデータベースの基本的骨格も作成する。テレビ会議システムを用いた連絡会も定期的に開催し、情報の効率的共有を進める。

また、事務局機能として、治験依頼者との施設選定手続きフローを確立する他に「中央治験審査委員会」の設置に取り掛かる。中央治験審査委員会は、治験のみならずネットワーク内で実施する全ての臨床研究を対象とした審査・承認体制の構築を目指す。

#### 【平成25年度】

検証的臨床試験の実施を踏まえ、体制を再構築するためのフィードバック作業およびネットワークの規模拡大を図る。

検証的臨床試験を実施した上で、臨床心理士および放射線技師のトレーニング方法や認知症専門 CRC 育成プログラム、各画像検査における撮像および解析方法、検体の取り扱いおよび解析方法の標準化について再考・改良し、再度各施設で共有化する。

ネットワークの規模拡大においては、事務局機能として、事務業務が繁雑になることを想定し「中央治験審査委員会」を確立し、審査を中央に一括することで各施設の業務負荷の軽減と効

率化を図る。また、検証的臨床研究を元に「被験者候補パネル」（患者母数、病型、パートナーの有無等）を作成し、治験誘致のための重要な情報として活用する。追加した施設に対しては、テレビ会議システムを導入し最初に参画した施設同様スキルの共有化を図っていく。さらに、テレビ会議システム・ネット中央読影システムを用いた国際会議も開催する。また、前年度から取り組んだ共有情報データベースを完成させる。

#### （倫理面への配慮）

本研究のうち、実証的臨床試験および関連臨床研究「MCIを対象とするアルツハイマー病の早期診断に関する多施設共同研究—SEAD-J追跡調査（SEAD-J-E）」では厚生労働省が定める臨床研究に関する倫理指針を遵守するとともに各施設の倫理委員会等の承諾を受け、施設内基準に準じた書面による承諾を患者から得る。個々の患者への説明内容に関しては各施設の基準による。

#### 1) 研究等の対象とする個人の人権擁護

検査はインフォームド・コンセントのもとに、本研究に同意した者のみに行われる。

プライバシーを守秘し、いかなる個人情報も外部に漏れないよう配慮する。データ管理責任者は、研究代表者とする。データベースへのアクセスはユーザーIDおよびパスワードによるセキュリティ管理のもとデータ管理責任者のみが可能であり、第三者がデータを閲覧することはできない。

本研究への参加を拒否しても本人および家族はいかなる不利益も被らない。

被験者が研究参加の中止を希望した場合、速やかに中止し、検査結果をデータベースから削除する。

#### 2) 研究等の対象となる者（本人または家族）の理解と同意

検査、研究の目的を明らかにし、医師より、事前に本人の理解のレベルに合わせ、なるべく平易な言葉で十分な説明を行う。

研究に参加する、参加しない、の判断は完全に本人の自由意志に基づいて行われ、拒否することによって本人や家族がいかなる不利益も被らないことを、あらかじめ明らかにする。

本人からの同意が得られた場合にのみ研究対象に加える。

家族の同意は必ずしも必要としない。望まれた場合には家族への説明も本人と同様に行う。

得られた結果については、必ず本人にわかりやすく説明する。家族にも必要に応じて説明する。

#### 3) 研究等によって生ずる個人への不利益並びに危険性の排除

FDG-PET 検査は悪性腫瘍等の疾患では保険診療として認められ、日常診療として施行され安全性は確立されている。FDG 以外の PET 検査も安全性が確立されているものを用いる。MRI 検査に先立ち、体内外金属、閉所恐怖症の有無を確認し安全を期する。

## C. 研究結果

平成 24 年度事業計画書において申請した研究計画の具体的進捗状況は以下の通りである。認知症臨床研究・治験ネットワークの構築に関する項目については、一部に遅延はあるものの、おおむね順調に整備が進んでいる。ネットワークを利用した認知症臨床研究の推進については、有効性探索試験「ゾニサミドによるレビー小体型認知症 BPSD 軽減効果の検証」を開始した。また、先進医療での実施を想定した「FDG PET によるアルツハイマー型認知症の診断」について、厚生労働省、医薬品医療機器総合機構（PMDA）と事前相談中である。

### [1] ネットワークの構築・整備

#### 1) 事務局機能の充実

臨床研究コーディネーター（CRC）2 名、臨床心理士 3 名を確保して、事務局機能の充実をするとともに、臨床心理士勉強会を開催するなどして各施設のスタッフ支援を行った。

#### 2) 画像検査支援

MRI および PET-CT の撮像法の標準化、画像解析法の検討を進めるとともに、PET 製剤の製造環境の改善のため、ハード（ホットラボの改修）、ソフト（標準業務手順書など）の面から、当センターのホットラボを治験薬 GMP のレベルに整備した。

#### 3) 標準業務手順書等

神経心理検査の標準業務手順書（SOP）として「神経心理検査（NPI-Q）の導入及び実施に関する手順」と「神経心理検査（NPI）の導入及び実施に関する手順」を確定するとともに、関連して「神経心理検査評価者案件に関する手順」、「神経心理検査テストバッテリーの承認・新規及び継続トレーニング内容の承認手順」を作成した。画像検査の SOP としては、「認知症臨床研究及び治験における頭部 MRI（Volume）評価の撮像手順」、「認知症臨床研究及び治験における頭部 PET/CT の撮像手順」を確定した。また、効果安全性評価委員会の設置にあたり、「効果安全性評価委員会の設置に関する手順書」と「効果安全性評価委員会の審議に関する手順書」を策定した。

#### 4) 情報共有基盤

本ネットワークでの運用を最終目的としてこれまで開発を進めている「ネット中央読影システム」については、連携する J-ADNI の PET 中央読影に対応して運用を行いながら、必要な改良を加え、実用的なレベルに到達した。

### [2] ネットワークを活用した認知症臨床研究の推進

#### 1) ゾニサミドによるレビー小体型認知症 BPSD 軽減効果の検証

本ネットワークを試験運用して、ネットワークの問題点の抽出および整備の促進を図るため、レビー小体型認知症患者の BPSD（行動心理症状）に対するゾニサミドの有効性を検討する探索

的臨床研究「ゾニサミドによるレビー小体型認知症 BPSD 軽減効果の検証」をネットワーク参加 6 施設により開始した。

## 2) FDG PET による軽度アルツハイマー型認知症の診断

FDG 合成装置の認知症に対する効能・効果の薬事承認追加を目的として、高度医療（今年 10 月からは先進医療 B）による多施設共同前向き観察研究「FDG PET による軽度アルツハイマー型認知症の診断」を計画し、厚生労働省医政局研究開発振興課および PMDA と事前相談中である。

### [3] 分担研究者による画像解析技術等の研究

分担研究報告書参照

## D. 考察と結論

### [1] ネットワークの構築・整備

事務局機能の充実、人材確保、育成などの面から順調に整備されている。また、画像検査支援について、MRI および PET-CT の撮像法の標準化、画像解析法の検討を進めるとともに、PET 製剤の製造環境に関して、当センターのホットラボを治験薬 GMP のレベルに整備したことは、今後の治療薬治験における評価薬としての PET 製剤の供給の点から大きな進捗と考える。ネットワークを使用した治験において治験参加施設に対して評価薬としての PET 製剤をデリバリーすることも将来的には可能である。標準業務手順書（SOP）等の整備もネットワークを運用する際に必須であるが、神経心理検査、画像検査について基本的な SOP を準備することが出来た。本ネットワークでの運用を最終目的としてこれまで開発を進めている「ネット中央読影システム」についても実用的なレベルに到達し、目標を達成した。

### [2] ネットワークを活用した認知症臨床研究の推進

本来は実証的臨床研究の実施を目指していたが、検討段階において探索的臨床研究「ゾニサミドによるレビー小体型認知症 BPSD 軽減効果の検証」の実施を優先することとなった。本ネットワークを試験運用して、ネットワークの問題点の抽出および整備の促進を図るという点では十分な意義があるが、今後は当初の目標であった実証的臨床研究の実施を目指したい。「FDG PET によるアルツハイマー型認知症の診断」は、FDG 合成装置の認知症に対する効能・効果の薬事承認追加を目的として、先進医療 B による多施設共同研究の実施を目的としているが、厚生労働省、PMDA との事前相談が進んでおり、次年度中の先進医療 B の承認、実施が期待できる。

以上、本研究は、一部当初の研究計画から実施段階で変更をした点があるが、全体としては概ね計画通りの進捗である。

## E. 健康危険情報

なし

F. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Kawashima S, Ito K, Kato T, the SEAD-J Study Group:  
Inclusion criteria provide heterogeneity in baseline profiles of patients with mild cognitive impairment: comparison of two prospective cohort studies.  
BMJ Open. 2012 Apr 24;2(2):e000773. Print 2012.
- 2) Doi T, Shimada H, Makizako H, Yoshida D, Shimokata H, Ito K, Washimi Y, Endo H, Suzuki T.  
Characteristics of cognitive function in early and late stages of amnesic mild cognitive impairment.  
Geriatr Gerontol Int. 2013 Jan;13(1):83-9. Epub 2012 Jun 4.
- 3) Ikari Y, Nishio T, Makishi Y, Miya Y, Ito K, Koeppe RA, Senda M:  
Head motion evaluation and correction for PET scans with 18F-FDG in the Japanese Alzheimer's disease neuroimaging initiative (J-ADNI) multi-center study.  
Ann Nucl Med. 2012 Aug;26(7):535-44. Epub 2012 Jul 5.
- 4) Takahashi R, Ishii K, Senda M, Ito K, Ishii K, Kato T, Makishi Y, Nishio T, Ikari Y, Iwatsubo T; Japanese Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative :  
Equal sensitivity of early and late scans after injection of FDG for the detection of Alzheimer pattern: an analysis of 3D PET data from J-ADNI, a multi-center study.  
Ann Nucl Med. 2013 Mar 13. [Epub ahead of print]
- 5) 大西英雄, 畑澤 順, 中川原譲二, 伊藤健吾, 河 相吉, 増田安彦, 杉林慶一, 高橋正昭, 菊池 敬, 勝田 昇:  
3D-SSP法におけるSPECT装置別のノーマルデータベースの有用性.  
日本放射線技術学会雑誌, 2012 Dec. vol 68, No.12, pp.1608-1616.
- 6) 伊藤健吾、加藤隆司 :  
脳血流と脳糖代謝所見は preclinical stage の診断に役立つか.  
老年精神医学雑誌 23: 701-707, 2012.
- 7) 伊藤健吾、藤原 謙、加藤隆司 :  
アルツハイマー病に関する多施設共同研究. 特集 アルツハイマー病の診



断と治療の最前線.

PET ジャーナル Autumn(19):16-18, 2012

- 8) 加藤隆司, 新畑 豊, 伊藤健吾 :

FDG-PETによる認知症の診断 In 第3版 最新脳SPECT/PETの臨床 脳機能検査法を究める.

西村恒彦編, メジカルビュー社, 東京, p146-153, 2012.

- 9) 伊藤健吾 :

EBMツールとしての脳SPECT/PETの役割 ②認知症 (J-COSMIC, J-ADNI など) In 第3版 最新脳SPECT/PETの臨床 脳機能検査法を究める.

西村恒彦編, メジカルビュー社, 東京, p181-185, 2012.

## 2. 学会発表

- 1) 伊藤健吾

認知症の診療における核医学診断の有用性と今後の展望.

第 25 回 3NH2RC 研究会, 1 月 25 日, 名古屋,

- 2) 伊藤健吾

シンポジウム 5 「J-ADNI : データの総決算」 5. PET.

第 31 回日本認知症学会学術集会, 10 月 26-28 (26 日), つくば市

- 3) 伊藤健吾

認知症の診療における画像診断の活用～もの忘れセンターにおける画像診断と臨床研究～.

第 16 回 Neurology SPECT 定量研究会, 11 月 3 日, 東京,

- 4) 伊藤健吾

アルツハイマー病のバイオマーカーの確立をめざして (J-ADNI)

第 1 回加齢画像医学研究会, 2012 年 11 月 24 日, 仙台,

- 5) 伊藤健吾

認知症の診断と治療に役立つ脳画像.

第 2 回うつ病・認知症コンソーシアムシンポジウム, 12 月 9 日, 東京,

- 6) Ikari Y, Nishio T, Miya Y, Makishi Y, Senda M, Ito K, Koeppe R, J-ADNI project

Mode of head motion and its quantitative effect in 18F-FDG PET scans in the Japanese Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative (J-ADNI) multi-center study.

59th Annual Meeting of the Society of Nuclear Medicine (SNM2012),

Miami Beach, Florida, June 12(9-13), 2012

- 7) Ishii K , Haneda E, Sakata M, Oda K, Toyohara J, Ishiwata K, Senda M, Ito K, Kuwano R , Iwatsubo T, Study Group for the Japanese Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative, the Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative, the AIBL Research Group  
Influence of APOE Genotype on Global and Regional Amyloid Deposition: Results from Three WW-ADNI [C-11]PiB Data.  
Alzheimer's Association International Conference (AAIC 2012),Vancouver, British Columbia, Canada, July 14-19, 2012.
- 8) Takahashi R, Ishii K, Senda M, Ito K, Ishii K, Kato T, Sugishita M , Kuwano R, IwatsuboT , Japanese Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative (J-ADNI) Effects of ApoE epsilon 4 on Regional Cerebral Amyloid Deposition and Glucose Metabolism in Amnesic Mild Cognitive Impairment with Amyloid Pathology Confirmed by PiB PET: Results from J-ADNI.  
Alzheimer's Association International Conference (AAIC 2012),Vancouver, British Columbia, Canada, July 14-19, 2012.
- 9) Ishii K, Takahashi R, Senda M, Ito K, Ishii K, Kato T, Sugishita M , Iwatsubo T, Japanese Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative (J-ADNI) Differences in Regional Cerebral Glucose Metabolism between PiB Positive and Negative Amnesic Mild Cognitive Impairment: Results from J-ADNI.  
Alzheimer's Association International Conference (AAIC 2012),Vancouver, British Columbia, Canada, July 14-19, 2012.
- 10) KatoT , Ito K, Fujiwara K, Nakamura A, Arahata Y, Washimi Y, and SEAD-J Study Group  
Association of cognitive decline with cerebral metabolism and education in amnesic MCI: Implications for the Cognitive Reserve Hypothesis.  
Alzheimer's Association International Conference (AAIC 2012),Vancouver, British Columbia, Canada, July 14-19, 2012.
- 11) 伊藤健吾  
J-ADNI の進捗。  
日本脳神経核医学研究会脳PETワークショップ, 4月13日, 横浜,
- 12) 加藤隆司, 藤原 謙, 山田貴史, 中村昭範, 伊藤健吾, SEAD-J Study Group  
CRSEAD-Jにおける教育年数と認知機能低下に関する検討: 認知予備能仮説の観点から。

- 第52回日本核医学会学術総会, 10月11-13(12日), 札幌,
- 13) 中村昭範, 加藤隆司, 井狩彌彦, 千田道雄, 石井一成, 石井賢二, J-ADNI study group, 伊藤健吾  
認知症の多施設共同研究をサポートする「ネット画像カンファレンスシステム」の開発, 第31回日本認知症学会学術集会, 10月26-28(26日), つくば,
- 14) 藤原謙, 加藤隆司, 山田貴史, 中村昭範, 伊藤健吾, SEAD-J Study Group  
MCIにおける灰白質萎縮と糖代謝の神経心理的機能との関連,  
第52回日本核医学会学術総会, 10月11-13(11日), 札幌
- 15) 藤原謙, 加藤隆司, 石井賢二, 石井一成, 千田道雄, 伊藤健吾, J-ADNI  
J-ADNI 被験者の登録時区分による FDG-PET の比較,  
第31回日本認知症学会学術集会, 10月26-28(26日), つくば
- 16) 羽田栄介, 石井賢二, 坂田宗之, 石渡喜一, 千田通雄, 伊藤健吾, 桑野良三, J-ADNI, study group, US-ADNI study group, AIBL research group  
全脳及び脳局所のアミロイド蓄積における APOE2 の影響.  
第31回日本認知症学会学術集会, 10月26-28(27日), つくば,
- 17) 太田誠一郎, 加藤隆司, 二橋尚志, 藤原謙, 山田貴史, 外山宏, 片田和広, 伊藤健吾, SEAD-J Study Group,  
SEAD-Jにおける教育年数と認知機能低下に関する検討: 認知予備能仮説の観点から.  
第52回日本核医学会学術総会, 10月11-13(11日), 札幌,
- 18) 深谷直彦, 加藤隆司, 野原孝司, 伊藤健吾  
撮像, 画像再構成条件の違いが, 3D-SSPのZ画像におよぼす影響の検討.  
第52回日本核医学会学術総会, 10月11-13(11日), 札幌,

G. 知的財産権の出願・登録状況

なし