

厚生労働省科学研究費補助金（がん臨床研究事業）

分担者 平成 23～25 年度総合研究報告書

成人難治性白血病におけるバイオマーカーに基づく層別化治療法の確立
ALL 前向きコホートスタディ

研究分担者：今井陽俊（札幌北榆病院内科・血液内科 部長）

研究要旨

成人急性リンパ性白血病に対する化学療法を改善する目的で計画された。小児と共通の治療法である ALL202-U 試験の中間解析を行った。2002 年 9 月～2009 年 10 月まで 136 例が登録され評価可能な 134 例の完全寛解率は 94%(126/134)であり、ALL97 での 84%に比し有意に優れていた ($p<0.01$)。また、寛解導入療法期間中の死亡は 3 例 (2.2%) であり、ALL97 での 10 例 (9.6%) より低率であった。5 年生存率は 79%、5 年寛解持続率も 69%と同年代の ALL97 に比して有意に良好であった。また、小児プロトコルを参考にしたフィラデルフィア染色体 (Ph) 陰性 ALL を対象として ALL213 試験が開始された。細胞表面マーカー検査を用いて診断し、Ph 陰性 ALL を B-、T-、Burkitt-ALL に分類して、それぞれに最適な治療を計画した。平成 25 年 7 月から開始して、47 施設、15 例登録された。なお、25 歳未満の T-ALL は、JPLSG (日本小児白血病リンパ腫研究グループ) と共同研究とした。また、Ph 陽性 ALL においては第二世代のチロシンキナーゼ阻害剤であるダサチニブ併用化学療法の有効性と安全性を検証する Ph+ALL213 試験が開始された。さらに、参加施設に発生した全 ALL 症例を対象とした 5 年生存率に関する前向き臨床観察研究を開始し、99 施設 198 例が登録された。

A. 研究目的

急性リンパ性白血病 (ALL) の治療成績向上のため、強力化学療法が試みられてきたが、成人の成績は寛解率 90%、長期生存率 30-40%が限界である。一方、小児では、寛解率が 90%以上、長期生存率も 80%に達しようとしており、小児と成人との差は、L-アスパラギナーゼ (L-ASP) やメソトレキサート (MTX) などの非骨髄抑制薬剤の量の違いであると指摘されている。そこで、小児と同じ ALL202-U 試験、JALSG T-ALL-211-U 試験を若年成人に対して試み、その安全性と有効性を検証する。また、L-ASP を増量した治療法を計画し (ALL 213 試験) その安全性と有効性を検証しようとする。

一方、Ph 陽性 ALL を対象として従来の強力な化学療法とチロシンキナーゼ阻害剤であるイマチニ

ブを同時に投与する JALSG 202 試験を行ない CR 率は 96%と非常に高く、2 年生存率 58%と良好な成績が得られたが、治療開始早期の重篤な有害事象の発現の高さが指摘された。そこで、強力な寛解導入療法を避けて第二世代チロシンキナーゼ阻害剤であるダサチニブ (DA) を併用した化学療法の有効性と安全性を検証する。

さらに、今後の新しい ALL 治療の構築のために、本邦における 15 歳以上の未治療 ALL を全例登録し、その予後を把握する前向き研究を計画する。

B. 研究方法

1. ALL202 試験

1) ALL202-U試験

15歳以上25歳未満のPh陰性成人ALL未治療症例

を対象とした。JACLS (小児白血病研究会) との共通プロトコールで治療するが、一週間のプレドニン (PSL) 先行投与 (day 1のMTX髄注も含む) の反応性による層別化治療は行わず、1アームでの治療とした。寛解導入療法はビンクリスチン (VCR)、ピラルピシン (THP-ADR)、シクロフォスファミド (CPM)、デキサメタゾン (DEX) の4剤で開始し、day 8からL-ASP 6,000 KU/m²を8回投与する。地固め療法では、CPM、THP-ADRにシタラビン (Ara-C)、6メルカプトプリン (6MP) を加え、次の聖域治療 (sanctuary therapy) では、大量 (3g/m²) MTXを用いた。その後再寛解導入療法と再地固め療法を行い、2年間の維持療法とした。中枢神経系 (CNS) への治療は、初診時CNS病変陽性であれば12Gyの頭蓋放射線照射を行い、陰性の場合には化学療法剤の髄注を第64週まで行った。

2) ALL202-0試験

25歳以上65歳未満のPh陰性成人ALL未治療症例を対象とした。寛解導入療法では、CPM、ダウノルピシン (DNR)、VCR、PSLの4剤で開始し、day9からL-アスパラギナーゼ (L-ASP) を加える治療とした。寛解後療法で大量 (3g/m²) MTXと中等量 (500mg/m²) MTXの無作為割り付けを行った。

2. ALL213 試験

細胞表面マーカー検査とキメラ遺伝子スクリーニング検査を用いて診断し、Ph陰性ALLをB-、T-、Burkitt-ALLに分類して、それぞれに最適な治療を計画した。なお、25歳未満のT-ALLは、JPLSG (日本小児白血病リンパ腫研究グループ) と共同研究とした。

1) Ph(-)B-ALL213 試験

対象は、未治療の成人Ph陰性ALLで、年齢は15歳以上65歳未満とした。寛解導入療法は一週間のPSL先行投与後に、VCR、DNR、CPM、PSL、L-ASPの5剤を用い、L-ASPは40,000KU/m²と増量し、地固め療法でのL-ASPも90,000KU/m²と増量する小児様治療とした。主要評価項目は3年無イベント生存

率 (Event Free Survival: EFS) で、目標症例数は、4年間で160例である。

2) T-ALL213-0 試験

25歳以上65歳未満の未治療のT-ALLに対して、寛解導入療法はPh(-)B-ALL213と同様に一週間PSL先行投与後に、VCR、DNR、CPM、PSL、L-ASPの5剤を用い、L-ASPは40,000KU/m²と増量した。地固め療法でネララビンを組み込んだ治療とした。主要評価項目は3年EFSで、目標症例数は、4年間で28例である。

3) T-ALL211-U 試験

15歳以上25歳未満の未治療のT-ALLは、JPLSGと共同研究で、PSL先行投与、寛解導入療法および早期強化療法の反応性により層別化して治療を行う。ネララビンを組み込み、さらにL-ASPを連続集中投与する治療法である。また、小児と若年成人との間に有害事象割合や治療成績を比較し、差が見られた場合はその原因を検討する。主要評価項目は3年EFSで、目標症例数は、JPLSGと共同で147例である。

4) Burkitt-ALL213 試験

15歳以上65歳未満の未治療のBurkitt-ALLに対して、大量MTX (1g/m²) と大量 (2g/m²x2) Ara-Cにリツキシマブを併用するR-HyperCVAD療法とした。主要評価項目は3年EFSで、目標症例数は、7年間で21例である。

3. Ph+ALL213 試験

ALL213に登録された症例の中でキメラ遺伝子スクリーニング検査によりPh陽性の症例を対象とした。寛解導入療法は、PSL先行治療に引き続きPSLの投与を継続しday8よりDAを4週間投与する。

強化地固め療法では、VCR、DNR、CPM、PSLの4剤にDAを併用する。54歳以下で適切なドナーソースがあり、重篤な臓器障害、合併症がなければ骨髄破壊的移植を実施する。移植前の微小残存病変が陰性の場合には移植後のDAは投与しないこと

とした。主要評価項目は3年EFSで、目標症例数は、2年半で77例である。

4. ALL CS-12 試験

15歳以上のすべての未治療 ALL 患者を登録し、(1) ALL 患者の5年生存率(2) ALL 患者の生存率に対する造血幹細胞移植の影響(3)造血幹細胞移植を受けた ALL 患者の生存率に対する移植時期、前処置の影響(4)国内 ALL の年齢、性別、病型スペクトラム(5)既知の予後因子による全症例層別化可能性の確認(6)化学療法の実施状況(7)化学療法による寛解持続期間をエンドポイントとする、前向き臨床観察研究である。

(倫理面への配慮)

ALL CS-12 試験以外の登録は、患者本人に対して説明を行い、同意を文書で取得してからとした。また、ALL CS-12 試験は、JALSG のプロトコル審査委員会で承認され、研究施設の参加はそれぞれの研究施設での倫理委員会または IRB の承認が必要である。

C. 研究結果

1. ALL202-U 試験

1) ALL202-U 試験

2002年9月～2009年10月までに136例が登録され、男性77例(56%)、女性59例(44%)で、年齢中央値は19歳。

評価可能な134例のうち、寛解導入療法後に完全寛解となったのは121例、非完全寛解10例、早期死亡3例であった。非完全寛解症例10例のうち、地固め療法1コース後に完全寛解となったのは5例、非完全寛解3例、プロトコル離脱2例であった。完全寛解率は94%(126/134)であり、ALL97での完全寛解率84%に比し有意に優れていた($p < 0.01$)。また、寛解導入療法期間中の死亡は3例(2.2%)であり、ALL97での10例(9.6%)より低率であった。

寛解導入期間の非血液毒性では、肝機能障害の頻度が最も高かったが、Grade1-2と軽度である症例が大半であった。重篤な有害事象(Grade3-4)としては発熱性好中球減少が58例(43.9%)と最も多く、DICが18例(13.6%)、敗血症が17例(12.9%)に見られた。L-ASPの副作用として危惧される膵炎は9例(6.8%)に見られ、うち2例がGrade4であった。

地固め療法期間、維持療法期間中の重篤な有害事象では、発熱性好中球減少が最も多く、特に地固め療法(41.7%)および再地固め療法(63.3%)時に多く見られた。その他、AST/ALT上昇、敗血症の頻度が高く、維持療法時の有害事象としてはAST/ALT上昇(21.5%)が最も多かった。

同一プロトコルである小児症例対象のALL-02 HR試験と比較した。発熱性好中球減少は、治療期間のすべての時期において小児(JACLS ALL-02 HR)とAYA年代(JALSG ALL202-U)で同等であった。AYA年代の再寛解導入治療において、小児と比較し膵炎(Grade3-4)が有意に多かった(5.8% vs 0.9%, $p < 0.05$)が、その他有害事象の頻度はほぼ同等であった。

観察期間中央値4.1年での5年生存率は79%であり、同年代のALL97研究での64%に比して有意に良好であった。また、観察期間中央値3.9年での5年寛解持続率も69%とALL97の52%より有意に良好であった。

2) ALL202-0 試験

2011年1月までに359例が登録され、寛解後療法での大量MTXと中等量MTXとの無作為割り付けが目標症例数を超したため、登録は終了した。現在、登録症例の経過観察中である。

2. ALL213 試験

平成25年7月から施設登録および症例登録が開始された。平成25年11月30日現在で、Ph(-)B-ALL213試験の登録施設は47施設、登録症例は12例、T-ALL211-0試験の登録施設は44施設、

登録症例は1例、T-ALL211-U試験の登録施設は35施設、登録症例は2例、Burkitt-ALL213試験の登録施設は43施設、登録症例は0例であった。

3. Ph+ALL213 試験

平成25年11月から施設登録および症例登録が開始された。平成25年11月30日現在で、Ph+ALL213試験の登録施設は6施設、登録症例は0例であった。

4. ALL CS-12 試験

平成24年4月から施設登録および症例登録が開始された。データセンターから定期モニタリングレポートが報告された。平成25年10月31日現在で、ALL-CS-12試験の登録施設は99施設、登録症例は198例であった。

D. 考察

ALL202-Uの中間解析結果から、若年成人での小児プロトコールによる完全寛解率は、成人プロトコールを凌駕する可能性があり、また寛解導入中の死亡率は低いので、今後の長期成績の結果にもよるが、有用な治療法と考えられる。

一方、若年成人でも脾炎の比率が小児例より高く、より詳細な解析が必要と考えられる。

また、小児プロトコールを参考にしたALL213試験により、成人、とくに25歳以上の症例に対する安全性と有効性に関するデータが蓄積されれば、標準的治療法の確立につながる。

さらに、介入試験に登録されない症例を含めて、造血幹細胞移植療法の影響を明らかにすることは、移植の適応を検証するために重要な課題である。

E. 結論

若年成人 ALL に行った小児プロトコール (ALL202-U 試験) は、寛解導入療法の成績および生存率・寛解持続率ともに良好で、死亡率も低かった。また、小児治療を参考として計画されたブ

ロトコール (ALL213 試験) により、予後不良と考えられている成人 ALL の治療法の改善が期待される。さらに問題点が明らかにされることにより今後の治療法開発に繋がると考えられる。

F. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Kurosawa S, Yamaguchi T, Miyawaki S, Uchida N, Kanamori H, Usuki K, Yamashita T, Watanabe M, Yakushiji K, Yano S, Nawa Y, Taguchi J, Takeuchi J, Tomiyama J, Nakamura Y, Miura I, Kanda Y, Takaue Y, Fukuda T. : A Markov decision analysis of allogeneic hematopoietic cell transplantation versus chemotherapy in patients with acute myeloid leukemia in first remission. *Blood* 2011;117(7):2113-2120.
- 2) Kako S, Morita S, Sakamaki H, Ogawa H, Fukuda T, Takahashi S, Kanamori H, Onizuka M, Iwato K, Suzuki R, Atsuta Y, Kyo T, Sakura T, Jinnai I, Takeuchi J, Miyazaki Y, Miyawaki S, Ohnishi K, Naoe T, Kanda Y. : A decision analysis of allogeneic hematopoietic stem cell transplantation in adult patients with Philadelphia chromosome-negative acute lymphoblastic leukemia in first remission who have an HLA-matched sibling donor. *Leukemia* 2011;25:259-265.
- 3) Kurosawa S, Yamaguchi T, Uchida N, Miyawaki S, Usuki K, Watanabe M, Yamashita T, Kanamori H, Tomiyama J, Nawa Y, Yano S, Takeuchi J, Yakushiji K, Sano F, Uoshima N, Yano T, Nannya Y, Moriuchi Y, Miura I, Takaue Y, Fukuda T. : Comparison of allogeneic hematopoietic cell transplantation and chemotherapy in elderly patients with non-M3 acute myeloid leukemia in first complete remission. *Biol Blood Marrow Transplant.*

- 2011;17(3):401-411.
- 4) Uenogawa K, Hatta Y, Arima N, Hayakawa S, Sawada U, Aizawa S, Yamamoto T, Takeuchi J: Azacitidine induces demethylation of p16INK4a and inhibits growth in adult T-cell leukemia/lymphoma. *Int J Mol Med*. 2011 Nov;28(5):835-839.
 - 5) Yanada M, Kurosawa S, Yamaguchi T, Yamashita T, Moriuchi Y, Ago H, Takeuchi J, Nakamae H, Taguchi J, Sakura T, Takamatsu Y, Waki F, Yokoyama H, Watanabe M, Emi N, Fukuda T. : Prognosis of acute myeloid leukemia harboring monosomal karyotype in patients treated with or without allogeneic hematopoietic cell transplantation after achieving complete remission. *Haematologica*. 2011 Dec 16. [Epub ahead of print]
 - 6) Iriyama N, Yoshino Y, Yuan B, Horikoshi A, Hirabayashi Y, Hatta Y, Toyoda H, Takeuchi J. : Speciation of arsenic trioxide metabolites in peripheral blood and bone marrow from an acute promyelocytic leukemia patient. *J Hematol Oncol*. 2012 Jan 24;5:1
 - 7) Yanada M, Kurosawa S, Yamaguchi T, Yamashita T, Moriuchi Y, Ago H, Takeuchi J, Nakamae H, Taguchi J, Sakura T, Takamatsu Y, Waki F, Yokoyama H, Watanabe M, Emi N, Fukuda T: Prognosis of acute myeloid leukemia harboring monosomal karyotype in patients treated with or without allogeneic hematopoietic cell transplantation after achieving complete remission. *Haematologica*. 2012 Jun;97(6):915-8.
 - 8) 竹内仁 : 成人急性リンパ性白血病患者の第一寛解期での造血幹細胞移植は一部の症例に限定すべきか?。 *臨床血液* 2012;53(6):604-607.
 - 9) Ogata K, Kakumoto K, Matsuda A, Tohyama K, Tamura H, Ueda Y, Kurokawa M, Takeuchi J, Shibayama H, Emi N, Motoji T, Miyazaki Y, Tamaki H, Mitani K, Naoe T, Sugiyama H, Takaku F.: Differences in blast immunophenotypes among disease types in myelodysplastic syndromes: A multicenter validation study. *Leuk Res*. 2012;36(10):1229-1236.
 - 10) Iriyama N, Yuan B, Hatta Y, Horikoshi A, Yoshino Y, Toyoda H, Aizawa S, Takeuchi J: Granulocyte colony-stimulating factor potentiates differentiation induction by all-trans retinoic acid and arsenic trioxide and enhances arsenic uptake in the acute promyelocytic leukemia cell line HT93A. *Oncol Rep*.2012;28(5):1875-1882.
 - 11) Ueda Y, Mizutani C, Nannya Y, Kurokawa M, Kobayashi S, Takeuchi J, Tamura H, Ogata K, Dan K, Shibayama H, Kanakura Y, Niimi K, Sasaki K, Watanabe M, Emi N, Teramura M, Motoji T, Kida M, Usuki K, Takada S, Sakura T, Ito Y, Ohyashiki K, Ogawa H, Suzuki T, Ozawa K, Imai K, Kasai M, Hata T, Miyazaki Y, Morita Y, Kanamaru A, Matsuda A, Tohyama K, Koga D, Tamaki H, Mitani K, Naoe T, Sugiyama H, Takaku F.: Clinical evaluation of WT1 mRNA expression levels in peripheral blood and bone marrow in patients with myelodysplastic syndromes. *Leuk Lymphoma*. 2012 Nov 26. [Epub ahead of print]
 - 12) Kako S, Morita S, Sakamaki H, Iida H, Kurokawa M, Miyamura K, Kanamori H, Hara M, Kobayashi N, Morishima Y, Kawa K, Kyo T, Sakura T, Jinnai I, Takeuchi J, Miyazaki Y, Miyawaki S, Ohnishi K, Naoe T, Kanda Y.: The role of HLA-matched unrelated transplantation in adult patients with Ph chromosome-negative ALL in first remission. A decision analysis. *Bone marrow Transplant*

2013 Feb 4. [Epub ahead of print]

- 13) Kanamori H, Mizuta S, Kako S, Kato H, Nishiwaki S, Imai K, Shigematsu A, Nakamae H, Tanaka M, Ikegame K, Yujiri T, Fukuda T, Minagawa K, Eto T, Nagamura-Inoue T, Morishima Y, Suzuki R, Sakamaki H and Tanaka J. Reduced-intensity allogeneic stem cell transplantation for patients aged 50 years or older with B-cell ALL in remission: a retrospective study by the Adult ALL Working Group of the Japan Society for Hematopoietic Cell Transplantation. Bone Marrow Transplantation (2013) 48, 1513-1518

2. 学会発表

- 1) 竹内 仁：成人 ALL 患者の第一寛解期の造血幹細胞移植はハイリスク症例に限定すべきである 第 73 回日本血液学会総会シンポジウム . 臨床血液 2011;52:185.
- 2) Yoshihiro Hatta, Koiti Inokuchi, Takashi Kumagai, Kazuteru Ohashi, Atsushi Shinagawa, Jin Takeuchi, Shinichiro Okamoto, Hisashi Wakita, Yasuji Kouzai, Yukari Shirasugi, Chikashi Yoshida, Koji Oba, Junichi Sakamoto, and Hisashi Sakamaki ; Dasatinib Induces a Higher Molecular Response in Japanese Patients with Chronic Myeloid Leukemia After Imatinib Failure Than in Western Populations: Kanto CML Study. 2011 ASH Annual Meeting Abstracts 118: 4448.
- 3) Yujin Kobayashi, Yoshihiro Hatta, Jin Takeuchi, Kyoko Fujiwara, Yui Shinojima, Hiroyuki Kawashima, Jun Igarashi, and Hiroki Nagase ; Analysis of Methylation Status of ZAR1, GATA4, CDH22, SOX3, SLC16A5, PNF2, EHD3 and TBPL1 in Hematological Malignancies. 2011 ASH Annual Meeting Abstracts 118: 4631
- 4) 竹内 仁：成人 ALL の治療方針 第 74 回日

本血液学会総会 教育講演 . 臨床血液 2012;53:1528-1537.

- 5) Koichiro Minauchi, Masato Obara, MD, Takahide Ara, Kanako Shima, Atsushi Yasumoto, Masanobu Nakata, Shuichi Ota, Kiyotoshi Imai, Teiichi Hirano, Yoshio Kiyama, Masahiro Ogasawara, Naoki Kobayashi, and Masahiro Imamura. Aclarubicin, Low-Dose Cytarabine Combined With G-CSF (CAG) Regimen For Patients Previously Treated Or Ineligible For Intensive Chemotherapy With Acute Myeloid Leukemia and Myelodysplastic Syndrom: A Single Center Experience. 55th ASH Annual Meeting 2013 December 8. New Orleans, USA
- 6) Masatsugu Tanaka, Koichi Miyamura, Seitaro Terakura, Kiyotoshi Imai, Naoyuki Uchida, Hiroatsu Ago, Tetsuya Eto, Kazuteru Ohashi, Takahiro Fukuda, Shuichi Taniguchi, Shinichiro Mori, Tokiko Nagamura-Inoue, Yoshiko Atsuta, Shinichiro Okamoto; Comparison of UCBT with UBMT in patients aged 50 years or over who had hematologic malignancy: The 75th Annual Meeting of the Japanese Society of Hematology 2013 Oct 11-13, Sapporo, Japan
- 7) Takahiro Kato, Rika Kihara, Norio Asou, Shigeki Ohtake, Syuichi Miyawaki, Yasushi Miyazaki, Toru Sakura, Yukiyasu Ozawa, Noriko Usui, Heiwa Kanamori, Toru Kiguchi, Kiyotoshi Imai, Nokuni Uike, Fumihiko Kimura, Kunio Kitamura, Chiaki Nakaseko, Kosuke Nakaseko, Kosuke Tsuboi, Akihiro Takeshita, Fumihiko Ishida, Hitoshi Suzushima, Yuichi Kato, Hiroshi Miwa, Norio Kaneda, Tomoki Naoe, Hitoshi Kiyoi Prevalence and characteristics of CEBPA double mutations on the same allele in AML: The 75th Annual

Meeting of the Japanese Society of Hematology 2013 Oct 11-13, Sapporo, Japan

- 8) Sumiko Kobayashi, Yasunori Ueda, Mineo Kurokawa, Hideto Tamura, Kiyoyuki Ogata, Kazuo Dan, Hirohiko Shibayama, Rika Kihara, Nobuhiko Emi, Toshiko Motoji, Ko Sasaki, Kensuke Usuki, Hiroyasu Ogawa, Toru Sakura, Kazuma Ohyashiki, Keiya Ozawa, Kiyotoshi Imai, Yasushi Miyazaki, Yasuyoshi Morita, Akiira Matsuda, Kaoru Toyama, Keiji Kakumoto, Daisuke Koga, Hiroya Tamaki, Kinuko Mitani, Tomoki Naoe, Haruo Sugiyama. WT-1 expression level in BM is the great prognostic marker with Revised IPSS: The 75th Annual Meeting of the Japanese Society of Hematology 2013 Oct 11-13, Sapporo, Japan
- 9) Koichiro Minauchi, Kanako Shima, Teiichi Hirano, Takahide Ara, Atsushi Yasumoto, Shuichi Ota, Masanobu Nakata, Kiyotoshi Imai, Masahiro Ogasawara, Yoshio Kiyama, Naoki Kobayashi, Masahiro Imamura. Elevation of ALP is a predictor of excellent response in myeloma patients treated with bortezomib: The 75th Annual Meeting of the Japanese Society of Hematology 2013 Oct 11-13, Sapporo, Japan
- 10) Takahide Ara, Shuichi Ota, Kanako Shima, Atsushi Yasumoto, Koichiro Minauchi, Masato Obara, Masanobu Nakata, Kiyotoshi Imai, Teiichi Hirano, Masahiro Ogasawara, Yoshio Kiyama, Naoki Kobayashi, Masahiro Imamura. Prospective randomized study of ABK vs VCM for febrile neutropenic patients in refractory to CFPM: The 75th Annual Meeting of the Japanese Society of Hematology 2013 Oct 11-13, Sapporo, Japan
- 11) Akimi Akashi, Takeshi Kondo, Akio Mori, Kiyotoshi Imai, Satoshi Yamamoto, Yasutaka

Kakinoki, Takuto Miyagishima, Yutaka Tsutsumi, Yoshihito Haseyama, Masahiro Imamura, Takanori Teshima. Analysis of genetic status of AML patients with both NPM1 and CEBPA mutations: The 75th Annual Meeting of the Japanese Society of Hematology 2013 Oct 11-13, Sapporo, Japan

G .知的財産権の出願・登録状況(予定を含む。)

1. 特許取得
該当なし
2. 実用新案登録
該当なし
3. その他
該当なし