

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) 難治性疾患実用化研究事業  
(英語) Practical Research Project for Rare / Intractable Diseases
- 研究開発課題名：(日本語) 重症型原発性アルドステロン症の診療の質向上に資するエビデンス構築  
(英語) Advancing Care of Primary Aldosteronism in Japan Study
- 研究開発担当者 (日本語) 国立病院機構 京都医療センター 臨床研究企画運営部  
特別研究員 成瀬 光栄
- 所属 役職 氏名：(英語) Special Research Fellow, Clinical Research Institute for Endocrine and Metabolic Diseases Kyoto Medical Center, National Hospital Organization Expert Supervisor (Adrenal Project) Medical Genome Center National Center for Global Health and Medicine Mitsuhide Naruse
- 実施期間：平成 28 年 4 月 1 日 ~ 平成 29 年 3 月 31 日
- 分担研究 (日本語) 重症型原発性アルドステロン症の診療の質向上に資するエビデンス構築  
開発課題名：(英語) Advancing Care of Primary Aldosteronism in Japan Study  
研究開発担当者 (日本語) 国立病院機構 京都医療センター 臨床研究企画運営部  
特別研究員 成瀬 光栄
- 所属 役職 氏名：(英語) Special Research Fellow, Clinical Research Institute for Endocrine and Metabolic Diseases Kyoto Medical Center, National Hospital Organization Expert Supervisor (Adrenal Project) Medical Genome Center National Center for Global Health and Medicine Mitsuhide Naruse
- 分担研究 (日本語) JPAS コホートにおける PA 手術効果と予後規定因子の解析  
開発課題名：(英語) Factors associated with BP normalization after PA surgery in JPAS cohort.
- 研究開発分担者 (日本語) 慶應義塾大学医学部 腎臓内分泌代謝内科 教授 伊藤 裕
- 所属 役職 氏名：(英語) Professor, Department of Endocrinology, Metabolism and Nephrology, School of Medicine Keio University, Hiroshi Itoh

分担研究 (日本語) 非観血的病型予知法 (機能検査・画像検査による病型診断)  
開発課題名: (英語) Prediction of subtype diagnosis by confirmatory and imaging tests  
研究開発分担者 (日本語) 大分大学 内分泌代謝・膠原病・腎臓内科学講座 教授 柴田洋孝  
所属 役職 氏名: (英語) Professor, Department of Endocrinology, Metabolism, Rheumatology and Nephrology, Faculty of Medicine, Oita University, Hirotaka Shibata

分担研究 (日本語) 原発性アルドステロン症の非観血的病型予知法の開発 (高齢者における原発性アルドステロン症の特徴解明)  
開発課題名: (英語) Characteristics of primary aldosteronism in the elderly  
研究開発分担者 (日本語) 大阪大学大学院 医学系研究科 老年・総合内科学 教授 楽木宏実  
所属 役職 氏名: (英語) Professor, Department of Geriatric and General Medicine, Osaka University, Hiromi Rakugi

分担研究 (日本語) 原発性アルドステロン症の局在診断法に関する研究  
開発課題名: (英語) Study for the diagnosis of lateralization of primary aldosteronism  
研究開発分担者 (日本語) 金沢大学附属病院 先端医療開発センター 特任教授 武田仁勇  
所属 役職 氏名: (英語) Professor, Department of Internal Medicine, Graduate School of Medical Science, Kanazawa University, Yoshiyu Takeda

分担研究 (日本語) 「日本の PA における心血管合併症の頻度調査と発症に関わる因子の検討」  
開発課題名: 「PA における代謝異常の病型間での比較検討」  
(英語) “Prevalence of cardiovascular complications in PA” Comparison of metabolic parameters between APA and IHA”  
研究開発分担者 (日本語) 京都大学医学部 糖尿病・内分泌・栄養内科学 教授 稲垣暢也  
所属 役職 氏名: (英語) Professor, Department of Endocrinology and Metabolism, Kyoto University, Nobuya Inagaki

分担研究 (日本語) 片側性原発性アルドステロン症 (UPA) の心血管・腎疾患転帰: 手術と薬物  
開発課題名: 治療の比較研究  
(英語) Cardiovascular and Renal Outcomes in Unilateral Primary Hyperaldosteronism: Comparative Study Between Adrenalectomy and Medical Treatment  
研究開発分担者 (日本語) 聖マリアンナ医科大学 内科学 (代謝・内分泌内科) 病院教授 方波見卓行  
所属 役職 氏名: (英語) Professor, Division of Metabolism and Endocrinology, Department of Internal Medicine, St. Marianna University School of Medicine Yokohama City Seibu Hospital, Takuyuki Katabami

分担研究 (日本語) 原発性アルドステロン症の治療法に関する研究 (標準的治療法[手術と薬物  
開発課題名: 治療の比較、重症型と軽症型の予後比較]およびサブクリニカルクッシング合併例の代謝異常) 合併 SCS の影響も含めた PA における耐糖能異常の頻度と実態の調査

- (英 語) Prevalence and actual situation of impaired glucose tolerance including the impact of SCS in PA
- 研究開発分担者 (日本語) 福岡大学医学部 内分泌・糖尿病内科 教授 柳瀬敏彦
- 所属 役職 氏名 : (英 語) Professor, Department of Endocrinology and Diabetes Mellitus, Faculty of Medicine, Fukuoka University Toshihiko Yanase
- 分担研究 (日本語) ゲノム・エピゲノム情報によるバイオマーカー開発
- 開発課題名 : (英 語) Biomarkers for PA subtypes
- 研究開発分担者 (日本語) 東京医科歯科大学 糖尿病・内分泌・代謝内科 教授 小川佳宏
- 所属 役職 氏名 : (英 語) Professor, Department of Molecular Endocrinology and Metabolism, (Graduate school of Medical and Dental Science,) Tokyo Medical and Dental University, Yoshihiro Ogawa
- 分担研究 (日本語) 原発性アルドステロン症の遺伝子変異と臨床的意義の解明
- 開発課題名 : (英 語) Genetics and clinical characteristics in Japanese patients with Primary Aldosteronism
- 研究開発分担者 (日本語) 群馬大学 内分泌代謝学 教授 山田正信
- 所属 役職 氏名 : (英 語) Professor, Department of Medicine and Molecular Science, Gunma University Graduate School of Medicine, Masanobu Yamada
- 分担研究 (日本語) 原発性アルドステロン症に関する多施設共同研究の疫学的・統計学的・倫理的妥当性
- 開発課題名 : (英 語) Epidemiological, statistical, and ethical validity of the multicenter collaborative studies on primary aldosteronism
- 研究開発分担者 (日本語) 京都大学 環境安全保健機構 健康科学センター 教授 川村 孝
- 所属 役職 氏名 : (英 語) Professor, Department of Preventive Services, Kyoto University School of Public Health, Takashi Kawamura
- 分担研究 (日本語) 重症型原発性アルドステロン症の診療の質向上に資するエビデンス構築のためのデータベース作成に関してのデータマネージメントに関する研究
- 開発課題名 : (英 語) Research and Study concerning clinical Data Management about Japan Primary Aldosteronism Study (JPAS)
- 研究開発分担者 (日本語) 学校法人国際医療福祉大学 助教 鈴木知子
- 所属 役職 氏名 : (英 語) Assistant Professor, Department of Public Health, School of Medicine, International University of Health and Welfare (IUHW), Tomoko Suzuki
- 分担研究 (日本語) 原発性アルドステロン症の診療指針の国際比較と標準化
- 開発課題名 : (英 語) Global comparison and standardization of clinical practice guideline of primary aldosterone

研究開発分担者 (日本語) 国立国際医療研究センター 糖尿病内分泌代謝科内分泌代謝科  
医長 田辺晶代

所属 役職 氏名: (英語) Chief, Dept. Department of Diabetes, Endocrinology and Metabolism,  
National Center for Global Health and Medicine, Akiyo Tanabe

## II. 成果の概要 (総括研究報告)

【課題名】重症型原発性アルドステロン症の診療の質向上に資するエビデンス構築

【背景】

原発性アルドステロン症 (PA) の約 10% を占めるアルドステロン産生腺腫 (APA) はホルモン産生量が多く、臓器障害の頻度や予後から重症型 PA に位置付けられる。国内外でガイドラインが策定されたが詳細は標準化されておらず、診療の施設・国間の差の解消が重要な臨床課題である。

【目的】重症型 PA を効率的、特異的に診断、治療効果の高い治療指針を策定するため、PA の診療ステップに関する主要 CQ を解決し、ガイドラインの標準化に資するエビデンスを構築する。

【方法】33 施設からなる Japan PA Study (JPAS) グループを組織し、2006 年 1 月から 2016 年 12 月までに PA と診断され、副腎静脈サンプリング (AVS) が実施された症例を WEB 登録し、レジストリを構築した。年齢 20 歳から 90 歳で男女は問わず。2016 年末までに約 2600 例が登録された。データクリーニング後、各種 CQ に関する解析を行った。

【結果】現時点での解析結果は以下の通りである。1) PA の脳・心血管合併症の頻度 (約 9%) は既報の本態性高血圧における頻度より高頻度である。2) APA、PAC>120pg/ml、低 K 血症は合併症の増加と関連するリスク因子である。3) 高齢者 PA の臨床像は非高齢者と差がない。4) 高齢者における術後高血圧の治癒率は非高齢者より低い。5) 機能検査の中で生食負荷試験は病型診断にも有用である。6) 副腎 CT 正常所見で正常カリウム血症の例では大多数が両側性病変である。7) 治療後 1 年間の観察期間では、副腎手術と薬物治療間で腎機能、心血管イベント発症率に差を認めない。

【考察】これらの結果は、PA のガイドラインにおける診断と治療の推奨内容と推奨度の精緻化に有用なエビデンスを提供する。

(研究資金: 日本医療研究開発機構 難治性疾患実用化研究事業研究費)

Advancing Care of Primary Aldosteronism in Japan Study (JPAS): A new systematic multicenter Cohort study on the diagnosis and treatment

Backgrounds: Aldosterone-producing adenoma (APA) accounting for about 10% of primary aldosteronism (PA) is designated as the severe PA because of its higher aldosterone secretion and prevalence of cardiovascular complication and poor prognosis. Since clinical practice guideline has not been standardized, diversity of clinical practice of PA between institutes and countries is now an important clinical issue.

Aim of the study: Final goal of the study was to improve and standardize clinical guideline. We developed evidence for effective and specific diagnosis and treatment of severe PA by composing major clinical questions.

Methods: We organized Japan PA study (JPAS) group with 33 referral centers in Japan. Patients diagnosed as PA by positive case detection, at least one positive result in confirmatory testing and underwent AVS between Jan 2006 and Dec 2016 were enrolled. Approximately 2600 patients were registered on-line at the JPAS registry by the end of 2016. Data analysis related to individual clinical question was conducted after data cleaning.

Results: Evidence obtained was as follows: 1. Prevalence of cardiovascular complication in PA was significantly higher than that reported in essential hypertension. 2. APA, higher PAC, and/or hypokalemia were the factors closely associated with the cardiovascular complication. 3. Clinical manifestation of PA in elderly was similar to that in younger patients. 4. Post-operative cure rate of hypertension in elderly was low compared to the younger patients. 5. Saline infusion test was useful for subtype diagnosis as well as for confirmatory testing. 6. Most of the PA patients with normal adrenal CT appearance and normokalemia was bilateral subtype. 7. No significant difference of the prevalence of cardiovascular events and renal function were demonstrated between adrenal surgery and medication at least for one year follow-up period.

Conclusions: These results provide useful evidence to refine the recommendation of diagnostic steps and choice of treatment of clinical practice guideline of PA.

Supported by grants-in-aid from the Practical Research Project for Rare/Intractable Disease from Japan Agency for Medical Research and development, AMED.

### III. 成果の外部への発表

(1)

1. Umakoshi H, Naruse M, Wada N, Ichijo T, Kamemura K, Matsuda Y, Fujii Y, Kai T, Fukuoka T, Sakamoto R, Ogo A, Suzuki T, Nanba K, Tsuiki M. Adrenal Venous Sampling in Patients With Positive Screening but Negative Confirmatory Testing for Primary Aldosteronism. Hypertension. ,2016, 67(5);1014-9 .
2. Shibayama Y, Wada N, Umakoshi H, Ichijo T, Fujii Y, Kamemura K, Kai T, Sakamoto R, Ogo A, Matsuda Y, Fukuoka T, Tsuiki M, Suzuki T, Naruse M. Bilateral aldosterone suppression and its resolution in adrenal vein sampling of patients with primary aldosteronism: Analysis of data from the WAVES-J study. Clin Endocrinol (Oxf).2016, 85(5); 696-702.
3. Umakoshi H, Xiaomei Y, Ichijo T, Kamemura K, Matsuda Y, Fujii Y, Kai T, Fukuoka T, Sakamoto R, Ogo A, Suzuki T, Ogasawara T, Tsuiki M, Naruse M; WAVES-J Study Group. Reassessment of the cosyntropin stimulation test in the confirmatory diagnosis and subtype classification of primary aldosteronism. Clin Endocrinol (Oxf). 2017, 86(2);170-176.
4. Kamemura K, Wada N, Ichijo T, Matsuda Y, Fujii Y, Kai T, Fukuoka T, Sakamoto R, Ogo A, Suzuki T, Umakoshi H, Tsuiki M, Naruse M. Significance of adrenal computed tomography in predicting laterality and indicating adrenal vein sampling in primary aldosteronism. J Hum Hypertens.2017, 31(3); 195-199.

5. 成瀬 光栄, 西川 哲男, 柳瀬 敏彦, 柴田 洋孝, 一城 貴政, 大月 道夫, 大村 昌夫, 沖 隆, 方波 見 卓行, 神出 計, 佐藤 文俊, 相馬 正義, 曾根 正勝, 高橋 克敏, 武田 仁勇, 田中 知明, 田辺 晶代, 橋本 重厚, 吉本 貴宣, 米田 隆, 和田 典男, 猿田 享男, 平田 結喜緒, 島本 和明, 宮森 勇, 高柳 涼一, Young Jr. William F., 斎藤 能彦, 染木 宏実, 田村 功一, 松田 公志, 桑鶴 良平, 森 壽生, 宮崎 康, 加藤 規弘, 新保 卓郎, 一般社団法人日本内分泌学会, 日本内分泌外科学会, 特定非営利活動法人日本高血圧学会. わが国の原発性アルドステロン症の診療に関するコンセンサス・ステートメント『原発性アルドステロン症ガイドライン実施の実態調査と普及に向けた標準化に関する検討』委員会 日本内分泌学会雑誌、2016, 92 巻 Suppl. Page ii-49.
6. Murakami M, Yoshimoto T, Nakano Y, Minami I, Bouchi R, Fujii Y, Nakabayashi K, Hashimoto K, Hata K, Kihara K, Ogawa Y. Expression of inflammation-related genes in aldosterone producing adenomas with KCNJ5 mutation. *Biochem Biophys Res Commun* 2016, 476, 614-9.
7. Okamura T, Nakajima Y, Katano-Toki A, Horiguchi K, Matsumoto S, Yoshino S, Yamada E, Tomaru T, Ishii S, Saito T, Ozawa A, Shibusawa N, Satoh T, Okada S, Nagaoka R, Takada D, Horiguchi J, Oyama T, Yamada M. Characteristics of Japanese aldosterone-producing adenomas with KCNJ5 mutations. **Endocr J.** 2017, 30;64(1):39-47.
8. 川村 孝. 倫理指針と個人情報保護. 内分泌専門医研修ガイドブック. 診断と治療社, 東京、2017、(印刷中)
9. Suzuki T, Zeng Z, Zhao B, Wei Z, Tanabe M, Shimbo T, Kajio H, Kato N, Naruse M. Comparison of coronary heart disease risk among four diagnostic definitions of metabolic syndrome. *J Endocrinol Invest.* 2016, 39(11):1337 -1346

(2) 学会・シンポジウム等における口頭・ポスター発表

1. 教育講演 7 原発性アルドステロン症診療の標準化に向けて: コンセンサスステートメントと多施設共同臨床研究、口頭、成瀬光栄、第 39 回日本内分泌学会学術総会、京都、2016/4/22、国内
2. 原発性アルドステロン症 (PA) の副腎静脈サンプリング (AVS) による病型診断の再現性に関する検討。口頭、立木美香, 馬越洋宜, 広川侑奨, 難波多挙, 小笠原辰樹, 垣田真以子, 臼井健, 田上哲也, 島津章, 成瀬光栄、第 39 回日本内分泌学会学術総会、京都、2016/4/22、国内
3. 非原発性アルドステロン症における副腎静脈血中アルドステロンの動態、口頭、馬越洋宜, 和田典男, 一城貴政, 松田祐一, 亀村幸平, 小笠原辰樹, 立木美香, 成瀬光栄、第 39 回日本内分泌学会学術総会、京都、2016/4/21、国内
4. 若年者原発性アルドステロン症の局在診断における CT 所見の意義、口頭、小笠原辰樹, 馬越洋宜, 一城貴政, 和田典男, 亀村幸平, 松田祐一, 福岡富和, 立木美香, 成瀬光栄、第 39 回日本内分泌学会学術総会、京都、2016/4/22、国内
5. 原発性アルドステロン症の機能確認と病型診断予測における ACTH 負荷試験の意義、口頭、馬越洋宜, 一城貴政, 亀村幸平, 松田祐一, 福岡富和, 藤井雄一, 坂本竜一, 小河淳, 甲斐達也, 鈴木知子, 小笠原辰樹, 立木美香, 成瀬光栄、第 39 回日本高血圧学会総会、仙台、2016/10/1、国内

6. 原発性アルドステロン確定診断の予測因子としての診断時のアルドステロン/レニン比とアルドステロン濃度の意義(WAVES-J 研究より)、口頭、和田典男、馬越洋宣、一城貴政、亀村幸平、坂本竜一、小河淳、松田祐一、藤井雄一、甲斐達也、福岡富和、小笠原辰樹、立木美香、成瀬光栄、第 39 回日本高血圧学会総会、仙台、2016/10/1、国内
7. Consensus Statement for the Diagnosis and Treatment of Primary Aldosteronism in Japan, Naruse M, NHO Kyoto Medical Center, Kyoto, RAAS2016, Tokyo Japan, 2016/9/24,国内
8. Bilateral Disease is a Predominant Subtype of Primary Aldosteronism : Japan Primary Aldosteronism Study (JPAS), Naruse M, Umakoshi H, Kurihara I, Takeda Y, Ichijo T, Wada N, Katabami T, Ogawa Y, Takahashi K, Sone M, Kawashima J, Shibata H, Yanase T, Yamamoto K, Kamemura K, Fujii Y, Yamada M, Sakamoto R, Tsuiki M, Suzuki T, Kawamura T, and JPAS Group, International 42st Aldosterone Conference, Orlando FL USA, 2017/3/31、海外
9. Clinical Significance of Computed Tomography and Serum Potassium in Subtype Classification of Primary Aldosteronism, Umakoshi H, Tsuiki M, Kurihara I, Takeda Y, Ichijo T, Wada N, Katabami T, Ogawa Y, Takahashi K, Sone M, Kawashima J, Shibata H, Yanase T, Rakugi H, Kamemura K, Fujii Y, Naruse M and JPAS Group, International 42st Aldosterone Conference, Orlando FL, USA, 2017/3/31、海外
10. Subtype diagnosis by adrenal vein sampling in patients with primary aldosteronism associated with autonomous cortisol secretion, Sasai Y, Umakoshi H, Kurihara I, Katabami T, Yoshimoto T, Wada N, Ichijo T, Sone M, Kawasima J, Takeda Y, Takahashi K, Yamamoto K, Kobayashi H, Tsuiki M, Naruse M, and JPAS group, International 42st Aldosterone Conference, Orlando FL, USA, 2017/3/31、海外
11. Saline infusion test as a test for case confirmation and subtype diagnosis in primary Aldosteronism, Shibata H, Ando H, Yoshida Y, Kurihara I, Takeda Y, Umakoshi H, Ichijo T, Katabami T, Wada N, Yoshimoto T, Takahashi K, Sone M, Kawashima J, Yanase T, Suzuki T, Naruse M, and JPAS Investigators, International 42st Aldosterone Conference, Orlando FL USA, 2017/3/31、海外
12. Role of confirmatory tests for primary aldosteronism subtype diagnosis. 口頭、Ando H, Ozeki Y, Okamoto M, Okamoto M, Sato A, Yoshida Y, Anai M, Ueda S, Goto K, Masaki T, Kakuma T, Shibata H. 41<sup>st</sup> International Aldosterone Conference Aldosterone and Mineralocorticoids, 2016/3/30-3/31, 国外.
13. 原発性アルドステロン症検討委員会 臨床重要課題トピックス：我が国の原発性アルドステロエ症の診療に関するコンセンサスステートメント、口頭、成瀬光栄、西川哲男、柳瀬敏彦、柴田洋孝、第 26 回 臨床内分泌代謝 Update 2016.11.18-19 (大宮)
14. 原発性アルドステロン症 (APA) のゲノム・エピゲノム情報からの病態解析、口頭、吉本貴宣、村上正憲、小川佳宏、第 89 回日本内分泌学会学術総会 (シンポジウム 3 副腎疾患のゲノム・エピゲノム研究の新展開)、2016/4/21、国内
15. ジェネティクス・エピジェネティクス解析を用いたアルドステロン産生腺腫の臨床的特徴の比較検討、口頭、村上正憲、吉本貴宣、土屋恭一郎、南勲、坊内良太郎、中野雄二郎、中林一彦、藤井靖久、橋本貢士、秦健一郎、木原和徳、小川佳宏、第 89 回日本内分泌学会学術総会 2016/4/21、国内

16. 新しい研究倫理指針、口頭、川村 孝. 第 63 回栄養改善学会学術総会（教育講演）；2016 年 9 月：青森、国内
17. 疫学とその活用. 第 75 回日本公衆衛生学会（教育講演）、口頭、川村 孝. 2016 年 10 月、大阪、国内
18. 臨床研究のピットフォール. 第 11 回日本禁煙科学会（教育講演）、口頭川村 孝、2016 年 10 月、京都、国内
19. Significance of Adrenal CT Scan in Predicting Laterality and Indicating Adrenal Vein Sampling in Primary Aldosteronism、Kamemura K, Wada N, Ichijo T, Matsuda Y, Fujii Y, Kai T, Fukuoka T, Sakamoto R, Ogo A, Suzuki T, Umakoshi H, Nanba K, Tsuiki M, Naruse M. ENDO, 2016/4/1-4, Boston、国外
20. Hyperkalemia after Medical Treatment in Patients with Primary Aldosteronism: A Multi-Center Collaborative Study in Japan (WAVES-J study) 、Wada N, Shibayama Y, Umakoshi H, Ichijo T, Fujii Y, Kamemura K, Kai T, Sakamoto R, Ogo A, Matsuda Y, Fukuoka T, Tsuiki M, Suzuki T, Mitsuhide Naruse M. ENDO, 2016/4/1-4, Boston、国外
21. Prevalence of Bilateral Aldosterone Suppression in Adrenal Vein Sampling for Patients with Primary Aldosteronism: A Multi-Center Collaborative Study in Japan (WAVES-J study)、Shibayama Y, Wada N, Umakoshi H, Ichijo T, Fujii Y, Kamemura K, Kai T, Sakamoto R, Ogo A, Matsuda Y, Fukuoka T, Tsuiki M, Suzuki T, Naruse M. ENDO, 2016/4/1-4, Boston、国外
22. Adrenal Venous Sampling in Patients without Primary Aldosteronism、Umakoshi H, Naruse M, Wada N, Ichijo T, Kamemura K, Matsuda Y, Fujii Y, Kai T, Fukuoka T, Sakamoto R, Ogo A, Suzuki T, Nanba K, Tsuiki M. ENDO, 2016/4/1-4, Boston、国外
23. Clinical Significance of Adrenal Computed Tomography Findings in Young Patients with Primary Aldosteronism、Ogasawara T, Umakoshi H, Wada N, Ichijo T, Kamemura K, Matsuda Y, Fujii Y, Kai T, Fukuoka T, Sakamoto R, Ogo A, Suzuki T, Tsuiki M and Naruse M. ENDO, 2016/4/1-4, Boston、国外
24. Adrenal Venous Sampling in Patients With Positive Screening but Negative Confirmatory Testing for Primary Aldosteronism、Umakoshi H, Naruse M, Wada N, Ichijo T, Kamemura K, Matsuda Y, Fujii Y, Kai T, Fukuoka T, Sakamoto R, Ogo A, Suzuki T, Nanba K, Tsuiki M. 17th International Congress of Endocrinology in collaboration with the 15th Annual Meeting of the Chinese Society of Endocrinology (ICE-CSE 2016), 2016/8/31-9/4, Beijing、国外

(3) 「国民との科学・技術対話社会」に対する取り組み

該当なし

(4) 特許出願

該当なし