



血液製剤によるHIV/HCV重感染者に対する 診療リーフレットの作成

研究分担者 四柳 宏
 東京大学医科学研究所先端医療研究センター 教授

研究協力者 鯉渕智彦
 東京大学医科学研究所附属病院

研究要旨

血液製剤によりHIV/HCVに重複感染した患者に対する診療リーフレットを作成した。厚生労働科学研究費補助金エイズ対策事業・HIV感染症及びその合併症の課題を克服する研究班（白阪琢磨研究代表者・鯉渕智彦研究分担者）作成の抗HIV治療ガイドライン、日本肝臓学会肝炎ガイドライン委員会作成のC型肝炎治療ガイドラインをもとに、血液製剤による感染者の臨床的特徴に留意した。作成したガイドラインは拠点施設・都道府県・患者団体などに配布した。

A. 研究目的

血液製剤によりHIV/HCVに重複感染した患者は進展した肝線維化を有する症例が多く、抗HIV薬により病態が複雑に修飾されていることもある。こうした患者に対する抗HCV療法に関する情報を全国のHIV診療施設に共有して頂くために今回リーフレットを作成した。

B. 研究方法

厚生労働科学研究費補助金エイズ対策事業・HIV感染症及びその合併症の課題を克服する研究班（白阪琢磨研究代表者・鯉渕智彦研究分担者 四柳はC型肝炎の項を執筆）作成の抗HIV治療ガイドライン、日本肝臓学会肝炎ガイドライン委員会（四柳はガイドライン委員）作成のC型肝炎治療ガイドラインをもとに、血液製剤による感染者の臨床的特徴に留意した。

（倫理面への配慮）

ガイドラインをまとめたリーフレットであり、特段の配慮は不要である。

C. 研究結果

リーフレットの構成は以下のようにした。

1. HIV感染者におけるHCV感染状況（2003年厚生労働省研究班資料）
2. 血液凝固異常を伴うHIV感染者におけるHCV RNA陽性率（2003年厚生労働省研究班資料および2016年度血液凝固異常症全国調査報告書より作成）
3. 重複感染例におけるHIVの感染経路（2003年厚生労働省研究班資料）
4. HIV感染を合併したHCV感染症の問題点－病態－



HIV単独感染例においてNon-alcoholic steatohepatitis (NASH), Non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD)の合併が問題となっていることもふまえて注意を喚起した。

5. HIV・HCV重複感染例の診療にあたる上での注意
以下の点の注意喚起を行った。

- ① HCV Serogroup 検査では検出できないgenotypeに感染していることがあるため、できるだけHCV Genotype (保険適応外)を決定すべきである。
- ② 肝線維化の進展がHCV単独感染に比べて速いので、線維化が進行しないうちに治療すべきである。また、線維化を加速させる脂肪肝の改善に向けた生活習慣改善の指導をすべきである。
- ③ 肝細胞癌罹患後の進行がHCV単独感染に比べて速いため、肝細胞癌スクリーニングをきちんと行うべきである。

6. 肝機能が増悪した際に考えるべき病態
急性肝障害ではE型肝炎・胆石嵌頓などが見落とされがちである。また、慢性肝障害では胆道系疾患 (HIV cholangiopathyも含まれる)が見落とされがちであり、鑑別が必要であることの注意喚起を行った。

7. HIV/HCV共感染例における検査間隔
線維化の軽い症例と線維化の進展した症例では考え方が異なるため、F0~2とF3, F4に分けて肝癌ガイドラインなどを参考にまとめた。

8. HIV/HCV共感染例におけるHCV治療
2017年11月の日本肝臓学会“C型肝炎治療ガイドライン”をもとに作成した。

9. HIV感染を合併したHCV感染症の問題点—治療—
血液凝固因子製剤による感染者ではHCVを含んだ製剤の注射が複数回行われることがあるため、以下の注意喚起を行った。

- ① Genotype 3/4、混合感染の治療は困難である。
- ② 薬剤耐性変異 (Resistance Associated Substitution: RAS) が治療歴のない患者にも存在し、治療効果を低下させる。
- ③ HCVによる肝細胞癌のリスクがウイルス排除後も残る。
- ④ ARTの薬剤等との薬剤相互作用 (Drug-drug interaction:DDI)がある。
- ⑤ 以上のように病態が複雑であるため、特に前治療不成功例や線維化進展例では肝臓専門医へのコンサルテーションが望ましい。

1 全国エイズ拠点病院 HIV感染者におけるHCV感染状況

	患者数	HCV抗体陽性	HCV-RNA陽性
血液製剤	811	786 (96.9%)	667
MSM	2730	114 (4.2%)	98
drug users	20	9 (45.0%)	8
others	1316	25 (1.9%)	7
total	4877	934 (19.2%)	780 (16.0%)

2003年に1回以上受診した全症例の検討
366施設中174施設(47.5%)より回答
小池和彦班アンケート調査結果より

- 血液製剤によりHIVに感染した人のほとんどがHCVに感染している。
- 2003年時点ではHCVに感染した(HCV抗体陽性)人の85% (667/786)がHCV-RNA陽性であった。

* 血中にウイルス遺伝子が存在していること、つまり感染したウイルスを排除できていないことを意味する。

4 HIV感染を合併したHCV感染症の問題点 —病態—

- 脂肪肝・脂肪性肝炎がHCV単独感染より起こりやすい。
- 脂肪肝・脂肪性肝炎合併例では肝線維化の進行が速く、肝細胞癌を合併しやすい。
- 肝細胞癌罹患後の進行がHCV単独感染に比べて速い。
- 動脈硬化がHCV単独感染例より進展しやすい。
- 認知機能障害が強くなる可能性がある。

- HIV単独でも肝臓への脂肪沈着が起こりやすいことが報告されている。
- 現在のところ脂肪肝と脂肪性肝炎の鑑別は難しいが、ファイブスコアを用いた肝硬度の測定は有用であると報告されている。

2 血液凝固異常を伴うHIV感染者におけるHCV RNA陽性率

2003年厚生労働省研究班(小池和彦班)調査および血液凝固異常症全国調査平成28年度調査結果から

5 HIV・HCV重複感染例の診療にあたる上での注意

1. 通常のHCV Serogroup 検査では検出できないgenotypeに感染していることがある。
→ できるだけHCV Genotype(保険適応外)を決定すべきである。
2. 肝線維化の進展がHCV単独感染に比べて速い。
→ 線維化が進行しないうちに治療すべきである。また、線維化を加速させる脂肪肝の改善に向けた生活習慣改善の指導をすべきである。
3. 肝細胞癌罹患後の進行がHCV単独感染に比べて速い。
→ 肝細胞癌スクリーニングをきちんと行うべきである。

- 血液凝固因子製剤による感染の場合、複数のGenotypeに感染している可能性を考え、Pangenotypic、あるいはそれに近いレジメンを使うことが望ましい。
- メタボリックシンドロームの治療・予防として生活習慣の改善に心がけることが勧められる。

3 重複感染例におけるHIVの感染経路

	HCV遺伝子型-Genotype-別						Total
	GT1	GT2	GT3	GT4	混合	その他	
血液製剤	102	24	38	2	24	69	259 (87.2%)
男性間	7	1	0	0	0	4	12
異性間	1	1	0	0	0	7	9
麻薬静注	0	0	0	0	0	1	1
その他	7	3	2	0	0	4	16
合計	117	29	40	2	24	85	297

2003年厚生労働省研究班(小池和彦班)調査結果から

- 血液製剤による感染では、Genotype 3, 4や複数のGenotypeへの感染などが見られる。

6 HIV/HCV共感染例において 肝機能が増悪した際に考えるべき病態

急性肝障害

- 薬剤性肝障害
- ウイルス性急性肝炎 (HAV, HBV, HEV, EBV, CMV)
- アルコール性肝炎
- 胆道系疾患(特に胆石嵌頓)

慢性肝障害

- HCVによる肝障害
- 薬剤性肝障害
- Fatty liver disease (non-alcoholic and alcoholic)
- Steatohepatitis (non-alcoholic and alcoholic)
- 胆道系疾患

- 鑑別にあたっては肝臓専門医・消化器病専門医への相談が望ましい。
- 丁寧に病歴をとること、肝機能の推移を観察すること、必要な血液検査・画像検査を行うことが診断にあたっての要諦である。

7 HIV/HCV共感染例における 検査間隔^{※1}

- 肝細胞癌の既往がない場合の基準である。
- 肝線維化進展例は肝臓専門医との併診が望ましい。

項目	F0~F2	F3, F4
AST,ALT,ALP,γ-GTP,T.Bil	3-6ヶ月毎	2-3ヶ月毎
線維化の評価*	12ヶ月毎	6ヶ月毎
AFP,PIVKA-II	12ヶ月毎	3-6ヶ月毎
腹部画像検査(US,CT)	12ヶ月毎	3-6ヶ月毎
HBs抗原	12ヶ月毎	12ヶ月毎

※1 肝癌診療ガイドライン・C型肝炎ガイドラインなどを参考に作成

8 HIV/HCV共感染例における HCV治療^{※1}

- HCV単独感染例と同じ指針が基本である。
- 前治療不成功例や線維化進展例では肝臓専門医へのコンサルテーションが望ましい。

Genotype	第一選択	第二選択
1 (1a, 1b)	LDV/SOF ^{※2} EBR+GZR GLE/PIB	
2 (2a, 2b)	GLE/PIB LDV/SOF ^{※2}	SOF/RIB (12w)
3	GLE/PIB	SOF/RIB (24W)
上記以外	GLE/PIB	SOF/RIB (24W) LDV/SOF ^{※3}

※1 未治療例・既治療例とも原則は同じである。DAA治療不成功例においては薬剤耐性変異を調べた上で再治療を行う。肝炎の専門家への相談が望ましい。
 ※2 LDV/SOFはeGFR<50のCKDに対しては禁忌である。
 ※3 LDV/SOFはGenotype 1, 2以外には健康保険は通っていないが、Genotype 1, 4, 5, 6には有効であることが海外で示されている。
 LDV: ledipasvir SOF: sofosbuvir EBR: elbasvir
 GZR: Grazoprevir GLE: glecaprevir PIB: pibrentasvir

9 HIV感染を併発したHCV感染症の問題点 - 治療 -

- Genotype 4、混合感染の治療は困難である。
- 薬剤耐性変異(Resistance Associated Substitution:RAS)が治療歴がない患者にも存在し、治療効果を低下させる。
- HCVによる肝細胞癌のリスクがウイルス排除後も残る。
- ARTの薬剤等との薬剤相互作用(Drug-drug interaction:DDI)がある。

- 前治療不成功例や線維化進展例では肝臓専門医へのコンサルテーションが望ましい。
- DDIには十分注意する必要がある。併用禁忌のみならず併用注意薬も確認することが望ましい。

10 血液凝固因子製剤によりHCVに感染した症例の治療 - 原則 -

- DAA(direct acting antivirals)併用療法が第一選択である。
- 治療開始前に肝細胞癌スクリーニング、非代償性肝硬変でないことの確認を行う。
- 肝細胞癌治療歴のある患者にDAA併用療法を行う際には、肝細胞癌の再発・遺残がないことを丁寧に確認する。
- DAAと他の薬剤との薬剤相互作用を注意深く確認する。
- 急性肝炎例においては慢性化(発症6ヶ月以降でHCV RNA陽性)を確認してから抗HCV療法を行う。^{※1}

※1 血液凝固因子製剤感染例ではほとんど認められない。

- 肝細胞癌の発生・再発が治療開始後早い時期に起きる例がある。
- 肝細胞癌の治療歴のある症例では事前に肝臓専門医へコンサルテーションすることが推奨される。

- ⑥ 薬剤相互作用 (DDI) には十分注意する必要がある。併用禁忌のみならず併用注意薬も確認することが望ましい。
10. 血液凝固因子製剤によりHCVに感染した症例の治療-原則-
- 日本肝臓学会のガイドラインなどを参考に、以下のように述べた。
- ① DAA (direct acting antivirals) 併用療法が第一選択である。
 - ② 治療開始前に肝細胞癌スクリーニング、非代償性肝硬変でないことの確認を行う。
 - ③ 肝細胞癌治療歴のある患者にDAA 併用療法を行う際には、肝細胞癌の再発・遺残がないことを丁寧に確認する。
 - ④ DAA と他の薬剤との薬剤相互作用を注意深く確認する。
 - ⑤ 急性肝炎例においては慢性化(発症6ヶ月以降でHCV RNA 陽性)を確認してから抗HCV療法を行う。
 - ⑥ 肝細胞癌の発生・再発が治療開始後早い時期に起きる例がある。
 - ⑦ 肝細胞癌の治療歴のある症例では事前に肝臓専門医へコンサルテーションすることが推奨される。

- 11, 12はガイドラインをそのまま掲載した。
13. SVR 後のフォローアップ
- 以下の点が最近HCV単独感染例で問題になっており、注意喚起を行った。
- ① ウイルス排除までの間に肝組織の脂肪肝・線維化が持続・進展している。脂肪肝を増悪糖尿病・飲酒・肥満のコントロールが肝癌予防のために重要である。
 - ② HCV 感染症はミトコンドリア障害を伴う。HCVが排除されても肝線維化の改善は緩徐であるし、肝再生が十分ではない高度線維化例・高齢者などでは障害が残存する。
 - ③ 肝細胞癌スクリーニングはDAA 療法開始前と同様の間隔で行う。
 - ④ HIV 感染合併例ではHCV 単独感染例に比較して免疫老化も進んでいることを考慮する必要がある。
 - ⑤ 特に血液製剤による感染者には注意が必要である。
 - ⑥ SVR 後のフォローアップをいつまですべきかという点は未解決である。SVR 後10年以上後に発癌する症例も報告されている。要点として以下の4点を挙げた。

11 C型慢性肝炎 (DAA治療歴なし) C型代償性肝硬変 (DAA治療歴なし)

C型慢性肝炎の標準治療 (1)

1型

- 1. SOF/LDV (重度腎障害なし)^{※4}
 - EBR+GZR^{※5}
 - GLE/PIB^{※6}
- 2. BCV/DCV/ASV (毎週の肝機能検査)^{※6}

2型

- SOF+RBV (重度腎障害なし)^{※4}
- GLE/PIB^{※6}

C型代償性肝硬変の標準治療 (1)

1型

- 1. SOF/LDV (重度腎障害なし)^{※4}
 - EBR+GZR^{※5}
 - GLE/PIB^{※6}
- 2. BCV/DCV/ASV (毎週の肝機能検査)^{※5,7}

2型

- SOF+RBV (重度腎障害なし)^{※4}
- GLE/PIB^{※6}

※1 高齢者、線維化進展例などの高発症リスク群は早期に抗ウイルス療法を行う。
 ※2 治療前のNS5A変異測定が推奨されていない治療法においても、同変異が及ぼす治療効果への影響については、市販後十分に検討される必要がある。
 ※3 1型と2型の混合感染に対しては、pangenotypeに有効なGLE/PIBで治療する。
 ※4 重度の腎機能障害 (eGFR<30mL/分/1.73m²) 又は透析を必要とする腎不全の患者に対するSOFの投与は禁忌である。
 ※5 国内臨床試験におけるG/Pの投与期間は、DAA治療歴のない慢性肝炎では8週間である。
 ※6 BCV/DCV/ASV 投与中は毎週必ず肝機能検査を実施し、肝機能の悪化を認めた場合にはより頻回の検査を行い、投与中止を検討する。

日本肝臓学会 C型肝炎治療ガイドライン(第6版)より

12 C型慢性肝炎・代償性肝硬変 ゲノタイプ1型・2型 (プロテアーゼ阻害剤+Peg-IFN+RBV前治療の非著効例) C型慢性肝炎・代償性肝硬変 ゲノタイプ1型・2型 (NS3阻害剤+NS5A阻害剤による前治療の非著効例)

C型慢性肝炎の標準治療 (2)

前治療

1型

- SMV+Peg-IFN+RBV併用
- VAN+Peg-IFN+RBV併用
- TVR+Peg-IFN+RBV併用

推奨

- SOF/LDV^{※2}
- GLE/PIB^{※3,4}

2型

- SOF+RBV^{※2}
- GLE/PIB^{※3,4}

C型慢性肝炎・代償性肝硬変 ゲノタイプ1型・2型 (NS3阻害剤+NS5A阻害剤による前治療の非著効例)

IFN適格性

1型

- IFN適格
 - 1. GLE/PIB^{※3,4}
 - 2. Peg-IFN+RBV±NS3阻害剤^{※5,6}
- IFN不適格・不耐容
 - 1. GLE/PIB^{※3,4}
 - 2. 治療待機^{※7}

※1 非代償性肝硬変に対するDAA治療の安全性と有効性は確認されていないことから、投与すべきではない。
 ※2 重度の腎機能障害 (eGFR<30mL/分/1.73m²) 又は透析を必要とする腎不全の患者に対するSOFの投与は禁忌である。
 ※3 国内臨床試験におけるGLE/PIBの投与期間は、DAA治療歴のある慢性肝炎ならびに代償性肝硬変では12週間である。
 ※4 プロテアーゼ阻害剤+Peg-IFN+RBV前治療により誘導されたNS3変異の影響についてのエビデンスはない。

※1 NS3阻害剤+NS5A阻害剤による前治療の非著効例で、薬剤耐性変異が起きている症例への対応には、難易度が高い総合的な判断を要するため、このような症例の適応判断ならびに治療方針は、肝臓専門医によって検討されるべきである。
 ※2 非代償性肝硬変に対するDAA治療の安全性と有効性は確認されていないことから、投与すべきではない。
 ※3 国内臨床試験におけるNS3阻害剤+NS5A阻害剤治療不成功例に対するGLE/PIB治療の善効率は約9割であったが、少数例であったため、治療前の薬剤耐性変異が及ぼす治療効果への影響については、今後、市販後の治療成績が十分に検討される必要がある。治療前にNS3/4およびNS5A変異を測定したうえで治療適応を考慮することが望ましい。
 ※4 国内臨床試験におけるGLE/PIBの投与期間は、DAA治療歴のある慢性肝炎ならびに代償性肝硬変では12週間である。
 ※5 IFN投与が可能なゲノタイプ1型の慢性肝炎では、薬剤耐性変異の存在が問題とならないIFN-based therapyも選択肢となる。
 ※6 SMV+Peg-IFN+RBV治療を行う場合には、D16B変異を測定し、D16B変異がないことを確認する。
 ※7 肝発症リスクを十分に評価の上、治療の有効性とさらなる複雑な多剤耐性獲得のリスクを考慮に入れたうえで、治療待機も選択肢とする。
 ※8 前治療の治療失敗により誘導されたNS5A耐性変異に対して高い有効性をもつ可能性がある新規治療法が臨床試験中である。

日本肝臓学会 C型肝炎治療ガイドライン(第6版)より

- ① 凝固因子製剤によりHCVに感染した患者の多くに進展した肝病変が認められる。
- ② HCV単独感染者では少ない遺伝子型 (Genotype) 3や複数の遺伝子型への感染が見られる。
- ③ 抗ウイルス薬 (Direct Acting Antivirals : DAAs) の開発により、今後ほとんどの患者でHCVの排除が可能になる。
- ④ HCVが排除された後の生活管理 (メタボリック症候群への対応・節酒) が大切である。

D. 考察

血液凝固因子製剤によるHIV感染者では95%以上の症例でHCVへの重複感染が認められる。感染から年月を経ており、年齢も高いことからインターフェロンを使った治療に対するアドヒアランスも悪く、治療効果も悪い。

経口薬 (DAAs) を使った抗HCV療法はこうした状況を大きく変えた。多くの患者はソホスブビルをベースとした治療が初めてのDAAs治療であり、高度の薬剤耐性変異を獲得していないため、治療効果は良好である。しかし治療に結びついていない患者がHCV Genotype 3の患者を中心に残されている。

13 SVR後のフォローアップ

- ウイルス排除までの間に脂肪肝・線維化が持続・進展している。脂肪肝を増悪させる糖尿病・飲酒・肥満のコントロールが肝癌予防のために重要である。
 - HCV感染症はミトコンドリア障害を伴う。HCVが排除されても肝線維化の改善は緩徐であるし、肝再生が十分ではない高度線維化例・高齢者などでは障害が残存する。
 - 肝細胞癌スクリーニングはDAA療法開始前と同様の間隔で行う。
 - HIV感染合併例ではHCV単独感染例に比較して免疫老化も進んでいることを考慮する必要がある。
- 特に血液製剤による感染者には注意が必要である。
 ● SVR後のフォローアップをいつまですべきかという点は未解決である。
 ● SVR後10年以上後に発症する症例も報告されている。

要点

- 凝固因子製剤によりHCVに感染した患者の多くに進展した肝病変が認められる。
- HCV単独感染者では少ない遺伝子型 (Genotype) 3や複数の遺伝子型への感染が見られる。
- 抗ウイルス薬 (Direct Acting Antivirals : DAAs) の開発により、今後ほとんどの患者でHCVの排除が可能になる。
- HCVが排除された後の生活管理 (メタボリック症候群への対応・節酒) が大切である。

この冊子について：お問い合わせ先
 〒108-8639 東京都港区白金4-6-1
 東京大学医学研究所 先端医療研究センター 感染症分野



2018年3月

また数少ないながら治療失敗例も報告されている。こうした例への対策が本リーフレットを作成した大きな目的である。

ウイルス排除後の肝細胞後の合併は大きな問題である。抗ウイルス療法中あるいは直後に発癌あるいは再発をみるのがHCV単独感染では報告されており、予後不良である。ウイルス排除から時間が経った場合でも高齢者や線維化進展例を中心に発癌が見られること、飲酒や肥満などの酸化ストレス合併により危険が高くなる。そうしたことにもリーフレットで触れた。

E. 結論

血液凝固異常によりHIV/HCV重複感染症に罹患した症例が適切な治療と経過観察を受けることができるようにリーフレットを作成した。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Ogishi M, Yotsuyanagi H. Prediction of HIV-associated neurocognitive disorder (HAND) from three genetic features of envelope gp120 glycoprotein. *Retrovirology*. 2018 Jan 27;15(1):12. doi: 10.1186/s12977-018-0401-x.
- 2) Tsutsumi T, Okushin K, Enooku K, Fujinaga H, Moriya K, Yotsuyanagi H, Aizaki H, Suzuki T, Matsuura Y, Koike K. Nonstructural 5A Protein of Hepatitis C Virus Interferes with Toll-Like Receptor Signaling and Suppresses the Interferon Response in Mouse Liver. *PLoS One*. 2017 Jan 20;12(1): e0170461. doi: 10.1371/journal.pone.0170461. eCollection 2017.
- 3) Ikeda H, Watanabe T, Okuse C, Matsumoto N, Ishii T, Yamada N, Shigefuku R, Hattori N, Matsunaga K, Nakano H, Hiraishi T, Kobayashi M, Yasuda K, Yamamoto H, Yasuda H, Kurosaki M, Izumi N, Yotsuyanagi H, Suzuki M, Itoh F. Impact of resistance-associated variant dominance on treatment in patients with HCV genotype 1b receiving daclatasvir/asunaprevir. *J. Med Virol*. 89, 99-105, 2017.

2. 学会発表

- 1) 松澤幸正, 菊地正, 佐藤秀憲, 安達英輔, 古賀道子, 堤武也, 藤野雄次郎, 鯉渕智彦, 四柳宏 CD4数200/μL前後でCMV網膜炎再燃を繰り返し、前

房水からガンシクロビル耐性CMVが検出された一例 第31回日本エイズ学会 2017年11月 東京都

- 2) 萩原剛, 四柳宏, 藤井輝久, 遠藤知之, 長尾梓, 三田英治, 横幕能行, 伊藤俊広, 浮田雅人, 渡邊珠代, 四本美保子, 鈴木隆史, 天野景裕, 福武勝幸 HIV合併を含む血友病患者におけるC型慢性肝炎のDAA治療において保険適用外となるHCVジェノタイプに対する治療の試み 第31回日本エイズ学会 2017年11月 東京都
- 3) 佐藤秀憲, 安達英輔, 菊地正, 古賀道子, 鯉渕智彦, 堤武也, 四柳宏 HIV感染者におけるC型急性肝炎の検討 第31回日本エイズ学会 2017年11月 東京都
- 4) 安達英輔, 佐藤秀憲, 菊地正, 古賀道子, 鯉渕智彦, 四柳宏 DRV/RTVからDRV/COBIへのブースター変更症例における臨床所見の変化 第31回日本エイズ学会 2017年11月 東京都
- 5) 菊地正, 佐藤秀憲, 安達英輔, 古賀道子, 堤武也, 鯉渕智彦, 四柳宏 HIV感染者における高尿酸血症の有病率と関連する因子 第31回日本エイズ学会 2017年11月 東京都

H. 知的財産権の出願・登録状況（予定を含む）

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし