

厚生労働科学研究費補助金

医薬品・医療機器等レギュラトリーサイエンス政策研究事業

新興・再興感染症等の感染症から献血由来の血液製剤の安全性を確保するための研究

分担研究報告書

献血血液に影響する可能性のある人畜共通感染症等の
情報収集とリスク評価及びその検査法の開発

研究分担者 水上 拓郎 国立感染症研究所 次世代生物学的製剤研究センター センター長
研究協力者 関 洋平 国立感染症研究所 次世代生物学的製剤研究センター 室長
研究協力者 野島 清子 国立感染症研究所 次世代生物学的製剤研究センター 主任研究官
研究協力者 櫻木 小百合 国立感染症研究所 次世代生物学的製剤研究センター 主任研究官

研究要旨：献血血液のスクリーニング法の改良・進歩や製造工程中の不活化処理等の技術進歩により、血液製剤による輸血後感染症は減少し、血液製剤の安全性は飛躍的に向上した。**2019** 年末に発生した新型コロナウイルスの国内外でのパンデミックにより、新型コロナウイルスの献血血液への混入が懸念され、献血血液の安全性確保及びコロナ対策が課題となった一方で、デング熱やチクングニア熱等の流行地域において蚊媒介の感染症や他の新興・再興感染症の対策が疎かになっている可能性がある。また地球規模の気候変動と、コロナ終息による経済活動の再開と共にこれらの感染症がパンデミックとなり国内に持ち込まれる可能性も引き続き危惧される。また伴侶動物としてペットとの濃厚接触が生じており、人畜共通感染症が血液を介して感染するリスクも評価する必要がある。

そこで、本研究班では **WHO** や **CDC**、各地域の感染症研究組織等や論文等から新興・再興感染症等の情報を集め、リスクを評価し、関係行政機関に情報提供を行うと共にリスクが高い感染症に対しては、市販されている検査法の評価を行うとともに、必要に応じ、血液から高感度に病原体遺伝子を検出できる方法を開発することを目的とした。

2023 年度は国内・国外で発生している感染症に関し、**ProMED Mail** 等の情報に基づき、**WHO** のサイト、**CDC**、**ECDC**、各保健機関のサイトを適宜確認し、また論文報告されているものに関しては、内容を精査した。また国内感染症発生動向も注視し、国内で発生している感染症についても検討した。その結果、**2023** 年度は **SARS-CoV-2** の5類移行に伴い、人流の流れが再開し、様々な新興・再興感染症のアウトブレイクが世界で確認された。特に、デング熱の発生はバングラディッシュ、ペルー、台湾、チャドでもアウトブレイクが確認された。特に、アメリカ大陸でもアウトブレイクが確認され、今後の対応が求められると考えられる。また、**2022** 年度の情報分析から課題とされた、エムボックス検出系に関しては、標準品・参照品を用いて国内で市販されている核酸検査法の評価を行い、現状で準備されている手法で十分検出可能であることが示された。

A. 研究目的

献血血液のスクリーニング法の改良・進歩や製造工程中の不活化処理等の技術進歩により、血液製剤による輸血後感染症は激減

し、血液製剤の安全性は飛躍的に向上したといえる。**2019** 年末に発生した新型コロナウイルスの国内外でのパンデミックにより、新型コロナウイルスの献血血液への混入が

懸念され献血血液の安全性確保が課題となったが、その一方でデング熱やチクングニア熱等の流行地域において新型コロナウイルス対策が優先されたことによって蚊媒介の感染症や他の新興・再興感染症の対策が疎かになっている可能性がある。また地球規模の気候変動とコロナ終息に伴う経済活動の再開により、これらの感染症が国内に持ち込まれ、パンデミックとなる可能性も引き続き危惧される。また伴侶動物としてペットとの濃厚接触が生じており、動物由来感染症が血液を介して感染するリスクも評価する必要があると考えられる。

そこで本研究班では WHO や CDC, 各地域の感染症研究組織等や論文等から新興・再興感染症等の情報を集め、リスクを評価し、関係行政機関に情報提供を行うと共にリスクが高い感染症に対しては、市販されている検査法の評価を行うとともに、必要に応じ、血液から高感度に病原体遺伝子を検出できる方法を開発することを目的とした。

また、2022 年度の情報リスク分析結果から、エムボックスに関しては、感染研法や市販されているキット等の性能調査を行い、必要に応じ、献血検体からの検出系の開発が求められていた。そこで、2023 年度は感染研法及び2022 年度末時点で市販されているキットを購入し、我々が感染症安全対策体制整備事業で整備したエムボックス標準品を用い、性能調査を行うこととした。

B. 研究方法

WHO や CDC, 各地域の感染症研究組織等や論文等から新興・再興感染症等の情報を集め、リスクを評価し、関係行政機関に情報提供を行うと共にリスクが高い感染症に対

しては、市販されている検査法の評価を行うとともに、必要に応じ、血液から高感度に病原体遺伝子を検出できる方法を開発することを目的とした。

情報収集とリスクアセスメント

研究開始と同時に国内・国外で発生している感染症に関し、ProMED Mail 等の情報に基づき、WHO のサイト、CDC, ECDC, 各保健機関のサイトを確認し、また論文報告されているものに関しては、内容を確認した。また、国内感染症発生動向も確認し、国内で発生している感染症についても検討した。

PCR 検査キットの性能調査

感染症安全対策体制整備事業において作製されたエムボックスウイルス 3 株 (JPN/2022_YK006, Liberia, Zr599)由来の不活化ウイルス国内参照品(核酸量既知)を用いて、国立感染症研究所「病原体検出マニュアル M 痘ウイルス」に従い primer 及び probe を準備し、スタンダード DNA を用いて real-time PCR による核酸検出法を立ち上げた。

参照品を用いて、国内で販売されている 5 つのエムボックス検出キット(A,B,C,D,E社)について性能評価を実施した。

(倫理面への配慮)
特になし。

C. 研究結果

2023 年度 海外の感染症動向

2023 年度も SARS-CoV-2 の様々な変異株が発生した。3 月 22 日に WHO は BA.2.10.1 と BA.2.75 の組み換え体である XBB.1.16 を

6つ目のVUM (Variant under monitoring) に指定した後、4月にはリスク評価をLowとした。8月にはXBB.1.9.2の子孫系統であり、既にVUMに指定されていたEG5.1とそのsub-lineageをVOI (Variants of Interest)に指定、リスク評価はLowとした。またBA.2.86をVUMに追加し、12月にはSpikeタンパクにL455F変異が追加されたJN.1を、親系統のBA.2.86とは別に、VOIとして分類しリスク評価をLowとした。

いずれの流行株に関しても、高い免疫逃避性を示すものの、重症化を示すようなものではなく、献血血液に影響するような性状変化も認められなかった。

赤道ギニアでは4月に発生したマールブルグ病のアウトブレイクが発生し、最終期に17例の感染、12例の死亡が報告され、5月末に終息したが、タンザニアなどのへの感染が拡大した。

8月には北マケドニアでクリミアコンゴ出血熱の患者が発生し、医療従事者への感染も報告された。

デング熱に関しては世界的な流行が認められ、バングラディッシュ、ペルー、台湾、チャドでもアウトブレイクが確認された。特に、アメリカ大陸でもアウトブレイクが確認された。

9月にはインドのケララ州でニパウイルスのアウトブレイクが確認され、感染確定した6名のうち、2名が死亡した。最初の1例目の感染源は不明だが、残り5名は家族や医療従事者など、1例目の接触者である。

2023年度末より、中国で未知の病原体による未診断肺炎が流行した。同時期、米国でも小児の肺炎が流行した。また欧州では引き続き、麻疹のアウトブレイクが続いている。

インフルエンザに関しては、ポーランドや韓国で猫にH5N1の感染事例が報告され、餌に含まれていたH5N1感染鳥の影響と考えられている。2024年にはカンボジアやベトナムでHPAI H5N1の人への感染・死亡例が報告されたが、ヒト-ヒト感染は生じていなかった。

2023年度の国内動向

国内の発生動向では、SARS-CoV-2の流行は、世界の流行よりやや遅れて発生し、4月から7月にかけてXBB.1.16が、8月からはEG5.1が増加した。11月には国内でHK.3が検出され、2024年1月にはJN.1の流行が確認されている。

2023年6月に、2022年初夏に茨城県内で亡くなられた方がオズウイルス感染によるものだったことが報告された。日本国内では2018年にタカサゴキララマダニより分離されており、千葉県や岐阜県、三重県などの野生動物から抗OZV抗体が検出されていた。また、山口県の狩猟者の血清を用いた検査でも24名中2名の方が抗体を保有していたが、OZV感染による死亡例は初めてであり、今後の注意が必要である。

5月に名称変更したエムポックス (旧サル痘) に関しては、12月に本邦初となる死亡例が発生したが、感染者数は減少傾向にある。

病原体ごとの情報収集結果とアセスメント

エムポックス

2022年5月以降、欧米を中心に発生したエムポックスは瞬く間に世界に広がり、6月23日時点で39カ国1500例を超えており、WHOは7月23日に事務局長によりは緊急事態 (PHEIC) に該当すると宣言した。

本邦でも 7 月 25 日に東京で、渡航先でエムポックス患者に接触歴のあるエムポックス患者が初確認されて以後、渡航歴のある患者が月 1～2 例報告されていたが、9 月以降渡航歴のない事例が発生していた。年末 12 月以降、2023 年 1 月より関東近郊でエムポックス患者が急増し、最終的に 2024 年 5 月 17 日現在、日本国内では 246 例となっている。また、2023 年 12 月には初の死亡例が発生している。

世界的な流行は減少傾向にあるが、依然、米国等での発生が続いている。2023 年 12 月 22 日付の WHO の report では、171 例の死亡例を含む、92,783 例が 116 カ国から報告されている。2023 年 5 月に WHO は PHEIC を終了したが、アジアでの増加が報告された。2023 年 8 月ではタイにおいて大規模な流行が発生し、8 月 31 日時点で 316 例の感染者、1 例の死亡例が報告されている。主に 10 代が多いのも特徴である。

2022 年 5 月 26 日付の Lancet Infectious Diseases に 2018-2021 年に英国で発生した 7 症例の解析結果が報告され、皮膚病変より 7 例、血液から 6 例の MPXV が検出された旨が報告された。これにより、献血血液中に MPXV ゲノムが混入するリスクがあることが判明した。その後も、Mpox 感染者において血中 Mpox DNA の検出事例は多数報告されているが、ウイルス分離の報告なく、また現在までに献血による感染事例の報告はない。欧米では Mpox の感染者が増加した時期のプール血漿を用いた検証がされ、米国 (4636 検体及び HIV 感染者 465 検体)、英国 (10896 人で構成される 454 個の 24 人ミニプール)ともに、すべて陰性であり、無症候者による献血はなかったと考えられており

(Transfusion. 2023; 63: 690-695, Transfusion. 2023; 63: 1797-1802.)、輸血による感染リスクは低いと考えられている。

一方、日本では NCGM において、感染者が増加した時期 (2023 年 1-3 月) における MSM (1341 例)の方の血中 DNA の解析から、PCR 陽性例 5 名のうち、1ヶ月以上経過しても無症状であった人が 3 名あり、また PCR 陰性でその後発症した例が 4 例あり、無症候者の割合が underestimate されているとの報告がある (Emerg Infect Dis. 2023;29:1872-1876)。しかし、日本においては、献血の際に過去 6 ヶ月以内の新規パートナーや男性同士の性交渉をされている方の献血をお断りしていることもあり、現状で無症候の方が献血されることは考えにくい。本邦でも 2022 年 7 月 29 日付 薬生発 0729 第 1 号でのエムポックス患者等からの採血制限の対策が公示されているが、現時点での対応としては問題ないと言える。

そのような中で、2024 年 3 月の Emerg Infect Dis 誌に、Mpox 発症前のドナー血液から MPXV DNA が検出され、ドナー由来の血小板製剤を輸血されたレシピエント (11 歳、女兒、デング感染治療中)からは輸血後 1 ヶ月間、MPXV DNA は検出されず、発症もしなかったという報告がされた (Emerg Infect Dis. 2024; 30: 603-605.)。診断した医師から Thai の保健当局に報告があり、そこから血液センターに連携され、赤血球製剤等の回収がなされ、4 人プールによる血小板輸血のみにとどまった事例といえる。

この報告からも、輸血による感染リスクは低いことが再度確認されたが、無症候の感染者から献血された場合、輸血される可能性があることが確認された。本邦において

も、診断時に献血の有無を確認するなどし、必要に応じ日本赤十字社まで同様の連携が行えるのか、再確認する必要はあると考える。

デング熱

近年、東南アジアでデング熱の発生が増加している。台湾 CDC によると、2023 年 7 月 4 日から 10 日の間に 125 名の感染者が報告された。7 月 10 日時点で総数 298 名、そのうち 267 名が台湾市での報告となる。台湾は 2015 年に 228 名の死者を含む 43,000 人以上が感染した深刻な流行があった。その後も輸入感染者が増加し、2019 年には最多の 540 名が感染している。日本と台湾の相互の人流は多く、台湾からの訪日者数は約 489 万人 (2019 年) となっている。

バングラディッシュでは、2023 年の 8 月までで 6 万 9483 名の感染者、327 名の死者を報告している。2023 年 6 月にはバングラディッシュで、デング熱のアウトブレイクが発生し、6 月 1 日からの 10 日間で 999 人がデング熱と診断されている。その後も増加し、7 月だけで全症例の 63% が発生している。DENV2 と DENV3 は循環しているが、2023 年のアウトブレイクでは DENV2 が主要な循環血清型であった。2000 年代に入り、最も多い感染報告となっている。バングラディッシュから日本への入国者数は 2023 年 3 月の 1 ヶ月で 1500 名、2018 年の 1 年間で述べ 17000 人である。2023 年の輸入症例としてバングラディッシュに渡航歴のある症例が 1 例報告されている。

また、アメリカ大陸でもデング熱患者は増加している。2023 年の第 26 週までに大陸全体で 299 万人のデング熱症例、1302 人の死亡症例が報告され、感染者のうち、ブラジ

ルが 237 万、ペルーが 18 万、ボリビアが 13 万となっている。PAO/WHO の報告によると、ペルーでは、2023 年 6 月 3 日までの総患者数が 130,826 人で前年比 213% 増であった。2023 年のデング熱による死亡は 201 人である。DEN1, DEN2, DEN3 の血清型が循環している。2019 年の訪日者数は、ブラジルが 7 万人、ペルーが 4 万人、ボリビアが 1 万人となっている。

2023 年 8 月にチャド共和国で初のデング熱アウトブレイクが発生した。血液検体 12 検体のうち 8 検体でデングウイルスが検出されている。10 月時点で確定例 41 例、疑い例 1342 例となっており、1 名の死亡が確認されている。血清型は不明である。

欧州では、2010 年よりデング熱の感染事例が報告されており、2023 年 10 月 21 日時点でフランス、イタリア、スペインで 94 例の症例が報告されている。EU/EEA 本土では 160 例が報告されている。

日本では 2014 年、2019 年を除き、国内感染例の報告はないが、デングウイルスを媒介するネッタイシマカは本土では未定着だが、ヒトスジシマカは北海道を除く全国に生息している。欧州ではヒトスジシマカによってデングウイルスが媒介されているが、2018 年から 2022 年の間に欧州からの輸入症例はない。国内では検疫所でベクターサーベイランスが実施され、東京都もサーベイランスを実施しており、適切に調査・駆除がなされており、現状で輸入される可能性は低いと言える。しかし、コロナ5類移行後の海外旅行者の増加等によりリスクは低いが存在しているため、継続的な対策が必要である。また、献血血液のウイルス安全性に関しても、適切に対応できるよう、準備が求め

られると考える。

Mpox PCR 検査キットの性能調査

感染症安全対策体制整備事業で作成された Mpox 参照品を用い、現行の核酸検査法の性能調査を行った。その結果、感染研法により、10 copies/assay 程度の感度で測定ができていたことがわかった (図 1~2)。

続いて、市販されているキットに関し、検証を行った。結果は以下の通り。

希釈 倍率 (log)	Mpox_Zr599	Mpox_Liberia	Mpox_JPN/ 2022_YK006
-1	100	100	100
-2	100	100	100
-3	100	100	100
-3.5	100	70	80
-4	70	20	70
-4.5	50	50	20
-5	20	0	0
-5.5	0	0	20

図 1：感染研病原体検出マニュアルにより Mpox F3L 遺伝子を標的とした PCR 検査
* 数値は検出割合(%)を示す

希釈 倍率 (log)	Mpox_Zr599	Mpox_Liberia	Mpox_JPN/ 2022_YK006
-1	1770.5	1136.8	429
-2	225.5	101	42.8
-3	24.2	13	13.7
-3.5	9.2	2.8	6.2
-4	2.2	0.8	1.2
-4.5	0.8	1	0.2
-5	0.2	ND	ND

-5.5 **ND** **ND** **0.2**

図 2：感染研病原体検出マニュアルにより Mpox F3L 遺伝子を標的とした PCR 検査の 1 アッセイあたりのコピー数

各キットの結果

- A 社
Mpox_Zr599: 6.1 コピー
Mpox_Liberia: 8.7 コピー
Mpox_JPN/2022_YU006: 4.1 コピー
- B 社
Mpox_Zr599: 40.3 コピー
Mpox_Liberia: 21.7 コピー
Mpox_JPN/2022_YU006: 10.3 コピー
- C 社
Mpox_Zr599: 2.5 コピー
Mpox_Liberia: 2.5 コピー
Mpox_JPN/2022_YU006: 3.5 コピー
- D 社
Mpox_Zr599: 5.6 コピー
Mpox_Liberia: 6.7 コピー
Mpox_JPN/2022_YU006: 1.1 コピー
- E 社
Mpox_Zr599: 3.6 コピー
Mpox_Liberia: 1.7 コピー
Mpox_JPN/2022_YU006: 1.9 コピー

感染研法に比べ、A~E 社の方が、やや感度が高いことが示されたが、これは持ち込む核酸量の違いによるものであると考えられた。

D. 考察

2023 年度は SARS-CoV-2 に続いて、さまざまな感染症アウトブレイクが確認された。特にエムボックスは本分担研究課題として

動物由来感染症であることを鑑みると、重要であり、またタイでの献血血液への混入事例からも、引き続き注視が必要である。しかし、標準品の作成や検査法の確定により、国内発生時に対応できる状況ができつつあると言える。

リアルタイム PCR の検出感度について現状の感度でも大きな問題はなく、新たな Primer/Probe の構築を検討する必要性は低いと考えられる。より高感度な検出を行うためには、1 アッセイあたりにアプライできるサンプル量を増やすことの方が重要であると考えられる。

一方、デング熱に関してはアジアのみならず、アメリカ大陸での増加が問題となっている。ポストコロナになり、インバウンドも増えている中で、国内に持ち込まれることが予想される。こちらも参照品等を含め、体制整備が求められる。

E. 結論

2023年度は SARS-CoV-2 が 5 類感染症に移行した中で、様々な感染症が流行した。特に、海外での麻疹やデングの発生状況は、輸血による感染リスクがあるので、懸念されるところである。また、インフルエンザ対策等を鑑みると、動物での実態調査を行い、適宜リスク評価することが望ましい。また OZV のような新規のウイルスも注視が必要である。国内の節足動物でのウイルス検査を実施している部門との連携により、より実態に即したリスク評価を進める必要がある。

F. 研究発表

1. 論文発表

1) Choi CW, Choi Y, Maryuningsih YS,

Wibisono B, Kim JW, Ramondrana D, Mizukami T, Ochiai M, Samat AA, Mangorangca C, Thi DL, Van HP, Shim SB, Seong SK, Shin IS. Report for the Eighth Asian National Control Laboratory Network meeting in 2023: Self-sufficiency strategy of plasma-derived medicinal products and regulatory harmonisation. *Biologicals*. 2024; 85: 101754.

- 2) Miyamoto S, Kuroda Y, Kanno T, Ueno A, Shiwa-Sudo N, Iwata-Yoshikawa N, Sakai Y, Nagata N, Arashiro T, Ainai A, Moriyama S, Kishida N, Watanabe S, Nojima K, Seki Y, Mizukami T, Hasegawa H, Ebihara H, Fukushi S, Takahashi Y, Maeda K, Suzuki T. Saturation time of exposure interval for cross-neutralization response to SARS-CoV-2: Implications for vaccine dose interval. *iScience*. 26(5):106694
- 3) Specific COVID-19 risk behaviors and the preventive effect of personal protective equipment among healthcare workers in Japan. Shimbashi R, Shiino T, Ainai A, Moriyama S, Arai S, Morino S, Takanashi S, Arashiro T, Suzuki M, Matsuzawa Y, Kato K, Hasegawa M, Koshida R, Kitaoka M, Ueno T, Shimizu H, Yuki H, Takeda T, Nakamura-Uchiyama F, Takasugi K, Iida S, Shimada T, Kato H, Fujimoto T, Iwata-Yoshikawa N, Sano K, Yamada S, Kuroda Y, Okuma K, Nojima K, Nagata N, Fukushi S, Maeda K, Takahashi Y, Suzuki T, Ohnishi M, Tanaka-Taya K.

- Glob Health Med.** 2023; 5: 5-14.
- 4) Zhuo SH, Noda N, Hioki K, Jin S, Hayashi T, Hiraga K, Momose H, Li WH, Zhao L, Mizukami T, Ishii KJ, Li YM, Uesugi M. Identification of a Self-Assembling Small-Molecule Cancer Vaccine Adjuvant with an Improved Toxicity Profile. **J Med Chem.** 2023; 66:13266-13279.
 - 5) Matsuoka S, Facchini R, Luis TC, Carrelha J, Woll PS, Mizukami T, Wu B, Boukarabila H, Buono M, Norfo R, Arai F, Suda T, Mead AJ, Nerlov C, Jacobsen SEW. Loss of endothelial membrane KIT ligand affects systemic KIT ligand levels but not bone marrow hematopoietic stem cells. **Blood.** 2023 Nov 9;142(19):1622-1632.
 - 6) Sasaki E, Asanuma H, Momose H, Furuhashi K, Mizukami T, Matsumura T, Takahashi Y, Hamaguchi I. Systemically inoculated adjuvants stimulate pDC-dependent IgA response in local site. **Mucosal Immunol.** 2023: S1933-0219 (23) 00018-1.
 - 7) 平賀 孔, 関 洋平, 野島 清子, 吉原 愛雄, 水上拓郎. mRNA ワクチン等の次世代生物学的製剤の新規安全性評価法の開発. 細胞(1346-7557)55 巻 11 号 Page930-934(2023.10)
2. 学会発表
 1. 水上拓郎, 抗 HTLV-1 ヒト免疫グロブリンによる感染予防法の開発, 第 27 回 神経感染症学会 教育講演 2023 年 11 月 13-14 日
 2. Poonam Grover, Megumi Murata, Maureen Kidiga, Hirotaka Ode, Yasumasa Iwatani, Mayumi Morimoto, Takayoshi Natsume, Akihisa Kaneko, Yuiko Kubota, Jun-ichirou Yasunaga, Masao Matsuoka, Madoka Kuramitsu, Yohei Seki, Takuo Mizukami, Hirofumi Akari. Identification of natural remission of mother-to-child retroviral transmission. Cold Spring Harbor Laboratory Meeting: Retroviruses, May 22 - 27, 2023
 3. 平賀 孔、手塚 健太、永田 幸、高 起良、中村 仁美、相良 康子、蕎麦田 理英子、佐竹 正博、谷生 道一、三浦 清徳、水上 拓郎、浜口 功、倉光 球. Digital PCR を用いた HTLV-1 プロウイルス欠失の簡易検出法の開発. 第 9 回日本 HTLV-1 学会, 2023 年 11 月 10-12 日 京都
 4. 水上 拓郎, 野島 清子, 関 洋平, 百瀬 暖佳, 福士 秀悦, 森山 彩野, 石井 美枝, 今井 恵子, 高橋 宜聖, 前田 健, 鈴木 忠樹, 吉原 愛雄, 濱口 功. 武漢型、BA.1 及び BA.4-5 対応型 SARS-CoV-2 mRNA ワクチンブースター接種によるオミクロン変異株に対する有効性及び安全性に関する研究. 日本ワクチン学会, 2023 年 10 月 21 日-22 日 静岡
 5. 関 洋平, 野島 清子, 百瀬 暖佳, 福士 秀悦, 森山 彩野, 石井 美枝子, 今井 恵子, 高橋 宜聖, 前田 健, 鈴木 忠樹, 水上 拓郎, 吉原 愛雄, 濱口 功. 武漢型及びオミクロン対応型 2 価ワクチンブースター接種(4 回目)による SARS-CoV-2 オミクロン変異株に対する中和能及び安全性の評価. 第 70 回 日本ウイルス学会, 2023 年 9 月 26 日~28 日 宮城県仙台市

G. 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。