

実験動物感染症の現状

サル類の結核検査をめぐる変化、現状、展望

板垣伊織¹山海 直^{1,2}¹サル類の疾病と病理のための研究会²研究開発法人医薬基盤・健康・栄養研究所 霊長類医科学研究センター

要 約

サル類の結核は高い致死性と同室内の動物への強い感染性を示す一方、特異的な臨床症状に乏しく、初期段階での検出が非常に難しい感染症である。また動物と接するヒトにも感染が成立し得る非常に危険な人獣共通感染症でもある。防疫の絶対条件はコロニーへの病原体侵入防御であり、そのためには定期的な検査を繰り返して常にコロニーをモニターする体制が求められる。2021年1月、検査に必須だった動物用ツベルクリンの国内生産が終了し、この時からサル類の結核を取り巻く状況が一変した。馴染み深い製剤に代わってアメリカ合衆国製のツベルクリンを個人輸入して用いることになった。さらに市販のインターフェロン- γ 遊離試験キットの提供も開始され、これを受けて感染症予防法規定の獣医師の届出基準が改定された。検査ツールが刷新された一方、これらを使用した経験や背景データは乏しく、入手にかかる時間と費用が増大したこともあって、施設ごとの対応に差が生じている。その脆弱な状況を払拭し、サル類の結核という忌避すべき感染症から国内のサル類を守るには、新たなツールの吟味と検査体制の再構築が喫緊の課題である。本稿では、最適な標準検査体制構築の議論を深める目的で、現状入手し得る検査ツールについて経緯と背景を含めて概説する。

(実験動物ニュース 2026 Vol. 75 No. 1, p. 7-11.)

1. はじめに：サル類の結核

結核は貧困に根付く感染症といわれている。しかし、近年における世界各国の目覚ましい経済、医療の発展にもかかわらず、世界で新たに結核と診断される患者数は500万人を下ることはない[1]。患者数が依然として高い水準を維持しているのは、それだけ病原体である結核菌がヒト社会に適応、浸透しているからといえよう。結核はまた人獣共通感染症であり、特に全てのサル類は結核菌に対して高い感受性を有している。サル類の結核はヒトと同様、結核菌群の感染によって成立する。その中でも特にヒト型結核菌 *Mycobacterium tuberculosis* が原因菌の主体をなす。ヒトと共通の病原体ではあるが、サル類の示す病態は一般的にヒトよりも激甚の様相を呈す。病変は全身各所へと広範に播種・拡散する。死亡まで症状を確認できない症例も多く、認めたとしても体重減少や衰弱など非特異的なものである[2]。一般状態観察で気付きにくい病態である一方、進行すれば確実に気道から排菌し同室内の動物、そしてヒトへの感染源となる。サル類の結核は一旦コロニーへの侵入を許してしまうと排除が極めて困難な、獣医学的にも労働衛生的にも非常に危険な感染症なのである。検査を定期的に繰り返し、サルが感染源と

なる前段階、すなわち潜在性結核の状態で検出することが絶対的に求められる理由はそこにある。前回、2012年10月発行の実験動物ニュース[3]にも記したこの原則は、その後13年を経てなお変わるところはない。

2. 2021年1月：国産動物用ツベルクリンの製造終了

前回執筆当時、日本国内では「動物用ツベルクリン」という名称の検査用製剤が市販されていた。製品概要は次の通りである。

開 発：農林水産省家畜衛生試験場^{*1} 1952年
製造承認・販売：

財団法人化学及血清療法研究所^{*2} 1968年
事業引継：KM バイオロジクス株式会社（熊本市）、
2018年

種 類：Mammalian old tuberculin (MOT)^{*3}

動物用医薬品上の対象動物：ウシ、ヤギ、ブタ

力 価：ヒト型結核菌とウシ型結核菌

Mycobacterium bovis 合計50万単位/5 mL

バイアル[4]（一回摂取量0.1 mLあたり
10,000単位）

^{*1} 現 農業・食品産業技術総合研究機構 動物衛生研究所（つくば市）

^{*2} 現 一般財団法人（熊本市）

^{*3} 結核菌培養液ろ過液を加熱・濃縮処理したもの

サル類は本製剤の対象動物に含まれていない。しかし我々は専らこの製品を使用したツベルクリン皮内反応試験 (Tuberculin Skin Testing, TST) によってサル類のコロニーをモニタリングし続けてきた。試験研究用としての、自己責任に基づく適用であった。

2021年2月11日、この製品の製造終了を最初に報じたのはサル類の疾病と病理のための研究会 (SPDP) である。製造販売元に問い合わせた結果を、同社の了解を得てウェブサイトに掲載した [5]。

KM バイオロジクス社動物薬事業本部営業部の説明は次の通りであった。同品の製造を終了した理由は、ウシ由来畜産製品の輸出基準が変更されたためである。ウシ由来畜産製品の輸出に際し、由来となった動物の結核陰性が求められる。日本では従来から MOT を用いて TST を行う規定であった一方、国際獣疫事務局 (OIE, 現 WOAH) はウシ型結核菌由来の精製ツベルクリン (Purified Protein Derivative, PPD) を使用する基準であった。かねてより OIE から基準検査法の変更を求められていたところ、2020年8月、農林水産省はウシ型 PPD を使用する方法を正式に採用した。この基準変更により動物用ツベルクリンの主たる用途が消失したのである。対象動物外であるサル類の都合が顧みられることはなかった。

3. 代替 MOT を入手するために

直ちに SPDP は代替品ならびに代替検査法について調査を開始した。最初に公益財団法人日本動物用医薬品協会 (東京都中央区) に問い合わせたところ、日本国内に同等品は市販されていないことが判明した。一方で海外に目を向けると、いくつかの国でアメリカ合衆国製のサル類用 MOT (Tuberculin Mammalian, Human Isolates Intradermic, 製造販売 Zoetis US) が市販されていた。ヒト型結核菌の単体から作られたこの製品は、本国アメリカ合衆国では動物用医薬品として U.S. Department of Agriculture (USDA) の認可を受けている。国立研究機関である National Institute of Health (NIH) 策定のサル類の結核ガイドライン [6] にも記載され、同国内では標準的に使用されている製剤である。この製品の入手こそ、我々の執り得る最も現実的な道と考えた。

しかし日本国内では未承認の生物学的製剤である。当時、輸入はもちろん、獣医師による自家使用のための国内持ち込みも禁止されていた。SPDP は未承認動物用医薬品を管轄する農林水産省 消費・安全局 畜水産安全管理課 薬事監視指導班 (以下、薬事監視指導班) に事情と必要性を説明して輸入許可を求めた。その結果、2021年11月2日、次の条件下で輸入が認められるとの判断が伝達された。

薬事審査指導班の提示した条件

- 試験研究用試薬として個人輸入すること
- 動物用医薬品等輸入確認申請の手続きを執ること

すなわち売買目的での輸入はできず、使用者自身が毎回手続することが求められ、また購入した製品を他の施設や使用者に譲渡することができないという大変厳しいものであったが、これにより一旦は失った MOT を再び手にする道筋が開かれた。

4. インターフェロン- γ 遊離試験市販キットの国内供給

SPDP はまた、代替検査法としてインターフェロン- γ 遊離試験 (Interferon-Gamma Release Assay, IGRA) について調査した。IGRA は TST と並んでサル類の結核検査に利用される検査手法で、結核菌抗原に感作されたリンパ球が再び抗原に曝露されるとインターフェロン- γ を産生・放出するという特性に基づく [7]。ヒト医療ではクオンティフェロン TB ゴールドプラス (QIAGEN) や T-スポット.TB (株式会社理研ジェネシス) という市販の検査診断用キットが汎用されている。海外で流通する "PRIMAGAM™" (以下 PRIMAGAM) というサル類用検査キットの存在は知られていたが、厚生労働省の意向により輸入は実現していなかった。日本国内では自前で IGRA 検査系を立ち上げるほかに手段はなかったのである。PRIMAGAM の輸入販売の可能性について、SPDP が製造販売元の日本法人であるサーモフィッシャーサイエンティフィック株式会社 (東京都港区) と協議したところ、発注を受けてからの輸入手続という条件で提供可能との回答を得た。日本では未承認検査キットであるため、あくまでも試験研究用試薬としての販売である。

唯一市販されていた国産 MOT を失ったものの、いままた海外製の MOT と、新たに IGRA 市販キットというツールを得ることができた。以前にもまして充実した検査体制を構築する準備が整った訳ではあるが、ここで法的な課題が浮かび上がる。サル類の結核は感染症予防法に規定された、獣医師の届出が必要な人獣共通感染症の一つである。その届出基準に挙げられていた検査法の一つが TST で、それは従来の国産 MOT を前提としていた。検査ツールが完全に置換された状況を受け、山海直 (研究開発法人 医薬基盤・健康・栄養研究所 霊長類医科学研究センター) を班長とした研究班による検討が行われた。

5. 厚生労働省特別研究班の立ち上げと法律 13 条の規定に基づく届出基準の一部改正

世界的状況を鑑みて結核の防疫体制は継続して保持、場合によっては強化する必要があるが、前述のとおりサル類の結核検査ができない状況に陥ろうとしていた。もっとも入手が容易なツベルクリンとしてヒト用のものはあるが、サルでは反応しない可能性が高いことが先人たちの経験知となっている。そのような状況下で厚生労働省は早急にサル類の結核検査手法を見出す必要があると認識し、厚生労働科学特

別研究事業を立ち上げた。それが課題名「結核蔓延防止のためのサルにおける検査方法および診断手法の見直しに資する研究（研究代表者：山海）」の事業である。早急に検討を進め単年度の研究でサルの結核検査手法を導き出すことが求められた。結核は人獣共通感染症であるため人の健康に強く関わる感染症であるため、官民研究施設、大学、動物園や野猿公苑、その他様々な分野で保持されているサルが結核検査対象となる。施設ごとに管理運営状況、飼育環境やラボ環境が異なるため、検査手法は経費を抑え簡便な手法であることが理想であった。

本研究班では、各分野におけるサルの結核検査の現状を把握する必要があったため、霊長類学会の会員にご協力いただくこととし、分担研究者として学会の要職につかれていた鹿児島大学の藤田志歩氏、大阪大学の山田一憲氏に参加いただいた。また、今後の方針を決めていくために結核感染ザルで試験することも想定し、医薬基盤・健康・栄養研究所の岡村智崇氏、国立感染症研究所の辻村祐佑氏に参加いただいた。また、海外事情を把握しさらに検査キットを輸入できるよう道筋をつくる必要があり、海外事情に詳しく結核感染ザルを扱った経験もある本原稿の著者の板垣をはじめとする多くの方々にご協力いただいた。

研究成果は、すでに公開されている活動報告書 [8] にまとめているので参照いただきたい。要約すると以下の通りである。

- サル類に関わっている人の専門や使用目的が多岐にわたっており、施設ごとに飼育しているサルの種類や数が異なることを確認した。バイオセーフティについて考えるときは、それぞれの環境や状況にあわせた具体的な人獣共通感染症対策を見出すことが必要である。そのためには、結核を含む人獣共通感染症に関する情報は多いほどよく、講習会等を通じて発信の機会を増やす必要がある。
- 海外で広く使われている MOT による TST は簡便であるが、「明らかな結核感染ザルにおいても疑陽性判定となることがある」「結核潜伏感染ザルでは疑陽性となることが多い」といったことを認識していなければならない。
- IGRA は、感染ザル、潜伏感染ザルともにすべて陽性判定となっていることから、候補とした手法の中では最も信頼できる結核診断法であるといえる。しかし、感染症法第 13 条第 1 項の規定に基づく獣医師の届出基準において IGRA についての記載がない。

この成果報告を受け、厚生労働省は令和 6 年 3 月 6 日「感染症の予防及び感染症の患者に対する医療に関する法律第 13 条第 1 項の規定に基づく届出の基準について」の一部改正について、関係主管等に周知された。厚生労働省の迅速な対応もあり、現在のサルの結核検査は、IGRA が主流になっていると思われる。

6. 各種の結核検査法とその特徴

山海研究班から TST の脆弱性と IGRA の有用性が示されたことを受け、検査体制の再考が必要となった。サル類の結核を効率よく、かつ正確に検出する検査体制を構築するため、いま一度各種の検査法を広く吟味する必要がある。SPDP の調査結果は次の通りである。

a) ツベルクリン皮内反応試験 (TST)

結核菌由来抗原を被験サルの皮内に接種し、局所に現れるアレルギー反応から結核菌に対する免疫の有無を肉眼的に判定する方法である。古典的かつ手軽な検査法で、手法が確立されており、実際の検出事例も豊富にある。感染後 1 ヶ月以内の初期段階の結核を検出することもできる [9]。その一方で、肉眼観察による局所反応の見落としや見間違いによる誤判定の危険も否定できない。

サル類では接種抗原として MOT を用いる検査が一般的であるが、精製ツベルクリン (PPD) の利用についても検討されている。サル類の結核に対する PPD の反応性は一般的に MOT よりも低いとされる [10-12] が、MOT の供給が限定されているヨーロッパではサルへの使用が許容されている。PPD は由来する菌や使用目的の違いにより、次の種類が市販されている。

i) ヒト型 PPD

医療用。日本の医療現場では日本 BCG 製造株式会社の「一般診断用精製ツベルクリン (PPD) 一人用」が使用されている。力価は 2.5 IU/0.1mL である [13]。

ii) ウシ型 PPD

畜産用。日本国内ではウシを対象として使用されている。国際獣疫事務局 (OIE) の承認を受けているのは Prionics 社の “Bovine Tuberculin PPD 3000” で、力価は 3,000 IU/0.1mL である [14]。

ツベルクリンの力価はサル類の TST における標準的な一回接種量 0.1 mL あたりに換算して表記した。なお、MOT の力価と PPD の力価は算定方法が異なるため、直接的に比較することはできない。参考としての記載にとどめる。

b) インターフェロン- γ 遊離試験 (IGRA)

ヒト臨床現場のみならず現在はサル類でも主要な結核検査法のひとつである。前述の通りサル類結核の届出基準に加えられた。厚生労働省から提示された資料 [15] には、想定検査キットとして PRIMAGAM とともにヒト用のクォンティフェロン TB ゴールドプラス (QIAGEN 社) も掲載されている。ただし後者に含まれるインターフェロン- γ 検出用の 1 次抗体はサル類と交差反応を示さない。サル類に応用するには、別途サル用インターフェロン- γ 測定キット (Monkey IFN- γ ELISA kit U-cyTech 社) が必要である [15]。一方、PRIMAGAM に使用され

ている抗体は次のサル種で反応性が確認されている [16]。

ヨザル, クモザル, コロブス, テナガザル/フクロテナガザル, ゲノン/ブラッサゲノン, ラングール, キツネザル, マカク属, マンドリル, マーモセット, リスザル, タマリン, ベルベットモンキー

IGRA は TST よりも特異性が高いといわれており, また数値による客観的な判定が可能である。一方で検査に必要な血液量が多く, 小型のサルでは実施が困難な場合も想定される。PRIMAGAM では一回の検査に全血 5 mL を使用する [16]。

c) 結核菌特異抗体検査

血清中の結核菌特異抗体を検出する検査法で, 現在は複数種の特異抗体を検出する Multiplex (多重) 法を主体に研究が進められている [17]。アメリカ合衆国では Charles River Laboratories (Massachusetts U.S.) が Nonhuman Primate Tuberculosis MFIA [18] という名称で検査サービスを提供しているが, 日本人では未提供である。

Intuitive Biosciences 社 (Wisconsin U.S.) の提供する CSA TB キット [19] は日本でも入手可能な検査システムで, マイクロアレイ法により複数抗体を検出対象としている。検査に必要な血清量は 5 μ L [19] と微量である。ただし自然感染例の検出実績に関する情報は乏しく, 今後のデータ蓄積と検査特性の評価が待たれる。

d) 細菌学的検査

古典的な確定診断法である。生体では咽喉頭・気管スワブや肺胞洗浄液, 胃液, 糞便を材料として, 死後検査ではさらに剖検で認められた病変部を材料とし, 細菌学的に結核菌を同定する。結核菌の成長は遅いため, 古典的な培養法だと判定までに最長で 8 週間を要する。初期病変の形成にとどまる潜在性結核における検出感度は不明である。

e) PCR 法による遺伝子検査

結核菌の遺伝子産物を検出する確定診断法である。ヒト臨床では各所衛生検査所が標準法に基づいた検査を受託しているが, サル類では研究ベースにとどまっている。検査材料は細菌学的検査と同様であるが, 検出までの時間は大幅に短い。菌培養後に分離されたコロニーを材料とすればさらに客観的かつ確実な結果を得ることができる。一方で感染初期の動物から採取した生体サンプルを直接材料として用いた場合の検出力はそれよりも劣ることが懸念される。感染初期の結核菌は肺と肺門リンパ節にそれぞれ形成された肉芽腫 (初期病変群) 内部に局在することがその理由である。

7. サル類の結核検査のあり方

今日までサル類の結核に関して国内環境が比較的清浄に保たれてきたのは, 輸出検疫と輸入検疫の自主検査において, またその後の一般飼育下の定期検査において, 各施設が MOT を用いた TST を反復し続けてきたことが要因の一つであろう。主なツールを輸入に頼らざるを得ない今日でも, 我々に求められているのは検査の反復による清浄環境の維持であることに変わりはない。従前と比べて MOT を入手するための手間とコストは格段に増大したが, だからといって入手しやすい精製ツベルクリンを用いるのは, 現段階では避けるべきである。ヒト用 PPD は BCG 接種を前提としているため力価が低く (2.5 IU/0.1 mL), 先人達の言葉通りおそらくは感染サル類を検出することができない。ウシ用 PPD はそれよりも高力価 (3,000 IU/0.1 mL) だが, 現時点でサル類の自然感染例を検出した事例は知られていない。現状でサル類を対象に TST を行うのであれば, アメリカ合衆国産 MOT の使用が唯一の選択肢である。しかし前述の通り, それでも単独検査では大きな不安が残される。

市販キットの流通により身近な存在となった IGRA ではあるが, 複雑な実験室操作が求められる。しかし TST と組み合わせて使用することにより, それぞれ単独検査の欠点を補い合うことができる。すなわち, TST の定期的な繰り返しの中で疑陽性, もしくは説明や判定困難な反応を認めた際に post-hoc 検査として IGRA を実施する。これにより TST の不確実さと IGRA 多用による煩雑さを強く抑制することができる。TST の結果が不明瞭な場合でも IGRA で陽性と判定されれば結核を強く疑い, 死後検査に供することが望ましい。もちろん, 感染症予防法の届出後のことである。一方, post-hoc 検査の IGRA で陰性と判定された場合でも, それを最終結果と即断することは危険である。進行性結核でしばしばみられるアネルギー [2, 3, 6] を疑い, 頻回反復 TST などの追加検討を実施すべきである。

細菌学的検査や PCR 法をスクリーニング段階に適用することについて, 現状では十分な検討がなされているとはいえず, 大きな懸念を覚える。スクリーニング, すなわち対象動物における結核病変の有無, もしくは所在が判らない状況下では, 肺胞洗浄液, 咽喉頭スワブ, 気管ぬぐい液, 胃液などの検査材料は生体の任意の場所から採取される。細菌が小さな病変部に局在する潜在性結核という疾患の特性上, 任意の採材は結果を運不運に任せることと同じ意味といえよう。前述の通り, スクリーニング検査の目的は潜在性結核の検出にある。

一方で菌体成分を直接検出するこれらの検査法は, 確定診断に必要とされる。スクリーニング系で検出された結核疑い例を死後検査に供し, 採取した病変部をこれらの手法で解析することにより, 最終的な

診断結果を得ることが可能となる。両検査法の真価はこの用途にこそあるといえよう。ただし PCR 法に関していえば、標準検査方法の確立が急がれる。サル類の結核に最適な条件を策定するため、各施設や研究機関で保有するプライマーの種類、使用機器やキットなどの情報を共有、交換する場が必要であろう。

8. おわりに

国産動物用ツベルクリンの供給が途切れて以来、サル類の管理と維持に携わる我々は困難に直面している。検査製剤、キットを輸入に依存することになったため、入手コストは格段に上昇した。サル類の結核という、ほとんどの施設では経験のない感染症の対策としては不釣り合いとみる向きもあろう。しかし、一旦コロニーに侵入した結核菌を排除するためのコストはその比ではない。ヒト社会に結核菌が定着している限り、そしてヒトとサル類とが接触する機会がある限り、どの施設のどのサルも結核菌に曝露されるリスクを抱えている。もしかしたらもう曝露されていて、偶然感染が成立しなかっただけかもしれない。コロナ禍以降、国内にサル類の供給を求めることが多い現状において、一部のサル類の感染は施設を越えたアウトブレイクにつながりかねない。それがサル類の結核という感染症の最も恐ろしい特徴である。全ての施設が自己のコロニーを守る努力を継続すれば、それが国内すべてのサル類をこの重大な感染症から守る結果につながる。この認識のもと、施設ごとに培われた知見と技術、新しい検査ツールに関するデータを共有し、議論を交わし、最適な標準検査体制の構築を目指したい。それこそが貴重な生物学的リソースであるサル類を保護し、そこから得られるかけがえのない学術成果の礎になると確信している。本稿がその契機となれば幸いである。

参考文献

- World Health Organization. 2025. Estimation of TB disease burden. pp15–17. *in* Global tuberculosis report 2025, ISBN 978-92-4-011692-4, <https://iris.who.int/server/api/core/bitstreams/e97dd6f4-b567-4396-8680-717bac6869a9/content>.
- サル類の疾病と病理のための研究会編. 2011. 結核症 pp18–19 *in* サル類の疾病カラーアトラス.
- 板垣伊織, 山田靖子. 2012. 結核. 実験動物ニュース 61(5). 64–66.
- 化学及血清療法研究所. 2017. 動物用生物学的製剤ツベルクリン使用説明書第 15 版 (熊本市).
- サル類の疾病と病理のための研究会. 2021. 動物用「ツベルクリン」の製造終了について, <https://www.spdp.jp/2021/02/post-18>.
- National Institution of Health. 2023. Guideline for the Prevention and Control of Tuberculosis in Nonhuman Primates, <https://oacu.oir.nih.gov/system/files/media/file/2023-06/D3-NHP-TB-Prevention.pdf>.
- 松本智成. 2013. IGRA による結核診断. 日本内科学会雑誌 102(11). 2888–2901.
- 山海直ら. 2023. 令和 4 年度厚生労働行政推進調査事業費補助金 厚生労働科学特別研究事業 結核蔓延防止のためのサルにおける検査方法および診断手法の見直しに資する研究 令和 4 年度総括・分担研究報告書.
- Capuano III SV et.al. 2003. Experimental Mycobacterium tuberculosis Infection of Cynomolgus Macaques Closely Resembles the Various Manifestations of Human M. tuberculosis Infection. *Infect Immun* 71(10). 5831–5844.
- OIE. 2017. ZOONOSIS TRANSMISSIBLE FROM NON-HUMAN PRIMATES. pp1. *in* OIE Health Standard, Chap. 2.09.11.
- Balansard I. et.al. 2019. Revised recommendations for health monitoring of non-human primate colonies (2018): FELASA Working Group Report. *Lab Anim.* 53(55). <https://doi.org/10.1177/0023677219844541>.
- Motzel SL. et.al. 2003. Diagnosis of Tuberculosis in Nonhuman Primates. *in* International Perspectives The Future of Nonhuman Primate Resources. National Academies Press (US). Washington, USA.
- 近藤信哉. 2008. 新たなツベルクリン反応陽性判定基準の提唱. 小児感染免疫 20(3). 307–311.
- Safety Data Sheet, Bovine Tuberculin PPD 3000. 2014. <https://livex.com.ec/wp/wp-content/uploads/2017/12/sd573-Bovine-Tuberculin-PPD-3000-CHE-140109.pdf>.
- 厚生労働省感染症対策部感染症対策課. 2024. 獣医師の届出基準(サルの結核)の変更について. <https://www.mhlw.go.jp/content/10906000/001212998.pdf>.
- Thermo Fisher Scientific. 2019. Instruction for use, Primagam™ Non-Human Primate M. tuberculosis. https://documents.thermofisher.com/TFS-Assets/LSG/manuals/MAN0018635_PrimagamMtubIFN-GammaKit63311_IFU-EN.pdf.
- Lyashchenko KP et al. 2000. A multi-antigen print immunoassay for the development of serological diagnosis of infectious diseases. *J Immunol Methods*, 242(1-2):91–100. doi: 10.1016/s0022-1759(00)00241-6.
- Charles River Research Animal Diagnostic Services. 2018. Summary Report of Non-human Primate Tuberculosis MFIA® Qualification Protocol (PR-462). <https://azupcriversitestorage01.blob.core.windows.net/storage-account-container/resource-files/RM-CS-qualification-of-NHP-TB-Plex.pdf>.
- Intuitive Biosciences website. 2025. <https://intuitive-bio.com/>.