

200816005A

厚生労働科学研究費補助金  
医療技術実用化総合研究事業

生活 **習慣領域における臨床研究の**  
インフラストラクチャー創生とその応用に関する基盤研究

平成 20 年度 総括・分担研究報告書

主任研究者 山本 晴子

平成 21 (2009) 年 3 月

厚生労働科学研究費補助金  
医療技術実用化総合研究事業

生活習慣病領域における臨床研究の  
インフラストラクチャー創生とその応用に関する基盤研究

## 目 次

I. 総括研究報告	
生活習慣病領域における臨床研究のインフラストラクチャー創生とその応用 に関する基盤研究	1
山本 晴子	
(資料)	5
・研究者向け事前研修会「臨床研究に関する倫理指針改正について」	
・拠点医療機関アンケート集計報告	
・上級CRC研修「自主臨床研究支援について」	
・医療統計学セミナー実施報告	
・治験啓発キャンペーン実施報告	
II. 分担研究報告	
1. 臨床試験コーディネーターの育成と支援体制の整備に関する研究	4 2
土井 香、古谷智洋、四宮圭恵	
(資料)	4 5
・学会発表ポスター	
2. 臨床研究の品質管理および臨床研究情報システムに関する研究	5 5
(資料)	5 8
・NCVC臨床研究セミナーH20年度報告	
3. 心臓疾患研究ネットワークの構築および臨床研究計画作成の支援	7 0
北風政史、朝倉正紀	
(資料)	
なし	
III. 研究成果の刊行に関する一覧表	7 2
IV. 研究成果の刊行物・別刷	9 4

厚生労働科学研究費補助金（医療技術実用化総合研究事業）

総括研究報告書

生活習慣病領域における臨床研究のインフラストラクチャー創生と  
その応用に関する基盤研究

主任研究者 山本 晴子 国立循環器病センター 臨床試験室長

研究要旨 国立循環器病センターにおいて、治験、臨床研究、さらにトランスレーショナルリサーチなど新規治療開発型研究にも対応可能な臨床研究支援関連システムを構築することを目的として本研究を実施した。3年目となる本年度は、自主臨床研究の支援実施の拡大を行い、研究計画書の作成段階から、研究支援チームが研究者と相談しつつ計画書、説明同意文書、症例報告書、データマネジメントシステム等の作成に携わった。また、研究開始後は臨床研究コーディネーターが被験者対応等の支援を行った。また、臨床研究セミナーや医療統計セミナーの開催、データマネジメント実習、「臨床研究に関する倫理指針」の改正に伴う、研究者等に対する事前研修会の開催等も行った。今年度は他の中核・拠点病院との連携についても調査活動を行い、一部のセミナーについては他施設の研究者の受け入れを積極的に行った。

分担研究者

北風政史 国立循環器病センター  
臨床研究開発部長  
宮本恵宏 国立循環器病センター  
臨床研究開発部病棟医長  
朝倉正紀 国立循環器病センター  
臨床研究開発部外来医長  
嘉田晃子 国立循環器病センター  
研究所病院部室員  
古谷智洋 国立循環器病センター  
薬剤部治験主任  
四宮圭恵 国立循環器病センター  
看護部副看護師長  
土井 香 国立循環器病センター  
看護部副看護師長  
花井荘太郎 国立循環器病センター  
運営局高度情報専門官

昇する疾患領域である。さらに、高齢者の機能予後を低下させ、長期にわたり要介護状態となる場合もあり、医療経済に大きな影響を与えている。従って、生活習慣病の征圧は、高齢化が進む日本社会全体の喫緊の課題である。

生活習慣病領域における臨床研究は、多数のデータを長期間収集する必要があり、また、生活習慣の影響を強く受けるため、海外データを直ちに導入することの妥当性が不明な場合が多く、国内で臨床研究を行う必要性が高い。しかし、わが国の医療機関では臨床研究の計画段階から実施に至るまで体制整備が不十分であり、生活習慣病領域における大規模研究の実施が困難な状況にある。

国立循環器病センターは生活習慣病を専門とする唯一のナショナルセンターであり、医薬品のみならず、侵襲性の高い医療機器の治験の経験も多い。また、多施設共同で行う臨床研究の実施件数も多い。研究所で開発された先進医療技術を活用したトランスレーショナルリサーチや治験推

A. 研究目的

循環器病を含む生活習慣病領域は、日本人の3大死因のうちの2つ（心疾患、脳血管疾患）およびその危険因子（高血圧、糖尿病など）を含み、高齢化が進むにつれて罹患率・死亡率が確実に上

進研究事業による医師主導治験を実施している実績を有する。しかし、治験以外の臨床研究を実施するために必要な人材の手当てやデータマネジメントの方策等は研究者の自助努力にまかされているのが現状である。そこで、本研究では、

- ① 治験を含めた臨床研究全般の実施体制を統合整備し、臨床研究データ管理システムの導入による研究データの品質管理及び安全性管理システムを構築する。
- ② 治験・臨床研究支援関連人材の育成等を行う。
- ③ 本研究で育成された人材を研究ネットワークを通して広く供給し、また院内外の人材育成を継続する。
- ④ 第三者審査機関における審査の品質向上と効率化への援助を実施する。
- ⑤ 医師主導治験や治験以外の臨床研究など、通常の治験よりも複雑な臨床研究にも対応可能な全国的な生活習慣病疾患研究ネットワークを構築し、生活習慣病領域の新規医薬品、医療機器の治験および臨床研究が効率的に実施できる体制を整える。

以上のような活動を通してわが国における生活習慣病領域の臨床研究の品質向上と効率化を図る。

## B. 研究方法

上述の 5 つの軸を基本として臨床研究基盤整備計画を実施することとした。

分担研究者は研究コーディネータ部門、統計・データマネジメント部門、臨床部門の3部門にそれぞれ所属して活動することとした。

上記の5つの軸のうち、①をコーディネーター部門、②および③を統計・データマネジメント部門、④および⑤を臨床部門がそれぞれ担当した。

### (倫理面への配慮)

本研究は人材育成と臨床研究サポート体制の

構築を目的としているため、倫理面の問題は発生しない。しかし、臨床研究に関わる人材育成において、各研修者がヘルシンキ宣言、各種研究の倫理ガイドライン、GCP 等に加え、生命倫理一般に関する基礎的知識を修得するよう配慮した。

## C. 研究結果

### I. 研究コーディネータ部門

研究コーディネータ部門では、本年度は計 4 名の臨床研究コーディネーター(CRC)が自主臨床研究支援を担当した。今年度は 7 課題に対して、研究計画段階から実施段階に至る様々な支援活動を、同意説明文書作成支援、CRF 策支援等のセントラル支援と、被験者対応や同意説明補助といったサイト支援の 2 種の支援に大別し、各研究に必要とされる支援について実施した。

さらに今年度、育成対象の CRC は、同じく育成対象のデータマネージャー(DM)/統計家とともに新しい初期研修プログラムにそって1ヵ月間の研修を受けた。研修は国立循環器病センターのミッションや組織体制から始まり、臨床研究全体に関する講義内容となるようにした。また、研究の説明と同意取得に関するロールプレイングはCRCが説明者となり、DM/統計家が被験者となり実演し実習を行った。これらの各講義の終了後に理解度などを問うアンケートを行い、評価項目のひとつとした。

### II. 統計・データマネジメント部門

統計・データマネジメント部門では、昨年度に導入した臨床研究管理システムを運用し、院内の臨床研究の支援を 9 課題について実施した。各研究課題で、データマネジメント計画書を作成、運用するとともに、各課題で症例データ管理システムを設計した。また、また、新たな研究でデータマネジメントを行う際に、臨床研究の流れを意識し、研究グループ、コーディネーター、統計解析部門などとの連携を考慮し、データマネジメントを進める方法を検討し、実施した。

また、個別の研究のデータマネジメントを行っておられる臨床研究センターに所属していない方や今後データマネジメントを予定している方を対象にデータマネジメント実習を年に2回の頻度で行った。実習の内容はデータマネジメントの必要性、研究プロトコルの説明、データベース定義書、症例報告書の作成、データクリーニングであった。

### III. 臨床部門

臨床部門は、平成13年度厚生科学研究補助金により実施された虚血性心疾患を対象とした多施設共同研究の際に構築された全国94施設よりなる臨床研究ネットワークを基に虚血性心疾患研究ネットワークの構築をすすめ、新たな臨床試験の実施につなぐことができた。また、心不全に関するネットワーク構築の検討を開始した。また、自主臨床研究における安全性情報の収集について、他施設での実施状況の調査を行い、手順案や報告書式等を開発した。

さらに、今年度は、研究者主導の臨床研究に対する計画作成段階からの支援を開始し、8課題に対して支援業務を行った。また、「臨床研究に関する倫理指針」の改正に伴い、研究者等に対する事前研修会を2度にわたって開催し、計395名の参加を得た。

中核病院・拠点医療機関の連携活動について検討を開始し、全国の拠点医療機関にアンケート調査を行い、どのような連携が必要とされているかを探った。その結果、統計関係のセミナー開催等の要望が強いことが判明したため、土曜日午後交通至便な場所で医療統計セミナーを実施したところ、長野県や沖縄県など、遠隔地からの参加者がみられた。

治験・臨床研究について、特に一般市民にはあまり知識がないことが多い。被験者になり得る側が正しい知識を有することは、治験・臨床研究を実施する上で重要であり、被験者保護や研究の質

の向上に欠かせない。そのため、今年度は、治験啓発キャンペーンとして、日本医師会治験促進センターの協力のもと、当院外来待合室等を利用したキャンペーン活動とアンケート調査を行い、好評であった。

### D. 考察

最終年度である今年度は、院内にデータセンターを設置し、データマネージャーの育成を行うとともに、自主臨床研究に対するCRCの支援についても、セントラル支援とサイト支援の2つのカテゴリーに大別し、各課題に必要な支援を提供する方法を開発した。院内で公募し選定した7課題について、研究計画段階から各部門が研究者と詳細なミーティングを繰り返し、研究計画作成から開始までの各段階を支援することができた。研究ネットワークの構築についても、一領域で行うことができた。また、安全性情報の適切な収集と審査の方法について、「臨床研究に関する倫理指針」改正内容に則した手続きを整備している。研究者を対象とした教育や研究相談も引き続き行い、研究者の教育啓蒙活動を広めた。さらに、中核拠点の連携の一環として、院外研究者を対象としたセミナー開催や、一般市民を対象とした啓発キャンペーンの方法についても一定の成果を上げることができた。

### E. 結論

本年度は、研究者に対する支援を本格化するとともに、被験者保護の充実に向けた諸活動を実施した。また、院外研究者への支援や一般市民への啓発活動等についても開始することができた。今後も、国立循環器病センターにおける臨床研究支援と被験者保護、および研究の質の向上に努める。

### F. 健康危険情報

健康危険に該当する情報はない。

## 6. 研究発表

### 1. 論文発表

- 1) Shigeki Miyata, Haruko Yamamoto, Masataka Kamei, Takeshi Nakatani, Junjiro Kobayashi, Tetsu Tsuji, Kazuo Minematsu, Hitonobu Tomoike: Heparin-induced Thrombocytopenia Clinical Studies and the Efficacy of Argatroban in Japan. *Seminars in Thromb Hemost.* 34 (Suppl 1): 37-47, 2008.
- 2) 宮田茂樹、宮田敏行、嘉田晃子、山本晴子、長東一行：抗血栓薬の抵抗性と遺伝子。分子脳血管病 7: 408-417、2008.

### 2. 学会発表

- 1) Mayumi Mori, Haruko Yamamoto, Hideki Okatsu, Yuji Shono, Masatoshi Koga, Kazunori Toyoda, Kenji Fukuda, Koji Iihara, Naoaki Yamada, Kazuo Minematsu : A case of internal carotid artery stenosis repeating occlusion and recanalization in a few minutes. The 4<sup>th</sup> Korean-Japanese Joint Stroke Conference, Fukuoka, Japan, November 21, 2008.
- 2) Hiroyuki Kawano, Haruko Yamamoto, Shigeki Miyata, Manabu Izumi, Teruyuki Hirano,

Naomi Toratani, Isami Kakutani, Jo-Ann I. Shappard, Theodore E. Warkentin, Akiko Kada, Hiroaki Naritomi, Makoto Uchino, Kazuo Minematsu: A prospective multicenter cohort study on heparin-induced thrombocytopenia in acute ischemic stroke patients. *International Stroke Conference 2009, San Diego, USA, February 18, 2009.*

- 3) 山本晴子：医療機器臨床試験の現状と課題。第8回CRCと臨床試験のあり方を考える会議、金沢、10月11日、2008.
- 4) 山本晴子：臨床研究におけるCRCの役割：臨床研究を行う医師の立場から。第29回臨床薬理学会年会、東京、12月4日、2008.
- 5) 山本晴子：HIT治療の留意点。第31回日本血栓止血学会学術集会 SSC シンポジウム HIT部会、大阪、11月20日、2008.

## H. 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

## 臨床研究に関する倫理指針 改正について

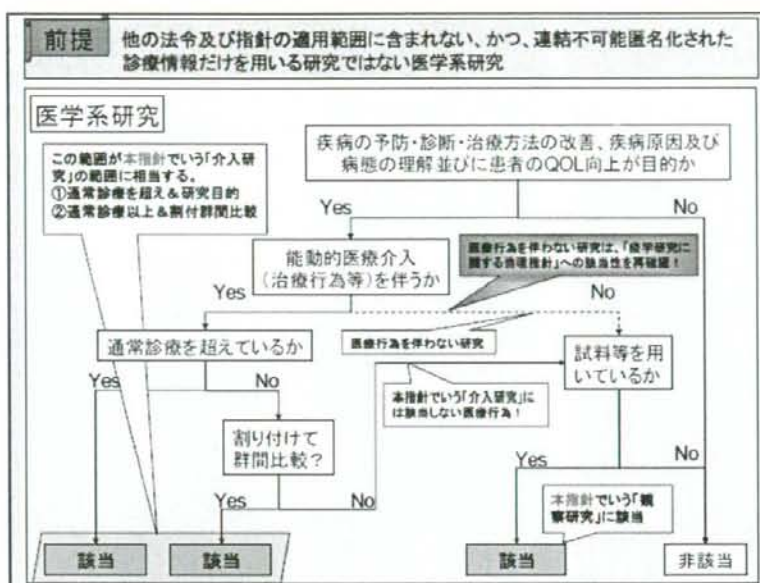
国立循環器病センター  
臨床研究開発部  
山本 晴子

## 「臨床研究に関する倫理指針」 H20年改正の経過

科学技術部会臨床研究の倫理指針に関する専門委員会（座長：金澤一郎）

- H19年8月～H20年7月：委員会9回開催
- H20年5月30日～6月30日：パブコメ募集  
→63件の意見
- H20年7月31日：告示
- H21年4月1日：施行





## 臨床研究の倫理指針の対象は？

- 医師が行う研究に限定されていない
- 患者の診療情報等を用いる研究、特に前向きに異なるケアを実施して比較する研究は、本指針の対象となる
  - 生活指導の効果を前向きに見る研究
  - 看護ケアの影響を前向きに見る研究
  - 理学療法・作業療法などの介入研究
  - インタビューを行う質的研究 等々

## 症例報告の扱いは？

- 症例報告やレトロスペクティブに患者の診療情報だけを用いて行う研究については、収集する情報が個々の患者の診療の一環で得られた情報の範囲内である場合は以下の考えに基づき整理
    - 規模（症例数の多寡）
    - 処理内容（単純集計か複雑な統計処理か）
    - 公表の場（施設内報告か学会報告か）
    - 公表対象（患者・関係医療従事者等に限定されるか一般国民・他の研究者等広範囲か）
- 一例報告などは対象外として良さそう

## 参考：

### 疫学研究倫理指針の適用範囲

#### 対象

- ある疾病の患者数等検討のため、複数の医療機関の患者情報を収集・集計し、解析する
- 被験者を2群に分け、特定の食品を割付ける
- 保健事業(癌登録事業等)から得られたデータや生体資料を用いる研究

#### 対象外

- 資料として連結不可能匿名化されている情報のみを扱う研究
- 被験者を2群に分け、特定の医薬品を割付ける
- 保健事業(癌登録、脳卒中情報システム等)の業務の範囲内
- 一定のカリキュラムの元で行われる教育的実習

## 主な改正点

1. 倫理審査委員会関係
2. 健康被害に対する補償について
3. 研究者等の教育の機会の確保について
4. 臨床研究計画の事前登録について
5. 臨床研究の適切な実施確保について
6. 観察研究、試料等の保存及び他の機関等の試料等の利用について

## 1. 倫理審査委員会関係

- 委員会設置者に特定非営利法人、国立大学法人等を追加
- 他の医療機関の倫理審査委員会の利用を全面開放
- 委員会への付議不要・迅速審査ができる場合を明記
- 倫理審査委員会の設置者に、委員名簿、開催状況等の公開と、年1回の厚労大臣へ報告を義務付け

## 倫理委への付議不要な場合

- 倫理審査委員会が予め指名する者が、以下の要件を満たしていて倫理審査委員会への付議が不要と判断した場合
  - ① 他の機関ですでに連結可能匿名化された情報や、無記名調査など、個人情報を取り扱わない研究
  - ② 人体から採取された試料を扱わない
  - ③ 観察研究で、人体への負荷を伴わない
  - ④ 被験者の意志に回答が委ねられていて、質問内容が被験者の心理的苦痛をもたらすと思われない

①のア～エ全てを満たすもの → アンケート調査のみに適用

## 倫理委への付議不要な場合(続き)

- 予め指名する者が、研究者等が所属する医療機関内の患者の診療情報を用いて、専ら集計、単純な統計処理等を行う研究であり、倫理審査委員会への付議は不要と判断した場合
  - 単施設でのカルテ調査等に適用可能
- データの安全管理および守秘義務についての規定を含む契約に基づき、データの集積または統計処理のみを受託する場合
  - 統計解析やデータマネジメントの受託

## 迅速審査

- 研究計画の軽微な変更
  - 共同研究で、既に主たる研究機関で倫理審査委員会の承認済の研究計画
  - 被験者に大して最小限の危険を越える危険を含まない臨床研究
- 上記の場合は倫理委の委員長が指名する委員が迅速審査を実施可能（委員会には事後報告）
- ※最小限の危険：日常生活や日常的な医学検査で被る危害の可能性の限度を越えない危険で、社会的に許容される種類のもの

## 付議不要・迅速審査の活用

- 安全性報告、継続審議等で倫理審査委員会の審議件数は確実に増加する
- アンケート調査や後ろ向き研究など、迅速審査可能なものは付議不要の扱いに迅速審査に回して、審議件数を減少させる努力が望ましい  
(特にコメディカルやレジデント等への対応のため)
- 付議不要とされた場合、論文に「倫理審査委員会で承認された」と記載していいか、あらかじめ倫理審査委員会で決めておくともよいかもわからない

## 2.健康被害に対する補償

- 医薬品または医療機器を用いた介入を伴う研究を実施する場合、健康被害の補償のために保険その他の必要な措置を講じることを義務付け
- 上記の補償内容について予めインフォームド・コンセントを受けることを義務付け

→治験との整合性の向上目的

### 「保険その他の必要な措置」

- 医薬品・医療機器を用いた介入試験を対象とする「臨床研究補償保険」を損保会社が準備中
- パブコメでは批判が集中「できない」「お金がない」等々
- 保険ができて、抗がん剤、免疫抑制剤等は対象外になる（リスクが大きすぎるため）

## 臨床研究倫理指針Q&Aより

- 補償内容としては、既に治験において実績があると考えられる医薬品企業法務研究会（医法研）が平成11年3月16日に公開した「医法研補償のガイドライン」程度の内容であれば問題ないと考えられます。なお、重篤な副作用が高頻度で予想される抗がん剤等の薬剤については、補償保険の概念に必ずしもなじまない場合も想定されます。このような場合には、臨床研究で使用される薬剤の特性に応じて、補償保険に限らず医療給付等の手段を講じることにより実質的に補完できると考えられますので、実際の補償に係る方針や金銭的事項について被験者に対して予め文書により説明し、同意を得ておくことが必要だと考えます。

## 「医法研ガイドライン」の補償基準

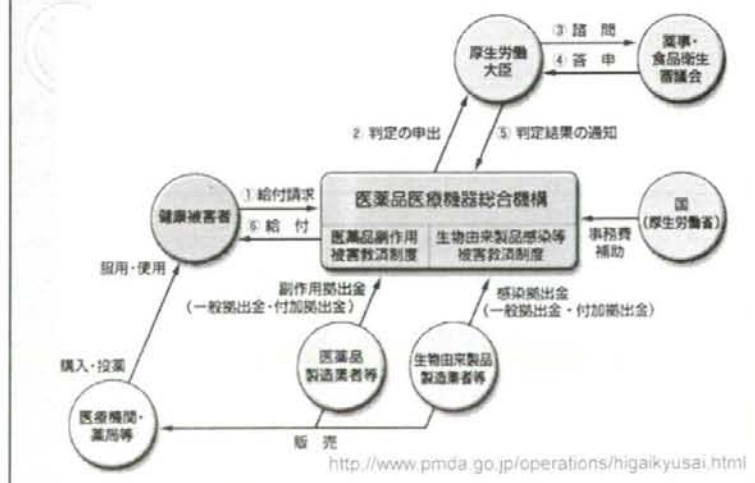
- 医療費
  - 健康人対象：医療費の全額を負担
  - 患者対象：患者の自己負担額を負担
- 医療手当(健康被害者本人を対象)
  - 入院を必要とするような健康被害の場合、病院往復の交通費、入院に伴う諸経費
- 補償金
  - 健康人対象：政府労災給付を参考
  - 患者対象：医薬品副作用被害救済制度を参考
- 補償額の制限：補償の減額または除外
  - 疾患の重度、副作用が起こりえる蓋然性等が与えられ、被験者または代諾者の同意がある
  - 治験薬の危険性と効用に関し現在確立している治療法と比較衡量し有用性が勝る場合で、被験者または代諾者の同意がある

## 医薬品副作用被害救済制度

- 対象：医薬品の副作用による疾病で入院を必要とする程度以上の健康被害があった場合
  - 医薬品が適正に使用された場合に限られる
- 内容：医療費、医療手当、障害年金、障害児養育年金、遺族年金、遺族一時金、葬祭料
- 手続き：医薬品医療機器総合機構が、健康被害者または家族の申請を受けて内容を審議し給付の可否を決定

市販後臨床試験は、非盲検の場合は本制度の対象

## 副作用被害救済給付業務の流れ





### 3. 研究者等の教育の機会の確保

- 研究者等に、臨床研究実施に先立ち、研究倫理その他必要な知識について講習等の受講を義務付け
- 臨床研究機関の長に、研究者等が必要な教育を受けることを確保するために必要な措置を講じることを義務付け
- 倫理審査委員会設置者に、倫理審査委員の教育・研修の努力義務

※研究者等：研究責任者、臨床研究機関の長その他の臨床研究に携わる者をいう

### 参考：研究者の研修制度

- 東京大学
  - 東大研究倫理セミナー：医学部において臨床研究（ヒトを対象とした研究）に携わる医師、研究者を対象、受講証発行（2年間有効）、年4回開催、新規受講者は30分+45分受講、更新受講者は30分でOK
- 徳島大学
  - 「臨床試験登録医」制度：講習会受講義務化（副センター長、CRC、事務が担当、毎月開催）、受講証発行（5年有効）、自主臨床試験も対象（審査は倫理小委員会）
- 東京医科歯科大学
  - 「治験登録医」制度：治験研修セミナー（年1回開催）受講により資格取得、認定証発行、3年間有効、経過処置（過去5年間に3件以上の治験の担当）、平成15年9月1日より適用
- その他、九州大、群馬大等も実施している

## 4. 臨床研究計画の事前登録

- 研究責任者は、侵襲性を有する介入を伴う研究の場合、事前に公開データベースに登録を義務付け(国民への情報公開)
- 登録できるデータベースは以下に限定
  - **UMIN-CTR** : [www.umin.ac.jp/ctr/index-j.htm](http://www.umin.ac.jp/ctr/index-j.htm)
  - (財)日本医薬情報センター : [www.clinicaltrials.jp/user/cte\\_main.jsp](http://www.clinicaltrials.jp/user/cte_main.jsp)
  - 日本医師会治験促進センター : <https://dbcentre2.jmacct.med.or.jp/ctrtrial/>

※ ClinicalTrials.govは対象外！

## 臨床研究登録の必須項目

必須登録項目	臨床研究の倫理指針
• 研究費の資金源	⇨ 資金源、利害の衝突等
• 対象疾患	⇨ 意義・目的？
• 介入方法と期間	⇨ 当該研究の方法および期間
• 主な選択除外基準	⇨ 被験者の選定方針
• 研究デザイン	⇨ 当該研究の方法
• 予定症例数	なし
• 主要評価項目	なし
• 主な副次的評価項目	なし
• 倫理委員会の審査結果	



自主臨床試験・実施計画書作成の手引き

自主臨床試験の実施計画書作成の手引き

Ver. 1.5

平成19年12月10日（改訂平成20年9月10日）

東京大学医学部附属病院  
治験審査委員会・臨床試験部

- 本手引きは、東京大学医学部附属病院・治験審査委員会において審査を受ける自主臨床試験の実施計画書（プロトコール）作成にあたり、規範的・適宜とされるべき基本的事項が示されています。当手引きが審査する自主臨床試験は、あらかじめ審査委員の承認を得た治験薬に関する臨床試験である。詳しくは、当院の臨床治験手続書（参照先）http://www.crc.h.u-tokyo.ac.jp/doctor/jshurinshoushinsethouhou.html
- 専ら治療目的で行う臨床試験で、試験実施計画書がすでに作成されている場合は、以下に示す必須項目が基本的に盛り込まれていない形式を避けたい。また、モニタリングの検査実施の頻度や部位が適宜項目を盛り込むことも可能である。
- 自主臨床試験モニタリング実態（JMPR年次報告）および「臨床研究に関する倫理規程」（厚生労働省令、平成22年4月25日発布）に従って、「治験品の臨床試験の実施の基準（GCP）」（厚生省令第29号、平成20年2月25日）に準じて、http://www.pma.go.jp/clinical/1991\_1214\_224.pdf に準じて試験を実施する自主臨床試験書を作成すること。なお、「治験薬等の試験」として実施する場合は、モニタリング検査の手順、実施計画書の検証手順、安全性情報の手続き等に規定する必要がある。
- 本手引きが作成されたのは平成19年12月10日であり、改訂されたものはありません。

<http://www.crc.h.u-tokyo.ac.jp/doctors/jshurinshoushinsethouhou.html>

臨床研究(試験)情報検索

臨床研究(試験)情報検索画面へ

臨床研究(試験)に関する学習

- 臨床研究(試験)の意義について
- 臨床研究(試験)の倫理について
- 臨床研究(試験)の倫理(実務)について
- 臨床研究(試験)の倫理(実務)について
- 臨床研究(試験)の倫理(実務)について
- 臨床研究(試験)の倫理(実務)について

Q and A

用語の説明

リンク

本件に関するお問い合わせ先 | [info@rcb.h.u-tokyo.ac.jp](mailto:info@rcb.h.u-tokyo.ac.jp)

国立保健医療科学院

Copyright © National Institute of Public Health. All Rights Reserved.