



医療機器の安全規格 入門シリーズセミナー 2024
~知っているのと役に立つ医療機器の安全規格入門セミナー~

第4回: 生物学的評価 (ISO 10993-1)

株式会社 UL Japan
コンシューマー機器事業部
小峰 豊



セミナー開催中のお願いとお知らせ

- ご質問は、随時、**質問ボックス**へご入力ください。
後日、担当より回答いたします。
- 本セミナーの録画版のリンクは、明日以降、配信致します。
- **投票**にご協力ください。
- ご退出の際は、簡単な**アンケート**にご協力ください。

質問ボックス

質問がありません

ここに入力してください

投票ボックス

弊社担当からの詳細説明を希望されますか？

はい

無投票

アンケートにご協力ください

1. アンケートのリンクはこちら

注意事項

- 本コンテンツの知的所有権はUL Solutionsにあります。無断での転用配布・放送は禁止されています。
- 本コンテンツは一般的な情報を提供するもので、法的並びに専門的助言を与えることを意図したものではありません。
- 本コンテンツは、作成時点の情報をもとに作成しています。本コンテンツの情報に基づいて行った行為により生じたいかなる結果に関しても、弊社では責任を負いかねます。
- 規制は国や地域ごとに異なり、また日々アップデートされています。最新の規制情報をお知りになりたい場合は、[こちら](#)までお気軽にお問合せ下さい。

全5回 医療機器の安全規格 入門シリーズセミナー 2024

～知っているのと役に立つ医療機器の安全規格入門セミナー～

第1回: 医療機器規制と安全規格

第2回: 医用電気機器の電磁妨害/EMC試験 (IEC 60601-1-2)

第3回: 呼吸ガス経路の生体適合性評価 (ISO 18562)

第4回: 生物学的評価 (ISO 10993-1)

第5回: 医療機器材料の化学的キャラクタリゼーション (ISO 10993-18)

<期間限定公開>

2023年アーカイブ: 医療機器 (ME機器、MEシステム) の電気安全試験 (IEC 60601-1)

目次

1. イントロダクション — 適用範囲・用語の定義
2. 生物学的評価に関する規格や規制要件
3. 生物学的評価の進め方 (ISO 10993-1 / JIS T 0993-1の概要)
4. 試験・分析・評価の実施/対応

イントロダクション

– 適用範囲・用語の定義



医療機器の生物学的評価 – 適用範囲

- 目的

医療機器の使用によって生じる潜在的な生物学的リスクからヒトを保護する。

* 生物学的リスク: 医療機器又は材料との相互作用に関連した有害反応の結果として生じる健康被害の確率とその被害の重大さとの組合せ

医療機器 × 臨床使用 ⇒ 潜在的な生物学的リスク

- 対象

以下が予測される材料及び医療機器

- 使用目的の対象となる患者の身体に直接又は間接的に接触する。
- 手術用手袋、マスクなど保護器具の場合には、使用者の身体に直接又は間接的に接触する。

定義 (JIS T 0993-1)

3.14

医療機器 (medical device)

あらゆる機器、装置、用具、機械、器具、インプラント、体外診断薬、ソフトウェア、材料又はその他の類似若しくは関連する物品であって、単独使用又は組合せ使用を問わず、製造業者が人体への使用を意図し、使用目的が次の一つ以上のもの

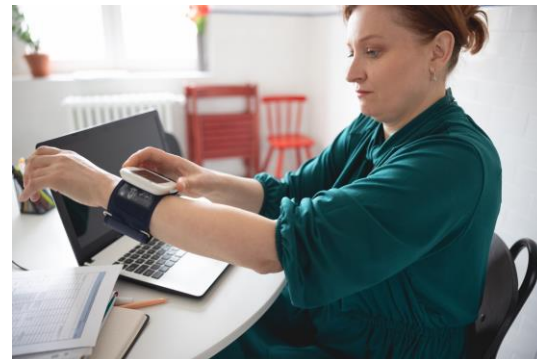
- 疾病の診断、予防、モニタリング、治療又は緩和;
- 傷害の診断、モニタリング、治療、緩和又は代償;
- 解剖学的若しくは生理学的プロセスの検査、代替、調節又は補助;
- 生命補助又は維持;
- 受胎調節;
- 医療機器の殺菌消毒;
- 人体から採取した試料の対外試験法による医療目的のための情報提供;

なお、体内若しくは体表における薬理学的、免疫学的又は代謝による作用を主な機能とするものではない。しかし、意図する機能をそれらの作用が補助する場合がある。また、医療機器には歯科用医療機器も含まれる。

3.12

材料 (material)

医療機器又はその部分として使用される、合成若しくは天然ポリマー、金属、セラミック、又は複合体 (不活化された生体組織を含む)

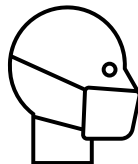


定義

● 評価対象

3.6 直接接触 (direct contact)

生体組織と物理的に接触する医療機器又は医療機器の構成部材



3.11 間接的接触 (indirect contact)

医療機器又は医療機器の構成部材を通過した液体若しくは気体が生体組織と物理的に接触すること
(この場合、医療機器又は医療機器の構成部材自体は生体組織と物理的に接触しない。)

● 対象外

3.16 非接触 (non-contacting)

医療機器又は医療機器の構成部材が直接的にも間接的にも生体組織に接触しないこと



● 一部対象外

3.26 一過的接触 (transitory contact)

医療機器又は医療機器の構成部材と生体組織とが非常に短い時間接触すること

例: 皮下注射針など使用時間が1分未満で、使用後生体組織に残存する可能性のあるコーティングなどの処理がされていない材料及び医療機器

生物学的評価に関する 医療機器規制/規格



各国医療機器規制

各国医療機器規制の中で、生物学的安全性を確認することが要求されております。各規制では、最低限守らなければならない「必須要求事項」を定めていますが、具体的な技術的要求は規定していません。技術的要求や仕様を定めている、IEC/ISOなどの整合規格 (Harmonized Standard) があります。

生物学的評価に関するリスク評価の規格として、**ISO 10993-1**があります。



医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律 (薬機法)



Federal Food, Drug, and Cosmetic Act (FD&C Act)



Medical Device Regulation (MDR)

規格・ガイダンス



JIS T 0993-1:2020

「医療機器の製造販売承認申請等に必要な生物学的安全性評価の基本的考え方についての改正について」(薬生機審発0106第1号)



FDAガイダンス文書

Use of International Standard ISO 10993-1, “Biological Evaluation of Medical Devices—Part 1: Evaluation and Testing within a risk management process”



EN ISO 10993-1

その他試験規格:

ISO 10993 series, USP /米国薬局方, OECD test guidelinesなど

生物学的評価の進め方

(ISO 10993-1 / JIS T 0993-1の概要)



JIS T 0993-1: 医療機器の生物学的評価-第1部: リスクマネジメントプロセスにおける評価及び試験

医療機器の開発及び評価のプロセスの一つである**リスクマネジメントプロセス**(ISO 14971)における**生物学的評価**についての**指針**を記載



合否判定基準を含む試験方法を厳格に規定するものではなく、
リスクマネジメントプロセスにおいて、生物学的評価を計画するための枠組みを提供

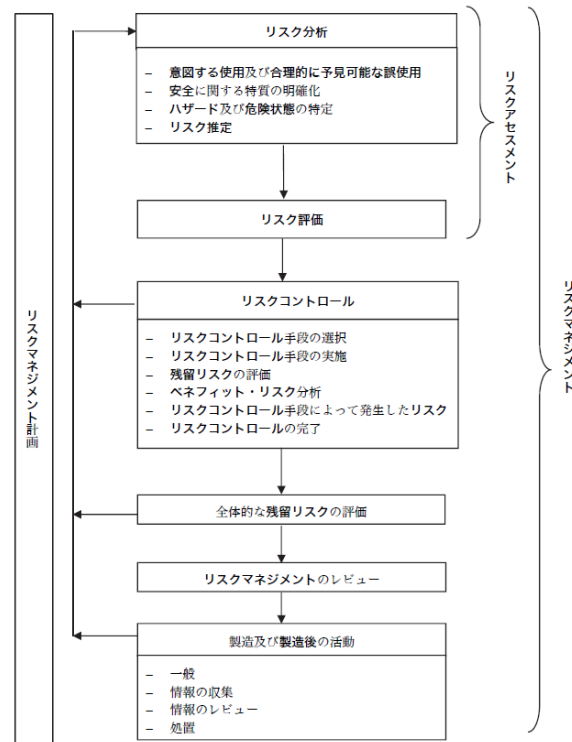
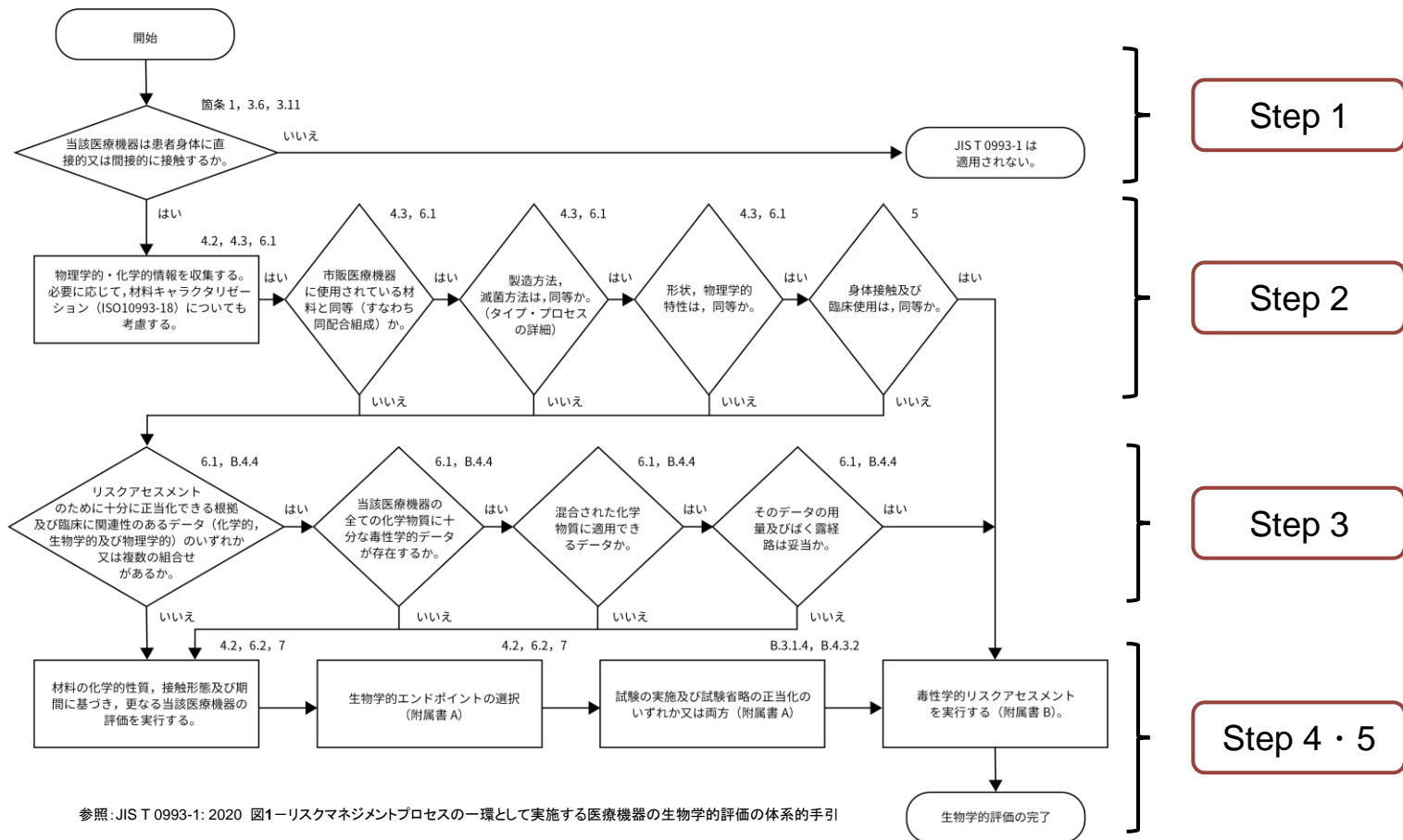
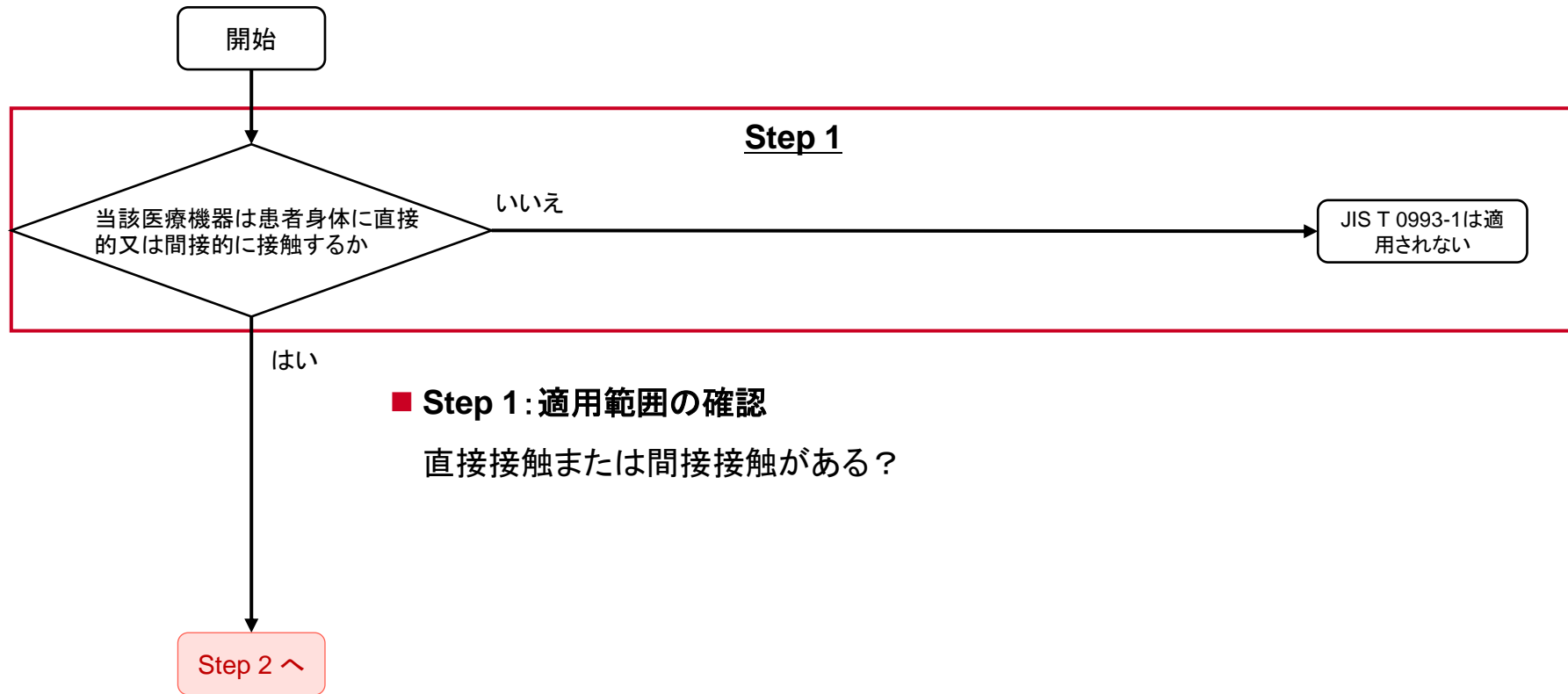


図1-リスクマネジメントプロセスの概略図

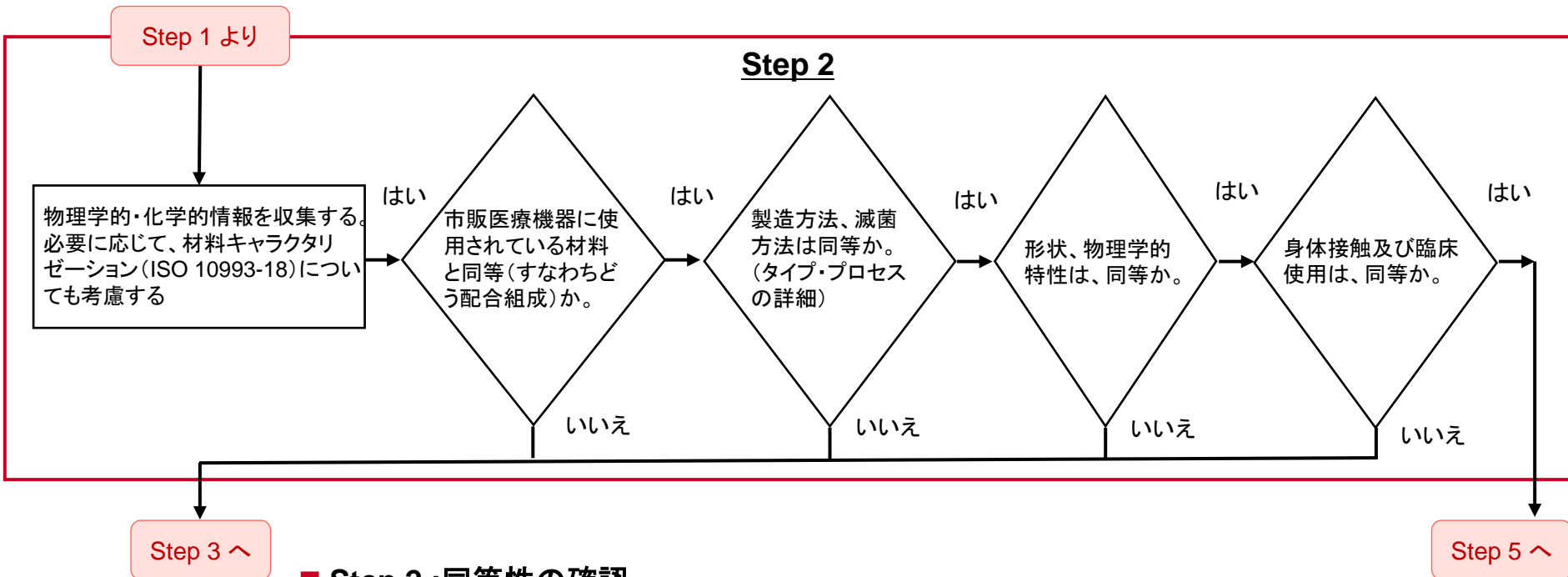
医療機器の生物学的評価の体系的手引



医療機器の生物学的評価の体系的手引



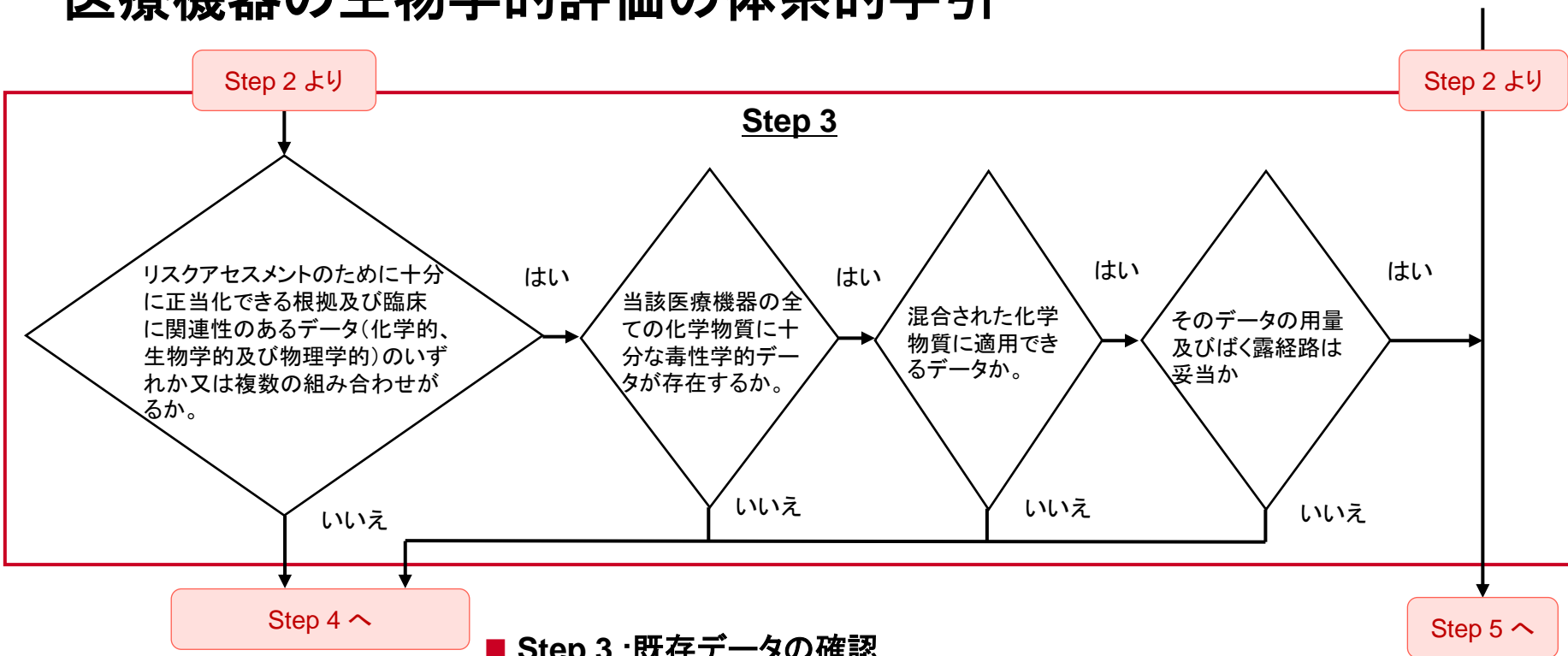
医療機器の生物学的評価の体系的手引



■ Step 2 :同等性の確認

生物学的安全性が確立されている医療機器(既に販売している機器)または材料との同等性が確認できる?(材料の配合組成、製造方法、滅菌方法、形状、物理学的特性、身体接触及び臨床使用)

医療機器の生物学的評価の体系的手引

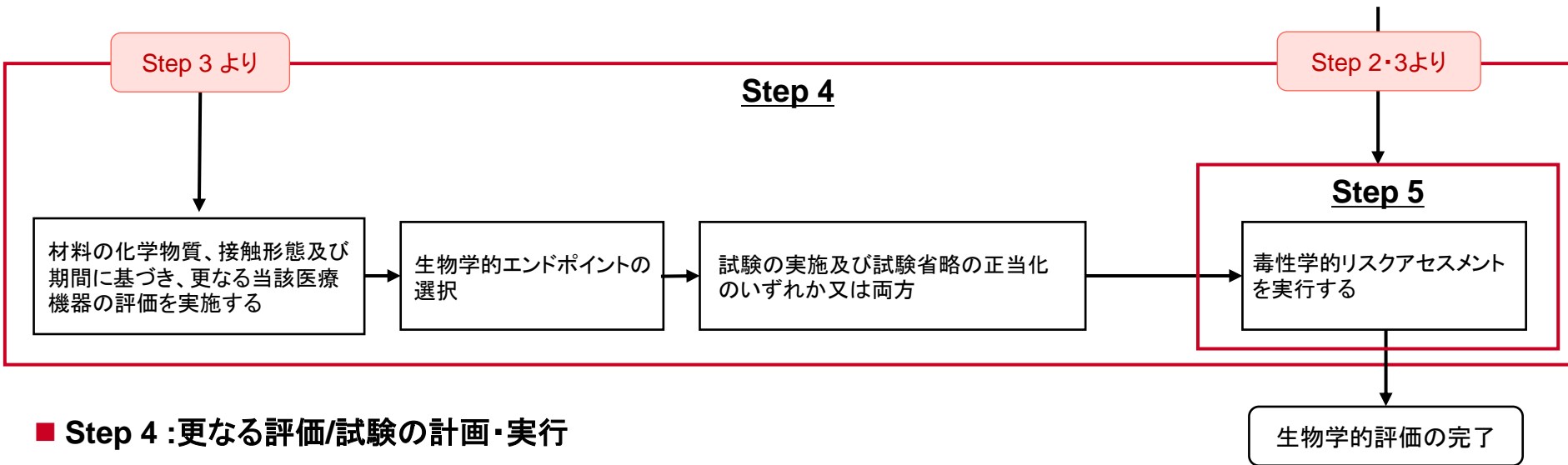


■ Step 3 :既存データの確認

安全性を十分に正当化できる根拠データがある？

(全ての化学物質の十分な毒性学的データ、混合された化学物質に適用できるデータ、データの用量及びばく露経路の妥当性)

医療機器の生物学的評価の体系的手引



■ Step 4 :更なる評価/試験の計画・実行

材料の化学的性質、接触形態及び期間に基づき、生物学的エンドポイントの選択

選択した生物学的エンドポイントに対する試験の実施/試験省略の正当化

■ Step5 :総合的な評価

毒性学的リスクアセスメントとして総合的にリスク評価を文書化し、生物学的評価の完了

体系的指引に従い評価を進めるポイント

生物学評価に関連する重要な情報を収集することが必要！

材料の化学的・物理的性質
(浸出性、配合組成、表面特性)

製造工程

形状・デザイン

生体反応

意図する使用

原材料

臨床使用

包装材料 など



表A.1－生物学的リスクアセスメントで対処するエンドポイント

- 接触形態及び期間によるカテゴリ分類
→ エンドポイントを選択



E: リスクアセスメントで評価されるべきエンドポイント
X: リスクアセスメントに必要な情報

- * エンドポイントは、必ずしも試験実施を求めているわけではない
- * 該当しないエンドポイントが必要になる場合もある
(生殖及び発生毒性、生体内分解性、)

医療機器のカテゴリ			生物学的評価のエンドポイント																
身体との接触形態	接触期間		物理学的及び化学的情報のいずれか又は両方	細胞毒性	感受性	刺激性又は皮内反応	材料由来の発熱性	急性全身毒性	亜急性毒性	亜慢性毒性	慢性毒性	移植の影響	血液適合性	遺伝毒性	発がん性	生殖及び発生毒性	生体内分解性		
カテゴリ	適用部位																		
表面接触機器	皮膚	A	X ^{a)}	E ^{b)}	E	E													
		B	X	E	E	E													
		C	X	E	E	E													
	粘膜	A	X	E	E	E													
		B	X	E	E	E		E	E			E							
		C	X	E	E	E		E	E	E	E	E		E					
	損傷表面	A	X	E	E	E	E	E											
		B	X	E	E	E	E	E			E								
		C	X	E	E	E	E	E	E	E	E	E		E	E				
	体内と体外とを連結する機器	血液流路間接的	A	X	E	E	E	E	E					E					
			B	X	E	E	E	E	E					E					
			C	X	E	E	E	E	E	E	E	E	E		E	E	E		
組織、骨又は歯質		A	X	E	E	E	E	E											
		B	X	E	E	E	E	E					E		E				
		C	X	E	E	E	E	E	E	E	E	E		E	E	E			
循環血液		A	X	E	E	E	E	E					E	E ^{d)}					
		B	X	E	E	E	E	E					E	E	E				
		C	X	E	E	E	E	E	E	E	E	E	E	E	E	E			
インプラント	組織又は骨 ^{d)}	A	X	E	E	E	E												
		B	X	E	E	E	E					E		E					
		C	X	E	E	E	E	E	E	E	E	E		E	E				
	血液	A	X	E	E	E	E						E	E	E				
		B	X	E	E	E	E						E	E	E				
		C	X	E	E	E	E	E	E	E	E	E	E	E	E	E			

身体との接触形態によるカテゴリ分類

● 表面接触医療機器

- a) 皮膚 * 健常皮膚表面と接触 例:電極
- b) 粘膜 * 健常な粘膜(口腔、食道、尿道等)と接触 例:コンタクトレンズ
- c) 損傷表面 * 損傷した身体表面(傷ついた皮膚、粘膜器官など)と接触 例:包帯

● 体内と体外とを連結する医療機器

- a) 血液流路間接的 * 薬剤などの液体用導管として接触 例:輸液投与セット
- b) 組織、骨又は歯質 * 生体組織、骨、歯髄又は歯質と接触 例:皮膚縫合針
- c) 循環血液 * 循環血液と接触 例:血管内カテーテル

● インプラント

- a) 組織又は骨 * 生体組織、組織液、骨と接触 例:人工関節
- b) 血液 * 心血管系において主に循環血液と接触 例:ペースメーカー電極

これが「間接的接触」
ちょっとわかりにくい・・・

接触期間によるカテゴリ分類

a) 一時的接触(A) :

単回、複数又は繰返しの使用による接触期間の累積が、24 時間までの医療機器

b) 短期的接触・中期的接触(B) :

単回、複数又は繰返しの使用による接触期間の累積が、24 時間を超え、30 日以内の医療機器

c) 長期的接触(C) :

単回、複数又は繰返しの使用による接触期間の累積が、30 日を超える医療機器

接触期間の累積 :

浸出物など蓄積を考慮することを目的

例: 1-day 使い捨てコンタクトレンズ ⇒ 長期的接触

再使用可能な医療機器の場合

- 使用前、使用後に洗浄、消毒、滅菌される医療機器

JIS T 0993-1:2020

4.8 再使用可能な医療機器については、想定される再処理サイクルの最大数を考慮して、生物学的安全性を評価する

例えば・・・

医療機関での再処理により100回繰り返して使用できる機器の場合

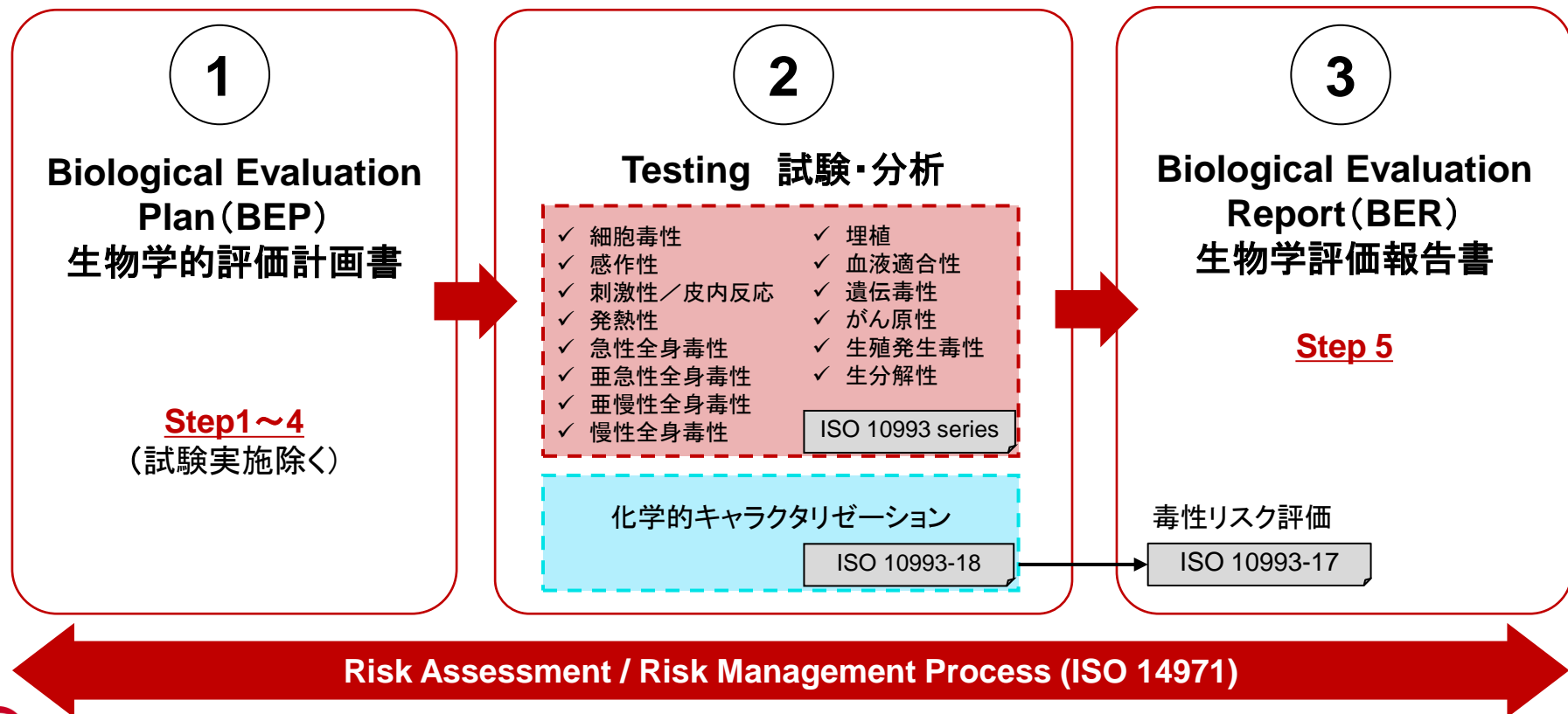
→ 100回処理後の製品: 生物学的安全性の評価が必要



試験・分析・評価の 実施/対応



生物学的評価プロセス



① Biological Evaluation Plan (BEP) 生物学的評価計画書

1. リスク評価のための情報

✓ 機器の説明

- 意図される臨床使用(使用方法、対象患者など)
- 物理的情報(機器の構成、写真、サイズ、形状、表面特性など)
- 接触形態・期間によるカテゴリ分類(暴露の頻度及び期間など)
- 製造工程 加工
- 洗浄/消毒/滅菌などの処理工程...

✓ 材料キャラクターゼーション

構成材料、添加物、製造工程での混入物及び残存物、
包装材料からの溶出物、分解生成物

✓ 既存の試験データ



① Biological Evaluation Plan (BEP) 生物学的評価計画書

2. リスク評価

- ✓ 毒性リスク評価

利用可能な既存データのリスク評価を実施

3. 試験内容

- ✓ 生物学的エンドポイントの選択

既存の入手可能な情報に基づいてエンドポイントの選択

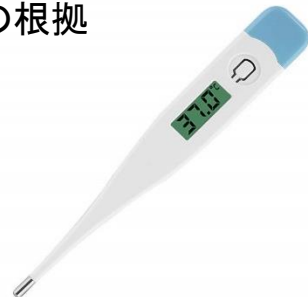
- ✓ 化学的キャラクタリゼーション (ISO 10993 -18)、生体適合性試験 (ISO 10993)

分析試験 (LC|GC|ICP など) の要否、試験の実施可否、試験を免除する場合の正当性とその根拠

- ✓ 試験サンプルの調整、抽出条件、溶媒の選択

4. その他

- ✓ 評価者 (専門家) の経歴及び署名、参考文献など



生物学的評価計画(BEP)の文書化

体系的な生物学的評価計画の文書化

- ISO 10993-1に関するFDAガイダンス:

Considering the potential biological impact, **a plan should be developed** to address the knowledge gaps either by biocompatibility testing or other evaluations that appropriately address the risks.

- ISO 10993-1

- 4.1生物学的評価、ISO 14971:2007 の附属書I に基づいたリスクマネジメントプロセスにおける**体系的な生物学的評価計画**に含める。
- B.2.2 “生物学的評価もリスクマネジメント計画の一部となるため、同様に**生物学的評価計画書の作成**が必要となる。”



評価における専門学的見地

- ISO 10993-1 4.1

- “生物学的評価は、**知識及び経験が豊かな専門家**によって計画、実施し、かつ、文書化する。”

専門家

JIS T 0993-1 4.1

生物学的評価は、知識及び経験が豊かな専門家によって計画、実施し、かつ、文書化する。リスクマネジメントの計画においては、特別な技術的力量を必要とする生物学的評価項目を特定することが望ましい。

- 例：認定トキシコロジスト(米国毒性学会 Society of Toxicology)
- 弊社の毒物学者：
American Board-Certified Toxicologist with 20 years of experience in diverse areas like Preclinical Safety Assessment, GLP, and Medical Devices Biocompatibility.

② Testing 試験/分析

- **生物学的試験**

生体内 (in vivo: 動物) or 試験管内 (in vitro) に抽出物をばく露させて反応を評価

- **化学的キャラクタリゼーション (分析的アプローチ)**

抽出物の化学的特性を定量、定性化の分析

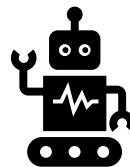
抽出とは?

機器 (検体) を溶媒 (水、ヘキサンなど) に曝露させ、機器/材料から溶け出し、ヒトに入り込む潜在的な物質をラボ環境で再現するプロセス



試験/分析を始めるにあたって、事前に考慮すべき情報

1. エンドポイントの選択
2. 具体的なアプローチ(生物学的試験? 化学キャラクタリゼーション?)
3. 試験方法、分析手法の決定
4. 抽出条件の決定
5. 抽出率の決定(表面積 または重量ベース)



エンドポイントの選択

細胞毒性

刺激性

感作性

発熱性

亜慢性/亜急性

急性毒性

埋植

血液適合性

慢性

発がん性

生殖

遺伝毒性

- エンドポイント:

評価項目であり、生物学的試験を実施して評価のための情報を得ることがもとめられている

生物学的試験 – 抽出条件

37°C for 24 hours

37°C for 72 hours

50°C for 72 hours

70°C for 24 hours

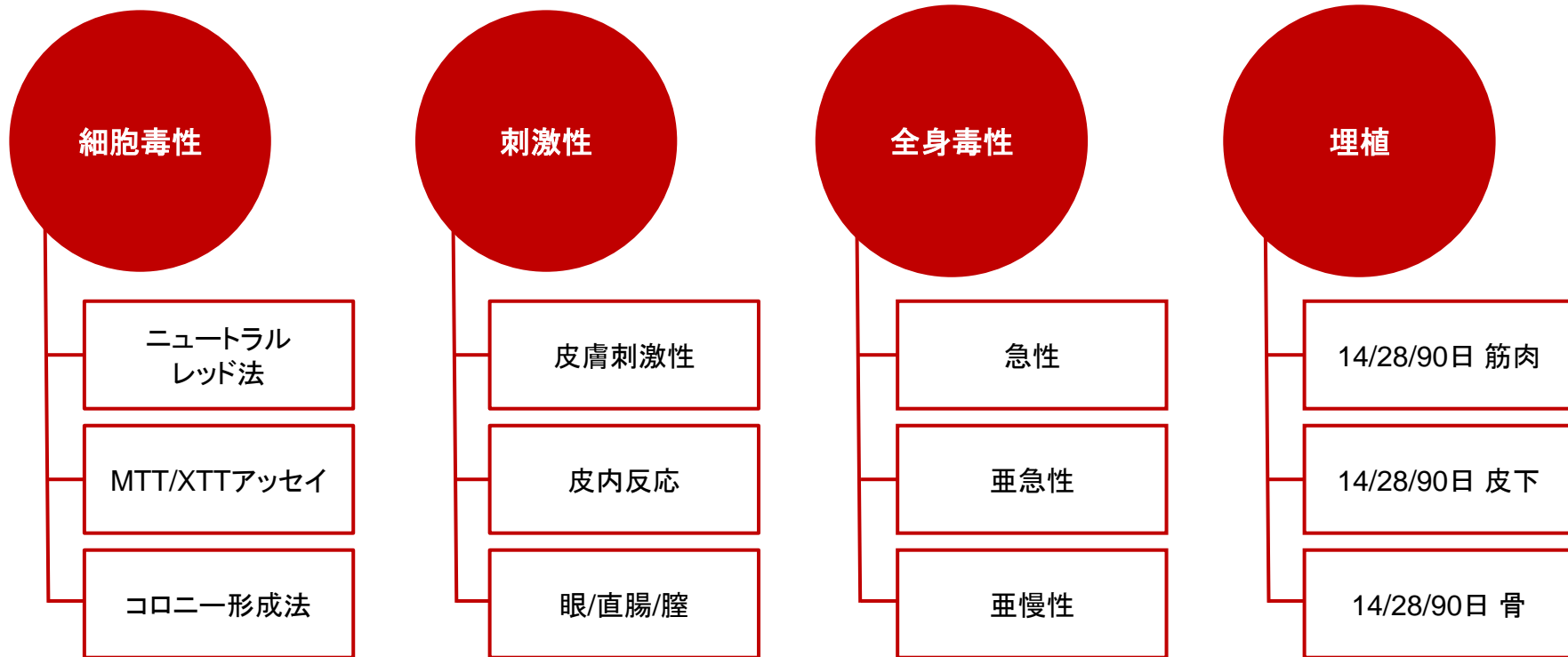
121°C for 1 hour

細胞毒性試験での抽出条件

生物学的試験で多く活用される条件

* ISO 10993-12抜粋

生物学的試験- 試験内容の一例



化学的キャラクタリゼーション

分析対象の特性に応じた分析手法の選択

GC-MS

揮発性、半揮発性

HS-GC-MS

揮発性

ICP/MS

無機元素

LC-MS

半揮発性、非揮発性



化学的キャラクタリゼーション

T 0993-1 : 2020 (ISO 10993-1 : 2018)

表 A.1 – 生物学的リスクアセスメントで対処するエンドポイント

医療機器のカテゴリ			生物学的評価のエンドポイント															
身体との接触形態		接触期間	物理学的及び化学的情報のいずれか又は両方	細胞毒性	感受性	刺激性又は皮内反応	材料由来の発熱性 ^②	急性全身毒性 ^①	亜急性毒性 ^①	亜慢性毒性 ^①	慢性毒性 ^①	埋植の影響 ^{①②③}	血液適合性	遺伝毒性 ^④	発がん性 ^④	生殖及び発生毒性 ^{④⑤⑥}	生体内分解性 ^⑦	
カテゴリ	適用部位																	
表面接触機器	皮膚	A	X ^⑧	E ^{h)}	E	E												
		B	X	E	E	E												
		C	X	E	E	E												
	粘膜	A	X	E	E	E												
		B	X	E	E	E	E	E				E						
		C	X	E	E	E	E	E	E	E	E	E		E				
	損傷表面	A	X	E	E	E	E	E										
		B	X	E	E	E	E	E	E			E						
		C	X	E	E	E	E	E	E	E	E	E		E	E			



動物を使用する毒性試験



化学的キャラクタリゼーションにて評価

- 動物福祉の観点から推奨
- 費用面での負担減
- 実施期間の軽減

化学的キャラクタリゼーションの利用

化学的キャラクタリゼーションにより、以下の評価可能:

▶ 原材料の変更

▶ サプライヤーの変更

▶ 製造プロセスの変更

▶ 滅菌プロセスの変更

▶ 意図する使用の変更

▶ エージング効果の評価

材料の同等性を評価

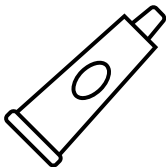
抽出率の選定

- ベースの選択:

一つの検体からどれだけ抽出物が作成できるか計算するためのベース

- **表面積もしくは、重量**

- 表面積を推奨
- 重量 - 表面積の測定が難しい場合



- 抽出比率の選択:

- **表面積**

<厚さ0.5 mm = 6 cm² /ml

>厚さ0.5 mm = 3 cm² /ml

- **重量**

不規則な形状の物体 = 0.2 g/ml パウダーなど

不規則な形/低密度 = 0.1 g/ml 繊維など

化学的キャラクタリゼーション- 抽出条件

(累積)接触時間	推奨抽出	代替抽出
24時間以内	Simulated use (模擬使用抽出)	Exaggerated (誇張抽出)
24時間超え30日以内	Exhaustive (徹底抽出)	Exaggerated (誇張抽出)
30日以上の長期	Exhaustive (徹底抽出)	Exaggerated (誇張抽出)

Simulated use (模擬使用抽出)	Exaggerated (誇張抽出)	Exhaustive (徹底抽出)
37 °C	50 °C以上	37 °C / 50 °C以上
4 時間 – 24 時間 (ときに 72 時間)	24 時間 – 72 時間	3 x 24時間及び追加ステップ
臨床使用を模擬した抽出	臨床使用より誇張した抽出 (ワーストケース)	最初の抽出で検出された量の10%未満になるまで抽出

* ISO 10993-18から抜粋

化学的キャラクタリゼーション- 抽出条件(溶媒選択)

分子	極性	半極性	非極性
推奨溶媒	水 0.9 %NaCl溶液	イソプロピルアルコール (エタノール) / 水混合物	N-ヘキサン/ヘプタン/ トルエン

- ・通常少なくとも2溶媒での実施
- ・FDAでは3溶媒での実施を推奨

☆材料と溶媒の相性に注意が必要

試験所の選定

ISO 10993-1 6.3.1 一般

生物学的評価に用いる試験方法は、感度がよく、精密かつ正確でなければならない。生物学的試験を実施する場合は、優良試験所規範(**Good Laboratory Practice**、以下GLP という。)に従って実施する。

注記 ISO 17025又は同等のもの。

試験方法は、施設間での再現性及び頑健性はもちろんのこと、施設内の再現性も確保されていることが望ましい。

- ✓ **GLP適合のラボでの実施** *化学的キャラクタリゼーションはNon-GLP可能
- ✓ **ISO/IEC 17025の認定試験所での実施が望ましい**

毒性リスク評価 (ISO 10993-17: 2023)

□ 毒性リスク評価:

- 医療機器に含まれる当該化学物質の総量(TQmax)の算出 (ISO 10993-18の結果を利用)
- 毒性的スクリーニング値(TSLs)を使用し、評価対象化学物質の絞り込み
TQmax < TSLs: 毒性リスク評価実施は不要
- 医療機器から放出される化学物質のワーストケース推定曝露量(EEDmax)が許容刺激量(TCL)、許容摂取量(TI)、毒性的懸念の閾値(TTC)より少ないかどうかを確認する
- Margin of Safety (MoS) で評価:
毒性リスクがAcceptance Criteria(MoS>1)を満たすのかを評価する

TRA :

Risk Estimation
(TQ, TSL, TCL, TI,
EEDmax, TTC)

+

Risk Evaluation
(MoS)

$$MOS = \frac{TI}{EED_{max}}$$
$$MOS = \frac{TCL}{EED_{max}}$$

③生物学的評価報告書(BER)

すべての試験/
分析結果のサマリー

材料組成・配合に
関する定量情報

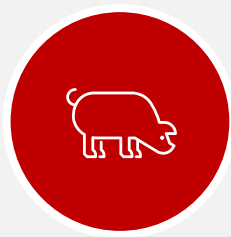
接触を有する全ての
機器部品に関する定
量的・定性的情報

総合的な生物学的
評価実施

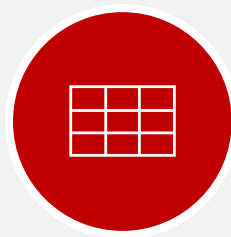
まとめ - 生物学的評価のポイント



試験要否の判断



動物福祉の考慮



リスクベース
アプローチ



評価の文書化

参考文献

ISO 10993-1:2018 Biological evaluation of medical devices - Part 1: Evaluation and testing within a risk management system

ISO 14971:2019 Medical devices - Application of risk management to medical devices

ISO 10993-3:2014 Biological evaluation of medical devices Part 3: Tests for genotoxicity, carcinogenicity and reproductive toxicity

ISO 10993-4:2017 Biological evaluation of medical devices Part 4: Selection of tests for interactions with blood

ISO 10993-18:2020 Biological evaluation of medical devices - Part 18: Chemical characterization of materials

EN ISO 10993-17:2009 Biological evaluation of medical devices – Part 17: Establishment of allowable limits for leachable substances

EN ISO 10993-5:2009 Biological evaluation of medical devices - Part 5: Tests for in vitro cytotoxicity

EN ISO 10993-10:2013 Biological evaluation of medical devices - Part 10: Tests for irritation and skin sensitization

EN ISO 10993-11:2017 Biological evaluation of medical devices - Part 11: Tests for systemic toxicity

ISO 10993-12:2012 Biological evaluation of medical devices Part 12: Sample preparation and reference materials

EN ISO 10993-6:2016 Biological evaluation of medical devices – Part 6: Tests for local effects after implantation

ICH M7. (2014). Assessment and Control of DNA Reactive (Mutagenic) Impurities in Pharmaceuticals to Limit Potential Carcinogenic Risk.

Creating a Holistic Extractables and Leachables (E&L) Program for Biotechnology Products Kim Li, Gary Rogers, Yasser Nashed-Samuel, et al. PDA J Pharm Sci and Tech 2015, 69 590-619

CDRH Scientific perspective on Chemical analysis and Toxicological Risk assessment for Medical devices, SOT, FDA Presentation, 2019.

JIS T 0993-1:2020 医療機器の生物学的評価—第1部:リスクマネジメントプロセスにおける評価及び試験

生物学的評価に関するサービス紹介

生物学的評価サービス ISO 10993-1及びびシリーズ

- BEP (Biological Evaluation Plan) / BER (Biological Evaluation Report)
- 化学的キャラクタリゼーション
- 生物学的試験
- 毒性評価
- USP Class VI

再処理バリデーション、包装バリデーションサービス ISO 17664, AAMI ST 98, ISO 11607, ASTM D4169-16

- 洗浄、消毒、滅菌バリデーション
- 包装バリデーション・包装システム試験
- 無菌バリアシステム・微生物試験



お問い合わせ:

UL Japan

コンシューマー機器事業部



CTECH.Marketing.GA@ul.com

セミナー退出前に、「投票」と「アンケート記入」
にご協力をお願いいたします。

アンケートにご回答いただくと、本日の資料
をすぐにダウンロードしていただけます。





Thank you

[UL.com/Solutions](https://www.ul.com/Solutions)

Safety. Science. Transformation.™

UL LLC © 2024. All rights reserved.