

第 67 回千葉大学臨床研究審査委員会審査の過程に関する記録

日 時 西暦 2023 年 9 月 19 日（火） 14 時 25 分～15 時 15 分

場 所 千葉大学医学部附属病院 セミナー室 3

委員リスト

氏名	所属	性別	構成要件	出欠
○瀧口 裕一	千葉大学大学院医学研究院・臨床腫瘍学	男	1	○
甲賀 かをり	千葉大学大学院医学研究院・生殖医学	女	1	×
◎菱木 知郎	千葉大学大学院医学研究院・小児外科学	男	1	○
○石井 伊都子	千葉大学医学部附属病院・薬剤部	女	1	○
星野 恵美子	前千葉県看護協会会長	女	1	○
岡林 伸幸	千葉大学大学院社会科学研究院	男	2	○
鈴木 庸夫	鈴木庸夫法律事務所	男	2	○
丸 祐一	鳥取大学・地域学部地域学科	男	2	○
土田 直子	NPO 法人支え合う会「α」	女	3	○
羽山 明	千葉銀行	男	3	×

◎委員長 ○副委員長

・構成要件：以下の番号を記載

- 1 医学又は医療の専門家
- 2 臨床研究の対象者の保護及び医学又は医療分野における人権の尊重に関して理解のある法律に関する専門家又は生命倫理に関する識見を有する者
- 3 1 及び 2 に掲げる者以外の一般の立場の者

・成立要件：当該委員会は次に掲げる基準を満たす。

- 1 委員が 5 名以上であること・・・○
- 2 構成要件 1 委員に医師が 1 名以上含まれていること・・・○
- 3 男性及び女性がそれぞれ 1 名以上含まれていること・・・○
- 4 同一の医療機関（当該医療機関と密接な関係を有するものを含む。）に所属している者が半数未満であること・・・○
- 5 本学に属しない者が 2 名以上含まれていること・・・○

〔1〕 第 66 回臨床研究審査委員会審査過程に関する記録（案）について諮られ、承認された。

〔2〕 審議事項

I. 新規実施の適否について 3 件

1)

2023/8/29 付

臨床研究課題名 CRB0080-23（特定）	新型視野検査を用いた緑内障評価の探索的試験
研究責任(代表)医師	千葉大学医学部附属病院 眼科 秋葉龍太郎
参加施設 症例数	千葉大学医学部附属病院 36 例

研究責任医師より、以下のように説明があった。

緑内障は日本の視覚障害の原因第 1 位であり、40 歳以上の日本人の 20 人に 1 人が緑内障と推定され、頻度が非常に高い。緑内障の視野障害は進行性・不可逆的であり、末期になるまで自覚症状がないこともあるため、早期に診断・治療することが最も重要である。緑内障の原因は、網膜神経節細胞の細胞死であり、網膜の厚みを測る光干渉断層計（OCT）と視野欠損の評価を組み合わせ、診断している。最近問題となっている前視野緑内障は、OCT 検査で神経節細胞層が薄くなっているにもかかわらず、視野検査による視野欠損はない状態である。この前視野緑内障の約半数は 5 年以内に緑内障を発症することが報告され、早期の治療介入が重要だが、視野欠損がない患者さんに、副作用が多く、かつ高価である点眼剤を使用した治療を開始することはハードルが高い。本研究では、新型視野検査を用い緑内障の早期発見について検討する。来院 1 回目に従来の視野検査により、健常成人、前視野緑内障、緑内障に分け、来院 2 回目に新型視野検査を行う。主要評価項目は、従来型視野検査と新型視野検査結果の相関の評価、副次として OCT との相関を評価し、より鋭敏な前視野緑内障の早期発見に焦点を絞って研究を行う。

疾患領域の専門家より技術専門員評価書が提出され、注意すべき点が挙げられ、委員会に先立ち責任医師より回答書が提出されている。

(注意すべき点)

1. 選択基準：ごく早期の緑内障検出が必要な年齢は比較的若年と考えられるため、組入年齢の引き下げを検討しても良いと考える。
2. 目標症例数と設定根拠：想定脱落の割合が記載されておらず、脱落時の統計解析が十分に可能か追記する必要がある。

(回答)

1. 小児の緑内障は先天性の視神経低形成などを含む場合もあり、いわゆる広義の緑内障とは別の疾患であることが多く、本研究に組み入れるのは適切でないと考える。前視野緑内障・緑内障患者に対する新型視野検査の有用性が明らかになれば、今後小児の緑内障に対しても臨床試験を行う意義はあると考えられる。
2. 脱落する可能性を考慮し、症例数を変更する。

その他特色に応じた専門家より技術専門員評価書が提出され、注意すべき点やデメリットはないとされた。

構成要件3委員より、説明文書について、以下指摘された。

1. 新型視野検査機器の検査方法の説明が分かりにくいいため、図を用いる等の工夫をして記載した方がよい。
2. 緑内障・前視野緑内障の方だけでなく、参加者全員に負担軽減費を支払うことが分かる記載とすること。
3. その他、記載整備すべき点、分かりやすい表現への変更。

構成要件1委員より、説明文書の誤字が指摘された。

構成要件2委員より、以下の点について質問があり、研究責任医師より回答された。

(質問)

1. 健常成人ボランティアの方が緑内障と診断された場合に、診断書を出すことは可能かどうか。
2. 緑内障検査の結果はいつ伝えるか。

(回答)

1. 緑内障だけでなく他の疾患も見つかる可能性があり、診療のための通院や必要であれば他院に紹介する等の対応を行う。
2. 従来型視野検査の結果は当日伝える。視野検査は恣意的に操作できないため、新型視野検査前に結果を伝えても影響はないとされた。

構成要件2委員より、上記回答の内容については、検査結果の説明や検査で他の疾患が見つかった場合の対応として説明文書に追記した方がよいとされた。

構成要件2委員より、ボランティア募集のポスターの誤記が指摘された。また、構成要件2委員より、記載整備が提案された。

審査結果：継続審査（全員一致）

2)

2023/9/5 付、2023/9/13 付

臨床研究課題名 CRB0078-23（特定） 研究責任(代表)医師	非閉塞性腸管膜虚血症（NOMI）を早期発見する新規検査法の忍容性評価 および正常ベースラインデータ収集 千葉大学医学部附属病院 食道・胃腸外科 大平学
参加施設 症例数	千葉大学医学部附属病院 24 例

研究責任医師（臨床検査技師同席）より、以下のように説明があった。

本研究は非閉塞性腸間膜虚血症（NOMI：non-occlusive mesenteric ischemia）を対象としたフェーズ2の試験である。NOMI 発症には、fight or flight response（戦闘・闘争反応）が関与していると考えられ、生命が危機的状況に陥ると脳や心臓など重要臓器への血流が優先され、腸管の血流が落ちることが知られている。腸管の血流低下が長時間になると腸管壊死に至るため、救命率が5割程度となり、造影CTによる診断で救命できたとしても、社会復帰はほぼ望めない。本研究は、NOMI 発症が疑われる患者および非 NOMI 患者を対象に、新規手法による検査を実施し、忍容性を評価する。また、NOMI を発症していない患者から診断指標作成のための正常ベースラインデータを取得する。

疾患領域の専門家より技術専門員評価書が提出され、以下注意すべき点が挙げられ、研究責任医師

より回答があった。

(注意すべき点)

1. 従来の検査等による評価と新規検査法ではタイミングが同じである可能性が高いが、早期診断の可否や診断法としての優位性はどのように判断するのか。
2. 検査の質は担保されるのか。
3. デモ機を使用するようであるが、利益相反は発生しないのか。メーカーの役割について明記すべきではないか。

(回答)

1. NOMI を疑い CT 検査等をおこない、確定診断がつかなかった場合は経過観察となる。再評価により壊死が明らかな場合は外科的治療となるが、(現行の判断基準は腸管の虚血や壊死がすでに生じている状態を反映しているため) 治療開始が遅いというのが現状である。新規検査法により NOMI を早期発見する可能性が示されると考えている。
2. 本研究では、研究責任医師または研究分担医師が立ち会い、特定の臨床検査技師が検査を実施するため、結果の質は担保される。
3. デモ機は 1 ヶ月のみの使用のため、試用機としての扱いとなると思うが、貸出元に相談する。

その他特色に応じた専門家より技術専門員評価書が提出され、以下注意すべき点として、無償で装置を借用する場合の留意点が挙げられた。

(注意すべき点)

1. 販売されている医療機器の無償貸出しは、医療機器業公正取引協議会によって基準(規則)が設けられており、厳格に運用されている。借用の際、医療機関と医療機器会社との間での「確認書」が必須である。
2. 貸出しの目的によって貸出期間が異なる。今回の借用目的に該当する貸出期間を遵守すること。
3. jRCT での公開、研究成果の公表の際、借用期間との整合性が取れるようにすること。

臨床検査技師より、上記注意すべき点に配慮し医療機器業公正取引規約に則り運用する旨回答があった。

構成要件 1 委員より、説明同意文書について以下の意見が述べられ、研究責任医師より適宜修正することが回答された。

1. 対象となる方は、手術目的で入院するため「1. 全身状態が良好な方」より、「NOMI 疑いがない方」などの表記にした方が良い。
2. 参加予定人数が記載されていない。
3. その他、記載整備すべき点、分かりやすい表現への変更。

同様に、構成要件 3 委員より、説明同意文書について、記載整備すべき点、分かりやすい表現への変更について指摘され、研究責任医師より適宜修正することが回答された。

構成要件 2 委員より、説明同意文書について、臨床研究の実施により予期される利益は、本研究へ参加される患者さん自身への利益と、将来的な話が分かれていないと指摘があった。研究責任医師より、本研究へ参加されている患者さん自身への利益のみでなく、将来的な利益も含まれていることが回答された。

菱木委員長より、「腸管膜」と記載されている箇所について「腸間膜」への修正が指示された。

審査結果：継続審査(全員一致)

3)

2023/8/28 付

臨床研究課題名 CRB0079-23(非特定)	シングルユース内視鏡を用いた胃内視鏡検査の有用性の検討
研究責任(代表)医師	千葉大学医学部附属病院 消化器内科 松村倫明
参加施設 症例数	千葉大学医学部附属病院 12 例

研究責任医師(臨床工学技士同席)より、以下のように説明があった。

本研究は、シングルユース内視鏡を用いた内視鏡検査が、従来のリユース内視鏡を用いた内視鏡検査と比較し、同等の診断精度を有するかを検証するパイロット試験である。胃がんの死亡率は本

邦においては第3位、世界では第5位と依然として高い。本邦では、レントゲンを用いた胃がんの検診が行われているが、レントゲン検診より、内視鏡検診による胃がん死亡数の減少効果が優れていることが報告され、2014年より内視鏡検診がレントゲン検診とともに一次検診に推奨となった。しかし、10年近く経っても多くの自治体で内視鏡検診を導入せず、最新の情報では千葉県内で33%程度の導入である。内視鏡導入には洗浄消毒器具、洗浄する人員、自動消毒装置、換気設備などが必要であるとともに、医療機関の都市部集中、医師の偏在など医療リソースの問題が理由として挙げられる。これらの問題を解決するため、近年承認された、洗浄消毒不要、かつ、機器が小型化したシングルユースの内視鏡について検討する。鎮静剤を用い、まずシングルユース内視鏡で観察し、続いて従来のリユース内視鏡で観察し、診断する。これらを動画撮影し、内視鏡を行った医師とは異なる医師10名が、シングルユース内視鏡、リユース内視鏡それぞれの画像を2週間開けて診断する。主たる評価項目は胃がんの診断の一致率、副次としてその他の診断の一致率や安全性を確認する。パイロットスタディのため胃がんを疑う症例6例とそれ以外の症例6例の計12例で実施する。

疾患領域の専門家より技術専門員評価書が提出され、以下注意すべき点が挙げられ、研究責任医師より回答があった。

(注意すべき点)

胃癌疑いでの検査6例、スクリーニング検査6例で試験を行うが、実際のがん検診におけるスクリーニング内視鏡の有病率は本試験よりも遥かに低いため、将来的に更に多い症例数での再評価が望まれる。

(回答)

検診で胃がんが見つかるのは0.1~0.2%と言われている。パイロット研究である本研究で非劣性が示されれば、千葉県内の自治体と協力して、症例数を増やし研究を計画する。

その他特色に応じた専門家より、技術専門員評価書が提出され、注意すべき点やデメリットはないとされた。

構成要件1委員より、説明文書・同意文書の記載整備について指示が出された。

構成要件3委員より、内視鏡を2回実施するため鎮静薬を使用することは分かるが、説明文書に鎮静の程度について記載がない。参加者の立場からすると、鎮静の程度は意思を決定する上で重要であるため、追記するよう指示が出された。また、本研究への参加に伴う直接的な利益はないと記載されているが、検査動画を複数の医師で確認し、一回の検査では見つからなかった微細な病変が、早期に発見される可能性があることは、メリットと考えられると意見が出された。

構成要件2委員より、がんの検診でも、他の疾患が発見された場合に結果を伝えるのかが確認され、研究責任医師より、伝えることが回答された。構成要件2委員より、説明文書に胃がんの病変以外にも疾患が見つかった場合はお知らせする旨の追記が提案された。

構成要件1委員より、すでに承認されている機器を用いる研究であることが確認され、研究責任医師より、シングルユース内視鏡は、緊急時(止血等)に、感染症等のリスクを下げることを目的として薬事承認されているが、リユース内視鏡との比較は行われていない。千葉県の自治体で検診に導入する前段階として、本研究により基礎データを収集することが説明された。

また、構成要件1委員より、胃がん以外の疾患の結果をお知らせするのは、過剰診断としてデメリットにもなり得るため、記載に配慮するよう意見が出された。構成要件2委員より、利益・不利益とは別の項目を立てて説明した方がよいとされた。

審査結果：継続審査(全員一致)

II. 新規実施の適否について_継続審査

2件

1) 新規審査依頼(第66回委員会)

2023/6/22付

変更審査依頼

2023/8/24付

臨床研究課題名 CRB0075-23(非特定)	糖または脂質の代謝障害及び脂肪肝を有する肥満症患者に対するGLP-1関連製剤を用いた遺伝子型による糖代謝障害改善度についての単施設前後比較探索試験
研究責任(代表)医師	千葉大学医学部附属病院 糖尿病・代謝・内分泌内科 北本匠
	委員会からの指示による修正 委員会からの指示以外：記載整備

委員長より、委員会からの指示事項に沿った変更及び記載整備について説明され、審査された。

審査結果：承認(全員一致)

2) 新規審査依頼 (第 66 回委員会)

2023/7/6 付

変更審査依頼

2023/8/25 付

臨床研究課題名 CRB0076-23 (非特定)	頰椎後方術後外固定の有用性に関する多施設共同ランダム化比較対照試験
研究責任(代表)医師	千葉大学医学部附属病院 整形外科 古矢丈雄
	委員会からの指示による修正 委員会からの指示以外：併用薬（鎮痛薬等）に関して詳細に記載、記載整備、他施設に関しては次回以降追加予定

委員長より、委員会からの指示事項に沿った変更、併用薬等に関する記載整備、今後の施設追加について説明され、審査された。

構成要件 3 委員より、当該研究は非特定臨床研究であるが、説明文書に一部「特定臨床研究」の記載が残っていることが指摘された。

審査結果：継続審査（全員一致）

Ⅲ. 変更申請について

8 件

1)

2023/9/7 付

臨床研究課題名 CRB0032-19 (非特定)	ICU における人工呼吸器関連肺炎の予防に対する Mechanical In-exsufflation の安全性と有効性についての臨床試験
研究責任(代表)医師	千葉大学医学部附属病院 リハビリテーション科 村田淳
	実施計画、研究計画書及び別紙、説明文書：研究実施期間延長（2024 年 10 月 31 日→2026 年 10 月 31 日）及び症例登録期間延長（2024 年 3 月 31 日→2025 年 3 月 31 日）、登録方法変更、治療期間変更、データ登録方法変更等 分担医師リスト、COI-A 及び E：分担医師追加 CRF：新規作成

委員長より、研究実施期間及び症例登録期間延長、症例登録方法変更、治療期間変更、データ登録方法変更、分担医師変更等に関して説明され、審査された。

審査結果：承認（全員一致）

2)

2023/8/3 付

臨床研究課題名 CRB0044-20 (特定)	慢性呼吸不全患者に対する L-menthol 臭覚刺激が労作時呼吸困難に及ぼす影響：予備的研究
研究責任(代表)医師	千葉大学医学部附属病院 呼吸器内科 坂尾誠一郎
	研究計画書：記載整備、研究計画書別紙：新規作成

委員長より、研究計画書の記載整備等に関して説明され、審査された。

審査結果：承認（全員一致）

3)

2023/9/6 付

臨床研究課題名 CRB0045-20 (特定)	逆流性食道炎の治療後再発までを考慮した初期治療における Vonoprazan と Esomeprazole の多施設前向きランダム化比較試験
研究責任(代表)医師	千葉大学医学部附属病院 消化器内科 松村倫明
	分担医師リスト：分担医師変更（2 施設）

委員長より、分担医師変更に関して説明され、審査された。

審査結果：承認（全員一致）

4)

2023/8/23 付

臨床研究課題名 CRB0049-21 (非特定)	抗 VEGF 治療効果が充分でない糖尿病黄斑浮腫に対する硝子体手術を併用した抗 VEGF 治療の安全性ならびに有効性についての前向き試験
研究責任(代表)医師	千葉大学医学部附属病院 眼科 馬場隆之
	分担医師リスト：分担医師削除

委員長より、分担医師削除に関して説明され、審査された。

審査結果：承認（全員一致）

5)	2023/8/30 付
臨床研究課題名 CRB0061-22 (特定) 研究責任(代表)医師	パーキンソン病におけるすくみ足を対象としたロボットスーツ HAL と 経頭蓋磁気刺激の併用療法における安全性を検討する臨床試験 千葉大学医学部附属病院 浦安リハビリテーション教育センター 山中 義崇
	実施計画、研究計画書:研究実施期間延長 (2024 年 3 月 31 日→2025 年 3 月 31 日)、症例登録期間延長 (2023 年 10 月 31 日→2024 年 9 月 30 日)

委員長より、研究実施期間及び症例登録期間の延長に関して説明され、審査された。

審査結果：承認（全員一致）

6)	2023/8/22 付
臨床研究課題名 CRB0066-22 (非特定) 研究責任(代表)医師	解剖学的肺切除におけるステープルライン補強材の気嚢制御機能を評 価する単施設ランダム化比較試験 千葉大学医学部附属病院 呼吸器外科 鈴木秀海
	分担医師リスト、COI-A 及び E：分担医師追加

委員長より、分担医師追加に関して説明され、審査された。

審査結果：承認（全員一致）

7)	2023/8/31 付
臨床研究課題名 CRB0067-22 (特定) 研究責任(代表)医師	川崎病患者に対する免疫調節療法の最適な適応基準を見いだす探索的 研究 千葉大学医学部附属病院 小児科 濱田洋通
	研究計画書、説明文書・同意文書、CRF：動画ファイルの送付方法を追 記、記載整備等 被験者募集用 Web サイト：新規作成

委員長より、記載整備、被験者募集 Web サイトの新規作成等に関して説明され、審査された。

審査結果：承認（全員一致）

8)	2023/8/25 付
臨床研究課題名 CRB0070-23 (特定) 研究責任(代表)医師	子宮内膜症に対する AT-04 の有効性及び安全性に関するシヤム機対照 二重盲検並行群間比較試験 第Ⅲ相試験 千葉大学医学部附属病院 婦人科 甲賀かをり
	実施計画、分担医師リスト、COI-E：施設追加（福岡大学病院） 研究計画書、統計解析計画書、試験機器の管理に関する手順書：収集項 目追加、記載整備等

委員長より、施設追加、収集項目追加等に関して説明され、審査された。

審査結果：承認（全員一致）

IV. 定期報告について

2 件

1)	2023/8/29 付
臨床研究課題名 CRB0049-21 (非特定) 研究責任(代表)医師	抗 VEGF 治療効果が充分でない糖尿病黄斑浮腫に対する硝子体手術を併 用した抗 VEGF 治療の安全性ならびに有効性についての前向き試験 千葉大学医学部附属病院 眼科 馬場隆之

委員長より、定期報告書が提出されたことが説明され、審査された。

審査結果：承認（全員一致）

2)	2023/9/7 付
臨床研究課題名 CRB0060-22 (非特定) 研究責任(代表)医師	腸管不全を背景とした低セレン患者に対するセレンサプリ経口補充療 法試験 千葉大学医学部附属病院 小児外科 照井慶太

副委員長より、定期報告書が提出されたことが説明され、審査された。

審査結果：承認（全員一致）

V. 重大な不適合に関する報告書

1 件

1)

2023/8/23 付

臨床研究課題名 CRB0049-21 (非特定) 研究責任(代表)医師	抗 VEGF 治療効果が充分でない糖尿病黄斑浮腫に対する硝子体手術を併用した抗 VEGF 治療の安全性ならびに有効性についての前向き試験 千葉大学医学部附属病院 眼科 馬場隆之
不適合の内容	本研究では糖尿病黄斑浮腫を対象としているが、研究開始後に、本疾患と同様に黄斑浮腫を生じる傍中心窩毛細血管拡張症の合併が疑われ、それまでの臨床所見、検査データを確認検討した。黄斑浮腫の原因を確定する特異的な検査がなく、最終的な確定診断は困難であるが、選択基準に抵触するため研究中止とした。両疾患とも治療方法は同様であり、対象者への影響はほとんどないと思われるが、継続治療、経過観察を行っている。
不適合が発生した理由、再発防止策等	傍中心窩毛細血管拡張症（とくに type I）は黄斑周囲に毛細血管瘤が多発する疾患で片眼性であることが多い。一方、糖尿病黄斑浮腫は糖尿病による網膜血管の炎症から黄斑周囲の血管障害、血管透過性亢進、毛細血管瘤の発生などを起こし、黄斑浮腫を来す。両疾患とも毛細血管瘤がその病態の主な原因となっているため糖尿病または糖尿病網膜症に合併した傍中心窩毛細血管拡張症は鑑別が難しく、治療法も非常に類似している。完全な鑑別は難しいが、今後は登録前に造影検査結果等を詳細に評価する。

委員長より、不適合の内容、発生理由及び再発防止策が説明され、本研究の継続については特に問題がないとされた。

審査結果：承認（全員一致）

VI. 終了報告について

2 件

1)

2023/8/7 付

臨床研究課題名 CRB0019-18（特定） 研究責任(代表)医師	POEMS 症候群に対する G-CSF 併用少量シクロホスファミド法を用いた末梢血幹細胞採取効率の検討を目的とした第Ⅱ相試験 千葉大学医学部附属病院 血液内科 堺田恵美子
---	--

委員長より、終了報告書が提出されたことが説明され、審査された。

審査結果：承認（全員一致）

2)

2023/8/3 付

臨床研究課題名 CRB0044-20（特定） 研究責任(代表)医師	慢性呼吸不全患者に対する L-menthol 臭覚刺激が労作時呼吸困難に及ぼす影響：予備的研究 千葉大学医学部附属病院 呼吸器内科 坂尾誠一郎
---	--

委員長より、終了報告書が提出されたことが説明され、審査された。

審査結果：承認（全員一致）

VII. 報告事項

1. 研究実施計画書等の変更（事前確認不要事項及び軽微変更） 3 件

以下の研究については、軽微変更届が提出されたことが報告された。

1) 実施計画事項軽微変更：病院長変更

2023/8/3 付、2023/9/7 付

臨床研究課題名 CRB0045-20(特定) 研究責任(代表)医師	逆流性食道炎の治療後再発までを考慮した初期治療における Vonoprazan と Esomeprazole の多施設前向きランダム化比較試験 千葉大学医学部附属病院 消化器内科 松村倫明
---	--

2) 実施計画事項軽微変更：第 1 症例登録日を記載

2023/8/9 付

臨床研究課題名 CRB0051-21(特定) 研究責任(代表)医師	チオトロピウム/オロダテロール配合剤を服用する慢性閉塞性肺疾患（COPD）患者における低線量胸部動態 X 線画像の有用性の検討 千葉大学医学部附属病院 呼吸器内科 伊狩潤
---	--

3) 実施計画事項軽微変更：病院長許可をありに変更

2023/9/4 付

実施計画事項軽微変更：病院長変更

2023/9/7 付

臨床研究課題名	抗血栓薬内服者の大腸 cold snare polypectomy に対する予防的クリ
---------	---

CRB0065-22(非特定) 研究責任(代表)医師	ツブ出血抑制効果の検証 千葉大学医学部附属病院 消化器内科 沖元謙一郎
-------------------------------	--

なお、当委員会は、臨床研究法（平成 29 年法律第 16 号）第 23 条の規定に基づき認定され、第 23 条第 1 項に規定された審査意見業務を行っている。審査対象となる研究と利益相反関係にある委員は審議および採決には参加していない。

以上