

新しい医療機器を作る

—設計・試作・実験・開発ガイドライン—

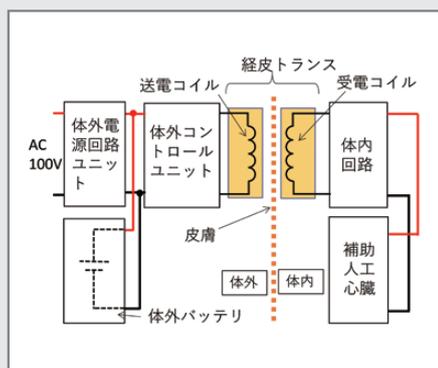
東京理科大学 先進工学部 電子システム工学科 准教授 しば けんじ 柴 建次

■ はじめに

近年、海外では新しい医療機器が次々と登場しています。その中でも、我々は現在、新しい医療機器である、経皮的エネルギー伝送システム (Transcutaneous energy transmission system: TETS) を研究・開発しています。これは、体内に埋め込む補助人工心臓などの医療機器に体外からワイヤレスで電力を供給するシステムです。磁界のエネルギーを体外から照射し、皮下に埋めた受電コイルで受け取ることで、体外-体内間のワイヤレスエネルギー伝送を行うものです。今までになかった方式で、かつ、生体への侵襲度の高い医療機器ですが、こういった新しい医療機器を実用化するには危険も伴うため、十分な安全性の担保が保てないと、実用化には至りません。しかし、医療機器という特性上、実用化への迅速性も求められます。今までに類の無い新しい医療機器を作るときには、どういったことが必要になるのでしょうか？

我々は、研究・開発と同時に、国立研究開発法人日本医療研究開発機構 (AMED) が主催する医療機器認可のためのガイドライン策定の一部に委員として参加し、専門家たち間で検討を重ねながら医療機器の安全性などについて研究しています。本稿では、TETS の設計・試作・実験と、ガイドラインの策定について、解説します。

■ 経皮的エネルギー伝送システム



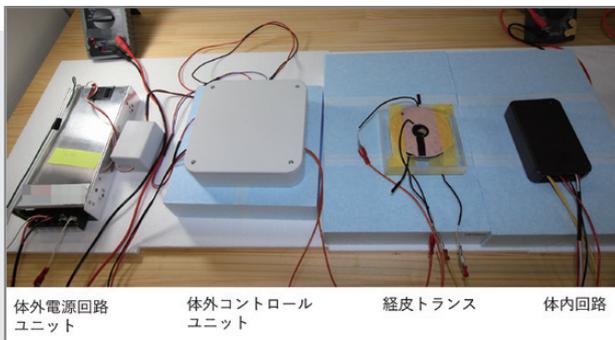
【図1】経皮的エネルギー伝送システムの構成図

重傷心不全患者の治療の一つとして、体内に埋め込むタイプの補助人工心臓が一般的に使用されるようになってきました。近年の補助人工心臓は、電

気モーターで血液を送るため、動力用の電気エネルギーを体内に供給する必要があります。このため、補助人工心臓を埋め込んだ患者さんは、電力供給のための電気ワイヤーが体外から皮膚を貫いて体内に挿入されています。しかしながら、この電気ワイヤーの皮膚貫通部が原因となって感染症が生じることが知られています (ドライライン感染と呼ばれています)²⁾。多くの場合、患者さんがこの感染症にかかってしまい生命の危険にさらされることもあるため、これを防ぐために、TETSの実用化が求められています。TETSは電気ワイヤーで電力を送る代わりに、磁界のエネルギーを使って、体外から体内に無線 (ワイヤレス) で電力を供給するため、電線の皮膚貫通部がなく、従って感染を生じさせる心配がありません。補助人工心臓を埋め込んだ患者さんは、このTETSを体に装着して生活することになるので、できるだけ小さく、軽く、かつ丈夫で、患者さんの体に負担のないものが求められます。

【図1】にTETSの構成図を示します。左側が体外側、右側が体内側となります。体外のバッテリーまたはAC 100Vのコンセントから取った電力が、体外コントロールユニットに入り、ここで高周波に変換され、経皮トランスを介して磁界の形で、体内に伝送されます。体内回路内の整流回路で高周波を直流に戻し、その後、一定の電圧になるように安定化处理した電圧が、補助人工心臓に印加されるという構造です。

【図2a】に我々が試作したTETSの写真を示します。これは、AMEDからの委託研究の一部として2022年度に試作したものです。まず、AC 100V電圧は、体外電源回路ユニットで直流電圧に変換し、体外コントロールユニットに入力されます。体外側の体外コントロールユニットには、スイッチング素子であるFETを使ったインバータ回路が入っており、300kHz～1MHz程度までの高周波に変換することができます。損失を極力抑えるよう工夫しており、発熱はほとんどなく、冷却ファンなどがなくても使えるようにしています。また、後述しますが、人体に害がある“高周波漏れ電流”が生体に流ることがないようにするための部品もこの体外コントロールユニットの中に入れて



【図2a】試作した経皮的エネルギー伝送システムの写真

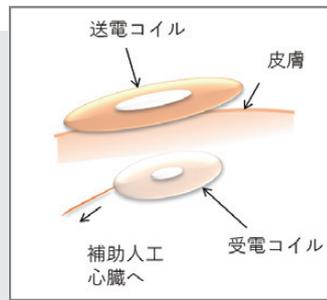
います。

中央の経皮トランスは、2タイプ考案しており、【図2b】は“空心偏平型経皮トランス”の例となります。空心偏平型経皮トランスの送電コイルは体表面につけて用いますが、受電コイルは体表面から2cm程度、体内深部に埋め込んで用います。これも、体に触れる部分なので、発熱を極力抑えるため、一般的な電子機器には使われない高級なコイル線材を使ったり、周りを特殊な素材で覆ったりしています。

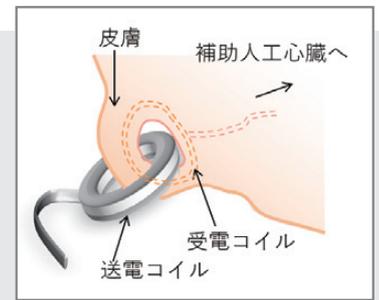
また、【図2c】は、“体外結合型経皮トランス”と呼んでいる例となります。体外結合型経皮トランスの送電コイルはフェライトコアに電線を巻き付けたもので、受電コイルは楕円形状に巻いた電線からなります。受電コイルは、皮膚で覆った状態で体外に突き出る形を取り、周りはすべて皮膚で覆ってしまいます。言い換えれば、ピアスの穴のようなものを手術によって作ります。そこに、送電コイルを巻いたフェライトコア（トロイダル形状を半分に分割）をクランプしたものとなります。この方式は、送電コイルで作られる磁束がすべてフェライトコアの中を通るため、磁気的な結合度 K が高く ($K = 0.98$ 程度)、体動によるコイルの動きにも強いという利点があります。筆者らは、これまでに牛や山羊にこの経皮トランスを埋込み、長期間電力供給する動物実験を行ってきており、3ヶ月間の連続供給でも動物に問題がないことを確認しています^{3),4)}。

【図2a】は、筆者らが2021年に試作したTETSの写真です。写真の右側にある体内回路は、性能試験用のため測定用端子などが多く入っていることから、サイズはやや大きいですが、実用段階では測定端子などを取り除くため、サイズはさらに小さくなります。体外電源回路ユニット、体外コントロールユニットは、“空心偏平型”“体外結合型”のどちらの経皮トランスでも共通で使えるようになっています。

■ 経皮的エネルギー伝送時に発生する磁界による電磁生体安全性



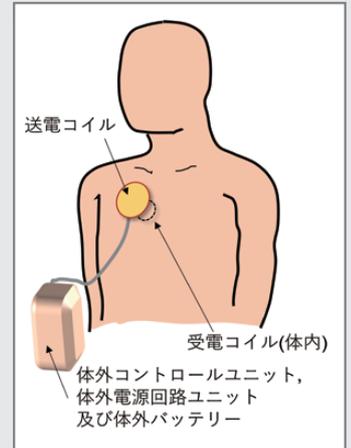
【図2b】空心偏平型経皮トランスのイラスト



【図2c】体外結合型経皮トランスのイラスト

補助人工心臓の駆動に必要な電力は5～15W程度ですので、損失や誤差も考慮とすると最大20W程度の大きな電力を、体外送電コイルから体内受電コイルに送る必要があります。

空心偏平型経皮トランスでは、【図3】のように鎖骨下のあたりに受電コイルを埋込み、その上に重ね合わせるように送電コイルを



【図3】TETSの埋込イラスト

置くことを想定していますが、皮膚や臓器に害を及ぼすことがないか、様々な方法で安全性を検討しています。そのためにはまず、磁界エネルギー伝送用の周波数（伝送周波数）と人体組織中の電流密度の関係を知ることがとても重要です。また、生体組織は、臓器の種類によって導電率と比誘電率が異なるため、このことも考慮する必要があります。例えば、【図4a】は伝送周波数と筋、脂肪の導電率の関係を示しています⁵⁾。周波数が上がると、筋の導電率が上昇します。つまり、周波数が高い方が、磁界照射による渦電流が流れやすくなります。しかしながら、脂肪では、周波数にかかわらず導電率が低いため、渦電流が流れにくいことがわかります。【図4b】は伝送周波数と筋、脂肪の比誘電率の関係を示しています。周波数が大きくなると、いずれの生体組織も比誘電率が小さくなることがわかります。また、筋と脂肪においては、低い周波数（0.01 kHz）で $10^7 \sim 10^8$ と大変大きい値であることが知られています。【図5a】は、皮膚、脂肪、筋からなるモデルを作り、送電コイルに高周波電流を流し、皮膚表面から磁界を照射したイラストです。【図5b】はこれを数値計算したときの渦電流分布のイメージ図になります。送電コイルに近い方が磁界は大きいので、本来、近い組織に渦電流が流れやすくなるはずですが、皮膚では電流密度が小さく、脂肪や筋の層において電流密度が大きいことがわかります。また、筋の中で見ると、

距離が遠くなるほど、電流密度が小さくなるのがわかります。刺激に関する正確な安全の指標は、この電流密度をその臓器の導電率で割った値に相当するので、単純に電流密度が大きいところが危険とはいえないのですが、最適な装着部位や最適な周波数を選択することによって、人体への害がほとんどない伝送周波数帯やコイルの条件を導き出すことが可能です。実際、我々が計算したところ伝送周波数については、300kHz～数MHzが最適な範囲であり、300kHzよりも低いと、神経や筋が興奮してしまい、3MHz程度以上は、局所的な生体組織に発熱がおこる可能性があります^{6),7)}。

ただし、経皮的エネルギー伝送で用いる伝送周波数は、こういった生体安全の観点だけから決められる訳ではなく、後述する電磁妨害波の国際規格や各国における電波の法律（日本では電波法）とも関係してきます。また、伝送周波数が高い程、インバータ回路や送受電コイルの損失（それぞれ、スイッチング損および表皮効果による損失に相当）が増加するため、これらも考慮する必要があります。

■ 経皮的エネルギー伝送システムから放射される電磁妨害波

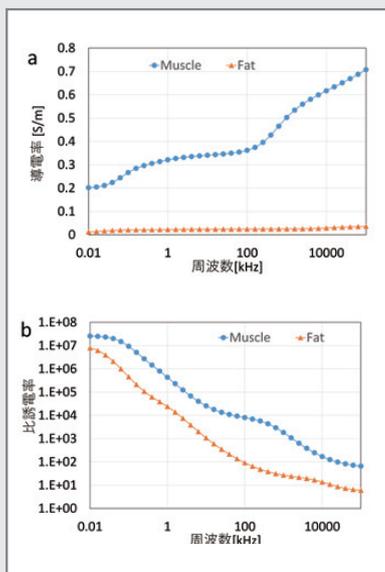
電磁ノイズのことを、専門用語でいうと電磁妨害波と言います。電磁妨害波には、空間を伝わるものと電線を伝わるものがあり、前者を放射妨害波、後者を電導妨害波と呼びます。TETSから発生する電磁妨害波が大きいと、周辺に置かれた電子機器に誤動作を引き

起こす可能性があり、問題を生じさせます。我々は放射性、電導性の両方の妨害波を検討していますが、空心偏平型トランスを用いたTETSは、放射妨害波（磁界強度）が国際ガイドラインで定められている医療機器の制限値を超えています（体外結合型経皮トランスを用いた方が制限値内におさまっています⁸⁾。

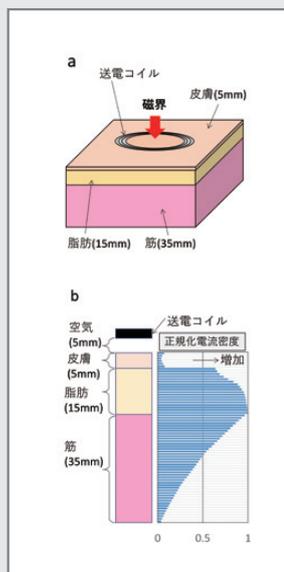
なぜ、空心偏平型トランスを用いたTETSは、制限値を越えてしまうかという、2つ原因が考えられます。一つは、空心偏平型トランスを用いたTETSでは、装着時の形状が外に磁界を放射させるような形になってしまい、人体につけるため磁界が漏れないような囲い（磁界のシールド）で完全に覆うことができないためです。もう一つは、いつも同じ場所で使い、動かないのであれば、制限が緩い規格を使うことができますが、TETSの場合は人間につけ、その人間が自由に動き、どこにでも行くこと前提としているため、一般的に周囲にいる他の人々の生活を脅かすことがないよう厳しい制限を使わざるを得ないことにあります。

しかしながら、近年、いくつかの工夫をすることで、制限値以下に抑制できる可能性がわかってきました。その一つに、2相逆相経皮トランスがあります⁹⁾。【図6】に2相逆相経皮トランスの仕組みの説明図を示します。2組の空心偏平型経皮トランスを用意し、電力を半分ずつに分けて各組互いに逆位相で伝送します（補助人工心臓に必要な受電電力は15Wであるので、7.5Wずつ受電できるように伝送しています）。図中の経皮トランス1には通常通りの位相の高周波波形を入力しますが、もう一方の経皮トランス2には、位相を180°ずらした高周波波形を入力します。それぞれの経皮トランス間では、打ち消されることなく電力伝送ができますが、遠方（例えば、経皮トランスから3m離れた距離）の磁界は打ち消され、小さくなるといった仕組みです。上述した医療機器の制限値は、対象物から3～10m離れた場所で最大値を測定することになっているので、実際にどうなるのか、実測で求めてみました⁹⁾。【図7】に、経皮トランス1個で15W受電した場合の3m離れた場所での磁界強度と、2相逆相経皮トランスで15W（7.5Wずつ）受電した場合の、同じく3m離れた場所での磁界強度を示します。この場合の2相逆相経皮トランスは、経皮トランス間の距離を10cm離して配置しています。【図7】より、2相逆相経皮トランスの方が、738 $\mu\text{A}/\text{m}$ も小さくなっており、制限値に近づいていることがわかります。

さらに、磁界はコイルに流れる電流から作られることから、現在我々は、“送電コイルの電流”と“受電コ



【図4】(a) 筋、脂肪における周波数と導電率の関係、及び、(b) 筋、脂肪における周波数と比誘電率の関係。



【図5】(a) 皮膚、脂肪、筋からなるモデルのイラストと (b) 電流密度のイメージ図

イルの電流”に流れる電流量をそれぞれ独立に調節したり、入力インピーダンスを高くすることで、放射磁界を小さくする研究も行っています。そして、こういった技術と組み合わせることで、制限値まで減らそうと考えています。

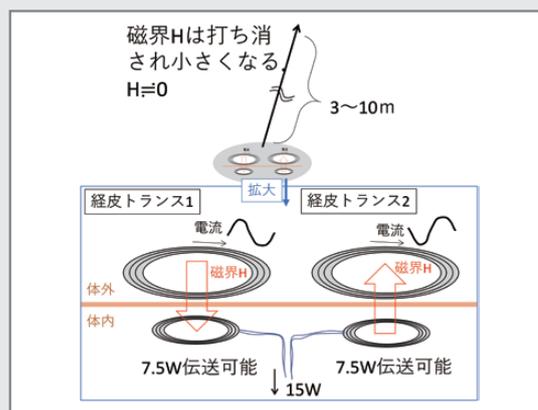
■ TETSと接触した部分から漏れる高周波漏れ電流

TETSの伝送周波数は、前述したように、300kHz～数MHzとなります。体内回路の中の電子部品は、この周波数の電圧が印加されています。体内回路は生体に埋めるので、周りを絶縁材料で覆い、電流が漏れないようにしますが、周波数がここまで高いと、絶縁材料内の静電容量を伝わって電流が人体側に流れてしまいます。今までに、この電流については国内外を含めて気が付いたものがいなかったため、高周波の漏れ電流という制限はありませんでした。2年ほど前の実験中に筆者が気付いて、安全性の検討を始めました。

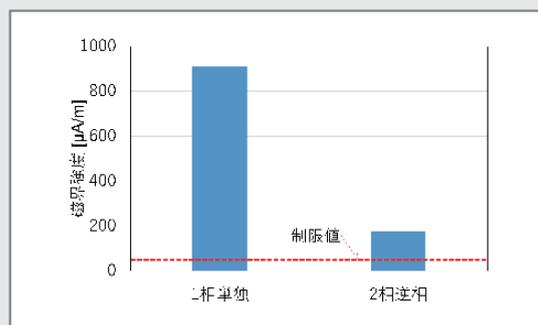
漏れ電流という、一般的には50/60Hzの商用周波数の漏れ電流のことを言います。もちろん、現代の医療機器の代表的なガイドラインであるIEC 60601-1 (IECは国際電気標準会議の略)も、50/60Hzの漏れ電流について触れています。人体は低い周波数ほど電気刺激(感電のようなもの)に対して敏感であることが知られているため、特に、直流や50/60Hzの交流で、かつ、直接「心臓」に機器が接触する場合の漏れ電流の制限値は、10 μ A以下と低く制限されています。

一方、人体は、高い周波数についてはどうなのでしょう。このガイドラインでは、伝送周波数が高くなるにつれて漏れ電流の制限値は大きくなるように設定されていますが、100kHzよりも高い周波数については、この中にもあまり書かれていません。考えられる理由として、そもそも今までに、そのような高い周波数を用いる医療機器自体がほとんど存在していなかったことと、正確に高い周波数の漏れ電流を測定することが技術的に難しいという問題があるためと考えています。現在の測定機器(オシロスコープ)でも、見かけ上、正確に測定しているように見えても、実際には、プローブなどの寄生分があるため、真の値からずれて測定していることが良くあります。医療機器の場合は、真の値からずれた結果を信用すると後々大きな問題となります。

実は、TETSの伝送周波数は、前述したように300kHz～1MHz程度と考えると、ちょうど測定が難しい範囲になります。また、TETSのインバータ回路では、FETによるスイッチングが行われるため高調波



【図6】2相逆相経皮トランスの仕組み



【図7】1相経皮トランスと2相逆相経皮トランスを用いた場合の磁界強度の比較

が作られてしまい、伝送周波数の何倍もの高い周波数が回路に流れてしまいます。実は、400kHzの伝送周波数でも、20MHz付近まで高調波が漏れ電流にも混ざっています。それも含めて測定しなくてはなりません。

IEC 60601-1は、測定機器を定めておらず、一般的臨床工学技士向けの解説書を見ると、市販のテスターを使って測定していることが多いようです。おそらくこれは、低い周波数を中心に考えているためであり、300kHz～1MHzを対象とする場合には、測定範囲外のため測定値が実際よりもとても小さく表示されてしまいます。このため、次章で述べる開発ガイドラインでは、測定方法や測定機器の最低限の仕様も提案し、誰もが同じ測定結果が得られるように考慮しています。

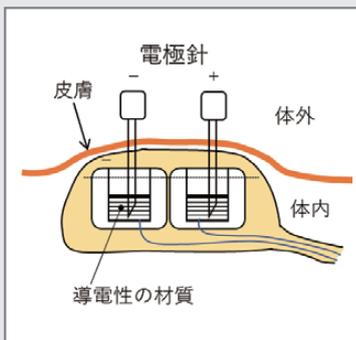
また、TETSからの高周波漏れ電流は意外に大きいので、我々が行った設計の初期段階では開発ガイドラインで定めた制限値を越えていました。現在は、絶縁性を高める工夫を行ったり、経皮トランスの設計の段階から漏れ電流を抑える工夫をしたりすることで、制限値以下に抑えることができています。今後このような100kHzを超える医療機器が登場することも考慮して、文献10では、規定についての歴史や、高周波漏れ電流の理論、実測方法なども含めてまとめています。

■ 経皮的エネルギー伝送システムのバックアップ対策

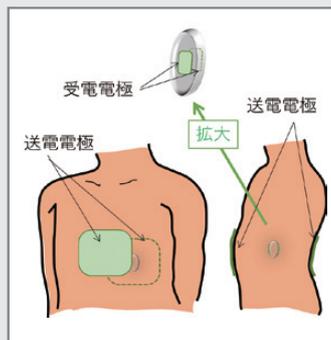
補助人工心臓のエネルギーはTETSから供給されますが、TETSが故障した場合には、補助人工心臓も停止することになります。よって、TETSのバックアップ電源をどうするかという問題についても取り組んでいます。今までに、体内に埋め込むバックアップ用Li-Ion2次電池の評価も行ってきており、電池自体が安全であれば、優れたバックアップ手段となることはわかっています。しかし、2次電池は自然に電極間が内部短絡してしまう現象があり、万が一爆発した場合を考えると危険すぎて採用することが困難です。そのため、現在我々は、第二の手段として、皮膚の上から針状の電極を体内のポートに刺して、電力をバックアップする緊急ポートシステムを医療機器メーカーと開発しています。【図8】に緊急ポートシステムの概略図を示します。

緊急ポートのポート部はシリコンのようなもので防水処理をしてあり、これをあらかじめ体内に埋めておきます。このポートに2極1針の電極針、または2極2針の電極針を皮膚越しに刺し込むことで、体外から電力供給を行うものです。緊急時を想定したものですので、病院に行くまでの移動中に使用するものと思いますが、これにより移動の間も、体内の補助人工心臓を動作し続けることができます¹³⁾。

また、我々は、皮膚の上に貼り付けた2枚の電極から高周波電流を流し、これを体内に埋めた2枚の電極で受け取り、生体組織越しに電力を送る方法も提案・研究しています。【図9】にこの電極を用いた高周波電力伝送システムの仕組みを示します。少し危険に思うかもしれませんが、周波数が高くなると感知電流が鈍感になるという作用を利用しており、刺激作用は生じない数MHz～数10MHz帯の周波数を使う予定です。



【図8】緊急ポートシステムの概略図



【図9】電極を用いた高周波電力伝送システムの仕組み

緊急時を目的としているので、短時間の利用を考えています。この伝送方法に関しては、体内に埋め込む小さい医療機器（例えば、カプセル内視鏡など）に対しての研究も進めており¹²⁾、数10MHz程度を用いて体内深部にまで伝送できることがわかっています。また、体内深部との通信の手段にも使えることがわかっており¹³⁾、これについてはデモ機なども作成しています。

■ 経皮的エネルギー伝送システムのガイドライン

TETSの実用化のためには、医療機器認可が必要となります。その際に使われるのが前述したIEC 60601-1ですが、医療機器を作ったり管理したりする人は、これを熟知する必要があります。

もちろん、TETSもこの基本となるガイドラインを守る必要がありますが、問題となるのは、この基本的なガイドラインだけで安全性が確保できるかどうかということです。TETSのような、高周波帯（300 kHz～数MHz帯）を使った医療機器は他にもありますが、それらはみな、病院内などの限定された場所および時間内で使われることが多く、医師の管理のもとで使われるものがほとんどです。TETSのように、使用する場所や使用時間を制限することが不可能で、かつ、医師は常時監視していない（できない）ような医療機器は今までほとんどありませんでした。つまり、TETSを医療機器として扱うことを想定した場合、どのような項目を、どのレベルまで守れば良いのかといった前例がほとんどないこととなります。

そこで、2020年頃から、各学会、AMEDや経済産業省、厚生労働省が中心となって、TETS用の安全性のガイドラインを策定することになりました¹⁴⁾。開発のためのガイドラインを作る委員会（開発ガイドライン、前半）と、評価のためのガイドラインを作る委員会（評価ガイドライン、後半）に分かれています。このうち、前半の開発委員会が2020～2022年度に行われました。本稿の冒頭でも触れた通り、今までに類の無い新しい医療機器実用化のためのガイドラインを策定する各委員とは、専門学会からの推薦で選出された高度な知識・経験を持つ委員と、政府機関のオブザーバで構成されており、委員のメンバーには、TETSを含む医療機器を設計・開発している研究者の他、生体の安全性を研究している専門家や、医療機器メーカーで認可に携わってきた専門家、補助人工心臓を専門分野とする医師も含まれます。筆者もこの委員

の一人として活動しています。

開発ガイドラインの構成は、適用範囲や用語説明から始まり、TETSの開発を行う上で重要な、

- ・ 熱作用
- ・ 刺激作用
- ・ 漏れ電流
- ・ イミュニティ
- ・ エミッション

の主に5つの制限値について定めています。内容によっては動物実験を用いた評価・検討も行い、深い議論を行い決定した内容です。制限値の根拠についても、歴史的な研究の事例だけでなく、ここ2～3年の最新の研究成果も取り入れて説明しています。この制限値をクリアしたTETSが、まずは、医療機器としての評価の対象となることとなります。開発ガイドライン¹⁴⁾は2022年6月に公開していますので、詳細はそちらを見ていただきたいと思います。

TETSのガイドラインは、これが世界で初めてとなります。海外でもTETSを開発している国はありますが、TETSのガイドラインを作った上で、慎重にTETSを開発している国は日本以外にはありません。このガイドラインは今後、世界で使われる基本的ガイドラインになるものと我々は考えています。

■ まとめ

TETSを実用化するには、まず、開発ガイドラインに基づいた安全な試作機をつくらなくてははいけません。次に、模擬生体などで安全性や耐久性を確認する必要があります。これが十分に成功したら、山羊や牛を用いた動物実験に進み、そのあと、臨床試験に進みます。そしてこれらは、今後策定されるTETSの評価ガイドラインに基づいて評価される必要があります。

このように、実用化までは、遠い道のりと思えてしましますが、皮膚を貫通するドライライン感染は日々増加しているのが現状で、一日も早い実用化が医師サイドから求められています²⁾。国内では、今までに数十カ所の施設がTETSの研究・開発に取り組んできたという実績があり、多くの高い技術が蓄積されています。日本の国力が相対的に弱ってきたといわれている今日この頃ですが、このような日本の高い技術を以て、世界中に向けていち早く、TETSのような高度医療機器を実用化させることが重要であると我々は強く認識しており、責任感を持って今後も研究を進めていきたいと考えています。

参考文献

- 1) 白山武司, 八木克史 編集, 的場聖明 監修, 循環器治療学, メジカルビュー, 2017年.
- 2) 松宮護郎, 西村隆他 編集, 日本人工臓器学会 監修, 必携!在宅VAD管理, はる書房, 2019年.
- 3) 柴建次, 越地耕二他, 人工心臓用経皮エネルギー伝送システム-エネルギー供給バックアップシステムの設計・試作とIn Vivo評価-, 人工臓器, Vol. 29, No. 1, pp. 24 - 30, 2000年.
- 4) A. Homma, Y. Taenaka, E. Tatsumi, *et al.*, Current status of the National Cardiovascular Center totally implantable artificial heart system. *Proc. SICE Annu. Conf.* pp. 436 - 441, 2004.
- 5) C. Gabriel, Compilation of the dielectric properties of body tissues at RF and microwave frequencies, Report N.AL/OE-TR- 1996-0037, Brooks Air Force Base, 1996.
- 6) K. Shiba, M. Nukaya, T. Tsuji, K. Koshiji, Analysis of current density and specific absorption rate in biological tissue surrounding transcutaneous transformer for an artificial heart, *IEEE Trans. on Biomedical Engineering*, Vol. 55, No. 1, pp. 205 - 213, 2008.
- 7) K. Shiba, N. E. B. Zulkifli, Y. Ishioka, Analysis of specific absorption rate and internal electric field in human biological tissues surrounding an air-core coil-type transcutaneous energy transmission transformer, *Journal of Artificial Organs*, Vol. 20, No.2, pp.103 - 109, 2017.
- 8) 柴建次, 越地耕二, 完全埋込型人工心臓用経皮エネルギー伝送システムのEMC, 電気学会論文誌C, Vol. 123, No. 7, pp.1219 - 1227, 2003年.
- 9) 公塚景, 柴建次, 2組の空心扁平型経皮トランスを用いた補助人工心臓用経皮電力伝送-経皮トランス間距離変化時の放射性妨害波の測定-, 日本AEM学会誌, Vol. 28, No. 2, pp. 44 - 50, 2020.
- 10) K. Shiba, Measurement of high-frequency patient leakage current from a transmitting coil in a transcutaneous energy transmission system for ventricular assist device. *IEEE Trans. on Electromagnetic Compatibility*, pp.1 - 9, 2022, DOI: 10.1109/TEMC.2022.3181171, <https://ieeexplore.ieee.org/document/9814966> (Early Access) (cited 2022-7-27).
- 11) 特開2019-146645, 特願2018-031660, 皮下埋込型通電ポート, 西村隆, 柴建次, 増澤徹, 巽英介, 岸上兆一, 柳園宣紀, 香川拓也, 一ノ瀬高紀, 2018年.
- 12) K. Shiba, Electrically induced energy transmission used for implantable medical devices deep inside the body: Measurement of received voltage in consideration of biological effect, *Proc.Int.Conf. IEEE Engineering in Medicine and Biology Society*, pp. 2681-2684, 2015.
- 13) K. Shiba, N. Enoki, Capacitive-coupling-based information transmission system for implantable devices: Investigation of transmission mechanism, *IEEE Trans. on Biomedical Circuits and System*, Vol. 7, No. 5, pp. 674 - 681, 2013.
- 14) 医療機器等に関する開発ガイドライン(手引き)策定事業, 補助人工心臓用の経皮的エネルギー伝送システム開発ガイドライン(手引き)(案), 2022年6月. <https://md-guidelines.pj.aist.go.jp/> (cited 2022-7-27).