

モルフォリノを用いた Duchenne型筋ジストロフィーに対する エクソン・スキッピング治療にむけて

国立精神・神経センター 神経研究所
遺伝子疾患治療研究部
部長 武田伸一

現在、モルフォリノを用いたエクソン・スキッピング治療が、Duchenne型筋ジストロフィー(DMD)に対する臨床応用に最も近いと考えられています。最近、我々は米国Children's National Medical Centerと共同で、ジストロフィン遺伝子の点変異のためmRNAレベルでエクソン7が欠失している筋ジストロフィー犬(筋ジス犬)に対して、エクソン6と8を標的としたモルフォリノの全身投与を行いアミノ酸の読み枠を修正したところ、全身の骨格筋のジストロフィンの発現回復と筋機能が改善することを報告しました(*Ann Neurol*, in press)。この研究の結果、複数個のエクソンを同時にスキップすることにより、本治療の適応を拡大できる可能性が出てきました。

本治療法の臨床応用には、はじめにモルフォリノの有効性をDMD患者さんの細胞を用いて予備的に検討する必要があります。しかし、筋細胞の採取には侵襲性の高い筋生検が必要ですので、患者さんに繰り返し行うことは出来ません。ところが、筋分化の制御因子であるMyoDと呼ばれる遺伝子を用いると、本来ジストロフィンの発現が低い線維芽細胞を、ジストロフィンの高度の発現が期待できる筋細胞に変換することが可能になります。線維芽細胞は、比較的、低い侵襲性で皮膚から採取することもできます。そこで、筋ジス犬の皮膚線維芽細胞からMyoD遺伝子で変換した筋細胞を得て検討しました。その結果、MyoD遺伝子により変換した筋細胞においても、本来の筋細胞と同様にエクソン6と8のスキッピングが誘導されることが分かりました。

一方、昨年、国内において、筋ジス犬同様エクソン6と8のスキッピングが有効なエクソン7が欠失したDMD患者さんを見出すことができましたので、患者さん及びご家族のインフォームド・コンセントと当センター倫理委員会の承認を得て当センター病院に入院していただきました。全身状態の把握を行った上、皮膚生検により得た線維芽細胞からMyoD遺伝子で変換した筋細胞を用いてモルフォリノによるエクソン6と8のスキッピングを確認することができました。今後、この患者さんに対してモルフォリノの局所投与を行ない、筋機能やMRIの検討を行うことを考えています。

また、より頻度の高いジストロフィン遺伝子の変異を持つDMD患者さんに、この治療法を応用する可能性についても検討を続けています。実際、英国、米国、日本においてDMD患者さんに対するエクソン51スキッピングの治験が計画されています。特にエクソン51のスキップが可能になると、ジストロフィン遺伝子のエクソン48-50の欠損、エクソン45-50の欠損など、遺伝子欠失によるDMDの患者さんのほぼ15%が治療の適応になります。このため、エクソン51スキッピングの治療対象となるDMD患者さんについても、皮膚線維芽細胞を変換した筋細胞を用いた解析を計画し、臨床応用につなげていく予定です。ただ治験を実施するためには、実験動物を用いた有効性に関する前臨床試験、安全性に関する広範な毒性試験、高品質のモルフォリノの供給、プロトコルの作成、マニュアルの準備、薬事相談など多くのハードルを乗り越えて行く必要があります。皆様の変わらぬご理解とご支援をお願い申し上げます。

平成20年度治験・臨床研究倫理審査委員研修報告

看護部長 小宅比佐子

平成21年3月7日に厚生労働省医政局研究開発振興課主催の「平成20年度治験・臨床研究倫理審査委員研修」を受講の機会を得たことは、当センターの治験審査委員会（IRB）・臨床研究倫理審査委員として、意見の視点やIRBや臨床研究倫理審査に必要な知識の不足等の課題を持ち参加しました。

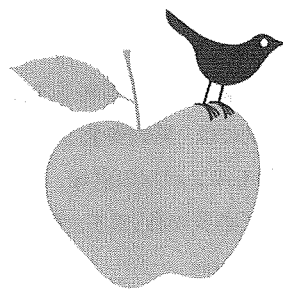
「治験・臨床研究の必要性、研究倫理、被験者保護」の佐藤講師は、日本の医学研究、医療は国際水準にあるが、諸々の理由から臨床研究は遅れがちであったこと。高水準の研究がなければ医療の進歩はなく臨床研究の遅れは、国益に反するとIRB・臨床研究の必要性を強調されました。IRB委員の使命は、被験者の権利と福祉の保護にあることを強調されました。またIRBの新規研究計画の審議は、

1. まず同意説明文書を読む
2. 研究実施計画書（protocol）の要約を読む
3. Full protocolを読む
4. 同意説明文書を再読する
5. Review templateを用いる、一定の基準に従って進めることが良いそうです。

「IRBとIRB委員の役割」の楠岡講師は、IRB等委員の中には「質問や意見が思い浮かばない」ことを理由に発言頻度の少ない者がいるなどから、委員の発言（審査の内容）にこそIRBの価値がある、世間の常識感覚が最も重要であること。また説明文書の病院の言葉（例病理、炎症など）が、患者に伝わらないことを委員は専門家に判らせてほしいと国立国語研究所（ホームページ参照）の資料を基に説明されました。

「科学的審査の視点（プロトコルの見方、統計学的知識等）」の花岡講師は、科学的かつ倫理性の確保された試験を求める必要がある。エンドポイントの設定、試験によって患者に害がなされることのないような安全性の確保等の審査の視点のポイントを話されました。

今回の研修は実技もあり、委員の使命や役割が習得できるように計画されていましたので、今後、視点に沿って意見を述べられるようさらに学びを深めて行きたいと思います。



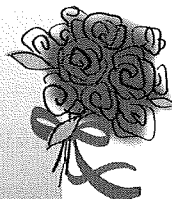
New Face

4月より病棟業務から治験管理室でお世話になり、治験に対する今までの認識が変わり始めています。

病棟業務では治験の患者様との接触はあったものの、あくまでも病棟の患者様として治療の流れの中で対応していただけでした。今までは治験薬概要も流し読み、CRCの方が作成したフローシートに業務の流れで患者様の状態をチェックするだけで、治験の目的を考えて対応したことはなかったと思います。実際にプロトコールという治験の資料に触れはじめ、当該薬の治験の目的が“安全性”“有効性”“薬物動態の検討”という言葉だけでなく、薬によっては進行性疾患の症状の発現期間(例えば呼吸器着用までの期間)がどの位延びるかを見ている等の目的があることもわかりました。

現在治験を受け入れて頂いている患者様は96名。ブルーの白衣が外来に多いのは外来患者88名に対応しているからだと改めて感じ、患者数の多さに驚いています。もう少しCRCの皆様にご迷惑をかけつつ勉強させていただきたいと思います。各部署にうかがう際には宜しくおねがいします。

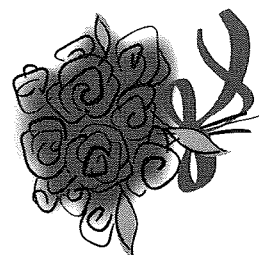
M i w a T a n i g u c h i



新メンバー

CRC/看護師

谷口 三和



の に対する

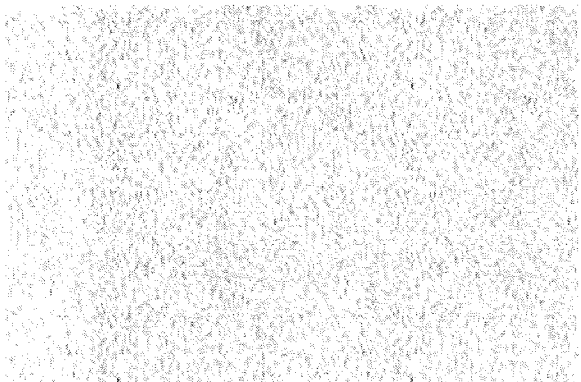
プラセボ対照二重盲検比較試験・長期投与試験

責任医師：
依頼者：

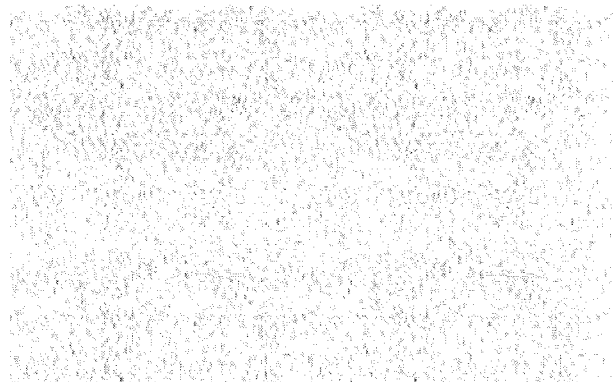
を有しており、
へ上乗せ投与することにより、お互いの不足する薬理作用を補い合うことで、より優れた治療効果をあげることが期待されています。

《今回の試験に参加をお願いしたい患者（入院・外来ともに可能）》 名

プラセボ対照二重盲検試験 (名)

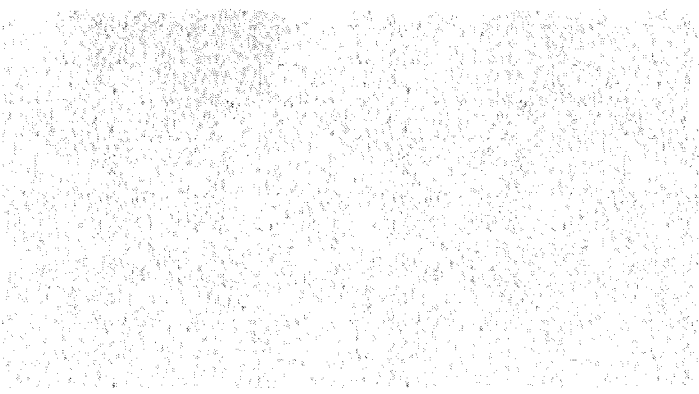


長期投与試験（新規例・継続例合わせて名）

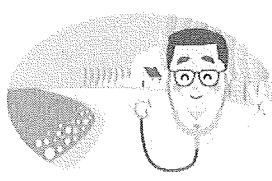
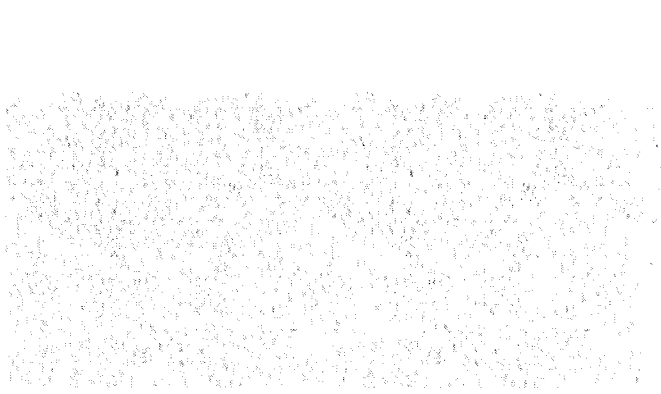


《試験スケジュール》

プラセボ対照二重盲検試験



長期投与試験



エントリー期限： 年 月 日

既存の薬物療法で コントロール不良の患者を有する

患者を対象とした 臨床第Ⅱ相試験

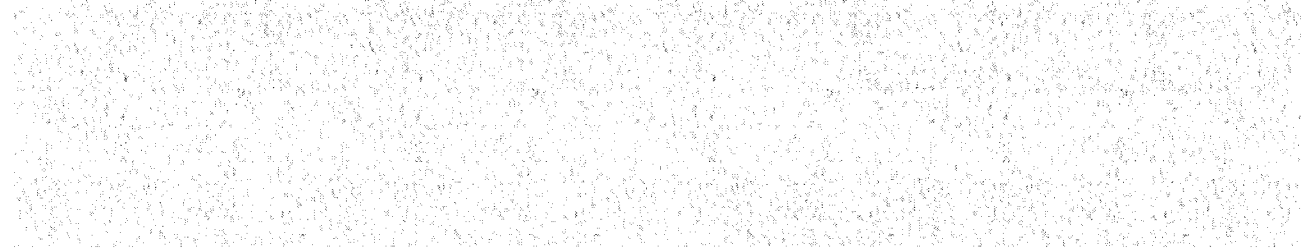
責任医師：○○○先生
依頼者：○○○株式会社

は、神経疾患治療剤として開発中の選択的、拮抗剤で、の活動亢進を伴う疾患の治療に有用であると考えられています。

今回は、を対象とした第Ⅱ相試験になります。海外（北米・EU・アジア等）では、より第Ⅲ相試験を進行中にて、日本でも、より国際共同試験に参加予定です。



【主な選択基準】



【主な除外基準】



迫っています!!
↓
ご協力を!!

エントリー期限： 年 月 日

CRIP'N セミナー から TMCセミナーへ

昨年度に引き続き、本年度も臨床研究の基本セミナーを行います。今年度からは、「CRIP'N セミナー」は名称が変更し、国立精神・神経センター トランスレーショナル・メディカルセンター(TMC)の事業の1つとして発展することになりました。それに伴いセミナーも、エビデンスにもとづく医療 evidence based medicine (EBM) や臨床疫学の基本を学ぶ「臨床研究基本セミナー」と研究倫理の基本を学ぶ「研究倫理講座」に本年度から分かれます。当センターの全職員を対象とする講習会ですので、ぜひ奮ってご参加ください。

***日時、会場が変更になる場合は追ってお知らせいたします。

2009年度 臨床研究倫理講座 開講のお知らせ

国立精神・神経センタートランスレーショナル・メディカルセンター センター長 武田伸一

国立精神・神経センタートランスレーショナル・メディカルセンター(TMC)では、わが国の精神・神経領域における健康および医療の向上に貢献すべく、さらなる質の高い医療の提供ならびに臨床研究の実施と発信を目指し、臨床研究に携わる医療者・研究者の育成を目的とした教育研修プログラムを今年度から開講いたします。

臨床研究を行う際に必要な研究倫理の基本を習得することを目的とした「臨床研究倫理講座」を本年度は下記日程の通り4回実施いたします。医師、看護師、薬剤師、検査技師、放射線技師、作業療法士、心理技術者、栄養士、PSW、CRC、研究員など全職員の皆様のご参加をお待ちしております。奮ってご参加ください。

なお本講座は、「臨床研究に関する倫理指針」(平成20年7月31日付厚生労働省告示第415号)に追記された研究倫理等に関する講習の受講義務規定 に対応し、受講証が発行されます。

2009年度 臨床研究倫理講座 「研究倫理の基本」

トランスレーショナル・メディカルセンター
臨床研究計画・解析室長 松岡豊

開催日:6月24日(水)、7月15日(水)、9月14日(月)、11月6日(金)
会場:研究所3号館 セミナー室
時間:17:00-18:30 (各90分)

- 講座内容はすべて同じです。
- いずれかの講座を1つ受講すると、受講証が発行されます。
- いずれの講座に止むを得ない理由で参加できない場合は、本講座の録画DVDによる視聴にて受講ができます。

問い合わせ:TMC臨床研究倫理講座 事務局

運営局政策医療企画課 内線2119

2009年度 臨床研究基本セミナー 開講のお知らせ

国立精神・神経センタートランスレーショナル・メディカルセンター センター長 武田伸一

国立精神・神経センタートランスレーショナル・メディカルセンター(TMC)では、わが国の精神・神経領域における健康および医療の向上に貢献すべく、さらなる質の高い医療の提供ならびに臨床研究の実施と発信を目指し、臨床研究に携わる医療者・研究者の育成を目的とした教育研修プログラムを今年度から開講いたします。

臨床研究教育研修プログラムの一環として、臨床や臨床研究を行う際に必要なEBMおよび臨床疫学の基本を習得することを目的にした「臨床研究基本セミナー」を本年度は下記日程にて前期、後期の2回実施いたします。医師、看護師、薬剤師、検査技師、放射線技師、作業療法士、心理技術者、栄養士、PSW、CRC、研究員など全職員の皆様のご参加をお待ちしております。奮ってご参加ください。

第1回(2009年度・前期) 臨床研究基本セミナー

日付	内容	講師
I 6月3日(水)	セミナー開講の挨拶	トランスレーショナル・メディカルセンター センター長 武田 伸一
	EBM・臨床研究基礎-① 臨床研究の歴史と意義	センター病院 治験管理室 室長 中林哲夫 同 臨床研究基盤研究員 中川敦夫
II 8月5日(水)	EBM・臨床研究基礎-② 臨床疑問を考える	センター病院 治験管理室 室長 中林哲夫 同 臨床研究基盤研究員 中川敦夫
	EBM・臨床研究基礎-③ 臨床研究のデザインと臨床疫学	センター病院 治験管理室 室長 中林哲夫 精神保健研究所 老人精神保健部 外来研究員 米本直裕

第2回(2009年度・後期) 臨床研究基本セミナー

日付	内容	講師
I 9月9日(水)	EBM・臨床研究基礎-① 臨床研究の歴史と意義	センター病院 治験管理室 室長 中林哲夫 同 臨床研究基盤研究員 中川敦夫
	EBM・臨床研究基礎-② 臨床疑問を考える	センター病院 治験管理室 室長 中林哲夫 同 臨床研究基盤研究員 中川敦夫
III 12月2日(水)	EBM・臨床研究基礎-③ 臨床研究のデザインと臨床疫学	センター病院 治験管理室 室長 中林哲夫 精神保健研究所 老人精神保健部 外来研究員 米本直裕

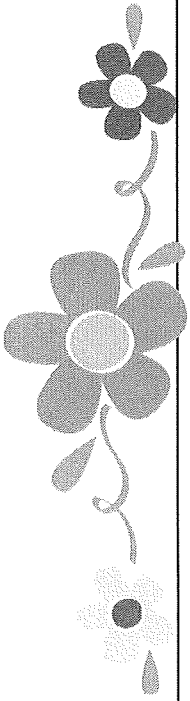
- セミナー内容は前期、後期とも同じです。
- 本講座に止むを得ない理由で参加できないかたは、本講座の録画DVDによる視聴にて受講ができます。

問い合わせ: TMC臨床研究基本セミナー 事務局

運営局政策医療企画課 内線2119

会場: 研究所3号館 セミナー室 時間: 16:00-17:30 (各90分)

2009.5.20



平成21年度 治験実施状況

(平成21年5月22日現在)

[Redacted Content]	
--------------------	--

取扱注意

編集後記

今年度から、中林室長・谷口 CRC を迎え、室員 26 名(うち CRC16 名)で新しい治験管理室が動き始めました。現在、精神・神経内科領域では、日本で未承認の薬剤・新規化合物の薬剤が、5～7件治験実施の申し込みが来ている状況です。これからも、質の高い臨床試験が実施できるよう、先生方を始め、関連部署の皆様のご理解とご協力をお願い致します。

玉浦



編集スタッフ：山岸・玉浦・遠藤・田中

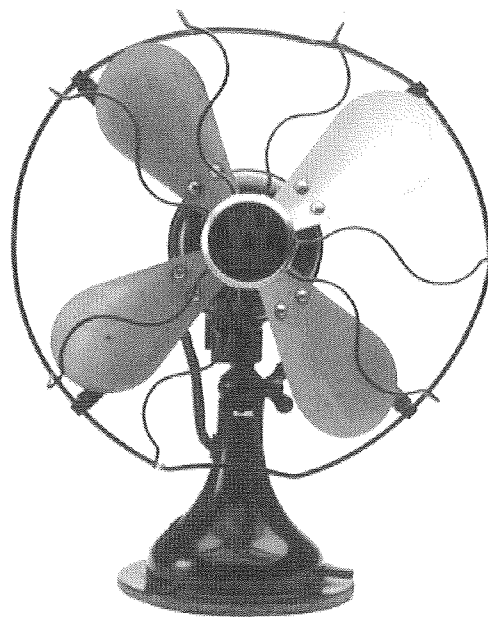
お問い合わせ

* 掲載記事・治験に関する問い合わせは、治験管理室(内線3803)までご連絡ください。

Newsletter

No.28

Have a Nice Summer

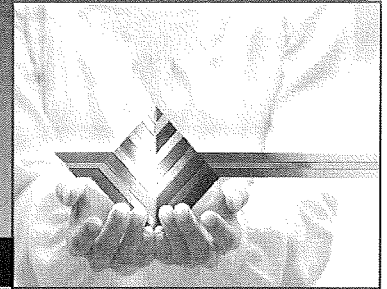


July 2009

Contents

- No.1 新薬紹介 —
- No.2 新規治験薬について 2件
- No.3 未来の笑顔のために!!
- No.4 治験管理室からお知らせ
- No.5 治験実施状況

新薬紹介



』が発売されました！！

田さん（当院の担当 MR）に について、薬剤の紹介をしていただきました。

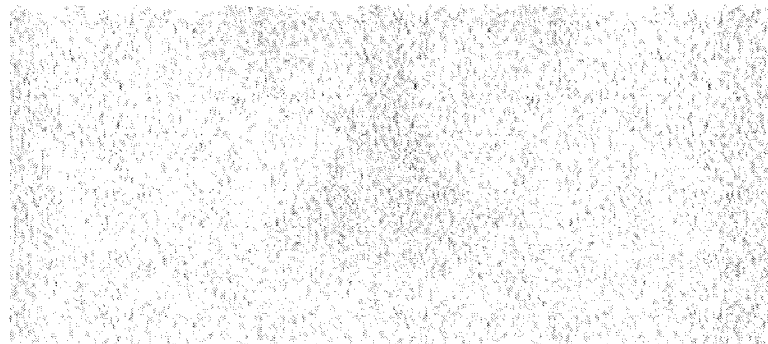
で である「 」は まで に の国と地域で臨床使用されています。日本では、国立精神・神経センター病院を含む 施設で治験を実施し、本年 月 日に発売になりました。

は、 の有効性・副作用プロファイルを維持しつつ持効性製剤の特徴である利便性・安定性を持った新しい です。ここでは、国内治験の結果、製品情報概要・使用上の留意点についてご紹介させていただきます。

① 国内治験

国内第Ⅲ相臨床試験は、

れました。（下図は長期投与試験結果）



② 作用機序

主として 作用に基づく、中枢神経系の調節によるものと考えられます。

③ の特徴



④ 規格と使用方法・留意点

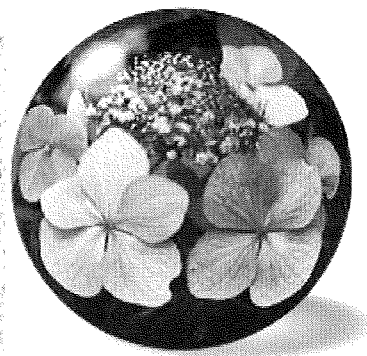
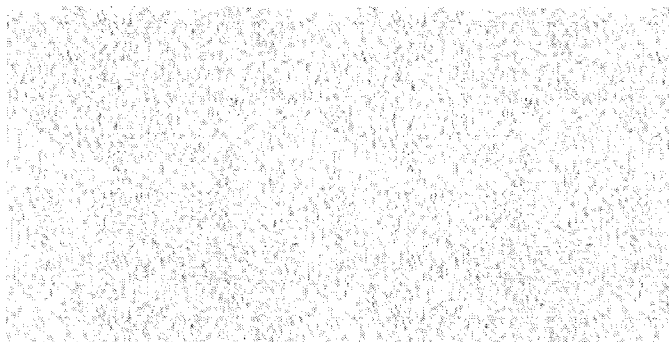


新規治験 No. 1 / 2

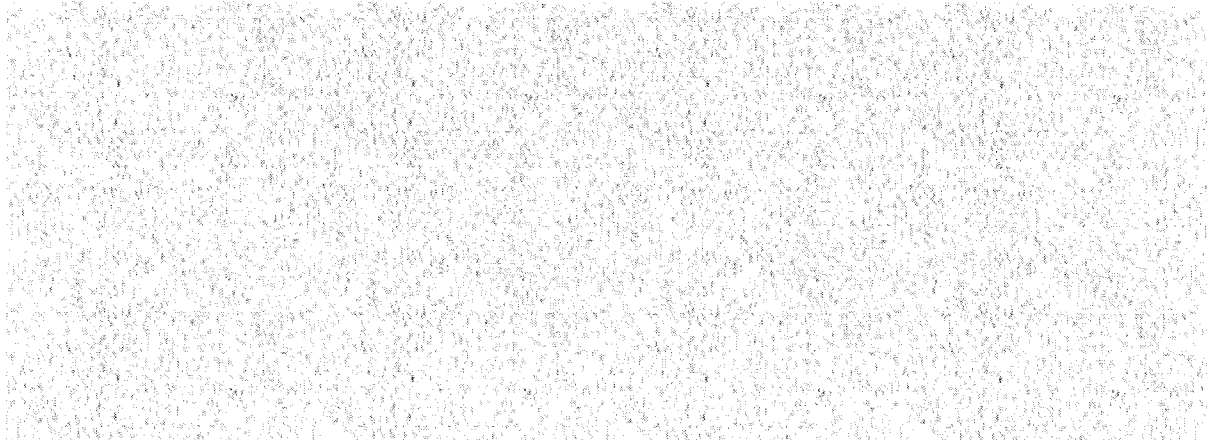
の、
患者を対象とした を対照とした
二重盲検 3 群間比較試験・
継続長投与試験

責任医師：
依頼者：

<参加いただける方>



<治験スケジュール>



★目標症例数は、症例となっています。

新規治験 No. 2 / 2

の

責任医師： [redacted]
依頼者： [redacted]

・ 治験薬について

[redacted]

・ 治験の目的

[redacted]

した。

[redacted]

[redacted]

主な選択基準

[redacted]

※進捗状況はその都度、治験担当医師にメールでお知らせ致します。

「未来の笑顔のために！」



国立精神・神経センター精神保健研究所
老人精神保健部 部長 山田光彦

みなさん、こんにちは！私は、約5年前に大学を退職し、国立精神・神経センターに入職しました。精神保健研究所がまだ千葉県市川市の国府台にあった頃です。私は、精神科医師の背景を持つ研究者ですが、研究者であると同時に国家公務員であるという新しい立場に戸惑いながらも、センターでなければできないこと、センターがやるべきことってなんだろうと、ずっと考えてきました。今日はそのことを書いてみようと思います。

センターで働く私たちに与えられた役割は、関係領域における医療・保健・福祉の向上を目指した取り組みです。一言で言うと、「目の前の状況をもっといいものにすること」。医療職にあっても、研究職にあっても、事務職にあってもその間に垣根はありません。精神・神経・筋・発達といった領域の区別もありません。私たちが目指すべきゴールは同じです。

目の前の医療・保健・福祉をもっといいものにすることで、患者さんや家族をはじめその周囲の人々を幸せにすることができます。ここに私たちに与えられた大きな使命があります。この使命を実現するためには、細胞や遺伝子を扱う研究も、看護技術やコメディカル技能の研究も、保健・福祉研究も必要です。「薬のタマゴ」の有効性と安全性を患者さんの協力のもとに検証する「治験」も必要なのです。こうして考えてみると、センターで提供されている医療や実施されている研究は、本当にバラエティーに富んでいます。でも、目指すべきゴールは同じです。すべてのステップは未来の患者さんの笑顔へつながっているのですから。

では、何をどうすればいいのでしょうか？特に、研究の面に関してこの疑問を考える上でとても大切な資料があります。金澤一郎センター名誉総長（日本学術会議会長）が主査を務められている脳科学委員会では、文部科学大臣からの諮問に基づき2007年10月より「長期的展望に立つ脳科学研究の基本的構想及び推進方策」について議論を行ってきました。すでに、今年の初めにパブコメが実施されましたのでご存じの方も多と思いますが、2009年6月23日に開催された第30回科学技術・学術審議会総会において答申が取りまとめられました。できたてホヤホヤですが、ぜひご一読なさってください。

この答申には、総合的人間科学としての脳科学研究の必要性和重要性が社会とのつながりのもとに力強く主張され、今後必要な研究のロードマップが示されています。中でも興味深いポイントは、「国民の目から見たニーズ（Population Health Needs）」と「公的資金投資」との乖離を明確に示している点です。もちろん、精神・神経疾患のすべてが脳科学でカバーされるものではありませんが、少しだけ中身を紹介してみます。

例えば、米国では国立衛生研究所（NIH）の2007年の研究開発費のうち、神経科学領域に投資された研究費は約48億1000万ドル（約5700億円）に上っています。この数字はNIHの総年間予算約290億ドルの約17%に相当しています。がんの研究開発費は約56億4000万ドル（同約19%）ですから、それに匹敵する数字です。一方、日本の脳科学研究を支える政府予算規模は、年300億円程度で、ライフサイエンス関連予算の7%程度にとどまっており、米国の17%、英国の19%に比べて半分以下となっています。

私が専門としている「うつ病研究」を例に、もう少し考えてみましょう。Population Health Needsの資料として、WHO Global Burden of Diseaseがあります。その最新版によると、2004年の時点で、すでに先進国（国民一人あたりの収入の高い国）において、「うつ病」が虚血性心疾患や感染症などを抑えて、人類の健康を脅かす疾患の第一位となっています。つまり、現在可能な最高レベルの医療を日本のうつ病患者に

提供し、より効果的なうつ病治療法を研究することにより、国立精神・神経センターは社会に大きな利益をもたらすことができるのです。こころの健康なくして「健康」はあり得ません。

WHO が示した数字をもとに日本の研究支援体制を考えると、以下の疑問が湧きます。なぜ日本では Population Health Needs に見合う「公的資金投資」が精神・神経疾患に対してなされていないのでしょうか？「投資」は「将来の利益」を考えて実施されます。ですので、医薬品企業は有病率の高い精神・神経疾患の研究開発に莫大な研究開発資金を投資しています。実際、抗うつ薬開発は治験も含めて国際的に大きなトレンドとなっています。将来のマーケットの拡大が期待され、投資に見合うだけの利益が確実に見込まれるからです。一方で、患者数の少ない神経難病等への営利企業からの投資は諸外国でも簡単ではないことが容易に想像できます。こうして考えてみると、日本において、精神・神経疾患に対する公的資金投資が少ない理由が見えてきます。

どうも日本では、精神・神経疾患研究の Population Health Needs が理解されていないのと同時に、「投資に対する成果」がよく理解されていないようなのです。ですから、この問題を解決するためには、精神・神経疾患領域の研究が将来の日本国民の医療・保健・福祉の質の向上を確実にもたらすという事実をもっともって伝えていかなければなりません。センターは厚生労働科学研究費補助金こころの健康科学研究事業の資金提供団体（Funding Agency）の役割を担っております。このような Population Health Needs の視点は、私たちのように直接患者さんのそばにいる者が主張し続けていかなければならないと考えています。

樋口輝彦総長を中心に、患者さんやその支援者、関連学術団体関係者、センター内外の様々な医療職、研究職、事務職、関連医学研究領域のエキスパート、生物統計家、運営局らが協力して、精神・神経疾患研究全体のロードマップを描き、共有し、総力を挙げて「将来の成果」を政策決定者や国民に示して行かなくてはなりません。そして、学術論文や政策提言、時にはマスコミに協力いただくなど、ハイレベルの研究成果を目に見える形でもっとも世に出して行かなくてはなりません。しかも、より意識的に。そして、より戦略的に。

そして、こうしたセンターの役割を実現させるためには、センターで実施する研究の「質」に対してより一層意識してかからなければなりません。実施した研究は、将来必ず公開されるのですから。現在、センターは「自殺未遂のために救急施設に入院した患者を対象とした大型多施設共同無作為化比較試験：ACTION-J」（<http://www.jfnm.or.jp/itaku/J-MISP/index.html>）の実施を支援しています。こうした一つ一つの研究が確実に成果を生み、積み重なっていくことで、研究への投資が目の中の医療をもっといいものにすることを実証していければと考えています。自殺対策だって精神保健のエビデンスから始まるのです。

私は、治験審査委員会（IRB）の委員を務めておりますが、科学的正当性、研究デザインの妥当性、一般化可能性、倫理性（被験者保護など）など、IRB ではいつも真剣な議論をしています。センターは、厚生労働省が指定した治験中核病院の1つです。今後は、全国の治験実施病院のモデルとなれるよう、センターにおいて実施される研究（特に治験や臨床研究）の「質」を保証する体制（Quality Assurance System）をより一層充実させていくことが、当面の大きな課題ではないでしょうか。治験管理室の果たすべき役割はとても重要です。大きく期待しています。

私たちがやるべきこと、私たちでなければできないこと、みなさんはどう思いますか？今の私の答えはこうです。目指すゴールは一つ、目の前の状況をもっといいものにする！臨床も、治験も、基礎研究も、すべてのステップは未来の患者さんの笑顔へ、そして私たち自身の笑顔へつながっているのですから。センターでの毎日は、実は将来の夢を見ることが出来る仕事です。楽しまなくっちゃ。



2. 治験のスピードアップ

CRC の取り組み



現在、精神科治験の中にはなかなか対象患者さんが見つからず、進捗が悪いものがあります。その原因として、当院では少ない未治療例や軽い症状の患者さんが対象であったり、参加基準が厳しいことがあります。

最近では、新聞等でも報じられているとおり世界最高水準の医薬品を患者さんに早く提供できるよう「治験のスピードアップ」が重要視されています。そこで、治験中核病院である当院には、治験の症例数だけでなく、途中の過程を含めた質の高い治験が求められています。

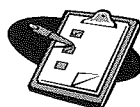
これまでも「ポケットプロトコル（治験の簡易リスト）」の配布や、治験責任医師への進捗状況のお知らせメールの配信を行ってきましたが、加えて6月より先生方や他部署の方のご協力の下、以下の方法でCRCがリクルートを行っています。

1 外来診察室に治験早見表を置く

進捗のよくない治験のリストを診察室のテーブルに挟みました。もし、候補の患者さんがいたら、治験早見表をご利用ください。

2 新患のチェック

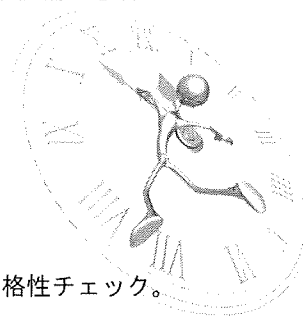
精神科外来スタッフステーションにて新患予約表をチェック。



↓
該当の患者さんが来院したら外来看護師より連絡をもらう。



↓
紹介状や問診票を見て症状、選択・除外基準、内服薬などを確認し適格性チェック。

↓
治験にエントリー出来そうであれば、カルテにその旨と連絡先（CRC名とPHS）を記載した付箋を貼付し、評価用紙を挟む。もし、患者さんが治験に興味があるようでしたら連絡をもらう。



3 受診中の患者さんのカルテスクリーニング

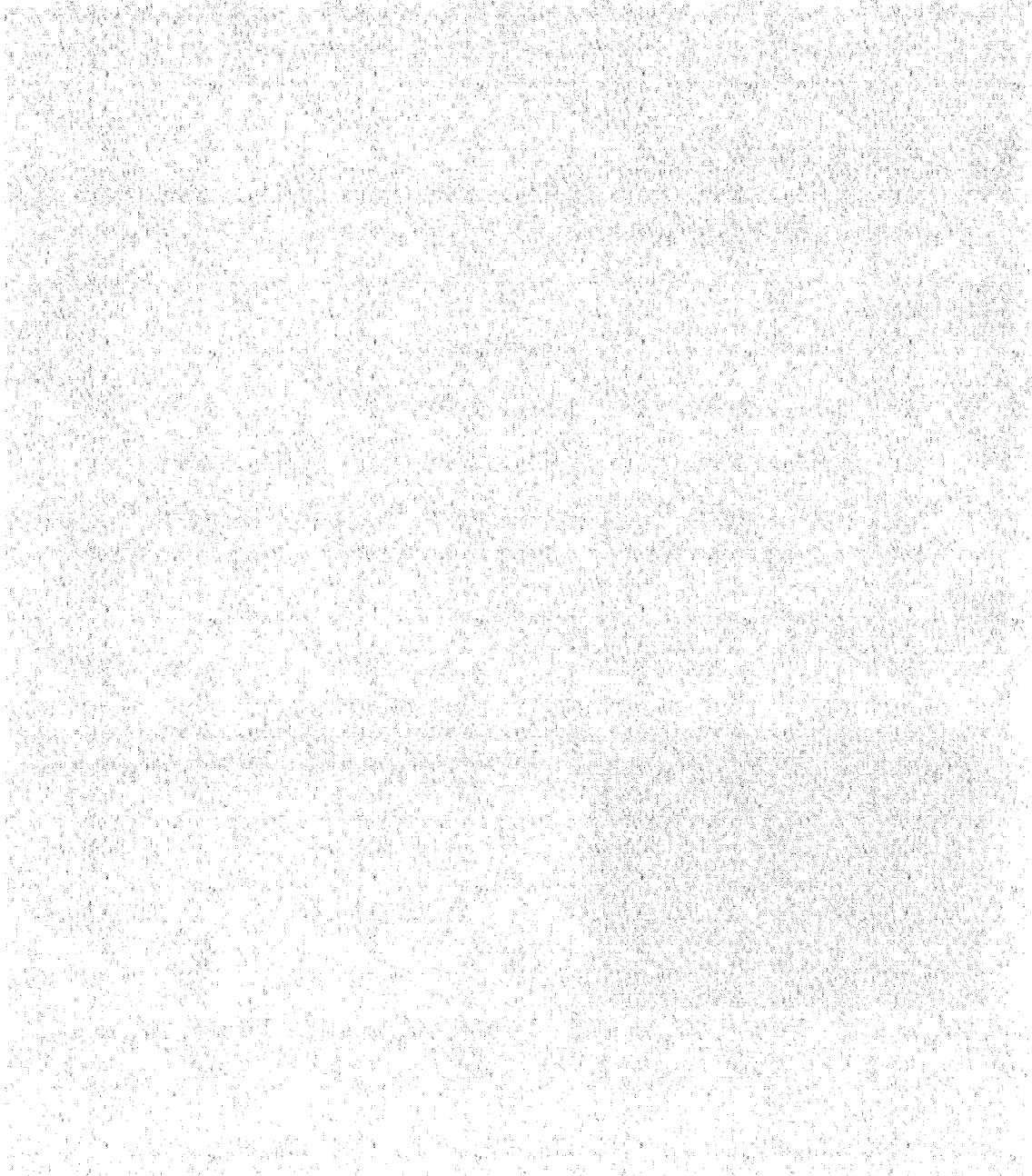
当院を受診されている患者さんのカルテスクリーニングをし、そこから対象となる患者さんをピックアップ。スクリーニング結果は担当医師へ随時ご報告しております。

治験名	件数	件数
パソコンにて処方履歴を確認	100件	100件
処方が当該治験の基準と合った方のカルテスクリーニング	100件	100件
治験についての説明をした件数	100件	100件
同意取得		

このように、カルテスクリーニングの結果から、患者さんの同意が得られたもの、多くのカルテスクリーニングをしても同意取得へと繋がらない場合とありますが、日々、患者さんのエントリーに向けて日々工夫をしています。

該当される患者さんがいらっしゃいましたら、ご紹介の程よろしくお願ひいたします。

文責：甲斐・鈴木（久）



取扱注意