

薬生機審発0225第1号
平成31年2月25日

各 都道府県
保健所設置市
特別区 衛生主管部（局）長 殿

厚生労働省医薬・生活衛生局医療機器審査管理課長
(公 印 省 略)

ヒト（自己）骨髄由来間葉系幹細胞の最適使用推進ガイドラインに
ついて

経済財政運営と改革の基本方針2016(平成28年6月2日閣議決定)において、
革新的医薬品等の使用の最適化推進を図ることが盛り込まれたことを受けて、
革新的再生医療等製品を真に必要な患者に提供するために最適使用推進ガイド
ラインを作成することとしました。

今般、ヒト（自己）骨髄由来間葉系幹細胞（販売名：ステミラック注）につ
いて、外傷性脊髄損傷に伴う神経症候及び機能障害に対して使用する際の留意
事項を別添のとおり最適使用推進ガイドラインとして取りまとめましたので、
その使用に当たっては、本ガイドラインについて留意されるよう、貴管内の医
療機関及び薬局に対する周知をお願いします。



別添

最適使用推進ガイドライン

ヒト（自己）骨髄由来間葉系幹細胞

（販売名：ステミラック注）

～脊髄損傷に伴う神経症候及び機能障害の改善～

平成31年2月

厚生労働省



目次

1. はじめに	P1
2. 本品の特徴、作用機序	P2
3. 臨床成績	P3
4. 施設について	P7
5. 投与対象となる患者	P10
6. 投与に際して留意すべき事項	P12

1. はじめに

再生医療等製品の有効性・安全性の確保のためには、添付文書等に基づいた適正な使用が求められる。さらに、近年の科学技術の進歩により革新的な新規作用機序を示す再生医療等製品が承認される中で、これらの再生医療等製品を真に必要な患者に提供することが喫緊の課題となっており、経済財政運営と改革の基本方針 2016（平成 28 年 6 月 2 日閣議決定）においても革新的医薬品等の使用の最適化推進を図ることとされている。

新規作用機序を示す再生医療等製品は、薬理作用や安全性プロファイルが既存の医薬品等と明らかに異なることがある。このため、有効性及び安全性に関する情報が十分蓄積するまでの間、当該再生医療等製品の恩恵を強く受けることが期待される患者に対して使用するとともに、副作用が発現した際に必要な対応をとることが可能な一定の要件を満たす医療機関で使用することが重要である。

したがって、本ガイドラインでは、開発段階やこれまでに得られている医学薬学的・科学的見地に基づき、以下の再生医療等製品の最適な使用を推進する観点から必要な要件、考え方及び留意事項を示す。

対象となる再生医療等製品：ステミラック注（一般的名称：ヒト（自己）骨髄由来間葉系幹細胞）

対象となる効能、効果又は性能：脊髄損傷に伴う神経症候及び機能障害の改善。ただし、外傷性脊髄損傷で、ASIA 機能障害尺度が A、B 又は C の患者に限る。

対象となる用法及び用量又は使用方法：骨髄液の採取は、患者の全身状態等を考慮した上で、脊髄損傷受傷後 31 日以内を目安に実施する。また、製品が製造され次第、可能な限り速やかに投与する。

1. 本品の原料採取時に行う事項

- (1) 患者から末梢血を採取する。採取した末梢血は採血キットの構成体である容器（ニプロセルトリー 血清用）に入れ密封する。末梢血の入った容器は製造販売業者の指定する施設へ運搬する。
- (2) 患者から骨髄液を採取する。採取した骨髄液は、骨髄採取キットの構成体である骨髄希釈液 DMEM とともに容器（ニプロセルトリー 骨髄用）に入れ、混合して密封する。骨髄液の入った容器は製造販売業者の指定する施設へ運搬する。

2. 本品を患者に適用する際に行う事項

自己骨髄間葉系幹細胞として 1 回 $0.5 \times 10^8 \sim 2.0 \times 10^8$ 個（最大投与量は体重 1 kg あたり 3.34×10^6 個）を、生理食塩液で 3 倍以上に希釈しながら、本品の流量 0.7～1.0 mL/分を目安に点滴静注する。

製造販売業者：ニプロ株式会社

なお、本ガイドラインは、独立行政法人医薬品医療機器総合機構、公益社団法人日本整形外科学会、一般社団法人日本脳神経外科学会、一般社団法人日本造血細胞移植学会、一般社団法人日本輸血・細胞治療学会及び一般社団法人日本小児血液・がん学会の協力のもと作成した。

2. 本品の特徴、作用機序

ステミラック注（一般的名称：ヒト（自己）骨髄由来間葉系幹細胞、以下、「本品」）は、患者自身から採取した骨髄液中の間葉系幹細胞を体外で培養・増殖させたヒト体性幹細胞加工製品である。

本品の構成細胞は、遊走能、神経栄養因子等の分泌能、免疫調節能及び分化能を示すことが確認されている。投与後は損傷部位へ集積し、神経栄養因子等を介した神経保護作用を発揮し、免疫調節、神経系細胞への分化、その他複数の機序により、脊髄の二次的損傷の進行を抑制すると同時に、神経回復機能を促進することで、脊髄損傷に伴う神経症候及び機能障害を改善することが示唆されている。

これらの知見から、本品は脊髄損傷に対する新たな治療法になり得るものと期待され、脊髄損傷患者を対象とした臨床試験を実施し、一定の有効性、安全性及び忍容性が確認された。ただし、現時点で得られている本品の有効性及び安全性に関するデータは限られていることから、製造販売後も継続して本品の有効性及び安全性を確認する。

3. 臨床成績

脊髄損傷に伴う神経症候及び機能障害の改善の承認時に評価を行った主な臨床試験の成績を示す。

国内第Ⅱ相試験 (STR01-03試験)

【試験の概要】

ASIA (American Spinal Injury Association) 機能障害尺度 (以下、「AIS」) A～C^(注1) の頸髄損傷患者を対象に、本品の有効性及び安全性の検討を目的とした非盲検非対照試験を1施設で実施した。自己骨髄間葉系幹細胞として、 $0.5 \times 10^8 \sim 2 \times 10^8$ 個/body (最大 3.34×10^6 個/kg) を受傷後 40 ± 14 日以内に単回静脈内投与し、脊髄損傷後 220 日目まで観察を行った。

【有効性】

一次症例登録された被験者 17 例のうち、二次登録症例の選択基準を満たし除外基準に抵触しなかった 13 例^(注2) (AIS A : 6 例、B : 2 例、C : 5 例) に本品の投与を行った。

有効性の主要評価項目である、脊髄損傷発症後 220 日目における、投与直前から AIS が 1 段階以上改善した症例の割合 (表 1) は、AIS A 群 6 例中 5 例、AIS B 群 2 例中 2 例、AIS C 群 5 例中 5 例であった。全 13 例中 12 例で AIS が 1 段階以上改善した。

表 1 脊髄損傷受傷後 220 日目における投与直前から AIS が 1 段階以上改善した症例の割合

投与直前の AIS	例数 (1 段階以上改善した症例 数/解析対象症例数)	1 段階以上改善した症例の割合 [95%信頼区間] (%)
A	5/6	83.3 [43.7, 97.0]
B	2/2	100 [34.2, 100.0]
C	5/5	100 [56.6, 100.0]
合計	12/13	92.3 [66.7, 98.6]

有効性の副次評価項目である、脊髄損傷発症後 220 日目における、投与直前から AIS が 2 段階以上改善した症例の割合 (表 2) は、AIS A 群 6 例中 2 例 (いずれも AIS A から C への改善)、AIS B 群 2 例中 1 例 (AIS B から D への改善) であった。全 13 例中 3

(注1) 重症度別に A～E の 5 段階に分類される。A : 完全麻痺 (S4～S5 領域の運動・知覚機能の完全喪失)、B : 不全麻痺 (神経学的高位より下位の運動は完全麻痺であり、知覚は S4～S5 領域を含めて残存)、C : 不全麻痺 (神経学的高位より下位に運動機能が残存し、麻痺域の主要筋群の MMT 3 (重力に抗して運動ができる) 以上が半数未満)、D : 不全麻痺 (神経学的高位より下位に運動機能が残存し、麻痺域の主要筋群の MMT 3 以上が半数以上)、E : 正常 (運動・知覚とも正常)

(注2) いずれも成人患者 (年齢中央値 (範囲) : 54 歳 (21～66))

例で AIS が 2 段階以上改善した。

表 2 脊髄損傷受傷後 220 日目における投与直前から AIS が 2 段階以上改善した症例の割合

投与直前の AIS	例数 (2 段階以上改善した症例 数/解析対象症例数)	2 段階以上改善した症例の割合 [95%信頼区間] (%)
A	2/6	33.3 [9.7, 70.0]
B	1/2	50.0 [9.5, 90.6]
C	0/5	0.0 [0, 43.5]
合計	3/13	23.1 [8.2, 50.3]

有効性の副次評価項目である ISCSI-92^(注3) の各項目 (運動機能/表在触覚/ピン痛覚) の値及び合計値は、AIS A～C のいずれにおいても、脊髄損傷発症後 220 日目に上昇が認められた (表 3)。

表 3 脊髄損傷受傷後 220 日目における投与直前からの ISCSI-92 の各項目及び合計値の変化量

投与直前の AIS	項目	変化量の平均±標準偏差	95%信頼区間
A (N=6)	運動機能得点	6.5±7.4	-1.3, 14.3
	表在触覚得点	21.7±12.1	9.0, 34.3
	ピン痛覚得点	18.8±15.4	2.7, 35.0
	合計	47.0±33.0	12.3, 81.7
B (N=2)	運動機能得点	32.0±35.4	-285.7, 349.7
	表在触覚得点	24.5±33.2	-274.1, 323.1
	ピン痛覚得点	25.5±30.4	-247.7, 298.7
	合計	82.0±99.0	-807.4, 971.4
C (N=5)	運動機能得点	45.8±8.3	35.5, 56.1
	表在触覚得点	14.2±15.4	-4.9, 33.3
	ピン痛覚得点	11.2±14.3	-6.6, 29.0
	合計	71.2±26.7	38.0, 104.4
全例 (A+B+C) (N=13)	運動機能得点	25.5±22.6	11.9, 39.2
	表在触覚得点	19.2±15.8	9.7, 28.8
	ピン痛覚得点	16.9±16.5	7.0, 26.9
	合計	61.7±41.5	36.6, 86.8

N: 解析対象例数

(注3) 運動機能スコアと知覚機能スコア (表在触覚及びピン痛覚) からなる。運動機能では、C5 から T1 及び L2 から S1 までの 10 髄節に対して、代表する主要筋群の MMT を合計して計算する。右半身、左半身 50 点ずつを加算して正常 100 点となる。知覚機能では、C2 から S4-5 までの 28 髄節に対して、代表する主要知覚部位の表在感覚とピン痛覚を、消失=0、鈍麻=1、正常=2 で採点し合計する。それぞれ正常で 112 点となる。

また、有効性の副次評価項目である SCIM-III^(注4) の合計値の変化量は、表 4 のとおりであり、AIS A～C のいずれにおいても、脊髄損傷受傷後 220 日目に上昇が認められた。

表 4 脊髄損傷受傷後 220 日目における投与直前からの SCIM-III の合計値の変化量

投与直前の AIS	変化量の平均±標準偏差	95%信頼区間
A (N=6)	3.3±3.1	0.1, 6.6
B (N=2)	9.5±10.6	-85.8, 104.8
C (N=5)	62.8±22.8	34.5, 91.1
全例 (A+B+C) (N=13)	27.2±32.4	7.6, 46.7

N：解析対象例数

【安全性】

本品投与後に20%以上の症例に認められた有害事象は、表5に示すとおりであり、いずれも本品投与との因果関係は否定された。また、死亡、その他の重篤な有害事象は認められなかった。

表 5 本品投与後 20%以上の症例に認められた有害事象 (N=13)

事象名	発現例数 (n)	割合 (%)
紅斑	5	38.5
接触皮膚炎	5	38.5
筋痙縮	5	38.5
薬物性肝障害	4	30.8
脂漏性皮膚炎	4	30.8
皮下出血	4	30.8
転倒	3	23.1
皮膚剥脱	3	23.1
過剰肉芽組織	3	23.1
カテーテル・留置部位損傷	3	23.1

MedDRA/J ver. 20.0

認められた有害事象のうち、原料となる末梢血及び骨髄液の採取との因果関係があるとされた事象は、末梢血採取に起因する貧血（2 例）及び骨髄液採取に起因する穿刺部位疼痛（1 例）であった。

(注4) 脊髄障害自立度評価法であり、セルフケアの小計 20 点、呼吸と排泄管理の小計 40 点、移動の小計 40 点、総計 100 点で評価する。

【原料採取及び本品投与時の脊髓損傷受傷からの日数】

本品を投与された各症例における骨髓液及び末梢血採取、並びに本品投与時の脊髓損傷受傷からの日数は、表6に示すとおりであった。

表6 骨髓液及び末梢血採取、並びに本品投与時の脊髓損傷受傷からの日数* (N=13)

症例	骨髓液 採取	末梢血 採取①	末梢血 採取②	末梢血 採取③	末梢血 採取④	末梢血 採取⑤	本品 投与
①	11	5	8	13	15		47
②	19	12	15	22	26	29	49
③	23	12	17	26	32		46
④	23	17	20	31	35		49
⑤	22	14	19	26	30	37	54
⑥	25	17	21	28	39		53
⑦	16	9	13	20	26		46
⑧	25	17	22	32	39		51
⑨	22	16	20	26	33		51
⑩	21	14	18	30			43
⑪	21	15	27	34	39		54
⑫	21	15	18	25	30		51
⑬	18	12	15	23	29		43

*：受傷日を0とする。

4. 施設について

本品が適応となる患者の選択、本品の製造に伴う医療行為（骨髄液及び末梢血の採取等）及び本品の投与を開始する判断等については、適切に行われることが求められる。以上から、以下の①～③のすべてを満たす施設において使用する必要がある。

① 施設について

① -1 下記の（１）～（６）のすべてに該当する施設であること。

- （１）安全かつ清潔に骨髄液及び末梢血の採取が可能であること。
- （２）悪性腫瘍の検査が実施施設又は連携施設において実施可能であること。
- （３）脊髄損傷患者の全身管理が可能な ICU 等を有していること。
- （４）脊髄損傷患者に対する標準的なリハビリテーションが実施可能な体制として、次の a～c の全てを満たしていること。
 - a 特定集中治療室管理料に係る早期離床・リハビリテーション加算又は一般病棟入院基本料に係る ADL 維持向上等体制加算の施設基準に係る届出を行っている
 - b 脳血管疾患等リハビリテーション料（Ⅰ）の施設基準に係る届出を行っている
 - c 運動器リハビリテーション料（Ⅰ）の施設基準に係る届出を行っている
- （５）脊髄損傷患者に対する標準的な回復期リハビリテーションが実施可能な体制として、回復期リハビリテーション病棟入院料 1 の施設基準に係る届出を行っている施設と適切に連携できる体制が整えられていること。（当該施設が回復期リハビリテーション病棟入院料 1 の施設基準に係る届出を行っている場合も含む。）
- （６）本品の有効性及び安全性に関する情報を収集するため、関係学会との連携の下で運営される本品の「患者登録システム（レジストリ）」に患者登録を行うとともに、本品に課せられている使用成績比較調査を適切に実施することが可能であること。

① -2 外傷性脊髄損傷の診断、治療及び不具合・副作用発現時の対応に十分な知識と経験を有し（表 7-1 のいずれかに該当）、製造販売業者が実施する、本品の使用にあたっての講習を修了した医師が、本品を用いた治療の責任者として配置されていること。

表 7-1 治療の責任者に関する要件

• 医師免許取得後、脊髄領域を含む整形外科に関する 10 年以上の修練を行い、脊髄損傷に関する十分な臨床経験（計 30 件以上）を有し、AIS 評価が適切に行えること。
• 医師免許取得後、脊髄領域を含む脳神経外科に関する 10 年以上の修練を行い、脊髄損傷に関する十分な臨床経験（計 30 件以上）を有し、AIS 評価が適切に行えること。

本品の投与後、回復期リハビリテーションのために本品の投与を行った施設とは別の施設に移る場合は、脊髄損傷患者のリハビリテーションに十分な知識と経験を

有し（表 7-2 に該当）本品の使用にあたっての講習を修了した医師が、治療の責任者として配置されていること。

表 7-2 本品投与後に転院した場合の治療の責任者に関する要件

- | |
|---|
| <ul style="list-style-type: none">• 医師免許取得後 2 年の初期研修を修了した後に、脊髄損傷患者に対するリハビリテーションを含むリハビリテーションに関する 8 年以上の修練を行い、脊髄損傷（非外傷性を含む）患者に対するリハビリテーションに関する十分な診療経験（計 50 件以上）を有し、AIS 評価が適切に行えること。 |
|---|

① -3 外傷性脊髄損傷の診断・治療・機能評価・リハビリテーションに対する十分な知識と経験を有し、製造販売業者が実施する本品の使用にあたっての講習を修了している医師が所属していること。

① -4 本品の製造に際しては、骨髓液（50mL）及び末梢血（960 mL）の採取が必要であることから、骨髓穿刺の手技に対する十分な知識と経験を有する血液内科医及び自己血貯血等の手技に対する十分な知識と経験を有する輸血責任医師と連携（当該手技や手技に伴う有害事象に対して指導及び支援を受けられる条件にあること）し、直ちに適切な処置ができる体制が整っていること。（ただし、対象患者が小児である場合は、骨髓穿刺に関して、小児血液・がん領域に十分に知識と経験のある小児科医との連携も必要である。）

① -5 本品の投与後、回復期リハビリテーションのために本品の投与を行った施設とは別の施設に移る場合は、連携を行っている回復期リハビリテーション病棟入院料 1 の施設基準に係る届出を行っている施設であること。

② 院内の再生医療等製品に関する情報管理の体制について

再生医療等製品に関する情報管理に従事する専任者が配置され、製薬企業からの情報窓口、有効性・安全性等に関する情報の管理及び医師等に対する情報提供、不具合・副作用が発生した場合の報告業務等が速やかに行われる体制が整っていること。

本品の投与後、回復期リハビリテーションのために本品の投与を行った施設とは別の施設に移る場合は、当該別の施設に対する情報提供及び当該別の施設からの不具合・副作用等の報告が適切に実施されること。

③ 不具合・副作用への対応について

③ -1 施設体制に関する要件

重篤な不具合・副作用が発生した際に、24 時間診療体制の下、当該施設又は連携施設

において、発現した副作用に応じて入院管理及び必要な検査の結果が当日中に得られ、直ちに対応可能な体制が整っていること。

③ -2 医療従事者による不具合・副作用への対応に関する要件

脊髄損傷の診療、並びに骨髄穿刺及び自己血貯血に携わる専門的な知識及び技能を有する医療従事者が不具合・副作用のモニタリングを含め主治医と情報を共有できるチーム医療体制が整備されていること。なお、その体制について、患者とその家族に十分に周知されていること。

③ -3 不具合・副作用の診断や対応に関して

不具合・副作用に対して、当該施設又は連携施設の専門性を有する医師と連携（副作用の診断や対応に関して指導及び支援を受けられる条件にあること）し、直ちに適切な処置ができる体制が整っていること。

5. 投与対象となる患者

【有効性に関する事項】

① 下記の患者において本品の一定の有効性が認められている。

- ・ AIS が A、B 又は C の外傷性脊髄損傷患者

【患者選択について】

本品は供給当初製造数が限られていること、また、治験においてリハビリテーションの効果を考慮しても明確な効果が得られているのは AIS が A の患者であることから、添付文書における対象患者は「AIS が A、B 又は C の患者」とされているが、供給当初においては AIS が A の患者を中心として投与をすることが適切である※。

(※) 治験においては、投与直前の神経機能評価で AIS が A、B 又は C の患者に投与していることから、投与直前時点での神経機能評価の結果を元に保険適応を判断する。なお、添付文書においては、採取計画の策定の段階で AIS が A、B 又は C の評価を行った後、製造原料採取、製品製造、製品投与のステップを経るとされている。

また、小児患者に対する本品の投与経験はなく、本品の有効性及び安全性に関する臨床試験結果はない。本品の製造には一定期間内に骨髄液 (50 mL) 及び末梢血 (総量として 960 mL) の採取が必要となり、成人に比べて循環血液量が少ない小児においては採取に伴う有害事象の発現リスクが高いと考えられる。

以上から、小児患者に対する本品の投与の可否については、患者の年齢、体重、全身状態等を極めて慎重に検討すること。

【安全性に関する事項】

① 下記に該当する患者については本品の投与が禁忌とされていることから、投与を行わないこと。

- ・ 本品の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

② 治療前の評価において下記に該当する患者については、本品の投与は推奨されないが、他の治療選択肢がない場合に限り、慎重に本品を使用することを考慮できる。

- 悪性腫瘍の合併又は既往のある患者
- アレルギー素因のある患者
- 凝固能が亢進している患者
- 感染症を合併している患者
- 体重が低い患者（特に小児）や貧血の患者
- 全身状態が極めて不良な患者（例：内分泌代謝疾患、循環器疾患、呼吸器系の疾患、消化器系の疾患、重度の多発性外傷、多臓器障害等）
- 重度の頭蓋内病変、主要血管の高度狭窄、解離性大動脈瘤、強い動脈硬化性変

化、重度の石灰化等が認められる患者

- 重度の脊髄・脊椎疾患（骨粗鬆症、脊髄腫瘍、脊髄血管奇形、脊髄空洞症等）を認める患者
- 血圧を収縮期 140 mmHg 以下、拡張期 90 mmHg 以下にコントロールすることができない患者

6. 投与に際して留意すべき事項

- ① 添付文書等に加え、製造販売業者が提供する資料等に基づき本品の特性及び適正使用のために必要な情報を十分に理解してから使用すること。
- ② 治療開始に先立ち、患者又はその家族に有効性及び危険性を十分説明し、同意を得てから投与すること。
- ③ 主な不具合・副作用のマネジメントについて
 - ・ 担癌患者は、本品の投与により腫瘍を増悪させる可能性があるため、治療上の有益性と危険性を考慮した上で、慎重に使用の適否を判断すること。
 - ・ 細胞製剤の静脈内投与時のリスクとして、肺塞栓、血栓形成等の発生が報告されているため、投与中及び投与終了後は、呼吸状態やバイタルサイン等の観察を継続して行い、呼吸状態の悪化やバイタルサインの異常等が確認された場合は、直ちに投与を中止する、または、適切な処置を行うこと。
 - ・ 脊髄損傷患者は自律神経系の障害によりバイタルが不安定なため、末梢血又は骨髓液の採取時及び採取後はバイタルサインなど患者の状態を十分に観察し、異常が確認された場合には適切な処置を行うこと。
 - ・ 末梢血の採取によって患者に極度の貧血や低血圧が生じることがあるので、採取にあたっては患者の状態を十分に観察すること。
 - ・ 小児では、骨髓液採取後に腸骨骨髓炎や敗血症性ショックの発生が報告されているため、予防的な抗生剤の投与を検討すること。
 - ・ 本品は、ペニシリン、ストレプトマイシン及び動物由来の原料を用いて製造されており、投与後にアナフィラキシー等の過敏症状を起こす可能性があるため、投与後のアナフィラキシー等を慎重に観察し、必要に応じて適切な処置を行うこと。
 - ・ 本品はヒト・動物由来の原料を用いて製造している。安全性確保のためにウイルス試験等を実施しているが、ヒト・動物由来の原料に起因する感染症の危険性を完全に排除できないことから、本品の使用に際しては臨床上の必要性を十分に検討すること。
 - ・ 間葉系幹細胞は様々な組織への分化能を有することから、異所性組織形成があらわれる可能性が理論的に否定できないため、投与が適切と判断される患者にのみに投与すること。
- ④ 本品は自己の骨髓液、末梢血を原料としており、用法及び用量又は使用方法において「骨髓液の採取は、患者の全身状態等を考慮した上で、脊髄損傷受傷後31日以内を目安に実施する。また、製品が製造され次第、可能な限り速やかに投与する。」とされている。本品の投与計画策定（骨髓液及び末梢血の採取スケジュールを含む）にあたっては、3.臨床成績の【原料採取及び本品投与時の脊髄損傷受傷からの日数】に示す実績も参考にすること。

THE UNIVERSITY OF CHICAGO
THE UNIVERSITY OF CHICAGO
THE UNIVERSITY OF CHICAGO

THE UNIVERSITY OF CHICAGO
THE UNIVERSITY OF CHICAGO
THE UNIVERSITY OF CHICAGO
THE UNIVERSITY OF CHICAGO
THE UNIVERSITY OF CHICAGO

THE UNIVERSITY OF CHICAGO
THE UNIVERSITY OF CHICAGO
THE UNIVERSITY OF CHICAGO
THE UNIVERSITY OF CHICAGO
THE UNIVERSITY OF CHICAGO

THE UNIVERSITY OF CHICAGO
THE UNIVERSITY OF CHICAGO
THE UNIVERSITY OF CHICAGO
THE UNIVERSITY OF CHICAGO
THE UNIVERSITY OF CHICAGO

THE UNIVERSITY OF CHICAGO
THE UNIVERSITY OF CHICAGO
THE UNIVERSITY OF CHICAGO
THE UNIVERSITY OF CHICAGO
THE UNIVERSITY OF CHICAGO

THE UNIVERSITY OF CHICAGO
THE UNIVERSITY OF CHICAGO
THE UNIVERSITY OF CHICAGO
THE UNIVERSITY OF CHICAGO
THE UNIVERSITY OF CHICAGO

THE UNIVERSITY OF CHICAGO
THE UNIVERSITY OF CHICAGO
THE UNIVERSITY OF CHICAGO
THE UNIVERSITY OF CHICAGO
THE UNIVERSITY OF CHICAGO