

ペメトレキセドナトリウムヘミペンタ水和物の  
「用法及び用量に関連する注意」の改訂について

一般名 販売名	一般名	販売名（承認取得者）
	ペメトレキセドナトリウム ヘミペンタ水和物	ペメトレキセド点滴静注液 100 mg 「NK」、同点滴静注液 500 mg 「NK」、同点滴静注液 800 mg 「NK」、同点滴静注用 100 mg 「NK」、同点滴静注用 500 mg 「NK」、同点滴静注用 800 mg 「NK」（日本化薬株式 会社）
効能・効果	○悪性胸膜中皮腫 ○切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌 ○扁平上皮癌を除く非小細胞肺癌における術前補助療法	
改訂の概要	「7.4 用法及び用量に関連する注意」の項について、切除不能な進行・再発の悪性胸膜中皮腫に対してペムブロリズマブ（遺伝子組換え）（以下、「ペムブロリズマブ」）及びカルボプラチンと併用する際の用法及び用量は、ペムブロリズマブの電子添文を参照する旨を追記する。	
改訂の理由及び調査の結果	化学療法歴のない切除不能な進行・再発の悪性胸膜中皮腫患者を対象に、ペムブロリズマブ、カルボプラチン及びペメトレキセドナトリウムを併用投与した臨床試験成績より、上記の併用投与の臨床的有用性が認められたこと等から、改訂することが適切と判断した。	

## 【新旧対照表】

下線は変更箇所

改訂前	改訂後
<p>7. 用法及び用量に関連する注意 7.1～7.2 (略) 〈悪性胸膜中皮腫〉 7.3 <u>シスプラチン以外の抗悪性腫瘍剤との併用における有効性及び安全性は確立していない。なお、シスプラチンは本剤投与 30 分後に 75mg/m<sup>2</sup> (体表面積) を投与し、投与に際しては、シスプラチンの電子添文に従い腎毒性軽減のための処置等を行うこと。</u> 7.4 本剤を単剤で使用した場合の有効性及び安全性は確立していない。</p>	<p>7. 用法及び用量に関連する注意 7.1～7.2 (略) 〈悪性胸膜中皮腫〉 7.3 シスプラチンは本剤投与 30 分後に 75mg/m<sup>2</sup> (体表面積) を投与し、投与に際しては、シスプラチンの電子添文に従い腎毒性軽減のための処置等を行うこと。 <u>7.4 切除不能な進行・再発の悪性胸膜中皮腫に対してペムブロリズマブ (遺伝子組換え) 及びカルボプラチンと併用する際の用法及び用量は、ペムブロリズマブ (遺伝子組換え) の電子添文を参照すること。</u> 7.5 本剤を単剤で使用した場合の有効性及び安全性は確立していない。</p>

## カルボプラチンの

### 「効能又は効果に関連する注意」の改訂について

一般名 販売名	一般名	販売名（承認取得者）
効能・効果	カルボプラチン	カルボプラチン点滴静注液 50 mg 「NK」、同点滴静注液 150 mg 「NK」、同点滴静注液 450 mg 「NK」（ヴィアトリス・ヘルスケア合同会社）
改訂の概要	「5. 効能又は効果に関連する注意」の項について、切除不能な進行・再発の悪性胸膜中皮腫に対してペムブロリズマブ（遺伝子組換え）（以下、「ペムブロリズマブ」）及びペメトレキシドナトリウムと併用する際の用法及び用量は、ペムブロリズマブの電子添文を参照する旨を追記する。	
改訂の理由及び調査の結果	化学療法歴のない切除不能な進行・再発の悪性胸膜中皮腫患者を対象に、ペムブロリズマブ、カルボプラチン及びペメトレキシドナトリウムを併用投与した臨床試験成績より、上記の併用投与の臨床的有用性が認められたこと等から、改訂することが適切と判断した。	

## 【新旧対照表】

下線部は変更箇所

改訂前	改訂後
(新設)	<u>5. 効能又は効果に関連する注意</u> <u>〈切除不能な進行・再発の悪性胸膜中皮腫〉</u> <u>ペムブロリズマブ（遺伝子組換え）及び</u> <u>ペメトレキセドナトリウムと併用する際</u> <u>の用法及び用量は、ペムブロリズマブ（</u> <u>遺伝子組換え）の電子添文を参照するこ</u> <u>と。</u>

## ペムブロリズマブ（遺伝子組換え）の

### 「効能又は効果に関連する注意」等の改訂について

一般名 販売名	一般名	販売名（承認取得者）
効能・効果	<p data-bbox="564 703 932 784">ペムブロリズマブ（遺伝子組換え）</p> <p data-bbox="963 703 1345 784">キイトルーダ点滴静注 100 mg (MSD 株式会社)</p> <ul style="list-style-type: none"><li>○悪性黒色腫</li><li>○切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌</li><li>○非小細胞肺癌における術前・術後補助療法</li><li>○再発又は難治性の古典的ホジキンリンパ腫</li><li>○根治切除不能な尿路上皮癌</li><li>○がん化学療法後に増悪した進行・再発の高頻度マイクロサテライト不安定性（MSI-High）を有する固形癌（標準的な治療が困難な場合に限る）</li><li>○根治切除不能又は転移性の腎細胞癌</li><li>○腎細胞癌における術後補助療法</li><li>○再発又は遠隔転移を有する頭頸部癌</li><li>○根治切除不能な進行・再発の食道癌</li><li>○治癒切除不能な進行・再発の高頻度マイクロサテライト不安定性（MSI-High）を有する結腸・直腸癌</li><li>○PD-L1 陽性のホルモン受容体陰性かつ HER2 陰性の手術不能又は再発乳癌</li><li>○ホルモン受容体陰性かつ HER2 陰性で再発高リスクの乳癌における術前・術後薬物療法</li><li>○進行・再発の子宮体癌</li><li>○がん化学療法後に増悪した高い腫瘍遺伝子変異量（TMB-High）を有する進行・再発の固形癌（標準的な治療が困難な場合に限る）</li><li>○進行又は再発の子宮頸癌</li><li>○局所進行子宮頸癌</li><li>○再発又は難治性の原発性縦隔大細胞型 B 細胞リンパ腫</li></ul>	

	<p>○治癒切除不能な進行・再発の胃癌</p> <p>○治癒切除不能な胆道癌</p>
改訂の概要	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. 「効能又は効果に関連する注意」の項について、<b>HER2</b> 陰性の治癒切除不能な進行・再発の胃癌患者に投与する旨を削除する。また、本剤を <b>HER2</b> 陽性の治癒切除不能な進行・再発の胃癌に対して投与する場合には、「臨床成績」の項の内容を熟知し、十分な経験を有する病理医又は検査施設における検査により、<b>PD-L1</b> の発現が確認された患者に投与する旨を追記する。</li> <li>2. 「臨床成績」の項に、化学療法歴のない <b>HER2</b> 陽性の治癒切除不能な進行・再発の胃癌患者を対象に、本剤、トラスツズマブ（遺伝子組換え）及び化学療法を併用した臨床試験（<b>KEYNOTE-811</b> 試験）成績を追記する。</li> </ol>
改訂の理由及び調査の結果	<p>化学療法歴のない <b>HER2</b> 陽性の治癒切除不能な進行・再発の胃癌患者を対象に、本剤、トラスツズマブ（遺伝子組換え）及び化学療法を併用した臨床試験成績より、上記の患者のうち <b>PD-L1</b> 陽性患者に対する本剤の臨床的有用性が示されたこと等から、専門委員の意見も踏まえた検討の結果、改訂することが適切と判断した。</p>

本改訂相談に関する専門協議の専門委員は、本品目についての専門委員からの申し出等に基づき、「医薬品医療機器総合機構における専門協議等の実施に関する達」（平成 20 年 12 月 25 日付 20 達第 8 号）の規定により、指名した。

## 【新旧対照表】 キイトルーダ点滴静注 100 mg

下線は変更箇所

改訂前	改訂後
<p>5.効能又は効果に関連する注意 5.1～5.32 (略) 〈治癒切除不能な進行・再発の胃癌〉 5.33 本剤の術後補助療法における有効性及び安全性は確立していない。 <u>5.34 HER2 陰性の患者に投与すること。</u> 5.35 本剤の有効性は、PD-L1 発現率 (CPS) により異なる傾向が示唆されている。CPS について、「17. 臨床成績」の項の内容を熟知し、本剤の有効性及び安全性を十分に理解した上で、適応患者の選択を行うこと。 [17.1.35 参照] 5.36 (略)</p>	<p>5. 効能又は効果に関連する注意 5.1～5.32 (略) 〈治癒切除不能な進行・再発の胃癌〉 5.33 本剤の術後補助療法における有効性及び安全性は確立していない。 (削除) 5.34 本剤の有効性は、PD-L1 発現率 (CPS) により異なる傾向が示唆されている。 <u>5.34.1 HER2 陰性の治癒切除不能な進行・再発の胃癌に対して本剤を投与する場合には、CPS について、「17. 臨床成績」の項の内容を熟知し、本剤の有効性及び安全性を十分に理解した上で、適応患者の選択を行うこと。 [17.1.35 参照]</u> <u>5.34.2 HER2 陽性の治癒切除不能な進行・再発の胃癌に対して本剤を投与する場合には、CPS について、「17. 臨床成績」の項の内容を熟知し、十分な経験を有する病理医又は検査施設における検査により、PD-L1 の発現が確認された患者に投与すること。検査にあたっては、承認された体外診断用医薬品又は医療機器を用いること。なお、承認された体外診断用医薬品又は医療機器に関する情報については、以下のウェブサイトから入手可能である：</u> <u><a href="https://www.pmda.go.jp/review-services/drug-reviews/review-information/cd/0001.html">https://www.pmda.go.jp/review-services/drug-reviews/review-information/cd/0001.html</a></u> <u>[17.1.36 参照]</u> 5.35 (略)</p>
<p>7.用法及び用量に関連する注意 7.1～7.11 (略) 〈治癒切除不能な進行・再発の胃癌〉</p>	<p>7.用法及び用量に関連する注意 7.1～7.11 (略) 〈治癒切除不能な進行・再発の胃癌〉</p>

<p>7.12 併用する他の抗悪性腫瘍剤は「17. 臨床成績」の項の内容を熟知し、国内外の最新のガイドライン等を参考にした上で、選択すること。 [17.1.35 参照]</p> <p>7.13～7.14 (略)</p>	<p>7.12 併用する他の抗悪性腫瘍剤は「17. 臨床成績」の項の内容を熟知し、国内外の最新のガイドライン等を参考にした上で、選択すること。 [17.1.35、<u>17.1.36</u> 参照]</p> <p>7.13～7.14 (略)</p>
<p>11. 副作用 (略)</p> <p>11.1 重大な副作用</p> <p>11.1.1 (略)</p> <p>11.1.2 大腸炎 (2.2%)、小腸炎 (0.1%)、重度の下痢 (<u>2.5%</u>) 腸炎から穿孔、イレウスに至る例が報告されている。持続する下痢、腹痛、血便等の症状が認められた場合には、本剤の投与中止等の適切な処置を行うこと。</p> <p>11.1.3～11.1.4 (略)</p> <p>11.1.5 神経障害 末梢性ニューロパチー (<u>5.5%</u>)、ギラン・バレー症候群 (0.1%未満) 等の神経障害があらわれることがある。</p> <p>11.1.6 劇症肝炎、肝不全、肝機能障害、肝炎、硬化性胆管炎 劇症肝炎 (頻度不明)、肝不全 (0.1%未満)、AST、ALT、<math>\gamma</math>-GTP、Al-P、ビリルビン等の上昇を伴う肝機能障害 (<u>17.5%</u>)、肝炎 (1.2%)、硬化性胆管炎 (0.1%未満) があらわれることがある。 [8.4 参照]</p> <p>11.1.7 甲状腺機能障害 甲状腺機能低下症 (<u>14.5%</u>)、甲状腺機能亢進症 (<u>5.7%</u>)、甲状腺炎 (<u>1.2%</u>) 等の甲状腺機能障害があらわれることがある。 [8.3 参照]</p> <p>11.1.8～11.1.21 (略)</p> <p>11.1.22 Infusion reaction (<u>3.0%</u>) アナフィラキシーを含む Infusion reaction が認められた場合には、本剤の投与中止等の適切な処置を行うとともに、症状が回復するまで患者の状態を十分に観察すること。</p>	<p>11. 副作用 (略)</p> <p>11.1 重大な副作用</p> <p>11.1.1 (略)</p> <p>11.1.2 大腸炎 (2.2%)、小腸炎 (0.1%)、重度の下痢 (<u>2.7%</u>) 腸炎から穿孔、イレウスに至る例が報告されている。持続する下痢、腹痛、血便等の症状が認められた場合には、本剤の投与中止等の適切な処置を行うこと。</p> <p>11.1.3～11.1.4 (略)</p> <p>11.1.5 神経障害 末梢性ニューロパチー (<u>5.8%</u>)、ギラン・バレー症候群 (0.1%未満) 等の神経障害があらわれることがある。</p> <p>11.1.6 劇症肝炎、肝不全、肝機能障害、肝炎、硬化性胆管炎 劇症肝炎 (頻度不明)、肝不全 (0.1%未満)、AST、ALT、<math>\gamma</math>-GTP、Al-P、ビリルビン等の上昇を伴う肝機能障害 (<u>17.9%</u>)、肝炎 (1.2%)、硬化性胆管炎 (0.1%未満) があらわれることがある。 [8.4 参照]</p> <p>11.1.7 甲状腺機能障害 甲状腺機能低下症 (<u>14.3%</u>)、甲状腺機能亢進症 (<u>5.6%</u>)、甲状腺炎 (<u>1.1%</u>) 等の甲状腺機能障害があらわれることがある。 [8.3 参照]</p> <p>11.1.8～11.1.21 (略)</p> <p>11.1.22 Infusion reaction (<u>3.4%</u>) アナフィラキシーを含む Infusion reaction が認められた場合には、本剤の投与中止等の適切な処置を行うとともに、症状が回復するまで患者の状態を十分に観察すること。</p>
<p>11.2 その他の副作用</p>	<p>11.2 その他の副作用</p>



	10%以上	1～10%未満	1%未満		10%以上	1～10%未満	1%未満
血液及びリンパ系障害	(略)	(略)	(略)	血液及びリンパ系障害	(略)	(略)	(略)
耳及び迷路障害		(略)	(略)	耳及び迷路障害		(略)	(略)
内分泌障害		(略)	(略)	内分泌障害		(略)	(略)
眼障害		(略)	(略)	眼障害		(略)	(略)
胃腸障害	(略)	(略)	腹部膨満、胃炎、口腔内痛、嚥下障害、口腔内潰瘍形成、 <u>鼓腸</u>	胃腸障害	(略)	(略)	腹部膨満、胃炎、口腔内痛、嚥下障害、 <u>鼓腸</u> 、口腔内潰瘍形成
一般・全身障害及び投与部位の状態	(略)	(略)	(略)	一般・全身障害及び投与部位の状態	(略)	(略)	(略)
感染症及び寄生虫症		(略)	(略)	感染症及び寄生虫症		(略)	(略)
代謝及び栄養障害	(略)	(略)	(略)	代謝及び栄養障害	(略)	(略)	(略)
筋骨格系及び結合組織障害		(略)	関節炎、骨痛、筋骨格痛、 <u>筋骨格硬直</u>	筋骨格系及び結合組織障害		(略)	骨痛、関節炎、 <u>筋骨格硬直</u> 、筋骨格痛
精神・神経障害		(略)	(略)	精神・神経障害		(略)	(略)
腎及び尿路障害		(略)	排尿困難、血中尿素増加、血尿、 <u>腎機能障害</u>	腎及び尿路障害		(略)	排尿困難、血中尿素増加、 <u>腎機能障害</u> 、血尿
呼吸器、胸郭及び縦隔障害		(略)	(略)	呼吸器、胸郭及び縦隔障害		(略)	(略)
皮膚及び皮下	(略)	斑状丘疹状皮	(略)	皮膚及び皮下	(略)	<u>手掌・足底発</u>	(略)

組織障害		疹、手掌・足底発赤知覚不全症候群、皮膚乾燥、紅斑、ざ瘡様皮膚炎、尋常性白斑、湿疹、皮膚炎		組織障害		赤知覚不全症候群、斑状丘疹状皮疹、皮膚乾燥、紅斑、ざ瘡様皮膚炎、尋常性白斑、湿疹、皮膚炎	
血管障害		(略)	(略)	血管障害		(略)	(略)
その他		(略)	(略)	その他		(略)	(略)
<p>17. 臨床成績</p> <p>17.1 有効性及び安全性に関する試験</p> <p>17.1.1～17.1.34 (略)</p> <p>〈治癒切除不能な進行・再発の胃癌〉</p> <p>17.1.35 国際共同第Ⅲ相試験 (KEYNOTE-859 試験)</p> <p>(略)</p> <p>CPS [PD-L1 を発現した細胞数 (腫瘍細胞、マクロファージ及びリンパ球) を総腫瘍細胞数で除し、100 を乗じた値] に関する部分集団に基づき、CPS 別に解析を行った (中間解析時のデータ: 2022 年 10 月 3 日データカットオフ)。[5.35、7.12 参照]</p> <p>(略)</p> <p>(新設)</p> <p>17.1.36 (略)</p>				<p>17. 臨床成績</p> <p>17.1 有効性及び安全性に関する試験</p> <p>17.1.1～17.1.34 (略)</p> <p>〈治癒切除不能な進行・再発の胃癌〉</p> <p>17.1.35 国際共同第Ⅲ相試験 (KEYNOTE-859 試験)</p> <p>(略)</p> <p>CPS [PD-L1 を発現した細胞数 (腫瘍細胞、マクロファージ及びリンパ球) を総腫瘍細胞数で除し、100 を乗じた値] に関する部分集団に基づき、CPS 別に解析を行った (中間解析時のデータ: 2022 年 10 月 3 日データカットオフ)。[5.34.1、7.12 参照]</p> <p>(略)</p> <p><u>17.1.36 国際共同第Ⅲ相試験 (KEYNOTE-811 試験)</u></p> <p><u>化学療法歴のない HER2 陽性の治癒切除不能な進行・再発の胃又は食道胃接合部腺癌患者 698 例 (日本人 84 例を含む) を対象に、本剤と他の抗悪性腫瘍剤との併用療法<sup>注 55)</sup>の有効性及び安全性が、プラセボと他の抗悪性腫瘍剤との併用療法<sup>注 56)</sup>を対照とした二重盲検試験で検討された<sup>24)</sup>。主要評価項目は全生存期間 (OS) 及び無増悪生存期間 (PFS) とされ、本剤と他の抗悪性腫瘍剤との併用療法はプラセボと他の抗悪性腫瘍剤との併用療法と比較して OS<sup>25)</sup>及び PFS を有意に延長した。</u></p>			

探索的に実施された CPS [PD-L1 を発現した細胞数 (腫瘍細胞、マクロファージ及びリンパ球) を総腫瘍細胞数で除し、100 を乗じた値] 別の OS 及び PFS の解析結果は下表のとおりであった。  
[5.34.2、7.12 参照]

表 42 OS<sup>†</sup> の有効性成績 (KEYNOTE-811 試験、PD-L1 発現状況別)

PD-L1 発現	投与群	例数	中央値 [月] (95% 信頼区間)	ハザード比 <sup>‡</sup> (95% 信頼区間)
CPS < 1	本剤と他の抗悪性腫瘍剤との併用療法 <sup>注 55)</sup>	52	18.2 (13.9, 22.9)	1.10 (0.72, 1.68) <sup>§</sup>
	プラセボと他の抗悪性腫瘍剤との併用療法 <sup>注 56)</sup>	52	20.4 (16.4, 24.7)	
CPS ≥ 1	本剤と他の抗悪性腫瘍剤との併用療法 <sup>注 55)</sup>	298	20.1 (17.9, 22.9)	0.79 (0.66, 0.95) <sup>§</sup>
	プラセボと他の抗悪性腫瘍剤との併用療法 <sup>注 56)</sup>	296	15.7 (13.5, 18.5)	

<sup>†</sup>: 最終解析時のデータ: 2024 年 3 月 20 日カットオフ

<sup>‡</sup>: 非層別 Cox 比例ハザードモデルによるプラセボと他の抗悪性腫瘍剤との併用療法との比較

<sup>§</sup>: 探索的な解析

表 43 PFS<sup>†</sup>の有効性成績（KEYNOTE-811 試験、PD-L1 発現状況別）

PD-L1 発現	投与群	例数	中央値 [月] (95%信頼区間)	ハザード比 <sup>‡</sup> (95%信頼区間)
CPS <1	本剤と他の抗悪性腫瘍剤との併用療法 <sup>注55)</sup>	52	9.5 (8.3, 11.3)	1.17 (0.73, 1.89) <sup>§</sup>
	プラセボと他の抗悪性腫瘍剤との併用療法 <sup>注56)</sup>	52	9.6 (7.9, 13.0)	
CPS ≥1	本剤と他の抗悪性腫瘍剤との併用療法 <sup>注55)</sup>	298	10.8 (8.5, 12.5)	0.70 (0.58, 0.85) <sup>§</sup>
	プラセボと他の抗悪性腫瘍剤との併用療法 <sup>注56)</sup>	296	7.2 (6.8, 8.4)	

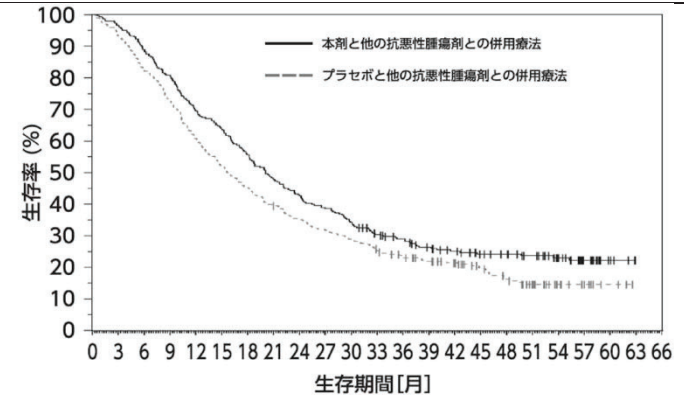
<sup>†</sup>: 中間解析時のデータ：2022年5月25日カットオフ

<sup>‡</sup>: 非層別 Cox 比例ハザードモデルによるプラセボと他の抗悪性腫瘍剤との併用療法との比較

<sup>§</sup>: 探索的な解析

図 42 OS の Kaplan-Meier 曲線（KEYNOTE-811 試験）

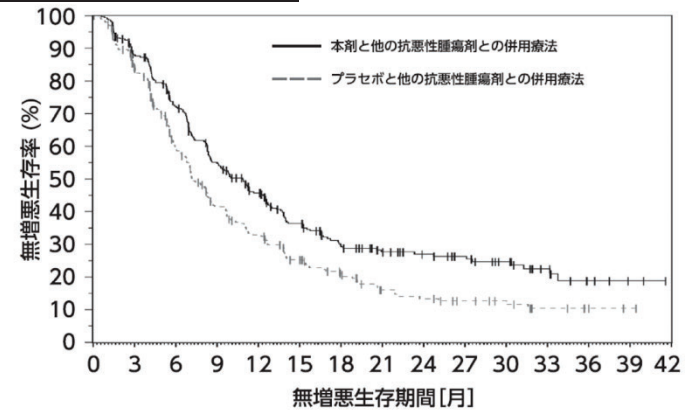
[PD-L1 陽性 (CPS ≥1) の患者]



at risk数

本剤と他の抗悪性腫瘍剤との併用療法	298	288	265	241	207	190	166	143	127	115	102	86	78	67	59	51	48	42	32	18	5	0	0
プラセボと他の抗悪性腫瘍剤との併用療法	296	276	244	215	180	154	135	117	104	93	85	73	63	56	50	38	30	21	13	9	3	0	0

図 43 PFS の Kaplan-Meier 曲線 (KEYNOTE-811 試験)  
[PD-L1 陽性 (CPS $\geq$ 1) の患者]



at risk数

本剤と他の抗悪性腫瘍剤との併用療法	298	250	200	150	116	84	61	48	40	33	26	14	5	2	0
プラセボと他の抗悪性腫瘍剤との併用療法	296	231	150	98	76	54	38	24	20	15	12	6	3	1	0

	<p><u>注 55) 本剤 200 mg 3 週間間隔投与 (Q3W) (各コースの 1 日目に投与) と以下の抗悪性腫瘍剤 (治験担当医師が患者ごとに選択) のいずれかを併用した。</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <u>トラスツズマブ初回 8 mg/kg、2 回目以降 6 mg/kg Q3W (各コースの 1 日目に投与)、シスプラチン 80 mg/m<sup>2</sup> Q3W (各コースの 1 日目に投与) 及び 5-FU 800 mg/m<sup>2</sup>/day Q3W (5 日間持続点滴投与) を投与。</u></li> <li>• <u>トラスツズマブ初回 8 mg/kg、2 回目以降 6 mg/kg Q3W (各コースの 1 日目に投与)、オキサリプラチン 130 mg/m<sup>2</sup> Q3W (各コースの 1 日目に投与) 及びカペシタビン 1000 mg/m<sup>2</sup> Q3W (各コース 1~14 日目に 1 日 2 回経口投与) を投与。</u></li> </ul> <p><u>注 56) プラセボ Q3W (各コースの 1 日目に投与) と注 55) と同一の抗悪性腫瘍剤 (治験担当医師が患者ごとに選択) のいずれかを併用した。</u></p> <p><u>安全性解析対象例 350 例中 341 例 (97.4%) (日本人 44 例中 41 例を含む) に副作用が認められた。主な副作用 (20%以上) は、下痢 166 例 (47.4%)、悪心 154 例 (44.0%)、貧血 110 例 (31.4%)、好中球数減少 94 例 (26.9%)、食欲減退 92 例 (26.3%)、血小板数減少 91 例 (26.0%)、嘔吐 88 例 (25.1%)、末梢性感覚ニューロパチー 84 例 (24.0%) 及び手掌・足底発赤知覚不全症候群 80 例 (22.9%) であった。</u></p> <p>17.1.37 (略)</p>
<p>23. 主要文献 1) ~23) (略) (新設) 24) (略)</p>	<p>23. 主要文献 1) ~23) (略) 24) <u>Janjigian YY, et al. Lancet. 2023; 402: 2197-208.</u> 25) <u>Janjigian YY, et al. N Engl J Med. 2024; 391: 1360-2.</u> 26) (略)</p>