

審査報告(2)

平成 19 年 1 月 16 日

・申請品目

[販売名] グリベック錠 100mg
[一般名] メシル酸イマチニブ
[申請者] ノバルティス ファーマ株式会社
[申請年月日] 平成 17 年 12 月 22 日

・審査内容

独立行政法人医薬品医療機器総合機構(以下、機構)は審査報告(1)をもとに、専門委員に意見を求めた。専門委員との協議の概要を下記に記す。

1. 有効性の評価項目について

機構は、本薬のフィラデルフィア染色体陽性急性リンパ性白血病(Ph+ALL)に対する有効性の評価項目について、同種造血幹細胞移植(allo-SCT)の適応の有無に分けて、以下のように判断した。

allo-SCTの適応を有する患者での化学療法の目的は、初回、又は再発若しくは難治性のいずれの場合においても、血液学的完全寛解(CHR)の状態であらうallo-SCTを実施することであり、これらの患者集団における有効性評価の指標を「CHR率」及び「CHR持続期間」とすることは可能と判断した。一方、allo-SCTの適応がない患者での化学療法の目的は、初回、或いは再発又は難治性のいずれの場合においても、CHRが得られることにより腫瘍細胞減少に伴う症状緩和等が期待出来ることから、「CHR率」を評価指標とすることは可能であると判断した。

これらの機構の判断は、概ね専門委員から支持された。

専門委員からallo-SCTの適応を有する患者において骨髓バンクのコーディネイト期間を上回るCHR持続期間が得られることには臨床的意義が認められるとの意見、allo-SCTの適応を有しない患者においてもCHR持続期間は臨床的に意義ある指標であるが、適応が希少疾病かつ予後不良であることを考慮した場合、CHRが得られることによる症状緩和につながると思われることからCHR率を評価指標として評価することは可能であるとの意見が出された。

しかしながら、化学療法で得られる高い「完全寛解率」が必ずしも全生存期間の延長に寄与するものではないため、Ph+ALLの治療体系では、第1寛解期でのallo-SCTがこれまで推奨されてきたことを考慮した場合、allo-SCTの適応がない未治療例に対する有効性は、全生存期間又は寛解持続期間を指標として評価することが臨床的には最も求められることであるとの意見も出された(審査報告(2)「2. 有効性の評価結果について」の項参照)。

2. 有効性の評価結果について

1) allo-SCTの適応を有する場合

機構は、当該患者において本薬単独療法又は本薬を含む併用化学療法を施行した場合、allo-SCT施行までの期間CHRを維持することが可能な寛解導入療法としての有効性が認められると判断した。専門協議において、この機構の判断は支持された。

2) allo-SCT の適応を有しない場合

機構は、当該患者において本薬単独療法又は本薬を含む併用化学療法を施行した場合、CHR への導入又は維持が得られたことから、本薬の有効性は期待できると判断した。この機構の判断は専門委員より概ね支持された。

上記「1. 有効性の評価項目について」に記載したとおり、専門委員から未治療例で allo-SCT の適応がない患者の場合には、全生存期間又は寛解持続期間を指標としての評価が求められるとの意見が出され、機構は、提出された資料において得られた当該データについて確認した結果、以下のとおりであった。

allo-SCT の適応がないと想定される高齢の未治療例に対する本薬の有効性については、参考資料として提出された 3 試験 (ADE10 試験、AFR09 試験及び AIT04 試験) が該当する。いずれの試験においても、全生存期間又は寛解持続期間についての評価を目的としておらず、明確な結論は導けなかった。

ADE10 試験での本薬群 28 例における成績は、血液学的効果持続期間の中央値 15 ヶ月、12 ヶ月無再発率 67.5±11%、18 ヶ月無病生存率 19.8%、18 ヶ月生存率 54.2%であった。なお、機構は、本試験では計画立案時に対照群と本薬群を比較考察することが計画されておらず、対照 (化学療法) との優劣について結論を導くことは困難と考える。AFR09 試験 30 例では 1 年生存率は 68%であった。AIT04 試験では当該データは得られていなかった。

未治療例を対象とした AJPO1 試験は、allo-SCT の適応がある患者を対象とした試験であるが、allo-SCT が実施されなかった患者 31 例での 1 年生存率は 84.8%±7.1% (Kaplan-Meier 法) であった。

以上より、機構は、本薬は allo-SCT の適応の有無にかかわらず、Ph+ALL に対して一定の有効性が期待できると判断した。しかし、本薬の Ph+ALL に対する有効性についての情報は限られていることから、申請者に対し、Ph+ALL に対する本薬の有効性及び安全性の更なる明確化 (本薬により得られた血液学的寛解持続期間の臨床的意義を明確とするための検討や、本薬を含むがん化学療法の適切なレジメンの検討等) を目的として、製造販売後に臨床試験を実施するよう指示した。

申請者は、以下のよう回答した。

日本成人白血病治療共同研究グループが、AJPO1試験の治療レジメンのうち [] の [] 療法のレジメン部分を変更した臨床試験を検討中との情報を得ている。当該研究グループが実施予定の臨床試験において、指示事項とされた検討内容についての検討を申請者より依頼する予定である。

機構は回答を了承した。

3. 効能・効果について

初発例での allo-SCT の適応の有無、又は再発若しくは難治例での allo-SCT の有無のいずれの場合においても、本薬の一定の有用性が認められたと判断し、効能・効果を「フィラデルフィア染色体陽性急性リンパ性白血病」と設定することは可能とした機構の判断は、専門委員より支持された。

4. 用法・用量について

1) 本薬の 1 日最大投与量について

機構は、800mg/日への増量によって、増量効果が見られたとする根拠は示されていないものと判断し、1 日最大投与量は 600mg とすることが妥当と判断した。この機構の判断は

専門委員より支持され、機構は当該内容を申請者に指示した。

一方、申請者は、承認申請時には1日最大投与量を800mgと設定し申請している。

当該用量の有用性に関して明確な結論は得られていないことから、専門委員より800mg/日への増量についての有用性を検討する臨床試験を製造販売後に実施することが提案された。

機構は、当該用量での有用性を申請時主張した理由及びPh+ALLにおける800mg/日の用量の臨床開発の今後の必要性について申請者の現時点での見解を確認したところ、申請者は以下のように回答した。

本薬の申請にあたっては、Ph+ALLを対象とした国内1203試験で本薬の800mg/日への増量を行った症例が存在していたこと、移行期・急性期のCML患者で800mgへの増量が承認されていること、及び他の有効な治療薬が存在しないことから800mgへの増量が可能となる用法・用量を申請した。しかしながら、Ph+白血病を対象として複数の新規チロシンキナーゼ阻害剤の臨床開発が進行していること、及びこれらの新規薬剤が本薬治療において効果が不十分な患者に対する治療選択肢となることが期待されていることから、Ph+ALLに対する本薬800mgの増量に対する今後の臨床開発の必要性は低いと考える。

機構は、開発者として、Ph+ALLに対する他の薬剤開発が進行していることを考慮し、今後の開発の優先順位を判断する部分は理解でき、概ね回答を了承した。しかし、申請時点で本薬の800mgの有効性を主張する根拠がないことを認識しながら、1日最大投与量を800mgとして申請することには、本薬の対象疾患が希少疾病であることを考慮しても、問題があると考ええる。

2) 本薬の用法について

機構は、今回提出された資料からは、Ph+ALLの治療における本薬の最適な使用方法(レジメン)は明確ではなく、エビデンスを基に推奨し得る本薬の投与スケジュールの情報は極めて限られていると判断した。機構は、臨床試験で用いられたレジメンを、承認後の個別症例の治療において参考となるように、国内で実施された1203試験及びAJP01試験の用法等の詳細内容を情報提供する必要があると考えた。

この機構の判断は専門委員より概ね支持された。

専門委員から、2つの試験以外の他の臨床試験の内容についても情報提供する必要があるとの意見も出された。機構は、添付文書の臨床試験の項に、1203試験の結果及びAJP01試験の概略を記載することに加えて、今回提出された参考資料の臨床試験については、未公表の試験内容を含めて試験内容を記載した資料(参考文献集)等を作成し、医療現場に情報提供しよう申請者に指示し、申請者はこれを了承した。

5. 製造販売後の検討事項について

機構は、製造販売後には医療現場での使用実態の把握、及び安全性についての情報を適切に入手し考察する必要があると判断した。また、安全性についての調査は、特に、本薬と他の抗悪性腫瘍剤が併用された場合の肝機能障害の情報を中心に実施し、心毒性については審査報告(1)「3)安全性について(2)心毒性について」の項に記載した対応を行うことが必要と考えた。

これらの機構の判断は専門委員より支持された。

機構は、製造販売後調査においては、本薬と併用された他の抗悪性腫瘍剤の用法・用量（レジメンの内容）、本薬の使用目的（寛解導入療法、寛解後療法等）及び抗悪性腫瘍剤と本薬を併用時の肝機能障害、長期投与の安全性についての情報収集が可能となるよう計画することを指示し、申請者はこれを了承した。また、本薬の心毒性については、現在実施中又は実施を予定している調査・臨床試験の結果が得られた場合には、速やかに公表することを指示し、申請者はこれを了承した。

6. その他

機構は、本薬投与により心毒性等の重篤な副作用が発現する可能性があること、及び Ph+ALL については本薬と抗悪性腫瘍剤の併用により、本薬の重大な副作用の発現に影響する可能性も想定されることから、警告欄で「本剤の投与は、緊急時に十分対応できる医療施設において、がん化学療法に十分な知識・経験を持つ医師のもとで、本療法が適切と判断される症例についてのみ投与すること。また、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に説明し、同意を得てから投与を開始すること」の内容を記載するよう指示し、申請者はこれを了承した。

・総合評価

機構は、提出された申請内容について、添付文書による注意喚起及び適正使用に関する情報提供が製造販売後に適切に実施され、また、本薬の使用にあたっては、緊急時に十分対応できる医療施設において、がん化学療法に十分な知識・経験を持つ医師のもとで適正使用が遵守されるのであれば、本承認事項一部変更申請については下記の効能・効果及び用法・用量のもとで承認して差し支えないと判断した。なお、再審査期間は平成 23 年 11 月 20 日まで（残余期間）とする。

[効能・効果](下線部今回追加)

1. 慢性骨髄性白血病
2. KIT (CD117) 陽性消化管間質腫瘍
3. フィラデルフィア染色体陽性急性リンパ性白血病

[用法・用量](下線部今回追加)

1. 慢性骨髄性白血病の場合
 - (1) 慢性期：
通常、成人にはイマチニブとして 1 日 1 回 400mg を食後に経口投与する。なお、血液所見、年齢・症状により適宜増減するが、1 日 1 回 600mg まで増量できる。
 - (2) 移行期又は急性期：
通常、成人にはイマチニブとして 1 日 1 回 600mg を食後に経口投与する。なお、血液所見、年齢・症状により適宜増減するが、1 日 800mg (400mg を 1 日 2 回) まで増量できる。
2. KIT (CD117) 陽性消化管間質腫瘍の場合
通常、成人にはイマチニブとして 1 日 1 回 400mg を食後に経口投与する。なお、年齢・症状により適宜減量する。

3. フィラデルフィア染色体陽性急性リンパ性白血病の場合

通常、成人にはイマチニブとして1日1回600mgを食後に経口投与する。なお、血液所見、年齢・症状により適宜減量する。

[指示事項]

フィラデルフィア染色体陽性急性リンパ性白血病に対する本薬の有効性及び安全性の更なる明確化（本薬により得られた血液学的寛解持続期間の臨床的意義を明確とするための検討や、本薬を含むがん化学療法 of 適切なレジメンの検討等）を目的として、製造販売後に臨床試験を実施すること。

[警告](下線部今回追加)

本剤の投与は、緊急時に十分対応できる医療施設において、がん化学療法に十分な知識・経験を持つ医師のもとで、本療法が適切と判断される症例についてのみ投与すること。また、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に説明し、同意を得てから投与を開始すること。

[効能・効果に関連する使用上の注意](下線部今回追加)

(4) 急性リンパ性白血病については、染色体検査又は遺伝子検査によりフィラデルフィア染色体陽性急性リンパ性白血病と診断された患者に使用する。

[用法・用量に関連する使用上の注意](下線部今回追加)

(3) 肝機能検査と用量調節

本剤投与中に肝機能検査値（ビリルビン、AST（GOT）、ALT（GPT））の上昇が認められた場合は下表を参考に投与量を調節すること。

慢性骨髄性白血病(CML)、消化管間質腫瘍(GIST)、 <u>フィラデルフィア染色体陽性急性リンパ性白血病(Ph+ALL)</u>	ビリルビン値 / AST (GOT)、ALT (GPT) 値	投与量調節
慢性期CML、移行期CML又は急性期CML、GIST、 <u>Ph+ALL</u>	ビリルビン値 > 施設正常値上限の3倍超又はAST、ALT値 > 施設正常値上限の5倍超	ビリルビン値が1.5倍未満に、AST、ALT値が2.5倍未満に低下するまで本剤を休薬する。本剤を減量して治療を再開する。

(4) 血液検査と用量調節

本剤投与中に好中球減少、血小板減少が認められた場合は下表を参考に投与量を調節すること。

慢性骨髄性白血病(CML)、消化管間質腫瘍(GIST)、 <u>フィラデルフィア染色体陽性急性リンパ性白血病(Ph+ALL)</u>	好中球数/血小板数	投与量調節
慢性期CML、GIST（初回用量400mg/日）	好中球数 < 1,000/mm ³ 又は 血小板数 < 50,000/mm ³	好中球数1,500/mm ³ 以上及び血小板数75,000/mm ³ 以上に回復するまで休薬する。400mg/日で治療を再開する。

		再び好中球数が1,000/mm ³ を下回るか、又は血小板数が50,000/mm ³ を下回った場合は、へ戻り、300mg/日で治療を再開する。
移行期CML、急性期CML又はPh+ALL (初回用量600mg/日)	注 ¹ 好中球数<500/mm ³ 又は血小板数<10,000/mm ³	血球減少が白血病に関連しているか否かを確認(骨髄穿刺)する。白血病に関連しない場合は400mg/日に減量する。血球減少が2週間続く場合は更に300mg/日に減量する。白血病に関連しない血球減少が4週間続く場合は好中球数が1,000/mm ³ 以上、及び血小板数が20,000/mm ³ 以上に回復するまで休薬し、その後300mg/日で治療を再開する。
注1:原則として、少なくとも1ヵ月治療を継続後(患者の全身状態に十分注意すること)		

[重要な基本的注意](下線部今回追加)

- (7) 慢性骨髄性白血病及び消化管間質腫瘍の治療では、他の抗悪性腫瘍剤との併用投与における安全性は確立されていない。
フィラデルフィア染色体陽性急性リンパ性白血病の治療において、イマチニブと高用量抗悪性腫瘍剤の併用によりトランスアミナーゼ上昇及び高ビリルビン血症を示す一過性の肝毒性があらわれることがあるので、肝機能障害を起こす恐れのある抗悪性腫瘍剤と併用する場合は観察を十分に行うこと。

・ 審査報告(1)の追記

審査報告(1)の作成段階で確認中であったグリベックカプセル 100mg の承認整理までのスケジュールについて申請者より以下の回答が提出され、機構は回答を了承した。

グリベックカプセル 100mg を使用した臨床試験が進行中で、投薬は 2007 年秋には終了する見込みであることから、これらの臨床試験の進捗を確認し、2007 年中には承認整理を行う予定である。

また、審査報告(1)「3)安全性について(2)心毒性について」の項に記載した企業中核データシートの改訂については、2006年12月19日付けで心不全に関する注意喚起が追記されたことを機構は確認した。

AIT04 試験及び ADE10 試験において有効性解析対象から除外された症例の除外理由について申請者から以下の回答が提出された。

AIT04試験の1例は、day 45の骨髄検査が実施されていなかったことより、有効性の解析対象から除外されている。なお、当該症例は末梢血液像では寛解の状態を示していた。ADE10試験の寛解導入療法時の2例が有効性解析対象から除外された理由に関しては、論文中に記載はなく、不明である。

各臨床試験における治療レジメンを以下に示す。

各臨床試験における治療レジメーン一覧

地域	試験の種類	試験番号	治療レジメーン																																																																																
国内	第II相	1203	<p>Core Phase : 本薬は1日1回600mg投与。投与開始後2週間以降に骨髄中の芽球が5%未満に低下しない、又は芽球が増加傾向を示した場合には1日800mgへ増量。 Extension Phase : 他の抗悪性腫瘍剤による寛解後療法や骨髄移植も実施可能。</p>																																																																																
海外	第I相	03001 Amendment 9 (急性期 Ph+CML/ ALL)	<table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th colspan="2">慢性期 Ph+CML</th> <th colspan="2">急性期 Ph+CML/ ALL</th> <th colspan="2">再発・急性期 Ph+CML</th> </tr> <tr> <th></th> <th>イマチニブ (mg/day)</th> <th>Ara-C (mg/m²/day)^{a)}</th> <th>イマチニブ (mg/day)</th> <th>Ara-C (mg/m²/day)^{a)}</th> <th>イマチニブ (mg/day)</th> <th>Ara-C (mg/m²/day)^{b)}</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>1</td> <td>400</td> <td>5</td> <td>400</td> <td>20</td> <td>再発時と同一用量</td> <td>20</td> </tr> <tr> <td>2</td> <td>400</td> <td>10</td> <td>600</td> <td>20</td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>3</td> <td>400</td> <td>20</td> <td>1000</td> <td>20</td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>4</td> <td>600</td> <td>20</td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> </tbody> </table> <p>a) Ara-Cは各サイクルの14~27日目の14日間投与する。 b) Ara-Cは各サイクルの0~13日目の14日間投与する。</p>		慢性期 Ph+CML		急性期 Ph+CML/ ALL		再発・急性期 Ph+CML			イマチニブ (mg/day)	Ara-C (mg/m ² /day) ^{a)}	イマチニブ (mg/day)	Ara-C (mg/m ² /day) ^{a)}	イマチニブ (mg/day)	Ara-C (mg/m ² /day) ^{b)}	1	400	5	400	20	再発時と同一用量	20	2	400	10	600	20			3	400	20	1000	20			4	600	20																																										
	慢性期 Ph+CML		急性期 Ph+CML/ ALL		再発・急性期 Ph+CML																																																																														
	イマチニブ (mg/day)	Ara-C (mg/m ² /day) ^{a)}	イマチニブ (mg/day)	Ara-C (mg/m ² /day) ^{a)}	イマチニブ (mg/day)	Ara-C (mg/m ² /day) ^{b)}																																																																													
1	400	5	400	20	再発時と同一用量	20																																																																													
2	400	10	600	20																																																																															
3	400	20	1000	20																																																																															
4	600	20																																																																																	
海外	第II相	0109	<p>本薬は1日1回400又は600mg投与。開始用量で再発又は治療抵抗性を示した場合には増量可能(1日最大800mg)。</p>																																																																																
国内	第II相	AJP01	<table border="1"> <thead> <tr> <th>薬剤</th> <th>投与方法</th> <th>投与方法</th> <th>投与日</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td colspan="4">寛解導入期: 8週間</td> </tr> <tr> <td>CY</td> <td>1200 mg/m²^{a)}</td> <td>3時間かけて静注</td> <td>1</td> </tr> <tr> <td>Daunorubicin (DNR)</td> <td>60 mg/m²^{b)}</td> <td>1時間かけて静注</td> <td>1~3</td> </tr> <tr> <td>VCR</td> <td>1.3 mg/m²^{c)}</td> <td>静注</td> <td>1, 8, 15, 22</td> </tr> <tr> <td>PSL</td> <td>60 mg/m²</td> <td>経口</td> <td>1~21^{d)}</td> </tr> <tr> <td>イマチニブ</td> <td>600 mg/day</td> <td>経口</td> <td>8~63</td> </tr> <tr> <td>MTX, Ara-C, DEX</td> <td>15, 40, 4 mg/day</td> <td>髄腔内注射</td> <td>29</td> </tr> <tr> <td colspan="4">地固め療法期: (C1とC2を1サイクルとし4サイクル実施)</td> </tr> <tr> <td colspan="4">地固め療法1 (C1):</td> </tr> <tr> <td>MTX</td> <td>1 g/m²</td> <td>24時間かけて静注</td> <td>1</td> </tr> <tr> <td>Ara-C</td> <td>2 g/m²^{e)}</td> <td>12時間ごとに3時間でかけて静注</td> <td>2, 3</td> </tr> <tr> <td>MTX, Ara-C, DEX</td> <td>15, 40, 4 mg/day</td> <td>髄腔内注射</td> <td>1</td> </tr> <tr> <td colspan="4">地固め療法2 (C2):</td> </tr> <tr> <td>イマチニブ</td> <td>600 mg/day</td> <td>経口</td> <td>1~28</td> </tr> <tr> <td>MTX, Ara-C, DEX</td> <td>15, 40, 4 mg/day</td> <td>髄腔内注射</td> <td>1</td> </tr> <tr> <td colspan="4">維持療法期^{f)}</td> </tr> <tr> <td>VCR</td> <td>1.3 mg/m²^{e)}</td> <td>静注</td> <td>1</td> </tr> <tr> <td>PSL</td> <td>60 mg/m²</td> <td>経口</td> <td>1~5</td> </tr> <tr> <td>イマチニブ</td> <td>600 mg/day</td> <td>経口</td> <td>1~28</td> </tr> </tbody> </table> <p>60歳以上の被験者は下記のとおりとした。 a) 800 mg/m², b) 30 mg/m², d) Day 1~7, e) 1 g/m², c) max 2.0 mg, f) 維持療法は、CHRから最高2年間4週ごと管理された。</p>	薬剤	投与方法	投与方法	投与日	寛解導入期: 8週間				CY	1200 mg/m ² ^{a)}	3時間かけて静注	1	Daunorubicin (DNR)	60 mg/m ² ^{b)}	1時間かけて静注	1~3	VCR	1.3 mg/m ² ^{c)}	静注	1, 8, 15, 22	PSL	60 mg/m ²	経口	1~21 ^{d)}	イマチニブ	600 mg/day	経口	8~63	MTX, Ara-C, DEX	15, 40, 4 mg/day	髄腔内注射	29	地固め療法期: (C1とC2を1サイクルとし4サイクル実施)				地固め療法1 (C1):				MTX	1 g/m ²	24時間かけて静注	1	Ara-C	2 g/m ² ^{e)}	12時間ごとに3時間でかけて静注	2, 3	MTX, Ara-C, DEX	15, 40, 4 mg/day	髄腔内注射	1	地固め療法2 (C2):				イマチニブ	600 mg/day	経口	1~28	MTX, Ara-C, DEX	15, 40, 4 mg/day	髄腔内注射	1	維持療法期 ^{f)}				VCR	1.3 mg/m ² ^{e)}	静注	1	PSL	60 mg/m ²	経口	1~5	イマチニブ	600 mg/day	経口	1~28
薬剤	投与方法	投与方法	投与日																																																																																
寛解導入期: 8週間																																																																																			
CY	1200 mg/m ² ^{a)}	3時間かけて静注	1																																																																																
Daunorubicin (DNR)	60 mg/m ² ^{b)}	1時間かけて静注	1~3																																																																																
VCR	1.3 mg/m ² ^{c)}	静注	1, 8, 15, 22																																																																																
PSL	60 mg/m ²	経口	1~21 ^{d)}																																																																																
イマチニブ	600 mg/day	経口	8~63																																																																																
MTX, Ara-C, DEX	15, 40, 4 mg/day	髄腔内注射	29																																																																																
地固め療法期: (C1とC2を1サイクルとし4サイクル実施)																																																																																			
地固め療法1 (C1):																																																																																			
MTX	1 g/m ²	24時間かけて静注	1																																																																																
Ara-C	2 g/m ² ^{e)}	12時間ごとに3時間でかけて静注	2, 3																																																																																
MTX, Ara-C, DEX	15, 40, 4 mg/day	髄腔内注射	1																																																																																
地固め療法2 (C2):																																																																																			
イマチニブ	600 mg/day	経口	1~28																																																																																
MTX, Ara-C, DEX	15, 40, 4 mg/day	髄腔内注射	1																																																																																
維持療法期 ^{f)}																																																																																			
VCR	1.3 mg/m ² ^{e)}	静注	1																																																																																
PSL	60 mg/m ²	経口	1~5																																																																																
イマチニブ	600 mg/day	経口	1~28																																																																																
海外	第I相	03001 [Druker]	<p>本薬1日300~1000mg投与。</p>																																																																																