

値)は、疼痛：本薬/CDDP 群 (27.55→24.70)、CDDP 群 (25.48→30.47)、呼吸困難：本薬/CDDP 群 (31.21→30.75)、CDDP 群 (32.14→37.69) であり、平均値ではともに本薬/CDDP 群で改善が認められ、呼吸困難のスコア変化についても有意な改善が認められる結果と考える。疲労及び活動性レベルのスコアにおいて有意な改善が認められる結果であり、LCSS のスコアの合計でも、第 6 サイクルで有意差が認められると考える。

LCSS スコア：海外第Ⅲ相試験 (JMCH 試験) (RT 集団) (総括報告書より抜粋)

サイクル	治療群	疼痛				呼吸困難			
		N	LS Mean	SE	P 値	N	LS Mean	SE	P 値
ベースライン	本薬/CDDP	211	27.55	1.83	—	212	31.21	1.7	—
	CDDP	218	25.48	1.63		218	32.14	1.77	
1	本薬/CDDP	207	23.55	1.37	0.082	208	32.47	1.38	0.814
	CDDP	218	26.87	1.33		218	32.93	1.36	
2	本薬/CDDP	195	24.77	1.39	0.064	196	33.34	1.4	0.476
	CDDP	198	28.4	1.37		198	34.75	1.39	
3	本薬/CDDP	163	22.48	1.46	0.009	163	32.48	1.47	0.418
	CDDP	130	28.03	1.55		130	34.22	1.56	
4	本薬/CDDP	153	23.5	1.48	0.017	153	31.88	1.5	0.344
	CDDP	123	28.68	1.58		123	33.95	1.59	
5	本薬/CDDP	133	22.57	1.54	0.02	133	31.8	1.55	0.153
	CDDP	97	27.91	1.7		97	35.08	1.7	
6	本薬/CDDP	111	24.7	1.62	0.017	111	30.75	1.63	0.004
	CDDP	83	30.47	1.78		83	37.69	1.78	
平均	本薬/CDDP	211	23.59	1.17	0.004	212	32.12	1.2	0.123
	CDDP	218	28.39	1.19		218	34.77	1.22	

LS Mean: Model-based mean from repeated measures analysis

SE: Standard Error of the LS Mean

LCSS スコア：海外第Ⅲ相試験 (JMCH 試験) (RT 集団) (総括報告書より抜粋)

サイクル	治療群	QOL 全般				LCSS スコア合計			
		N	LSMean	SE	P 値	N	LSMean	SE	P 値
ベースライン	本薬/CDDP	211	38.84	1.72	—	208	27.52	1.17	—
	CDDP	217	39.18	1.76		214	26.9	1.1	
1	本薬/CDDP	207	43.74	1.4	0.602	202	29.46	0.92	0.869
	CDDP	217	42.72	1.37		211	29.25	0.9	
2	本薬/CDDP	195	44.75	1.42	0.582	188	30.44	0.94	0.852
	CDDP	195	43.65	1.41		192	30.69	0.93	
3	本薬/CDDP	162	43.86	1.48	0.786	160	29.39	0.98	0.155
	CDDP	130	44.45	1.56		126	31.42	1.04	
4	本薬/CDDP	153	44.39	1.5	0.913	151	28.99	0.99	0.150
	CDDP	123	44.63	1.59		118	31.08	1.06	
5	本薬/CDDP	133	43.7	1.55	0.479	133	29.01	1.02	0.116
	CDDP	97	45.33	1.69		93	31.42	1.14	
6	本薬/CDDP	110	43.08	1.63	0.058	110	28.89	1.08	0.004
	CDDP	83	47.63	1.77		79	33.55	1.19	
平均	本薬/CDDP	211	43.92	1.23	0.642	208	29.36	0.79	0.100
	CDDP	217	44.73	1.25		214	31.23	0.81	

LS Mean: Model-based mean from repeated measures analysis

SE: Standard Error of the LS Mean

機構は、申請者の考察では、サイクル数が増えるに従い PD となった症例や有害事象発現による中止例が脱落していることが考慮されておらず、実際に第 6 サイクルにおいて評価が可能な症例数は、本薬/CDDP 群 111 例、CDDP 群 83 例と、いずれもベースラインにおける症例数（本薬/CDDP 群 211 例、CDDP 群 218 例）から減少していることから、各サイクルにおける LCSS スコアの平均値による比較検討は、評価方法として適切ではないと判断した。

本薬/CDDP 群では、CDDP 群に比して臨床症状や QOL の悪化抑制について LCSS スコアの改善が平均値としては差があるものの、申請者の提示した結果だけでは臨床的なベネフィットが明確にされるには至っていないと機構は考える。

・呼吸機能検査の評価結果について

申請者は、呼吸機能検査として努力肺活量 (FVC)、肺活量 (SVC)、1 秒量 (FEV_{1.0}) を測定し、本薬/CDDP 群では、CDDP 群に比して 3 つの測定項目すべてにおいて、治験期間を通して改善が認められたと説明している。

また、申請者は、前項の LCSS の評価と呼吸機能検査との関連について、本薬/CDDP 併用療法による胸部の腫瘍の縮小、腫瘍の胸壁浸潤に伴う疼痛の改善、胸水減少等の病態の改善に伴い、呼吸機能が改善し、同時に LCSS 項目の呼吸困難スコアも改善したと考えられることから、本薬/CDDP 併用療法により認められた呼吸機能の改善は臨床的な意義があると説明している。

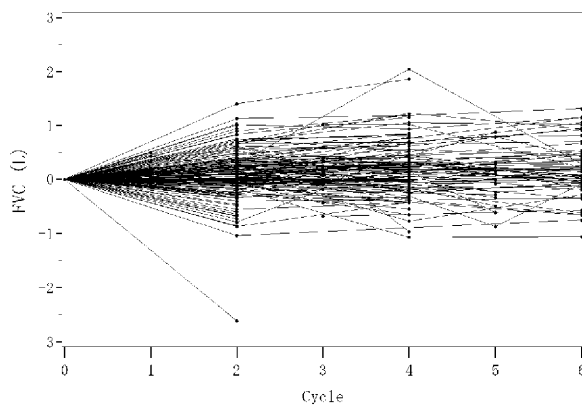
機構は、悪性胸膜中皮腫患者に認められる典型的な呼吸機能障害は拘束性障害であることから、呼吸機能の評価項目として測定された 3 項目のうち、FVC 又は SVC がより適切な指標であると考ええる。また、FVC が悪性胸膜中皮腫の疾患進行や再発の指標となるとされている (N Engl J Med 353: 1591-1603, 2005) ことから、本薬/CDDP の悪性胸膜中皮腫患者の呼吸機能に対する効果の評価において、FVC について検討を行うことが妥当であると判断した。以下の表に、申請者が行った FVC に関する解析結果を示す。

努力肺活量 (FVC) : 海外第Ⅲ相試験 (JMCH 試験)

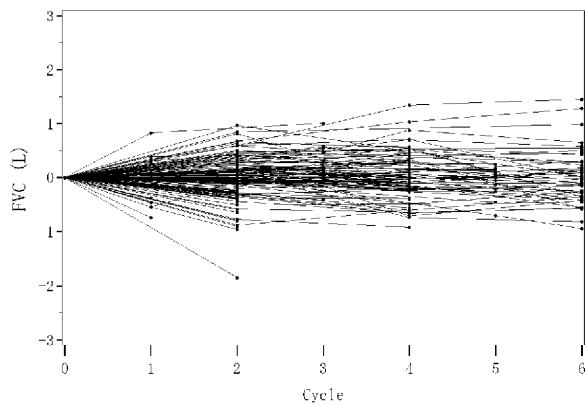
サイクル	FVC（%予測値）						p 値 本薬/CDDP vs CDDP
	本薬/CDDP			CDDP			
	N	LS Mean	SE	N	LS Mean	SE	
ベースライン	167	61.52	1.59	155	62.12	1.39	—
サイクル 2	152	65.37	0.95	139	63.21	0.99	0.117
サイクル 4	117	67.11	1.02	88	63.44	1.12	0.016
サイクル 6	66	67.12	1.18	53	60.72	1.30	<0.001
平 均	167	66.53	0.90	155	62.45	0.96	0.002

LS Mean: Model-based mean from repeated measures analysis

SE: Standard Error of the LS Mean



FVC 変化量(本薬/CDDP 併用群)



FVC 変化量(CDDP 群)

機構は、LCSS スコアの評価と同様、申請者の考察では、サイクル数が増えるに従い PD となり呼吸機能が低下した症例が脱落していることが考慮されておらず、各サイクルにおける平均値による比較検討については、評価方法として適切ではないと考える。申請者の行った解析から、本薬/CDDP により悪性胸膜中皮腫患者の呼吸機能が改善されるとする明確な結論を導くことは困難と考える。

申請者は、JMCH 試験において、呼吸機能は、本薬/CDDP 群で CDDP 群と比べ統計学的に有意に改善を示したと述べているが、機構は、FVC が悪化している症例も多く、申請者の主張を受け入れることは困難であると考え。しかし、個々の症例を確認したところ、FVC の改善が認められる症例が存在し、CDDP 群より呼吸機能の悪化を抑制するとの解釈の可能性もあるため、試験途中で脱落した症例も含めた解析結果について、現在申請者に確認中である。

以上の本薬/CDDP 併用療法の有効性（生存期間、LCSS、呼吸機能）に関する機構の判断に関しては、専門協議にて議論したい。

(2) 国内第Ⅰ/Ⅱ相試験 (ME01 試験) について

①有効性の評価項目の妥当性について

ME01試験では、ステップ1で確認した臨床推奨用量で得られる奏効率が、閾値奏効率を

上回ることを確認することを目的として、奏効率が主要評価項目として評価された。副次評価項目として、奏効期間、Progression Free Survival (PFS)、1年生存率、MST、QOL (QOL-ACD、FACT-L) 及び呼吸機能の経時的変化が評価された。

機構は、海外第Ⅱ相試験 (JMDR試験) においても、主要評価項目には奏効率が設定されており、国内第Ⅰ/Ⅱ相試験において悪性胸膜中皮腫に対する本薬/CDDP併用療法の主要評価項目として奏効率を設定することについては、探索的試験であるとの位置付けから概ね妥当と判断している。ただし、副次評価項目と設定された奏効期間、1年生存率、PFS、QOL-ACD及びFACT-Lの経時的変化については、提出された中間解析においては、当該成績は得られていない。なお、本試験の最終報告書は2006年10月に提出予定とされている。

②有効性の評価結果について

奏効率 (腫瘍縮小効果) について

機構は、本薬の有効性の指標としての奏効率について検討を行った。

ME01試験においては、奏効率は主要評価項目として評価され、評価基準はJMCH試験に準じた方法とされた。ME01試験の結果では、2006年9月9日時点での臨床推奨用量での奏効率はステップ1では28.6% (2/7例)、ステップ2では41.7% (5/12例) であり、各ステップを併せた奏効率は36.8% (7/19例) であった。

一方、海外第Ⅲ相試験 (JMCH試験) においては、奏効率は副次評価項目として評価され、Modified SWOG基準に従い判定された。独立中央判定委員会による判定の結果、最良総合効果の奏効率は、本薬/CDDP群43.7% (86/197例)、CDDP群15.0% (30/200例) であった (治験担当医師による判定結果では、本薬/CDDP併用群41.3% (93/225例)、CDDP群16.7% (37/222例) であった。)

機構は、JMCH試験において独立中央判定委員会による判定と治験担当医師判定の評価例数が異なる理由を尋ねたところ、申請者は①施設外判定委員の判定の際に、治験担当医師が評価した画像データが、何らかの理由で入手できなかったこと、②治験担当医師が評価した画像データは入手できたものの、画像の品質が十分でないなどの理由で、施設外判定委員が病変を評価できなかったこと、を理由として回答した。また、奏効期間に関しては、独立中央判定委員会による判定が規定されておらず、治験担当医師の判定のみとされていた。

機構は、独立中央判定委員会で奏効と判定された症例のみでの奏効期間を算出するように、申請者に求めたところ、奏効期間を算出するために必要な、個々の時点における判定結果や、CR/PR・PD等の確定日に関するデータは入手していないため、施設外判定委員の効果判定に基づく奏効期間は、算出できないとの回答を得た。なお、JMCH試験において施設外判定委員会の評価例数と治験担当医師の評価例数が異なっている理由について、申請者の説明からは、その詳細は不明であった。

次に機構は、本疾患における腫瘍縮小の臨床的意義について説明を求め、申請者は以下のように説明している。

悪性胸膜中皮腫の病態進展の経過を踏まえると、胸腔に占める腫瘍の容積を縮小させることにより、呼吸・循環系及び肺機能が保持され、それに伴い他臓器の負担が軽減されることが期待され、これらが総合的に生存及びQOLに対する効果をもたらすと考えられるため、腫瘍縮小効果は悪性胸膜中皮腫に対する有効性の重要な指標の一つである。

機構は、悪性胸膜中皮腫は局所浸潤による進行が主であり (N Engl J Med 353: 1591-1603, 2005)、病変の大きさを正確に測定することが困難であることに加えて、当該癌腫においては抗悪性腫瘍剤使用時の腫瘍縮小に関する評価の基準は明確に確立しているものではないと理解している。また、機構は、本薬の有効性を評価するにあたっては、全生存期間の評価が重要であると考ええるものの、探索的な非対照デザインの国内試験成績からは全生存期間に関する直接的な評価は困難と考える。

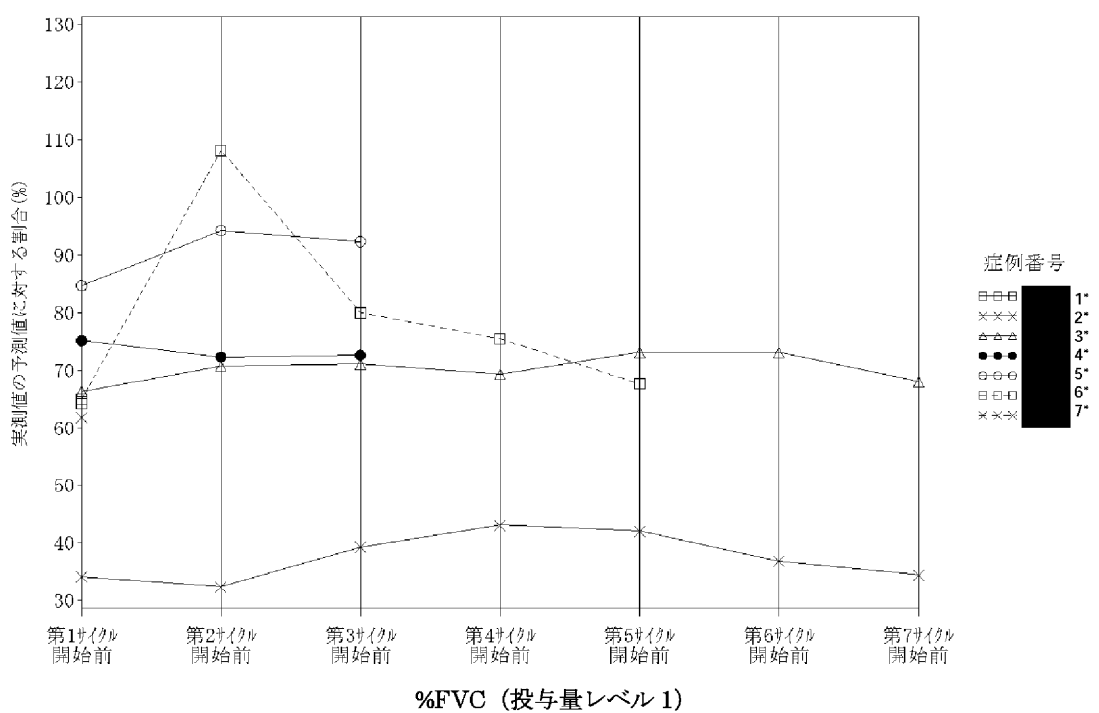
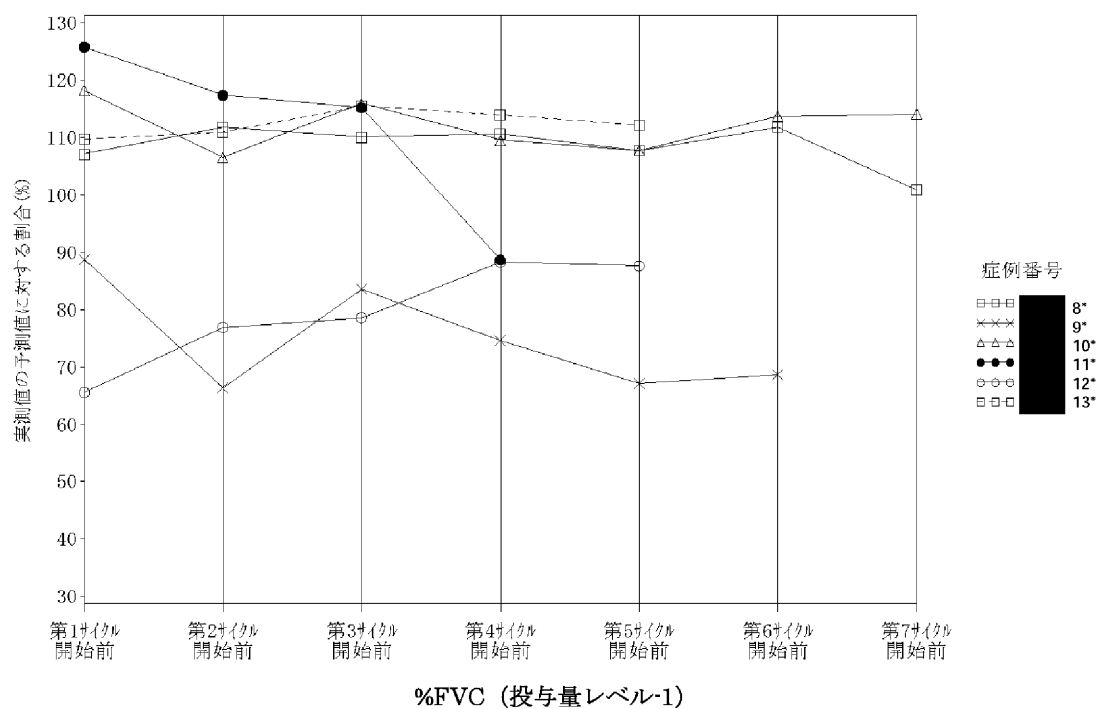
腫瘍縮小と生存期間の関係は不明であるものの、ME01 試験でも本薬/CDDP による悪性胸膜中皮腫の日本人症例で奏効（腫瘍の縮小）が確認されたことは臨床的に重要な情報であり、機構は国内においても当該疾患に対する有効性が期待されるものとする。

呼吸機能に関する検討結果について

ME01 試験における、各症例の FVC (%) を下図に示す。

申請者は、本薬/CDDP 投与の継続によりベースラインからの悪化は認められず、呼吸機能は維持されていたと説明しているが、機構は、当該試験における検討症例数が少ないこと、また、FVC が悪化している症例も認められており、申請者の主張を受け入れることは困難であるとする。

ME01 試験における%FVC の推移



*：新薬承認情報提供時に置き換えた。

以上、ME01 試験での有効性の評価結果に関する機構の判断については専門協議で議論を行いたい。

(3) 有効性の予測因子について

機構は、海外 JMCH 試験において、有効性と組織型、PS 等の背景因子との関係について考察するよう申請者に求めた。

申請者は、以下の内容を回答した。

臨床病期 I / II 期の集団及び組織亜型の「その他」に分類された集団を除き、すべての部分集団において、本薬/CDDP 群が CDDP 群よりも、生存期間を延長することが示された。

KPS、臨床病期、組織亜型及び手術歴の有無別の生存期間の要約 (JMCH 試験) (申請者作成)

		本薬/CDDP 群		CDDP 群		HR (併用群/CDDP 群)
		N	中央値 (月)	N	中央値 (月)	
KPS	70, 80	109	8.6	97	6.5	0.76
	90, 100	117	15.3	125	12.7	0.83
臨床病期	I, II	51	14.4	47	16.4	1.14
	III, IV	174	10.9	173	7.9	0.72
組織型	上皮型	154	13.3	152	10.8	0.81
	肉腫型	18	7.0	25	5.4	0.77
	二相型	37	8.2	36	6.9	0.84
	その他	17	9.0	9	11.6	1.29
手術歴	無	82	12.9	95	9.3	0.72
	有	144	11.4	127	9.0	0.79

機構は、JMCH 試験において、臨床病期 I 及び II 期の患者では本薬/CDDP 群の生存期間が CDDP 群よりも短いことから (本薬/CDDP 群 : 14.4 カ月、CDDP 群 : 16.4 カ月、ハザード比 1.14)、本薬/CDDP の投与を推奨する対象として、臨床病期 I 及び II 期の集団が含まれるのか申請者に見解を求めた。

申請者は、以下のように回答した。

臨床病期 I 及び II 期の集団では、予後が良好とされている上皮型の患者の割合が、CDDP 群では 72.3% (34/47 例)、本薬/CDDP 群では 56.9% (29/51 例) と群間で不均衡があったこと、また、後治療として化学療法が施行された患者の割合にも群間差があり (本薬/CDDP 群 39.2%、CDDP 群 53.2%)、これらが HR が 1 以上になったことに影響している可能性がある。また、組織亜型別の「その他 (Other)」に分類された集団については、症例数が両群で 26 例 (RT 集団の 5.8%) と少なく、結果の適切な解釈は困難であると考え。本薬/CDDP 群はどの対象集団であっても同様に、CDDP 群よりも全生存期間が延長される傾向が示されたことから、悪性胸膜中皮腫に対して確立された治療法がない現状においては、JMCH 試験において生存期間の延長が検証された本薬/CDDP 併用療法を、背景因子を問わず、実施することは、医学的及び倫理的にも妥当であると考え。

機構は、JMCH 試験で認められた臨床病期での HR の違いについては、申請者の回答を了承した。

教科書、公表論文を確認した結果、悪性胸膜中皮腫において、生存に関わる最も重要な予測因子は PS (Karnofsky score) であり (Cancer Principles & Practice of Oncology 7th ed. Lippincott W&W)、胸痛、呼吸困難、血小板数増多、体重減少、血清 LDH、胸膜浸潤、ヘモグロビン低値、白血球増多及び高齢 (75 歳以上) も挙げられていること (Chest 1998; 113: 723-731)、また、他の予後不良因子として、男性、広汎な病変を有する患者、白血球数増加、貧血、肉腫型、PET での fluoro-deoxyglucose の高い取り込みが挙げられている (N Engl J Med 353: 1591-1603, 2005)。また、機構は、臨床試験の情報から予後因子の更なる検討を求めたが、結果として明確な予後因子の情報は得られていない。

4) 臨床試験における安全性の評価結果について

機構は、国内 ME01 試験では、検討症例数が極めて少なく、国内における本薬/CDDP 併用時の安全性の評価は薄弱であると考える。以下に示した本薬/CDDP 併用時の安全性に関する国内及び海外臨床試験での検討の結果、本適応疾患の重篤性を考慮すると、日本人における安全性については、忍容可能なものと判断した。したがって、本薬の使用にあたっては、以下に述べる点に留意した慎重な使用が必要であると考える。なお、国内において、肺障害の発現頻度が海外と比較して高い可能性は現時点で否定できないと考えられることから、本薬の使用にあたって、肺障害の発現に関しては特に留意する必要があると考える。

- ・ 骨髄抑制に対する適切な支持療法の実施
- ・ 消化管毒性及び皮疹への適切な対症療法の実施
- ・ 間質性肺疾患及び横紋筋融解症の早期発見と適正な対症療法の実施

(1) 骨髄抑制について

海外 JMCH 試験において、Grade 3 以上の好中球数減少の発現は、本薬/CDDP 群では 226 例 1066 サイクルのうち、63 例 (27.9%) 125 サイクル (11.7%)、また、CDDP 群 222 例 877 サイクルのうち、5 例 (2.3%) 5 サイクル (0.6%) に認められており、本薬/CDDP 群で高かった ($p < 0.001$, Fisher's exact test)。好中球数減少 (本薬/CDDP 群 61.5%、CDDP 群 14.9%)、白血球数減少 (本薬/CDDP 群 57.1%、CDDP 群 19.4%) 及び血小板数減少 (本薬/CDDP 群 29.2%、CDDP 群 7.2%) についても、CDDP 群に比較して本薬/CDDP 群で発現頻度が高かった。同様に、本薬との因果関係の否定できない有害事象 (副作用) についても、本薬/CDDP 群で発現頻度が高い結果であった。

国内 ME01 試験においては、有害事象は 21 例全例に第 1 サイクルより発現が認められており、骨髄抑制についてはヘモグロビン減少 (12/15 例、80.0%)、好中球数減少 (12/13 例、92.3%)、血小板数減少 (4/6 例、66.7%) が第 2 サイクルまでに発現する等、比較的治療早期から発現している。中間集計での各有害事象発現頻度として、好中球数減少 61.9%

(13/21 例)、白血球数減少 61.9% (13/21 例)、血小板数減少 28.6% (6/21 例) であり、また、Grade3 以上の有害事象は、好中球数減少 23.8% (5/21 例)、白血球数減少 9.5% (2/21 例)、血小板数減少 4.8% (1/21 例) であった。

申請者は、好中球数減少、白血球数減少及び血小板数減少については、いずれも可逆的な有害事象であり、減量及び中止基準に準じて治療を実施することによって対処可能なものであると説明している。また、葉酸及びビタミン B₁₂ を併用投与することによって、Grade 3 以上の好中球数減少及び白血球数減少の発現頻度が低下するため、本併用療法の治療継続可能性が高まると説明している（「4.2 臨床的有効性及び安全性に関する資料 9）（3）葉酸及びビタミン B₁₂ の投与について」の項参照）。

機構は、国内外の骨髄抑制に関する比較及び G-CSF 製剤の使用状況について検討したが、国内検討症例数が少数であり、骨髄抑制の国内外の比較について明確な評価は困難であった。しかし、国内においては G-CSF 製剤の使用を必要とした症例の割合が海外に比べて高い可能性があり、機構は、ME01 試験において Grade 3 以上の骨髄抑制を発現した各症例について、骨髄抑制からの回復の有無と回復までの日数を平成■■年■■月■■日付けで申請者が ME01 試験の追加データとして提出した資料を用いて確認した。

その結果、Grade 3 以上の骨髄抑制が発現した 50 件のうち、消失又は軽快した事象は 42 件であり、いずれの事象においても最低値から消失又は軽快までに要した日数は臨床的に許容可能と考えられる範囲であり、骨髄抑制により出現し得る感染症や出血等について Grade 3 以上の有害事象が認められなかったことを確認した。消失又は軽快が認められなかった症例については、全例が投与量レベル 1（本薬 500mg/m²、CDDP 75mg/m²）の症例で、症例番号■■■■^{6*}：ヘモグロビン低下、症例番号■■■■^{15*}：リンパ球数減少、ヘモグロビン減少、症例番号■■■■^{23*}：リンパ球数減少、症例番号■■■■^{24*}：リンパ球数減少、白血球数減少、好中球数減少、血小板数減少であった。症例番号■■■■^{24*}以外の症例については、転帰は未回復であるものの、臨床的に判断して許容可能な範囲と考えられた。症例番号■■■■^{24*}については白血球数、好中球数、血小板数が最も低下した第 2 サイクル day 3 において誤嚥性肺炎を発症し、同 day 12 に骨髄抑制から未回復のまま死亡した（機構注：誤嚥性肺炎は第 2 サイクルに発症し、同 day 12 において軽快とされているが、本症例は同日に死亡している（死亡原因は腫瘍死とされた）。）。

以上より、機構は ME01 試験の症例を検討した結果、国内において本薬/CDDP 併用療法を申請用法・用量で使用した場合の骨髄抑制は、適正な支持療法がなされるのであれば、許容可能な範囲であると判断した。

(2) 消化管障害について

DLT と定義された Grade 3 以上の胃腸障害の発現頻度は、JMCH 試験の本薬/CDDP 群で、悪心 14.6% (33/226 例)、嘔吐 13.3% (30/226 例) である。一方、ME01 試験 (20■■■■

年■月中間集計)の本薬/CDDP 群では、悪心 0% (0/21 例)、嘔吐 4.8% (1/21 例)のみであった。機構は、両試験におけるデキサメタゾンや 5-HT₃ 拮抗剤の使用状況について申請者に説明を求めた。

申請者は、ME01 試験及び JMCH 試験ではともに、副腎皮質ホルモン及び 5-HT₃ 受容体拮抗剤について副作用の一次予防目的での使用に関する規定があり、両試験ともにほぼ全例で使用されていたと回答した。

機構は、国内外の臨床試験において本薬/CDDP 投与時には、予め悪心・嘔吐に対する対応が実施されていたことから、製造販売後においても、適切な支持療法が実施される必要があると考える。また、葉酸とビタミン B₁₂ の併用については「4.2 臨床的有効性及び安全性に関する資料 9) (3) 葉酸及びビタミン B₁₂ の投与について」の項に記載する。

(3) 肺障害について

国内で、非小細胞肺癌患者を対象として本薬の単剤投与時の有効性及び安全性が検討された国内第Ⅱ相試験 (H3E-JE-NS01 試験 (以下、NS01 試験)) で、20■年■月■日時点で 3.5% (8/226 例) に、本薬との因果関係が否定できないと判断された間質性肺疾患 (ILD) 様事象が発現している。このうち 1 例 (症例番号^{2*} ■■■: 7■歳男性) は死亡し、他の 7 例に認められた ILD 様事象は、いずれもステロイド投与により回復又は軽快した。

機構は、国内外の臨床試験成績及び海外の製造販売後使用経験に関する情報より、ILD 様事象の発現状況を比較し、ILD 様事象発現の予測因子について考察するよう求めた。

申請者は以下の内容を回答した。

20■年■月■日時点における日本を含む各国での本薬の臨床試験及び海外の製造販売後での使用例は、各々 12,259 例及び約 80,000 例と推定される。

国内では 9 例の重篤な ILD 様事象が認められ (全例が臨床試験報告)、海外では 39 例の重篤な ILD 様事象が報告された (自発報告 14 例、臨床試験報告 25 例)。重篤な ILD 様事象として報告された計 48 例中、副作用とされた症例は 33 例 (国内 8 例、海外 25 例)であった。

また、重篤な ILD 様事象発現例 48 例での ILD 様事象の発現件数は 53 件で、国内 9 件、海外 44 件であった。ILD 様事象 53 件の転帰は、国内では死亡 1 例 (11.1%)、未回復 1 件 (11.1%)、完全に回復又は軽快 7 件 (77.8%)、海外では死亡 4 例 (9.1%)、未回復 11 件 (25.0%)、完全に回復又は軽快 15 件 (34.1%)、不明 14 件であった。国内外の ILD 様事象が認められた症例の背景因子を検討した結果、予測因子となる可能性のある因子は認められなかった。

機構は、検討症例数が少ないこと、また、検討された症例が肺関連疾患を合併しやすい肺癌症例であることから、現段階において国内外での ILD 様事象の発現頻度の差について確定的な判断はできないものの、国内臨床試験で見かけ上 ILD 様事象の発現割合が海外よりも高く、死亡例も認められていることから、製造販売後に適切な情報提供を行い、十分な

*: 新薬情報提供時に置き換えた。