

(VEGF) の産生抑制を介して腫瘍内の血管新生を阻害することも報告されている。¹⁹⁾

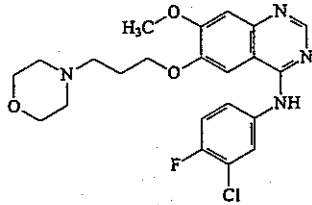
ゲフィチニブはこれらの作用に基づき悪性腫瘍の増殖抑制あるいは退縮を引き起こすものと考えられるが、腫瘍退縮の作用機序の詳細は不明である。

3. 代謝物¹⁹⁾

ヒトの主要代謝物O-脱メチル体のEGF刺激下での細胞増殖に対する阻害作用はゲフィチニブの約14分の1であり、本代謝物の臨床効果への寄与は小さいと思われる。

【有効成分に関する理化学的知見】

一般名 : ゲフィチニブ (Gefitinib) (JAN)
 化学名 : N-(3-Chloro-4-fluorophenyl)-7-methoxy-6-[3-(morpholin-4-yl)propoxy]quinazolin-4-amine
 構造式 :



分子式 : C₂₂H₂₁ClFNO₅
 分子量 : 446.90
 融点 : 約195℃
 分配係数 : 14000 (1-オクタノール/pH9緩衝液)
 性状 : 白色の粉末である。酢酸 (100)、ジメチルスルホキシドに溶けやすく、ピリジンにやや溶けやすく、テトラヒドロフランにやや溶けにくく、メタノール、エタノール (99.5)、酢酸エチル、2-プロパノール、アセトニトリルに溶けにくく、水にほとんど溶けない。ゲフィチニブの溶解度はpHに依存する。低pH域ではやや溶けにくく、pH 4-6の間で溶解度は大きく低下し、pH 6以上においてはほとんど溶けない。
 製剤 (イレッサ錠250) の各pHにおける溶出率 (下表) は上記のゲフィチニブの溶解度に関する知見と一致しており、pH 5.0以下では15分以内に85%以上の溶出がみられたが、pHが増加するにつれて溶出率が次第に低下した。

表 イレッサ錠250の溶出率 (%)

試験液	15分	30分	45分
pH 1.2	101	102	—
pH 3.0	90	96	—
pH 4.0	89	94	96
pH 5.0	87	96	96
pH 6.8	<10	<10	<10
水	<10	<10	<10

【承認条件】

- 手術不能又は再発非小細胞肺癌に対する本薬の有効性及び安全性の更なる明確化を目的とした十分なサンプルサイズを持つ無作為化比較試験を国内で実施すること。

- 本薬の作用機序の更なる明確化を目的とした検討を行うとともに、本薬の薬理作用と臨床での有効性及び安全性との関連性について検討すること。また、これらの検討結果について、再審査申請時に報告すること。

【包装】

イレッサ錠250 : [PTP] 14錠

【主要文献】

- 1) Nakamura, Y., et al. : Experimental Eye Research, 72 (5), 511, 2001
- 2) 社内資料
- 3) 社内資料
- 4) Ranson, M., et al. : J. Clin. Oncol., 20, 2240, 2002
- 5) 社内資料
- 6) 社内資料
- 7) 社内資料
- 8) 社内資料
- 9) 社内資料
- 10) 社内資料
- 11) 社内資料
- 12) 社内資料
- 13) Woodburn, J.R., et al. : Proc. Am. Assoc. Cancer Res., 38, 633 Abs4251, 1997
- 14) 社内資料
- 15) Ciardiello, F., et al. : Clin. Cancer Res., 6, 2053, 2000
- 16) Chan, K.C., et al. : Cancer Res., 62, 122, 2002
- 17) Albanell, J., et al. : J. Clin. Oncol., 20, 110, 2002
- 18) Ciardiello, F., et al. : Clin. Cancer Res., 7, 1459, 2001
- 19) 社内資料

【文献請求先】

アストラゼネカ株式会社 メディカルインフォメーションセンター
 〒531-0076 大阪市北区大淀中1丁目1番88号

WEB SITE : <http://www.iressa.com>

本剤は新医薬品であるため、厚生労働省告示第99号 (平成14年3月18日付) に基づき、平成15年8月末日までは、投薬 (あるいは投与) は、1回14日分を限度とすること。

Ⓔ: アストラゼネカグループの登録商標です。
 © AstraZeneca 2002



製造・販売元
アストラゼネカ株式会社
 大阪市北区大淀中1丁目1番88号



専門家会議報告

作成日時

2003年3月26日

ゲフィチニブ（イレッサ[®]錠 250）の急性肺障害・間質性肺炎
（ILD）に関する専門家会議最終報告

目次	頁
1. はじめに	5
2. 解析結果の要約	6
3. 診断・治療への提言	7
3.1. ゲフィチニブ投与に際しての注意	7
3.2. 早期診断	8
3.3. 早期治療	8
4. 調査方法	8
4.1. アストラゼネカ社によるゲフィチニブ投与例における急性肺障害・間質性肺炎 (ILD) 発症症例の安全性情報の収集 (自発報告)	8
4.2. 専門家会議によるゲフィチニブ急性肺障害・間質性肺炎 (ILD) 症例の検討	9
4.3. 専門家会議・分科会による検討	10
4.3.1. 臨床データベース症例 (152 例) の解析	10
4.3.2. 画像入手例 (134 例) の臨床的検討	10
4.3.3. CT を中心とした画像所見の検討	11
4.3.4. 剖検例 (8 例) における病理組織所見の検討	11
4.3.5. 臨床診断アルゴリズムの検討	11
5. 検討結果	11
5.1. 自発報告データベースにおける急性肺障害・間質性肺炎 (ILD) の検討	11
5.1.1. 発症頻度 (海外との比較)	11
5.1.2. 発症症例の背景因子 (海外との比較)	12
5.1.3. 発症の時期と予後の変化	13
5.2. 臨床データベース症例 (152 例) の解析	13
5.2.1. 急性肺障害・間質性肺炎 (ILD) 発症例の予後因子	13
5.2.2. 早期発症例と遅発例	13
5.2.3. 急性肺障害・間質性肺炎 (ILD) 発症例における初期徴候	14
5.3. 画像入手例 (134 例) の臨床的検討	14
5.3.1. 臨床データベースへの急性肺障害・間質性肺炎 (ILD) 症例に含まれる他疾患等の混入率	14
5.3.2. 急性肺障害・間質性肺炎 (ILD) 発症までの期間、予後に関連する因子の検討	14
5.3.3. 先行病変と予後の関連に関する検討	15
5.4. CT 所見を中心とした画像検討	15
5.4.1. 既存肺病変の有無	15
5.4.2. ゲフィチニブによる肺障害の画像パターン	15
5.4.3. 画像所見と生命予後の関連	18
5.5. 剖検肺に関する臨床病理検討	20
5.6. 特に急性肺障害・間質性肺炎 (ILD) による死亡からみた「IPF の既存」について	20
5.7. 臨床診断アルゴリズムに関して	21
6. 今後の課題	21

6.1.	試験（調査）の標題.....	21
6.1.1.	試験（調査）の目的.....	22
6.1.2.	対象患者.....	22
6.1.3.	症例数.....	22
6.1.4.	試験（調査）の管理.....	22
7.	参考資料.....	23
7.1.	資料1 薬剤誘起性肺障害.....	23
7.2.	資料2 さまざまな間質性肺炎.....	23
7.3.	資料3 多変量解析結果.....	24
7.4.	資料4 その他の表、図及び写真.....	25

表目次	頁
表 4-1 急性肺障害・間質性肺炎（ILD）の preferred terms（MedDRA 用語）.....	9
表 4-2 追加した肺障害の検索用語（国内のみ）.....	9
表 5-1 日本、海外における急性肺障害・間質性肺炎（ILD）発症症例の背景.....	12
表 5-2 ゲフィチニブ投与前の IPF 等の間質性肺炎の有無による死亡率比較.....	19
表 5-3 ゲフィチニブ投与前の肺気腫の有無による死亡率比較.....	19
表 5-4 牽引性気管支拡張像の有無による死亡率比較.....	20
表 7-1 急性肺障害・間質性肺炎（ILD）発症例の癌の組織型（腺癌、扁平上皮癌）別、患者背景.....	25
表 7-2 急性肺障害・間質性肺炎（ILD）発症例の癌の組織型（腺癌、その他の肺癌）別、患者背景.....	26
表 7-3 前治療（GEM）及びゲフィチニブ投与前 IP 発症の有無別症例数.....	27
表 7-4 投与開始から急性肺障害・間質性肺炎（ILD）発症までの初期症状（発熱、乾性咳嗽、息切れ、ラ音）.....	27

図目次	頁
図 4-1 専門家会議による急性肺障害・間質性肺炎解析フローチャート.....	10
図 7-1 症状の有所見率（第4回専門家会議対象：152例）.....	28
図 7-2 症状の所見数別の分布（第4回専門家会議対象：152例）.....	28
図 7-3 投与開始から急性肺障害・間質性肺炎（ILD）発症までの期間別症例数（生存/死亡）（2002年12月11日までの自発報告例）.....	29
図 7-4 投与開始から急性肺障害・間質性肺炎（ILD）発症までの期間別症例数（死亡/死亡以外）（2003年1月31日までの自発報告例）.....	29
図 7-5 早発性/遅発性の急性肺障害・間質性肺炎（ILD）発症から死亡までの期間別死亡例数（第4回専門家会議対象：152例）.....	30

写真目次	頁
写真1 パターン1.....	16

写真2 パターン2 17
写真3 パターン3 17
写真4 パターン4 18
写真5 ゲフィチニブによるびまん性肺胞傷害 (DAD) 30

1. はじめに

ゲフィチニブ（イレッサ[®]錠 250）は 2002 年 7 月 5 日、手術不能又は再発非小細胞肺癌を適応症として承認され、新しい作用機序の抗癌剤として発売された。その後、本剤に係わる重大な有害事象、特に急性肺障害・間質性肺炎（Interstitial lung disease、以下 ILD と略す）の報告が相次ぎ、緊急安全性情報が発出（2002 年 10 月 15 日）されることとなった。

アストラゼネカ社はこの事態を深刻に受け止め、本剤使用における更なる安全確保のため、ILD の早期発見及び診断・治療に有用な情報を得ることを主たる目的として、臨床腫瘍学専門家、呼吸器内科専門家、放射線診断専門家、病理診断専門家を委員とした専門家会議を組織した。

本会議では、日本医科大学 工藤翔二主任教授、国立がんセンター 西條長宏部長、東北大学加齢医学研究所 貫和敏博教授（厚生労働省委員会参加のため途中退会）を幹事メンバーとして、下記委員による会議を 4 回にわたって開催（第 1 回：2002 年 12 月 5 日、第 2 回：2002 年 12 月 28 日、第 3 回：2003 年 1 月 23 日、第 4 回：2003 年 3 月 2 日）するとともに、各専門領域別の分科会等による検討を行った。ここでは、本剤使用との関連が疑われている ILD 発症症例のレトロスペクティブな検討を通じて、ゲフィチニブによる ILD の臨床画像病理学的特徴、発症及び予後に係わる危険因子、診断治療指針に係わる情報等の抽出、並びにゲフィチニブを処方する医師に対する情報提供材料の資料作成等を行った。

専門家会議の検討においては、2002 年 12 月 13 日までにアストラゼネカ社に自発報告（主治医からの有害事象についての自発的な報告）された 358 例のうち、専門家会議によって作成された調査票に基づいて、詳細情報を入手し得た 152 例を対象とした。専門家会議は、ゲフィチニブによる ILD の社会的な緊急性、重要性に鑑み、第 3 回会議終了後、初期検討症例 79 例に関して得られた結果に基づいて中間報告書を作成（2003 年 1 月 31 日）、アストラゼネカ社はこれを厚生労働省に報告するとともに、ゲフィチニブを処方する機会のある医師に広く情報提供した。

本報告書は、第 4 回会議（2003 年 3 月 2 日）までの検討をふまえて、収集した全症例（152 例）を対象とした解析結果をまとめた最終報告書である。なお、今回のレトロスペクティブな検討による知見を基にした危険因子等の仮説を検証するため、今後プロスペクティブな多施設大規模試験を実施する予定である。

専門家会議委員構成（敬称略）

工藤 翔二	日本医科大学 第 4 内科学教室 主任教授
西條 長宏	国立がんセンター中央病院 薬物療法部 部長
貫和 敏博	東北大学加齢医学研究所 呼吸器腫瘍研究分野 主任教授 (厚生労働省委員会参加のため、2002 年 12 月 19 日付退会)
永井 厚志	東京女子医科大学呼吸器センター 呼吸器内科 主任教授
久保 恵嗣	信州大学 内科学第 1 教室 主任教授

酒井 文和 東京女子医科大学 放射線医学 教授
 上甲 剛 大阪大学医学部保健学科 医用物理学講座 教授 (2003年1月1日より参加)
 楠本 昌彦 国立がんセンター中央病院 放射線診断部 医長
 福田 悠 日本医科大学 病理学第1教室 主任教授
 吉村 明修 日本医科大学 第4内科 講師 (2002年12月21日より参加)
 弦間 昭彦 日本医科大学 第4内科 講師 (2002年12月21日より参加)

なお、本会議にはアストラゼネカ株式会社及びアストラゼネカ英国本社の腫瘍学、呼吸器学、統計学、安全性の専門家が協力している。

2. 解析結果の要約

専門家会議はゲフィチニブ服用中にILDを発症し、2002年12月13日までに自発報告された358例(うち死亡例114例)のうち、詳細調査情報が得られた152例(臨床データベース症例)の解析から、以下の知見を得た。

1. 日本におけるILDの発症率は約1.9%(死亡率0.6%)と推定され、海外に比べて約6倍と著しく高頻度であり、その原因の解明は重要な今後の課題である。しかし、発症率以外の背景因子(性別、年齢、喫煙歴、前治療歴等)には、日本と海外との間で明らかな差は認めなかった。
2. ILD発症後の生存/死亡の検討から、以下の6項目がILDの予後を悪化させる可能性ある因子として示唆された。性別(男性)、癌の組織型(扁平上皮癌)、特発性肺線維症(Idiopathic pulmonary fibrosis:以下IPF、7.1.資料1 薬剤誘起性肺障害及び7.2 資料2 さまざまな間質性肺炎参照)等の既存(あり); $p < 0.05$ [Fisher検定]。Performance Status(以下PS)(2以上)、喫煙歴(あり)、ゲムシタピンによる前治療(なし); p 値0.1前後。なお、癌の組織型(扁平上皮癌)、ゲムシタピンによる前治療(なし)の2項目については、交絡因子(扁平上皮癌;性別、喫煙歴、IPF等の既存/ゲムシタピンの前治療歴なし;IPF等の既存)の影響が考えられた。
3. 多変量解析結果による予後因子の検討では、IPF等の既存(あり)が $p < 0.05$ [χ^2 検定]を示し、性別(男性)、癌の組織型(扁平上皮癌)が p 値0.1前後を示し、主要な予後因子となる可能性が示唆された。IPF等の既存と性別、あるいは癌の組織型との間には交互作用は認められなかった。
4. 服薬開始からILD発症までの期間の検討から、以下の6項目がILD発症までの期間を短くする可能性がある因子として示唆された。PS(3以上)、肺手術歴(なし)、化学療法終了後ゲフィチニブ投与開始までの期間(8週間以内)、糖尿病の合併(あり)、脳血管障害の合併(あり)、IPF等の既存(あり); $p < 0.05$ [Log-rank検定]。

5. ILD 発症例の症状に関する検討では発熱、乾性咳嗽（から咳）、息切れ、ラ音等の症状のうち、息切れが75%と最も高頻度に認められ、以下発熱42.1%、ラ音32.9%、乾性咳嗽27.0%であった。また、症状を全く認めなかった症例は8.5%、1つ以上の初期症状が認められた症例が90.8%、2つ以上が56.6%、3つ以上が20.4%、4つとも認められた症例は9.2%であり、不明0.7%（1例）であった。
6. 上記臨床データベース例152例のうち何らかの画像情報がある134例のうち、呼吸器専門医による個別検討によって、感染症等の他疾患が20%程度混入していることが明らかになった。個別検討によって抽出された、より確実性の高いILD症例105（死亡例49）例について、予後因子、投与からILD発症までの期間等を検討した結果、臨床データベース症例にみられた寄与因子の有意差に、若干の相違がみられた。
7. ゲフィチニブによるILDのCT所見は、斑状あるいはびまん性の分布を示すすりガラス陰影または浸潤影を主体とする所見が中心であった。これらの画像パターンには、従来報告されている薬剤性肺障害の画像所見と特段の相違いは認めなかった。既存の肺癌による肺病変、あるいは急性の肺障害による陰影のために、発症後健常肺野面積の少ないものは予後の悪い傾向があった。
8. 臨床的にゲフィチニブによるILDとされた死亡例の、剖検における基本的な病理組織像は、びまん性肺胞傷害（Diffuse alveolar damage、以下DAD）であった。
9. すべての検討を通じて、特に「IPF等の既存」が、ゲフィチニブ投与におけるILD発症の危険因子の可能性が否定できない。発症後の転帰においては死亡につながる重要な危険因子であることが浮き彫りになった。ゲフィチニブ投与におけるILDの発症予防並びに機序解明のうえから重視される。

3. 診断・治療への提言

専門家会議は、上記の知見に基づいて、ゲフィチニブ投与並びにILD発症に対する診断、治療に関して以下のように提言する。

3.1. ゲフィチニブ投与に際しての注意

- IPF等が既存するもの、残存肺機能の悪いもの、PSの悪いもの等は、ILD発症後の予後が悪い可能性があり、慎重に投与すること。
- 特にIPF等の既存は、発症後の転帰においては死亡につながる重要な危険因子であるため、ゲフィチニブ投与前に、IPF等の既存の有無についてCT等によって、正確に評価すること。

- ・ 投与早期にILDが発症する症例では予後が悪く、投与初期の嚴重な観察が求められる。しかしILDは、それ以後においても発症する可能性があり、投与全期間を通じて慎重に観察すること。
- ・ 患者・家族に対しては、ゲフィチニブの有効性、ILDをはじめとする副作用の発症頻度、ILDによる死亡率、予後因子並びに今後明らかになる発症の危険因子等について、十分に説明し、同意を得た上で投与を開始すること。

3.2. 早期診断

発熱、乾性咳嗽、労作時呼吸困難などの初期症状から早期に異常を察知する必要がある。また、症状の有無にかかわらず、注意深い聴診によるラ音（捻髪音）の聴取やパルスオキシメーターによる酸素飽和度の低下など、なんらかの異常を認めたときは、速やかに動脈血ガス分析、胸部単純X線、CT撮影などを行い、早期に間質性肺病変を捉えることが重要である。感染症や心不全などの疾患との鑑別が必要であり、血中KL-6、SP-D等の血清マーカーの変化が参考になる可能性がある。

3.3. 早期治療

ゲフィチニブによるILDが疑われた場合には、速やかにゲフィチニブの投与を中止すること。剖検例における基本的な病理組織所見はDADであるが、回復例を含む画像解析では、器質化肺炎型、急性好酸球性肺炎型等が含まれおり、ステロイドパルス療法などの積極的な治療が早期に行われれば奏効する可能性がある。なお、ステロイド治療の減量方法等の詳細については専門医に相談すべきである。

4. 調査方法

4.1. アストラゼネカ社によるゲフィチニブ投与例における急性肺障害・間質性肺炎（ILD）発症症例の安全性情報の収集（自発報告）

アストラゼネカ社は、ゲフィチニブを使用した世界各国の医師からの自発報告（spontaneous reports）を英国本社自発報告データベースに登録し、その中から間質性肺炎及び肺毒性の疑われる症例を抽出する作業を行っている。その第1の過程として、統一した検索用語（基本語：preferred terms）を用いて、急性肺障害・間質性肺炎を間質性肺疾患（Interstitial lung disease：ILD）の名称のもとに検索する。この検索は、表4-1に示した各国に共通のMedDRA用語を用い、日本においてはさらに表4-2に示した用語を追加して実施している。このようにして検索されたILD発症症例は、他の重篤な有害事象症例とともに、厚生労働省に報告される。検索用語の中には、明らかにゲフィチニブ投与に関連がないもの（例：pneumonitis cryptococcal等）、一般的ないし非特異的すぎるもの（例：lung infiltration, blood gases abnormal等）も含まれているが、これは情報欠落によって生じる副作用の過小評価を避けるための措置である。従って、この過程において検

イレッサ[®]処方時 チェックシート

イレッサ[®]を処方される際は、
使用上の注意を
よくお読みください。

イレッサ[®]錠250

AstraZeneca
ONCOLOGY
Putting progress into practice

IR022/A
2003年3月作成

【警告】

イレッサ[®]による治療を開始するにあたり、患者さんにイレッサ[®]の有効性・安全性、息切れ等の副作用の初期症状、非小細胞肺癌の治療法、致命的となる症例があること等について十分に説明し、同意を得た上で投与してください。

イレッサ[®]の投与により急性肺障害、間質性肺炎があらわれることがあるので、胸部X線検査等を行うなど観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行ってください。

また、急性肺障害や間質性肺炎がイレッサ[®]の投与初期に発生し、致命的な転帰をたどる例が多いため、少なくとも投与開始後4週間は入院またはそれに準ずる管理の下で、間質性肺炎等の重篤な副作用発現に関する観察を十分に行ってください。

イレッサ[®]は、肺癌化学療法に十分な経験をもつ医師が使用するとともに、投与に際しては緊急時に十分に措置できる医療機関で行ってください。

イレッサ[®]処方時チェックシート

イレッサ[®]処方の際には、「イレッサ[®]を服用される患者さんとご家族へ」の冊子記載事項に十分ご注意ください。

■次の項目を確認してください。

患者さんの状態、背景など	イレッサ [®] の使用上の注意
現在、呼吸がしにくい、またはかぜの様な症状がつづいている、などの症状はありませんか？	次のような内容が警告として設定されています。 急性肺障害 [*] 、間質性肺炎 [*] 等の重篤な副作用がおこることがあり、致命的な経過をたどることがあります。 本剤による治療を開始するにあたり、患者に息切れ等の副作用の初期症状、致命的となる症状があること等について十分に説明し、同意を得た上で投与してください。 本剤の投与にあたっては、臨床症状（呼吸状態、咳および発熱等の有無）を十分に観察し、定期的に胸部X線検査等を行い、急性肺障害、間質性肺炎等が疑われた場合には、直ちに治療を中止し、ステロイド治療等の適切な処置を行ってください。 また、急性肺障害や間質性肺炎が本剤の投与初期に発生し、致命的な転帰をたどる例が多いため、少なくとも投与開始後4週間は入院またはそれに準ずる管理の下で、重篤な副作用の発現を十分に観察してください。
今までに、急性肺障害、間質性肺炎、肺線維症をおこしたことはありませんか？	間質性肺炎が増悪し、致命的となる症例が報告されているため、急性肺障害 [*] 、間質性肺炎 [*] 、肺線維症またはこれらの疾患の既往歴のある患者には慎重投与してください。
今までに、ほかのお薬や食べ物などでアレルギーをおこしたことはありませんか？	本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者への投与は禁忌となっています。
現在、妊娠中または妊娠の可能性はありませんか？	妊婦または妊娠している可能性のある婦人への投与は原則禁忌となっています。
肝臓の病気はありませんか？ 最近、肝機能検査値が悪いといわれたことはありませんか？	肝機能障害 [*] のある患者には慎重投与してください。 また、本剤投与中は1~2か月に1回、あるいは患者の状態に応じて肝機能検査を実施することが望ましく、また、重度の肝機能検査値変動がみられた場合には投与の中止を考慮してください。
現在、下痢がありますか？	重度の下痢 [*] または脱水を伴う下痢 [*] 、中等性表皮壊死融解症 ^{**} および多形紅斑 ^{**} があらわれることがあります。
現在、皮膚にかゆみ、赤み、湿疹などがありますか？	下痢および皮膚の副作用があらわれた場合には、患者の状態に応じて休薬あるいは対症療法を施すなど適切な処置を行ってください。
現在、血尿（尿に血がまざる）はでていませんか？	血尿 [*] 、出血性膀胱炎 [*] があらわれることがあるため、異常が認められた場合には、投与を中止するなど適切な処置を行ってください。
現在、授乳中ではありませんか？	動物実験（ラット）で乳汁中への移行が報告されています。
自動車の運転や危険を伴う機械の操作をすることがありますか？	臨床試験において無力症が報告されているので、注意してください。
現在、飲んでいるお薬はありますか？ （市販薬やほかの病気のお薬を含めて）	CYP3A4に關する薬剤、制酸剤、フルファンなどの薬物との相互作用に注意してください。

^{*} 重大な副作用として、これらの症状が記載されています。 ^{*} 外国における拡大治験プログラムにおいて発現
^{**} 非臨床試験において本剤によるQT延長の可能性が示唆されていることから、必要に応じて心電図検査を実施してください。

詳細は「イレッサ[®]」の添付文書をご参照ください。