



# モンテルカストチュアブル錠 5 mg 「サワイ」の健康成人における生物学的同等性試験

大釜陽一郎<sup>1)</sup>\* / 米納 誠<sup>2)</sup>\* / 木曾達也<sup>3)</sup> / 木綿梢里<sup>3)</sup> / 上野真義<sup>3)</sup> / 大西明弘<sup>4)</sup>\*\*

## ● 要旨

ジェネリック医薬品のモンテルカストチュアブル錠 5 mg 「サワイ」と先発医薬品であるシングレア<sup>®</sup>チュアブル錠 5 mg の生物学的同等性を検証するため、日本人健康成人男性を対象に絶食下单回投与による 2 剤 2 期のクロスオーバー試験を行った。本剤はチュアブル錠のため、「かみくだいて水で服用する試験」と「かみくだいて水なしで服用する試験」および「口中で溶かして水で服用する試験」と「口中で溶かして水なしで服用する試験」を実施した。

試験薬投与後 24 時間までの血漿中モンテルカスト濃度から求めた血漿中濃度-時間曲線下面積 (AUC<sub>t</sub>) と最高血漿中濃度 (C<sub>max</sub>) を指標として、両剤のバイオアベイラビリティを比較した結果、いずれの投与条件下でも、モンテルカストチュアブル錠 5 mg 「サワイ」とシングレア<sup>®</sup>チュアブル錠 5 mg の AUC<sub>t</sub> および C<sub>max</sub> の対数値の平均値の差の 90% 信頼区間は log(0.80) ~ log(1.25) の範囲内であった。なお、本試験において被験者 3 例に 3 件の有害事象が認められた。試験薬との関連性はなく、またいずれも軽度で回復が確認されており、安全性に問題はなかった。

以上の結果から、モンテルカストチュアブル錠 5 mg 「サワイ」は、シングレア<sup>®</sup>チュアブル錠 5 mg と治療学的に同等であることが確認された。

**キーワード**：モンテルカスト，ジェネリック医薬品，生物学的同等性試験，血漿中濃度，日本人健康成人男性

## はじめに

アレルギーのメディエーターの 1 つであるロイコトリエン (LT) の受容体には、CysLT<sub>1</sub> 受容体と CysLT<sub>2</sub> 受容体があるが、モンテルカストは CysLT<sub>1</sub> 受容体遮断薬であり、気管支喘息に用いられる。わが国では、モンテルカストを有効成分とす

る製剤としてシングレア<sup>®</sup>チュアブル錠 5 mg (MSD 株式会社) 等が上市されている。

モンテルカストチュアブル錠 5 mg 「サワイ」は、1 錠中にモンテルカストとして 5 mg を含有する製剤であり、先発医薬品であるシングレア<sup>®</sup>チュアブル錠 5 mg と同一の有効成分を同量含有する同一剤形のジェネリック医薬品として沢井製薬株式会社で

表 1 試験薬

名称	製造販売元	剤形	成分・組成
モンテルカストチュアブル錠 5 mg 「サワイ」	沢井製薬株式会社	裸錠	1 錠中，モンテルカストとして 5 mg 含有
シングレア <sup>®</sup> チュアブル錠 5 mg	MSD 株式会社		

1) 医療法人相生会 墨田病院

2) 医療法人相生会 にしくまもと病院

3) 沢井製薬株式会社 開発部

4) 東京慈恵会医科大学 臨床検査医学 消化器・肝臓内科 / 慈恵第三病院 中央検査部

\* : 試験責任医師 \*\* : 医学専門家

表2 治験デザイン (全試験共通)

被験者数	第I期	休薬期間	第II期
10	シングレア <sup>®</sup> チュアブル錠 5 mg	7日間	モンテルカストチュアブル錠 5 mg 「サワイ」
10	モンテルカストチュアブル錠 5 mg 「サワイ」		シングレア <sup>®</sup> チュアブル錠 5 mg

表3 投与方法

試験	投与方法
かみくだいて水で服用する試験	治験薬を口中で20回かみくだき、水150 mLとともに服用する。
かみくだいて水なしで服用する試験	治験薬を口中で20回かみくだき、唾液とともに服用する。
口中で溶かして水で服用する試験	治験薬を口中で溶かし、その後水150 mLとともに服用する。
口中で溶かして水なしで服用する試験	治験薬を口中で溶かし、唾液とともに服用する。

開発された。今回、モンテルカストチュアブル錠 5 mg 「サワイ」とシングレア<sup>®</sup>チュアブル錠 5 mg との治療学的同等性を検証するために、「後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン」<sup>1)</sup>に従って生物学的同等性試験を実施した。

### I. 対象と方法

本治験は「医薬品の臨床試験の実施の基準」(GCP)に則り、治験審査委員会で承認を得た治験実施計画書を遵守して、かみくだいて水で服用する試験およびかみくだいて水なしで服用する試験は2014年3月に医療法人相生会 墨田病院にて、口中で溶かして水で服用する試験および口中で溶かして水なしで服用する試験は2015年9月から同年10月に医療法人相生会 にしくまもと病院にて実施した。

#### 1. 治験薬

本治験に使用した治験薬の詳細を表1に示した。

#### 2. 被験者

かみくだいて水で服用する試験およびかみくだいて水なしで服用する試験では20歳以上40歳未満の日本人健康成人男性を、口中で溶かして水で服用する試験および口中で溶かして水なしで服用する試験では20歳以上45歳未満の日本人健康成人男性を対象とした。

治験薬投与前4週間以内に事前検診を行い、薬物に対するアレルギーや、薬物の代謝・排泄に影響を及ぼすと思われる疾患・手術歴のない志願者の中から、治験責任医師が治験参加に適格と判断した者を

被験者として選択した。なお、これらの被験者には、あらかじめ治験の目的、試験方法、予想される危険性等を十分に説明し、文書による同意を得た。

### 3. 治験デザインおよび投与方法

治験デザインは2剤2期のクロスオーバー法とした。被験者20名を1群10名の2群に無作為に割り付け、10時間以上の絶食下で治験薬1錠を投与した。休薬期間は7日間とした(表2)。

なお、投与方法を表3に示した。治験薬投与前1時間と投与後2時間は絶飲とし、投与後4時間は絶食とした。

### 4. 被験者の管理

治験期間中は、治験薬以外の薬剤の使用を禁止し、飲食物・嗜好品の摂取や姿勢および行動・運動等を制限した。各期の治験薬投与前日(入院日)から投与後24時間(退院日)の諸検査終了時までには、被験者を実施医療機関に入院させて管理した。入院期間中の食事は、各期同一の献立とした。

### 5. 観察検査項目・時期

治験スケジュール表(表4)に従い、各観察検査(表5)を実施した。第I期と第II期の観察検査項目および時期は同一とした。なお、治験期間中に発現した自覚症状・他覚所見については、随時、治験責任医師または治験分担医師が確認することとした。

### 6. 血漿中薬物濃度の測定

治験薬投与前、投与後0.5, 1, 2, 3, 4, 6, 8, 12, 24時間(合計10時点)の血漿中モンテルカスト濃度をLC/MS法で測定した。

表4 治験スケジュール表

試験日	時刻	経過時間 (hr)	治験薬投与	薬物動態用採血	自覚症状・他覚所見	医師の診察	身体所見	体温・血圧・脈拍数	12誘導心電図	臨床検査	食事
同意取得											
事前検診	—	—				○	○	○	○	○	
入院日 (入院1日目)	—	入院									
投与日 (入院2日目)	—	—		○		○		○	○	○	
	9:00	0	○								
	9:30	0.5		○							
	10:00	1		○							
	11:00	2		○		○		○			
	12:00	3		○							
	13:00	4		○							○
	15:00	6		○							
	17:00	8		○							
	19:00	10									○
21:00	12		○								
退院日 (入院3日目)	9:00	24		○		○		○	○	○	
	—	退院									

事前検診後のスケジュールは、各期共通とした。

表5 観察検査項目

診察	医師の診察
身体所見*	身長, 体重, BMI
生理学的検査	血圧, 脈拍数, 体温, 12誘導心電図
血液学的検査	赤血球数, 白血球数, ヘモグロビン量, ヘマトクリット値, 血小板数, 白血球分類 (好中球, リンパ球, 単球, 好酸球, 好塩基球)
血液生化学的検査	総蛋白, アルブミン, 総ビリルビン, 直接ビリルビン, AST, ALT, ALP, LD, γ-GT, ナトリウム, カリウム, クロール, 尿素窒素, クレアチニン, 尿酸, 総コレ ステロール, 中性脂肪, 血糖
尿検査	糖, 蛋白, ウロビリノーゲン, 比重, pH, ケトン体, ビリルビン, 潜血
免疫学的検査*	HBs 抗原, 梅毒 TP 抗体, RPR 法, HCV 抗体, HIV 抗原・抗体
尿中薬物検査*	フェンシクリジン類, ベンゾジアゼピン類, コカイン系麻薬, 覚せい剤, 大麻, モ ルヒネ系麻薬, パルピツール酸類, 三環系抗うつ剤

\*: 事前検診のみで実施した

## 7. 統計解析

治験薬投与後24時間までの血漿中濃度-時間曲線下面積 (AUC<sub>t</sub>) と最高血漿中濃度 (C<sub>max</sub>) を生物学的同等性評価のパラメータとし、対数値の平均値の差の90%信頼区間を算出した。また、参考パラメータとして AUC<sub>∞</sub>, MRT, kel および t<sub>max</sub> について分散分析を行い、両製剤の分散比を有意水準5%で検定した。統計解析には BESTS [株式会社 CAC エクシケア (現・株式会社 CAC クロア)] を用いた。

## 8. 生物学的同等性の評価

「後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン」に従い、両製剤の AUC<sub>t</sub> および C<sub>max</sub> の対数値の平均値の差の90%信頼区間がそれぞれ log(0.80) ~ log(1.25) の範囲内にあるとき、両製剤は生物学的に同等であると判定することとした。

## 9. 安全性の評価

治験薬投与後に自覚症状・他覚所見が認められた場合や、生理学的検査、心電図検査または臨床検査において異常が認められた場合は有害事象とし、程度および治験薬との関連性 (明らかに関連あり、おそらく関連あり、関連あるかもしれない、関連なし) を判定することとした。

# II. 結 果

## 1. かみくだいて水で服用する試験

### 1) 対象被験者

被験者20例をモンテルカストの薬物動態および安全性の評価対象とした。被験者の年齢は20~39歳 (平均25.7歳)、体重は50.5~70.8 kg (平均60.4 kg)、BMIは18.5~23.7 (平均20.5) であった。

### 2) 血漿中薬物濃度

モンテルカストの平均血漿中濃度推移を図1、各被験者の血漿中濃度推移を図2、薬物動態パラメータの分散分析結果を表6-1に示した。血漿中モンテルカスト濃度は製剤間で類似した推移を示し、いずれのパラメータでも有意差は認められなかった。

### 3) 生物学的同等性

血漿中モンテルカスト濃度より求めた AUC<sub>t</sub> および C<sub>max</sub> の対数値の平均値の差の90%信頼区間は、log(0.95) ~ log(1.05) および log(0.96) ~ log(1.08) であり、いずれも log(0.80) ~ log(1.25) の範囲内で

あった。したがってかみくだいて水で服用する試験において、モンテルカストチュアブル錠5 mg「サワイ」とシングレア<sup>®</sup>チュアブル錠5 mgは生物学的に同等であると判定された (表8)。

### 4) 安全性

本治験において、有害事象は認められなかった。

## 2. かみくだいて水なしで服用する試験

### 1) 対象被験者

被験者20例をモンテルカストの薬物動態および安全性の評価対象とした。被験者の年齢は20~38歳 (平均23.3歳)、体重は54.0~74.8 kg (平均62.6 kg)、BMIは18.5~22.4 (平均20.9) であった。

### 2) 血漿中薬物濃度

モンテルカストの平均血漿中濃度推移を図3、各被験者の血漿中濃度推移を図4、薬物動態パラメータの分散分析結果を表6-2に示した。血漿中モンテルカスト濃度は製剤間で類似した推移を示し、いずれのパラメータでも有意差は認められなかった。

### 3) 生物学的同等性

血漿中モンテルカスト濃度より求めた AUC<sub>t</sub> および C<sub>max</sub> の対数値の平均値の差の90%信頼区間は、log(0.94) ~ log(1.05) および log(0.95) ~ log(1.06) であり、いずれも log(0.80) ~ log(1.25) の範囲内であった。したがってかみくだいて水なしで服用する試験において、モンテルカストチュアブル錠5 mg「サワイ」とシングレア<sup>®</sup>チュアブル錠5 mgは生物学的に同等であると判定された (表7)。

### 4) 安全性

被験者2例に2件の有害事象が認められたが、いずれも軽度であり、回復が確認された (表8)。

## 3. 口中で溶かして水で服用する試験

### 1) 対象被験者

被験者20例をモンテルカストの薬物動態および安全性の評価対象とした。被験者の年齢は21~42歳 (平均26.1歳)、体重は50.7~68.4 kg (平均59.4 kg)、BMIは18.5~24.9 (平均20.5) であった。

### 2) 血漿中薬物濃度

モンテルカストの平均血漿中濃度推移を図5、各被験者の血漿中濃度推移を図6、薬物動態パラメータの分散分析結果を表7-1に示した。血漿中モンテルカスト濃度は製剤間で類似した推移を示し、い

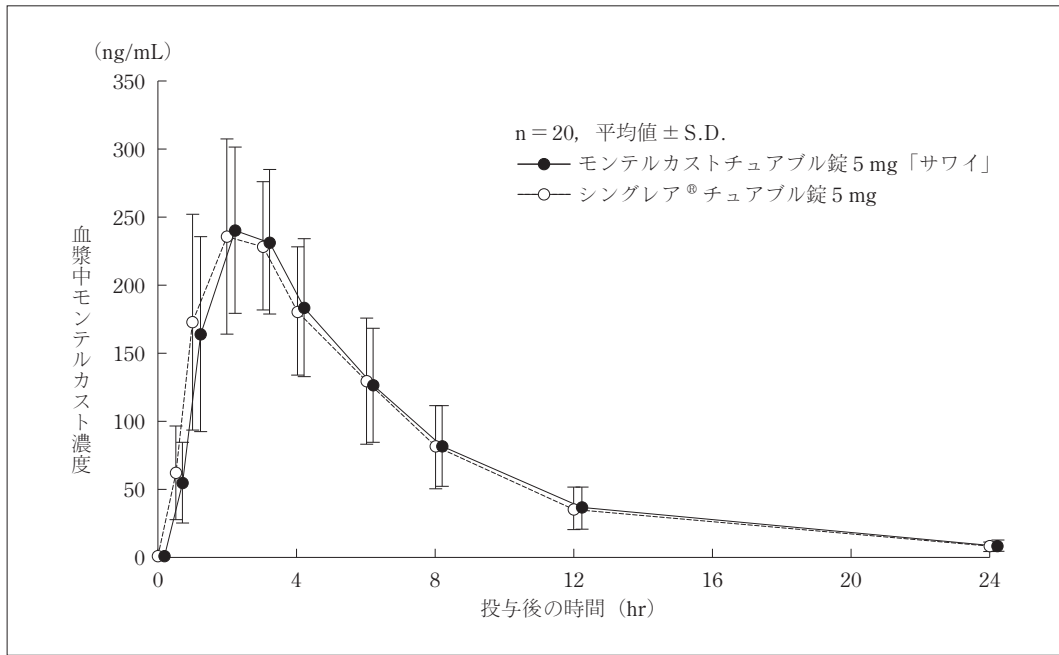


図1 かみくだいて水で服用する試験の血漿中モンテルカスト濃度

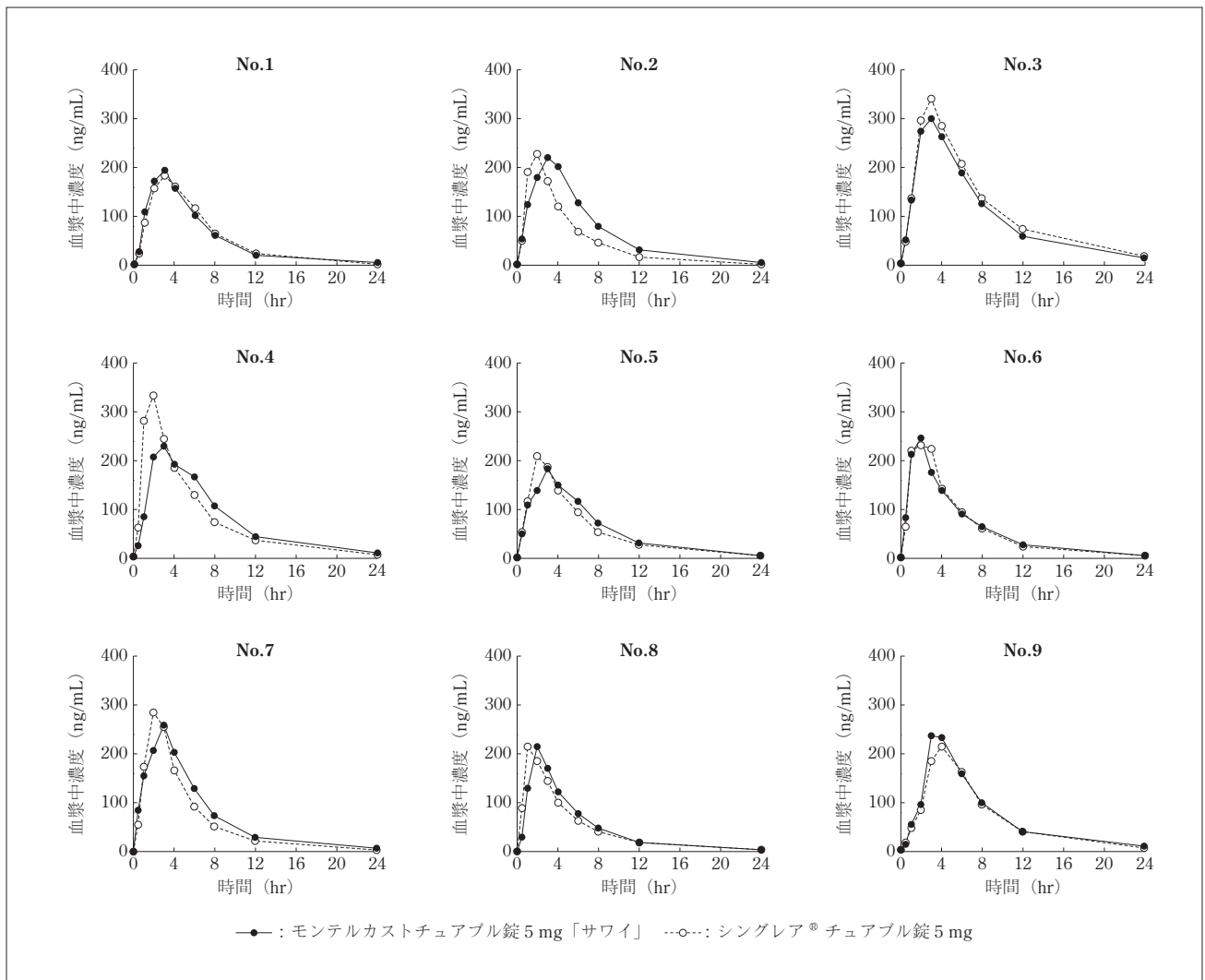


図2 かみくだいて水で服用する試験の各被験者の血漿中モンテルカスト濃度 (1)

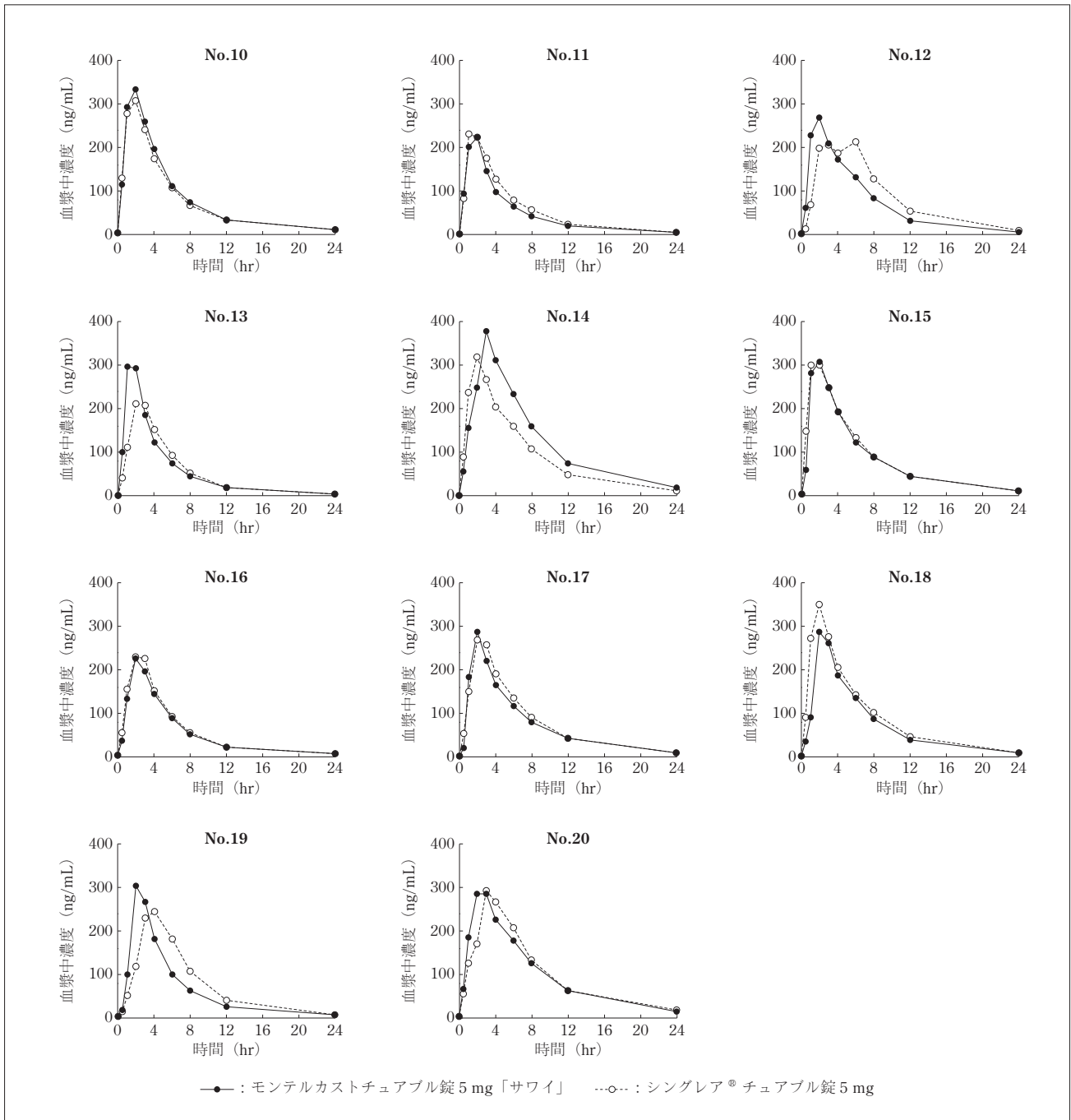


図2 かみくだいて水で服用する試験の各被験者の血漿中モンテルカスト濃度(2)

表 6-1 かみくだいて水で服用する試験の薬物動態パラメータ (n = 20, 平均値 ± S.D.)

	AUC <sub>t</sub> (ng・hr/mL)	AUC <sub>∞</sub> (ng・hr/mL)	Cmax (ng/mL)	tmax (hr)	kel (hr <sup>-1</sup> )	T <sub>1/2</sub> (hr)	MRT (hr)	AUC <sub>t</sub> /AUC <sub>∞</sub> (%)
モンテルカスト chewable錠 5mg 「サワイ」	1721.30 ± 442.94	1772.23 ± 471.05	265.33 ± 49.22	2.35 ± 0.59	0.151 ± 0.016	4.62 ± 0.45	5.90 ± 0.65	97.3 ± 0.9
シングレア® chewable錠 5mg	1722.15 ± 444.53	1771.22 ± 470.94	261.62 ± 51.46	2.45 ± 1.15	0.153 ± 0.017	4.60 ± 0.49	5.86 ± 0.69	97.4 ± 0.9
分散分析結果*	—	p = 0.9260	—	p = 0.7077	p = 0.6544	—	p = 0.7601	—

\* : p < 0.05 で有意差あり

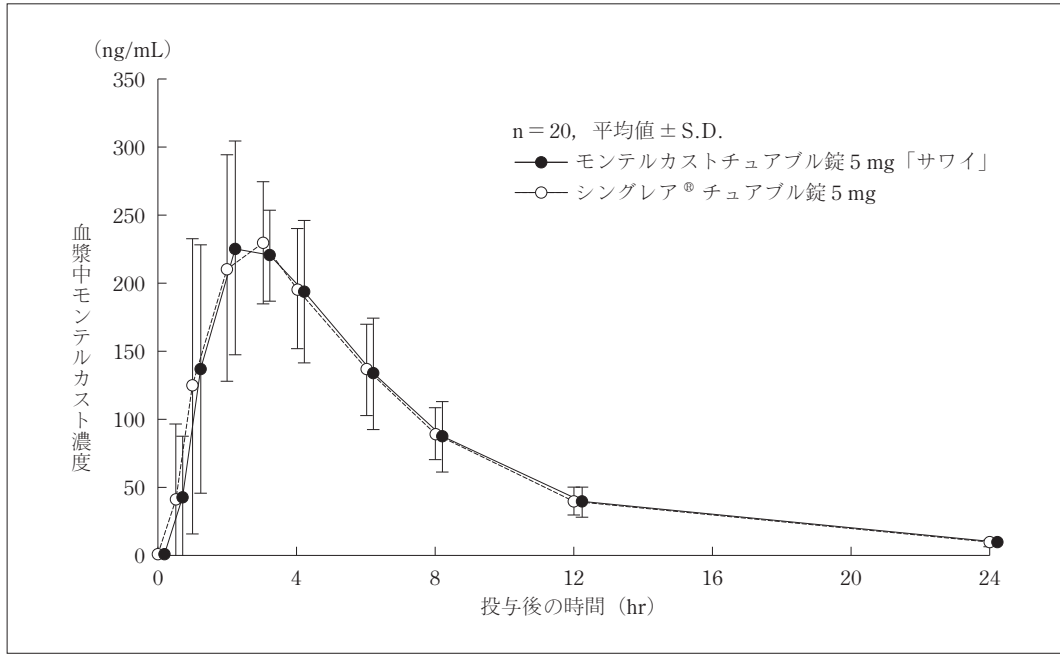


図3 かみくだいて水なしで服用する試験の血漿中モンテルカスト濃度

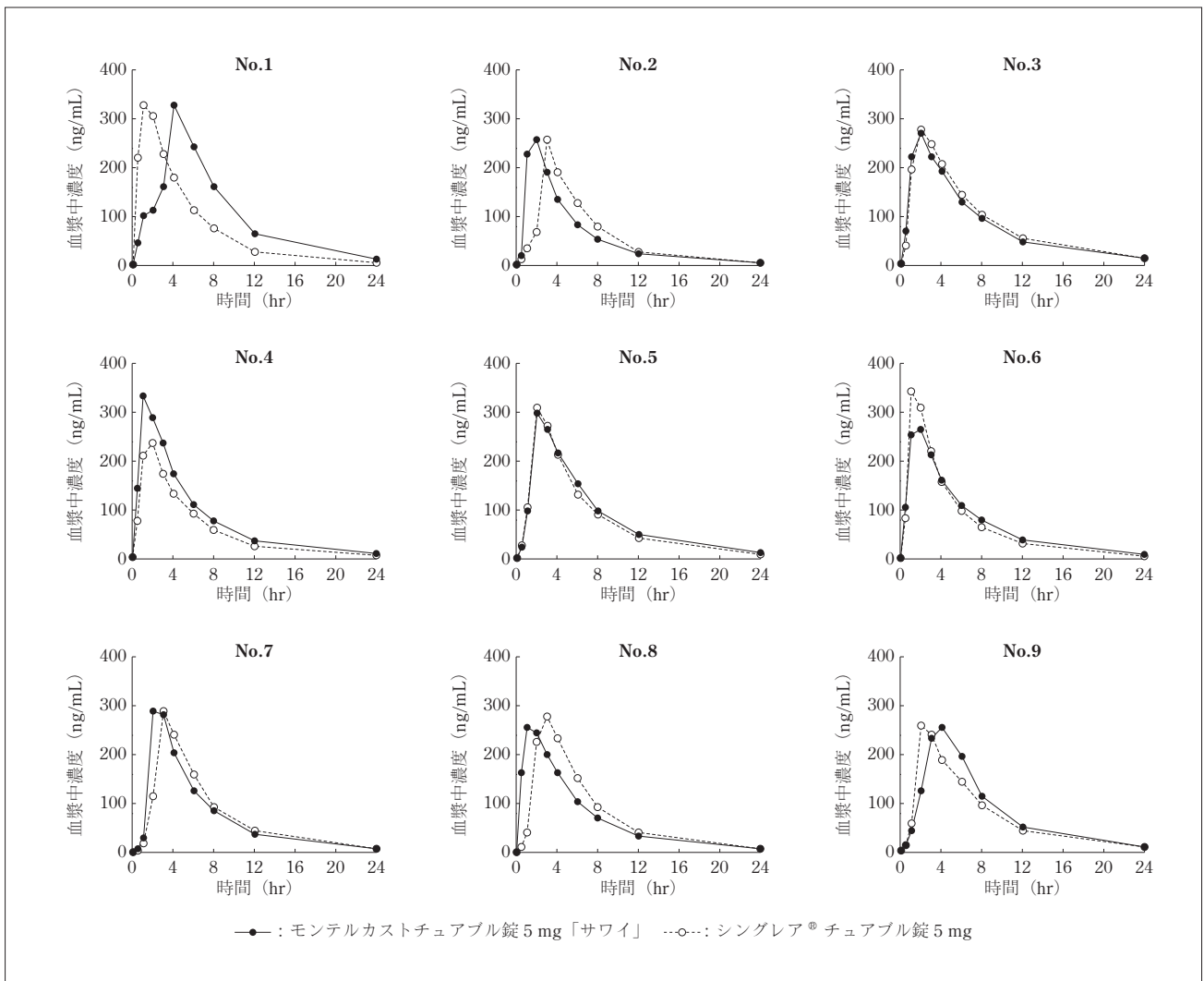


図4 かみくだいて水なしで服用する試験の各被験者の血漿中モンテルカスト濃度 (1)



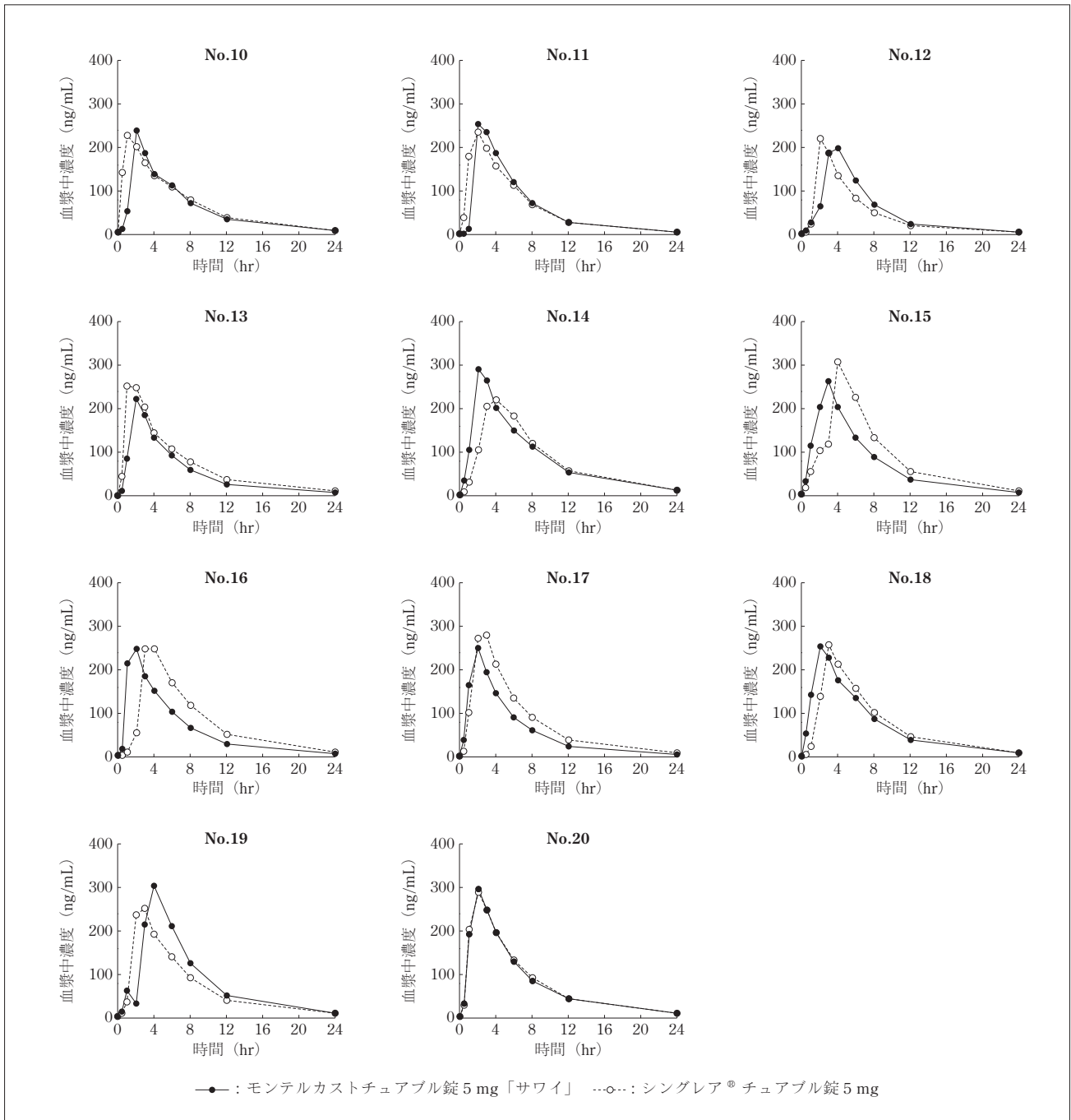


図4 かみくだいて水なしで服用する試験の各被験者の血漿中モンテルカスト濃度(2)

表6-2 かみくだいて水なしで服用する試験の薬物動態パラメータ (n=20, 平均値±S.D.)

	AUC <sub>t</sub> (ng·hr/mL)	AUC <sub>∞</sub> (ng·hr/mL)	Cmax (ng/mL)	tmax (hr)	kel (hr <sup>-1</sup> )	T <sub>1/2</sub> (hr)	MRT (hr)	AUC <sub>t</sub> /AUC <sub>∞</sub> (%)
モンテルカスト chewable tablet 5mg 「サワイ」	1743.72 ± 309.65	1802.02 ± 328.37	269.66 ± 33.50	2.35 ± 0.93	0.144 ± 0.012	4.84 ± 0.41	6.22 ± 0.54	96.8 ± 0.8
シングレリア® chewable tablet 5mg	1750.08 ± 241.56	1807.81 ± 258.03	269.75 ± 35.75	2.40 ± 0.99	0.148 ± 0.015	4.72 ± 0.47	6.31 ± 0.65	96.9 ± 0.8
分散分析結果*	—	p = 0.8096	—	p = 0.8789	p = 0.1488	—	p = 0.6567	—

\* : p < 0.05 で有意差あり



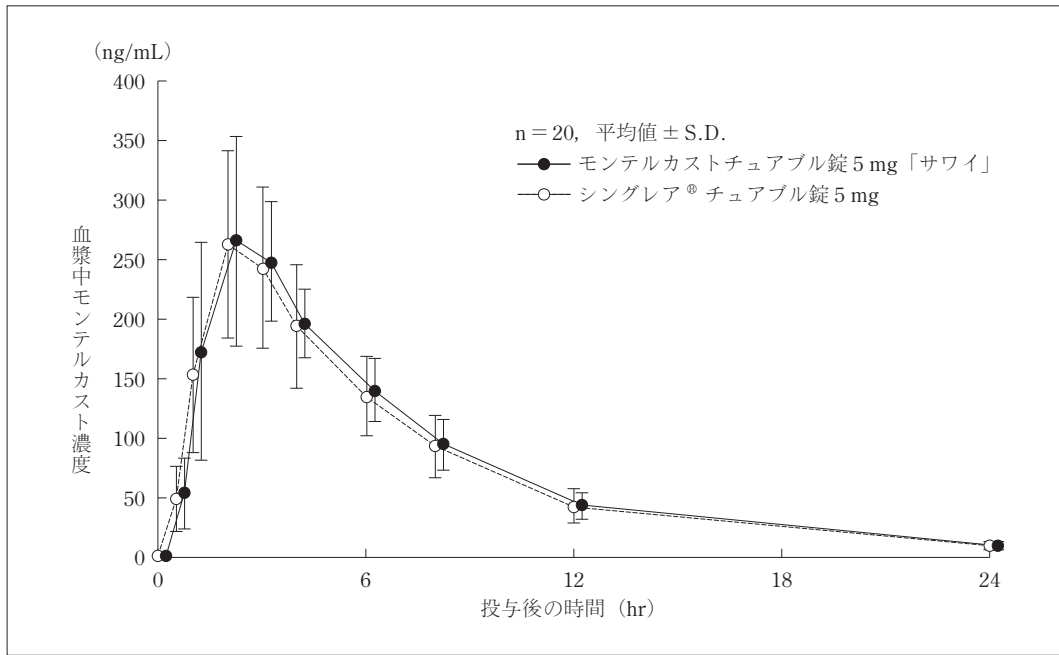


図5 口中で溶かして水で服用する試験の血漿中モンテルカスト濃度

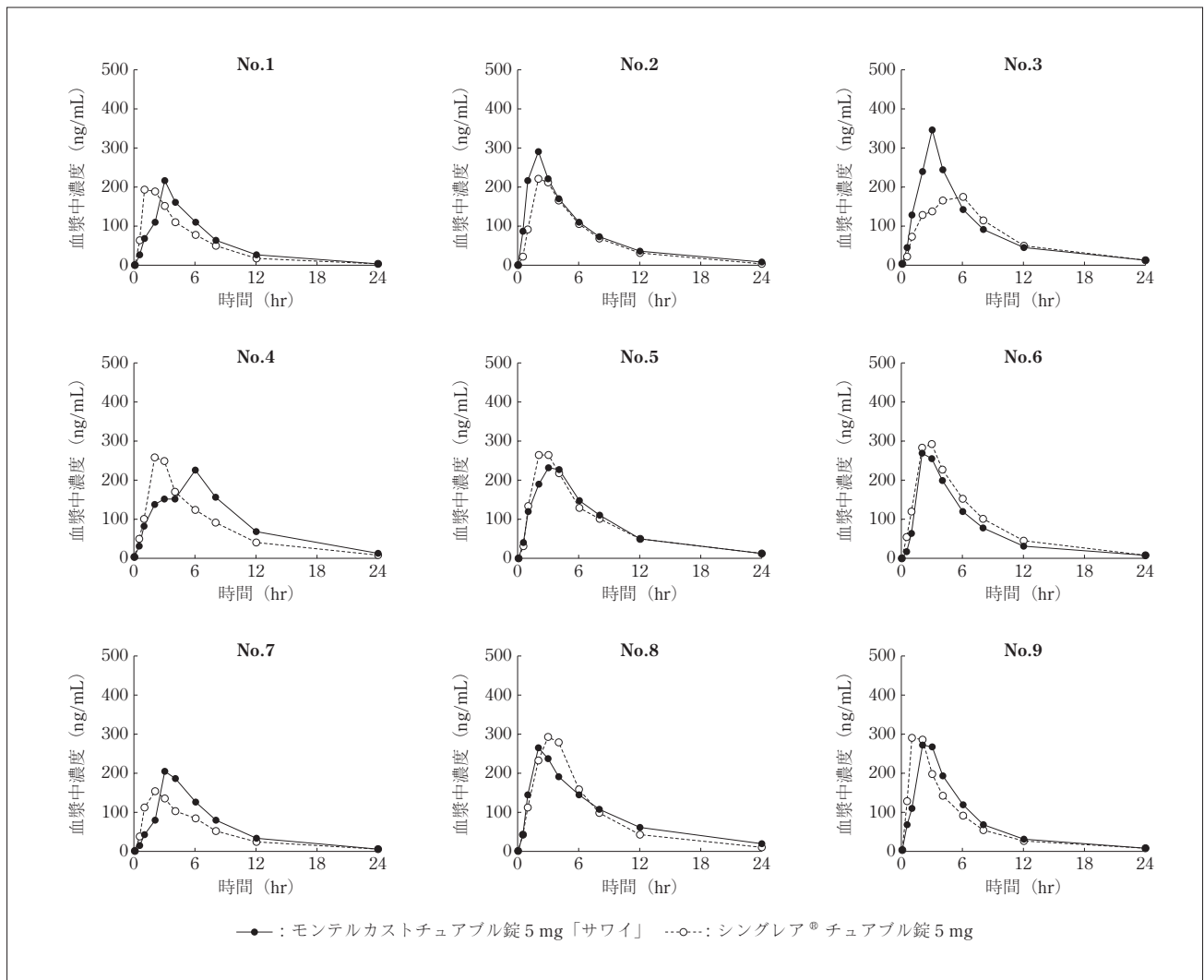


図6 口中で溶かして水で服用する試験の各被験者の血漿中モンテルカスト濃度 (1)

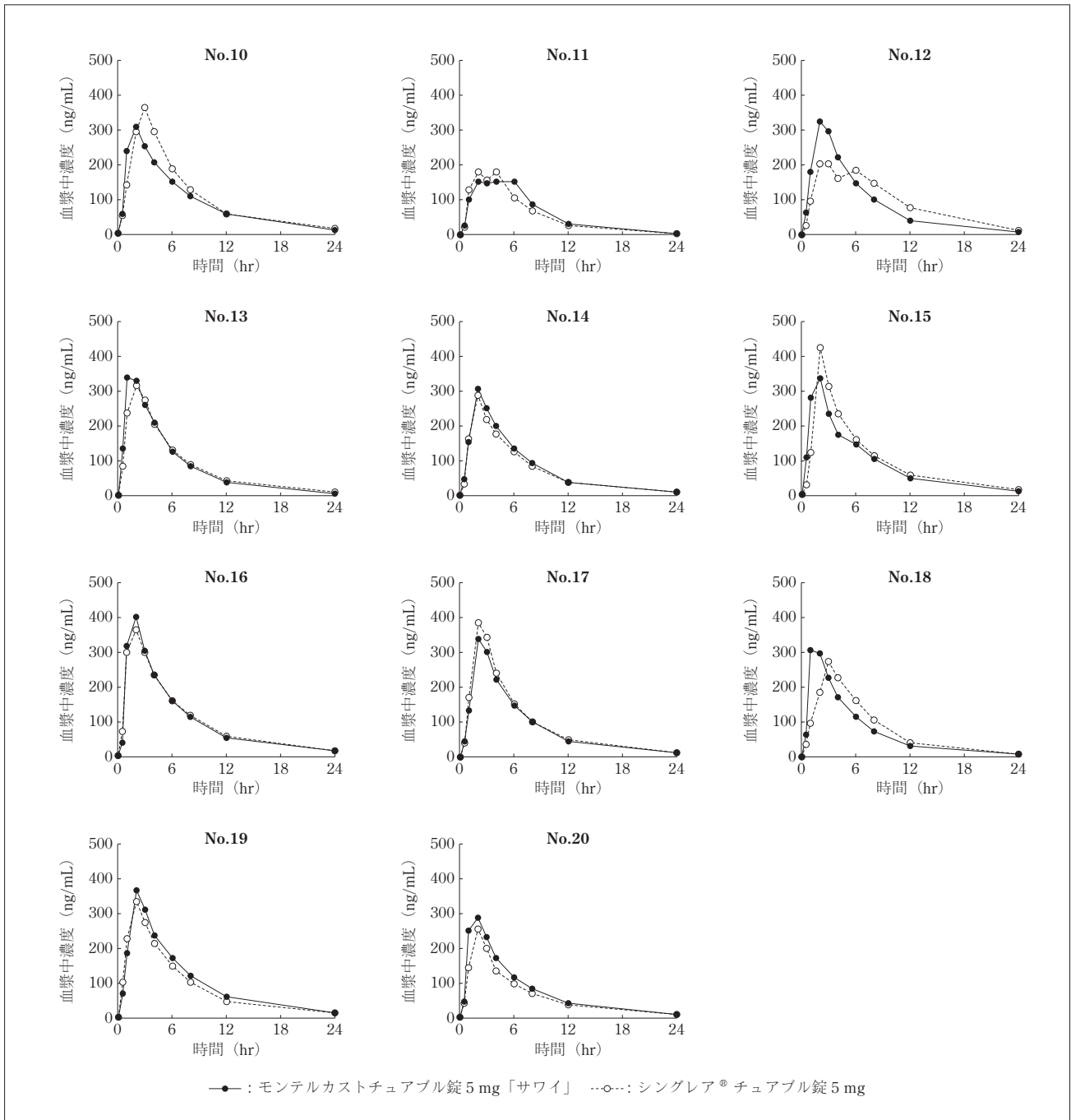


図6 口中で溶かして水で服用する試験の各被験者の血漿中モンテルカスト濃度 (2)

表 7-1 口中で溶かして水で服用する試験の薬物動態パラメータ (n = 20, 平均値 ± S.D.)

	AUC <sub>t</sub> (ng・hr/mL)	AUC <sub>∞</sub> (ng・hr/mL)	Cmax (ng/mL)	tmax (hr)	kel (hr <sup>-1</sup> )	T <sub>1/2</sub> (hr)	MRT (hr)	AUC <sub>t</sub> /AUC <sub>∞</sub> (%)
モンテルカスト チュアブル錠 5 mg 「サワイ」	1921.63 ± 327.67	1985.29 ± 352.87	290.70 ± 61.31	2.40 ± 1.10	0.149 ± 0.018	4.73 ± 0.62	6.19 ± 0.58	96.9 ± 1.4
シングレア®チュアブル錠 5 mg	1873.61 ± 428.92	1935.11 ± 455.10	277.73 ± 75.40	2.40 ± 1.05	0.149 ± 0.016	4.71 ± 0.50	6.19 ± 0.60	97.0 ± 1.0
分散分析結果*	—	p = 0.1901	—	p = 1.0000	p = 0.9323	—	p = 0.9834	—

\* : p < 0.05 で有意差あり

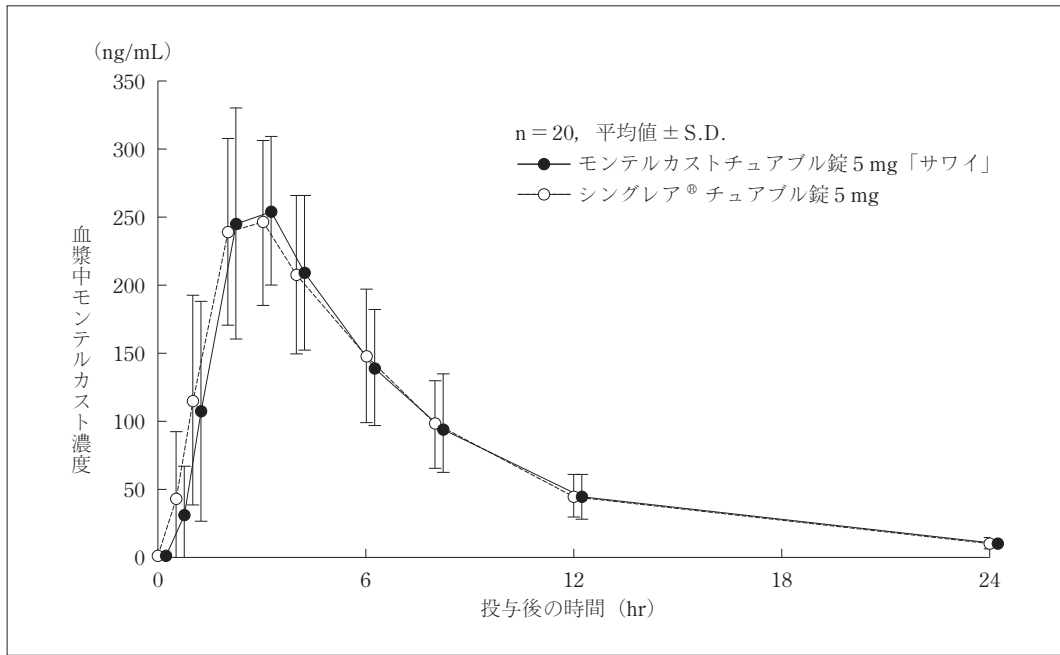


図7 口中で溶かして水なしで服用する試験の血漿中モンテルカスト濃度

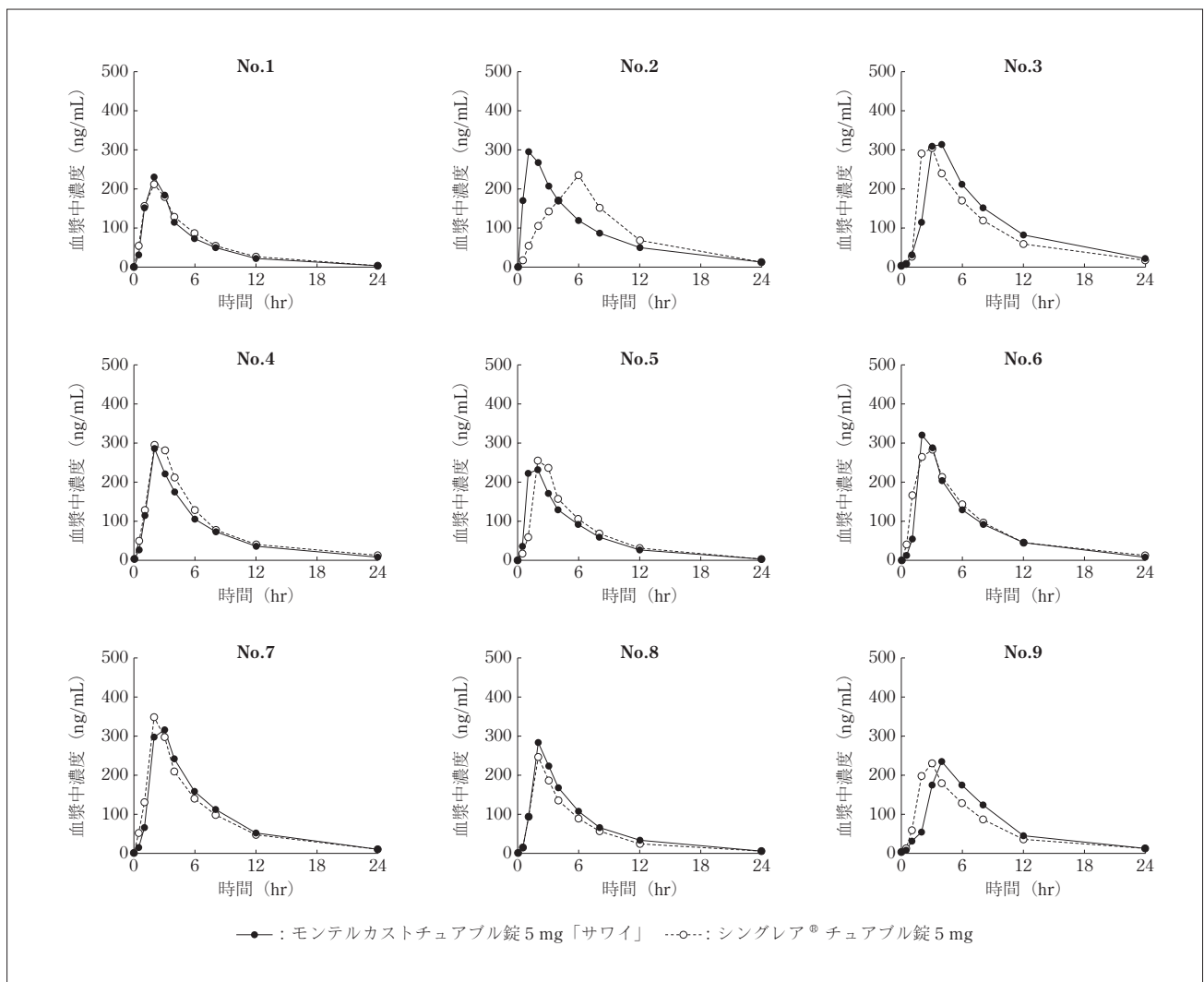


図8 口中で溶かして水なしで服用する試験の各被験者の血漿中モンテルカスト濃度(1)

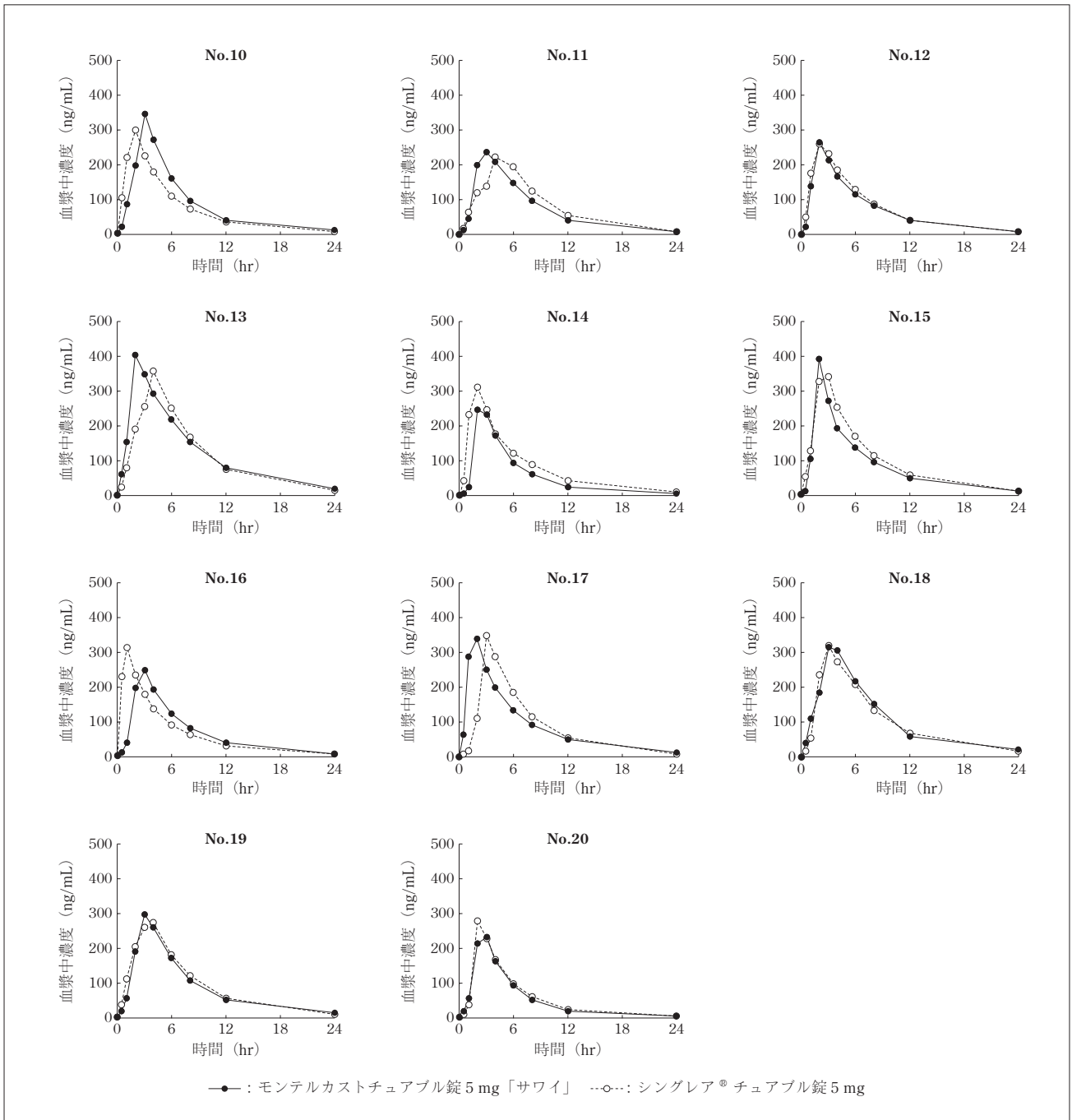


図 8 口中で溶かして水なしで服用する試験の各被験者の血漿中モンテルカスト濃度 (2)

表 7-2 口中で溶かして水なしで服用する試験の薬物動態パラメータ (n = 20, 平均値 ± S.D.)

	AUC <sub>t</sub> (ng·hr/mL)	AUC <sub>∞</sub> (ng·hr/mL)	Cmax (ng/mL)	tmax (hr)	kel (hr <sup>-1</sup> )	T <sub>1/2</sub> (hr)	MRT (hr)	AUC <sub>t</sub> /AUC <sub>∞</sub> (%)
モンテルカスト チュアブル錠 5 mg 「サワイ」	1871.05 ± 464.54	1936.78 ± 501.23	292.09 ± 52.82	2.50 ± 0.76	0.147 ± 0.013	4.76 ± 0.41	6.32 ± 0.60	96.8 ± 1.0
シングレア®チュアブル錠 5 mg	1905.16 ± 401.85	1970.30 ± 428.60	287.34 ± 45.02	2.75 ± 1.12	0.147 ± 0.013	4.76 ± 0.43	6.35 ± 0.72	96.8 ± 1.0
分散分析結果*	—	p = 0.3832	—	p = 0.4721	p = 0.9915	—	p = 0.9212	—

\* : p < 0.05 で有意差あり

表8 生物学的同等性解析結果

		AUC <sub>t</sub>	Cmax
かみくだいて 水で服用する試験	対数値の平均値の差の90%信頼区間*	log(0.95)～log(1.05)	log(0.96)～log(1.08)
	対数値の平均値の差	log(1.00)	log(1.02)
かみくだいて 水なしで服用する試験	対数値の平均値の差の90%信頼区間*	log(0.94)～log(1.05)	log(0.95)～log(1.06)
	対数値の平均値の差	log(0.99)	log(1.00)
口中で溶かして 水で服用する試験	対数値の平均値の差の90%信頼区間*	log(0.99)～log(1.09)	log(0.97)～log(1.16)
	対数値の平均値の差	log(1.04)	log(1.06)
口中で溶かして 水なしで服用する試験	対数値の平均値の差の90%信頼区間*	log(0.93)～log(1.02)	log(0.97)～log(1.06)
	対数値の平均値の差	log(0.98)	log(1.01)

\* : log(0.80)～log(1.25) の範囲にあるとき、生物学的に同等と判定する

表9 有害事象一覧

試験	被験者 番号	有害事象	程度	投与薬剤	転帰	治験薬との 関連性
かみくだいて 水なしで服用する試験	16	AST 増加	軽度	モンテルカストチュアブル錠 5 mg 「サワイ」	回復	関連なし
	19	AST 増加	軽度	モンテルカストチュアブル錠 5 mg 「サワイ」	回復	関連なし
口中で溶かして 水なしで服用する試験	6	ALT 上昇	軽度	シングレア <sup>®</sup> チュアブル錠 5 mg	回復	関連なし

れのパラメータでも有意差は認められなかった。

### 3) 生物学的同等性

血漿中モンテルカスト濃度より求めた AUC<sub>t</sub> および Cmax の対数値の平均値の差の90%信頼区間は、log(0.99)～log(1.09) および log(0.97)～log(1.16) であり、いずれも log(0.80)～log(1.25) の範囲内であった。したがって口中で溶かして水で服用する試験において、モンテルカストチュアブル錠 5 mg 「サワイ」とシングレア<sup>®</sup>チュアブル錠 5 mg は生物学的に同等であると判定された (表8)。

### 4) 安全性

本治験において、有害事象は認められなかった。

## 4. 口中で溶かして水なしで服用する試験

### 1) 対象被験者

被験者 20 例をモンテルカストの薬物動態および安全性の評価対象とした。被験者の年齢は 20～44 歳 (平均 24.4 歳)、体重は 54.1～70.5 kg (平均 60.7 kg)、BMI は 18.5～24.2 (平均 20.5) であった。

### 2) 血漿中薬物濃度

モンテルカストの平均血漿中濃度推移を図7、各被験者の血漿中濃度推移を図8、薬物動態パラメー

タの分散分析結果を表7-2に示した。血漿中モンテルカスト濃度は製剤間で類似した推移を示し、いずれのパラメータでも有意差は認められなかった。

### 3) 生物学的同等性

血漿中モンテルカスト濃度より求めた AUC<sub>t</sub> および Cmax の対数値の平均値の差の90%信頼区間は、log(0.93)～log(1.02) および log(0.97)～log(1.06) であり、いずれも log(0.80)～log(1.25) の範囲内であった。したがって口中で溶かして水なしで服用する試験において、モンテルカストチュアブル錠 5 mg 「サワイ」とシングレア<sup>®</sup>チュアブル錠 5 mg は生物学的に同等であると判定された (表8)。

### 4) 安全性

被験者 1 例に 1 件の有害事象が認められたが、軽度であり、回復が確認された (表9)。

## 考 察

ジェネリック医薬品のモンテルカストチュアブル錠 5 mg 「サワイ」について、先発医薬品であるシングレア<sup>®</sup>チュアブル錠 5 mg との生物学的同等性を検証するため、日本人健康成人男性を対象に 2 剤 2 期のクロスオーバー試験を行った。本剤はチュア

ブル錠であることから、「かみくだいて水で服用する試験」と「かみくだいて水なしで服用する試験」および「口中で溶かして水で服用する試験」と「口中で溶かして水なしで服用する試験」を行い、血漿中モンテルカスト濃度から求めたパラメータを用いて両製剤の生物学的同等性を評価した。

その結果、いずれの投与条件下でも、両製剤の AUC<sub>t</sub> および C<sub>max</sub> の対数値の平均値の差の 90% 信頼区間は  $\log(0.80) \sim \log(1.25)$  の範囲内であった。一方、参考パラメータの分散分析を行った結果、いずれのパラメータでも製剤間に有意差は認められなかった。したがって、モンテルカストチュアブル錠 5 mg 「サワイ」とシングレア<sup>®</sup>チュアブル錠

5 mg は生物学的に同等であると判定された。なお、本治験において被験者 3 例に 3 件の有害事象が認められたが、いずれも軽度で回復が確認されており、安全性に問題はなかった。

以上の試験結果から、モンテルカストチュアブル錠 5 mg 「サワイ」は、シングレア<sup>®</sup>チュアブル錠 5 mg と治療学的に同等であることが確認された。

#### 参 考 文 献

- 1) 後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン〔平成 9 年 12 月 22 日医薬審第 487 号（平成 13 年 5 月 31 日医薬審発 786 号，平成 18 年 11 月 24 日薬食審査発第 1124004 号および平成 24 年 2 月 29 日薬食審査発 0229 第 10 号にて一部改正）〕