

食品安全委員会肥料・飼料等専門調査会 第135回議事録

1. 日時 平成30年5月28日（月）14:35～16:01

2. 場所 食品安全委員会中会議室

3. 議事

(1) 飼料添加物（グアニジノ酢酸、グアニジノ酢酸を原体とする飼料添加物）の食品健康影響評価について

(2) その他

4. 出席者

(専門委員)

新井専門委員、荒川専門委員、今井専門委員、今田専門委員、植田専門委員、川本専門委員、桑形専門委員、小林専門委員、佐々木専門委員、下位専門委員、高橋専門委員、中山専門委員、宮島専門委員、山中専門委員、

(専門参考人)

唐木専門参考人

(食品安全委員会委員)

山添委員、山本委員、吉田委員

(事務局)

小平事務局次長、吉岡評価第二課長、大倉課長補佐、永田評価専門官、水野評価専門官、中村係長、橋爪技術参与

5. 配布資料

資料1 意見聴取要請（平成30年5月28日現在）

資料2 (案) 飼料添加物評価書 グアニジノ酢酸

資料3 (案) 飼料添加物評価書 グアニジノ酢酸を原体とする飼料添加物

6. 議事内容

〇〇〇 それでは、定刻となりましたので、ただいまより第135回「肥料・飼料等専門調査会」を開催いたします。

本日は、〇〇、〇〇、〇〇が御欠席で、14名の専門委員が御出席でございます。また、専門参考人として、〇〇に御出席いただいております。どうぞよろしく願いいたします。

それでは、議題に入ります前に、事務局から議事、資料の確認と「食品安全委員会における調査審議方法等について」に基づき、必要となる専門委員の調査審議等への参加に関する事項について、報告を行ってください。

○事務局 それでは、議事、資料の確認をいたします。

本日の議事は、「飼料添加物（グアニジノ酢酸、グアニジノ酢酸を原体とする飼料添加物）の食品健康影響評価について」と「その他」でございます。

資料につきましては、本日の議事次第、委員名簿、座席表、それから、議事次第の裏に記載をした資料3種類でございます。

また、評価書案の参照資料をタブレットにて、お一人に1台ずつお机の上に置かせていただいております。

不足の資料等がございますでしょうか。不足の資料等がございましたら、随時、事務局のお申しつけいただければと思います。

また、専門委員の先生方から御提出いただいた確認書を確認したところ、平成15年10月2日委員会決定の2（1）に規定する、調査審議等に参加しないこととなる事由に該当する専門委員はいらっしゃいません。

以上です。

○○○ ありがとうございます。

提出いただいた確認書について、相違はございませんか。ありがとうございます。

それでは、議事「(1) 飼料添加物（グアニジノ酢酸、グアニジノ酢酸を原体とする飼料添加物の食品健康影響評価）について」です。事務局は資料の説明をお願いいたします。

○事務局 それでは、「飼料添加物（グアニジノ酢酸、グアニジノ酢酸を原体とする飼料添加物の食品健康影響評価）について」の評価書案について御説明します。

まず、資料2「(案) 飼料添加物評価書 グアニジノ酢酸」を御準備ください。

3ページの左上、審議の経緯ですが、本件は本年1月に評価要請を受けまして、3月の第133回専門調査会において一度御審議いただき、継続審議となったものです。

戻りまして、1～2ページの目次をご覧ください。前回は、未実施ではございますが右側上の「6. 慢性毒性及び発がん性試験」まで御審議いただきました。今回は、黄色のマーカーが入っている「7. 生殖発生毒性試験」以降を追加しております。

また、左側の「(1) 残留試験（豚）」を追加しています。

本日御審議いただくのは、前回の御審議に基づき、また事務局気づきで修正した部分、今回追加しました「(1) 残留試験（豚）」及び「7. 生殖発生毒性試験」以降の項目についてでございます。

まず、前回の調査会で御審議いただいた範囲の修正、追加部分を御説明します。

14ページの10行目からをご覧ください。13行目に前回、座長から御確認がありました「食餌」の表記ですが、事務局で食品添加物評価書等を確認しましたところ、ヒトに対しては「餌（エサ）」ではなく「事（こと）」が用いられているので「事（こと）」と修正しました。

今後、肥料・飼料動物用医薬品の評価書では、ヒトについては「食事」と記載される場合は「事（こと）」と表記したいと思います。

16ページ、豚の残留試験のデータをEFSAのScientific Opinionで確認しましたので、この内容について9行目以降に追加しています。

これに合わせて、メーカーに確認しまして、上の表11に試験の検出限界等をまとめていますが、こちらに試験の方法を追加しているところです。

豚の残留試験の内容ですが、33日齢の豚、雌雄各24頭に、表12にあるとおりGAA製剤を0から6,000mg/kg飼料まで濃度を振りまして、42日間混餌投与しているところでございます。

13行目で削除しているのは、残留試験の結果とほかの検査の結果を分けるため、整理のために消しております。

結果についてですが、修正の関係で18ページに飛んでいますけれども、表13でまとめています。

内容について、17ページの4行目から文章にしていますが、ここではEFSAの記載を引用しまして、肝臓中のGAA濃度では、4,500 mg/kg飼料以上投与群で、1,200 mg/kg飼料以下投与群と比較して30～70倍高いといったデータが得られていますとしています。表を見ましたところ、具体的にどこが30倍でどこが70倍かは不明でしたので、30～70倍を削除したいと考えておりますので、こちらは削除ということでもよろしく申し上げます。修正でございます。

また、これらのデータのうちクレアチニンのみ血清ということについて、右側の7行目の下の枠のとおり〇〇から確認がございまして、メーカーに聞いてみましたところ、赤字になっていませんが、クレアチニンのみ血清ということで、表の注釈dとして「クレアチニンのみ血清を試料としている」と追加しております。

17ページの9行目から、残留以外の結果について記載していますけれども、肝臓の絶対及び相対重量が900及び6,000 mg/kg飼料投与群で有意に高かったところですが、6,000 mg/kg飼料で病理組織学的異常所見はみられませんとなっております。なお、900については実施していないということでございます。

13行目、血漿生化学的検査としていますが、血液生化学的検査の誤記でございます。こちらは修正をお願いします。

体重、飼料摂取量、血液学的及び血液生化学的検査の結果についてというところで、投与による悪影響はみられていないということとされているところでございます。

なお、17ページの上に枠囲みで餌のプレスターター等の用語について、一般的に用いられる用語だと〇〇からコメントをいただいているところでございます。御紹介いたします。

豚についての追加は以上ですが、以後、残留試験について、残留試験結果以外の部分についての試験方法とその、結果についてはなお書きでまとめることとしまして、適宜、修正しております。以後、この部分の説明は省略させていただきます。

19ページの表15をご覧ください。下に枠囲みであります。前回、〇〇からコメントをいただいていたところで、添付資料5-(2)-アのAppendixの表4で個体ごとのデータが出ていたのですが、個体ごとのデータと平均値が合わないということでメーカーに確認しましたところ、個体ごとのデータは合っていて平均値が間違っているということで、表15を修正しているところでございます。

20ページの表17でございます。その下からコメントしていて、その次のページまでかかっているのですが、要するに、製剤換算量が記載されていたので、表17をGAA量に修正しましたということです。

また、21ページ以降ですが、製剤かGAAなのか、本文も表もそこがわかるように記載ぶりを適宜、修正しているところでございます。

22ページの21行目に「なお、死亡率、体重増加量及び飼料摂取量を測定する」と書いているところなのですが、死亡率を測定というのは少し違和感がございますので、死亡率については「測定」を「算出」と訂正するように修正させていただければと思います。よろしく申し上げます。

23ページの脚注欄をご覧ください。餌のところ、現場でフィニッシャーや仕上げ用飼料という用語はよく使われているところですが、これについて解説を入れているところでございます。

28ページの表31をご覧ください。その下の枠囲みの事務局よりで記載しておるところですが、前回、文献での記載に基づいて「g/tonne」というところを「mg/kg」として、例えばGAAだと0.314としていましたが、調べますと、値が1,000倍違うということで、先日、先生方に御確認いただいたときには、単位の「mg」の「m」を消そうと考えていたところですが、ほかの表の記載との整合性もありますので、値を1,000倍して修正する、単位は、青で消していますけれども、ここを生かして「mg/kg飼料」として、それぞれの値を314、628、942、1,256といった形で修正したいと思っております。

31ページの表36をご覧ください。前回、reduced well-beingの訳として事務局案で消瘦としていた表現について御検討いただきまして、一般状態不良ではどうかという御意見をいただいたので、そのほうがよからうということで、そのように修正しているところでございます。

32ページの23行目、Cholの低下としていたのですが、評価書内の表現ぶりを統一しまして、左側のページの「(1) 28日間亜急性毒性試験 (ラット)」の記載と同様に、減少と修正しております。

33ページの15行目、NOAELの根拠について前回、血液生化学的パラメーターの変動としておりましたが、血漿中Cholの減少というように、内容が何かということを明確にしております。

表39でございますが、〇〇からトリグリセリドについて、TGに修正ではということで、修正しております。

また、Cholの低下を、先ほど述べましたとおり減少にしています。

右のG-GTの記載ですが、 γ -GTと修正させていただいています。なお、ALP等について、酵素活性値の表記ということで、減少などではなく上昇低下という表現と整理していますので、上昇と記載しているところがございます。

続いて、今回追加しました「7. 生殖発生毒性試験」以降について、引き続き御説明します。

34ページですが、まず、実験動物を用いた知見は得られていないということを上での2行で書いております。その上で、鶏を用いた試験を参考として取り上げているところがございます。

1つ目は、鶏にGAAを26週間投与しまして、精液について調べたものがございます。この結果、600 mg/kg飼料投与群では対照群と同等、それより多いと前進運動精子率が高いといった影響が見られましたが、17、18行目の修正について、次のうずらでの〇〇からのコメントが関連します。後ほど説明させていただくとして、19行目、受精率についても投与により有意に上昇しているところがございます。

「(2) 生殖毒性試験 (うずら)」ですが、29行目、親動物の結果とひなの結果を整理するところで記載を整備させていただいて、ひなの話は後ろに持っていったところがございます。

結果については影響がなかったり、また、当初案では孵化率等について影響が見られたとありますが、ページをめくっていただいて、〇〇から、影響についてどのような方向性、つまり増減や強弱といったことについて記載したほうが良いのではないかという御意見をいただいております。要するに、34ページにある結果なのですが、影響が見られたといっても、例えば孵化率が上昇していたりというところを単に影響と言うのではなくて、上昇したといった形で、どのような方向なのかを記載しているところがございます。

33行目以降で「卵黄膜中精子数に被験物質の投与による影響はみられなかった。孵化率、受精能を有する卵の割合及びその孵化率については、GAA投与による増加がみられ」という形で、増加としています。この影響は、添加濃度の0.13~0.15%で最大となると推定されたというところです。原文を見ますと、2次回帰曲線で推定値を出して、0.13~0.15で最大となると記載されていたところを簡潔に示しているところがございます。

戻っていただきまして、17~18行目、先ほどの鶏のお話でございます。GAA投与による悪影響は見られなかったと前は書いていたところがございますが、有意性はないというところですが、p値が0.08と0.06だったと思うのですが、上昇ということでしたので、上昇傾向が見られたと整理しているところがございます。

35ページの2行目、初生ひなの影響ですが、体重増加が亢進するとまとめているところがございます。

次に、9行目からの「8. その他の毒性試験」でございます。皮膚刺激試験と眼刺激試験でそれぞれ毒性反応、皮膚反応等はみられなかったところがございます。

36ページ目の「9. その他の知見」で、食用動物の可食部位に含まれるGAAに関する知見は得られませんでした。代謝物であるクレアチンについて、牛、豚等の筋肉中濃度を確認しましたので、表40にまとめているところでございます。

37ページは「Ⅲ. 国際機関等における評価」でございます。

「1. EFSAにおける評価」としましては、6行目の後ろから「予期せぬ毒性はみられなかった」と書かれているところでございます。

以上でございます。

〇〇〇 ありがとうございます。

この剤につきましては、前回からの引き続きの審議ということで、事務局から説明がありましたように、追加された豚の残留試験の御説明並びに生殖発生毒性以降、さらには前回の議論をもとに修正された点について御説明をいただきました。

最初に戻りまして、一つ一つ確認してまいりたいと思います。

まず、14ページは文言のことです。食品添加物評価書等で「餌」ではなくて「事」を使っているということで、事務局で統一をしていただいたところ。特に問題はないと考えています。

16ページ目の9行目から、追加されました「(1) 残留試験 (豚)」をご覧ください。事務局から説明がありましたように、13行目の赤字が入っている点につきましては、残留性とその他の所見について分けて記載するために削除されているという御説明がありました。

17ページの1行目の上に〇〇から、プレスターターとスターターに関する御説明をいただいているところで、そのもとになっているのが16ページの表12に記載されています。プレスターターとスターターですけれども、〇〇から御説明をいただいているように、国内で一般的に使われている用語であるということで、それ以降、グロワーとかフィニッシャーという言葉も出てきます。今後のこともありますので、鶏に限らず、豚などの飼料添加物について、もし〇〇から、これにつけ加えて御教示いただけるようなことがありましたら、いかがでしょうか。

〇〇〇 特につけ加えることはないのですが、一応、これも解説しておいたほうがいかとは思います。

どういうところで使われる餌であるかということ、それと飼料の組成が違っていますので、そういう時期にやったということは、この場合は残留ですけれども、GAAのそういう様態に影響する可能性があるということで、一応、説明を加えたほうがいかと思います。

〇〇〇 ありがとうございます。

今、〇〇から御説明いただきましたのは、同じ評価書案の中で申し上げますと、23ページに脚注がございます。23ページに関しては、仕上げ用フィニッシャーに関する説明を記載いただいているところですが、17ページ目の脚注についても同様の記載をお願いします。ということですので、事務局で御対応をお願いします。

〇〇〇事務局 承知しました。

〇〇〇 17ページですけれども、事務局からの説明で、5行目のところ、次の18ページの表13に係るところですが、例えば肝臓の欄ですけれども、投与量として1,200 mg/kg飼料のところは5.7という数字に対して、4,500 mg/kg飼料になると117.2と大幅に跳ね上がっているところを、30～70倍という記載をされていたのですが、その根拠が明確ではないということで、具体的な数字を削除して、比較して高かったという記載に変更するという御説明でありました。

特に先生方から御異論がなければ、事務局案どおりで進めてまいりたいと思います。よろしいでしょうか。ありがとうございます。

同じ17ページの13行目、血漿性化学的検査を血液生化学的検査に変えるという御説明をいただきました。

お願いいたします。

〇〇〇 細かい点ですけれども、17ページの10行目の6,000 mg/gというのはkgですね。

〇〇〇 ありがとうございます。事務局で修正をお願いいたします。

ほかはよろしいでしょうか。

そうしましたら、18ページ目の表13に再び戻るわけですけれども、〇〇から、クレアチニンの測定に使った検体に関する記載でserumと書いてあるけれども、メーカーへの確認をお願いしますということで、メーカーへ確認したところ、クレアチニンのみ血清を使ったということで、表13の脚注dに「クレアチニンのみ血清を試料としている」という追記をいただいております。

お願いいたします。

〇〇〇 表13なのですけれども、血漿のクレアチンの濃度は $\mu\text{mol/L}$ と書いていますけれども、mg/dlだと思います。これはEFSAの2016の資料を見ても表4から抜粋されていると思うのです。

〇〇〇 EFSAの資料はタブレットの上から何番目ぐらいになりますか。

〇〇〇 EFSAの2016というものです。これの16ページにTable 4とありまして、この16ページのTable 4を整理して表13をつくられたかと思うのですが、ここにクレアチンというのがin plasmaとありまして、単位がmg/dLです。クレアチンのここに書いてある数字は1.8とか2.5と見ますと、 μmol だと100分の1ぐらいの数字になっているので、多分間違いだと思います。ここはmg/dLではないかと思います。血漿のクレアチンです。

〇〇〇 ありがとうございます。

ただいまクレアチンの血清中の値に関して、単位が違うという御指摘をいただいたところですが。

〇〇〇 表13ではこのようになっていますので、多分ここが間違えているということ、あと2つほどよろしいですか。

17ページの13行目、事務局のほうから血液生化学的検査を実施したという形で修正されているのですが、豚の試験は血漿と臓器をはかっていますので、血液と臓器となりますので

で、むしろ血液もとって、生化学検査としたほうがよろしいのではないかと思います。

もう一点、また1ページ戻っていただいて、表11なのですけれども、今回、表13で測定した分析の検出限界のところを調べられたということで、メーカーの数値かと思うのですけれども、豚のクレアチニンの検出限界が0.02 mg/Lと出ているのですが、豚の測定のほうは、表13では $\mu\text{mol/L}$ と表記されておりまして、恐らくこの分析装置の場合ですと、検出限界は当然、 $\mu\text{mol/L}$ で表記されてくると思われるので、比色法で書かれているのは別のものが書かれている可能性があるのかなど。単位だけは違うのかもしれませんが、このところを確認されたほうがいいのではないかと思います。

以上です。

〇〇〇 ありがとうございます。

ただいま3点について御指摘をいただいたところですが、まず、3点の後ろのほう、16ページから確認してまいりたいと思います。

表11の豚のクレアチニンの検出限界が、比色法で0.02 mg/Lということですが、表13の単位が $\mu\text{mol/L}$ ということで、単位が違っているということなのですが、先ほどの事務局からの説明によりますと、表11はメーカーから提出された資料に基づいていると理解しましたが、それで間違いないでしょうか。

〇事務局 メーカーからいただいた資料を記載しているところです。

再度、確認させていただければと思います。

〇〇〇 メーカーに確認をいただきまして、こちらは少なくとも修正が必要ですので、修正を進めていただきますようお願いいたします。

2番目の御指摘に戻りますけれども、17ページの13行目、事務局で血漿生化学的検査を血液生化学的検査に変更していただいたところですが、表13を見ますと、血漿だけではなくて肝臓、腎臓、筋肉組織中の濃度も含まれているということです。事務局の意図としては、前半の残留のデータと後半の安全性を含むその他のデータとして分けられて、13行目に関しましては、後段の内容として記載されているので、恐らく、事務局の血液生化学的検査という記載で問題ないかと思いましたが、そういう理解でよろしいでしょうか。

〇事務局 そのとおりでございます。

なお書きでその他のところを分けたので、座長のおっしゃる意図で書かせていただいているところです。

〇〇〇 ありがとうございます。

最初に御指摘いただいた表13のクレアチンの値に関してなのですが、先生方にも御確認いただきましたEFSAのドキュメントの16ページのTable 4で、クレアチンのプラズマ中の単位がmg/dLになっている。それに対して、評価書案の表13のクレアチンに関しては、血漿の単位が $\mu\text{mol/L}$ になっているので、当然、数値が違うという御指摘なのですが、molとmgの単位の換算に関しては、数値を変えようとすると非常に大変だと思いますので、事務局のほうで御検討いただいて、クレアチンだけは単位が違うということをお脚

注などで記載していただく対応がよろしいかと思えます。

ほかの先生方も、そういう対応で御意義はないでしょうか。ありがとうございます。

御指摘どうもありがとうございました。

そうしましたら、事務局から説明のありました修正内容について、引き続き確認を続けてまいりたいと思えます。

19ページの25行目の下にありますボックスの中、〇〇からのコメントに関して、**Breast muscle GAA**の数値が違うという御指摘なのですが、事務局のほうで個体ごとの値から平均値を算出して、修正いただいているところです。

〇〇、よろしいですか。

〇〇〇 はい。ありがとうございます。

〇〇〇 ありがとうございます。

次に、22ページ目の21行目、文言に関する内容ですけれども、死亡率などに関して測定という言葉が当たらない内容もあるので、算出という言葉に変えるという御説明でありました。

引き続きまして、28ページ目です。ここは事務局のプリントの修正と内容が少し違うので再確認したいと思えます。事務局で青字で「g/kg」ということで、下の数値をそのままの形で修正されている案が記載してありますけれども、事務局からの最終的な修正案としましては、単位につきましては、消してある「mg」を生かして、例えば前の27ページの表29あるいは表30にありますような「mg/kg飼料」というように「mg」という単位は残して、下の数値を1,000倍していくという御説明がなされました。

特に大きな問題はないと思えますので、先生方も御確認いただいて、先に進んでまいりたいと思えます。

31ページの表36になります。前回の議論を思い出していただければと思えますけれども、表36の雌の50 g/kg飼料の所見として消瘦とありましたが、英語の原典と対比しまして、消瘦という言葉が適切ではないということで、一般状態不良と修正されています。

32ページの23行目のCholに関しましては、用語の統一などを考慮して、Cholの低下を減少と記載されているところ。

33ページにお進みいただきますと、同じように血漿中Cholの減少という言葉を使った上で、NOAELの設定根拠についてのより具体的な記載への変更がなされたということです。

同じ33ページの表39につきましては、〇〇からの御指摘でトリグリセリドがTGと変更されている点、また、雌の上から5行目あたりになりますけれども、G-GTと記載があった酵素の名称について、 γ -GTに修正されているという内容でありました。

このあたりのところまで、今、確認したところ以外で先生方から追加の御指摘などがありましたらお聞きしたいと思えますが、よろしいでしょうか。ありがとうございます。

そうしましたら、次に34ページ、今回新しく追加されたところです。1行目から始まります「7. 生殖発生毒性試験」に関する記載であります。

2行目にありますように、哺乳類の実験動物を用いた生殖発生毒性に関する知見はないということですが、それぞれ参考資料でありますけれども、5行目から始まります鶏に関する所見、22行目から始まります、うずらに関する所見の記載がございまして、事前に○、○○から主に用語の修正を中心に記載いただいているところです。

事務局から説明がありました29～30行目の横棒で消去されている点につきましては、親の所見とひなの所見を分けるということで、37ページ以降に孵化した卵に関する所見あるいはひなの所見が赤字で記載されているという内容です。

赤字で修正された用語などについては、もしも○○、○○から追加の御発言がないようでしたら、事務局で適切に修正されているようでしたら、ポイントを絞って議論していきたいと思います。

34ページの33行目を読み上げさせていただきますが「卵黄膜中精子数に被験物質の投与による影響はみられなかった。孵化率、受精能を有する卵の割合及びその孵化率については、GAA投与による増加がみられ」、この「増加がみられ」というポイントについては、35ページの6行目以降の○○の(2)のコメントに関連すると思いますけれども、ただ影響とするだけでは具体的に内容がわからないし、いい方向か悪い方向かも理解できないので、具体的な記載にしたほうがよいということで修正された点です。

引き続き「GAA投与による増加がみられ、この影響は添加濃度0.13～0.15%で最大となると推定された」ということで、事務局から、2次回帰曲線に基づいて修正された値が簡略化されて記載されているという説明がございました。

一方で、35ページのボックスの中の○○からのコメントの(1) Estimated level (0.13-0.15%)の記載だけでなく、どの投与群で確認された結果であるかの記載もあったほうが良いですというコメントをいただいております、こちらに関して少し御議論いただきたいので、タブレットの資料をご覧くださいまして、Murakamiという著者で始まる2014年の文献をお開きいただければと思います。

上にページ数が書いてありますけれども、2242ページにありますTable 5が、その具体的な数値が確認できる資料になっています。御確認いただけますでしょうか。

○○、このコメントに関して、いま一度、御説明をお願いいたします。

○○○ 科学論文2報を参考資料として提出していただいたのですが、2報とも有効性を論じた論文で、いかに添加量を少なくして、よい効果が得られるかという書き方になっておりますので、それを忠実に訳してしまうと事務局案のようになってしまいますが、実際、方向が上がったか下がったか、あるいは変わらなかったのかは、書けるところは書いたほうが良いのではないのでしょうかというコメントをさせていただきました。

今、座長がおっしゃった孵化率、受精能等々の表5なのですが、推定されたと書かれてしまうと、記載をしたほうが良いのかと、悩んでしまったのですが、私は全ての論文を読んでこれなかったもので、表5の結果を著者がどう述べているかを今、理解できていません。

〇〇〇 例えばですけれども、表5の下に2列の本文がございまして、左側の列の上から4行目あたりを見ていただきますと、0.14や0.15など、それぞれのパラメーターに対して添加濃度、2次回帰曲線で推定された最も効果が期待されるであろう濃度が本文の中に記載されているという状況なので、そもそも0.13~0.15%ということで、くくることも少し難しいかなと思うポイントが一つありますので、一つの修正案としては、ここで記載されている孵化率、受精能を有する卵の割合、そして受精能を有する卵の孵化率の3つのパラメーターについて、それぞれの数値を具体的に推定値として入れていくか、あるいは、もう一つの案として挙げられる可能性があるのは、Table 5の中に記載されている具体的な飼料添加濃度の中で、最も変動が大きかった添加濃度を記載するといった修正案もあるように思っております。

お願いいたします。

〇〇〇 ここは安全性、有効性ではなくて、先ほど〇〇がおっしゃったように毒性に関するところですね。なので見るべきは、これによって生殖発生毒性を懸念するような内容が、うずらあるいは鶏の試験から得られているかどうかという点ではないのでしょうか。今回、哺乳類のものがなくてこういう資料が提出されておりますけれども、限られた内容のOpen Literatureでございますし、テストガイドラインとかGLPの試験というようには拝見できませんので、その辺りについておまとめいただくということはいかがでしょうか。

御検討いただければと思います。

〇〇〇 ありがとうございます。

今、〇〇から御指摘いただきましたように、確かにこちらの参考資料に関しては、効果についての記載であって、例えば体重に対する影響も、体重が増加するという良い方向への変動について記載されています。

したがって、今、私のほうで2つほど修正案ということで挙げさせていただいたところでもありますけれども、もう一つの修正案としては、34ページの33行目からの記載に戻りますが、こちらに記載されている卵黄膜中精子数には影響がなく、孵化率と受精能を有する卵の割合とその孵化率については増加がみられということまでは良いと思っておりますけれども、それが鶏にとってといたしますか、養鶏業界にとってといたしますか、良い方向なのか悪い方向なのかという記載を加えるか、あるいは増加が見られたということで、具体的な添加濃度の記載までは必要ないという取りまとめにするかということですので、〇〇、いかがでしょうか。

〇〇〇 きちんと読み切れなくて、済みません。

案としては最後の案がいいと思うのですが、表5を見ていただくと、私は鶏に余り強くないのですけれども、例えばGAAのレベルが0.00%のtotal fertilityが92.4に対して、その下はずっと95、97、98、94というのが、増加なのか変わらないのか。

ネズミで考えると増加とは余り言わない。多少よくなっているけれども、増加と書いていいのかなと迷うところなのですが、わざわざこの表を無理やり読んで増加とすべき

なのか、孵化率、受精率についても影響はなかったにすべきなのか、今、迷っていますけれども、〇〇、鶏についてなのでで助けていただけますか。

〇〇〇 お願いいたします。

〇〇〇 向上という言葉はどうでしょうか。

35ページの体重増加量が亢進となっている。孵化率が増加という言い方は余りしないかと思って、体重増加も亢進ではないかなと。もともとの論文もそういう視点で書いていて、両方とも向上としてしまえば、良い影響ということになるので、それを書いてはいけないかとも逆に思ったのです。中立な感じで書いたほうがいいのかと。ただし、ここでは向上としてしまえば、毒性影響はないということも読めてくるので、そのようにしたらいかがでしょうか。

〇〇〇 ありがとうございます。

今、35行目の増加に対して、向上という言葉へ変更してはいかがかというコメントをいただきましたけれども、もう一つ、御専門としてコメントをいただきたいのは、34ページの34行目の孵化率と受精能を有する卵の割合と孵化率ということなのですが、これを3つとも残してよいのか、あるいは〇〇から御指摘いただきましたTable 5の数値を見ていただいたときに、確かに向上と言えるものと言えないものとの区別がつけられるかどうかということに関して、コメントをいただけますでしょうか。

〇〇〇 畜産ですと、本当に1%の差を向上した、低下したと考えることが多いので、これは残して大丈夫だと思います。

〇〇〇 ありがとうございます。

そうしましたら、今いただきましたコメントを踏まえて、修文案をいま一度、確認させていただきますと思います。

34行目は「孵化率、受精能を有する卵の割合及びその孵化率については、GAA投与による向上がみられた」という形に修正するという案をいただいたところですが、このような取りまとめで、ほかの先生方はいかがででしょうか。よろしいでしょうか。

〇〇、お願いします。

〇〇〇 ここはヒトに対する生殖発生毒性をどう考えるかを、実験動物を用いて記載するところなのですが、それに対して、そのような書き方でいいのかというところはいかがでしょうか。

といいますのは、この生殖発生毒性試験はヒトのものがないので、参考資料としての記載ですから、最終的な決定に影響するわけではないのです。ただ、そういう試験を通じて、ヒトへの生殖発生への影響ではなく悪影響が示唆されるかどうかなので、最終的な食品健康影響評価に記載するときに、齟齬がないような形にさせていただけるとありがたいかと思えます。

〇〇〇 ありがとうございます。

〇〇〇 参考資料なので。

〇〇〇 今、〇〇からいただいたコメントを受けて、2段階で先生方の御意見を伺いたいと思います。

まず、1段階目としては、この剤につきましては、2行目にありますように哺乳類の実験動物を用いた生殖発生毒性に関する知見がないということで、〇〇もおっしゃいましたが、あくまでも参考資料として鶏とうずらの記載をこのページに加えることに関しては、皆さん、御異議はないでしょうか。よろしいでしょうか。ありがとうございます。

そうしましたら、第2段階目の議論ですけれども、それを踏まえて、あくまでもヒトの毒性を可能な限りで外挿する生殖発生毒性試験の結果を記載する部分であるので、使う用語として、あくまでも客観的な増加、上昇あるいは減少などの言葉を用いたほうが良いのではないかという御指摘をいただいたところであったと思いますので、文章を一つ戻しまして、35行目に関してはGAA投与による増加がみられたということで、この影響は添加濃度0.13云々というところは、少なくとも鶏、うずらに対する悪影響はないということが確認できるので、具体的な数字を入れない記載にとどめるという内容での修正で取りまとめたいと思いますけれども、〇〇、それでよろしいですか。

〇〇〇 論文が全部、有効性の書き方をされているので、つい論文のとおりになるほど、良いのだなと思ってしまって引っ張られるのですけれども、リスク評価と考えると上がったか下がったか、それが影響があったかなかったかと持っていくためには、増加、減少あるいは差がなかったと記載するほうが良いと思います。

ただ、特別に鶏で使う用語があるのであれば、体重増加量の亢進と書いていいのか。増加したで良いかとも思ったりするのですけれども、向上は確かに向上だと思のですが、評価書としては向上と使わないほうが良いのかなと私も思いました。

〇〇〇 ありがとうございます。

上がった、下がったという記載の一つ一つを念のために確認しますけれども、34ページの17行目の「精子膜細胞機能及び精子侵入性に上昇傾向が認められた」はよろしいですね。ありがとうございます。

2つ目に関しましては、33行目の「卵黄膜中精子数に被験物質の投与による影響はみられなかった」も問題ないと思っています。

35行目、3つのパラメーターに関して増加がみられたという形で取りまとめます。

35ページ目にお進みいただきまして、今、御発言がありました3行目は、その後の体重増加量が増加するというのも今一つですし、いい案はありますか。挙手で御発言いただければと思います。

お願いします。

〇〇〇 その後の体重も増加しただけではだめでしょうか。

〇〇〇 お願いします。

〇〇〇 体重が増加したではなくて、weight gainとって、ふえ方がということなので、上昇ですかね。

〇〇〇 あるいは、ここは允進のままでもいいか。要はenhanceということですね。

〇〇〇 允進というと、むしろよくないときに使う感じもするのです。

〇〇〇 そうしましたら、今、〇〇からいただいた言葉で、その後の体重増加量が上昇したという取りまとめにしたいと思えますけれども、以上でよろしいでしょうか。ありがとうございました。

そうしましたら、今の3点、事務局で御修正をお願いします。

35ページの9行目の「8. その他の毒性試験」です。まず、10行目から始まります「(1) 皮膚刺激試験 (ウサギ)」になりますけれども、こちらは特に事務局からの修正、コメントもございませんし、先生方からも事前のコメントはいただいていませんけれども、この内容でよければ先に進んでまいりたいと思います。

36ページの1行目の「(2) 眼刺激試験 (ウサギ)」につきましても、よろしいでしょうか。ありがとうございます。

9行目の「9. その他の知見」に進みます。こちらは筋肉中のクレアチン濃度に関する一覧表を表40として記載していただいています。

もしよろしければ、37ページの1行目の「Ⅲ. 国際機関等における評価」の「1. EFSAにおける評価」ということで、5行目ですけれども「GAAに遺伝毒性はなく、実験動物の28又は90日間投与試験でみられた影響は、多量の間中代謝物に対する生理反応であり、予期せぬ毒性はみられなかったとしている」というEFSAの評価書からの引用が記載されています。

以上、食品健康影響評価の前まで、よろしいでしょうか。ありがとうございます。

そうしましたら、事務局で食品健康影響評価に関する御説明をお願いします。

〇事務局 38ページをご覧ください。「Ⅳ. 食品健康影響評価」でございます。

2～5行目、2パラグラフ目ですが、本成分に関する代謝についての概要を記載しております。

6行目から、3パラグラフ目として、体内動態について説明しているところです。体内動態について、鶏の体内動態試験を行っているというところで、ヒトの単回経口投与試験では非線形性でしたといったことを記載しているところです。

11行目から、4パラグラフ目になりますが、残留試験についての結果を示しております。こちらについては、1,200 mg/kg飼料以下の投与では増加であったり、低下であったりというデータになっていることを記載させていただいております。

20行目から、遺伝毒性試験について記載しているところです。*in vivo*での試験は実施されていませんが、*in vitro*の試験で細菌を用いた復帰突然変異試験、培養細胞を用いた遺伝子突然変異試験、ヒト末梢血リンパ球を用いた染色体異常試験のいずれも陰性であったことから、GAAには遺伝毒性はないとしているところでございます。

24行目から亜急性毒性について記載しております。所見として、体重低下、膀胱結石、Chol減少としまして、29行目からNOAELについて、Cholの減少に基づいて66 mg/kg体重

1日としています。

32行目からですが、GAA及びその代謝物の日常摂取について記載させていただいています。その上で、38行目から飼料添加物として通常使用する添加濃度では、対照群と比較して増加がないこととしています。

39ページの3行目から、まとめとしまして、現在得られている知見から総合的に検討した結果、GAAが飼料添加物として適切に使用されている限りにおいて、ADIを特定する必要はないと判断したと案ではしております。

以上でございます。

〇〇〇 ありがとうございます。

ただいま38ページの1行目の食品健康影響評価、39行目の3行目からの3行、以上から、現在得られている知見から総合的に検討して、飼料添加物として適切に使用される限りにおいて、ADIを特定する必要はないと判断したという結論で問題はないかと思っておりますが、38ページの文章全体で、修文の必要なところ等お気づきの点がありましたらお願いいたします。

〇〇〇 36ページの脚注の一番下のdですけれども、表の中でdというのは出てきますか。見た感じではない。

〇事務局 申しわけありません。一番下の筋肉中濃度が2.51～6.46のものがdになります。

〇〇〇 これがdですか。MarshさんのTable 1と書いてあるので見てみたのですけれども、2.5とかそういう数値は出てくるのですが、6.46というのは、何か換算してこういう値になっているということですか。

〇〇〇 〇〇、タブレットのほうでMarshらの論文の何ページになりますでしょうか。

〇〇〇 これは183ページです。Marshの1990年の論文の183ページのTable 1に、この数値に該当するものが出てこない。

〇事務局 183ページのTable 1になりますけれども、こちらはクレアチンの単位がmg/100gとなっていますので、一番左のカラムに魚の名前がありますが、例えばこのAhiの645.8を100で割って、1g当たりのmg数ということで表示させていただいています。

〇〇〇 換算してあるということですね。

〇事務局 はい。

〇〇〇 わかりました。

〇〇〇 ありがとうございます。

そのほか、よろしいでしょうか。

そうしましたら、食品健康影響評価にお戻りいただいて、最終的な結論としてグアニジノ酢酸については、飼料添加物として適正に使用される限りにおいて、ADIを特定する必要はないということに関しまして再確認ですけれども、よろしいでしょうか。ありがとうございます。

それでは、これまでの審議をもとに、グアニジノ酢酸に関する評価を取りまとめたいと

思います。

事務局におきましては、飼料添加物として適切に使用される限りにおいて、ADIを特定する必要はないと判断したということで、資料2をもとにして、評価書案の取りまとめをお願いいたします。

先生方におかれましては、本日御議論いただいた幾つかの修正点を踏まえて、最終案を事務局からお届けいただけたと思いますので、それで最終確認をいただいて、先に進めるという形にさせていただきたいと思います。事務局は、作業をよろしくをお願いいたします。○事務局 承知しました。本日御意見いただいた内容について、座長、委員の先生方の御指示をいただきながら、事務局で修正しまして、その後、委員会に報告後、意見・情報の募集の手続をいたします。

意見募集で寄せられた意見への対応については、事務局で内容を取りまとめさせていただき、必要に応じて、改めて調査会にお諮りしたいと思いますので、よろしくをお願いいたします。

○○○ ありがとうございます。

引き続き、グアニジノ酢酸を原体とする飼料添加物の食品健康影響評価になります。資料3をご覧ください。

それでは、事務局から説明をお願いいたします。

○事務局 それでは、資料3「(案) 飼料添加物評価書 グアニジノ酢酸を原体とする飼料添加物」を御準備ください。

こちらについては、前回、食品健康影響評価の前まで御審議いただいています。前回からの修正点について御説明します。

まず、7ページのボックスにありますとおり、前回の調査会で、EUでは不純物の規格もありまして、これが文章上のつながりとして不明との御意見を○○からいただきました。評価書案の記載について検討しました。こちらを読ませていただきます。

EUの規格の設定に関する記載でありまして、本評価書案は日本での飼料添加物としての指定に関するものであること。2ポツ目として、他の分野の評価書を検索したところ、不純物の規格の設定について言及しているものは見当たらなかったことから、当該の記載を削除することで問題はないかということで、今回、削除させていただいているところでございます。そこで、12～15行目を削除しているところでございます。

9ページの表3でございますが、先ほど、成分の際の表15と同様に、4.57を修正しているところでございます。

また、右の表5についても、製剤濃度でなくGAA濃度と記載しております。以下同様に、製剤とGAAの投与かどうか、本文中を含め、表も記載を整備しているところでございます。

18ページの表19でございます。今のお手元の案では「mg」の「m」を消すというところですが、ここをmg/kg飼料とさせていただいて、数値をそれぞれ1,000倍、314とか628と修正させていただければと思います。

次に、20ページの「(3) 飼養試験 (鶏)」で、21ページに四角囲みであるところですが、評価書案で飼料添加物として用いるということで、当初、ブロイラー用飼料の添加というところで、産卵鶏を削除していたのですが、〇〇から、「原文ではブロイラー種鶏の産卵率を見ているものだというところで、孵化率に影響があるとしている。しかも、生まれた雄のひなにGAAを与えない場合は飼料効率が変化するということは、種鶏への使用があり得るのではないか。」というコメントをいただきましたので、メーカーにどのような使用を想定しているのか確認させていただいたところ、事業者からは、ブロイラー種鶏への使用も想定されるということですので、本記事を復活させたところでございます。

20ページに戻っていただいて、こちらを記載させていただいて、消したり戻したりで反映が全部赤という形になっているのですが、記載の整備の仕方として、鶏(肉用種(種鶏))という形で、種鶏とブロイラーと生殖のところで性状が違うということは十分考えられますので、ここは肉用種(種鶏)と特記させていただいております。

22ページの「Ⅲ. 国際機関等の評価」ですが、修正として16行目、中間代謝物の高ばく露というところを、多量の中間代謝物に対する生理反応という形で修文させていただいております。

食品健康影響評価の前の部分までは以上でございます。

〇〇〇 ありがとうございます。

事務局より、グアニジノ酢酸を原体とする飼料添加物の食品健康影響評価の前まで説明をいただきました。

先ほどの原体での議論の中に含まれていたものが多いのですけれども、幾つかお戻りいただきまして、7ページで、EUで記載されている不純物に関する記載は2行にわたって削除されたという御説明でありました。

特にコメントがなければ進んでまいりますけれども、10ページ目の6行目の表5、製剤とGAAとをきちんと区別しながら、場合によっては数値を修正、記載されているという内容の説明でありました。

12ページの脚注におきまして、フィニッシャーの説明かと思えますけれども、仕上げ用というところで青字が記載されていますが、先ほどの原体の評価書案で、10ページにお戻りいただきまして〇〇からスターター、グロワーに関しても脚注を記載しておいたほうがよいというコメントをいただいておりますので、こちらに関しましても、脚注を入れていただければと考えております。

18ページの表19で説明いただいた内容は、原体での議論あるいは説明のあったところです。

19ページに入りまして、1行目の「3. 対象動物に対する安全性」ということで、2行目の「(1) 耐容性試験 (鶏)」、22行目の「(2) 飼養試験 (鶏)」に加えまして、20ページ目の29行目の「(3) 飼養試験 (鶏)」が前回、削除された項目になっていましたけれども、〇〇からの21ページの3行目のボックスにありますEFSAの原文に基づいたブロイラー種

鶏の産卵率を見ている内容なのでというコメントに基づいて、事務局で今、申し上げた赤字の一試験について記載を戻されたという御説明がされていました。

この赤字のところに関しましては、前回、削除していたので、細かい文言も含めて再度、御確認をいただいて、特に修正の必要等ないことを確認していただければ、先に進んでも良いでしょうか。

お願いいたします。

〇〇〇 赤字の部分なのですがすけれども、2行目の60週齢で授精の「授」という字がありますね。それから、下の受精率の「受」の字が違うのですがすけれども、これはよろしいのでしょうか。授けるの「授」と受けるの「受」の使い分けがされているようなのですがすけれども、普通、受けるではないのでしょうか。

〇〇〇 こちらは〇〇、御解説をお願いできますか。

〇〇〇 最初のとへんのほうは、人工授精かもしれないのですが、とにかく卵が受精したということではなくて、精子をかけるということ。

〇〇〇 精子をかける場合、この字なのですか。

〇〇〇 かけるというか、交配したのかもしれないのですが、どちらにしてもこちらにはてへんがついて、受精率などと言うときにはてへんがつかないということで、これはこのとおりだと思います。

〇〇〇 わかりました。どうも失礼いたしました。

〇〇〇 御指摘並びに御解説、どうもありがとうございました。

追加のコメントがなければ、22ページの「Ⅲ. 国際機関等の評価」ということで、原体での記載よりも少しボリュームが多い、詳しい記載になっていますけれども、修正の必要など、もし記載内容に御指摘がなければ、こちらでお認めいただいたということで進めたいと思いますけれども、よろしいでしょうか。ありがとうございます。

そうしましたら、事務局のほうから、食品健康影響評価について御説明をお願いいたします。

○事務局 それでは、食品健康影響評価を御説明します。23ページをご覧ください。

まず、本剤の剤形、投与量について記載しているところでございます。推奨添加量は0.06 %とされているところです。

5行目から、先ほど御審議いただいた成分の評価書を引用しまして、ADIを特定する必要はないとしています。

次いで、本剤に含まれている物質は、その使用状況、既存の毒性評価及び本剤の用法・用量を考慮すると、本剤の含有成分として摂取した場合のヒトへの健康影響は無視できる程度と考えたとしています。

10行目から、耐容性試験の結果を引用しまして、1,200 mg/kgまで悪影響がないことを記載しているところです。

その上で、まとめとして、グアニジノ酢酸を原体とする飼料添加物が、適切に使用され

る限りにおいて、食品を通じてヒトの健康に影響を与える可能性は無視できる程度として
いますと記載させていただいているところです。

以上です。

〇〇〇 ありがとうございます。

ただいま事務局より、グアニジノ酢酸を原体とする飼料添加物の食品健康影響評価の説明
がありました。

何かコメントあるいは御質問がありましたら、よろしくお願ひいたします。よろしいで
しょうか。

そうしましたら、最終的な結論として、グアニジノ酢酸を原体とする飼料添加物につい
ては、適切に使用される限りにおいて、食品を通じてヒトの健康に影響を与える可能性は
無視できる程度ということで、この結論に関してもよろしいでしょうか。ありがとうございます。

それでは、これまでの審議をもとに、グアニジノ酢酸に関する評価をまとめてまいりた
いと思います。

グアニジノ酢酸を原体とする飼料添加物に関する食品健康影響評価については、適切に
使用される限りにおいて、食品を通じてヒトの健康に影響を与える可能性は無視できる程
度と考えたということで、資料3をもとにして、評価書案を取りまとめたいと思います。

事務局で作業をお願いいたしまして、もし追加で各先生方にお問い合わせ、御意見など
があるようでしたら、御協力のほど、よろしくお願ひいたします。

〇〇、どうぞ。

〇〇〇 今の19～20ページの鶏の飼養試験なのですがすけれども「(2) 飼養試験 (鶏)」があ
って、20ページも「(3) 飼養試験 (鶏)」になっていて、見出しが同じなのです。例えば
その1、その2にするとか、あるいは一つの「(2) 飼養試験 (鶏)」として、2つの試験をし
ているということで、そこを工夫したほうが、同じ見出しがついてしまうと混乱するの
ではないかと思ひますので、その辺をお考ひいただきたいと思ひます。

〇〇〇 事務局、お願ひいたします。

〇事務局 追記があったので失念しておりました。大変申し訳ございません。

同じ見出しの試験が続いた場合、①、②とさせていただいておりますので、①、②を追
記させていただきます。どうもありがとうございます。

〇〇〇 御対応をよろしくお願ひいたします。

そうしましたら、結論に関しましても御同意いただいたところですので、以上でこの剤
の評価書案に関しての審議を終了したいと思ひます。よろしくお願ひいたします。

〇事務局 ありがとうございます。

適宜、修正等をさせていただきまして、先ほどの成分の評価書と同様に、委員会に報告
後、意見・情報の募集の手続をさせていただきたいと思ひます。

また、意見募集で寄せられた意見への対応については、事務局で内容を取りまとめさせ

ていただき、必要に応じて改めて調査会にお諮りしたいと思っておりますので、よろしくお願
いします。

〇〇〇 ありがとうございます。

引き続き、議事「(2) その他」に入らせていただきます。

その他、事務局から御案内事項はありますでしょうか。

○事務局 専門調査会での審議を終了し、委員会への報告を行う案件について御報告をさ
せていただきます。

これまで何度も先生方に御確認をお願いして、大分、親委員会への報告が済んでいない
案件が減ってきたところでございます。本当にどうもありがとうございます。

残り3剤ほど残っておりまして、このうちセファピリンに関しましては、2010年8月に開
催されました第40回「肥料・飼料等専門調査会」において御審議をいただき、文言等の修
正を行った上で、食品安全委員会への報告手続を進めることとなっております。

大変古い案件となり恐縮なのですが、担当の先生方への御確認をメールでお願い
させていただいているところです。また、各担当の先生方の御確認が終わりましたら、全
体の御確認をいただきたいと考えております。先生方には、毎月の調査会で、毎回たくさ
んの資料を御確認いただいております。御迷惑をおかけしているところですが、こ
ちらにつきましても引き続き、御協力のほど、どうぞよろしくお願いいたします。

なお、先日メールにて御連絡はさせていただいておりますが、6月の専門調査会は開催
を中止させていただきます。次回の「肥料・資料等専門調査会」の開催は、少しあきまし
て7月26日木曜日の午後を予定しております。改めて御連絡を差し上げますので、どうぞ
よろしくお願いいたします。

以上です。

〇〇〇 ありがとうございます。

ただいま、セファピリンについて事務局から御連絡をいただきましたけれども、御担当
の先生方におかれましては、ぜひこの場をおかりしまして、改めて御対応、御協力いた
だきますようお願いいたします。

この点に関して、1点だけ確認なのですが、修正案とかポイントを絞ってメール
で御連絡いただきますときに、大変古い案件なので、なかなか各先生方の記憶がたどりづ
らいところがあって、議事録も合わせてお送りいただいていたか。

○事務局 前回お送りしたときには、議事録も添付させていただいております。この後、
もう少し各パーツを確認いただいた後、全体に御確認いただく場合にも、議事録と、第40
回の時に御確認いただいた評価書案もあわせて添付をさせていただきます。

〇〇〇 それでは、事務局にもお願いですし、先生方にもぜひ引き続きよろしくお願いいたします
します。

〇〇、お願いいたします。

〇〇〇 資料3の15～16ページにも「(7) 残留試験（鶏）」と「(8) 残留試験（鶏）」があ

るので、これも先ほどと同じように、①、②にするということでもいいですか。

○事務局 最後、全体を確認して、見出しがあるものは①、②等をつけさせていただきます。ありがとうございます。

○○○ それから、もう一点、これも記載上の問題なのですが、今の資料の11ページの表7には、GAA製剤を投与して、測定して、一番上のところは測定対象物質となっていて、右のところに製剤投与量となっているのですが、それ以外の表は単に測定対象とか投与量となっているので、あえてこのようにしてあるのであればあれですけれども、表7とほかの表の項目の記載が違うので、特別に理由があればこれでいいのですが、なければ同じようにしたほうがいいかと思えます。

○事務局 ありがとうございます。

恐らく特に理由はないと思われまので、確認して、どちらかに統一をさせていただきたいと思えます。どうもありがとうございます。

○○○ どうもありがとうございました。

それでは、ほかにないようでしたら、これで本日の議事が全て終了したということで、以上をもちまして閉会いたします。どうもありがとうございました。

(了)