

手引注解

一般の添加物 使用基準改正

Ⅲ. 安全性、Ⅳ. 一日摂取量

手引注解は、「概要書」を作成する際に参考とする「食品添加物の指定及び使用基準改正要請資料作成に関する手引」をわかりやすくするため、注解を加えたものです。

手引注解は、以下の構成となっています。

全体的な注意

要請資料全体に関する注解

- I. 添加物の概要
- II. 有効性
- III. 安全性
- IV. 一日摂取量
- V. 引用文献

概要書作成に関する注解

別添：情報検索の案内、食品健康影響評価の考え方、
安全性試験を新たに実施する場合の注意事項

目次

手引注解Ⅲ、Ⅳの構成と注意点	4
手引注解Ⅲ、Ⅳで使用する略語等	7
Ⅲ．安全性	8
A．安全性に関する知見に盛り込むこと	8
B．安全性に関する知見記載の注意点	9
C．必要な資料等の考え方	11
D．各試験結果に基づく記載の注意事項	13
D-1．体内動態試験	15
D-2．毒性試験	17
(1) 遺伝毒性試験	17
(2) 反復投与毒性試験	19
(3) 発がん性試験	21
(4) 生殖毒性試験	23
(5) 発生毒性試験	24
(6) アレルゲン性試験	25
(7) その他の試験	26
D-3．ヒトにおける知見	27
Ⅳ．一日摂取量	28

概要書の記載事項を下記テンプレート※に沿って説明します。

※:手引注解 全体的な注意 3章-4. 概要書の構成を参照。

テンプレート：一般の添加物

I. 添加物の概要

序

1. 名称及び用途
2. 起源又は発見の経緯
3. 国内外における使用状況
4. 国際機関等における安全性評価
5. 物理化学的性質
 - (1) 構造式等
 - (2) 製造方法
 - (3) 成分規格
 - (4) 食品添加物の安定性
 - (5) 食品中の食品添加物の分析法
6. 使用基準案
7. その他

II. 有効性に関する知見

1. 食品添加物としての有効性及び他の同種の添加物との効果の比較
2. 食品中での安定性
3. 食品中の主要な栄養成分に及ぼす影響

酵素、栄養成分関連添加物、香料の項目は異なるため、各手引注解で説明します。

III. 安全性に関する知見

1. 体内動態試験
2. 毒性試験
 - (1) 遺伝毒性試験
 - (2) 反復投与毒性試験
 - (3) 発がん性試験
 - (4) 生殖毒性試験
 - (5) 発生毒性試験
 - (6) アレルゲン性試験
 - (7) その他の試験
3. ヒトにおける知見

IV. 一日摂取量の推計及び考察

V. 引用文献一覧

テンプレートは、FADCCのWebサイトに掲載していますが、随時更新されますので、ご注意ください。

なお、概要書を書く段階になりましたら、FADCCより最新のテンプレートをお送りしますので、そちらをご使用ください。

手引注解Ⅲ、Ⅳの構成と注意点 [1/3]

【 本注解で説明する内容 】

- 1) 本注解では、**概要書案の「Ⅲ.安全性に関する知見」**及び「**Ⅳ. 一日摂取量の推計及び考察**」について説明します。
- 2) 「**一般の添加物 基準改正要請**」について、各項目の記載の説明をします。
- 3) なお、添加物に関する食品健康影響評価指針（添加物評価指針）に含まれる「加工助剤」及び「母乳代替食品のうち、概ね生後4か月までの乳児を対象にした食品に使用する添加物（母乳代替食品用添加物）」については、別に説明します。
- 4) 各項目の詳細については、本注解とともに添加物評価指針をよく読んでください。
- 5) 必要な試験結果がなく、新たな試験を実施する場合には、[「手引注解 安全性試験を新たに実施する場合の注意事項」](#)を参照してください。

手引注解Ⅲ、Ⅳの構成と注意点 [2/3]

【 概要書記載に当たっての注意点 】

- 1) 要請品の安全性担保は、食品事業者の責務です。(食品衛生法第3条、平成15年改正)
- 2) *in silico*を活用した資料であっても、内容は要請者自身が確認してください。
- 3) 環境影響評価は、求めていません。
- 4) 引用する各毒性試験については、原則として[OECD試験法ガイドライン](#)※に準拠するものとします。
 - ※ 翻訳版のWebサイトをご案内していますが、OECD試験法ガイドラインは随時更新されますので、最新版については、[OECD Guidelines for the Testing of Chemicals, Section 4 Health Effects](#) からご確認ください。
- 5) 要請品の安全性に懸念があるとする資料については、当該資料の信頼性に係らず、提出してください。

手引注解Ⅲ、Ⅳの構成と注意点 [3/3]

【 使用基準の改正に当たっての留意事項 】

- 1) 要請品について、食品安全委員会による食品健康影響評価がなされていない場合には、添加物の指定のための食品健康影響評価が行われるものと考えられますので、相応の資料が必要となります。
- 2) 過去に食品安全委員会の評価書が公表され、当該要請品の安全性が担保されているとしても、その後、新たなデータやヒトにおける新たな知見が公表されている場合があります。必ず、web検索を行い、新たな知見の有無を確認してください。
- 3) Web検索を実施した際は、検索サイト、検索日、検索語（及び検索式）を示したものを、検索結果と共に一括してpdf化したファイルを引用文献としてください。
- 4) 国民健康・栄養調査の食品群別摂取量又はその他の資料も、改定されていることを考慮してください。
- 5) 使用量が増えるような基準改正の場合、ADIの見直しが必要となることがあります。必要に応じて、改定ADIをもとに一日摂取量の推計を再考してください。
- 6) 使用基準等の改正を踏まえ、特定の集団が摂取すると考えられる食品に使用される要請品については、当該集団のより適切な一日摂取量を推定してください。

手引注解Ⅲ、Ⅳで使用する略語等

安全性に関する用語については、食品安全委員会の[用語集](#)に説明がありますので、ご参照ください。

- [ADI](#) : Acceptable Daily Intake (許容一日摂取量)
- [GLP](#) : Good Laboratory Practice (優良試験所基準)
- [ICH](#) : International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use (医薬品規制調和国際会議)
- [MOA](#) : Mode of Action (作用機序)
- [NOAEL](#) : No Observable Adverse Effect Level (無毒性量)
- [OECD](#) : Organisation for Economic Co-operation and Development (経済協力開発機構)
- [OECD TG](#) : OECD Test Guideline (OECD試験法ガイドライン)
- [VSD](#) : Virtually Safe Dose (実質安全量)
- [WHO/IPCS](#) : World Health Organization (世界保健機関) / International Programme on Chemical Safety (国際化学物質安全性計画)
- [添加物評価指針](#) : 添加物に関する食品健康影響評価指針

Ⅲ. 安全性

A. 安全性に関する知見に盛り込むこと

添加物評価指針で求められている必要項目

Ⅲ. 安全性に関する知見

1. 体内動態試験

2. 毒性試験

(1) 遺伝毒性試験

(2) 反復投与毒性試験

(3) 発がん性試験

(4) 生殖毒性試験

(5) 発生毒性試験

(6) アレルゲン性試験

(7) その他の試験

3. ヒトにおける知見

B. 安全性に関する知見記載の注意点 [1/2]

ここが重要

- 体内動態試験、毒性試験、ヒトにおける知見については、それぞれ添加物評価指針の項目順に従って、記載してください。
- 手引の各試験項目に該当する試験成績を示す際は、必ず引用元を記載してください。
- 引用文献として、対応する原著論文または実施施設の報告書を引用するようにしてください。
- 報告書あるいは原著論文が入手できず、既存の総説等から引用する場合は、その総説中に、具体的な試験条件やデータが示されている場合に限り、その上で、「原著が公表されていないこと」、または「原著が見つからないこと」を、記載してください。
- 必要な情報が見つからなかった場合、単に「無し」等と記すだけでなく、インターネットで検索した証拠を示してください。
例えば、検索エンジン名（[PubMed](#)等）、検索語、検索の日付、結果の画面等をPDF化し、それを引用文献として提示してください。

B. 安全性に関する知見記載の注意点 [2/2]

ここが重要

- 参照する各試験において、試験条件として、使用した動物種、系統、性別、各群動物数、投与方法、投与用量及び用量段階などを、記載してください。
- 各試験における要請品の NOAELを求めてください。（[手引注解 食品健康影響評価の考え方「1.NOAEL決定」](#)を参照）
- 要請品の摂取経路を踏まえ、原則として経口投与により実施されている試験資料を引用してください。
- 各項目では、参照した試験内容を単に羅列するのではなく、項目の最後には要請者としての結論を明記してください。

C. 必要な資料等の考え方 [1/2]

1. 一部の試験について省略可能な場合がありますので、まずは以下の事項を確認してください（「添加物に関する食品健康影響評価指針」の第1章第5ア）。

要請品の通常の使用条件下で、下記①～⑤に示す事項に該当する場合

番号	該当事項	確認事項
①	分解性	容易に食品内又は消化管内で分解して食品成分と同一物質になること
②	分解因子	食品内又は消化管内での分解に関わる主要な因子（pH、酵素等）が明らかであること
③	吸収	食品中の当該成分と同程度であり、他の栄養成分の吸収を阻害しないこと
④	排泄	未分解又は部分分解物が大量に糞便中に排泄されず、かつそれらが生体組織中に蓄積しないこと
⑤	過剰摂取	要請品に由来する食品成分の過剰な摂取が起きないこと

C. 必要な資料等の考え方 [2/2]

ここが重要

(1.の続き)

要請品が既指定添加物と塩基部分においてのみ異なる場合、指定添加物の異性体である場合、その他科学的に合理的な理由があれば一部の試験を省略できます。ただし、毒性メカニズム等から既指定添加物と相加的な毒性があると考えられる場合は、省略できません。

1. 概要書の記述の論拠として引用する各種毒性試験については、GLP適用か非GLPかを明記してください。GLP試験結果が望ましいのですが、非GLPデータであっても評価対象あるいは参考資料になり得ます。
2. 非げっ歯類の結果を一律に求めてはいません。

D. 各試験結果に基づく記載の注意事項 [1/2]

1. 要請品の分解物、混在する不純物及びヒトで特徴的に生じる代謝物についても、評価の必要性の有無について検討してください。
 2. 要請品の安定性及び食品中における安定性についても確認し、安定でない場合には、主な分解物の種類及び生成程度について検討してください。
 3. 医薬品の開発等他の分野において広く一般的に実施され、添加物でも実施が推奨されるような *in vitro* 試験等（例えば、動物を用いた試験において代謝物による有害作用が懸念される場合、ヒト培養細胞を用いた *in vitro* 試験やヒトの代謝酵素を用いた *in vitro* 試験等により、ヒトへの外挿を検討する等）は、必要に応じて検討してください。
 4. 現在、JECFA 等でほとんど利用されておらず、委員会においても一般的に利用されていない試験は、慎重な取扱いをする必要があります。
1. 医薬品、複数摂取の有害影響、ナノマテリアル、妊婦、胎児、乳幼児、小児、高齢者等の特定集団における評価 については、[手引注解 食品健康影響評価の考え方](#)「4. 留意事項」を参照してください。

D. 各試験結果に基づく記載の注意事項 [2/2]

6. 要請品及び分解物の試験結果をまとめるだけでなく、以下の項目について、まとめの中で考察してください。
 - 1) ヒトへの結果
動物データの次にヒトでの調査結果を記載し、ヒトにおける体内動態や有害な作用の発現を推定等について考察してください。
 - 2) 試験データの解釈
観察された毒性や体内での残留性等が、栄養状態等の要請品以外による偶発な影響ではなく、要請品の持つ特性であることを考察してください。
 - 3) エンドポイントの判定
体内動態及び試験間での動物種や用量の違いを考慮しつつ、一般状態、体重、摂餌量、血液学的検査、血液生化学検査、尿検査、病理検査等の関連する所見について、試験ごとの統計学的な有意性や用量相関性、それに伴う毒性の作用機序について可能な限り明確にしてください。

D. 各試験結果に基づく記載の注意事項

D-1. 体内動態試験 [1/2]

1. 投与経路は、原則として要請品の経口投与とし、その結果を記載してください。
2. 要請品及び分解物毎に吸収、分布、代謝及び排泄の各段階について記載してください。
3. 要請品及び分解物の血中濃度、尿・糞等への排泄量、各臓器内濃度の経時的変化、生体内代謝産物、各段階に影響する要因等についての試験資料が必要です。
4. 吸収、分布、代謝及び排泄の結果（最高血漿中濃度、各臓器内濃度の経時的変化、消失半減期等）から、毒性試験において標的となり得る臓器を推定します。その際、動物種差及び種特異性を考慮し、ヒトへの外挿可能性について考察してください。
5. 原則として、ヒトで特徴的に生じる代謝物の有無を検討してください。P450代謝酵素には種差が知られています。

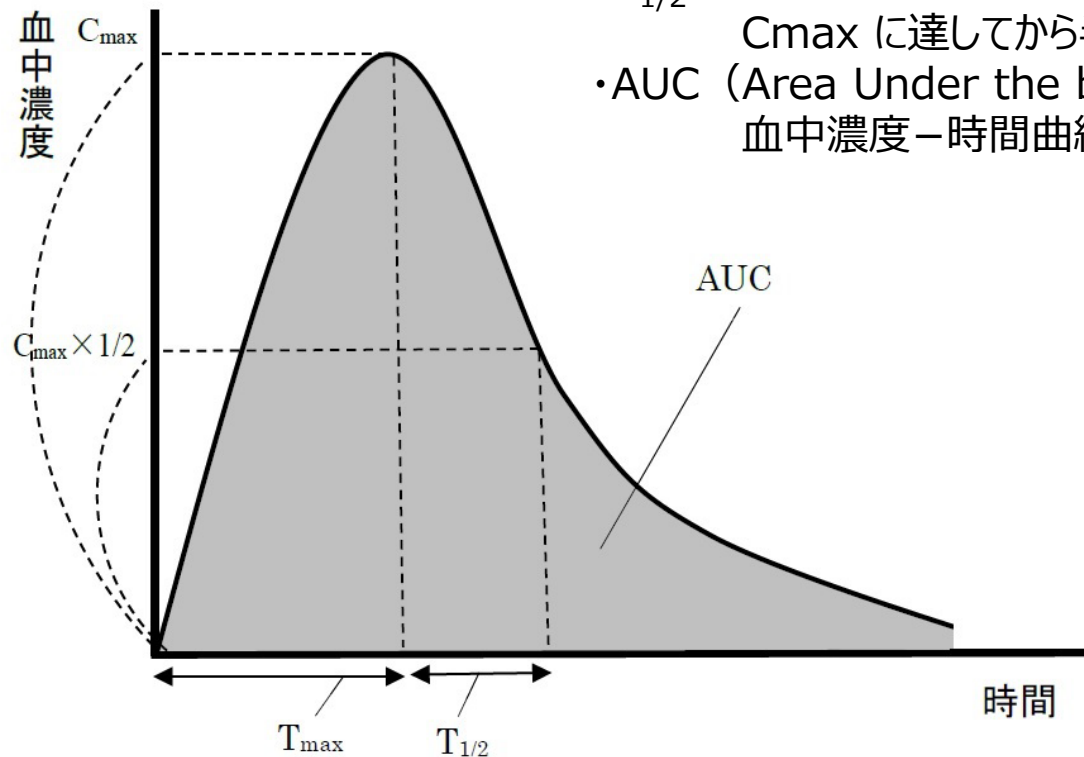
【試験方法の例】

[OECD TG 417](#)（トキシコキネティクス）が参考になります。

D- 1 . 体内動態試験 [2/2]

体内動態試験で使用される指標（食安委の用語集より）

- C_{\max} : 最高血中濃度、ある物質の投与後、その物質の血中濃度が最高点に達したときの濃度
- T_{\max} : 最高血中濃度到達時間、ある物質の投与後、その物質の血中濃度が最高点に達するまでの時間
- $T_{1/2}$: 血中濃度半減期、ある物質の投与後、その物質の血中濃度が C_{\max} に達してから半分に減少するまでの時間
- AUC (Area Under the blood concentration time Curve) : 血中濃度-時間曲線下面積（血中濃度曲線下面積）



D-2. 毒性試験 (1) 遺伝毒性試験 [1/2]

1. 「微生物を用いる復帰突然変異試験」の結果が陽性である場合には、遺伝子突然変異又は DNA 損傷を指標とする *in vivo* 試験（コメット試験、*in vivo* トランスジェニック動物突然変異試験等）の結果をもとに、総合的に判断します。
2. 「哺乳類培養細胞を用いる染色体異常試験」の結果が陽性であり、その作用が「げっ歯類を用いる小核試験」でも確認された場合には、遺伝毒性は陽性であると判断できます。
3. 「哺乳類培養細胞を用いる染色体異常試験」の結果が陽性であっても、高用量まで適切に行われた「げっ歯類を用いる小核試験」（標的臓器がばく露されている証明があることが望ましい。）で陰性であれば、遺伝毒性は陰性であると判断できます。
4. 遺伝毒性発がん物質との評価がなされた添加物については、承認されません。

遺伝毒性発がん物質は、閾値が存在しないとの考えに基づき、食品健康影響評価を行います。ゆえに、原則として遺伝毒性発がん物質は承認されません。

なお、遺伝毒性発がん物質か否かの判断においては、MOA 及び WOE (Weight of Evidence) を考慮し、慎重に検討してください。

一方、要請品の製造等においてやむを得ず含有される不純物（天然に存在するものを含む）、副生成物又は分解物が、遺伝毒性発がん物質である場合には、実質安全量 (VSD) 等の考え方に基づき総合的に評価してください。

D-2. 毒性試験 (1) 遺伝毒性試験 [2/2]

5. 狭義の「変異原性」に限定されることなく、「遺伝毒性」に係る試験結果を記載ください。
6. 要請品の標準的組合せ（「微生物を用いる復帰突然変異試験([OECD TG 471](#))」、「哺乳類培養細胞を用いる染色体異常試験([OECD TG 473](#))」及び「げっ歯類を用いる小核試験([OECD TG 474](#))」）の試験結果が必要です。
7. 微生物を用いる復帰突然変異試験の代わりに構造活性相関の結果を用いることはできません。
8. 「哺乳類培養細胞を用いる染色体異常試験([OECD TG 473](#))」については、マウスリンフォーム TK 試験(MLA)([OECD TG 490](#))又は *in vitro* 小核試験([OECD TG 487](#))」をもって、代えることができます。
9. 標準的な組合せに関しては、ICH S2(R1)遺伝毒性試験ガイドライン 2012 を参照してください。
10. 標準的組合せのいずれかで陽性または判定不能の結果があった場合には、追加試験結果を記載ください。
11. 追加試験の例は、添加物評価指針をご覧ください。

D-2. 毒性試験 (2) 反復投与毒性試験 [1/2]

1. 要請品のげっ歯類（通常、ラット、マウス又はハムスター）または非げっ歯類（通常、イヌ）の亜急性毒性試験（亜慢性毒性試験）及び慢性毒性試験結果を記載してください。
2. 投与期間は、亜急性毒性試験（亜慢性毒性試験）については90日間、慢性毒性試験については12か月以上の結果が必要です。
ただし、90日間の試験結果がない場合には、28日間の試験結果、その他の試験結果等に基づき、評価に必要な資料として十分であるか、総合的に検討してください。
3. 試験条件として、使用した動物種、系統、性別、各群動物数、投与方法、投与用量及び用量段階などを、記載してください。
4. 設定した投与群についてはその根拠を明確にするとともに、NOAELを記載してください。（[手引注解 食品健康影響評価の考え方「1.NOAEL決定」](#)を参照）

【試験方法の例】

- [OECD TG 408](#)（げっ歯類における90日間反復経口投与毒性試験）
- [OECD TG 409](#)（非げっ歯類における90日間反復経口投与毒性試験）
- [OECD TG 452](#)（慢性毒性試験）

D-2. 毒性試験 (2) 反復投与毒性試験 [2/2]

5. 通常、濃度 5 % (W/W) を超える投与量の結果は必要ありません。また、強制投与の場合には、通常、技術的に投与できる最大量、又は 1,000 g/kg 体重で何らかの毒性影響が認められないときはそれ以上の投与量の結果は必要ありません。
6. 対照群にも観察される自然発生性病変の頻度又は程度が投与により増加した場合、背景データの範囲内であっても、その頻度又は程度に用量相関性がみられる等の毒性的意義のある変化である場合には、原則として投与による影響と評価してください。
7. 毒性試験において認められた所見のヒトへ外挿性
エンドポイントを機能的変化、非腫瘍性の形態変化、腫瘍性変化、生殖機能の変化等に分けて、慎重な取扱いをしてください。
8. 神経毒性又は免疫毒性が疑われた場合には、その結果も記載してください。必要に応じて [OECD TG 424](#) または [426](#)、[WHO/IPCS 免疫毒性ガイダンス](#)、[ICH S8 のガイダンス](#) 等に準拠した試験を追加してください。

D-2. 毒性試験 (3) 発がん性試験 [1/2]

1. げっ歯類（通常、ラット、マウス又はハムスター）の結果を記載してください。
2. 試験条件として、使用した動物種、系統、性別、各群動物数、投与方法、投与用量及び用量段階などを、記載してください。
3. 体重増加率を%表示および絶対重量、相対重量ともに対照群との比を%で表示してください。
4. 設定した投与群についてはその根拠を明確にするとともに、NOAELを記載してください。（[手引注解 食品健康影響評価の考え方「1.NOAEL決定」](#)を参照）
5. 発がん性が陽性の場合であっても、遺伝毒性が陰性であり、非遺伝毒性発がん物質であることが明らかなき場合は、ADIの設定が可能です。（[手引注解 食品健康影響評価の考え方「2. ADI設定」](#)を参照）また、要請品に遺伝毒性が疑われる不純物又は副生成物がやむを得ず生成又は残留する場合においても、要請品のADIの設定が可能です。
6. 病変の発生率が比較的低い場合、良性腫瘍性病変及び悪性腫瘍性病変の合計により有意差検定を行い、発がん性の有無を評価してください。

D-2. 毒性試験 (3) 発がん性試験 [2/2]

7. 腫瘍の非好発部位における腫瘍の増加が認められた場合又は稀な腫瘍の増加が認められた場合においても、発がんのメカニズムも含めて評価してください。
8. がんの発生を修飾する因子（体重増加抑制又は生存率の低下）も、評価してください。
9. 認められた腫瘍が、種特異的な機序によるものか否かも評価してください。
10. 1970年代から化学物質のげっ歯類を用いる長期発がん性試験が実施されてきました。そのデータの蓄積から、腫瘍発生のおよそ半分は、ヒトへの外挿性がないことが知られています（ICH S1B(R1)がん原性試験ガイドライン2023）。

【試験方法の例】

[OECD TG 451](#)（癌原性試験）

D-2. 毒性試験 (4) 生殖毒性試験

1. げっ歯類 1 種（通常、ラット）の結果を記載ください。
2. 試験条件として、使用した動物種、系統、性別、各群動物数、投与方法投与用量及び用量段階などを、記載してください。
3. 子宮内ばく露試験で代替可能です。
4. 体重増加率を%表示および絶対重量、相対重量ともに対照群との比を%で表示してください。
5. 設定した投与群についてはその根拠を明確にするとともに、NOAELを記載してください。（[手引注解 食品健康影響評価の考え方「1.NOAEL決定」](#)を参照）
6. 神経毒性又は免疫毒性が疑われた場合には、その結果も記載してください。必要に応じて、[OECD TG 424](#)または426、[WHO/IPCS免疫毒性ガイダンス](#)、ICH S8のガイダンス等に準拠した試験の追加をしてください。

【試験方法の例】

[OECD TG 416](#)（二世代生殖毒性試験）

D-2. 毒性試験 (5) 発生毒性試験

1. げっ歯類 1 種（通常、ラット）及び非げっ歯類 1 種（通常、ウサギ）の結果を記載してください。
2. 試験条件として、種、雌雄、投与期間、投与方法、投与量及び用量段階などを記載してください。
3. 子宮内ばく露試験で代替可能です。
4. 体重増加率を%表示し、絶対重量、相対重量ともに対照群との比を%で表示してください。
5. 設定した投与群についてはその根拠を明確にするとともに、NOAELを記載してください。（[手引注解 食品健康影響評価の考え方「1.NOAEL決定」](#)を参照）

【試験方法の例】

[OECD TG 414](#)（発生毒性試験）

D-2. 毒性試験 (6) アレルゲン性試験

以下の点に留意してください。

1. 要請品に係る知見、使用形態等を考慮した上で、アレルゲン性の可能性がある場合：
適切な感作及び惹起方法の動物試験結果を記載してください。
2. 類似の化学物質でアレルゲン性及びこれに起因すると考えられる作用が既に知られている場合：
それらに用いられた試験方法と同様な方法での結果を記載してください。
3. 従来動物を用いるアレルゲン試験の代替法：
有害性発現経路（AOP）に基づいたOECD試験法ガイドラインがあります。
評価に当たっては、[OECD TG 497](#)による代替試験法の組み合わせの活用も可能です。
4. アレルゲン性が疑われる場合：
動物試験の結果をヒトに外挿することは困難なことが多いことから、ヒトにおける知見を重視してください。

D-2. 毒性試験 (7) その他の試験

- 一般薬理試験に関する知見がある場合には、必要に応じ、当該知見を提出してください。

D-3. ヒトにおける知見

- ヒトにおける適切な臨床試験、疫学データ等があれば評価に活用します。また、アレルギー性または神経系への影響が疑われる場合には、動物試験の結果をヒトに外挿することは困難なことが多いので、注意が必要です。



ヒトの結果があれば、
お願いします。

IV. 一日摂取量 [1/2]

1. 提案した使用基準と、国民健康・栄養調査の食品群別摂取量又はその他の資料により、我が国における一日摂取量を推計して記載ください。
2. 推計に当たっては、摂取量の推計値が過小にならないよう留意してください。
3. 原則として、使用対象食品の一日摂取量に要請品の使用量を乗じて求めてください。
4. 使用基準等を踏まえ、特定の集団が摂取すると考えられる食品に使用される要請品について、当該特定の集団のより適切な推定一日摂取量が推定できる場合には検討してください。
5. 使用対象食品の一日摂取量は、国民健康・栄養調査の食品群別摂取量又はその他の資料等により適切に推定してください。

IV. 一日摂取量 [2/2]

6. マーケットバスケット調査や生産量統計を基にした調査など信頼できる手法によって得られたデータに基づく推定も利用可能です。
7. 推定一日摂取量は、食品安全委員会決定（平成26年3月31日）に基づく平均体重（国民平均であれば55.1kg）を用いて推定してください。
8. 推定一日摂取量と、毒性試験から求められる ADIを比較した結果等の考察を記載してください。（[手引注解 食品健康影響評価の考え方「2. ADI設定」、「3. リスクの判定」](#)を参照）なお、考察に当たっては、同種の添加物等が併せて摂取される場合等の安全性についても、累計した推定一日摂取量とグループADI とを比較すること等により、必要に応じて検討してください。
9. 我が国の食物摂取の実態を踏まえ、栄養成分の過剰摂取や電解質バランスへの影響等についても、必要に応じて検討してください。



お疲れ様でした

「Ⅲ. 安全性」、
「Ⅳ. 一日摂取量」を、これで終わります。

ほか、
全体的な注意
Ⅰ. 添加物の概要
Ⅱ. 有効性
Ⅴ. 引用文献
をご参照ください。