

No.
117

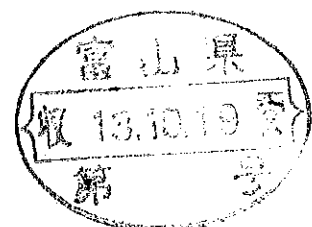
事務連絡
平成13年10月16日

各都道府県衛生主管部（局）薬務主管課 御中

厚生労働省医薬局審査管理課

ウシ等由来物を原料として製造される医薬品、医療用具等の品質及び安全性確保の強化に
ついてのQ&Aについて

ウシ等由来物を原料として製造される医薬品、医療用具、医薬部外品及び化粧品に関するウシ伝達性海綿状脳症（BSE）に係る品質及び安全性確保の強化については、平成13年10月2日付け医薬発第1069号医薬局長通知（以下「局長通知」という。）及び平成13年10月16日付け医薬審第1434号医薬局審査管理課長通知（以下「課長通知」という。）をもって通知したところですが、今般、主として承認審査手続き等に関する質問について、別添のとおりとりまとめましたので、貴管下関係業者にご指導方お願いします。なお、平成12年12月12日付け医薬発第1226号に関する「ウシ等由来物を原料として製造される医薬品等の品質及び安全性確保についてのQ&Aについて」を廃止します。



(別添)

ウシ等由来物を原料として製造される医薬品、医療用具等の品質及び安全性確保の強化に
ついてのQ&A

1. ウシ等由来成分の削除、ウシ等由来成分から他の成分への変更については、有効成分の変更であっても、一部変更承認申請として取り扱ってよいと解して差し支えないか。

答： 差し支えない。ただし、既に製造又は輸入の承認を受けている医薬品・医薬部外品に配合されていない成分は、この限りではない。また、一般用医薬品においては処方前例を確認できる資料、医薬部外品においては使用前例一覧表を添付すること。

2. 上記1. の場合の一部変更承認申請も **新牛**申請として、迅速に処理されると解して差し支えないか。

答： 差し支えない。

3. 既に承認申請中又はこれから申請しようとする品目の取扱いはどうなるのか。

答：

1. 平成13年12月28日までに行われる医薬品及び医療用具（後発医療用具を除く。）の新規の承認申請については、申請中の当該申請につき、ウシ等由来原料の記載整備に関して医薬品機構又は医薬品医療機器審査センターに照会し、成分分量欄等の差換えについて指示を受けること。

2. 平成13年12月28日までに行われる医薬品、医薬部外品、化粧品及び医療用具の一部変更承認申請については、その審査期間中にウシ等由来原料の記載整備に関する一部変更承認申請を重ねて行って差し支えない。その審査期間中の当該一部変更承認申請のみ**新牛**の取扱いとする。

なお、申請に際しては、備考欄に「一変申請中：平成〇〇年〇〇月〇〇日申請」と明記すること。

3. 平成13年12月28日までに行われる後発医療用具、医薬部外品及び化粧品の新規の承認申請については、ウシ等由来原料に係る承認書の記載事項の変更が必要な場合には、「承認後速やかに、一部変更承認申請を行うこと。」とのおって書きを付して承認する。この場合、承認取得後概ね1ヶ月以内に、改めてウシ等由来原料に係る必要な一部変更承認申請を行うこと。

4. 製造方法変更等のやむを得ない理由により、平成13年12月28日までに承認事項の一部変更承認申請を行うことが困難な場合にも、その後に行う一部変更承認申請も新牛申請として、迅速に処理されるか。

答：

1. 製造方法変更等のやむを得ない理由により、12月28日までに承認事項の一部変更承認申請を行うことが困難な場合は、確実に製造・輸入停止したことを確認する文書を12月末までに進達県に提出すること。
2. 当該確認文書を提出したものに限り、12月28日から起算して3ヶ月以内に申請を行うものについては、新牛申請として、迅速に審査を行う。

5. 日本薬局方等の公定書に記載されている成分を原料とし、成分分量欄が簡略記載となっている申請については、ウシ等由来原料の原産国、部位、処理方法等の記載についての一部変更承認申請を行う必要はないと解して差し支えないか。

答： 日本薬局方等の公定書のウシ等由来原料に関する規格については順次見直しを行うことを予定しているが、当分の間、成分分量欄のテキスト欄に、公定書のウシ等由来原料に関する原産国、使用部位、処理方法等の記載事項を追加するための一部変更承認申請を行うこと。

6. 局長通知の記の2の(1)で使用することが認められていないウシ等由来原料から除かれている羊毛及びラノリン等の羊毛由来物、乳由来物(英国産、ポルトガル産以外のもの)は、承認申請書のウシ原料に関する記載事項の変更を行うためだけの一部変更承認申請を行わなくてもよいと解して差し支えないか。

答： 局長通知の公布日から3ヶ月以内に一部変更承認申請を行う必要はないが、他の承認事項の一部変更承認申請を行う機会に併せて変更すること。

7. 局長通知の記の2.(1)のBSEが発生している国及びBSEのリスクの高い国の追加は通知等により周知されるのか。また、局長通知の記の2.(2)に該当する原料が追加されたことは通知等周知されるのか。

答：

1. 局長通知の記の2.(1)のリストに掲げられる国は、適宜更新し、周知することを予定しているが、更新までの間に米国連邦規則第9巻第一章第98条第18項(米国農務省告示)(9CFR Ch. I §94.18)に追加された国を原産国とするウシ等由来原

料は、局長通知の記の2.(2)に該当するものとして取り扱われるものであること。

なお、9CFR Ch. I § 94.18、FDA Import Alertは、次のサイトで入手することができる。

http://www.access.gpo.gov/nara/cfr/waisidx_00/9cfr94_00.html

http://www.fda.gov/ora/fiars/ora_import_ial704.html

欧州委員会の地理的BSEリスク評価については、次のサイトで入手することができる。

http://europa.eu.int/comm/food/fs/sc/ssc/outcome_en.html#reports

2. 製造輸入業者において、自らの取り扱う製品について、局長通知の記の2.(2)に該当しないことを常に自主的点検することを求めているものである。なお、局長通知の記の2.(2)に該当することを知り得た場合は、医薬品及び医療用具にあっては、薬事法第77条の4の2の規定に基づく薬事法施行規則(昭和36年厚生省令第1号)第64条の5の2第1項第1号ハ及び同条第2項第1号ニにより報告が義務付けられているところであることに留意すること。

8. ウシ等の誕生、飼育及びと殺のいずれか一つでも行えば、原産国に該当すると解されるか。

答： 誕生、飼育及びと殺を複数国にまたがり行う場合は、それぞれの行為を行った国が特定できる記載となるよう承認書の記載を整備するための一部変更承認申請を行うこと。

9. 新牛申請に基づき、承認された後、承認書に記載する原産国が、局長通知のウシ等由来原料を使用してはならない原産国に追加された場合はどうすればいいのか。

答： 当該国を原産国とするウシ等由来原料の使用を取りやめ、他の原産国の原料に速やかに切り換えを図るとともに、当該国を承認書から削除又は原産国を変更するための一部変更承認申請を行うこと。また、当該国を原産国とする原料について局長通知の記の2の(1)の②に関する証明・認証ができ、その証明等に基づき製造等を継続する場合には、速やかに必要な一部変更承認申請を行うこと。

なお、当該製品について、局長通知の記の2(1)に該当する情報を製造・輸入業者が知った場合も同様に扱うこととする。

10. 新牛申請に基づき、承認された後、ウシ等由来原料の承認書に記載された内容について、変更が生じた場合にも、新牛申請の取扱いとなるか。

答： 今後、使用禁止の対象となる原産国又は使用部位が変更されることにより、承認書に記載されていない原産国又は使用部位のウシ等由来原料に変更するための一部変更承認申請の必要が生じた場合、**新牛**申請として取り扱うこととする。

1 1. 乳糖、カゼイン、ラクトアルブミン、ポリペプトンは、局長通知に基づく措置の対象となるか。

答： ウシ等の乳から製造される乳糖、カゼイン、ラクトアルブミン、ポリペプトンは、局長通知の記の2. (1)に掲げる乳由来物に該当し、局長通知の自主点検等の対象となる。なお、一部変更承認申請の取扱いは、Q6の取扱いとなる。

1 2. 小分けの承認において、承認事項がすべて簡略記載となっている場合に、小分けの承認を取得してる者は、**新牛**申請により、ウシ等由来原料の記載の整備を行う必要はないと解して差し支えないか。

答： 差し支えないが、親承認の製造業者等が局長通知に基づき、自主点検、一部変更承認申請を行っていることを小分け製造業者においても確認しておくこと。

1 3. 受託製造の承認において、承認事項がすべて簡略記載となっている場合に、受託製造の承認を取得してる者は、**新牛**申請により、ウシ等由来原料の記載の整備を行う必要はないと解して差し支えないか。

答： 差し支えないが、委託製造業者が局長通知に基づき、自主点検、一部変更承認申請を行っていることを受託製造業者においても確認しておくこと。

1 4. **新牛**申請において、FD申請ではなく、紙申請とすることも認められると解して差し支えないか。

答： FDで承認をされた品目については、FD申請とされることを願います。承認審査の作業の効率化の観点から、紙申請に基づき承認されたものについても、可能な限り、FD申請とされることにご協力をお願いします。

1 5. **新牛**申請において、新旧対照表の添付を省略してよいか。

答： 省略は認められない。なお、処方変更に伴う規格及び試験方法の変更点については、変更項目の列記で差し支えない。

16. **新牛**申請をFD申請で行う場合に、「成分及び分量又は本質」欄に、ウシ等由来原料に関する記載の追加はテキスト欄に記載することで差し支えないか。

答： 差し支えない。

17. 製剤の承認書において、成分及び分量又は本質欄に記載されている成分が、原薬として承認を得ているもので、その製造工程中でウシ等由来原料を使用している場合、ウシ等由来原料の記載整備を成分及び分量又は本質欄のテキスト欄に入力しても差し支えないか。

答： 差し支えない

18. 培地に使用しているウシ等由来原料が承認書に記載されていない場合でも、承認書に記載するための一部変更承認申請は必要か。また、平成12年12月12日付医薬発第1226号通知の記の1.(5)にいう培地に使用されるウシ由来物が課長通知に示される高度に精製されるもの場合は、措置の対象とならないと解して差し支えないか。

答： 必要である。ただし、培地に使用されるウシ由来物が、高度精製原料であり、プリオンを不活化できると認められる処理条件の下で物理的・化学的に処理を施しているものは今回の措置の対象とならない。

19. **新牛**申請において、安定性試験に関する資料の提出を省略できるということであるが、有効期間欄は未記載でよいと解して差し支えないか。また、その後、有効期間の変更を行う場合は、通常の一部変更承認申請となると解して差し支えないか。

答：

1. 現在の承認書の有効期間が未記載のものは、**新牛**申請の有効期間欄は未記載として差し支えない。現在の承認書に有効期間が記載されている場合は、その期間を記載すること。
2. ウシ等由来成分に係る記載整備に関わらず、有効期間欄の記載の変更については、通常の一部変更承認申請となる。この場合、安定性に関する資料は省略できない。

20. ウシ等由来原料を他の動物由来の原料に切り換える場合、平成12年12月26日医薬発第1314号厚生省医薬安全局長通知に基づく、自主点検の取扱いはどのようにすればよいか。

答： **新牛**申請は、平成12年12月26日医薬発第1314号厚生省医薬安全局長通知に基づく記載整備のためのものではないので、当該動物由来原料の品質及び安全性に関しては、申請者の責任において自主点検を行い、同通知に基づき、平成14年3月31日までに承認書の記載を整備するための申請を行う旨を備考欄に記載すること。

21. ウシ等の反芻動物の範囲を明確にされたい。

答： 平成8年4月17日付け薬審第224号及び同年4月19日付け薬安第43号通知に示されている「ウシ、ヒツジ、ヤギ、水牛、シカ、カモシカ等」をいう。

22. カプセルの印刷インキに含有されている帯電防止添加剤も、自主点検の対象とするべきか。

答： カプセル・錠剤等に使用される印刷インク及び香料であって、承認書に通常記載されていない微量成分については、添加剤であっても平成12年12月12日付医薬発第1226号通知の記の1(5)に該当しない。なお、念のため原料の原産国については、自主的に点検をしておくこと。

(医薬部外品・化粧品関係)

23. 課長通知の記の4の(2)の②について、具体的な成分表示の方法を示されたい。

答：

1. 平成12年12月12日医薬発第1226号医薬局長通知の1に該当する化粧品においては、ウシ等由来原料の成分毎にその名称に続けて由来動物名を記載すること。

例：加水分解コラーゲン（ウシ）

2. ウシ等由来原料であっても、「牛乳」、「ラノリン」等成分の名称から由来動物種が明らかなものについては、由来動物名を記載することは不要である。

3. 出発原料名からみて、その由来動物種が明らかなものについては、出発原料名を記載することにより、ウシ等由来原料であることを明記することは差し支えない。

例： コレステロール（羊毛）、ホエイ（牛乳）

24. 化粧品の全成分表示について、今回の局長通知の措置で、削除した成分についてどのような対応を行えばよいか。

答： 全成分表示において、当該成分名を表示から削除しない場合は、適切な表示とみなされないので好ましくない。ただし、迅速な対応をもとめるものであることから当分の間、当該成分が製品に含有されていない旨の情報を提供する等を行うことはやむを得ないと考えられる。

25. 現在ウシ等由来原料を成分として承認を取得している医薬部外品において、当該成分を同等の規格のブタ由来原料に切り替える場合でも、新牛申請の際に承認前例のある成分として取り扱って差し支えないか。

答： 承認前例があるブタ由来のもの、又は現行の化粧品種別配合成分規格等の公定書において、ブタ由来原料が当該成分の規格（複数の規格がある場合には、そのいずれか一つ）に用いられているものであれば差し支えない。なお、ブタ由来原料が、公定書収載品でない場合は、別紙規格を記載すること。

26. 医薬部外品の新牛申請において、現在ウシ等由来原料を有効成分として承認を取得している製剤の当該成分を、他の有効成分に切り替える又は削除した場合、現在の製剤と別の効能となっても差し支えないか。

答： 他の有効成分に切り替える又は削除する変更後の製剤が、承認前例のある効能・効果、成分・分量等の範囲内であれば、差し支えない。

27. 医薬部外品において、成分の変更を伴う新牛申請により、特定の効能を削除する場合に、名称を変更することが認められるか。

答：

1. 名称が誇大なものとならない限り、効能の変更に伴う名称の変更の必要はない。
2. 名称が誇大なものとなり、変更する必要がある場合には、代替新規の承認申請として申請を行うこと。ただし、その代替新規の承認申請は、新牛申請として取り扱う。

28. 医薬部外品において、ウシ等由来成分の変更により、同一名称の製品を化粧品とする場合の手続きはどのようにすればよいか。

答： 医薬部外品の承認整理届けと同時に化粧品の販売名届書を提出することで差し支えない。化粧品として適切な販売名を用いること。

29. Q3のとおりにおいて書きを付された医薬部外品、後発医療用具は、承認後に一部変更承認申請を行う場合、新牛申請と同様に扱われるのか。

答： 承認条件に従い、承認後概ね1ヶ月以内にウシ等に関する記載整備を行う目的の一部変更承認申請を行う場合に限り、新牛申請と同様に扱われ、資料の省略等が認められる。

30. 化粧品において、ウシ等由来原料に関して成分の削除又は変更を行う場合、どのような手続を行えばよいか。

答： 原料の切り替え等に関する事項を、薬事法施行規則第23条に規定する製造及び試験に関する記録及びその他当該製造所の管理に関する記録及び「化粧品の製造及び品質管理に関する技術指針について」（昭和63年8月10日厚生省薬務局監視指導課長通知）における製造管理標準書に記載しておくことで差し支えない。

31. 化粧品においてウシ等由来原料を使用する場合には、「化粧品の製造及び品質管理に関する技術指針について」（昭和63年8月10日厚生省薬務局監視指導課長通知）における「製造管理標準書」に記載することとされているが、同通知に規定されている「製品標準書」又は「品質管理標準書」に記載することでも差し支えないか。

答： 差し支えない。ウシ等由来原料の記載内容については、平成13年1月26日医薬審発第63号の記載に基づき行うこと。

32. 局長通知の記の3の(2)に該当する化粧品について、販売名届書の廃止のみを行いたいのだが、どのような手続が必要か。

答： 薬事法施行規則の様式6を利用し、廃止する届出に関する情報を届け出ることによって構わない。なお、ウシ等由来原料に関わらない販売名届書の廃止については、従前

どおり取り扱う。

33. 今回のウシ等由来原料に係る成分の表示も、特例期間である平成14年9月30日までに完了すべきと解して差し支えないか。

答： 差し支えないが、迅速な対応に努められたい。ただし、成分等が局長通知による自主点検の結果、局長通知の記の2の(1)、(2)又は(3)のいずれかに該当する場合は成分の変更等が必要であることに留意されたい。

(医薬品、その他)

34. 殺虫剤についても、今回局長通知による見直しの対象となるのか。

答： 人体に接触せず、当該殺虫剤からの感染症について全く懸念がないことが明らかであれば、対象外である。

35. 検体検査用機器についても、今回の局長通知の措置の対象となるのか。

答： 人体に接触せず、当該検体検査用機器からの感染症について懸念がないことが明らかであれば、対象外である。

36. 医療用具のうち、人体に全く接触しない部位に使用した場合も、今回の局長通知の措置の対象となるのか。

答： 人体に接触せず、当該医療用具からの感染症について懸念がないことが明らかであれば、対象外である。

37. ギプス包帯等を使用される皮革製品についても、今回の局長通知の措置の対象となるのか。

答： 人体に接触せず、当該用具から創傷面等を通じた感染症について懸念がないことが明らかであれば、対象外である。

38. 真空採血管の中に抗凝固剤として使用するヘパリンについても、今回の局長通知の措置の対象となるのか。

答： 人体に接触せず、当該真空採血管からの感染症について懸念がないことが明らかであれば、対象外である。したがって、真空式以外の採血チューブのように、人体に戻る危険性が完全に否定できないもの、薬液用カテーテル等で、直接人体に触れなくても、薬液等を介して人体と接触するものについては、今回の局長通知の措置の対象となる。

39. 日本薬局方において、「食用獣、主としてブタの膀胱」、「食用獣の新鮮な甲状腺」のように基原が記載されている場合、又は、別紙規格に「ウシ又はブタの〇〇〇」として基原が記載されている場合に、実際はブタ等の他の動物の臓器を使用しても、新牛申請は必要か。

答： 新牛申請を行う必要はないが、平成14年3月31日までにを行う平成12年12月26日付け医薬発第1314号医薬安全局長通知に基づく、申請を確実に行うこと。

40. 日本薬局方において、シカ、ゾウの化石化した骨と規定されている「竜骨」は局長通知の対象でないと解して差し支えないか。

答： 差し支えない。

41. 麝香等の狂牛病発生以前に採取された原料を使用しているものについては、局長通知の対象でないと解して差し支えないか。

答： 差し支えない。

42. 課長通知の記の4の(3)の②の医療上の必要性を満たすための正当な理由があり、代替原料（他の動物、他の原産国）の入手が困難である場合、又は、新たな原料の製造に相当の時間を必然的に要する等の場合とはどのような場合か。

答：

1. 効能効果からみて、他に代替医薬品がないものであり、現時点で製造・輸入を停

止することにより、医療上の支障がある治療薬

2. 原料の新規の製造に時間を要するもの（例：ゼラチン）
3. その他、切り替えに伴い、欠品等の治療上のデメリットの発生の可能性のあるものについては、できるだけ早い段階で、審査管理課に相談すること。

43. 課長通知の記の4の(3)の②の安全性に関する確保措置とはどのような場合をいうのか。

答： 例えば、ゼラチン等の課長通知の記の7に掲げる物理的・化学的処理の例示を参考とできる場合をいう。

44. 局長通知の記の2の(1)の②に規定する証明書を発行する公的機関とは何か。

答： 公的機関とは、外国政府当局のみならず、国際獣疫事務局（OIE）等の国際機関、欧州薬局方委員会（EDQM）等の公的機関、外国大使館、米国における公的なと畜場、都道府県庁及びその附属組織などの第三者的な認証を行うことが可能な組織をいう。

45. 局長通知の記の2の(1)の②に規定する証明が原料に対して行われない場合はどうすればよいか。

答： 狂牛病サーベイランス等と畜場で発行される証明書は当該動物に対してなされるものであるため、原料の由来となる動物について証明書を担保することで差し支えない。

46. 野生動物を原料とする場合に、次の条件で局長通知の記の2の(1)の②を満たすと解されるか。

- ① 当該原産国の野生動物群に伝達性海綿状脳症（TSE）が発生していないこと
- ② 家畜でない動物（野生動物であること）であること

答：

1. 野生動物は、通常、家畜等の狂牛病サーベイランスの対象となっていないため、当該原産国の野生動物群にTSEが発生していないことを示すことなど合理的な代替手段により担保できる場合には、局長通知の記の2の(1)の②の(ア)の証明の条件を満たすものと見なされる。
2. 狂牛病に関しては、動物性飼料を媒介して発生することが指摘されているので、人

為的に動物性飼料を与えられることが考えにくい野生動物については、局長通知の記の2の(1)の②の(ウ)の動物性飼料の条件を満たすものと見なされる。ただし、BSEの低リスク国であっても、慢性消耗病(CWD)等の野生動物のプリオン病が発生している国又は地域を原産国とする野生動物原料は使用してはならない。

47. 局長通知の記の3に基づき課長通知の記の4の(1)の⑤でいう「切り替えを行ったこと」に対して一部変更承認申請を行う場合について、どの範囲まで、事前の切り替えが認められるのか。

答：

一部変更承認申請の承認前の切り替えが当面認められる得るのは、次の範囲が想定される。

1. 成分の原産国を変更する場合（同一の承認書中に低リスク国及びその他の国が記載されている場合であって、低リスク国の原料のみより生産を行う場合は課長通知の記の4の(1)の⑤でいう念書は必要ではない。）
2. 成分（製造時に用いるものを含む。）の由来の動物種を変更する場合。ただし、変更後の成分は承認前例のあるものとし、医薬品の有効成分を除く。
3. 医薬品であって、製剤の溶出特性に影響を与えない範囲の軽微な添加剤等の処方の変更を行う場合
4. 医薬品であって、成分の削除の代わりに、当該成分の代替することが他の通知等で認められている範囲内で成分を変更する場合（例えば、麝香）

48. ゼラチンに関する(新牛)の一部変更承認申請は行わなければならないのか。

答：

平成12年12月の措置における切り替えにおいては、英国産以外のアルカリ処理ゼラチンについてはすべて他の承認事項の一部変更承認申請を行う機会に併せて変更することで差し支えないとしたところであるが、局長通知により、使用してはならない原産国（英国、ポルトガル以外）のウシ等を使用したゼラチンについては、平成13年12月28日までに一部変更承認申請を行う必要がある。

49. すでに、平成12年12月12日付け医薬発第1226号局長通知に対応し、一部変更承認申請を行ったものであり、局長通知にも適合しているものについては、

あえて一部変更承認申請を行う必要はないと解して差し支えないか。

答： 差し支えない。

なお、局長通知に適合しているものは、記載例として課長通知の別紙に掲げた「平成13年10月2日付け医薬発第1069号医薬局長通知に定める使用してはならない部位」に習い、当該箇所だけを変更するための一部変更承認申請は不要である。

50. ウシ大腿骨を1100℃で1時間の焼成を行っている場合には、高度不活化原料として、局長通知2. の範囲外と解して差し支えないか。

答： 差し支えない。

51. 新牛申請にかかる手数料及びFD申請での手数料コードの取扱いは、どのようにしたら良いか。

答： 手数料及びFD申請での手数料コードは、次のとおり。

① 課長通知 別表1の区分 1、2-2、2-3、2-4、4 について

- ・ 医薬品（医療用）一部変更手数料：62（手数料 国 47,000 円、同一性調査あり（機構 130,300 円））
- ・ 医薬品（日本薬局方）一部変更手数料：66（手数料 国 13,000 円、同一性調査あり（機構 34,900 円））
- ・ 医薬品（一般用）一部変更手数料：68（手数料 国 18,700 円、同一性調査あり（機構 45,100 円））
- ・ 医薬部外品一部変更手数料：70（手数料 国 13,000 円、同一性調査あり（機構 33,000 円））

② 課長通知 別表1の区分 2-1、3

- ・ 医薬品（医療用）一部変更手数料：62（手数料 国 47,000 円、同一性調査なし）
- ・ 医薬品（日本薬局方）一部変更手数料：66（手数料 国 13,000 円、同一性調査なし）
- ・ 医薬品（一般用）一部変更手数料：68（手数料 国 18,700 円、同一性調査なし）
- ・ 医薬部外品一部変更手数料：70（手数料 国 13,000 円、同一性調査なし）

③再審査期間中のもの

- ・医薬品（医療用）一部変更手数料：63
（手数料 国 101,600 円、適合性調査なし）

④医療用具（改良医療用具）

- ・医療用具一部変更手数料（同一性調査対象外）：36
（手数料 国 114,500 円）