

厚生労働科学研究費補助金(医薬品・医療機器等レギュラトリーサイエンス総合研究事業)
分担研究報告書

欧州の希少疾病用医薬品の開発・承認の動向調査
(オーファン指定について考える)

研究分担者 土田 尚(国立成育医療研究センター病院総合診療部・医師)

研究要旨

希少疾病用医薬品・医療機器の中でも患者数が特に少ない疾病に対する医薬品等の開発にあたり、少数の被験者でも合理的に有効性・安全性を評価するための日本での方策を講じる必要があることは2012年の厚生労働省審議会で提言されている。そのために、日本とも医薬品規制調和を保つEUの規制当局であるEMAがどのような動向にあるのかを調査することは有用であると考えた。本年度はEMAのwebsiteで得られる情報を収集すること、さらに2014年3月10日(月)EMAで開催される第1回EMA/FDA/MHLW-PMDA希少疾病用医薬品ワークショップに参加し、情報収集・意見交換を中心として検討した。

EMAのwebsiteや第1回EMA/FDA/MHLW-PMDA希少疾病用医薬品ワークショップからは、3極ともに、いわゆるオーファン薬(希少疾病用医薬品)等の開発促進が喫緊の課題(この中でも患者数が特に少ない疾病(ウルトラオーファン)ではなおさら)であり、相互協力していく必要のあることがわかった。EUのオーファン薬の指定は、10,000人あたり5人以下の、生命を脅かす、慢性衰弱性疾患である、あるいは、そういった疾患であって開発に必要とされる費用の十分な回収が見込めないものであること(これに対し日本では対象患者数が50,000人未満、医療上の必要性が高く、開発の可能性があること)が条件となり、インセンティブは、医薬品開発支援、市場独占期間10年(通常は8年、小児加算としてさらに2年延長される。日本は市場独占期間10年(通常は8年))や助成金(研究費)の授与などがあり、概ね、いずれも日本の状況と似ていた。この中で、3極がもっと協力していくための整備も別途可能であろう。

オーファン薬(特にウルトラオーファン)の開発を日本で進めるにあたり、日本とも医薬品規制調和を持つEUの規制当局であるEMAがどのような動向にあるのか調査することは有用であった。

日本での方策については、EMAとの状況の違い、日本特有の事項などにも十分留意し、考えていく必要があると思われた。一点、EUではここ数年間でPaediatric Regulation下に小児用医薬品開発促進が図られる仕組みが機能することとなり、このことはオーファン薬開発の話題として、複数のEMA担当者が触れていた。オーファン薬等の開発には、小児用医薬品開発促進の観点からも考察を重ねる必要があると思われた。(略称の説明は本文中に記載した)

A. 研究目的

希少疾病用医薬品・医療機器の中でも患者数が特に少ない疾病に対する医薬品等の開発にあたり、少数の被験者でも合理的に有効性・安全性を評価するための日本での方策を講じる必要があることは2012年の厚生労働省審議会で提言されて

いる。そのために、日本とも医薬品規制調和を保つ欧州連合(European Union: EU)の規制当局である欧州医薬品庁(European Medicines Agency: EMA)がどのような動向にあるのかを調査することは意義深い。

B. 研究方法

本年度はEMAのwebsiteで得られる情報を収集、さらにEMAで開催される希少疾病用医薬品ワークショップに参加し、情報収集・意見交換をすることを中心に検討した。

EMA websiteは、2013年9月に改組されたEMA Human Medicines Research and Development Support DivisionのProduct Development Scientific Support Department長であるJordi Llinares先生から予め御指示いただいたEMAのwebsiteを検索した。¹⁾

また、2014年3月10日(月)EMAで開催される第1回EMA/FDA(United States Food and Drug Administration: 米国の食品医薬品局)/MHLW(Ministry for Health, Labour and Welfare: 日本の厚生労働省)-PMDA(Pharmaceuticals and Medical Devices Agency: 日本の医薬品医療機器総合機構)希少疾病用医薬品ワークショップに参加、その後EMAの希少疾病用医薬品等担当者との会合を設定してもらい、情報収集・意見交換をした。²⁾

C. 研究結果

1. EMAのwebsiteで得られる情報

(1) EMAの希少疾病用医薬品に対する考え方

冒頭には、EMAは希少疾病用医薬品(オーファン薬と言われている。治療、予防か診断のための開発と承認の中心的役割を果たす。希少疾病は、欧州で10,000人あたり5人以下の、生命を脅かす、あるいは慢性衰弱性疾患である。製薬企業には、通常の市場では患者数が少なく魅力的ではないために、インセンティブを付けて開発促進を図っているとある。

オーファン申請は、Committee for Orphan Medicinal Products (COMP)でPositive opinion(他にNegative opinion, WithdrawnとExpiredがある)となった後、認められる。

インセンティブには、医薬品開発の支援(開発当初や承認後の科学的助言やプロトコル支援)、プロトコル支援料や医薬品の製造販売承認申請料な

どの減額、承認後の市場競争の回避(10年の市場独占期間が付与される。(これに対し、通常の新薬は8年の市場独占期間となる)小児臨床試験計画Paediatric Investigation Plans: PIPs)に応じたものはさらに2年間追加され、計12年間の市場独占期間が付与される)助成金(研究費)の授与(EMAからではなく、欧州委員会(European Commission: EC)から授与される)がある。中小の製薬企業(micro, small and medium-sized enterprises: SMEs)には、管理・手続き料の減額などのさらなるインセンティブが付与される。

オーファン指定された医薬品はEMAのCommittee for Medicinal Products for Human Use (CHMP)で中央審査される。

また、希少疾病用医薬品開発はグローバルな案件であるため、FDAと協働し、日本のMHLWとも協力するとある。

希少疾病の概要については、

- ・10,000人あたり5人以下とするが、多くは100,000人あたり1人未満である
- ・希少疾病の数は5,000から8,000程で、人口の6~8%程を占める
- ・医学的文献として、1週間に5つ報告されるような類のものである
- ・出生時や小児期に症状の出る疾患もあるが、半数以上は成人で発症する
- ・希少疾病の80%は遺伝的なものであり、3~4%は出生時に、その他は変性や増殖の結果起こる
- ・希少疾病の医学的科学的知見は欠如している。特に新しく提唱された症候群に関する文献は増えてきたが、それでも1,000未満である
- ・EUは2007~2013年にかけて、Seventh Framework Programme for Research and Technological Development (FP7)で希少疾病に関する研究を後押ししている

などと説明されている。

(2) micro, small and medium-sized enterprises: SMEs(中小企業)の存在

EMA website の 2013 年 11 月、European SME week- supporting a major driver of innovation からは、EMA には 1,200 以上の中小の製薬企業が登録しており、3,000 以上の品目を開発中であることがわかる。³⁾ EU の SMEs は中央審査のうちの 11% の割合を占めるに過ぎないが、この割合には SMEs 発の医薬品等は含まず、企業の合併、買収やアウトライセンスという形で大企業に関係するものである。

SMEs は希少疾病用医薬品等の主たる開発者であるが、最近、SMEs により申請され、CHMP が評価した 14 品目のうち、8 品目は希少疾病用医薬品である。

SMEs は遺伝子治療、細胞治療や再生医療などの革新的医薬品等の主たる開発者でもある。注目すべきは、これまで SMEs が開発してきた先進医療の 4 分の 3 は EU で承認されていることである。

SMEs への資金の支援については、EU レベルで行われ、EC からの研究費助成と同様である。

新しく Horizon 2020 が FP7 を引き継ぐことに 2013 年 11 月 21 日に決まったとある。

Scientific Advice は SMEs に有用な方法であり、これを受けた場合に承認まで至るのは 90%、そうでない場合には 30% である。(つまり、Scientific Advice は受けた方がよい)しかも、とても早い段階での双方向性の相談が成功の鍵であるとしている。

結果的に、EU では過去 1 年間に 12 の新しいオーファン薬が承認され(2013 年は 11 品目、2012 年は 8 品目、2011 年は 4 品目であり、年々増加傾向にある)、その内訳は希少疾病用薬が 3 品目、多剤耐性結核が 3 品目、肺高血圧症が 2 品目であった。また、2010 年から 2012 年のオーファン薬の 61% は SMEs により開発されたということが見て取れる⁴⁾

EU では 2007 年より Paediatric Regulation が施行されており、小児領域の医薬品開発の促進が謳われている。詳細は他の資料に譲るが、欧米では小児領域の医薬品開発を促進するための法律が立法化されており、小児領域の医薬品開発の促進

のための具体的方策が存在する。前述したように、EMA では小児領域の医薬品開発のために PIPs を計画しなければならない。^{5, 6, 7)} この Paediatric Regulation を推進するために、EMA は 2008 年、European Network of Paediatric Research at the European Medicines Agency (Enpr-EMA) を創設した。⁸⁾ Enpr-EMA の説明に、小児用医薬品の開発には SMEs やアカデミアとの協力が必要である旨の記載があるが、これは最近加わった事項であって、以前には見られなかったものである。

なお、これも詳細は省くが、Paediatric Regulation に先行して、米国でも、2002 年に Best Pharmaceutical Children Act (BPCA)、2003 年に Pediatric Research Equity Act (PREA) が法制化されている。いずれも小児領域の医薬品開発を促進に関するもので、双方併せて、飴と鞭と表現されていることが多い。時限立法であったが、2007 年に FDA Amendment Act of 2007 (FDAAAA) として、この精神はさらに延長され、2012 年より FDA Safety and Innovation Act (FDA SIA) として継承されている。

2. 第 1 回 EMA/FDA/MHLW-PMDA 希少疾病用医薬品ワークショップ (Worldwide Orphan Medicinal Designation Workshop)

(1) ワークショップの目的

ワークショップの目的は、希少疾病の治療のための新しい希少疾病用医薬品などの開発を促進するために情報を企業やアカデミアに提供することとある。

(2) ワークショップの実際

実際のワークショップ出席者席次表からは、企業(と思われる団体)からの参加 106 名、アカデミア 6 名、規制当局(発表者を除く) 17 名ということがわかり(筆者の所属する国立成育医療研究センターが企業に分類されていたことなど、所属組織の分類が必ずしも正しいとは限らないこと、欠席者も見られたことなどあるため、正確な数の把握ではないに

しても)、圧倒的にアカデミアより企業からの参加が多かった。

ワークショップは3部構成になっており、世界の(実際にはEU、米国と日本の3極)オーファン指定の枠組み、世界のオーファン指定によるインセンティブと助成金(研究費)獲得、3極との(模擬)コンサルテーションとなっていた。

3. EMA 希少疾病用医薬品等担当者との会合

(1) 会合の目的

前述したように、EMAのwebsiteから希少疾病用医薬品などの開発に対して、EMAがどのような動向にあるのか、ある程度知ることが可能ではある。しかしながら、実際、オーファン指定される場合に、より具体的な手順などを知ることはさらに意義があると考えられることから、EMA COMPの希少疾病用医薬品等担当者であるCOMPのScientific OfficerであるMariz Segundo先生にワークショップ後の2014年3月11日(火)、会合を設定してもらった。

予め担当者に質問事項をまとめお送りし、当日はその回答及び補足という形で会合が進められた。

(2) EUでのオーファン指定のスキーム

オーファン指定の申請時に必要とされる書類(必要なデータ、ページ数)はどの程度のものであるのか。EMAのwebsite上にオーファン指定を受けるための申請書様式がある。A. medical condition(患者の病態の説明。オーファン承認時の予定効能・効果含む)、B. 患者数、C. (開発にかかる)費用等、D. 他の治療法等、E. 開発段階等科学的な部分の説明が申請書のポイントとなる。

オーファン指定の申請時、重要とされるのはどのような点であるのか。ヒトでのデータは必要であるのか。で示したA~Eの科学的な説明部分が肝である。ヒトのデータは必ずしも必要とはしていないようだが、(特に欧州での)significant benefitは説明されなくてはならない。なお、significant benefitは、COMPでは、臨床的に必要なadvantageがあることが、患者のために大いに貢献できることと説明

されており、EMA担当者も強調していた。特殊な場合ではあるが、Case reportが根拠とされることもあるようである。

オーファン指定の申請時、患者数は関係するのか。分子標的薬のように、疾患の中でさらに患者を特定する必要がある時にはどのように考えるのか

EMA担当者からは、medical conditionの項で、special considerationとして、sub-setting(exclusive action)が説明された。(FDA担当者からの説明であったが、ワークショップで、疾患や病態がコモンであっても、当該医薬品の恩恵を受ける範囲が限られる場合を指す、orphan subsetという考え方が紹介された)

1ヶ月あたりのオーファン指定申請はどのくらいであるのか。EMAでは2013年の申請数は約200、そのうちpositive opinionが140弱であったことが示された。

オーファン指定とコンパッションエートユースの間に何か関係があるのか。EMA担当者はワークショップでも、compassionate use adviceについて、申請者は各国の規制当局に、それがcompassionate use programmesに適切なものであるかどうかアドバイスを受けるように、CHMPにリクエストするよう働きかけができる場合があることを説明しており、オーファン指定(EU単位)を受ける過程で、コンパッションエートユース(国単位)を考える場合も存在するようである。

(3) EUでのオーファン指定後の承認申請に向けた有効性・安全性評価

以下の6つの質問事項については、オーファン指定を受けた後の承認申請のためのものである。しかしながら、今回のワークショップは、当日配布された資料の標題がWorld Orphan Medicinal Designation Workshopであったことから容易に理解できるように、オーファン指定後の承認申請に向けた内容ではなかったことから、このあたりの詳しい検討は次年度の課題としたい。

患者数の多い、あるいはとても少ないという違いによって、承認申請のための必要事項に違いが生

じなのか medical condition にもよると説明していた。前述したとおり、オーファン指定に関して、EMA 担当者は special consideration (内容は sub-setting (exclusive action)、intersection (new entity)、particular treatment modality (exceptional) である) について言及しており、申請者には説明する余地があると思われる。

承認申請時、用量探索試験を含むランダム化試験が要求されるようなことはあるのか (基本的に) すべての品目にランダム化試験が要求されるということであった。

ヒストリカルコントロールデータを使って有効性を示すようなことはあるのか。マッチングが必要なケースはあるのか case by case ということであった。

オーファン指定許可前に、EU 内で臨床試験がなされていない場合があるのか 米国で得られたデータを使用することがあると説明を受けた。

もしよければ、グリベラは少数で承認されているが、この場合レトロスペクティブというよりエビデンスを作る必要があるであろうことから、ディビジョンメーカーリングプロセスについて、詳しく教えてほしい データはとても少ない。benefit と risk の判断に重きを置いたと説明を受けた。

もしよければ、EMA の Guido 長官が 2013 年 11 月日本で言及されたアダプティブライセンスコンセプトについて、教えてほしい 基本的な臨床試験の考え方と変わるものではないと説明を受けた。なお、Guido 長官の日本での資料には、adaptive licensing について、after initial license, number of treated patients experience is captured to contribute to real-world information とある。

D. 考察

1. 希少疾病用医薬品に対する考え方

オーファン指定の基準として、日本では、希少疾病は、国内の対象患者数 50,000 人未満であると考えられているが、希少疾病の中でも患者数が特に少ない疾病用医薬品を(便宜的に)ウルトラオーファン薬と呼び、その対象患者数の目安を 1,000 人未満としているようである。EMA では希少疾病を

10,000 人あたり 5 人以下としているが、前述したように、多くは 100,000 人あたり 1 人未満であるとある。因みにこれは 100,000,000 人に 1,000 人未満に当たり、人口を 130,000,000 人弱とすると、約 1,300 人未満に相当する計算であるので、EMA での希少疾病の多くも、実は筆者らがウルトラオーファンと考えているものと対象患者数的には大きな違いはないのかもしれない。対象患者数から見ても、EU のオーファン指定は筆者らがウルトラオーファンと考える概念と近いところにあるようでもあり、今回 EU のオーファン指定事情について調査したことには意味があった。

日本では、医療上の必要性として難病等、重篤な疾病を対象とするとともに、次のいずれかに該当するなど、特に医療上の必要性の高いものであること、a) 代替する適切な医薬品又は治療法がないこと、b) 既存の医薬品と比較して、著しく高い有効性又は安全性が期待されること、また開発の可能性として対象疾病に対して当該医薬品を使用する理論的根拠があるとともに、その開発に係る計画が妥当であると認められることとなっている。このあたりは概ね EMA の記載と似る。⁸⁾

今回、EU と日本とで、オーファン指定に対する、基本的な考え方、スタンスにも大きく変わりがなかった。これは大きな収穫であった。本年度は米国について、特に取り上げていないが、ワークショップでの経験からも、おそらく、オーファン指定について、3 極で大きく考え方が違うということはないと思われる。その中で、希少疾病用医薬品開発のために、3 極周辺も一層の協力を図ること、例えば、3 極の規制当局のみならず、患者団体や企業など、それぞれのステークホルダーがより密接な連携をとるよう努める姿勢などは重要であると思われる。

なお、インセンティブとして、日本では再審査期間の延長(最長 10 年まで。通常の新薬は 8 年の再審査期間)が付与される。ここまでは EMA と日本で大きな違いはないが、2007 年、EU での Paediatric Regulation により、新しい小児加算分、つまり、小児領域の医薬品開発のために PIPs に応じたものに

は、さらに2年間の市場独占期間が追加され、計12年間(細かく言えば、8年のデータプロテクション、2年の市場保護、さらにPIPsに応じた分の2年の市場保護)の市場独占期間が付与される点が違っている。^{5,6,7)} 本報告書の別項で分担研究者荒戸が報告しているように、国内でも、いわゆるウルトラオーファン薬には、小児領域の品目が少なくないことから、いわゆるウルトラオーファン薬の中でも特に小児領域の品目に対しては、日本には小児領域の医薬品開発のための法律等が存在しないことから、ここ(広く言えば、小児領域の医薬品開発促進そのもの)に焦点を当てた何らかの対応の手当ての有無について、議論されてよいのではないかと考えられる。

他のインセンティブとしては、日本でも、支援措置として、助成金交付、指導・助言(優先対面助言制度 治験実施計画の相談や承認申請資料の相談等)、税制措置、優先審査、再審査期間の延長10年(市場独占期間。通常の新薬は8年)などがあり、大枠はEMAの記載と似る。

2. 希少疾病用医薬品等とSMEsとの関係

日本でも希少疾病用医薬品等の開発は中小製薬企業が中心となることが多い。このあたりはEMAの状況と似ている。

EMA担当者からは、EUではもともとオーファン制度が日本よりもやわらかいのではないかということ聞いた。つまり、EMAでのオーファン指定の場合、非臨床データのみでもよく、significant efficacyかどうか丁寧に説明できているかどうか重要とされているようである。この点については、EMA担当者とSMEs担当者との双方で理解できるまで、何度でもやり取りをすと聞いた。個人的には、日本ではsignificant efficacyがヒトで説明されている必要があるのではないかと、ここがEUと日本との重要な違いのひとつではないかと思われる。

また、website上はそのように記載されていないし、今回参加したワークショップの目的には、希少疾病用医薬品等の開発を促進するために情報を企業やアカデミアに提供すること、企業とアカデミアと

を併列して記載してあるのであるが、EUでは希少疾病用医薬品等の開発も含めて、いわゆる薬事の絡んだ医薬品等の開発をアカデミアが行うことは規制当局側ではあまり想定していないような話も耳にした。実際のワークショップの席次表からは、正確な数の把握ではないにしても、圧倒的にアカデミアより企業からの参加が多かったと言えそうである。印象の域を超えないが、希少疾病用医薬品等の開発にアカデミアが一定の割合以上に絡んでいると想像される日本との大きな違いではないだろうか。アカデミアにも開発能力があるということ、この部分は、日本でも今後も大切にされていくべきであろう。

さらに、EMAのEnpr-EMAのページには、以前にはなかった、小児用医薬品等の開発にはSMEsとの協力が欠かせない旨の記載が最近追加されており、オーファン薬と小児用医薬品とは密接に関係し、その開発にはSMEsが担い手のひとつとして期待されていることがわかった。実際のワークショップでも、複数のEMA担当者がPIPsについても言及していた。実際にはPIPsも、小児用医薬品開発計画を義務化して提出させることと、提出した場合にはインセンティブを付けることがセットになっており、オーファン薬の特に小児領域の医薬品開発のためには、何らかそれを進めていくための特別な方策等を考えていく必要があるのではないかと思われる。

E. 結論

日本の希少疾病用医薬品等の開発については、平成5年(1993年)8月25日付け、希少疾病用医薬品としての指定、試験研究促進のための必要措置等で通知されている。⁹⁾ この第二に、希少疾病用医薬品及び希少疾病用医療用具の指定が記されている。

一方で、EUでは、Regulation (EC) No 141/2000とRegulation (EC) No 847/2000に記されている。^{10, 11, 12)}

いずれも、10年以上も前(日本では20年以上も前となる。参考までに米国では、昨年30周年であったという)の通知や規則である。このように、希少

疾病用医薬品等の開発は永年、世界中で課題とされてきたことではあるが、今回、第1回のEMA/FDA/MHLW-PMDA 希少疾病用医薬品ワークショップが開催されたことでもわかるように、いまだに、あるいは今だからこそ、3極でも同時に開発に対して意欲を持っていることが推察できた。希少疾病用医薬品・医療機器はもちろんこと、その中でも患者数が特に少ない疾病に対する医薬品等の開発にあたり、少数の被験者でも合理的に有効性・安全性を評価するための方策は絶対的に必要である。これは国際的な課題と言え、3極(のそれぞれのステークホルダー)がもっと協力していくべきことはあるであろう。2012年の厚生労働省審議会で提言されているように、日本での方策を講じる必要もあるが、これらについては、3極の種々の細かい状況の違いなどにも十分に留意し、開発の主たる担い手であるSMEsや特に日本ではアカデミアとの強固な協力を基本として、考えていく必要があると思われた。

但し、EUではPaediatric Regulation下に小児用医薬品開発促進が図られる仕組みが機能しつつあることから、あるいは、このことはオーファン薬開発の話題でも度々触れられていたことから、オーファン薬等の開発には、さらに小児用医薬品開発促進の観点からも考察を重ねる必要があると思われた。

今回、日本とも医薬品規制調和を保つEUの規制当局であるEMAが、希少疾病用医薬品等開発に対して、どのような動向にあるのかを調査することは、日本の現状を打開するための方策を考えるにあたり、有用であった。

F. 健康危険情報
なし。

G. 研究発表
(論文等)
なし。

(講演等)

Nao Tsuchida. New Paediatric Clinical Trials Network in Japan. (Paediatric Research Network based on the Children's Hospitals in Japan recently launched.) The 5th Annual Workshop on the European Network of Paediatric Research at the EMA (Enpr-EMA). June 26-27, 2013. London, United Kingdom (英国 ロンドン 欧州医薬品庁)

Nao Tsuchida. Ethical Issues in Clinical Research Involving Children. 12th Nagasaki International Course on Research Ethics. July 7-9, 2013. Nagasaki, Japan. (長崎)

H. 知的財産権の出願・登録状況
なし。

(参考資料)

- 1) http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/special_topics/general/general_content_000034.jsp&mid=WC0b01ac058002d4eb
- 2) http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/news_and_events/news/2013/12/news_detail_001997.jsp&mid=WC0b01ac058004d5c1
- 3) http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/news_and_events/news/2013/11/news_detail_001965.jsp&mid=WC0b01ac058004d5c1
- 4) http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/news_and_events/news/2014/02/news_detail_002033.jsp&mid=WC0b01ac058004d5c1
- 5) http://ec.europa.eu/health/files/eudralex/vol-1/reg_2006_1901/reg_2006_1901_en.pdf
- 6) 土田 尚 小児領域の臨床試験と医薬品開発を促進するための海外の取り組み 日本小児アレルギー学会誌 2009;23:83-90.
- 7) http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/partners_and_networks/general/general_content_000303.jsp&mid=WC0b01ac05801df74a
- 8) 医薬品製造販売指針 2012、一般社団法人レギュラトリーサイエンス学会、じほう

- 9) 薬事法及び医薬品副作用被害救済・研究振興基金法の一部を改正する法律の施行について(薬発第 725 号、平成 5 年 8 月 25 日)
- 10) http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/regulation/general/general_content_000552.jsp&mid=WC0b01ac058061ecb7
- 11) http://ec.europa.eu/health/files/eudralex/vol-1/reg_2000_141/reg_2000_141_en.pdf
- 12) <http://eur-lex.europa.eu/LexUriServ/LexUriServ.do?uri=OJ:L:2000:103:0005:0008:EN:PDF>
(website については、いずれも、2014 年 3 月 18 日アクセス)