

有識者独自ペーパー：創薬力を強化するための政策不充分性

- 2022年3月28日
- 内閣官房バイオ戦略有識者
- GRiT Partners法律事務所 所長
- 慶應義塾大学政策・メディア研究科特任講師
- 吉澤尚（弁護士・弁理士・応用情報技術者、情報処理安全確保支援士、ITストラテジスト）



GRiT Partners
グリットパートナーズ法律事務所



Willsame
CREATE INNOVATIONS WITH US

データライフサイ
クルから見るグラ
ンドデザインを考
える必要がある。



データライフサイクルからリスクを評価しデータ保護を行う。

初めに完全な目的設定と同意だけで設計することの難しさ

データ生成



データ生成



データ生成



必要な安全管理措置での保管か。我が国の安全保障の観点は



データ保管



データ保管



データ保管

生成・取得時の目的のとの関係のある範囲内の利活用か。不利益を個人に課さないか。

データ利活用



データ利活用



データ利活用



データ廃棄



データ廃棄



データ廃棄

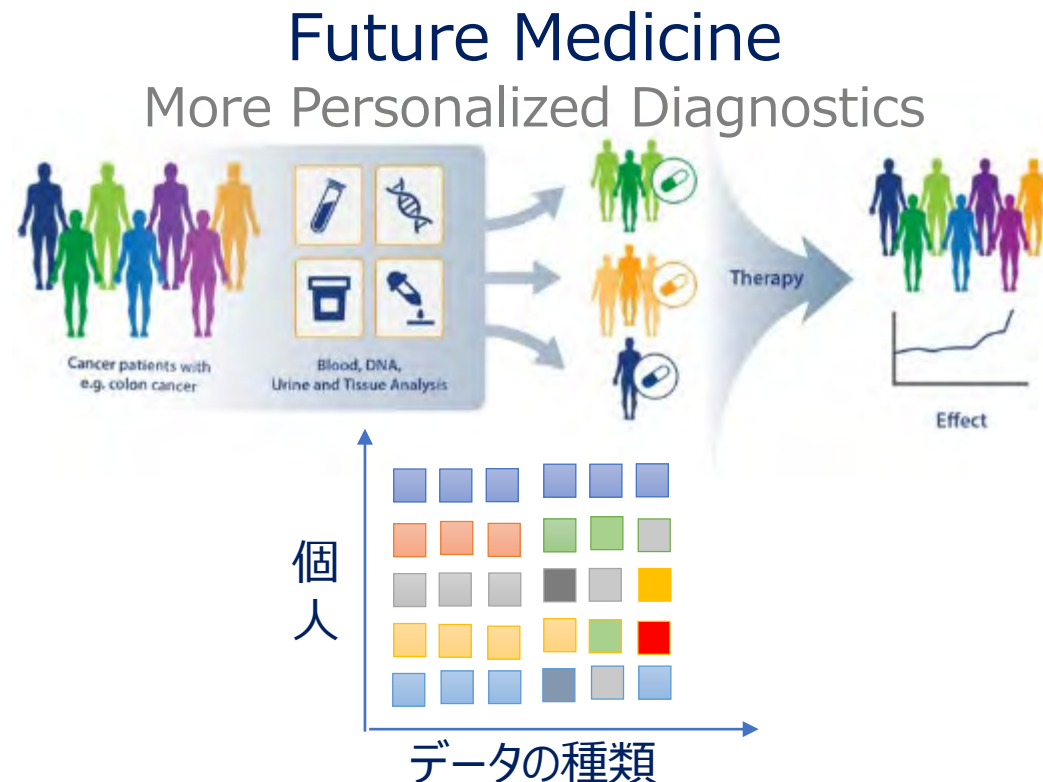
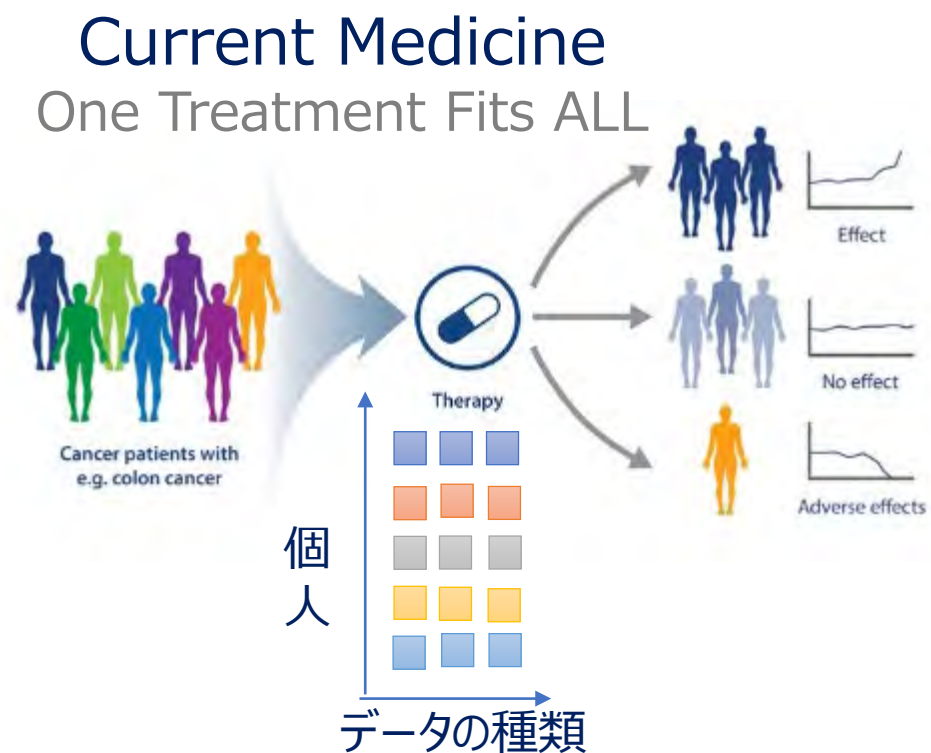
何のために生成するか。

デザインの視点
個別化医療・精
密化医療を前提
とした今後の創
薬と必要なデー
タの特徴



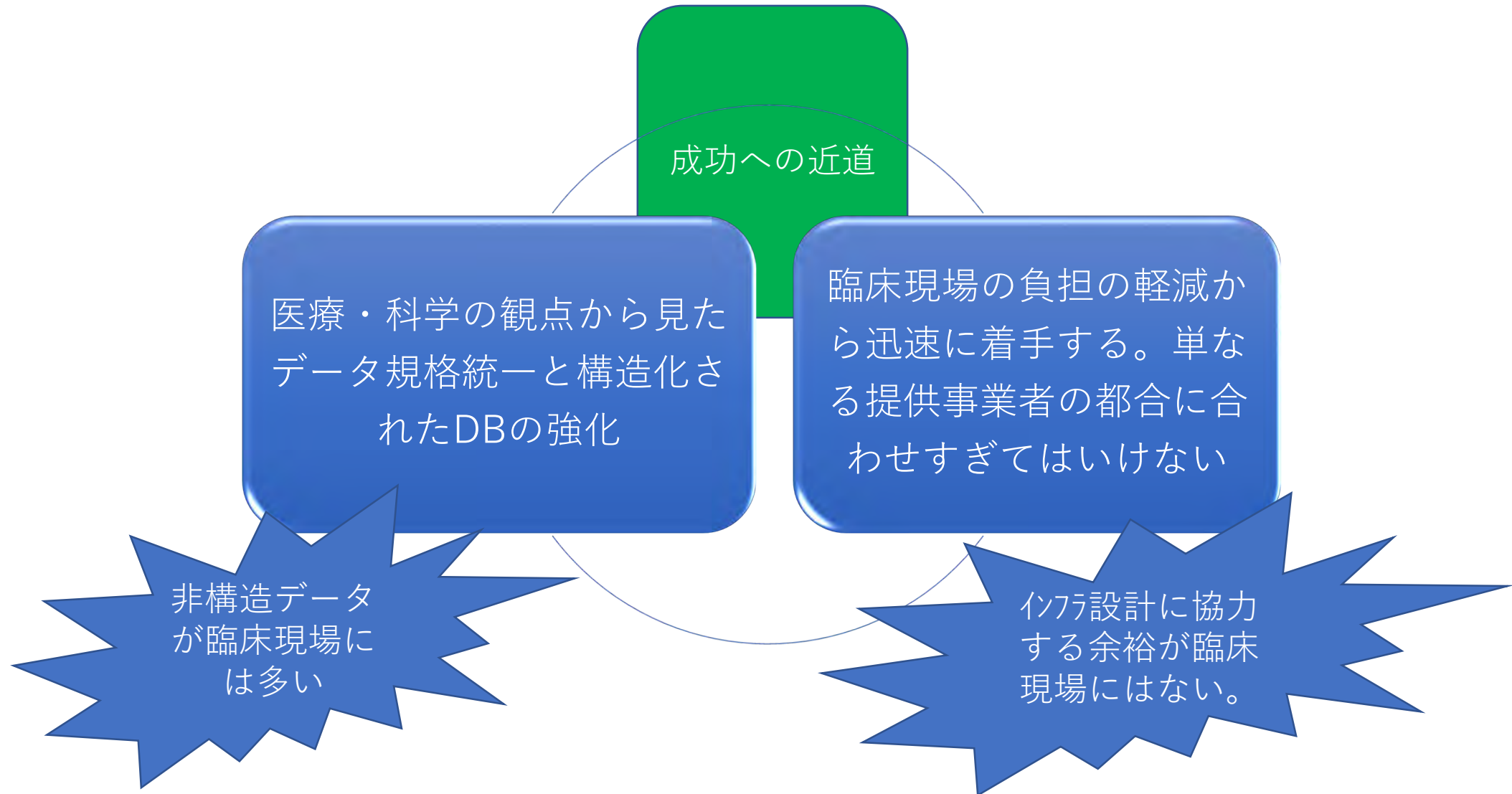
治療、医療の変遷から求められるデータの多様性とプラットフォーム化

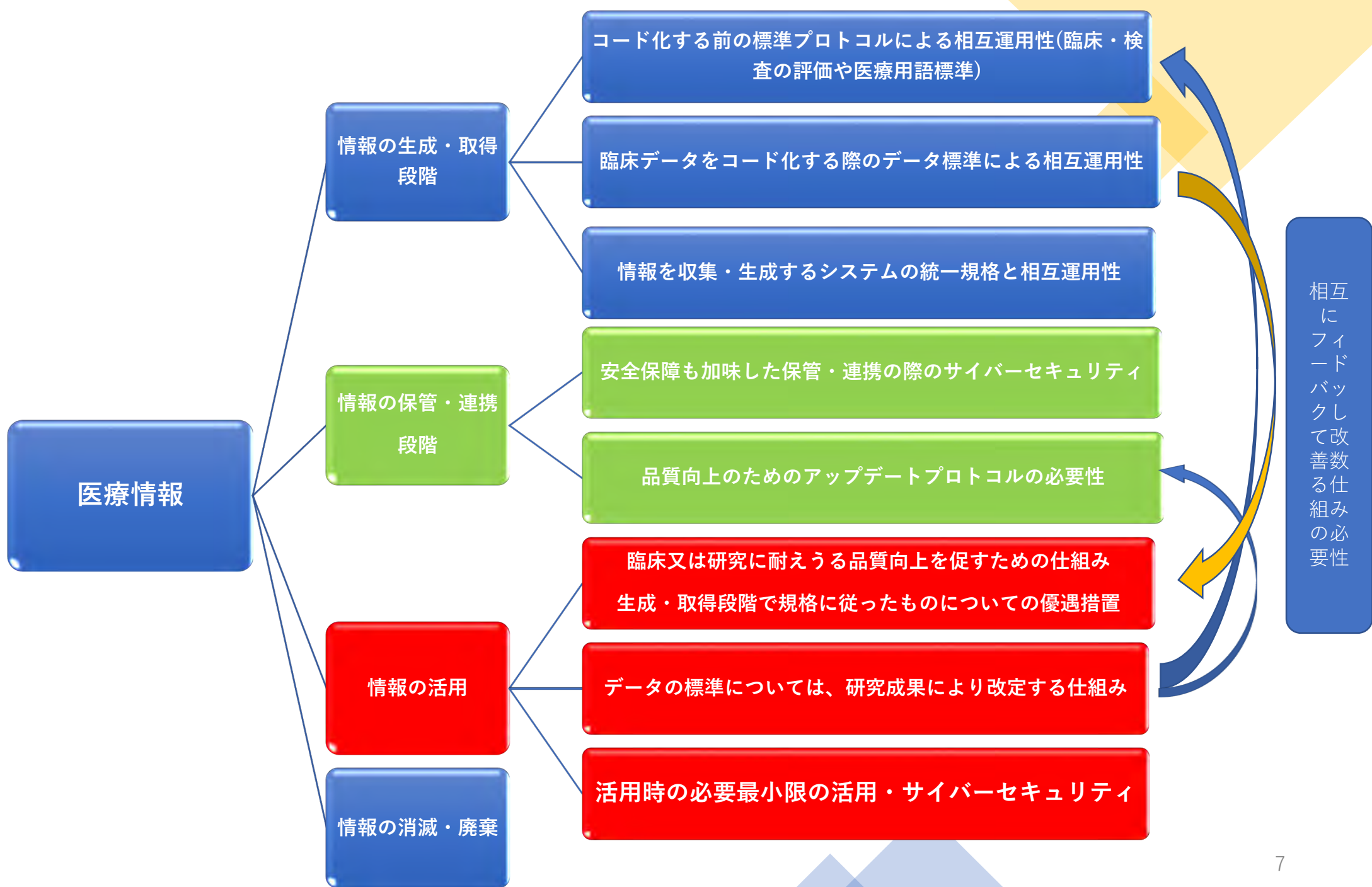
- これまでの治療、医療はProductの作用機序に軸足を置いたデータ収集が主流
- Precision Medicine, Personalized Healthでは、多様なデータとリアルタイムなデータを組み合わせることにより、最適な治療法を提供、健康を維持する



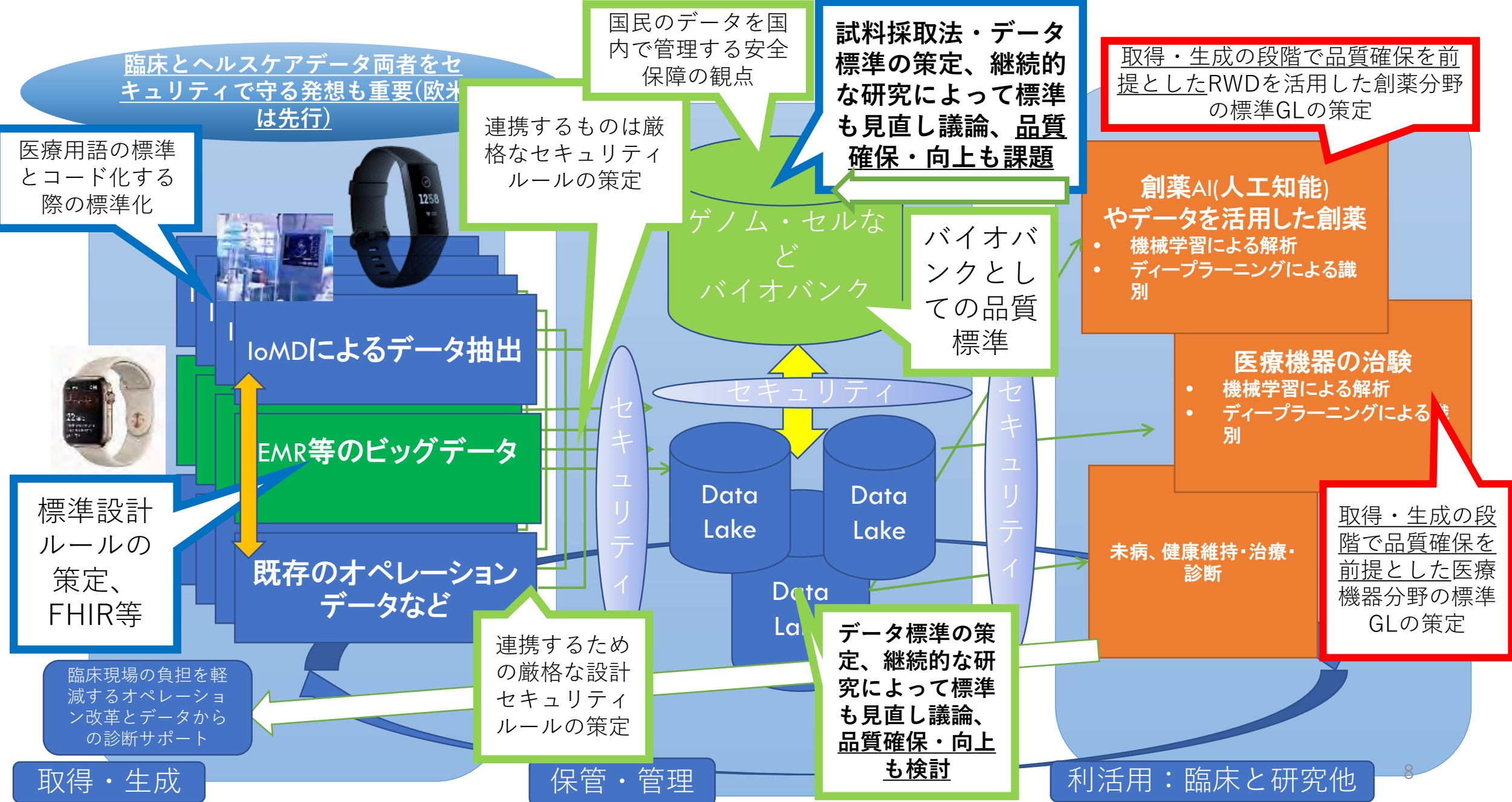
- リアルタイムなデータ、多様なデータを収集し、コネクされた中での解析が必要
- ⇒ **健康医療データのプラットフォーム化、オープンサイエンス化、データの分散型連携へ、特異データを排除する属性項目が増え続ける医療ビッグデータは匿名加工情報のみでは限界**

実践する上で見失ってはいけない視点





AI×IoMDによるプラットフォーム化のグランドデザインとバイオバンク連携の将来像



まずは、健康・医療
情報の1時利用と2次
利用の仕組みづくり
が必要

➔ 情報管理・ICの枠組
みの方向性とは何か。





研究対象が情報として データとなる場合

情報としてのデータの利活用を議論するにあたって本来極めて重要な視点とは、公益だからすべてよし、法律だからすべてよしという議論ではなく、今後作るべき制度・法律は何なのかを見失わない理論が必要：

理解しなければならぬ重要な視点は保護すべきはあくまで「データから、機械的な解析によって示される結果が個人を選別し不利益を得ないようにすること」こそが他人に勝手に決定されないという本来守るべき保護法益でありそこを中心に設計する。その一案として以下のダイナミックコンセントと統制された第三者提供と仮名加工情報の検討なども提言したい。

人を対象とする試料・情報DBに関して基本的な枠組案の概要

試料・情報取得段階で、後日発生するICを完全に取りすることは難しい→2段階のICの検討

提供者自身のための使用と
取得時の同意と取得時の利用目的の明示

- ①健康・医療情報を蓄積していくことの同意：(目的を明示した要配慮個人情報の取得の同意及びWMA台北宣言に準拠)
- ②蓄積された健康・医療情報を将来の治験・臨床研究の候補者として探索するための使用と参加をお願いするご案内を行うことの同意：(目的を明示した要配慮個人情報の取得の同意及びWMA台北宣言に準拠)

提供者以外のための者のための使用と
個別具体的な臨床研究・治験への通常の同意手続

- ③ 臨床研究・治験が開始される際の通常のICの取得の手続き及び
- ④ 要配慮個人情報の第三者提供等への同意

E-consentとPHR・EMRの活用により再同意を取得しやすい環境とする(IC取得の運用主体は議論の余地あり)

WMA台北宣言2016年のバイオバンク等について主なICに含まれるべき内容についてのコメント(仮訳)も参考に

11.同意を与えることができる個人からのデータおよび生物学的資料の収集、保存、および使用は、自発的でなければなりません。特定の研究プロジェクトについてデータと生物学的資料を収集する場合は、ヘルシンキ宣言に従って、参加者の具体的で自由なインフォームドコンセントを取得する必要があります。

12.データまたは生物学的資料が収集され、複数の無期限の使用のために健康データベースまたはバイオバンクに保存される場合、同意は、関係する個人が以下について十分に知らされている場合にのみ有効です。

- 健康データベースまたはバイオバンクの目的
- データおよび資料の収集、保存、および使用に関連するリスクと負担
- 収集されるデータまたは資料の性質
- 偶発的所見を含む結果の返還の手順
- 健康データベースまたはバイオバンクへのアクセス規則
- プライバシーがどのように保護されているか
- パラグラフ21に規定されているガバナンスの取り決め
- データおよび資料が識別不能になった場合、個人はデータ/資料で何が行われたかを知ることができず、同意を撤回するオプションがない可能性があります
- この宣言で確立された彼らの基本的権利と保障措置。そして該当する場合、商用利用と利益の共有、知的財産の問題、および他の機関や第三国へのデータまたは資料の転送

13.ヘルシンキ宣言に定められた要件に加えて、将来の研究のためにデータと生物学的資料が保存されている同意できなかった人が同意する能力を獲得または回復する場合、合理的な努力を払う必要があります。それらのデータおよび生物学的材料の継続的な保管および研究使用については、それらの人々の同意を求めてください。

更なる人を対象とする試料・情報に関する議論すべき枠組案

個別具体的な臨床研究・治験への通常の同意の可否

取得時の同意と取得時の利用目的の明示

①健康・医療情報を蓄積していくことの同意：(目的を明示した要配慮個人情報の取得の同意及びWMA台北宣言に準拠)

②蓄積された健康・医療情報を将来の治験・臨床研究の候補者として探索するための使用と参加をお願いするご案内を行うことの同意：(目的を明示した要配慮個人情報の取得の同意及びWMA台北宣言に準拠)

(新)臨床研究・治験が開始される際の説明の通知及び新たな医療仮名加工情報としての活用の利用目的の明示

③ 臨床研究・治験が開始される際の通常のICの取得の手続き
及び

④ 臨床研究・治験に利用される場合の要配慮個人情報の第三者提供等への同意

(新) 統制された第三者提供として、コントローラとしての提供者が管理できる環境を整備し、仮名加工情報での実証実験を行い課題を整理する。守るべきルールとしては、データの解析結果から個人が識別され不利益を受けないような点に留意した統制された第三者提供下での利活用の可能性と論点を整理する。

➡まずは、各種国立研究開発法人、臨床研究中核病院、橋渡し病院等一定の**ガバナンス※の利く環境下**を実証の場として新たな医療仮名加工情報として第三者提供(アクセス)と情報の活用における論点・課題整理を実施する。

E-consentとPHR・EMRインフラを再同意取得のために活用(ICを取る運用主体は議論の余地)

※WMA台北宣言2016年のバイオバンク等のガバナンスに必要な考え方についてのコメント(仮訳)も参考に

20.信頼性を促進するために、健康データベースとバイオバンクは、以下の原則に基づき内部および外部のメカニズムによって管理されなければなりません。

- 個人の保護：ガバナンスは、個人の権利が他の利害関係者や科学の利益よりも優先されるように設計する必要があります。
- 透明性：健康データベースとバイオバンクに関する関連情報は、一般に公開する必要があります。
- 参加と参加：健康データベースとバイオバンクの管理者は、個人とそのコミュニティに相談し、関与する必要があります。
- 説明責任：健康データベースとバイオバンクの管理者は、すべての利害関係者にアクセスでき、対応する必要があります。

21.ガバナンスの取り決めには、次の要素を含める必要があります：


- 健康データベースまたはバイオバンクの目的；
- 健康データベースまたはバイオバンクに含まれる健康データおよび生物学的資料の性質。
- データまたは資料が保存される期間の取り決め。
- データまたは資料の廃棄および破棄の規制に関する取り決め。
- 関係者の同意に従って、データと資料を文書化し、追跡できる

ようにするための取り決め。

- 所有権の変更または閉鎖の場合にデータおよび資料がどのように扱われるかについての取り決め。
- データまたは資料の収集について適切な同意またはその他の法的根拠を取得するための取り決め。
- 尊厳、自律性、プライバシーを保護し、差別を防止するための取り決め。
- 必要に応じて物質移動合意書 (MTA) の体系的な使用を含む、健康データまたは生物学的材料へのアクセスと共有に関する基準と手順。
- ガバナンスの責任者。
- 不正アクセスや不適切な共有を防ぐためのセキュリティ対策。
- 必要に応じて参加者に再連絡するための手順。
- 問い合わせや苦情を受け取り、対処するための手順。

22. Health DatabasesおよびBiobanksに貢献または協力している専門家は、適切なガバナンスの取り決めに準拠する必要があります。

23.健康データベースとバイオバンクは、この宣言の遵守を保証する適切な資格のある専門家の責任の下で運営されなければなりません。



その他の倫理指針・個人情報保護の取扱い

- 今後健康・医療情報を含むバイオデータのガイドライン策定においてまだまだ論点抽出が不十分な可能性がある。
- 個人情報保護法及び倫理指針等を含め見落としている論点がないか継続的に調査してグラウンドデザインを議論することが望ましい。



欧州のヘルスケアデータ戦略から見る 日本の目指すべき道を学ぶ

欧州は、ヘルスケアデータだけでは
ないスマートシティとSDGs含
む研究基盤を見据えた全体戦略

➡日本の省庁官民連携を強化する
政策横断的なアクションを打ち出
さなければならない。

European Strategy for Data

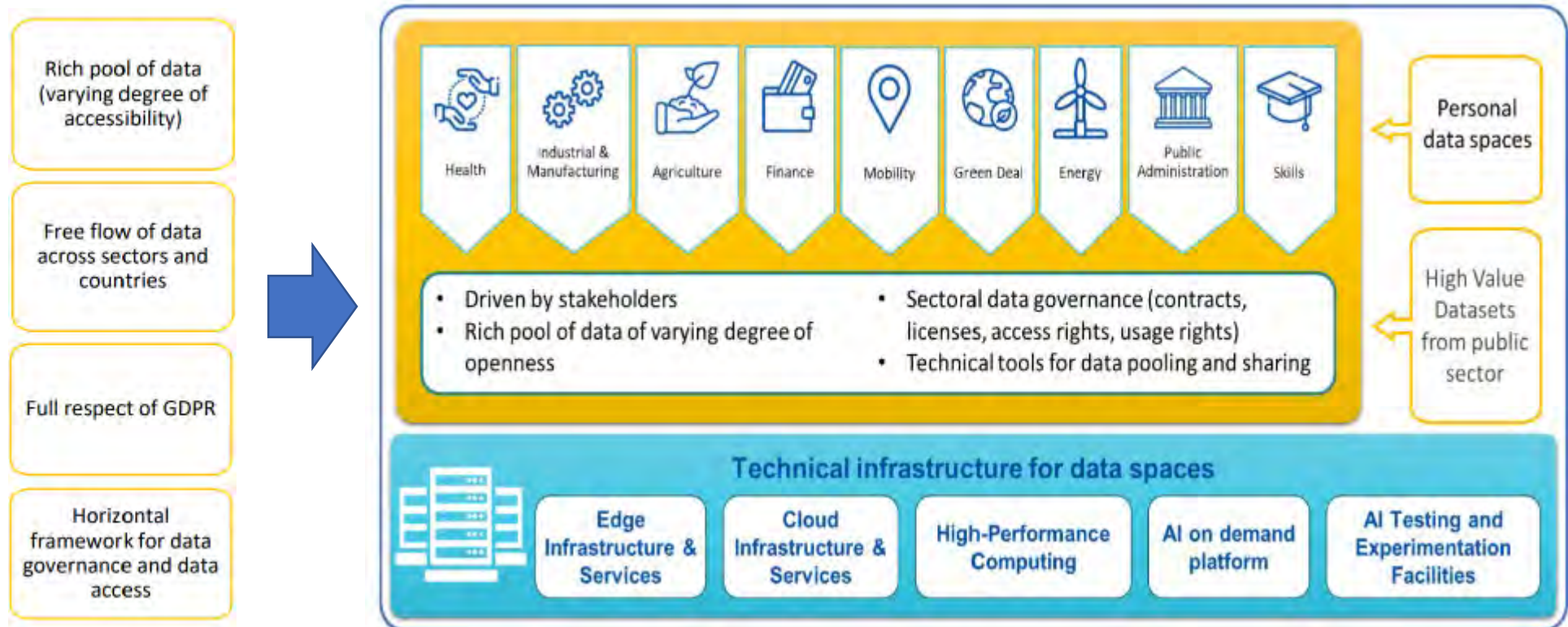
A common European data space, a single market for data

ヘルスケアだけではない
全体のデータ戦略



欧州のデータ戦略

- 共通のヨーロッパのデータスペースにより、公共部門と企業の両方からのEU全体からのデータを信頼できる方法で低コストで交換できるようになり、それによって新しいデータ駆動型の製品とサービスの開発が促進される。
- データスペースは、**安全な技術インフラストラクチャとガバナンスメカニズムの両方**で構成される。**欧州委員会のデータ戦略では、産業からエネルギー、健康から欧州グリーンディールに至るまで、9つのそのようなデータスペースが提案された。**たとえば、エネルギー消費の管理を改善することでグリーン移行に貢献し、個別化医療の提供を実現し、公共サービスへのアクセスを容易にする。



欧州のデータ戦略

データ共有—より多くの成長、より効率的、そしてより革新的なソリューション

- ますます多くのデータが公共団体、企業、市民によって生成されてる。このようなデータは再利用され、さまざまな製品やサービスを支えたり改善したりすることができる。委員会は、法律および実際的な措置を通じてデータ共有をサポートする。例えば、データ共有のサポートセンターでデータ共有の実用的、技術的、法的側面、モデル契約条項、ベストプラクティスの例など、データ共有に関心のある企業向けのガイダンスを提供するオンラインサービス。

欧州のデータガバナンスに関する規制

- データ戦略の重要な柱である、提案されているデータガバナンスに関する規制（2020年11月25日に委員会によって採択された）は、セクターおよび加盟国間でのデータ共有を後押しします。この新しいデータガバナンスの方法は、データ共有への信頼を高め、データの可用性を高めるメカニズムを強化し、データの再利用に対する技術的な障害を克服を目指す。

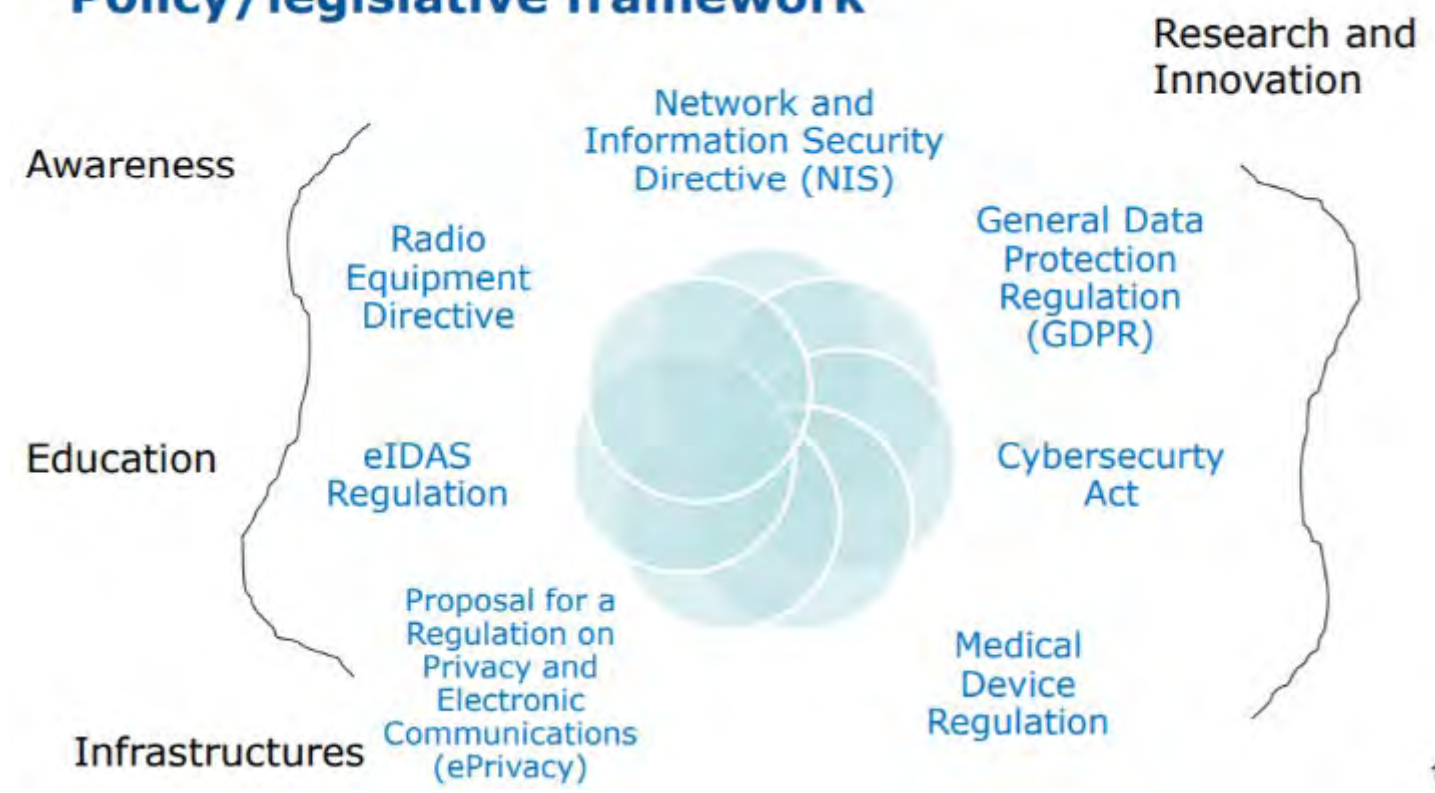
データ戦略だけではない
連動するヘルスケア戦
略・法務ガバナンス戦略



ヘルスケアデータをめぐるデータガバナンスを支える法令群：

GDPR、ネットワーク・情報セキュリティ
(NIS) 指令と薬事関連規制との関係図から相互に法制度が連携

Policy/legislative framework



出典：ENISA 「EU eHealth Cybersecurity Policy Context and Incident Reporting under the NIS Directive」 (2019年10月30日)
(https://www.enisa.europa.eu/events/5th-ehealth-security-conference/presentations/Perspectives_on_cybersecurity_in_eHealth_Barcelona.pdf)

ポストコロナのデータ駆動型健康戦略「EU4Health」

①感染症および**非感染症**の負荷を軽減するために、欧州連合の健康を向上させ、推進する

- 疾病予防と健康増進（がんを含む）
- 国際的な健康イニシアチブや協力関係

②重大な国境を越えた健康脅威から市民を保護する国境を越えた健康脅威の予防や準備、対応

- 不可欠な危機関連製品の国家備蓄の補充
- 医療や健康ケア、支援スタッフの予備隊の創設

③医薬品や医療機器、危機関連製品の利用可能性、アクセスのしやすさ、購入しやすさを向上させる

- 欧州連合における持続可能な生産
- サプライチェーンを推奨する一方、医療製品の有効利用を支援する

④強靱性や資源効率を向上させることによって健康システムを強化する

- 健康データやデジタルツール・サービス、健康ケアの強化
- 健康ケアへのアクセスの強化
- EU健康法制や根拠に基づく意思決定の構築と展開
- 複数国の健康システム間の統合作業

ポストコロナのデータ駆動型健康戦略「EU4Health」

危機への準備

- COVID-19の経験に基づき、どのようにして、国家レベルのサーベイランスシステムを強化するか
- 新型コロナウイルスの拡大を予防・制御するための既存の健康対策について、どのようにして公からの信頼を向上させるか。 **非感染症領域にも注目**

疾病予防（がんを含む）

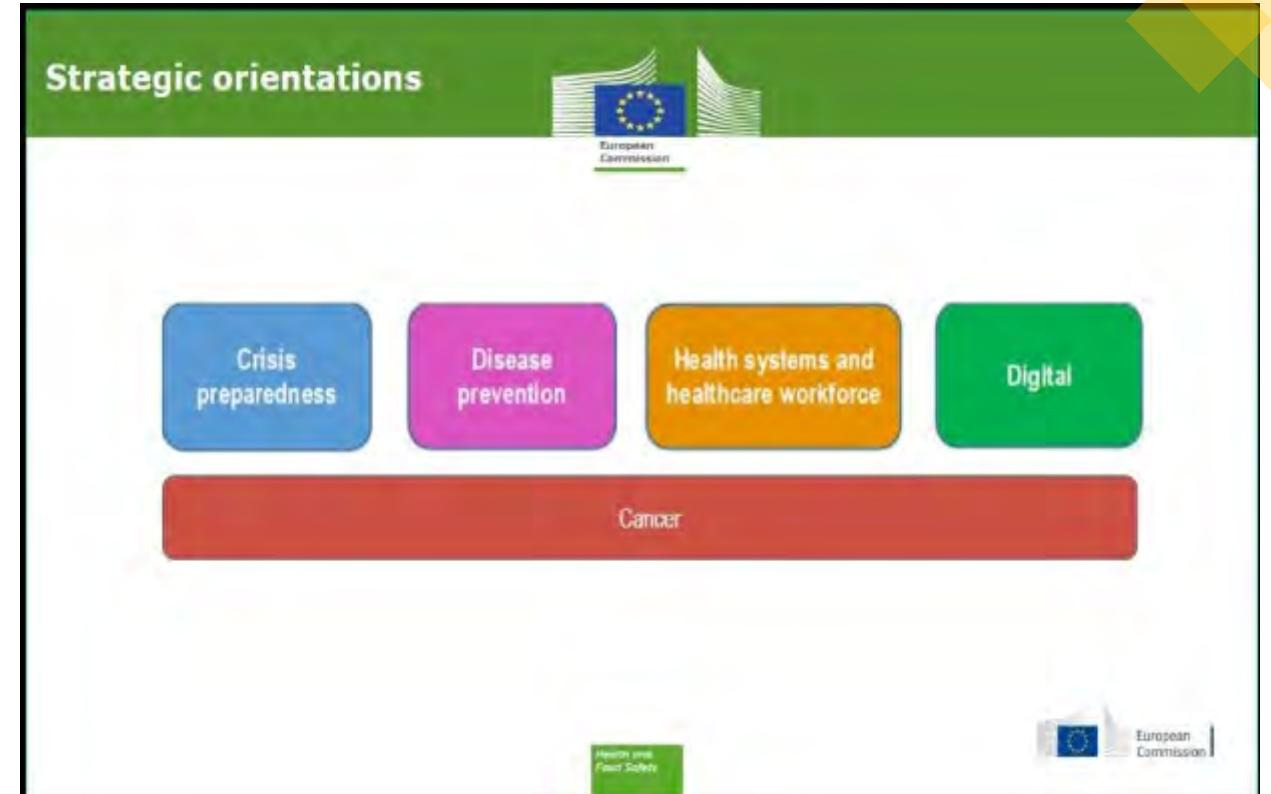
- どのような種類の協働モデルが、より多くの知識の転送やグッドプラクティス、現場での実装を生み出せるか
- 予防や診断、資料、ケア、すなわち、がん領域において、全ての市民向け標準規格の提示を、より効率的に支援できるか

健康システムと健康ケア労働力

- どのようにして、健康システムの強靱性を検証するか、またどのようにして、プライマリーケアや、健康ケア向け労働力のスキル、 **欧州レファレンスネットワーク（ERNs）の国家システムへの統合を強化**するか
- どのようにして、患者のニーズを考慮した **医療機器や医療製品を開発**するか

デジタル

- 健康データの品質や健康データの越境フローを向上させるために、何ができるか
- どのようにして、市民が、デジタルヘルスを通して自身の健康を引き受けるよう、効果的に動機付けられるか



EU4Healthプログラムの戦略的方向性「危機準備」「疾病予防」「健康システムと健康ケア労働力」「デジタル」「がん」から構成される。出典：European Commission「Workshop EU4Health Programme 2021: potential solutions for a healthier European Union」（2021年3月24日）

ポストコロナのデータ駆動型健康戦略「EU4Health」

組織対策・危機対応・準備の強化策として、既存の欧州疾病予防管理センター（ECDC）や欧州医薬品庁（EMA）に加えて、「欧州保健緊急事態準備・対応局（HERA）」を設置するよう提案している。欧州委員会は、その後2021年2月17日、以下のような行動領域を含む「HERAインキュベーター」を公表
→日本側も相互の政策の戦略的位置づけをやり直すべき。

迅速な変異種の検知

ワクチンの適応

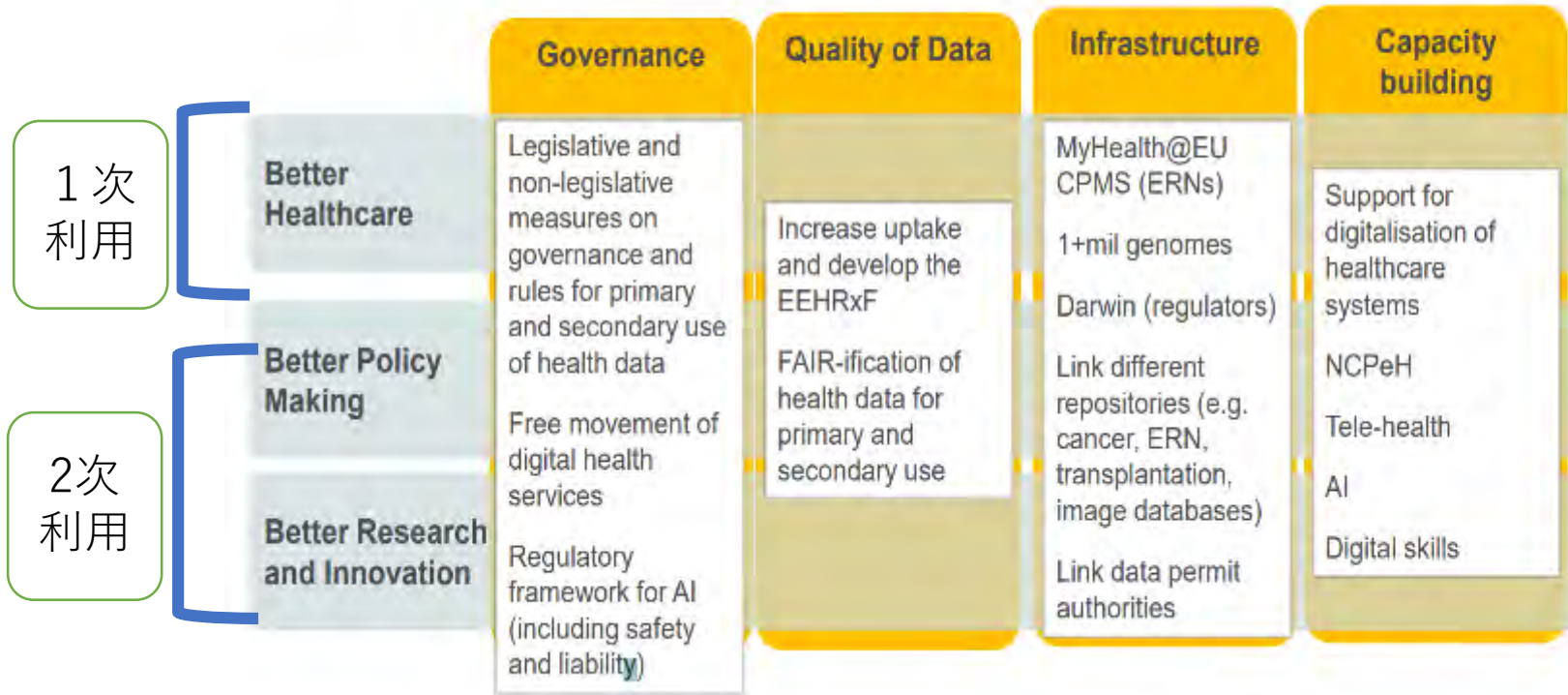
EU臨床試験ネットワーク

ワクチン試験ネットワーク（VACCELERATE）、規制承認手順、ワクチン生産・物流の規模拡大

欧州のデータヘルス戦略 EHDS開発への試み

現在のロードマップと影響評価の組み合わせは、2つのアプリケーション分野に焦点を当て、第一に、健康データの国境を越えた交換を調整するためのより拘束力のある協力。次に、データガバナンス構造を介してデータを二次利用できるようにします。次の目標が策定されました。EHDSの協議プロセスは、2021年の第1四半期に開始され、現在データの利活用とガバナンスを制御するためデータガバナンス法についても公表されている。

European Health Data Space



目標：

①医療サービスを提供するための医療データへのアクセス、共有、最適化された使用、および研究と革新、政策立案、規制措置のためのデータの二次利用を可能にする必要があります。国境を越えて利用できる健康データは、データ保護とデータセキュリティの要件に従う必要があります、制度化されたガバナンス構造を通じて、迅速で信頼性が高く、透過的な方法で提供される必要があります。

②デジタルヘルス、デジタルヘルスサービス、および遠隔医療、遠隔監視、モバイル医療などの製品の共通の単一市場を強化する必要があります。

③AIアプリケーションを含む、信頼性の高いデジタルヘルスサービスおよび製品の開発、提供、およびアプリケーションを拡大する必要があります。

日本に全く足りない立体的かつ核政策が複合的に連携する視点

- クラウドインフラを含めたデータ基盤を前提に
- 健康・医療データの1次利用・2次利用の仕組みを整備
- その基盤を踏まえたうえで研究プロジェクトとグラントの付与
- さらに、この基盤は連携を前提としており、濃厚接触者の管理アプリ、接種管理アプリなどのインフラ整備や、**Covid-19の新たな変異種への対応の基盤整備がしっかり政策とリンクしている。**省庁でバラバラの施策やシステム構築もパッチワークではなくグランドデザインが必要
- 他国では、安全保障を踏まえたバイオ製造インフラの国家的整備も行われていることから、遅れている現状からは連携なども模索すべき。

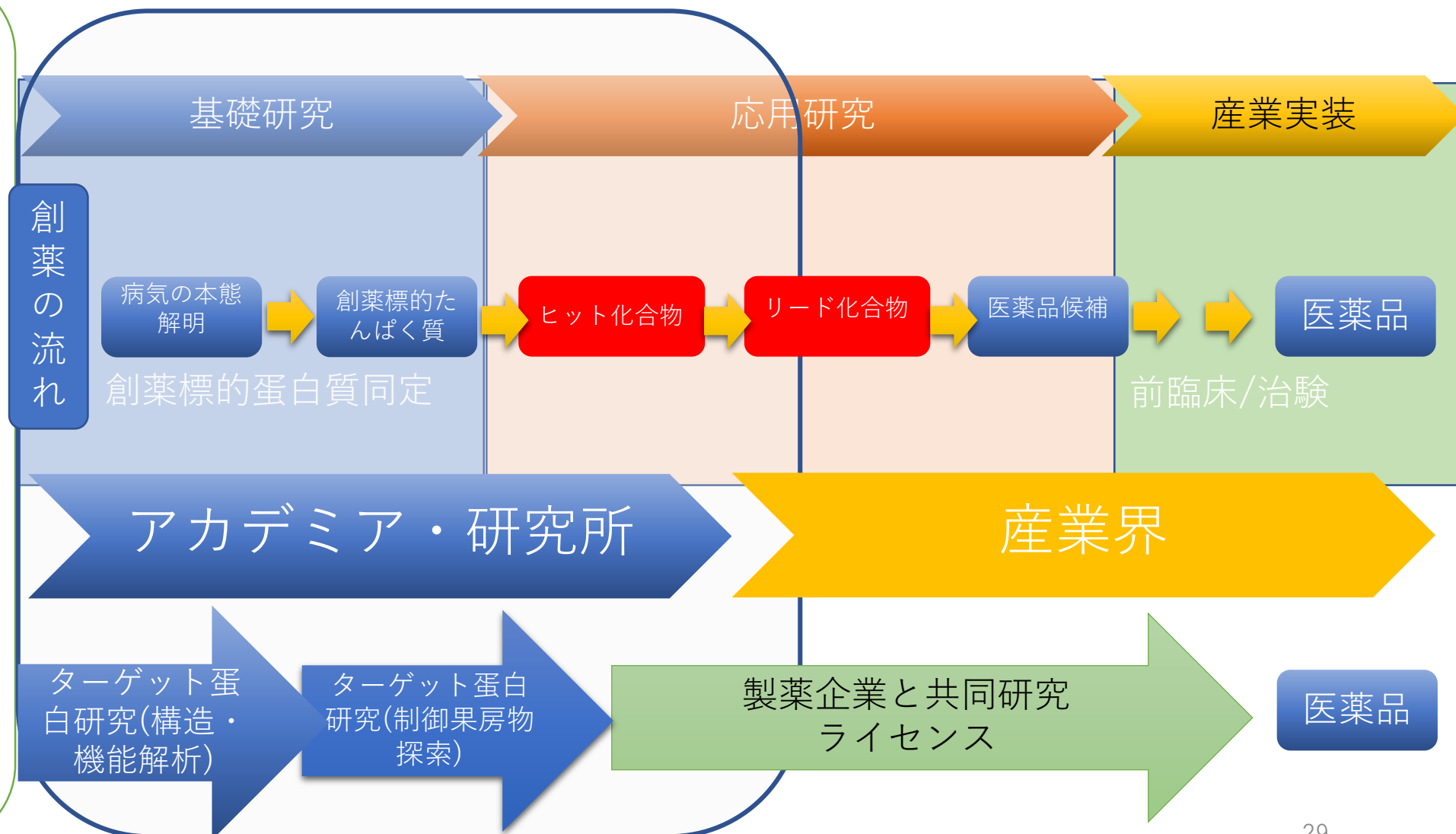
新たな技術に基づく医薬品開発と
産業実装のためのバリューチェーンの変化
と
支援の政策の過不足の分析
もこの観点が必要

支援環境の変化① 低分子化合物時代の支援からの変化

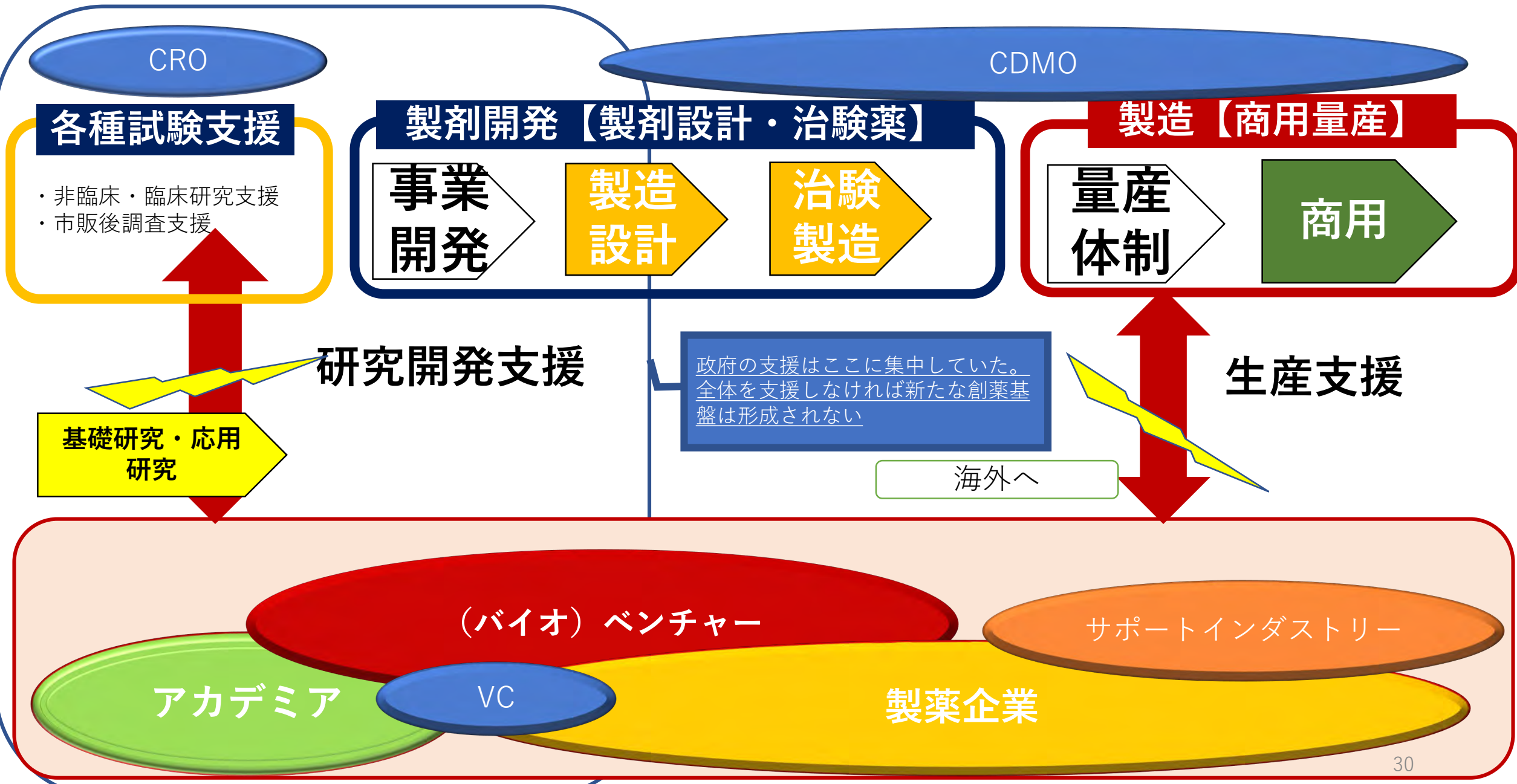
低分子化合物時代の創薬については、アカデミアと産業界の役割が極めてシンプルであった。

しかし、

今日のバイオ医薬品他新たなモダリティに関するバリューチェーンは技術も複合化しオープンイノベーションを前提とした連携が必要となりつつある。



支援環境の変化② 各種モダリティごとに設備の維持管理も高度に専門化、複雑化する役割分担

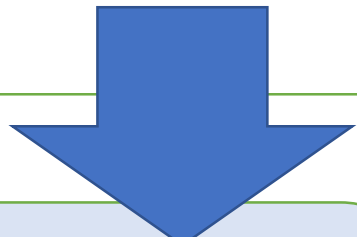


バイオ医薬品製造受託(CMO/CDMO)の市場の広がるが、国内は不十分。

我が国の主なバイオ医薬品製造受託(CMO/CDMO)の投資状況

国内企業名	買収先等	投資額等
味の素	Althea	約160億円 (2013)
AGC	CMC Biologics	約600億円 (2016.12)
	千葉工場に設備	約10億円 (2018.7)
	Seattle HQ 増設	約100億円 (2018,12)
カネカ	Eurogentec	非公表 (2010)
	Eurogentec 増設	約50億円 (2017.5)
富士フィルム	MSD Biologics Diosynth	非公表 (2011~2012)
	Texasサイト増設	130億円 (2017.4)
	North Carolinaサイト増設	100億円 (2017.4)
JSR	KBI Biopharma (シミック持分5%)	約110億円 (2015)
	KBI Biopharma 増設	約33億円 (2017.5)
	Selexis	非公表 (2017.6)
	Crown Bioscience ltn.	440億円 (2017.12)
三菱ガス化学/日本化薬	カルティベクス (合弁)	非公表 (2016.6)

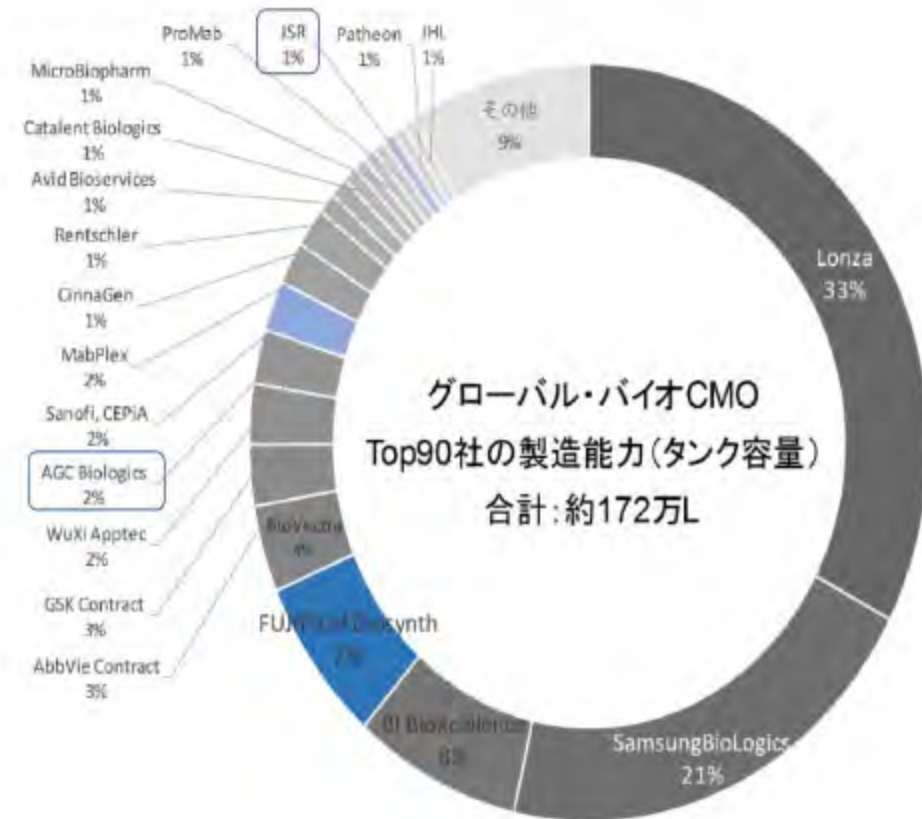
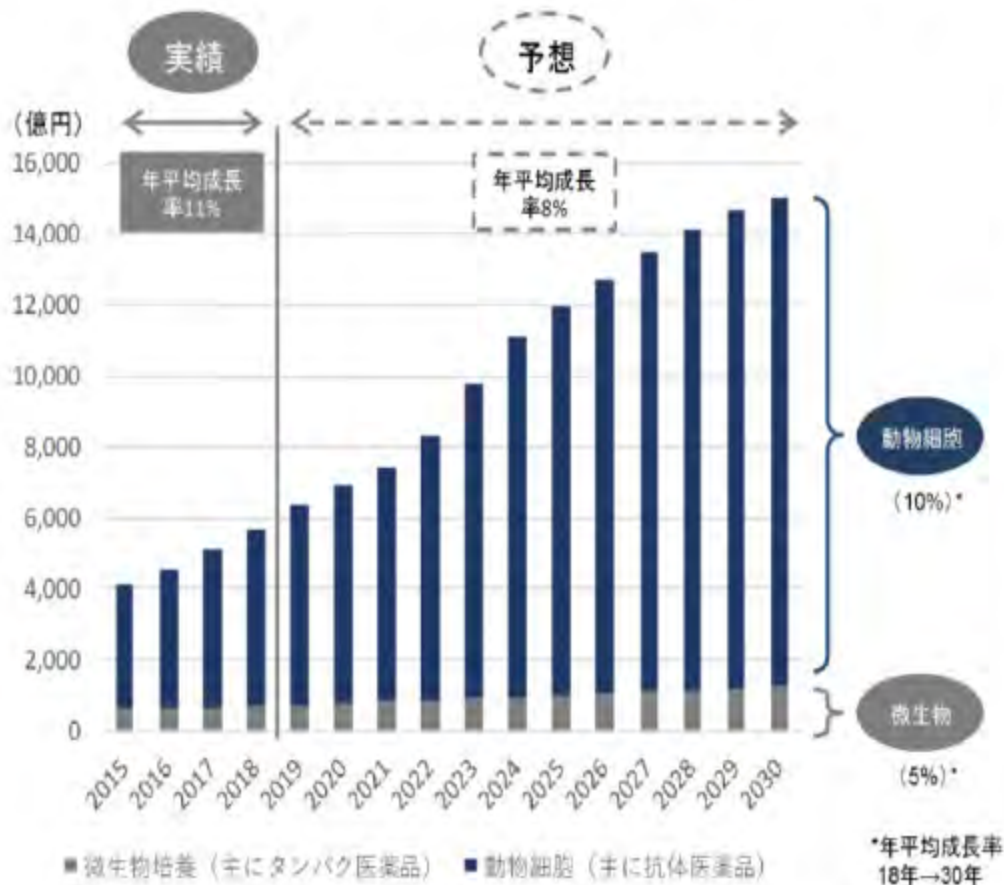
バイオ医薬品製造受託 (CMO/CDMO) の市場の広がるが、国内及び日本勢の参画は不十分。



誘致戦略国内企業への投資支援が必要

ただし、単なる製造拠点の整備のみならず、受託開発案件を国内外から確保できる体制が必要：国際市場も見据え、ワールドチェーンの物流の拠点がある空港の近くの立地にこういった設備を整備することも考えられる。川崎市の臨海エリアや成田周辺など

バイオCMO/CDMO の世界市場の実績と推移予想



流通網のバリュー チェーン：世界的な コールドチェーン網も ワクチン戦略の1つ

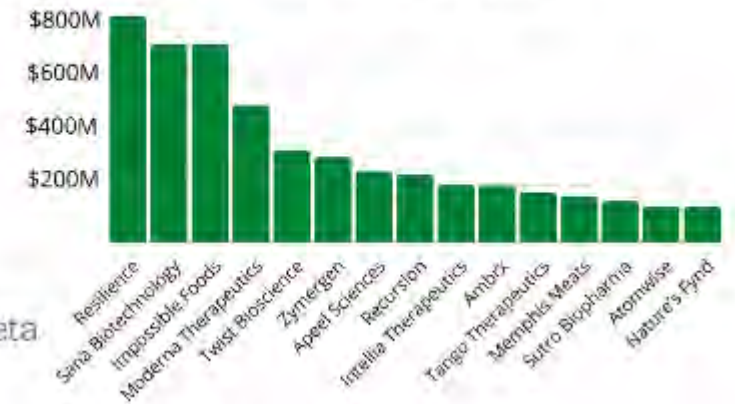
- インドのライフサイエンス集積地にあるハイデラバード空港が、新型コロナウイルス感染症ワクチンのグローバル・コールドチェーン物流で、中東のドバイ空港と連携。ドバイ空港は、ハイデラバードと連携の上、中東・アフリカ新興諸国向けCOVID-19ワクチンの国際物流ハブとして機能へ



米国の官民マニユファクチャリングのインフラ整備

- RESILIENCEとは、**遺伝子**および**細胞療法**、**ウイルスベクター**、**ワクチン**、タンパク質など、将来の複雑な薬剤を製造するための強力な技術に多額の投資を行っています。製造は、新しい治療法を開拓しようとする人々が直面する最大の課題の1つの解決を目指している。生産能力が劇的に向上し、より多くの薬を必要としている患者に提供できるようになっているとしている。COVID-19を背景にResilienceへの空前の870億円もの投資額を記録した。
- 世界最先進的バイオ医薬品製造エコシステムの構築を目指し、サノフィから米国カナダ2拠点の製造施設を買収。
- 米国製造拠点では、ハーバード大とのAllston project（不動産投資Tishman Speyerを中心にしたEnterprise Research campus計画）も引き継ぎ、Harvard Innovation Labs（i-Lab）等とも連携。しっかりと国内のバイオ製造インフラを実装として実現している。
- →国策が圧倒的に遅れているため、日本企業も、Resilienceとの提携なども含め、製造実証拠点との連携も検討すると大きいかもしれません。
- 一連のGreater Boston（life Science community）の一環
※<https://www.businesswire.com/news/home/20210302005391/en/>

Top 15 companies funded in 2020



businesswire

HOME SERVICES NEWS EDUCATION ABOUT US

Search

Resilience Expands North American Capacity with the Acquisition of Two Premier Biologics Manufacturing Facilities

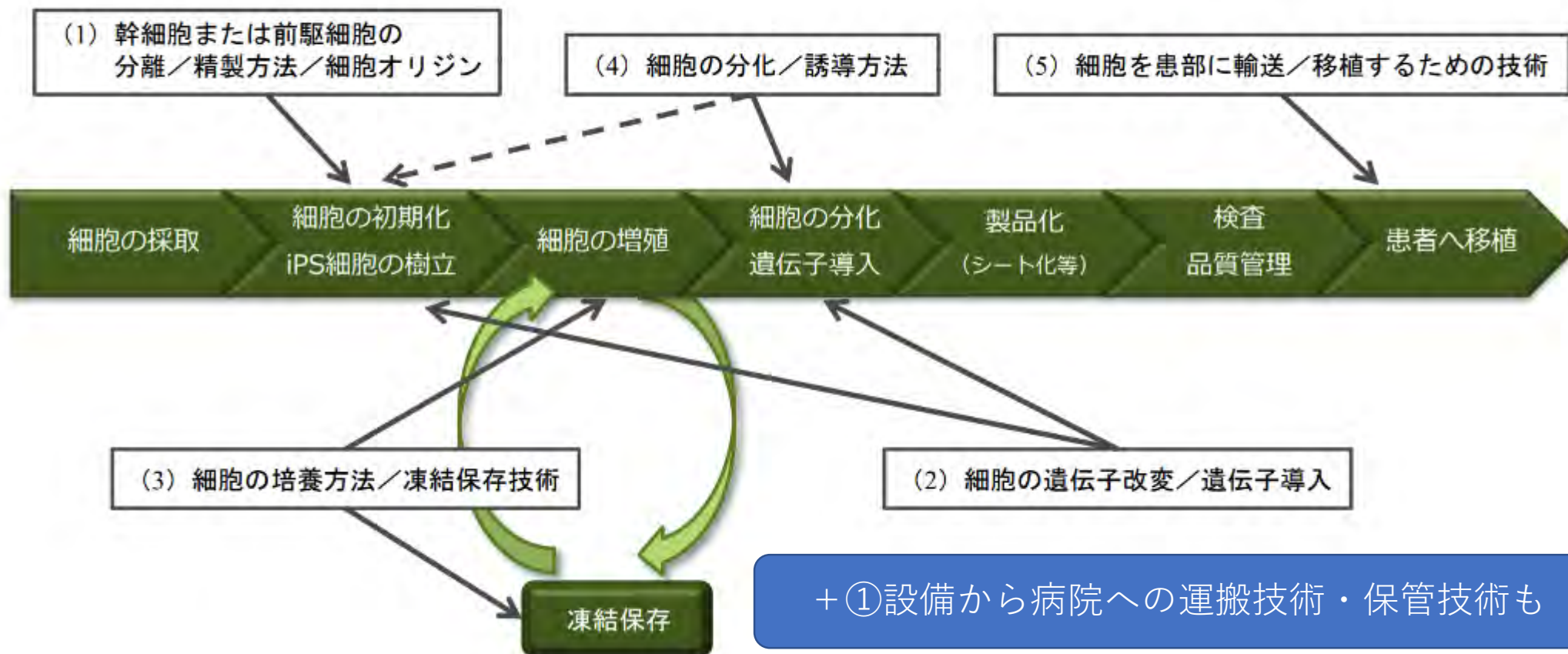


新たな医薬品と産業実装
のためのプロセスやサプ
ライチェーンから見る知
財戦略・活用への影響を
踏まえた支援を充実せよ。

再生医療を題材に

知財戦略とiPS細胞由来製品の製造工程の各セグメントの分析との関係、
※AMED平成28年度 再生医療分野における知的財産戦略に関する調査 調査報告書より

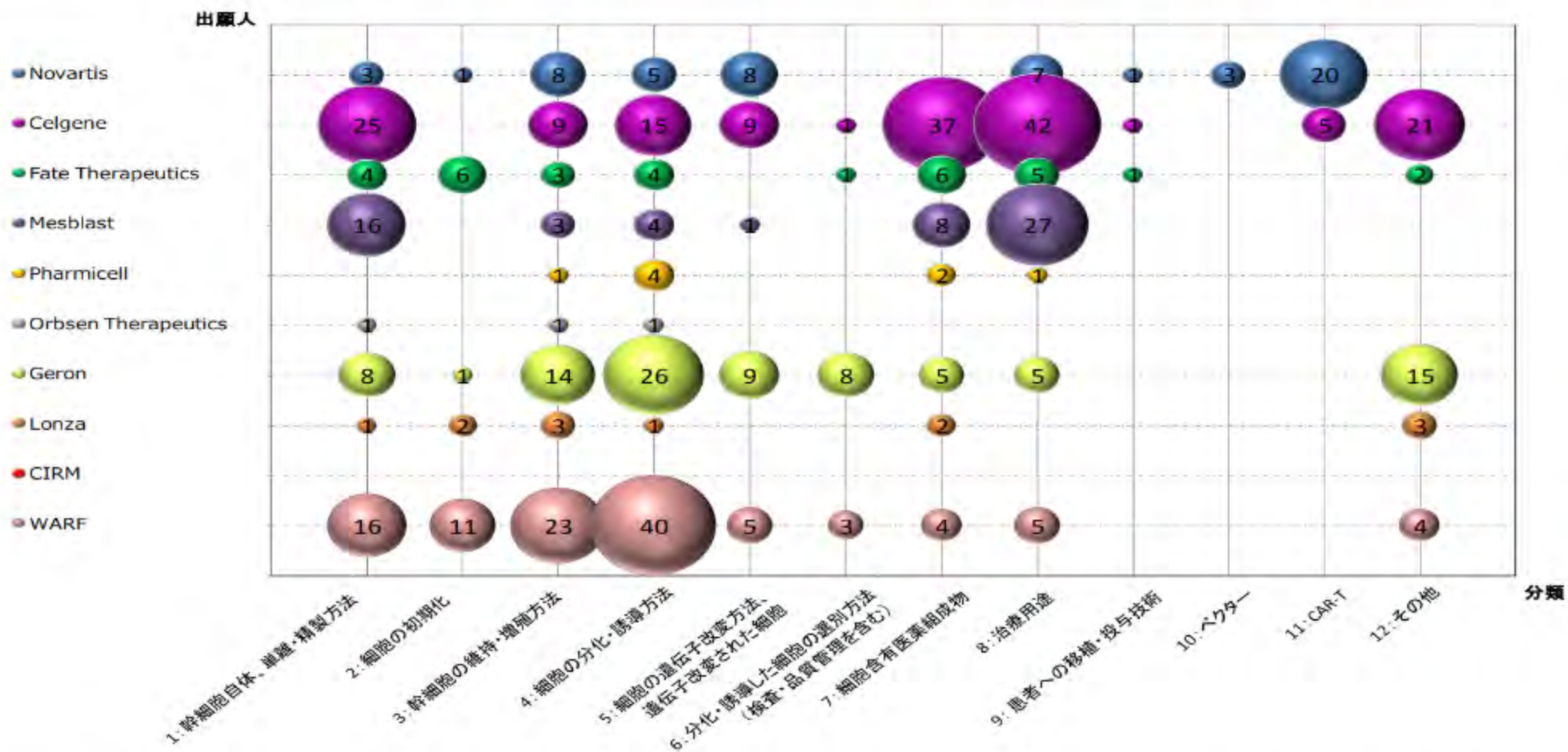
技術毎のプロセス、サプライチェーンをしっかりと理解した上での特許戦略が必要



各プロセスを意識した知財戦略の全体

【特許出願動向調査】

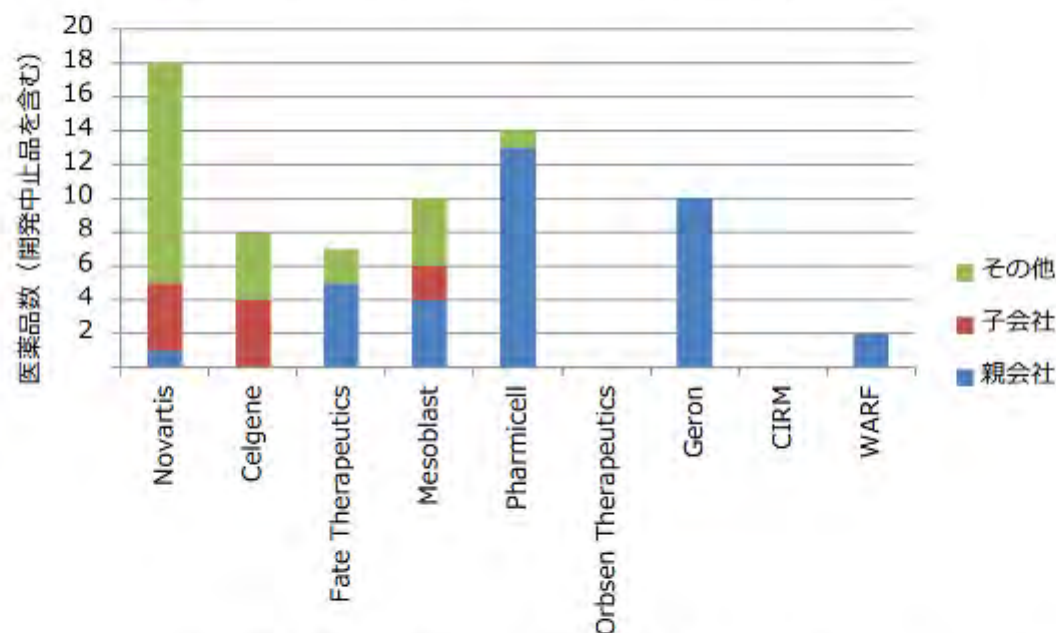
- 各機関の出願特許を分野別に集計した。



バリューチェーンの すべてを独自に開発するのではなくM&Aで不足個所を補っていく 戦略

【パイプラインのオリジネーター分析】

- NovartisおよびCelgeneは、自社開発率が低いことが確認された。さらに、再生医療等製品の創製を行っている主要な子会社についても、買収によって獲得していることが確認された。
- その他の8機関が保有するパイプラインの多くが自社開発品であった。



* Orbsenは、保有するパイプラインの詳細情報を公開していない

CIRMは、出資先企業が製品化の義務を負うため、独自の製品開発を実施しない

WARFは、University of Wisconsinの技術移転機関であるため、同大学のパイプライン情報を記載した

出典) Cortellis TM Competitive Intelligence (CCI) よりトムソン・ロイター・プロフェッショナル集計 (調査実施日: 2016年10月31日)

事業化時のバリューチェーンを軽視した知財戦略と日本の課題



産学連携を支える大学側、研究機関側の弁理士にこれらを把握できる人材が圧倒的に少ない。
研究プロジェクトにおいても、技術のバリューチェーンの中での位置づけを見据えたうえで知財戦略を組むべきだがそれができていない。



JSTのグラントを確保する際に特許出願が要件となっているものがあるが、この段階では初期のResearchの段階でプロダクトから遠い段階で戦略なき出願を促してしまい。単なるノウハウの流出にしかならず、事業化に失敗する事例も



産学連携のみならず、研究基盤としてゲノムのシーケンスや遺伝子合成を依頼する際に中国企業等海外の企業の様な品質や多様なサービスを提供する研究のサポートインダストリーが育っておらず、遺伝子合成を海外に外注する時点で完全に特許権利化する前にノウハウがデータとして漏れている。防止するためには国内での遺伝子合成のサポートインダストリーの育成も必要

ワクチンを支える技術としての
mRNAと合成生物学、単に
ワクチンと治療薬だけの議論
をするのではなく背景となる
技術の開発・育成に予算を集中
投下すべき

mRNA創薬への応用性

- 欧米ではmRNAを用いたワクチンの開発が先行しているが、疾患治療への応用も研究が進んでいる。mRNAは核への輸送が不要で、ゲノムへの挿入変異リスクもないため安全性に優れる一方、mRNAは生体内では極めて不安定な物質であり、その効率良い生体内投与にはDDS技術などの応用が不可欠である。mRNAは原理的にどのようなタンパク質でも産生することができ、ワクチンとしてはがんの個別化治療、感染症領域ではウイルス変異への迅速な対応、パンデミックへの対応が期待される。
- 疾患治療用 mRNA としては、更に広範な応用の可能性があり、酵素補充療法や成長因子徐放など分泌因子を局所又は全身に徐放させる目的だけでなく、標的細胞のシグナル制御、分化誘導などを通じて、再生医療やゲノム編集治療への応用も期待される。
- ワクチン以外にも応用できるほかワクチンとしても迅速に対応でき理論上変異ウイルスへの対応も許容度はあり、積極的な政策的投資対象として有効な技術とされ、ワクチン自体というよりはこのような基盤技術を育成すべき

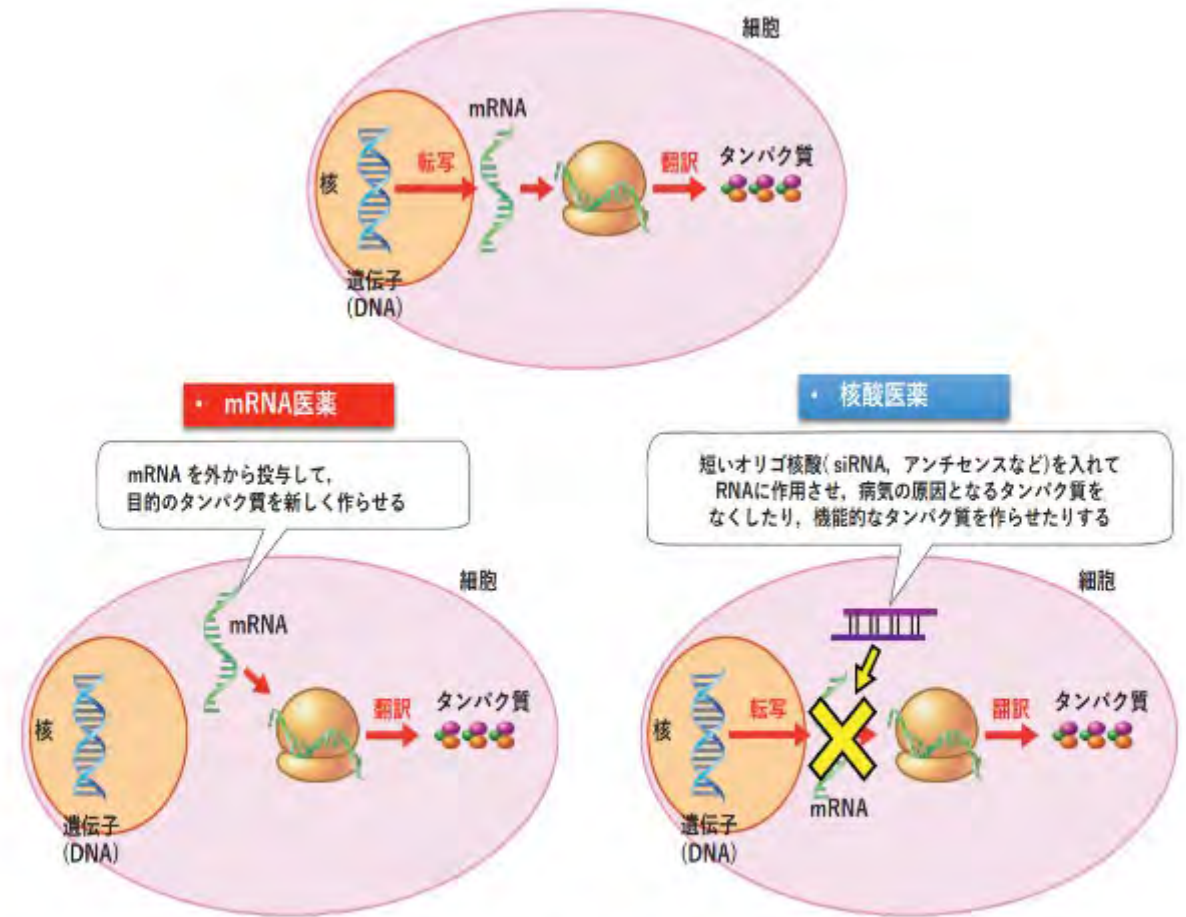


Fig.1 mRNA 医薬

mRNA を体内の細胞に直接投与し、タンパク質を発現させる。特定の遺伝子発現を抑制する核酸医薬 (siRNA, アンチセンス核酸など) と逆の作用機序といえる。

[医薬品医療機器レギュラトリーサイエンス, PMDRS, 50 (5), 242 ~ 249 (2019)] mRNA 医薬開発の世界的動向、位高啓史、秋永士朗、井上貴雄から引用

実験室でのウイルス再構築のための新たな技術

Nature の公表論文から <https://www.nature.com/articles/s41586-020-2294-9>

メニュー nature



表1 合成ゲノミクスプラットフォームを使用してクローニングされたRNAウイルスゲノム

From: 合成ゲノミクスプラットフォームを使用したSARS-CoV-2の迅速な再構築

ウイルス	家族	サイズ (kb)	テンプレート	フラグメントの生成	フラグメントの数	ウイルスレスキュー
MHV-GFP	コロナウイルス科	31.9	ウイルスRNA, DNAクローン	RT-PCR, PCR	9	はい
MERS-CoV	コロナウイルス科	30.1	DNAクローン	PCR	8	はい
MERS-CoV-GFP	コロナウイルス科	30.7	DNAクローン, GFPプラスミドDNA	PCR	10	はい
HCoV-229E	コロナウイルス科	27.3	ウイルスRNA, DNAクローン	RT-PCR, PCR	13	試みられなかった
HCoV-HKU1	コロナウイルス科	29.9	合成DNA, ウイルスRNA	PCR, RT-PCR	11	試みられなかった
MERS-CoVリヤド-1734-2015	コロナウイルス科	30	ウイルスRNA	RT-PCR	8	試みられなかった
ZIKAウイルス	フラビウイルス科	10.8	ウイルスRNA	RT-PCR	6	試みられなかった
H1N1-RSV-B	ニューモウイルス科	15	臨床サンプル	RT-PCR	4	試みられなかった
SARS-CoV-2	コロナウイルス科	30	合成DNA, ウイルスRNA	プラスミド, RT-PCR	12	はい
SARS-CoV-2-GFP	コロナウイルス科	30.5	合成DNA, ウイルスRNA	プラスミド, RT-PCR / PCR	14	はい
synSARS-CoV-2-GFP	コロナウイルス科	30.5	合成DNA	プラスミド, PCR	19	はい

フラグメントの数には、TARベクターフラグメントは含まれません。

人工SARS-CoV-2を迅速に合成する方法について記述した論文が、*Nature* に発表された。SARS-CoV-2は、COVID-19呼吸器疾患を引き起こすコロナウイルスである。新興ウイルスの再構築は、診断法、治療法、ワクチンの開発研究に役立てることができる。


実験室でのウイルスの再構築は、疾患の集団発生に関与する病原体を研究するための有用なツールである。疾患の集団発生があった場合、ウイルスのサンプルが研究施設に送達されるまでに長い時間がかかることがあり、こうした病原体の輸送が危険すぎると考えられることもある。多くのウイルスは大腸菌を使って複製できるが、コロナウイルスは大きすぎるために大腸菌を使ったクローンの作製は容易でない。人工ウイルスのゲノムを再構築する別の方法として、酵母を用いる方法があり、今回、Volker Thiel、Joerg Joresたちの研究チームが、この方法を採用して、人工SARS-CoV-2を合成した。

従来型ワクチンプラットフォーム




Classical platforms


Whole-inactivated virus
Example: Polio vaccine
COVID-19: PiCoVacc in phase 1 clinical trials



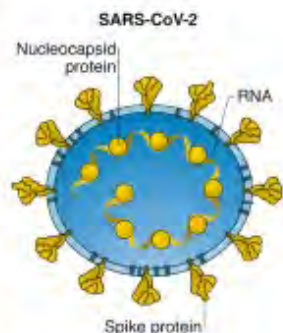

Live-attenuated virus
Example: MMR vaccine
COVID-19: in preclinical stage



Protein subunit
Example: Seasonal influenza vaccine
COVID-19: NVX-CoV2373 in phase 1/2 clinical trials




Virus-like particle
Example: Human papillomavirus vaccine
COVID-19: in preclinical stage




Next-generation platforms


Viral vector
Example: VSV-Ebola vaccine
COVID-19: AZD1222, Ad5-nCoV in phase 1/2/3 clinical trials




DNA
Example: Not currently licensed
COVID-19: INO-4800 in phase 1 clinical trials



RNA
Example: Not currently licensed
COVID-19: mRNA-1273, BNT162 in phase 1/2 clinical trials



Antigen-presenting cells
Example: Not currently licensed
COVID-19: LV-SMENP-DC, COVID-19/aAPC in phase 1/2 clinical trials



ウイルスベースのワクチンは、もはや感染性ではない不活化ウイルス、または弱毒生ウイルスで構成できます。全不活化ウイルスは複製しないため、免疫系を刺激するためにアジュバントが必要です。弱毒生ウイルスワクチンは、病原性を失い、注射時に軽度の感染しか引き起こさなくなるまで、細胞培養で継代することによって古典的に生成されます。タンパク質ベースのワクチンは、ウイルスまたはウイルス感染細胞から精製されたタンパク質、組換えタンパク質またはウイルス様粒子で構成されます。ウイルス様粒子は、ウイルス粒子を形成するのに必要な構造ウイルスタンパク質で構成されていますが、ウイルスゲノムと非構造タンパク質が欠けています。タンパク質ベースのワクチンは、強力な免疫応答を誘発するためにアジュバントを追加する必要があります。これらの古典的なワクチンプラットフォームは、天然痘の撲滅と癌予防するためのワクチンとして、公衆衛生上の大きなブレークスルーに貢献してきた。**ただし、これらのプラットフォームのいくつかには特定の制限が関連付けられており、パンデミックでの迅速なワクチン製造に対応できなくなります。**SARS-CoV-2の場合、完全に不活化されたワクチンでは、バイオセーフティレベル3 (BSL3) の条件下で大量のウイルスを増殖させる必要があります。弱毒化生ウイルスが安全で野生型に簡単に戻らないことを確認するには、広範な安全性試験が必要であり、ウイルス様粒子ワクチン用にいくつかの組換えタンパク質を同時に生産する必要があります。


※Nature:デビーファンリエル&エミー・ド・ウィット
<https://www.nature.com/articles/s41563-020-0746-0>

次世代型ワクチンプラットフォーム




Classical platforms


Whole-inactivated virus
Example: Polio vaccine
COVID-19: PiCoVacc in phase 1 clinical trials



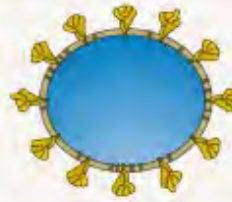
Live-attenuated virus
Example: MMR vaccine
COVID-19: in preclinical stage



Protein subunit
Example: Seasonal influenza vaccine
COVID-19: NVX-CoV2373 in phase 1/2 clinical trials




Virus-like particle
Example: Human papillomavirus vaccine
COVID-19: in preclinical stage




Next-generation platforms


Viral vector
Example: VSV-Ebola vaccine
COVID-19: AZD1222, Ad5-nCoV in phase 1/2/3 clinical trials



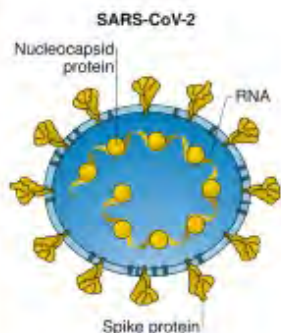

DNA
Example: Not currently licensed
COVID-19: INO-4800 in phase 1 clinical trials



RNA
Example: Not currently licensed
COVID-19: mRNA-1273, BNT162 in phase 1/2 clinical trials



Antigen-presenting cells
Example: Not currently licensed
COVID-19: LV-SMENP-DC, COVID-19/aAPC in phase 1/2 clinical trials

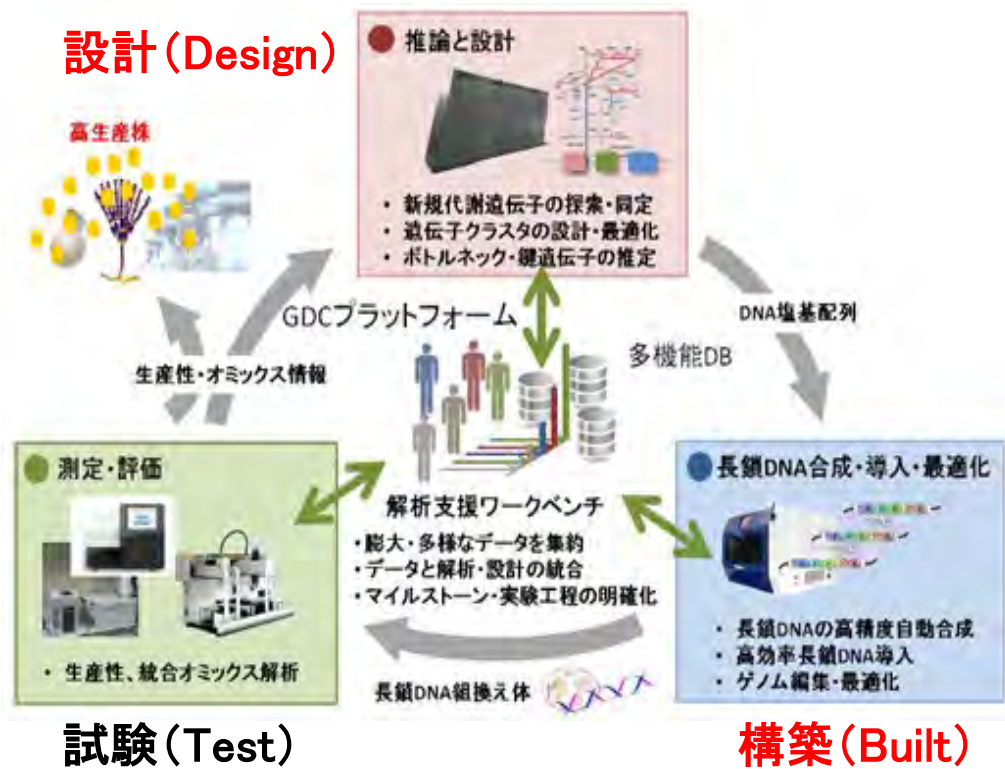


次世代ワクチンの主な利点は、配列情報のみに基づいて開発できることです。感染または疾患からの保護を提供するために、したがってワクチン（すなわち、ワクチン抗原）に含めるために重要なウイルスタンパク質が知られている場合、このウイルスタンパク質のコード配列の可用性がワクチンを開始するのに十分であるウイルスを培養する能力に依存する必要はなく、開発できる。これにより、現在進行中のCOVID-19ワクチンの臨床試験の大部分が次世代プラットフォームを使用しているという事実から明らかのように、これらのプラットフォームは適応性が高く、ワクチン開発を大幅にスピードアップします。

COVID-19については、いくつかのウイルスペクター、核酸ベースのワクチン、および抗原提示細胞が（前）臨床開発中である（図1）。ウイルスペクターワクチンは組換えウイルス（すなわち、ウイルスペクター）で構成され、その病原性を減らすために弱毒化されることが多く、ウイルス抗原をコードする遺伝子は組換えDNA技術を使用してクローニングされています。ベクターワクチンは複製することも複製しないこともあります。複製ベクターワクチンは、ワクチン抗原が産生される細胞に感染するだけでなく、ワクチン抗原も産生する新しい細胞に感染することができるより感染性のウイルスペクターに感染する。非複製ベクターワクチンは最初に細胞に入り、ワクチン抗原を産生しますが、新しいウイルス粒子は形成されません。ウイルスペクターワクチンは内因性の抗原産生を引き起こすため、体液性および細胞性免疫応答の両方が刺激されます。したがって、これらのウイルスペクターベースのワクチンの利点の1つは、1回の投与で防御に十分であるということです。核酸ベースのワクチンはDNAまたはmRNAで構成でき、新しいウイルスが出現したときにすぐに適応できます。そのため、これらは臨床試験に参加する最初のCOVID-19ワクチンの1つでした。DNAワクチンは、ワクチン抗原をコードする合成DNAコンストラクトで構成されています。細胞への構築物の効率的な取り込みのために、注入の後にエレクトロポレーションが必要です。細胞への取り込み後、ワクチン抗原はDNA構築物から発現されます。mRNAベースのワクチンは、最初のステップ（DNA構築物の核移行とmRNAへの転写）がバイパスされることを除いて、DNAワクチンと同じ原理で機能します。自己複製RNAワクチンは、細胞あたりにより多くのワクチン抗原が発現されるため、低用量で防御免疫を誘導する可能性が高い¹²。mRNAは非常に安定していないため、これらの構築物は分解を防ぐために修飾されたヌクレオシドを含んでいます。細胞へのmRNAの侵入を可能にするために担体分子が必要です。脂質ナノ粒子が最も一般的に使用されます。核酸ベースのワクチンは体液性および細胞性免疫応答を誘導しますが、複数回の投与が必要です。

※Nature:デビーファンリエル&エミー・ド・ウィット
<https://www.nature.com/articles/s41563-020-0746-0>

日本の合成生物学を利用した物質生産の現状Conventional DBT (L) ゲノム・デザイン・サイクル (GDC) プラットフォーム



世界標準である合成生物プログラム言語を導入してこなかった遅れからConventional DBTの状態になっており、世界のBiofoundryから大きく乖離した。

学習 (Learn)

SBML ~~Systems Biology Markup Language~~

人工知能 (AI) ?
ディープラーニング?
機械学習?
アルゴリズム?

SBOLで回路設計するれ、目的物質をデザインする設計ツールによりシミュレーションを実施し最適化させる。設計ツールが違ってても標準化されているためデータベースも共有されていく。しかし、日本のインフラは必ずしもそうっていない。

日本のGDCから派生したConventional DBT (L) は、欧米のAdvanced DBTLと同じではない。

- 設計 (Design) : プログラミング言語の標準化**
- 構築 (Built) : 合成DNA (部材) の供給体制、サプライチェーン**
- 試験 (Test) : 実験ロボットまほろの導入によるベンチワークの高度化 (HTS)**
- 学習 (Learn) : Synbio (合成生物学) に必要なAI及びアルゴリズム**
- 億単位のデータポイント / データリポジトリから代謝物質の構造予測等**

ワクチン・治療薬の開発
のルール整備
の不充分性

COVID-19ワクチン開発に向けた国際的な動向と遺伝子組換え生物等の使用規制

【国際協調】

2017年ダボス会議において、ドイツ、日本、ノルウェーのほか、ビル・アンド・メリンダ・ゲイツ財団などの出資により発足した官民連携パートナーシップによる感染症流行対策イノベーション連合(CEPI; Coalition for Epidemic Preparedness Innovations)は、新型コロナウイルスの発生から1年足らずで、米ファイザー・独ビオンテックのほか、米モデルナが採用したmRNAワクチン開発の迅速化に貢献した。ワクチン開発のトップランナーであるGSKがアジュバンド抗体技術を提供したことで、SANOFIと連携し、Gaviワクチンアライアンスをはじめ、米国ワープスピード戦略の支援まで巻き込んで、**合成生物学バイオベンチャーや製造企業、臨床病院拠点が一体となり開発に向けたイノベーションが起きた**結果とされている。CEPIは、今後のパンデミックにそなえるため、5カ年計画で、総額35億ドルの開発資金を目指し、各国政府のほか、国際的な保健機関などが投資を行いう必要があるとしている。



欧米の遺伝子組換え生物等の使用規制の現状・動向

【米国】

政府のワクチン開発に関する策としては 2020年にオペレーション・ワープ・スピード(Operation Warp Speed)が立ち上げられた。これは COVID-19ワクチン、治療法、診断法(医療対策)の開発、生産、流通の加速を目的とする国家プログラムで合衆国の研究機関である疾病対策センター(CDC)、国立衛生研究所(NIH)、生物医学先端研究開発局(BARDA)、食品医薬品局(FDA)、国防総省(DOD)、農務省(USDA)、エネルギー省(DOE)、退役軍人省(VA)の連邦政府機関と民間企業等が総力を結集してワクチンの開発に取り組むというものである。

さらにFDAは、2020年ガイダンス「COVID-19を予防するためのワクチンの緊急使用許可(EUA:Emergency Use Authorization)を発行した。緊急使用許可のもと、Pfizer/BioNTech mRNA vaccine が2020年12月10日に、Moderna mRNA vaccine がその8日後に使用許可された。そして 2020年2月27日にJanssen COVID-19 Vaccine が3番目のワクチンとして許可された。ベクターに関しては、緊急使用許可が認められるCOVID-19ワクチンに用いられるものは、これまで安全性が十分に証明されている既存のもののみが認可の対象になり、新たなウイルスや技術の開発はこれまで通りの新薬開発プロセスなど、FDAの定める規制に従う事になっている。

【欧州】

欧州連合理事会/欧州理事会はEUにおけるCOVID-19に対するワクチンの開発と展開をスピードアップすることを目的とした規制を採択した。この法律は、環境への意図的な放出と遺伝子組み換え生物(GMO)の封じ込め使用に関する、EU法で義務付けられている以前の環境リスク評価から COVID-19ワクチンの臨床試験を一時的に適応から除外することを規定している。さらに、この一時的な適応除外は、加盟国がCOVID-19を治療または予防することを目的としたGMOを含む、またはそれからなる医薬品を、医薬品法で定義された特定の例外的かつ緊急の状況で使用することを許可する場合にも適用されることを明確にしている。

欧州医薬品庁(EMA)もGMOに関するガイドラインを発表した。この規制は、COVID-19パンデミックの際に、GMOを含むCOVID-19ワクチンまたは治療法を、これまで必須とされている環境リスク評価から一時的に除外することを規定している。これにより、臨床試験の実施をスピードアップすることを目的としている。

日本の遺伝子組換え生物等の使用規制の現状・動向

日本ではカルタヘナ法において、遺伝子治療等の LMO を用いた治験あるいは臨床研究の実施に際しては、治験薬の製造に先立ち、組換えウイルスベクター製造や遺伝子導入を行う製造拠点では第二種使用等の大臣確認が必要であり、遺伝子治療を行う医療機関においては事前に第一種使用等の大臣承認が必要となる。ただし、日本での第一種使用規程の承認申請に際しては、先行する海外での使用成績を活用できる。

第一種使用等において、治療を行った患者自身にも及ぶため、当該患者の個室管理や患者からの排泄物・分泌物（尿、糞便、血液なども対象となり、第三者への伝播や環境への影響を評価しておくことが必要となる。

ex vivo 遺伝子治療では、遺伝子改変したヒト細胞をヒトに投与するが、この遺伝子を組み込まれたヒト細胞自体はカルタヘナ法における遺伝子組換え生物に該当しないため、遺伝子導入にウイルスベクターを使用してもカルタヘナ法が適用されない。ただし、製造工程でのウイルスクリアランスが十分ではなく、製品中にウイルスベクターが残存している可能性が否定できない場合には、ウイルスベクターの混入があるものとして扱い、第一種使用となり第一種使用等の大臣承認を受けなければいけない。また、ウイルスベクターを用いずにゲノム編集技術等を用いてヒト細胞に遺伝子導入を行った場合は、第一種使用等の大臣承認は不要となる。

現在、当該遺伝子治療用製品等が再生医療等製品に該当するか否かに関わらず、遺伝子組換えを行ったウイルス等を不活化せずに用いる製品については、遺伝子組換え生物等含有製品に該当する。治験を行う場合や、製造販売後に医療機関で使用する場合、カルタヘナ法の第一種使用等の承認申請手続の対象になる。ただし、製品がカルタヘナ法の対象となるかどうかの判断も重要であり、PMDA のカルタヘナ法関連事項相談を利用して、カルタヘナ法への該当性を相談・確認することが推奨されている。

医薬品として用いない LMO の製造、調製、LMO の効力を裏付ける又は安全性を確認するための非臨床試験が研究開発段階での第二種使用等に該当する。**実用化段階での製造、治験薬・医薬品を国内で製造する場合やその品質管理を目的として繰り返し実施する品質試験を国内で行う場合等、実用化に関わるものや商業生産に関わるものが産業利用段階での第二種使用等に該当する。研究開発段階／産業利用段階のいずれかに該当するか判断が難しい場合には、カルタヘナ関連相談などを利用してPMDAと相談することができる。逐次、PMDAとの相談が必要となっており、そのための治験の遅れが課題になりつつある。Viral Shedding データの長期収集などのガイドラインが必要性が顕在化している。**

+

○

ワクチン接種後の 患者の健康管理・ 市販後調査体制の 意義

- 遺伝子・細胞治療の開発において、治験、市販後調査におけるViral Sheddingデータベースは、研究開発にフィードバックすることにより、後のモダリティ開発には欠かせない。Viral Sheddingデータベースは、有事の際のパンデミックに対するワクチン開発にも重要である。
- 日本ではAMED等のファンディングによる医師主導治験が進められているが、欧米の様なスポンサー制度になっていないため、市販後調査への投資が抑制され発展しない。遺伝子治療／ワクチン、細胞治療へと続くモダリティに、一足飛びや近道はなく、病院拠点との連携、患者を含めたすべてのステークホルダーと長期にわたる関係構築なしには達成できない。
- 現行のMIDNETでは、有害事象をデータ化しているだけで、治験別データであり、研究開発に利用しにくい。

+


○

COVID-19下での治験実務等の問題、De-Centralized Clinical Trialの基盤整備

COVID-19下での治験環境のデジタル化の遅れが致命傷になりかねない。対応可能なルール整備や環境・体制整備と支援を行うべき

- 医師面会の原則訪問はこれでよいのか。Web面会の運用拡大の必要性和注意点の整理
- 病院・研究施設の資料の電子化の遅れ。例えば、治験実務の契約における電子署名の活用されていない。
- Source Date Verification(SDV)のために施設訪問しなければならない。Remote SDVの議論が必要ではないか。
- EMR等の電子化された文書にアクセスするRemote-SDVを支えるセキュリティの体制の確保も必要
- 欧州EMAが整備したRemote-SDV※についても調査研究を行うべき。
- バーチャル臨床試験の課題の整理も行うべき

※欧州のガイダンス：https://ec.europa.eu/health/sites/health/files/files/eudralex/vol-10/guidanceclinicaltrials_covid19_en.pdf



目指すべき将来像：蓄積されたデータとデジタルヘルスを連携させた結果、臨床研究プラットフォーム改善による投資回収戦略
(デンマークとオーストラリア)

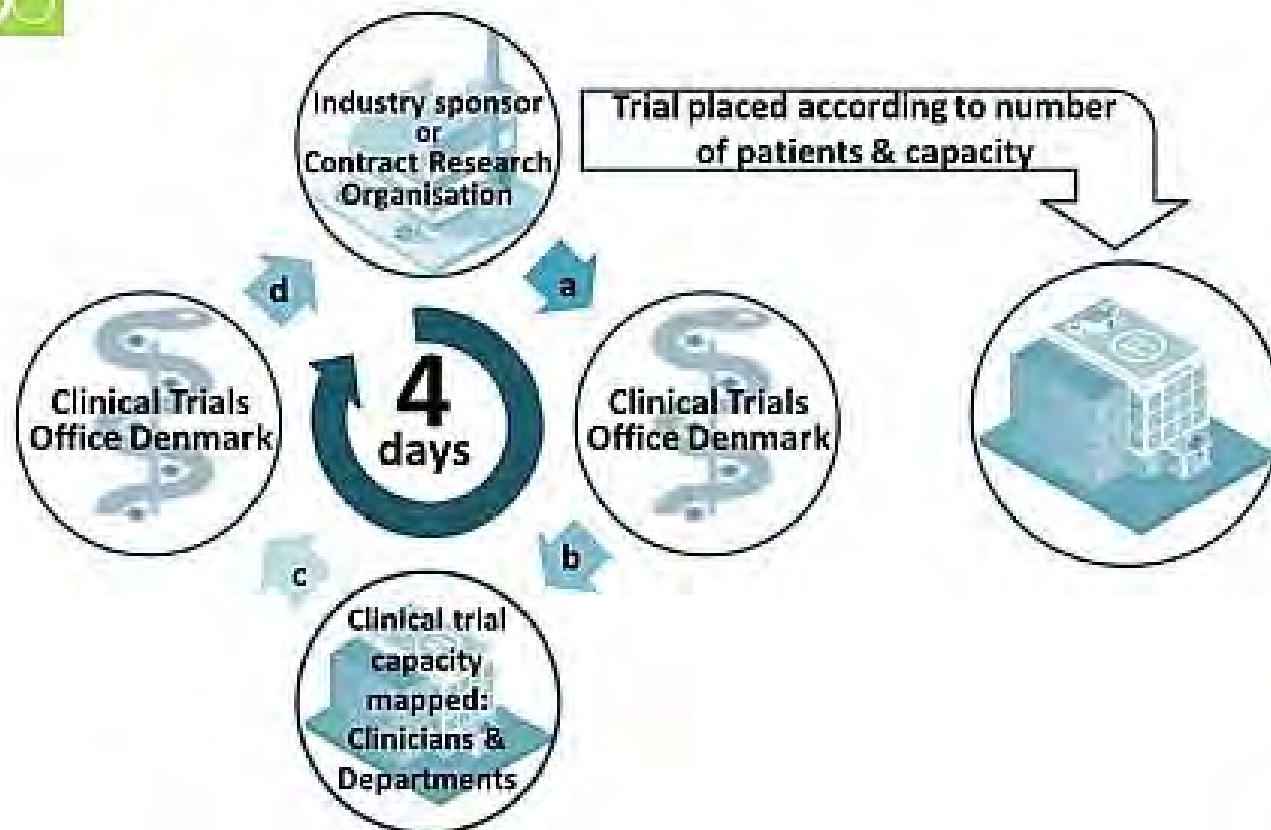
デンマークの臨床 試験プラット フォーム

- クリニカル・トライアルズ・オフィス・デンマークが、デンマーク国内で臨床試験の場を探している医薬品・医療機器企業やCRO（医薬品・医療機器開発業務受託機関）から依頼を受けたら、4営業日以内に、候補施設や治験医のリストを提供することが可能
- 日本の臨床研究法のようにただ厳しくするための政策ではない。

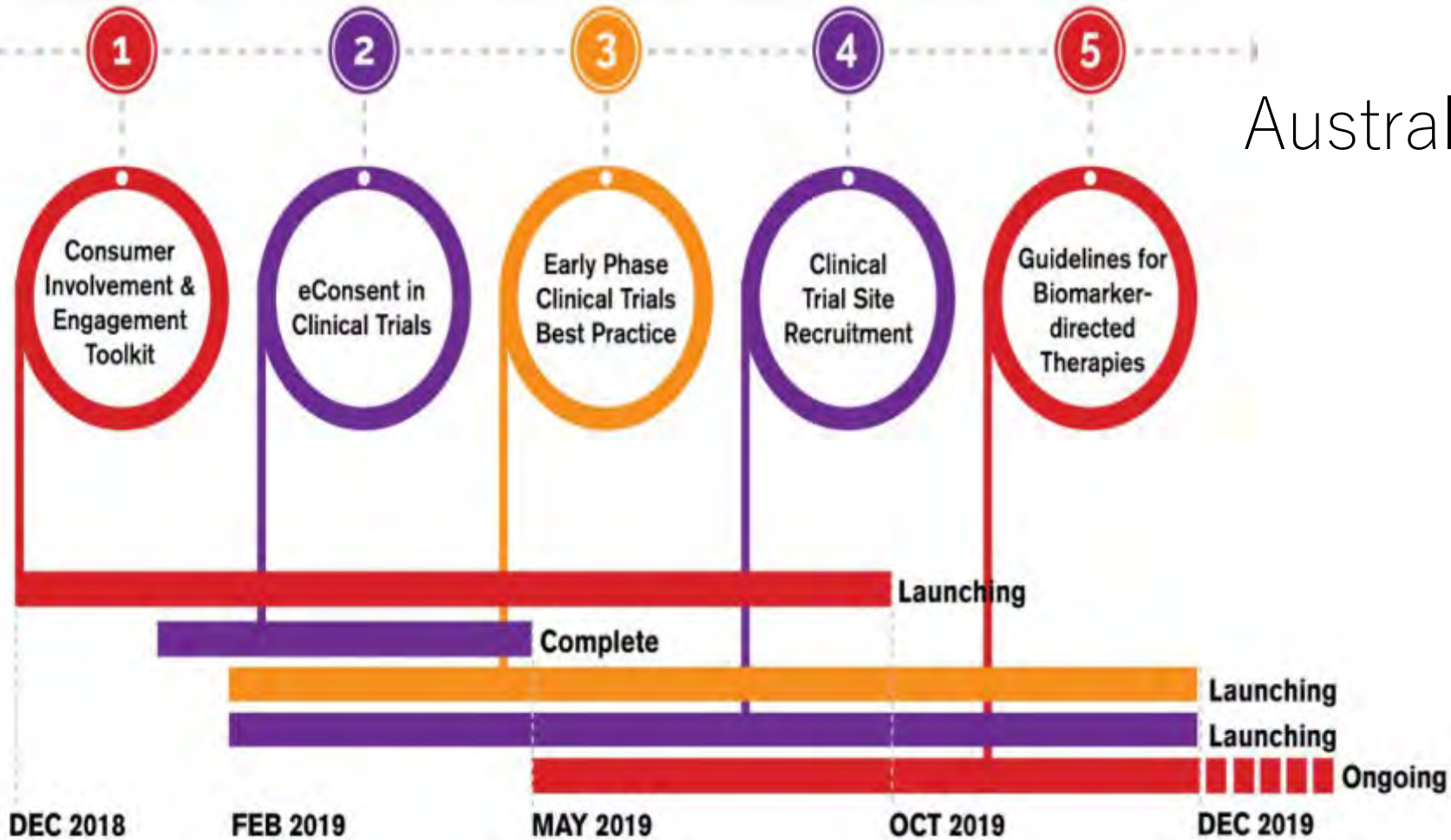


Finding the right sites

CLINICAL TRIALS OFFICE
Denmark



CT:IQ PROJECTS



Australian Policy environment

- National Clinical Trials Front Door – consultations expected later this year
- Clinical Trials Governance Framework – final approval late 2019, piloted in 2020, implemented in 2021
- Medical Research Future Fund - \$20 billion investment in health and medical research

Australian CLINICAL TRIALS TRANSFORMATION INITIATIVE

⇒ 豪州は米国とも連携

- Co-founded by Duke University & FDA
Involves all stakeholders
- MISSION : To develop and drive adoption of practices that will increase the quality and efficiency of clinical trials



有識者独自ペーパー：各種研究分野の進捗を評価する共通言語としての指針

- 2022年3月28日
- 内閣官房バイオ戦略有識者
- GRiT Partners法律事務所 所長
- 慶應義塾大学政策・メディア研究科特任講師
- 吉澤尚（弁護士・弁理士・応用情報技術者、情報処理安全確保支援士、ITストラテジスト）



GRiT Partners
グリットパートナーズ法律事務所



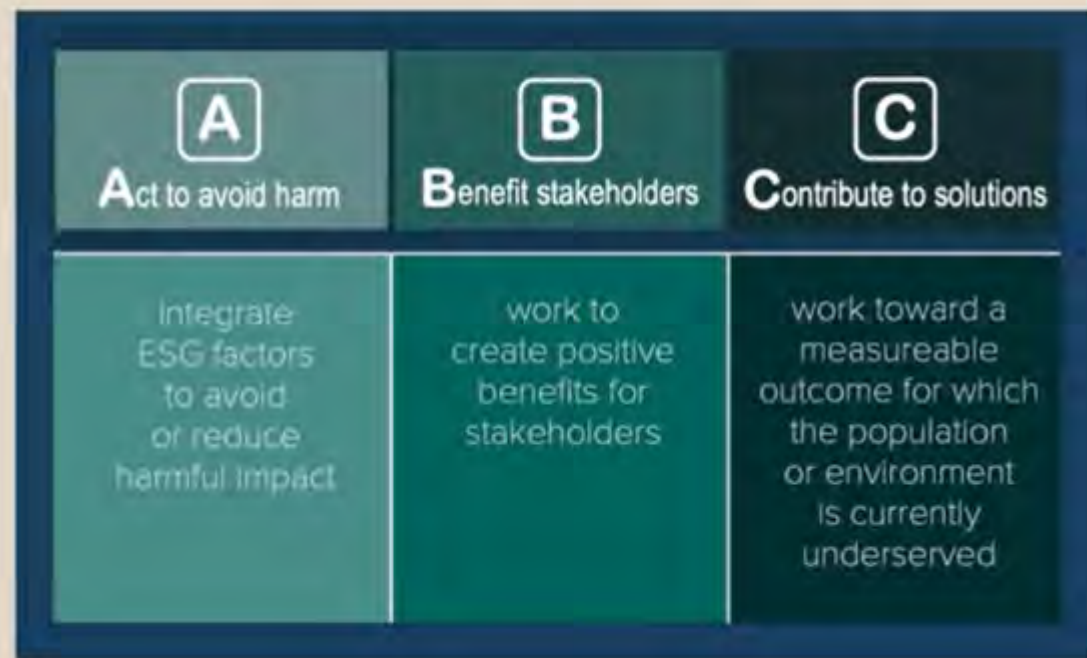
Willsame
CREATE INNOVATIONS WITH US

Impact Measurement Managementの指針

The 5 Dimensions of Impact



The ABC Classifications

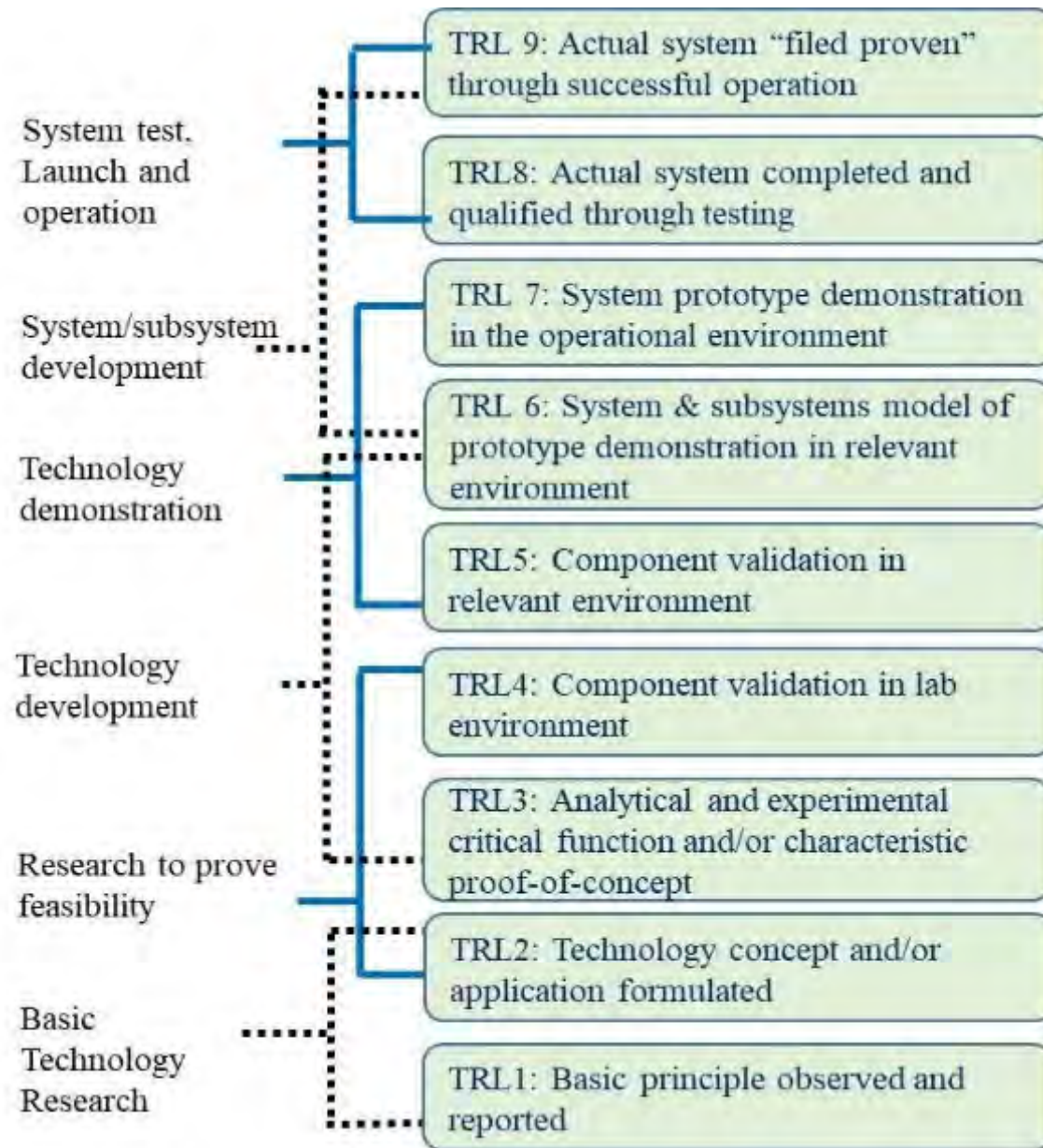


各省連携の再評価は緊急の課題。TRL(TECHNOLOGY READINESS LEVEL)を利用し省庁分断ではない政策にするため参加者から意見を募る。

・ バイオ戦略の各省庁の戦略が技術成熟度levelに応じてバリューチェーン連携を形成しているかを参加者からの意見を募り検証する。

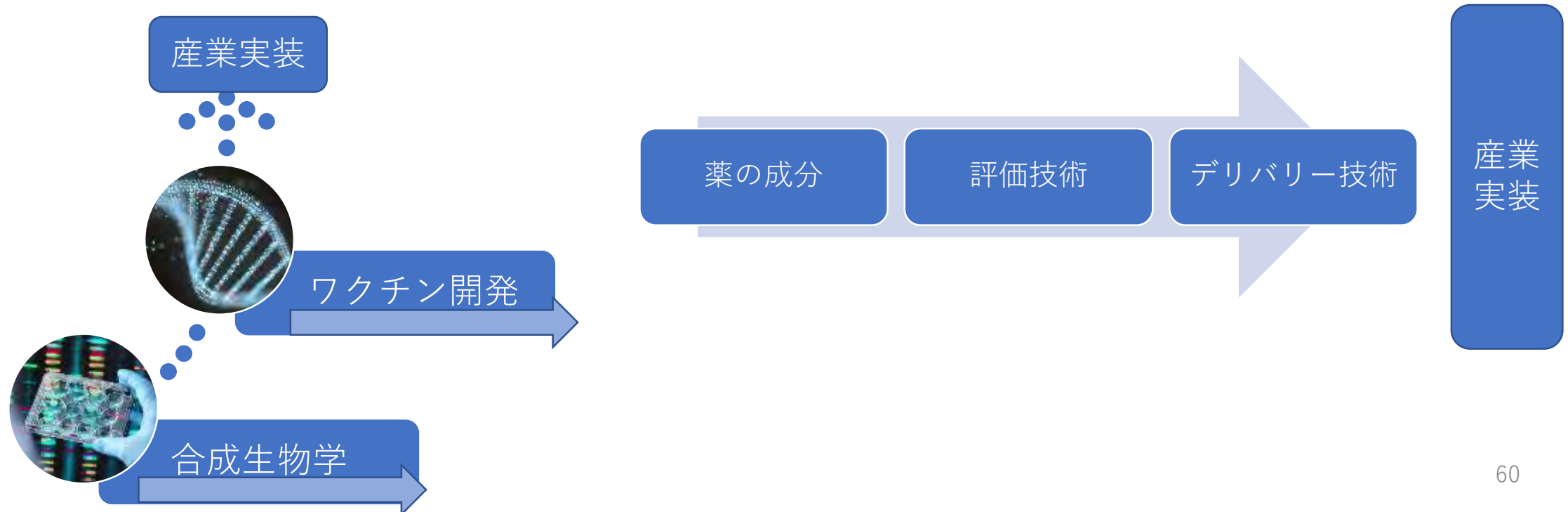
・ 基礎研究だけのグラントではなく、応用研究、実証段階、産業実装だ段階などどのレベルの支援でその次のレベルの支援を関連省庁がバリューチェーンが完成しているかを参加者の意見を集約。

・ また、省庁自ら連携する取り組みもあってもよいのではないか。技術の棚卸しと必要な連携を見出していく必要



基礎研究・技術開発についてはTRL的な直線的な評価だけではなく、技術複合的モデル研究・開発の視点も必要

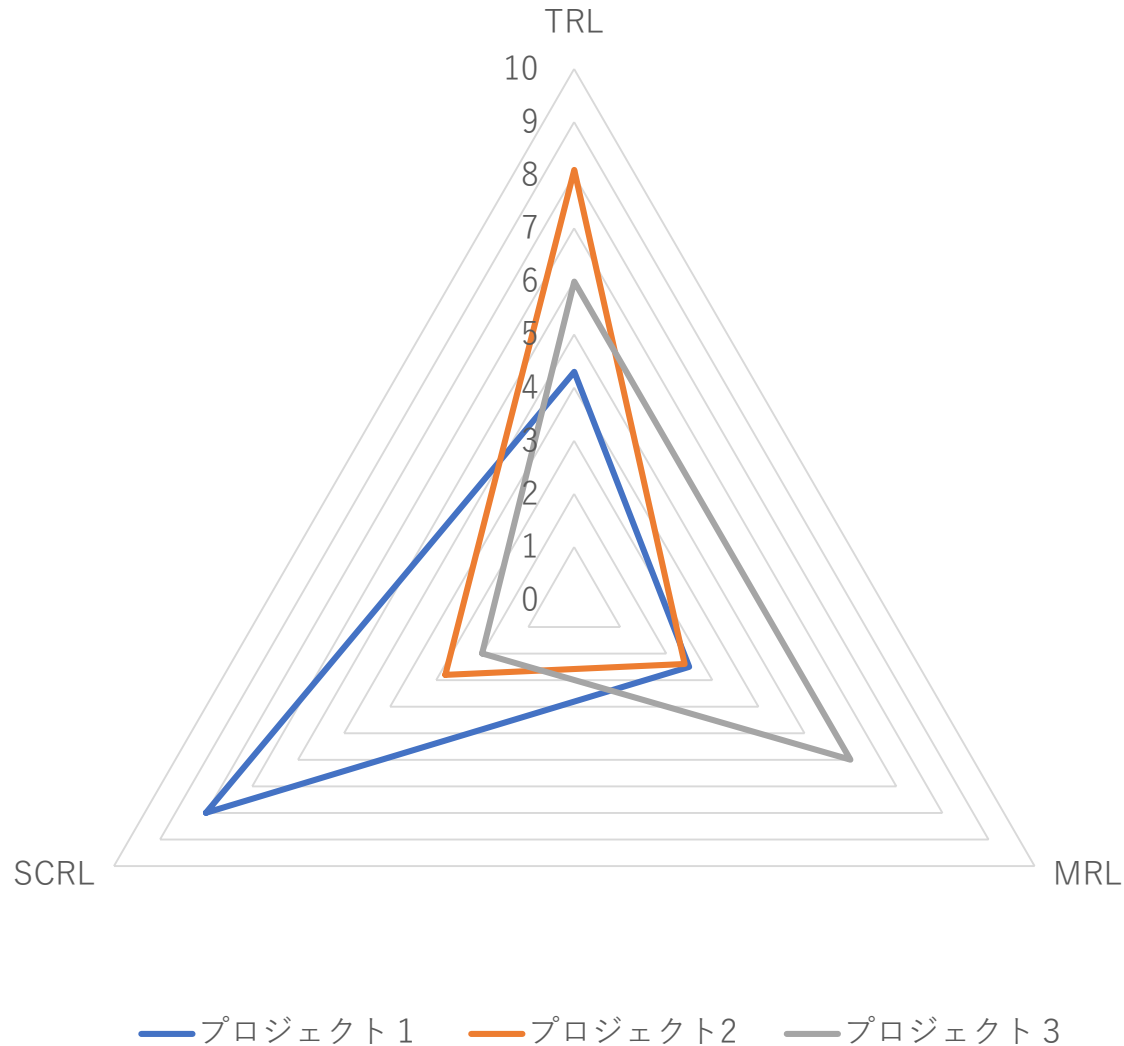
- 単体の技術だけでは、産業実装できないことも技術と技術の組み合わせとそれぞれの成熟性、また上流に必要な技術よ下流に必要な技術との関係性も理解した直線的ではない政策連携・強化も議論すべき



その他整理の視点の用語解説

- MRL：「Manufacturing Readiness Levelの略語、製造技術成熟度レベル）」という指標、製造技術について、材料開発の段階からフル稼働の生産ラインに載せる段階までをレベル分けしたもの
- SCRL：「Supply Chain Readiness Level」の略語、技術や製造技術が成熟しても事業の商業化・実用化に向けて原材料の入手から製造、そして流通に至るまでそのサプライチェーンがどれだけ成熟しているかを各段階にレベル分けしたもの

技術や製造の成熟度、サプライチェーンのインフラの整備レベル等様々な指標で立体的に戦略の分析を行う



プロジェクト1は、技術開発、製造技術段階はまだだが産業実装レベルでサプライチェーンのインフラが完成し比較的将来導入に課題は少ないように見える。

プロジェクト2は、技術開発レベルは高いが製造技術段階の評価も低く、将来サプライチェーンインフラの整備が不十分で、製造・サプライチェーンの2点で産業実装に課題を残す。したがって、不足部分をどう補うか検討する。

プロジェクト3は、技術開発、製造技術ともにそこそこだが、サプライチェーンの点で産業実装に課題を残す。この点を支援又は支援者を補う必要がある。

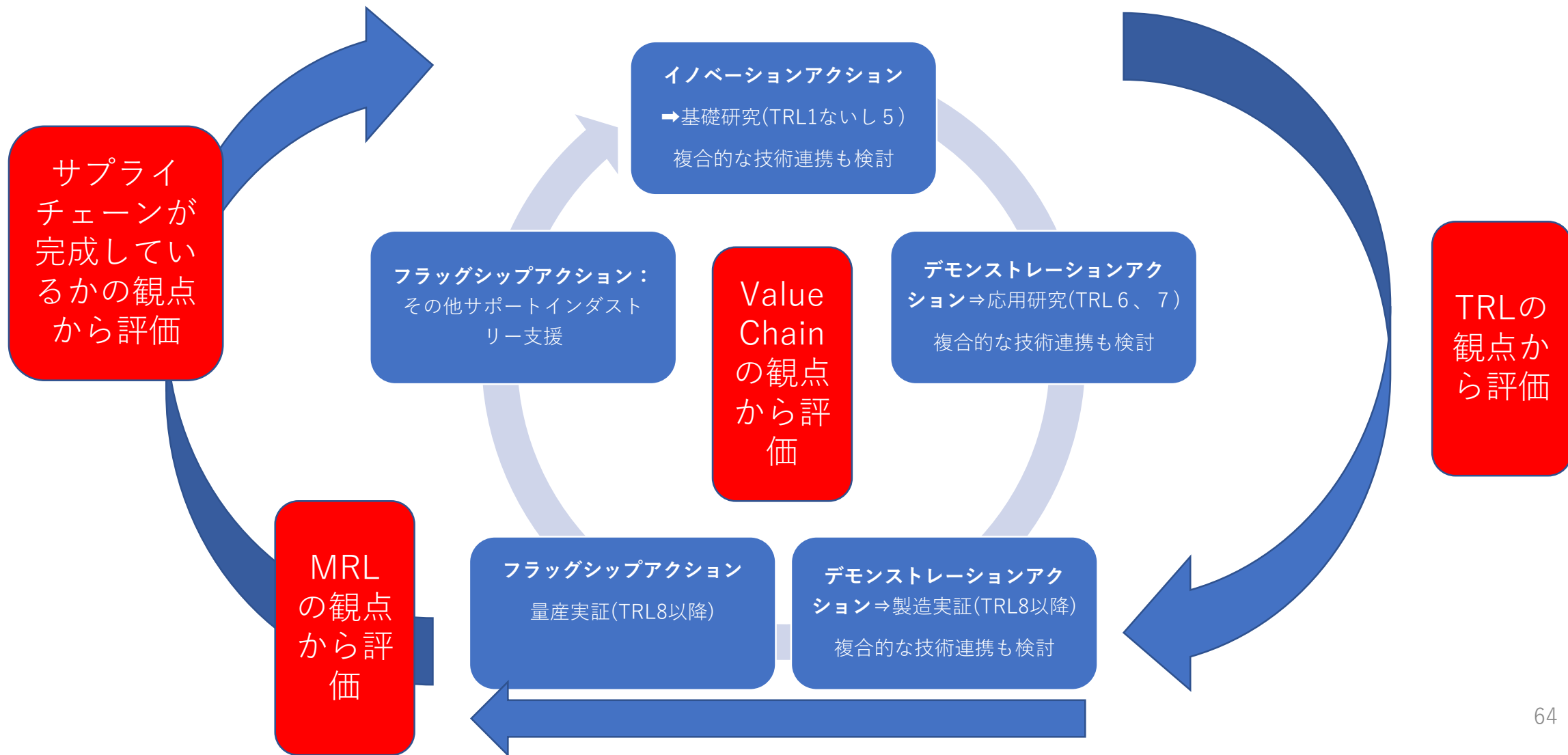
PPPを活用した欧州の戦略、バイオベース産業協同事業(PPPで組成)BBI JU※の民間を巻き込んだ構成と日本の違い

Research and Innovation Action : 基礎及び応用における新技術の開発に焦点を当てた支援活動: →日本支援政策はほとんどがここに集中する傾向。

Demonstration Action: デモレベルの生産設備、実証段階の支援、TRL6から7の段階、またバリューチェーン全体に焦点を当て、フローの最適化、コストの削減、開発に焦点を当て、運用環境における真吾医術、デモ規模の生産施設の設立は必須とする。 →日本の支援政策は、限られた分野への支援と基礎と応用とのマイルストーン設定が少ない。

Flagship Action: TRL8の段階で、大規模生産施設に焦点を当て、商業化前のレベルで技術及び経済的パフォーマンスを検証、まだ導入されていないサポートテクノロジー市場、最終製品の調達、成長及び原材料共有に焦点を当てて大規模新規設置、既存施設の改造、改造による生産設備の設置等を支援 →日本は、ここに対する支援が極めて限られている

今後の我が国のバイオ戦略全体に関し改善すべき事項を明らかにするため市場ごとにはばらばらに議論するのではなく各種政策のvalueチェーン評価を行うべきと入口の基礎の段階からのその問題点を洗い出すべき。



バイオリスクマネジメントが2019年に欧米により国際標準化したのが、日本は準拠できているか。研究基盤整備とともに議論を把握する必要がある。また**兵器利用やテロへの流用**も考えられる。リスクマネジメントと安全保障がリンクした取扱いができているか。

ISOの基準 <https://www.iso.org/news/ref2472.html>

- 欧州：EBSA-European Biosafety Association

<https://www.ebsaweb.eu/biosafety/biosecurity-resources/international-and-government-organizations>

- 英国の生物学的セキュリティ戦略

https://assets.publishing.service.gov.uk/government/uploads/system/uploads/attachment_data/file/730213/2018_UK_Biological_Security_Strategy.pdf

- 米国：American Biological Safety Association(ABSA) International

<https://absa.org/>

https://absa.org/wp-content/uploads/2017/05/2013_Oct_BenefitsEstablishmentMaintenanceBiosafetyAssociation-Stygar.pdf

- 米国保健福祉省 Department of Health and Human Services (HHS)
- National Science Advisory Board for Biosecurity (NSABB)
- バイオセキュリティのための米国科学諮問委員会：Biosafety and Biosecurity in the Realm of Dual-Use Research of Concern

https://www.nap.edu/resource/24761/Kanabrocki_Paper_012017.pdf