

# 研究マネジメントに関するチェック項目（医薬品）について

令和2年10月13日

## 1. 目的

国立研究開発法人日本医療研究開発機構（以下「AMED」という。）の支援により、アカデミア等が実施する医薬品の研究開発に関し、適切な時点（ステージゲート）において、それまでの進捗状況等にかかる評価（Go/no-go 判断）を個別に行うことで、AMED の研究開発支援の成果を一層高めるとともに、研究費の効果的な配分・使用に資することを目的とします。

アカデミア等は、チェック項目を確認することで、①各ステージゲートまでに最低限満たすべき事項（各公募時における採択条件）を整理するとともに、②次のステージゲートまでに検討・解決すべき事項を整理することで、今後の開発研究の計画・実施に役立てることが可能となります。

本取組みは、平成30年度の採択課題（医薬品の実用化を目的とした課題）から開始されました。現在、医療機器及び再生医療等製品においてもそれぞれのチェック項目が作成され、対応されています。

なお、今後の実施状況を踏まえて、チェック項目やその運用については、適宜見直しを行います。

## 2. 対象

AMED で公募する課題のうち、医薬品の実用化にかかる研究開発課題が対象となります。

## 3. 各ステージゲートとチェック項目

### （1）ステージゲート

ステージゲートは、以下の4箇所に設置しています。（図1参照）

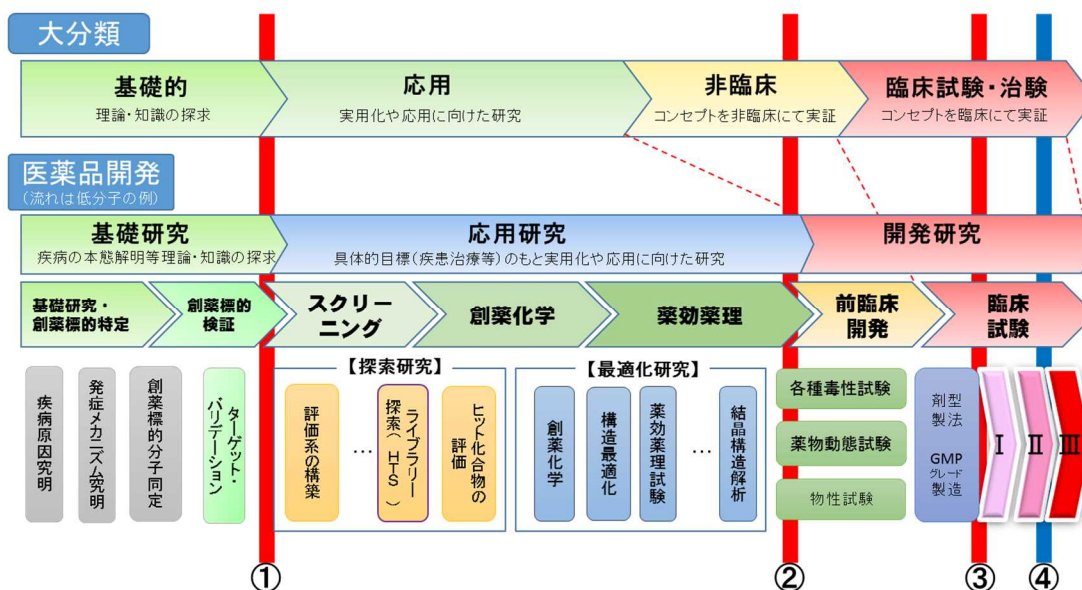
ステージゲート①：創薬標的検証終了時点

ステージゲート②：前臨床開発開始前時点

ステージゲート③：臨床第Ⅰ相開始前時点

ステージゲート④：探索的試験終了時点

なお、各ステージゲートに関する設定の必要性は（参考1）のとおりです。



(図 1)

## (2) チェック項目

各ステージゲートにおけるチェック項目は、以下の二つの要素から構成されます。

- ① ターゲット又はシーズそのものの評価等に関すること
- ② 研究環境等（例えば、知的財産や研究体制等の検討状況や今後の見込み等）に関すること

また、チェック項目に掲げる各項目は、それぞれのステージゲートまでに達成しておくべき必要最低限の要求事項を整理したものとなります。

なお、個別研究課題において検討した際に、チェック項目を満たさない場合であっても、次のステージに進むことが可能な合理的な理由を説明することで次のステージに進むことができるものとします。

### 1) 各ステージゲートにおけるチェック項目

#### ステージゲート①（創薬標的検証終了時点）

##### 1. ターゲット又はシーズそのものの評価等に関すること

###### (1) ターゲットバリデーションが適切に実施されているか。

具体的には、研究対象としているターゲットと、想定する疾患の発症メカニズム等の関連性について、エビデンスを伴い説明可能か。再現性は確認されているか。

###### (2) ターゲット・プロダクト・プロファイルに関する検討を開始しているか。

具体的には、想定する対象疾患をある程度想定し、その患者数、既存治療法の有無やその概要等の情報収集・整理がなされているか。また、本研究開発を進めていった際の開発品のモダリティ（剤型等の形態）や医療上の位置付けに関する検討を開始

|                                                                                                            |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| しているか。                                                                                                     |
| (3) 次ステージで必要となるスクリーニング系又は評価系が構築されているか、若しくは構築の目途はあるか、又は現時点ではスクリーニング系又は評価系の目安がなくても次ステージでの研究が可能とする合理的な理由はあるか。 |
| 2. 研究環境等に関すること                                                                                             |
| (1) 知財に関し、知財担当者と導出に向けた適切な知財戦略や具体的な対応方策について検討を開始しているか。                                                      |
| (2) 次のステージにかかる研究開発実施体制（外部機関の活用を含む）の目途はあるか。                                                                 |

### ステージゲート②（前臨床開発開始前時点）

|                                                                                                                               |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 1. ターゲット又はシーズそのものの評価等に関すること                                                                                                   |
| (1) 試験の対象物は、適切なプロセスを経て選択されているか。<br>具体的には、例えば低分子化合物の場合、バリデートされた評価系でスクリーニングがなされているか、リード化合物の最適化の検討はなされているか。再現性は確保されているか。         |
| (2) 各種非臨床試験等（各種毒性試験、薬物動態試験、剤型・製法等に関する検討など）に必要な non-GLP 試験などの予備的試験を実施しているか、若しくはその目途はあるか。又はその必要性について検討しているか。                    |
| (3) この時点までに得られている知見を踏まえ、当初のターゲット・プロダクト・プロファイルを適切に修正しているか。<br>具体的には、主な対象疾患や将来的な医療上の位置付け、剤型等のモダリティーに関するイメージは固まっているか、又はその目途はあるか。 |
| 2. 研究環境等に関すること                                                                                                                |
| (1) この時点までに得られている知見を踏まえ、当初の知財戦略を適切に修正するとともに、導出に向け必要な知財確保にかかる具体的な対応がなされているか、又はその目途はあるか。                                        |
| (2) 次のステージにかかる研究開発実施体制（外部機関の活用を含む）の目途はあるか。                                                                                    |

### ステージゲート③（臨床第Ⅰ相開始前時点）

|                                                                                                                                                             |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 1. ターゲット又はシーズそのものの評価等に関すること                                                                                                                                 |
| (1) 臨床試験開始に必要な品質、有効性、安全性にかかるエビデンスは十分に得られているか、又は臨床試験開始までに得られる目途はあるか。<br>具体的には、原薬・製剤それぞれの物性等の品質に関する情報、薬効薬理（mode of action）、安全性薬理、各種毒性試験（GLP 試験）、代謝に関する試験などの有効 |

|                                                                                                                |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 性・安全性に関する情報は得られているか。又は臨床試験開始までに得られる目途はあるか。                                                                     |
| (2) 当初のターゲット・プロダクト・プロファイルを適切に見直し、対象疾患及び現状の治療体系を踏まえた将来的な医療上の位置付けは明確となっているか。                                     |
| 2. 研究環境等に関すること                                                                                                 |
| (1) 臨床試験開始に当たり、倫理審査委員会などの必要な手続きは終了しているか、又は臨床試験開始までに終了する目途はあるか。FIH 試験の場合の 30 日調査その他薬事上必要な対応はなされているか、又はその目途はあるか。 |
| (2) この時点までに得られている知見を踏まえ、当初の知財戦略を適切に修正するとともに、導出に向け必要な知財確保にかかる具体的な対応がなされているか、又はその目途はあるか。                         |
| (3) 次のステージにかかる研究開発実施体制（外部機関の活用を含む）の目途はあるか。                                                                     |

#### ステージゲート④（探索的試験終了時点）

|                                                                                                                                                                                            |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 1. ターゲット又はシーズそのものの評価等に関すること                                                                                                                                                                |
| (1) 検証的試験実施に必要な、品質・有効性・安全性にかかるエビデンスは十分に得られているか。又は検証的試験開始までに得られる目途はあるか。<br>具体的には、探索的試験に基づき安全性プロファイルを確定しているか、同様に検証仮説を科学的エビデンス（臨床 POC）に基づき立案できているか、また品質に関し、剤型・規格試験法を確定させ、実生産規模での製造の目途がついているか。 |
| (2) これまでのターゲット・プロダクト・プロファイルを適切に見直し、対象疾患を明確にするとともに現状の標準的治療法と類薬との関係など、医療上の位置付けに関する仮説はエビデンスに基づき立てられているか。                                                                                      |
| 2. 研究環境等に関すること                                                                                                                                                                             |
| (1) 薬事に関し、検証的試験のデザインその他承認の観点から必要な事項について、PMDA との対面助言が行われ、開発計画に適切に反映させているか。                                                                                                                  |
| (2) 上市に向け必要な特許その他の知財は適切に獲得しているか。また、他の特許への抵触調査は実施しているか。                                                                                                                                     |
| (3) その他、次ステージにかかる研究開発実施体制の目途はあるか。<br>具体的には、製薬企業への導出目途はあるか、緊急時安全対策に必要な組織体制その他検証的試験実施に必要な組織体制はあるか。                                                                                           |

#### 4. 資料の提出等について

- (1) 「研究マネジメントに関するチェック項目記入表」の作成・提出

公募要領において「研究マネジメントに関するチェック項目記入表」（以下「チェッ

ク項目記入表」という。)の提出が必要とされている課題に応募する申請者は、「チェック項目記入表」に必要事項を記入し、他の提案書類と併せて提出してください。なお、「チェック項目記入表」とは別のチェック項目を定めている公募課題においては、各事業の担当課の指示に従ってください。

「チェック項目記入表」の記載に当たっては、客観性を確保する観点から申請者の所属する機関の研究開発管理部門又は ARO 機能を活用して革新的医療技術創出プロジェクト拠点の管理部門に依頼して記載することが望ましいですが、申請者自らが記載することでも差し支えありません。

なお、「チェック項目記入表」の記載に当たっては以下の点にご留意ください。

- ・ 「チェック項目記入表」はステージゲートごとに4種類あります。応募課題の研究開発のステージに応じて、以下を参考にして該当する「チェック項目記入表」を使用してください。なお、ステージゲート②以降の段階の公募課題では、直前のステージゲートの「チェック項目記入表」のみを提出してください。

提出するチェック項目記入表

| 研究ステージ (図1 参照)             | 提出が必要となるチェック項目記入表             |
|----------------------------|-------------------------------|
| ①より前<br>(～創薬標的検証)          | —                             |
| ①と②の間<br>(スクリーニング～薬効薬理)    | ステージゲート① (創薬標的検証終了時点)<br>別添 1 |
| ②と③の間<br>(前臨床開発)           | ステージゲート② (前臨床開発開始前時点)<br>別添 2 |
| ③と④の間<br>(臨床第Ⅰ相開始～探索的試験終了) | ステージゲート③ (臨床第Ⅰ相開始前時点)<br>別添 3 |
| ④以降<br>(探索的試験終了以降)         | ステージゲート④ (探索的試験終了時点)<br>別添 4  |

- ・ 各チェック項目を満たしているかどうか判断し、満たしている場合は該当チェック箇所「○」を付し、**そう判断した理由を400字以内で該当箇所に記載**してください。
- ・ 各チェック項目を満たしていないと判断する場合には、チェック箇所は△を記載してください。なお、当該チェック項目を満たしていなくても**各ステージゲートの先に進めると判断した理由を記載**してください。
- ・ 「チェック項目記入表」の各項目のチェック箇所に**正当な理由がなく「○」が付されていない場合**、採択されないことがあります。

- ・ 「チェック項目記入表」に記載頂いた内容は課題評価委員会での評価の対象になります。
- ・ 「チェック項目記入表」の各項目に記載漏れや記載不備があった場合には、各事業の担当課より申請者へ照会することがあります。照会があった場合には、速やかに各事業担当課宛に回答をお願いいたします。

## （２）情報の利用とフィードバック

提出いただいた「チェック項目記入表」は、AMED 内でとりまとめたうえで各事業の担当課から課題評価委員会に報告されるとともに、AMED 事業運営に資する研究動向の分析にも利用します。

また、課題の採択にかかわらず、提出いただいた「チェック項目記入表」に関して AMED 内で評価した内容を申請者に伝達することがあります。

## 5. その他

提出された「チェック項目記入表」は、他の提案書類と同様に取り扱います。

## 6. 問い合わせ先

ご不明な点については、各公募要領に記載されている「公募研究開発課題、評価、提案書類の記載方法等」と同じ連絡先にお問い合わせください。

以上

## 各ステージゲート設定の必要性について

### (1) ステージゲート①：創薬標的検証終了時点

- ・ この時点で創薬ターゲットが誤っている場合、その後のスクリーニング及び最適化をはじめとする研究開発全般に多大な非効率をもたらすことから、適切なエビデンスを伴ったターゲットバリデーションが必要と考えられる。
- ・ この時点でターゲット・プロダクト・プロファイル\*のイメージがある程度固まっていないと、その後の開発が迷走するおそれがある。また、企業導出の際の議論に困難を来すこととなる。

\* ①対象疾患の患者数、病因、病態、既存の治療法の現状と開発する対象品の位置付け、医療現場のニーズ等

②開発対象品の形態（モダリティ）など

- ・ この時点で導出に向けた知的財産戦略について、その担当者と具体的な対応方策について検討を開始していないと、企業導出への対応が困難となる。
- ・ 次のステージにかかる研究開発体制（外部機関の活用を含む）の目処がたたない場合、次ステージの研究開発等が遅滞するおそれがある。

### (2) ステージゲート②：前臨床開発開始前時点

- ・ この時点でスクリーニング、最適化研究及び **non-GLP** 試験が適切に行われていないと、次ステージで実施する各種毒性試験（GLP 試験）、薬物動態試験、製造方法等にかかる研究開発に多大な非効率をもたらすおそれがある。
- ・ この時点で当初のターゲット・プロダクト・プロファイルをこれまでの研究成果等を踏まえ修正し、将来的な医療上の位置付けや剤型などの医薬品開発にかかる具体的なイメージを固めておかないと、その後の研究開発に迷走を来したり、企業導出の際の議論に困難を来すこととなる。
- ・ この時点でこれまでの研究成果等を踏まえ、導出に向けたより適切な知的財産戦略に修正するとともに、これに沿った知的財産確保等の対応を進めておかないと、企業への導出が困難となる。
- ・ 次のステージにかかる研究開発体制（外部機関の活用を含む）の目処がたたなければ、次ステージの研究開発等が遅滞するおそれがある。

### (3) ステージゲート③：臨床第Ⅰ相開始前時点

- ・ 次のステージにおいては健常人や患者を対象に臨床試験を行うことから、この時点で可能な限りの安全性にかかるエビデンスが必要とされる。同様に品質の一定性を確保するとともに有効性を示唆するエビデンスも必要である。これらは倫理上の観

点からも必要である。

- ・ ターゲット・プロダクト・プロファイルに関し、この時点で対象疾患及び将来的な医療上の位置付けが固まっていないと、適切な臨床試験の計画の立案が困難である。
- ・ この時点でこれまでの研究成果等を踏まえ、導出に向けさらに適切な知的財産戦略に修正するとともに、これに沿った知的財産確保等の対応を進めておかないと、企業への導出がきわめて困難となる。
- ・ 次のステージにかかる研究開発体制（外部機関の活用を含む）の目処がたたなければ、次ステージの研究開発等が遅滞するおそれがある。

#### （４）ステージゲート④：探索的試験終了時点

一般的に検証的試験は、企業が実施することが多い。そのため、本ステージゲートのチェック項目に関しては、アカデミア等とAMEDが今後の研究実施に当たり次のステージゲートまでに検討・解決すべき事項を整理するために活用することを想定している。

- ・ 次のステージにおいては、一般に検証的試験が行われることから、それまでに実施された探索的試験結果に基づき、品質・有効性・安全性に関する情報を適切に収集・整理し、検証的試験実施の前提となる安全性プロファイルを確定することが必要とされる。検証仮説を科学的エビデンス（臨床POC（Proof of concept））に基づき立案することが必要である。また、品質に関しては、剤型・規格試験法を確定させ、実生産規模での製造の目途がついていることが必要となる。これらが定まらない状態で検証的試験を行うことは、被験者保護の観点から問題である。また、医薬品開発において多大な非効率をもたらす。
- ・ ターゲット・プロダクト・プロファイルに関しては、対象疾患を明確にするとともに、現状の標準的治療法と類似薬との関係など医療上の位置付けの仮説を確定することが必要である。これらが固まらない状態では適切な検証的試験の計画を立案することは困難である。
- ・ 薬事に関しては、検証的試験のデザインや、その他製造販売承認申請の観点から必要な事項について、独立行政法人医薬品医療機器総合機構との対面助言が行われ、以降の開発計画に適切に反映することが必要である。
- ・ 上市を前提としたビジネスに寄与する特許、その他の知的財産を確保するとともに、他者の特許等権利に対する抵触調査を実施しておくことが必要である。
- ・ その他、次ステージの実施に当たり、製薬企業への導出の目途がたっていること、検証的試験実施に必要な組織体制（緊急時の安全対策に必要な組織体制を含む）が構築されていることが必要である。