

採択番号 04-127

申請区分: (H)従来にはない革新的な診断や高度化された画像・光学診断の実現

令和 4 年度医工連携イノベーション推進事業

開発事業化事業 成果報告書

「白血病の再発を早期発見する低侵襲モニタリング検査・
MyRD[®]の開発・事業化」

令和 5 年 9 月
株式会社 Liquid Mine

目次

1. 事業の概要.....	1
1.1 事業の目的.....	3
1.2 事業の実施体制	3
1.3 最終製品（＝事業化する医療機器）	4
1.4 上市（投資回収）に至るまでのプロセス（事業計画）	7
1.5 事業化に向けた検討結果.....	9
1.6 令和4年度補助事業の成果概要.....	12
1.7 補助事業の振り返り	15
1.8 令和5年度以降の実施内容に関する計画（案）	18
1.9 事業に関する連絡窓口	20

1. 事業の概要

白血病患者の原因遺伝子変異を正確に同定することができる全ゲノム解析技術、患者の原因遺伝子変異に合わせた検査薬の作製技術、再発モニタリング検査を血液検査で受けることができる技術の3つの技術を合わせた「MyRD[®]」はこれまでにない技術である。

本研究開発課題は「MyRD[®]」の有効性の検証、薬事承認、保険適用を経て、最終的に社会実装することを目指している。この技術が一般保険診療として広く使われ、個々の患者に最適な治療環境を提供し、治療成績の向上に寄与することができれば、患者の精神的・身体的負担、白血病患者に最適な治療方針・治療法の提供と薬剤到達率の向上、適切な移植、白血病5年生存率の改善が期待でき、さらには医療費の削減、入院患者の抑制や患者家族の負担、医療従事者の負担も大きく軽減が期待できる。

04-127 白血病の再発を早期発見する
低侵襲モニタリング検査・MyRD[®]の開発・事業化
 Class III 東京大学医科学研究所、(株)理研ジェネシス、(株)Liquid Mine

急性白血病では実用的なモニタリング検査がない

1. 既存の検査では、ごく一部の遺伝子変異(約30%)しか調べることができない。
2. 正確に患者の原因遺伝子変異が同定できないため、再発モニタリング検査を受けられる患者が少ない。
3. 再発モニタリング検査は骨髄液採取が行われるため、患者の精神的・身体的負担が大きい。

全遺伝子変異を同定し、高適応性と低侵襲性を実現


1. 全ゲノム解析により、全遺伝子変異をほぼ同定可能。
2. 再発モニタリング検査は、既存の検査では約30%しか受けられないが、全遺伝子変異を同定するためほぼ全ての患者で受けることが可能になる(高適応性)。
3. 骨髄液採取ではなく採血で検査可能なため、患者の精神的・身体的負担を大きく軽減できる(低侵襲性)。

東京大学発ベンチャー企業:(株)Liquid Mine

(株)Liquid Mineは、日本のゲノム医療をリードする東京大学医科学研究所のエキスパートチームと協働し、最先端の遺伝子解析技術により、白血病をはじめとするすべてのがんを克服することを目指している。


全ゲノム解析による原因遺伝子検索

1. 全ゲノムシーケンス




患者の検体よりがん由来のDNAを抽出し次世代シーケンスにて配列を解析する

2. 全ゲノムデータ解析



スーパーコンピュータにてがん由来のゲノム配列を決定する


3. 原因遺伝子の絞り込み



Yokomon[®]プログラムを用い、がん由来の変異を血液内科専門医により絞り込みを行い、個々の患者に特異な変異を決定する


個別化検査薬による再発モニタリング

4. 個別化検査薬の作成




「3.」で絞り込んだ結果を用いPrimer/Probeを個別に作成する

5. 原因遺伝子のモニタリング



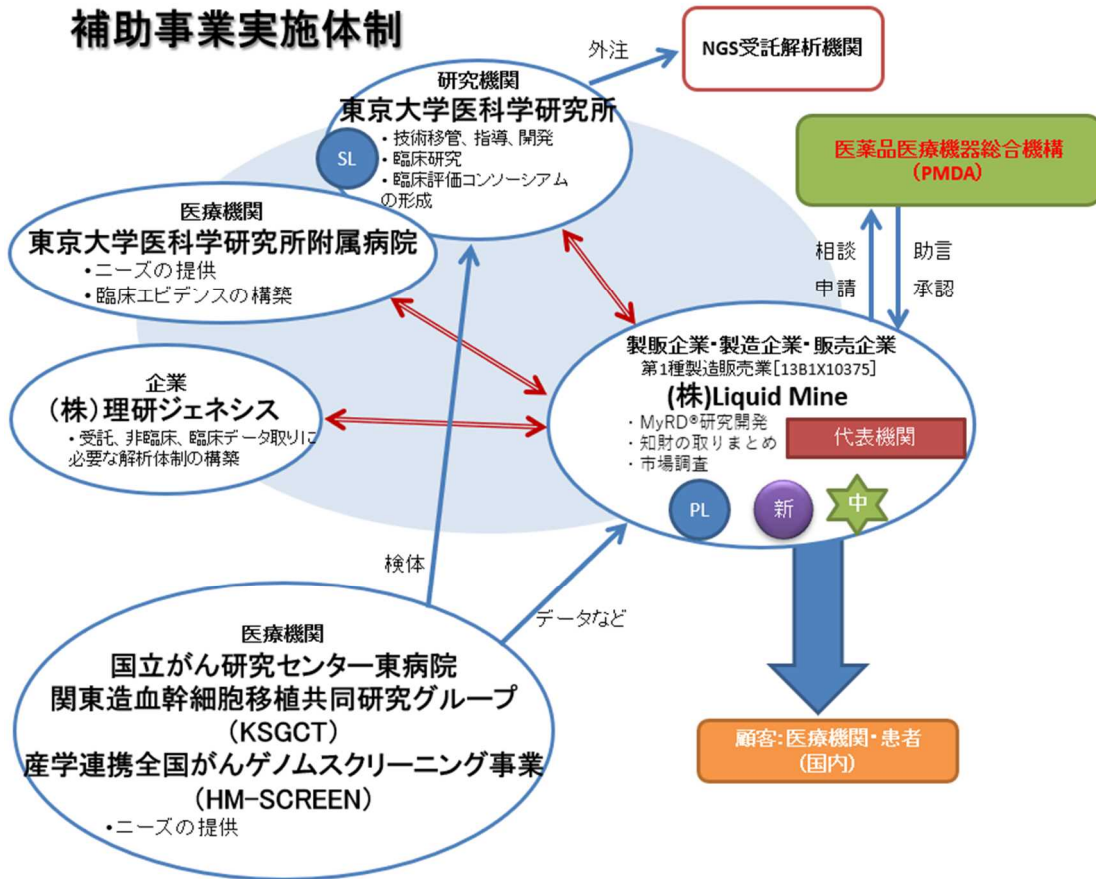
セルフリーDNA中の原因遺伝子をデジタルPCR法を用いて高感度に検出する

6. レポート作成



モニタリングの結果を時系列で観察し、再発の有無を報告する

補助事業実施体制



1.1 事業の目的

白血病は抗がん剤治療で治癒を目指せる数少ないがんだが、治療後の高い再発率が問題でいかに再発させないかという治療戦略が非常に重要である。また、検査の面でも多くの課題があり、白血病患者は再発しないようにモニタリング検査を受けるが、骨髄検査を定期的に受けなければならない、患者の精神的・身体的負担が大きい。特に実用的な再発モニタリング検査がないのが現状であり、医療現場には強いニーズがある。これを解決するために、横山らは、血液検査で再発モニタリング検査を行うことができ、患者の精神的・身体的負担を大きく軽減できる検査を開発した。本研究開発課題では、横山らが開発した技術・MyRD[®]を株式会社Liquid Mineでさらに研究開発を重ね、有効性の検証、改善や改良を行っていくことを目的としている。

1.2 事業の実施体制

代表機関：株式会社Liquid Mine

PL： 岸本 倫和（株式会社Liquid Mine）

SL： 横山 和明（国立大学法人東京大学）

共同体： ①国立大学法人東京大学
②株式会社理研ジェネシス

1.3 最終製品（＝事業化する医療機器）

(1) 事業化する医療機器の概要

1) 医療機器等の種類

機器等の種類	プログラム医療機器	クラス分類	クラスⅢ
製品名	MyRD [®] （マイアールディー） 遺伝子解析システム（仮）	分類名称（一般的名称）	新医療機器のため 該当名称なし
対象疾患	急性白血病（予定）	届出／認証／承認	承認（予定）
想定される販売先	医療機関	新／改良／後発	新医療機器
使用目的又は効果	<ul style="list-style-type: none"> ・本品は、急性リンパ性白血病/急性骨髄性白血病と診断された患者の骨髄液または血液から抽出したDNAの全ゲノム解析により、患者個々に疾患原因遺伝子の特定を行う。 ・本品は、治療後の急性白血病患者の全血から分離した血漿または血清から抽出した遊離DNA（cfDNA）、骨髄中に残存する患者特異的な変異情報（データ）を解析するプログラムで、特定された疾患原因遺伝子を骨髄液または血液から抽出されたDNAの解析によって経過観察を行い、治療の要否の決定を補助する。 ・本品は、再発ハイリスク例の同定による精密な造血幹細胞移植適応の決定、医薬品の適応判定の補助を目的として、対応する遺伝子変異等を検出する。 		
薬事申請予定者	株式会社 Liquid Mine	医療機器製造販売業許可	第1種医療機器製造販売業 [13B1X10375]
当該製品の製造を担う 事業予定者	株式会社 Liquid Mine	医療機器製造業許可	
		業許可	
		業許可	

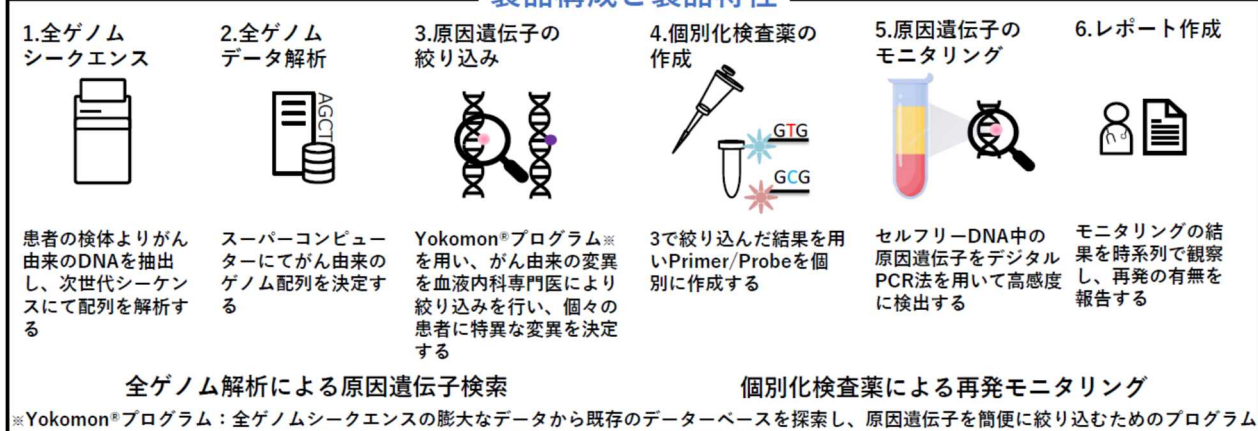
2) 医療機器等のターゲット市場

	国内市場	海外市場
薬事申請時期	非公開	
上市時期		
想定売上（上市后3年目）		
市場規模（上市后3年目）		
想定シェア（上市后3年目）		

3) 事業化する医療機器の概観・特長

装置構成：個別化情報を扱うプログラム医療機器＋付属品（再発モニタリング検査）とし、全ゲノムシーケンスからレポート作成までの全ての工程をプログラム医療機器とする構成。

製品構成と製品特性



本研究開発課題の「MyRD[®]（マイアールディー）」は白血病患者の原因遺伝子変異を正確に同定することができる全ゲノム解析技術、患者の原因遺伝子変異に合わせた検査薬の作製技術、再発モニタリング検査を血液検査で受けることができる技術の3つの技術を合わせたこれまでにない技術である。

(2) 市場性（想定購入顧客）

1) 当該機器等の市場性及び医療現場で期待される波及効果

本研究開発課題は、患者の負担を大きく軽減し、患者のQOL（Quality of Life）「生活の質」を高める。また、白血病患者に最適な治療方針・治療法の提供が可能になることにより、薬剤到達率が向上し、白血病患者の生存率が大きく改善されることが期待できる。さらに、医療費の削減、入院患者の抑制に大きく貢献でき、それらが抑制されることにより、患者家族の負担、医療従事者の負担も大きく軽減できる。製薬会社との協力・協業・共同研究・共同開発等の提携を検討中であり、本研究開発課題の技術を使って試験を実施する予定もある。本技術は、製薬会社が発売している既存薬剤、新規薬剤の治験や臨床性能試験の客観的な治療効果モニタリングの指標とし、製薬会社が必要なデータを提供することが可能である。白血病以外の他がん種への拡大、製薬会社の新規・既存薬剤の開発補助を行うことも可能となり、多くの企業との連携の可能性が高い。検査薬の作製でも、企業との提携を検討中であり、事業提携の可能性が高い。多くの製薬会社、企業との連携が可能であり、医療経済への波及効果は高いと考えられる。

① 提案する機器の想定顧客

対象ユーザーは医師、エンドユーザーは白血病患者である。

② 提案する機器の想定市場規模

非公開

(3) 競合製品／競合企業との差別化要素

1) 競合製品／競合企業の動向

非公開

2) 当該医療機器等と競合製品／企業とのベンチマーキング（競合との差別化要素）

競合機器は存在しないが、類似機器として遺伝子パネル検査との比較表を記載した。

	提案機器 MyRD®（仮）	類似機器 1 Foundation One Heme	類似機器 2 大塚血液がんパネル
メーカー	Liquid Mine	中外製薬	大塚製薬
概要	再発モニタリング検査	包括的ゲノム プロファイリング検査	包括的ゲノム プロファイリング検査
型式	非公開	パネル+RNAseq	パネル+RNAseq
特徴		対象：血液がん パネル検査 検査遺伝子数 400	対象：血液がん パネル検査 検査遺伝子数 454
国内市場規模		海外のみ	未発売
国内シェア		海外のみ	未発売
海外市場規模			
海外シェア			
売価		\$7200	未定
保険償還 点数		海外のみ	未定
クラス分類			

1.4 上市（投資回収）に至るまでのプロセス（事業計画）

(1) 補助期間後を含めた事業計画の概要

上市(投資回収)に至るまでのプロセス(事業計画)
 【補助事業期間後を含めた事業計画の概要】

案件番号	04-127
代表機関名	株式会社 Liquid Mine
事業名	白血病の再発を早期発見する低侵襲モニタリング検査・MyRD [®] の開発・事業化

	2021年度 以前	2022年度												2023年度												2024年度												2025年度				2026年度				2027年度				2028年度											
		4	5	6	7	8	9	10	11	12	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	1	2	3	4-6	7-9	10-12	1-3	4-6	7-9	10-12	1-3	4-6	7-9	10-12	1-3	4-6	7-9	10-12	1-3								
要素技術開発	コンセプト設計 試作機開発																									製品評価			非臨床試験			製品評価(臨床試験)																													
試作機・量産機 開発・改良 【製品名】MyRD [®]																									QMS体制の構築																																				
臨床研究																									非臨床試験						臨床試験																														
薬事申請	医療機器製造販売業許可取得	PMDA：全般相談												PMDA：開発前相談						申請/パッケージ準備																																									
知財対応	国内特許出願 国外特許出願	新たな知財の探索・調査 知財交渉・契約																																																											
販売戦略	国内市場調査 国外市場調査	販売体制検討・国内販売チャネル決定												国内販売計画書作成						サービス体制構築										サービス対応																															
販売体制検討・国内販売チャネル決定																									販売体制検討・国外販売チャネル決定						国外販売計画書作成																														
上市時期																																					★ 国内上市																								
スケジュール変更理由	<p>・製品改良のスケジュール変更理由： 製品改良は常に必要であるため2026年度からではなく、非臨床試験実施時から行う計画に変更している。</p> <p>・非臨床試験、臨床試験のスケジュール変更理由：IRB審査と非臨床試験研究計画書作成に時間を要したため、後ろ倒ししている。それに伴い製品評価も変更している。</p> <p>・QMS体制構築スケジュール変更理由： 製造所、委託ラボの場所、東大スハコンの事業内での位置づけについて検討中であるため、延長している。</p>																																																												
事業の実施内容	<p>(2)臨床研究：①非臨床試験 (3)許認可戦略：①許認可相談（PMDA：対面助言）、②QMS体制構築 (4)知財戦略：①アメリカ、EU PCT出願、②新たな特許の探索、③知財調査、④知財交渉・契約 (5)製造サービス戦略：①製造体制構築、②製造技術開発 (6)販売戦略：②体制構築/国内販売チャネル</p> <p>(1)製品開発・評価：③製品評価(非臨床試験データ解析) (2)臨床研究：①非臨床試験②治験届提出③治験(臨床試験) (3)許認可戦略：①許認可相談（PMDA：対面助言）②QMS体制構築 (4)知財戦略：①アメリカ、EU PCT出願②新たな特許の探索③知財調査④知財交渉・契約 (5)製造サービス戦略：①製造体制構築②製造技術開発 (6)販売戦略：②体制構築/国内・国外販売チャネル④国内販売計画書作成</p> <p>(1)製品開発・評価：③製品評価(非臨床試験データ解析)④製品評価(治験(臨床試験)データ解析) (2)臨床研究：③治験(臨床試験) (3)許認可戦略：③医療機器製造販売承認申請 (4)知財戦略：②新たな特許の探索③知財調査 (5)製造サービス戦略①製造体制構築 (6)販売戦略：②体制構築/国外販売チャネル④国内販売計画書作成</p>																																																												

(2) 投資回収計画

① 国内

	R4 (2022)	R5 (2023)	R6 (2024)	R7 (2025)	R8 (2026)	R9 (2027)	R10 (2028)	R11 (2029)	R12 (2030)	R13 (2031)
薬事申請時期	非公開									
上市時期										
支出額(単位:億円)										
うち補助対象										
うち自己負担										
売上高(単位:億円)										
販売数量(単位:人)										

② 海外

	R4 (2022)	R5 (2023)	R6 (2024)	R7 (2025)	R8 (2026)	R9 (2027)	R10 (2028)	R11 (2029)	R12 (2030)	R13 (2031)
薬事申請時期	非公開									
上市時期										
支出額(単位:億円)										
うち補助対象										
うち自己負担										
売上高(単位:億円)										
販売数量(単位:)										

③ 国内・海外合計

	R4 (2022)	R5 (2023)	R6 (2024)	R7 (2025)	R8 (2026)	R9 (2027)	R10 (2028)	R11 (2029)	R12 (2030)	R13 (2031)
支出額(単位:億円)	非公開									
うち補助対象										
うち自己負担										
売上高(単位:億円)										
販売数量(単位:人)										

※各年4月～3月の年度で表記。

非公開

1.5 事業化に向けた検討結果

(1) ビジネススキームの特長

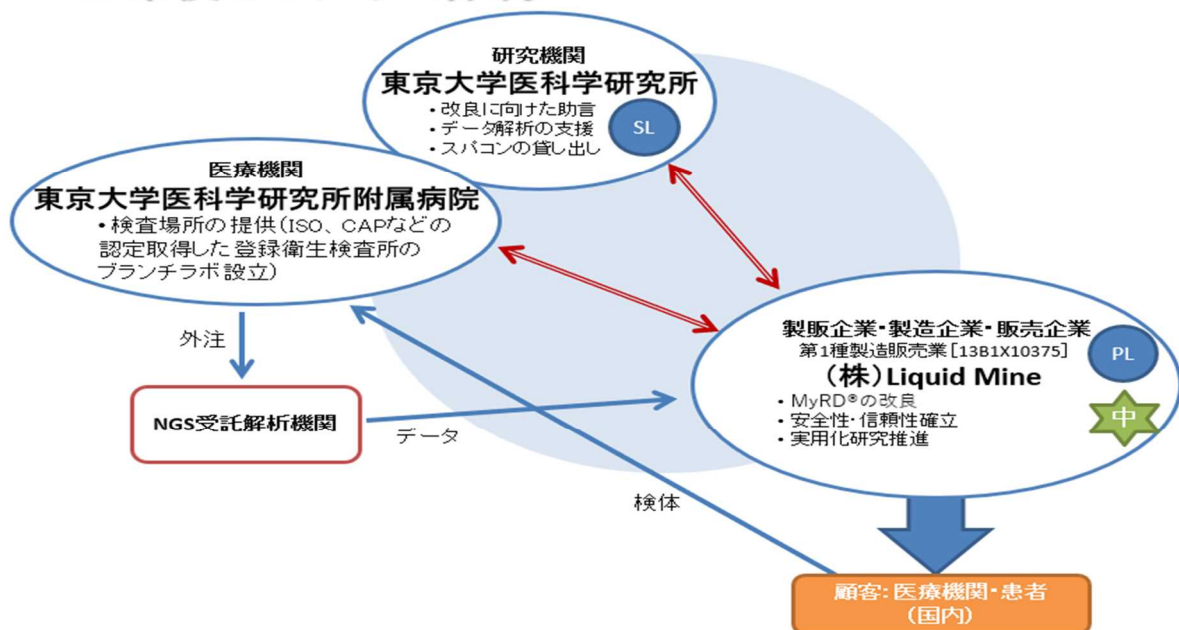
1) 売れ続けるためのビジネスの”仕組み”

本事業は骨髄液からの再発モニタリングではなくコアとなる遺伝子解析プログラムの Yokomon の活用により、採血データから白血病の再発についての早期診断を目的とした開発・事業化である。

- ・既存の白血病の確定診断と定期検査では全ての患者に痛みが伴う骨髄穿刺での検査が行われており、精緻で低侵襲な検査に対する白血病患者、血液内科医師のニーズは非常に高いことが確認できている。（弊社独自調査・対象医師など 145 名：「非常に良い 88%」、「保険適用を目指してもらいたい 97%」）。
- ・まずは非臨床試験、臨床試験を経て薬事申請に耐えうるエビデンスを構築する。これらと並行して、ガイドラインなどの掲載を長期的に想定し、必要な関連学会理事へ継続的な協議を行っていく。
- ・共同研究での継続的なデータ蓄積、研究結果の公表についても必要であれば関連研究機関との協議を行う。上市後を想定したこれまでの調査ですでに白血病患者が集まる基幹病院（JALSG）へのアクセスと情報収集が確立している。国内上市後に向けた協力体制として、患者検体を回収、販売促進、マーケティングが必要となるが、全国を網羅する検査会社との連携構築についても大手検査会社と調整が進んでいる。この協力体制は医療機関に対して、検査会社が契約フロントとなり効率化した解析受注網の構築を行う。全国からの継続的な解析受注のため、担当者への品質向上の教育、研修などをオンラインで行うことを想定している。
- ・MyRD®の認知向上のために継続して、臨床医師への定期的なアクセスを行なっていく。
- ・国内上市後、ロジスティック部分につながる血液内科医師による検査依頼が可能なシステム構築、検査会社との連携をする。医療機関から患者検体の発送が行われ、検査会社での全ゲノム解析、弊社でのデータ解析後にレポートのデータが提供されるが、これらのモニタリング検査結果の返却の際にもクラウドでの操作簡便なポータル活用でレポートのダウンロードなどシステムによる効率化を検討している。
- ・上記の上市前後のタイミングで MyRD®の技術の活用について、検査関連企業、製薬企業と協議を並行して重ねていく予定である。

2) ビジネス体制

上市後のビジネス体制



(2) 事業化に向けた検討結果

1) 薬事申請

- 厚生労働省への相談（2021年12月23日@厚生労働省 医療機器審査管理課）
株式会社Liquid Mine「MyRD®」の技術紹介
- 全般相談（2022年3月17日@PMDA）
薬事申請パッケージの内容について
- 全般相談（2022年11月7日@PMDA）
申請データパッケージやプログラムの動作内容などについて
- 厚生労働省からのヒアリング（2023年9月7日@厚生労働省 がん・疾病対策課）
株式会社Liquid Mine「MyRD®」の研究・開発状況のヒアリング

2) 知財戦略検討状況

- 国内外の先行技術調査と保有特許の精査（強化のための取組）
国内外の先行技術調査を行い、当社開発品が他社の権利を侵害していないことを確認した。引き続き、特許事務所と共に国内外の技術調査と保有特許の精査を行っており、知財戦略強化のための取り組みを行っております。
- 権利化／ブラックボックス化、意匠権・商標権等との組み合わせ等のミックス戦略
特許事務所と共に権利化／ブラックボックス化、意匠権・商標権等との組み合わせ等のミックス戦略の構築を行っております。
- 模倣品・侵害者が現れたときの対応
模倣品・侵害者が現れたときに、弁護士・弁理士と協議を行い、適切な対応をとる予定です。

3) 開発戦略検討状況

- 開発リスクの明確化と対応
会議やメールでの報告、連絡、相談を通じて、コンソーシアムメンバー内で情報共有を行い、開発リスクを検討し、対策を協議している。現在、大きな開発リスクは存在しない。
- 薬事申請に必要なエビデンス収集
PMDA 相談で試験の内容・方法の妥当性を精査し、順次試験を実施する予定です。
現在、エビデンス収集に大きな障壁は存在しない。

4) 販売戦略等

- 販売チャネル、供給（生産、物流）体制
株式会社理研ジェネシスと販売チャネル、供給（生産、物流）体制を組む予定です。
- アフターサービス体制、使用教育体制、クレーム処理体制
株式会社理研ジェネシスとアフターサービス体制、使用教育体制、クレーム処理体制を組む予定です。
- QMS 等の品質保証体制
株式会社Liquid Mineは、すでに第1種製造販売業の業許可取得済みであり、QMS 文書等の作成は完了しているが、QMS 等の品質保証体制の構築については、医療機器の製造販売業と検査ラボのQMS との

整合性が必要なため、委託ラボが確定次第、体制の修正・整備を行う予定です。

● 広報・普及計画

102施設 145名の医療機関の先生方と面談済みであり、保険適用を望む声が97%にのぼる。引き続き、株式会社Liquid Mineを中心に医療機関の先生方と面談し、普及を進める予定です。また、国内、国外での各種学会発表や学会展示を通じて、広報・普及に努める。

5) 事業化に向けた課題（隘路）と対応策（まとめ）

領域	事業化に向けた課題(隘路)	左記への対応策
薬事	<ul style="list-style-type: none"> ① 製造所、委託ラボの指定 ② 分析性能、臨床性能、臨床的有用性のエビデンス構築 ③ プログラム医療機器に必要なプログラム設計・構築・検証 	<ul style="list-style-type: none"> ① PMDAからの回答待ち、ISO15189/CAP/CLIA認証取得衛生検査所と相談中 ② 関東造血幹細胞移植共同研究グループ(KSGCT)、その他バイオバンク検体を用いて解析 ③ データの収集、検証を検討する委託ラボと性能試験の進捗に合わせて開始する
知財	<ul style="list-style-type: none"> ① Yokomonプログラムは日本、アメリカ、ヨーロッパの特許出願が完了している ② Yokomonの補足プログラムは日本での特許出願完了、必要があればアメリカ、ヨーロッパへの出願を行う ③ 個別化検査薬の設計方法は日本での特許出願完了、アメリカ、ヨーロッパへの出願は検討中である 	<ul style="list-style-type: none"> ①、②、③ 必要があれば特許の修正を行い、継続的に社内外の特許のモニタリングを行っていく
技術・評価	<ul style="list-style-type: none"> ① 各工程の手順・記録 ② 全ゲノムシーケンスのライブラリー調整工程の推奨基準、シーケンス工程の推奨基準、解析工程の基準 ③ 検体の安定性 	<ul style="list-style-type: none"> ① 各工程を実施し、PDCAを回して計画と改善を継続的に行っていく ② 非臨床試験の中で決めていく ③ 検体種に合わせてDNA抽出用採血管やcfDNA抽出用採血管を使用し、品質管理に耐えうるDNAを抽出できる基準を決める
その他事業化全般	<ul style="list-style-type: none"> ① 東大医科研のスパコンの薬事規制上の業態、位置づけ 	<ul style="list-style-type: none"> ① PMDAからの回答待ち PMDA、厚生労働省と相談・協議し、決めていく

1.6 令和4年度補助事業の成果概要

(1) 補助事業の事業概要

2022年3月にPMDAと全般相談(薬事申請パッケージの内容について)を行った。2022年11月に全般相談(申請データパッケージやプログラムの動作内容などについて)を行い、委託ラボの指定・東大医科研のスパコンの薬事規制上の業態、位置づけについて、PMDAからの回答待ちです。相談内容をもとに非臨床試験内容を決定し、実施する。同時に、これまで作成したQMSマニュアルを基に理研ジェネシスとLiquid MineでのQMS体制を構築し、薬事申請の体制も整備する。また、米国、EUへのPCT出願は完了しており、製造三役の採用、自社製販体制構築のための自社に必要な書類・記録類の作成を行う。国内市場調査は完遂しているが、販売体制整備と非臨床試験を並行し、最新の国内外市場の動向について情報収集を引き続き行う。

(2) 補助事業終了時まで完成する試作品の概要

試作品名	概要
Yokomon/Yokomon SV	全ゲノム情報から filtering により、自動で原因遺伝子変異候補の絞り込みを行うプログラム
Yokomon プログラムの 補足プログラム：フィルター	全ゲノム情報から filtering により、自動で原因遺伝子変異候補の絞り込みを行うプログラムについてさらに効率化を高めるために用いるプログラムで全ゲノム情報の一次解析において利用する
Yokomon プログラムの 補足プログラム：解析担保	全ゲノム情報から filtering により、自動で原因遺伝子変異候補の絞り込みを行うプログラムについてさらに効率化を高めるために用いるプログラムで全ゲノム情報の一次解析において利用する
個別化検査薬の設計方法	全ゲノム情報から同定した変異のうち、特に構造変異について、デジタルPCRによる高感度モニタリングに必要なプライマーセットの設計方法

(3) 令和4年度の補助事業の成果と今後検討すべき課題

令和4年度実施内容(補助事業計画書)	令和5年3月末時点での達成状況(計画変更理由を含む)	今後検討・実施すべき事項
<p>① (2)臨床研究①非臨床試験 非臨床試験を行う体制を整備し、PMDAとの相談により非臨床試験内容の詳細を決め、検体間の比較、試薬・ロット間の比較、妨害物質の影響、健常人と急性白血病の比較を行う。全ゲノム解析はライセンス契約している東京大学のスパコンを使用し、解析を行う。</p>	<p>【進捗 80% : ○】 各作業工程の手順書・記録書を作成し、ほぼ完成した。薬事担当者の採用により、薬事申請のための取得データを明確化することができた。患者検体を使用するために協力医療機関のIRBが完了した。KSGCT1702付随研究として非臨床試験の研究計画書を作成し、非臨床試験を実施、完了した。</p>	<p>非公開</p>

令和4年度実施内容（補助事業計画書）	令5年3月末時点での達成状況（計画変更理由を含む）	今後検討・実施すべき事項
再発モニタリングではプライマープローブの設計、結果の解析を行う。		
② (3)許認可戦略①許認可相談 6月に全般相談、夏頃に開発前相談、必要に応じて、後期にプロトコル相談(安全性、品質、性能、相関性、臨床性能試験)を行う。	▶ 【進捗 80% : ○】 11月に全般相談を行った。薬事担当者採用により薬事・許認可戦略が明確化された。委託ラボの指定・東大医科研のスパコンの薬事規制上の業態、位置づけについて、PMDAからの回答待ちとなっている。	▶ 非公開
③ (3)許認可戦略②QMS体制構築 QMS省令、QMS体制省令に従い、QMS省令遵守に必要な体制の整備として要求事項の人員配置(製造三役:総括製造販売責任者、国内品質業務運営責任者、安全管理責任者)を行うとともに、QMS省令の要求事項に必要な文書、記録書を整備する。	▶ 【進捗 80% : ○】 QMS省令、QMS体制省令に従い、QMS省令遵守に必要な体制の整備として要求事項の文書、記録書の整備は、ほぼ完了している。 製造三役の採用について、国内品質業務運営責任者の採用を検討している。	▶ 非公開
④ (4)知財戦略①アメリカ、EU PCT出願 アメリカ、EUのPCT出願は完了している。	▶ 【進捗 100% : ○】 完了している。	▶ なし。
⑤ (4)知財戦略②新たな特許の探索 最新の特許の探索を行う。	▶ 【進捗 100% : ○】 随時確認を行なっている。今後、出願の必要があれば東京大学との協議を行う。	▶ 引き続き、状況を確認する。
⑥ (4)知財戦略③知財調査 最新の知財の情報収集を行う。	▶ 【進捗 100% : ○】 特許事務所、弁理士と随時確認を行なっている。	▶ 引き続き、状況を確認する。
⑦ (4)知財戦略④知財交渉・契約 すでに本事業化に必要な特許の出願は終了している。	▶ 【進捗 100% : ○】 ① Yokomonプログラムは東京大学とLiquid Mineの特許共同出願に関して契約締結済み。 日本、アメリカ、ヨーロッパの特許出願が完了。 ② Yokomonの補足プログラムは日本、アメリカ、ヨーロッパでの特許出願が完了。 個別化検査薬の設計方法は日本での特許出願完了。 アメリカ、ヨーロッパへの出願は検討中。東京大学との独占実施権の協議を引き続き行っていく。	▶ 非公開

令和4年度実施内容（補助事業計画書）	令和5年3月末時点での達成状況（計画変更理由を含む）	今後検討・実施すべき事項
⑧ (5) 製造サービス戦略①製造体制構築 製造三役の採用、自社製販体制のための 自社に必要な書類・記録類の作成を行う。	▶ 【進捗 80% : ○】 自社製販体制構築のための書類・記録類の整理。 更新部分の洗い出しを行った。	▶ 継続して自社製販体制構築のための自社に 必要な書類・記録類の作成の更新を行う。
⑨ (5) 製造サービス戦略②製造技術開発 技術構築のための自社に必要な書類・記録類 の作成を行う。	▶ 【進捗 80% : ○】 自社製造技術構築のための書類・記録類の整理。 更新部分の洗い出しを行った。	▶ 継続して自社製造技術構築のための自社に 必要な書類・記録類の作成の更新を行う。
⑩ (6) 販売戦略②体制構築/国内販売チャ ネル 販売体制の概要を整備する。 医療機関や学会で最新の国内市場調査を 行う。必要に応じてアドバイザリーボードを 開催し、ニーズやニーズに対する解決策、 社会的意義、MyRD®の改善や改良、戦略に ついて議論する。 学会での情報収集を行う。	▶ 【進捗 100% : ○】 医療機関や学会での最新の国内市場調査について、 分担機関を通じ、関連医師への関係強化、協力体制 構築、患者ニーズの確認を行なった。 学会関連：第71回日本医学検査学会、第63回日本 臨床細胞学会総会、日本臨床検査標準協議会、 第62回日本リンパ網内系学会学術集会・総会、 第25回日本血液病理研究会、第29回日本遺伝子 診療学会大会、2022年度認定臨床化学・免疫化学 精度保証管理検査技師・第1回認定指定講習会、 第84回日本血液学会学術集会で白血病や遺伝子 検査に関する情報収集を行った。	▶ 関連学会、関連医師との関係強化のための 活動を引き続き行っていく。 学会関連は引き続き、学会等で最新の 情報収集を行う。

(4) 新型コロナウイルス感染症の影響

事業進捗への影響の有無・ある場合の具体的内容	検討している対応策
なし	

(5) 令和4年度の到達点（総括）

臨床研究・知財・製造サービス・販売において、おおむね計画通りに進める事ができ、順調に事業が進捗している。

許認可（薬事）において、委託ラボの指定・東大医科研のスパコンの薬事規制上の業態、位置づけについて、PMDAからの回答待ちの部分があるため、事業に遅れがでないよう、PMDAと密に連絡をとるようにしている。

1.7 補助事業の振り返り

(1) チェックリストによる自己評価結果

	項目	評価
① 事業進捗状況	計画に対する進捗、計画の見直し中断中止が必要な状況になっていない	○十分
② 事業（開発）成果	計画した成果が着実に得られている	○十分
③ 実施体制	代表機関を中心とした研究開発体制が適切に組織されている	○十分
	製造販売企業等が意欲を持って参加している	○十分
	コンソ内の十分な連携がとれている	○十分
④ 今後の見通し	今後開発を進めていく上で、問題が無い	△一部
	開発計画が具体的で明確な目標がある	○十分
⑤ 事業で定める項目および総合的に勘案すべき項目	妥当な医療現場のニーズが明確になっている	○十分
	開発機器のコンセプトは明確になっている	○十分
	知財戦略が立案されている	○十分
	薬事戦略が立案されている	○十分
⑥ 総合評価	販売戦略が立案されている	○十分
		○十分

(2) 令和4年度補助事業を振り返って改善すべきだったと考える点

1) 事業体制

なし

2) 事業の進め方

なし

3) その他

なし

(3) 当初計画からの変更点（深耕点）とその理由

領域	変更前	変更後	変更理由
対象とする 課題・ニーズ	特に変更なし		
機器スペック・ ビジネスモデル	特に変更なし		
事業化体制	特に変更なし		
事業化計画 (開発・薬事・上 市スケジュール)	特に変更なし		

(4) 課題評価委員会・事業化コンサルでの指摘事項とその対応

領域	指摘事項	対応
薬事	本開発製品の標榜をどこに絞った上で保険適用を取得し、 上市させるのか等、事業戦略についても検討すべき	遺伝子パネル検査等の薬事申請経験者を Liquid Mine で採用し、 薬事・事業戦略について検討しなおしている。薬事担当者の採用に より、中間報告→解析指示のステップの「解析プログラム」を申請 することや分析性能、臨床性能、臨床的有用性のエビデンスを構築 するための取得すべきデータが明確になり、事業戦略の方向性が 明確化した。
知財	指摘なし	
技術・評価	本技術の POC の確立が未達であること、技術的な課題やその解決 方法、医療技術を事業としていかに実用化させるのか	MyRD®の研究段階でのデータは取り終わっているが、改善と改良を 繰り返し行うことにより最終仕様を決めるために非臨床試験で 医療機器開発 POC を確立する。そのうえで、薬事承認・保険適用に 必要なデータをさらに非臨床試験で取得し、非臨床 POC を取得する。 患者検体を用いて非臨床試験を実施し、作成した手順書・記録書 を使用してデータ取得を行うとともに各工程の改善・改良を行った。
その他事業 化全般	委託ラボ、自社ラボ構想や資金計画も含めた事業化計画を 明確に示すこと	委託ラボについては、厚生労働省内での議論にまだ時間がかかる 見込みであるとの回答を得ている。回答を待たずに事業を進める のであれば「自社ラボの設置」以外に選択肢はないため、引き続き 回答を待ちつつ、事業展開に向けたワークフローの準備を進める。 その回答・助言の元、計画、交渉、契約、準備等を行う。 計画に 4 カ月程度、交渉・契約・準備に 4 カ月程度を見込んでおり、

領域	指摘事項	対応
		<p>2024 年度内の委託を目指しているが、PMDA の回答が遅れているため後ろ倒しになる可能性がある。 委託ラボの初期費用としては約 1 億円を想定している。 自社ラボについては保険適用後、事業が軌道に乗ってから検討を行う予定であるが、初期費用として約 4 億円を想定している。</p>
	<p>分担機関も含めて体制の立て直しを行い、研究に参加する人員の充実を図ること</p>	<p>事業体制の見直しについては Liquid Mine は技術部・薬事部の新規採用を令和 4 年上半期に行った。理研ジェネシスは遺伝子解析部と営業部を中心に大幅増員を令和 4 年下半期に行った。 バイオインフォマティシャンやエンジニアについては現在も採用活動中で引き続き採用活動を行い、早急に人員の充実を図りたいと考えている。適切な人材が見つからない場合は業務委託することも想定している。</p>

(5) 継続条件への対応状況

継続条件	対応状況
なし	

1.8 令和5年度以降の実施内容に関する計画（案）

(1) 令和5年度の事業概要

進行中、計画中の臨床性能試験（急性骨髄性白血病と急性リンパ性白血病、それぞれ最大50症例合わせて最大100症例）を行い、臨床有用性についての検討を行う。同時に、理研ジェネシスと分析性能試験に備えたWetパートのワークフローを確定し、委託ラボへの技術移管に必要な文書作成を行う。また、Dryパートの固定のために東京大学医科学研究所・横山、井元とDryパートの固定（解析パイプライン）を行う。

移植するための解析パイプライン（参照データベースの決定、Yokomonを始めとする解析プログラム）を固定し、シーケンスデータから解析レポートまでの工程を確定し、全ゲノム解析のキュレーションやプライマー・プローブの作製、ddPCR結果の判定など人が判断する部分についての基準を検討し、品質評価基準とともに決定していく。

許認可戦略に関しては、前年度のPMDA全般相談の回答を受けて、次の全般相談に進み、必要に応じて対面助言（RS戦略相談、プロトコル相談、開発前相談）を行う。また、PMDAからの回答に沿って委託ラボの選定のためのコンペを行い、委託ラボとの業務委託内容の決定、技術移管の計画・準備、契約を行う。

知財戦略に関しては、米国、EUへのPCT出願は完了している。国内市場調査は完遂しているが、販売体制整備と分析性能試験、臨床性能試験を並行し、最新の国内、海外市場の動向について引き続き、情報収集を行う。

(2) 令和5年度補助事業の実施内容

項目名	実施主体	具体的な内容
①製品開発・評価 1. Wet ワークフロー固定 2. Dry ワークフロー固定 3. 分析性能評価 （非臨床試験データ解析） 4. 臨床性能評価 （臨床試験データ解析）	1. Liquid Mine、東京大学、理研ジェネシス 2. Liquid Mine、東京大学 3. Liquid Mine、東京大学、理研ジェネシス 4. Liquid Mine、東京大学、理研ジェネシス	Wetパート（全ゲノム解析とddPCR解析）の分析性能の確認試験を行い、Wetワークフローを固定する。 Dryパートでは移植する解析パイプライン（参照データベースの決定、Yokomonを始めとする解析プログラム）を固定し、シーケンスデータから解析レポートまでの工程を確定し、全ゲノム解析のキュレーションやプライマー・プローブの作製、ddPCR結果の判定など人が判断する部分についての基準を検討する。
②臨床研究 1. 分析性能試験（非臨床試験） 2. 臨床性能試験（臨床試験）	1. Liquid Mine、東京大学、理研ジェネシス 2. Liquid Mine、東京大学、理研ジェネシス	委託ラボへの技術移管の完了後、分析性能試験を開始する。 また、KSGCTの協力により、急性リンパ性白血病での臨床性能確認のための観察研究を実施する。
③許認可戦略	1. Liquid Mine、東京大学	前年度のPMDA全般相談の回答を受けて、次の全般相談に進み、必要に応じて

項目名	実施主体	具体的な内容
1. PMDA 全般相談 2. PMDA 対面助言	2. Liquid Mine、東京大学	対面助言（RS 戦略相談、プロトコル相談、開発前相談）を行う。
④知財戦略 1. 新たな特許の探索 2. 知財調査	1. Liquid Mine 2. Liquid Mine	最新の特許の探索を行う。 最新の知財の情報収集を行う。
⑤製造サービス戦略 1. 製造体制構築（委託ラボ） 2. QMS 体制（検査・製販）の整合 3. サービス体制構築	1. Liquid Mine 2. Liquid Mine 3. Liquid Mine	委託ラボの選定のためのコンペを行い、委託ラボとの業務委託内容の決定、 技術移管の計画・準備、契約を行う。 また、検査と製販の QMS の整合を図り、販売体制を見据えた登録衛生検査所 （委託ラボ）とのサービス体制の検討を開始する。
⑥販売戦略 1. 体制構築/国内販売チャネル	1. Liquid Mine	販売体制の概要を整備する。 医療機関や学会で最新の国内市場調査を行う。 学会での情報収集を行う。

1.9 事業に関する連絡窓口

株式会社 Liquid Mine

〒150-0043 東京都渋谷区道玄坂 1-10-8 渋谷道玄坂東急ビル Plug and Play Shibuya

電話: 03-6416-4809 / FAX: 03-6416-4810 / E-mail: tkishimoto@liquidmine.co.jp