

(12) 特許協力条約に基づいて公開された国際出願

(19) 世界知的所有権機関
国際事務局

(43) 国際公開日
2023年1月5日(05.01.2023)

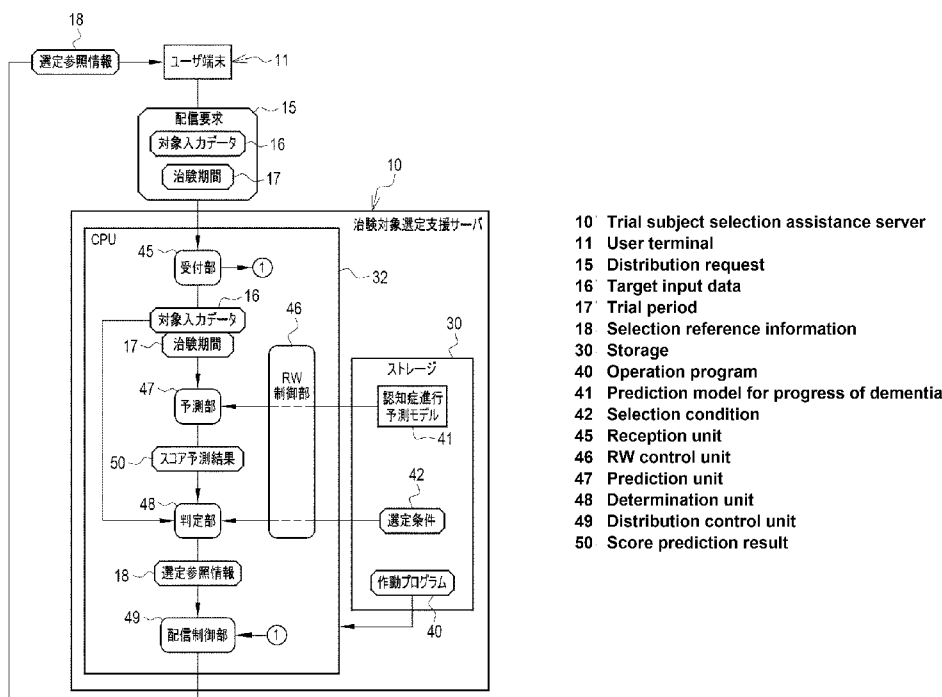


(10) 国際公開番号
WO 2023/276977 A1

- (51) 国際特許分類:
G16H 20/10 (2018.01) *G16H 50/50* (2018.01)
- (21) 国際出願番号: PCT/JP2022/025625
- (22) 国際出願日: 2022年6月27日(27.06.2022)
- (25) 国際出願の言語: 日本語
- (26) 国際公開の言語: 日本語
- (30) 優先権データ:
特願 2021-106862 2021年6月28日(28.06.2021) JP
特願 2021-152142 2021年9月17日(17.09.2021) JP
- (71) 出願人: 富士フイルム株式会社 (FUJIFILM CORPORATION) [JP/JP]; 〒1068620 東京都港区西麻布2丁目2番30号 Tokyo (JP).
- (72) 発明者: 王 彩華(WANG, Caihua); 〒2588577 神奈川県足柄上郡開成町牛島577番地 富士フイルム株式会社内 Kanagawa (JP).
- (74) 代理人: 弁理士法人太陽国際特許事務所(TAIYO, NAKAJIMA & KATO); 〒1600022 東京都新宿区新宿4丁目3番17号 Tokyo (JP).
- (81) 指定国(表示のない限り、全ての種類の国内保護が可能): AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BN, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DJ, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IQ, IR, IS, IT, JM, JO, JP, KE, KG, KH, KN, KP, KR, KW, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW,

(54) Title: MEDICAL ASSISTANCE DEVICE, OPERATION METHOD FOR MEDICAL ASSISTANCE DEVICE, AND OPERATION PROGRAM FOR MEDICAL ASSISTANCE DEVICE

(54) 発明の名称: 医療支援装置、医療支援装置の作動方法、医療支援装置の作動プログラム



(57) Abstract: This medical assistance device comprises a processor and a memory connected or built into the processor. The processor acquires a trial period and target input data, which is input data relating to a disease of a candidate for a pharmaceutical trial, inputs the target input data and the trial period to a machine learning model trained by using training data that includes stored input data relating to the disease at two or more points in time, and time intervals of the input data,

WO 2023/276977 A1

MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PA, PE,
PG, PH, PL, PT, QA, RO, RS, RU, RW, SA, SC, SD,
SE, SG, SK, SL, ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR, TT,
TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, WS, ZA, ZM, ZW.

- (84) 指定国(表示のない限り、全ての種類の広域保護が可能): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LR, LS, MW, MZ, NA, RW, SD, SL, ST, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), ユーラシア (AM, AZ, BY, KG, KZ, RU, TJ, TM), ヨーロッパ (AL, AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, RS, SE, SI, SK, SM, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, KM, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

添付公開書類 :

- 国際調査報告 (条約第21条(3))

causes prediction results relating to the disease of the candidate in the trial period to be output from the machine learning model, and in accordance with the prediction results, outputs selection reference information for determining whether the candidate will be made a subject for the trial.

(57) 要約: プロセッサと、プロセッサに接続または内蔵されたメモリと、を備え、プロセッサは、医薬の治験の対象候補者の疾患に係る入力データである対象入力データ、および治験期間を取得し、蓄積された二時点以上の疾患に係る入力データと、入力データの時間間隔とを含む教師データを用いて学習された機械学習モデルに、対象入力データおよび治験期間を入力し、治験期間における対象候補者の疾患に関する予測結果を機械学習モデルから出力させ、予測結果に応じて、対象候補者を治験の対象者とするか否かを決定するための選定参照情報を出力する、医療支援装置。

明 細 書

発明の名称：

医療支援装置、医療支援装置の作動方法、医療支援装置の作動プログラム

技術分野

[0001] 本開示の技術は、医療支援装置、医療支援装置の作動方法、医療支援装置の作動プログラムに関する。

背景技術

[0002] 本格的な高齢化社会の到来により、疾患、例えばアルツハイマー型認知症に代表される認知症の発症を予防したり、認知症の進行を遅らせたりする医薬（以下、抗認知症薬と略記する）の開発に力が入れている。抗認知症薬は、一定期間、例えば一年六カ月（十八カ月）間の治験を経てその効能が評価される。この治験の対象としては、抗認知症薬の効能を正しく評価するため、比較的認知症の進行が速い者が好ましい。というのは、認知症の進行が遅い者であると、抗認知症薬の効能により進行が抑えられているのか、その者特有の理由により進行が遅れているのかが判然としないためである。

[0003] そうなると、抗認知症薬の治験を行う前に、比較的認知症の進行が速い者を予測して、治験の対象として選定する必要がある。比較的認知症の進行が速い者を予測する方法としては、機械学習モデルを用いる方法がある。例えば「M. Nguyen, T. He and L. An et al. : Predicting Alzheimer's disease progression using deep recurrent neural networks, NeuroImage, Nov. 2020」（以下、文献1と表記する）には、機械学習モデルとして再帰型ニューラルネットワーク（RNN；Recurrent Neural Network）を用いて認知症の進行予測を行う技術が開示されている。文献1では、三時点以上の認知症に係る検査データ（例えば三カ月前、二ヶ月前、および一カ月前の検査データ）を、一纏まりの教師データとしてRNNに

与えて学習させている。

発明の概要

発明が解決しようとする課題

[0004] 認知症に係る検査データの提供者数は、最もポピュラーなデータベースであるADNI (Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative) でさえ3000にも満たない。つまり、文献1の手法では、教師データの数が圧倒的に足りない。したがって、文献1の手法では、過学習が起こって認知症の進行予測の精度が著しく低下し、抗認知症薬の治験の対象として相応しくない者を選定してしまうおそれがあった。

[0005] 本開示の技術に係る1つの実施形態は、医薬の治験の対象として相応しい者を高精度に選定することが可能な医療支援装置、医療支援装置の作動方法、医療支援装置の作動プログラムを提供する。

課題を解決するための手段

[0006] 本開示の医療支援装置は、プロセッサと、プロセッサに接続または内蔵されたメモリと、を備え、プロセッサは、医薬の治験の対象候補者の疾患に係る入力データである対象入力データ、および治験期間を取得し、蓄積された二時点以上の疾患に係る入力データと、入力データの時間間隔とを含む教師データを用いて学習された機械学習モデルに、対象入力データおよび治験期間を入力し、治験期間における対象候補者の疾患に関する予測結果を機械学習モデルから出力させ、予測結果に応じて、対象候補者を治験の対象者とするか否かを決定するための選定参照情報を出力する。

[0007] 時間間隔は、治験期間に応じて設定された間隔であることが好ましい。

[0008] 入力データは、疾患に係る検査の結果を示す検査データ、および疾患に係る診断の結果を示す診断データのうちの少なくともいずれか一つを含むことが好ましい。

[0009] 機械学習モデルは、予測結果として、疾患の進行度合いを定量的に表すスコアを出力することが好ましい。

- [0010] 機械学習モデルは、予測結果として、さらに疾患の進行度合いを定性的に表すクラスも出力することが好ましい。
- [0011] 教師データに加えて、医薬に応じて予め定められた採用条件を満たす治験適合データを有し、治験適合データの入力データおよび時間間隔を機械学習モデルに入力することで機械学習モデルから設定用予測結果が出力され、プロセッサは、設定用予測結果のデータ数の分布である設定用予測結果分布に少なくとも基づいて設定された選定条件にしたがった選定参照情報を出力することが好ましい。
- [0012] 選定条件は、治験適合データに含まれる正解データを元に抽出された群であって、治験の対象から排除すべき者の群の設定用予測結果のデータ数の分布である排除群予測結果分布に基づいて設定されることが好ましい。
- [0013] 選定条件は、治験適合データに含まれる正解データを元に抽出された群であって、治験の対象として選定すべき者の群の設定用予測結果のデータ数の分布である選定群予測結果分布に基づいて設定されることが好ましい。
- [0014] 設定用予測結果分布において複数の仮の選定条件が設定され、複数の仮の選定条件の各々について正解データに対する設定用予測結果の誤り数が計数され、誤り数が最小の仮の選定条件が選定条件として設定されることが好ましい。
- [0015] 選定条件は、設定用予測結果分布に加えて、治験適合データに含まれる正解データのデータ数の分布である正解データ分布にも基づいて設定されることが好ましい。
- [0016] 選定条件は、正解データ分布において設定された仮の選定条件を、設定用予測結果分布に適用することで設定されることが好ましい。
- [0017] 選定条件は、設定用予測結果分布において疾患の進行が急速な者が含まれるとして画定された領域の境界に設定されることが好ましい。
- [0018] 疾患は認知症であることが好ましい。
- [0019] 本開示の医療支援装置の作動方法は、医薬の治験の対象候補者の疾患に係る入力データである対象入力データ、および治験期間を取得すること、蓄積

された二時点以上の疾患に係る入力データと、入力データの時間間隔とを含む教師データを用いて学習された機械学習モデルに、対象入力データおよび治験期間を入力し、治験期間における対象候補者の疾患に関する予測結果を機械学習モデルから出力させること、並びに、予測結果に応じて、対象候補者を治験の対象者とするか否かを決定するための選定参照情報を出力すること、を含む。

[0020] 本開示の医療支援装置の作動プログラムは、医薬の治験の対象候補者の疾患に係る入力データである対象入力データ、および治験期間を取得すること、蓄積された二時点以上の疾患に係る入力データと、入力データの時間間隔とを含む教師データを用いて学習された機械学習モデルに、対象入力データおよび治験期間を入力し、治験期間における対象候補者の疾患に関する予測結果を機械学習モデルから出力させること、並びに、予測結果に応じて、対象候補者を治験の対象者とするか否かを決定するための選定参照情報を出力すること、を含む処理をコンピュータに実行させる。

発明の効果

[0021] 本開示の技術によれば、医薬の治験の対象として相応しい者を高精度に選定することが可能な医療支援装置、医療支援装置の作動方法、医療支援装置の作動プログラムを提供することができる。

図面の簡単な説明

- [0022] [図1]治験対象選定支援サーバおよびユーザ端末を示す図である。
[図2]対象入力データを示す図である。
[図3]治験期間を示す図である。
[図4]選定参照情報を示す図である。
[図5]治験対象選定支援サーバを構成するコンピュータを示すブロック図である。
[図6]治験対象選定支援サーバのCPUの処理部を示すブロック図である。
[図7]認知症進行予測モデルの詳細構成を示すブロック図である。
[図8]認知症進行予測モデルの学習フェーズにおける処理の概要を示す図であ

る。

[図9]認知症進行予測モデルの教師データの成り立ちを説明するための図である。

[図10]認知症進行予測モデルの教師データの成り立ちの別の例を説明するための図である。

[図11]認知症進行予測モデルの運用フェーズにおける処理の概要を示す図である。

[図12]選定条件を示す図である。

[図13]選定条件を満たしていた場合の選定参照情報を示す図である。

[図14]選定条件を満たしていなかった場合の選定参照情報を示す図である。

[図15]治験対象選定支援画面を示す図である。

[図16]選定参照情報を示すメッセージが表示された治験対象選定支援画面を示す図である。

[図17]二人の対象候補者の選定参照情報を示すメッセージが表示された治験対象選定支援画面を示す図である。

[図18]治験対象選定支援サーバの処理手順を示すフローチャートである。

[図19]選定条件の別の例を示す図である。

[図20]スコア予測結果の別の例を示す図である。

[図21]スコア予測結果のさらに別の例を示す図である。

[図22]進行予測結果の別の例を示す図である。

[図23]全データから教師データおよび治験適合データを生成する様子を示す図である。

[図24]教師データにて学習済みの認知症進行予測モデルに、治験適合データの設定用対象入力データおよび設定用治験期間を入力し、認知症進行予測モデルから設定用スコア予測結果を出力させる様子を示す図である。

[図25]設定用正解スコア分布および設定用スコア予測結果分布を示すグラフである。

[図26]設定用正解スコア分布および設定用スコア予測結果分布に基づいて選

定条件を設定する方法 1 を示す図である。

[図27]方法 1 により設定した選定条件を満たしていた場合を示す図である。

[図28]方法 1 により設定した選定条件を満たしていなかった場合を示す図である。

[図29]排除群設定用スコア予測結果分布を生成する様子を示す図である。

[図30]排除群設定用スコア予測結果分布に基づいて選定条件を設定する方法 2 を示す図である。

[図31]選定群設定用スコア予測結果分布を生成する様子を示す図である。

[図32]選定群設定用スコア予測結果分布に基づいて選定条件を設定する方法 3 を示す図である。

[図33]設定用スコア予測結果分布において複数の仮の選定条件を設定し、複数の仮の選定条件の各々について設定用正解スコアに対する設定用スコア予測結果の誤りの割合を計算し、誤りの割合が最小の仮の選定条件を選定条件として設定する方法 4 を示す図である。

[図34]設定用スコア予測結果分布において認知症の進行が急速な者が含まれるとして画定された領域の境界に選定条件を設定する方法 5 を示す図である。

発明を実施するための形態

[0023] [第 1 実施形態]

一例として図 1 に示すように、治験対象選定支援サーバ 10 は、ユーザ端末 11 にネットワーク 12 を介して接続されている。治験対象選定支援サーバ 10 は、本開示の技術に係る「医療支援装置」の一例である。ユーザ端末 11 は、例えば医薬開発施設に設置され、医薬開発施設において認知症、特にアルツハイマー型認知症の発症を予防したり、進行を遅らせたりする医薬、すなわち抗認知症薬の開発に携わる創薬スタッフが操作する。認知症としては、アルツハイマー型認知症の他に、レビー小体型認知症、および血管性認知症等が挙げられる。抗認知症薬は、アルツハイマー型認知症以外のアルツハイマー病に用いるものでもよい。具体的には、アルツハイマー病の発症

前段階 (Preclinical Alzheimer's disease: PAD)、および、アルツハイマー病による軽度認知障害 (MCI (Mild Cognitive Impairment) due to Alzheimer's disease: MCI) が挙げられる。以下、場合によりアルツハイマー病 (Alzheimer's disease) を AD と略す。疾患としては、例示の認知症のような脳疾患が好ましい。ユーザ端末 11 は、ディスプレイ 13、およびキーボード、マウスといった入力デバイス 14 を有する。ネットワーク 12 は、例えばインターネットあるいは公衆通信網等の WAN (Wide Area Network) である。なお、図 1 においては一台のユーザ端末 11 しか治験対象選定支援サーバ 10 に接続されていないが、実際には複数の医薬開発施設の複数台のユーザ端末 11 が治験対象選定支援サーバ 10 に接続されている。

[0024] ユーザ端末 11 は、治験対象選定支援サーバ 10 に配信要求 15 を送信する。配信要求 15 は、対象入力データ 16 および治験期間 17 を含む。配信要求 15 は、開発中の抗認知症薬の治験の対象となる者を選定する際に創薬スタッフが参照する選定参照情報 18 の配信を、治験対象選定支援サーバ 10 に行わせるための要求である。

[0025] 対象入力データ 16 は、治験の対象の候補となる者である対象候補者の認知症に係る入力データであり、認知症の診断基準に係るデータが好ましい。

[0026] 認知症の診断基準としては、日本神経学会監修の「認知症疾患診療ガイドライン 2017」、「国際疾病分類第 11 版 (ICD (International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems) - 11)」、米国精神医学会による「精神疾患の診断・統計マニュアル第 5 版 (Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Fifth Edition (DSM-5))」、および「米国国立老化研究所／アルツハイマー病協会ワークグループ (National Institute o

n Aging-Alzheimer's Association workgroup (NIA-AA) 基準」に記載された診断基準がある。かかる診断基準は援用することができ、これらの内容は本願明細書に組み込まれる。

[0027] 認知症の診断基準に係るデータとしては、上記診断基準に係るデータが挙げられる。対象入力データ16は認知症の診断基準に係るデータを含む。具体的には、認知症の診断基準に係るデータには、認知機能検査データ、形態画像検査データ、脳機能画像検査データ、血液・脳髄液検査データ、および遺伝子検査データ等がある。対象入力データ16は、少なくとも形態画像検査データを含むことが好ましく、少なくとも形態画像検査データおよび認知機能検査データを含むことがより好ましい。

[0028] 認知機能検査データには、臨床認知症評価法（以下、CDR-SOB (Clinical Dementia Rating-Sum of Boxes) と略す) スコア、ミニメンタルステート検査（以下、MMSE (Mini-Mental State Examination) と略す) スコア、およびアルツハイマー病評価スケール（以下、ADAS-Cog (Alzheimer's Disease Assessment Scale-cognitive subscale) と略す) スコア等がある。形態画像検査データには、核磁気共鳴画像法 (MRI; Magnetic Resonance Imaging) による脳の断層画像（以下、MRI画像という）28（図2参照）、コンピュータ断層撮影 (CT; Computed Tomography) による脳の断層画像等がある。

[0029] 脳機能画像検査データには、ポジトロン断層法 (PET; Positron Emission Tomography) による脳の断層画像（以下、PET画像という）、単一光子放射断層撮影 (SPECT; Single Photon Emission Computed Tomography) による脳の断層画像（以下、SPECT画像という）等がある。血液・脳髄液検査データには、脳脊髄液（以下、CSF (Cerebrospinal

nal Fluid) と略す) 中の p-tau (リン酸化タウ蛋白) 181 の量等がある。遺伝子検査データには、ApoE 遺伝子の遺伝子型の検査結果等がある。

[0030] 対象入力データ 16 は、創薬スタッフが入力デバイス 14 を操作することで入力される。対象候補者は、例えば、医薬開発施設の治験の募集に応じて集まった者達である。治験期間 17 は、文字通り抗認知症薬の治験を行う期間であり、開発中の抗認知症薬に応じて予め設定されている。なお、図示は省略するが、配信要求 15 は、配信要求 15 の送信元のユーザ端末 11 を一意に識別するための端末 ID (Identification Data) 等も含む。

[0031] 配信要求 15 を受信した場合、治験対象選定支援サーバ 10 は、認知症進行予測モデル 41 (図 6 参照) に対象入力データ 16 および治験期間 17 を入力し、認知症進行予測モデル 41 から対象候補者の認知症に関する予測結果を出力させる。治験対象選定支援サーバ 10 は、予測結果に応じた選定参照情報 18 を生成し、生成した選定参照情報 18 を配信要求 15 の送信元のユーザ端末 11 に配信する。選定参照情報 18 を受信した場合、ユーザ端末 11 は、選定参照情報 18 をディスプレイ 13 に表示し、選定参照情報 18 を創薬スタッフの閲覧に供する。

[0032] 一例として図 2 に示すように、対象入力データ 16 は、候補者データ 20、検査データ 21、および診断データ 22 を含む。候補者データ 20 は、対象候補者の属性を示すデータであり、対象候補者の年齢 23 および性別 24 を有する。なお、対象入力データ 16 は、例えば、配信要求 15 の送信日と同じ日に得られたデータである。対象入力データ 16 は、配信要求 15 の送信日と、送信日より三日前～一週間前までに得られたデータでもよい。また、対象入力データ 16 は、治験開始日、または治験開始日より三日前～一週間前までに得られたデータでもよい。

[0033] 検査データ 21 は、対象候補者の認知症に係る検査の結果を示すデータであり、認知機能検査データである認知能力テストスコア 25、血液・脳髄液

検査データである脳脊髄液（以下、CSF（Cerebrospinal Fluid）と略す）検査結果26、遺伝子検査データである遺伝子検査結果27、および形態画像検査データであるMRI画像28を有する。認知能力テストスコア25は、例えば、臨床認知症評価法（以下、CDR-SOB（Clinical Dementia Rating-Sum of Boxes）と略す）スコアである。CSF検査結果26は、例えば、CSF中のp-tau（リン酸化タウ蛋白）181の量である。

[0034] 遺伝子検査結果27は、例えば、ApoE遺伝子の遺伝子型の検査結果である。ApoE遺伝子の遺伝子型は、 $\epsilon 2$ 、 $\epsilon 3$ 、 $\epsilon 4$ の三種のApoE遺伝子のうちの二種の組み合わせ（ $\epsilon 2$ と $\epsilon 3$ 、 $\epsilon 3$ と $\epsilon 4$ 等）である。 $\epsilon 4$ を全くもたない遺伝子型（ $\epsilon 2$ と $\epsilon 3$ 、 $\epsilon 3$ と $\epsilon 3$ 等）の者に対して、 $\epsilon 4$ を1つないし2つもつ遺伝子型（ $\epsilon 2$ と $\epsilon 4$ 、 $\epsilon 4$ と $\epsilon 4$ 等）の者のアルツハイマー型認知症の発症リスクは、およそ3倍～12倍とされている。

[0035] 診断データ22は、検査データ21等を参照して現時点において医師が下した、対象候補者の認知症に係る診断の結果を示すデータである。診断データ22は、正常（NC；Normal Control）／発症前段階（PAD）／軽度認知障害（MCI）／アルツハイマー型認知症（ADM；Alzheimer Dementia）のいずれかである。このように、対象入力データ16は複数種類あり、認知症進行予測モデル41はいわゆるマルチモーダル型の機械学習モデルである。

[0036] 一例として図3に示すように、治験期間17は、本実施形態においては、一年六カ月（十八カ月）間である。治験期間17は、抗認知症薬によって異なるが、凡そ一年間～二年間程度である。

[0037] 一例として図4に示すように、選定参照情報18は、対象候補者が治験の対象として相応しい／相応しくない、のいずれかである。

[0038] 一例として図5に示すように、治験対象選定支援サーバ10を構成するコンピュータは、ストレージ30、メモリ31、CPU（Central Processing Unit）32、通信部33、ディスプレイ34、お

よび入力デバイス35を備えている。これらはバスライン36を介して相互接続されている。なお、CPU32は、本開示の技術に係る「プロセッサ」の一例である。

[0039] ストレージ30は、治験対象選定支援サーバ10を構成するコンピュータに内蔵、またはケーブル、ネットワークを通じて接続されたハードディスクドライブである。もしくはストレージ30は、ハードディスクドライブを複数台連装したディスクアレイである。ストレージ30には、オペレーティングシステム等の制御プログラム、各種アプリケーションプログラム、およびこれらのプログラムに付随する各種データ等が記憶されている。なお、ハードディスクドライブに代えてソリッドステートドライブを用いてもよい。

[0040] メモリ31は、CPU32が処理を実行するためのワークメモリである。CPU32は、ストレージ30に記憶されたプログラムをメモリ31へロードして、プログラムにしたがった処理を実行する。これによりCPU32は、コンピュータの各部を統括的に制御する。なお、メモリ31は、CPU32に内蔵されていてもよい。

[0041] 通信部33は、ユーザ端末11等の外部装置との各種情報の伝送制御を行う。ディスプレイ34は各種画面を表示する。各種画面にはGUI(Graphical User Interface)による操作機能が備えられる。治験対象選定支援サーバ10を構成するコンピュータは、各種画面を通じて、入力デバイス35からの操作指示の入力を受け付ける。入力デバイス35は、キーボード、マウス、タッチパネル、および音声入力用のマイク等である。

[0042] 一例として図6に示すように、治験対象選定支援サーバ10のストレージ30には、作動プログラム40が記憶されている。作動プログラム40は、コンピュータを治験対象選定支援サーバ10として機能させるためのアプリケーションプログラムである。すなわち、作動プログラム40は、本開示の技術に係る「医療支援装置の作動プログラム」の一例である。ストレージ3

0には、認知症進行予測モデル41および選定条件42も記憶されている。認知症進行予測モデル41は、本開示の技術に係る「機械学習モデル」の一例である。

[0043] 作動プログラム40が起動されると、治験対象選定支援サーバ10を構成するコンピュータのCPU32は、メモリ31等と協働して、受付部45、リードライト（以下、RW（Read Write）と略す）制御部46、予測部47、判定部48、および配信制御部49として機能する。

[0044] 受付部45は、ユーザ端末11からの配信要求15を受け付ける。配信要求15は、前述のように対象入力データ16および治験期間17を含んでいるので、受付部45は、配信要求15を受け付けることで、対象入力データ16および治験期間17を取得していることになる。受付部45は、対象入力データ16および治験期間17を予測部47に出力する。また、受付部45は、対象入力データ16のうちの認知能力テストスコア25を判定部48に出力する。さらに、受付部45は、図示省略したユーザ端末11の端末IDを配信制御部49に出力する。

[0045] RW制御部46は、ストレージ30への各種データの記憶、およびストレージ30内の各種データの読み出しを制御する。例えばRW制御部46は、認知症進行予測モデル41をストレージ30から読み出し、認知症進行予測モデル41を予測部47に出力する。また、RW制御部46は、選定条件42をストレージ30から読み出し、選定条件42を判定部48に出力する。

[0046] 予測部47は、対象入力データ16および治験期間17を認知症進行予測モデル41に入力し、認知症進行予測モデル41からスコア予測結果50を出力させる。予測部47は、スコア予測結果50を判定部48に出力する。スコア予測結果50は、本開示の技術に係る「予測結果」および「認知症の進行度合いを定量的に表すスコア」の一例である。

[0047] 判定部48は、選定条件42に則って、受付部45からの認知能力テストスコア25および予測部47からのスコア予測結果50に応じて、対象候補者が治験の対象として相応しいか否かを判定する。判定部48は、判定結果

に基づいて選定参照情報 18 を生成し、生成した選定参照情報 18 を配信制御部 49 に出力する。

[0048] 配信制御部 49 は、配信要求 15 の送信元のユーザ端末 11 に選定参照情報 18 を配信する制御を行う。この際、配信制御部 49 は、受付部 45 からの端末 ID に基づいて、配信要求 15 の送信元のユーザ端末 11 を特定する。

[0049] 一例として図 7 に示すように、認知症進行予測モデル 41 は、特徴量抽出層 55、自己注意（以下、SA (Self-Attention) と略す) 機構層 56、全体平均プーリング（以下、GAP (Global Average Pooling) と略す) 層 57、全結合（以下、FC (Fully Connected) と略す) 層 58、59、および 60、バイリニア（以下、BL (Bi-Linear) と略す) 層 61、並びにソフトマックス関数（以下、SMF (SoftMax Function) と略す) 層 62 を有する。

[0050] 特徴量抽出層 55 は、例えば DenseNet (Densely Connected Convolutional Networks) である。特徴量抽出層 55 には MRI 画像 28 が入力される。特徴量抽出層 55 は、MRI 画像 28 に対して畳み込み処理等を施し、MRI 画像 28 を特徴量マップ 63 に変換する。特徴量抽出層 55 は、特徴量マップ 63 を SA 機構層 56 に出力する。

[0051] SA 機構層 56 は、特徴量マップ 63 に対して、特徴量マップ 63 の処理対象の特徴量に応じて畳み込みフィルタの係数を変更しつつ畳み込み処理を施す。以下、この SA 機構層 56 で行われる畳み込み処理を、SA 畳み込み処理という。SA 機構層 56 は、SA 畳み込み処理後の特徴量マップ 63 を GAP 層 57 に出力する。

[0052] GAP 層 57 は、SA 畳み込み処理後の特徴量マップ 63 に対して、全体平均プーリング処理を施す。全体平均プーリング処理は、特徴量マップ 63

のチャンネル毎に、特徴量の平均値を求める処理である。例えば特徴量マップ63のチャンネル数が512であった場合、全体平均プーリング処理によって512個の特徴量の平均値が求められる。GAP層57は、求めた特徴量の平均値をBL層61に出力する。

[0053] FC層58には、候補者データ20、MRI画像28を除く検査データ21A、診断データ22、および治験期間17が入力される。候補者データ20の性別24は、男性が1、女性が0等と数値化して入力される。検査データ21の遺伝子検査結果27も同様に、 ε_2 と ε_3 の組み合わせが1、 ε_3 と ε_3 の組み合わせが2等と数値化して入力される。診断データ22も同様に数値化して入力される。FC層58は、これら各データの個数分のユニットをもつ入力層と、BL層61で扱うデータの個数分のユニットをもつ出力層とを有する。入力層の各ユニットと出力層の各ユニットは、互いに全結合されていて、それぞれに重みが設定されている。入力層の各ユニットには、候補者データ20、MRI画像28を除く検査データ21A、診断データ22、および治験期間17が入力される。これら各データと、各ユニット間に設定された重みとの積和が、出力層の各ユニットの出力値となる。FC層58は、出力層の出力値をBL層61に出力する。

[0054] BL層61は、GAP層57からの特徴量の平均値、およびFC層58からの出力値に対してバイリニア処理を施す。BL層61は、バイリニア処理後の値をFC層59および60に出力する。BL層61およびバイリニア処理については、下記文献を参照されたい。

<Goto, T. et al., Multi-modal deep learning for predicting progression of Alzheimer's disease using bi-linear shake fusion, Proc. SPIE 11314, Medical Imaging (2020)>

[0055] FC層59は、バイリニア処理後の値をSMF層62のSMFで扱う変数

に変換する。FC層59は、FC層58と同様に、バイリニア処理後の値の個数分のユニットをもつ入力層と、SMFで扱う変数の個数分のユニットをもつ出力層とを有する。入力層の各ユニットと出力層の各ユニットは、互いに全結合されていて、それぞれに重みが設定されている。入力層の各ユニットには、バイリニア処理後の値が入力される。バイリニア処理後の値と、各ユニット間に設定された重みとの積和が、出力層の各ユニットの出力値となる。この出力値がSMFで扱う変数である。FC層59は、SMFで扱う変数をSMF層62に出力する。SMF層62は、変数をSMFに適用することで進行予測結果64を出力する。進行予測結果64は、診断データ22と同じく、対象候補者が正常／発症前段階／軽度認知障害／アルツハイマー型認知症のいずれであるかを示す内容である。進行予測結果64は、本開示の技術に係る「予測結果」および「認知症の進行度合いを定性的に表すクラス」の一例である。

[0056] FC層60は、バイリニア処理後の値をスコア予測結果50に変換する。FC層60は、FC層58および59と同様に、バイリニア処理後の値の個数分のユニットをもつ入力層と、スコア予測結果50の出力層とを有する。入力層の各ユニットと出力層は全結合されていて、それぞれに重みが設定されている。入力層の各ユニットには、バイリニア処理後の値が入力される。バイリニア処理後の値と、各ユニット間に設定された重みとの積和が、出力層の出力値となる。この出力値がスコア予測結果50である。スコア予測結果50は、治験期間17の終了時点における対象候補者の認知能力テストのスコア自体、ここではCDR-SOBスコア自体の予測結果である。CDR-SOBスコアは0~18の値をとり、0が正常、18が最大限の認知機能障害を示す。このように、認知症進行予測モデル41は、進行予測結果64とスコア予測結果50とを出力する、いわゆるマルチタスクの機械学習モデルである。

[0057] 一例として図8に示すように、認知症進行予測モデル41は、学習フェーズにおいて、教師データ（訓練データ、学習データとも呼ばれる）70を与

えられて学習される。教師データ70は、学習用対象入力データ16L、学習用治験期間17L、学習用正解診断結果64CA、および学習用正解スコア50CAの組である。学習用対象入力データ16Lは、例えばADNI等のデータベースに蓄積されたあるサンプル対象者（患者を含む、以下同じ）の、学習用治験期間17Lの開始時点における対象入力データ16である。学習用治験期間17Lは、治験期間17に応じて設定された間隔である。学習用治験期間17Lは、本例においては一年間～二年間である。この一年間～二年間は、治験期間17の一年六カ月に±六カ月した期間である。

[0058] 学習用正解診断結果64CAは、学習用治験期間17Lの終了時点において医師がサンプル対象者に対して実際に下した認知症の診断結果である。学習用正解スコア50CAは、学習用治験期間17Lの終了時点においてサンプル対象者が実際に行った認知能力テストのスコアである。学習用対象入力データ16Lは、本開示の技術に係る「蓄積された二時点以上の認知症に係る入力データ」の一例である。また、学習用治験期間17Lは、本開示の技術に係る「入力データの時間間隔」の一例である。

[0059] 学習フェーズにおいて、認知症進行予測モデル41には、学習用対象入力データ16Lおよび学習用治験期間17Lが入力される。認知症進行予測モデル41は、学習用対象入力データ16Lおよび学習用治験期間17Lに対して、学習用進行予測結果64Lおよび学習用スコア予測結果50Lを出力する。

[0060] 学習用進行予測結果64Lおよび学習用正解診断結果64CAに基づいて、クロスエントロピー関数を用いた認知症進行予測モデル41の損失演算がなされる。以下、この損失演算の結果を損失L1と表記する。また、学習用スコア予測結果50Lおよび学習用正解スコア50CAに基づいて、平均二乗誤差等の回帰損失関数を用いた認知症進行予測モデル41の損失演算がなされる。以下、この損失演算の結果を損失L2と表記する。

[0061] 損失L1およびL2に応じて認知症進行予測モデル41の各種係数の更新設定がなされ、更新設定にしたがって認知症進行予測モデル41が更新され

る。更新設定は、下記の式（１）に示す総合損失 L に基づいて行われる。なお、 α は重みである。

$$L = L_1 \times \alpha + L_2 \times (1 - \alpha) \cdots (1)$$

すなわち、総合損失 L は、損失 L_1 と損失 L_2 との重み付き和である。 α は、例えば0.5である。

[0062] 学習フェーズにおいては、学習用対象入力データ16Lおよび学習用治験期間17Lの認知症進行予測モデル41への入力、認知症進行予測モデル41からの学習用進行予測結果64Lおよび学習用スコア予測結果50Lの出力、損失演算、更新設定、および認知症進行予測モデル41の更新の上記一連の処理が、教師データ70が少なくとも二回以上交換されつつ繰り返し行われる。上記一連の処理の繰り返しは、学習用正解診断結果64CAおよび学習用正解スコア50CAに対する学習用進行予測結果64Lおよび学習用スコア予測結果50Lの予測精度が、予め定められた設定レベルまで達した場合に終了される。こうして予測精度が設定レベルまで達した認知症進行予測モデル41が、ストレージ30に記憶されて予測部47で用いられる。なお、学習用正解診断結果64CAおよび学習用正解スコア50CAに対する学習用進行予測結果64Lおよび学習用スコア予測結果50Lの予測精度に関係なく、上記一連の処理を設定回数繰り返した場合に学習を終了してもよい。

[0063] なお、 α として0.5を例示したが、これに限らない。また、 α は固定値に限らず、例えば学習フェーズの初期とそれ以外の期間とで α を変更してもよい。例えば学習フェーズの初期は α を1とし、学習が進むにつれて α を漸減していき、やがて固定値、例えば0.5とする。

[0064] 図9および図10は、教師データ70の成り立ちを説明するための図である。図9はサンプル対象者Aの場合を示す。図10はサンプル対象者Bの場合を示す。

[0065] 図9において、サンプル対象者Aは、時点 T_{0A} 、 T_{1A} 、 T_{2A} 、および T_{3A} の四つの時点の検査データ21および診断データ22をもつ。具体

的には、時点 T_0A の検査データ 21_T_0A （図では検査データ atT_0A と表記）および診断データ 22_T_0A （図では診断データ atT_0A と表記）と、時点 T_1A の検査データ 21_T_1A （図では検査データ atT_1A と表記）および診断データ 22_T_1A （図では診断データ atT_1A と表記）と、時点 T_2A の検査データ 21_T_2A （図では検査データ atT_2A と表記）および診断データ 22_T_2A （図では診断データ atT_2A と表記）と、時点 T_3A の検査データ 21_T_3A （図では検査データ atT_3A と表記）および診断データ 22_T_3A （図では診断データ atT_3A と表記）である。

[0066] 各時点の時間間隔を表75に示す。すなわち、No. 1の時点 T_0A と時点 T_1A の時間間隔 $T_1A - T_0A$ 、No. 4の時点 T_1A と時点 T_2A の時間間隔 $T_2A - T_1A$ 、およびNo. 6の時点 T_2A と時点 T_3A の時間間隔 $T_3A - T_2A$ は六カ月間である。No. 2の時点 T_0A と時点 T_2A の時間間隔 $T_2A - T_0A$ 、およびNo. 5の時点 T_1A と時点 T_3A の時間間隔 $T_3A - T_1A$ は一年間である。No. 3の時点 T_0A と時点 T_3A の時間間隔 $T_3A - T_0A$ は二年間である。これらNo. 1~No. 6のうち、学習用治験期間 $17L$ の条件である一年間~二年間を満たすのは、時間間隔が一年間のNo. 2およびNo. 5と、時間間隔が二年間のNo. 3である。

[0067] このため、サンプル対象者Aからは、表76に示すように、No. 2、No. 3、およびNo. 5の計三個の教師データ70を生成することが可能である。例えばNo. 2の教師データ70は、時点 T_0A と時点 T_2A に関するデータである。学習用対象入力データ $16L$ は、時点 T_0A の検査データ 21_T_0A および診断データ 22_T_0A である。学習用治験期間 $17L$ は、時点 T_0A と時点 T_2A の時間間隔 $T_2A - T_0A$ の一年間である。学習用正解診断結果 $64CA$ は、時点 T_2A の診断データ 22_T_2A である。学習用正解スコア $50CA$ は、時点 T_2A の検査データ 21_T_2A の認知能力テストスコア25である。この場合、時点 T_0A が学習用治験期間1

7 Lの開始時点に相当し、時点T 2 Aが学習用治験期間1 7 Lの終了時点に相当する。

[0068] また、例えばNo. 5の教師データ7 0は、時点T 1 Aと時点T 3 Aに関するデータである。学習用対象入力データ1 6 Lは、時点T 1 Aの検査データ2 1__T 1 Aおよび診断データ2 2__T 1 Aである。学習用治験期間1 7 Lは、時点T 1 Aと時点T 3 Aの時間間隔T 3 A - T 1 Aの一年間である。学習用正解診断結果6 4 C Aは、時点T 3 Aの診断データ2 2__T 3 Aである。学習用正解スコア5 0 C Aは、時点T 3 Aの検査データ2 1__T 3 Aの認知能力テストスコア2 5である。この場合、時点T 1 Aが学習用治験期間1 7 Lの開始時点に相当し、時点T 3 Aが学習用治験期間1 7 Lの終了時点に相当する。なお、No. 1~No. 6の番号と、時間軸の各時点を結ぶ弧の番号1~6とは対応している。図1 0も同様である。

[0069] 図1 0において、サンプル対象者Bは、時点T 0 Bおよび時点T 1 Bの二つの時点の検査データ2 1および診断データ2 2をもつ。具体的には、時点T 0 Bの検査データ2 1__T 0 B（図では検査データ a t T 0 Bと表記）および診断データ2 2__T 0 B（図では診断データ a t T 0 Bと表記）と、時点T 1 Bの検査データ2 1__T 1 B（図では検査データ a t T 1 Bと表記）および診断データ2 2__T 1 B（図では診断データ a t T 1 Bと表記）である。

[0070] 時点T 0 Bと時点T 1 Bの時間間隔を表8 0に示す。すなわち、時点T 0 Bと時点T 1 Bの時間間隔T 1 B - T 0 Bは一年三カ月間である。この一年三カ月間は、学習用治験期間1 7 Lの条件である一年間~二年間を満たしている。このため、サンプル対象者Bからは、表8 1に示すように、No. 1の一個の教師データ7 0を生成することが可能である。すなわち、No. 1の教師データ7 0は、時点T 0 Bと時点T 1 Bに関するデータである。学習用対象入力データ1 6 Lは、時点T 0 Bの検査データ2 1__T 0 Bおよび診断データ2 2__T 0 Bである。学習用治験期間1 7 Lは、時点T 0 Bと時点T 1 Bの時間間隔T 1 B - T 0 Bの一年三カ月間である。学習用正解診断結

果64CAは、時点T1Bの診断データ22__T1Bである。学習用正解スコア50CAは、時点T1Bの検査データ21__T1Bの認知能力テストスコア25である。この場合、時点T0Bが学習用治験期間17Lの開始時点に相当し、時点T1Bが学習用治験期間17Lの終了時点に相当する。このように、教師データ70は、同一のサンプル対象者の二時点以上の検査データ21および診断データ22のうちの二時点の検査データ21および診断データ22と、二時点の間隔とを含む。なお、図示は省略するが、例えば六つの時点の検査データ21および診断データ22をもつサンプル対象者の場合は、 ${}_6C_2 = 6 \times 5 \div 2 = 15$ で十五個のデータのうち、学習用治験期間17Lの条件を満たすデータで教師データ70を生成することが可能である。また、例えば八つの時点の検査データ21および診断データ22をもつサンプル対象者の場合は、 ${}_8C_2 = 8 \times 7 \div 2 = 28$ で二十八個のデータのうち、学習用治験期間17Lの条件を満たすデータで教師データ70を生成することが可能である。

[0071] なお、教師データ70は、同一のサンプル対象者の二時点以上の認知症に係る入力データとその時間間隔とを含むものに限らない。同一および／または類似の認知症症状を有する複数のサンプル対象者の認知症に係る入力データとその時間間隔とを組み合わせ、二時点以上の認知症に係る入力データとその時間間隔を生成して、これを教師データ70としてもよい。同一および／または類似の認知症症状を有するサンプル対象者としては、検査データ21および／または診断データ22が同一および／または類似するサンプル対象者が挙げられる。また、同一および／または類似の属性を有する複数のサンプル対象者の認知症に係る入力データとその時間間隔とを組み合わせ、二時点以上の認知症に係る入力データとその時間間隔を生成して、これを教師データ70としてもよい。同一および／または類似の属性を有するサンプル対象者としては、年齢23および／または性別24が同一および／または類似するサンプル対象者が挙げられる。同一および／または類似の認知症症状を有し、かつ同一および／または類似の属性を有する複数のサンプル対象者

の認知症に係る入力データとその時間間隔とを組み合わせ、二時点以上の認知症に係る入力データとその時間間隔を生成して、これを教師データ70としてもよい。

[0072] 一例として図11に示すように、予測部47は、対象入力データ16および治験期間17を認知症進行予測モデル41に入力し、認知症進行予測モデル41からスコア予測結果50を出力させる。認知症進行予測モデル41からは進行予測結果64も出力されるが、予測部47は進行予測結果64を破棄し、スコア予測結果50のみを判定部48に出力する。図11においては、スコア予測結果50が4.5であった場合を例示している。

[0073] 一例として図12に示すように、選定条件42は、対象入力データ16の認知能力テストスコア25とスコア予測結果50との差分が2以上、という内容である。対象入力データ16の認知能力テストスコア25とスコア予測結果50との差分が2以上である場合は、比較的アルツハイマー型認知症の進行が速い。このため、対象入力データ16の認知能力テストスコア25とスコア予測結果50との差分が2以上の対象候補者は、治験の対象として相応しい。逆に対象入力データ16の認知能力テストスコア25とスコア予測結果50との差分が2未満の対象候補者は、抗認知症薬の効能により進行が抑えられているのか、その者特有の理由により進行が遅れているのかが判然としないため、治験の対象として相応しくない。

[0074] このため、一例として図13に示すように、対象入力データ16の認知能力テストスコア25とスコア予測結果50との差分が2以上で、選定条件42を満たしていた場合、判定部48は、対象候補者が治験の対象として相応しい、という内容の選定参照情報18を生成する。図13においては、対象入力データ16の認知能力テストスコア25が0.5、スコア予測結果50が4.5で、差分が4で2以上であった場合を例示している。

[0075] 一方、一例として図14に示すように、対象入力データ16の認知能力テストスコア25とスコア予測結果50との差分が2未満で、選定条件42を満たしていなかった場合、判定部48は、対象候補者が治験の対象として相

応しくない、という内容の選定参照情報18を生成する。図14においては、対象入力データ16の認知能力テストスコア25が1、スコア予測結果50が1.5で、差分が0.5で2未満であった場合を例示している。

[0076] 図15は、ユーザ端末11のディスプレイ13に表示される治験対象選定支援画面85の一例を示す。治験対象選定支援画面85には、対象候補者の年齢23を選択するためのプルダウンメニュー86、性別24を選択するためのプルダウンメニュー87、認知能力テストスコア25の入力ボックス88、CFS検査結果26の入力ボックス89、および遺伝子検査結果27を選択するためのプルダウンメニュー90が設けられている。

[0077] 治験対象選定支援画面85には、MRI画像28のファイルを選択するためのファイル選択ボタン91が設けられている。MRI画像28のファイルが選択された場合、ファイル選択ボタン91の横に、ファイルアイコン92が表示される。ファイルアイコン92は、ファイルが選択されていない場合は表示されない。また、治験対象選定支援画面85には、診断結果（診断データ22）を選択するためのプルダウンメニュー93が設けられている。

[0078] 治験対象選定支援画面85には、対象候補者追加ボタン94が設けられている。対象候補者追加ボタン94が選択された場合、プルダウンメニュー86、87、90、および93、入力ボックス88および89、並びにファイル選択ボタン91の組が治験対象選定支援画面85に追加される（図17参照）。対象候補者追加ボタン94は、複数回選択することが可能である。これにより、一つの治験対象選定支援画面85にて、二人以上の対象候補者の対象入力データ16を入力することが可能となる。

[0079] 治験対象選定支援画面85の下部には、判定ボタン95が配されている。判定ボタン95が選択された場合、対象入力データ16および治験期間17を含む配信要求15がユーザ端末11から治験対象選定支援サーバ10に送信される。対象入力データ16は、プルダウンメニュー86、87、90、および93で選択された内容、入力ボックス88および89に入力された内容、並びにファイル選択ボタン91で選択されたMRI画像28で構成され

る。

[0080] 治験対象選定支援サーバ10からの選定参照情報18を受信した場合、治験対象選定支援画面85は、一例として図16に示すように遷移する。具体的には、選定参照情報18を示すメッセージ100が表示される。図16においては、選定参照情報18が、対象候補者が治験の対象として相応しい、という内容であった場合を例示している。治験対象選定支援画面85は、閉じるボタン101を選択することで表示が消える。

[0081] なお、対象候補者追加ボタン94が選択されて対象候補者が追加された場合の治験対象選定支援画面85は、一例として図17に示すようになる。図17においては、二人の対象候補者の選定参照情報18を示すメッセージ100が表示された例を示している。

[0082] 次に、上記構成による作用について、図18のフローチャートを参照して説明する。まず、治験対象選定支援サーバ10において作動プログラム40が起動されると、図6で示したように、治験対象選定支援サーバ10のCPU32は、受付部45、RW制御部46、予測部47、判定部48、および配信制御部49として機能される。

[0083] まず、受付部45において、ユーザ端末11からの配信要求15が受け付けられ、これにより対象入力データ16および治験期間17が取得される（ステップST100）。対象入力データ16および治験期間17は、受付部45から予測部47に出力される。

[0084] 図11で示したように、予測部47において、対象入力データ16および治験期間17が認知症進行予測モデル41に入力され、認知症進行予測モデル41からスコア予測結果50が出力される（ステップST110）。スコア予測結果50は、予測部47から判定部48に出力される。

[0085] 図13および図14で示したように、判定部48において、対象入力データ16の認知能力テストスコア25とスコア予測結果50との差分が算出される。そして、差分が2以上で選定条件42を満たしているか、差分が2未満で選定条件42を満たしていないかが判定される（ステップST120）

。選定条件42を満たしていた場合、図13で示したように、対象候補者が治験の対象として相応しい、という内容の選定参照情報18が判定部48にて生成される(ステップST130)。一方、選定条件42を満たしていなかった場合、図14で示したように、対象候補者が治験の対象として相応しくない、という内容の選定参照情報18が判定部48にて生成される(ステップST130)。

[0086] 選定参照情報18は、判定部48から配信制御部49に出力される。選定参照情報18は、配信制御部49の制御の下、配信要求15の送信元のユーザ端末11に配信される(ステップST140)。

[0087] 以上説明したように、治験対象選定支援サーバ10のCPU32は、受付部45と予測部47と判定部48とを備える。受付部45は、配信要求15を受け付けることで、抗認知症薬の治験の対象候補者の認知症に係る入力データである対象入力データ16、および抗認知症薬の治験期間17を取得する。予測部47は、認知症進行予測モデル41に対象入力データ16および抗認知症薬の治験期間17を入力し、治験期間17の終了時点における対象候補者の認知症に関する予測結果であるスコア予測結果50を認知症進行予測モデル41から出力させる。判定部48は、スコア予測結果50に応じて、対象候補者を治験の対象として選定するか否かを決定するための選定参照情報18を出力する。

[0088] 図8～図10で示したように、認知症進行予測モデル41は、蓄積された二時点以上の認知症に係る学習用対象入力データ16Lと、学習用治験期間17Lとを含む教師データ70を用いて学習される。入力データの時間間隔としての学習用治験期間17Lを含むため、三時点以上の検査データを一纏まりの教師データとしてRNNに与えて学習させる文献1の手法よりも、スコア予測結果50の予測精度を向上させることができる。文献1の手法よりも教師データ70を豊富に用意することができるため、過学習を防ぐことができる。したがって、認知症の進行予測の精度の低下を抑えることが可能となり、ひいては、認知症の進行予測の精度を向上させることが可能となる。

結果として、抗認知症薬の治験の対象として相応しい者を高精度に選定することが可能となる。

- [0089] 学習用治験期間 17 L は、治験期間 17 に応じて設定された間隔である。このため、認知症進行予測モデル 41 を、治験期間 17 に合わせた時間間隔における予測に特化した機械学習モデルとすることができ、治験の対象として相応しい者の選定精度をより高めることができる。
- [0090] 入力データは、認知症に係る検査の結果を示す検査データ 21、および認知症に係る診断の結果を示す診断データ 22 を含む。このため、スコア予測結果 50 の予測精度の向上に寄与することができる。なお、入力データは、検査データ 21 および診断データ 22 のうちの少なくともいずれか一つを含んでいればよい。
- [0091] 認知症進行予測モデル 41 は、予測結果として、認知症の進行度合いを定量的に表すスコアの予測結果であるスコア予測結果 50 を出力する。このため、認知能力テストスコア 25 を用いて治験に参加する者を選定する従来の方法を踏襲することができる。
- [0092] 認知症進行予測モデル 41 は、予測結果として、さらに認知症の進行度合いを定性的に表すクラスの予測結果である進行予測結果 64 も出力する。連続的な量でそれなりの幅がある認知能力テストスコア 25 だけを予測する場合よりも、場合分けが数種程度（本例では正常／発症前段階／軽度認知障害／アルツハイマー型認知症の四種）と比較的単純な進行予測結果 64 と併せて予測したほうが、スコア予測結果 50 の予測精度を高めることができる。
- [0093] 治験期間 17 は、配信要求 15 に含まれていなくてもよい。治験期間 17 は予め分かっているので、ストレージ 30 に治験期間 17 を記憶しておいてもよい。この場合、RW制御部 46 によりストレージ 30 から治験期間 17 を読み出すことで、治験期間 17 を取得する。RW制御部 46 は、読み出した治験期間 17 を予測部 47 に出力する。
- [0094] 例えば治験期間 17 が一年間の認知症進行予測モデル 41、治験期間 17 が二年間の認知症進行予測モデル 41 等、異なる治験期間 17 に応じた複数

種の認知症進行予測モデル41を用意しておいてもよい。

[0095] 選定参照情報は、例示の対象候補者が治験の対象として相応しい／相応しくない、という内容の選定参照情報18に限らない。スコア予測結果50および／または進行予測結果64そのものを、選定参照情報としてユーザ端末11に配信してもよい。この場合、対象候補者が治験の対象として相応しいか否かの判定は、スコア予測結果50および／または進行予測結果64を参照して創薬スタッフが行う。この場合は選定条件42は不要である。

[0096] 一例として図19に示す選定条件105を用いてもよい。選定条件105は、対象入力データ16の診断データ22よりも進行予測結果64が悪化、かつ対象入力データ16の認知能力テストスコア25とスコア予測結果50との差分が2以上、という内容である。対象入力データ16の診断データ22よりも進行予測結果64が悪化、とは、対象入力データ16の診断データ22が正常で、進行予測結果64が発症前段階、軽度認知障害、またはアルツハイマー型認知症の場合と、対象入力データ16の診断データ22が軽度認知障害で、進行予測結果64がアルツハイマー型認知症の場合である。また、対象入力データ16の診断データ22が発症前段階で、進行予測結果64が軽度認知障害またはアルツハイマー型認知症の場合である。このように、選定条件は、スコア予測結果50に代えて、あるいは加えて、進行予測結果64を絡めた内容であってもよい。

[0097] スコア予測結果としては、上記第1実施形態の認知能力テストスコア25自体を示すスコア予測結果50に限らない。一例として図20に示すスコア予測結果110、および一例として図21に示すスコア予測結果115でもよい。

[0098] 図20に示すスコア予測結果110は、認知能力テストスコア25の変化量を示す。この変化量を、認知症進行予測モデル41に入力した対象入力データ16の認知能力テストスコア25に加算、または認知能力テストスコア25から減算することで、治験期間17の終了時点における認知能力テストスコア25を算出することができる。図20においては、変化量として2が

例示されている。このため、認知症進行予測モデル41に入力した対象入力データ16の認知能力テストスコア25に2を加算することで、治験期間17の終了時点における認知能力テストスコア25が算出される。

[0099] 図21に示すスコア予測結果115は、認知能力テストスコア25の変化量年率を示す。変化量年率とは、一年で認知能力テストスコア25がどの程度変化するかを示す割合である。この変化量に治験期間17を乗算し、乗算結果を、認知症進行予測モデル41に入力した対象入力データ16の認知能力テストスコア25に加算、または認知能力テストスコア25から減算することで、治験期間17の終了時点における認知能力テストスコア25を算出することができる。図21においては、変化量年率として0.8/年が例示されている。このため、0.8に治験期間17を乗算し、認知症進行予測モデル41に入力した対象入力データ16の認知能力テストスコア25に乗算結果を加算することで、治験期間17の終了時点における認知能力テストスコア25が算出される。治験期間17が例えば一年六カ月間であれば、乗算結果は $0.8 \times 1.5 = 1.2$ となる。また、治験期間17が例えば二年であれば、乗算結果は $0.8 \times 2 = 1.6$ となる。

[0100] 進行予測結果は、例示の正常/発症前段階/軽度認知障害/アルツハイマー型認知症のいずれか、という内容の進行予測結果64に限らない。一例として図22に示す進行予測結果120のように、正常/発症前段階/軽度認知障害/アルツハイマー型認知症の各々の確率であってもよい。

[0101] また、進行予測結果は、アルツハイマー型認知症に限らず、より一般的に、対象候補者が正常/発症前段階/軽度認知障害/認知症のいずれかである、という内容でもよい。主観的認知機能障害 (SCI; Subjective Cognitive Impairment)、および/または、主観的認知機能低下 (SCD; Subjective Cognitive Decline) を予測対象として加えてもよい。また、進行予測結果は、対象候補者が二年後にアルツハイマー型認知症を発症する/しない、という内容でもよい。また、例えば、対象候補者の三年後の認知症への進行度合いが

早い／遅い、という内容であってもよい。また、対象候補者が正常または発症前段階からMC Iに進行するか否か、または、対象候補者が正常、発症前段階もしくはMC Iからアルツハイマー型認知症に進行するか否か、という内容であってもよい。

[0102] [第2実施形態]

一例として図23に示すように、第2実施形態においては、全データ130から、教師データ70に加えて治験適合データ131を生成する。教師データ70は何の制約もないのに対して、治験適合データ131には、採用条件を満たす、という制約がある。採用条件は、抗認知症薬に応じて予め定められたもので、例えば、65歳以上でミニメンタルステート検査(MMSE; Mini-Mental State Examination)スコアが25点以下の者等である。このため、治験適合データ131は、教師データ70に比べてデータ数が少ない。

[0103] 治験適合データ131は、設定用対象入力データ16S、設定用治験期間17S、設定用正解診断結果64SCA、および設定用正解スコア132SCAの組である。設定用対象入力データ16Sは教師データ70の学習用対象入力データ16Lに相当し、設定用治験期間17Sは教師データ70の学習用治験期間17Lに相当する。設定用治験期間17Sは、学習用治験期間17Lと同じく、治験期間17に応じて設定された間隔である。治験期間17が例えば一年六カ月であった場合、設定用治験期間17Sは、一年六カ月に±六カ月した一年間～二年間である。設定用対象入力データ16Sは、本開示の技術に係る「治験適合データの入力データ」の一例である。また、設定用治験期間17Sは、本開示の技術に係る「治験適合データの時間間隔」の一例である。

[0104] 設定用正解診断結果64SCAは教師データ70の学習用正解診断結果64CAに相当し、設定用正解スコア132SCAは教師データ70の学習用正解スコア132CAに相当する。学習用正解スコア132CAおよび設定用正解スコア132SCAは、図21で示した認知能力テストスコア25の

変化量年率（以下では単に変化量と表記する）である。設定用正解スコア 132SCA は、本開示の技術に係る「治験適合データに含まれる正解データ」の一例である。

[0105] 一例として図 24 に示すように、教師データ 70 にて学習済みの認知症進行予測モデル 41 に、治験適合データ 131 の設定用対象入力データ 16S および設定用治験期間 17S が入力される。これにより認知症進行予測モデル 41 から設定用スコア予測結果 132S が出力される。設定用スコア予測結果 132S は、設定用正解スコア 132SCA と同じく、認知能力テストスコア 25 の変化量である。設定用スコア予測結果 132S は、本開示の技術に係る「設定用予測結果」の一例である。

[0106] 前述のように、教師データ 70 は何の制約もなく生成されるデータであるから、採用条件を満たさないデータも多く存在する。このため、そうした教師データ 70 にて学習された認知症進行予測モデル 41 に、治験適合データ 131 の設定用対象入力データ 16S および設定用治験期間 17S を入力して得られた設定用スコア予測結果 132S には、多少の誤差が生じる。この誤差は、認知症進行予測モデル 41 に対象候補者の対象入力データ 16、および治験期間 17 を入力することで出力されるスコア予測結果 132（図 27 参照）にも生じ得る。したがって、この誤差を是正せずに選定条件を決定してしまうと、治験の対象として相応しい者を選定から漏らしてしまったり、逆に治験の対象として相応しくない者を選定してしまったりする。そこで、以下では、上記の誤差を是正する方法を述べる。

[0107] <方法 1>

一例として図 25 に示すように、表 135 は、0.1 刻みの設定用正解スコア 132SCA 毎の治験適合データ 131 のデータ数をまとめたものである。同様に、表 136 は、0.1 刻みの設定用スコア予測結果 132S 毎の治験適合データ 131 のデータ数をまとめたものである。表 135 から、設定用正解スコア 132SCA のデータ数の分布である設定用正解スコア分布 137 を生成することができる。また、表 136 から、設定用スコア予測結

果132Sのデータ数の分布である設定用スコア予測結果分布138を生成することができる。設定用正解スコア分布137は、本開示の技術に係る「正解データ分布」の一例である。また、設定用スコア予測結果分布138は、本開示の技術に係る「設定用予測結果分布」の一例である。設定用正解スコア分布137および設定用スコア予測結果分布138から分かるように、設定用正解スコア132SCAと設定用スコア予測結果132Sとには誤差が生じている。なお、ここでは説明の便宜上、誤差を誇張して描いている。

[0108] 一例として図26に示すように、方法1は、まず、設定用正解スコア分布137に対して仮の選定条件140Tを設定する。次いで、仮の選定条件140Tを設定用スコア予測結果分布138に適用することで、選定条件140とする。具体的には、仮の選定条件140Tに含まれる認知能力テストスコア25の変化量に引いた線141が、設定用正解スコア分布137を分割する割合と同じ割合で設定用スコア予測結果分布138を分割する線142で示される変化量を、選定条件140として設定する。

[0109] 図26においては、認知能力テストスコア25の変化量が0より大きい、という仮の選定条件140Tを設定した場合を例示している。ここで、変化量が0より大きい者は、治験期間17が経過したときに認知症が進行している者である。逆に変化量が0以下の者は、治験期間17が経過したときに認知症が進行していない者である。

[0110] 図26においては、変化量0に引いた線141が、設定用正解スコア分布137を4：6で分割する線であった場合を例示している。この場合、線141に倣った、設定用スコア予測結果分布138を4：6で分割する線142で示される変化量2.5を、選定条件140として設定する。すなわち、選定条件140は、認知能力テストスコア25の変化量が2.5より大きい、という内容になる。

[0111] 一例として図27に示すように、対象候補者の対象入力データ16、および治験期間17を認知症進行予測モデル41に入力して得られたスコア予測結果132が、選定条件140を満たしていた場合、判定部48は、対象候

補者が治験の対象として相応しい、という内容の選定参照情報18を生成する。図27においては、スコア予測結果132が3.2であった場合を例示している。

[0112] 一方、一例として図28に示すように、対象候補者の対象入力データ16、および治験期間17を認知症進行予測モデル41に入力して得られたスコア予測結果132が、選定条件140を満たしていなかった場合、判定部48は、対象候補者が治験の対象として相応しくない、という内容の選定参照情報18を生成する。図28においては、スコア予測結果132が1.6であった場合を例示している。

[0113] このように、方法1においては、治験適合データ131に含まれる設定用正解スコア132SCAのデータ数の分布である設定用正解スコア分布137、および設定用スコア予測結果132Sのデータ数の分布である設定用スコア予測結果分布138に基づいて、選定条件140を設定する。より詳しくは、設定用正解スコア分布137において設定された仮の選定条件140Tを、設定用スコア予測結果分布138に適用することで選定条件140を設定する。このため、スコア予測結果132に生じる誤差を是正することができる。治験の対象として相応しい者を選定から漏らしてしまったり、逆に治験の対象として相応しくない者を選定してしまったりする確率を大幅に低減することができる。

[0114] <方法2>

一例として図29に示すように、方法2においては、まず、ステップST200に示すように、設定用正解スコア132SCAを元に、治験の対象から排除すべき者（以下、排除推奨者と略す）の集まりである排除群を抽出する。図29においては、設定用正解スコア132SCAが0以下の者を排除推奨者として抽出する場合を例示している。次いで、ステップST210に示すように、教師データ70にて学習済みの認知症進行予測モデル41に、排除推奨者の治験適合データ131の設定用対象入力データ16Sおよび設定用治験期間17Sを入力し、認知症進行予測モデル41から設定用スコア

予測結果 1 3 2 S を出力させる。

[0115] 表 1 4 5 は、ステップ S T 2 1 0 において出力された設定用スコア予測結果 1 3 2 S 毎の治験適合データ 1 3 1 のデータ数をまとめたものである。この表 1 4 5 から、排除群の設定用スコア予測結果 1 3 2 S のデータ数の分布である排除群設定用スコア予測結果分布 1 4 6 を生成することができる。排除群設定用スコア予測結果分布 1 4 6 は、本開示の技術に係る「排除群予測結果分布」の一例である。

[0116] 一例として図 3 0 に示すように、方法 2 においては、どの程度の排除推奨者が治験の対象として選定されてしまうことを容認するかの方針 1 5 0 が、ユーザにより立てられる。そして、排除群設定用スコア予測結果分布 1 4 6 に対して引かれた、方針 1 5 0 に応じた線 1 5 1 で示される変化量を、選定条件 1 5 2 として設定する。

[0117] 図 3 0 においては、排除推奨者が選定されてしまう確率を 2 0 % 以下に抑える、という方針 1 5 0 が立てられた場合を例示している。この場合の線 1 5 1 は、排除群設定用スコア予測結果分布 1 4 6 を 8 : 2 で分割する線である。この線 1 5 1 で示される変化量 2 . 3 を、選定条件 1 5 2 として設定する。すなわち、選定条件 1 5 2 は、認知能力テストスコア 2 5 の変化量が 2 . 3 より大きい、という内容になる。

[0118] このように、方法 2 においては、治験適合データ 1 3 1 に含まれる設定用正解スコア 1 3 2 S C A を元に抽出された群であって、治験の対象から排除すべき群である排除群の設定用スコア予測結果 1 3 2 S のデータ数の分布である排除群設定用スコア予測結果分布 1 4 6 に基づいて、選定条件 1 5 2 を設定する。このため、治験の対象として相応しくない者、すなわち排除推奨者を選定してしまう確率を一定程度に抑えることができる。排除推奨者を選定してしまう確率を大幅に低減する方法 1 と比べて緩い選定条件 1 5 2 を設定することができるため、方法 1 と比べて治験の対象となる者の数を増やすこともできる。

[0119] <方法 3>

一例として図31に示すように、方法3においては、まず、ステップST250に示すように、設定用正解スコア132SCAを元に、治験の対象として選定すべき者（以下、選定推奨者と略す）の集まりである選定群を抽出する。図31においては、設定用正解スコア132SCAが0より大きい者を選定推奨者として抽出する場合を例示している。次いで、ステップST260に示すように、教師データ70にて学習済みの認知症進行予測モデル41に、選定推奨者の治験適合データ131の設定用対象入力データ16Sおよび設定用治験期間17Sを入力し、認知症進行予測モデル41から設定用スコア予測結果132Sを出力させる。

[0120] 表155は、ステップST260において出力された設定用スコア予測結果132S毎の治験適合データ131のデータ数をまとめたものである。この表155から、選定群の設定用スコア予測結果132Sのデータ数の分布である選定群設定用スコア予測結果分布156を生成することができる。選定群設定用スコア予測結果分布156は、本開示の技術に係る「選定群予測結果分布」の一例である。

[0121] 一例として図32に示すように、方法3においては、どの程度の選定推奨者を治験の対象として確保するかの方針160が、ユーザにより立てられる。そして、選定群設定用スコア予測結果分布156に対して引かれた、方針160に応じた線161で示される変化量を、選定条件162として設定する。

[0122] 図32においては、選定推奨者を80%より多く確保する、という方針160が立てられた場合を例示している。この場合の線161は、選定群設定用スコア予測結果分布156を2:8で分割する線である。この線161で示される変化量3.1を、選定条件162として設定する。すなわち、選定条件162は、認知能力テストスコア25の変化量が3.1より大きい、という内容になる。

[0123] このように、方法3においては、治験適合データ131に含まれる設定用正解スコア132SCAを元に抽出された群であって、治験の対象として選

定すべき群である選定群の設定用スコア予測結果132Sのデータ数の分布である選定群設定用スコア予測結果分布156に基づいて、選定条件162を設定する。このため、治験の対象として相応しい者、すなわち選定推奨者を、治験の対象となる者として一定程度の数確保することができる。

[0124] <方法4>

一例として図33に示すように、方法4では、設定用スコア予測結果分布138において、複数の線165で示すように、認知能力テストスコア25の変化量を0.1刻みで変化させることで、複数の仮の選定条件を設定する。そして、表166に示すように、複数の仮の選定条件の各々について設定用正解スコア132SCAに対する設定用スコア予測結果132Sの誤り数を計数する。誤り数は、設定用正解スコア132SCAは0以下であるが、設定用スコア予測結果132Sが仮の選定条件より大きいデータ数と、設定用正解スコア132SCAは0より大きい、設定用スコア予測結果132Sが仮の選定条件以下のデータ数の合計である。前者の設定用正解スコア132SCAは0以下であるが、設定用スコア予測結果132Sが仮の選定条件より大きい場合とは、実際は排除推奨者であるが選定推奨者としてしまう場合である。一方、後者の設定用正解スコア132SCAは0より大きい、設定用スコア予測結果132Sが仮の選定条件以下の場合とは、実際は選定推奨者であるが排除推奨者としてしまう場合である。

[0125] そして、計数した誤り数が最小の仮の選定条件を、選定条件167として設定する。図33においては、仮の選定条件の認知能力テストスコア25の変化量が2.7のときに、誤り数が最小の5である場合を例示している。この場合、選定条件167は、認知能力テストスコア25の変化量が2.7より大きい、という内容になる。

[0126] このように、方法4においては、設定用スコア予測結果分布138において複数の仮の選定条件が設定される。そして、複数の仮の選定条件の各々について設定用正解スコア132SCAに対する設定用スコア予測結果132Sの誤り数が計数され、誤り数が最小の仮の選定条件が選定条件167とし

て設定される。このため、治験の対象として相応しい者を選定から漏らしてしまったり、逆に治験の対象として相応しくない者を選定してしまったりする確率をさらに大幅に低減することができる。

[0127] なお、選定条件167を探索する方法として、下記の文献Aまたは文献Bの方法を用いてもよい。これら文献Aまたは文献Bの方法は、複数の候補（ここでは複数の仮の選定条件）の中から最適解（ここでは選定条件167）を求める方法としてよく用いられている。

文献A: J Kittler, J Illingworth, J Foglein, Threshold selection based on a simple image statistic, Computer Vision, Graphics, and Image Processing, Vol 30, Issue 2, May 1985, pp. 125-147

文献B: Nobuyuki Otsu (1979). "A threshold selection method from gray-level histograms". IEEE Trans. Sys. Man. Cyber. 9 (1): pp. 62-66.

[0128] <方法5>

一例として図34に示すように、方法5は、設定用スコア予測結果分布138において認知症の進行が急速な者が含まれるとして画定された領域170の境界に選定条件171を設定する。図34においては、図26で示した方法1を例示している。

[0129] 領域170、より詳しくは領域170の境界の線172は、ユーザにより画定される。ユーザは、抗認知症薬の薬理、あるいは認知症進行予測モデル41を用いた当治験の前に行った動物実験等の治験の結果に基づいて、領域170（線172）を画定すればよい。線172は、例えば、設定用スコア予測結果分布138の平均から $+2\sigma$ （ σ は標準偏差）、または $+3\sigma$ 離れた位置に引かれた線である。この線172で示される変化量4.4、および

線 1 4 2 で示される変化量 2. 5 を、選定条件 1 7 1 として設定する。すなわち、選定条件 1 7 1 は、認知能力テストスコア 2 5 の変化量が 2. 5 より大きく、4. 4 より小さい、という内容になる。

[0130] 認知症の進行が急速な者は、脳神経の損傷が進んで抗認知症薬が効かない可能性が高く、抗認知症薬の効能を正しく検証することができないため、治験の対象として相応しくない。そこで、方法 5 においては、設定用スコア予測結果分布 1 3 8 において認知症の進行が急速な者が含まれるとして画定された領域 1 7 0 の境界に、選定条件 1 7 1 を設定する。これにより、認知症の進行が急速な者を治験の対象として選定してしまう確率を低減することができる。なお、図 3 4 においては方法 1 を例示したが、方法 2 ~ 4 に本方法 5 を適用してもよい。

[0131] なお、図示は省略したが、方法 2 ~ 5 においても、判定部 4 8 は、各選定条件 1 5 2、1 6 2、1 6 7、および 1 7 1 にしたがった選定参照情報 1 8 を出力する。

[0132] 図 2 4 で示した、教師データ 7 0 にて学習済みの認知症進行予測モデル 4 1 に、治験適合データ 1 3 1 の設定用対象入力データ 1 6 S および設定用治験期間 1 7 S を入力し、認知症進行予測モデル 4 1 から設定用スコア予測結果 1 3 2 S を出力させる処理は、治験対象選定支援サーバ 1 0 において行ってもよいし、治験対象選定支援サーバ 1 0 以外の装置で行ってもよい。また、図 2 5 および図 2 6 で示した方法 1 による選定条件 1 4 0 の設定、図 2 9 および図 3 0 で示した方法 2 による選定条件 1 5 2 の設定、並びに図 3 1 および図 3 2 で示した方法 3 による選定条件 1 6 2 の設定も、治験対象選定支援サーバ 1 0 において行ってもよいし、治験対象選定支援サーバ 1 0 以外の装置で行ってもよい。さらに、図 3 3 で示した方法 4 による選定条件 1 6 7 の設定、並びに図 3 4 で示した方法 5 による選定条件 1 7 1 の設定も、治験対象選定支援サーバ 1 0 において行ってもよいし、治験対象選定支援サーバ 1 0 以外の装置で行ってもよい。

[0133] 治験適合データ 1 3 1 は、以下の方法で用意してもよい。すなわち、全デ

ータ130を、例えば8割の教師データ70と2割のテストデータとに分ける。そして、テストデータから採用条件を満たすデータを治験適合データ131として抽出する。

[0134] スコア予測結果は、例示の変化量に限らない。図22で示した正常／発症前段階／軽度認知障害／アルツハイマー型認知症の各々の確率であってもよい。また、変化量と正常／発症前段階／軽度認知障害／アルツハイマー型認知症の各々の確率の重み付け和であってもよい。

[0135] 選定参照情報18を治験対象選定支援サーバ10からユーザ端末11に配信するのではなく、図16等で示した治験対象選定支援画面85の画面データ等を治験対象選定支援サーバ10からユーザ端末11に配信してもよい。

[0136] 選定参照情報18を創薬スタッフの閲覧に供する態様は、治験対象選定支援画面85に限らない。選定参照情報18の印刷物を創薬スタッフに提供してもよいし、選定参照情報18を添付した電子メールを創薬スタッフの携帯端末に送信してもよい。

[0137] 図8で示した認知症進行予測モデル41の学習は、治験対象選定支援サーバ10において行ってもよいし、治験対象選定支援サーバ10以外の装置で行ってもよい。また、認知症進行予測モデル41の学習は、運用後も継続して行ってもよい。

[0138] 治験対象選定支援サーバ10は、各医薬開発施設に設置されていてもよいし、医薬開発施設からは独立したデータセンターに設置されていてもよい。また、ユーザ端末11が治験対象選定支援サーバ10の各処理部45～49の一部または全ての機能を担ってもよい。

[0139] 認知能力テストスコア25は、リバーミード行動記憶検査（RBMT；Rivermead Behavioural Memory Test）スコア、日常生活動作（ADL；Activities of Daily Living）スコア等でもよい。また、認知能力テストスコア25は、ADAS-Cogスコア、MMSEスコア等でもよい。

[0140] CSF検査結果26は、例示のp-tau181の量に限らない。t-t

au（総タウ蛋白）の量でもよいし、 $A\beta 42$ （アミロイド β 蛋白）の量でもよい。

[0141] MRI画像28は、例えば海馬の部分の画像等、脳の一部を切り出した画像でもよい。また、MRI画像28に代えて、あるいは加えて、PET画像、またはSPECT画像を検査データ21としてもよい。

[0142] なお、国際公開第2022/071158号に記載されているように、例えば、MRI画像28等の医用画像から海馬等の脳の解剖区域の画像を抽出し、抽出した解剖区域の画像を畳み込みニューラルネットワーク等の特徴量導出モデルに入力して畳み込み演算等を行わせて特徴量を出力させ、特徴量を対象入力データ16として認知症進行予測モデル41に入力することで、認知症進行予測モデル41からスコア予測結果50を出力させてもよい。特徴量は、海馬の萎縮の程度といった、解剖区域の形状およびテクスチャーの特徴をよく表している。このため、スコア予測結果50の予測精度をさらに高めることができる。抽出する解剖区域の画像としては、海馬の画像のみに限らず、海馬傍回、前頭葉、前側頭葉（側頭葉の前部）、後頭葉、視床、視床下部、および扁桃体等の他の複数の解剖区域の画像を含むことが好ましい。抽出する解剖区域の画像としては、少なくとも海馬の画像を含むことが好ましく、少なくとも海馬の画像および前側頭葉の画像を含むことがより好ましい。この場合、特徴量導出モデルは、複数の解剖区域の画像毎にそれぞれ用意される。こうして医用画像から脳の解剖区域の画像を抽出し、抽出した解剖区域の画像を特徴量導出モデルに入力して特徴量を出力させ、特徴量を対象入力データ16として認知症進行予測モデル41に入力する態様は、MRIからの進行予測に特に有効である。

[0143] 認知症に関する予測には、対象者の認知機能が例えば二年後にどれだけ低下しているかといった認知機能の予測、および対象者の認知症の発症リスクがどの程度かといった認知症発症リスクの予測等も含まれる。

[0144] 疾患として認知症を例示したが、これに限らない。疾患は例えば脳梗塞であってもよい。この場合の対象入力データ16としては、脳卒中評価スケー

ル（以下、NIHSS（National Institutes of Health Stroke Scale）と略す）スコアおよび日本脳卒中評価スケール（以下、JSS（Japan Stroke Scale）と略す）スコア、CT画像およびMRI画像等を含む。また、機械学習モデルは、認知症進行予測モデル41のような、疾患に係る複数種類の対象入力データ16が入力されるものに限らない。このように、医療支援としては、認知症以外の疾患の治験対象選定支援であってもよい。疾患としては、例示した脳梗塞、あるいはパーキンソン病といった神経変性疾患および脳血管疾患を含む脳神経疾患であってもよい。

[0145] ただし、認知症は、昨今の高齢化社会の到来とともに社会問題化している。このため、認知症に係る対象入力データ16が入力される認知症進行予測モデル41を用いた認知症進行予測サーバ10は、現状の社会問題にマッチした形態であるといえる。

[0146] 上記各実施形態において、例えば、受付部45、RW制御部46、予測部47、判定部48、および配信制御部49といった各種の処理を実行する処理部（Processing Unit）のハードウェア的な構造としては、次に示す各種のプロセッサ（Processor）を用いることができる。各種のプロセッサには、上述したように、ソフトウェア（作動プログラム40）を実行して各種の処理部として機能する汎用的なプロセッサであるCPU32に加えて、FPGA（Field Programmable Gate Array）等の製造後に回路構成を変更可能なプロセッサであるプログラマブルロジックデバイス（Programmable Logic Device:PLD）、ASIC（Application Specific Integrated Circuit）等の特定の処理を実行させるために専用に設計された回路構成を有するプロセッサである専用電気回路等が含まれる。

[0147] 一つの処理部は、これらの各種のプロセッサのうちの一つで構成されてもよいし、同種または異種の二つ以上のプロセッサの組み合わせ（例えば、複

数のFPGAの組み合わせ、および／または、CPUとFPGAとの組み合わせ)で構成されてもよい。また、複数の処理部を一つのプロセッサで構成してもよい。

[0148] 複数の処理部を一つのプロセッサで構成する例としては、第一に、クライアントおよびサーバ等のコンピュータに代表されるように、一つ以上のCPUとソフトウェアの組み合わせで一つのプロセッサを構成し、このプロセッサが複数の処理部として機能する形態がある。第二に、システムオンチップ(System On Chip:SoC)等に代表されるように、複数の処理部を含むシステム全体の機能を一つのIC(Integrated Circuit)チップで実現するプロセッサを使用する形態がある。このように、各種の処理部は、ハードウェア的な構造として、上記各種のプロセッサの一つ以上を用いて構成される。

[0149] さらに、これらの各種のプロセッサのハードウェア的な構造としては、より具体的には、半導体素子等の回路素子を組み合わせた電気回路(circuitry)を用いることができる。

[0150] 本開示の技術は、上述の種々の実施形態および／または種々の変形例を適宜組み合わせることも可能である。また、上記各実施形態に限らず、要旨を逸脱しない限り種々の構成を採用し得ることはもちろんである。さらに、本開示の技術は、プログラムに加えて、プログラムを非一時的に記憶する記憶媒体にもおよび。

[0151] 以上に示した記載内容および図示内容は、本開示の技術に係る部分についての詳細な説明であり、本開示の技術の一例に過ぎない。例えば、上記の構成、機能、作用、および効果に関する説明は、本開示の技術に係る部分の構成、機能、作用、および効果の一例に関する説明である。よって、本開示の技術の主旨を逸脱しない範囲内において、以上に示した記載内容および図示内容に対して、不要な部分を削除したり、新たな要素を追加したり、置き換えたりしてもよいことはいうまでもない。また、錯綜を回避し、本開示の技術に係る部分の理解を容易にするために、以上に示した記載内容および図示

内容では、本開示の技術の実施を可能にする上で特に説明を要しない技術常識等に関する説明は省略されている。

[0152] 本明細書において、「Aおよび／またはB」は、「AおよびBのうち少なくとも1つ」と同義である。つまり、「Aおよび／またはB」は、Aだけであってもよいし、Bだけであってもよいし、AおよびBの組み合わせであってもよい、という意味である。また、本明細書において、3つ以上の事柄を「および／または」で結び付けて表現する場合も、「Aおよび／またはB」と同様の考え方が適用される。

[0153] 本明細書に記載された全ての文献、特許出願および技術規格は、個々の文献、特許出願および技術規格が参照により取り込まれることが具体的かつ個々に記された場合と同程度に、本明細書中に参照により取り込まれる。

請求の範囲

- [請求項1] プロセッサと、
前記プロセッサに接続または内蔵されたメモリと、を備え、
前記プロセッサは、
医薬の治験の対象候補者の疾患に係る入力データである対象入力データ、および治験期間を取得し、
蓄積された二時点以上の疾患に係る入力データと、前記入力データの時間間隔とを含む教師データを用いて学習された機械学習モデルに、
前記対象入力データおよび前記治験期間を入力し、前記治験期間における前記対象候補者の疾患に関する予測結果を前記機械学習モデルから出力させ、
前記予測結果に応じて、前記対象候補者を前記治験の対象者とするか否かを決定するための選定参照情報を入力する、
医療支援装置。
- [請求項2] 前記時間間隔は、前記治験期間に応じて設定された間隔である請求項1に記載の医療支援装置。
- [請求項3] 前記入力データは、疾患に係る検査の結果を示す検査データ、および疾患に係る診断の結果を示す診断データのうちの少なくともいずれか一つを含む請求項1または請求項2に記載の医療支援装置。
- [請求項4] 前記機械学習モデルは、前記予測結果として、疾患の進行度合いを定量的に表すスコアを出力する請求項1から請求項3のいずれか1項に記載の医療支援装置。
- [請求項5] 前記機械学習モデルは、前記予測結果として、さらに前記疾患の進行度合いを定性的に表すクラスも出力する請求項4に記載の医療支援装置。
- [請求項6] 前記教師データに加えて、前記医薬に応じて予め定められた採用条件を満たす治験適合データを有し、

前記治験適合データの入力データおよび時間間隔を前記機械学習モデルに入力することで前記機械学習モデルから設定用予測結果が出力され、

前記プロセッサは、

前記設定用予測結果のデータ数の分布である設定用予測結果分布に少なくとも基づいて設定された選定条件にしたがった前記選定参照情報を出力する請求項 1 から請求項 5 のいずれか 1 項に記載の医療支援装置。

[請求項7] 前記選定条件は、前記治験適合データに含まれる正解データを元に抽出された群であって、前記治験の対象から排除すべき者の群の前記設定用予測結果のデータ数の分布である排除群予測結果分布に基づいて設定される請求項 6 に記載の医療支援装置。

[請求項8] 前記選定条件は、前記治験適合データに含まれる正解データを元に抽出された群であって、前記治験の対象として選定すべき者の群の前記設定用予測結果のデータ数の分布である選定群予測結果分布に基づいて設定される請求項 6 に記載の医療支援装置。

[請求項9] 前記設定用予測結果分布において複数の仮の選定条件が設定され、複数の前記仮の選定条件の各々について正解データに対する前記設定用予測結果の誤り数が計数され、前記誤り数が最小の前記仮の選定条件が前記選定条件として設定される請求項 6 に記載の医療支援装置。

[請求項10] 前記選定条件は、前記設定用予測結果分布に加えて、前記治験適合データに含まれる正解データのデータ数の分布である正解データ分布にも基づいて設定される請求項 6 に記載の医療支援装置。

[請求項11] 前記選定条件は、前記正解データ分布において設定された仮の選定条件を、前記設定用予測結果分布に適用することで設定される請求項 10 に記載の医療支援装置。

[請求項12] 前記選定条件は、前記設定用予測結果分布において疾患の進行が急速な者が含まれるとして画定された領域の境界に設定される請求項 6

から請求項 1 1 のいずれか 1 項に記載の医療支援装置。

[請求項13] 前記疾患は認知症である請求項 1 から請求項 1 2 のいずれか 1 項に記載の医療支援装置。

[請求項14] 医薬の治験の対象候補者の疾患に係る入力データである対象入力データ、および治験期間を取得すること、

蓄積された二時点以上の疾患に係る入力データと、前記入力データの時間間隔とを含む教師データを用いて学習された機械学習モデルに、

前記対象入力データおよび前記治験期間を入力し、前記治験期間における前記対象候補者の疾患に関する予測結果を前記機械学習モデルから出力させること、並びに、

前記予測結果に応じて、前記対象候補者を前記治験の対象者とするか否かを決定するための選定参照情報を出力すること、を含む医療支援装置の作動方法。

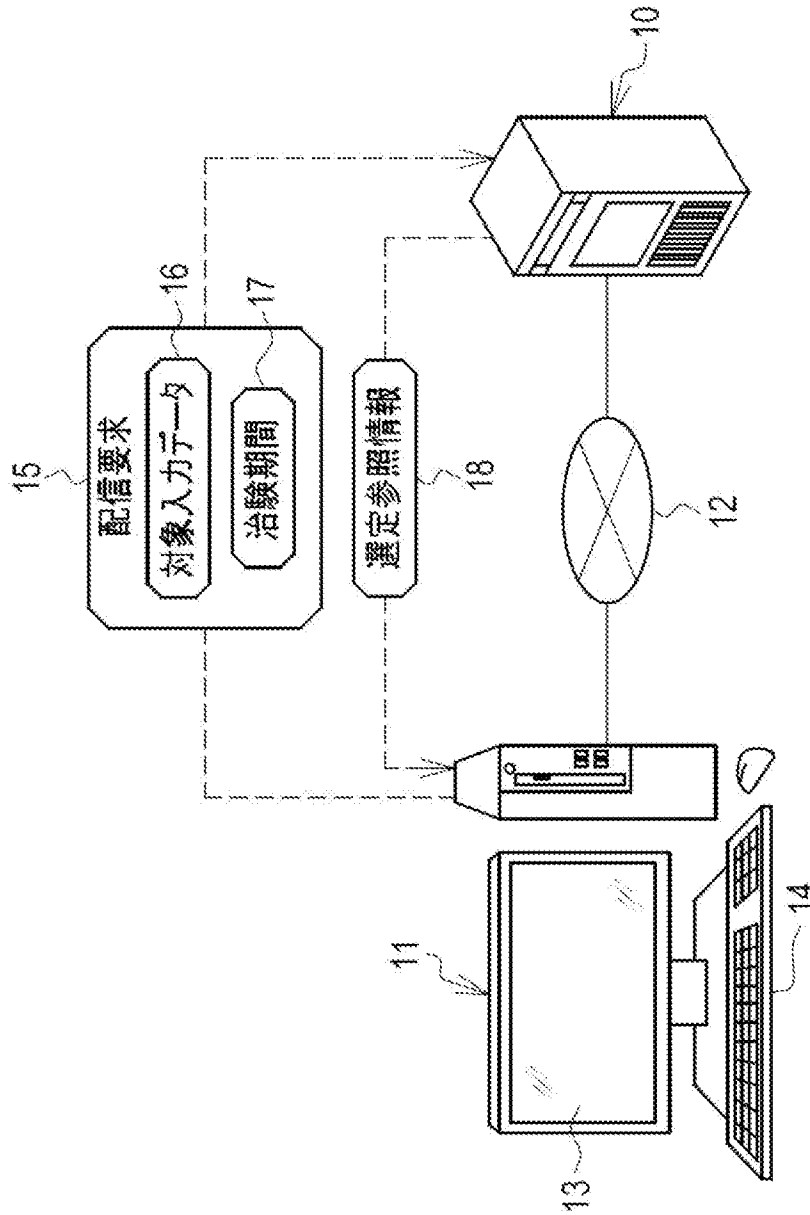
[請求項15] 医薬の治験の対象候補者の疾患に係る入力データである対象入力データ、および治験期間を取得すること、

蓄積された二時点以上の疾患に係る入力データと、前記入力データの時間間隔とを含む教師データを用いて学習された機械学習モデルに、

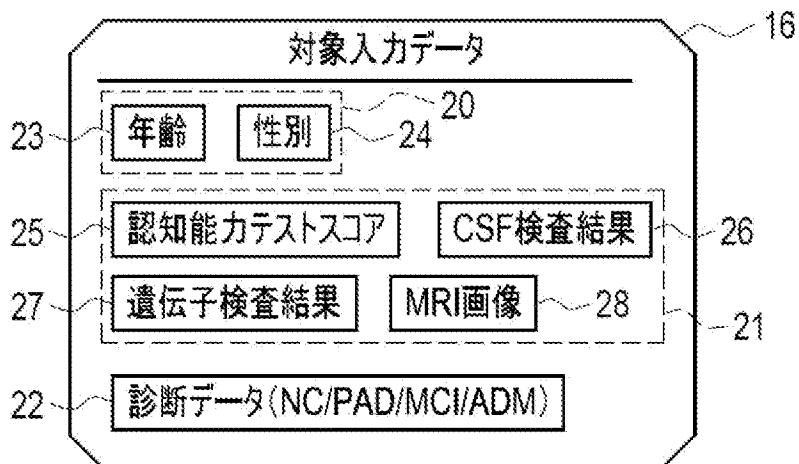
前記対象入力データおよび前記治験期間を入力し、前記治験期間における前記対象候補者の疾患に関する予測結果を前記機械学習モデルから出力させること、並びに、

前記予測結果に応じて、前記対象候補者を前記治験の対象者とするか否かを決定するための選定参照情報を出力すること、を含む処理をコンピュータに実行させるための医療支援装置の作動プログラム。

[図1]

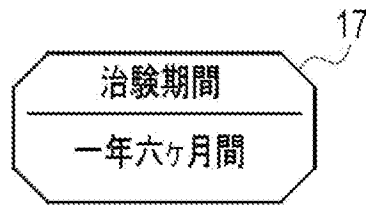


[図2]

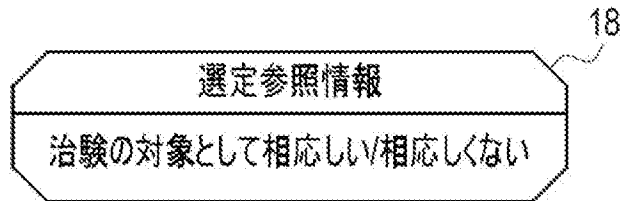


※NC:正常 PAD:発症前段階 MCI:軽度認知障害 ADM:アルツハイマー型認知症

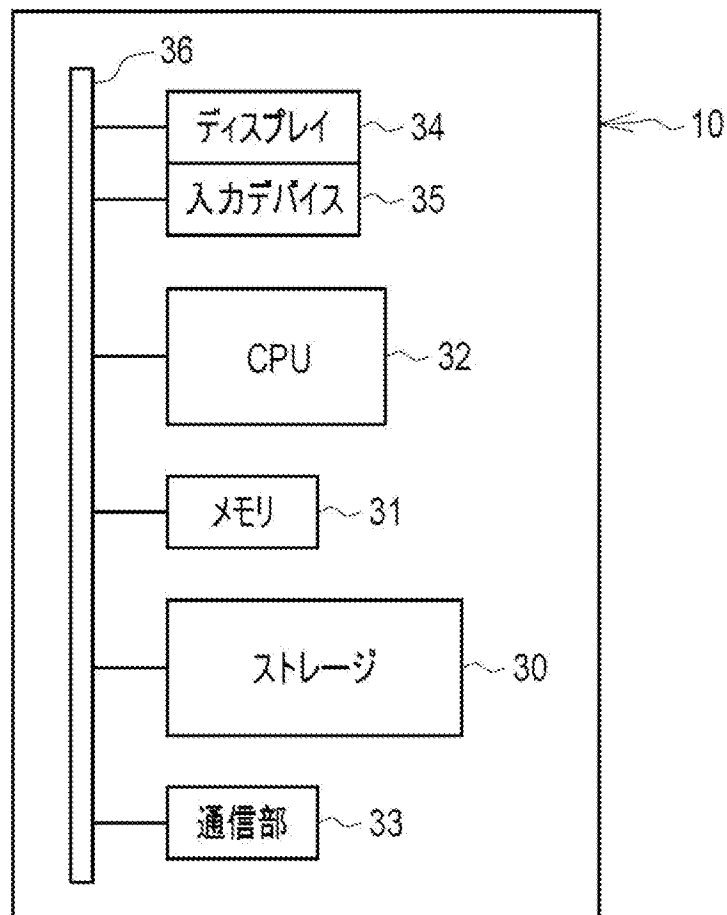
[図3]



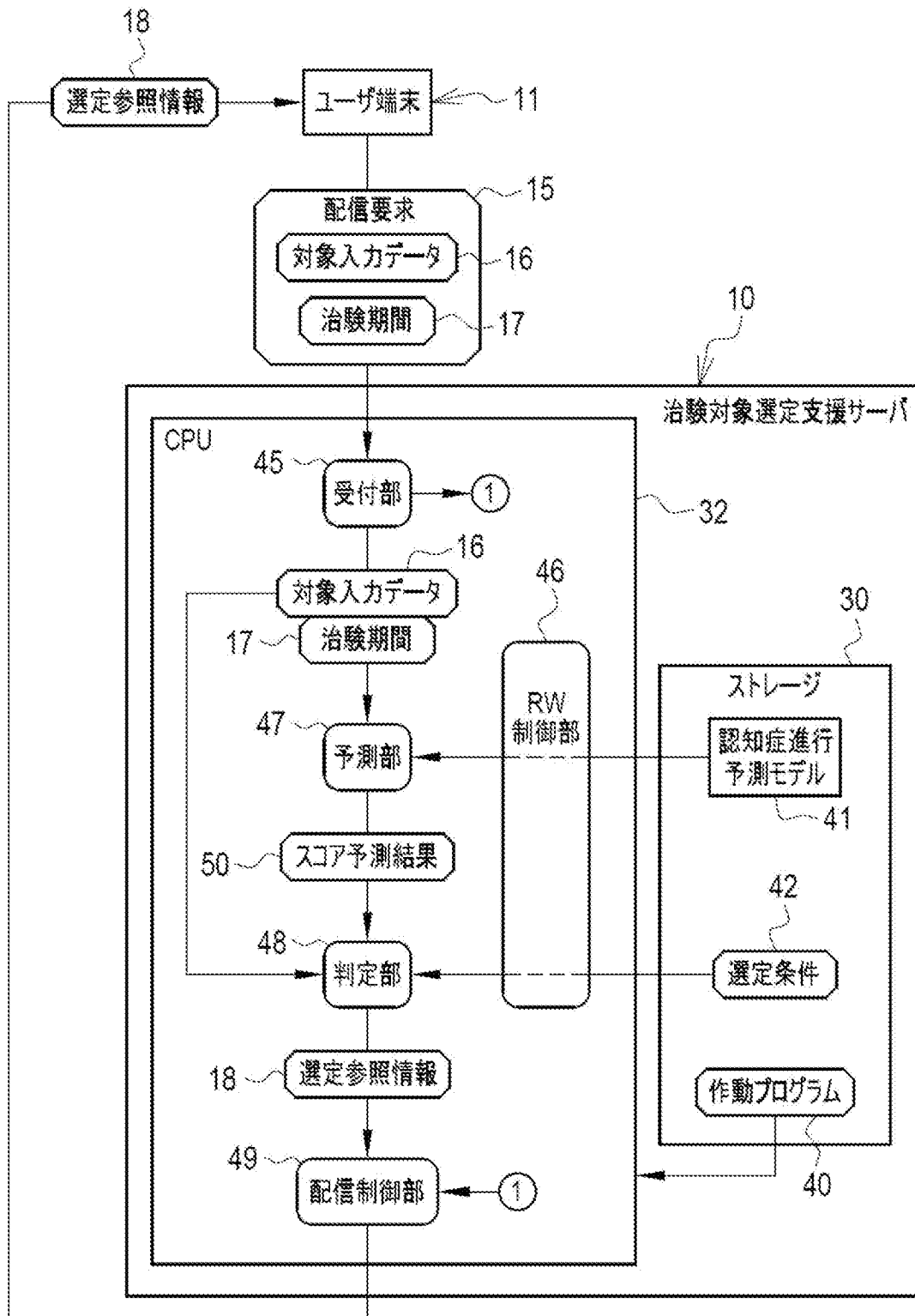
[図4]



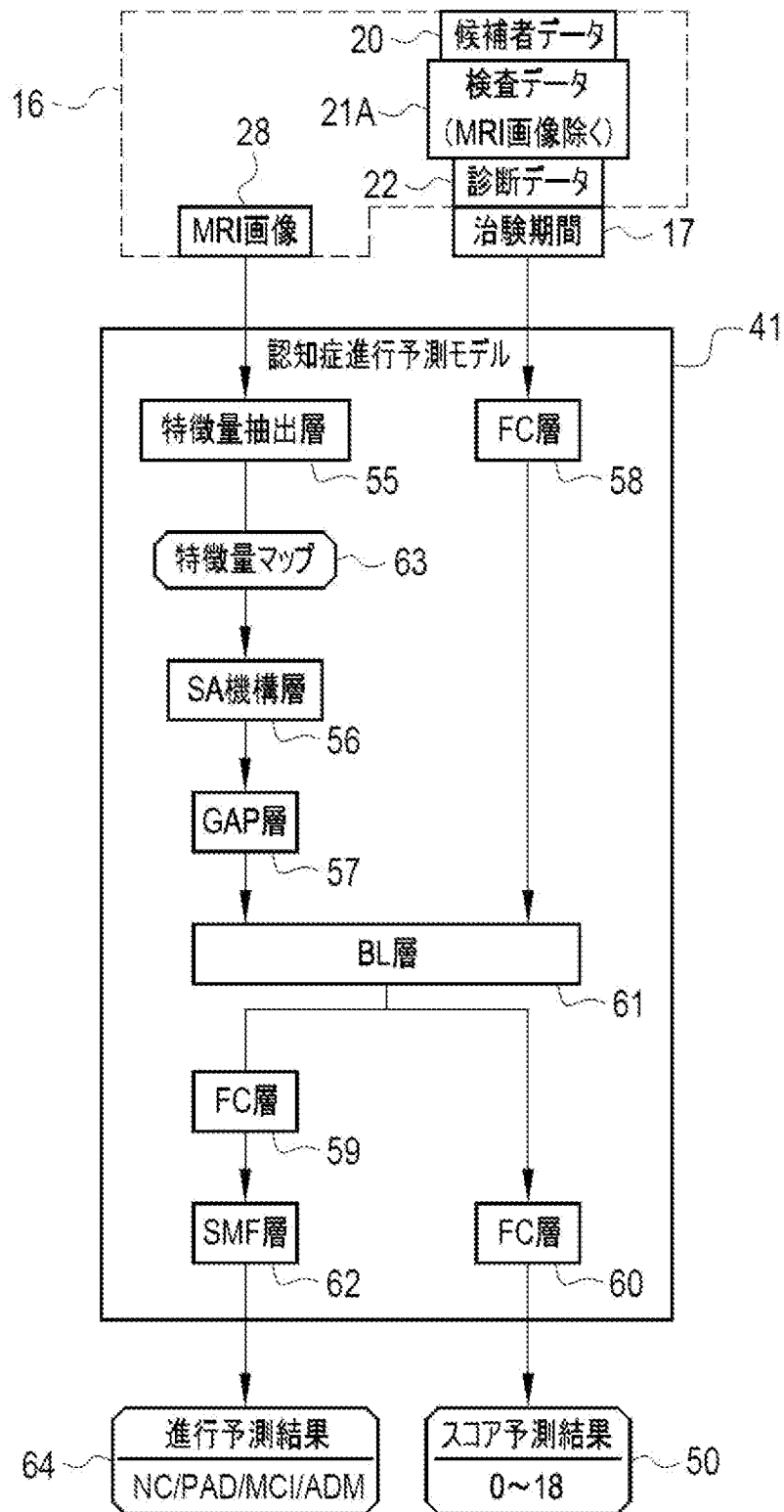
[図5]



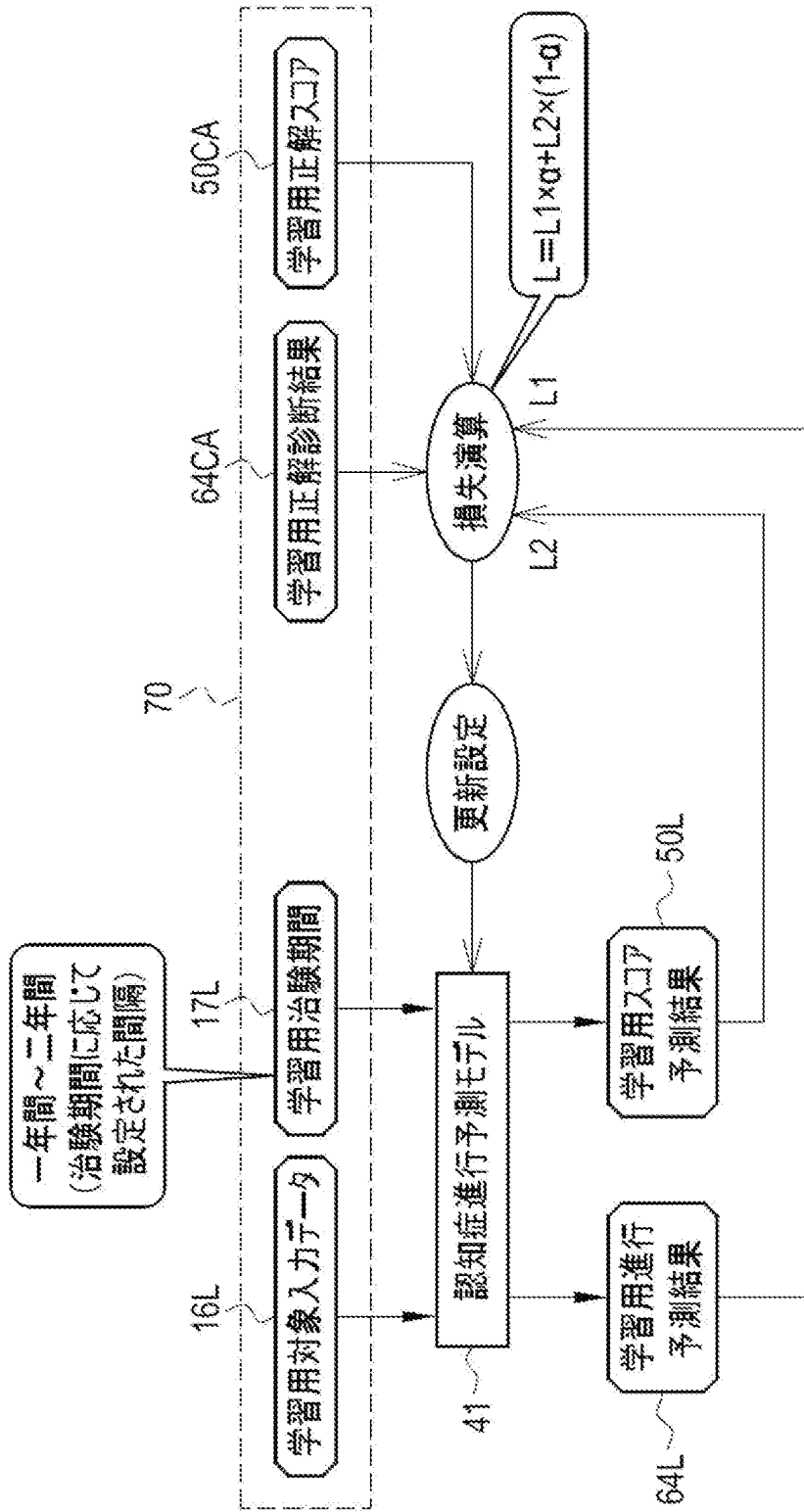
[図6]



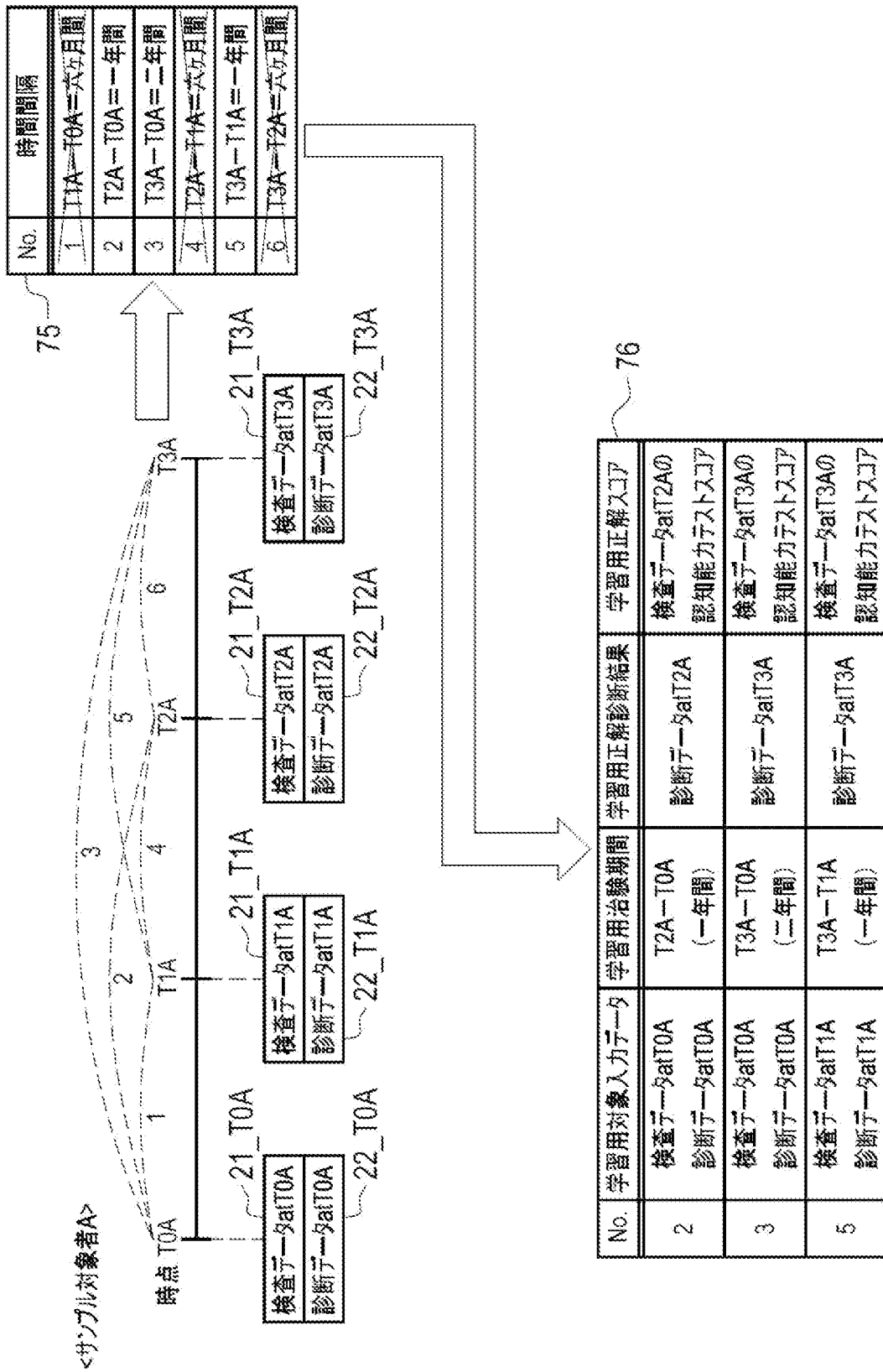
[図7]



[図8]

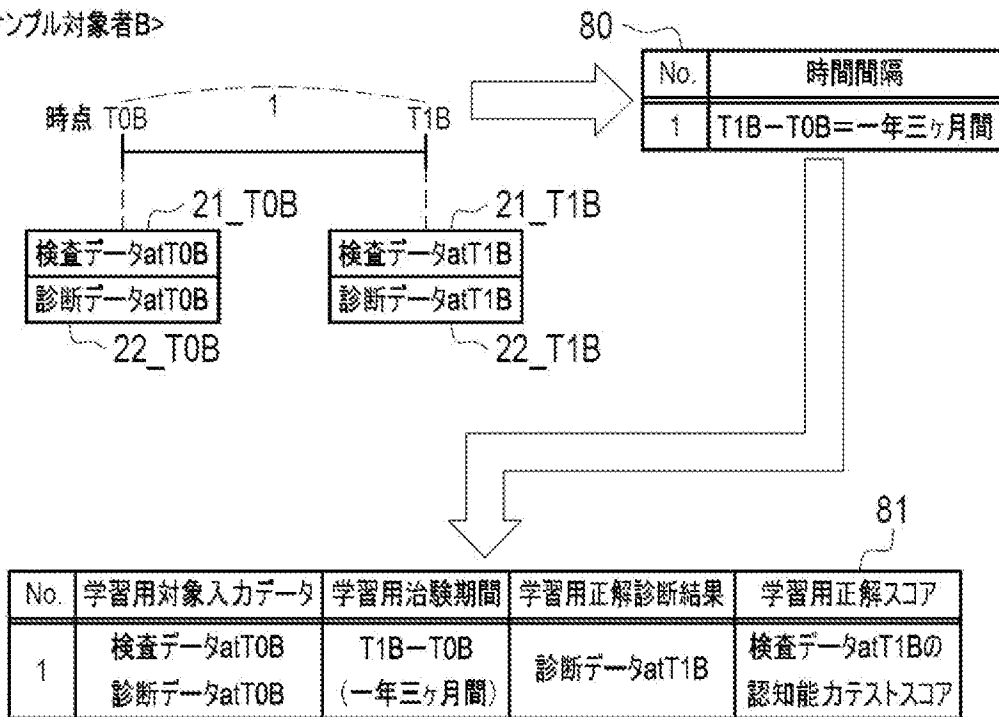


[図9]

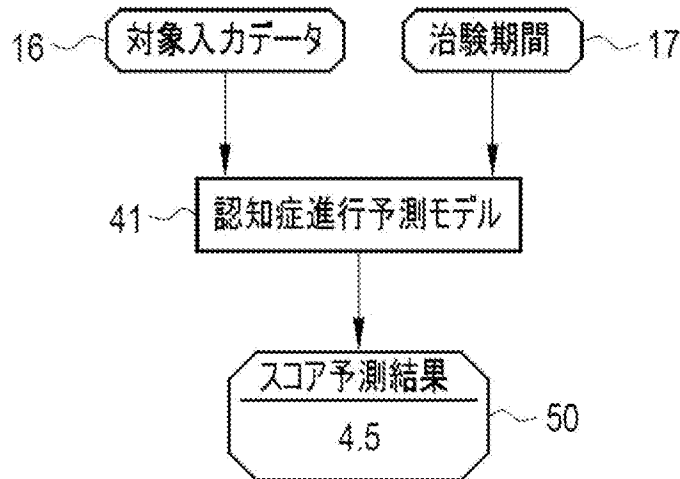


[図10]

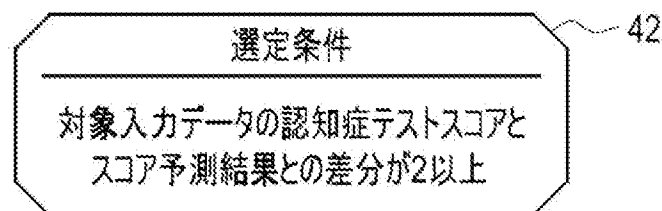
<サンプル対象者B>



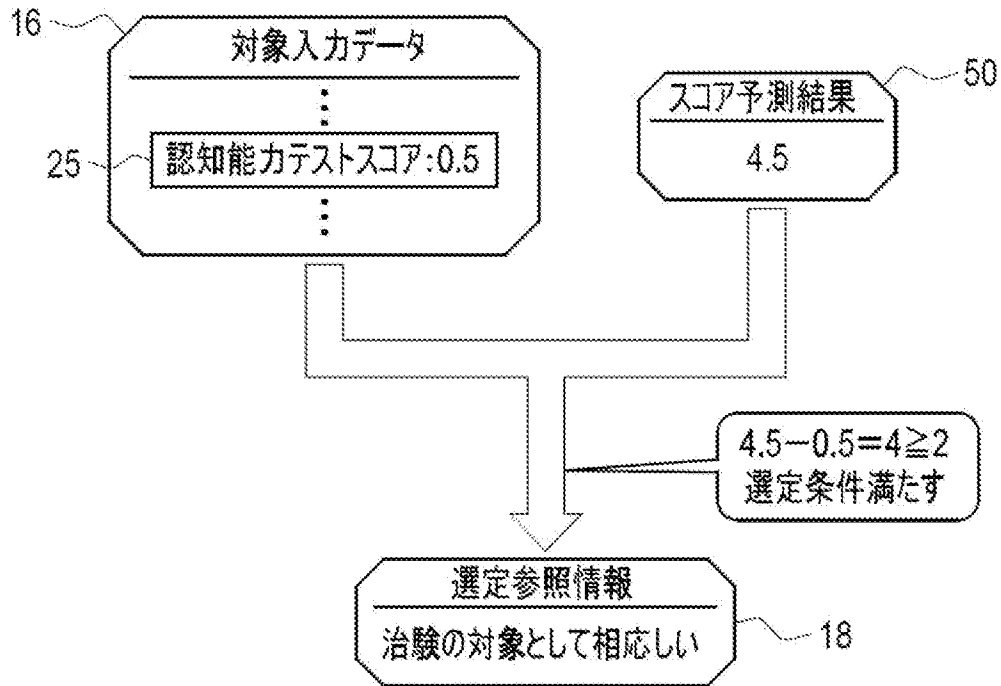
[図11]



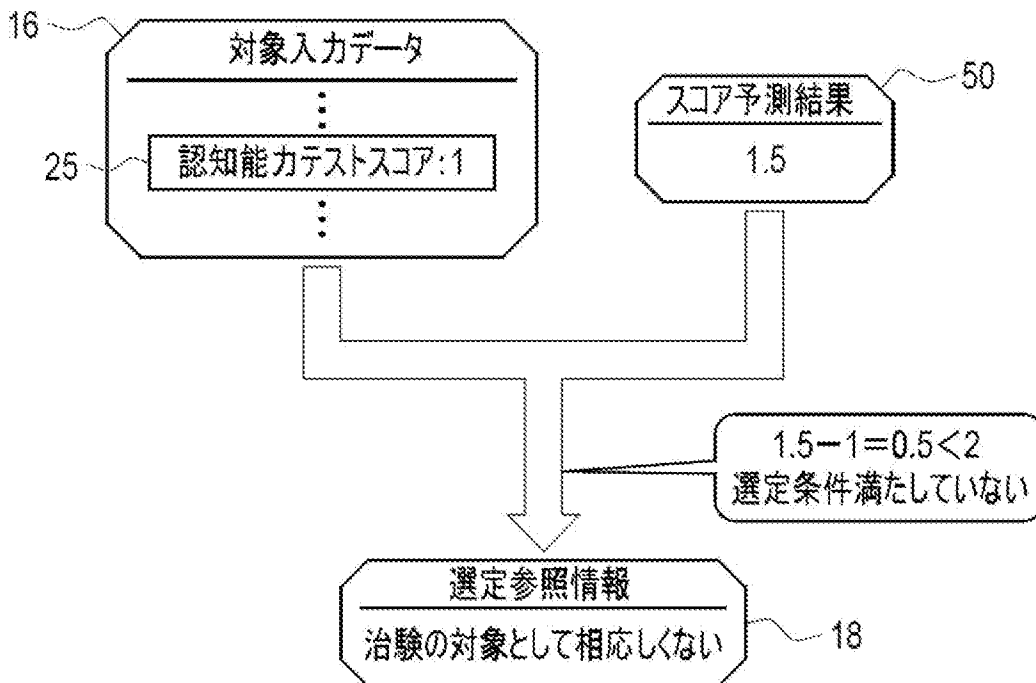
[図12]



[図13]



[図14]



[図15]

85

治験対象選定支援アプリ	
医薬名:XXX	治験期間:一年六ヶ月間
対象候補者1	
年齢 <input type="text" value="78"/> <input checked="" type="checkbox"/> 86	性別 <input type="text" value="男性"/> <input checked="" type="checkbox"/> 87
認知能力テストスコア(CDR-SOB) <input type="text" value="0.5"/> 88	CSF検査結果(p-tau181) <input type="text" value="0.04"/> 89
遺伝子検査結果 <input type="text" value="ε2/ε3"/> <input checked="" type="checkbox"/> 92	90
MRI画像 <input type="file"/> <input type="button" value="ファイルを選択"/> 91	
診断結果 <input type="text" value="NC"/> <input checked="" type="checkbox"/> 93	
<input type="button" value="対象候補者を追加"/> 94	
対象候補者の各種データを入力の上、 判定ボタンを押して下さい。	
<input type="button" value="判定"/> 95	

[図16]

85

治験対象選定支援アプリ

医薬名:XXX 治験期間:一年六ヶ月間

対象候補者1

年齢 86 性別 87

認知能力テストスコア(CDR-SOB) 88
CSF検査結果(p-tau181) 89
遺伝子検査結果 90

MRI画像 92 91

診断結果 93

認知症進行予測モデルを用いた解析により、
対象候補者1は
治験の対象として相応しい、
との結果が出ました。

100

101

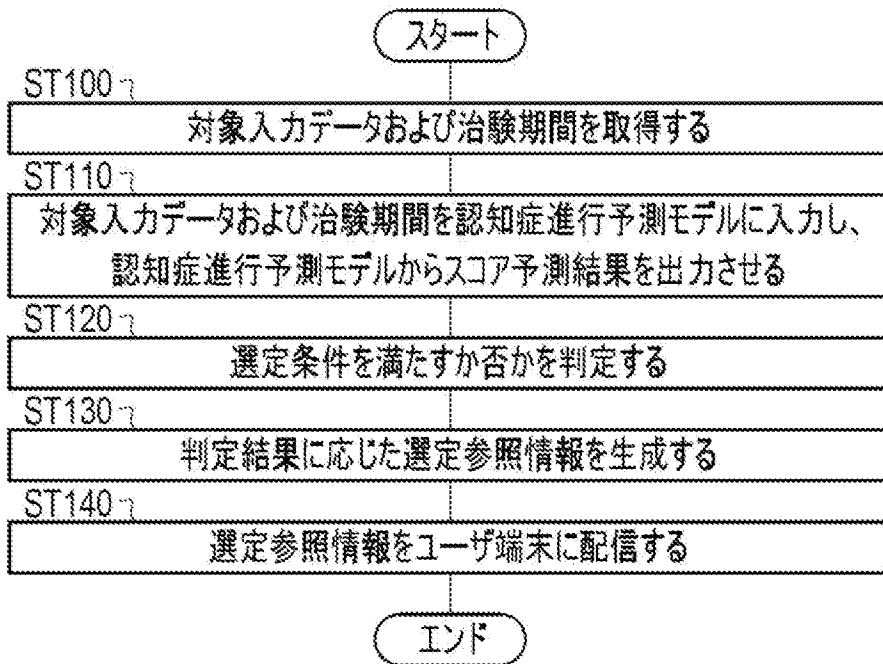
[図17]

治療対象選定支援アプリ 85	
医薬名:XXX 治療期間:一年六ヶ月間	
対象候補者1 86	対象候補者2 87
年齢 <input type="text" value="78"/> 性別 <input checked="" type="checkbox"/> 男性 <input type="checkbox"/> 女性	年齢 <input type="text" value="81"/> 性別 <input checked="" type="checkbox"/> 男性 <input type="checkbox"/> 女性
認知能力テストスコア(CDR-SOB) <input type="text" value="0.5"/> 88 CSF検査結果(p-tau181) <input type="text" value="0.04"/> 89 遺伝子検査結果 <input type="text" value="ε2/ε3"/> 90	認知能力テストスコア(CDR-SOB) <input type="text" value="2.5"/> 88 CSF検査結果(p-tau181) <input type="text" value="0.14"/> 89 遺伝子検査結果 <input type="text" value="ε2/ε4"/> 90
MRI画像 <input type="checkbox"/> ファイルを選択 91	MRI画像 <input type="checkbox"/> ファイルを選択 91
診断結果 <input type="text" value="NC"/> <input checked="" type="checkbox"/> 93	診断結果 <input type="text" value="MCI"/> <input checked="" type="checkbox"/> 93
認知症進行予測モデルを用いた解析により、 対象候補者1は 治療の対象として相応しい 、 との結果が出ました。	認知症進行予測モデルを用いた解析により、 対象候補者2は 治療の対象として相応しくない 、 との結果が出ました。
閉じる 101	

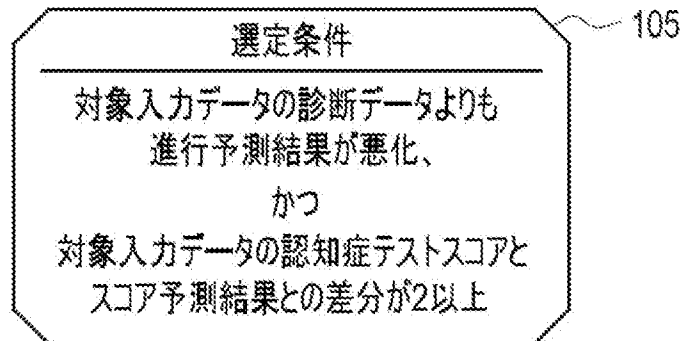
100

100

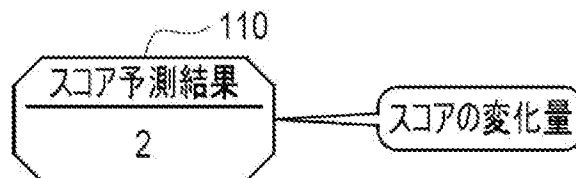
[図18]



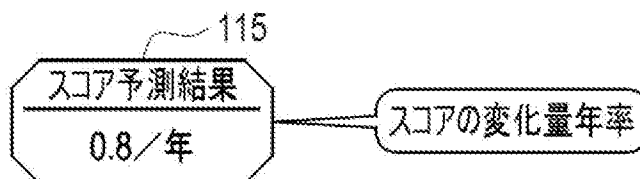
[図19]



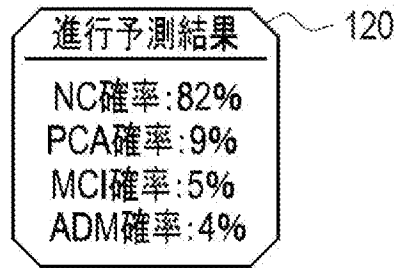
[図20]



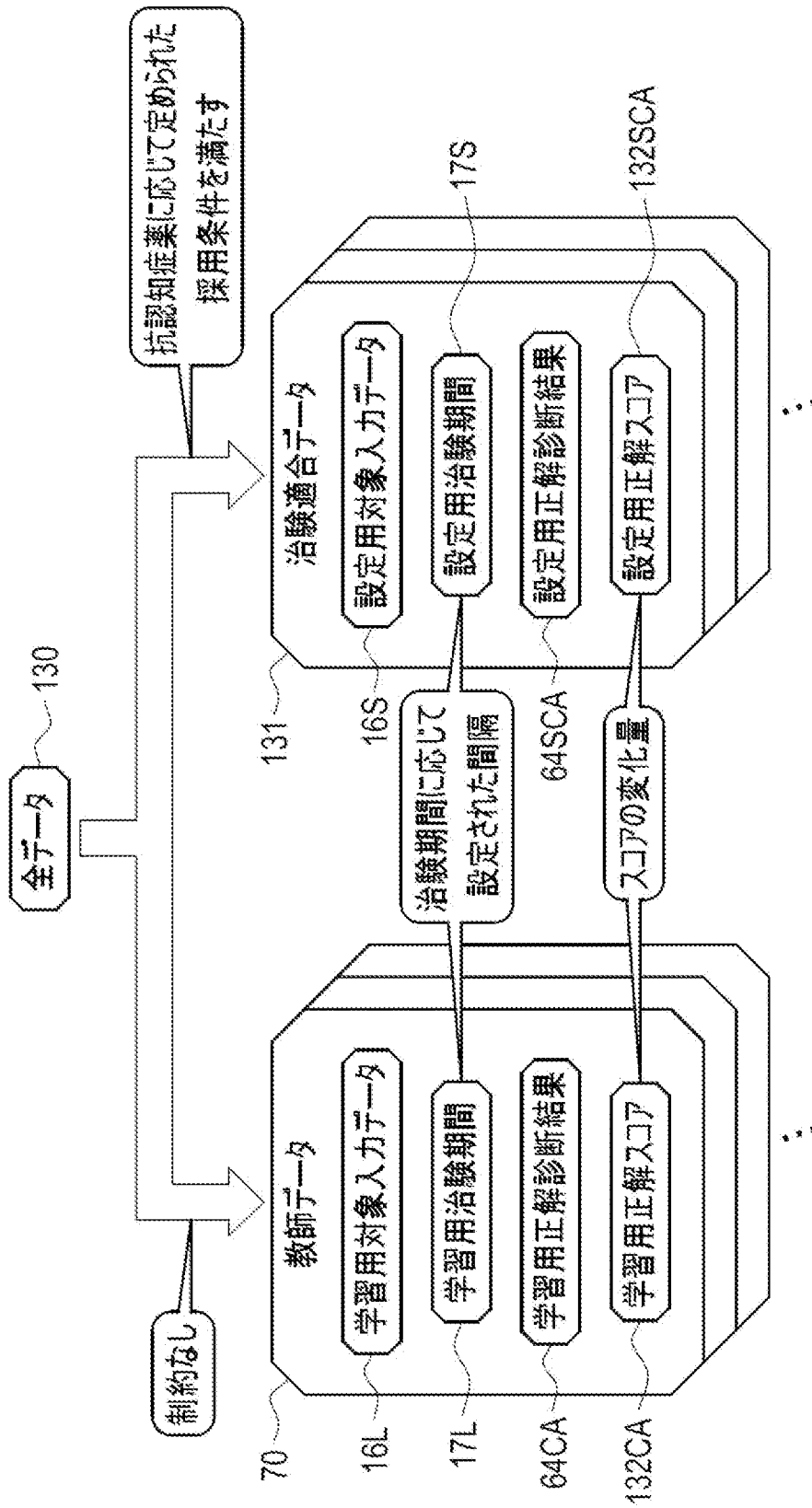
[図21]



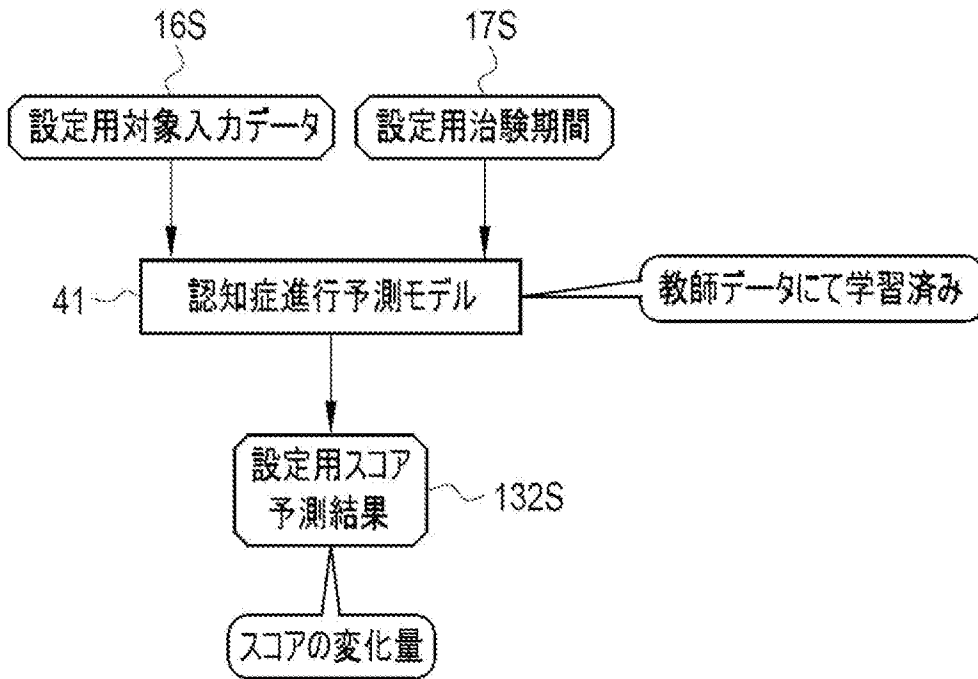
[図22]



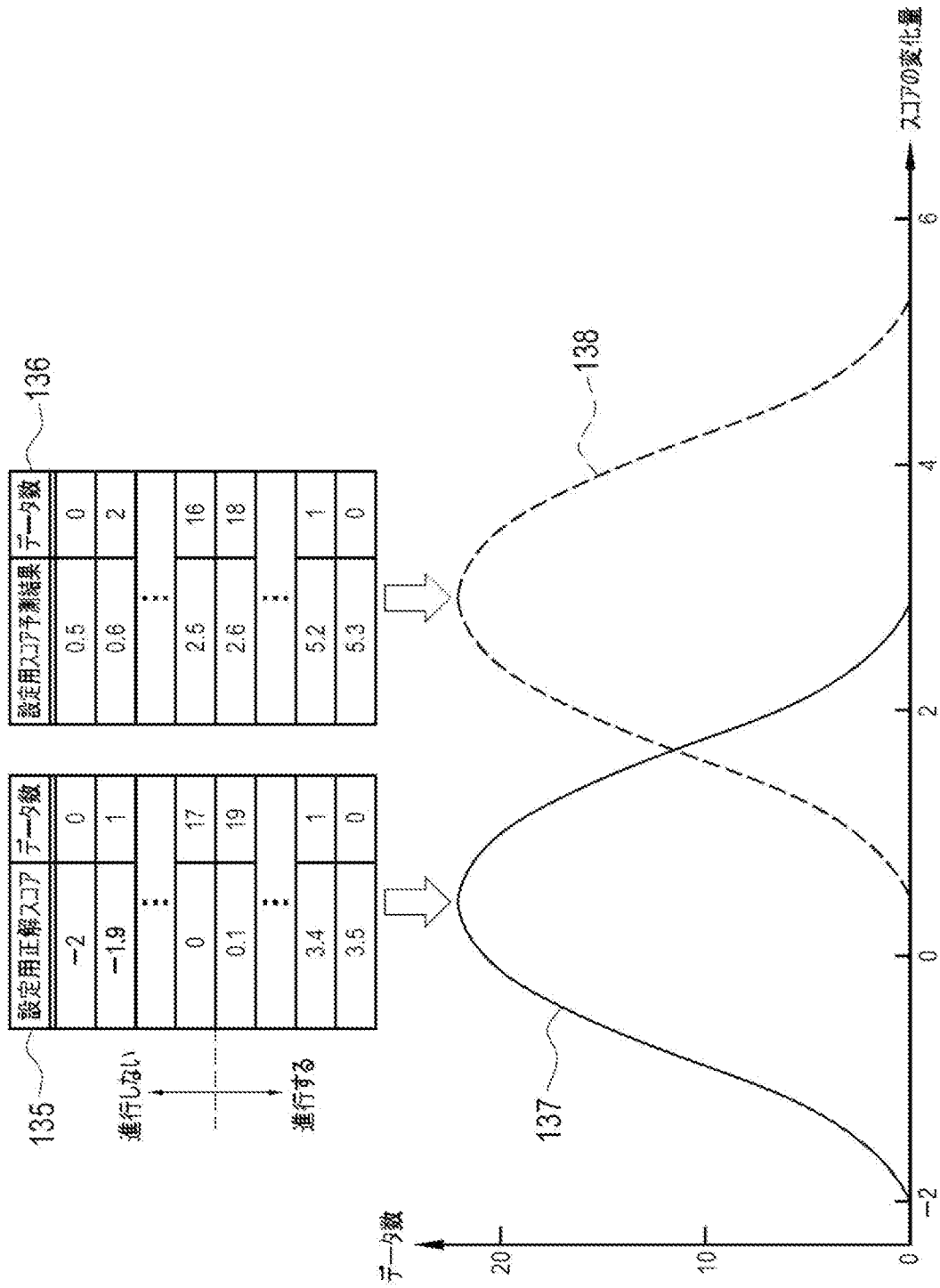
[図23]



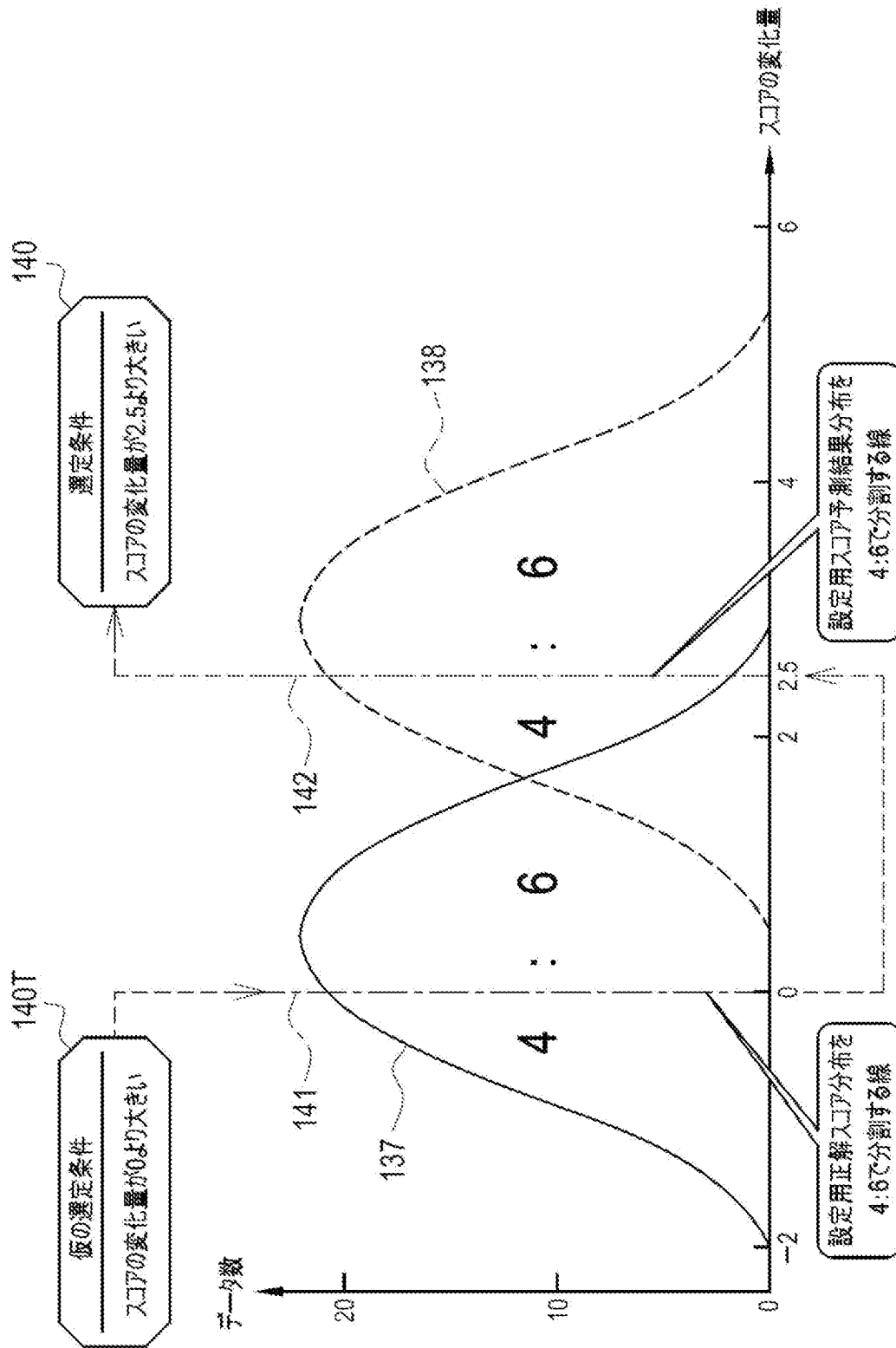
[図24]



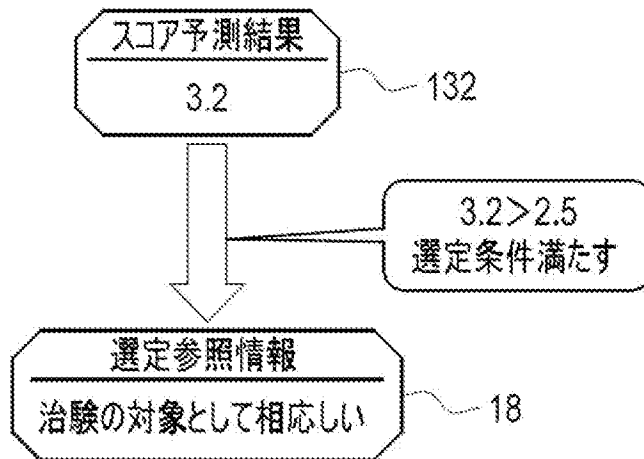
[図25]



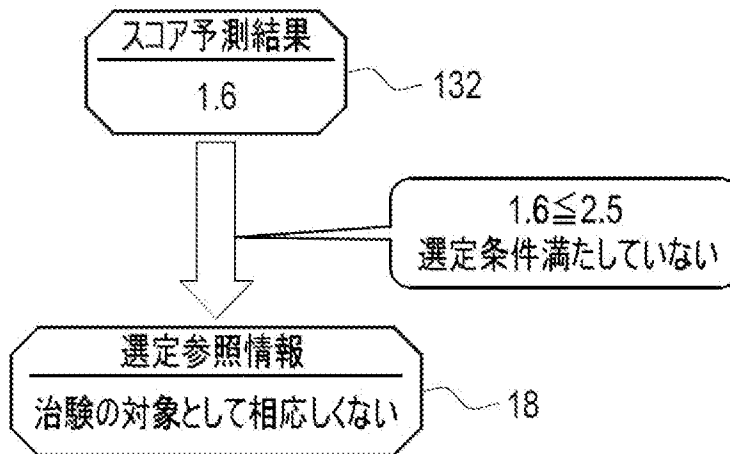
[図26]



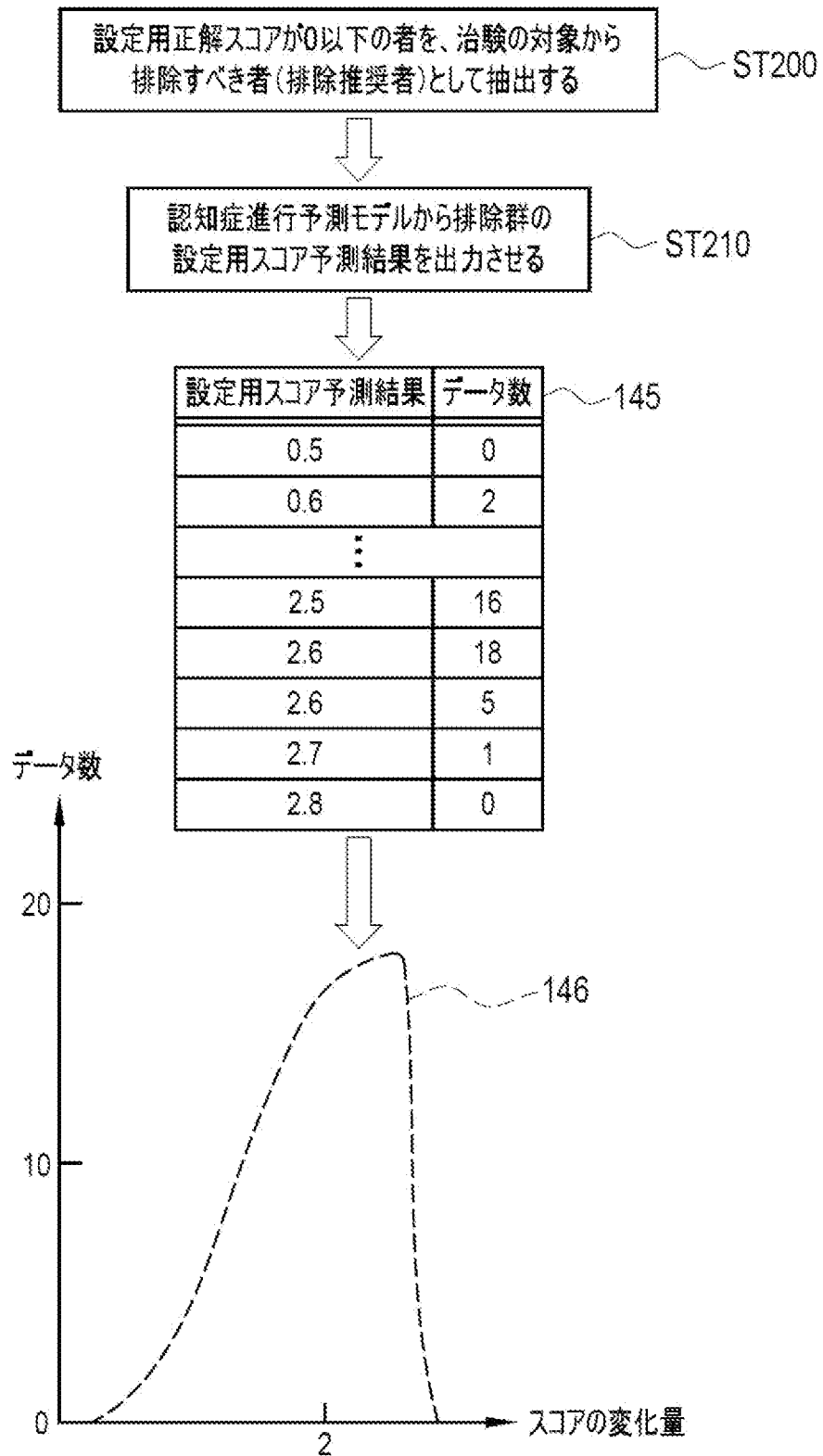
[図27]



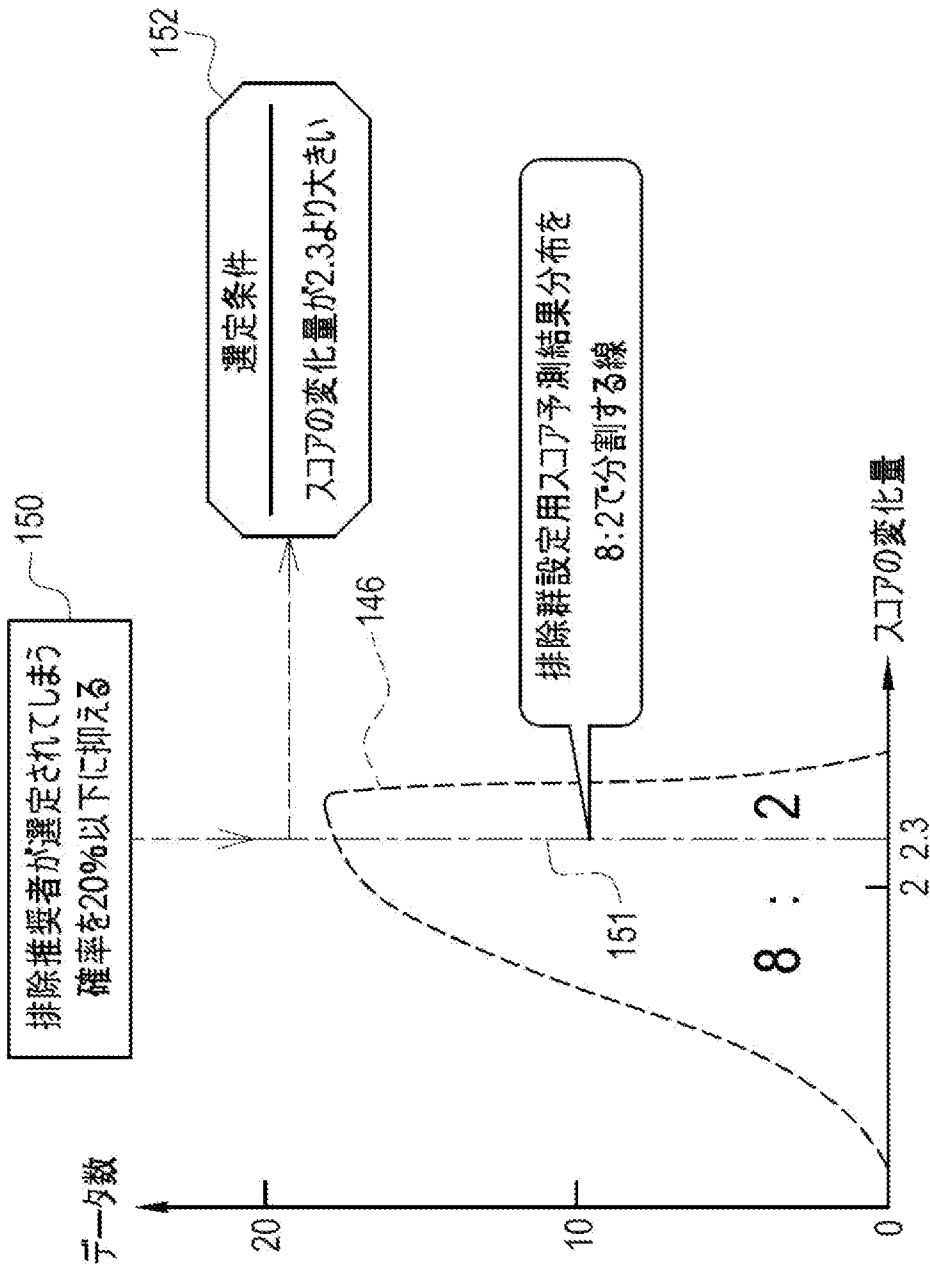
[図28]



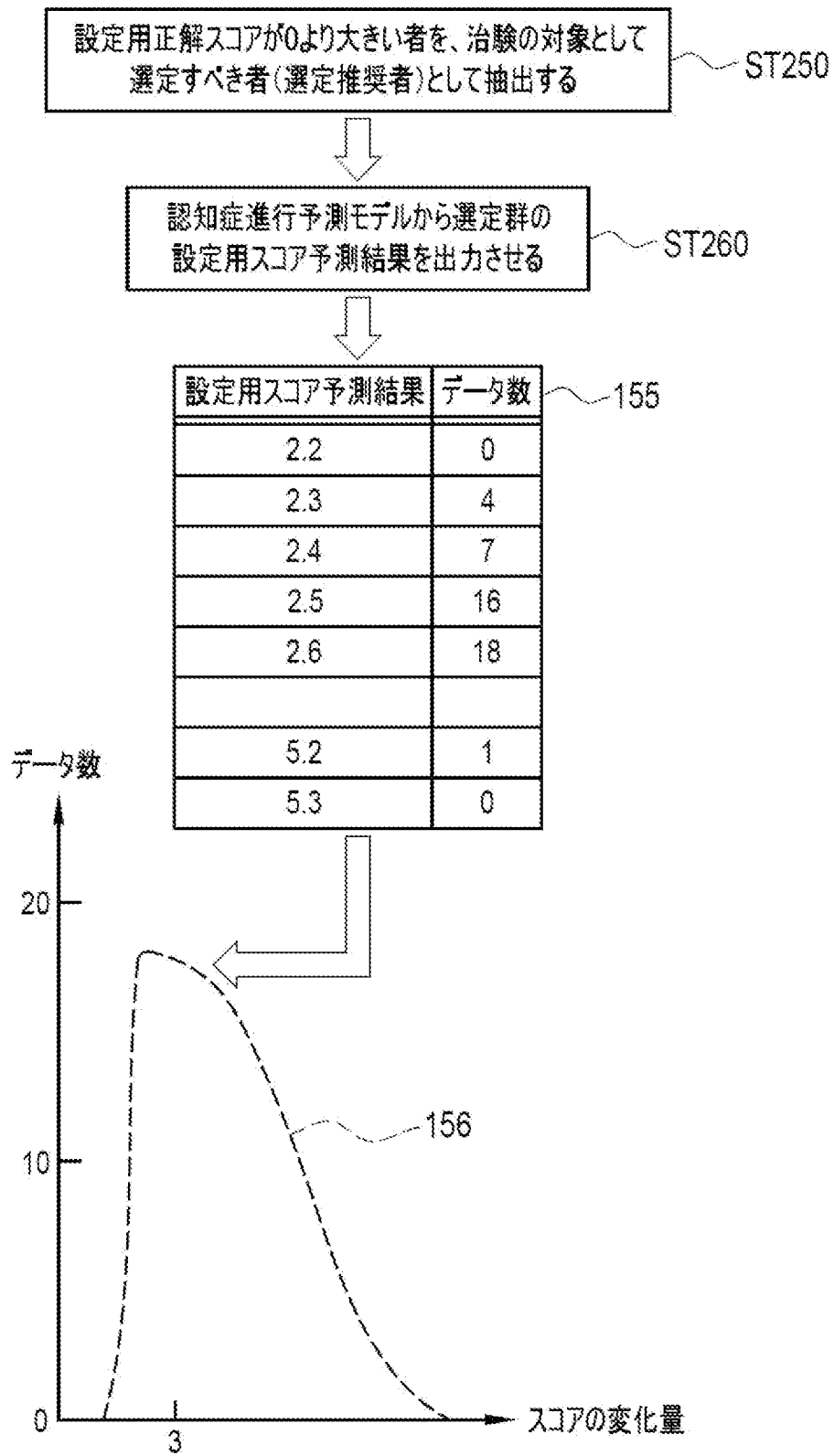
[図29]



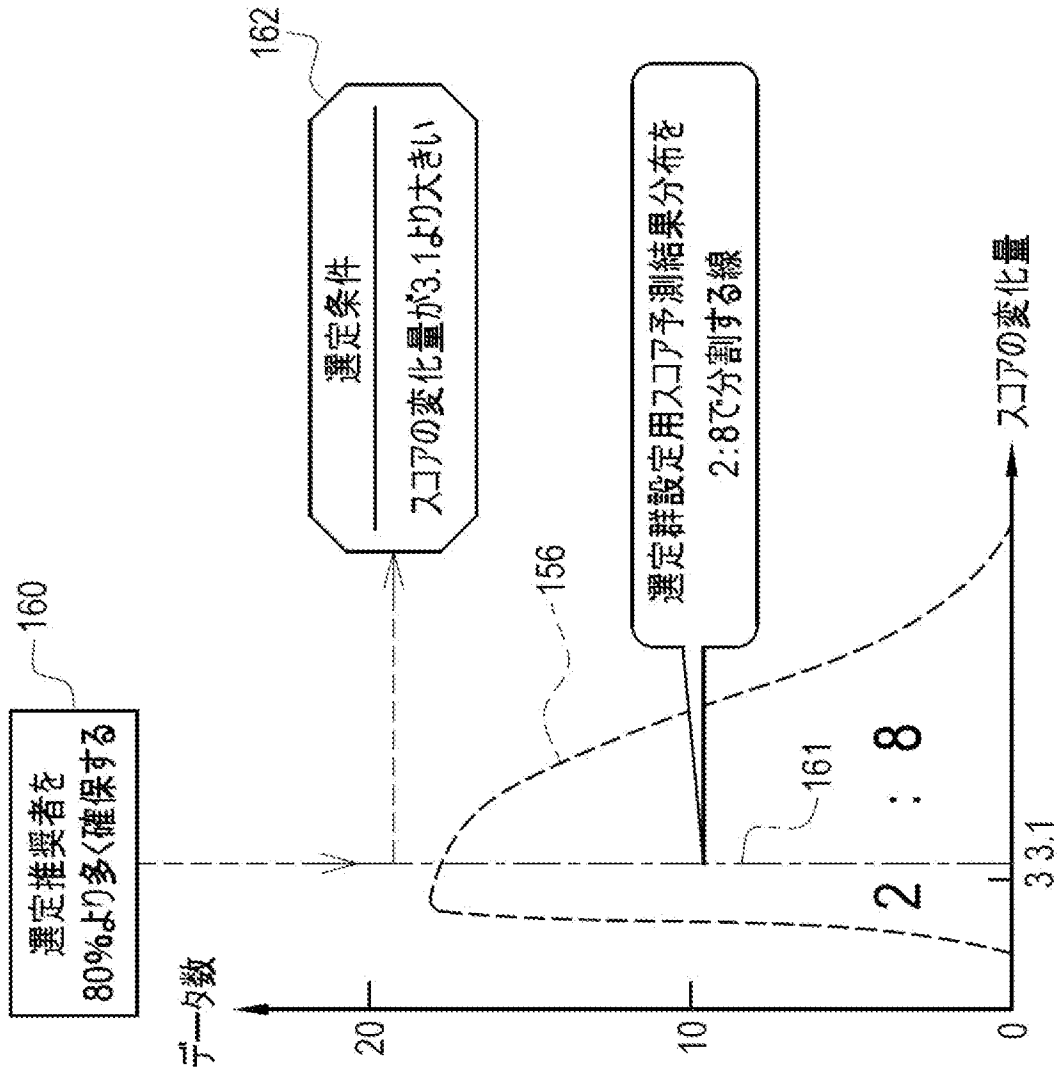
[図30]



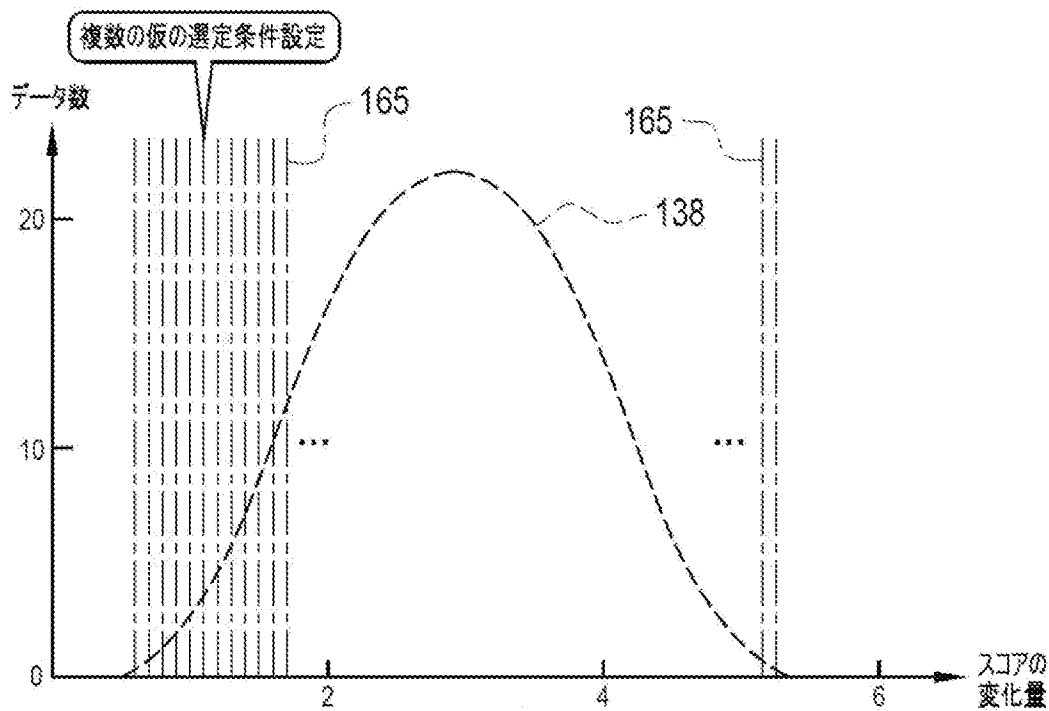
[図31]



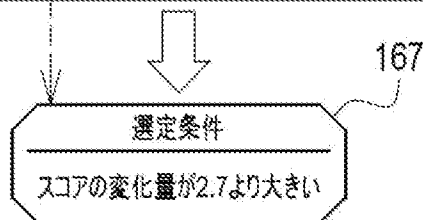
[図32]



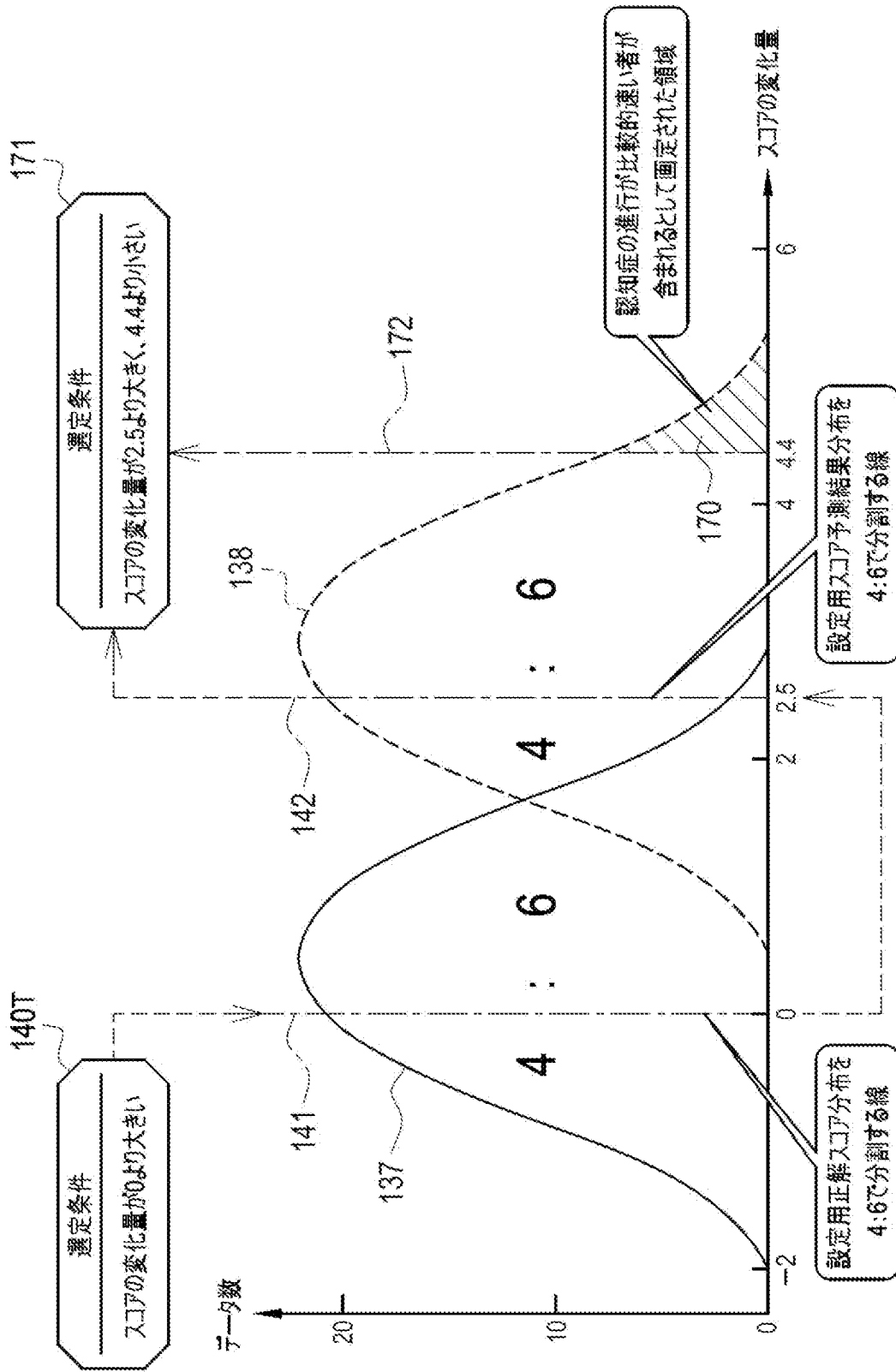
[図33]



飯の選定条件	設定用正解スコアは0以下であるが、 設定用スコア予測結果が 飯の選定条件より大きいデータ数	設定用正解スコアは0より大きいが、 設定用スコア予測結果が 飯の選定条件以下のデータ数	誤り数
0.6	200	8	208
0.7	192	4	196
⋮	⋮	⋮	⋮
2.6	4	8	12
2.7	3	2	5
2.8	5	6	11
⋮	⋮	⋮	⋮
5.2	11	184	195



[図34]



INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2022/025625

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER <i>G16H 20/10</i> (2018.01); <i>G16H 50/50</i> (2018.01); FI: G16H20/10; G16H50/50 According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC		
B. FIELDS SEARCHED		
Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) G16H10/00-80/00		
Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched Published examined utility model applications of Japan 1922-1996 Published unexamined utility model applications of Japan 1971-2022 Registered utility model specifications of Japan 1996-2022 Published registered utility model applications of Japan 1994-2022		
Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	WO 2021/020198 A1 (FUJIFILM CORPORATION) 04 February 2021 (2021-02-04) entire text	1-15
A	WO 2020/158717 A1 (FUJIFILM CORPORATION) 06 August 2020 (2020-08-06) entire text	1-15
<input type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of Box C. <input checked="" type="checkbox"/> See patent family annex.		
* Special categories of cited documents: "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance "E" earlier application or patent but published on or after the international filing date "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified) "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed "T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art "&" document member of the same patent family		
Date of the actual completion of the international search 30 August 2022		Date of mailing of the international search report 13 September 2022
Name and mailing address of the ISA/JP Japan Patent Office (ISA/JP) 3-4-3 Kasumigaseki, Chiyoda-ku, Tokyo 100-8915 Japan		Authorized officer Telephone No.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT
Information on patent family members

International application No.

PCT/JP2022/025625

Patent document cited in search report			Publication date (day/month/year)	Patent family member(s)			Publication date (day/month/year)
WO	2021/020198	A1	04 February 2021	US	2022/0122253	A1	
WO	2020/158717	A1	06 August 2020	US	2021/0358126	A1	
				EP	3918987	A1	

A. 発明の属する分野の分類（国際特許分類（IPC）） G16H 20/10(2018.01)i; G16H 50/50(2018.01)i FI: G16H20/10; G16H50/50		
B. 調査を行った分野 調査を行った最小限資料（国際特許分類（IPC）） G16H10/00-80/00 最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの 日本国実用新案公報 1922-1996年 日本国公開実用新案公報 1971-2022年 日本国実用新案登録公報 1996-2022年 日本国登録実用新案公報 1994-2022年		
国際調査で使用した電子データベース（データベースの名称、調査に使用した用語）		
C. 関連すると認められる文献		
引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求項の番号
A	WO 2021/020198 A1 (富士フイルム株式会社) 04.02.2021 (2021-02-04) 全文	1-15
A	WO 2020/158717 A1 (富士フイルム株式会社) 06.08.2020 (2020-08-06) 全文	1-15
<input type="checkbox"/> C欄の続きにも文献が列挙されている。 <input checked="" type="checkbox"/> パテントファミリーに関する別紙を参照。		
* 引用文献のカテゴリー “A” 特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの “E” 国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日以後に公表されたもの “L” 優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献（理由を付す） “O” 口頭による開示、使用、展示等に言及する文献 “P” 国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願の日の後に公表された文献 “T” 国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と抵触するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの “X” 特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの “Y” 特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの “&” 同一パテントファミリー文献		
国際調査を完了した日	30.08.2022	国際調査報告の発送日 13.09.2022
名称及びあて先 日本国特許庁(ISA/JP) 〒100-8915 日本国 東京都千代田区霞が関三丁目4番3号	権限のある職員（特許庁審査官） 梅岡 信幸 5N 9075 電話番号 03-3581-1101 内線 3586	

国際調査報告
パテントファミリーに関する情報

国際出願番号
PCT/JP2022/025625

引用文献			公表日	パテントファミリー文献			公表日
WO	2021/020198	A1	04.02.2021	US	2022/0122253	A1	
WO	2020/158717	A1	06.08.2020	US	2021/0358126	A1	
				EP	3918987	A1	