(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6月15日(15.06.2023)

WIPO | PCT

(10) 国際公開番号
WO 2023/105976 A1

(51) 国際特許分類:
G16H 10/40 (2018.01)

(21) 国際出願番号： PCT/JP2022/040265

(22) 国際出願日： 2022年10月27日(27.10.2022)

(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 2021-199612 2021年12月8日(08.12.2021) JP
特願 2022-118300 2022年7月25日(25.07.2022) 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２６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).

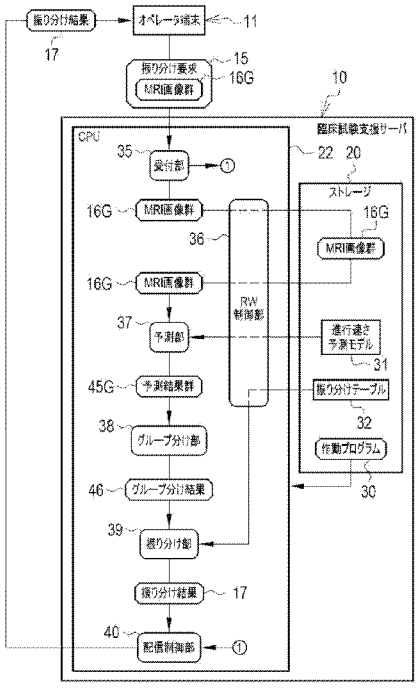
(81) 指定国(表示のない限り、全ての種類の国内保護が可能): AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BN, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CV, CZ, DE, DJ, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IQ, IR, IS, IT, JM, JO, JP, KE, KG, KH, KN, KP, KR, KW, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LU, LY, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX,

WO 2023/105976 A1

(54) **Title:** CLINICAL TRIAL ASSISTANCE APPARATUS, METHOD FOR OPERATING CLINICAL TRIAL ASSISTANCE APPARATUS, AND PROGRAM FOR OPERATING CLINICAL TRIAL ASSISTANCE APPARATUS

(54) 発明の名称： 臨床試験支援装置、臨床試験支援装置の作動方法、および臨床試験支援装置の作動プログラム

[図5]



10 Clinical trial assistance server
11 Operator terminal
15 Sorting request
16G MRI image group
17 Sorting results
20 Storage
30 Operating program
31 Rate of progress prediction model
32 Sorting table
35 Reception unit
36 RW control unit
37 Prediction unit
38 Grouping unit
39 Sorting unit
40 Delivery control unit
45G Prediction result group
46 Grouping results

(57) **Abstract:** This clinical trial assistance apparatus is provided with a processor which: predicts the rate of progress of a disease of interest with respect to the subjects of a clinical trial; divides the subjects into a plurality of groups according to the result of prediction of the rate of progress of the disease of interest; and sorts the subjects, for each of the plurality

[続葉有]

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, CV, 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, ME, 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:

一 国際調査報告(条約第21条(3))

of groups, into a test drug group for which a test drug is to be administered and a placebo group for which a placebo is to be administered.

(57) 要約:プロセッサを備え、プロセッサは、臨床試験の対象者について対象疾患の進行の速さを予測し、対象疾患の進行の速さの予測結果に応じて対象者を複数のグループに分け、複数のグループ毎に、被験薬を投与する被験薬群と偽薬を投与する偽薬群とに対象者を振り分ける。

明　細　書

発明の名称 ：

臨床試験支援装置、臨床試験支援装置の作動方法、および臨床試験支援装置の作動プログラム

技術分野

[0001] 本開示の技術は、臨床試験支援装置、臨床試験支援装置の作動方法、および臨床試験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る医薬（以下、抗認知症薬と表記する場合がある）の開発に力が入れられている。抗認知症薬は、一定期間の臨床試験を経てその効能が評価される。抗認知症薬の臨床試験の対象者（被験者ともいう）としては、認知症の進行が比較的速い者が好ましい。というのは、認知症の進行が比較的遅い者であると、抗認知症薬の効能によって進行が抑えられているのか、その者特有の理由によって進行が遅れているのかが判然としないためである。

[0003] 臨床試験においては、被験薬を投与する被験薬群と、偽薬（プラセボともいう）を投与する偽薬群とに対象者を振り分け、被験薬群と偽薬群との比較により被験薬の効能を確かめるプラセボ対照試験が行われることがある。臨床試験は、少数の健康な成人を対象とした、主に被験薬の安全性およびその体内動態等を調べる臨床第１相試験（臨床薬理試験とも呼ばれる）、比較的小規模な臨床第２相試験（探索的試験とも呼ばれる）、および比較的大規模な臨床第３相試験（検証的試験とも呼ばれる）の３段階の試験に分けて行われる。

[0004] ＜Ｓ．Ｏｓｔｒｏｗｉｔｚｋｉ，ｅｔ ａｌ：Ａ ｐｈａｓｅ ＩＩＩ ｒａｎｄｏｍｉｚｅｄ ｔｒｉａｌ ｏｆ ｇａｎｔｅｎｅｒｕｍａｂ ｉｎ ｐｒｏｄｒｏｍａｌ Ａｌｚｈｅｉｍｅｒ’ｓ ｄｉｓｅａｓｅ

，　Ａｌｚｈｅｉｍｅｒ’ｓ　Ｒｅｓｅａｒｃｈ　＆　Ｔｈｅｒａｐｙ，２０１７．＞（以下、文献１と表記する）には、プラセボ対照試験を用いた抗認知症薬の被験薬の臨床試験方法が記載されている。文献１では、臨床試験が終了した後に、回帰モデルを用いて対象者の認知症の進行の速さを予測している。そして、予測結果に応じて対象者を認知症の進行が比較的速いグループと遅いグループとに分け、それぞれのグループに対して被験薬群と偽薬群における認知能力の変化を比較している。

発明の概要

発明が解決しようとする課題

[0005] プラセボ対照試験では、試験の対象の疾患である対象疾患の進行が比較的速い対象者と遅い対象者の偏りが被験薬群と偽薬群との間にあると、以下のような問題が起こる。例えば臨床第２相試験において、被験薬群に対象疾患の進行が比較的遅い対象者が多く振り分けられ、偽薬群に対象疾患の進行が比較的速い対象者が多く振り分けられた場合を考える。この場合、被験薬の効能が実際には乏しかったとしても被験薬群においては偽薬群と比べて対象疾患の進行が抑えられたかのように見えるので、被験薬の効能が過大に評価される。このため、臨床第２相試験をクリアしたとして臨床第３相試験を行っても、実際は被験薬の効能が乏しいとの結果が出て、臨床第３相試験に掛けた時間と費用が無駄になるおそれがある。

[0006] 反対に、臨床第２相試験において、被験薬群に対象疾患の進行が比較的速い対象者が多く振り分けられ、偽薬群に対象疾患の進行が比較的遅い対象者が多く振り分けられた場合を考える。この場合、被験薬の効能が実際には高かったとしても被験薬群においては偽薬群と比べて対象疾患が進行するので、被験薬の効能が過小に評価される。このため、もし被験薬の効能が実際には高かったとしても、臨床第２相試験をクリアすることができず、臨床第３相試験に移行せずに開発が中止されるおそれがある。

[0007] 本開示の技術に係る１つの実施形態は、対象疾患の被験薬の効能の正当な評価に寄与することが可能な臨床試験支援装置、臨床試験支援装置の作動方

法、および臨床試験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

[0008] 本開示の臨床試験支援装置は、プロセッサを備え、プロセッサは、臨床試験の対象者について対象疾患の進行の速さを予測し、対象疾患の進行の速さの予測結果に応じて対象者を複数のグループに分け、複数のグループ毎に、被験薬を投与する被験薬群と偽薬を投与する偽薬群とに対象者を振り分ける。

[0009] プロセッサは、予測結果に基づいて、対象疾患の進行が比較的速い対象者を選定し、選定した対象者に対してのみ、予測結果に応じたグループ分け、および被験薬群と偽薬群への振り分けを行うことが好ましい。

[0010] プロセッサは、ブロックランダマイズ手法を用いて被験薬群と偽薬群とに対象者を振り分けることが好ましい。

[0011] プロセッサは、学習済みモデルを用いて対象疾患の進行の速さの予測を行い、学習済みモデルは、第１時点における対象疾患患者の臓器を写した医用画像を学習用入力データとし、第１時点から臨床試験期間に相当する期間を経た第２時点における対象疾患患者の対象疾患の進行度合いを示す数値を正解データとして学習された学習済みモデルであり、プロセッサは、臨床試験の開始時点における対象者の臓器を写した医用画像を学習済みモデルに入力し、臨床試験の終了時点における対象者の対象疾患の進行度合いを示す数値を、予測結果として学習済みモデルから出力させることが好ましい。

[0012] 学習済みモデルは、臨床試験の開始時点における医用画像から臓器の複数の解剖区域の画像である複数の解剖区域画像を抽出し、解剖区域毎に用意された特徴量導出モデルに解剖区域画像を入力し、特徴量導出モデルから解剖区域の特徴量を出力させることが好ましい。

[0013] 学習用入力データは、第１時点における対象疾患患者の対象疾患に関する対象疾患関連データも含み、プロセッサは、臨床試験の開始時点における対象者の対象疾患に関する対象疾患関連データも学習済みモデルに入力することが好ましい。

[0014] 対象疾患は認知症であり、数値は、認知機能検査のスコアの変化量、または対象疾患となる確率であることが好ましい。

[0015] 対象疾患は脳神経疾患であることが好ましい。また、対象疾患は認知症であることが好ましい。

[0016] 本開示の臨床試験支援装置の作動方法は、臨床試験の対象者について対象疾患の進行の速さを予測すること、対象疾患の進行の速さの予測結果に応じて対象者を複数のグループに分けること、並びに、複数のグループ毎に、被験薬を投与する被験薬群と偽薬を投与する偽薬群とに対象者を振り分けること、を含む。

[0017] 本開示の臨床試験支援装置の作動プログラムは、臨床試験の対象者について対象疾患の進行の速さを予測すること、対象疾患の進行の速さの予測結果に応じて対象者を複数のグループに分けること、並びに、複数のグループ毎に、被験薬を投与する被験薬群と偽薬を投与する偽薬群とに対象者を振り分けること、を含む処理をコンピュータに実行させる。

発明の効果

[0018] 本開示の技術によれば、対象疾患の被験薬の効能の正当な評価に寄与することが可能な臨床試験支援装置、臨床試験支援装置の作動方法、および臨床試験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

[0019] [図1]臨床第１相試験から臨床第２相試験への流れを示す図である。

[図2]臨床第２相試験から臨床第３相試験への流れを示す図である。

[図3]臨床試験支援サーバとオペレータ端末、および臨床試験支援サーバとオペレータ端末の間で送受信される各種データを示す図である。

[図4]臨床試験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5]臨床試験支援サーバのＣＰＵの処理部を示すブロック図である。

[図6]予測部の処理、およびＭＲＩ画像と予測結果の時点を示す図である。

[図7]進行速さ予測モデルおよび予測部の処理の詳細を示す図である。

[図8]オートエンコーダの構成および特徴量導出モデルの成り立ちを示す図で

ある。

[図9]オートエンコーダの学習フェーズにおける処理の概要を示す図である。

[図10]変化量導出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11]学習用ＭＲＩ画像と正解ＣＤＲ－ＳＯＢ変化量の時点を示す図である。

[図12]グループ分け部の処理を示す図である。

[図13]振り分けテーブルを示す図である。

[図14]振り分け部の処理を示す図である。

[図15]振り分け部の処理を示す図である。

[図16]臨床試験支援サーバの処理手順を示すフローチャートである。

[図17]本開示の技術の効果を確かめるためのシミュレーションの詳細を示す図である。

[図18]臨床第２相試験において被験薬の効能が過大に評価される確率を示すグラフである。

[図19]臨床第２相試験において被験薬の効能が過小に評価される確率を示すグラフである。

[図20]臨床試験成功確率を示すグラフである。

[図21]第２実施形態の処理部を示す図である。

[図22]選定部の処理を示す図である。

[図23]ＭＲＩ画像に加えて認知症関連データを進行速さ予測モデルに入力する第３実施形態を示す図である。

[図24]認知症関連データを示す図である。

[図25]特徴量群に加えて認知症関連データを変化量導出モデルに入力する態様を示す図である。

[図26]第３実施形態の変化量導出モデルの詳細構成を示す図である。

[図27]第３実施形態の変化量導出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28]学習用ＭＲＩ画像、学習用認知症関連データ、および正解ＣＤＲ－ＳＯＢ変化量の時点を示す図である。

[図29]ＭＲＩ画像および認知症関連データに加えて、臨床試験期間を進行速さ予測モデルに入力する態様を示す図である。

[図30]予測結果として認知症となる確率を出力する態様を示す図である。

[図31]マルチタスクＣＮＮの構成および特徴量導出モデルの成り立ちを示す図である。

発明を実施するための形態

[0020] ［第１実施形態］

一例として図１に示すように、認知症の発症を予防したり、認知症の進行を遅らせる抗認知症薬の開発に係る臨床試験においては、まず、少数の健康な成人を対象として、主に抗認知症薬の被験薬の安全性およびその体内動態等を調べる臨床第１相試験Ｐｈ１が行われる。臨床第１相試験Ｐｈ１をクリアした場合、例えば数百人程度の対象者Ｓによる比較的小規模な臨床第２相試験Ｐｈ２が行われる。この臨床第２相試験Ｐｈ２に先立ち、被験薬を投与する被験薬群ＴＧ（Ｔｒｅａｔｍｅｎｔ　Ｇｒｏｕｐ）と、偽薬を投与する偽薬群ＰＧ（Ｐｌａｃｅｂｏ　Ｇｒｏｕｐ）とに対象者Ｓが振り分けられる。

[0021] 臨床第２相試験Ｐｈ２において被験薬の効能なしと判定した場合（図１では「ＮＧ」と表記）は、臨床試験が中止される。一方、臨床第２相試験Ｐｈ２において被験薬の効能ありと判定した場合（図１では「ＯＫ」と表記）は、一例として図２に示すように、例えば数千人程度の対象者Ｓによる比較的大規模な臨床第３相試験Ｐｈ３が行われる。臨床第２相試験Ｐｈ２の場合と同様に、臨床第３相試験Ｐｈ３においても、被験薬群ＴＧと偽薬群ＰＧとに対象者Ｓが振り分けられる。臨床第２相試験Ｐｈ２および臨床第３相試験Ｐｈ３の期間は、いずれも例えば１８カ月間である。

[0022] 臨床第３相試験Ｐｈ３において被験薬の効能なしと判定した場合（図２では「ＮＧ」と表記）は、臨床試験が中止される。一方、臨床第３相試験Ｐｈ

３において被験薬の効能ありと判定した場合（図２では「ＯＫ」と表記）は、厚生労働省への薬事申請が行われる。このため、本例における臨床試験は、厚生労働省からの承認を得ることを目的として行われる「治験」である。もちろん、「治験」以外の臨床試験も本開示の技術に含まれる。

[0023] 認知症は、本開示の技術に係る「対象疾患」および「脳神経疾患」の一例である。認知症としては、アルツハイマー型認知症、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、抗認知症薬は、アルツハイマー病の発症前段階（ＰＡＤ：Ｐｒｅｃｌｉｎｉｃａｌ Ａｌｚｈｅｉｍｅｒ’ｓ ｄｉｓｅａｓｅ）から、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）への進行を遅らせるものであってもよいし、アルツハイマー病によるＭＣＩからアルツハイマー病への進行を遅らせるものであってもよい。対象疾患としては、例示の認知症のような脳神経疾患が好ましい。

[0024] なお、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 ｏｎ 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。

[0025] 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。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）のスコア、ミニメンタルステート検査（以下、ＭＭＳＥ（Ｍｉｎｉ－Ｍｅｎｔａｌ Ｓｔａｔｅ Ｅｘａｍｉｎａｔｉｏｎ）と略す）のスコア、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）のスコア等がある。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）１６（図３参照）、あるいはコンピュータ断層撮影（ＣＴ：Ｃｏｍｐｕｔｅｄ Ｔｏｍｏｇｒａｐｈｙ）による脳の断層画像（以下、ＣＴ画像という）等がある。

[0026] 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 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。

[0027] 一例として図３に示すように、臨床試験支援サーバ１０は、臨床第２相試験Ｐｈ２および臨床第３相試験Ｐｈ３における対象者Ｓの被験薬群ＴＧと偽薬群ＰＧへの振り分けを支援するサーバであり、オペレータ端末１１にネットワーク１２を介して接続されている。臨床試験支援サーバ１０は、本開示の技術に係る「臨床試験支援装置」の一例である。オペレータ端末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臨床試験に携わるオペレータが操作する。オペレータ端末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３においては１台のオペレータ端末１１しか臨床試験支援サーバ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オペレータ端末１１が臨床試験支援サーバ１０に接続されている。

[0028] オペレータ端末１１は、臨床試験支援サーバ１０に振り分け要求１５を送信する。振り分け要求１５は、臨床第２相試験Ｐｈ２または臨床第３相試験Ｐｈ３における対象者Ｓの被験薬群ＴＧと偽薬群ＰＧへの振り分けを、臨床試験支援サーバ１０に行わせるための要求である。振り分け要求１５は、各対象者Ｓの脳を写したＭＲＩ画像１６の集合であるＭＲＩ画像群１６Ｇを含む。ＭＲＩ画像１６には、対象者Ｓを一意に識別するための対象者ＩＤ（Ｉｄｅｎｔｉｆｉｃａｔｉｏｎ　Ｄａｔａ）が付されている。ＭＲＩ画像１６は、本開示の技術に係る「医用画像」の一例である。また、脳は、本開示の技術に係る「臓器」の一例である。なお、図示は省略するが、振り分け要求１５は、振り分け要求１５の送信元のオペレータ端末１１を一意に識別するための端末ＩＤ等も含む。

[0029] 振り分け要求１５を受信した場合、臨床試験支援サーバ１０は、振り分け結果１７を導出する。振り分け結果１７は、対象者ＩＤ毎に振り分けの結果である被験薬群ＴＧまたは偽薬群ＰＧが登録されたデータである。臨床試験支援サーバ１０は、振り分け要求１５の送信元のオペレータ端末１１に振り分け結果１７を配信する。振り分け結果１７を受信した場合、オペレータ端末１１は、振り分け結果１７をディスプレイ１３に表示し、振り分け結果１７をオペレータの閲覧に供する。

[0030] 一例として図４に示すように、臨床試験支援サーバ１０を構成するコンピュータは、ストレージ２０、メモリ２１、ＣＰＵ（Ｃｅｎｔｒａｌ　Ｐｒｏ

ｃｅｓｓｉｎｇ　Ｕｎｉｔ）２２、通信部２３、ディスプレイ２４、および入力デバイス２５を備えている。これらはバスライン２６を介して相互接続されている。

[0031] ストレージ２０は、臨床試験支援サーバ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２０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２０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。

[0032] メモリ２１は、ＣＰＵ２２が処理を実行するためのワークメモリである。ＣＰＵ２２は、ストレージ２０に記憶されたプログラムをメモリ２１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ＣＰＵ２２は、コンピュータの各部を統括的に制御する。ＣＰＵ２２は、本開示の技術に係る「プロセッサ」の一例である。なお、メモリ２１は、ＣＰＵ２２に内蔵されていてもよい。

[0033] 通信部２３は、オペレータ端末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２４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。臨床試験支援サーバ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２５からの操作指示の入力を受け付ける。入力デバイス２５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。

[0034] 一例として図５に示すように、臨床試験支援サーバ１０のストレージ２０には、作動プログラム３０が記憶されている。作動プログラム３０は、コンピュータを臨床試験支援サーバ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３０は、本開示の技術に係る「臨床試験支援装置の作動プログラム」の一例である。ストレージ２０に

は、ＭＲＩ画像群１６Ｇも記憶される。また、ストレージ２０には、進行速さ予測モデル３１および振り分けテーブル３２も記憶される。進行速さ予測モデル３１は、本開示の技術に係る「学習済みモデル」の一例である。

[0035] 作動プログラム３０が起動されると、臨床試験支援サーバ１０を構成するコンピュータのＣＰＵ２２は、メモリ２１等と協働して、受付部３５、リードライト（以下、ＲＷ（Ｒｅａｄ　Ｗｒｉｔｅ）と略す）制御部３６、予測部３７、グループ分け部３８、振り分け部３９、および配信制御部４０として機能する。

[0036] 受付部３５は、オペレータ端末１１からの振り分け要求１５を受け付ける。前述のように、振り分け要求１５はＭＲＩ画像群１６Ｇを含んでいる。このため、受付部３５は、振り分け要求１５を受け付けることで、ＭＲＩ画像群１６Ｇを取得していることになる。受付部３５は、ＭＲＩ画像群１６ＧをＲＷ制御部３６に出力する。また、受付部３５は、図示省略したオペレータ端末１１の端末ＩＤを配信制御部４０に出力する。

[0037] ＲＷ制御部３６は、ストレージ２０への各種データの記憶、およびストレージ２０内の各種データの読み出しを制御する。例えばＲＷ制御部３６は、受付部３５からのＭＲＩ画像群１６Ｇをストレージ２０に記憶する。また、ＲＷ制御部３６は、ＭＲＩ画像群１６Ｇをストレージ２０から読み出し、ＭＲＩ画像群１６Ｇを予測部３７に出力する。また、ＲＷ制御部３６は、進行速さ予測モデル３１をストレージ２０から読み出し、進行速さ予測モデル３１を予測部３７に出力する。さらに、ＲＷ制御部３６は、振り分けテーブル３２をストレージ２０から読み出し、振り分けテーブル３２を振り分け部３９に出力する。

[0038] 予測部３７は、進行速さ予測モデル３１を用いて、ＭＲＩ画像群１６Ｇを構成する全てのＭＲＩ画像１６から、各対象者Ｓの認知症の進行の速さを予測する。予測部３７は、各対象者Ｓの認知症の進行の速さの予測結果４５（図６参照）の集合である予測結果群４５Ｇをグループ分け部３８に出力する。

[0039] グループ分け部３８は、予測結果４５に応じて対象者Ｓを複数のグループに分ける。グループ分け部３８は、グループ分け結果４６を振り分け部３９に出力する。

[0040] 振り分け部３９は、振り分けテーブル３２に基づいて、複数のグループ毎に、被験薬群ＴＧと偽薬群ＰＧとに対象者Ｓを振り分ける。振り分け部３９は、振り分け結果１７を配信制御部４０に出力する。

[0041] 配信制御部４０は、振り分け要求１５の送信元のオペレータ端末１１に振り分け結果１７を配信する制御を行う。この際、配信制御部４０は、受付部３５からの端末ＩＤに基づいて、振り分け要求１５の送信元のオペレータ端末１１を特定する。

[0042] 一例として図６に示すように、予測部３７は、ＭＲＩ画像１６を進行速さ予測モデル３１に入力する。そして、進行速さ予測モデル３１から予測結果４５を出力させる。予測結果４５は、本例においては、ＣＤＲ－ＳＯＢのスコアの変化量（以下、ＣＤＲ－ＳＯＢ変化量と表記する）である。

[0043] 進行速さ予測モデル３１に入力されるＭＲＩ画像１６は、臨床試験の開始時点ＴＳにおける対象者Ｓの脳を写した画像である。また、進行速さ予測モデル３１から出力される予測結果４５は、開始時点ＴＳから臨床試験期間ＰＤを経た、臨床試験の終了時点ＴＥにおける対象者ＳのＣＤＲ－ＳＯＢ変化量を予測したものである。ＣＤＲ－ＳＯＢ変化量が０以上であれば、臨床試験の終了時点において当該対象者Ｓは認知症が進行しているとの予測が立つ。また、ＣＤＲ－ＳＯＢ変化量が大きい程、当該対象者Ｓの認知症の進行が速いとの予測が立つ。なお、予測結果４５には、ＭＲＩ画像１６と同じ対象者ＩＤが付される。ＣＤＲ－ＳＯＢ変化量は、本開示の技術に係る「対象疾患の進行度合いを示す数値」、および「認知機能検査のスコアの変化量」の一例である。以下、説明の便宜上、ＣＤＲ－ＳＯＢ変化量をΔと表記する場合がある。なお、開始時点ＴＳは、厳密に臨床試験の開始日でもよいが、臨床試験の開始日の１週間前後等のマージンを設けてもよい。

[0044] 一例として図７に示すように、進行速さ予測モデル３１は、セグメンテー

ションモデル５０、複数の特徴量導出モデル５１、および変化量導出モデル５２により構成される。セグメンテーションモデル５０は、ＭＲＩ画像１６に写る脳の画素毎に、海馬、前側頭葉、扁桃体といった脳の各解剖区域を表すラベルを付与する、いわゆるセマンティックセグメンテーションを行う学習済みモデルである。予測部３７は、セグメンテーションモデル５０が付与したラベルに基づいて、ＭＲＩ画像１６から、脳の複数の解剖区域の画像（以下、解剖区域画像という）５３を抽出する。図７においては、海馬の解剖区域画像５３＿１、前側頭葉の解剖区域画像５３＿２、および扁桃体の解剖区域画像５３＿３等を抽出した例を示している。前側頭葉とは、側頭葉の前部という意である。これら海馬、前側頭葉、および扁桃体の他にも、例えば、前頭葉、乳頭体、脳梁、脳弓、および側脳室等の解剖区域画像を抽出してもよい。解剖区域画像としては、さらに、海馬傍回、後頭葉、視床、および視床下部等の他の複数の解剖区域の画像を含むことが好ましい。海馬、前側頭葉といった脳の左右に存在する解剖区域については、左右のそれぞれの解剖区域の解剖区域画像を抽出することが好ましい。国際公開第２０２２／０７１１５８号に記載されているように、解剖区域画像としては、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。

[0045] 特徴量導出モデル５１は、脳の解剖区域毎に１つずつ用意されている。図７においては、海馬の特徴量導出モデル５１＿１、前側頭葉の特徴量導出モデル５１＿２、および扁桃体の特徴量導出モデル５１＿３を例示している。予測部３７は、各解剖区域画像５３を対応する特徴量導出モデル５１に入力する。そして、特徴量導出モデル５１から各解剖区域の特徴量５４を出力させる。図７においては、海馬の特徴量５４＿１、前側頭葉の特徴量５４＿２、および扁桃体の特徴量５４＿３等を例示している。

[0046] 予測部３７は、各解剖区域の特徴量５４の集合である特徴量群５４Ｇを変化量導出モデル５２に入力する。そして、変化量導出モデル５２から予測結果４５を出力させる。変化量導出モデル５２は、ニューラルネットワーク、

サポートベクターマシン、ブースティングのうちのいずれかの手法によって構築される。

[0047] 一例として図８に示すように、特徴量導出モデル５１には、オートエンコーダ（以下、ＡＥ（Ａｕｔｏ　Ｅｎｃｏｄｅｒ）と略す）６０のエンコーダ部６１が用いられる。ＡＥ６０は、エンコーダ部６１とデコーダ部６２とを有する。エンコーダ部６１には解剖区域画像５３が入力される。エンコーダ部６１は、周知の畳み込み演算およびプーリング処理等を行うことで、解剖区域画像５３を特徴量５４に変換する。こうして得られた特徴量５４は、海馬の萎縮の程度、前側頭葉の血流代謝低下の有無といった、各解剖区域の形状およびテクスチャーの特徴を表している。エンコーダ部６１は、特徴量５４をデコーダ部６２に受け渡す。デコーダ部６２は、特徴量５４から解剖区域画像５３の復元画像６３を生成する。

[0048] 一例として図９に示すように、ＡＥ６０は、エンコーダ部６１を特徴量導出モデル５１に転用する前の学習フェーズにおいて、学習用解剖区域画像５３Ｌが入力されて学習される。学習用解剖区域画像５３Ｌは、セグメンテーションモデル５０を用いて学習用ＭＲＩ画像１６Ｌから抽出された画像である。学習用ＭＲＩ画像１６Ｌは、ＡＤＮＩ（Ａｌｚｈｅｉｍｅｒ’ｓ　Ｄｉｓｅａｓｅ　Ｎｅｕｒｏｉｍａｇｉｎｇ　Ｉｎｉｔｉａｔｉｖｅ）等のデータベースにＭＲＩ画像１６等が登録された認知症患者のうち、臨床試験の参加条件を満たす認知症患者のＭＲＩ画像１６である。臨床試験の参加条件は、例えば、ＣＳＦ検査におけるアミロイドβが陽性で、かつＭＭＳＥのスコアが２６点以下等である。学習用ＭＲＩ画像１６Ｌは、本開示の技術に係る「学習用入力データ」の一例である。また、認知症患者は、本開示の技術に係る「対象疾患患者」の一例である。

[0049] ＡＥ６０は、学習用解剖区域画像５３Ｌに対して学習用復元画像６３Ｌを出力する。これら学習用解剖区域画像５３Ｌおよび学習用復元画像６３Ｌに基づいて、損失関数を用いたＡＥ６０の損失演算がなされる。そして、損失演算の結果に応じてＡＥ６０の各種係数（畳み込み演算のフィルタの係数等

）の更新設定がなされ、更新設定にしたがってＡＥ６０が更新される。

[0050] ＡＥ６０の学習フェーズにおいては、学習用解剖区域画像５３ＬのＡＥ６０への入力、ＡＥ６０からの学習用復元画像６３Ｌの出力、損失演算、更新設定、およびＡＥ６０の更新の上記一連の処理が、学習用解剖区域画像５３Ｌが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、学習用解剖区域画像５３Ｌから学習用復元画像６３Ｌへの復元精度が、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。こうして復元精度が設定レベルまで達したＡＥ６０のエンコーダ部６１が、進行速さ予測モデル３１の一部として予測部３７において用いられる。なお、学習用解剖区域画像５３Ｌから学習用復元画像６３Ｌへの復元精度に関係なく、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。

[0051] 一例として図１０に示すように、変化量導出モデル５２は、学習データ７０によって学習される。学習データ７０は、学習用特徴量群５４ＧＬおよび正解ＣＤＲ－ＳＯＢ変化量４５ＣＡの組である。学習用特徴量群５４ＧＬは、学習用ＭＲＩ画像１６Ｌから抽出した各解剖区域の学習用解剖区域画像５３Ｌを、学習済みの各特徴量導出モデル５１に入力して得られたものである。正解ＣＤＲ－ＳＯＢ変化量４５ＣＡは、学習用特徴量群５４ＧＬを得た学習用ＭＲＩ画像１６Ｌの認知症患者の実際のＣＤＲ－ＳＯＢ変化量である。正解ＣＤＲ－ＳＯＢ変化量４５ＣＡは、本開示の技術に係る「正解データ」の一例である。

[0052] 学習フェーズにおいて、変化量導出モデル５２には、学習用特徴量群５４ＧＬが入力される。変化量導出モデル５２は、学習用特徴量群５４ＧＬに対して学習用予測結果４５Ｌを出力する。この学習用予測結果４５Ｌおよび正解ＣＤＲ－ＳＯＢ変化量４５ＣＡに基づいて、損失関数を用いた変化量導出モデル５２の損失演算がなされる。そして、損失演算の結果に応じて変化量導出モデル５２の各種係数の更新設定がなされ、更新設定にしたがって変化量導出モデル５２が更新される。

[0053] 変化量導出モデル５２の学習フェーズにおいては、学習用特徴量群５４Ｇ

Ｌの変化量導出モデル５２への入力、変化量導出モデル５２からの学習用予測結果４５Ｌの出力、損失演算、更新設定、および変化量導出モデル５２の更新の上記一連の処理が、学習データ７０が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、正解ＣＤＲ－ＳＯＢ変化量４５ＣＡに対する学習用予測結果４５Ｌ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変化量導出モデル５２が、進行速さ予測モデル３１の一部として予測部３７において用いられる。なお、正解ＣＤＲ－ＳＯＢ変化量４５ＣＡに対する学習用予測結果４５Ｌ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。

[0054] 一例として図１１に示すように、学習用ＭＲＩ画像１６Ｌは、第１時点Ｔ１における認知症患者の脳を写した画像である。また、正解ＣＤＲ－ＳＯＢ変化量４５ＣＡは、第１時点Ｔ１から臨床試験期間ＰＤに相当する期間ＰＤＥを経た、第２時点Ｔ２における認知症患者の実際のＣＤＲ－ＳＯＢ変化量である。例えば認知症患者の第１時点Ｔ１におけるＣＤＲ－ＳＯＢのスコアが２２で、第２時点Ｔ２におけるＣＤＲ－ＳＯＢのスコアが２５であった場合、正解ＣＤＲ－ＳＯＢ変化量４５ＣＡは２５－２２＝３となる。臨床試験期間ＰＤに相当する期間ＰＤＥは、臨床試験期間ＰＤを含み、かつ臨床試験期間ＰＤに適当なマージンを加えた期間である。例えば臨床試験期間ＰＤが１８カ月間であった場合、臨床試験期間ＰＤに相当する期間ＰＤＥは、１８カ月間に±６カ月した１２カ月間～２４カ月間である。

[0055] 一例として図１２に示すように、グループ分け部３８は、予測結果４５のＣＤＲ－ＳＯＢ変化量に応じて、対象者Ｓをグループ１～１８のいずれかに分ける。グループ分け部３８は、例えばグループ１にはＣＤＲ－ＳＯＢ変化量が－３．０より小さい（Δ＜－３．０）対象者Ｓを配し、例えばグループ４にはＣＤＲ－ＳＯＢ変化量が－２．０以上で－１．５より小さい（－２．０≦Δ＜－１．５）対象者Ｓを配する。また、グループ分け部３８は、例えばグループ１５にはＣＤＲ－ＳＯＢ変化量が３．５以上で４．０より小さい

（３．５≦Δ＜４．０）対象者Ｓを配し、例えばグループ１８にはＣＤＲ－ＳＯＢ変化量が５．０より大きい（５．０＜Δ）対象者Ｓを配する。このように、グループ１～１８は、主としてＣＤＲ－ＳＯＢ変化量が－３．０から５．０の間において０．５刻みで設定した範囲により規定される。

[0056] グループ分け結果４６は、対象者Ｓの対象者ＩＤがグループ毎に登録されたデータである。例えば対象者ＩＤがＳ０００１の対象者ＳのＣＤＲ－ＳＯＢ変化量は４．０であるため、グループ分け部３８はＳ０００１をグループ１６に登録する。また、例えば対象者ＩＤがＳ０００４の対象者ＳのＣＤＲ－ＳＯＢ変化量は－１．７であるため、グループ分け部３８はＳ０００４をグループ４に登録する。

[0057] 一例として図１３に示すように、振り分けテーブル３２は、グループ毎の振り分けルールが登録されたテーブルである。振り分けルールは、２人単位のブロックランダマイズ手法に基づく。例えばグループ１の振り分けルールは、第１、第２、および第４の２人の対象者Ｓのペアについて、１番目の対象者Ｓを被験薬群ＴＧに振り分け、２番目の対象者Ｓを偽薬群ＰＧに振り分ける、という内容である。また、第３、第５、および第６の２人の対象者Ｓのペアについて、１番目の対象者Ｓを偽薬群ＰＧに振り分け、２番目の対象者Ｓを被験薬群ＴＧに振り分ける、という内容である。例えばグループ１６の振り分けルールは、第１～第４、および第６の２人の対象者Ｓのペアについて、１番目の対象者Ｓを被験薬群ＴＧに振り分け、２番目の対象者Ｓを偽薬群ＰＧに振り分ける、という内容である。また、第５の２人の対象者Ｓのペアについて、１番目の対象者Ｓを偽薬群ＰＧに振り分け、２番目の対象者Ｓを被験薬群ＴＧに振り分ける、という内容である。

[0058] 図１４は、振り分けテーブル３２の振り分けルールにしたがって、グループ１の対象者Ｓを被験薬群ＴＧと偽薬群ＰＧとに振り分ける様子の一例を示す。図１４においては、対象者ＩＤがＳ０００８、Ｓ００２２、Ｓ００３４、Ｓ００４４、Ｓ００５１、Ｓ００６８、Ｓ０１０２、およびＳ０１１６の８人の対象者Ｓを振り分ける場合を例示している。この場合、振り分け部３

９は、１番目の対象者Ｓを被験薬群ＴＧに振り分け、２番目の対象者Ｓを偽薬群ＰＧに振り分ける、という振り分けルールにしたがって、第１のペアであるＳ０００８とＳ００２２の２人の対象者Ｓのうちの Ｓ０００８の対象者Ｓを被験薬群ＴＧに振り分け、Ｓ００２２の対象者Ｓを偽薬群ＰＧに振り分ける。同様に、第２のペアであるＳ００３４とＳ００４４の２人の対象者Ｓのうち のＳ００３４の対象者Ｓを被験薬群ＴＧに振り分け、Ｓ００４４の対象者Ｓを偽薬群ＰＧに振り分ける。さらに、第４のペアであるＳ０１０２とＳ０１１６の２人の対象者Ｓのうちの Ｓ０１０２の対象者Ｓを被験薬群ＴＧに振り分け、Ｓ０１１６の対象者Ｓを偽薬群ＰＧに振り分ける。また、振り分け部３９は、１番目の対象者Ｓを偽薬群ＰＧに振り分け、２番目の対象者Ｓを被験薬群ＴＧに振り分ける、という振り分けルールにしたがって、第３のペアであるＳ００５１とＳ００６８の２人の対象者Ｓのうちの Ｓ００５１の対象者Ｓを偽薬群ＰＧに振り分け、Ｓ００６８の対象者Ｓを被験薬群ＴＧに振り分ける。

[0059] 図１５は、振り分けテーブル３２の振り分けルールにしたがって、グループ１６の対象者Ｓを被験薬群ＴＧと偽薬群ＰＧとに振り分ける様子の一例を示す。図１５においては、対象者ＩＤがＳ０００１、Ｓ００２４、Ｓ００２９、Ｓ００５６、Ｓ００７２、Ｓ００８１、Ｓ０１０５、Ｓ０１２４、Ｓ０１３３、Ｓ０１４８、Ｓ０１７２、およびＳ０１８１の１２人の対象者Ｓを振り分ける場合を例示している。この場合、振り分け部３９は、１番目の対象者Ｓを被験薬群ＴＧに振り分け、２番目の対象者Ｓを偽薬群ＰＧに振り分ける、という振り分けルールにしたがって、第１のペアであるＳ０００１とＳ００２４の２人の対象者Ｓのうちの Ｓ０００１の対象者Ｓを被験薬群ＴＧに振り分け、Ｓ００２４の対象者Ｓを偽薬群ＰＧに振り分ける。同様に、第２のペアであるＳ００２９とＳ００５６の２人の対象者Ｓのうちの Ｓ００２９の対象者Ｓを被験薬群ＴＧに振り分け、Ｓ００５６の対象者Ｓを偽薬群ＰＧに振り分ける。第３のペアであるＳ００７２とＳ００８１の２人の対象者Ｓのうちの Ｓ００７２の対象者Ｓを被験薬群ＴＧに振り分け、Ｓ００８１の

対象者Ｓを偽薬群ＰＧに振り分ける。第４のペアであるＳ０１０５とＳ０１２４の２人の対象者Ｓのうちの０１０５の対象者Ｓを被験薬群ＴＧに振り分け、Ｓ０１２４の対象者Ｓを偽薬群ＰＧに振り分ける。さらに、第６のペアであるＳ０１７２とＳ０１８１の２人の対象者Ｓのうちの０１７２の対象者Ｓを被験薬群ＴＧに振り分け、Ｓ０１８１の対象者Ｓを偽薬群ＰＧに振り分ける。また、振り分け部３９は、１番目の対象者Ｓを偽薬群ＰＧに振り分け、２番目の対象者Ｓを被験薬群ＴＧに振り分ける、という振り分けルールにしたがって、第５のペアであるＳ０１３３とＳ０１４８の２人の対象者Ｓのうちの０１３３の対象者Ｓを偽薬群ＰＧに振り分け、Ｓ０１４８の対象者Ｓを被験薬群ＴＧに振り分ける。このようにして、振り分け部３９は、ブロックランダマイズ手法を用いて、各グループ１～１８の対象者Ｓを被験薬群ＴＧと偽薬群ＰＧとに振り分ける。こうした振り分けの手法は、層別ランダマイズ手法と呼ばれている。

[0060] 次に、上記構成による作用について、図１６のフローチャートを参照して説明する。まず、臨床試験支援サーバ１０において作動プログラム３０が起動されると、図５で示したように、臨床試験支援サーバ１０のＣＰＵ２２は、受付部３５、ＲＷ制御部３６、予測部３７、グループ分け部３８、振り分け部３９、および配信制御部４０として機能される。

[0061] オペレータは、オペレータ端末１１の入力デバイス１４を操作して、認知症の被験薬の対象者ＳのＭＲＩ画像１６の集合であるＭＲＩ画像群１６Ｇを含む振り分け要求１５を臨床試験支援サーバ１０に送信する。

[0062] 臨床試験支援サーバ１０においては、オペレータ端末１１からの振り分け要求１５が受付部３５にて受け付けられる（ステップＳＴ１００）。振り分け要求１５に含まれるＭＲＩ画像群１６Ｇは、受付部３５からＲＷ制御部３６に出力され、ＲＷ制御部３６の制御の下、ストレージ２０に記憶される（ステップＳＴ１１０）。

[0063] ＲＷ制御部３６により、ストレージ２０からＭＲＩ画像群１６Ｇが読み出される（ステップＳＴ１２０）。ＭＲＩ画像群１６Ｇは、ＲＷ制御部３６か

ら予測部３７に出力される。

[0064] 図６で示したように、予測部３７において、ＭＲＩ画像１６が進行速さ予測モデル３１に入力され、これにより進行速さ予測モデル３１から予測結果４５が出力される（ステップＳＴ１３０）。ステップＳＴ１３０の処理は、全ての対象者Ｓについて予測結果４５が出力されない（ステップＳＴ１４０でＮＯ）うちは、繰り返し続けられる。

[0065] 全ての対象者Ｓについて予測結果４５が出力された場合（ステップＳＴ１４０でＹＥＳ）、複数の予測結果４５の集合である予測結果群４５Ｇが予測部３７からグループ分け部３８に出力される。そして、図１２で示したように、グループ分け部３８において、予測結果４５に応じて対象者Ｓがグループ１～１８のいずれかに分けられる（ステップＳＴ１５０）。グループ分け結果４６は、グループ分け部３８から振り分け部３９に出力される。

[0066] 続いて、図１４および図１５で示したように、振り分け部３９において、ブロックランダマイズ手法を用いて、グループ１～１８毎に、被験薬群ＴＧと偽薬群ＰＧとに対象者Ｓが振り分けられる（ステップＳＴ１６０）。振り分け結果１７は、振り分け部３９から配信制御部４０に出力される。振り分け結果１７は、配信制御部４０の制御の下、振り分け要求１５の送信元のオペレータ端末１１に配信される（ステップＳＴ１７０）。

[0067] オペレータ端末１１のディスプレイ１３には、振り分け結果１７が表示される。オペレータは、振り分け結果１７を閲覧し、その通りに対象者Ｓを被験薬群ＴＧと偽薬群ＰＧとに振り分け、臨床第２相試験Ｐｈ２または臨床第３相試験Ｐｈ３を行う。

[0068] 以上説明したように、臨床試験支援サーバ１０のＣＰＵ２２は、予測部３７、グループ分け部３８、および振り分け部３９を備える。予測部３７は、進行速さ予測モデル３１を用いて、認知症の被験薬の対象者ＳについてＣＤＲ－ＳＯＢ変化量を予測する。グループ分け部３８は、ＣＤＲ－ＳＯＢ変化量の予測結果４５に応じて対象者Ｓをグループ１～１８のいずれかに分ける。振り分け部３９は、グループ１～１８毎に、被験薬群ＴＧと偽薬群ＰＧと

に対象者Ｓを振り分ける。

[0069] このため、被験薬群ＴＧと偽薬群ＰＧとの間に認知症の進行が比較的速い対象者Ｓと遅い対象者Ｓの偏りが生じるおそれが少なくなる。これにより、被験薬群ＴＧに認知症の進行が比較的遅い対象者Ｓが多く振り分けられ、偽薬群ＰＧに認知症の進行が比較的速い対象者Ｓが多く振り分けられて、被験薬の効能が過大に評価されるおそれが少なくなる。また、被験薬群ＴＧに認知症の進行が比較的速い対象者Ｓが多く振り分けられ、偽薬群ＰＧに認知症の進行が比較的遅い対象者Ｓが多く振り分けられて、被験薬の効能が過小に評価されるおそれも少なくなる。したがって、認知症の被験薬の効能の正当な評価に寄与することが可能となる。

[0070] 被験薬群ＴＧと偽薬群ＰＧとの間に認知症の進行が比較的速い対象者Ｓと遅い対象者Ｓの偏りが生じるおそれは、対象者Ｓが比較的少ない臨床第２相試験Ｐｈ２のほうが高い。このため、臨床第２相試験Ｐｈ２に本開示の技術を適用すれば、より顕著な効果を得ることができる。

[0071] 振り分け部３９は、ブロックランダマイズ手法を用いて被験薬群ＴＧと偽薬群ＰＧとに対象者Ｓを振り分ける。このため、被験薬群ＴＧと偽薬群ＰＧとの間に認知症の進行が比較的速い対象者と遅い対象者の偏りが生じるおそれがさらに少なくなり、結果として認知症の被験薬の効能の正当な評価にさらに寄与することが可能となる。

[0072] 図９～図１１で示したように、進行速さ予測モデル３１は、第１時点Ｔ１における認知症患者の学習用ＭＲＩ画像１６Ｌを学習用入力データとし、第１時点Ｔ１から臨床試験期間ＰＤに相当する期間ＰＤＥを経た第２時点Ｔ２における認知症患者のＣＤＲ－ＳＯＢ変化量である正解ＣＤＲ－ＳＯＢ変化量４５ＣＡを正解データとして学習されたモデルである。図６で示したように、予測部３７は、臨床試験の開始時点ＴＳにおける対象者ＳのＭＲＩ画像１６を進行速さ予測モデル３１に入力し、臨床試験の終了時点ＴＥにおける対象者ＳのＣＤＲ－ＳＯＢ変化量を、予測結果４５として進行速さ予測モデル３１から出力させる。

[0073] 脳を写した医用画像であるＭＲＩ画像１６は、認知症患者であればほぼ全員が撮影している。また、ＣＤＲ－ＳＯＢも、認知症患者であればほぼ全員が受験している。このため、認知症患者の学習用ＭＲＩ画像１６Ｌを学習用入力データとし、正解ＣＤＲ－ＳＯＢ変化量４５ＣＡを正解データとすれば、進行速さ予測モデル３１の学習データ７０に事欠かず、進行速さ予測モデル３１の学習が捗る。さらに、ＭＲＩ画像１６は、装置さえ空いていれば数分で撮影することができる。このため、比較的簡単に進行速さ予測モデル３１から予測結果４５を出力させることができる。

[0074] 認知機能検査のスコアの変化量、特にＣＤＲ－ＳＯＢ変化量は、臨床試験の成否を判定するために従前からよく用いられている。このため、臨床試験の終了時点ＴＥにおける対象者Ｓの認知症の進行度合いを示す数値として、本例のようにＣＤＲ－ＳＯＢ変化量を用いれば、従来と変わらぬ基準に基づいて臨床試験の成否を判定することができる。

[0075] 進行速さ予測モデル３１は、セグメンテーションモデル５０によって、臨床試験の開始時点ＴＳにおけるＭＲＩ画像１６から脳の複数の解剖区域の画像である複数の解剖区域画像５３を抽出する。そして、解剖区域毎に用意された特徴量導出モデル５１に解剖区域画像５３を入力し、特徴量導出モデル５１から解剖区域の特徴量５４を出力させる。このため、脳の複数の解剖区域から得られた特徴量を元に、認知症の進行の速さを予測することができ、予測結果４５の予測精度を高めることができる。

[0076] 本開示の技術の効果を確かめるため、ＡＤＮＩに登録された認知症患者のうち、一般的な臨床試験の参加条件を満たす約５００名の認知症患者を対象者Ｓとして選出した。そして、選出した対象者Ｓについて、臨床第２相試験Ｐｈ２および臨床第３相試験Ｐｈ３を１００００回シミュレーションした。

[0077] 一例として図１７に示すように、まず、被験薬群ＴＧに振り分けた対象者Ｓのうち、ＡＤＮＩに登録された実際のＣＤＲ－ＳＯＢ変化量（真値）Δｃが０以下、つまり認知症が進行しなかった対象者Ｓについては、補正せずにＣＤＲ－ＳＯＢ変化量（真値）Δｃのままとする。同様に、偽薬群ＰＧに振

り分けた対象者Ｓについても、補正せずにＣＤＲ－ＳＯＢ変化量（真値）Δｃのままとする。一方、被験薬群ＴＧに振り分けた対象者Ｓのうち、実際のＣＤＲ－ＳＯＢ変化量（真値）Δｃが０より大きい、つまり認知症が進行した対象者Ｓについては、ＣＤＲ－ＳＯＢ変化量（真値）Δｃを被験薬の効能Ｅｆｆで補正したＣＤＲ－ＳＯＢ変化量（補正値）ΔｃＸとする。具体的には、ＣＤＲ－ＳＯＢ変化量（真値）Δｃに（１－Ｅｆｆ）を乗算することで、ＣＤＲ－ＳＯＢ変化量（補正値）ΔｃＸとする。

[0078] 被験薬群ＴＧに振り分けた対象者Ｓの実際のＣＤＲ－ＳＯＢ変化量（真値）ΔｃまたはＣＤＲ－ＳＯＢ変化量（補正値）ΔｃＸと、偽薬群ＰＧに振り分けた対象者Ｓの実際のＣＤＲ－ＳＯＢ変化量（真値）Δｃとを用いてｔ検定を行った。そして、臨床第２相試験Ｐｈ２のＰ値であるＰ１、および臨床第３相試験Ｐｈ３のＰ値であるＰ２をそれぞれ算出した。Ｐ１が０．０５よりも小さい場合（Ｐ１＜０．０５）、被験薬の効能あり（臨床第２相試験Ｐｈ２をクリア、図１７では「ＯＫ」と表記、図１８～図２０も同様）と判定し、Ｐ１が０．０５以上の場合（Ｐ１≧０．０５）、被験薬の効能なし（臨床第２相試験Ｐｈ２をクリアせず、図１７では「ＮＧ」と表記、図１８～図２０も同様）と判定した。また、Ｐ２が０．０１よりも小さい場合（Ｐ２＜０．０１）、被験薬の効能あり（臨床第３相試験Ｐｈ３をクリア、図１７では「ＯＫ」と表記、図１８～図２０も同様）と判定し、Ｐ２が０．０１以上の場合（Ｐ２≧０．０１）、被験薬の効能なし（臨床第３相試験Ｐｈ３をクリアせず、図１７では「ＮＧ」と表記、図１８～図２０も同様）と判定した。

[0079] 図１８は、比較例の手法、予測結果４５に基づいて対象者Ｓを層別ランダマイズした本開示の技術に係る手法、および実際のＣＤＲ－ＳＯＢ変化量（真値）Δｃに基づいて層別ランダマイズした手法のそれぞれについて、被験薬の効能Ｅｆｆを０から０．４の間において０．０５刻みで変化させた場合の、Ｐ１＜０．０５（臨床第２相試験Ｐｈ２をクリア）でＰ２≧０．０１（臨床第３相試験Ｐｈ３をクリアせず）となる確率を示す。比較例の手法は、

本開示の技術に係る手法のように、予測結果４５に応じて対象者Ｓをグループ分けし、グループ毎に被験薬群ＴＧと偽薬群ＰＧとに対象者Ｓを振り分けることをせず、グループ分けしていない全ての対象者Ｓをランダムに被験薬群ＴＧと偽薬群ＰＧとに振り分ける手法である。Ｐ１＜０．０５でＰ２≧０．０１となる確率は、言い換えれば、臨床第２相試験Ｐｈ２において被験薬の効能が過大に評価される確率である。

[0080] 図１８によれば、本開示の技術に係る手法においてＰ１＜０．０５でＰ２≧０．０１となる確率は、比較例の手法においてＰ１＜０．０５でＰ２≧０．０１となる確率よりも全体的に低いことが分かる。したがって、本開示の技術によれば、被験薬の効能が過大に評価されるおそれが少なくなることが確かめられた。

[0081] 図１９は、比較例の手法、予測結果４５に基づいて対象者Ｓを層別ランダマイズした本開示の技術に係る手法、および実際のＣＤＲ－ＳＯＢ変化量（真値）Δｃに基づいて層別ランダマイズした手法のそれぞれについて、被験薬の効能Ｅｆｆを０から０．４の間において０．０５刻みで変化させた場合の、Ｐ１≧０．０５（臨床第２相試験Ｐｈ２をクリアせず）でＰ２＜０．０１（臨床第３相試験Ｐｈ３をクリア）となる確率を示す。Ｐ１≧０．０５でＰ２＜０．０１となる確率は、言い換えれば、臨床第２相試験Ｐｈ２において被験薬の効能が過小に評価される確率である。

[0082] 図１９によれば、本開示の技術に係る手法においてＰ１≧０．０５でＰ２＜０．０１となる確率は、比較例の手法においてＰ１≧０．０５でＰ２＜０．０１となる確率よりも大体において低いことが分かる。したがって、本開示の技術によれば、被験薬の効能が過小に評価されるおそれが少なくなることが確かめられた。

[0083] 図２０は、比較例の手法、予測結果４５に基づいて対象者Ｓを層別ランダマイズした本開示の技術に係る手法、および実際のＣＤＲ－ＳＯＢ変化量（真値）Δｃに基づいて層別ランダマイズした手法のそれぞれについて、被験薬の効能Ｅｆｆを０から０．４の間において０．０５刻みで変化させた場合

の、Ｐ１＜０．０５（臨床第２相試験Ｐｈ２をクリア）でＰ２＜０．０１（臨床第３相試験Ｐｈ３をクリア）となる確率を示す。Ｐ１＜０．０５でＰ２＜０．０１となる確率は、言い換えれば、臨床試験成功確率である。

[0084] 図２０によれば、本開示の技術に係る手法においてＰ１＜０．０５でＰ２＜０．０１となる確率は、比較例の手法においてＰ１＜０．０５でＰ２＜０．０１となる確率よりも大体において高いことが分かる。したがって、本開示の技術によれば、被験薬の効能が正当に評価され、その分臨床試験成功確率が高まることが確かめられた。

[0085] なお、図１９および図２０の局所において、本開示の技術に係る手法よりも従来の手法のほうが効果ありとの結果が出た原因としては、予測結果４５に少々の間違いがあったことが考えられる。このため、進行速さ予測モデル３１の予測精度を高めていけば、本開示の技術に係る手法よりも従来の手法のほうが効果ありとの結果が出ると考えられる。

[0086] なお、本例においては、臨床第１相試験Ｐｈ１をクリアした場合に臨床第２相試験Ｐｈ２を行い、臨床第２相試験Ｐｈ２をクリアした場合に臨床第３相試験Ｐｈ３を行う例を説明したが、これに限らない。臨床第１相試験Ｐｈ１と臨床第２相試験Ｐｈ２、あるいは臨床第１相試験Ｐｈ２と臨床第３相試験Ｐｈ３を並行して行ってもよい。

[0087] ＡＥ６０のエンコーダ部６１を特徴量導出モデル５１に転用する例を説明したが、これに限らない。シングルタスクの畳み込みニューラルネットワークの一部、あるいはマルチタスクの畳み込みニューラルネットワークの一部を、特徴量導出モデル５１として用いてもよい（図３１参照）。

[0088] ブロックランダマイズ手法の単位は例示の２人に限らない。例えば４人でもよい。また、ブロックランダマイズ手法を用いずに、単純にグループを構成する治験対象者Ｓの半分を被験薬群ＴＧに振り分け、残り半分を偽薬群ＰＧに振り分けてもよい。

[0089] ［第２実施形態］

一例として図２１に示すように、第２実施形態の臨床試験支援サーバのＣ

ＰＵは、上記第１実施形態の各処理部３５～４０（図２１においては予測部３７、グループ分け部３８、および振り分け部３９を図示、他は図示省略）に加えて、選定部７５として機能する。選定部７５は、予測部３７とグループ分け部３８との間に設けられている。選定部７５には、予測部３７からの予測結果群４５Ｇが入力される。

[0090] 選定部７５は、選定条件７６にしたがって、認知症の進行が比較的速い対象者Ｓを選定する。選定条件７６は、本例においては、ＣＤＲ－ＳＯＢ変化量が０より大きい（Δ＞０）、という内容である。選定部７５は、予測結果群４５Ｇを構成する複数の予測結果４５のうち、選定条件７６を満たす予測結果４５だけを選定することで、選定予測結果群４５ＧＳを生成する。選定部７５は、選定予測結果群４５ＧＳをグループ分け部３８に出力する。

[0091] 図２２は、選定部７５の処理の一例を示す。図２２においては、対象者ＩＤがＳ０００１およびＳ０００３の対象者ＳのＣＤＲ－ＳＯＢ変化量が０より大きく、対象者ＩＤがＳ０００２およびＳ０００４の対象者ＳのＣＤＲ－ＳＯＢ変化量が０以下である。このため、選定部７５は、対象者ＩＤがＳ０００１およびＳ０００３の予測結果４５を選定し、対象者ＩＤがＳ０００２およびＳ０００４の予測結果４５を除外する等して、選定予測結果群４５ＧＳを生成する。

[0092] グループ分け部３８は、選定予測結果群４５ＧＳに予測結果４５が選定された対象者Ｓに対してグループ分けを行う。振り分け部３９は、グループ分け結果４６に基づいて、選定予測結果群４５ＧＳに予測結果４５が選定された対象者Ｓを被験薬群ＴＧと偽薬群ＰＧとに振り分ける。

[0093] このように、第２実施形態では、選定部７５は、予測結果４５に基づいて、ＣＤＲ－ＳＯＢ変化量が０より大きい対象者Ｓといった、認知症の進行が比較的速い対象者Ｓを選定する。グループ分け部３８は、選定した対象者Ｓに対してのみ、予測結果４５に応じたグループ分けを行う。また、振り分け部３９は、選定した対象者Ｓに対してのみ、被験薬群ＴＧと偽薬群ＰＧへの振り分けを行う。このため、認知症の被験薬の臨床試験により相応しい者を

対象者Ｓとすることができ、認知症の被験薬の効能の正当な評価にさらに寄与することができる。

[0094] 選定条件７６は、例示の内容に限らない。例えば、ＣＤＲ－ＳＯＢ変化量が２より大きい（Δ＞２）、といった内容でもよい。あるいは、ＣＤＲ－ＳＯＢ変化量が０より大きく、かつ３以下（０＜Δ≦３）、といった内容でもよい。

[0095] ［第３実施形態］

一例として図２３に示すように、第３実施形態においては、予測部３７は、ＭＲＩ画像１６に加えて認知症関連データ８０を進行速さ予測モデル８１に入力する。認知症関連データ８０は、臨床試験の開始時点ＴＳにおける対象者Ｓの認知症に関するデータであり、先に説明した認知症の診断基準に係るデータの一部を含む。より詳しくは、一例として図２４に示すように、認知症関連データ８０は、対象者Ｓの年齢、性別、遺伝子検査データ、および血液・脳髄液検査データであるＣＳＦ検査データを含む。遺伝子検査データは、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、ε２、ε３、ε４の３種のＡｐｏＥ遺伝子のうちの２種の組み合わせ（ε２とε３、ε３とε４等）である。ε４を全くもたない遺伝子型（ε２とε３、ε３とε３等）の者に対して、ε４を１つないし２つもつ遺伝子型（ε２とε４、ε４とε４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。ＣＳＦ検査データは、例えば、ＣＳＦ中のｐ－ｔａｕ（リン酸化タウ蛋白）１８１の量である。性別は、男性を００、女性を０１等と数値化して表す。遺伝子検査データも同様に、ＡｐｏＥ遺伝子の組み合わせを数値化して表す。認知症関連データ８０は、本開示の技術に係る「対象疾患関連データ」の一例である。

[0096] 一例として図２５に示すように、認知症関連データ８０は、特徴量群５４Ｇとともに進行速さ予測モデル８１の変化量導出モデル８５に入力される。変化量導出モデル８５は、特徴量群５４Ｇだけでなく認知症関連データ８０も参照して予測結果４５を出力する。

[0097] 一例として図２６に示すように、本実施形態の変化量導出モデル８５は、主成分分析（以下、ＰＣＡ（Ｐｒｉｎｃｉｐａｌ Ｃｏｍｐｏｎｅｎｔ Ａｎａｌｙｓｉｓ）と略す）層１５０、分位正規化部１５１、および線形判別分析部１５２を有する。ＰＣＡ層１５０には特徴量群５４Ｇが入力される。ＰＣＡ層１５０は、特徴量群５４Ｇを構成する複数の特徴量５４の各々に対してＰＣＡを行い、特徴量５４を集約特徴量５４Ａとする。例えばＰＣＡ層１５０は、数百～数千の特徴量５４を１つの集約特徴量５４Ａに集約する。ＰＣＡ層１５０は、各特徴量５４の集約特徴量５４Ａの集合である集約特徴量群５４ＡＧを分位正規化部１５１に出力する。

[0098] 分位正規化部１５１には、集約特徴量群５４ＡＧと認知症関連データ８０が入力される。分位正規化部１５１は、集約特徴量群５４ＡＧを構成する複数の集約特徴量５４Ａと、認知症関連データ８０の対象者Ｓの年齢、性別、遺伝子検査データ、およびＣＳＦ検査データとを同列に扱うために、これらを正規分布にしたがうデータに変換する分位正規化（Ｑｕａｎｔｉｌｅ Ｎｏｒｍａｌｉｚａｔｉｏｎ）を行う。線形判別分析部１５２は、分位正規化処理後の集約特徴量５４Ａと認知症関連データ８０の対象者Ｓの年齢、性別、遺伝子検査データ、およびＣＳＦ検査データに対して、例えばサポートベクター回帰（ＳＶＲ：Ｓｕｐｐｏｒｔ Ｖｅｃｔｏｒ Ｒｅｇｒｅｓｓｉｏｎ）等を用いた線形判別分析（Ｌｉｎｅａｒ Ｄｉｓｃｒｉｍｉｎａｎｔ Ａｎａｌｙｓｉｓ）を行い、その結果として予測結果４５を出力する。

[0099] 一例として図２７に示すように、変化量導出モデル８５は、学習データ９０によって学習される。学習データ９０は、学習用特徴量群５４ＧＬ、学習用認知症関連データ８０Ｌ、および正解ＣＤＲ－ＳＯＢ変化量４５ＣＡの組である。学習用特徴量群５４ＧＬおよび正解ＣＤＲ－ＳＯＢ変化量４５ＣＡの出自は、上記第１実施形態の学習データ７０の場合と同じである。学習用認知症関連データ８０Ｌは、学習用特徴量群５４ＧＬを得た学習用ＭＲＩ画像１６Ｌの認知症患者の年齢、性別、遺伝子検査データ、およびＣＳＦ検査データである。学習用認知症関連データ８０Ｌは、本開示の技術に係る「学

習用入力データ」の一例である。

[0100] 学習フェーズにおいて、変化量導出モデル８５には、学習用特徴量群５４ＧＬおよび学習用認知症関連データ８０Ｌが入力される。変化量導出モデル８５は、学習用特徴量群５４ＧＬおよび学習用認知症関連データ８０Ｌに対して学習用予測結果４５Ｌを出力する。この学習用予測結果４５Ｌおよび正解ＣＤＲ－ＳＯＢ変化量４５ＣＡに基づいて、損失関数を用いた変化量導出モデル８５の損失演算がなされる。そして、損失演算の結果に応じて変化量導出モデル８５の各種係数の更新設定がなされ、更新設定にしたがって変化量導出モデル８５が更新される。

[0101] 変化量導出モデル８５の学習フェーズにおいては、学習用特徴量群５４ＧＬおよび学習用認知症関連データ８０Ｌの変化量導出モデル８５への入力、変化量導出モデル８５からの学習用予測結果４５Ｌの出力、損失演算、更新設定、および変化量導出モデル８５の更新の上記一連の処理が、学習データ９０が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、正解ＣＤＲ－ＳＯＢ変化量４５ＣＡに対する学習用予測結果４５Ｌ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変化量導出モデル８５が、進行速さ予測モデル８１の一部として予測部３７において用いられる。なお、正解ＣＤＲ－ＳＯＢ変化量４５ＣＡに対する学習用予測結果４５Ｌ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。

[0102] 一例として図２８に示すように、学習用認知症関連データ８０Ｌは、学習用ＭＲＩ画像１６Ｌと同じく、第１時点Ｔ１における認知症患者の認知症に関するデータである。

[0103] このように、第３実施形態においては、学習用入力データは、第１時点Ｔ１における認知症患者の認知症に関する認知症関連データである学習用認知症関連データ８０Ｌも含む。予測部３７は、臨床試験の開始時点ＴＳにおける対象者Ｓの認知症に関する認知症関連データ８０も進行速さ予測モデル８１に入力する。認知症関連データ８０という認知症の進行の速さの予測に役

立つ強力なデータが加わるので、特徴量群５４Ｇだけで認知症の進行の速さを予測する場合と比べて、認知症の進行の速さの予測精度を飛躍的に向上させることができる。

[0104] なお、年齢、性別に加えて、病歴、あるいは認知症を発症した親類がいるか否か等を認知症関連データ８０に含めてもよい。アポリポ蛋白質測定値、補体蛋白質測定値、およびトランスサイレチン測定値といった血液検査結果を認知症関連データ８０に含めてもよい。長谷川式認知症スケールのスコア、ＭＭＳＥのスコア、リバーミード行動記憶検査（ＲＢＭＴ：Ｒｉｖｅｒｍｅａｄ Ｂｅｈａｖｉｏｕｒａｌ Ｍｅｍｏｒｙ Ｔｅｓｔ）のスコア、日常生活動作（ＡＤＬ：Ａｃｔｉｖｉｔｉｅｓ ｏｆ Ｄａｉｌｙ Ｌｉｖｉｎｇ）、およびＡＤＡＳ－Ｃｏｇのスコア等を認知症関連データ８０に含めてもよい。

[0105] 一例として図２９に示すように、ＭＲＩ画像１６および認知症関連データ８０に加えて、臨床試験期間ＰＤを進行速さ予測モデル９５に入力してもよい。この場合、図示は省略するが、学習フェーズにおいて、学習用ＭＲＩ画像１６Ｌおよび学習用認知症関連データ８０Ｌに加えて、臨床試験期間ＰＤに相当する期間ＰＤＥが学習用入力データとして進行速さ予測モデル９５に入力される。

[0106] 上記各実施形態では、予測結果４５として認知機能検査のスコアの変化量であるＣＤＲ－ＳＯＢ変化量を例示したが、これに限らない。一例として図３０に示す進行速さ予測モデル１００のように、予測結果１０１として認知症となる確率を出力してもよい。この場合のグループは、例えば、認知症となる確率が０％以上２５％未満のグループ１、２５％以上５０％未満のグループ２、５０％以上７５％未満のグループ３、および７５％以上１００％以下のグループ４等とすればよい。

[0107] 一例として図３１に示すマルチタスク畳み込みニューラルネットワーク（以下、マルチタスクＣＮＮ（Ｃｏｎｖｏｌｕｔｉｏｎａｌ Ｎｅｕｒａｌ Ｎｅｔｗｏｒｋ）と表記）２００の一部を、特徴量導出モデル５１として用

いてもよい。

[0108] 図３１において、マルチタスクＣＮＮ２００は、エンコーダ部２０１、自己注意（以下、ＳＡ（Ｓｅｌｆ－Ａｔｔｅｎｔｉｏｎ）と表記）機構層２０２、デコーダ部２０３、全体平均プーリング（以下、ＧＡＰ（Ｇｌｏｂａｌ Ａｖｅｒａｇｅ Ｐｏｏｌｉｎｇ）と表記）層２０４、第１全結合（以下、ＦＣ（Ｆｕｌｌｙ Ｃｏｎｎｅｃｔｅｄ）と表記）層２０５、第２ＦＣ層２０６、およびソフトマックス関数（以下、ＳＭＦ（ＳｏｆｔＭａｘ Ｆｕｎｃｔｉｏｎ）と表記）層２０７を有する。

[0109] エンコーダ部２０１は、上記第１実施形態のＡＥ６０のエンコーダ部６１と同様に、入力された解剖区域画像５３を前段特徴量５４Ｐに変換する。エンコーダ部２０１は、前段特徴量５４ＰをＳＡ機構層２０２に出力する。

[0110] ＳＡ機構層２０２は、前段特徴量５４Ｐに対して、畳み込み演算の対象の要素の値に応じて、畳み込み演算用のフィルタの係数を変更しつつ畳み込み演算を行う。ＳＡ機構層２０２は、畳み込み演算後の前段特徴量５４Ｐを、デコーダ部２０３およびＧＡＰ層２０４に出力する。

[0111] デコーダ部２０３は、上記第１実施形態のＡＥ６０のデコーダ部６２と同様に、畳み込み演算後の前段特徴量５４Ｐから解剖区域画像５３の復元画像２０８を生成する。

[0112] ＧＡＰ層２０４は、畳み込み演算後の前段特徴量５４Ｐ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、前段特徴量５４Ｐの複数のチャンネル毎に、その平均値を求める処理である。例えば前段特徴量５４Ｐ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個の前段特徴量５４Ｐの平均値が求められる。ＧＡＰ層２０４は、求めた前段特徴量５４Ｐの平均値を、特徴量５４として第１ＦＣ層２０５および第２ＦＣ層２０６に出力する。

[0113] 第１ＦＣ層２０５は、特徴量５４に基づいて第１予測結果２０９を出力する。第１予測結果２０９は、予測結果４５と同じく、ＣＤＲ－ＳＯＢ変化量である。第１ＦＣ層２０５は、特徴量５４の個数分のユニットをもつ入力層

と、第１予測結果２０９を出力するための１つの出力層とを有する。入力層の各ユニットと出力層とは、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、特徴量５４が入力される。特徴量５４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ＣＤＲ－ＳＯＢ変化量である。

[0114] 第２ＦＣ層２０６は、特徴量５４をＳＭＦ層２０７のＳＭＦで扱う変数に変換する。第２ＦＣ層２０６は、特徴量５４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、特徴量５４が入力される。特徴量５４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。第２ＦＣ層２０６は、ＳＭＦで扱う変数をＳＭＦ層２０７に出力する。ＳＭＦ層２０７は、変数をＳＭＦに適用することで第２予測結果２１０を出力する。第２予測結果２１０は、ＣＤＲ－ＳＯＢ変化量が０より大きい、または０以下である、のいずれかの内容である。

[0115] つまり、マルチタスクＣＮＮ２００は、ＡＥ、連続量（ＣＤＲ－ＳＯＢ変化量）の予測、およびクラス分類（ＣＤＲ－ＳＯＢ変化量が０より大きいか、または０以下であるか）の計３つのタスクを行う。特徴量導出モデル５１には、エンコーダ部２０１、ＳＡ機構層２０２、およびＧＡＰ層２０４の部分が用いられる。

[0116] このように、マルチタスクＣＮＮ２００の一部を特徴量導出モデル５１として用いてもよい。マルチタスクＣＮＮ２００は、ＡＥ６０等と比べて、複数のタスクを担うためにより複雑な処理を行う。このため、マルチタスクＣＮＮ２００の一部から出力される特徴量５４は、解剖区域画像５３の特徴をより網羅的に表したものとなる可能性が高い。したがって、マルチタスクＣＮＮ２００の一部を特徴量導出モデル５１として用いれば、より信頼性の置ける特徴量５４に基づいた予測結果４５が出力されるので、認知症の進行の

速さの予測の精度をより高めることができる。

[0117] 文献１に記載の回帰モデルを用いて、対象者Ｓの認知症の進行の速さを予測してもよい。

[0118] 医用画像は、例示のＭＲＩ画像１６に限らない。ＰＥＴ画像、またはＳＰＥＣＴ画像でもよい。

[0119] 図９で示したＡＥ６０の学習、図１０で示した変化量導出モデル５２の学習、および図２７で示した変化量導出モデル８５の学習は、臨床試験支援サーバ１０において行ってもよいし、臨床試験支援サーバ１０とは別の装置で行ってもよい。また、これらの学習は、臨床試験支援サーバ１０のストレージ２０に各モデルを記憶した後に継続して行ってもよい。

[0120] 臨床試験支援サーバ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、オペレータ端末１１が臨床試験支援サーバ１０の各処理部の一部または全ての機能を担ってもよい。

[0121] 対象疾患として認知症を例示したが、これに限らない。対象疾患は例えば脳梗塞であってもよい。この場合は、対象者の脳を写したＣＴ画像またはＭＲＩ画像を学習済みモデルに入力し、脳卒中評価スケール（ＮＩＨＳＳ：Ｎａｔｉｏｎａｌ Ｉｎｓｔｉｔｕｔｅｓ ｏｆ Ｈｅａｌｔｈ Ｓｔｒｏｋｅ Ｓｃａｌｅ）のスコアの変化量、または日本脳卒中評価スケール（ＪＳＳ：Ｊａｐａｎ Ｓｔｒｏｋｅ Ｓｃａｌｅ）のスコアの変化量を学習済みモデルから出力させる。対象疾患は、例示した認知症および脳梗塞、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ることが好ましい。

[0122] 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、対象疾患を認知症とした本例は、現状の社会問題にマッチした形態であるといえる。

[0123] 対象疾患は脳神経疾患に限らず、したがって臓器も脳に限らない。

[0124] 進行速さ予測モデル３１といった学習済みモデルを用いることなく、対象

者Ｓの対象疾患の進行の速さを予測してもよい。

[0125] 上記各実施形態において、例えば、受付部３５、ＲＷ制御部３６、予測部３７、グループ分け部３８、振り分け部３９、配信制御部４０、および選定部７５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３０）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ＣＰＵ２２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。

[0126] １つの処理部は、これらの各種のプロセッサのうちの１つで構成されてもよいし、同種または異種の２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１つのプロセッサで構成してもよい。

[0127] 複数の処理部を１つのプロセッサで構成する例としては、第１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、１つ以上のＣＰＵとソフトウェアの組み合わせで１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２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１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１つ以上を用いて構成される。

[0128] 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。

[0129] 以上の記載から、下記の付記項に記載の技術を把握することができる。

[0130] ［付記項１］

プロセッサを備え、

前記プロセッサは、

臨床試験の対象者について対象疾患の進行の速さを予測し、

対象疾患の進行の速さの予測結果に応じて対象者を複数のグループに分け、

複数の前記グループ毎に、被験薬を投与する被験薬群と偽薬を投与する偽薬群とに対象者を振り分ける、

臨床試験支援装置。

［付記項２］

前記プロセッサは、

前記予測結果に基づいて、対象疾患の進行が比較的速い対象者を選定し、

選定した対象者に対してのみ、前記予測結果に応じたグループ分け、および被験薬群と偽薬群への振り分けを行う付記項１に記載の臨床試験支援装置。

［付記項３］

前記プロセッサは、

ブロックランダマイズ手法を用いて被験薬群と偽薬群とに対象者を振り分ける付記項１または付記項２に記載の臨床試験支援装置。

［付記項４］

前記プロセッサは、

学習済みモデルを用いて前記対象疾患の進行の速さの予測を行い、

前記学習済みモデルは、第１時点における対象疾患患者の臓器を写した医用画像を学習用入力データとし、前記第１時点から臨床試験期間に相当する

期間を経た第２時点における対象疾患患者の対象疾患の進行度合いを示す数値を正解データとして学習された学習済みモデルであり、

前記プロセッサは、

臨床試験の開始時点における対象者の臓器を写した医用画像を前記学習済みモデルに入力し、臨床試験の終了時点における対象者の対象疾患の進行度合いを示す数値を、前記予測結果として前記学習済みモデルから出力させる付記項１から付記項３のいずれか１項に記載の臨床試験支援装置。

［付記項５］

前記学習済みモデルは、

臨床試験の開始時点における前記医用画像から臓器の複数の解剖区域の画像である複数の解剖区域画像を抽出し、

前記解剖区域毎に用意された特徴量導出モデルに前記解剖区域画像を入力し、前記特徴量導出モデルから前記解剖区域の特徴量を出力させる付記項４に記載の臨床試験支援装置。

［付記項６］

前記学習用入力データは、前記第１時点における対象疾患患者の対象疾患に関する対象疾患関連データも含み、

前記プロセッサは、

臨床試験の開始時点における対象者の対象疾患に関する対象疾患関連データも前記学習済みモデルに入力する付記項４または付記項５に記載の臨床試験支援装置。

［付記項７］

前記対象疾患は認知症であり、

前記数値は、認知機能検査のスコアの変化量、または認知症となる確率である付記項４から付記項６のいずれか１項に記載の臨床試験支援装置。

［付記項８］

前記対象疾患は脳神経疾患である付記項１から付記項７のいずれか１項に記載の臨床試験支援装置。

［付記項９］

前記対象疾患は認知症である付記項１から付記項８のいずれか１項に記載の臨床試験支援装置。

[0131] 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ぶ。

[0132] 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。

[0133] 本明細書において、「Ａおよび／またはＢ」は、「ＡおよびＢのうちの少なくとも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。

[0134] 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] プロセッサを備え、

前記プロセッサは、

臨床試験の対象者について対象疾患の進行の速さを予測し、

対象疾患の進行の速さの予測結果に応じて対象者を複数のグループに分け、

複数の前記グループ毎に、被験薬を投与する被験薬群と偽薬を投与する偽薬群とに対象者を振り分ける、

臨床試験支援装置。

[請求項2] 前記プロセッサは、

前記予測結果に基づいて、対象疾患の進行が比較的速い対象者を選定し、

選定した対象者に対してのみ、前記予測結果に応じたグループ分け、および被験薬群と偽薬群への振り分けを行う請求項１に記載の臨床試験支援装置。

[請求項3] 前記プロセッサは、

ブロックランダマイズ手法を用いて被験薬群と偽薬群とに対象者を振り分ける請求項１に記載の臨床試験支援装置。

[請求項4] 前記プロセッサは、

学習済みモデルを用いて前記対象疾患の進行の速さの予測を行い、

前記学習済みモデルは、第１時点における対象疾患患者の臓器を写した医用画像を学習用入力データとし、前記第１時点から臨床試験期間に相当する期間を経た第２時点における対象疾患患者の対象疾患の進行度合いを示す数値を正解データとして学習された学習済みモデルであり、

前記プロセッサは、

臨床試験の開始時点における対象者の臓器を写した医用画像を前記学習済みモデルに入力し、臨床試験の終了時点における対象者の対象

疾患の進行度合いを示す数値を、前記予測結果として前記学習済みモデルから出力させる請求項１に記載の臨床試験支援装置。

[請求項5] 前記学習済みモデルは、

臨床試験の開始時点における前記医用画像から臓器の複数の解剖区域の画像である複数の解剖区域画像を抽出し、

前記解剖区域毎に用意された特徴量導出モデルに前記解剖区域画像を入力し、前記特徴量導出モデルから前記解剖区域の特徴量を出力させる請求項４に記載の臨床試験支援装置。

[請求項6] 前記学習用入力データは、前記第１時点における対象疾患患者の対象疾患に関する対象疾患関連データも含み、

前記プロセッサは、

臨床試験の開始時点における対象者の対象疾患に関する対象疾患関連データも前記学習済みモデルに入力する請求項４に記載の臨床試験支援装置。

[請求項7] 前記対象疾患は認知症であり、

前記数値は、認知機能検査のスコアの変化量、または認知症となる確率である請求項４に記載の臨床試験支援装置。

[請求項8] 前記対象疾患は脳神経疾患である請求項１に記載の臨床試験支援装置。

[請求項9] 前記対象疾患は認知症である請求項１に記載の臨床試験支援装置。

[請求項10] 臨床試験の対象者について対象疾患の進行の速さを予測すること、

対象疾患の進行の速さの予測結果に応じて対象者を複数のグループに分けること、並びに、

複数の前記グループ毎に、被験薬を投与する被験薬群と偽薬を投与する偽薬群とに対象者を振り分けること、

を含む臨床試験支援装置の作動方法。

[請求項11] 臨床試験の対象者について対象疾患の進行の速さを予測すること、

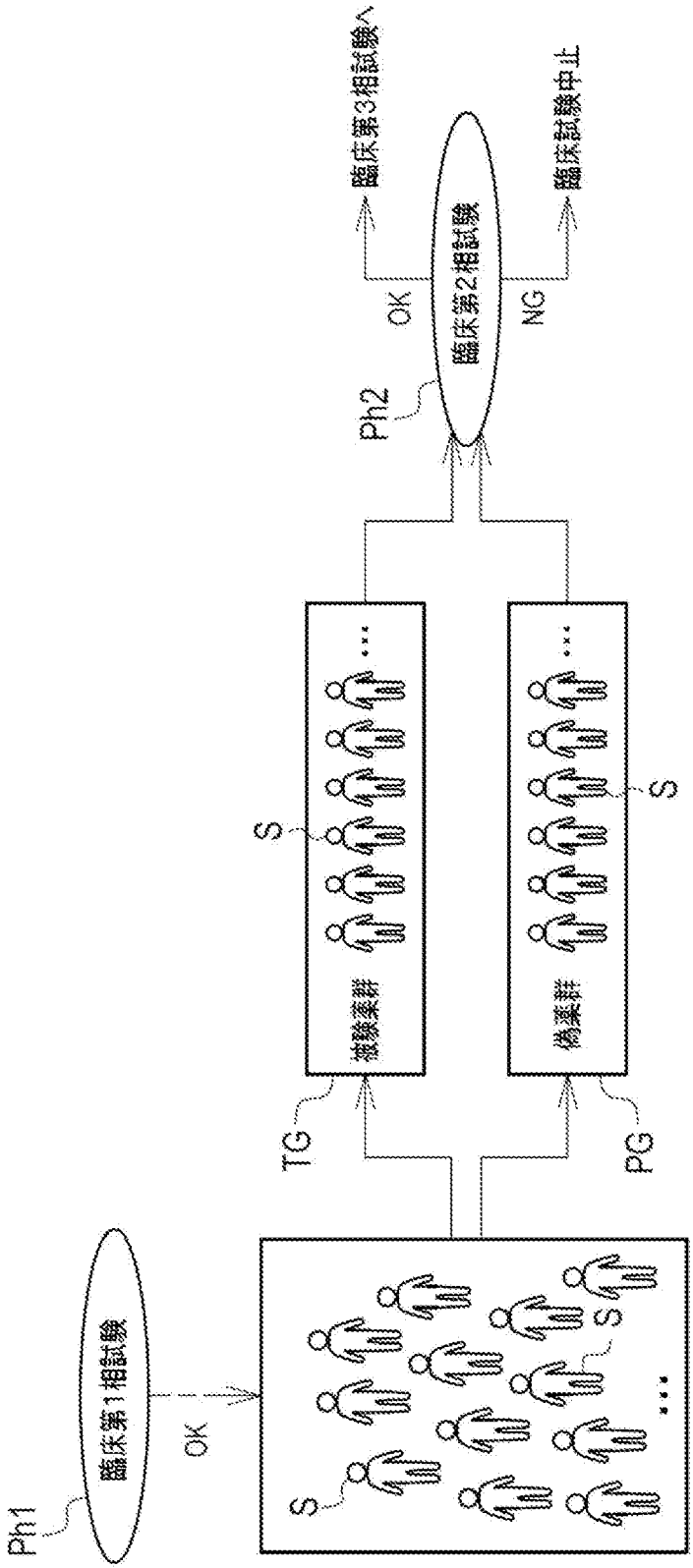
対象疾患の進行の速さの予測結果に応じて対象者を複数のグループ

に分けること、並びに、

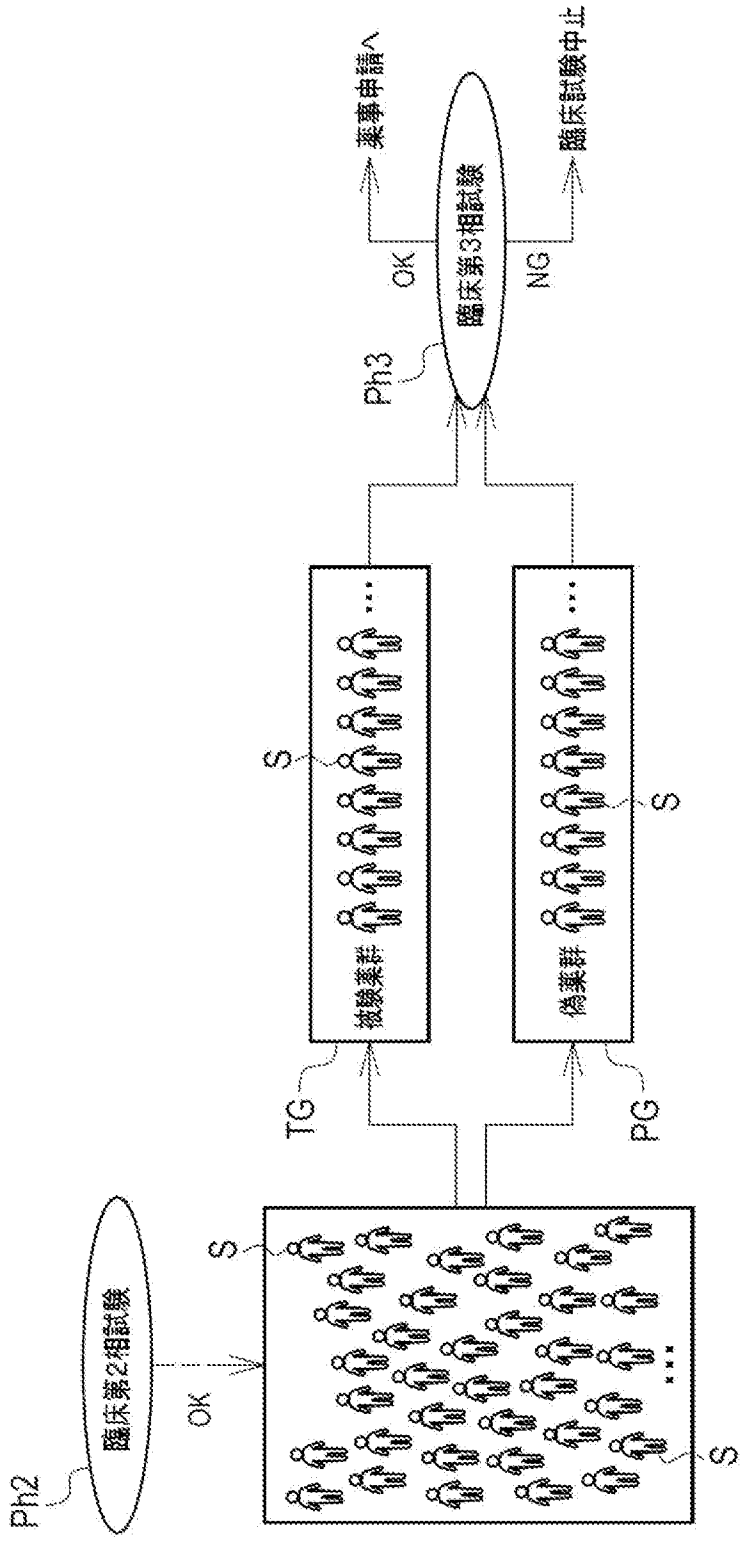
複数の前記グループ毎に、被験薬を投与する被験薬群と偽薬を投与する偽薬群とに対象者を振り分けること、

を含む処理をコンピュータに実行させる臨床試験支援装置の作動プログラム。

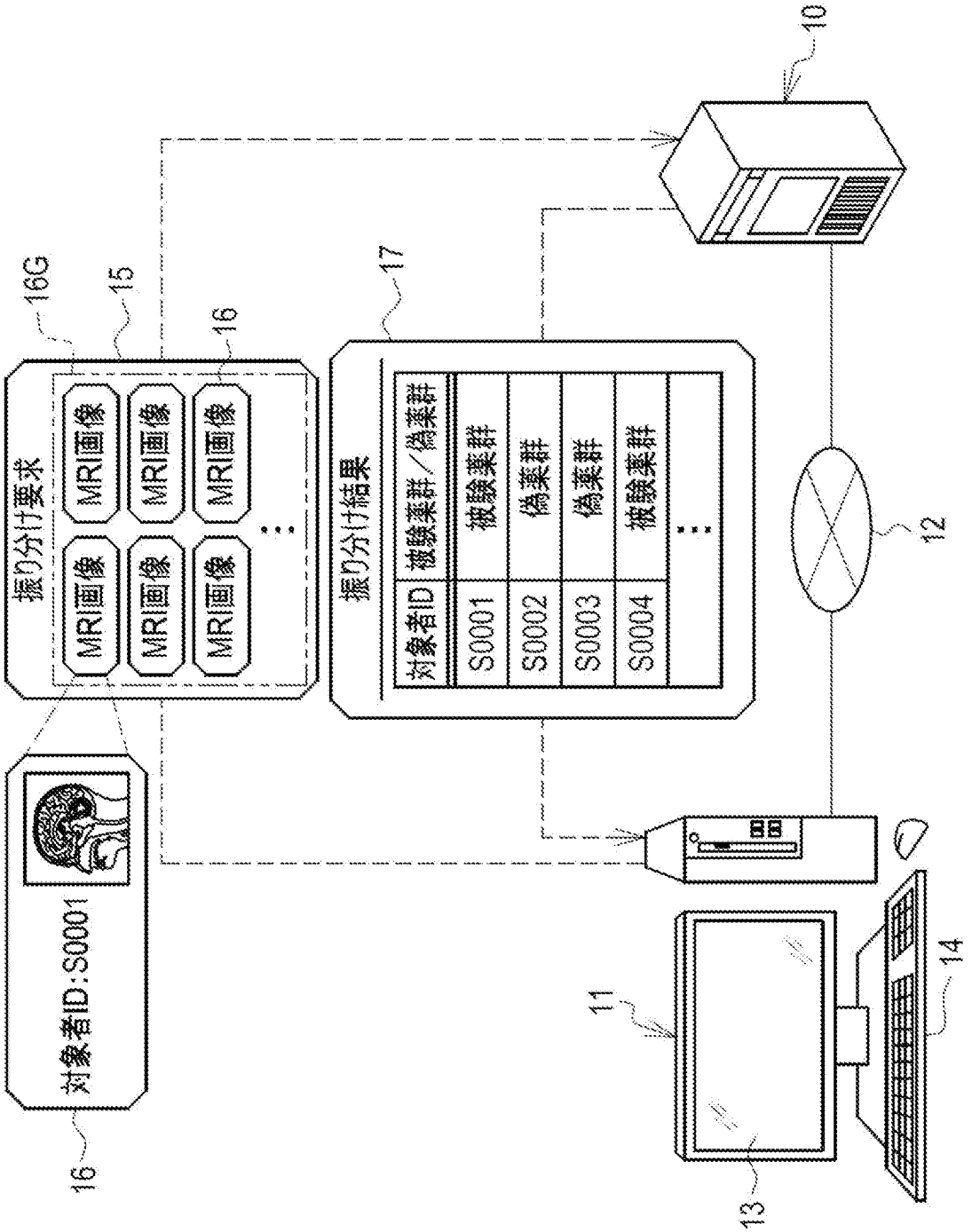
[図1]


臨床第1相試験
Ph1
OK
S
S
...
TG
被験薬群
S
...
PG
偽薬群
S
...
Ph2
臨床第2相試験
OK
NG
臨床第3相試験へ
臨床試験中止

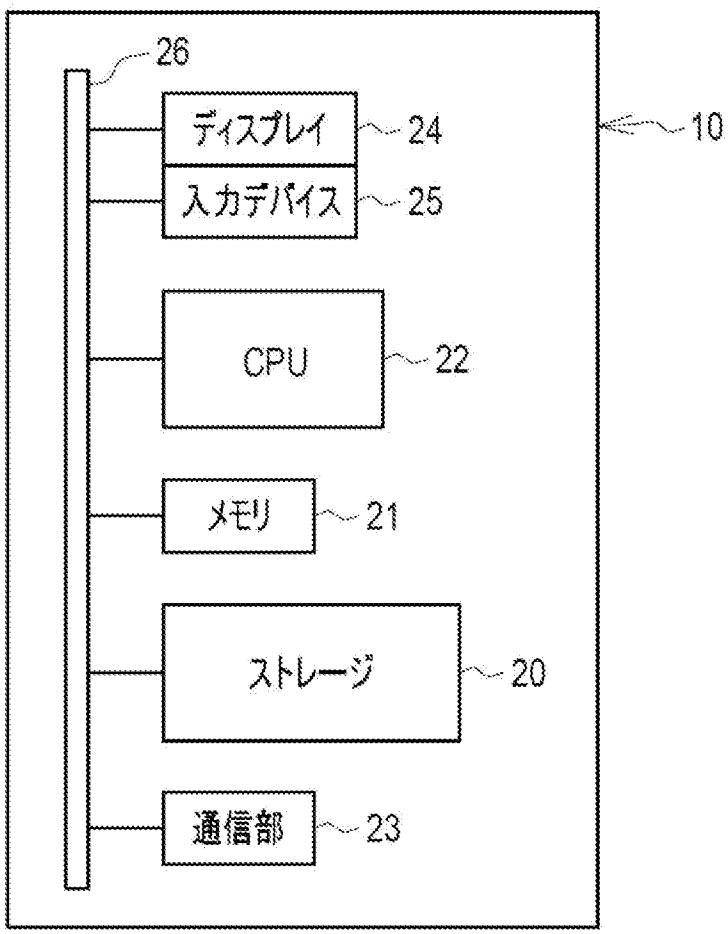
[図2]



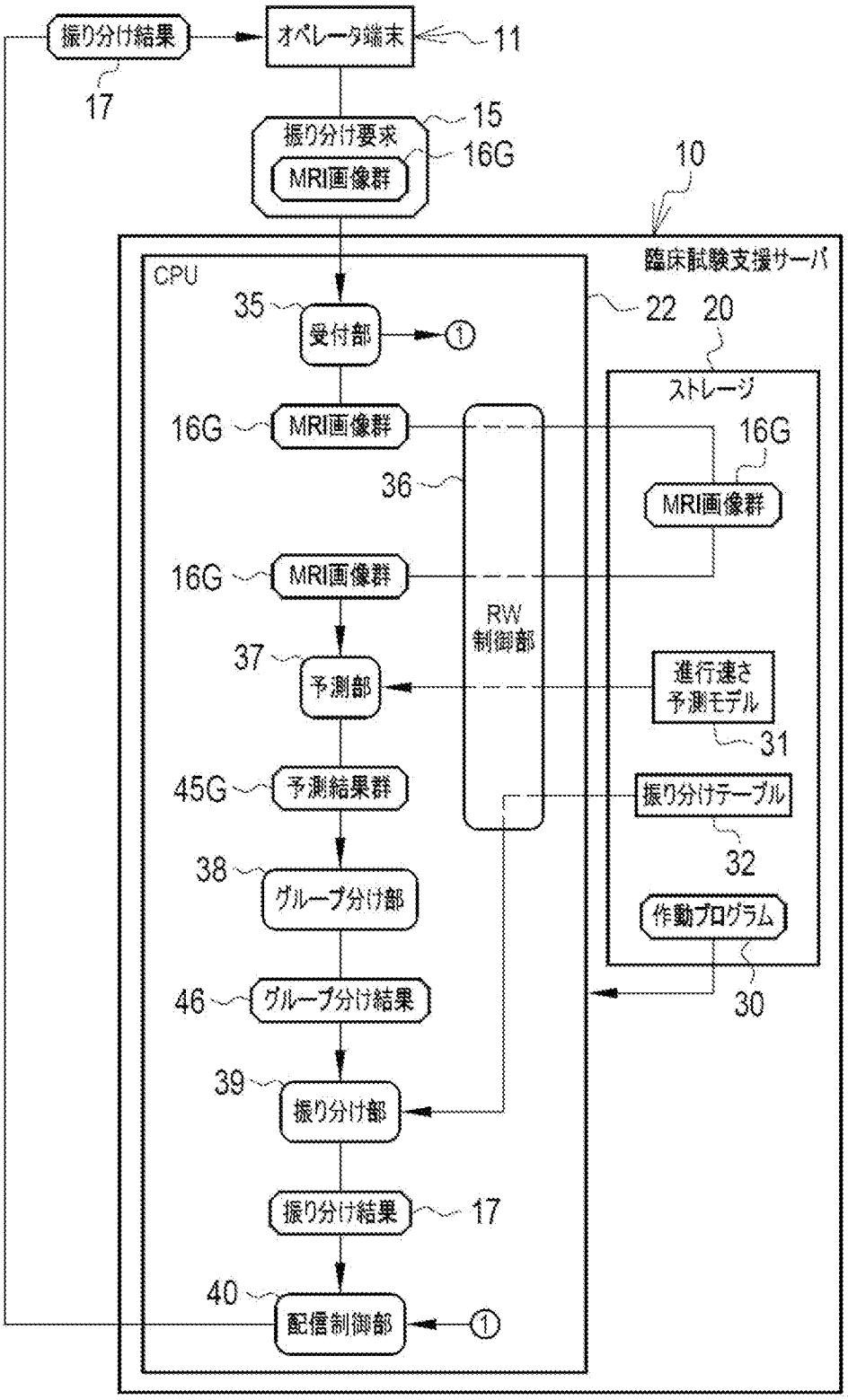
[図3]


10
16G
15
16
17
振り分け要求
MRI画像
MRI画像
MRI画像
MRI画像
MRI画像
MRI画像
振り分け結果
対象者ID
被験薬群／偽薬群
S0001
被験薬群
S0002
偽薬群
S0003
偽薬群
S0004
被験薬群
12
対象者ID:S0001
16
11
13
14

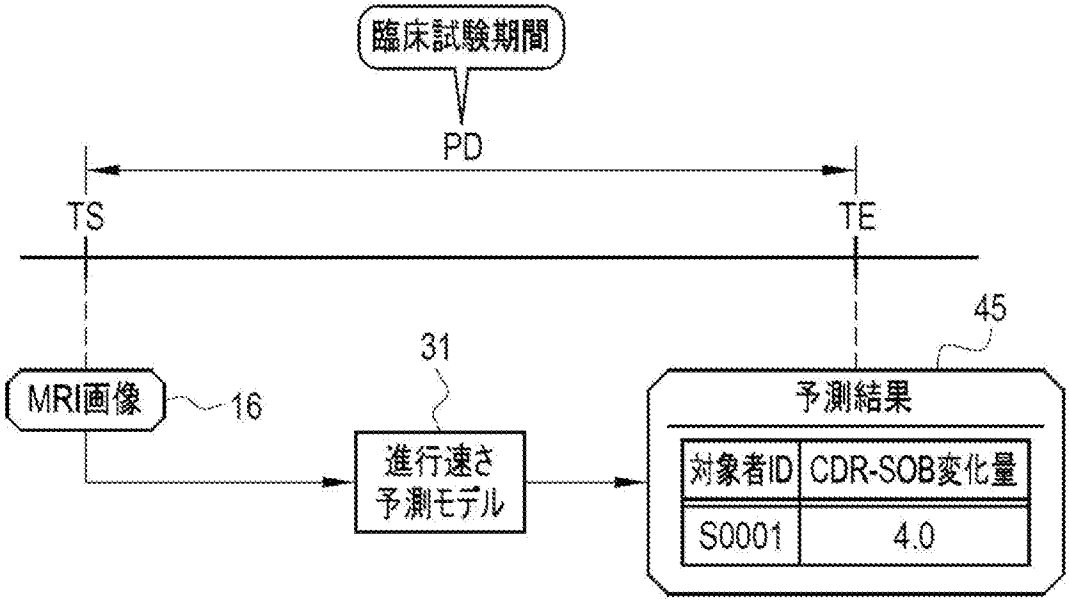
[図4]



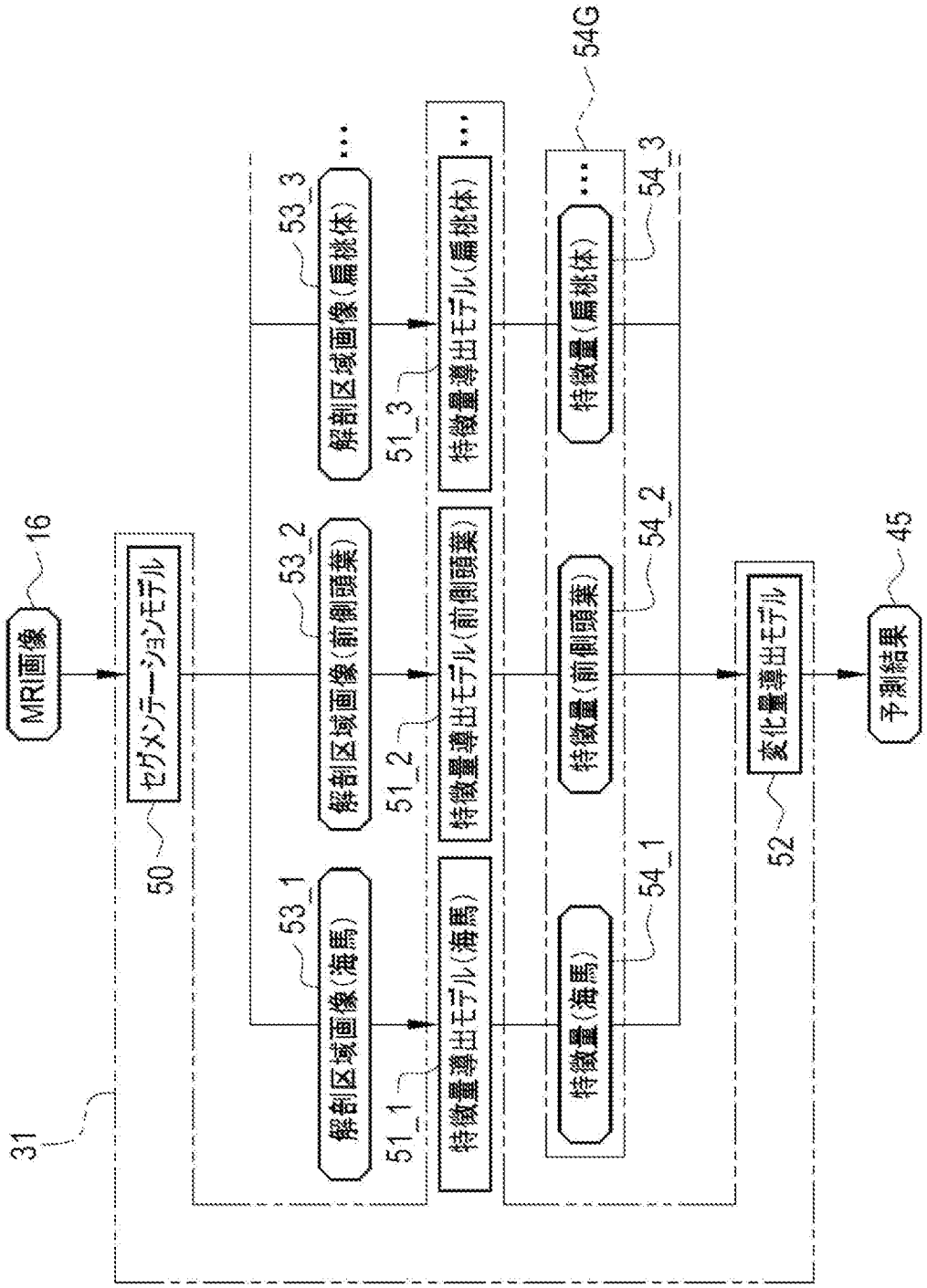
[図5]


振り分け結果
17
オペレータ端末
11
振り分け要求
15
MRI画像群
16G
10
臨床試験支援サーバ
CPU
35
受付部
①
22
20
ストレージ
16G
MRI画像群
36
16G
MRI画像群
16G
MRI画像群
RW
制御部
37
予測部
進行速さ
予測モデル
31
45G
予測結果群
振り分けテーブル
32
38
グループ分け部
作動プログラム
46
グループ分け結果
30
39
振り分け部
振り分け結果
17
40
配信制御部
①

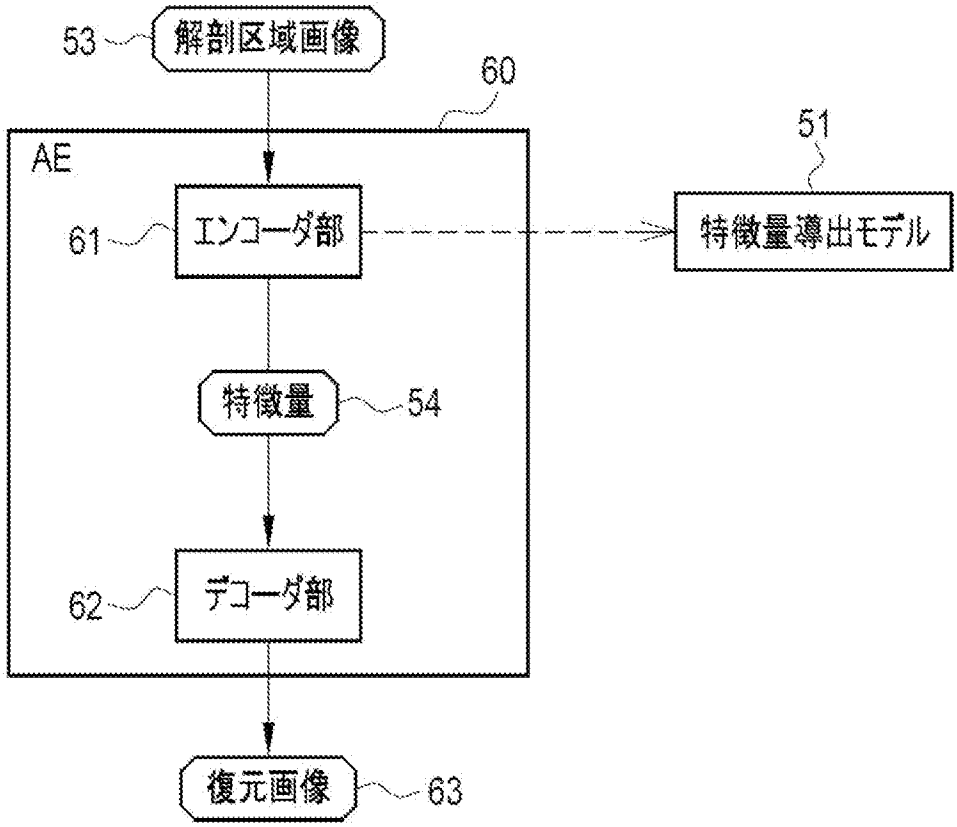
[図6]


臨床試験期間
PD
TS
TE
45
31
MRI画像
16
進行速さ
予測モデル
予測結果
対象者ID
CDR-SOB変化量
S0001
4.0

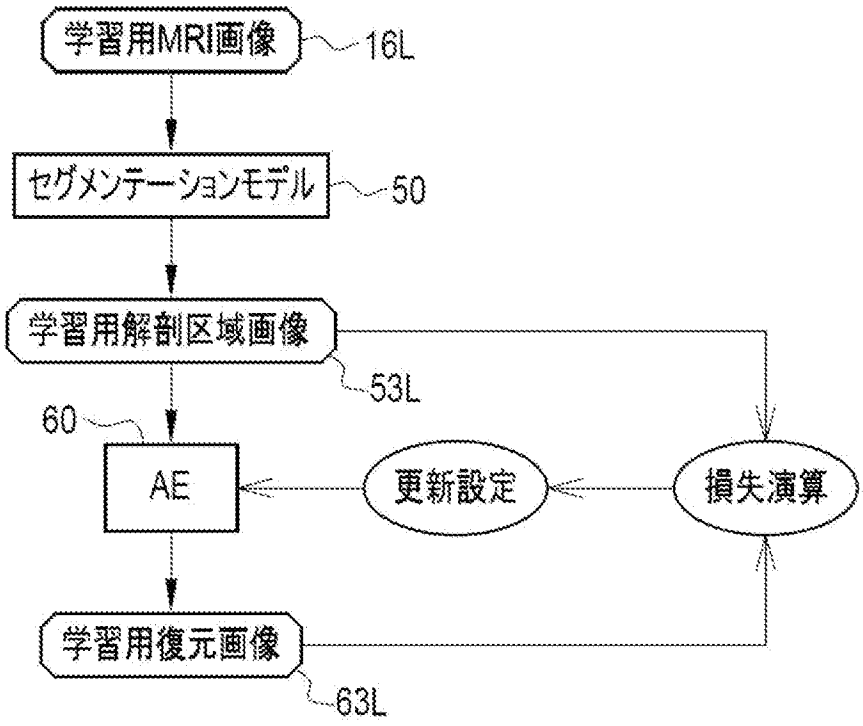
[図7]


MRI画像
16
セグメンテーションモデル
50
31
解剖区域画像(海馬)
53_1
解剖区域画像(前側頭葉)
53_2
解剖区域画像(扁桃体)
53_3
特徴量導出モデル(海馬)
51_1
特徴量導出モデル(前側頭葉)
51_2
特徴量導出モデル(扁桃体)
51_3
特徴量(海馬)
54_1
特徴量(前側頭葉)
54_2
特徴量(扁桃体)
54_3
54G
変化量導出モデル
52
予測結果
45

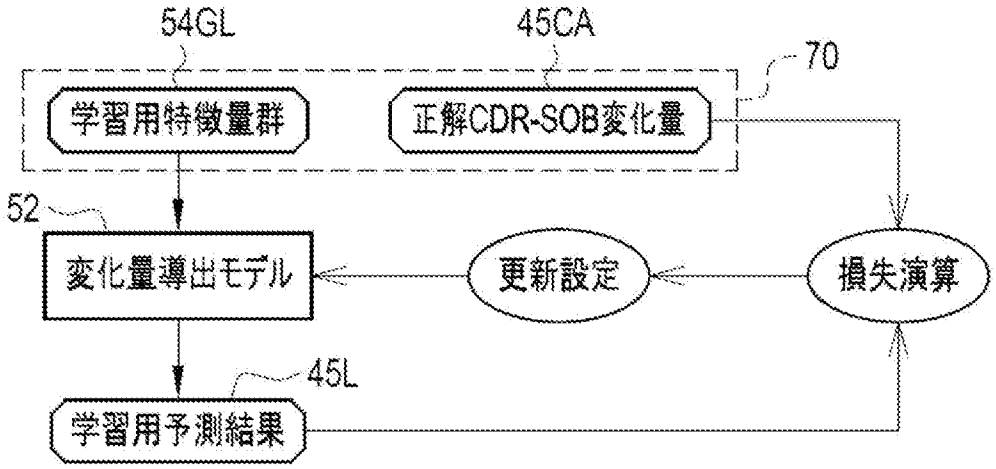
[図8]


53
解剖区域画像
60
AE
51
61
エンコーダ部
特徴量導出モデル
特徴量
54
62
デコーダ部
復元画像
63

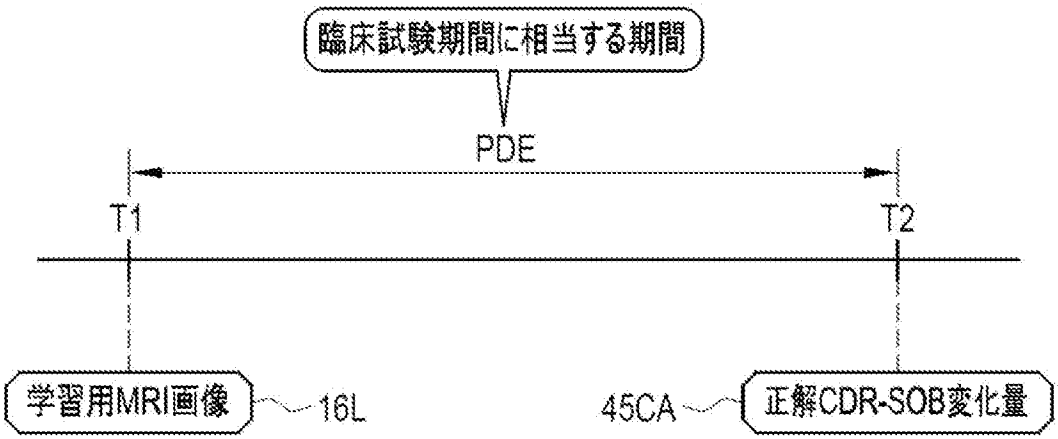
[図9]


学習用MRI画像
16L
セグメンテーションモデル
50
学習用解剖区域画像
53L
60
AE
更新設定
損失演算
学習用復元画像
63L

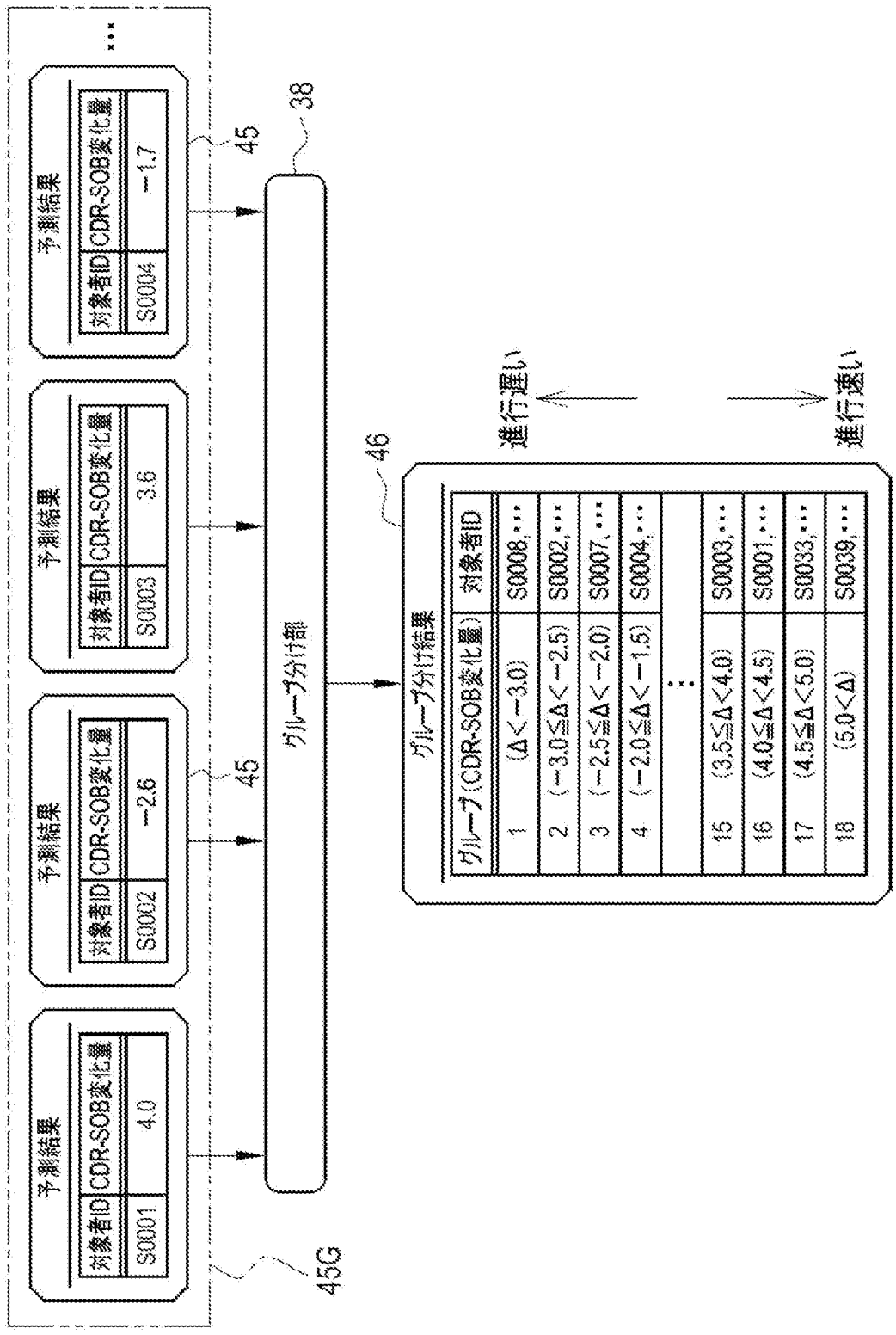
[図10]


54GL
45CA
70
学習用特徴量群
正解CDR-SOB変化量
52
変化量導出モデル
更新設定
損失演算
45L
学習用予測結果

[図11]


臨床試験期間に相当する期間
PDE
T1
T2
学習用MRI画像
16L
45CA
正解CDR-SOB変化量

[図12]


予測結果
対象者ID
CDR-SOB変化量
S0001
4.0
予測結果
対象者ID
CDR-SOB変化量
S0002
−2.6
予測結果
対象者ID
CDR-SOB変化量
S0003
3.6
予測結果
対象者ID
CDR-SOB変化量
S0004
−1.7
45G
45
45
38
グループ分け部
46
グループ分け結果
グループ(CDR-SOB変化量)
対象者ID
1 (Δ<−3.0) S0008,…
2 (−3.0≦Δ<−2.5) S0002,…
3 (−2.5≦Δ<−2.0) S0007,…
4 (−2.0≦Δ<−1.5) S0004,…
15 (3.5≦Δ<4.0) S0003,…
16 (4.0≦Δ<4.5) S0001,…
17 (4.5≦Δ<5.0) S0033,…
18 (5.0<Δ) S0039,…
進行遅い
進行速い

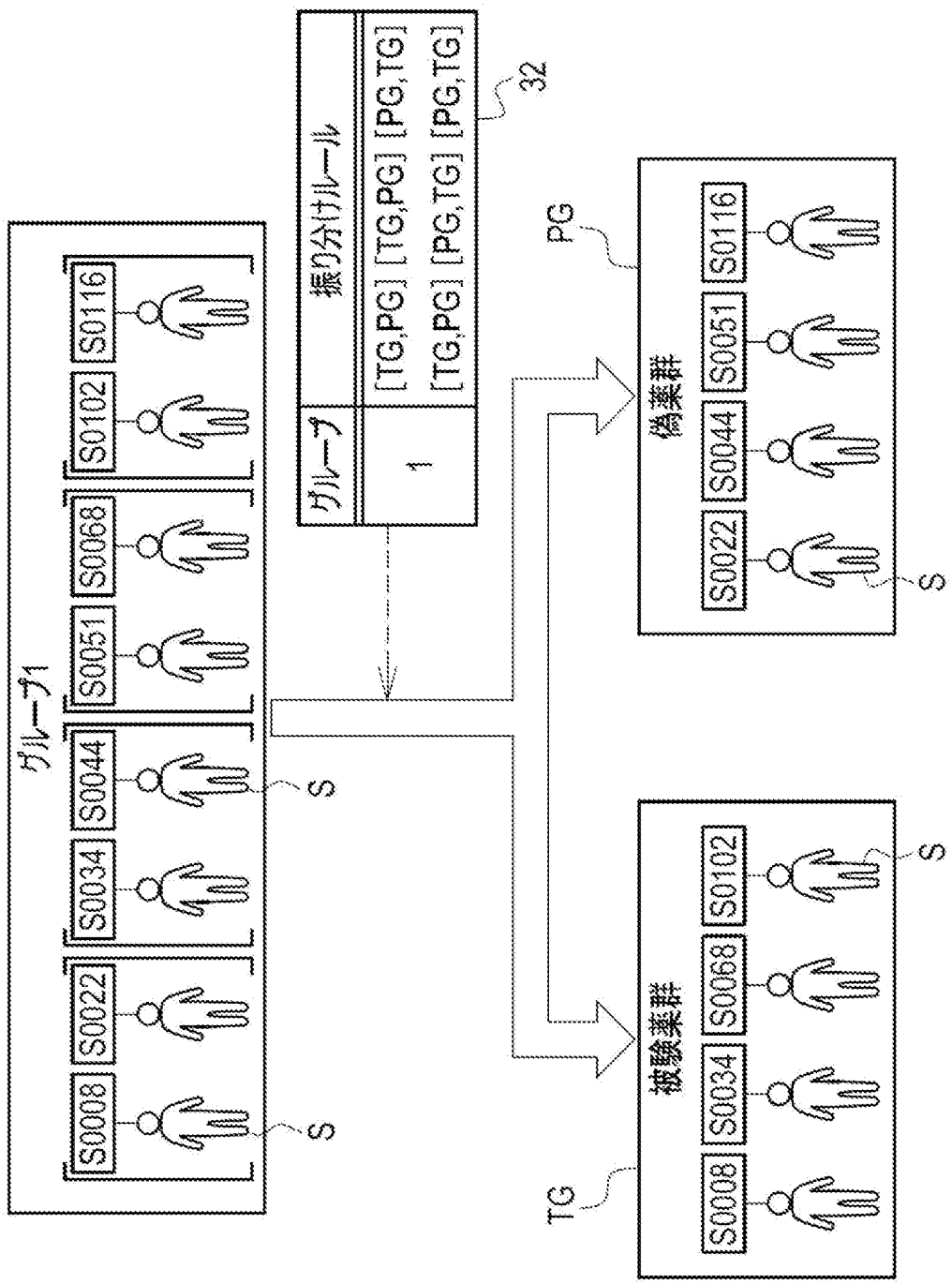
[図13]

32

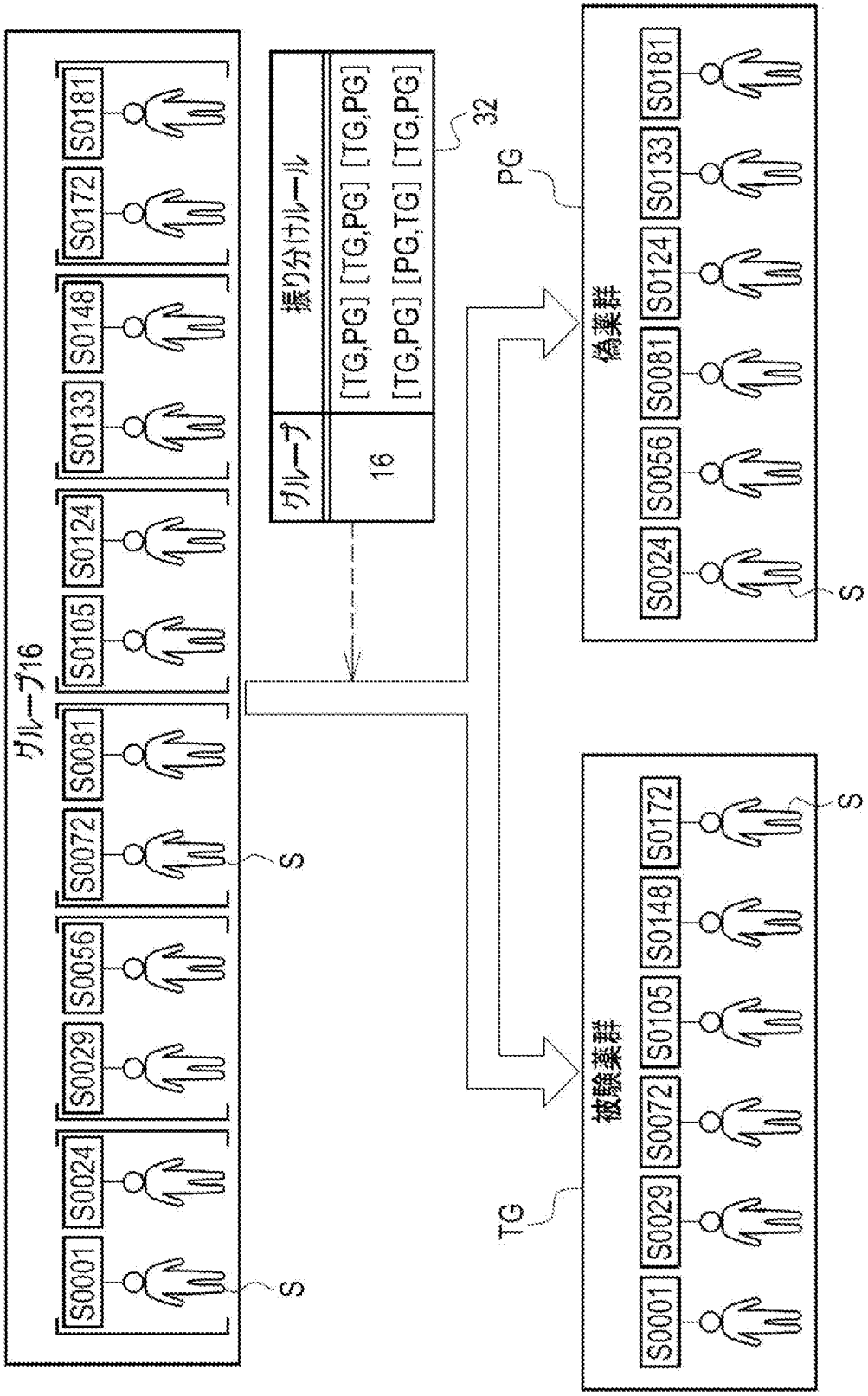
グループ	振り分けルール(ブロックランダマイズ手法 2人単位)
1	[TG,PG] [TG,PG] [PG,TG] [TG,PG] [PG,TG] [PG,TG]
2	[TG,PG] [PG,TG] [PG,TG] [TG,PG] [PG,TG] [PG,TG]
3	[PG,TG] [TG,PG] [TG,PG] [TG,PG] [PG,TG] [TG,PG]
	⋮
16	[TG,PG] [TG,PG] [TG,PG] [TG,PG] [PG,TG] [TG,PG]
17	[PG,TG] [TG,PG] [PG,TG] [PG,TG] [PG,TG] [PG,TG]
18	[TG,PG] [TG,PG] [PG,TG] [TG,PG] [PG,TG] [PG,TG]

※ TG:被験薬群 PG:偽薬群

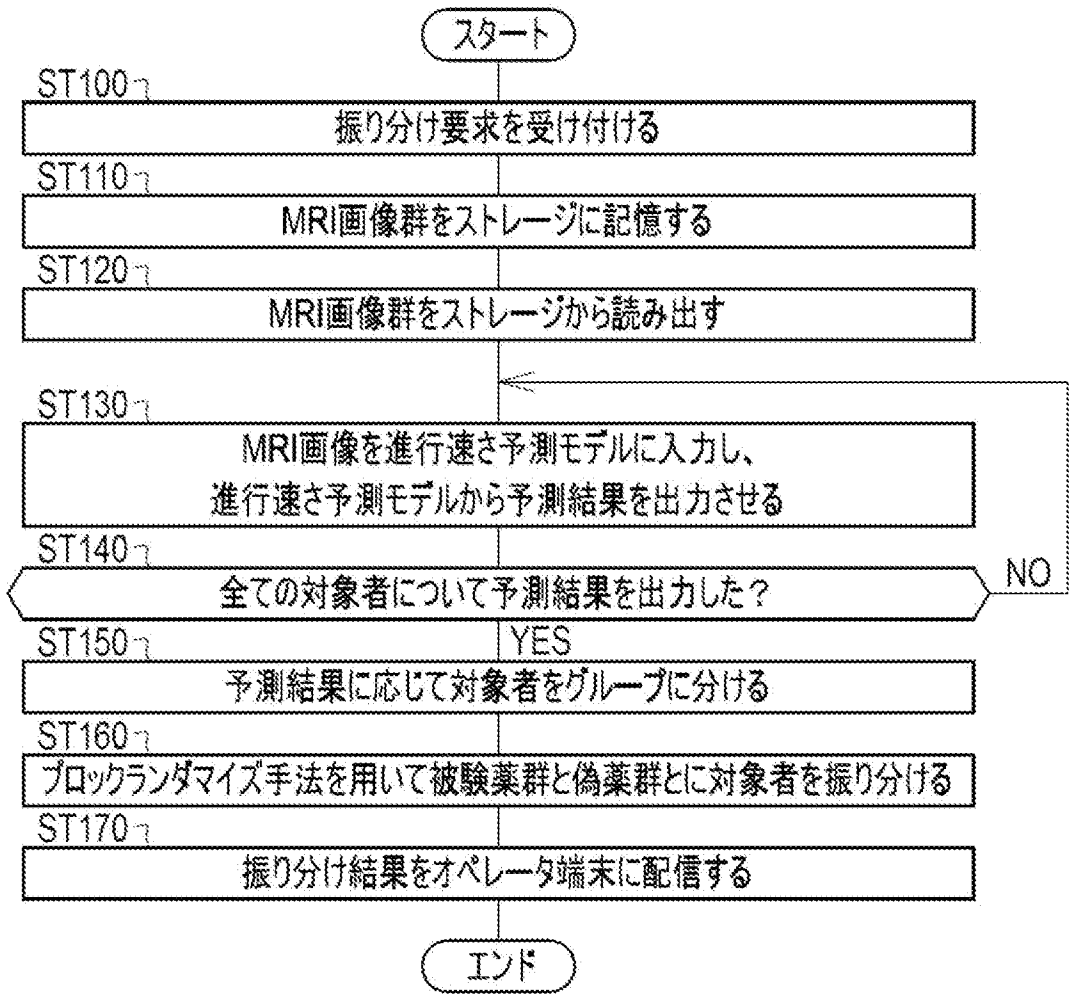
[図14]


グループ1
S0008
S0022
S0034
S0044
S0051
S0068
S0102
S0116
S
S
振り分けルール
グループ
1
[TG,PG] [TG,PG] [PG,TG]
[TG,PG] [PG,TG] [PG,TG]
32
PG
偽薬群
S0022
S0044
S0051
S0116
S
TG
被験薬群
S0008
S0034
S0068
S0102
S

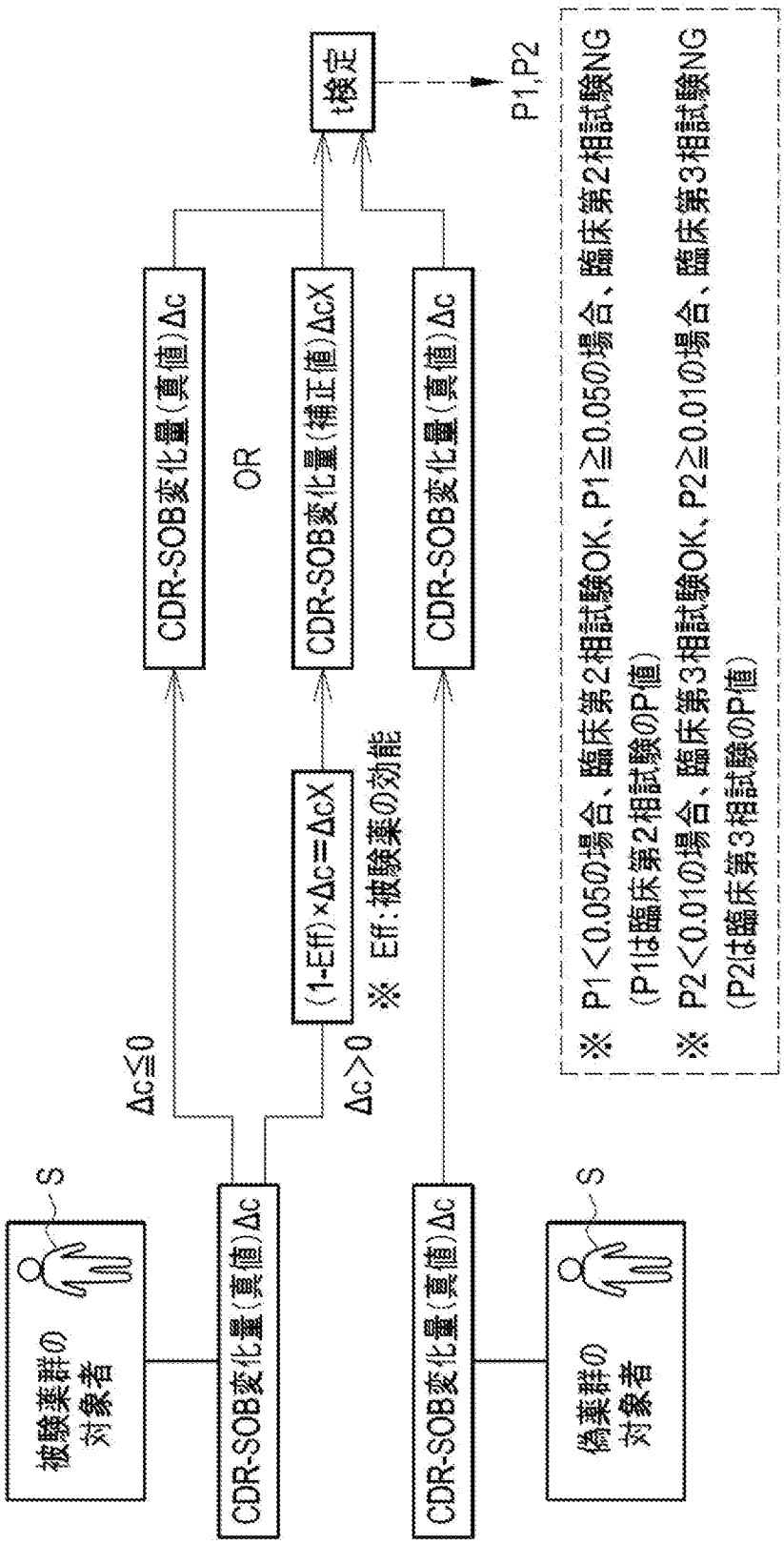
[図15]


グループ16
S0001
S0024
S0029
S0056
S0072
S0081
S0105
S0124
S0133
S0148
S0172
S0181
S
振り分けルール
グループ
16
[TG,PG] [TG,PG] [TG,PG]
[TG,PG] [PG,TG] [TG,PG]
32
PG
偽集群
S0024
S0056
S0081
S0124
S0133
S0181
S
TG
被験集群
S0001
S0029
S0072
S0105
S0148
S0172
S

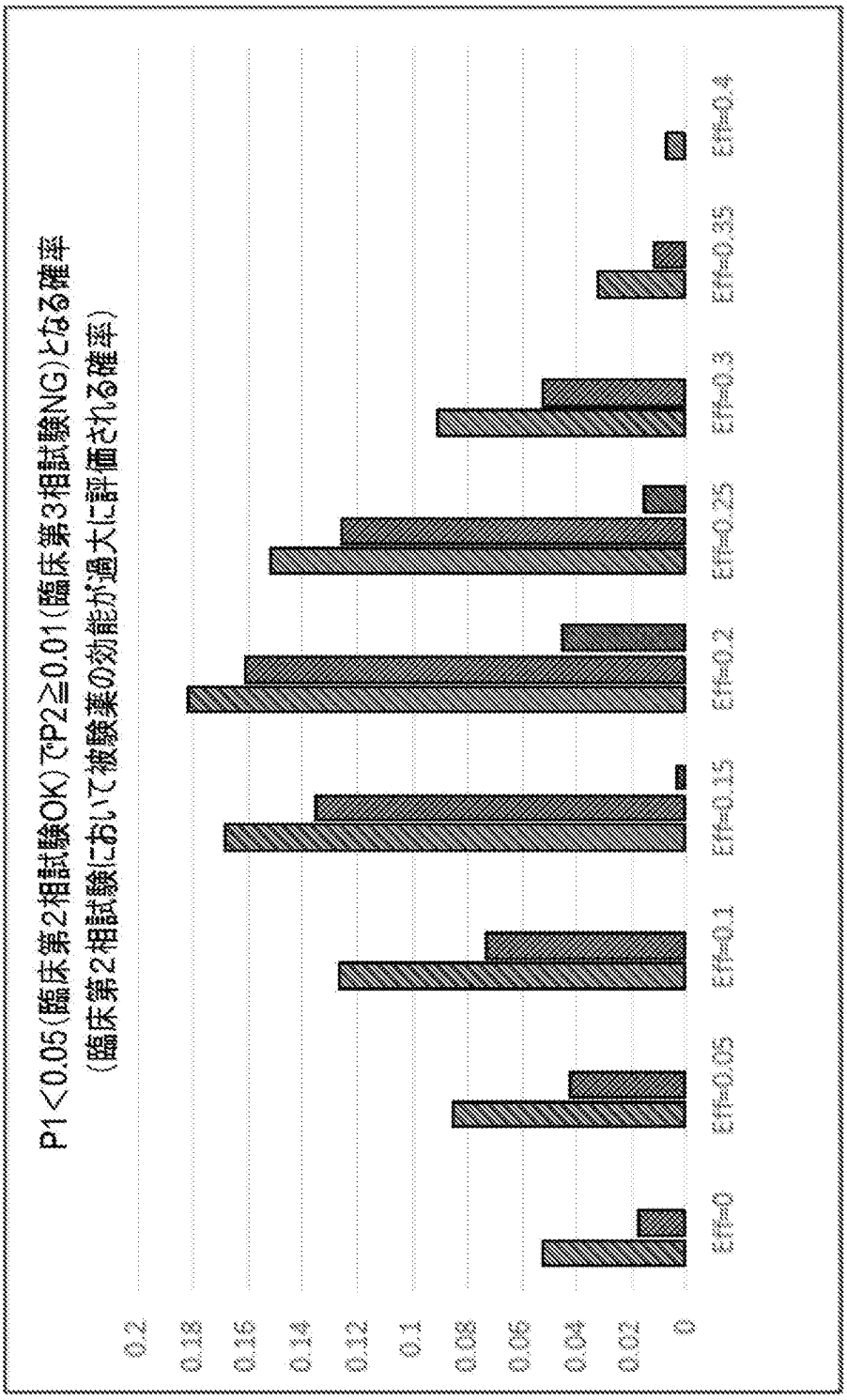
[図16]


スタート
ST100
振り分け要求を受け付ける
ST110
MRI画像群をストレージに記憶する
ST120
MRI画像群をストレージから読み出す
ST130
MRI画像を進行速さ予測モデルに入力し、
進行速さ予測モデルから予測結果を出力させる
ST140
全ての対象者について予測結果を出力した？
NO
YES
ST150
予測結果に応じて対象者をグループに分ける
ST160
ブロックランダマイズ手法を用いて被験薬群と偽薬群とに対象者を振り分ける
ST170
振り分け結果をオペレータ端末に配信する
エンド

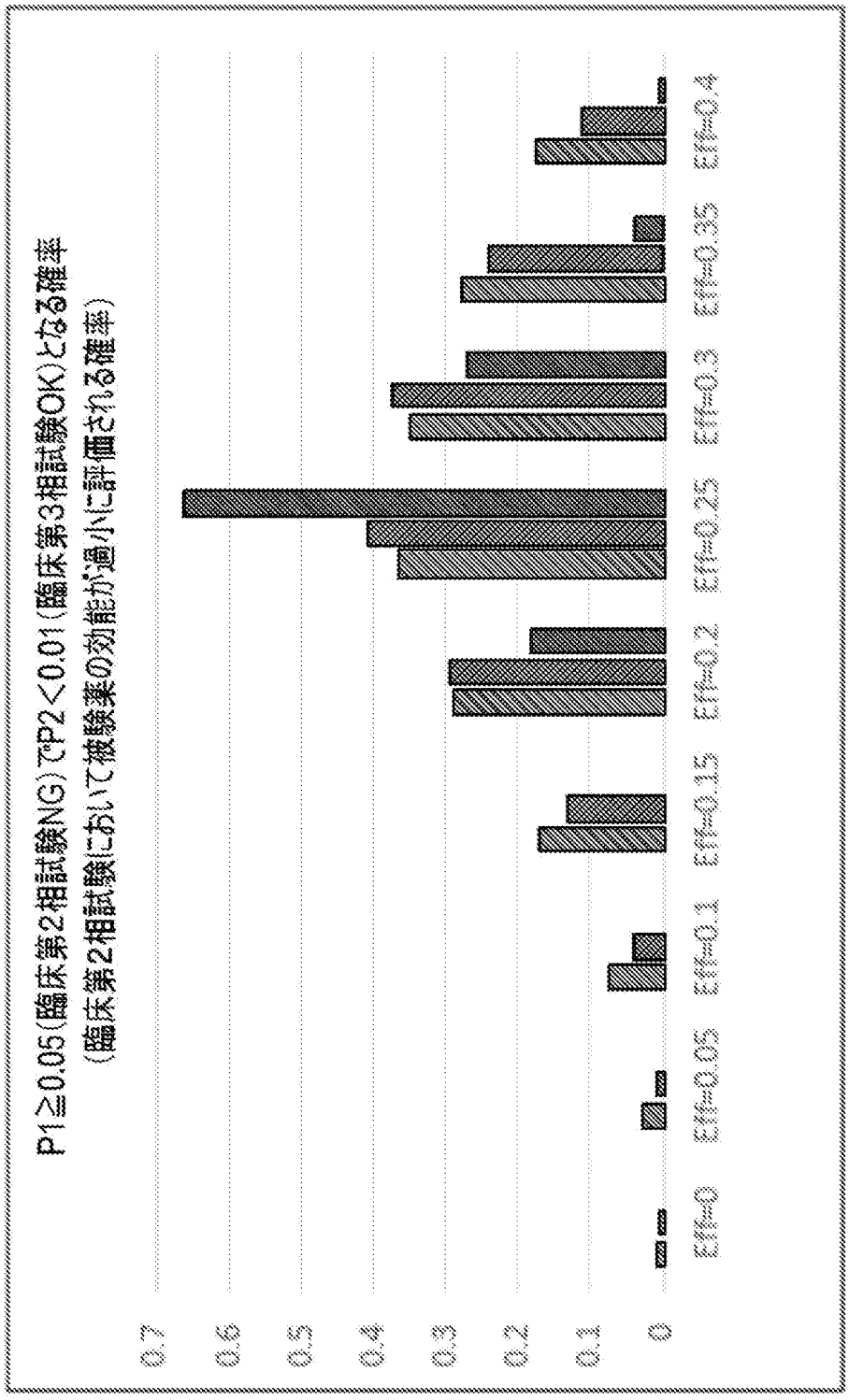
[図17]


被験薬群の対象者
S
CDR-SOB変化量(真値)Δc
Δc≦0
CDR-SOB変化量(真値)Δc
OR
CDR-SOB変化量(補正値)ΔcX
(1-Eff)×Δc=ΔcX
※ Eff:被験薬の効能
Δc>0
CDR-SOB変化量(真値)Δc
偽薬群の対象者
S
t検定
P1,P2
※ P1<0.05の場合、臨床第2相試験OK、P1≧0.05の場合、臨床第2相試験NG
(P1は臨床第2相試験のP値)
※ P2<0.01の場合、臨床第3相試験OK、P2≧0.01の場合、臨床第3相試験NG
(P2は臨床第3相試験のP値)

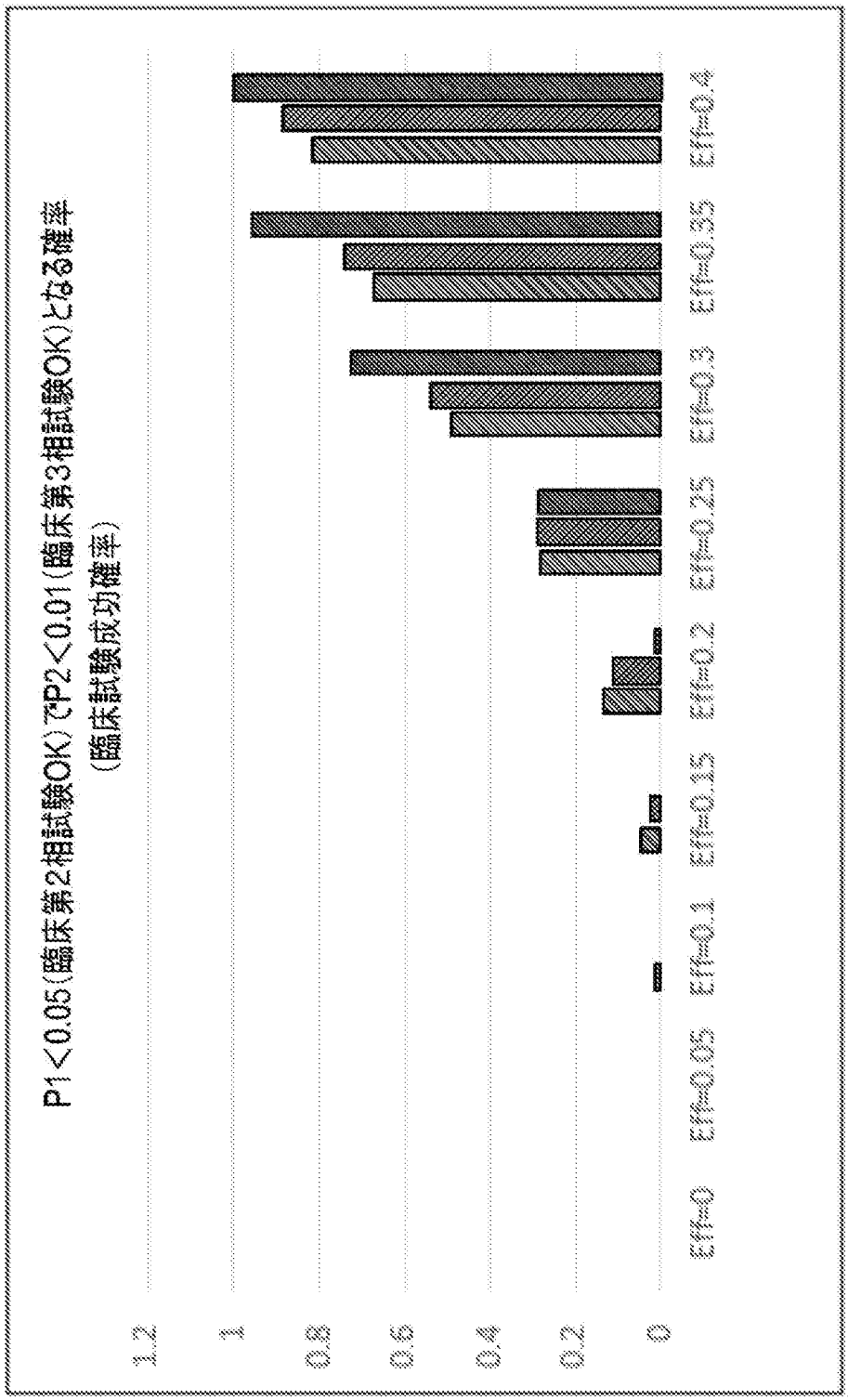
[図18]


P1＜0.05（臨床第2相試験OK）でP2≧0.01（臨床第3相試験NG）となる確率
（臨床第2相試験において被験薬の効能が過大に評価される確率）
0.2
0.18
0.16
0.14
0.12
0.1
0.08
0.06
0.04
0.02
0
Eff=0
Eff=0.05
Eff=0.1
Eff=0.15
Eff=0.2
Eff=0.25
Eff=0.3
Eff=0.35
Eff=0.4
…比較例
…予測結果に基づいて層別ランダマイズ
…真値に基づいて層別ランダマイズ

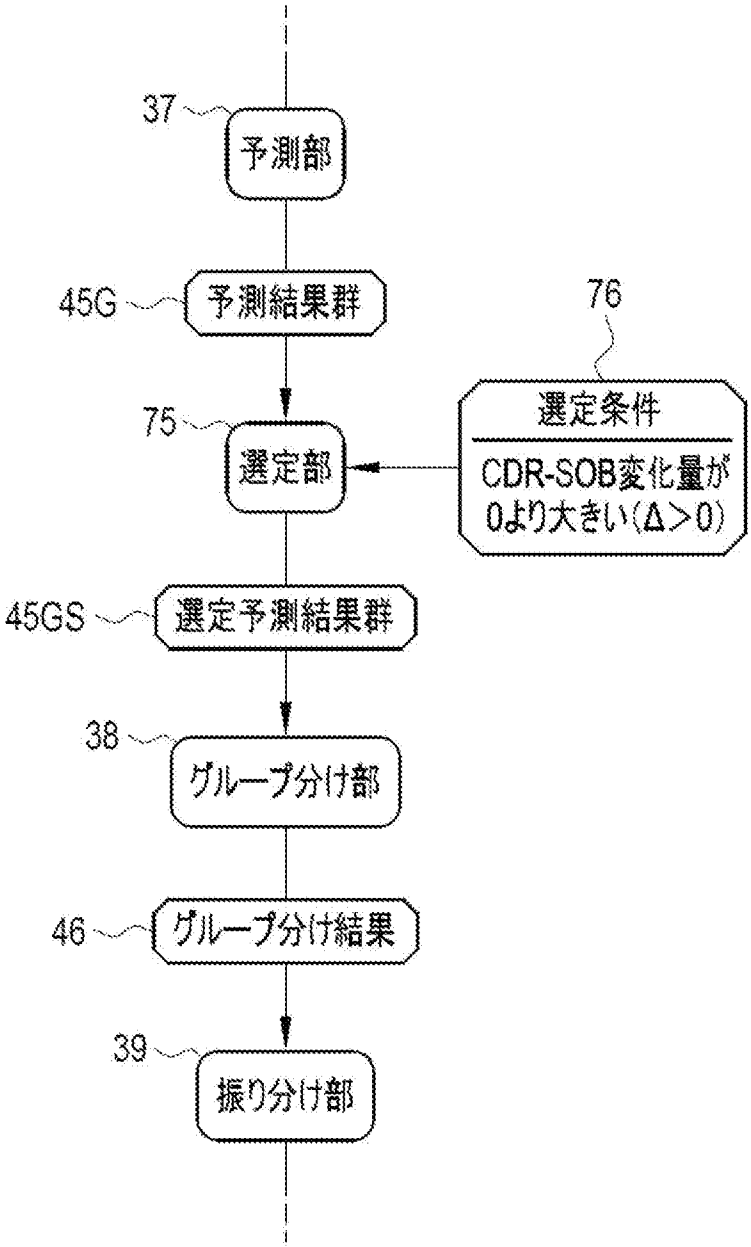
[図19]


P1≧0.05(臨床第2相試験NG)でP2＜0.01(臨床第3相試験OK)となる確率
(臨床第2相試験において被験薬の効能が過小に評価される確率)
0.7
0.6
0.5
0.4
0.3
0.2
0.1
0
Eff=0
Eff=0.05
Eff=0.1
Eff=0.15
Eff=0.2
Eff=0.25
Eff=0.3
Eff=0.35
Eff=0.4
…比較例
…予測結果に基づいて層別ランダマイズ
…真値に基づいて層別ランダマイズ

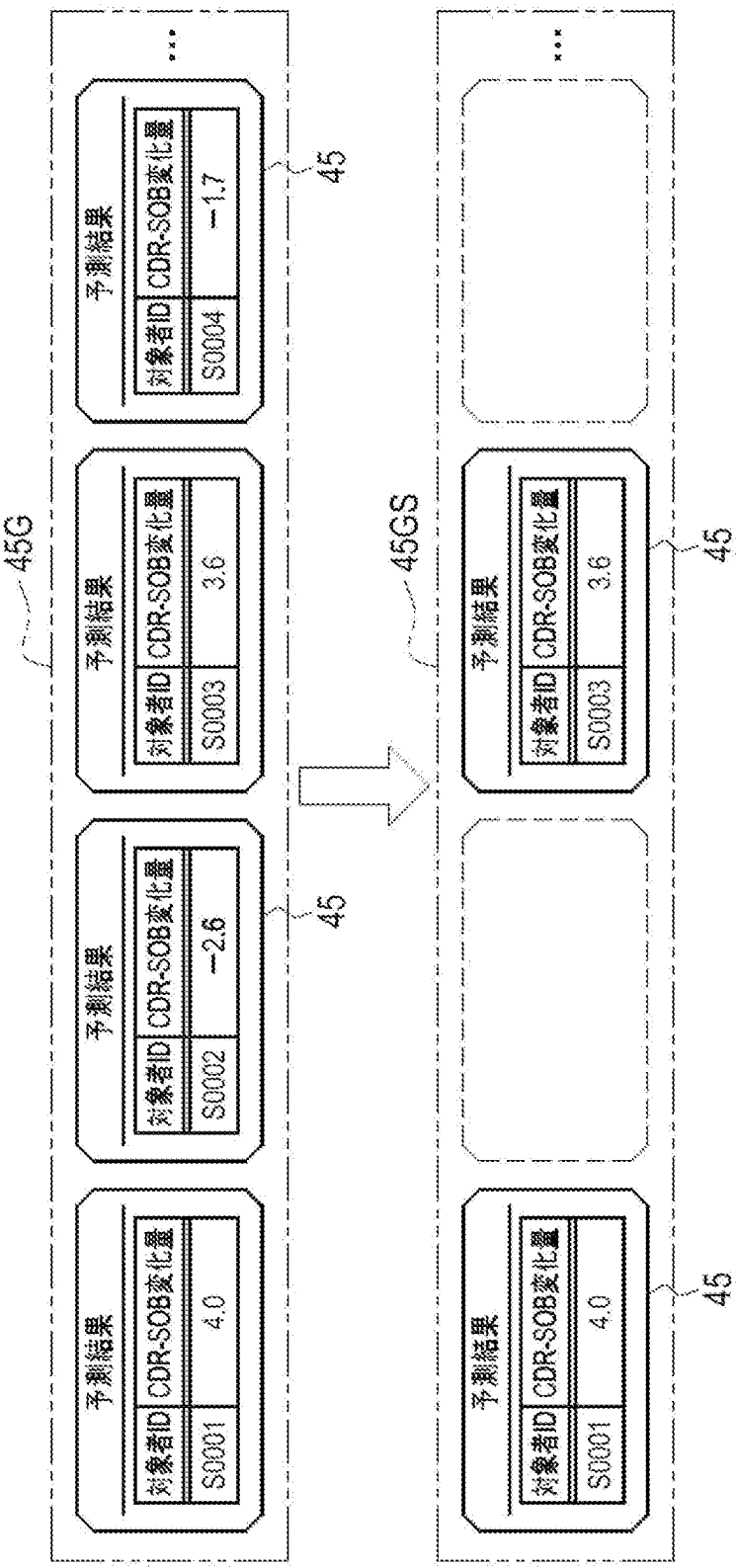
[図20]


P1<0.05(臨床第2相試験OK)でP2<0.01(臨床第3相試験OK)となる確率
(臨床試験成功確率)
1.2
1
0.8
0.6
0.4
0.2
0
Eff=0
Eff=0.05
Eff=0.1
Eff=0.15
Eff=0.2
Eff=0.25
Eff=0.3
Eff=0.35
Eff=0.4
…比較例
…予測結果に基づいて層別ランダマイズ
…真値に基づいて層別ランダマイズ

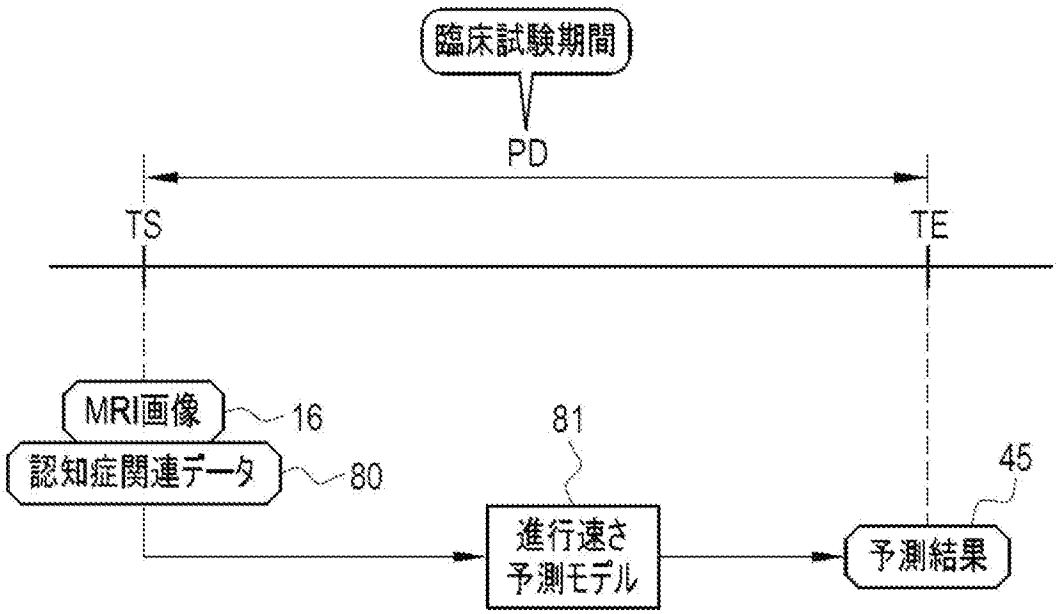
[図21]


37
予測部
45G
予測結果群
76
選定条件
CDR-SOB変化量が
0より大きい(Δ>0)
75
選定部
45GS
選定予測結果群
38
グループ分け部
46
グループ分け結果
39
振り分け部

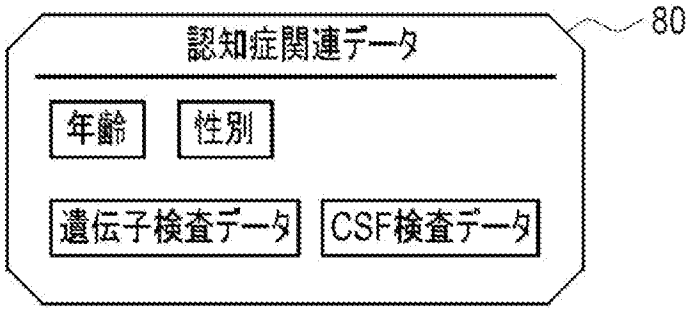
[図22]


45G
45GS
45
予測結果
対象者ID
CDR-SOB変化量
S0001
4.0
S0002
−2.6
S0003
3.6
S0004
−1.7

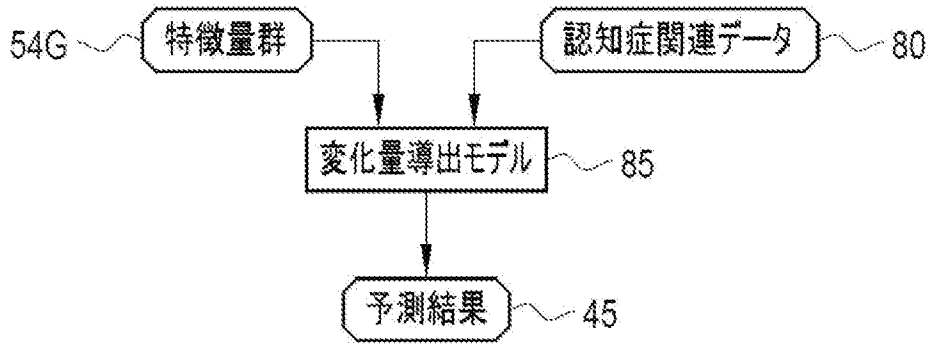
[図23]


臨床試験期間
PD
TS
TE
MRI画像
16
認知症関連データ
80
81
進行速さ
予測モデル
45
予測結果

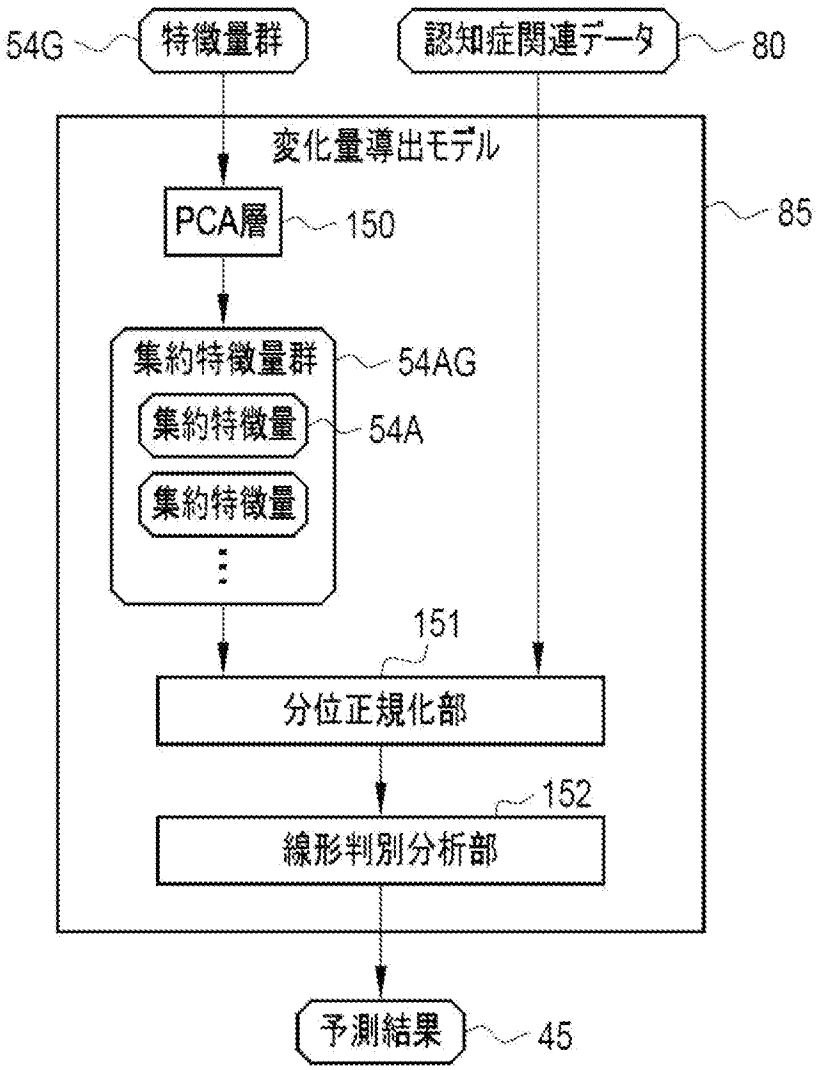
[図24]


認知症関連データ
80
年齢
性別
遺伝子検査データ
CSF検査データ

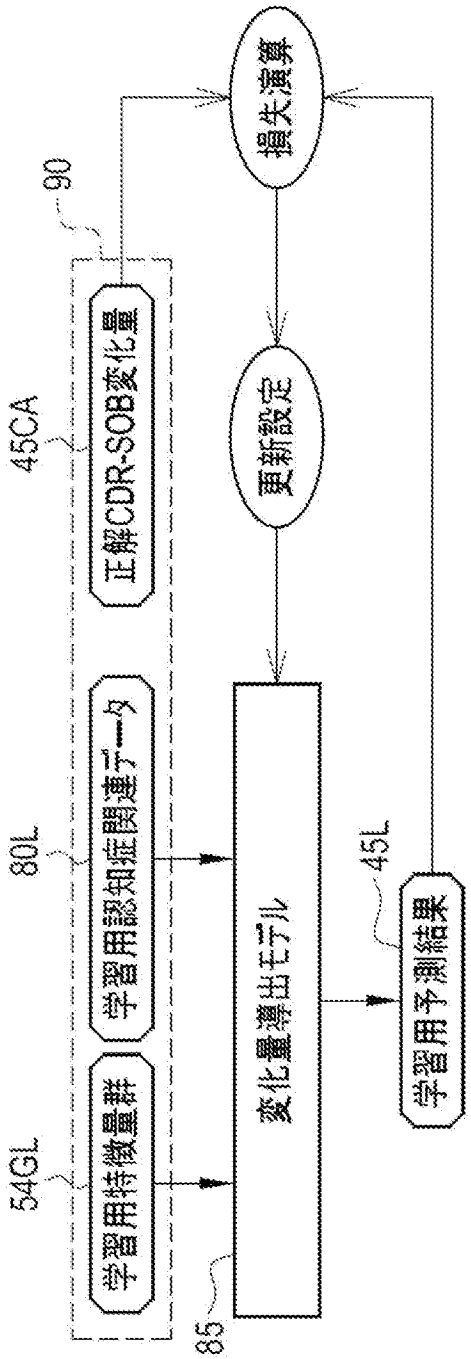
[図25]


54G
特徴量群
認知症関連データ
80
変化量導出モデル
85
予測結果
45

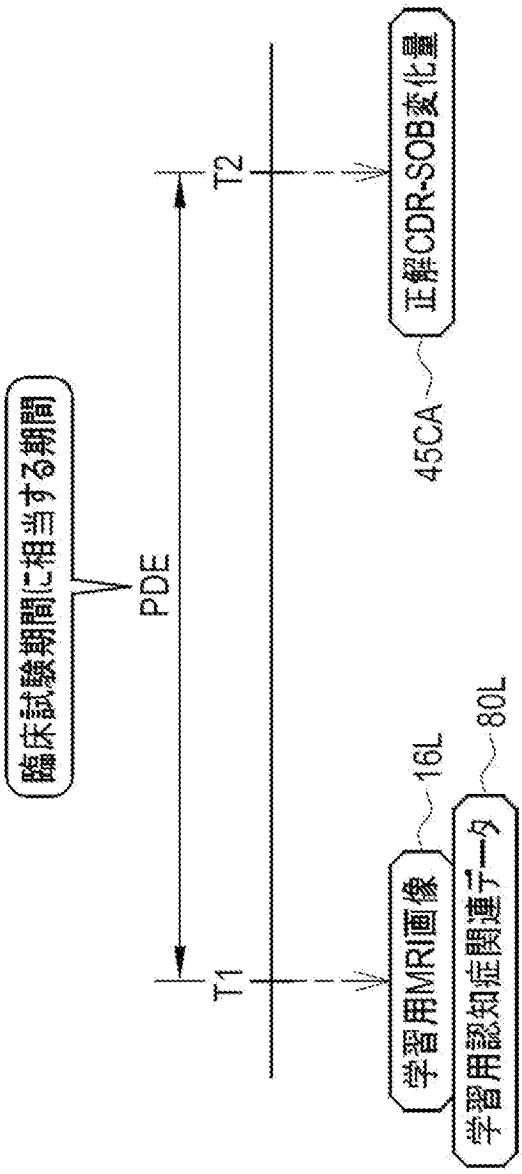
[図26]


54G
特徴量群
認知症関連データ
80
変化量導出モデル
85
PCA層
150
集約特徴量群
54AG
集約特徴量
54A
集約特徴量
151
分位正規化部
152
線形判別分析部
予測結果
45

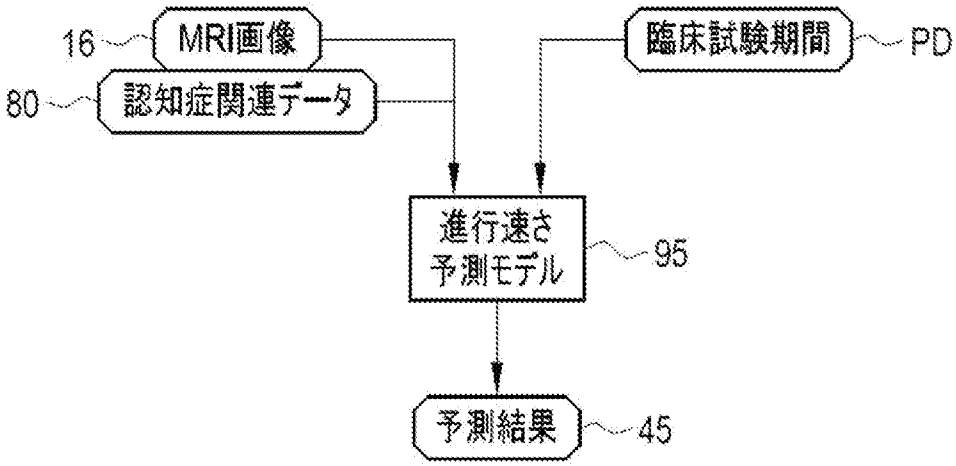
[図27]


損失演算
更新設定
90
45CA
正解CDR-SOB変化量
80L
学習用認知症関連データ
54GL
学習用特徴量群
変化量導出モデル
85
45L
学習用予測結果

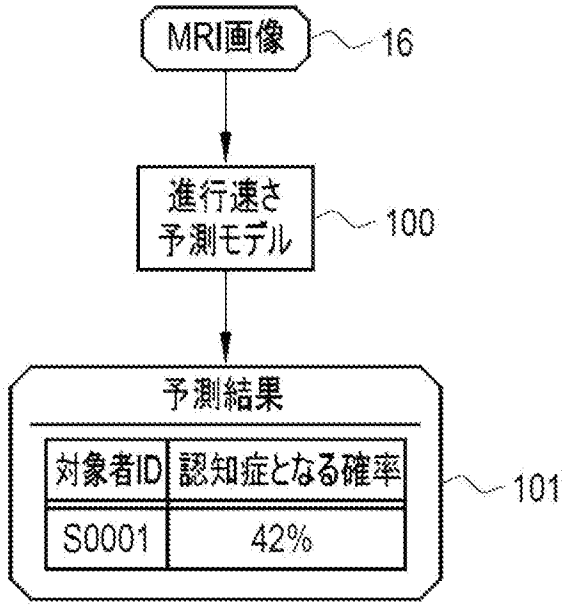
[図28]


T2
T1
正解CDR-SOB変化量
45CA
臨床試験期間に相当する期間
PDE
学習用MRI画像
16L
学習用認知症関連データ
80L

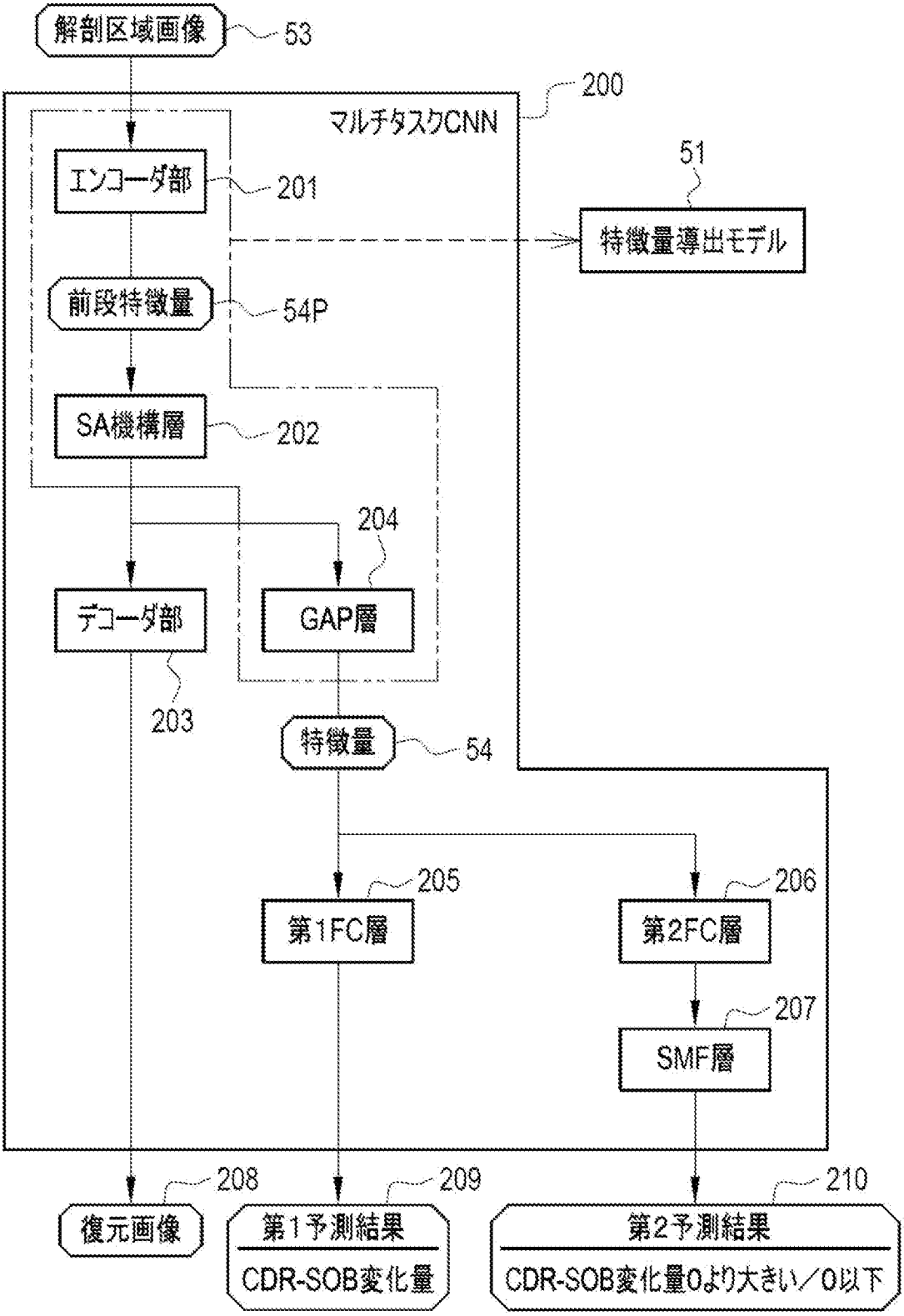
[図29]


16
MRI画像
80
認知症関連データ
臨床試験期間
PD
進行速さ
予測モデル
95
予測結果
45

[図30]



[図31]


解剖区域画像
53
200
マルチタスクCNN
エンコーダ部
201
51
特徴量導出モデル
前段特徴量
54P
SA機構層
202
204
デコーダ部
GAP層
203
特徴量
54
205
206
第1FC層
第2FC層
207
SMF層
208
209
210
復元画像
第1予測結果
CDR-SOB変化量
第2予測結果
CDR-SOB変化量0より大きい／0以下

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/JP2022/040265

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

G16H 10/40(2018.01)i
FI: G16H10/40

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)

G16H10/40

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	JP 2018-517781 A (MOLECULAR DEFENSES CORPORATION) 05 July 2018 (2018-07-05) entire text	1-11
A	JP 2016-516007 A (TRIACT THERAPEUTICS, INC.) 02 June 2016 (2016-06-02) entire text	1-11
A	JP 2007-524361 A (AGENSYS, INC.) 30 August 2007 (2007-08-30) entire text	1-11
A	WO 2021/020198 A1 (FUJIFILM CORPORATION) 04 February 2021 (2021-02-04) entire text	1-11
A	US 2010/0280975 A1 (WISTA LABORATORIES LTD.) 04 November 2010 (2010-11-04) entire text	1-11

☐ Further documents are listed in the continuation of Box C.

☑ 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	Date of mailing of the international search report
05 December 2022	**20 December 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/JP2022/040265

Patent document cited in search report	Publication date (day/month/year)	Patent family member(s)	Publication date (day/month/year)
JP 2018-517781 A	05 July 2018	US 2016/0367621 A1	
		US 2016/0367620 A1	
		WO 2016/205804 A1	
		EP 3310374 A1	
		CN 108135964 A	
JP 2016-516007 A	02 June 2016	US 2014/0249099 A1	
		WO 2014/134202 A1	
		EP 2961412 A1	
		AU 2014223548 A1	
		CA 2941010 A1	
JP 2007-524361 A	30 August 2007	US 2005/0208039 A1	
		EP 1594892 A2	
		WO 2004/072263 A2	
		AU 2004210975 A1	
		CA 2860151 A1	
		IL 170080 A	
WO 2021/020198 A1	04 February 2021	US 2022/0122253 A1	
		EP 4005498 A1	
		CN 114080646 A	
US 2010/0280975 A1	04 November 2010	WO 2009/060191 A2	
		EP 2227766 A1	
		CN 101911081 A	

国際調査報告

国際出願番号
PCT/JP2022/040265

A. 発明の属する分野の分類（国際特許分類（ＩＰＣ））

G16H 10/40(2018.01)i
FI: G16H10/40

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））

G16H10/40

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	JP 2018-517781 A (モレキュラー ディフェンシズ コーポレイション) 05.07.2018 (2018-07-05) 全文	1-11
A	JP 2016-516007 A (トリアクト セラピューティクス, インク.) 02.06.2016 (2016-06-02) 全文	1-11
A	JP 2007-524361 A (アジェンシス, インコーポレイテッド) 30.08.2007 (2007-08-30) 全文	1-11
A	WO 2021/020198 A1 (富士フイルム株式会社) 04.02.2021 (2021-02-04) 全文	1-11
A	US 2010/0280975 A1 (WISTA LABORATORIES LTD.) 04.11.2010 (2010-11-04) 全文	1-11

☐ C欄の続きにも文献が列挙されている。

☑ 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	国際調査報告の発送日
05.12.2022	20.12.2022

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/JP2022/040265

引用文献	公表日	パテントファミリー文献	公表日
JP 2018-517781 A	05.07.2018	US 2016/0367621 A1	
		US 2016/0367620 A1	
		WO 2016/205804 A1	
		EP 3310374 A1	
		CN 108135964 A	
JP 2016-516007 A	02.06.2016	US 2014/0249099 A1	
		WO 2014/134202 A1	
		EP 2961412 A1	
		AU 2014223548 A1	
		CA 2941010 A1	
JP 2007-524361 A	30.08.2007	US 2005/0208039 A1	
		EP 1594892 A2	
		WO 2004/072263 A2	
		AU 2004210975 A1	
		CA 2860151 A1	
		IL 170080 A	
WO 2021/020198 A1	04.02.2021	US 2022/0122253 A1	
		EP 4005498 A1	
		CN 114080646 A	
US 2010/0280975 A1	04.11.2010	WO 2009/060191 A2	
		EP 2227766 A1	
		CN 101911081 A	