

(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
2024年12月19日(19.12.2024)



(10) 国際公開番号

WO 2024/257774 A1

(51) 国際特許分類:

G16C 20/30 (2019.01) G01N 33/50 (2006.01)
C12Q 1/02 (2006.01)

(21) 国際出願番号: PCT/JP2024/021249

(22) 国際出願日: 2024年6月11日(11.06.2024)

(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 2023-098741 2023年6月15日(15.06.2023) 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).

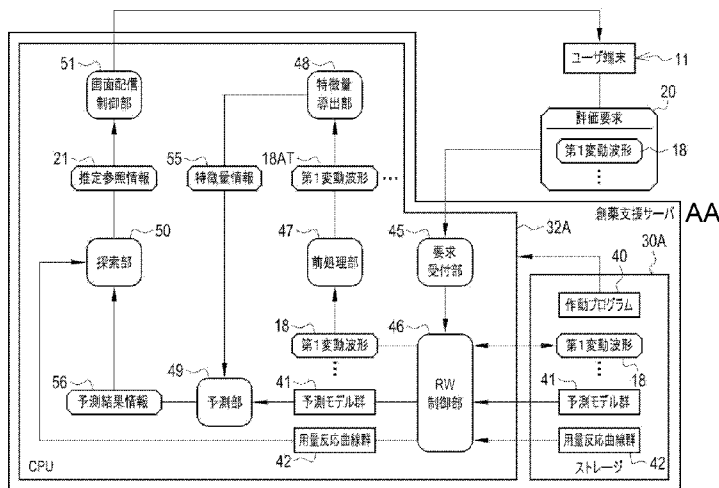
(72) 発明者: 舘下 正和 (TATESHITA, Masakazu);

〒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). 杉山 聡 (SUGIYAMA, Satoshi); 〒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). 足田 泰士 (HIKIDA, Yasushi); 〒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). 白石 泰士 (SHIRAISHI, Yasushi); 〒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). 三好 隼人 (MIYOSHI, Hayato); 〒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).

(54) Title: DRUG DISCOVERY ASSISTANCE DEVICE, METHOD FOR OPERATING DRUG DISCOVERY ASSISTANCE DEVICE, AND PROGRAM FOR OPERATING DRUG DISCOVERY ASSISTANCE DEVICE

(54) 発明の名称: 創薬支援装置、創薬支援装置の作動方法、および創薬支援装置の作動プログラム

[図4]



11...User terminal
18, 18AT...First variation waveform
20...Evaluation request
21...Estimation reference information
30A...Storage
41...Prediction model group
42...Dose reaction curve group
45...Request reception unit
46...RW control unit
47...Preprocessing unit
48...Feature amount derivation unit
49...Prediction unit
50...Search unit
51...Screen broadcast control unit
55...Feature amount information
56...Prediction result information
AA...Drug discovery assistance server

(57) Abstract: The processor: acquires a first prediction value, for each ion channel and for each addition amount by which a candidate substance for a medicine is added, by causing a prediction model to output first prediction values for the degree of inhibition indicating the degree by which the flow of ions in a plurality of ion channels present in iPS cardiomyocytes is inhibited by a candidate substance, on the basis of a first variation waveform that is a variation waveform of the extracellular potential of iPS cardiomyocytes (which are cardiomyocytes derived from human iPS cells) and that is measured when the candidate substance is added to the iPS cardiomyocytes while varying the addition amount; derives, for each ion channel, an index value indicating the dose reaction relationship for the candidate substance, on the basis of

(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, MU, MW, 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, CV, GH, GM, KE, LR, LS, MW, MZ, NA, RW, SC, 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))

the first prediction values for different addition amounts; and presents, to the user, estimation reference information that corresponds to the index value and is referred to in order to estimate the mechanism of action by the candidate substance.

(57) 要約: プロセッサを備え、プロセッサは、ヒト i P S 細胞由来の心筋細胞である i P S 心筋細胞の細胞外電位の変動波形である第1変動波形であって、添加量を変更しながら医薬品の候補物質を i P S 心筋細胞に添加した場合に計測された第1変動波形に基づいて、i P S 心筋細胞に存在する複数のイオンチャネルのイオンの流通が候補物質によって阻害された程度を示す阻害度の第1予測値を予測モデルから出力させることで得られた、イオンチャネル毎、かつ、添加量毎の第1予測値を取得し、添加量毎の第1予測値に基づいて、イオンチャネル毎に、候補物質の用量反応関係を示す指標値を導出し、指標値に応じた推定参照情報であって、候補物質による作用機序を推定するために参照される推定参照情報をユーザに提示する、創薬支援装置。

明 細 書

発明の名称：

創薬支援装置、創薬支援装置の作動方法、および創薬支援装置の作動プログラム

技術分野

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

背景技術

[0002] 医薬品の候補物質の安全性を評価する試験として、ICH (International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use) の非臨床試験ガイドラインの安全性薬理試験S7Bにおいて、候補物質の心毒性の有無を評価する試験が義務付けられている。心毒性の中でも、Torsades de Pointes (TdP) と呼ばれる致死性不整脈は、最も重要な毒性に位置付けられている。致死性不整脈の原因は、心電図のQT間隔が延長する現象、すなわちQT延長であるといわれている。

[0003] 従来のICH S7Bガイドラインに則った試験では、心筋細胞に発現するイオンチャネルの1つであるhERG (human Ether-a-go-go Related Gene) チャネルへの候補物質の阻害作用を調べ、ヒト以外の動物を用いて心電図のQT間隔を評価することにより、致死性不整脈を引き起こす可能性が高い候補物質を抽出していた。しかしながら、hERGチャネルへの阻害作用の強い物質が必ずしもQT延長を起こすとは限らない。このため、評価の精度を高めるには、Caチャネル、Naチャネル等の他のイオンチャネルへの影響も合わせて評価を行う必要があった。

[0004] ところで、ヒトiPS (induced Pluripotent St

em)細胞由来の心筋細胞(以下、iPS心筋細胞と表記する)は、hERGチャネルの他に、Naチャネル、Caチャネル等のヒトの心臓組織に発現しているイオンチャネルを兼ね備えている。このため、iPS心筋細胞は、従来、医薬品の候補物質のQT延長の有無を評価することが可能なツールとして有用性が検証されてきた。そうした中で、平面微小電極アレイ(MEA: Micro Electrode Array)を用いて、iPS心筋細胞の電気活動を心電図様波形として計測し、QT延長の有無を評価する手法は、大規模な多施設検証試験の実施により有用性が示され、ICH S7Bガイドラインのフォローアップ試験に収載された。なお、心電図様波形は、具体的にはiPS心筋細胞の細胞外電位の変動波形である。

[0005] MEAを用いたiPS心筋細胞の電気活動の計測手法では、QT延長の有無は分かる。しかしながら、QT延長が発現した場合に、どのイオンチャネルのイオンの流通が候補物質によって阻害または活性されたためにQT延長が起こったかといった、候補物質による作用機序までは分からない。そこで、K. H. Jaeger, et al 「Identifying Drug Response by Combining Measurements of the Membrane Potential, the Cytosolic Calcium Concentration, and the Extracellular Potential in Microphysiological Systems」 Frontiers in Pharmacology 08 February 2021. (以下、非特許文献1と表記する)、およびFabien Raphel, et al 「A greedy classifier optimization strategy to assess ion channel blocking activity and pro-arrhythmia in hiPSC-cardiomyocytes」 PLOS Computational Biology September 25, 2020. (以下、非特許文献2と表記する)には

、候補物質による作用機序の推定に資する技術が記載されている。

[0006] 非特許文献1では、MEAで計測したiPS心筋細胞の細胞外電位の変動波形から、最初のピークの高さと変動波形の伝導速度とを特徴量として導出し、導出した特徴量を予測モデルに入力して、Naチャネルへの候補物質の阻害度（NaチャネルのNaイオンの流通が候補物質によって阻害された程度を示す数値）の予測値を予測モデルから出力させている。また、iPS心筋細胞の細胞内電位の計測によりhERGチャネルへの候補物質の阻害度（hERGチャネルのKイオンの流通が候補物質によって阻害された程度を示す数値）を得ている。さらにカルシウム濃度計測によりCaチャネルへの候補物質の阻害度（CaチャネルのCaイオンの流通が候補物質によって阻害された程度を示す数値）を得ている。

[0007] 非特許文献2では、シミュレーションモデルを用いて、iPS心筋細胞の細胞内電位の変動波形を生成し、かつ、生成したiPS心筋細胞の細胞内電位の変動波形を、MEAによるiPS心筋細胞の細胞外電位の変動波形に変換している。そして、iPS心筋細胞の細胞外電位の変動波形から導出した特徴量に基づいて、hERGチャネル、Naチャネル、およびCaチャネルへの候補物質の阻害度を予測するアルゴリズムを提案している。

発明の概要

発明が解決しようとする課題

[0008] 候補物質による作用機序の推定には、半数阻害濃度（IC50：Median Inhibitory Concentration）といった、候補物質の用量反応関係を示す指標値が非常に役立つと思われる。しかしながら、非特許文献1、2に記載の技術では指標値を導出していない。このため、候補物質による作用機序の推定に手間が掛かるおそれがあった。

[0009] 本開示の技術に係る1つの実施形態は、候補物質による作用機序を容易に推定することが可能な創業支援装置、創業支援装置の作動方法、および創業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

- [0010] 本開示の創薬支援装置は、プロセッサを備え、プロセッサは、ヒト i P S 細胞由来の心筋細胞である i P S 心筋細胞の細胞外電位の変動波形である第 1 変動波形であって、添加量を変更しながら医薬品の候補物質を i P S 心筋細胞に添加した場合に計測された第 1 変動波形に基づいて、i P S 心筋細胞に存在する複数のイオンチャネルのイオンの流通が候補物質によって阻害された程度を示す阻害度の第 1 予測値を予測モデルから出力させることで得られた、イオンチャネル毎、かつ、添加量毎の第 1 予測値を取得し、添加量毎の第 1 予測値に基づいて、イオンチャネル毎に、候補物質の用量反応関係を示す指標値を導出し、指標値に応じた推定参照情報であって、候補物質による作用機序を推定するために参照される推定参照情報をユーザに提示する。
- [0011] プロセッサは、添加量毎の第 1 予測値に適合する用量反応曲線を探査し、探索した用量反応曲線から指標値を導出することが好ましい。
- [0012] 第 1 予測値は、阻害度の予測値であることに加えて、イオンチャネルのイオンの流通が候補物質によって活性された程度を示す活性度の予測値でもあり、用量反応曲線は、イオンチャネルのイオンの流通が候補物質によって阻害された場合の第 1 用量反応曲線と、イオンチャネルのイオンの流通が候補物質によって活性された場合の第 2 用量反応曲線との 2 種類があり、プロセッサは、第 1 用量反応曲線および第 2 用量反応曲線のうち、添加量毎の第 1 予測値により適合するほうから指標値を導出することが好ましい。
- [0013] プロセッサは、探索した用量反応曲線を推定参照情報としてユーザに提示することが好ましい。
- [0014] 用量反応曲線の探索に用いる曲線はロジスティック曲線であることが好ましい。
- [0015] 第 1 予測値は、第 1 変動波形から導出された特徴量を予測モデルに入力することで得られることが好ましい。
- [0016] プロセッサは、第 1 変動波形を取得し、第 1 変動波形から特徴量を導出し、特徴量を予測モデルに入力することで、予測モデルから第 1 予測値を出力させることが好ましい。

- [0017] プロセッサは、特徴量の導出に先立ち、第1変動波形に対してノイズ低減処理を施すことが好ましい。
- [0018] 第1変動波形はi P S心筋細胞の拍動に応じた周期性を有し、プロセッサは、ノイズ低減処理として、第1変動波形の複数の周期性部分の加算平均処理を行うことが好ましい。
- [0019] 第1変動波形の計測は、1つのi P S心筋細胞に対して複数の電極により行われ、プロセッサは、予め設定された条件にしたがって、複数の電極により計測された複数の第1変動波形のうちの1つを、特徴量を導出する第1変動波形として選出することが好ましい。
- [0020] 特徴量は第1変動波形の伝導速度を含むことが好ましい。
- [0021] 特徴量は、候補物質をi P S心筋細胞に添加しなかった場合に計測された基準第1変動波形から導出された基準特徴量により規格化されていることが好ましい。
- [0022] 候補物質の用量反応関係を示す指標値の実験値がある場合、第1予測値は、特徴量に加えて実験値を予測モデルに入力することで得られることが好ましい。
- [0023] 予測モデルは、実験値が入力される場合と入力されない場合の2通りで学習が行われたモデルであることが好ましい。
- [0024] 第1予測値は、特徴量に加えて、候補物質の構造情報に基づいて導出された、候補物質の用量反応関係を示す指標値の第2予測値を予測モデルに入力することで得られることが好ましい。
- [0025] 予測モデルは、シミュレーションデータを含む学習データを用いて学習されたモデルであることが好ましい。
- [0026] シミュレーションデータは、i P S心筋細胞の細胞内電位の変動波形である第2変動波形を再現する第1シミュレーションモデルと、第2変動波形を第1変動波形に変換する第2シミュレーションモデルとを用いて生成されることが好ましい。
- [0027] 本開示の創薬支援装置の作動方法は、ヒトi P S細胞由来の心筋細胞であ

る i P S 心筋細胞の細胞外電位の変動波形である第 1 変動波形であって、添加量を変更しながら医薬品の候補物質を i P S 心筋細胞に添加した場合に計測された第 1 変動波形に基づいて、i P S 心筋細胞に存在する複数のイオンチャンネルのイオンの流通が候補物質によって阻害された程度を示す阻害度の第 1 予測値を予測モデルから出力させることで得られた、イオンチャンネル毎、かつ、添加量毎の第 1 予測値を取得すること、添加量毎の第 1 予測値に基づいて、イオンチャンネル毎に、候補物質の用量反応関係を示す指標値を導出すること、並びに、指標値に応じた推定参照情報であって、候補物質による作用機序を推定するために参照される推定参照情報をユーザに提示すること、を含む。

[0028] 本開示の創薬支援装置の作動プログラムは、ヒト i P S 細胞由来の心筋細胞である i P S 心筋細胞の細胞外電位の変動波形である第 1 変動波形であって、添加量を変更しながら医薬品の候補物質を i P S 心筋細胞に添加した場合に計測された第 1 変動波形に基づいて、i P S 心筋細胞に存在する複数のイオンチャンネルのイオンの流通が候補物質によって阻害された程度を示す阻害度の第 1 予測値を予測モデルから出力させることで得られた、イオンチャンネル毎、かつ、添加量毎の第 1 予測値を取得すること、添加量毎の第 1 予測値に基づいて、イオンチャンネル毎に、候補物質の用量反応関係を示す指標値を導出すること、並びに、指標値に応じた推定参照情報であって、候補物質による作用機序を推定するために参照される推定参照情報をユーザに提示すること、を含む処理をコンピュータに実行させる。

発明の効果

[0029] 本開示の技術によれば、候補物質による作用機序を容易に推定することが可能な創薬支援装置、創薬支援装置の作動方法、および創薬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

[0030] [図1]創薬支援サーバ、ユーザ端末、およびウェルプレートを示す図である。

[図2]医薬品の候補物質のウェル毎の添加量を示す表である。

[図3]創薬支援サーバおよびユーザ端末を構成するコンピュータを示すブロック図である。

[図4]創薬支援サーバのCPUの処理部を示すブロック図である。

[図5]前処理部の処理を示す図である。

[図6]ノイズ低減処理を示す図である。

[図7]選出処理を示す図である。

[図8]選出処理を示す図である。

[図9]特徴量導出部の処理を示す図である。

[図10]特徴量を基準特徴量により規格化する様子を示す図である。

[図11]特徴量情報を示す図である。

[図12]予測モデル群を示す図である。

[図13]特徴量を各予測モデルに入力し、各予測モデルから第1予測値を出力させる予測部の処理を示す図である。

[図14]予測結果情報を示す図である。

[図15]HERGチャネル用予測モデルの学習フェーズにおける処理を示す図である。

[図16]用量反応曲線群を示す図である。

[図17]第1用量反応曲線を示すグラフである。

[図18]第2用量反応曲線を示すグラフである。

[図19]探索部の処理手順を示すフローチャートである。

[図20]イオンチャネル毎、かつ、添加量毎の第1予測値を導出する様子を示す図である。

[図21]探索した第2用量反応曲線の二乗誤差が、探索した第1用量反応曲線の二乗誤差よりも小さく、探索した第2用量反応曲線から半数効果濃度を導出する様子を示す図である。

[図22]ユーザ端末のCPUの処理部を示すブロック図である。

[図23]波形入力画面を示す図である。

[図24]評価結果表示画面を示す図である。

[図25]創薬支援サーバの処理手順を示すフローチャートである。

[図26]特徴量に加えて、候補物質の用量反応関係を示す指標値の実験値を予測モデルに入力する第2実施形態を示す図である。

[図27]第2実施形態のhERGチャネル用予測モデルの学習フェーズにおける処理を示す図である。

[図28]特徴量に加えて、候補物質の構造情報に基づいて導出された、候補物質の用量反応関係を示す指標値の第2予測値を予測モデルに入力する第3実施形態を示す図である。

[図29]シミュレーションデータを予測モデルの学習データに含める第4実施形態を示す図である。

[図30]各ウェルの候補物質および候補物質の添加量の振り分けの別の例を示す表である。

発明を実施するための形態

[0031] [第1実施形態]

一例として図1に示すように、創薬支援サーバ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。創薬支援サーバ10は、本開示の技術に係る「創薬支援装置」の一例である。ユーザ端末11は、例えば医薬品を開発する製薬会社、または製薬会社から医薬品の開発業務を受託する機関、すなわち医薬品開発業務受託機関（CRO: Contract Research Organization）に設置される。ユーザ端末11は、製薬会社または医薬品開発業務受託機関において医薬品の開発に携わるユーザが操作する。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1台のユーザ端末11しか創薬支援サーバ10に接続されていないが、実際には複数の製薬会社または医薬品開発業務受託機関の複数台のユーザ端末11が創薬支援サーバ10に接続されている。

[0032] ユーザ端末11にはウェルプレート13が接続されている。ウェルプレート13は複数のウェル14を有する。ウェル14は縦横方向に沿って等間隔

に配列されている。図1においては、 $8 \times 6 = 48$ 個のウェル14を有するウェルプレート13を例示している。なお、ウェル14の個数は例示の48個に限らず、24個、あるいは96個等でもよい。

[0033] ウェル14は上部が開口された円筒状の凹みである。ウェル14内は培地で満たされ、その中でヒトiPS細胞由来の心筋細胞であるiPS心筋細胞15が培養される。iPS心筋細胞15はシート状をしており、自発拍動するまでに成長している。なお、一定の環境下にてiPS心筋細胞15を培養するため、ウェルプレート13は恒温槽（図示省略）内に入れられる。

[0034] 一例として図2の表25に示すように、48個のウェル14のうち、No. 1～40のウェル14には医薬品の候補物質が添加される。より詳しくは、No. 1～10のウェル14には、添加量AA1の候補物質が添加され、No. 11～20のウェル14には、添加量AA2の候補物質が添加される。またNo. 21～30のウェル14には、添加量AA3の候補物質が添加され、No. 31～40のウェル14には、添加量AA4の候補物質が添加される。添加量AA1～AA4の大小関係は、 $AA1 < AA2 < AA3 < AA4$ である。対してNo. 41～48のウェル14には候補物質は添加されない。こうして添加量AAが変更されながら、候補物質がiPS心筋細胞15に添加される。なお、添加量AAは例示の4種に限らない。例えば2種でもよいし10種でもよい。

[0035] 図1に戻って、ウェル14の底面には、平面微小電極アレイ16が設けられている。平面微小電極アレイ16は、正方配列された複数の微小電極17により構成される。図1においては、 $8 \times 8 = 64$ 個の微小電極17を有する平面微小電極アレイ16を例示している。ウェル14と同じく、微小電極17には番号が振られている。微小電極17は、本開示の技術に係る「電極」の一例である。なお、微小電極17の個数は例示の64個に限らず、16個、あるいは100個等でもよい。

[0036] 微小電極17はウェル14の底面に露出しており、iPS心筋細胞15と接触する。微小電極17は電位計測回路（図示省略）に接続されている。電

位計測回路は、複数の微小電極 17 の各々からの電気信号、すなわち i P S 心筋細胞 15 の細胞外電位を計測する。このため、細胞外電位は、複数の微小電極 17、本例においては 64 個の微小電極 17 毎に計測される。こうした平面微小電極アレイ 16 を用いて細胞外電位を計測する方法は、i P S 心筋細胞 15 に直接電極を刺して細胞外電位を計測するマニュアルパッチクランプと呼ばれる方法と比べて非常に簡単で安価である。

[0037] 電位計測回路の細胞外電位の計測結果は、ユーザ端末 11 に取り込まれる。ユーザ端末 11 においては、細胞外電位の計測結果の時間的な変化を示す変動波形である第 1 変動波形 18 が生成される。ここで、細胞外電位の計測は、例えば 10 分間といった予め設定された期間行われる。このため、第 1 変動波形 18 は、予め設定された期間の細胞外電位の計測結果の時間的な変化を表す。第 1 変動波形 18 には、細胞外電位を計測したウェル 14 の番号および微小電極 17 の番号が関連付けて記憶されている。

[0038] 第 1 変動波形 18 には、i P S 心筋細胞 15 の拍動に起因するいくつかのパルスが現れる。このため、第 1 変動波形 18 は i P S 心筋細胞 15 の拍動に応じた周期性を有する。言い換えれば、第 1 変動波形 18 は、1 つの拍動間隔 I S I (I n t e r s p i k e I n t e r v a l) により区切られた複数の周期性部分 19 の集合である。

[0039] ユーザ端末 11 は、創薬支援サーバ 10 に評価要求 20 を送信する。評価要求 20 は、医薬品の候補物質の心毒性の有無の評価を、創薬支援サーバ 10 に行わせるための要求である。評価要求 20 は複数の第 1 変動波形 18 を含む。評価要求 20 に含まれる第 1 変動波形 18 の数は、ウェル 14 および微小電極 17 の個数に依拠する。本例においては、ウェル 14 の個数が 48 個、微小電極 17 の個数が 64 個であるため、評価要求 20 には、 $48 \times 64 = 3072$ の第 1 変動波形 18 が含まれることとなる。なお、図示は省略したが、評価要求 20 は、評価要求 20 の送信元のユーザ端末 11 を一意に識別するための端末 I D (I d e n t i f i c a t i o n D a t a) 等も含む。

- [0040] 評価要求 20 を受信した場合、創薬支援サーバ 10 は推定参照情報 21 を導出する。創薬支援サーバ 10 は、評価要求 20 の送信元のユーザ端末 11 に推定参照情報 21 を配信する。推定参照情報 21 を受信した場合、ユーザ端末 11 は、推定参照情報 21 をユーザ U の閲覧に供する。
- [0041] 推定参照情報 21 は、候補物質による作用機序を推定するためにユーザ U により参照される情報である。候補物質による作用機序とは、例えば、i P S 心筋細胞 15 に Q T 延長が発現した場合に、i P S 心筋細胞 15 に存在する複数のイオンチャネルのうち、どのイオンチャネルのイオンの流通が候補物質によって阻害または活性されたために Q T 延長が起こったか、といったことである。
- [0042] i P S 心筋細胞 15 に存在する複数のイオンチャネルとは、K イオンが流通する h E R G チャネル、N a イオンが流通する N a チャネル、および C a イオンが流通する C a チャネルの 3 つである。これらのイオンチャネルは、i P S 心筋細胞 15 の拍動に大変重要な役割を果たす。このため、これらのイオンチャネルの各イオンの流通が阻害または活性されることにより、致死性不整脈の原因となる Q T 延長が発現すると考えられる。
- [0043] 一例として図 3 に示すように、創薬支援サーバ 10 およびユーザ端末 11 を構成するコンピュータは、基本的には同じ構成であり、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。
- [0044] ストレージ 30 は、創薬支援サーバ 10 およびユーザ端末 11 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（以下、A P (Application Program) と表記する）、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。

[0045] メモリ 31 は、CPU 32 が処理を実行するためのワークメモリである。CPU 32 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 CPU 32 は、コンピュータの各部を統括的に制御する。CPU 32 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 31 は、CPU 32 に内蔵されていてもよい。

[0046] 通信部 33 は、ネットワーク 12 等を介した各種情報の伝送制御を行うネットワークインターフェースである。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。創業支援サーバ 10 およびユーザ端末 11 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。

[0047] なお、以下の説明では、創業支援サーバ 10 を構成するコンピュータの各部（ストレージ 30 および CPU 32）には添え字の「A」を、ユーザ端末 11 を構成するコンピュータの各部（ストレージ 30、CPU 32、ディスプレイ 34、および入力デバイス 35）には添え字の「B」をそれぞれ符号に付して区別する。

[0048] 一例として図 4 に示すように、創業支援サーバ 10 のストレージ 30 A 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、コンピュータを創業支援サーバ 10 として機能させるための AP 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「創業支援装置の作動プログラム」の一例である。ストレージ 30 には、予測モデル群 41 および用量反応曲線群 42 等も記憶されている。

[0049] 作動プログラム 40 が起動されると、創業支援サーバ 10 を構成するコンピュータの CPU 32 A は、メモリ 31 等と協働して、要求受付部 45、リ

ードライト（以下、RW（Read Write）と略す）制御部４６、前処理部４７、特徴量導出部４８、予測部４９、探索部５０、および画面配信制御部５１として機能する。

[0050] 要求受付部４５は、評価要求２０をはじめとしたユーザ端末１１からの各種要求を受け付ける。評価要求２０を受け付けた場合、要求受付部４５は、評価要求２０に含まれる第１変動波形１８をRW制御部４６に出力する。また、図示は省略したが、要求受付部４５は、評価要求２０に含まれるユーザ端末１１の端末ＩＤを画面配信制御部５１に出力する。

[0051] RW制御部４６は、ストレージ３０Ａへの各種データの記憶、およびストレージ３０Ａからの各種データの読み出しを制御する。特に、RW制御部４６は、ストレージ３０Ａへの第１変動波形１８の記憶、およびストレージ３０Ａからの第１変動波形１８の読み出しを制御する。RW制御部４６は、読み出した第１変動波形１８を前処理部４７に出力する。また、RW制御部４６は、予測モデル群４１をストレージ３０Ａから読み出し、読み出した予測モデル群４１を予測部４９に出力する。さらに、RW制御部４６は、用量反応曲線群４２をストレージ３０Ａから読み出し、読み出した用量反応曲線群４２を探索部５０に出力する。

[0052] 前処理部４７は、第１変動波形１８に対して前処理を施す。前処理部４７は、前処理後の第１変動波形１８（以下、第１変動波形１８ＡＴと表記する）を特徴量導出部４８に出力する。

[0053] 特徴量導出部４８は、例えば、第１変動波形１８ＡＴを入力した場合に特徴量６５（図９参照）を出力する機械学習モデルを用いて、第１変動波形１８ＡＴから複数種の特徴量６５を導出する。特徴量導出部４８は、導出した複数種の特徴量６５をまとめた特徴量情報５５を生成し、特徴量情報５５を予測部４９に出力する。

[0054] 予測部４９は、特徴量情報５５の特徴量６５に基づいて、ｉＰＳ心筋細胞１５の各イオンチャネルへの候補物質の作用の程度を予測モデル群４１に予測させる。予測部４９は、ｉＰＳ心筋細胞１５の各イオンチャネルへの候補

物質の作用の程度の予測結果をまとめた予測結果情報 56 を生成し、予測結果情報 56 を探索部 50 に出力する。

[0055] 探索部 50 は、用量反応曲線群 42 に基づいて、予測結果情報 56 に適合する用量反応曲線を探索する。探索部 50 は、探索した用量反応曲線から、候補物質の用量反応関係を示す指標値を導出する。探索部 50 は、指標値に応じた推定参照情報 21 を生成し、推定参照情報 21 を画面配信制御部 51 に出力する。

[0056] 画面配信制御部 51 は、各種画面をユーザ端末 11 に配信する制御を行う。具体的には、画面配信制御部 51 は、各種画面を、例えば XML (Extensible Markup Language) 等のマークアップ言語によって作成されるウェブ配信用の画面データの形式で、各種要求の送信元のユーザ端末 11 に配信出力する。この際、画面配信制御部 51 は、各種要求の送信元のユーザ端末 11 を、要求受付部 45 からの端末 ID を元に特定する。なお、XML に代えて、JSON (JavaScript (登録商標) Object Notation) 等の他のデータ記述言語を利用してもよい。

[0057] 各種画面には、第 1 変動波形 18 を入力するための波形入力画面 90 (図 23 参照)、および推定参照情報 21 をユーザ U に提示するための評価結果表示画面 95 (図 24 参照) 等がある。なお、CPU 32A には、これら各処理部 45 ~ 51 の他に、入力デバイス 35 からの各種操作指示を受け付ける指示受付部等も構築されている。

[0058] 一例として図 5 に示すように、前処理部 47 は、第 1 変動波形 18 に対する前処理として、ノイズ低減処理 60 および選出処理 61 を施す。ノイズ低減処理 60 は、一例として図 6 に示すような処理であり、選出処理 61 は、一例として図 7 および図 8 に示すような処理である。

[0059] 図 6 に示すように、前処理部 47 は、ノイズ低減処理 60 を以下の手順により行う。まず、前処理部 47 は、あるウェル 14 のある微小電極 17 において計測された第 1 変動波形 18 から、複数の周期性部分 19 を抽出する。

そして、複数の周期性部分 19の中から、予め設定された選定基準を満たす周期性部分 19を設定数選定する（ステップ S T 10）。選定基準は、例えば、拍動間隔 I S I が設定範囲内、最大振幅が設定値以下、および／または、S / N 比が設定値以下等である。設定数は、例えば 30 である。

[0060] 前処理部 47 は、選定した設定数の周期性部分 19を加算平均し、周期性部分 19 A V とする（ステップ S T 11）。これによりノイズ低減処理 60 が終了する。つまり、ノイズ低減処理 60 は、第 1 変動波形 18の複数の周期性部分 19の加算平均処理である。前処理部 47 は、ノイズ低減処理 60 を施していない第 1 変動波形 18がなくなるまで、これらステップ S T 10 およびステップ S T 11 の処理を繰り返す。言い換えれば、前処理部 47 は、全ての第 1 変動波形 18に対してノイズ低減処理 60を施す。このため周期性部分 19 A V は、第 1 変動波形 18の数分生成される。図 6 においては、N o. 1 のウェル 14の N o. 1 の微小電極 17において計測された第 1 変動波形 18に対して、ノイズ低減処理 60を施す例を示している。なお、ノイズ低減処理 60として、加算平均処理に加えて、あるいは代えて、ローパスフィルタを用いた平滑化処理等を第 1 変動波形 18に施してもよい。

[0061] 図 7 および図 8 に示すように、前処理部 47 は、あるウェル 14の各微小電極 17において計測された第 1 変動波形 18から生成された複数の周期性部分 19 A Vの中から、1つの周期性部分 19 A V __ E を選出する。この際、前処理部 47 は、予め設定された条件にしたがって周期性部分 19 A V __ E を選出する（ステップ S T 20）。周期性部分 19 A V __ E は、特徴量導出部 48において特徴量 65を導出する対象となる。つまり、周期性部分 19 A V __ E は、本開示の技術に係る「特徴量を導出する第 1 変動波形」の一例である。このように、選出処理 61は、いわゆるゴールデンチャネルを選出する処理である。

[0062] ここで、予め設定された条件にしたがって周期性部分 19 A V __ E を選出する、とは、例えば、国際特許 2022 / 176310号に開示された方法にしたがって選出することを指す。国際特許 2022 / 176310号に開

示された方法は、複数の選出対象波形（本例における複数の周期性部分 19 A V）と、理想的な波形であるか否かのラベルが付された複数の教師波形とのクラスタリング分析を繰り返すことで、複数の選出対象波形の中から 1 つの波形（本例における周期性部分 19 A V__E）を選出する、という方法である。なお、理想的な波形から得られる特徴量に基づいて条件を設定し、当該条件を満たす周期性部分 19 A V__E を選出してもよい。

[0063] 前処理部 47 は、選出処理 61 を施していないウェル 14 がなくなるまで、ステップ S T 20 の処理を繰り返す。言い換えれば、前処理部 47 は、全てのウェル 14 に対して選出処理 61 を施す。このため周期性部分 19 A V__E は、ウェル 14 の個数分選出される。前処理部 47 は、このウェル 14 の個数分の周期性部分 19 A V__E を、第 1 変動波形 18 A T として特徴量導出部 48 に出力する。なお、図 7 においては、No. 1 のウェル 14 の各微小電極 17 に係る複数の周期性部分 19 A V の中から、No. 7 の微小電極 17 に係る周期性部分 19 A V を、周期性部分 19 A V__E として選出した例を示している。また、図 8 においては、No. 48 のウェル 14 の各微小電極 17 に係る複数の周期性部分 19 A V の中から、No. 45 の微小電極 17 に係る周期性部分 19 A V を、周期性部分 19 A V__E として選出した例を示している。No. 48 のウェル 14 は、図 2 によれば、候補物質が添加されないウェル 14 である。このため、図 8 において選出された周期性部分 19 A V__E は、本開示の技術に係る「基準第 1 変動波形」の一例である。

[0064] 一例として図 9 に示すように、特徴量導出部 48 は、周期性部分 19 A V__E から、特徴量 65 として以下を導出する。すなわち、FPD (Field Potential Duration) cF、DA (Depolarization Amplitude)、RC (Repolarization Center)、RW (Repolarization Width)、RA (Repolarization Amplitude)、AUC_r (Area Under Curve of the repolari

zation wave)、およびCV (Conduction Velocity) である。

[0065] FPDcFは、iPS心筋細胞15の拍動に起因するパルスである脱分極波P1と再分極波P2の時間間隔FPD(電場電位持続時間)を、拍動間隔ISIの1/3乗で除算した値である。すなわち、 $FPDcF = FPD / (ISI)^{1/3}$ である。DAは脱分極波P1の振幅である。RCは、脱分極波P1から再分極波P2の立ち上がりまでの時間間隔(再分極中心)である。RWは、再分極波P2の時間間隔(再分極幅)である。RAは再分極波P2の振幅である。AUCrは、再分極波P2の曲線の下部面積である。CVは第1変動波形18の伝導速度である。FPDcF(FPD)、DA、RC、RW、RA、およびAUCrは非特許文献2に挙げられた特徴量である。CVは非特許文献1に挙げられた特徴量である。CVは、微小電極17の配置位置に基づいて算出される。

[0066] 一例として図10に示すように、特徴量導出部48は、候補物質を添加したNo. 1~40のウェル14の周期性部分19AV__Eから導出された特徴量65を、候補物質を添加しなかったNo. 41~48のウェル14の周期性部分19AV__Eから導出された基準特徴量65Sで除算することで規格化し、特徴量65ASとする。一例として図11に示すように、特徴量情報55は、このNo. 1~40のウェル14の特徴量65ASの集合である。なお、基準特徴量65Sは、例えば、No. 41~48のウェル14の周期性部分19AV__Eから導出された特徴量65の平均値、中央値といった代表値である。

[0067] 一例として図12に示すように、予測モデル群41は、hERGチャネル用予測モデル70、Naチャネル用予測モデル71、およびCaチャネル用予測モデル72により構成される。hERGチャネル用予測モデル70は、hERGチャネルのKイオンの流通が候補物質によって阻害された程度を示す阻害度(以下、阻害度DIと表記する場合がある 図17参照)または活性化された程度を示す活性度(以下、活性度DACと表記する場合がある 図

18参照)を予測する。Naチャンネル用予測モデル71は、NaチャンネルのNaイオンの流通が候補物質によって阻害された程度を示す阻害度または活性された程度を示す活性度を予測する。Caチャンネル用予測モデル72は、CaチャンネルのCaイオンの流通が候補物質によって阻害された程度を示す阻害度または活性された程度を示す活性度を予測する。これら各予測モデル70～72は、例えばニューラルネットワーク等の機械学習手法により構築された機械学習モデルである。また、各予測モデル70～72は、Regressor chainといった手法を用いた、マルチラベル回帰に対応した機械学習モデルである。このため各予測モデル70～72は、各イオンチャンネルの相関関係を考慮したモデルとなっている。

[0068] 一例として図13に示すように、予測部49は、特徴量65ASを各予測モデル70～72に入力することで、各予測モデル70～72から第1予測値75A、75B、および75Cを出力させる。hERGチャンネル用予測モデル70から出力される第1予測値75Aは、hERGチャンネルのKイオンの流通が候補物質によって阻害された程度を示す阻害度または活性された程度を示す活性度の予測値である。Naチャンネル用予測モデル71から出力される第1予測値75Bは、NaチャンネルのNaイオンの流通が候補物質によって阻害された程度を示す阻害度または活性された程度を示す活性度の予測値である。Caチャンネル用予測モデル72から出力される第1予測値75Cは、CaチャンネルのCaイオンの流通が候補物質によって阻害された程度を示す阻害度または活性された程度を示す活性度の予測値である。これら第1予測値75A～75Cは、イオンの流通が候補物質によって阻害されたと予測される場合は0よりも大きく1よりも小さい値をとり、イオンの流通が候補物質によって活性されたと予測される場合は1よりも大きい値をとる。イオンの流通が候補物質によって阻害されず、かつ活性もされないと予測される場合、第1予測値75A～75Cは1となる。なお、以下では、特に区別する必要がない場合、第1予測値75A～75Cを単に第1予測値75と表記する。

- [0069] 一例として図14に示すように、予測結果情報56は、No. 1~40のウェル14毎の第1予測値75A~75Cの集合である。つまり、予測結果情報56は、イオンチャネル毎、かつ、添加量毎の第1予測値75A~75Cの集合である。
- [0070] なお、予測部49は、各予測モデル70~72とは別の予測モデルを用いて、候補物質の添加によってiPS心筋細胞15にQT延長が発現するか否かも予測する。予測結果情報56には、このiPS心筋細胞15にQT延長が発現するか否かの予測結果も含まれる。iPS心筋細胞15にQT延長が発現するか否かを予測する予測モデルには、各予測モデル70~72と同じく特徴量65ASが入力される。あるいは、第1予測値75A~75Cが入力される。
- [0071] 一例として図15に示すように、hERGチャネル用予測モデル70は学習データ78により学習される。学習データ78は、学習用特徴量65ASLおよび正解データ75ACAの組である。学習用特徴量65ASLは、過去に実際に試験が行われた候補物質の特徴量65ASである。正解データ75ACAは、過去に実際に行われた試験において、学習用特徴量65ASLの提供元の候補物質の阻害度または活性度を実際に計測した結果である。
- [0072] 学習用特徴量65ASLはhERGチャネル用予測モデル70に入力される。これによりhERGチャネル用予測モデル70から学習用第1予測値75ALが出力される。学習用第1予測値75ALは正解データ75ACAと比較され、その比較結果に基づいて、損失関数を用いたhERGチャネル用予測モデル70の損失演算が行われる。そして、損失演算の結果に応じてhERGチャネル用予測モデル70のフィルタの係数といった内部パラメータの更新設定が行われ、更新設定にしたがってhERGチャネル用予測モデル70が更新される。
- [0073] これら学習用特徴量65ASLのhERGチャネル用予測モデル70への入力、hERGチャネル用予測モデル70からの学習用第1予測値75ALの出力、損失演算、更新設定、およびhERGチャネル用予測モデル70の

更新の上記一連の処理は、学習データ 78 が変更されつつ繰り返し行われる。そして、正解データ 75 A C A に対する学習用第 1 予測値 75 A L の予測精度が予め設定されたレベルに達した場合に、上記一連の処理の繰り返しが終了される。こうして予測精度が予め設定されたレベルに達した h E R G チャンネル用予測モデル 70 が、ストレージ 30 A に記憶される。なお、予測精度に関わらず、上記一連の処理を所定回数繰り返した場合に学習を終了してもよい。また、ストレージ 30 A に記憶した後も h E R G チャンネル用予測モデル 70 の学習を継続してもよい。

[0074] 以上、h E R G チャンネル用予測モデル 70 の学習フェーズにおける処理を説明したが、N a チャンネル用予測モデル 71 および C a チャンネル用予測モデル 72 の学習フェーズにおける処理も、学習データ 78 の中身が変わるだけで基本的には同じ内容である。このため、N a チャンネル用予測モデル 71 および C a チャンネル用予測モデル 72 については、図示および説明を省略する。

[0075] 一例として図 16 に示すように、用量反応曲線群 42 は、第 1 用量反応曲線 80 および第 2 用量反応曲線 81 により構成される。第 1 用量反応曲線 80 は、イオンチャンネルのイオンの流通が候補物質によって阻害された場合の用量反応曲線である。対して第 2 用量反応曲線 81 は、イオンチャンネルのイオンの流通が候補物質によって活性された場合の用量反応曲線である。

[0076] 一例として図 17 に示すように、第 1 用量反応曲線 80 は、下記式 (1) で表されるロジスティック曲線である。

[0077] [数1]

$$DI = \frac{1}{1 + \left(\frac{|AA|}{IC50} \right)} \quad \dots (1)$$

[0078] ここで、D I は阻害度、A A は候補物質の添加量、I C 50 は半数阻害濃度である。阻害度 D I を縦軸、添加量 A A を横軸とする 2 次元空間において、第 1 用量反応曲線 80 は、添加量 A A の増加に伴い阻害度 D I が 1 から 0

に向かって漸減する逆S字状のカーブを描く。

[0079] また、一例として図18に示すように、第2用量反応曲線81は、下記式(2)で表されるロジスティック曲線である。

[0080] [数2]

$$DAC = M - \frac{M-1}{1 + \left(\frac{|AA|}{EC50} \right)} \quad \dots(2)$$

[0081] ここで、DACは活性度、AAは第1用量反応曲線80の場合と同じく候補物質の添加量、EC50 (Median Effective Concentration) は半数効果濃度、Mは漸近線の値である。活性度DACを縦軸、添加量AAを横軸とする2次元空間において、第2用量反応曲線81は、添加量AAの増加に伴い活性度DACが1からMに向かって漸増するS字状のカーブを描く。

[0082] 探索部50は、一例として図19に示す手順にしたがって処理を行う。まず、探索部50は、添加量AA毎の第1予測値75A~75Cを導出する(ステップST30)。より詳しくは、一例として図20に示すように、探索部50は、No. 1~10のウェル14に係る第1予測値75A~75Cの代表値を、添加量AA1の第1予測値75A1~75C1とし、No. 11~20のウェル14に係る第1予測値75A~75Cの代表値を、添加量AA2の第1予測値75A2~75C2とする。同様に、探索部50は、No. 21~30のウェル14に係る第1予測値75A~75Cの代表値を、添加量AA3の第1予測値75A3~75C3とし、No. 31~40のウェル14に係る第1予測値75A~75Cの代表値を、添加量AA4の第1予測値75A4~75C4とする。これにより、イオンチャネル毎、かつ添加量毎の第1予測値75が出揃う。なお、代表値は、例えば平均値、中央値等である。

[0083] 図19に戻って、探索部50は、あるイオンチャネルの添加量毎の第1予測値75A~75Cに適合する第1用量反応曲線80を探索する(ステップ

S T 3 1)。具体的には、探索部 5 0 は、第 1 用量反応曲線 8 0 の I C 5 0 を変更しながら、その都度、第 1 用量反応曲線 8 0 と添加量毎の第 1 予測値 7 5 A ~ 7 5 C との二乗誤差を算出する。そして、二乗誤差が最小となる I C 5 0 をもつ第 1 用量反応曲線 8 0 を、添加量毎の第 1 予測値 7 5 A ~ 7 5 C に適合する第 1 用量反応曲線 8 0 とする。

[0084] また、探索部 5 0 は、あるイオンチャネルの添加量毎の第 1 予測値 7 5 A ~ 7 5 C に適合する第 2 用量反応曲線 8 1 を探索する（ステップ S T 3 2）。具体的には、探索部 5 0 は、第 2 用量反応曲線 8 1 の M および E C 5 0 を変更しながら、その都度、第 2 用量反応曲線 8 1 と添加量毎の第 1 予測値 7 5 A ~ 7 5 C との二乗誤差を算出する。そして、二乗誤差が最小となる M および E C 5 0 をもつ第 2 用量反応曲線 8 1 を、添加量毎の第 1 予測値 7 5 A ~ 7 5 C に適合する第 2 用量反応曲線 8 1 とする。

[0085] 続いて探索部 5 0 は、ステップ S T 3 1 において探索した第 1 用量反応曲線 8 0 の二乗誤差と、ステップ S T 3 2 において探索した第 2 用量反応曲線 8 1 の二乗誤差の大小を比較する（ステップ S T 3 3）。探索した第 1 用量反応曲線 8 0 の二乗誤差が、探索した第 2 用量反応曲線 8 1 の二乗誤差よりも小さかった場合（ステップ S T 3 3 で Y E S）、すなわち第 1 用量反応曲線 8 0 のほうが第 2 用量反応曲線 8 1 よりも添加量毎の第 1 予測値 7 5 A ~ 7 5 C に適合していた場合、探索部 5 0 は、探索した第 1 用量反応曲線 8 0 から半数阻害濃度 I C 5 0 を導出する（ステップ S T 3 4）。この第 1 用量反応曲線 8 0 から導出された半数阻害濃度 I C 5 0 は、本開示の技術に係る「指標値」の一例である。

[0086] 一方、探索した第 2 用量反応曲線 8 1 の二乗誤差が、探索した第 1 用量反応曲線 8 0 の二乗誤差よりも小さかった場合（ステップ S T 3 3 で N O）、すなわち第 2 用量反応曲線 8 1 のほうが第 1 用量反応曲線 8 0 よりも添加量毎の第 1 予測値 7 5 A ~ 7 5 C に適合していた場合、探索部 5 0 は、探索した第 2 用量反応曲線 8 1 から半数効果濃度 E C 5 0 を導出する（ステップ S T 3 5）。この第 2 用量反応曲線 8 1 から導出された半数効果濃度 E C 5 0

も、本開示の技術に係る「指標値」の一例である。探索部50は、全てのイオンチャネルの半数阻害濃度IC50または半数効果濃度EC50を導出しないうち（ステップST36でNO）は、これらステップST31～ステップST35の処理を繰り返す。言い換えれば、探索部50は、全てのイオンチャネルの半数阻害濃度IC50または半数効果濃度EC50を導出する。探索部50は、第1予測値75、探索した第1用量反応曲線80または探索した第2用量反応曲線81、および導出した半数阻害濃度IC50または半数効果濃度EC50を、推定参照情報21として画面配信制御部51に出力する。また、探索部50は、候補物質の添加によってiPS心筋細胞15にQT延長が発現するか否かの予測結果も、推定参照情報21として画面配信制御部51に出力する。なお、推定参照情報21は、半数阻害濃度IC50または半数効果濃度EC50だけでもよい。

[0087] 図21は、Naチャネルを対象とした例を示す。図21においては、実線で示す探索した第2用量反応曲線81の二乗誤差が、破線で示す探索した第1用量反応曲線80の二乗誤差よりも小さかった場合を例示している。そして、探索した第2用量反応曲線81から半数効果濃度EC50を導出した場合を例示している。

[0088] 一例として図22に示すように、ユーザ端末11のストレージ30Bには、評価AP85が記憶されている。評価AP85は、ユーザUによってユーザ端末11にインストールされる。評価AP85は、候補物質の心毒性の有無の評価を、創薬支援サーバ10に行わせるためのAPである。評価AP85が起動された場合、ユーザ端末11のCPU32Bは、メモリ31等と協働して、ブラウザ制御部87として機能する。ブラウザ制御部87は、評価AP85の専用のウェブブラウザの動作を制御する。

[0089] ブラウザ制御部87は、創薬支援サーバ10からの各種画面データに基づいて各種画面を再現し、再現した各種画面をディスプレイ34Bに表示する。また、ブラウザ制御部87は、各種画面を通じて、ユーザUによって入力デバイス35Bから入力される様々な操作指示を受け付ける。ブラウザ制御

部 8 7 は、評価要求 2 0 をはじめとした、操作指示に応じた様々な要求を創薬支援サーバ 1 0 に送信する。

[0090] 評価 A P 8 5 が起動された場合、ブラウザ制御部 8 7 の制御の下、一例として図 2 3 に示す波形入力画面 9 0 がディスプレイ 3 4 B に表示される。波形入力画面 9 0 には、第 1 変動波形 1 8 の入力ボックス 9 1 が設けられている。入力ボックス 9 1 には、第 1 変動波形 1 8 のファイルをドロップすることができる。ユーザ U は、入力ボックス 9 1 に所望の第 1 変動波形 1 8 のファイルをドロップした後、評価ボタン 9 2 を選択する。評価ボタン 9 2 が選択された場合、ブラウザ制御部 8 7 は、入力ボックス 9 1 に入力された第 1 変動波形 1 8 を含む評価要求 2 0 を生成し、生成した評価要求 2 0 を創薬支援サーバ 1 0 に送信する。

[0091] また、創薬支援サーバ 1 0 において候補物質の心毒性の有無の評価が行われた場合、ブラウザ制御部 8 7 の制御の下、一例として図 2 4 に示す評価結果表示画面 9 5 がディスプレイ 3 4 B に表示される。評価結果表示画面 9 5 には推定参照情報 2 1 が表示される。すなわち、評価結果表示画面 9 5 には、第 1 予測値 7 5 のプロット付きの第 1 用量反応曲線 8 0 または第 2 用量反応曲線 8 1 のグラフ、および半数阻害濃度 I C 5 0 または半数効果濃度 E C 5 0 が、イオンチャネル毎に表示される。また、評価結果表示画面 9 5 には、候補物質により i P S 心筋細胞 1 5 に Q T 延長が発現するか否かの予測結果も表示される。このように、推定参照情報 2 1 は、画面データの配信という形でユーザ U に提示される。

[0092] 評価結果表示画面 9 5 の下部には、保存ボタン 9 6 と O K ボタン 9 7 が設けられている。保存ボタン 9 6 が選択された場合、推定参照情報 2 1 を含む評価結果表示画面 9 5 の表示内容がユーザ端末 1 1 のストレージ 3 0 B に記憶される。O K ボタン 9 7 が選択された場合、評価結果表示画面 9 5 の表示が消される。

[0093] 次に、上記構成による作用について、一例として図 2 5 に示すフローチャートを参照して説明する。創薬支援サーバ 1 0 において作動プログラム 4 0

が起動されると、図４で示したように、創薬支援サーバ１０のＣＰＵ３２Ａは、要求受付部４５、ＲＷ制御部４６、前処理部４７、特徴量導出部４８、予測部４９、探索部５０、および画面配信制御部５１として機能される。また、ユーザ端末１１において評価ＡＰ８５が起動されると、図２２で示したように、ユーザ端末１１のＣＰＵ３２Ｂはブラウザ制御部８７として機能される。

[0094] ユーザ端末１１のディスプレイ３４Ｂには、ブラウザ制御部８７の制御の下、図２３で示した波形入力画面９０が表示される。波形入力画面９０において、ユーザＵにより、入力ボックス９１に所望の第１変動波形１８のファイルが入力され、評価ボタン９２が選択された場合、ブラウザ制御部８７から創薬支援サーバ１０に向けて評価要求２０が送信される。

[0095] 創薬支援サーバ１０では、要求受付部４５において評価要求２０が受け付けられる（ステップＳＴ１００でＹＥＳ）。評価要求２０に含まれる第１変動波形１８は、要求受付部４５からＲＷ制御部４６に出力され、ＲＷ制御部４６の制御の下、ストレージ３０Ａに記憶される（ステップＳＴ１１０）。また、評価要求２０に含まれるユーザ端末１１の端末ＩＤは、要求受付部４５から画面配信制御部５１に出力される。

[0096] 第１変動波形１８は、ＲＷ制御部４６によりストレージ３０Ａから読み出される（ステップＳＴ１２０）。第１変動波形１８は、ＲＷ制御部４６から前処理部４７に出力される。

[0097] 図５～図８で示したように、前処理部４７において、第１変動波形１８に対してノイズ低減処理６０および選出処理６１が前処理として施される（ステップＳＴ１３０）。これにより、ウェル１４毎の周期性部分１９ＡＶ__Ｅで構成される第１変動波形１８ＡＴが、前処理部４７から特徴量導出部４８に出力される。

[0098] 図９および図１０で示したように、特徴量導出部４８において、周期性部分１９ＡＶ__Ｅから特徴量６５ＡＳが導出される（ステップＳＴ１４０）。そして、ウェル１４毎の特徴量６５ＡＳの集合である図１１で示した特徴量

情報 55 が、特徴量導出部 48 から予測部 49 に出力される。

[0099] 図 13 で示したように、予測部 49 においては、特徴量 65 AS が各予測モデル 70～72 に入力され、各予測モデル 70～72 から第 1 予測値 75 A～75 C が出力される（ステップ ST150）。そして、ウェル 14 毎の第 1 予測値 75 A～75 C の集合である図 14 で示した予測結果情報 56 が、予測部 49 から探索部 50 に出力される。

[0100] 次いで、図 19～図 21 で示したように、探索部 50 において、添加量毎の第 1 予測値 75 に適合する第 1 用量反応曲線 80 または第 2 用量反応曲線 81 が探索される。そして、探索された第 1 用量反応曲線 80 または第 2 用量反応曲線 81 から、指標値としての半数阻害濃度 IC50 または半数効果濃度 EC50 が導出される（ステップ ST160）。探索された第 1 用量反応曲線 80 または第 2 用量反応曲線 81、導出された半数阻害濃度 IC50 または半数効果濃度 EC50 等を含む推定参照情報 21 が、探索部 50 から画面配信制御部 51 に出力される。

[0101] 画面配信制御部 51 により、推定参照情報 21 に基づいて、図 24 で示した評価結果表示画面 95 の画面データが生成される。評価結果表示画面 95 の画面データは、画面配信制御部 51 の制御の下、評価要求 20 の送信元のユーザ端末 11 に配信される（ステップ ST170）。

[0102] ユーザ端末 11 では、ブラウザ制御部 87 の制御の下、評価結果表示画面 95 の画面データが再現され、再現された評価結果表示画面 95 がディスプレイ 34 B に表示される。これにより推定参照情報 21 がユーザ U に提示される。

[0103] 以上説明したように、創業支援サーバ 10 の予測部 49 は、ヒト iPS 細胞由来の心筋細胞である iPS 心筋細胞 15 に存在する複数のイオンチャンネル毎、かつ、医薬品の候補物質の添加量毎の第 1 予測値 75 を取得する。第 1 予測値 75 は、第 1 変動波形 18 に基づいて予測モデル 70～72 から出力される。第 1 変動波形 18 は、iPS 心筋細胞 15 の細胞外電位の変動波形であり、添加量を変更しながら候補物質を iPS 心筋細胞 15 に添加した

場合に計測される。第1予測値75は、複数のイオンチャネルのイオンの流通が候補物質によって阻害された程度を示す阻害度の予測値である。

[0104] 探索部50は、添加量毎の第1予測値75に基づいて、イオンチャネル毎に、候補物質の用量反応関係を示す指標値である半数阻害濃度IC50を導出する。画面配信制御部51は、推定参照情報21を含む評価結果表示画面95の画面データをユーザ端末11に配信することで、推定参照情報21をユーザUに提示する。推定参照情報21は、指標値である半数阻害濃度IC50に応じた情報であり、候補物質による作用機序を推定するために参照される。

[0105] ユーザUは、評価結果表示画面95を通じて推定参照情報21を閲覧することで、各イオンチャネルのイオンの流通が、候補物質によってどの程度阻害されているのかを一目で把握することができる。このため、例えばiPS心筋細胞15にQT延長が発現した場合に、どのイオンチャネルのイオンの流通が候補物質によって阻害されたためにQT延長が起こったか、といった候補物質によりQT延長の発現に至った作用機序を容易に推定することが可能となる。逆に、iPS心筋細胞15にQT延長が発現しなかった場合の、候補物質によりQT延長の発現に至らなかった作用機序も容易に推定することが可能となる。候補物質による作用機序を容易に推定することが可能になれば、QT延長が発現しないような候補物質の構造の指針等が容易に得られるため、医薬品の開発を大幅に促進することができる。

[0106] 探索部50は、添加量毎の第1予測値75に適合する第1用量反応曲線80または第2用量反応曲線81を探索し、探索した第1用量反応曲線80または第2用量反応曲線81から半数阻害濃度IC50または半数効果濃度EC50を導出する。このため、より信頼性の高い半数阻害濃度IC50または半数効果濃度EC50を導出することができる。

[0107] 第1予測値75は、阻害度の予測値であることに加えて、イオンチャネルのイオンの流通が候補物質によって活性された程度を示す活性度の予測値でもある。そして、用量反応曲線は、イオンチャネルのイオンの流通が候補物

質によって阻害された場合の第1用量反応曲線80と、イオンチャネルのイオンの流通が候補物質によって活性された場合の第2用量反応曲線81との2種類がある。探索部50は、第1用量反応曲線80および第2用量反応曲線81のうち、添加量毎の第1予測値75により適合するほうから、半数阻害濃度IC50または半数効果濃度EC50を導出する。このため、候補物質によるイオンチャネルのイオンの流通の阻害作用に加えて、活性作用も考慮に入れて、候補物質による作用機序を推定することができる。また、より信頼性の高い半数阻害濃度IC50または半数効果濃度EC50を導出することができる。

[0108] 画面配信制御部51は、探索した第1用量反応曲線80または探索した第2用量反応曲線81を推定参照情報21としてユーザUに提示する。このため、ユーザUは、どのイオンチャネルのイオンの流通が候補物質によって阻害または活性されているかを即座に把握することができる。

[0109] 用量反応曲線の探索に用いる曲線はロジスティック曲線である。ロジスティック曲線は用量反応曲線の探索に一般的に用いられている。このため、従来の方法にならって、添加量毎の第1予測値75に適合する用量反応曲線を簡単に探索することができる。なお、用量反応曲線の探索に用いる曲線は、プロビット曲線等でもよい。

[0110] 第1予測値75は、第1変動波形18から導出された特徴量65ASを予測モデル70～72に入力することで得られる。このため、第1予測値75の予測精度を容易に高めることができる。なお、特徴量65ASに代えて、あるいは加えて、第1変動波形18自体を予測モデル70～72の入力としてもよい。

[0111] 要求受付部45は、評価要求20を受け付けることで第1変動波形18を取得する。特徴量導出部48は、第1変動波形18から特徴量65ASを導出する。予測部49は、特徴量65ASを予測モデル70～72に入力することで、予測モデル70～72から第1予測値75A～75Cを出力させる。こうして、第1変動波形18の取得処理、第1変動波形18からの特徴量

65ASの導出処理、および予測モデル70～72を用いた第1予測値75A～75Cの出力処理を、創薬支援サーバ10が一手に引き受ける。このため、例えば、第1変動波形18からの特徴量65ASの導出処理、および予測モデル70～72を用いた第1予測値75A～75Cの出力処理等をユーザ端末11のCPU32Bが担う場合と比べて、ユーザ端末11のCPU32Bの処理負荷を軽減することができる。

[0112] もちろん、ユーザ端末11のCPU32Bが比較的高い処理能力を有するのであれば、特徴量65ASの導出処理、および第1予測値75A～75Cの出力処理等を、ユーザ端末11のCPU32Bが担ってもよい。また、創薬支援サーバ10およびユーザ端末11とは別の装置のCPUが、特徴量65ASの導出処理、および第1予測値75A～75Cの出力処理等を担ってもよい。

[0113] 前処理部47は、特徴量65ASの導出に先立ち、第1変動波形18に対してノイズ低減処理60を施す。このため、より信頼性の高い特徴量65ASを導出することができ、結果として、第1予測値75の予測精度を高めることができる。

[0114] 第1変動波形18はiPS心筋細胞15の拍動に応じた周期性を有する。前処理部47は、ノイズ低減処理60として、第1変動波形18の複数の周期性部分19の加算平均処理を行う。このため、第1変動波形18に乗るノイズを効果的に低減することができる。

[0115] 第1変動波形18の計測は、1つのiPS心筋細胞15に対して複数の微小電極17により行われる。前処理部47は、予め設定された条件にしたがって、複数の微小電極17により計測された複数の第1変動波形18（周期性部分19AV）のうちの1つを、特徴量65ASを導出する第1変動波形18（周期性部分19AV__E）として選出する。このため、より信頼性の高い特徴量65ASを導出することができ、結果として、第1予測値75の予測精度を高めることができる。

[0116] 特徴量65ASは第1変動波形18の伝導速度CVを含む。非特許文献1

によれば、第1変動波形18の伝導速度CVは、第1予測値75、特にNaチャンネルに係る第1予測値75Bの予測精度の向上に寄与する。このため、第1予測値75の予測精度をさらに高めることができる。

[0117] 特徴量65ASは、候補物質をiPS心筋細胞15に添加しなかった場合に計測された基準第1変動波形（図8で示した周期性部分19AV__E等）から導出された基準特徴量65Sにより規格化されている。このため、iPS心筋細胞15の個体差を解消することができる。

[0118] [第2実施形態]

従来、安全性薬理試験S7Bとして、hERGチャンネルへの候補物質の阻害作用を評価するhERG試験が一般的に行われている。このため、候補物質によっては、創薬支援サーバ10による評価の以前にhERG試験が既に行われていて、hERGチャンネルに係る半数阻害濃度IC50または半数効果濃度EC50の実験値（以下、IC50（EC50）実験値と表記する）110を計測済みのものがある。そこで第2実施形態では、一例として図26に示すように、hERG試験のIC50（EC50）実験値110がある場合、特徴量65ASに加えてIC50（EC50）実験値110を各予測モデル70～72に入力し、各予測モデル70～72から第1予測値75A～75Cを出力させる。

[0119] この場合、一例として図27に示すように、hERGチャンネル用予測モデル70の学習データ112は、上記第1実施形態の学習用特徴量65ASLおよび正解データ75ACAに加えて、学習用実験値110Lを含む。また、学習データ112には、学習用実験値110Lが含まれているものと含まれていないものとがある。このため、hERGチャンネル用予測モデル70は、学習用実験値110Lが入力される場合と入力されない場合の2通りで学習される。なお、図15の場合と同じく、Naチャンネル用予測モデル71およびCaチャンネル用予測モデル72の学習フェーズにおける処理も、学習データ112の中身が変わるだけで基本的には同じ内容である。このため、Naチャンネル用予測モデル71およびCaチャンネル用予測モデル72について

は、図示および説明を省略する。

[0120] このように、第2実施形態においては、候補物質の用量反応関係を示す指標値の実験値であるIC50（EC50）実験値110がある場合、第1予測値75は、特徴量65ASに加えてIC50（EC50）実験値110を予測モデル70～72に入力することで得られる。IC50（EC50）実験値110という予測の手掛かりが増えるので、第1予測値75の予測精度をさらに高めることができる。

[0121] また、予測モデル70～72は、IC50（EC50）実験値110が入力される場合と入力されない場合の2通りで学習が行われたモデルである。このため、IC50（EC50）実験値110がある場合とない場合の両方に対応することができる。

[0122] なお、図26においては、hERG試験のIC50（EC50）実験値110を例示したが、これに限らない。Naチャンネルに係る実験値および／またはCaチャンネルに係る実験値がある場合は、それらを予測モデル70～72に入力してもよい。

[0123] [第3実施形態]

一例として図28に示す第3実施形態では、予測部49は、候補物質の構造情報115に基づいて、候補物質の用量反応関係を示す指標値の第2予測値116A、116B、および116Cを導出する。そして、特徴量65ASに加えて、導出した第2予測値116A～116Cを各予測モデル70～72に入力し、各予測モデル70～72から第1予測値75A～75Cを出力させる。

[0124] 構造情報115は、SMILES (Simplified Molecular Input Line Entry System) 記法により候補物質の化学構造を表した文字列である。構造情報115は指標値予測モデル117に入力される。指標値予測モデル117は、例えば、RDKitにより構造情報115から記述子を導出し、当該記述子の入力に応じて第2予測値116A～116Cを出力する、LightGBM (Light Gr

radient Boosting Machine)等の機械学習モデルである。第2予測値116Aは、hERGチャネルに係る半数阻害濃度IC₅₀または半数効果濃度EC₅₀の予測値である。第2予測値116Bは、Naチャネルに係る半数阻害濃度IC₅₀または半数効果濃度EC₅₀の予測値である。第2予測値116Cは、Caチャネルに係る半数阻害濃度IC₅₀または半数効果濃度EC₅₀の予測値である。

[0125] このように、第3実施形態においては、第1予測値75A～75Cは、特微量65ASに加えて、候補物質の構造情報115に基づいて導出された、候補物質の用量反応関係を示す指標値の第2予測値116A～116Cを予測モデル70～72に入力することで得られる。第2予測値116A～116Cという予測の手掛かりが増えるので、第1予測値75の予測精度をさらに高めることができる。また、上記第2実施形態のIC₅₀(EC₅₀)実験値110がない場合に、IC₅₀(EC₅₀)実験値110の代わりに第2予測値116A～116Cを予測モデル70～72に入力することができる。

[0126] 構造情報115は、例示のSMILES記法により候補物質の化学構造を表した文字列に限らない。候補物質の化学構造を表したMOL(Molecular Design Limited)ファイル、あるいはSDF(Structure-Data File)等でもよい。いずれにしても、異性体のような立体構造を一意に決めることができる記述方法であることが好ましく、分子の3次元座標情報を表すことができる記述方法であることがさらに好ましい。

[0127] 指標値予測モデル117は、構造情報115から候補物質のグラフ構造を導出し、当該グラフ構造に基づいて予測を行うグラフニューラルネットワークでもよい。また、指標値予測モデル117は、構造情報115および各イオンチャネルの立体構造から、ドッキングシミュレーションにより予測を行うものであってもよい。

[0128] 上記第2実施形態と本第3実施形態を複合して実施してもよい。すなわち

、特徴量 65 AS に加えて、IC50 (EC50) 実験値 110 と、候補物質の構造情報 115 に基づいて導出した第2予測値 116 B および 116 C とを予測モデル 70 ~ 72 に入力することで、予測モデル 70 ~ 72 から第1予測値 75 A ~ 75 C を出力させてもよい。

[0129] [第4実施形態]

上記第1実施形態では、過去に実際に行われた試験のデータから学習データ 78 を生成しているが、これに限らない。一例として図 29 に示すように、シミュレーションデータを学習データ 78 に含めてもよい。

[0130] 図 29 において、第1シミュレーションモデル 120 は、シミュレーションにより、各イオンチャネルのイオンの流通の阻害度または活性度をパラメータとして、設定された阻害度または活性度に応じた第2変動波形 121 SM を再現する。第2変動波形 121 SM は、iPS 心筋細胞 15 の細胞内電位の変動波形である。第1シミュレーションモデル 120 は、第2変動波形 121 SM を第2シミュレーションモデル 122 に出力する。

[0131] 第2シミュレーションモデル 122 は、第2変動波形 121 SM を第1変動波形 18 SM に変換する。この第1変動波形 18 SM に基づいて導出された学習用特徴量 65 ASL および正解データ 75 ACA が、学習データ 78 として用いられる。

[0132] 第1シミュレーションモデル 120 としては、2011 年発表の ORd (O' Hara - Rudy dynamic) モデル、Na チャネルの Na イオンの阻害時の挙動を改善した 2020 年発表の ToR (Tomek - Rodriguez) - ORd - dynCl (dynamic intracellular chloride) モデル、あるいは iPS 心筋細胞 15 の挙動をモデル化した 2019 年発表の Paci モデル等を用いることができる。また、第2シミュレーションモデル 122 としては、バイドメインモデル、あるいは EMI (Extracellular - Membrane - Intracellular) モデル等を用いることができる。

[0133] このように、第4実施形態においては、予測モデル 70 ~ 72 は、シミュ

レーションデータである第1変動波形18SMに基づく特徴量65AS等を含む学習データ78を用いて学習されたモデルである。このため、過去に実際に行われた試験のデータが比較的少ない場合であっても、学習データ78の量を充実させることができる。ひいては予測モデル70～72による第1予測値75A～75Cの予測精度を高めることができる。

[0134] また、第1変動波形18SMは、iPS心筋細胞15の細胞内電位の変動波形である第2変動波形121SMを再現する第1シミュレーションモデル120と、第2変動波形121SMを第1変動波形18SMに変換する第2シミュレーションモデル122とを用いて生成される。このため、より学習データ78に相応しい第1変動波形18SMを生成することができる。

[0135] 各ウェル14の候補物質および候補物質の添加量AAの振り分けは、図2の表25で示した例に限らない。例えば図30の表130で示す振り分け方でもよい。表130は、No. 1～5のウェル14には候補物質Z1、No. 6～10のウェル14には候補物質Z2、・・・というように、5個のウェル14毎に候補物質を変更した例を示している。また、表130は、No. 1、6、・・・のウェル14には添加量AA1の候補物質、No. 2、7、・・・のウェル14には添加量AA2の候補物質、No. 3、8、・・・のウェル14には添加量AA3の候補物質、No. 4、9、・・・のウェル14には添加量AA4の候補物質がそれぞれ添加され、No. 5、10、・・・のウェル14には候補物質が添加されない例を示している。

[0136] 指標値は、例示の半数阻害濃度IC50および半数効果濃度EC50に限らない。例えば半数致死濃度LC50 (Median Lethal Concentration) 等でもよい。

[0137] 創薬支援サーバ10は、製薬会社または医薬品開発業務受託機関に設置されていてもよいし、製薬会社または医薬品開発業務受託機関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。

[0138] 推定参照情報21を含む評価結果表示画面95の画面データをユーザ端末11に配信するのではなく、推定参照情報21自体をユーザ端末11に配信

してもよい。この場合、ユーザ端末 11 では、ブラウザ制御部 87 の制御の下、推定参照情報 21 に基づいて評価結果表示画面 95 を生成する。

[0139] ユーザUへの推定参照情報 21 の提示方法としては、例示の画面データの配信による提示に限らない。推定参照情報 21 を紙媒体に印刷することでユーザUに提示したり、推定参照情報 21 を電子メールに添付してユーザ端末 11 に送信することで提示したりしてもよい。

[0140] 本開示の技術に係る創業支援サーバ 10 を構成するコンピュータのハードウェア構成は種々の変形が可能である。例えば、創業支援サーバ 10 を、処理能力および信頼性の向上を目的として、ハードウェアとして分離された複数台のコンピュータで構成することも可能である。例えば、要求受付部 45、RW制御部 46、および前処理部 47 の機能と、特徴量導出部 48、予測部 49、探索部 50、および画面配信制御部 51 の機能とを、2 台のコンピュータに分散して担わせる。この場合は 2 台のコンピュータで創業支援サーバ 10 を構成する。創業支援サーバ 10 の機能の一部、または全部を、ユーザ端末 11 が担ってもよい。

[0141] このように、創業支援サーバ 10 のコンピュータのハードウェア構成は、処理能力、安全性、および信頼性等の要求される性能に応じて適宜変更することができる。さらに、ハードウェアに限らず、作動プログラム 40 等の AP についても、安全性および信頼性の確保を目的として、二重化したり、あるいは、複数のストレージに分散して格納することももちろん可能である。

[0142] 上記各実施形態において、例えば、要求受付部 45、RW制御部 46、前処理部 47、特徴量導出部 48、予測部 49、探索部 50、画面配信制御部 51、およびブラウザ制御部 87 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 および評価 AP 85) 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 CPU 32A および 32B に加えて、FPGA (Field Pr

rogrammable 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。

[0143] 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。

[0144] 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。

[0145] 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。

[0146] 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。

[0147] [付記項1]

プロセッサを備え、

前記プロセッサは、

ヒトiPS細胞由来の心筋細胞であるiPS心筋細胞の細胞外電位の変動

波形である第1変動波形であって、添加量を変更しながら医薬品の候補物質を前記iPS心筋細胞に添加した場合に計測された第1変動波形に基づいて、前記iPS心筋細胞に存在する複数のイオンチャネルのイオンの流通が前記候補物質によって阻害された程度を示す阻害度の第1予測値を予測モデルから出力させることで得られた、前記イオンチャネル毎、かつ、前記添加量毎の前記第1予測値を取得し、

前記添加量毎の前記第1予測値に基づいて、前記イオンチャネル毎に、前記候補物質の用量反応関係を示す指標値を導出し、

前記指標値に応じた推定参照情報であって、前記候補物質による作用機序を推定するために参照される推定参照情報をユーザに提示する、創薬支援装置。

[付記項2]

前記プロセッサは、

前記添加量毎の前記第1予測値に適合する用量反応曲線を探査し、

探索した前記用量反応曲線から前記指標値を導出する付記項1に記載の創薬支援装置。

[付記項3]

前記第1予測値は、前記阻害度の予測値であることに加えて、前記イオンチャネルのイオンの流通が前記候補物質によって活性された程度を示す活性度の予測値でもあり、

前記用量反応曲線は、

前記イオンチャネルのイオンの流通が前記候補物質によって阻害された場合の第1用量反応曲線と、

前記イオンチャネルのイオンの流通が前記候補物質によって活性された場合の第2用量反応曲線との2種類があり、

前記プロセッサは、

前記第1用量反応曲線および前記第2用量反応曲線のうち、前記添加量毎の前記第1予測値により適合するほうから前記指標値を導出する付記項2に

記載の創薬支援装置。

[付記項 4]

前記プロセッサは、

探索した前記用量反応曲線を前記推定参照情報として前記ユーザに提示する付記項 2 または付記項 3 に記載の創薬支援装置。

[付記項 5]

前記用量反応曲線の探索に用いる曲線はロジスティック曲線である付記項 2 から付記項 4 のいずれか 1 項に記載の創薬支援装置。

[付記項 6]

前記第 1 予測値は、前記第 1 変動波形から導出された特徴量を前記予測モデルに入力することで得られる付記項 1 から付記項 5 のいずれか 1 項に記載の創薬支援装置。

[付記項 7]

前記プロセッサは、

前記第 1 変動波形を取得し、

前記第 1 変動波形から前記特徴量を導出し、

前記特徴量を前記予測モデルに入力することで、前記予測モデルから前記第 1 予測値を出力させる付記項 6 に記載の創薬支援装置。

[付記項 8]

前記プロセッサは、

前記特徴量の導出に先立ち、前記第 1 変動波形に対してノイズ低減処理を施す付記項 7 に記載の創薬支援装置。

[付記項 9]

前記第 1 変動波形は前記 i P S 心筋細胞の拍動に応じた周期性を有し、

前記プロセッサは、

前記ノイズ低減処理として、前記第 1 変動波形の複数の周期性部分の加算平均処理を行う付記項 8 に記載の創薬支援装置。

[付記項 10]

前記第 1 変動波形の計測は、1 つの前記 i P S 心筋細胞に対して複数の電極により行われ、

前記プロセッサは、

予め設定された条件にしたがって、複数の前記電極により計測された複数の前記第 1 変動波形のうちの 1 つを、前記特徴量を導出する第 1 変動波形として選出する付記項 7 から付記項 9 のいずれか 1 項に記載の創薬支援装置。

[付記項 1 1]

前記特徴量は前記第 1 変動波形の伝導速度を含む付記項 6 から付記項 1 0 のいずれか 1 項に記載の創薬支援装置。

[付記項 1 2]

前記特徴量は、前記候補物質を前記 i P S 心筋細胞に添加しなかった場合に計測された基準第 1 変動波形から導出された基準特徴量により規格化されている付記項 6 から付記項 1 1 のいずれか 1 項に記載の創薬支援装置。

[付記項 1 3]

前記候補物質の用量反応関係を示す前記指標値の実験値がある場合、

前記第 1 予測値は、前記特徴量に加えて前記実験値を前記予測モデルに入力することで得られる付記項 6 から付記項 1 2 のいずれか 1 項に記載の創薬支援装置。

[付記項 1 4]

前記予測モデルは、前記実験値が入力される場合と入力されない場合の 2 通りで学習が行われたモデルである付記項 1 3 に記載の創薬支援装置。

[付記項 1 5]

前記第 1 予測値は、前記特徴量に加えて、前記候補物質の構造情報に基づいて導出された、前記候補物質の用量反応関係を示す前記指標値の第 2 予測値を前記予測モデルに入力することで得られる付記項 6 から付記項 1 4 のいずれか 1 項に記載の創薬支援装置。

[付記項 1 6]

前記予測モデルは、シミュレーションデータを含む学習データを用いて学

習されたモデルである付記項 1 から付記項 15 のいずれか 1 項に記載の創薬支援装置。

[付記項 17]

シミュレーションデータは、前記 i P S 心筋細胞の細胞内電位の変動波形である第 2 変動波形を再現する第 1 シミュレーションモデルと、前記第 2 変動波形を前記第 1 変動波形に変換する第 2 シミュレーションモデルとを用いて生成される付記項 16 に記載の創薬支援装置。

[0148] 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、並びにプログラムを含むコンピュータプログラム製品にもおよぶ。

[0149] 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。

[0150] 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。

[0151] 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、

ヒト i P S 細胞由来の心筋細胞である i P S 心筋細胞の細胞外電位の変動波形である第 1 変動波形であって、添加量を変更しながら医薬品の候補物質を前記 i P S 心筋細胞に添加した場合に計測された第 1 変動波形に基づいて、前記 i P S 心筋細胞に存在する複数のイオンチャネルのイオンの流通が前記候補物質によって阻害された程度を示す阻害度の第 1 予測値を予測モデルから出力させることで得られた、前記イオンチャネル毎、かつ、前記添加量毎の前記第 1 予測値を取得し、

前記添加量毎の前記第 1 予測値に基づいて、前記イオンチャネル毎に、前記候補物質の用量反応関係を示す指標値を導出し、

前記指標値に応じた推定参照情報であって、前記候補物質による作用機序を推定するために参照される推定参照情報をユーザに提示する、

創薬支援装置。

[請求項2]

前記プロセッサは、

前記添加量毎の前記第 1 予測値に適合する用量反応曲線を探索し、

探索した前記用量反応曲線から前記指標値を導出する請求項 1 に記載の創薬支援装置。

[請求項3]

前記第 1 予測値は、前記阻害度の予測値であることに加えて、前記イオンチャネルのイオンの流通が前記候補物質によって活性された程度を示す活性度の予測値でもあり、

前記用量反応曲線は、

前記イオンチャネルのイオンの流通が前記候補物質によって阻害された場合の第 1 用量反応曲線と、

前記イオンチャネルのイオンの流通が前記候補物質によって活性さ

れた場合の第2用量反応曲線との2種類があり、

前記プロセッサは、

前記第1用量反応曲線および前記第2用量反応曲線のうち、前記添加量毎の前記第1予測値により適合するほうから前記指標値を導出する請求項2に記載の創薬支援装置。

[請求項4] 前記プロセッサは、

探索した前記用量反応曲線を前記推定参照情報として前記ユーザに提示する請求項2に記載の創薬支援装置。

[請求項5] 前記用量反応曲線の探索に用いる曲線はロジスティック曲線である請求項2に記載の創薬支援装置。

[請求項6] 前記第1予測値は、前記第1変動波形から導出された特徴量を前記予測モデルに入力することで得られる請求項1に記載の創薬支援装置。

[請求項7] 前記プロセッサは、

前記第1変動波形を取得し、

前記第1変動波形から前記特徴量を導出し、

前記特徴量を前記予測モデルに入力することで、前記予測モデルから前記第1予測値を出力させる請求項6に記載の創薬支援装置。

[請求項8] 前記プロセッサは、

前記特徴量の導出に先立ち、前記第1変動波形に対してノイズ低減処理を施す請求項7に記載の創薬支援装置。

[請求項9] 前記第1変動波形は前記i P S心筋細胞の拍動に応じた周期性を有し、

前記プロセッサは、

前記ノイズ低減処理として、前記第1変動波形の複数の周期性部分の加算平均処理を行う請求項8に記載の創薬支援装置。

[請求項10] 前記第1変動波形の計測は、1つの前記i P S心筋細胞に対して複数の電極により行われ、

前記プロセッサは、

予め設定された条件にしたがって、複数の前記電極により計測された複数の前記第1変動波形のうちの1つを、前記特徴量を導出する第1変動波形として選出する請求項7に記載の創薬支援装置。

[請求項11] 前記特徴量は前記第1変動波形の伝導速度を含む請求項6に記載の創薬支援装置。

[請求項12] 前記特徴量は、前記候補物質を前記i P S心筋細胞に添加しなかった場合に計測された基準第1変動波形から導出された基準特徴量により規格化されている請求項6に記載の創薬支援装置。

[請求項13] 前記候補物質の用量反応関係を示す前記指標値の実験値がある場合、

前記第1予測値は、前記特徴量に加えて前記実験値を前記予測モデルに入力することで得られる請求項6に記載の創薬支援装置。

[請求項14] 前記予測モデルは、前記実験値が入力される場合と入力されない場合の2通りで学習が行われたモデルである請求項13に記載の創薬支援装置。

[請求項15] 前記第1予測値は、前記特徴量に加えて、前記候補物質の構造情報に基づいて導出された、前記候補物質の用量反応関係を示す前記指標値の第2予測値を前記予測モデルに入力することで得られる請求項6に記載の創薬支援装置。

[請求項16] 前記予測モデルは、シミュレーションデータを含む学習データを用いて学習されたモデルである請求項1に記載の創薬支援装置。

[請求項17] シミュレーションデータは、前記i P S心筋細胞の細胞内電位の変動波形である第2変動波形を再現する第1シミュレーションモデルと、前記第2変動波形を前記第1変動波形に変換する第2シミュレーションモデルとを用いて生成される請求項16に記載の創薬支援装置。

[請求項18] ヒトi P S細胞由来の心筋細胞であるi P S心筋細胞の細胞外電位の変動波形である第1変動波形であって、添加量を変更しながら医薬

品の候補物質を前記 i P S 心筋細胞に添加した場合に計測された第 1 変動波形に基づいて、前記 i P S 心筋細胞に存在する複数のイオンチャンネルのイオンの流通が前記候補物質によって阻害された程度を示す阻害度の第 1 予測値を予測モデルから出力させることで得られた、前記イオンチャンネル毎、かつ、前記添加量毎の前記第 1 予測値を取得すること、

前記添加量毎の前記第 1 予測値に基づいて、前記イオンチャンネル毎に、前記候補物質の用量反応関係を示す指標値を導出すること、並びに、

前記指標値に応じた推定参照情報であって、前記候補物質による作用機序を推定するために参照される推定参照情報をユーザに提示すること、

を含む創薬支援装置の作動方法。

[請求項19]

ヒト i P S 細胞由来の心筋細胞である i P S 心筋細胞の細胞外電位の変動波形である第 1 変動波形であって、添加量を変更しながら医薬品の候補物質を前記 i P S 心筋細胞に添加した場合に計測された第 1 変動波形に基づいて、前記 i P S 心筋細胞に存在する複数のイオンチャンネルのイオンの流通が前記候補物質によって阻害された程度を示す阻害度の第 1 予測値を予測モデルから出力させることで得られた、前記イオンチャンネル毎、かつ、前記添加量毎の前記第 1 予測値を取得すること、

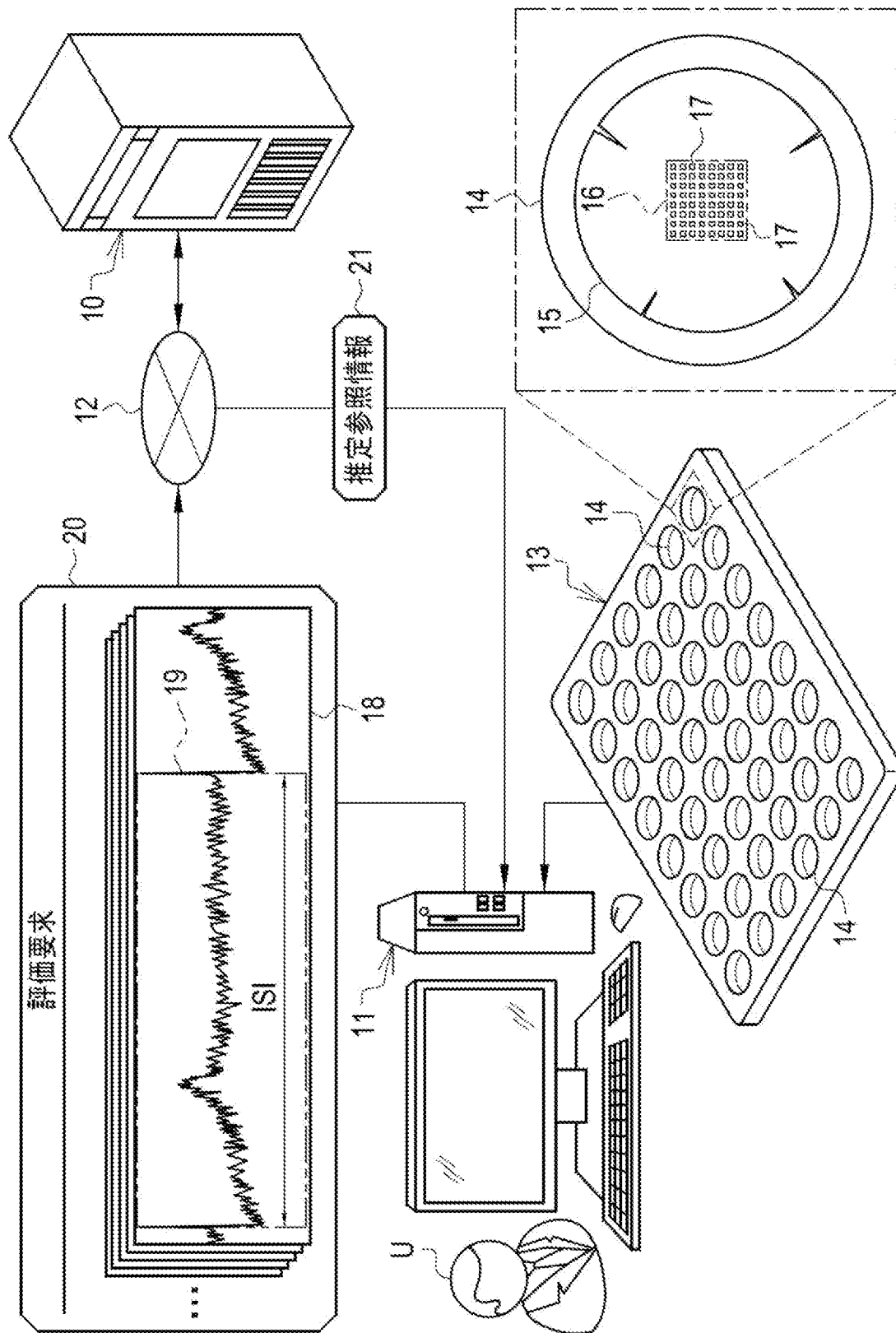
前記添加量毎の前記第 1 予測値に基づいて、前記イオンチャンネル毎に、前記候補物質の用量反応関係を示す指標値を導出すること、並びに、

前記指標値に応じた推定参照情報であって、前記候補物質による作用機序を推定するために参照される推定参照情報をユーザに提示すること、

を含む処理をコンピュータに実行させる創薬支援装置の作動プログラ

△。

[図1]

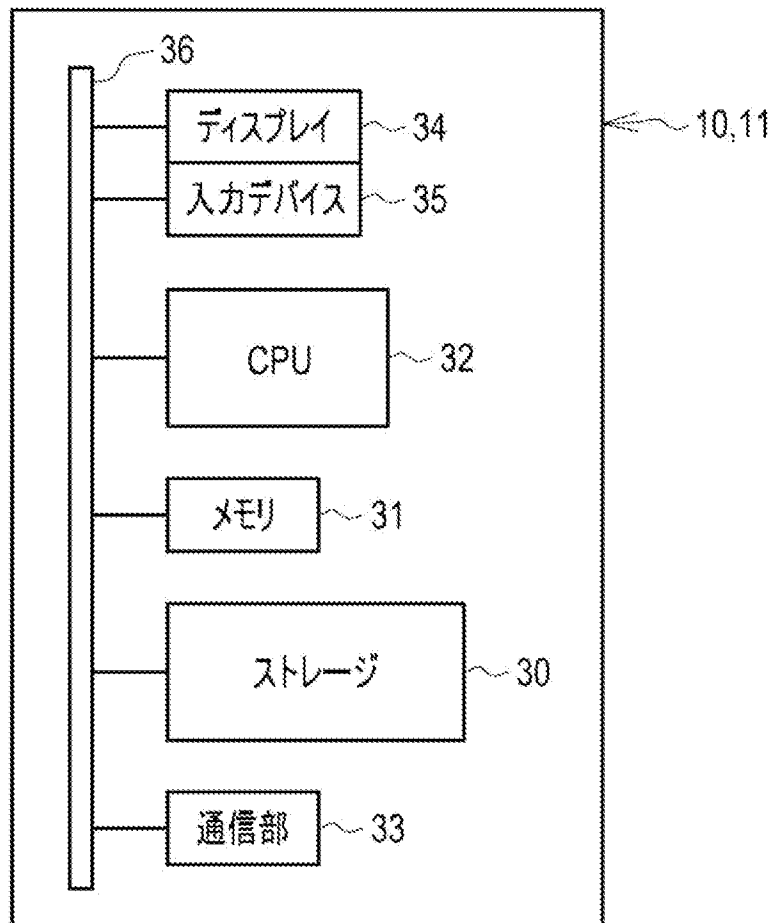


[図2]

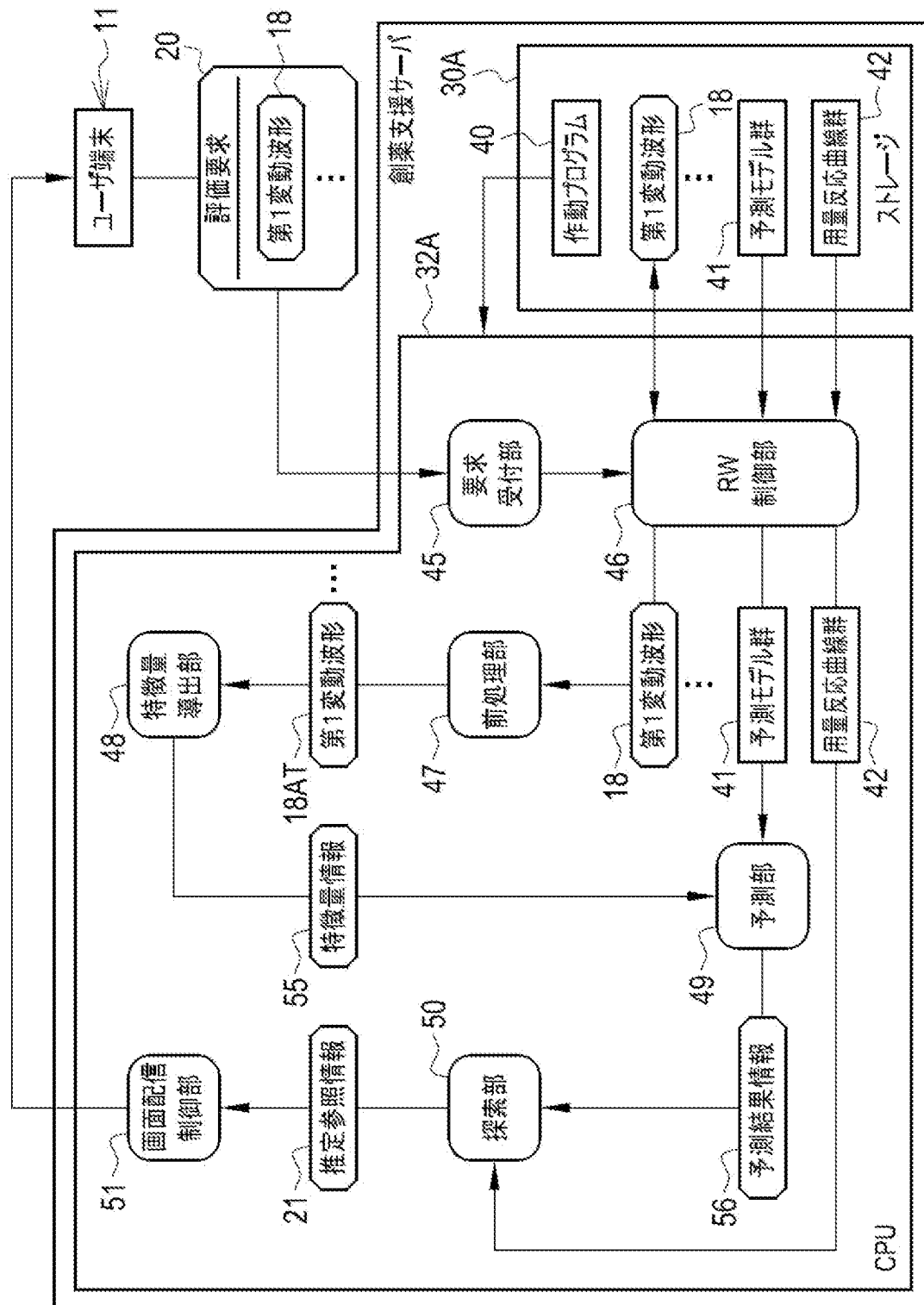
ウェルNo.	候補物質の添加量AA	25
1~10	AA1	
11~20	AA2	
21~30	AA3	
31~40	AA4	
41~48	なし	

※AA1<AA2<AA3<AA4

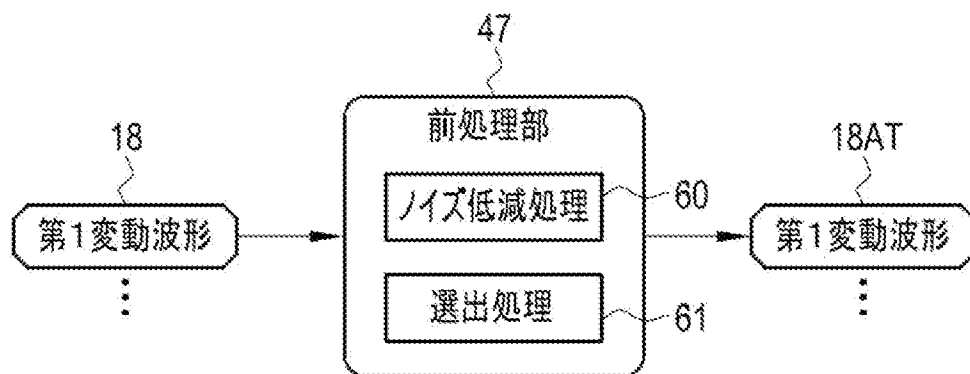
[図3]



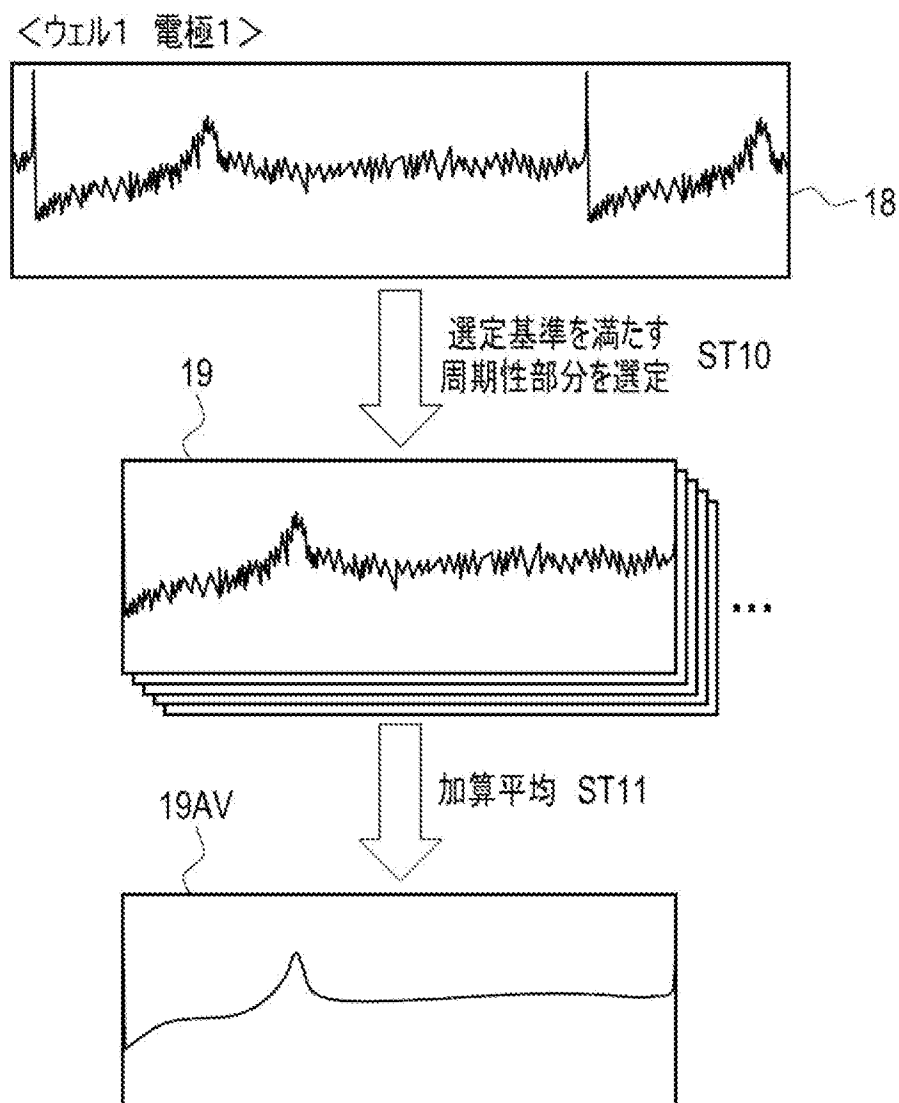
[図4]



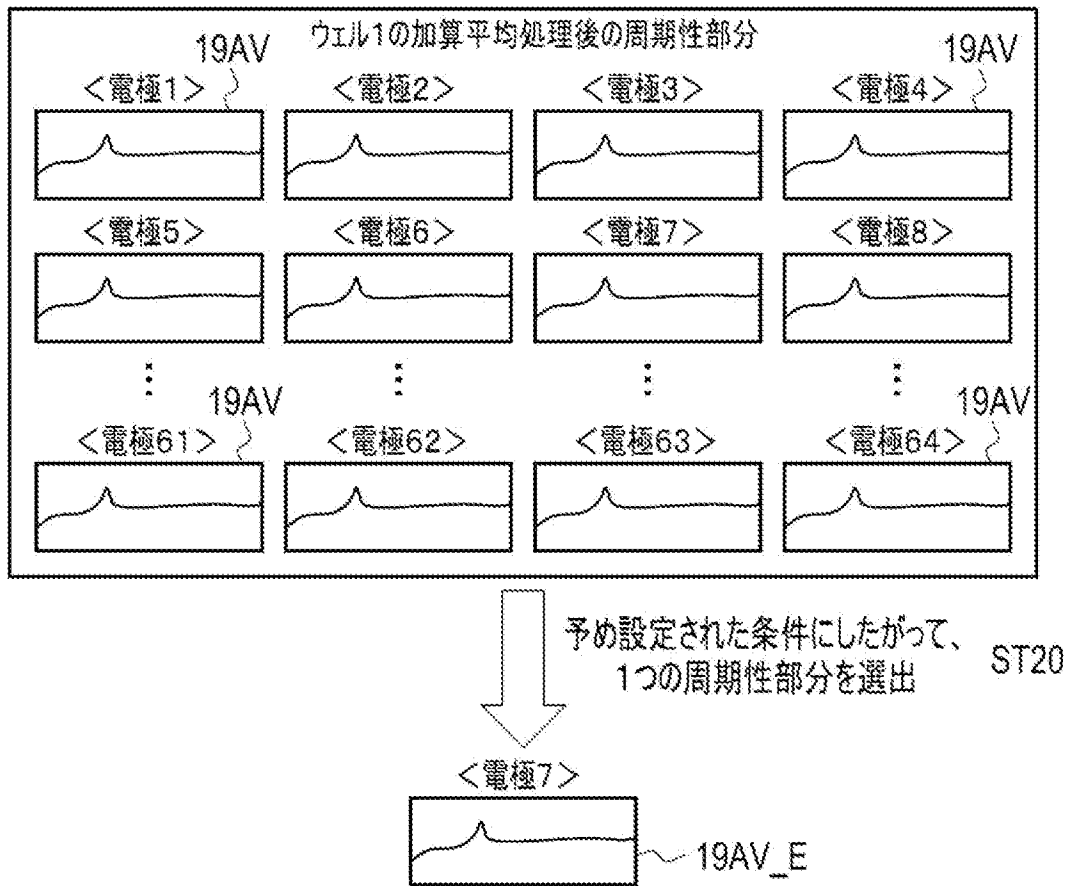
[図5]



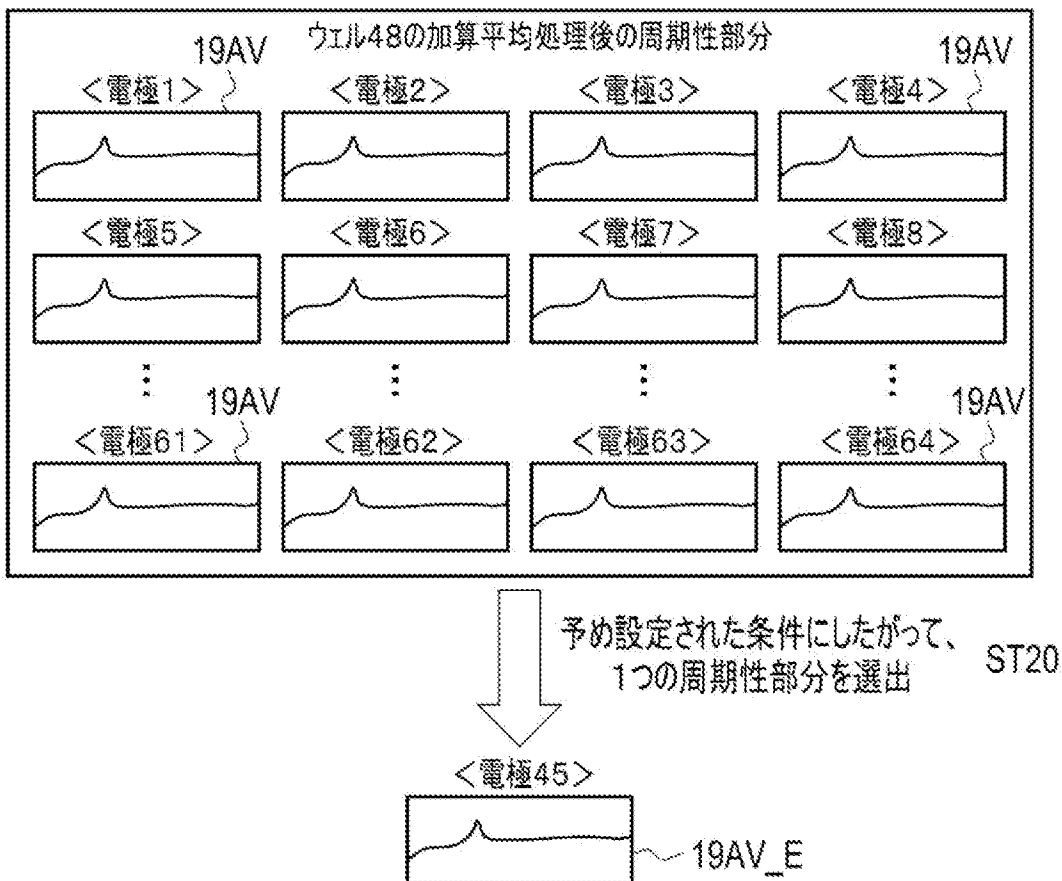
[図6]



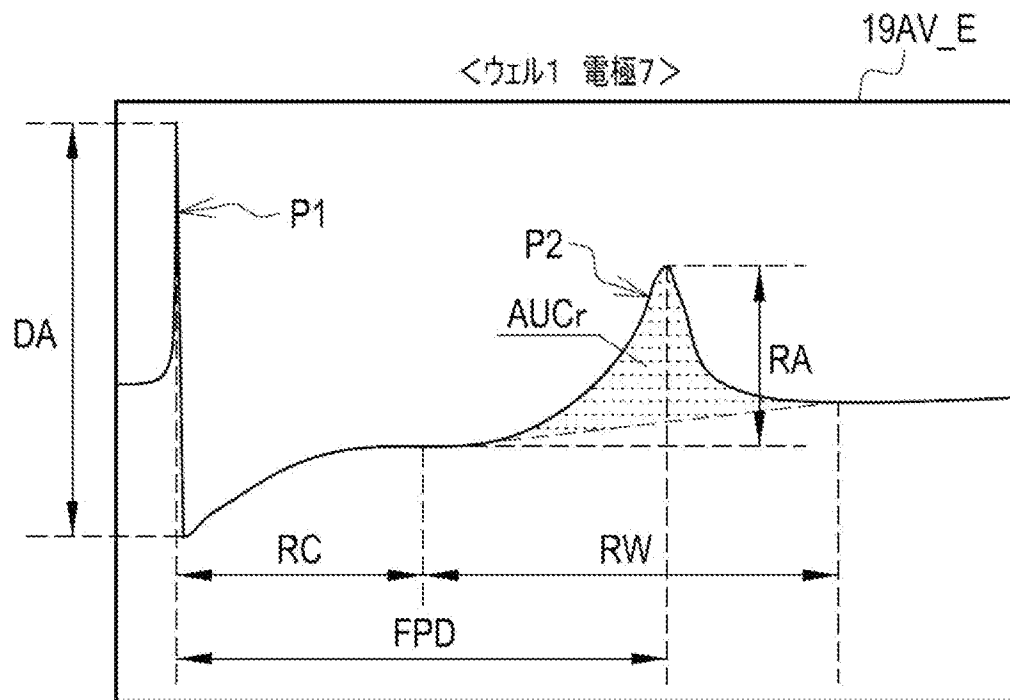
[図7]



[図8]



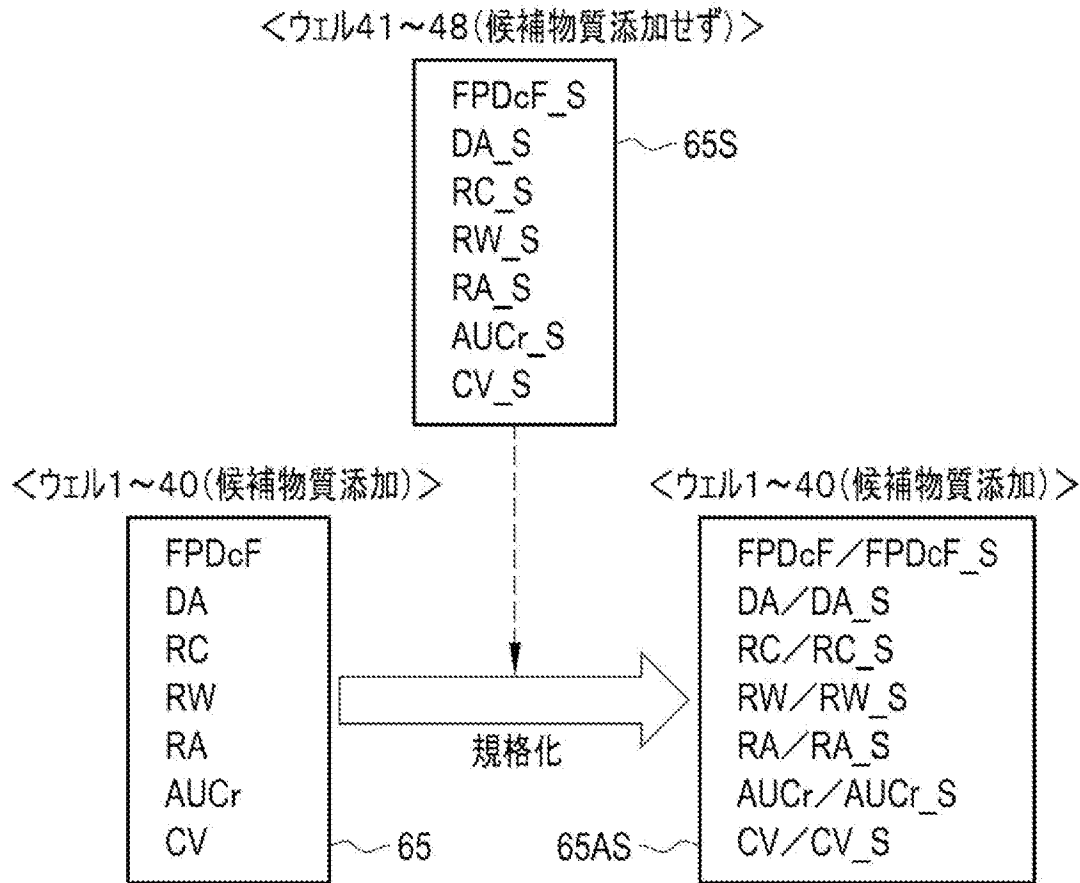
[図9]



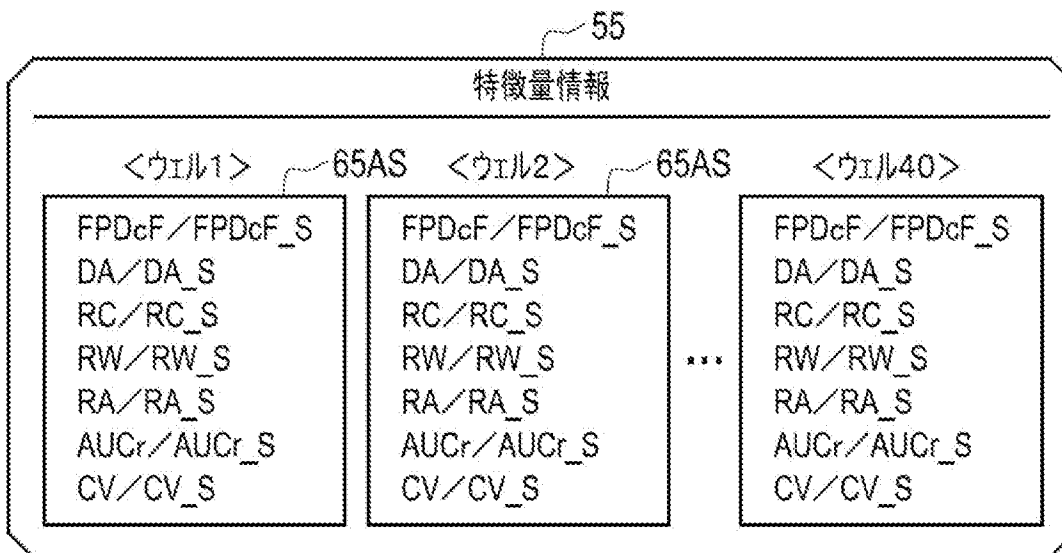
↓ 特徴量導出

- 65
- ・脱分極波P1と再分極波P2の時間間隔FPDを、拍動間隔ISIの1/3乗で除算した値FPDcF
 - ・脱分極波P1の振幅DA
 - ・脱分極波P1から再分極波P2の立ち上がりまでの時間間隔RC
 - ・再分極波P2の時間間隔RW
 - ・再分極波P2の振幅RA
 - ・再分極波P2の曲線の下部面積AUCr
 - ・第1変動波形の伝導速度CV

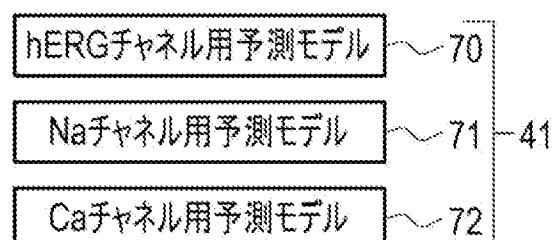
[図10]



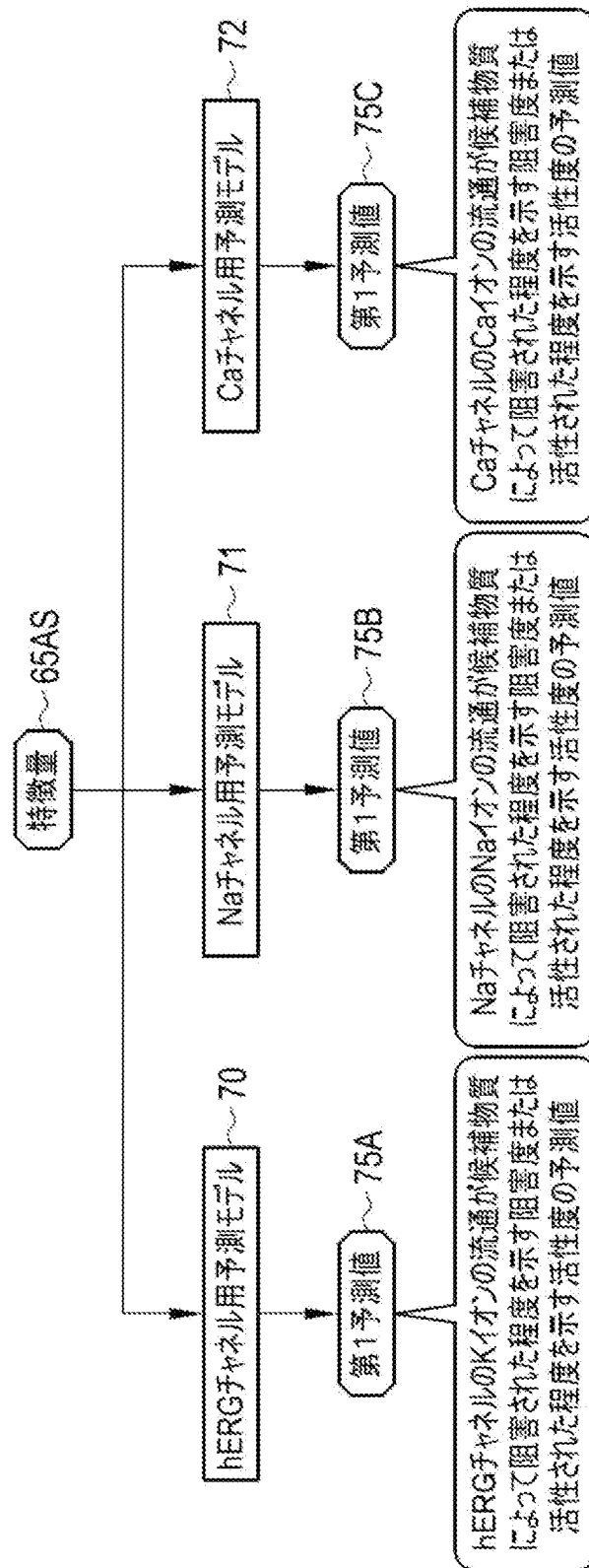
[図11]



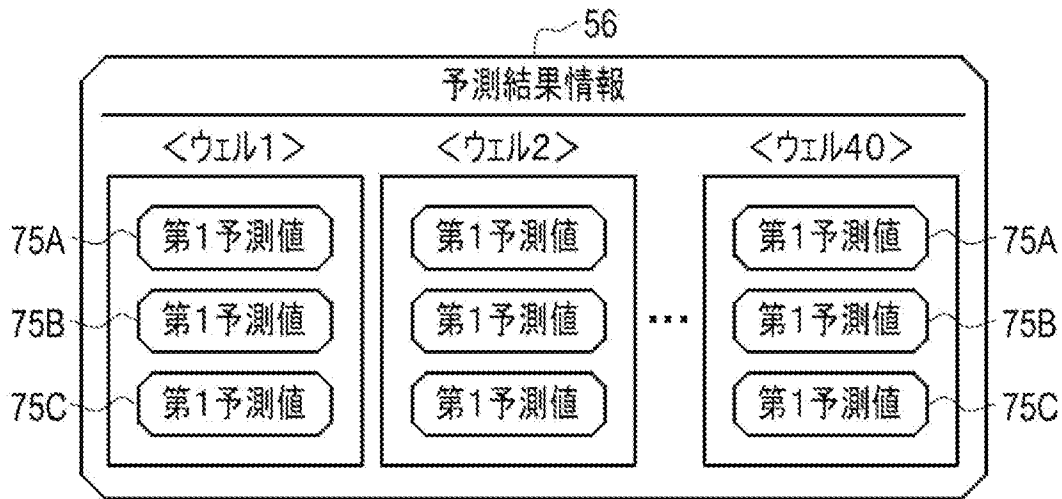
[図12]



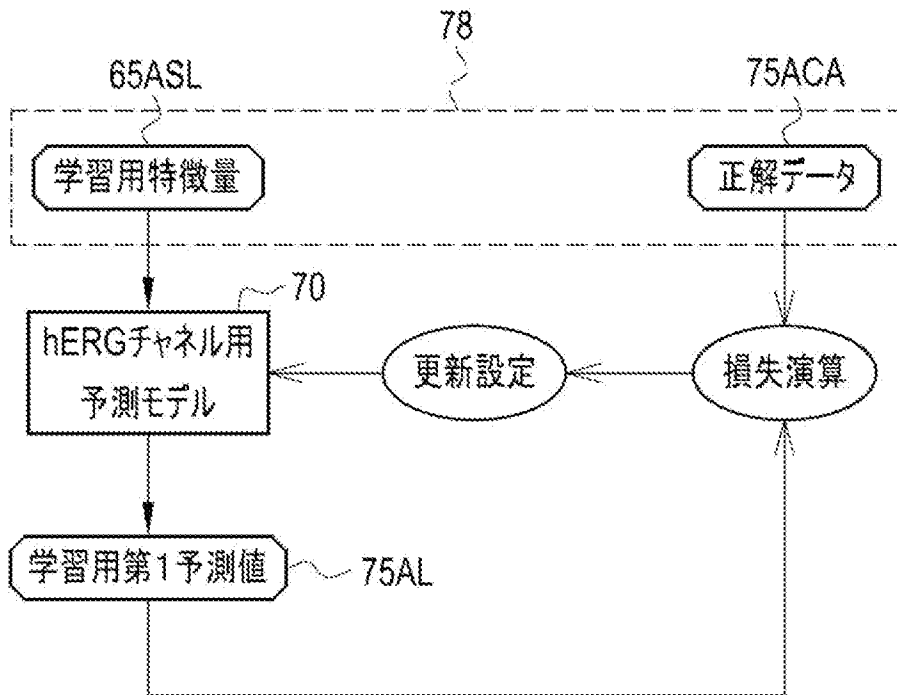
[図13]



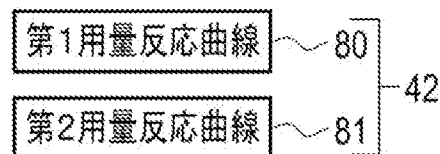
[図14]



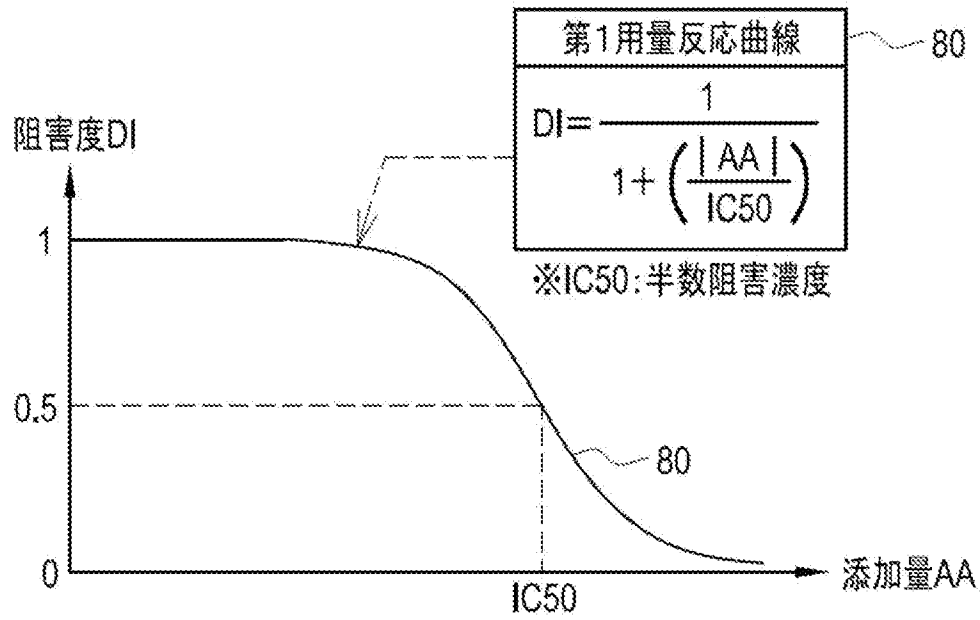
[図15]



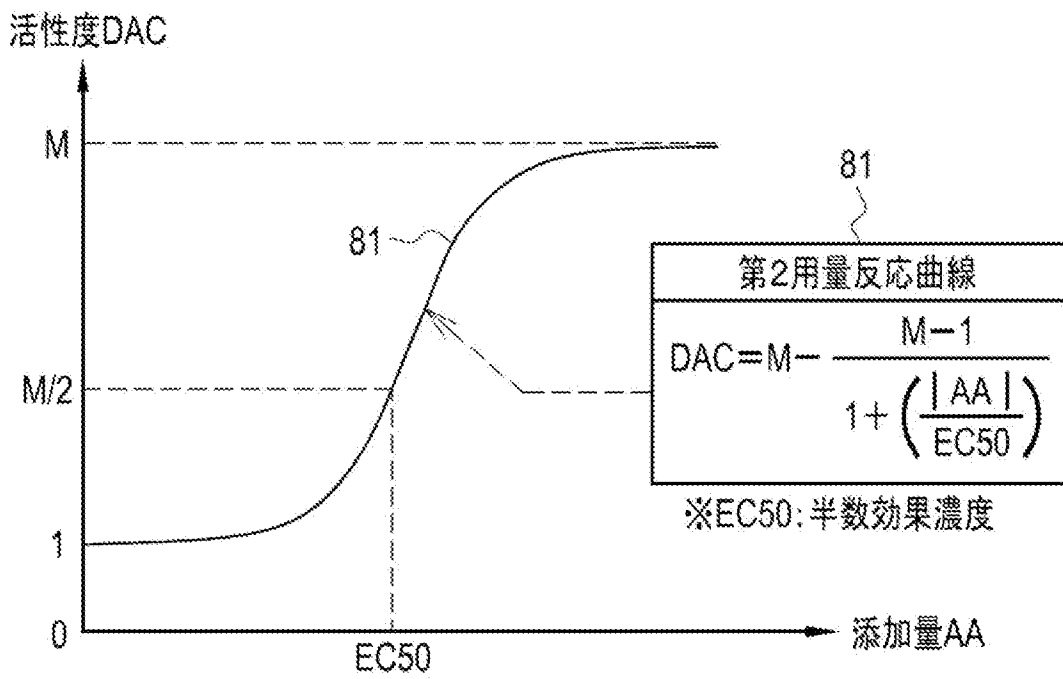
[図16]



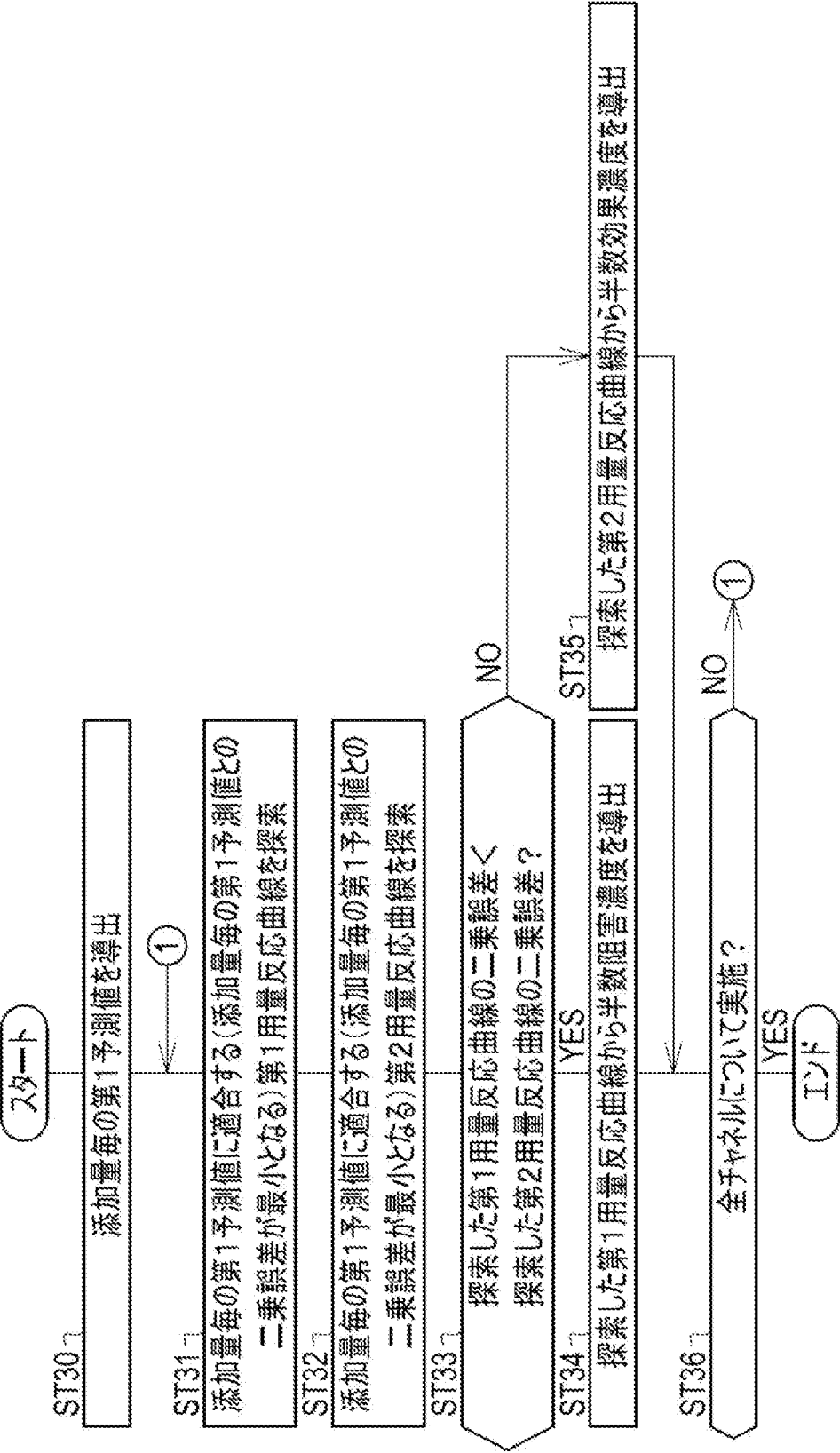
[図17]



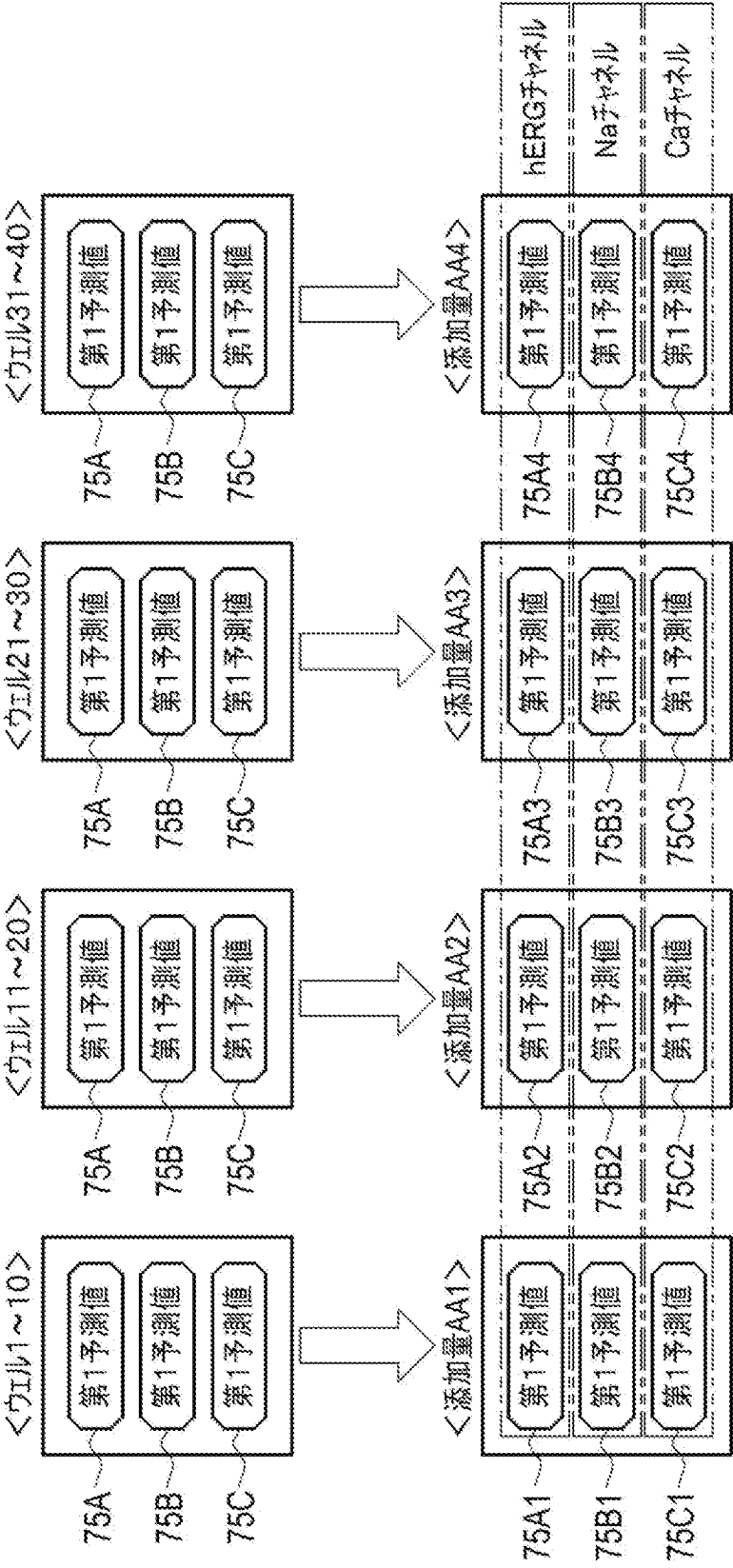
[図18]



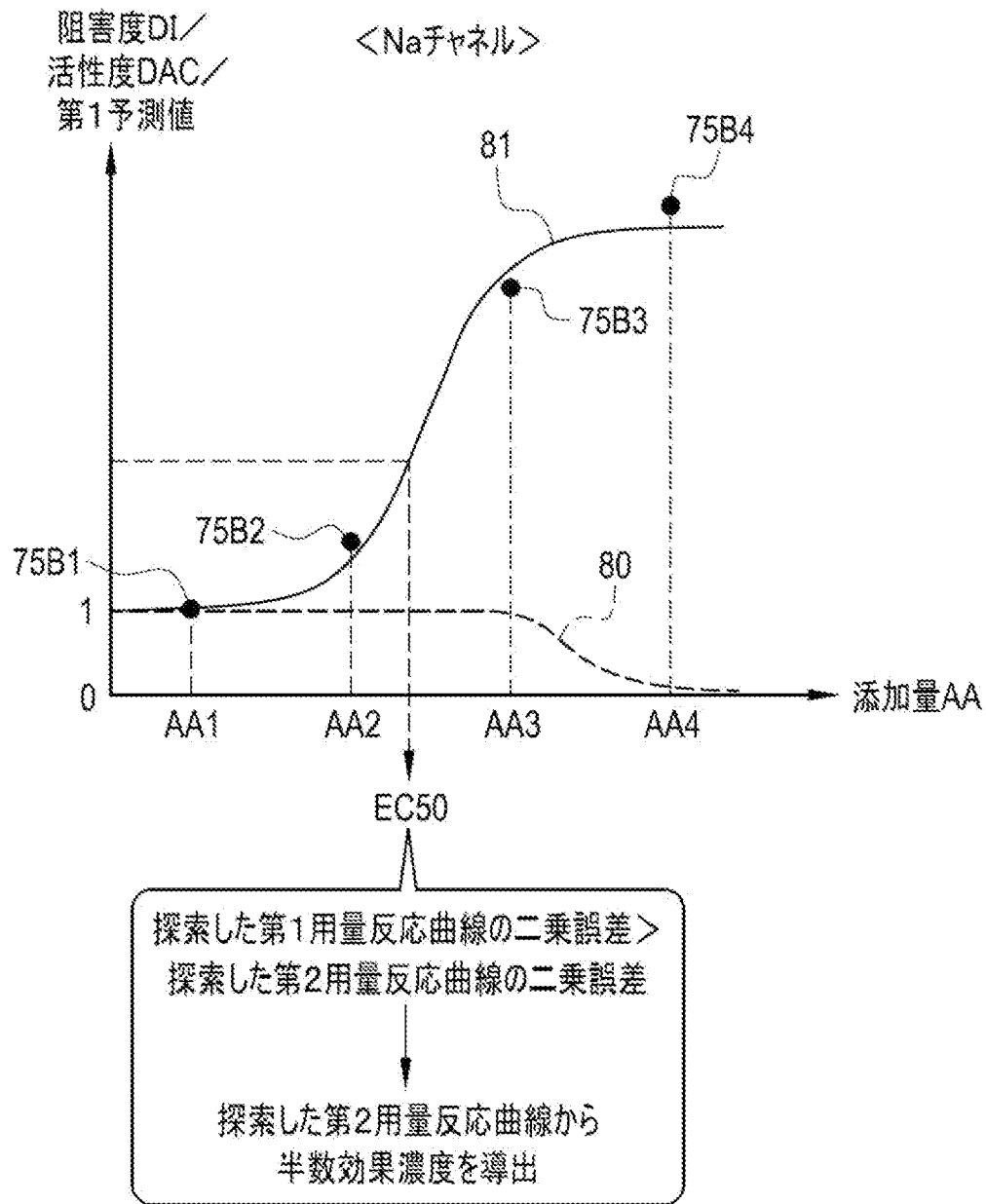
[図19]



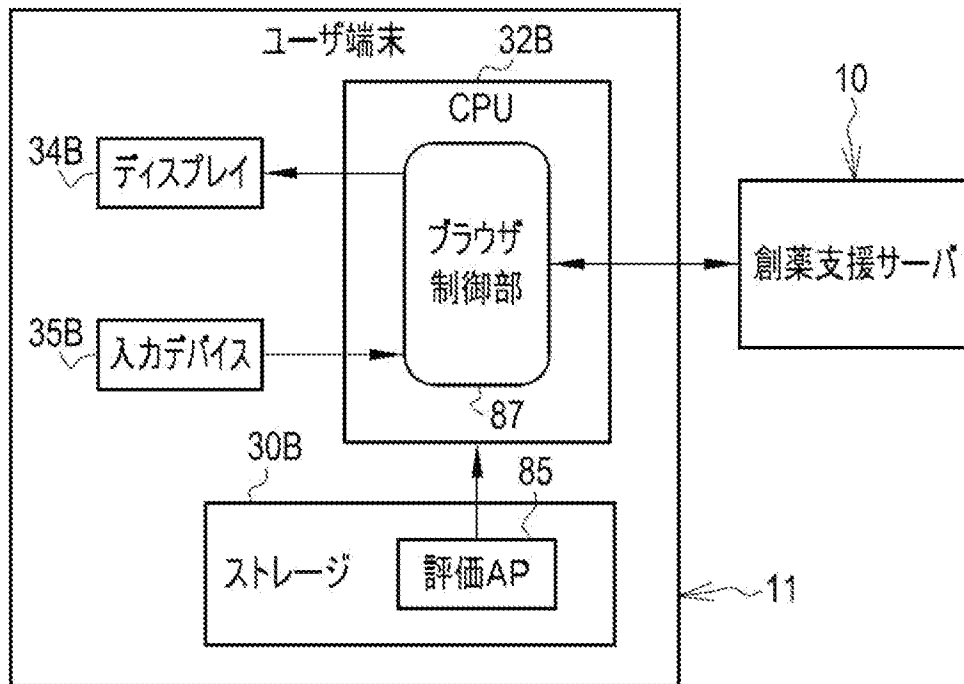
[図20]



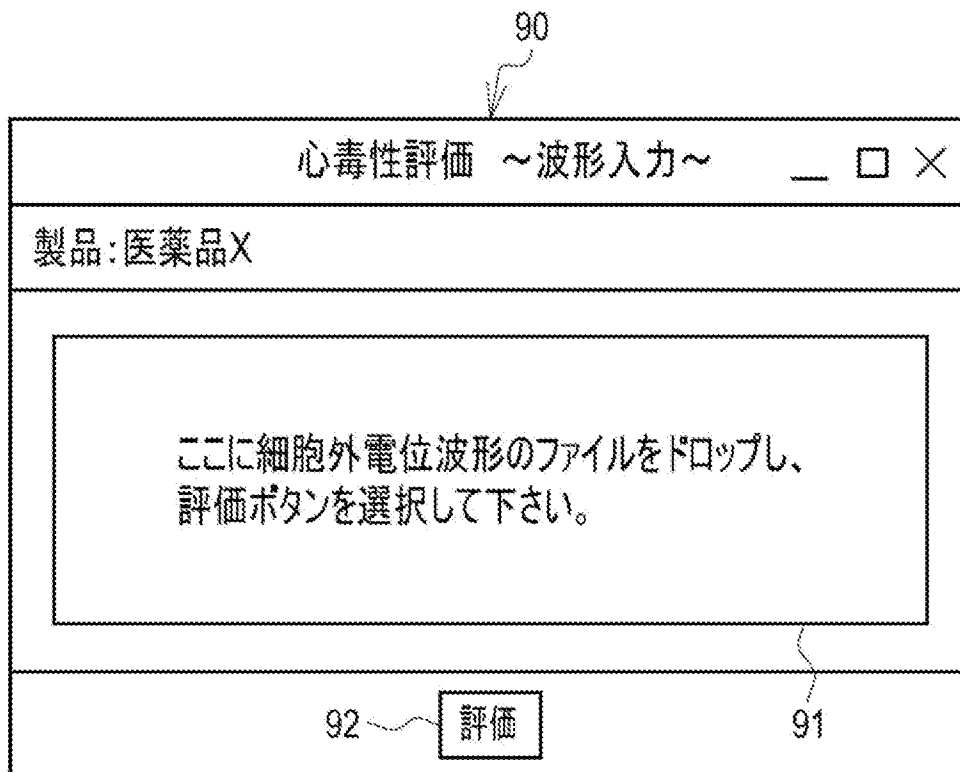
[図21]



[図22]

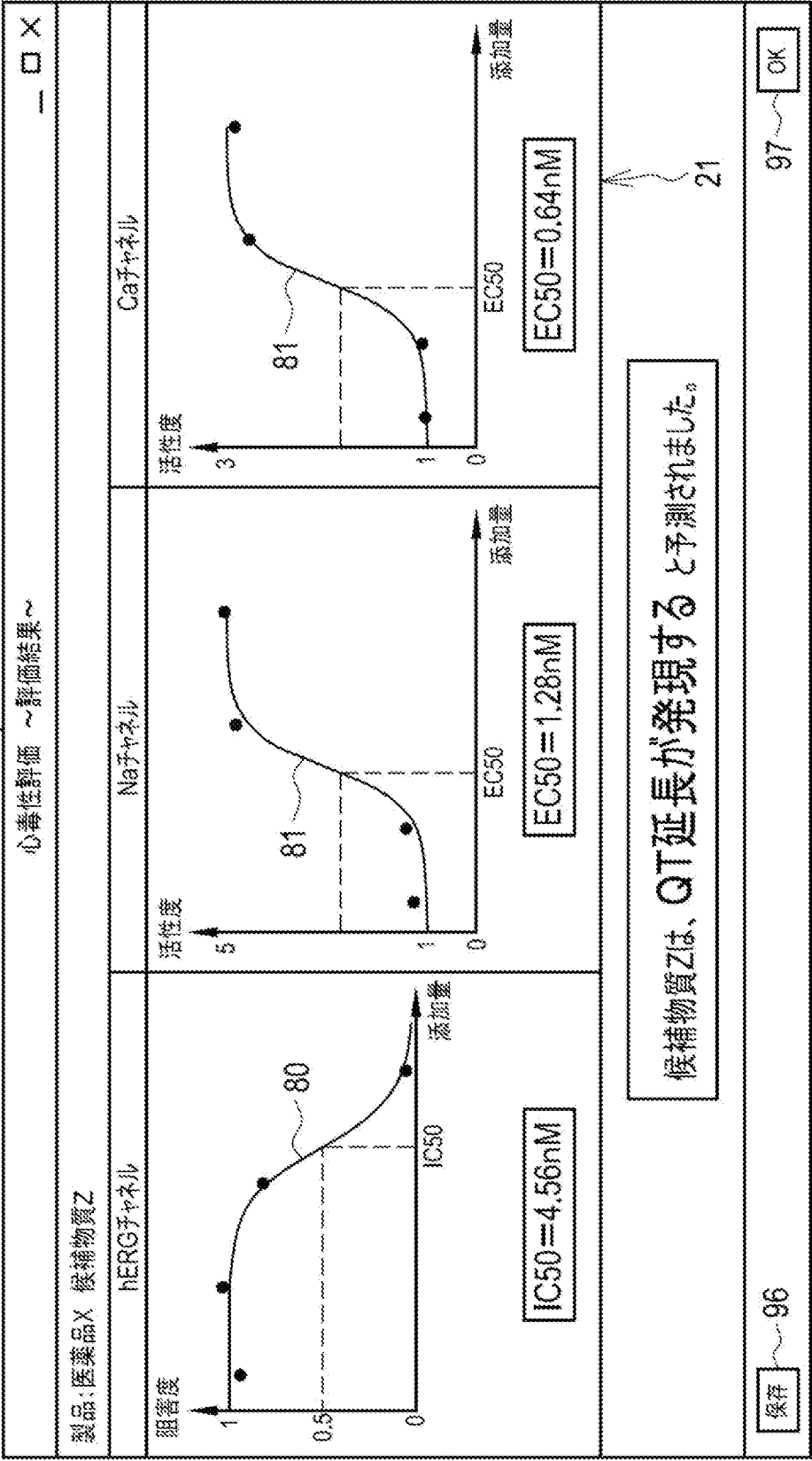


[図23]



[図24]

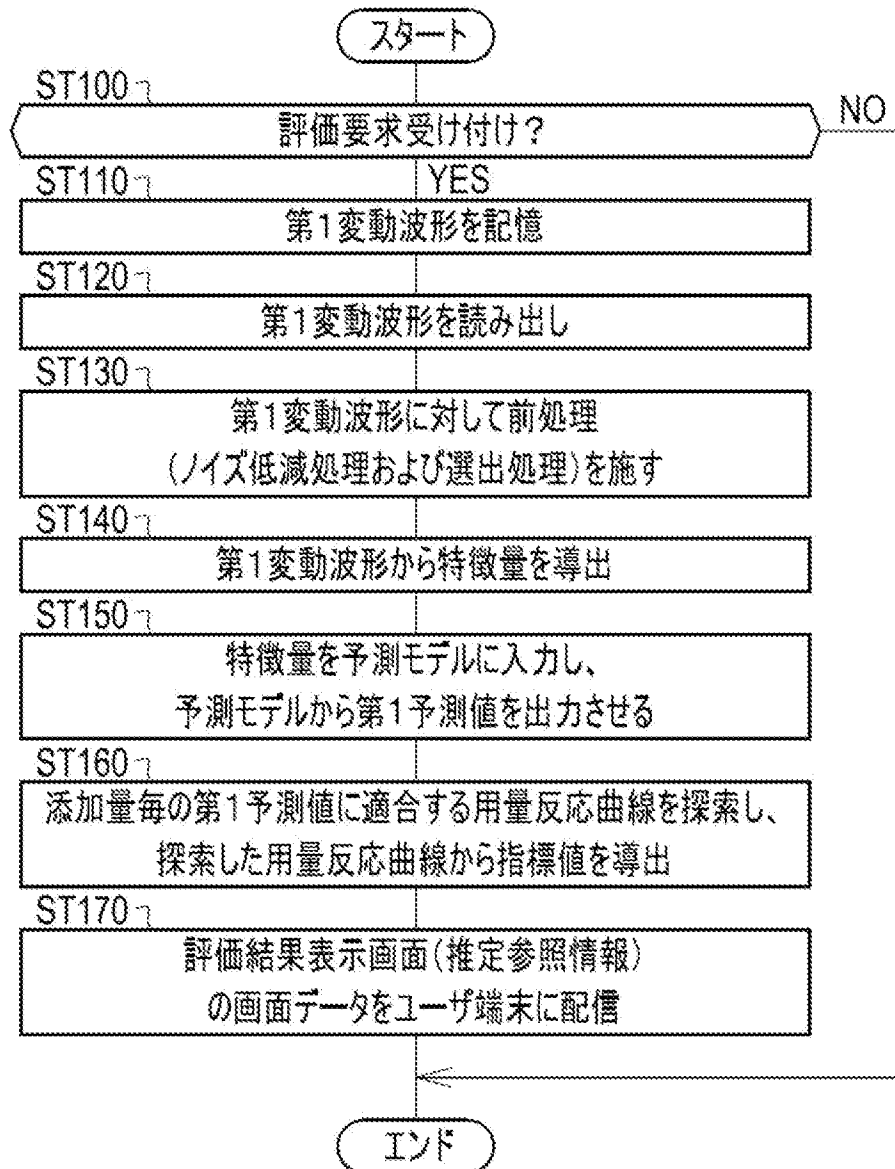
95



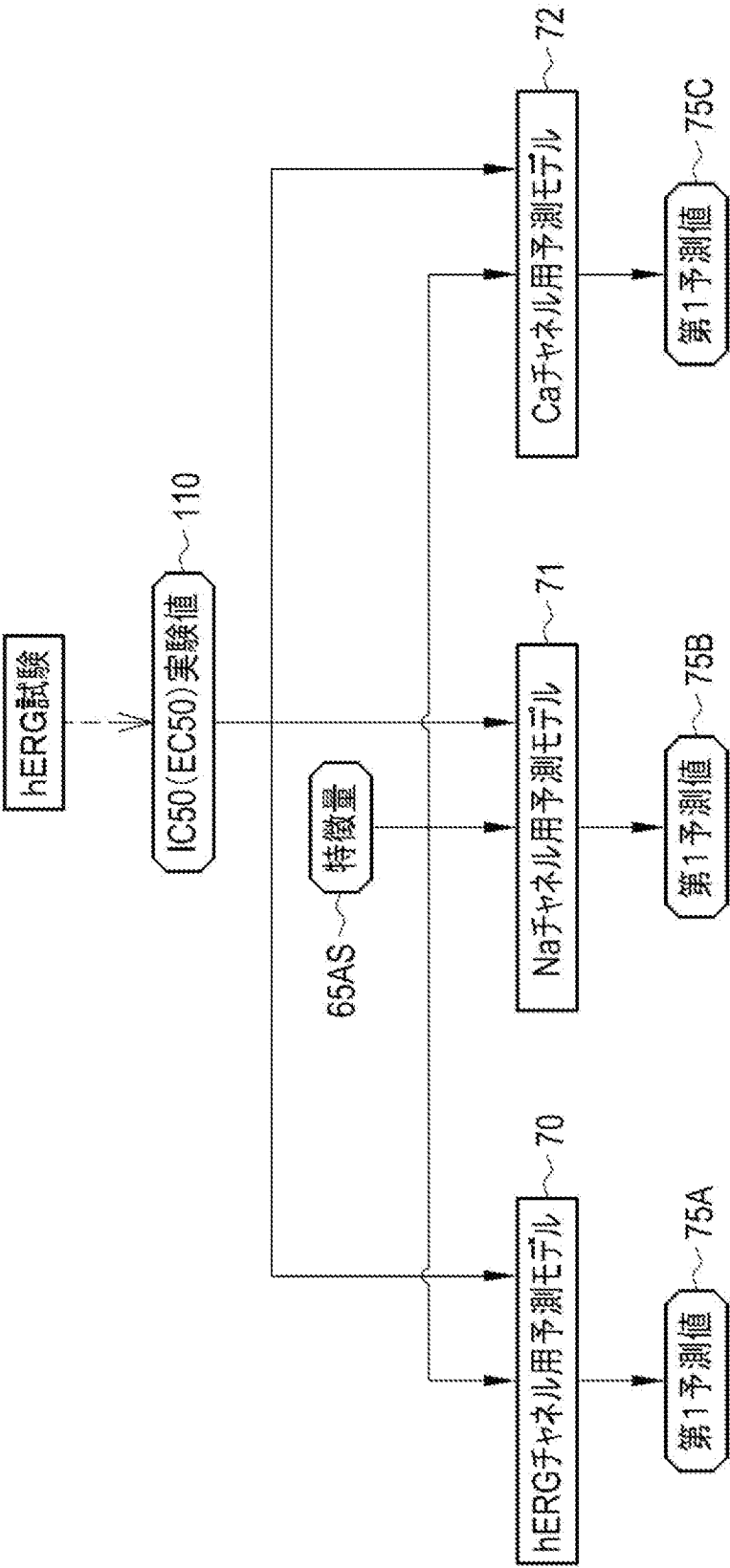
96

21

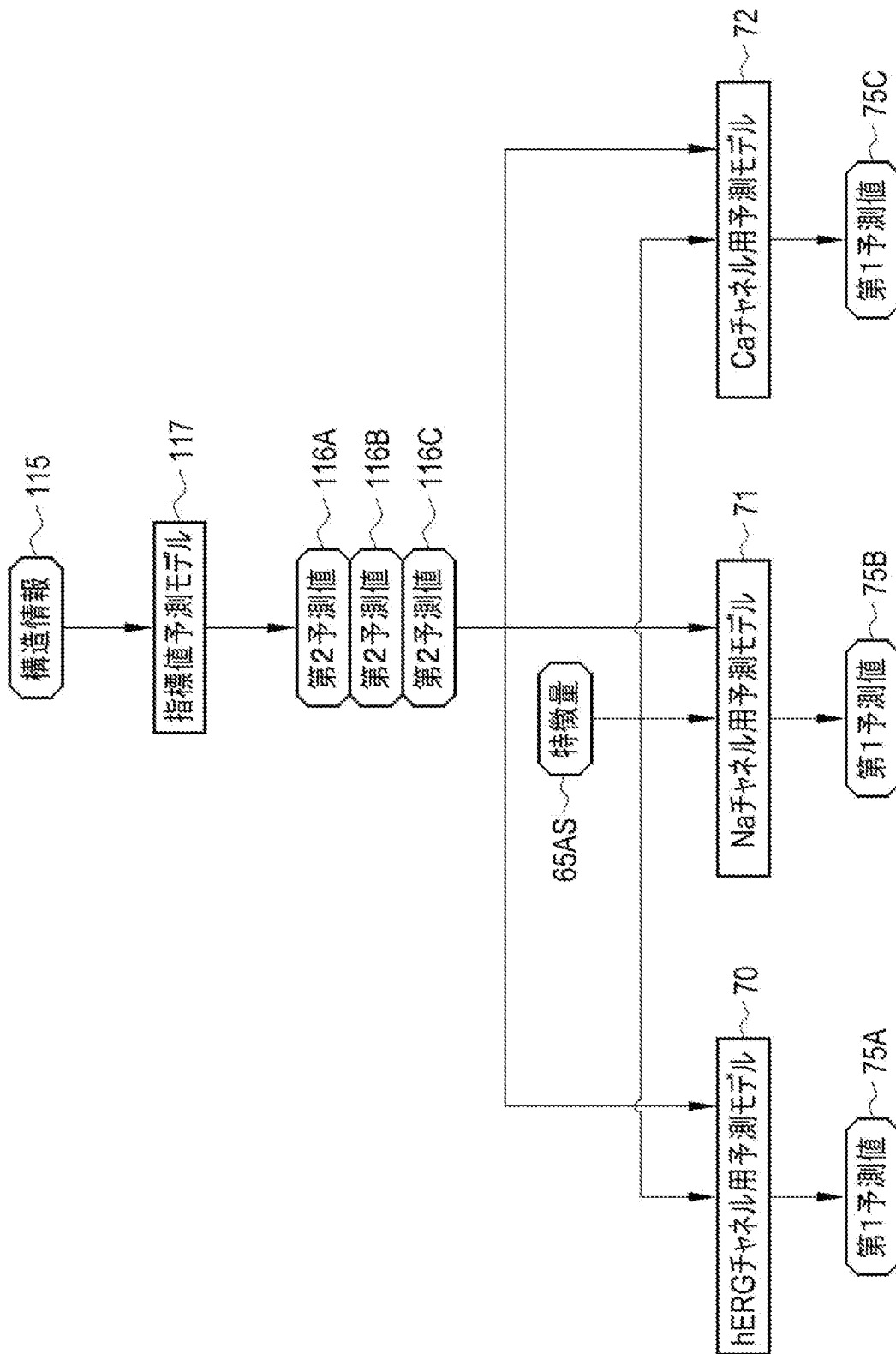
[図25]



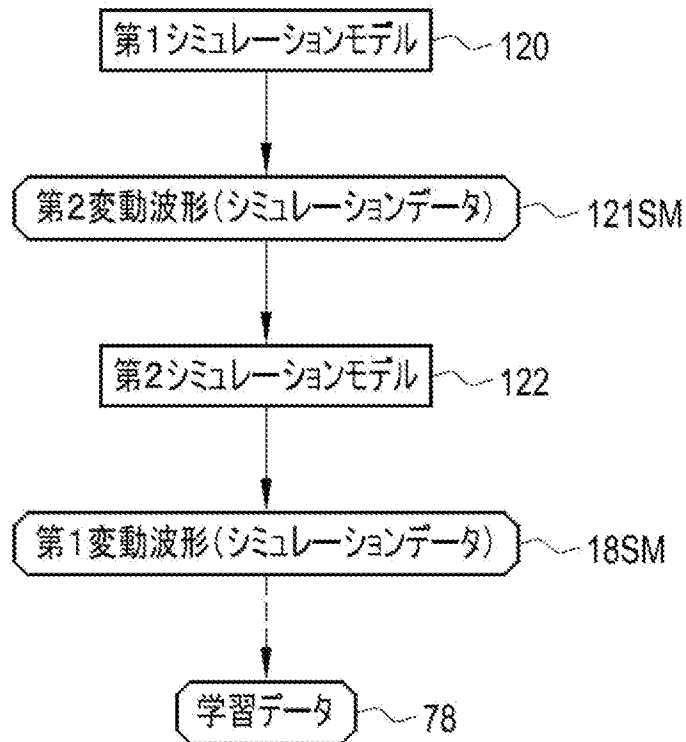
[図26]



[図28]



[図29]



[図30]

ウェルNo.	候補物質	候補物質の添加量AA
1	Z1	AA1
2		AA2
3		AA3
4		AA4
5		なし
6	Z2	AA1
7		AA2
8		AA3
9		AA4
10		なし
⋮		

※AA1<AA2<AA3<AA4

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2024/021249

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER*G16C 20/30*(2019.01)i; *C12Q 1/02*(2006.01)i; *G01N 33/50*(2006.01)i

FI: G16C20/30; C12Q1/02; G01N33/50 Z

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)

G16C10/00-99/00; C12Q1/02; G01N33/50

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 1971-2024
Registered utility model specifications of Japan 1996-2024
Published registered utility model applications of Japan 1994-2024

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.
Y	RAPHEL, F. et al, "A greedy classifier optimization strategy to assess ion channel blocking activity and pro-arrhythmia in hiPSC-cardiomyocytes", PLoS Computational Biology, 25 September 2020, vol. 15, no. 9, e1008203, <DOI: 10.1371/journal.pcbi.1008203> pp. 1, 3, 11-12, 14, 23-24, 30-32, fig. 6, 20	1-19
Y	JP 2005-90957 A (MOCHIDA PHARM CO., LTD.) 07 April 2005 (2005-04-07) paragraphs [0001], [0054], [0058]-[0059]	1-19
Y	US 2015/0193575 A1 (UNIV ALBERTA) 09 July 2015 (2015-07-09) claim 1	15
A	JAEGER, K. H. et al., "Identifying Drug Response by Combining Measurement of the Membrane Potential, the Cytosolic Calcium Concentration, and the Extracellular Potential in Microphysiological Systems", Frontiers in Pharmacology, 8 February 2021, vol. 11, Article 569489, <DOI: 10.3389/fphar.2020.569489> entire text, all drawings	1-19

☒ 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

"D" document cited by the applicant in the international application

"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

08 July 2024

Date of mailing of the international search report

16 July 2024

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

International application No.

PCT/JP2024/021249

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	US 2014/0363841 A1 (SINGAPORE HEALTH SERV PTE LTD.) 11 December 2014 (2014-12-11) entire text, all drawings	1-19

INTERNATIONAL SEARCH REPORT
Information on patent family members

International application No.
PCT/JP2024/021249

Patent document cited in search report			Publication date (day/month/year)	Patent family member(s)			Publication date (day/month/year)
JP	2005-90957	A	07 April 2005	(Family: none)			
US 2015/0193575 A1			09 July 2015	WO	2015/085432	A1	
				EP	3080740	A1	
				TW	201534778	A	
				CA	2933446	A1	
				AU	2014361662	A1	
				CN	106133734	A	
US 2014/0363841 A1			11 December 2014	WO	2013/109194	A1	
				EP	2805163	A1	
				SG	192305	A1	

A. 発明の属する分野の分類（国際特許分類（IPC））

G16C 20/30(2019.01)i; C12Q 1/02(2006.01)i; G01N 33/50(2006.01)i

FI: G16C20/30; C12Q1/02; G01N33/50 Z

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））

G16C10/00-99/00; C12Q1/02; G01N33/50

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

1971-2024年

日本国実用新案登録公報

1996-2024年

日本国登録実用新案公報

1994-2024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
Y	F. Raphaelほか, "A greedy classifier optimization strategy to assess ion channel blocking activity and pro-arrhythmia in hiPSC-cardiomyocytes", PLoS Computational Biology, 2020.09.25, Vol. 15, No. 9, e1008203, <DOI: 10.1371/journal.pcbi.1008203> P.1,3,11-12,14,23-24,30-32, 図6,20	1-19
Y	JP 2005-90957 A (持田製薬株式会社) 07.04.2005 (2005-04-07) 段落[0001],[0054],[0058]-[0059]	1-19
Y	US 2015/0193575 A1 (THE GOVERNORS OF THE UNIVERSITY OF ALBERTA) 09.07.2015 (2015-07-09) [請求項1]	15
A	K. H. Jaegerほか, "Identifying Drug Response by Combining Measurement of the Membrane Potential, the Cytosolic Calcium Concentration, and the Extracellular Potential in Microphysiological Systems", Frontiers in Pharmacology, 2021.02.08, Vol. 11, Article 569489, <DOI: 10.3389/fphar.2020.569489> 全文, 全図	1-19

☒ 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、一般的技术水準を示すもの

"D" 国際出願で出願人が先行技術文献として記載した文献

"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

"I" 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

08.07.2024

国際調査報告の発送日

16.07.2024

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）

藤原 拓也 5R 4875

電話番号 03-3581-1101 内線 3560

様式 PCT/ISA/210（第2ページ）（2022年7月）

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	US 2014/0363841 A1 (SINGAPORE HEALTH SERVICES PTE LTD,) 11.12.2014 (2014 - 12 - 11) 全文, 全図	1-19

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/JP2024/021249

引用文献			公表日	パテントファミリー文献			公表日
JP	2005-90957	A	07.04.2005	(ファミリーなし)			
US	2015/0193575	A1	09.07.2015	WO	2015/085432	A1	
				EP	3080740	A1	
				TW	201534778	A	
				CA	2933446	A1	
				AU	2014361662	A1	
				CN	106133734	A	
US	2014/0363841	A1	11.12.2014	WO	2013/109194	A1	
				EP	2805163	A1	
				SG	192305	A1	