

一般財団法人 日本製薬医学会 御中

生成AIが牽引するヘルスケアイノベーション

新医療リアルワールドデータ研究機構株式会社 (PRiME-R)



長谷川 義行 Yoshiyuki Hasegawa

新医療リアルワールドデータ研究機構株式会社 (PRIME-R)
新ビジネス推進室

データアナリティクスによる通信業界・製造業界など多様な業界のビジネス変革を20年以上推進。昨今では、ヘルスケア領域におけるリアルワールドデータとAIを活用した社会・顧客への新たな提供価値の創造をリード。経営学修士 (MBA)



加藤 康之 Yasuyuki Kato

新医療リアルワールドデータ研究機構株式会社 (PRIME-R)
プライムソリューション部 客員研究員

NTT通信研究所にて光ファイバの構造設計及び知的ソフトウェアの研究に従事、その後研究成果のソフトウェアを基盤としたNTTグループベンチャー企業を設立、現在のPRIME-Rに統合。近年は生成AIを用いた電子カルテ情報の構造化研究を推進。工学博士 (通信工学)

1. 日本の医療・製薬産業における外部環境の変化
2. 生成AIによるヘルスケアイノベーション
3. 大規模言語モデルによるリアルワールドデータ収集の最前線

1. 日本の医療・製薬産業における 外部環境の変化

日本は少子高齢化を背景に、疾患構造ががん含む生活習慣病へ変化し、医療費が高騰しており、また、医療者の過重労働や新薬開発難易度の上昇が生じており、生成AIを含むデジタルテクノロジーを活用した医療DXなどの実現が期待されています。

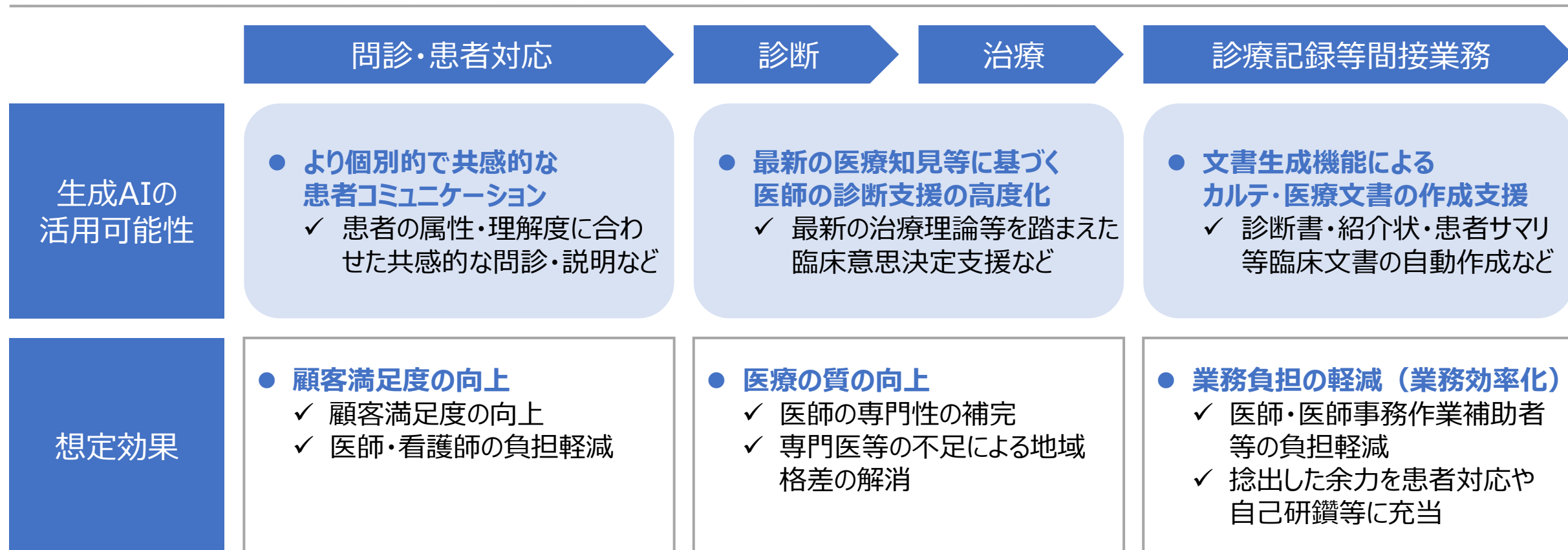
日本の医療・製薬産業における外部環境の変化

Politics (政治)	<ul style="list-style-type: none">● 医療DXの推進<ul style="list-style-type: none">✓ 政府は医療DXを強かに推進するため、2022年10月に内閣総理大臣を本部長とする「医療DX推進本部」を設置● 改正次世代医療基盤法の施行<ul style="list-style-type: none">✓ 2024年4月に改正次世代医療基盤法が施行され、仮名加工医療情報の提供や公的データベースとの連結を実現
Economy (経済)	<ul style="list-style-type: none">● 医療費の高騰<ul style="list-style-type: none">✓ 医療需要の高い高齢者の増加と医療の高度化による医療費の拡大● 新薬開発難易度の上昇<ul style="list-style-type: none">✓ 薬剤貢献度・治療満足度が高い疾患が増え、創薬研究対象は難治性疾患が多くなる傾向（創薬成功確率低下）
Society (社会)	<ul style="list-style-type: none">● 人口構造と疾病構造の変化<ul style="list-style-type: none">✓ 少子高齢化が進行し、長期に渡る治療が必要な生活習慣病（がん含む）の増加● 医療者の過重労働と医師の働き方改革<ul style="list-style-type: none">✓ 医療者の過重労働に対し、2024年4月から医師の働き方改革により、医師の時間外労働時間に上限規制が適用
Technology (技術)	<ul style="list-style-type: none">● デジタルテクノロジーの進歩<ul style="list-style-type: none">✓ 生成AIを含むAI技術・通信技術・ロボティクス技術などデジタルテクノロジーの進歩

2. 生成AIによるヘルスケアイノベーション

医療産業においては、生成AIは「問診・患者対応」「診断・治療」「診療記録等間接業務」での活用が期待されており、特に、文書生成機能によるカルテ・医療文書の作成支援への活用を通じた医師等の業務負担の軽減、最新の医療知見等に基づく医師の診断支援の高度化への活用を通じた医療の質の向上への期待が大きいです。

生成AIによるバリューチェーンへの影響 医療産業



※ 出典：みずほ銀行産業調査部「みずほ産業調査 Vol.74」より、PRIME-R作成

日本肺癌学会とPRIME-Rは、医師の働き方改革や医療の質の向上への貢献を目的に、肺癌薬物療法における抗がん剤の適正使用情報を簡便に検索でき、迅速に回答を得られる大規模言語モデル（LLM）を活用したAIの共同研究開発を推進。

概要

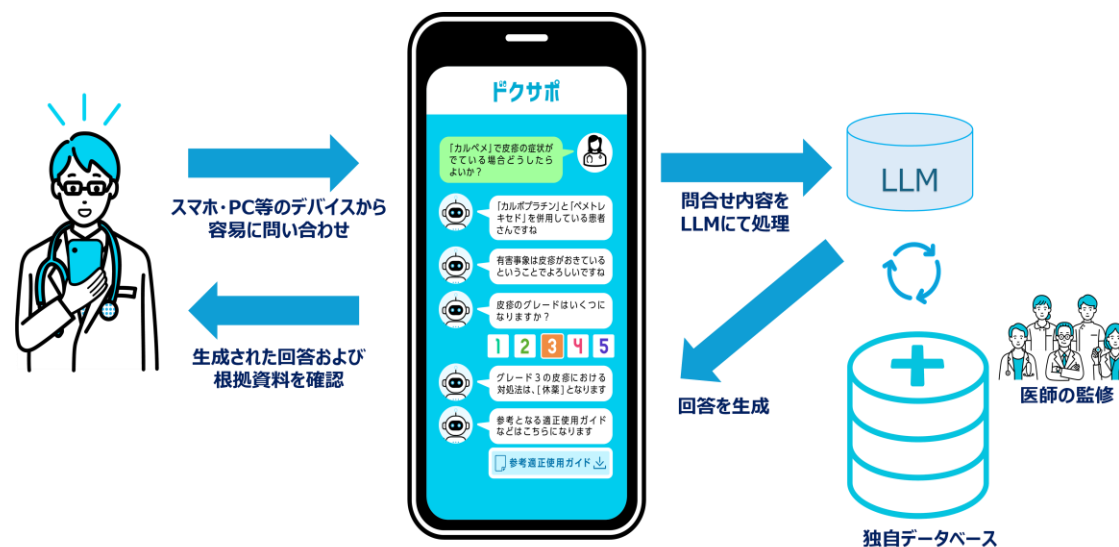
背景

- 日常の診療業務等で多忙を極める医師の働き方改革が求められる中、医師は多様な薬剤の中から適切な薬剤を選択し適正な使用情報を理解し、治療を行っている実態
- **LLMなどの先端技術を用いて各薬剤の適正使用情報を簡便に検索でき迅速に回答を得られる**サービスを提供することにより、医療現場のDXを推進し、**医師の働き方改革や医療の質の向上に貢献**できると考え、日本肺癌学会とPRIME-Rは本プロジェクトに取り組むこととした

取組

- 本プロジェクトでは、治療法が複雑化・多様化している肺がん薬物療法に焦点を当て、日本肺癌学会とPRIME-Rが連携し、**医師及び医療現場の意見を取り入れつつ**、LLMを用いた会話形式による簡易な問い合わせインターフェースを用い、**専門医師の監修による信頼性の高い回答（抗がん剤使用における有害事象発生時の休薬・減量等の対処法など）**を得られるプロトタイプモデルを開発し、その有用性を検証する

サービス内容



※ 出典：日本肺癌学会HPおよびPRIME-R HP

PRIME-Rは、臨床現場の課題改善への寄与を目的に、令和5年度「戦略的イノベーション創造プログラム（SIP）」第3期の「統合型ヘルスケアシステムの構築」において、「退院時サマリ」等のドキュメントの半自動生成の実現による医療DXを推進。

概要

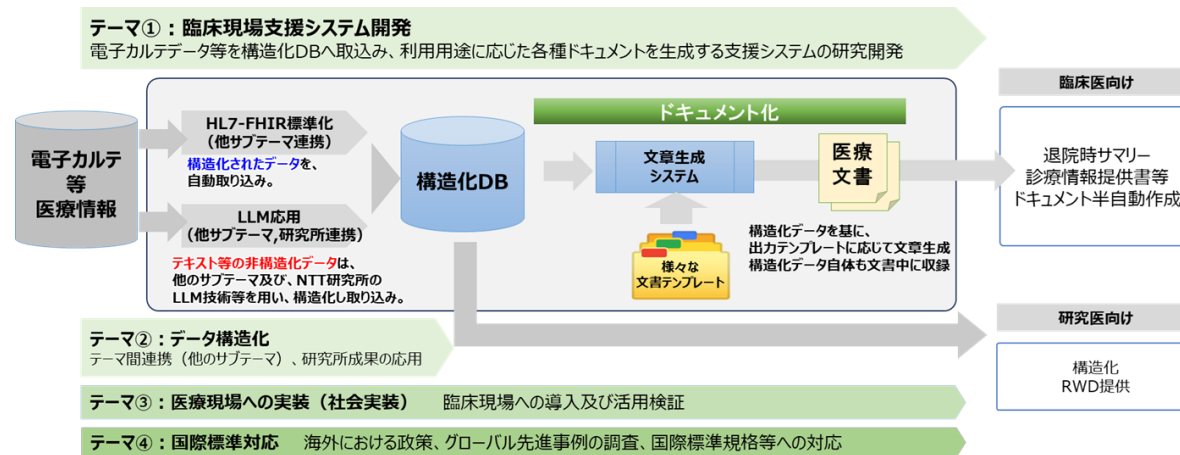
サービス内容

背景

- 「戦略的イノベーション創造プログラム（SIP）」は、日本経済再生の原動力となる科学技術イノベーションの実現に向け、産学官連携の取り組みを推進するために内閣府が創設した国家プロジェクト
- 令和5年度SIP第3期の14の課題の一つである「**統合型ヘルスケアシステムの構築**」は、医療・ヘルスケアにおける「知識発見」と「医療提供」の循環が自律的に促進され、**医療の質向上、健康寿命延伸、医療産業振興、持続可能な医療制度に活用**されることを目指している

取組

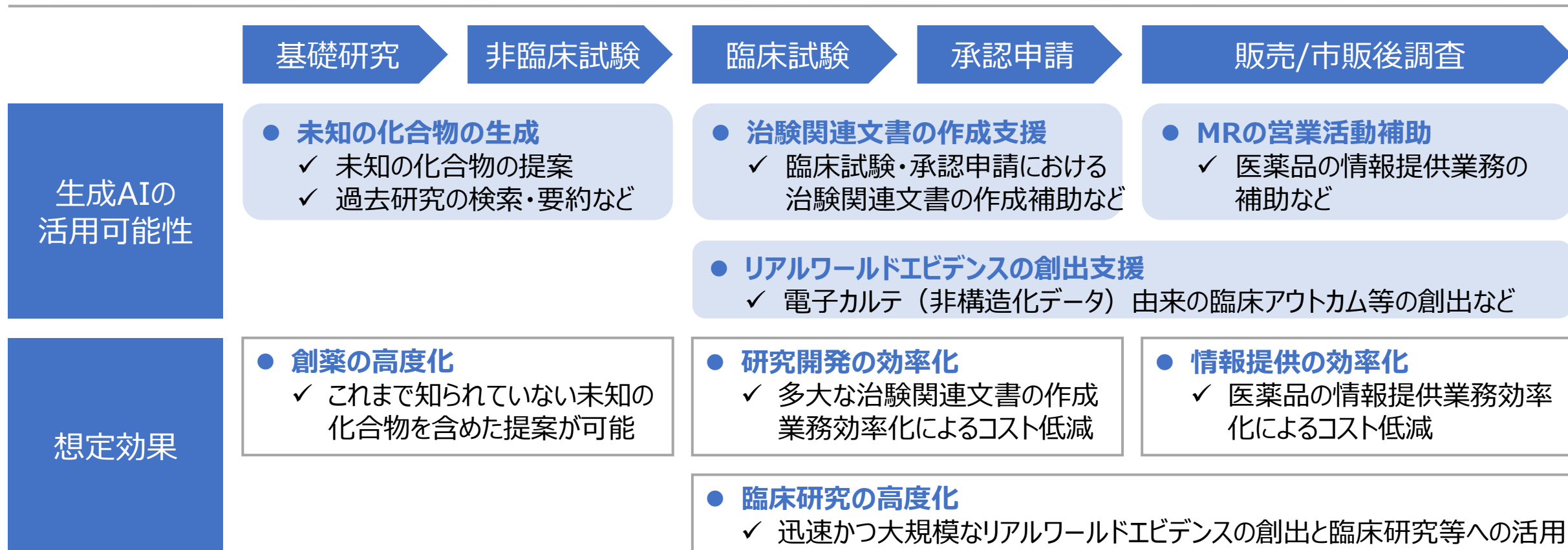
- 「統合型ヘルスケアシステムの構築」は、5つのサブ課題が設定されており、PRIME-Rは、その一つ「**患者・医療機関支援ソリューション**」に関するサブ課題のうち、研究開発テーマB-3「**症例報告・病歴要約支援システム開発を通じた臨床現場支援**」の研究開発機関として採択
- 「退院時サマリ」「診療情報等提供書」等のドキュメントの半自動生成を実現することにより医療DXを推進



※ 出典：PRIME-R HP

製薬産業においては、生成AIは「基礎研究」「臨床試験・承認申請」「販売/市販後調査」での活用が期待されており、特に、未知の化合物の生成への活用を通じた創薬の高度化、治験関連文書の作成支援への活用を通じた研究開発の効率化、リアルワールドエビデンスの創出支援への活用を通じた臨床研究の高度化への期待が大きいです。

生成AIによるバリューチェーンへの影響 製薬産業



※ 出典：みずほ銀行産業調査部「みずほ産業調査 Vol.74」、日本製薬工業協会公開資料より、PRIME-R作成

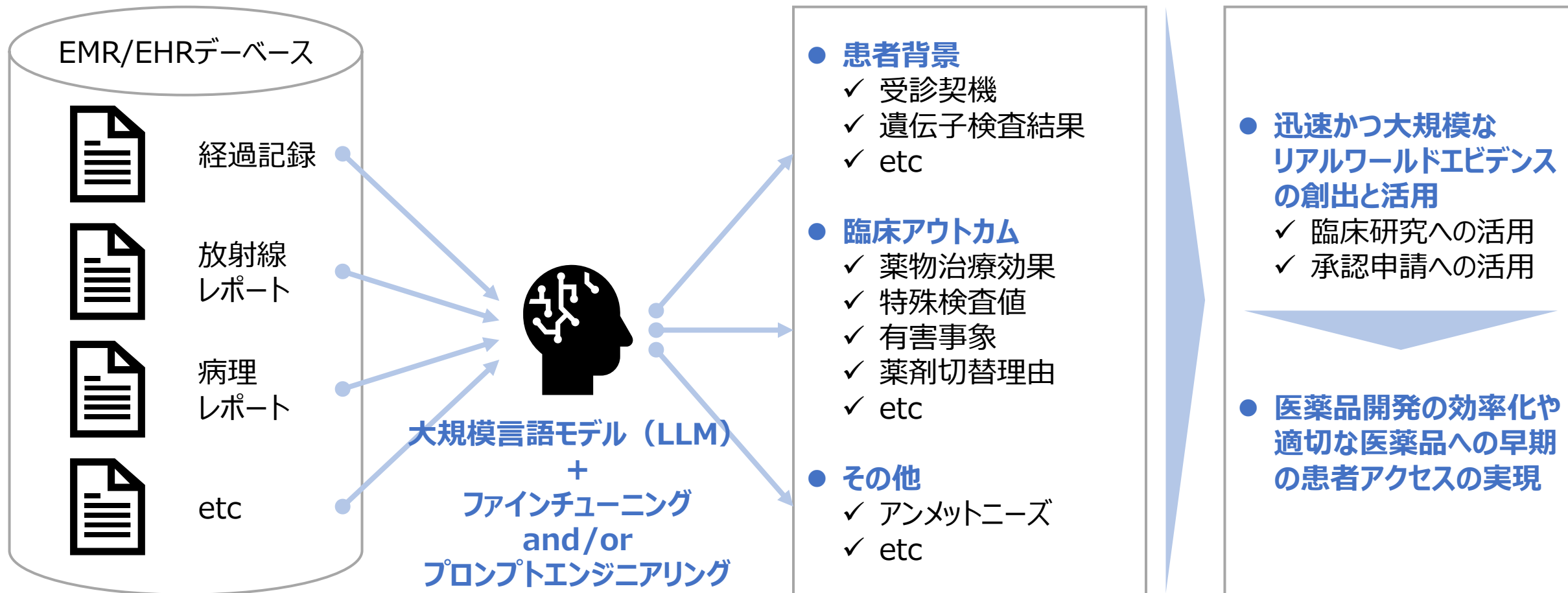
EMRやEHRデータベースの電子カルテ（非構造化データ）に対して、生成AI（LLM+ファインチューニング and/or プロンプトエンジニアリング）を活用し、臨床アウトカムなどのリアルワールドエビデンスを創出したうえ、製薬企業様の臨床研究などに活用。

電子カルテ（非構造化データ）

生成AI

リアルワールドエビデンス

製薬企業様の目指す姿



P社は、M大学1施設の電子カルテデータを用い、肺がん患者の薬物治療効果判定BERTモデルを構築し、多施設データへ適用。臨床研究で用いられる評価項目（無増悪期間：TTP）を評価し、モデルの実用性を確認。モデルが推定した薬物治療効果から算出したTTPは人が抽出した結果と同様の傾向を示しており、前向きにデータ収集する臨床研究に比べ、より迅速かつ大規模な肺がん患者の薬物治療効果のエビデンスが得られる可能性が示唆された。

事前学習 (pre-training)
※教師なし学習

タスクへの適用 (fine-tuning)
※教師あり学習

臨床研究における実用性の検証

薬物治療効果判定AIモデルの宮大データでの構築 (宮大共同研究)

- 診療ガイドライン
- 論文・症例報告
- 代表的医療機関のHP
- 宮大の電子カルテなど



NTT版BERTモデル

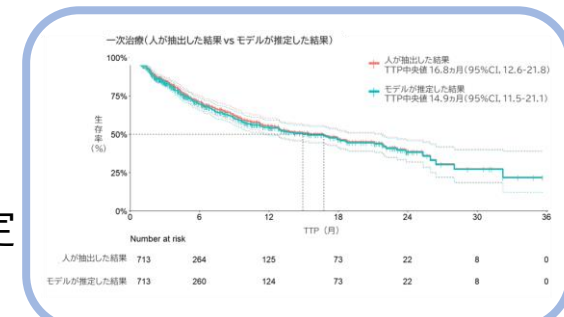


製薬業界特化BERTモデル

- 少量の宮大の教師データ
- ✓ 薬物治療効果をラベリングした経過記録・放射線レポートなどの文書



薬物治療効果判定BERTモデル



薬物治療効果判定AIモデルの多施設データへの適用 (千年カルテ)

※ NTT版BERTモデルは、Googleが開発したBERTモデルを基に、NTTメディアインテリジェンス研究所が日本語Wikipediaなどより収集した日本最大規模のコーパスで学習させたBERTモデルです



多施設の経過記録・放射線レポートなどの文書



薬物治療効果判定 (奏効or安定or進行)

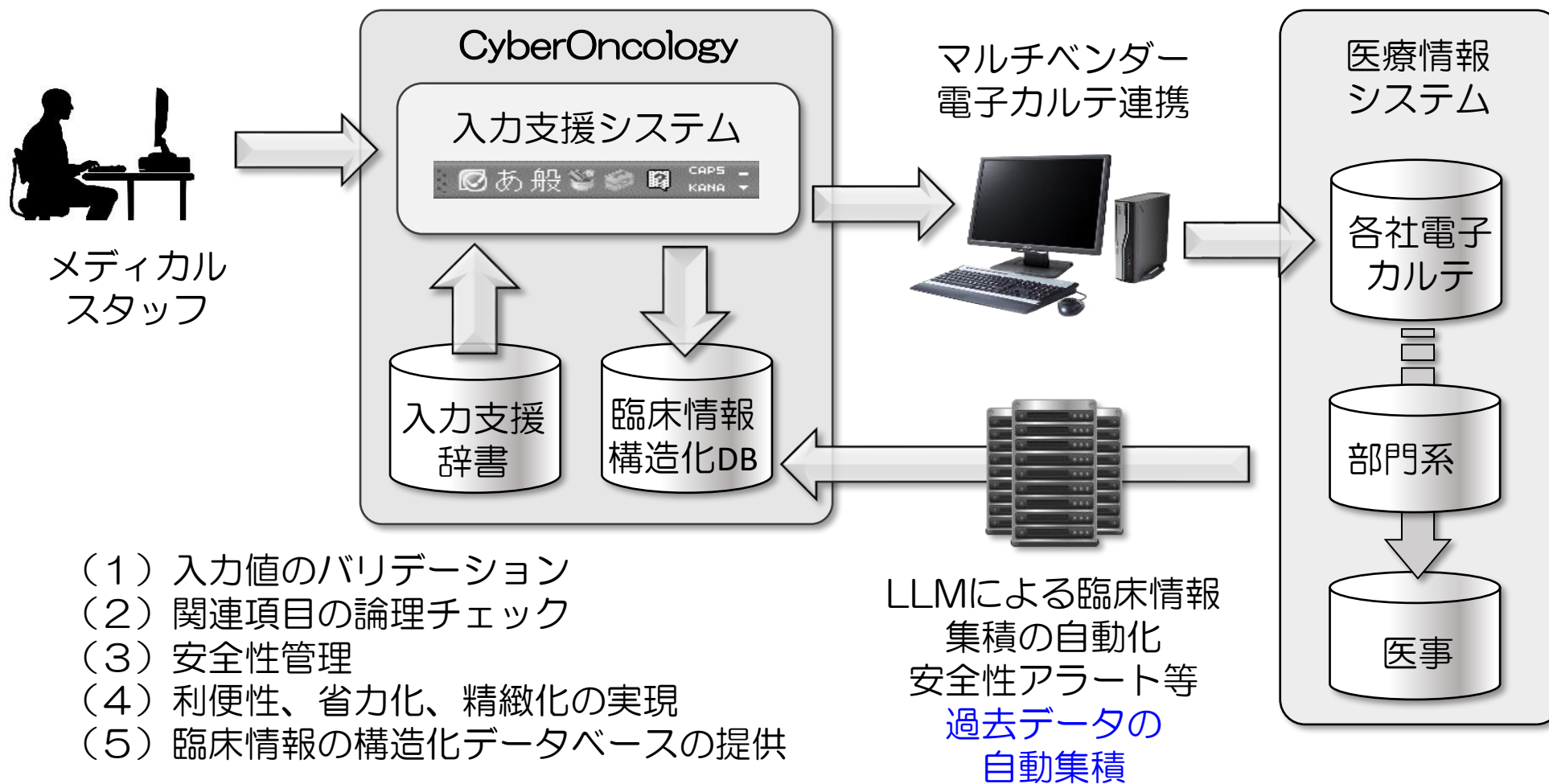


臨床研究で用いられる評価項目 (TTP) を治療ライン毎に評価

※ 出典：P社学会発表・論文 (<https://doi.org/10.1007/s12325-022-02397-7>など) ・HPより、PRIME-R作成

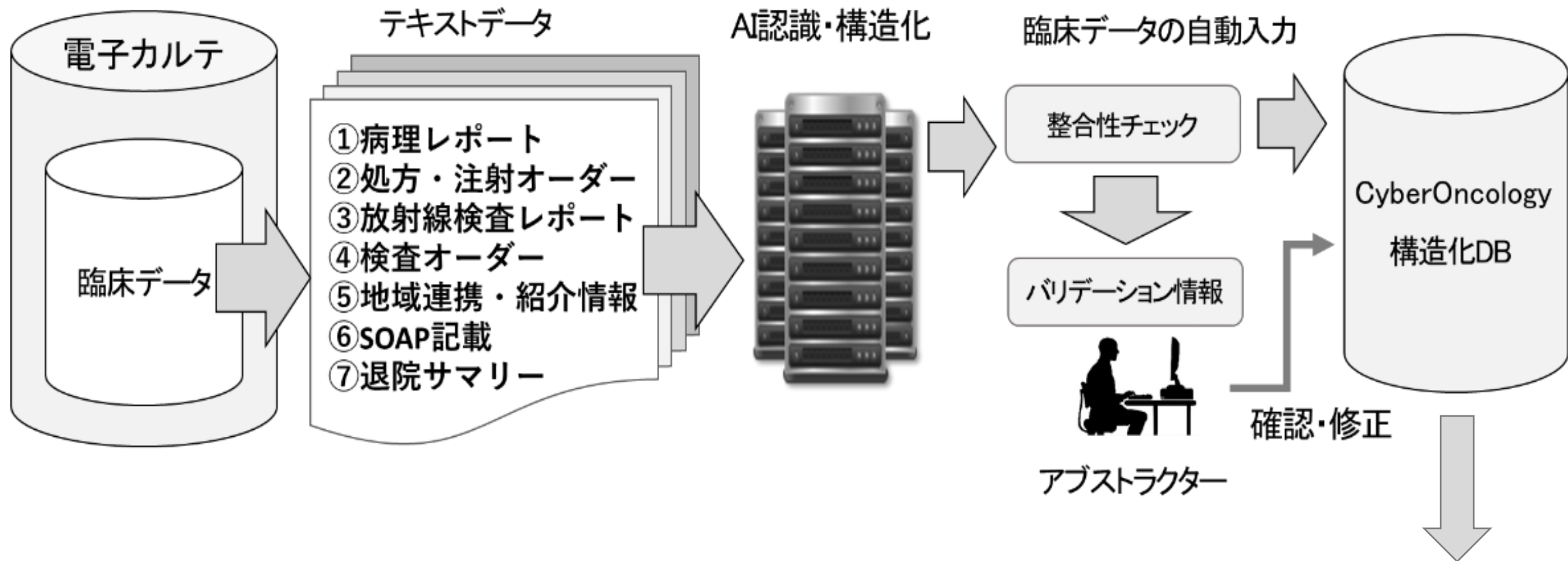
3. 大規模言語モデルによる リアルワールドデータ収集の最前線

がん薬物療法支援システム



- (1) 入力値のバリデーション
- (2) 関連項目の論理チェック
- (3) 安全性管理
- (4) 利便性、省力化、精緻化の実現
- (5) 臨床情報の構造化データベースの提供

LLMによる臨床情報
集積の自動化
安全性アラート等
過去データの
自動集積



- C-CAT
- 退院サマリー、紹介状（SIP3研究）
- 各学会レジストリ（認定医、専門医、指導医）

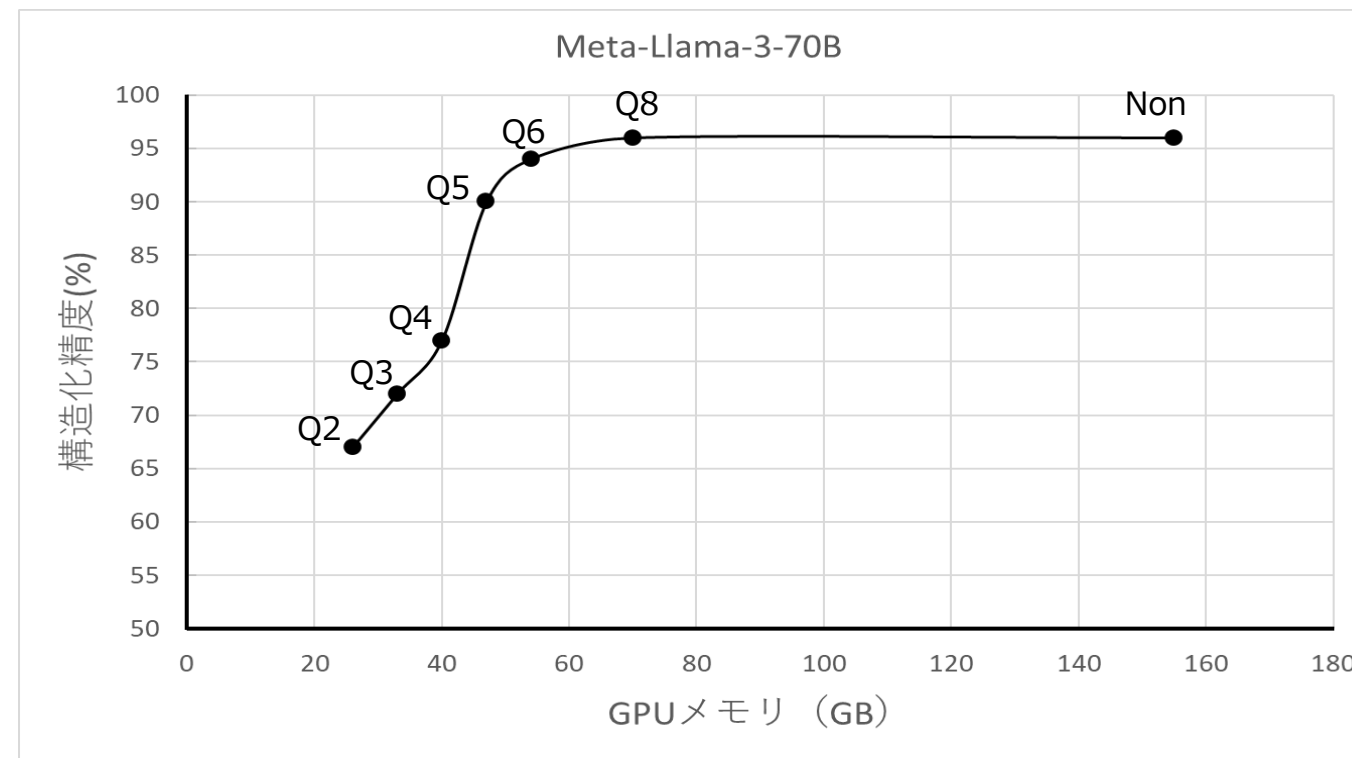
・構造化精度80%以上を確保するには70B（700億）以上のパラメータサイズが必要

2023年12月時点の簡易比較

項番	オープンソース・英語版			日本純正	Llama2の日本語継続学習						
	BingAI	Llama 2-7B	Llama 2-13B	Llama 2-70B	llm-jp-13B	youri-7B	ELYZA-japanese-Llama-2-7B	ELYZA-japanese-Llama-2-13B	Swallow-13B	japanese-stablelm-beta-70B	Swallow-70B
構造化精度 (%)	98	20	34	70	28	4	14	70	78	80	94

・臨床現場導入に向けたAIの軽量化（量子化ビット数の検証）

・70Bのパラメータサイズでは、5～6ビット(Q5～Q6)の量子化が最適。



* Llama2～Llama3.1は、Meta社のオープンソースLLMです。

* Llama3 Swallow-70～ Llama3.1 Swallow-70Bは、東京科学大学・情報理工学院がLlama3をベースに日本語継続学習学習したオープンソースLLMです。

- 左図に電子カルテの経過記録例、右図にLLMによるJSON形式での構造化データ抽出例を示しています。
- 経過記録には、カルテに散見される西暦や日付の省略形を記載し、事象の把握の理解度を検証できるようにしています。

【構造化評価文：電子カルテの経過記録例】

2019年12月初旬に胸痛、背部痛を自覚。近医を受信し左肺門部腫瘍を指摘され、1月7日に当院を紹介受診。同日に胸腔穿刺を施行し、得られた胸水から肺腺癌と診断 T4N1M1c, StageIVC, BRA, PUL, LYM, PLE, OSS, EGFR(L858R+), KRAS-, BRAF(V600E)-, ROS1-, PDL-1 < 0%, ALK-

1/31～：C1-7頸椎転移に対し緩和的放射線治療(30Gy/10fr)施行

2/6～：1stline Osimertinib 80mg/dayを開始(28日分)。

11/4：CTにて左肺門部腫瘍、左肺尖結節、肝転移、骨転移増大を認めPDと判断。

11/19～2/10：2nd line CBDCA/PTX/Bev/Atezoを4course施行

2021/3/2：効果判定にて原疾患の増悪を認めPDと判断。

3/16～4/13：3rd line DOC+RAM 2course施行

5/18：効果判定にて両肺の小結節は増加・増大と両側胸水の増加がありPDと判断

5/20：胸水コントロール目的に入院。

5/21：左癌性に対して胸水左胸腔ドレーン挿入

5/24：左胸膜癒着術(ユニタルク4g)を施行。

5/27～：4th line EGFR-TKI rechallenge(Afatinib 20mg/day)開始



【LLMによるJSON形式での構造化データ抽出例】

```
.....
{
  "date": "2020年1月7日",
  "event": "胸腔穿刺を施行し、得られた胸水から肺腺癌と診断",
  "diagnosis": "肺腺癌",
  "treatment": "胸腔穿刺",
  "TNM_classification": "T4N1M1c",
  "stage": "StageIVC",
  "metastasis": "BRA, PUL, LYM, PLE, OSS",
  "specimen": "胸水",
  "gene_mutation": "EGFR(L858R+), KRAS-, BRAF(V600E)-,
  ROS1-, PDL-1<0%, ALK-"
},
{
  "date": "2020年1月31日～",
  "event": "C1-7頸椎転移に対し緩和的放射線治療(30Gy/10fr)施行",
  "diagnosis": null,
  "treatment": "緩和的放射線治療",
  "TNM_classification": null,
  "stage": null,
  "metastasis": "C1-7頸椎転移",
  "specimen": null,
  "gene_mutation": null
},
.....
```

経過記録例では、13の事象から成っており、各事象において抽出すべき臨床項目と項目数を示しています。

抽出する項目の総数は項目のキーを含めて100項目で構成し、正解項目の総数が構造化率（構造化精度）になるようにしています。

事象	経過記録	臨床項目	項目数
1	2019年12月初旬に胸痛、背部痛を自覚。近医を受信し左肺門部腫瘍を指摘され	日時、症状	2
2	1月7日に当院を紹介受診。 同日に胸腔穿刺を施行し、得られた胸水から肺腺癌と診断 T4N1M1c StageIVC,BRA,PUL,LYM,PLE,OSS, EGFR(L858R+),KRAS-,BRAF(V600E)-,ROS1-,PDL-1<0%,ALK-	診療日、検体キー、検体名、診断キー、診断名、TNMキー、TNM分類、Stageキー、Stage、指摘キー、Stageの間違いの指摘、転移キー、転移値（5つ）、バイオマーカーキー（6つ）、バイオマーカー値（6つ）	30
3	1/31～：C1-7頸椎転移に対し緩和的放射線治療(30Gy/10fr)施行	開始日、治療キー、治療内容、部位キー、部位名、線量キー、線量値	7
4	2/6～：1stline Osimertinib 80mg/dayを開始（28日分）。	開始日、ラインキー、治療ライン、治療キー、治療タイプ、薬剤キー、薬剤名、投与キー、投与量、期間キー、投与期間	11
5	11/4：CTにて左肺門部腫瘍、左肺尖結節、肝転移、骨転移増大を認めPDと判断。	診療日、判定手段、検査内容、判定内容	4
6	11/19～2/10：2nd line CBDCA/PTX/Bev/Atezoを4course施行	開始日、終了日、ラインキー、治療ライン、治療キー、治療タイプ、薬剤キー、薬剤名、投与キー、投与量	10
7	2021/3/2：効果判定にて原疾患の増悪を認めPDと判断。	診療日、判定手段、検査内容、判定内容	4
8	3/16～4/13：3rd line DOC+RAM 2course施行	開始日、終了日、ラインキー、治療ライン、治療キー、治療タイプ、薬剤キー、薬剤名、投与キー、投与量	10
9	5/18：効果判定にて両肺の小結節は増加・増大と両測胸水の増加がありPDと判断	診療日、判定手段、検査内容、判定内容	4
10	5/20：胸水コントロール目的に入院。	診療日、治療キー、治療内容	3
11	5/21：左癌性に対して胸水左胸腔ドレーン挿入	診療日、治療キー、治療内容	3
12	5/24：左胸膜癒着術(ユニタルク4g)を施行	診療日、治療キー、治療内容	3
13	5/27～：4th line EGFR-TKI rechallenge(Afatinib 20mg/day)開始	開始日、ラインキー、治療ライン、治療キー、治療タイプ、薬剤キー、薬剤名、投与キー、投与量	9
正解項目数の合計			100
構造化精度(%)			100

種々のLLMにおける臨床データ抽出機能の評価結果2

Swallowは
東工大・横田研
究室が開発

項番	項目数	オープンソース・英語版				日本純正	Llama2の日本語継続学習					
		BingAI	Llama2-7B	Llama2-13B	Llama2-70B	llm-jp-13B	youri-7B	ELYZA-japanese-Llama-2-7B	ELYZA-japanese-Llama-2-13B	Swallow-13B	japanese-stablelm-instruct-beta-70B	Swallow-70B
1	2	2	2	2	1	0	2	2	0	2	2	2
2	16	16	0	2	16	8	0	5	9	12	9	16
3	4	4	0	3	2	2	0	0	2	3	2	4
4	4	3	2	3	4	2	0	0	3	3	3	3
5	3	3	0	0	2	2	0	0	3	2	3	3
6	4	4	2	1	3	0	0	0	2	3	4	3
7	3	3	0	0	0	0	0	0	3	2	3	3
8	4	4	2	0	4	0	0	0	3	3	4	3
9	3	3	0	2	0	0	0	0	3	2	3	3
10	2	2	0	1	0	0	0	0	2	2	2	2
11	2	2	0	1	0	0	0	0	2	2	2	2
12	3	3	2	2	3	0	0	0	3	3	3	3
正解項目数	50	49	10	15	35	14	2	7	35	39	40	47
構造化率(%)	100	98	20	30	70	28	4	14	70	78	80	94

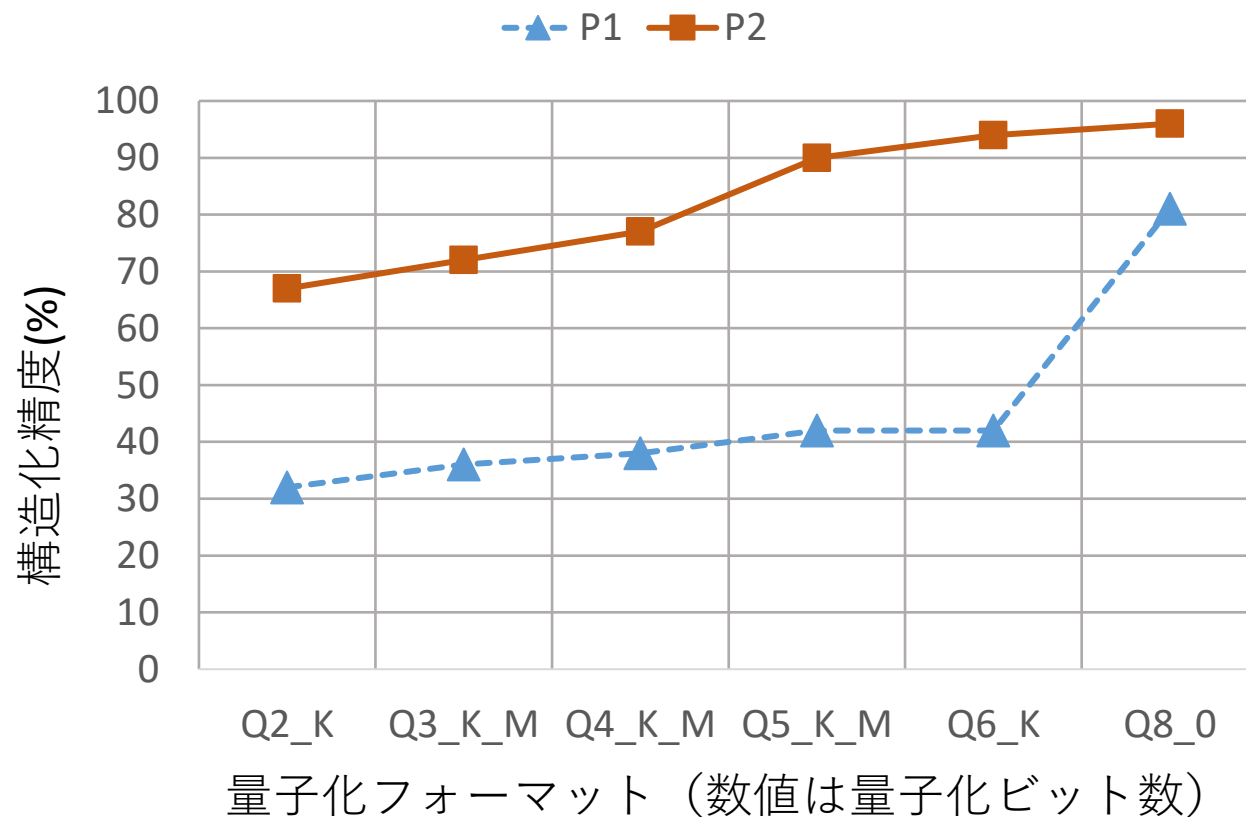
カルテには、経過記録をはじめ様々な事象が書かれているため、臨床情報をくまなく抽出するためには、汎用性のある簡潔なプロンプト記述が有効です。一方汎用性のある抽象的な記述は、量子化の影響を受けやすいことが明らかになっています。ここでは、細かさの異なる2つのプロンプトの例を用いてLLMの量子化の影響を説明します。

【プロンプト P1：簡易なプロンプト記述】

以下のテキストに書かれた事柄を時系列にJSON形式で構造化し、可能な限り詳細に抽出してください。

【プロンプトP2：詳細なプロンプト記述】

以下のテキストに書かれた事柄を時系列に詳細に全ての事象をJSON形式で構造化し、改行を加えて見やすく表示してください。なお症状や検査検体、診断名、TNM分類、ステージ、転移部位、遺伝子変異などについても詳細に抽出してください。また治療においては、治療開始日、治療終了日、1stlineや2ndlineなどの治療ライン、治療のタイプ、薬剤名、投与量などを詳細に記述してください。また増悪などの効果判定では、検査手段や判定根拠、判定結果も示してください。

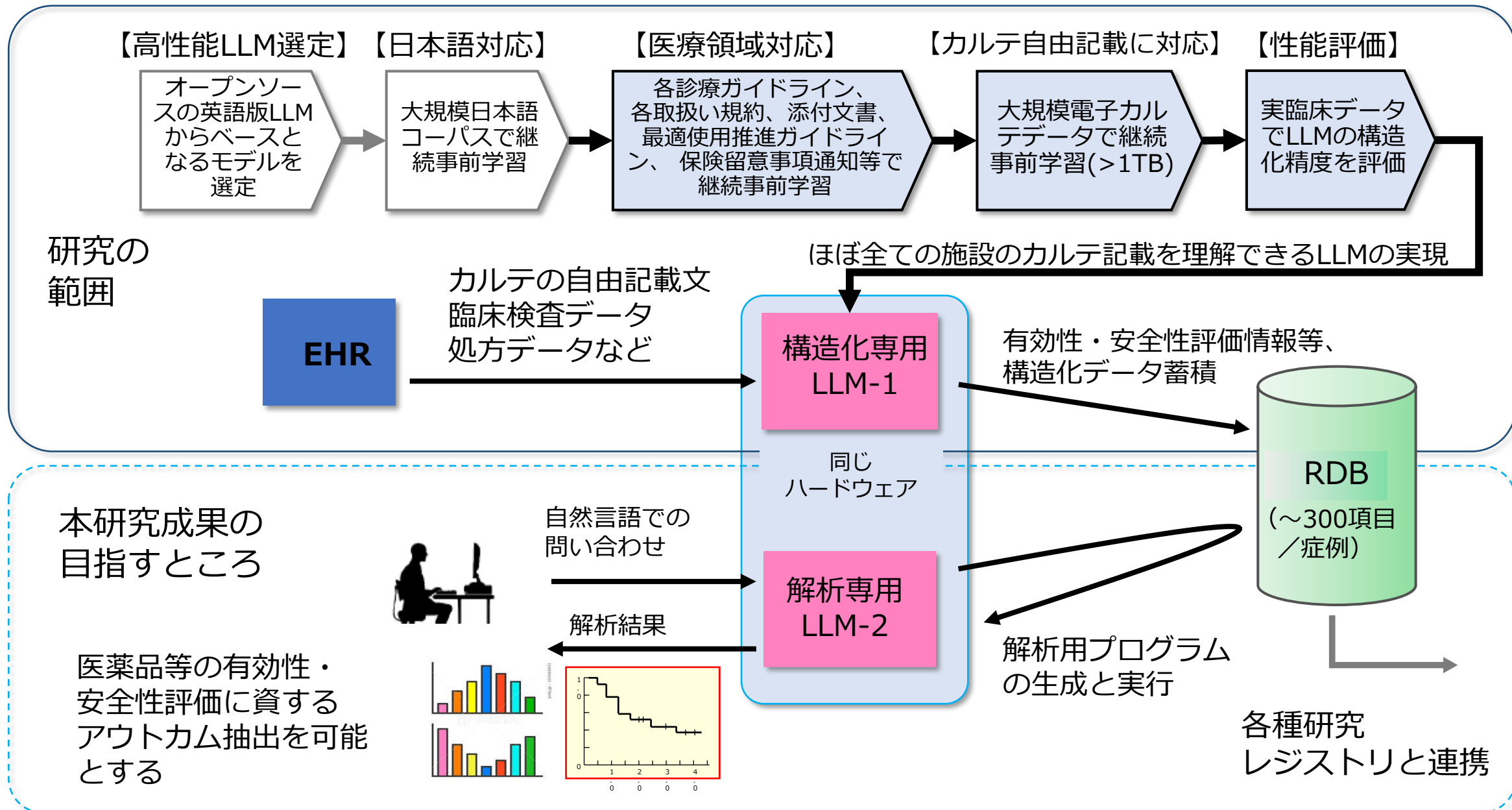


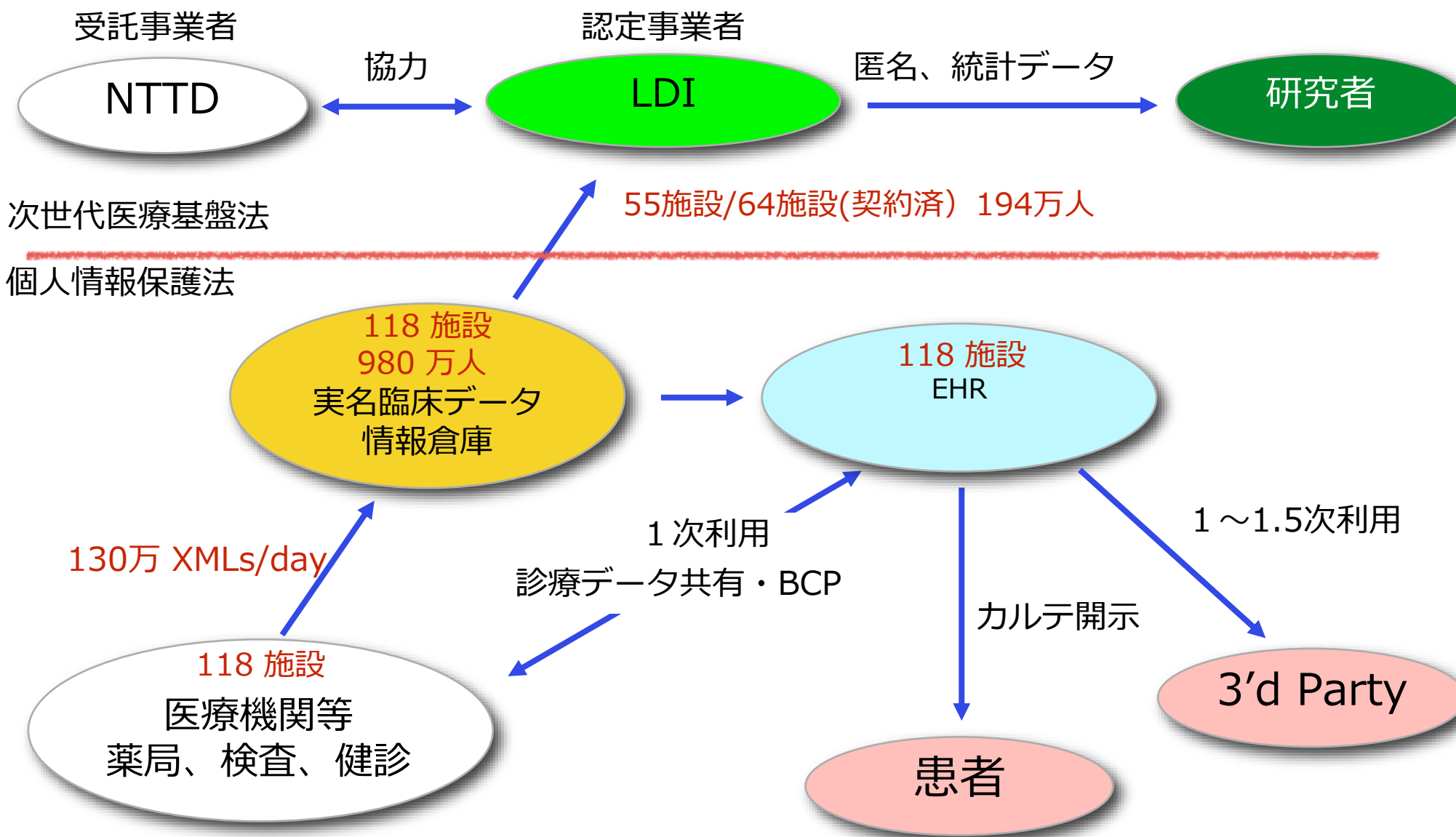
1) 令和5年度戦略的イノベーション創造プログラム (S I P) 第3期 応用研究 2023年4月 - 2028年3月

統合型ヘルスケアシステムの構築, テーマB-3「症例報告・病歴要約支援システム開発を通じた臨床現場支援」 (PRiME-R)

2) R6年度厚生労働科学研究費 臨床研究等 ICT 基盤構築・人工知能実装研究事業 2024年4月～2027年3月

大規模言語モデル (LLM : Large Language Model) を活用した医薬品等の有効性・安全性評価のためのアウトカム抽出の方法論の確立に向けた研究 (24AC1004) (京都大学、東工大、岐阜大、広島大、PRiME-R)







Appendix

ご質問などありましたら、以下までご連絡ください。

問合せ先

新医療リアルワールドデータ研究機構株式会社 (PRIME-R)

長谷川 義行 <yoshiyuki.hasegawa@prime-r.inc>



新医療リアルワールドデータ研究機構株式会社
Prime **R**esearch **I**nstitute for **M**edical **R**WD, Inc.