

令和 4 年 4 月 23 日現在

機関番号：17102

研究種目：若手研究

研究期間：2018～2021

課題番号：18K14984

研究課題名（和文）機械学習技術を用いた医薬品の投与量チェックシステムの構築と実臨床への応用

研究課題名（英文）Construction of drug dose check system using machine learning technology and application to clinical practice

研究代表者

永田 健一郎（Nagata, Kenichiro）

九州大学・大学病院・薬剤師

研究者番号：30812896

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 3,200,000円

研究成果の概要（和文）：薬剤の過量投与は有害事象の発現を引き起こし、過少投与は治療効果の減弱を招くことから、過量処方・過少処方を高精度に検出可能なシステムの開発が望まれている。本研究では、機械学習による異常検知の代表的なアルゴリズムであるone-class support vector machineを用いることによって、医薬品の過量処方・過少処方を高精度に検出可能であることを明らかにした。

研究成果の学術的意義や社会的意義

本研究では、患者の年齢、体重、および薬剤の投与量を基に構築したone-class support vector machine（OCSVM）モデルが、薬剤の過量処方・過少処方の検出において有用であることが示された。また、OCSVMは他の機械学習アルゴリズム（local outlier factor, isolation forest, およびrobust covariance）の中で最も高い検出性能を有していたことから、OCSVMの活用が、より高精度な薬剤投与量チェックシステムの開発のために有用であることが考えられた。

研究成果の概要（英文）：Overdose prescription errors sometimes cause serious life-threatening adverse drug events, while underdose errors lead to diminished therapeutic effects. Therefore, it is important to detect and prevent these errors. In the present study, we used the one-class support vector machine, one of the most common unsupervised machine learning algorithms for anomaly detection, to identify overdose and underdose prescriptions.

研究分野：医薬品情報

キーワード：処方チェックシステム 機械学習

科研費による研究は、研究者の自覚と責任において実施するものです。そのため、研究の実施や研究成果の公表等については、国の要請等に基づくものではなく、その研究成果に関する見解や責任は、研究者個人に帰属します。

1. 研究開始当初の背景

今日、医療現場では各種業務システムの電子化が推進され、医師の処方に対するチェックシステムが多くの医療施設に導入されている。既存の処方チェックシステムは、添付文書を基に予め作成されたルールに基づきアラートを表示するルールベースシステムである。しかしながら、薬剤の投与量に関してはルール作成に必要な情報が添付文書に明確に記載されていないことが多く、実用性の高いチェックシステムを構築できない状況にある。薬剤の過量投与は有害事象の発現を引き起こし、過少投与は治療効果の減弱を招くことから、過量処方・過少処方を高精度に検出可能なシステムの開発が望まれている。

近年、コンピューターの処理能力が飛躍的に向上したことにより、人工知能研究の一領域である機械学習の技術が、様々な分野で活用されるようになってきた。機械学習とは、コンピューターに大量のデータ(学習データ)を与え、自動的・反復的に学習させることで何らかの規則構造(モデル)を見出し、新規データをモデルに当てはめることで、結果を予測する手法のことを言う。投与量チェックシステムに必要なとされる機能は、大量の正常データ(適切な処方)の中から、ごくまれに発生する異常データ(過量処方、過少処方)を検出することと捉えることができる。このような課題は、機械学習の学術領域では、異常検知の問題として研究が行われており、いくつかの解析手法が既に確立されている。

2. 研究の目的

本研究では、機械学習による異常検知の代表的なアルゴリズムである one-class support vector machine (OCSVM) を用いてモデル構築を行い、医薬品の過量処方・過少処方に対する検出性能を評価することを目的とした。

3. 研究の方法

対象期間(2014年1月1日~2019年12月31日の6年間)における処方データを電子カルテから抽出し、解析対象とした経口薬 21 薬剤について、患者の年齢、体重、および薬剤の投与量を基に OCSVM モデルを構築した。実臨床における疑義照会事例のデータを OCSVM モデルへ適用し、異常データとして検出されるかどうかを検討した。次に、対象期間における処方データを基に、シミュレーションデータ(正常処方データ[添付文書および UpToDate 記載用量の範囲内]、過量処方データ[最大用量の2倍]、および過少処方データ[最小用量の0.1倍])を作成した。シミュレーションデータを OCSVM モデルへ適用し、Precision(適合率)、Recall(再現率)、F-measure(適合率と再現率の調和平均)を指標として、OCSVM モデルの検出性能を評価した。さらに、OCSVM および他の機械学習アルゴリズム(local outlier factor[LOF]、isolation forest[ISO]およびrobust covariance[RC])のハイパーパラメータを最適化し、各モデルの検出性能を比較した。

4. 研究成果

実臨床における疑義照会事例(31事例)のデータを OCSVM モデルへ適用したところ、27事例(87.1%)が異常データとして検出された。シミュレーションデータに対する OCSVM モデルの検出性能を表1に示す。OCSVM モデルは過量処方を極めて高い精度で検出したが、過少処方に対しては若干検出精度が低下していた。実臨床では、患者の副作用発現リスクを考慮して、最小用量を下回る投与量が選択されるケースがあり、このような処方がモデル構築時のデータに混在するため、過少処方の検出が困難となっている可能性が考えられた。アセトアミノフェン細粒のシミュレーションデータを基に構築した OCSVM モデルの3次元プロットを図1に示す。過量処方の100%、および過少処方の96.9%が OCSVM モデル境界面の外側に分布し、異常データとして検出された(図1)。

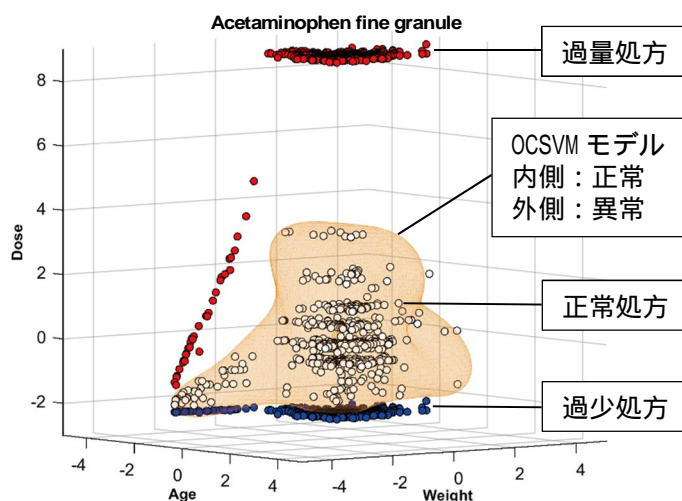


図1. OCSVM モデルによる過量処方・過少処方の検出

表1. シミュレーションデータに対する OCSVM モデルの検出性能

	Precision	Recall	F-measure
過量処方	0.986	0.964	0.973
過少処方	0.980	0.794	0.839

OCSVM モデルの検出性能に対するハイパーパラメータの影響を図 2 に示す。Precision と Recall は反比例関係にあり、 γ が大きいと Recall が高値となり、 γ が小さいと Precision が高値となることが示された(図 2A・B)。このことから、高リスク薬(抗がん剤等の誤投与時の患者への影響が大きい薬剤)では γ を大きく設定することで検出漏れを最小限とし、低リスク薬では γ を小さく設定することで無関係なアラートの発生を抑えることが可能となることが示唆された。

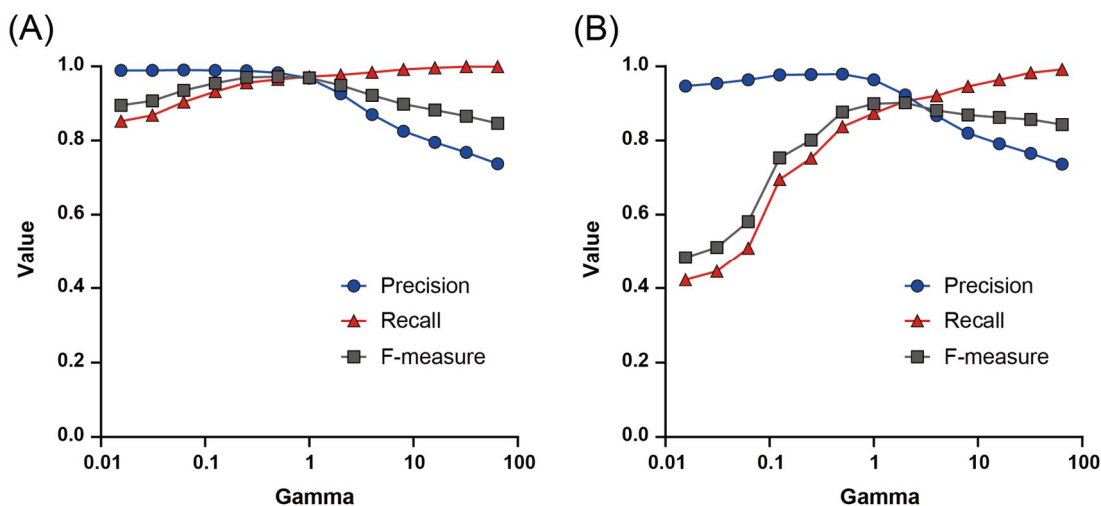


図 2. OCSVM モデルの検出性能に対するハイパーパラメータの影響
(A)過量処方解析, (B)過少処方解析。

OCSVM と他の機械学習アルゴリズムの最適化パラメータ, および過量処方・過少処方に対する検出性能の結果を表 2 に示す。LOF, ISO, および RC と比較して, OCSVM は最も高い検出性能を有することが示された(表 2)。

表 2. 各機械学習アルゴリズムにおける検出性能の比較

	アルゴリズム	最適化パラメータ	Precision	Recall	F-measure
過量処方	OCSVM	$\gamma = 2^{-1}$, $\epsilon = 2^{-6}$	0.980	0.969	0.973
	LOF	$k = 40$, contamination = 2^{-5}	0.968	0.932	0.942
	ISO	estimators = 30, contamination = 2^{-4}	0.897	0.746	0.784
	RC	contamination = 2^{-4}	0.874	0.763	0.781
過少処方	OCSVM	$\gamma = 2$, $\epsilon = 2^{-5}$	0.934	0.919	0.918
	LOF	$k = 60$, contamination = 2^{-4}	0.931	0.879	0.895
	ISO	estimators = 20, contamination = 2^{-4}	0.785	0.404	0.498
	RC	contamination = 2^{-4}	0.706	0.312	0.375

本研究の結果から、患者の年齢、体重、および薬剤の投与量を基に構築した OCSVM モデルが、医薬品の過量処方・過少処方の検出において有用であることが示された。今後は、年齢、体重以外の用量調節因子(腎機能、薬物血中濃度、および各種臨床検査値等)のモデル性能に及ぼす影響を明らかにするとともに、OCSVM モデルを用いた処方チェックシステムを実臨床で稼働させ、その有用性を評価する必要がある。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計1件（うち査読付論文 1件 / うち国際共著 0件 / うちオープンアクセス 1件）

1. 著者名 Kenichiro Nagata, Toshikazu Tsuji, Kimitaka Suetsugu, Kayoko Muraoka, Hiroyuki Watanabe, Akiko Kanaya, Nobuaki Egashira, Ichiro Ieiri	4. 巻 16
2. 論文標題 Detection of overdose and underdose prescriptions -An unsupervised machine learning approach	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 PLOS ONE	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1371/journal.pone.0260315	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている（また、その予定である）	国際共著 -

〔学会発表〕 計2件（うち招待講演 0件 / うち国際学会 0件）

1. 発表者名 永田健一郎, 辻敏和, 村岡香代子, 渡邊裕之, 金谷朗子, 江頭伸昭, 家入一郎
2. 発表標題 機械学習を用いた医薬品の過量・過少オーダの検出
3. 学会等名 第30回日本医療薬学会年会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 永田 健一郎, 村岡 香代子, 石田 茂, 齊藤 麻美, 辻 敏和, 渡邊 裕之, 金谷 朗子, 増田 智先
2. 発表標題 診療データの解析による医薬品適正使用のための注意喚起情報シートの作成と評価
3. 学会等名 第28回日本医療薬学会年会
4. 発表年 2018年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

6. 研究組織

氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
---------------------------	-----------------------	----

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8 . 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関
---------	---------