

令和 5 年 6 月 15 日現在

機関番号：23701

研究種目：基盤研究(C)（一般）

研究期間：2020～2022

課題番号：20K10400

研究課題名（和文）分光スペクトルイメージ技術を用いた革新的な医薬品鑑査システムの開発

研究課題名（英文）Development of novel prescription checking system using spectrum imaging technology

研究代表者

小林 亮（Kobayashi, Ryo）

岐阜薬科大学・薬学部・講師

研究者番号：50555662

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 3,400,000円

研究成果の概要（和文）：薬剤に関連する医療過誤は重大な転機をもたらす可能性がある。薬剤に関連する過誤の発生を防ぐために鑑査支援システムが使われるが、無刻印の錠剤や粉末、粉碎後の錠剤等の鑑別は困難である。本研究では分光スペクトルイメージ技術を用いて、確認が困難な無刻印の錠剤や粉碎後の判別困難な粉末医薬品の判別を試み、錠剤については表面の性状が異なる医薬品および外観の色が異なる医薬品については分類することができた。また、粉碎後の錠剤についても一部は分類が可能であった。薬剤の情報があり分光スペクトルイメージのデータが対照として設定できる場合には、分光スペクトルイメージングを医薬品鑑査に利用できる可能性がある。

研究成果の学術的意義や社会的意義

現在用いられている医薬品鑑査の支援システムはいずれも薬剤の調整前に確認することを前提としたシステムであり、調整後の医薬品を確認するシステムはほとんどない。今回分光スペクトルイメージング技術により、無刻印の薬剤、粉末医薬品、粉碎後の錠剤等を分類することができたことから、様々な医薬品のスペクトルイメージングデータを保存し、機械学習等と組み合わせることで、粉末医薬品や粉碎後の錠剤等の調整後の医薬品薬剤の鑑査に応用できる可能性がある。また災害等で医薬品のみを持参された場合にもこれらの医薬品の鑑別に応用できる可能性がある。

研究成果の概要（英文）：Drug-related medical errors can have serious consequences. Although identification support systems are used to prevent the occurrence of drug-related errors, it is difficult to distinguish unmarked tablets, powders, and tablets after crushing. In this study, we investigated to identify unmarked tablets, which are difficult to identify, and powdered drugs, which are difficult to identify after crushing, using spectral imaging technology. As a result, it was possible to classify the tablets for drugs with different surface properties and drugs with different appearance colors. In addition, some of the tablets after crushing could also be classified.

In the case information on the drug is available and spectral image data can be setting as a control, spectral imaging is possible to use for drug identification.

研究分野：医療薬学

キーワード：医療安全 分光スペクトルイメージング 医療過誤 医薬品鑑査 院内製剤

## 1. 研究開始当初の背景

薬剤に関連する過誤は最も典型的な医療過誤のひとつである。2018年度の医療事故情報収集等事業年報（日本医療評価機構）によると、ヒヤリ・ハット報告事例のうち、医薬品に関連する過誤は292,416例（31.7%）と最も多く、実施された場合に濃厚な処置を必要とされる事例や最悪死亡に繋がるような重大な事例が3.5%程度含まれていたことも報告されている。

医薬品鑑査は薬剤関連の過誤を防ぐ最も重要なプロセスである。平成28年度にすべての内服薬、外用薬、注射薬にGS-1コードが表示されたこともあり、錠剤や外用薬については、GS-1コードを利用した調剤・鑑査支援システム等が開発されている。一方、錠剤を粉碎した場合や顆粒剤や散剤等の粉末医薬品、シロップ剤等の水剤を含む錠剤・外用薬以外の医薬品については、計量前にGS-1コード等で認証・記録するシステムが開発・使用されているが、システムを使用しf判別することは困難である。さらに市販される医薬品で治療が困難な場合に試薬等を用いて院内で作製する「院内製剤」が用いられるが、調整間違いに伴う高濃度製剤の投与による死亡事例等複数の事例が問題となっている。院内製剤でも作製前に試薬の確認等を行うが、作製後の確認は液体クロマトグラフィー・質量分析機（LC-MS）等の設備の整った施設以外では実施できない。また現実的にはすべての製剤に対して作製後の確認を実施するのは困難である。

1999年に発表された“To Err is Human: Building a Safer Health System”（Edited by: Kohn LT, Corrigan JM, Donaldson MS (2000)）では医療過誤は医療行為におけるどの過程においても起こり得るものであるとされている。現状の医薬品鑑査システムは、作製前の確認により間違えたものを取らないこと等を排除することを前提にしており、確認後に発生する取り違い等のエラーを排除することに対応したシステムはほとんどない。また医薬品鑑査については患者が他の医療機関から処方された薬を持参する場合に粉末医薬品等は情報がない場合には判別ができないことも問題である。これらのことから簡便に作製後の粉末・液体医薬品や院内製剤を定性・定量し、鑑査できるシステムの開発が望まれる。

ハイパースペクトルイメージングは対象物からセンサーに入射する電磁スペクトルを平面的に観測する技術であり、空間方向に加え波長方向に次元を持つデータとなるため、各ピクセルで連続的な電磁スペクトル特性が得られる。そのため観測物の詳細な情報把握が可能となり、森林管理、精密農業、生態系監視などの地球観測に加えて、食品等の品質管理などさまざまな分野で利用が検討または実用化されている。ハイパースペクトルイメージング技術は用いるカメラの価格が1,000万以上と非常に高価かつ大型であったため、これまで用いられる分野が限られていたが、近年医療の分野においても、がん細胞の顕微鏡画像上での分離等に応用が試みられている。

## 2. 研究の目的

ハイパースペクトルカメラは小型化・低価格化が進んでおり、小規模事業者でも利用可能となってきている。また可視光から近赤外、紫外領域まで様々な波長のカメラが利用可能となってきている。これまで医薬品鑑査で用いられていない新規技術を取り入れて、医薬品鑑査システムを開発することで、他の技術では確認できない事象を確認できるのではないかと考えた。また調剤機器にハイパースペクトルカメラを追加することで、省スペースな鑑査システムが構築でき、調剤ロボット等の大がかりな設備が設置不可能な薬局等において利用できるとともに、また設備が整っている施設においても、調剤後の薬剤判別ができることで医薬品鑑査の精度向上に繋がるのではないかと考えたことから、本研究の目的はハイパースペクトルイメージング技術を用いて、これまで確認が困難であった調剤後の判別困難な粉末・液体医薬品や院内製剤に関して簡便な定性・定量法を確立し、施設の規模に関わらず利用可能な医薬品鑑査システムに応用できるかを検討することとした。

## 3. 研究の方法

検討にはハイパースペクトルカメラとは以下のスペックを有するIMEC SNAPSCAN VNIR<sup>®</sup>を用いた。

波長領域：470 nm～900 nm、波長数：150バンド、画素数：3650×2048 pixel、ソフトウェア：HIS Studio

撮影方式としてはスペクトル取得に時間を要するものの最も高いスペクトル品質を得ることができると分類に有利であると考え、スナップスキャン方式を用いた。

画像を取得後、ソフトウェア上で画像取得後範囲を指定し、指定範囲のスペクトルを取得後、任意で着色を設定し、それぞれ薬剤が分類できるかを検討した。なお分類を行う薬剤としては、無記載、無刻印で販売されている薬剤の中で流通状況から購入可能であった23種の錠剤を用いた。

検討としては以下の検討を行った。

：同一系統の色、類似した大きさの薬剤についてハイパースペクトルカメラを用いて、スペクトル画像を取得し分類した。2種類の医薬品の分類、3種類の医薬品の分類を行い、分類を行う薬剤以外の薬剤も加えた状況での検討も行った。

：同一系統色の粉末医薬品と異なる系統色の粉末医薬品を用いて錠剤の医薬品と同様にハイパースペクトルカメラを用いて、スペクトル画像を取得し分類を行った。

#### 4. 研究成果

取得したスペクトル例（図1）と錠剤のイメージング分類例（図2、3）を示す。図1のようにスペクトルが明確に分かれる場合には、図2の異系統色の分類例のように、明確に分類することができた。一方、同系統色の場合には一部スペクトルが重複する場合があります、図3の同系統色の分類例のように分類が難しい場合があった。また同一の薬剤で規格が異なる薬剤の場合には錠剤表面の性状が同じため、分類ができなかった。

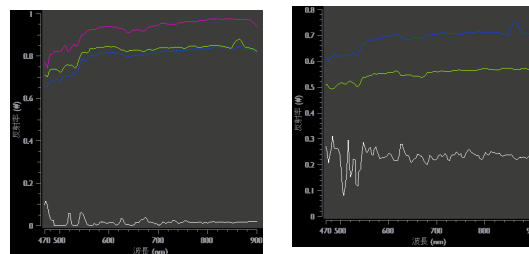


図1. 取得したスペクトル例

#### 分類例: 異系統色

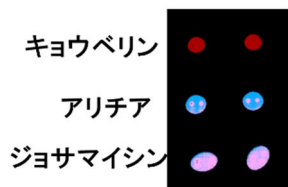
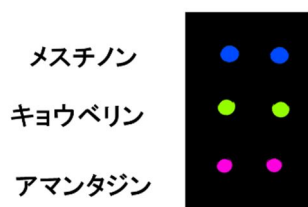


図2. 異系統色の薬剤分類例

#### 分類例: 同系統色

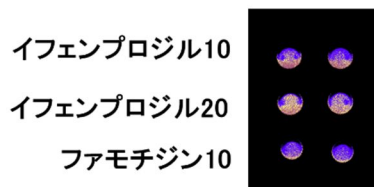
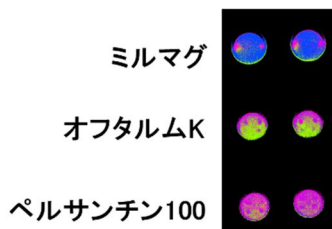
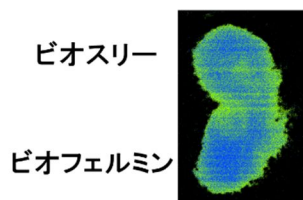


図3. 同系統色の薬剤分類例

次に散薬の分類例を示す（図4）。散薬については錠剤に比べても同一系統色の場合は、さらにスペクトルが類似しているものが多く、分類が困難であった。また錠剤の場合と異なり、異系統色の場合でも分類が困難な場合もあった。

#### 分類例: 同系統色



#### 分類例: 異系統色

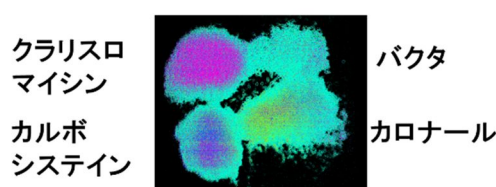


図4. 散薬の薬剤分類例

錠剤を粉砕した場合においても分類できる場合もあったが、多くは同一系統色のため分類困難であった。また錠剤、散薬ともに2剤、3剤で分類できた場合においても、4剤以上となった場合にはスペクトルの重複が発生するために分類することができなくなった。以上、本検討の結果の概要については表1に示す。

今回の結果から、同一系統色かつ素材が似た薬剤の分類には課題が残るが、同一系統の薬剤でも分類することができるため、機械学習等と組み合わせることで薬剤の鑑査に応用できる可能性がある。得に持参薬等で薬剤のある程度の情報があるものの、実際の薬剤があって鑑別ができない場合や災害時等で薬剤の鑑別が必要な場合においては、比較的小型のカメラで薬剤同士を分類できるため、活用の一例となると考える。

ハイパースペクトルイメージングは、画像を用いた手術切除後のマージンの確認（Clin Cancer Res., 25:3572-3580, 2019）やプローブを用いた SARS-CoV2 ウイルスの検出（ACS Nano., 15:13742-13758, 2021）等、医療分野での応用が検討されている。今後さらに検討を進め、医薬品鑑査の分野で応用することを検討したい。

	商品名	性状	最大錠径/厚さ (粉末は記載なし)	同一系統色 分類	異系統色 分類
白色	ミルマゲ錠	素錠	10.5mm/4.9mm	3剤以上不可	可能
	オフタルムK配合錠	糖衣錠	9.6mm/4.7mm	3剤以上不可	可能
	ペルサンチン錠100mg	糖衣錠	約9.5mm/約5.5mm	3剤以上不可	可能
	ピリドキサル錠10mg「イセイ」	糖衣錠	8.1mm/4.4mm	3剤以上不可	可能
	ヨウレチン錠100mg	糖衣錠	8.1mm/4.4mm	3剤以上不可	可能
	オメプラゾール錠20mg「TSU」	フィルムコート錠	約7.1mm/約3.1mm	3剤以上不可	可能
	イフェンブロジル酒石酸錠10mg「ツルハラ」	フィルムコート錠	約7.0mm/約3.2mm	3剤以上不可	可能
	イフェンブロジル酒石酸錠20mg「ツルハラ」	フィルムコート錠	約7.1mm/約3.7mm	3剤以上不可	可能
	ファモチジン錠10mg「ツルハラ」	フィルムコート錠	約6.1mm/約2.6mm	3剤以上不可	可能
黄色・ 橙色	ジョサマイシン錠200mg	糖衣錠	12.4mm/6.4mm	3剤以上不可	可能
	キョウベリン錠100	糖衣錠	8.2mm/3.9mm	3剤以上不可	可能
	アリチア配合錠	糖衣錠	9.2mm/5.3mm	3剤以上不可	可能
	メスチノン錠60mg	糖衣錠	9.2mm/5.2mm	3剤以上不可	可能
	ピリドキサル錠30mg「イセイ」	糖衣錠	8.1mm/4.6mm	3剤以上不可	可能
	ペラパミル塩酸塩錠40mg「ツルハラ」	糖衣錠	約7.1mm/約4.7mm	3剤以上不可	可能
	アマンタジン塩酸塩錠50mg「ZE」	フィルムコート錠	7.1mm/3.7mm	3剤以上不可	可能
	ニフェジピン錠10mg「ツルハラ」	フィルムコート錠	約7.1mm/約3.5mm	3剤以上不可	可能
赤色	センノシド錠12mg「サンド」	糖衣錠	6.5mm/3.9mm	3剤以上不可	可能
	プルゼニド錠12mg	糖衣錠	6.0mm/4.0mm	3剤以上不可	可能
	ペルサンチン錠12.5mg	糖衣錠	6.0mm/3.7mm	3剤以上不可	可能
	ジピリダモール錠12.5mg「ツルハラ」	糖衣錠	6.0mm/3.6mm	3剤以上不可	可能
褐色	セチロ配合錠	素錠	8.6mm/4.3mm	—	可能
青	アズレン錠2mg「ツルハラ」	素錠	約9.0mm/約3.5mm	—	可能
白色	ビオフェルミン配合散	散剤	—	分類不可あり	可能
	ビオスリー配合散	散剤	—	分類不可あり	可能
	ベリアクチン散1%	散剤	—	分類不可あり	可能
	ホクナリンDS0.1%	ドライシロップ	—	分類不可あり	可能
	メジコンDS0.005%	ドライシロップ	—	分類不可あり	可能
	バクタ配合顆粒	顆粒	—	分類不可あり	可能
黄 白色 等	カルボシステインDS50%「タカタ」	ドライシロップ	—	2剤以上不可	可能
	クラリスロマイシンDS10%「タカタ」	ドライシロップ	—	2剤以上不可	可能
	カロナール細粒50%	細粒	—	2剤以上不可	可能

表 1. ハイパースペクトルイメージングをもちいた薬剤分類の結果概要

## 5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計6件（うち査読付論文 6件/うち国際共著 0件/うちオープンアクセス 0件）

1. 著者名 山田 紘嗣, 山田 悠人, 小林 亮, 林 秀樹, 鈴木 昭夫, 上野 隆弘	4. 巻 48
2. 論文標題 光触媒を利用した抗がん薬分解フィルムの開発	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 癌と化学療法	6. 最初と最後の頁 933-937
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Hironori Fujii, Maaya Koda, Shiori Sadaka, Koichi Ohata, Hiroko Kato-Hayashi, Hirotooshi Iihara, Ryo Kobayashi, Takuma Ishihara, Shinya Uemura, Takuji Iwashita, Hideki Hayashi, Tadashi Sugiyama, Masahito Shimizu, Akio Suzuki	4. 巻 7
2. 論文標題 Anorexia, pain and peripheral neuropathy are associated with a decrease in quality of life in patients with advanced pancreatic cancer receiving outpatient chemotherapy - a retrospective observational study.	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Journal of pharmaceutical health care and sciences	6. 最初と最後の頁 27
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1186/s40780-021-00210-1	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Koichi Ohata, Hironori Fujii, Shiori Sadaka, Hiroko Kato-Hayashi, Hirotooshi Iihara, Ryo Kobayashi, Shinya Uemura, Takuji Iwashita, Masahito Shimizu, Akio Suzuki	4. 巻 41
2. 論文標題 Comparison of Chemotherapy-induced Nausea and Vomiting Between Gemcitabine Plus Nab-paclitaxel Combination Chemotherapy and Gemcitabine Monotherapy in Patients With Advanced Pancreatic Cancer.	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Anticancer research	6. 最初と最後の頁 3643-3648
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.21873/anticancer.15154	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Daichi Watanabe, Hironori Fujii, Yunami Yamada, Nobuhisa Matsuhashi, Akitaka Makiyama, Hirotohi Iihara, Takao Takahashi, Shigeru Kiyama, Ryo Kobayashi, Kazuhiro Yoshida, Akio Suzuki	4. 巻 26
2. 論文標題 Association of albumin-bilirubin score in patients with colorectal cancer receiving later-line chemotherapy with regorafenib.	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 International journal of clinical oncology	6. 最初と最後の頁 1257-1263
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s10147-021-01910-2	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Yukina Sato, Hirotohi Iihara, Motohiko Kinomura, Chiemi Hirose, Hironori Fujii, Junki Endo, Komei Yanase, Daizo Kaito, Yuka Sasaki, Takenobu Gomyo, Chizuru Sakai, Masamichi Iwai, Yoshiki Tsuboi, Takuma Ishihara, Ryo Kobayashi, Yasushi Ohno, Akio Suzuki	4. 巻 41
2. 論文標題 Primary Prophylaxis of Febrile Neutropenia With Pegfilgrastim in Small-cell Lung Cancer Patients Receiving Amrubicin as Second-line Therapy	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Anticancer research	6. 最初と最後の頁 1615-1620
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.21873/anticancerres.14923	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Shinya Shimizu, Yuichi Hayashi, Shohei Nishida, Hironori Fujii, Mitsuhiro Nakamura, Nobuaki Yoshikura, Akihito Nagano, Junichi Kitagawa, Nobuhiro Kanemura, Kosuke Mizutani, Ryo Kobayashi, Takuma Ishihara, Hideki Hayashi, Takayoshi Shimohata, Tadashi Sugiyama, Akio Suzuki	4. 巻 -
2. 論文標題 Albumin-bilirubin score for predicting neuropsychiatric symptoms in patients receiving ifosfamide-based chemotherapy.	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Journal of clinical pharmacy and therapeutics	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) 10.1111/jcpt.13355	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	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 關谷久美子, 原田紗希, 後藤咲香, 藤井宏典, 飯原大稔, 小林亮, 鈴木昭夫.
2. 発表標題 テモゾロミド併用放射線療法における5-HT3受容体拮抗薬の連日内服の忍容性に関する検討.
3. 学会等名 第31回日本医療薬学会年会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 塚田敬義, 鈴木昭夫, 谷口泰弘, 小林亮, 飯原大稔, 熊田恵介, 村上啓雄.
2. 発表標題 抗がん剤の適応外使用の調査結果－特定機能病院.
3. 学会等名 第59回日本癌治療学会学術集会
4. 発表年 2021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
研究分担者	岡田 英志  (Hideshi Okada)  (30402176)	岐阜大学・医学部附属病院・准教授   (13701)	
研究分担者	渡邊 崇量  (Watanabe Takatomo)  (30509435)	岐阜大学・医学部附属病院・助教   (13701)	
研究分担者	富田 弘之  (Tomita Hiroyuki)  (50509510)	岐阜大学・大学院医学系研究科・准教授   (13701)	
研究分担者	鈴木 昭夫  (Akio Suzuki)  (80775148)	岐阜大学・医学部附属病院・准教授   (13701)	

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
---------	---------