

(12) 특허협력조약에 의하여 공개된 국제출원

(19) 세계지식재산권기구
국제사무국

(43) 국제공개일

2024년 3월 28일 (28.03.2024)



WIPO PCT

(10) 국제공개번호

WO 2024/063455 A1

(51) 국제특허분류:

G16H 20/10 (2018.01)

G16H 50/70 (2018.01)

G16H 10/00 (2018.01)

G16H 70/00 (2018.01)

G06N 20/00 (2019.01)

(21) 국제출원번호:

PCT/KR2023/013935

(22) 국제출원일:

2023년 9월 15일 (15.09.2023)

(25) 출원언어:

한국어

(26) 공개언어:

한국어

(30) 우선권정보:

10-2022-0120539 2022년 9월 23일 (23.09.2022) KR

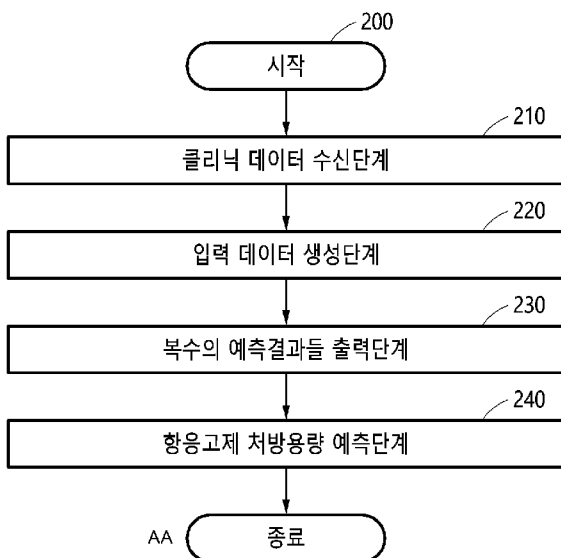
(71) 출원인: 재단법인 아산사회복지재단 (THE ASAN FOUNDATION) [KR/KR]; 05505 서울특별시 송파구 올림픽로43길 88, Seoul (KR). 울산대학교 산학협력단 (UNIVERSITY OF ULSAN FOUNDATION FOR INDUSTRY COOPERATION) [KR/KR]; 44610 울산광역시 남구 대학로 93, Ulsan (KR). 충남대학교병원 (CHUNGNAM NATIONAL UNIVERSITY HOSPITAL) [KR/KR]; 35015 대전광역시 중구 문화로 282, Daejeon (KR).

(72) 발명자: 김영학 (KIM, Young-Hak); 06289 서울특별시 강남구 남부순환로2914, 3동 1102호, Seoul (KR). 전태준

(JUN, Tae Joon); 05526 서울특별시 송파구 풍성로 6길 15, 101동 708호, Seoul (KR). 최희정 (CHOI, Hee-jung); 06103 서울특별시 강남구 봉은사로49길 21-10, 202호, Seoul (KR). 노재형 (ROH, Jae-Hyung); 30098 세종특별자치시 보람로 15, 911동 301호, Sejong (KR). 강희준 (KANG, Heejun); 13405 경기도 성남시 중원구 둔촌대로 300, 1004동 1004호, Gyeonggi-do (KR). 권한술 (GWON, Hansle); 01868 서울특별시 노원구 초안산로5길 22, 105동 202호, Seoul (KR). 안임진 (AHN, Imjin); 11607 경기도 의정부시 진동로19번길 20, 901동 1207호, Gyeonggi-do (KR). 김윤하 (KIM, Yunha); 04766 서울특별시 성동구 서울숲길 25, 102동 304호, Seoul (KR). 서혜람 (SEO, Hyeram); 05301 서울특별시 강동구 양재대로124길 67- 11, B102호, Seoul (KR). 조하나 (CHO, Hana); 05544 서울특별시 송파구 오금로11길 41, 704호, Seoul (KR). 김민경 (KIM, Minkyung); 11793 경기도 의정부시 오목로 36, 103동 1502호, Gyeonggi-do (KR). 한지예 (HAN, Jiye); 08098 서울특별시 양천구 목동동로 10, 1110동 601호, Seoul (KR). 기가은 (KEE, Gaen); 06673 서울특별시 서초구 서초대로16길 22, 302호, Seoul (KR). 박서현 (PARK, Seohyun); 06587 서울특별시 서초구 서초대로33길 84- 24, B동 402호, Seoul (KR).

(54) Title: METHOD AND DEVICE FOR PREDICTING INITIAL APPROPRIATE DOSE OF ANTICOAGULANT USING MACHINE LEARNING TECHNOLOGY

(54) 발명의 명칭: 머신러닝 기술을 활용한 항응고제 초기 적정 용량 예측 방법 및 장치



200 ... Start

210 ... Step for receiving clinic data of patient

220 ... Step for generating input data

230 ... Step for outputting plurality of prediction results

240 ... Step for predicting anticoagulant prescription dose

AA ... End

(57) Abstract: A method for predicting an anticoagulant prescription dose implemented by a processor, according to one embodiment, may comprise the steps of: receiving clinic data of a patient; generating input data on the basis of the clinic data; by applying the input data to a first machine learning model comprising sub-machine learning models corresponding to each of a plurality of prescription dose intervals in which an expected prescription range of an anticoagulant is divided into unit doses, outputting a plurality of prediction results for the plurality of prescription dose sections; and predicting an anticoagulant prescription dose for the patient on the basis of the outputted plurality of prediction results.

(57) 요약서: 일 실시예에 따른 프로세서에 의해 구현되는 항응고제 처방용량을 예측하는 방법은 환자의 클리닉 데이터를 수신하는 단계; 상기 클리닉 데이터에 기초하여 입력 데이터를 생성하는 단계; 상기 항응고제의 처방 예상 범위가 단위 용량으로 분할된 복수의 처방용량 구간들의 각각에 대응하는 서브 기계학습 모델들을 포함하는 제1 기계학습 모델에 상기 입력 데이터를 적용함으로써, 상기 복수의 처방용량 구간들에 대한 복수의 예측 결과들을 출력하는 단계; 및 상기 출력된 복수의 예측 결과들에 기초하여 상기 환자의 항응고제 처방용량을 예측하는 단계를 포함할 수 있다.

[다음 쪽 계속]

(74) 대리인: 특허법인 무한 (MUHANN PATENT & LAW FIRM); 06144 서울특별시 강남구 언주로 560, 8층, Seoul (KR).

(81) 지정국 (별도의 표시가 없는 한, 가능한 모든 종류의 국내 권리의 보호를 위하여): 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, 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) 지정국 (별도의 표시가 없는 한, 가능한 모든 종류의 역내 권리의 보호를 위하여): ARIPO (BW, CV, GH, GM, KE, LR, LS, MW, MZ, NA, RW, SC, SD, SL, ST, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), 유라시아 (AM, AZ, BY, KG, KZ, RU, TJ, TM), 유럽 (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).

공개:

— 국제조사보고서와 함께 (조약 제21조(3))

명세서

발명의 명칭: 머신러닝 기술을 활용한 항응고제 초기 적정 용량 예측 방법 및 장치

기술분야

- [1] 항응고제 처방용량 예측 방법 및 장치에 연관되며, 보다 특정하게는 항응고제의 처방 예상 범위가 단위 용량 구간으로 분할된 복수의 처방용량 구간들의 각각에 대응하는 서브 기계학습 모델들의 출력에 기초하여 항응고제 처방용량을 예측하는 방법 및 장치에 연관된다.

배경기술

- [2] 항응고제 요법의 목적은 자연 출혈은 피하면서 혈전은 방지하도록 혈액의 응고능력을 감소시키는 것이다. 경구용 항응고제의 일종인 와파린은 예를 들어 정맥혈전 및 그의 확대, 및 폐색전증의 예방 및/또는 치료를 위해, 심방세동 및/또는 심장판막 대치술과 관련된 혈전색전성 합병증의 예방 및/또는 치료를 위해, 또한 사망, 심근경색 재발, 및 예를 들어 심근경색 후의 졸증 또는 전신성 색전형성과 같은 혈전색전성 사고의 위험을 감소시키기 위해 흔히 처방될 수 있다.
- [3] 그러나 와파린은 좁은 치료지수(narrow therapeutic index)를 가지고 있다. 치료지수란, 약물용량에 대한 독성을 나타내는 약물용량의 비를 의미한다. 이에 따라 좁은 치료지수는 의약품 복용량 조절을 타이트하게 조정해야 한다. 그러나 치료지수는 개인간 편차가 커 복용량을 결정하는데 어려움이 있다. 만일 부적절한 용량의 와파린을 복용하는 경우, 합병증 발생 또는 심각한 출혈부작용의 위험이 증가된다.
- [4] 환자마다 적절한 와파린 용량을 결정하기 위해, 병원에서는 2~4주에 한 번씩 주기적인 혈액검사를 하고, 적절한 용량을 찾은 후에는 3~6개월에 한 번씩 혈액검사를 진행할 수 있다. 혈액검사에서는 혈액응고 측정의 표시로서 와파린 용량을 조절하기 위한 INR(international normalized ratio) 수치를 확인할 수 있다. 정상인의 INR 수치는 1이며 폰탄(Fontan)수술 후에는 이를 2~2.7 사이로 유지하는 것이 바람직할 수 있다. INR 수치가 기준 수치보다 더 높으면 응고기능이 너무 많이 억제된 것을 의미하며 이럴 경우 출혈의 위험이 있으므로 와파린의 용량을 줄여야 한다. 반대로 INR 수치가 기준 수치보다 낮으면 응고억제 효과가 부족하므로 용량을 올려야 한다.
- [5] 특히 와파린은 간에서 와파린 대사를 책임지는 두 가지 유전자의 변이에 따라 적절한 용량이 다른 것으로 볼 수 있다. CYP2C9 유전자에 특정 변이가 생기면, 와파린 대사가 감소되고 출혈 부작용이 더 크기 때문에 상대적으로 적은 와파린 용량을 복용해야 한다. VKORC1 유전자에 특정 변이가 생기면, 와파린 감수성이 증가하기 때문에 와파린 용량을 감량하여야 한다. 이러한 결과가 밝혀짐으로써, 2010년 FDA는 CYP2C9와 VKORC1의 유전형 검사가 와파린 적정 용량 결정에

유용할 것으로 판단하여 CYP2C9와 VKORC1 유전형 조합에 따른 와파린 용량 가이드라인을 만들었다. 또한, 와파린 치료 시 개인별 적정 용량의 예측을 위해 CYP2C9 및 VKORC1 유전형검사(genotyping)를 시행하는 것이 권고될 수 있다.

- [6] 따라서, 유전형검사 데이터와 임상데이터를 모두 사용하여 개인별 와파린 적정 용량을 예측하는 머신 러닝(machine learning) 및 딥 러닝 알고리즘(deep learning algorithm)이 개발되어 왔다. [use of pharmacogenetic and clinical factors to predict the maintenance dose of warfarin, Brian F Gage, Charles Eby, Paul E Milligan, Gerald A Banet, Jill R Duncan, Howard L McLeod, 2004 Jan;91(1):87-94] 논문에서 개발한 약물 유전학적 알고리즘(pharmacogenetic algorithm)은 와파린 적정 용량을 예측함으로써, 와파린 과다복용 환자를 6.5% 감소시킬 수 있다는 것을 확인할 수 있다. [Artificial neural network-based pharmacogenomic algorithm for warfarin dose optimization, Addepalli Pavani, Shaik Mohammad Naushad, Rajasekar Manoj Kumar, Murali Srinath, Amaresh Rao Malempati, Vijay Kumar Kutala, 2016;17(2):121-31] 논문에서 개발한 인공 신경망(artificial neural network) 모델은 와파린 용량 변동성을 93.5% 설명할 수 있다는 것을 확인할 수 있다. 그 외에도 다양한 머신러닝(ML) 모델들이 와파린의 변동성을 43~54% 설명할 수 있음을 확인할 수 있다.

발명의 상세한 설명

기술적 과제

- [7] 일 실시예에 따른 항응고제 처방용량을 예측하는 방법 및 장치는 항응고제의 처방용량을 예측할 수 있다.
- [8] 다만, 기술적 과제는 상술한 기술적 과제들로 한정되는 것은 아니며, 또 다른 기술적 과제들이 존재할 수 있다.

과제 해결 수단

- [9] 일 실시예에 따른 프로세서에 의해 구현되는 항응고제 처방용량을 예측하는 방법은, 환자의 클리닉 데이터를 수신하는 단계; 상기 클리닉 데이터에 기초하여 입력 데이터를 생성하는 단계; 상기 항응고제의 처방 예상 범위가 단위 용량으로 분할된 복수의 처방용량 구간들의 각각에 대응하는 서브 기계학습 모델들을 포함하는 제1 기계학습 모델에 상기 입력 데이터를 적용함으로써, 상기 복수의 처방용량 구간들에 대한 복수의 예측 결과들을 출력하는 단계; 및 상기 출력된 복수의 예측 결과들에 기초하여 상기 환자의 항응고제 처방용량을 예측하는 단계를 포함할 수 있다.
- [10] 상기 입력 데이터를 생성하는 단계는, 상기 클리닉 데이터에 기초하여 인구통계학적 정보(demographic information), 활력징후(Vital sign), 진단정보 및 복용정보를 포함하는 상기 입력 데이터로 생성하는 단계를 포함할 수 있다.
- [11] 상기 단위 용량 구간들은 등간격으로 구분될 수 있다.
- [12] 상기 복수의 예측 결과들을 출력하는 단계는, 상기 서브 기계학습 모델들의 각 각에서 해당하는 처방용량 구간에서의 처방 여부를 지시하는 출력을 생성하는

단계를 포함하고, 상기 처방용량을 예측하는 단계는, 상기 생성된 출력 중 해당하는 처방용량 구간에서 처방하는 것으로 결정된 출력의 개수에 대응하여 처방용량을 예측하는 단계를 포함할 수 있다.

- [13] 상기 제1 기계학습 모델은, 클리닉 데이터 중으로부터 추출된 일부 데이터를 포함하는 트레이닝 입력 및 참값(ground truth) 처방용량을 라벨로 가지는 트레이닝 출력의 쌍을 포함하는 트레이닝 데이터를 이용하여 트레이닝될 수 있다.
- [14] 상기 트레이닝 데이터를 제2 기계학습 모델에 추가로 트레이닝시켜, 상기 제1 기계학습 모델에서 결정된 항응고제의 처방용량과 상기 제2 기계학습 모델에서 결정된 항응고제의 처방용량에 기초하여 최종 항응고제의 처방용량을 결정할 수 있다.
- [15] 상기 트레이닝 데이터는, 트레이닝을 위한 클리닉 데이터 세트 중 해당하는 환자의 퇴원 시 의사에 의해 처방된 항응고제 처방용량이 참값용량으로서 라벨링된 트레이닝 출력을 포함할 수 있다.
- [16] 상기 라벨링된 트레이닝 출력의 참값용량과 상기 제1 기계학습 모델 및 제2 기계학습 모델에서 산출한 항응고제 처방용량을 각각 비교하여 로스를 결정하는 단계; 상기 로스가 임계 범위를 초과하는 것에 기초하여 가중치를 조정하는 단계; 및 상기 로스가 임계 범위 내로 될 때까지 로스의 결정과 가중치의 조정을 반복하는 단계를 더 포함할 수 있다.
- [17] 상기 제1 기계학습 모델과 다른 구조를 가지는 제2 기계학습 모델을 트레이닝 데이터를 이용하여 트레이닝 시키는 단계를 더 포함하고, 상기 처방용량을 예측하는 단계는, 상기 제2 기계학습 모델에 기초하여, 상기 입력 데이터로부터 항응고제의 처방용량을 추정하는 단계; 및 상기 제1 기계학습 모델을 이용하여 결정된 항응고제의 처방용량과 상기 제2 기계학습 모델을 이용하여 추정된 항응고제의 처방용량에 기초하여 최종 항응고제의 처방용량을 결정하는 단계를 포함할 수 있다.
- [18] 일 실시예에 따른 하나이상의 컴퓨터 프로그램을 저장한 컴퓨터 판독 가능 기록 매체에 있어서, 방법을 수행하기 위한 명령어를 포함할 수 있다.
- [19] 일 실시예에 따른 전자 장치는, 항응고제의 처방 예상 범위가 단위 용량으로 분할된 복수의 처방용량 구간들의 각각에 대응하는 서브 기계학습 모델들을 포함하는 제1 기계학습 모델을 저장한 메모리; 및 환자의 클리닉 데이터에 기초하여 입력 데이터를 생성하고, 상기 제1 기계학습 모델에 상기 입력 데이터를 적용함으로써 상기 복수의 처방용량 구간들에 대한 복수의 예측 결과들을 출력하며, 상기 출력된 복수의 예측 결과들에 기초하여 상기 환자의 항응고제 처방용량을 예측하는 프로세서를 포함할 수 있다.
- [20] 상기 입력 데이터는 상기 클리닉 데이터에 기초하여 인구통계학적정보, 활력징후, 진단정보 및 복용정보를 포함할 수 있다.
- [21] 상기 프로세서는, 상기 서브 기계학습 모델들의 각각에서 해당하는 처방용량 구간에서의 처방 여부를 지시하는 출력을 생성하고, 상기 생성된 출력 중 해당하

는 처방용량 구간에서 처방하는 것으로 결정된 출력의 개수에 대응하여 처방용량을 예측할 수 있다.

- [22] 상기 제1 기계학습 모델은, 클리닉 데이터 중으로부터 추출된 일부 데이터를 포함하는 트레이닝 입력 및 환자의 퇴원 시 의사에 의해 처방된 항응고제 처방용량인 참값 용량을 라벨로 가지는 트레이닝 출력의 쌍을 포함하는 트레이닝 데이터를 이용하여 트레이닝될 수 있다.
- [23] 상기 프로세서는 상기 라벨링된 트레이닝 출력의 참값용량과 상기 제1 기계학습 모델에서 산출한 항응고제 처방용량을 비교하여 로스를 결정하고, 상기 로스가 임계범위를 초과하는 것에 기초하여 가중치를 조정하며, 상기 로스가 임계 범위 내로 될 때까지 로스의 결정과 가중치의 조정을 반복할 수 있다.
- [24] 상기 메모리는 제2 기계학습 모델을 더 저장하고, 상기 프로세서는 상기 제2 기계학습 모델을 트레이닝 데이터로 트레이닝하고, 상기 제1 기계학습 모델에서 결정된 항응고제의 처방용량과 상기 제2 기계학습 모델에서 결정된 항응고제의 처방용량에 기초하여 최종 항응고제의 처방용량을 결정할 수 있다.

발명의 효과

- [25] 일 실시예에 따른 항응고제 처방용량을 예측하는 방법 및 장치는 항응고제의 처방용량을 예측함에 있어 비용 및 시간을 효율적으로 사용할 수 있다.

도면의 간단한 설명

- [26] 도1은 일 실시예에 따른 항응고제 처방용량 예측 장치의 예시적인 구조를 도시한다.
- [27] 도2는 일 실시예에 따른 항응고제 처방용량 예측 방법의 흐름도이다.
- [28] 도3은 일 실시예에 따른 클리닉 데이터 전체항목을 SHAP 기법을 이용하여 특징 변수를 시각화한 예시도이다.
- [29] 도4는 일 실시예에 따른 제1 기계학습 모델의 구조에서 복수의 예측 결과들이 출력되는 흐름을 나타내는 모식도이다.
- [30] 도5는 일 실시예에 따른 제1 기계학습 모델의 구조에서 항응고제 처방용량을 예측하는 예시도이다.
- [31] 도6은 일 실시예에 따른 제1 기계학습 모델의 구조에서 항응고제 처방용량을 예측하는 또 다른 예시도이다.
- [32] 도7은 일 실시예에 따른 제2 기계학습 모델의 구조에서 항응고제 처방용량을 예측하는 흐름을 나타내는 모식도이다.
- [33] 도8은 일 실시예에 따른 제1 기계학습 모델의 구조와 제2 기계학습 모델의 구조를 혼합하여 항응고제 처방용량을 예측하는 흐름을 나타내는 모식도이다.
- [34] 도9는 일 실시예에 따른 제1 기계학습 모델 및 제2 기계학습 모델에 적용되는 트레이닝 데이터를 전처리하는 예시도이다.
- [35] 도10은 일 실시예에 따른 제1 기계학습 모델의 구조와 제2 기계학습 모델의 구조를 혼합하여 각각의 모델의 가중치를 조정하는 흐름을 나타내는 모식도이다.

발명의 실시를 위한 최선의 형태

- [36] 실시예들에 대한 특정한 구조적 또는 기능적 설명들은 단지 예시를 위한 목적으로 개시된 것으로서, 다양한 형태로 변경되어 구현될 수 있다. 따라서, 실제 구현되는 형태는 개시된 특정 실시예로만 한정되는 것이 아니며, 본 명세서의 범위는 실시예들로 설명한 기술적 사상에 포함되는 변경, 균등물, 또는 대체물을 포함한다.
- [37] 제1 또는 제2 등의 용어를 다양한 구성요소들을 설명하는데 사용될 수 있지만, 이런 용어들은 하나의 구성요소를 다른 구성요소로부터 구별하는 목적으로만 해석되어야 한다. 예를 들어, 제1 구성요소는 제2 구성요소로 명명될 수 있고, 유사하게 제2 구성요소는 제1 구성요소로도 명명될 수 있다.
- [38] 어떤 구성요소가 다른 구성요소에 "연결되어" 있다고 언급된 때에는, 그 다른 구성요소에 직접적으로 연결되어 있거나 또는 접속되어 있을 수도 있지만, 중간에 다른 구성요소가 존재할 수도 있다고 이해되어야 할 것이다.
- [39] 단수의 표현은 문맥상 명백하게 다르게 뜻하지 않는 한, 복수의 표현을 포함한다. 본 명세서에서, "포함하다" 또는 "가지다" 등의 용어는 설명된 특징, 숫자, 단계, 동작, 구성요소, 부분품 또는 이들을 조합한 것이 존재함으로 지정하려는 것이지, 하나 또는 그 이상의 다른 특징들이나 숫자, 단계, 동작, 구성요소, 부분품 또는 이들을 조합한 것들의 존재 또는 부가 가능성을 미리 배제하지 않는 것으로 이해되어야 한다.
- [40] 다르게 정의되지 않는 한, 기술적이거나 과학적인 용어를 포함해서 여기서 사용되는 모든 용어들은 해당 기술 분야에서 통상의 지식을 가진 자에 의해 일반적으로 이해되는 것과 동일한 의미를 가진다. 일반적으로 사용되는 사전에 정의되어 있는 것과 같은 용어들은 관련 기술의 문맥상 가지는 의미와 일치하는 의미를 갖는 것으로 해석되어야 하며, 본 명세서에서 명백하게 정의하지 않는 한, 이상적이거나 과도하게 형식적인 의미로 해석되지 않는다.
- [41] 이하, 실시예들을 첨부된 도면들을 참조하여 상세하게 설명한다. 첨부 도면을 참조하여 설명함에 있어, 도면 부호에 관계없이 동일한 구성 요소는 동일한 참조부호를 부여하고, 이에 대한 중복되는 설명은 생략하기로 한다.
- [42] 경구용 항응고제 중 하나인 와파린의 용량을 결정하는 방법은 예시적으로 혈액응고검사(PT INR)를 사용할 수 있다. 이는 혈액응고검사를 수시로 모니터링하여 개인별 용량을 결정하는 방법으로 적정용량을 결정하기 위해 수 개월이 소요될 수 있다. 또한, 적정용량을 결정하기 위해 와파린이 과다 투여되거나 과소 투여되는 경우, 혈전색전증 또는 출혈의 위험에 놓이게 되는 문제가 발생할 수 있다.
- [43] 한편, 와파린 용량에 영향을 미치는 인자는 유전적(genetic) 요인(factor), 환경적(environmental) 요인, 클리닉(clinical) 요인 등으로 다양할 수 있다. 그 중에 유전적 요인은 예시적으로, 40%로 가장 높은 영향을 미치는 비중을 가지고 있을 수 있다. 유전적 요인은 각 환자가 가진 유전형(genotype)의 차이에 따라 와파린 대

사 정도가 달라지는 특징을 가질 수 있다. 이에 따라 유전형 검사는 최적의 와파린 용량을 결정하는 또 다른 연구들에 포함될 수 있다. 그러나 유전형 검사는 대용량의 유전자데이터를 저장하는 데이터베이스가 구축되어야 하는 문제가 있을 수 있다. 또한, 유전형 검사를 활용하는 지침도 미흡한 상태인 문제 또한 있을 수 있다. 즉, 와파린 용량 결정을 위한 유전형 검사는 비용 및 시간이 효율적이지 않는 문제가 있을 수 있다. 이에 따라 유전형 검사 연구를 실제 병원 현장에서 적용하기에는 다소 어려움이 따를 수 있다.

- [44] 이에 본 발명은 상기 문제점을 해결하기 위해 개발한 기계학습 모델을 통해 클리닉 데이터(clinical data)로만 최적의 와파린 용량을 예측할 수 있다.
- [45] 우선, 도1을 들어 기계학습 모델을 이용하여 항응고제 처방용량을 예측하는 전자 장치에 대해 상세하게 설명하도록 한다.
- [46] 도1은 일 실시예에 따른 항응고제 처방용량 예측 장치의 예시적인 구조를 도시한다.
- [47] 일 실시예에 따른 장치(예: 전자 장치(100))는 환자 입원 시 수신되는 환자의 클리닉 데이터에 근거하여 예측되는 항응고제 처방용량을 사용자(예: 의사)에게 제공할 수 있다. 참고로 본 명세서에서 항응고제가 와파린인 예시를 주로 설명하나, 이로 한정하는 것은 아니다. 다른 항응고제에 대해서도 후술하는 제1 기계학습 모델 및 제2 기계학습 모델이 구축 및 트레이닝되어, 예측에 사용될 수도 있다.
- [48] 전자 장치(100)는 프로세서(110) 및 메모리(120)를 포함할 수 있다.
- [49] 프로세서(110)는 환자의 클리닉 데이터에 기초하여 입력 데이터를 생성할 수 있다. 프로세서(110)는 메모리(120)에 저장된 제1 기계학습 모델에 입력 데이터를 적용함으로써 복수의 처방용량 구간들에 대한 복수의 예측 결과들을 출력할 수 있다. 제1 기계학습 모델은 서브 기계학습 모델들을 포함할 수 있다. 프로세서(110)는 입력 데이터에 각 서브 기계학습 모델을 적용함으로써 해당하는 처방용량 구간에 대한 예측 결과를 출력할 수 있다.
- [50] 서브 기계학습 모델들은 항응고제의 처방 예상 범위가 단위 용량으로 분할된 복수의 처방용량 구간들의 각각에 대응될 수 있다. 처방 예상 범위는 해당하는 항응고제에 대해 의료진(예: 의사 등)에 의해 주로 처방될 것으로 예상되는 범위를 나타낼 수 있다. 예를 들어, 처방 예상 범위는 해당 항응고제가 유효한 임상 효과를 나타내는 용량의 범위일 수 있고, 와파린의 경우 0.5mg 이상 10.0mg 미만일 수 있다. 단위 용량이 0.5mg인 경우, 복수의 처방용량 구간들은 1.0mg 이상 1.5mg 미만, 내지 9.5mg 이상 10.0mg 미만으로 분할될 수 있다. 다만, 복수의 처방용량 구간들의 분할을 전술한 바로 한정하는 것은 아니다.
- [51] 프로세서(110)는 서브 기계학습 모델들의 각각에서 해당하는 처방용량 구간에서의 처방 여부를 지시하는 출력을 생성할 수 있다. 예를 들어, 서브 기계학습 모델들 중 한 서브 기계학습 모델은 한 처방용량 구간(예: 1mg 이상 1.5mg 미만의 구간)에 대응할 수 있다. 해당 서브 기계학습 모델의 출력이 참(예: 1의 비트 값)

인 경우, 해당 출력은 적어도 해당 처방용량 구간의 용량이 처방되어야 한다는 것을 나타낼 수 있다. 예를 들어, 1mg 이상 1.5mg 미만의 구간의 처방용량 구간에 대응하는 서브 기계학습 모델의 출력이 참인 경우, 해당 출력은 적어도 1mg의 항응고제가 처방되어야 한다는 추정 결과를 나타낼 수 있다.

- [52] 프로세서(110)는 전술한 바와 같이 출력된 복수의 예측 결과들인 생성된 출력 중 해당하는 처방용량 구간에서 처방하는 것으로 결정된 출력의 개수에 대응하여 환자의 항응고제 처방용량을 예측할 수 있다. 아래 도 2에서는 서브 기계학습 모델들의 출력들을 종합적으로 고려하여 항응고제의 처방용량을 예측하는 동작이 설명된다.
- [53] 참고로, 프로세서(110)는, 제2 기계학습 모델이 추가되는 경우, 제1 기계학습 모델에서 결정된 항응고제의 처방용량과 제2 기계학습 모델에서 결정된 항응고제의 처방용량에 기초하여 최종 항응고제의 처방용량을 결정할 수 있다. 이러한 항응고제 처방용량을 예측하는 구체적인 방식은 도 4 내지 도 8에서 후술한다.
- [54] 트레이닝 과정에서, 프로세서(110)는 트레이닝 출력의 참값용량과 제1 기계학습 모델 및 제2 기계학습 모델에서 산출한 항응고제 처방용량을 각각 비교하여 로스를 결정할 수 있다. 또한, 각각의 로스가 임계 범위를 초과하는 경우, 제1 기계학습 모델 및 제2 기계학습 모델 내에서의 각각의 가중치를 조정한 후 항응고제 처방용량을 각각 재산출하여 로스를 재결정할 수 있다. 로스 결정과 같은 항응고제 처방용량 검증작업은 도 10에서 구체적으로 후술한다. 본 명세서에서는 전자 장치(100)가 트레이닝 동작 및 처방용량의 예측 동작을 둘 다 수행하는 것으로 설명하였으나, 이로 한정하는 것은 아니다. 트레이닝 동작은 별도 장치에 의해 미리 수행될 수도 있다.
- [55] 메모리(120)는 제1 기계학습 모델을 저장할 수 있다. 전술한 바와 같이 제1 기계학습 모델은 복수의 서브 기계학습 모델을 포함할 수 있다. 제1 기계학습 모델은 복수의 서브 기계학습 모델들의 출력들에 기초하여 예측된 처방용량을 출력하도록 설계 및 트레이닝된 모델로서, 예시적으로, 뉴럴 네트워크(예: 컨볼루션 뉴럴 네트워크(CNN, convolutional neural network))를 포함할 수 있다. 후술하겠으나, 제1 기계학습 모델은 랭킹 CNN에 기초한 모델일 수 있다. 서브 기계학습 모델은 처방 예상 범위의 처방용량 구간 별로 준비될 수 있다. 각 서브 기계학습 모델은 입력 데이터로부터 해당하는 처방용량 구간의 용량이 적어도 처방되어야 하는지 여부를 지시하는 값을 출력하도록 설계 및 트레이닝될 수 있다.
- [56] 추가로, 메모리(120)는 제2 기계학습 모델도 저장할 수 있다. 제2 기계학습 모델은 입력 데이터로부터 추정된 처방용량을 지시하는 값(예: 연속된 실수 값)을 출력하도록 설계 및 트레이닝될 수 있다. 제2 기계학습 모델의 출력 값은 전술한 처방 예상 범위 내의 값으로 제한될 수 있으나 이로 한정하는 것은 아니다.
- [57] 메모리(120)는 트레이닝 데이터를 저장할 수 있다. 트레이닝 데이터는 클리닉 데이터 중으로부터 추출된 일부 데이터를 포함하는 트레이닝 입력 및 환자의 퇴원 시 의사에 의해 처방된 항응고제 처방용량인 참값 용량을 라벨로 가지는 트

레이닝 출력의 쌍을 포함할 수 있다. 트레이닝 데이터는 전술한 제1 기계학습 모델 및 제2 기계학습 모델의 트레이닝을 위해 사용될 수 있다. 메모리(120)는 클리닉 데이터, 항응고제 처방을 위한 입력 데이터 및 예측된 항응고제 처방용량 또한 저장할 수 있다. 여기서 입력 데이터는 클리닉 데이터에 기초하여 인구통계학적 정보, 활력징후, 진단정보 및 복약정보를 포함하는데, 입력 데이터의 더욱 상세한 사항은 하기 도 2에서 후술한다. 메모리(120)는 제1 기계학습 모델 및 제2 기계학습 모델과 항응고제 처방을 위한 입력 데이터, 예측된 항응고제 처방용량 및 학습을 위한 트레이닝 데이터를 각각 별도의 저장공간으로 분리하여 저장할 수 있다. 또한, 메모리(120)는 항응고제 처방을 위하여 클리닉 데이터를 입력 데이터로 생성하는 프로그램 및 학습을 위하여 클리닉 데이터를 트레이닝 데이터로 추출하는 프로그램 또한 저장할 수 있다.

- [58] 또한, 전자 장치(100)는 통신부를 더 포함할 수 있다. 통신부는 유선 또는 무선 네트워크를 통해 다른 장치와 통신을 수립하고, 정보를 수신하고 전송하는 통신 회로를 포함할 수 있다. 통신부는 외부 장치로부터 환자의 클리닉 데이터를 수신할 수 있다. 프로세서(110)는, 통신부를 통해 수신된 환자의 클리닉 데이터를 기계학습 모델에 적용될 수 있는 입력 데이터로 생성할 수 있다. 다른 예를 들어, 통신부는 기계학습 모델의 학습을 위한 클리닉 데이터도 수신할 수 있다. 프로세서(110)는 통신부를 통해 수신된 학습을 위한 클리닉 데이터로부터 트레이닝 데이터를 추출할 수 있다.
- [59] 통신부는 항응고제 처방용량을 외부 장치에게 송신할 수 있다. 다만, 이로 한정하는 것은 아니고, 전자 장치(100)는 예측 및/또는 추정된 처방용량을 전자 장치(100) 내부에 포함된 디스플레이(미도시됨)를 통해 출력할 수도 있다.
- [60] 도2는 일 실시예에 따른 항응고제 처방용량 예측 방법의 흐름도이다.
- [61] 일 실시예에 따르면, 아래의 단계들(210 내지 240)은 장치(예: 도1의 전자 장치(100))에 의해 수행될 수 있다.
- [62] 단계(210)에서, 전자 장치의 통신부는 환자의 클리닉 데이터를 수신할 수 있다. 여기서의 클리닉 데이터는 항응고제 처방용량을 예측하기 위한 클리닉 데이터에 해당될 수 있다.
- [63] 단계(220)에서, 전자 장치의 프로세서는 클리닉 데이터에 기초하여 입력 데이터를 생성할 수 있다. 프로세서는 클리닉 데이터로부터 인구통계학적 정보(demographic information), 활력징후(Vital sign)정보, 진단정보 및 복약정보를 포함하는 입력 데이터를 생성할 수 있다. 프로세서는 인구통계학적 정보, 활력징후정보, 진단 정보 및 복약 정보 별로 복수의 특징 변수들을 추출할 수 있다. 예를 들어, 인구통계학적 정보(demographic information)로부터 4개의 특징 변수, 활력징후(Vital sign) 정보로부터 6개의 특징 변수, 진단정보로부터 18개의 특징 변수, 투약정보로부터 20개의 특징 변수들을 추출할 수 있다. 프로세서는 클리닉 데이터 중 총 48개의 특징 변수를 변수로 가지는 입력 데이터를 생성할 수 있다. 아래에서는 특징 변수의 예시적인 항목을 설명한다.

- [64] 단계(230)에서, 프로세서는 복수의 예측 결과들을 출력할 수 있다. 예를 들어, 프로세서는 서브 기계학습 모델들의 각각에서 해당하는 처방용량 구간에서의 처방 여부를 지시하는 출력을 생성할 수 있다. 전술한 바와 같이, 프로세서는 입력 데이터에 복수의 서브 기계학습 모델들을 적용함으로써 복수의 예측 결과들을 생성할 수 있다.
- [65] 항응고제의 처방 예상 범위는, 단위 용량 구간에 기초하여 분할된, 복수의 처방용량 구간들로 형성될 수 있다. 복수의 처방용량 구간들은 단위 용량 구간에 기초하여 등간격으로 구분될 수 있다. 예를 들어, 복수의 처방용량 구간들의 각각의 하한치들 간의 간격은 모두 단위 용량 구간(예: 0.5mg)만큼일 수 있다. 서브 기계학습 모델들의 각각은 복수의 처방용량 구간들의 각각에 개별적으로 대응할 수 있다. 서브 기계학습 모델들은 제1 기계학습 모델에 포함될 수 있다. 제1 기계학습 모델은 입력 데이터가 적용되어 복수의 처방용량 구간들에 대한 복수의 예측 결과들을 출력할 수 있다. 복수의 예측 결과들은 각각 이진수의 형태로 출력될 수 있다. 이러한 제1 기계학습 모델의 구조는 도4를 들어 좀 더 상세하게 설명한다.
- [66] 단계(240)에서, 전자 장치의 프로세서는 출력된 복수의 예측 결과들에 기초하여 환자의 항응고제 처방용량을 예측할 수 있다. 처방용량은 서브 기계학습 모델들로부터 생성된 출력 중 해당하는 처방용량 구간에서 처방하는 것으로 결정된 출력의 개수에 대응하여 예측될 수 있다. 서브 기계학습 모델들로부터 생성되어 출력된 복수의 예측 결과들로부터 처방용량을 예측하는 방법은 도5 및 도6을 들어 더욱 상세하게 설명한다.
- [67] 도3은 일 실시예에 따른 클리닉 데이터 전체항목을 SHAP 기법을 이용하여 특징 변수를 시각화한 예시도이다.
- [68] 특징 변수는 SHAP(SHapley Additive exPlanations) 기법에 따라 선정될 수 있다. SHAP 기법은 특징 변수의 중요도를 검증하는 기법이다. SHAP 기법은 중요도를 시각화하여 확인할 수 있도록 함에 따라, 클리닉 데이터에서 의미있다고 판단되는 특징 변수를 용이하게 선별하는데 사용자에게 도움을 줄 수 있다. 항응고제의 처방용량을 예측하기 위하여 클리닉 데이터의 전체 항목을 모두 고려하는 것은 실제 병원 현장에서 적용되기 어렵기 때문에 이 작업은 상당히 유용할 수 있다. 도3에서 도시되는 높은 중요도를 나타내는 특징 변수는 환자의 진단시점 나이, 체중, 특정 질환들의 진단 여부, 산소포화도, 신장측정 값, 수축기 혈압 등일 수 있다. 여기서와 관련된 용량의 결정과 임상적으로 의미있다고 판단되는 특징 변수는 예를 들어 48개로 선정될 수 있다.
- [69] 클리닉 데이터 중 입력 데이터에 포함되는 특징변수들의 예시는 다음과 같다.
- [70] 인구통계학적 정보는 성별, 나이, 신장, 체중을 포함할 수 있다.
- [71] 활력징후는 맥박수, 산소포화도, 수축기 혈압, 이완기 혈압, 체온, 호흡수를 포함할 수 있다.

- [72] 진단정보는 협심증(Angina), 부정맥(Arrhythmia), 심박세동(Atrial fibrillation), 암(Cancer), 만성 허혈성 심장병(Chronic ischemic heart disease), 만성폐질환(Chronic lung disease)), 진성 당뇨병(Diabetes mellitus), 이상지질혈증(Dyslipidemia), 심부전(Heart failure), 고혈압(Hypertension), 두개강내출혈(Intracranial bleeding), 간질환(Liver disease), 심근경색(Myocardial infarction), 말초동맥질환(Peripheral arterial disease), 폐색전증(Pulmonary embolism), 신장질환(Renal disease), 뇌졸중/일과성 허혈발작(Stroke/TIA), 판막성심장병(Valvular heart disease)을 포함할 수 있다.
- [73] 투약정보는 ACE 억제제(ACE inhibitor), ADP 수용체 억제제(ADP receptor inhibitor), 안지오텐신II수용체차단제(ARB), 알도스테론 길항제(Aldosterone antagonist), 알로푸리놀(Allopurinol), 아스피린(Aspirin), 베타 차단제(Beta-blocker), 칼슘통로차단제(Calcium channel blocker)- 디하이드로피리딘(dihydropyridine), 칼슘통로차단제(Calcium channel blocker)- 비디하이드로피리딘(non-dihydropyridine), DPP4 억제제(DPP4 inhibitor), 항응고제(Direct oral anticoagulant), 이뇨제, 고리(Diuretic, loop), 이뇨제, 타이아자이드(Diuretic, thiazide), 인슐린(Insulin), 메트포르민(Metformin), 질산염(Nitrate), 다른 항협심증제(Other antianginal), 다른 지질 강하(Other lipid lowering), 혈관 내 콜레스테롤 억제제(Statin), 설폰닐유레아(Sulfonylurea)를 포함할 수 있다.
- [74] 도4는 일 실시예에 따른 제1 기계학습 모델의 구조에서 복수의 예측 결과들이 출력되는 흐름을 나타내는 모식도이다. 도5는 일 실시예에 따른 제1 기계학습 모델의 구조에서 항응고제 처방용량을 예측하는 예시도이다. 도6은 일 실시예에 따른 제1 기계학습 모델의 구조에서 항응고제 처방용량을 예측하는 또 다른 예시도이다.
- [75] 제1 기계학습 모델 구조는 랭킹 CNN(Ranking-Convolutional Neural Networks)에 기초한 구조일 수 있다. 처방 예상 범위가, 예를 들어, 10mg으로 총 19개의 처방용량 구간들로 형성될 수 있다. 19개의 처방용량 구간들의 각각 별로 서브 기계학습 모델이 준비될 수 있다. X에 해당하는 입력 데이터(410)가 들어오면 각 구간에 해당되는 서브 기계학습 모델들(420)의 각각(420_1, 420_2, ... 420_19)은 처방 여부를 지시하는 출력(430)을 생성할 수 있다. 서브 기계학습 모델들이 19개이므로, 19개의 처방용량 구간들에 대한 예측 결과들이 출력될 수 있다.
- [76] 19개의 각 구간들의 서브 기계학습 모델은 해당 구간에서 용량이 처방되어야 하는 확률을 출력할 수 있다(431). 예를 들어, 구간1에서의 서브 기계학습 모델에서 산출된 결과가 용량이 처방되어야 할 확률에 포함되는 경우, 프로세서는 1의 값으로 출력할 수 있다. 만약 서브 기계학습 모델에서 산출된 결과가 용량이 처방되어야 할 확률에 포함되지 않는 경우, 프로세서는 0의 값으로 출력할 수 있다. 프로세서는 산출된 확률 값이 임계 확률(예: 1)을 초과하는 경우 해당 구간에 대해 1의 값을 출력할 수 있다. 프로세서는 산출된 확률 값이 임계 확률 이하인 경우 해당 구간에 대해 0의 값을 출력할 수 있다. 다만, 임계 확률은 예시적인 것으로

로, 이로 한정하는 것은 아니다. 프로세서는 각각 출력된 1 값의 합에 대응하는 값(예: 범위)으로 와파린 용량을 예측할 수 있다. 1의 값이 출력된 개수가 k 인 경우, 예측된 와파린 용량은 $((k+1) \times \text{단위 용량 구간})$ 미만일 수 있다. (즉, 예측된 와파린 용량 $< (k+1) \times \text{단위 용량 구간}$) k 는 0이상의 정수일 수 있다. 처방 예상 범위가 P , 처방용량 구간들의 개수가 M 인 경우, 단위 용량 구간은 $P/(M+1)$ 일 수 있다. P 는 실수(예를 들어, mg 단위), M 은 2이상의 정수일 수 있다. 예를 들어, 도5에서는 1 내지 17 구간인 총 17개 구간(예: $k=17$)이 1(510)의 값으로 출력되었고 18 및 19 구간에서는 0(520)의 값으로 출력된 것으로 볼 수 있다(432). 이에 따라 최적 와파린 용량은 17개 개수에 따라 9mg (즉, $(17+1) \times 0.5\text{mg}$) 미만일 것으로 예측할 수 있다. 도6에서는 구간 1 내지 5, 7 내지 16, 18 및 19에서 1(610)의 값으로 출력되었고, 구간 6 및 17에서는 0(620)의 값으로 출력된 것으로 볼 수 있다. 이에 따라 최적 와파린 용량은 17개 개수에 따라 9mg 미만일 것으로 예측할 수 있다. 즉, 도5와 도6에서 각각의 구간 결과 값은 다르게 출력되었지만 최적 와파린 용량은 동일하게 예측되는 것을 볼 수 있다.

- [77] 항응고제 처방용량은 제1 기계학습 모델 구조에 제2 기계학습 모델 구조를 추가하여 예측할 수 있다. 제2 기계학습 모델 구조가 추가된 형태는 도7 및 도8을 들어 더욱 상세하게 설명한다.
- [78] 도7은 일 실시예에 따른 제2 기계학습 모델의 구조에서 항응고제 처방용량을 예측하는 흐름을 나타내는 모식도이다. 도8은 일 실시예에 따른 제1 기계학습 모델의 구조와 제2 기계학습 모델의 구조를 혼합하여 항응고제 처방용량을 예측하는 흐름을 나타내는 모식도이다.
- [79] 제2 기계학습 모델 구조는 선형회귀분석(Linear Regression)에 기초한 기계학습 모델로서, 예를 들어, 뉴럴 네트워크를 포함할 수 있다. 제2 기계학습 모델 구조는 제1 기계학습 모델 구조에서 단위 용량 구간의 분할없이 처방용량을 예측할 수 있다. 즉, X 에 해당하는 입력 데이터(710)가 들어오면 제2 기계학습 모델(720)은 처방 여부를 지시하는 출력(730)을 생성할 수 있다. 도8을 참조하면, 프로세서는 X 에 해당하는 입력 데이터(810)가 수신되면 제1 기계학습 모델 구조(821)에서 산출한 항응고제 처방용량(831)과 제2 기계학습 모델 구조(822)에서 산출한 항응고제 처방용량(832)에 기초하여 최종 처방용량(850)을 결정할 수 있다. 최종 처방용량은 제1 기계학습 모델 구조의 처방용량과 제2 기계학습 모델 구조의 처방용량의 평균으로 산출(840)될 수 있다. 제2 기계학습 모델 구조가 추가된 구조에 XGBoost에 기초한 제3 기계학습 모델 구조도 더 추가될 수 있다.
- [80] 제1 기계학습 모델 및 제2 기계학습 모델을 트레이닝하기 위하여 데이터를 전처리하는 방식에 대해 도9를 들어 설명한다.
- [81] 도9는 일 실시예에 따른 제1 기계학습 모델 및 제2 기계학습 모델에 적용되는 트레이닝 데이터를 전처리하는 예시도이다.
- [82] 제1 기계학습 모델 및 제2 기계학습 모델은 클리닉 데이터 중으로부터 추출된 일부 데이터를 포함하는 트레이닝 입력 및 참값(ground truth) 용량을 라벨로 가

지는 트레이닝 출력의 쌍을 포함하는 트레이닝 데이터를 이용하여 트레이닝될 수 있다. 클리닉 데이터를 추출하는 기준은 도9에서 예시한 바와 같이 포함기준에서 미포함되는 기준을 제외시키는 방식을 반복하여 수행한다. 예를 들어, 와파린을 처방한 19세 이상 CV 또는 CS 입원 건을 4,079건이라고 할 수 있다. 이에 제1 미포함기준(910)을 와파린 퇴원 처방이 없는 건으로 적용하여 4,079 건에서 337건을 제외시킬 수 있다. 즉, 와파린을 처방한 19세 이상 CV 또는 CS 입원 건 중 와파린 퇴원 처방이 있는 입원 건은 3,742 건일 수 있다. 여기서 제2 미포함기준(920)을 와파린 처방이 3회 미만인 입원 건으로 적용하여 3,742건에서 344건을 제외시킬 수 있다. 즉, 와파린을 처방한 19세 이상 CV 또는 CS 입원 건 중 와파린 퇴원 처방이 있으면서 와파린 처방이 3회 이상인 건은 3,398건일 수 있다. 여기에 제3 미포함기준(930)을 입원 1,2일에 체중값이 없는 입원 건으로 적용하여 3,398 건에서 230건을 제외시킬 수 있다. 즉, 와파린 처방이 3회 이상인 19세 이상 CV 또는 CS 입원 건 중 와파린 퇴원 처방이 있으면서 입원 1,2일에 체중값이 있는 입원 건은 3,168건일 수 있다. 이와 같은 데이터에 미포함 기준을 추가하여 트레이닝 데이터를 선별할 수 있다. 제1 기계학습 모델 및 제2 기계학습 모델의 트레이닝은 항응고제 처방용량을 예측하기 사전에 수행되어야 한다.

- [83] 트레이닝 데이터에 포함된 참값(ground truth)용량이란 환자 퇴원 시 의사에 의해 처음으로 처방된 항응고제 처방용량이 라벨링된 것을 의미할 수 있다. 참값용량은 제1 기계학습 모델에서 산출한 항응고제 처방용량과 비교될 수 있으며, 이러한 비교를 통하여 모델의 가중치를 조정하는 방식은 도10을 들어 상세하게 설명한다.
- [84] 도10은 일 실시예에 따른 제1 기계학습 모델의 구조와 제2 기계학습 모델의 구조를 혼합하여 각각의 모델의 가중치를 조정하는 흐름을 나타내는 모식도이다.
- [85] 프로세서는 수신된 X에 해당하는 입력 데이터(1010)를 제1 기계학습 모델 구조(1021)에 적용할 수 있다. 프로세서는 제1 기계학습 모델에서 산출한 처방용량(1031)과 참값용량(1032)을 비교하여 발생한 차이 값을 로스(1041)로 결정할 수 있다. 프로세서는 로스(1041)를 임계 범위와 비교할 수 있다. 로스(1041)가 임계 범위 이하인 경우, 제1 기계학습 모델(1021)의 가중치에는 이상이 없는 것으로 검증할 수 있다. 그러나 로스(1041)가 임계 범위를 초과하는 경우, 제1 기계학습 모델(1021)의 가중치를 조정할 수 있다. 프로세서는 로스(1041)가 임계 범위 내로 될 때까지 로스의 결정과, 가중치의 조정을 반복할 수 있다.
- [86] 프로세서는 제1 기계학습 모델과 다른 구조를 가지는 제2 기계학습 모델 또한 트레이닝 데이터를 이용하여 트레이닝할 수 있다. 제1 기계학습 모델의 검증방식과 동일하게 프로세서는 제2 기계학습 모델(1022)에서 산출한 항응고제 처방용량(1033)을 참값용량(1032)과 비교하여 로스(1042)를 산출할 수 있다. 프로세서는 산출된 로스(1042)가 임계 범위 내로 될 때까지 로스의 결정과, 가중치의 조정을 반복할 수 있다.

- [87] 참고로, 전체 클리닉 데이터 중 80%의 데이터가 트레이닝 데이터로 사용될 수 있고, 전체 클리닉 데이터 중 20%의 데이터는 전술한 바와 같이 트레이닝된 모델을 평가하는 테스트 데이터로 사용될 수 있다. 트레이닝 데이터로 각 훈련된 모델들은 예시적으로 표1에 표기된 바와 같이 절대평균오차(MAE, Mean Absolute Error)로 평가할 수 있다. 절대평균오차는 실제 값과 예측 값 간의 오차(Error)를 절대값으로 변환하여 평균화시켰으므로 값이 클수록 오차가 큰 것으로 볼 수 있다. 즉, 의사가 최초 입원 시 처방한 용량이 제일 오차가 큰 것으로 볼 수 있으며, 이에 비해 기계학습 모델의 오차들은 상대적으로 비슷한 수준의 낮은 값을 나타내는 것으로 볼 수 있다.

- [88] [표1]

모델	MAE(mg)
의사(최초 처방용량)	1.213
제1 기계학습 모델	0.935
제2 기계학습 모델	0.925
제3 기계학습 모델	0.880

- [89] 이와 같은 결과는 정확도를 표시한 표2를 통해서도 확인할 수 있다. 표2에서 기계학습 모델을 통해 산출된 정확도는 전부 의사가 최초 처방한 용량에 비해 높은 정확도를 나타내는 것으로 볼 수 있다.

- [90]

- [91] [표2]

모델	정확도(e=1.0mg) (%)	정확도(e=1.5mg) (%)	정확도(e=2.0mg) (%)
의사(최초 처방용량)	58.83	69.09	85.49
제1 기계학습 모델	61.83	80.44	91.01
제2 기계학습 모델	63.72	79.65	92.11
제3 기계학습 모델	65.46	80.60	89.43

- [92]

- [93] 이상에서 설명된 실시예들은 하드웨어 구성요소, 소프트웨어 구성요소, 및/또는 하드웨어 구성요소 및 소프트웨어 구성요소의 조합으로 구현될 수 있다. 예를 들어, 실시예들에서 설명된 장치, 방법 및 구성요소는, 예를 들어, 프로세서, 콘트롤러, ALU(arithmetic logic unit), 디지털 신호 프로세서(digital signal processor), 마이크로컴퓨터, FPGA(field programmable gate array), PLU(programmable logic unit), 마이크로프로세서, 또는 명령(instruction)을 실행하고 응답할 수 있는 다른 어떠한 장치와 같이, 범용 컴퓨터 또는 특수 목적 컴퓨터를 이용하여 구현될 수 있다. 처리 장치는 운영 체제(OS) 및 운영 체제 상에서 수행되는 소프트웨어 애플

리케이션을 수행할 수 있다. 또한, 처리 장치는 소프트웨어의 실행에 응답하여, 데이터를 접근, 저장, 조작, 처리 및 생성할 수도 있다. 이해의 편의를 위하여, 처리 장치는 하나가 사용되는 것으로 설명된 경우도 있지만, 해당 기술분야에서 통상의 지식을 가진 자는, 처리 장치가 복수 개의 처리 요소(processing element) 및/또는 복수 유형의 처리 요소를 포함할 수 있음을 알 수 있다. 예를 들어, 처리 장치는 복수 개의 프로세서 또는 하나의 프로세서 및 하나의 컨트롤러를 포함할 수 있다. 또한, 병렬 프로세서(parallel processor)와 같은, 다른 처리 구성(processing configuration)도 가능하다.

- [94] 소프트웨어는 컴퓨터 프로그램(computer program), 코드(code), 명령(instruction), 또는 이들 중 하나 이상의 조합을 포함할 수 있으며, 원하는 대로 동작하도록 처리 장치를 구성하거나 독립적으로 또는 결합적으로(collectively) 처리 장치를 명령할 수 있다. 소프트웨어 및/또는 데이터는, 처리 장치에 의하여 해석되거나 처리 장치에 명령 또는 데이터를 제공하기 위하여, 어떤 유형의 기계, 구성요소(component), 물리적 장치, 가상 장치(virtual equipment), 컴퓨터 저장 매체 또는 장치, 또는 전송되는 신호 파(signal wave)에 영구적으로, 또는 일시적으로 구체화(embody)될 수 있다. 소프트웨어는 네트워크로 연결된 컴퓨터 시스템 상에 분산되어서, 분산된 방법으로 저장되거나 실행될 수도 있다. 소프트웨어 및 데이터는 컴퓨터 판독 가능 기록 매체에 저장될 수 있다.
- [95] 실시예에 따른 방법은 다양한 컴퓨터 수단을 통하여 수행될 수 있는 프로그램 명령 형태로 구현되어 컴퓨터 판독 가능 매체에 기록될 수 있다. 컴퓨터 판독 가능 매체는 프로그램 명령, 데이터 파일, 데이터 구조 등을 단독으로 또는 조합하여 포함할 수 있으며 매체에 기록되는 프로그램 명령은 실시예를 위하여 특별히 설계되고 구성된 것들이거나 컴퓨터 소프트웨어 당업자에게 공지되어 사용 가능한 것일 수도 있다. 컴퓨터 판독 가능 기록 매체의 예에는 하드 디스크, 플로피 디스크 및 자기 테이프와 같은 자기 매체(magnetic media), CD-ROM, DVD와 같은 광기록 매체(optical media), 플롭티컬 디스크(floptical disk)와 같은 자기-광 매체(magneto-optical media), 및 롬(ROM), 램(RAM), 플래시 메모리 등과 같은 프로그램 명령을 저장하고 수행하도록 특별히 구성된 하드웨어 장치가 포함된다. 프로그램 명령의 예에는 컴파일러에 의해 만들어지는 것과 같은 기계어 코드뿐만 아니라 인터프리터 등을 사용해서 컴퓨터에 의해서 실행될 수 있는 고급 언어 코드를 포함한다.
- [96] 위에서 설명한 하드웨어 장치는 실시예의 동작을 수행하기 위해 하나 또는 복수의 소프트웨어 모듈로서 작동하도록 구성될 수 있으며, 그 역도 마찬가지이다.
- [97] 이상과 같이 실시예들이 비록 한정된 도면에 의해 설명되었으나, 해당 기술분야에서 통상의 지식을 가진 자라면 이를 기초로 다양한 기술적 수정 및 변형을 적용할 수 있다. 예를 들어, 설명된 기술들이 설명된 방법과 다른 순서로 수행되거나, 및/또는 설명된 시스템, 구조, 장치, 회로 등의 구성요소들이 설명된 방법과

다른 형태로 결합 또는 조합되거나, 다른 구성요소 또는 균등물에 의하여 대치되거나 치환되더라도 적절한 결과가 달성될 수 있다.

- [98] 그러므로, 다른 구현들, 다른 실시예들 및 특허청구범위와 균등한 것들도 후술하는 특허청구범위의 범위에 속한다.

청구범위

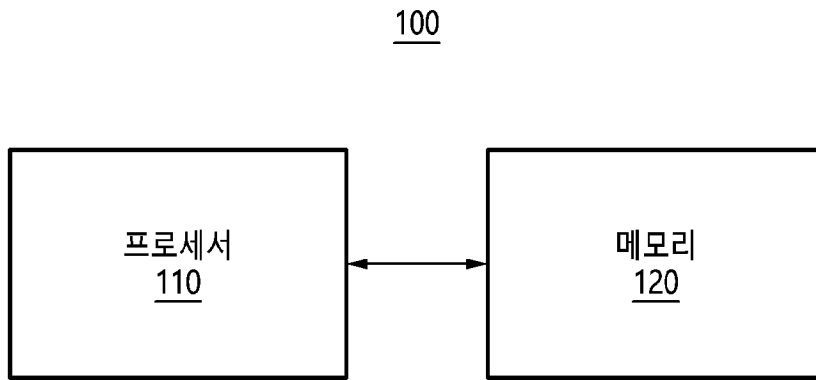
- [청구항 1] 프로세서에 의해 구현되는 항응고제 처방용량을 예측하는 방법에 있어서,
환자의 클리닉 데이터를 수신하는 단계;
상기 클리닉 데이터에 기초하여 입력 데이터를 생성하는 단계;
상기 항응고제의 처방 예상 범위가 단위 용량 구간으로 분할된 복수의 처방용량 구간들의 각각에 대응하는 서브 기계학습 모델들을 포함하는 제1 기계학습 모델에 상기 입력 데이터를 적용함으로써, 상기 복수의 처방용량 구간들에 대한 복수의 예측 결과들을 출력하는 단계; 및
상기 출력된 복수의 예측 결과들에 기초하여 상기 환자의 항응고제 처방용량을 예측하는 단계
를 포함하는
항응고제 처방용량 예측 방법.
- [청구항 2] 제1항에 있어서,
상기 입력 데이터를 생성하는 단계는,
상기 클리닉 데이터에 기초하여 인구통계학적 정보(demographic information), 활력징후(Vital sign), 진단정보 및 복용정보를 포함하는 상기 입력 데이터로 생성하는 단계
를 포함하는 항응고제 처방용량 예측 방법.
- [청구항 3] 제1항에 있어서,
복수의 처방용량 구간들은 상기 단위 용량 구간들에 기초하여 등간격으로 구분되는
항응고제 처방용량 예측 방법.
- [청구항 4] 제1항에 있어서,
상기 복수의 예측 결과들을 출력하는 단계는,
상기 서브 기계학습 모델들의 각각에서 해당하는 처방용량 구간에서의 처방 여부를 지시하는 출력을 상기 복수의 예측 결과들로서 생성하는 단계
를 포함하고,
상기 처방용량을 예측하는 단계는,
처방용량 구간 별로 생성된 처방 여부를 지시하는 출력들에 기초하여 상기 처방용량을 결정하는 단계
를 포함하는 항응고제 처방용량 예측 방법.
- [청구항 5] 제4항에 있어서,
상기 처방용량을 결정하는 단계는,
상기 생성된 출력 중 해당하는 처방용량 구간에서 처방하는 것으로 결정된 출력의 개수에 대응하는 용량을 상기 처방용량으로 결정하는 단계

- 를 포함하는 항응고제 처방용량 예측 방법.
- [청구항 6] 제1항에 있어서,
클리닉 데이터 중으로부터 추출된 일부 데이터를 포함하는 트레이닝 입력 및 참값(ground truth) 용량을 라벨로 가지는 트레이닝 출력의 쌍을 포함하는 트레이닝 데이터를 이용하여 상기 제1 기계학습 모델을 트레이닝시키는 단계
를 더 포함하는 항응고제 처방용량 예측 방법.
- [청구항 7] 제6항에 있어서,
상기 트레이닝 데이터는,
트레이닝을 위한 클리닉 데이터 세트 중 해당하는 환자의 퇴원 시 의사에 의해 처방된 항응고제 처방용량이 참값용량으로서 라벨링된 트레이닝 출력을 포함하는
항응고제 처방용량 예측 방법.
- [청구항 8] 제7항에 있어서,
상기 라벨링된 트레이닝 출력의 참값용량과 상기 제1 기계학습 모델에서 산출한 항응고제 처방용량을 비교하여 로스를 결정하는 단계;
상기 로스가 임계 범위를 초과하는 것에 기초하여 가중치를 조정하는 단계; 및
상기 로스가 임계 범위 내로 될 때까지 로스의 결정과 가중치의 조정을 반복하는 단계
를 더 포함하는 항응고제 처방용량 예측 방법.
- [청구항 9] 제1항에 있어서,
상기 제1 기계학습 모델과 다른 구조를 가지는 제2 기계학습 모델을 트레이닝 데이터를 이용하여 트레이닝시키는 단계
를 더 포함하고,
상기 처방용량을 예측하는 단계는,
상기 제2 기계학습 모델에 기초하여, 상기 입력 데이터로부터 항응고제의 처방용량을 추정하는 단계; 및
상기 제1 기계학습 모델을 이용하여 결정된 항응고제의 처방용량과 상기 제2 기계학습 모델을 이용하여 추정된 항응고제의 처방용량에 기초하여 최종 항응고제의 처방용량을 결정하는 단계
를 포함하는 항응고제 처방용량 예측 방법.
- [청구항 10] 제1항 내지 제9항 중 어느 한 항의 방법을 수행하기 위한 명령어를 포함하는 하나 이상의 컴퓨터 프로그램을 저장한 컴퓨터 판독 가능 기록 매체.
- [청구항 11] 전자 장치에 있어서,
항응고제의 처방 예상 범위가 단위 용량으로 분할된 복수의 처방용량 구간들의 각각에 대응하는 서브 기계학습 모델들을 포함하는 제1 기계학습 모델을 저장한 메모리; 및

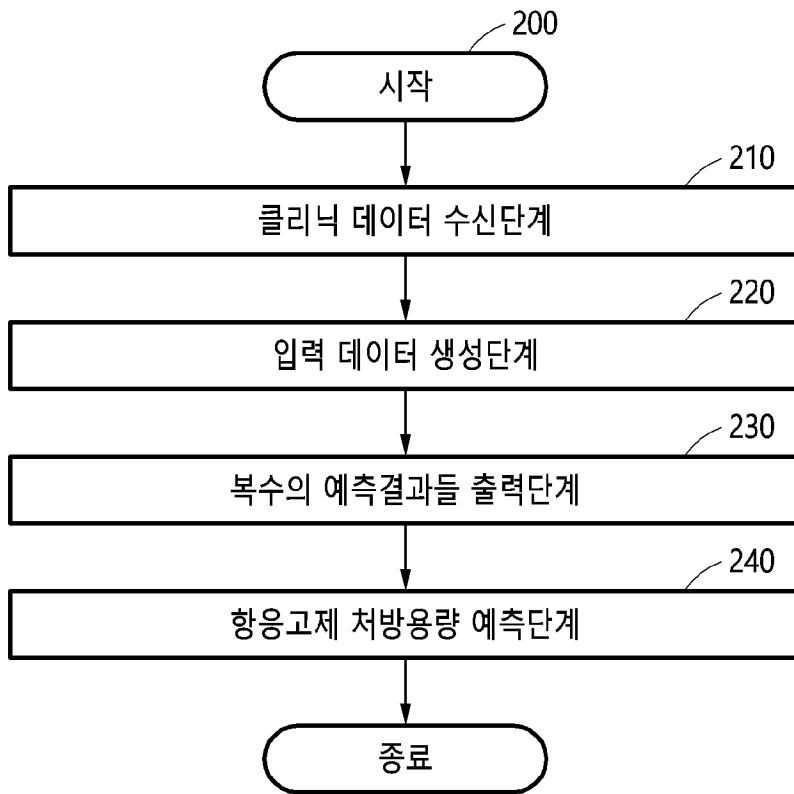
환자의 클리닉 데이터에 기초하여 입력 데이터를 생성하고, 상기 제1 기계학습 모델에 상기 입력 데이터를 적용함으로써 상기 복수의 처방용량 구간들에 대한 복수의 예측 결과들을 출력하며, 상기 출력된 복수의 예측 결과들에 기초하여 상기 환자의 항응고제 처방용량을 예측하는 프로세서를 포함하는 전자 장치.

- [청구항 12] 제11항 있어서,
상기 입력 데이터는 상기 클리닉 데이터에 기초하여 인구통계학적정보, 활력징후, 진단정보 및 복약정보를 포함하는 전자 장치.
- [청구항 13] 제11항 있어서,
상기 프로세서는,
상기 서브 기계학습 모델들의 각각에서 해당하는 처방용량 구간에서의 처방 여부를 지시하는 출력을 생성하고,
상기 생성된 출력 중 해당하는 처방용량 구간에서 처방하는 것으로 결정된 출력의 개수에 대응하여 처방용량을 예측하는 전자 장치.
- [청구항 14] 제11항 있어서,
상기 제1 기계학습 모델은,
클리닉 데이터 중으로부터 추출된 일부 데이터를 포함하는 트레이닝 입력 및 환자의 퇴원 시 의사에 의해 처방된 항응고제 처방용량인 참값 용량을 라벨로 가지는 트레이닝 출력의 쌍을 포함하는 트레이닝 데이터를 이용하여 트레이닝되는 전자 장치.
- [청구항 15] 제14항 있어서,
상기 프로세서는
상기 라벨링된 트레이닝 출력의 참값용량과 상기 제1 기계학습 모델에서 산출한 항응고제 처방용량을 비교하여 로스를 결정하고,
상기 로스가 임계범위를 초과하는 것에 기초하여 가중치를 조정하며, 상기 로스가 임계 범위 내로 될 때까지 로스의 결정과 가중치의 조정을 반복하는
전자 장치.
- [청구항 16] 제11항 있어서,
상기 메모리는 제2 기계학습 모델을 더 저장하고,
상기 프로세서는 상기 제2 기계학습 모델을 트레이닝 데이터로 트레이닝하고, 상기 제1 기계학습 모델에서 결정된 항응고제의 처방용량과 상기 제2 기계학습 모델에서 결정된 항응고제의 처방용량에 기초하여 최종 항응고제의 처방용량을 결정하는 전자 장치.

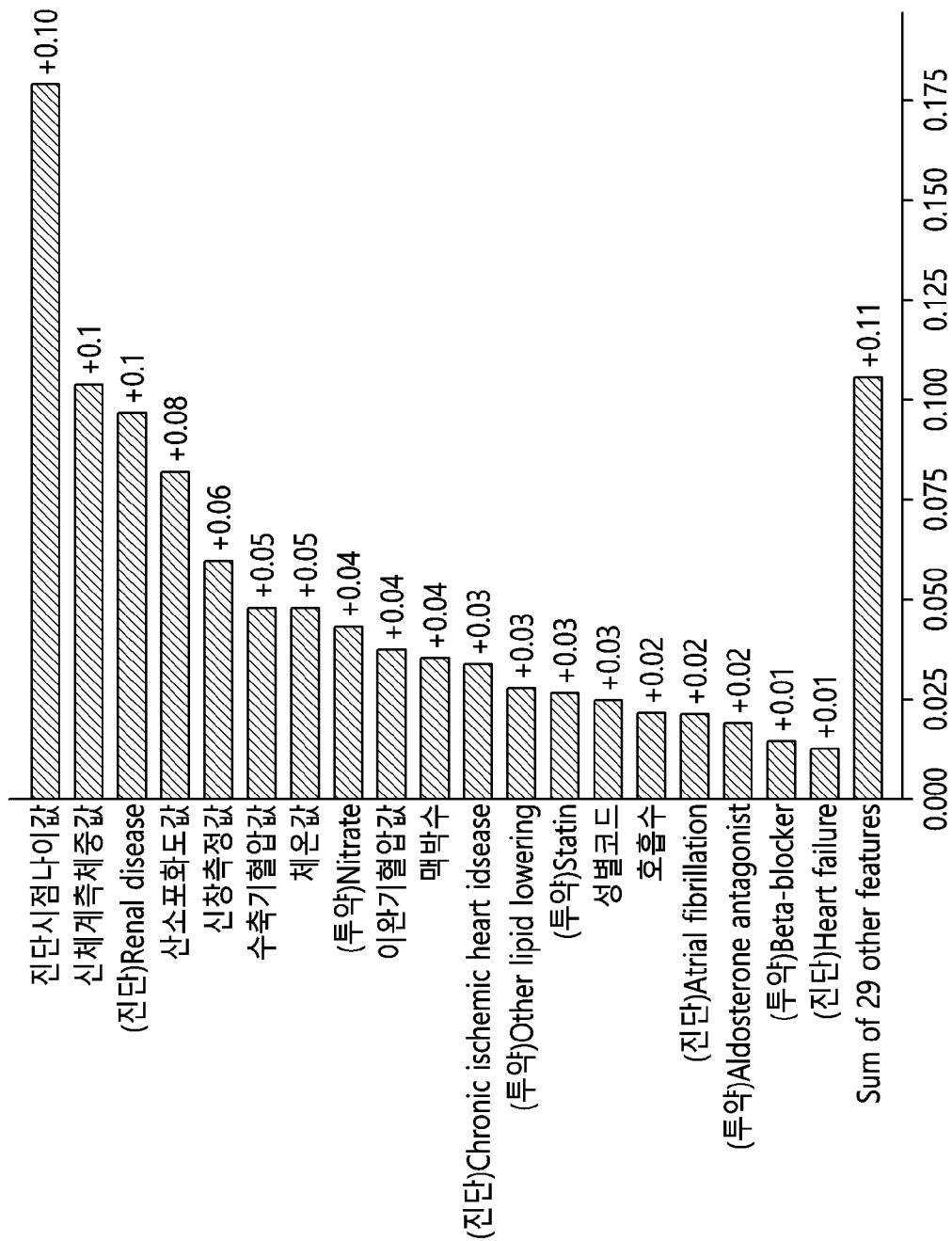
[도1]



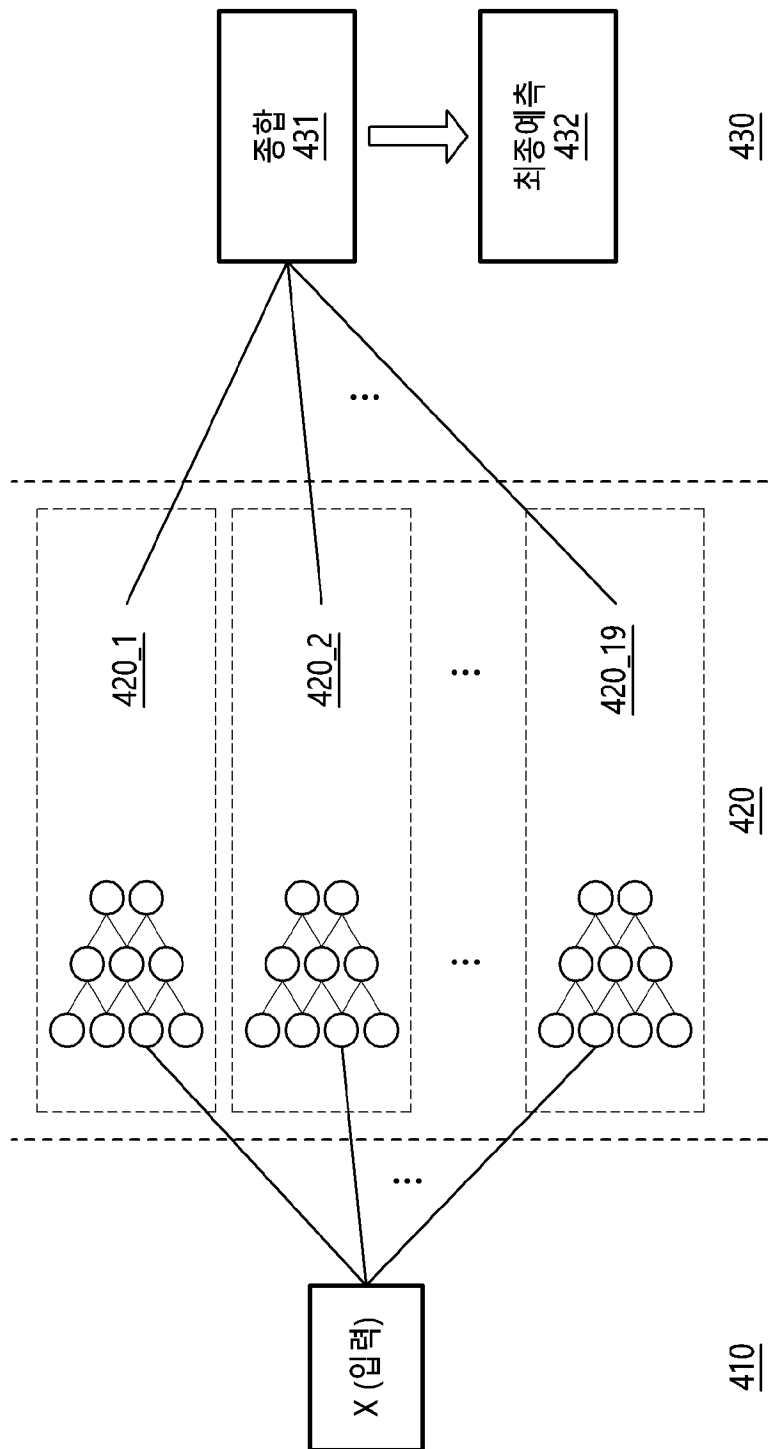
[도2]



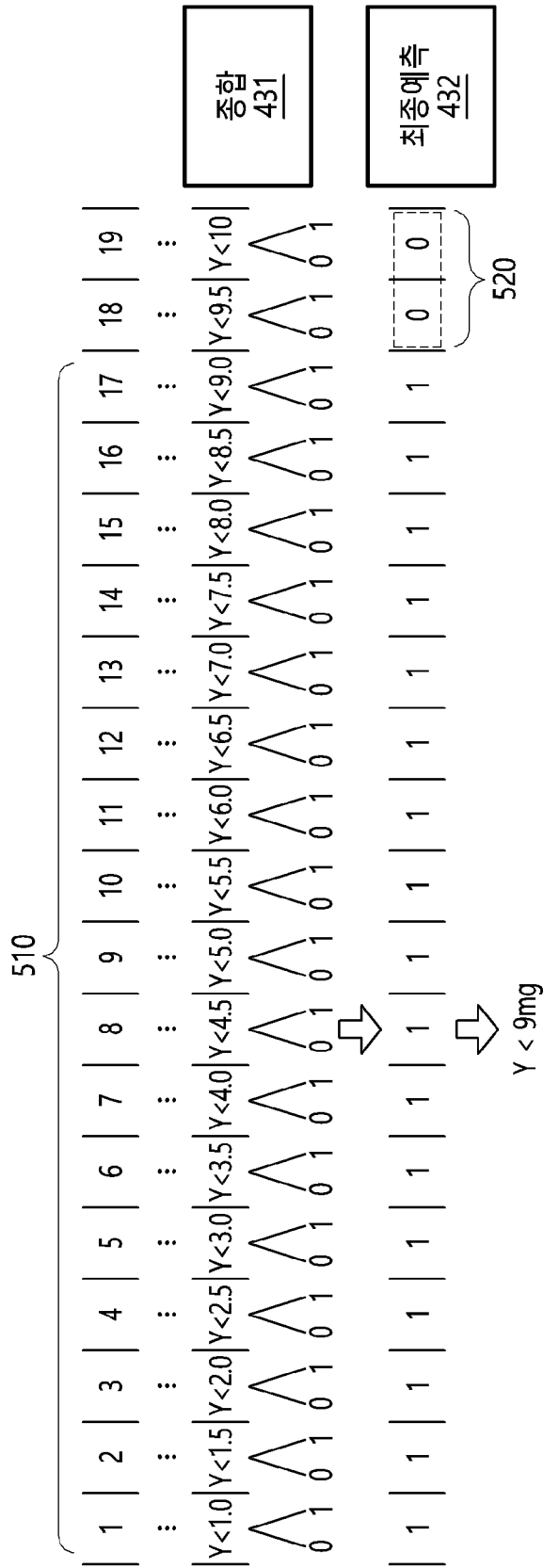
[도3]



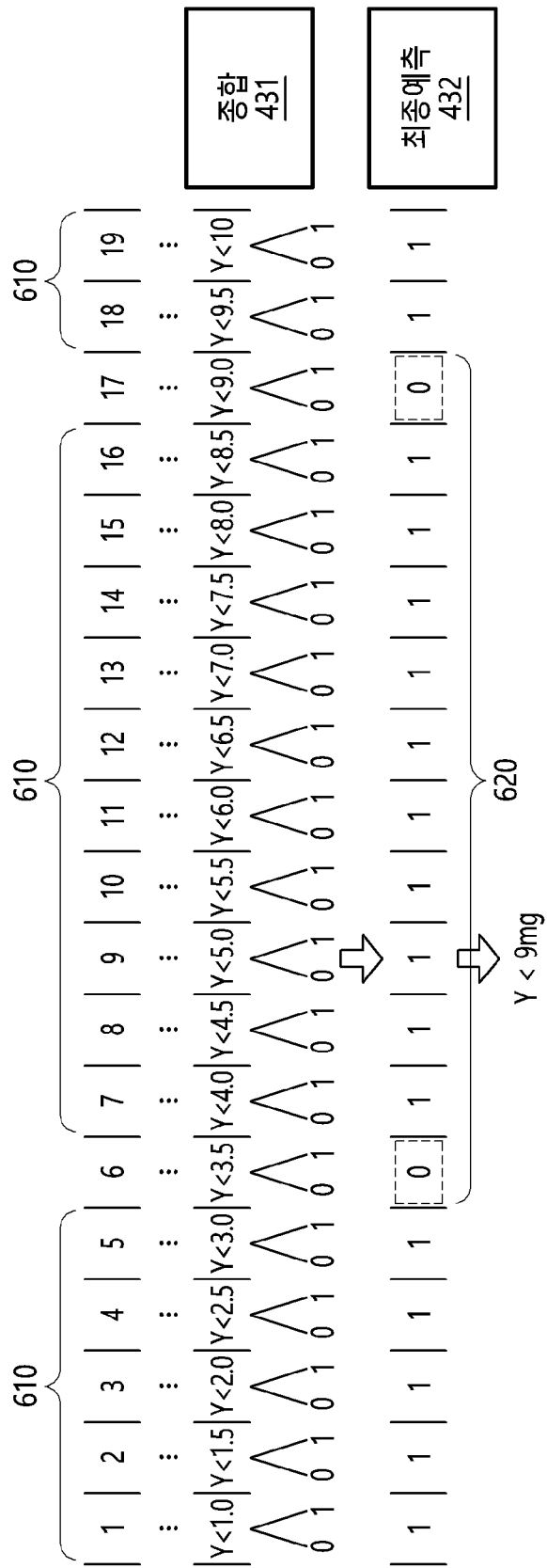
[도4]



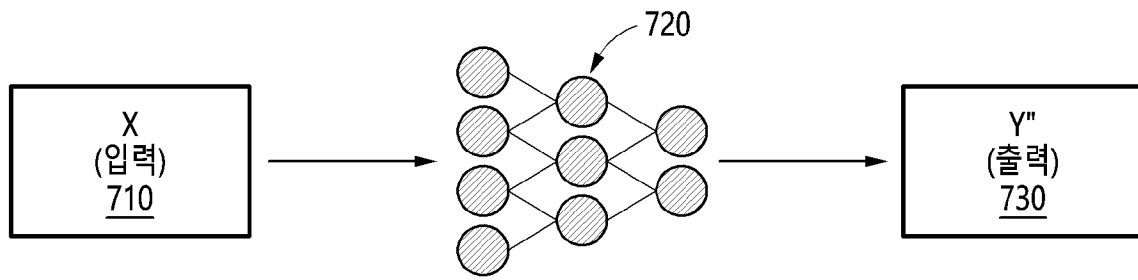
[도5]



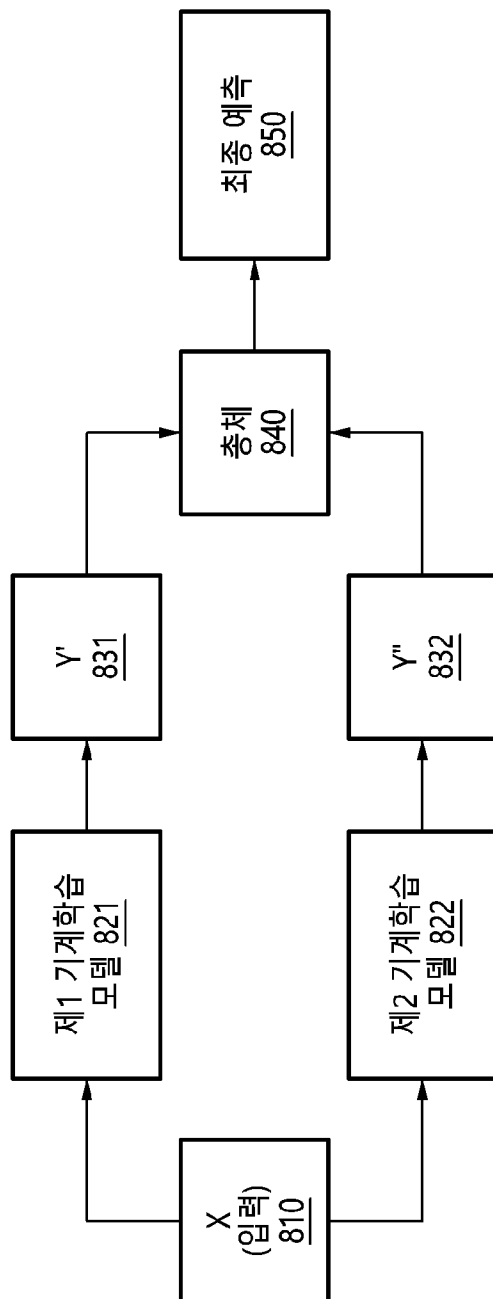
[56]



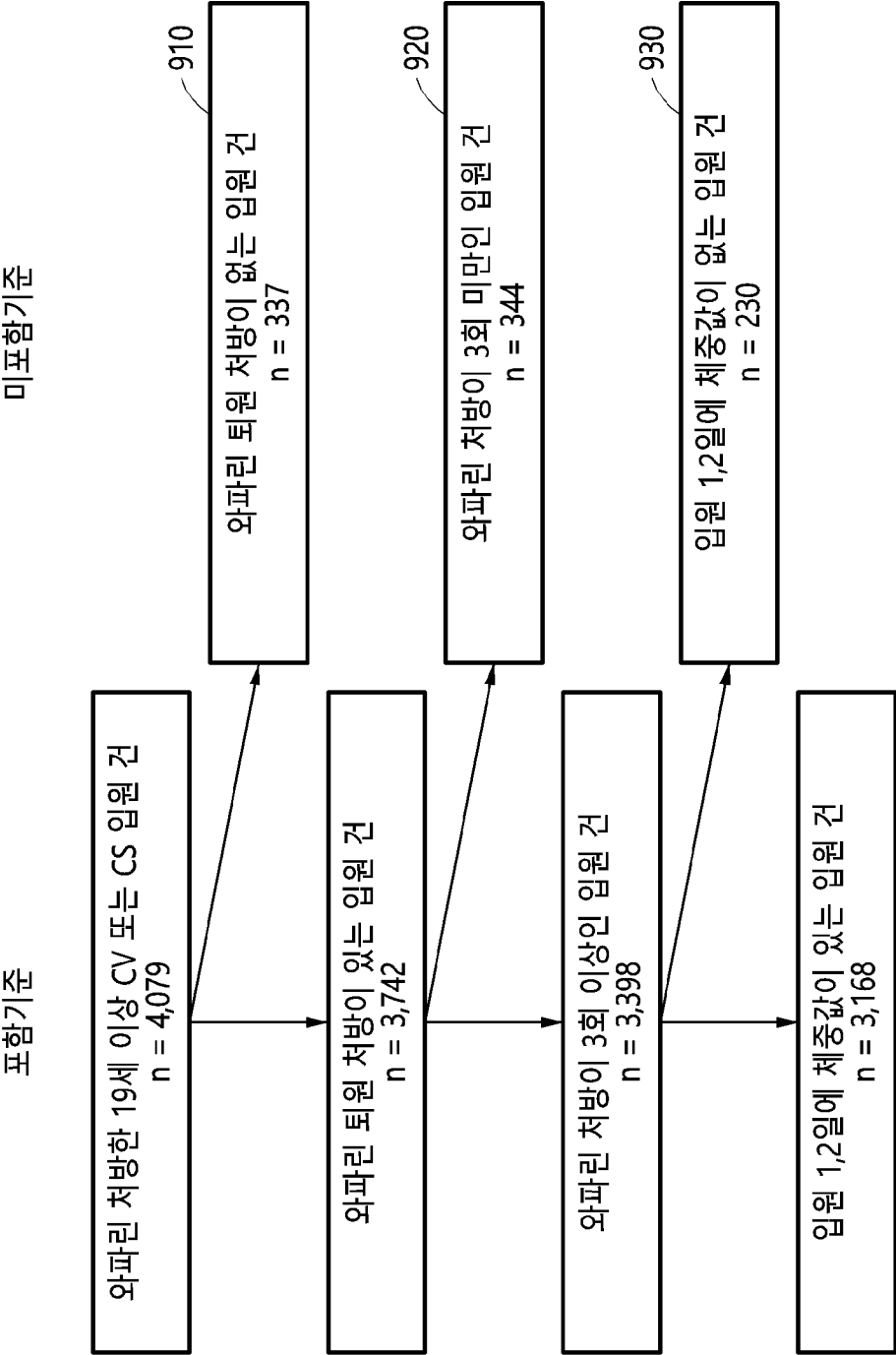
[도7]



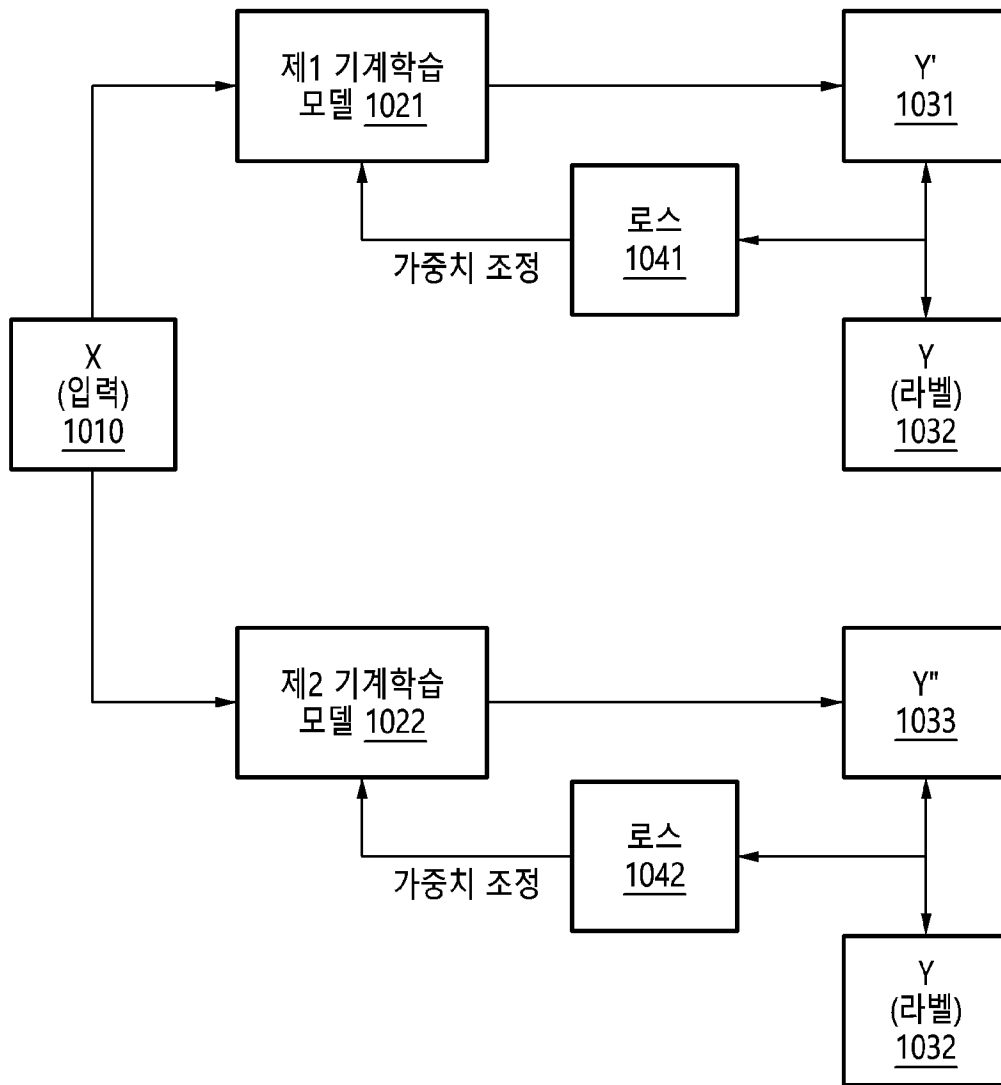
[도8]



[도9]



[도 10]



INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/KR2023/013935

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER G16H 20/10(2018.01)i; G16H 50/70(2018.01)i; G16H 10/00(2018.01)i; G16H 70/00(2018.01)i; G06N 20/00(2019.01)i 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) G16H 20/10(2018.01); G01N 33/48(2006.01); G06F 19/00(2011.01); G16C 10/00(2019.01) Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched Korean utility models and applications for utility models: IPC as above Japanese utility models and applications for utility models: IPC as above Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used) eKOMPASS (KIPO internal) & keywords: 항응고제(anticoagulant), 처방(prescription), 용량(volume), 클리닉(clinic), 기계학습 모델(machine learning model), 예측(prediction)		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	JP 2020-144471 A (TOKAI UNIV) 10 September 2020 (2020-09-10) See paragraphs [0029], [0039]-[0041], [0054] and [0067], claims 3 and 6 and figure 4.	1-16
Y	KR 10-2015-0100626 A (BAYSIENT LLC) 02 September 2015 (2015-09-02) See paragraphs [0006]-[0012], [0038], [0049], [0064] and [0067], claims 1-3 and figures 2-10f.	1-16
Y	KR 10-2018-0062917 A (ELECTRONICS AND TELECOMMUNICATIONS RESEARCH INSTITUTE) 11 June 2018 (2018-06-11) See paragraphs [0085]-[0089].	8,15
Y	LIU, Yan et al. An ensemble learning based framework to estimate warfarin maintenance dose with cross-over variables exploration on incomplete data set. Computers in Biology and Medicine. 04 February 2021, pp. 1-12. <Retrieved on 20 December 2023>. [online]. Retrieved from <URL: https://doi.org/10.1016/j.compbimed.2021.104242>. See pages 2-7.	1-16
☒ 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 05 January 2024		Date of mailing of the international search report 05 January 2024
Name and mailing address of the ISA/KR Korean Intellectual Property Office Government Complex-Daejeon Building 4, 189 Cheongsaro, Seo-gu, Daejeon 35208 Facsimile No. +82-42-481-8578		Authorized officer Telephone No.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/KR2023/013935

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	MA, Zhiyuan et al. Ensemble of machine learning algorithms using the stacked generalization approach to estimate the warfarin dose. 19 October 2018, pp. 1-12. <Retrieved on 20 December 2023>. [online]. Retrieved from <URL: https://doi.org/10.1371/journal.pone.0205872>. See pages 2 and 6-7.	1-16

INTERNATIONAL SEARCH REPORT
Information on patent family members

International application No.

PCT/KR2023/013935

Patent document cited in search report			Publication date (day/month/year)	Patent family member(s)			Publication date (day/month/year)
JP	2020-144471	A	10 September 2020	JP	7141711	B2	26 September 2022
KR	10-2015-0100626	A	02 September 2015	AU	2013-326801	A1	16 April 2015
				AU	2019-232874	A1	10 October 2019
				AU	2021-245151	A1	04 November 2021
				CA	2887072	A1	10 April 2014
				EP	2904388	A1	12 August 2015
				EP	2904388	B1	07 June 2023
				EP	4224482	A1	09 August 2023
				HK	1213983	A1	15 July 2016
				IL	238115	A	31 May 2015
				IL	238115	B	31 January 2019
				IL	264125	A	31 January 2019
				IL	264125	B	31 March 2020
				IL	272760	A	30 April 2020
				IL	272760	B	01 March 2022
				JP	2016-500866	A	14 January 2016
				JP	2019-016388	A	31 January 2019
				JP	2020-080161	A	28 May 2020
				JP	2022-111352	A	29 July 2022
				JP	6412499	B2	24 October 2018
				JP	6653365	B2	26 February 2020
				KR	10-2021-0025697	A	09 March 2021
				KR	10-2022-0032641	A	15 March 2022
				KR	10-2370479	B1	04 March 2022
				KR	10-2450486	B1	04 October 2022
				SG	10201907682	A	30 October 2019
				SG	11201502616	A	28 May 2015
				US	10083400	B2	25 September 2018
				US	10268966	B2	23 April 2019
				US	10706364	B2	07 July 2020
				US	10740687	B2	11 August 2020
				US	11373743	B2	28 June 2022
				US	2014-0100829	A1	10 April 2014
				US	2014-0351197	A1	27 November 2014
				US	2018-0032892	A1	01 February 2018
				US	2019-0171962	A1	06 June 2019
				US	2020-0334561	A1	22 October 2020
				US	2022-0044782	A1	10 February 2022
				WO	2014-055978	A1	10 April 2014
KR	10-2018-0062917	A	11 June 2018	US	2018-0150608	A1	31 May 2018

A. 발명이 속하는 기술분류(국제특허분류(IPC)) G16H 20/10(2018.01)i; G16H 50/70(2018.01)i; G16H 10/00(2018.01)i; G16H 70/00(2018.01)i; G06N 20/00(2019.01)i		
B. 조사된 분야 조사된 최소문헌(국제특허분류를 기재) G16H 20/10(2018.01); G01N 33/48(2006.01); G06F 19/00(2011.01); G16C 10/00(2019.01) 조사된 기술분야에 속하는 최소문헌 이외의 문헌 한국등록실용신안공보 및 한국공개실용신안공보: 조사된 최소문헌란에 기재된 IPC 일본등록실용신안공보 및 일본공개실용신안공보: 조사된 최소문헌란에 기재된 IPC 국제조사에 이용된 전산 데이터베이스(데이터베이스의 명칭 및 검색어(해당하는 경우)) eKOMPASS(특허청 내부 검색시스템) & 키워드: 항응고제(anticoagulant), 처방(prescription), 용량(volume), 클리닉(clinic), 기계학습 모델(machine learning model), 예측(prediction)		
C. 관련 문헌		
카테고리*	인용문헌명 및 관련 구절(해당하는 경우)의 기재	관련 청구항
Y	JP 2020-144471 A (TOKAI UNIV) 2020.09.10 단락 29, 39-41, 54, 67, 청구항 3, 6 및 도면 4 참조.	1-16
Y	KR 10-2015-0100626 A (베이션트 엘엘씨) 2015.09.02 단락 6-12, 38, 49, 64, 67, 청구항 1-3 및 도면 2-10f 참조.	1-16
Y	KR 10-2018-0062917 A (한국전자통신연구원) 2018.06.11 단락 85-89 참조.	8,15
Y	YAN LIU 등, An ensemble learning based framework to estimate warfarin maintenance dose with cross-over variables exploration on incomplete data set, Computers in Biology and Medicine, 2021.02.04, 페이지 1-12, <검색일:2023.12.20>, <온라인>, <URL: https://doi.org/10.1016/j.compbimed.2021.104242 > 페이지 2-7 참조.	1-16
Y	ZHIYUAN MA 등, Ensemble of machine learning algorithms using the stacked generalization approach to estimate the warfarin dose, 2018.10.19, 페이지 1-12, <검색일:2023.12.20>, <온라인>, <URL: https://doi.org/10.1371/journal.pone.0205872 > 페이지 2, 6-7 참조.	1-16
☐ 추가 문헌이 C(계속)에 기재되어 있습니다. ☒ 대응특허에 관한 별지를 참조하십시오.		
* 인용된 문헌의 특별 카테고리: “A” 특별히 관련이 없는 것으로 보이는 일반적인 기술수준을 정의한 문헌 “D” 본 국제출원에서 출원인이 인용한 문헌 “E” 국제출원일보다 빠른 출원일 또는 우선일을 가지나 국제출원일 이후에 공개된 선출원 또는 특허 문헌 “L” 우선권 주장에 의문을 제기하는 문헌 또는 다른 인용문헌의 공개일 또는 다른 특별한 이유(이유를 명시)를 밝히기 위하여 인용된 문헌 “O” 구두 개시, 사용, 전시 또는 기타 수단을 언급하고 있는 문헌 “P” 우선일 이후에 공개되었으나 국제출원일 이전에 공개된 문헌 “T” 국제출원일 또는 우선일 후에 공개된 문헌으로, 출원과 상충하지 않으며 발명의 기초가 되는 원리나 이론을 이해하기 위해 인용된 문헌 “X” 특별한 관련이 있는 문헌. 해당 문헌 하나만으로 청구된 발명의 신규성 또는 진보성이 없는 것으로 본다. “Y” 특별한 관련이 있는 문헌. 해당 문헌이 하나 이상의 다른 문헌과 조합하는 경우로 그 조합이 당업자에게 자명한 경우 청구된 발명은 진보성이 없는 것으로 본다. “&” 동일한 대응특허문헌에 속하는 문헌		
국제조사의 실제 완료일 2024년01월05일(05.01.2024)		국제조사보고서 발송일 2024년01월05일(05.01.2024)
ISA/KR의 명칭 및 우편주소 대한민국 특허청 (35208) 대전광역시 서구 청사로 189, 4동 (둔산동, 정부대전청사) 팩스 번호 +82-42-481-8578		심사관 이강하 전화번호 +82-42-481-5003

국제조사보고서에서 인용된 특허문헌	공개일	대응특허문헌	공개일
JP 2020-144471 A	2020/09/10	JP 7141711 B2	2022/09/26
KR 10-2015-0100626 A	2015/09/02	AU 2013-326801 A1	2015/04/16
		AU 2019-232874 A1	2019/10/10
		AU 2021-245151 A1	2021/11/04
		CA 2887072 A1	2014/04/10
		EP 2904388 A1	2015/08/12
		EP 2904388 B1	2023/06/07
		EP 4224482 A1	2023/08/09
		HK 1213983 A1	2016/07/15
		IL 238115 A	2015/05/31
		IL 238115 B	2019/01/31
		IL 264125 A	2019/01/31
		IL 264125 B	2020/03/31
		IL 272760 A	2020/04/30
		IL 272760 B	2022/03/01
		JP 2016-500866 A	2016/01/14
		JP 2019-016388 A	2019/01/31
		JP 2020-080161 A	2020/05/28
		JP 2022-111352 A	2022/07/29
		JP 6412499 B2	2018/10/24
		JP 6653365 B2	2020/02/26
		KR 10-2021-0025697 A	2021/03/09
		KR 10-2022-0032641 A	2022/03/15
		KR 10-2370479 B1	2022/03/04
		KR 10-2450486 B1	2022/10/04
		SG 10201907682 A	2019/10/30
		SG 11201502616 A	2015/05/28
		US 10083400 B2	2018/09/25
		US 10268966 B2	2019/04/23
		US 10706364 B2	2020/07/07
		US 10740687 B2	2020/08/11
		US 11373743 B2	2022/06/28
		US 2014-0100829 A1	2014/04/10
		US 2014-0351197 A1	2014/11/27
		US 2018-0032892 A1	2018/02/01
		US 2019-0171962 A1	2019/06/06
		US 2020-0334561 A1	2020/10/22
		US 2022-0044782 A1	2022/02/10
		WO 2014-055978 A1	2014/04/10
KR 10-2018-0062917 A	2018/06/11	US 2018-0150608 A1	2018/05/31