

ブロックチェーン技術を用いた臨床開発

(Clinical Trial using Blockchain)

上野 太郎 サスメド (株)

1 はじめに

2020年6月、New England Journal of Medicine と Lancet は COVID-19 に関する掲載論文を相次いで取り下げた^{1,2)}。取り下げられた論文は、Surgisphere 社が世界中の医療機関から収集したとされる 96,000 人の COVID-19 感染による入院患者のデータベースを元にしていたが、提供元とされる医療機関の存在が不透明であるほか、国として報告されている人数以上の死亡者数が含まれるなどデータの信頼性に疑義が生じている。WHO は当該論文を根拠として治療薬の臨床試験に関する方針を打ち出しており、国際的なパンデミック対策が信憑性の低いデータを元にしてなされていたことになる。国内における臨床試験データ改ざん事例ではディオバン事件が代表例に挙げられるが、対象論文におけるエンドポイントの平均値と分散がランダム化比較試験の両群で一致していることから疑義が生じ、論文取り下げに至っている³⁾。これらは掲載論文におけるデータの整合性に対する疑問から問題が明らかになった一方で、整合性を維持したままデータ操作が行われる可能性もあり、その際には不正の検出は困難となることが考えられる。本稿では、ビットコインなどの仮想通貨で先行して用いられてきたブロックチェーン技術を臨床開発に活用することにより、医療データの信頼性をシステムによって担保する取り組みについて解説する。

2 医療分野における臨床開発

医薬品・医療機器・食品（特定保健用食品）・化粧品
の開発においては、治験などの臨床開発を通じて規制当

局の承認を取得することで製品販売を行う。治験は「医薬品の臨床試験の実施の基準に関する省令：GCP 省令（Good Clinical Practice）」を遵守した形で実施することが求められる。GCP 省令は 1964 年に採択されたヘルシンキ宣言を基にしており、「被験者の人権、安全および福祉の保護」「臨床試験の科学的な質の確保」「臨床試験の成績の信頼性の確保」を確保することを目的としている。

臨床開発は、製薬企業や医療機器メーカーが CRO（医薬品開発業務受託機関）や SMO（治験施設支援機関）に業務を委託して行われることが近年多くなっている。CRO はガイドラインに沿ってモニタリングやデータマネジメント、実施計画書や症例報告書の作成といった業務を受託する。SMO は治験を実施する医療機関の支援業務を行い、事務局の運営補助や治験参加者の募集などを行う。製薬業界では医薬品開発の難易度が増加しており、新薬の開発コストは増加の一途で、1 剤当たりの開発コストが 1970 年代には 1 億 7 千 9 百万ドルだったのに対し、2000 年以降は 25 億 5 千 8 百万ドルと 14 倍以上に膨れ上がっている。IT 業界では「半導体の集積率は 18 ヶ月で 2 倍になる」という指数関数的な性能向上を表す現象として Moore の法則が有名なのに対して、医薬品産業においては「研究開発費当たりの承認される新薬の数が 9 年ごとに半減する」という現象を皮肉って、Eroom の法則（Moore の法則の逆読み）と指摘されている⁴⁾。

3 臨床試験データの信頼性確保

臨床試験は上記のように医薬品等の承認を目指して有

効性・安全性の評価を行うものであり、そのデータは医療現場における治療法選択の基礎となる。一方で、臨床試験データは製薬企業等にとって製品の販売促進に働きうるため、臨床試験の依頼者と利益相反の関係にある。そのため、臨床試験データの管理については正確性と完全性が求められ、GCP 省令の遵守が課されている。しかしながら、臨床試験データの改ざんは度々問題となっており、2007年から2012年にかけて発表された高血圧治療薬であるディオバンの臨床研究では、資金提供元であるノバルティスファーマ社の社員がデータ改ざんに関わっていたことが明らかになっている⁵⁾。発表された不正論文では脳卒中等のリスクを低減する効果が主張されており、臨床研究結果を元にディオバンの販売促進が行われた結果、不正発覚までの間に日本国内で年間1000億円超を売り上げることとなった。

ディオバン事件を受けて、製薬企業の資金提供を受けて実施する臨床研究についても、特定臨床研究と位置付けることにより、治験と同様にモニタリング・監査を義務付ける臨床研究法が2017年に可決され、2018年から施行されている。臨床研究法の施行により、利益相反やデータのマネジメントが強化された一方で、モニタリング等にかかる費用が格段に増加することとなり、日本国内における臨床研究実施数が減少していることも指摘されている。臨床研究・治験の停滞は、日本において医薬品・医療機器の承認の遅れ（ドラッグラグやデバイスラグ）の原因となり、適切な医療を国民が受ける上での障害となりうる。

4 医療分野におけるブロックチェーン技術の応用

ブロックチェーン技術はP2Pネットワークやハッシュ関数、デジタル署名、コンセンサスアルゴリズムなどの技術を組み合わせることにより、データの改ざん耐性や耐障害性をシステムとして担保する技術である。ビットコインなどの仮想通貨で先行して用いられてきたブロックチェーン技術はパブリック型と呼ばれるものであるが、コンソーシアム型のブロックチェーンは医療分野への応用も期待され、活用が始まっている。具体的には、医薬品のサプライチェーンや保険請求の管理、健康デー

タや医療データ（EHR・EMR）の管理、臨床試験データの管理などへの応用が想定されている。ブロックチェーン技術の医療応用に関する医学論文は特に2018年以降急増しており、米国国立医学図書館が提供する医学・生物学分野の学術文献検索サービスであるPubMed (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed>) でBlockchainをキーワードとして検索すると、2020年7月時点で335件の論文がヒットするが、うち317件は2018年以降に出版されたものである。これらの論文は主に欧米・中国から発表されており、海外においてブロックチェーン技術の医療応用が注目されていることが分かる。これらの諸外国では中央省庁・規制当局もブロックチェーン技術の医療応用に乗り出しており、米国FDAは偽造薬の防止を目的として医薬品サプライチェーンのブロックチェーン技術による管理や、臨床試験データの管理への応用を進めている。米国の医薬品サプライチェーンセキュリティ法では、2023年までに製品をパッケージレベルで追跡可能なシステムを導入することを規定しており、ブロックチェーン技術の応用を検討する実証実験が行われている。実証実験の報告が2020年1月に公表され、ブロックチェーン技術が医薬品サプライチェーンの管理に応用可能であることと併せて、システム連携のための互換性が今後の課題とされた。日本国内の医薬産業における動きとしては、日本製薬工業協会の医薬品評価委員会データサイエンス部会において、2019年度のタスクフォースとしてブロックチェーン技術が取り上げられ、成果物が公開されている⁶⁾。

5 臨床開発におけるブロックチェーン技術の応用

ブロックチェーン技術の医療分野における応用は、上記のように様々な議論が行われているが、その必要性については十分に検討する必要がある。既存のシステムではなく、新規にブロックチェーン技術を採用するためには、特定領域における問題に対して、ブロックチェーン技術が適切な解決策になっていることが必須である。ブロックチェーン技術の必要性の是非を議論した論文において、判断フローチャートが示されており、大半の場面でブロックチェーン技術の必要性は乏しいことが指摘さ

れている（図1）⁷⁾。特に、データの信頼性に疑義が生じうる可能性があるか（データ改ざんにインセンティブが働くか）、信頼できる第三者が容易に利用可能かといった観点は、ブロックチェーン技術の必要性を判断する上で極めて重要となる。さらに、現時点におけるブロックチェーン技術ではブロック上に書き込めるデータ量や、単位時間当たりのトランザクションといった技術的制約も存在することから、アプリケーションとしての有用性・実現性を見極めることも必要となる。

我々はブロックチェーン技術の医療応用として、特に臨床試験データの信頼性担保に使用することを目的に、2016年より研究開発を行っている。前述のように、臨床試験データは試験の依頼者と利益相反が存在し、過去にも多くのデータ改ざんの問題が生じている。さらに、外部委託機関としてのCROはモニタリング業務が人の眼に依存しているために高コストになっている。加えて、臨床試験に参加する被験者は、実臨床の医療データ管理（EHR・EMR）に比べて人数が限られることから、トランザクションなどの現在のブロックチェーン技術における技術的な制約が問題になりにくい。これら条件をブロックチェーン技術の必要性判断のフローチャートに照らして鑑みると、ブロックチェーン技術が臨床開

発における既存の問題に対する解決策となりうると考えられる。我々は臨床試験データの信頼性担保をブロックチェーン技術で行う際に必要となる複数特許を取得するとともに、システムへの実装と臨床試験での活用を実施した。

臨床開発におけるブロックチェーン技術の応用を行うにあたり、要件にあった基盤技術の選定を行う必要がある。Bitcoinなどの仮想通貨アプリケーションでは不特定多数の参加者を想定したパブリック型ブロックチェーンが採用され、トランザクションの確定のためにPoW：Proof of Workのコンセンサスアルゴリズムなどが用いられる。パブリック型ブロックチェーンでは一切の中央集権的機関を持たず、PoWによるトランザクションのインセンティブ設計がされているといった利点がある一方で、PoWに多大な電力量が必要となることやブロックの生成に時間がかかるためにトランザクション量に制限が生じるといった問題が存在する。一方、複数の信頼性の高いノードが合意形成を行う仕組みとして、コンソーシアム型ブロックチェーンが開発されている。コンソーシアム型ブロックチェーンでは登録されたノードのみでP2Pネットワークを構成し、トランザクションの確定のために膨大な計算が必要なPoWではなく、PBFT

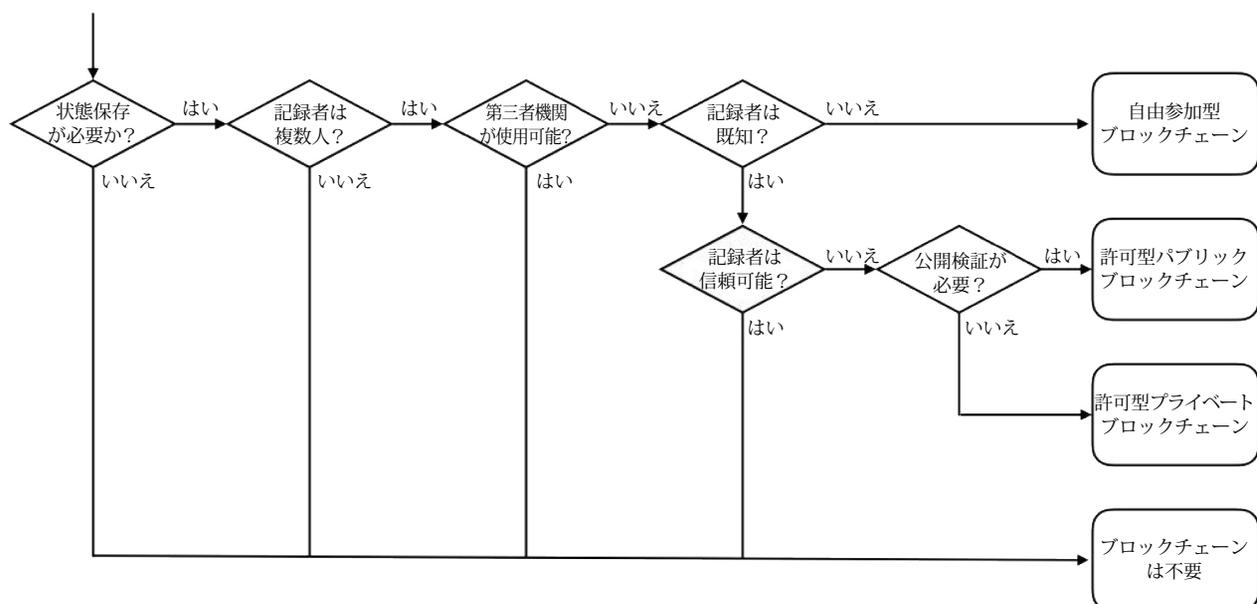


図1 ブロックチェーン技術の必要性判断フローチャート (Wust & Gervais, 2018 より改変)

: Practical Byzantine Fault Tolerance などのコンセンサスアルゴリズムが用いられる。これにより、ブロック生成に要する時間を短縮することが可能であり、IBM が中心になって開発している OSS 基盤である Hyperledger Fabric では、3,000 ~ 20,000 TPS (transactions per second) を実現している。臨床開発においては、医療機関や規制当局、依頼者(製薬企業や医療機器メーカー)、CRO、SMO といった特定の参加者が臨床試験に参加する形であり、不特定多数の参加者を想定する必要がないため、我々はコンソーシアム型ブロックチェーンを採用している。コンソーシアム型ブロックチェーンの中におけるブロックチェーン基盤の選定にあたっては、これまでの実績ならびに OSS 開発のコミッターの状況を鑑みて、Hyperledger Fabric を採用することとした。

6 ブロックチェーン技術を用いた臨床試験の実証

まずはじめにスマートフォン経由で得られた医療情報を、Hyperledger Fabric (開発当時 ver 0.5) を実装したブロックチェーンネットワークに登録するとともに、得られたデータの改ざんが棄却され正しいデータが保全されること、ならびにブロックチェーンネットワークのノードダウンに対する耐障害性を有することを示した(図2)⁸⁾。ブロックチェーンネットワークに記

録された医療情報の真正性は担保される一方で、その前段階における不正はブロックチェーン技術単独では防ぐことはできない。臨床試験データの真正性を示すためには、システム全体での耐改竄性を保証することが必要となる。そこで、ブロックチェーンネットワークに登録される過程においてシステムの脆弱性を補完することを目的として、中継サーバのセキュリティ担保ならびにクライアントにおけるなりすまし防止機能を開発し、ブロックチェーンネットワークと組み合わせる形で実装した(図3)⁹⁾。

さらに、開発したシステムを、国立がん研究センターとの共同研究で開発した乳がん患者向けアプリの臨床研究において採用し、実際の臨床研究で運用した結果を発表した¹⁰⁾。本システムではブロックチェーンネットワークや中継サーバにおけるセキュリティ担保、クライアントのなりすまし防止策といった前述の対策に加えて、IP アドレス制限や通信暗号化によるセキュリティの向上、クラウドサーバーにおけるマルチアベイラビリティゾーンでのネットワーク設計、オートスケーリングとヘルスチェックによる自動復旧の設定、データのキューへの保存とポーリングといったさらなるシステムの強化を実装した。本システムの頑強性は2019年8月23日に発生した東京リージョンにおける大規模障害において、ゼロダウンタイムを達成することによっても証明された¹¹⁾。

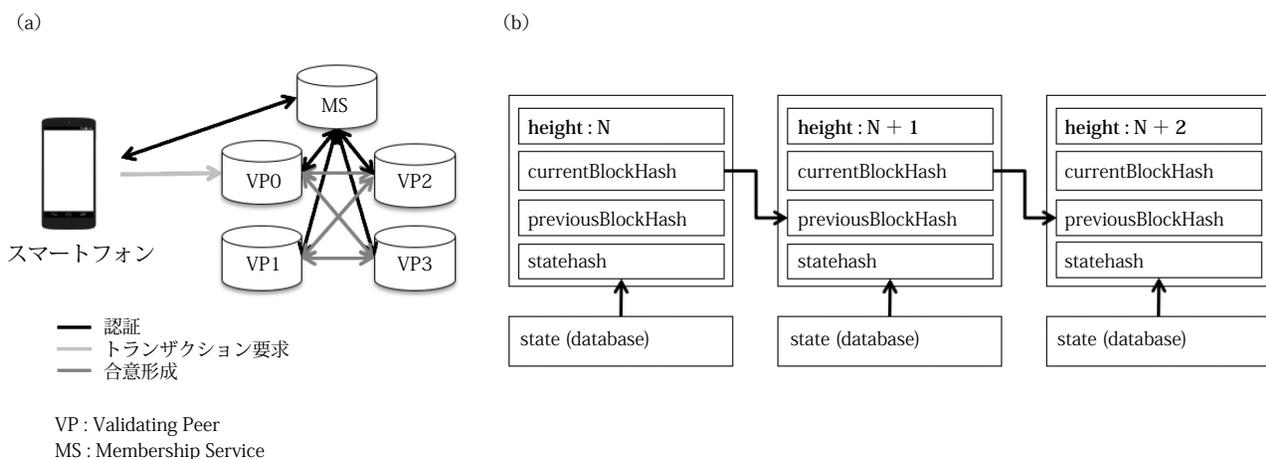


図2 ブロックチェーン技術を用いた医療データの信頼性担保 (Ichikawa et al., 2017 より改変)
 (a) スマートフォンで取得した医療データを管理するブロックチェーンネットワーク
 (b) ブロックチェーンネットワークにおける医療情報のブロック構成

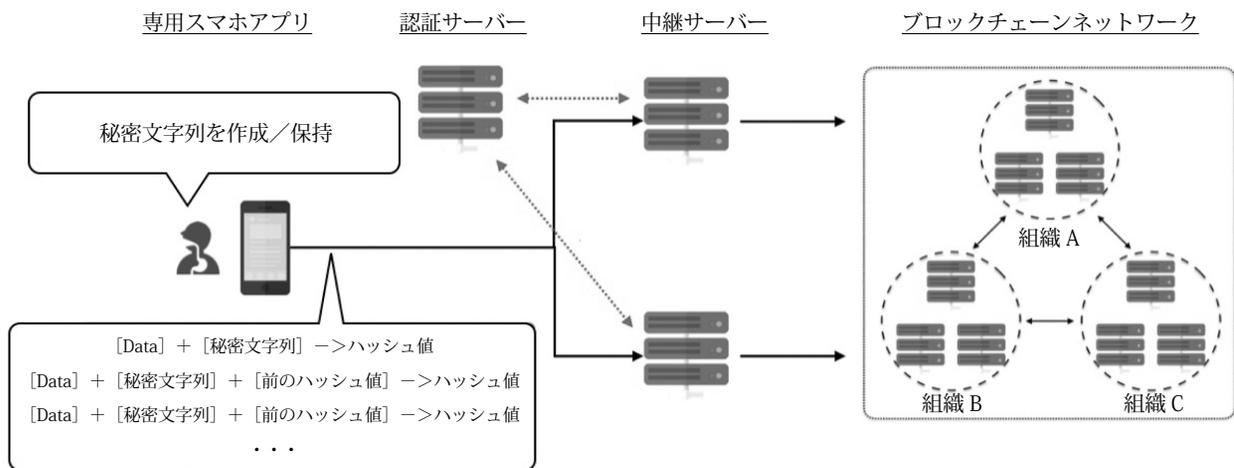


図3 ブロックチェーンネットワークに至る前段階における信頼性担保のための技術開発と実装 (Motohashi et al., 2019 より改変)

当該障害によって、EC サイトや決済サービス、ゲームアプリが全国で使用できないといった影響が発生した。我々のシステムではブロックチェーンネットワークのノードの一部が同様に影響を受けたものの、ブロック

チェーンネットワーク自体は継続的に稼働しており、その後、オートスケーリングとヘルスチェック設定により、残存するアベイラビリティゾーンにノードが自動復旧され、ゼロダウンタイムでのシステム正常化を達成することが可能であった(図4)。さらに、臨床試験データの真正性についても、ブロックチェーンネットワークのみならず、中継サーバやクライアントにおいて悪意ある攻撃がなされた際にも本来のデータが復元可能であることが示された。なお本取り組みは、生産性向上特別措置法に基づく内閣府による規制のサンドボックス制度の認定を受け、厚生労働大臣・経済産業大臣の認可の元、実証試験として実施している。

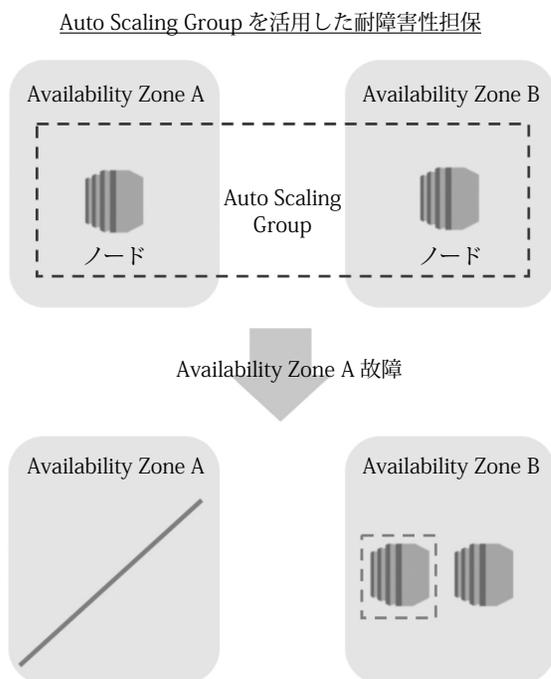


図4 AWS 東京リージョンで発生した大規模障害における耐障害性 (Hirano et al., 2020 より改変)

7 おわりに

新規医療技術の開発で実施される臨床試験の場面で、データ改ざんの問題とコストの問題は医療産業においてこれまで課題とされ、COVID-19 のパンデミックの最中にも問題が顕在化している。我々は医療分野における開発を進める中で、臨床開発におけるブロックチェーン技術の利用可能性に着目し、研究開発を続けてきた。本技術を活用することで、医療機関や医薬品産業、省庁と連携しながら効率的かつ信頼できる臨床開発を実現することが可能になると考える。ブロックチェーン技術を用い

たデータの信頼性担保による臨床開発の効率化は、将来の社会保障費の最適化・持続可能性にも寄与することが期待される。

参考文献

- 1) Retraction : Cardiovascular Disease, Drug Therapy, and Mortality in Covid-19. N Engl J Med. DOI : 10.1056/NEJMoa2007621. (2020)
- 2) RETRACTED : Hydroxychloroquine or chloroquine with or without a macrolide for treatment of COVID-19 : a multinational registry analysis. Lancet. DOI : 10.1016/S0140-6736(20)31180-6. (2020)
- 3) Concerns about the Jikei Heart Study. Lancet. DOI : 10.1016/S0140-6736 (12) 60599-6. (2012)
- 4) Scannell, J. W., Blanckley, A., Boldon, H. & Warrington, B. Diagnosing the decline in pharmaceutical R&D efficiency. Nature Reviews Drug Discovery vol. 11 191-200 (2012)
- 5) McCurry, J. Former Novartis employee arrested over valsartan data. Lancet 383, 2111 (2014)
- 6) 日本製薬工業協会 医薬品評価委員会 データサイエンス部会 2019年度 タスクフォース1 Blockchain チーム「ブロックチェーンって、なに？」
http://www.jpma.or.jp/medicine/shinyaku/tiken/allotment/block_chain.html
- 7) Wust, K. & Gervais, A. Do you Need a Blockchain? 2018 Crypto Valley Conference on Blockchain Technology (CVCBT) (2018) doi : 10.1109/cvcbt.2018.00011
- 8) Ichikawa, D., Kashiya, M. & Ueno, T. Tamper - Resistant Mobile Health Using Blockchain Technology. JMIR Mhealth Uhealth 5, e111 (2017)
- 9) Motohashi, T. et al. Secure and Scalable mHealth Data Management Using Blockchain Combined With Client Hashchain: System Design and Validation. J. Med. Internet Res. 21, e13385 (2019)
- 10) Hirano, T. et al. Data Validation and Verification Using Blockchain in a Clinical Trial for Breast Cancer: Regulatory Sandbox. J. Med. Internet Res. 22, e18938 (2020)
- 11) Amazon Web Services 東京リージョン (AP-NORTHEAST-1) で発生した Amazon EC2 と Amazon EBS の事象概要 2019 年 8 月 28 日
<https://aws.amazon.com/jp/message/56489/>