

doi: 10.3978/j.issn.1000-4432.2021.01.20

View this article at: <http://dx.doi.org/10.3978/j.issn.1000-4432.2021.01.20>

· 综述 ·

区块链在药物临床试验中的应用

云东源¹, 陈文贵¹ 综述 林浩添^{1,2} 审校

(1. 中山大学中山眼科中心, 中山大学眼科学国家重点实验室, 广州 510060;

2. 中山大学精准医学科学中心, 广州 510080)

[摘要] 当前, 药物临床试验面临着两大难题: 数据真实性及相关人员操作规范性。现阶段国内外在药物临床试验方面的监管主要以事后监查为主, 在数据质量管理以及操作规划标准的监查方面存在一定的时延性。而区块链通过非对称加密、哈希算法及智能合约等技术, 可以在保证受试者隐私信息的前提下, 提高政府相关监督机构的监管效率, 提升药物临床试验数据管理的透明度; 同时, 与物联网的紧密结合可以实现对标准操作规范的进一步核查, 与人工智能的结合有望实现受试者的自动招募。

[关键词] 区块链应用; 药物临床试验; 优化管理效率

Application of blockchain technology in clinical drug trial

YUN Dongyuan¹, CHEN Wenben¹, LIN Haotian^{1,2}

(1. State Key Laboratory of Ophthalmology, Zhongshan Ophthalmic Center, Sun Yat-sen University, Guangzhou; 2. Center of Precision Medicine, Sun Yat-sen University, Guangzhou, China)

Abstract Clinical drug trials are confronted with two major issues: first, data authenticity, for instance, if any data falsification is conducted during the whole trial; second, whether the standard of procedure is accordingly conducted throughout the whole trial or not. Currently, both domestic and overseas clinical drug trials are not supervised without delay (ex-post inspection). Blockchain technology can improve the efficiency of Food and Drug Administration and the transparency of trials while the rights and safety of human research subjects are guaranteed by the integrated technology such as chained structure, asymmetry key algorithm, hash algorithm, and smart contract. Furthermore, with the assistance of internet of things (IoT) and artificial intelligence (AI), the actual supervision over the whole trial and automatic recruitment of human research subjects are expected to achieve.

Keywords blockchain technology; pharmaceutical clinical trial; medical management optimization

收稿日期 (Date of reception): 2020-06-30

通信作者 (Corresponding author): 林浩添, Email: haot.lin@hotmail.com

基金项目 (Foundation item): 国家重点研发计划 (2018YFC0116500), 国家自然科学基金面上项目 (81770967), 广东省科技厅-广东省重点领域 (2018B010109008), 广东省科技创新领军人才 (2017TX04R031), 广东省科技计划项目-科技基础条件建设领域 (2019B030316012)。This work was supported by grants from the National Key R & D project (2018YFC0116500), the National Natural Science Foundation of China Cultivation Project (81770967), the Science and Technology Planning Projects of Guangdong Province (2018B010109008), Guangdong Science and Technology Innovation Leading Talents (2017TX04R031), the Science and Technology Planning Projects of Guangdong Province (2019B030316012), China.

区块链是继人工智能、物联网、大数据及云计算后, 被寄予厚望推动第五次科技浪潮的核心技术。2019年10月24日, 中共中央政治局就区块链发展现状和趋势进行第十八次集体学习。中共中央总书记习近平在主持学习时强调, 区块链的集成应用在新的技术革新和产业变革中起着重要作用, 要把区块链作为核心技术自主创新的重要突破口, 加快推动区块链和产业创新发展^[1]。区块链是一个分布式, 可溯源且不可篡改的电子记账簿^[2], 其特点与药物临床试验的需求吻合, 可以针对性地解决当前在药物临床试验中出现的问题, 更好地促进相关监管机构、研究机构对药物临床试验标准操作规范的管理^[3]。

1 药物临床试验中出现的问题

当前, 药物临床试验的各个环节, 从临床试验前的准备与条件、受试者权益保障, 到临床试验的实施、记录、样本管理等存在一系列的问题。问题主要为以下两个: 第一, 数据是否真实可靠, 如编造和篡改相关数据、原始数据与临床试验报告不一致、原始数据无法溯源等, 在一项针对临床药物试验研究人员的调查中, 有约17%的试验研究人员报告其知晓研究中存在数据篡改或者伪造的行为^[4]; 第二, 在药物临床试验中, 数据管理流程是否确保数据完整以及相关的标准操作是否规范执行, 主要体现在当前的药物临床试验中存在违反相关法规和指导原则等规定。而临床试验中的数据不一致会导致“不精确医学”问题^[5]。美国食品药品监督管理局(Food and Drug Administration, FDA)仅从临床试验申办方收集临床试验的数据管理报告, 而无法实时参与到临床试验数据稽查工作来检测潜在数据质量管理问题^[6]。数据伪造和人为输入错误可能发生在多个药物临床试验中心和申办者之间, 或申办者与政府相关监管机构之间。在目前的药物临床试验体系中, 政府相关监管机构对数据的稽查、核查具有较大的时延性, 审核不同药物临床试验数据的效率有待进一步提高。

2 区块链的特点

区块链是具有加密协议的数据库, 由不同组织控制的分布式计算机网络^[7]。它集成了多种技

术: 对等网络(Peer-to-Peer, P2P)以实现数据备份到多个节点; 哈希算法和链式结构以确保一旦上传数据就不会被篡改, 每个区块记录的信息包含上一个区块的哈希值, 因此可以轻松追溯到数据出处^[8]; 非对称加密技术(也称为公钥加密)可保持链上的数据“匿名”(使用公钥作为标识)并保护数据免受恶意攻击^[9]; 默克尔树(Merkle Tree)结构使系统安全、稳定且能有效进行搜索^[10]; 共识算法(Consensus Algorithm)确保网络内各节点数据一致性^[11]。而智能合约是发送者和接收者之间达成一致的自执行编码协议^[12]。通过以上技术合成, 区块链实现了在去中心化的结构上, 数据一旦上链, 不可篡改, 公开透明, 可溯源, 安全可靠, 在药物研发、患者的知情同意流程、电子病历及临床试验等多个医疗场景中均有实践^[2]。值得注意的是, 根据成员准入规则的不同, 区块链分为公有链(比特币、以太坊等)、联盟链(超级账本、金链盟等)、私有链。其中, 由于生物医疗信息的私密性较高, 区块链的应用以联盟链为主。

3 区块链在药物临床试验中的应用

3.1 区块链在药物临床试验中政府相关机构监管, 多中心管理的应用

当前, 药物临床试验存在的问题包括患者隐私、数据安全性、多中心协作下的数据交换等。同时, 目前的药物临床试验架构中, 政府的相关监管机构(简称监管机构)并不能及时稽查和监察试验数据质量^[13]。区块链可以有效解决上述问题。

区块链系统中的所有用户都使用公钥和私钥来验证其身份, 以保护受试者的敏感信息。同时, 这些密钥将链接到试验中心的服务器, 而不是直接绑定区块链系统中对应的个人信息。在临床试验环境中, 只有监管机构才有权知道每个地址的对应作用主体: 试验发起人或试验对象。而且, 使用哈希算法对区块链系统中的所有数据进行加密, 且受智能合约条款约束, 所有交易在安全条件下均遵循严格的协议。

使用区块链进行临床试验交流的最大好处是, 监管机构可以实时地从研究者接收原始数据, 避免遇到障碍或数据损坏: 区块链主要通过“数据指纹+分布式账本”实现可靠的数据溯源, 各分中心在进行数据录入时, 平台会将共享数据的数据指纹(数据摘要、哈希值等)记录在账本中,

针对这些数据, 数据录入人员相应的操作(移动、删除等)也会记录补充到分布式账本中。区别于传统中心化平台设计, 由于链式结构, 基于区块链的平台几乎不存在能够无痕操作数据的“操作管理员”, 依据数据上传来源进行数据的分块管理。区块链将确保提供不可篡改的审计追踪和可靠的数据来源给监管机构。同时, 与物联网的结合, 可以方便监管机构进一步核验整个药物临床试验中, 临床试验的实操人员是否按照规范执行标准操作。此外, 在药物临床试验中, 遵循标准操作规范, 在从试验对象中查询患者记录后, 试验中心的服务器会将数据推回智能合约以进一步请求。而且在新药获得批准并在实践中广泛使用后, 此功能对于IV期临床试验有实际用处, 即在该阶段(药物临床试验IV期)可能不需要招募新患者, 但针对服用新药或新疗法的患者的情况, 进行不良事件的数据更新与及时关注十分必要。智能合约可以在给定的时间段后创建自动请求, 因此, 监管机构和临床试验申办者可以使用该系统执行持续监控, 并及时做出潜在召回决定。

3.2 区块链在药物临床试验受试者招募中的应用

招募患者参加临床试验在临床研究中具有挑战性, 其既是临床实验研究基础的一步, 更是实现临床研究数据质量控制和完成标准操作规范的关键。然而, 当前的受试者招募形式和渠道非常有限, 这也导致大多数临床试验未能及时满足受试者入组要求。患者招募不足会影响临床试验最终结果的效力或导致试验过早终止。结合人工智能以及区块链的智能合约、不对称加密等技术, 可以很好地应对当前招募受试者面临的挑战^[13]。

在基于区块链的受试者招募系统中, 所有用户可查看招募试验的临床试验入组条件等相关信息。申办方和临床试验中心需获得主管机构(相关监管机构)的批准才能加入区块链系统, 并且所有受试者的身份均已通过对应的临床试验中心验证。在监管机构的监督下, 受试者在临床试验期间的记录是在网络内对授权用户公开透明。而基于区块链的平台可实现全流程无时延共享, 通过“分布式账本+共识算法+事件驱动共识”确保各节点间数据保持一致: 分布式账本中任何一方的节点都各自拥有独立的、完整的一份数据存储, 各节点之间彼此互不干涉、权限等同, 通过相互之间的共识达成数据存储的最终一致性, 再通过

数据录入的时间触发平台共识; 同时, 让监管机构在受试者招募的阶段就及时参与到临床试验各分中心受试者入选的质量把控与监管, 这可以进一步确保数据录入质量的规范。而在数据隐私管理和安全方面, 通过区块链的不对称加密算法, 患者记录中的数据组件已加密, 并且只能由特定用户解密, 没有授权的用户无法查看或修改, 而且所有调用数据的痕迹都会保留在区块链平台上以便追责。这些功能可保证临床试验的真实性, 交易的数据安全性以及在临床试验期间发生的数据交换的准确性。而且, 各个分中心节点均各自维护了一套完整的账本数据副本, 任意单一节点或少数集群对数据的修改, 均无法对全局大多数副本造成影响, 大大提升了受试者招募中数据的可信度和安全保证。通过人工智能的自然语义处理和计算机视觉相关算法的筛选, 以及区块链的智能合约功能的整合, 系统可以实现自动招募, 即自动匹配功能, 有望为患者提供搜索潜在临床试验的有效工具。自动配对成功后患者将收到申办方的通知, 此时, 患者获得了解该药物临床试验详细信息的权限, 自动匹配也为患者节省了了解复杂募集方案的时间。此外, 临床试验的标准操作规范是由政府监察机构/申办方/研究机构制定的, 并且所有临床研究中心都共享相同版本的协议, 保证药物临床试验方案设计的一致性, 保障受试者的相关权益。

4 结语

当前, 国内外在药物临床试验数据管理方面的监管主要是通过申办方提供的试验方案、操作规范、数据管理等相关文件。这属于事后核验, 而在药物临床试验过程中的数据稽查和监查则由申办方设立的独立数据监察委员会执行^[14-15]。这导致政府对药物临床试验的信息掌握具有一定的时延性, 而且由于目前大多数的药物试验是由申办方与合作方共同完成, 当发现问题时, 难以界定数据是伪造或是人为数据错误, 这增加了监察机构的稽查难度。区块链技术通过增加设置监管机构为网络中的节点, 提升药物临床试验的透明度, 优化监管效率, 可解决上述问题; 同时, 与人工智能技术的结合还可以实现药物临床试验自动招募受试者等功能。

人工智能、大数据挖掘、云计算、超级计算

机等技术的融合,进一步释放了大数据相关技术的潜力,同时也对区块链在医疗行业应用提出了挑战。如上所述,在医药卫生行业中,区块链类似于粘合技术,在不久的将来可将AI与其他技术融合以充分发挥各类数据的作用,从而打破数据和技术孤岛。尽管区块链尚处于起步阶段,研究领域孕育了面向不同需求的模型^[16-18],但缺乏成熟产品和大规模检验。经过系统全面的安全测试后逐步在医药卫生行业进行应用与研究,将激发区块链的潜力并促进医疗生态系统的建立,而未来基于不同共识区块链平台的融合会是一个未来研发的重点。

参考文献

1. 成岚. 习近平在中央政治局第十八次集体学习时强调 把区块链作为核心技术自主创新重要突破口 加快推动区块链技术和产业创新发展[N]. 新华网, 2019-10-25. http://www.xinhuanet.com/politics/leaders/2019-10/25/c_1125153665.htm.
CHENG Lan. During the Political Bureau of the 18th CPC Central Committee, President Xi emphasized that blockchain should be regarded as an important breakthrough for independent innovation of core technology and accelerate the technology development and industrial innovation of blockchain technology[N]. XinhuaNet, 2019-10-25. http://www.xinhuanet.com/politics/leaders/2019-10/25/c_1125153665.htm.
2. Mackey TK, Kuo TT, Gummadi B, et al. 'Fit-for-purpose?' - challenges and opportunities for applications of blockchain technology in the future of healthcare[J]. BMC Med, 2019, 17(1): 68.
3. 马琳, 褚德龙. 区块链在医疗领域应用技术研究[J]. 智能计算机与应用, 2019, 9(4): 286-287.
MA Lin, CHU Delong. Research on application technology of blockchain in medical field[J]. Intelligent Computer and Applications, 2019, 9(4): 286-287.
4. Gupta A. Fraud and misconduct in clinical research: A concern[J]. Perspect Clin Res, 2013, 4(2): 144-147.
5. Pocock SJ, Clayton TC, Stone GW. Challenging issues in clinical trial design: part 4 of a 4-part series on statistics for clinical trials[J]. J Am Coll Cardiol, 2015, 66(25): 2886-2898.
6. Lehman R, Loder E. Missing clinical trial data[J]. BMJ, 2012, 344: d8158.
7. Dimitrov DV. Blockchain applications for healthcare data management[J]. Healthc Inform Res, 2019, 25(1): 51-56.
8. Peterson K, Deeduvan R, Kanjamalaet P, et al. A blockchain-based approach to health information exchange networks[J]. 2016. <https://www.healthit.gov/sites/default/files/12-55-blockchain-based-approach-final.pdf>.
9. Wang S, Ouyang L, Yuan Y, et al. Blockchain-enabled smart contracts: architecture, applications, and future trends[J]. IEEE Transactions on Systems, Man, and Cybernetics: Systems, 2019, 49(11): 2266-2277.
10. Kleinaki AS, Mytis-Gkometh P, Drosatos G, et al. A blockchain-based notarization service for biomedical knowledge retrieval[J]. Comput Struct Biotechnol J, 2018, 16: 288-297.
11. Zhuang Y, Chen YW, Shae ZY, et al. Generalizable layered blockchain architecture for health care applications: development, case studies, and evaluation[J]. J Med Internet Res, 2020, 22(7): e19029.
12. Wong DR, Bhattacharya S, Butte AJ. Prototype of running clinical trials in an untrustworthy environment using blockchain[J]. Nat Commun, 2019, 10(1): 917.
13. Benchoufi M, Ravaud P. Blockchain technology for improving clinical research quality[J]. Trials, 2017, 18(1): 335.
14. 国家药品监督管理局. 药物临床试验质量管理规范[S]. 2020-04-23. <http://www.nmpa.gov.cn/WS04/CL2138/376852.html>.
National Medical Products Administration. Guidelines for Clinical Trials of Drugs[S]. 2020-04-23. <http://www.nmpa.gov.cn/WS04/CL2138/376852.html>.
15. Mentz RJ, Hernandez AF, Berdan LG, et al. Good clinical practice guidance and pragmatic clinical trials: balancing the best of both worlds[J]. Circulation, 2016, 133(9): 872-880.
16. Motohashi T, Hirano T, Okumura K, et al. Secure and scalable mhealth data management using blockchain combined with client hashchain: system design and validation[J]. J Med Internet Res, 2019, 21(5): e13385.
17. Zhuang Y, Sheets LR, Shae Z, et al. Applying blockchain technology to enhance clinical trial recruitment[J]. AMIA Annu Symp Proc, 2020, 2019: 1276-1285.
18. Hirano T, Motohashi T, Okumura K, et al. Data validation and verification using blockchain in a clinical trial for breast cancer: regulatory sandbox[J]. J Med Internet Res, 2020, 22(6): e18938.

本文引用: 云东源, 陈文贲, 林浩添. 区块链在药物临床试验中的应用[J]. 眼科学报, 2021, 36(1): 46-49. doi: 10.3978/j.issn.1000-4432.2021.01.20
Cite this article as: YUN Dongyuan, CHEN Wenben, LIN Haotian. Application of blockchain technology in clinical drug trial[J]. Yan Ke Xue Bao, 2021, 36(1): 46-49. doi: 10.3978/j.issn.1000-4432.2021.01.20