

2021年2月19日

製薬協医薬品評価委員会 臨床評価部会総会

# デジタル技術を活用した治療と臨床開発

サスメド株式会社  
上野太郎

**SUSMED**  
Sustainable Medicine

SUSMED, Inc.

# サスメド株式会社のご紹介

# SUSMED



## J-Startup

ICTの活用で「持続可能な医療」を目指す

### Sustainable Medicine

- IT技術により、社会と個人双方にとっての最適を矛盾しない形で実現
- 今までになかった価値を生み出すソリューションを提供

デジタル医療を推進する研究開発型企业

- 治療用アプリの開発
- AI・ブロックチェーン技術の医療応用
- 臨床開発支援システム
- 汎用性医療用アプリのプラットフォーム
- 発表論文・所有特許、各10件以上

Medicine x Technology x Business

- 代表取締役 上野 太郎 (MD., Ph.D)
- 取締役 市川 太祐 (MD., Ph.D)
- CTO 本橋 智光

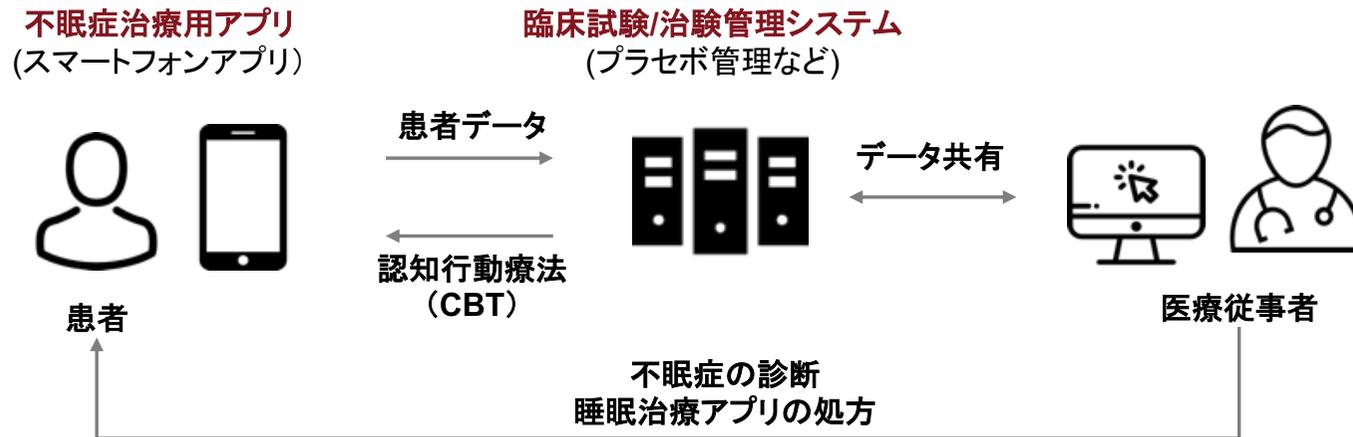
SUSMED, Inc.

- デジタル医療の取り組み
- AIを用いた医療データ分析
- デジタル技術を用いた臨床試験の効率化

- デジタル医療の取り組み
- AIを用いた医療データ分析
- デジタル技術を用いた臨床試験の効率化

# SUSMEDが開発する不眠症治療用アプリ

- 弊社は不眠症治療用アプリを開発している(治療用アプリは医療機器に該当し、薬機法の規制対象)
- 認知行動療法により患者の行動に介入し、不眠症を改善する



## CBTをアプリで行うことで

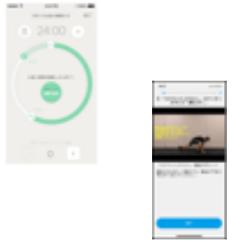
- CBTへのアクセスが可能
- 医療機関側の負担を削減
- 日々のデータを取得可能

## CBTを医薬品と比較すると

- 副作用が少ない
- 患者の治療に対する不安を解消
- 医療医薬品との併用がしやすい

# SUSMEDの取り組み

## 1. 医療用アプリ開発



自社製品開発

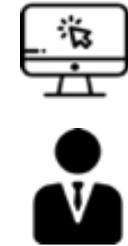


開発支援

## 2. 医療用医薬品開発



データ取得・分析



臨床試験・治験

## デジタル医療基盤



医療  
ブロックチェーン



AI  
自動分析



プラセボ  
App管理



デジタル  
服薬指導



臨床開発  
システム

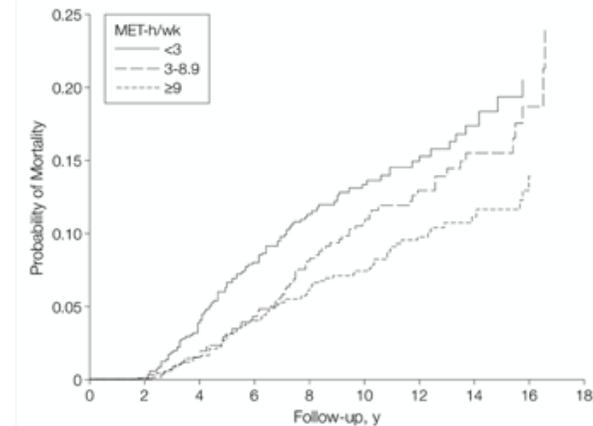
# デジタル医療基盤活用事例：国立がん研究センターと運動療法アプリを共同開発

## 乳がん患者への運動療法をアプリを介して提供

- 乳がん患者に対する運動療法をアプリで提供
- 2019年より臨床試験実施
- アプリ介入群/非介入群のRCTを実施



## 運動習慣は乳がん患者の生存期間を延長



Holmes et al., 2005, JAMA

## ガイドラインでも運動療法を強く推奨

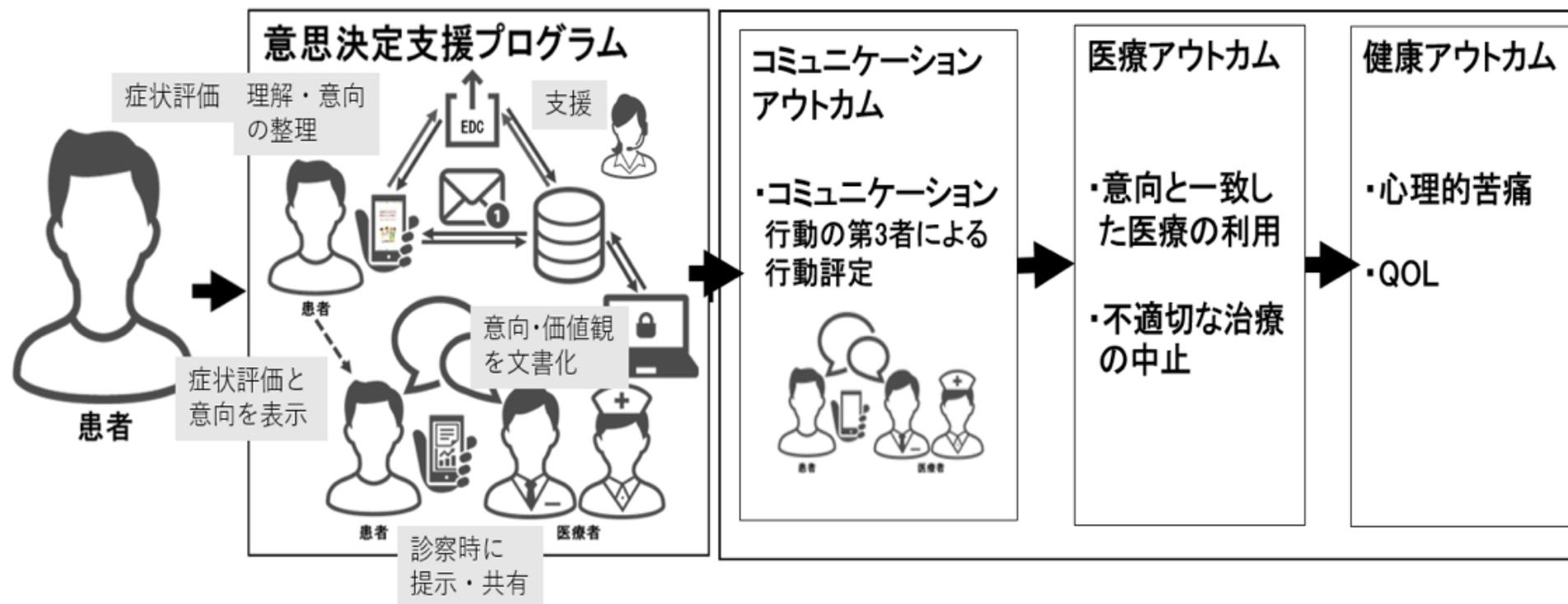


\*1 Holmes et al., 2005, JAMA

\*2 Lipsett et al., 2015, The Breast

# デジタル医療基盤活用事例：国立がん研究センターと進行がん患者向けアプリを共同開発

- 国立がん研究センターと共同研究実施中
- 厚生労働科学研究費「進行がん患者に対する効果的かつ効率的な意思決定支援に向けた研究」採択
- 進行がん患者に対するアドバンスケアプランニング用ソフトウェアを開発
- アドバンスケアプランニングの実施により、不適切な治療の中止と、不安・抑うつ症状の改善を目指す



## 目次

---

- デジタル医療の取り組み
- AIを用いた医療データ分析
- デジタル技術を用いた臨床試験の効率化

# データ分析 / 機械学習・AIの医療応用への取り組み

- AIの分析結果は多くの場合、人間が解釈しづらい形になっている
- サスメドは専門医へのAI自動分析システム提供を通して、結果の解釈性を高めたAIのホワイトボックス化を進めている
- 経産省NEDO-AIプロジェクトに2019年、2020年と採択「人と共に進化する次世代人工知能に関する技術開発事業」
- 文科省医療AI拠点にサスメドが協力機関として参画する東北大学・名古屋大学が選定
- 学会レジストリデータの機械学習による分析も進行中

## AIのホワイトボックス化

実臨床で得た知見をフィードバック



臨床現場へのAI自動分析システムの提供



## がん研有明病院、東北大学と論文文化実績

Neurotrauma Reports  
Volume 1.1, 2020  
DOI: 10.1089/neur.2020.0009

Neurotrauma Reports  
Mary Ann Liebert, Inc. is a publisher  
Open Access

**ORIGINAL ARTICLE**

**XGBoost, a Machine Learning Method, Predicts Neurological Recovery in Patients with Cervical Spinal Cord Injury**

Tomoo Inoue,<sup>1\*</sup> Daisuke Ichikawa,<sup>2</sup> Taro Ueno,<sup>2</sup> Maxwell Cheong,<sup>3</sup> Takashi Inoue,<sup>1</sup> William D. Whetstone,<sup>4</sup> Toshiki Endo,<sup>1,5</sup> Kuniyasu Niizuma,<sup>6-7</sup> and Teiji Tominaga<sup>8</sup>

**Abstract**  
The accurate prediction of neurological outcomes in patients with cervical spinal cord injury (SCI) is difficult because of heterogeneity in patient characteristics, treatment strategies, and radiographic findings. Although machine learning algorithms may increase the accuracy of outcome predictions in various fields, limited information is available on their efficacy in the management of SCI. We analyzed data from 165 patients with cervical SCI, and extracted important factors for predicting prognoses. Extreme gradient boosting (XGBoost) as a machine learning model was applied to assess the reliability of a machine learning algorithm to predict neurological outcomes compared with that of conventional methodology, such as a logistic regression or decision tree. We used regularly obtainable data as predictors, such as demographics, magnetic resonance variables, and treatment strategies. Predictive tools, including XGBoost, a logistic regression, and a decision tree, were applied to predict neurological improvements in the functional motor status (ASIA [American Spinal Injury Association] Impairment Scale [AIS] D and E) 6 months after injury. We evaluated predictive performance, including accuracy and the area under the receiver operating characteristic curve (AUC). Regarding predictions of neurological improvements in patients with cervical SCI, XGBoost had the highest accuracy (81.1%), followed by the logistic regression (80.6%) and the decision tree (78.8%). Regarding AUC, the logistic regression showed 0.877, followed by XGBoost (0.867) and the decision tree (0.753). XGBoost reliably predicted neurological alterations in patients with cervical SCI. The utilization of predictive machine learning algorithms may enhance personalized management choices through pre-treatment categorization of patients.

**Keywords:** cervical spinal cord injury; extreme gradient boosting; machine learning; receiver operating curve

Inoue et al., 2020, Neurotrauma Rep

SUSMED, Inc.

## グラント実績

研究開発テーマおよび実施予定先一覧  
研究開発項目(1) 人と共に進化する次世代人工知能の基礎技術開発 「(1)-2 人の意思や知能を模倣して学習するAIの基礎技術開発」

No.	研究開発項目	実施予定先
1	インフラクラウドネイティブアーキテクチャ構築技術の開発	株式会社エンソーリス 株式会社東洋電機 国立大学法人筑波大学 株式会社東洋フロンティア 国立大学法人東京理科大学 国立大学法人名古屋大学 株式会社エスピー 株式会社エヌエフ 株式会社Aqua
2	最先端医療を実現する人工知能技術の開発*	国立研究開発法人産業技術総合研究所 国立大学法人千葉大学 国立研究開発法人産業技術総合研究所 産業技術総合研究所 国立大学法人岡山大学 国立大学法人鳥取県立大学 株式会社Cyber
3	医療で自律なインフラプラットフォームの研究開発と普及-先進医療への応用*	国立大学法人岡山大学 国立大学法人鳥取県立大学 株式会社Cyber
4	人と共に進化するインフラ構築プラットフォームの開発	国立大学法人東洋大学 株式会社エヌエフ 株式会社Aqua
5	人と共に進化するインフラ構築プラットフォームの開発	株式会社エヌエフ 株式会社Aqua
6	人と共に進化するインフラ構築プラットフォームの開発	株式会社エヌエフ 株式会社Aqua 国立大学法人名古屋大学 国立大学法人鳥取県立大学
7	AIをベースとした医療支援システムの実用化に向けた研究開発	国立大学法人東洋大学 国立大学法人名古屋大学 国立大学法人鳥取県立大学 国立大学法人岡山大学 国立大学法人鳥取県立大学
8	AIをベースとした医療支援システムの実用化に向けた研究開発	国立大学法人東洋大学 国立大学法人鳥取県立大学 国立大学法人岡山大学 国立大学法人鳥取県立大学

(注) \* 産学連携

## 保健医療分野におけるAI研究開発加速に向けた人材養成産学協働プロジェクト 選定結果一覧

申請件数: 12件、選定件数: 2件

No.	区分	代表校名	連携校名	事業名
1	国	東北大学	北海道大学 岡山大学	「Global x Local」な医療課題解決を目指した最先端AI研究開発 人材育成教育拠点
2	国	名古屋大学	岐阜大学 名古屋工業大学 名城大学	メディカルAI人材養成産学協働拠点 (Academia-Industry collaboration platform for cultivating Medical AI Leaders, AI-MALs)

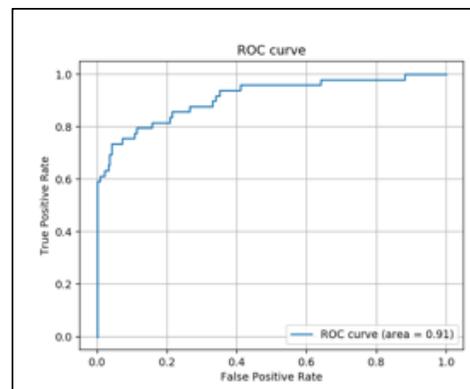
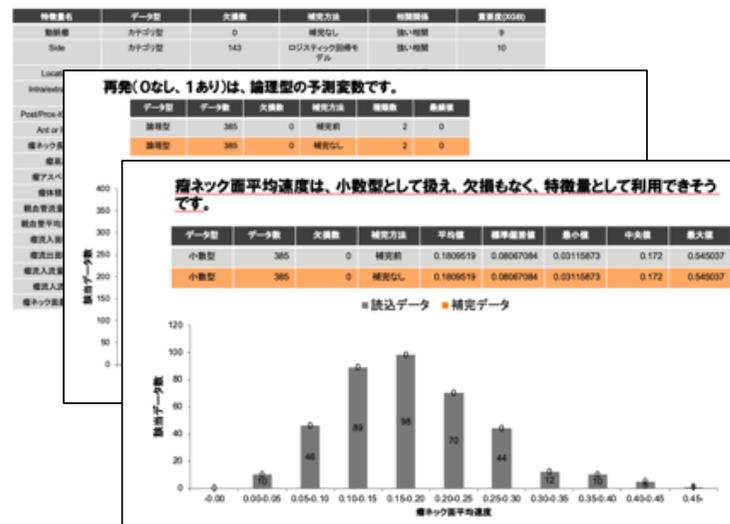
# 分析ツール: Awesome Intelligence

## 1. データをツールに投入(csvファイル)

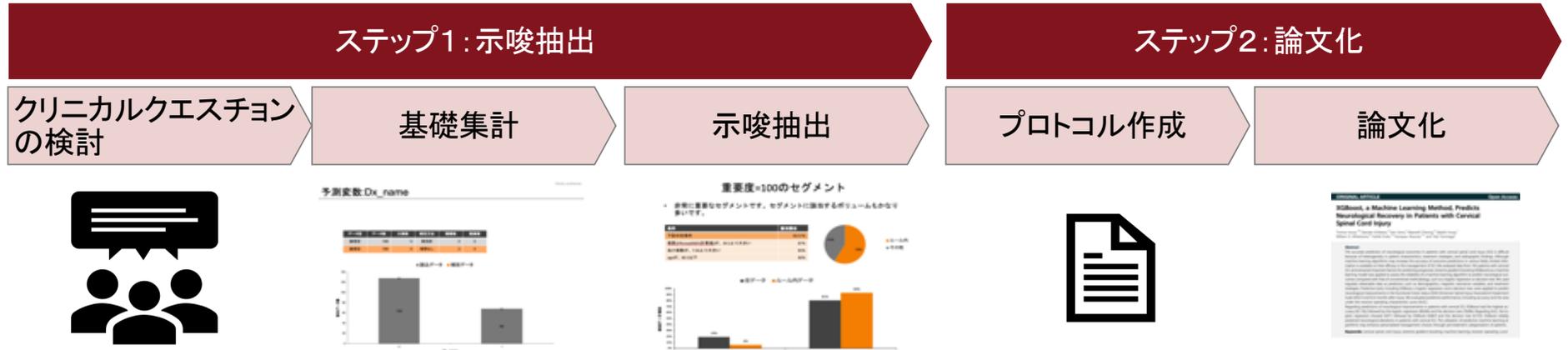


- ① ファイルをアップロード
- ② 列名から予測変数を選択
- ③ 分析実行

## 2. アウトプットがPPT形式で自動で出力



# リアルワールドデータによるエビデンス創出フローと課題



課題

- データのハンドリング
  - 一般に使われているツール(Excel等)では大量のローデータを捌けない
- 大量の特徴量(説明変数)の関係性
  - 多くの特徴量間の関係性を線形モデルに明示的に取り込むには多くの時間を要する

- パブリケーションへの不安
  - 機械学習を利用した場合のプロトコル、論文への記載要件の十分性を判断できない

サスメドの  
解決策

- データハンドリング支援
  - サスメドのデータ取り回しの技術により、大規模なデータを分析可能な状態に加工
- Awesome Intelligence(AI自動分析システム)
  - モデルの自動構築、特徴量重要度・セグメンテーションの自動抽出の汎用ツール提供

- パブリケーション支援
  - サスメドが有する機械学習を利用した研究についてのパブリケーションノウハウのご提供

## 目次

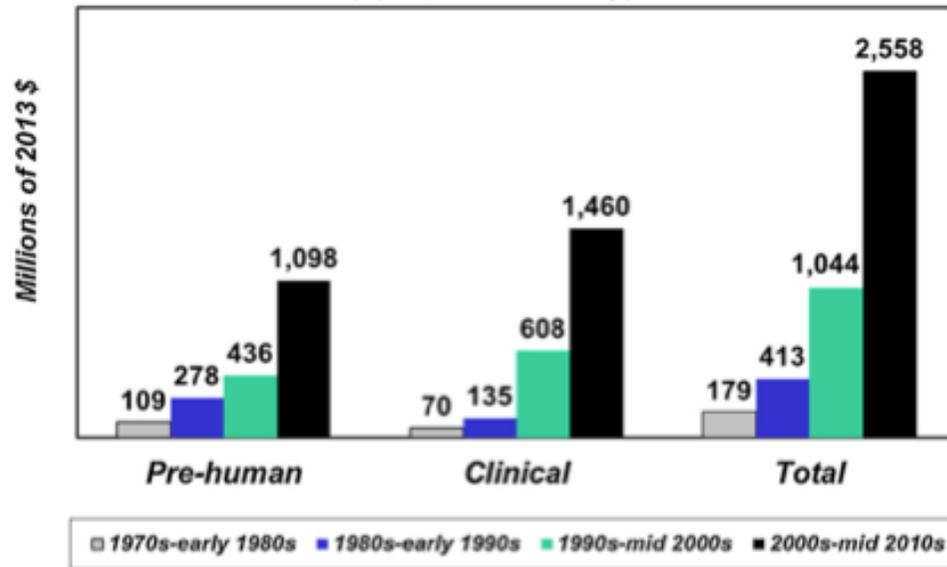
---

- デジタル医療の取り組み
- AIを用いた医療データ分析
- **デジタル技術を用いた臨床試験の効率化**

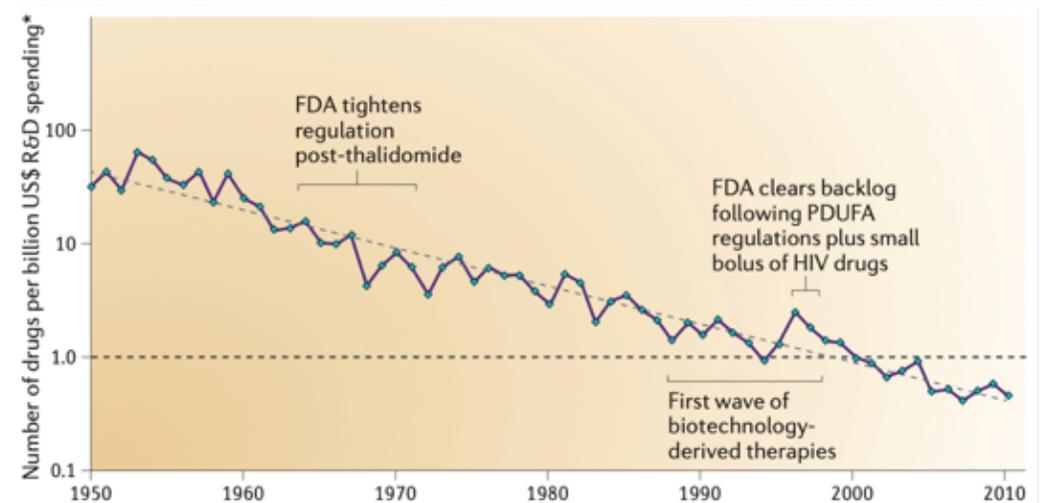
## 臨床試験/治験の課題

- 製薬産業におけるR&D投資効率が低下
- 臨床開発費の委託費用: 20-50% (国内CRO売上高 1,924.5億円)
- CROのモニタリング業務の売上高の割合: 57.9%  
→ CROのモニターが全国の病院に赴き、臨床データ確認(労働集約的)

臨床試験コストの増加



製薬産業のR&D投資に対する上市薬品の推移

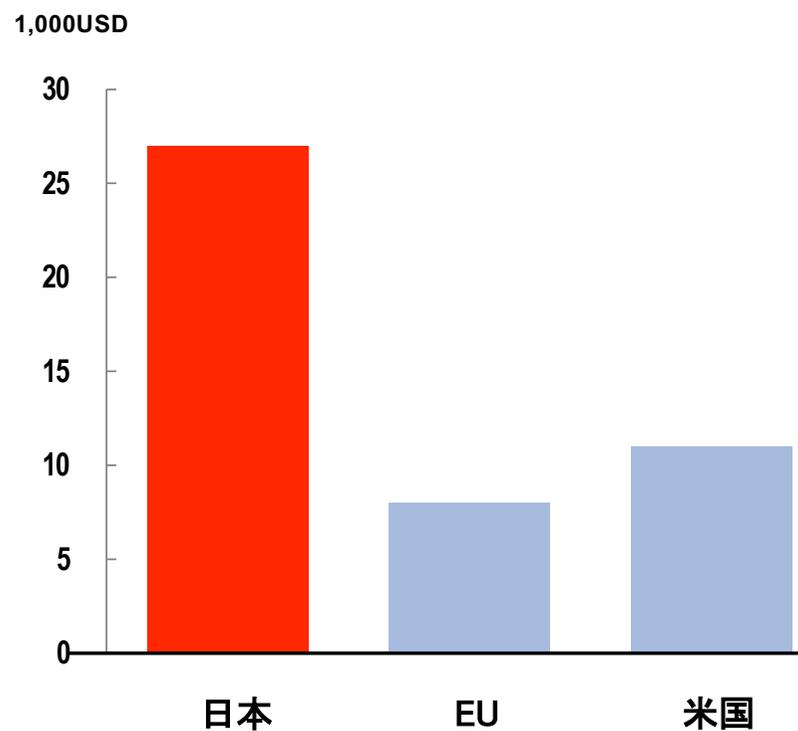


Scannel et al., 2012, Nat Rev Drug Dis

## 治験パフォーマンスの国際比較

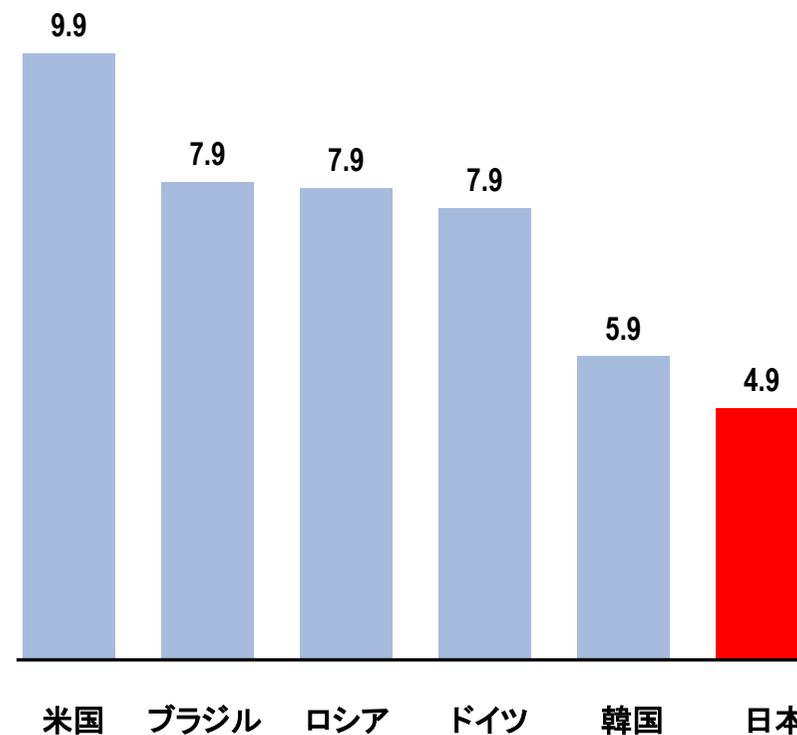
- 医薬品開発ではグローバル化が進んでいる
- 治験パフォーマンスの高い国が選ばれる傾向にあるが、日本は諸外国に比べて高コスト・非効率
- COVID-19のワクチン開発でも遅れが目立つ

### 被験者1症例当たりの治験コスト



資料: 日本製薬工業協会

### CROモニター1人当たりの担当施設数



SUSMED, Inc.

## ブロックチェーン技術を用いた臨床データのモニタリングシステムに関する実証（内閣府サンドボックス制度）

申請者 サスメド株式会社

認定日等

認定：2019年4月22日  
（申請：同年4月12日受理）

主務大臣 厚生労働大臣（規制所管／事業所管）  
経済産業大臣（事業所管）

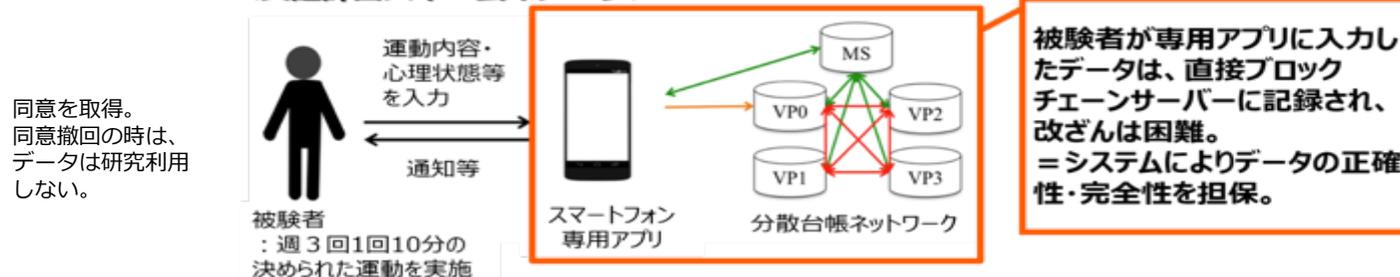
### 実証目的

- ・ 治験や特定臨床研究のモニタリングにおいてデータ改ざんが困難であるブロックチェーン技術を活用。
- ・ 従来の方法よりもセキュリティレベルを向上させると同時に、費用対効果が高く、かつ正確性が担保されたモニタリングを行うことを可能とし、ひいては研究開発コストを低減させることで、日本の製薬産業における国際競争力を維持・強化と、社会保障の持続可能性に貢献することを目指す。

実証計画（実証期間：認定日～2020年9月30日）

- ① 国立がん研究センター（倫理審査委員会承認済み）と共同で実施。運動習慣のないがんサバイバーに対する行動変容を促す 運動プログラム開発のための臨床試験において、モニタリングを実施。
- ② データ入力用の専用アプリを用いることを含め、クライアントや中継サーバーの脆弱性を防ぐ技術を用いて送信したデータを、保存されたデータの改ざんが困難なブロックチェーンサーバーに直接記録することで、一貫してデータの信頼性を確保。（原資料から報告用資料への転記を行わない。）
- ③ モニターが訪問し原資料と報告用資料の照合を行わなくとも、データの信頼性が保証されることを立証。

### <実証計画スキームイメージ>



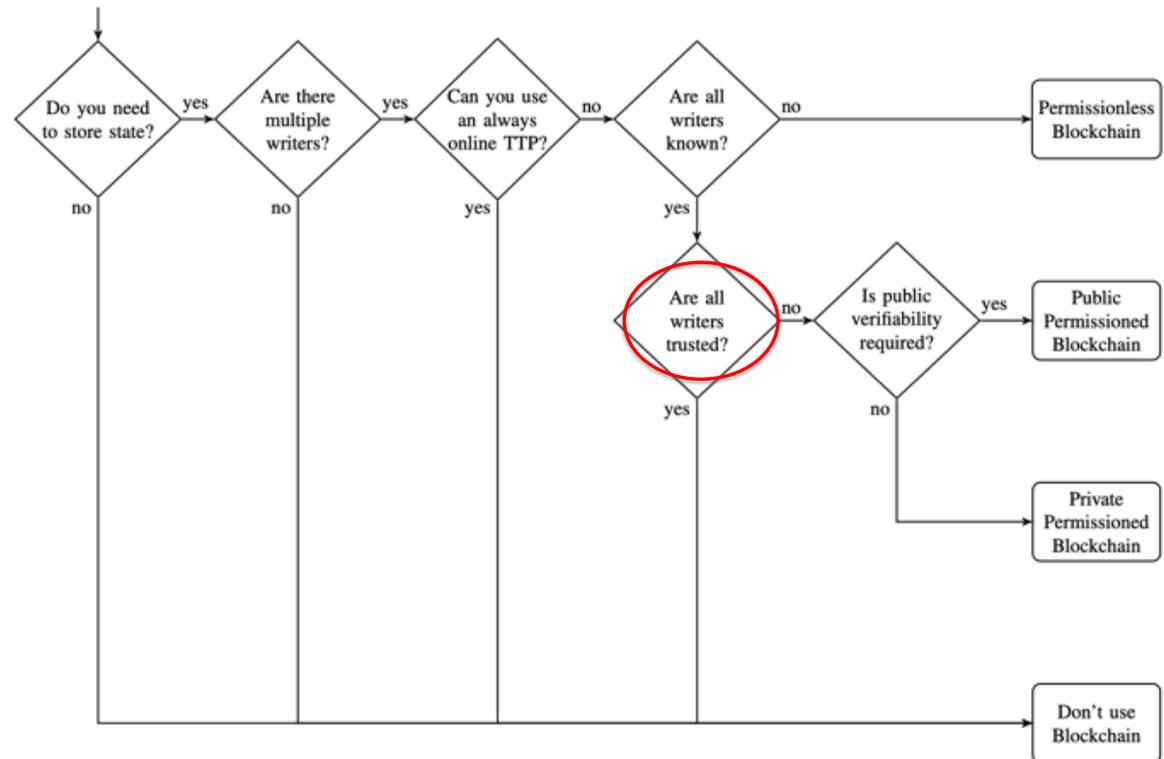
# ブロックチェーン技術の必要性

- ブロックチェーン技術を適用するにあたって、課題に対する適切な解決になっているかが重要
- ステークホルダーが信頼できる(改ざんのインセンティブが存在しない)場合は、通常のデータベースで十分
- 臨床試験データは依頼者との利益相反が存在し、過去にも改ざんの問題が存在
- データの真正性を担保するために、GCP省令でもモニタリング要件を含み、膨大なコストがかかっている

## Do you need a Blockchain?

Karl Wüst  
Department of Computer Science  
ETH Zurich  
karl.wuest@inf.ethz.ch

Arthur Gervais  
Department of Computing  
Imperial College London  
a.gervais@imperial.ac.uk



# ブロックチェーンによる医療データの改ざん耐性証明

JMIR MHEALTH AND UHEALTH

Ichikawa et al

Original Paper

## Tamper-Resistant Mobile Health Using Blockchain Technology

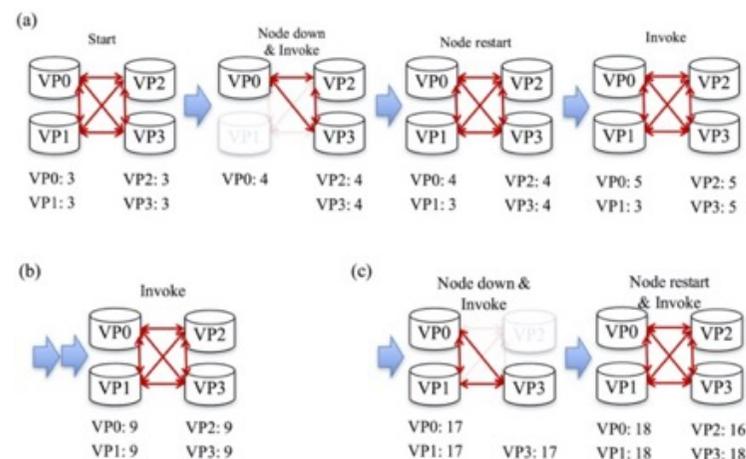
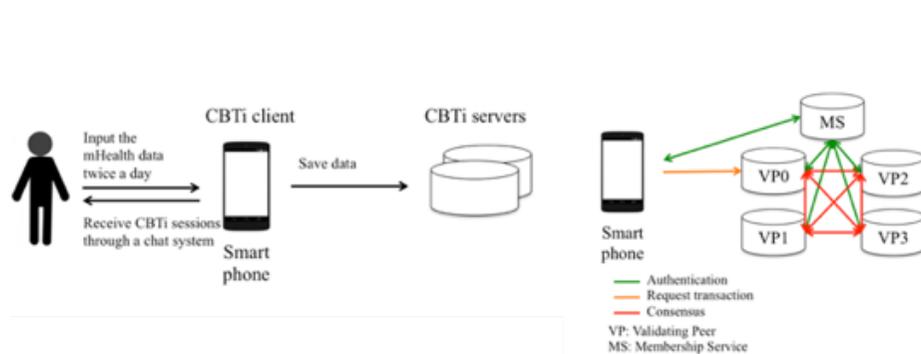
Daisuke Ichikawa<sup>1\*</sup>, MD; Makiko Kashiya<sup>1\*</sup>; Taro Ueno<sup>1,2,3</sup>, MD, PhD

<sup>1</sup>Sustainable Medicine, Inc., Tokyo, Japan

<sup>2</sup>Institute of Neuropsychiatry, Seiwa Hospital, Tokyo, Japan

<sup>3</sup>Graduate School of Science, Department of Biomolecular, Science Toho University, Chiba, Japan

\*these authors contributed equally



Ichikawa et al., 2017, JMIR mHealth uHealth

課題: クライアントや中継サーバ等、ブロックチェーンネットワークに書き込まれる前の脆弱性(改ざん/なりすまし)リスクは残存

# クライアントハッシュチェーン技術の開発と実証

JOURNAL OF MEDICAL INTERNET RESEARCH

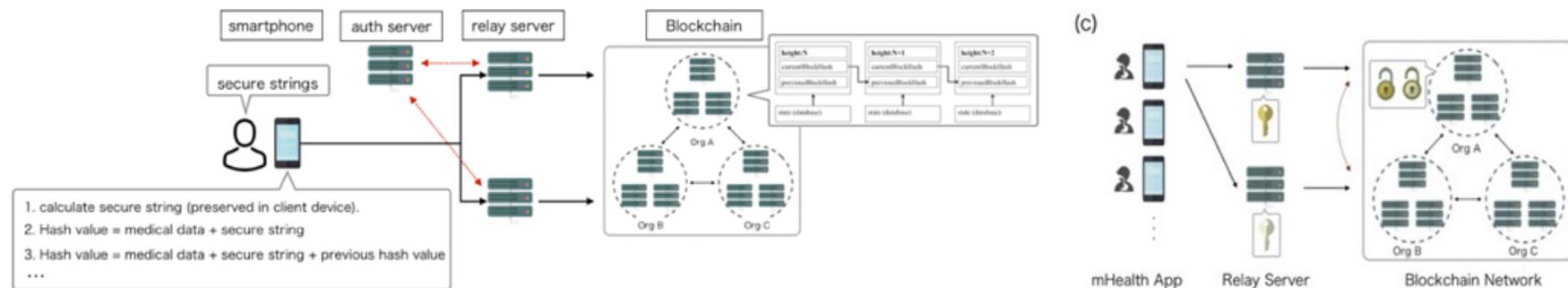
Motohashi et al

Original Paper

## Secure and Scalable mHealth Data Management Using Blockchain Combined With Client Hashchain: System Design and Validation

Tomomitsu Motohashi, MSc; Tomonobu Hirano, BSc; Kosuke Okumura, BSc; Makiko Kashiyama, MSc; Daisuke Ichikawa, MD, PhD; Taro Ueno, MD, PhD

SUSMED, Inc, Tokyo, Japan



Motohashi et al., 2019, JMIR

システム全体としての医療データの改ざんやなりすましの耐性を実証し、臨床試験データ管理用サーバに実装

SUSMED, Inc.

# 内閣府サンドボックス制度の成果 (2020年6月2日発表)

JOURNAL OF MEDICAL INTERNET RESEARCH

Hirano et al

Original Paper

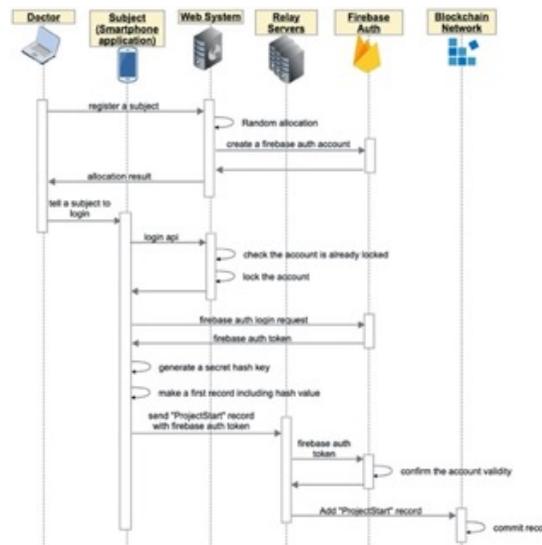
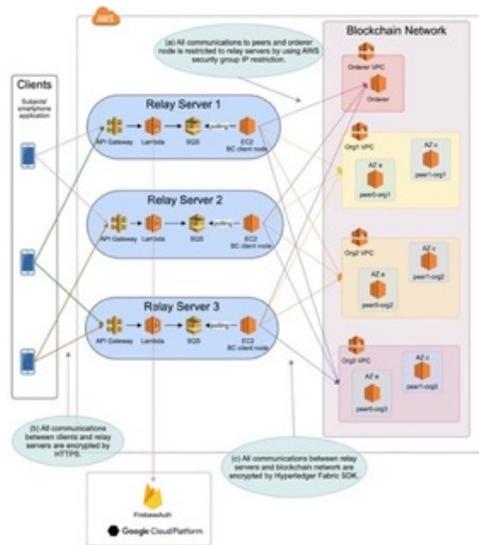
## Data Validation and Verification Using Blockchain in a Clinical Trial for Breast Cancer: Regulatory Sandbox

Tomonobu Hirano<sup>1</sup>, BSc; Tomomitsu Motohashi<sup>1</sup>, MSc; Kosuke Okumura<sup>1</sup>, BSc; Kentaro Takajo<sup>1</sup>; Taiyo Kuroki<sup>1</sup>, MSc; Daisuke Ichikawa<sup>1</sup>, MD, PhD; Yutaka Matsuoka<sup>2</sup>, MD, PhD; Eisuke Ochi<sup>2,3</sup>, PhD; Taro Ueno<sup>1</sup>, MD, PhD

<sup>1</sup>SUSMED Inc, Tokyo, Japan

<sup>2</sup>Division of Health Care Research, Center for Public Health Sciences, National Cancer Center Japan, Tokyo, Japan

<sup>3</sup>Faculty of Bioscience and Applied Chemistry, Hosei University, Tokyo, Japan



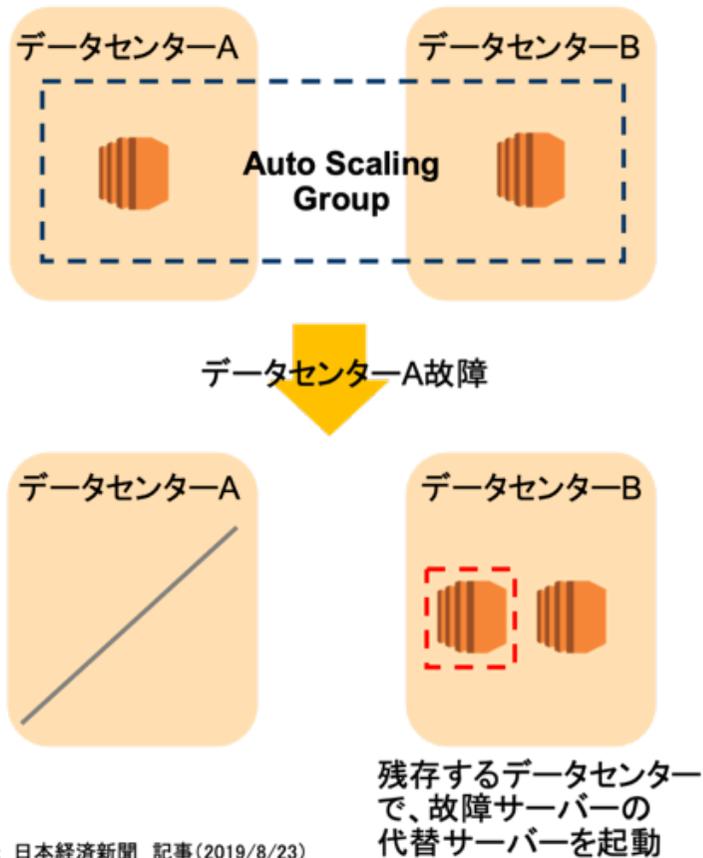
Hirano et al., 2020, JMIR

SUSMED, Inc.

# システムの耐障害性向上: AWSの大規模障害事例

- 2019年8月に発生したAWS(東京リージョン)における障害時においても、自動復旧システムの組み込み等の対策により、弊社のシステムはゼロダウンタイム

## Auto Scaling Groupを活用した耐障害性担保



資料: 日本経済新聞 記事(2019/8/23)

## AWS障害と弊社システムへの影響事例



- AWS Tokyo regionのあるデータセンターにおいて、サービスの障害が発生
- 各種サービスにおいて、サイトへのアクセスができない、決済ができない等の影響発生
- 弊社サービスにおいては、自動復旧システムの組み込み等の対策によりゼロダウンタイム

SUSMED, Inc.

# ブロックチェーン技術を用いた臨床試験の効率化：政府承認

## ■ サンドボックス制度成果と政府成長戦略を受け、ブロックチェーン技術によるSDV代替が厚労大臣と経産大臣により承認

様式第六（第6条関係）

規制について規定する法律及び法律に基づく命令の解釈等に関する回答書

厚生労働省発案生1204第55号  
厚生労働省発医政1204第2号  
20201104商第22号  
令和2年12月4日

サスメド株式会社  
代表取締役 上野 太郎 殿

厚生労働大臣 田村 憲久



経済産業大臣 梶山 弘志



令和2年11月4日付けで別添により確認の求めのあった件について、下記のとおり回答します。

記

### 1. 法令の解釈又は新事業活動等に関する法令の適用関係及びその理由

- (1) 一般的に、ブロックチェーン技術の活用により、データの通信、保存において改ざん検知等が可能となります。そのため、当該技術を活用し、原資料に含まれる原データと症例報告書（CRF：Case Report Form）のデータを直接連携・同期させ、当該データの通信及び保存において適切な改ざん検知等の機能を備えたシステムを設計し、そのシステムを適切に運用することが担保される限りにおいては、原データとCRFのデータの実地での照合による一致性の確認作業は不要と考えられることから、御提案がただちに医薬品の臨床試験の実施の基準に関する省令（平成9年厚生省令第28号）第21条第2項に違反するものではないと考えます。なお、直接連携・同期していない部分についての一致性の確認作業は一概に不要と言えないことを申し添えます。また、モニタリングについては、被験者保護等データの一致性以外の目的が含まれていることから、治験の目的、デザイン等に応じて治験依頼者が立てたモニタリング計画に沿って、データの一致性の確認作業以外の行為を適切に行う必要があることには、御留意いただければと存じます。

## 治験データ改ざん防止業務、ブロックチェーンで代替 サスメド

2020/12/7付

📄 保存 📧 共有 🖨️ 印刷 📱 🐦 📘 その他▼

医療スタートアップのサスメド（東京・中央）は2021年、ブロックチェーン（分散型台帳）技術で臨床試験（治験）を効率化するシステムを実用化する。これまで人手で行っていた治験のデータ改ざん防止業務をブロックチェーンで代替する仕組み。同社のシステムを治験に活用することを国が認めた。

医療機関や製薬会社、認証機関などをブロックチェーンでつなぐシステムを開発した。参加機関でデータを分散して管理することで改ざんできなくする仕組み。ブロックチェーンが実際の治験で活用されれば世界初とみられる。

資料：2020/12/7付日本経済新聞より抜粋

## 新Mmの憂鬱、SUSMEDがとうとう実現した新型コロナ時代の治験革命

© 2020年12月10日

資料：日経バイオテック元編集長宮田満氏ブログ

SUSMED, Inc.

# ブロックチェーン技術を用いた臨床試験の効率化: SDVの削減

- 現行のGCP省令下の業務フローに対して、現在当局と協議を行っているブロックチェーンを活用した効率化の方法は以下の通り  
CRAIによる原資料との照合が不要 & CRCによる原資料からの転記が不要
- 臨床研究中核病院を中心とした医療機関、製薬企業での活用進行中

