

特集 臨床データマネジャーに求められるスキルと役割
臨床研究方法論セミナー「臨床データマネジメントの発展とこれから」シンポジウム記録

2 データマネジメントのマネジャーを マネジメントする

興和株式会社/東京大学大学院医学系研究科臨床試験データ管理学講座 届出研究員
菅波 秀規

データマネジメントとは？

臨床試験に詳しくない人にデータマネジャーが自らの仕事をどのように説明するのかはかなり難しい。「EDC (electronic data capture) というのがあって、医療機関からデータを入れてもらって、それを取り込むんだ」、あるいは「プロトコルという計画書があって、その項目がCRF (case report form) という、何かデータを入れる場所にきちんと反映されているかをチェックするんだ」などと言ってもなかなか通じないだろう。前のプレゼンテーションでは、「ポリバレント」という用語が使われていたが、この用語はサッカーではとても意味があり、「通常の感覚の範囲を越えた場所での活躍をみせる選手」なのだそう。すると、データマネジャーの人は通常の感覚の範囲を越えた場所で活躍している人なのということになる。それでは、林 行和先生のご発表中にあった「とても領域が広い」ということを考えていきたい。

さて、ここで社会と組織という話をしよう。ピータードラッカーの『マネジメント』という本がある。『もしドラ』という略称で知られている。われわれが生活を営んでいる場所として社会がある。そのなかで、改善や解決されるべき課題や問題が生じると、それを個人の努力ではなく、ある種の機能集団をつくって解決しようという試みがなされることがある。これが組織だ。これは製薬企業でもよいし、大学でもよい。社会に病気と問題・課題があり、それを解決・改善するために医療機関があり、治療法開発という意味で研究機関や製薬企業が存在する。つまり、研究機関や製薬企業のミッションは治療法開発である。

この治療法を開発するなかで、この組織中にも組織があるはずである。たとえばデータマネジメント部門もそ

うだし、バイオメトリクス部門というかもしれない。それらの組織のヘッドが「われわれ組織が効率良く治療法を開発するために、われわれの部門ではこういうことをやろう」というように目標を設定する。そして、それに対して適切な活動を行って、成果を上げる。そのような活動によって、社会の問題を解決しようというのが組織であり、組織行動である。

CRDC というのは Clinical Research Data Center、これは山口拓洋先生がヘッドをされているところである。DSC というのは Data Science Center で、私がヘッドを務めているところである。これらは組織のなかと考えることができ、林 行和先生の CRO は問題解決の組織の外と考えることができる。これは主と副というのではなく、直接的に問題解決を行っているところとそれを支える組織という分け方である。Data Science Center のなかには統計、DM、それから clinical pharmacology、GCP compatible、それから investigational drug、education、IT、quality control などが入っているが、今日はこのデータマネジメントのお話をしたい。

製薬企業とアカデミアという組織の違いについて考えてみると、製薬企業は practices 重視なのではなかろうか、アカデミアというのは theories 重視なのではなかろうかというイメージをもつかもしいない。また、製薬企業ということは株式会社であるから、利益第一優先だろうと思われるかもしれないが、これは実はノーである。不思議に思われると思うが利益第一優先なのではない。われわれ企業は次のように考えている。まず売り上げというものがある。これは医薬品を製造販売することによって得られるものである。そして、それをつくるためのコストがある。研究開発費などがこれに含まれる。

この売上げが多くてコストが小さければ、そこに利益が出てくる。社会の要求に応えるということがわれわれのミッションだから、そもそもそれに応えているのかというのが第一になる。社会の要求、つまり病気について解決・改善すべき問題に応えているのかというのが第一であって、これがないと売上げが上がらない。そして、それに必要なコストが小さければ、その差分、つまり利益が大きくなるということになる。言い換えれば、効率良く問題の改善・解決がなされている組織は社会からそれらを付託されることになり、継続的に利益が得られるということになる。つまり、利益は後から付いてくるものである。

アカデミアに対するイメージは利益が必要な組織ではないと思われるかもしれない。すなわち、成果が金額で表されられないということだ。しかし、希少疾病に対する治療法の開発や、そのもの自体がパテントを取れるものではなくても、それを利用することによって、たくさんの人が助かるかもしれない。それに対して、どのくらいのコストでそれを開発しているのかというと、やはり効率が問われるだろう。被験者の協力なくして臨床試験はできないので、効率の悪い方法を用いるわけにはいかない。3年かけたい、あるいは臨床試験を立ち上げたけれども、長いこと時間がかかっても構わないということではなく、社会のリソースを使って臨床試験を行っているのだから、そこには効率というものがあるはずだ。

では、日本という社会が、今、投資として効率が悪くても製薬企業を増やそうとしているかということ、そのようなことはないだろうと思う。それゆえ、組織は高効率である必要があると思っている。一方で、日本はアカデミアに期待しており、やや投資的なところはあるかもしれない。しかし、いずれは高効率組織であることが求められるのだから、選ばれるためにも、製薬企業でもアカデミアも同じく効率を求める必要があると考えている。繰り返しになるが、効率は売上げや利用される具合に対するコストで考えるので、試験のやり方によって得られる結果が狭くなるということも効率が良いとは言えないわけである。

データマネジメントに関して、辻井 敦・大橋靖雄の両先生、そして Meredith Zozus 先生が次のようなことを言っている。「集計・解析で得られる結果を正しいものにするため、正しいデータ収集を可能とする業務だ」。この専門職、データマネジャーは、結論を裏付けられるデータを提供することで結論の信頼性を高めるのだと言っている。シンプルで良い定義だと思う。

だが、そこにはこのようなことも書かれている。「医薬品の臨床開発に関する基本的知識、GCP や関連諸規制、

臨床医学、生物統計、ITなどを理解しておく必要がある」、「データの定義、収集、処理に情報学の理論、theories や手法、methods を適用することである」。やはり knowledge の部分、それから theories の部分が大事なのだということが言われている。

そして、2007年に山口拓洋先生がこのようなことを DIA で言っていた。元は英語である。「臨床試験を科学的、倫理的、効率的に実施し、正しい結論を導き出すための技術体系である。それから統計学、品質管理、臨床の知識を応用した理論と実践を行う研究分野だ」と。だから、行っている作業は多岐にわたるが、どうもその根っこにあるものというのがありそうということが理解できる。

データマネジメントの根本とは？

統計・DM とよくセットで言われたりするので、少し統計のことにも触れたい。

統計学というものがある。理想的なデータがあれば、どのようなことをどのような性質をもって知ることができるのだろうかということが体系的にまとまった学問である。たとえば、推定の道具として、一般化線形モデルというものがある。どのようなデータからどのようなことが言えるのかということがまとまっている。しかし、その知識があったとしても、データ解析をやらないと始まらないので、SAS (statistical analysis system) の知識や統計解析・グラフ描画ソフトである R の知識が必要となる。また、得られた結果を解釈するときに、基礎医学の知識が必要になることがある。大橋靖雄先生は「生物統計をやるのなら、生理、病理、薬理、解剖学を知らないでドクターと会話ができないだろう。これを知らないで生物統計家とは言えない。ナースの教科書レベルを読んでおくべきだ」と言われたことがある。こういった basic knowledge のうえに、プロトコルを書ける、サンプルサイズが計算できる、統計解析計画書を書ける、コーディングできる、そして、解釈、報告ができるなどの能力が生物統計の担当者のスキルセットである。それからできることが practices だと思う。

では、データマネジメントについて考えてみると、いろいろな議論が出てくる。試験計画立案のときにこうやって携わった、CRF デザインでは昔であれば、点をどこに打つかによってエラーが変わる、年齢を聞くよりも生年月日を聞いたほうがよい、データフローを書くときはワークフローと一緒に書いたほうがよい、リスク評価をするのは議論が大事だ、など、practices がたくさんある。だが、その根底にあるのは何かというと、やはり統計学、品質管理、臨床、情報科学ではないかと思う。

これが山口拓洋先生もおっしゃっていることで、辻井敦さんも言っていることだと思う。

サッカーのポジションのような高等な話はもちろんあるが、まず走れないサッカー選手はできないだろうから、持久力も必要だろう。パスやドリブル、そういった基礎的なことが統計やDMにもあるのだろうと思う。

そして、先の講演の事例にもあったような「私は何をやっているんだろうという感じ」というのは、practicesを中心に行っていると陥る感覚だと考えている。これは仕方がないと思うが、われわれマネジメントする人たちは、ここを示してあげる必要があるだろうと思う。治療法を開発しているのだということだ。われわれは社会が困っていること、患者さんに対して新しい治療法を提供することによって、その人たちを救っているのだと。治療法を開発しているのだと。そして、あなたはデータマネジメントを通じて、それに貢献しているんだということを説明してあげるべきなのではないかと思っている。

Data Science Centerの事業とは何かということを経営するべきだろうと考え、おもに医薬品開発を加速することだと教えている。

医薬品の承認を得るためにはたくさん臨床試験が必要だが、これを加速してあげるということをすれば患者さんが助かるわけで、会社にとっては特許期間が残るから、会社が儲かるということになる。われわれが効率良く医薬品を生み出せる証、それが利益だというように教えていて、だから、われわれは薬を早く開発する必要があるのだと教えている。

臨床試験データ管理学講座の功績

事業計画、事業戦略とは、患者さんを助けることがわれわれの使命であり、それをどうやって実現するかということで、医薬品開発を加速して、これを達成することである。そのためには試験結果の信頼性を効率良く確保する必要があると、そこでbasic knowledgeは何かというとquality by designやrisk-based approach、そして新技術に相当するところだということである。ここに倫理観というのがないとおかしなことをやってしまうので、この過程を倫理観を持って行うことによって患者を助けているのがデータマネジメントのミッションだと教えたりしている。

臨床試験データ管理学講座の功績は何かというと、このpracticesを利用して臨床試験の支援事業を行ったことである。大事なことだと思うのが、Good Clinical Data Management Practices (GCDMP[®])や『The Data Book』が日本に普及できたことで、これは臨床試験データ管理学講座が輪読会をやったからだ、私は思ってい

る。ここの基礎的な統計学、品質管理、臨床、情報科学が大事だと、2007年に山口拓洋先生も発表されていて、それを実現しようとしたことが臨床試験データ管理学講座のミッション、タスクのひとつだったのだろうというように考えている。これは、特に高度なことではなくて、基礎的なのだと思う。問題解決のために知っておくべき基礎知識とは何か。データマネジメントという仕事を理解するための知識とは何か。ここに、立ち戻ってもよいのではない。

山口拓洋先生は次のように話された。「それぞれのプロフェッショナルが多様な役割を担っているが、CDMの本質は、公正で科学的な評価のために最適な品質のデータを確保することであり、セクター間で何も変わらない」。最適な品質のデータを確保する、ここまではよくわかったのだが、「セクター間で何も変わらない」というあたりで疑問が生じた。

そして、2016年に開催されたこの研究会、臨床試験データ管理学教室が主催の臨床研究方法論セミナーである。そこで、SCDMのジャーナルのエディター、Vadim氏に私は次の質問をした。「アカデミアと製薬企業があるとして、臨床試験を行うけれども、どうもダブルスタンダードがあるようだ。アカデミアだから手を抜いてよい、企業だからガチガチにやらなければいけない。そのようなダブルスタンダードでよいのか」。答えは「いや、ダブルどころか、トリプルとかマルチだよ」。何のことだろうかと思った。試験の目的に応じた品質というのがあるのだから、試験の目的が違えば方法が違うはずだと。製薬企業とアカデミアはおもに扱っている試験が違うのだから、そうみえているだけだという主張であった。なるほど、交絡していただけだったのだ。

製薬企業は承認を得るためには検証治験が必要だから、それもやっているが、探索治験も行っている。アカデミアは治療法開発のための基礎的なデータを得るために探索研究をたくさん行っているのではないかなと想像している。僕はアカデミア側のことはよくわからないが、CROは両方とのお付き合いがあるので、すべての領域をカバーしているのだろうと思う。だから、おもに扱っているものが違うので、製薬企業とアカデミアがダブルスタンダードのようにみえていただけだというのが、私の理解である。

だから、山口拓洋先生の「試験の目的は同じなら、やり方が同じはずだろう」という主張につながるだろうと思う。ただ、基礎知識が同じであれば、試験の目的が同じだったら、同じやり方にいくのであって、practicesを学んだ人が基礎的な知識を持たずにそのままアカデミアに行ったり、製薬企業に入ったりすると、やはり衝突と

いうか、コンフリクトというか、そういうものが起きるだろうと思っている。また、東北大学データセンターの高田宗典先生が、「well-organized かどうかも大事だ」と言われている。これも大事な視点だなと思ったので、ここで触れておく。詳細はまたの機会にもっていきたい。

データマネジャーは治療法開発を行う

データマネジメントは何をやっているのかを臨床試験のことに詳しくない人に説明するのは難しいと冒頭でお話した。私の回答は、データマネジャーは治療法開発をしていると言ってよいと思っている。それでは、治療法開発のために何ができるのか。この質問に対しては、効率的にデータの品質を確保できることがデータマネジャーなのだと思う。品質というのは、要求事項を満たす程度だから、その要求事項が変われば方法論が変わるだけの話である。

基礎的な技術はあるとしても、新しい技術を使えるようになることは大事だと思う。紙CRFからeCRFがスタンダードになってきて、それからダイレクトデータキャプチャリングができるようになってきて、decentralized clinical trials やマルチソースなどが議論できなければならぬのだと思う。だから、ポリバレントである必要はある程度あるだろうと思っており、「ディフェンダーのことしかわからない」、「フォワードのことだ」というのではなくてきているのかもしれない。

われわれの顧客、データマネジメントの顧客はだれか。これはPMDAでもないし、医者でもないと思っている。患者さんが顧客だと思う。そのための治療法開発をやっており、社会がそのコストを支払っている。効率を高めるためにデータマネジメントは存在していて、組織が高効率組織であるためにもデータマネジャーは必須なのだと考えている。では、何ができるべきなのか。practices だけでは、先述のセクターが変わったら変わってしまうので、そこにはtheoriesが必要だろうと考えている。

データマネジメントのマネジャーをマネジメントするために何が必要かという、データベースロックが目的なのではないのだと、共有すべきだと思う。データベースロックがもし目的だとすると、おそらく総括報告書はみないし、集計結果にも興味を持たないだろう。すると、

目的、ミッションを同一にできないので、細かいところの意思決定で差異が生まれ、データマネジャーと生物統計の話ができなくなるという問題が生まれるのだろうなと思う。だから、データマネジャーに臨場感を持ってもらうために、データ集計などをお願いしてもよいのではないかと思ったりもしている。

指定討論で聞きたいこと

「試験の目的が同じなら、企業でもアカデミアでもデータマネジメントの方法論は同じ」というのは、やはり高効率組織だからなのかなと思ったりもする。現状は違うようにみえるのはどうしてだろうか、と思うところもなくはない。DMのtheoriesとpracticesの関係はいつたい、どうなのだろうか。theoriesの部分で何を知っていなければいけないかというのは、今回、簡単に4つか触れなかったけれども、こういったことではないかというものがあれば、ご意見をいただきたい。

それから、データマネジメントの教科書はあるか。2004年発行の林 行和先生が紹介してくれた「データマネジメント」もあるけれども、統計は多数ある。1冊だけということはないと思う。CRCのほうのテキストも多数出ており、さまざまなことが書かれていた。手元のテキストブックには、リスクマネジメントプロセスなどというものも説明されていると、estimandも出てきている。倫理のことももちろんあるし、research integrity のことも書かれていて、幅広いテキストブックというものがある。それなら、データマネジメントのテキストブックもあってよいのではないかと思ったりもする。

最後に謝辞を述べたい。「場を与えることが重要である」と大橋靖雄先生がおっしゃっていた。山口拓洋先生が臨床試験データ管理学講座を通して場を与えてくださったと思っている。場を与えてくださって、ありがとうございます。それから、司会の冨金原君、僕は18歳のときから彼と一緒に、たくさん議論してくれてありがとう。林 行和さんともよく飲んだし、大津 洋さんとは25年来の付き合いになる。宮路天平先生、高田宗典先生、細かいところの議論にも付き合っていて、ありがとうございます。