添付文書の薬物動態におけるバラツキ表示方法の検討 — 標準偏差と標準誤差 —

向井淳治*, 石坂敏彦, 浅香清一
和泉市立病院薬剤部

Should Standard Deviation or Standard Error be Used in Describing Pharmacokinetics in Pharmaceutical Product Documentation?

Junji Mukai*, Tosihiko Ishizaka and Kiyokazu Asaka
Department of Pharmacy, Izumi Municipal Hospital

[Received June 18, 2003
Accepted September 21, 2003]

Standard deviation (SD) and standard error (SE) are frequently used to express variation in pharmacokinetic data but they should be used properly since their purposes are totally different. With this in mind, we examined the documentation of pharmaceutical products and conducted a questionnaire survey of pharmaceutical companies to see how the terms SD and SE were being used.

SD was more frequently used in product documentation and recent quoted references. However, in the questionnaire survey, while most pharmaceutical companies said that it was more appropriate to use SD, responses suggested that SE was used improperly to improve the appearance of data.

Key words — standard deviation, standard error, pharmacokinetics, pharmaceutical product documentation

緒 言

薬剤の薬物速度論的な投与設計を行う場合、まず参考とするのは「医療用医薬品添付文書」(以下、添付文書と略す)の「薬物動態」の項目である。この項目について添付文書の記載要領¹⁾には「TDMが必要とされる医薬品の場合は、TDMを充足するために、血中薬物濃度、主要な消失経路及び薬物代謝等に関する重要なパラメータを記載すること」と記載されている。また、これらの原資料となる臨床薬物動態試験でのデータの分析については厚生労働省の通知²⁾により、「適切な統計解析方法を用いて、薬物濃度および薬物動態パラメータの平均、分散、信頼区間を示すこと」と規定されている。しかし、これらのデータの記載をみて戸惑うのは、分散(バラツキ)の表示方法として「標準偏差(standard deviation)」(以下、SDと略す)で記載されている場合と「標準誤差(standard error)」(以下、SEと略す)で記載されている場合があることである。

両者は表面上類似しているが概念は大きく異なっており、SDは生データのバラツキを表す指標であり、SEは平均値の推定精度を表す指標であるため、目的によって使い分ける必要があるとされている³⁾。

そこで、薬物動態におけるバラツキ表示方法の実態を知るために、添付文書の記載について検討を行い、製薬会社を対象にアンケートによる意識調査を行ったので報告する。

方 法

1. 添付文書の調査

1) 医療用医薬品を販売している製薬会社のうち売上上位(2001年度)49社の添付文書集(2001年または2002年発行)を用い、収載されているすべての添付文書について「薬物動態の項目」および「バラツキ表示」の有無の調査を行った。

2) 添付文書に主要文献として記載されている「薬物動態」の引用文献から「文献数」および「発行年度」に

* 大阪府和泉市府中町4丁目10-10; 4-chome, 10-10, Fuchu-cho, Izumi-shi, Osaka, 594-0071 Japan

について調査を行った。

なお、併売や規格の違いなどのために複数の製薬会社や添付文書に記載されている引用文献については、著者名、雑誌名、巻数、項数、発行年から判断して、一文献として計算を行った。引用文献や発行年が記載されていない場合は製薬会社に対し問い合わせを行った。

2. アンケート調査

上記調査で、バラツキの表示方法としてSDとSEの両方の使用がみられた製薬会社に対し、①SDとSEが使い分けされている理由、②薬物動態を表すのはどちらが適切と思うかについて、アンケート調査を行った。

アンケート用紙は添付文書に記載されている「文献請求先」に郵送し、各項目についての回答はフリーフォーマット方式とした。

3. 解析方法

バラツキ表示方法の違いの解析は、 χ^2 検定法を用いて行い、有意水準は5%とした。

結 果

1. 添付文書集の調査結果

1) 添付文書における「薬物動態」の項目の有無とバラツキ表示の有無

49社の添付文書集に収載されている添付文書の合計は3,224枚であった。このうち「薬物動態」の項目があり、血中濃度の推移や半減期、AUCなどのパラメータにバラツキの表示が記載されていたのは738枚(23%)であった(図1)。このバラツキの表示方法について製薬会社毎にみると約80%の38社が添付文書にSDとSEの両方を使用していた(図2)。

2) 引用文献数とバラツキ表示の違い

バラツキ表示のあった738枚の添付文書について引用文献を調べたところ、引用されていた文献数は621であった。

「血漿中濃度の推移」や「半減期」などの主要パラメータのバラツキの表示方法について、それぞれの文献数を表1に示した。各パラメータは添付文書中では同じ表の中に記載されることが多く、表示方法には同じ傾向が見られた。しかし「血中濃度の推移」は、他の各パラメータと比べると表示方法に有意な違いがみられた。また、いずれの表示にも症例数の記載のない場合がみられた。

3) 引用文献の発表年度による違い

「血中濃度の推移」と「半減期」の表示の違いの年度

図1. 添付文書における「薬物動態」の項目の有無およびバラツキの表示の有無 (n=3224)

図2. 添付文書の「薬物動態」におけるバラツキの表示方法別製薬会社数 (n=49)

表1. 添付文書の「薬物動態」におけるバラツキの表示方法の違いと症例数の記載の有無

	血漿中濃度推移		半減期		AUC		Tmax		Cmax	
	文献数	症例数 記載なし	文献数	症例数 記載なし	文献数	症例数 記載なし	文献数	症例数 記載なし	文献数	症例数 記載なし
標準偏差 (SD)	176	3	170	5	174	8	155	6	183	8
標準誤差 (SE)	126	3	92	3	91	1	90	3	105	3
指標記載 無し	85	10	47	14	29	5	31	10	51	14
検定	p=0.0213		p<0.0001		p=0.0008		p=0.0247			

検定 : 血漿中濃度推移を対照とした χ^2 検定

による推移を図3に示した。いずれも1990年頃を境に、最近の試験ではSDの使用がSEに比べ多くなっていた。

2. 製薬会社に対するアンケート調査結果

バラツキの表示の方法にSDとSEの両方を使用していた製薬会社38社に対しアンケート用紙を送付したところ34社から回答があった(回収率89.5%)。

1) SDとSEが使い分けされている理由は?

半数以上の製薬会社が引用文献(承認時資料)に基づいて記載していることを理由としていた。他の理由としては、「作成時期による」や「特性によって使い分けてい

る」「見た目が良い(SEの方が小さいから)」「作成手引きがない」などという理由をあげていた(表2)。

2) どちらが適切と思うか

薬物動態を表すのは「SDが適切である」と回答したのは18社(53%)であった。「使い分ける」との回答は7社(21%)で「各データの意味合いに応じて」、「実験時期に推奨されている方法」、「症例数による」などといった理由をあげており、「どちらも適切」との回答は6社(18%)で「SDとSEには本質的な差はなく症例数で相互に変換可能」、「どの指標を使えというガイドラインがない」などの理由をあげていた(表3)。

図3. 薬物動態試験におけるバラツキ表示別文献数の年次推移

表2. 標準偏差と標準誤差の両方が使われている理由(複数回答)

回答内容		会社数
引用文献(承認時申請資料)に基づいている		21
作成時期による	承認時期による(1)	5
	SEが主流(慣例)の時期があった(2)	
	そのときの学問レベルに従った(1)	
	詳細に記載するという知識不足していた(1)	
特性により使いわけ	製品特性、データの種類、集計方法による(1) 意味合い(性格)に応じて(3)	5
見た目が良い	見栄えがよい(SEの方が小さいから)(4) グラフの視認性を考えて(1)	5
作成手引きにないため	統一された手順等が業界内・規制当局で定められていない(2) 添付文書の記載要領にない(1)	3
その他	自社製品はSDを使用している(1)	8
	自社製品にはSD、SEの表示をしない(1)	
	自社製品にはバラツキの表示をしない(1)	
	選択について一定のルールはない(1)	
	海外データはSEが多いため(2)	
	導入品、併売品の場合はSEが多いため(1) 不明である(1)	

表 3. 標準偏差と標準誤差のどちらが適切か

	回答内容	会社数
SDが適切	SDが適切（理由の記入無し）(4) 個々データの比較や個体間変動の表示として最適(2) 薬物動態のデータは（変化の推移より）個々のバラツキが重要(5) 直接的に母集団のバラツキを示すことが必要なため(2) 平均値の信頼性よりデータの信頼性を示すため(1) 実測データの表示に最適(1) 血漿中濃度は正規分布に従うため(1) 現在はSDが主流になっているため(1) 自社の臨床薬理担当者の意見(1)	18
使い分ける	各データの意味合い（ケース）に応じて(4) 実験時期に推奨されている方法(1) 数十例の場合はSD、例数が少ない場合はSE(1) 症例数が少ない試験はSD、多い試験はSE、4例以下は何も書かなくてよい(1)	7
どちらも適切	どちらも正しい（理由の記入無し）(1) SDとSEは本質的な情報に差はない（n数を用いて相互に変換可能）(1) SD、SEの明示があればよい(1) 選択について一定のルールはない(1) ADMEに関するガイドラインで指定がないため(1) 品目固有の問題もあり特定できない(1)	6
その他	平均、平均のSE、SD、SDのSEのすべてを記載(1) 信頼区間が適切(1) ①「SD」②「SE」③「何も書かない」の順で適切(1)	3

考 察

SEはSDを用いて、 $SE=SD/\sqrt{n}$ （ n ；サンプル数）と計算される。このため、SEは必ずSDより小さくなり、サンプル数に依存した値である。

しかし、SDとSEは外見上類似していることから同義語のように扱われる場合がある。浜田らは「論文等でSDとSEが混同されて用いられている例がみられるが、意味はまったく異なる。この2つの指標の使い分けは、明確に区別する必要がある」と述べ、その混同に注意を喚起している³⁾。

SDの目的は、結果を $m \pm SD$ （ m ；平均値）で表現することにより、母集団の平均（ μ ）を標本の m から、母集団の分散（ σ ）を標本のSDから推測することである。つまり書き手は、母集団の μ と σ に同じウエイトに関心を持っていると解釈できる。一方、SEのもつ意味は、 μ の推定精度であり、例数を増やせば母集団 μ の推定は正確になり、その範囲は狭まる。書き手の関心は母集団の μ に集中し、反対に σ には原則的に無関心である。つまり、 μ を $\pm SE$ でどこまで絞り込んだかが書き手の話題の焦点である⁴⁾。

このSDとSEの違いについては、Glantzが1980年に医学論文で初めて指摘し、SEが使用される理由の1番

目は伝統によるものであり、2番目はSDに比べ値が小さく見えるためであると指摘している⁵⁾。また、医学・薬学研究者の大半がSDに比べ、常により小さい数値を示すSEでデータを集約しがちであるが、一般的に読者は母集団を知りたいはずであり、SEでデータを集約すべきでないとしている⁶⁾。

野村は、「一般毒性試験の観察項目」について55社のアンケート調査の結果、556項目(89%)がSDを用い、70項目(11%)がSEを用いていたと報告している⁷⁾。

浜田らは、「薬理実験」では薬物の平均的な効果を推定することが重要な目的であるためSEが多く使われ、「毒性試験」では生データのバラツキに大きな興味があるためSDが多く使われていると述べている³⁾。

このように意味の異なるSDとSEであるが、どのように使い分けられているのかを知るために、今回、添付文書の薬物動態項目について検討を行い、製薬会社に対しアンケート調査を行った。

添付文書の調査から、薬物動態の項目に使用されているバラツキの表示の多くはSDであり、年次による推移を見ても最近の論文ではSDが使われる傾向の高いことが示された。

また、アンケート調査でも、半数以上の製薬会社がSDによる表示方法が適切であると回答しており、逆にSEが最も適切であるとの回答は1社もなかった。

このことから多くの製薬会社は、「薬物動態のデータにおいては、SD を用いて生データのバラツキを示すことが、SE を用いて平均値の推定精度を用いて示すことより適切である」と考えていることが明らかになった。

一方、アンケート調査(表3)での「SD と SE は本質的に差がない」、「相互に変換可能である」、「実験時期に推奨されている方法」、「症例数によって使い分ける」などという回答は、目的によって使い分けなければならない^{3,4)}という、SD と SE の本質から逸脱した使用方法であり、製薬会社の言い訳のように感じさせられた。

「各データの意味合いに応じて使い分けている」という回答は、本来の統計的な使用方法からは適切である。しかし、添付文書には、使い分けの理由や目的についての記載はまったくみられなかった。

Brown は、1981年に発行された三大小児科学雑誌(American Journal of Diseases of Children, Journal of Pediatrics, and Pediatrics)について調査を行い SD または SE がなぜ選ばれたのか理由の説明がされているものは一編もなく、The Journal of the American Medical Association (JAMA) や the New England Journal of Medicine にも、SD または SE の統一的な使い方がないことを指摘している⁸⁾。

今回のアンケートでも多くの製薬会社は、「引用文献に基づいているため」と理由をあいまいにしている(表2)。しかし、製薬会社は臨床試験のプロトコールに深く関わっており、統計解析の意図について明確に示すべきである。

また、添付文書には、SD なのか SE なのか指標の記載のない場合や、症例数の記載のない場合がみられたことは、製薬会社がそれぞれの指標の異なった意義を軽視していることが示唆された。

表1に示したように、「血中濃度の推移」のグラフでは、「SD」の割合が少なくなり、「SE」や「表示記載なし」が多くなっている。SE の使用が多くなっているのは、平均の血中濃度の推移(比較)を示すことが重要と考え、使用されているためと思われる。

しかし、添付文書の調査では「血中濃度の推移」のグラフにおいて SE を SD に変換することで値が大きくなりすぎ、エラーバーがグラフから飛び出してしまうデータも見られたことから、SD で表示することで見栄えが悪くなってしまうために「SE」を使用したり「表示記載なし」としてしまふことが考えられた。

この「見た目がよい」ために SE を使用するという意

図は、アンケートの回答にも示されていた(表2)。

つまり、SE の使用目的には、統計的な目的ではなく「バラツキが小さく見え、見栄えがよくなるから」という意図での使用が示唆された。

以上、今回、薬物動態試験でのバラツキ表示方法について、添付文書の調査およびアンケート調査を行い、検討を行った。

添付文書の調査から薬物動態のバラツキを表す指標は、標準偏差(SD)が多く、引用文献の年次による推移でも、最近の論文ほど SD の使用が多くなっていることが明らかになった。製薬会社に対するアンケート調査でも、多くの製薬会社が、SD での表示が適切であると考えていることが示された。

一方、標準誤差(SE)の使用は、本来の統計的意味合いによる使用ではなく、見た目を良くするために使用されていることも示唆された。

しかし、添付文書に記載されている「薬物動態」の多くは、臨床試験第 I 相における少数ボランティアから得られた標本データである。このように少数例であること自体、もともと統計処理(SD であろうと、SE であろうと)には馴染まないことを考慮しておく必要がある。そのため、適切な「薬物動態」の情報提供には、メディアンと四分位偏差などの併記も必要であると考ええる。

引用文献

- 1) “医療用医薬品添付文書記載要領ガイドブック”，厚生省医薬安全局安全対策研究会監修，薬事日報社，東京，1997，pp.14-15.
- 2) 医薬審発第796号，“医薬品の臨床薬物動態試験について”，2001.
- 3) 浜田知久馬，折井孝男，伊賀立二，病院薬剤師のための統計学(6)，日病薬誌，**31**，307-312(1995).
- 4) 足立堅一，SD(標準偏差)と SE(標準誤差)－その実践的使い分け－，日病薬誌，**37**，1017-1020(2001).
- 5) S.A. Glantz, Biostatistics: How to Detect, Correct and Prevent Errors in the Medical Literature, *Circulation*, **61**, 1-7(1980).
- 6) グランツ SA, “医薬統計学入門”，斧田大公望訳，メディカルリサーチセンター，東京，1996，pp.9-23.
- 7) 野村護，一般毒性試験の統計手法における国際比較－現状と問題点，医薬安全性研究会会報，**40**，1-36(1994).
- 8) G.W. Brown, Standard deviation, standard error. Which ‘standard’ should we use?, *Am. J. Dis. Child.*, **136**, 937-941(1982).