

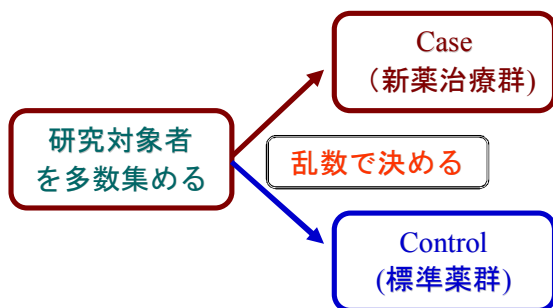
## Intent-to-treatとは何か

高木 廣文  
東邦大学医学部看護学科  
国際保健看護学研究室

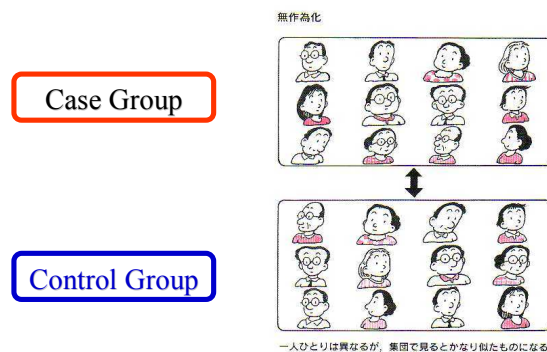
## ランダム化比較試験 randomized compared trial (RCT)

- ・新しい治療法の効果を評価するために計画された科学的研究方法。
- ・比較すべき治療法の患者へのランダム割付けを特徴とする。
- ・EBMの基礎をなす研究デザイン。

## 無作為割付 random allocation



## 無作為割付の効果は？



## 無作為割付の特徴

- ・割り当てたグループでの各種特性は、平均的には同一になると期待される。
- ・一回の割り当てでは、必ずしも同一特性をもった集団に分割されるとは限らない。
- ・対象者数が多いほど、集団特性が均一化されるものと期待できる。
- ・各種の推測統計学の手法が適用可能。

## ランダム割付けによる比較

(例) 冠状動脈疾患 coronary heart disease, CHD  
の新薬のリスク減少の効果について評価する  
場合の方法は？

- ・既存の薬またはプラセボ（偽薬）との科学的に正しい比較が必要。
- ・対象者に対してどちらの薬剤を用いるかをランダムに割り当てる。
- ・インフォームドコンセントの問題

## 割付けでの問題点

- ・ 医師も患者もどちらの薬を割り付けられるか知らされていないこと：
  - ・ 「二重マスク化試験」  
知っていることによるバイアスを避ける
- ・ 倫理的な問題が生じないこと：  
治療法により一方のグループが不利益を生じることはないか。

## エンドポイントの設定

- ・ 薬剤の効果は何か？  
(例) 心疾患の発生を抑制
- ↓
- ・ 5年間での各グループ内の心疾患発生割合を比較する。

## 研究途中での問題

- ・ プラセボ群の対象が研究途中で他の薬剤を使用した。
  - ・ プラセボ群だがもらった薬を飲まない。
  - ・ 新薬群の対象に薬を飲まないものがある。
- ・ **コンプライアンス compliance の問題**
  - ・ **アドヒアランス adherence の問題**

## 治療薬変更などへの対処法は？

- 1) 途中の治療がどうであろうと、最初のランダム割付けのまま扱う。
- 2) 割付けられた治療法に違反したのだから、解析から除外する。
- 3) 事前に予測できる事項であるので、プロトコルに除外規定を設けておき、それに違反した場合に解析から除外する。

1) 途中の治療がどうであろうと、最初  
のランダム割付けのまま扱う。



**Intent-to-treat の考え方**

一度も割り付けられた薬を飲まなくても  
治療群として解析する

何か変？

- 2) 割付けられた治療法に違反したのだから、解析から除外する。
- 3) 事前に予測できる事項であるので、プロトコルに除外規定を設けておき、それに違反した場合に解析から除外する。



**評価可能例のみの解析  
(per-protocol 解析)**

### 推奨される解析方法

- 1) Intent-to-treat の考え方で行った解析結果
- 2) 評価可能例のみの解析(per-protocol 解析)で行った解析結果

1)と2)の両方を行い、両者ともに新薬が有効な場合に、「有効」と判定する。

➡ なぜ、intent-to-treatによる方法が必要なのか？

### 割り付けられた薬剤の服用状況

- 1) 新薬投与グループA：割り付けられた薬剤をきちんと飲み続けた対象者
- 2) 新薬投与グループB：割り付けられた薬剤を正しく飲み続けなかった対象者
- 3) プラセボグループA：割り付けられた薬剤をきちんと飲み続けた対象者
- 4) プラセボグループB：割り付けられた薬剤を正しく飲み続けなかった対象者

### 統計学的仮説検定について

2つの薬剤の正しい比較：

- (A) 対象者全員が新薬を用いた結果
- (B) 対象者全員がプラセボを用いた結果
  - ・ (A)と(B)を比較することで検証
  - ・ 両方の場合を観察できない (counter-factual model)

帰無仮説「新薬とプラセボによる心疾患のリスク減少に違いはない(効果はない)」  
 ・ 帰無仮説を否定することで差を示す。

### CHD発生が等しい場合の検定

- (X) 観察期間中に必ずCHDを発症
- (0) 観察期間中にはCHDを発症しない

- ・ 対象者の全員がXか0のどちらかのタイプであるとする。
- ・ 新薬かプラセボかに関係ないのでランダムに割り付けられれば、Intent-to-treatの考えで正しく仮説検定が行える。

アドヒアランスの良否は結果に影響しない。

表. CHD発生が等しい場合

グループ	発症	なし	計
新薬：継続	34	136	170
不定期	6	24	30
偽薬：継続	32	128	160
不定期	8	32	40

表. CHD発生が等しい場合の検定結果

グループ	発症	なし	計	
intent-to-treat				RR=1
新薬：	40	160	200	OR=1
偽薬：	40	160	200	p=1
評価可能例のみ				RR=1
新薬：	34	136	170	OR=1
偽薬：	32	128	160	p=1

両方とも同一の結果を与える

### CHD発生が等しい場合の検定-2

(X) きちんと指示された薬剤を飲むものは性格が優しく観察期間中にCHDを発症  
 (O) 観察期間中にはCHDを発症しない対象は新薬なら飲むが、プラセボなら飲まない(ことが多い, 何故かは不明だが...)

この場合, アドヒアランスの悪い者を除いて解析すると, 治療効果に差がないにも関わらず, 「新薬でCHDが減少」という誤った結論になる。

表. CHD発生が等しい場合: 例2

グループ	発症	なし	計
新薬: 継続	36	144	180
不定期	4	16	20
偽薬: 継続	38	82	120
不定期	2	78	80

表. CHD発生が等しい場合の検定結果2

グループ	発症	なし	計	
intent-to-treat				RR=1
新薬:	40	160	200	OR=1
偽薬:	40	160	200	p=1
評価可能例のみ				RR=0.632
新薬:	36	144	180	OR=0.549
偽薬:	38	82	120	$\chi^2=4.664$
				p=0.031

評価可能例のみの解析は誤った結果となる。

### CHD発生が等しい場合の検定-3

薬を飲み続けるか否かは, 偶然のみによって決まる。

intent-to-treat による場合でも per-protocol 解析でも 「CHD発症は等しい」という結論になる。

ただし, アドヒアランスの良否は偶然決まるといふのは現実的ではない。

### 新薬でCHD発生が減少する場合

新薬を使用することでCHDが減少するという結論を得なければならない。

全員が正しく治療法を守った場合はOK!  
 現実には割付を守ったグループと守らなかったグループがそれぞれ含まれる。

intent-to-treat 法では薄まった効果の結果しか得られない(薬剤を飲まないものが含まれるため)。

表. CHD発生が減少する場合の例

グループ	発症	なし	計
新薬: 継続	32	128	160
不定期	12	28	40
偽薬: 継続	64	96	160
不定期	16	24	40

表. CHD発生が減少する場合の検定結果

グループ	発症	なし	計	
intent-to-treat				RR=0.55
新薬	44	156	200	OR=0.423
偽薬	80	120	200	$\chi^2=14.317$
評価可能例のみ				RR=0.50
新薬	32	128	160	OR=0.375
偽薬	64	96	160	$\chi^2=14.300$

### 新薬でCHD発生が減少する場合 (続)

#### 評価可能例のみの解析

「薬剤を飲み続けるかは偶然に決まる」場合のみ、正しい結論を得る。

通常は、偶然ではなく必然。



真の治療効果よりも過大な評価結果を与えることが多い。

#### intent-to-treat法がよい理由は?

評価可能例のみの解析でも、intent-to-treatによる解析でも、正しい結論に達しない。

- ・ 薄まった治療効果の評価は可能
- ・ 実際の治療方法を反映している

→ 実践的な治療効果

#### 現実的な治療効果の解析法は?

3種類の対象集団を設定し解析する。

- 1) 全ての対象者
- 2) 適格な対象者で、最低一度は割り付けられた治療薬を服用し、エンドポイントに関するデータもいくつか得られている。
- 3) 適格な対象者で、治療状況、エンドポイントの評価などがプロトコルで定められた必要最低限以上のもの。

#### Intent-to-treat の実際の対象

2) 適格な対象者で、最低一度は割り付けられた治療薬を服用し、エンドポイントに関するデータもいくつか得られている。

- 1) の95%以上から構成される場合：  
intent-to-treat による解析の対象とする。

#### 評価可能例のみの解析対象は

3) 適格な対象者で、治療状況、エンドポイントの評価などがプロトコルで定められた必要最低限以上のもの。

全対象の75%以上 (intent-to-treat の解析対象者集団の80%以上) の場合：  
評価可能例のみの解析対象集団

## 治療効果の判定

Intent-to-treat による結果が「治療効果あり」  
でかつ、評価可能例のみによる解析でも  
「治療効果あり」の場合



治療効果あり