

Intent-to-treat 解析の考え方

高木 廣文

新潟大学医学部保健学科教授

0. はじめに

まず簡単にランダム化臨床試験の説明を行い、そのような研究デザインによるいくつかの問題について解説する。とくに、患者のコンプライアンスの問題と intent-to-treat 解析の関係について解説する。最後に、実際の臨床研究でのコンプライアンスの悪い場合の対処方法について、簡単な説明を行う。

1. ランダム化臨床試験と二重マスク化について

EBM の枠組みの中で最も科学的証拠として価値のある結果をもたらす研究デザインは、**ランダム化臨床試験 randomized clinical trial (RCT)** と呼ばれる方法である。RCT は、新しい治療法の効果を評価するためにデザインされた科学的研究方法である。RCT の最も大きな特徴は、比較すべき治療法の患者へのランダムな割付けである。

例えば、我々は冠状動脈疾患の患者が心臓発作を起こすリスクを減少する効果がある（と考えられる）新薬「アタック A」を開発しているところだとしよう。アタック A の効果についての評価には、既存の標準的な薬剤またはプラセボ（偽薬）との科学的に正しい比較が必要である。すなわち、研究の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なければならない。患者にとってみれば、新薬アタック A による治療になるか、旧来の標準薬アタック 1 になるかは、くじ引き次第とすることになる。

このようなランダムな治療法の割付けに際しては、当たり前のことではあるが、対象となる患者が不利益を受けないように、インフォームド・コンセントを適切に行うことは極めて重要である。

実際に治療法を対象者に割付けてその効果を観察する場合、主治医が患者に対してどちらの薬剤を使用しているかを知っていると、初めからアタック A の方が効くはずだという先入観を持って、治療に当たってしまうかもしれない。また、患者の方も、新薬アタック A を服用していると、余計に効くように感じてしまうかもしれない。このような心理的効果が、結果に影響を及ぼすことはよく知られている事実である。

したがって、そのような心理的な影響を避けるために、医師にも患者にもどちらの薬を割り付けられているのかを知らされないことが重要である。このような操作は「二重マスク化試験」と呼ばれており、RCT での基本的な方法の一つである。

2. エンドポイントの設定とコンプライアンスの問題

対象者への治療法の割付け後は、その薬剤などの治療効果を調べることになる。アタック A とアタック 1 の効果は、心臓発作の発生が抑制されたかどうかにある。したがって、その効果を調べるためには、ある程度の期間に渡って患者の観察をして、その間に心臓発作が発生したかどうかを調べればよいだろう。そして、その期間内に心臓発作が起きたならば、その時点でその患者の観察は終了とすればよい。このような取り決めは「**エンドポイントの設定**」と呼ばれており、治療結果などを適切に判断するための基準となるものである。

さて、ここでは観察は5年間行うことにしよう。この期間内に心臓発作の発生があるか否かを観察し、2つの治療グループでの発生率の差を統計的に検討すれば、アタックAがアタック1よりも心臓発作のリスクを減らせるかが明らかにできるだろう。

しかし実際には、観察が長期に及ぶ研究では、観察期間中にいくつかの問題が発生する 경우가少なくない。例えば、アタックAに割り付けられた患者が、指示された薬を飲まなかったり、アタック1などの他の薬剤を併用したりすることもあるだろう。同様に、アタック1のグループは患者でも、指示薬を全く飲まなかったり、他剤を服用したりすることはあり得ることである。

このような問題は、「**コンプライアンス compliance** の問題」としてよく知られており、統計学的にどのような解析を行えばよいかが大きな問題である。

3. Intent-to-treat解析について

実際の研究期間中に、治療薬変更などがあった場合、どのように対処すればよいだろうか。そのようなコンプライアンスの悪い患者データの対処方法は、以下のような3通りの方法が考えられるだろう。

1) 途中の治療に関係なく、最初のランダム割付けのまま解析する。

2) 割付けられた治療法に違反したケースは、解析から除外する。

3) コンプライアンスに関しては、事前に予測できることなので、研究計画書（プロトコール）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。

これらの3つの方法のうち、1)の考え方による解析方法は、「**Intent-to-treat 解析**」と呼ばれている。この解析方法では、かりにある患者が研究開始から一度も割り付けられた新薬アタックAを飲まなくても、アタックA群として解析することになる。普通の我々の常識からすると、intent-to-treat 解析は、何か変で馴染みにくいものではないだろうか。

2)と3)の考え方は、常識的であり一般に納得できるものだろう。このような方法は、「**評価可能例のみの解析**」と呼ばれている。

4. なぜ intent-to-treat 解析が必要なのか

それでは、なぜ、intent-to-treat による解析方法が必要なのか、いくつかの例で考えてみよう。

(1) 心疾患の発生割合が等しい場合

割り付けられた薬剤の服用状況については、以下の4通りの場合が考えられる。

1) 新薬アタックA投与群A：割り付けられた薬剤を正しく飲み続けた対象者、

2) 新薬アタックA投与群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) 標準薬アタック1群A：割り付けられた薬剤を正しく飲み続けた対象者、

4) 標準薬アタック1群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、

である。

本来、2つの薬剤の正しい比較は、

(A) 対象者全員が新薬をアタックAを用いた結果

(B) 対象者全員が標準薬アタック1を用いた結果

を観察し、(A)と(B)を比較することで検証することができる。この方法は、すでに説明したように、正しい因果推論を行う方法であり、「**カウンター・ファクチャー・モデル counter-factual model**」と呼ばれている。

現実には、両方の場合について観察することはできないので、我々はRCTという方法で研究を行い、帰無仮説：「新薬アタックAと標準薬アタック1による心臓発作のリスク減少に差はない（効果に差はない）」を否定することで、2つの薬剤の効果の差を示す方法を採用している。

もしも、心臓発作の発生が2つの治療グループで等しい場合には、

(×)観察期間中に必ず心臓発作を発症する

(○)観察期間中には心臓発作を発症しない

の2つの場合のうち、対象者の全員が×か○のどちらかのタイプであるとしよう。これは、新薬アタックAか標準薬アタック1を用いるかに関係しないので、治療法が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ことになる。すなわち、どちらの治療薬も効果は等しいので、コンプライアンスの良否は結果に影響しないため、統計学的にはintent-to-treat解析でも、評価可能例のみの解析でも、結果は等しくなる。

しかし、もしもきちんと指示された薬剤を飲むものは、観察期間中に心臓発作を発症することが多く、観察期間中には心臓発作を発症しない対象は、なぜか不明だが新薬アタックAなら飲むが、アタック1なら飲まないことが多いとしよう。そのような場合には、コンプライアンスの悪い者は、アタックAグループよりもアタック1グループで多くなる。したがって、評価可能例のみの解析では、発症例数は大差ないのに、グループの人数はアタック1の方で少なくなるので、発生割合はアタック1の方が大きくなるだろう。その結果、コンプライアンスの悪い例を除いて解析すると、真の治療効果に差がないにも関わらず、「新薬アタックAで心臓発作が減少」という誤った結論になってしまう。

上記の仮定が逆の場合には、「新薬アタックAで心臓発作が増加」という誤った結論になり、どちらにしても、評価可能例のみの解析では、正しい結論は得られない。

それでは、薬を飲み続けるか否かは、偶然のみによって決まる場合はどうなるだろうか。この場合には、intent-to-treat解析でも、評価可能例のみの解析でも、「心臓発作の発症は等しい」という結論を得ることができる。しかし、コンプライアンスの良否が偶然決まるというのは現実的ではないだろう。

(2) 新薬アタックAで心臓発作の発生が減少する場合

この場合には、「新薬アタックAを使用することで心臓発作が減少する」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、正しい結論が得られる。しかし、現実には、割付を守ったグループAと守らなかったグループBの、2グループに分かれるだろう。この結果、intent-to-treat解析では、割り付けられた薬剤を正しく飲まなかった例が含まれてしまうため、薄まった効果の結果しか得られないだろう。

一方、新薬アタックAで心臓発作が減少する場合、評価可能例のみの解析では、「薬剤を飲み続けるかは偶然に決まる」場合のみ、正しい結論を得ることができる。しかし、コンプライアンスの良否は、一般に偶然とは考えられないので、真の治療効果よりも過大な評価結果を与えることが多くなる。

このように、新薬アタックAが心臓発作の発生をより減少させることができる場合には、評価可能例のみの解析でも、intent-to-treat解析でも、正しい結論に達しないことがわかった。それでは、このような場合に、なぜintent-to-treat解析が好ましいのだろうか。

上記のように、Intent-to-treat解析では、

1) 薄まった治療効果の評価は可能

という利点がある。さらにコンプライアンスが悪いというのは、実際の治療ではよくあることであり、この点から言えば、

2) 実際の治療方法を反映している「実践的な治療効果」

を調べることができることになるだろう。

5. 現実的な治療効果の解析方法はどうするのか

実際には、intent-to-treat 解析は、多くのひとにとって気持ちが悪い方法なので、以下のような折衷案の解析が用いられることが多いようである。

まず、以下のように3種類の対象集団を設定し、解析を行う。

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対象者、

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ールで定められた必要最低限以上の対象者、

に分類する。

Intent-to-treat 解析の実際の対象としては、2)の対象者が全対象者の95%以上から構成される場合には、2)を解析対象とすればよい。

評価可能例のみの解析対象は、3)の対象者とし、その人数が全対象の75%以上（intent-to-treat 解析の対象者集団の80%以上）の場合に、解析対象集団とすればよいとされている。

最後に、治療効果の判定では、Intent-to-treat 解析による結果が「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、最終的な結論として、「治療効果あり」とすればよい。

参考文献

- 1) 椿広計，藤田利治，佐藤俊哉 編：これからの臨床試験－医薬品の科学的評価－原理と方法，102-112，1999，朝倉書店（東京）
- 2) 佐藤俊哉：ランダム化に基づいた intent-to-treat 解析，応用統計，23，21-33，1994
- 3) 佐藤俊哉：intent-to-treat の考え方，医学のあゆみ，925-930，1995