

# 意圖治療與依計畫書分析法

高雄長庚紀念醫院藥劑部藥師 邱春吉、賴建璋、李炳鈺、鄭奕帝

## 摘要

在流行病學上，意圖治療分析法是基於起始的治療意圖做分析，而不是以最後接受治療者來分析。該分析方法是分析所有病人包括沒有完成試驗者的資料，一般來說它是較易被接受的分析，因為可避免與病人流失有相關性的損耗性偏差；但它也面臨病人流失所造成的資料處理問題，研究者必須對流失的病人之結果做出推測與假設。依計畫書分析法是另一種分析的對策，僅計算完全納入臨床試驗病人的最後結果，它可能侷限於有履行計畫書條款之合格、介入和結果評估的病人，但如果只做依計畫書分析也可能導致偏差。簡言之，意圖治療分析法提供最真實和無偏差的回答與臨床效益更有相關性的問題，然而依計畫書分析法可避免在意圖治療分析法 (Intention-to-treat analysis; ITT) 中可能發生的推估和假設等情況。研究者所採用的分析方法不同，其結果可能會有差異。因此讀者可依據個人需求和參考此兩種分析法的結論，評估臨床研究的意義與可應用性。

關鍵字：意圖治療分析、依計畫書分析、偏差

## 壹、前言

實證醫學是以流行病學和統計學的方法，從龐大的醫學資料庫中經過嚴格評讀、綜合分析找出值得信賴的部分，並將所能獲得的最佳文獻證據結合醫療人員工作經驗及病人的期望，應用於臨床工作中，使病人獲得最佳的照顧，進而提昇醫療品質<sup>1</sup>。然而在評讀文獻、分析結果與評估治療療效時，常遇到與實證醫學或臨床試驗相關的專有名詞，若能深切了解其定義及其所代表的意義，方能正確判斷研究結果之重要性與可應用性。以下文章，針對醫學文獻中常見到的意圖治療分析法和依計畫書分析法兩項專有名詞來討論，並舉例說明

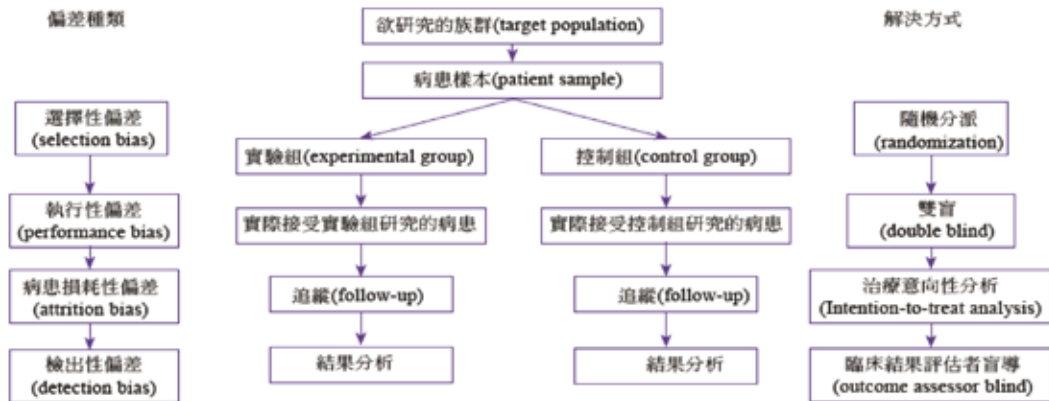
其涵意，以提供參考。

## 貳、意圖治療分析法

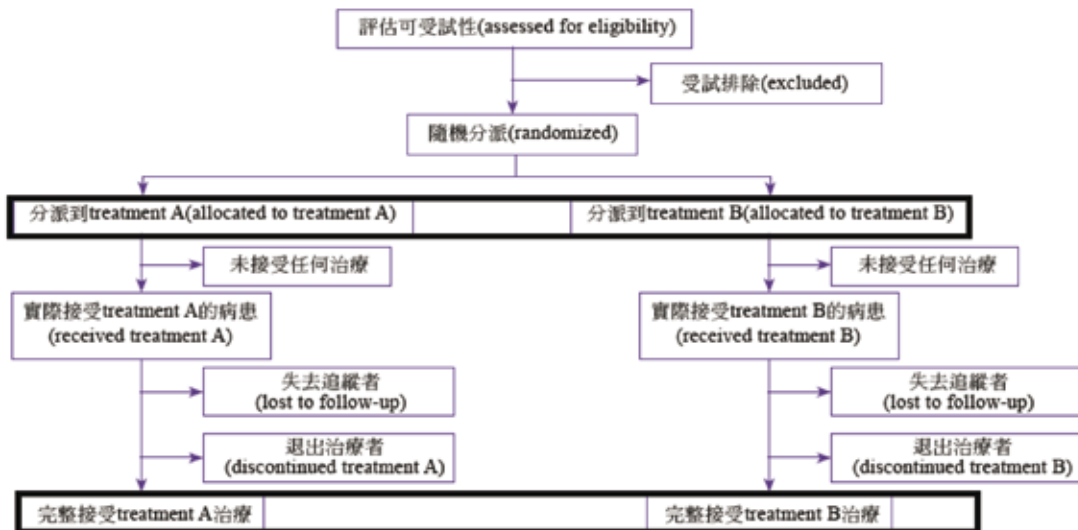
依流行病學的觀點來說，意圖治療分析法是分析所有參與臨床試驗包括沒有完成臨床試驗病人的資料。在執行隨機分派臨床試驗 (randomized clinical trial; RCT) 研究結果分析時，可能有幾種偏差因素會影響最後的結果，但研究者可藉由幾種方式來避免偏差因素的發生，例如採取隨機分派方式以避免選擇性偏差 (selection bias)，雙盲方式 (double blind) 避免執行性偏差 (performance bias)，意圖治療分析法避免病人損耗性偏差 (attrition bias)，參考圖一<sup>2</sup>。在圖二典型的

RCT 研究病人受試流程圖中，上端框粗線處代表 ITT<sup>2</sup>。當我們進行研究資料分析時，有些病人可能因某些因素失去追蹤或是因為藥品副作用而退出研究等情況而引起偏差，

這就稱為病人損耗性偏差。在分析資料時為了減少損耗性偏差，所使用的分析方法即是 ITT，它是目前分析 RCT 研究的黃金準則 (gold standard)<sup>2-3</sup>。



圖一 隨機分派臨床試驗研究的偏差來源及解決方式<sup>2</sup>



圖二 典型的隨機分派臨床試驗研究病人受試流程圖<sup>2</sup> (上端框粗線代表意圖治療分析法；intention-to-treat, ITT analysis), (下端框粗線代表依計畫書分析法；per-protocol, PP analysis)

ITT 是指研究結果分析應包含原先列入研究所有對象之結果，不論其最後是否背離原始之分組治療模式；也就是說不管病人是

否接受或完成被分配到組別的試驗，甚至有些時候病人接受了錯誤的試驗、疾病惡化或藥品副作用等因素而退出研究或失去追蹤，

導致終止他們所參與的醫療研究，對於這些病人皆應納入到原先分派的組別中分析。如果這些病人未納入分析，則我們可能只分析到順從性高和結果較好的病人資料，因此分析結果時，必須以其原先被分配到的組別來分析。雖然研究當中這些背離的個案可能會影響各組之結果，但此種方式保留了隨機取樣的精神，且其結果較可能代表在原始設計情況下，病人接受某種治療之真正效度<sup>4</sup>。

一般而言，ITT 分析應將所有接受分派的受試者不論其中途是否因故退出、接受錯誤的治療組別或有其它違反計畫書事件等情形發生，皆應依原先的分派納入分析，如此可避免健康受試者效應 (healthy subject effect) 所造成的評估偏差，係屬於較保守的分析方式，若 ITT 分析有效，則實際有效性應為更高<sup>5</sup>。

著名的統計專家 Dr. Heritier 曾說過一篇理想的意圖治療分析論文必須符合三大條件：病人完全接受原本的治療安排、無反應不明者 (no missing responses) 和所有病人都接受治療後追蹤<sup>3</sup>。因此當我們閱讀文獻時應該找出作者是否有聲明以 ITT 分析，並進一步檢視其最後分析的樣本數是否接近於剛開始隨機分配時的病人數。

### 參、依計畫書分析法 (Per-protocol Analysis ; PP)

依流行病學的觀點來說，依計畫書分析法僅分析完全納入臨床試驗病人的最後結果。在執行隨機分派臨床試驗研究結果分析時，除了 ITT 以外，另一類常用的分析方法為 PP，亦即實際治療分析法。PP 是指分析所有接受完整 RCT 計畫書之病人資料，也就是說只有遵照實驗規範，完成全部流程包含結果與追蹤的研究案例才納入最後的統計

分析<sup>2-3</sup>。在圖二典型的 RCT 研究病人受試流程圖中，下端框粗線處代表 PP<sup>2</sup>。PP 分析法之資料是完整取得，可以減少病人流失所造成的資料處理問題，避免 ITT 可能發生的一些推估、內插和假定等情形。然而此法只分析那些遵照醫囑完成治療之合作病人，也就是研究最後留下來的病人，代表該治療可能之最佳效果，但因流失的病人有可能是預後不佳者，因而會有高估治療效果之情況。因此，在文獻中若能將 ITT 和 PP 兩種分析方法之結果皆呈現出來，則可以較清楚的分辨其治療的成效<sup>4</sup>。

## 肆、案例說明與討論

### 一、舉例說明

某抗癌藥品研究共收集100位病人，分派為用藥組50人，未用藥組50人。研究期間用藥組有25人退出研究，未用藥組有10人退出研究，研究終了時用藥組有5人存活，未用藥組也有5人存活，試問那一組的存活率較高？此時若用 ITT 法將研究中所有參與隨機分組者皆納入分析，則用藥組與未用藥組一開始皆是50人，因此用藥組的存活率是  $5/50 = 10\%$ ；未用藥組的存活率也是  $5/50 = 10\%$ ，兩組存活率相同。但若用 PP 法只分析最後留下來的病人，則用藥組50人中有25人退出研究，剩下25人，其存活率是  $5/25 = 20\%$ ；未用藥組50人中有10人退出研究，剩下40人，其存活率是  $5/40 = 12.5\%$ ，則用藥組存活率高於未用藥組。因此同一個研究，所採用的研究結果分析法不同，最後的結論可能會有差異，一般而言，ITT 可能低估治療效果，但可避免非隨機的個案流失所造成的誤差，被認同程度較高<sup>6-7</sup>。

### 二、舉例說明

另如 BMJ 於1999年出刊的文章，內容敘述使用 ITT 和其它方法，分析穩定型心絞

痛病人以外科治療 (冠狀動脈繞道術) 和內科治療成效之比較如表一<sup>8</sup>。其結果分析如下。

**表一 使用意圖治療分析法和依計畫書分析法分析穩定型心絞痛病人用外科治療 (冠狀動脈繞道術) 和內科治療成效之比較<sup>8</sup>**

	分派 (實際) 介入治療				死亡率的差異 (95% CI) 外科治療 vs 內科治療
	內科治療 (內科治療)	內科治療 (外科治療)	外科治療 (外科治療)	外科治療 (內科治療)	
存活的病人數	296	48	353	20	-
死亡的病人數	27	2	15	6	-
死亡率 (%)	8.4%	4.0%	4.1%	23.1%	-
意圖治療分析法	7.8% (29/373)		5.3% (21/394)		2.4% (-1.0% to 6.1%)
依計畫書分析法	8.4% (27/323)		4.1% (15/368)		4.3% (0.7% to 8.2%)

原先隨機分派用內科治療的病人共有 373 人 (包括原先分派用內科治療且實際上也以內科治療的存活加死亡人數 296 + 27，再加上，原先分派用內科治療但實際上是以外科治療的存活加死亡人數 48 + 2)，以 ITT 法分析其死亡率是 7.8% (27 + 2 = 29/373)。而原先隨機分派用外科治療的病人共有 394 人 (包括原先分派用外科治療且實際上也以外科治療的存活加死亡人數 353 + 15，再加上，原先分派用外科治療但實際上是內科治療的存活加死亡人數 20 + 6)，以 ITT 法分析其死亡率是 5.3% (15 + 6 = 21/394)。

原先隨機分派用內科治療且實際上依計畫書完成內科治療的的病人之存活加死亡人數共 323 人 (296 + 27)，以 PP 法分析其死亡率是 8.4% (27/323)。原先隨機分派用外科治療且實際上依計畫書完成外科治療的的病人其存活加死亡人數共 368 人 (353 + 15)，以 PP 法分析其死亡率是 4.1% (15/368)。如同舉例說明一的分析結果，同一個研究，所採用的結果分析法不同，最後的結論可能會有差異，因此在文獻中若能將 ITT 及 PP 兩種分析的結果皆呈現出來，可能是較理想的療效評估方式。

## 伍、討論與建議<sup>5,9,10</sup>

由於此兩種分析法並未顯示何者較優，其分析選擇端賴臨床試驗的性質而定。在進行臨床研究資料分析時，若為優勢 (superiority)/不相等性 (non-equivalence) 試驗，推薦以 ITT 法分析，考慮其較具保守性，臨床療效較不會被過度臆測，且可避免相關的偏差。然而若是不劣勢 (non-inferiority) / 相等性 (equivalence) 試驗，其納入分析的受試者應正確地接受分派的治療組別，且接受各有效藥的劑量及時間應足以顯示該治療的療效，因此採用 PP 法分析更能夠反應治療的差異，其較 ITT 法傾向提供較高的療效臆測。

## 陸、結論

ITT 分析所有參與臨床試驗包括沒有完成臨床試驗病人的資料，可避免病人損耗性偏差，保留了隨機取樣之精神與原始設計下治療之真正效度。PP 僅分析完全納入臨床試驗病人的最後結果，可以減少病人流失所造成的資料處理問題，避免 ITT 可能發生的推估、內插和假設等情況。研究者所採用的分析方法不同，其結果可能會有差異。因此

讀者可依據個人需求和參考此兩種分析法的結論，評估臨床研究的意義與可應用性。

### 參考資料：

1. 陳杰峰、蔡宛真、邱文達等：實證醫學於健康照護之應用。臺灣醫學2004；8：235-240。
2. 莊其穆：臨床醫師閱讀隨機分派研究（Randomized clinical trial）論文應有的正確觀念。台灣醫界 2010；53：18-24。
3. Heirtier SR, GebSKI VJ, Keech AC: Inclusion of patients in clinical trials analysis: intention-to-treat principle. Med J Aust 2003;179:438-440.
4. 楊培銘：何謂實證醫學？台灣內科醫學會八十九年會員大會學術演講論文。
5. 王玫：床試驗療效評估之統計基本觀。臨床試驗中英文季刊 2006；2：42-47。
6. 王程遠、李智雄、林育志等：經實證證實有效的隨機對照試驗報導及評讀工具—CONSORT Statement 2010 簡介。內科學誌 2010；21：408-418。
7. Lachin JM. Statistical considerations in the intent-to-treat principle. Control Clin Trials 2000;21:167-189.
8. Hollis S, Campbell F. What is meant by intention to treat analysis? Survey of published randomised controlled trials. BMJ 1999;319:670-674.
9. Porta N, Bonet C, Cobo E. Discordance between reported intention-to-treat and per protocol analyses. Journal of Clinical Epidemiology 2007;60:663-669.
10. Brittain E, Lin D. A comparison of intent-to-treat and per-protocol results in antibiotic non-inferiority trials. Statist Med 2005;24:1-10.

## Intention To Treat Analysis and Per Protocol Analysis

Chun-Chi Chiu, Chien-Chang Lai, Ping-Yi Lee, Yih-Dih Cheng

Department of Pharmacy, Kaohsiung Chang Gung Memorial Hospital

### Abstract

In epidemiology, an intention to treat (ITT) analysis is based on the initial treatment intent, instead of on the treatment eventually administered. The ITT analysis uses data from all patients, including those who did not complete the study, and is generally favored due to its avoiding the attrition bias associated with the non-random loss of the participants. The disadvantage of ITT analysis is loss of follow-up and the outcome may not be measured, and the investigators must make assumptions of the outcomes about the losing participants. A per-protocol (PP) analysis is a strategy of analysis in which only patients who complete the entire clinical trial are counted in the final results. The PP analysis can only be restricted to the participants who fulfill the protocol in the terms of the eligibility, interventions, and outcome assessment. But if it is done alone, the analysis leads to a bias. In brief, the ITT analysis provides the most realistic and unbiased answer to the more relevant question of clinical effectiveness, while the PP analysis can avoid the situation of estimation and assumption occurred in the ITT analysis. The different analysis the investigators adopt, the final results may vary. Therefore, the readers can upon their own request and refer to the conclusions of these two analyses to evaluate the significance and the application of the clinical research.