

ランダム化比較試験での ANCOVA 推定量に基づくサンプルサイズ再設定

ランダム化比較試験では、各群のアウトカムの平均を比較する未調整解析だけでなく、ベースライン共変量で調整した治療効果の検定・推定が行われることがしばしばある。共変量調整により検出力の向上や必要サンプルサイズの減少が期待され、特に連続アウトカムの場合には ANCOVA モデルが用いられることが多い。しかし、ANCOVA 推定量による必要サンプルサイズの減少の程度を試験計画段階で見積もるのは困難な場合も多い。そのため、中間解析を実施して ANCOVA 推定量の必要サンプルサイズを再設定する方法が提案されているものの、アウトカムとベースライン共変量との同時分布が多変量正規分布に従うという仮定に基づいた導出がほとんどである。しかし実際にはアウトカムやベースライン共変量が正規分布に従うと仮定できない場合も多く、たとえば性別のようや離散変数を共変量調整に用いる場合も多い。

それを踏まえ本研究では、割り付け比が 1:1 の単純ランダム化を用いるランダム化比較試験において、ANCOVA 推定量と未調整推定量の漸近分散の比が両群を併合したアウトカムとベースライン共変量の値から推定可能であることを示す。これは、アウトカムやベースライン共変量に対して特定の分布を仮定することなく、また任意のモデル誤特定の下でも漸近的に成立する。漸近分散の比は中間解析において盲検化を解除せずに推定できるため、最終解析における α エラーを名目水準に保ったまま ANCOVA 推定量の必要サンプルサイズを再設定することができる。シミュレーション実験により提案法の性能評価を行った結果を報告する。

【主要文献】

1. Food and Drug Administration. (2023) Adjusting for Covariates in Randomized Clinical Trials for Drugs and Biological Products Guidance for Industry. Available at <https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/adjusting-covariates-randomized-clinical-trials-drugs-and-biological-products>
2. Zimmermann, G., Kieser, M. and Bathke, A.C. (2020) Sample size calculation and blinded recalculation for analysis of covariance models with multiple random covariates. *Journal of biopharmaceutical statistics*, 30, 143–159.
3. Wang, B., Ogburn, E.L. and Rosenblum, M. (2019) Analysis of covariance in randomized trials: More precision and valid confidence intervals, without model assumptions. *Biometrics*, 75, 1391–1400.