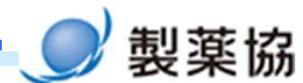


【日本製薬工業協会シンポジウム】

Rare diseaseの臨床開発における治療効果推測の現状と課題

セッション2: Rare diseaseの治療効果の推測法

N-of-1デザイン、Complete n-of-1デザインの概略及び解析手法



2023年2月20日

医薬品評価委員会 データサイエンス部会 KT3

OKMバイオロジクス株式会社 阿多晃平

ノバルティスファーマ株式会社 松尾一隆

- 本演題の内容は、公開されている情報について、本タスクフォースにて集約・考察したものです。タスクフォースメンバーが所属する企業活動とは無関係であり、また企業の見解を示すものではありません。
- 演者は製薬会社の社員ですが、本演題は本タスクフォースの立場で発表しています。

【目的】

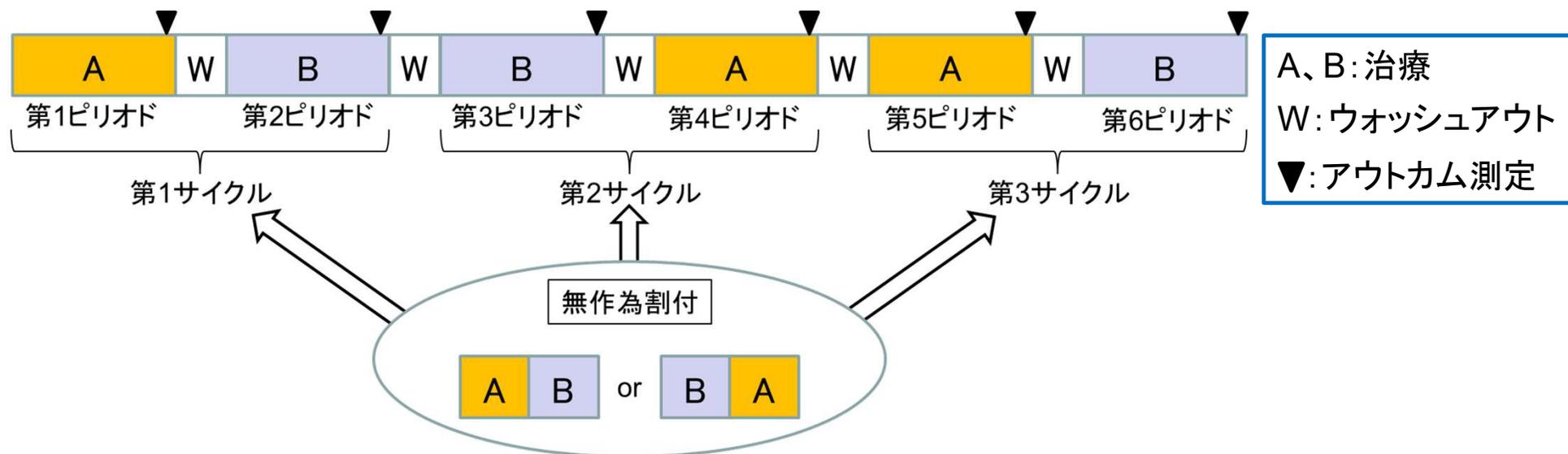
治療効果の効率的な推定の観点から、今後、希少疾患領域で利用が期待されるN-of-1試験の統合, 及びComplete n-of-1デザインを紹介します。

【発表内容】

- N-of-1デザイン
- N-of-1試験の統合
- N-of-1試験の統合の適用事例
- Complete n-of-1デザイン
- Complete n-of-1による治療効果の推定方法

- 1人の患者を対象とした、患者内ランダム化二重盲検多重クロスオーバーにより、治療効果を評価するデザイン^[1]
- N-of-1デザイン自体の歴史は古く、1980-1990年代より、臨床試験において現在の形で実施されるようになった^[1]。
- 患者個人における治療の意思決定に利用される研究デザインの中で、N-of-1デザインは最上位のエビデンスレベルに位置づけられる^[2]

典型的なN-of-1試験



【6つの治療ピリオドを設定し、治療AとBを比較する場合】

- 6つのピリオドを、異なる治療を決まった回数実施するピリオドのまとめ (=サイクル) に分ける。
(上図の例では、1サイクルが2つのピリオドで構成され、合計サイクル数は3)
- 1人の患者について、各サイクルに「AB」or「BA」の治療順序をランダムに割り付け、各ピリオドでアウトカムを測定する。

- 類似した患者を対象に同じ治療を評価した複数のN-of-1試験を統合し、母集団の治療効果を推定する手法
- 症例登録が困難な希少疾患領域であっても母集団の治療効果を推定できるため、近年注目されている^[3]。
- 解析手法のアイデアは、1人の患者の結果を1つの試験とみなすメタ・アナリシス統合方法
 - 階層ベイズモデル(事例とともに紹介)
 - Mixed Model
 - Summary model

➤ 希少疾患領域におけるモチベーション

患者母集団が非常に小さく、並行群間比較試験が不可能な場合に、少人数のデータにより母集団の治療効果を推定する^[1]

➤ 適用場面

1. 各患者の治療期間やアウトカムの測定を増やすことができる。
2. 症状が安定した慢性的な疾患である^[2]。
→N-of-1試験の統合と相性が良い疾患として、神経系疾患、リウマチ、精神疾患、肺疾患が挙げられている^[4]。
3. 迅速に効果が現れ、かつ、投与終了により迅速に効果が消失する治療である^[2,5]。
4. ウォッシュアウト期間を短く設定できる^[2]。

[1] Nikles et al (2015), [2] Guyatt et al (2002), [4] Gabler et al (2011), [5] Margolis et al (2019)

➤ 長所

1. 並行群間比較試験に比べて症例数の削減が見込める^[1]
2. 試験治療と対照治療のアウトカムのマッチングデータを複数獲得し、交絡を最小化し、個人差を考慮して分散を減少させる^[6]。
3. 脱落が起きた場合に、脱落前のデータを最大限利用できる。
4. プラセボ対照であっても実薬投与が確約されるため、症例登録の促進が期待される^[6]。

➤ 短所

1. 試験期間が長くなることで脱落しやすくなり、欠測が発生しやすい^[6, 7]。
2. 患者数が少ないため、一般化可能性の主張が難しい^[1]。

➤ 階層ベイズモデル [8-12]

-最も頻繁に使用されている統合方法[8]

$$Y_{ij} \sim N(\alpha_i + \beta_i X_{ij}, \sigma_i^2)$$
$$\alpha_i \sim N(\alpha_0, \tau_\alpha^2); \beta_i \sim N(\beta_0, \tau_\beta^2);$$

Y_{ij} : 第*i*被験者の第*j*ピリオドのアウトカム、 α_i : 第*i*被験者の切片、 β_i : 第*i*被験者の治療効果、
 X_{ij} : 治療を表す変数、 σ_i^2 : 被験者*i*のアウトカムの分散

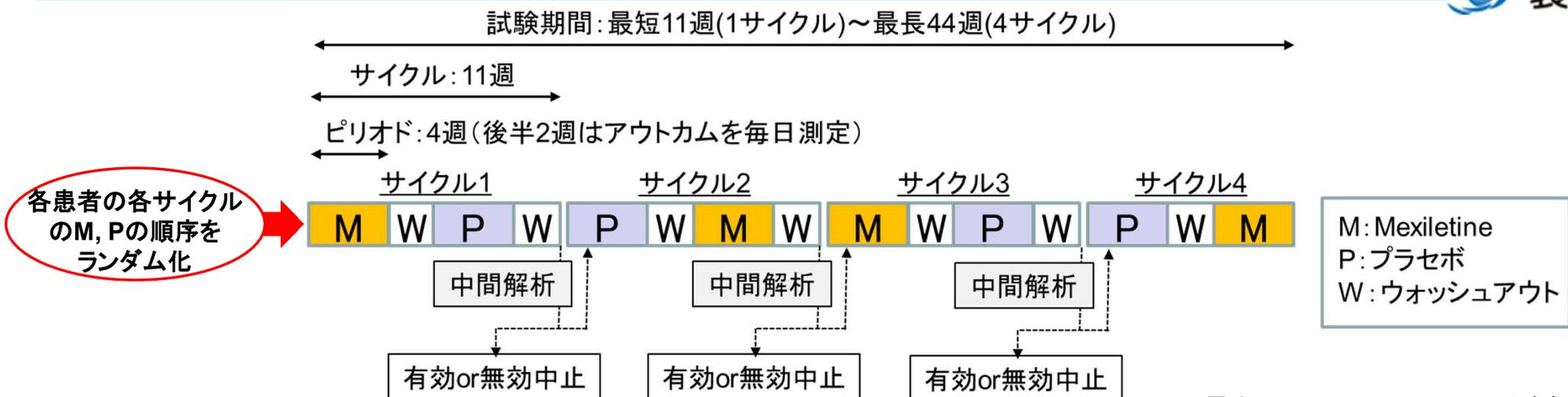
α_i , 及び β_i はランダム効果として扱い、階層構造をなすように正規分布を仮定し、さらに、 $\alpha_0, \beta_0, \tau_\alpha^2, \tau_\beta^2, \sigma_i^2$ の各パラメータに対して事前分布を仮定する。

事後分布を獲得し、集団の治療効果 β_0 と個人の治療効果 β_i の推論を行う

希少疾患への適用事例 [13, 14]

- デザイン: A series of aggregated, double-blind, randomized, placebo-controlled N-of-1 trials
- 対象疾患: 非ジストロフィー性ミオトニー症候群
 - 遺伝性の希少疾患。
 - 骨格筋イオンチャネル遺伝子 (CLCN1, SCN4A) の変異が原因。
 - 筋肉の強直、疼痛、疲労が慢性的に現れ、機能制限に陥る。
- 介入: Mexiletine (M) vs プラセボ (P) 3回服用/日
 - (M: イオンチャネル阻害剤)
- アウトカム: 筋肉強直の重症度スコア (範囲: 0, 1, …, 9、高値ほど重症)
- 統合方法: 階層ベイズモデル
 - (主解析) 全患者の N-of-1 試験結果を統合し、
 - ・ 集団におけるスコアの平均値の治療間差を推定
 - ・ 臨床的に意義のある閾値を上回る事後確率を算出
 - (部分集団解析) 変異 (CLCN1 or SCN4A) の固定効果をモデルに導入して統合

各患者のN-of-1デザイン



※図は[13] Stunnenberg et al (2015)を参考に再作成

➤ サイクル完了ごとに患者単位で中間解析・中止判定を行う、倫理に配慮したデザイン

全パラメータに無情報事前分布を仮定するベイズモデルを適用し、「スコアの平均差が臨床的に意義のある閾値(0.75)を上回る事後確率」が、

- ① <20%: 当該患者のN-of-1試験を無効中止
- ② 80%<: 当該患者のN-of-1試験を有効中止し、以降、Mの投与を継続
- ③ 上記以外: 判断を保留して次のサイクルに進む

➤ 主解析では、解析対象27名の中止サイクルまでに得られた結果を統合し、集団の治療効果を推定

N-of-1試験の統合 結果^[13, 14]

➤ 個人ごとの中間解析

解析対象例27名のうち24名が有効中止（20名が1サイクル、4名が2サイクル）。一方、3名は1サイクルで無効中止（3名はともにSCN4A変異）。

→ **ベイズ流アプローチの利点① 個々の患者のN-of-1試験の継続又は中止を柔軟に決定できる**

➤ 階層ベイズモデルによるNDM患者全例（27名）のデータの統合（主解析）

$$Y_{ij} \sim N(\alpha_i + \beta_i X_{ij}, \sigma_i^2) \quad \alpha_i \sim N(\alpha_0, \tau_\alpha^2); \beta_i \sim N(\beta_0, \tau_\beta^2);$$

-母集団の平均治療効果 β_0 の事前分布

主解析: 先行試験の結果に基づく事前分布

感度解析: ①医学専門家の意見に基づく事前分布、②無情報事前分布

$-\alpha_0, \tau_\alpha^2, \tau_\beta^2, \sigma_i^2 (= \sigma^2)$ には、主解析・感度解析ともに無情報事前分布を仮定

治療効果（スコア減少：プラセボ－Mexiletine） β_0 の事後分布による推定結果

	全患者 (n=27)	CLCN1変異(n=16)	SCN4A変異 (n=11)
事後平均 (95%信用区間)	3.06 (1.96–4.15)	3.84 (2.52–5.16)	1.94 (0.35–3.53)
事後確率 ($\beta_0 > 0.75$)	100%	100%	93%

→ **ベイズ流アプローチの利点② 頻度流のp値よりも直感的に、臨床的に意味があることを示せる**

最後に N-of-1試験の統合の計画時の留意点

➤ シミュレーションによる典型的なデザインとの性能比較^[15]

- サイクル数3のN-of-1試験の統合は、RCT及び2期クロスオーバーと比較し、..

(Pros) 検出力が高く、かつ α エラーが名目有意水準に近い

(Cons) 選択バイアス存在下で α エラーが顕著に増大し、一般化可能性に課題

「標的母集団では治療無効」が真であるが、治療が有効な異なる母集団の患者が一定割合でプラセボ対照試験に誤って混入する状況

→ 選択基準を十分に検討し、標的母集団からのサンプリングに特に注意が必要。

ただし、患者数が非常に少なく、母集団の大半を占める試験では問題になりにくい？

➤ サンプルサイズ設計

- 必要サンプルサイズは、「例数・サイクル数・1ピリオド当たりの測定数」の組合せ

- 脱落率を考慮したシミュレーションにより、検出力を評価する必要がある。

Complete n-of-1デザインとは

- クロスオーバーに関する議論として、2017年より提案されている比較的新しいデザイン^[16-19]。
(本TFによる調査の結果、適用例はないと思われる)
- 「先発バイオ医薬品に対する後発品(バイオシミラー)の互換性(interchangeability)」(脚注※)を示す生物学的同等性試験において、「治療の切り替え(switching)」による安全性上及び有効性減弱のリスクを評価するのに効率の良いデザインとして提案。
- 近年、希少疾患の医薬品評価における用途に着目されている^[18,19]。
- 順序群の設定を工夫した多重クロスオーバーであり、複数人の被験者を対象に実施する。
- 典型的なクロスオーバーデザインと同様の適用場面(慢性疾患かつ薬効の迅速な発揮と消失)が想定される。

(※)「どのような患者においても先発バイオ医薬品と同じ臨床効果を示すこと」と「反復投与される製品の場合、バイオシミラーと先発バイオ医薬品の切り替え時の安全性上のリスク、及び有効性減弱のリスクが、切り替えずに先発バイオ医薬品を使用する場合のリスクよりも大きくないこと」を以って、バイオシミラーに互換性があると判断される。互換性のあるバイオシミラーとしてFDAに承認されれば、処方する医師の介入を経ずに先発品との切り替えが可能となる^[20]

Complete n-of-1デザイン 順序群の考え方

・2期、3期、4期の場合の順序群^[19]

順序群	ピリオド1	ピリオド2	ピリオド3	ピリオド4
1	R	R	R	R
2	R	T	R	R
3	T	T	R	R
4	T	R	R	R
5	R	R	T	R
6	R	T	T	T
7	T	R	T	R
8	T	T	T	T
9	R	R	R	T
10	R	R	T	T
11	R	T	R	T
12	R	T	T	R
13	T	R	R	T
14	T	R	T	T
15	T	T	R	T
16	T	T	T	R

T: test、R: Reference

- 試験治療(T)と対照治療(R)を比較し、有効性を評価
- 治療順序の全ての組合せを含むように順序群を設定
→2治療・n期の場合の順序群は 2^n 通り
- 4期であれば、 $2^4 = 16$ 通りの順序群を設定し、各順序群に同数の被験者を割り付ける。

Complete n-of-1デザインの定式化

- K順序群、JピリオドのK×J Complete n-of-1デザインにおいて、線形混合効果モデルを仮定する^[19]。

$$y_{ijk} = \mu + G_k + S_{ik} + P_j + D_{d(j,k)} + C_{d(j-1,k)} + e_{ijk}$$

$$i = 1, 2, \dots, n_k; j = 1, 2, \dots, J; k = 1, 2, \dots, K; d = T \text{ or } R$$

y_{ijk} : 順序群kの被験者iが、ピリオドjにおいて治療d(=T:試験治療 or R:対照治療)を受けたときのアウトカム

μ : 全体平均、 G_k : 順序群kの効果、 P_j : ピリオドjの効果、

S_{ik} : 順序群kの被験者iのランダム効果(平均0, 分散 σ_s^2) σ_s^2 : 被験者間分散

$D_{d(j,k)}$: 順序群kのピリオドjにおける治療dの効果

$C_{d(j-1,k)}$: 順序群kのピリオド(j-1)に治療dを受けた時の、ピリオドjにおける持ち越し効果

e_{ijk} : ランダム誤差(平均0, 分散 σ_e^2) σ_e^2 : 被験者内分散

推定量 16×4 Complete n-of-1 デザインの場合^[17]

➤ 治療効果 $D_T - D_R$ のChow(2018)の方法による推定量

$$\bar{Y}' = (\bar{Y}_{.11}, \bar{Y}_{.21}, \bar{Y}_{.31}, \bar{Y}_{.41}, \bar{Y}_{.12}, \bar{Y}_{.22}, \bar{Y}_{.32}, \bar{Y}_{.42}, \dots, \bar{Y}_{.1\ 15}, \bar{Y}_{.2\ 15}, \bar{Y}_{.3\ 15}, \bar{Y}_{.4\ 15}, \bar{Y}_{.1\ 16}, \bar{Y}_{.2\ 16}, \bar{Y}_{.3\ 16}, \bar{Y}_{.4\ 16})$$

$$(\text{順序群 } k, \text{ピリオド } j \text{ のセル平均: } \bar{Y}_{.jk} = \frac{\sum_{i=1}^{n_k} Y_{ijk}}{n_k})$$

$$\beta' = \{ \beta_{jk} \} = (\beta_{11}, \beta_{21}, \beta_{31}, \beta_{41}, \beta_{12}, \beta_{22}, \beta_{32}, \beta_{42}, \dots, \beta_{1\ 15}, \beta_{2\ 15}, \beta_{3\ 15}, \beta_{4\ 15}, \beta_{1\ 16}, \beta_{2\ 16}, \beta_{3\ 16}, \beta_{4\ 16})$$

治療効果 $D_T - D_R$ の推定量 \tilde{D} を、重み β' による標本平均の線形結合として表す。

$$\begin{aligned} \tilde{D} &= \beta' \bar{Y} \\ &= \beta_{11} \bar{Y}_{.11} + \beta_{21} \bar{Y}_{.21} + \dots + \beta_{3\ 16} \bar{Y}_{.3\ 16} + \beta_{4\ 16} \bar{Y}_{.4\ 16} \end{aligned}$$

k \ j	1	2	3	4
1	$\bar{Y}_{.11}(\text{R})$	$\bar{Y}_{.21}(\text{R})$	$\bar{Y}_{.31}(\text{R})$	$\bar{Y}_{.41}(\text{R})$
2	$\bar{Y}_{.12}(\text{R})$	$\bar{Y}_{.22}(\text{T})$	$\bar{Y}_{.32}(\text{R})$	$\bar{Y}_{.42}(\text{R})$
		⋮		
15	$\bar{Y}_{.1\ 15}(\text{T})$	$\bar{Y}_{.2\ 15}(\text{T})$	$\bar{Y}_{.3\ 15}(\text{R})$	$\bar{Y}_{.4\ 15}(\text{T})$
16	$\bar{Y}_{.1\ 16}(\text{T})$	$\bar{Y}_{.2\ 16}(\text{T})$	$\bar{Y}_{.3\ 16}(\text{T})$	$\bar{Y}_{.4\ 16}(\text{R})$

16 × 4 Complete n-of-1 治療効果の推定量の β の導出①^[17]

線形混合効果モデルの固定効果パラメータのベクトル P

$$P' = (\underbrace{\mu, G_1, G_2, G_3, G_4, G_5, G_6, G_7, G_8, G_9, G_{10}, G_{11}, G_{12}, G_{13}, G_{14}, G_{15}, G_{16}}_{\text{順序群}}, \underbrace{P_1, P_2, P_3, P_4}_{\text{ピリオド}}, \underbrace{D_T, D_R}_{\text{治療}}, \underbrace{C_T, C_R}_{\text{持ち越し効果}})$$

治療効果を推定するための対比ベクトル L

$$L' = (0, \underbrace{1, -1}_{D_T, D_R \text{ に対応}}, 0, 0)$$

\tilde{D} が $D_T - D_R$ の不偏推定量であるためには、

$$E[\tilde{D}] = E[\beta' \bar{Y}] = D_T - D_R = L'P \text{ とならなければならない。}$$

推定量の結果及び解析手法^[19]

$$\tilde{D} = \beta' \bar{Y}$$

$$= 1/264 \times (3\bar{Y}_{.11} - \bar{Y}_{.21} + \dots + 7\bar{Y}_{.316} - 17\bar{Y}_{.416})$$

$$E[\tilde{D}] = D_T - D_R \quad V[\tilde{D}] = \frac{1}{11n} \sigma_e^2 \quad (n: \text{順序群当たりの例数})$$

➤ 同等性の仮説検定

$$H_0 : |D_T - D_R| > \theta \quad H_1 : |D_T - D_R| < \theta$$

検定統計量 T_D が以下の条件を満たす場合に、 H_0 を棄却する。

$$T_D = \frac{\tilde{D} - \theta}{\widehat{\sigma_e^2} \sqrt{\frac{1}{11n}}} > t \left[\frac{\alpha}{2}, 16n - 5 \right]$$

➤ $D_T - D_R$ の $(1 - \alpha)\%$ 信頼区間

$$\tilde{D} \pm t \left[\frac{\alpha}{2}, 16n - 5 \right] \widehat{\sigma_e^2} \sqrt{\frac{1}{11n}}$$

264 × β (本TFで算出)

k \ j	1	2	3	4
1	3 R	-1 R	-1 R	-1 R
2	-5 R	15 T	-1 R	-9 R
3	11 T	15 T	-1 R	-9 R
4	11 T	15 R	-9 R	-17 R
5	-5 R	-9 R	15 T	-1 R
6	-19 R	1 T	9 T	9 T
7	11 T	-9 R	7 T	-9 R
8	-3 T	1 T	1 T	1 T
9	-3 R	-7 R	-7 R	17 T
10	-11 R	-15 R	9 T	17 T
11	-11 R	9 T	-7 R	9 T
12	-13 R	7 T	15 T	-9 R
13	13 T	-7 R	-15 R	9 T
14	5 T	-15 R	1 T	9 T
15	5 T	9 T	-15 R	1 T
16	3 T	7 T	7 T	-17 R

16 × 4 Complete n-of-1デザインの効率^[19]

- FDA(2019)推奨デザイン(RRRR、RTRT)
FDA推奨デザインにおける推定量 \tilde{D} (Chow (2018))

$$\tilde{D} = \beta' \bar{Y} = 1/2 \times (2\bar{Y}_{.11} - \bar{Y}_{.21} - \bar{Y}_{.41} - 2\bar{Y}_{.12} + \bar{Y}_{.22} + \bar{Y}_{.42})$$

$$V[\tilde{D}] = \frac{3}{n} \sigma_e^2 \quad (n: \text{順序群当たりの例数})$$

FDA推奨デザイン $2 \times \beta$

k \ j	1		2		3		4	
1	2	R	-1	R	0	R	-1	R
2	-2	R	1	T	0	R	1	T

- Complete n-of-1の効率

Ex.) 全体で総数が48例の場合

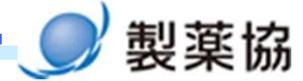
デザイン	総数	n/順序群	$V[\tilde{D}]$
16 × 4Comp	48	3	$\frac{\sigma_e^2}{11n} = \frac{\sigma_e^2}{11 \times 3} = \frac{\sigma_e^2}{33}$
FDA	48	24	$\frac{3\sigma_e^2}{n} = \frac{3\sigma_e^2}{24} = \frac{\sigma_e^2}{8}$

分散比24.24%

16 × 4 Complete n-of-1デザインでは標準誤差の減少による必要症例数削減が見込め、FDAガイダンスで推奨されるデザインよりも効率がよい。

[19] Chow et al (2020)

Complete n-of-1デザイン 希少疾患への適用にあたっての検討事項① (発表者の見解)



- クロスオーバーの要件(慢性疾患かつ薬効の迅速な発揮と消失)を満たすのが大前提
- 同一治療を長期間継続する群(16×4ではTTTT, RRRR)を設定しなければならない。
→重篤な症状が慢性的に現れる希少疾患の場合、倫理的な観点から問題とならないか？
- 長期投与のために、被験者集積が困難になる懸念や脱落が多発する懸念がある。

Complete n-of-1デザイン 希少疾患への適用にあたっての検討事項② (発表者の見解)



- Chowらの一連の論文では、バイオシミラーの互換性(同等性)評価において、Complete n-of-1の効率性を主張している。

→Complete n-of-1デザインの考えられる用途

①バイオシミラーの互換性評価と類似した限定的な状況での使用

既存治療に対して同等な効果の薬剤を開発する場合に、FDA推奨の(RRRR, RTRT)デザインに対して、16×4Complete n-of-1デザインが効率性に優れる。

②新薬のプラセボ対照/実薬対照優越性・非劣性試験への使用は？

現状、同等性検定におけるFDA推奨の(RRRR, RTRT)デザインを基準とした場合を除き、Complete n-of-1デザインの効率の知見は乏しい。

今後、優越性・非劣性検証を想定し、並行群間比較や2×2クロスオーバー等の典型的デザインさらには本日紹介した、より効率が良いとされるN-of-1試験の統合を基準とし、Complete n-of-1デザインの有用性を評価することが必要である。

- 今後、希少疾患領域での利用が期待される2つのトピックをご紹介します
 - ・方法論が近年発展しているN-of-1試験の統合の概略、解析手法、実際に集団の治療効果を推定した研究事例を紹介
 - ・最近議論されている新しい試験デザインとして、Complete n-of-1デザインの概略及び解析手法を紹介

- [1] Nikles, Jane, and Geoffrey Mitchell, eds. *The essential guide to N-of-1 trials in health*. New York, NY, USA:: Springer, 2015.
- [2] Guyatt G, Jaeschke R, McGinn T. *Therapy and Validity: N-of-1 Randomized Controlled Trials*. *Users' Guides to the Medical Literature: A manual for Evidence-Based Clinical Practice*. Chicago, IL: American Medical Association, 2002: 275-290.
- [3] Facey, Karen, et al. "Generating health technology assessment evidence for rare diseases." *International journal of technology assessment in health care* 30.4 (2014): 416-422.
- [4] Gabler, Nicole B., et al. "N-of-1 trials in the medical literature: a systematic review." *Medical care* (2011): 761-768.
- [5] Margolis, Amanda, and Christopher Giuliano. "Making the switch: From case studies to N-of-1 trials." *Epilepsy & behavior reports* 12 (2019): 100336.
- [6] Gupta S, Faughnan ME, Tomlinson GA, Bayoumi AM. A framework for applying unfamiliar trial designs in studies of rare diseases. *J Clin Epidemiol*. 2011 Oct;64(10):1085-94.
- [7] Kravitz, R. L. "and the DEcIDE Methods Center N-of-1 Guidance Panel (Duan N, Eslick I, Gabler NB, Kaplan HC, Kravitz RL, Larson EB, Pace WD, Schmid CH, Sim I, Vohra S)." *Design and implementation of N-of-1 trials: a user's guide*. AHRQ Publication 13 (2016): 14.
- [8] Zucker, Deborah R., et al. "Lessons learned combining N-of-1 trials to assess fibromyalgia therapies." *The Journal of rheumatology* 33.10 (2006): 2069-2077.

- [9] Zucker, Deborah R., Robin Ruthazer, and Christopher H. Schmid. “Individual (N-of-1) trials can be combined to give population comparative treatment effect estimates: methodologic considerations.” *Journal of clinical epidemiology* 63.12 (2010): 1312-1323.
- [10] Schmid, C. H., and N. Duan. “Chapter 4: The DEcIDE Methods Centre N-of-1 guidance panel statistical design and analytic consideration for N-of-1 trials.” Kravitz RL, Duan N, The DEcIDE Methods Centre N-of-1 Guidance Panel (Duan N, Eslick L, Gabler NB, Kaplan HC, Kravitz RL, Larson EB, Pace WD, Schmid CH, Sim I, Vohra S)(eds) *Design and implementation of N-of-1 Trials: a user’s guide*. AHRQ Publication 13 (2014): 14.
- [11] Zucker, D. R., et al. “Combining single patient (N-of-1) trials to estimate population treatment effects and to evaluate individual patient responses to treatment.” *Journal of clinical epidemiology* 50.4 (1997): 401-410.
- [12] Duan, Naihua, Richard L. Kravitz, and Christopher H. Schmid. “Single-patient (n-of-1) trials: a pragmatic clinical decision methodology for patient-centered comparative effectiveness research.” *Journal of clinical epidemiology* 66.8 (2013): S21-S28.
- [13] Stunnenberg, Bas C., et al. “Combined N-of-1 trials to investigate mexiletine in non-dystrophic myotonia using a Bayesian approach; study rationale and protocol.” *BMC neurology* 15.1 (2015): 1-10.
- [14] Stunnenberg, Bas C., et al. “Effect of mexiletine on muscle stiffness in patients with nondystrophic myotonia evaluated using aggregated N-of-1 trials.” *JAMA* 320.22 (2018): 2344-2353.
- [15] Blackston JW, Chapple AG, McGree JM, McDonald S, Nikles J. Comparison of Aggregated N-of-1 Trials with Parallel and Crossover Randomized Controlled Trials Using Simulation Studies. *Healthcare (Basel)*. 2019 Nov 6;7(4):137.

- [16] Chow, Shein-Chung, Fuyu Song, and Can Cui. “On hybrid parallel–crossover designs for assessing drug interchangeability of biosimilar products.” *Journal of biopharmaceutical statistics* 27.2 (2017): 265-271.
- [17] Chow, Shein-Chung, ed. *Encyclopedia of Biopharmaceutical Statistics-Four Volume Set*. 564-71. CRC Press, 2018.
- [18] Chow, Shein-Chung, and Yu-Wei Chang. “Statistical considerations for rare diseases drug development.” *Journal of biopharmaceutical statistics* 29.5 (2019): 874-886.
- [19] Chow, Shein-Chung. *Innovative Methods for Rare Disease Drug Development*. 185-204. CRC Press, 2020.
- [20] Food and Drug Administration. “Considerations in demonstrating interchangeability with a reference product-guidance for industry.” Food and Drug Administration (2019).