

N-of-1 Trials: An Overview of Background, Design, and Analysis

N-of-1 (single subject) 試験は、単一の患者に対する複数の治療効果を比較することを目的とし主に多期クロスオーバーデザインで実施される臨床研究を指す。

ランダム化比較試験 (RCT) に代表される標準的な臨床試験では、特定の患者集団における平均的な治療効果に焦点を当てるが、臨床の場における個々の患者への試験結果の実際の適用には困難が伴う場面も散見し問題となっている。これに対し N-of-1 試験では、各患者に対する治療効果を直接推定することにより、個人の精確かつ効率的な治療に役立て、アウトカムの向上や不必要なコストの削減を目指す。複数の治療選択肢を実際に試しながら長期的な治療方針を探索する日常診療における意思決定のプロセスを統一的なデザインへ形式化することで、より妥当な結論を導くものといえる。

N-of-1 試験の主な特長としては、個人における治療効果 (individual treatment effects, ITEs) を直接推定し、試験参加者自身の適切な治療方針の決定に役立てられること、また複数の試験を統合することによって、より精度の高い ITEs を推定しつつ集団レベルの治療効果 (average treatment effect) や治療効果の不均一性 (heterogeneity of treatment effects) に関する知見が得られることなどが挙げられる。近年の患者中心のアウトカム研究 (Patient-Centered Outcomes Research) や比較効果研究 (Comparative Effectiveness Research)、さらには Precision Medicine の潮流の中で、N-of-1 試験がそれらの重要なツールの一つとして位置づけられるという見方もある。

クロスオーバーを含むなどのデザイン上の制約から必然的に適用の場面は限られるものの、治療が長期に渡る慢性疾患の患者に対して効率的な治療を選択する上で最良のエビデンスを提供する可能性があり、臨床上・医療経済上の意義が期待できる。その一方で、日常診療の場に N-of-1 デザインの臨床研究を取り入れるためには課題も多く残されており、適用例はまだ少ない。

本抄読会では、N-of-1 試験のデザインや解析について、具体例を交えつつ紹介する。

参考文献

- Schork NJ. Personalized medicine: Time for one-person trials. *Nature*. 2015; **520**: 609-11.
- Agency for Healthcare Research and Quality. Design and Implementation of N-of-1 Trials: A User's Guide. 2014; Available at: <http://www.effectivehealthcare.ahrq.gov/ehc/products/534/1844/n-1-trials-report-130213.pdf>. Accessed September 10, 2015.
- Duan N, Kravitz RL, Schmid CH. Single-patient (n-of-1) trials: a pragmatic clinical decision methodology for patient-centered comparative effectiveness research. *J Clin Epidemiol*. 2013; **66**: S21-28.