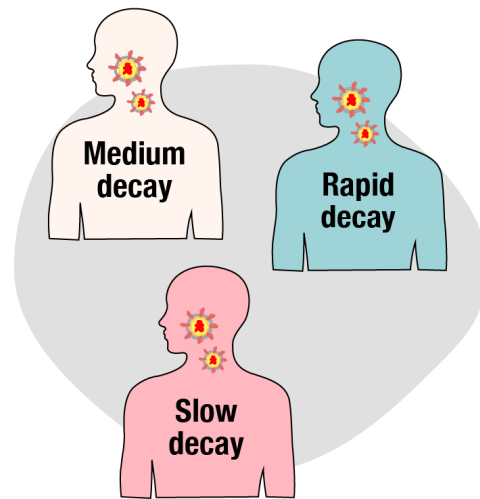


## ウイルス量の減少の速さの違い



## ランダム化比較試験

ランダム化  
治療・非治療グループ間の  
偏りを無くす  
参加の基準  
治療の開始時期を制限

数値モデルを用いた  
シミュレーション

発症後間もない患者を試験に  
必要なサンプルサイズ **小**  
臨床試験の加速

### 数値モデルによる臨床試験シミュレータを開発 —感染症に対する標準治療法の早期確立に貢献—

九州大学マス・フォア・インダストリ研究所の岩見真吾客員教授（現・名古屋大学教授）、名古屋大学大学院理学研究科の岩波翔也助教、米国インディアナ大学公衆衛生大学院の江島啓介助教らは、共同研究により、新型コロナウイルス感染症（COVID-19）の“臨床試験シミュレータ”を新たに開発しました。これにより、抗ウイルス薬剤治療の臨床試験における解決すべき問題を特定し、標準治療の確立を大幅に加速させることが期待されます。

COVID-19に対する効果的な抗ウイルス薬剤の開発が希求され、現在、複数の治療薬が候補に挙がっています。しかしながら、有効な治療効果を確認した臨床試験は多くはありません。その理由を探るため、研究グループは、COVID-19 患者の臨床データを収集し、数値モデルを用いて分析しました。その結果、患者間でウイルス動態、特にウイルスの減衰速度に大きな差があることを見出しました。このようなウイルス動態の違いは、観察研究においては、抗ウイルス薬剤の治療効果推定にバイアスを与える「交絡因子」となることが考えられます。一方、交絡因子の影響を受けない治療効果の評価手法である「ランダム化比較試験」があります。研究グループは、数値モデルを用いてランダム化比較試験を再現するシミュレータ（シミュレーションのためのソフトウェア）を開発しました。その結果、発症時期に関わらずに患者を試験に参加させた場合、1万人を超える被験者の参加が必要になりました。これは、特に感染者数の限られる日本では非現実的な必要被験者数です。一方で、発症後間もない患者のみを試験に参加させることで必要被験者数を500人程度に抑えることができることを世界で初めて示しました。

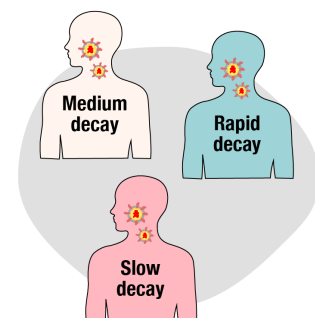
なお、本研究で用いた、ウイルス感染動態に基づく臨床試験のシミュレータは医師主導臨床試験（jRCT2071200023）の設計に用いられ、異例の早さで既に現在、国内で実施されています。今後も、数理学と生命医学の異分野融合により臨床試験設計を補助することで、その他の感染症や疾患における標準治療法の早期確立を目指します。

本成果は、2021年7月7日（水）（日本時間）に国際学術雑誌「PLOS Medicine」で掲載されました。

#### 研究者からひとこと：

新興・再興感染症に対する標準治療を早く確立するためには、効率的な臨床試験をデザインすることが必要です。今回の研究では、COVID-19の症例を用いて、数値モデルをもとにした臨床試験のシミュレータを開発できました。この成果をもとに、COVID-19を含めて、今後起こりうる感染症の流行に備えたプラットフォームの整備を目指します。（岩見真吾）

## ウイルス量の減少の速さの違い



ランダム化比較試験  
ランダム化  
治療・非治療グループ間の  
偏りを無くす  
参加の基準  
治療の開始時期を制限

数値モデルを用いた  
シミュレーション

発症後間もない患者を試験に  
必要なサンプルサイズ **小**  
臨床試験の加速

（参考図）観察研究において治療効果推定にバイアスを与える交絡因子としてCOVID-19患者のウイルス量の時間変化の違いを見いだした。また、ランダム化比較試験のシミュレーションから、効率的な臨床試験のための条件（登録基準）を示した。



岩見真吾・客員教授  
九州大学マス・フォア・インダストリ研究所



岩波翔也・助教  
名古屋大学理学研究科



江島啓介・助教  
インディアナ大学

### 【研究助成金情報】

本研究は、科学技術振興機構(JST)未来社会創造事業探索加速型「共通基盤」領域(JPMJMI18G)、ムーンショット型研究開発事業(JPMJMS2021, JPMJMS2025)、日本医療研究開発機構(AMED)新興・再興感染症研究基盤創生事業(多分野融合研究領域)(JP21wm0325007)および新興・再興感染症に対する革新的医薬品等開発推進研究事業(JP19fk0108156)の支援を受けました。なお、新興・再興感染症研究基盤創生事業では B 型肝炎をテーマとする研究課題で支援を受け、この課題で確立した定量的データ解析手法が、今回の COVID-19 における感染動態の分析につながったものです。

### 【研究グループ】

岩見真吾	九州大学マス・フォア・インダストリ研究所 客員教授/ 名古屋大学大学院理学研究科生命理学専攻 教授 (兼 京都大学高等研究院ヒト生物学高等研究拠点 (WPI-ASHBi) 連携研究者)
岩波翔也	名古屋大学大学院理学研究科生命理学専攻 助教
江島啓介	Department of Epidemiology and Biostatistics, Indiana University School of Public Health-Bloomington, Assistant Research Scientist
Kwang Su Kim	名古屋大学大学院理学研究科生命理学専攻 特任講師
野下浩司	九州大学大学院理学研究科生命理学部門 助教
藤田泰久	名古屋大学大学院理学研究科生命理学専攻 博士後期課程 2 年
宮崎泰可	宮崎大学医学部内科学講座呼吸器・膠原病・感染症・脳神経内科学分野 教授
河野茂	長崎大学 学長
宮崎義継	国立感染症研究所ハンセン病研究センター/真菌部 センター長/部長
森本心平	長崎大学生命医科学域 助教
中岡慎治	北海道大学大学院先端生命科学研究所 准教授
小泉吉輝	国立国際医療研究センターエイズ治療研究開発センター 医師
浅井雄介	国立国際医療研究センターAMR 臨床リファレンスセンター 主任研究員
合原一幸	東京大学 特別教授/ 東京大学国際高等研究所ニューロインテリジェンス国際研究機構 副機構長
渡士幸一	国立感染症研究所治療薬・ワクチン開発研究センター 治療薬開発総括研究官
Robin N. Thompson	Mathematics Institute, University of Warwick, Assistant Professor
Kenji Shibuya	Institute for Population Health, King's College London, Professor
藤生克仁	東京大学大学院医学系研究科 特任准教授
Alan S. Perelson	Theoretical Biology and Biophysics Group, Los Alamos National Laboratory, Senior Fellow
脇田隆字	国立感染症研究所 所長

### 【論文情報】

タイトル: Detection of significant antiviral drug effects on COVID-19 with reasonable sample sizes in randomized controlled trials: a modeling study

著者名: Shoya Iwanami, Keisuke Ejima, Kwang Su Kim, Koji Noshita, Yasuhisa Fujita, Taiga Miyazaki, Shigeru Kohno, Yoshitsugu Miyazaki, Shimpei Morimoto, Shinji Nakaoka, Yoshiki Koizumi, Yusuke Asai, Kazuyuki Aihara, Koichi Watashi, Robin N. Thompson, Kenji Shibuya, Katsuhito Fujiu, Alan S. Perelson, Shingo Iwami, Takaji Wakita

掲載誌: PLOS Medicine