

## ウイルス感染動態を考慮した臨床試験をデザインする

名古屋大学理学部生命理学科3年の赤尾マルワさん、禹周賢さん、同大学院理学研究科生命理学専攻の岩波翔也助教（異分野融合生物学研究室（iBLab））らは、COVID-19患者の体内でのSARS-CoV-2の感染動態の臨床データを模倣した、抗ウイルス薬のランダム化比較実験のシミュレータを用いて、効果のある抗ウイルス薬の臨床試験を効率的に実施するための要因を定量的に解析しました。

このシミュレーションでは、SARS-CoV-2のウイルス量の時間変化を数理モデルから計算し、ウイルス量をもとに算出される薬効評価基準のうち、日々のPCR検査の陽性率とウイルス量を用いて、有意差を検出するために必要な被験者数を計算しました。そして、治療の有無や抗ウイルス効果の差、様々な組み入れ基準のもとで、要する被験者数が最小となる条件を探しました。

解析の結果、抗ウイルス効果99%の群は95%の群と比較して少ない被験者数で実施可能な一方で、両者の間にはあまり大きな差は見られませんでした。加えて、PCR陽性率、ウイルス量ともに、算出されたサンプル数は組み入れ基準によって異なることが明らかになりました。臨床試験参加後0.5日以内に組み入れ基準に組み込んだ場合、PCR陽性率を用いて算出した被験者数は臨床試験参加後7日目に最小値をとった一方で、ウイルス量から算出される被験者数は2日目で最小値をとりました。PCR陽性率とウイルス量の時間変化の特性が異なるため、必要とする被験者数の違いが生じました。

そして、ウイルス量に基づいて抗ウイルス薬の治療効果を評価する際には、ウイルス感染動態を考慮した上で、臨床試験を計画する必要があることを明らかにしました。

この研究成果は、2021年12月24日付のTranslational and Regulatory Sciences誌に掲載されました。

## ポイント

- 新型コロナウイルス感染症 (COVID-19) に対する抗ウイルス薬の効果を評価するために、日々の PCR 検査の陽性率とウイルス量の有意差を検出するために必要な被験者数を算出した。
- 治療開始の期限としての組み入れ基準を早めることで必要なサンプル数を減らすことができる。
- 日々の PCR 陽性率とウイルス量を用いて抗ウイルス薬の治療効果の評価を行う場合、ウイルス感染動態を加味した上で、臨床試験を計画することが重要である。

## 研究背景と内容

現在、多くの国で新型コロナウイルス感染症 (COVID-19) のパンデミックの状況が深刻化しています。また、COVID-19 に対するワクチンを接種済みの人でのブレイクスルー感染や感染歴のある人の再感染が多数確認されています。そのため、ウイルス量を減らし、ウイルスの排出期間を短縮することができる抗ウイルス薬の開発が喫緊の課題として取り組まれています。しかし、抗ウイルス薬を評価する臨床試験において、一貫した結果が得られたケースが少ないため、開発は難航しています。

そこで、著者らは以前開発した、COVID-19 患者の体内での新型コロナウイルス (SARS-CoV-2) の感染動態の臨床データを模した、抗ウイルス薬のランダム化比較実験のシミュレータを用いました。シミュレーションでは、COVID-19 の感染拡大の初期に報告されたウイルス量を数理モデルで解析し、得られたパラメータ分布から COVID-19 患者の集団を再現することで、日々のウイルス量の時間変化を計算しました。このウイルス量から計算される薬効果評価基準のうち、PCR 検査の陽性率と日々のウイルス量を用い、治療群と非治療群でのこれらの値の有意差を検出するために必要な被験者数を計算しました。そして、被験者数が抗ウイルス効果の差や組み入れ基準の違いによってどのように変化するか解析し、要する被験者数が最小となる条件を探しました。

網羅的なシミュレーションによる解析の結果、PCR 陽性率から算出された被験者数は、試験参加後 4-7 日目において最小である一方、日々のウイルス量から算出した場合では、2-4 日後で必要とされる被験者数が最も小さくなりました。加えて、PCR 陽性率、日々のウイルス量ともに、算出された被験者数は発症からの日数に応じて試験への組み入れを制限する基準によって異なることが明らかになりました。抗ウイルス効果が 99%であると仮定した抗ウイルス薬の試験での PCR 陽性率と日々のウイルス量について、発症から 0.5 - 4 日以内の患者のみを組み入れるとした基準を採用した場合、計測する各日ごとの必要とする被験者数のうち最小は、それぞれ約 500 以下、400 以下となりました。一方、組み入れ基準を定めない場合、必要とする最小の被験者数はそれぞれ約 2000 以上、1000 以上となりました。

また、必要とする被験者数は、組み入れ基準とする発症からの日数が遅くなるほど、増加しました。さらに、抗ウイルス効果を 99%と仮定した抗ウイルス薬の試験では抗ウイルス効果を 95%と仮定した試験と比較して少ない被験者数が算出されましたが、両者の間にはあまり大きな差は見られませんでした。そして、PCR 陽性率を用いて計算した被験者数は、日々のウイルス量を用いた場合と比べて多くの被験者数を必要としました。この要する被験者数の違いは、PCR 陽性率とウイルス量の時間変化の特性の違いに起因しています。

## 研究の成果と今後の展開

本研究では、抗ウイルス薬の治療効果を評価するために、シミュレーションを用いたランダム化比較試験の解析において、ウイルス量の有意差を検出するにはどの程度の被験者数が必要であるのか算出しました。そして、ウイルス量に基づいて抗ウイルス効果を評価する臨床試験の計画には、ウイルスの感染動態を考慮する必要があることがわかりました。

また、ウイルス排出期間や累積ウイルス量について知るためには、長期的なウイルス量のデータが必要です。しかし、これらのデータの収集には医療従事者の多大な労力を要します。そのため、様々な条件下での被験者数算出が容易にできるようになることで、既存薬の転用や抗ウイルス薬開発のための臨床試験をスムーズに行うための一助となるのではないかと考えています。

### 【用語解説】

- 注1) ランダム化比較試験：対象者をランダムに治療介入群と非治療対象群のように分けるなどして、他の要因を排除して介入の効果を評価する臨床試験の手法。抗ウイルス薬の試験では、個人差のあるウイルス動態の違いの影響を受けないようにして治療効果を評価することができる。COVID-19 患者の体内での SARS-CoV-2 の感染動態の臨床データを模倣した、ランダム化比較試験を再現するシミュレータを開発し、研究に用いた。
- 注2) 組み入れ基準（選択基準、inclusion criteria）：臨床試験において、被験者が研究に参加する場合に必要な基準。本研究では、発症からの日数に応じた組み入れ基準について着目し解析を行なった。

### 【iBLab について】

iBLab（名古屋大学大学院理学研究科生命理学専攻・異分野融合生物学研究室）は、数理モデルとコンピュータシミュレーションを駆使し、異分野にまたがる生物学研究を進める、国内ではじめての異分野融合生物学の研究拠点です。これまで数理科学を背景としない生命医科学者を対象とした人材育成に注力し、アカデミアおよび産業界に多数のデータサイエンティストを送り出しています。学部生には各人の得手不得手に応じて共同研究で進めて

いるデータ解析の一部をグループで担当させることで、専門性の高いデータ解析手法やシミュレーションの実装を修練し、可能な限り早い段階での論文執筆を開始することを前提としています。

詳しくは以下のページをご参照ください。

<https://iblab.bio.nagoya-u.ac.jp/>

**【論文情報】**

掲載雑誌： Translational and Regulatory Sciences

URL： <https://doi.org/10.33611/trs.2021-025>

論文名： Detection of significant antiviral drug effects on COVID-19 using viral load and PCR-positive rate in randomized controlled trials

著者： Marwa AKAO, Joohyeon WOO, Shingo IWAMI, Shoya IWANAMI

公開日： 2021年12月24日