

COVID-19 の予防と治療におけるイベルメクチンの使用を支持する新たな根拠の概観

Review of the Emerging Evidence Supporting the Use of Ivermectin in the Prophylaxis and Treatment of COVID-19

COVID-19 最前線救急救命連合 Front Line COVID-19 Critical Care Alliance

Pierre Kory, Associate Professor of Medicine, St. Luke's Aurora Medical Center

G. Umberto Meduri, Professor of Medicine, Univ. of Tennessee Health Science Center, Memphis

Jose Iglesias, DO, Associate Professor of Medicine, Hackensack School of Medicine, Seton Hall

Joseph Varon, MD, Professor of Medicine, University of Texas Health Science Center

Keith Berkowitz, MD, Medical Director, Center for Balanced Health, New York

Howard Kornfeld, MD, Diplomate in Emergency Medicine, Director, Recovery Without Walls

Eivind Vinjevoll, MD, Critical Care and Emergency Department Chief, Volda, Norway

Scott Mitchell, MRCS, Associate Specialist, Princess Elizabeth Hospital, Guernsey

Fred Wagshul, MD, Medical Director, Lung Center of America, Dayton, Ohio

Paul E. Marik, MD, Professor of Medicine, Eastern Virginia Medical School

責任著者：Pierre Kory, MD, MPA pierrekory@icloud.com

Meduri 博士の貢献は、メンフィス VA メディカルセンターにおけるリソースと施設の使用によってサポートされた作業の結果である。本解説の内容は、米国退役軍人省または米国政府の見解を表すものではない。

利益相反：著者らは、この原稿において発表する資料に関し、開示すべき利益相反はない。

資金：なし

日付：2020 年 11 月 11 日

要旨

2020 年 3 月に、COVID-19 最前線救急救命同盟 (FLCCC) と呼ぶ専門家パネルが Paul E. Marik 教授によって設立され主導されているが、COVID-19 についての洞察を得て治療プロトコルを開発するために、急速に出現している基礎科学的、橋渡しの、および臨床的データを継続的に評価することを目的としている。同時に、多くのセンターやグループが、多数の新規治療薬を経験的または臨床試験として、多くの場合、現在よく説明されているこの多相性疾患の間の不適切な時期に採用している。頻繁に認められる治験デザインの失敗の結果か、またはそれら薬剤の不十分な抗ウイルスまたは抗炎症活性の欠如のいずれかの原因により、ほぼすべての治験薬剤は、COVID-19 による死亡率を低下させる効果がないこ

とが証明されている。最近の一連の否定的な公表された治療試験の結果、特に SOLIDARITY 試験に基づいて、レムデシビル、ヒドロキシクロロキン、ロピナビル/リトナビル、インターフェロン、回復期血漿、トシリズマブ、およびモノクローナル抗体療法の治療上の役割は実質的に排除された。

COVID-19 において失敗した治療法のリストが増えているにもかかわらず、FLCCC は最近、抗寄生虫薬であるイベルメクチンが、SARS-CoV-2 および COVID-19 に対して、非常に強力な実社会的な、抗ウイルス活性、および抗炎症性を持っていることを見出した。この結論は、*in vitro* および動物モデルだけでなく、多数のランダム化および観察対照臨床試験においても、有効性を報告する研究結果の数の増加に基づいている。繰り返され、一貫した、臨床転帰の大幅な改善が、イベルメクチンを予防薬としてだけでなく、複数の大規模なランダム化比較試験における軽度、中等度、さらには重度の病気への使用された場合について報告されている。しかしながら、イベルメクチンの既存の証拠に基づく評価は、2020 年 11 月 14 日の時点で、説得力はあるものの、少数の研究だけが査読済みで公表されているに過ぎず、大多数の成果は医学のプレプリントサーバーにアップロードされた原稿として編集されるか、または *ClinicalTrials.gov* に掲示されている「新たな」データに依存している状況である。

前書き

2020 年 3 月、COVID-19 最前線救命救急連合 (FLCCC) と呼ぶ専門家パネルが Paul E. Marik 教授によって設立され主導された。その救命救急専門医のグループであり思想的リーダーたちは早速に、COVID-19 に関して急速に出現している基礎科学的、橋渡しの、臨床的なデータの継続的なレビューを開始したが、それは、肺損傷を引き起こす他の複数の重症感染症の研究と治療の双方に関する集合的な専門知識に基づいた、MATH+と呼ばれる入院患者のための治療法のプロトコルの早期作成につながった¹⁾。

科学的根拠を評価し、公表されている臨床的証拠の根拠を進化させるような MATH+ プロトコルを支持する 2 つの原稿が、パンデミックの 2 つの異なる時点において主要な医学雑誌の公表のためのピアレビューに合格した^{2,3)}。現在作成中の最も新しい論文は、MATH+プロトコルを体系的に採用した 2 つの米国の病院における COVID-19 患者の院内死亡率が 6.1%であることを報告しているが、それは 165,000 人以上の患者を含む 39 件の研究のレビュー (未発表のデータ。リクエストに応じて入手可能) から計算された 23.9%という院内死亡率と比較して著しい死亡率の減少である。現在の MATH+プロトコルで構成されている治療的介入の評価は、以下の表 1 を参照されたい。

表 1. COVID-19 のための MATH+病院治療プロトコル

MATH+ Hospital Treatment Protocol for COVID-19 (www.flccc.net)			
Medication	Indication/Initiation	Recommended dosing	Titration/Duration
Methylprednisolone	A. Mild hypoxemia: requires O ₂ via NC to maintain saturation >92%	40 mg IV bolus then 20 mg IV twice daily	A1. Once off O ₂ , then taper with 20 mg daily x 3 days then 10 mg daily x 3 days, monitor CRP response. A2. If FiO ₂ or CRP increase move to B.
	B. Moderate-severe hypoxemia (High Flow O ₂ , NIPPV, IMV)	COVID-19 Respiratory Failure protocol (see Figure 2) Preferred: 80 mg IV bolus, followed by 80 mg /240 ml normal saline IV infusion at 10 ml/hr Alternate: 40 mg IV twice daily	B1. Once off IMV, NPPV, or High flow O ₂ , decrease to 20 mg twice daily. Once off O ₂ , then taper with 20 mg/day for 3 days then 10 mg/day for 3 days. B2. If no improvement in oxygenation in 2-4 days, double dose to 160 mg/daily. B3. If no improvement and increase in CRP/Ferritin, move to "Pulse Dose" below.
	C. Refractory Illness/ Cytokine Storm	"Pulse" dose with 125 mg IV every 6-8 hours	Continue for 3 days then decrease to 80 mg IV/daily dose above (B). If still no response or CRP/Ferritin high/rising, consider "Salvage Therapy" below
Ascorbic Acid	O ₂ <4 L on hospital ward	500-1000 mg oral every 6 hours	Until discharge
	O ₂ >4 L or in ICU	1.5-3 g intravenously every 6 hours	Sooner of 7 days or discharge from ICU, then switch to oral dose above
Thiamine	ICU patients	200 mg IV twice daily	Sooner of 7 days or discharge from ICU
Heparin (LMWH)	Hospital ward patients on ≤4 L O ₂	0.5 mg/kg twice daily Monitor anti-Xa, target 0.2-0.5 IU/ml	Until discharge then start DOAC at half dose for 4 weeks
	ICU patients or >4 L O ₂	1 mg/kg twice daily Monitor anti-Xa levels, target 0.6-1.1 IU/ml	Later of: discharge from ICU or off oxygen, then decrease to hospital ward dosing above
Ivermectin (should be considered a core medication)	Upon admission to hospital and/or ICU	0.2 mg/kg - days 1 and 3	Repeat - days 6 and 8 if not recovered
Vitamin D	Hospital ward patients on ≤4 L O ₂	Calcifediol preferred: 0.532 mg PO day 1, then 0.266 mg PO day 3 and 7 and weekly thereafter Cholecalciferol: 10,000 IU/day PO or 60,000 IU day 1, 30,000 IU days 3 and 7 and then weekly	Until discharge from ICU
	ICU patients or on >4 L O ₂	Cholecalciferol 480,000 IU (30 ml) PO on admission, then check Vitamin D level on day 5, if < 20 ng/ml, 90,000 PO IU/day for 5 days	Until discharge from ICU
Atorvastatin	ICU Patients	80 mg PO daily	Until discharge
Melatonin	Hospitalized patients	6-12 mg PO at night	Until discharge
Zinc	Hospitalized patients	75-100 mg PO daily	Until discharge
Famotidine	Hospitalized Patients	40-80 PO mg twice daily	Until discharge
Therapeutic Plasma Exchange	Patients refractory to pulse dose steroids	5 sessions, every other day	Completion of 5 exchanges

Legend: CRP = C-Reactive Protein, DOAC = direct oral anti-coagulant, ICU = Intensive Care Unit, IMV = Invasive Mechanical Ventilation, IU = International units, IV = intravenous, NIPPV = Non-Invasive Positive Pressure Ventilation, O₂ = oxygen, PO (per os) = oral administration

MATH+ の採用はかなりのものとなっているが、それは主として、パンデミックの発生時に作成された併用療法アプローチの主要成分の 1 つ（コルチコステロイド）を支持する RECOVERY およびその他の治験が発表された後になって起きたことである^{4~9)}。多量の

裏付けとなる証拠にもかかわらず、入院患者のための MATH+プロトコルはまだ広く行き渡っていない。さらに、世界は悪化する危機にあり、再び病院と ICU が圧倒される可能性がある。2020 年 11 月 10 日現在、米国の COVID-19 に起因する死亡者数は 245,799 に達し、370 万件以上のアクティブな症例があり、これまでで最も多い数となっている¹⁰⁾。現在、複数のヨーロッパ諸国が新たな制限と封鎖を課し始めている¹¹⁾。

これらの憂慮すべき展開をさらに悪化させたのは、COVID-19 に効果的であると考えられている薬で行われた治療試験の結果に関する最近の否定的な発表の波であり、現在、特に臨床試験の後期において、レムデシビル、ヒドロキシクロロキン、ロピナビル/リトナビル、インターフェロン、回復期の血漿、トシリズマブ、およびモノクローナル抗体療法の治療上の役割は事実上無いものとされている^{12~17)}。パンデミックの 1 年間に、COVID-19 の効果的な治療法として“証明された”と見なされた唯一の治療法は、中等症から重症の患者におけるコルチコステロイドの使用である¹⁸⁾。同様に最も懸念されるのは入院を防ぐために病気の進行を防ぐのに効果的であるものがほとんど証明されていないという事実である。

このような COVID-19 で失敗した治療法のリストが増加しているにもかかわらず、今では、広く使用されている抗寄生虫薬あつて抗ウイルスおよび抗炎症特性を持つことが知られているイベルメクチンが、非常に強力な COVID-19 の多くの病態に対する効果的な治療法であることが証明されていることが明らかである。この結論を裏付ける多くの治験データは、医学のプレプリントサーバーで入手できるか、または *ClinicalTrials.gov* に掲載されているが、ほとんどはまだ査読を受けていない。このような限定にもかかわらず、FLCCC 専門家パネルは、新たな医学的エビデンスベースの検討という長期的かつ継続的な取り組みに基づき、最近の急増の影響を考慮して、COVID-19 の予防と治療の双方でイベルメクチンを体系的かつ世界的に採用されるべきであると推奨することで合意に達した。

FLCCC の推奨事項は、既存のデータから導き出された以下の一連の結論に基づいており、下記のように包括的に評価される：

- 1) 2012 年以降、複数の *in vitro* 研究により、イベルメクチンがインフルエンザ、ジカ熱、デング熱などを含む多くのウイルスの複製を阻害することが実証されている^{19~27)}
- 2) イベルメクチンは SARS-CoV-2 複製を阻害し、感染細胞培養では 48 時間でほぼ全てのウイルスが消滅する²⁸⁾
- 3) イベルメクチンは、炎症の最も強力なメディエーターであるサイトカイン産生と核因子- κ B (NF- κ B) の転写の双方に深遠な阻害を示すという *in vitro* データにより強力な抗炎症作用を持つことが示されている²⁹⁻³¹⁾
- 4) イベルメクチンは SARS-CoV-2 と類似のウイルスに感染したマウスに投与すると、ウイルス量を顕著に減少させ、臓器の損傷から保護する³²⁾
- 5) イベルメクチンは、感染した患者に曝露された人の COVID-19 感染の伝播と発症を防ぐ^{33~35、52)}
- 6) イベルメクチンは、症状発現後の早期の治療により軽症から中等症の患者の回復を早

め悪化を防ぐ^{36~41, 52)}

- 7) イベルメクチンは、入院患者の回復を早め ICU 入室と死亡を回避する^{41, 42, 52)}
- 8) イベルメクチンは COVID-19 の重篤患者の死亡率を低下させる^{42, 43)}
- 9) イベルメクチンは、広範に使用されている地域において、致死率の著しい低下をもたらす^{44~46)}
- 10) イベルメクチンの安全性、入手可能性、およびコストは、ほぼ 40 年間の使用における数十億回の投与で観察された副作用は軽度でまれなもののみであり、そのほぼゼロといえる薬剤相互作用を考えると、ほぼ比類のないものである⁴⁷⁾
- 11) 世界保健機関は、長い間、その「必須医薬品リスト」にイベルメクチンを含めてきている⁴⁸⁾

以下は、2020 年 11 月 8 日現在の利用可能な有効性データの包括的なレビューであり、すべて上記の COVID-19 におけるイベルメクチンの影響を示す *in vitro* 実験、動物実験、臨床試験および実世界的研究から得たものである。

SARS-CoV-2 に対するイベルメクチン活性の *in vitro* および動物研究

2012 年以降、イベルメクチンがインフルエンザ、ジカ熱、HIV、デング熱、そして最も重要な SARS-CoV-2 を含む多くの RNA ウイルスに対する抗ウイルス活性を有していることを示す細胞研究が増えている^{19~27)}。Caly らは、細胞培養モデルで、イベルメクチンへの曝露から 48 時間後にすべてのウイルス物質が消失していることを観察し、イベルメクチンが SARS-CoV-2 複製を有意に阻害することを最初に報告した²⁸⁾。イベルメクチンは、ヒト細胞内での SARS-CoV-2 の侵入と複製の両方を妨害するという作用機序への洞察が高まった。研究者は、SARS-CoV-2 スパイクタンパク質への高い結合活性が ACE-2 受容体への結合を制限し、ウイルスの細胞侵入を防ぐことを報告した⁴⁹⁾。イベルメクチンが、ウイルスが複製するために必要とする複数の必須の構造タンパク質および非構造タンパク質と結合または干渉することも示されている^{49, 50)}。そして最終的に、イベルメクチンは SARS-CoV-2 の RNA 依存性の RNA ポリメラーゼ (RdRp) にも結合することにより、ウイルス複製を阻害するのである⁵¹⁾。

Arevalo らは、SARS-CoV-2 に類似する 2 型ファミリー RNA コロナウイルス (マウス肝炎ウイルス) に感染したマウスモデルで、500mcg/kg のイベルメクチンへの反応をプラセボを対照として調査した³²⁾。この研究には 40 匹の感染マウスが用いられ、20 匹はイベルメクチンで、20 匹はリン緩衝生理食塩水で治療が行われ、次にリン酸緩衝生理食塩水を与えた 16 匹の非感染対照マウスが用いられた。5 日目に、すべてのマウスを安楽死させ、検査およびウイルス量評価のための組織を得た。20 匹のイベルメクチン非治療感染マウスはすべて、高い肝ウイルス量に伴う重度のリンパ形質細胞性炎症性浸潤に囲まれた重度の肝細胞壊死を示した (52,158 AU) が、イベルメクチンで治療されたマウスでは、はるかに低いウイルス量が測定され (23,192 AU; $p < 0.05$)、イベルメクチンで治療したマウスのごくわ

ずかの肝臓で、感染していない対照マウスの肝臓との間に統計的な違いが無いような組織病理学的損傷が示されただけであった。

COVID-19 伝播を防ぐイベルメクチンの能力についての曝露予防研究

大規模で統計的に有意な被験者間の COVID-19 伝播の減少を示す 3 件のランダム化比較試験 (RCT) および 1 つの後ろ向き観察研究 (OCT) に基づくデータも得られているが、どの研究も未だに査読が行われていない^{33~35)}。最も大きい RCT が 2020 年 11 月 13 日に *Research Square* のプレプリントサーバーに掲載され、他の 2 つの RCT が *ClinicalTrials.gov* にデータ提出され、品質管理のレビューを経て結果が掲載された^{33, 34, 52)}。OCT の方は、2020 年 11 月 3 日に *medRxiv* プレプリントサーバーに掲載された³⁵⁾。

エジプトのベンハ大学の Elgazzar と共同研究者による最大の RCT は、200 人の医療従事者と世帯員の COVID-19 患者接触者をランダム化し、100 人は個人用保護具 (PPE) の着用に加えて、1 日目に高用量 0.4mg / kg を服用し 7 日目に繰り返し投与を受け、一方、対照群の 100 人の接触者は PPE 着用のみであった⁵²⁾。イベルメクチンで処理した場合に対照との間に、RT-PCR 検査陽性となる接触者の大幅で統計的に有意な減少 (2% 対 10%, $p < .05$) が認められた。

ザガジグ大学の Shouman らによってエジプトで実施された 2 番目に大きな RCT では、PCR で SARS-CoV-2 陽性患者の 340 人 (治療 228 人、対照 112 人) の家族が含まれていた³⁴⁾。イベルメクチン (約 0.25mg / kg) は、検査陽性の日と 72 時間後の 2 回投与された。そして 2 週間のフォローアップの後に、イベルメクチンで治療された世帯員に大幅で統計的に有意な COVID-19 症状の減少 (7.4% 対 58.4%, $p < .001$) が認められた。

同様に、Carvallo らによりアルゼンチンで実施された 229 人の健康市民における RCT では、131 人がランダム化されて 0.2mg のイベルメクチンを 1 日 5 回、口内に滴下する処置を受けた。28 日後に、イベルメクチンの予防投与を受けた者は誰も SARS-COV-2 検査陽性にならなかったが、対照群の 11.2% は陽性であった ($p < .001$)⁵³⁾。

より最近の、インドにおける後ろ向き観察症例対照研究において、Behara らは、医療従事者のケースコントロール 186 対 ($n = 372$) の中で、169 人が何らかの予防を行っており、その中の 115 人はイベルメクチン予防 (COVID-19 症例の $n = 38$ および コントロールの $n = 77$) を受けていることを確かめた。マッチドペア分析の後、イベルメクチン 2 回投与による予防を受けた者では、COVID-19 に感染するオッズ比が著しく低下 (0.27, 95%CI、0.15~0.51) していることを報告した。特に、この研究では 1 回の予防投与では防御できなかった。全インド医科学研究所は、その研究結果とエジプトの予防研究の両方に基づいて、医療従事者はイベルメクチン 0.3mg / kg を 72 時間間隔で 2 回服用し、毎月繰り返すことを推奨するというコンセンサス声明を文中に含めている。

イベルメクチンの感染率を低下させる役割を裏付けるさらなるデータが南米諸国で見出すことができるが、振り返ってみると、大規模な“自然実験”が行われているように見受けられる。たとえば、早ければ 5 月から、ペルー、ブラジル、パラグアイのさまざまな地域の

保健省や政府機関が市民に対して“イベルメクチン配布”政策を開始した。ブラジルにおける1例を挙げるならば、イタジャイ、マカパ、ナタールの各都市で大量のイベルメクチンが市民に配布されており、ナタールの場合、100万ドーズが配布された⁴⁵⁾。以下の表2のデータは、2020年9月14日に編集されたものであり、Alan Cannelという技師がブラジル政府の公式サイト (<https://covid.saude.gov.br>) および全国プレスコンソーシアムから入手しているが、*TrialSite News* ウェブサイトに発表されたものであり、査読は行われていない。

表2. イベルメクチン配布プログラムのあるブラジルの都市での症例数の減少

(太字の都市はイベルメクチンが配布、下に挙げる隣接都市は配布されていない)

Region	Confirmed new cases/month	June	July	August	Population 2020 (1000)	% August vs. June/July
South	Itajaí	2123	2854	998	223	40%
	Chapecó	1760	1754	1405	224	80%
North	Macapá	7966	2481	2370	503	45%
	Ananindeua	1520	1521	1014	535	67%
North East	Natal	9009	7554	1590	890	19%
	João Pessoa	9437	7963	5384	817	62%

イベルメクチン配布政策を実施している地域における時間的に相関する症例数と死亡率の減少の同様な例が急速に出現しており、以下において、さらに深く議論する。

軽症の外来患者の治療におけるイベルメクチンの有効性に関する臨床試験

現在、軽症の外来患者の合計3,000人以上を含む6つの研究が完了しているが、それらは4つのRCTと3つのケースシリーズである^{37~40, 43, 54, 55)}。RCTのうち、Podderらによる最小の規模の治験は査読後に公開されており、2つのRCTがプレプリントサーバーに掲載されており、最大規模のRCTの成績が品質管理レビューに合格し、データは現在*ClinicalTrials.gov*において閲覧できる。

その、Mahmudらによる最大規模のRCTは、バングラデシュのダッカで400人の患者を対象として実施され、363人の患者が研究を完了した³⁸⁾。その研究では、レビュー対象とされる他の多くの臨床研究と同様に、テトラサイクリン（ドキシサイクリン）またはマクロライド系抗生物質（アジスロマイシン）のいずれかが治療の一部として含まれていた。ドキシサイクリンやアジスロマイシンなどの抗生物質を含めることの重要性は不明であるが、テトラサイクリン系とマクロライド系抗生物質の両方に抗炎症性、免疫調節、さらには抗ウイルス効果が認められている^{56~59)}。この研究の掲載されたデータでは、治療を受けた軽症の外来患者と入院患者の数比を特定していないが、早期改善率の上昇（60.7%対44.4%、 $p < .03$ ）と臨床的悪化率の低下（8.7%対17.8%、 $p < .013$ ）という重要な臨床転帰が極めて印象的である。その研究コホートの構成は主として軽症外来患者であったので2人の死亡

(両方とも対照群)のみが観察された。

イラクのバグダッドにおける Hashim らによる別の RCT では、140 人の患者を均等に分割し、対照群は標準治療を受け、治療群には外来患者と入院患者の両方の組み合わせが含まれていた⁴³⁾。軽症から中等症の外来患者 96 人のうち、48 人は標準治療にイベルメクチン/ドキシサイクリンを組み合わせた治療を受け、標準治療のみの 48 人の患者と結果が比較された。この治験の標準治療には、必要に応じてデキサメタゾン 6mg/日またはメチルプレドニゾロン 40mg を 1 日 2 回、ビタミン C 1000mg を 2 回/日、亜鉛 75~125mg/日、ビタミン D3 5000 IU/日、アジスロマイシン 250mg/日を 5 日間、必要に応じてアセトアミノフェン 500mg という MATH+プロトコルの要素が多く含まれていた。いずれのグループにも症状が進行または死亡した患者はいなかったが、イベルメクチン治療群において回復までの時間が有意に短かった(6.3 日対 13.7 日、 $p<.0001$)。

最近、バングラデシュの Chowdhury らによる 116 名の外来患者におけるイベルメクチン治療の RCT が *Research Square* プレプリントサーバーに掲載された⁵⁵⁾。その治験では、イベルメクチン/ドキシサイクリンの組み合わせで治療した 60 人のグループとヒドロキシクロキシン/ドキシサイクリンで治療を受けた 60 人の患者のグループを、PCR 陰性化までの時間を主要な結果として比較した。この結果に違いは見られなかったが、当該治療群において症状が回復するまでの時間が統計的に有意に近いものであった(5.9 日対 7.0 日、 $p=.07$)。Podder らによる患者 62 人の小さな RCT において、統計的に有意に近い症状回復までの時間の短縮 (10.1 日対 11.5 日、 $p>.05$, 95% CI、0.86–3.67) が認められている⁵⁵⁾。

ドミニカ共和国の Morgenstern らは、救急治療室で治療を求めている、大多数は臨床アルゴリズムを用いて診断された有症状患者の 2,688 件の連続した症例シリーズについて報告した。患者は 0.4mg/kg の高用量イベルメクチン単回投与と 5 日間のアジスロマイシンで治療された。2,688 人の患者のうち 16 人 (0.59%) だけがその後の入院が必要であり、1 人の死亡が記録された⁴¹⁾。

バングラデシュの Mushed 等による 100 人の患者の別のケースシリーズでは、すべてが 0.2mg/kg のイベルメクチンとドキシサイクリンの組み合わせにより治療され、誰も入院を必要とせず死亡もせず、すべての患者の症状が 72 時間以内に改善した³⁶⁾。

最後に、アルゼンチンの Carvallo らによるケースシリーズで、イベルメクチン、アスピリン、デキサメタゾン、エノキサパリンを使用した IDEA と呼ばれる組み合わせプロトコルについて報告されたが、135 人の軽症患者のすべてが生存した³⁷⁾。

入院患者におけるイベルメクチンの有効性の臨床試験

より重症な入院患者におけるイベルメクチンの研究には、3 件の OCT、2 件の RCT、1 件のデータベース分析研究、および 1 件のケースシリーズがある^{39、40、42、43、60)}。2 件の OCT は主要な医学雑誌に発表されており、2 件の RCT と 1 件の OCT、およびデータベース分析がプレプリントサーバーに掲載されている。

入院患者における最大の RCT は、Elgazzar らによって上記でレビューされている予防研究と同時に実施された。400 人の患者が 100 人ずつの 4 つの治療グループにランダム化された。(REF) グループ 1 および 2 には、軽症/中等症の患者のみが含まれ、グループ 1 は 0.4mg/kg のイベルメクチン単回投与と標準治療 (SOC)、グループ 2 はヒドロキシクロロキン (HCQ) 400mg を初日に 2 回、その後は 200mg を 1 日 2 回 5 日間と標準治療となっていた。イベルメクチン治療群は統計的に有意に低い症状進行率 (1% 対 22%、 $p < .001$) であり死亡はなく、HCQ 群では 4 人の死亡があった。グループ 3 と 4 はすべて重症患者しか含まれておらず、グループ 3 は再び 0.4mg/kg 単回投与と SOC で治療され、グループ 4 は HCQ と SOC であった。この重症例のサブグループでは、結果の違いはさらに大きくなり、症状進行率の低下は 4% 対 30%、および死亡率は 2% 対 20% ($p < .001$) であった。上記でレビューした Hashim によって行われた RCT では、各グループに 22 人の入院患者も含まれていた。イベルメクチン/ドキシサイクリン治療群では、11 人の重症患者と 11 人の重篤患者がいたが、標準治療グループでは、重篤患者を対照群に含めることへの懸念という倫理的な理由から重症患者 ($n = 22$) のみが含まれていた⁴³⁾。この決定は、これらの入院患者グループ間の病気の重症度に関して著しい不均衡を生じた。しかし、グループ間の病気の重症度の不一致と含まれる患者が少数であったにも拘わらず、結果に有益な差異が見られたが、すべてが統計的に有意に達したわけではなかった。例えば、病気の進行率の大幅な低下 (9% 対 31.8%、 $p = 0.15$) があり、そして最も重要なことに、重症グループ間の死亡率に統計的に有意性が生じる境界に達するほど (0% 対 27.3%、 $p = .052$) の大きな違いがあった。その他の重要な知見は重症患者のサブセットで 18% という驚くほど低い死亡率であったことであり、そのすべてがイベルメクチン治療群であった。

入院患者における最も大きな OCT はフロリダのプロワードヘルス病院の Rajter らにより行われ、最近、主要な医学雑誌 *Chest* に掲載された⁴²⁾。彼らは、280 人の連続治療患者について適時的 OCT を行ったが、イベルメクチンで治療された患者と治療されていない患者を比較した。173 人の患者がイベルメクチン (ほとんどすべてが単回投与) で治療され、107 人は治療されていなかった。合致しないコホートでの比較と傾向が合致するコホートでの比較の双方で、類似し、大規模で、統計的に有意に低い死亡率がイベルメクチン治療を受けた患者の間で認められた (15.0% 対 25.2%、 $p = .03$)。さらに、重度の肺病変を伴う患者のサブグループでは、イベルメクチンの治療により死亡率は著しく減少した (38.8% 対 80.7%、 $p = .001$)。

バングラデシュの Khan らによる別の大きな OCT では、イベルメクチンで治療された 115 人の患者と 133 人の患者からなる標準治療コホートを比較した³⁹⁾。イベルメクチン群の患者で男性の比率が著しく高かった (すなわち、十分に説明されているように、COVID において低い生存率を示す) が、それ以外の点では両群はよく一致しており、死亡率の低下は統計的に有意 (0.9% vs. 6.8%、 $p < .05$) であった^{61~63)}。ブラジルからの別の OCT が、Portman-Baracco らにより編集者への簡単な手紙の形で公表された。一次データは提示さ

れていないが、0.15mg / kg のイベルメクチンの単回投与で治療された 704 人の患者では、704 人の対照と比較して全体的な死亡率は低下 (1.4%対 8.5%、HR 0.2、95%CI 0.12-0.37、 $p < .0001$) したことを報告した。同様に、人工呼吸器を装着している患者では、死亡率も低下 (1.3%対 7.3%) した⁶⁴⁾。イラクのバグダッドの Gorial らにより、16 人のイベルメクチン治療患者と 71 人の対照を比較した小規模な研究成果が、最近、プレプリントサーバー *medRxiv* に掲載された。この研究では、イベルメクチン群における病院滞在期間の大幅な短縮 (7 日対 13 日、 $p < .001$) が報告された⁴⁰⁾。Carvalho は、イベルメクチンを含む IDEA プロトコルを用いたケースシリーズで、治療を受けた 32 人の入院患者における死亡率が 3.1%であったことを報告した³⁷⁾。

入院患者のデータベースの 1 つの遡及的分析では、イベルメクチン、アジスロマイシン、ヒドロキシクロロキン、またはこれらの薬を組合せて服用した患者の比較が行われた。この研究では、イベルメクチンの有益性は認められなかったが、この分析のすべての治療グループには 2 日目に死亡した数名の患者が含まれており、対照群では早期死亡の発生が無かったので、この比較には限界があるように見受けられる⁶⁵⁾。

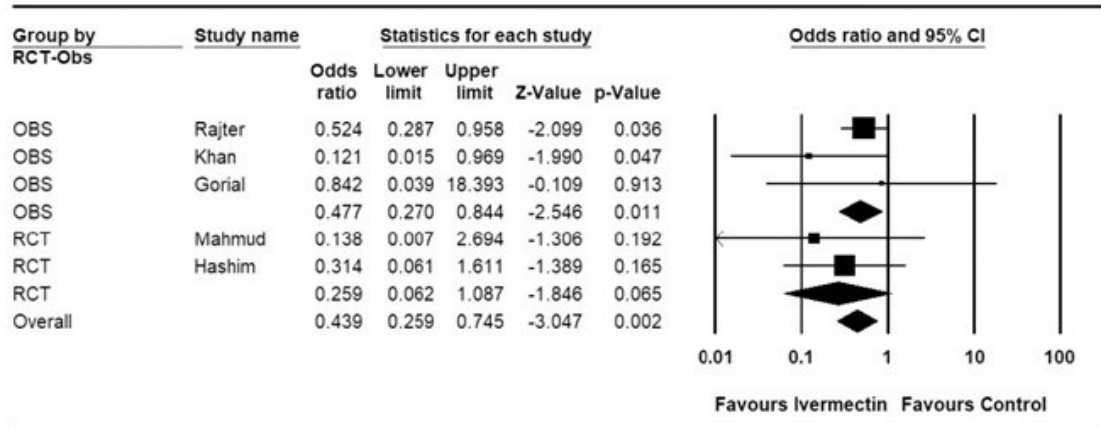
疾患後期における有効性の裏付けとなるイベルメクチンの抗炎症特性

In vitro および動物実験で得られるイベルメクチンの抗ウイルス活性の証拠は、上記の予防的および早期治療の治験で示された有効性と一致し、それを支持するが、前のセクションでレビューした入院患者および ICU 患者集団への大きく有益な影響は、イベルメクチンの強力な抗炎症特性が主要な役割を果たしていることを示唆している。この仮定は、COVID-19 疾患の後期にはウイルス複製がほとんど起きておらず、ウイルスは培養できず、少数の剖検例でのみウイルスによる細胞変性が認められるという事実に基づいている^{66~68)}。疾患の経過の後期においてウイルスの存在または細胞変性活性が一般的に欠如していることを考えると、これは、圧倒的で有害な炎症反応の挑発を介する COVID-19 の高い死亡率と罹患率を来すのは、生存不能な SARS-CoV-2 の RNA フラグメントであるという Li らによる知見を支持する⁶⁹⁾。これらの洞察に基づく、炎症の阻害剤としてますますよく説明されているイベルメクチンの *in vitro* 特性は、以前に認識されていたよりもはるかに臨床的に説得力があるように見受けられる。イベルメクチンの抗炎症作用という特性を実証する増加する研究リストには、以下の能力が含まれる；リポ多糖への曝露後のサイトカイン産生の阻害、NF- κ B の転写のダウンレギュレーション、および一酸化窒素とプロスタグランジン E2 の両方の産生の制限^{29~31)}。

COVID-19 に対するイベルメクチンの臨床的根拠の要約

以下のメタアナリシスには、OCT と RCT から得られた死亡率データが別々に含まれている (図 1)。双方の研究デザインにおいて、特にいくつかの研究では治療が疾患経過の後期に開始されたことを考慮すると、全体的に統計的に有意な死亡率上の利益につながる一貫性と再現性があるという合図が顕著である。

図 1. イベルメクチン臨床試験のメタアナリシス



以前にレビューした臨床的エビデンスベースを構成する各治験の詳細な要約は、以下の表 3 に記載されている。

表 3. COVID-19 におけるイベルメクチンの有効性に関する臨床試験

AUTHOR, COUNTRY, SOURCE	STUDY DESIGN, SIZE	STUDY SUBJECTS	IVERMECTIN DOSE	DOSE FREQUENCY	CLINICAL OUTCOMES REPORTED
Prophylaxis Trials					
Elgazzar A, Egypt ResearchSquare doi.org/10.21203/rs.3.rs-100956/v1	RCT N=200	Health care and Household contacts of pts with +COVID-19 PCR test	0.4mg/kg	Two doses, Day 1 and Day 7	% Ivermectin vs. % Controls 2% vs. 10% tested positive for COVID-19 p<.05
Shouman W, Egypt www.clinicaltrials.gov NCT0442256	RCT N=304	Household members of pts with +COVID-19 PCR test	40–60kg: 15mg 60–80kg: 18mg > 80kg: 24mg	Two doses, 72 hours apart	7.4% vs. 58.4% developed COVID-19 symptoms, p<.001
Carvallo H, Argentina www.clinicaltrials.gov NCT04425850	RCT N=229	Healthy patients negative for COVID-19 PCR	0.2mg drops	1 drop five times a day x 28 days	0.0% vs. 11.2% contracted COVID-19 p<.001
Behera P, India medRxiv doi.org/10.1101/2020.10.29.20222661	OCT N=186 case control pairs	Health Care Workers	0.3 mg/kg	Day 1 and Day 4	2 doses reduced odds of contracting COVID-19 (OR 0.27 95% CI 0.16–0.53)
Clinical Trials – Hospitalized Patients					
Elgazzar A, Egypt ResearchSquare doi.org/10.21203/rs.3.rs-100956/v1	RCT N=400	Hospitalized Patients	0.4 mg/kg	Once	Moderate illness worsened (1% vs 22%, p<.001. Severe illness worsened 4% vs 30%, mortality 2% vs 20%, p<.001
Rajter JC, Florida Chest 2020 doi.org/10.1016/j.chest.2020.10.009	OCT N=280	All hospitalized patients	0.2 mg/kg + azithromycin	Day 1 and Day 7 if needed	Overall mortality 15.0% vs. 25.2%, p=.03, Severe illness mortality 38.8 vs. 80.7%, p=.001)
Khan X, Bangladesh Arch Bronconeumol. 2020 doi.org/10.1016/j.arbres.2020.08.007	OCT N=248	All hospitalized patients	12 mg	Once on admission	Mortality 0.9% vs. 6.8%, p<.05, LOS 9 vs. 15 days, p<.001

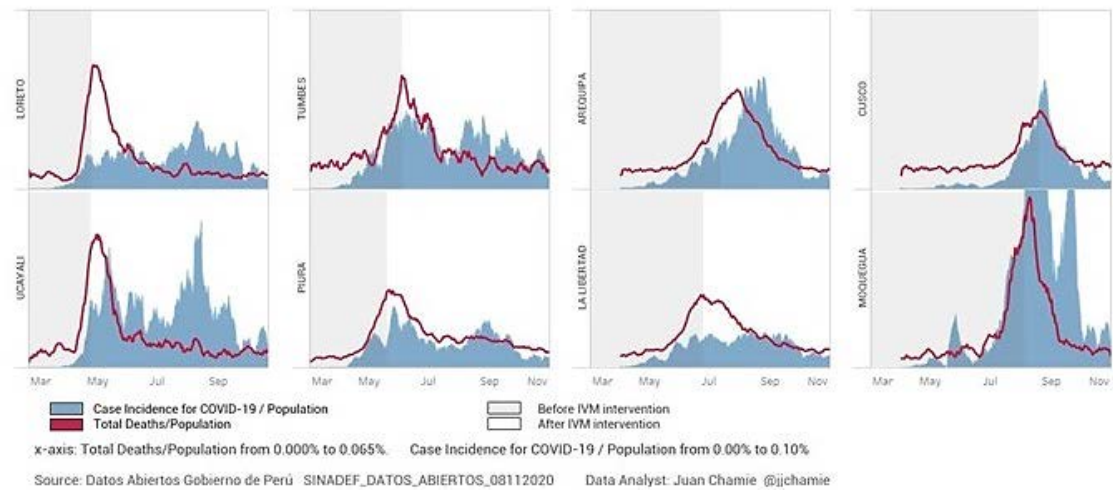
AUTHOR, COUNTRY, SOURCE	STUDY DESIGN, SIZE	STUDY SUBJECTS	IVERMECTIN DOSE	DOSE FREQUENCY	CLINICAL OUTCOMES REPORTED
Gorial FI, Iraq <i>medRxiv</i> doi.org/10.1101/2020.07.07.20145979	OCT N=87	All Hospitalized patients	0.2 mg/kg + HCQ and azithromycin	Once on admission	LOS 7.6 vs. 13.2, p<.001, 0/15 vs. 2/71 died
Soto-Beccerra P, Peru <i>medRxiv</i> doi.org/10.1101/2020.10.06.20208066	OCT N=5683, IVM, N=563	Hospitalized patients, database analysis	Unknown dose <48hrs after admission	Unknown	No benefits found
Hashim H, Iraq <i>medRxiv</i> doi.org/10.1101/2020.10.26.20219345	RCT N=140	2/3 outpatients, 1/3 hospital pts	0.2 mg/kg + doxycycline	Daily for 2–3 days	Recovery time 6.3 vs 13.6 days (p<.001), 0% vs 27.3% mortality in severely ill (p=.052)
Portman-Baracco A, Brazil <i>Arch Bronconeumol.</i> 2020 Doi.org/10.1016/j.arbres.2020.06.011	OCT N=1408	All Hospitalized patients	0.15 mg/kg	Once	Overall mortality 1.4% vs. 8.5%, HR 0.2, 95% CI 0.11–0.37, p<.0001
Clinical Trials – Outpatients					
Carvallo H, Argentina <i>medRxiv</i> doi.org/10.1101/2020.09.10.20191619	Case Series N= 167	Outpatients and hospitalized	24mg=mild, 36mg=moderate, 48mg=severe	Days 0 and 7	All 135 with mild illness survived, 1/32 (3.1% of hospitalized patients died)
Mahmud R, Bangladesh www.clinicaltrials.gov NCT0452383	RCT N=363	Outpatients and hospitalized	12mg + doxycycline	Once, within 3 days of PCR+ test	Early improvement 60.7% vs. 44.4%, p<.03, deterioration 8.7% vs 17.8%, p<.02
Podder CS, Bangladesh <i>IMC J Med Sci</i> 2020;14(2)	RCT, N=62	Outpatients	0.2 mg/kg	Once	Recovery time 10.1 vs 11.5 days (NS), average time 5.3 vs 6.3 (NS)
Alam A, Bangladesh, <i>J of Bangladesh College Phys and Surg</i> , 2020;38:10-15 doi.org/10.3329/jbcps.v38i0.47512	Case series N=100	Outpatients	0.2 mg/kg/kg + doxycycline	Once	All improved within 72 hours
Chowdhury A, Bangladesh <i>Research Square</i> doi:10.21203/rs.3.rs-38896/v1	RCT N=116	Outpatients	0.2 mg/kg + doxycycline	Once	Recovery time 5.93 vs 9.33 days (p=.071)
Morgenstern J, Dominican Republic <i>medRxiv</i> doi: https://doi.org/10.1101/2020.10.29.20222505	Case Series N=3,099	Outpatients and hospitalized	Outpatients: 0.4mg/kg Hospital Patients: 0.3mg/kg	Outpatients: 0.3mg/kg x 1 dose Inpatients: 0.3mg/kg, Days 1,2,6,7	Mortality = 0.03% in 2688 outpatients, 1% in 300 non-ICU hospital patients, 30.6% in 111 ICU patients

イベルメクチンの広範な使用が人口死亡率に及ぼす影響を示す疫学データ

ブラジルの個別の都市においてイベルメクチンを配布した直後に、そのような活動をしていない近隣の都市と比較して症例数が大幅に減少したことは同様に、ペルーでは2020年5月8日に、政府が法令によりイベルメクチンの使用を、オーストラリアのCalyらによる *in vitro* 研究成果のみに基づいて承認した^{44, 70)}。その後すぐに、複数の州保健省が、当時の世界で最高に達していたCOVID-19の罹患率と死亡率を減らすためにイベルメクチン配布政策を開始した。プレプリントサーバー *Research Square* に最近掲載された Juan Chamie という名前のデータアナリストによる論文では、2つの重要なデータセットが編集され比較されているが、最初に彼は、有効な配達の日付を確認するために行った公式通知、プレスリリース、およびペルー状況分析室のデータベースの閲覧を通じて、イベルメクチン介入の各地域のタイミングと規模に関する報告をレビューし、第二に、限定された年齢層における死亡率と致死率に関する経時的なデータを国立死亡情報システム (SINADEF) および国立統計情報学研究所の資料から集計した⁴⁴⁾。これらのデータを使用して、彼はその後、ペルーの8つの州におけるイベルメクチン配布政策の開始日を指標として、各州間における過剰死亡

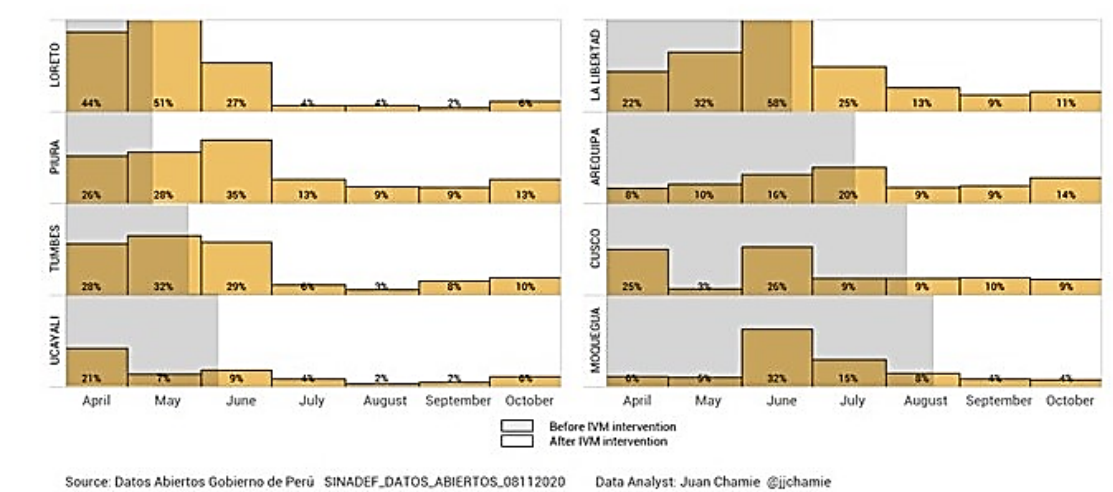
率と致死率の両方が大幅に減少するタイミングを、下の図 2 に示すように比較することができた。過剰死亡率は、COVID-19 パンデミックの前の 3 年間の死亡率と同時に比較して計算された。その分析は、より健康で若い大人の間での感染の増加による交絡を取り除くために、60 歳以上の患者のみに限定されていた。

図 2. 大量のイベルメクチン治療を展開しているペルーの 8 つの州での 60 歳以上の人口における COVID-19 /人口の総死亡数/人口および症例発生率



同じ論文の以下の図 3 は、ペルーの 8 つの州における 60 歳以上の患者の致死率に関するデータを示している。それらの地域でイベルメクチンが広く配布されるようになった後に、高齢の COVID-19 患者の致死率が劇的に低下していることが注目される。

図 3. 大量のイベルメクチン治療が展開されているペルーの 8 つの州の 60 歳以上の人口における致死率



ペルー全体で達成された死亡率の低下は、以下の表 4 に示すように、上記でレビューしたブラジルの 3 つの都市の分析からも見ることができる。

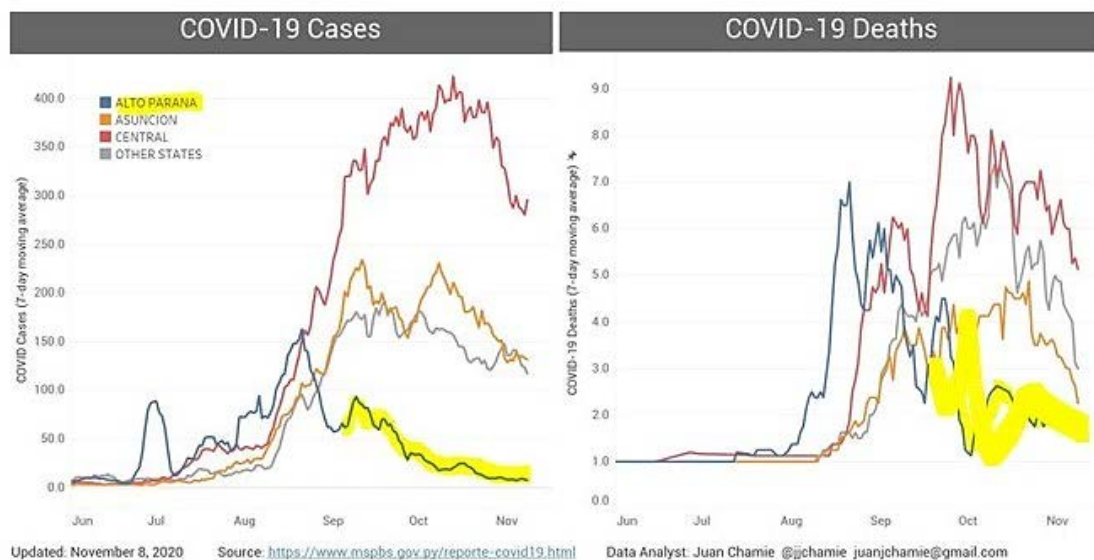
表 4. ブラジルの近隣地域間の死亡率の変化

(太字の地域には、イベルメクチンを市民に配布した主要都市が含まれているが、他の地域では配布されていない)

REGION	STATE	% CHANGE IN AVERAGE DEATHS/ WEEK COMPARED TO 2 WEEKS PRIOR	TOTAL COVID-19 RELATED DEATHS	DEATHS/100K
South	Santa Catarina	-36	2,529	35.6
	PARANÁ	-3	3,823	35.3
	Rio Grande do Sul	-5	4,055	33.4
North	Amapá	-75	678	80.2
	AMAZONAS	-42	3,892	93.9
	Pará	13	6,344	73.7
North East	Rio Grande do Norte	-65	2,315	66.0
	CEARÁ	62	8,666	95.1
	Paraíba	-30	2,627	65.4

別の説得力のある例は、Chamie が、パラグアイのアルトパラナ州政府がイベルメクチンの配布政策を 9 月上旬より開始したことに注目して収集したデータに見ることができる。その政策は公式には“駆虫”プログラムと表現されたが、これは、COVID-19 の治療へのイベルメクチンの使用に反対する勧告を行っているパラグアイ国立保健省との非難や論争を避けるための、その地域の知事による偽装であると解釈された⁷¹⁾。そのプログラムは、30,000 箱のイベルメクチンの配布から始まり、10 月 15 日までに州知事は、以下の図 4 に示すように、同州に症例は殆ど残っていないことを宣言した^{46, 72)}。

図 4. パラグアイ：イベルメクチン配布後のアルトパラナ（青）における COVID-19 の症例数と死亡数（黄色のハイライト）の他の行政区と比較^{46, 73)}



イベルメクチンの歴史と安全性

1975 年に発見されたイベルメクチンは、流行地域である中央アフリカ、ラテンアメリカ、インドおよび東南アジアにおけるオンコセルカ症（河川失明症）、リンパ性フィラリア症、および疥癬の減少という世界的な影響により、2015 年にノーベル医学賞が授与された⁷⁴⁾。イベルメクチンは、長期間にわたって WHO の“必須医薬品リスト”に収載されている。多くの低中所得層における大規模で世界的な罹患率と死亡率の減少が達成されたことを超えて、何十億回もの投与の経験に基づいて、高い安全性マージンと低い副作用発生率を確立する知識ベースは比類ないものである。一例として、河川失明症と闘うために 1987 年に 33 カ国以上で設立された“メクチザン（イベルメクチン）寄贈プログラム”では、最初の 20 年間だけで 5 億 7 千万例以上の治療が行われた⁷⁴⁾。多くの研究で、有害事象の発生率が低いことが報告されている。大部分は軽度で一過性であり、主に寄生虫の死に対する身体の炎症反応に起因しており、かゆみ、発疹、リンパ節の腫れ、関節痛、発熱、頭痛などである⁴⁷⁾。5 万人以上の患者を含む試験の結果を組み合わせた研究では、深刻な事象の発生は 1%未満であり、主としてロア糸状虫症に対する投与に関連していた⁷⁵⁾。さらに、医薬品情報リソースである Lexicomp によると、唯一のイベルメクチンとの併用禁忌医薬品は、抗結核ワクチンとコレラワクチンであり、抗凝固剤ワルファリンは用量モニタリングが必要とされている。

現在（2020 年 11 月 8 日）、*in vitro*、動物、予防、臨床、安全性研究、およびイベルメクチンが広く使用されている地域での症例数と致死率の減少を認める大規模な疫学分析のデータに基づいて、駆虫薬イベルメクチンは COVID-19 パンデミックに対する極めて有効な地域的および世界的な解決策と見なされるべきであると思われる。この解釈と結論に関する懸念は、上で詳述したように、これらの試験結果の多くがはまだ査読を通過しておらず、9 つの臨床試験のうち 5 つが観察研究であったことである。その懸念に関しては、それら研究の草稿の投稿を受けた雑誌は、その研究が世界に対して、このパンデミックに対する公衆衛生政策における大きな転換を行うのに必要な適切なレベルの科学的証拠を提供するという重要性を有しているので、迅速な審査を行うことが望まれる。

観察研究の結果の健全性に関する見当違いの懸念に関しては、観察研究およびランダム化試験の計画は、ほぼ全ての場合に平均して同等の結論に達することが、そのトピックスに関する 2014 年の分厚い Cochrane Review に報告されている⁷⁶⁾。特に、傾向マッチング技術を採用している OCT（上記の多くの試験のように）では、冠状動脈症候群、重篤な病態、および手術を含む多くの異なる病状において、後に実施される RCT とほぼ同じ結論を見出しているのである^{77~79)}。

研究計画間の同等性に関するこれらの繰り返しの発見にもかかわらず、著者は時々、複数の OCT が特定の介入のメリットを結論付ける場合があるのに、複数の繰り返される RCT ではそうでは無いことを認識するのである。研究全体の結論に矛盾がある場合は、一連の試

験計画の 1 つに、体系的なバイアスや未確認の交絡因子か、または実施上の“致命的な欠陥”（すなわち、RCT における頻繁な治療の遅延、特に重篤な病状の場合）が含まれていると見なすことができるので、そのような交絡因子またはバイアスが OCT のみに存在すると自動的に想定されるべきではない。したがって、これらの状況においては、試験計画とデータに関する専門家による解釈が優先されなければならない。しかしながら、この総説、メタアナリシス、および要約表に示されているように、イベルメクチンの有効性に関するさまざまな研究計画のすべての結論は、同じ方向と大きさにおいて強く一致しているのである。したがって、このような状況では、医療政策立案者と学者がプラセボ対照 RCT の必要性を過度に強調することにより、証拠に基づかない OCT からの調査結果を繰り返し棄却するということを回避することが不可欠である。そのような慣行がプラセボで治療した場合の患者の転帰に、このパンデミックの中で最も深刻であるような害を生じていることを考える必要がある。RCT は、リスクが高く、高コスト、および/または真に有効性が不確定な医薬品のために留保しておくべきである。廉価で、安全で、長い使用実績と既存の好ましい有効性または利益/リスク比を有していて広く使われている薬剤を研究するには、良質な OCT、特に傾向マッチングを採用している OCT は、科学的に有効であるだけでなく、特にパンデミックにおいて、広く合意された倫理原則と最も一致している。皆は、1964 年に制定された世界医師会の「人間を対象とする医学研究の倫理原則に関するヘルシンキ宣言」の宣言 37 を考慮しなければならない。それは次のように述べている：

*証明された介入が存在しないか、または他の既知の介入は効果がない場合の個々の患者の治療においては、医師は専門家のアドバイスを求めた後、患者または法的に認可された代表者からのインフォームドコンセントを得て、**医師の判断においてそれが命を救う希望を与えるか、健康を再確立するか苦痛を軽減するような未証明の介入を用いることができる。**この介入は、その後、その安全性と有効性を評価するために設計された研究の対象とされる。すべての場合において、新しい情報は記録され、必要に応じて一般に公開される。*

上記の原則に沿うならば、医師が、上述したような現在までの一連の証拠に基づいてイベルメクチンが害を及ぼすのではなく助ける可能性はるかに高いということを信じる場合に、治療を差し控えたりプラセボで治療したりすることは非倫理的である。ただし、そのような場合、特にイベルメクチンによる治療が広く普及するならば、臨床転帰に関するデータと安全性は引き続き慎重に収集され、専門的に分析されることが不可欠である。上でレビューしたような堅牢で新たな証拠に基づいて、“COVID-19 最前線救命救急連合”は、最近“I-MASK+”と呼ばれる COVID-19 の予防と早期治療法を創成した。そのプロトコルには、COVID-19 の早期治療と高リスク患者および曝露後の世帯員の予防の双方におけるコア療法としてのイベルメクチンが含まれる（表 5 および 6）。“COVID-19 最前線救命救急連合”は、COVID-19 においてイベルメクチンで治療された患者の転帰を測定し、イベルメクチ

ンの現在および将来の臨床試験からのすべての新たな結果を総括することとしている（表 5 を参照）。

要約すると、既存の累積的な証拠に基づいて、COVID-19 の予防と治療の両方におけるイベルメクチンの使用を推奨する⁷⁵⁾。世界の COVID-19 の急増状態において、この安全で廉価で効果的な介入の広範な使用は、軽症、中等症、さらには重症例に関しても、伝播率と罹患率および死亡率の劇的な低下という結果につながる可能性がある。

表 5. COVID-19 に対する I-MASK+ 予防および早期外来治療プロトコル

PROPHYLAXIS PROTOCOL	
MEDICATION	RECOMMENDED DOSING
Ivermectin	<i>Weekly Prophylaxis for high risk individuals:</i> 0.15–0.2 mg/kg* once weekly <i>Post COVID-19 exposure prophylaxis**:</i> 0.2 mg/kg × 1 dose on day 1 and day 3
Vitamin D3	1,000–3,000 IU/day
Vitamin C	1,000 mg twice daily and Quercetin 250 mg/day
Melatonin	6 mg before bedtime (causes drowsiness)
Zinc	50 mg/day elemental zinc
Aspirin	80–100 mg/day (unless contraindicated)
EARLY OUTPATIENT TREATMENT PROTOCOL***	
MEDICATION	RECOMMENDED DOSING
Ivermectin	0.2 mg/kg × 1 dose on day 1 and day 3
Vitamin D3	4,000 IU/day
Vitamin C	2,000 mg 2–3 times daily and Quercetin 250 mg twice a day
Melatonin	10 mg before bedtime
Zinc	100 mg/day elemental zinc
Aspirin	325 mg/day (unless contraindicated)

* Example for a person of 50 kg (body weight): $50 \text{ kg} \times 0.15 \text{ mg} = 7.5 \text{ mg}$ (1 kg = 2.2 lbs) = 2.5 tablets (3mg/tablet). See table 6 for weight-based dose calculations

** To use if a household member is COVID-19 positive, or if you have had prolonged exposure to a COVID-19+ patient without wearing a mask

*** For late phase – hospitalized patients – see the FLCCC’s “MATH+” protocol on www.flccc.net

表 6. COVID-19 の予防と治療におけるイベルメクチンの体重別推奨用量

Body weight (doses calculated per upper end of weight range)		Weekly Prophylaxis dose* (0.15 mg/kg) Weekly (Each tablet = 3 mg; doses rounded to nearest half tablet)		Treatment dose* (0.2 mg/kg) Take two doses, day 1 and day 3 (Each tablet = 3 mg; doses rounded to nearest half tablet above)	
70–90 lb	32–40 kg	6 mg	(2 tablets)	8 mg	(3 tablets=9 mg)
91–110 lb	41–50 kg	7.5 mg	(2.5 tablets)	10 mg	(3.5 tablets)
111–130 lb	51–59 kg	9 mg	(3 tablets)	12 mg	(4 tablets)
131–150 lb	60–68 kg	10 mg	(3.5 tablets)	13.5 mg	(4.5 tablets)
151–170 lb	69–77 kg	11.5 mg	(4 tablets)	15 mg	(5 tablets)
171–190 lb	78–86 kg	13 mg	(4.5 tablets)	16 mg	(5.5 tablets)
191–210 lb	87–95 kg	14.3 mg	(5 tablets)	18 mg	(6 tablets)
211–230 lb	96–104 kg	15 mg	(5 tablets)	20 mg	(7 tablets=21 mg)
231–250 lb	105–113 kg	17 mg	(5.5 tablets)	22 mg	(7.5 tablets=22.5 mg)
251–270 lb	114–122 kg	18 mg	(6 tablets)	24 mg	(8 tablets)
271–290 lb	123–131 kg	19.7 mg	(6.5 tablets)	26 mg	(9 tablets=27 mg)
291–310 lb	132–140 kg	21.1 mg	(7 tablets)	28 mg	(9.5 tablets=28.5 mg)

* "Post-exposure prophylaxis" dose = 0.2mg/kg on day 1 and day 3 (i.e. for persons with a household member that tests positive for COVID-19 or after they have had prolonged indoor exposure to a COVID-19 patient without a mask)

References

1. Front Line COVID-19 Critical Care Working Group. MATH+ Hospital Treatment Protocol for COVID-19. 2020. <https://covid19criticalcare.com>
2. Marik PE, Kory P, Varon J, Iglesias J, Meduri GU. MATH+ protocol for the treatment of SARS-CoV-2 infection: the scientific rationale. Expert Review of Anti-infective Therapy. 2020;1-7.
3. Kory P MG, Iglesias J et al. Clinical and Scientific Rationale for the MATH+ Hospital Treatment Protocol for COVID-19. J Int Care Med. 2020(in press).
4. Horby P, Lim WS, Emberson J, Mafham M, et al. Dexamethasone in Hospitalized Patients with Covid-19 —Preliminary Report. Published online ahead of print, July 17, 2020. NEJM. doi:10.1056/NEJMoa2021436<RECOVERY TRIAL.full.pdf>.
5. Rodriguez-Nava G, Trelles-Garcia DP, Yanez-Bello MA, Chung CW, Trelles-Garcia VP, Friedman HJ. Atorvastatin associated with decreased hazard for death in COVID-19 patients admitted to an ICU: a retrospective cohort study. Crit Care. 2020;24(1):429.
6. Nadkarni GN, Lala A, Bagiella E, et al. Anticoagulation, Bleeding, Mortality, and Pathology in Hospitalized Patients With COVID-19. J Am Coll Cardiol. 2020;76(16):1815-1826.
7. Entrenas Castillo M, Entrenas Costa LM, Vaquero Barrios JM, et al. "Effect of calcifediol treatment and best available therapy versus best available therapy on intensive care unit

- admission and mortality among patients hospitalized for COVID-19: A pilot randomized clinical study". *J Steroid Biochem Mol Biol.* 2020;203:105751.
8. Zhang XJ, Qin JJ, Cheng X, Shen L, et al. Clinical and Translational Report In-Hospital Use of Statins Is Associated with a Reduced Risk of Mortality among Individuals with In-Hospital Use of Statins Is Associated with a Reduced Risk of Mortality among Individuals with COVID-19. *Cell Metab* 2020;32(2):176-87 doi:10.1016/j.cmet.2020.06.015
 9. Jehi L, Ji X, Milinovich A, et al. Individualizing Risk Prediction for Positive Coronavirus Disease 2019 Testing: Results From 11,672 Patients. *Chest.* 2020;158(4):1364-1375.
 10. Worldometer. Coronavirus Update Live. 2020; <https://www.worldometers.info/coronavirus/#countries>.
 11. British Broadcasting Corporation. Covid: What are the lockdown rules across Europe. 2020. <https://www.bbc.com/news/explainers-53640249>
 12. Hermine O, Mariette X, Tharaux PL, et al. Effect of Tocilizumab vs Usual Care in Adults Hospitalized With COVID-19 and Moderate or Severe Pneumonia: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Intern Med.* 2020.
 13. Salvarani C, Dolci G, Massari M, et al. Effect of Tocilizumab vs Standard Care on Clinical Worsening in Patients Hospitalized With COVID-19 Pneumonia: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Intern Med.* 2020.
 14. Pan H, Peto R, Karim QA, et al. Repurposed antiviral drugs for COVID-19 –interim WHO SOLIDARITY trial results. *medRxiv* 2020:2020.10.15.20209817. doi: 10.1101/2020.10.15.20209817
 15. Agarwal A, Mukherjee A, Kumar G, et al. Convalescent plasma in the management of moderate covid-19 in adults in India: open label phase II multicentre randomised controlled trial (PLACID Trial). *BMJ.* 2020;371:m3939.
 16. Lilly. Lilly Statement Regarding NIH's ACTIV-3 Clinical Trial. 2020; <https://www.lilly.com/news/stories/statement-activ3-clinical-trial-nih-covid19>.
 17. Rosas I, Bräu N, Waters M, et al. Tocilizumab in Hospitalized Patients With COVID-19 Pneumonia. *medRxiv.* 2020.
 18. World Health Organization. Corticosteroids for COVID-19. 2020. <https://www.who.int/publications/i/item/WHO-2019-nCoV-Corticosteroids-2020.1>.
 19. Atkinson SC, Audsley MD, Lieu KG, et al. Recognition by host nuclear transport proteins drives disorder-to-order transition in Hendra virus V. *Scientific Reports.* 2018;8(1):358.
 20. Yang SNY, Atkinson SC, Wang C, et al. The broad spectrum antiviral ivermectin targets the host nuclear transport importin α/β 1 heterodimer. *Antiviral Research.* 2020;177:104760.
 21. Götz V, Magar L, Dornfeld D, et al. Influenza A viruses escape from MxA restriction at

- the expense of efficient nuclear vRNP import. *Scientific Reports*. 2016;6(1):23138.
22. Lv C, Liu W, Wang B, et al. Ivermectin inhibits DNA polymerase UL42 of pseudorabies virus entrance into the nucleus and proliferation of the virus in vitro and vivo. *Antiviral Research*. 2018;159:55-62.
 23. Mastrangelo E, Pezzullo M, De Burghgraeve T, et al. Ivermectin is a potent inhibitor of flavivirus replication specifically targeting NS3 helicase activity: new prospects for an old drug. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*. 2012;67(8):1884-1894.
 24. Tay MYF, Fraser JE, Chan WKK, et al. Nuclear localization of dengue virus (DENV) 1–4 non-structural protein 5; protection against all 4 DENV serotypes by the inhibitor Ivermectin. *Antiviral Research*. 2013;99(3):301-306.
 25. Varghese FS, Kaukinen P, Gläsker S, et al. Discovery of berberine, abamectin and ivermectin as antivirals against chikungunya and other alphaviruses. *Antiviral Research*. 2016;126:117-124.
 26. Wagstaff Kylie M, Sivakumaran H, Heaton Steven M, Harrich D, Jans David A. Ivermectin is a specific inhibitor of importin α/β -mediated nuclear import able to inhibit replication of HIV-1 and dengue virus. *Biochemical Journal*. 2012;443(3):851-856.
 27. King CR, Tessier TM, Dodge MJ, Weinberg JB, Mymryk JS. Inhibition of Human Adenovirus Replication by the Importin α/β 1 Nuclear Import Inhibitor Ivermectin. *Journal of Virology*. 2020;94.
 28. Caly L, Druce JD, Catton MG, Jans DA, Wagstaff KM. The FDA-approved drug ivermectin inhibits the replication of SARS-CoV-2 in vitro. *Antiviral Res*. 2020;178:104787.
 29. Zhang X, Song Y, Xiong H, et al. Inhibitory effects of ivermectin on nitric oxide and prostaglandin E2 production in LPS-stimulated RAW 264.7 macrophages. *Int Immunopharmacol*. 2009;9(3):354-359.
 30. Ci X, Li H, Yu Q, et al. Avermectin exerts anti-inflammatory effect by downregulating the nuclear transcription factor kappa-B and mitogen-activated protein kinase activation pathway. *Fundam Clin Pharmacol*. 2009;23(4):449-455.
 31. Zhang X, Song Y, Ci X, et al. Ivermectin inhibits LPS-induced production of inflammatory cytokines and improves LPS-induced survival in mice. *Inflamm Res*. 2008;57(11):524-529.
 32. Arévalo AP, Pagotto R, Pórfido J, et al. Ivermectin reduces coronavirus infection in vivo: a mouse experimental model, medRxiv. 2020. <https://doi.org/10.1101/2020.11.02.363242>
 33. Carvallo H. Usefulness of Topical Ivermectin adn Carrageenan to Prevent Contagion of COVID-19 (IVERCAR). *Clinical Trials.gov*. 2020; <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04425850>

34. Shouman W. Use of Ivermectin as a Prophylactic Option in Asymptomatic Family Close Contact for Patient with COVID-19. Clinical Trials.gov. 2020. NCT0442256
35. Behera P, Patro BK, Singh AK, et al. Role of Ivermectin in the prevention of COVID-19 infection among health care workers in India. medRxiv 2020. <https://doi.org/10.1101/2020.10.29.20222661>
36. Robin RC, Alam RF, Saber S, Bhiuyan E, Murshed R, Alam MT. A Case Series of 100 COVID-19 Positive Patients Treated with Combination of Ivermectin and Doxycycline. Journal of Bangladesh College of Physicians and Surgeons. 2020:10-15.
37. Carvallo HE, Hirsch RR, Farinella ME. Safety and Efficacy of the Combined Use of Ivermectin, Dexamethasone, Enoxaparin, and Aspirin. medRxiv 2020. <https://doi.org/10.1101/2020.09.10.20191619>.
38. Mahmud R. Clinical Trial of Ivermectin Plus doxycycline for the treatment of COVID-19 Infection. ClinicalTrials.Gov. 2020. NCT04523831.
39. Khan MSI, Khan MSI, Debnath CR, et al. Ivermectin Treatment May Improve the Prognosis of Patients With COVID-19. Archivos de Bronconeumología. 2020.
40. Gorial FI, Mashhadani S, Sayaly HM, et al. Effectiveness of Ivermectin as add-on Therapy in COVID-19 Management (Pilot Trial). medRxiv. 2020.
41. Morgenstern J, Redondo JN, De León A, et al. The use of compassionate ivermectin in the management of symptomatic outpatients and hospitalized patients with clinical diagnosis of COVID-19 at the medical center Bournigal and Punta Cana, Dominican Republic. medRxiv 2020. <https://doi.org/10.1101/2020.10.29.20222505>.
42. Rajter JC, Sherman MS, Fatteh N, Vogel F, Sacks J, Rajter JJ. Use of Ivermectin is Associated with Lower Mortality in Hospitalized Patients with COVID-19 (ICON study). Chest. 2020.
43. Hashim HA, Maulood MF, Rasheed AM, Fatak DF, Kabah KK, Abdulmir AS. Controlled randomized clinical trial on using Ivermectin with Doxycycline for treating COVID-19 patients in Baghdad, Iraq. medRxiv. 2020.
44. Chamie J. Real-World Evidence: The Case of Peru. Causality between Ivermectin and COVID-19 Infection Fatality Rate. 2020. https://www.researchgate.net/publication/344469305_Real-World_Evidence_The_Case_of_Peru_Causality_between_Ivermectin_and_COVID-19_Infection_Fatality_Rate/link/5f9a1161299bf1b53e4ed8c4/download
45. Connel A. An Old Drug Tackles New Tricks: Ivermectin Treatment in Three Brazilian Towns. 2020; <https://www.trialsitenews.com/an-old-drug-tackles-new-tricks-ivermectin-treatment-in-three-brazilian-towns/>
46. Chamie JJ. COVID-19 En Paraguay - Departamentos Mas Afectados. 2020; <https://twitter.com/jjchamie/status/1322014560551841794/photo/1>.

47. Kircik LH, Del Rosso JQ, Layton AM, Schaubert J. Over 25 Years of Clinical Experience With Ivermectin: An Overview of Safety for an Increasing Number of Indications. *J Drugs Dermatol*. 2016;15(3):325-332.
48. World Health Organization. Model List of essential medicines - 21st list, 2019. <https://www.who.int/publications/i/item/WHOMVPEMPIAU2019.06>
49. Lehrer S, Rheinstein PH. Ivermectin Docks to the SARS-CoV-2 Spike Receptor-binding Domain Attached to ACE2. *In Vivo*. 2020;34(5):3023-3026.
50. Sen Gupta PS, Biswal S, Panda SK, Ray AK, Rana MK. Binding mechanism and structural insights into the identified protein target of COVID-19 and importin-alpha with in-vitro effective drug ivermectin. *J Biomol Struct Dyn*. 2020:1-10.
51. Swargiary A. Ivermectin as a promising RNA-dependent RNA polymerase inhibitor and a therapeutic drug against SARS-CoV2: evidence from in silico studies. *Research Square* 2020. <https://doi.org/10.21203/rs.3.rs-73308/v1>
52. Ahmed E, Basma H, Shaimaa Abo Y, Basma H, Mohy H, Hany M. Efficacy and Safety of Ivermectin for Treatment and Prophylaxis of COVID-19 Pandemic. *Research Square*. 2020. doi.org/10.21203/rs.3.rs-100956/v1
53. Carvallo H. Usefulness of Topic Ivermectin and Carrageenan to Prevent Contagion of COVID-19 (IVERCAR). [www.clinicaltrials.gov NCT04425850](https://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT04425850).
54. Podder CS, Chowdhury N, Sina MI, Haque W. Outcome of ivermectin treated mild to moderate COVID-19 cases: a single centre, open label, randomized controlled study. *IMC J Med Sci* 2020; 14(2)
55. Chowdhury ATMM, Shahbaz M, Karim MR, Islam J, Guo D, He S. A randomized trial of Ivermectin-Doxycycline and Hydroxychloroquine-Azithromycin therapy on COVID-19 patients. *Research Square* 2020. <https://doi.org/10.21203/rs.3.rs-38896/v1>
56. Fredeking TM, Zavala-Castro JE, Gonzalez-Martinez P, Moguel-Rodriguez W et al. Dengue Patients Treated with Doxycycline Showed lower mortality associated to a reduction in IL-6 and TNF levels. *Recent Patents on Anti-Infective Drug Discovery*, 2015, Vol. 10, No. 1
57. Castro JZ, Fredeking T. Doxycycline modify the cytokine storm in patients with dengue and dengue hemorrhagic fever. *International Journal of Infectious Diseases*. 2010;14.
58. Bosseboeuf E, Aubry M, Nhan T, et al. Azithromycin Inhibits the Replication of Zika Virus. *Journal of Antivirals & Antiretrovirals*. 2018;10(1).
59. Min JY, Jang YJ. Macrolide therapy in respiratory viral infections. *Mediators Inflamm*. 2012;2012:649570.
60. Carvallo HE, Hirsch RR, Farinella ME. Safety and Efficacy of the Combined Use of Ivermectin, Dexamethasone, Enoxaparin, and Aspirin. *medRxiv* 2020.

- <https://doi.org/10.1101/2020.09.10.20191619>.
61. Ueyama H, Kuno T, Takagi H, et al. Gender Difference Is Associated With Severity of Coronavirus Disease 2019 Infection: An Insight From a Meta-Analysis. *Crit Care Explor.* 2020;2(6):e0148.
 62. Jin JM, Bai P, He W, et al. Gender Differences in Patients With COVID-19: Focus on Severity and Mortality. *Front Public Health.* 2020;8:152.
 63. Gebhard C, Regitz-Zagrosek V, Neuhauser HK, Morgan R, Klein SL. Impact of sex and gender on COVID-19 outcomes in Europe. *Biol Sex Differ.* 2020;11(1):29.
 64. Portmann-Baracco A, Bryce-Alberti M, Accinelli RA. Antiviral and Anti-Inflammatory Properties of Ivermectin and Its Potential Use in Covid-19. *Arch Bronconeumol.* 2020.
 65. Soto-Becerra P, Culquichicón C, Hurtado-Roca Y, Araujo-Castillo RV. Real-world effectiveness of hydroxychloroquine, azithromycin, and ivermectin among hospitalized COVID-19 patients: results of a target trial emulation using observational data from a nationwide healthcare system in Peru. *medRxiv* 2020. <https://doi.org/10.1101/2020.10.06.20208066>
 66. Perera RAPM, Tso E, Tsang OTY, et al. SARS-CoV-2 virus culture from the upper respiratory tract: Correlation with viral load, subgenomic viral RNA and duration of illness. *medRxiv* 2020. <https://doi.org/10.1101/2020.07.08.20148783>.
 67. Young BE, Ong SWX, Ng LFP, et al. Viral dynamics and immune correlates of COVID-19 disease severity. *Clin Infect Dis.* 2020.
 68. Polak SB, Van Gool IC, Cohen D, von der Thülen JH, van Paassen J. A systematic review of pathological findings in COVID-19: a pathophysiological timeline and possible mechanisms of disease progression. *Mod Pathol.* 2020;33(11):2128-2138.
 69. Li Y, Chen M, Cao H, Zhu Y, Zheng J, Zhou H. Extraordinary GU-rich single-strand RNA identified from SARS coronavirus contributes an excessive innate immune response. *Microbes Infect.* 2013;15(2):88-95.
 70. TrialSiteNews. How Peru Uses Ivermectin. 2020; <https://www.trialsitenews.com/trialsite-news-originaldocumentary-in-peru-about-ivermectin-and-covid-19/>.
 71. Nacion L. Governor of Alto Parana: “There is no more COVID-19 here”. 2020; <https://www.lanacion.com.py/politica/2020/10/15/gobernador-de-alto-parana-aca-ya-no-hay-mas-covid-19/>
 72. Ministerio de Salud Publica Y Bienestar Social, Reports - COVID19. 2020; <https://www.mspbs.gov.py/reportecovid19.html>.
 73. Chamie JJ. COVID-19 en Paraguay - Departamentos Mas Afectados. 2020 <https://twitter.com/jjchamie/status/1322014560551841794/photo/1>
 74. Tambo E, Khater EI, Chen JH, Bergquist R, Zhou XN. Nobel prize for the artemisinin and

ivermectin discoveries: a great boost towards elimination of the global infectious diseases of poverty. (2095-5162 (Print)).

75. Gardon J, Gardon-Wendel N, Demanga N, Kamgno J, Chippaux J-P, Boussinesq M. Serious reactions after mass treatment of onchocerciasis with ivermectin in an area endemic for Loa loa infection. *The Lancet*. 1997;350(9070):18-22.
76. Anglemeyer A, Horvath HT, Bero L. Healthcare outcomes assessed with observational study designs compared with those assessed in randomized trials. *Cochrane Database Syst Rev*. 2014(4):MR000034.
77. Dahabreh IJ, Sheldrick RC, Paulus JK, et al. Do observational studies using propensity score methods agree with randomized trials? A systematic comparison of studies on acute coronary syndromes. *European Heart Journal*. 2012;33(15):1893-1901.
78. Kitsios GD, Dahabreh IJ, Callahan S, Paulus JK, Campagna AC, Dargin JM. Can We Trust Observational Studies Using Propensity Scores in the Critical Care Literature? A Systematic Comparison With Randomized Clinical Trials. *Crit Care Med*. 2015;43(9):1870-1879.
79. Lonjon G, Boutron I, Trinquart L, et al. Comparison of treatment effect estimates from prospective nonrandomized studies with propensity score analysis and randomized controlled trials of surgical procedures. *Ann Surg*. 2014;259(1):18-25.

〔2020 年 11 月 25 日；翻訳了〕