〈総　説〉

イベルメクチンのCOVID-19に対する臨床試験の世界的動向

八木澤守正[1,2)]・Patrick J. Foster[2)]・花木秀明[1)]・大村　智[1)]

[1)] 北里大学大村智記念研究所，[2)] 慶應義塾大学薬学部

（2021年3月5日受付）

2019年11月に中国湖北省武漢市で発生した新型コロナウイルス感染症は，原因不明の肺炎として警鐘が鳴らされていながら対応が遅れ，2020年1月にWHOが中国への渡航等について注意を促した後にようやく世界で警戒されるようになったが，中国政府が発生状況を正確に公表しなかったために，世界の防疫体制の構築が遅れ，今日の悲惨な感染状況を迎えている。WHOが新型コロナウイルスSARS-CoV-2感染症をCOVID-19と名付け，2020年3月11日に「国際的に懸念される公衆衛生上の緊急事態」に相当すると判断してパンデミック宣言を行ってから1年が経過した。世界の220か国／地域の1億1,500万人以上が罹患し，250万人以上が死亡したパンデミックに対して，ようやくワクチンによる伝播の抑制が始まり，近い将来に制御できる可能性が出てきた。しかしながら，ワクチンの供給には限界があり，先進国による自国民への接種必要量の獲得競争となっており，途上国にはWHOが一定量の確保に努めているが，世界に行き渡りCOVID-19が制御可能となるまでには，相当な時間が必要であると予測されている。

一方，COVID-19治療薬に関しては，早い時期から検討が始まり，クロロキン，ヒドロキシクロロキン，ロピナビル／リトナビル配合剤，トシリズマブ，インターフェロンβ1などによる治療効果が期待されたが，何れも効果が限定的であるか効果は無いことが判明している。レミデシビルは重症患者において回復期間を30%ほど改善するが，最も感染者数が多い軽症から中等症の患者は対象外である。ステロイド薬のデキサメタゾンが炎症症状の緩和に有効であるが，顕著な炎症症状が認められない軽症から中等症の患者への使用は推奨されていない。現在は，在宅又は宿泊療養施設において療養している軽症患者及び入院治療中の中等症患者に対して，使用可能な治療薬は皆無の状態である。治療薬の無い疾患ほど心細いものは無い。

世界各国でCOVID-19患者が急増し死亡者が増加する状況下に，ヒドロキシクロロキンやドキシサイクリン，アジスロマイシンなどが治療目的で使用されながら無効であり，有効な治療法が模索されていた中で，オーストラリアの研究グループから*in vitro*の感染実験系でイベルメクチンがSARS-CoV-2の複製を抑制することが報告された。イベルメクチンは，1987年から河川盲目症とリンパ性フィラリア症の制御と疥癬の治療に広範に使用されており，極めて安全性が高く良く知られた廉価な医薬品であるため，中南米の諸国で早速COVID-19の治療と予防に使用され始めた。パ

ンデミックが宣言された1カ月後には，イラク，エジプト，イラン，インドなどの国々から米国の治験登録機関であるClinicalTrials.govやWHOの治験登録プラットフォームへの臨床試験の登録が相次いで行われるようになった。世界におけるイベルメクチンのCOVID-19に対する最初の臨床試験成績の公表は，米国南フロリダの4つの関連病院で行われた観察試験であり，イベルメクチン投与群173例の死亡率が15.0%であって，非投与群107例の25.2%に比して有意（$p=0.03$）に優れているというものであった。この試験成績は，2020年6月6日にmedRxivプレプリントとして公表されたことから，論文審査を受けていないとの理由で価値が認められていなかったが，審査を経て，10月13日には権威ある専門誌Chestに掲載されている。

その後，世界各国で臨床試験が実施されており，2021年1月30日現在で治験登録機関に登録されている試験は27か国の91件に上り，治験は第2相試験27件，第3相試験43件，観察試験17件となっており，そのうちの80件が治療目的，11件が濃厚接触者や医療従事者の発症予防目的の試験となっている。2月27日までに，登録と非登録を合せて42件の対象患者約1万5千名の臨床試験の成績が報告されており，それらの成績のバイアス要因を除外したメタ分析により，早期治療では83%, 後期治療で51%, 発症予防で89%の改善が認められており，イベルメクチンの有用性が確認されている。メタ分析であるので，これら42件の試験成績からの総合判断が誤る確率は，4兆分の1にまで低下したと推測されている。その他に，別個に行われた2件のメタ分析でも，同様にイベルメクチンの有用性が示されており，それらの結論がWHOや米国のFDAなどに提示されており，イベルメクチンのCOVID-19治療への適応拡大要望が提出されている。

我が国においても，北里大学が医師主導型の第2相臨床試験を2020年9月より実施しているが，イベルメクチン群120名，プラセボ群120名の合計240名を組み入れる治験プロトコルの進展が遅く，このままではCOVID-19が収束するまでに治験が完了するか懸念されている。製薬企業が行う治験と異なり，資金と人手の不足が治験進行の遅れる主要因であり，各方面に支援を求めている状況である。イベルメクチンが30年以上前からneglected tropical diseases（NTD；顧みられない熱帯病）の制御のために，現在までに37億ドーズ以上がアフリカや中南米で使用されてきており，先進国では疥癬の治療薬として高齢者介護施設などで広範に使用されてきているので，製薬企業としては，今更，COVID-19の適応を取得するための開発研究を行っても，その資金を回収できるだけの収益が見込めず，適応拡大を行う意志が無い。

今般のパンデミックでは，非常事態宣言を発出するような国家の安全保障上の重要な局面であるのに，その治療薬が存在せず，ようやく，既に承認を得て広範に使用されているイベルメクチンが，可能性がある候補医薬品と判明していながら，その適応拡大を製薬企業が行わず，医薬品の開発には不慣れな大学や医療機関が医師主導型で小規模な治験を行っている現状は，極めて不本意な状況であると思われる。

本総説は，世界の医師・研究者がイベルメクチンをCOVID-19に対する治療薬・発症予防薬として適応拡大することを，熱心に目指している状況を解説することにより，各方面の理解と支援を得て，一日も早くイベルメクチンがCOVID-19への対応に活用されるようになることを希望して著述したものである。

1. 新型コロナウイルス感染症の動向

1）新型コロナウイルス感染症の発生と初期拡散

新型コロナウイルス感染症は，2019年11月17日に中国湖北省武漢市で初発例が確認[1]されたことに始まり，原因不明の肺炎として警鐘が鳴らされていたが，1カ月半後の12月31日になってから武漢市当局より世界保健機構（WHO）にヒトからヒトへの感染が報告[2]され，2020年1月7日には原因が新型コロナウイルスであることが確認[3]された。1月11日に中国政府よりWHOに対してアウトブレークが武漢市の華南海鮮市場に関係していることが報告され，同市場で販売されている生きた野生動物が感染源であることが推測された。同市場は1月1日に閉鎖され感染源の追及が不可能となったが，前月中に採取された試料は検査陽性であった。1月13日に中国以外の初発例がタイで確認[4]され，次いで15日に日本[5]，19日に韓国で感染者が確認[6]されたが，何れも中国人であるか武漢への渡航歴を有する者であり，発生源は武漢を中心とする地域であることは疑いがないと結論付けられた。

WHOは中国内の罹患者が250名を超した1月21日にNovel Coronavirus（2019-nCoV）Situation Report-1を公表[7]して中国への渡航等に関して注意を促した。この段階でのWHOの対応は早く，適切であった。その前日，米国において中国から帰国した男性が発症[8]し，世界の罹患者は4か国の282名となった。1月23日に武漢市がロックアウトされ，2月1日には武漢市内の病院の様子を撮影した人物や遺体の運搬を報じた人物が当局に逮捕される事態が起きており，前年末に新型肺炎の発生に警告を行った医師ら8名が当局によりデマを流布したとして処分されたことと合せて，中国政府が発生状況を正確に公表しなかったために，世界の防疫体制の構築が遅れ，今日の悲惨な感染状況を迎えることとなった。

現に，日本においては，クルーズ船「ダイヤモンド・プリンセス号」から1月25日に下船した香港人男性が，新型コロナウイルス感染症に罹患していたことが一週間後の2月1日になって判明[9]し，急遽，同船を大黒埠頭沖に移動させて14日間にわたる隔離措置を講じながらも，最終的には同船内で乗客・乗員を合せて700名を超す一大感染クラスターが発生する事態に至り，日本は重大な感染国となってしまったのである。一方，武漢には日本企業が多数進出しており在留邦人の緊急避難が課題となったが，ロックアウトされた武漢からの退出の交渉が難航し，帰国のためのチャーター便の運航は1月29日の第1便から2月17日の第5便となった。それらのチャーター便で帰国した829名のうち，PCR検査により2019-nCoV陽性と判定されたのは9名（1.1%）であった[10]。未知の感染症が国際的に拡散している状況であり，我が国も直接の被害が及んでいることから，それに対応するための国内法の整備が必要となり，2月1日に，新型コロナウイルス感染症を「感染症の予防及び感染症の患者に対する医療に関する法律（感染症法）」の指定感染症（二類相当）に定める政令を制定[11]し，検疫法第34条の感染症の種類として指定[12]することにより，感染者の入国を拒否することや感染者の入院等の措置を講じることが可能となった。

一方，欧州への伝播は，1月16日に観光を終えて武漢を出発した30名の団体客が帰路に9日間のイタリア，スイス，フランスを巡るツアーを行った折に，1名が16日にRomeで発病し，21日まで次第に病状が悪化し，23日にはParisで同行者2名が発症して救急搬送されており，2019-nCoV陽性と判定[13]されたことが最も早い事例とされている。

WHOのTedros事務局長は，1月27日に中国に新型コロナウイルス感染症の状況視察[14]に訪れ

たが，既に12か国2,798名の罹患者が発生しており感染拡大が予測されているにも拘わらず，事態を軽視しようとする中国政府に遠慮したために，世界的な大流行を警戒して発するべきパンデミックの宣言を行わなかった。ところが，その5日後の2月1日には感染が24か国に拡大し，約12,000名の罹患者が確認されることとなり，事態は急速に悪化の一途を辿ることとなってしまった。しかしながら，WHOの危機管理部門では過去のSARS（2002年），新型インフルエンザ（2009年）やMERS（2012年）の世界的な流行の経験に基づいて，2019-nCoV感染症が世界に拡散した場合に備えるための啓発文書[15]を発出している。

後に世界で最大の感染拡大に至ることになった米国では，1月30日に疾病制御予防センター（Centers for Disease Control and Prevention; CDC）が国内におけるヒトからヒトへの感染の初発例を確認[16]し，2月4日という早い時期に保健福祉省（Department of Health & Human Services: HHS）が連邦食品・医薬品・化粧品法の規定に従って，中国武漢市で発生した新型コロナウイルス感染症（2019-nCoV）を国家安全保障に関わる緊急事態であると決定して，医療体制及び医薬品の需給管理などに関して緊急対応体制[17]を整えた。

この新型コロナウイルスは，国際ウイルス分類委員会により重症急性呼吸器症候群ウイルス2型（severe acute respiratory syndrome coronavirus 2: SARS-CoV-2）と命名[18]され，WHOは2月11日にSARS-CoV-2感染症をCoronavirus Disease 2019（COVID-19）と命名[19]した。その時点で中国内の罹患者は既に7万5千名を超えており，WHOは疾患名の決定と共にパンデミックを宣言すべきであったが，Tedros事務局長がこのタイミングも逃したことにより，COVID-19は急速に全世界に拡大してしまった。2月20日には世界的に権威がある医学誌New England Journal of Medicine（NEJM誌）に中国で発生したCOVID-19の脅威を啓発する論文[20]が掲載され，世界の医学界がこの未経験の感染症に協力して対応することを表明したことにより，その後はNEJM誌を始めとして世界の主要な医学雑誌[21]に掲載されるCOVID-19関係の論文や記事は，全て購読者以外でも自由にアクセスし閲覧できることとなった。NEJM誌の2月28日のオンライン版にはBill & Melinda Gates財団として，Bill Gates自身が“100年に一度のパンデミック”という表題の見解[22]を寄稿しており，指導者が即刻取り組むべき行動を列挙した後に，その結語として“無駄にできる時間は無い”と述べている。

2月29日のWHOによる集計[23]では，世界の罹患者は累計85,403名に達しており，中国の79,394名と53か国の5,304名，それに加えてダイヤモンド・プリンセス号の国際船客・乗員705名という内訳であったが，韓国が3,150名，イタリアが888名，イランが388名，日本が230名，シンガポールが98名，米国が62名，ドイツとフランスが57名ずつ，スペインが32名などの累積罹患者数となっていた。

2）COVID-19のパンデミック

全世界でCOVID-19感染が確認された国・地域が2020年3月8日には100に達し，累計罹患者数は10万人を超えた[24]ため，パンデミック宣言を躊躇していたWHO事務局長も，3月11日には世界的なパンデミックであることを認め，「国際的に懸念される公衆衛生上の緊急事態」に相当するとの宣言[25]を行った。パンデミックが宣言されると，それに対応する措置は国によって異なるが，国際間の旅行者の制限や検疫体制の強化を図ることとなり，観光立国を目指していた日本などの国々は経済的に大きな痛手を被ることとなった。特に，COVID-19の原発国である中国の累積罹患者数は3月12日に8万名を超えており，世界各国が中国からの旅行者の入国を拒否するようになっ

たが，中国の実際の罹患者は公表数の10倍以上であると推定されており，旧暦の新年に当たる春節（1月25日～31日）には海外渡航を含めて延べで20億人以上が移動していたため，国内外に広く新型コロナウイルス感染症が拡散されてしまっていた。

日本においては，3月13日に「新型インフルエンザ等対策特別措置法（平成24年法律第31号）」の付則第一条の二として「新型コロナウイルス感染症に関する特例」を制定[26]し蔓延に備えたが，国内の累積罹患者は既に675名となっていた。政府は，3月26日に同法に基づき内閣官房に「新型コロナウイルス感染症対策本部」を設け，3月28日に「新型コロナウイルス感染症対策の基本的対処方針」を発出して官庁間を越えた体制による対応を促した。しかしながら，国内での感染拡大と国外からの感染者の入国の増加を抑えるために，4月7日より大型連休が明ける5月6日の間に緊急事態措置を実施せざるを得ない事態を迎えてしまい，東京，埼玉，千葉，神奈川，大阪，兵庫及び福岡の1都1府5県に緊急事態宣言を発出[27]した。

米国では国内の累積罹患者が1,200名を超えた時点でCOVID-19に関する国家非常事態宣言[28]が発出され，国民の間で警戒感が高まったと伝えられたが，3月20日に罹患者が10,000名を超えた後は急増し，23日には31,573名，25日には51,944名，27日には68,334名となり，28日に85,228名となった時点で中国とイタリアを上回り，累積感染者数が世界で最多[29]となった。

その後，米国と欧州各国で罹患者が急増し，3月31日には全世界の累積罹患者は約75万人に達し，米国140,640名，イタリア101,739名，スペイン85,195名，ドイツ61,913名，フランス43,977名，イラン41,495名などとなっていたが，中国では既に第一波のピークを過ぎていて，新規罹患者が減少し始めており累積罹患者は82,545名となっていた。世界の累積罹患者は，4月2日に100万人，16日に200万人，28日に300万人，5月12日に400万人，5月21日に500万人を超えており，その後，6月29日に1,000万人，8月11日に2,000万人，10月20日に4,000万人，12月1日に6,000万人，12月31日に8,000万人を超えている。増加の様子をグラフにすると下に凸のカーブを描いているが，顕著なプラトーは認められず，必ずしも第一波，第二波，第三波と明確に区分することはできない。敢えて区分するならば，5月20日頃に第一波が収束傾向を呈し，6月15日頃から第二波が始まり，第二波が収束しないうちに10月20日頃から第三波が始まり現在に至っているように見受けられる。

COVID-19は短時日の間に世界の220以上の国／地区に拡散しており，2021年1月31日までに1億311万人が罹患（罹患率1.31%）し，そのうちの222万人が死亡（死亡率2.16%）するという破滅的な被害[30]を及ぼしている。主なCOVID-19感染国の累積罹患者数と死亡者数を表1に示したが，最も厳しい状況にあるのが米国であり，既に人口3億3,100万人の12.5人に1人に相当する2,667万人が罹患（罹患率8.1%）し，45万人が死亡（死亡率1.7%）しており，一時は毎日の新規罹患者が25万人に達していたが，現在は7万人以下の発生に抑えられている。第二のインドでは罹患者が1,074万人，死亡者は15万人を超えており，第三のブラジルでは罹患者が917万人，死亡者は22万人を超えている。第四のロシアでは罹患者が383万人と多いが，死亡者は7万人に抑えられていると報告されている。欧州においても第二波，第三波の流行が認められており，英国は370万人，フランスは310万人，スペインは280万人，イタリアは250万人，ドイツは220万人を超える累積罹患者数に達しており，5～10万人の死亡者が記録されている。表1には罹患者数が100万人を超えた19か国について人口を記載して罹患率を算出しているが，全世界の罹患率は1.31%である

表1.　世界のCOVID-19罹患者と死亡者の状況（2021年1月31日現在）

順位	国名	人口	罹患者数	罹患率(%)	死亡者数	死亡率(%)
01	米国	331,002,651	26,675,015	8.06	450,403	1.69
02	インド	1,380,004,385	10,747,091	0.78	154,312	1.44
03	ブラジル	212,559,417	9,176,975	4.32	223,971	2.55
04	ロシア	145,934,462	3,832,080	2.63	72,697	1.90
05	英国	67,886,011	3,796,088	5.59	105,571	2.78
06	フランス	65,273,511	3,177,879	4.89	75,862	2.39
07	スペイン	46,754,778	2,809,021	6.01	58,573	2.09
08	イタリア	60,461,826	2,541,780	4.20	88,279	3.47
09	トルコ	84,339,067	2,470,901	2.93	25,865	1.05
10	ドイツ	83,783,942	2,217,234	2.65	57,512	2.59
11	コロンビア	50,882,891	2,086,806	4.10	53,650	2.57
12	アルゼンチン	45,195,774	1,922,264	4.25	47,931	2.49
13	メキシコ	128,932,753	1,841,893	1.43	156,579	8.50
14	ポーランド	37,846,611	1,508,679	3.99	37,082	2.46
15	南アフリカ	59,308,690	1,449,236	2.44	43,951	3.03
16	イラン	83,992,949	1,411,731	1.68	57,889	4.10
17	ウクライナ	43,733,762	1,216,278	2.78	22,628	1.86
18	ペルー	32,971,854	1,133,022	3.44	40,857	3.61
19	インドネシア	273,523,615	1,066,313	0.39	29,728	2.79
37	日本	126,476,461	383,083	0.30	5,546	1.45
83	中国	1,439,323,776	89,430	0.01	4,636	5.18
86	韓国	51,269,185	77,850	0.15	1,414	1.82
	全世界	7,843,089,447	103,112,368	1.31	2,228,192	2.16

人口：United Nations Population Division の直近の推計
罹患者数・死亡者数：Worldometer の公表情報

のに比して，米国の8.1%, スペインの6.0%, 英国の5.6%, フランスの4.9%, アルゼンチンの4.3%, イタリアの4.2%など3倍以上の罹患率となっている国々では，ロックアウトや外出制限などの感染拡大防止策を講じているが，感染を制御できない状況である。一方，罹患者中の死亡者の比率をみると，メキシコの8.5%という例外的な高率もあるが，イラン，ペルー，イタリア，南アフリカ，インドネシア，英国，ドイツ，コロンビア，ブラジルなどでも2.5%以上の死亡率となっており深刻な状況である。

3）我が国の最近の状況

我が国は，大きな第三波に襲われており，1日の新規罹患者が3,500名を超える状況となったため，2021年1月8日に東京都と千葉・神奈川・埼玉の3県に発令された非常事態宣言が1月14日には京都府および大阪府と栃木，岐阜，愛知，兵庫，福岡の5県に拡大して発令[31]され，飲食店の営業時間短縮や在宅勤務と時差出勤の推進が要請されている。1月31日までに，世界で37番目に多い38万3,000人の罹患者を記録しており，死亡者は5,546人（死亡率1.45%）と少なく抑えられているが，感染力が上昇した変異株の海外からの侵入も認められており，短時日のうちに感染拡大を阻止することができるか難しい状況となっている。政府はCOVID-19感染拡大を阻止するために「新型インフルエンザ等対策特別措置法」とその施行令や「感染症の予防及び感染症の患者に対する医療に関する法律」（通称「感染症法」）の改正[32]を行

い,「新型コロナウイルス感染症対策の基本方針」を改訂[33]して効果的な対応策を講じることを試みているが，繁華街の人出や通勤時の混雑が予期するほどには減少しておらず，新規罹患者数の減少は緩徐であって，医療施設の診療態勢の改善は実現していない。

2020年12月上旬より英国において顕在化したSARS-CoV-2変異株[34]は，従来株に比して感染力が1.7倍に上昇していると報じられており，既に他の国々へも拡散して罹患者の急速な増加を引き起こしている。CDCの資料[35]によると，変異株は12月末には米国でも検出されており，英国の研究者が感染性のみならず死亡率を上昇させる危険性もあると警告しているとされている。英国以外にも，南アフリカでは異なる型の変異株が12月中旬に出現して他国へ拡散しており，ブラジルで検出された他の変異株は2021年1月にブラジルから日本や欧州の国々に拡散していると伝えられていて，各変異株の伝播力と病原性の強弱や普及し始めたワクチンの効果に対する影響などが広範に検討[36]されている。

2. COVID-19に対する治療薬とワクチンの現状

1）治療薬の探索と緊急時使用許可

COVID-19が1年を超える長期間にわたって全世界に蔓延し，沈静化の様相を呈さない原因として，その感染力の強さと，有効な治療薬の欠如が挙げられる。痘瘡や各種の出血熱のように高熱などの激しい症状を呈して短時間の中に死亡に至る劇症型の感染症ではないが，症状が進むと重篤な呼吸器不全や血栓症[37,38]を起こして死亡する疾患であり，回復後に長期間にわたって著しい倦怠感，脱毛症[39]，循環器障害[40]，記憶力低下，嗅覚・味覚障害[41]などの多様な後遺症〔post-acute sequelae of SARS-CoV-2（PASC）又は chronic COVID syndrome（long COVID）と呼ばれる〕に悩まされる症例も多数報告されている。現在までに，対症療法としてデキサメタゾン等のステロイド剤による抗炎症治療[42]が症状の緩和に有効であるとされているが，SARS-CoV-2ウイルスの増殖や細胞への結合または細胞内侵入を抑制する有効な治療薬は確認されておらず，その開発が望まれている。しかしながら，SARS-CoV-2ウイルスを標的として全く新規な治療薬を創製するには，探索系の構築から始めて年単位の研究開発計画を立てる必要があり，短時日の間に数十万人の新規患者が発生する急性疾患のパンデミックに対応することは不可能である。

そこで，既存の医薬品の中からCOVID-19に対して少しでも治療効果または症状緩和効果のある成分を探索[43]する試みが行われてきた。「別の目的で使用する」という意味の“repurposing”という用語が使われるが，かつて，2002年に中国広東省で発生しベトナムやカナダで8,000名を超す罹患者と770名を超す死亡者を記録したSARS，および2012年にサウジアラビア，ヨルダン，アラブ首長国連邦，カタールを含む中東諸国で発生しフランス，ドイツ，イタリアなどでも患者が認められた中東呼吸器症候群（MERS）の流行において，既存の抗インフルエンザ薬などによる治療が試みられたことにならって，今般のCOVID-19に対しても既承認医薬品の中に治療薬を探索[44]する試みが繰り広げられている。

米国のClinicalTrials.govは，米国立医学図書館（U.S. National Library of Medicine）が運営する治験登録サイトであるが，官報（Federal Register）で告示[45]されている規定に従って，登録時に条件を満たしているか否かの審査が行われ，登録事項がリアルタイムで頻繁にアップデートされることから，世界で最も信頼され利用されているサイトである。COVID-19を対象疾患として，2020年4月20日までに同サイトに登録された治験は557

件605課題あったが，抗マラリア薬であるヒドロキシクロロキン及びクロロキンが79件，抗リウマチ薬のトシリズマブが9件，抗インフルエンザ薬のファビピラビルが5件，抗エイズ薬のロピナビル・リトナビル配合剤が4件，エボラ出血熱治療薬としてGilead社が開発中のレムデシビル9件，多発性硬化症治療薬のインターフェロンβ1が9件などであった。本総説の主題であるイベルメクチンは，この時点では，イラクのBaghdad大学がヒドロキシクロロキンとアジスロマイシンの併用症例にイベルメクチンを上乗せした場合の効果を調べる試験[46]を登録しており，その他にはエジプトのTanta大学が他剤との組み合わせの相違による3件の試験を登録しているだけであり，その後に50件を超える治験が行われるとは想像もしていなかった。

そのような治験の進行とは別に，米国の医薬品食品局（U. S. Food and Drug Administration：FDA）では，2020年3月28日に“repurposing”医薬品であるクロロキンとヒドロキシクロロキンの2成分を，前述のHHSに拠る緊急対応体制に基づく緊急時使用許可（Emergency Use Authorization; EUA）[47]という特別許可を与えてCOVID-19の治療と予防に使用することを可能とした。なお，その同じ日に，米国の累積罹患者数が中国及びイタリアを上回り世界最多となっていたため，通常の医薬品承認審査の10分の1程度の手間と時間で新規医薬品の臨床使用を可能とするEUA制度の活用が称賛された。その後，米国ではEUAに拠り5月1日にレムデシビル[48]，8月23日に回復期患者血漿[49]，11月9日にEli Lilly社がカナダのAbcellera Biologics社と共同開発したモノクローナル抗体医薬バムラニビマブ[50]，11月21日にはRegeneron社が開発した抗体カクテル[51]などをCOVID-19の治療に使用することが可能となった。ところが，EUA審査には有効性と安全性を十分に証明するだけの資料は提供されておらず，政治的・経済的な影響を受けて早急な審査が行われたこともあり，使用許可を受けた医薬品には必ずしも期待されたほどの臨床効果が得られないものがあることが判明した。ヒドロキシクロロキン及びクロロキンについては，EUA発出から3カ月に満たない6月15日に，FDAはNews ReleaseによりEUAの取り消しを発表した。WHOによるSolidarity trialと名付けた大規模な治験[52]などの成績に基づいて，ヒドロキシクロロキン及びクロロキン，ロピナビル・リトナビル配合剤，トシリズマブ，インターフェロンβ1などは，COVID-19の治療薬としては効果が限定的であるか，もしくは無効であると結論付けられている。なお，モノクローナル抗体及び回復期患者血漿の効果については否定的な試験結果の報告もあったが，最近，大規模な試験において肯定的な成績が得られたとの報告が出されている。

デキサメタゾンはEUAの対象とはされていないが，NIHや米国感染症学会（IDSA）のCOVID-19治療ガイドライン[53,54]では使用が推奨されている。デキサメタゾンをEUA指定しなかった理由として，既にFDAの承認を得ている医薬品であり，COVID-19重症患者の肺炎症の治療は“適応外（off-label）使用”として許されるとの判断と，同医薬品は以前から一般薬として広く使用されており，COVID-19への適応拡大のための煩雑な申請手続を行う製薬企業は無いと判断したためであると説明されている。ヒドロキシクロロキンも長期間にわたって臨床使用されてきておりジェネリック製品が多いのであるから，同様に“適応外使用”としていればEUA指定の取消しという事態は避けられたのであるが，緊急時の混乱のために異なる取り扱いがなされたことに批判が出されている。

なお，レミデシビルは10か国60施設で組織するAdaptive COVID-19 Treatment Trial（ACTT-1）Study Groupがランダム化二重盲検のプラセボ対照比較試験を遂行（NCT04280705）しており，そ

の最終報告[55]では平均回復期間が試験群541名で10日，対照群521名では15日であって，レムデシビルが優れていることが有意（$p<0.001$）に示されたとしており，その成績を受けてFDAではレムデシビルの取扱いをEUA指定から正式承認医薬品へと変更[56]した。ここで，EUA指定はHHSが発する緊急対応体制の下においてのみ有効であり，緊急事態から平時に戻るとEUA指定医薬品は使用できなくなることを留意しておかなければならない。

2）ワクチンの開発と臨床使用

2020年4月30日までにClinicalTrials.govに登録されたワクチンの治験は10件であったが，後に開発に成功したModerna社のmRNAワクチン，Oxford大学とAstraZeneca社の共同研究によるベクターワクチン及びPfizer社とBioNTech社の共同開発によるmRNAワクチンの3件の他に，米国とカナダのベンチャー企業によるワクチンが1件ずつと中国の企業によるものが5件登録されていた。また，全く新しい試みとして，COVID-19に罹患して治癒した患者から得た回復期患者血漿（convalescent plasma）の臨床効果を検討する試験が18件登録されていた。

COVID-19対策の最重要課題とされていたワクチンの研究開発は順調に進み，米国においてはFDAが12月12日にPfizer社/BioNTech社のBNT162b2，次いで12月18日にModerna社のmRNA-1273の2品目のワクチンにEUAを発出しており，感染する危険性が高い医療従事者や，感染すると重症化する可能性が高い高齢者などから接種が始められている。英国においては12月30日にAstraZeneca社のAZD1222が承認されて接種が始まっている。欧州連合（EU）では12月21日にBNT162b2を承認し，2021年1月6日にmRNA-1273を承認していたが，AZD1222の承認は供給量の契約などで問題が生じ，承認は1月29日まで遅延した。ロシアや中国でも独自に開発したワクチンの接種を開始したという情報が伝えられており，上記の3社のワクチンの供給契約が締結できていない途上国などに供給することで“ワクチン外交”と呼ばれる状況が生じている。イスラエルは，国家危機管理の視点から，極めて早い時期にワクチンの入手に関する契約を締結しており，世界で最も早くワクチン接種が普及していることを広報している。WHOは，“COVAX”プログラムによりCOVID-19に対するワクチンを買い上げ，自国内で接種するワクチンを入手できない途上国への供給を目指しており，既に2020年12月31日にPfizer/BioNTech社製のワクチンを緊急使用医薬品リストに収載していたが，2021年2月15日にAstraZeneca/SKBio（韓国）社製のワクチンを第二のワクチンとして収載[57]した。

FDAは2021年2月27日に米国で3番目となるCOVID-19ワクチンをEUA許可した。発表[58]によると，承認されたのはJanssen COVID-19 Vaccineであり，アデノウイルス26型をベクターとしてSARS-CoV-2のスパイクタンパクをコードするDNAをヒト体内に注入することにより，ヒトはそのスパイクタンパクを体内で作ることにより抗体が産生される。適応は18歳以上に限られているが，通常の冷蔵庫で3カ月の保存が可能であることと，1回の接種で十分な抗体が産生されることが特徴とされている。安全性に関しては，約2万2千人の接種で特別な副反応は認められておらず，有効性に関しては約1万9千人の接種で中等症から重症の発症を67%抑止した。重症から重篤への変化に対しては接種14日後で77%，28日後で85%の抑止効果が認められたとされている。

ワクチンの開発は，その有効性と安全性及び獲得免疫力の持続性などの確認には数年間の試験が必要であり，本来は，今般のCOVID-19のような急速なパンデミックに対応して短時日のうちに開発することが可能なものではないが，緊急時の対

応として，安全性と有効性が確認されていない状況下に，それらの使用が許可・承認されたのである。しかしながら，ワクチンの接種が一般的に行われて，世界各国の国民がCOVID-19に対する免疫を獲得するまでには長い期間が必要であり，獲得した免疫が長期間にわたって持続するとは限らないために，有効なCOVID-19の治療薬の開発は必須であることが唱えられている。

英国において感染性が1.7倍に変異したSARS-CoV-2変異株による感染が確認され，12月20日に欧州疾病予防制御センター（ECDC）から警告が発出[59]されたが，解析の結果，その変異は9月20日にまで遡ることができ，欧州における10月以後の第二波の急速な拡大の原因となった可能性が報告されている。南アフリカにおいても変異株の出現と急増が認められ，初発例は10月に遡ることができると推定[60]されている。日本においては，12月23日に英国，25日に南アフリカを変異株流行国と指定して検疫を強化したが，12月28日には成田空港検疫所で南アフリカに滞在歴がある患者から変異株が検出されている。ブラジルにおいては，12月20日頃に変異株が検出され感染力がやや強いことが認められたが，そのような変異株が2021年1月10日にブラジルからの渡航者により日本国内に持ち込まれ，検疫により検出[61]されている。

変異株に対してワクチンの防御効果の減弱が懸念されているが，Moderna社は1月25日付で，同社のワクチンは英国型及び南アフリカ型の両方の変異株に対する中和活性が維持されていることを報道発表[62]した。同様に，Pfizer社もBioNTech社との連名で，同社のワクチンは英国型及び南アフリカ型の両方の変異株のキーとなる変異が存在しても抗体産生には影響が無い事を*in vitro*で証明したことを，1月27日に報道発表[63]した。一方，南アフリカでは，英国から供給されたAstraZeneca社製のワクチンが変異株に対する防御効果が弱いことが認められたために，2月7日に同ワクチンの接種を一時停止[64]した。

日本においては，Pfizer社／BioNTech社のmRNAワクチンが2月14日に特例承認[65]されたが，同ワクチンは保管／移送の際には−70℃という超低温に保つ必要があるために，接種に向けて都道府県の市町村レベルでの準備が急ピッチで進められている。年内に7,200万人分の供給を受ける契約が結ばれているが，国内で調達可能な注射器では注射筒内に薬液が残るため，欧米では1瓶で6回の投与が可能であるところを5回しか投与することが出来ないことが判明し，7,200万人分が実際には6,000万人分となってしまう懸念があるため，日本政府はPfizer社と交渉を重ねている。このような不手際の背景には，日本において1948年のジフテリア予防接種禍事件以来，1970年代の百日咳ワクチン，1989年の新三種混合（MMR）ワクチン，最近では2013年のヒトパピローマウイルス（HPV）ワクチンなど，“ワクチン禍”として副反応を訴える否定的な意見が多く，行政サイドが係争問題などで委縮していたことが原因となって，先進国では最もワクチンの研究開発と臨床使用が遅れている国であるとされている事情がある。今回のワクチン薬液の採取の問題でも，その脆弱さが顕著に露見したと評されており，今後は，ワクチンのリスク／ベネフィットの啓発が必須であるとされており，今般のパンデミックのような緊急時において，自国で研究開発と臨床応用が速やかに行えるようなワクチン行政が望まれている。なお，日本感染症学会では，専門家による常設の「ワクチン委員会」からCOVID-19ワクチンの開発状況，作用機序，有効性，副反応，国内での接種等に関して詳しく解説した提言書[66]を発出してワクチンへの理解を促す啓発を行っている。

一方，英国のAstraZeneca社製のワクチンに関しては，2020年8月末より第1相・第2相試験が

行われ接種が終了しており，2月5日に国内での承認申請[67] が行われたが，1億2千万回投与分の供給を受ける契約が結ばれており，その75%以上を国内のJCRファーマ株式会社が原液製造を行い，第一三共株式会社，Meiji Seikaファルマ株式会社，KMバイオロジクス株式会社が原液のバイアル充填から保管・配送業務を行うことが予定されている。Moderna社製のワクチンは，国内開発を行う武田薬品工業株式会社から1月21日に国内における第1相・第2相試験を開始したことが公表[68] されており，6月までに2,000万人分（2回接種），9月までに残りの500万人分の供給を受ける契約が結ばれている。また，武田薬品は，米国のNovavax社が開発中の組換えタンパクワクチンNVX-CoV2373の技術移転を受けて，国内で年間2億5千万回分以上を生産する計画を立てている。同ワクチンは2月20日頃より国内での治験を開始する予定であるが，英国における第3相試験で89.3%の有効性を示しており有望視されている。

政府は，2月9日に内閣官房と厚生労働省とが共同で「新型コロナウイルス感染症に係るワクチン接種について」として，都道府県などの自治体に対してワクチンの確保，流通体制の確保，接種順位の検討，接種体制の整備，副反応への対応，安全対策などの事前準備に関する取り纏め[69] を発出した。また，2月12日に内閣官房の対策本部から「新型コロナウイルス感染症対策の基本的対処方針」の改訂版が公表[70] されたが，2月3日に成立した「新型インフルエンザ等対策特別措置法」等の一部改正に伴い改訂されたものであり，国内のCOVID-19の感染状況やワクチン接種に係る状況，医療機関の状況，国外からの変異株の侵入防止の問題などに関する政府の方針が明確に示されている。さらに，国立感染症研究所からは，「新型コロナワクチンについて」と題する情報提供を開始[71] しており，医療従事者のみならず，一般にも広く正確な情報を伝えることにより，国民のワクチン接種率が高くなることを目指している。

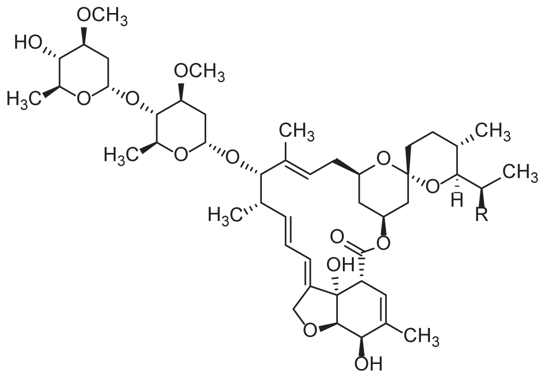
ワクチン接種はCOVID-19感染拡大を抑制する切り札的な対策となるが，政府は2020年度の第三次補正予算案作成の段階で，接種費用を全国統一単価で1回目と2回目の接種ともに2,070円とすることとし，全額を国庫負担とすることを決定した。既に予備費から6,714億円をワクチンの購入費用等に支出することが決定されており，特殊な冷凍庫の購入費用や接種記録システムの構築などの付帯経費で1,314億円，接種を円滑に実施するための地方自治体の体制整備等に776億円など，国家安全保障の観点からの国家予算の歳出であるが，ワクチンで国家を守ることが如何に巨額な歳出を伴うことであるかを実感させられる金額である。ワクチンによる社会防御を行うことは国家戦略として莫大な予算措置を要するが，個人レベルで免疫学的な防御を行うにも高額な医療費が必要とされる。例えば，モノクローナル抗体の1回投与の金額は25万円になるとの推計があり，回復期患者血漿もHIVやHBV及び梅毒などの病原体の迷入否定試験や注入投与の費用が必要である。在宅やホテル収用で経過観察中の軽症者または無症状患者が急変して重篤な症状を呈することもあり，経口投与で治療及び予防の効果が得られるような，廉価で安全な抗感染薬が求められている。

3. イベルメクチンのCOVID-19に対する臨床試験

1）基礎研究の成果から臨床試験計画へ

オーストラリアのRoyal Melbourne病院のCalyたちが，抗原虫薬としてFDAの承認を得ているイベルメクチン（図1）が，*in vitro*においてSARS-CoV-2ウイルスの培養細胞における増殖を抑制することを確認し，2020年4月3日にオンライン公開されたAntiviral Research誌に掲載された論文中でヒトにおけるCOVID-19に対する臨床的有効性を

図1.　イベルメクチンの構造



Ivermectin

(22,23-Dihydroavermectin $B_{1a,\ b}$
B_{1a}; > 80%, B_{1b}; < 20%)

示唆[72]した。同論文の共著者であるMonash大学のWagstaffはウイルス学者であり，2012年にイベルメクチンがHIVやデングウイルスが複製するために細胞核内移行する過程に関与する酵素importin *α*/*β*を特異的に阻害することを発見[73]していたことから，同じRNAウイルスであるSARS-CoV-2に対するイベルメクチンの作用について研究を行ったことは必然的であり，イベルメクチンのSARS-CoV-2増殖阻害を的確に証明した論文であった。この*in vitro*での知見に呼応して，世界各国でイベルメクチンの臨床試験[74]と実際の臨床使用が始まり，現在までに100件以上の臨床試験が実施されてきている。その一方で，Calyらの論文ではSARS-CoV-2の増殖を阻害するIC_{50}濃度が2μM程度であり，イベルメクチン（B1a成分90%以上，B1b成分10%未満）の分子量が873.75であるので，ヒトの血中濃度が約1,750ng/mLに達しなければ抗ウイルス活性は発揮されず，通常の投与量（体重1kg当たり200μg）で得られる最高血中濃度（空腹時投与で約50ng/mL，食後投与で約130ng/mL）から算出すると，その濃度を得るには常用量の15～30倍の投与が必要であり，イベルメクチンをCOVID-19治療薬として用いることは不可能であるという意見[75～78]が多数出され論議が交わされた。それらの論議の中で，イベルメクチンの生体内での抗ウイルス作用はウイルスの複製を抑制するだけではなく，宿主の防御機能の関与を考慮[79]する必要があることなども論じられている。

北里大学では，COVID-19治療薬の早期の発見を目指して，全学的な「COVID-19対策北里プロジェクト」を3月19日に設立していたが，Calyらの論文を受けてイベルメクチンを課題の一つとして取り上げた。SARS-CoV-2ウイルスに対するイベルメクチンの作用について基礎的な検討を重ねていたが，かなりの手応えを得たことにより，イベルメクチンの臨床試験の遂行について検討を始めた。その検討において，米国ClinicalTrials.govに登録される世界の臨床試験の動向は極めて貴重な情報であり，4月13日のイラクのBaghdad大学の最初の登録に次ぐエジプトの3件，インドの1件，米国の2件の大学又は研究所から登録された医師主導型の治験プロトコルは，効果判定の基準として死亡率の減少，集中治療室在室期間の短縮，入院期間の短縮，ウイルス消失までの期間の短縮など数値で表せる客観的な項目を設定することによりバイアスを避けて，実地医療の成果（real-world evidence）を得る工夫をしていることが認められた。

世界のCOVID-19の累計罹患者が4月2日には100万人を超えており，7日には日本国内で緊急事態宣言が発出され，16日には世界の累計罹患者が200万人を超えてパンデミック状態が深刻さを増してきたという状況下に，南米ではイベルメクチンの不法使用や乱用があり，闇市場での取引や動物用のイベルメクチン製剤の服用まで行われたために，米国FDAでは動物用製剤を使用する危険性に関する警告[80]を発出するような事態が起きた。パンデミックは急速に拡大し，4月28日には世界の累積罹患者が300万人を超え，米国の状

況が一層悪化して累積罹患者が100万人を超える状態に陥いり，死亡者が急増した。

北里大学では，先が見えないCOVID-19の拡大阻止に向けてイベルメクチンの臨床効果を検討することが必要であるとの判断に基づき，イベルメクチンの製造販売の先発承認を得ている米国Merck社に対して，日本国内において企業主導型治験を実施するように働き掛けたが，同社は治験を行う意志は無いとのことであり，その結果，国内治験は北里大学が医師主導型で実施することを5月12日に公表[81]した。国内における治験の着手が決定したので，国外における臨床試験の状況を調べたところ，5月25日までにClinicalTrials.govに14件の試験が登録されており，いささか驚かされると共に，定期的に登録状況を調べて整理する必要があることを知った。その時点で登録されていた試験は，米国の2件を除くと，何れも開発途上国であって貧困層の患者を多数抱えており，廉価なイベルメクチンをCOVID-19の治療に用いることが可能となれば，その恩恵は著しく大きいものになることが理解できた。

しかしながら，それら開発途上国の試験のプロトコルをみると，何れも医師主導型であって，資金が少ないために試験の規模は小さく，対象患者のランダム化は行えていても，人手が不足していることを反映して完全な盲検化は行えていないことが認められた。試験結果の判定においても，高価なPCR検査を複数回行うような方法は採用されておらず，酸素要求度の変化や症状改善に至る日数の多少などの費用が低く抑えられる方法で判定を行う傾向が強かった。製薬企業が行う新薬開発であれば，治験に掛かる費用は新薬の販売利益から回収することが可能であるので，費用と人手が掛かる方法であっても積極的に採用されるのであるが，医師主導型では経費の回収を望むことはできず，可能な限り廉価な方法で試験が遂行されることを理解する必要がある。従来の抗感染症薬の臨床開発における企業主導型の治験成績を見慣れている目では，これらの医師主導型の試験成績は見劣りがして，バイアスが掛かっているように見受けられるかも知れないが，試験に携わる医師たちはバイアスを避けることに腐心しており，被験薬の有効性と安全性を真剣に評価しようとしている姿勢を正しく理解する必要がある。利益を目的とせずに，真にCOVID-19患者の治療と発症予防に努力していることを評価しなければならない。

既に医薬品として承認を得ているイベルメクチンなどの既存薬を，医師が臨床において承認適応以外の疾患に対して使用することは“off-label use；適応外使用”として認められていることを，デキサメタゾンのCOVID-19に対する臨床使用に関するFDAの見解として上述したが，多くの臨床医が臨床的な手応え（real-world evidence）を感じて適応外使用している実態を把握して，当該疾患を承認適応とするための方策を規制当局が検討することを求める法律が2016年に米国で制定されており，日本国内でも検討された経緯がある。“21st Century Cures Act”と名付けられたこの法律[82,83]の3章“Development”の準章C “Modern Trial Design and Evidence Development”の節3022には“Real world evidence”が規定されており，節3021にはそのようなreal world evidenceを正当に評価するための“Novel clinical design”を考案するように求めており，既存薬の“repurposing”を目的とする試験によって得られる“real world evidence”を旧態依然たるevidence-based medicine（EBM）に固執した審査により不当に評価しないように戒めている。残念ながら，この法律は米国の政権交代のために実行されず，本来であればその立法意義が最も如実に証明されるはずであったこのCOVID-19パンデミックへの対応に間に合わなかったのである。

2）世界における臨床試験の展開

COVID-19の治療に関しては，試験を登録する機関に登録せずに，医師主導型の臨床試験も多数行われている。イベルメクチンについての最初の臨床試験成績は，6月9日にmedRxivプレプリントで報告された米国南フロリダのBroward健康医学センターのRajterらによる関連4病院からのレトロスペクティブなコホート研究の成果であり，後にpeer reviewを受けて10月13日にはonlineで公表[84]されている。試験の対象はイベルメクチンが投与された173例の試験群と投与されず通常のケアを受けただけの107例の対照群の間の死亡率の比較であり，イベルメクチン投与群の死亡率は15.0%であって，対照群の25.2%とは有意差（p=0.03）をもって改善されたことが示された。このような改善は重症例において顕著であり，イベルメクチン投与49例では38.8%の死亡率であったが，対照群の26例では80.7%であって有意差（p=0.001）をもってイベルメクチン投与群が優れているという成績であった。

著者らは，このRajterらの試験成績が世界で最も悲惨な状況にある米国の中で罹患者も死亡者も多いフロリダ州における検討成果であり，示唆するところが大きいと判断して，その後の世界のCOVID-19に対するイベルメクチンの臨床試験を全て追跡し，イベルメクチンの治療薬としての可能性を探ることとした。最も主要な情報源は米国のClinicalTrials.govであり，定期的に登録試験を収録した。また，WHOには，世界各国の試験登録機関に登録されている試験を収載するデータベース（International Clinical Trial Registry Platform: ICTRP）があり，そこにはClinicalTrials.govに登録の治験に加えて，それ以外の機関に登録されている試験も収載されているので，定期的に登録試験を調査した。意外であったことに，ICTRPには既に11件（インド5件，イラン及びスペイン各2件，ブルガリア及びナイジェリア各1件）の登録があり，その中の7件では既に対象患者の組み入れが始まっていた。その後の登録の推移は，両方の登録機関を合せて5月に5件，6月に18件，7月に7件，8月に12件，9月に5件，10月に3件，11月に5件，12月に5件，2021年1月に8件となっており，1月30日までの集計によるとClinicalTrials.govには21か国の57件（うち2件は中止），ICTRPにはClinicalTrials.govとの重複を外した6か国の36件が登録されてされており，合計で27か国の91件が収録されたが，それぞれの試験の内容を区別して表2に示した。インドにおいて15件の試験が行われており，その中の10件は第2相か第3相の治験であり，5件は観察試験であるが，それらの試験目的をみると治療が12件であり，患者と接触した医療従事者や家族メンバー等の発症を予防する目的が3件となっていた。次に試験件数が多いのはエジプトの12件，次いでイランの10件，ブラジルの7件，アルゼンチンの5件などとなっている。表1で示すように，インドは世界で2番目にCOVID-19の累積罹患者が多く，ブラジルは世界で2番目にCOVID-19による死亡者が多い国であるので，repurposing医薬品としてイベルメクチンを熱心に評価している様子が理解できる。一方，エジプトは累積罹患者数が日本の4割程度でありCOVID-19の問題は余り深刻ではないと見受けられるが，死亡率が5.8%程度であり世界平均の2倍以上であることから，イベルメクチンを治療薬として評価する試験が多数行われていると考えられる。

3）世界の臨床試験成績の調査と解析

著者らは，イベルメクチンのCOVID-19に対する世界の登録試験の内容を調査・解析して総説として纏めることを企画して，2020年10月上旬に執筆に着手したが，その時期の日本国内ではCOVID-19の第二波が収束する様相を呈しており，累積患者数は8万6千名程度で収まっていた。ところが，9月末から10月末までの1カ月間に

表2.　イベルメクチンのCOVID-19に対する世界の臨床試験［2021年1月30日現在］
米国ClinicalTrials.gov（55件）及びWHO ICTRP（36件）に登録の治験

国　名	登録研究件数	治験の相				観察試験件数	試験の目的		試験完了件数
		第一相	第二相	第三相	第四相		治療	予防	
アルゼンチン	5		2	1		2	4	1	4
イスラエル	1					1	1		0
イタリア	2		2				2		0
イラク	2	1	1				2		2
イラン	10		1	9			10		6
インド	15		3	7		5	12	3	1
英国	1			1			1		1
エジプト	12		1	8		3	9	3	2
オーストラリア	1			1			1		0
コロンビア	4		2	2			3	1	0
サウジアラビア	1					1	1		0
ザンビア	1			1			1		1
シンガポール	1			1				1	1
スペイン	4		2	2			3	1	0
タイ	1				1		1		0
トルコ	1			1			1		1
ナイジェリア	1			1			1		1
日本	1		1				1		0
パキスタン	3		1	1		1	3		1
バングラデシュ	4		2	1		1	4		2
フランス	1	1					1		0
ブラジル	7		3	3		1	6	1	0
ブルガリア	1		1				1		0
米国	4		2	1	1		4		0
ペルー	2		2				2		0
メキシコ	4		1	2		1	4		1
レバノン	1					1	1		0
27か国	91	2	27	43	2	17	80	11	21

1万7千人程度の増加であったものが，10月末に累積患者数が10万人を超えた後の11月末までの1カ月間には4万7千人もの増加が認められ，明らかに第三波が襲来した様相を呈していた。世界の罹患者は同年の8月上旬に罹患者数が2,000万人を超えた頃から増加の傾向が強まっており，1カ月の間に1,000万人の増加が認められたが，10月中旬頃[85]よりその増加傾向はさらに強まり，1カ月の間に2,000万人の増加が認められるほどに状況が悪化し始めた。死亡者数も累積で125万人を超えた11月中旬頃より増加傾向が強まり，収束する気配は全く認められなかった。

総説の構想が固まった10月末には，ClinicalTrials.govに登録された試験は44件に達しており，WHO

のICTRPに登録の治験は31件に達していたが，予定の症例数に達して試験が完了していたのは10件であり，結果が公表されていたのは7件であって全体の1割に満ちておらず，それらの公表データから結論を導くのは時期尚早と考えられた。また，調査・解析の対象としていた試験が登録機関に登録されているものに限られており，上述したRajterの論文のような登録されていない臨床試験の成績を収集する方法を考案する必要があった。そのような時期に，イベルメクチンの抗原虫作用以外の多様な作用を解説した総説の著者[86)]であるAndy Crumpからペルー国内のイベルメクチン配布とCOVID-19罹患者数及び死亡者数に関するJuan Chamieの草稿のpeer reviewの相談があり，南米におけるイベルメクチンの広域での使用の実態を知ることができた。次いで，イベルメクチンがSARS-CoV-2ウイルスの赤血球凝集反応を抑えることにより末梢の血栓形成を抑制するという仮説[87)]を提起しているDavid Scheimからコンタクトがあり，米国内でのイベルメクチンのCOVID-19への臨床適応を検討しているグループと連携を図ることが提案された。

4）FLCCC Allianceの活動

米国では，3月28日にクロロキン及びヒドロキシクロロキンに対してEUAが与えられたが，その一方で，バージニア州東バージニア医学校（EVMS）のPaul Marikらの救急救命医学領域の医師10名が4月5日にFrontline Covid-19 Critical Care Alliance（FLCCC）[88)]を設立して，肺炎症状を呈する患者にメチルプレドニゾロンの静注，高用量のビタミンC静注，ビタミンB1, 低分子ヘパリンの併用投与を主な治療薬とし，状況に応じてイベルメクチン，スタチン系高脂血症薬，亜鉛，ビタミンD，ファモチジン，メラトニンを加える“MATH＋”と称するプロトコールによる治療を施行して好成績を挙げ始めた。FLCCCでは南フロリダのRajterらによるイベルメクチンの臨床試験成績が優れていることに注目して，世界各国で進められているイベルメクチンの臨床試験の経過を調査・解析[89)]した結果，罹患早期の患者の外来管理と濃厚接触者の発症予防にはイベルメクチン単剤の投与が十分な効果を示すと判断した。その判断に基づき，FLCCCは10月31日に，イベルメクチンの単回経口投与と感染の拡大を防ぐ目的のマスク使用とを合せて“I-MASK＋”と称する新たなプロトコール[90)]を構築したことを報告し，イベルメクチンがCOVID-19パンデミックを世界的に解決する可能性があることを公表[91)]した。FLCCCより著者らに対して，日本におけるイベルメクチンのCOVID-19に対する臨床試験について問い合わせがあり，北里大学が医師主導型の治験を9月16日に開始したことを回答したところ，今後，緊密な連携を保つことの要請があり情報交換が開始された。

FLCCCのPierre Kory会長は，12月8日に米国議会上院の国家安全・政府問題委員会に証人として召喚[92)]され，イベルメクチンのCOVID-19予防と治療に関する世界の試験成績を説明し，米国における早期の適応拡大を求めた。特に，NIHが定めたCOVID-19治療ガイドライン[93)]には，8月27日にイベルメクチンが収載されたが，そのガイドラインとしての推奨レベルは否定的（against）であり，NIHの影響が及ぶ米国内では医師が自らの判断で患者の状況に応じてイベルメクチンを“適応外使用”することが出来ない状況であることを説明し，その状況を是正することを主張した。その是正を実現するために，FLCCCのPierre KoryとPaul Marik及びInternational Ivermectin Project Team（IIPT）を代表するAndrew Hillの3名は2021年1月6日にNIHのガイドライン委員と会談を行い，イベルメクチンのCOVID-19に対する世界の臨床試験の成績を説明して，“against”の取扱いを止めるように提言した。その結果，NIHは検討を

重ね，1月14日にガイドラインの改訂を公表した。その改訂によると，従来の推奨が“recommends against the use of ivermectin for the treatment”と否定的な記述であったものを，“there are insufficient data……to recommend either for or against the use of ivermectin for the treatment”という中立的な記述に改訂[94] された。

この改訂を受けて，FLCCCでは1月15日に“今やイベルメクチンは医師と処方者の治療の選択肢の一つとなった”という表題を付して，NIHのガイドラインの中でイベルメクチンの取扱いが“upgrade”されたことを報道発表[95] した。さらに，NIHが1月14日に公表したガイドライン改訂の声明文中には事実誤認が多く含まれていることに対して，1月18日に公開声明[96] を追加的に発出した。なお，NIHは更新したCOVID-19治療ガイドラインを2月11日に公表したが，イベルメクチンの項は改訂の検討に用いた臨床試験成績を含めて詳細な文面に書き換えられた。

米国感染症学会（Infectious Diseases Society of America; IDSA）の最近の動きは，そのようなNIHの改訂の動きとは逆になっている。2020年4月27日に発出した最初のガイドライン[97] ではイベルメクチンは対象とされておらず，将来的な検討対象にも含まれていなかったが，2021年2月5日の改訂（Version 3.8.0）[98] において新たに推奨の項目（1月29日作成）を追加した。推奨事項19項目のうちの第18項目に重症の入院患者，第19項目に外来患者に対する治療として，委員会は臨床試験以外の場合にイベルメクチンを使用する事に反対であり，“条件付き推奨，エビデンスの確信性は極めて低い”と判断していると表明した。この表明は，2月18日に発出された最新版（Version 3.10.0）でも訂正されておらず，NIHのガイドラインの改正と整合していない。従来，NIHとIDSAは感染症の診断と治療及び抗感染症薬の臨床評価法に関して協調してきており，共通の考え方に基づいてそれぞれの活動を行ってきている。政府の研究行政機関であるNIHと専門学会であるIDSAが相違するガイドラインを示す事は，世の中の混乱を招くこととなる。今般のIDSAのガイドラインの発出が，NIHによるガイドライン改訂の後であるのに，NIHの改訂の努力を根本的に否定していることは混乱を招く原因となっている。臨床現場の医師が，IDSAガイドラインに従ってイベルメクチンを投与しない場合に起こるトラブルを想定すると，早急にNIHのガイドラインに合わせた改訂を行う必要があると思われる。

また，FLCCC Allianceは世界で行われているイベルメクチンのCOVID-19に対する臨床試験の調査・解析の結果を要約して公表している。最初の要約は2020年12月22日に公表されたが，その内容は適時アップデートされており，本総説の著述の時点では2021年1月11日の更新情報[99] が加えられている。同要約は極めて明確・簡潔に世界の情勢を取り纏めているので，その一部を表3として提示する。イベルメクチンの予防目的の8件と治療目的の19件の合計27件の臨床試験に組み入れられた合計6,612患者における成績に基づいて，イベルメクチンがCOVID-19への曝露者の発症を予防し，COVID-19患者の回復を早め，入院の必要性と死亡率を減少させるとの結論を述べて，COVID-19に対するイベルメクチンの臨床使用を促している。

そのように蓄積された臨床試験の成績に基づき，FLCCC Allianceは1月23日にOxford大学が公表したイベルメクチンの臨床試験について，その翌日にプロトコルの再検討を求める公開書状[100] を提示した。同書状の主張は，既に適応外使用が認められている既存薬の試験において，対照群患者にプラセボを与えることは，ヘルシンキ条約の根本理念である臨床試験対象患者の生命と健康を確保するという精神に反しているというものであり，イベルメクチンはCOVID-19に対する

表3. FLCCC Allianceが提示するイベルメクチンのCOVID-19に対する臨床試験から得られたエビデンスの要約

イベルメクチンの特徴

1）SARS-CoV-2，インフルエンザを含む多くのウイルスの複製を阻害する
2）多種多様な機序による強力な抗炎症作用を有する
3）動物試験においてウイルス量を減少させ臓器の損傷を防ぐ
4）曝露前又は曝露後の COVID-19 伝播を防ぐ
5）COVID-19 患者の回復を早め，入院の必要性と死亡率を減少させる
6）感染が広範に拡がっている地域で著しく低い致命率を導く

COVID-19 におけるイベルメクチンの効果を支持する根拠

COVID-19 予防における比較試験（8 件の治験が完了）
・3 件の RCT：統計的に有意な大幅な伝播率の減少；合計 774 患者
・5 件の OCT：統計的に有意な大幅な伝播率の減少；合計 2,025 患者
COVID-19 の初期及び入院患者の治療における比較試験（19 件の治験が完了）
・5 件の RCT：回復に至るまで又は入院の期間の大幅で顕著な減少；合計 774 患者
・1 件の RCT：悪化／入院必要の率の大幅で統計的に有意な減少；合計 363 患者
・2 件の RCT：ウイルス量，嗅覚異常期間，咳又は回復時間の顕著な減少；合計 85 患者
・3 件の RCT：死亡率の大幅で顕著な現象；合計 695 患者
・3 件の OCT：大幅で統計的に有意な死亡率の減少；合計 1,688 患者
〔RCT：ランダム化比較試験，OCT：観察的比較試験。全ての試験が有益であることを示している。RCT と OCT は同様な傾向と大きさであり，ほとんど全てが統計的に有意である〕

現在までの COVID-19 におけるイベルメクチンの臨床試験の数と患者数

・合計で 6,612 患者における 27 比較試験が，良く一致した対照群を用いて完了している
・2,500 患者以上における 16 治験が，プロスペクティブなランダム化比較試験である
・27 治験の中の 11 件（3,900 患者）が査読を受けて雑誌掲載され，残りはプレプリントである

多数の臨床試験において既に有効性が示されているので，標準治療法と見做すべきであり，試験のデザインをプラセボ対照比較試験とはせずに，イベルメクチンの投与時期，投与量又は治療期間を比較するような倫理的な設定とするように変更を求めるというものであった。

5）臨床試験成績のメタ分析

今般のCOVID-19パンデミックにおいて，医学及び自然科学研究の領域に起きた大きな変化は情報の公開であった。以前より，得られた試験成績を一刻も早く公開することが求められており，多くの専門雑誌や学会誌において冊子体として出版する前にadvanced online publication（AOP）とかelectronic publishingと呼ばれるオンラインサービスによる早期公開が競って行われてきていた。冊子体を刊行せずにオンライン公開のみの専門雑誌も重用されて，研究成果の公表も多様になってはいた。COVID-19パンデミックが宣言されてから1年を経過するかどうかという今日までに，例えばPubMedでCOVID-19及びSARS-CoV-2の文献検索を行うと10万件以上がヒットする。そして，その中の多くがpreprintと呼ばれる論文審査（peer review）以前の速報である。世界各地で第一波，第二波，第三波と流行の波があり，ワクチンの開発や変異ウイルスの出現，治療薬候補の登場と退場など目まぐるしく変化している中で，競合する領域の研究成果は，数カ月掛かる査読を経て冊子体としての公表まで待つことはできず，必然的にpreprintで公表を済ませておき，後に査読を経て

公式の論文として残されるという経緯を踏む場合が多くなる。

イベルメクチンのCOVID-19に対する臨床試験成績の大部分がpreprintとして公表され，その中の20件ほどが論文審査を経て公式な論文と認められているが，その内容はpreprintと大幅に変更されてはいない。論文審査を受けて冊子体に掲載された論文でも後に撤回されるものもあるので，必ずしもpreprintによる発表がエビデンスの確信性に乏しいという規制当局の論議は正しくはないと思われる。あくまでも，早期の公表を目的とする論文掲載方式の相違と考え，エビデンスの確信性については論文に記述されているプロトコルや結果の解析などを総合的に評価することにより判断すべきである。

そのようなpreprintで発表されるイベルメクチンのCOVID-19に対する臨床試験成績を丹念に探して整理・解析していたところ，2020年11月26日にweb上に設けられた“@CovidAnalysis”と称するTweetサイトを見出した。同サイトの第1版として19件の臨床試験（うち，ランダム化比較試験は8件）のメタ分析が棒グラフとフォレストチャートで表示されており，著者らのデータ収集には極めて有力な情報源であると判断された。このサイトでは，世界の研究者により新たな試験成績が順次追加され，メタ分析が重ねられている。例えば第2版は12月4日に22件の試験のメタ分析に更新され，12月16日の第6版では26件の試験のメタ分析に更新されていた。このサイトから得られる情報は多大であり，世界各国でイベルメクチンのCOVID-19への臨床使用を試みている医療関係者が協力して，リアルタイムの一大データベースを構築してきている。そのサイトの情報が，2021年2月27日には第37版[101]となり42件の臨床試験の対象患者14,906名についてメタ分析（うち，ランダム化比較試験21件，対象患者2,869名）が行われているが，早期治療では83%，後期治療では51%，発症予防では89%の改善が認められており，この42件の試験成績に基づいてイベルメクチンが優れているという間違った判断を起こす確率は4兆分の1と推測されるとされている。

一方，WHOのコンサルタントで英国Liverpool大学薬理学講座のAndrew Hillが代表を務めるIIPTでは，13か国40名のメンバーが自らの治験組織で行った18件（対象者合計2,282名）の臨床試験成績を持ち寄り，解析に供する項目や解析方法について検討を重ねた上でメタ分析[102]を行った結果を報告している。また，その中の6件の中等症から重症患者を対象としたランダム化試験のメタ分析では，イベルメクチン群の死亡率14/650（2.1%）が対照群の死亡率57/597（9.5%）と比較して有意（$p=0.0002$）に低く，臨床的な改善に優れ，入院期間が短いことを認めている。Hillからの私信によると，IIPTは定期的な会合を催しており，2月5日には6件の臨床試験の約4,000症例分のデータが追加され，3月初旬までにはさらに約2,200症例分，4月にはさらに約5,000症例分の臨床試験データが追加されると予測されている。それらのデータを得る国／地域の中で先進国は英国，フランス，スペインの3か国のみであり，他の10か国は途上国である。先進国ではワクチンや高度の科学技術により創製された全く新規の抗ウイルス薬の臨床試験が行われており，既存のrepurposing薬であるイベルメクチンの適応拡大を目指す企業や組織が存在していない。途上国においては，廉価で入手が容易であるイベルメクチンでCOVID-19に対応できるのであれば，国内の貧困層における治療などのメリットが大きいとの理由から，真剣な検討が行われている。なお，日本については，北里大学が医師主導型治験を実施しており，その成績が得られた後にIIPTの解析に加えることとされている。

このようなメタ分析の結果を入手して，それまでに収集した臨床試験情報と照合していた折に，

さらに詳しい専門家によるメタ分析結果が公表[103]された。英国の医学統計を専門とするコンサルタント会社であり，WHOのデータ解析のコンサルテーションも務めているThe Evidence-Based Medicine Consultancy Ltd（EBMC）のTeressa LawrieがFLCCCによる推奨事項を裏付ける目的で専門的なメタ分析を行った。FLCCCが取り上げている27件の臨床試験の中の分析に耐えうる15件についてバイアスが低い6件と中等度の9件など詳細な検討に基づいて，死亡率，症状改善，症状悪化，回復に要した期間，PCR陰性化までの期間，入院期間，ICU入室又は人工呼吸器装着の必要性，重篤な副作用等についてフォレストプロットを用いて報告を行っているが，副作用を除いて全ての解析においてイベルメクチン群が優れているとの結論が得られており，同じ試験成績を用いて評価を行ったNIHの委員会とは明らかに異なる結論となっていた。

6）登録されている臨床試験の成績

2021年1月末には，ClinicalTrials.govに登録の治験は55件（他に4件の除外があった），それら以外にWHOのサイトに登録の治験が36件あって，合計で91件の治験が登録（表2）されており，既に21件の治験が完了しており，その中の18件は結果が公表されている（表4）。表中の掲載順は治験登録の日付順としており試験内容と判定項目及び試験結果を簡単に記載しているが，18件の試験[104〜121]のほとんどがCOVID-19対策に苦慮している途上国で実施されていることに注目する必要がある。試験が小規模であるので短期間に完了するという理由はあるが，可能な限り早期に試験を完了してイベルメクチンの有効性を確認したいという切実な希望が試験の進行を促していると考えられる。

表中の18件の試験の中で，13件は判定項目についてイベルメクチン試験群が対照群に比して有意差をもって優れていたという結果である。試験規模やマスク化の有無及び判定項目についてバイアスが掛かっているという懸念が出されているが，COVID-19のような急性疾患のパンデミック状態においては，患者の状態の急速な悪化と改善

表4.　公表されている登録治験の成績の要約（2021年2月10日現在）

	治験登録番号	筆頭著者	国 名	試験内容	試験期間	判定項目	試験群(患者数)	対照群(患者数)	検 定
01	NCT04343092	Gorial FI	イラク	第1相	4/18 – 6/1	入院期間(日)	7.62±2.75(16)	13.22±5.90（70）	p=0.00005
02	NCT04381884	Krolewiecki A	アルゼンチン	RCT 第2相	5/18 – 9/29	ウイルス消失	72% (30)	42% (15)	p=0.004
03	NCT04390022	Chaccour C	スペイン	RCT 第2相	7/31 – 10/9	症状改善(日)	Σ=72 (12)	Σ=158 (12)	p<0.001
04	NCT04392713	Bukhari KHS	パキスタン	RCT	3/15 – 6/15	ウイルス消失	37/41 (90.2%)	20/45 (44.4%)	p=0.001
05	NCT04399746	Espitia-Hernandez G	メキシコ	予備試験	5/15 – 6/10	症状残存	0/28 (0.0%)	7/7 (100%)	
06	NCT04422561	Shouman WM	エジプト	RCT 第3相	5/31 – 7/27	発症予防	15/203 (7.4%)	59/101 (58.4%)	p<0.001
07	NCT04425850	Carvallo HE	アルゼンチン	予見観察	6/1 – 8/10	発症予防	0/131（0.0%）	11/98（11.2%）	p<0.0001
08	NCT04425863	Carvallo HE	アルゼンチン	予見観察	5/1 – 8/30	死亡率	1/167 (0.59%)	全国平均 2,1%	
09	NCT04434144	Chowdhury AT	バングラデシュ	観察試験	5/2 – 6/5	症状改善	41/60 (63.3%)	30/56 (53.57%)	
10	NCT04446429	Cadegiani FA	ブラジル	RCT	6/2 – 12/11	入院措置	0/110 (0.0%)	27/137 (19.7%)	p<0.001
11	NCT04523831	Mahmud R	バングラデシュ	RCT 第3相	6/1 – 9/10	症状改善	111/183 (60.7%)	80/180(44.4%)	p<0.03
12	NCT04591600	Hashim HA	イラク	RCT 第2相	6/1 – 10/19	症状悪化	3/70 (4.28%)	7/70 (10.0%)	p>0.05
13	NCT04646109	Okumus N	トルコ	RCT 第3相	5/11 – 9/2	症状改善	14/30 (46.7%)	11/30 (36.7%)	p=0.43
14	NCT04668469	Elgazzar A	エジプト	RCT RCT	6/8 – 10/30	症状改善 発症予防	193/200 (96.5%) 2/100 (2.0%)	124/200 (62.0%) 10/100 (10.0%)	p<0.001 p<0.05
15	IRCT20200408046987N1	Niaee MS	イラン	RCT 第3相	6/1 – 7/15	死亡率	4/120 (3.3%)	11/60 (18.3%)	p=0.001
16	IRCT2011122400850N3	Rezai M	イラン	RCT 第3相	5/21 – 8/22	症状消失(日)	4.1 (51)	5.2 (52)	p=0.018
17	ISRCTN40302986	Babalola OE	ナイジェリア	RCT 第3相	4/23 – 10/6	ウイルス消失	5.33 日(42)	9.15 日(20)	p<0.01
18	CTRI/2020/06/026001	Mohan A	インド	RCT 第3相	6/25 –	退院不可	2/40 (5.0%)	6/45 (13.3%)	p=0.27

の差は明確であり，対照群との相違も明らかであるので，通常の慢性疾患に対する医薬品の臨床試験におけるようなバイアスは掛かる可能性は低いと考えられる。最も可能性が低いと考えられるバイアスは，“publication bias”と呼ばれるものであり，一般にポジティブな結果しか報告されずネガティブな結果は葬り去られると説明されているが，表4にある登録治験の全てが企業主導型の治験ではなく，医師主導型であって試験費用を負担する組織への報告義務を負っており，試験によっては当該国の国家安全保障の意味も含まれているので，報告に伴うバイアスは可能性が低い。特に，米国のClinicalTrials.govに登録されている治験に関しては，結果の報告[122]が求められていることを考慮しなければならない。すなわち，“publication bias”が掛かり難いのである。

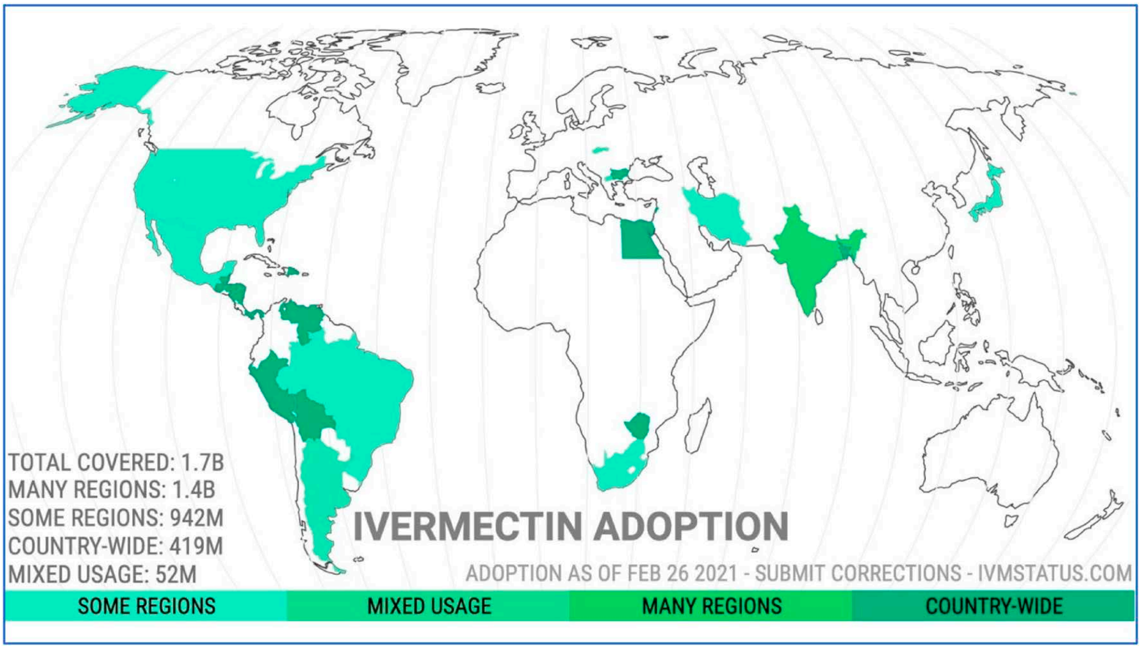
7）登録外の臨床試験と大量配布

世界各国においてイベルメクチンのCOVID-19に対する臨床試験が行われるようになった端緒は，米国南フロリダのRajterらによるレトロスペクティブな解析において，イベルメクチン投与がCOVID-19による院内死亡率の低下と相関していることを認めたという観察試験であった。その知見がmedRxivプレプリントとして4月初旬にweb上で拡散すると，COVID-19パンデミックへの対応に苦慮していた世界中の医療機関でイベルメクチンの治療効果と予防効果を確認しようとする試験が行われ始めた。イベルメクチンの抗ウイルス作用に関する広範な総説[123,124]やCOVID-19への臨床応用に関する解説[125]が出されるに従い，世界各国の多くの医療施設で施設内又は地域の倫理審査機関の承認を得て，治験登録機関への登録はなされない臨床試験が行われるようになり，それらの臨床試験の成績[126〜132]が報告されている。

その一方で，ペルーでは，Calyらの*in vitro*研究の成果とRajterらの臨床成績を高く評価して，COVID-19の軽症患者にはヒドロキシクロロキンとイベルメクチンの2剤，中等症と重症の患者にはヒドロキシクロロキンとアジスロマイシンとイベルメクチンの3剤を投与する治療ガイドラインの発出を5月8日に閣議決定した。Chamie-Quinteroらの綿密な調査[133]によると，ペルーではイベルメクチンと他の医薬品を入れたパックを国民に配布しているが，配布が遅れたLima地域では他の8地域に比してCOVID-19感染率と死亡率が有意に高いことが確認されている。ペルーでは防衛省と陸軍・海軍・空軍・警察が“Mega-Operation Tayta（MOT）”と名付けた対COVID-19作戦によりイベルメクチンの大量配布を行った結果，全国的な超過死亡は14分の1にまで急速に減少したが，11月の政権交代に伴い配布が中止された後には増加に転じ，現在では最小となった12月1日の13倍の超過死亡にまで急速に増加しており，今後も増加が続く傾向にある（David Scheim私信）[134]。ペルーの隣国のボリビアでも35万人分のイベルメクチンが5月12日から無償配布され，パラグアイではイベルメクチンの売買に関して制限が設けられ，コロンビアではイベルメクチンの乱用を防ぐ目的で擁護団体が政策決定を求めるような状況が生まれた。ブラジルにおいても，全国的ではないが，地方の自治体の判断によりイベルメクチンが配布されていると伝えられている。

上述の“@CovidAnalysis”のメタ分析のサイトでは，2021年2月5日の第26版から要約ページに図2に示すような世界地図を表示して，イベルメクチンをCOVID-19対策に応用している国々を図示し，それぞれの国の情報を提供している。図2は2月27日の最新版を引用したが，日本が薄緑色で“SOME REGIONS”という区分に含まれていることに気付き，その根拠を確認したところ，厚生労働省から2020年6月16日に公表されたCOVID-19患者の臨床管理に関する英文のガイダンス文書[135]の中に，イベルメクチンが国内で疥癬治療薬

図2. イベルメクチンがCOVID-19に使用されている国々
〔Covid Analysis Version 37, Feb 27, 2021より引用〕
〔https://ivmmeta.com/〕



として入手可能でありCOVID-19に対して適応外使用することが可能であるが，まだその適応は承認されていないので，臨床医と患者とが慎重に検討した上で使用することと記述されていることが分った。日本国内では，既に2020年6月の時点で規制当局がイベルメクチンのCOVID-19に対する適応外使用を認めていたのであり，国内における臨床試験を迅速に進めて，一日も早く適応拡大を獲得するための方策が講じられるべきであった。

図2の表示には，緑色の濃淡があり国全体で使用している場合から，国内で広く使用されている場合，限られた使用である場合，混合使用である場合を区別しているが，それらの区別と国ごとの使用条件を整理して表5に示す。世界の24か国でイベルメクチンがCOVID-19の治療又は予防に使用されており，既に14か国では国全体で使用が認められており，世界各国で実施されている臨床試験成績の集積に伴って，2021年に入ってからの使用開始が多くなっている。

イベルメクチンは，既に河川盲目症とリンパ性フィラリア症の発症予防のために“Mectizan Donation Program; MDP”がWHOの協力を得て1987年より両疾患の流行地に無償で提供[136]しており，毎年3～4億回の投与分が約70か国／地域に配布されている。30年以上にわたって，合計で37億回投与分が広範に配布されているが，特に重篤な副作用は極めて少なく，安全性は十分に確認されている薬剤であると考えられており，世界でも一般に広く知られている薬剤である。その河川盲目症の発症予防プログラム（African Programme for Onchocerciasis Control: APOC）に参加している19か国と参加していない35か国を比較したところ，APOC参加国はCOVID-19罹患率で8%，死亡率で28%低くなっていることが確認された報告[137]があり，同様にアフリカで予防化学療法（PCT）にイベルメクチンを使用している国々の人口10万人

表5. 世界でCOVID-19に対してイベルメクチンを採用している国
〔2021年2月26日現在：https://ivmmeta,comから引用〕

国 名	状 態	条 件 等	認可日等
アルゼンチン	混合使用		2021年1月26日
イラン	限定的な採用	イベルメクチンを自国生産	
インド	広範に採用	多くの州で採用	
エジプト	全国的に採用		2020年11月30日
北マケドニア	混合使用		2021年1月15日
グアテマラ	全国的に採用		2021年1月23日
ジンバブエ	全国的に採用		2021年1月28日
スロバキア	混合使用	後期にのみ使用	2021年1月27日
ドミニカ	全国的に採用		2020年9月30日
ニカラグア	全国的に採用		2021年1月15日
日本	限定的な採用	脚注*1 及び *2 を参照	2021年2月13日
パナマ	全国的に採用		
バングラデシュ	全国的に採用		
ブラジル	限定的な採用		2021年1月26日
ブルガリア	全国的に採用		
米国	限定的な採用		2020年10月31日
ベネズエラ	全国的に採用		
ベリーズ	全国的に採用	重症例にのみ使用	2020年12月18日
ペルー	全国的に採用		2020年5月8日
20ボリビア	全国的に採用		
ホンジュラス	全国的に採用		2020年4月23日
南アフリカ	限定的な採用	使用の承認申請が必要	2021年1月27日
メキシコ	限定的な採用		2020年12月29日
レバノン	全国的に採用		2021年1月27日

計24か国:全国的に採用14か国，広範に採用1か国，限定的な採用6か国，混合使用3か国
*1:日経ニュース 2021年2月9日
*2:厚生労働省:COVID-19患者の臨床管理;一線の医療従事者へのガイド(英文)
第2版1刷;2020年6月16日発出
Clinical Management of Patients with COVID-19: A guide for front-line healthcare workers

当たりのCOVID-19罹患率はPCTを行っていない国々に比して有意 (p=0.017) に低いことが報告[138]されている。なお“Mectizan®”は同配布プログラムに用いられる専用のイベルメクチン錠剤の商品名であり，米国や日本における糞線虫症や疥癬の治療にはMerck社の“Stromectol®”の錠剤が用いられている。また，動物用には“Ivomec®”の商品名の錠剤，塗布剤，液剤，注射剤が寄生虫や昆虫による病傷害を防ぐために使用されている。市販されてから30年以上が経過しており，ジェネリック製品も使用されている。南米においてCOVID-19の感染拡大予防にイベルメクチンが配布されている状況下に，闇市場等で不正なイベルメクチンが流通する事態が生じたが，そのイベルメクチンはウシ等に用いられる注射剤であり高濃度（0.27%／1.0%）の製剤であったと伝えられている。そのような動物用の注射剤には皮下注射に供するためにポリエチレングリコールが基材として用いられていたとのことであり，それを内服剤の代わりに飲んだ場合の副作用の発現を懸念して米国FDAは“動物用のイベルメクチン製剤を服用してはならない”ことを伝える緊急の警告状[80]を発出した

のであるが，その警告の背景が詳細には伝えられなかったために，FDAがイベルメクチンをCOVID-19に使用する事を禁止したという誤った情報が拡散してしまい混乱を招いた。

イベルメクチンの臨床応用の興味深い拡大領域は，高齢者の長期介護施設におけるCOVID-19の発症予防と治療である。そのような施設では疥癬の発生への対応として入居者及び職員にイベルメクチンを服用させることがあるが，フランスではイベルメクチンを服用した施設のCOVID-19罹患率が対象施設に比して著しく低く死亡者も出ていないという解析結果が報告[139]されている。

4. イベルメクチンはCOVID-19治療薬に相応しく無いのか？

Calyの論文がonlineで発表された直後に，MDPを運営するMectizan Expert Committeeが声明[140]を発出した。FDAの承認用量から考えて，*in vitro*実験で示されたSARS-CoV-2ウイルスを抑制する必要濃度が高過ぎることを指摘し，そのような体液中濃度を得るために高用量を服用した場合に，激烈な副作用が起きることが懸念されることを述べ，イベルメクチンがCOVID-19に有効であると指摘するには不十分な初歩的な知見であるという指摘であった。このMerck社の意見が浸透して，NIHもIDSAもイベルメクチンをCOVID-19に使用することの反対意見の基本的な問題点であるとしており，WHOのアメリカ大陸支部であるPan American Health Organization（PAHO）も同声明を引用してイベルメクチンをCOVID-19に使用することに反対[78]している。また，このPAHOの声明には，イベルメクチンはWHOが実施しているrepurposing医薬品の評価試験であるSolidarity Trial[52]の対象とはされていない事を強調している。その後のFLCCCからの声明に記述されているような，イベルメクチンのCOVID-19に対する臨床効果はSARS-CoV-2の複製の抑止だけではなく，ウイルスと宿主細胞の結合や宿主の炎症反応への影響などの複合的な機序に拠るという論議は全く顧みられず，イベルメクチンの薬物動態／薬力学的な論議に終始しているのである。

また，MDPの活動の主旨から考えると，もし，イベルメクチンがCOVID-19に“off-label use”で大量に使用されたために市場にイベルメクチンが不足してしまい，WHOがScientific briefで警鐘[141]を鳴らしたような，本来のイベルメクチンの適応症である糞線虫症や疥癬の患者に必要量が行き渡らなくなることになるのであれば，乱用を戒めなければならない。さらに，イベルメクチンの疥癬への適応を考えると，疥癬を起炎するヒゼンダニは低濃度のイベルメクチンに長時間曝されると，比較的容易に耐性化する可能性があり，イベルメクチンのCOVID-19に対する不適切な使用により環境中のヒゼンダニの耐性化を招くことは避けなければいけない。

しかしながら，そのような理由により，毎日，世界で数十万人が罹患し数千人が死亡しているCOVID-19に対して，有効性が期待されるという臨床試験成績が既に数十件は蓄積されているイベルメクチンの使用に反対することが，倫理的に正しいのであろうかという疑問が出されている。果たして，イベルメクチンはCOVID-19治療薬に相応しくないのであろうかという論議は，毎週水曜日の夕刻7時（米国東海岸標準時）に催されているFLCCCのwebinarで常に取り上げられており，EBMCのLawrieらの英国の有志の呼び掛けにより2月20日の午後（世界標準時）に開催された，世界各国のイベルメクチン研究者70余名によるBritish Ivermectin Recommendation Development（BIRD）会議では，WHOに対してイベルメクチンの使用を推奨することを求める文書の素案が作成された。同文書は2月中にWHOに提出される予定であり，同時にNIHにも提示されることと

なっている。

1）Merck社の声明とFLCCC Allianceの対応

世界では，表2に示すように治療を目的とする80件と濃厚接触者における発症を予防する目的の11件の合計91件の試験が27か国において遂行されているが，そのうちの74件は通常の試験相の形式で進められており，17件は観察研究のような形式で進められている。それらの試験内容を見ると，そのほとんどが医療機関単位の医師主導型の治験であり，企業が行っている治験はフランスの1件と米国の1件に止まっている。イベルメクチンの研究開発を行った先発企業は米国のMerck & Co.社であり，同社が今般のCOVID-19パンデミックに対するイベルメクチンの有効性と安全性を確認する治験を行っていれば，短時日のうちに多数の症例において必要かつ十分な試験を行い，規制当局やNIH, CDCとの相談や連携がスムースに行われて，恐らく，ヒドロキシクロロキンやレムデシビルよりも早い時期に，少なくとも緊急時使用許可（Emergency Use Authorization; EUA）が与えられて米国での臨床使用が広範に行われ，多数の罹患者や死亡者が出ることを防ぐことが出来たと推測されているのである。

そのような推測とは全く逆に，Merck & Co.社は2021年2月4日付けの会社声明[142]で，「本社の科学者は，COVID-19の治療に対するイベルメクチンの全ての既遂および進行中の試験の成績について，有効性と安全性の証拠を注意深く調べ続けており，今日までに当社による重要な解析結果として，以下の3点が確認されている」ことを述べている。(1) 前臨床試験からのCOVID-19に対する潜在的な治療効果に関する科学的根拠はない，(2) COVID-19患者の臨床的作用または臨床効果に関する有意義な証拠はない，そして (3) 大多数の研究において安全性データが欠如していることが懸念される。このMerck社の声明には同社が市販している製品Stromectol®の添付文書の記載事項が引用されており，同製品の適応の範囲と既知の有害事象が詳細に説明されているので，もし何人かが同製品をCOVID-19の治療または予防に使用して何らかの有害事象が生じても，適応外使用であるとの理由からMerck社は免責されるという目的で発出された声明であると理解することができる。そのような目的であるならば，上記の3項目のようなイベルメクチンのCOVID-19に対する有効性や安全性に関する記述をしなければ余計な論議を引き起こさなかったのであるが，このMerck社の声明はCOVID-19の臨床試験に携わっている科学者の間に大きな波紋を生じ，同社の経営姿勢を問うような論議を起こしているのである。

FLCCC Allianceは2月7日に公式声明[143]を発出して，Merck社が提示した3項目は最新の科学文献のメタ分析を含めて，世界の複数の専門家グループが報告しているイベルメクチンの有効性と安全性に関する成績とは著しく異なっていることを指摘した。この論争でFLCCC Alliance側は，世界の8つのグループから出されている直近の公表論文（うち5件は2021年，2件は2020年11月および12月）または公式見解[94]（2021年1月14日，NIH発出）および他の16件の論文を引用してMerck社の主張に反論しているが，Merck社側は声明で主張した3項目に関して裏付けとなるべき科学的な根拠を何ら示しておらず，論議は噛み合っていない。COVID-19に対する有効性に関しては，科学的裏付けとして引用する個別の試験の規模や検討内容についての評価が異なるとして，見解の相違であるという論議が展開されることもあり得るが，イベルメクチンの安全性に関しては，Merck社自身が30年余りの期間にわたるMDPにおいて重篤な有害事象の発生が極めて少なかったことを自社の広報ページでも公表していることから，COVID-19症例への使用に限って何故に安全性を懸念するのかという矛盾の指摘がな

され，疑問が呈されている。

また，前臨床試験からのCOVID-19に対する潜在的な治療効果に関する科学的根拠はないという論点に関しては，FLCCC Allianceが提示した基礎系の6件の論文[144～150]において多くの根拠が示されていることに加えて，臨床的な有効性と安全性を主題とする13論文においても臨床効果の根拠となるイベルメクチンの作用機序が論じられており，Merck社の主張には調査不足による誤認があるという非難が寄せられるのは当然である。一方，Merck社の声明が出された背景には，同社が開発中のMK-4482（EIDD-2801）の開発においてイベルメクチンが競合するので，その排除の目的があったのではないかと疑う意見が多い。MK-4482はヌクレオシド類似体であり，レミデシビルと同様にSARS-CoV-2ウイルスの複製を抑制するが，レミデシビルが注射剤であるのに対してMK-4482は経口吸収性を付与したプロドラッグであり，外来又は療養施設で治療を受ける軽症患者を対象とする開発を進めている。そのような特徴がある治療薬が臨床で使用されるようになれば，COVID-19パンデミックを制御することが可能となると考えられ，大きな期待が寄せられている。しかしながら，その新薬の開発の邪魔になるという理由で，イベルメクチンのCOVID-19に対する効果を否定する声明を出したと見なす意見が出されているので，Merck社は2月4日に発出した声明に対してFLCCC Allianceが公表した反論に対応するために，確実な証拠を提示して自社の声明の正当性を丁寧に説明する必要がある。イベルメクチンのCOVID-19に対する適応拡大のための治験を行わなかったことは，企業の経営方針として許されるが，世界で1億人を超える罹患者が発生し240万人以上が死亡しているパンデミックに対して，その有望な治療薬と考えて世界の医療関係者が懸命に試験を行っているイベルメクチンに関して，もし妨害する意図が存在したのであれば，倫理的に許されることではない。FLCCC Allianceの公式声明の最後には，Merck社の創設者の子息であるGeorge W. Merckが1950年に述べた“Medicine is for the people. It is not for profits”という名言を引用して，現在のMerck社の再考を求めている。

2）イベルメクチンの臨床データを巡る諍い

本来であれば，米国において2016年12月に公布された“21st Century Cures Act（Public Law 114–255）”の制定意図[82,83]に従って，イベルメクチンのような既承認薬の適応拡大については臨床の現場で認識された“real world evidence; RWE（Sec. 3022）”を迅速に反映させるための“novel clinical trial design（Sec. 3021）”が構築されており，そのような治験デザインによる臨床試験が遂行されていなければならなかった。もし，先発開発企業であるMerck社がイベルメクチンのRWEを評価できるような画期的な治験デザインを構築して，上記の91件の登録治験で蓄積されたようなエビデンスを根拠として，イベルメクチンのCOVID-19に対する治療と予防への適応拡大をFDAに提出していたならば，米国において国民の8%にも及ぶ膨大な罹患者に拡散することを防げていたはずであるし，数十万人という死亡者を記録する惨状を避けることが可能であったはずである。21世紀に相応しい新しい概念の医薬品評価法が実現されておらず，旧態依然とした医薬品の規制概念を打開（breakthrough）できていない状況が招いた不幸な事態である。

規制当局は，医薬品の安全性と有効性を担保するために，必要十分なエビデンスに基づく膨大な資料を，完全な審査体制の下に十分な時間を掛けて，遺漏ない審議を行った上で，当該医薬品の臨床使用上の適応対象と適応方法を規定するとしており，先例が重視されている。全くの平時において，既に治療薬が存在する周知の疾患に対する新

規の医薬品の審査においては，そのような規制当局の理念と実践に異論を唱える者は少ないが，今般のCOVID-19の全世界的なパンデミックにおいては，そのような旧態依然とした審査理念では有効で安全な治療薬の迅速な提供は不可能であるとの意見が強い。審査に携わる人たちの多くが信奉している従来の規制概念は，今日の科学に追い付いておらず，RWEを正当に評価することができないのである。

規制当局は，“受容するに至るほどの十分なエビデンスはない”と主張するが，イベルメクチンの安全性については，MDPによる30年以上にわたる30億回以上の投与量分の無償供与で得られたほど明確で十分なエビデンスは無いはずであるのに，COVID-19患者に対して使用した場合の安全性の担保が不十分であると主張するのである。イベルメクチンを投与すれば救命できる可能性がある患者に対して，安全性が担保されていないとの理由で投与を禁じることが許されるのか，倫理性が問われる事態であり，これほど安全性が確認されているイベルメクチンを，有効性が期待されるCOVID-19患者に使用することを躊躇することの正当な事由の表明が求められている。

規制当局は，イベルメクチンのCOVID-19に対する有効性に関する既存のデータは，その試験計画や判定方法においてバイアスが掛かっており，有効であると判断するには不十分であると主張する。上述の42件の臨床試験[101]の14,906名の患者を対象とするメタ分析においてイベルメクチンの有効性は十分に示されており，バイアスに因りイベルメクチンが有効であると誤認される確率は4兆分の1であるとされているが，これでも不十分であるとする根拠を示すことが求められている。規制当局が重視するランダム化比較試験は42件中の21件であって，対象とされた患者は2,869名であるが，世界で1億人を超える患者が発生しているパンデミックの中で，この程度の試験では不十分であるとして，治療と予防への有効性が指摘されているイベルメクチンの臨床使用を認めないことの，正当で説得力のある理由の説明が求められている。

WHOの臨床試験のコンサルタントを務めている専門家である英国のLawrieによる15件のメタ分析[103]と，同じく専門家であるHillらが13か国の40名の研究者の協力の下に行った18件のメタ分析[102]の何れもが，イベルメクチンが有効である（もしくは，プラセボが無効である）と思い込むバイアスを十分に解析した上で，イベルメクチンのCOVID-19に対する有効性を肯定しているが，そのようなメタ分析の結果に対して，NIHとIDSAの臨床評価ガイドライン委員会（Panel）のメンバーは“insufficient data”であり“very low certainty”であると評価しており論議が噛み合わないのである。Lawrieらの英国の有志がBIRDで合意を得た推奨事項[151]に対して，2月中に提出を受けたWHOの委員会がどのような対応を行うのか見守るように要望されている。さらに，その推奨事項はNIHにも提示されており，WHOとNIHの対応に相違があるか否かが注目される。また，2月19日にはWHOの作業部会において，ペルーのイベルメクチン大量配布による国民の超過死亡の急速な減少と配布中止後の急速な増加に関する調査結果[134]の聴取が行われており，このようなreal-world evidenceをWHOがどのように取り扱うかについても関心が持たれている。

5. COVID-19に対するイベルメクチンの国内における臨床試験

北里大学では，国内で「新型コロナウイルス感染症対策の特別措置法」が設立したことを受けて，COVID-19治療薬の早期発見を目的とする「COVID-19対策北里プロジェクト」[152]を立ち上げていたが，上述したように，米国南フロリダに

おける臨床成績[84]が優れていたことから，我が国においてもイベルメクチンのCOVID-19に対する臨床適応の承認を得ることが必要であるとの判断に基づいて医師主導型の臨床第2相試験を行うことを決定した。我が国においては米国Merck社の国内法人であるMSD株式会社がイベルメクチンの製造販売元となって「ストロメクトール」の商品名で3mg錠を2002年より希少疾病である糞線虫症の治療を適応症として販売していたが，2006年4月にマルホ株式会社に販売が移管され，同年8月に疥癬への適応追加が承認されている。

今般の，イベルメクチンのCOVID-19への適応拡大を目的とする臨床第2相試験は，本来であれば先発メーカーである米国Merck社の国内法人であるMSD株式会社が実施するのが最善であるが，米国Merck社はCOVID-19に対する2種のワクチン（V590及びV591）と2種類の治療薬（MK-4482及びMK-7110）の開発を行っており，発売から既に30年以上が経過し複数の後発品が市場に出回っているイベルメクチンに関して新たな適応拡大を目指す臨床試験を行う意志は無いことが伝えられた。それ故，北里大学による医師主導型の第2相臨床試験では，試験に用いる「ストロメクトール®」はマルホ株式会社から購入し，「COVID-19対策北里プロジェクト」が募った寄付金と日本医療研究開発機構（AMED）の「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；新型コロナウイルス感染症（COVID-19）に対する治療薬の開発」の公募課題に採用された「イベルメクチンのCOVID-19に対する適応追加を目指した医師主導治験（研究代表者山岡邦宏）」の研究費補助金で治験に掛かる費用を賄っている。企業が実施する治験とは異なり，治験が成功して適応拡大が実現しても，その成果より得られる利益は無いので，治験に掛かる費用の回収は全く考慮に入れておらず，COVID-19患者の苦痛を和らげ生命を救うという全面的に社会貢献を目的とする公益性が高い治験である。

北里大学による国内の医師主導型治験は，そのプロトコルの作成にあたって遺漏が無いことを目的として，規制当局と相談を重ねて数回にわたって原案を書き直し，最終的にプロトコルを固めて9月16日に国内の臨床研究実施計画・研究概要公開システムに登録[153]を行った。なお，この国内登録は自動的にWHOの治験登録サイトICTRPにも登録されたが，ClinicalTrials.govには別途登録する必要があり，登録は2021年1月11日に受理され収載[154]された。当初は，2020年12月末までに240症例の集積を目指したが，参加する被験者が集まらず，期間を3カ月延長しても進行は順調とはいえない状況である。治験を進める上で「医薬品の臨床試験の実施の基準に関する省令」（「GCP省令」と呼ばれる）の規定[155]に準じて，治験に参加する被験者に治験の目的等を説明して同意を得るのであるが，企業主導型の治験を想定して設定された規定は医師主導で実施する治験には余りに煩雑過ぎて参加者を得ることが著しく困難な状態である。被験者の同意を得るために用いる説明書には少なくとも含まれるべき18項目の規定があるが，不慣れな者の説明では企業主導型の治験のように順調な同意が得られず，予定数の被験者の参加が危ぶまれている。結局は，治験に要する資金と人手が十分ではないために，治験の進行が著しく遅い状況となっている。既存薬の適応拡大に関する医師主導型の治験と，全く新規な化合物の新しい疾患に対する企業主導型の治験とに対して，同じ概念に基づく臨床試験の遂行を求めることの是非について，今後，広範な論議と検討が必要であると思われる。

一方，国内における抗感染症薬の治験は，その試験遂行の厳密さが求められるために，治験に組み入れる対象者は治験を実施する医療機関の入院中の患者に限られていた。ところが，COVID-19に関しては急速に罹患者が増加し，治療期間が長

い上に症状が悪化する可能性が高いことがあり，医療機関の負担が大きいために受け入れ患者数に限りがあり，中等症と重症（及び重篤）の患者のみが入院して治療を受ける対象とされている。本来，適切な管理と治療により症状の悪化を防ぐことが重要である軽症患者は，入院治療を受けることが不可能な状況である。厚生労働省よりの事務連絡により，軽症者は医療機関に入院せずに，在宅又は宿泊療養施設において療養されており，その対応は都道府県などの自治体が行うこととされている。イベルメクチンは，海外における多数の臨床試験の結果において，軽症及び中等症の患者の症状悪化を抑え，回復期間を短縮することと罹患者との濃厚接触者の発症を予防することが確認されており，国内においても軽症者を治験対象に含めることが必要と考えられていた。今般，2月2日付けの厚労省対策本部からの通知[156]により，在宅又は宿泊療養施設において療養している軽症患者を対象として，被験者に治療薬等を投与することが可能となった。この緩和措置により，遅れている治験の進行が改善され，一日も早くイベルメクチンのCOVID-19への適応拡大に向けての有効性のデータが整うことが期待される。

なお，2月17日の国会の衆議院予算委員会において，COVID-19の治療薬として効果が期待されるイベルメクチンについて，「国として早期に承認できるように治験に最大限のバックアップをすべきである」との提案があり，厚生労働大臣が「適応外使用では今でも使用できる。医療機関で服用して自宅待機の使用法もある」と答弁し，総理大臣が「日本にとって極めて重要な医薬品であると思っているので，最大限努力する」とその答弁を支持する発言をした。この答弁と発言を受けて，イベルメクチンの治験を管掌している厚生労働省の担当部局がどのような方策を考えるのか，その経緯を見守りたいと思われる。“最大限の努力”の実践が，従来の規制概念に基づく長期間の審査であってはならないはずであり，緊急時における行政官の執務姿勢を問われる課題である。

一方，COVID-19患者において深刻であるのはlong COVID（chronic COVID syndrome）又はPost-acute sequelae of SARS-CoV-2（PASC）と呼ばれる後遺症[157]であり，倦怠感（慢性疲労症候群に似た症状），睡眠障害，頭痛，血栓症，味覚障害，嗅覚障害，動悸，関節痛，脱毛，呼吸困難感，胸痛，食欲不振，下痢嘔吐，血管損傷，心筋梗塞，脳梗塞など枚挙に暇ない。高齢患者のみならず，若年患者に多様な後遺症が高頻度で認められており，鉛を背負ったような倦怠感や記憶力の低下などの後遺症は通常生活を困難にさせている。米国NIHの報告によれば9カ月も続く症例が30％存在するとのことである。イベルメクチンの早期投与によりCOVID-19患者の症状の進行が抑えられて早期に回復するならば，これらの後遺症を起因するような身体的な損傷を防ぐことが考えられ，予後の改善が期待されるのである。若年のCOVID-19罹患者にとっても，後遺症の恐れが軽減できることは大きな福音となることと思われる。

6. おわりに

Calyらによる*in vitro*実験[72]におけるイベルメクチンのSARS-CoV-2に対する有効濃度が2 μMという高濃度であり，臨床においてそのような血中濃度を得るには常用量の数十倍の投与が必要になるので，常用量のイベルメクチン投与によるCOVID-19治療効果は望めないという意見がIDSA[98]などから出されている。しかし，実際の医療の現場では常用量の投与で臨床的な手応えを感じているという試験報告が多く，2021年2月27日の段階で，世界の42件の臨床試験成績がメタ分析[101]に掛けられ，イベルメクチンの有効性が謳われている。英国では世界17か国の医療関係者75名の合意に基づく意見書をWHOに提出し

て，COVID-19の治療と予防にイベルメクチンを用いるガイドラインの発出を促している。このような齟齬が何故に起きているのかを考察しなければならない。

第一に考えられることは，*in vitro* のVero/hSLAM細胞を用いるSARS-CoV-2感染実験系の感度の設定であるが，被験薬剤の抗ウイルス作用を確実に測定するには感度を可能な限り鈍く設定することが偽陽性の試料を排除するために必要であるということである。もし感度を高く設定すると，陽性反応を呈する被験薬剤（ノイズ）が多くなり，偽陽性試料を除外するための二次試験・三次試験を設定する必要が生じる。Calyらの設定した$IC_{50}=2\mu M$程度の感度は偽陽性も偽陰性も生じない，適切なものであったと思われる。この試験の感度を10倍に設定すれば，$IC_{50}=0.2\mu M$程度になるし，50倍に設定すれば$IC_{50}=0.04\mu M$程度となるので，被験細胞やウイルス量，培地組成や培養条件により*in vitro*の実験系はどのようにでも設定することが可能なのである。それ故，Calyらの論文の評価は，イベルメクチンが抗SARS-CoV-2活性を有することが証明されたということだけであり，それ以上でもそれ以下でもなく，Calyの実験結果をそのままヒトにおける臨床効果の評価に持ち込むのは，余りに飛躍し過ぎているのである。

In vitro 実験と臨床試験との間を結ぶには*in vivo*感染実験があるが，フランスのPasteur研究所におけるハムスターの嗅覚異常を指標とする*in vivo*感染治療実験[158]で，ヒトの常用量に近いイベルメクチン投与が有効であり，SARS-CoV-2ウイルス量では対照群との差を認めないが，肺のIL-6/IL-10の比率の著しい低下が認められており，イベルメクチンは宿主の炎症反応の調節に働くことによりCOVID-19に有効性を発揮している可能性が示唆されている。イベルメクチンは，図1に示すようにマクロライド構造を有しており，他のマクロライド化合物と同様に，極めて多様で多種の作用を示す[159]ことが知られている。宿主の炎症反応の調節も，それらの多種多様な作用の中の一つである。

我が国では，世界に先駆けてクラリスロマイシンなどマクロライド系化合物の細菌の生育を抑制する作用（抗菌活性）以外の作用[160]の解明を目的とする「マクロライド新作用研究会」を1994年に組織して，難治性の特定疾患に指定されていたびまん性肺疾患患者の管理と治療に対するマクロライド系抗生物質の有効な臨床使用法を確立した。日本及び東アジアには，欧米人に多発する嚢胞性線維症（cystic fibrosis: CS）と類似の閉塞性呼吸器機能障害を来す，びまん性汎細気管支炎（DPB）の罹患者が認められ致命的な難病であったが，マクロライドの少量長期投与[161]により治療が可能となり死亡率が低下した。このマクロライドのDPBへの作用の解明において，塩素イオンチャンネル調節作用[162]や抗炎症作用[163,164]などの新しい作用が続々と確認され，エリスロマイシンがマクロファージの内皮下への浸潤を抑制する効果による糖尿病性腎症の予防・治療を試みたり，クラリスロマイシンのサイトカイン産生抑制効果を利用して活動期のクローン病の治療を試みたりする研究などがあり，インフルエンザによる過剰な炎症反応の抑制や慢性耳鼻咽喉領域疾患の治療など，本来のマクロライド系抗生物質の抗菌力からは思いつかない作用が解明されてきた。その一方で，例えば，エリスロマイシン服用後の胃腸障害が代謝物のモチリン様作用によることが判明しており，その副作用を逆手に取り，抗菌作用が無くモチリン様作用が強化された誘導体[165]を得て，重症糖尿病患者の便秘の治療に応用する試みなどもなされている。マクロライド化合物の有する生物反応は，解明されているだけでも極めて多種多様であり，まだ解明されていない作用がどれほど存在するか推測は難しい。

イベルメクチンがCOVID-19の治療と予防に有効であるという臨床試験成績が蓄積されてきているが，その有効性を合理的に説明できる*in vitro*での基礎的な知見が得られておらず，上記のようなマクロライド系化合物が示す多種多様な生物活性が，複数の段階で働いて総合的な作用を呈していることが考えられる。今後の検討により解明されなければならないが，(1) 抗ウイルス活性，(2) ウイルスと宿主細胞との関係の阻害，(3) 宿主反応の調節に係わる作用の何れによって臨床的な有効性を発揮しているのか証明する必要があり，基礎研究者と薬理学研究者，臨床研究者が連携を保って解明するのが相応しい研究課題であると思われる。

世界の研究者の協力により，イベルメクチンのCOVID-19パンデミックに対する有効性が確認され，世界規模で臨床使用されるようになれば，人類にとって大きな福音である。二十世紀の最大の福音と言われているペニシリンの与えた恩恵と比較して語られることになるかも知れない。ここで，また1つイベルメクチンの“miracle”か“wonder”と表現される用途[166]が増えるのであるが，これほど稀有な歴史を記す天然物由来の化合物は少ないと思われる。しかしながら，イベルメクチンが世界を震撼させたCOVID-19の抑制のために広範に利用されるようになったことを後世に伝え遺すには，“Splendid Gift from the Earth”と題したNobel Lectureの記録[167]の“Ivermectin: The Future”の節に挙げた11項目の中の9番目の“Antiviral”の記述に“COVID-19”という一語を加えるだけで済むのである。

謝辞

本総説の寄稿を許し著述を励まされた公益財団法人日本感染症医薬品協会の岩田敏理事長並びに機関誌The Japanese Journal of Antibioticsの斧康雄編集長に深甚の感謝の意を表します。本総説を，2020年4月3日にCOVID-19により逝去された北里研究所名誉所員Arnold L. Demain博士に哀悼の意を込めて捧げます。

利益相反

利益相反自己申告：申告すべきものなし。

参考文献

1）Bryner J: 1st known case of coronavirus traced back to November in China. Live Science 14 March 2020. https://www.livescience.com/first-case-coronavirus-found.html

2）World Health Organization: Pneumonia of unknown cause—China. Emergencies preparedness, response. Disease outbreak news 5 January 2020. https://www.who.int/csr/don/05-january-2020-pneumonia-of-unkown-cause-china/en/

3）World Health Organization: Novel coronavirus—China. Emergencies preparedness, response. Disease outbreak news: update 12 January 2020. https://www.who.int/csr/don/12-january-2020-novel-coronavirus-china/en/

4）厚生労働省検疫所：新型コロナウイルス—タイ（中国からの輸入症例）。Disease outbreak news 2020年1月14日。https://www.forth.go.jp/topics/20200129.html

5）厚生労働省：新型コロナウイルスに関連した肺炎の患者の発生について（1例目）。報道・広報。https://www.mhlw.go.jp/stf/newpage_08906.html

6）Korea Centers for Disease Control and Prevention: Crisis Response Bioterrorism Division. Confirmation of confirmed patients with new coronavirus from overseas in the quarantine stage. Infectious disease crisis warning is raised to the ‘Caution’ level and responded. Press release. January 20, 2020（韓国語）. https://www.cdc.go.kr/board/board.es?mid=a20501000000&bid=0015&list_no=365794&act=view

7）World Health Organization: Novel Coronavirus（2019-nCoV） Situation Report-1; 21 January

2020. https://apps.who.int/iris/handle/10665/330990
8) Holshue ML, DeBolt C, Lindquist S, Lofy KH, Wiesman J, Bruce H, *et al.*: First case of 2019 novel coronavirus in the United States. N Engl J Med. 2020; 382: 929–36.
9) 国立感染症研究所：ダイヤモンド・プリンセス号新型コロナウイルス感染症事例における事例発生初期の疫学。https://www.niid.go.jp/niid/ja/typhi-m/iasr-reference/2523-related-articles/related-articles-485/9755–485r02.html
10) 国立感染症研究所：新型コロナウイルス（COVID-19）関連情報ページ。中国武漢市からのチャーター便帰国者について：新型コロナウイルスの検査結果と転帰（第四報：第4, 5便について）および第1～5便帰国者のまとめ（2020年3月25日現在）。https://www.niid.go.jp/niid/ja/diseases/ka/corona-virus/2019-ncov/2488-idsc/iasr-news/9557-483p04.html
11) 厚生労働省：新型コロナウイルス感染症を指定感染症として定める等の政令（令和2年1月28日政令第11号）。https://www.mhlw.go.jp/web/t_doc?dataId=78ab7336&dataType=0&pageNo=1
12) 厚生労働省：新型コロナウイルス感染症を検疫法第三十四条の感染症の種類として指定する等の政令（令和2年2月13日政令第28号）。https://www.mhlw.go.jp/web/t_doc?dataId=78ab7359&dataType=0&pageNo=1
13) Olsen SJ, Chen MY, Liu YL, *et al.*: Early introduction of severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 into Europe. Emerg Infect Dis. 2020; 26(7): 1567–70. https://dx.doi.org/10.3201/eid2607.200359
14) World Health Organization: Press briefing on WHO mission to China and novel coronavirus outbreak. 29 January 2020. https://www.who.int/director-general/speeches/detail/press-briefing-on-who-mission-to-china-and-novel-coronavirus-outbreak
15) World Health Organization: 2019 Novel Coronavirus (2019-nCoV): Strategic preparedness and response plan. 4 February 2020. https://www.who.int/publications/i/item/strategic-preparedness-and-response-plan-for-the-new-coronavirus
16) Centers for Disease Control and Prevention: CDC confirms person-to-person spread of new coronavirus in the United States. CDC Newsroom January 30, 2020. https://www.cdc.gov/media/releases/2020/p0130-coronavirus-spread.html
17) Federal Register: Determination of public health emergency. A noticed by the Health and Human Service Department on 02/07/2020. https://www.federalregister.gov/documents/2020/02/07/2020–02496/determination-of-public-health-emergency
18) International Committee on Taxonomy of Viruses: Information. News 2020. Naming the 2019 coronavirus. https://talk.ictvonline.org/information/w/news/1300/page
19) World Health Organization: WHO Director-General's remarks at the media briefing on 2019-nCoV on 11 February 2020. https://www.who.int/director-general/speeches/detail/who-director-general-s-remarks-at-the-media-briefing-on-2019-ncov-on-11-february-2020
20) Munster VJ, Koopmans M, van Doremalen N, van Riel D, de Wit E: A novel coronavirus emerging in China—Key questions for impact assessment. N Engl J Med. 2020; 382: 692–4. DOI: 10.1056/NEJMp2000929
21) Rubin EJ, Baden LR, Morrissey S, Campion EW: Medical journals and the 2019-nCoV outbreak. Editorials. N Eng J Med. online January 27, 2020. DOI: 10.1056/NEJMe2001329
22) Gates B: Responding to Covid-19—A once-in-a-century pandemic? N Eng J Med. online February 28, 2020 DOI: 10.1056/NEJMp2003762
23) World Health Organization: Novel Coronavirus (2019-nCoV) Situation Report-40; 29 February 2020. https://www.who.int/docs/default-source/coronaviruse/situation-reports/20200229-sitrep-40-covid-19.pdf?sfvrsn=849d0665_2
24) World Health Organization: Novel Coronavirus (2019-nCoV) Situation Report-48; 08 March 2020. https://www.who.int/docs/default-source/coronaviruse/situation-reports/20200308-sitrep-48-covid-19.pdf?sfvrsn=16f7 ccef_4
25) World Health Organization: WHO director-general's opening remarks at the media briefing

on COVID-19—11 March 2020. https://www.who.int/director-general/speeches/detail/who-director-general-s-opening-remarks-at-the-media-briefing-on-covid-19---11-march-2020
26) 衆議院：議案本文情報一覧。第201回第46号。新型インフルエンザ等対策特別措置法の一部を改正する法律案。http://www.shugiin.go.jp/internet/itdb_gian.nsf/html/gian/honbun/houan/g20109046.htm
27) 内閣官房：新型コロナウイルス感染症対策。新型コロナウイルス感染症緊急事態宣言。令和2年4月7日。 https://corona.go.jp/news/pdf/kinkyujitai_sengen_0407.pdf
28) Presidential Documents: Proclamation 9994 of March 13, 2020. Declaring a national emergency concerning the novel coronavirus disease (COVID-19) outbreak. Federal Register. 2020; 85 (53): 15337–8. https://www.hsdl.org/?view&did=838872
29) World Health Organization: Novel Coronavirus (2019-nCoV) Situation Report-68; 28 March 2020. https://www.who.int/docs/default-source/coronaviruse/situation-reports/20200328-sitrep-68-covid-19.pdf?sfvrsn=384bc74c_8
30) World Health Organization: WHO coronavirus disease (COVID-19) dashboard. https://covid19.who.int/
31) 内閣官房：新型コロナウイルス感染症対策。新型コロナウイルス感染症緊急事態宣言の区域変更。令和3年1月14日。https://corona.go.jp/news/pdf/kinkyujitaisengen_houkoku_20210113.pdf
32) 厚生労働省健康局長：感染症の予防及び感染症の患者に対する医療に関する法律等の改正について（新型インフルエンザ等対策特別措置法の一部を改正する法律関係）。健発0203第2号，令和3年2月3日。https://www.mhlw.go.jp/content/000733827.pdf
33) 新型コロナウイルス感染症対策本部：新型コロナウイルス感染症対策の基本的対処方針。令和2年3月28日（令和3年2月12日変更）。https://corona.go.jp/expert-meeting/pdf/kihon_h_20210212.pdf
34) European Centre for Disease Prevention and Control: Rapid increase of a SARS-CoV-2 variant with multiple spike protein mutations observed in the United Kingdom. Threat Assessment Brief. 20 December 2020. https://www.ecdc.europa.eu/sites/default/files/documents/SARS-CoV-2-variant-multiple-spike-protein-mutations-United-Kingdom.pdf
35) Centers for Disease Control and Prevention: COVID-19. Emerging SARS-CoV-2 variants. Updated January 28, 2021. https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/more/science-and-research/scientific-brief-emerging-variants.html
36) Fontanet A, Autran B, Lina B, Kieny MP, Karim SSA, Sridhar D: SARS-CoV-2 variants and ending the COVID-19 pandemic. Lancet online, February 11, 2021. https://doi.org/10.1016/S0140-6736 (21) 00370-6
37) Lee MH, Perl DP, Nair G, *et al.*: Microvascular injury in the brains of patients with Covid-19. N Engl J Med. 2021; 384 (5) February 4 online. DOI: 10.1056/NEJMc2033369
38) Mondal S, Quintili AL, Karamchandani K, Bose S: Thromboembolic disease in COVID-19 patients: a brief narrative review. J Intensive Care. 2020; 8: 70. https://doi.org/10.1186/s40560-020-00483-y
39) Flvenson D: COVID-19: association with rapidly progressive forms of alopecia areata. Int J Dermatol. 2021; 60: 127.
40) Puntmann VO, Carerj ML, Wieters I, *et al.*: Outcomes of cardiovascular magnetic resonance imaging in patients recently recovered from coronavirus disease 2019 (COVID-19). JAMA Cardiol. 2020; 5 (11): 1265–73.
41) Schonegger CM, Gietl S, Heinzle B, Freudenschuss K, Walder G: Smell and taste disorders in COVID-19 patients: objective testing and magnetic resonance imaging in five cases. SN Comp Clin Med. 2020; 2: 2535–39.
42) World Health Organization: Corticosteroids for COVID-19. Living guidance 2 September 2020. https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/334125/WHO-2019-nCoV-Corticosteroids-2020.1-eng.pdf?sequence=1&isAllowed=y
43) Kalhor H, Sadeghi S, Abolhasani H, Kalhor R, Rahimi H: Repurposing of the approved small molecule drugs in order to inhibit SARS-CoV-2's

protein and human ACE2 interaction through virtual screening approaches. J Biomol Struct Dyn. 2020; online. https://doi.org/10.1080/07391102.2020.1824816
44）Drozdzal S, Rosik J, Lechowicz K, *et al.*: FDA approved drugs with pharmacotherapeutic potential for SARS-CoV-2（COVID-19）therapy. Drug Resist Updat. 2020; 53: 100719 online. https://doi.org/10.1016/j.drup.2020.100719
45）National Institute of Health, Department of Health and Human Services: Clinical Trials Registration and Results Information Submission. A rule by the Health and Human Services Department on 09/21/2016. Federal Register 81 FR 64981.
46）Gorial F（University of Baghdad）：Efficacy of ivermectin as add on therapy in COVID19 patients. ClinicalTrials.gov NCT04343092, April 13, 2020.
47）U.S. Food and Drug Administration: Emergency Use Authorization（EUA）. https://www.fda.gov/emergency-preparedness-and-response/mcm-legal-regulatory-and-policy-framework/emergency-use-authorization#abouteuas
48）U.S. Food and Drug Administration: Coronavirus（COVID-19）Update: FDA issues emergency use authorization for potential COVID-19 treatment. FDA News Release. May 1, 2020. https://www.fda.gov/news-events/press-announcements/coronavirus-covid-19-update-fda-issues-emergency-use-authorization-potential-covid-19-treatment
49）U.S. Food and Drug Administration: FDA issues emergency use authorization for convalescent plasma as potential promising COVID–19 treatment, another achievement in administration's fight against pandemic. FDA News Release. August 23, 2020.
50）An EUA for bamlanivmab—a monoclonal antibody for COVID-19: The Medical Letter on Drugs and Therapeutics. 2020; 62（issue 1612）：185–6, November 30, 2020. https://secure.medicalletter.org/sites/default/files/freedocs/w1612a.pdf
51）U.S. Food and Drug Administration: Coronavirus（COVID-19）Update: FDA authorizes monoclonal antibodies for treatment of COVID-19. FDA News Release. November 21, 2020. https://www.fda.gov/news-events/press-announcements/coronavirus-covid-19-update-fda-authorizes-monoclonal-antibodies-treatment-covid-19
52）WHO Solidarity Trial Consortium: Repurposed antiviral drugs for covid-19—Interim WHO Solidarity trial results. N Engl J Med. 2021; 384（6）: 497.
53）National Institute of Health: Coronavirus Disease 2019（COVID-19）Treatment Guidelines. https://www.covid19treatmentguidelines.nih.gov/
54）Infectious Disease Society of America: Guidelines on the treatment and management of patients with COVID-19. Last updated February 10, 2021. http://www.idsociety.org/COVID19guidelines
55）Beigel JH, Tomashek KM, Dodd LE, Mehta AK, Zingman BS, Kalil AC, *et al.*: Remdesivir for the treatment of Covid-19—Final report. N Engl J Med. 2020; 383（19）：1813–26.
56）U.S. Food and Drug Administration: FDA approves first treatment for COVID-19. FDA News Release. October 22, 2020. https://www.fda.gov/news-events/press-announcements/fda-approves-first-treatment-covid-19
57）World Health Organization: WHO lists two additional COVID-19 vaccines for emergency use and COVAX roll-out. AstraZeneca//Oxford-developed vaccines to reach countries in the coming weeks. News Release, 15 February 2021. https://www.who.int/news/item/15-02-2021-who-lists-two-additional-covid-19-vaccines-for-emergency-use-and-covax-roll-out
58）U.S. Food and Drug Administration: FDA issues emergency use authorization for third COVID-19 vaccine. FDA News Release, February 27, 2021. https://www.fda.gov/news-events/press-announcements/fda-issues-emergency-use-authorization-third-covid-19-vaccine
59）European Centre for Disease Prevention and Control: Rapid increase of a SARS-CoV-2 variant with multiple spike protein mutations observed in the United Kingdom. Threat

Assessment Brief, 20 December 2020. https://www.ecdc.europa.eu/en/publications-data/threat-assessment-brief-rapid-increase-sars-cov-2-variant-united-kingdom

60）European Centre for Disease Prevention and Control: Risk related to spread of new SARS-CoV-2 variants of concern in the EU/EEA. Rapid Risk Assessment, 29 December 2020. https://www.ecdc.europa.eu/sites/default/files/documents/COVID-19-risk-related-to-spread-of-new-SARS-CoV-2-variants-EU-EEA.pdf

61）National Institute of Infectious Diseases, Japan: Brief Report: new variant strain of SARS-CoV-2 identified in travelers from Brazil. January 12, 2021. https://www.niid.go.jp/niid/images/epi/corona/covid19-33-en-210112.pdf

62）Moderna, Inc.: Moderna COVID-19 vaccine retains neutralizing activity against emerging variants first identified in the U.K. and the Republic of South Africa. Press Release, January 25, 2021. https://investors.modernatx.com/node/10841/pdf

63）Pfizer Inc. and BioNTech SE: In vitro studies demonstrate Pfizer and BioNTech COVID-19 vaccine elicits antibodies that neutralize SARS-CoV-2 with key mutations present in U.K. and South African variants. Press Release, January 27, 2021.

64）Africa CDC: Statement on the efficacy of the AstraZeneca COVID-19 vaccine（ChAdOx1 nCoV-19）against the SARS-CoV-2 variants. 10 February 2021. https://africacdc.org/news-item/statement-on-the-efficacy-of-the-astrazeneca-covid-19-vaccine-chadox1-ncov-19-against-the-sars-cov-2-variants/

65）厚生労働省医薬・生活衛生局医薬品審査課：医薬品医療機器等法に基づく新型コロナウイルスワクチンの特例承認について。報道発表資料，令和3年2月14日。https://www.mhlw.go.jp/stf/newpage_16734.html

66）日本感染症学会ワクチン委員会：COVID-19ワクチンに関する提言（第1版）。2020年12月28日。https://www.kansensho.or.jp/uploads/files/guidelines/2012_covid_vaccine.pdf

67）アストラゼネカ株式会社：アストラゼネカ株式会社，日本で新型コロナウイルスワクチンの製造販売承認申請を提出。報道発表，2021年2月5日。https://www.astrazeneca.co.jp/media/press-releases1/2021/2021020501.html

68）Takeda Pharmaceutical Co., Ltd.: Start of a Japanese clinical study of TAK-919, Moderna's COVID-19 vaccine candidate. Press Release, January 21, 2021. https://www.takeda.com/ja-jp/announcements/japanese-clinical-study-tak-919/

69）内閣官房・厚生労働省：新型コロナウイルス感染症に係るワクチンの接種について。https://www.cas.go.jp/jp/seisaku/ful/bunkakai/wakuchin_sesyu.pdf

70）内閣官房：新型コロナウイルス感染症対策の基本的対処方針。新型コロナウイルス感染症対策本部決定，令和3年2月12日変更。https://corona.go.jp/expert-meeting/pdf/kihon_h_20210212.pdf

71）国立感染症研究所。新型コロナワクチンについて第1版（2021年2月12日現在）。https://www.niid.go.jp/niid/images/vaccine/corona_vaccine.pdf

72）Caly L, Druce JD, Catton MG, Jans DA, Wagstaff KM: The FDA-approved drug ivermectin inhibits the replication of SARS-CoV-2 in vitro. Antivir Res. 2020; 178: 104787. DOI: https://doi.org/10.1016/j.antiviral.2020.104787

73）Wagstaff KM, Sivakumaran H, Heaton SM, Harrich D, Jans DA: Ivermectin is a specific inhibitor of importin *α*/*β*-mediated nuclear import able to inhibit replication of HIV-1 and dengue virus. Biochem J. 2012; 443: 851–6.

74）Gupta D, Sahoo AK, Singh A: Ivermectin: potential candidate for the treatment of Covid-19. Braz Infect Dis. 2020; 24（4）：369–71.

75）Schmith VD, Zhou J, Lohmer LRL: The approved dose of ivermectin alone is not the ideal dose for the treatment of COVID-19. Clin Pharmacol Therap. 2020; 108（4）. First published: 07 May 2020. https://doi.org/10.1002/cpt.1889

76）Chaccour C, Hammann F, Ramon-Garcia S, Rabinovich NR: Ivermectin and COVID-19: Keeping rigor in times of urgency. Am J Trop Med Hyg. 2020; 102（6）：1156–7.

77）Pena-Silva R, Duffull SB, Steer AC, Jaramillo-

Rincon SX, Gwee A, Zhu X: Pharmacokinetic consideration on the repurposing of ivermectin fro treatment of COVID-19. Br J Clin Pharmacol. 2020; 1–2. https://doi.org/10.1111/bcp.14476
78） Pan American Health Organization: Recommendation regarding the use of ivermectin as a treatment for COVID-19. Be aware, prepare, act. 22 June 2020. https://mectizan.org/wp-content/uploads/2020/06/PAHO-Recommendation-Regarding-the-Use-of-Ivermectin-as-a-Treatment-for-COVID-19.pdf
79） Jans DA, Wagstaff KM: Ivermectin as a broad-spectrum host-directed antiviral: The real deal? Cells. 2020; 9, 2100. https://doi.org/10.3390/cells9092100
80） U.S. Food and Drug Administration: FDA letter to stakeholders: do not use ivermectin intended for animals as treatment for COVID-19 in humans. April 10, 2020. https://www.fda.gov/animal-veterinary/product-safety-information/fda-letter-stakeholders-do-not-use-ivermectin-intended-animals-treatment-covid-19-humans
81） 日経バイオテク：コロナ薬候補；北里大「イベルメクチン」治験の詳細。2020年5月12日。https://www.nikkei.com/article/DGXMZO58982730S0A510C2000000/
82） U.S. Food & Drug Administration: 21st Century Cures Act. Regulatory information. 01/31/2020. https://www.fda.gov/regulatory-information/selected-amendments-fdc-act/21st-century-cures-act
83） Authenticated U.S. Government Information: 21st Century Cures Act. Public Law 114–255, 114 Congress. Dec. 13, 2016. https://www.govinfo.gov/content/pkg/PLAW-114publ255/pdf/PLAW-114publ255.pdf
84） Rajter JC, Sherman MS, Fatteh N, Vogel F, Sacks J, Rajter JJ: Use of ivermectin is associated with lower mortality in hospitalized patients with coronavirus disease 2019. The ivermectin in COVID nineteen study. Chest. 2021; 159(1)：85–92.
85） World Health Organization: COVID-19 weekly epidemiological update—27 October 2020. https://www.who.int/publications/m/item/weekly-epidemiological-update---27-october-2020
86） Crump A: Ivermectin: enigmatic multifaced ‘wonder’ drug continues to surprise and exceed expectations. J Antibiot. 2017; 70: 495–505.
87） Scheim DE: Ivermectin for COVID-19 treatment: clinical response at quasi-threshold doses via hypothesized alleviation of CD147-mediated vascular occlusion. SSRN preprint. DOI: https://papers.ssrn.com/sol3/papers.cfm?abstract_id=3636557
88） Front Line COVID-19 Critical Care Alliance. Prophylaxis & treatment protocols for COVID-19. The FLCCC Alliance story. https://covid19criticalcare.com/about/the-flccc-alliance-story/
89） Kory P, Meduri GU, Iglesias J, Varon J, Berkowitz K, Kornfeld H, *et al.* Review of the emerging evidence demonstrating the efficacy of ivermectin in the prophylaxis and treatment of COVID-19. FLCCC Alliance. October 2020. https://covid19criticalcare.com/wp-content/uploads/2020/11/FLCCC-Ivermectin-in-the-prophylaxis-and-treatment-of-COVID-19.pdf
90） FLCCC Alliance: I-MASK＋prophylaxis & early outpatient treatment protocol for COVID-19. https://covid19criticalcare.com/wp-content/uploads/2020/11/FLCCC-Alliance-I-MASKplus-Protocol-ENGLISH.pdf
91） FLCCC Alliance: Ivermectin—A potential global solution to the COVID-19 pandemic. October 31, 2020. https://kitasato-infection-control.info/swfu/d/ivermectin_1.pdf
92） FLCCC Alliance: Dr. Pierre Kory, president of the FLCCC Alliancce tells Senate Committee on Homeland Security and Governmental Affairs looking into arly outpatient COVID-19 treatment: Press Release December 8, 2020. https://covid19criticalcare.com/wp-content/uploads/2021/01/FLCCC-Alliance-Kory-Senate-PressRelease-Dec8-hp.pdf
93） National Institute of Health: Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Treatment Guidelines. Ivermectin. Last updated: February 11, 2021. https://files.covid19treatmentguidelines.nih.gov/guidelines/covid19treatmentguidelines.pdf

94) National Institute of Health: COVID-19 Treatment Guidelines. Statement on Ivermectin. The COVID-19 treatment guidelines panel's statement on the use of ivermectin for the treatment of COVID-19. Last Updated: January 14, 2021. https://files.covid19treatmentguidelines.nih.gov/guidelines/section/section_106.pdf
95) FLCCC Alliance: NIH revises treatment guidelines for ivermectin for the treatment of COVID-19. Ivermectin is now a therapeutic option for doctors & prescribers. Press Release, January 15, 2021. https://covid19criticalcare.com/wp-content/uploads/2021/01/FLCCC-PressRelease-NIH-Ivermectin-in-C19-Recommendation-Change-Jan15.2021-final.pdf
96) FLCCC Alliance: FLCCC Alliance response to the NIH guideline committee recommendation on ivermectin use in COVID-19 dated January 14th, 2021. Public Statement, January 18, 2021. https://covid19criticalcare.com/wp-content/uploads/2021/01/FLCCC-Alliance-Response-to-the-NIH-Guideline-Committee-Recommendation-on-Ivermectin-use-in-COVID19–2021–01–18.pdf
97) Bhimra A, Morgan RL, Shumaker AH, *et al.*: Infectious Diseases Society of America Guidelines on the treatment and management of patients with coronavirus disease 2019 (COVID-19). Clin Infect Dis. 2020. Published 27 April 2020. https://doi.org/10.1093/cid/ciaa478
98) Bhimra A, Morgan RL, Shumaker AH, *et al.*: Infectious Diseases Society of America Guidelines on the treatment and management of patients with coronavirus disease 2019 (COVID-19). Last updated February 5, 2021. https://www.idsociety.org/globalassets/idsa/practice-guidelines/covid-19/treatment/idsa-covid-19-gl-tx-and-mgmt-v3.8.0.pdf
99) FLCCC Alliance: One Page Summary of the Clinical Trials Evidence for Ivermectin in COVID-19. https://covid19criticalcare.com/wp-content/uploads/2020/12/One-Page-Summary-of-the-Clinical-Trials-Evidence-for-Ivermectin-in-COVID-19.pdf
100) FLCCC Alliance: Open letter to the investigators of the Oxford PRINCIPLE Trial on ivermectin in COVID-19. Public Statement, January 24, 2021. https://covid19criticalcare.com/wp-content/uploads/2021/01/FLCCC-Alliance-Open-Letter-to-the-Investigators-of-the-Oxford-PRINCIPLE-Trial-on-Ivermectin-in-COVID-19.pdf
101) Covid Analysis: Ivermectin is effective for COVID-19: real-time meta analysis of 42 studies. Nov 26, 2020 (Version 36, Feb 24, 2021). https://ivmmeta.com/
102) Hill A, Abdulamir AS, Ahmed S, *et al.*: Meta-analysis of randomized trials of ivermectin to treat SARS-CoV-2 infection. 19 Jan, 2021. https://www.researchsquare.com/article/rs-148845/v1
103) Lawrie T: Ivermectin reduces the risk of death from COVID-19—a rapid review and meta-analysis in support of the recommendation of the Front Line COVID-19 Critical Care Alliance. ResearchGate Technical Report January 7, 2021. https://www.researchgate.net/publication/348297284
104) Gorial FI, Mashhadani S, Sayaly HM, *et al.:* Effectiveness of ivermectin as add-on therapy in COVID-19 management (Pilot Trial). medRxiv preprint. DOI: https://doi.org/10.1101/2020.07.07.20145979
105) Krolewiecki A, Lifschitz A, Moragas M, *et al.*: Antiviral effect of high-dose ivermectin in adults with COVID-19: a pilot randomised, controlled, open label, multicentre trial. Preprint with The Lancet. https://ssrn.com/abstract=3714649
106) Chaccour C, Casellas A, Blanco-Di Matteo A, *et al.*: The effect of early treatment with ivermectin on viral load, symptoms and humoral response in patients with mild COVID-19: a pilot, double-blind, placebo-controlled, randomized clinical trial. Research Square preprint. https://orcid.org/0000-0001-9812-050X
107) Bukhari KHS, Asghar A, Perveen N, *et al.*: Efficacy of ivermectin in COVID-19 patients with mild to moderate disease. medRxiv preprint. https://doi.org/10.1101/2021.02.02.21250840
108) Espitia-Hernandez G, Munguia L, Diaz-Chiguer

D, Lopez-Elizalde R, Jimenez-Ponce F: Effects of ivermectin-azithromycin-cholecalciferol combined therapy on COVID-19 infected patients: A proof of concept study. Biomed Res. 2020; 31 (5): 129–33.

109) Shouman WM: Use of ivermectin as a prophylactic option in asymptomatic family close contact for patient with COVID-19. ClinicalTrials.gov Study Results. https://clinicaltrials.gov/ct2/show/results/NCT04422561

110) Carvallo H, Roberto H, Psaltis A, Veronica C: Study of the efficacy and safety of topical ivermectin＋iota-carrageenan in the prophylaxis against COVID-19 in health personnel. J Biomed Res Clin Invest. 2020; 2 (1) : online. DOI: https://doi.org/10.31546/2633-8653.1007

111) Carvallo H, Hirsch R, Farinella ME: Safety and efficacy of the combined use of ivermectin, dexamethasone, exoxaparin and aspirin against COVID-19. medRxiv preprint. DOI: https://doi.org/10.1101/2020.09.10.20191619

112) 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 preprint. DOI: https://doi.org/10.21203/rs.3.rs-38896/v1

113) Cadegiani FA, Goren A, Wambier CG, McCoy J: Early COVID-19 therapy with azithromycin plus nitazoxanide, ivermectin or hydroxychloroquine in outpatient setting significantly reduced symptoms compared to known outcomes in untreated patients. medRxiv preprint. DOI: https://doi.org/10.1101/2020.10.31.20223883

114) Mahmud R: Clinical trial of ivermectin plus doxycycline for the treatment of COVId-19 infection. ClinicalTrials.Gov. https://clinicaltrials.gov/ct2/show/results/NCT04523831?term=NCT04523831&draw=2&rank=1

115) Hashim HA, Maulood MF, Rasheed AM, Fatak DF, Kabah KK, Abdulamir AS: Controlled randomized clinical trial on using ivermectin with doxycycline for treating COVID-19 patients in Baghdad, Iraq. medRxiv preprint. DOI: https://doi.org/10.1101/2020.10.26.20219345

116) Okumus N: Ivermectin for severe COVID-19 management. Study Results. ClinicalTrials.Gov. https://clinicaltrials.gov/ct2/show/results/NCT04646109

117) Elgazzar A, Hany B, Youssef SA, Hany B, Hafez M, Moussa H: Efficacy and safety of ivermectin for treatment and prophylaxis of COVID-19 pandemic. Research Square preprint. DOI: https://doi.org/10.21203/rs.3.rs-100956/v1

118) Niaee MS, Gheibi N, Namdar P, Allami A, Zolghadr L, Javadi A: Ivermectin as an adjunct treatment for hospitalized adult COVID-19 patients: a randomized multi-center clinical trial. Research Squqre preprint. DOI: https://doi.org/10.21203/rs.3.rs-109670/v1

119) Rezai MS: Effectiveness of Ivermectin in the Treatment of Coronavirus Infection in Patients admitted to Educational Hospitals of Mazandaran in 2020. Iranian Registry of Clinical Trials. IRCT20111224008507N3@CovidAnalysis. https://c19ivermectin.com/rezai.html

120) Babalola OE, Bode CO, Ajayi AA, *et al.*: Ivermectin shows clinical benefits in mild to moderate COVID19: randomised controlled double blind dose response study in Lagos. QJM Int J Med.hcab035. DOI: https://doi.org/10.1093/qjmed/hcab035

121) Mohan A, Tiwari P, Suri T, *et al.*: Ivermectin in mild and moderate COVID-19 (RIVET-COV) : a randomized, placebo-controlled trial. Research Square preprint. https://orcid.org/0000-0002-2383-9437

122) U. S. Public Law: 110–85-Sept. 27, 2007. Title VIII—Clinical Trial Databases. SEC. 801. Expanded clinical trial registry data bank. https://www.govinfo.gov/content/pkg/PLAW-110publ85/pdf/PLAW-110publ85.pdf#page=82

123) Jabeen T, Khader MA, Jabeen S: A review on the antiparasitic drug ivermectin for various viral infections and possibilities of using it for novel severe acute respiratory syndrome coronavirus 2: New hope to treat coronavirus disease-2019. Asian J Pharm Clin Res. 2020; 13

(8): 21–7.

124) Sharun K, Dhama K, Patel SK, *et al.*: Ivermectin, a new candidate therapeutic against SARS-CoV-2/COVID-19. Ann Clin Microbiol Antimicrob. 2020; 19: 23. https://doi.org/10.1186/s12941-020-00368-w

125) Vora A, Arora VK, Behera D, Tripathy SK: White paper on ivermectin as a potent therapy for COVID-19. Indian J Tuberc. 2020; 67: 448–51.

126) Ahmed S, Karim MM, Ross AG, *et al.*: A five day course of ivermectin for the treatment of COVID-19 may reduce the duration of illness. Int J Infect Dis. Pre-print. DOI: https://doi.org/10.1016/j.ijid.2020.11.191

127) Alam MT, Murshed R, Bhiuyan E, Saber S, Alam RF, Robin RC: A case series of 100 COVID-19 positive patients treated with combination of ivermectin and doxycycline. J Bangladesh Coll Phys Surg. 2020; 38: 10–5.

128) Podder CS, Chowdhury N, Sina MI, Haque WMMU: Outcome of ivermectin treated mild to moderate COVID-19 cases: a single-center, open-label, randomized controlled study. IMC J Med Sci. 2020; 14(2): 002.

129) Rahman MA, Iqbal SA, Islam MA, Niaz MK, Hussain T, Siddiquee TH: Comparison of viral clearance between ivermectin with doxycycline and hydroxychloroquine with azithromycin in COVID-19 patients. J Bangladesh Coll Phys Surg. 2020; 38: 5–9.

130) Spoorthi V, Sasank S: Utility of ivermectin and doxycycline combination for the treatment of SARS-CoV-2. IAIM. 2020; 7 (10): 177–82.

131) Chachar AZK, Khan KA, Asif M, Khushbakht, Khaqan A, Basri R: Effectiveness of ivermectin in SARS-CoV-2/COVID-19 patients. Int J Sci. 2020; 9(9) online. DOI: 10.18483/ijSci.2378

132) Morgenstern J, Redondo JN, De Leon 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 the Medical Center PuntaCana, rescue group, Dominican Republic, from May 1 to August 10, 2020. medRxiv preprint. DOI: https://doi.org/10.1101/2020.10.29.20222505

133) Chamie-Quintero JJ, Hibberd J, Scheim D: Sharp reductions in COVID-19 case fatalities and excess deaths in Peru in close time conjunction, state-by-state, with ivermectin treatments. SSRN preprint: https://papers.ssrn.com/sol3/papers.cfm?abstract_id=3765018

134) Chamie-Quintero JJ, Hibberd J, Scheim D: Ivermectin for COVID-19 in Peru: 14-fold reduction in nationwide excess deaths, p=.002 for effect by state, then 13-fold increase after ivermectin use restricted. Preprint DOI: http://doi.org/10.31219/osf.io/9egh4.

135) Ministry of Health, Labour and Welfare: Clinical Management of Patients with COVID-19. A guide for front-line healthcare workers. Version 2.1, June 16, 2021. https://www.mhlw.go.jp/content/000646531.pdf

136) Mectizan Donation Program: Local power—global change. What is Program? https://mectizan.org/what/

137) Guerrero R, Bravo LE, Munoz E, Ardila EKG, Guerrero E: COVID-19: The ivermectin African enigma. Colomb Med (Cali). 2020; 51(4): e-2014613. https://colombiamedica.univalle.edu.co/index.php/comedica/article/view/4613

138) Hellwig MD, Maia A: A COVID-19 prophylaxis? Lower incidence associated with prophylactic administration of ivermectin. Int J Antimicrob Agents. 2020, accepted. https://doi.org/10.1016/j.ijantimicag.2020.106248

139) Bernigaud C, Guillemot D, Ahmed-Belkacem A, *et al.*: Oral ivermectin for a scabies outbreak in a long-term-care facility: Potential value in preventing COVID-19 and associated mortality? Brit J Dermatol. Accepted article 16 January 2021. https://doi.org/10.1111/bjd.19821

140) Mectizan Donation Program: Mectizan Expert Committee statement on potential efficacy of ivermectin on COVID-19. 07 April 2020. https://mectizan.org/news-resources/mectizan-expert-committee-statement-on-potential-efficacy-of-ivermectin-on-covid-19/

141) World Health Organization: Off-label use of medicines for COVID-19. Newsroom. Commentaries. Scientific brief. 31 March 2020.

https://www.who.int/news-room/comment
142) Merck Sharp & Dhome Corp.: Merck statement on ivermectin use during the COVID-19 pandemic. Company Statement, February 4, 2021. https://www.merck.com/news/merck-statement-on-ivermectin-use-during-the-covid-19-pandemic/
143) FLCCC Alliance: FLCCC Alliance response to Merck's public statements on ivermectin's efficacy in COVID-19. Public Statement, February 7, 2021. https://covid19criticalcare.com/wp-content/uploads/2021/02/FLCCC-Alliance-Response-to-Merck-statements-on-ivermectin-in-Covid19-Feb7–2021.pdf
144) Dayer MR: Coronavirus (2019-nCoV) deactivation via spike glycoprotein shielding by old drugs, bioinformatic study. Bioinformatic Study. Preprint 2020, 2020050020. https://www.preprints.org/manuscript/202005.0020/v1
145) Dasgupta J, Sen U, Bakshi A,, *et al.*: Nsp7 and spike glycoprotein of SARS-CoV-2 are envisaged as potential targets of vitamin D and ivermectin. Preprints, posted 5 May 2020. https://www.preprints.org/manuscript/202005.0084/v1
146) Lehrer S, Rheinstein PH: Ivermectin docks to the SARS-CoV-2 spike receptor-binding domain attached to ACE2. in vivo. 2020; 34: 3023–6.
147) 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 preprint. https://doi.org/10.21203/rs.3.rs-73308/v1
148) Maruta H, He H: PAK1-blockers: Potential therapeutics against COVID-19. Medicine in Drug Discovery. 2020; 6: 100039. http://dx.doi.org/10.1016/j.medidd.2020.100039
149) Scheim D: From cold to killer: How SARS-CoV-2 evolved without hemagglutinin esterase to agglutinate, the clot blood cells in pulmonary and systemic microvasculature. SSRN preprint. https://papers.ssrn.com/sol3/papers.cfm?abstract_id=3706347
150) Khater S, Das G: Repurposing ivermectin to inhibit the activity of SARS CoV-2 helicase: possible implications for COVID 19 therapeutics. ResearchGate preprint. https://osf.io/8dseq/
151) British Ivermectin Recommendation Development (BIRD): The BIRD recommendations on the use of ivermectin for Covid-19. Proceeding and conclusions of the British Ivermectin Recommendation Development meeting held on the 20th February 2021 in Bath, United Kingdom.
152) 学校法人北里研究所：法人の取組み。CIVID-19対策北里プロジェクト。2020年3月19日。https://www.kitasato.ac.jp/jp/about/activities/covid-19/index.html
153) 山岡邦宏；学校法人北里研究所北里大学病院：COVID-19患者に対するイベルメクチンの有効性および安全性を検討するプラセボ対照ランダム化二重盲検（評価者，患者）多施設共同並行群間比較試験。JRCT2031200120。令和2年9月16日。臨床研究実施計画・研究概要公開システム。
154) Yamaoka K (Kitasato University)：Study in COVID-19 patients with ivermectin (CORVETTE-01). ClinicalTrials.gov NCT0473205, January 11, 2021.
155) 厚生労働省医薬・生活衛生局：「医薬品の臨床試験の実施の基準に関する省令」のガイダンスについて」の改正について（令和2年8月31日付け薬生薬審発0831第15号厚生労働省医薬・生活衛生局医薬品審査管理課長通知）。https://etrain.jmacct.med.or.jp/gcp/gcp.html#51
156) 厚生労働省新型コロナウイルス感染症対策推進本部：新型コロナウイルス感染症の治療薬に対する治験等の実施について。事務連絡令和3年2月2日。https://www.mhlw.go.jp/content/000732600.pdf
157) The NIH Director: NIH launches new initiative to study "Long COVID". Statement on February 23, 2021. https://www.nih.gov/about-nih/who-we-are/nih-director/statements/nih-launches-new-initiative-study-long-covid
158) de Melo GD, Lazarini F, Larrous F, *et al.*: Anti-COVID-19 efficacy of ivermectin in the golden hamster. bioRxiv preprint, November 22, 2020. DOI: https://doi.org/10.1101/2020.11.21.392639
159) Ōmura S: Ivermectin: 25 years and still going

strong. Int J Antimicrob Agents. 2008; 31: 91–8.
160) Kudoh S, Azuma A, Tamaoki J, Takizawa H, Nakata K, Goto H: Novel action of erythromycin and its derivatives. In: Ōmura S (ed.) *Macrolide antibiotics: chemistry, biology, and practice.* San Diego: Academic Press; 2002. p. 534–69.
161) Kudoh S, Azuma A, Yamamoto M, Izumi T, Ando M: Improvement of survival in patient with diffuse panbronchiolitis treated with low-dose erythromycin. Am J Respir Crit Care Med. 1998; 157: 1829–32.
162) Tamaoki J, Isono K, Sakai N, Kanemura K, Konno K: Erythromycin inhibits Cl secretion across canine tracheal epithelial cells. Eur Respir J. 1992; 5: 234–8.
163) Kanoh S, Rubin BK: Mechanisms of action and clinical application of macrolides as immunomodulatory medications. Clin Microbiol Rev. 2010; 23 (3): 50–615.
164) Takizawa H, Desaki M, Ohtoshi T, *et al.*: Erythromycin suppresses interleukin 6 expression by human bronchial epithelial cells: a potential mechanism of its anti-inflammatory action. Biochem Biophys Res Commun. 1995; 210 (3): 781–6.
165) Ōmura S, Tsuzuki K, Sunazuka T, Toyota H, Takahashi I, Itoh Z: Gastrointestinal motor-stimulating activity of macrolide antibiotics and the structure-activity relationships. J Antibiot. 1985; 38 (11): 1631–2.
166) Ōmura S, Crump A: The life and times of ivermectin—a success story. Nat Rev Microbiol. 2004; 2: 984–9.
167) Ōmura S: A splendid gift from the earth: the origins and impact of the avermectins (Nobel Lecture). Angew Chem Int Ed. 2016; 55: 10190–209.

Global trends in clinical studies of ivermectin in COVID-19

Morimasa Yagisawa, Ph.D.[1,2], Patrick J. Foster, M.D.[2],
Hideaki Hanaki, Ph.D.[1] and Satoshi Ōmura, Ph.D.[1]

[1] Kitasato University Ōmura Satoshi Memorial Institute

[2] Keio University Faculty of Pharmacy

Response to the initial alarm bells of the Coronavirus infection, which occurred in Wuhan City, Hubei Province, China in November 2019, was delayed as it was announced to be a type of pneumonia of unknown cause. The WHO warned about traveling to China in January 2020. After much urging, the world was finally properly warned, but the Chinese government did not accurately announce the outbreak situation. Consequently, the delaying of the construction of an epidemic prevention system worldwide has resulted in the direst infection circumstances facing the world today. One year has passed since the WHO named the new coronavirus SARS-CoV-2 infection, COVID-19, and it was declared a pandemic on the 11th of March 2020, based on the judgment that it corresponds to “an internationally concerned public health emergency”. Suppression of virus transmission by vaccine has finally begun. To date, the pandemic has affected more than 115 million people and killed more than 2.5 million people in 220 countries/

regions around the world. There appears to a potential for control in the near future. However, there is a limit to the supply of vaccines and developed countries are competing to obtain the required amount of vaccination necessary for their own citizens. Although the WHO is trying to secure a certain amount for developing countries, it is predicted that a considerable period of time will be required before COVID-19 becomes controllable.

On the other hand, with regard to therapeutic agents for COVID-19, studies began at an early stage. The therapeutic effects of hydroxychloroquine or chloroquine, lopinavir/ritonavir combination, tocilizumab, interferon β1, as well as others, were found to have limited efficacies or no effect. Remdesivir improves recovery time by as much as 30% in critically ill patients, but it is not suitable for mild to moderately ill patients—which comprises the majority of infected individuals. Although the steroid drug dexamethasone is effective in alleviating inflammatory symptoms, its use in mild to moderately ill patients without significant inflammatory symptoms is not recommended. Currently, there are no therapeutic agents available for mildly ill patients who are being treated at home (or in self-isolating accommodations) or for moderately ill hospitalized patients. Nothing is as helpless as a disease without a cure.

In a situation where the number of COVID-19 patients is rapidly expanding, the number of deaths increasing worldwide, hydroxychloroquine, doxycycline, azithromycin, and other drugs are ineffective for therapeutic purposes, an effective treatment method is being sought. An Australian research group reported that ivermectin suppresses SARS-CoV-2 replication in an *in vitro* infection experiment. Ivermectin has been widely used since 1987 for the control of river blindness and lymphatic filariasis, as well as in the treatment of scabies in humans. Because it is an extremely safe and well-known inexpensive drug, it began to be used for the treatment and prevention of COVID-19 in Central and South American countries. One month after the declaration of the pandemic, countries such as Iraq, Egypt, Iran, and India began to register clinical trials with the US clinical trial registration site ClinicalTrials.gov and the WHO's clinical trial registration platform. The publication of the results of the first clinical trial of ivermectin for COVID-19 in the world was an observational study conducted at four related hospitals in South Florida, USA. The mortality rate of 173 patients in the ivermectin group was 15.0%, which was significantly ($p=0.03$) superior to 25.2% of 107 patients in the control group. This result was published as a *medRxiv* preprint on the 6th of June 2020, but its value was not recognized at the time because it had not yet been peer reviewed. Following peer review, it was published without any changes in the prestigious journal Chest on the 13th of October.

Since then, numerous clinical trials have been conducted in various countries around the world. As of the 30th of January 2021, a total of 91 trials in 27 countries has been recorded at these registration sites. There are 43 trials in phase 3 and 27 trials in phase 2, along with 17 observational studies. This includes 80 trials being conducted for therapeutic purposes and 11 for the purpose of preventing the onset of disease in close contacts and healthcare professionals.

Furthermore, by the 27th of February, the results of 42 clinical trials, including approximately 15,000 patients (both registered and unregistered studies) have been subjected to a meta-analysis after exclusion of biasing factors. It was found that 83% showed improvements with early treatment, 51% improved during late-stage treatment, and there was an 89% prevention of onset rate noted. This confirms the usefulness of ivermectin. Since it is a meta-analysis based on 42 test results, it is estimated that the probability of this comprehensive judgment being a mistake is as low as 1 in 4 trillion. In addition, two separate meta-analyses also showed the usefulness of ivermectin and their conclusions were presented to the WHO and the US FDA with a request for an expansion of the indication of ivermectin in the treatment of COVID-19.

In Japan, Kitasato University has been conducting a doctor-initiated phase 2 clinical trial since September 2020. However, the progress of the study protocol enrolling a total of 240 patients （120 in the ivermectin group and 120 in the placebo group）, has been slow. At this rate, there is concern that the clinical trial will be concluded after a time in which the COVID-19 pandemic converges. Unlike clinical trials conducted by pharmaceutical companies, lack of funds and human resources are the main factors behind the delay in the progress of such clinical trials. Support is being sought on all sides. Ivermectin has been used for more than 30 years with more than 3.7 billion doses dispensed in Africa and Central and South America to control neglected tropical diseases （NTDs）. It is also widely used in elderly care facilities to treat scabies in developed countries. Since it has been used so extensively, pharmaceutical companies cannot expect to earn enough money to recover invested funds, even if further development is conducted to obtain an indication for COVID-19.

In this pandemic, which qualifies as an important national security issue requiring multiple state of emergency declarations, there is no therapeutic drug available for treatment or prevention purposes. Ivermectin, which has already been approved and widely used, is found to be effective. Although ivermectin is a potential candidate drug, the current situation is that pharmaceutical companies are not expanding its indications to include COVID-19. Universities and medical institutions unfamiliar with drug development are conducting small-scale clinical trials initiated by doctors. There seems to be a very restricted and uneager approach to the situation.

This review is written with the hope of increasing the understanding and support of all parties, by explaining the current situation in which doctors and researchers all around the world are actively attempting to expand the indication for ivermectin as a therapeutic/preventive drug for COVID-19. It is hoped that ivermectin will be utilized as a countermeasure for COVID-19 as soon as possible.