

Ivermectin for COVID-19: real-time meta analysis of 56 studies

Covid Analysis, Nov 26, 2020 (Version 83, May 18, 2021 — Merck analysis)

<https://ivmmeta.com/>

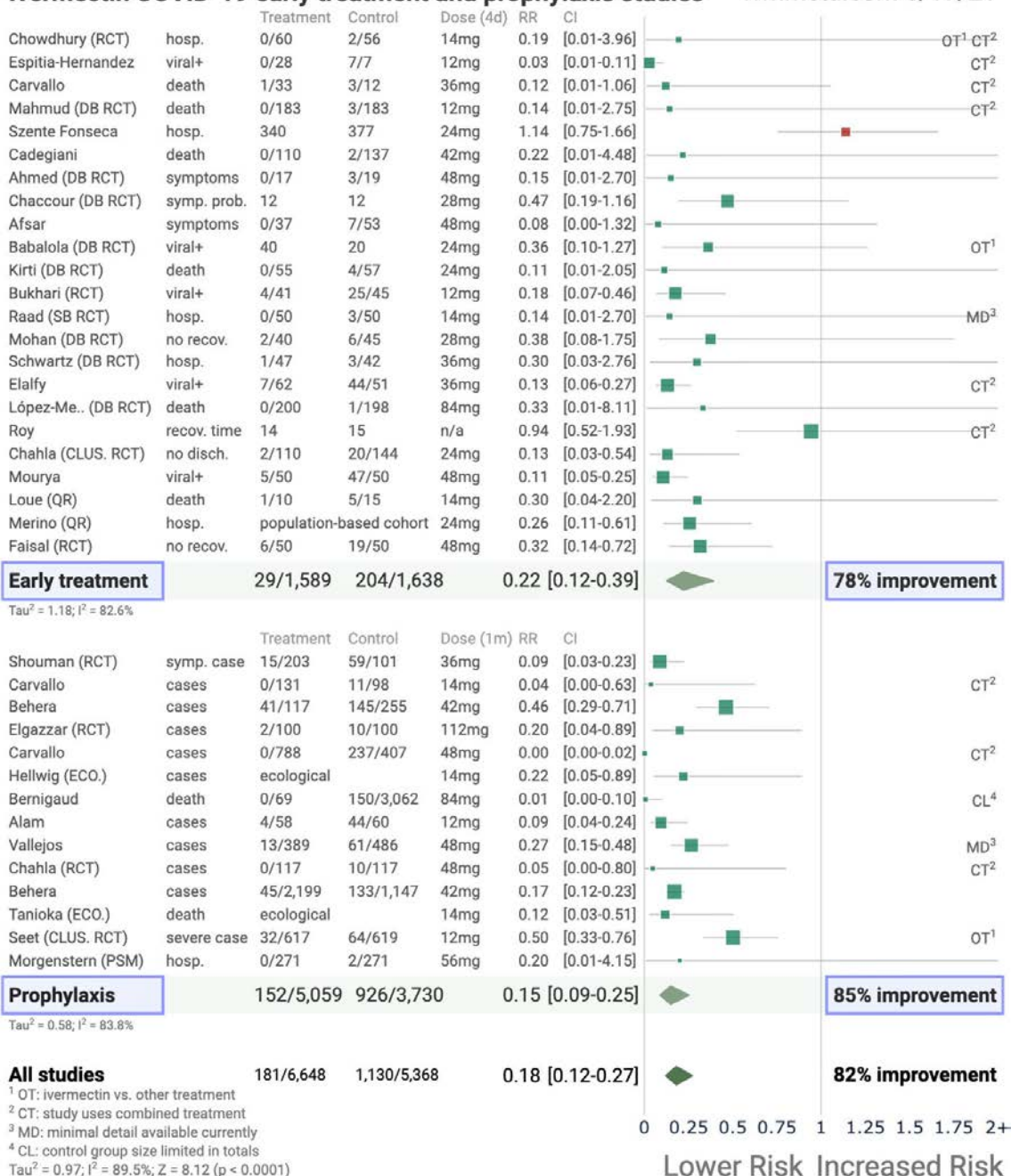
COVID-19 に対するイベルメクチン: 56 件の試験のリアルタイムなメタ分析

- ・早期治療および予防に関する 37 件の研究のうち 97%が肯定的な効果を報告(全 56 件のうち 95%)。26 の研究では、隔離中に統計学的に有意な改善が見られる。
- ・報告された中で最も深刻な結果を用いてプール効果を算出した無作為効果メタ分析において、早期治療と予防で 78%と 85%の改善(RR 0.22 [0.12–0.39] 及び 0.15 [0.09–0.25])が見られる。除外項目に基づく感度分析を行っても結果は同様で、80%と 87%(RR 0.20 [0.14–0.28] 及び 0.13 [0.07–0.25])であり、30 件の査読付き研究に制限した後では 80%と 88%(RR 0.20 [0.12–0.35] 及び 0.12 [0.05–0.30])である。
- ・早期の治療と予防により、81%と 96%の死亡率の低下(RR 0.19 [0.07–0.54] 及び 0.04 [0.00–0.58])が認められる。死亡率、換気量、入院日数、症例数、ウイルス除去率に統計学的に有意な改善が見られる。
- ・早期治療および予防に関する 17 件の無作為化対照試験(RCT)のうち、100%が肯定的な効果を報告しており、それぞれ 73%と 83%の改善が推定(RR 0.27 [0.18–0.41] 及び 0.17[0.05–0.61])され、28 件の RCT 全体では 66%の改善が推定される。
- ・効果のない治療法が、これまでの 56 件の研究のような肯定的な結果を生み出す確率は、2 兆分の 1 と推定($p = 0.000000000000041$)される。
- ・不均一性は、治療の遅れ、患者集団、測定された効果、変異株、治療レジメンなど多くの要因から生じる。多種多様な症例で肯定的な結果が一貫して得られることは、注目に値する。例えば早期治療における死亡率のような、特定のケースでは不均一性が低い。
- ・多くの治療法にはある程度の有効性があるが、ワクチンやその他の感染症対策に代わるものではない。イベルメクチンの研究では、治療群でのイベントがゼロだったのは 29%のみであった。既存及び将来の全ての変異株から全ての人を守るためには、複数のアプローチが必要である。
- ・多くの研究では、投与方法が特定されておらず、空腹時投与という特定がある。食事と一緒に投与すると、血漿中および組織中の濃度が有意に上昇する可能性がある。
- ・本論文を作成するために用いた全データとその出典は付録にある。他のメタ分析 [Bryant, Hill, Kory, Lawrie, Nardelli]を参照されたいが、いずれも同様の結果で有効性が確認されている。

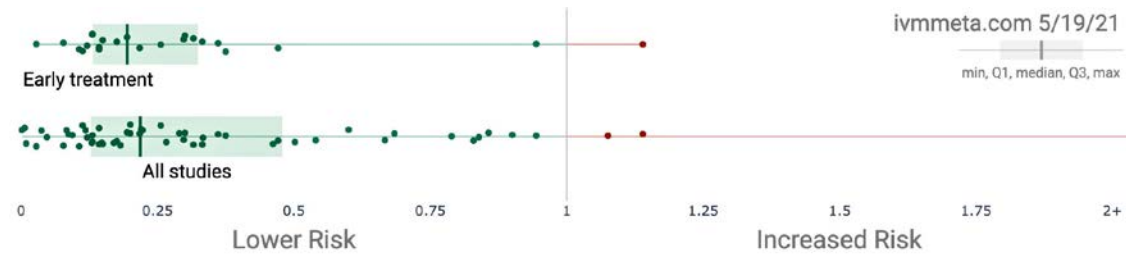
	改善	試験数	著者数	患者数
早期治療	78% [61–88%]	23	212	3,227
後期治療	46% [28–60%]	19	149	6,431
発症予防	85% [75–91%]	14	108	8,789
死亡率	74% [56–85%]	20	179	7,361
RCT のみ	66% [50–76%]	28	270	4,997
全試験	72% [64–79%]	56	469	18,447

他の COVID-19 への適応承認時のエビデンスベース			
医薬品	試験数	患者数	改善
Budesonide (英国)	1	1,779	17%
Remdesivir (米国)	1	1,063	31%
Casiri/imdevimab (米国)	1	799	66%
イベルメクチン エビデンス	56	18,447	72% [64-79%]

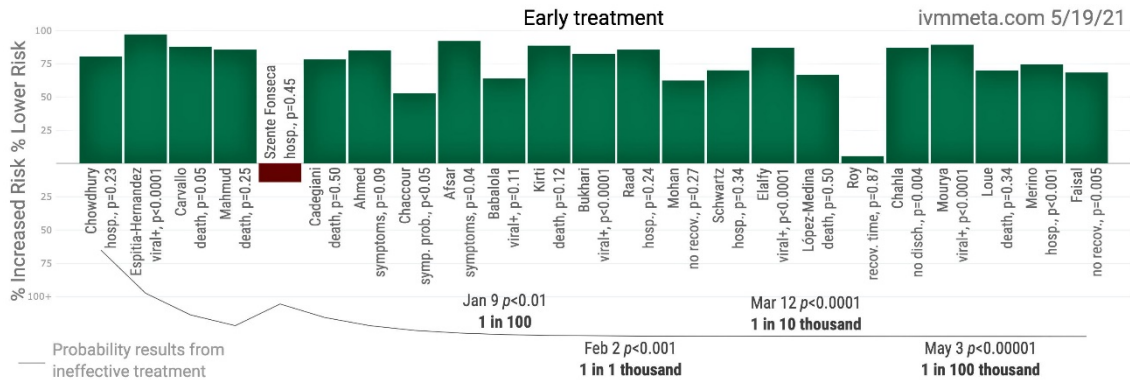
Ivermectin COVID-19 early treatment and prophylaxis studies ivmmeta.com 5/19/21



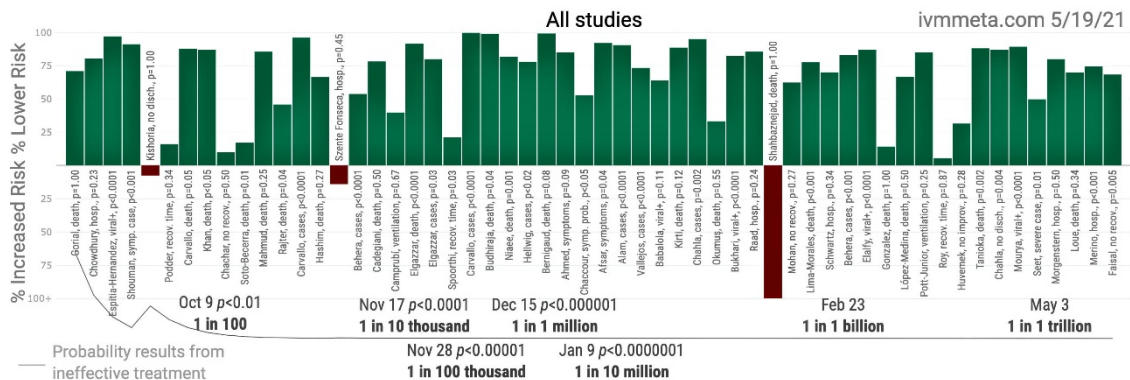
A



B



C



D

図1. A. 後期治療を除いたランダム効果メタ分析。このプロットはプールされた効果を示しており、個々のアウトカムに関する分析は以下の通りで、プールされた効果に関する詳細は不均一性のセクションに記載。比較のために簡略化した投与量を示しているが、これは体重 70kg の対象者の場合の、治療のための最初の 4 日間の総投与量と、予防のための 1 ヶ月間の投与量である。詳細については付録を参照。B. 早期治療試験および全試験で報告された効果の分布を示す散布図。C. 及び D. 報告されたすべての効果の時系列履歴であり、観察された陽性の頻度が、効果のない治療法から偶然に生じたものである確率を示している。

序文

COVID-19 に対するイベルメクチンの使用に関するすべての有意な研究を分析する。検索方法、包含基準、効果抽出基準(より重篤な結果が優先される)、すべての個別研究データ、PRISMA 回答、および統計手法については、付録 1 に詳細を記載している。ランダム効果メタ分析の結果は、すべての研究、各治療段階の研究、死亡率の結果、COVID-19 ケースの結果、ウイルスクリアランスの結果、査読済みの研究、ランダム化比較試験(RCT)の結果、除外後の結果のそれぞれについて示している。

また、試験の効果の分布についても簡単な分析を行った。もし治療が効果的でなければ、観察された効果はランダムに分布する(または治療が有害であれば負の可能性が高くなる)。観察された正の結果の割合(またはそれ以上)が、効果のない治療を受けた場合に偶然に起こりうる確率を計算することができる(n 回のコイントスで $\geq k$ の確率、あるいは片側符号検定/二項検定)。出版バイアスの分析は重要であり、肯定的な結果の発表に偏りがある場合には調整が必要となることがある。

図 2 は、COVID-19 に対する可能な治療の段階を示している。発症予防とは、病気になる前に定期的に薬を服用して、感染を防いだり最小限に抑えたりすることである。早期治療とは、症状が現れた直後またはすぐに治療を行うことを意味し、後期治療とは、より遅れて治療を行うことを意味する。

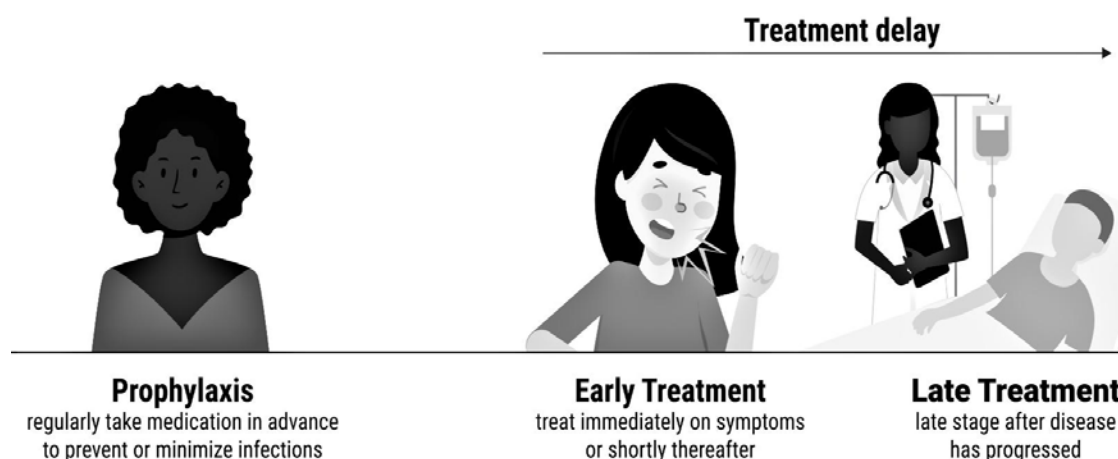


図 2. 治療の段階

結果

図 3、4、5 は治療段階別の結果である。図 6、図 7、図 8、図 9、図 10、図 11、図 12 は、すべての研究のプールした結果、及び死亡率、ICU 入室、人工呼吸、入院、COVID-19 症例、ウイルス除去の結果のみを報告した研究のランダム効果メタ分析のフォレスト・プロットである。図 13 は、査読済みの試験のみの結果である。表 1 は、その結果をまとめたものである。

治療時間	肯定的結果を報告した試験数	試験総数	肯定的結果の報告率	効果のない治療法の結果が、肯定的結果と同等以上と判断される確率	ランダム化効果メタ分析成績
早期治療	22	23	95.7%	0.0000029 35 万分の 1	78% 改善 RR 0.22 [0.12–0.39] $p < 0.0001$
後期治療	17	19	89.5%	0.00036 3 千分の 1	46% 改善 RR 0.54 [0.40–0.72] $p < 0.0001$
発症予防	14	14	100%	0.000061 1 万 6 千分の 1	85% 改善 RR 0.15 [0.09–0.25] $p < 0.0001$
全試験	53	56	94.6%	0.00000000000041 2 兆分の 1	72% 改善 RR 0.28 [0.21–0.36] $p < 0.0001$

表 1. 治療段階別の結果

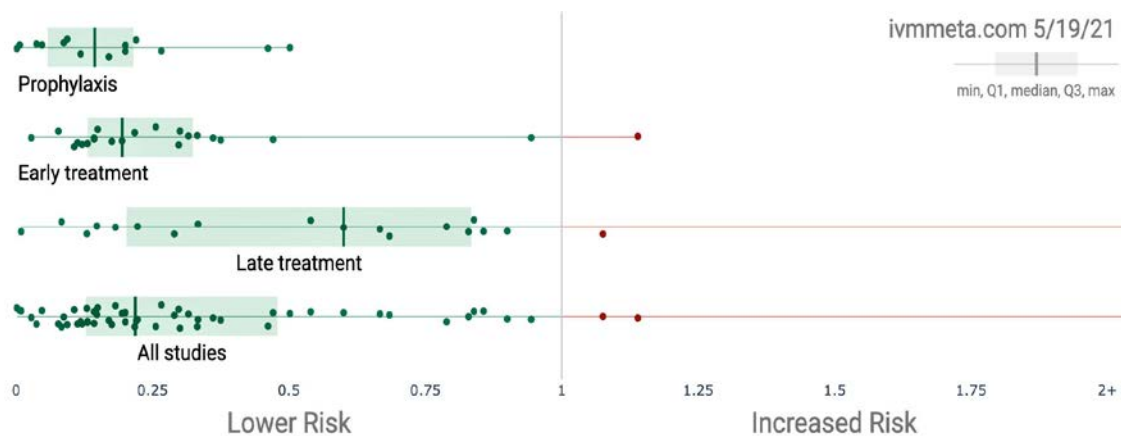
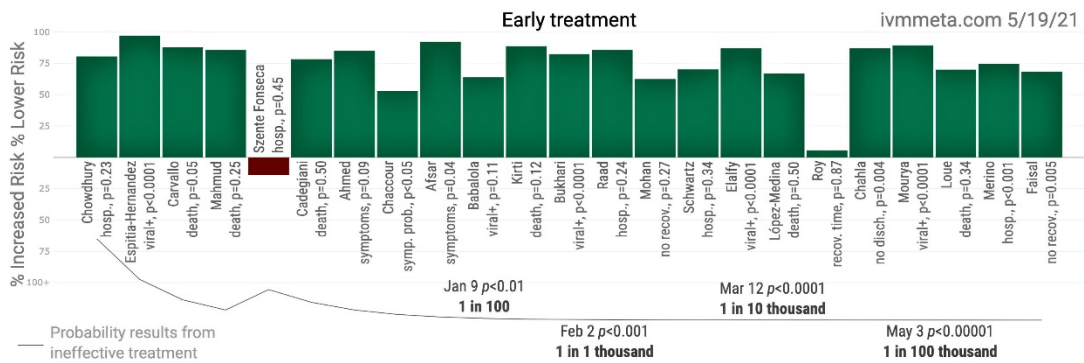
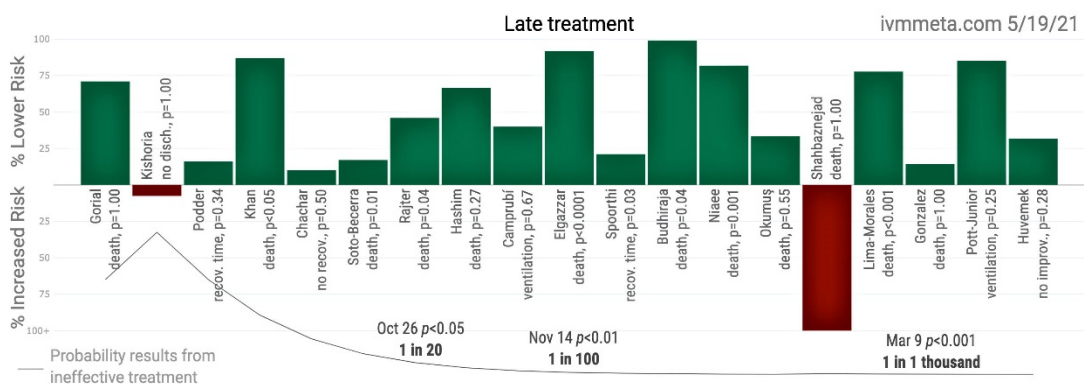


図 3. 治療段階別の結果



A



B

図 4. 初期(A)および後期(B)の治療結果の時系列的な履歴で、観察された肯定的結果の頻度が効果のない治療による偶然の結果である可能性を示したもの。

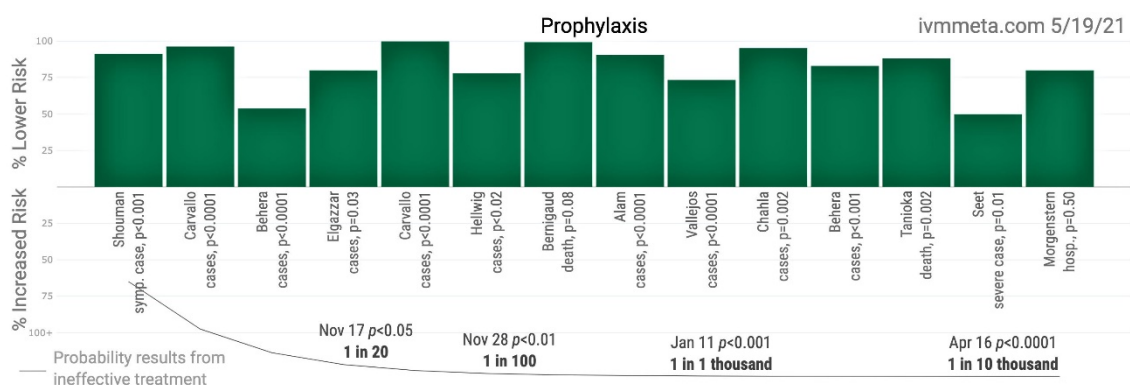


図 5. 発症予防結果の時系列的な履歴

All 56 ivermectin COVID-19 studies

ivmmeta.com 5/19/21

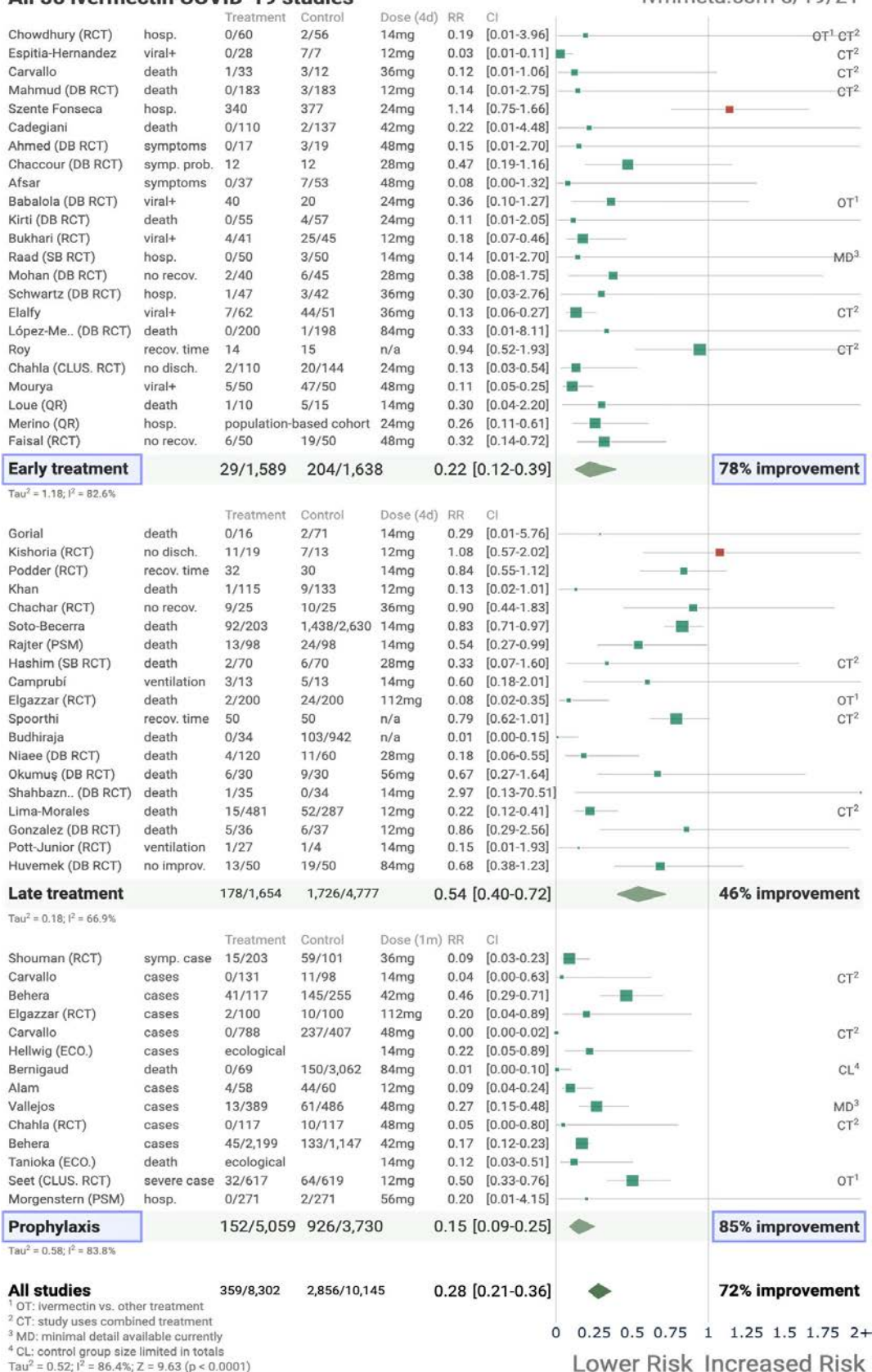


図 6. 全試験のランダム化効果のメタ分析

All 20 ivermectin COVID-19 mortality results

ivmmeta.com 5/19/21

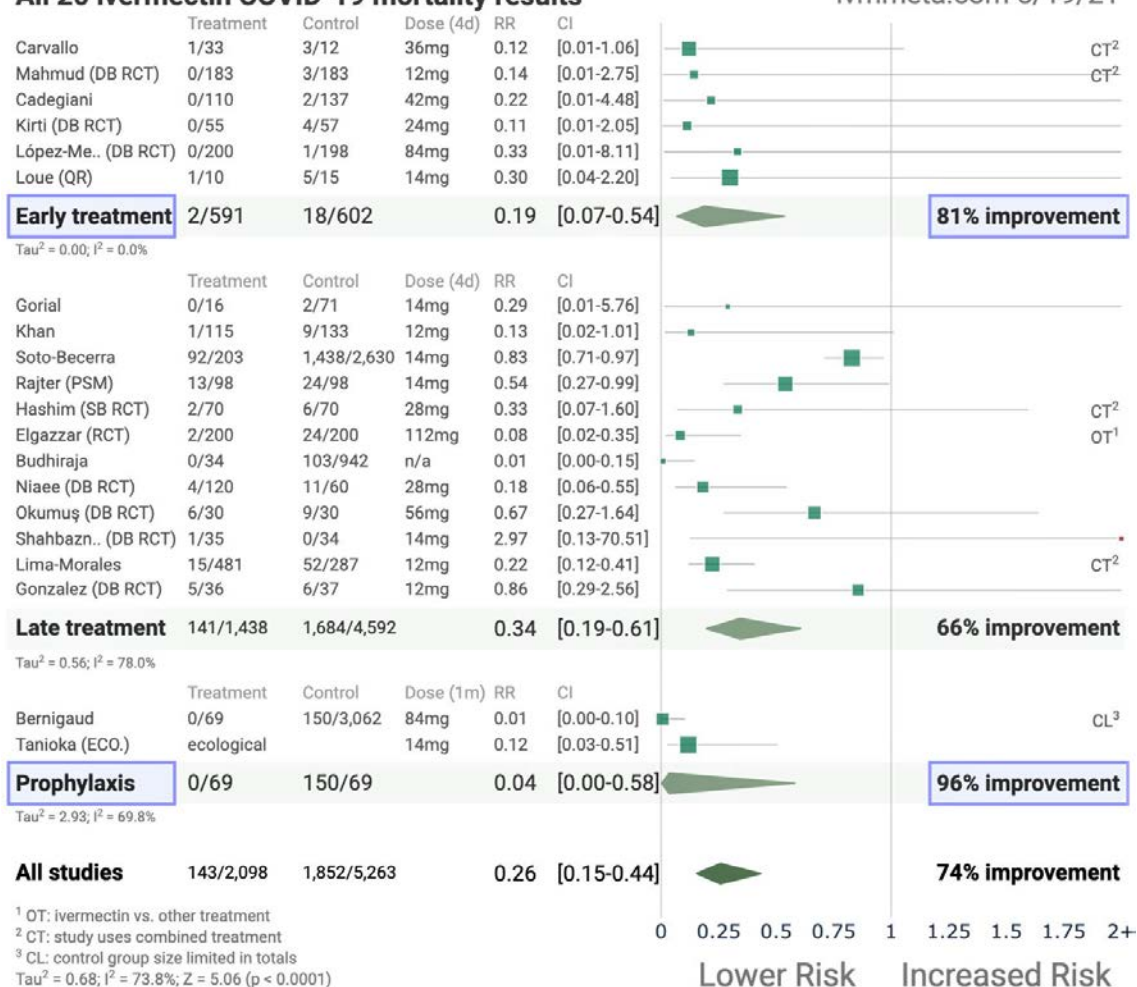


図 7. 死亡率の結果のみのランダム化効果のメタ分析

All 6 ivermectin COVID-19 mechanical ventilation results

ivmmeta.com 5/19/21

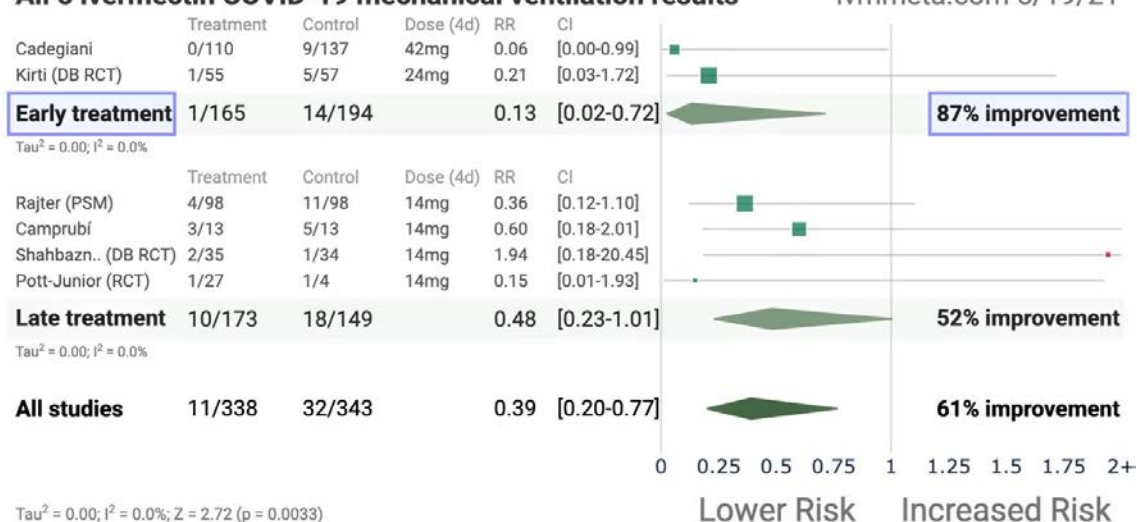


図 8. 人工呼吸器の結果のみのランダム化効果のメタ分析

All 4 ivermectin COVID-19 ICU results

ivmmeta.com 5/19/21

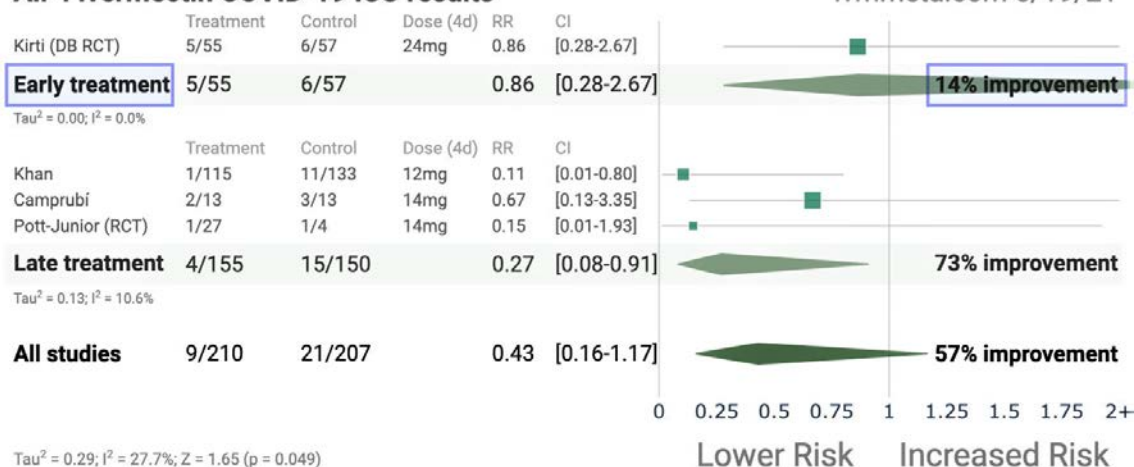


図 9. ICU 入室の結果のみのランダム化効果のメタ分析

All 11 ivermectin COVID-19 hospitalization results

ivmmeta.com 5/19/21

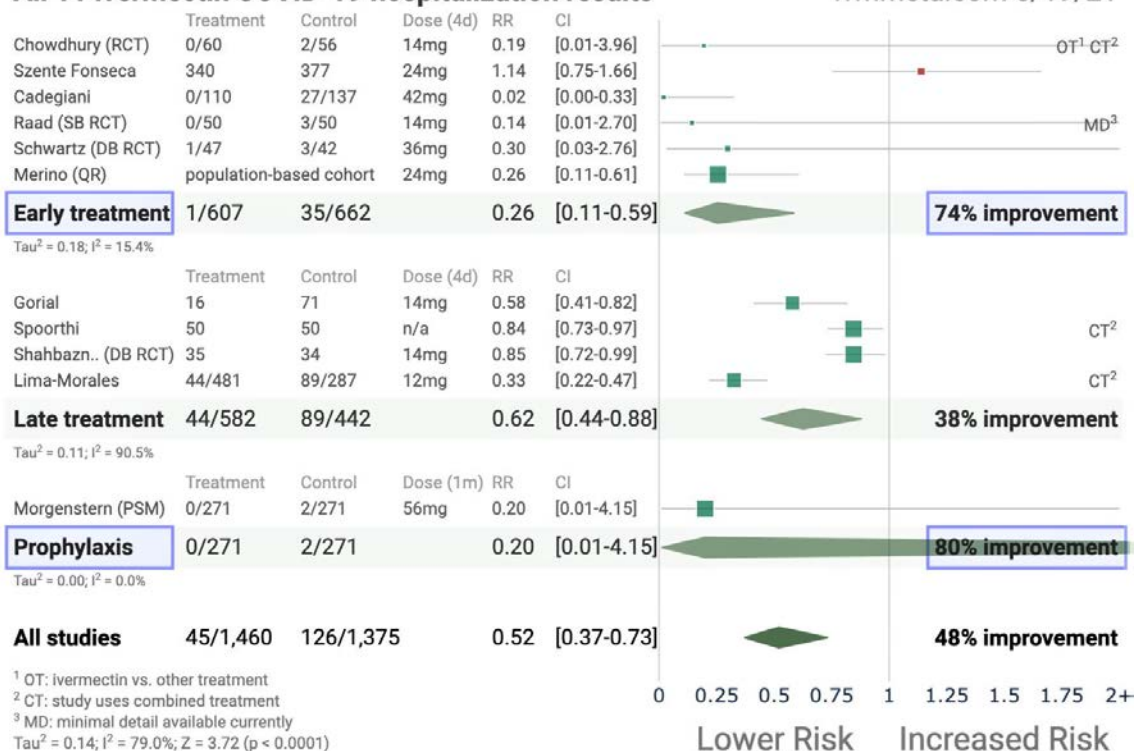


図 10. 入院の結果のみのランダム化効果のメタ分析

All 12 ivermectin COVID-19 case results

ivmmeta.com 5/19/21

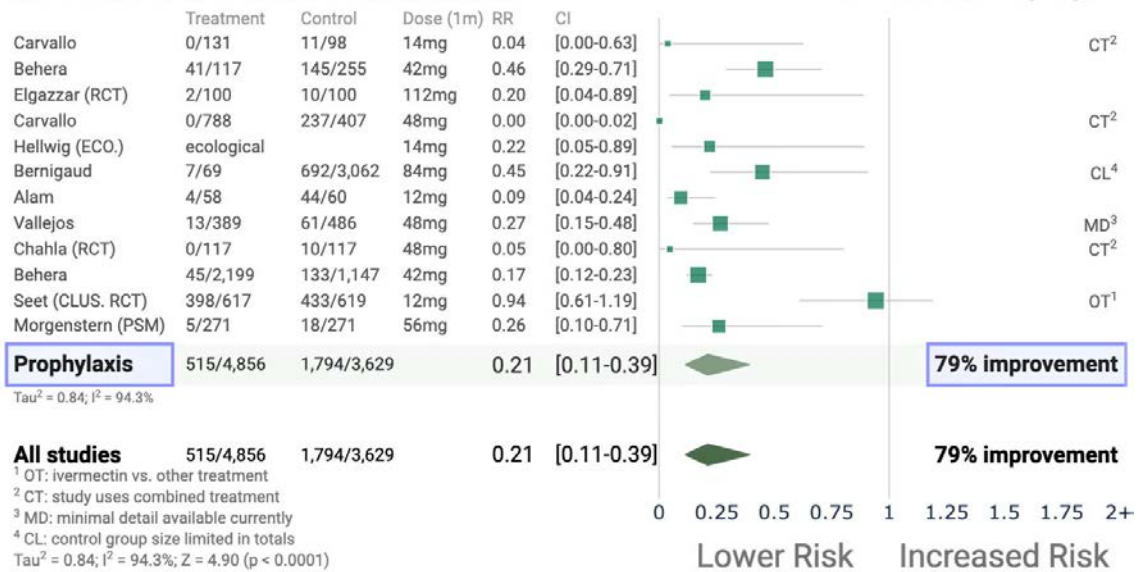


図 11. COVID-19 発症の結果のみのランダム化効果のメタ分析

All 15 ivermectin COVID-19 viral clearance results

ivmmeta.com 5/19/21

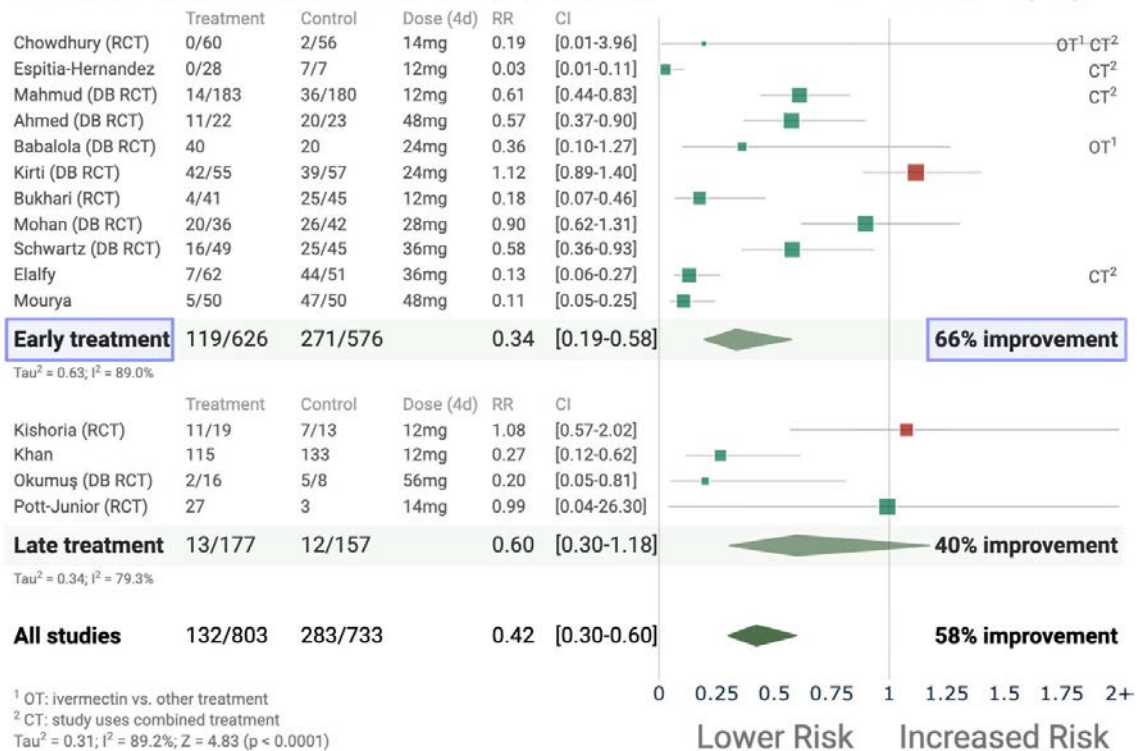


図 12. ウイルス消失の結果のみのランダム化効果のメタ分析

All 30 ivermectin COVID-19 peer reviewed trials

ivmmeta.com 5/19/21

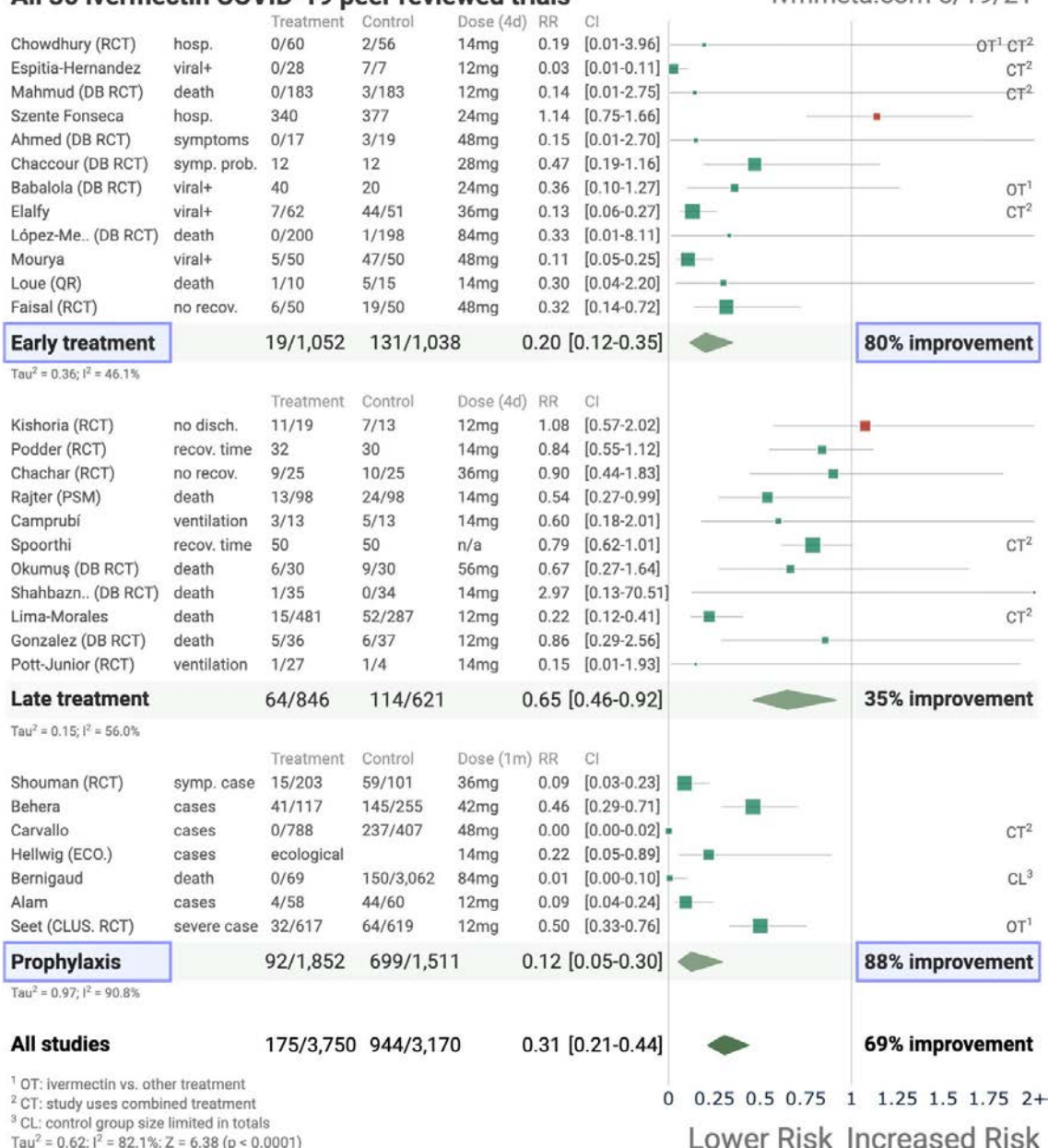


図 13. 査読済みの治験のみのランダム化効果のメタ分析

ランダム化比較試験(RCTs)

無作為化比較試験(RCT)に限定した結果を図 14、15、16、17 と表 2 に示す。RCT の結果は、非 RCT の結果と同様である。非 RCT 試験でも信頼できる結果が得られることを示す証拠がある。Concato は、よくデザインされた観察研究は、RCT に比べて治療効果の大きさを系統的に過大評価することはないとしている。Anglemyer は、RCT と観察研究を比較したレビューをまとめ、効果推定値に有意な差があるという証拠はほとんどないとしている。Lee は、米国感染症学会のガイドラインのうち、RCT に基づいて作成されたものは、わずか 14%であることを示している。研究の評価

には 研究内容や潜在的なバイアスを理解することが重要である。RCT の限界が利益を上回ることがあり、例えば、過剰な投与量、過剰な治療の遅れ、インターネット調査のバイアスなどが結果に大きな影響を与える可能性がある。倫理的問題が、効果があるとわかっている治療法の RCT 実施を妨げる場合もある。RCT に関わる問題については *Deaton* と *Nichol* を参照すること。

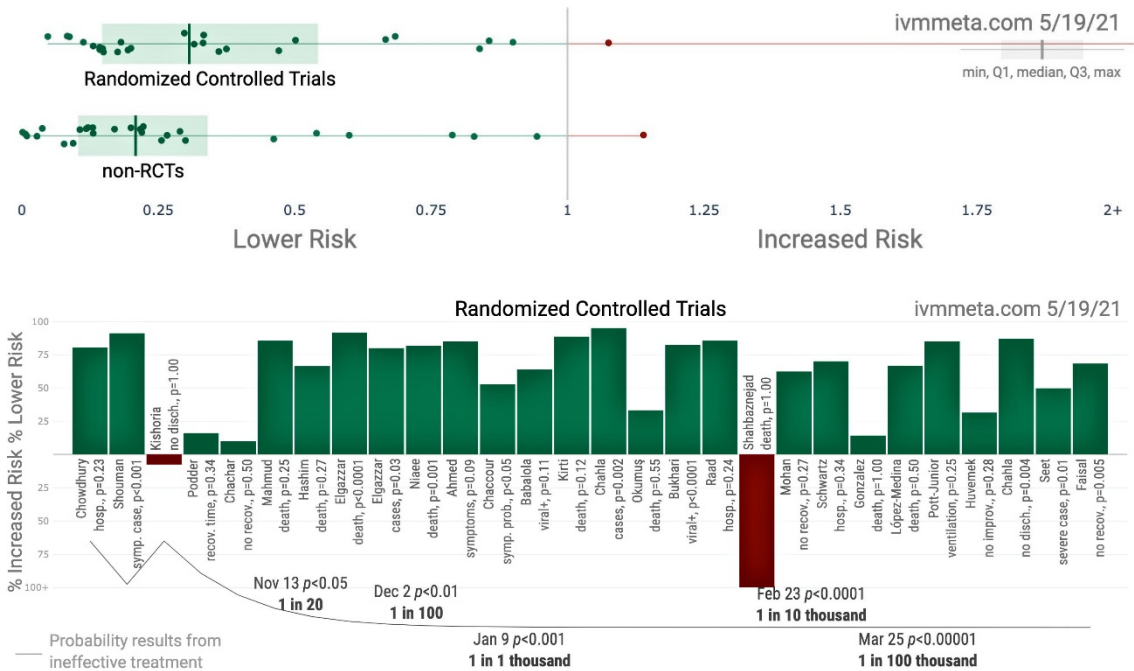


図 14. ランダム化比較試験。RCT の結果の分布は、他のすべての研究の分布と類似。

	肯定的 結果を 報告した 試験数	試験総 数	肯定的 結果の 報告率	効果のない治療法の 結果が、肯定的結果 と同等以上と判断さ れる確率	ランダム化効果 メタ分析成績
ランダム化 比較試験	26	28	92.9%	0.0000015 66 万分の 1	66% 改善 RR 0.34 [0.24–0.50] $p < 0.0001$
ランダム化 比較試験 (後期治療 を除く)	17	17	100%	0.0000076 13 万 1 千分の 1	77% 改善 RR 0.23 [0.14–0.37] $p < 0.0001$

表 2. RCT 結果の要約

All 28 ivermectin COVID-19 Randomized Controlled Trials

ivmmeta.com 5/19/21

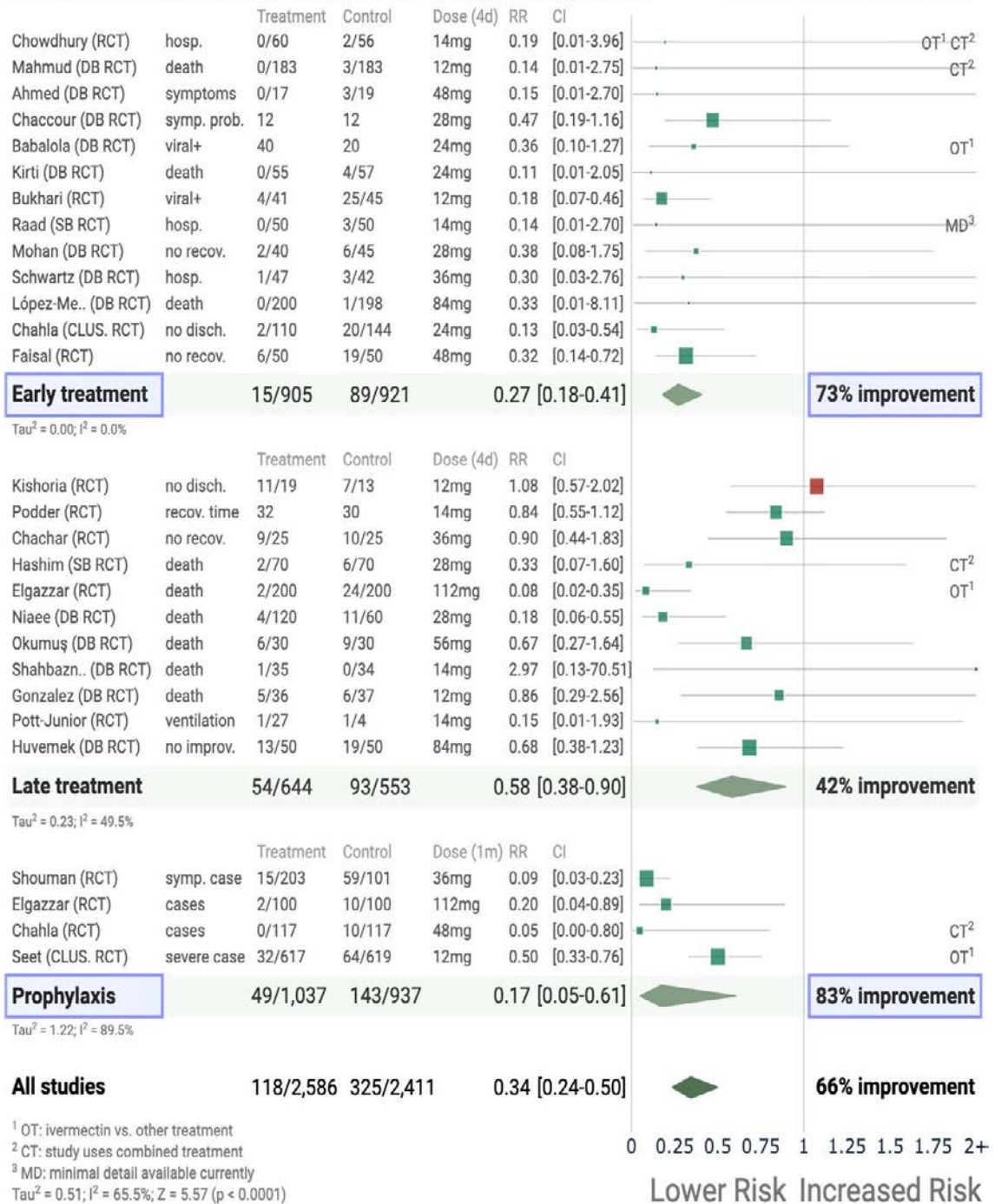


図 15. ランダム化比較試験のみのランダム化効果のメタ分析

All 9 ivermectin COVID-19 RCT mortality results

ivmmeta.com 5/19/21

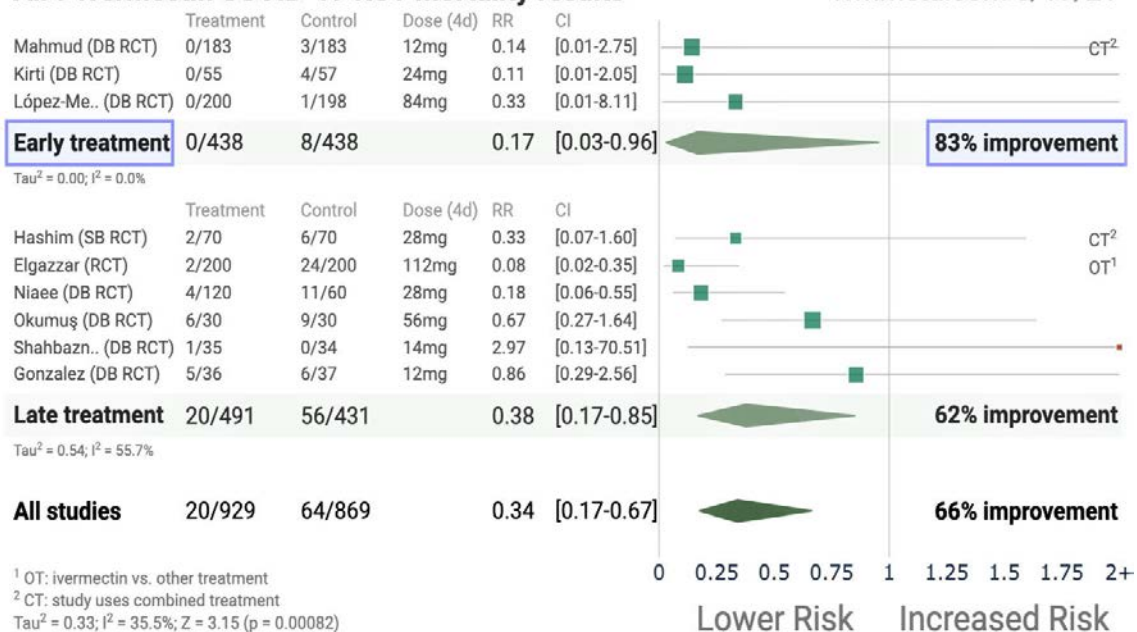


図 16. ランダム化比較試験における死亡率のみのランダム化効果のメタ分析

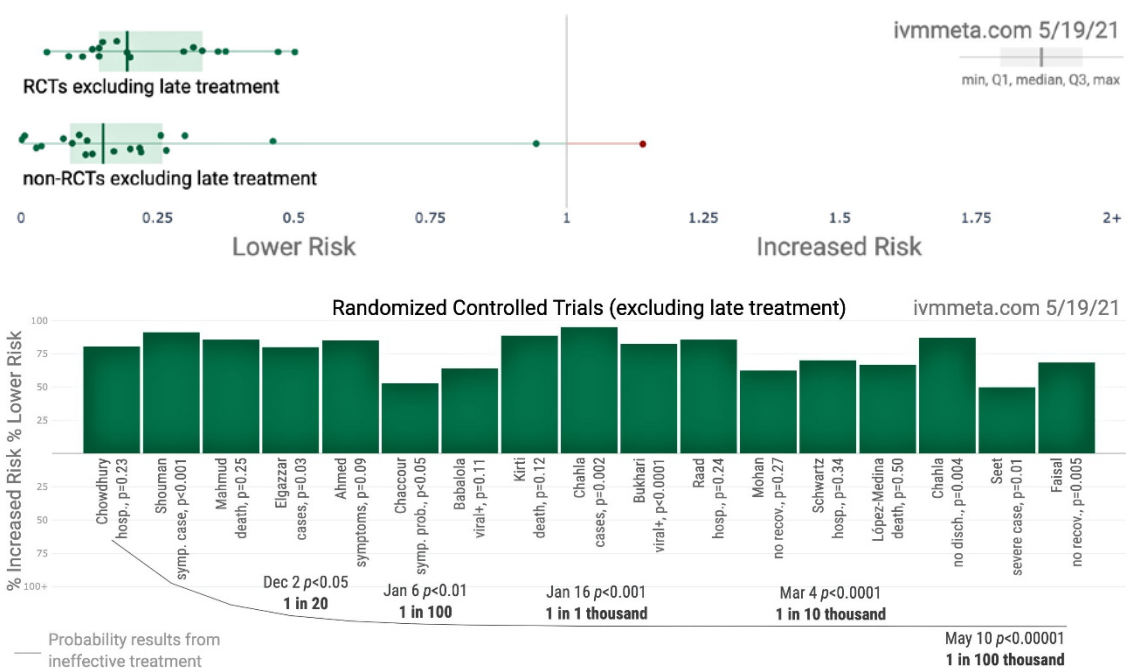


図 17. 後期治療を除く RCTs

除外

研究の選択に偏りが無いように、すべての研究を主な分析対象としている。ここでは、結果を変える可能性のある重要な問題を抱えた研究、非標準的な研究、及び極めて少ない詳細情報しか得られていない研究を除外した後の結果を示している。我々のバイアス評価は、各試験の完全な

分析に基づいており、限界によって試験結果が大幅に変わる可能性が顕著である場合には、それを特定している。これは、Cochrane GRADE のようなチェックリストに基づくアプローチ、それはチェックリストに記載されていない重大な問題を過小評価したり、結果を変える可能性の低い問題（例えば、客観的な死亡率の結果に対する盲検化の欠如や、効果サイズが非常に大きい無作為化の仕様など）が過大評価されたりする可能性があるアプローチ、よりも価値があると考えている。しかし、これらのアプローチも上手に実施されれば価値のあるものであり、他のグループ [Bryant, Hill, Lawrie] も使用しており、同様の結果から有効性が確認されている。

Soto-Becerra の研究は、ICD-10 COVID-19 コードに該当する全ての人を対象としたデータベース分析であり、無症状の PCR 陽性患者も含まれている。したがって、対照群の多くの患者は、SARS-CoV-2 に関しては無症状であるが、別の理由で入院している可能性が高い。症状のある COVID-19 患者については、適応症による有意な交絡がある可能性も高い。KM 曲線によると、治療群の方が重篤な状態にあり、30 日目の過剰死亡数のうち、1 日目に発生したものが多かった。全ての治療群が対照群よりも悪化したが、最新の追跡調査では、全ての治療法が対照群よりも低い死亡率を示した。また、使用されている機械学習システムは、パラメータが過大であり、大幅なオーバーフィッティングや不正確な結果になる可能性がある。さらに、本研究では、48 時間後に治療を受けた患者を対照群としており、実質的な対照群が存在しない。著者はまた、24 時間以内の結果は除外したと述べているが、KM 曲線は 1 日目に有意な死亡率を示している（治療群のみ）。この研究ではいくつかの プロトコル違反も報告されている [Yim]。なお、この研究ではイベルメクチンの 30 日目の死亡率と 43 日目までの加重 KM 曲線の両方を提供しているが、ここでは 43 日目の結果を採用している。

López-Medina の研究には沢山の問題点がある。主要評価項目が、試験遂行中に“臨床的な悪化”から、否定的な結果としての“入院せず、活動の制限もないこと”を含む“症状の完全な消失”に変更された。批判的に言えば、成功した治療法の一時的な副作用はネガティブな結果とみなされる可能性があり、その結果、その治療法は効果がないと誤って結論づけられる可能性がある。このような結果は、重大な結果の発生率に治療がどのように影響するかを評価するという点でも、あまり意味がない。この研究では、低リスクの患者を対象としているため、改善の余地はほとんどなく、58%が最初の 2 日間で“入院せず、活動に制限がない”という評価項目以上の状態に回復してしまった。死者は 1 名のみ（対照群）であった。この研究では、38 名の患者に対して対照群にもイベルメクチンを投与してしまったが、誤りの全容が明らかになったのか、あるいは未発見の誤りがさらにあったのかは不明である。この試験で報告された副作用のデータでは、プラセボ群で多くの副作用が報告されており、より多くのプラセボ患者がイベルメクチンの治療を受けた可能性を示唆しており、大きな懸念がある。イベルメクチンは広く一般に使用されており、この試験の実施時には OTC で入手可能であった。この試験のプロトコルでは他の治療法も認められていたが、それらの使用状況については報告されていない。試験薬の名前は「D11AX22」と表記することで隠していた。そして、この研究の発表も著しく偏っていると思われる。この研究の全ての結果がイベルメクチンの有効性を示しているのが、その論文の抄録では、当初の主要な結果

を含む重篤な結果では、より大きな有効性が認められていること、統計的有意性に達しなかった理由は、治療しなくてもほとんどの人がすぐに回復するような低リスク集団であり、イベントの数が少なかったことであることについて、全く言及されていないのである。

Vallejos は、予防効果の結果を報告しているが、現在のところ、ニュースレポートによるごくわずかな情報しか得られていない。他の試験で観察された有効性をさらに確認するために、これらの結果を掲載しているが、この研究はここでは除外する。*Hellwig* は、2020 年 10 月の時点において、寄生虫感染症に対してイベルメクチンが広く予防的使用されているアフリカ諸国で、COVID-19 にどのように機能しているかを解析した。*Tanioka* も、2021 年 1 月に COVID-19 の死亡率について同様の分析を行っているが、これらの研究は、臨床試験ではないため除外した。*Krolewiecki* は、イベルメクチンの濃度依存的な抗ウイルス活性を示しており、イベルメクチン 濃度が 160ng/mL 以上の患者のウイルス減衰率は $0.64 \log_{10} \text{ copies/reaction/day}$ であったのに対し、対照群では 0.13 であった。しかし、この報告では投与群と対照群を比較した結果は示されていない。*Galan* は、著しく後期の重篤な状態の入院患者を対象として、イベルメクチンと他の治療法を比較する RCT を実施したが、治療法間の有意差を示せなかった。倫理的問題から、著者らは対照群を追加することができなかった。それに最も近い対照比較は *Baqui*らの研究であり、その研究が実施されたブラジル北部地域での病院での死亡率が 43%であったことから、本研究でのイベルメクチンによる死亡率は 47%低く、RR 0.53 と推定できる。さらに、この研究はより重篤な症例に限定されているため、予想される死亡率、つまり治療の利益はより高いと考えられる。*Kishoria* の研究は、標準的な治療に反応しなかった患者に限定しており、退院時の状況については詳細に記載されておらず、また、群間の未調整の差は非常に大きく、グループ間の未調整の差は非常に大きく、イベルメクチン投与群では 40 歳以上の患者が 2 倍以上であり、60 歳以上の患者がすべてイベルメクチン投与群に含まれているという偏りがある。*Raad* の研究の結果は *Hill* の研究に含まれているが、現在のところ論文はない。

除外した研究の要約は以下の通りであり、それらの研究の結果は図 18 のフォレスト・プロットに示した。

Carvalho: 対照群は、本研究に参加していない同じ病院の症例で構成された。

Hellwig: 典型的な試験ではなく、イベルメクチンを寄生虫感染症の予防に使用したアフリカ諸国と使用しなかったアフリカ諸国の分析。

Kishoria: 過度に調整されていないグループ間の差異。

López-Medina: 対照群の患者がセルフメディケーションを行っていたことを示す強力な証拠があり、当時イベルメクチンが広く使用されていたため、試験薬名を隠し、D11AX22 と表示した。

Raad: 詳細情報が少なすぎる。

Roy: 重篤な結果が報告されておらず、治療群と対照群の回復が早いことから、治療により症状を改善する余地はほとんどなかった。

Soto-Becerra: 適応症による大幅な未調整交絡の可能性があり、COVID-19 による症状は無く、他の理由で入院している PCR 陽性患者を含む解析である。

Tanioka: 典型的な試験ではなく、イベルメクチンを寄生虫感染症の予防に使用している、または使用していないアフリカ諸国の分析結果である。

Vallejos: 詳細情報が少なすぎる。

All 47 ivermectin COVID-19 studies with exclusions

ivmmeta.com 5/19/21

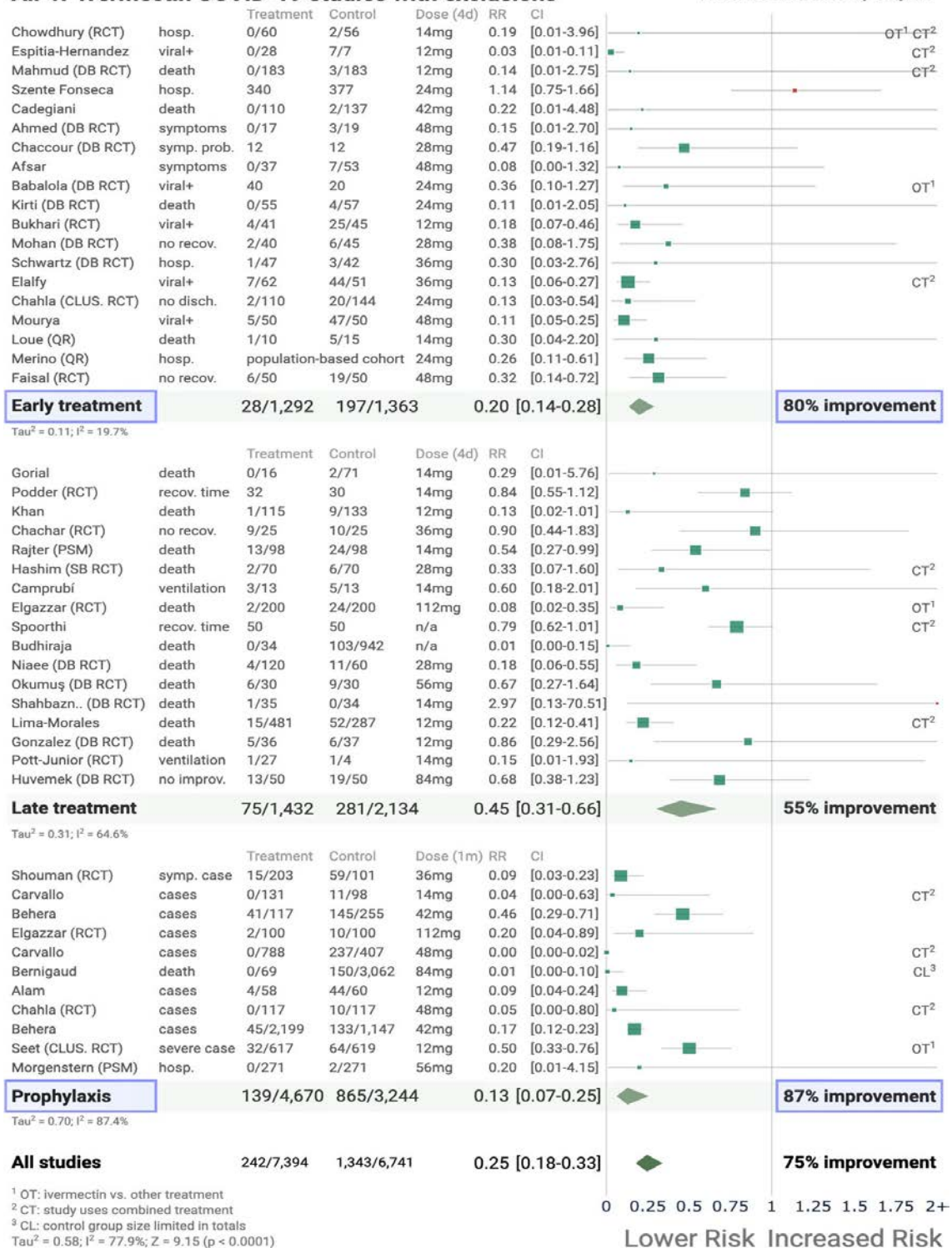


図 18. 有意な問題のある研究を除いたランダム化効果メタ分析。

不均一性

COVID-19 試験の不均一性は、以下のような多くの要因から生じている。

治療の遅れ： 感染や症状の発生から治療までの期間が、治療効果に決定的な影響を与えることがある。例えば、抗ウイルス剤は、早期に使用すると非常に効果的であるが、後期に使用すると効果的ではなく、むしろ有害な場合もありうる。図 19 は、治療の遅れに応じて有効性が低下する例を示している。他の薬は、後期の合併症には有効かもしれないが、早期に使用しても効果がない、あるいは有害な場合もある。例えば、オセルタミビルは、一般的に 0～36 時間または 0～48 時間以内に使用した場合にのみ、インフルエンザに有効であると考えられている [McLean, Treanor]。

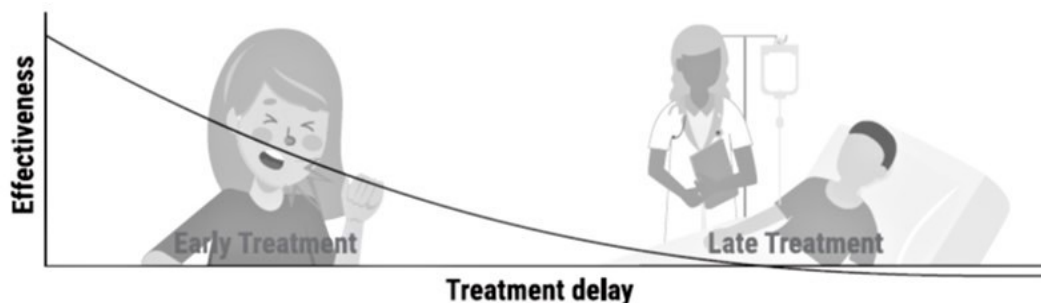


図 19. 効果は治療の遅れに大きく依存する可能性がある。

患者の属性： 年齢や併発疾患などの患者集団の詳細は、治療法の効果に決定的な影響を与える可能性がある。例えば、COVID-19 の試験では、比較的若く合併症の少ない患者を対象としたものが多く、治療の有無にかかわらず、全ての患者が速やかに回復する。このような試験では、効果的な治療法が結果を改善する余地はほとんどない ([López-Medina] の研究ように)。

効果の測定： 有効性は測定する効果によって大きく異なる場合があり、例えば、ある治療法は死亡率の低下には非常に有効であるが、患者数や入院日数の減少にはあまり有効ではないかもしれない。あるいは、ある治療法がウイルスのクリアランスに効果がなくても、死亡率を下げる効果がある場合もある。

変異株： SARS-CoV-2 には何千もの異なる変異株が存在しており、有効性は試験において患者が遭遇した変異株の分布に決定的に依存する可能性がある。

投与計画： 効果は投与量と治療法に強く依存する。イベルメクチンでは、高用量の投与がより効果的であることが判明している [Hill]。投与方法も重要である。Guzzo は、食物と一緒に投与すると、イベルメクチンの血漿濃度が非常に高くなることを示している (図 20: 平均 AUC は 2.6 倍)。イベルメクチンの研究の多くは、空腹時の投与を指定していたり、投与方法を指定していなかったりする。空腹時の投与は、血漿中および組織中の濃度が低いため、COVID-19 に対する有効性が低下することが予想される。この点については 駆虫薬を消化管で使用する場合には空腹時の投

与が推奨されるが、これとは異なることに注意すること。

各種治療： サプリメント、他の薬剤、または腹臥位実施などの何らかの他の治療法を行った場合、結果に大きな影響を与える可能性がある。

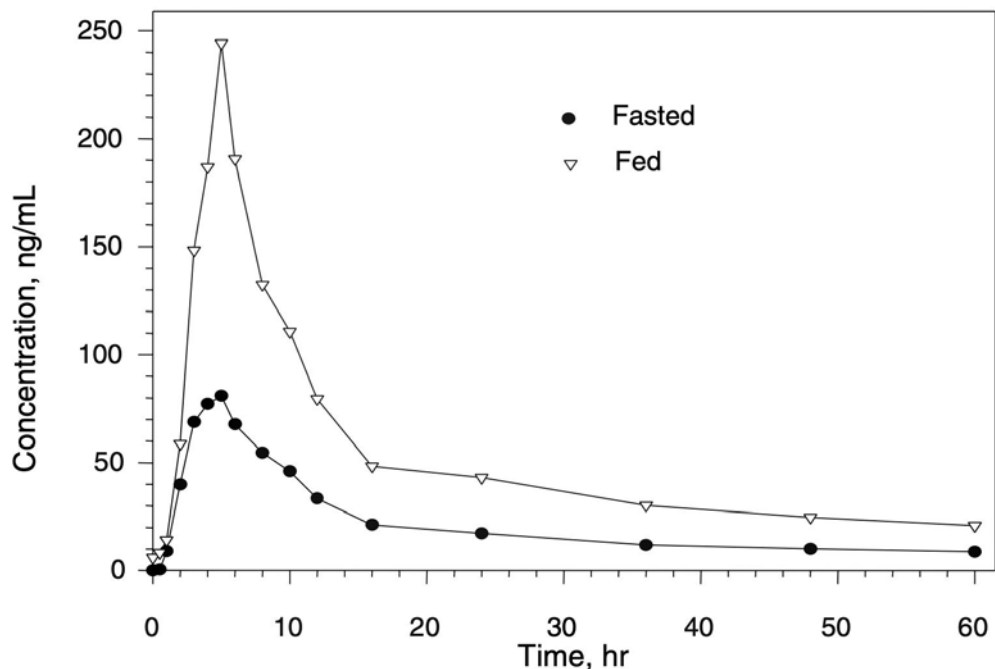


図 20. 30mg 単回経口投与時のイベルメクチンの平均血漿中濃度推移 (ng/ml) (Guzzo)。

試験の分布により、メタ分析の結果が変わる。単純化した例を考えてみると、治療の遅れ以外が全て同じであれば、遅れが大きくなると効果はゼロまたはそれ以下に減少する。非常に遅い治療を行った試験が多い場合、早めの治療では非常に効果的であっても、結果はネガティブになる可能性がある。

一般的に、全てのメタ分析がそうであるように、異質な研究を組み合わせることで、治療効果が低かったり、効果がなかったり、有害であったりする研究を含めることで、効果が不明瞭になる危険性がある。

治療法の効果が低い試験を含めると、推定効果量は最適なケースよりも低くなると予想される。全ての試験をプールすることで、効果的な治療法について肯定的な結果が得られることを事前に期待はしていないことになる。全ての試験を対象とすることは、研究全体の概要を示す上で価値があり、“良いところ取り”を避けるためにも重要であるが、結果として得られた推定値は、高リスク集団における早期治療などの特定のケースには適用されない。

イベルメクチンの試験は、上記のすべての要因において大きく異なるため、一貫して肯定的な結果が得られていることがより顕著になっている。異質な試験を組み合わせることにより関連性が検

出されなかったとしても、その治療法が有効でないことを意味するものではない(特定のケースでのみ有効である可能性がある)が、その逆は真ではない — 最適なケースでは効果の程度が大きく、最適ではないケースでは効果の程度が小さいかもしれないが、同定された関連性は有効である。以上のように、効果のない治療法が、上述の 56 の試験のような肯定的な結果を生み出す確率は、2 兆分の 1 と推定($p = 0.00000000000041$)される。この結果は、イベルメクチンが様々な症例で COVID-19 に対してある程度の有効性を示していることによる。また、これまでに行われたイベルメクチンの臨床試験のうち、悪い結果が出やすいようにデザインされたものは比較的少ないという事実からも、その効果が期待できる。しかしながら、このような方法で設計された試験はさらに増えると予想され、例えば、TOGETHER 試験では、イベルメクチンをセルフメディケーションが多いとされる場所で、低用量で現在の臨床推奨値と比較して試験を行っているが、現在の変異株に合わせてアップデートされることになる。コンパニオントライアルと同様に、この試験でも、非常に低リスクの患者を対象としたり、早期治療の試験であることを確認しながら比較的遅い治療を行ったり、アクティブプラセボ(ビタミン C)を使用したりすることができる。この論文ではすべての試験の結果を示しているが、個々の結果と治療時間の分析は、特定のユースケースに関連している。

討論

公表は肯定的な結果に偏ることが多く、肯定的な結果の割合を分析する際には、それを調整する必要がある。イベルメクチンについては、現在、高い信頼性で公表バイアスを評価するのに十分なデータがない。バイアスを評価する 1 つの方法は、プロスペクティブな研究とレトロスペクティブな研究を比較することである。プロスペクティブな研究は、結果に関わらず発表される可能性が高く、一方、レトロスペクティブな研究はバイアスがかかりやすい。例えば、研究者は、最小限の労力で予備的な分析を行い、その結果が継続するかどうかの判断に影響を与えることがある。また、レトロスペクティブな研究では、データの抽出や調整が結果に影響を与える可能性が高くなる。図 21 は、プロスペクティブな研究とレトロスペクティブな研究の結果の散布図である。プロスペクティブな研究の効果の大きさの中央値は 79%の改善であるのに対し、レトロスペクティブな研究では 76%であり、有意な差は見られなかった。また、*Bryant* はファネル・プロット分析を行い、出版バイアスの証拠を示唆するものではないとしている。

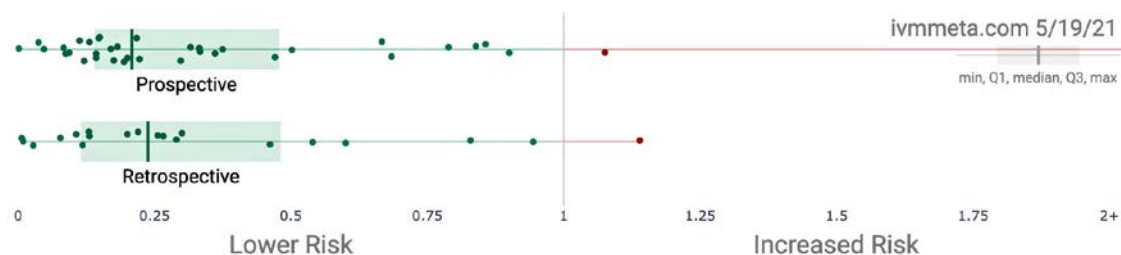


図 21. プロスペクティブな研究対レトロスペクティブな研究。

イベルメクチンの研究に関する報道は極めて偏っている。欧米のメディアで大きく報道されたのは、これまでに行われた研究のうちの *López-Medina* の研究 1 件のみであるが、それは最大規模の研究でも偏りの少ない研究でもなく、先に述べたように最も重大な問題を抱えた 2 つの研究のうちの 1 つである。

ここで取り上げた 56 件の研究のうち 4 件は、プラセボではなく他の治療法と比較している。現在、イベルメクチンは他の治療法よりも優れた結果を示しているが、プラセボと比較した場合、イベルメクチンはより大きな改善を示す可能性がある。56 件の試験のうち 12 件は、イベルメクチン+ドキシサイクリンのような治療法の組み合わせがなされている。イベルメクチン単独である結果と異なると思われる。28 件の RCT のうち 4 件が併用療法であり、ドキシサイクリン併用が 3 件、*l*-カラギーナン併用が 1 件である。56 件の研究のうち 2 件は、現在 最小限の情報しか得られていない。

一般的なメタ分析では、主観的な選択基準、効果抽出ルール、研究の偏りの評価などが行われ、特定の成績に結果が偏ることがある。バイアスを回避するために、我々はすべての研究を対象とし、事前に指定された方法で全ての研究から結果を抽出している(除外した後の結果も提示している)。これまでの結果は、圧倒的に肯定的で、非常に一貫性があり、潜在的な選択基準、効果抽出ルール、バイアス評価の影響を受けにくいものである。イベルメクチンの有効性を確認する追加のメタ分析は、[*Bryant, Hill, Kory, Lawrie*]の論文に掲載されている。図 22 は、メタ分析全体の死亡率の結果を比較したものである。*Kory* らも は、疫学データをレビューし、推奨される治療レジメンを提供している。

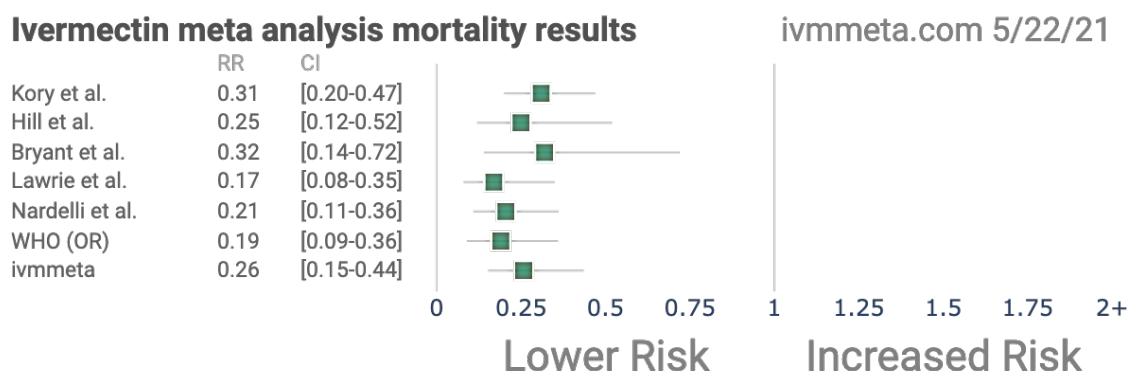


図 22. 異なるメタ分析による死亡率の結果の比較。*Kory, Nardelli*は OR を RR に変換。*WHO* では OR を表示(RR の算出に必要な詳細が記載されていない)。

COVID-19 に対するイベルメクチンを支持するエビデンスは、治療薬の承認に用いられる一般的なエビデンスの量をはるかに超えている。*Lee* によると、米国感染症学会のガイドラインのうち、RCT に基づいているものはわずか 14%であった。表 3 及び表 4 は、イベルメクチンのエビデンスの量を、他の COVID-19 の承認に用いられたもの、及び WHO が疥癬および腸管糞線虫症に対するイベルメクチンの承認に用いたものと比較している。表 5 は、米国 CDC のイブプロフェンとイベルメクチンの推奨状況を比較している。

Medication	Studies	Patients	Improvement	Status
<u>Budesonide (UK)</u>	1	1,779	17%	Approved
<u>Remdesivir (USA)</u>	1	1,063	31%	Approved
<u>Casiri/imdevimab (USA)</u>	1	799	66%	Approved
<i>Ivermectin evidence</i>	56	18,447	72% [64-79%]	Pending

表 3. 他の COVID-19 の承認に使用されたエビデンスベースとイベルメクチンのエビデンスベースの比較。

Indication	Studies	Patients	Status
Scabies [<i>Kory (B)</i>]	10	852	Approved
Strongyloidiasis [<i>Kory (B)</i>]	5	591	Approved
COVID-19	56	18,447	Pending
COVID-19 RCTs	28	4,997	

表 4. WHO におけるイベルメクチン承認の状況

	Ibuprofen	Ivermectin for scabies	Ivermectin for COVID-19
Deaths per year	~450	<1	<1
Lives saved	0	0	>500,000
CDC recommended for COVID-19	Yes	Yes	No
Based on	0 RCTs	10 RCTs, 852 patients	28 RCTs, 4,997 patients

表 5. CDC による推奨の比較 [*Kory (B)*]

WHO による解析

WHO は 2021 年 3 月 30 日に治療勧告を更新した [*WHO*]。イベルメクチンについては、1,419 人の患者を対象とした 7 つの研究に基づいて、死亡率のオッズ比が 0.19 [0.09–0.36] と報告している。どの試験を対象としたかは明記されていない。この報告書は一貫性がなく、フォレスト・プロットでは死亡率の結果が出ている 4 つの研究しか示されていない。

このように極めて良好な結果が得られたにもかかわらず、WHO はイベルメクチンを臨床試験でのみ使用することを推奨した。この分析には多くの欠陥がある [*Kory (C)*] :

- ・56 件の研究(RCT28 件)のうち、16 件のみを対象とした。
- ・14 件の発症予防研究(4 件の RCT)すべてを除外した。
- ・データを除外するためのプロトコルが存在していなかった。
- ・UNITAID のオリジナル調査プロトコル[*Hill*]に含まれる試験を除外した。
- ・WHO は過去には考慮に加えていた、すべての疫学的証拠を除外した。
- ・早期治療と後期治療の研究を混ぜ合わせているが、不均一性の情報が提供されていない。上記のように、早期治療の方が成功率が高いため、後期治療の研究をプールすると、早期治療の有効性が不明瞭になる。COVID-19 の治療では、治療の遅れが明らかに重要な要素であり、上述のように治療時期を分ける方が分析は簡単に行うことができ、イベルメクチンや他の多くの治療法の研究では、早期治療がより効果的であることが明らかになっていることはよく知られているにも拘わらず、WHO は試験間で疾患の重症度によるサブグループ分析を行わないこととした。
- ・WHO は、UNITAID のシステマティックレビューチーム[*Hill*]及び WHO と長年協力関係にある別の国際的な専門家ガイドライングループ[*Bryant*]と比較して、試験の質を格下げした。。
- ・WHO は、効果の大きさを示す証拠がある場合(実際にある)、用量反応関係を示す証拠がある場合(実際にある)には、品質評価をアップグレードすべきであるとする、自らのガイドラインを無視した。WHO は、用量反応関係がないと主張しているが、UNITAID のシステマティックレビューチーム[*Hill*]は、明確な関係を見出している。
- ・バイアスのリスク評価が、研究における実際のバイアスのリスクと一致していない。例えば、*López-Medina* の研究はバイアスのリスクが低いと分類されているが、この研究には結果の信頼性を失わせる多くの問題があり[*Covid Analysis*]、170 人以上の医師がこの研究には致命的な欠陥があると結論づけた公開書簡[*Open Letter*]を出している。*Gonzalez* の研究もバイアスのリスクが低いと分類されているが、著しく後期の重篤な状態の高合併症の患者を対象とした研究である。治療の遅れと反応の関係は明らかであり、非常に遅い段階での治療は早期治療ほどの効果は期待できない。逆に、はるかに質の高い研究が、バイアスのリスクが高いと分類された。
- ・WHO の解析は「生きたガイドライン」と呼ばれているが、ほとんど更新されておらず、非常に古いものとなっている。2021 年 5 月 14 日現在、欠落している RCT のうち 4 件が WHO に知られており、「データ抽出中の RCTs」と表示[*COVID-NMA*]されている。我々は、それらの 4 件、4 件、2 件を 1 ヶ月前に追加した。。
- ・1 人の人物が方法論の議長、ガイダンス支援協力委員会のメンバー、及び Living Systematic Review/NMA チームのメンバーを務めていた。
- ・分析に関わった人々の公の発言は、かなりの偏りを示唆しており、例えば、ある 共同議長は、

「入手可能なデータはまばらで、偶然に基づいている可能性が高い」と述べたと報じられている[Reuters]。上述したように、データは包括的なものであり、効果のない治療法が観測されたような肯定的な結果をもたらす確率は、2 兆分の 1 と推定($p = 0.00000000000041$)されている。臨床チームのリーダーは彼らのイベルメクチンの解析について、469 人の科学者による 56 件の研究と 18,447 人の患者から有効性の証拠が多数得られているにも拘わらず、「有効性の証拠のない……未検証の治療法の乱用と戦う」と述べている[Reuters]。関係者たちは、COVID-19 の後期治療により興味があるようであり、例えば共同議長は、重症の COVID-19 をレムデシビルで治療することを推奨している[Rochwerg]。

要約すると、WHO の解析では、パンデミックの初期からイベルメクチンを使用していれば、200 万人以上の死者が減っていたと予測しているものの、試験以外での使用は推奨していない。これは主に、大部分の証拠を除外し、研究における実際のバイアスのリスクとは一致しないバイアス推定値を割り当てたことに基づいていると思われる。

パンデミックの初期の頃に、イベルメクチンを使用することは、イベルメクチンの共同発見者である大村智博士を含む北里大学によって提案された。彼らは Merck 社に COVID-19 のためのイベルメクチンの臨床試験を日本で行うことを要求したが、これは Merck 社がイベルメクチンの適応拡大を優先的に申請する権利を有しているからであった。Merck 社はこれを拒否した[Yagisawa]。

Merck 社による解析

Merck 社は、「前臨床試験において、COVID-19 に対する治療効果の可能性を示す科学的根拠は存在しない」と述べている。これは、以下のような多くの論文や研究成果と矛盾している[Arévalo, Bello, Choudhury, de Melo, DiNicolantonio, DiNicolantonio (B), Errecalde, Eweas, Francés-Monerris, Heidary, Jans, Jeffreys, Kalfas, Kory, Lehrer, Li, Mody, Qureshi, Saha, Surnar, Udofia, Wehbe, Yesilbag, Zatlouka]。

彼らは、「COVID-19 病の患者における臨床活性または臨床効果に関する意味のある証拠はない」と述べている。これは、以下のような多数の研究と矛盾する[Afsar, Alam, Babalola, Behera, Behera (B), Bernigaud, Budhiraja, Bukhari, Cadegiani, Carvallo (B), Carvallo (C), Chaccour, Chahla, Chahla (B), Chowdhury, Elalfy, Elgazzar, Elgazzar (B), Espitia-Hernandez, Faisal, Hashim, Huvemek, Khan, Kirti, Lima-Morales, Loue, Mahmud, Merino, Mohan, Morgenstern, Mourya, Niaee, Okumus, Seet]

また、彼らは「大部分の研究で安全性に関するデータが不足している」と主張している。安全性の分析は[Descotes, Errecalde, Guzzo, Kory, Madrid]の研究成果に記載されており、ほとんどの研究に安全性データが含まれている[Afsar, Ahmed, Babalola, Behera (B), Bhattacharya, Bukhari, Camprubí, Carvallo, Chaccour, Chahla (B), Chowdhury, Elalfy, Elgazzar, Espitia-Hernandez, Gorial, Huvemek, Khan, Kishoria, Lima-Morales, Loue, López-Medina, Mahmud, Mohan, Morgenstern,

Mourya, Niaee, Okumuş, Pott-Junior, Schwartz, Seet, Shahbaznejad, Shouman, Spoorthi, Szente Fonseca].。

Merck 社には、幾つもの利益相反事項がある。

- ・Merck 社は、イベルメクチンを「必要なだけ、必要な期間」無料で提供することを約束し、メクチザン®寄付プログラム[Merck]で、河川失明症の撲滅を目指している。
- ・Merck 社は自社の新しい COVID-19 治療薬 MK-7110(以前の CD24Fc)[Adams]と Molnupiravir (MK-4482)[Wikipedia]を有している。
- ・イベルメクチンは特許が切れており、多くのメーカーが存在し、Merck 社が低コストのメーカーに対抗できるとは思われない。
- ・新製品と比較して安価な特許切れの医薬品の使用を促進することは、一部の株主にとって望ましくないかも知れない。
- ・日本はパンデミックの初期に、Merck 社に臨床試験遂行を要求したが、Merck 社はそれを断った。Merck 社は、この過ちを認めたくないのかも知れない[Yagisawa]。

結論

イベルメクチンは COVID-19 の有効な治療法である。効果のない治療法が、これまでの 56 件の研究のような肯定的な結果をもたらす確率は、2 兆分の 1 と推定されている($p = 0.000000000000041$)。効果のある治療法では、予想通り、早期治療がより効果的であり、ランダム効果メタ分析を用いて測定した効果は、78%減少したと推定される(RR 0.22 [0.12-0.39])。早期治療と予防では、死亡率が 81%と 96%低下している(RR 0.19 [0.07-0.54] 及び 0.04 [0.00-0.58])。死亡率、人工呼吸器装着、入院の必要性、症例数、ウイルス消失について、統計的に有為な改善が見られた。多種多様な不均一な試験の中で、56 件の研究のうち 95%がポジティブな効果を報告(26 件は単独で統計的に有為)という肯定的な結果が一貫して得られたことは注目に値する。

改訂

この論文はデータに基づいており、すべてのグラフと数字は動的に生成される。新しい研究が発表されるか、修正があった場合は、論文を更新する。最新情報や修正情報は以下の URL に連絡されたい <https://ivmmeta.com/>。

2020 年 12 月 2 日: 追加した[Ahmed]

同 12 月 7 日: 追加した[Chaccour]

—— 以下、追加、削除、修正等 71 件 ——

2021 年 5 月 15 日:WHO の解析に関する討論をアップデート。

同 5 月 17 日:追加した[Szente Fonseca]

同 5 月 18 日:Merck 社の推奨に関する解析を追加。

付録1. 方法及び試験結果

我々は、PubMed, medRxiv, ClinicalTrials.gov, The Cochrane Library, Google Scholar, Collabovid, Research Square, ScienceDirect, Oxford University Press, 他の研究やメタ分析の参考文献リスト, 発表時に定期的に研究の投稿を受け付けるサイト c19ivermectin.com への投稿などを継続的に検索した。検索用語は、イベルメクチンと COVID-19 または SARS-CoV-2, あるいは単にイベルメクチンとした。自動検索は 1 時間ごとに行われ、新たにマッチしたものは通知される。幅広い検索キーワードにより、毎日大量の新しい研究が発生し、それらを含めるための審査が行われる。COVID-19 に対するイベルメクチンの使用について、対照群と比較して効果があったと報告しているものは、主な分析対象としている。感度分析は、重要な問題を抱えた研究、疫学研究、及び入手可能な情報が最小限の研究を除外して行われる。これは生きた分析であり、定期的に更新されている。

我々は、すべての研究から効果量と関連データを抽出した。複数の種類の効果が報告されている場合、その研究の計算には最も深刻な結果を用いた。例えば、死亡率と症例数の両方の効果が報告されている場合、死亡率の効果が用いられるが、これは当該研究が注目した効果とは異なる可能性がある。例えば、死亡率の結果が 14 日後と 28 日後に提供されている場合は、28 日後の結果を使用した。複合的な結果よりも死亡率のみを優先した。両群でイベントがゼロの試験成績は使用しなかった(この処理は研究の除外にはならず、次に深刻な成績を使用した)。PCR 検査の状態よりも臨床結果の方が重要であると考えられる。治療群と対照群の両方で基本的にすべての患者が回復した場合、ウイルスの除去と回復が可能な場合は、回復途中の結果を優先する(ほとんどまたはすべての患者が回復した後では、効果的な治療法がより良くなる余地はない)。結果がオッズ比を示している場合、可能であれば相対リスクを計算するか、[Zhang]に従って相対リスクに変換した。報告されている信頼区間と p 値は、入手可能な場合には調整値を用いた。傾向スコアマッチング(PSM)を含む複数種類の調整値が報告されている場合は、PSM の結果を用いた。必要に応じて、報告された p 値と信頼区間の間の変換は[Altman, Altman (B)]に従い、イベントデータの p 値の算出にはフィッシャーの正確検定を用いた。ゼロ値に対する連続性の補正が必要な場合は、補正係数の合計を 1 とした反対側のアームの逆数を用いる[Sweeting]。結果はいずれも $RR < 1.0$ で有効性を示唆している。ほとんどの結果は、何かの負の相対リスクである。研究が相対時間を報告している場合、結果はイベルメクチン群の時間と対照群の時間の比で表される。計算は Python(3.9.1)と scipy(1.6.3)、pythonmeta(1.23)、numpy(1.20.2)、statsmodels(0.12.2)、plotly(4.14.3)で行われている。

フォレストプロットは、PythonMeta [Deng] を用いて、DerSimonian and Laird ランダム効果モデルで計算した(この場合、固定効果の仮定は妥当ではない)。フォレストプロットは比較のために簡略化された投与量を示しており、これらは体重 70kg の人の場合、治療のための最初の 4 日間の総投与量と、予防のための毎月の投与量である。投与量の詳細については以下を参照すること。

我々は、資金提供を受けておらず、この研究は我々の空き時間に行われている。製薬会社や政党との関係は一切ない。

我々は、ほとんどの患者が治療時に重篤な状態ではなく、症状が出てから 5 日以内に治療を開始した場合、早期治療として研究を分類したが、より短い時間が望ましい場合もある。抗ウイルス剤は一般的に、例えばオセルタミビルの場合、0~36 時間または 0~48 時間といった短い時間枠内で使用した場合にのみ効果があると考えられ、それ以上遅れても効果はない [McLean, Treanor]。

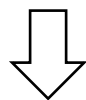
Bernigaud の研究では対照群のサイズが非常に大きかったため、患者数の計算では、対照群のサイズを治療群と同じにするように制限している。

調査結果の概要は以下の通りである。最新情報や修正点を以下のサイトで知らせられたい。
<https://ivmmeta.com/>。

早期治療

効果の抽出は、上述のような事前に指定されたルールに従い、より重大な結果を優先して行う。最初の(最も深刻な)成績のみが計算に使用されるが、これは当該論文が注目している効果とは異なる場合がある。

<i>Afsar</i>], 12/15/2020, retrospective, Pakistan, South Asia, preprint, 6 authors, dosage 12mg days 1-6.	risk of fever at day 14, 92.2% lower, RR 0.08, $p = 0.04$, treatment 0 of 37 (0.0%), control 7 of 53 (13.2%), continuity correction due to zero event (with reciprocal of the contrasting arm).
---	--



早期治療の 23 件の効果の抽出について、個別に説明

<i>Szente Fonseca</i>], 10/31/2020, retrospective, Brazil, South America, peer-reviewed, mean age 50.6, 10 authors, dosage 12mg days 1-2.	risk of hospitalization, 13.9% higher, RR 1.14, $p = 0.45$, treatment 340, control 377, adjusted per study, odds ratio converted to relative risk, control prevalence approximated with overall prevalence.
--	--

後期治療

効果の抽出は、上述のような事前に指定されたルールに従い、より重大な結果を優先して行う。最初の(最も深刻な)成績のみが計算に使用されるが、これは当該論文が注目している効果とは異なる場合がある。

[Budhiraja], 11/18/2020, retrospective, India, South Asia, preprint, 12 authors, dosage not specified.	risk of death, 99.1% lower, RR 0.009, $p = 0.04$, treatment 0 of 34 (0.0%), control 103 of 942 (10.9%), continuity correction due to zero event(with reciprocal of the contrasting arm).
--	---



後期治療の 19 件の効果の抽出について、個別に説明

[Spoorthi], 11/14/2020, prospective, India, South Asia, peer-reviewed, 2 authors, dosage not specified, this trial uses multiple treatments in the treatment arm (combined with doxycycline) – results of individual treatments may vary.	recovery time, 21.1% lower, relative time 0.79, $p = 0.03$, treatment 50, control 50.
	hospitalization time, 15.5% lower, relative time 0.84, $p = 0.01$, treatment 50, control 50.

予防投与

効果の抽出は、上述のような事前に指定されたルールに従い、より重大な結果を優先して行う。最初の(最も深刻な)成績のみが計算に使用されるが、これは当該論文が注目している効果とは異なる場合がある。

[Alam], 12/15/2020, prospective, Bangladesh, South Asia, peer-reviewed, 13 authors, dosage 12mg monthly.	risk of COVID-19 case, 90.6% lower, RR 0.09, $p < 0.001$, treatment 4 of 58 (6.9%), control 44 of 60 (73.3%).
--	--



後期治療の 14 件の効果の抽出について、個別に説明

[Vallejos], 12/20/2020, retrospective, Argentina, South America, preprint, 1 author, dosage 12mg weekly.	risk of COVID-19 case, 73.4% lower, RR 0.27, $p < 0.001$, treatment 13 of 389 (3.3%), control 61 of 486 (12.6%).
--	---

参照

1. Adams, B., Fierce Biotech, Merck must do a new trial for faltering \$425M COVID-19 drug the U.S. government asked it to buy, <https://www.fiercebiotech.com/biot...rug-u-s-government-asked-it-to-buy>

以下、117 件の文献等[著者名のリンクでは研究の詳細情報が記述されている]