

第36回日本環境感染症学会 総会・学術集会

会長 三鴨 廣繁 先生
副会長 渡邊 都貴子 先生

1



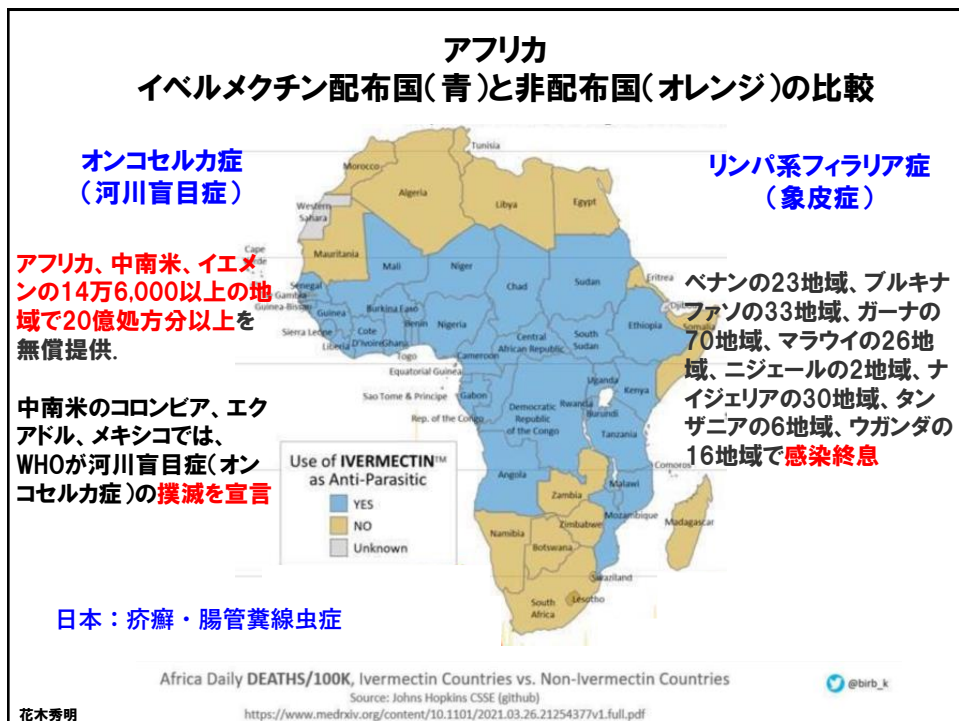
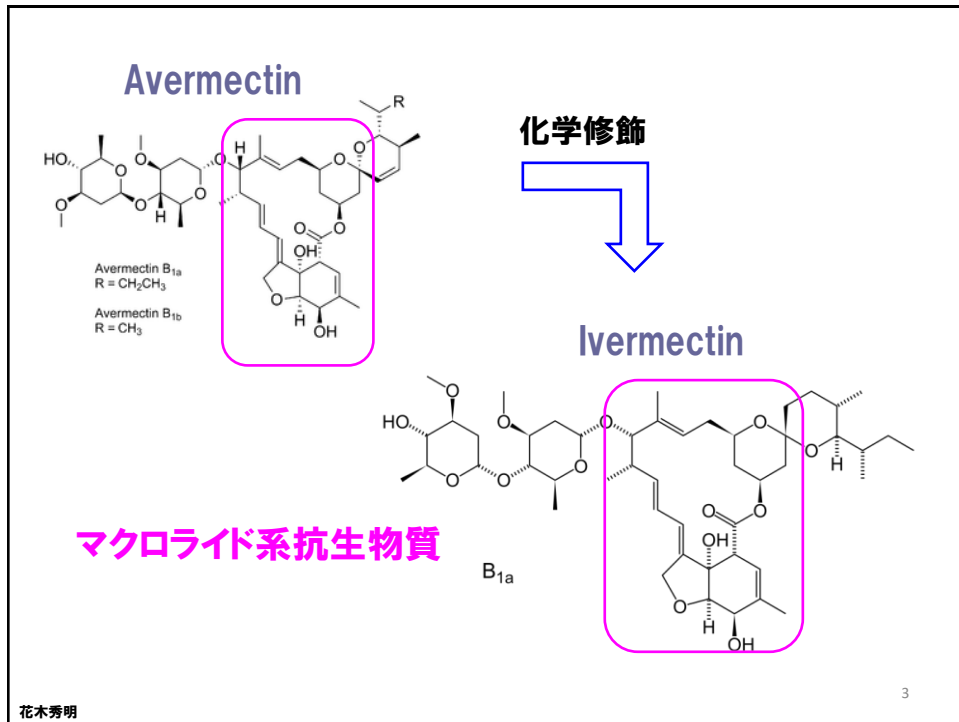
学校法人

北里研究所
THE KITASATO INSTITUTE

COVID-19とイベルメクチン

花本秀明

2





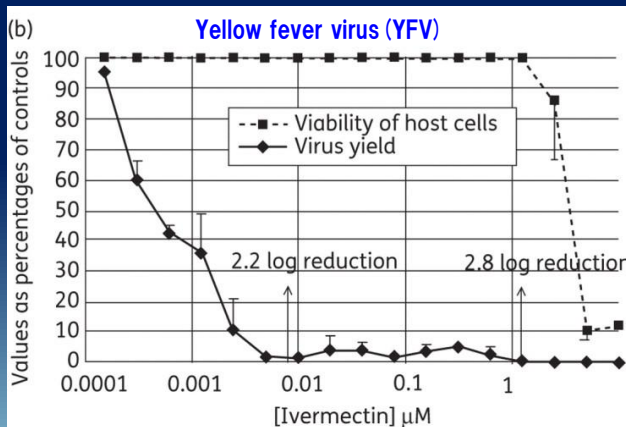


Ivermectinの抗ウイルス効果

花本秀明

9

イベルメクチンの Flavivirusesに対する効果



Flaviviruses
 Yellow fever virus (YFV)
 Dengue viruses (DENV)
 West Nile virus (WNV)
 Japanese encephalitis (JEV)
 Tick-borne encephalitis
 viruses (TBEV)

In a CPE reduction assay in
 Vero-B cell culture, virus yield
 reduction assays the EC50 for
 inhibition of viral progeny
 formation was in the low sub-
 nanomolar range (~ 0.5 nM)

EC50=0.5ng/mL

J Antimicrob Chemother 2012; 67: 1884–1894

10

花本秀明

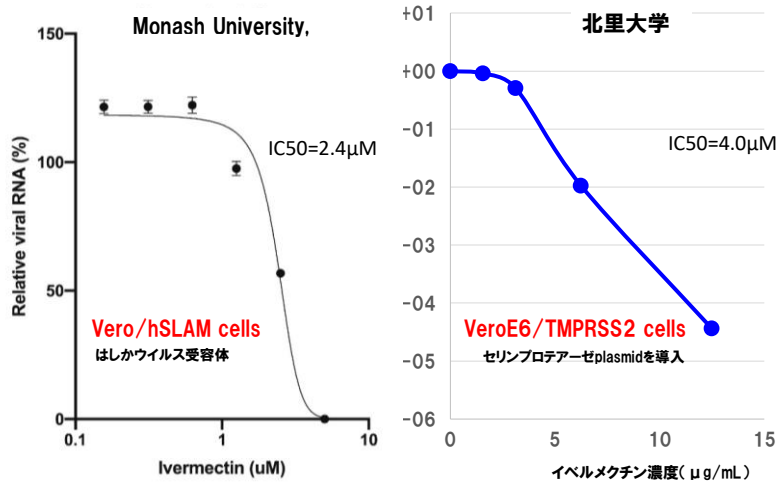
Ivermectinの SARS-CoV-2に対する効果

花本秀明

11

イベルメクチンの新型コロナウイルスに対する不活化効果

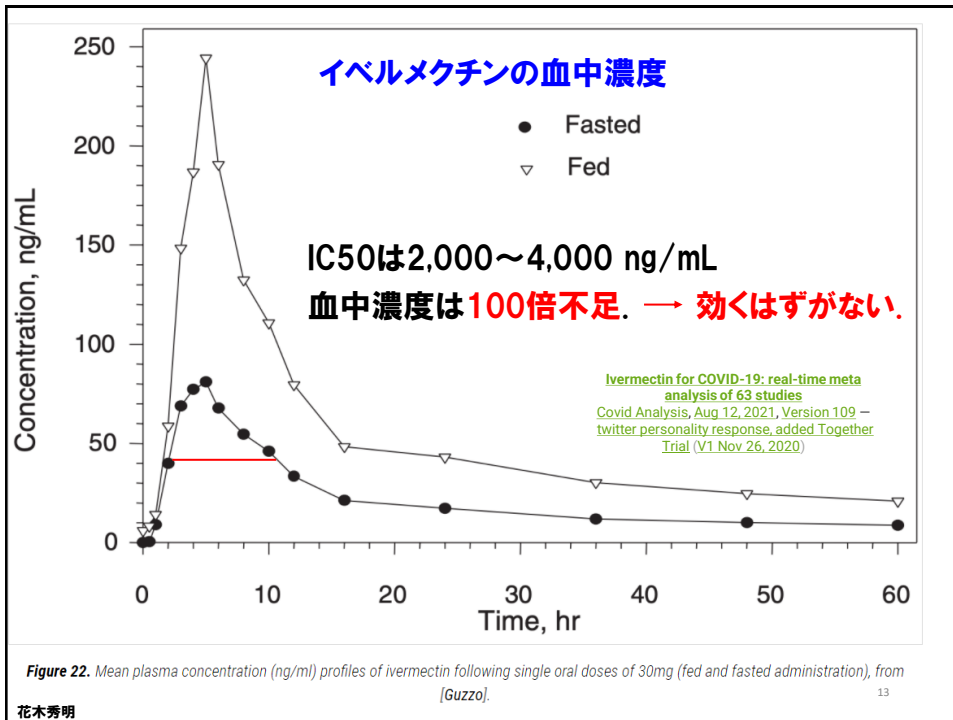
Vero細胞の特長: アフリカミドリザル腎臓がん細胞
ウイルス抑制 I型インターフェロン遺伝子クラスターの欠失



花本秀明

Antiviral Res.2020 Jun;178:104787. doi: 10.1016/j.antiviral.2020.104787. Epub 2020 Apr 3

12



イベルメクチンの血中濃度が低すぎて効かない。

IC50は2,000~4,000 ng/mL

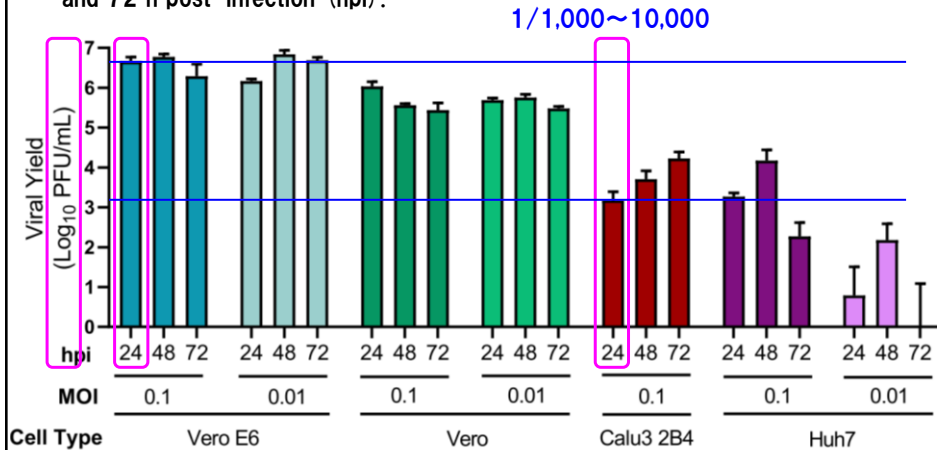
PK・PD: 血中濃度は100倍不足。肺内濃度は30倍不足

- ・ PDの値は臨床を反映しているのか？

VeroE6/TMPRSS細胞

- ・ アフリカミドリサルの腎臓がん細胞。
- ・ ウイルス防御因子(I型IFN)を遺伝子的に破壊。
- ・ SARS-CoV-2が感染しやすいプロテアーゼ遺伝子を組み込んでいる。
- ・ 人の肺細胞よりも1,000倍から10,000倍増える。
- ・ IC50は感染細胞によって大きく動く。

(A) Vero E6, Vero CCL-81 (Vero), Huh7, and Calu3 2B4 cells were infected with an MOI of 0.01 and/or 0.1 PFU/cell SARS-CoV-2 (2019-nCoV/USA-WA1/2020), and infectious viral titers were determined by plaque assay 0.5, 24, 48, and 72 h post-infection (hpi).



Cell Reports 32, 107940, July 21, 2020 © 2020 The Authors. 1 This is an open access article under the CC BY-NC-ND license (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

花本秀明

15

レムデシビルのEC₅₀ 細胞間の差

Figure 2. The Prodrug Remdesivir (RDV) and Parent Nucleoside GS-441524 (‘524) Potently Inhibit SARS-CoV-2 Replication

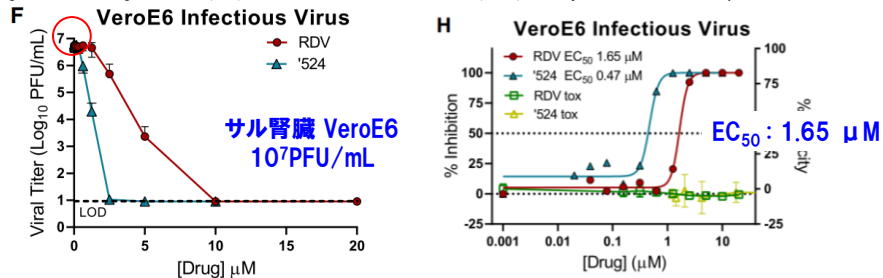
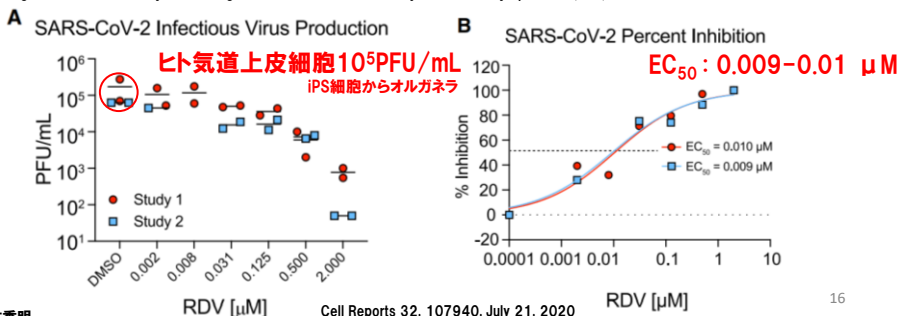


Figure 3. RDV Is Potently Antiviral against SARS-CoV-2 in Primary Human Airway Epithelial (HAE) Cultures



花本秀明

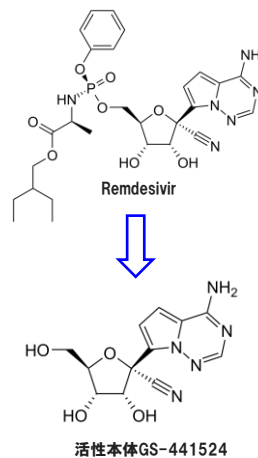
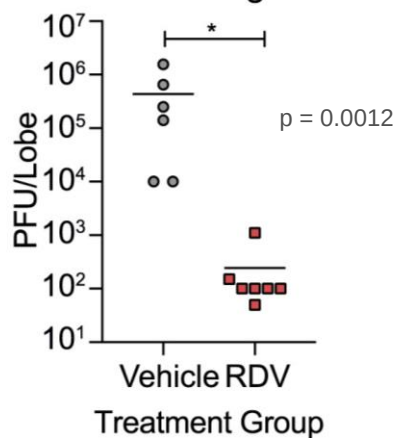
Cell Reports 32, 107940, July 21, 2020

16



レムデシビルの肺中抗ウイルス効果(マウス)

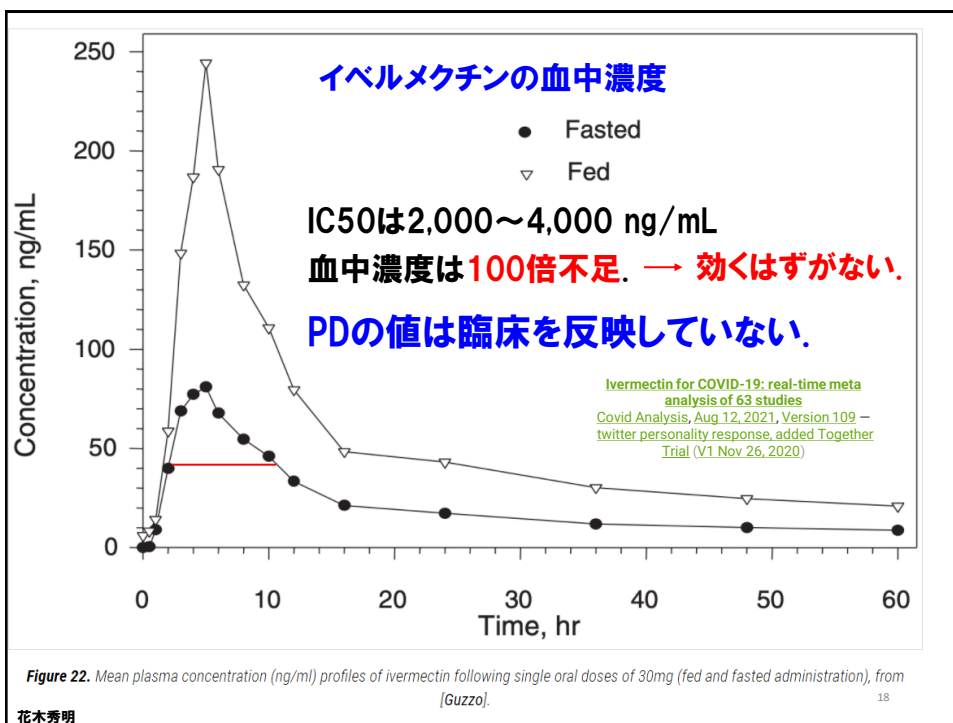
H Virus Lung Titer



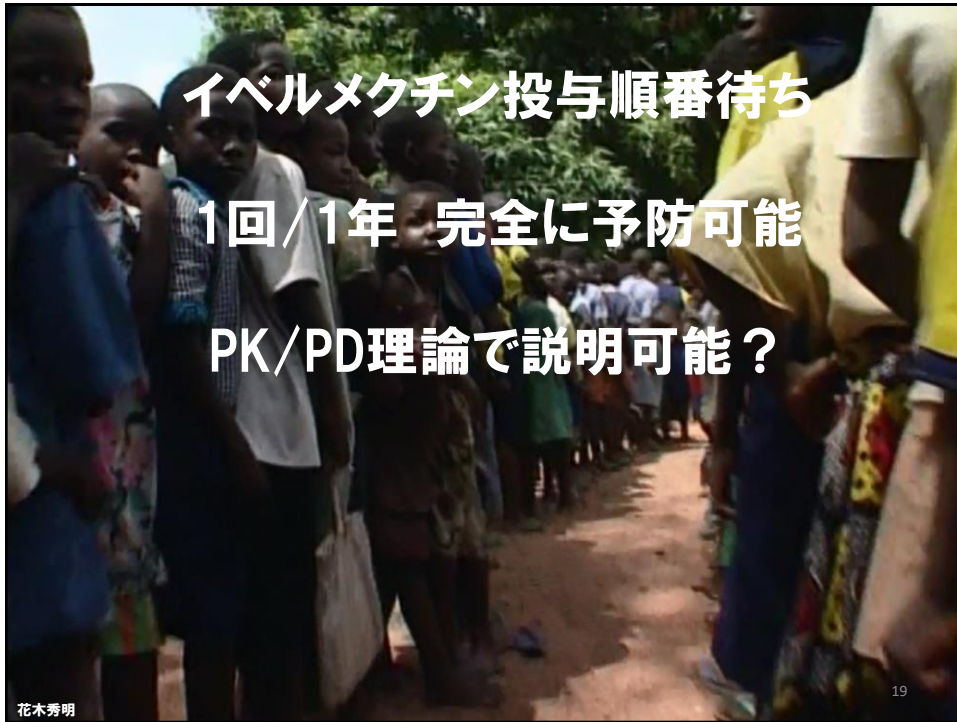
We infected female C57BL/6 *Ces1c*^{-/-} mice with 10^3 PFU SARS/SARS2-RdRp and initiated subcutaneous treatment with 25 mg/kg RDV BID 1 day post-infection (dpi).

Cell Reports 32, 107940, July 21, 2020 © 2020 The Authors. 1 This is an open access article under the CC BY-NC-ND license (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

花本秀明



花本秀明



イベルメクチンのSARS-CoV-2感染ハムスターに対する効果

Attenuation of clinical and immunological outcomes during
SARS-CoV-2 infection by ivermectin

Institut Pasteur, Paris, France

In particular, IVM dramatically reduces the IL-6/IL-10 ratio in lung
tissue and promotes macrophage M2 polarization

M2-MΦ極性化はIL-10 やTGF-βなどの抑制性のサイトカインを産生

EMBO Molecular Medicine 2021 Aug 9;13 (8):e14122. doi: 10.15252/emmm.202114122. Epub 2021 Jul 12.

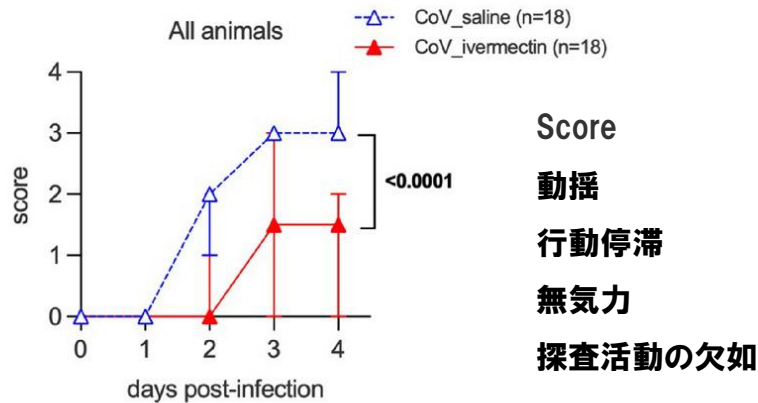
花本秀明

20

感染ハムスターの症状出現

EMBO
Molecular Medicine

A Clinical signs in infected hamsters n=18



Clinical signs in infected hamsters. The clinical score is based on a cumulative 0–4 scale: ruffled fur; slow movements; apathy; and absence of exploration activity. Symbols indicate the median $\pm$ interquartile range.

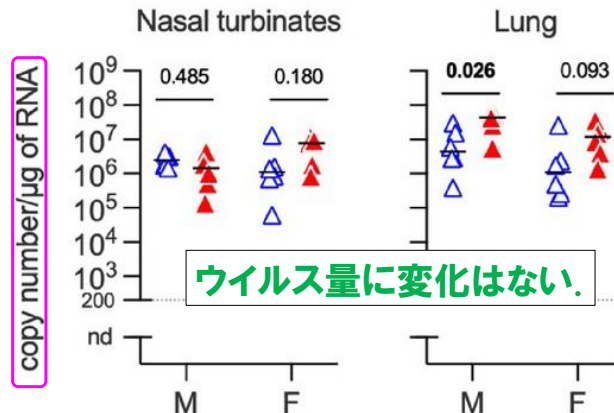
EMBO Molecular Medicine 2021 Aug 9;13 (8):e14122. doi: 10.15252/emmm.202114122. Epub 2021 Jul 12. 21

花本秀明

Cytokine and chemokine transcripts in the nasal turbinates at 4 dpi in male and female SARS-CoV-2-infected hamsters, treated with saline or with 400 μ g/kg ivermectin.

EMBO
Molecular Medicine

C Viral RNA load at 4 dpi

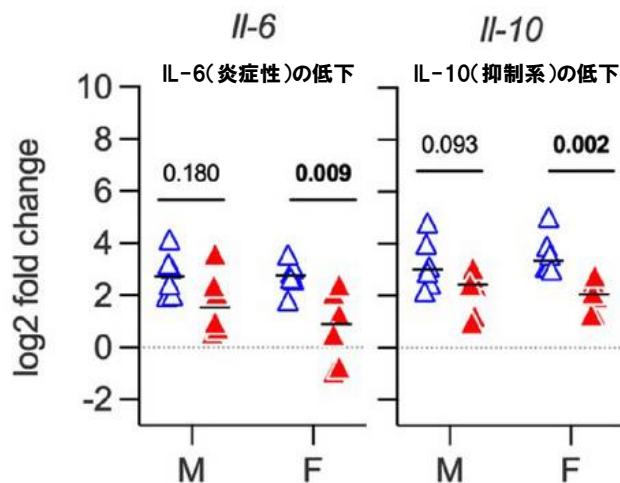


EMBO Molecular Medicine 2021 Aug 9;13 (8):e14122. doi: 10.15252/emmm.202114122. Epub 2021 Jul 12. 22

花本秀明

Cytokine and chemokine transcripts in the nasal turbinates at 4 dpi in male and female SARS-CoV-2-infected hamsters, treated with saline or with 400 μ g/kg ivermectin.

EMBO
Molecular Medicine

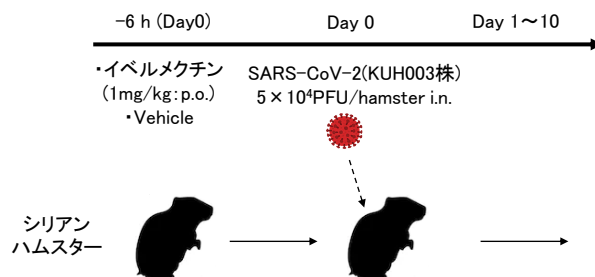


EMBO Molecular Medicine 2021 Aug 9;13 (8):e14122. doi: 10.15252/emmm.202114122. Epub 2021 Jul 12. 23

花本秀明

ハムスター感染モデルを用いたイベルメクチンの治療効果の検討

目的: *in vitro*でのデータを基にして、COVID-19の病態モデルで汎用されるシリアンハムスターを用いて、イベルメクチン投与による治療効果の有無を検討する。



[臨床所見]

外見、体重

[解剖後所見(Day 3, 6, 10)]

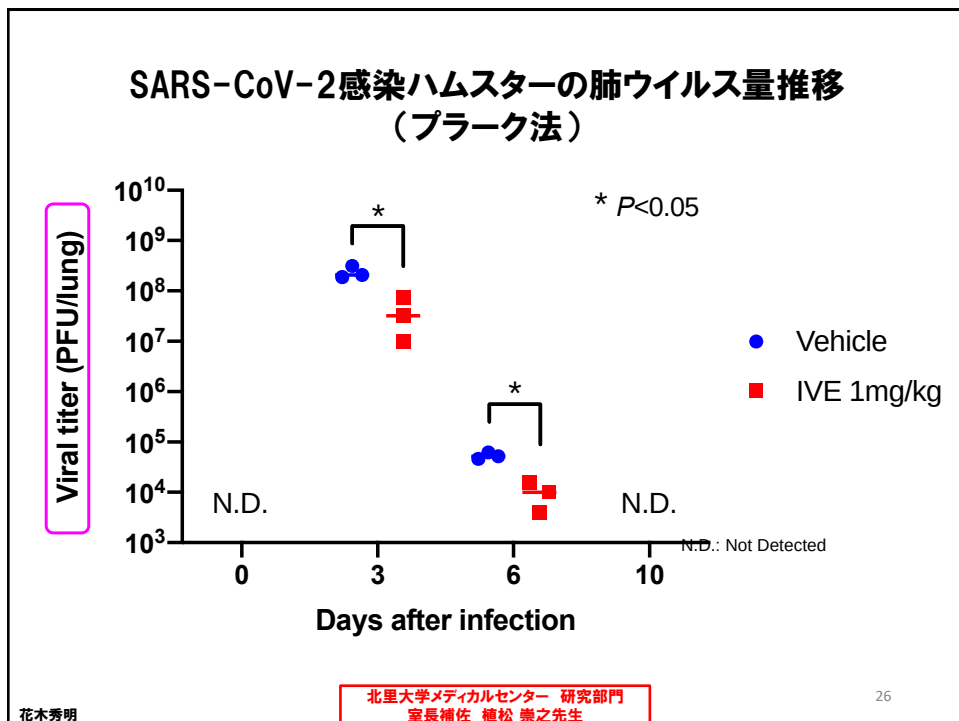
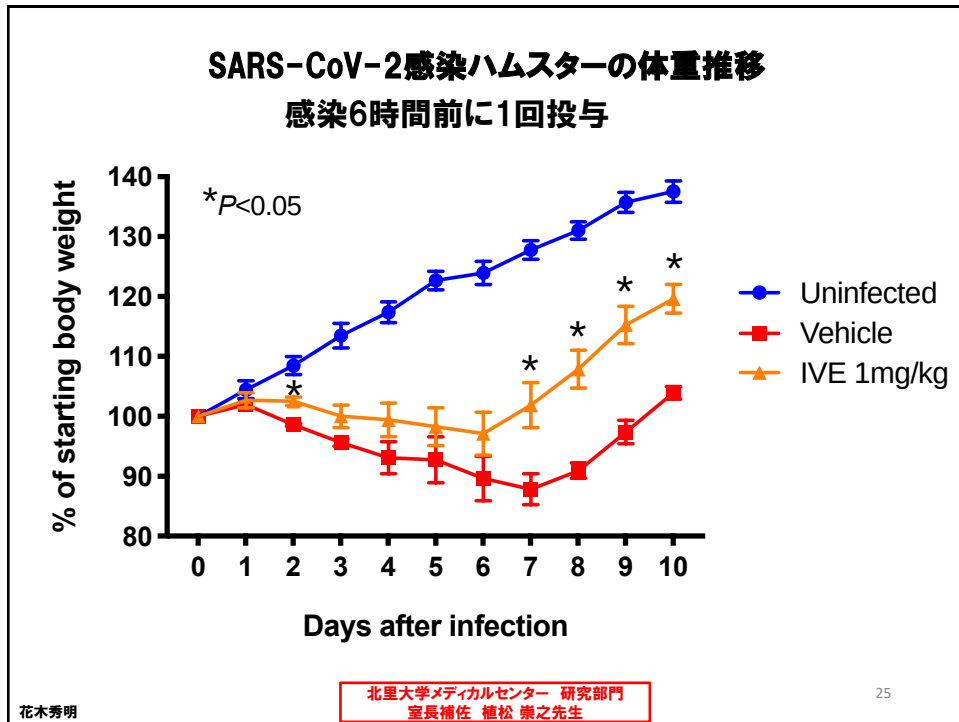
肺の病理組織像(HE染色)、肺のウイルス量、肺におけるサイトカインmRNA発現量、血清におけるウイルス中和抗体価

感染6時間前に1回投与

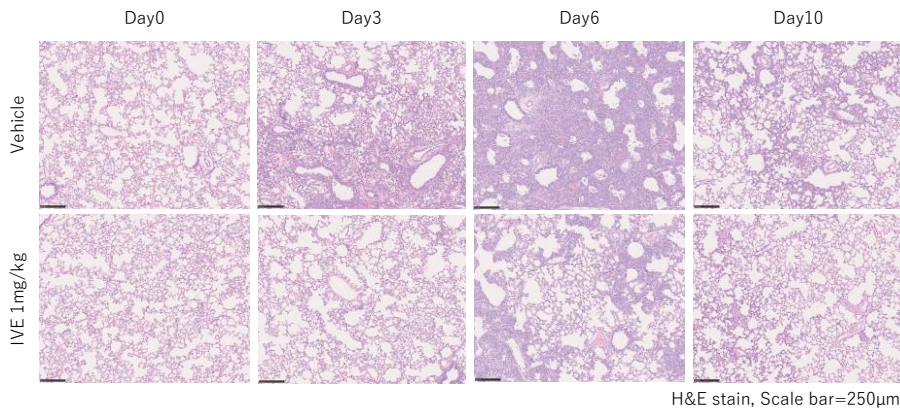
花本秀明

北里大学メディカルセンター 研究部門
室長補佐 植松 崇之先生

24



SARS-CoV-2感染ハムスター肺における病理組織解析(HE染色)



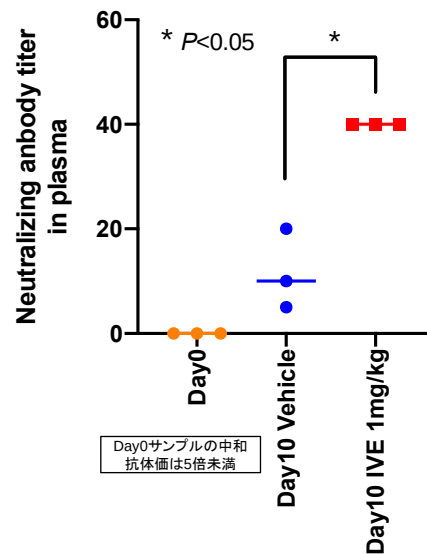
肺の病理像については、IVE 1mg/kg単回経口投与群において、感染6日目において肺胞壁の肥厚、好中球の浸潤などが観察される炎症域の減少が認められた。

花本秀明

北里大学メディカルセンター 研究部門
室長補佐 植松 崇之先生

27

SARS-CoV-2感染ハムスターの血漿中ウイルス中和抗体価



IVE 1mg/kg単回経口投与群はVehicle投与群に比較して有意に高い

花本秀明

北里大学メディカルセンター 研究部門
室長補佐 植松 崇之先生

28



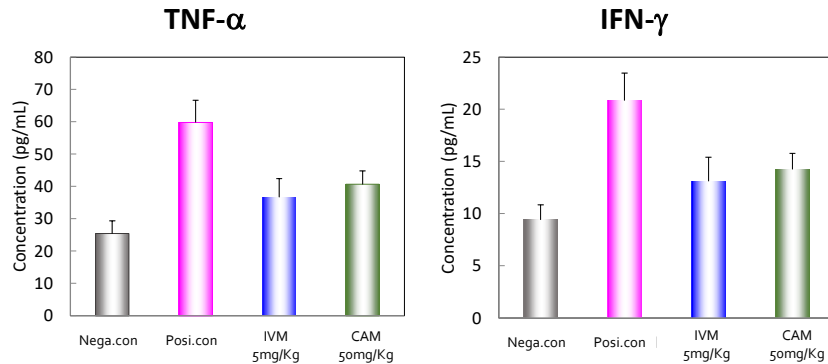
Synergism of TNF- α and IFN- γ Triggers Inflammatory Cell Death, Tissue Damage, and Mortality in SARS-CoV-2 Infection and Cytokine Shock Syndromes. *Cell*. 2021 Jan 7;184 (1):149-168.e17

複数のapoptosisを誘発する.

炎症(肺炎, Poly (I:C))を惹起したマウスのTNF α とIFN γ をイベルメクチンが抑制している.

CAMよりも10倍強い効果

IVMの5mg/kgとCAMの50mg/kgがほぼ同じ結果であった.



CAM : COPD (慢性閉塞性肺疾患)

好中球性炎症性気道疾患, サイトカイン抑制効果

花木秀明

北里大学大村智記念研究所 和漢薬物学
清原教授、永井准教授

29

イベルメクチンの効果

-臨床効果-

花木秀明

30

レバノンの治験

2021 May 26;13 (6):989. doi: 10.3390/v13060989. Randomized Controlled Trial

花本秀明

31

Effects of a Single Dose of Ivermectin on Viral and Clinical Outcomes in Asymptomatic SARS-CoV-2 Infected Subjects: A Pilot Clinical Trial in Lebanon

- 2020年9月から11月の間に実施
- 100人の無症候性SARS-CoV-2陽性被験者
- 無作為化比較試験 (RCT), W-Blind, Placebo
- 単回投与
 体重が45～64kg、65 ～ 84kg、85kg以上 (PO)
 9mg、 12mg、 または150 μg/kg
- すべての被験者は、亜鉛 (30-50 mg/日) とビタミン C (500 mg BID, 1 日 2 回) レバノンで推奨予防投与

2021 May 26;13 (6):989. doi: 10.3390/v13060989. Randomized Controlled Trial

花本秀明

32

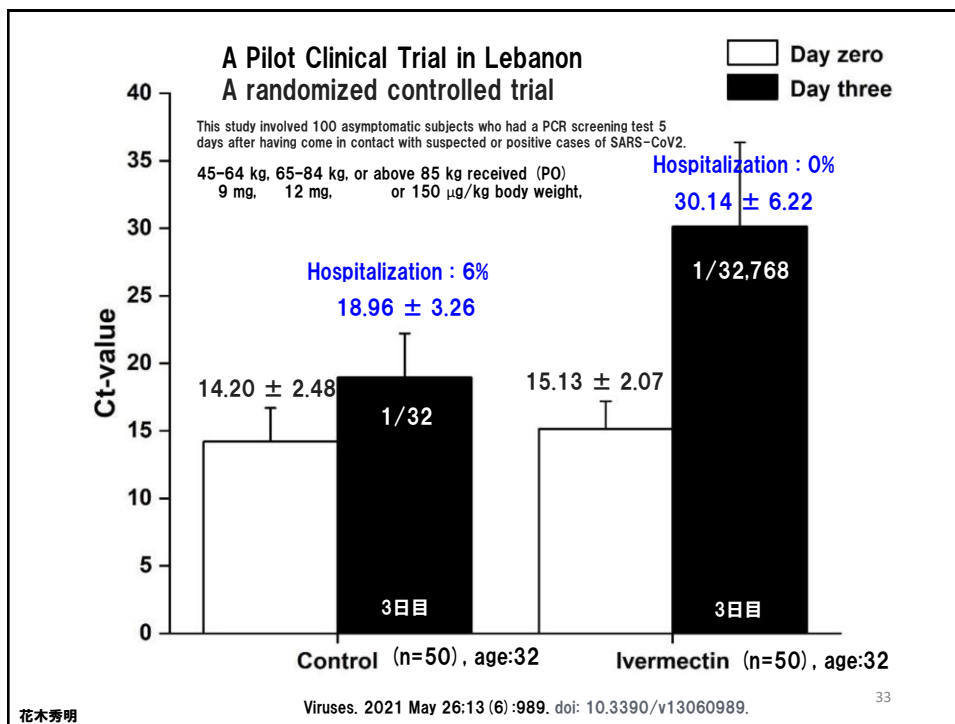
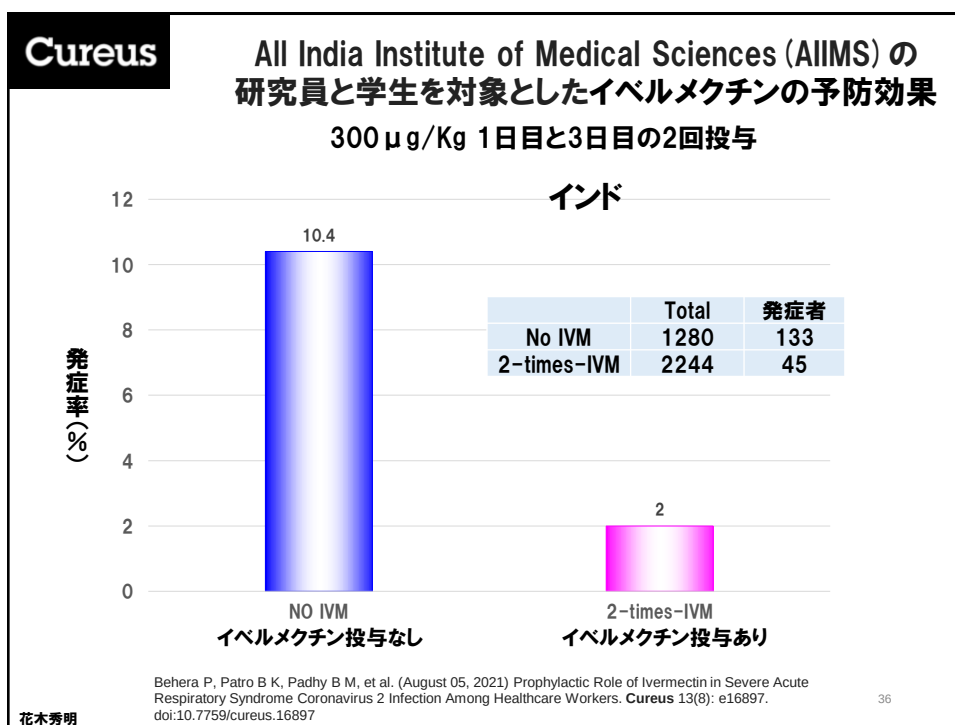
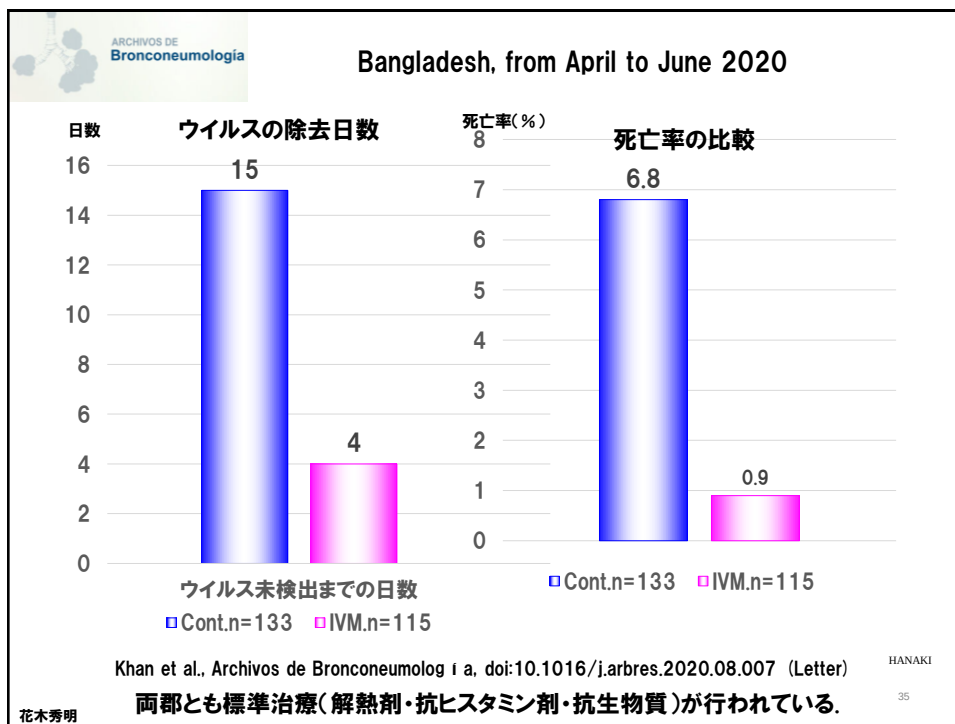
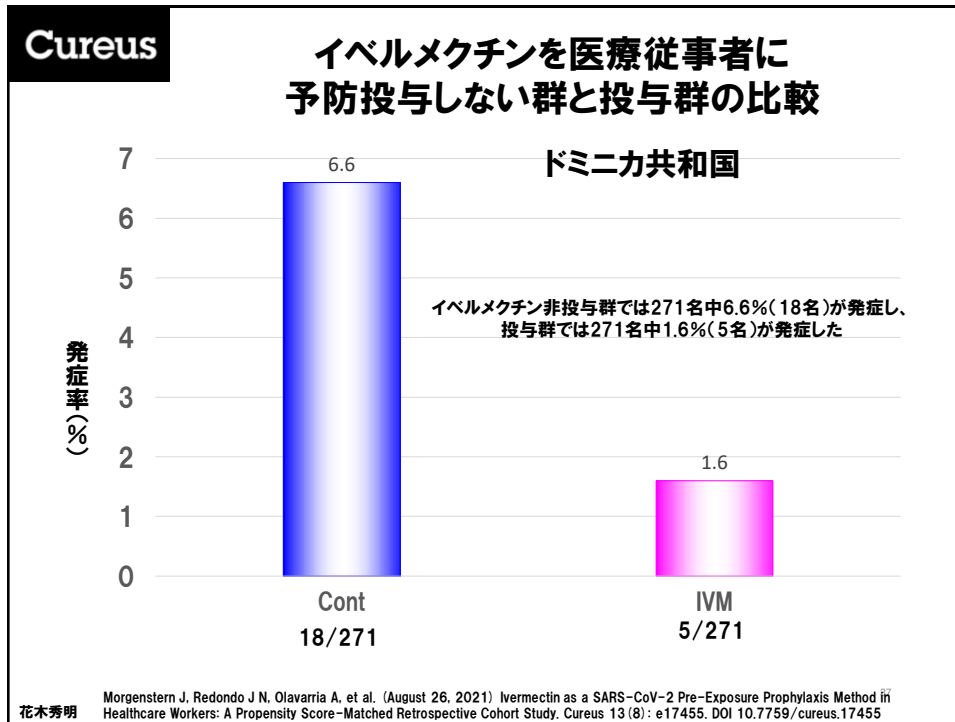


Table 2. Clinical Presentation of Subjects after 72 h of Treatment.

症状の出現率

symptoms	Placebo	IVM	Significance
fever	22%	2%	$p = 0.002$
myalgia	18%	0%	$p = 0.002$
loss of taste	24%	6%	$p = 0.012$
anosmia	32%	6%	$p = 0.001$





FLCCC
ALLIANCE

FLCCC : Front Line COVID-19 Critical Care Alliance: **アメリカの団体**
Prevention & Treatment Protocols for COVID-19 8月17日

IVERMECTIN FOR COVID-19

63 TRIALS, 613 SCIENTISTS, 26,398 PATIENTS
31 RANDOMIZED CONTROLLED TRIALS

86% IMPROVEMENT IN 14 PREVENTION TRIALS RR 0.14 [0.08-0.25]
73% IMPROVEMENT IN 27 EARLY TREATMENT TRIALS RR 0.27 [0.16-0.44]
40% IMPROVEMENT IN 22 LATE TREATMENT TRIALS RR 0.60 [0.48-0.76]
61% IMPROVEMENT IN 25 MORTALITY TRIALS RR 0.39 [0.28-0.56]
60% IMPROVEMENT IN 31 RANDOMIZED CONTROLLED TRIALS RR 0.40 [0.28-0.57]

SUMMARY OF RESULTS REPORTED IN IVERMECTIN TRIALS FOR COVID-19. 08/17/21. IVMMETA.COM

Home | FLCCC | Front Line COVID-19 Critical Care Alliance (covid19criticalcare.com)

花本秀明



JAMA Network™

感染性ウイルスとウイルスの残骸

From: Interpreting Diagnostic Tests for SARS-CoV-2

JAMA. 2020;323(22):2249-2251. doi:10.1001/jama.2020.8259

感染性ウイルスが存在する時に抗ウイルス薬

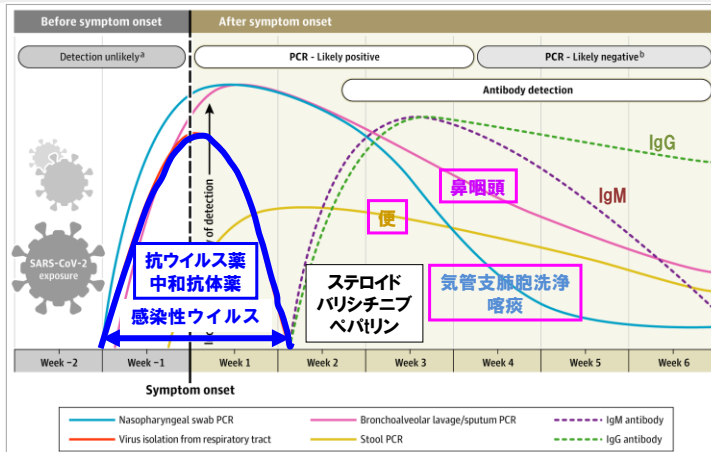


Figure Legend:

Estimated Variation Over Time in Diagnostic Tests for Detection of SARS-CoV-2 Infection Relative to Symptom Onset. Estimated time intervals and rates of viral detection are based on data from several published reports. Because of variability in values among studies, estimated time intervals should be considered approximations and the probability of detection of SARS-CoV-2 infection is presented qualitatively. SARS-CoV-2 indicates severe acute respiratory syndrome coronavirus 2; PCR, polymerase chain reaction.

*Detection only occurs if patients are followed up proactively from the time of exposure.

†More likely to register a negative than a positive result by PCR of a nasopharyngeal swab.

39

花本秀明

イベルメクチンの効果

—基礎—

花本秀明

40

AVM, IVMの阻害活性様式

In vitro

細胞感染モデル系でのviral RNA量の抑制活性

インポート阻害活性

メインプロテアーゼ(3CL protease)阻害活性

ACE2/ S protein結合阻害活性

In silico

メインプロテアーゼ(3CL protease)阻害活性

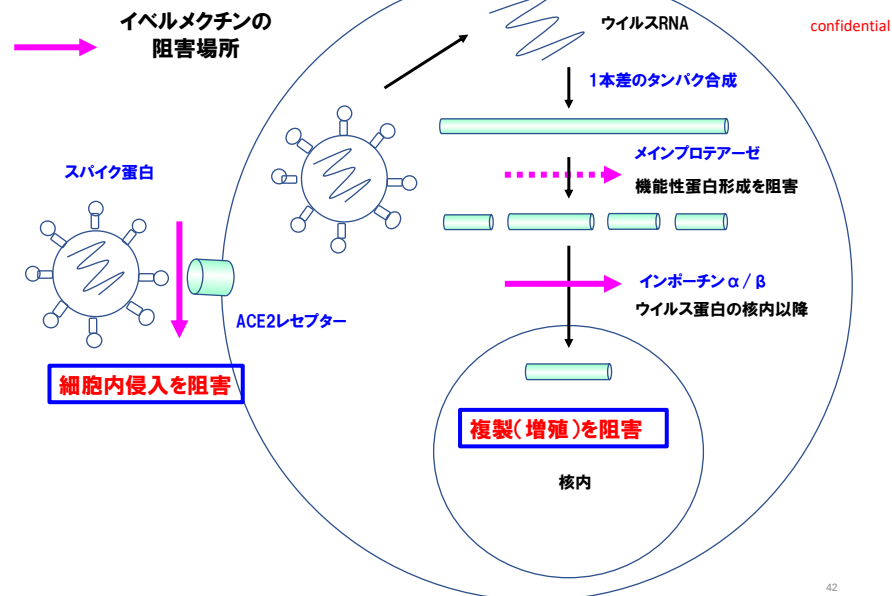
ACE2/ S protein結合阻害活性

RNA dependent RNA polymerase 阻害活性

花本秀明

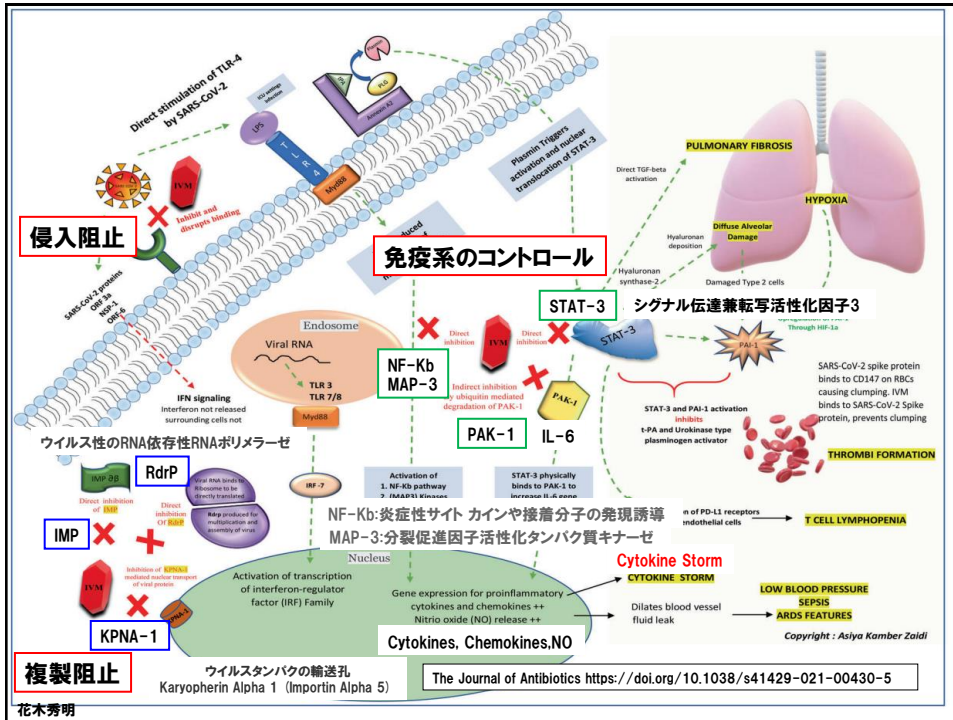
41

イベルメクチンの作用機序



花本秀明

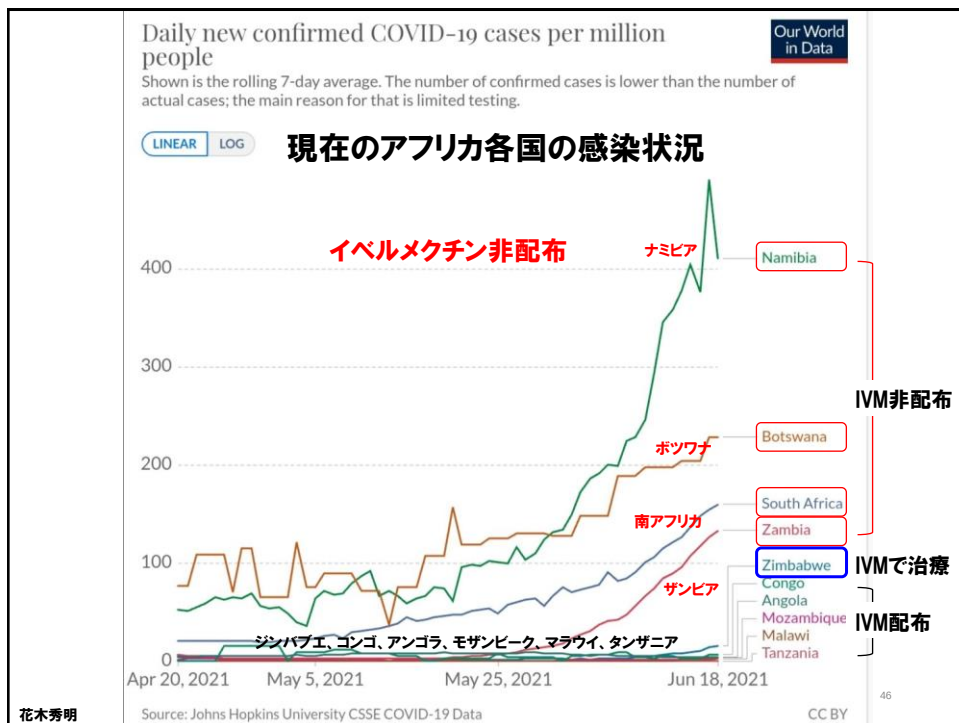
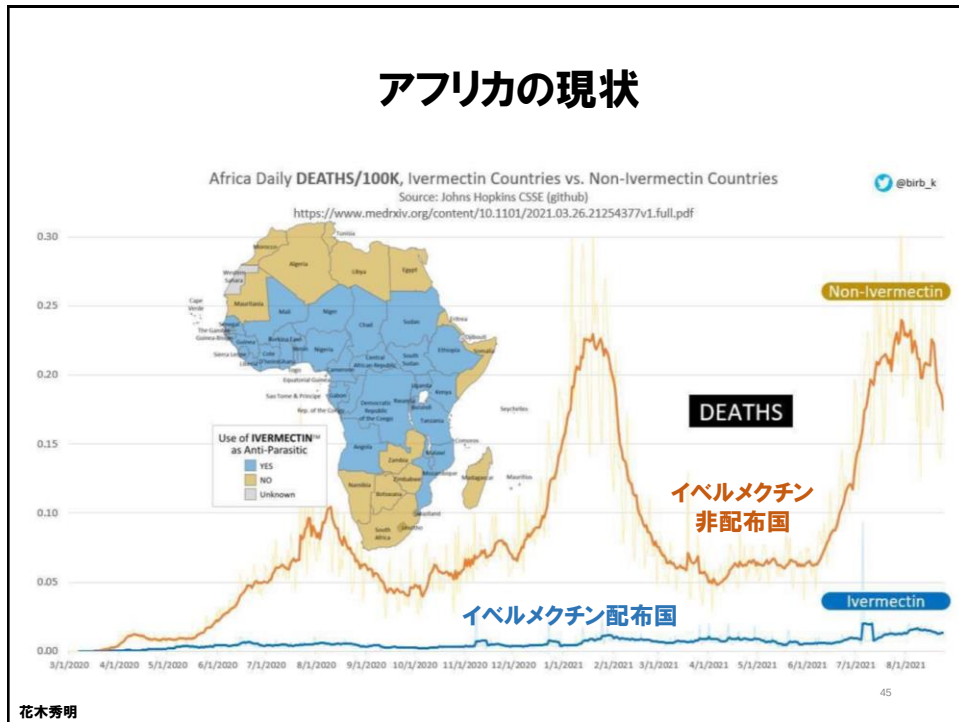
42



イベルメクチンの効果

-世界的状況-

アフリカの現状



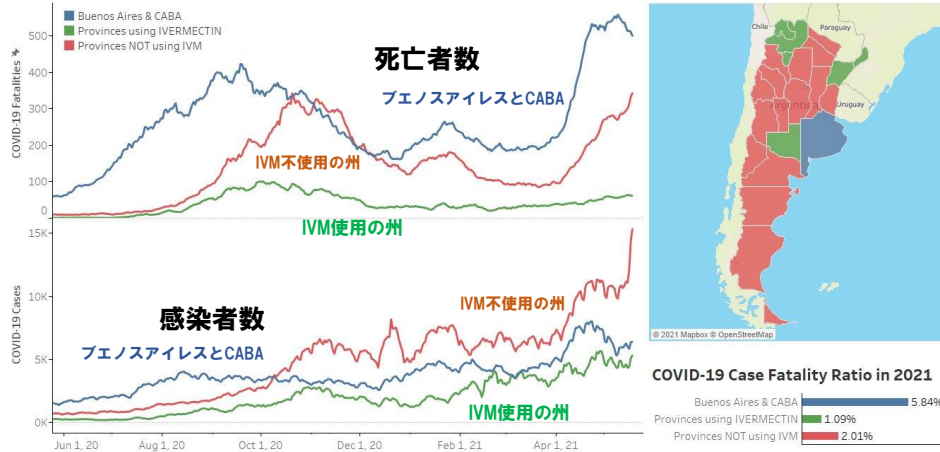
アルゼンチンの現状

COVID-19 in Argentina

Are provinces using ivermectin performing better? (in the north)

Analyst: Juan Chamie juanjamie@gmail.com

Source: <http://datos.salud.gob.ar/>



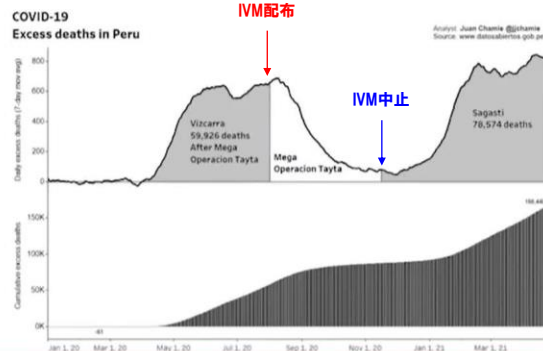
花木秀明

47

ペルーの現状

How is COVID-19 outbreak in Perú

Mega Operation tayta distributed IVM to vulnerable population. They used IVM as treatment and prophylaxis too.



FLCCC
ALLIANCE

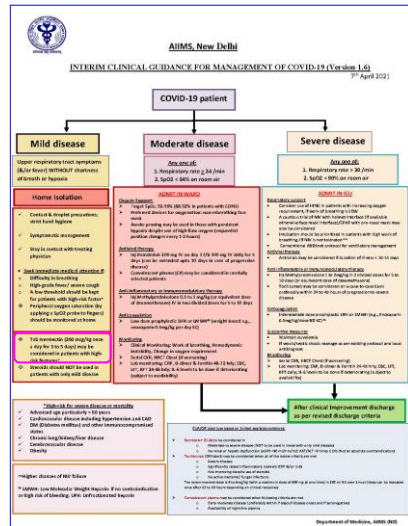
FRONT LINE COVID-19 CRITICAL CARE ALLIANCE - FLCCC.NET
PROPHYLAXIS & TREATMENT PROTOCOLS FOR COVID-19

Trial Site News ^ | 03/03/2021. 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 (freerepublic.com)

花木秀明

48

インドの現状



New Delhi Guidance

Home Isolation

イベルメクチン 200 $\mu\text{g}/\text{Kg}$
1回/1日 3日~5日間投与

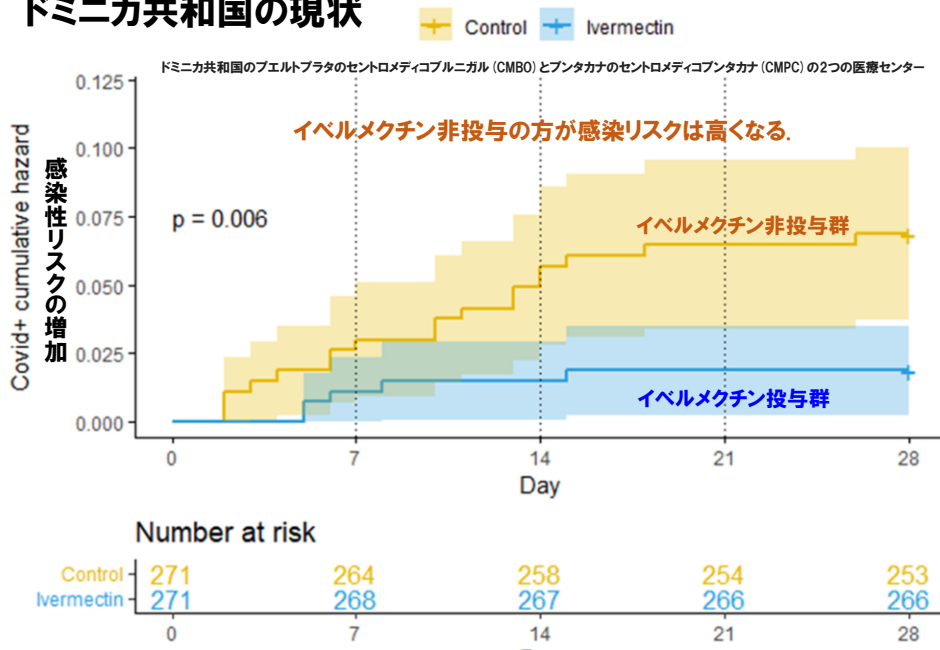
イベルメクチン処方地域は劇的に減少

WHOの勧告に従った州は増加

花本秀明

49

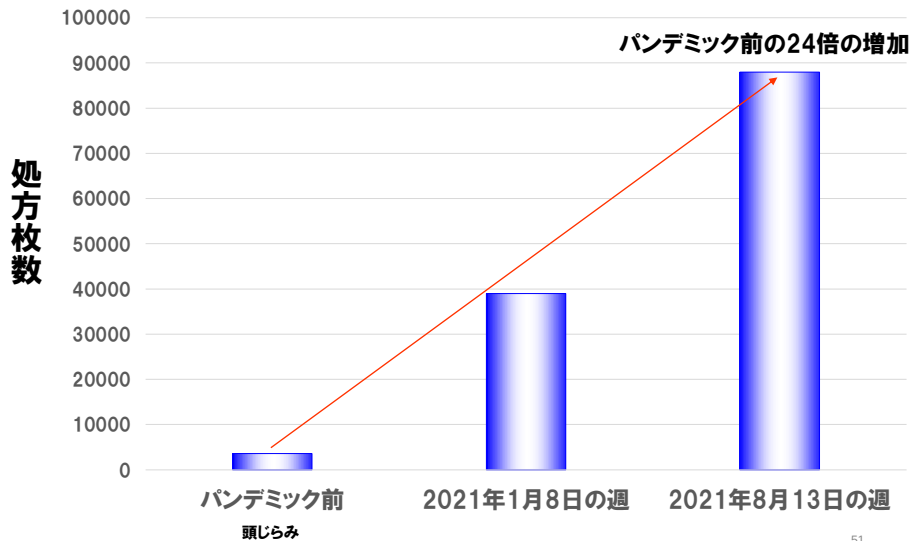
ドミニカ共和国の現状



花本秀明

Morgenstern J, Redondo J N, Olavarria A, et al. (August 26, 2021) Ivermectin as a SARS-CoV-2 Pre-Exposure Prophylaxis Method in Healthcare Workers: A Propensity Score-Matched Retrospective Cohort Study. *Cureus* 13 (8) : e17455. DOI 10.7759/cureus.17455

アメリカの現状 イベルメクチンの処方箋の推移(CDC)



花本秀明

51



Mississippi State Department
of Health

7h • 🌐



The Mississippi Poison Control Center has received increased calls due to livestock or animal formulations of ivermectin taken to prevent or treat COVID-19 infection. Animal drugs are highly concentrated for large animals and can be highly toxic in humans. Do NOT take drugs made for animals in any form. If you need help, call the Mississippi Poison Control Center at 1-800-222-1222.

WARNING

Do not use IVERMECTIN products made for animals.

Poison Control Center calls about illness from ivermectin are increasing. Animal doses are **not** safe for humans.

MISSISSIPPI STATE DEPARTMENT OF HEALTH

**動物用のイベルメクチンを
服用しない事.**

高濃度で人には副作用が出る



当然の警告

**意図的に人に重大な副作用
が出るとの噂をながす.**

花本秀明

52

完全なデマが一週間で世界中を駆け回った.

**イベルメクチンを服用した方に中毒患者が急増し
救急医療が崩壊しかけている.**



**当該病院が自身のホームページに訂正文を記載
全てデマです。上記記事が確認できたマスコミはない.**

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 〕

国が認可して使用している国々:16カ国

インドネシア	ホンジュラス
エジプト	ブルガリア
グアテマラ	ベネズエラ
ジンバブエ	ベリーズ
チェコ	ペルー
ドミニカ	ボリビア
ニカラグア	バングラデシュ
パナマ	レバノン

**アメリカ NIHの支援を受けてDuke
Clinical Research Instituteで治験開始**

**イギリス政府の支援を受けて
Oxford大学で開始**

花本秀明

55

**イベルメクチンの臨床報告数と
査読済み論文数**

花本秀明

56

[Ivermectin for COVID-19: real-time meta analysis of 63 studies](#)
[Covid Analysis, Aug 12, 2021, Version 109 – twitter personality response, added Together Trial \(V1 Nov 26, 2020\)](#)

臨床効果 -全ての臨床研究、査読済み論文の結果、RCT

	研究数	予防効果	初期治療	後期治療	患者数	著者数
	<i>Studies</i>	<i>Prophylaxis</i>	<i>Early treatment</i>	<i>Late treatment</i>	<i>Patients</i>	<i>Authors</i>
全研究	63	86% [75-92%]	73% [56-84%]	40% [24-52%]	26,422	613
査読済み論文	42	86% [73-93%]	75% [61-84%]	43% [21-59%]	16,455	436
Randomized RCT Controlled Trials	31	84% [25-96%]	67% [54-76%]	30% [2-50%]	6,561	359
Percentage improvement with ivermectin treatment						

データが少ない、信頼できるデータがない、治験結果がない。

花本秀明

COVID-19 Studies

57

IVMの効果「あり」と「なし」の査読済み論文数の比較

	効果あり	効果なし
予防	9	0
初期	16	3
後期	12	2
全体	37	5

花本秀明

58

イベルメクチンの効果がないと 報告した論文

1. コロンビアのLopezらの治験結果：JAMAの論文
2. Romanらのメタ解析：Clin Infect Disの論文

イベルメクチンの治験結果を捏造と され取り下げられた論文

3. Preprint Elgazzarらの論文

JAMA

1. コロンビアのLopezらの治験結果：JAMAの論文

2021年3月4日に公表

治験の結果、イベルメクチンはプラセボと同じ

主要評価項目の度重なる変更、偽薬投与患者にIVMを投与・砂糖水を投与
IVM服用5日以上を2日以上経過すればエントリー可能に変更.

アメリカ医師会加入の174名の医師が取下げを要求している.

OXFORD
ACADEMIC

Clinical Infectious Diseases

2. Romanらのメタ解析：Clin Infec Dis

2021年6月28日に公表

メタ解析の結果イベルメクチンは効かない



イギリスを中心とした医師・研究者など15か国40名以上の方が取下げを要求している。

花本秀明 61

同じデータを評価した論文の異なる結果

無効

Ivermectin for the treatment of COVID-19: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials.

Yuani M **Roman**, et al
Clinical Infectious Diseases,
ciab591, <https://doi.org/10.1093/cid/ciab591>.

OXFORD
ACADEMIC
Clinical Infectious Diseases

有効

Ivermectin for Prevention and Treatment of COVID-19 Infection: A Systematic Review, Meta-analysis, and Trial Sequential Analysis to Inform Clinical Guidelines

Bryant, et al
American Journal of Therapeutics: July/August 2021 -
Volume 28 - Issue 4 - p e434-e460

American Journal
of Therapeutics

支持

Bayesian hypothesis testing and hierarchical modelling of ivermectin effectiveness in treating Covid-19

Martin **Neil** and Norman Fenton
Risk Information and Management Research, School of Electronic Engineering and Computer Science, Queen Mary University of London 18 August 2021
[ResearchGate DOI:10.13140/RG.2.2.19703.75680]

Preprint · August 2021
DOI: 10.13140/RG.2.2.19703.75680

花本秀明

3. イベルメクチンの治験結果は捏造 取り下げられた論文

3. Preprint Elgazzarらの論文
COVID-19の死亡率を90%以上低下

捏造なら著者たちは責任をとるべき。

違法なデータ入手者の責任も追及すべき。

Ivermectin, A Reanalysis of the Data

The summary point estimates were largely unaffected when the study by Elgazzar et al was removed.

Elgazzarらの論文がなくても、ほとんど影響を受けなかった。

メタ解析結果に影響はなかった。

Marik P. American Journal of Therapeutics 2021 Sep-Oct 01:28 (5) :e579-e580.

Bryant A. Am J Ther. 2021 Sep-Oct; 28 (5) : e573-e576.

Kory K. Am J Ther. 2021 Apr 22:28 (3) :e299-e318.



PRESS RELEASE

2021年3月22日

各位

興和株式会社

興和株式会社と学校法人北里研究所
感染症治療薬における共同研究契約を締結
－感染症治療薬の研究を推進－

投与量を増やす:3日間連投

投与回数を増やす:300～400 μ g/Kg

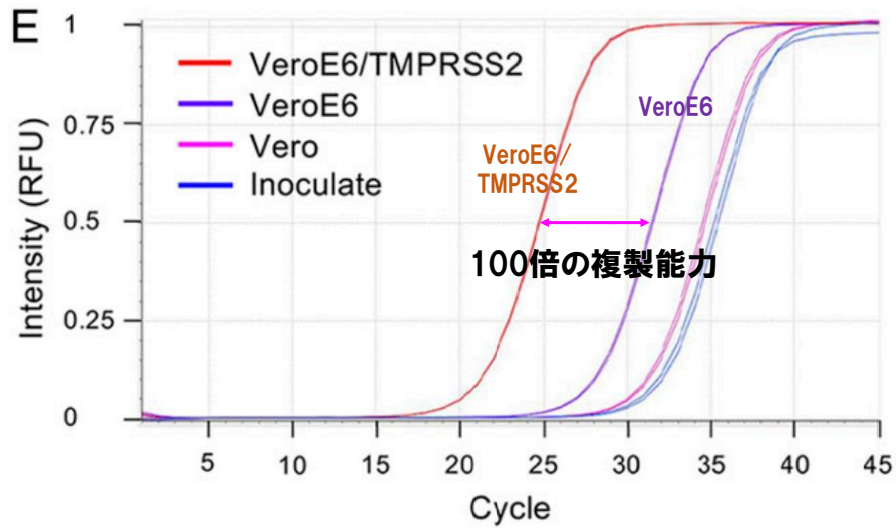
jRCT : <https://jrct.niph.go.jp/latest-detail/jRCT2031210316>

花木秀明

65



Vero細胞間によるSARS-CoV-2の複製能力の差



PNAS March 31, 2020 117 (13) 7001–7003; first published March 12, 2020; <https://doi.org/10.1073/pnas.2002589117>

花木秀明

67