

2021年12月25日

イベルメクチンの COVID-19 臨床試験成績のメタ分析に関する一考察

北里大学大村智記念研究所
客員教授 八木澤 守正

リアルタイムメタ分析サイト

イベルメクチンの新型コロナウイルス感染症 (COVID-19) に対する予防および治療効果に関する臨床試験成績については、世界の研究者が共有するリアルタイムメタ分析サイト <https://ivmmeta.com/> の第 1 版が 2020 年 11 月 26 日に公表されてから 1 年余にわたって改定を重ねてきており、本年 12 月 16 日には第 163 版の “Ivermectin for COVID-19: real-time meta analysis of 71 studies” がアップロードされている。今後も、新たな臨床試験成績が報告されるに伴い、適時、改定されることとなるが、1 つの薬剤が 1 つの疾患に対して、世界各国において 71 件という、これほど多くの臨床試験が短期間のうちに遂行されるのは前代未聞のことであり、それらの試験成績を総括する同データベースは、各国研究者に拠る世界初の共同作業成果の公開であり、極めて貴重な医学資料である。

それら 71 件の試験 (対象合計 50,204 人) においてイベルメクチンは、発症予防試験 16 件 (対象 13,297 人) で 83%、早期の治療試験 29 件 (対象 27,658 人) で 66%、後期の治療試験 26 件 (対象 9,249 人) で 34% の改善が認められ、全体では 64% の改善率が認められており、COVID-19 に対する有効性が示されている。そして、それらの 71 件の試験のうち、43.7% に相当する 31 件 (対象 6,858 人) はランダム化比較試験 (RCT) の成績であり、69.0% に相当する 49 件 (対象 18,179 人) は査読を経て学術雑誌に掲載された試験成績であるので、試験実施様式および試験結果の評価に関して質が低いという、世界保健機構 (WHO) や米国感染症学会 (IDSA) の論議は当を得ていない。さらに、それら 71 件の試験成績を統合すると、イベルメクチンの COVID-19 に対する効果が否定的であるものを、肯定的であると誤って判断してしまう publication bias は 1,950 億分の 1 という著しく低い可能性であると算出されており、試験実施者の思い込みに因りイベルメクチンが有効であると誤認されているというバイアス論議も当を得ていないのである。

同データベースは極めてダイナミックであり、細部データの修正は迅速に行われており、プレプリントが査読済論文として学術誌に掲載された場合も即時の対応がなされている。また、収載していた試験成績が速報誌などから撤回 (retract) された場合には、それに対応してデータベースから削除 (remove) が行われている。実例として

は、2021年7月15日にエジプトの Elgazzar らの成績、9月3日にアルゼンチンの Carvalho らの成績、10月7日にレバノンの Samaha の成績、10月13日にイランの Niaee らの成績が同データベースから削除されている。

メタ分析結果の論文発表

一方、イベルメクチンの COVID-19 に対する予防および治療効果に関する臨床試験成績のメタ分析は、現在までに下記の 8 件の論文報告がなされているが、解析対象として採用した個別の試験や解析手法の相違に関して論議があり、解析結果と結論の整合性に関しても賛否両論の論議が交わされている。

(1)ペルーの Antenor Orrego 私立大学の Castaneda-Sabogal らによる 12 件の試験(6 件の RCT と 5 件のレトロスペクティブ試験と 1 件の累積症例報告)のメタ分析:2021 年 1 月の medRxiv にプレプリント掲載。イベルメクチンを COVID-19 の外来または入院患者に使用することを推奨するのに十分な確実性と質のエビデンスは無いとの結論であった。

(2)米国 Frontline COVID-19 Critical Care Alliance (FLCCC)の Kory らによる 18 件の RCT のメタ分析:2021 年 4 月の American Journal of Therapeutics (AJT)にオンライン掲載¹⁾。イベルメクチンは COVID-19 において死亡率、臨床的な治癒に要する時間、およびウイルス消滅までの時間を統計的に有意に減少させ、発症予防においても有意な効果を示すとの結論であった。

(3)イタリー-San Raffaele 科学研究所の Nardelli らによる 7 件の RCT のメタ分析:2021 年 5 月 8 日の Signa Vitae にオンライン掲載。イベルメクチンによる治療は有意差をもって死亡率を低下させたという結論であった。

(4)インドネシアの Pelita Harapan 大学の Hariyanto らによる 19 件の RCT のメタ分析:2021 年 6 月 6 日の Reviews in Medical Virology にオンライン掲載。イベルメクチンは、有益な効果を示したという結論であった。

(5)英国の British Ivermectin Recommendation Development (BIRD) グループの Bryant らによる 24 件の RCT のメタ分析:2021 年 6 月 19 日の AJT にオンライン掲載²⁾。イベルメクチン投与群は、非投与群に比して死亡の危険性を 62%減少したという結論であった。

(6)米国 Connecticut 大学の Roman らによる 10 件の RCT のメタ分析:2021 年 6 月 28 日の Clinical Infectious Diseases (CID)にオンライン掲載³⁾。イベルメクチンは、軽症患者において、全ての原因による死亡率、入院期間、およびウイルス消失において、プラセボと比較して、減少効果は無かったとの結論であった。

(7)WHO の下部組織 UNITAID の Hill らによる 24 件の臨床試験成績を対象とするメタ分析:2021 年 7 月 6 日の Open Forum Infectious Diseases に最終報告の掲載⁴⁾。イベルメクチン投与により炎症マーカーは減少し、11 件の RCT においては、イベルメクチンは死亡率を 56%減少させたという肯定的な結果であったが、結論は結果を反映したものではなく、メタ分析に採用した試験成績に関する論文の多くが査読を経ていないことと、イベルメクチンの用法・用量が一定ではないことを述べており、WHO はイベルメクチンを COVID-19 の臨床試験にのみ使用することを推奨していることを述べているだけであった。

(8)ドイツ Wurzburg 大学の Popp らによる 14 件の RCT のメタ分析:2021 年 7 月 28 日の Cochrane Database of Systematic Review (CDSR)に発表⁵⁾。イベルメクチンを COVID-19 の予防または治療に使用する事を支持するようなエビデンスは得られなかったと結論付けた。

それら 8 件のメタ分析論文を比較すると、分析に用いられている臨床試験成績論文は全部で 45 報あるが、表 1 に示すように、8 件のメタ分析の全てに採用されている試験は 1 報に過ぎず、7 件に採用されているのは 2 報のみ、6 件で採用されているのは 1 報のみであり、5 件以上で採用されている論文は 11 報に留まっている。その逆に、1 件だけが採用している論文は 16 報あり、2 件だけが採用している論文は 9 報となっている。そのように、解析の対象とする臨床試験が異なっている状況で、イベルメクチンの COVID-19 に対する有効性をメタ分析結果として論じることは、明らかに非科学的である。特に、COVID-19 の臨床症状は、ウイルス感染に特徴的な初期症状から患者の免疫反応が亢進する後期症状に変化する二様性であるので、外来の軽症(mild)患者から集中治療実施中の重篤(critical)患者まで病態には著しい相違があり、病期の異なる患者を対象とする個別の試験の内容は、著しく異なっている。それ故に、メタ分析に供する臨床試験成績論文の選択次第で、結論は全く変わってしまうのである。

医薬品規制当局が新規医薬品の製造販売を承認する審査において、有効性を評価する上で最も重視する資料は複数の実証的な臨床試験成績のメタ分析結果であるとされている。既存医薬品の適応拡大に関する承認審査でも同様であると考えられるが、イベルメクチンの COVID-19 に対する適応拡大に関しては、上記の 8 件のメタ分析において対象とされた臨床試験が互いに相違しており、どのメタ分析結果を審査資料とすべきか判断が難しい。

それらの 8 件のメタ分析の論文の中で、英国 BIRD の Bryant らの AJT に掲載されたメタ分析においては、総計 594 件の臨床試験記録の中から適確と判断された 24 件のランダム化比較試験の成績が対象とされており、情報量が多い上に、医学領

域以外の領域における統計解析の専門家によりその解析が妥当であることが確認されている。なお、このメタ分析の成績は 2021 年 3 月 11 日の Research Square にプレプリントとして最初に報告(21 件の RCT を対象)され、その後内容がアップデート(24 件の RCT を対象)され 6 月 19 日に AJT に掲載されたが、対象に含まれていたエジプトの Elgazzar らの論文が 7 月 13 日に速報掲載誌から撤回されたことに伴い、改めて当該論文の成績を削除したメタ分析を行っている。その再解析の結果は、削除する以前の結論を覆すことが無かったので、その次第を 8 月 27 日の AJT に編集者への書簡の形式で報告している。この Bryant らのメタ分析は、規制当局によるイベルメクチンの COVID-19 への適応拡大の審査において、最も信頼性が高い資料として取り扱われるべきであるが、残念なことに我が国の「新型コロナウイルス感染症診療の手引き」には同論文は引用されていないのである。

Roman らのメタ分析報告

Roman らの CID に掲載されたメタ分析は、英国 Queen Mary 大学の電子工学およびコンピューター科学領域のリスク情報管理を専門とする Neil と Fenton が詳細に解析した上で指摘⁶⁾しているように、その論文の結論がメタ分析の結果を反映していないという致命的な誤りを犯している。Neil らは、Roman らが用いた古典的な統計学的手法に加えて、新たに Bayesian 統計手法を用いて Bryant らのメタ分析の結果と Roman らのメタ分析の結果を比較検討して、Bryant らの結果と結論は正しく、Roman らの結果と結論は誤っていると判断している。

Roman らの論文は、プレプリント作成の時点において常識では考えられないような大きなミスを行っており、指摘に従ってそのミスを訂正していながら、結論の部分の著述を変更していなかったことにより、上述の Neil らが指摘するような、結果を反映していない結論を記述した論文となっているのである。そのミスとは、2021 年 5 月 25 日の medRxiv に掲載されたプレプリントにおいて、最も主要なメタ分析である 5 件の RCT における全原因死亡率に及ぼす効果の解析において、31.9%の情報を占めるイランの Niaee らの試験について、イベルメクチン投与群の成績とプラセボ投与群の成績を逆に記述してしまったのである。その結果、他の 4 件の試験では危険率 (RR) が 0.11~1.00 でイベルメクチン投与群が優れていたのに比して、この 1 件は RR が 6.51 でプラセボ群が優れていることとなり、5 件合算では RR が 1.11 となってしまう、イベルメクチン投与はプラセボと同等という結論を著述してしまったのである。そのプレプリントを見た Niaee から厳しい指摘を受けた Roman らは記述を訂正したところ、5 件合算の RR は 0.37 となり、明らかにイベルメクチン投与の効果が示されたのである。しかし、Roman らは、その結果を反映した結論の訂正を行わなかったために、メタ分析結果と結論が矛盾する非科学的な論文となっていたのである。

ところが、そのような科学的に明らかな矛盾を含む論文が、米国感染症学会の権

威ある機関誌 CID の査読を経て、オンライン掲載されてしまった。その問題を世界の 40 名の医師・科学者が署名入りの公開書状で指摘して、同論文の撤回を要求しているのであるが、CID 編集者はその要求に応じていない現状であり、Roman らの論文を根拠とする誤解を招く (misleading) 論議が未だに罷り通っているのである。

このように世界的な批判を浴びている Roman らのメタ分析論文の誤った結論であるのにも拘わらず、わが国の厚生労働省が公表している「新型コロナウイルス感染症診療の手引き」では、2021 年 6 月 30 日に発行された第 5.2 版において、軽率なことに同論文を引用してしまい、さらに、「最近のメタ解析 (10 のランダム化比較試験を対象) では、イベルメクチンによる治療は標準治療やプラセボと比較して、軽症患者における全死亡、入院期間、ウイルス消失時間を改善させなかったと報告されている」という誤情報を記述してしまった。「診療の手引き」におけるその誤情報は国内における診療現場に混乱を招いており、既に厚生労働大臣が国会の衆議院予算委員会においてイベルメクチンの COVID-19 に対する適応外使用を認める発言をしている状況と齟齬を生じさせていた。しかしながら、その誤りは、11 月 2 日に発行された第 6.0 版において Roman らの誤ったメタ分析論文の引用を取り消し、誤った記述を削除することにより是正された。誤りが是正されたことは喜ばしいのであるが、是正されるまでの 4 か月間は、実際に COVID-19 治療に臨んでいる臨床医たちは誤情報の下に診療に従事していたのであり、誤ったメタ分析論文を引用し誤情報を記述した手引きを作成した担当者には厳しく反省を求める必要があると思われる。

Popp らのコクラン解析

一方、メタ分析を行うために選択された論文次第で結論が大きく変わってしまい、新たなバイアスが生じるという懸念すべき事態の典型例が Popp らにより CDSR に発表されたメタ分析結果である。解析に供する論文を、自らが設定した複数の厳しい条件を付けて選択したために、解析対象は 14 報に限定され、そのうちの 8 報までが盲検性が無いオープン試験となっており、選択による強いバイアスが掛かってしまっている。質の高いメタ分析を行うことを目指して、不確実性を高める要因を含む試験を除外した結果として、解析対象とした試験が他の 7 件のメタ分析と大幅に異なってしまう、論文の“選択”という作為が大きなバイアスとなってしまうのである。同メタ分析において除外した論文の除外理由として、1) イベルメクチンの効果を他の実証されていない治療法と比較した試験、2) イベルメクチンに実証されていない他剤を加えて評価した試験が挙げられているが、これらの除外条件は COVID-19 のパンデミックにおける緊急の医療環境における臨床試験という、実際の医療現場を全く考慮しない机上理論であり、解析者が自らの判断で設けた条件に合致する試験成績のみを解析対象とするバイアスが生じているのである。

臨床試験の遂行において、折角、バイアスを避けるためのランダム化すなわち無

作為化を行っているのにも拘わらず、それらの試験成績を複数集めてメタ分析を行う段階になって、様々な条件を課して解析対象とする試験を選択するという作為が加えられている。無作為であるが故に意味があったものを、選択することにより、作為的でバイアスが掛った無意味な結論が導かれており、Popps らの CDSR に発表された論文のように “pick cherry(良い処取り)” と評されるメタ分析になるのである。

その Popp らのメタ分析の結論が、Bryant らの AJT 誌に掲載されたメタ分析の論文の結論と相違していることについて、Popp らは自らの結論が正しいと主張するために、8月20日の BMJ Evidence-Based Medicine のオンライン記事(Letter)として、Bryant らの論文は「リンゴとオレンジを彩り豊かなフルーツサラダとして供するような比較を行っている」と批判した。すなわち、プラセボ対照の試験と既存薬(ヒドロキシクロロキン)を対照とする試験を区別せずに含めていることや、ビタミン剤やドキシサイクリンなどの併用薬がある試験を含めていることを批判したのである。それに対して、BIRD の Fordham らは9月3日の OSF Preprint に掲載した反論において、Popp らの批判は、彼女らの CDSR に掲載の不整合な解析内容を正当化するものであり、メタ分析の乱用(abuse)であると批判した。また、Bryant らは9月8日に BIRD の声明として BMJ Journal の Popp らの主張は “誤解を招く(misleading)” と反論している。さらに、Popp らのメタ分析は、コクラン自体の倫理性と独立性に疑問を抱かせたという批判があり、この Popp らの論文の結論を WHO や EMA が重視して、イベルメクチンの COVID-19 への使用に反対していることが問題視されている。

Popp らの論文においては、コロンビアで行われた Lopez-Medina らによるランダム化比較試験成績に関する論文を、権威ある米国医師会雑誌 JAMA に査読済みとして掲載されたエビデンスに基づく信頼性が高い試験結果であると評価している。しかしながら、Lopez-Medina らの論文はプロトコル違反およびプラセボに関する度重なる失敗と、関連企業からの資金支援に関する利益相反が問題視されていることに加えて、試験結果と異なる結論を記述しているという問題を含んでおり、世界の研究者から厳しい批判を受けているのである。ところが、この Lopez-Medina らの論文が Popp らのコクラン解析の対象とされているために、WHO、EMA および IDSA のガイドラインではイベルメクチンが COVID-19 に無効であるエビデンスの一つとして用いられており、それらのガイドラインの信頼性を低下させているのである。なお、この Lopez-Medina らによる JAMA 誌に掲載された論文の欠陥については、筆者が本ホームページにおいて、本年4月7日と4月18日に詳細に解説を加えているので参照されたい。

EBM と Real-world Medicine (RWM)

上記の Roman らや Popp らのメタ分析に関わる論議は、従来の、統計解析に基づく新規医薬品の承認審査で合理的であるとする Evidence-based Medicine(EBM)

の考え方に一石を投じるものであり、開発者や治験担当者の思惑によるバイアスの排除という概念に対して、人為的なエビデンスの設定に基づく作為という疑問を抱かせるものである。

上述した世界の研究者が共有するメタ分析資料サイト <https://ivmmeta.com/> における結果が最も情報量が多く、選択によるバイアスが掛かっておらず公正であると考えられるが、医薬品規制当局の視点では、対象とされた 71 件の試験に関する論文のうちの 22 報は査読を受けていない報告であって信憑性に疑問があると批判するのである。そして、40 件はランダム化比較試験の成績ではないのでバイアスが掛かっている可能性があるとして批判し、71 件の試験の全てが小規模な試験であってパワー不足であると批判するのである。信憑性に疑問があり、バイアスが掛かっている可能性があるパワー不足の小規模な試験を、件数だけ多数集めても医薬品の有効性と安全性を評価するための資料とは見なさないという姿勢である。

いささか仰々しい表現かも知れないが、これは、医薬品の評価における EBM(証拠に基づく医学)と RWM(実社会の医学)の真っ向からの衝突であるように思えてならない。換言すると、世界の医薬品規制当局が 1990 年代から綿々と築いてきた医薬品の承認審査における EBM 神話が、2010 年代半ばに興隆してきた RWM または Real-world Evidence(RWE; 現実の証拠)を根拠とする、既存の医薬品の新たな臨床適応に関する評価を阻害している状況における紛糾であると思えるのである。

そもそも EBM という用語は、医薬品の評価のために造られた言葉ではなく、勤に頼りがちであると酷評された 1980 年代の Empiric Therapy(経験的療法)を克服して、臨床検査値や画像診断結果に基づいて医療を行うことを促す目的で造られた用語であり、1992 年にカナダの McMaster 大学の Guyatt らが米国医師会の機関誌である JAMA 誌にガイドラインを公表⁷⁾してから急速に世界に拡がり、医療上の心得となったのである。

ところが、その響きの良い EBM という用語を、米国の医薬品規制当局である FDA が新規医薬品の承認審査の根本理念として流用したのであり、そこで言う“Evidence”とは、基礎実験や臨床試験により人為的に作成される“安全性と有効性を示す証拠(データ)”という固定概念が形成されてしまったのである。その時期は、正に米国・欧州・日本の 3 極が医薬品規制上の調和を図る目的で International Conference on Harmonization(ICH)を構築した時期と重なり、世界の医薬品承認審査においては EBM が必須の用語となったのである。

一方、同じ 1992 年に、英国の国民保健サービス(NHS)の一環として、治療・予防に関する医療技術の評価プロジェクトであるコクラン共同計画(The Cochrane Collaboration)が始まり、無作為化比較試験(RCT)を中心として世界中で実施され

る臨床試験の成績を収集して、その質の評価を行い、統計学的に統合するシステムティック・レビューを行い、その結果を医療関係者や医療政策決定者に EBM 情報として提供することとなった。Cochrane Library として数種類のデータベースが提供されている。

今般の COVID-19 のパンデミックについても、外来・入院患者の治療、診断、院内衛生、集中治療、精神衛生、公衆衛生など様々な観点からの臨床試験が行われているが、ドイツの複数の大学病院が協力して COVID-19 Evidence Ecosystem と称するネットワークを構成し、“Cochrane COVID-19 Study Register (CCSR)” と称するプロジェクトを実施している。その CCSR の一環として行われた Wurzburg 大学の Popp らによるイベルメクチンの 14 件の RCT のメタ分析が、上述のように強いバイアスが掛った解析となってしまう、権威あるコクラン自体の倫理性と独立性に疑問を抱かせることとなったのは残念な次第である。

EBM もコクラン解析も医薬品の真の有効性と安全性を見極める上で、極めて崇高で有力な概念である。しかしながら、そこに科学的ではない余計な思惑が加わると今般のイベルメクチンの COVID-19 に対する臨床試験成績のメタ分析のような、混沌とした状況を招くことになってしまうのであり、実際の医療とはかけ離れた無意味とも言える論議を引き起こすことになるのである。

おわりに

特定の疾患に対する新規医薬品の臨床効果を確認する上で、当該医薬品を被験薬とし、同一薬効の既存薬を対照薬として比較試験を行い、対照薬と同等以上の有効性と安全性が確認された被験薬の製造販売を承認するという、現在の主要な医薬品規制当局の新薬承認審査制度は科学的に妥当なものであり、その審査においては臨床試験成績の統計学的解析は不可欠なものである。そして、その対象とする疾患に関して有効な既存薬が無い場合には、対照薬としてプラセボ(偽薬)を用いるか、または、被験薬の評価に影響を与えないような患者管理(標準ケア)のみを施す無投与対照群との比較を行うことになる。

このような新規医薬品の臨床効果の統計学的な確認方法は、対象とする疾患が高血圧、糖尿病、気管支喘息、認知症などの慢性疾患であって致命的ではなく、対象患者層や原因、症状などを類型化することが可能であり、各種の既存薬が存在するような場合には極めて有効で有用な手法である。ところが、今般の COVID-19 のように急性疾患で致命的であり、病期によって症状が変化し、有効な治療薬が存在しない場合には、医薬品の臨床効果の確認方法としては無効で無用な手法であると言わざるを得ない。

特に、軽症患者の重症化を防ぐためには、早期の治療開始が治療の成否に影響

することを考慮すると、従来の医薬品規制当局が要求していたような、類型化された患者層で、統計学的に有意な結果を得るだけの患者数を確保することは不可能であり、有効な治療法が存在しない状況下に、従来の概念における確認方法を求めることは科学的にも倫理的にも正しい姿勢であるとは言えない。

「Evidence-based medicine; EBM」を何と訳すか、「科学的根拠に基づく医療」であるが、最近の考え方では、「最善の根拠」を基にして、「臨床家の専門性(熟練、技能)」、「患者の希望・価値観」、「(個々の)臨床の状況」を考え併せて、より良い医療を目指そうとするものであり、決して専門性を否定して、「根拠」となる研究論文だけを頼りとするものではないとされている。従来、エビデンスを“造り出す”ため、「ランダム化比較試験」、「コホート試験」、「症例対照研究」、「記述的研究」を基にして、信頼度の程度を「エビデンスレベル」としてランク付けしてきたのであるが、その考え方が行き過ぎであり、医療現場の医師の経験則を軽視したり排除したりする風潮が主になったことを是正するために、「医療の現場で得られるエビデンス (Real-world evidence: RWE)」を活かした医薬品の承認審査が求められている。

筆者は、この 40 年間余りにわたって世界の感染症専門医と共に有効で安全な新規抗感染症薬の開発研究に携わってきているが、それらの医師は誰もが患者の治療に真摯に取り組んでおり、疾患の完治に向けて最善の努力を惜しまないのである。そのような医師たちは、常に最も有効で安全な治療薬を求めており、無効な医薬品や副作用が懸念される医薬品を治療に用いることは無いのである。もし、イベルメクチンが COVID-19 に無効であって、好ましくない副作用を生じる医薬品であるならば、すぐに使用が中止されて、論文を著述するほどの症例は蓄積されないはずである。

今日までに、イベルメクチンを COVID-19 の治療に用いるために、37 か国における 138 件の臨床試験が世界の公設機関に登録されてきているが、そのうちの 63 件 (45.7%) は検証を目的とする第 3 相試験である。当然のことながら、第 3 相試験を実施する前には、イベルメクチンを COVID-19 患者や濃厚接触者に投与する探索的な試験が行われて、手応えと肯定的な成績を得ているはずである。文頭に述べた世界の研究者が共有するリアルタイムメタ分析サイト <https://ivmmeta.com/> に掲載されている 71 件の試験成績に基づくならば、イベルメクチンが COVID-19 に有効であると誤認する可能性は 1,950 億分の 1 ということであるので、世界の医薬品規制当局がイベルメクチンの COVID-19 への臨床適応を早期に承認し、パンデミックが一日でも早く沈静化することを期待する次第である。

[参考文献]

1) Kory P, Meduri GU, Varon J, Iglesias J, Marik PE. Review of the emergence demonstrating the efficacy of ivermectin in the prophylaxis and treatment of

COVID-19. *Am J Ther.* 2021; 28(3): e299-318

2) Bryant A, Lawrie TA, Dowswell T, Fordham EJ, Mitchell S, Hill SR, et al. Ivermectin for prevention and treatment of COVID-19 infection: A systematic review, meta-analysis, and trial sequential analysis to inform clinical guidelines. *Am J Ther.* 2021; 28(4): e434-60

3) Roman YM, Burela PA, Pasupuleti V, Picoya A, Vidal JE, Hernandez AV. Ivermectin for the treatment of coronavirus disease 2019: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Clin Infect Dis.* Online published: 28 June 2021: <https://doi.org/10.1093/cid/ciab591>

4) Hill A, Garratt A, Levi J, Falconer J, Ellis L, McCann K, et al. Meta-analysis of randomized trials of ivermectin to treat SARS-CoV-2 infection. *Open Forum Infect Dis.* 2021; 8(11): ofab358

5) Popp M, Stegemann M, Metzendorf M-I, Gould S, Kranke P, Maybohm P, et al. Ivermectin for preventing and treating COVID-19. *Cochrane Database Sys Rev.* 2021; Issue 7. Art. No. CD015017.

6) Neil M, Fenton N. Bayesian hypothesis testing and hierarchical modeling of ivermectin effectiveness. *Am J Ther.* 2021; 28(5): e576-9

7) Guyatt G, Cairns J, Churchill D, et al. Evidence-based medicine, a new approach to teaching the practice of medicine. *J Am Med Assoc.* 1992; 268(17): 2420-5

表 1. メタ分析に採用のイベルメクチンの COVID-19 に対する臨床試験

筆頭著者 (国名)	試験様式	試験対象	比較対象	論文査読
【8 件のメタ分析全てに採用】				
Ahmed (バングラデシュ)	DB-RCT	軽症～中等症 (入院)	プラセボ	査読済
【7 件のメタ分析に採用】				
Niaee (イラン)	DB-RCT	軽症～重症 (入院)	プラセボ	プレプリント
Podder (バングラデシュ)	OL-RCT	軽症～中等症 (外来)	標準療法	査読済
【6 件のメタ分析に採用】				
Mahmud (バングラデシュ)	DB-RCT	軽症～中等症 (外来/入院)	プラセボ	査読済
【5 件のメタ分析に採用】				
Chaccour (スペイン)	DB-RCT	軽症 (外来)	プラセボ	査読済
Elgazzar (エジプト)	OL-RCT	軽症～重症 (入院)	HCQ	プレプリント
Hashim (イラク)	SB-RCT	軽症～重篤 (入院)	標準療法	査読済
Lopez-Medina (コロンビア)	DB-RCT	軽症 (在宅；電話調査)	プラセボ	査読済
Okumus (トルコ)	OL-RCT	重症 (入院)	標準療法	査読済
Ravikirti (インド)	DB-RCT	軽症～中等症 (外来/入院)	プラセボ	査読済
Shoumann (エジプト)	OL-RCT	発症予防	なし	プレプリント
【4 件のメタ分析に採用】				
Babalola (ナイジェリア)	DB-RCT	軽症～中等症 (外来/入院)	抗 HIV 薬	査読済
Chowdhury (バングラデシュ)	RCT	軽症 (外来)	HCQ+AZM	査読済
Gonzalez (メキシコ)	DB-RCT	軽症～重症 (入院)	プラセボ	プレプリント
Krolewiecki (アルゼンチン)	OL-RCT	軽症～中等症 (入院)	標準療法	査読済
Mohan (インド)	DB-RCT	軽症～中等症 (入院)	プラセボ	査読済

その他、3 件に採用の 4 論文、2 件に採用の 9 論文、1 件のみに採用の 16 論文があり、合計で 45 論文が 8 件のメタ分析に採用されている [2021 年 12 月 20 日現在]