

イベルメクチン — COVID-19 パンデミックを世界的に解決する可能性

[IVERMECTIN: A POTENTIAL GLOBAL SOLUTION TO THE COVID -19 PANDEMIC]

Front Line Covid-19 Critical Care Alliance : 2020 年 10 月 31 日

最近、非常に多くの COVID-19 療法の治験に基づいて、レムデシビル、ヒドロキシクロロキン、ロピナビル/リトナビル、インターフェロン、回復期血漿、トシリズマブおよびモノクローナル抗体療法の何らかの役割が本質的に排除されるような否定的な結果が発表^{1~6)} されています。1 年後には、効果的な治療法として“実証された”と見なすことができる唯一の COVID-19 療法は、中等症から重症の患者におけるコルチコステロイドの使用⁷⁾ ということになるでしょう。

2020 年 3 月以来、私たちの専門家パネルである、Paul Marik 教授が率いる Front Line Covid-19 Critical Care Alliance は、私たちの“MATH+ Hospital Treatment プロトコル”を継続的に進展させ最新状態の維持を確実にする目的として、COVID-19 に関して急速に出現している基礎科学的、橋渡しのおよび臨床的なデータを継続的にレビューしてきました。2020 年 10 月 28 日時点での、多数の公開済みおよび未公開の治験に関する増加しつつある最近報告されたデータに基づいて、私たちはイベルメクチンという薬が、それは抗ウイルス活性^{8~16)} および抗炎症作用を有することがよく知られている抗寄生虫薬ですが、COVID-19 に対して感銘深い活性を示すと結論付けました。これらのデータに基づいて、私たちは COVID-19 に対する新規な予防と早期治療プロトコルを考案し、これを“I-MASK+ プロトコル”と名付けましたが、そのプロトコルはパンデミックに対する世界的な解決策として役立つ可能性があるかと私たちは信じています。この結論を裏付ける根拠は、イベルメクチンが以下の効果を示すことである：

1. SARS-CoV-2 複製を阻害し、感染細胞培養で 48 時間までにほぼすべてのウイルス物質が存在しなくなる¹⁷⁾
2. 感染した患者の世帯員における COVID-19 感染の伝播と発症を防ぐ^{18、19)}
3. 症状の早期に治療された軽症から中等症の患者の回復を早め、悪化を防ぐ^{20~25)}
4. 入院患者の回復を早め、ICU 入室と死亡を回避する^{25、26)}
5. 住民全体に配布され使用されている地域において、致死率の大幅な低下を導く^{27、28)}

同様に、グローバルな医療的介入としての可能性がある役割を支持するイベルメクチンの重要な特徴は、FDA が承認しており、安価で、配合が容易で、忍容性が高く、優れた安全性プロファイルを有しており、長い使用歴がある²⁹⁾ ということです。さらに、この薬は活性の持続時間が長く、予防薬として週に 1 回の服用で済み、治療薬として 2 日間で 4~6 回投与で済むという特徴があります。あるデータは、市民のかなりの割合が週に 1~2 回服用することにより、住民全体の保護と伝播の減少につながる可能性があることを示唆¹⁹⁾ し

ていますが、それは、まだとらえどころのない、広く疑わしいワクチンよりも、達成が容易で、効果的で、安価な方法です。

COVID-19 におけるイベルメクチン療法の生理学的効果を示す上記の研究は、すべて以下に参照されています。今月初めに **Juan Chamie** 博士が pre-print サーバー **Researchgate** に投稿した、ある研究は特に注目するに値します。それは、ペルーにおける効果的な住民全体に対する医療的介入としてのイベルメクチンをサポートする、大量の実世界の疫学データの分析結果^{2 7)} です。

その研究は、ペルー保健省が COVID-19 患者の治療のためイベルメクチン投与を推奨し、数十万回分の広範な配布を決定する前後のペルーの 8 つの地域間の人口死亡率データを提供しています。下に掲げる図 1 は、イベルメクチンの広範な配布が開始された後の 60 歳以上の患者の劇的で時間的に関連する死亡者の減少を表していますが、イベルメクチン配布開始日の相違に応じた、パンデミックの中で複数の地域における異なる時間で見られた反応が見られます。60 歳以上の患者のみに焦点を当てることにより、その分析は、健康で若い人の感染症の増加によって引き起こされる可能性がある死亡率の交絡減少を除外しています。

〔図 1〕 超過死亡／人口および COVID-19 症例／人口（60 歳以上の人口に拠る）

Figure 1 Excess of deaths/population & COVID-19 cases/population (on population older than 60)

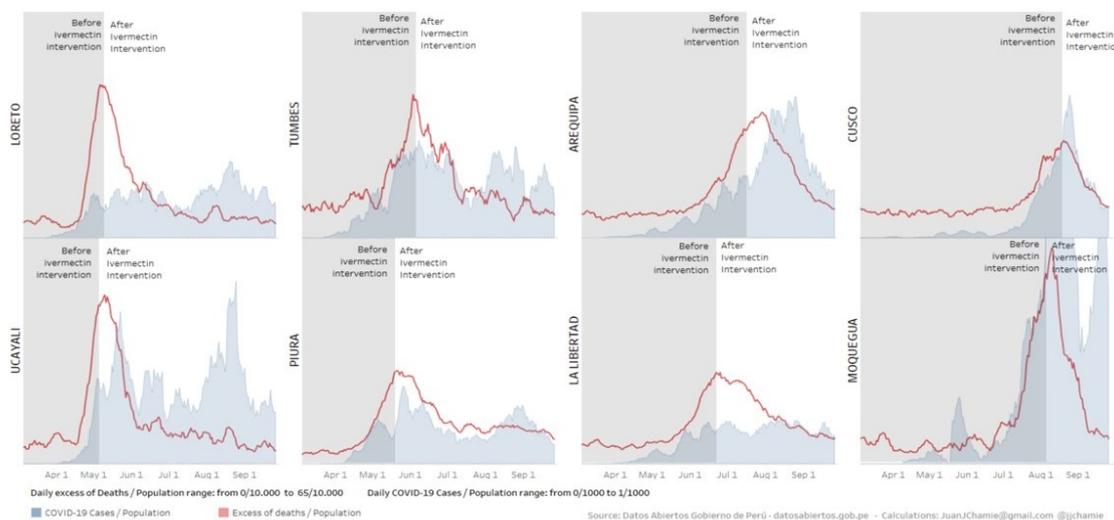
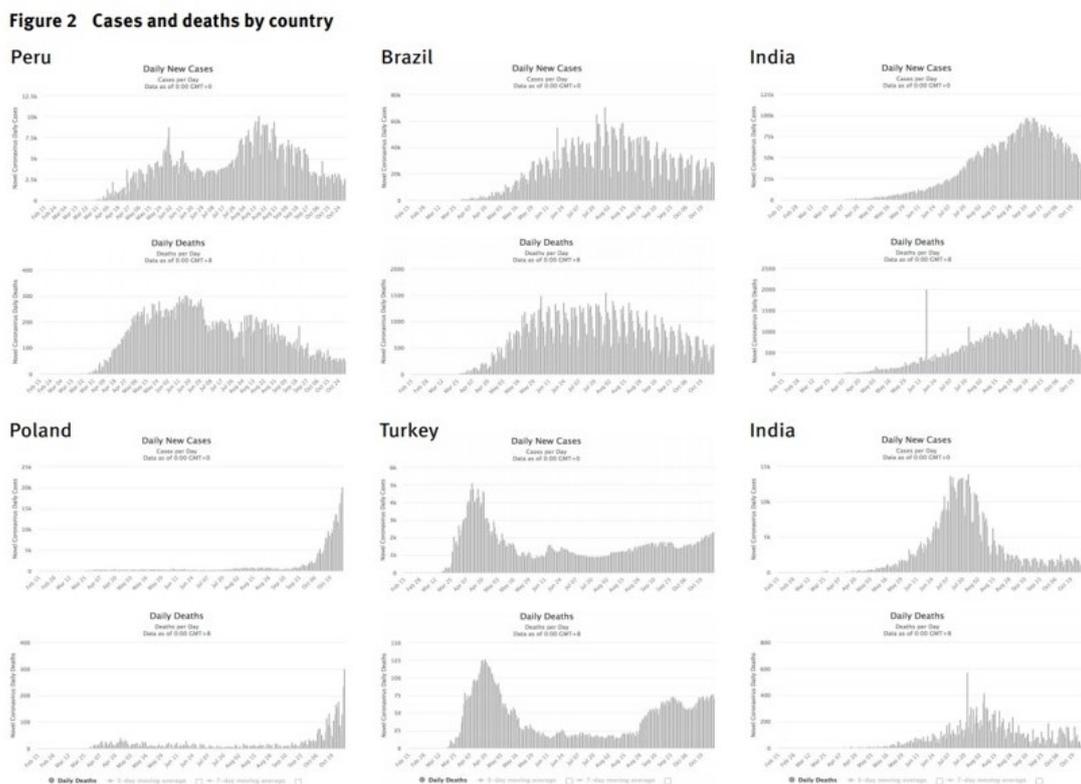


図 1 に示すデータの裏付けとして、私たちのグループは、ペルーを含めて **Worldometer COVID-19 グローバルデータサイト**^{3 0)} の中で引用頻度の高い数か国から症例数と死亡率を引き出しました。上記の図 2 にあるペルーのデータは、同様の影響を反映しています。つまり、症例の各「スパイク」と相関する死亡の「ミラーリングされた」増加が明らかである他の国と比較して、ペルーでは、8 月上旬から 9 月中旬にかけて症例数が大幅に増加してい

るのに相関する代わりに、最初はプラトー、次に死亡率の着実に減少し、大きなスパイクの始まりにおいてすら、死亡率はパンデミック前のレベルに近づいています。

〔図 2〕 国別症例数および死亡者数



ブラジルにおける同様の「自然実験」では、いくつかの大都市がイベルメクチンを含む「在宅治療キット」を市民に対して広く配布することを決定し、イタジャイ市では全市民（約 20 万人）にイベルメクチンの提供を提案したところ約 12 万人が受け入れました。5 月には、マカパの大都市は、危険にさらされている人、またはキャリアと接触した可能性のある患者を対象として、イベルメクチンとアジスロマイシンにより治療することを選択しました。人口 100 万人のナタール市は、COVID-19 治療および医療スタッフの予防のためにイベルメクチン推奨し、当初の法的抵抗の後に、100 万回分が配布されました²⁸⁾。

そのデータは、ブラジル政府の公式サイト (<https://covid.saude.gov.br/>) および全国プレスコンソーシアムからの 9 月 14 日のものであり、表は 8 月中旬と比較した 9 月中旬のデータを示しています（ほとんどは、7 月中にイベルメクチンが投与されました）。表中に太字で示した地域は、イベルメクチンが配布されている主要都市であり、その他は配布されていない近隣地域です。

[表 1 ブラジルの近隣地区における死亡率の変化]

(太字の地域は市民にイベルメクチンを配布した主要都市が含まれており、細字は配布されていない地域を示す)

Table 1 Change in death rates among neighboring regions in Brazil
(bolded regions contained a major city that distributed Ivermectin to its citizens, the unbolded regions did not)

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

上記の死亡率の低下に加えて、都市の症例数もイベルメクチンが配布されていない近隣の地域と比較して下に示すように減少しました

[表 2 イベルメクチン配布プログラムがあるブラジルの都市の症例数]

(太字の都市ではイベルメクチンが配布されており、同じ地域の配布されていない隣接都市を下に掲げてある)

Table 2 Case count decreases in Brazilian cities with ivermectin distribution programs
(bolded cities distributed ivermectin, neighboring cities in same region without distribution programs listed below)

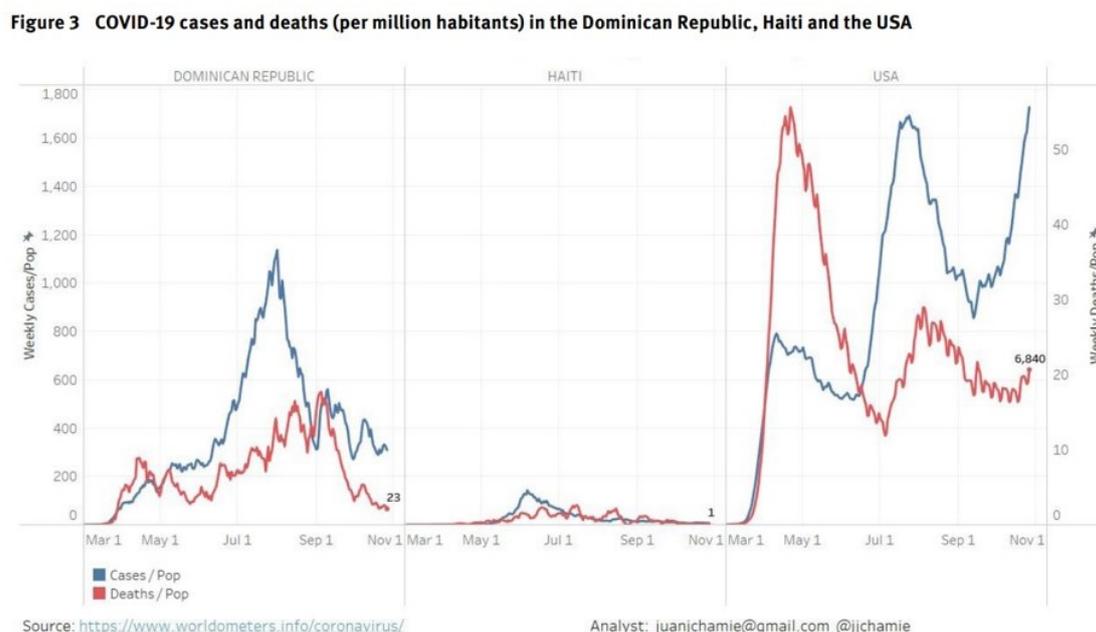
REGION	CONFIRMED NEW CASES/MONTH	JUNE	JULY	AUGUST	POPULATION 2020 (1000)	% AUGUST VS. JUNE/JULY
South	Itajaí	2123	2854	998	223	40%
	Chapecó	1760	1754	1405	224	80%
North	Macapá	7966	2481	2370	503	45%
	Ananindeua	1520	1521	1014	535	67%
North East	Natal	9009	7554	1590	890	19%
	João Pessoa	9437	7963	5384	817	62%

ハイチという国は、リンパ系フィラリア症を予防するためにイベルメクチンを年間 120 万人に配布する国家プログラムを持っているという点で、別の興味深い事例を提示しています。図 3 では、ハイチにおける症例数と死亡率（中央セクション）は、その隣国であるドミニカ共和国および米国と比較しています。

このプログラムに関する CDC のウェブサイトから：「CDC とパートナーは、LF を排除するためにハイチを支援してきたが、昨年来、首都ポルトープランスでは治療を受けた人々の数が劇的に増加して 60 万人に達し、この 5 年以上の期間の中で初めて、65% の大量薬物

投与目標を達成した。CDCの専門家は、地域の関与と薬の配布を改善するためにコミュニティレベルの計画に取り組み、薬物が必要としている人々に到達していることを確認するためのリアルタイム追跡を行っている。」

〔図3〕ドミニカ共和国、ハイチおよび米国のCOVID-19症例数および死亡者数（人口100万対）

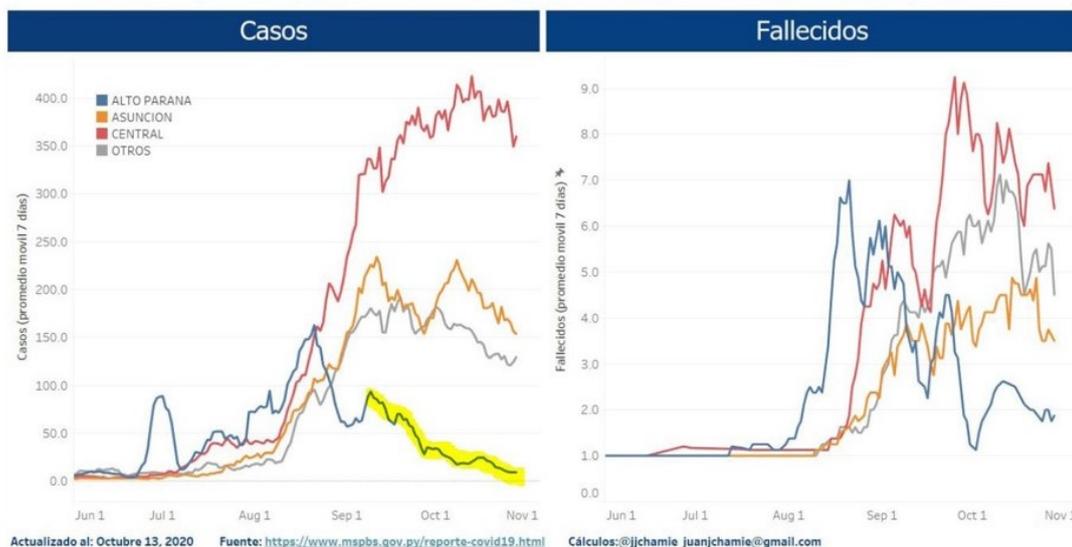


同様の人口全体にわたる減少は、パラグアイからのデータを用いた図4でも見られますが、アルタパラナ州政府が9月初旬からイベルメクチン配布「駆虫」プログラムを開始した後（どうやら、コロナウイルス治療のためのイベルメクチン使用に反対した国立保健省からの叱責を避けるために装った）、彼らは9月初旬に30,000箱のイベルメクチンを配布しました。10月15日には、州知事は州に残っている症例はほとんどないと宣言しました。

上で引用した多数のランダム化および観察試験も、メタアナリシスを使用して調べることができます。この技術を用いると一貫性があり、再現性のある死亡率改善の要約をランダム化と観察の両方の中で見出すことができますが、そこでは図5に示されるように、両方の試験セットがイベルメクチン治療を支持するような高度な統計的有意性に達していません。

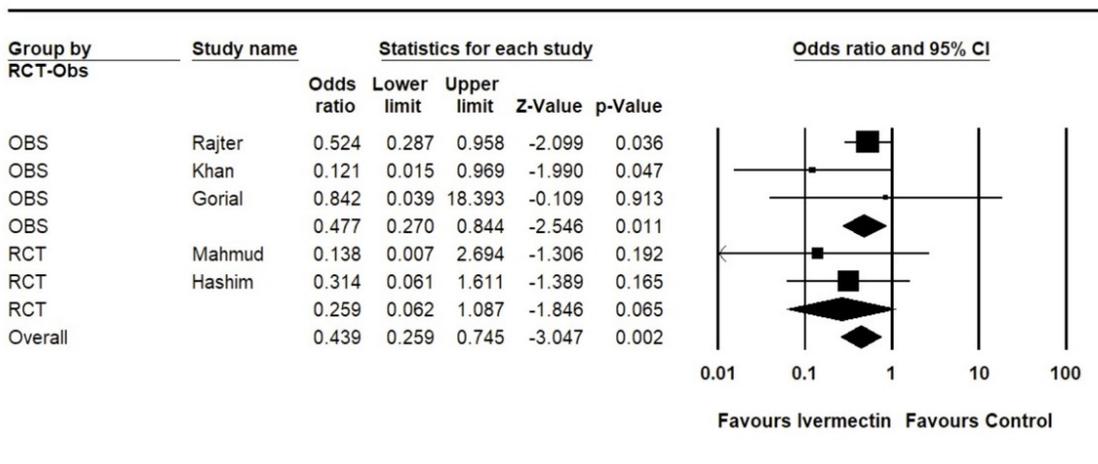
[図 4] パラグアイにおける COVID-19 – 最も影響を受けた部門

Figure 4 COVID-19 in Paraguay – most affected departments



[図 5] イベルメクチンの臨床試験のメタアナリシス

Figure 5 Meta-analysis of Ivermectin clinical studies



結論として、今日までの *in vitro*、動物、臨床、および実世界の疫学的証拠に基づいて、私たちは、イベルメクチンは、その非常に強力な抗ウイルスおよび抗炎症活性に拠り、その予防機能によって感染率を劇的に低下させるだけでなく、また、軽症および中等症、さらには重症においても、罹患率と死亡率の両方を減らすことができる医療的介入として、極めて効果的な COVID-19 パンデミックのグローバル解決策と見なされるべきであると思います。

Front Line COVID-19 Critical Care Alliance

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

G. Umberto Meduri MD, Professor of Medicine, University of Tennessee

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

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

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

Howard Kornfeld, MD, Medical Director, Recovery Without Walls

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

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

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

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

I-MASK+ および MATH+

2020年3月、Front Line Covid-19 Critical Care Allianceは、入院患者に使用するための、早期開始に重点を置いた「COVID-19に対するMATH+病院治療プロトコル」を開発しました — あなたは、そのプロトコルの有効性とMATH+プロトコル自体の詳細な説明（数種類の言語に拠る）がなされている、私たちの「COVID-19およびMATH+に関する科学的レビュー」をwww.flccc.net/math-hospital-treatmentにおいて見つけるでしょう

2020年10月、FLCCCアライアンスは、イベルメクチンの使用を中心とする「COVID-19に対するI-MASK+予防および早期外来患者治療プロトコル」を開発しました — そのI-MASK+プロトコルはwww.flccc.net/flccc-ivermectin-protocolからダウンロードできます。

References

1. Hermine O, Mariette X, Tharaux PL, et al. Effect of Tocilizumab vs Usual Care in Adults Hospitalized With COVID-19 and Moderate or Severe Pneumonia: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Intern Med.* 2020.
2. Salvarani C, Dolci G, Massari M, et al. Effect of Tocilizumab vs Standard Care on Clinical Worsening in Patients Hospitalized With COVID-19 Pneumonia: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Intern Med.* 2020.
3. Pan H, Peto R, Karim QA, et al. Repurposed antiviral drugs for COVID-19 –interim WHO SOLIDARITY trial results. *medRxiv* 2020:2020.10.15.20209817. doi: 10.1101/2020.10.15.20209817
4. Agarwal A, Mukherjee A, Kumar G, et al. Convalescent plasma in the management of moderate covid-19 in adults in India: open label phase II multicentre randomised

- controlled trial (PLACID Trial). *BMJ*. 2020;371:m3939.
5. Lilly. Lilly Statement Regarding NIH's ACTIV-3 Clinical Trial. 2020; <https://www.lilly.com/news/stories/statement-activ3-clinical-trial-nih-covid19>.
 6. Rosas I, Bräu N, Waters M, et al. Tocilizumab in Hospitalized Patients With COVID-19 Pneumonia. *medRxiv*. 2020.
 7. World Health Organization. Corticosteroids for COVID-19. 2020. <https://www.who.int/publications/i/item/WHO-2019-nCoV-Corticosteroids-2020.1>
 8. Atkinson SC, Audsley MD, Lieu KG, et al. Recognition by host nuclear transport proteins drives disorder-to-order transition in Hendra virus V. *Scientific Reports*. 2018;8(1):358.
 9. Yang SNY, Atkinson SC, Wang C, et al. The broad spectrum antiviral ivermectin targets the host nuclear transport importin α/β heterodimer. *Antiviral Research*. 2020;177:104760.
 10. Götz V, Magar L, Dornfeld D, et al. Influenza A viruses escape from MxA restriction at the expense of efficient nuclear vRNP import. *Scientific Reports*. 2016;6(1):23138.
 11. Lv C, Liu W, Wang B, et al. Ivermectin inhibits DNA polymerase UL42 of pseudorabies virus entrance into the nucleus and proliferation of the virus in vitro and vivo. *Antiviral Research*. 2018;159:55-62.
 12. Mastrangelo E, Pezzullo M, De Burghgraeve T, et al. Ivermectin is a potent inhibitor of flavivirus replication specifically targeting NS3 helicase activity: new prospects for an old drug. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*. 2012;67(8):1884-1894.
 13. Tay MYF, Fraser JE, Chan WKK, et al. Nuclear localization of dengue virus (DENV) 1–4 non-structural protein 5; protection against all 4 DENV serotypes by the inhibitor Ivermectin. *Antiviral Research*. 2013;99(3):301-306.
 14. Varghese FS, Kaukinen P, Gläsker S, et al. Discovery of berberine, abamectin and ivermectin as antivirals against chikungunya and other alphaviruses. *Antiviral Research*. 2016;126:117-124.
 15. Wagstaff Kylie M, Sivakumaran H, Heaton Steven M, Harrich D, Jans David A. Ivermectin is a specific inhibitor of importin α/β -mediated nuclear import able to inhibit replication of HIV-1 and dengue virus. *Biochemical Journal*. 2012;443(3):851-856.
 16. King CR, Tessier TM, Dodge MJ, Weinberg JB, Mymryk JS. Inhibition of Human Adenovirus Replication by the Importin α/β Nuclear Import Inhibitor Ivermectin. *Journal of Virology*. 2020;94.
 17. Caly L, Druce JD, Catton MG, Jans DA, Wagstaff KM. The FDA-approved drug ivermectin inhibits the replication of SARS-CoV-2 in vitro. *Antiviral Res*.

- 2020;178:104787.
18. H C. Usefulness of Topical Ivermectin and Carrageenan to Prevent Contagion of COVID-19 (IVERCAR). ClinicalTrials.gov 2020; <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04425850>.
 19. Shouman W. Use of Ivermectin as a Prophylactic Option in Asymptomatic Family Close Contact for Patient with COVID-19. ClinicalTrials.gov. 2020.
 20. Robin RC, Alam RF, Saber S, Bhiuyan E, Murshed R, Alam MT. A Case Series of 100 COVID-19 Positive Patients Treated with Combination of Ivermectin and Doxycycline. Journal of Bangladesh College of Physicians and Surgeons. 2020;10-15.
 21. Carvallo HE, Hirsch RR, Farinella ME. Safety and Efficacy of the Combined use of Ivermectin, dexamethasone, enoxaparin, and aspirin. medRxiv. 2020.
 22. Reaz Mahmud. Clinical Trial of Ivermectin Plus doxycycline for the treatment of COVID-19 Infection. ClinicalTrials.Gov. 2020.
 23. Khan MSI, Khan MSI, Debnath CR, et al. Ivermectin Treatment May Improve the Prognosis of Patients With COVID-19. Archivos de Bronconeumología. 2020.
 24. Gorial FI, Mashhadani S, Sayaly HM, et al. Effectiveness of Ivermectin as add-on Therapy in COVID-19 Management (Pilot Trial). medRxiv. 2020.
 25. Hashim HA, Maulood MF, Rasheed AM, Fatak DF, Kabah KK, Abdulmir AS. Controlled randomized clinical trial on using Ivermectin with Doxycycline for treating COVID-19 patients in Baghdad, Iraq. medRxiv. 2020.
 26. Rajter JC, Sherman MS, Fattah N, Vogel F, Sacks J, Rajter JJ. Use of Ivermectin is Associated with Lower Mortality in Hospitalized Patients with COVID-19 (ICON study). Chest. 2020.
 27. Chamie J. Real-World Evidence: The Case of Peru. Causality between Ivermectin and COVID-19 Infection Fatality Rate. 2020.
 28. Connel A. An Old Drug Tackles New Tricks: Ivermectin Treatment in Three Brazilian Towns. 2020; <https://www.trialsitenews.com/an-old-drug-tackles-new-tricks-ivermectin-treatment-in-three-brazilian-towns/>.
 29. Kircik LH et al. Over 25 years of Clinical Experience with Ivermectin: An overview of safety for an increasing number of indications. J Drugs Dermatology. 2016; Mar;15(3):325-32.
 30. Worldometer. Coronavirus Update Live. 2020; <https://www.worldometers.info/coronavirus/#countries>.