

〔掲載〕

medRxiv preprint doi: <https://doi.org/10.1101/2020.06.06.20124461> (June 9, 2020)

〔論文タイトル〕

ICON (COVID-19 における ivermectin) スタディ : COVID-19 による入院患者において ivermectin 使用は死亡率の低下に関連する

[ICON (Ivermectin in COvid Nineteen) study: Use of Ivermectin is Associated with Lower Mortality in Hospitalized Patients with COVID19]

〔著者・所属〕

Juliana Cepelowicz Rajter, M.D. ¹⁾, Michael S. Sherman, M.D. ²⁾, Naaz Fatteh, M.D. ¹⁾, Fabio Vogel, Pharm. D. , BCPS ¹⁾, Jamie Sacks, Pharm. D. ¹⁾, Jean-Jacques Rajter, M.D. ^{1,3)}

¹⁾ Broward Health Medical Center, Fort Lauderdale, FL, ²⁾ Drexel University College of Medicine, ³⁾ Florida International University

Corresponding author: Jean-Jacques Rajter, MD covid19@pscflorida.com

〔要旨〕

重要性: 今日まで、SARS-CoV-2 感染患者の生存率を改善するような治療法は示されていない。Ivermectin は試験管内では SARS-CoV-2 の複製を阻害することが示されているが、臨床的な反応については今までに示されていない。

目的: Ivermectin が COVID-19 による入院患者において死亡率の低下に関連するかを判定する。

デザインと設定: 南フロリダに所在の 4 つの Broward Health 関連病院に SARS-CoV-2 感染が確認されて入院した連続する患者における後ろ向きコホート研究。組み入れ期間は 2020 年 3 月 15 日～5 月 11 日の間。全ての成績の追跡調査は 2020 年 5 月 19 日に行った。

参加者: SARS-CoV-2 感染と確認された 280 名の患者〔平均年齢 59.6 歳 (SD 17.9), 女性は 45.4%〕について調査したが、その中の 173 名は ivermectin 治療が行われ、107 名は通常の治療が行われていた。27 名の患者は、複数回の入院、入院中の COVID-19 確定診断の欠如、18 歳未満、妊娠、または精神病による隔離等の理由で調査から除外した。

暴露: 患者は、入院中の如何なる時間にでも少なくとも 1 回の ivermectin 投与を受けたか否かにより 2 つの治療群に分けた。治療法の決定は担当医の裁量に拠った。スタディに組み入れの時点で、吸入酸素濃度 (FiO₂) $\geq 50\%$ であるか、または非侵襲性／侵襲性の人工呼吸器が必要である場合を、重篤な肺病変ありとした。

主な成績と評価：主要評価基準は入院中の全死因死亡率とした。副次評価基準は、重篤な肺病変のある患者群の死亡率および侵襲性の人工呼吸器を必要とする患者の抜管率とした。

結果：単変量解析により Ivermectin 群の方の死亡率が低いことが示された(25.2%対 15.0%, オッズ比 0.52, 95%CI 0.29-0.96, P=.03)。重篤な肺病変のある 75 名の患者における死亡率も ivermectin 治療群で低かった(38.8%対 80.7%, オッズ比 0.15, CI 0.05-0.47, P=.001) が、抜管率において有意差は認められなかった[36.1%対 15.4%, オッズ比 3.11 (0.88-11.00), p=.07]。群間差と死亡リスクの補正後の死亡率の差異は全体においても有意差があるままであった(オッズ比 0.27, CI 0.09-0.85, p=.03, HR 0.37, CI 0.19-0.71, p=.03)。

結論と関連性：Ivermectin は COVID-19 治療、特に高濃度の吸入酸素か人工呼吸器に拠る補助を必要とする患者の治療における死亡率の低下に関連している。そのような知見は、確認のための無作為化比較臨床試験が必要である。

〔イントロダクション〕

CDC は、2020 年 5 月 24 日現在で、米国及び領土において少なくとも 1,639,099 人の感染確認者のうちの 10 万人近くが COVID-19 で死亡したと記録した。COVID-19 は、予防と治療において、有効な療法を探し出す上で、前例のない挑戦の様相を呈している。現在、疾患が確認されている患者における生存成績を改善する可能性のあるような、如何なる治療法も無作為化比較試験に基づくエビデンスが得られていない。

1970 年代後半に ivermectin は寄生性感染症を治療する新しいクラスの薬剤として開発された。当初は獣医療に用いられたが、間もなくヒト用としても安全で有効であることが判明した。同薬は、世界的な医薬品贈与プログラムの一部として、全世界の数百万という人々のオンコセリカ症とリンパ性フィラリア症の治療に成功裏に使用されている。過去 30 年にわたって、約 37 億ドーズの ivermectin が世界的な集団薬剤投与キャンペーンにより配布されてきている。現在では、幾つかの国で、ivermectin はオンコセリカ症、リンパ性フィラリア症、糞線虫症および疥癬を治療するためにヒト用の使用が承認されている¹⁾。

Ivermectin は、HIV、デング、インフルエンザおよびジカウイルスを含む広範囲のウイルスに対して試験管内で活性を示すことから、治療の選択肢の一つとして以前より研究されてきた^{2, 3)}。Wagstaff らの最近の研究によると、ivermectin は試験管内で SARS-CoV-2 の強力な阻害剤であり、48 時間後にウイルス RNA を 99.8%減少させた⁴⁾。しかしながら、ヒトの SARS-CoV-2 感染における ivermectin の in vivo 効果は今までに報告はない。

〔方法〕

患者

南フロリダ所在の 4 つの Broward Health 関連病院に順に連続して入院した患者であって、このスタディの調査中に SARS-CoV-2 感染が検査で確認された者。確認された症例のリス

トは疫学部門から提供された。症例採用期間は 2020 年 3 月 15 日より 5 月 11 日の間である。確認検査は、FDA が Emergency Use Authorization として規定している SARSCoV-2 RNA を検出する COVID-19 分子検査法を用いる鼻咽頭スワブで行った。IRB からの要請に従い、18 歳未満、妊娠中または精神疾患で隔離されている患者はデータ収集から除外した。両方の群に振り分けた患者の中で、2 回以上の別々の登録がなされている者も除外した。

試験の手順

それぞれの患者の臨床記録は、著者のうちの 4 名により要約化され、その全てのデータは指導的著者による見直しと確認が行われた。基礎的なデータは、ivermectin 投与群はその投与時、通常治療群の中の hydroxychloroquine 投与群はその投与時、非投与群は試験に登録時に収集した。試験群を記述し群間の交絡因子を明らかにするために、COVID-19 テスト結果、患者の人口統計学的特質、既存の共存疾患状況、バイタルサイン、胸部映像、臨床検査値、azithromycin 併用の有無を含めて hydroxychloroquine 投与などの情報を収集した。肺病変の重篤度は治療開始時 (“onset”=発病) に評価し、“重篤”と“重篤ではない”とに分類した。吸入酸素濃度 (FiO₂) を 50%以上、経鼻高流量酸素、非侵襲性人工呼吸、または挿管及び人工呼吸器を必要とする患者を重篤な肺病変を有するとみなした。“重篤ではない”という判断基準は、放射線検査または臨床検査結果に拘わらず、補助的な酸素投与を必要としないか、又は“低い FiO₂” (例えば、Venturi マスクで設定酸素濃度 40%以下、または低流量の鼻カニューレ) を必要とする者とした。

患者は、入院中の時期を問わずに ivermectin の投与を受けたか否かにより 2 群に分類した。Ivermectin 群は、通常の臨床治療に加えて、少なくとも 1 回以上 ivermectin の 200 μ g/kg の経口投与を受けた患者とした。Ivermectin, hydroxychloroquine, azithromycin または他の医薬品の処方担当医が随意に決定したが、それらの使用に関しては病院のガイドラインを制定し、また、hydroxychloroquine 投与患者には心機能 QT モニタリングを行うというガイドラインも制定した。酸素投与と人工呼吸では、通常の管理を行った。

成果

第一義的な成果は全例における入院中の死亡率とした。生きて退院した患者または治療を終えて高度看護施設への転院を待っている患者を“生存”とみなした。後者の場合には、24 時間以上の間隔をあけて 2 回連続して採取した鼻咽頭スワブ試料が SARS-CoV-2 陰性であることが高度看護施設への受け入れの要件となっていた。

第二義の成果は重篤な肺病変がある患者群における死亡率、人工呼吸器の使用が必要であった患者における抜管率、及び入院期間の長さとした。

統計解析

第一義の死亡率という成果に係る単変量解析と治療群間の比較は Student t test または適切である場合は連続変数について Mann-Whitney の U test、およびカテゴリー変数につい

て Pearson の Chi Square test を用いて解析した。中央値の差を 95%信頼区間をもって推定するためには Hodges-Lehman 法を用いた。

交絡因子および群間の差を調整するために、ステップワイズ二項ロジスティック回帰法による多変量解析を行った。解析に用いた患者変数は、年齢、性別、糖尿病・慢性肺疾患・心臓循環器疾患・高血圧等の併発疾患、喫煙歴、肺病変の重篤度、BMI、末梢白血球数、リンパ球絶対数、および hydroxychloroquine と azithromycin の使用であり、それらは我々のデータの中の二変量相関、演繹的な妥当性、および前の試験からの死亡率に関する確認された関連に基づいていた。

95%信頼区間を伴う補正オッズ比は、確実なレベルを示すように計算した。死亡率という第一義の成果の 95%信頼区間を伴う危険率は、同一の共変数を伴う Cox 解析により算出した。解析は完全データに基づいて行い、欠損データの補完は行わなかった。データ欠損は、末梢白血球数で 1%、喫煙歴で 5%、リンパ球絶対数で 7%認められた。第二次解析は全群について行われた。全ての試験は両側性であり p 値が <.05 であるものを統計的に有意であると見なした。全ての統計解析は IBM SPSS v 24.0 software により行った。

監督

本研究のプロトコルは Broward Health 病院機構の IRB により承認を受けた。著者らには、データとデータ解析の正確さと完全さ並びに治験の忠実さに責任がある。

〔結果〕

患者の特徴付け

本研究期間中の COVID-19 患者 307 名が登録された。そのうちの 4 名は複数回の登録、11 名は試験時の COVID テストが確定的でなく、12 名は 18 歳未満か妊娠しているか、または精神疾患による隔離という理由で除外した。残る 280 名の患者は ivermectin 治療が行われた 173 名と通常の治療群 107 名とから構成された。全ての成果についての 2020 年 5 月 19 日以後の追跡調査が可能である。第一義の成果の追跡調査は、誰一人失われていない。解析の時点で、全ての群の患者が、死亡、生存して退院、または高度看護施設への転院待ちの状態というエンドポイントに合致していた。

患者の基礎的な特徴付とグループ間の比較を **Table 1** に示す。

患者の特徴は群間で類似していたが、高血圧に関しては ivermectin 群により優勢であり、一方、hydroxychloroquine または hydroxychloroquine と azithromycin の使用に関しては通常の治療群の方が多かった。その他の基礎的な特徴および併発疾患は年齢、人種、心機能疾患および喫煙歴を含めて、群間で有意な差は認められなかった。

成果

両群の非補正の成果を **Table 2** に示す。全体的な死亡率は有意差をもって ivermectin 群

が通常治療群よりも低かった (ivermectin 群 15.0% に対し通常治療群 25.2%, $p = .03$)。重症患者群においても ivermectin 治療群で死亡率が低かった (38.8% 対 80.7%, $p=.001$)。両群間において抜管率の違いに有意差はなく、入院期間の長さにも違いはなかった。

単変数解析により、COVID-19 で死亡した患者は生存者よりも高齢で、白血球数が多くリンパ球絶対数が少ないこと (Table 3a) が認められた。死亡した患者は喫煙者か喫煙歴があつて心機能に併発症状がある傾向があり、そして試験に組み込まれた時点で重篤な肺病変と高血圧症状を有していた傾向 (Table 3b) があつた。この試験に組み込まれた群では、白人に比して黒人とヒスパニックは低いオッズ比の死亡率であつた。

患者の人口統計学的因子、死亡リスクに係る群間差および hydroxychloroquine の併用 (azithromycin の併用の有無とも) について補正を加えた多変数解析において、院内死亡の個別の予測因子としては治療群、年齢、重篤な肺病変の種類、およびリンパ球数の減少が含まれていた (Table 4)。同様に、Cox 回帰も ivermectin が死亡率に関して 0.37 (CI 0.19-0.70, $p=.003$) という有意に低い危険率と関連することを示した。全群における欠損データを除く完全ケース分析についても同様 (HR 0.40, 0.22-0.74, $p=.003$) であつた。

〔討論〕

この、複数病院におけるレトロスペクティブなコホート研究において、我々は、COVID-19 で入院した患者の生存率に関する ivermectin の有意な関与を認めた。この関与は、重篤な肺疾患を有する患者群においても認められた。

他の研究と同様に、高齢、心疾患、喫煙または喫煙歴、診療時の重篤な肺病変、高い白血球数、および低いリンパ球数が入院中の死亡率に係る危険指標となることが認められた。

我々の標準治療群における全体的な死亡率及び挿管患者の死亡率は以前の研究において報告されているものと同様であつた。Richardson らは、New York 市のコホートの全体の死亡率は 21%、挿管患者の死亡率は 88% と報告している⁵⁾。Fei Zhou らは、中国武漢市の入院患者のコホートでの死亡率は 28.2% であり、挿管患者の死亡率は 96.9% であつたと報告している⁶⁾。Mehra らとは異なり、我々は hydroxychloroquine の死亡率への影響⁷⁾ は、azithromycin の併用の有無を問わず、認めなかつた。これは、それら薬剤で治療した患者数が少なかったことに拠るためであり、我々の試験は差異を検出するには力不足であつたのであろう。我々は、さらに、病院のプロトコールとして hydroxychloroquine 使用に際しての予防策が講じられていることが、致命的な不整脈が起きるのを防いだと考えている。それらの予防策とは、hydroxychloroquine の単独または併用療法を受ける全ての患者においてベースライン心電図および遠隔計測による日常の QT モニタリングを行い、ベースライン QTc (補正 QT 時間) が 460 ミリ秒以上の患者には azithromycin 使用を避けること、懸念されるような QTc 上昇が認められる場合や、循環器専門医が勧告した場合には

hydroxychloroquine の投与を中止することなどである。

我々は、黒人において死亡率が上昇することは認めなかった。これは、恐らく年齢の違いに拠ると思われる；白人患者は有意に高齢であった（66.8 歳対 59.1 歳；平均年齢差 7.7 歳，CI 3.0-12.4, $p=.001$ ）。

Ivermectin 群の中の 13 名の患者が，入院が継続しているという理由で ivermectin の第 2 回目の投与（200 μ g/kg）を受けた。症例数が少ないので，再投与に関するそれ以上の解析を行うことは出来なかった。Ivermectin 使用に伴う一切の副作用は認められなかった。

群間において入院期間の長さに関する有意差は認められなかった（両群とも平均 7 日間）。その理由としては，必要とされている COVID テストの繰り返しの遅れに拠り，退院患者を他施設（高度看護施設や入院リハビリ施設など）に送り出すのが遅れたことも含まれる。

この研究期間中に挿管の基準と施行法に関する国内ガイドラインが変更されたので，人工呼吸器を必要としたか否かは成績評価の項目として採用しなかった。

Ivermectin 投与群の中の“重篤ではない患者”においては死亡率の低減が認められなかった。しかしながら，我々が行った研究は“重篤ではない患者”の全体的な死亡率が低いという差を示せるほどのパワーは有していなかった。同様に，この研究は ivermectin 投与群の抜管率が高いことを示せるほどのパワーを有していなかった。それらは，より大きな無作為化比較試験により検討されるべきである。

我々の行った研究には幾つかの限界があった。この研究がレトロスペクティブな観察研究であるがために，既知の交絡因子を補正してはいるが，未知の交絡因子がある可能性を除外出来ていない。本研究の初期には対照群の方が多く組み入れられており，時期的なバイアスが掛かっている可能性があるが，そのバイアスは，初期には得難かった重症患者に対して ivermectin が優先的に多く投与されていることにより補正されていると思われる。この研究が短い期間に行われたために，経時的に一貫した良好な死亡率を得ることも出来なかった。研究に組み入れた大多数の患者が hydroxychloroquine の投与（azithromycin の併用の有無はあるが）を受けているが，それらの投与が追加的な恩恵を与えているか，または，それらの薬剤が無い方が両群において死亡率が良好であったかを判定することが出来ていない。

我々は，ivermectin 投与が COVID-19 患者，特により重篤な患者，における死亡率の有意な減少に関与していることを示した。それらの知見の解釈は，レトロスペクティブな試験デザインであることと交絡因子がある可能性により加減されることになる。この適応に対する適切な投与は知られておらず，ウイルス量に対する ivermectin の効果も知られておらず，より軽症の患者における効果も知られていない。如何なる結論をも出す前に，適切にデザインされた無作為化試験が遂行されることが推奨される。

〔謝辞〕

Dr. Edward Gracely の統計解析における支援を感謝する。

〔利益相反〕 関連する金銭的利益、活動、関連／所属など

Juliana Cepelowicz Rajter, M.D., Michael S. Sherman, M.D., Naaz Fatteh, M.D, Fabio Vogel, Pharm. D., BCPS., Jaime Sacks, Pharm. D, および Jean-Jacques Rajter, M.D. 何れもなし

〔参考文献〕

1. Navarro M, Camprubí D, Requena-Méndez A, et al. Safety of high-dose ivermectin: a systematic review and meta-analysis. *J Antimicrobial Chemother.* 2020; 75: 827–834.
2. Boldescu V, Behnam MAM, Vasilakis N, Klein CD. Broad-spectrum agents for flaviviral infections: dengue, Zika and beyond. *Nat Rev Drug Discov.* 2017; 16:565-586.
3. 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; 443:851-856.
4. 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 Research* 2020 ; 178:104787. Doi: 10.1016/j.antiviral.2020.104787 (Epub ahead of print).
5. Safiya Richardson, Jamie S. Hirsch, Mangala Narasimha, et al. Presenting Characteristics, Comorbidities, and Outcomes Among 5700 Patients Hospitalized With COVID-19 in the New York City Area. *JAMA.* Published online April 22, 2020. doi:10.1001/jama.2020.6775.
6. Fei Zhou, Ting Yu, Ronghui Du , et al. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. *The Lancet*, Volume 395, Issue 10229, 28 March–3 April 2020, Pages 1054-1062.
7. Mehra MR, Desai SS, Ruschitzka F, Patel AN. Hydroxychloroquine or chloroquine with or without a macrolide for treatment of COVID-19: a multinational registry analysis. *Lancet* 2020; DOI 10.1016/S0140-6736(20)31180-6 (Epub ahead of print)

Table 1: Patient Characteristics by Treatment Group

Demographic characteristics	Total (n=280)	Usual Care (n=107)	Ivermectin (n=173)	P value
Age, years ^a	59.6 (17.9)	58.6 (18.5)	60.2 (17.6)	.45
Female sex	127 (45.4)	43 (41.2)	84 (48.6)	.17
Race ethnicity				.36
Black	153 (54.6)	55 (51.4)	98 (56.6)	
White	76 (27.1)	35 (32.7)	41 (23.7)	
Hispanic	33 (11.7)	12 (11.2)	21 (12.1)	
Other or not identified ^c	13 (4.6)	5 (4.7)	13 (7.5)	
Smoking				.40
Current	16/255 (6.3)	7/99 (7.1)	9/156 (5.7)	
Former	30/255 (11.7)	15/99 (15.2)	15/151 (9.9)	
Never	209/255 (81.9)	77/99 (77.8)	132/151 (87.4)	
Number of comorbidities ^a	1.66 (1.34)	1.60 (1.46)	1.70 (1.27)	.57
Diabetes	90 (32.1)	31 (29.0)	59 (34.1)	.37
Cardiac	43 (15.4)	18 (16.8)	25 (14.5)	.59
Pulmonary	28 (10.0)	14 (13.1)	14 (8.9)	.18
Obesity	114 (40.7)	42 (39.3)	72 (41.6)	.70
Renal	24 (8.6)	10 (9.4)	14 (8.1)	.72
Cancer	17 (6.1)	8 (7.5)	9 (5.2)	.44
Hypertension	50 (17.9)	13 (12.2)	37 (21.4)	.05
Neurologic	28 (10.0)	8 (7.5)	20 (11.6)	.27
HIV	9 (3.2)	1 (1)	8 (4.6)	.09
Thyroid	23 (8.2)	7 (6.6)	16 (9.3)	.42
BMI ^a	30.0 (7.8)	29.8 (7.2)	30.1 (8.2)	.81
Severity				.46
Severe	75 (26.8)	26 (24.3)	49 (28.3)	.12
Non-severe	205 (73.2)	81 (75.7)	124 (71.7)	.55
HR ^b	86.0 (75.0, 97.0)	87.0 (73.5, 95.5)	85.5 (75.3, 98.0)	.65
MAP (mm Hg) ^b	93 (82.2, 103.0)	91 (81.5, 104)	94 (83, 103)	.66
MAP ≤ 70 mm Hg	13/260 (5.0%)	6/89 (6.7%)	7/171 (4.1%)	.35
Hydroxychloroquine	260 (92.9%)	104 (97.2)	156 (90.2)	.03
Hydroxychloroquine plus azithromycin	241 (86.1%)	98 (91.6)	143 (82.7)	.04
Peripheral white cell count (X 10 ⁹ /L) ^b	7.3 (5.6, 10.2) (n=277)	7.0 (5.7, 8.9) (n=106)	7.6 (5.5, 11.1) (n=171)	.41
Lymphocyte count (X 10 ⁹ /L) ^b	1.16 (0.79, 1.56) (n=245)	1.15 (0.86, 1.50) (n=97)	1.19 (0.77, 1.65) (n=148)	.83
Lymphocyte count (X 10 ⁹ /L) ^b	1.15 (0.78, 1.56) (n=260)	1.14 (.84, 1.49) (n=102)	1.20 (.77, 1.67) (n=158)	.62

^a mean (+ SD)

^b median (interquartile range)

^cAsian, Native American, Pacific Islander, or not identified

Table 2: Univariate Clinical Outcomes by Treatment Group

	Number/total number (%)				
	Total (n=280)	Control (n=107)	Ivermectin (n=173)	OR (CI)	P value
Mortality					
Total	53 (18.9)	27 (25.2)	26 (15.0)	0.52 (0.29 to 0.96)	.03
Severe	40/75 (53.3)	21/26 (80.7)	19/49 (38.8)	0.15 (0.05 to 0.47)	.001
Non-severe	13/205 (6.3)	6/81 (7.4)	7/124 (5.6)	0.75 (0.24 to 2.3)	.61
Successful extubation	17/62 (27.4)	4/26 (15.4)	13/36 (36.1)	3.11 (0.88 to 11.00)	.07
Length of stay (median, IQR)	7.0 (4.0, 12.5)	7.0 (4.0, 10.0)	7.0 (4.0, 13.3)		.34

Abbreviations: IQR – interquartile range.

Table 3a: Univariate analysis of factors associated with mortality (continuous variables)

	Nonsurvivors	Survivors	Difference (CI)	P value
Age, years ^a	70.7 (15.1)	57.0 (17.6)	13.6 (8.5 to 18.8)	<.001
Number of comorbidities ^a	1.81 (1.49)	1.63 (1.31)	0.18 (-0.22 to 0.59)	.37
BMI ^a	28.3 (6.7)	30.3 (8.0)	-2.0 (-4.4 to -0.33)	.09
Peripheral white cell count (X 10 ⁹ /L) ^b	9.8 (6.1, 13.2)	7.2 (5.5, 9.25)	2.1 (0.8 to 3.6)	.001
Lymphocyte count (X 10 ⁹ /L) ^b	0.77 (0.47, 1.15)	1.29 (0.90, 1.68)	-0.46 (-0.63 to -0.30)	<.001

^a mean ($\pm$ SD)

^b median (interquartile range)

Table 3b: Univariate analysis of factors associated with mortality (categorical variables).

	Mortality Number/total (percent)	OR (CI)	P value
Sex			
Female	24/127 (18.8)	1.00 (0.55 to 1.83)	.99
Male	29/153 (19.0)	Reference	
Smoking			
Current or former	18/46 (39.1)	2.75 (0.14 to 0.55)	<.001
Nonsmoker	28/209 (13.9)	Reference	
Race			.04
White	22/76 (28.9)	Reference	
Black	26/153 (17.0)	0.50 (0.26 to 0.96)	.04
Hispanic	3/33 (9.1)	0.24 (0.07 to 0.89)	.02
Other ^a	2/18 (11.1)	0.31 (0.07 to 1.45)	.12
Comorbidities			
Diabetes	19/90 (21.1)	1.23 (0.66 to 2.30)	.52
Cardiac	15/43 (34.9)	2.81 (1.37 to 5.75)	.004
Pulmonary	5/28 (17.9)	0.92 (0.33 to 2.55)	.88
Obesity	20/114 (17.5)	0.86 (0.46 to 1.59)	.62
Renal	6/24 (25.0)	1.48 (0.56 to 3.94)	.43
Cancer	5/17 (29.4)	1.87 (0.63 to 5.55)	.25
Hypertension	9/50 (18.0)	0.93 (0.42 to 2.05)	.85
Neurologic	7/28 (25.0)	1.49 (0.60 to 3.72)	.39
Thyroid	5/23 (21.7)	1.21 (0.43 to 3.42)	.72
Presentation severity			
Severe	40/75 (53.3)	16.88 (8.20 to 34.75)	<.001
Non-severe	13/192 (6.8)		
MAP $\leq$ 70	8/13 (38.5)	9.08 (2.82, 29.28)	<.001
Hydroxychloroquine	50/260 (19.2)	1.35 (0.38 to 4.78)	.64
Hydroxychloroquine plus azithromycin	47/241 (19.5)	1.33 (0.53 to 3.37)	.54

^aAsian, Native American, Pacific Islander, or not identified

Table 4: Multivariate analysis of factors associated with mortality.

	OR (CI)	P value
Treatment group:		
Ivermectin	0.27 (0.09, 0.85)	.03
Control	Reference	
Age	1.05 (1.02, 1.09)	.005
Female sex	0.69 (0.25, 1.91)	.48
Current or former smoker	3.43 (0.94, 12.48)	.06
Race		.165
Black	0.66 (0.22, 1.99)	.464
Hispanic	0.14 (0.02, 1.10)	.061
Other	0.77 (0.06, 9.88)	.843
Comorbidities		
Diabetes	1.13 (0.38, 3.36)	.83
Cardiac	1.62 (0.45, 5.83)	.46
Pulmonary	0.15 (0.17, 1.24)	.08
Hypertension	1.00 (0.22 to 4.56)	.99
BMI	0.99 (0.90, 1.08)	.77
Severe presentation	26.88 (8.11, 89.05)	<.001
MAP $\leq$ 70 mm Hg	2.10 (0.26, 7.04)	.73
Peripheral white cell count	1.09 (.958, 1.24)	.19
Lymphocyte count	4.04 (1.35, 12.09)	.01