

イベルメクチンと新型コロナウイルス

令和3年3月18日(木)16:00 ~
日本維新の会 厚生労働部会

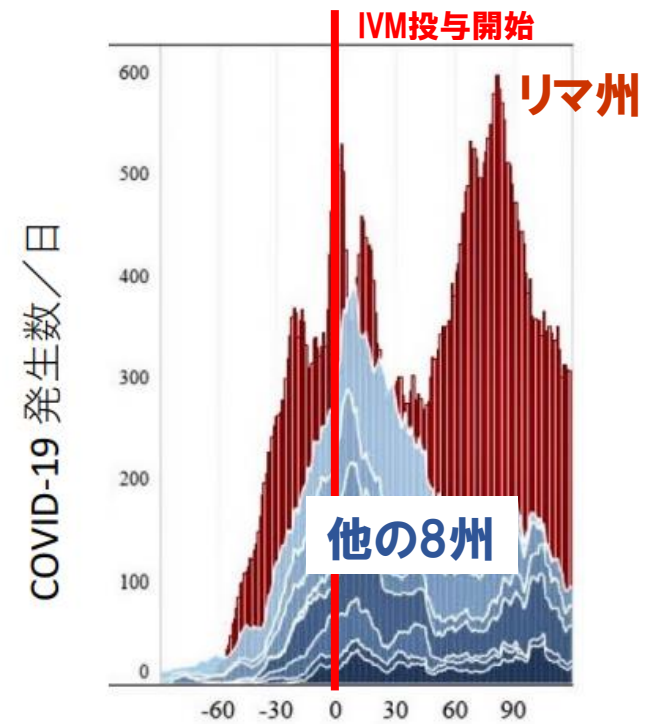
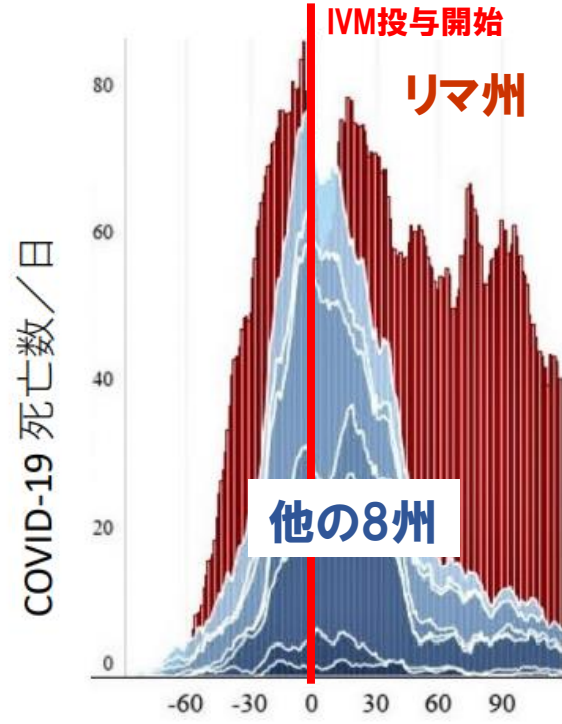
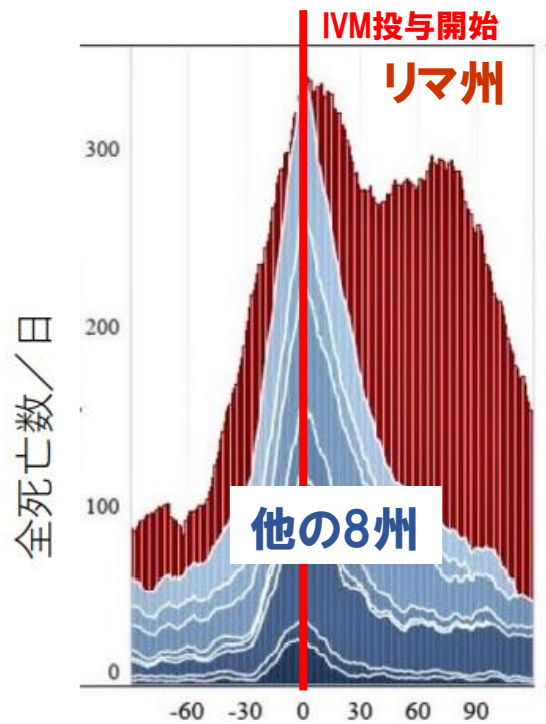
北里大学 大村智記念研究所 感染制御研究センター
センター長・教授

イベルメクチンが投与された8州と投与が遅れたリマ州 ペルー各州での比較

A. 全死亡数

B. COVID-19 死亡数

C. COVID-19 発生数



全死亡ピークからの±日数

全死亡ピークからの±日数

全死亡ピークからの±日数

■ Lima ■ ~ ■ Arequipa, Cusco, La Libert, Loreto, Moquegua, Piura, Tumbes, Ucayali

図による要約：60歳以上の住民にイベルメクチンを大量配布した8州（青色表示）と、数か月後にイベルメクチン治療を採用したLima州（首都を含む；赤色表示）の全死亡数とCOVID-19による死亡数と発生数の比較

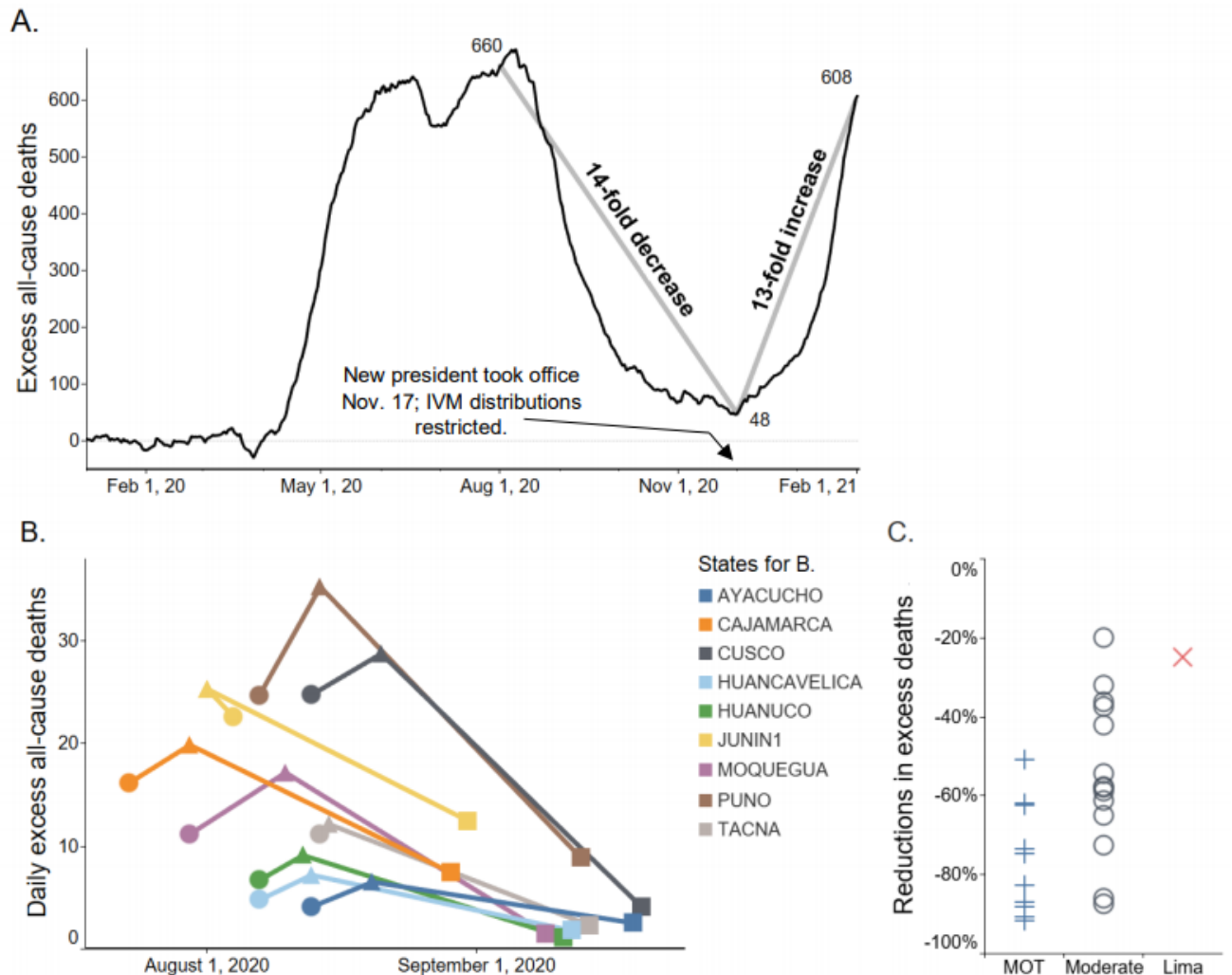


Figure 1. A) Excess all-cause deaths (all ages), national population of Peru. These decreased 14-fold August 1 through December 1, 2020; then, after IVM use was restricted, increased 13-fold through February 1. All y values are 7-day moving averages; for B, C ages ≥ 60 . Data are from Peru's National Death Information System (SINADEF).¹² B) Drops in excess deaths for all states of operation MOT, an army-led program of mass IVM distributions, but Pasco, which had them on 3 dates. ● MOT start date; ▲ peak deaths; ■ day of peak deaths + 30 days. Junin also distributed IVM 13 days before MOT start. C) Reductions in excess deaths at +30 days after peak deaths for the 25 states by extent of IVM distributions: maximal-MOT(+), mean -74%; moderate-local distributions (○), mean -53%; and minimal-Lima (x), -25%. These reductions for the 25 states correlated with extent of IVM distributions with Kendall τ_b $p=0.002$.

Preprint

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

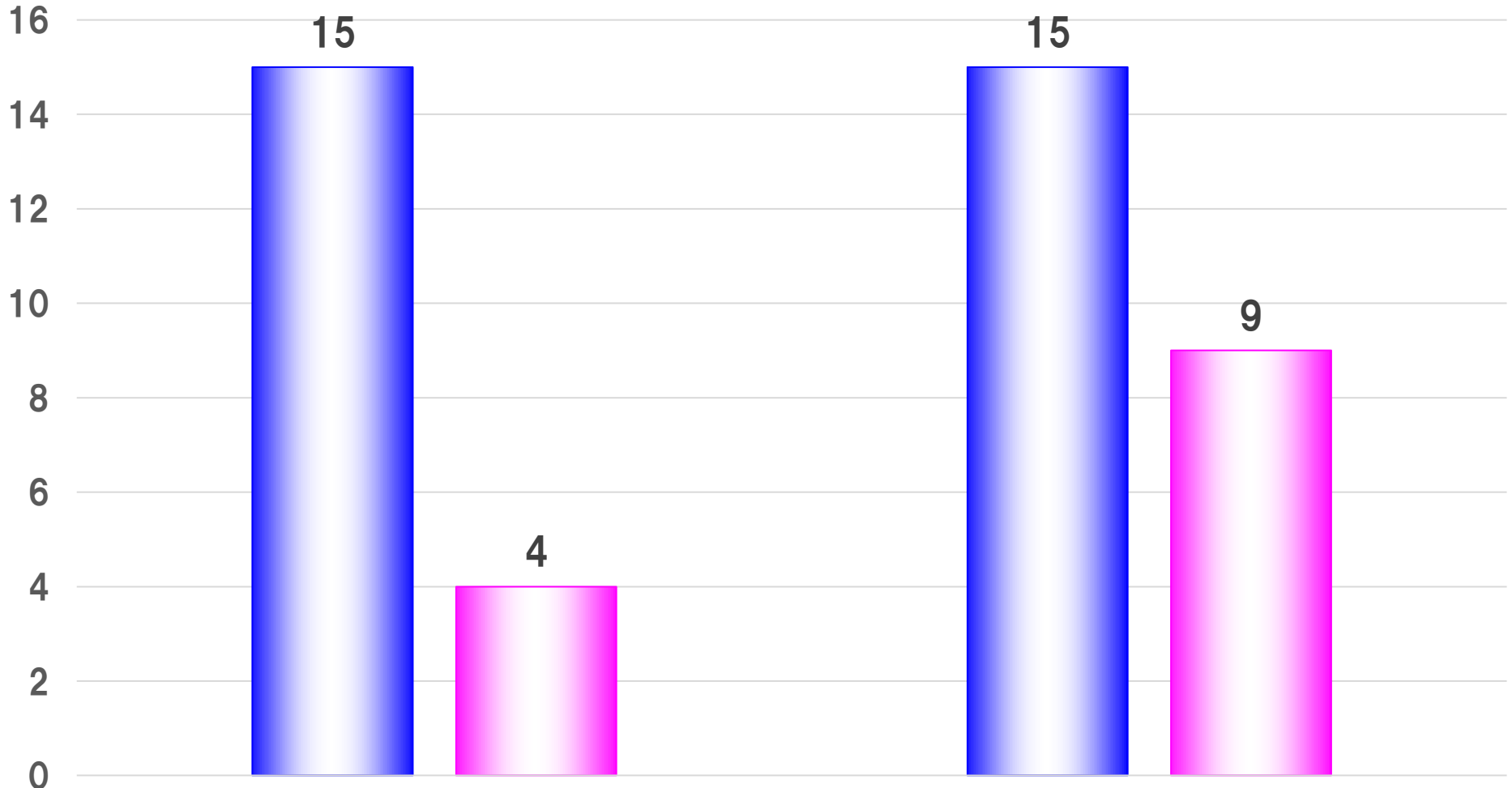
Juan J. Chamie-Quintero, a
Jennifer A. Hibberd, b
David E Scheim

イベルメクチン投与による

ウイルスの除去日数

入院日数の短縮

日数



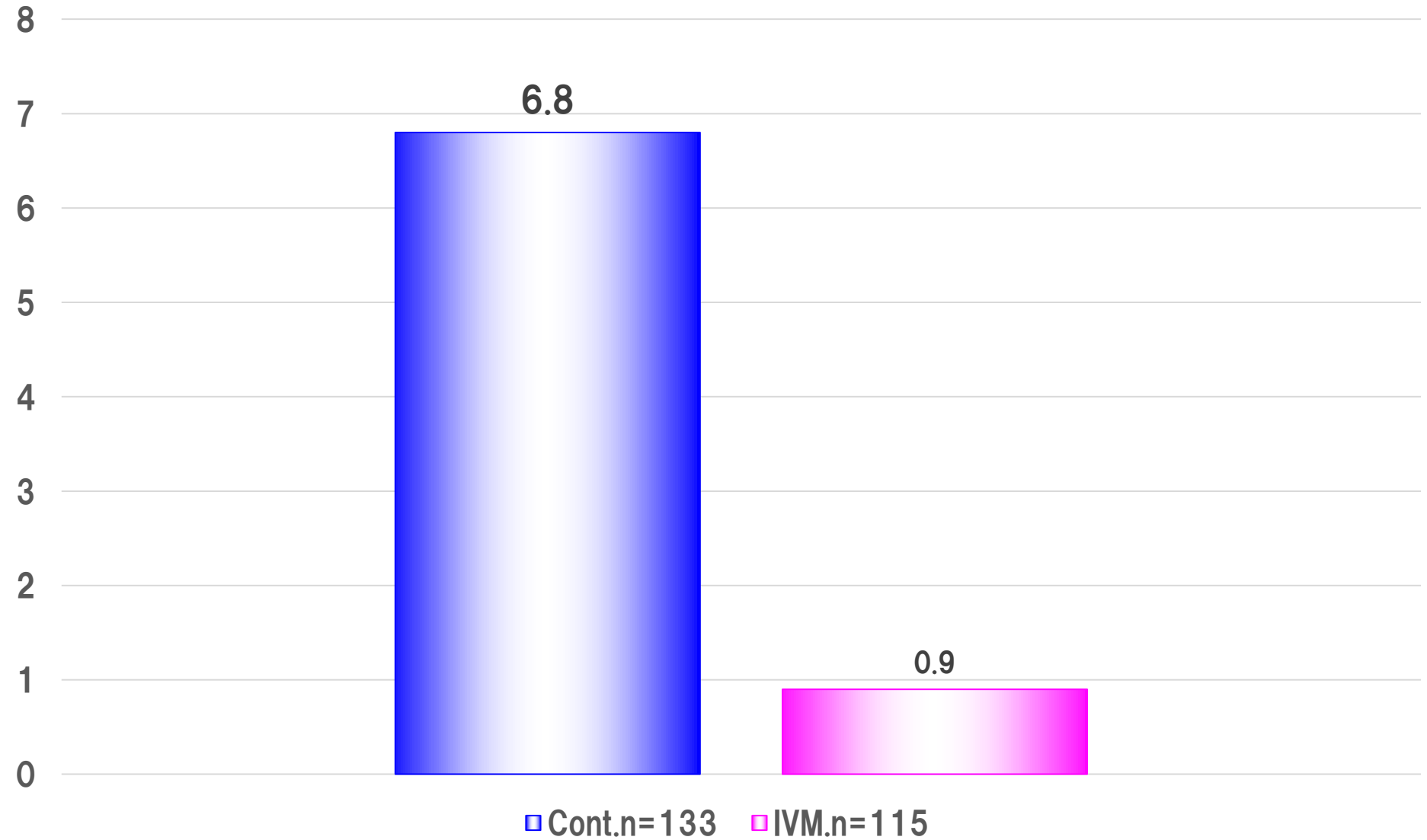
ウイルス未検出までの日数

入院期間日数

■ Cont.n=133 ■ IVM.n=115

イベルメクチン投与による死亡率の低下

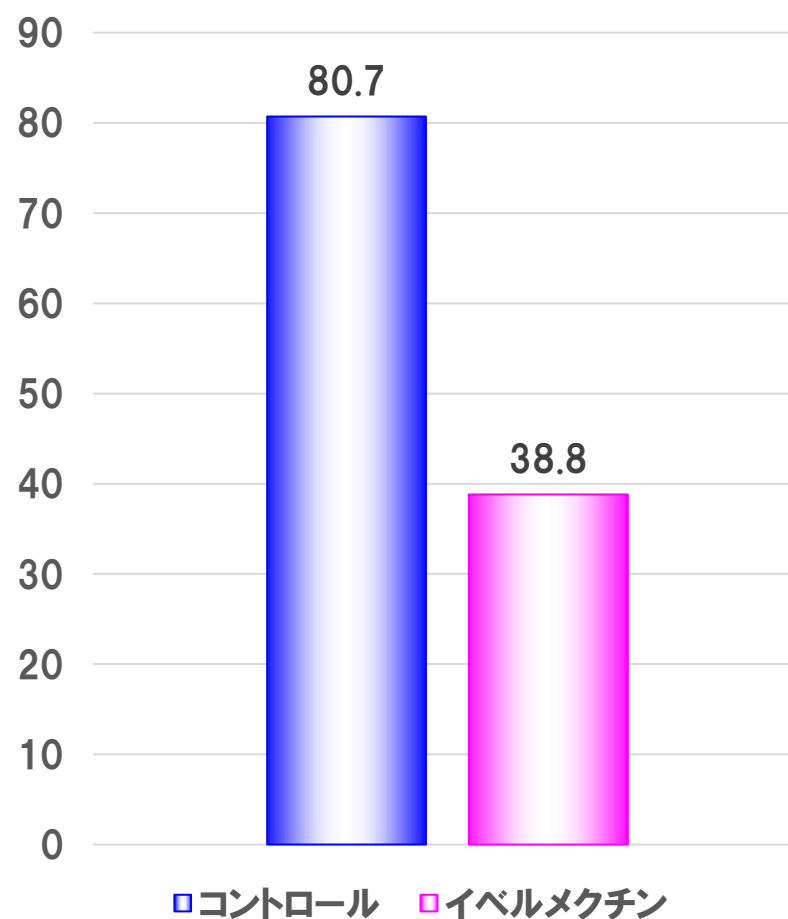
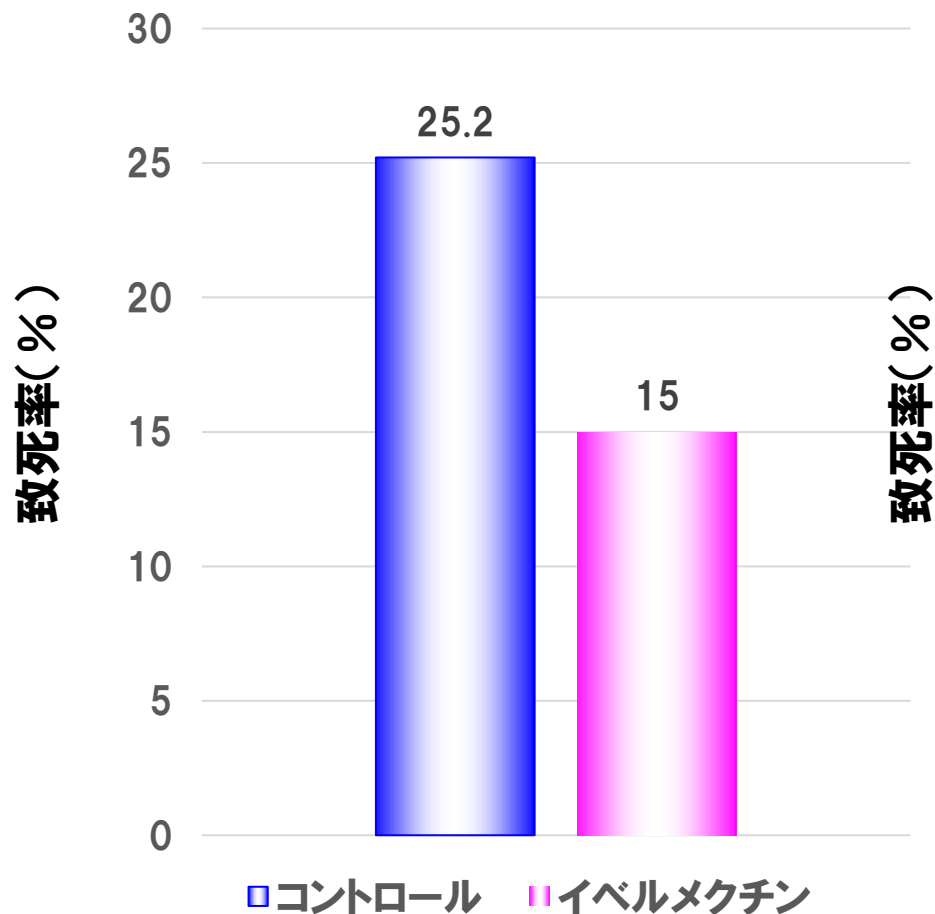
死亡率(%)



イベルメクチンの新型コロナウイルスに対する効果

Most patients in both groups also received hydroxychloroquine, azithromycin, or both.

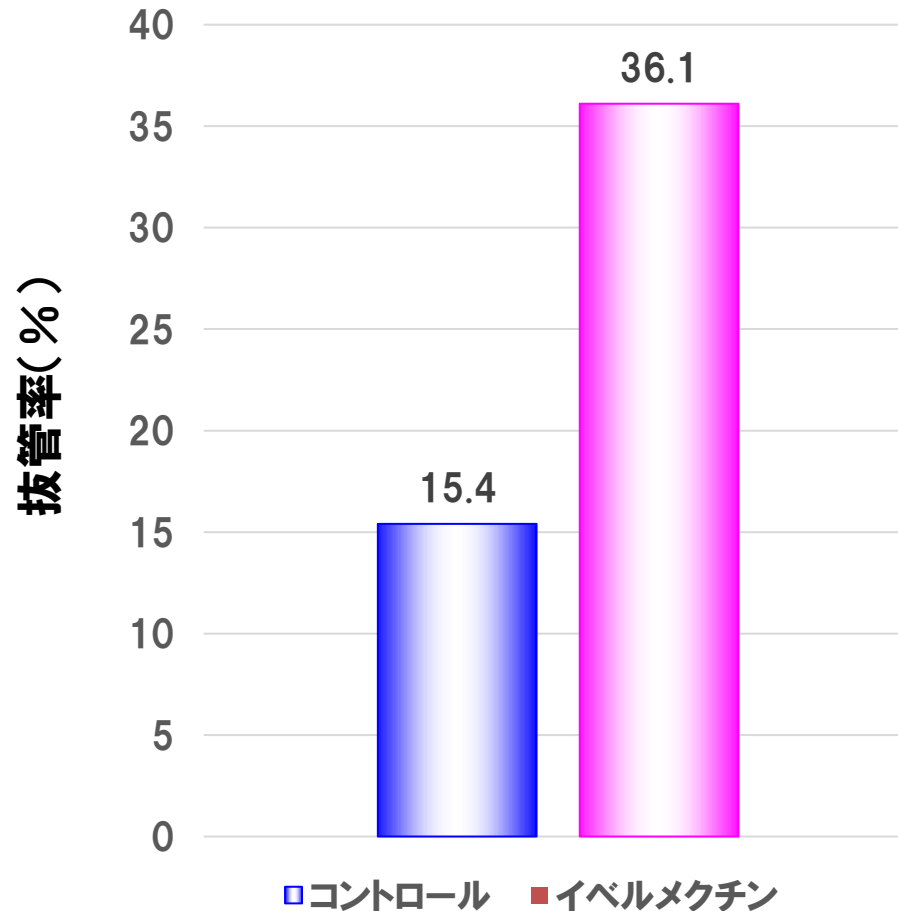
軽症から重症患者の致死率(%) 重症患者の致死率(%)



イベルメクチンの新型コロナウイルスに対する効果

Most patients in both groups also received hydroxychloroquine, azithromycin, or both.

抜管の成功率(%)



イベルメクチンの臨床効果

All 42 ivermectin COVID-19 studies

初期治療(軽症者)	83%改善 1,141人	RR 0.17 [0.11-0.28]
後期治療(重症者)	51%改善 6,754人	RR 0.49 [0.37-0.66]
予防効果(濃厚接触者)	89%改善 7,011人	RR 0.11 [0.05-0.23]

P<0.0001

All 21 ivermectin COVID-19 Randomized Controlled Trials

初期治療(軽症者)	70%改善 611人	RR 0.30 [0.17-0.51]
後期治療(重症者)	54%改善 1,520人	RR 0.46 [0.29-0.74]
予防効果(濃厚接触者)	91%改善 738人	RR 0.09 [0.06-0.15]

All 16 ivermectin COVID-19 mortality results

初期治療(軽症者)	86%改善 404人	RR 0.14 [0.03-0.62]
後期治療(重症者)	68%改善 6,327人	RR 0.32 [0.18-0.56]
予防効果(濃厚接触者)	89%改善 138人	RR 0.01 [0.00-0.10]

イベルメクチンの臨床評価

	Improvement	Studies	Authors	Patients
Early treatment	82% [73–88%]	15	147	1,655
Late treatment	51% [34–63%]	18	135	6,754
Prophylaxis	89% [77–95%]	11	74	7,011
RCTs only	70% [52–81%]	23	205	3,383
All studies	75% [66–81%]	44	356	15,420

[Ivermectin is effective for COVID-19: real-time meta analysis of 44 studies \(ivmmeta.com\)](https://ivmmeta.com)

IVERMECTIN FOR COVID-19

44 TRIALS, 356 SCIENTISTS, 15,420 PATIENTS

23 RANDOMIZED CONTROLLED TRIALS

89% IMPROVEMENT IN 11 PROPHYLAXIS TRIALS RR 0.11 [0.05-0.23]

82% IMPROVEMENT IN 15 EARLY TREATMENT TRIALS RR 0.18 [0.12-0.27]

70% IMPROVEMENT IN 23 RANDOMIZED CONTROLLED TRIALS RR 0.30 [0.19-0.48]

75% IMPROVEMENT IN 17 MORTALITY RESULTS RR 0.25 [0.15-0.44]

POTENTIAL WEEKLY LIVES SAVED*: 45,482

* BASED ON WEEKLY DEATHS AND EFFECTIVENESS OF EARLY TREATMENT WHERE NOT USED. 03/08/21. IVMMETA.COM

Database of all ivermectin COVID-19 studies. 65 studies, 31 peer reviewed, 44 with results comparing treatment and control groups.

3月17日

[Ivermectin for COVID-19: real-time analysis of all 72 studies \(c19ivermectin.com\)](https://c19ivermectin.com)

IVERMECTIN FOR COVID-19

46 TRIALS, 371 SCIENTISTS, 15,480 PATIENTS

24 RANDOMIZED CONTROLLED TRIALS

89% IMPROVEMENT IN 11 PROPHYLAXIS TRIALS RR 0.11 [0.05-0.23]

79% IMPROVEMENT IN 16 EARLY TREATMENT TRIALS RR 0.21 [0.10-0.44]

52% IMPROVEMENT IN 19 LATE TREATMENT TRIALS RR 0.48 [0.36-0.65]

75% IMPROVEMENT IN 17 MORTALITY RESULTS RR 0.25 [0.15-0.44]

70% IMPROVEMENT IN 24 RANDOMIZED CONTROLLED TRIALS RR 0.30 [0.19-0.47]

SUMMARY OF RESULTS REPORTED IN IVERMECTIN TRIALS FOR COVID-19. 03/17/21. IVMMETA.COM

Database of all ivermectin COVID-19 studies. 72 studies, 35 peer reviewed, 46 with results comparing treatment and control groups.

Submit updates/corrections below. [FLCCC provides treatment recommendations.](#)

イベルメクチンの COVID-19 に対する世界の臨床試験 [2021 年 1 月 30 日現在]

米国 ClinicalTrials.gov(55 件)及び WHO ICTRP(36 件)に登録の治験

国名	登録研究件数	治験の相				登録試験件数	試験の目的		登録試験件数
		第一相	第二相	第三相	第四相		治療	予防	
アルゼンチン	5		2	1		2	4	1	4
イスラエル	1					1	1		0
イタリア	2		2				2		0
イラク	2	1	1				2		2
イラン	10		1	9			10		6
インド	15		3	7		5	12	3	1
英国	1			1			1		1
エジプト	12		1	8		3	9	3	2
オーストラリア	1			1			1		0
コロンビア	4		2	2			3	1	0
サウジアラビア	1					1	1		0
ザンビア	1			1			1		1
シンガポール	1			1				1	1
スペイン	4		2	2			3	1	0
タイ	1				1		1		0
トルコ	1			1			1		1
ナイジェリア	1			1			1		1
日本	1		1				1		0
パキスタン	3		1	1		1	3		1
バングラデシュ	4		2	1		1	4		2
フランス	1	1					1		0
ブラジル	7		3	3		1	6	1	0
ブルガリア	1		1				1		0
米国	4		2	1	1		4		0
ペルー	2		2				2		0
メキシコ	4		1	2		1	4		1
レバノン	1					1	1		0
27 各国	91	2	27	43	2	17	80	11	21

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]

国名	状態	条件等	認可日等
アルゼンチン	混合使用		2021年1月26日
イラン	限定的な採用	イベルメクチンを自国生産	
インド	広範に採用	多くの州で採用	
エジプト	全国的に採用		2020年11月30日
北マケドニア	混合使用		2021年1月15日
グアテマラ	全国的に採用		2021年1月23日
ジンバブエ	全国的に採用		2021年1月28日
スロバキア	混合使用	後期にのみ使用	2021年1月27日
ドミニカ	全国的に採用		2020年9月30日
ニカラグア	全国的に採用		2021年1月15日
日本	限定的な採用	脚注*1 及び *2 を参照	2021年2月13日
パナマ	全国的に採用		
バングラデシュ	全国的に採用		
ブラジル	限定的な採用		2021年1月26日
ブルガリア	全国的に採用		
米国	限定的な採用		2020年10月31日
ベネズエラ	全国的に採用		
ベリーズ	全国的に採用	重症例にのみ使用	2020年12月18日
ペルー	全国的に採用		2020年5月8日
20ボリビア	全国的に採用		
ホンジュラス	全国的に採用		2020年4月23日
南アフリカ	限定的な採用	使用の承認申請が必要	2021年1月27日
メキシコ	限定的な採用		2020年12月29日
レバノン	全国的に採用		2021年1月27日

計24か国:全国的に採用14か国, 広範に採用1か国, 限定的な採用6か国, 混合使用3か国

*1:日経ニュース 2021年2月9日

*2:厚生労働省:COVID-19患者の臨床管理:一線の医療従事者へのガイド(英文) **チェコが加わって15か国**

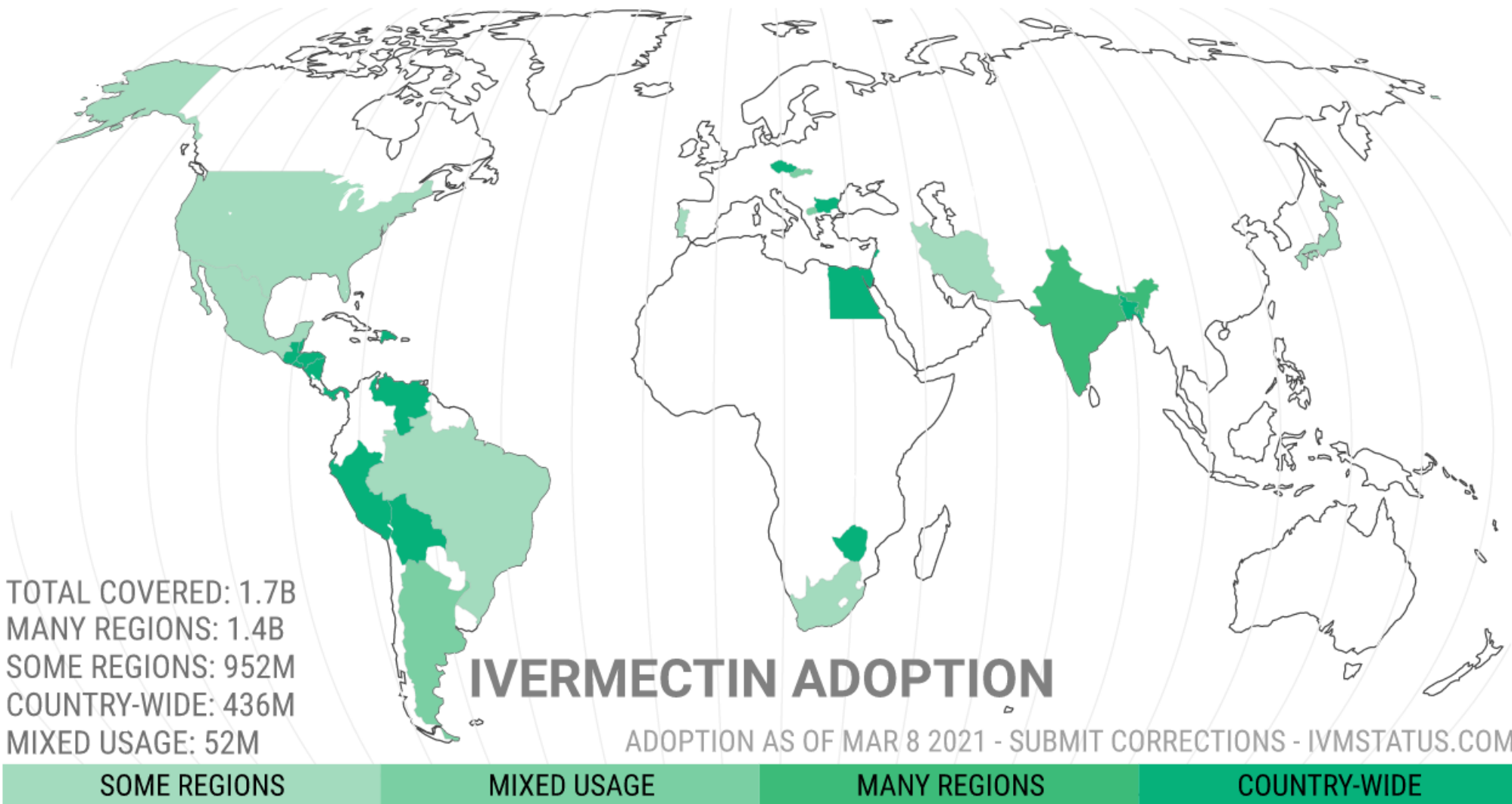
第2版1刷:2020年6月16日発出

Clinical Management of Patients with COVID-19: A guide for front-line healthcare workers

Global ivermectin adoption for COVID-19: 22%

[f Share](#) [T](#) Tweet @CovidAnalysis Studies Meta Analysis

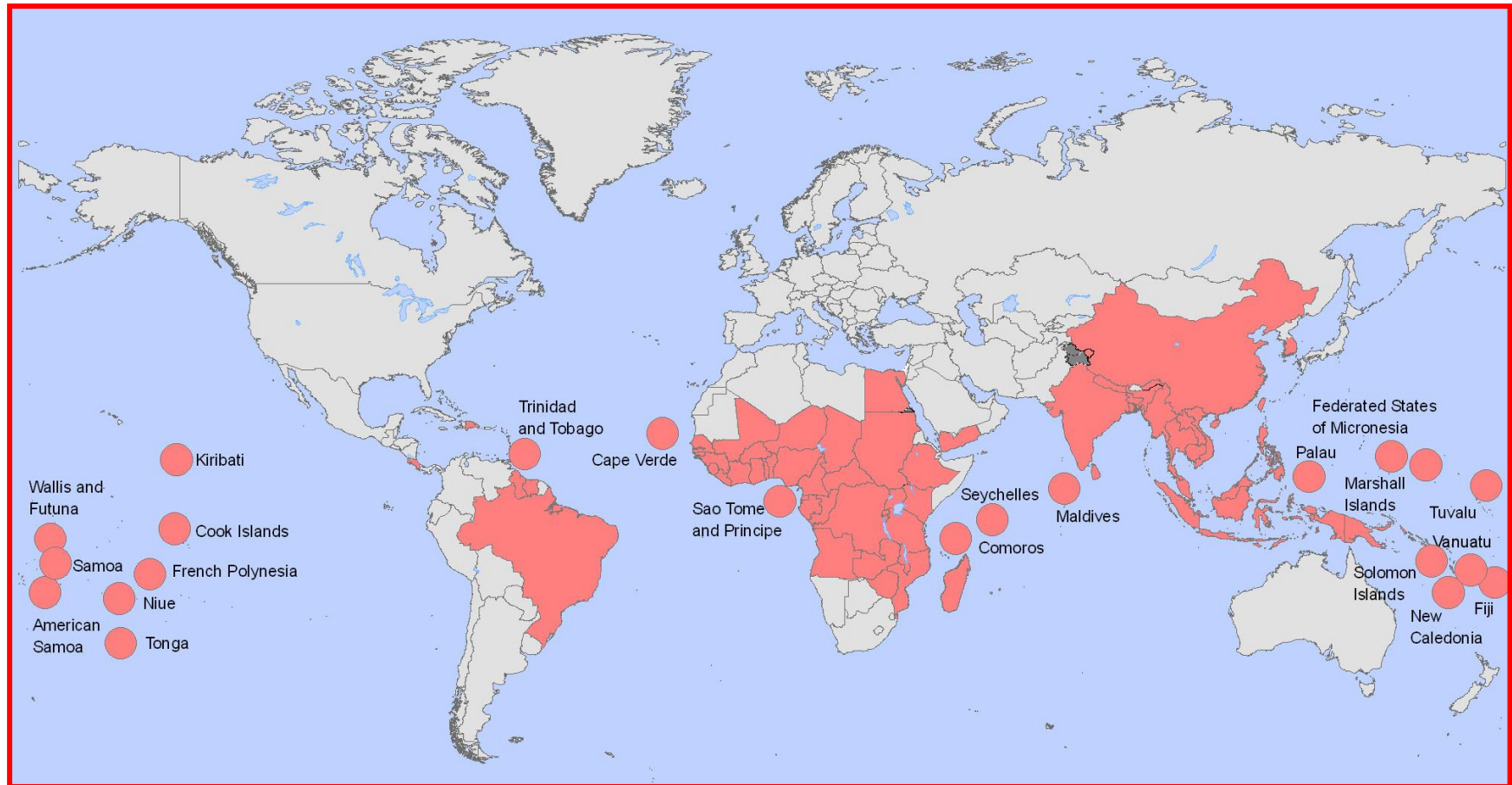
イベルメクチンがCOVID-19に使用されている国々 [Covid Analysis Version 37, Feb 27, 2021より引用] (<https://ivmmeta.com/>)



[Ivermectin is effective for COVID-19: real-time meta analysis of 44 studies \(ivmmeta.com\)](https://ivmmeta.com/) 花木秀明

Lymphatic Filariasis: current worldwide distribution

(~2000)



■ Countries & territories where lymphatic filariasis is endemic

*** Japan eliminated following concerted national action in 1978.**

公表されている登録治験の成績の要約(2021年2月10日現在)

	治験登録番号	筆頭著者	国名	試験内容	試験期間	判定項目	試験群 (患者数)	対照群 (患者数)	検定
01	NCT04343092	Gorial FI	イラク	第1相	4/18 - 6/1	入院期間(日)	7.62±2.7 (16)	13.22±5.90 (70)	p=0.00005
02	NCT04381884	Krolewiecki A	アルゼンチン	RCT第2相	5/18 - 9/29	ウイルス消失	72% (30)	42% (15)	p=0.004
03	NCT04390022	Chaccour C	スペイン	RCT第2相	7/31 - 10/9	症状改善(日)	Σ=72 (12)	Σ=158 (12)	p<0.001
04	NCT04392713	Bukhari KHS	パキスタン	RCT	3/15 - 6/15	ウイルス消失	37/41 (90.2%)	20/45 (44.4%)	p=0.001
05	NCT04399746	Espitia-Hernandez G	メキシコ	予備試験	5/15 - 6/10	症状残存	0/28 (0.0%)	7/7 (100%)	
06	NCT04422561	Shouman WM	エジプト	RCT第3相	5/31 - 7/27	発症予防	15/203 (7.4%)	59/101 (58.4%)	p<0.001
07	NCT04425850	Carvallo HE	アルゼンチン	予見観察	6/1 - 8/10	発症予防	0/131 (0.0%)	11/98 (11.2%)	p<0.0001
08	NCT04425863	Carvallo HE	アルゼンチン	予見観察	5/1 - 8/30	死亡率	1/167 (0.59%)	全国平均2.1%	
09	NCT04434144	Chowdhury AT	バングラデシュ	観察試験	5/2 - 6/5	症状改善	41/60 (63.3%)	30/56 (53.57%)	
10	NCT04446429	Cadegiani FA	ブラジル	RCT	6/2 - 12/11	入院措置	0/110 (0.0%)	27/137 (19.7%)	p<0.001
11	NCT04523831	Mahmud R	バングラデシュ	RCT第3相	6/1 - 9/10	症状改善	111/183 (60.7%)	80/180 (44.4%)	p<0.03
12	NCT04591600	Hashim HA	イラク	RCT第2相	6/1 - 10/19	症状悪化	3/70 (4.28%)	7/70 (10.0%)	p>0.05
13	NCT04646109	Okumus N	トルコ	RCT第3相	5/11 - 9/2	症状改善	14/30 (46.7%)	11/30 (36.7%)	p=0.43
14	NCT04668469	Elgazzar A	エジプト	RCT	6/8 - 10/30	症状改善 発症予防	193/200 (96.5%) 2/100 (2.0%)	124/200 (62.0%) 10/100 (10.0%)	p<0.001 p<0.05
15	IRCT20200408046987N1	Niaee MS	イラン	RCT第3相	6/1 - 7/15	死亡率	4/120 (3.3%)	11/60 (18.3%)	p=0.001
16	IRCT2011122400850N3	Rezai M	イラン	RCT第3相	5/21 - 8/22	症状消失(日)	4.1 (51)	5.2 (52)	p=0.018
17	ISRCTN40302986	Babalola OE	ナイジェリア	RCT第3相	4/23 - 10/6	ウイルス消失	5.33日(42)	9.15日(20)	p<0.01
18	CTRI/2020/06/026001	Mohan A	インド	RCT第3相	6/25 -	退院不可	2/40 (5.0%)	6/45 (13.3%)	p=0.27

JAMA | Original Investigation March 4, 2021 *Double-blind, randomized trial, placebo*
Effect of Ivermectin on Time to Resolution of Symptoms Among Adults With Mild
COVID-19 A Randomized Clinical Trial

Colombia 300 µg/Kg, 5days

CONCLUSION AND RELEVANCE

Among adults with mild COVID-19, a 5-day course of ivermectin, compared with placebo, did not significantly improve the time to resolution of symptoms. The findings do not support the use of ivermectin for treatment of mild COVID-19, although larger trials may be needed to understand the effects of ivermectin on other clinically relevant outcomes.

398人 200人イベルメクチン(98.5%在宅) 198人プラセボ(96.4%在宅)
悪化 4人(2%)イベルメクチン 6人(3%)プラセボ 有意差はつかない

467人 275人イベルメクチン(99.2%在宅) 198人プラセボ(98.9%在宅)
悪化 5人(1.8%)イベルメクチン 7人(3.5%)プラセボ 有意差はつかない

イベルメクチンは効果なし.

JAMAの論文の違和感

錠剤ではなく水剤を用いている。水剤の血中濃度と吸収率が不明。

中間解析:悪化しない母集団だったので目的変更（達成不可能な人数が必要）。

悪化防御の目的から症状消失までの日数に変更（ウイルス量の測定はしてない）。

主任薬剤師が間違えてプラセボ投与群の38人にイベルメクチンを投与した(事実発覚後1か月間放置)。

最初に投与したプラセボ群の64人はイベルメクチンと味と匂いが異なっていた。

イベルメクチンを5日以上服用していない事がリクルート条件。



信頼性が高い治験

RCT:ランダム化比較試験

DBT:二重盲検法

Placebo:偽薬

JAMA

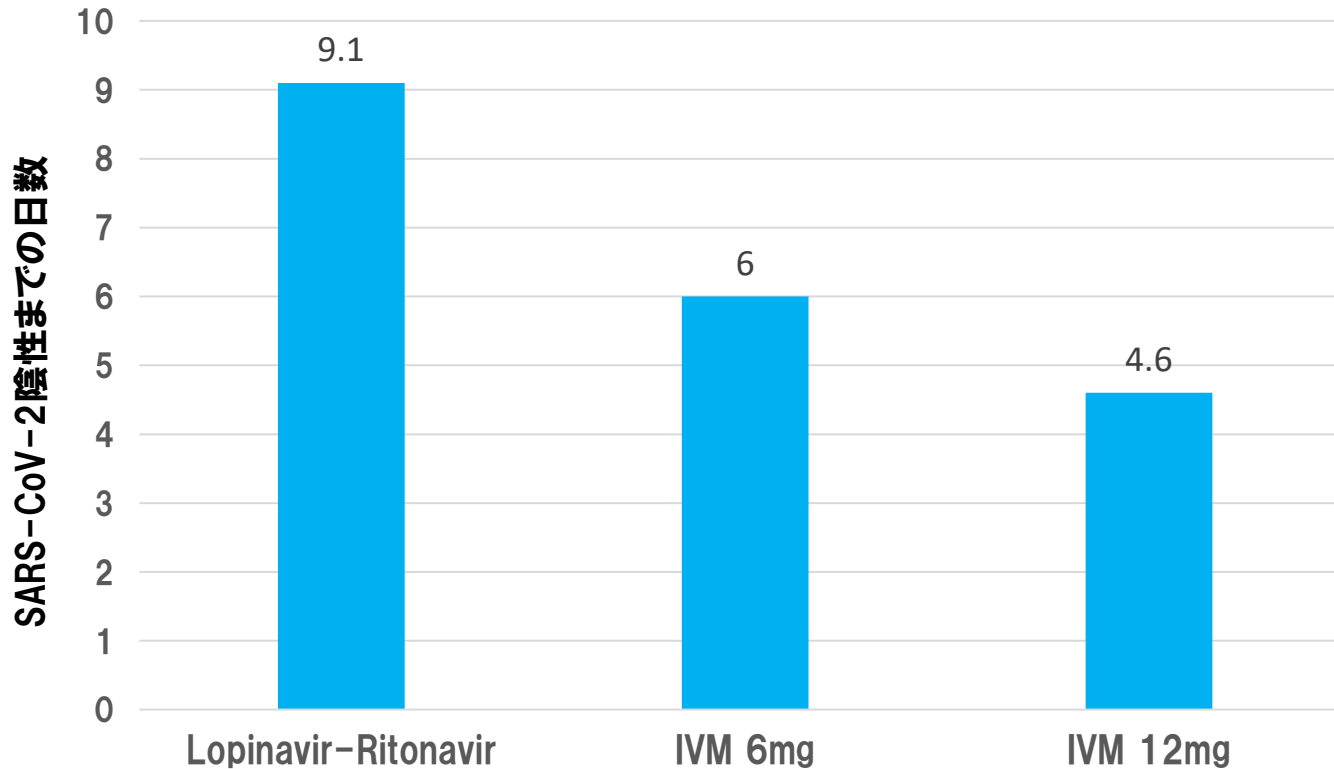


プロトコール違反 信頼性の低い治験

Ivermectin shows clinical benefits in mild to moderate COVID19: A randomised controlled double-blind, dose-response study in Lagos.

18 February 2021

SARS-CoV-2陰性までの日数 P=0.0066 Lagos



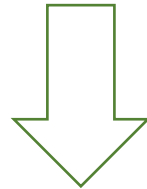
12mg/body, 14days

Lagos		
POC 二重盲検プラセボ試験 用量応答		
RT-PCR陽性患者		
1日1回、2週間		
IVM6mg		n=20
IVM12mg		n=20
control:Lopinavir-Ritonavir		n=20
COVID陰性	P=0.0066	
Lopinavir-Ritonavir	9.1 ± 5.2	
IVM 6mg	6 ± 2.9	
IVM 12mg	4.6 ± 3.2	

Published by Oxford University Press on behalf of the Association of Physicians.

臨床試験治験ISRCTN40302986臨床Protocols<https://www.ivercovid.com>Funding

以下のスライドデータは内密でお願いします。



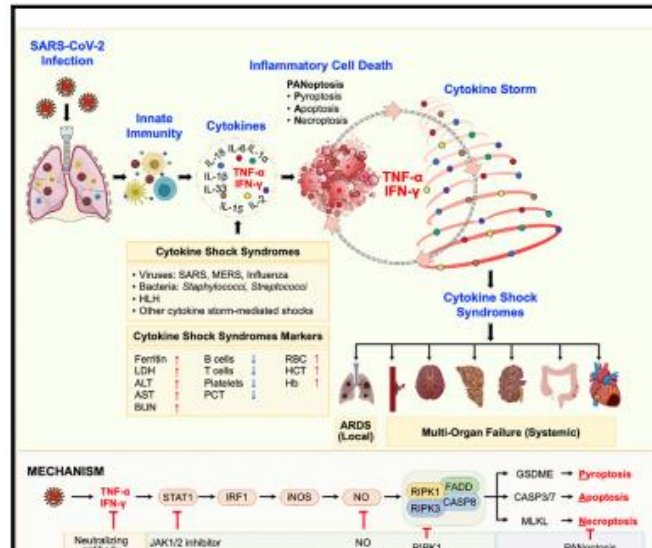
ここでは削除しています。

感染動物実験では効果が確認されています。

- ・動物実験でも血中濃度が低すぎてウイルスの阻害濃度に達していない。**
- ・それにも関わらず、効果が確認されている。**
- ・人の血中濃度とウイルスの阻害濃度と同じ関係が成立している。**
- ・遺伝的にIFN(ウイルス不活化)遺伝子の破壊とウイルスの感染を高めるTMPRSS(プロテアーゼ)遺伝子を導入したサルの腎臓細胞を使ったウイルスの阻害濃度は、臨床を反映していないと考えられる。**

Synergism of TNF- α and IFN- γ Triggers Inflammatory Cell Death, Tissue Damage, and Mortality in SARS-CoV-2 Infection and Cytokine Shock Syndromes

Graphical Abstract



Authors

Rajendra Karki, Bhesh Raj Sharma, Shraddha Tuladhar, ..., Richard Webby, Colleen Beth Jonsson, Thirumala-Devi Kanneganti

Correspondence

thirumala-devi.kanneganti@stjude.org

In Brief

TNF- α and IFN- γ synergize to drive the cytokine storm and cell death associated with COVID-19 and sepsis.

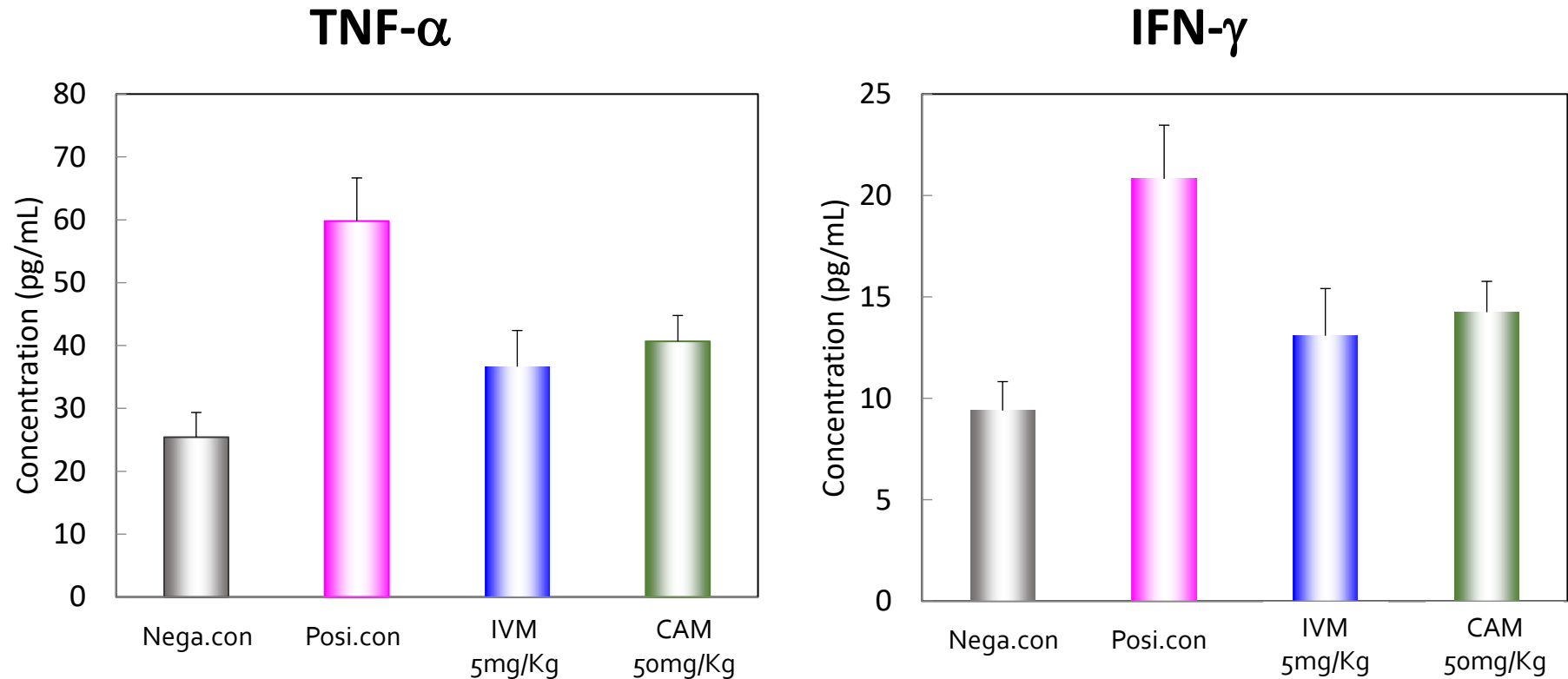
TNF α と IFN γ の両方が増えると相乗的な組織破壊がおこる。

Highlights

- Of several cytokines tested, only synergism of TNF- α and IFN- γ induces PANoptosis
- TNF- α and IFN- γ -mediated PANoptosis perpetuates cytokine storm
- TNF- α and IFN- γ shock mirrors cytokine storm syndromes, including COVID-19
- Neutralizing TNF- α and IFN- γ protects against SARS-CoV-2, HLH, and sepsis in mice

炎症(肺炎)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。

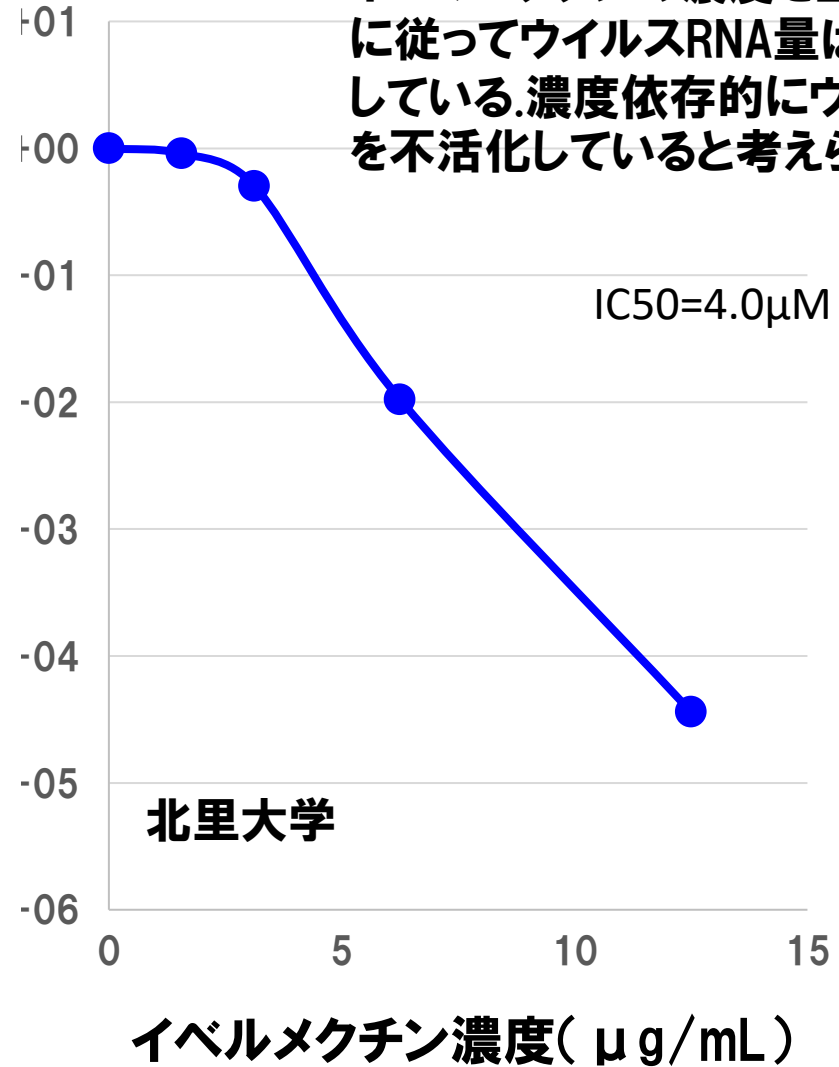
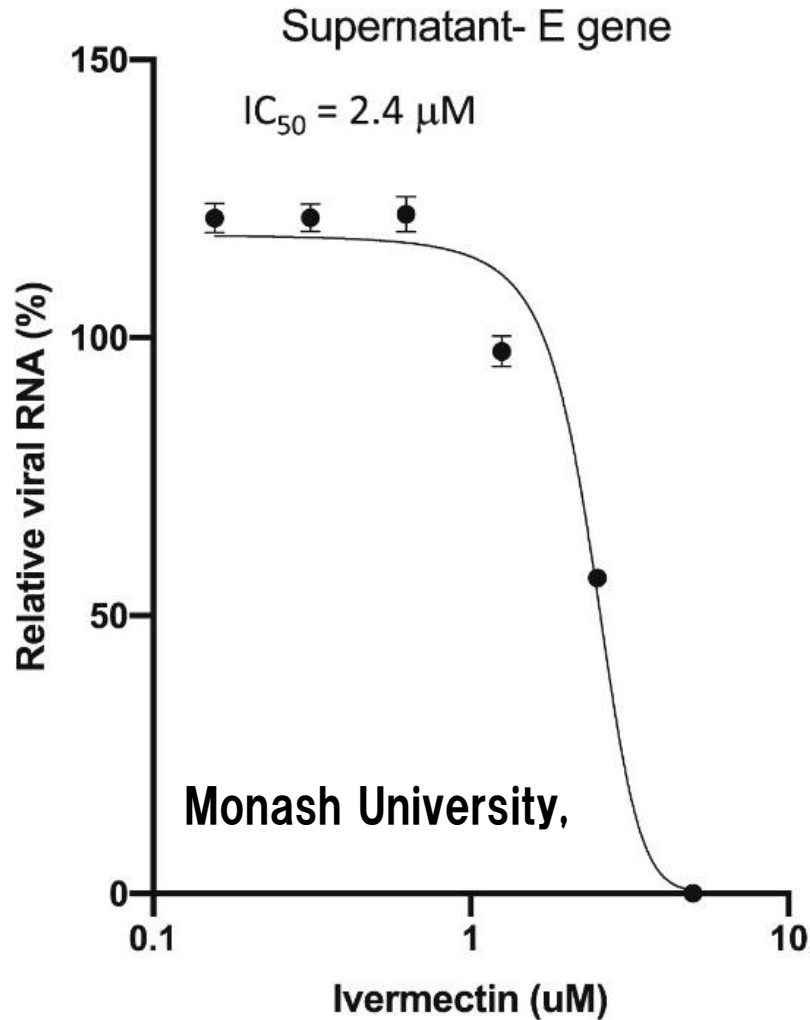
CAMよりも10倍強い効果
IVMの5mg/kgとCAMの50mg/kgがほぼ同じ結果であった。



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

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

イベルメクチンの濃度を上げるに従ってウイルスRNA量は減少している.濃度依存的にウイルスを不活化していると考えられる.



イベルメクチンの血中濃度が低すぎて効かない。

イベルメクチンのウイルス阻害濃度は4000 ng/mL

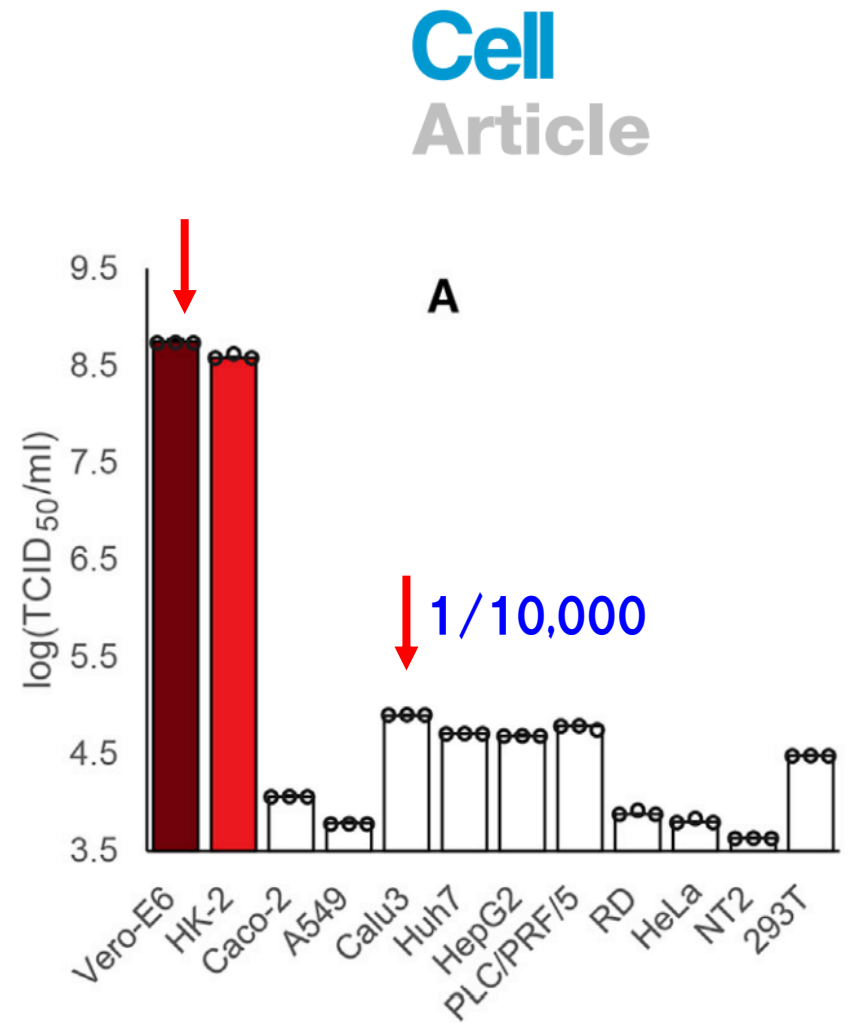
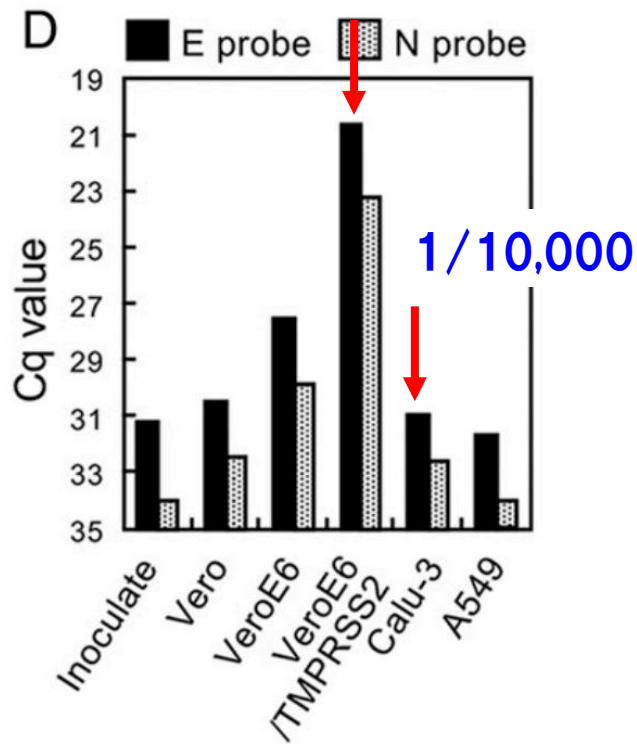
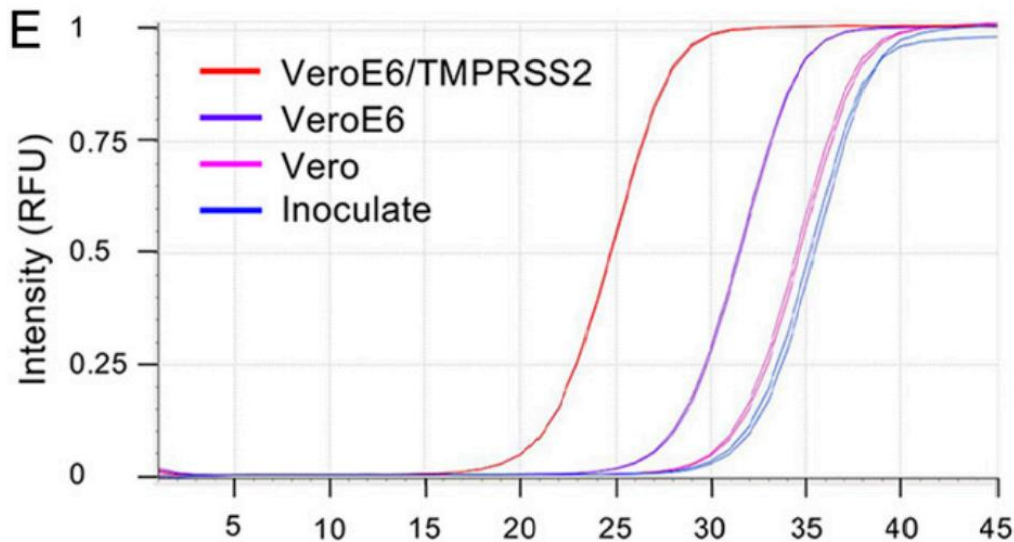
人の血中濃度は40 ng/mL

4000 ng : 40 ng = 100 : 1

血中濃度は今よりも100倍以上必要 : 投与量が100倍以上必要

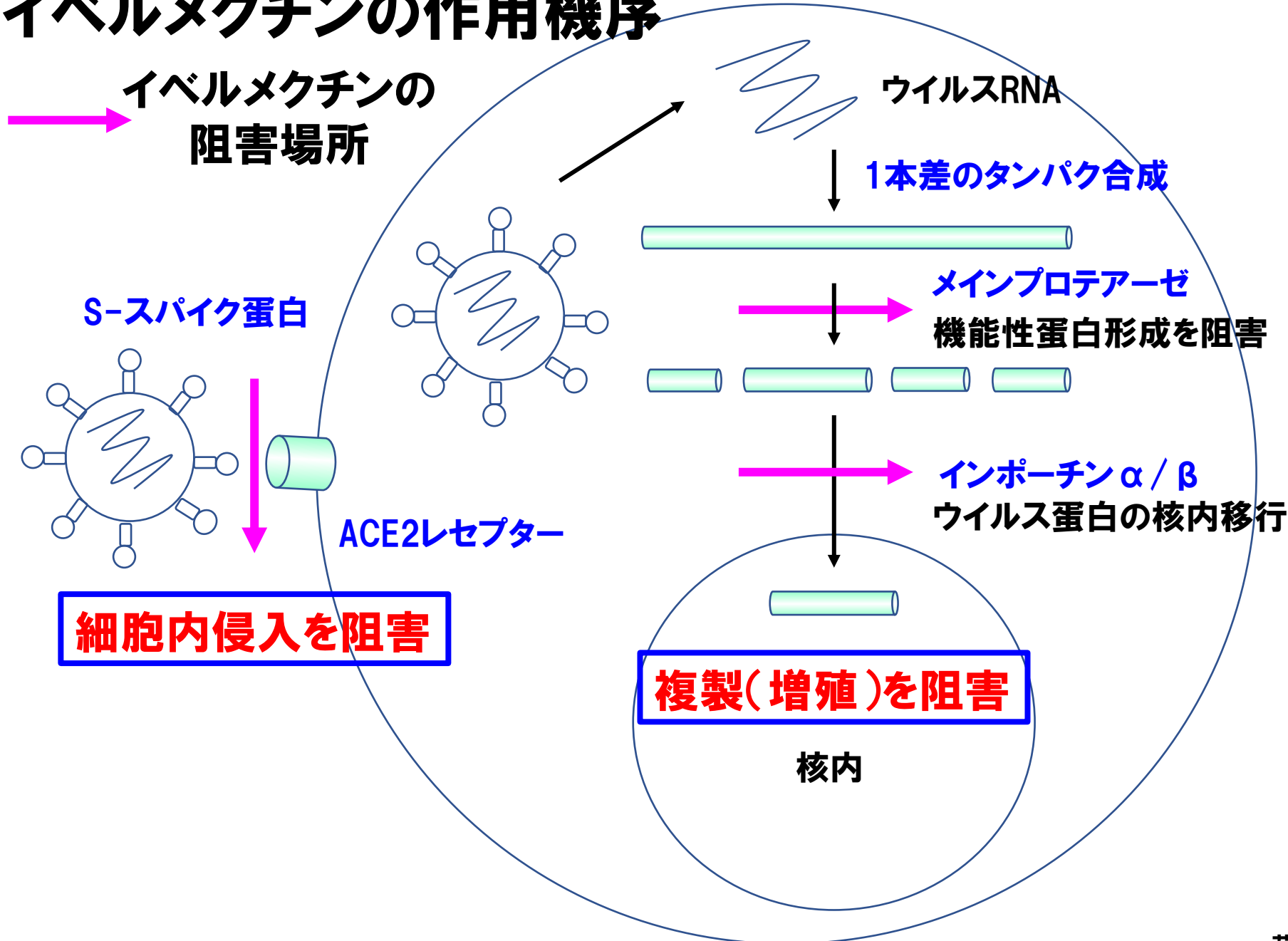
VeroE6/TMPRSS細胞

- サルの腎臓細胞.
- ウイルス防御因子を遺伝子的に破壊.
- ウイルスが感染しやすいように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.



イベルメクチンの作用機序

イベルメクチンの
阻害場所



新型コロナウイルスの重症化を抑える イベルメクチンの有用性

東京都医師会理事
鳥居 明

北里プロジェクト

新型コロナに対するイベルメクチンの医師主導治験

「COVID-19患者に対するイベルメクチンの有効性及び安全性を検討するプラセボ対照ランダム化二重盲検他施設共同平行群間比較試験」

目的：イベルメクチンの新型SARS-CoV-2増殖抑制効果を指標とした有効性及び安全性を検討する。

症例数：プラセボ120例、イベルメクチン120例

今後のイベルメクチンの課題

- 北里プロジェクトの結果により適応追加がなされるまでには相当の時間が必要
- 第4波に備え、自宅療養者にイベルメクチンを投与して重症化を予防
- 医師の裁量による適応外処方を考慮
- 対象：新型コロナPCR検査陽性の軽症患者（自宅療養者）
- イベルメクチンの作用、効果、副作用を文章で説明
- 同意を得た後に薬を投与
- 陽性が判明した時点でイベルメクチン $200\mu\text{g}/\text{kg}$ を1回空腹時水とともに服用（体重60kgの場合4錠内服）
- 薬剤の確保が必要：MSD-マルホ