

FRONT LINE COVID-19 CRITICAL CARE ALLIANCE PREVENTION & TREATMENT PROTOCOLS FOR COVID-19

我が国の最初の患者は、**30**代男性(氏名非公開)・中国武漢より、1/06 帰国 1/15入院・1/15退院 追跡調査無し神奈川県居住 武漢市華南海鮮市場に接近したことが無い。

# COVID-19の予防と治療におけるイベルメクチンの有効性を実 証する新たなエビデンスのレビュー

- 1最前線のCovid-19クリティカルケアアライアンス
- 2メンフィスVAメディカルセンター、大学 テネシー州メンフィスのテネシーヘルスサイエンスセンター
- 3ニュージャージー州シートンホールのハッケンサック医学部。
- 4テキサス州ヒューストンのユナイテッドメモリアルメディカルセンターのクリティカルケアチーフ
- 5 バランスの取れた健康センター、ニューヨーク
- 6壁のない回復
- 7ボルダ病院、ボルダ、ノルウェー
- 8プリンセスエリザベス病院、ガーンジー、英国
- 9オハイオ州デイトンの肺センターオブアメリカ
- 10 イースタンバージニアメディカルスクール

### \*対応:

対応する著者:Pierre Kory、MD、MPA

#### pkory@flccc.net

- 1 これらの作者はこの仕事に等しく貢献しています
- † メドゥリ博士の貢献は、リソースと施設の使用によってサポートされた作業の結果です。 メンフィスVAメディカルセンターで。この解説の内容は、米国退役軍人省または米国政府の 見解を表すものではありません。

#### キーワード

イベルメクチン、COVID-19、感染症、肺感染症、呼吸不全

## 概要

2020年3月、最前線のCOVID-19クリティカルケアアライアンス(FLCCC)が作成され、ポール E.マリック教授が主導して、急速に出現する基礎科学、翻訳、および臨床データを継続的にレビューし、COVID-19の治療プロトコルを開発しました。その後、FLCCCは最近、抗寄生虫薬であるイベルメクチンがCOVID-19に対して非常に強力な抗ウイルスおよび抗炎症特性を持っていることを発見しました。次に彼らは、COVID-19の予防と治療の両方において、複数の大規模なランダム化比較試験で臨床転帰の繰り返しの一貫した大規模な改善を特定しました。さらに、人口全体の健康結果への影響を示すデータは

南米諸国のさまざまな市長や地域の保健省が、薬の効果が証明されることを期待して市民に 「イベルメクチン配布」キャンペーンを開始したときに発生した、複数の大規模な「自然実 験」の結果です。そのようなキャンペーンのない近隣地域と比較して、これらの各地域におけ る症例数と致死率のタイトで再現性のある時間的に関連する減少は、イベルメクチンがパンデ ミックの世界的な解決策であることが証明される可能性があることを示唆しています。これ は、ベリーズ、マケドニア、および2億1000万人が住むインド北部のウッタルプラデーシュ州の 内国民待遇ガイドラインにCOVID-19の予防および治療薬としてイベルメクチンが最近組み込ま れたことによってさらに証明されました。私たちの知る限り、現在のレビューは、複数の病期 における多数の臨床試験に基づいているため、治療効果の強力なシグナルを実証するのに十分 な臨床データをまとめるのに最も早いものです。1つの制限は、対照試験の半分が査読済みの出 版物に掲載されており、残りは医学のプレプリントサーバーにアップロードされた原稿から取 られていることです。プレプリントサーバーからの試験データがパンデミック中の治療実践に 即座に影響を与えることは現在標準的な実践ですが、この実践の結果として採用された物議を 醸す治療法を考えると、FLCCCは私たちの主要な国内および国際的な医療が不可欠であると主 張します機関は、これらの研究をより迅速に検証し、主要なものを確認するために必要なリ ソースを投入します。

## 前書き

2020年3月、最前線COVID-19クリティカルケアアライアンス(FLCCC)と呼ばれる専門家パネルが作成され、ポールE.マリック教授が主導しました。1専門の救命救急医とソートリーダーのグループは、COVID-19で急速に出現している基礎科学、翻訳、および臨床データの継続的なレビューをすぐに開始し、その後、メチルプレドニゾロン、アスコルビン酸、チアミンおよびヘパリン(MATH+)。「+」は複数のオプションの補助治療を指します。MATH+プロトコルは、肺損傷を引き起こす他の複数の重度の感染症の研究と治療の両方におけるグループの集合的な専門知識に基づいていました。

MATH+プロトコルをサポートする科学的根拠と進化する公表された臨床的証拠の両方の異なる側面をレビューする2つの原稿が、パンデミックの2つの異なる時点で主要な医学雑誌に掲載されました(Kory et al。、2020; Marik et al。、2020)。最新の論文は、MATH+プロトコルを体系的に採用した2つの米国の病院で測定されたCOVID-19患者の6.1%の病院死亡率を報告しました(Kory et al。、2020)。これは、23万人を超える患者を含む45件の研究のレビューから計算された23.0%の病院死亡率と比較して著しく減少した死亡率でした(未発表のデータ;要求に応じて入手可能)。

MATH +の採用はかなりのものでしたが、プロトコルコンポーネントの大部分(コルチコステロイド、アスコルビン酸、ヘパリン、スタチン、ビタミンD、メラトニン)の治療効果がその後のランダム化比較試験で検証された後、またはより強力になって初めて発生しました。 COVID-19の大規模な観測データセットでサポートされています(Entrenas Castillo et al。、2020; Horby et al。、2020; Jehi et al。、2020; Nadkarni et al。、2020; Rodriguez-Nava et al。、2020; Zhang et al。、2020a; Zhang et al。、2020b)。多数の裏付けとなる証拠にもかかわらず、入院患者のためのMATH +プロトコルはまだ普及していません。さらに、世界は悪化する危機にあります

www.flccc.net

<sup>1</sup> https://www.flccc.net

再び圧倒的な病院とICUの可能性。12月31日現在st、2020年、米国でのCOVID-19に起因する死亡者数は、351,695人に達し、790万人を超える活動があり、これまでで最も多い数です。<math>2 現在、複数のヨーロッパ諸国が新たな制限と封鎖を課し始めています。3

これらの驚くべき進展をさらに悪化させたのは、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、トシリズマブの使用による死亡率への影響の欠如を発見した、COVID-19に有効と考えられる医薬品で行われた治療試験からの最近発表された結果の波でした。およびモノクローナル抗体療法(Agarwal et al。、2020; Consortium、2020; Hermine et al。、2020; Salvarani et al。、2020)。4パンデミックの1年後、COVID-19で命を救う治療法として「証明された」と見なされる唯一の治療法は、中等度から重度の病気の患者にコルチコステロイドを使用することです(Horby et al。、2020)。同様に、最も懸念されるのは、入院を防ぐために病気の進行を防ぐのに効果的であることがほとんど証明されていないという事実です。

幸いなことに、現在、イベルメクチンは、既知の抗ウイルスおよび抗炎症特性を備えた広く使用されている抗寄生虫薬であり、COVID-19に対する非常に強力で多段階の効果的な治療法を証明しているようです。この結論を裏付ける研究の数は増え続けていますが、残りの試験データの約半分は医療プレプリントサーバーにアップロードされた原稿からのものであり、パンデミック全体での新しい治療法の迅速な普及と採用の両方の現在の標準的な慣行です。FLCCC専門家委員会は、新たな医学的証拠ベースをレビューし、最近の急増の影響を検討するという長期的かつ継続的な取り組みにおいて、COVID-19の予防と治療の両方にイベルメクチンを体系的に導入することを推奨することで合意に達しました。世界的に採用されました。

FLCCCの推奨事項は、既存のデータから導き出された次の一連の結論に基づいています。これらの結論は、以下で包括的に確認されます。

- 1)2012年以降、複数 *試験管内で*研究によると、イベルメクチンはインフルエンザ、ジカ熱、デング熱などを含む多くのウイルスの複製を阻害することが示されています(Mastrangelo et al。、2012; Wagstaff et al。、2012; Tay et al。、2013; Götzetal。、2016; Varghese et al。、2016; Atkinson et al。、2018; Lv et al。、2018; King et al。、2020; Yang et al。、2020)。
- 2)イベルメクチンは、SARS-CoV-2の複製と、いくつかの観察および提案されたメカニズムを介した宿主組織への 結合を阻害します(Caly et al。、2020a)。
- 3)イベルメクチンは強力な抗炎症作用を持っています *試験管内で*サイトカイン産生と、炎症の最も強力なメディエーターである核因子- $\kappa$ B(NF- $\kappa$ B)の転写の両方の深刻な阻害を示すデータ(Zhang et al。、2008; Ci et al。、2009; Zhang et al。、2009)。
- 4)イベルメクチンは、SARS-CoV-2または同様のコロナウイルスに感染すると、ウイルス量を大幅に減少させ、複数の動物モデルの臓器損傷から保護します(Arevalo et al。、2020; de Melo et al。、2020)。
- 5)イベルメクチンは、感染した患者にさらされた患者のCOVID-19感染の伝播と発症を防ぎます (Behera et al。、2020; Bernigaud et al。、2020; Carvallo et al。、2020b; Elgazzar et al。、 2020; Hellwig and Maia、2020; Shouman、2020)。

https://www.worldometers.info/coronavirus/country/us/ https://www.npr.org/sections/coronavirus-live-updates/

<sup>3 2020/12/15/946644132/</sup>some-european-countries-batten- downfor-the-holidays-with-new-coronavirus-lockdo

<sup>&</sup>lt;sup>4</sup> https://www.lilly.com/news/stories/statement-activ3-clinical-trial-nih-covid19

- 6) イベルメクチンは回復を早め、症状の早期に治療された軽度から中等度の疾患の患者の悪化を防ぎます(Carvallo et al。、2020; Elgazzar et al。、2020; Gorial et al。、2020; Khan et al。、2020; Mahmud、2020; Morgenstern et al。、2020; Robin et al。、2020) 。
- 7)イベルメクチンは入院患者のICU入室と死亡の回復と回避を早める(Elgazzar et al。、2020; Hashim et al。、2020; Khan et al。、2020; Niaee et al。、2020; Portmann-Baracco et al。、2020; Rajter et al。、2020; Spoorthi V、2020)。
- 8)イベルメクチンは、COVID-19の重症患者の死亡率を低下させます(Elgazzar et al。、2020; Hashim et al。、2020; Rajter et al。、2020)。
- 9) イベルメクチンは、広く使用されている地域で致死率の著しい低下をもたらします (Chamie、2020)。5
- 10) イベルメクチンの安全性、入手可能性、およびコストは、ほぼ40年間の使用と数十億回の投与で観察された軽度でまれな副作用のみに加えて、薬物相互作用がほぼゼロであることを考えると、ほぼ比類のないものです(Kircik et al。、2016)。
- 11)世界保健機関は、その「必須医薬品リスト」にイベルメクチンを長い間含めてきました。6

以下は、2020年12月12日現在の利用可能な有効性データの包括的なレビューです。 *試験管内で、*動物、臨床、および実世界の研究はすべて、COVID-19におけるイベルメクチンの上記の影響を示しています。

### イベルメクチンの歴史

### 1975年、日本の北里研究所の大村智教授が珍しいものを隔離しました ストレプトマイセス

南東海岸沿いのゴルフ場近くの土壌からのバクテリア<u>本州</u>、 日本。大村は、ウィリアム・キャンベルとともに、細菌培養が回虫に感染したマウスを治療できることを発見しました Heligmosomoidespolygyrus。キャンベルは細菌培養物から活性化合物を分離し、それらを「アベルメクチン」と名付けました。 Streptomyces avermitilis マウスからワームを取り 除く化合物<u>の能力について(Crump and Omura、2011)。世</u>界中で何十年にもわたって検索されてきたにもかかわらず、日本の微生物は今までに見つかった唯一のアベルメクチン 源です。その後、アベルメクチンの誘導体であるイベルメクチンは革命的であることが証明されました。もともとは動物用医薬品として導入されましたが、1988年に人間のオンコセ ルカ症(河川失明症)の治療に最初に使用されて以来、人間の健康に歴史的な影響を与え、世界中の何十億もの人々の栄養、一般的な健康、福祉を改善しました。それが非常に効果 的で、広いスペクトルで、安全で、忍容性が高く、簡単に投与できることを考えると、多くの点で理想的です(Crump and Omura、2011)。さまざまな内部線虫感染症の治療に使 用されましたが、それは、最も傷つき、壊滅的な2つの病気の世界をほぼ排除した2つの世界的な病気撲滅キャンペーンの本質的な柱として最もよく知られていました。メルク・アン ド・カンパニーと北里研究所の前例のないパートナーシップと国際的な医療機関の支援は、20世紀の最大の医療成果の1つとして多くの専門家に認められています。一例は、最初の 20年間だけで5億7000万回以上の治療を提供したメズティカン寄付プログラムを支援するためにイベルメクチン用量を寄付するというメルク社の決定でした(Tambo etal。)。オン コセルカ症およびリンパ系フィラリア症の制御におけるイベルメクチンの影響メルク・アンド・カンパニーと北里研究所の前例のないパートナーシップと国際的な医療機関の支援 は、20世紀の最大の医療成果の1つとして多くの専門家に認められています。一例は、最初の20年間だけで5億7000万回以上の治療を提供したメズティカン寄付プログラムを支援する ためにイベルメクチン用量を寄付するというメルク社の決定でした(Tambo etal。)。オンコセルカ症およびリンパ系フィラリア症の制御におけるイベルメクチンの影響 メルク・ア ンド・カンパニーと北里研究所の前例のないパートナーシップと国際的な医療機関の支援は、20世紀の最大の医療成果の1つとして多くの専門家に認められています。一例は、最初の 20年間だけで5億7000万回以上の治療を提供したメズティカン寄付プログラムを支援するためにイベルメクチン用量を寄付するというメルク社の決定でした(Tambo etal。)。オン コセルカ症およびリンパ系フィラリア症の制御におけるイベルメクチンの影響 Coは、最初の20年間だけで5億7000万回以上の治療を提供したメズティカン寄付プログラムを支援する ために、イベルメクチンの投与量を寄付しました(Tambo etal。)。オンコセルカ症およびリンパ系フィラリア症の制御におけるイベルメクチンの影響 Coは、最初の20年間だけで5 億7000万回以上の治療を提供したメズティカン寄付プログラムを支援するために、イベルメクチンの投与量を寄付しました(Tambo etal。)。オンコセルカ症およびリンパ系フィラ リア症の制御におけるイベルメクチンの影響

https://trialsitenews.com/an-old-drug-tackles-new-tricks-ivermectin-treatment-in-three-brazilian-towns/

<sup>6</sup> https://www.who.int/publications/i/item/WHOMVPEMPIAU201907

熱帯地方全体で何十億もの貧しい人々や不利な立場にある人々の生活を荒廃させたのは、 発見者は2015年にノーベル医学賞を受賞し、WHOの「必須医薬品リスト」にその理由が含まれ ています。さらに、他のいくつかの人間の病気をうまく克服するためにも使用されており、そ の新しい用途が絶えず発見されています(Crump and Omura、2011)。

### SARS-CoV-2に対するイベルメクチンの活性の前臨床試験

2012年以降、ますます多くの細胞研究により、イベルメクチンがインフルエンザ、ジカ、HIV、デング熱、そして最も重要なSARS-CoV-2(Mastrangelo et al。、 2012; Wagstaff et al。、 2012; Tay et al。、2013; Götzetal。、2016; Varghese et al。、2016; Atkinson et al。、2018; Lv et al。、2018; King et al。、2020; ヤンら、

2020)。イベルメクチンがヒト細胞内でのSARS-CoV-2の侵入と複製の両方を妨害する作用機序への洞察 が高まっています。Caly et al。は、イベルメクチンが細胞培養モデルでSARS-CoV-2複製を有意に阻害す ることを最初に報告し、イベルメクチンへの曝露の48時間後にすべてのウイルス物質がほとんど存在し ないことを観察しました(Caly et al。、2020b)。しかし、標準または大量のイベルメクチンを使用し て実験モデルで採用された同様の組織濃度を達成できないことを考えると、この観察が臨床的に一般化で きるかどうか疑問視する人もいました(Bray et al。、2020; Schmith et al。、2020)。イベルメクチン などの治療薬と相乗的に作用する活性免疫系がないことを考えると、細胞培養モデルでの効果に必要な濃 度は、人類生物学とほとんど類似していないことに注意する必要があります。さらに、薬物への長期間の 曝露は、短期間の細胞モデル曝露における投与の一部を必要とする可能性が高い。さらに、6つの分子モ デリング研究で提案されているように、複数の共存または代替の作用機序が、イベルメクチンとSARS-CoV-2スパイクタンパク質の宿主受容体結合領域との競合的結合など、観察された臨床効果を説明する可 能性があります(Daver、2020: Hussien and Abdelaziz、2020: Lehrer and Rheinstein、2020: Maurya、2020; Nallusamy et al。、2020; Suravajhala et al。、2020)。4つの研究では、イベルメクチ ンは、まとめて調べた数百の分子の中で、SARS-CoV-2のスパイクタンパク質S1結合ドメインに対する結 合親和性が最も高いか、最も高いものの1つであると特定されましたが、これらの4つの研究ではイベル メクチンは特に研究の焦点では ありませんでした(Scheim、 2020)。これは、ウイルス抗体、特に ファイザーワクチンとモダニナワクチンによって生成された抗体がSARS-CoV-2ウイルスを含むのと同じ メカニズムです。SARS-CoV-2スパイクタンパク質へのイベルメクチンの高い結合活性は、ACE-2受容体 またはシアル酸受容体のいずれかへの結合を制限する可能性があり、それぞれウイルスの細胞侵入を防止 するか、COVID-で最近提案された病理学的メカニズムである血球凝集を防止します。 19 (Dasgupta J、 2020; Dayer、2020; Lehrer and Rheinstein、2020; Maurya、2020; Scheim、2020)。イベルメクチン は、複製するためにウイルスが必要とする複数の必須の構造タンパク質および非構造タンパク質に結合ま たは干渉することも示されています(Lehrer and Rheinstein、2020; Sen Gupta et al。、2020)。最後 に、イベルメクチンはSARS-CoV-2 RNA依存性RNAポリメラーゼ(RdRp)にも結合し、それによってウ イルス複製を阻害します(Swargiary、2020)。

Arevalo et alは、SARS-CoV-2(マウス肝炎ウイルス)に類似した2型ファミリーRNAコロナウイルスに感染したマウスモデルで、500 mcg / kgのイベルメクチン対プラセボに対する反応を調査しました(Arevalo et al。、2020)。この研究には、40匹の感染マウスが含まれ、20匹はイベルメクチンで処理され、20匹はリン酸緩衝生理食塩水で処理され、次に16匹の非感染対照マウスにもリン酸緩衝生理食塩水が与えられました。5日目に、すべてのマウスを安楽死させて、検査およびウイルス量評価のための組織を得た。イベルメクチンで治療されていない20匹の感染マウスはすべて、高肝に関連する重度のリンパ形質細胞性炎症性浸潤に囲まれた重度の肝細胞壊死を示した

ウイルス量(52,158 AU)、イベルメクチン処理マウスでははるかに低いウイルス量が測定され(23,192 AU; p <0.05)、イベルメクチン処理マウスではわずかな肝臓のみが組織病理学的損傷を示し、肝臓と肝臓の違いは感染していない対照マウスは統計的に有意ではなかった。

Dias De Meloらは最近、SARS-CoV-2ウイルスを鼻腔内接種したゴールデンハムスターで行った研究の結果を投稿しました。感染時に、動物はイベルメクチンを1回皮下注射しました。1日目に0.4mg/kg(de Melo et al。、2020)。対照動物は生理学的解決策のみを受けた。彼らは、イベルメクチンで処理されたハムスターの中で次のことを発見しました。無嗅覚症の劇的な減少(33.3%対83.3%、p=.03)は、オスのハムスターが臨床スコアの減少を示したのに対し、治療されたメスのハムスターは無嗅覚症の兆候を示さなかったという点でも性依存的でした。彼らはまた、ウイルス力価に明らかな違いがないにもかかわらず、治療された動物の鼻甲介および肺におけるサイトカイン濃度の有意な減少を発見した。

予防薬および治療薬の両方としてのイベルメクチンの既存および潜在的な作用機序に対するこれらの増大する洞察にもかかわらず、重要な研究ギャップが残っており、さらに多くのことを強調する必要があります *試験管内でそ*して動物実験は、これらのメカニズムをよりよく定義するだけでなく、特に必要な最適な用量と頻度の観点から、予防薬としてのイベルメクチンの役割をさらにサポートするために行われるべきです。

### イベルメクチンの抗炎症特性の前臨床試験

COVID-19の後期ではウイルス複製がほとんど起こらず、ウイルスを培養することもできず、少数の剖検でのみウイルスの細胞変性変化を見つけることができます(Perera et al。、2020; Polak et al。、2020; Young et al。、2020)、最も可能性の高い病態生理学的メカニズムは、Li etal。によって特定されたものです。ここで彼らは、SARS-CoV-2の生存不能なRNAフラグメントが、圧倒的で有害な炎症反応の誘発を介してCOVID-19の高い死亡率と罹患率につながることを示しました(Li et al。、2013)。これらの洞察と、以下で検討する後期疾患におけるイベルメクチンの臨床的利点に基づいて、ますますよく説明されているようです。*試験管内で*炎症の阻害剤としてのイベルメクチンの特性は、以前に認識されていたよりもはるかに臨床的に強力です。イベルメクチンの抗炎症特性を実証する研究の増加するリストには、その能力が含まれています。リポ多糖曝露後のサイトカイン産生を阻害し、NF-kBの転写をダウンレギュレートし、一酸化窒素とプロスタグランジンEの両方の産生を制限します $_2$  (Zhang et al。、2008; Ci et al。、2009; Zhang et al。、2009)。

## COVID-19の感染を防ぐイベルメクチンの能力の曝露予防研究

3件のランダム化比較試験(RCT)と5件の観察対照試験(OCT)のデータに基づいて、被験者間でCOVID-19の伝達が大幅に統計的に有意に減少したことを示すデータも利用可能になり、8件中4件(うち2件はRCT))査読付きジャーナルに掲載(Behera et al。、2020; Bernigaud et al。、2020; Carvallo et al。、2020b; Chala、2020; Elgazzar et al。、2020; Hellwig and Maia、2020; Shouman、2020)。

エジプトのベンハ大学のElgazzarらは、COVID-19患者の200人の医療および世帯の接触をランダム化しました。介入グループは、1日目に0.4mg / kgの高用量を投与し、7日目に2回目の投与を行った100人の患者で構成されました。個人的な身に着けている

保護具(PPE)、100の連絡先のコントロールグループはPPEのみを着用していました(Elgazzar et al。、2020)。彼らは、イベルメクチン対対照、2%対10%、p <.05で治療した場合、RTPCRによって陽性と判定された接触の大幅かつ統計的に有意な減少を報告しました。

Shoumanは、エジプトのザガジグ大学でRCTを実施し、PCRを介してSARS-CoV-2陽性の患者の家族340人(治療228人、対照112人)を含めました(Shouman、2020)。イベルメクチン(約0.25mg/kg)は、陽性試験の日と72時間後に2回投与されました。2週間のフォローアップ後、イベルメクチンで治療された世帯員の間でCOVID-19症状の大幅かつ統計的に有意な減少が見られ、7.4%対58.4%、p<.001でした。

最近、バングラデシュのAlam et alは、説得力のあるアプローチとして説明されてい る、治療群または対照群のいずれかに志願した患者に均等に分割された118人の患者の前向き観 察研究を実施しました。この方法は、盲検化されていない研究とともに交絡因子につながる可 能性がありますが、2つのグループ間の差は非常に大きく(6.7%対73.3%、p <.001)、他の予 防試験の結果と同様であるため、交絡因子だけではありそうにありません。そのような結果を 説明するために(Alam et al。、2020)。Carvallo et al。はまた、健康なボランティアにイベ ルメクチンとカラギーナンを28日間毎日与え、薬を服用しなかった同様に健康な対照とそれら を一致させる前向き観察試験を実施しました(Carvallo et al。、2020b)。229人の研究対象の うち、131人が0で治療された。2mgのイベルメクチン滴を1日5回経口摂取。28日後、イベルメ クチン予防群を投与された患者のいずれも、SARS-COV-2陽性であったのに対し、対照群の患者 の11.2%でした(p <.001)。1,195人の医療従事者を含む同じグループによるはるかに大規模 な追跡観察対照試験で、彼らは3ヶ月の期間にわたって、毎週イベルメクチン予防を受けた788 人の労働者の間に感染が記録されなかったが、407人の対照の58%がCOVID-19で病気になりま した。この研究は、感染に対する保護が、週に1回12mgを服用することにより、リスクの高い 医療従事者の間で達成できることを示しています(Carvallo et al。、2020b)。Carvallo IVERCARプロトコルは、Tucuman保健省によって将来のRCTでも個別にテストされました。

バングラデシュのダッカからの最近のRCTで、介入群(n=58)が同様の4か月間、月に1回だけ12mgを服用したことを考えると、Carvallo研究で4か月間の毎週の投薬の必要性は必要なかったかもしれません。また、対照と比較して、感染が統計的に有意に大きく減少したことも報告されています。6.9%対73.3%、p<.05(Alam et al。、2020)。次に、インドからの大規模な後ろ向き観察症例対照研究において、Behera等。医療従事者の186のケースコントロールペア(n=372)の中で、何らかの形の予防を行った169人の参加者を特定し、115人がイベルメクチンの予防を行ったと報告した(Beheraet al。、2020)。マッチドペア分析の後、彼らは、2回のイベルメクチン予防を行った労働者において、

0.51)。特に、この研究では、1回の投与予防が保護的であることがわかりませんでした。彼らの研究結果とエジプトの予防研究の両方に基づいて、全インド医科学研究所は医療従事者のために予防プロトコルを制定し、72時間間隔で0.3mg/kgのイベルメクチンを2回服用して毎月繰り返します。

COVID-19に対するイベルメクチンの保護的役割をさらに明らかにするデータは、69人の居住者全員と52人のスタッフがイベルメクチンで治療された疥癬の発生に苦しんだ施設で報告したフランスのナーシングホーム居住者の研究から来ています(Behera etal。、2020)、彼らは、このイベントを取り巻く期間中に、7/69人の住民がCOVID-19(10.1%)で病気になったことを発見しました。平均年齢90歳のこのグループでは、1人の居住者だけが酸素サポートを必要とし、

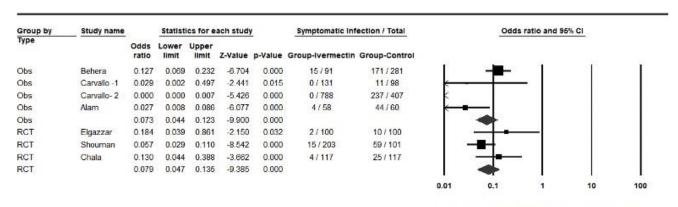
【FLCCCアライアンス】2021年1月16日更新】

居住者は死亡しませんでした。周囲の施設からの居住者の一致した対照群で、彼らは見つけました 住民の22.6%が病気になり、4.9%が亡くなりました。

予防薬としてのイベルメクチンの有効性を裏付ける最も決定的な証拠は、最近、International Journal of Anti-Microbialagentsに発表されました。そこでは、研究者のグループが、WHOが管理する予防化学療法データバンクとWorldometersが取得した症例数を使用してデータを分析しました。とりわけジョンズホプキンス大学が使用する公開データ集約サイト(Hellwig and Maia、2020)。彼らが寄生虫感染の予防のためにイベルメクチン大量薬物投与プログラムを実施している国のデータを比較したところ、COVID-19の症例数は、最近アクティブなプログラムを実施している国で有意に低く、統計的に有意であることがわかりました。<.001。

以下の図1は、COVID-19での制御されたイベルメクチン予防試験の研究著者によって実行されたメタアナリシスを示しています。

#### 図1.COVID-19におけるイベルメクチン予防試験のメタアナリシス



Favours Ivermectin Favours Control

図1の凡例-OBS:観察研究、RCT:ランダム化比較試験

記号–四角:個々の研究の治療効果を示します。大きなひし形:すぐ上の研究デザインの要約を反映します。小さなひし形:すべてのトライアルデザインの合計効果。各記号のサイズは、治療効果の点推定の周りの信頼区間のサイズと相関しており、サイズが大きいほど、より正確な信頼区間を示します。

感染率の低下におけるイベルメクチンの役割を裏付けるさらなるデータは、振り返ってみると、大規模な「自然実験」が行われたように見える南米諸国から見つけることができます。たとえば、早ければ5月から、ペルー、ブラジル、パラグアイ内のさまざまな地域の保健省や政府当局が、市民集団への「イベルメクチン配布」キャンペーンを開始しました(Chamie、2020)。ブラジルのそのような例の1つでは、イタジャイ、マカパ、ナタールの各都市が、都市の人口に大量のイベルメクチンを配布しました。ナタールの場合、100万回が配布されました。オイタジャイの配布キャンペーンは7月中旬に始まり、ナタールでは6月30日に始まりました。は、マカパでは、首都アマパや近隣の他の都市が、4月に特に大きな打撃を受けた後、5月下旬に治療プロトコルにイベルメクチンを取り入れました。以下の表1のデータは、ブラジル政府の公式サイトと全国紙から入手したものです。

https://trialsitenews.com/an-old-drug-tackles-new-tricks-ivermectin-treatment-in-three-brazilian-towns/

【FLCCCアライアンス】2021年1月16日更新]

コンソーシアムであり、配布開始直後の3つの都市では、そのようなキャンペーンがない近隣の 都市と比較して、症例数が大幅に減少しています。

表1に示されているブラジルの3つの都市での症例数の減少は、以下の表2に示されているように死亡率の低下にも関連していました。

#### 表1.イベルメクチン分布がある場合とない場合のブラジルの都市間での症例数の減少の比較

**ブティオンキャンペーン(**太字の都市はイベルメクチンを配布しましたが、下の隣接する地方都市は配布しませんでした)

領域	新しいケース	六月	7月	8月	人口 2020 (1000)	%新しいケースでの減少 6月と 2020年8月
南	イタジャイ	2123	2854	998	223	- 53%
	シャペコ	1760年	1754年	1405	224	- 20%
北	マカパ	7966	2481	2370	503	- 70%
	アナニンデウア	1520	1521	1014	535	- 30%
北東	ナタール	9009	7554	1590年	890	- 82%
	ジョアンペソア	9437	7963	5384	817	- 43%

### **表2.ブラジルの近隣地域間の死亡率の変化(**太字の地域には主要都市が含まれていました イベルメクチンを市民に配布したが、他の地域は配布しなかった)

領域	状態	2週間前と比較した平均死亡/週の 変化率
南	サンタカタリーナ	- 36%
	パラナ	- 3%
	リオグランデドスル	<b>- 5%</b>
北	アマパー	<b>- 75%</b>
	アマゾナス	- 42%
	パラ	+ 13%
北東	リオグランデドノルテ	- 65%
	セアラー	+ 62%
	パライバ	- 30%

## 軽度の外来患者の治療におけるイベルメクチンの有効性に関する臨床試験

現在、軽度の外来患者を含む合計3,000人を超える患者を含む7件の試験が完了しており、7件のRCTと4件の症例シリーズで構成されています(Babalola et al。; Cadegiani et al。、2020; Carvallo et al。、2020; Chowdhury et al。、2020; Espitia-Hernandez et al。、2020; Gorial et al。、2020; Hashim et al。、2020; Khan et al。、2020; Mahmud、2020; Podder et al。 al。、2020; Ravikirti et al。、2021)。

Mahmudらによる最大の二重盲検RCT。バングラデシュのダッカで実施され、400人の患者を対象とし、363人の患者が研究を完了した(Mahmud、2020)。この研究では、レビューされる他の多くの臨床研究と同様に、テトラサイクリン(ドキシサイクリン)またはマクロライド系抗生物質(アジスロマイシン)のいずれかが治療の一部として含まれていました。ドキシサイクリンやアジスロマイシンなどの抗生物質を含めることの重要性は不明ですが、テトラサイクリン抗生物質とマクロライド系抗生物質の両方が、抗炎症作用、免疫調節作用、さらには抗ウイルス作用さえも認識しています(58-61)。

この研究から投稿されたデータは、軽度の外来患者と入院患者の治療量を特定していませんが、重要な臨床転帰は深刻な影響を受け、早期改善率が上昇し(60.7%対44.4%p<.03)、率が低下しました。臨床的悪化の割合(8.7%対17.8%、p<.02)。軽度の外来患者が主に研究コホートを構成していたことを考えると、2人の死亡のみが観察されました(両方とも対照群)。

Ravikirtiは115人の患者の二重盲検RCTを実施し、6日目のPCR陽性の主要な結果に違いはありませんでしたが、死亡率の副次的な結果は0%対でした。6.9%、p=.019(Ravikirti et al。、2021)。ナイジェリアのババロラも62人の患者の二重盲検RCTを実施し、ラビキルティとは対照的に、低用量と高用量の両方の治療群と対照群の間で、用量依存的にウイルスクリアランスに有意差があることを発見しました(p=.006)。(ババロラら)。

Hashimらによる別のRCT。バグダッドでは、イラクには均等に分割された140人の患者が含まれていました。対照群は標準治療を受け、治療群には外来患者と入院患者の両方の組み合わせが含まれていました(Hashim et al。、2020)。軽度から中等度の外来患者96人の患者で、彼らはイベルメクチン/ドキシサイクリンと標準治療の組み合わせで48人の患者を治療し、標準治療のみで治療された48人の患者と結果を比較しました。この試験の標準治療には、必要に応じてデキサメタゾン6mg/日またはメチルプレドニゾロン40mg1日2回、ビタミンC1000mg/日2回、亜鉛75~125mg/日、ビタミンD3 5000 IU /日など、MATH+プロトコルの多くの要素が含まれていました。、アジスロマイシン250mg/日を5日間、アセトアミノフェン500mgを必要に応じて。どちらのグループの患者も進行または死亡しませんでしたが、

Chaccourらはスペインで小規模な二重盲検RCTを実施し、24人の患者をイベルメクチンとプラセボにランダム化した。7日目にPCR陽性に差は見られなかったが、ウイルス負荷の統計的に有意な減少、無浸透症の患者日数を発見した(76対158、p<.05)、および咳を伴う患者の日数(68対98、p<.05)(Chaccour et al。、2020)。

116人の外来患者におけるイベルメクチン治療の別のRCTは、Chowdhuryらによって実施されました。バングラデシュでは、イベルメクチン/ドキシサイクリンの組み合わせで治療された60人の患者のグループを、ヒドロキシクロロキン/ドキシサイクリンで治療された60人の患者のグループと比較しました。彼らはこの結果に違いは見られませんでしたが、治療群では、症状の回復までの時間は統計的有意性に近づきました(5。9日対7。0日、p=.07)。Podder et al。による62人の患者の別のより小さなRCTでは、統計的有意性に近づく症状回復までの時間が短いことも発見しました(10。1日vs 11。5日、p>.05、95%CI、0.86-3.67)(Podder et al。。、2020)。

ドミニカ共和国の医療グループは、救急治療室での治療を求めている2,688人の連続した症候性外来患者の症例シリーズを報告しました。その大部分は臨床アルゴリズムを使用して診断されました。患者は、5日間のアジスロマイシンとともに1回の投与で0.4 mg/kgの高用量イベルメクチンで治療されました。2,688人の患者のうち16人(0.59%)だけがその後の入院を必要とし、1人の死亡が記録された(Morgenstern et al。、2020)。

バングラデシュの100人の患者の別のケースシリーズでは、すべてが 0.2mg/kgのイベルメクチンとドキシサイクリンを投与したところ、入院を必要とする患者も死亡する患者もいなかった。すべての患者の症状は72時間以内に改善した(Robin et al。、2020)。

アルゼンチンの症例シリーズは、イベルメクチン、アスピリン、デキサメタゾン、エノキサパリンを使用した併用プロトコルについて報告しました。135人の軽症患者では、全員が生き残った(Carvallo et al。、2020a)。同様に、イベルメクチンで連続して治療された28人の患者のメキシコからの症例シリーズはすべて、わずか3。6日で完全に回復するまでの平均時間で回復したと報告されました(EspitiaHernandez et al。、2020)。

## 入院患者におけるイベルメクチンの有効性の臨床試験

より重症の入院患者におけるイベルメクチンの研究には、6つのRCT、5つのOCT、およびデータベース分析研究が含まれます(Ahmed et al。、2020; Budhiraja et al。、2020; Camprubi et al。、2020; Chachar et al。、2020; Elgazzar et al。、2020; Gorial et al。、2020; Hashim et al。、2020; Khan et al。、2020; Niaee et al。、2020; Portmann-Baracco et al。、2020; Rajter et al。、2020; Soto-Becerra et al。、2020; Spoorthi V、2020)。

入院患者における最大のRCTは、Elgazzar et al。(Elgazzar et al。、2020)によって上記でレビューされた予防研究と同時に実施されました。400人の患者がそれぞれ100人の患者からなる4つの治療群の間で無作為化されました。グループ1および2には、軽度/中等度の疾患患者のみが含まれ、グループ1は0.4mg / kgのイベルメクチンと標準治療(SOC)の単回投与で治療され、グループ2はヒドロキシクロロキン(HCQ)400mgを1日目に2回、その後200mgを1日2回5回投与されました日数と標準治療。イベルメクチン治療群では統計的に有意に低い進行率があり(1%対22%、p<.001)、それぞれ死亡なしと4人の死亡がありました。グループ3と4はすべて重症患者のみを含み、グループ3は再び0.4mg / kgとSOCの単回投与で治療され、グループ4はHCQとSOCを投与されました。この重症のサブグループでは、

上記でレビューしたハシムによって行われた1つの主に外来患者のRCTには、各グループの22人の入院患者も含まれていました。イベルメクチン/ドキシサイクリン治療群では、11人の重症患者と11人の重症患者がいましたが、標準治療群では、重症患者を対照に含めるという倫理的懸念から、重症患者(n=22)のみが含まれていました。グループ(45)。この決定は、これらの入院患者グループ間の病気の重症度の著しい不均衡につながりました。ただし、グループ間で病気の重症度が一致せず、含まれる患者数が少ないにもかかわらず、結果に有益な違いが見られましたが、すべてが統計的有意性に達したわけではありません。たとえば、病気の進行率が大幅に低下し(9%対31.8%、p=0.15)、最も重要なことに、重度の病気のグループ間で死亡率に大きな違いがあり、統計的有意性の境界に達しました。、(0%対27.3%、p=0.52)。もう1つの重要な発見は、重症患者のサブセットで見られた18%という驚くほど低い死亡率であり、そのすべてがイベルメクチンで治療されていました。

イランの最近のRCTは、イベルメクチンの使用により死亡率が劇的に低下することを発見しました(Niaee et al。、2020)。複数のイベルメクチン治療群(介入群では異なるイベルメクチン投与戦略が使用された)の中で、平均死亡率は3.3%と報告されましたが、標準治療群とプラセボ群の平均死亡率は18.8%で、ORは0.18(95%CI 0.06-0.55、p < .05)。

SpoorthiとSasanakは、入院患者100人の前向きRCTを実施し、50人をイベルメクチンとドキシサイクリンで治療し、50人の対照にはビタミンB6からなるプラセボを投与しました(Spoorthi V、2020)。どちらのグループでも死亡は報告されていませんが、イベルメクチン治療グループの病院のLOSは3。7日対4。7日、p=.03と短く、症状の完全な解消までの時間は6。7日対7。9日、p=.01でした。

入院患者における最大のOCT(n = 280)は、Rajterらによって行われた。フロリダのBrowardHealth Hospitalsで、最近主要な医学雑誌に掲載されました*胸(43)。* 彼ら

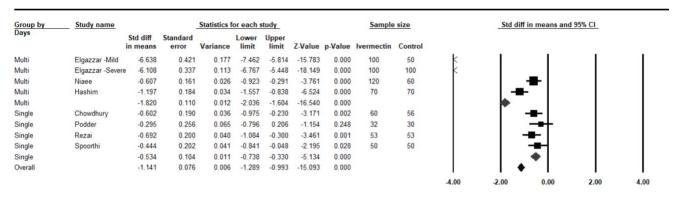
280人の連続した治療を受けた患者に対して傾向一致設計で遡及的OCTを実施し、イベルメクチンで治療された患者とそうでない患者を比較しました。173人の患者がイベルメクチンで治療されました(160人が単回投与を受け、13人が2回投与されました $\alpha$ 7日目の投与量)、107回は投与されなかった(Rajter et al。、2020)。一致しないコホートと傾向が一致するコホートの比較の両方で、イベルメクチン治療を受けた患者の間で、類似した、大きく、統計的に有意な低い死亡率が見られました(15.0%対25.2%、 $\alpha$ 0.3)。さらに、重度の肺病変を有する患者のサブグループでは、イベルメクチンで治療した場合、死亡率が大幅に低下しました(38.8%対80.7%、 $\alpha$ 0.00)。

バングラデシュの別の大規模なOCTは、イベルメクチンで治療された115点を、133人の患者からなる標準治療コホートと比較しました(Khan et al。、2020)。イベルメクチングループの患者の割合が男性である(すなわち、COVIDでの生存率が十分に説明されている、低い)にもかかわらず、グループは他の点ではよく一致していましたが、死亡率の低下は統計的に有意でした(0.9%対6.8%、p<.05)。最大のOCTは、約1,500人の患者を対象としたブラジルの研究です(PortmannBaracco et al。、2020)。一次データは提供されなかったが、彼らは、704人の対照と比較して0.15mg/kgのイベルメクチンの単回投与で治療された704人の入院患者において、全体的な死亡率が減少したと報告した(1.4%対8.5%、HR 0.2、95%CI 0.12 -0.37、p<.0001)。同様に、人工呼吸器を装着している患者では、死亡率も減少しました(1.3%対7.3%)。イラクのバグダッドで行われた小規模な研究では、16人のイベルメクチン治療を受けた患者を71人の対照と比較しました(Gorial et al。、2020)。この研究はまた、イベルメクチン群における入院期間の有意な短縮(7。6日対13。2日、p<.001)を報告しました。インドの病院で治療された最初の1000人の患者について報告した研究では、イベルメクチンのみで治療された34人の患者ですべてが回復して退院したのに対し、他の薬剤で治療された900人以上の患者では全体的な死亡率があったことがわかりました11.1%(Budhiraja et al。、2020)。001)イベルメクチングループ。インドの病院で治療された900人以上の患者では全体的な死亡率があったことがわかりました11.1%(Budhiraja et al。、2020)。001)イベルメクチングループ。インドの病院で治療された900人以上の患者では全体的な死亡率があったことがわかりました11.1%(Budhiraja et al。、2020)。001)イベルメクチングループ。インドの病院で治療された最初の1000人の患者について報告した研究では、イベルメクチンのみで治療された34人の患者ですべてが回復して退院したのに対し、他の薬剤で治療された最初の1000人の患者では全体的な死亡率があったことがわかりました11.1%(Budhiraja et al。、2020)。

入院患者のデータベースの1つの遡及的分析では、イベルメクチン、アジスロマイシン、ヒドロキシクロロキン、またはこれらの薬剤の組み合わせを投与された患者の反応を比較しました。この研究では、イベルメクチンの利点は見つかりませんでしたが、この分析の治療群にはすべて2日目に死亡した多数の患者が含まれ、対照群では早期死亡は発生しなかったため、比較は限られているようです(Soto-Becerra et al。、2020)。

上記の管理された治療試験のメタアナリシスは、2つの重要な臨床転帰に焦点を当てた研究の著者によって実施されました:臨床的回復までの時間と死亡率(図2と3)。特にいくつかの研究で治療が疾患経過の後半に開始されたことを考えると、両方の研究デザイン内から統計的に有意な大きな利益をもたらす一貫した再現可能な信号は注目に値します。

#### 図2.イベルメクチンの対照試験からの臨床的回復までの時間の結果のメタアナリシス COVID-19での治療



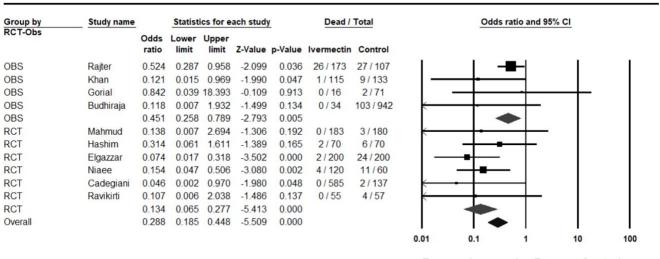
Favours Ivermectin Favours Control

図2の凡例-複数日:複数日の投薬計画。単回:単回投与レジメン。

記号—四角:個々の研究の治療効果を示します。大きなひし形:すぐ上の研究デザインの要約を反映します。小さなひし形:すべてのトライアル デザインの合計効果。各記号のサイズは、治療効果の点推定の周りの信頼区間のサイズと相関しており、サイズが大きいほど、より正確な信頼区 間を示します。

#### 図3.イベルメクチン治療の対照試験からの死亡率の結果のメタアナリシス

COVID-19(新型コロナウイルス感染症



**Favours Ivermectin Favours Control** 

図3の凡例-OBS:観察研究、RCT:ランダム化比較試験。

記号—四角:個々の研究の治療効果を示します。大きなひし形:すぐ上の研究デザインの要約を反映します。小さなひし形:すべてのトライアルデザインの合計効果。各記号のサイズは、治療効果の点推定の周りの信頼区間のサイズと相関しており、サイズが大きいほど、より正確な信頼区間を示します。

COVID-19におけるイベルメクチンの予防、早期および後期治療試験の詳細は、以下の表3に記載されています。

### 表3.COVID-19の予防と治療におけるイベルメクチンの有効性を評価する臨床試験

予防試験					
著者、国、情報源	研究デザイン、 サイズ	調査 科目	イベルメクチン用量	線量頻度	臨床転帰 報告
Shouman W、エジプト <i>www.clinicaltrials.gov</i> NCT04422561	RCT N = 340	家庭 ptsのメンバー + COVID-19で PCRテスト	40~60kg: 15mg 60~80kg: 18mg >80kg: 24mg	2回投与、72 時間間隔	7.4%対58.4% COVID-19を開発 症状、p <.001
Elgazzar A、エジプト ResearchSquare doi.org/10.21203/rs.3.rs-100956/v1	RCT N = 200	ヘルスケアと 家庭 ptsの連絡先 + COVID-19で PCRテスト	0.4mg / kg	2回分、1日 1日目と7日目	2%対10%がCOVID-19陽性 であるとテストされた p <.05
チャラR.アルゼンチン NCT04701710 Clinicaltrials.gov	RCT N = 234	健康管理 労働者	12mg	7日ごと	3.4%対21.4%、 p=.0001。
Carvallo H、アルゼンチン 生化学研究と調査のジャーナル doi.org/10.31546/2633-8653.1007	10月 N=229	健康な患者 ネガティブ COVID-19 PCR	0.2mg滴	1滴1日5回×28 日	0.0%対11.2% 契約COVID-19 p<.001
AlamMT。バングラデシュ <i>European J Med Hlth Sciences</i> 10.24018 / ejmed.2020.2.6.599	10月 N = 118	健康管理 労働者	12mg	毎月	6.9%対73.3%、p<.05
<sup>カルヴァッロH.アルゼンチン</sup> 生化学研究と調査のジャーナル doi.org/10.31546/2633-8653.1007	10月 N=1,195	健康管理 労働者	12mg	週に1回 最大10週間	788の0.0% 取っている労働者 イベルメクチン対 407対照の58% 契約COVID-19。
ベエラP、インド <i>medRxiv</i> doi.org/10.1101/2020.10.29.20222661コン	10月 N=186ケース トロールペア	健康管理 労働者	0.3mg / kg	1日目と4日目2回の投与でオッズが減少しました <b>COVID契約の</b> 19(または0.27 95%CI 0.16~0.53)	
BernigaudC。フランス Annales de Dermatologie et de Venereologie doi.org/10.1016/j.annder.2020.09.231	10月 N = 69症例対照居信 ペア	老人ホーム注者	0.2mg / kg	一度	10.1%対22.6% 住民は契約した cowp.19 (新聞コロナウィルス感象度 0.0%対4.9%の死亡率
Hellwig M. USA <i>J抗菌剤</i> doi.org/10.1016/j.ijantimicag.2020.106 248	10月 N = 52か国	ある国 となし IVM予防 <sup>プログラム</sup>	わからない	変数	大幅に低い- の症例発生率 アフリカのCOVID-19 IVMのある国 予防プログラム p<.001
臨床試験-外来患者					%イベルメクチン対。 %コントロール
著者、国、情報源	研究デザイン、 サイズ	調査 科目	イベルメクチン用量	線量頻度の臨床転帰	報告
マフムードR、バングラデシュ <i>www.clinicaltrials.gov</i> NCT0452383	DB-RCT N = 363	外来患者と 入院	12mg + ドキシサイクリン	一度、3以内 PCR +の日数 テスト	初期の改善 60.7%対44.4%、 p <.03、劣化 8.7%対17.8%、p <.02
Chowdhury A、バングラデシュ リサーチスクエア doi.org/10.21203/rs.3.rs-38896/v1	DB-RCT N = 116	外来患者	0.2 mg // kg + ドキシサイクリン	一度	回復時間5.9対 9。3日(p=.07)

Ravikirti、インド <i>medRxiv</i> doi.org/10.1101/2021.01.05.21249310	DB-RCT N = 115	軽度-中程度 病気	12mg	2日間毎日	6日目のPCR + 0%対6.9%の 死亡率に差はありません。 p = .019
Babalola OE、ナイジェリア medRxiv doi.org/10.1101/2021.01.05.21249131	DB-RCT N = 62	軽度-中程度 病気	6mg≿12mg	48時間x2ごと 数週間	バイラルへの時間 クリアランス:4。6日 高用量vs6。0日低用 量vs9。1日対照(p =.006)
Podder CS、バングラデシュ IMC J Med Sci 2020; 14 (2)	RCT N = 62	外来患者	0.2mg / kg	一度	回復時間10.1対 11。5日 (NS)、 平均時間5.3対 6.3 (NS)
ChaccourC。スペイン リサーチスクエア doi.org/10.21203/rs.3.rs-116547/v1	RCT N = 24	外来患者	0.4mg/kg	一度	PCR+7日目に差異はなく、4日 目と7日目にウイルス量が少なく なり (p<.05) 、76対158ポイン ト。の日 無嗅覚症 (p<.05) 、68対 98ポイント 咳の日数 (p <.05)
Morgenstern J、ドミニカ共和国 <i>medRxiv</i> doi.org/10.1101/2020.10.29.20222505	ケースシリーズ N = 3,099	外来患者と 入院	外来患者: 0.4mg/kg 入院患者: 0.3mg/kg	外来患者:0.3 mg/kg x1用量 入院患者: 0.3mg/kg、日数 1,2,6,7	死亡率= 2688人の外来 患者で0.03%、1% 300の非ICUで 入院患者、 111人のICU患者 で30.6%
Carvallo H、アルゼンチン medRxiv doi.org/10.1101/2020.09.10.20191619	ケースシリーズ N = 167	外来患者と 入院	<sup>24mg =軽度、</sup> 36mg =中程度、 48mg =重度	0日目と7日目	軽度の病気の135人全員が 生き残った、1/32 (入院患者の3.1% <sup>患者が亡くなりました</sup>
アラムA、バングラデシュ、 Jof Bangladesh College Phys and Surg、 2020; 38: 10-15 doi.org/10.3329/jbcps.v38i0.47512	ケースシリーズ N = 100	外来患者	0.2 mg / kg / kg + ドキシサイクリン	一度	すべて72時間以内に 改善
エスパティア-ヘルナンデスG、メキシコ 生物医学研究 www.biomedres.info/biomedi proofof- concept-study-14435.html	ケースシリーズ N = 28	外来患者	6mg	1、2、7、8日目	まべてのポイントが回復しました 平均回復時間 3。6日
臨床試験–入院患者					%イベルメクチン対。 %コントロール
著者、国、情報源	研究デザイン、 サイズ	調査科目	イベルメクチン用量	線量頻度	臨床転帰 報告
Elgazzar A、エジプト ResearchSquare doi.org/10.21203/rs.3.rs-100956/v1	OL-RCT N = 400	入院 患者	0.4mg / kg	一度	中等度の病気: 悪化した1%対22%、 p<.001。重病: 悪化した4%対30% の死亡率2%対20% 両方ともp<.001
Niaee SM リサーチスクエア doi.org/10.21203/rs.3.rs-109670/v1	DB-RCT N = 180	入院 患者	0.2、0.3、0.4 mg/kg (3つの投与戦略)	1回vs.日 1,3,5	死亡率3.3%対。 18.3%。または0.18、(。06- 0.55、p<.05)
ハシムH、イラク medRxiv doi.org/10.1101/2020.10.26.20219345	SB-RCT N = 140	2/3外来、 1/3病院ポイント	0.2 mg / kg + ドキシサイクリン	2~3日毎日 日々	回復時間6.3対 13。6日(p<.001)、 0%対27.3%の死亡率 重病(p=.052)

Spoorthi S、インド AIAM、2020; 7(10):177-182	RCT N = 100	入院 患者	0.2mg / kg + ドキシサイクリン	一度	より短い病院LOS、 3。7日対4。7日、p= .03、より速い解像度 症状、6。7日対7。9 日、p=.01
アーメド・S・ダッカ、バングラデシュ <i>感染症の国際ジャーナル</i>	DB-RCT N = 72	入院 患者	12mg	5日間毎日	より速いウイルスクリアランス 9。7日対12。7日、p = .02
doi.org/10.1016/j.ijid.2020.11.191					
Chachar AZK、パキスタン Int J Sciences doi.org/10.18483/ijSci.2378	DB-RCT N = 50	入院 患者-軽度	12mg	2回の服用日 1、1回分 2日目	64%対60% 無症候性 7日目
ポートマン-バラッコA、ブラジル アーチブロンコネウモル。2020 doi.org/10.1016/j.arbres.2020.06.011	10月 N = 1408	入院 患者	0.15 mg / kg	一度	全体的な死亡率1.4% vs.8.5%、HR 0.2、95%CI 0.12-0.37、p <.0001
Soto-Beccerra P、ペルー <i>medRxiv</i> doi.org/10.1101/2020.10.06.20208066 N	10月 N = 5683、 VM、N = 563	入院 患者、 データベース 分析	未知の用量 <48時間後 入場料	わからない	メリットは見つかりませんでした
Rajter JC、フロリダ <i>チェスト2020</i> doi.org/10.1016/j.chest.2020.10.009	10月 N=280	入院 患者	0.2 mg / kg + アジスロマイシン	1日目と7日目必要に応じて全体的 な死亡率15.0%対25.2%、 p=.03、重度の病気 死亡率38.8%対。 80.7%、p=.001	
カーンX、バングラデシュ アーチブロンコネウモル。2020 doi.org/10.1016/j.arbres.2020.08.007	10月 N = 248	入院 患者	12mg	一度オン 入場料	死亡率0.9%対。 6.8%、p<.05、LOS 9対 15日、p<.001
Gorial Fl、イラク <i>medRxiv</i> doi.org/10.1101/2020.07.07.20145979	10月 N=87	入院 患者	0.2 mg / kg + HCQと アジスロマイシン	一度オン 入場料	LOS 7.6 vs. 13。2日、p <.001、0 / 15 vs.2 / 71 死亡
ブディラジャS.インド <i>medRxiv</i> doi.org/10.1101/2020.11.16.20232223 パ	10月 N = 1000 VM = 34	入院 患者	該当なし	該当なし	100%IVMポイント 回復した 11.1%の死亡率 非IVM処理ポイント

凡例:DB-RCT =二重盲検ランダム化比較試験、HCQ=ヒドロキシクロロキン、IVM =イベルメクチン、LOS =滞在期間、NS =統計的に有意ではない、p> .05、OCT =観察対照試験、OL =オープンラベル、 PCR -ポリメラーゼ連鎖反応、RCT =ランダム化比較試験、SB-RCT =シングルブラインド、ランダム化比較試験

#### COVID-19後の症候群におけるイベルメクチン

急性COVID-19からの回復後、持続性、厄介な、さらには無力化する症状の報告が増えており、多くの人がこの状態を「ロングコビッド」、患者を「ロングハウラー」と呼んでおり、症例の約10%で発生すると推定されています(Callard and Perego、2020; Rubin、2020; Siegelman、2020)。一般に、倦怠感、息切れ、関節痛、胸痛などの慢性的で時には無力化する一連の症状からなるポストウイルス症候群と見なされます。多くの患者は、最も障害となる症状を記憶力と集中力の低下として説明し、しばしば極度の倦怠感を伴い、「脳の霧」と表現し、特にウイルス感染後に始まるとよく報告されている状態である筋痛性脳脊髄炎/慢性疲労症候群を強く示唆しています。エプスタインバーウイルスで。

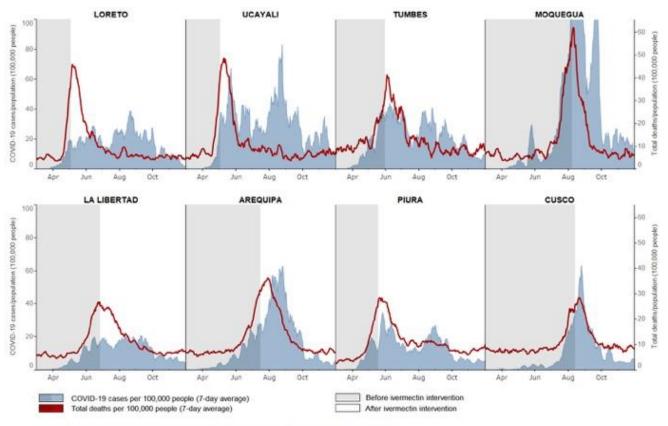
ペルーのサンマルコス国立大学のAguirre-Changらによる最近の原稿である長いCOVIDの治療法が特定されており、そのような患者におけるイベルメクチンの経験が報告されています(Aguirre-Chang、2020)。彼らは、症状の発症から4~12週間の33人の患者を漸増用量のイベルメクチンで治療しました。軽度の場合は0.2mg/kg、中等度の場合は2日間、0.4mg/kg、症状が続く場合は用量を延長。彼らは、患者の87.9%で、2回の投与後にすべての症状の解消が観察され、さらに7%が追加の投与後に完全な解消を報告していることを発見しました。彼らの経験は、この厄介な症候群の有効性をよりよくテストするための管理された研究の必要性を示唆しています。

## 広範なイベルメクチン使用が母集団の症例数と致死率に及ぼす影響を 示す疫学データ

そのようなキャンペーンのない近隣の都市と比較して、イベルメクチンを配布した直後に症 例数の大幅な減少を測定したブラジルの個々の都市と同様に、ペルーでは、政府は、2020年 5月8日に法令によってイベルメクチンの使用を承認しました。 *試験管内で* Calyらによる研究。オーストラリアから(Chamie、2020)。8 その後すぐに、複数の州の保健省 が、当時世界で最も高いCOVID-19の罹患率と死亡率のいくつかを減少させるために、イベルメクチ ン配布キャンペーンを開始しました。データアナリストでFLCCCAllianceのメンバーである JuanChamieは最近、彼が編集して比較した2つの重要なデータセットに基づいた論文を投稿しまし た。最初に、彼は、公式のコミュニケーション、プレスリリース、およびペルーの状況室データベー スのレビューを通じて、各地域のイベルメクチン介入のタイミングと規模を特定し、有効な配達の日 付を確認しました。次に、彼は、すべての原因の合計に関するデータを抽出しました。 National Computer System of Deaths(SINADEF)のレジストリからの、選択された年齢層における COVID-19の症例数とともに、この地域での死亡数。国立統計情報学研究所(Chamie、2020)か ら。感染した若い患者数の増加の交絡を避けるために、彼は分析を60歳以上の市民のみに制限した ことに注意する必要があります。これらのデータを使用して、彼は、ペルーの8つの州における COVID-19の総症例数と、10万人あたりの総死亡数の両方について、この年齢層の大幅な減少のタイ ミングを、それぞれのイベルメクチン配布キャンペーンの開始日と比較することができました。下の 図4に示されています。

<sup>8</sup> https://trialsitenews.com/trialsite-news-original-documentary-in-peru-about-ivermectin-and-covid-19/

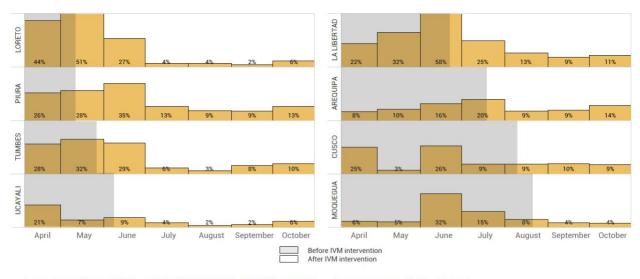
図4.60歳以上におけるCOVID-19の総症例発生率と総死亡/人口の減少 大量のイベルメクチン配布キャンペーンを展開した後のペルー8州の人口



Source: Datos Abiertos Gobierno de Perú SINADEF\_DATOS\_ABIERTOS\_05122020 Data Analyst: Juan Chamie-Quintero juanjchamie@gmail.com

同じ研究からの以下の図5は、ペルーの8つの州の中で、60歳以上の患者の致死率に関するデータを示しています。イベルメクチンがこれらの地域に広く分布するようになった後、COVID-19の高齢患者の致死率が劇的に低下したことに注意してください。

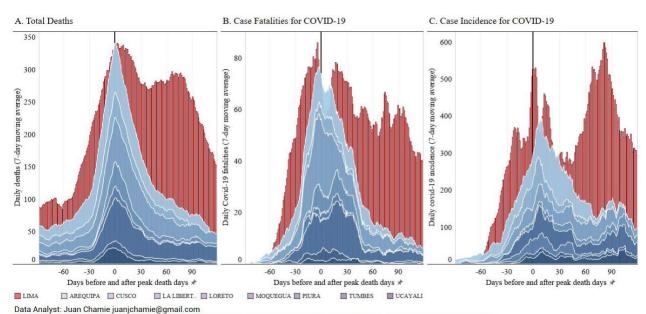
図5.ペルーの8つの州で60歳以上の患者の致死率が毎月報告された後 大量のイベルメクチン治療を展開する。



Source: Datos Abiertos Gobierno de Perú SINADEF\_DATOS\_ABIERTOS\_08112020 Data Analyst: Juan Chamie @jjchamie

さらにわかりやすい例として、Chamieは、上記の8州の症例数と致死率を、イベルメクチンが配布されておらず、同じ期間に治療に広く使用されていなかったリマ市と比較しました。下の図6は、リマでの症例数または死亡者数の有意なまたは持続的な減少の欠如と、イベルメクチンが広く分布している8つの州の両方の結果の劇的な減少を比較しています。

#### 図6.ペルーのさまざまな州での大量イベルメクチンの有無によるCovid-19の致死率と総死亡数

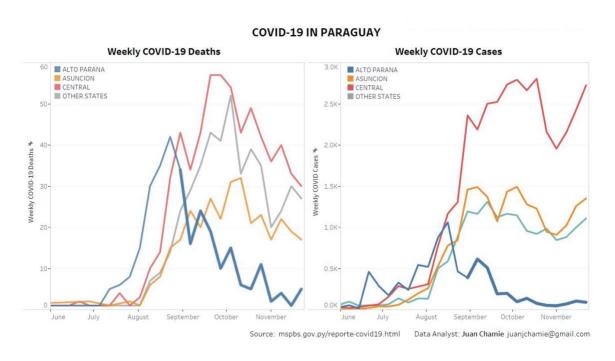


Sources: Total Deaths: cloud.minsa.gob.pe/s/NctBnHXDnocgWAg/download; datosabiertos.gob.pe/group/datos-abiertos-de-covid-19

凡例:初期の大量イベルメクチン治療を展開しているペルーの8つの州とイベルメクチン治療が適用された首都を含むリマ州の60歳以上の患者集団におけるCOVID-19の毎日の総死亡率、致死率、および発生率ヵ月後。

別の説得力のある例は、パラグアイから、アルトパラナ州政府が9月初旬にイベルメクチン配布キャンペーンを開始したことを指摘したChamieによって編集されたデータから見ることができます。キャンペーンは公式には「駆虫」プログラムとして説明されていましたが、これは、パラグアイでのCOVID-19の治療にイベルメクチンを使用することを推奨していない国の保健省との叱責や対立を避けるための地域知事による装いとして解釈されました。9プログラムは、30,000箱のイベルメクチンの配布から始まり、10月15日までに、州知事は、下の図5に示すように、州に残っている症例は非常に少ないと宣言しました。10

### 図7.パラグアイ-イベルメクチン後のアルトパラナ(太い青い線)でのCOVID-19症例数と死亡 他の地域と比較して配布が始まりました。



## COVID-19に対するイベルメクチンの臨床的証拠ベース

上記の対照試験からの統計的に有意な結果の要約は次のとおりです。

#### COVID-19の予防における対照試験(8件の研究)

- •• 利用可能な8つの対照試験結果はすべて、統計的に有意な伝達の減少を示しています
- •• 感染率の統計的に有意な大幅な減少を伴う3つのRCT、N = 774人の患者(Chala、2020; Elgazzar et al。、2020; Shouman、2020)
- •• 感染率が統計的に有意に大幅に低下した5つのOCT、N = 2052人の患者(Alam et al。、2020; Behera et al。、2020; Bernigaud et al。、2020; Carvallo et al。、2020b; Hellwig and Maia、2020)

https://public.tableau.com/profile/jchamie#!/vizhome/COVID-19PARAGUAY/Paraguay https://public.tableau.com/profile/jchamie#!/vizhome/COVID-19PARAGUAY/Paraguay

#### COVID-19の治療における対照試験(19件の研究)

- •• 5回復までの時間または入院期間に統計的に有意な影響を与えるRCT(Elgazzar et al。、2020; Hashim et al。、2020; Mahmud、2020; Niaee et al。、2020; Spoorthi V、2020)
- 1回復までの時間が統計的に有意に近いRCT、p = .07、N = 130(Chowdhury et al。、2020)
- 1悪化または入院率が統計的に有意に大幅に減少したRCT、N = 363 (Mahmud、2020)
- •• 2ウイルス量の統計的に有意な減少、無嗅覚症および咳の日数を伴うRCT、N = 85 (Chaccour et al。、2020; Ravikirti et al。、2021)
- •• 死亡率が統計的に有意に大幅に減少した3件のRCT(N = 695)(Elgazzar et al。、2020; Niaee et al。、2020; Ravikirti et al。、2021)
- •• 1死亡率がほぼ統計的に有意に減少したRCT、p = 0.052(N = 140)(Hashim et al。、 2020)
- •• 死亡率が統計的に有意に大幅に減少した3つのOCT(N = 1,688)(Khan et al。、2020; Portmann-Baracco et al。、2020; Rajter et al。、2020)

#### イベルメクチンの安全性

多くの研究が有害事象の発生率が低いことを報告しており、その大部分は軽度で一過性であり、主に寄生虫の死に対する体の炎症反応に起因し、かゆみ、発疹、リンパ節の腫れ、関節の塗料、発熱、頭痛などがあります(Kircik et al 。、2016)。50,000人を超える患者を含む試験の結果を組み合わせた研究では、重大なイベントは1%未満で発生し、主にロア糸状虫の投与に関連していました(Gardon et al。、1997)。さらに、医薬品参照基準によるとLexicomp、イベルメクチンとの併用が禁忌である唯一の薬剤は、抗結核ワクチンとコレラワクチンの同時投与ですが、抗凝固剤のワルファリンは用量のモニタリングが必要です。別の特別な注意は、タクロリムスやシクロスポリンなどのカルシニューリン阻害剤または免疫抑制剤シロリムスを服用している免疫抑制患者または臓器移植患者は、これらのレベルに影響を与える可能性のある相互作用が存在する場合、イベルメクチンを服用しているときに薬物レベルを綿密に監視する必要があることです。薬物相互作用のより長いリストは、Drugs.comデータベース。ほぼすべての相互作用により、イベルメクチンの血中濃度が上昇または低下する可能性があります。高用量のイベルメクチンの漸増を与えられたヒト被験者における耐性と有害作用の欠如を示す研究を考えると、レベルの低下による有効性の低下が懸念されるかもしれないが、毒性はありそうにない(Guzzo et al。、2002)。

私たちの知る限り、イベルメクチンに関連して報告された肝障害は2例のみであり、どちらの症例も治療を必要とせずに迅速に解決したことを考えると、肝疾患の設定における安全性の懸念は根拠がありません。(Sparsa et al。、2006; Veit et al。、2006)。さらに、肝疾患の患者では用量調整は必要ありません。イベルメクチンを潜在的に神経毒性があると説明する人もいますが、ある研究では世界的な医薬品データベースの検索を行い、運動失調、意識変容、発作、振戦などの深刻な神経学的有害事象の28例のみを発見しました(Chandler、2018年)。潜在的な説明には、血液脳関門を通過する吸収またはmdr-1遺伝子の多型を増加させる併用投与薬の効果が含まれていました。しかしながら、報告された症例の総数は、そのようなイベントがまれであることを示唆しています。最後に、イベルメクチンは妊婦、子供、乳児に安全に使用されています。

【FLCCCアライアンス】2021年1月16日更新】

### 討論

現在、2020年12月14日の時点で、COVID-19におけるイベルメクチンの安全性と有効性を実証する蓄積された証拠は、パンデミックの状況でのリスク/ベネフィット計算でのイベルメクチンの即時使用を強く支持しています。大規模な疫学分析は、*試験管内で、*動物、予防、および臨床研究。イベルメクチンが広く使用されている世界の地域では、症例数、入院、死亡率が大幅に減少していることが示されています。このアプローチは、COVID-19のパンデミックが拡大している状況で、ワクチン接種への架け橋として緊急に検討する必要があります。プレプリントとして発表されたオーストラリアの研究者による8つのRCTの最近の系統的レビューは、同様に、イベルメクチン治療が死亡率、臨床的回復までの時間、疾患進行の発生率、および患者の入院期間の減少につながったと結論付けました。臨床的重症度(Kalfas et al。、2020)。現在のレビューには、27件の対照試験からの合計6,612人の患者が含まれています[そのうち16人はRCT、5人は二重盲検、1人は単一盲検でした(n=2,503)]。

プレプリントの出版物は、COVID-19パンデミックの間に爆発しました。サポートする臨床データが利用可能になる前に広く採用されたヒドロキシクロロキンと回復期血漿を除いて、その後のほとんどすべての治療法は、印刷前の出版後に採用されました。ピアレビューの前。例としては、レムデシビル、コルチコステロイド、モノクローナル抗体などがあります。急速な採用のさらに積極的な例は、患者の接種を命じる医師によるプレプリントまたはピアレビューされた試験データのレビューの前に、新規mRNAワクチンを使用した接種プログラムの開始でした。11 そのようなすべての状況において、学界と政府の医療機関の両方が、パンデミックによって指示されたニーズに立ち上がるために彼らの基準を緩和しました。

イベルメクチンの長年の安全記録、低コスト、幅広い入手可能性に加えて、感染率、入院の必要性、死亡率、およびCOVID-19の症例と致死率の集団全体の管理に関する一貫した再現性のある大規模な調査結果イベルメクチンが広く分布している地域では、広く採用される前にピアレビューに合格するように残りの研究を主張することは無分別であり、パンデミック中の新しい治療法の採用に向けて現在確立されている標準的なアプローチから逸脱しているようです。実際、24件の対照試験のうち12件がすでに査読付きジャーナルに掲載されていることを考えると、このような採用の障壁を主張することは、実際にはこの新しい基準に違反することになります。

観察試験の結果の妥当性に関する懸念に関しては、イベルメクチンの場合は次のことを認識しなければなりません。1)試験の半分はランダム化比較試験デザインを採用し(上記の24件中12件)、2)観察研究およびランダム化比較デザインは、コクラン共同計画の大規模なレビューで報告されているように、研究されたほぼすべての疾患で平均して同等の結論に達しています。2014年のトビック(Anglemyer et al。、2014)。特に、傾向マッチング手法を採用しているOCT(フロリダのRajter研究のように)は、冠状動脈症候群、重篤な病気、手術など、さまざまな病状で後から実施されたRCTとほぼ同じ結論を示しています (Dahabreh et al。、2012; Lonjon et al。、2014, Kitsios et al。、2015)。同様に、予防(図1)と治療試験(図2と3)のメタアナリシス、および要的試験の表(表3)で延明されているように、OCTとRCTの両方の試験デザインに見られるすべての利点は両方向に一致していますと利益の大きさ。世界中の複数の異なる国やセンターからのさまざまなデザインの多数の試験の間でのこのような利益の一貫性は、根拠に基づく医療の歴史の中でユニークであり、このレビューで到達した結論に強力な追加のサポートを提供します。すべての人は、1964年に最初に制定された世界医師会の「人間を対象とする医学研究の倫理原則に関するヘルシンキ宣言」の宣言37を考慮する必要があります。OCTとRCTの両方の試験デザインに見られるすべての利点は、利点の方向と大きさの両方で一致しています。世界中の複数の異なる国やセンターからのさまざまなデザインの多数の試験の間でのこのような利益の一貫性は、根拠に基づく医療の歴史の中でユニークであり、このレビューで到達した結論に強力な追加のサポートを提供します。すべての人は、1964年に最初に制定された世界医師会の「人間を対象とする医学研究の倫理原則に関するヘルシンキ宣言」の宣言37を考慮する必要があります。世界中の複数の異なる国やセンターからのさまざまなデザインの多数の試験の間でのこのような利益の一貫性は、根拠に基づく医療の歴史の中でユニークであり、このレビューで到達した結論に強力な追加のサポートを提供します。すべての人は、1964年に最初に制定された世界医師会の「人間を対象とする医学研究の倫理原則に関するヘルシンキ宣言」の宣言37を考慮する必要があります。世界中の複数の異なる国やセンターからのさまざまなデザインの多数の試験の間でのこのような利益の一貫性は、根拠に基づく医療の歴史の中でユニークであり、このレビューで到達した結論に強力な追加のサポートを提供します。すべての人は、1964年に最初に制定された世界医師会の「人間を対象とする医学研究の倫理原則に関するヘルシンキ宣言」の宣言37を考慮する必要があります。世界中の複数の異なる国やセンターからのさまざまなデザインの多数の試験の間でのこのような利益の一貫性は、根拠に基づく医療の歴史の中でユニークであり、このレビューで到達した結論に強力な追加のサポートを提供します。すべての人は、1964年に最初に制定された世界医師会の「人間を対象とする医学研究の倫理原則に関するヘルシンキ宣言」の宣言37を考慮する必要があります。世界中の複数の異なる国やセンターからのさまざまなデザインの多数の試験の間でのこのような利益のでは、根拠に基づく医療の歴史の中でユニークであり、このレビューで到達した結論に強力な追加のサポートを提供します。すべての人は、現場に対しているのよりに対している。

<sup>11</sup> https://www.wsj.com/articles/uk-begins-rollout-of-pfizers-covid-19-vaccine-in-a-first-for-the-west-11607419672

証明された介入が存在しないか、他の既知の介入が効果がなかった個々の患者の治療において、医師は、専門家のアドバイスを求めた後、患者または法的に認可された代表者からのインフォームドコンセントを得て、証明されていない介入を使用することができます **医師の判断で、それが命を救う、健康を回復する、または苦痛を軽減するという希望を提供する場合。**その後、この介入を研究の対象とし、その安全性と有効性を評価するように設計する必要があります。いずれの場合も、新しい情報を記録し、必要に応じて一般に公開する必要があります。

COVID-19患者への適切な治療的介入を決定する際に医療提供者が直面する継続的な課題は、主要な政府の医療機関からより更新された決定的な証拠に基づくガイダンスが提供されれば、大幅に緩和されます。現在、米国では、COVID-19の治療ガイドラインが国立衛生研究所(NIH)によって発行されています。残念ながら、COVID-19患者におけるイベルメクチンの使用に関するNIHの推奨は、2020年8月27日に最後に更新されました。その時点で、イベルメクチンはA-IIIの推奨を受けました。*に対して*臨床試験以外での使用。NIH推奨スキームによるA-III推奨は、それが強い意見であったことを意味し(A)、専門家の意見のみに基づいて(III)、その推奨を通知するための臨床的証拠は当時ほとんど存在しなかったと考えられます。

このレビューで提示された臨床的および疫学的証拠の全体に基づいて、そしてイベルメ クチンが広く使用されていない世界の一部でパンデミックが悪化している状況において、著者 は、国の支持と指導のために勧告を直ちに更新しなければならないと信じています医療提供者。 NIH専門家パネルが議論する可能性のある1つの側面は、イベルメクチンに割り当てられるべき 推奨のグレードに関するものです。NIHの評価スキームに基づくと、可能な限り最も強力な推奨 事項は、「臨床転帰および/または検査エンドポイントを伴う1つ以上のランダム化試験」を必要 とするイベルメクチンをサポートするAIです。16件のランダム化比較試験(RCT)のデータが、 感染率、入院率、死亡率などの「臨床転帰」の一貫した大幅な改善を示していることを考える と、AIレベルの推奨基準を超えているようです。ただし、検討するのは面倒ですが、専門家が何 らかの理由で利用可能なRCTデータ全体を無効にして却下する必要があると結論付けた場合は、 次のいずれかを行います。それらは、米国の製薬会社や学術研究センターではなく、米国の海岸 の外で実施されたものであり、一部の研究は小規模または「質の低い」ものであったか、外国か らのそのようなデータは米国の患者に一般化できない、A-IIレベルの推奨その後、検討する必要 があります。パンデミック状態が悪化している状況で、安全で低コストで広く利用可能な早期治 療オプションを検討する場合、A-IIでさえ、COVID-19の治療においてプロバイダーによって即座 に広く採用されることになります。A-IIの基準には、「より適切に設計された非ランダム化また は観察コホート研究の1つ」からの裏付けとなる発見が必要です。幸いなことに、COVID-19には イベルメクチンに関するそのような研究が数多くあり、最大かつ最もよく設計されたものの1つ は、フロリダからのRaiter博士の研究であり、主要な査読付き医学雑誌に掲載されています。 *胸*、傾向マッチングを使用した場合、RCTと同じくらい有効な設計であると多くの人が認めた手 法です。したがって、少なくとも、A-IIの推奨事項が満たされます。これは、初期の外来治療で の即時かつ広範な採用につながるはずであり、この分野はほとんど調査されておらず、現時点で は非常に効果的な治療法がありません。書き込み。さらに、提示されたこれらのデータは、中程 度の強度(B)、弱い強度(C)、グレードIIIの品質など、他のNIHの強度または品質レベルをは るかに上回っていることは明らかです。

これらのデータの全体に基づいて、予防的および早期治療の選択肢としてのイベルメクチンの使用は、国の医療提供者による使用をサポートするために、NIHによるAIレベルの推奨を受けるべきであるというのが著者の意見です。そのような勧告が出されたとき、または出された場合、最前線のCOVID-19クリティカルケアアライアンスは、マスキング、社会的距離、手指衛生と組み合わせたイベルメクチンを中心としたCOVID-19(I-MASK+)の予防および早期治療プロトコルを開発しました、ビタミンD、ビタミンC、ケルセチン、メラトニン、および亜鉛。すべての成分は、抗ウイルス作用、抗炎症作用、または予防作用のいずれかで知られています(表4)。I-MASK+プロトコルは、高リスク患者の予防、COVID-19による世帯員の曝露後予防のための治療アプローチを提案しています。

#### 表4.COVID-19のI-MASK +予防および早期外来治療プロトコル

マループロレール					
	予防プロトコル				
投薬 ———————	推奨用量				
レバーメクチン	<i>高リスクの個人の予防:</i> 1回の投与量あたり0.2mg / kg * —今日1回、2回nd 48時間で投与し、その後2週間ごとに1回投与				
	COVID-19感染後の予防***:1回の投与量あたり0.2mg / kg、今日1回の投与、2nd 48時間で投与				
ビタミンD3	1,000~3,000 IU /日				
ビタミンC	1,000mgを1日2回				
ケルセチン	250mg/日				
メラトニン	就寝前6mg(眠気を引き起こす)				
亜鉛	50mg/日の亜鉛元素				
早期外来治	療プロトコル****				
投薬	推奨用量				
レバーメクチン	1回の投与量あたり0.2mg / kg – 1日1回、最低2日間、回復するまで毎日継続(最大5日間)				
ビタミンD3	4,000IU /日				
ビタミンC	2,000mgを1日2~3回、 <b>ケルセチン</b> 250mgを1日2回就寝				
メラトニン	前10mg(眠気を引き起こす)				
亜鉛	100mg/日亜鉛元素325mg/日(禁				
アスピリン	忌でない限り)				

<sup>\*</sup> 体重60kgの人の例:60kg×0.2mg = 12 mg(1 kg = 2.2 lbs) = 4錠(3mg /錠)。ポンドを変換するには、体重をポンドで11で割ります。165ポンドの人の例:165 11 = 15 mg投与量は、さらなる科学的研究が明らかになるにつれて更新される可能性があります。

<sup>\*\*\*</sup>世帯員がCOVID-19陽性の場合、またはマスクを着用せずにCOVID-19 +患者に長期間曝露した場合に使用します。

<sup>\*\*\*\*</sup>後期-入院患者-については、www.flccc.netでFLCCCの「MATH+」プロトコルを参照してください。

要約すると、既存の累積的な証拠に基づいて、COVID-19の予防と治療の両方でイベルメクチンを使用することをお勧めします。世界的なCOVID-19の急増が存在する場合、この安全で安価で効果的な介入を広く使用すると、軽度、中等度、さらには重度の病期での感染率と罹患率および死亡率が大幅に低下します。著者は、使用に採用されると生じるであろう多くの好ましい公衆衛生および社会的影響の見通しに勇気づけられ、希望を持っています。

### 謝辞

無し

### フィールドステートメントへの貢献

COVID-19は世界的なパンデミックを引き起こし、150万人を超える世界的な死者を出し、複数の国で症例数の増加、封鎖、失業、不況が続いています。これに応えて、パンデミックの初期に結成された最前線のCOVID-19クリティカルケアアライアンス(FLCCC)は、効果的な治療プロトコルを開発するために、急速に出現している基礎科学、翻訳、および臨床データのレビューを開始しました。「MATH+」と呼ばれる非常に効果的な病院治療プロトコルの裏付けとなる証拠と理論的根拠が、最近、主要な医学雑誌に掲載されました。最近では、新薬と再利用薬の両方に関する研究の継続的なレビュー中に、彼らはそのイベルメクチンを特定しました。既知の抗ウイルスおよび抗炎症特性を備えた広く使用されている抗寄生虫薬は、COVID-19に対する非常に強力で多段階の効果的な治療法を証明しています。この原稿は、イベルメクチンに関する研究から得られる多様で増加する利用可能な証拠を包括的にレビューし、COVID-19の予防と治療の両方にイベルメクチンを体系的かつグローバルに採用して無数の命を救うという達成可能な目標を達成するというFLCCCコンセンサス勧告で結論付けています。そして、世界の多くの地域で上昇し続けている伝送速度を逆転させます。

## 利益相反

著者は、潜在的な利益相反と解釈される可能性のある商業的または金銭的関係がない状態で 調査が行われたことを宣言します。

## 著者の貢献

研究の構想とデザイン:ピエール・コリー、G。ウンベルト・メドゥリ、ハワード・コーンフェルド、キース・バーコウィッツ。データの取得:Scott Mitchell、Eivind Norjevoll、Paul Marik、Fred Wagshulデータの分析と解釈:Paul Marik、Pierre Kory原稿の起草:Pierre Kory重要な改訂:Umberto Meduri、JosephVaron。

## 資金調達

このプロジェクトには資金はありませんでした。

## 斜辞

無し。

## 参考文献

- Agarwal, A., Mukherjee, A., Kumar, G., Chatterjee, P., Bhatnagar, T., Malhotra, P., and Collaborators, PT (2020) インドの成人における中等度のcovid-19の管理における回復期血漿:非盲検第II相多施設ランダ ム化比較試験(PLACID試験)。 BMJ 371、m3939。
- Aguirre-Chang、G。(2020)。急性期後または長期のCOVID-19:持続性の患者に対するイベルメクチンによる治療、または 急性後の症状 Research Gate。
- Ahmed、S.、Karim、MM、Ross、AG、Hossain、MS、Clemens、JD、Sumiya、MK、Phru、CS、Rahman、M.、Zaman、K。、および Somani、J。(2020)。COVID-19の治療のためのイベルメクチンの5日間のコースは病気の期間を減らすか もしれません。*感染症の国際ジャーナル。*
- Alam、M.、R、M.、Pf、G.、Md、MZ、S、S.、and Ma、C。(2020)COVID19の暴露前予防としてのイベルメクチン ダッカの選択された三次病院の医療提供者観察研究。 European Journal of Medical and *HealthSciences*<sub>°</sub>
- Anglemyer、A.、Horvath、HT、およびBero、L。(2014)。観察研究デザインで評価されたヘルスケアの結果 ランダム化試験で評価されたものと比較。 Cochrane Database Syst Rev、 MR000034。
- Arevalo、AP、Pagotto、R.、Porfido、J.、Daghero、H.、Segovia、M.、Yamasaki、K.、Varela、B.、Hill、M.、Verdes、JM、and Vega、 MD (2020) 。イベルメクチンはinvivoでコロナウイルス感染を減少させます:マウス実験モデル。bioRxiv。
- アトキンソン、サウスカロライナ、オーズリー、MD、リュー、KG、マーシュ、GA、トーマス、DR、ヒートン、SM、パックスマン、JJ、ワグスタッフ、KM、バックル、 AM、Moseley、GW、Jans、DA、およびBorg、NA(2018)。宿主の核輸送タンパク質による認識は、ヘンドラウイルスV の無秩序から秩序への移行を促進します。科学レポート8、358。
- Babalola、OE、Bode、CO、Ajayi、AA、Alakaloko、FM、Akase、IE、Otrofanowei、E.、Salu、OB、Adeyemo、WL、 Ademuyiwa、AO、およびOmilabu、SAイベルメクチンは、軽度から中等度のCovid19疾患で臨床的利益を示していま す:ラゴスでの無作為化対照二重盲検用量反応研究。 medRxiv、2021.2001。2005.21249131。
- Behera、P., Patro、BK、Singh、AK、Chandanshive、PD、Ravikumar、S., Pradhan、SK、Pentapati、SSK、Batmanabane、G。、 Padhy、BM、およびBal、S。(2020)。インドの医療従事者のCOVID-19感染の予防におけるイベルメ クチンの役割:一致した症例対照研究。 medRxiv。
- Bernigaud、C.、Guillemot、D.、Ahmed-Belkacem、A.、Grimaldi-Bensouda、L.、Lespine、A.、Berry、F.、Softic、L.、Chenost、C.、Do-Pham、G。、およびGiraudeau、B。(年)。"Bénéficedel'ivermectine: delagaleàlaCOVID-19、 unexempledesérendipité"、in: Annales de DermatologieetdeVénéréologie: Elsevier)、A194。
- Bray、M.、Rayner、C.、Noël、F.、Jans、D。、およびWagstaff、K。(2020)。イベルメクチンとCOVID-19:抗ウイルス研究の報告、 幅広い関心、FDAの警告、編集者への2通の手紙と著者の回答。 抗ウイルス研究。
- Budhiraja、S., Soni、A., Jha、V., Indrayan、A., Dewan、A., Singh、O., Singh、Y., Chugh、I., Arora、V., and Pandey、R. (2020) 。 三次医療病院に入院した最初の1000のCOVID-19症例の臨床プロファイルとそれらの死亡率の相関:イ ンドの経験。 medRxiv。
- Cadegiani、FA、Goren、A.、Wambier、CG、およびMccoy、J。(2020)。アジスロマイシンプラスによる初期のCOVID-19療法 外来患者の設定でのニタゾキサニド、イベルメクチン、またはヒドロキシクロロキンは、未治療の患者の既知 の転帰と比較して、症状を大幅に軽減しました。 medRxiv。
- Callard、F。、およびPerego、E。(2020)。患者がロングコビッドを作った方法と理由。*社会科学と医学*、113426。
- Caly、L.、Druce、JD、Catton、MG、Jans、DA、およびWagstaff、KM(2020a)。FDA承認の薬イベルメクチンは invitroでのSARS-CoV-2の複製。 抗ウイルス解像度178、104787。

- Caly、L.、Druce、JD、Catton、MG、Jans、DA、およびWagstaff、KM(2020b)。FDA承認の薬イベルメクチンは invitroでのSARS-CoV-2の複製。 *抗ウイルス研究* 178、104787。
- Carvallo、HE、Hirsch、RR、およびFarinella、ME(2020a)。イベルメクチンの併用の安全性と有効性、COVID-19に対するデキサメタゾン、エノキサパリンおよびアスピリン。 *medRxiv。*
- Carvallo、HE、Roberto、H.、Psaltis、A。、およびVeronica、C。(2020b)。局所イベルメクチン+の有効性と安全性の研究 医療従事者のCOVID-19に対する予防におけるIota-Carrageenan。
- Chaccour、C.、Casellas、A.、Blanco-Di Matteo、A.、Pineda、I.、Fernandez-Montero、A.、Castillo、PR、Richardson、M.-A。、Mateos、MR、Jordan-Iborra、C。、およびBrew、J。(2020)。軽度のCOVID-19患者のウイルス量、症状、体液性反応に対するイベルメクチンによる早期治療の効果:パイロット、二重盲検、プラセボ対照、ランダム化臨床試験。
- Chachar、AZK、Khan、KA、Asif、M.、Tanveer、K.、Khaqan、A。、およびBasri、R。(2020)。SARSにおけるイベルメクチンの有効性-CoV-2 / COVID-19患者。 *科学の国際ジャーナル*9、31-35。
- チャラ(2020)。イベルメクチンとイオタカラギーナンによる集中治療によるヘルスケア剤の予防Covid-19 (Ivercar-Tuc)。 *ClinicalTrials.gov* NCT04701710。Chamie、J。(2020)。実世界の証拠:ペルーの場合。イベル メクチンとCOVID-19感染による死亡の因果関係 割合。
- チャンドラー、RE(2018)。イベルメクチン後の重篤な神経学的有害事象—それらは適応症を超えて発生しますか オンコセルカ症? *熱帯医学と衛生のアメリカジャーナル* 98、382-388。
- Chowdhury、ATMM、Shahbaz、M.、Karim、MR、Islam、J.、Guo、D。、およびHe、S。(2020)。イベルメクチンのランダム化試験-COVID19患者に対するドキシサイクリンおよびヒドロキシクロロキン-アジスロマイシン療法。
- Ci、X.、Li、H.、Yu、Q.、Zhang、X.、Yu、L.、Chen、N.、Song、Y.、and Deng、X。(2009)アベルメクチンは、核転写因子カッパ Bとマイトジェン活性化プロテインキナーゼ活性化経路をダウンレギュレーションすることによって抗炎症効果を発揮しま す。Fundam Clin Pharmacol 23、449-455。
- コンソーシアム、WST(2020)。COVID-19用に再利用された抗ウイルス薬—暫定的なWHOSOLIDARITY試験の結果。medRxiv。
- Crump、A。、およびOmura、S。(2011)。イベルメクチン、日本からの「不思議な薬」:人間の使用の観点。*の議事録 日本学士院シリーズB* 87、13-28。
- Dahabreh、IJ、Sheldrick、RC、Paulus、JK、Chung、M.、Varvarigou、V.、Jafri、H.、Rassen、JA、Trikalinos、TA、およびKitsios、GD(2012)。傾向スコア法を使用した観察研究は、ランダム化試験と一致しますか?急性冠症候群に関する研究の体系的な比較。*ヨーロピアンハートジャーナル* 33、1893-1901。
- Dasgupta J、SU、Bakshi a、Dasgupta a、Manna K、Saha、C De、Rk、Mukhopadhyay S、Bhattacharyya Np(2020)。Nsp7と SARS-CoV-2のスパイク糖タンパク質は、ビタミンDとイベルメクチンの潜在的な標的として想定されています。 プレプリント。
- Dayer、MR(2020)。古薬によるスパイク糖タンパク質シールドを介したコロナウイルス(2019-nCoV)の不活性化、バイオインフォマティック 調査。
- De Melo、GD、Lazarini、F.、Larrous、F.、Feige、L.、Kergoat、L.、Marchio、A.、Pineau、P.、Lecuit、M.、Lledo、P.-M.、Changeux、J.-P.、およびBourhy、H。(2020)。ゴールデンハムスターにおけるイベルメクチンの抗COVID-19効果。*bioRxiv、*2020.2011.2021.392639。
- Elgazzar、A.、Hany、B.、Youssef、SA、Hafez、M。、およびMoussa、H。(2020)。治療のためのイベルメクチンの有効性と安全性 とCOVID-19パンデミックの予防。
- Entrenas Castillo、M.、Entrenas Costa、LM、Vaquero Barrios、JM、Alcala Diaz、JF、Lopez Miranda、J.、Bouillon、R。、および ケサダゴメス、JM(2020)。「COVID-19で入院した患者の集中治療室への入院と死亡率に対するカル シフェジオール治療と利用可能な最善の治療と利用可能な最善の治療の効果:パイロット無作為化臨床 試験」。*JステロイドBiochemMolBiol* 203、105751。
- Espitia-Hernandez、G.、Munguia、L.、Diaz-Chiguer、D.、Lopez-Elizalde、R。、およびJimenez-Ponce、F。(2020)。の影響 COVID-19感染患者に対するイベルメクチン-アジスロマイシン-コレカルシフェロール併用療法:概念実証研究。
- Gardon、J.、Gardon-Wendel、N.、Demanga、N.、Kamgno、J.、Chippaux、J.-P。、およびBoussinesq、M。(1997)。深刻な反応 ロア糸状虫感染症の流行地域でのイベルメクチンによるオンコセルカ症の大量治療後。 *ランセット* 350、18-22。
- Gorial、FI、Mashhadani、S.、Sayaly、HM、Dakhil、BD、Almashhadani、MM、Aljabory、AM、Abbas、Hassan M、Ghanim、M.、およびRasheed、JI(2020)。COVID-19管理における追加療法としてのイベルメクチンの有効性(パイロット試験)。*medRxiv。*

- Götz、V。、Magar、L.、Dornfeld、D.、Giese、S.、Pohlmann、A.、Höper、D。、Kong、B.-W.、Jans、DA、Beer、M.、Haller、O。、および Schwemmle、M。(2016)。A型インフルエンザウイルスは、効率的な核vRNPのインポートを犠牲にして、MxAの制限 から逃れます。*科学レポート* 6、23138。
- Guzzo、C.、Furtek、C.、Porras、A.、Chen、C.、Tipping、R.、Clineschmidt、C.、Sciberras、D.、Hsieh、J.、and Lasseter、K。(2002) 健康な成人被験者における高用量のイベルメクチンの漸増の安全性、忍容性、および薬物動態。 *臨床薬理学ジャーナル* 42、1122-1133。
- Hashim、HA、Maulood、MF、Rasheed、AM、Fatak、DF、Kabah、KK、およびAbdulamir、AS(2020)。制御されたランダム化 イラクのバグダッドでのCOVID-19患者の治療のためのドキシサイクリンとイベルメクチンの使用に関する臨床試験。*medRxiv。*
- Hellwig、MD、およびMaia、A。(2020)。COVID-19予防?予防的投与に関連する発生率の低下 イベルメクチンの。 *Int J抗菌剤、*106248。
- Hermine、O.、Mariette、X.、Tharaux、PL、Resche-Rigon、M.、Porcher、R.、Ravaud、P。、およびGroup、C.-C。(2020)。の効果 COVID-19および中等度または重度の肺炎で入院した成人におけるトシリズマブと通常のケア:無作為化 臨床試験。 *JAMAインターンメッド。*
- Horby、P.、Lim、WS、Emberson、JR、Mafham、M.、Bell、JL、Linsell、L.、Staplin、N.、Brightling、C.、Ustianowski、A。、および Elmahi、E。 (2020)。Covid-19の入院患者におけるデキサメタゾン-予備報告。ニューイングランド医 学ジャーナル。
- Hussien、MA、およびAbdelaziz、AE(2020)。分子ドッキングは、潜在的な薬物としてのブリンシドフォビルの転用を示唆している SARS-CoV-2ACE2受容体と主要プロテアーゼを標的としています。 *健康情報学とバイオ情報学におけるネットワークモデリング分析* 9、1-18。
- Jehi、L.、Ji、X.、Milinovich、A.、Erzurum、S.、Rubin、BP、Gordon、S.、Young、JB、and Kattan、MW(2020)リスクの個別化 陽性コロナウイルス病2019検査の予測:11,672人の患者からの結果。 *胸* 158、1364-1375。
- Kalfas、S.、Visvanathan、K.、Chan、K。、およびDrago、J。(2020)。COVID-19に対するイベルメクチンの治療の可能性:A メカニズムと証拠のレビュー。 *medRxiv。*
- Khan、MSI、Khan、MSI、Debnath、CR、Nath、PN、Mahtab、MA、Nabeka、H.、Matsuda、S。、およびAkbar、SMF(2020)。 イベルメクチン治療は、COVID-19患者の予後を改善する可能性があります。 *ArchivosdeBronconeumología。*
- King、CR、Tessier、TM、Dodge、MJ、Weinberg、JB、およびMymryk、JS(2020)。ヒトアデノウイルスの阻害 インポーチン $\alpha/\beta$ 1核移行阻害剤イベルメクチンによる複製。 *ウイルス学ジャーナル* 94。
- Kircik、LH、Del Rosso、JQ、Layton、AM、およびSchauber、J。(2016)。イベルメクチンの25年以上の臨床経験: 増加する適応症に対する安全性の概要。Journal of Drugs in dermatology:JDD 15、325-332。Kitsios、GD、
- Dahabreh、IJ、Callahan、S.、Paulus、JK、Campagna、AC、およびDargin、JM(2015)。信頼できますか クリティカルケア文献の傾向スコアを使用した観察研究?ランダム化臨床試験との体系的な比較。 クリティカルケアメッド 43、1870-1879。
- Kory、P.、Meduri、GU、Iglesias、J.、Varon、J。、およびMarik、PE(2020)。「MATH+」の臨床的および科学的根拠 COVID-19の病院治療プロトコル。 *集中治療医学ジャーナル。*
- Lehrer、S。、およびRheinstein、PH(2020)。に付着したSARS-CoV-2スパイク受容体結合ドメインへのイベルメクチンドック ACE2。 *In Vivo* 34、3023-3026。
- Li、Y.、Chen、M.、Cao、H.、Zhu、Y.、Zheng、J。、およびZhou、H。(2013)。SARSコロナウイルスから同定された異常なGU リッチな一本鎖RNAは、過剰な自然免疫応答に寄与します。*微生物が感染する* 15、88-95。
- Lonjon、G.、Boutron、I.、Trinquart、L.、Ahmad、N.、Aim、F.、Nizard、R。、およびRavaud、P。(2014)治療の比較 傾向スコア分析および外科的処置のランダム化比較試験による前向き非ランダム化研究からの効果推 定。 アン・サージ259、18-25。
- Lv、C.、Liu、W.、Wang、B.、Dang、R.、Qiu、L.、Ren、J.、Yan、C.、Yang、Z.、and Wang、X。(2018)イベルメクチンは、仮性狂犬病ウイルスの核への侵入およびinvitroおよびinvivoでのウイルスの増殖のDNAポリメラーゼUL42を阻害します。 *抗ウイルス研究* 159、55-62。
- Mahmud、R。(2020)。イベルメクチンとドキシサイクリンのランダム化二重盲検プラセボ対照臨床試験 確認されたCovid-19感染症の治療。
- Marik、PE、Kory、P.、Varon、J.、Iglesias、J。、およびMeduri、GU(2020)。SARS-CoV-2の治療のためのMATH+プロトコル 感染症:科学的根拠。 *抗感染症治療の専門家によるレビュー、* 1-7。
- Mastrangelo、E.、Pezzullo、M.、De Burghgraeve、T.、Kaptein、S.、Pastorino、B.、Dallmeier、K.、De Lamballerie、X.、Neyts、J。、 ハンソン、AM、フリック、DN、ボロネージ、M。、およびミラノ、M。(2012)。イベルメクチンは、NS3ヘリカーゼ活性を特異的に標的とするフラビウイルス複製の強力な阻害剤です:古い薬の新しい展望。*抗菌化学療法 ジャーナル* 67、1884-1894。

- マウリヤ朝、DK(2020)。イベルメクチンとドキシサイクリンの組み合わせは、ウイルスの侵入を阻止し、 COVID-19患者の自然免疫応答。
- Morgenstern、J.、Redondo、JN、De Leon、A.、Canela、JM、Torres、N.、Tavares、J.、Minaya、M.、Lopez、O.、Placido、AM、および Castillo、A。(2020)。2020年5月1日から8月10日まで、ドミニカ共和国のレスキューグループのブルニ ガル医療センターとプンタカナ医療センターで、症状のある外来患者とCOVID-19の臨床診断を受けた入院 患者の管理における思いやりのあるイベルメクチンの使用。*medRxiv。*
- Nadkarni、GN、Lala、A.、Bagiella、E.、Chang、HL、Moreno、PR、Pujadas、E.、Arvind、V.、Bose、S.、Charney、AW、Chen、MD、Cordon-Cardo、C.、Dunn、AS、Farkouh、ME、Glicksberg、BS、Kia、A.、Kohli-Seth、R.、Levin、MA、Timsina、P.、Zhao、S.、Fayad、ZA、およびFuster、V。(2020)。COVID-19の入院患者における抗凝固、出血、死亡率、および病理学。JAm Coll Cardiol 76、1815-1826。
- Nallusamy、S.、Mannu、J.、Ravikumar、C.、Angamuthu、K.、Nathan、B.、Nachimuthu、K.、Ramasamy、G.、Muthurajan、R。、
  Subbarayalu、M。、およびNeelakandan、K。(2020)。バーチャルスクリーニングを通じてSARS-CoV-2の主要タンパク
  質に対して阻害活性を示す植物化学物質の最終候補リスト。
- Niaee、MS、Gheibi、N.、Namdar、P.、Allami、A.、Zolghadr、L.、Javadi、A.、Karampur、A.、Varnaseri、M.、Bizhani、B。、および Cheraghi、F。(2020)。入院中の成人COVID-19患者の補助療法としてのイベルメクチン:無作為化多施 設臨床試験。
- Perera、RA、Tso、E.、Tsang、OT、Tsang、DN、Fung、K.、Leung、YW、Chin、AW、Chu、DK、Cheung、SM、およびPoon、LL (2020) 。上気道からのSARS-CoV-2ウイルス培養:ウイルス量、サブゲノムウイルスRNAおよび病気の期間との相関。*MedRXiv。*
- Podder、CS、Chowdhury、N.、Sina、MI、およびHaque、W。(2020)。軽度から中等度のCOVIDで治療されたイベルメクチンの結果-19例:単一施設、非盲検、ランダム化比較試験。 *IMC J.Med。科学*14.14。
- Polak、SB、Van Gool、IC、Cohen、D.、Von Der Thoughen、JH、およびVan Paassen、J。(2020)。の系統的レビュー COVID-19の病理学的所見:病態生理学的タイムラインと疾患進行の考えられるメカニズム。 *Mod Pathol* 33、2128-2138。
- Portmann-Baracco、A.、Bryce-Alberti、M。、およびAccinelli、RA(2020)。の抗ウイルスおよび抗炎症特性 イベルメクチンとCovid-19でのその潜在的な使用。 アーチブロンコネウモル。
- Rajter、JC、Sherman、MS、Fatteh、N.、Vogel、F.、Sacks、J。、およびRajter、JJ(2020)。イベルメクチンの使用は関連しています COVID-19の入院患者の死亡率の低下(ICON研究)。 *胸。*
- Ravikirti、Roy、R.、Pattadar、C.、Raj、R.、Agarwal、N.、Biswas、B.、Majhi、PK、Rai、DK、Shyama、Kumar、A.、and Sarfaraz、A。 (2021) 。軽度から中等度のCOVID-19の潜在的な治療法としてのイベルメクチン–二重盲検ランダム化プラセボ対照試験。*medRxiv、*2021.2001.2005.21249310。
- Robin、RC、Alam、RF、Sabre、S.、Bhiuyan、E.、Murshed、R。、およびAlam、MT(2020)。100COVID-19陽性のケースシリーズ イベルメクチンとドキシサイクリンの組み合わせで治療された患者。 *Journal of Bangladesh College of Physicians and Surgeons*、10-15。
- Rodriguez-Nava、G.、Trelles-Garcia、DP、Yanez-Bello、MA、Chung、CW、Trelles-Garcia、VP、およびFriedman、HJ(2020)。 ICUに入院したCOVID-19患者の死亡の危険性の低下に関連するアトルバスタチン:後ろ向きコホート 研究。 クリティカルケア24、429。
- ルービン、R。(2020)。彼らの数が増えるにつれて、COVID-19「長距離輸送業者」の切り株の専門家。*JAMA* 324、1381-1383。
- Salvarani、C.、Dolci、G.、Massari、M.、Merlo、DF、Cavuto、S.、Savoldi、L.、Bruzzi、P.、Boni、F.、Braglia、L.、Turra、C.、Ballerini、PF、Sciascia、R.、Zammarchi、L.、Para、O.、Scotton、PG、Inojosa、WO、Ravagnani、V.、Salerno、ND、Sainaghi、PP、Brignone、A.、Codeluppi、M.、Teopompi、E.、Milesi、M.、Bertomoro、P.、Claudio、N.、Salio、M.、Falcone、M.、Cenderello、G.、Donghi、L。、Del Bono、V.、Colombelli、PL、Angheben、A.、Passaro、A.、Secondo、G.、Pascale、R.、Piazza、I.、Facciolongo、N.、Costantini、M.、and Group、R.-T.-C.-S. (2020)。COVID-19肺炎で入院した患者の臨床的悪化に対するトシリズマブと標準治療の効果:無作為化臨床試験。JAMAインターンメッド。
- Scheim、D。(2020)。「寒さからキラーへ:SARS-CoV-2が血球凝集素エステラーゼなしでどのように進化して凝集するか 肺および全身の微小血管系における血球の凝固」。SSRN)。
- Schmith、VD、Zhou、J。、およびLohmer、LR(2020)。イベルメクチン単独の承認された用量は、理想的な用量ではありません COVID-19の治療。 *臨床薬理学および治療学。*
- セングプタ、PS、ビスワル、S。、パンダ、SK、レイ、AK、およびラナ、MK(2020)。結合メカニズムと構造的洞察 COVID-19およびインポーチン $\alpha$ の同定されたタンパク質標的とinvitroで有効な薬物イベルメクチン。 *J Biomol Struct Dyn*、1-10。

- Shouman、W。(2020)。無症候性の家族における予防的選択肢としてのイベルメクチンの使用 coviD-19 (新型コロナウイルス感染症。ClincalTrialsgov。
- シーゲルマン、JN(2020)。COVID-19ロングハウラーの反射。ジャマ。
- Soto-Becerra、P.、Culquichicón、C.、Hurtado-Roca、Y。、およびAraujo-Castillo、RV(2020)。の実際の有効性 入院中のCOVID-19患者におけるヒドロキシクロロキン、アジスロマイシン、およびイベルメクチン:ペルーの全国的な 医療システムからの観察データを使用したターゲット試験エミュレーションの結果。 入院中のCOVID-19患者における アジスロマイシンとイベルメクチン:ペルーの全国医療システムからの観察データを使用した標的試験エミュレーショ ンの結果。
- Sparsa、A.、Bonnetblanc、J.、Peyrot、I.、Loustaud-Ratti、V.、Vidal、E。、およびBedane、C。(年)。「全身性副作用 疥癬のイベルメクチン治療で」、で: *Annales de Dermatologie et de Venereologie)、*784-787。Spoorthi V、SS
- (2020)。SARS-CoV2の治療のためのイベルメクチンとドキシサイクリンの組み合わせの有用性。auンターナショナル 統合医療のアーカイブ7、177-182。
- Suravajhala、R.、Parashar、A.、Malik、B.、Nagaraj、AV、Padmanaban、G.、Kishor、PK、Polavarapu、R.、and Suravajhala、P。 (2020)。COVID-19タンパク質を用いたクルクミンの比較ドッキング研究。
- Swargiary、A。(2020)。有望なRNA依存性RNAポリメラーゼ阻害剤および治療薬としてのイベルメクチン SARS-CoV2:インシリコ研究からの証拠。
- Tambo、E.、Khater、El、Chen、JH、Bergquist、R。、およびZhou、アルテミシニンとイベルメクチンに対するXNノーベル賞発見:世界的な貧困の感染症の撲滅に向けた大きな後押し。
- Tay、MYF、Fraser、JE、Chan、WKK、Moreland、NJ、Rathore、AP、Wang、C.、Vasudevan、SG、およびJans、DA(2013)。 デング熱ウイルス(DENV)1-4非構造タンパク質5の核局在化。阻害剤イベルメクチンによる4つの DENV血清型すべてに対する保護。*抗ウイルス研究*99、301-306。
- Varghese、FS、Kaukinen、P.、Gläsker、S。、Bespalov、M.、Hanski、L.、Wennerberg、K.、Kümmerer、BM、and Ahola、T。(2016) チクングニア熱および他のアルファウイルスに対する抗ウイルス剤としてのベルベリン、アバメクチンおよびイベルメクチンの発見。 *抗ウイルス研究* 126、117-124。
- Veit、O.、Beck、B.、Steuerwald、M。、およびHatz、C。(2006)。イベルメクチン誘発性重症肝炎の最初の症例。*のトランザクション 熱帯医学と衛生の王立学会* 100、795-797。
- Wagstaff、Kylie m。、Sivakumaran、H.、Heaton、Steven m。、Harrich、D。、およびJans、Davida。(2012)。イベルメクチンは特定のものです インポーチン $\alpha/\beta$ を介した核移行の阻害剤は、HIV-1およびデング熱ウイルスの複製を阻害することができます。 生化学ジャーナル 443、851-856。
- Young、BE、Ong、SW、Ng、LF、Anderson、DE、Chia、WN、Chia、PY、Ang、LW、Mak、T.-M.、Kalimuddin、S。、およびChai、LYA(2020)。COVID-19疾患の重症度のウイルス動態と免疫相関。*臨床感染症:米国感染症学会の公式出版物*。
- Zhang、J.、Rao、X.、Li、Y.、Zhu、Y.、Liu、F.、Guo、G.、Luo、G.、Meng、Z.、De Backer、D.、and Xiang、H。(2020a)。高用量ビタミン 重症のCOVID-19の治療のためのC注入。
- Zhang、X、Song、Y、Ci、X、An、N、Ju、Y、Li、H、Wang、X、Han、C、Cui、J。、およびDeng、X。(2008)。イベルメクチンはLPSを阻害します-炎症性サイトカインの産生を誘発し、マウスのLPS誘発生存率を改善します。 *Inflamm Res* 57、524-529。
- Zhang、X.、Song、Y.、Xiong、H.、Ci、X.、Li、H.、Yu、L.、Zhang、L.、and Deng、X。(2009)硝酸に対するイベルメクチンの阻害効果 LPSで刺激されたRAW264.7マクロファージにおける酸化物およびプロスタグランジンE2の産生。 *Int Immunopharmacol* 9、354-359。
- Zhang、X.-J.、Qin、J.-J.、Cheng、X.、Shen、L.、Zhao、Y.-C.、Yuan、Y.、Lei、F.、Chen、M.-M。、Yang、H。、およびBai、L。(2020b)。に-スタチンの病院での使用は、COVID-19の個人の死亡リスクの低下と関連しています。 *細胞代謝* 32、176-187。e174。