

## 〈総説〉

## イベルメクチンの臨床試験における世界的な傾向 COVID-19で

八木澤守正博士<sup>1,2</sup>、パトリック・J・フォスター医学博士<sup>2</sup>、  
花木英明博士<sup>1</sup>、大村智博士<sup>1</sup>

<sup>1</sup>北里大学大村智記念研究所

<sup>2</sup>慶應義塾大学薬学部

(2021年3月10日発行のために受領)

2019年11月に中国湖北省武漢市で発生したコロナウイルス感染の初期警報ベルへの対応は、原因不明の肺炎の一種であると発表されたため、延期されました。WHOは、2020年1月に中国への旅行について警告しました。多くの要請の後、世界は最終的に適切に警告されましたが、中国政府は発生状況を正確に発表しませんでした。その結果、世界的なエピデミック予防システムの構築の遅れは、今日世界が直面している最悪の感染状況をもたらしました。WHOが新しいコロナウイルスSARS-CoV-2感染症をCOVID-19と名付けてから1年が経過し、11日にパンデミックが宣言されました。<sup>NS</sup>2020年3月の対応「国際的に懸念されている公衆衛生上の緊急事態」。ワクチンによるウイルス感染の抑制がようやく始まりました。これまでに、パンデミックは1億1,500万人以上に影響を及ぼし、世界220の国/地域で250万人以上が死亡しました。近い将来、制御の可能性があるようです。しかし、ワクチンの供給には限界があり、先進国は自国民に必要な量のワクチンを入手するために競争しています。WHOは開発途上国のために一定の金額を確保しようとしています。COVID-19が制御可能になるまでにはかなりの期間が必要になると予測されています。

一方、COVID-19の治療薬については、早い段階から研究が始まっています。ヒドロキシクロロキンまたはクロロキン、ロピナビル/リトナビルの組み合わせ、トシリズマブ、インターフェロンの治療効果 $\beta$ 1と同様に、効果が限られているか、効果がないことがわかりました。レムデシビルは、重症患者の回復時間を30%も改善しますが、感染者の大多数を占める軽度から中等度の患者には適していません。が

ステロイド薬デキサメタゾン<sup>1</sup>は炎症症状の緩和に効果的であり、重大な炎症症状のない軽度から中等度の病気の患者への使用は推奨されていません。現在、自宅で（または自己隔離型の宿泊施設で）治療されている軽度の病気の患者または中等度の病気の入院患者に利用できる治療薬はありません。治療法のない病気ほど無力なものはありません。

COVID-19患者の数が急速に増加し、世界中で死亡者数が増加している状況では、ヒドロキシクロロキン、ドキシサイクリン、アジスロマイシン、およびその他の薬剤は治療目的には効果がなく、効果的な治療法が求められています。オーストラリアの研究グループは、イベルメクチンがSARS-CoV-2複製を抑制すると報告しました。試験管内で感染実験。イベルメクチンは1987年以来、河川失明症やリンパ系フィラリア症の制御、およびヒトの疥癬の治療に広く使用されています。それは非常に安全でよく知られている安価な薬であるため、中南米諸国でCOVID-19の治療と予防に使用されるようになりました。パンデミックの宣言から1か月後、イラク、エジプト、イラン、インドなどの国々は、米国の臨床試験登録サイトClinicalTrials.govとWHOに臨床試験の登録を開始しました。<sup>1</sup> ■臨床試験登録プラットフォーム。COVID-19に対するイベルメクチンの世界初の臨床試験の結果の公表は、米国南フロリダの4つの関連病院で実施された観察研究でした。イベルメクチン群の173人の患者の死亡率は15.0%であり、これは有意であった（ $NS = 0.03$ ）対照群の107人の患者の25.2%より優れている。この結果は、6のmedRxivプレプリントとして公開されました<sup>NS</sup>2020年6月の時点であるが、ピアレビューがまだ行われていないため、その価値は当時認識されていなかった。査読後、13日に一流のジャーナルChestに変更を加えることなく公開されました。<sup>NS</sup>10月の。

それ以来、世界中のさまざまな国で数多くの臨床試験が実施されてきました。30現在<sup>NS</sup>2021年1月の時点で、27か国で合計91件の試験がこれらの登録サイトで記録されています。フェーズ3には43件の試験があり、フェーズ2には27件の試験があり、17件の観察研究があります。これには、治療目的で実施されている80件の試験と、密接な接触や医療専門家の病気の発症を予防する目的で実施されている11件の試験が含まれます。

さらに、27歳までに<sup>NS</sup>2月の時点で、約15,000人の患者（登録済みおよび未登録の研究の両方）を含む42の臨床試験の結果が、バイアス要因を除外した後、メタアナリシスにかけられました。83%が早期治療で改善を示し、51%が後期治療で改善し、89%の発症率の予防が認められたことがわかりました。これにより、イベルメクチンの有用性が確認されます。42件のテスト結果に基づくメタアナリシスであるため、この包括的な判断が誤りである確率は4兆分の1と低いと推定されています。さらに、2つの別々のメタアナリシスも

イベルメクチンの有用性とその結論は、COVID-19の治療におけるイベルメクチンの適応拡大の要請とともにWHOと米国FDAに提示されました。

日本では、2020年9月から北里大学が医師主導の第2相臨床試験を実施しています。しかし、合計240人の患者（イベルメクチン群120人、プラセボ群120人）を対象とした試験プロトコルの進捗状況は遅かった。このままでは、COVID-19のパンデミックが収束した後、臨床試験が終了することが懸念されます。製薬会社を実施する治験とは異なり、そのような治験の進行が遅れる主な要因は、資金や人材の不足です。あらゆる面で支援が求められています。イベルメクチンは30年以上にわたって使用されており、顧みられない熱帯病（NTD）を制御するために、アフリカ、中南米で37億回以上の投与が行われています。また、先進国の疥癬を治療するための高齢者介護施設でも広く使用されています。製薬会社はこれまで広く使用されてきたため、COVID-19の適応を得るためにさらなる開発が行われたとしても、投資資金を回収するのに十分な資金を稼ぐことは期待できません。

複数の非常事態宣言を必要とする重要な国家安全保障問題と見なされるこのパンデミックでは、治療または予防の目的で利用できる治療薬はありません。すでに承認され広く使用されているイベルメクチンが効果的であることがわかっています。イベルメクチンは潜在的な候補薬ですが、現在の状況では、製薬会社はCOVID-19を含むようにその適応を拡大していません。医薬品開発に不慣れた大学や医療機関では、医師による小規模な治験を実施しています。状況に対する非常に制限された、熱心でないアプローチがあるようです。

この者は、来の医師研究者がCOVID-19の治療/予防薬読みのイベルメクチンの適応を考えて。イベルメクチンは、COVID-19の順速早急に適応ししれます。

## 1. コロコロナウイルス感染症の対

### 1) モデルコロナウイルス感染の発生と感染

ウイルスナウイルス感染のこの犯が感染した<sup>1)</sup> 17月中国湖北省武漢市で<sup>NS</sup> 2019年11月に最外の肺炎を見外が発令されました。<sup>NS</sup> 武漢市パレスガレポート2020年12月の<sup>2)</sup> 世界保健機関（WHO）への人から人への伝達。確認されました<sup>3)</sup>、7日<sup>NS</sup> 2020年1月の陳はコロナウイルスでした。

11日<sup>NS</sup>1月、中国政府はWHOに、この発生は武漢の南中国SUマーケットに感染し、報告しました。市場は1月転化<sup>NS</sup>1月の感染源を追跡することを不可能にします。ただし、前月に採取されたサンプルは、陽性のテスト結果を示しました。中国以外での最初のケースはタイで確認されました<sup>4)</sup> 13日<sup>NS</sup>1月、ここで日本<sup>5)</sup> 15日<sup>NS</sup>、と<sup>6)</sup> 19日<sup>NS</sup>。

来る、この鎧コロナウイルス感染の今は武漢を中心の地域であることはこの余地ができません！

WHOが<sup>7)</sup> 21日のオンラインコロナウイルス (2019-nCoV) 状況調査-1<sup>NS</sup> 中国の被災者数が250人を超えた1月、中国への旅行に注意を呼びかけた。WHO 'この段階での対応は迅速かつ適切でした。前日、中国から帰国した米国の男性がこの病気を発症しました<sup>8)</sup>、そして、世界の影響を受けた人々の数は、4カ国にまたがる282人でした。その後、年末に新たな肺炎の発生を警告した武漢の8人の医師が、虚偽の情報を広めたとして中国当局から罰せられた。中国政府は、発生を取り巻く状況を正確に発表していませんでした。その結果、世界的なエピデミック予防システムの構築が遅れ、今日の世界が直面している悲惨な感染状況につながっています。

一週間後、日本では、<sup>NS</sup>2月の、から下船した香港の男性

「「ダイヤモンドプリンセス」25日のクルーズ船<sup>NS</sup>1月の、判明した<sup>9)</sup> 新規コロナウイルスに感染する。船が突然大黒埠頭の海岸に移動し、14日間隔離されたにもかかわらず、700人以上の乗客と乗組員の大規模な感染クラスターが最終的に船に現れました。そのような状況下で、日本は深刻な感染国になりました。一方、武漢には多くの日本企業が支社を置いており、日本人住民の緊急避難が問題となっていました。封鎖されていた武漢から日本人を避難させるために必要な交渉は困難でした。29日に運航された最初のチャーター便から<sup>NS</sup>1月から17日の5回目の飛行まで<sup>NS</sup>2月には、合計829人の帰還者が成田空港に到着し、9人(1.1%)が陽性でした。<sup>10)</sup> 2019年-PCR法によるnCoV。

未知の感染症が国際的に広がり、日本は直接的な被害を受けているため、そのような状況に対処するための国内法を策定する必要があります。1に<sup>NS</sup>2月の新しいコロナウイルス感染は以下に分類されました「「指定感染症」(クラス2)と同等「「感染症の予防と感染症患者の医療に関する法律(感染症法)」」。これは、政府の条例の規定によって制定されました<sup>11)</sup>。そのため、新しいコロナウイルスは、感染性病原体として検疫法第34条の対象となりました。そのような指定の利用によって<sup>12)</sup>、感染者の立ち入りを拒否し、感染者の入院などの措置を講じることが可能になりました。

まだな観光客の集団が16へ武漢をあります NS1月の帰国旅行でイタリア、スイス、フランスの9外のツアーをします。 NS。 23日 rd、この人と一緒にさらに2人の旅行仲間がパリ市で病気になり、救急医療施設に運ばれました。これが最も初期のケースでした 13) 男性はヨーロッパで2019-nCoV処であるとクリックされました。

テドロス事務総長が訪問 14) 27朝中国 NS新しいコロナウイルス感染の状態を検査するために1月の。 12カ国で2,798人が感染し、感染の拡大はすでに予測されていたにもかかわらず、中国政府当局が状況を軽視し、そのような宣言に警戒しているため、彼は世界的大流行を宣言することを差し控えました。 5日後、 1 NS2月には、感染が24か国に広がり、約12,000人の感染者が確認され、状況は急速に悪化しました。一方、WHOの危機管理部門は、SARSの過去の経験に基づいて発行した

(2002)、豚インフルエンザ (2009) およびMERS (2012) の流行、通知文書 15) 。この文書は、2019-nCoV感染が世界中に広がるイベントに備える必要があると述べています。

後に世界になるアメリカでは '最大の発生である米国疾病予防管理センター (CDC) が確認 16) 30日の国内での人から人への伝達の最初のケース NS1月の。その後、早くも4 NS2月、保健社会福祉省 (HHS) は、連邦食品医薬品化粧品法の規定に従い、中国の武漢で発生した新規コロナウイルス感染症 (2019-nCoV) を次のように見なす決定を下しました。国家安全保障に関連する緊急事態。そのため、医療システムや医薬品の需給管理に関する緊急対応体制を確立する必要がありました。 17) 。

この新しいタイプのコロナウイルスは、 18) 国際ウイルス分類委員会による重症急性呼吸器症候群コロナウイルス2 (SARS-CoV-2) 、およびWHOが発表 19)

11日に NS2月のSARS-CoV-2感染は、正式にはコロナウイルス病2019 (COVID-19) と呼ばれることになりました。当時、中国の影響を受けた人々の数はすでに75,000人を超えており、WHOはそれをパンデミックと宣言すべきでした。テドロス事務局長はこの宣言の機会を逃し、COVID-19は世界中に急速に拡大しました。

20日に NS2月、世界的に有名な医学雑誌、ニューイングランドジャーナルオブメディシン (NEJM) が論文を発表しました。 20) 中国におけるCOVID-19の脅威について警告し、世界が将来の困難に対処するための意図された協力を発表した 'その結果、医学界はすぐに直面するでしょう。その後、NEJMや世界中の他の主要な医学雑誌に掲載されたすべてのCOVID-19関連の論文や記事を読むことができました 21) 非加入者によって自由に。28日に NS2月、ビル&メリンダゲイツコメント推奨基、NEJMのオンライン版であるビルゲイツをガウするしました。 22) と題された展望記事 「「百年のパンデミック?」、発案発案発案発案発案

すぐに着手する必要があります。重要な提案を列挙した後、彼はさらに次のように述べました  
「「ですか？」彼のできます。

誰が<sup>23)</sup> 29日 NS2月の時点で、世界中の感染者の総数は85403人に達しました。その数には、中国で79394人、他の53か国で5,304人、そして705人の国際的な乗客とダイヤモンドプリンセスクルーズ船の乗組員が含まれていました。数のさらなる内訳は次のとおりでした：韓国3,150例、イタリア888、イラン388、日本230、シンガポール98、アメリカ合衆国62、ドイツとフランスがそれぞれ57、スペインが32のケース。

## 2) COVID-19パンデミック

WHOは、長い間躊躇した後、状況を公式に宣言することを決定しました。「「パンデミック」。COVID-19感染が確認された世界の国/地域数は8日に100に達しました NS2020年3月の。感染者の累積数<sup>24)</sup> 超えた100,000。11日に NS3月、事務局長は、それが世界的大流行であることを認識し、宣言を行いました。<sup>25)</sup> それに対応したこと「「国際的に懸念されている公衆衛生上の緊急事態」。パンデミックが宣言されると、取るべき措置は国ごとに異なりますが、国際的な観光規制と検疫システムは常に強化されます。このような状況下、観光志向の国を目指す日本のような国々は、結果として大きな経済的苦痛を被ることになります。特に、COVID-19の原産国である中国の累積感染者数は12日に80,000人を超えました。 NS3月の。その後、世界中の国々が中国からのすべての旅行者の入国を拒否し始めました。中国の実際の感染者数は発表された数の10倍以上であり、中国の旧正月（1月25日から31日）の間に海外旅行を含めて合計20億人以上が旅行したと推定されています。その結果、新しいコロナウイルス感染は国内的にも国際的にも広く蔓延していました。

日本では、13日に NS3月の「「新規コロナウイルス感染症に対する特別措置」制定された<sup>26)</sup> 補足条項の一部として「「新規インフルエンザ等の特別措置に関する法律（2012年法律第31号）」。しかし、この時までには、日本の累積感染者数はすでに675人に達しています。政府は「「新規コロナウイルス病対策本部」26日の内閣官房の一部として NS3月の発行「「新しいコロナウイルス感染に対する対策の基本的な対処方針」28日に NS3月の。これは、政府機関間の協力をより強化するために実施されました。しかし、国内での感染拡大や海外からの感染者の増加を抑えるためには、7からの緊急対策が必要でした。 NS4月から6日 NS5月の。日本では、この期間には、伝統的な長期の連続した国民の祝日にわたる期間も含まれます。非常事態<sup>27)</sup> 東京、大阪、埼玉、千葉、神奈川、兵庫、福岡に発行されました。

米国では、国家非常事態<sup>28)</sup> COVID-19については、国内の累積感染者数が1,200人を超えたときに発行され、国民の警戒感が高まったとの報告がありました。しかし、20日に10,000人を超えた後の感染者の累積数<sup>NS</sup>3月の、急速に増加して

23日に31,573<sup>rd</sup>、25日に51,944<sup>NS</sup>、と27の68,334<sup>NS</sup>。その数は増え続け、28日に85,228に達したとき、最終的には中国とイタリアを上回りました。<sup>NS</sup>3月の<sup>29)</sup>、世界で最も高くなります。

その後、米国とヨーロッパ諸国で感染者の数が急速に増加し、世界中の感染者の累積数は31日に75万人を超えました。<sup>NS</sup>3月：米国で140,640、イタリアで101,739、スペインで85,195、ドイツで61,913、フランスで43,977、イランで41,495、<sup>NS</sup>。しかし、中国ではすでに第1波のピークを過ぎており、新規症例数は減少し始めており、累計症例数は82,545例に達しています。

世界の感染者の累積数は2で100万人を超えました<sup>NS</sup>4月の16日に200万<sup>NS</sup>、28日に300万<sup>NS</sup>、12日に400万<sup>NS</sup>5月の、そして21の500万<sup>NS</sup>。その後、29日に1000万人がいました<sup>NS</sup>6月の11日に2000万<sup>NS</sup>8月の20日に4000万<sup>NS</sup>10月の1日に6000万<sup>NS</sup>12月の、そして31の8000万以上<sup>NS</sup>増加状態をグラフ化すると、下向きの凸曲線が作成されますが、顕著なプラトーは見られません。さらに、第1波、第2波、第3波を明確に区別することはできません。波のパターンを区別して分類しようとする、20前後の収束が明らかになる傾向があります。<sup>NS</sup>5月20日の15頃に始まる第2波<sup>NS</sup>6月の、そして20年頃に始まる第3の波<sup>NS</sup>10月の（第2波の収束前でも）。その時点から、第3の波は今日まで続いているように見えます。

COVID-19は、短期間で世界中の220を超える国/地域に広がり、31人までに1億300万人（死亡率1.31%）に影響を及ぼしました。<sup>NS</sup>2021年1月に222万人が死亡し（死亡率2.16%）、壊滅的な被害をもたらしました<sup>30)</sup>。表1は、COVID-19に感染した主要国における、感染者の累積数と死亡または死亡数としての罹患率を示しています。最も深刻な状況は米国で、感染率は3億3,100万人の人口の12.5人に1人に相当します。具体的には、2,667万人が影響を受け（罹患率8.1%）、45万人が死亡しました（死亡率

1.7%）、および1日あたりの新規症例数は、ある時点で250,000に達します（ただし、現在は70,000以下に抑制されています）。

世界で2番目に影響を受けている地域はインドで、1,074万人が感染し、15万人以上が死亡しています。ブラジルは917万人が感染し、22万人以上が死亡し、3番目に影響を受けています。ロシアは4番目で、感染者数は383万人です。しかし、ロシアでは、死者数は7万人に制限されていると報告されています。二番目

表1. グローバルCOVID-19の影響を受けた状況と死んだ状況[31年現在 NS  
2021年1月の]

Rank	Country	Population*1	Number of affected*2	Morbidity (%)	Number of deaths*3	Mortality (%)
01	USA	331,002,651	26,675,015	8.06	450,403	1.69
02	India	1,380,004,385	10,747,091	0.78	154,312	1.44
03	Brazil	212,559,417	9,176,975	4.32	223,971	2.55
04	Russia	145,934,462	3,832,080	2.63	72,697	1.90
05	UK	67,886,011	3,796,088	5.59	105,571	2.78
06	France	65,273,511	3,177,879	4.89	75,862	2.39
07	Spain	46,754,778	2,809,021	6.01	58,573	2.09
08	Italy	60,461,826	2,541,780	4.20	88,279	3.47
09	Turkey	84,339,067	2,470,901	2.93	25,865	1.05
10	Germany	83,783,942	2,217,234	2.65	57,512	2.59
11	Columbia	50,882,891	2,086,806	4.10	53,650	2.57
12	Argentina	45,195,774	1,922,264	4.25	47,931	2.49
13	Mexico	128,932,753	1,841,893	1.43	156,579	8.50
14	Poland	37,846,611	1,508,679	3.99	37,082	2.46
15	South Africa	59,308,690	1,449,236	2.44	43,951	3.03
16	Iran	83,992,949	1,411,731	1.68	57,889	4.10
17	Ukraine	43,733,762	1,216,278	2.78	22,628	1.86
18	Peru	32,971,854	1,133,022	3.44	40,857	3.61
19	Indonesia	273,523,615	1,066,313	0.39	29,728	2.79
37	Japan	126,476,461	383,083	0.30	5,546	1.45
83	China	1,439,323,776	89,430	0.01	4,636	5.18
86	Korea	51,269,185	77,850	0.15	1,414	1.82
	Whole World	7,843,089,447	103,112,368	1.31	2,228,192	2.16

\*1 Estimated by UN Population Division

\*2 Cumulative number of affected persons

\*3 Cumulative number of deaths

エビデミックの第3の波はヨーロッパでも認識されており、累計で英国で370万人、フランスで310万人、スペインで280万人、イタリアで250万人、ドイツでは220万人。これらの数字はまた、50,000~100,000人の死亡を記録しています。

表1には、感染症例が100万人を超える19か国におけるCOVID-19の罹患率が示されています。世界の有病率1.31%と比較して、いくつかの国では3倍以上の割合を示しました。米国は8.1%、スペインは6.0%、英国は5.6%、フランスは4.9%、アルゼンチンは4.3%、イタリアは4.2%。これらの国々では、感染の拡大に対して封鎖や集会の制限などの予防措置が講じられているにもかかわらず、感染の継続的な拡大を制御することはできませんでした。

一方、メキシコでは感染者の死亡率が8.5%と非常に高く、イラン、ペルー、イタリア、南アフリカ、インドネシア、イギリス、ドイツ、コロンビア、ブラジルでは死亡率が2.5%以上が認識されます。

### 3) このここの状況

日本は、1日鏡の入数をかけます

3,500。したがって、緊急宣言は8日に発行されました<sup>NS</sup> 2021年1月に東京とその周辺の千葉県、神奈川県、埼玉県で開催されました。その後、14日に<sup>NS</sup> 1月の宣言は拡大した<sup>31)</sup> 京都府、大阪府、栃木県、岐阜県、愛知県、兵庫県、福岡県が含まれます。宣言はまた、レストランの営業時間の短縮を要求し、企業が従業員がインターネットを使用して自宅からリモートで作業できるようにすることを奨励しました。31歳までに<sup>NS</sup> 1月の感染感染者数は383,000人で、37人でした。<sup>NS</sup> 世界で亡、死者数は5,546人（死亡率

1.45パーセント）。しかし、海外からの侵入が確認され、変異株が存在するため、短期間で感染拡大を防ぐことは困難です。COVID-19感染の拡大を防ぐために、政府は「インフルエンザインフルエンザ等の法則」その施行命令。さらに、修正<sup>32)</sup> の「感染症の予防感染症患者の医療法（感染症管理法）」行われた。これに続いて改訂<sup>33)</sup> の

「ウイルスナウイルス感染対策の基本感染管理」効果的な対策を強化するために。これらの行動にもかかわらず、繁華街の人々の数と公共の通勤によって引き起こされた混雑の量は予想通り減少しませんでした。新規症例数は徐々に没ししなの、医療実の準備や医療ははは改善されました。

SARS-CoV-2多株が報告された<sup>34)</sup>、2020年12月初旬から英国で明らかになった感染力は、従来の菌株の1.7倍です。それはすでに他の国に広がり、感染者の急速な増加を引き起こしています。CDC文書によると<sup>35)</sup>、変異株は12月末に米国でも検出され、英国の研究者は、感染性が高いだけでなく、死亡リスクも高いと警告しました。英国の突然変異株に加えて、南アフリカでは12月中旬にさまざまいちでの突然変異体が投稿します、突然変異他の突然変異たますます。変異株の糞性と病原性は調査された<sup>36)</sup> 集団に渡って、これ開発されたワクチンの接種のスナップもまた、接種。

## 2.COVID-19の治療薬とワクチンの

### 1) 治療薬の検索と緊急使用許可

強い感染力と効果的な治療薬の欠如が、COVID19が1年以上世界中に広がり続けている理由です。しかし、重度の症状を呈し、短期間で死に至る劇症型の感染症ではありません。

天然痘やさまざまな出血熱のような時間。それにもかかわらず、COVID-19の症状が進行すると、深刻な呼吸不全や血栓症によって死に至る可能性があります。<sup>37,38</sup>。また、それはと呼ばれる様々な進行中の予後症状を引き起こす病気です「SARS-CoV-2 (PASC) の急性後遺症」、また「慢性COVID症候群 (長いCOVID)」。症状には、重度の倦怠感、脱毛症などがあります<sup>39</sup>、心血管障害<sup>40</sup>、記憶力の低下、嗅覚/味覚障害<sup>41</sup>。それは改善した後も、もっと簡単になります。

治療、デキサメタゾンステロイドのステロイドCOVID-19の抗炎症治療<sup>42</sup>

対症療法として症状を緩和するのに効果的であると考えられてきました。SARS-CoV-2ウイルスの増殖、細胞結合、または細胞内浸潤を抑制するための確認された有効な治療薬はまだ特定されておらず、そのような化合物の開発が望まれています。しかし、SARS-CoV-2ウイルスを標的とする全く新しい治療薬を作るためには、探索システムの構築から始めて、そのような薬を評価するための毎年の研究開発 (R&D) 計画を立てる必要があります。数十万人の患者に発生する急性疾患のパンデミックに、このような短期間で対応することは不可能です。

そのため、既存の薬剤の中から、COVID-19に治療効果や症状緩和効果のある化学物質を探す試みがなされてきました。<sup>43</sup>。用語「転用」を意味するために使用されます「別の目的での使用 (表示)」また「off-ラベルの使用」。過去に転用が複数回試みられました。これは、中国の広東省で始まった2002年のSARSの発生の場合であり、最終的にはベトナムとカナダに広がり、8,000人以上が感染し、770人以上が死亡しました。また、サウジアラビア、ヨルダン、アラブ首長国連邦、カタール、その他の中東諸国 (フランス、ドイツ、イタリアでの数例を含む) での中東呼吸器症候群 (MERS) の発生にも当てはまりました。既存の抗インフルエンザ薬で発生を治療する試みがなされましたが、ほとんど成功しませんでした。試み<sup>44</sup> 現在、承認された他の薬の中からCOVID-19の治療薬を探すようになっています。

米国のClinicalTrials.govは、米国国立医学図書館が運営する臨床試験登録サイトです。提出された臨床試験データが連邦官報で提供されている要件に準拠しているかどうかを検査されるため、世界で最も信頼され、使用されているサイトです。<sup>45</sup> 引用前に、登録されたアイテムはリアルタイムで頻繁に更新されます。

20年までに<sup>NS</sup>2020年4月の時点で、COVID-19のサイトに登録された557人の被験者で605件の臨床試験がありました。リストの中には次のものがありました：抗マラリア薬ヒドロキシクロロキンとクロロキンの79試験、抗リウマチ薬トシリズマブの9試験、抗インフルエンザ薬ファビピラビルの5試験、抗AIDS併用薬ロピナビル/リトナビルの4試験、9試験ギレアデが開発中の抗エボラ出血熱薬レムデシビルの評価、抗多発性硬化症薬インターフェロンの9件の試験<sup>β1</sup>、その他。現時点で、このレビューの主題であるイベルメクチンの4つの臨床試験が登録されています。1つはイラクのバグダード大学からの研究です。<sup>46</sup> ヒドロキシクロロキンの組み合わせにイベルメクチンを追加する効果を調査する

およびアジスロマイシン、および3つの異なる薬剤と組み合わせたイベルメクチンの効果を調査するためのエジプトのタンタ大学による3つの研究。50を超える他の試験も最終的に続くとは想像もしていませんでした。

このような臨床試験の進捗状況とは別に、米国食品医薬品局（FDA）は28日に発表しました<sup>NS</sup>2020年3月の「「転用」2つの薬の実行されることになっていた。クロロキシンとヒドロキシクロロキシンは、COVID-19の治療と予防に使用できるようになりました。これは、緊急使用許可（EUA）の下で特別な許可を与えることによって達成されました<sup>47)</sup> 米国保健社会福祉省（HHS）の権限の下での緊急対応システムに基づくプロセス。同日、米国の累積感染者数は中国やイタリアを上回り、世界一でした。EUAシステムの使用は賞賛されました。その後、米国では、これもEUAに基づいて、レムデシビル<sup>48)</sup> 1に<sup>NS</sup>5月の回復期の患者'sプラズマ<sup>49)</sup> 23日に<sup>rd</sup>8月、カナダのEli LillyとAbcellera Biologicsが9日に共同開発したモノクローナル抗体薬であるbamlanivimab<sup>NS</sup>11月の<sup>50)</sup>、と抗体カクテル<sup>51)</sup>

21日にRegeneronによって開発されました<sup>NS</sup>11月には、すべてがCOVID-19の治療に使用できるようになりました。ただし、EUAプロセスでは、有効性と安全性を証明するための資料が考慮されておらず、必要ありません。政治的および経済的影響により、そのような調査は使用許可が与えられる前に実施されません。その結果、EUAの下で認可された薬のいくつかは、必ずしも期待される臨床効果を生み出すとは限らないことが後に明らかになりました。ヒドロキシクロロキシンとクロロキシンについては、FDAは15日のニュースリリースでEUAのキャンセルを発表しました<sup>NS</sup> EUAが最初に発行されてから3か月以内の6月。ヒドロキシクロロキシンとクロロキシン、ロピナビル/リトナビル併用薬、トシリズマブ、インターフェロンβ 連帯試験と呼ばれる大規模な臨床試験の結果に基づいて、COVID-19の治療薬としての有効性はすべて1つであることが判明しました。<sup>52)</sup> WHOによって。モノクローナル抗体と回復期の患者の効果に関して陰性の検査結果の以前の報告がありました<sup>53)</sup> 血漿については、最近、他の大規模試験で肯定的な結果が得られたことが報告されています。

デキサメタゾン<sup>54)</sup>はEUAに含まれていませんが、NIHのCOVID-19治療ガイドラインで使用が推奨されています。<sup>53)</sup> および米国感染症学会（IDSA）<sup>54)</sup>。デキサメタゾンがEUAの一部として指定されなかった理由は、デキサメタゾンがすでにFDAによって承認されている薬剤であり、COVID-19の重症患者の肺炎症の治療がすでに許可されていると判断されているためです。「「off-ラベルの使用」」。さらに、この薬は長い間ジェネリック医薬品として広く使用されており、COVID-19の適応拡大に必要な複雑な申請手続きを行う製薬会社はないと判断されました。ヒドロキシクロロキシンも長期間臨床的に使用されており、利用可能な多くの一般的な製剤があります。それがまたとして管理されていた場合「「off適応外使用」使用されたものと同様のアプローチでの薬物

デキサメタゾンを使用すれば、EU A指定の取り消しにつながる状況を回避できたはずですが。パンデミックを取り巻く緊急事態の混乱の下で、ヒドロキシクロロキンが異なって扱われているという批判があります。

レムデシビルに関するランダム化二重盲検プラセボ対照試験 (NCT04280705) は、適応COVID-19治療試験 (ACTT-1) 研究グループによって実施されました。10カ国60施設で開催されました。最終結果が公開されました<sup>55)</sup> また、平均回復期間は、研究グループの541人の被験者で10日、対照グループの521人の被験者で15日であると述べました。これは、レムデシビルが有意に優れていたことを示しています ( $NS < 0.001$ ) その望ましい効果で。その結果、FDAはレムデシビルの取り扱いをEUA指定から公式に承認された医薬品の取り扱いに変更しました<sup>56)</sup>。ここで、EUAの指定は、HHSが発行した緊急対応システムの下でのみ有効であり、EUAの指定された医薬品は、指定された緊急事態がなくなると、通常の状態では再び使用できないことに注意してください。

## 2) ワクチンの開発と臨床使用

30歳までに<sup>NS</sup>2020年4月の時点で、ClinicalTrials.govに登録されたワクチンの10の臨床試験がありました。これには、これまでに開発に成功した3つのワクチンが含まれます。ModernaとPfizer/BioNTechからの2つのmRNAワクチン、およびOxford University/AstraZenecaからの1つのベクターワクチンです。これら3つに加えて、米国とカナダのベンチャー企業がそれぞれ1つずつ、中国企業が5つのワクチンも登録しています。他の分野では、まったく新しいアプローチの一環として、COVID-19が治癒した患者から得られた回復期血漿の臨床効果を研究するために18件の試験も登録されました。

COVID-19対策の最重要要素とされているワクチンの研究開発は順調に進んでいます。米国では、FDAがファイザー/バイオエヌテックにEUAを発行しました<sup>1</sup> ■12のBNT162b2<sup>NS</sup>12月の、そしてモデルナへ<sup>1</sup> s mRNA-1273 on the 18<sup>NS</sup>12月の。感染のリスクが高い医療従事者や、感染すると重病になる可能性が高い高齢者向けの予防接種プロセスはすでに進行中です。英国では、アストラゼネカ<sup>1</sup> ■AZD1222は30日に承認されました<sup>NS</sup>12月の予防接種はすでに始まっています。欧州連合 (EU) は21日にBNT162b2を承認しました<sup>NS</sup>12月の、そして6のmRNA-1273<sup>NS</sup>しかし、AZD1222の承認は、供給契約の問題により延期され、承認は29日まで付与されませんでした。<sup>NS</sup>1月の。ロシアと中国が独自に開発したワクチンを利用したワクチン接種を開始し、実際に実施していることも報告されています。「ワクチン外交」上記の最初の3社とのワクチン供給契約をまだ取得していない他の発展途上国にワクチンを供給することによって。イスラエルは、自国の危機管理に対応して、非常に早い段階でワクチンを入手する契約に署名し、自国の予防接種アプローチを公表しました。彼らは見事に最速でした

全世界の危機への反応。WHOは、人道支援を通じてCOVID-19に対するワクチンを購入することを目指しています。「COVAX」プログラムを作成し、接種用のワクチンが利用できない発展途上国に供給します。すでに、31日に<sup>NS</sup>2020年12月、ファイザー/バイオエヌテックワクチンは救急薬リストと15にリストされました。<sup>NS</sup>2月には、アストラゼネカ/SKBio（韓国）が製造したワクチンが2番目のワクチンとしてリストされました。<sup>57)</sup> COVID-19の場合。

FDAはEUAを発行しました<sup>58)</sup> EUAは、ヤンセンCOVID-19ワクチン（J&Jワクチン）を18歳以上の個人が使用できるように米国で配布することを許可しています。J&Jワクチンは、SARS-CoV-2のスパイクタンパク質をコードするDNA片を送達するためのベクターとして、アデノウイルス26型を使用して製造されています。人間は体内で生成されたスパイクタンパク質を利用して、ウイルスに対する抗体を作ることができます。この特定のワクチンは、通常の冷蔵庫で最大3か月間保存でき、1回の接種で体内での十分な抗体の産生を刺激できるという特徴があります。安全性の観点から、約22,000回の接種で特別な副作用は観察されませんでした。その有効性は、約19,000回の接種で中等度から重度/重症の症例の発症を67%抑制しました。さらに、ワクチンは、接種後14日で重症/重症の症例を予防するのに約77%有効であり、接種後少なくとも28日までに病気の発生を予防するのに85%有効でした。

ワクチンの開発には、有効性と安全性を確認し、獲得免疫の妥当性と持続可能性を評価するために、数年のテストが必要です。原則として、COVID-19のような急速に制御不能なパンデミックに対応するために短期間でワクチンを開発することは不可能です。ワクチンの使用は、COVID-19パンデミックの下で作成された異常な状況を考慮して緊急対応として承認されました。そのため、安全性と有効性はまだ十分に確認されていません。ワクチン接種が一般的になると、世界中の人々がCOVID-19に対する免疫を獲得するのに長い時間がかかり、獲得免疫が常に長期間持続するとは限りません。したがって、COVID-19の効果的な治療薬の開発が不可欠であることも提唱されています。

英国では、感染性が1.7倍高いSARS-CoV-2変異体の感染が確認され、警告が発せられました。<sup>59)</sup> 20日に欧州疾病予防管理センター（ECDC）によって<sup>NS</sup>2020年12月の。突然変異は20にさかのぼることができます<sup>NS</sup>9月のことであり、10月以降のヨーロッパにおける第2波の急速な拡大に貢献した可能性があるとして報告されています。南アフリカでも変異株の出現と急速な増加が観察されており、推定されている<sup>60)</sup> 最初のケースは10月までさかのぼることができます。日本では、23日に英国を指定することで検疫が強化されました。<sup>rd</sup>12月の、そして南アフリカ、25日<sup>NS</sup>突然変異株流行国としての12月の。28日に<sup>NS</sup>12月の成田空港検疫所で変異株が検出された

以前に南アフリカに滞在したことがある患者。ブラジルでは、20年頃に変異株が検出されました<sup>NS</sup>12月になり、感染力がかなり強いことが確認されました。その後、そのような変異株だけが後に日本に持ち込まれました<sup>61)</sup>、検疫サービスによって、10日にブラジルからの旅行者によって検出されました<sup>NS</sup>2021年1月の。

変異株に対するさまざまなワクチンの防御効果が低下することが懸念されていますが、Modernaは発表しました<sup>62)</sup>25日に<sup>NS</sup>彼らのワクチンが英国と南アフリカの両方の変異体に対して中和活性を維持していることを1月に発表しました。同様に、ファイザーはBioNTechと共同で発表しました<sup>63)</sup>27日に<sup>NS</sup>彼らが証明した1月 試験管内で増殖のワクチンは、英国とトルコの入手の変異体のチナ変異の存在下で抗体接種の問題に接種がないことを考えてください。株予予防接種が<sup>64)</sup>7日<sup>NS</sup>2月。

日本で、ファイザー/バイオエヌテックのmRNAワクチンが承認された<sup>65)</sup>14の特別なものの<sup>NS</sup>2月の。- 保管/適中中は70°C。そのそれ、都道府県の市町村レベルでの予防接種の準備はしに来ました。。ただし、実際の予防接種の注射器は日本で調達する必要があります。ワクチン溶液はシリンジバレル内に残っているため、欧米では1本のボトルから6回投与することが可能です。日本政府はファイザー交渉を続けています。これは、各バイアルを使用して日本で5回分しか投与できないことが判明したためです。当初の理論上の7200万人の供給数が実際には6000万人に過ぎないでスナップされた。「ワクチン関連の損傷」。その結果、日本におけるワクチンの研究開発と臨床使用は、そのような論争の存在のために、先進国の中で、行政上の理由に続いて、最も遅れています。このワクチン薬物収集問題の固有の脆弱性は、大幅に発表され、議論され、対処される必要があると言われています。特に現在のパンデミックのような緊急事態において、将来のワクチンの避けられないリスク/利益について、国民の間で十分な認識を高めることが不可欠です。そんな時、ワクチン投与の迅速な研究開発と臨床応用を一気に可能にすることが望まれます。'自分の母国。日本感染症学会には常設「ワクチン委員会」利用できる専門家の。そのようなグループは説明することができます<sup>66)</sup>詳細には、発達状態、作用機序、有効性、副反応、日本全土での一般的な予防接種手順を含みます。

COVID-19ワクチンに関連する人々を対象とし、ワクチンの認識を高め、理解を促進するプロセスにおいて重要な役割を果たします。

一方、英国でアストラゼネカが製造しているワクチンについては、2020年8月末から日本で第1相および第2相試験が実施されており、接種が完了しています。5日にNS2月の国内承認申請<sup>67)</sup>提出されました。1億2000万回分の供給を受ける契約があります。原液の75%以上が日本のJCRファーマによって製造されます。第一三共、明治製菓、KMバイオロジクスは、原液のバイアルを充填するための保管および配送作業を行う予定です。モデルナ製ワクチンを開発する武田薬品工業が発表<sup>68)</sup>21日に国内フェーズ1およびフェーズ2の試験を開始したことNS1月の。武田薬品工業は、6月までに2,000万人、9月までにさらに500万人の供給を受ける契約を結んだ(2回投与を含む)。また、武田薬品は、米国のノババックスが開発中の組換えタンパク質ワクチンNVX-CoV2373の技術移転を受けて、日本で年間2億5000万回以上の投与を計画しています。ワクチンは20年頃から日本で臨床試験を開始する予定です。NS2月の。英国での第3相試験でも89.3%の有効性を示しているという点で、これは有望な見通しです。

9日にNS2月、内閣官房と厚生労働省が共同で発表<sup>69)</sup>政府が多種多様な作戦を監督すること。その中には、ワクチンの確保、流通システム、検査を含む事前準備の概要、接種システムの改善、副反応への必要な対応、安全対策、地方自治体(県など)が使用するためのランク付けワクチンが含まれます。として知られているプログラム「「新しいコロナウイルス感染症の予防接種」。また、12日NS

2月の内閣官房「■対策本部が改訂版を発行<sup>70)</sup>の「「新しいコロナウイルス感染対策の基本的な対処方針」。これは、「「新しいコロナウイルス感染症に対する特別措置」3にrd2月の。日本におけるCOVID-19感染の状況、ワクチン接種の状況、医療機関の状況、および海外からの変異株のさらなる侵入を防ぐ問題に関して、確立された方針が明確に示されています。これらすべての対策に加えて、国立感染症研究所も情報提供を開始しました<sup>71)</sup>権利を与えられた「「新しいコロナワクチンについて」。目標は、医療専門家や一般の人々が必要とする必要かつ適切な情報を広く正確に広めることにより、国民の間でより高い予防接種率を目指すことです。

ワクチン接種は、COVID-19感染の拡大を抑えるために必要な重要な手段です。政府は、2020年の第3次補足予算を作成する際に、第1回と第2回の両方の予防接種について、全国統一単価で予防接種費用を設定することを決定した。予防接種1回あたり2,070円で、全額は国庫が負担します。

ワクチンの購入費用は準備基金から6,714億円、特殊冷凍庫の購入費用などの付帯費用（接種記録システムの構築や確保など）には1,314億円を支出することが既に決定されている。接種プロセスの円滑な進行中の操作）。地方自治体制度の整備に使われる776億円という点では、国家安全保障に必要な国家予算支出の一部と考えられる。それはまた、ワクチンで国を守るために必要な莫大な出費についての強い思い出させるものとして役立ちます。ワクチンに基づく社会的防衛には、国家戦略の一環として莫大な予算措置が必要ですが、個人レベルでの免疫学的防衛にも高い医療費が必要です。例えば、モノクローナル抗体の単回投与量は25万円にもなると見込まれています。回復期の患者の血漿治療は、HIV、HBV、HCV、梅毒、さらには他の可能性のある局所感染症などの病原体の潜在的な注入に対する血清陰性を確実にするために追加のスクリーニング費用を必要とします。経口投与により治療効果や予防効果を発揮できる安価で安全な抗感染薬が求められています。自宅または地元の指定ホテルでフォローアップされている軽度または無症候性の患者は、突然健康状態が変化し、深刻な症状を示す可能性があるため、そのような治療薬の必要性がさらに高まります。回復期の患者の血漿治療は、HIV、HBV、HCV、梅毒、さらには他の可能性のある局所感染症などの病原体の潜在的な注入に対する血清陰性を確実にするために追加のスクリーニング費用を必要とします。経口投与により治療効果や予防効果を発揮できる安価で安全な抗感染薬が求められています。自宅または地元の指定ホテルでフォローアップされている軽度または無症候性の患者は、突然健康状態が変化し、深刻な症状を示す可能性があるため、そのような治療薬の必要性がさらに高まります。回復期の患者の血漿治療は、HIV、HBV、HCV、梅毒、さらには他の可能性のある局所感染症などの病原体の潜在的な注入に対する血清陰性を確実にするために追加のスクリーニング費用を必要とします。経口投与により治療効果や予防効果を発揮できる安価で安全な抗感染薬が求められています。自宅または地元の指定ホテルでフォローアップされている軽度または無症候性の患者は、突然健康状態が変化し、深刻な症状を示す可能性があるため、そのような治療薬の必要性がさらに高まります。経口投与により治療効果や予防効果を発揮できる安価で安全な抗感染薬が求められています。自宅または地元の指定ホテルでフォローアップされている軽度または無症候性の患者は、突然健康状態が変化し、深刻な症状を示す可能性があるため、そのような治療薬の必要性がさらに高まります。経口投与により治療効果や予防効果を発揮できる安価で安全な抗感染薬が求められています。自宅または地元の指定ホテルでフォローアップされている軽度または無症候性の患者は、突然健康状態が変化し、深刻な症状を示す可能性があるため、そのような治療薬の必要性がさらに高まります。

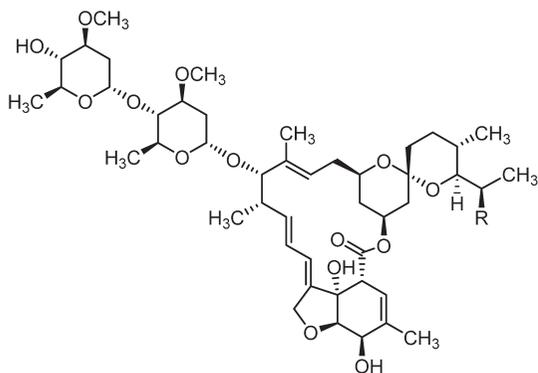
### 3.COVID-19に対するイベルメクチンの臨床試験

#### 1) 基礎研究の結果から治験計画まで

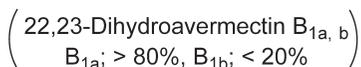
Calyによって確認されました *etal.* FDAによって抗原虫薬として承認されているイベルメクチン（図1）が阻害するロイヤルメルボルン病院の<sup>72)</sup> 培養細胞におけるSARSCoV-2ウイルスの増殖 試験管内で。オンラインで公開された論文では「「抗ウイルス研究」3に<sup>rd</sup> 2020年4月、彼らは、ヒトのCOVID-19にイベルメクチンを使用することで臨床的有効性の可能性を示唆しました。この論文の共著者の1人であるモナッシュ大学<sup>のWagstaffは、</sup><sup>73)</sup> 2012年にイベルメクチンが酵素インポーチンを特異的に阻害する  $\alpha/\beta$ 、これは、HIVおよび Dengue熱ウイルスの複製のために細胞核に移行するプロセスに関与しています。彼らが同じ RNAウイルスSARSCoV-2に対するイベルメクチンの作用を研究し、イベルメクチンによる SARS-CoV-2増殖阻害を正確に証明したことは明らかです。これに添えて 試験管内で発見、臨床試験<sup>74)</sup> イベルメクチンの使用と実際の臨床使用は、世界中のさまざまな国で始まっています。現在までに、100を超える臨床試験が実施されています。

一方、 $IC_{50}$  彼らの集中 試験管内で SARS-CoV-2の増殖を阻害する研究は約2でした  $\mu M$ は 1,750ng / mLに相当[イベルメクチンの分子量 (B1a 成分90%、B1b成分10%未満)は873.75と計算されます]。これは、通常の用量200の投与によって達成可能な血清濃度よりも15~30倍高いです。  $\mu g / kg$ 体重（空腹時は約50ng / mL、食後は約130ng / mL）。多くのde-

図1.イベルメクチンの構造



## Ivermectin



ベイト<sup>75~78)</sup> その後、通常の用量で COVID-19の治療薬としてイベルメクチンを使用することは不可能であると述べた。それらの議論では、それも議論されています<sup>79)</sup> イベルメクチンの抗ウイルス作用 インビボ ウイルス複製を抑制するだけでなく、宿主防御機能の関与も考慮する必要があります。

北里大学では、全学

「COVID-19対策北里プロジェクト」19日に設立されました<sup>NS</sup> COVID-19の新しい治療薬の発見を目的とした3月の。Calyの論文に依って *et al.*、プロジェクトは拡大されました

SARS-CoV-2ウイルスに対するイベルメクチンの作用に関する基礎研究を実施する。いくつかの肯定的な結果を得た後、イベルメクチンの臨床試験の実施が検討されました。その調査では、USClinicalTrials.govに登録されている世界的な臨床試験の傾向は非常に貴重な情報です。13日にイラクのバグダード大学が最初に登録した後<sup>NS</sup> 4月には、エジプトに3つ、インドに1つ、米国の大学が2つありました。これらの医師主導の臨床試験プロトコルでは、死亡率の低下、集中治療室での滞在期間の短縮、入院期間の短縮、ウイルスの排除などの結果の評価のために客観的な項目が設定されていることが認識されました。これらの項目は、定量的に表現することができます。そのため、バイアスを回避し、実際の証拠を得ることができます。

世界中でCOVID-19の影響を受けた累積人数は2人で100万人を超えました<sup>NS</sup> 2020年4月、日本で非常事態宣言が発令されました。<sup>NS</sup> 4月の時点で、COVID-19の影響を受けた世界中の人々の総数は16日に200万人でした。<sup>NS</sup> 4月の。パンデミック状態が急速に悪化しているこのような状況下で、南アメリカではイベルメクチンの違法な使用と乱用がありました。それは闇市場で取引され、人々は動物用にのみ販売されているイベルメクチン製剤を服用していました。したがって、米国FDAは警告を発しました<sup>80)</sup> 獣医用製剤を使用することの危険性に関して。パンデミックは急速に拡大し続け、世界とともに 's28日に300万人を超える影響を受けた人々の累積数<sup>NS</sup> 4月の。米国の状況もさらに悪化し、累積で100万人を超える症例が発生し、死亡者が急増しました。

北里大学は、不確実なCOVID-19の蔓延を防ぐためにイベルメクチンの臨床効果を検討する必要があるとの判断に基づき、メルク社にCOVID-19のイベルメクチンの臨床試験を日本で実施するよう依頼しました。この会社はイベルメクチンの拡大の申請を優先的に提出します 'sの適応症、製造のための最初の承認以来-

イベルメクチンの製造と販売がそれに授与されました。しかし、同社は臨床試験を実施するつもりはないと述べた。その結果、北里大学は医師による臨床試験を実施することを決定し、その決定が公表されました。<sup>81)</sup> 12日にNS5月の。日本での治験開始の決定を受けて、海外での治験の状況を幅広く調査しました。その後、やや意外なことに、25人までに14件の試験がClinicalTrials.govに登録されていることがわかりました。NS5月の。その中で、米国での2つの試験を除いて、すべての研究は、多くの貧しい患者がいる発展途上国で実施されました。その後、COVID-19を治療するために安価なイベルメクチンを使用すると、かなり大きな利益が得られる可能性があることも理解されました。

から、今の逸脱での試験のプロトコルは、今はすべての臨床試験は、不足のため完全盲検化は不可能です。複数の高価なPCR検査を伴う方法を採用しない傾向が強い。酸素需要の変化や症状の改善に必要な日数など、低コストの方法を利用するか臨床試験購入は後の新薬の販売利益から表すことができます。そのこと、購入と労力をする調査、採用されています。しかし、医師主導の試験では、費用の回収を期待することはできず、試験は可能な限り安価な方法で実施されます。これらの医師が開始した試験結果は、一見質があり、偏したのの実入的グア（この抗費薬の臨床開発の企業勝の臨床試験の結婚に精通する臨床試験薬の有効性と安全性を真剣に評価するのを喜ぶこと、あります。のは、非営利の動機のに、するために真に努力していることを理解する必要があります。これらの医師が開始した試験結果は、一見質が悪く、偏っているように見えるかもしれませんが（従来の抗感染薬の治験薬の有効性と安全性を真剣に評価するするをすること得があります。彼らは、非営利の動機のために、患者のCOVID-19の発症を治療および予防するために真に努力していることを理解する必要があります。これらの医師が開始した試験結果は、一見質が悪く、偏っているように見えるかもしれませんが（従来の抗感染薬の臨床開発における企業指向の臨床試験の結果に精通している目には）、これらの試験に関与する医師は回避に熱心ですバイアスがあり、治験薬の有効性と安全性を真剣に評価する態度を理解する必要があります。彼らは、非営利の動機のために、患者のCOVID-19の発症を治療および予防するために真に努力していることを理解する必要があります。

FDAに関してすでに上で述べたように「COVID-19に対するデキサメタゾンの臨床使用に関する見解では、臨床診療で承認された適応症以外の疾患に対するイベルメクチンなどの既存の薬剤の使用は、次のように許可されています。「Off-ラベルの使用」。

多くの臨床医は臨床反応（現実世界の証拠）に精通しており、適応外使用の実際の可能性を理解しているため、当然、特定の疾患に対して承認が与えられることを望んでいます。しかし、2016年に米国で適応外使用の措置を検討することを規制当局に要求する特定の公法が制定されました。この法律では<sup>82,83)</sup> 名前付き「「21世紀の治療法」、”実世界の証拠」第3章のセクション3022に規定されています（「「発達」）準章として-C章「「現代の試験デザインとエビデンス開発」セクション。セクション3021の規定では、「「新しい臨床デザイン」現実世界の証拠を正当化するために考案されます。その後、「「実世界の証拠」そのような試験から得られたものは、「「転用」既存の薬。この規定は、以下に準拠する評価またはレビューを無視してはならないことを警告しています。

臨床経験を統合する昔ながらの根拠に基づく医療（EBM）。残念ながら、米国の政権交代により法律は施行されず、COVID-19パンデミックのために今では手遅れになっています。そうでなければ、これはその立法上の重要性の最も適切な証拠だったでしょう。

## 2) 世界中での臨床試験の開発

COVID-19の治療に関しては、多くの医師主導の臨床試験が、公式登録サイトに登録せずに実施されています。イベルメクチンの最初の臨床試験結果は、米国南フロリダの Broward Health Medical Center の Rajter らによって4つの関連病院で実施された後ろ向きコホート研究で報告されました。それは9のmedRxivプレプリントで報告されました<sup>NS</sup>6月の、そしてピアレビューに続いて、公開されました<sup>84)</sup>（変更なし）13のオンライン<sup>NS</sup>有名なジャーナルチェストの10月の。研究の主題は、イベルメクチンを投与された173の研究グループと従来のケアのみを受けた（イベルメクチンを投与されていない）107の対照グループとの間の死亡率の比較でした。イベルメクチン群の死亡率は15.0%であり、これは大幅に異なる改善を示しました。

対照群の25.2%（ $NS = 0.03$ ）。重症例では改善が顕著でした。イベルメクチンで治療された49人の患者の38.8%の死亡率は有意に異なることがわかりました（ $NS = 0.001$ ）イベルメクチンによる治療を受けていない26人の患者の80.7%のそれから。Rajterの研究の結果

*etal.* 世界で最も深刻なパンデミック状況に直面している国である米国で罹患率と死亡率が非常に高いフロリダで実施されていることは、大きな意味を持っています。COVID-19に対するイベルメクチンのすべての臨床試験に従い、治療薬としての可能性を探ることにしました。最も重要な情報源は、米国のClinicalTrials.govサイトと、世界中から登録された試験をリストしたWHOデータベース（International Clinical Trial Registry Platform : ICTRP）でした。驚いたことに、ICTRPはすでに11件の研究（インドで5件、イランとスペインでそれぞれ2件、ブルガリアとナイジェリアでそれぞれ1件）を登録しており、これらの研究のうち7件はすでに患者の登録を開始しています。それ以来、両方の登録サイトの登録数は、5月に5回、6月に18回、7月に7回、8月に12回、

2021年。30までの合計によると<sup>NS</sup>1月のClinicalTrials.govサイトには21か国から57件の研究があり（2件の研究はキャンセルされました）、ICTRPには6か国から36件の研究があります。合計で、27か国から91の研究が登録されています。表2に示すように、インドには15件の研究があります。10件はフェーズ2またはフェーズ3の臨床試験中であり、5件は観察研究です。これらの研究のうち12件は治療を目的としており、他の3件はCOVID-19患者と接触した医療機関および家族の病気の発症を予防することを目的としています。次に多いのはエジプトで12件、イランが10件、ブラジルが7件、アルゼンチンが5件でした。表1に示すように、インドは世界で2番目に多いCOVID-19感染数を持っており、ブラジルは2番目に多いCOVID-

表2.COVID-19に対するイベルメクチンの世界的な臨床試験  
[31現在 NS 2021年1月の]

Country	Registered Studies *1	Phase of clinical trial				Observational studies	Purpose of studies		Completed studies
		1	2	3	4		Treatment	Prophylaxis	
Argentina	5		2	1		2	4	1	4
Australia	1			1			1		0
Bangladesh	4		2	1		1	4		2
Brazil	7		3	3		1	6	1	0
Bulgaria	1		1				1		0
Columbia	4		2	2			3	1	0
Egypt	12		1	8		3	9	3	2
France	1	1					1		0
India	15		3	7		5	12	3	1
Iran	10		1	9			10		6
Iraq	2	1	1				2		2
Israel	1					1	1		0
Italy	2		2				2		0
Japan	1		1				1		0
Lebanon	1					1	1		0
Mexico	4		1	2		1	4		1
Nigeria	1			1			1		1
Pakistan	3		1	1		1	3		1
Peru	2		2				2		0
Saudi Arabia	1					1	1		0
Singapore	1			1				1	1
Spain	4		2	2			3	1	0
Thailand	1				1		1		0
Turkey	1			1			1		1
UK	1			1			1		1
USA	4		2	1	1		4		0
Zambia	1			1			1		1
27 Countries	91	2	27	43	2	17	80	11	21

\*1 Registered at US ClinicalTrials.gov (55 studies) & WHO ICTRP (36 studies)

世界で19人が死亡。そのため、イベルメクチンは転用薬として集中的に研究されています。一方、エジプトでは、累積被災者数は日本に比べて約4割であり、COVID-19の問題はそれほど深刻ではないようです。しかし、そこでの死亡率は約5.8%であり、世界平均の2倍以上です。COVID-19の治療における重要な治療薬としてイベルメクチンを評価するために多くの研究が行われていると自信を持って言えます。

### 3) グローバルな臨床試験結果の検索と分析

著者らは、世界中で登録されているCOVID-19におけるイベルメクチンのこれらの臨床研究を要約し、その結果をレビューで説明することを計画しました。日本でのCOVID-19の第2波が収束しているように見えた2020年10月初旬に執筆が始まり、累積患者数は約86,000人に落ち着き始めました。

しかし、月間増加（9月末から10月末までの約17,000）は、11月末までに47,000の増加に急増した。10月末にかけて累計10万人を超え、第3波の出現がはっきりと表れています。世界の被災者数は着実に増加しています。その数は2020年8月初旬に2000万を超え、1か月の間に1000万の増加が観察されました。10月中旬から増加傾向<sup>85)</sup> さらに強くなり、状況はさらに悪化し始め、今では1か月で2,000万人の増加が見られました。1s時間。累積死亡者数は125万人を超え、11月中旬頃から増加傾向が強まり、収斂の兆しは見られませんでした。

この記事のレビューコンセプトが完成した10月末までに、44件の研究がClinicalTrials.govに登録され、31件の研究がWHOに登録されました。1s ICTRP。しかし、計画された症例数を完了した研究は10件のみであり、実際に結果を発表したのは7件のみでした。これは全研究の10%未満であり、これらの公開されたデータから結論を引き出すのは時期尚早でした。また、臨床試験の調査は、登録サイトに登録されたものに限定されていました。そのため、Rajterなどの未登録の臨床試験の結果を収集する方法を考案する必要がありました。1s 上記のチーム。この期間中、総説の著者であるアンディクランプ<sup>86)</sup> 駆虫作用以外のイベルメクチンのさまざまな効果について議論し、Juan Chamieによる原稿草案を転送しました。Chamieの記事では、ペルーでのイベルメクチンの分布とCOVID-19の患者数と死亡数について説明し、南米でのイベルメクチンの普及に関する実際の状況を示しています。次に、仮説を提案したデビッド・シャイム<sup>87)</sup> イベルメクチンがSARS-CoV-2ウイルスの血球凝集反応を抑制することにより末梢血栓形成を抑制するということは、米国におけるCOVID-19のイベルメクチンの臨床的適応を検討しているグループと協力するという彼の提案について私たちに連絡しました。

### 4) FLCCC Alliance アクティビティ

米国では、28日にクロロキンとヒドロキシクロロキンにEUAが与えられました<sup>NS 3月</sup>の。バージニア州のイーストバージニアメディカルスクール (EVMS) のポールマリックを含む救急医療分野の10人の医師が、Frontline Covid-19 Critical Care Alliance (FLCCC) を設立しました。<sup>88)</sup> 5に<sup>NS 3月</sup>の。このグループの目的は、メチルプレドニゾロンを高濃度で静脈内投与することにより、肺の炎症を伴うCOVID-19患者を治療することでした。

ビタミンCを静脈内投与し、ビタミンB1と低分子量ヘパリンを「算数+」。Rajterによるイベルメクチンの臨床研究の優れた結果に焦点を当てる *etal.* 南フロリダでは、FLCCCが、世界中のさまざまな国で実施されているイベルメクチンの臨床試験の進捗状況を調査および分析しました。<sup>89)</sup> イベルメクチンの単独投与は外来管理と密接な接触による発症の予防に十分に有効であると判断された。その決定に基づいて、FLCCCは新しいプロトコルを確立しました<sup>90)</sup> と呼ばれる「I-MASK+」31日にNS10月の。これは、イベルメクチンの単回経口投与とマスクの使用を組み合わせ、感染の拡大を防ぎます。報告されました<sup>91)</sup> そのイベルメクチンは、世界中のCOVID-19パンデミックを解決する可能性を秘めています。FLCCCは、日本のCOVID-19でのイベルメクチンの研究状況について問い合わせました。北里大学が16日に医師主導の臨床試験を開始したことを知らされた後NS9月、FLCCCは、将来の情報を交換することにより緊密に協力することを要求しました。

FLCCC ■ピエール・コリー大統領が召喚された<sup>92)</sup> 8日に米国上院の国土安全保障および政府航空委員会による証人としてNS12月の。当時、彼はCOVID-19の予防と治療におけるイベルメクチンの世界的な試験の結果を説明し、米国でCOVID-19を治療するためのイベルメクチンの適応症の早期拡大を要求しました。特に、コリーはイベルメクチンがCOVID-19治療ガイドラインに記載されていると不満を漏らしました<sup>93)</sup> 27日にNIHによって設立されましたNS8月の。しかし、推奨は否定的でした（使用に対して）。米国ではNIHの影響が非常に強いため、医師は実行すらできませんでした。「Off-ラベルの使用」個々の患者に基づくイベルメクチンの「臨床症状または医師の裁量に基づく。状況はNIHによって修正されることが主張された。この変更を実現するために、FLCCC ■ピエール・コリーとポール・マリックは、国際イベルメクチンプロジェクトチーム (IPT) を代表するアンドリュー・ヒルとともに、6日にNIHガイドライン委員会と会談しました。NS イベルメクチンに関するガイドラインを議論するための2021年1月の。彼らは、COVID-19の世界的な臨床研究の結果を説明し、判断を推奨しました「「に対して」Off-適応外使用は終了します。その後の徹底的な調査の結果、NIHは14に関するガイドラインの改訂を発表しました。NS

1月の。改訂によると<sup>94)</sup>、の以前の推奨事項「「治療にイベルメクチンを使用しないことをお勧めします」COVID-19の、中立的な説明に改訂されました「「不十分なデータがあります。。。。治療のためのイベルメクチンの使用に賛成または反対のいずれかを推奨する」。

この改訂に続いて、FLCCCは発表しました<sup>95)</sup> 15日にNS イベルメクチンがあった1月の「「アップグレード」タイトル下のNIHガイドラインで「イベルメクチンは現在、医師と処方者の治療選択肢の1つです」。さらに、NIHが14日に発行したガイドラインの改訂声明に答えてNS1月の多くの事実上の誤解、公式声明が含まれていました<sup>96)</sup> 18日に発行されましたNS1月の。NIHは、11日に更新されたCOVID-19治療ガイドラインを公開しました。NS2月のイベルメクチンのセクションが詳細に書き直されました。改訂には、ガイドラインのレビューに使用された臨床試験結果も含まれていました。

アメリカ感染症学会 (IDSA) の最近の動きは反対です

NIHによるそのような改訂の。彼らの最初のガイドライン<sup>97)</sup> 27日に発行<sup>NS</sup> 2020年4月のイベルメクチンについては言及されていません。ただし、イベルメクチンの使用に関する新しい推奨事項 (29日に作成) <sup>NS</sup> 2021年1月の) が改訂版に追加されました<sup>98)</sup> 5に公開<sup>NS</sup> 2月の (バージョン 3.8.0) 。19の推奨事項があります。項目18は重症の入院患者を対象としており、項目19は外来患者を対象としています。それらの説明の中で、IDSA委員会は、臨床試験以外でのイベルメクチンの使用に反対し、これらは「条件付きの推奨事項、」の「証拠の確実性が非常に低い」。このステートメントは、最新バージョン (バージョン 3.10.0) 18日に発行<sup>NS</sup> 2月の、およびNIHガイドラインの改訂と矛盾しています。伝統的に、NIHとIDSAは、感染症の診断と治療、および抗感染薬の臨床評価方法について調整してきました。2人は通常、共通のアプローチに基づいてそれぞれの活動を実行しました。NIH (政府の研究管理組織) とIDSA (専門学会) の間で異なるガイドラインを示すことは混乱を招きます。実際、NIHによるガイドラインの改訂に続くIDSAガイドラインの最近の発行は、NIHの努力の根本的な否定と見なすことができ、それによって混乱の状態を増大させる一因となる可能性があります。臨床医がIDSAに従ってイベルメクチンを投与しない場合に発生する問題を考えると

### 表3.の抜粋 「臨床試験の概要

#### COVID-19におけるイベルメクチンの証拠」 11の時点で FLCCAllianceによって提示されました<sup>NS</sup> 2021年1月の

as of the 11<sup>th</sup> of January 2021

##### Properties of Ivermectin

- 1) Ivermectin inhibits the replication of many viruses, including SARS-CoV-2, influenza, and others;
- 2) Ivermectin has potent anti-inflammatory properties with multiple mechanisms of inhibition;
- 3) Ivermectin diminishes viral load and protects against organ damage in animal models;
- 4) Ivermectin prevents transmission of COVID-19 when taken either pre- or post-exposure;
- 5) Ivermectin hastens recovery and decreases hospitalization and mortality in patients with COVID-19;
- 6) Ivermectin leads to far lower case-fatality rates in regions with widespread use.

##### Evidence Base Supporting the Efficacy of Ivermectin in COVID-19

Controlled trials studying the prevention of COVID-19 (8 trials completed)

- \* 3 RCT's with large statistically significant reductions in transmission rates, a total of 774 patients
  - \* 5 OCT's with large statistically significant reductions in transmission rates, a total of 2,052 patients
- Controlled trials in the treatment of both early and hospitalized COVID-19 patients (19 trials completed)
- \* 5 RCT's with large, significant reductions in time to recovery or hospital length of stay, a total of 774 patients
  - \* 1 RCT with a large, statistically significant reduction in rate of deterioration/hospitalization, total of 363 patients
  - \* 2 RCT's with significant decreases in viral load, days of anosmia, cough, or time to recovery, a total of 85 patients
  - \* 3 RCT's with large, significant reductions in mortality, a total of 695 patients
  - \* 3 OCT's with large, statistically significant reductions in mortality, a total of 1,688 patients
- [RCT's = randomized controlled trials, OCT's = observational controlled trials]. Every clinical trial shows a benefit, with RCT's and OCT's reporting the same direction and magnitude; nearly all are statistically significant.]

##### Number of Studies and Patients Among the Existing Clinical Trials of Ivermectin in COVID-19

- \* 27 controlled trials, including a total of 6,612 patients have been completed using well-matched control groups
- \* 16 trials, including over 2,500 patients, are prospective, randomized, controlled studies
- \* 11 of the 27 trials have been published in peer-reviewed journals, 3,900 patients, remainder are in pre-print

ガイドラインについては、NIHガイドラインに従って早急に改訂する必要があります。

さらに、FLCCCアライアンスは、世界中で実施されたCOVID-19に対するイベルメクチンの臨床試験の研究と分析の結果を要約して公開しています。最初の要約は22日に公開されました<sup>NS</sup>。その内容は、さらなる情報が追加され、タイムリーに最新の状態に保たれています。99) 11日に<sup>NS</sup>2021年1月の(このレビューの執筆時点で)。この文書は世界の状況を非常に明確かつ簡潔に要約しているため、一部を表3に示します。27の臨床試験(予防目的で8例、治療目的で19例)に登録された合計6,612人の患者の転帰に基づいています。COVID-19に曝露された患者の病気の発症を防ぎ、患者の回復を加速し、入院の必要性を減らし、死亡率を減らすことがわかった。それはCOVID-19のためのイベルメクチンの臨床使用を奨励します。

このような蓄積された臨床試験の結果に基づいて、FLCCCアライアンスは公開書簡を発行しました<sup>100)</sup> 23日にオックスフォード大学が発表したイベルメクチン臨床試験のプロトコルの再検討を要求する<sup>rd</sup>1月の。この書簡は、既存の適応外使用薬をすでに使用している試験で対照群の患者にプラセボを投与しても、臨床試験患者の生命と健康が保証されないと主張しています。これらのタイプの研究は、ヘルシンキ条約の基本原則に違反することになります。イベルメクチンは適応外使用薬であり、COVID-19の多くの臨床試験で有効であることがすでに示されています。それは標準的な治療の一部として考慮されるべきです。研究計画は、プラセボ対照比較研究です。プラセボを使用する代わりに、倫理的設定を変更し、COVID-19でのイベルメクチンの治療のタイミング、用量、または期間を比較するように要求されました。

## 5) 臨床試験結果のメタアナリシス

このCOVID-19パンデミックの間に、情報開示の通常の慣行に関して、医学および自然科学研究の分野に大きな変化が起きました。得られた試験結果をできるだけ早く公表する必要があります。これ以前は、印刷物での出版は多くの専門誌や学術雑誌で行われ、高度なオンライン出版または電子出版と呼ばれるオンラインサービスによる早期出版の形式は競合する方法で行われていました。印刷物ではなくオンラインでのみ発行された専門誌も広く使用され、研究結果の発行はますます多様化してきました。現在までに、COVID-19パンデミックが宣言されてから1年が経過しました。たとえば、PubMedでCOVID-19およびSARS-CoV-2を文献検索すると、

100,000ヒット。そしてそれらの多くは、プレプリントと呼ばれるピアレビューに先立つ予備報告です。世界中に第1、第2、第3の流行の波があります。ワクチン開発の急速に変化する分野、変異ウイルスの出現、治療薬候補の出現と終了、<sup>NS</sup>、従来の印刷形式での公開が待ち遠しい研究成果です。ピアレビューされたプロセス自体は、完了するまでに数か月かかります。多くの場合、

研究結果は必然的にプレプリントの形で公開され、その後査読されます。その後、それらは公式論文として残ります。

COVID-19に対するイベルメクチンの臨床試験結果のほとんどはプレプリントとして公開されています。それらの約20は、ピアレビューの結果、公式論文として認められています。時々、出版物の内容は、いくつかの更新の形を除いて、プレプリントからまったく変更されていません。事前に印刷された出版物が必ずしも十分な証拠を提供するとは限らないという規制当局から提起された議論は正しくありません。実際、事前に査読され、後で印刷物で公開された一部の論文は、後日取り下げられました。最後に、早期公開を目的とした研究の公開方法には違いがあることを忘れてはなりません。証拠の確実性は、研究で説明されているプロトコルを包括的に評価し、結果を分析することによって判断する必要があります。

このようなプレプリントで発表されたCOVID-19のイベルメクチンの臨床試験結果を注意深く検索、整理、分析した後、Twitterアカウントは「@CovidAnalysis」26日にウェブ上に設置されました<sup>NS</sup>このサイトの初版では、19の臨床試験（8つのランダム化比較試験を含む）のメタアナリシスが棒グラフと森林チャートに表示されました。これらは、非常に強力な視覚的なデータソースとして機能します。このサイトでは、世界中の研究者から新しい研究結果が次々と追加されています。このように、メタアナリシスは繰り返され、同時に成長しています。たとえば、第2版は、4件の22件の試験のメタアナリシスに更新されました。<sup>NS</sup>12月の。16日の第6版までに<sup>NS</sup>12月には、26件の研究のメタアナリシスに更新されました。このサイトから入手できる情報の量は膨大です。COVID-19にイベルメクチンを臨床的に使用しようとしている医療専門家は、大規模なリアルタイムデータベースを構築するために協力しています。サイトの情報は第37版に達しました<sup>101</sup> 27日に<sup>NS</sup>その時までに、42の臨床研究（21のランダム化比較試験を含む）で14,906人の患者に対してメタアナリシスが実施されました。2,869人の患者）。早期治療で83%、後期治療で51%、発症予防で89%の改善が報告されました。これらの42の試験の結果に基づいて、イベルメクチンに関するこの判断の可能性は結論付けられます。'偽の優れた臨床成績は4兆分の1と推定されています。

一方、リバプール大学薬理学部のWHOコンサルタントAndrew Hillが代表を務めるIIPTでは、13か国の40人のメンバー（独自の臨床試験組織で合計2,282人の被験者）が実施した18の臨床試験の結果がメタ分析されました。<sup>102</sup>。報告書は、分析対象のすべての項目と使用する分析方法を繰り返し検討した後にのみ発行されました。これらのランダム化試験のうち6件（中等度から重度の患者）のメタアナリシスでは、イベルメクチン群の死亡率14/650（2.1%）が有意に低かった（ $NS = 0.0002$ ）対照群の57/597（9.5%）の死亡率より。また、イベルメクチンによる優れた臨床的改善が確認され、入院期間が短縮されました。ヒルからの個人的な手紙によると、IIPTは定期的に会議を開催しています

より多くのデータを蓄積する目的。5件の6件の臨床試験から約4,000件のデータが追加されました<sup>NS</sup>2月の時点で、3月上旬までに約2,200件の追加症例が見込まれています。4月までに約5,000件の臨床試験データが追加される予定です。これらのデータのソース国/地域には、10の開発途上国と3つの先進国（英国、フランス、スペイン）があります。先進国では、高度な科学技術によって生み出されたワクチンや新しい抗ウイルス薬の臨床試験が行われており、既存の薬剤イベルメクチンの転用の適応を拡大することを目的とした企業/組織はありません。しかし、発展途上国では、イベルメクチンに関する熱心な研究が行われています。安価で入手が容易なイベルメクチンがCOVID-19に対応できれば、それは、そのような国で最も貧しいコミュニティが利用できる可能な治療オプションに多大な影響を及ぼします。日本の北里大学は、医師による臨床試験を実施しており、その結果が得られたら、IIPT分析に追加されます。

このようなメタアナリシスの結果が得られ、これまでに収集された臨床試験情報と照合されると、より詳細な専門家によるメタアナリシスの結果が発表されました。<sup>103)</sup>。英国の医療統計コンサルタントおよびWHOデータ分析コンサルタントであるEvidence-Based Medicine Consultancy Ltd (EBMC) のTeresa Lawrieは、FLCCCの推奨事項をサポートする専門的なメタ分析を提供しています。FLCCCの対象となった27件の臨床試験のうち15件（低バイアスの6件と中程度のバイアスの9件）の詳細な調査に基づいて、彼女はメタアナリシスの結果を報告しました。結果は、死亡率、症状の改善、症状の悪化、回復に必要な期間、PCRが陰性になるまでの期間、入院期間、ICUへの入院または人工呼吸器の使用の必要性、および深刻な副作用に関する森林プロットを利用しています。イベルメクチン群は、副作用を除いて、分析されたすべてのパラメーターにおいて優れていると結論付けられました。しかし、

## 6) 登録された臨床試験の結果

2021年1月末現在、ClinicalTrials.govに登録されている臨床試験は55件（2件を除く）、WHOサイトには他に36件の臨床試験が登録されています。これは合計91件の臨床試験です。登録されたこれらの臨床試験のうち（表2を参照）、21件の試験がすでに完了しており、18件の結果が公開されています（表4）。表に掲載されている順番は登録日であり、研究内容、判断カテゴリー、研究結果が簡単に記載されています。18の研究のほとんどが目されます<sup>104~121)</sup> 発展途上国で実施されています。これらは、COVID-19対策が非常に困難な分野です。サイズが小さいため、一部の研究は短期間で完了しました。しかし、できるだけ早く研究を完了したいという切実な願望も、そのような研究の進展を推進する上でのイベルメクチンの有効性を確認していると言えます。表の18の研究のうち、13は、イベルメクチン試験群が対照群よりも有意に優れていることを示しました。

表4.登録された臨床試験の結果の要約

Registration No.	Main author	Country	Study	Study period	Outcome	Ivermectin group	Control group	Significance
NCT04343092	Gorial FI	Iraq	Phase 1	4/18 - 6/1	Hospital stay	7.62±2.75 (16)	13.22±5.90 (70)	p=0.00005
NCT04381884	Krolewiecki A	Argentina	RCT Phase 2	5/18 - 9/29	Viral eliminate	72% (30)	42% (15)	p=0.004
NCT04390022	Chaccour C	Spain	RCT Phase 2	7/31 - 10/9	Symptoms	Σ=72 days (12)	Σ=158 days (12)	p<0.001
NCT04392713	Bukhari KHS	Pakistan	RCT	3/15 - 6/15	Viral eliminate	37/41 (90.2%)	20/45 (44.4%)	p=0.001
NCT04399746	Espitia-Hernandez G	Mexico	Pilot study	5/15 - 6/10	Symptoms	0/28 (0.0%)	7/7 (100%)	
NCT04422561	Shouman WM	Egypt	RCT Phase 3	5/31 - 7/27	Prophylaxis	15/203 (7.4%)	59/101 (58.4%)	p<0.001
NCT04425850	Carvallo HE	Argentina	Observational	6/1 - 8/10	Prophylaxis	0/131 (0.0%)	11/98 (11.2%)	p<0.0001
NCT04425863	Carvallo HE	Argentina	Observational	5/1 - 8/30	Mortality	1/167 (0.59%)	National av 2.1%	
NCT04434144	Chowdhury AT	Bangladesh	Observational	5/2 - 6/5	Symptoms	41/60 (63.3%)	30/56 (53.57%)	
NCT04446429	Cadegiani FA	Brazil	RCT	6/2 - 12/11	Hospitalization	0/110 (0.0%)	27/137 (19.7%)	p<0.001
NCT04523831	Mahmud R	Bangladesh	RCT Phase-3	6/1 - 9/10	Symptoms	111/183 (60.7%)	80/180 (44.4%)	p<0.03
NCT04591600	Hashim HA	Iraq	RCT Phase-2	6/1 - 10/19	Symptoms	3/70 (4.28%)	7/70 (10.0%)	p>0.05
NCT04646109	Okumus N	Turkey	RCT Phase-3	5/11 - 9/2	Symptoms	14/30 (46.7%)	11/30 (36.7%)	p=0.43
NCT04668469	Elgazzar A	Egypt	RCT	6/8 - 10/30	Symptoms	193/200 (96.5%)	124/200 (62.0%)	p<0.001
			RCT		Prophylaxis	2/100 (2.0%)	10/100 (10.0%)	p<0.05
IRCT20200408046987N1	Niaee MS	Iran	RCT Phase-3	6/1 - 7/15	Mortality	4/120 (3.3%)	11/60 (18.3%)	p=0.001
IRCT2011122400850N3	Rezai M	Iran	RCT Phase-3	5/21 - 8/22	Symptoms	4.1 days (51)	5.2 days (52)	p=0.018
ISRCTN40302986	Babalola OE	Nigeria	RCT Phase-3	4/23 - 10/6	Viral eliminate	5.33 days (42)	9.15 days (20)	p<0.01
CTRI/2020/06/026001	Mohan A	India	RCT Phase-3	6/25 -	Hospitalization	2/40 (5.0%)	6/45 (13.3%)	p=0.27

RCT: randomized clinical trials, figure in brackets: number of patients, av: avarage

判断カテゴリーの条件。裁判の規模、マスクの有無、判断のカテゴリーに偏りがあることが懸念されます。しかし、COVID-19のような急性疾患のパンデミック状態では、患者の急速な悪化と改善の違いがあります。状態は明らかであり、対照群との違いも明らかであり、正常な慢性疾患の薬の臨床試験で見られるようなバイアスが生じる可能性は低いです。の懸念について「出版バイアス」（一般に、肯定的な結果のみが報告され、否定的な結果が埋もれていると説明されています）、それはありそうなシナリオではありません。表4に示されている登録済みの臨床試験はすべて、医師が開始した臨床試験です。これらの研究はいずれも、試験の費用を負担する組織への報告義務がある企業指向の研究ではありません。さらに、これらの裁判のいくつかには、問題の国の国家安全保障への影響も含まれています。したがって、関連する出版バイアスはありそうにありません。特に、米国でClinicalTrials.govに登録されている臨床試験では、結果の報告を考慮に入れる必要があります。122) 必要とされている。

## 7) 未登録の臨床試験とイベルメクチンの大量分布

世界中のCOVID-19におけるイベルメクチンの最初の臨床研究はRajterによる後ろ向き分析でした *etal.* アメリカの南フロリダで。イベルメクチン投与がCOVID-19による院内死亡率の低下と相関するという結果を伴う観察研究でした。これらの発見が2020年4月初旬にmedRxivプレプリントとしてウェブ上に広まったとき、COVID-19パンデミックへの対応が困難な世界中の医療機関で多くの臨床研究が行われ、

イベルメクチン。イベルメクチンの広範なレビューの発表に続いて's抗ウイルス活性<sup>123,124)</sup>とその臨床応用についての解説<sup>125)</sup> COVID-19に対して、世界中の多くの医療施設が、機関または地域の倫理審査委員会の承認の下で臨床試験を開始しました。現在、公的治験登録サイトに登録されていない臨床試験が広範囲にわたって実施されており、その結果は<sup>126~132)</sup> 報告。

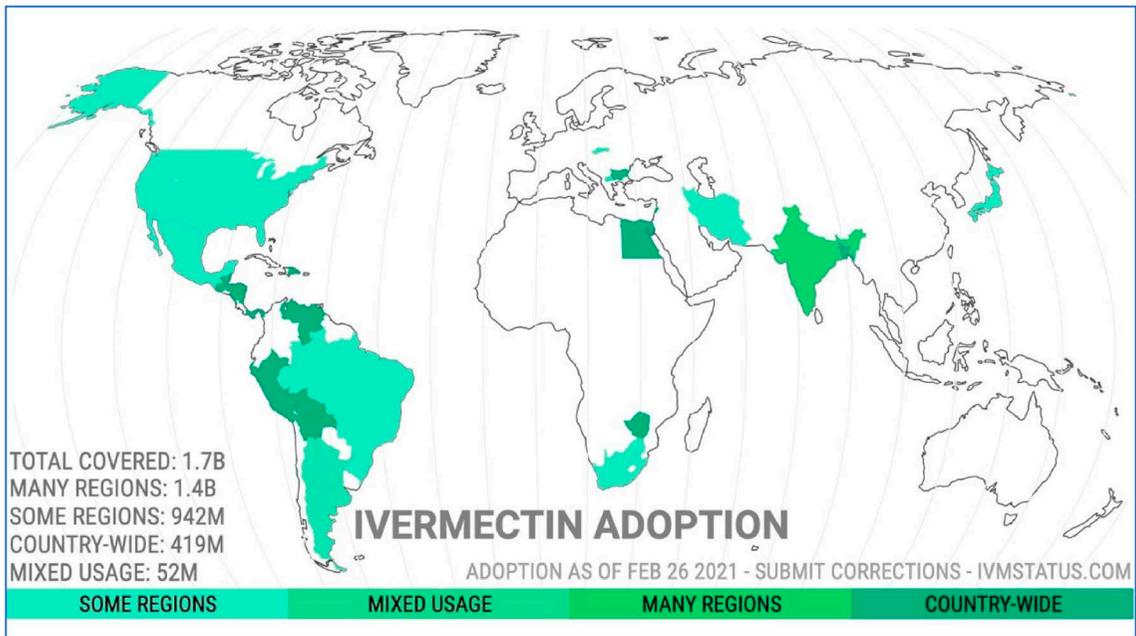
一方、ペルーでは、試験管内でCalyによる研究 *etal.* とRajterの臨床結果 *etal.* 高く評価されました。その結果、8日に決定されました<sup>NS</sup>5月に、軽度の病気の患者にヒドロキシクロロキンとイベルメクチンの2つの薬を投与し、中等度から重度の病気の患者にヒドロキシクロロキン、アジスロマイシン、イベルメクチンの3つの薬を投与するための治療ガイドラインを発行します。詳細な調査によると<sup>133)</sup> ChamieQuintero *etal.*、ペルーは、イベルメクチンやその他の医薬品を含むパックを一般に配布しています。パックの配布が遅れたりマ地域では、以前にパックが配布されていた他の8地域と比較して、COVID-19の感染率と死亡率が大幅に高いことが確認されました。ペルーでは、国防省、陸軍、海軍、空軍、警察が、COVID-19に対する作戦を通じてイベルメクチンを大量に配布しました。「メガオペレーションタイタ (MOT)」。これらの努力により、全国の死亡者数は14分の1 (1/14) 減少しました。しかし、11月の政権交代により配給が停止された後、その数は増加し始めた。1の時点でさらに急速に13倍に増加し続けました。<sup>NS</sup>12月の。この傾向は今後も増加すると予想されます (David Scheimパーソナルコミュニケーション)<sup>134)</sup>。ペルーの隣国ボリビアでは、12人から35万人分のイベルメクチンが無料で配布されました。<sup>NS</sup>5月の。パラグアイはイベルメクチンの販売を制限しました。コロンビアでは、支持者はイベルメクチンの乱用を防ぐための政策決定を求めました。イベルメクチンは、全国ではありませんが、地方自治体の裁量でブラジルにも配布されていると報告されています。

上記で「@ CovidAnalysis」ウェブ上のメタアナリシスサイトでは、図2に示す世界地図が概要ページに表示されました (26から<sup>NS</sup>エディション) 5<sup>NS</sup>2月の2021年。COVID-19対策としてイベルメクチンが適用されている国を示しています。国を示し、各国の情報を提供します。図2は、27の最新バージョンを引用しています。<sup>NS</sup>2月の、日本がのカテゴリに含まれていることに注意してください。「一部の地域」薄緑色で。厚生労働省が16日に発表したことを理由に含まれています。<sup>NS</sup>2020年6月の。その発表、英語のガイダンス文書で<sup>135)</sup>、日本で疥癬の治療薬として利用できるイベルメクチンは、COVID-19患者の臨床管理においてCOVID-19の適応外使用が可能であると述べた。しかし、その適応症はまだイベルメクチンに対して承認されていないため、臨床医と患者が慎重に検討した後にはのみ使用すべきであると説明されています。日本では、2020年6月の時点で、規制当局はCOVID-19に対するイベルメクチンの適応外使用をすでに承認しています。日本での治験を加速し、

図2.COVID-19にイベルメクチンが採用されている国

[Covid Analysisバージョン37、2021年2月27日から引用]

✓ <https://ivmmeta.com/> ]



出来るだけ早く。

図2の表示は、イベルメクチンが全国で使用されている場合、広く使用されている場合、限られた方法で使用されている場合、および混合して使用されている場合を区別しています。表5は、これらの違いと各国の使用条件をまとめたものです。イベルメクチンは、世界24か国でCOVID-19の治療または予防に使用されています。すでに14か国で全国使用が承認されており、各国で実施された臨床試験結果が蓄積されています。2021年の初めから国の数も増えています。

イベルメクチンは、2つの病気の流行地域にすでに無料で提供されています。

1987年。「メクチザン寄付プログラム; MDP」(WHOと協力して)配布しました<sup>136)</sup> 河川失明およびリンパ系フィラリア症の発症を予防するためのイベルメクチン。年間3億から4億回の線量が、約70の国/地域に配布されています。合計37億回の投与が、30年間で広く配布されています。深刻な副作用はほとんど見られず、安全性が十分に確認された薬剤と考えられます。アフリカのオンコセルカ症対策プログラム(APOC)に参加している19か国と参加していない35か国を比較すると、興味深い結果が得られています。APOC参加国が見つかりました<sup>137)</sup> 非APOC参加国よりもCOVID-19の罹患率が8%低く、死亡率が28%低いこと。アフリカでは、COVID-19感染症の発生率は

予防化学療法 (PCT) にイベルメクチンを使用している国の人口10万人が報告されています (138)。レートは大幅に低くなります ( $NS = 0.017$ ) PCTを持たない国よりも。

「メクチザン®」は、流通プログラムで使用される専用イベルメクチン錠の商品名です。メルク'NS「ストロメクトール®」タブレットは、米国および日本で糞便線虫および疥癬の治療に使用されています。動物用治療薬、錠剤、軟膏、液体、注射用の商品名「Ivomec®」寄生虫や昆虫による病気の被害を防ぐために使用されます。発売から30年以上が経過し、ジェネリック商品も使用されています。南米でのCOVID-19感染の拡大を防ぐためにイベルメクチンが配布されている状況下で、違法なイベルメクチンが闇市場に参入しました。これにはiver-が含まれます

表5.COVID-19に対する世界的なイベルメクチンの採用 (26年現在  $NS$  2021年2月の)

<https://ivmmeta.com>

Country	State	Condition	Data on
Argentina	mixed usage		Jan 26, 2021
Bangladesh	country-wide adoption		
Belize	country-wide adoption	used for serious cases	Dec 18, 2020
Bolivia	country-wide adoption		
Brazil	used in some regions		Jan 26, 2021
Bulgaria	country-wide adoption		
Czech	country-wide adoption	use in hospitalized patients	Mar 3, 2021
Dominican Rep.	country-wide adoption		Sep 30, 2020
Egypt	country-wide adoption		Nov 30, 2020
Guatemala	country-wide adoption		Jan 23, 2021
Honduras	country-wide adoption		Apr 23, 2020
India	used in many regions	used in many states	
Iran	used in some regions	Manufacturing own ivermectin	
Japan	used in some regions	*1 & *2 see footnote	Feb 13, 2021
Lebanon	country-wide adoption		Jan 27, 2021
Mexico	used in some regions		Dec 29, 2020
Nicaragua	country-wide adoption		Jan 15, 2021
North Macedonia	mixed usage		Jan 15, 2021
Panama	country-wide adoption		
Peru	country-wide adoption		May 8, 2020
Slovakia	mixed usage	only late treatment	Jan 27, 2021
South Africa	used in some regions	must apply approval to use	Jan 27, 2021
USA	used in some regions		Oct 31, 2020
Venezuela	country-wide adoption		
Zimbabwe	country-wide adoption		Jan 28, 2021

Used in 25 countries: 15 country-wide, 1 many regions, 6 some regions, 3 mixed usage

\*1: Nikkei News (Feb 9, 2021)

\*2: Clinical Management of Patients with COVID-19: A guide for front-line healthcare workers

Version 2.1 <https://www.mhlw.go.jp/content/000646531.pdf> on June 16, 2020

on page 26: Off-label use of drugs available in Japan:

other drugs (no clinical trials in Japan) ; ivermectin (anthelmintic; indication: scabies)

牛に高濃度で使用される注射剤のメクチン。製剤は0.27%または1.0%を含み、ポリエチレングリコールはそのような獣医用皮下注射のベース材料として使用されていると報告されています。米国では、経口製剤の代わりにこのような獣医用の使用目的の注射を行うと、副作用が発生することが懸念されていました。FDAは緊急の警告書を発行しました<sup>80)</sup> それを述べる「動物用のイベルメクチン製剤は服用しないでください」、しかし、警告を取り巻く詳細な背景情報は提供されていません。その結果、FDAは「警告は、イベルメクチンがCOVID-19での使用が禁止されているという印象を誤って広め、さらなる混乱を引き起こしました。

イベルメクチンの臨床応用の興味深い拡大は、高齢者介護施設でのCOVID-19の予防と治療にも見られます。このような施設では、疥癬の発生に応じて、居住者やスタッフがイベルメクチンの服用を求められることがよくあります。フランスでは<sup>139)</sup>、このような目的でイベルメクチンを利用している施設でのCOVID-19の有病率は、イベルメクチンを服用していない施設の有病率と比較して大幅に低くなっています。

#### 4. イベルメクチンはCOVID-19治療に適していませんか？

Calyの直後<sup>1</sup>論文がオンラインで公開され、MDPを運営するMectizan専門家委員会が声明を発表しました<sup>140)</sup> に示されているSARSCoV-2ウイルスを抑制するために必要な濃度 試験管内でFDAが承認した用量で得られたものと比較した場合、実験は高すぎました。体内でこのような濃度を得るためにこのような高用量を投与すると、深刻な副作用が発生することが懸念されます。これは非常に基本的な発見であったため、COVID-19に対するイベルメクチン使用の無効性を正当化するのにそれだけで十分であることが指摘されました。

メルクの見解は根強く残っており、NIHとIDSAの両方が、COVID-19に対するイベルメクチンの使用に関する反対意見を構成する基本的な要素であると述べています。WHOの南北アメリカ支部である汎米保健機構 (PAHO) も引用しました<sup>78)</sup> 同じ声明で、COVID-19へのイベルメクチンの使用に反対しました。PAHOの声明は、イベルメクチンが連帯試験に含まれていないことも強調しました<sup>52)</sup>、WHOが実施しているCOVID-19の転用薬の評価研究。COVID-19に対するイベルメクチンの臨床効果は、FLCCCからの次の声明で説明されているように、SARS-CoV-2複製の抑制だけでなく、ウイルスの宿主細胞への結合に対する効果によっても明らかになります。、および宿主への影響<sup>1</sup>自身の炎症反応。このような複雑なメカニズムに基づいているというこの議論はまったく考慮されておらず、イベルメクチンの薬物動態/薬力学 (PK/PD) についてのみであるという議論が残っています。

また、MDP活動の目的を考慮して、イベルメクチンがCOVID-19に対して大量に使用される場合、「「off-ラベルの使用」、市場はすぐに不足するでしょう

イベルメクチン。WHOは警告さえ出しました<sup>141)</sup> 薬が他の目的に使用される場合、薬イベルメクチンの現在の在庫供給は、糞便線虫および疥癬（イベルメクチンの元の適応症）の患者にとって十分ではない可能性があります。さらに、疥癬に対するイベルメクチンの使用の兆候を考えると、疥癬を引き起こすダニは、低濃度の薬剤に長期間さらされた後、イベルメクチンに対してより耐性になる可能性があります。したがって、COVID-19でのイベルメクチンの使用は、疥癬ダニに対する使用のみを目的として維持されるべきであり、環境中の原因菌の耐性の上昇に寄与する可能性があるために使用されるべきではありません。

しかし、そのような理由から、COVID-19に対するイベルメクチンの使用に反対することが倫理的に正しいかどうかという疑問が提起されています。イベルメクチンがCOVID-19に対して有効であることを示す、これまでに蓄積された数十の臨床試験結果がすでにあります。世界中で数十万人が感染しており、数千人が毎日死亡し続けています。イベルメクチンがCOVID-19治療に適していないかどうかについての議論は、毎週水曜日の午後7時（米国東海岸標準時）にFLCCCウェビナーで常に取り上げられてきました。また、20日の午後EBMCのローリーが主催した英国のイベルメクチン推奨開発（BIRD）会議でも議論されました。NS2月（世界標準時）に、世界中から70人以上のイベルメクチン研究者が参加しました。BIRDの結論は、すべての参加者からの意見を要約した後、WHOにも提出されました。

### 1) メルクステートメントとFLCCC Alliance Response

世界では、27か国で合計91件の研究が行われており、そのうち80件は治療、11件は密接な接触による発症の予防に関するものです。表2に示すように、74は臨床試験の通常の段階の形で、17は観察研究の形で実施されています。これらの治験の内容を見ると、そのほとんどが医療機関レベルでの医師主導の治験であり、フランスと米国の企業が実施しているのは1回だけです。イベルメクチンを製造および販売するために最初に承認された会社は、米国のMerck & Co. でした。この会社が最近のCOVID-19パンデミックに対するイベルメクチンの有効性と安全性を確認するための臨床試験を実施していれば、それは非常に短期間で行われた可能性があります。それで、必要かつ十分な量の研究が多数の事例で実施され、規制当局（NIH、CDC、FDA）との協議と協力が円滑に行われ、緊急使用許可（EUA）がはるかに早く発行された可能性があります。ヒドロキシクロロキンやレムデシビルよりも。これが起こったとしたら、米国でのイベルメクチンの広範な臨床使用は、多数の影響を受けた致命的な症例を防ぐことができたかと推測されます。

そのような憶測に反して、Merck & Co. は会社の声明を公表しました<sup>142)</sup> 4日付 NS2021年2月の「「会社の科学者は、effi-の証拠について、COVID-19の治療のためのイベルメクチンの利用可能なすべての新しい研究の発見を注意深く調べ続けています。

ケイシーと安全。これまでのところ、私たちの分析では次のことが確認されていることに注意することが重要です。(1) 前臨床試験からのCOVID-19に対する潜在的な治療効果の科学的根拠はありません。(2) COVID-19疾患の患者における臨床活動または臨床効果の有意な証拠はありません。と

(3) 大多数の研究における安全性データの欠如に関するA。」このメルクの声明は、ストロメクトールの添付文書を引用しています<sup>90</sup>、会社が販売する製品、および製品の詳細を説明する「**■**適応症および既知の有害事象。メルクがCOVID-19の治療または予防のための適応外使用によって引き起こされた有害事象に対する責任を会社が免除することを意図してこの声明を発表したことは理解できるかもしれませんが。その目的のために、メルク「(上記の3つの項目に関する)声明は、COVID-19に対するイベルメクチンの有効性と安全性の説明がなければ、特別な論争を引き起こすことはなかったでしょう。しかし、それはCOVID-19臨床研究に参与する科学者の間で大きな議論を引き起こし、会社をめぐる論争を引き起こしました。「**■**経営姿勢。

FLCCCアライアンスは公式声明を発表しました<sup>143)</sup> 7日に<sup>NS</sup>メルクによって提示された3つの項目に対処する2月の。このような記述は、最新の科学文献のメタアナリシスを含む、世界中の複数の専門家グループによって報告された有効性と安全性の点で、イベルメクチンの結果とは大きく異なります。この論争では、FLCCCアライアンス側はメルクに反論しました<sup>94)</sup> 世界中の8つのグループから最近発表された論文(そのうち5つは2021年に発表され、2つは2020年11月と12月に発表された)を引用することによる主張、公式見解が発表されました<sup>94)</sup> 14日にNIHによって<sup>NS</sup>1月の、および他の16の論文。しかし、メルクは、声明で主張されている3つの項目をサポートするための科学的根拠を提供していませんでした。結果として、議論は今や沈黙している。COVIDの有効性について-

19、科学的支援として引用された個々の試験の規模をめぐる意見の相違があり、研究の内容の評価が異なると主張されるかもしれない。しかし、イベルメクチンの安全性に関して、メルク自身が広報ページで、30年以上にわたってMDPに重篤な有害事象はほとんどなかったと発表しました。そのため、COVID-19にイベルメクチンを使用する際の安全性が制限されることが懸念される理由について矛盾する点が提起されています。

さらに、前臨床試験からのCOVID-19に対する潜在的な治療効果の科学的根拠がないという問題に関して、多くの証拠が6つの論文に示されています。<sup>144~150)</sup> FLCCCアライアンスによって提示された基礎研究の。さらに、臨床的有效性と安全性に関する13の論文では、臨床的有效性の基礎であるイベルメクチンの作用機序についても説明されています。したがって、メルクが批判するのは当然です。「sの主張は誤解されています。これは、トピックに関する既存のドキュメントの十分な検索が不足しているためです。一方で、メルクの背景については多くの意見があります「イベルメクチンがMK-4482 (EIDD-2801) の開発と競合するという声明。これが排除された理由かもしれませんが。MK-4482は、レムデシビルのようにSARS-CoV-2ウイルスの複製を抑制するヌクレオシド類似体です。レムデシビルは注射薬ですが、MK-4482は経口吸収性のプロドラッグ容量です。

外来患者または自宅で治療されている軽度の病気の患者を治療することができます。このような特徴を持つ治療薬が臨床的に使用されるようになれば、COVID-19のパンデミックを制御することが可能になります。これはまた、さらに大きな期待をもたらすでしょう。新薬とイベルメクチンの両方がCOVID-19の治療に使用されれば、世界中の人間はCOVID-19の恐れから解放されます。イベルメクチンは新薬と競合していると見なされるべきではありません。FLCCCアライアンスが発表した反論に対応するために、メルクは確固たる証拠を提供し、会社を丁寧に正当化する必要があります。'sステートメント。

COVID-19のイベルメクチンの適応を拡大するために臨床試験を実施しないという決定は、企業経営方針として受け入れられます。ただし、プロセスを妨害する意図がある場合、倫理的に許容されません。世界中で1億人以上が罹患し、240万人以上が死亡するパンデミックにおいて、世界中の多くの医療専門家がCOVID-19の有望な治療薬としてイベルメクチンを熱心に研究しています。FLCCC Allianceは、公式声明の最後に、1950年にメルクの創設者であるジョージW.メルクの息子の言葉を引用しました。「薬は人々のためのものです。営利目的ではありません」。

## 2) イベルメクチンの臨床データをめぐる対立

通常の下では、制定の意図に従って<sup>82,83)</sup>の「「21<sup>NS</sup> センチュリーキュア法（公法114-255）」2016年12月に米国で公布されたイベルメクチンなどの承認薬の適応拡大は、具体的な方法で実施する必要があります。具体的には、「「新規臨床試験デザイン（Sec.3021）」迅速に反映するために設立されました「「実世界の証拠; RWE（Sec.3022）」臨床現場で認識されています。イノベーターのメルクが、薬剤を評価できる画期的な臨床試験デザインを構築した場合<sup>1</sup> RWE、物事は異なって判明した可能性があります。このレポートで前述したように、91の登録済み臨床試験で蓄積されたエビデンスに基づいて研究が構築され、FDAがフォローアップし、COVID-19の治療と予防の適応拡大を承認した場合、COVID-19を予防できた可能性があります。米国の人口の8%に広がることから。これはまた、数十万人のその後の死の悲劇を回避することができたでしょう。21世紀にふさわしい薬物評価手法の新しい概念が実現も実行もされていないことが原因で、非常に残念な状況になっています。薬物規制と概念の昔ながらの方法はまだ突破されておらず、その結果は深刻です。

医薬品の安全性と有効性を確保するために、規制当局は十分な時間をかけて、完全に包括的な検査システムの下で膨大な量の証拠に基づく資料について徹底的に審議しました。薬剤の臨床使用のための適応目標と適応方法を規定しています。また、標準的な先例を認識して強調します。通常の間（または平時）には、治療法がすでに存在する有名な病気の新薬のレビューにおいて、そのような規制当局の考えや実践に反対する人はそれほど多くありません。どのように-

世界的に猛威を振るうCOVID-19のパンデミックの現在、このような時代遅れの検査アプローチと哲学を効果的で安全な治療薬に迅速に提供することは不可能であるという強い意見があります。多くのレビューアが従い続けている従来の規制の概念は、現代の科学と実践に十分なペースを保っておらず、急速に発展しているRWEに対応することができません。

規制当局は次のように主張しています「「それを受け入れるのに十分な証拠はありません、」しかし、イベルメクチンの安全性レベルは、MDPが30年以上にわたって個人に30億回以上の投与を許可することによってすでに達成されています。彼らは、明確または十分な証拠がなく、COVID-19患者に使用した場合の安全性の保証が不十分であると主張しています。これは、絶対的な安全性が保証されていないという理由だけでイベルメクチンを投与することによって命を救うことができるかもしれない患者を禁止することが許されるかどうかについて倫理が問われるべき状況です。COVID-19の患者にイベルメクチン（RWEに基づく）などのすでに有効に確認された薬を使用することをためらう理由について、正当な理由を述べる必要があります。

規制当局は、COVID-19に対するイベルメクチンの有効性に関する既存のデータは、その研究計画と方法に偏りがあり、妥当性を判断するには不十分であると主張しています。42の臨床試験における14,906人の患者のメタアナリシス<sup>101)</sup> 上記はイベルメクチンの十分な有効性を示しており、4兆分の1の確率で結論が誤りです。それでも、それはまだ不十分な証拠と見なされています。ランダム化比較試験は規制当局によって重要であると見なされています。42件の研究のうち2,869人の患者を採用した21件の試験があります。規制当局が、この規模の研究がCOVID-19でのイベルメクチンの臨床使用を許可するには不十分であると主張する場合、そのような判断についての正当で説得力のある説明が必要です。

ローリーによる15の臨床研究の両方のメタアナリシス<sup>103)</sup> 英国（WHO臨床試験のコンサルタント）と18の臨床研究の<sup>102)</sup> ヒル（WHOのコンサルタントでもある）が13カ国から40人の研究者と共同で実施した。このような分析は、信念の偏り（イベルメクチンが有効であったか、プラセボが無効であった）を完全に分析した後、COVID-19に対するイベルメクチンの有効性を確認しました。ただし、このようなメタアナリシスの結果は次のように評価されます。「「不十分なデータ」と「非常に低い確実性」 NIHおよびIDSA臨床評価ガイドライン委員会のパネルによる。WHO委員会はBIRDチームからの提案に対応するよう求められます<sup>151)</sup> 2月末に提出。さらに、勧告はNIHとCDCにも送信され、両者の対応に違いがあるかどうかを示されます。また、19日に<sup>NS</sup>2月、WHOワーキンググループは、ペルーにおけるイベルメクチンの大量分布の中止後の過剰死亡率の急激な減少と急激な増加に関する調査の結果を聞いていました。<sup>134)</sup> WHOがそのような現実世界の証拠をリアルタイムで処理する方法にも多くの関心があります。

## 5.COVID-19に対するイベルメクチンの国内臨床試験

北里大学設立<sup>152)</sup> NS 「「COVID-19対策北里プロジェクト」

の改正に応じてCOVID-19治療薬を発見する目的で「「パンデミック・インフルエンザと新たな感染症の準備と対応のための特別措置に関する法律」日本。臨床結果以来<sup>84)</sup> 上記の米国南フロリダでは優れており、COVID-19の適応症としてイベルメクチンの承認を得る必要があると考えられ、医師主導の第2相臨床試験を実施することが決定されました。日本では、米国のMerck&Co.、Inc.の子会社であるMSD Co. Ltd.が、イベルメクチンの唯一の製造販売業者です。同社は3mg錠を商品名で販売しています。「「ストロメクトール®」、まれな病気、桿虫症の治療のために2002年以来。ストロメクトールの販売®2006年4月に株式会社マルホに移管され、同年8月に疥癬の追加適応が承認されました。

MSD Co.、Ltd.は、イベルメクチンの適応をCOVID-19に拡大することを目的とした第2相臨床試験を実施するのに最適な組織であった可能性があります。しかし、米国のMerck&Co.、Inc.は、イベルメクチンの新しい適応症を拡大することを目的とした臨床試験を実施する意図はなかったと報告されました。イベルメクチンも30年以上販売されており、複数のジェネリック製品が市場に出回っていることにも注意してください。当時、同社はCOVID-19に対する2種類のワクチン（V590とV591）と2種類の治療薬（MK-4482とMK-7110）も開発していました。したがって、北里大学による医師主導の第2相臨床試験では、「「ストロメクター®」 治験に使用したのはマルホ株式会社から購入したもので、治験の費用は、「「COVID-19対策北里プロジェクト」。のための基金「「COVID19のイベルメクチン（主任研究者：山岡邦弘）」日本医療研究開発機構（AMED）による公募により、「「新興および再興感染症に関する研究プログラム。新規コロナウイルス感染症治療薬の開発（COVID-19）」。製薬会社が実施する治験とは異なり、治験が成功して適応が拡大しても、その結果から得られるメリットはありません。そのため、臨床試験費用の回収はまったく考慮されていません。したがって、これは、壊滅的なCOVID-19パンデミックの中で、患者の痛みと苦痛を和らげ、人命を救うことを目的とした、公益性の高い臨床試験です。

北里大学による国内の医師主導の臨床試験では、プロトコルが完全に作成されていることを確認することを目的として、規制当局と協議してドラフトが数回書き直されました。プロトコルを完成させた後、それは登録されました<sup>153)</sup> 2020年9月16日に日本臨床試験登録簿（jRCT）に登録されました。この国内登録はWHOに自動的に登録されました。'■治験登録サイトICTRP。ただし、ClinicalTrials.govで別途登録する必要があり、登録が承認され、

記載されています<sup>154)</sup> 11日に<sup>NS</sup>当初は2020年12月末までに240件の収集を目指していたが、参加者数を収集することができなかった。期間を3ヶ月延長したとしても、順調に進んでいませんでした。に応じて、臨床試験を進めるにあたり「「医薬品の治験実施基準に関する閣僚条例」(と呼ばれる「「GCP閣僚条例」)<sup>155)</sup>、参加者に治験の目的を説明し、同意を得る必要があります。ただし、規制は現在、企業指向の臨床試験であるという前提で設定されています。そのため、規制が複雑すぎて医師による臨床試験ができず、参加者を獲得することは非常に困難です。被験者の同意を得るために使用される指示には、少なくとも18項目を含める必要があります。このような複雑な説明は、企業指向の臨床試験の一環として、プロセスに不慣れた人々に与えられた場合、スムーズな同意プロセスを可能にしません。そのため、計画された参加科目数に到達することは困難です。要するに、このような臨床試験の進行は、資金不足と実施に必要な人材の不足のために非常に遅いです。医師主導の治験に適用されているのと同じ概念(企業志向の治験)に基づいて治験を実施する必要があるかどうかは、今後広く議論されるべきである。新疾患の化合物の適応拡大については、十分な議論と検討が必要と思われます。

一方、日本での抗感染薬の治験も、実施するためには厳格さが求められます。したがって、そのような臨床試験に含まれる対象は、臨床試験を実施する医療機関の入院患者に限定されます。ただし、COVIDに関しては-  
19では、患者数が急増しており、治療期間が長く、症状が悪化する可能性が高く、現在の医療機関の負担が大きいため、受け入れられる患者数は限られています。日本では、非常に病気で重度の(重症を含む)患者のみが入院と治療の対象となります。日本では、適切な管理と治療によって症状の悪化を防ぐことが重要である軽度の病気の患者が入院治療を受けることができないということが本質的にシステムに組み込まれています。厚生労働省(MHLW)の行政通信によると、軽度の病気の人は、医療機関に入院することなく、自宅または宿泊施設で治療を受けることになっています。この対応体制は、都道府県などの自治体が担当しています。海外での数多くの臨床試験の結果、イベルメクチンは軽度から中等度の患者の症状の悪化を抑制し、回復期間を短縮し、影響を受けた患者と密接に接触している患者の発症を防ぐことが確認されています。日本でも軽度の患者さんを臨床試験に含める必要があると考えられました。通知によると日本でも軽度の患者さんを臨床試験に含める必要があると考えられました。通知によると日本でも軽度の患者さんを臨床試験に含める必要があると考えられました。通知によると<sup>156)</sup> 厚生労働省から「**■**2日付の対策本部<sup>NS</sup>2月には、自宅や宿泊施設で治療を受けている軽症の患者さんに治療薬を投与することが可能になりました。期待されています

この緩和策により、遅延臨床試験の最終的な進展がさらに改善され、COVID-19の適応をできるだけ早く拡大するために必要なイベルメクチンの有効性に関するデータの準備が可能になること。

17日の衆議院予算委員会で<sup>NS</sup>2月には、COVID-19の治療薬として有効性が期待されるイベルメクチンに関する提案がなされました。提案は、イベルメクチンが「政府によってできるだけ早く承認されるように、臨床試験で最大限にバックアップする必要があります」。厚生労働大臣はさらに次のように答えた。「すでに適応外使用に使用できます。医療機関で服用して自宅で待つ方法もあります。」これに続いて、日本の首相は、この薬は日本にとって非常に重要であると考えており、状況を改善するために最善を尽くすと述べた。厚生労働省のイベルメクチンの臨床試験を担当する部門が今後も実施または作成し続ける措置の種類を引き続き監視する必要があります。の練習「最大努力」従来の規制概念に基づく長期的な調査であってはなりません。現在の状況は、緊急事態下での行政官の標準的な態度の再検討を求める問題です。

一方、COVID-19患者の生存者で最も深刻な問題は後遺症です<sup>157)</sup> SARS-CoV-2 (PASC) または長いCOVID (慢性COVID症候群) の急性後遺症と呼ばれます。この状態は、疲労 (慢性疲労症候群と同様)、睡眠障害、頭痛、血栓症、味覚障害、嗅覚障害、動悸、関節痛、脱毛、呼吸困難、胸痛、食欲不振、下痢、嘔吐、血管損傷のいずれかに似ています、心筋梗塞、脳梗塞、*MS*。高齢の患者だけでなく、若い患者にもさまざまな後遺症が頻繁に見られます。このプロセスの性質は、ある意味で、若者の慢性的な鉛中毒に似ており、成人期に至るまでの若者の生活に深刻な悪影響を及ぼし、記憶に影響を与えることさえあり、正常な生活を困難にする可能性があります。米国国立衛生研究所からの報告によると、症例の30%は、9か月間続く後遺症で現れます。イベルメクチンの早期投与がCOVID-19患者の症状の進行を抑制し、早期回復を可能にする場合、そのような後遺症によって引き起こされる身体的損傷を防ぐことが可能です。これは、この患者集団の予想される予後の改善に寄与する可能性があります。COVID-19感染と戦っている、または生き残った若者でさえ、

## 6. 結論

のSARS-CoV-2に対するイベルメクチンの有効濃度 試験管内で実験<sup>72)</sup> ケイリー *etal.* 2と同じくらい高い $\mu\text{NS}$ ; 臨床現場では、このような血中濃度を得るためには、通常の数十倍の投与量が必要です。したがって、IDSAからの意見があります<sup>98)</sup> その他、COVID-19の治療効果は管理者には期待できないとのことです。

イベルメクチンの通常用量の治療。しかし、実際の医療行為では、通常用量の投与が実際に臨床反応を示すことを実証する多くの研究報告があります。27現在 NS 2021年2月、世界中の42の臨床研究の結果がメタアナリシスを受け、結論が出されました。101) そのイベルメクチンはCOVID-19の治療と予防に効果的です。英国では、COVID-19の治療と予防におけるイベルメクチンの使用に関するガイドラインの発行をさらに奨励するために、世界17か国からの75人の医療専門家によるコンセンサススペースの推奨が実行され、WHOに提出されました。なぜそのような不一致が発生しているのかを考慮する必要があります。

最初の考慮事項は、実験システムに対するSARSCoV-2感染の感度の設定に焦点を当てる必要があります。試験管内で、Vero/hSLAM細胞を使用することにより、試験薬の抗ウイルス活性が確実に測定されます。誤検知のサンプルを排除するため、感度設定は可能な限り低く設定されています。感度を高く設定すると、陽性反応を示す試験薬（ノイズ）の数が増えます。さらに、設定が高い場合は、偽陽性サンプルを除外するために2次および3次テストを設定する必要があります。それ

ICの感度のように  $IC_{50} = 2 \mu\text{Caly}$  が設定した *M etal.*。誤検知も誤検知も発生しなかったため、適切でした。このテストの感度が10倍または50倍に設定されている場合より高く、その後ICの変化  $IC_{50} = 0.2 \mu\text{M}$ 、 $IC_{50} = 0.04 \mu\text{M}$  (それぞれM) が期待されるかもしれません。試験細胞、ウイルス量、培地組成、および培養条件に応じて、実験精神システム 試験管内でさまざまな方法で設定できます。したがって、Calyによる論文 *etal.* イベルメクチンが持っている抗SARS-CoV-2活性 試験管内で—それ以上でもそれ以下でもありません。臨床効果を評価するために結果を外挿することは、あまりにも大きな飛躍です。

がある インビゴ接続に使用できる感染実験 試験管内で臨床研究への実験。で インビゴ感染実験 158) フランスのパスツール研究所で実施された彼らは、ハムスターの嗅覚異常を、人間に必要とされる等価線量を決定するために、投与量とともに指標として採用しました。イベルメクチンを投与した群と対照群の間でSARS-CoV-2ウイルスの量に変化がないことが確認された。しかし、肺のIL-6/IL-10比の有意な減少がイベルメクチン群で観察されました。イベルメクチンは、宿主の炎症反応を調節するように作用することにより、COVID-19に有効である可能性があることが示唆されています。図1に示すように、イベルメクチンはマクロライド構造を持っています。他のマクロライド化合物と同様に、非常に多様な作用を示すことが知られています 159) 。ホストの規制'炎症反応は、それらの多様な効果の1つです。

日本では、1994年に世界に先駆けて、「マクロライド系抗菌薬の新規作用に関する研究グループ」設立された。アクションを明確にする目的で行われました 160) クラリスロマイシンなどのマクロライド化合物の抗菌活性以外。間質性肺疾患（以前は難治性疾患と呼ばれていた）の患者の管理と治療のためのいくつかの有効なマクロライド系抗生物質の臨床使用が確立されました。そのような病気の1つはびまん性汎細気管支炎（DPB）です。DPBは、嚢胞性線維症と同様の閉塞性呼吸機能障害を引き起こします。

嚢胞性線維症 (CF) (西洋人に頻繁に発生する) であり、日本と東アジアで観察されています。致命的で難治性の病気ですが、低用量のマクロライド系抗菌薬の長期投与<sup>161)</sup> 死亡率の治療と削減を可能にしました。DPBに対するマクロライドの作用機序の解明において、塩素イオンチャンネル調節などの新しい作用<sup>162)</sup>

と抗炎症作用<sup>163,164)</sup> 次々と確認されました。エリスロマイシンの解明に続いて、マクロファージの内皮への浸潤に対する抑制作用については、糖尿病性腎症の予防と治療、および活動期のクローン病の治療を調査した研究がありました。その病気。サイトカインの産生に対するクラリスロマイシンの阻害効果を調査するいくつかの研究も行われています。そのような研究の1つは、インフルエンザやその他の慢性耳鼻咽喉科疾患によって引き起こされる過度の炎症反応の抑制を含みます。これまでは、マクロライド系抗生物質の抗菌作用を超えるこのような効果は想像もできませんでした。さらに、例えば、エリスロマイシンは糖尿病患者の胃不全麻痺に対して運動促進効果を示すことが見出された。これは、代謝物のモチリン様作用によるものであることが発見されました。代謝物誘導体<sup>165)</sup> (抗菌活性を発揮しなかった) は、モチリン様活性を増強することが見出された。そのような派生物を利用することによって<sup>165)</sup> 副作用として、重度の糖尿病患者の便秘の新しい治療法が発見されました。マクロライド化合物の生物学的反応は非常に多様であることが示されています。いくつかは解明されていますが、他にいくつかの行動がまだ解明されていない可能性があるかを推定することは困難です。

イベルメクチンがCOVID-19の治療と予防に有効であることを示す臨床試験の結果は蓄積され続けていますが、基本的な試験管内でその有効性を合理的に説明できる発見はまだ得られていません。上記の作用のようなマクロライド化合物が複数の段階で示す多種多様な生物活性は、全体的かつより包括的な作用/効果を発揮するのに役立つ可能性があると考えられています。今後の研究でさらに解明する必要がありますが、臨床効果は、(1) 抗ウイルス活性、(2) ウイルスと宿主細胞の関係の阻害、(3) 作用のいずれかのパラメーターを調べることで判断できます。宿主反応の調節に関連しています。他の効果が発揮されていることを証明する必要があり、そのような調査は、基礎研究者、薬理学研究者、臨床研究者が協力して解明するのに適した研究トピックであると思われます。

COVID-19パンデミックに対するイベルメクチンの有効性が世界中の研究者の協力を得て確認され、その臨床使用が世界規模で達成されれば、それは人類にとって大きな利益となる可能性があります。それは、20世紀の最大の発見の1つであると言われているペニシリンの発見から達成された利益に匹敵することが判明するかもしれません。ここでは、イベルメクチンのもう1つの使用法として説明されています。「奇跡」また

「不思議」<sup>166)</sup> 薬、追加されています。歴史は、そのような多様な効果を持つそのような天然物由来の化合物の存在は非常にまれであることを示しています。

しかし、イベルメクチンが世界を破壊するCOVID-19のパンデミックを制御するために広く使用されるようになったという事実を後世に伝えるために、たった1つの簡単な行動が必要です。「COVID-19（新型コロナウイルス感染症」、下の9番目の項目（リストされている11個のうち）に「抗ウイルス薬」のカテゴリ「イベルメクチン：未来」ノーベル講義のセクション'sレコード<sup>167)</sup> 権利を与えられた「地球からの素晴らしい贈り物」。

## 謝辞と献身

日本抗生物質研究会会長の岩田聡教授、および日本抗生物質ジャーナル編集長の小野康夫教授に、このレビューに貢献し、励ましてくださったことに深く感謝いたします。それを書くために。このレビューは、2020年4月3日にCOVID-19から亡くなった北里研究所の名誉会員であるアーノルドL.デメイン教授に捧げたいと思います。

## 利益相反

宣言するものではありません。

## 参考文献

- 1) ブライナーJ：中国で11月にさかのぼるコロナウイルスの最初の既知の症例。ライブサイエンス14<sup>NS</sup> 2020年3月の。 <https://www.livescience.com/first-case-coronavirus-found.html>
- 2) 世界保健機関：原因不明の肺炎—中国。緊急時の準備、対応。病気の発生に関するニュース2020年1月5日。 <https://www.who.int/csr/don/05-january-2020-pneumonia-of-unknown-cause-china/en/>
- 3) 世界保健機関：新しいコロナウイルス—中国。緊急時の準備、対応。病気の発生のニュース：更新12<sup>NS</sup> 2020年1月の。 <https://www.who.int/csr/don/12-january-2020-novel-coronavirus-china/en/>
- 4) 厚生労働省検疫情報室：旅行者向け'■健康。タイの新しいコロナウイルス（中国から輸入された症例）。病気の発生のニュース、14<sup>NS</sup> 2020年1月の。 <https://www.forth.go.jp/topics/20200129.html>
- 5) 厚生労働省：新規コロナウイルスに関連した肺炎患者の発生について（最初の症例）。公開リリース。（日本語で）。 [https://www.mhlw.go.jp/stf/newpage\\_08906.html](https://www.mhlw.go.jp/stf/newpage_08906.html)
- 6) 韓国疾病管理庁。危機対応バイオテロ部門：検疫段階で海外からの新しいコロナウイルスの確認された患者の確認。感染症危機の警告が'注意'レベルと応答しました。プレスリリース。20<sup>NS</sup> 2020年1月の（韓国語）。 [https://www.cdc.go.kr/board/board.es?mid=a20501000000&bid=0015&list\\_no=365794&act=view](https://www.cdc.go.kr/board/board.es?mid=a20501000000&bid=0015&list_no=365794&act=view)
- 7) 世界保健機関：新規コロナウイルス（2019-nCoV）状況報告-1; 21<sup>NS</sup> 1月の2020年。 <https://apps.who.int/iris/handle/10665/330990>
- 8) Holshue ML、DeBolt C、Lindquist S、Lofy KH、Wiesman J、Bruce H、*et al.*：米国での2019年の新規コロナウイルスの最初の症例。 *N Engl J Med* 2020; 382：929–36。
- 9) 国立感染症研究所、日本：ダイヤモンドプリンセスの症例の初期疫学

- 新しいコロナウイルス感染症例。(日本語で)。 <https://www.niid.go.jp/niid/ja/typhi-m/iasr-reference/2523-related-articles/related-articles-485/9755-485r02.html>
- 10) 国立感染症研究所：新しいコロナウイルス (COVID-19) に関連する情報ページ。中国武漢からのチャーター便帰国者について：新しいコロナウイルスの試験結果と結果 (第4報：フライト4と5について) とフライト1から5への帰国者の概要 (2020年3月25日現在) (日本語)。 <https://www.niid.go.jp/niid/ja/diseases/ka/corona-virus/2019-ncov/2488-idsc/iasr-news/9557-483p04.html>
  - 11) 厚生労働省：内閣命令：新しいコロナウイルス感染症を指定感染症として規定する (命令番号 11. 28<sub>NS</sub> 2020年1月)。 [https://www.mhlw.go.jp/web/t\\_doc?dataId=78ab7336&dataType=0&pageNo=1](https://www.mhlw.go.jp/web/t_doc?dataId=78ab7336&dataType=0&pageNo=1)
  - 12) 厚生労働省：内閣命令：検疫法第34条 (命令第28、13号) に基づき、新しいコロナウイルス感染症を感染症の種類として指定すること<sub>NS</sub> 2020年2月)。 [https://www.mhlw.go.jp/web/t\\_doc?dataId=78ab7359&dataType=0&pageNo=1](https://www.mhlw.go.jp/web/t_doc?dataId=78ab7359&dataType=0&pageNo=1)
  - 13) Olsen SJ、Chen MY、Liu YL、 *et al.* : 重症急性呼吸器症候群コロナウイルス2のヨーロッパへの早期導入。 *Emerg Infect Dis.* 2020; 26 (7) : 1567-70。 <https://dx.doi.org/10.3201/eid2607.200359>
  - 14) 世界保健機関：中国へのWHOの使命と新しいコロナウイルスの発生についての記者会見。2020年1月29日。 <https://www.who.int/director-general/speeches/detail/press-briefing-on-who-mission-to-china-and-novel-coronavirus-outbreak>
  - 15) 世界保健機関：2019年の新規コロナウイルス (2019-nCoV) : 戦略的準備と対応計画。2020年2月4日。 <https://www.who.int/publications/i/item/strategic-preparedness-and-response-plan-for-the-new-coronavirus>
  - 16) 米国疾病予防管理センター：CDCは、米国における新しいコロナウイルスの人から人への拡散を確認しています。CDCニュースルーム2020年1月30日。 <https://www.cdc.gov/media/releases/2020/p0130-coronavirus-spread.html>
  - 17) 連邦官報：公衆衛生上の緊急事態の決定。2020年2月7日に保健福祉局から通知 <https://www.federalregister.gov/documents/2020/02/07/2020-02496/determination-of-public-health-emergency>
  - 18) ウイルス分類に関する国際委員会：情報。ニュース2020。2019コロナウイルスに名前を付ける。 <https://talk.ictvonline.org/information/w/news/1300/page>
  - 19) 世界保健機関：WHO事務局長 ' 2019年のメディアブリーフィングでの発言-2020年2月11日のnCoV。 <https://www.who.int/director-general/speeches/detail/who-director-general-remarks-at-the-media-briefing-on-2019-ncov-on-11-february-2020>
  - 20) Munster VJ、Koopmans M、van Doremalen N、van Riel D、de Wit E. 中国で出現した新しいコロナウイルス—影響評価の重要な質問。 *N Engl J Med* 2020; 382 : 692-4。 DOI : 10.1056 / NEJMp2000929
  - 21) Rubin EJ、Baden LR、Morrissey S、Campion EW : 医学雑誌と2019-nCoVの発生。社説。 *N Eng JMed.* オンライン2020年1月27日。 DOI : 10.1056 / NEJMe2001329
  - 22) ゲートB : Covid-19への対応—世紀に一度のパンデミック? *N Eng JMed.* オンライン2020年2月28日 DOI : 10.1056 / NEJMp2003762
  - 23) 世界保健機関：新規コロナウイルス (2019-nCoV) 状況報告-40; 2月29日 2020年。 [https://www.who.int/docs/default-source/coronaviruse/situation-reports/20200229-sitrep-40-covid-19.pdf?sfvrsn=849d0665\\_2](https://www.who.int/docs/default-source/coronaviruse/situation-reports/20200229-sitrep-40-covid-19.pdf?sfvrsn=849d0665_2)
  - 24) 世界保健機関：新規コロナウイルス (2019-nCoV) 状況報告-48; 3月8日 2020年。 <https://www.who.int/docs/default-source/coronaviruse/situation-reports/20200308-sitrep->

- 48-covid-19.pdf? sfvrsn = 16f7 ccef\_4
- 25) 世界保健機関：WHO事務局長 ' 2020年3月11日、COVID-19に関するメディアブリーフィングでの開会の辞。 [https://www.who.int/director-general/speeches/detail/who-director-general-s-opening-remarks-at-the-media-briefing-on-covid-19 --- 2020年3月11日](https://www.who.int/director-general/speeches/detail/who-director-general-s-opening-remarks-at-the-media-briefing-on-covid-19---2020年3月11日)
  - 26) 衆議院、日本。請求書のテキスト情報のリスト。201<sup>NS</sup> ダイエット、No.46。新規インフルエンザ等特別措置法の一部改正法案。 [http://www.shugiin.go.jp/internet/itdb\\_gian.nsf/html/gian/honbun/houan/g20109046.htm](http://www.shugiin.go.jp/internet/itdb_gian.nsf/html/gian/honbun/houan/g20109046.htm)
  - 27) 内閣官房、日本：COVID-19感染への対策：新しいコロナウイルス感染の非常事態。7<sup>NS</sup> 2020年4月の日本語。 [https://corona.go.jp/news/pdf/kinkyujitai\\_sengen\\_0407.pdf](https://corona.go.jp/news/pdf/kinkyujitai_sengen_0407.pdf)
  - 28) 大統領文書。2020年3月13日の宣言9994。新しいコロナウイルス病（COVID-19）の発生に関する全国的な緊急事態を宣言します。連邦官報2020; 85（53）：15337-8。 <https://www.hsdl.org/?view&did=838872>
  - 29) 世界保健機関：新規コロナウイルス（2019-nCoV）状況報告-68; 3月28日 2020年。 [https://www.who.int/docs/default-source/coronaviruse/situation-reports/20200328-sitrep-68-covid-19.pdf? sfvrsn = 384bc74c\\_8](https://www.who.int/docs/default-source/coronaviruse/situation-reports/20200328-sitrep-68-covid-19.pdf? sfvrsn = 384bc74c_8)
  - 30) 世界保健機関：WHOコロナウイルス病（COVID-19）ダッシュボード。 <https://covid19.who.int/>
  - 31) 内閣官房、日本：COVID-19感染への対策：新しいコロナウイルス感染の非常事態宣言のための地域の変更。14<sup>NS</sup> 2021年1月（日本）。 [https://corona.go.jp/news/pdf/kinkyujitaisengen\\_houkoku\\_20210113.pdf](https://corona.go.jp/news/pdf/kinkyujitaisengen_houkoku_20210113.pdf)
  - 32) 厚生労働省保健局長：感染症予防および感染症患者医療法の改正（新型インフルエンザ特別措置法等の一部改正に関する法務関係等。）：注文番号2、3<sup>rd</sup> 2021年2月の。 <https://www.mhlw.go.jp/content/000733827.pdf>
  - 33) 新しいコロナウイルス感染症管理本部：新しいコロナウイルス感染に対する対策の基本的な対処方針。28<sup>NS</sup> 2020年3月（12日に改訂）<sup>NS</sup> 2021年2月の。（日本語で）。 [https://corona.go.jp/expert-meeting/pdf/kihon\\_h\\_20210212.pdf](https://corona.go.jp/expert-meeting/pdf/kihon_h_20210212.pdf)
  - 34) 欧州疾病予防管理センター：英国で観察された複数のスパイクタンパク質変異を伴うSARS-CoV-2変異体の急速な増加。脅威評価の概要。2020年12月20日。 <https://www.ecdc.europa.eu/sites/default/files/documents/SARS-CoV-2-variant-multiple-spike-protein-mutations-United-Kingdom.pdf>
  - 35) 疾病管理予防センター：COVID-19。新たなSARS-CoV-2バリエーション。2021年1月28日更新。 <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/more/science-and-research/scientific-brief-emerging-variants.html>
  - 36) Fontanet A, Autran B, Lina B, Kieny MP, Karim SSA, Sridhar D : SARS-CoV-2の垂種であり、COVID-19のパンデミックを終わらせます。ランセットオンライン、2021年2月11日。 [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(21\)00370-6](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(21)00370-6)
  - 37) Lee MH, Perl DP, Nair G, *et al.* : Covid-19患者の脳の微小血管損傷。N Engl JMed。2021; 384（5）：2月4日オンライン。DOI : 10.1056 / NEJMc2033369
  - 38) Mondal S, Quintili AL, Karamchandani K, Bose S : COVID-19患者の血栓塞栓性疾患：簡単な説明的レビュー。J集中治療。2020; 8 : 70。 <https://doi.org/10.1186/s40560-020-00483-y>
  - 39) Flvenson D : COVID-19 : 急速に進行する円形脱毛症との関連。Int J Dermatol 2021; 60 : 127。
  - 40) Puntmann VO, Carerj ML, Wieters I, *et al.* : 心臓血管の磁気共鳴画像法の結果

- 2019年コロナウイルス病 (COVID-19) から最近回復した患者の老化。JAMAカルディオール。2020; 5 (11) : 1265-73。
- 41) Schonegger CM, Gietl S, Heinzle B, Freudenschuss K, Walder G : COVID-19患者の嗅覚および味覚障害 : 5例の客観的検査および磁気共鳴画像法。SN Comp ClinMed。2020; 2 : 2535-39。
- 42) 世界保健機関 : COVID-19のコルチコステロイド。生活指導、9月2日 2020年。 <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/334125/WHO-2019-nCoV-Corticosteroids-2020.1-eng.pdf?sequence=1&isAllowed=y>
- 43) Kalhor H, Sadeghi S, Abolhasani H, Kalhor R, Rahimi H : SARS-CoV-2を阻害するための承認された小分子薬の転用 ' バーチャルスクリーニングアプローチによるタンパク質とヒトACE2の相互作用。J Biomol StructDyn。2020オンライン。 <https://doi.org/10.1080/07391102.2020.1824816>
- 44) Drozdal S, Rosik J, Lechowicz K, *et al.* : FDAは、SARS-CoV-2 (COVID-19) 療法の薬物療法の可能性がある薬剤を承認しました。薬物耐性の更新。2020; 53 : 100719オンライン。 <https://doi.org/10.1016/j.drug.2020.100719>
- 45) 国立衛生研究所、保健社会福祉省 : 臨床試験登録および結果情報の提出。2016年9月21日の保健社会福祉省による規則。連邦官報81FR64981。
- 46) Gorial F (バグダード大学) : COVID19患者の追加療法としてのイベルメクチンの有効性。ClinicalTrials.gov NCT04343092、2020年4月13日。
- 47) 米国食品医薬品局 : 緊急使用許可 (EUA) 。 <https://www.fda.gov/emergency-preparedness-and-response/mcm-legal-regulatory-and-policy-framework/emergency-use-authorization#abouteuas>
- 48) 米国食品医薬品局 : コロナウイルス (COVID-19) の更新 : FDAは、潜在的なCOVID-19治療の緊急使用許可を発行します。FDAニュースリリース。2020年5月1日。 <https://www.fda.gov/news-events/press-announcements/coronavirus-covid-19-update-fda-issues-emergency-use-authorization-potential-covid-19-treatment>
- 49) 米国食品医薬品局 : FDAは、回復期血漿の緊急使用許可を、潜在的な有望なCOVID-19治療として発行します。これは、管理におけるもう1つの成果です。' パンデミックとの戦い。FDANewsリリース。2020年8月23日。
- 50) bamlanivmabのEUA-COVID-19のモノクローナル抗体。薬物と治療に関する医療レター。2020; 62 (issue 1612) : 185-6、2020年11月30日。 <https://secure.medicalletter.org/sites/default/files/freedocs/w1612a.pdf>
- 51) 米国食品医薬品局 : コロナウイルス (COVID-19) の更新 : FDAはCOVID-19の治療のためのモノクローナル抗体を認可しています。FDANewsリリース。2020年11月21日。 <https://www.fda.gov/news-events/press-announcements/coronavirus-covid-19-update-fda-authorizes-monoclonal-antibody-treatment-covid-19>
- 52) WHO連帯試験コンソーシアム : covid-19用に再利用された抗ウイルス薬—WHO連帯試験の中間結果。N Engl JMed。2021; 384 (6) : 497。
- 53) 国立衛生研究所。コロナウイルス病2019 (COVID-19) 治療ガイドライン。 <https://www.covid19treatmentguidelines.nih.gov/>
- 54) 米国感染症学会 : COVID-19患者の治療と管理に関するガイドライン。最終更新日は2021年2月10日です。 <http://www.idsociety.org/COVID19guidelines>
- 55) Beigel JH, Tomashek KM, Dodd LE, Mehta AK, Zingman BS, Kalil AC, *et al.* : Covid-19の治療のためのレムデシビル-最終報告。N Engl JMed。2020; 383 (19) : 1813-26。
- 56) 米国食品医薬品局 : FDAはCOVID-19の最初の治療を承認します。FDANews Re-

- リース。2020年10月22日。 <https://www.fda.gov/news-events/press-announcements/fda-approves-first-treatment-covid-19>
- 57) 世界保健機関：WHOは、緊急使用とCOVAXの展開のために2つの追加のCOVID-19ワクチンをリストしています。アストラゼネカ//オックスフォードは、今後数週間で国に到達するためにワクチンを開発しました。ニュースリリース、2021年2月15日。 <https://www.who.int/news/item/15-02-2021-who-lists-two-additional-covid-19-vaccines-for-emergency-use-and-covax> -ロールアウトする
- 58) 米国食品医薬品局：FDAは3番目のCOVID-19ワクチンの緊急使用許可を発行します。FDAニュースリリース、2021年2月27日。 <https://www.fda.gov/news-events/press-announcements/fda-issues-emergency-use-authorization-third-covid-19-vaccine>
- 59) 欧州疾病予防管理センター：英国で観察された複数のスパイクタンパク質変異を伴うSARS-CoV-2変異体の急速な増加。脅威評価の概要、2020年12月20日。 <https://www.ecdc.europa.eu/en/publications-data/threat-assessment-brief-rapid-increase-sars-cov-2-variant-united-kingdom>
- 60) 欧州疾病予防管理センター：EU / EEAで懸念される新しいSARS-CoV-2変異株の蔓延に関連するリスク。迅速なリスク評価、2020年12月29日 <https://www.ecdc.europa.eu/sites/default/files/documents/COVID-19-risk-related-to-spread-of-new-SARS-CoV-2-variants-EU-EEA.pdf>
- 61) 国立感染症研究所、日本：簡単なレポート：ブラジルからの旅行者で確認されたSARS-CoV-2の新しい変異株。2021年1月12日 <https://www.niid.go.jp/niid/images/epi/corona/covid19-33-en-210112.pdf>
- 62) Moderna, Inc. : Moderna COVID-19ワクチンは、英国と南アフリカ共和国で最初に確認された新興変異体に対する中和活性を保持しています。プレスリリース、2021年1月25日。 <https://investors.modernatx.com/node/10841/pdf>
- 63) ファイザー社とバイオエヌテックSE : in vitro研究は、ファイザー社とバイオエヌテック社のCOVID-19ワクチンが、英国と南アフリカの亜種に存在する重要な変異を持つSARS-CoV-2を中和する抗体を誘発することを示しています。プレスリリース、2021年1月27日。
- 64) アフリカCDC：アストラゼネカCOVID-19ワクチン (ChAdOx1 nCoV-19) SARS-CoV-2バリエーションに対して。2021年2月10日。 <https://africacdc.org/news-item/statement-on-the-efficacy-of-the-astrazeneca-covid-19-vaccine-chadox1-ncov-19-against-the-sars-cov-2-ba-variant/>
- 65) 厚生労働省医薬品生活衛生局医薬品検査課：医薬品医療機器総合機構法に基づく新しいコロナウイルスワクチンの特別承認。プレスリリース、14<sub>NS</sub>2021年2月の。 [https://www.mhlw.go.jp/stf/newpage\\_16734.html](https://www.mhlw.go.jp/stf/newpage_16734.html)
- 66) 日本感染症学会ワクチン委員会。CO-VID-19ワクチンに関する提案 (1<sub>NS</sub>版)。28<sub>NS</sub>2020年12月の日本語。 [https://www.kansensho.or.jp/uploads/files/guidelines/2012\\_covid\\_vaccine.pdf](https://www.kansensho.or.jp/uploads/files/guidelines/2012_covid_vaccine.pdf)
- 67) アストラゼネカ株式会社アストラゼネカ株式会社は、日本における新しいコロナウイルスワクチンの製造および販売承認申請を提出します。プレスリリース、5<sub>NS</sub>2021年2月の。 <https://www.astrazeneca.co.jp/media/press-releases1/2021/2021020501.html>
- 68) 武田薬品工業株式会社TAK-919、モデルナの日本臨床試験開始 ' ■COVID-19ワクチン候補。プレスリリース、2021年1月21日。 <https://www.takeda.com/ja-jp/announcements/japanese-clinical-study-tak-919/>
- 69) 内閣官房・厚生労働省：新しいコロナウイルス感染症の予防接種について。通知、9<sub>NS</sub>2021年2月の。 [https://www.cas.go.jp/jp/seisaku/ful/bunkakai/wakuchin\\_sesyu.pdf](https://www.cas.go.jp/jp/seisaku/ful/bunkakai/wakuchin_sesyu.pdf)

- 70) 内閣官房、日本：新しいコロナウイルス感染に対する対策の基本的な対処方針。2020年3月28日（2021年2月12日に新型コロナウイルス感染症対策本部により改訂）。[https://corona.go.jp/expert-meeting/pdf/kihon\\_h\\_20210212.pdf](https://corona.go.jp/expert-meeting/pdf/kihon_h_20210212.pdf)
- 71) 国立感染症研究所、日本：新しいコロナワクチンについて1<sup>NS</sup>エディション（2現在<sup>NS</sup>2021年2月）。[https://www.niid.go.jp/niid/images/vaccine/corona\\_vaccine.pdf](https://www.niid.go.jp/niid/images/vaccine/corona_vaccine.pdf)
- 72) Caly L, Druce JD, Catton MG, Jans DA, Wagstaff KM : FDA承認薬のイベルメクチンはin vitroでSARS-CoV-2の複製を阻害します。AntivirRes. 2020; 178 : 104787. DOI : <https://doi.org/10.1016/j.antiviral.2020.104787>
- 73) Wagstaff KM, Sivakumaran H, Heaton SM, Harrich D, Jans DA : イベルメクチンはインポーチンの特異的阻害剤です  $\alpha/\beta$ -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る媒介核輸入。Biochem J. 2012; 443 : 851-6。
- 74) Gupta D, Sahoo AK, Singh A : イベルメクチン : Covid-19の治療の潜在的な候補。Braz Infect Dis. 2020; 24 (4) : 369-71。
- 75) Schmith VD, Zhou J, Lohmer LRL : イベルメクチンの承認された用量だけでは、COVID-19の治療に理想的な用量ではありません。クリンファーマコロジーセラピー。2020; 108 (4) 。初版 : 5月7日 2020年。 <https://doi.org/10.1002/cpt.1889>
- 76) Chaccour C, Hammann F, Ramon-Garcia S, Rabinovich NR : イベルメクチンおよびCOVID-19 : 緊急時に厳格に保つ。J Trop Med Hygです。2020; 102 (6) : 1156-7。
- 77) Pena-Silva R, Duffull SB, Steer AC, Jaramillo-Rincon SX, Gwee A, Zhu X : COVID-19の治療からのイベルメクチンの転用に関する薬物動態学的考察。Br J Clin Pharmacol. 2020年 : 1-2。 <https://doi.org/10.1111/bcp.14476>
- 78) 汎米保健機構 : COVID-19の治療としてのイベルメクチンの使用に関する勧告。注意して、準備して、行動してください。2020年6月22日。 <https://mectizan.org/wp-content/uploads/2020/06/PAHO-Recommendation-Regarding-the-Use-of-Ivermectin-as-a-Treatment-for-COVID-19.pdf>
- 79) Jans DA, Wagstaff KM : 広域スペクトルの宿主指向性抗ウイルス薬としてのイベルメクチン : 本当の取引? セル2020; 9, 2100; <https://doi.org/10.3390/cells9092100>
- 80) 米国食品医薬品局 : 利害関係者へのFDAの書簡 : 動物を対象としたイベルメクチンをヒトのCOVID-19の治療薬として使用しないでください。2020年4月10日。 <https://www.fda.gov/animal-veterinary/product-safety-information/fda-letter-stakeholders-do-not-use-ivermectin-intended-animals-treatment-covid-19-humans>
- 81) 日経バイオテクノロジー&ビジネス : コロナ薬候補; 北里大学 「「イベルメクチン」臨床試験の詳細。12<sup>NS</sup> 2020年5月の日本語。 <https://www.nikkei.com/article/DGXMZO58982730S0A510C2000000/>
- 82) 米国食品医薬品局 : 21世紀の治療法。規制情報。2020年1月31日。 <https://www.fda.gov/regulatory-information/selected-amendments-fdc-act/21st-century-cures-act>
- 83) 認証された米国 : 政府情報。21世紀の治療法。公法114-255、114議会。2016年12月13日。 <https://www.govinfo.gov/content/pkg/PLAW-114publ255/pdf/PLAW-114publ255.pdf>
- 84) Rajter JC, Sherman MS, Fatteh N, Vogel F, Sacks J, Rajter JJ : イベルメクチンの使用は、2019年のコロナウイルス感染症の入院患者の死亡率の低下と関連しています。COVID19研究におけるイベルメクチン。胸。2021; 159 (1) : 85-92。
- 85) 世界保健機関 : COVID-19週ごとの疫学アップデート-2020年10月27日。 <https://www.who.int/publications/m/item/weekly-epidemiological-update---27-october-2020>

- 86) クランプA：イベルメクチン：謎めいた多面'不思議'薬は驚きを続け、期待を上回っています。J Antibiot 2017; 70 : 495-505.
- 87) Scheim DE：COVID-19治療のためのイベルメクチン：CD147を介した血管閉塞の緩和の仮説を介した準閾値用量での臨床反応。SSRNプレプリント。DOI：https://papers.ssrn.com/sol3/papers.cfm?abstract\_id=3636557
- 88) 最前線のCOVID-19クリティカルケアアライアンス。COVID-19の予防と治療プロトコル。FLCCCAllianceストーリー。https://covid19criticalcare.com/about/the-flccc-alliance-story/
- 89) Kory P、Meduri GU、Iglesias J、Varon J、Berkowitz K、Kornfeld H、*et al.*：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。FLCCCアライアンス。2020年10月。https://covid19criticalcare.com/wp-content/uploads/2020/11/FLCCC-Ivermectin-in-the-prophylaxis-and-treatment-of-COVID-19.pdf
- 90) FLCCCアライアンス：I-MASK + COVID-19の予防と早期外来治療プロトコル。https://covid19criticalcare.com/wp-content/uploads/2020/11/FLCCC-Alliance-I-MASKplus-Protocol-ENGLISH.pdf
- 91) FLCCCアライアンス：イベルメクチン—COVID-19パンデミックに対する潜在的なグローバルソリューション。10月2020年31日。https://kitasato-infection-control.info/swfu/d/ivermectin\_1.pdf
- 92) FLCCCアライアンス：FLCCCアライアンスの社長であるピエールコリー博士は、国土安全保障と政府の空気に関する上院委員会に、早期外来のCOVID-19治療を検討していると語った：プレスリリース2020年12月8日。https://covid19criticalcare.com/wp-content/uploads/2021/01/FLCCC-Alliance-Kory-Senate-PressRelease-Dec8-hp.pdf
- 93) 国立衛生研究所：コロナウイルス病2019 (COVID-19) 治療ガイドライン。イベルメクチン。最終更新日：2021年2月11日https://files.covid19treatmentguidelines.nih.gov/guidelines/covid19treatmentguidelines.pdf
- 94) 国立衛生研究所：COVID-19治療ガイドライン。イベルメクチンに関する声明。COVID-19治療ガイドラインパネル' COVID-19の治療のためのイベルメクチンの使用に関する声明。最終更新日：2021年1月14日。https://files.covid19treatmentguidelines.nih.gov/guidelines/section/section\_106.pdf
- 95) FLCCCアライアンス：NIHはCOVIDの治療のためのイベルメクチンの治療ガイドラインを改訂します-19.イベルメクチンは現在、医師と処方者の治療オプションです。プレスリリース、1月15日2021。https://covid19criticalcare.com/wp-content/uploads/2021/01/FLCCC-PressRelease-NIH-Ivermectin-in-C19-Recommendation-Change-Jan15.2021-final.pdf
- 96) FLCCCアライアンス：2021年1月14日付けのCOVID-19でのイベルメクチン使用に関するNIHガイドライン委員会の勧告に対するFLCCCアライアンスの回答。公式声明、2021年1月18日。https://covid19criticalcare.com/wp-content/uploads/2021/01/FLCCC-Alliance-Response-to-the-NIH-Guideline-Committee-Recommendation-on-Ivermectin-use-in-COVID19-2021-01-18.pdf
- 97) Bhimra A、Morgan RL、Shumaker AH、*et al.*：2019年コロナウイルス病患者の治療と管理に関する米国感染症学会ガイドライン (COVID-19)。臨床感染症 2020年。2020年4月27日公開。https://doi.org/10.1093/cid/ciaa478
- 98) Bhimra A、Morgan RL、Shumaker AH、*et al.*：2019年コロナウイルス病患者の治療と管理に関する米国感染症学会ガイドライン (COVID-19)。最終更新日：2021年2月5日。https://www.idsociety.org/globalassets/idsa/practice-guidelines/covid-19/treatment/idsa-covid-19-gl-tx-and-mgmt-v3.8.0.pdf
- 99) FLCCCアライアンス：COVID-19におけるイベルメクチンの臨床試験の証拠の1ページの要約。https://covid19criticalcare.com/wp-content/uploads/2020/12/One-Page-Summary-of-the-Clinical-Trials-Evidence-for-Ivermectin-in-COVID-19.pdf
- 100) FLCCCアライアンス：イベルメクチンに関するオックスフォードPRINCIPLE試験の調査員への公開書簡

- COVID-19で。公式声明、2021年1月24日。 <https://covid19criticalcare.com/wp-content/uploads/2021/01/FLCCC-Alliance-Open-Letter-to-the-Investigators-of-the-Oxford-PRINCIPLE-Trial-on-Ivermectin-in-COVID-19.pdf>
- 101) Covid分析。イベルメクチンはCOVID-19に効果的です：42の研究のリアルタイムメタ分析。11月2020年2月26日（バージョン36、2021年2月24日）。 <https://ivmmeta.com/>
  - 102) ヒルA、アブドゥラミールAS、アーメドS、 *et al.* : SARS-CoV-2感染症を治療するためのイベルメクチンのランダム化試験のメタアナリシス。2021年1月19日。 <https://www.researchsquare.com/article/rs-148845/v1>
  - 103) ローリーT：イベルメクチンは、COVID-19による死亡のリスクを軽減します。これは、最前線のCOVID-19クリティカルケアアライアンスの推奨をサポートする迅速なレビューとメタアナリシスです。Research-Gateテクニカルレポート2021年1月7日。 <https://www.researchgate.net/publication/348297284>
  - 104) Gorial FI, Mashhadani S, Sayaly HM、 *et al.* : 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プレプリントdoi： <https://doi.org/10.1101/2020.07.07.20145979>
  - 105) Krolewiecki A, Lifschitz A, Moragas M、 *et al.* : COVID-19の成人における高用量イベルメクチンの抗ウイルス効果：パイロット無作為化、対照、非盲検、多施設共同試験。ランセットのプレプリント。 <https://ssrn.com/abstract=3714649>
  - 106) Chaccour C, Casellas A, Blanco-Di Matteo A、 *et al.* : 軽度のCOVID-19患者におけるウイルス量、症状、および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。リサーチスクエアのプレプリント。 <https://orcid.org/0000-0001-9812-050X>
  - 107) Bukhari KHS, Asghar A, Perveen N、 *et al.* : 軽度から中等度の疾患を持つCOVID-19患者におけるイベルメクチンの有効性。medRxivプレプリント： <https://doi.org/10.1101/2021.02.02.21250840>
  - 108) Espitia-Hernandez G, Munguia L, Diaz-Chiguer D, Lopez-Elizalde R, Jimenez-Ponce F : 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の効果：概念実証研究。BiomedRes. 2020; 31 ( 5 ) : 129-33。
  - 109) Shouman WM : COVID-19患者の無症候性家族の密接な接触における予防オプションとしてのイベルメクチンの使用。ClinicalTrials.gov研究結果; <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/results/NCT04422561>
  - 110) Carvallo H, Roberto H, Psaltis A, Veronica C : 局所用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。J Biomed Res Clin Invest 2020; 2 ( 1 ) : オンライン。土井; <https://doi.org/10.31546/2633-8653.1007>
  - 111) Carvallo H, Hirsch R, Farinella ME : COVID-19に対するイベルメクチン、デキサメタゾン、エキソキサパリン、アスピリンの併用の安全性と有効性。medRxivプレプリントdoi： <https://doi.org/10.1101/2020.09.10.20191619>
  - 112) Chowdhury ATMM, Shahbaz M, Karim MR, Islam J, Guo D, He S : COVID-19患者に対するイベルメクチン-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のランダム化試験。スクエアプレプリントの調査：DOI： <https://doi.org/10.21203/rs.3.rs-38896/v1>
  - 113) Cadejiani FA, Goren A, Wambier CG, McCoy J : 外来患者の設定でアジスロマイシンとニタゾキサニド、イベルメクチン、またはヒドロキシクロロキンを併用した初期のCOVID-19療法は、未治療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プレプリント。doi： <https://doi.org/10.1101/2020.10.31.20223883>
  - 114) Mahmud R : COVID-19感染症の治療のためのイベルメクチンとドキシサイクリンの臨床試験。ClinicalTrials.Gov。 <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/results/NCT04523831?term=NCT04523831&draw=2&rank=1>
  - 115) Hashim HA, Maulood MF, Rasheed AM, Fatak DF, Kabah KK, Abdulamir AS : COVID-19患者の治療にイベルメクチンとドキシサイクリンを併用することに関する対照無作為化臨床試験

- バグダッド、イラク。medRxivプレプリント。土井：https://doi.org/10.1101/2020.10.26.20219345
- 116) Okumus N：厳しいCOVID-19管理のためのイベルメクチン。研究結果。ClinicalTrials.Gov。https://clinicaltrials.gov/ct2/show/results/NCT04646109
- 117) Elgazzar A, Hany B, Youssef SA, Hany B, Hafez M, Moussa H：COVID-19パンデミックの治療と予防のためのイベルメクチンの有効性と安全性。リサーチスクエアのプレプリント。土井; https://doi.org/10.21203/rs.3.rs-100956/v1
- 118) Niaee MS, Gheibi N, Namdar P, Allami A, Zolghadr L, Javadi A：入院中の成人COVID-19患者の補助治療としてのイベルメクチン：無作為化多施設臨床試験。Squqreのプレプリントを調査します。土井：https://doi.org/10.21203/rs.3.rs-109670/v1
- 119) Rezai MS：2020年にマザンダラーンの教育病院に入院した患者のコロナウイルス感染症の治療におけるイベルメクチンの有効性。イランの臨床試験登録。IRCT20111224008507N3。@CovidAnalysis。https://c19ivermectin.com/rezai.html
- 120) Babalola OE, Bode CO, Ajayi AA, *et al.*：イベルメクチンは、軽度から中等度のCOVID19で臨床的利益を示しています：ラゴスでのランダム化比較二重盲検用量反応研究。QJM Int JMed。hcab035。doi：https://doi.org/10.1093/qjmed/hcab035
- 121) Mohan A, Tiwari P, Suri T, *et al.*：軽度および中等度のCOVID-19 (RIVET-COV) におけるイベルメクチン：無作為化プラセボ対照試験。ResearchSquareプレプリントhttps://orcid.org/0000-0002-2383-9437
- 122) 米国公法110-85-9月。2007年27日。タイトルVIII-臨床試験データベース。SEC。801.拡張された臨床試験レジストリデータバンク。https://www.govinfo.gov/content/pkg/PLAW-110publ85/pdf/PLAW-110publ85.pdf#page=82
- 123) Jabeen T, Khader MA, Jabeen S：さまざまなウイルス感染に対する駆虫薬イベルメクチンのレビューとそれを新しい重症急性呼吸器症候群コロナウイルス2に使用する可能性：コロナウイルス病を治療する新しい希望-2019。Asian J Pharm ClinRes。2020; 13 (8)：21-7。
- 124) Sharun K, Dhama K, *et al.*：イベルメクチン、SARS-CoV-2 / COVID-19に対する新しい治療薬候補。Ann Clin MicrobiolAntimicrob。2020; 19：23。https://doi.org/10.1186/s12941-020-00368-w
- 125) Vora A, Arora VK, Behera D, Tripathy SK：COVID-19の強力な治療法としてのイベルメクチンに関するホワイトペーパー。インドのJTuberc。2020; 67：448-51。
- 126) Ahmed S, Karim MM, Ross AG, *et al.*：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。Int J InfectDis。プレプリント; DOI：https://doi.org/10.1016/j.ijid.2020.11.191
- 127) Alam MT, Murshed R, Bhiuyan E, Sabre S, Alam RF, Robin RC：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100人のCOVID-19陽性患者の症例シリーズ。JバングラデシュCollPhys Surg 2020; 38：10-15
- 128) Podder CS, Chowdhury N, Sina MI, Haque WMMU：軽度から中等度のCOVID-19症例で治療されたイベルメクチンの結果：単一施設、非盲検、ランダム化比較試験。IMC J MedSci。2020; 14 (2)：002。
- 129) Rahman MA, Iqbal SA, Islam MA, Niaz MK, Hussain T, Siddiquee TH：COVID-19患者におけるイベルメクチンとドキシサイクリンおよびヒドロキシクロロキンとアジスロマイシンのウイルスクリアランスの比較。JバングラデシュCollPhysSurg。2020; 38：5-9。
- 130) Spoorthi V, Sasank S：SARS-CoV-2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効性。IAIM 2020; 7 (10)：177-82。
- 131) Chachar AZK, Khan KA, Asif M, Khushbakht, Khaqan A, Basri R：SARS-CoV-2 / COVID-19患者におけるイベルメクチンの有効性。Int J Sci 2020; 9 (9) オンライン。土井：10.18483 /ijSci.2378。
- 132) Morgenstern J, Redondo JN, De Leon A, *et al.*：男性における思いやりのあるイベルメクチンの使用-

- 2020年5月1日から8月10日までのドミニカ共和国の救助グループであるブルニガル医療センターとプンタカナ医療センターでのCOVID-19の臨床診断を受けた症候性外来患者と入院患者の加齢。medRxivプレプリント。土井：https://doi.org/10.1101/2020.10.29.20222505
- 133) Chamie-Quintero JJ、Hibberd J、Scheim D：イベルメクチン治療により、州ごとに、ペルーでのCOVID-19致死率と過剰死亡率の急激な減少。SSRNプレプリント：https://papers.ssrn.com/sol3/papers.cfm?abstract\_id=3765018
- 134) Chamie-Quintero JJ、Hibberd J、Scheim D：ペルーのCOVID-19のイベルメクチン：全国的な過剰死亡の14分の1の減少、 $p =$ 。州ごとの効果は002であり、イベルメクチンの使用が制限された後、13倍に増加します。プレプリント。https://doi.org/10.31219/osf.io/9egh4
- 135) 厚生労働省：COVID-19患者の臨床管理。最前線の医療従事者のためのガイド。バージョン2.1、2021年6月16日。https://www.mhlw.go.jp/content/000646531.pdf
- 136) メクチザン寄付プログラム。ローカルパワー—グローバルな変化。プログラムとは何ですか？https://mectizan.org/what/
- 137) ゲレロR、ブラボーLE、ムノスE、アルディアEKG、ゲレロE：COVID-19：イベルメクチンアフリカの謎。コロンブメッド（カリ）。2020; 51 (4) : e-2014613。https://colombiamedica.univalle.edu.co/index.php/comedica/article/view/4613
- 138) Hellwig MD、Maia A：COVID-19予防？イベルメクチンの予防的投与に関連する発生率の低下。IntJ抗菌剤。2020年、承認されました。https://doi.org/10.1016/j.ijantimicag.2020.106248
- 139) Bernigaud C、Guillemot D、Ahmed-Belkacem A、*et al.*：介護施設での疥癬発生に対する経口イベルメクチン：COVID-19および関連する死亡の予防における潜在的価値？ブリットJダーマトール。2021年1月16日に受理された記事。https://doi.org/10.1111/bjd.19821
- 140) メクチザン寄付プログラム。COVID-19に対するイベルメクチンの潜在的な有効性に関するメクチザン専門家委員会の声明。2020年4月7日。https://mectizan.org/news-resources/mectizan-expert-Committee-statement-on-potential-efficacy-of-ivermectin-on-covid-19/
- 141) 世界保健機関。Off-COVID-19の薬の適応外使用。ニュースルーム。解説。科学的な概要。2020年3月31日。https://www.who.int/news-room/comment
- 142) Merck Sharp & Dhome Corp.：COVID-19パンデミック時のイベルメクチン使用に関するMerckの声明。会社声明、2021年2月4日。https://www.merck.com/news/merck-statement-on-ivermectin-use-during-the-covid-19-pandemic/
- 143) FLCCC Alliance：Merckに対するFLCCC Allianceの応答 'イベルメクチンに関する公式声明' COVID-19の有効性。公式声明、2021年2月7日。https://covid19criticalcare.com/wp-content/uploads/2021/02/FLCCC-Alliance-Response-to-Merck-statements-on-ivermectin-in-Covid19-Feb7-2021.pdf
- 144) Dayer MR：古い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、生物情報学的研究。バイオインフォマティクス研究。プレプリント2020、2020050020。https://www.preprints.org/manuscript/202005.0020/v1
- 145) Dasgupta J、Sen U、Bakshi A、*et al.*：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、2020年5月5日投稿。https://www.preprints.org/manuscript/202005.0084/v1
- 146) Lehrer S、Rheinstein PH：イベルメクチンはACE2に付着したSARS-CoV-2スパイク受容体結合ドメインにドッキングします。インピボ。2020; 34 : 3023-6。
- 147) Swargiary A.有望なRNA依存性RNAポリメラーゼ阻害剤およびSARS-CoV2に対する治療薬としてのイベルメクチン：in silico研究からの証拠。リサーチスクエアのプレプリント。

<https://doi.org/10.21203/rs.3.rs-73308/v1>

- 148) マルタH、彼H：PAK1-ブロッカー：COVID-19に対する潜在的な治療法。創薬における医学。2020; 6：100039。 <http://dx.doi.org/10.1016/j.medidd.2020.100039>
- 149) Scheim D：寒さからキラーへ：SARS-CoV-2が、ヘマグルチニンエステラーゼなしでどのように進化して、肺および全身の微小血管系の血餅血球を凝集させるか。SSRNプレプリント：[https://papers.ssrn.com/sol3/papers.cfm?abstract\\_id=3706347](https://papers.ssrn.com/sol3/papers.cfm?abstract_id=3706347)
- 150) Khater S、Das G：SARS CoV-2ヘリカーゼの活性を阻害するためのイベルメクチンの転用：COVID19治療への影響の可能性。ResearchGateのプレプリント：<https://osf.io/8dseq/>
- 151) 英国のイベルメクチン推奨開発 (BIRD)：Covid-19でのイベルメクチンの使用に関するBIRD推奨。20日に開催された英国のイベルメクチン推奨開発会議の議事録と結論<sup>NS</sup>2021年2月、イギリスのバースで。
- 152) 北里研究所学術協力：協力活動。COVID-19対策北里プロジェクト。19<sup>NS</sup>2020年3月の日本語。<https://www.kitasato.ac.jp/jp/about/activities/covid-19/index.html>
- 153) 北里大学病院、山岡国広：イベルメクチンを有するCOVID-19患者を対象としたプラセボ対照無作為化二重盲検試験。治験責任医師が試験を開始しました。JRCT2031200120、16<sup>NS</sup>2020年9月の。日本臨床試験登録。<https://jrct.niph.go.jp/en-latest-detail/jrct203120012>
- 154) 山岡K (北里大学)：イベルメクチン (CORVETTE-01) のCOVID-19患者での研究。ClinicalTrials.gov NCT0473205、2021年1月11日。<https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04703205?term=ivermectin&cond=COVID-19&draw=2>
- 155) 厚生労働省製薬・生活衛生局：ガイダンスの改訂について「「医薬品の治験実施基準に関する閣僚条例」。医薬品審査課長の通知No.0831-15、31<sup>NS</sup>2020年8月の<https://etrain.jmacct.med.or.jp/gcp/gcp.html#51>
- 156) 厚生労働省、日本：新しいコロナウイルス感染症管理推進本部。新しいコロナウイルス感染症の治療薬に関する臨床試験の実施。注意、2<sup>NS</sup>2021年2月の。<https://www.mhlw.go.jp/content/000732600.pdf>
- 157) NIHディレクター：NIHは研究するための新しいイニシアチブを開始します「「長いCOVID」。2月の声明23、2021年。<https://www.nih.gov/about-nih/who-we-are/nih-director/statements/nih-launches-new-initiative-study-long-covid>
- 158) de Melo GD、Lazarini F、Larrous F、*et al.*：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プレプリント、2020年11月22日。doi：<https://doi.org/10.1101/2020.11.21.392639>
- 159) Ō村、S：イベルメクチン：25年とまだ強くなっています。Int. J抗菌剤。2008; 31：91-8。
- 160) 工藤S、東A、玉置J、滝沢H、中田K、後藤H：エリスロマイシンとその誘導体の新規作用。で：大村S、編集者。マクロライド系抗生物質：化学、生物学、および実践。サンディエゴ：アカデミックプレス; 2002.p。534-69。
- 161) 工藤S、東A、山本M、泉T、安藤M：低用量エリスロマイシンで治療されたびまん性汎細気管支炎患者の生存率の改善。J Respir Crit CareMedです。1998; 157：1829-32。
- 162) 玉置J、磯野K、酒井N、金村K、紺野K：エリスロマイシンはイヌの気管上皮細胞を通過するCl分泌を阻害します。Eur Respir J. 1992; 5：234-8。
- 163) Kanoh S、Rubin BK：免疫調節薬としてのマクロライド系抗菌薬の作用機序と臨床応用。Clin Microbiol Rev. 2010; 23 (3)：50-615

- 164) 滝沢H、出崎M、大敏T、 *et al.* : エリスロマイシンは、ヒト気管支上皮細胞によるインターロイキン6の発現を抑制します：その抗炎症作用の潜在的なメカニズム。 *Biochem Biophys Res Commun.* 1995; 210 (3) : 781-6。
- 165) 大村S、都築K、砂塚T、豊田H、高橋I、伊藤Z：マクロライド系抗生物質の消化管運動刺激活性と構造活性相関。 *JAntibiot.* 1985; 38 (11) : 1631-2。
- 166) 大村S、クランプA：イベルメクチンの生涯と時代—サクセスストーリー。 *ナットレブ微生物.* 2004; 2 : 984-9。
- 167) 大村S：地球からの素晴らしい贈り物：アベルメクチンの起源と影響（ノーベル賞講演）。 *Angew Chem IntEd.* 2016; 55 : 10190~209。