

03

イベルメクチンは
COVID-19 に対して有効か？

和田達彦 / 山岡邦宏

What's
new?

わが国では腸管糞線虫症、疥癬の適応を有するイベルメクチン(IVM)が新型コロナウイルス感染症(COVID-19)の原因ウイルスであるSARS-CoV-2の増殖を *in vitro* で抑制することが示された。このことを受けて世界中の臨床医がIVMの効果に期待をもち、臨床現場で使用した臨床試験が行われている。新興国を中心に予防効果、そして治療効果が示されているが、用量のばらつきや臨床試験の risk of bias の高さなどから2021年11月現在時点でその結果は一定していない。わが国では当学(北里大学)を中心とした医師主導治験を行った。IVM 200 μ g/kg 単回投与の有効性および安全性を検討するプラセボ対照ランダム化二重盲検多施設共同並行群間比較試験で、厳格な臨床試験規制に則った研究であり、2021年11月現在解析中である。IVMは廉価で忍容性も高い経口薬であり、今後のCOVID-19予防、治療候補薬としての可能性を有している。

1. イベルメクチン(IVM)

IVMは、*Streptomyces avermectinus* が産生する avermectin のジヒドロ誘導体であり、1980年代に動物用医薬品、ヒト用の抗寄生虫薬として開発、販売された。内服薬で寄生虫の駆除を可能とした画期的な治療薬であり、その後リンパ球系フィラリア症、オンコセリカ症、糞線虫や疥癬への効果が示され、寄生虫診療に大なる功績を残し、今も全世界で使用されている。これらの功績により、大村 智先生は、2015年にノーベル生理学・医学賞を受賞されている。IVMはRNAウイルスであるヒト免疫不全ウイルス(HIV)-1およびデングウイルスの増殖を抑制することが *in vitro* で示され、その後も一部のDNAウイルスに対しても増殖抑制が報告され、抗ウイルス薬としての可能性も秘めている。

2. *In vitro* での SARS-CoV-2 に対する IVM の効果と作用

2020年4月にオーストラリアからIVMが *in vitro* でSARS-CoV-2の増殖を抑制することが示された¹⁾。SARS-CoV-2の感染効率を上昇させたVero細胞株に5 μ MのIVMを曝露させたところ、48時間でコントロールと比較してウイルスRNAが5,000分の1に減少した。明確な作用機序は不明だが、いくつかの仮説が挙げられている。その1つとして、IVMはSARS-CoV-2蛋白の宿主細胞への核内移行を抑制する作用が示唆されている。RNAウイルス蛋白はimportin (IMP) α / β 1のヘテロダイマーとともに宿主細胞核内に移動しウイルス増殖を進め

Essence

るが、イベルメクチンはこのIMP α / β 1と結合し核内移行を抑制する。その他、ウイルス受容体との結合阻害、シグナル伝達やRNA依存性RNAポリメラーゼへの直接的作用などが報告されており、これら複合的な結果として効果を示している可能性がある。しかし、実際にCOVID-19での臨床的アウトカムにどれだけのインパクトを与えているかは明らかになっていない。このような背景の中、IVMの臨床応用への期待が高まった。

3. COVID-19 に対するイベルメクチンの臨床研究

米国における4施設でのレトロスペクティブなCOVID-19コホート研究²⁾では、IVM(少なくとも200 μ g/kg/日を1日)を使用した群と未使用群との比較において、総死亡率がIVM群25.2%、非投与群15.0%と有意に低下[OR 0.52; 95% CI 0.29-0.96, $p=0.03$]しており臨床研究で初めて効果が示された。その後も新興国での医療従事者発症予防や重症化予防を含めた効果が報告されているが、多くは新興国からの報告であること、risk of biasが高いこと、ランダム化比較試験(RCT)を用いたメタ解析においても結果が一定していないため、現時点で各機関のガイドラインでは臨床試験以外にIVMを使用すべきではないと記載されている。

わが国では発症早期患者に投与することにより本剤の重症化抑制効果を観察することを目的に、当学を中心にCOVID-19患者に対するイベルメクチンの有効性および安全性を検討するプラセボ対照ランダム化二重盲検多施設共同並行群間比較試験(CORVETTE試験)を行った。厳格な臨床試験規制に則り、世界各国の膨大な観察研究結果や小規模でも個々の医師の経験を科学的に証明することを可能とする研究であり、2021年11月現在解析中である。日本におけるウイルス学的検討と臨床効果、安全性を唯一検討できる医師主導治験であり、概要は臨床研究実施計画・研究概要公開システムで公開されている³⁾。

Why important?

COVID-19に対するIVMの臨床試験は観察研究を中心に予防や早期治療での有用性を強調する報告が多く、作用機序と臨床結果がリンクしている印象を受ける。そのため、われわれの治験を含め、厳格な規制に則り risk of bias が低く、科学的価値の高い臨床試験で positive な結果が得られれば、既存または今後承認されるであろう高価なワクチンや治療薬とは一線を画する重症化予防、治療薬となり予防、治療戦略に多様性をもたらせることが可能となる。IVMは廉価であり忍容性も高いため、使用できる場面が広く期待される薬剤である。

References

- 1) Caly L, Druce JD, Catton MG, et al. Antiviral Res. 2020; 178: 104787.
- 2) Rajter JC, Sherman MS, Fattah N, et al. Chest. 2021; 159: 85-92.
- 3) 臨床研究実施計画・研究概要公開システム. <https://jrct.niph.go.jp/latest-detail/jrct2031200120> (閲覧日: 2021-12-21)

名義社
各者にて
お申し込みの
名義



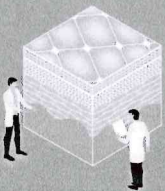
9784779226199



1923047060006

ISBN978-4-7792-2619-9
C3047 ¥6000E

定価 本体 6,000円(税別)



メテカルレビュー社

■ 本書目次立て ■

WHAT'S NEW in
基礎皮膚科学

WHAT'S NEW in
臨床皮膚科学

- 注目のトピックス
- 湿疹・皮膚炎、痒疹
- 蕁麻疹・かゆみ
- 乾癬・角化症
- 水疱症・膿疱症
- 白斑
- 薬剤性皮膚障害
- 瘻瘻・酒皸
- 感染症
- 付属器疾患
- 腫瘍・母斑
- 美容皮膚科
- 診断
- 治療

WHAT'S NEW in 皮膚科学

2022-2023

常深祐一郎 / 鶴田大輔 編



Dermatology Year Book 2022-2023

WHAT'S NEW in 皮膚科学 2022-2023

編集

常深祐一郎

埼玉医科大学皮膚科教授

鶴田大輔

大阪市立大学大学院医学研究科皮膚病態学教授

皮膚科学はこの2年でどう変わったのか
何が新しく、重要なのか？そのポイントは？

この1冊で、最新の
「皮膚科学の動向」
を読む！

皮膚科
Year Book
待望の最新版
2022-2023 年度版
完成！



メテカルレビュー社