



Drug repositioningによる COVID-19治療は可能か？

北里大学医学部膠原病感染内科学
山岡邦宏、和田達彦、奥 健治

本発表に関するCOI；なし

DRUG REPOSITIONING (DR)

DISCOVERY

Knowledge-based DR



Activity-based DR



In silico DR



Molecular docking



Transcriptional signatures



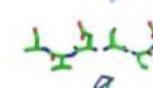
Network analysis



Data mining



Machine learning



Similarity analysis

VALIDATION

In silico analysis



Retrospective studies



Meta-analysis

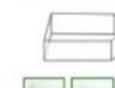


Molecular docking



Transcriptional signatures

In vitro analysis



Cell culture studies



Protein signatures



Knock-down gene signatures

In vivo analysis



Xenografts

Clinical trials



Preclinical



Phase 1



Phase 2



Phase 3



Phase 4



Drug repositioning in COVID-19

Remdesivir	VEKLURY iv	5日間38万円	Gilead Sciences K.K.	7-May-20 (Special Approval for Emergency)
Baricitinib	Olumiant 2 mg Olumiant 4 mg		Eli Lilly Japan K.K.	23-Apr-21
Casirivimab and Imdevimab	RONAPREVE	1回31万円	Chugai Pharmaceutical	19-Jul-21 5-Nov-21 (Special Approval for Emergency)
Sotrovimab	XEVUDY iv		GlaxoSmithKline K.K.	27-Sep-21 (Special Approval for Emergency)
Molnupiravir	LAGEVRIO		MSD K.K.	24-Dec-21 (Special Approval for Emergency)
Tocilizumab	Actemra iv		Chugai Pharmaceutical Co., Ltd.	21-Jan-22
Nirmatrelvir/Ritonavir	Paxlovid		Pfizer Japan Inc.	10-Feb-22 (Special Approval for Emergency)

Dexamethazone

Hydroxychloroquine

Ivermectin

COVID-19 Weekly Epidemiological Update (WHO) 2022年2月8日

新規死者数が多い上位3か国

西太平洋地域

国名	新規死者者数	人口10万人当たりの新規死者者数	前週との比較
ベトナム	714人	1.0人未満	25%減少
オーストラリア	528人	2.1人	7%減少
日本	528人	1.0人未満	121%増加

新規死者数が多い上位3か国

ヨーロッパ地域

国名	新規死者者数	人口10万人当たりの新規死者者数	前週との比較
ロシア	4,686人	3.2人	同程度
イタリア	2,628人	4.4人	同程度
フランス	1,867人	2.9人	同程度

新規死者数が多い上位3か国

東南アジア地域

国名	新規死者者数	人口10万人当たりの新規死者者数	前週との比較
インド	7,888人	1.0人未満	68%増加
インドネシア	251人	1.0人未満	202%増加
バングラデシュ	226人	1.0人未満	61%増加

新規死者数が多い上位3か国

アメリカ地域

国名	新規死者者数	人口10万人当たりの新規死者者数	前週との比較
アメリカ	14,090人	4.3人	15%減少
ブラジル	4,610人	2.2人	39%増加
メキシコ	2,910人	2.3人	48%増加

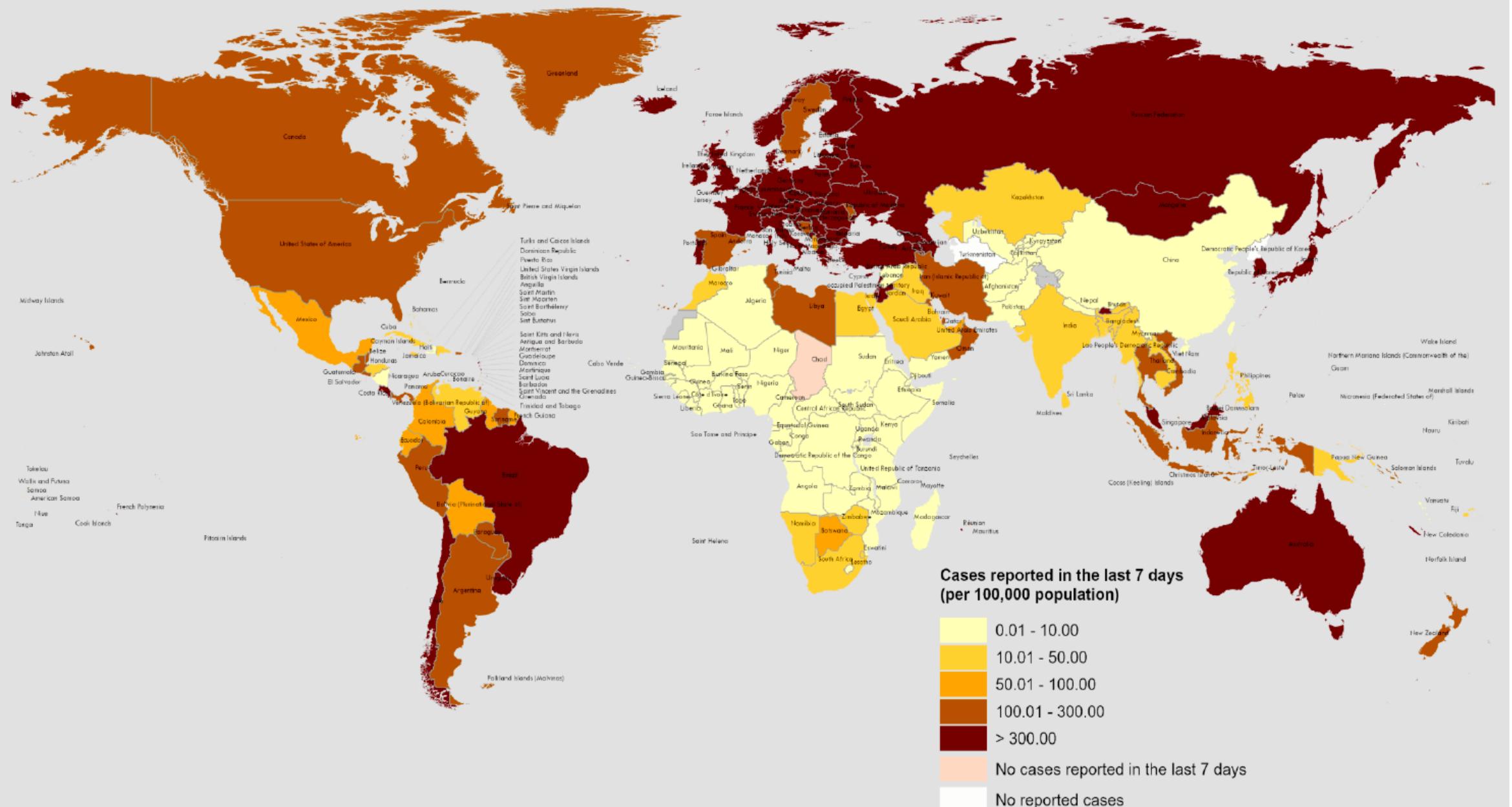
インフルエンザ

感染者数；推定約1000万人/年

死者数；2000年以降、214(2001年)～1818(2005年)人

超過死亡；約1万人

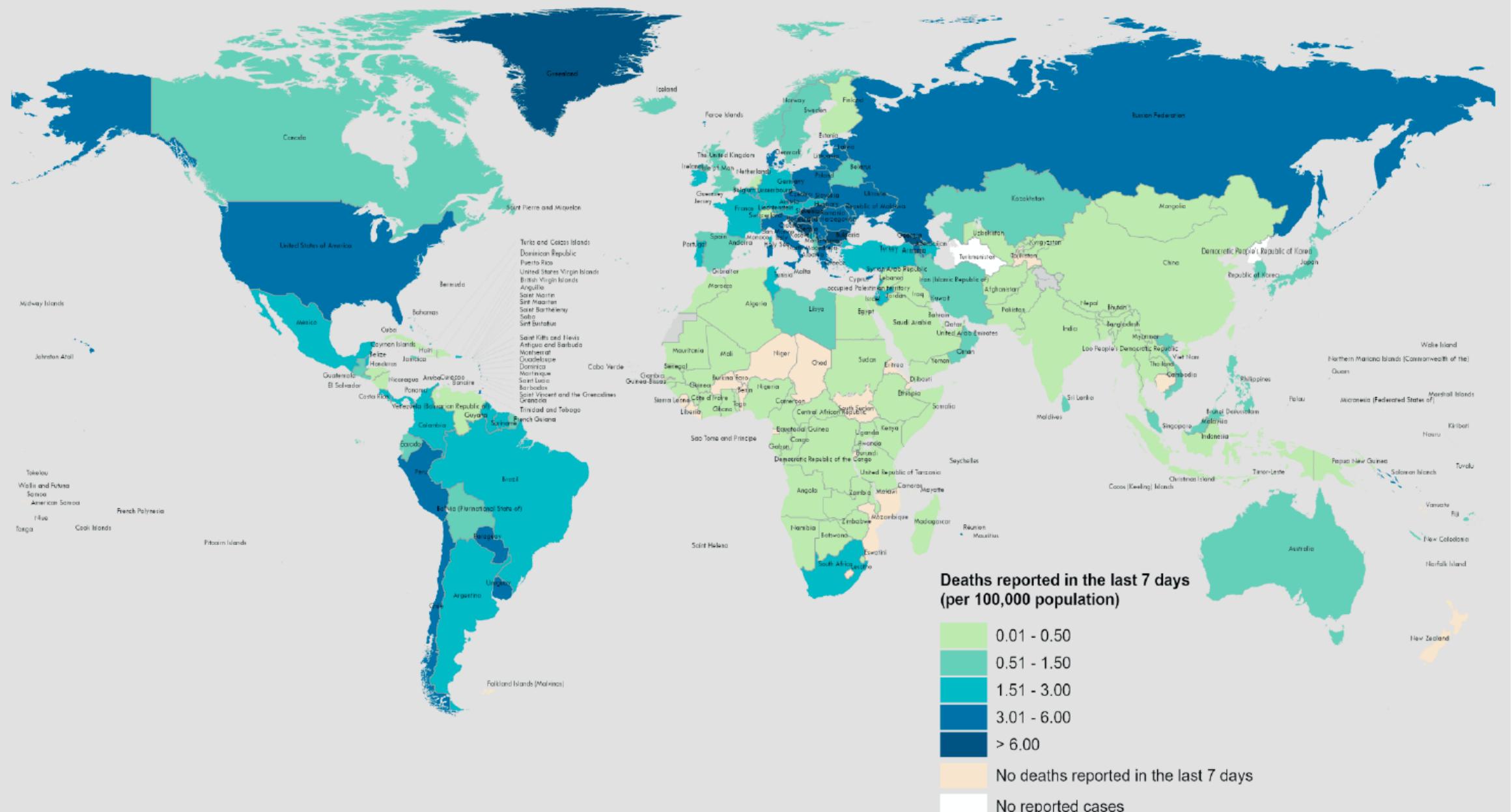
Figure 2. COVID-19 cases per 100 000 population reported by countries, territories and areas, 14-20 February 2022**



Data Source: World Health Organization,
United Nations Population Division
(population prospect 2020), EuroStat
Map Production: WHO Health Emergencies Programme

The designations employed and the presentation of the material in this publication do not imply the expression of any opinion whatsoever on the part of WHO concerning the legal status of any country, territory, city or area or of its authorities, or concerning the delimitation of its frontiers or boundaries. Dotted and dashed lines on maps represent approximate border lines for which there may not yet be full agreement. Data for Bonaire, Sint Eustatius and Saba have been disaggregated and displayed at the subnational level.

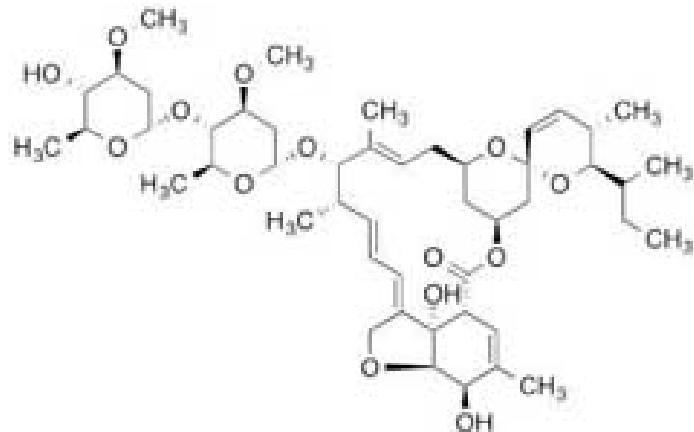
Figure 3. COVID-19 deaths per 100 000 population reported by countries, territories and areas, 14-20 February 2022**



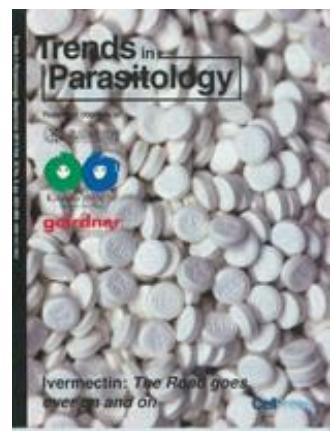
The designations employed and the presentation of the material in this publication do not imply the expression of any opinion whatsoever on the part of WHO concerning the legal status of any country, territory, city or area or of its authorities, or concerning the delimitation of its frontiers or boundaries. Dotted and dashed lines on maps represent approximate border lines for which there may not yet be full agreement. Data for Bonaire, Sint Eustatius and Saba have been disaggregated and displayed at the subnational level.

背景

イベルメクチン



学校法人北里研究所北里大学
特別栄誉教授 大村 智 博士



Safety of oral ivermectin during pregnancy: a systematic review and meta-analysis

Patricia Nicolas*, Marta F Maia*, Quique Bassat, Kevin C Kobylinski, Wuelton Monteiro, N Regina Rabinovich, Clara Menéndez, Azucena Bardají, Carlos Chaccour

Lancet Glob Health, 2020; 8(1): p. e92-e100.



Antiviral Research

Volume 159, November 2018, Pages 55-62



Ivermectin inhibits DNA polymerase UL42 of pseudorabies virus entrance into the nucleus and proliferation of the virus in *vitro* and *vivo*

Changjie Lv, Wenkai Liu, Bin Wang, Ruyi Dang, Li Qiu, Juan Ren, Chuanqi Yan, Zengqi Yang ♀, Xinglong Wang ♀

Antiviral Res, 2018; 159: p. 55-62.



Contents lists available at ScienceDirect

Antiviral Research

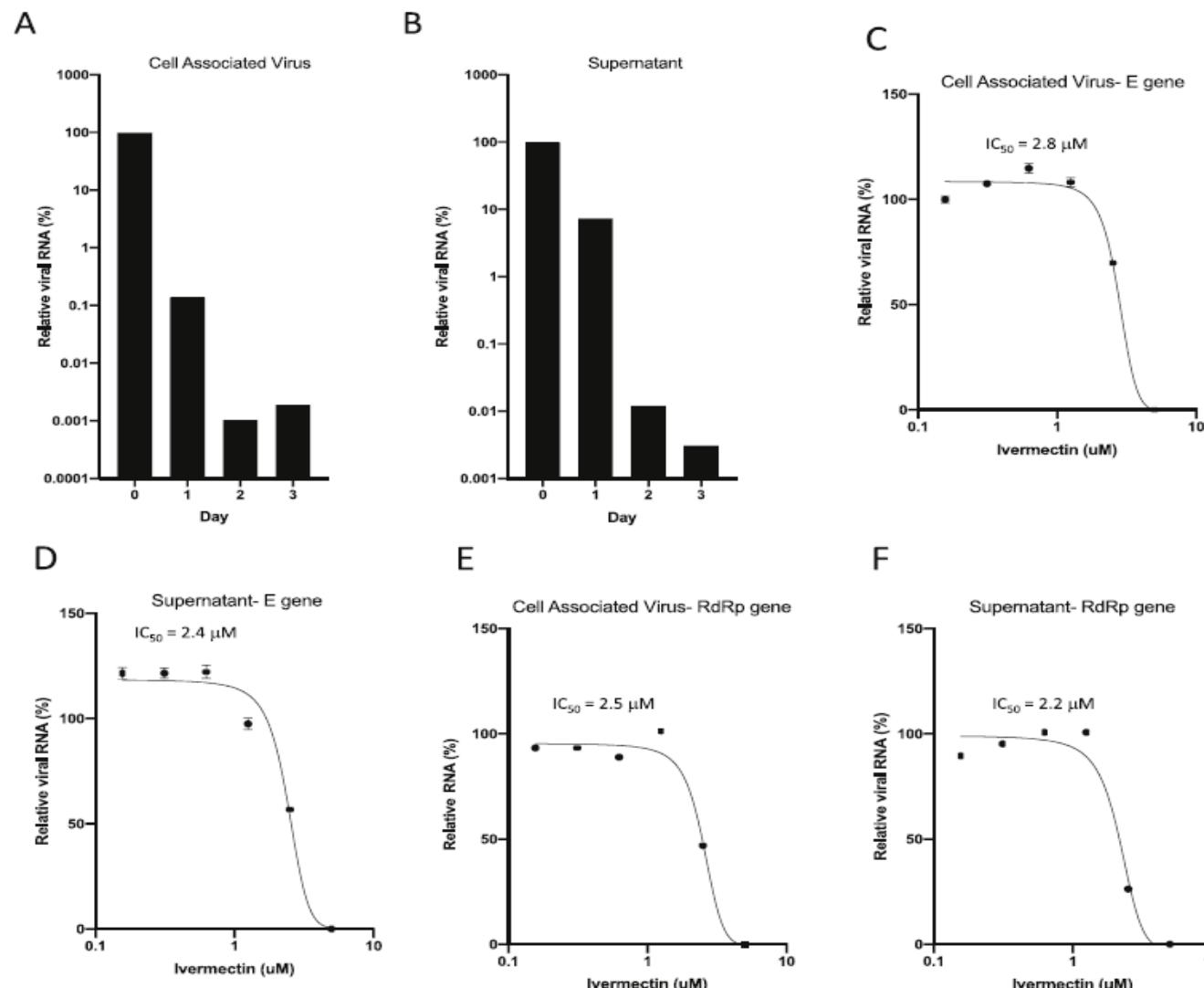
journal homepage: www.elsevier.com/locate/antiviral



The FDA-approved drug ivermectin inhibits the replication of SARS-CoV-2 *in vitro*

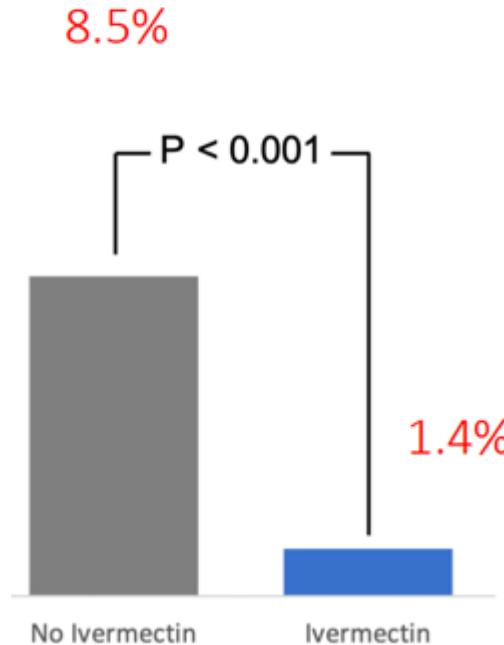


Leon Caly^a, Julian D. Druce^a, Mike G. Catton^a, David A. Jans^b, Kylie M. Wagstaff^{b,*}

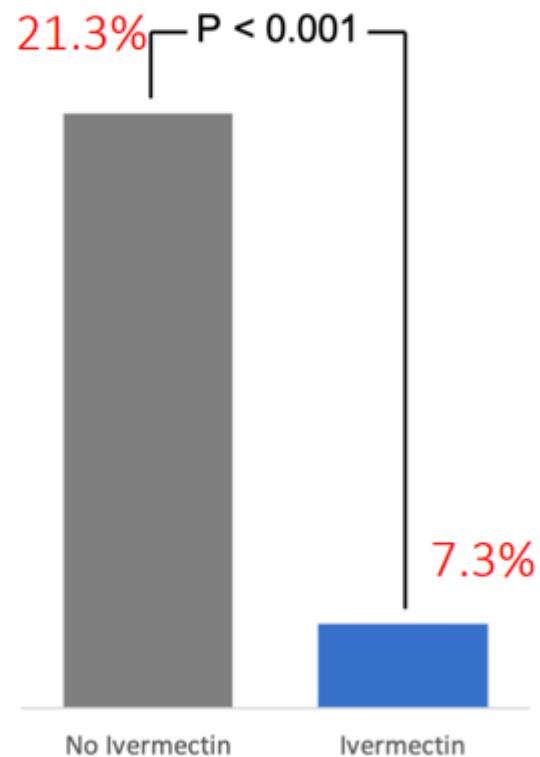


COVID-19 軽症患者に対するイベルメクチンの有効性および安全性を 検討する非盲検ランダム化並行群間医師主導治験 ~研究背景~

全体死亡率



挿管患者死亡率



疑問

- 救命可能であった患者背景?
?? 人種、年齢
- ?? 体重、BMI
- ?? リスク因子、複数因子保有者
- ?? 併用薬剤
- 日本での効果、副作用は?
- 日本人を救命できるのか?

データ補完とエビデンスレベルの高い治験を行うべき

背景

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

- 米国単施設COVID-19患者(N=280)
イベルメクチン $200 \mu\text{g}/\text{kg} \geq 1$ 回投与(N=173)vs. 通常治療(N=107)
- 重症例(N=75)
イベルメクチン投与(N=49)vs. 通常治療例(N=26)
→いずれもイベルメクチン投与で低死亡率

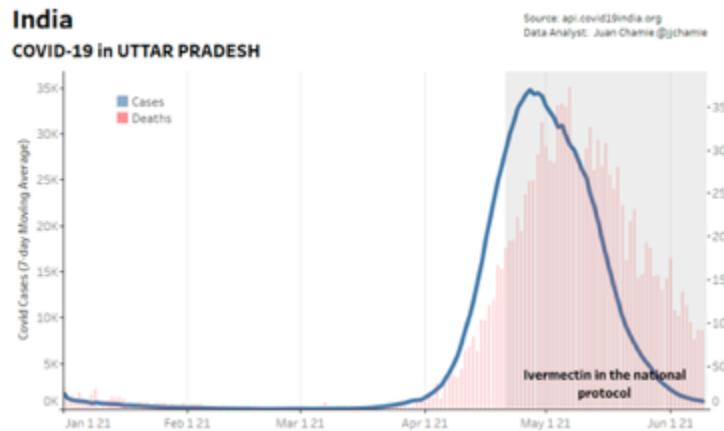
	Number/total number (%)				
	Total (n=280)	Control (n=107)	Ivermectin (n=173)	OR (CI)	P value
<u>Mortality</u>					
Total	53 (18.9)	27 (25.2)	26 (15.0)	0.52 (0.29 to 0.96)	.03
Severe	40/75 (53.3)	21/26 (80.7)	19/49 (38.8)	0.15 (0.05 to 0.47)	.001
Non-severe	13/205 (6.3)	6/81 (7.4)	7/124 (5.6)	0.75 (0.24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

Front Line COVID-19 Critical Care Alliance

Prevention & Treatment Protocols for COVID-19

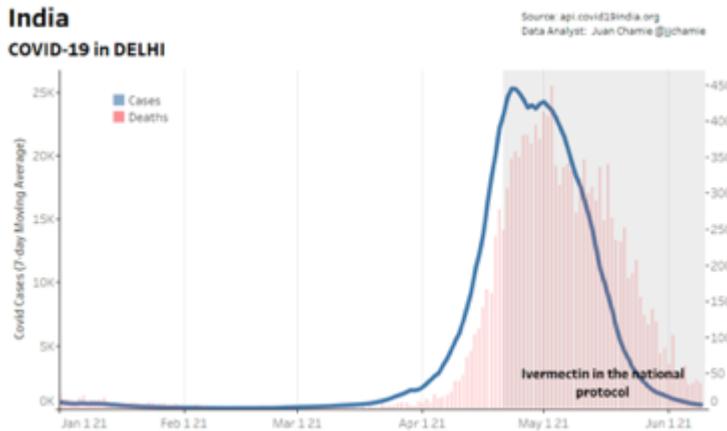
India

COVID-19 in UTTAR PRADESH



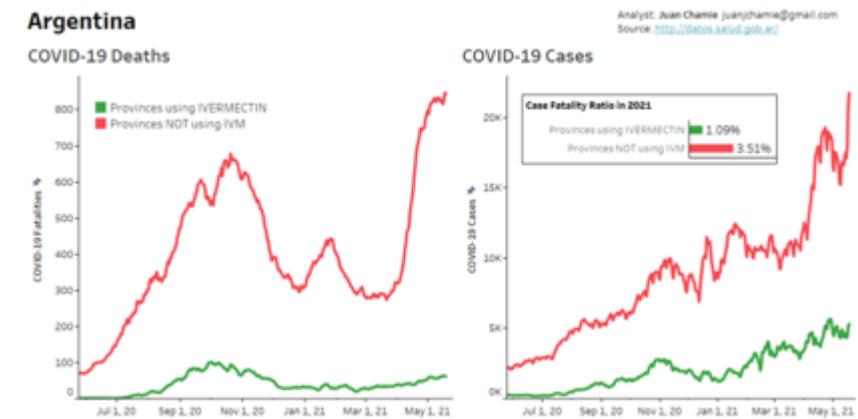
India

COVID-19 in DELHI

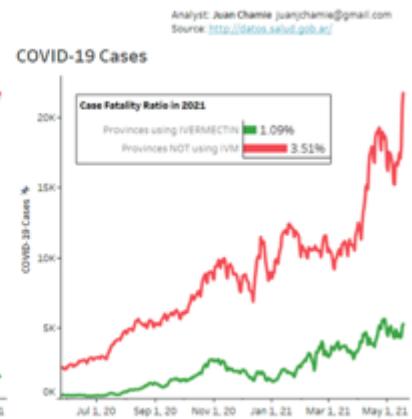


Argentina

COVID-19 Deaths

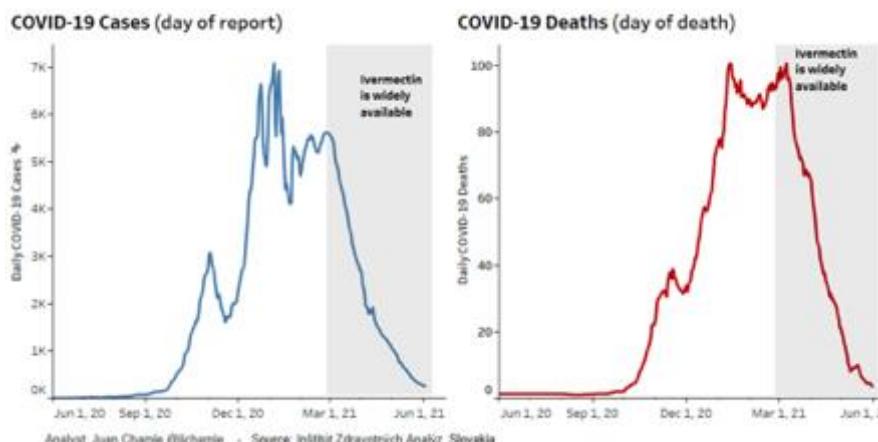


COVID-19 Cases



Slovakia

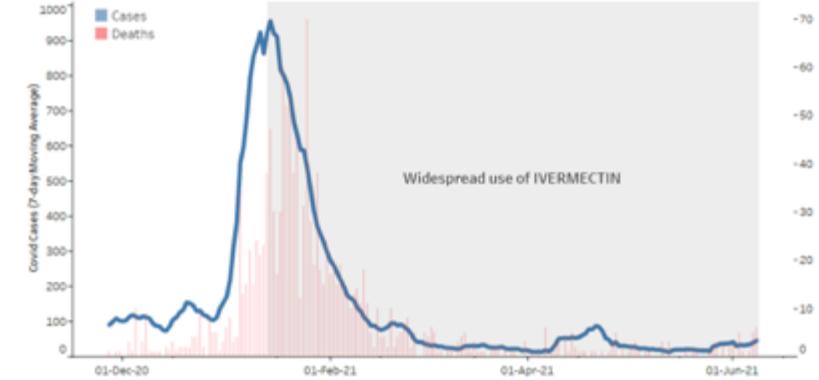
COVID-19 Cases (day of report)



COVID-19 Deaths (day of death)

ZIMBABWE

COVID-19



other countries with observational data; Peru, Mexico, Paraguay, Brazil

北里大学病院における医療提供体制

EICU : 救命救急・災害医療センター
 GICU : 麻酔科
 14W病棟 : 全診療科

北里研究所

北里大学病院
 EICU/GICU
 14W病棟



Googleマップより

旧北里大学東病院
 3W病棟

北里大学病院
 神奈川県
 相模原市
 相模原市病院協会

3W : COVID-19診療チーム



旧北里大学東病院
 看護寮

神奈川県
 相模原市



イベルメクチン適応外使用



Contents lists available at ScienceDirect

Antiviral Research

journal homepage: www.elsevier.com/locate/antiviral

The FDA-approved drug ivermectin inhibits the replication of SARS-CoV-2 *in vitro*



Leon Caly^a, Julian D. Druce^a, Mike G. Catton^a, David A. Jans^b, Kylie M. Wagstaff^{b,*}

^a Victorian Infectious Diseases Reference Laboratory, Royal Melbourne Hospital, At the Peter Doherty Institute for Infection and Immunity, Victoria, 3000, Australia

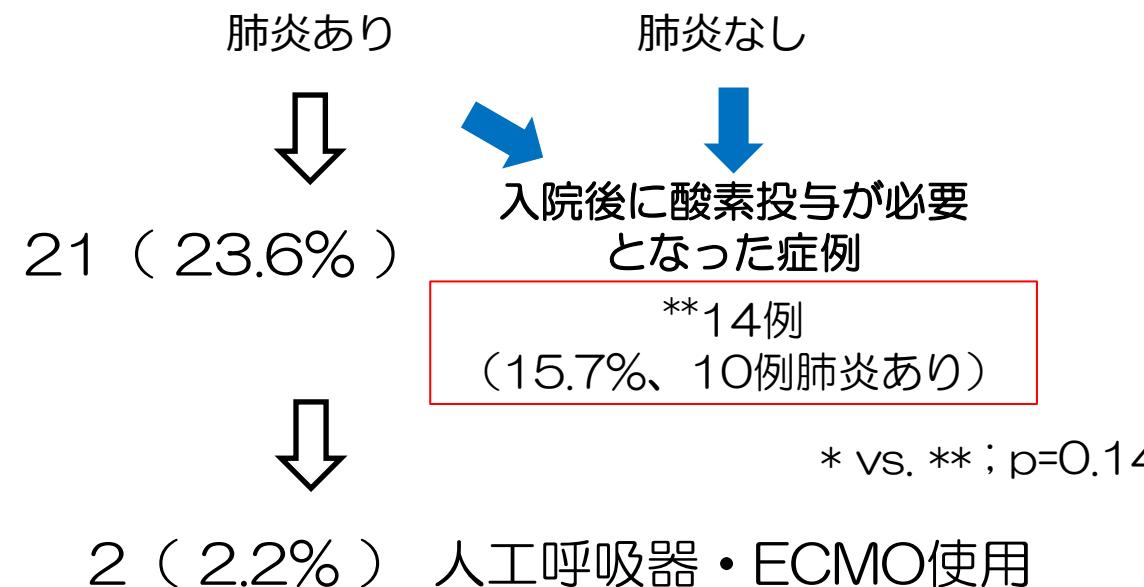
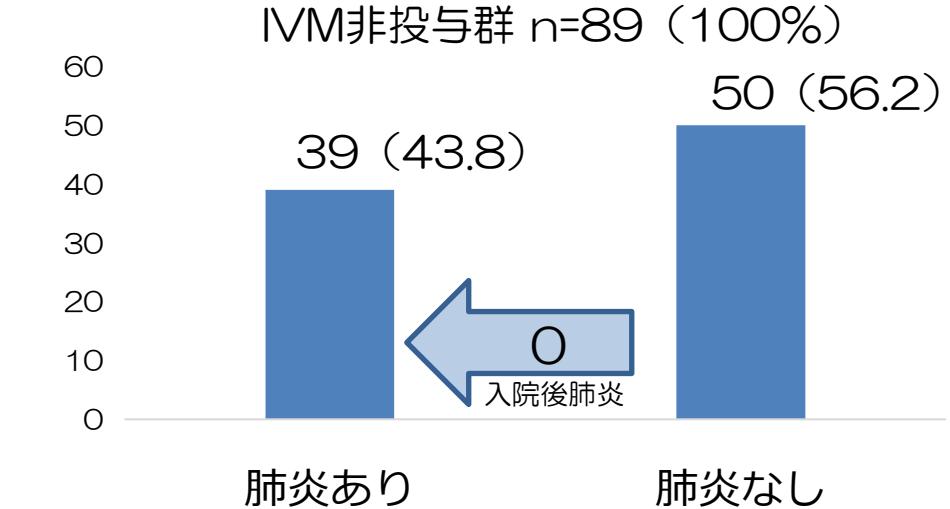
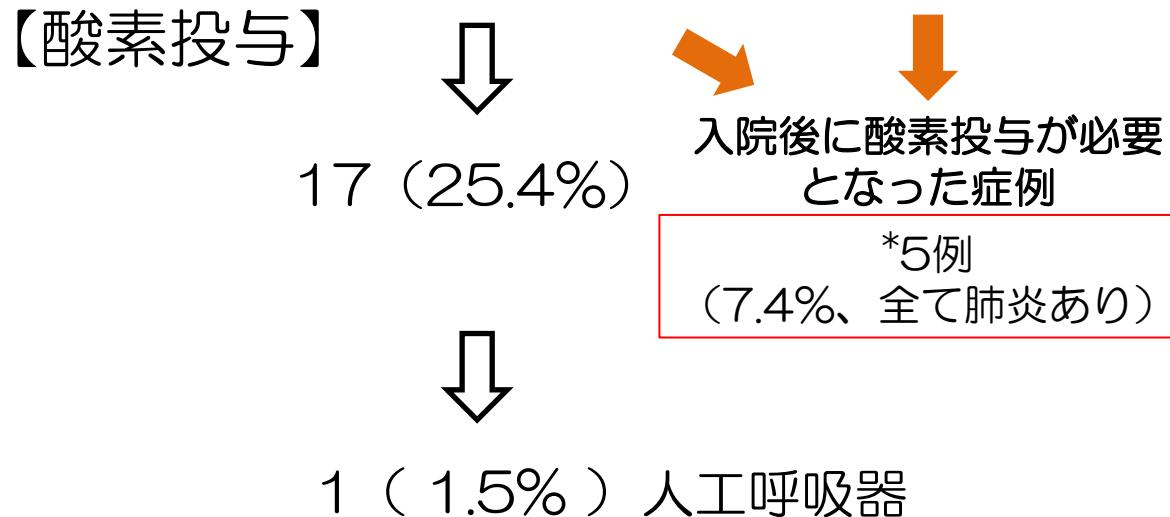
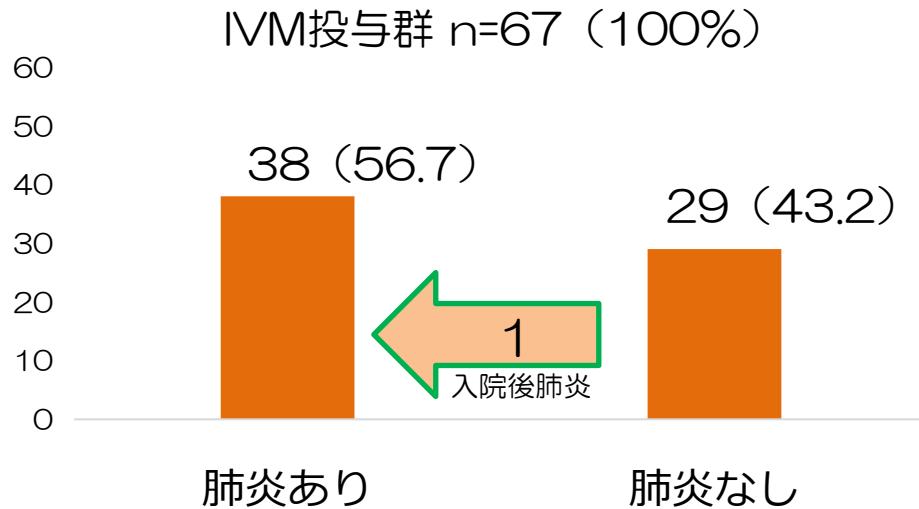
^b Biomedicine Discovery Institute, Monash University, Clayton, Vic, 3800, Australia

Accepted 29 March 2020, Available online 3 April 2020.

医療機関(県)	期間	COVID-19(例)	IVM投与(例)	IVM非投与(例)
北里大学病院 (神奈川)	2020年 4月~9月	90	54	36
北里メディカルセンター病院 (埼玉)	2020年 4月~11月	66	13	53
	計	156	67	89

患者背景とIVM投与の有無による酸素需要への影響

【入院時肺炎の有無】





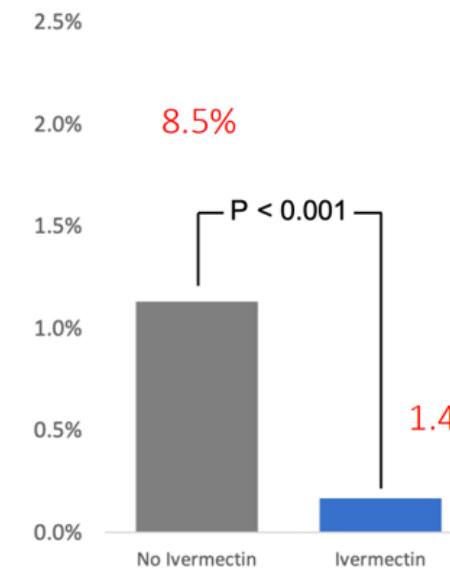
The Top Retractions of 2020

Retraction Watch | Dec 15, 2020

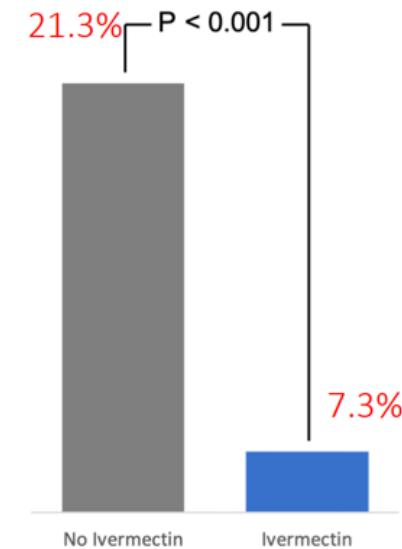
The *Retraction Watch* team takes a look at the most important publishing mistakes this year.

nature briefing

全体死亡率



插管患者死亡率



1 The most spectacular flameouts involved a pair of articles that appeared in two of the world's most prestigious medical journals. Both *The Lancet* and *The New England Journal of Medicine* were forced to remove articles that relied on data from a questionable firm called Surgisphere, which refused to share its results with coauthors and the editors involved. (*The Lancet* also retracted and replaced an editorial it had published that had cited the ill-fated paper.) Before it was discredited, the paper in *The Lancet* had tremendous influence, leading to the suspension of clinical trials on hydroxychloroquine. A third, influential Surgisphere study was taken down from the SSRN server at the request of a coauthor. The withdrawal of the preprint, which was about potential benefits of the antiparasitic drug ivermectin, received little fanfare, let alone a retraction notice.

グローバルな取り組み

➤ The Front Line COVID-19 Critical Care Alliance (FLCCC)

<https://covid19criticalcare.com/>

<https://covid19criticalcare.com/wp-content/uploads/2020/11/FLCCC-Ivermectin-in-the-prophylaxis-and-treatment-of-COVID-19.pdf>

➤ Real-Time meta analysis

<https://ivmmeta.com/>

➤ UNITAID: International ivermectin project team

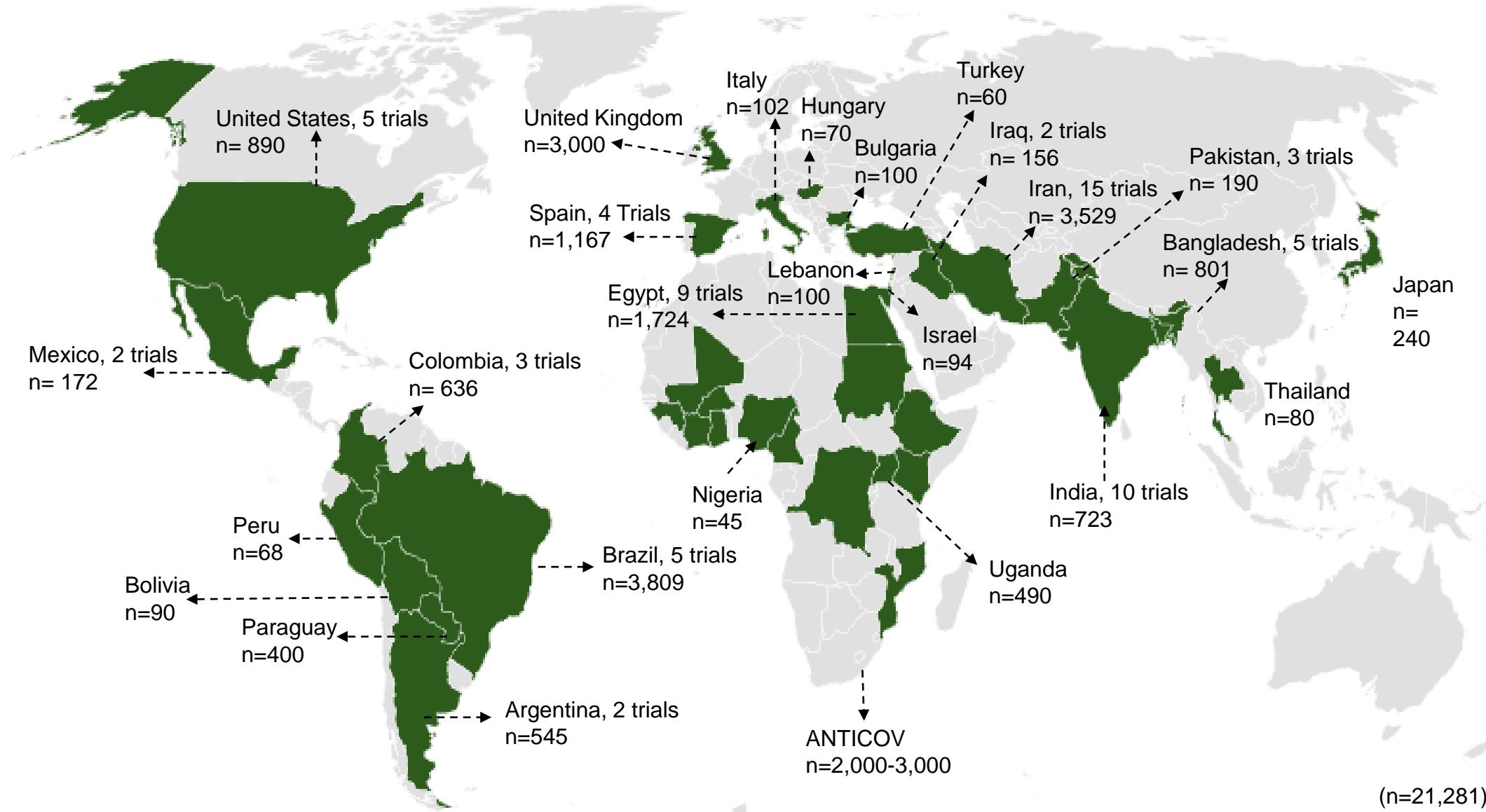
https://assets.researchsquare.com/files/rs-148845/v1_stamped.pdf

Dr Andrew Hill,

Department of Pharmacology,
University of Liverpool, UK



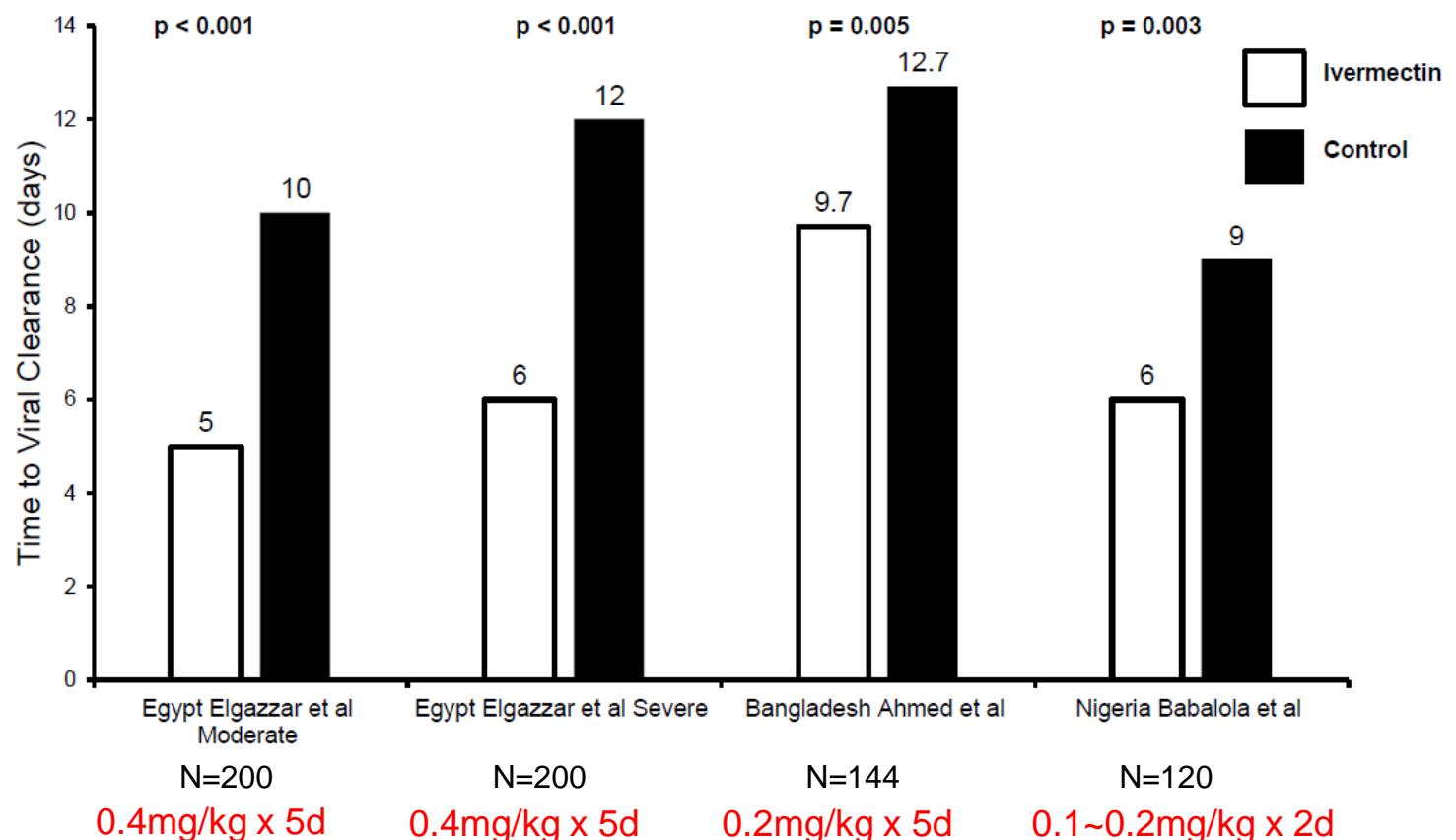
Planned, Recruited, and Completed 76 Ivermectin Trials



Meta-analysis of randomised trials of ivermectin to treat SARS-CoV-2 infection

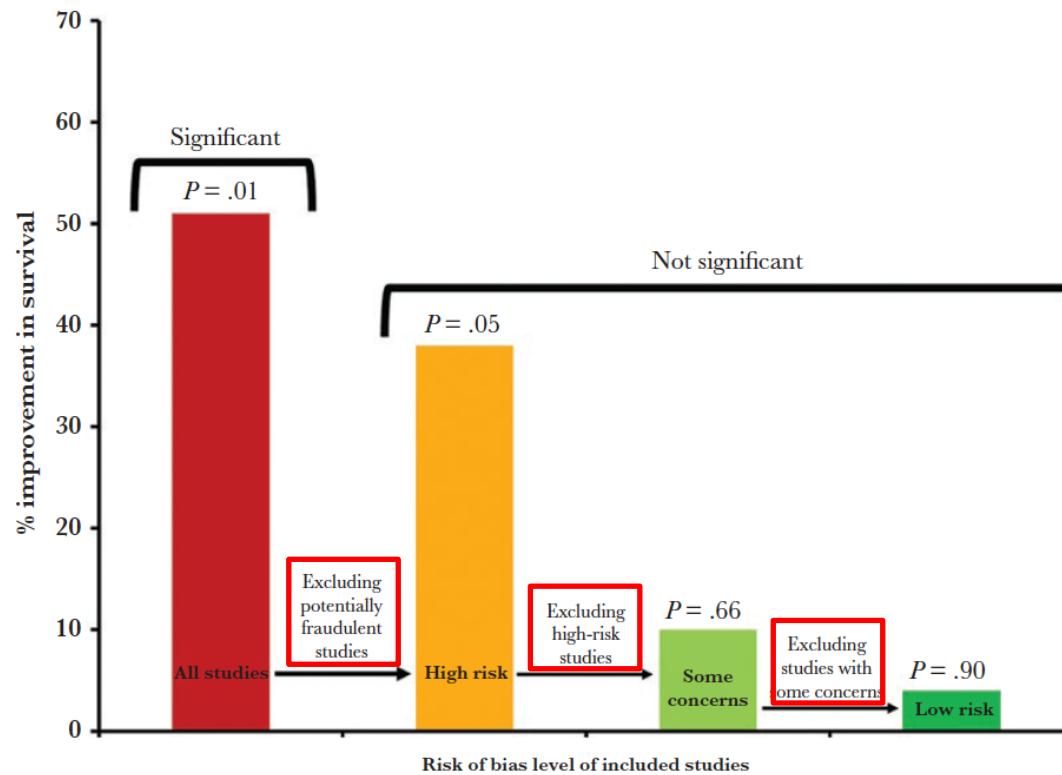
International Ivermectin Project Team

Figure 1: Effects of ivermectin on time to viral clearance

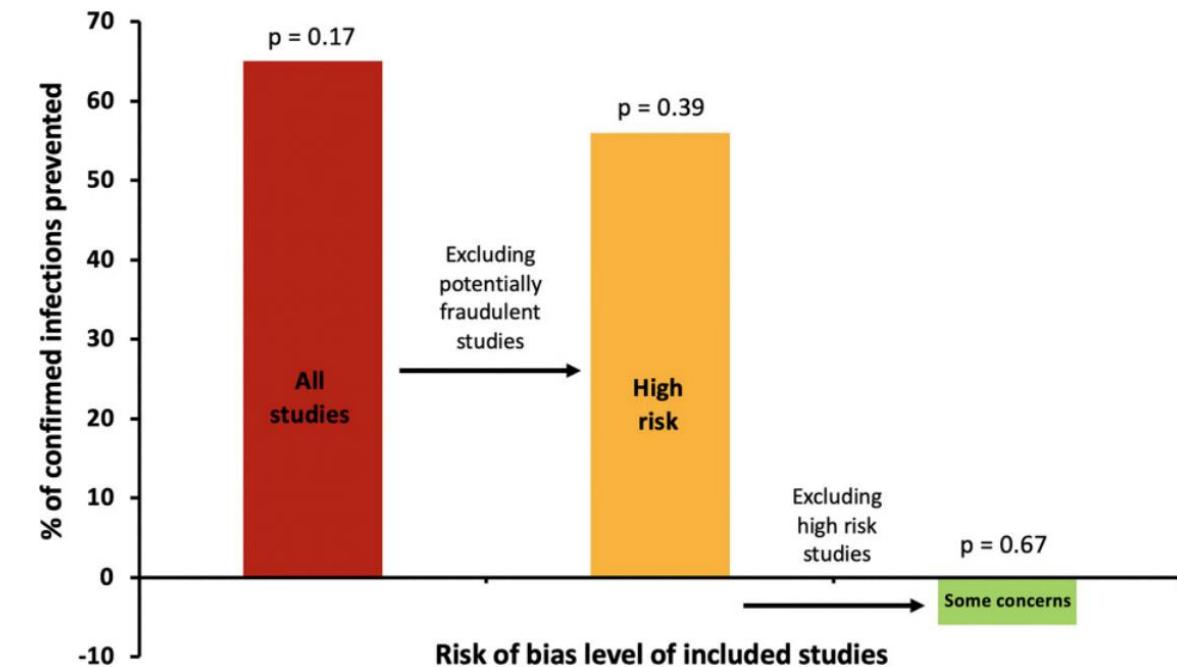


本邦承認(治験)
用量の2~10倍

Ivermectin for COVID-19: Addressing Potential Bias and Medical Fraud



Ivermectin for the prevention of COVID-19: addressing potential bias and medical fraud



Effect of Ivermectin on Time to Resolution of Symptoms Among Adults With Mild COVID-19

A Randomized Clinical Trial

JN JAMA Network®

QUESTION What is the effect of ivermectin on duration of symptoms in adults with mild COVID-19?

CONCLUSION This randomized trial found that the duration of symptoms was not significantly different for patients who received a 5-day course of ivermectin compared with placebo, findings that do not support the use of ivermectin for treating mild COVID-19.

POPULATION

231 Women
167 Men



Adult patients with mild COVID-19 and symptoms for 7 days or fewer

Median age **37 years**

LOCATIONS

1
Site in Cali,
Colombia



INTERVENTION



400 Patients randomized
398 Patients analyzed

Ivermectin

Oral ivermectin in solution
300 µg per kg of body weight per day for 5 days



200 Placebo

Placebo daily for 5 days

FINDINGS

Median time to symptom resolution

Ivermectin

10 days (IQR, 9-13)

Placebo

12 days (IQR, 9-13)

Day 0

Day 21

Day 0

Day 21

Absolute difference: **-2 days** (95% CI, -4 to 2)

Hazard ratio for resolution of symptoms:

1.07 (95% CI, 0.87 to 1.32)

© AMA

PRIMARY OUTCOME

Time to resolution of **symptoms** within a 21-day follow-up period

- 組入れ
7.15~11.30.'20
(N=476)
- 症状 ≤ 7日間
- 在宅者 (99%) は自己投薬
- 電話で情報収集 (投薬、副作用)

Efficacy of Ivermectin Treatment on Disease Progression Among Adults With Mild to Moderate COVID-19 and Comorbidities

The I-TECH Randomized Clinical Trial

- Oral IVM 0.4mg/kg x 5d + SoC vs SoC
- Open-label randomized trial
- Malaysia

Table 2. Outcomes in the Primary Analysis Population

Outcomes ^a	No. (%)		Absolute difference (95% CI)	Relative risk (95% CI)	P value
	Ivermectin	Control			
No.	241	249	NA	NA	NA
Primary outcome					
Progression to severe disease (WHO scale 5-9)	52 (21.6)	43 (17.3)	4.31 (-2.69 to 11.31) ^b	1.25 (0.87 to 1.80)	.25
Secondary outcomes					
Time of progression to severe disease, mean (SD), d	3.2 (2.4)	2.9 (1.8)	0.3 (-0.6 to 1.2) ^c	NA	.51
Patients who had mechanical ventilation	4 (1.7)	10 (4.0)	-2.36 (-5.28 to 0.57) ^b	0.41 (0.13 to 1.30)	.17
Patients admitted to ICU	6 (2.5)	8 (3.2)	-0.72 (-3.67 to 2.22) ^b	0.78 (0.27 to 2.20)	.79
All-cause in-hospital mortality	3 (1.2)	10 (4.0)	-2.77 (-5.58 to 0.04) ^b	0.31 (0.09 to 1.11)	.09
Length of stay, mean (SD), d	7.7 (4.4)	7.3 (4.3)	0.4 (-0.4 to 1.3) ^c	NA	.38
Clinical outcome at day 5					
No.	238 ^d	247 ^e	NA	NA	NA
Complete symptom resolution	122 (51.3)	131 (53.0)	-1.78 (-10.70 to 7.12) ^b	0.97 (0.82 to 1.15)	.72
Normal chest radiography ^f	61 (25.6)	61 (24.9)	0.73 (-7.02 to 8.48) ^b	1.03 (0.76 to 1.40)	.92



COVID-19へのIVM使用に関する各機関の見解

機関名	見解	情報更新日
世界保健機関 (WHO) Guideline Therapeutics and COVID-19: living guideline https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/340374/WHO-2019-nCoV-therapeutics-2021.1-eng.pdf	臨床試験以外に使用するべきではない。	2021/3/31
米国立保健研究所(NIH) COVID-19 Treatment Guidelines https://www.covid19treatmentguidelines.nih.gov/antiviral-therapy/ivermectin/	使用を推奨するための十分な情報はない。	2021/2/11
米食品医薬品局(FDA) Why You Should Not Use Ivermectin to Treat or Prevent COVID-19 https://www.fda.gov/consumers/consumer-updates/why-you-should-not-use-ivermectin-treat-or-prevent-covid-19	FDAは、イベルメクチンをCOVID-19の治療または予防に使用する薬剤として承認していない。	2021/12/10
米国感染症学会(IDSA) IDSA Guidelines on the Treatment and Management of Patients with COVID-19 https://www.idsociety.org/practice-guideline/covid-19-guideline-treatment-and-management/	臨床試験以外に使用するべきではない。	2021/8/10
欧州医薬品庁(EMA) EMA advises against use of ivermectin for the prevention or treatment of COVID-19 outside randomised clinical trials https://www.ema.europa.eu/en/news/ema-advises-against-use-ivermectin-prevention-treatment-covid-19-outside-randomised-clinical-trials	臨床試験以外に使用するべきではない。	2021/3/22

A placebo-controlled, randomized, double-blind study in COVID-19 patients with ivermectin; An inVESTigator iniTiATEd trial (CORVETTE)

主な選択基準

- 適格性検査前3日以内にPCR検査によりCOVID-19と診断され（無症候者を含む）。
- $\text{SpO}_2 \geq 95\%$

プラセボ対照ランダム化並行群間比較試験

イベルメクチン投与群：
イベルメクチン $200 \mu\text{g}/\text{kg}$ 単回経口投与

同意取得

ランダム化
1 : 1

割付調整因子；年齢、COPD、糖尿病、肺炎

目標症例数
240

主な除外基準

- 授乳中、妊婦、または妊娠している可能性のある婦人。
- 重篤な肝障害、腎障害を有する者。
- SJSなどの重篤な薬剤アレルギーの既往のある者。

プラセボ投与群：
プラセボ単回経口投与

主要評価項目
COVID-19 PCR検査 (SARS-CoV-2核酸検出) が陰性化するまでの期間

治験の説明
治験参加の意思
(同意)の確認

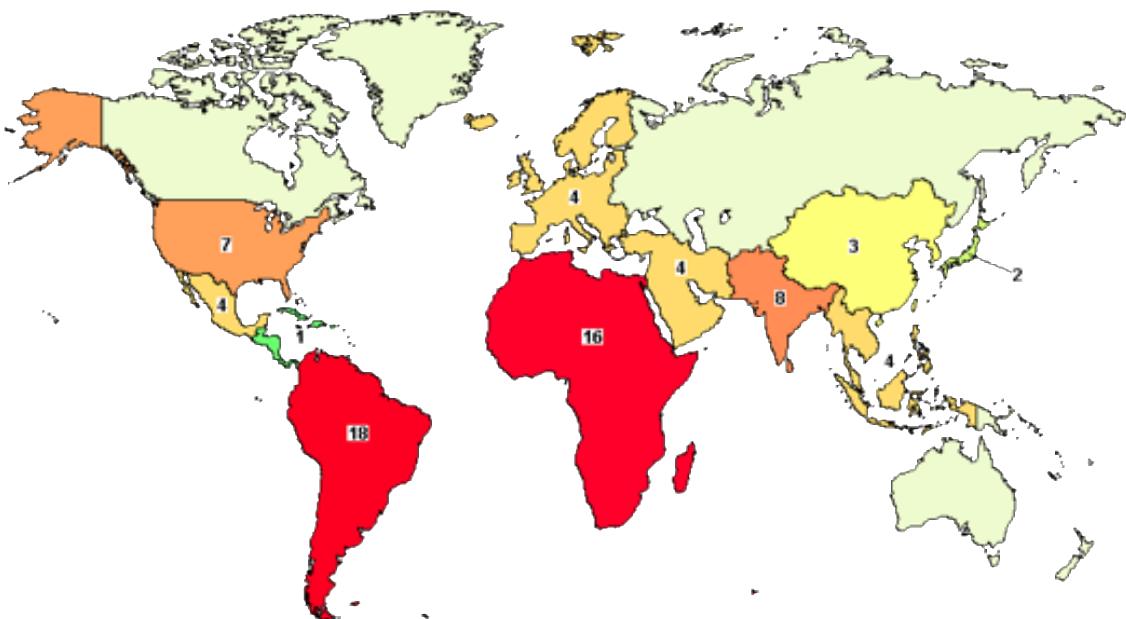
適格性検査
登録

Day1 Day3 Day5 Day7 Day9 Day11 Day13 Day15

レスキュー治療はいつでも可能

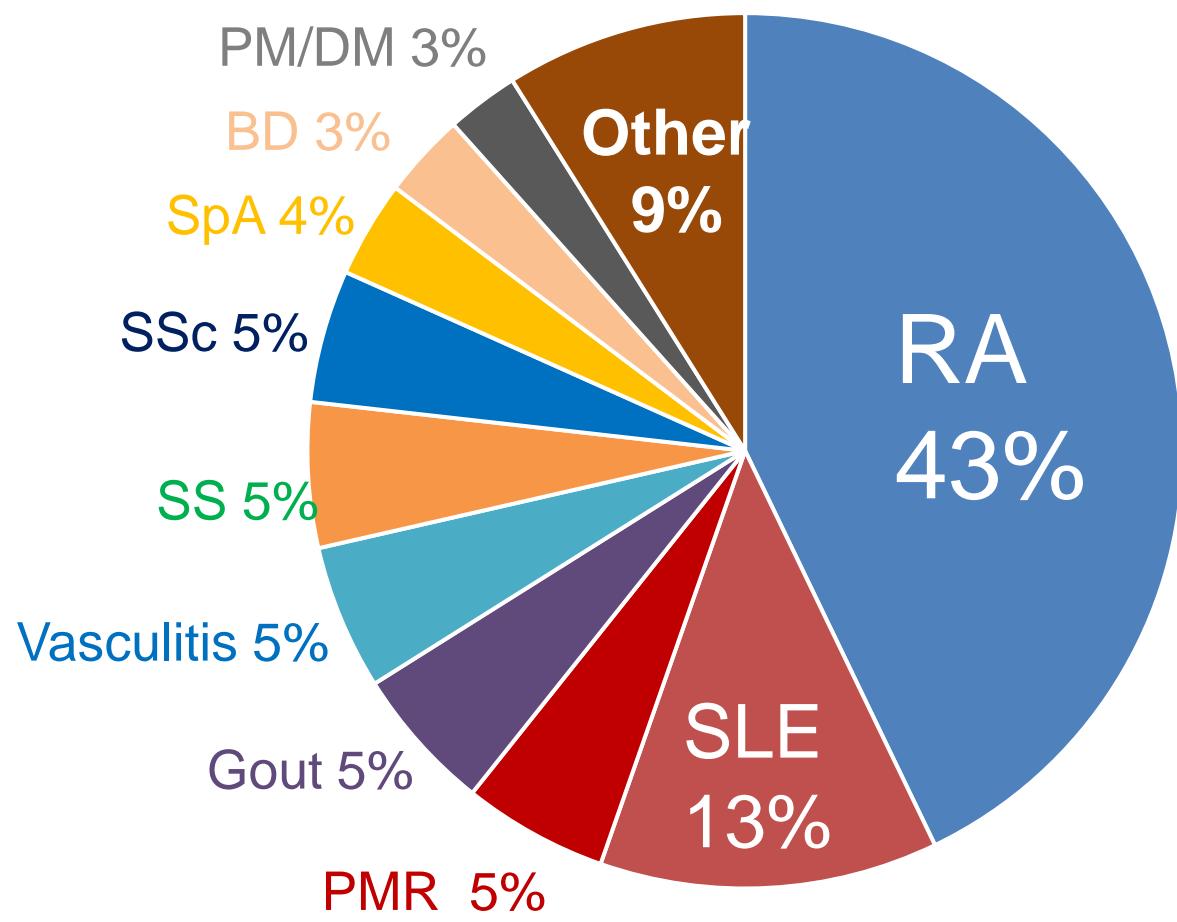
(フォローアップ, day45まで)

先進国におけるイベルメクチン臨床研究

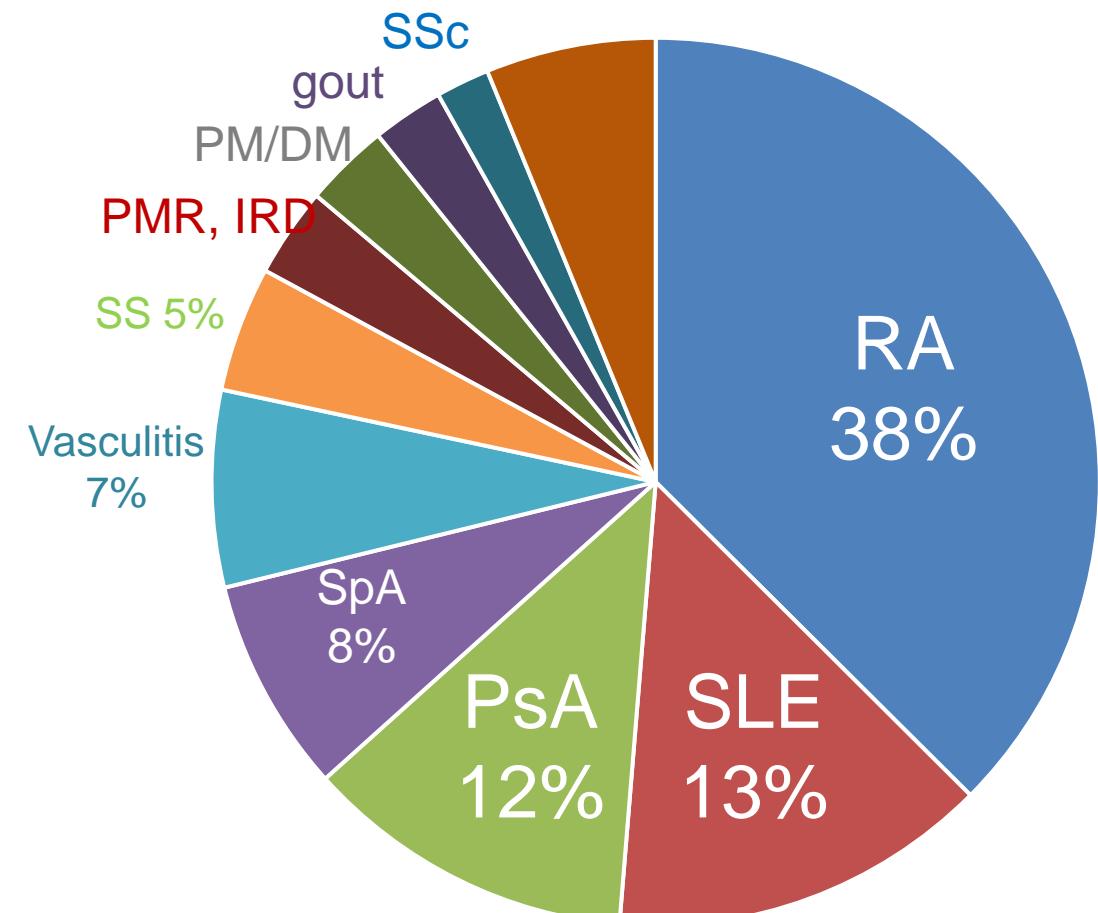


	Recruiting	15000	ACTIV-6: COVID-19 Study of Repurposed Medications	Placebo Ivermectin
	Recruiting	1160	Outpatient Treatment of SARS-CoV-2 With Ivermectin, Fluvoxamine, and Metformin (COVID-19)	Placebo Metformin Fluvoxamine
				t:
				t: Zinc
			Ivermectin Navarra-ISGlobal Trial	Placebo
	Recruiting	102	COVidIVERmectin: Ivermectin for Treatment of Covid-19	Ivermectin Placebo
	Recruiting	24	Exploratory Ph I Trial of the Active IMP in Healthy Volunteers in Relation to COVID-19	Ivermectin Placebo

日本リウマチ学会レジストリ

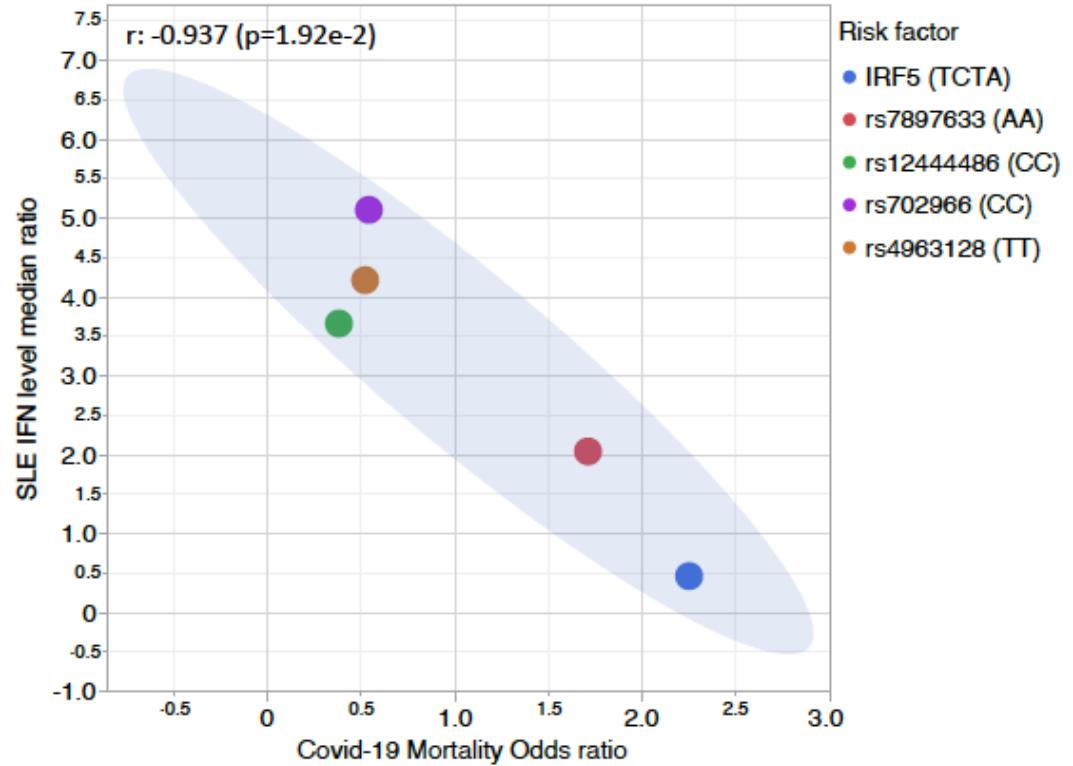


262例(日本人 256例)

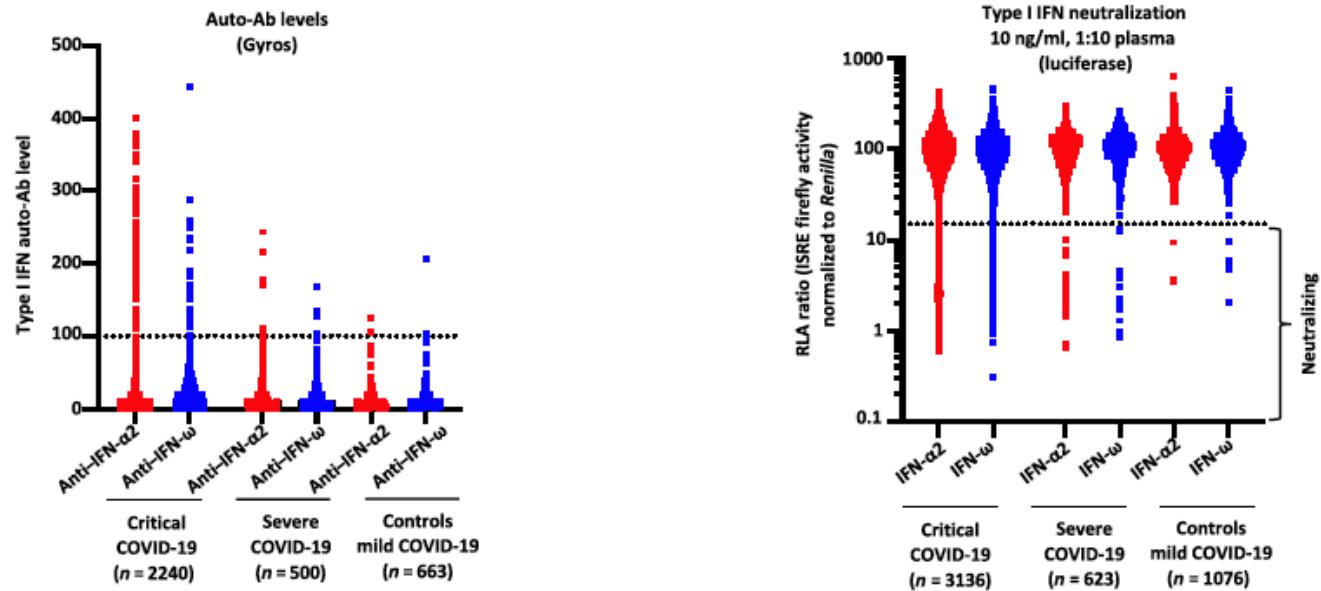


GRA 600例

Type I IFNとCOVID-19予後



抗IFN抗体と重症COVID-19



ワクチン抗体価測定

北里大学病院膠原病内科外来
2021年8月-12月に受診した膠原病患者216例

関節リウマチ	98
全身性エリテマトーデス	38
リウマチ性多発筋痛症	17
ANCA関連血管炎	
好酸球性肉芽種性血管炎	7
結節性肉芽種性血管炎	4
顕微鏡的多発血管炎	2
皮膚筋炎/多発筋炎	6
ベーチェット病	6
全身性強皮症	2
混合性結合組織病	2
結節性多発動脈炎	2
その他	32

まとめ

- ✓ 観察研究、(RCTメタ解析)からIVMのCOVID-19に対する有効性が示唆されている
- ✓ 先進国(本邦、欧米)の承認基準に耐えうる治験が重要
- ✓ 北里大学IVMオフラベル投与観察研究の限られた解析では有意な効果は見られていない
- ✓ 免疫抑制状態におけるリスク因子、バイオマーカーの探索が進行中
- ✓ 自己免疫疾患でのワクチンの原病に対する影響?

謝辞



北里大学病院

岩村正嗣
阿古潤也
七里眞義
猶木克彦

北里大学膠原病感染内科

奥 健治
田中住明
有沼良幸
和田達彦
東野俊洋
星山隆行

田中知樹
松枝 佑
下手公介
朝倉啓友
進藤理沙
宍戸瑛理

臨床試験センター

熊谷雄治

グローバル臨床研究支援センター

病院事務

CORVETTE試験協力施設

宇治徳洲会病院
北里大学メディカルセンター

北里大学北里研究所病院

湘南藤沢徳洲会病院

東京西徳洲会病院

荻窪病院

東京警察病院

舞鶴医療センター

聖路加国際病院

相模原共同病院

木沢記念病院

墨東病院

滋賀医科大学病院

成田赤十字病院



国立研究開発法人 日本医療研究開発機構

Japan Agency for Medical Research and Development

令和2年度 新興・再興感染症に対する革新的医薬品等開
発推進研究事業（2次公募）「新型コロナウイルス感染
症（COVID-19）に対する治療薬開発」