

ファビピラビル（国内未承認薬）

COVID-19 小児患者に対する治療薬としての位置付け： 15 歳以下の小児患者に対する使用の報告はなく、積極的には推奨されない。

本来の適応症： 新型又は再興型インフルエンザウイルス感染症（ただし、他の抗インフルエンザウイルス薬が無効又は効果不十分なものに限る）。小児等に対する投与経験はなく、小児等に対する安全性および有効性は未確認。

入手方法： ファビピラビルの薬剤提供に関しては、厚生労働科学研究費等において行われる観察研究の枠組みの中で行われていたが、2021 年 12 月 27 日にこの取り扱いは終了した¹⁾。

投与上の注意点：

- ・ 動物実験において、本剤は初期胚の致死及び催奇形性が確認されていることから、妊婦又は妊娠している可能性のある女性には投与しないこと。また妊娠出産年齢の女性、妊娠させる可能性のある男性への投与も慎重な検討が必要とされている。
- ・ ファビピラビル観察研究²⁾で報告された有害事象は頻度の高い順に、高尿酸血症・尿酸値上昇 2,628 人 (17.2%)、肝機能障害・肝逸脱酵素上昇 1,113 人 (7.3%)、皮疹等 115 人 (1.0%) などであった。
- ・ 以下の薬剤については、薬物相互作用の可能性があるので、ファビピラビルとの併用には注意して使用する：1) ピラジナミド、2) レパグリニド、3) テオフィリン、4) ファムシクロビル、5) スリンダク

小児への適応と用法・用量： 小児への適応はない。

機序： ファビピラビルは細胞内でリボシル三リン酸体（ファビピラビル RTP）に代謝され、ファビピラビル RTP が RNA ウイルスの複製に関与する RNA 依存性 RNA ポリメラーゼを選択的に阻害すると考えられている。そのことから、インフルエンザウイルス以外の RNA ウイルスにも効果を示す可能性がある⁶⁾。

in vitro 研究または動物実験の成績： Vero E6 細胞における SARS-CoV-2 に対する EC₅₀^{7) 8)} はレムデシビルの 0.77 μM に比べ、ファビピラビル 61.88 μM と高濃度を要することが知られている。しかし、ファビピラビルはエボラウイルスに対する EC₅₀ が 67 μM と類似した数値を示しながらも、マウスのエボラウイルス感染抑制に非常に有効であることから、SARS-CoV-2 に対する動物実験での検証が必要とされている⁷⁾。

海外での臨床報告：

- ・ 15 歳以下の小児を対象とした臨床研究はまだない。
- ・ ロシアで行われた RCT⁹⁾では、ファビピラビル投与群では投与 5 日目でウイルス消失率が 62.5%であり標準治療群と比較して有意差がみられた。また平熱になるまでの期間もファビピラビル群の方が早かった（中央値 2 日 vs 4 日）

- ・ インドで行われた軽症から中等症患者 150 例に実施されたオープンラベル RCT¹⁰⁾では、ファビピラビル群は標準治療群よりもウイルス排泄期間、臨床的治癒期間が有意に短縮した。
- ・ 中国で行われた非ランダム化試験は発症から 7 日以内の重症度の低い SARS-CoV-2 陽性者を対象としており、対照と比べファビピラビルによるウイルスの速い消失と肺炎像の改善が確認されている¹¹⁾。エボラウイルス病で設定された用量^{3) 4)}に比べ、これらの研究における投与量は遥かに少ない。
- ・ サウジアラビアで行われたオープンラベル RCT¹²⁾では、ファビピラビルとヒドロキシクロロキン併用は、中等症から重症 SARS-CoV-2 感染症に有効ではなかった。

国内での臨床報告：

- ・ 15 歳以下の小児を対象とした臨床研究はまだない。
- ・ 藤田医科大学が中心となって行われた無症状・軽症患者における多施設無作為化オープンラベル試験では¹³⁾、有意差は認めないものの投与群で早期の PCR 陰性化、解熱傾向がみられている。
- ・ ファビピラビルをナファモスタットと併用した重症 11 例のケースシリーズ研究では¹⁴⁾、11 人中 10 名 (91%) が救命されている。
- ・ 肺炎を発症し入院治療を必要とした 20 歳以上の 69 人 (症状発現後 12 日以内で、低酸素血症を認めて酸素投与の適用がある者) を対象とした多施設非盲検シングルアーム第 II 相試験では¹⁵⁾、治療開始から 14 日以内に気管内挿管の基準を満たした患者 (MVCTI-14) の割合は 29.2% であり、更なる評価が必要とされた。
- ・ 発熱から 10 日以内の呼吸不全のない肺炎患者 156 名を対象としたプラセボ対照単盲検 RCT では¹⁶⁾、主要評価項目 (解熱、酸素飽和度、胸部画像改善、PCR 陰性化の複合アウトカム) の達成がファビピラビル群で 11.9 日、プラセボ群で 14.7 日であった。

主な臨床研究の紹介：

(1) 著者：Ivashchenko AA, et al.⁹⁾

国・地域：ロシア

雑誌名：Clin Infect Dis

研究デザイン：オープンラベル・ランダム化多施設臨床試験 (第 II/III 相試験)

研究対象：PCR 法で検査診断された 18 歳以上の中等症 COVID-19 肺炎入院患者 60 人

治療介入：①1 日目に AVIFAVIR (ファビピラビル：FPV) 1600 mg 1 日 2 回、続いて 2～14 日目に 600 mg 1 日 2 回 (1600/600 mg) 群、②1 日目に FPV 1800 mg 1 日 2 回、続いて 2～14 日目に 800 mg 1 日 2 回 (1800/800 mg) 群、③ロシアの COVID-19 治療ガイドラインに従った標準治療群 (SOC)：ヒドロキシクロロキンまたはクロロキン (75%)、ロピナビル/リトナビル (5%)、特異的治療なし (20%) を 1:1:1 の比率で無作為化。

結果：FPV 投与群では 25/40 (62.5%) で 4 日以内にウイルスのクリアランスが認め

られたが、SOC 群では 6/20 (30.0%) で有意差あり (P=0.018)。体温正常化 (<37°C) までの日数の中央値は、FPV 投与群で 2 日 (IQR 1-3)、SOC 群で 4 日 (IQR 1-8) と FPV 投与群で有意に短い (P=0.007)。胸部 CT 所見の改善には両群で有意差なし (p=0.283)。FPV 投与群では、下痢、悪心、嘔吐、胸痛、肝逸脱酵素の上昇等の副作用が 7/40 (17.5%) に認められ、2/40 (5.0%) は治験薬の早期中止。FPV 投与群の 2 人が ICU で人工呼吸管理後に死亡。

コメント：2020 年 5 月、ロシア保健省は RNA ポリメラーゼ阻害剤 AVIFAVIR (ファビピラビル) を COVID-19 患者の治療に迅速販売承認。

(2) 著者：Udwadia ZF, et al.¹⁰⁾

国・地域：インド

雑誌名：International Journal of Infectious Diseases

研究デザイン：オープンラベル・ランダム化多施設比較試験 (第Ⅲ相試験)

研究対象：18-75 歳。軽症から中等症の COVID-19 150 例をエントリーしてファビピラビル+標準的治療群 (FPV) と標準的治療群 (STD) に 1:1 に割り付け。

治療介入：ファビピラビル (FPV) を 1 日目に 1800mg 1 日 2 回、2~14 日目に 800mg 1 日 2 回。

結果：ウイルス排泄平均期間が FPV 群 (75 人) で 5 日、STD 群 (75 人) で 7 日と短縮したが有意差なし (P=0.129)。臨床的治癒までの平均期間は、FPV 群で 3 日、STD 群で 5 日と FPV 群で有意に短縮している (P=0.03)。副反応は FPV 群で 36%、STD 群で 8% 認めた。

コメント：ファビピラビルは、軽症から中等症の COVID-19 に有効かも知れない。

(3) 著者：Cai Q, et al.¹¹⁾

国・地域：中国・深圳

雑誌名：Engineering (Beijing)

研究デザイン：オープンラベル非ランダム化比較試験 (単施設)

研究対象：16~75 歳。発症から 7 日以内。除外基準：臨床的に重篤 (次の基準のいずれかを満たす：安静時呼吸数 >30/分、酸素飽和度 <93%、oxygenation index <300 mmHg、呼吸不全、ショック、ICU 管理を要とする他臓器の機能不全)、エンドステージの慢性肝・腎疾患、妊娠または授乳中の女性など。

治療介入：ファビピラビル (FPV) を 1 日目に 1600mg 1 日 2 回、2~14 日目に 600mg 1 日 2 回、対照としてロピナビル (LPV) 400mg またはリトナビル (RTV) 100 mg を 1 日 2 回内服。いずれも SARS-CoV-2 のウイルス消失 (24 時間間隔で 2 回連続して qPCR 陰性) が確認されるまでまたは 14 日間。いずれも IFN- α 1b 60 μ g 1 日 2 回吸入を併用。全員に標準的治療。

治療開始時期：発症から 7 日以内。

結果：FPV 群 (35 人) と LPV/RTV 群 (45 人) で胸部 CT、ウイルスのクリアランス、

薬物安全性を比較。ウイルス消失までの時間（中央値（四分位範囲、IQR））は LPV/RTV 群 11（8-13）日に対し FPV 群 4（2.5-9）日と有意に短縮（ $P < 0.001$ ）。FPV 群対 LPV/RTV 群の胸部 CT の改善率は、4、9 日目で差はなかったが、14 日目で 91.43%対 62.22%と有意差あり（ $P = 0.004$ ）。多変量 Cox 回帰でも FPV が独立してより速いウイルス消失と関連していること示された。FPV 群では LPV/RTV 群よりも副作用が少なかった。FPV は、疾患の進行とウイルスの消失に関して、COVID-19 に対して有意に優れた治療効果が示された。

コメント：LPV/RTV との比較試験。臨床評価方法は CT（4、9、14 日目）の改善、不変、悪化のみであること。

(4) 著者：Bosaeed M, et al.¹²⁾

国・地域：サウジアラビア

雑誌名：Infect Dis Ther

研究デザイン：無作為化オープンラベル試験（9 施設）

研究対象：2020 年 5 月から 2021 年 1 月の間に 18 歳以上中等症から重症 SARS-CoV-2 陽性者 254 人。基礎疾患は糖尿病 42.1%、高血圧 40.9%。

治療介入：通常治療群 129 人、通常治療に加えてファビピラビル（FPV）とヒドロキシクロロキン併用群 125 人。FPV 1 日目に 3600mg、2～14 日目に 1600mg を 14 日間経口投与、ヒドロキシクロロキン 1 日目に 800mg、2～14 日目に 400mg を 14 日間経口投与。

結果：年齢 52±13 歳、男性 142 人（49.5%）。6 人（2.3%）人工呼吸器装着、229 人（90.1%）は酸素投与。臨床的改善時間にも、28 日目の死亡率（通常治療群 10.3%、併用群 7.6%、 $p = 0.45$ ）にも両群に有意差はなかった。

コメント：ファビピラビル（FPV）とヒドロキシクロロキン併用は、中等症から重症 SARS-CoV-2 感染症に有効ではなかった。

(5) 著者：Doi Y, et al.¹³⁾

国・地域：日本

雑誌名：Antimicrobial Agents and Chemotherapy

研究デザイン：無作為化オープンラベル試験（25 施設）

研究対象：16 歳以上。無症状・軽症の入院患者。除外基準：重度肝障害、透析管理、意識障害、妊婦、避妊への非同意、免疫抑制状態など。

治療介入：ファビピラビル（FPV）を 1 日目に 1800mg 1 日 2 回、2～14 日目に 800mg 1 日 2 回。

結果：89 人が参加し、試験参加 1 日目の内服開始群（通常投与群：36 人）と試験参加 6 日目の内服開始群（遅延投与群：33 人）で比較を行った。参加 6 日目までの PCR 陰性化率は通常投与群で 66.7%、遅延投与群で 56.1%（aHR 1.42; 95%CI 0.76-2.62、 $P = 0.27$ ）、発熱患者の試験参加 1 日目から解熱までの時間は通常投

与群で2.1日、遅延投与群で3.2日 (aHR 1.88; 95%CI 0.81-4.35、P=0.14)
と有意差は認められなかったが、早期のPCR陰性化、解熱傾向が認められた。
コメント：有効性については、多数例での検討も今後の選択肢である。

(6) 著者：Doi K, et al.¹⁴⁾

国・地域：日本・東京

雑誌名：Critical Care

研究デザイン：ケースシリーズ研究（単施設）

研究対象：肺炎を発症し集中治療室での治療を必要とした SARS-CoV-2 陽性者 11 人。

基礎疾患は高血圧（4人）、糖尿病（3人）、COPDと癌（各1例）。

治療介入：ファビピラビル（FPV）を1日目に3600mg、2～14日目に1600mgを14日間、ナファモスタット 0.2mg/kg/hr を点滴静注。

結果：年齢68歳（中央値60-69歳）、男性10人（91%）。11人中、3人はECMOとなり、10人が救命された。

コメント：今回の致死率（9%）は海外の報告（30～50%）に比べて低く、併用療法の有効性に対する臨床研究の必要性を示唆する結果であった。

(7) 著者：Shindo Y, et al.¹⁵⁾

国・地域：日本

雑誌名：Infect Dis Ther

研究デザイン：多施設非盲検シングルアーム第II相試験

研究対象：2020年7月1日～9月12日に、肺炎を発症し入院治療を必要とした20歳以上の者で、SARS-CoV-2のPCR検査または抗原検査で陽性であった69人。症状発現後12日以内で、低酸素血症を認めて酸素投与の適用がある者（次のいずれか1つを満たす場合：室内気でSpO₂≤93%；PaO₂<60mmHgまたはFiO₂<300；肺泡気動脈血酸素分圧較差≥40）。除外基準：(1)既に気管内挿管、気管切開、昇圧剤、全身性コルチコステロイド、生物学的製剤を含む免疫抑制剤を使用している者；(2)抗SARS-CoV-2剤（例、レムデシビル、ファビピラビル）の投与；(3)ファビピラビルまたはコルチコステロイドの使用に対する禁忌。

治療介入：ファビピラビルとメチルプレドニゾロンの併用療法：ファビピラビル1,800mg×2回経口投与1日、その後：800mg×2回/日、10～14日間経口投与。メチルプレドニゾロン1mg/IBW/日を1日2回（12時間ごと）5日間静脈内投与、その後は必要に応じて0.5mg/IBW/日を1日2回6～10日投与。

結果：治療開始から14日以内に気管内挿管の基準を満たした患者（MVCTI-14）の割合は29.2%（90%信頼区間20.1-39.9、p=0.200）。人工呼吸（MV）を必要とした患者または30日以内に死亡した患者の割合は26.2%。30日以内の死亡割合は4.9%。MVCTI-14の最も重要な危険因子は喫煙歴（オッズ比4.1、95%信頼区間1.2-14.2）。グレード3～4の治療関連有害事象は高血糖で、21.7%で観察。

コメント：MVCTI-14の割合は良好な結果に達しなかった。MV または 30 日以内の死亡割合はデキサメタゾンの有効性を示した。さらなる評価が必要である。

(8) 著者：Shinkai M, et al.¹⁶⁾

国・地域：日本

雑誌名：Infect Dis Ther

研究デザイン：プラセボ対照単盲検 RCT（第Ⅲ相試験）

研究対象：発熱から 10 日以内の呼吸不全のない肺炎（中等症 I）を発症した SARS-CoV-2 陽性者 156 名

治療介入：ファビピラビル（FPV）を 1 日目に 3600mg、2～14 日目に 1600mg を 14 日間

結果：ファビピラビル群（81 名）、プラセボ群（33 名）での比較を行った。主要評価項目（解熱、酸素飽和度、胸部画像改善、PCR 陰性化の複合アウトカム）の達成がファビピラビル群で 11.9 日、プラセボ群で 14.7 日であった（ $P=0.0136$ ）。また、この差は発症早期の患者でより強く見られた。

コメント：今回の結果は、ファビピラビルが中等症 COVID-19 肺炎の治療薬の 1 つになりうることを示唆された。

文献：

- 1) 日本感染症学会「COVID-19 に対する薬物治療の考え方（第 13 版）」（2022 年 2 月 10 日公開）
(https://www.kansensho.or.jp/uploads/files/topics/2019ncov/covid19_drug_220210.pdf) .
- 2) 日本感染症学会「ファビピラビル観察研究中間報告書（第 4 報）」（2021 年 11 月 10 日公開）
(https://www.kansensho.or.jp/uploads/files/topics/2019ncov/covid19_favip_210701.pdf) .
- 3) Bouazza N, Treluyer JM, Foissac F, et al. Favipiravir for children with Ebola. *Lancet*. 2015 Feb 14; 385(9968): 603-604. doi: 10.1016/S0140-6736(15)60232-X.
- 4) Sissoko D, Laouenan C, Folkesson E, et al. Experimental treatment with favipiravir for Ebola virus disease (the JIKI Trial): A historically controlled, single-arm proof-of-concept trial in Guinea. *PLoS Med*. 2016 Mar 1; 13(3): e1001967. doi: 10.1371/journal.pmed.1001967. eCollection 2016 Mar.
- 5) Lumby CK, Zhao L, Oporto M, et al. Favipiravir and zanamivir cleared infection with influenza B in a severely immunocompromised child. *Clin Infect Dis*. 2020 Mar 3: ciaa023. doi: 10.1093/cid/ciaa023. Online ahead of print.
- 6) Du YX, Chen XP. Favipiravir: Pharmacokinetics and concerns about clinical trials for 2019-nCoV infection. *Clin Pharmacol Ther*. 2020 Apr 4. doi: 10.1002/cpt.1844.
- 7) Wang M, Cao R, Zhang L, et al. Remdesivir and chloroquine effectively inhibit the

- recently emerged novel coronavirus (2019-nCoV) in vitro. *Cell Res.* 2020 Mar; 30(3): 269-271. doi: 10.1038/s41422-020-0282-0.
- 8) Choy KT, Wong AY, Kaewpreedee P, et al. Remdesivir, lopinavir, emetine, and homoharringtonine inhibit SARS-CoV-2 replication in vitro. *Antiviral Res.* 2020 Apr 3; 178: 104786. doi: 10.1016/j.antiviral.2020.104786.
 - 9) Ivashchenko AA, Dmitriev KS, Vostokova NV, et al. AVIFAVIR for treatment of patients with moderate COVID-19: Interim results of a phase II/III multicenter randomized clinical trial. *Clin Infect Dis.* 2020 Aug; ciae1176. doi:10.1093/cid/ciae1176.
 - 10) Udwadia ZF, Singh P, Barkate H, et al. Efficacy and safety of favipiravir, an oral RNA-dependent RNA polymerase inhibitor, in mild-to-moderate COVID-19: A randomized, comparative, open-label, multicenter, phase 3 clinical trial. *Int J Infect Dis.* 2020 Nov; 103:62-71. doi:10.1016/j.ijid.2020.11.142.
 - 11) Cai Q, Yang M, Liu D, et al. Experimental treatment with favipiravir for COVID-19: An open-label control study. *Engineering (Beijing).* 2020 Mar 18. doi: 10.1016/j.eng.2020.03.007.
 - 12) Bosaeed M, Mahmoud E, Alharbi A, et al. Favipiravir and hydroxychloroquine combination therapy in patients with moderate to severe COVID-19 (FACCT trial): an open-label, multicenter, randomized, controlled trial. *Infect Dis Ther.* 2021 Dec; 10(4):2291-2307. doi:10.1007/s40121-021-00496-6.
 - 13) Doi Y, Hibino M, Hase R, et al. A prospective, randomized, open-label trial of early versus late favipiravir therapy in hospitalized patients with COVID-19. *Antimicrob Agents Chemother.* 2020 Nov; 64(12):e01897-20. doi:10.1128/AAC.01897-20.
 - 14) Doi D, Ikeda M, Hayase N, et al. Nafamostat mesylate treatment in combination with favipiravir for patients critically ill with COVID-19: a case series. *Crit Care.* 2020 Jul; 24(1):392. doi:10.1186/s13054-020-03078-z.
 - 15) Shindo Y, Kondoh Y, Kada A, et al. Phase II Clinical Trial of Combination Therapy with Favipiravir and Methylprednisolone for COVID-19 with Non-Critical Respiratory Failure. *Infect Dis Ther.* 2021 Dec; 10(4):2353-2369. doi: 10.1007/s40121-021-00512-9.
 - 16) Shinkai M, Tsushima K, Tanaka S, et al. Efficacy and safety of favipiravir in moderate COVID-19 pneumonia patients without oxygen therapy: a randomized, phase III clinical trial. *Infect Dis Ther.* 2021 Dec; 10(4):2489-2509. doi:10.1007/s40121-021-00517-4.