

## ファビピラビル（アビガン<sup>®</sup>錠 200mg）

**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おり、当該研究への参加等の手続きについては、厚生労働省の事務連絡を参照すること

「新型コロナウイルス感染症に対するアビガン（一般名：ファビピラビル）に係る観察研究の概要及び同研究に使用するための医薬品の提供について」

<https://www.mhlw.go.jp/content/000732601.pdf>。

### 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<sup>1)</sup>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 524 人（17.6%）、肝機能障害・肝逸脱酵素上昇 240 人（8.1%）、皮疹・中毒疹（1.9%）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のあることから、ファビピラビルとの併用には注意して使用する<sup>2)</sup>：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。エボラウイルス病に対しては1 歳以上で体重に応じて用量（下記）が設定され<sup>3)</sup>、それに基づいてエボラウイルス病<sup>4)</sup>や免疫不全状態での B 型インフルエンザ<sup>5)</sup>の小児への使用経験が報告されている。この用法・用量は添付文書に定められたもの（通常、成人にはファビピラビルとして1 日目は1 回 1600mg を1 日 2 回、2 日目から 5 日目は1 回 600mg を1 日 2 回経口投与する。総投与期間は 5 日間とすること。）よりも遥かに高用量である。

体重	Day 1			Days 2-10
	初回量	8 時間後	16 時間後	
10-15kg	500mg	500mg	200mg	200mg 1 日 3 回
16-21kg	800mg	800mg	400mg	400mg 1 日 2 回
22-35kg	1200mg	1200mg	600mg	600mg 1 日 2 回
36-45kg	1600mg	1600mg	800mg	800mg 1 日 2 回
46-55kg	2000mg	2000mg	1000mg	1000mg 1 日 2 回
>55kg	2400mg	2400mg	1200mg	1200mg 1 日 2 回

**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<sup>6)</sup>。

**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 EC<sub>50</sub><sup>7) 8)</sup> はレムデシビル<sup>9)</sup>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 EC<sub>50</sub> 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<sup>7)</sup>。

#### 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 RCT<sup>9)</sup>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 RCT<sup>10)</sup>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。
- ・ 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<sup>11)</sup>。エボラウイルス病で設定された用量<sup>3) 4)</sup>に比べ、これらの研究における投与量は遥かに少ない。

#### 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。
- ・ 日本感染症学会の「COVID-19 に対する抗ウイルス薬による治療の考え方（第 7 版）」では、ファビピラビルの用法・用量は 1 日目のみ 1 回 1800mg×2 回、2 日目以降は 1 回 800mg×2 回で、最長 14 日間とされている。
- ・ 厚生労働省はファビピラビルの COVID-19 の治療薬としての承認を見送り、審議継続となった（2020 年 12 月 21 日）。

- ・また、ファビピラビルの有効性に関して4つの特定臨床研究が進行中である（JRCT、臨床研究実施計画・研究概要公開システム：<https://jrct.niph.go.jp/search>）。
- ・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<sup>12)</sup>、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<sup>13)</sup>、11人中10名（91%）が救命されている。

### 主な臨床研究の紹介：

- (1) 著者：Ivashchenko AA, et al.<sup>9)</sup>

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）1600mg 1日2回、続いて2～14日目に600mg 1日2回（1600/600mg）群、②1日目にFPV 1800mg 1日2回、続いて2～14日目に800mg 1日2回（1800/800mg）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（ $<37^{\circ}\text{C}$ ）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.<sup>10)</sup>

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.<sup>11)</sup>

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）100mg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- $\alpha$ 1b 60  $\mu$ 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：Doi Y, et al.<sup>12)</sup>

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。

(5) 著者：Doi K, et al.<sup>13)</sup>

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。

#### 文献：

- 1) 日本感染症学会「ファビピラビル観察研究中間報告書（第2報）」（2020年9月29日公開）[https://www.kansensho.or.jp/modules/topics/index.php?content\\_id=31](https://www.kansensho.or.jp/modules/topics/index.php?content_id=31)
- 2) 日本感染症学会「COVID-19に対する抗ウイルス薬による治療の考え方（第7版）」（2021年2月1日公開）  
[https://www.kansensho.or.jp/modules/topics/index.php?content\\_id=31](https://www.kansensho.or.jp/modules/topics/index.php?content_id=31)
- 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;ciaa1176. doi:10.1093/cid/ciaa1176.
- 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) 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.
- 13) 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.