

# การค้นคว้ายาต้านไวรัสโควิด-19 ตอนที่ 1:

## ฟาวิพิราเวียร์ (favipiravir)...

### ความหวังในการรักษาโรคจากโคโรนาไวรัส (โควิด-19)

รองศาสตราจารย์ ดร. เกษัษฐกรหญิง นงลักษณ์ สุขวาณิชย์ศิลป์

หน่วยคลังข้อมูลยา คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยมหิดล

ปัจจุบันอยู่ในช่วงที่เกิดโรคระบาดจากโคโรนาไวรัสสายพันธุ์ใหม่ หรือ “โควิด-19 (COVID-19)” ทำให้มีผู้เสียชีวิตจำนวนมาก จึงมีการค้นคว้าหาวิธีป้องกันและรักษาโรคนี้ ทั้งด้านการพัฒนาวัคซีนและการค้นคว้ายาต้านไวรัสโควิด-19 ซึ่งครอบคลุมถึงการนำยาที่มีใช้อยู่แล้วมาศึกษา เช่น ยาฟาวิพิราเวียร์ ในบทความนี้ให้ข้อมูลทั่วไปเกี่ยวกับโคโรนาไวรัส ข้อมูลทั่วไปของยาฟาวิพิราเวียร์ และแผนการศึกษาถึงประสิทธิภาพของยาฟาวิพิราเวียร์ในการรักษาโควิด-19

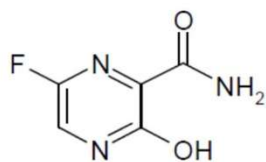
#### โคโรนาไวรัส (coronavirus)

ไวรัสชนิดนี้มักทำให้เกิดการติดเชื้อที่ทางเดินหายใจของนกและสัตว์เลี้ยงลูกด้วยนมรวมทั้งคน พบครั้งแรกในนกและสัตว์ปีกอื่นในปี พ.ศ. 2480 ส่วนในคนพบครั้งแรกราวคริสต์ทศวรรษ 1960 (ตรงกับช่วง พ.ศ. 2503-2512) สารพันธุกรรมในโคโรนาไวรัสเป็นชนิดอาร์เอ็นเอ (โคโรนาไวรัสจัดอยู่ในกลุ่มอาร์เอ็นเอไวรัส) การได้รับชื่อว่า “โคโรนาไวรัส (coronavirus)” เนื่องจากบนผิวไวรัสมีโครงสร้างส่วนที่ยื่นออกไปจึงดูเหมือนมงกุฎ โคโรนาไวรัสมีหลายสายพันธุ์ซึ่งก่อความรุนแรงและเกิดการระบาดได้แตกต่างกัน กรณีที่เกิดการระบาดรุนแรง เช่น โรคซาร์ส โรคเมอร์ส และล่าสุดเมื่อปลายปี พ.ศ. 2562 (ค.ศ. 2019) เกิดโรคจากโคโรนาไวรัสสายพันธุ์ใหม่คือ “2019-nCoV (2019 novel coronavirus)” หรือ “SARS-CoV-2” และเมื่อวันที่ 11 กุมภาพันธ์ พ.ศ. 2563 โรคจากโคโรนาไวรัสสายพันธุ์ใหม่ได้รับชื่อว่า “coronavirus disease 2019” หรือ “โควิด-19 (COVID-19)” (CO มาจาก “corona”, VI มาจาก “virus”, D มาจาก “disease” และ 19 มาจาก “ค.ศ. 2019”) โควิด-19 เริ่มเกิดการระบาดที่เมืองอู่ฮั่นในประเทศจีน (Wuhan, China) ผู้ป่วยมีอาการที่สำคัญคือ มีไข้ ไอ และหายใจลำบาก มีผู้ป่วยเสียชีวิตเป็นจำนวนมาก

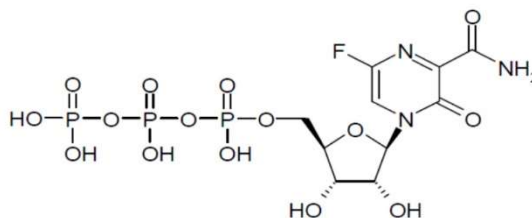
#### การค้นคว้ายาต้านไวรัสโควิด-19

ในช่วงที่มีการระบาดของไวรัสโควิด-19 มีกลุ่มนักวิจัยชาวจีนได้ตรวจหาฤทธิ์ยาและสารอื่นจำนวนมากกว่า 70,000 ชนิด โดยใช้เทคโนโลยีจำลองสถานการณ์บนคอมพิวเตอร์ (computer simulation) และการทดสอบฤทธิ์ยับยั้งเอนไซม์ในหลอดทดลอง เพื่อหาศักยภาพของยาหรือสารอื่นเหล่านั้นในการนำมาใช้รักษาโรคปอดอักเสบจากไวรัสโควิด-19 ทำให้พบยาที่น่าสนใจบางชนิด ซึ่งรวมถึงฟาวิพิราเวียร์ (favipiravir), คลอโรควินฟอสเฟต (chloroquine phosphate) และเรมเดซิเวียร์ (remdesivir)

## ข้อมูลทั่วไปของยาฟาวิพิราเวียร์



ฟาวิพิราเวียร์ (favipiravir)



ฟาวิพิราเวียร์ ไรโบซิล ไตรฟอสเฟต  
(favipiravir ribosyl triphosphate)

[ที่มา: <https://www.pmda.go.jp/files/000210319.pdf>]

ฟาวิพิราเวียร์ (ชื่ออื่นคือ T-705 ส่วนชื่อการค้าคือ Avigan และ Favilavir) มีลักษณะโครงสร้างเป็นอนุพันธ์ไพราซีนคาร์บอกซาไมด์ (pyrazinecarboxamide derivative) ค้นพบโดยบริษัทโตยามะเคมิคอล (Toyama Chemical Co., Ltd) ในประเทศญี่ปุ่น ยานี้ได้รับอนุมัติให้ใช้ในประเทศญี่ปุ่นตั้งแต่เดือนมีนาคม พ.ศ. 2557 เพื่อใช้รักษาโรคไวรัสไข้หวัดใหญ่ที่หายากที่ไม่ได้ผล มีการใช้ยานี้ในช่วงที่มีการระบาดของหนักของไวรัสอีโบล่า (Ebola virus) ในแถบอาฟริกาตะวันตกช่วงปี พ.ศ. 2557 ถึง 2559 จากข้อมูลในอดีตมีผู้ใช้ยานี้ไม่ว่าจะเป็นอาสาสมัครสุขภาพดี ผู้ป่วยโรคไข้หวัดใหญ่และผู้ป่วยโรคอีโบล่า มีจำนวนไม่น้อยกว่า 2,000 คน พบว่ายามีความปลอดภัย ข้อกังวลเกี่ยวกับการใช้ยานี้เกิดขึ้นเช่นเดียวกับยาต้านโคโรนาไวรัสชนิดอื่นคือปัญหาเรื่องไวรัสคือยา เมื่อเดือนกุมภาพันธ์ที่ผ่านมาฟาวิพิราเวียร์ได้รับอนุมัติในประเทศจีนให้ใช้รักษาโรคไข้หวัดใหญ่ในผู้ใหญ่ และอนุญาตให้นำมาใช้ในการศึกษาทางคลินิกกับผู้ป่วยโควิด-19 ได้ ขณะนี้ในประเทศเกาหลีที่อยู่ระหว่างการพิจารณาขออนุมัติทะเบียนยาแบบเร่งด่วน (fast-track approval) เพื่อใช้รักษาโควิด-19

## เภสัชวิทยาของยาฟาวิพิราเวียร์

ยาฟาวิพิราเวียร์มีฤทธิ์ต้านไวรัสในกลุ่มอาร์เอ็นเอไวรัสได้หลากหลายชนิด เช่น ไวรัสไข้หวัดใหญ่ (influenza virus), ไวรัสโรคปากและเท้าเปื่อย (foot-and-mouth disease virus), ไวรัสไข้เหลือง (yellow fever virus) นอกจากนี้ยังมีการศึกษาอย่างต่อเนื่องกับไวรัสที่ก่อโรคในคนอีกหลายชนิด การที่ยานี้จะมีฤทธิ์ต้านไวรัสได้ต้องถูกเปลี่ยนแปลงในร่างกายโดยเอนไซม์ภายในเซลล์ได้เป็นฟาวิพิราเวียร์ไรโบซิลไตรฟอสเฟต (favipiravir ribosyl triphosphate) ที่มีฤทธิ์ในการยับยั้งเอนไซม์อาร์เอ็นเอพอลิเมอเรส (RNA-dependent RNA polymerase หรือ RNA replicase) ซึ่งเอนไซม์ดังกล่าวมีความสำคัญในการเพิ่มจำนวนไวรัส ดังนั้นเมื่อเอนไซม์ไม่สามารถทำหน้าที่ได้ จึงยับยั้งการเพิ่มจำนวนไวรัส นอกจากนี้สารดังกล่าวยังทำให้เกิดการสร้างสารพันธุกรรมอาร์เอ็นเอของไวรัสที่ผิดปกติและทำให้ไวรัสตาย ยาฟาวิพิราเวียร์ไม่ยับยั้งการสร้างอาร์เอ็นเอและดีเอ็นเอในเซลล์สัตว์เลี้ยงลูกด้วยนม จึงไม่เป็นอันตรายต่อเซลล์ของคนและสัตว์

ยานี้ถูกดูดซึมจากทางเดินอาหารได้ดีเกือบสมบูรณ์ เกิดระดับยาสูงสุดภายใน 1 ชั่วโมง (ช่วงตั้งแต่ 30 นาที ถึง 1 ชั่วโมง) ยาถูกเปลี่ยนสภาพที่ตับโดยเอนไซม์แอลดีไฮด์ออกซิเดส (aldehyde oxidase) เป็นส่วนใหญ่ เอนไซม์แซนทีนออกซิเดส (xanthine oxidase) เพียงเล็กน้อย เกิดเป็นสารที่ไม่มีฤทธิ์ และถูกขับออกทางปัสสาวะ ยานี้มีฤทธิ์ยับยั้งเอนไซม์แอลดีไฮด์ออกซิเดสได้ด้วยจึงยับยั้งการเปลี่ยนสภาพของตัวยาเอง ด้วยเหตุนี้ค่าทางเภสัชจลนศาสตร์บางอย่างของยาจึงไม่ได้แปรผันเป็นเส้นตรงกับขนาดยาที่ได้รับ การศึกษาในสัตว์ทดลองพบว่ายาผ่านรกและขับออกทางน้ำนมได้ ยามีความเสี่ยงที่จะเป็นอันตรายต่อลูกในท้องและอาจทำให้ลูกในท้องพิการได้โดยเฉพาะเมื่อได้รับยาในขนาดสูง

### แผนการศึกษาถึงประสิทธิภาพของยาฟาวิพิราเวียร์ในการรักษาโควิด-19

จากข้อมูลเบื้องต้นที่พบว่ายาฟาวิพิราเวียร์มีประสิทธิภาพดีต่ออาร์เอ็นเอไวรัสหลายชนิด อีกทั้งได้ทดลองใช้รักษาโรคปอดอักเสบจากไวรัสโควิด-19 ที่เมืองอู่ฮั่นประเทศจีนและที่ประเทศญี่ปุ่น จึงเป็นยาที่ได้รับความสนใจ ขณะนี้ประเทศจีนมีโครงการที่จะทำการศึกษาทางคลินิกของยาดังกล่าว ในการศึกษาจะมีการแบ่งกลุ่มผู้ป่วยแบบสุ่ม เปิดเผยชื่อยาที่ให้และมีกลุ่มเปรียบเทียบ (randomized, open-label, controlled trial) จะมีทั้งหมด 6 การศึกษาที่ทำในประเทศจีน โดยยังไม่ได้กำหนดระยะเวลาที่สิ้นสุดการศึกษา และหากผลการศึกษาเป็นไปอย่างที่คาดหวังจะขยายการศึกษาทางคลินิกในวงกว้างต่อไป สำหรับการศึกษารุ่นแรก (ทำโดย Beijing Chaoyang Hospital ร่วมกับ Union Hospital และ Jinyintan Hospital) เริ่มลงทะเบียนรับผู้ป่วยโควิด-19 เข้าร่วมในการศึกษาเมื่อปลายเดือนกุมภาพันธ์ พ.ศ. 2563 จำนวน 60 คน แบ่งเป็น 3 กลุ่ม กลุ่มละ 20 คน เพื่อให้ยาฟาวิพิราเวียร์รับประทานวันละ 2 ครั้ง ขนาดยาที่ทำการศึกษาคือ 1,600 มิลลิกรัม, 1,800 มิลลิกรัม และ 2,400 มิลลิกรัม ให้ยานาน 10 วัน บางการศึกษาจะมีการเปรียบเทียบการใช้ฟาวิพิราเวียร์กับยาอื่น อาจเปรียบเทียบกับยาโลพินาเวียร์ที่ให้ร่วมกับริโทนาเวียร์ (lopinavir/ritonavir) ซึ่งยาสูตรผสมนี้ใช้รักษาโรคเอดส์ หรือเปรียบเทียบกับยาบาลอกซาเวียร์มาร์โบซิล (baloxavir marboxil) ที่เป็นยารักษาโรคไวรัสไข้หวัดใหญ่ ขณะนี้ยาฟาวิพิราเวียร์จึงอยู่ในขั้นตอนการศึกษาทางคลินิกเพื่อประเมินผลทั้งด้านประสิทธิภาพและความปลอดภัย และเป็นยาตัวหนึ่งที่เป็นความหวังสำหรับใช้รักษาโควิด-19

### แหล่งข้อมูลเพิ่มเติม

1. Avigan (favipiravir) tablet 200 mg. Report on the deliberation results.  
<https://www.pmda.go.jp/files/000210319.pdf>. Accessed: March 6, 2020.
2. Mak E. Sihuan starts clinical trial of Ebola drug favipiravir for COVID-19, March 4, 2020.  
[www.bioworld.com/articles/433502-sihuan-starts-clinical-trial-of-ebola-drug-favipiravir-for-covid-19](http://www.bioworld.com/articles/433502-sihuan-starts-clinical-trial-of-ebola-drug-favipiravir-for-covid-19). Accessed: March 6, 2020.
3. Delang L, Abdelnabi R, Neyts J. Favipiravir as a potential countermeasure against neglected and emerging RNA viruses. *Antiviral Res* 2018; 153:85-94.

4. Furuta Y, Gowen BB, Takahashi K, Shiraki K, Smee DF, Barnard DL. Favipiravir (T-705), a novel viral RNA polymerase inhibitor. *Antiviral Res* 2013; 100:446-54.
5. Furuta Y, Komeno T, Nakamura T. Favipiravir (T-705), a broad spectrum inhibitor of viral RNA polymerase. *Proc Jpn Acad Ser B Phys Biol Sci* 2017; 93:449-63.
6. de la Torre JC. Extending the antiviral value of favipiravir. *J Infect Dis* 2018; 218:509-11.
7. Shiraki K, Daikoku T. Favipiravir, an anti-influenza drug against life-threatening RNA virus infections. *Pharmacol Ther* 2020. doi:10.1016/j.pharmthera.2020.107512. Accessed: March 6, 2020.
8. Lu H. Drug treatment options for the 2019-new coronavirus (2019-nCoV). *Biosci Trends* 2020. doi:10.5582/bst.2020.01020. Accessed: March 6, 2020.