

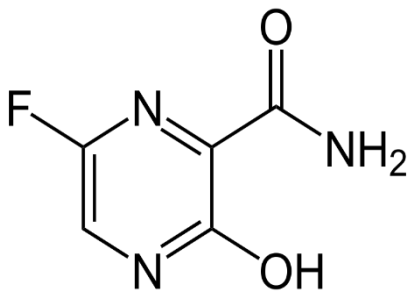
ยานำรู้

Favipiravir

ยุคล จันทเลิศ, ภ.ม.

กลุ่มงานเภสัชกรรม โรงพยาบาลพระปกเกล้า จังหวัดจันทบุรี

Received: February 17, 2021 Revised: February 22, 2021 Accepted: March 15, 2021

สูตรโครงสร้าง (Structural Formula) (รูปที่ 1)¹

รูปที่ 1 Chemical structure of favipiravir (T-705)

ชื่อสามัญทางยา (generic name)² Favipiravirชื่อการค้า (trade name)² Avigan®รูปแบบของยา (dosage form)² ยาเม็ดเคลือบฟิล์มสีเหลืองมีตัวอักษรขนาดยา 200 มิลลิกรัม (มก.) ต่อเม็ดประเภทของยา (pharmacologic category)² Influenza antiviral agentข้อบ่งใช้ (use)^{2,3}

Favipiravir เป็นยาที่พิจารณาใช้ในกรณีที่เกิดการระบาดของเชื้อไวรัสไข้หวัดใหญ่ (influenza virus) สายพันธุ์ใหม่หรือมีการระบาดซ้ำของเชื้อไวรัสไข้หวัดใหญ่ที่ไม่สามารถยับยั้งด้วยยาต้านไวรัสไข้หวัดใหญ่อื่นๆ ได้ผล หรือประสิทธิภาพในการรักษาไม่เพียงพอ

กลไกการออกฤทธิ์ (mechanism of action)^{2,3}

Favipiravir มีฤทธิ์ต้านไวรัสในกลุ่มอาร์เอ็นเอไวรัสได้หลายชนิด เช่น ไวรัสไข้หวัดใหญ่ ไวรัสโรคปากและเท้าเปื่อย (foot and mouth disease virus) ไวรัสไข้เหลือง (yellow fever virus) และไวรัสที่ก่อโรคในคนอีกหลายชนิด นอกจากนี้ยังมีการใช้ยานี้ในช่วงที่มีการระบาดอย่างหนักของไวรัสอีโบล่า (ebola virus) ในแถบอาฟริกาตะวันตก และเมื่อต้นปี 2563 ที่ผ่านมามีการนำยานี้มาใช้รักษาโรคไข้หวัดใหญ่ในผู้ใหญ่ และใช้ในการติดเชื้อโคโรนาไวรัสสายพันธุ์ใหม่หรือโควิด-19 (coronavirus disease 2019;

COVID-19) ด้วย ซึ่งคล้ายกับที่เคยระบาดมาแล้ว คือ โรคทางเดินหายใจรุนแรงอย่างเฉียบพลัน (severe acute respiratory syndrome coronavirus-2; SARS-CoV-2)

ยาออกฤทธิ์ในการยับยั้งเอนไซม์ RNA dependent RNA polymerase ยาจะมีฤทธิ์ต้านไวรัสได้ต้องถูกเปลี่ยนแปลงในร่างกายโดยเอนไซม์ภายในเซลล์ได้เป็น Favipiraviribosyl triphosphate ที่มีฤทธิ์ในการยับยั้งเอนไซม์ RNA-dependent RNA polymerase (หรือ RNA replicase) ซึ่งเอนไซม์ดังกล่าวมีความสำคัญในกระบวนการถ่ายแบบอาร์เอ็นเอ (RNA replication) นอกจากนี้สารออกฤทธิ์ดังกล่าวยังทำให้เกิดการสร้างสารพันธุกรรมอาร์เอ็นเอของไวรัสที่ผิดปกติและทำให้ไวรัสตาย ทำให้ลดระดับ Viral load ได้ ยานี้ไม่ยับยั้งการสร้างอาร์เอ็นเอและดีเอ็นเอในเซลล์สัตว์เลี้ยงลูกด้วยนม จึงไม่ใช่อันตรายต่อเซลล์ของคนและสัตว์

เภสัชจลนศาสตร์ (pharmacokinetics)^{2,3}

การดูดซึม (absorption)

ยาถูกดูดซึมจากทางเดินอาหารได้ดีเกือบสมบูรณ์ โดยมีระดับยาสูงสุดในเลือดภายใน 1 ชั่วโมง (ตั้งแต่ 30 นาที ถึง 1 ชั่วโมง) และมีค่าครึ่งชีวิตในซีรัมประมาณ 5 ชั่วโมง

การกระจายยา (distribution)

ยามี Volume of distribution 15 - 20 ลิตร และจับกับ Plasma protein ร้อยละ 54

การเปลี่ยนแปลงยา (biotransformation or metabolism)

ยาถูกเปลี่ยนสภาพที่ตับโดยเอนไซม์ Aldehyde oxidase (AO) เป็นส่วนใหญ่ และโดย Xanthine oxidase (XO) เพียงเล็กน้อย เกิดเป็นสารที่ไม่มีฤทธิ์ ยานี้มีฤทธิ์ยับยั้ง AO ได้ด้วยจึงยับยั้งการเปลี่ยนสภาพของตัวยาเองได้ ด้วยเหตุนี้ค่าทางเภสัชจลนศาสตร์บางอย่างของยาจึง

ไม่ได้แปรผันเป็นเส้นตรงกับขนาดยาที่ได้รับ

การกำจัดยาออกจากร่างกาย (elimination)

ยาถูกขับออกทางปัสสาวะในรูปสารที่ไม่มีฤทธิ์

ขนาดยา (dose)²⁻⁴

ขนาดยาปกติในผู้ใหญ่ คือ วันแรก 1,600 มก. วันละ 2 ครั้ง วันต่อมา 600 มก. วันละ 2 ครั้ง นาน 4 วัน รวมระยะเวลาการให้ยา 5 วัน

สำหรับประเทศไทย คำแนะนำของกรมการแพทย์ ให้ใช้ขนาดยารักษา COVID-19 โดยพิจารณาให้ยาเป็นระยะเวลา 5 ถึง 10 วัน ขึ้นกับอาการทางคลินิกโดยแพทย์พิจารณาตามความเหมาะสมหรือปรึกษาผู้เชี่ยวชาญ

ขนาดยาปกติในผู้ใหญ่

วันที่ 1: 1,600 มก. (8 เม็ด) วันละ 2 ครั้ง

วันต่อมา: 600 มก. (3 เม็ด) วันละ 2 ครั้ง

ถ้า BMI \geq 35 กก./ตร.ม.

วันที่ 1: 60 มก./กก./วัน (แบ่งให้วันละ 2 ครั้ง)

วันต่อมา: 20 มก./กก./วัน (แบ่งให้วันละ 2 ครั้ง)

ขนาดยาในผู้ป่วยเด็ก

วันที่ 1: 30 มก./กก./ครั้ง วันละ 2 ครั้ง

วันต่อมา: 10 มก./กก./ครั้ง วันละ 2 ครั้ง

การปรับขนาดยาในผู้ป่วยที่มีความผิดปกติของตับไตและผู้สูงอายุ (dosing adjustment in hepatic renal impairment and elderly)²⁻³

การใช้ยา Favipiravir ในผู้ป่วยที่มีความผิดปกติของตับและไตระดับอ่อนถึงปานกลางไม่มีข้อมูลการปรับขนาดยาที่เฉพาะเจาะจงในผู้ป่วยกลุ่มนี้ แต่ระดับยาในเลือดของยา Favipiravir จะเพิ่มขึ้นในผู้ป่วยกลุ่มนี้ และไม่แนะนำให้ใช้ในผู้ป่วยที่มีความผิดปกติของตับและไตระดับรุนแรง

ส่วนการใช้ยาในผู้สูงอายุใช้ยาเท่ากับขนาดยาในผู้ป่วยผู้ใหญ่แต่ควรใช้ด้วยความระมัดระวัง

วิธีบริหารยา (drug administration)²

ให้ยาโดยการรับประทานโดยสามารถรับประทานได้ทั้งก่อนและหลังอาหาร แต่เนื่องจากเม็ดยามีจำหน่ายในขนาด 200 มก. ทำให้ต้องรับประทานยาหลายเม็ดต่อวัน ซึ่งอาจแก้ปัญหาดังกล่าวได้ด้วยการแบ่งจำนวนเม็ดยาเพื่อรับประทานวันละ 3-4 ครั้ง กรณีที่ผู้ป่วยมีการอาเจียนยาหลังรับประทานยาไปแล้วไม่เกิน 30 นาที ควรรับประทานยา

ซ้ำอีกครั้ง ส่วนการบริหารยาทาง nasogastric tube ต้องบดเม็ดยาให้ละเอียด และควร flush ด้วยน้ำปริมาณมาก เพราะยามีความสามารถในการละลายน้ำน้อยมาก

ข้อห้ามใช้ (contraindications)²⁻³

- หญิงตั้งครรภ์หรือสงสัยว่าอาจตั้งครรภ์ เนื่องจากศึกษาในสัตว์ทดลองพบว่ายาผ่านรกและขับออกทางน้ำนมได้ ยามีความเสี่ยงที่จะเป็นอันตรายต่อลูกในท้องและอาจทำให้ลูกในท้องพิการได้โดยเฉพาะเมื่อได้รับยาในขนาดสูง

- ผู้ป่วยที่มีประวัติแพ้ส่วนประกอบของยานี้

ข้อควรระวัง (warnings/precautions)²⁻³

- ไม่ควรใช้ยาในผู้ป่วยเด็กหรือใช้ด้วยความระมัดระวัง

- ผู้ป่วยหรือมีประวัติเป็นโรคเกาต์และผู้ป่วยที่มีภาวะ Hyperuricemia เมื่อใช้ยา Favipiravir อาจทำให้ระดับกรดยูริกในเลือดสูงขึ้นหรืออาการของโรคเกาต์แย่ลง

- มีรายงานการศึกษาทางคลินิกพบว่าระดับยาในเลือดของ Favipiravir จะเพิ่มขึ้นในผู้ป่วยที่ตับทำงานบกพร่อง

- มีรายงานพฤติกรรมผิดปกติ (abnormal behavior) ในผู้ป่วยที่ได้รับยา Favipiravir ผู้ดูแลควรเฝ้าระวังอย่างใกล้ชิดโดยเฉพาะเรื่องการพลัดตกหกล้ม

- การติดเชื้อไวรัส Influenza อาจพบการติดเชื้อแบคทีเรียแทรกซ้อนควรพิจารณาให้ยาฆ่าเชื้อแบคทีเรียในผู้ป่วยที่มีการติดเชื้อแบคทีเรียหรือสงสัยว่าจะติดเชื้อแบคทีเรีย

- ควรใช้ยานี้ด้วยความระมัดระวังในผู้สูงอายุ

- อาจมีผลต่อการสร้างเม็ดเลือดแดง

อาการข้างเคียง (adverse reactions)²⁻³

อาการข้างเคียงที่รุนแรงที่ควรเฝ้าระวังต้องหยุดใช้ยาและให้การรักษาที่เหมาะสมทันทีเมื่อพบอาการต่อไปนี้

- Shock, Anaphylaxis
- Pneumonia
- Hepatitis fulminant, Hepatic dysfunction, Jaundice
- Toxic epidermal necrolysis (TEN), Oculomucocutaneous syndrome (stevens - johnson)

syndrome)

- Acute kidney injury
- White blood cell count decreased, Neutrophil count decreased, Platelet count decreased
- Neurological and psychiatric symptoms (consciousness disturbed, abnormal behavior, deliria, hallucination, delusion, convulsion)
- Colitis haemorrhagic

สำหรับอาการข้างเคียงอื่นๆ ที่อาจพบได้ คือ ตับอักเสบ คลื่นไส้ อาเจียน ปวดท้อง ถ่ายเหลว ผื่นหนึ่งเป็นผื่นแพ้ ระดับกรดยูริกที่สูงขึ้นทำให้เสี่ยงต่อการเกิด Acute gouty attack ในผู้ป่วยที่เป็นโรคเกาต์ และอาจยังพบค่า Creatine phosphokinase (CPK) ในเลือดสูงขึ้นโดยไม่พบความผิดปกติของกล้ามเนื้อด้วย

อันตรกิริยาต่อกันระหว่างยา (drug interactions)²⁻³

เนื่องจากยาส่วนใหญ่ถูกเปลี่ยนแปลงสภาพที่ตับโดย AO และผ่าน Cytochrome P450 (CYP) 2C8 และ XO ด้วยเพียงเล็กน้อยทำให้มีความเสี่ยงน้อยในการเกิดปฏิกิริยาระหว่างยาที่ถูกกำจัดด้วยเอนไซม์ CYP2C8 อย่างไรก็ตามควรระมัดระวังเมื่อต้องให้ร่วมกับยาดังนี้

- Pyrazinamide (PZA) ทำให้ระดับของกรดยูริกในเลือดเพิ่มขึ้นเมื่อใช้ PZA 1,500 มก. วันละครั้ง ร่วมกับยา Favipiravir 1,200 มก./400 มก. วันละ 2 ครั้ง (ระดับกรดยูริก 13.9 มก./ดล.) เมื่อเทียบกับให้ PZA อย่างเดียว (ระดับกรดยูริก 11.6 มก./ดล.) เนื่องจากการดูดซึมสามารถ Reabsorption ได้เพิ่มขึ้นที่บริเวณ Renal tubule
- Repaglinide ทำให้ระดับยาในเลือดของ Repaglinide อาจเพิ่มขึ้นและอาจเกิดอาการข้างเคียงได้เนื่องจากฤทธิ์การยับยั้งของ CYP2C8
- Thyophylline อาจทำให้ระดับยา Favipiravir เพิ่มขึ้นและอาจเกิดอาการข้างเคียงได้ เนื่องจากอันตรกิริยากับ XO อาจเพิ่มระดับยา Favipiravir ในเลือด
- Famciclovir Sulindac ทำให้ประสิทธิภาพของยาทั้งคู่อลดลง เนื่องจากฤทธิ์การยับยั้ง AO ของยา Favipiravir ทำให้ระดับยาเหล่านี้ในเลือดลดลง

วิธีเก็บรักษา และความคงตัวของยา (storage and stability)² เก็บยาที่อุณหภูมิห้อง อายุของยา (shelf-life)² 2 ปี

การศึกษาทางคลินิก (clinical trial)

มีข้อมูลการศึกษาของยา Favipiravir ในหลอดทดลองโดย Wang และคณะ⁵⁻⁶ พบว่าประสิทธิภาพของยา Favipiravir ช่วยลดการติดเชื้อ SARS-CoV-2 ได้ดี โดยมีค่า Half-maximal effective concentration (EC50) 61.88 μ M, ค่า half-cytotoxic concentration (CC50) > 400 μ M และ selectivity index (SI) > 6.46 พบว่าค่า EC50 ใกล้เคียงกับค่า EC50 ใน Ebola (67 μ M) อย่างไรก็ตามจะเห็นว่าค่าระหว่าง CC50 และ EC50 มีความกว้างมาก ดังนั้นทำให้สามารถให้ยา Favipiravir ในขนาดสูงได้อย่างปลอดภัย

สำหรับการศึกษาทางคลินิกของยา Favipiravir เกี่ยวกับประสิทธิภาพการรักษา COVID-19 ในประเทศจีนนั้น Cai และคณะ⁷ ทำการศึกษาแบบ Open-label non-randomized clinical study ในผู้ป่วย COVID-19 ชาวจีนที่ป่วยระดับอ่อนถึงปานกลาง จำนวน 80 คน กลุ่มแรกได้รับ Favipiravir จำนวน 35 ราย เปรียบเทียบกับ กลุ่มที่ 2 ได้รับ Lopinavir/Ritonavir (LPV/RTV) จำนวน 55 ราย นาน 14 วัน ผลการศึกษาพบว่ากลุ่มที่ได้รับ Favipiravir มีระยะเวลาในการกำจัดไวรัสที่สั้นกว่ากลุ่มที่ได้รับ LPV/RTV 4 (2.5-9) วัน และ 11 (8-13) วัน ตามลำดับ ($p < 0.001$) นอกจากนี้ยังพบว่าผลเอ็กซ์เรย์คอมพิวเตอร์บริเวณทรวงอกดีกว่าด้วย คิดเป็นร้อยละ 91.4 และ 62.2 ตามลำดับ ($p = 0.04$) โดยกลุ่มที่ได้ผลเอ็กซ์เรย์คอมพิวเตอร์บริเวณทรวงอกดีขึ้นคือกลุ่มที่สามารถกำจัดไวรัสได้ภายใน 7 วันของการรักษา นอกจากนี้ Chen และคณะ⁸ ได้ทำการศึกษาระยะ Prospective randomized, Controlled open-label multicenter trail ในผู้ป่วย COVID-19 ชาวจีนที่ป่วยระดับปานกลางถึงรุนแรง จำนวน 236 คน กลุ่มแรกได้รับยา Favipiravir จำนวน 116 ราย เปรียบเทียบกับ กลุ่มที่ 2 ได้รับยา Umifenovir (arbidol) จำนวน 120 ราย นาน 10 วัน พบว่าผู้ป่วยร้อยละ 90 ที่ป่วยระดับปานกลางมีอาการทางคลินิกที่ดีขึ้นในวันที่ 7 โดยแยกเป็นกลุ่มที่ได้รับ Favipiravir และ Arbidol ร้อยละ 71.4 และ 55.8 ตามลำดับ ($p = 0.02$) นอกจากนี้พบว่ากลุ่มที่ได้รับ Favipiravir มีภาวะไข้และไอระยะสั้นกว่ากลุ่มที่ได้รับยา Arbidol ($p < 0.0001$) แต่ไม่มีความแตกต่างในกลุ่ม

ผู้ป่วยที่อาการรุนแรงที่ต้องใช้เครื่องช่วยหายใจทั้ง Auxiliary oxygen therapy (AOT) or Noninvasive mechanical ventilation (NMV) อย่างไรก็ดีพบว่ากลุ่มที่ได้รับยา Favipiravir (ร้อยละ 3.5) สามารถพบภาวะ Dypnea ได้น้อยกว่ากลุ่มที่ได้รับ Arbidol (ร้อยละ 11.7) ($p = 0.02$)

ส่วนในประเทศญี่ปุ่น Doi และคณะ⁹ ก็มีการศึกษาการใช้ยา Favipiravir แบบ Preliminary report observational study ของผู้ป่วย COVID-19 จำนวน 2,158 ราย พบว่า หลังได้รับยา Favipiravir ในผู้ป่วยระดับอ่อนปานกลาง และรุนแรง มีอาการทางคลินิกดีขึ้นในวันที่ 7 คิดเป็นร้อยละ 73.8, 66.6 และ 40.1 ตามลำดับ อย่างไรก็ตามพบว่าอาการทางคลินิกที่ดีขึ้นในวันที่ 7 และ วันที่ 14 พบในผู้ป่วยที่อายุน้อยกว่า 60 ปี คือ ร้อยละ 79 และ 92.4 ตามลำดับ โดยผู้ป่วยส่วนใหญ่ประมาณ ร้อยละ 52.3 อายุมากกว่า 60 ปี และมีภาวะเจ็บป่วยโรคอื่น ๆ ร่วมด้วย เช่น เบาหวาน หัวใจ ปอด และได้รับยากดภูมิคุ้มกัน เป็นต้น ผู้ป่วยร้อยละ 90 ได้รับยา Favipiravir ในวันแรก 1,800 มก.วันละ 2 ครั้ง ตามด้วย 800 มก.วันละ 2 ครั้ง โดยเฉลี่ยเริ่มให้ยาภายใน 3 วันของการนอนโรงพยาบาล หรือ มีผลตรวจ Reverse transcription polymerase chain reaction (RT-PCR) ระยะเวลาเฉลี่ยการใช้ยา คือ 10.4 วัน พบอาการข้างเคียงที่สำคัญคือ Hyperuricemia และ การทำงานของตับบกพร่องคิดเป็นร้อยละ 15.5 และ 7.4 ตามลำดับ นอกจากนี้ Doi และคณะ¹⁰ ยังทำการศึกษาระยะแรกแบบ prospective randomized open-label trial เปรียบเทียบการให้ยา Favipiravir ในระยะแรกกับระยะท้ายในผู้ป่วย COVID-19 ที่นอนรักษาในโรงพยาบาล จำนวน 25 แห่ง โดยกลุ่มที่ได้รับยาในระยะแรกสามารถกำจัดไวรัสได้ดีกว่าระยะท้ายคิดเป็นร้อยละ 66.7 (วันที่ 6) และ 56.1 ตามลำดับ โดยพบว่ากลุ่มที่ได้รับยาในระยะแรกมีอัตราการรอดชีวิตสูงกว่า (adjusted hazard ratio [aHR], 1.42; 95% confidence interval [95% CI], 0.76–2.62) พบผู้ป่วยเป็นไข้สูงวันที่ 1 จำนวน 30 ราย ($\geq 37.5^{\circ}\text{C}$) โดยกลุ่มที่ได้รับยาในระยะแรกและระยะหลังไข้ลดลงในวันที่ 2.1 กับ 3.2 ตามลำดับ (aHR, 1.88; 95% CI, 0.81–4.35, $p = 0.05$) และระหว่างการรักษาพบอาการข้างเคียงที่สำคัญคือ ภาวะ

Hyperuricemia คิดเป็นร้อยละ 84.1

สำหรับในประเทศไทย Rattanaumpawan และคณะ¹¹ ทำการศึกษาแบบ Retrospective observational study ในผู้ป่วย COVID-19 จำนวน 247 คน ได้รับยา Favipiravir อย่างน้อย 1 ครั้ง จำนวน 63 คน คิดเป็นร้อยละ 23 พบว่าในวันที่ 7 อาการทางคลินิกของผู้ป่วยดีขึ้นหลังได้รับยา Favipiravir ทั้งในกลุ่มผู้ป่วยทั้งหมด กลุ่มผู้ป่วยที่ไม่ใช้อุปกรณ์ช่วยในการหายใจ และกลุ่มผู้ป่วยที่ใช้อุปกรณ์ช่วยในการหายใจ คิดเป็นร้อยละ 66.7, 92.5 และ 47.2 ตามลำดับ จากผลการศึกษาพบว่ายา Favipiravir มีประสิทธิภาพดีในการรักษา COVID-19 และไม่พบอาการข้างเคียงที่รุนแรงที่อันตรายถึงชีวิต นอกจากนี้เมื่อใช้ Multivariate analysis [odds ratio (95%CI); p -value] พบว่ามี 3 ปัจจัยที่เป็นตัวบ่งบอกว่าการพยากรณ์โรคที่ไม่ดีต่อการอาการทางคลินิกที่ดีขึ้นในระยะแรกของการรักษา คือ อายุที่สูงขึ้น [0.94 (0.89 – 0.99); $p = 0.04$] National early warning Score 2 (NEWS2 score) ที่สูงขึ้น [0.64 (0.47 – 0.88); $p = 0.006$] และขนาดการใช้ยา Favipiravir เริ่มต้นที่ต่ำกว่าปกติ (≤ 45 มก./กก./วัน) [0.04 (0.005 – 0.4); $p = 0.006$]

จากผลการศึกษาทางคลินิกของยา Favipiravir เบื้องต้นพบว่าประสิทธิภาพดีต่อการรักษา COVID-19 แต่ก็ยังพบผลข้างเคียง ซึ่งในขณะนี้มีการศึกษาทางคลินิกของยานี้อีกหลายการศึกษาในหลากหลายประเทศที่มีการแพร่ระบาดของ COVID-19 ให้ได้ติดตามต่อไป

เอกสารอ้างอิง

1. 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 [Internet]. 2017 [cited 2021 Feb 24]; 93(7):449-63. Figure1, Chemical structure of Favipiravir; p. 450. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5713175/pdf/pjab-93-449.pdf>
2. Avigan tablet 200 mg (Favipiravir) [Internet]. 2017 [cited 2021 Jan 8]. Available from: https://www.cdc.gov.tw/File/Get/ht8jUIB_Ml-aKnlwstzwv.
3. Favipiravir (United States: not commercially available; refer to prescribing and access restrictions): drug information. Uptodate [Internet]. 2021 [cited 2021 Jan 8]. Available from: <https://www.uptodate.com/contents/favipiravir-united-states-not-commercially-available-refer-to>

- prescribing-and-access-restrictions-drug-information.
4. Department of Disease Control. Guidelines for diagnosis, treatment and prevention in hospital of Coronavirus disease (COVID-19) [Internet]. 2020 [cited 2021 Jan 8]. Available from: https://ddc.moph.go.th/viralpneumonia/file/g_health_care/g04_CPG111263.pdf
 5. Wang M, Cao R, Zhang L, Yang X, Liu J, Xu M, et al. Remdesivir and chloroquine effectively inhibit the recently emerged novel coronavirus (2019-nCoV) in vitro. *Cell Res* 2020;30:269–71.
 6. Wang Y, Fan G, Salam A, Horby P, Hayden FG, Chen C, et al. Comparative effectiveness of combined favipiravir and oseltamivir therapy versus oseltamivir monotherapy in critically ill patients with influenza virus infection. *J Infect Dis* 2020;221:1688–98.
 7. Cai Q, Yang M, Liu D, Chen J, Shu D, Xia J, et al. Experimental treatment with Favipiravir for COVID-19: an open-label control study. *Engineering (Beijing)* 2020; 6:1192-8.
 8. Chen C, Zhang Y, Huang J, Yin P, Cheng Z, Wu J, et al. Favipiravir versus arbidol for COVID-19: a randomized clinical trial [Internet]. 2020 [cited 2021 Jan 8]. Available from: <https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2020.03.17.20037432v4.full.pdf>.
 9. Doi Y, Kondo M, Matsuyama A, Ando M, Kuwatsuka Y, Ishihara T. Preliminary report of the Favipiravir observational study in Japan (2020/5/15) [Internet]. 2020 [cited 2021 Jan 8]. Available from: https://www.kansensho.or.jp/uploads/files/topics/2019ncov/covid19_casereport_en_200529.pdf
 10. Doi Y, Hibino M, Hase R, Yamamoto M, Kasamatsu Y, Hirose M, et al. A prospective, randomized, open-label trial of early versus late favipiravir in hospitalized patients with COVID-19. *Antimicrob Agents Chemother* [Internet]. 2020 [cited 2021 Jan 8]; 64(12):e01897-20. Available from: <https://aac.asm.org/content/64/12/e01897-20.long>
 11. Rattanaumpawan P, Jirajariyavej S, Lerdlamyong K, Palavutitotai N, Saiyarin J. Real-world experience with favipiravir for treatment of COVID-19 in Thailand: results from a multicenter observational study [Internet]. 2020 [cited 2021 Jan 8]. Available from: <https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2020.06.24.20133249v2.full-text>.