

ファビピラビルによる血清尿酸値変動の検討

今野武志、佐藤浩保、井上 武*、小松田 敦*、**

雄勝中央病院 薬剤科、同 内科*、同 腎臓内科**

Analysis of serum uric acid levels in patients treated with favipiravir

Takeshi Konno, Hiroyasu Sato, Takeshi Inoue*, Atsushi Komatsuda*、**

Department of Pharmacy, Department of Internal Medicine*,

and Department of Nephrology**, Ogachi Central Hospital

<緒言>

2021年末の時点で新型コロナウイルス感染症の有効な内服治療薬の上市はまだない。2020年2月、クルーズ船のクラスター発生後から、新型コロナウイルス感染症に有効性が期待されたファビピラビルの内服治療が、藤田医科大学で開始された。

2020年4月、当院1人目のCOVID-19感染症患者が入院した。肺炎を併発し、重症化抑制の目的にファビピラビルを投与した。薬剤投与後、血清尿酸値が12mg/dL以上に上昇し、血清クレアチニン値も入院時0.8mg/dLが1.2mg/dLと上昇した(図1)。高尿酸血症治療薬であるフェブキシostatを併用したところ、尿酸値とクレアチニン値が改善した。

この経験から、その後の症例についても、ファビピラビルと血清尿酸値、腎機能、尿酸排泄率(FEUA)の変動を検討し、その原因を検証するとともに、治療についても考察することを目的とした。

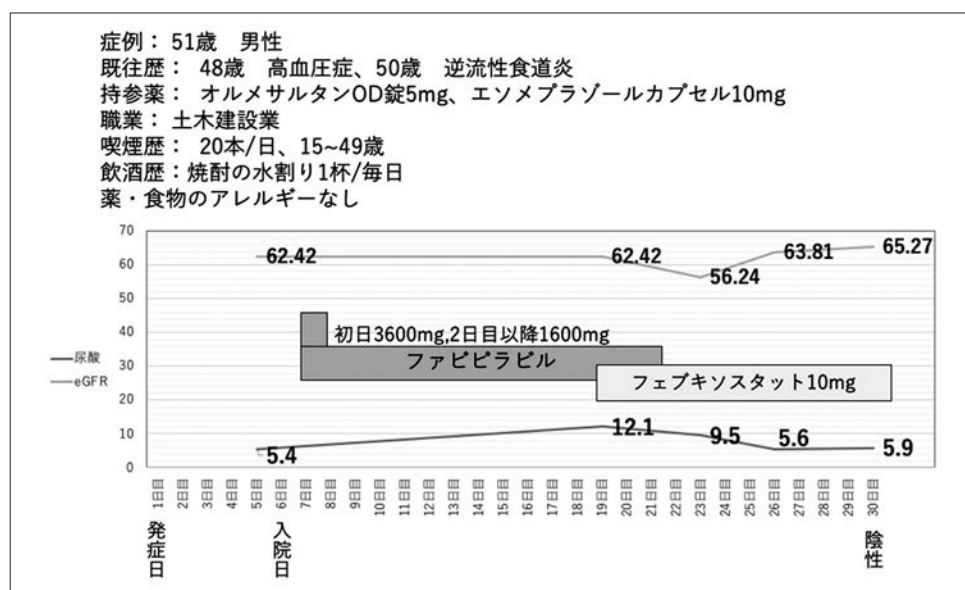


図1 ファビピラビル投与で高尿酸血症が現れた症例

<対象と方法>

2020年4月1日～2021年9月31日まで当院に入院し、ファビピラビルが投与された症例10人を対象とし投与前後の血清尿酸値と血清クレアチニン値、eGFR、および尿中尿酸排泄率（FEUA：fractional excretion of uric acid）を後方視的に調査した。

検定はpaired T検定で行い、 $p < 0.05$ を有意差ありとした。

本研究は「人を対象とする医学系研究に関する倫理指針」を遵守して実施し、各症例から同意を得た。

<結果>

対象の期間内にファビピラビルの投与を受けた10人の、患者背景を表1に示した。

ファビピラビルの用法及び用量は、1日目3,600mg、2日目以降1,600mgで、いずれも1日2回に分けて内服し、服用期間は6～14日（平均12.1日）であった。

表1 患者背景

症例数	10例
年齢	61.7(27-95)歳
性別(男女比)	男6例・女4例
ファビピラビル服用期間	12.1(6-14)日
入院期間	14.6(10-28)日
フェブキソスタット投与量	10mg

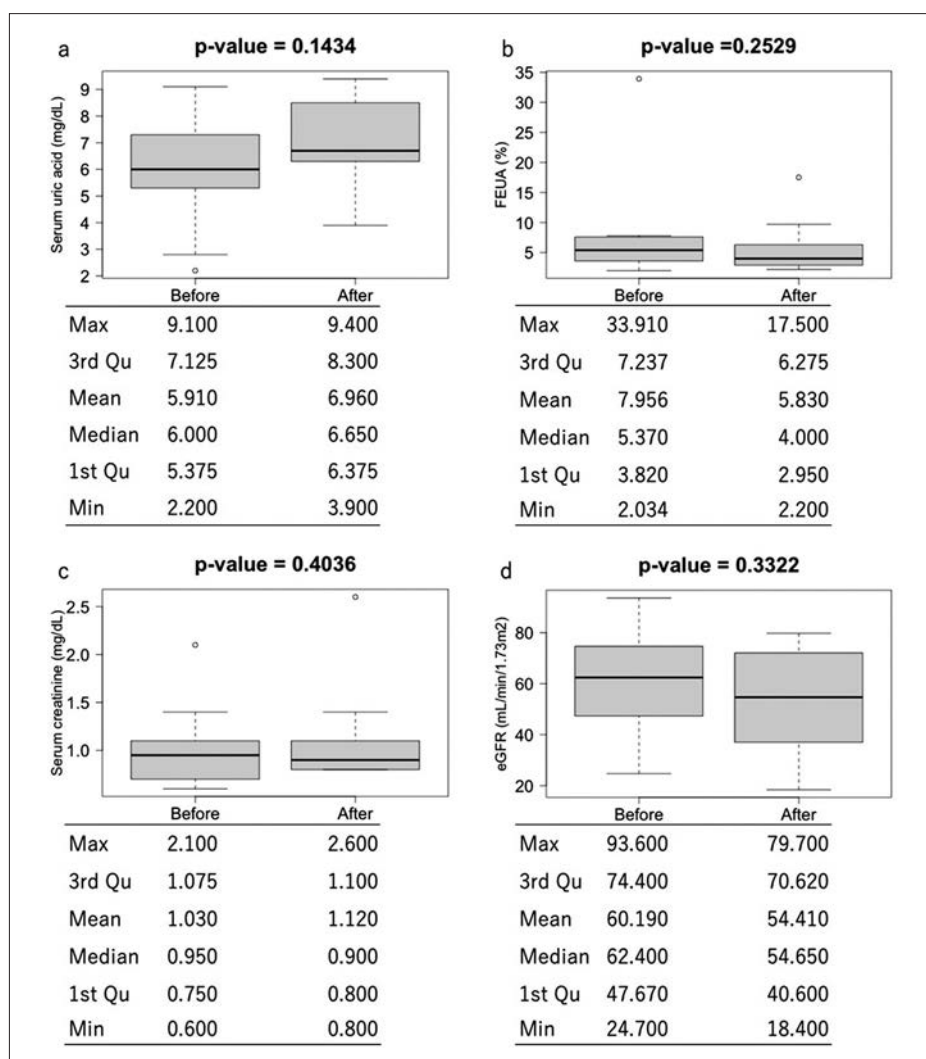


図2 全症例（n = 10）のファビピラビル投与前後の比較
(a)血清尿酸値 (b)FEUA (c)血清クレアチニン値 (d)eGFR

全例でフェブキソスタットを併用されていた。フェブキソスタットの用法及び用量は1日1回10mgであった。

フェブキソスタットの併用によっても、10人中6人は尿酸値が上昇した。その内4人は7.0mg/dL以上の高尿酸血症であった。

ファビピラビル投与前後で、血清尿酸値、FEUA、クレアチニン値、eGFRに差はなかった(図2)。

血清尿酸値が上昇した6症例では、ファビピラビル投与前後で血清尿酸値は有意に上昇し、FEUAは差がない、クレアチニン値は有意に上昇し、eGFRは有意に低下した(図3)。

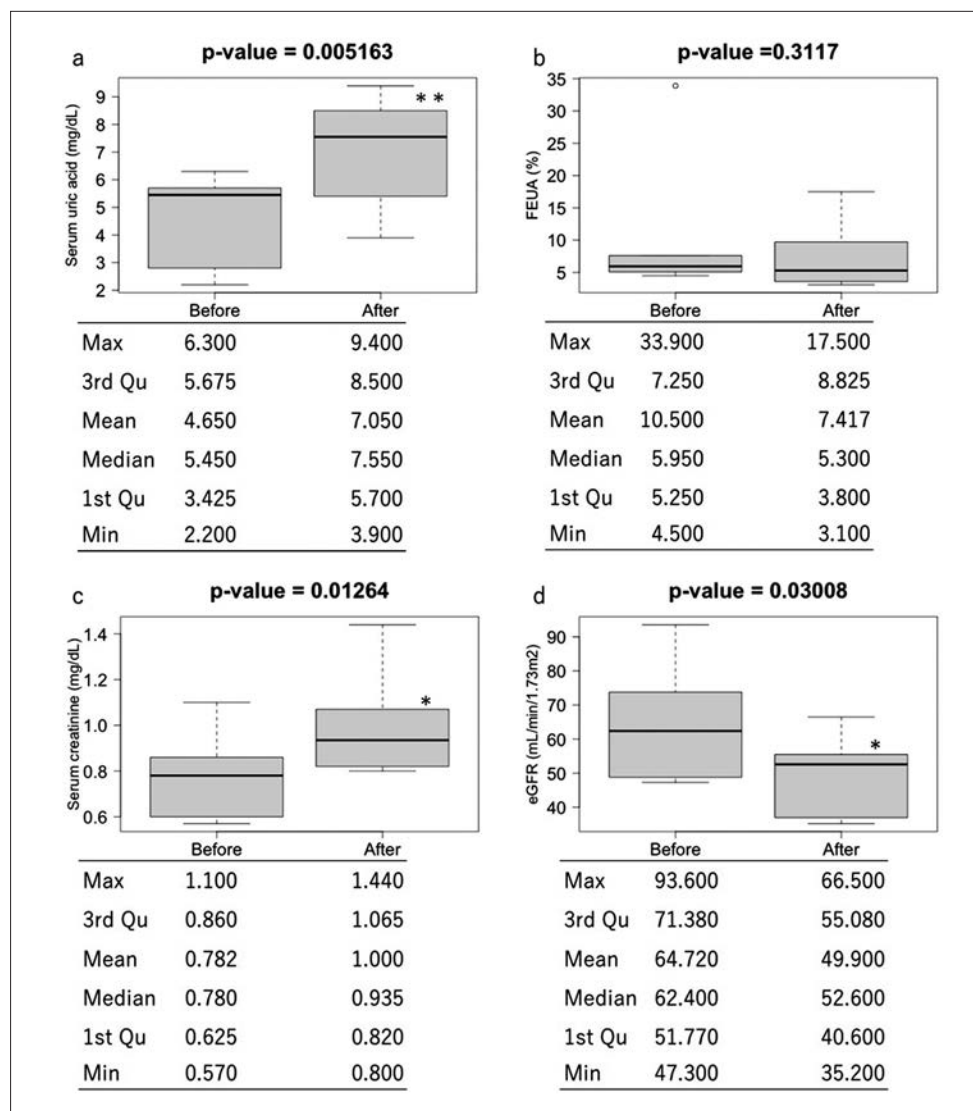


図3 尿酸値が増加した症例 (n = 6) のファビピラビル投与前後の比較
(a)血清尿酸値 (b)FEUA (c)血清クレアチニン値 (d)eGFR

<考察>

考察-1：尿酸の排泄に関わる尿酸トランスポーター

ファビピラビルは、主にアルデヒドオキシダーゼと部分的にキサンチンオキシダーゼによって肝臓で代謝を受け、腎臓から排泄される不活性な代謝物であるファビピラビル-M1 (以下M1) に代

謝される。本剤による血清尿酸値の上昇の機序の詳細は不明であるが、本剤及び代謝物のM1が、尿細管血管腔側に局在する有機アニオントランスポーター（Organic anion transporter 1, 3 : OAT1, OAT3）を阻害し、尿酸の尿細管への分泌を制御すること、またM1のヒト尿酸トランスポーター（Urate transporter 1 : URAT1）を介しての尿酸再吸収亢進が起これ、尿酸排出が低下することによるものと考えられている¹⁾²⁾。以上から、代謝と排泄の2つの機序で高尿酸血症を引き起こすことが考えられる（図4）。

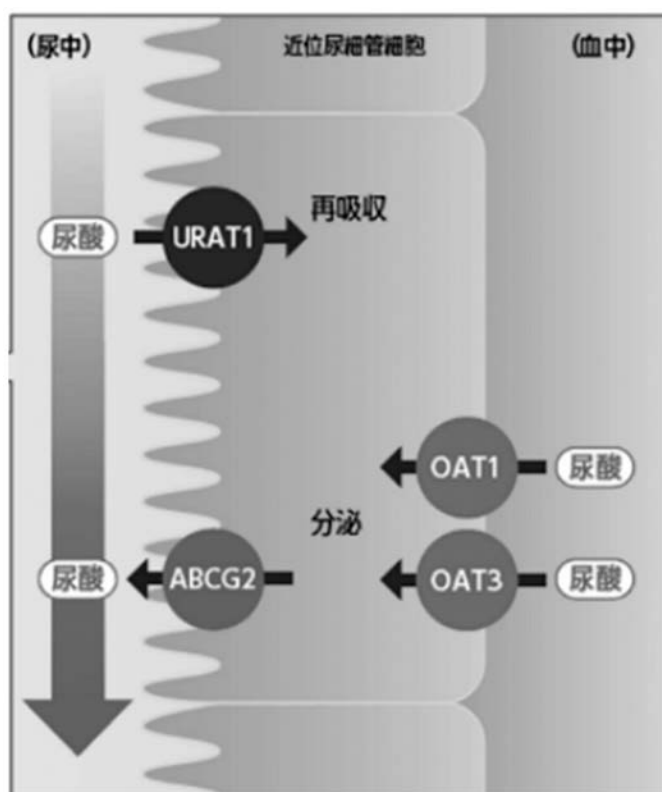


図4 尿細管に局在する尿酸トランスポーター⁶⁾

今回の研究でも、ファビピラビル投与後の血清尿酸値に有意差はないが上昇した（ $P=0.1434$ ）。FEUAに有意な減少はなかったが、今後さらに症例数を増やして比較検討することが望まれる。

また、ファビピラビル投与後、6症例でクレアチニン値が上昇し、それら全例で尿酸値が上昇していた。このことから、ファビピラビル投与により腎機能障害が生じ、その結果として高尿酸血症を来した可能性も示唆された。

考察－2：腎性低尿酸血症の症例から

症例中、1例で血清尿酸値が 2.2mg/dL と低く、FEUAが 33.9% と亢進している症例があり、腎性低尿酸血症と考えられた。腎性低尿酸血症の原因遺伝子の一つにURAT1が報告されている³⁾。URAT1の機能低下により尿酸の再吸収不全が起これ、尿中への尿酸排泄が亢進しFEUAの上昇がおこると考えられる。この症例でも治療後、血清尿酸値は 3.9mg/dL と上昇し、FEUAは 17.5% と低下した。この機序として、URAT1の影響は少ないながらも、ファビピラビルにより機能低下が

あり、URAT1への影響が除外できることから、ファビピラビルによりOAT1及びOAT3の機能低下を来し、その結果、血清尿酸値が上昇したと考えられる。

尿酸はヒトにおけるプリン体の最終代謝産物であり、キサンチンオキシダーゼ（XO）の作用により、ヒポキサンチンからキサンチンを経て産生される。XOは主に肝、小腸、腎及び血管内皮等の組織に存在する。フェブキソスタットは非プリン型選択的キサンチンオキシダーゼ阻害剤で、尿酸の産生を低下させる。その一方、尿酸排泄トランスポーターであるATP-binding cassette subfamily G member 2（ABCG2）の強い阻害作用を有する事が知られている⁴⁾。ABCG2は消化管や腎臓の近位尿細管に存在しており、尿酸排泄を担う重要なトランスポーターである。フェブキソスタットによる尿酸排泄抑制により一部尿酸の蓄積が起きていることも考えられた。

考察－3：高尿酸血症の予防について

ファビピラビルによる高尿酸血症の予防として、フェブキソスタット、トピロキソスタット、アロプリノールなどキサンチンオキシダーゼ阻害薬の投与は、ファビピラビルのM1への代謝を阻害し、URAT1を介した尿酸再吸収を抑制することが出来るため有効である可能性が考えられる。一方、フェブキソスタットは考察－2でも述べたように、ABCG2に対して強い阻害作用もあり、有効性が部分的に打ち消される懸念もある。キサンチンオキシダーゼ阻害薬の中では、フェブキソスタット、トピロキソスタット、アロプリノールの順に阻害の程度が大きいとされている⁴⁾。特にフェブキソスタット、トピロキソスタットは臨床上到達しうる血清濃度でABCG2の尿酸輸送を阻害する可能性を示唆する報告もある⁴⁾。今回の調査の結果、フェブキソスタットを予防投与することで、本研究の端緒となった1人目の症例のように、血清尿酸値12mg/dL以上と大きく上昇する患者は無かった。以上の結果を踏まえて、キサンチンオキシダーゼ阻害薬を投与することは、ABCG2阻害作用がありながらも、高尿酸血症を抑制する可能性があると考えられる。今回の研究においては、全例でフェブキソスタットを併用していたため、併用していない群と比較検討が出来なかったことから、有効性の十分な評価は今後の課題と考えられる。

また、今回予防薬として使用しなかったベンズブロマロンはABCG2に加えてURAT1に対して強い阻害作用が知られている⁴⁾。ABCG2阻害の強さはフェブキソスタットよりもやや弱いが必要である。また、ドチヌラドは特異的にURAT1を強く阻害するが、ABCG2に対する作用がないことが知られている⁵⁾⁶⁾。URAT1阻害は、尿酸再吸収の抑制から血清尿酸値を低下する方向に働く。そのため、ファビピラビルによる高尿酸血症の予防効果は、ベンズブロマロンやドチヌラドなどの尿酸排泄促進薬の方が、その機序を考慮すると、キサンチンオキシダーゼ阻害薬より有効である可能性がある。また、ドチヌラドはABCG2阻害作用がなく、より有効である可能性があり今後の検討が必要と考えられる。

<結語>

ファビピラビルによる血清尿酸値と腎機能の変動を検討した。ファビピラビル投与中、フェブキソスタット併用でも尿酸上昇例が40%以上と高率であった。同時に腎障害も認め、注意が必要で

ある。尿酸改善薬が有効であるが、個々の症例に応じた投与量の設定が必要である。

<利益相反>

なお、本論文に関して、開示すべき利益相反関連事項はない。

The authors declare no conflicts of interest associated with this manuscript. The authors have no conflicts of interest directly relevant to the content of this article.

<文献>

- 1) 富士フイルム富山化学株式会社：アビガン錠200mg、医薬品リスク管理計画書、2021年9月。
- 2) Mishima E, Anzai N, Miyazaki M, et al. : Uric Acid Elevation by Favipiravir, an Antiviral Drug. *Tohoku J Exp Med* 251 : 87-90, 2020.
- 3) 難病情報センター：腎性低尿酸血症、<https://www.nanbyou.or.jp/entry/3281>
- 4) Miyashita H, Takada T, Toyoda Y, et al. : Identification of Febuxostat as a New Strong ABCG2 Inhibitor: Potential Applications and Risks in Clinical Situations. *Front Pharmacol* 7 : 518, 2016.
- 5) Taniguchi T, et al. : Pharmacological Evaluation of Dotinurad, a Selective Urate Reabsorption Inhibitor. *J Pharmacol Exp Ther* 371(1) : 162-170 2019.
- 6) 持田製薬株式会社：医薬品インタビューフォーム、ユリス®錠0.5mg 1mg 2mg、2022年1月改訂（第3版）