

SGLT2 阻害薬の臨床効果について

ある薬局さんで SGLT2 阻害薬の学習会をするために下調べをしていた時に気が付いたことを今日はご紹介してみましょ。・・・薬剤師の方なら今更の話を前置きとして書いておきます。

1) SGLT の復習

SGLT とは **ナトリウム・ブドウ糖運搬体** の英語読みの略で、ナトリウムと共にブドウ糖をある方向に移動させる運搬体です。人間には主に 1 型と 2 型の二種類が存在し、それぞれ **SGLT 1** と **SGLT 2** と呼ばれます。そして **SGLT 1** は主に **消化管** に存在してブドウ糖の吸収に利用され、**SGLT 2** は主に腎臓の **近位尿細管** に存在して尿中にあるブドウ糖を血液へと戻す再吸収に利用されています。いずれも血糖値を上げる方向に働きます。なお SGLT 1 も近位尿細管に存在していますがブドウ糖の再吸収への寄与は 9 : 1 で圧倒的に SGLT 2 が大きくなっています。

2) SGLT と尿糖の関係

ブドウ糖は腎臓糸球体でろ過されて尿中へと運ばれますが、**大部分** のブドウ糖が SGLT によって **再吸収** されます。つまり尿中にはブドウ糖は現れないという話になります。つまり **尿糖は未検出** になります。ところが糖尿病になり血糖値が 170 ~ 180 mg/dL を越えるようになりますと、尿中に含まれるブドウ糖量も多くなり過ぎて SGLT による再吸収能力が追いつかなくなり、**過剰なブドウ糖分** が尿の中に混じって外にでていくことになります。これが **尿糖** となって検査で引っかかる理由になります。

3) SGLT 2 阻害薬の役割

SGLT 2 は尿細管で尿中のブドウ糖の 90% を再吸収する役割を持っていますから、**この運搬体を阻害** すると、多くのブドウ糖の血液への戻りが無くなり、**血液中のブドウ糖量も減ってくる** という理屈になります。つまり血糖値が下がるので糖尿病患者の治療薬として利用できるという訳です。

4) SGLT 2 阻害薬の種類

現在、以下の 6 成分、7 製品が医療現場で利用されています（一般名は本体部分の名称のみ）。

トホグリフロジン（アプルウェイ & デベルザ®）

イプラグリフロジン（スーグラ®）

ダバグリフロジン（フォシーガ®）

ルセオグリフロジン（ルセフィ®）

カナグリフロジン（カナグル®）

エンパグリフロジン（ジャディアンス®）

2014 年 4 月に最初の製品が薬価収載されその後 2015 年 2 月までの 1 年足らずの間に全製品が発売されています。ほぼ同時発売と言っても良いでしょう。何故、同時多発的に発売が可能になるのか、研究段階の 10 ~ 20 年前の情報争奪合戦が偲ばれますが詳細は分かりませんし、今回はそれを問題とはしません。

5) SGLT 2 阻害薬の特徴

最近は色々な副作用も報告されている薬ですが、今回は **用法部分に特化** して話をすすめます。

用法はいずれの製品も **1 日 1 回** になっています。フォシーガは時間の指定はないのですが、他の 5 成分は朝食後もしくは朝食前になっています。

食後と空腹時(又は食前)の AUC の比は、いずれの製品もほぼ 1 なので、おそらくですがいずれの製品もどの時間帯に飲んでも効果に差は無いだろうと思えます

6) SGLT2阻害薬の臨床効果

治験段階ではいずれの製品もプラセボとの二重盲検比較法により主たる評価を HbA1c の減少でみています。製品になるくらいですから当然、各薬剤はプラセボと比べて**有意に HbA1c を下げています**。ただ各薬剤を直接比較した試験は無いので、どの薬剤がどの程度効果が強いかは不明です。ちなみに最小減はフォシーガ®、最大減はスーグラ®で、-0.35%から-1.24%の幅があります。

この結果は現段階ではどれが強力というのではなく**SGLT2阻害薬の HbA1c をさげる効果は-0.35%から-1.24%、平均0.8%程度**下げると思っていれば良いのではないかと思います。

7) ここで本題、薬物血中濃度半減期と臨床効果について

各製品とも用法は1日1回でした。つまり投与間隔は**24時間**です。一方、各薬剤の血中濃度半減期は以下の通りになっています(右から2列目)。

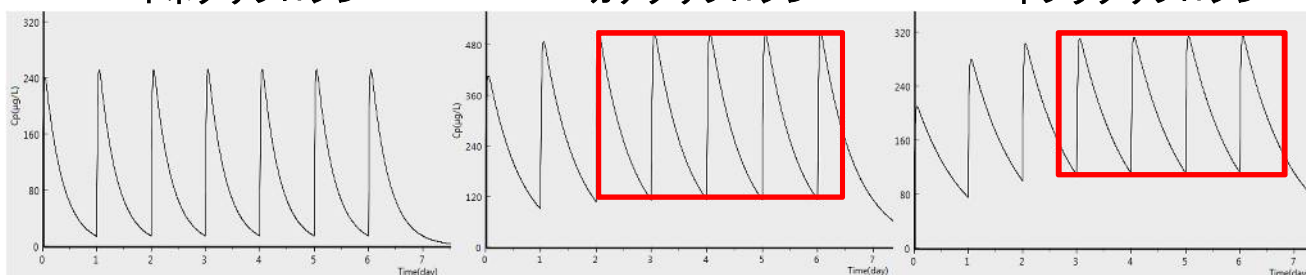
一般名	製品名	半減期[t1/2](時間)	[投与間隔]/[t1/2]
トホグリフロジン	アプルウェイ&デベルザ	5.4	4.4
イプラグリフロジン	スーグラ	14.97	1.6
ダパグリフロジン	フォシーガ	12.1	2.0
ルセオグリフロジン	ルセフィ	11.2	2.1
カナグリフロジン	カナグル	10.2	2.4
エンパグリフロジン	ジャディアンス	14.3	1.7

ちなみに右列は「投与間隔÷半減期」ですが、 ≤ 3 であれば**定常状態が存在する**投与方法、 ≥ 4 であれば**定常状態が存在しない**投与方法とされています。ここでは**トホグリフロジンのみが定常状態の無い**投与方法であることが分かります。しつこいようですが血中濃度シミュレーションソフトを利用して定常状態の有無を確認しましょう。ここでは半減期が異なる3薬剤で比較してみます。

トホグリフロジン

カナグリフロジン

イプラグリフロジン



これらの結果をまとめますと次のようになります。

- ①トホグリフロジンの血中濃度は次回投与までに**ほぼゼロ濃度に近くなっています**。
- ②カナグリフロジンとイプラグリフロジンはある一定の濃度間を上下動する**定常状態が存在**しています(赤枠部分)。さらに半減期が長い程、上下動(振れ幅)が少なくなっていることも分かります。
- ③一般に**定常状態のある薬は定常状態に達してから安定した効果**を示すと解釈できます。
- ④半減期の最も長いイプラグリフロジンは75時間後、つまり**約3日後には血中濃度がほぼゼロ**になります。なぜなら、半減期(約15時間)の5倍も経過すると最初の3.1%(2分の1の5乗)となるので血中濃度はほぼゼロと見なせます。
- ⑤6)の臨床効果から**どの製品も HbA1c を有意に下げます**。つまりトホグリフロジンは次回投与までに**血中濃度がゼロ近くになるのにも関わらず臨床効果がある**と言えます。

もし⑤であるならば、イプラグリフロジンは**3日後にほぼ血中濃度はゼロ近く**になりますが、その際にも**臨床効果がある**のではないだろうか?言い換えれば次のような仮説が浮かび上がります。

「イプラグリフロジンは3日に1回の投与で十分な臨床効果を期待できる」

どなたか証明しませんか?でもメーカーさんは売り上げの減る方法なので絶対ダメというでしょうね。

(終わり)