

## SGLT2阻害薬の作用機序

今回は182号にも紹介した糖尿病の薬の一つのSGLT2阻害薬の話になります。作用機序は近位尿細管に存在するナトリウム-ブドウ糖共輸送体のうち、その90%を占める2型タイプをブドウ糖と競合的に阻害してブドウ糖の再吸収を抑制し尿糖として排出することで血糖値を下げる作用機序を持っています(皆さんご存知のとおりのことですが)。

### 1) SGLT2阻害薬はSGLT2にどのようにアタックするのか？

尿細管にあるブドウ糖の再吸収を阻害するわけですから、本剤も尿細管側からブドウ糖と競合すると考えていたのですが、インタビューフォームの作用機序図(\*は図の無い製品)を見ていると中には血中からあたかも作用するかのように記載されている製品(\$)もありました。確認のために尿細管側からアタックする図を示している田辺三菱さんに照会したところ『製品自体での確認試験は実施していないが、SGLT2阻害薬の発想元になったフロリジンの挙動が糸球体から排泄されて管腔側からSGLT2に作用すると示唆される結果があり、本剤も同様の機序を持っていると推測している』との話でした。

どうも決定的な証拠というものは無さそうな言い方でしたので、管腔側から作用するのであれば、さぞかし尿中の未変化体排泄量も多いだろうと思って調べてみたものが下の表になります(赤字に注目)。

【SGLT2阻害薬の尿中未変化体排泄率など】

一般名 (商品名)	t1/2(hr) 定常状態	尿% 未/代	糞% 未/代	BA %	IC <sub>50</sub> nM	腎障害 AUC 比	腎障害 UGE 比	代謝物 活性比
トホグリフロジン (アプロシチン)	5.4 無し	16.1 66.1	0.87 19.9	97.5	Ki 2.9	1.22	0.26	主代謝 0.001
イブラグリフロジン (スーグラ)	15.0 有り	1 66.9	トータルで 32.7	90.2	7.38	1.21	0.54	M6 0.018
ダパグリフロジン (フォシーガ) #	12.1 有り	<2 73	15 6	78	Ki 0.55	1.52	0.21	脱エチル 1.0
ルセオグリフロジン\$ (ルセフィ) ※	11.2 有り	4.47 15.6	<sup>14</sup> C iva 65.1	iva 93	Ki 1.10	1.05	0.52	M2 0.56
カナグリフロジン (カナグル)	10.2 有り	≒0 30.5	41.5 10.2	65	4.2	1.29	0.32	M5 0.004
エンパグリフロジン* (ジャヤンソ)	14.3 有り	22.1 32.3	38.3 2.9	不明	1.3	1.43	0.77	≒0

尿%未/代：投与量に対する排泄率%で上段が未変化体、下段が総代謝物。糞%：同様に糞中排泄率。

腎障害 AUC 比：中等度腎障害者(30 ≤ eGFR < 60 mL/min/1.73m<sup>2</sup>)と腎正常者との AUC 比。

腎障害 UGE 比：中等度腎障害者と腎正常者との1日当たりの尿糖排泄量比。

#フォシーガ：脱エチル体の活性は強いが血中、尿中にほとんど存在しない。

※ルセフィ：M2は10.3%の尿中存在比率で影響は少ないと判断。中等度腎障害は2段階の平均値。

## 2) 尿中未変化体排泄率は意外と小さい！

ご覧のように、尿中にある未変化体量は**かなり少ない**と言えます。エンパグリフロジンのバイオアベラビリティは不明ですが、それを考慮してもあたかも**完全なる肝消失型薬剤**(尿中未変化体排泄率<30%)の様相を呈しています。にも関わらず**中等度腎障害時には血中濃度(AUC)は上昇**しており、**腎排泄型薬剤の特徴**を示しています(腎障害が重度になるとAUCは更に上昇します)。また腎障害時における尿糖の出具合も悪くなっており腎排泄されてから管腔側から作用する機序を支持しているようです。

しかし、尿細管側からアタックするには量的に少なくないでしょうか？スーグラ、フォシーガ、カナグルではほぼゼロ状態になっていますが、ごく微量でも効くのでしょうか？

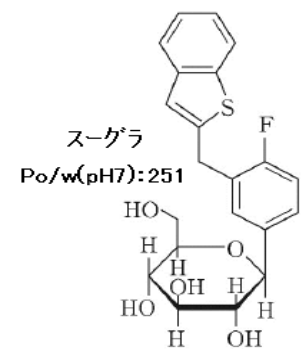
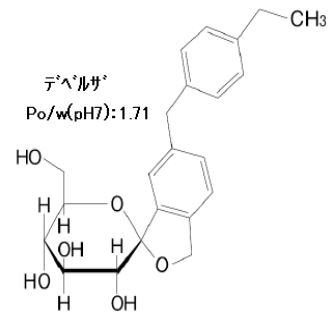
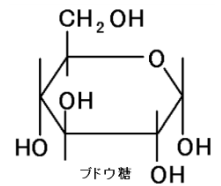
## 3) SGLT2への阻害形式

各薬剤のインタビューフォームの薬理作用の記載を見て、阻害形式に相当する記述をしているのは下記の3製品でした。フォシーガ：**競合的かつ可逆的**な選択的阻害、ルセフィ：**拮抗的**阻害、ジャディエンス：選択的な**競合**阻害。つまりSGLT2阻害薬は運搬体付近でくっついては離れるという動きをとることが分かります。

各薬剤の構造を見ても分かるように**ブドウ糖に似た部分**を必ず持っており、その部分がSGLT2の入り口付近でブドウ糖と競合して、そして余分に持っている側鎖部分が運搬体のどこかと緩くかきつくか分かりませんが結合してブドウ糖が入って来るのを**しばらく邪魔**をするという構図が浮かびます。そして、その後、**阻害剤自体**も運搬体を介して**再吸収**されて、再度血中に戻って肝臓などで代謝されるものや糸球体でろ過されて再び効果を発揮するものがでてくるのではないのでしょうか。そう考えると糸球体でろ過された薬剤が**尿中にまで達しない(体外に出てこない)**ことも理解できます。

分配係数を見る限り、6薬剤とも程度の差はありますがPo/wが1より大きく**脂溶性の薬剤**になっています。

尿中未変化体排泄率が比較的大きな**トホグリフロジン**(fu:16.1%)と**エンパグリフロジン**(fu:22.1%)は**あまり再吸収されず**にそのまま尿中へと移行しやすい薬剤の可能性がります。トホグリフロジンの血中濃度半減期が最も短い(5.4h)のも納得がいきます。一方のエンパグリフロジンは脂溶性がそれなりにある(Po/w:50.1)ため、体内のどこかに残りやすく血中濃度半減期は他の薬剤と同レベル(10h前半)ですが、一旦糸球体ろ過されると作用を發揮した後は再吸収されにくく、そのまま尿と共に流されやすい薬と言えるかもしれません。



## 4) まとめ

細かくみると違いがありそうですが、**6剤すべて**が尿中排泄率からみると**一見肝消失型薬剤**に見えますが、実は**すべて腎排泄型薬剤**であり、**尿細管管腔側から作用**する薬であるというのは確かなようです。

そして**腎機能障害時には効果が期待できない**という結論になります。

【終わり】

