

## SGLT2阻害薬の最近の話題

今回は日経D I 5月号に大野伴和氏(薬局薬剤師)によるSGLT2阻害薬の特集(以下、資料)があったので、その資料を基に自分なりにまとめて見ました。

### 1) SGLT2阻害薬の半減期や選択性についての比較(下表の一般名の\*はグリフロジン)

一般名	エンパ*	ダパ*	カナ*	トホ*	ルセオ*	イブラ*
商品名	ジャテ <sup>®</sup> イソス	フォシ <sup>®</sup> ガ	カナ <sup>®</sup> グ	テ <sup>®</sup> ベルサ	ルセ <sup>®</sup> フィ	ス <sup>®</sup> グ <sup>®</sup> ラ
用法	1日1回	1日1回	1日1回	1日1回	1日1回	1日1回
半減期	9.88h(10mg)	12.1h(10mg)	10.2h(100mg)	<b>5.29h(20mg)</b>	11.2h((2.5mg)	11.71h(100mg)
選択性	4829	1242	<b>158</b>	2900	1283	<b>254</b>
SGLT2 IC <sub>50</sub>	1.3nM	1.12nM	4.2nM	<b>2.9nM</b>	2.26nM	7.38nM

- ・上記表は資料に掲載してあった表で内容の数値は各薬のインビューフォームと一致していました。
- ・選択性はSGLT1のIC<sub>50</sub>とSGLT2のIC<sub>50</sub>の比なので大きい数値ほど選択性が高い。各社とも*in vitro*実験の結果ですから条件等も異なるため直接的な比較はできないと考えた方がよいでしょう。

#### 1. トホグリフロジンの半減期が短いのに用法は他薬と同様1日1回である理由とは？

トホグリフロジンの半減期は他剤が10時間前後なので半分ほどになっています。これまでの知識によると投与間隔÷半減期=24時間÷5.29時間=4.5となり次回投与時には血中濃度はほぼゼロで1日1回投与では持続的な効果があるかは疑問が残ります。他薬は24時間÷10時間=2.4で次の投与時には血中に薬がまだ残っており定常状態のある安定した効果が期待できる薬になります。であるにも関わらずトホグリフロジンは1日1回で臨床効果が認められます。SGLT2阻害薬は糸球体ろ過され尿細管に入ってから効果を発揮する薬ですから血中濃度が低くても近位尿細管に発現しているSGLT2への結合が強かつ結合している時間が長ければ効果は他の薬と同様になるはずですが。

ここで一つの目安になる数値は阻害効果を現すIC<sub>50</sub>になります。数値が小さいほど阻害効果は強いのですが上記表をみるとトホグリフロジンは**2.9nM**で他薬と比べて特に強いとは言えないようです。この辺りの速度論は私の苦手な分野ですが、SGLT2と阻害薬の間には**結合のしやすさと乖離のしやすさ**の関係があります。結合している時間の指標は**乖離のしやすさの逆数**で現されるのですが、インタビューフォームにはそこまでの記載はありません。ただ理解すべきは阻害効果を現すIC<sub>50</sub>やKi値はあくまで阻害の強さを表わす指標であって結合時間の長さを現すものではないということです。ここからは推測になりますがトホグリフロジンは定常状態のない投与方法の薬であるにも関わらず他薬と同様に血糖降下作用があるのはSGLT2との結合時間が他薬と比べて長いからと言えそうです。

#### 2. カナグリフロジンとイブラグリフロジンの選択性が小さいのに他薬と同様の効果がある理由とは？

近位尿細管でのSGLTの発現は上部でSGLT2が90%、下部でSGLT1が10%と言われています。SGLT2阻害薬は90%を占めるSGLT2を阻害するためブドウ糖とNa<sup>+</sup>の再吸収を効果的に阻害して血糖値を低下させます。一方SGLT1は消化管にも発現しておりブドウ糖とNa<sup>+</sup>を

効果的に吸収します。夏の脱水症予防対策で塩分を取る際に甘い物を同時に摂ると良いという根拠にもなります。前表でSGLT2阻害作用の選択性が小さい**カナグリフロジン**と**イプラグリフロジン**は相対的にSGLT1阻害作用が他薬より強いので食事に含まれるブドウ糖の吸収を遅らせ回腸下部にある**L細胞を刺激**して血中に**GPL-1**を分泌し血糖値依存の血糖降下作用をもつ可能性があるため選択性が低いからと言って臨床効果が劣るとは言い切れないようです。ただSGLT1への阻害作用も消化管腔内側からになるので服用後の薬がどれだけ腸管内に残っているかがポイントになりそうです。つまり**バイオアベラピリティー(BA)の影響**を受けそうです。インタビューフォームからカナグリフロジンのBAは65%、イプラグリフロジンのBAは90.2%でしたから**腸管に残存する量はカナグリフロジンが多い**と思われます。カナグリフロジンでは食前投与で食後高血糖を抑制する報告(PMDI23412078)がある一方で、イプラグリフロジンでの報告が無い？のはBAの影響があるかもしれません。

## 2) SGLT2阻害薬によるeGFRのインシャルディップ(initial dip)とは

この話題も昔話になったかもしれませんが、SGLT2阻害薬を初めてもしくは併用してから2週間～2ヶ月程度の早い時期にeGFRの10～30%近い低下が見られる現象になります。

**機序**：近位尿細管のSGLT2の阻害→NaClが尿細管内で過剰になる→ヘンレ係蹄太い上行脚でのNa-K-Cl共輸送体で吸収されずに余った多めのNaClが下流へ→遠位尿細管起部のマクラデンサ細胞(緻密斑)でNa(実際にはCl)が多いと感知→隣接する糸球体の輸入細動脈を収縮→糸球体ろ過量(eGFR)が低下→この流れがインシャルディップの機序となります。

**経過**：数ヶ月後には回復する傾向にはなるものの完全には元に戻らないようですが、長期的な腎保護作用を期待して継続投与されます。継続投与の判断基準のeGFRはどこかですが糖尿病治療目的では添付文書では各薬剤共通して45mL/分/1.73m<sup>2</sup>未満になっています。慢性心不全や慢性腎臓病ではもう少し条件は緩和されています。また長澤将著「慢性腎臓病フォローアップの勘所」ではCKDの場合20mL/分/1.73m<sup>2</sup>までであれば積極的に処方し透析導入まで使いつけることが多いとしています。資料によると薬剤師の介入ポイントはeGFRが30付近としeGFRが20未満に低下した例でも心腎複合アウトカムの改善効果が維持されるという報告もあり、それらも考慮した上で医師に相談すべきとしています。現段階では一般の薬剤師としては**添付文書の条件**に従った疑義照会や情報提供をしていくしかないように思います。

## 3) SGLT2阻害薬による骨折、転倒、フレイル、サルコペニア

資料によるとSGLT2阻害薬投与中には骨折や転倒リスクも上がりやすいため注意喚起をしています。カナグリフロジンの試験では骨折リスクの上昇。SGLT2阻害薬単剤投与の転倒はオッズ比1.80、GLP-1受容体作動薬との併用の転倒はオッズ比2.89の有意な上昇をしたとしています。転倒は骨折への直接のリスクになりますから特にSGLT2阻害薬服用中の高齢者には注意が必要になってきます。以下になぜSGLT2阻害薬で骨折リスクが上昇するかの機序をまとめてみます。

- 1. リン吸収の増加**：SGLT2阻害薬により近位尿細管付近にNa<sup>+</sup>とブドウ糖が増加する。増加したNa<sup>+</sup>の一部が同じく尿細管にある**Na<sup>+</sup>/リン酸共輸送体**を通じて**リン酸**と共に血中へ再吸収される。**高P血症**になると骨細胞からFGF23が分泌されビタミンD<sub>3</sub>の活性化が低下して腸からの**Ca**吸収が不足し低Ca血症から**二次性副甲状腺機能亢進**となり骨吸収が増加し**骨が脆弱化**する。
- 2. 体重低下による骨への負荷低下**：尿糖排泄増加から体重減少・脂肪量低下となり**骨への負荷が減る**と共に**骨形成も低下**し骨折しやすくなる(骨細胞が骨負荷と骨形成低下に関与する)。
- 3. 脱水に伴う血流減少**：低血圧になりやすくなり転倒リスクが増し骨折リスクも増す。

SGLT2阻害薬による転倒リスクの増加は骨折リスクにつながるため低BMIの80歳以上の患者にはサルコペニア評価をしながら慎重なSGLT2阻害薬の投与が求められています。(終わり)