

SGLT-2阻害薬開発の現状

POINT

- ▶ SGLT-2は主として腎近位尿細管上皮細胞に特異的に存在する糖輸送担体である。
 - ▶ SGLT-2阻害薬は、腎尿細管におけるグルコース再吸収を抑制し、体内から尿中にグルコースを排泄することによって高血糖を是正する。
 - ▶ SGLT-2阻害薬はこれまでの血糖降下薬とは作用機構が異なり、単独投与では低血糖を起こすことではなく、血糖低下における付加的な効果が期待されている。

Key words

SGLT ▶ Na^+ /glucose cotransporter (ナトリウム/グルコース共役輸送担体) のことで、SGLT-1とSGLT-2の2つのアイソフォームが存在する。主としてSGLT-1は消化管上皮細胞と腎近位尿細管上皮細胞に局在し、SGLT-2は腎近位尿細管上皮細胞に局在する。

MEMO

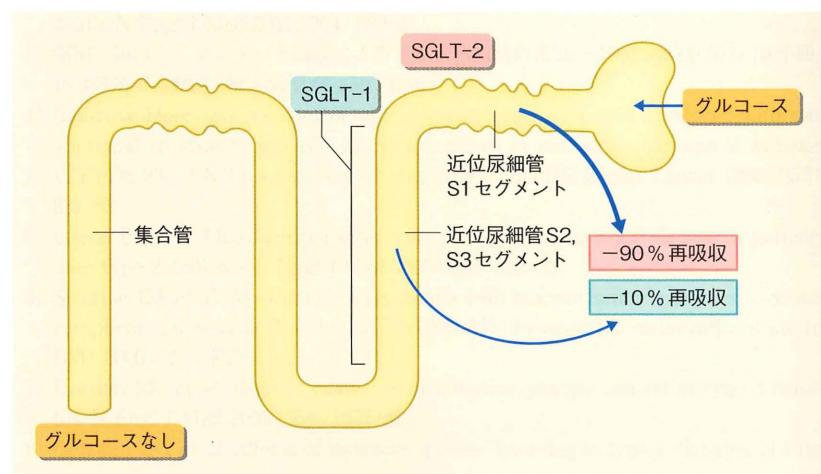
SGLT-2 の遺伝子異常にて腎性尿糖が出現することが報告されているが、尿糖以外には大きな腎機能異常は認められていない。このことから SGLT-2 の阻害によって腎機能異常が起きる可能性は低いことが示唆される。

● 腎臓尿細管におけるグルコースの再吸収(1)¹⁾

- 腎臓糸球体の濾過液のグルコース濃度は血液と同じであるが、その後近位尿細管ですべて再吸収される。
 - SGLT-1 は高親和性低輸送能力を示し、近位尿細管 S2, S3 セグメントに局在する。Na: グルコースのカップリング比は 2:1 である。
 - SGLT-2 は低親和性高輸送能力を示し、近位尿細管 S1 セグメントに局在する。Na: グルコースのカップリング比は 1:1 である (2)²⁾。
 - 尿中のグルコースの大部分は S1 セグメントの SGLT-2 で再吸収され、残ったグルコースが S3 セグメントの SGLT-1 で完全に再吸収される。

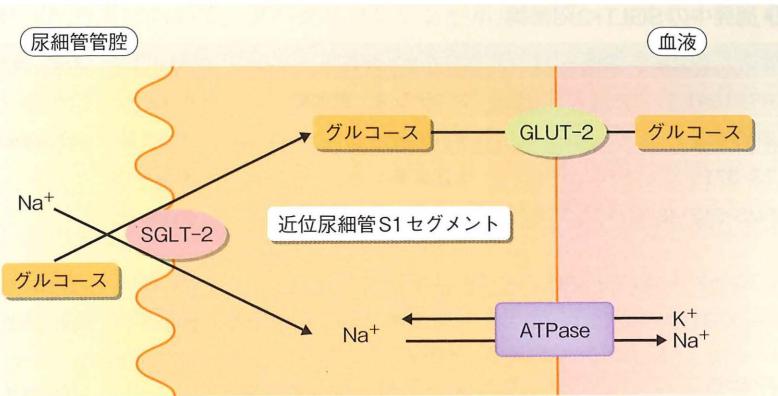
● SGLT-2阻害薬の開発の経緯 (3)

- 1886年にリンゴの木の皮から精製されたフロリジンが尿糖を誘発する



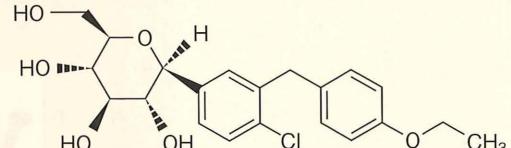
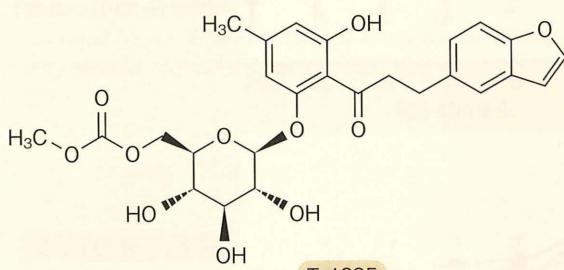
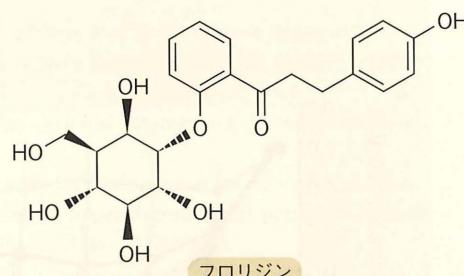
① 腎臓におけるグルコースの濾過と再吸収

(Abdul-Ghani MA, et al. Endocr Pract 2008¹⁾ ト h)



② SGLT-2 によるグルコースの再吸収

(Chao EC, et al. Nat Rev Drug Discov 2010²より)



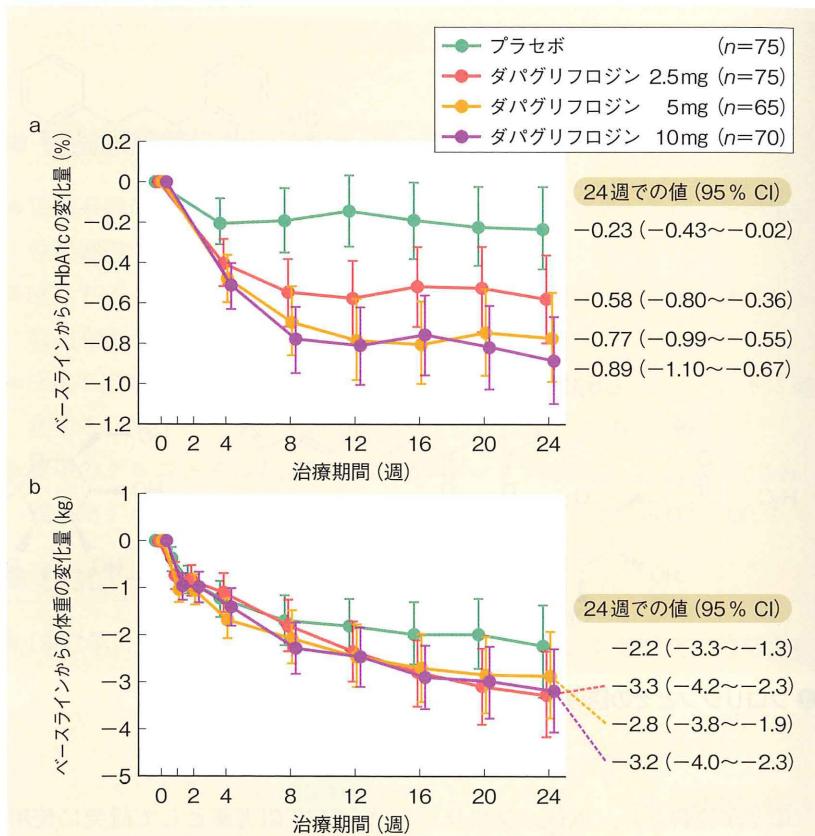
③ フロリジンとその誘導体

ことが報告され、以後、フロリジンは SGLT 阻害薬として研究に使用されてきた。

- フロリジンの阻害効果は SGLT-1, SGLT-2 に対して非選択的であり、経口摂取での生物学的利用能も低い。
- フロリジンの誘導体である T-1095 は経口摂取によって効率的に体内に取り込まれ、肝臓において活性型になる。
- 現在開発中の SGLT 阻害薬の多くは SGLT-2 阻害薬である (4)。

④ 開発中のSGLT-2阻害薬

開発番号/製品名	企業名	治験(国内)	治験(海外)
ASP1941	アステラス、寿製薬	phase III	phase II
BI10733	ベーリングガーインゲルハイム	phase III	phase III
TS-071	大正製薬	phase II	
BMS-512148/ダバグリフロジン	ブリストルマイヤーズ、アストラゼネカ	phase III	
CSG452/トフォグリフロジン	中外製薬、ロシュ	phase III	phase III
TA-7284/カナグリフロジン	田辺三菱、Johnson and Johnson	phase II	phase III
LX4211	Lexicon Pharmaceuticals		phase II



⑤ ダバグリフロジンのHbA1c (a)と体重(b)に与える影響

(Zhang L, et al. Diabetes Obes Metab 2010⁴⁾より)

● SGLT-2阻害薬の臨床開発—有効性と安全性

- 直接、糖・脂質代謝系へは影響せず、高血糖であればあるほど効果が大きいことが予想される。
- 動物実験では、フロリジン、T-1095の投与により、耐糖能の改善だけでなく、体重増加の遅延効果や腎障害進展の抑制効果も報告されている³⁾。

- 糖尿病患者において、ダパグリフロジンが用量依存的にHbA1cの低下作用、体重の低下作用を示すことが報告されており(5)⁴⁾、日本人の糖尿病患者においても血糖降下作用を示すことが報告されている。
- ダパグリフロジンの単独投与で低血糖を起こした症例はなかったことが報告されている⁴⁾。
- 尿路感染症の増加が最も懸念されるが、現在までの報告ではそのリスクは増加していない⁵⁾。
- 消化管からの糖吸収の阻害も期待されることからSGLT-1阻害作用を有する薬剤の臨床治験も検討されている。

(太田康晴、谷澤幸生)

●文献

- 1) Abdul-Ghani MA, DeFronzo RA. A inhibition of renal glucose reabsorption : A novel strategy for achieving glucose control in type 2 diabetes mellitus. *Endocr Pract* 2008; 14: 782-90.
- 2) Chao EC, Henry RR. SGLT2 inhibition : A novel strategy for diabetes treatment. *Nat Rev Drug Discov* 2010; 9: 551-9.
- 3) Ueta K, et al. Long-term treatment with the Na^+ -glucose cotransporter inhibitor T-1095 causes sustained improvement in hyperglycemia and prevents diabetic neuropathy in Goto-Kakizaki Rats. *Life Sci* 2005; 76: 2655-68.
- 4) Zhang L, et al. Dapagliflozin treatment in patients with different stages of type 2 diabetes mellitus : effects on glycaemic control and body weight. *Diabetes Obes Metab* 2010; 12: 510-6.
- 5) Geerlings SE, et al. Risk factors for symptomatic urinary tract infection in women with diabetes. *Diabetes Care* 2000; 23: 1737-41.