



## 2 型糖尿病患者における 実臨床下でのイメグリミンの長期使用成績

遅野井 健<sup>1)</sup> / 調 進一郎<sup>1)</sup> / 斎藤三代子<sup>1)</sup> / 細谷 満<sup>1)</sup> /  
道口佐多子<sup>1)</sup> / 大淵健介<sup>1)</sup> / 加藤 誠<sup>1)2)\*</sup>

### Long-Term Clinical Effects of Imeglimin in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus

Takeshi OSONOI<sup>1)</sup> / Shinichiro SHIRABE<sup>1)</sup> / Miyoko SAITO<sup>1)</sup> / Mitsuru HOSOYA<sup>1)</sup> /  
Satako DOUGUCHI<sup>1)</sup> / Kensuke OFUCHI<sup>1)</sup> / Makoto KATO<sup>1)2)\*</sup>

1) Naka Kinen Clinic

2) Research Administration Center, Saitama Medical University

\* Correspondence (e-mail: m\_katou@saitama-med.ac.jp)

#### ● 抄録

**背景:** イメグリミンは最近発売された新規機序の2型糖尿病治療薬であるが、実臨床下での長期使用成績は報告されていない。そこで、今回、イメグリミンを6カ月以上使用した2型糖尿病患者において、その実臨床成績を後方視的に解析した。

**方法:** 2021年9月～2023年12月までに当院でイメグリミンを6カ月以上投与し、イメグリミン投与前後で他の糖尿病治療に変更のなかった患者90例を対象とした。イメグリミン投与12カ月間のHbA1cおよびグリコアルブミン(GA)の推移、および男女別、年齢別、併用薬剤別でのHbA1cおよびGAの推移、6カ月後のHbA1c 7%未満の達成率および赤血球関連項目(赤血球数、ヘモグロビン、ヘマトクリット:Ht、平均赤血球容積:MCV、平均赤血球ヘモグロビン濃度:MCHC、平均赤血球ヘモグロビン量:MCH)の変化を評価した。

**結果:** 対象患者において、イメグリミンの開始用量は2000 mg/日が71.1%、1000 mg/日が28.9%であった。イメグリミン2000 mg/日において、HbA1cおよびGAはどちらも投与1カ月から12カ月後まで有意な低下が認められた。HbA1cは緩徐な低下推移を示し6カ月前後がそのピークとなったが、GAの低下は投与1カ月後にはほぼピークに達し、その効力は12カ月後も持続した。イメグリミン投与6カ月後でのHbA1c 7%未満の達成率は50.0%と高かった。イメグリミンのHbA1cおよびGAの低下効果に男女差はなかったが、75歳未満に比較して75歳以上の方がより低下する傾向がみられ、併用薬剤別では $\alpha$ -グルコシダーゼ阻害薬の有無に差はなかったが、DPP-4阻害薬併用なしに比較してDPP-4阻害薬併用下の方がより低下する傾向がみられた。イメグリミン投与6カ月後の赤血球数、ヘモグロビンおよびHtはいずれも有意に減少し、MCVは有意に増加した。一方、MCHCおよびMCHはどちらも有意な変化はなかった。また、イメグリミン1000 mg/日のHbA1cおよびGA低下は2000 mg/日と同程度かわずかに減弱傾向を示した。

**結論:** 本研究では、イメグリミンを1000 mg/日から開始した患者も3割弱存在した。また、イメグリミン2000 mg/日の投与では、HbA1cおよびGAの低下効果が12カ月後も持続し、DPP-4阻害薬と併用することでより効果が増強される可能性が示唆された。このように、イメグリミンを用いた糖尿病管理は長期間にわたって有効であり、特にDPP-4阻害薬と併用することで効果が高まることが期待される。

**Key words:** イメグリミン, HbA1c, グリコアルブミン, DPP-4阻害薬併用, 2型糖尿病

1) 医療法人健清会 那珂記念クリニック (〒311-0113 茨城県那珂市中台745-5)

2) 埼玉医科大学 リサーチアドミニストレーションセンター (〒350-0495 埼玉県入間郡毛呂山町毛呂本郷38)

## 緒 言

イメグリミンはテトラヒドロトリアジン（グリミン）系の新しいクラスの2型糖尿病治療薬であり<sup>1)</sup>、2022年9月に長期処方解禁された。この薬剤は、グルコース濃度依存的なインスリン分泌促進作用とインスリン抵抗性の改善作用を通じて、糖尿病患者における血糖値の管理に寄与している。イメグリミンはミトコンドリアの異常機能を改善することがその作用機序の1つであると報告され<sup>2)</sup>、ミトコンドリア機能改善薬として位置づけられている。さらに、膵臓、骨格筋、および肝臓などの主要な器官に対する作用を通じて、2型糖尿病の病態生理を向上させる可能性が示唆されている<sup>3)</sup>。

日本人2型糖尿病患者を対象とした第3相臨床試験（TIMES 1-3）<sup>4)~6)</sup>において、イメグリミンは単剤および他剤併用においてもHbA1cの低下が緩徐であり、投与後24週間前後にプラトーに達することが観察されている。一方、我々の観察では、イメグリミンのHbA1c低下推移は既報<sup>4)~6)</sup>と一致していたが、グリコアルブミン（GA）の低下推移はHbA1cのそれと一時的な乖離がみられることを報告した<sup>7,8)</sup>。通常、HbA1cは長期的な血糖管理の指標とされ、一方でGAはより短期的な血糖管理を反映する<sup>9)</sup>。このため、急峻な血糖値変化は両者の一過性の乖離を生じるが、イメグリミンで観察されたHbA1cとGAの乖離は、それだけでは十分に説明できない程度のものであった。

HbA1cとGAの乖離には、赤血球寿命の変動<sup>10)</sup>や産生の変化<sup>11)</sup>が影響することが一般的に知られ、イメグリミンでは、HbA1cが高値を示す一因として赤血球寿命の延長が考えられる。これに関する詳細な検査は通常の臨床診療では行われていない。我々は、さらに血液学的なパラメーターである赤血球関連項目に焦点を当て、イメグリミン投与前後6カ月間の平均値でその変化について後方視的に検討した結果、イメグリミン投与後にヘモグロビン（Hb）および赤血球数（RBC）が有意に減少することを報告した<sup>8)</sup>。

糖尿病治療薬は長期間継続投与される場合が多いことから、長期投与における有用性および安全性の情報は、実際にその薬剤を使用する上で非常に役に立つものである<sup>12)</sup>。しかしながら、実臨床下でのイ

メグリミンの長期使用成績は報告されていない。そこで、本研究では、日常診療下での2型糖尿病患者におけるイメグリミンの長期有効性を中心に、患者背景や併用薬剤についても検討を加え、イメグリミン投与6カ月後での赤血球関連項目の変化も後方視的に評価した。

## 対象と方法

### 1. 対象および調査期間

2022年および2023年の糖尿病治療薬の処方率は、それぞれ2022年1月～2022年12月までおよび2023年1月～2023年12月までに当院を受診した2型糖尿病患者4,109例および4,177例を対象とした。

イメグリミンの長期使用成績において、2021年9月～2023年6月までに当院を受診した2型糖尿病患者でイメグリミン塩酸塩（イメグリミン；ツイミーグ<sup>®</sup>錠）を1日2回（2000 mg/日または1000 mg/日）、6カ月以上投与した患者、さらにイメグリミン投与前後で他の糖尿病治療の変更のない患者を対象とした。調査期間は2021年3月～2023年12月までとし、日常診療下での診療記録を後方視的に解析した。

なお、本研究実施に先立って、研究計画書は那珂記念クリニック臨床研究審査委員会で科学的、倫理的に審査され、承認された。患者の同意取得は、那珂記念クリニックでの掲示およびウェブサイトでのオプトアウトを実施して得られ、拒否した患者はいなかった。また、本研究は「ヘルシンキ宣言」（世界医師会）および「人を対象とする生命科学・医学系研究に関する倫理指針」（文部科学省、厚生労働省、経済産業省）を遵守して実施した。

### 2. 調査項目

2022年および2023年の糖尿病治療薬の処方率：各糖尿病治療薬剤の処方患者数。

イメグリミンの評価：年齢、HbA1c、グリコアルブミン（GA）、body mass index（BMI）、推算糸球体濾過量（eGFR）、RBC、Hb、ヘマトクリット（Ht）、平均赤血球容積（MCV）、平均赤血球ヘモグロビン濃度（MCHC）、平均赤血球ヘモグロビン量（MCH）、糖尿病治療薬剤

### 3. 評価項目

2022年および2023年の糖尿病治療薬の処方率：

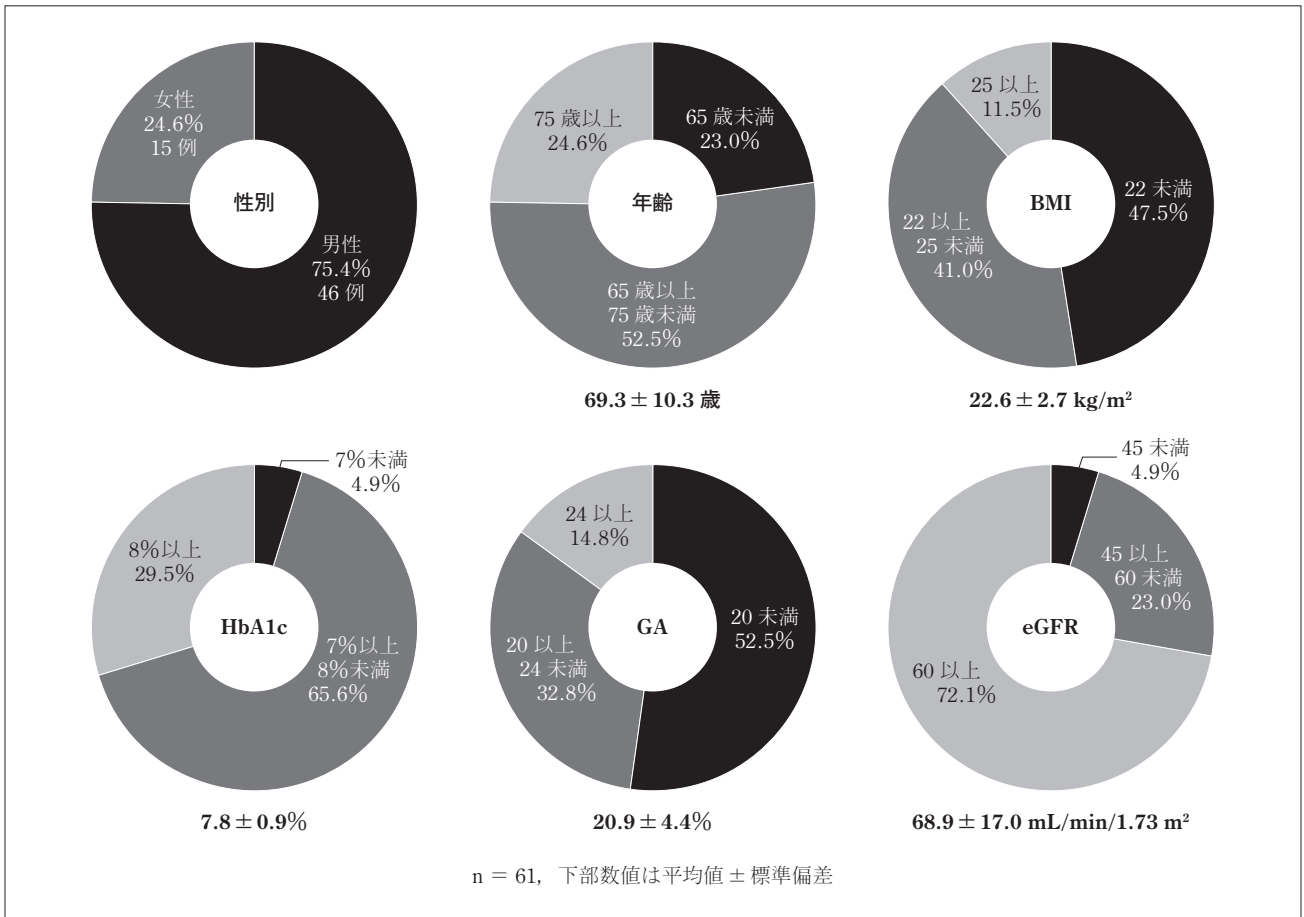


図1 イメグリミン 2000 mg/日投与の患者背景

2型糖尿病患者数に対する各薬剤の処方患者数の割合。

イメグリミンの評価：イメグリミン投与前から投与12カ月後までの変化（HbA1c, GA, BMI）および層別解析（HbA1c, GA：男女別，年齢別，併用薬剤別，BMI：BMI別），投与6カ月後の個別症例のHbA1c変化および7%未満達成率（ベースラインHbA1c 7.0%以上の症例）を既知報告データ<sup>7,8)</sup>の一部に新たな症例およびデータを追加して再解析した。イメグリミン投与前および投与6カ月後の赤血球関連項目（赤血球数, Hb, Ht, MCV, MCHC, MCH）の変化を検討した。

#### 4. 統計解析

数値は平均値 ± 標準偏差で表示した。経時的評価は投与前値に対する混合効果分散分析を行い，Dunnett's multiple comparison testを，投与前後の赤血球関連項目の比較はpaired t-testを用いて検定し，それぞれ有意水準0.05未満を統計学的有意とした。

## 結 果

### 1. 2022年および2023年の糖尿病治療薬の処方率

2022年に当院を受診した2型糖尿病患者4,109例において，糖尿病治療薬の処方率は， $\alpha$ -グルコシダーゼ阻害薬（ $\alpha$ -GI）：60.8%，メトホルミン：55.5%，DPP-4阻害薬：37.8%，GLP-1受容体作動薬（GLP-1RA）：24.9%，インスリン：19.8%，グリニド薬：15.8%，SGLT2阻害薬：7.6%，チアゾリジン薬（TZD）：3.2%，イメグリミン：2.4%，スルホニル尿素薬（SU）：0.7%の順であり，薬剤処方なしは10.1%であった。また，2023年に当院を受診した2型糖尿病患者4,177例において，糖尿病治療薬の処方率は， $\alpha$ -GI：57.9%，メトホルミン：54.0%，DPP-4阻害薬：37.4%，GLP-1RA：27.2%，インスリン：21.3%，グリニド薬：14.9%，SGLT2阻害薬：8.3%，イメグリミン：5.2%，TZD：3.2%，SU：0.6%の順であり，薬剤処方な

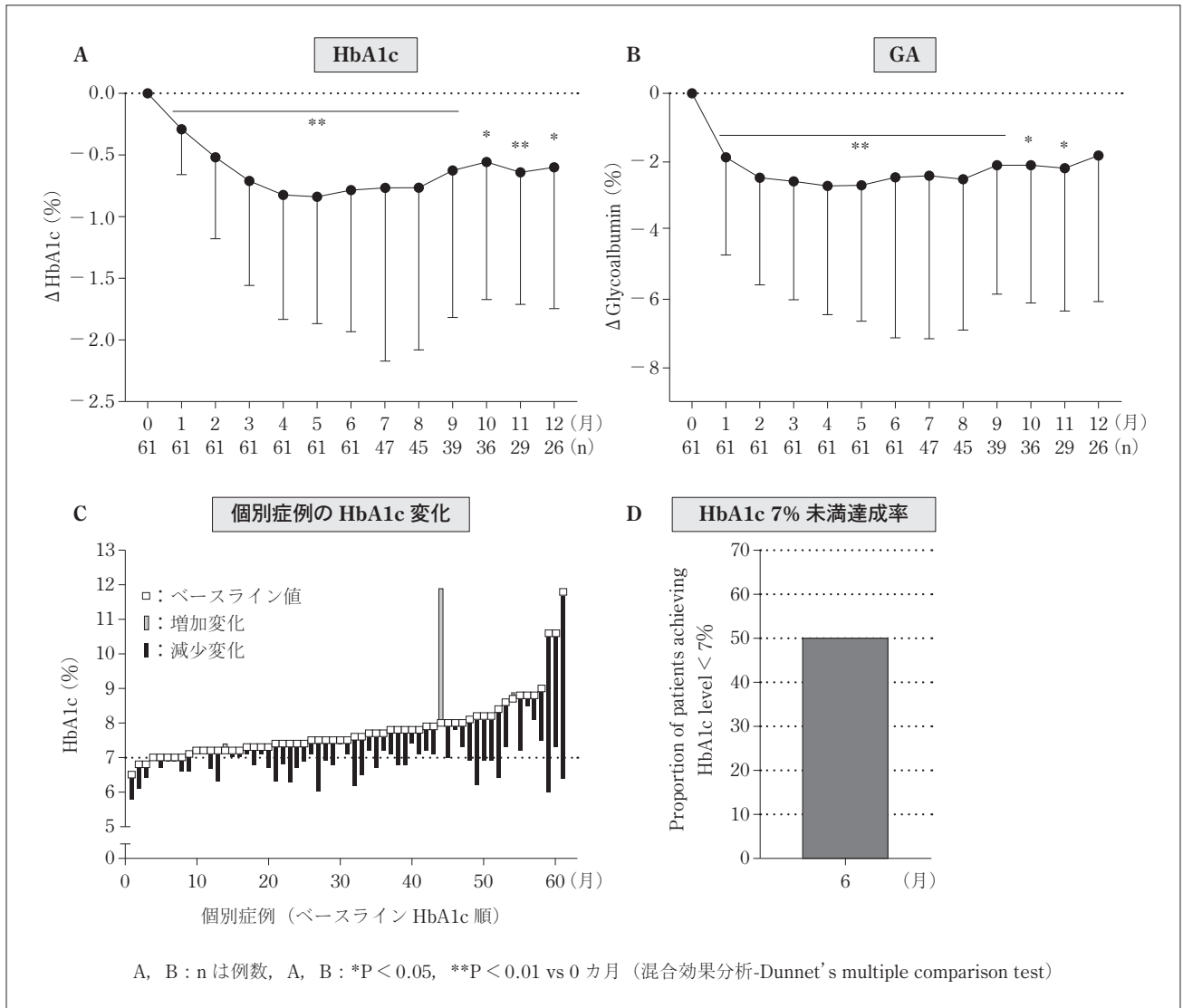


図2 イメグリミン 2000 mg/日投与 12 カ月間の HbA1c および GA の変化量の推移 (A および B), HbA1c のベースラインから 6 カ月後の変化 (C) および投与 6 カ月後の 7%未達成率 (D)

しは 9.2%であった。イメグリミンの処方率は 2022 年と比較して 2023 年では 2 倍以上に増加した。

### 2. イメグリミンの患者背景

イメグリミンを投与した 2 型糖尿病患者 90 例において、開始から観察終了まで使用用量 2000 mg/日であった患者は 61 例 (67.8%), 開始用量 2000 mg/日の途中 (用量変更時期: 3.3 ± 1.5 カ月) で 1000 mg/日に減量した患者は 3 例 (3.3%, いずれも消化器症状の有害事象発現のため減量), 開始用量 1000 mg/日の途中 (用量変更時期: 3.3 ± 1.8 カ月) で 2000 mg/日に増量した患者は 8 例 (8.9%), および開始から観察終了まで使用用量 1000 mg/日であった患者は 18 例 (20.0%) であった。

イメグリミンを 2000 mg/日から開始した 64 例

において、男/女比は 47/17 例 (73.4/26.6%), 年齢 (平均 ± 標準偏差) は男性: 67.7 ± 14.9 歳, 女性: 73.5 ± 5.5 歳, HbA1c は男性: 7.8 ± 1.2%, 女性: 7.7 ± 0.6%, および BMI は男性: 22.8 ± 2.9 kg/m<sup>2</sup>, 女性: 22.6 ± 1.9 kg/m<sup>2</sup> であった。一方、イメグリミンを 1000 mg/日から開始した 26 例において、男/女比は 13/13 例 (50.0/50.0%), 年齢は男性: 71.6 ± 16.3 歳, 女性: 73.8 ± 13.6 歳, HbA1c は男性: 7.7 ± 1.0%, 女性: 7.9 ± 1.0%, および BMI は男性: 21.1 ± 3.5 kg/m<sup>2</sup>, 女性: 21.0 ± 2.7 kg/m<sup>2</sup> であった。イメグリミンの開始用量の患者背景を比較すると、1000 mg 処方開始は、女性および高齢患者が多かった。

イメグリミン 2000 mg/日を投与した 2 型糖尿病

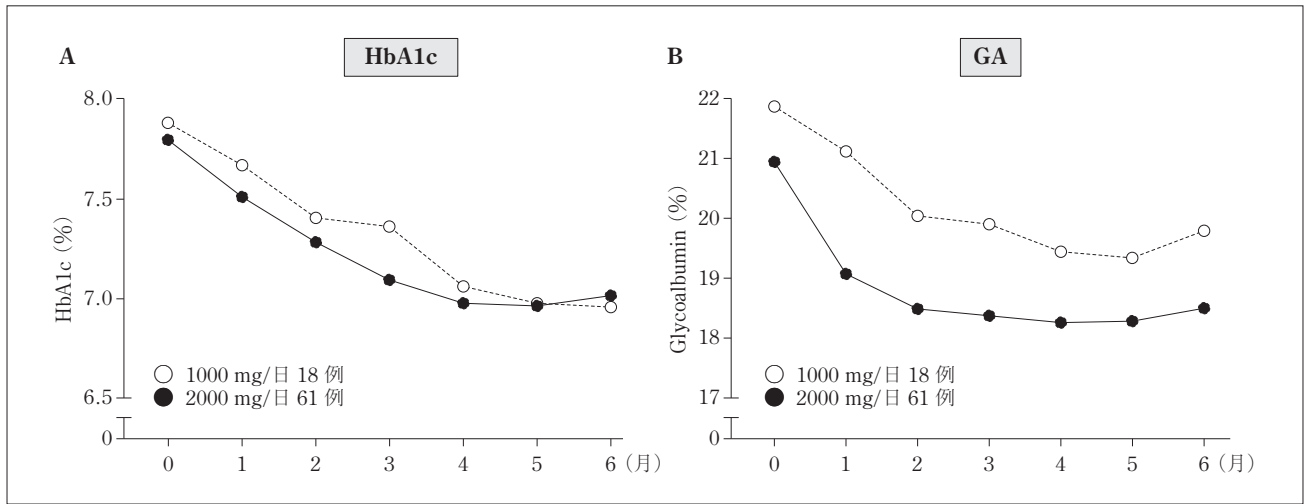


図3 イメグリミン 1000 mg/日および 2000 mg/日投与での HbA1c および GA の実測値の推移

患者 61 例の患者背景を図 1 に示した。本結果は、既知報告データ<sup>78)</sup>の一部に新たな症例およびデータを追加して再解析した。性別では男性が 75.4% (46 例) と多く、年齢は  $69.3 \pm 10.3$  歳、HbA1c は  $7.8 \pm 0.9$  %、GA は  $20.9 \pm 4.4$  %、BMI は  $22.6 \pm 2.7$  kg/m<sup>2</sup> であった。また、腎機能の指標である eGFR は  $68.9 \pm 17.0$  mL/min/1.73 m<sup>2</sup> であり、60 mL/min/1.73 m<sup>2</sup> m 未満が 27.9% (17 例) 含まれていた。糖尿病治療薬の処方率は、DPP-4 阻害薬：70.5%、 $\alpha$ -グルコシダーゼ阻害薬 ( $\alpha$ -GI)：62.3%、グリニド薬：52.5%、メトホルミン：18.0%、チアゾリジン薬：4.9%、インスリン製剤：1.6% の順であり、薬剤処方なしは 13.1% であった。また、イメグリミン投与直前の平均糖尿病治療薬剤数は  $2.1 \pm 1.2$  剤であった。

### 3. イメグリミン 2000 mg/日投与 12 カ月間の HbA1c および GA の変化量の推移、投与 6 カ月後の HbA1c の個別変化および 7% 未満達成率

イメグリミンを投与した 12 カ月間の HbA1c および GA の変化量の推移をそれぞれ図 2A および 2B に示した。HbA1c および GA はどちらもイメグリミン投与 1 カ月後より有意な減少が認められ、その効果は投与 12 カ月後まで継続した (図 2A および 2B)。イメグリミンは HbA1c の緩徐な低下効果を示し、そのピークは投与 6 カ月前後であったが、GA の低下は投与 1 カ月後にほぼピークに達し、その効力は 12 カ月後も維持された。

イメグリミン投与後 6 カ月の HbA1c の個別変化

は、2 型糖尿病患者 61 例のベースライン HbA1c 順の変化量として図 2C に示した。イメグリミン投与後 6 カ月に HbA1c が低下した症例は 55 例 (90.2%)、上昇した症例は 4 例 (6.6%)、不変の症例は 2 例 (3.3%) であった。

イメグリミン投与 6 カ月後の 7% 未満達成率を図 2D に示した。HbA1c 7% 未満達成率は、ベースラインの HbA1c 値 ( $7.9 \pm 0.9$ %) が 7.0% 以上の 58 例を対象とし、イメグリミン投与後に HbA1c 7% 未満を達成した割合を算出した。イメグリミンは投与 6 カ月後の HbA1c 7% 未満達成率が 50.0% と高い結果を示した。

### 4. イメグリミン 1000 mg/日投与での HbA1c および GA の実測値の推移

イメグリミンを 1000 mg/日投与した 18 例において、2000 mg/日投与 61 例も含め、6 カ月間の HbA1c および GA の実測値の推移をそれぞれ図 3A および 3B に示した。イメグリミン 1000 mg/日投与は HbA1c および GA がどちらも 1 カ月後より低下推移を示し、2000 mg/日投与と比較して、そのパターンは同様であり、その低下効果は同程度かわずかに減弱傾向がみられた。

### 5. イメグリミン 2000 mg/日投与 6 カ月間の HbA1c および GA の男女別、年齢別、併用薬剤別の推移

イメグリミンを投与した 6 カ月間の HbA1c および GA の変化量の推移を男女別および年齢別に層別解析して図 4A ~ 4D に示した。イメグリミンの HbA1c および GA の低下効果は男女で差がなかつ



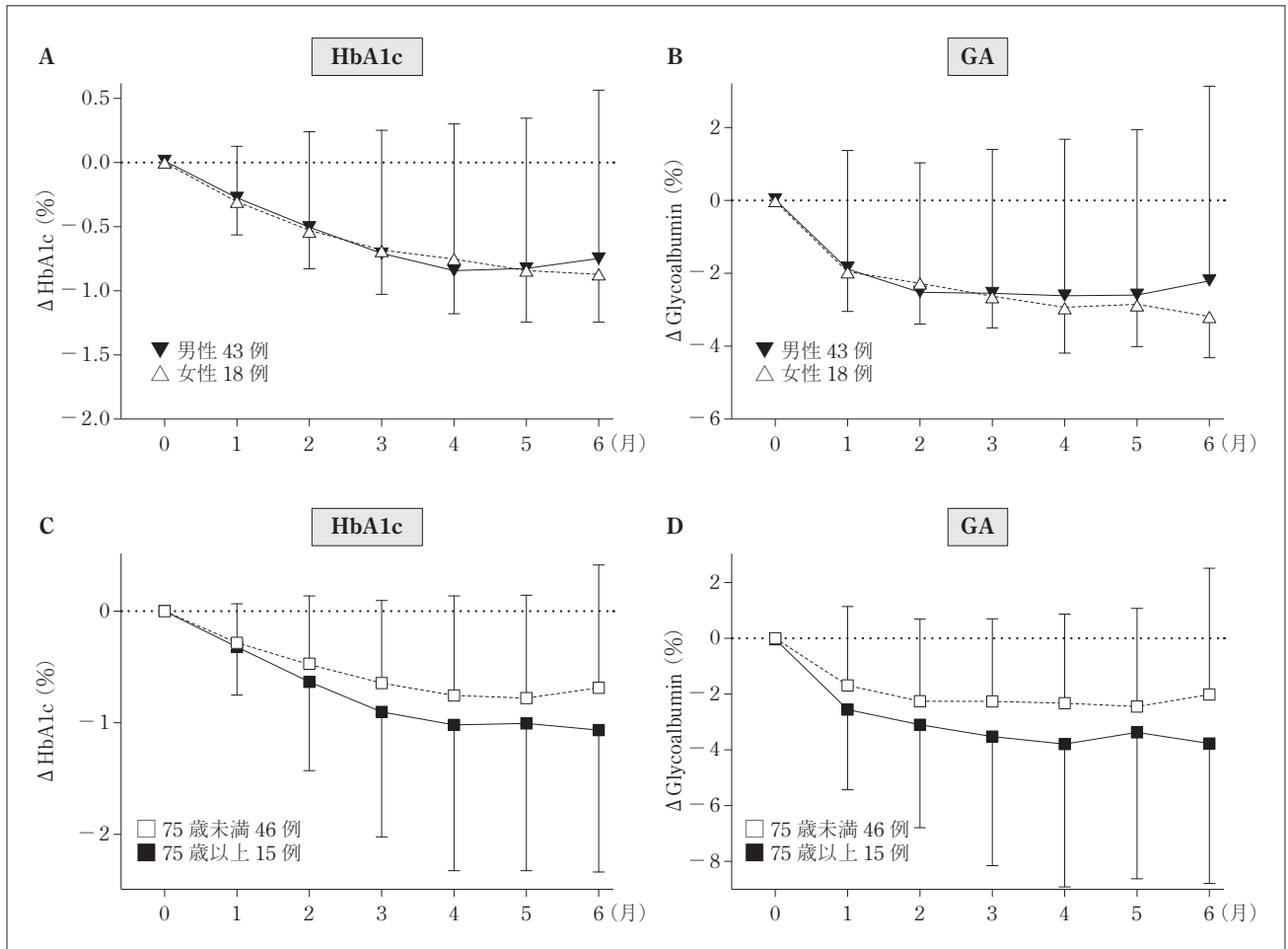


図4 イメグリミン2000 mg/日投与6カ月間における男女別 (A, B) および年齢別 (C, D) のHbA1cおよびGAの推移

たが、75歳未満に比較して75歳以上の方がより低下する傾向がみられた。なお、HbA1cのベースライン(0カ月)値は男性:8.0±1.0%,女性:7.6±0.9%,および75歳未満:7.7±0.8%,75歳以上:8.1±1.2%であり、GAのベースライン(0カ月)値は男性:20.9±4.8%,女性:21.1±3.3%,および75歳未満:20.2±3.6%,75歳以上:23.4±5.9%であった。また、75歳未満と75歳以上の主な併用薬の割合は、 $\alpha$ -GI(75歳未満:65.2%,75歳以上:53.3%)およびグリニド薬(50.0%,60.0%)で同程度であったが、DPP-4阻害薬(65.2%,86.7%)では75歳以上でその割合が高い傾向が、メトホルミン(21.7%,6.7%)では75歳以上でその割合が低い傾向であった。

イメグリミンを投与した6カ月間のHbA1cおよびGAの変化量の推移を主要併用薬剤( $\alpha$ -GI, DPP-4阻害薬)別に層別解析して図5A~5Dに示した。イメグリミンのHbA1cおよびGAの低下効

果は $\alpha$ -GIの併用有無では差がみられなかったが、DPP-4阻害薬併用なしに比較してDPP-4阻害薬併用下の方がより低下する傾向がみられた。なお、HbA1cのベースライン(0カ月)値は $\alpha$ -GI(-):7.6±0.8%, $\alpha$ -GI(+):7.9±1.0%,およびDPP-4阻害薬(-):7.6±0.5%,DPP-4阻害薬(+):7.9±1.0%であり、GAのベースライン(0カ月)値は $\alpha$ -GI(-):20.1±4.3%, $\alpha$ -GI(+):21.5±4.5%,およびDPP-4阻害薬(-):19.0±2.5%,DPP-4阻害薬(+):21.8±4.8%であった。

#### 6. イメグリミン2000 mg/日投与6カ月間のBMI全体およびBMI別の変化量の推移

イメグリミンを投与した12カ月間のBMIの変化量の推移を図6Aに、BMI別に層別解析したBMI変化量の6カ月間の推移を図6Bに示した。イメグリミン投与7および8カ月後にBMIの有意な低下効果が認められたが、全体的に大きな変化はなかった。BMIを層別解析した結果、BMI 22.0 kg/m<sup>2</sup>未

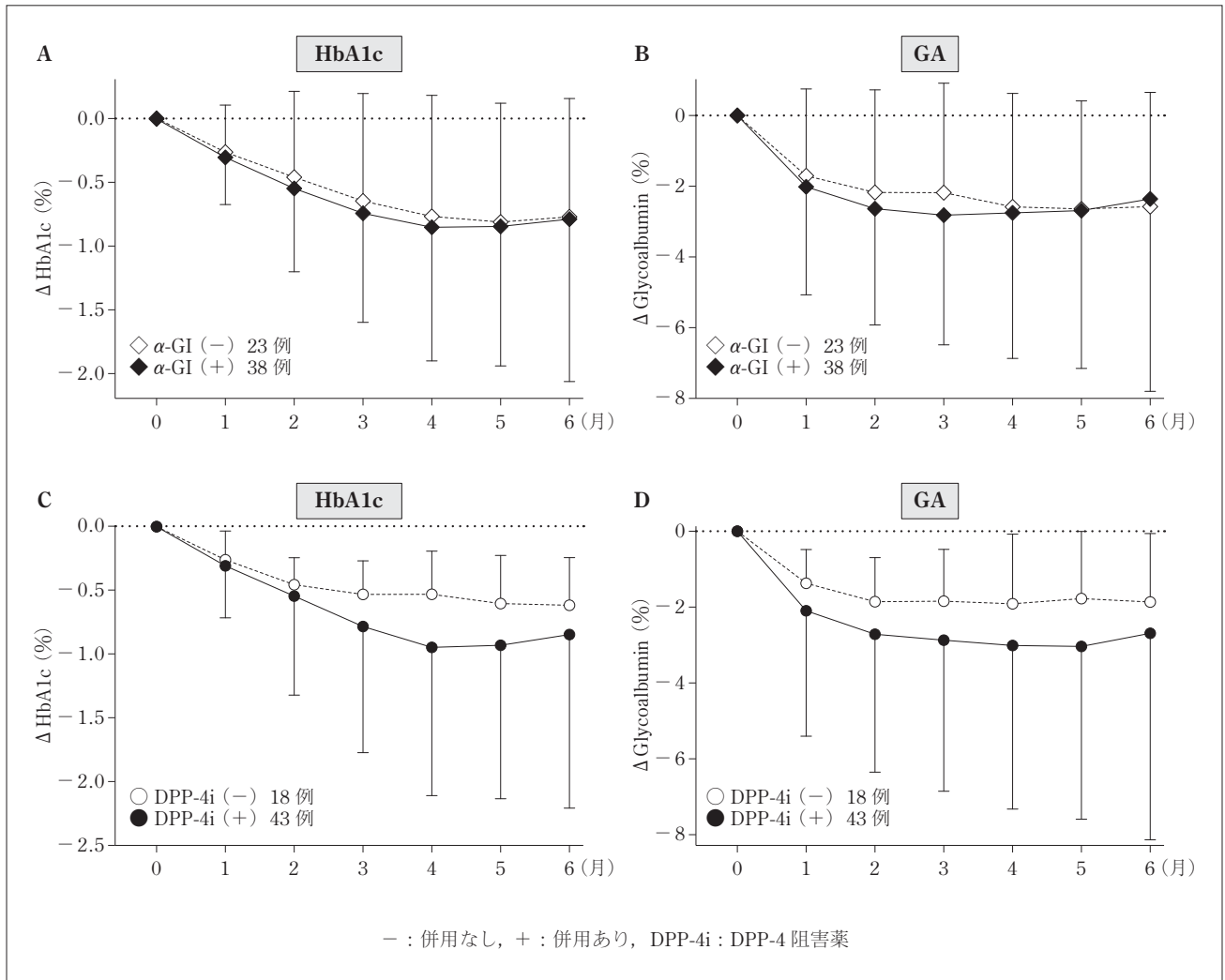


図5 イメグリミン 2000 mg/日投与 6 カ月間における  $\alpha$ -GI 併用の有無 (A, B) および DPP-4 阻害薬併用の有無 (C, D) での HbA1c および GA の推移

満ではほぼベースラインから変化なく推移したが、 $22.0 \text{ kg/m}^2$  以上ではわずかに低下する傾向がみられた。なお、BMI のベースライン (0 カ月) 値は  $22.0 \text{ kg/m}^2$  未満 :  $20.6 \pm 0.9 \text{ kg/m}^2$ ,  $22.0 \text{ kg/m}^2$  以上 :  $24.4 \pm 2.6 \text{ kg/m}^2$  であった。

### 7. イメグリミン 2000 mg/日投与 6 カ月後の赤血球関連項目 (RBC, Hb, Ht, MCV, MCHC, MCH) の変化

イメグリミンの投与 6 カ月後の RBC, Hb, Ht, MCV, MCHC, MCH の実測値の変化をそれぞれ図 7 に示した。イメグリミン投与直前および投与 6 カ月後に、これらのデータのある症例は 22 例であった。イメグリミン投与 6 カ月後に RBC, Hb および Ht は有意に減少し、MCV は有意に増加したが、MCHC および MCH は有意な変化を示さなかった。

## 考 察

本研究は、イメグリミンの長期有効性を日常診療下で検討し、イメグリミン 2000 mg/日の HbA1c および GA の低下効果は 12 カ月後でも保持され、それらは DPP-4 阻害薬併用下でより強力な低下効果が得られる可能性を示した。

イメグリミンは 2019 年 9 月に発売された新規機序の糖尿病治療薬である。その用法および用量において、「通常、成人にはイメグリミン塩酸塩として 1 回 1000 mg を 1 日 2 回朝、夕に経口投与する」となっている<sup>13)</sup>。一方で、イメグリミンの有害事象の 1 つに消化器症状があり、当院でも約 7% に発生したことを報告した<sup>7)</sup>。イメグリミンはメトホルミンと非常に類似した化学構造を有し、作用機序の一部が共通していることから、メトホルミンと同様に消

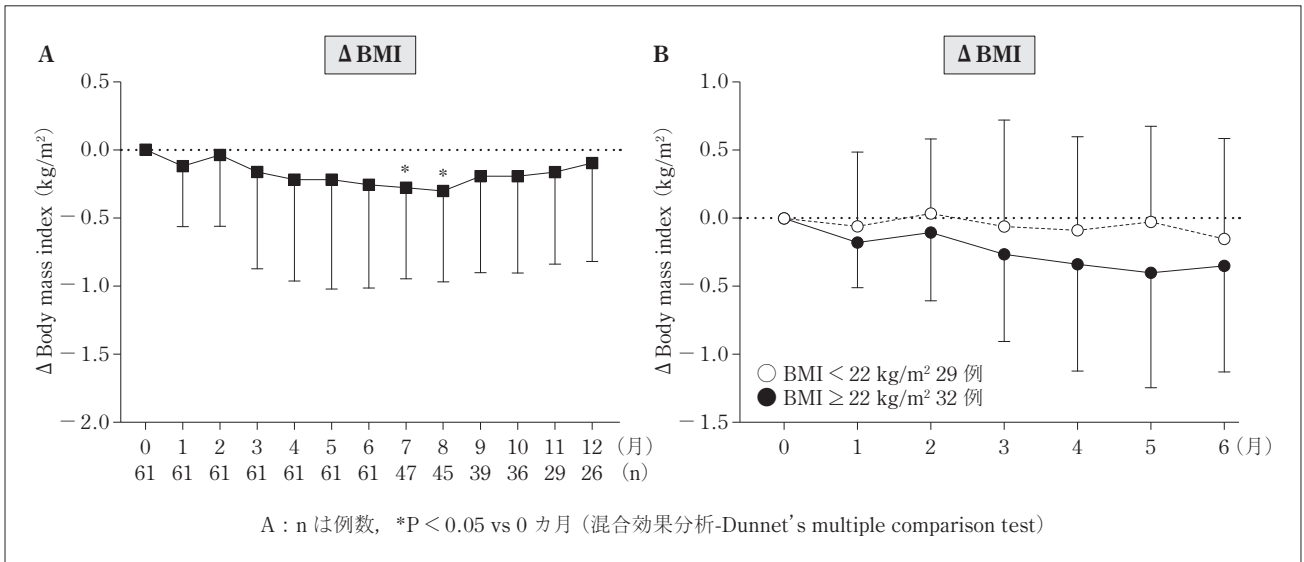


図6 イメグリミン 2000 mg/日投与 6 カ月間の BMI 全体 (A) および BMI 別 (B) の変化量の推移

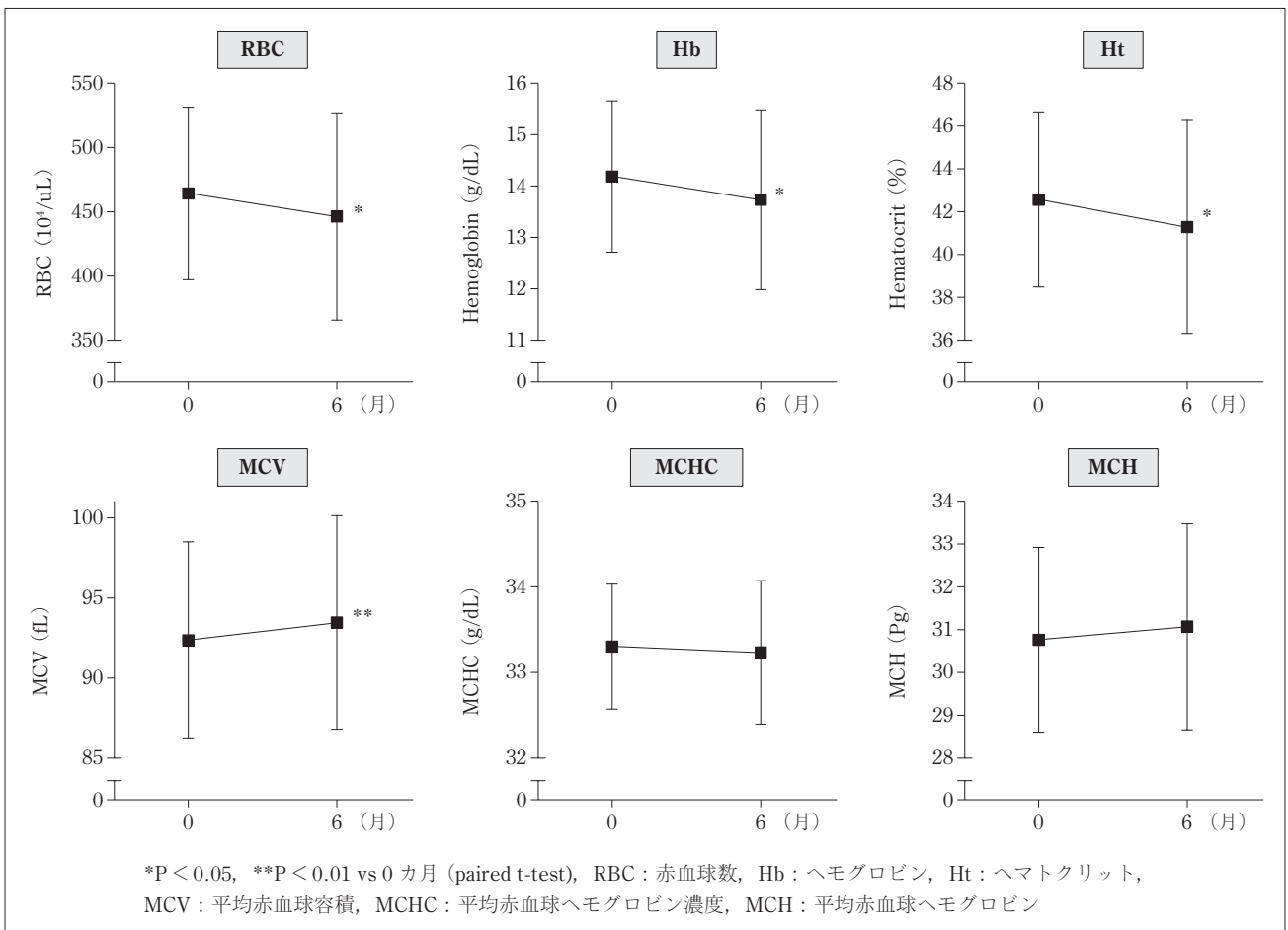


図7 イメグリミン 2000 mg/日投与 6 カ月後の赤血球関連項目 (RBC, Hb, Ht, MCV, MCHC, MCH) の変化

化器症状の有害事象が起りやすいと考えられている<sup>14)</sup>。このようなことから、イメグリミンの1日用量を500 mgから開始する医療機関も存在する<sup>15)</sup>。

本研究では、イメグリミンを1000 mg/日で開始する患者や1000 mg/日に減量した患者の情報を提供した。実際、イメグリミンを1000 mg/日で開始す



る患者は3割弱(28.9%)存在し、その患者の背景として、女性および高齢患者が捉えられた。イメグリミン投与で出現した消化器症状はメトホルミンと同様に一過性で軽度なものが多く、減量や休薬ではほとんどすぐに回復した。一方、イメグリミン1000 mg/日の有効性については、用量依存性のPhase2b試験で実施され、2000 mg/日より1000 mg/日のHbA1c低下効果は若干減弱するが有意な作用が認められている<sup>16)</sup>。本研究でもイメグリミン1000 mg/日の血糖低下効果は2000 mg/日投与と比較して、同程度かわずかに減弱傾向がみられている。以上のことから、イメグリミンは消化器症状などにより、減量や休薬をしても、症状回復後に2000 mg/日に戻すことで、良好な血糖管理を維持することができると思われる。

イメグリミン2000 mg/日において、HbA1cおよびGAはどちらも投与1カ月から12カ月後まで有意な低下効果が認められ、薬効の長期持続性が確認された。糖尿病治療薬は長期間継続投与される場合が多いことから、本研究結果は、実際にイメグリミンを長期使用する上で役立つものとする。イメグリミンのHbA1c低下効果のピークは投与6カ月前後であったことから、HbA1c 7%未満達成率を投与6カ月後で評価したところ、50%と高値を示した。これは、DPP-4阻害薬のシタグリプチン100 mg投与のHbA1c 7%未満達成率(25%)よりも強力であった<sup>17)</sup>。我々は最近、アナグリプチンのHbA1c 7%未満達成率が40%前後であり<sup>18)</sup>、経口セマグルチドのそれは60%弱であることを報告した<sup>19)</sup>。これらの結果から、イメグリミンは、DPP-4阻害薬よりもHbA1c 7%未満達成率が高く、経口GLP-1受容体作動薬よりは若干低い可能性が示唆された。一方で、イメグリミンは投与6カ月後にHbA1cが低下した症例数の割合(response rate; RR)が90.2%であり、当院でこれまで報告したアナグリプチン(投与6カ月後のRR: 68.9%)<sup>18)</sup>や経口セマグルチド(投与3カ月後のRR: 83.9%)<sup>19)</sup>よりも高値であった。以上のことから、イメグリミンは経口インクレチン薬剤と同程度もしくはそれ以上の有効性が期待できると示唆された。

本研究において、イメグリミンはDPP-4阻害薬併用なしと比較してDPP-4阻害薬併用下の方がよりHbA1cおよびGAの低下が大きい傾向がみられ

た。イメグリミンの他剤併用療法(TIME2)試験において、イメグリミンはDPP-4阻害薬との併用が他の糖尿病治療薬よりもHbA1c低下効果が大きかった<sup>5)</sup>。これらのことから、イメグリミンはDPP-4阻害薬との併用下では、血糖低下効果が増強する可能性が示唆された。イメグリミンとDPP-4阻害薬はどちらもグルコース濃度依存的なインスリン分泌促進作用があり、その機序は異なることから、両薬剤の併用は相加・相乗的にインスリン分泌を増加させている可能性がある。このことは、今後のさらなる研究で明らかにする必要がある。また、イメグリミンは75歳未満と比較して75歳以上の方がより血糖低下する傾向がみられた。この時の両者の併用薬剤を比較すると、75歳以上の方がDPP-4阻害薬をより多く処方されていた。DPP-4阻害薬は低血糖のリスクが少なくマイルドな血糖降下作用を有するため、高齢者の第一選択薬として広く用いられている。DPP-4阻害薬治療において、血糖低下が不十分な場合には、イメグリミンの追加が功を奏する可能性が示唆された。

当院では、2型糖尿病患者に処方する糖尿病治療薬として、メトホルミンは $\alpha$ -GIに次いで2番目に多く、処方率も50%を超えている。しかし、イメグリミンを追加投与した場合、メトホルミン併用下の症例は18%と低かった。今回、イメグリミンの血糖低下効果を評価するため、イメグリミン投与前後で他の糖尿病治療を変更していない患者を対象とした。実臨床下では、長期間の治療の中で薬剤の用量変更や追加・中止がしばしば行われる。特にイメグリミンはメトホルミンと類似点が多いため、イメグリミンを追加することでメトホルミンの処方変更を行ったケースが多かった。イメグリミンとメトホルミンを組み合わせた治療に関しては、別途解析する予定である。

我々は、イメグリミンが2型糖尿病患者の血糖コントロールを速やかに改善するが、GAと比較してHbA1cの低下は緩徐であり、両者の変化率に乖離が認められることを報告した<sup>7,8)</sup>。今回もイメグリミン投与後のHbA1cとGAの低下推移の違いが示された。この原因の1つとして、我々はイメグリミンの赤血球に対する作用が関連していると推測している。実際、本研究において、イメグリミンは投与6カ月後にRBC, Hb, Htを有意に減少し、MCV

を有意に増加させた。一般に、HbA1cの値は血糖だけでなく、赤血球寿命にも依存するため、寿命の短縮・延長により偽低値・偽高値を呈する<sup>10)</sup>。イメグリミンによりHbA1cが偽高値を示す場合、赤血球寿命の延長が示唆されるが、日常診療下で赤血球寿命は測定しないため、今回、その検討はできていない。血液透析患者において、リコンビナントエリスロポエチン製剤 (rEPO) を投与した報告<sup>20)</sup>では、赤血球寿命変化量とHb変化量あるいはRBC変化量との間には有意な負の相関が認められている。したがって、イメグリミンによるHbおよびRBCの減少は赤血球寿命延長と関連する可能性も考えられた。赤血球寿命については、非侵襲的に呼気中の一酸化炭素濃度を測定することで評価できるので<sup>21)</sup>、現在、特定臨床研究で実施中である<sup>22)</sup>。

## ま と め

本研究では、イメグリミンを1000 mg/日から開始した患者も約3割存在した。また、イメグリミン2000 mg/日の投与では、HbA1cおよびGAの低下効果が12カ月後も持続し、DPP-4阻害薬と併用することでより効果が増強される可能性が示唆された。このように、イメグリミンを用いた糖尿病管理は長期間にわたって有効であり、特にDPP-4阻害薬と併用することで効果が高まることが期待される。高齢の2型糖尿病患者でDPP-4阻害薬治療が十分な血糖低下をもたらさない場合には、イメグリミンの追加が有用な治療選択肢となる可能性が考えられた。

## 利 益 相 反

本研究に関して、開示すべき利益相反関係にある企業として、住友ファーマ株式会社より講演料および研究費 (特定臨床研究および治験) の提供を受けた。

## 謝 辞

本研究を進めるにあたり、データ抽出に協力いただいた伊藤正樹氏に深く感謝いたします。

## 文 献

- 1) Pirags V, Lebovitz H, Fouquieray P: Imeglimin, a novel glimim oral antidiabetic, exhibits a good efficacy and safety profile in type 2 diabetic patients. *Diabetes Obes Metab.* 2012; **14**: 852-858.
- 2) Hallakou-Bozec S, Kergoat M, Fouquieray P, et al: Imeglimin amplifies glucose-stimulated insulin release from diabetic islets via a distinct mechanism of action. *PLoS One.* 2021; **16**: e0241651. doi: 10.1371/journal.pone.0241651.
- 3) Hallakou-Bozec S, Vial G, Kergoat M, et al: Mechanism of action of Imeglimin: A novel therapeutic agent for type 2 diabetes. *Diabetes Obes Metab.* 2021; **23**: 664-673.
- 4) Dubourg J, Fouquieray P, Thang C, et al: Efficacy and Safety of Imeglimin Monotherapy Versus Placebo in Japanese Patients With Type 2 Diabetes (TIMES 1): A Double-Blind, Randomized, Placebo-Controlled, Parallel-Group, Multicenter Phase 3 Trial. *Diabetes Care.* 2021; **44**: 952-959.
- 5) Dubourg J, Fouquieray P, Quinslot D, et al: Long-term safety and efficacy of imeglimin as monotherapy or in combination with existing antidiabetic agents in Japanese patients with type 2 diabetes (TIMES 2): A 52-week, open-label, multicentre phase 3 trial. *Diabetes Obes Metab.* 2022; **24**: 609-619.
- 6) Reilhac C, Dubourg J, Thang C, et al: Efficacy and safety of imeglimin add-on to insulin monotherapy in Japanese patients with type 2 diabetes (TIMES 3): A randomized, double-blind, placebo-controlled phase 3 trial with a 36-week open-label extension period. *Diabetes Obes Metab.* 2022; **24**: 838-848.
- 7) 遅野井健, 斎藤三代子, 細谷 満, 他: 2型糖尿病患者における日常診療下でのイメグリミン塩酸塩の有効性および安全性プロファイルの特徴. *診療と新薬* 2022; **59**: 628-636.
- 8) 遅野井健, 調進一郎, 斎藤三代子, 他: 2型糖尿病患者におけるイメグリミンの赤血球に及ぼす影響. *診療と新薬* 2022; **59**: 745-752.
- 9) Takahashi S, Uchino H, Shimizu T, et al: Comparison of glycated albumin (GA) and glycated hemoglobin (HbA1c) in type 2 diabetic patients: usefulness of GA for evaluation of short-term changes in glycemic control. *Endocr J.* 2007; **54**: 139-144.
- 10) Panzer S, Kronik G, Lechner K, et al: Glycosylated hemoglobins (GHb): an index of red cell survival. *Blood.* 1982; **59**: 1348-1350.
- 11) Waters W, Wellner V, Baldamus CA, et al: Effect of erythropoietin on iron kinetics in patients with end-stage renal disease. *Contrib Nephrol.* 1988; **66**: 156-164.
- 12) 経口血糖降下薬の臨床評価方法に関するガイドライン. 厚生労働省. 薬食審査発 0709 第1号, 2010年7月9日
- 13) ツイミーグ®錠 500 mg 添付文書. 2022年9月改訂 (第4版). 医薬品医療機器情報提供ホームページ: [https://www.info.pmda.go.jp/go/pack/3969026F1027\\_1\\_05/](https://www.info.pmda.go.jp/go/pack/3969026F1027_1_05/)

- 14) ツイミーグ<sup>®</sup>錠 500 mg 医薬品インタビューフォーム.  
2022年5月改訂(第6版). 医薬品医療機器情報提供  
ホームページ: [https://www.info.pmda.go.jp/go/pack/3969026F1027\\_1\\_05/](https://www.info.pmda.go.jp/go/pack/3969026F1027_1_05/)
  - 15) 藤原正純: 当院におけるイメグリミン処方時の工夫:  
より安全に, 効果的に使用するために. 診療と新薬  
2023; **60**: 772-773.
  - 16) Dubourg J, Ueki K, Grouin JM, et al. Efficacy and safety  
of imeglimin in Japanese patients with type 2 diabetes: A  
24-week, randomized, double-blind, placebo-controlled,  
dose-ranging phase 2b trial. *Diabetes Obes Metab.* 2021;  
**23**: 800-810.
  - 17) Pieber TR, Bode B, Mertens A, et al; PIONEER 7  
investigators. Efficacy and safety of oral semaglutide  
with flexible dose adjustment versus sitagliptin in type 2  
diabetes (PIONEER 7): a multicentre, open-label,  
randomised, phase 3a trial. *Lancet Diabetes Endocrinol.*  
2019; **7**: 528-539.
  - 18) 遅野井健, 斎藤三代子, 細谷 満, 他: 2型糖尿病患者  
におけるアナグリプチンの最大7年間の長期有効性お  
よび安全性に関する検討. 診療と新薬 2022; **59**: 685-  
697.
  - 19) 遅野井健, 調進一郎, 斎藤三代子, 他: 2型糖尿病患者  
における経口セマグルチドの薬効プロファイルの検討.  
診療と新薬 2023; **60**: 52-62.
  - 20) 千葉栄市, 沢岡憲一, 大村清隆, 他: 慢性血液透析症  
例における recombinant human erythropoietin (rEPO)  
の赤血球機能に与える影響. 透析会誌 1991; **24**: 459-  
464.
  - 21) Strocchi A, Schwartz S, Ellefson M, et al: A simple  
carbon monoxide breath test to estimate erythrocyte  
turnover. *J Lab Clin Med.* 1992; **120**: 392-399.
  - 22) Osonoi T, Shirabe S, Saito M, et al: Comparative  
evaluation of clinical glycemic control markers treated  
with imeglimin and its effect on erythrocytes in patients  
with type 2 diabetes mellitus: study protocol of a single-  
arm, open-label, prospective, exploratory trial. *Front  
Pharmacol.* 2023; **14**:1205021. doi: 10.3389/fphar.2023.  
1205021.
-