



2 型糖尿病患者における イメグリミンのメトホルミン治療への追加 または切替による有効性への影響

遅野井 健¹⁾ / 調 進一郎¹⁾ / 斎藤三代子¹⁾ / 細谷 満¹⁾ /
道口佐多子¹⁾ / 大淵健介¹⁾ / 加藤 誠^{1)2)*}

Effects of Imeglimin Add-on or Switch to Metformin Therapy in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus

Takeshi OSONOI¹⁾ / Shinichiro SHIRABE¹⁾ / Miyoko SAITO¹⁾ / Mitsuru HOSOYA¹⁾ /
Satako DOUGUCHI¹⁾ / Kensuke OFUCHI¹⁾ / Makoto KATOH^{1)2)*}

1) Naka Kinen Clinic

2) Research Administration Center, Saitama Medical University

* Correspondence (e-mail: m_katou@saitama-med.ac.jp)

抄録

背景: イメグリミンはメトホルミンと化学構造や作用機序に類似点がある。メトホルミン治療へのイメグリミンの追加は血糖低下効果を示す一方、メトホルミンからイメグリミンへの切替投与による血糖への影響は明らかでない。本研究では、メトホルミン治療中の2型糖尿病患者において、日常診療下でイメグリミンを追加または切替した際の血糖コントロールへの影響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か月以上投与し、イメグリミン投与前にメトホルミン治療中であった2型糖尿病患者73例（イメグリミン追加群：25例、イメグリミン切替群：48例）を対象とした。イメグリミン投与前後6か月間のHbA1c、グリコアルブミン（GA）およびbody mass index（BMI）の推移を評価した。

結果: イメグリミン追加群において、イメグリミンの開始用量は2000 mg/日が72.0%、1000 mg/日が28.0%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か月から6か月後まで低下効果がみられ、メトホルミンの用量を減量するとそれらの低下効果の減弱がみられた。一方、イメグリミン切替群において、イメグリミンの開始用量は2000 mg/日が85.4%、1000 mg/日が14.6%であった。イメグリミン2000 mg/日へ切替後、HbA1cおよびGAはどちらも切替前の状態を維持したが、一部の患者では血糖管理の悪化のため、メトホルミン投与を再開した。これらの症例ではイメグリミン切替後2か月目からBMIの増加が観察された。患者背景において、イメグリミンの追加群は切替群よりもHbA1cが高値で、推算糸球体濾過量（eGFR）が高値であり、メトホルミン用量も若干高値であった。

結論: 本研究において、メトホルミン治療へのイメグリミンの追加または切替は、血糖コントロールを適切に改善または維持することを示した。メトホルミンは欧米での第一選択薬であるが、高齢者や腎機能障害患者などに利用する際は乳酸アシドーシスの発現を避けるために留意する必要がある。メトホルミン治療中の2型糖尿病患者の治療戦略として、イメグリミンの有用性が期待される。

Key words: イメグリミン, HbA1c, グリコアルブミン, メトホルミン治療, 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

メトホルミンは、欧米諸国における2型糖尿病の第一選択の治療薬¹⁾であるが、2型糖尿病の薬物療法において、日本ではどの薬剤を第1選択薬にするかについては、公的なガイドラインに示されていない。一方、日本での糖尿病治療薬の処方傾向を調査した研究²⁾によると、DPP-4阻害薬が最も好まれた経口糖尿病治療薬であり、メトホルミンがそれに続いている。また、メトホルミンは国内外で糖尿病治療に対する多くのエビデンスと使用実績があり、また安価な薬剤であるので、その薬効とともに糖尿病患者の経済的負担を少なくするメリットがある。しかしながら、メトホルミンはその副作用として、消化器症状と乳酸アシドーシスがよく知られており、特に乳酸アシドーシスは推算糸球体濾過量 (eGFR) 30 mL/min/1.73 m² 未満の重度腎機能障害患者や75歳以上の高齢者などで発症例が多く、「メトホルミンの適正使用に関する Recommendation」により注意喚起がなされている³⁾。このようなこともあり、メトホルミンは非専門医よりも糖尿病専門医での使用頻度が高く、また、非専門医ではより低用量のメトホルミンを処方する傾向がある²⁾。

イメグリミンは2021年9月に発売された新規機序の2型糖尿病治療薬である。その化学構造はメトホルミンと非常に類似しているが、ピグアニドクラスではなく、テトラヒドロトリアジン(グリミン)系の新しいクラスに属する⁴⁾。また作用機序では、イメグリミンとメトホルミンはどちらもミトコンドリアに作用する点で共通している⁵⁾。しかしながら、イメグリミンはインスリン分泌を促進するが、メトホルミンはインスリン分泌には影響しない点に、両者の大きな違いがある⁶⁾。メトホルミンは主に肝臓での糖新生を抑制し、同時に、メトホルミンは骨格筋における糖取込み能を改善することで血糖低下作用を発揮する。これらの腓外作用はイメグリミンのもう1つの血糖低下作用として知られている⁶⁾。このように、イメグリミンは腓作用とメトホルミンと共通の腓外作用の2つの作用により血糖低下作用を示す。

イメグリミンの主な副作用として消化器症状が知られている^{7,8)}。この副作用はメトホルミンでも認められ、両者の併用はイメグリミンと他の糖尿病治

療薬との併用療法と比較して消化器症状の発現が多いと報告されている⁹⁾。一方で、イメグリミン使用による乳酸アシドーシスの発生は報告されていない。加えて、重度急性腎不全ラットを用いた非臨床試験でも乳酸アシドーシスの惹起は認められていない¹⁰⁾。現時点ではイメグリミンは乳酸アシドーシスのリスクを配慮する必要があるが、そのリスクはメトホルミンよりも低い可能性がある¹¹⁾。

メトホルミン治療中の2型糖尿病患者は数多くいるため、イメグリミンを使用することで、より良い血糖コントロールを維持できるかは重要な課題である。そこで、本研究では、メトホルミン治療中の2型糖尿病患者において、日常診療下でイメグリミンを追加または切替した際の血糖コントロールへの影響を後方視的に評価した。

対象と方法

1. 対象および調査期間

対象は、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[®]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にメトホルミン治療を6カ月以上継続した患者とした。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

調査項目は年齢、HbA1c、グリコアルブミン(GA)、body mass index (BMI)、推算糸球体濾過量 (eGFR)、糖尿病治療薬剤、イメグリミンおよびメトホルミンの1日投与用量とした。

3. 評価項目

評価項目はイメグリミン2000 mg/日のみを使用した57例において、イメグリミン投与前後6カ月

表 1 2型糖尿病患者におけるイメグリミンのメトホルミン治療への追加または切替時の患者背景

項目	メトホルミンへの追加		メトホルミンからの切替	
	メトホルミン 用量不変	メトホルミン 用量減量	—	メトホルミン 再使用
男/女	13/0	3/2	15/18	5/1
例数 (%)	(100.0/0.0)	(60.0/40.0)	(45.5/54.5)	(83.3/16.7)
年齢 (歳)	64.6 ± 10.1	67.2 ± 10.8	73.0 ± 7.0	67.7 ± 9.4
HbA1c (%)	8.0 ± 0.7	8.3 ± 1.5	7.2 ± 0.6	7.5 ± 0.3
GA (%)	19.8 ± 2.1	20.6 ± 1.9	19.6 ± 3.6	18.9 ± 2.3
BMI (kg/m ²)	23.6 ± 2.5	21.2 ± 1.5	24.3 ± 3.6	22.5 ± 0.8
eGFR (mL/min/1.73 m ²)	72.0 ± 12.0	76.9 ± 26.5	63.1 ± 16.3	67.7 ± 10.5

GA : グリコアルブミン, BMI : body mass index, eGFR : 推算糸球体濾過量

間のHbA1c, GA, およびBMIの変化とした。なお, メトホルミン治療へのイメグリミンの追加では, その後のメトホルミン用量が不変の場合と減量した場合を, メトホルミン治療からのイメグリミンの切替では, 切替のみの場合とメトホルミンを再使用した場合の4つのパターンに分けて検討した。

4. 統計解析

数値は平均値 ± 標準偏差で表示した。各パターンの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, 各パターン間の比較は一元配置分散分析を行い, 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. イメグリミンの患者背景

メトホルミン治療中の2型糖尿病患者73例において, イメグリミンを追加投与した患者は25例(34.2%), イメグリミンへ切替投与した患者は48例(65.8%)であった。イメグリミン追加投与において, メトホルミンの用量変更がなかった患者20例のうち, 開始から観察終了までイメグリミン使用用量2000 mg/日であった患者は13例, 開始用量1000 mg/日の途中で2000 mg/日に増量した患者は1例, 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6例であり, またメトホルミン用量を減量した患者5例はいずれも開始から観察終了までイメグリミン使用用量2000 mg/日であった。一方, イメグリミン切替投与48例において, 開始から観察終了までイメグリミン使用用量2000 mg/日であった患者は33例, 開始用量2000 mg/日の途中で1000 mg/日に減量した患者は2

例, 開始用量1000 mg/日の途中で2000 mg/日に増量した患者は3例, 開始から観察終了まで使用用量1000 mg/日であった患者は4例, 開始用量2000 mg/日の途中でメトホルミンを再開した患者は6例であった。

イメグリミン2000 mg/日のみを使用した57例において, 患者背景を表1に示した。なお, メトホルミン治療へのイメグリミンの追加では, メトホルミン用量が不変の場合と減量した場合, およびメトホルミン治療からのイメグリミンの切替では, 切替のみの場合とメトホルミンを再使用した場合の4つのパターンに分けて検討した。患者背景の特徴として, イメグリミン追加の方が切替よりもHbA1cは高値を示し, イメグリミン切替の方が追加よりもeGFRは低値を示した。また, イメグリミン投与直前のメトホルミンの用量を図1に示した。メトホルミン治療時の用量は, イメグリミン追加の方が切替よりも高値を示した。加えて, イメグリミン追加後のメトホルミンを減量した場合およびイメグリミン切替後メトホルミンを再使用した場合ではイメグリミン投与直前のメトホルミンを2250 mg/日の最高用量を使用していた患者割合が高い傾向にあった。

イメグリミン2000 mg/日のみを使用した57例において, イメグリミン投与直前の糖尿病治療薬の薬剤数および処方率をそれぞれ図2Aおよび2Bに示した。なお, メトホルミン治療へのイメグリミンの追加では, メトホルミン用量が不変の場合と減量した場合, およびメトホルミン治療からのイメグリミンの切替では, 切替のみの場合とメトホルミンを再使用した場合の4つのパターンに分けて検討し

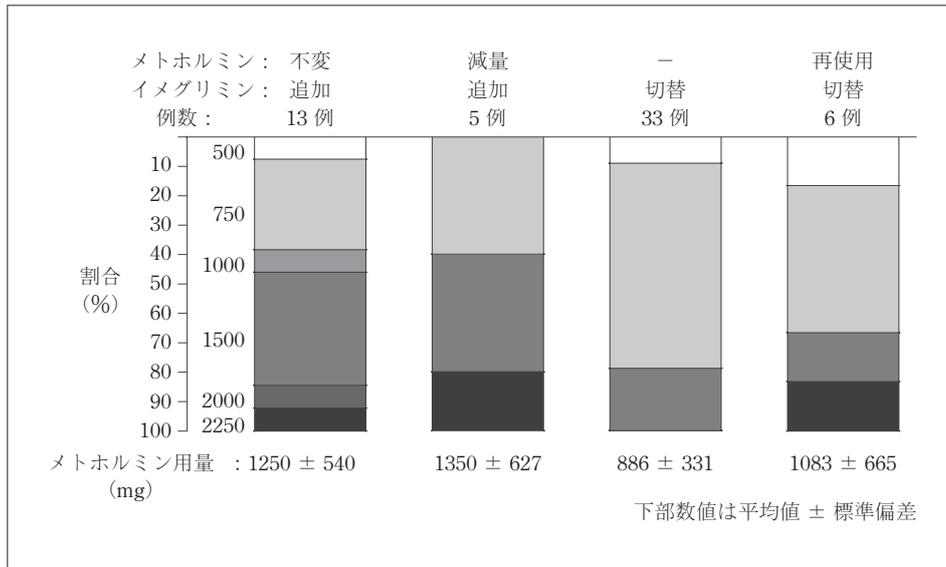


図1 イメグリミン 2000 mg/日投与直前のメトホルミンの用量

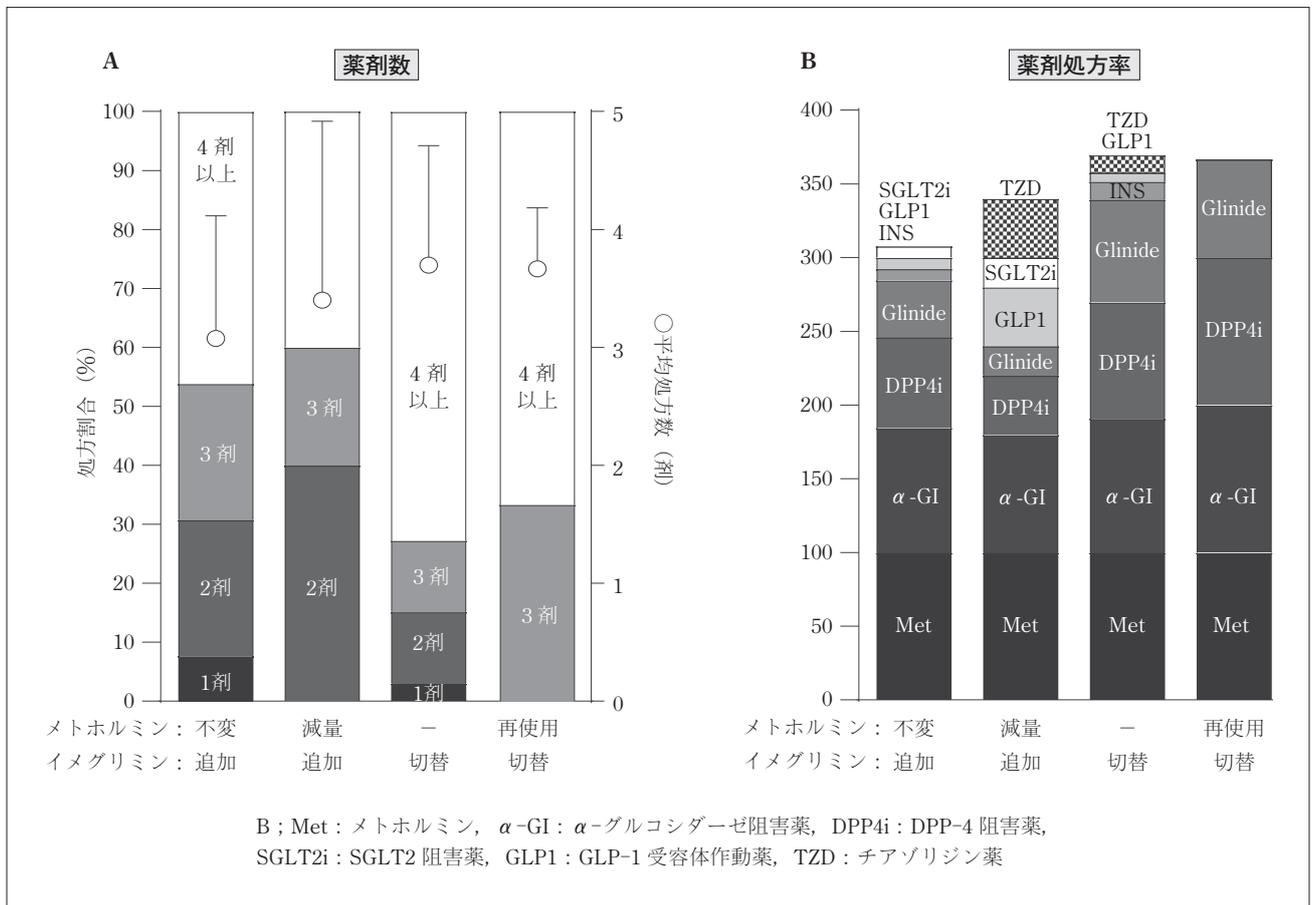


図2 イメグリミン 2000 mg/日投与直前の糖尿病治療薬の薬剤数 (A) および処方率 (B)

た。いずれのパターンも薬剤数に大きな違いはなく、平均3.5剤前後であった。また処方率ではいずれのパターンもα-グルコシダーゼ阻害薬(α-GI)、DPP-4阻害薬、グリニド薬の処方率が高かった。

2. メトホルミン治療へのイメグリミン 2000 mg/日の追加投与によるHbA1cおよびGAの変化量の推移

メトホルミン治療へイメグリミンを追加投与した

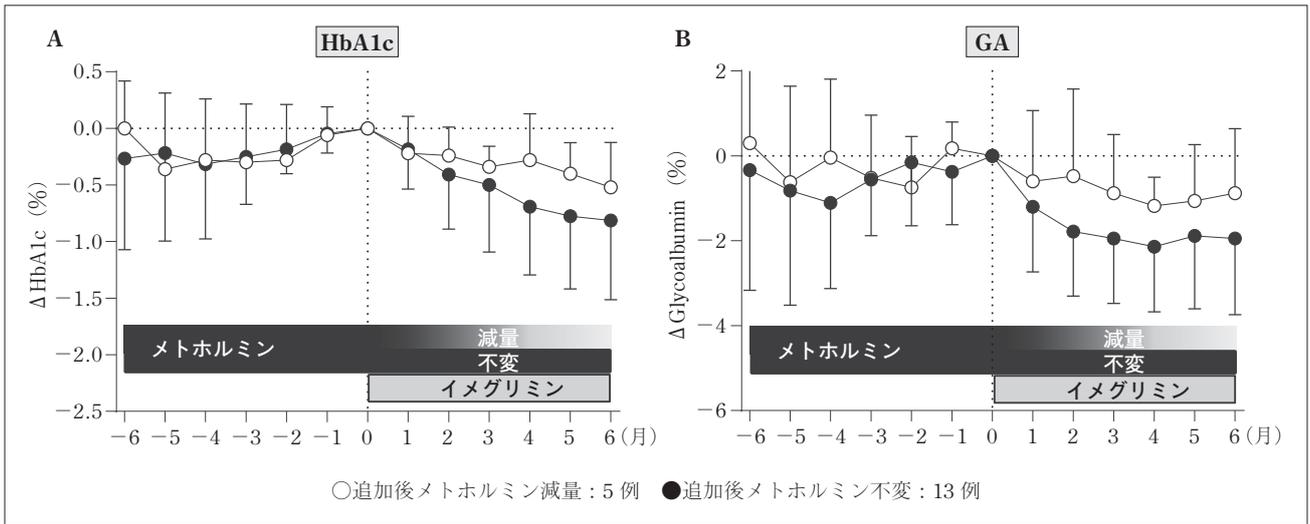


図3 メトホルミン治療へのイメグリミン 2000 mg/日の追加投与による HbA1c (A) および GA (B) の変化量の推移

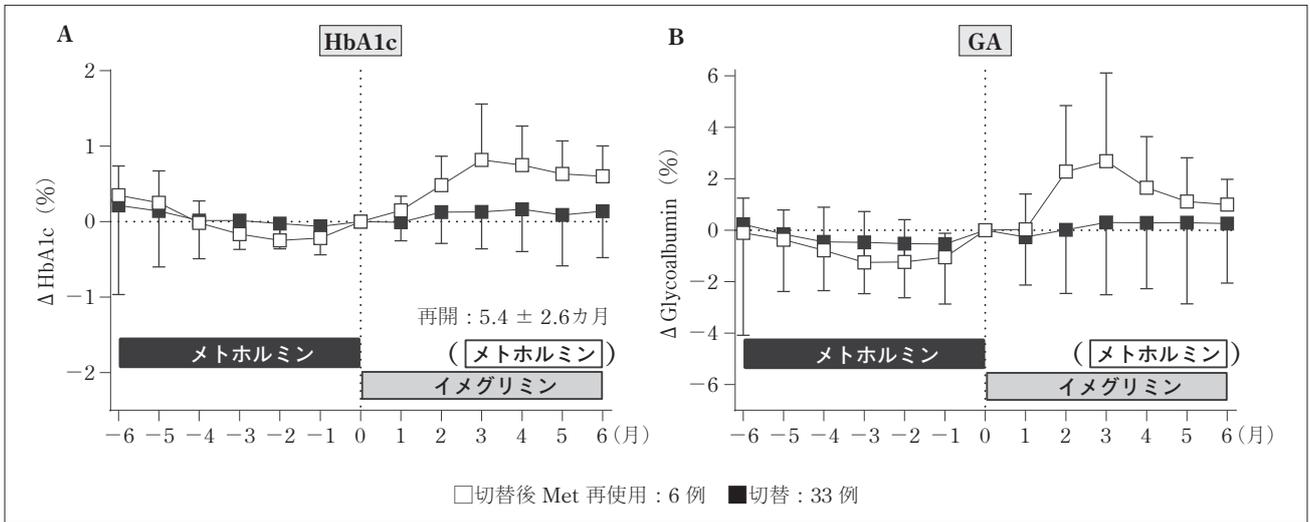


図4 メトホルミン治療からイメグリミン 2000 mg/日への切替投与による HbA1c (A) および GA (B) の変化量の推移

際の HbA1c および GA の変化量の推移をそれぞれ図 3A および 3B に示した。HbA1c および GA はどちらもメトホルミン治療中に増加傾向を示し、イメグリミン投与により低下推移がみられたが、その効果はイメグリミン投与後のメトホルミン用量が不変の方が減量した方よりも顕著であった。また、メトホルミン用量不変時のイメグリミン追加投与 6 カ月後の HbA1c および GA はそれぞれ $0.82 \pm 0.70\%$ および $1.95 \pm 1.80\%$ の低下を示した。

3. メトホルミン治療からイメグリミン 2000 mg/日への切替投与による HbA1c および GA の変化量の推移

メトホルミン治療からイメグリミンへの切替投与した際の HbA1c および GA の変化量の推移をそれ

ぞれ図 4A および 4B に示した。HbA1c および GA はどちらもメトホルミン治療中にほとんど変化しなかったが、イメグリミン切替後もほとんど変化なく推移した。一方、イメグリミン切替後メトホルミンを再使用した患者では、切替後 3 カ月をピークとした HbA1c および GA の増加推移がみられ、その後 HbA1c および GA の低下推移がみられた。

4. イメグリミンのメトホルミン治療への追加または切替による BMI の推移

イメグリミン 2000 mg/日の投与前後 6 カ月間の BMI 実測値の推移を図 5A に、メトホルミン治療へのイメグリミンの追加 (メトホルミン用量の不変および減量)、メトホルミン治療からのイメグリミンの切替 (切替のみおよびメトホルミン再使用) の 4

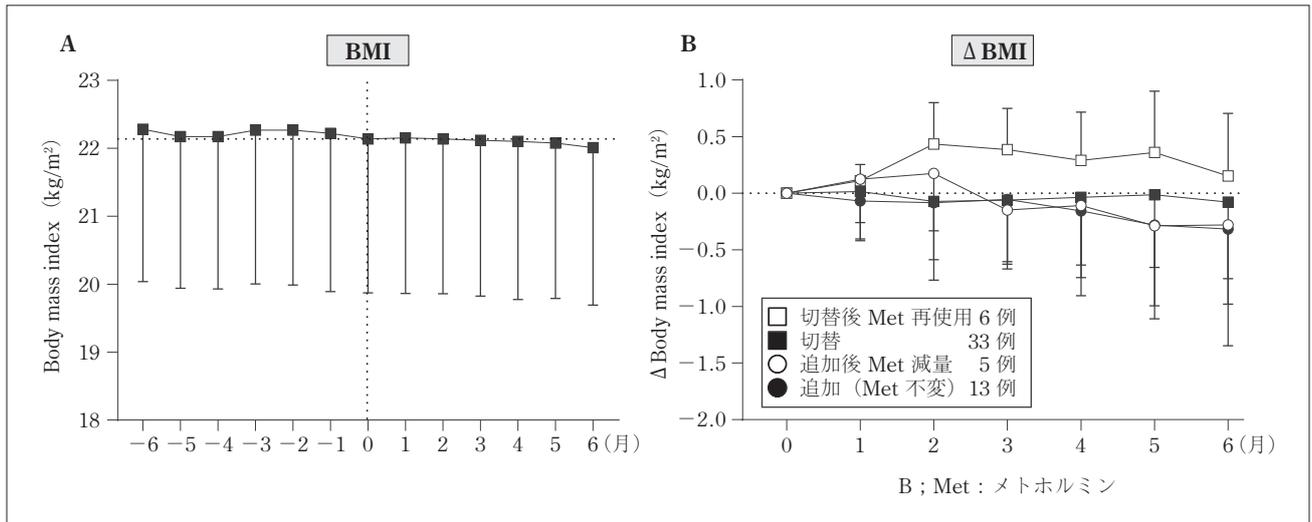


図5 イメグリミン2000 mg/日投与前後6カ月間のBMI全体 (A) およびイメグリミン投与パターン別のBMI変化量 (B) の推移

つのパターンのBMI変化量の6カ月間の推移を図5Bに示した。イメグリミン投与前後では全体的にBMIの大きな変化はなかった。一方、イメグリミン切替後メトホルミンを再使用した患者では、切替後2カ月をピークとしたBMIの増加傾向を示した。それ以外のパターンではBMIの変化はほとんど観察されなかった。

考 察

本研究は、2型糖尿病患者におけるイメグリミンのメトホルミン治療への追加または切替による有効性への影響を検討し、イメグリミンが血糖コントロールを適切に改善または維持することを明らかにした。

日本では、メトホルミンはDPP-4阻害薬に次いで広く処方される糖尿病治療薬の一つである。我々は、特にHbA1cやBMIが高い2型糖尿病患者に対して、メトホルミンの処方率が高く、さらに高用量が処方されることが報告した¹²⁾。しかしながら、メトホルミンを服用している患者の血糖管理を改善するための最適な戦略はいまだ明確ではない。本研究では、メトホルミン治療中に血糖管理が不十分な患者に対して、イメグリミンの追加投与を行うことで、適切な血糖管理が可能であることを示した。その患者背景としては、イメグリミン追加開始時に平均HbA1cが8%以上であり、平均eGFRは正常域である70 mL/min/1.73 m²以上で、平均年齢は約65歳であった。メトホルミンの用量は患者の半数

が1日あたり1500 mg以上の高用量であったが、もう半数はメトホルミンの増量も治療選択肢に含まれると考えられた。血糖管理が不十分な患者において、メトホルミンの増量よりもイメグリミンの追加の方がHbA1cの低下効果が大きいと考えられており、現在、低用量メトホルミン療法を受けている2型糖尿病患者を対象に、メトホルミンの用量漸増とイメグリミン追加を比較する前向き検証試験が進行中である¹³⁾。本研究からは、イメグリミンの追加投与によりHbA1cが約0.8%低下することが示され、この治療戦略が有望であると示唆された。

本研究では、2型糖尿病患者に対するメトホルミン治療からイメグリミンへの切替が、血糖管理を維持できることを明らかにした。対象患者の特徴としては、イメグリミン切替時に平均HbA1cが7%をわずかに超える程度であり、eGFRが60 mL/min/1.73 m²前後で腎機能低下が始まっている状態であり、平均年齢は70歳前後であった。また、メトホルミンの高用量を処方している患者は約20%であり、メトホルミンの維持あるいは増量の治療戦略が取れる症例が多かった。一方で、メトホルミンは乳酸アシドーシスなどの重篤な副作用が知られている。メトホルミンは腎排泄型の薬剤であり、腎機能の低下に伴って血中濃度が上昇する性質がある¹⁴⁾。加齢による腎機能の低下も考慮し、高齢者では定期的な腎機能モニタリングが必要である。加えて、イメグリミンは乳酸アシドーシスのリスクが低い可能性があるため¹¹⁾、この点から鑑みると、メト

ホルミンからイメグリミンへの早期切替は、安全性を考慮した治療戦略として有望と考えられた。

一部の患者では、イメグリミンへの切替後に血糖管理が悪化する傾向がみられ、その改善には再びメトホルミンを使用することが有効であることが示された。これらの患者では、メトホルミンの再使用がイメグリミンへの切替後5か月程度と遅れているが、これはHbA1cの変化が緩徐であることに起因していると示唆された。イメグリミンによる血糖低下効果を空腹時血糖やGAを指標として観察すると、どちらも投与1か月後ではほぼピークを迎えるが、HbA1cの変化は投与6か月前後にピークに達する^{8)15)~18)}。イメグリミンではHbA1cの変化が緩徐である理由は明確ではないが、赤血球への作用が関与すると考えられ¹⁷⁾¹⁸⁾、現在、特定臨床研究で評価中である¹⁹⁾。イメグリミンは体重増加を起こさず^{8)15)~18)}、本研究でも全体的にはBIMはほとんど変化しなかった。しかし、イメグリミン切替後に血糖管理が悪化傾向を示した患者では、BMIの増加傾向が切替2か月後に観察された。このことは、メトホルミンによる食欲抑制が解除されて、血糖管理の悪化に繋がった可能性が示唆された。以上から、メトホルミンからイメグリミンへの治療切替時には、一部の患者で体重増加が起こる可能性に留意する必要があると考えられた。

ま と め

本研究では、2型糖尿病患者におけるイメグリミンのメトホルミン治療への追加または切替が血糖コントロールに与える影響を調査した。その結果、イメグリミンが血糖コントロールを適切に改善または維持することを明らかにした。2型糖尿病患者の中にはメトホルミン治療を受けている人が多いため、イメグリミンの追加または切替が有益な治療オプションとして注目され、イメグリミンによる糖尿病管理への有効性と安全性の向上が期待される。本研究は、2型糖尿病患者の治療戦略におけるイメグリミンの有用性について新たな知見を提供した。

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) Buse JB, Wexler DJ, Tsapas A, et al: 2019 Update To: Management of Hyperglycemia in Type 2 Diabetes, 2018. A Consensus Report by the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Diabetes Care* 2020; **43**: 487-493.
- 2) Murayama H, Imai K, Odawara M: Factors Influencing the Prescribing Preferences of Physicians for Drug-Naive Patients With Type 2 Diabetes Mellitus in the Real-World Setting in Japan: Insight From a Web Survey. *Diabetes Ther* 2018; **9**: 1185-1199.
- 3) ビグアナイド薬の適正使用に関する委員会 メトホルミンの適正使用に関する Recommendation. http://www.jds.or.jp/modules/important/index.php?content_id=20
- 4) Theurey P, Vial G, Fontaine E, et al: Reduced lactic acidosis risk with Imeglimin: Comparison with Metformin. *Physiol Rep* 2022; **10**: e15151. doi: 10.14814/phy2.15151.
- 5) Vial G, Chauvin MA, Bendridi N, et al. Imeglimin normalizes glucose tolerance and insulin sensitivity and improves mitochondrial function in liver of a high-fat, high-sucrose diet mice model. *Diabetes* 2015; **64**: 2254-2264.
- 6) Fouqueray P, Leverve X, Fontaine E, et al: Imeglimin - a new oral antidiabetic that targets the three key defects of type 2 diabetes. *J Diabetes Metab* 2011; **2**: 126. doi:10.4172/2155-6156.1000126.
- 7) Oda T, Satoh M, Nagasawa K, et al: The Effects of Imeglimin on the Daily Glycemic Profile Evaluated by Intermittently Scanned Continuous Glucose Monitoring: Retrospective, Single-Center, Observational Study. *Diabetes Ther* 2022; **13**: 1635-1643. doi: 10.1007/s13300-022-01298-w.
- 8) 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.
- 9) ツイミーグ®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)
- 10) 独立行政法人 医薬品医療機器総合機構: イメグリミン塩酸塩 製造販売承認申請 CTD 第2部 2.6 非臨床試験の概要文及び概要表. https://www.pmda.go.jp/drugs/2021/P20210630002/400093000_30300AMX00280_H100_1.pdf
- 11) Theurey P, Vial G, Fontaine E, et al: Reduced lactic

- acidosis risk with Imeglimin: Comparison with Metformin. *Physiol Rep* 2022; **10**: e15151. doi: 10.14814/phy2.15151.
- 12) 遅野井健, 斎藤三代子, 国府田尚矢, 他: 2型糖尿病患者におけるメトホルミン処方用量と患者プロファイルに関する検討. *診療と新薬* 2020; **57**: 813-824.
- 13) Nomoto H, Takahashi A, Nakamura A, et al: Add-on imeglimin versus metformin dose escalation regarding glycemic control in patients with type 2 diabetes treated with a dipeptidyl peptidase-4 inhibitor plus low-dose metformin: study protocol for a multicenter, prospective, randomized, open-label, parallel-group comparison study (MEGMI study). *BMJ Open Diabetes Res Care* 2022; **10**: e002988. doi: 10.1136/bmjdr-2022-002988.
- 14) Graham GG, Punt J, Arora M, et al: Clinical pharmacokinetics of metformin. *Clin Pharmacokinet* 2011; **50**: 81-98.
- 15) 独立行政法人 医薬品医療機器総合機構. イメグリミン 塩酸塩 製造販売承認申請 CTD 第2部 2.7 臨床概要. https://www.pmda.go.jp/drugs/2021/P20210630002/400093000_30300AMX00280_K100_1.pdf
- 16) Dubourg J, Fouqueray 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.
- 17) 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.
- 18) 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実臨床下でのイメグリミンの長期使用成績. *診療と新薬* 2024; **61**: 243-253.
- 19) 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.
-