



診療と新薬 Web

2型糖尿病患者におけるイメグリミンのアルブミン尿への影響

青山病院 内科

内本定彦／井元 章／福本真延／宮崎博太／中嶋紀元／北江秀博／樋口和秀

The Effect of Imeglimin on Urinary Albumin to Creatinine Ratio in Patients with Type 2 Diabetes

Sadahiko UCHIMOTO / Akira IMOTO / Masanobu FUKUMOTO / Hirota MIYAZAKI / Noriyuki NAKAJIMA / Hidehiro KITAE / Kazuhide HIGUCHI

Internal Medicine, Aoyama Hospital

● 要約

2型糖尿病患者におけるイメグリミンのアルブミン尿（UACR）への影響について検討した。20歳以上の2型糖尿病患者44例（男性28例、女性16例、平均年齢 70.9 ± 10.8 歳）を対象に、イメグリミン投与前と6カ月後で、臨床パラメータの変化をみた。イメグリミン投与で、体重には変化なく、HbA1cは有意に低下した（投与前： $8.2 \pm 0.7\%$ 、6カ月後： $7.4 \pm 0.6\%$ 、 $p < 0.001$ ）。イメグリミン投与によりUACRも有意に減少した（投与前 98.9 ± 125.3 mg/g•Cre、6カ月後 60.3 ± 70.3 mg/g•Cre、 $p < 0.001$ ）。このUACRの減少は、Renin-angiotensin system阻害薬やSodium glucose transporter 2阻害薬/Glucagon-like peptide-1受容体作動薬の使用の有無にかかわらず認められた。イメグリミン6カ月投与によるUACRの変化量は、HbA1cの変化量と正の相関関係（ $r = 0.311$ 、 $p < 0.05$ ）を、ベースライン時のUACRとは負の相関関係（ $r = -0.521$ 、 $p < 0.01$ ）を認めた。以上のことから、イメグリミンは、2型糖尿病患者のUACRを減少させ、アルブミン尿を有する2型糖尿病患者に有用であると考えられる。

Key words: 2型糖尿病 (Type 2 diabetes), イメグリミン (imeglimin), アルブミン尿 (urinary albumin to creatinine ratio)

はじめに

イメグリミンは、新しい作用機序¹⁾の血糖降下薬として、2021年9月に上市された。作用機序としては、血糖依存的なインスリン分泌作用²⁾とインスリン抵抗性改善作用³⁾があり、日本人2型糖尿病患

連絡先：内本定彦

〒583-0014 大阪府藤井寺市野中4-16-25

TEL : 072-953-1211 FAX : 072-955-9884

E-mail address : ybmbb638@yahoo.co.jp

者を対象とした第3相試験^{4)~6)}において、体重への影響なく有意なHbA1cの低下が報告されている。本邦では、2型糖尿病患者の高齢化が進み、半数近くが75歳以上の高齢患者であることが知られ、また75歳以上の患者では、平均BMIが 23.7 ± 3.7 kg/m²との報告がなされている⁷⁾。すなわち高齢患者ではフレイルの観点から体重を減らさないような薬剤選択が必要であり、イメグリミンは高齢2型糖尿病患者の血糖降下薬の選択の一つになると考えられる。一方高齢2型糖尿病患者では慢性腎臓

表1 患者背景

n	44	ALT (IU/L)	21.0 ± 11.0
年齢（歳）	70.9 ± 10.8	γ-GTP (IU/L)	27.4 ± 20.1
男性, n (%)	28 (63.6)	eGFR (ml/min/1.73 m ²)	73.7 ± 16.0
罹病期間（年）	18.1 ± 11.7	UACR (mg/g·Cre)	98.9 ± 125.3
BMI (kg/m ²)	22.6 ± 5.0	LDL-C (mg/dl)	103.8 ± 32.9
HbA1c (%)	8.2 ± 0.7	HDL-C (mg/dl)	56.4 ± 14.8
AST (IU/L)	22.4 ± 8.0	TG (mg/dl)	145.7 ± 75.0

データは、n (%) あるいは mean ± the standard deviation で示す。

BMI : body mass index, HbA1c : hemoglobin A1c, AST : aspartate aminotransferase, ALT : alanine aminotransferase, γ-GTP : gamma-glutamyl transferase, eGFR : estimated glomerular filtration rate, UACR : urinary albumin to creatinine ratio, LDL-C : low-density lipoprotein cholesterol, HDL-C : high-density lipoprotein cholesterol, TG : triglyceride.

病の合併が多いことが報告⁸⁾され、高齢2型糖尿病患者の腎臓に対するイメグリミンの影響が懸念される。我々は、65歳以上の高齢2型糖尿病患者において、イメグリミン6カ月投与により、estimated glomerular filtration rate (eGFR) の低下なく、アルブミン尿が減少することを報告した⁹⁾。ただしこの報告では、症例数も20例と少なく、また対象患者も65歳以上と限定的であった。65歳未満でのイメグリミンによるアルブミン尿への影響は不明である。そこで今回我々は、20歳以上の2型糖尿病患者でのイメグリミンのアルブミン尿への影響を検討したので報告する。

方 法

当院通院中の20歳以上の2型糖尿病患者で、2024年4月から12月の間に、血糖コントロール不良にてイメグリミン2000 mg/日が開始され、6カ月間血糖降下薬の変更が行われなかった44例を対象とした。患者背景を表1に、併用薬剤を表2に示す。イメグリミン開始前と6カ月後で、体重、hemoglobin A1c (HbA1c), aspartate aminotransferase (AST), alanine aminotransferase (ALT), gamma-glutamyl transferase (γ-GTP), eGFR, urinary albumin to creatinine ratio (UACR), low-density lipoprotein cholesterol (LDL-C), high-density lipoprotein cholesterol (HDL-C), Triglyceride (TG) を比較検討した。血液・尿検査は空腹時に施行し、イメグリミン開始前と6カ月後のデータを比較した。またUACRの6カ月後のベースラインからの変化量(△UACR)と、ベースライン時の各パラメータお

表2 血糖降下薬、Renin-angiotensin system 阻害薬、スタチン

Sodium glucose transporter 2 inhibitor	30 (68.2)
Biguanide	32 (72.7)
Dipeptidyl peptidase-4 inhibitor	26 (59.1)
Sulfonylurea	20 (45.5)
Thiazolidine	11 (25.0)
Rapid-acting insulin secretagogue	1 (2.3)
α-Glucosidase inhibitor	4 (9.1)
Glucagon-like peptide-1 receptor agonist	15 (34.1)
Insulin	11 (25.0)
Renin-angiotensin system inhibitor	13 (29.5)
Statin	16 (36.4)

データは、n (%) で示す。

および HbA1c のベースラインからの変化量(△HbA1c)との相関関係についても検討した。なおイメグリミン開始前の3カ月間および開始後6カ月間で、Sodium glucose transporter 2 (SGLT2) 阻害薬、Glucagon-like peptide-1 (GLP-1) 受容体作動薬、あるいは Renin-angiotensin system (RAS) 阻害薬を新規に開始した症例はなかった。

本研究は後ろ向き観察研究であり、2025年1月31日に行われた青山病院倫理委員会（承認番号：2025101）の承認を得た。患者の同意は、青山病院（<https://www.aoyama-med.gr.jp/medical-rapport/aoyama-hospital/>）のウェブサイトにおいて、オプトアウト法で得た。

データは平均値 ± 標準偏差で示した。検定は、TG および UACR は Wilcoxon の符号付順位和検定を行い、その他は Paired t-test で行った。有意水準は 5% とした。統計ソフトは JMP を用いた。HbA1c 値 (%) はすべて NGSP 値で表示した。

表3 イメグリミン開始前と6カ月後の臨床パラメータの変化

	開始前	6カ月後
体重 (kg)	61.1 ± 14.6	61.2 ± 14.7
HbA1c (%)	8.2 ± 0.7	7.4 ± 0.6 ***
AST (IU/L)	22.4 ± 8.0	22.0 ± 8.4
ALT (IU/L)	21.0 ± 11.0	19.8 ± 9.3
γ-GTP (IU/L)	27.4 ± 20.1	26.2 ± 18.6
eGFR (ml/min/1.73 m ²)	73.7 ± 16.0	73.4 ± 15.5
UACR (mg/g•Cre)	98.9 ± 125.3	60.3 ± 70.3 ***
LDL-C (mg/dl)	103.8 ± 32.9	101.6 ± 25.4
HDL-C (mg/dl)	56.4 ± 14.8	57.3 ± 15.0
TG (mg/dl)	145.7 ± 75.0	136.9 ± 69.5

データは、mean ± the standard deviation で示す。

*** p < 0.001 vs baseline by Wilcoxon signed rank test,

p < 0.001 vs baseline by Paired t-test.

HbA1c : hemoglobin A1c, AST : aspartate aminotransferase,

ALT : alanine aminotransferase, γ-GTP : gamma-glutamyl transferase, eGFR : estimated glomerular filtration rate,

UACR : urinary albumin to creatinine ratio,

LDL-C : low-density lipoprotein cholesterol,

HDL-C : high-density lipoprotein cholesterol, TG : triglyceride.

表4 RAS 阻害薬, SGLT2 阻害薬, GLP-1 受容体作動薬の有無によるイメグリミンの UACR への影響

	開始前	6カ月後
UACR (mg/g•Cre) (n = 44)	98.9 ± 125.3	60.3 ± 70.3 ***
RAS 阻害薬非使用例 (n = 31)	90.2 ± 110.7	55.0 ± 68.9 ***
RAS 阻害薬使用例 (n = 13)	119.8 ± 154.6	72.8 ± 72.2
SGLT2i and GLP-1RA 非使用例 (n = 11)	72.0 ± 84.7	36.0 ± 38.5 *
SGLT2i and/or GLP-1RA 使用例 (n = 33)	107.9 ± 136.1	68.4 ± 76.9 **

データは、mean ± the standard deviation で示す。

*p < 0.05, **p < 0.01, ***p < 0.001 vs baseline by Wilcoxon signed rank test.

RAS : renin-angiotensin system, SGLT2 : sodium glucose transporter 2,

GLP-1 : glucagon-like peptide-1, UACR : urinary albumin to creatinine ratio.

結 果

表3に各パラメータの変化を示す。HbA1cは、イメグリミン開始6カ月後有意に低下した（開始前8.2 ± 0.7%，6カ月後7.4 ± 0.6%，p < 0.001）。体重、AST、ALT、γ-GTP、eGFR、LDL-C、HDL-C、TGに有意な変化はみられなかった。UACRはイメグリミン開始6カ月後有意に減少した（開始前98.9 ± 125.3 mg/g•Cre, 6カ月後60.3 ± 70.3 mg/g•Cre, p < 0.001）。RAS阻害薬やSGLT2阻害薬/GLP-1受容体作動薬使用の有無によるイメグリミンのUACRへの影響について、表4

に示す。全例44例のうち、RAS阻害薬を使用されていなかった31例において、UACRはイメグリミン開始6カ月後有意に減少した（開始前90.2 ± 110.7 mg/g•Cre, 6カ月後55.0 ± 68.9 mg/g•Cre, p < 0.001）。RAS阻害薬を使用されていた13例では、有意差はないものの6カ月後UACRは低下傾向を示した。SGLT2阻害薬およびGLP-1受容体作動薬ともに使用されていなかった11例において、UACRはイメグリミン開始6カ月後有意に減少した（開始前72.0 ± 84.7 mg/g•Cre, 6カ月後36.0 ± 38.5 mg/g•Cre, p < 0.001）。一方SGLT2阻害薬とGLP-1受容体作動薬のいずれかを

表5 イメグリミン投与前の各パラメータおよび△HbA1cと△UACRとの単相関係数

	相関係数	p 値		相関係数	p 値
年齢(歳)	0.251	ns	γ-GTP (IU/L)	-0.057	ns
罹病歴(年)	-0.043	ns	eGFR (ml/min/1.73 m ²)	-0.289	ns
BMI (kg/m ²)	0.132	ns	UACR (mg/g · Cre)	-0.521	p < 0.01
HbA1c (%)	-0.231	ns	LDL-C (mg/dl)	-0.011	ns
△HbA1c (%)	0.311	p < 0.05	HDL-C (mg/dl)	0.080	ns
AST (IU/L)	-0.281	ns	TG (mg/dl)	-0.050	ns
ALT (IU/L)	-0.224	ns			

△値は、投与前と6カ月後の差を示す。

HbA1c : hemoglobin A1c, UACR : urinary albumin to creatinine ratio,

BMI : body mass index, AST : aspartate aminotransferase, ALT : alanine aminotransferase,

γ-GTP : γ-glutamyl transpeptidase, eGFR : estimated glomerular filtration rate,

LDL-C : low-density lipoprotein cholesterol, HDL : high-density lipoprotein cholesterol,

TG : triglyceride.

使用されていた33例においても、UACRはイメグリミン開始6カ月後有意に減少した(開始前107.9±136.1 mg/g·Cre, 6カ月後68.4±76.9 mg/g·Cre, p<0.01)。△UACRと各パラメータとの相関関係を表5に示す。年齢、罹病歴、BMI、ベースライン時のHbA1c、AST、ALT、γ-GTP、eGFR、LDLコレステロール、HDLコレステロール、TGと△UACRとの間には有意な相関関係はみられなかった。一方△UACRは、△HbA1cとの間に正の相関関係(r=0.311, p<0.05)を、ベースライン時のUACRとの間に負の相関関係(r=-0.521, p<0.01)を示した。

考 察

以前我々は65歳以上の2型糖尿病患者20例でのイメグリミンのアルブミン尿への影響を報告⁹⁾したが、今回は20歳以上の2型糖尿病患者でのイメグリミンによるUACRへの影響について検討した。イメグリミン開始6カ月後、体重やAST、ALT、γ-GTP、eGFR、LDL-C、HDL-C、TGに有意な変化はみられなかつたが、HbA1cは有意に低下し、UACRも有意に低下した。RAS阻害薬非使用例において、UACRの有意な低下がみられ、RAS阻害薬使用例においても、有意差はないもののUACRの低下傾向がみられた。UACRに影響すると報告されているSGLT2阻害薬¹⁰⁾やGLP-1受容体作動薬¹¹⁾を使用していない11例において、イメグリミン6カ月投与によりUACRは有意に低下した。またSGLT2阻害薬ないしはGLP-1受容体作動薬を

使用している33例においても、イメグリミン6カ月投与によりUACRは有意に低下した。UACRのベースラインからの変化量△UACRは、△HbA1cとの間に正の相関関係を、ベースライン時のUACRとの間に負の相関関係を示した。

イメグリミンは、単剤投与⁴⁾、他の血糖降下薬との併用投与⁵⁾、さらにインスリンとの併用投与⁶⁾いずれにおいても有意なHbA1cの低下が報告されている。また代謝機能障害関連脂肪肝炎を有する2型糖尿病患者において、イメグリミンは肝機能を改善することが報告¹²⁾され、イメグリミンの作用として血糖降下以外にも、肝臓への影響が期待されている。今回我々の症例では、イメグリミン投与により、AST、ALT、γ-GTPに有意な変化は見られず、肝臓への影響はなかった。その理由として、今回我々の症例でベースライン時に肝機能異常を呈したのは1例のみで、代謝機能障害関連脂肪肝炎を有する2型糖尿病患者がほとんどいなかったためではないかと考えられる。

腎機能について、eGFRには6カ月のイメグリミンの投与で変化がみられなかつた。一方UACRは、イメグリミン投与6カ月後有意に低下した。今回の対象患者では、腎症1期の正常アルブミン尿の患者は16例、腎症2期の患者は23例、腎症3期の患者は5例であり、△UACRとベースライン時のUACRが負の相関関係を示したことから、イメグリミン開始前のUACRが多い患者ほどUACRが減少することが示された。UACRの減少に関わる因子として、HbA1cの低下と血圧低下、RAS阻害薬

の使用が関与していたという報告がなされている¹³⁾。また2型糖尿病患者の微量アルブミン尿および顕性アルブミン尿が、厳格な血糖コントロールで改善することが、メタ解析で報告されている¹⁴⁾。同様にメタ解析により、2型糖尿病患者において降圧によりアルブミン尿が減少することが報告されている¹⁵⁾。さらにRAS阻害薬の使用が、2型糖尿病患者の微量アルブミン尿を減少させたことが報告されている¹⁶⁾。今回我々の結果では、△UACRの低下は△HbA1cと正の相関関係を認めたことから、血糖コントロール改善がUACR減少の原因の一つである可能性が示唆された。今回我々は、血圧はみていないが、イメグリミンの過去の報告で、血圧低下は報告されていない^{4)~6)}ことから、血圧の関与は考えられない。RAS阻害薬は29.5%の患者で使用され、使用されていなかった31例(70.5%)において、イメグリミンにより6カ月後UACRが有意に減少したことから、UACRの減少にRAS阻害薬の関与の可能性は極めて低いと考えられる。近年、アルブミン尿に影響を及ぼす血糖降下薬として、SGLT2阻害薬¹⁰⁾とGLP-1受容体作動薬¹¹⁾が報告されている。この2剤についても、少なくともイメグリミン開始前3カ月間および開始後6カ月間は新規に使用を開始した症例はなく、SGLT2阻害薬やGLP-1受容体作動薬の関与は低いと考えられる。さらに今回我々は、SGLT2阻害薬やGLP-1受容体作動薬使用の有無によるイメグリミンのUACRへの影響についても検討した。SGLT2阻害薬やGLP-1受容体作動薬を使用していない11例において、UACRの減少が認められたことから、SGLT2阻害薬やGLP-1受容体作動薬がなくても、イメグリミンによりUACRが減少することが示された。またSGLT2阻害薬ないしはGLP-1受容体作動薬を使用している33例において、イメグリミン6カ月投与によりUACRは有意に低下したことから、SGLT2阻害薬やGLP-1受容体作動薬併用下においても、イメグリミンによりさらなるUACRの減少効果が期待できることが示された。ラットを用いた動物実験で、イメグリミン90日投与でアルブミン尿が減少したことが報告されている¹⁷⁾。その機序として、イメグリミンが酸化ストレス減少や抗炎症作用により尿細管間質の線維化を抑制するのではないかと推論されている。現時点ではヒトにおける報告

は我々の報告⁹⁾以外なく、かつ動物実験もこの1報しかないため、イメグリミンによるUACR減少の機序の詳細は不明であり、今後さらなる検討が必要である。

イメグリミンは、従来eGFR 45 ml/min/1.73 m²以上の患者での投与が推奨されていたが、2025年4月よりeGFR 45 ml/min/1.73 m²未満、eGFR 15 ml/min/1.73 m²以上の患者ではイメグリミン1日1000 mg、eGFR 15 ml/min/1.73 m²未満の患者ではイメグリミン1日500 mgの投与量での適応拡大がなされ、従来の推奨患者より腎機能の低下した症例での使用が可能になった。今回我々が示したイメグリミンによるUACRの減少効果を考え合わせれば、今後慢性腎臓病を有する2型糖尿病患者でのイメグリミンの使用が有用ではないかと考えられる。

《Limitation》まず1つ目は、単一の施設で、症例数も44例と少なく、single arm studyでかつ後ろ向き観察研究で、観察期間も6カ月と短いことである。2つ目に、今回対象となった患者は、eGFR 45 ml/min/1.73 m²以上の患者に対しイメグリミン2000 mgを投与した検討であり、さらにeGFR 45 ml/min/1.73 m²未満の糖尿病関連腎臓病を有する患者についても検討する必要がある。

結語

2型糖尿病患者において、イメグリミンは体重を減らすことなくHbA1cを低下させ、eGFRを低下することなくアルブミン尿を減少させることから、イメグリミンはアルブミン尿を有する2型糖尿病患者に有用であると考えられる。

著者のCOI (conflicts of interest) 開示：内本定彦：講演料（ノボノルディスクファーマ、ノバルティスファーマ、大塚製薬）

引用文献

- Pirags V, Lebovitz H, Fouqueray P, et al: Imeglimin, a novel glimin oral antidiabetic, exhibits a good efficacy and safety profile in type 2 diabetic patients. *Diabetes Obes Metab* 2012; **14**: 852-858.
- Hallakou-Bozec S, Kergoat M, Fouqueray P, et al: Imeglimin amplifies glucose-stimulated insulin release from diabetic islets via a distinct mechanisms of action. *PLoS ONE* 2021; **16**: e0241651.
- 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.
- 4) Dubourg J, Fouqueray 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, 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, multicenter phase 3 trial. *Diabetes Obes Metab* 2022; **24**: 609-619.
 - 6) Reihac 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) Ohsugi M, Eiki J, Iglay K, et al: Comorbidities and complications in Japanese patients with type 2 diabetes mellitus: Retrospective analyses of J-DREAMS, an advanced electronic medical records database. *Diabetes Res Clin Pract* 2021; **178**: 108845.
 - 8) 福元良英, 大石まり子, 新井桂子, 他: 年代別にみた60歳以上の糖尿病症例の臨床像と治療内容の横断調査(JDDMデータより). *糖尿病* 2020; **63**: 179-187.
 - 9) 内本定彦, 井元 章, 福本真延, 他: 高齢2型糖尿病患者におけるイメグリミンの腎への影響. *診療と新薬* 2025; **62**: 251-255.
 - 10) Wanner C, Inzucchi S, Lachin JM, et al: Empagliflozin and Progression of Kidney Disease in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med* 2016; **375**: 323-334.
 - 11) Marso SP, Bain SC, Consoli A, et al: Semaglutide and Cardiovascular Outcomes in Patients with Type 2 Diabetes. *N Engl J Med* 2016; **375**: 1834-1844.
 - 12) Fukunaga K, Morisita A, Imachi H, et al: Efficacy of imeglimin in patients with type 2 diabetes mellitus complicated by metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease: A multicenter study. *Diabetes Obes Metab* 2025; **27**: 1498-1506.
 - 13) Araki S, Haneda M, Isono M, et al: Factors associated with frequent remission of microalbuminuria in patients with type 2 diabetes. *Diabetes* 2005; **54**: 2983-2987.
 - 14) Coca SG, Ismail-Beigi F, Haq N, et al: Role of intensive glucose control in development of renal end points in type 2 diabetes mellitus: systematic review and meta-analysis intensive glucose control in type 2 diabetes. *Arch Intern Med* 2012; **172**: 761-769.
 - 15) Emdin CA, Rahimi K, Neal B, et al: Blood pressure lowering in type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis. *JAMA* 2015; **313**: 603-615.
 - 16) Parving HH, Lehnert H, Bröchner-Mortensen J, et al: The effect of irbesartan on the development of diabetic nephropathy in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2001; **345**: 870-878.
 - 17) Lachaux M, Soulie M, Hamzaoui M, et al: Short-and long-term administration of imeglimin counters cardiorenal dysfunction in a rat model of metabolic syndrome. *Endocrinol Diab Metab* 2020; **3**: e00128.