

原 著

## 2型糖尿病に対するイメグリミン塩酸塩の有効性の評価と好適患者の考察

社会医療法人 景岳会 南大阪病院 内科

川 口 祐 司・羽 鹿 由里子  
蘆 田 成 美・林 下 真 保  
濱 崎 健 司・久米田 靖 郎

---

### 要 旨

背景：糖尿病発症時にはインスリン抵抗性が高く、インスリン分泌は低下しているため、治療の初期段階で両者を共に改善する治療が重要になる。イメグリミンはその両者を改善する経口血糖降下薬であるが実臨床において同薬が投与されている患者の背景や有効性などは不明な点が多く、これらの点を後ろ向きに観察研究を行った。

方法：2022年9月～2023年2月の間に当院にてイメグリミン1回1000mgの1日2回投与が開始され、その後3カ月間は併用薬の変更がない106例においてHbA1c、空腹時血糖値、BMI、肝機能、脂質代謝の指標の変化およびHbA1cの変化度と相関のある指標を検討した。

結果：イメグリミン投与後、HbA1c、空腹時血糖値、BMIは有意な低下を認め肝機能と脂質代謝にも好影響を示した。併用薬剤としてDPP-4阻害薬を併用していた群の方がGLP-1受容体作動薬を併用していた群よりHbA1cの変化度が有意に大きかった。HbA1cの変化度はイメグリミン投与開始時のHbA1cおよびC-ペプチドインデックスと有意に負の相関を示し、糖尿病治療薬剤数と有意に正の相関を示した。

結論：イメグリミンは血糖管理の改善効果を認め、糖尿病の診断早期のHbA1cが高く、内因性インスリン分泌能が残っている時期に投与することが効果的である。

---

責任著者連絡先：社会医療法人 景岳会 南大阪病院 内科 川口祐司

〒559-0012 大阪市住之江区東加賀屋1-18-18

Tel : 06-6685-0221 Fax : 06-6685-5208 E-mail : y.kawaguchi@minamiosaka.com

キーワード：イメグリミン, HbA1c, C-ペプチドインデックス, 肝機能, 脂質代謝

## Evaluation of the Efficacy and Consideration of Suitable Patients for Imeglimin Hydrochloride for the Treatment of Type 2 Diabetes Mellitus

Yuji Kawaguchi, Yuriko Hajika, Narumi Ashida, Maho Rinka,  
Kenji Hamazaki and Yasuro Kumeda

*Department of Internal Medicine, Minami Osaka Hospital*

Corresponding author : Yuji Kawaguchi  
Department of Internal Medicine, Minami Osaka Hospital  
1-18-18, Higashikagaya, Suminoe-ku, Osaka 559-0012, Japan  
Tel : +81-6-6685-0221 Fax : +81-6-6685-5208  
E-mail : y.kawaguchi@minamiosaka.com

### 緒言

2型糖尿病を耐糖能異常、糖尿病発症、診断という時間的な流れで見た際に、インスリン抵抗性は糖尿病を発症した時にはすでにピークに達しており、インスリン分泌は発症初期から低下し、実際に糖尿病と診断された時には膵β細胞の機能は半分程度となっている<sup>1)</sup>。このため、糖尿病治療の初期段階でインスリン分泌低下とインスリン抵抗性を共に改善する治療が重要であるが、この2つを同時に改善する薬剤はこれまでなかったというアンメットメディカルニーズのために2つの薬剤の併用や配合錠などが使用されてきた。また、単剤で治療中のHbA1cが7.0%以上の糖尿病患者が2剤目を追加されるまでの期間の中央値は2.9年と治療強化が後回しになるというクリニカルイナーシャの問題も生じている<sup>2)</sup>。

イメグリミン塩酸塩（イメグリミン）はグルコース濃度依存性にインスリン分泌を促進する作用<sup>3)</sup>と、肝臓や骨格筋での糖代謝を改善する膵外作用<sup>4)5)</sup>という2つの作用が想定されるため、このアンメットメディカルニーズを解決する可能性を持っている。この2つの作用機序のうち、1つは膵β細胞におけるニコチン

ンアミドアデニンジヌクレオチド（nicotinamide adenine dinucleotide ; NAD<sup>+</sup>）を増加させ、ミトコンドリアの機能維持と改善に寄与すると共にミトコンドリアでのATP産生を増加させることでインスリン分泌を促進する作用であり、もう1つは肝臓や骨格筋におけるミトコンドリア呼吸鎖複合体に働きかけ活性酸素の増加を抑制し糖代謝を改善する作用である<sup>6)</sup>。2型糖尿病患者に対して52週間にわたるイメグリミンの長期的な投与を行い有効性を検討した国内第3相臨床試験（TIMES 2試験<sup>7)</sup>の結果では、HbA1cはイメグリミン単独投与群で0.46%、経口血糖降下薬への追加投与群で0.56~0.92%、glucagon-like peptide-1（GLP-1）受容体作動薬注射剤への追加投与群で0.12%の低下を認めている。しかしながら、実臨床でイメグリミンを投与されている2型糖尿病患者の背景や有効性などの報告は少なく好適患者像は明らかになっていない。

そこで、今回、実臨床下で2型糖尿病に対してイメグリミンを投与されている患者像の特徴と投与3カ月後における有効性について後ろ向きに観察研究を行い、イメグリミンの2型糖尿病における治療優先度や有効性を示す指標に関する検討を行い、好適患者について考察した。

## I 対象と方法

### 1. 対象患者

2022年9月～2023年2月の間に当院にてイメグリミン1回1000mgの1日2回投与が開始された2型糖尿病患者を対象とした。観察期間は2022年9月～2023年5月とし、3カ月間イメグリミンを継続投与され、かつその3カ月間は糖尿病治療薬の変更がない106例に対し後ろ向きに観察研究（以下、本研究）を行った。

本研究の実施に先立って、研究実施計画書は南大阪病院倫理委員会で審議され承認を得た（2023年2月3日承認、承認番号2022-10）。患者の同意取得は南大阪病院のWEBサイトに本研究の概要を掲載し、該当患者にオプトアウトの機会を与えたが、拒否した患者はいなかった。なお、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）」を遵守して実施された。

### 2. 評価項目

主要評価項目はイメグリミン投与開始時から投与3カ月後までのHbA1cの変化とし、副次評価項目は空腹時血糖値、body mass index (BMI)、aspartate aminotransferase (AST)、alanine aminotransferase (ALT)、血小板数、fibrosis-4 (FIB-4) インデックス〔(年齢×AST)/(血小板数×√ALT)]<sup>8)</sup>、low density lipoprotein (LDL) コレステロール、high density lipoprotein (HDL) コレステロール、triglyceride (TG) の変化とした。HbA1cの変化度と関連が予測される因子として糖尿病罹病歴、イメグリミン投与開始時のBMI (BMI 0)、イメグリミン投与前後のBMIの変化度、イメグリミン投与開始時のHbA1c (HbA1c 0)、内因性インスリン分泌能の指標であるC-ペプチドインデックス (CPI)、イメグリミン投与開始時の前治療薬としての糖尿病治療薬剤数（配合剤や配合注射の使用時は

含有する薬剤をそれぞれ1として加算）との相関関係を検討した。TIMES 2試験<sup>7)</sup>では、前治療薬として、dipeptidyl peptidase-4 (DPP-4) 阻害薬を併用していた群ではHbA1cは0.92%の低下を認めたが、GLP-1受容体作動薬を併用していた群では0.12%の低下にとどまっていたため、両薬剤のいずれかを併用していた患者のイメグリミン投与開始時の背景とイメグリミン投与前後の治療効果についても検討を行った。

### 3. 統計解析

数値は特に断りがなければ平均値±標準偏差で示した。HbA1c、空腹時血糖値、BMI、AST、ALT、血小板数、FIB-4インデックス、LDLコレステロール、HDLコレステロール、TGのイメグリミン投与前後の比較はpaired t-testを用い、DPP-4阻害薬を併用していた群とGLP-1受容体作動薬を併用していた群の群間差の比較はStudent's t-testを用いて検定した。HbA1cの変化度と糖尿病罹病歴、BMI 0、BMIの変化度、HbA1c 0、CPIの相関関係に関してはピアソンの積率相関係数を用い、HbA1cの変化度とイメグリミン投与開始時の薬剤数の相関関係に関してはスピアマンの順位相関係数を用いた。解析はEZR 1.37 software (Saitama Medical Center, Jichi Medical University, Saitama, Japan) を用い、 $p < 0.05$  を有意差ありとした。

## II 結果

### 1. 患者背景

Table 1に本研究の対象患者のベースライン時における患者背景を示す。106例の患者を後ろ向きに3カ月間観察を行った。男性73例、女性33例で年齢は $65.2 \pm 12.8$ 歳、糖尿病罹病歴は $12.5 \pm 8.7$ 年、BMI 0は $26.5 \pm 5.5 \text{ kg/m}^2$ 、HbA1c 0は $8.1 \pm 1.1\%$ であった。イメグリミンはestimated glomerular filtration rate (eGFR) が $45 \text{ mL/min/1.73 m}^2$ 未満の患者へ

**Table 1** Baseline characteristics of subjects (n=106)

| baseline characteristics  | subject data |
|---|--------------|
| age (y)   | 65.2 ± 12.8  |
| duration of diabetes (y)  | 12.5 ± 8.7   |
| sex, male, n (%)  | 73 (68.9)    |
| BMI (kg/m <sup>2</sup> )  | 26.5 ± 5.5   |
| HbA1c (%)   | 8.1 ± 1.1    |
| CPI   | 1.6 ± 1.0    |
| eGFR (mL/min/1.73m <sup>2</sup> )                                   | 75.0 ± 21.0  |
| Number of antihyperglycemic drugs prior to imeglimin administration | 3.1 ± 1.2    |
| drug naive, n (%)   | 3 ( 2.8)     |
| 1, n (%)  | 7 ( 6.6)     |
| 2, n (%)  | 18 (17.0)    |
| 3, n (%)  | 35 (33.0)    |
| 4, n (%)  | 33 (31.1)    |
| 5, n (%)  | 9 ( 8.5)     |
| 6, n (%)  | 1 ( 0.9)     |
| antihyperglycemic drugs other than imeglimin                        |              |
| sulfonylurea, n (%)   | 40 (37.7)    |
| glinide, n (%)  | 5 ( 4.7)     |
| α-GI, n (%)   | 11 (10.4)    |
| metformin, n (%)  | 75 (70.8)    |
| SGLT-2 inhibitor, n (%)   | 69 (65.1)    |
| DPP-4 inhibitor, n (%)  | 55 (51.9)    |
| GLP-1RA, n (%)  | 40 (37.7)    |
| insulin, n (%)  | 33 (31.1)    |
| metformin dose (mg)   |              |
| 500, n (%)  | 15 (20.0)    |
| 750, n (%)  | 3 ( 4.0)     |
| 1000, n (%)   | 35 (46.7)    |
| 1500, n (%)   | 15 (20.0)    |
| 2000, n (%)   | 6 ( 8.0)     |
| 2250, n (%)   | 1 ( 1.3)     |

BMI, body mass index ; HbA1c, glycated hemoglobin ; CPI, C-peptide index ; eGFR, estimated glomerular filtration rate ; α-GI, alpha-glucosidase inhibitor ; SGLT-2, sodium-glucose cotransporter 2 ; DPP-4, dipeptidyl peptidase-4 ; GLP-1RA, glucagon-like peptide-1 receptor agonists

Data are presented as mean ± standard deviation or number (%).

イメグリミン投与開始時の患者背景を示す。イメグリミン投与開始時の前治療薬としての糖尿病治療薬剤数について配合剤や配合注射の使用時は含有する薬剤をそれぞれ1として加算した。

**Table 2** Changes in HbA1c, fasting plasma glucose, BMI, liver function, and lipid metabolism before and 3 months after imeglimin treatment

|                                 | pre-treatment | post-treatment | p-value |
|---------------------------------|---------------|----------------|---------|
| HbA1c (%)                       | 8.1 ± 1.1     | 7.6 ± 1.0      | <0.001* |
| fasting plasma glucose (mg/dL)  | 172.2 ± 67.9  | 154.4 ± 56.0   | 0.006*  |
| BMI (kg/m <sup>2</sup> )        | 26.5 ± 5.5    | 26.2 ± 5.3     | <0.001* |
| AST (IU/L)                      | 25.3 ± 12.7   | 22.5 ± 9.9     | 0.001*  |
| ALT (IU/L)                      | 29.2 ± 22.2   | 24.5 ± 16.7    | <0.001* |
| platelet (×10 <sup>4</sup> /μL) | 24.1 ± 7.2    | 25.5 ± 8.5     | <0.001* |
| FIB-4 index                     | 1.5 ± 0.9     | 1.4 ± 0.9      | 0.019*  |
| LDL cholesterol (mg/dL)         | 98.4 ± 25.4   | 96.6 ± 28.5    | 0.408   |
| HDL cholesterol (mg/dL)         | 50.0 ± 12.3   | 52.1 ± 12.8    | 0.010*  |
| TG (mg/dL)                      | 143.2 ± 75.2  | 130.7 ± 62.4   | 0.019*  |

HbA1c, glycated hemoglobin ; BMI, body mass index ; AST, aspartate aminotransferase ; ALT, alanine aminotransferase ; FIB-4, fibrosis-4 ; LDL, low density lipoprotein ; HDL, high density lipoprotein ; TG, triglyceride

Data are presented as the mean ± SD. Pre-and post-treatment measurements are compared by paired t-tests.

\* : Indicates a statistically significant difference between time points.

イメグリミン投与前後のHbA1c, 空腹時血糖値, BMI, 肝機能検査値, 脂質代謝検査値の変化を示す。

の投与は推奨されておらず、当院での全てのイメグリミン投与患者のeGFRはこの基準値以上で75.0 ± 21.0 mL/min/1.73 m<sup>2</sup>であった。イメグリミン投与開始時のCPIは1.6 ± 1.0, イメグリミン投与開始時の糖尿病治療薬剤数はインスリンやGLP-1受容体作動薬の注射薬剤も含めて3.1 ± 1.2剤で3剤処方患者へのイメグリミン追加 (33.0%) と4剤処方患者へのイメグリミン追加 (31.1%) が多かった。イメグリミン追加前薬剤の内訳はsulfonylurea剤 (37.7%), グリニド薬 (4.7%), α-グルコシダーゼ阻害薬 (10.4%), メトホルミン (70.8%), sodium-dependent glucose transporter-2 (SGLT-2) 阻害薬 (65.1%), DPP-4阻害薬 (51.9%), GLP-1受容体作動薬 (37.7%), インスリン (31.1%) であり、薬剤処方なし (2.8%) であった。メトホルミン投与患者におけるメトホルミン量は1000 mg以上の投与患者が

76.0%であった。

## 2. 有効性の評価

**Table 2**にイメグリミン投与開始時と投与3カ月後の各指標を比較した結果を示す。HbA1c, 空腹時血糖値, BMI, AST, ALT, FIB-4インデックス, TGはイメグリミン投与後に有意な低下を認め (p<0.05), 血小板数, HDLコレステロールはイメグリミン投与後に有意な増加を認めた (p<0.001, 0.010)。

**Table 3**にDPP-4阻害薬を併用していた群とGLP-1受容体作動薬を併用していた群のイメグリミン投与開始時の患者背景を示す。糖尿病マネジメント, 肝機能, 脂質代謝の指標に群間差は認めなかった。

**Table 4**にDPP-4阻害薬を併用していた群とGLP-1受容体作動薬を併用していた群のイメグリミン投与前後の各指標の変化度を比較した結果を示す。DPP-4阻害薬を併用してい

**Table 3** Baseline characteristics of HbA1c, fasting plasma glucose, BMI, liver function, and lipid metabolism in subjects who had received a DPP-4 inhibitor or GLP-1 RA as their previous therapy

|                                 | DPP-4 inhibitor group (n=55) | GLP-1 RA group (n=40) | p-value |
|---------------------------------|------------------------------|-----------------------|---------|
| HbA1c (%)                       | 7.9±1.0                      | 8.2±1.1               | 0.221   |
| fasting plasma glucose (mg/dL)  | 178.6±73.6                   | 165.7±62.6            | 0.373   |
| BMI (kg/m <sup>2</sup> )        | 26.1±5.2                     | 27.2±5.6              | 0.329   |
| AST (IU/L)                      | 24.6±12.5                    | 25.1±13.3             | 0.866   |
| ALT (IU/L)                      | 27.5±20.1                    | 29.4±25.0             | 0.671   |
| platelet (×10 <sup>4</sup> /μL) | 24.9±7.1                     | 25.1±7.8              | 0.436   |
| FIB-4 index                     | 1.6±0.9                      | 1.4±0.9               | 0.536   |
| LDL cholesterol (mg/dL)         | 94.7±23.3                    | 102.3±28.1            | 0.155   |
| HDL cholesterol (mg/dL)         | 49.2±11.3                    | 50.6±13.8             | 0.587   |
| TG (mg/dL)                      | 138.2±75.6                   | 144.7±62.6            | 0.659   |

HbA1c, glycated hemoglobin ; BMI, body mass index ; DPP-4, dipeptidyl peptidase-4 ; GLP-1RA, glucagon-like peptide-1 receptor agonists ; AST, aspartate aminotransferase ; ALT, alanine aminotransferase ; FIB-4, fibrosis-4 ; LDL, low density lipoprotein ; HDL, high density lipoprotein ; TG, triglyceride

Data are presented as the mean ±SD. Data between groups are compared by student's t-test. A p-value of <0.05 was considered significant.

DPP-4阻害薬を併用していた群とGLP-1受容体作動薬を併用していた群のイメグリミン投与開始時の患者背景を示す。

た群はGLP-1受容体作動薬を併用していた群と比較してHbA1cは有意に低下し (p=0.040), 血小板数は有意に増加し (p=0.040), FIB-4インデックスは有意な低下を認めた (p=0.049)。

### 3. 有効性と関連ある指標

Figure 1にHbA1cの変化度と糖尿病罹病歴 (a), BMI 0 (b), BMIの変化度 (c), HbA1c 0 (d), CPI (e), およびイメグリミン投与開始時の糖尿病治療薬剤数 (f) との関連結果を示す。HbA1cの変化度はHbA1c 0およびCPIと有意に負の相関を示し (各p<0.001, r=-0.365, -0.316), 糖尿病治療薬剤数と有意に正の相関を示した (p=0.012, r=0.244)。

### 4. 有害事象

観察期間中の有害事象は, 全体では11.3%に認め, 内訳は吐き気 (4.7%), 下痢 (4.7%), 食思不振 (1.0%), 低血糖 (1.0%) であった。

## III 考察

本研究は2型糖尿病患者にイメグリミンを3カ月間投与した結果, 主要評価項目であるHbA1cの有意な低下, 副次評価項目である空腹時血糖値, BMI, AST, ALT, FIB-4インデックス, TGの有意な低下と血小板数, HDLコレステロールの有意な上昇を認めた。また, イメグリミン投与開始時の治療薬がDPP-4阻害薬を併用していた群とGLP-1受容体作動薬を併用していた群の比較において, DPP-4阻害薬を併用していた群の方が有意にHbA1cの変化度が大きかった。さらに, HbA1cの変化度はイメグリミン投与開始時のHbA1c 0およびCPIと有意な負の相関を示し, イメグリミン投与開始時の糖尿病治療薬剤数と有意な正の相関を示した。経口血糖降下薬へのイメグリミン追加投与を52週間行ったTIMES 2



**Table 4** Changes in HbA1c, fasting plasma glucose, BMI, liver function, and lipid metabolism before and after imeglimin in subjects who were receiving either a DPP-4 inhibitor or a GLP-1 RA as their previous therapy

|                                       | DPP-4 inhibitor group (n=55) | GLP-1 RA group (n=40) | p-value |
|---------------------------------------|------------------------------|-----------------------|---------|
| delta HbA1c (%)                       | -0.5±0.6                     | -0.3±0.6              | 0.040*  |
| delta fasting plasma glucose (mg/dL)  | -19.9±71.8                   | -17.1±60.1            | 0.837   |
| delta BMI (kg/m <sup>2</sup> )        | -0.2±0.5                     | -0.4±0.7              | 0.272   |
| delta AST (IU/L)                      | -2.9±8.3                     | -1.7±6.8              | 0.443   |
| delta ALT (IU/L)                      | -4.0±11.9                    | -3.4±11.4             | 0.796   |
| delta platelet (×10 <sup>4</sup> /μL) | 2.2±4.7                      | 0.5±2.8               | 0.040*  |
| delta FIB-4 index                     | -0.2±0.4                     | 0.0±0.3               | 0.049*  |
| delta LDL cholesterol (mg/dL)         | -0.7±23.6                    | -2.5±22.2             | 0.707   |
| delta HDL cholesterol (mg/dL)         | 3.7±8.9                      | 0.7±6.8               | 0.077   |
| delta TG (mg/dL)                      | -12.8±56.6                   | -9.2±49.7             | 0.743   |

HbA1c, glycated hemoglobin ; BMI, body mass index ; DPP-4, dipeptidyl peptidase-4 ; GLP-1RA, glucagon-like peptide-1 receptor agonists ; AST, aspartate aminotransferase ; ALT, alanine aminotransferase ; FIB-4, fibrosis-4 ; LDL, low density lipoprotein ; HDL, high density lipoprotein ; TG, triglyceride

Delta indicates the difference between the values post-imeglimin administration and pre-imeglimin administration.

Data are presented as the mean ± SD. Data between groups are compared by student's t-test.

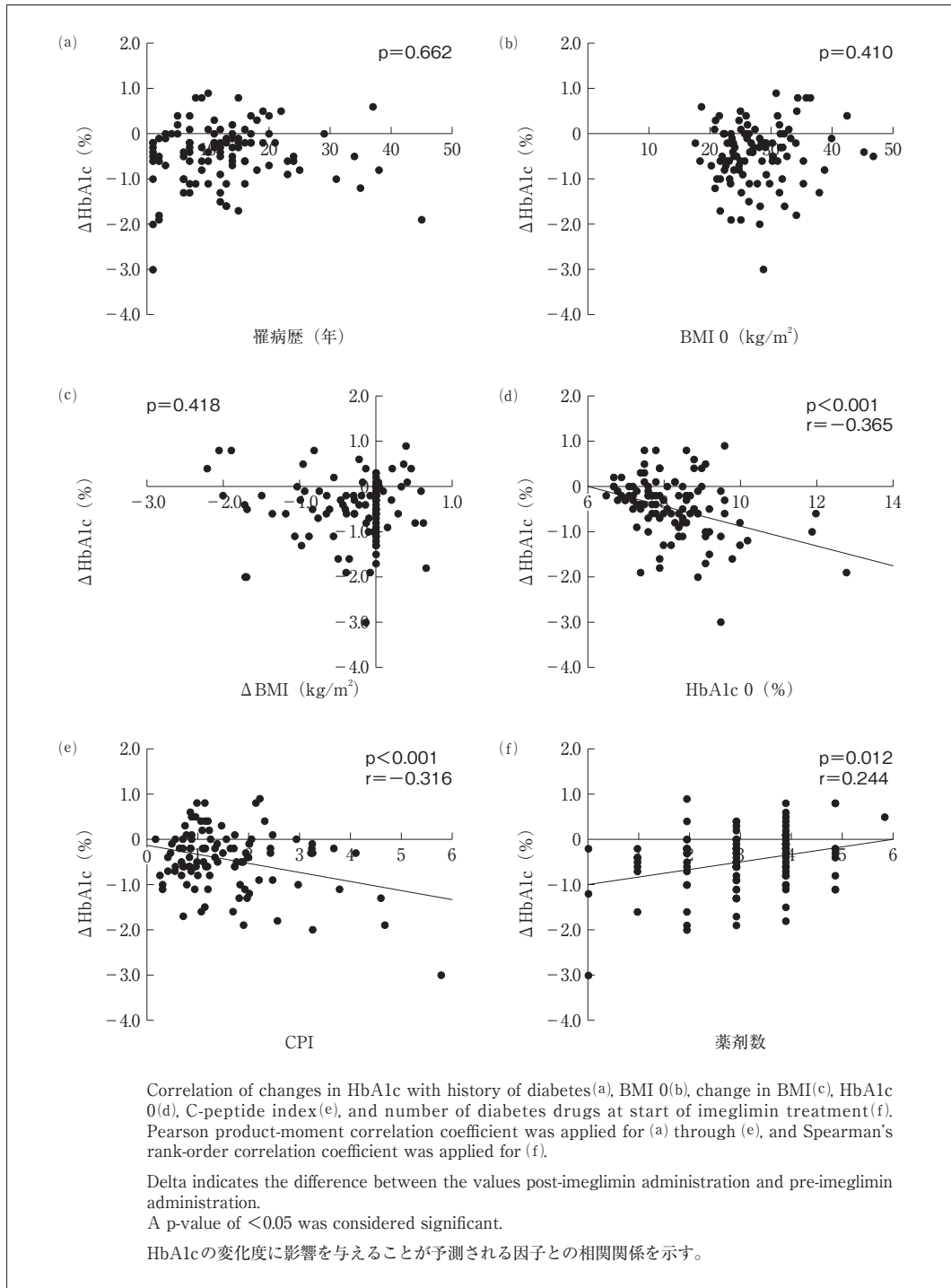
\* : Indicates a statistically significant difference between time points.

DPP-4阻害薬を併用していた群とGLP-1受容体作動薬を併用していた群のイメグリミン投与前後の各指標の変化度を比較した結果を示す。deltaはイメグリミン投与後とイメグリミン投与開始時の値の差を示す。

試験<sup>7)</sup>ではGLP-1受容体作動薬の併用を除いて、HbA1cの0.56~0.92%の低下を認めたことから、本研究の3カ月間でのHbA1c 0.5%の低下はイメグリミンを含めて3剤以上の併用を行った患者が90%以上であることを考えても有効であると思われる。本研究において空腹時血糖値は172.2mg/dLから154.4mg/dLに有意な低下を示したが、食後血糖の抑制効果に関しては検討を行っていない。これに関しては、intermittently scanned continuous glucose monitoring (isCGM) を用いてイメグリミンの平均血糖変動を評価した研究の結果<sup>9)</sup>では、空腹時血糖値も食後血糖値も同時に抑制し、time in rangeを有意に増加させ、time above rangeを有意に減少させている。

実際にイメグリミンの投与はプラセボと比較して主に第1相インスリン分泌を増加させるため<sup>10)</sup>、食後血糖は抑制されていることが予想される。

本研究ではBMIの有意な低下を認めたが、消化器症状の有害事象は、体重変化がプラセボと有意差を認めなかったTIMES 1試験<sup>11)</sup>と同程度であった。日常診療下での報告<sup>12)</sup>ではイメグリミン投与後6カ月間で有意差はないものの、BMIは減少傾向であったとされている。本研究のBMIの減少量自体は0.3kg/m<sup>2</sup>と大きくないため、イメグリミンは少なくとも体重を増加させず、極端な体重低下を来すこともなく、サルコペニアやフレイルを引き起こしにくい薬剤であると考えられる。



**Figure 1** Correlation of factors affecting changes in HbA1c



肝機能の指標であるAST、ALTがイメグリミン投与後に有意に低下したことに關して、次のような理由が考えられる。16週間、高脂肪・高スクロース（high-fat, high-sucrose；HFHS）食を負荷したマウスは6週間のイメグリミンの投与により、非投与マウスと比較して肝脂質量、肝トリグリセリド量、肝コレステロール量、肝ジアシルグリセロール量を有意に減少させた<sup>5)</sup>。この機序について、イメグリミンは電子伝達系複合体Iを阻害し、複合体IIIの活性を回復させることから、脂肪酸酸化の促進が示唆され、これにより肝臓の3-ヒドロキシアシル-CoA脱水素酵素活性とアシルカルニチンの増加および肝臓の脂肪を減少させることが考えられている<sup>5)</sup>。つまり、イメグリミンが脂質のエネルギー化を促進して脂肪肝を解消する方向に働く可能性が示唆されるが、本研究の対象患者が脂肪肝を合併しているか否かは不明であるため長期的な検証をする必要がある。

イメグリミン投与後に血小板数が有意に増加したことに關しては明確なエビデンスは存在しない。慢性肝炎や肝硬変患者は肝機能悪化に伴い血小板数が減少することは知られているが、本研究では正常肝機能と正常血小板数の患者がほとんどであった。糖尿病は骨髓巨核球内の酸化還元ストレスの増加と関連しており、ミトコンドリアの抗酸化制御が働き、酸化ストレスによる損傷を引き起こす結果、血小板のミトコンドリア呼吸機能が低下し、ミトコンドリア活性酸素の発生を増加させることにより血小板産生機能に障害を及ぼす可能性があることが示唆されている<sup>13)</sup>。イメグリミン投与により活性酸素が減少し、ミトコンドリア呼吸機能の改善が寄与して骨髓巨核球内の酸化ストレスが減少し、血小板産生機能が改善したことが考えられる。本研究ではAST、ALTの減少と血小板数の増加によりFIB-4インデックスは有意に減少した。FIB-4インデックスが1.45~3.25の場合、肝線維症の

進行リスクは中程度である可能性があり、追加的な評価やモニタリングが必要と言われている<sup>14)</sup>。本研究においてもFIB-4インデックスはイメグリミン投与前で1.5と肝線維化リスクを認めていたがイメグリミン投与後は1.4と有意に低下しているため、イメグリミンは肝保護作用も期待できる。

脂質代謝に關して、イメグリミン投与後にHDLコレステロールの有意な上昇とTGの有意な低下を認めた。先述のHFHS食を負荷したマウスでの報告<sup>5)</sup>にあるように、イメグリミンは電子伝達系複合体Iの活性を低下させ、HFHS負荷により低下した複合体IIIのタンパク質量と活性を回復している、すなわち電子伝達系における電子の流れをスムーズにしていることが考えられる。脂質代謝ではβ酸化で発生した還元型フラビンアデニンジヌクレオチド（FADH<sub>2</sub>）からの電子を複合体IIで受け取り複合体IIIに伝達するため、糖質分解で生じた還元型ニコチンアミドアデニンジヌクレオチド（NADH）からの電子を複合体Iで受け取った後に複合体IIIに伝達する流れと合わさり、複合体IIIへの負荷が増えることが想定される。これはミトコンドリアの脂質トランスポーターであるCD36の働きが、HFHS食で悪化しているが、イメグリミン投与により回復しており<sup>5)</sup>、イメグリミンにより複合体IIIが活性化するため脂質の処理能力が高くなることが想定される。以上により、イメグリミンは電子伝達系での脂質消費を活性化する作用を有することが想定できるため、TGの消費促進やそれに伴うHDLコレステロールの上昇に繋がった可能性がある。

イメグリミンの併用薬剤として同じインクレチン製剤でもDPP-4阻害薬を併用していた群の方がGLP-1受容体作動薬を併用していた群よりHbA1cの変化度が有意に大きかった。国内第3相臨床試験（TIMES 2試験）<sup>7)</sup>においてもHbA1cはDPP-4阻害薬との併用で0.92%低下したのに対し、GLP-1受容体作動薬との

併用では0.12%の低下にとどまっている。マウスを使った研究<sup>15)</sup>ではあるがイメグリミンとシタグリプチンの併用でGLP-1とインスリンの血中濃度が相乗効果的に上昇したと報告されている。さらに、イメグリミンの血糖降下作用がGLP-1濃度を上昇させる効果にも起因するならば、GLP-1受容体作動薬が投与されていながらGLP-1シグナルがすでに著しく活性化されている環境では、内因性GLP-1レベルの上昇はわずかな効果しかなく、イメグリミンとGLP-1受容体作動薬の併用は血糖降下作用が減弱する可能性がある<sup>15)</sup>と結論付けられている<sup>15)</sup>。これらの機序によりイメグリミンとDPP-4阻害薬を併用していた群の方がGLP-1受容体作動薬を併用していた群よりもHbA1cの変化度が大きくなったと想定される。

イメグリミンの好適患者に関して、HbA1cの変化度はHbA1c 0と有意な負の相関を示した。この理由として2つ考えられる。1つは食後血糖改善作用である。イメグリミン1500mg×2回投与の報告<sup>16)</sup>であるが、75g OGTT試験で負荷後1時間値の血糖値が約20mmol/Lから約14mmol/Lまで低下しており約100mg/dL以上の食後血糖値の低下が認められた。また、国内用量反応試験<sup>17)</sup>においては、イメグリミン1500mg×2回投与と1000mg×2回投与で、HbA1c低下量、空腹時血糖低下量がほぼ同等であるため、食後血糖低下作用も同等であると考えられ、1000mg×2回投与でも100mg/dL程度の食後血糖降下作用が期待できる。一方で、イメグリミン単剤では低血糖状態においてはインスリン分泌を増加させない<sup>3)</sup>ものの、正常血糖値以上であれば空腹時血糖値は20mg/dL程度の低下作用を示すことが、国内第3相臨床試験(TIMES 1, 2解析<sup>17)</sup>)やisCGMを用いた研究<sup>9)</sup>からも推察される。以上により幅広い病態で血糖降下作用を示し、かつグルコース濃度依存性にインスリン分泌を促進する作用のためHbA1cが高いほどHbA1cの変化度が高くなったと考えられる。

次にHbA1cの変化度がCPIと有意な負の相関を示し、イメグリミン投与前の糖尿病治療薬剤数と有意な正の相関を示したことについてであるが、ヒトにおける高血糖グルコースクランプ法試験において、イメグリミン投与により投与後10分までのインスリン分泌が有意差をもって増加しており、内因性インスリン第1相分泌を増加させた<sup>17)</sup>。糖尿病の病態は初期段階で内因性インスリン第1相分泌能が低下する<sup>18)</sup>ため、その内因性インスリン分泌をイメグリミンが活性化させた可能性がある。そのため、インスリン分泌能の指標であるCPIが高く併用薬剤の少ない糖尿病治療早期の方がイメグリミンはより効果を示すことが示唆される。

本研究のlimitationは、観察期間をイメグリミン自体の効果を見る目的で他剤への変更や追加が行われない期間として設定したために3カ月間と短いことである。主治医が新薬を処方したことによる、心因性効果で糖尿病マネジメントが良くなったという可能性も否定できない。このためイメグリミンの正確な効果や安全性の評価のためにはより長期的な前向き試験が必要である。

## 結 論

2型糖尿病患者に対し、イメグリミン投与後の3カ月間を後ろ向き観察研究した結果、HbA1c、空腹時血糖値、BMIは有意に低下し、肝機能や脂質代謝に関しても好影響を示した。イメグリミンはGLP-1を増加させる効果が想定されているため、DPP-4阻害薬との併用により、相乗効果が得られる可能性がある。さらに糖尿病と診断されてから早期のHbA1cが高く、内因性インスリン分泌能が残っている時期にイメグリミンを投与することがより効果的であることが示唆された。

<謝辞>

著者らは本研究の全ての参加者と南大阪病院のスタッフの協力を感謝をする。

利益相反

著者の川口祐司は住友ファーマ株式会社から講演料を得ている。住友ファーマ株式会社は本研究に関与していない。

文 献

- 1) Kendall DM, Cuddihy RM, Bergenstal RM. Clinical Application of Incretin-Based Therapy : Therapeutic Potential, Patient Selection and Clinical Use. *Am J Med.* 2009 ; **122** : S37-S50.
- 2) Khunti K, Wolden ML, Thorsted BL, et al. Clinical Inertia in People With Type 2 Diabetes : A retrospective cohort study of more than 80,000 people. *Diabetes Care.* 2013 ; **36** : 3411-3417.
- 3) 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.
- 4) Vial G, Lamarche F, Cottet-Rousselle C, et al. The mechanism by which imeglimin inhibits gluconeogenesis in rat liver cells. *Endocrinol Diabetes Metab.* 2021 ; **4** : e00211.
- 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.* 2014 ; **64** : 2254-2264.
- 6) 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.
- 7) 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.
- 8) Sterling RK, Lissen E, Clumeck N, et al. Development of a simple noninvasive index to predict significant fibrosis in patients with HIV/HCV coinfection. *Hepatology.* 2006 ; **43** : 1317-1325.
- 9) 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.
- 10) Pacini G, Mari A, Fouquieray P, et al. Imeglimin increases glucose-dependent insulin secretion and improves  $\beta$ -cell function in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Obes Metab.* 2015 ; **17** : 541-545.
- 11) 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.
- 12) 遅野井 健, 斎藤三代子, 細谷 満ほか. 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.
- 13) Avila C, Huang RJ, Stevens MV, et al. Platelet mitochondrial dysfunction is evident in type 2 diabetes in association with modifications of mitochondrial anti-oxidant stress proteins. *Exp Clin Endocrinol Diabetes.* 2012 ; **120** : 248-251.
- 14) Sumida Y, Yoneda M, Tokushige K, et al.

- FIB-4 First in the Diagnostic Algorithm of Metabolic-Dysfunction-Associated Fatty Liver Disease in the Era of the Global Metabodemic. *Life (Basel)*, 2021 ; 11 : 143.
- 15) Yingyue Q, Sugawara K, Takahashi H, et al. Stimulatory effect of imeglimin on incretin secretion. *J Diabetes Investig*, 2023 ; 14 : 746-755.
- 16) Theurey P, Thang C, Pirags V, et al. Phase 2 trial with imeglimin in patients with Type 2 diabetes indicates effects on insulin secretion and sensitivity. *Endocrinol Diabetes Metab*. 2022 ; 5 : e371.
- 17) イメグリミン塩酸塩 申請資料概要. (独立行政法人医薬品医療機器総合機構 : PMDA). <https://www.pmda.go.jp/drugs/2021/P20210630002/index.html>
- 18) Seino S, Shibasaki T, Minami K. Dynamics of insulin secretion and the clinical implications for obesity and diabetes. *J Clin Invest*. 2011 ; 121 : 2118-2125.

(受理日 : 2023年7月5日)