

執筆担当：神戸学院大学薬学部 池村 舞

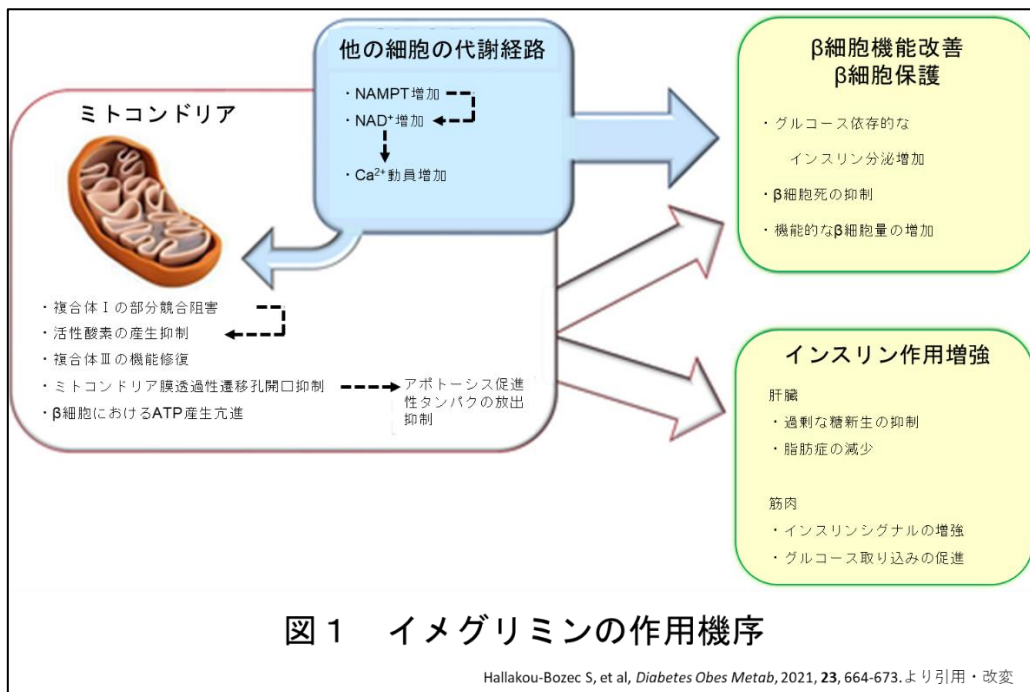
トピックス担当：林 太祐（日本医科大学付属病院 薬剤部）

1. はじめに

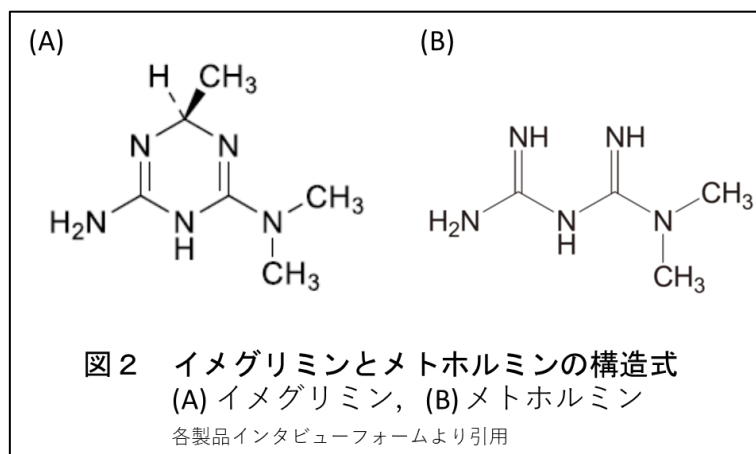
イメグリミン（商品名：ツイミーグ[®]錠）は、2021年6月に世界に先駆けて本邦で製造販売が承認された。ミトコンドリア機能改善薬とも位置付けられ、2型糖尿病に適応を持つ薬剤である。成人には、1回1,000 mgを1日2回朝・夕に経口投与する。本剤は、膵β細胞におけるグルコース濃度依存的なインスリン分泌促進作用と、糖新生抑制・糖取り込み改善作用による糖代謝改善作用の両方を有するのが特徴的である^{1,2)}。本稿では、臨床試験のデータを読み解き、さらに基礎的データも踏まえて今後の展望を考える。

2. イメグリミンの作用機序

作用機序の詳細を図1に示す¹⁾。イメグリミンは、主として、NAD⁺合成に関わる酵素のニコチンアミドホスホリボシルトランスフェラーゼ（NAMPT）遺伝子やミトコンドリア呼吸鎖複合体Iに作用することでミトコンドリアの機能を改善する。NAMPT遺伝子の発現増加により、NAD⁺が増加することで、細胞内Ca²⁺濃度が増加する。これにより、膵β細胞において、グルコース濃度依存的なインスリン分泌が促進される。また、ミトコンドリア呼吸鎖複合体Iが競合阻害されることで、さらには複合体IIIを亢進させることで、複合体IIの作用を抑制することなく、活性酸素種の産生が抑制される。過剰な活性酸素種は、インスリンによるシグナル伝達を阻害したり、膵β細胞を傷害したりすることが知られている³⁾。従って、活性酸素種の産生が抑制されることにより、筋における糖取り込みの改善、β細胞の保護などの作用を示す。



イメグリミンは、メトホルミンと類似した構造を有する（図2）。しかしながら、その作用はやや異なる。メトホルミンもミトコンドリア呼吸鎖複合体Iを阻害するが、非競合的であり、また、NAD⁺やCa²⁺を増加させず、膵β細胞におけるグルコース濃度依存的なインスリン分泌の作用を有しないとされている¹⁾。



3. イメグリミン国内第Ⅲ相臨床試験 TIMES1,2,3

日本人の2型糖尿病患者を対象としたイメグリミンの国内第Ⅲ相臨床試験として、3つのTIMES (Trials of Imeglimin for Efficacy and Safety) が実施された。表1にその概要をまとめ、以

下に主要な結果を概説する。

表 1 日本人を対象に実施されたイメグリミンの第III相臨床試験のデザインと定式化 (PICO)

試験名	TIMES1 ⁴⁾	TIMES2 ⁵⁾	TIMES3 ⁶⁾
試験デザイン	二重盲検、ランダム化、プラセボ対照、並行群間試験、多施設共同 (30施設)	非盲検、多施設 (68施設)	ランダム化、二重盲検 (16週) + 非盲検 (36週)、プラセボ対照、並行群間試験、多施設共同 (35施設)
追跡期間	24週間	52週間	16週間 (二重盲検) + 36週間 (非盲検)
P (対象患者)	日本人の2型糖尿病患者 (20歳以上、食事・運動療法実施、経口糖尿病治療薬併用1剤以下)	日本人の2型糖尿病患者 (20歳以上、食事・運動療法実施、糖尿病治療薬併用1剤以下)	インスリンを使用しても血糖コントロール不良の日本人の2型糖尿病患者 (20歳以上、糖尿病治療薬併用1剤以下)
I (介入)	イメグリミン1,000 mgを1日2回経口投与 (106人)	イメグリミン1,000 mgを1日2回経口投与のみ (134人) イメグリミン1,000 mgを1日2回経口投与+他の糖尿病治療薬1剤 (併用薬: α GI64人、ビッグアナイド64人、DPP-4阻害薬63人、グリノド64人、SGLT2阻害薬63人、SU剤127人、チアゾリジン薬65人、GLP-1受容体作動薬70人)	イメグリミン1,000 mgを1日2回経口投与 (108人)
C (対照)	プラセボを1日2回経口投与 (107人)	プラセボを1日2回経口投与 (107人)	プラセボを1日2回経口投与 (107人)
O (主要アウトカム) と結果の概要	投与24週間後のHbA1cのベースラインからの変化量 イメグリミン投与: -0.72% (\pm 0.07) プラセボ投与: +0.15 (\pm 0.07) 有意に低下	投与52週間における単剤または併用療法におけるイメグリミンの安全性 有害事象の多くは軽度または中程度 安全性の項目で、臨床的意義のある変化なし	投与16週間後のHbA1cのベースラインからの変化量 イメグリミン投与: -0.63% (\pm 0.07) プラセボ投与: -0.03 (\pm 0.07) 有意に低下

文献4-6を参考に筆者が作成

TIMES1 では、イメグリミン単剤による有効性が検討された⁴⁾。イメグリミン 1,000 mg またはプラセボを 24 週にわたり 1 日 2 回経口投与された。投与開始 24 週における HbA1c のベースラインからの変化量は、イメグリミン投与患者で -0.72% (\pm 0.07)、プラセボ投与患者で +0.15% (\pm 0.07) であり、イメグリミン投与により有意に低下した。投与開始 24 週に HbA1c 7.0% 未満を達成したのは、イメグリミン投与患者の 35.8% (38 名)、プラセボ投与患者の 7.5% (8 名) で、イメグリミン投与患者で有意に多かった。その他、空腹時血糖値、プロインスリン/C ペプチド比の有意な低下、HOMA- β や QUICKI の有意な上昇が認められた一方、プロインスリン/インスリン比、HOMA-IR などは有意な差が見られなかった。有害事象の割合は、イメグリミン投与とプラセボ投与で同程度であり、その多くが軽度のものであった。低血糖の発現率は、それぞれ 2.8% (3 名) と 0.9% (1 名) であり、いずれも重症低血糖ではなかった。以上より、イメグリミンの単剤療法は、HbA1c を低下させること、プラセボと同程度の安全性であることが示された。

TIMES2 では、イメグリミンの単剤または他の糖尿病治療薬との併用療法における安全性が検討された⁵⁾。イメグリミン単剤、既存の糖尿病治療薬 (α -グルコシダーゼ阻害薬、ビッグアナイド

薬、DPP-4 阻害薬、グリニド薬、SGLT2 阻害薬、スルホニル尿素 (SU) 薬、チアゾリジン薬、GLP-1 受容体作用薬のいずれか)にイメグリミンを併用した場合で52週間にわたり検討された。各患者群における安全性に関する評価項目(心電図検査、バイタルサイン、診察、臨床検査)について、臨床的に意義のある変化は見られなかった。低血糖は、単剤では3.7%(5名)、グリニド薬併用で14.1%(9名)、SU薬併用で16.5%(21名)に見られた。低血糖以外では、単剤使用でも、悪心(6.7%(9名))、便秘(3.7%(5名))、下痢(3.0%(4名))などの胃腸障害が見られた。ビッグアナイド薬との併用で、悪心が12.5%(8名)、便秘が1.6%(1名)、下痢が17.2%(11名)に見られた。有効性についても検討され、イメグリミン投与開始から52週間後のHbA1cのベースラインからの変化量は、イメグリミン単剤投与患者で-0.46%(±0.07)、併用療法の患者で-0.12~-0.92%の変化が見られた。概ね他の糖尿病治療薬と併用することで、さらなるHbA1cの低下が見られ、DPP-4阻害薬との併用で最も低下した(-0.92%(±0.11))。一方、GLP-1受容体作動薬との併用では、-0.12%(±0.13)にとどまった。これは、GLP-1受容体作動薬が単剤で使用されることは少なく、既存薬が無効な際に使用される傾向にある薬で、それだけに重症度が高い患者群であった可能性が考察されている。以上より、イメグリミン単剤、既存治療薬との併用、いずれにおいても、約1年にわたって安全に使用でき、臨床的な効果も見られることが明らかとなった。

TIMES3では、インスリンを使用しても血糖コントロール不良な2型糖尿病患者を対象に、インスリンとの併用療法によるイメグリミンの有効性が検討された⁶⁾。投与開始16週間後のHbA1cのベースラインからの変化量は、インスリンにイメグリミンを追加した患者で-0.63%(±0.07)、プラセボを追加した患者で-0.03%(±0.07)であり、イメグリミンを追加することで有意なHbA1cの低下が認められた。投与開始16週におけるHbA1c7.0%未満を達成したのは、イメグリミンを追加した患者の7.4%(8名)、プラセボを追加した患者の0.9%(1名)で、イメグリミン投与患者で有意に多かった。本試験においても、有害事象の割合は両患者群で同程度であった。低血糖は、イメグリミン併用患者で21.3%(23名)、プラセボ併用患者で15.9%(17名)に見られた。以上より、イメグリミンは、インスリンに追加投与した場合も、有効かつ安全に使用できることが示唆された。

4. 今後の展望

イメグリミンは、単剤、併用のいずれにおいても、臨床においてその有効性が示された。モデル動物を用いた検討において、インスリン分泌促進作用や糖代謝改善作用が示された報告がある一方⁷⁾、グルコース負荷によるインスリン分泌の改善が認められたものの、インスリン感受性はほとんど変化しなかったとの報告もある⁸⁾。この結果の違いには、投与期間の違いが考えられているが、後者の結果から、イメグリミンは、肥満でインスリン抵抗性のある患者より、インスリン分泌低下の病態が優勢な患者で有用な可能性が示唆されている⁹⁾。なお、TIMES1 において、インスリン抵抗性の指標である QUICKI の上昇が見られたが、HOMA-IR の有意な改善は見られなかった⁴⁾。

安全性については、現段階では重篤な副作用はほとんどないが、低血糖や胃腸障害などの副作用が報告されている。低血糖も胃腸障害も、元々そのリスクの高い薬との併用時に発現率が高い傾向にあった。すなわち、低血糖は SU 薬やグリニド薬などとの併用で、胃腸障害はビグアナイド薬などとの併用で、発現率が高かった。元々それらのリスクの高い薬とイメグリミンの併用の際は、特に注意が必要であると考えられる。また、前述の通り、イメグリミンは、メトホルミンとの構造が類似している。メトホルミンでは乳酸アシドーシスに注意が必要であるが、イメグリミンではほとんど報告はない。動物を用いた基礎的検討においても、メトホルミンと比べてイメグリミンでは、乳酸アシドーシスのリスクは低いことが報告されている¹⁰⁾。

課題もいくつかある。何より、イメグリミンは、世界に先駆けて日本で発売されたため、臨床におけるデータが限られている。まずは、腎機能の低い患者や高齢者における有効性・安全性についてである。イメグリミンは、主として腎臓から未変化体として排泄される。TIMES2 および TIMES3 では、慢性腎不全 (CKD) のステージごとや、65 歳以上か未満かにより、有効性に違いが見られなかったとされている。しかしながら、たとえば TIMES3 では、eGFR が 60 mL/min/1.73 m² 未満が除外されるなど、いずれの TIMES においても腎機能の低い患者は除外されており、添付文書においては、eGFR が 45 mL/min/1.73 m² 未満の患者への投与は推奨されていない。次に、長期的な有効性・安全性についてである。TIMES2 において、52 週にわたる HbA1c のベースラ

インからの推移が示されたが、単剤・併用いずれにおいても、期間中、ベースラインを下回っていたが、投与開始 24 週頃に最も低下しており、その後、徐々に上昇していた。より長期的な効果については、さらなる検討が必要であると考えられる。また、ほかの臓器への影響も不明な点が多い。肥満・糖尿病を呈するラットを用いた検討では、イメグリミンを 1 日 2 回 90 日間の投与で、左室拡張不全やアルブミン尿の改善が見られたことから、心保護作用や腎保護作用を有する可能性がある¹¹⁾。長期的な安全性を含め、さらなる検討が必要である。

5. おわりに

イメグリミンは、これまでの治療薬にはない、インスリン分泌と糖代謝改善の両方の作用を有する糖尿病治療薬である。臨床試験においてもその効果が示されている。しかしながら、さらなる有効性や安全性の検討が必要であり、今後、実臨床におけるデータの収集および解析が待たれる。

利益相反

開示すべき利益相反はない。

文献

1. Hallakou-Bozec S, et al, *Diabetes Obes Metab*, 2021, **23**, 664-673.
2. Konkwo C, et al, *Drugs*, 2021, **81**, 185-190.
3. Rains JL, et al, *Free Radic Biol Med*, 2011, **50**, 567-575.
4. Dubourg J, et al, *Diabetes Care*, 2021, **44**, 952-959.
5. Dubourg J, et al, *Diabetes Obes Metab*, 2022, **24**, 609-619.
6. Reilhac C, et al, *Diabetes Obes Metab*, In press.
7. Vial G, et al, *Diabetes*, 2015, **64**, 2254-2264.
8. Perry RJ, et al, *Am J Physiol Endocrinol Metab*, 2016, **311**, E461-470.
9. 植木 浩二郎, 医学のあゆみ, 2021, **276**, 537-540.

10. Theurey P, et al, *Physiol Rep*, 2022, **10**, e15151

11. Lachaux M, et al, *Endocrinol Diabetes Metab*, 2020, **3**, e00128.