

## 特集

# 糖尿病の薬物療法 －イメグリミンと経口GLP-1受容体作動薬を中心に－

杉山 摩利子\* 坂野 僚一\*\* 有馬 寛\*\*\*

## はじめに

糖尿病治療の目標は「健康人と変わらないQOLの維持と健康寿命の確保」であり、そのためには急性合併症の予防と慢性合併症リスクの低減を念頭に置く必要がある。このような背景から特に2型糖尿病の薬物療法においては、米国糖尿病学会(ADA)および欧州糖尿病学会(EASD)により、心血管・腎保護作用を有する薬剤の積極的な使用が推奨されている<sup>1)</sup>。一方で、2型糖尿病の病態に関して、日本人と欧米人ではインスリン分泌能、インスリン抵抗性さらに膵β細胞量や膵島アミロイド沈着の程度、KCNQ1をはじめとする疾患感受性遺伝子が異なることが報告されている<sup>2)</sup>。そのため本邦における治療戦略は欧米とは自ずと異なるものとなり、適切な薬剤選択を促すアルゴリズムが必要となる。日本糖尿病学会(JDS)は2023年に「2型糖尿病の薬物療法アルゴリズム(第2版)」を公表し、本邦の診療実態を反映した柔軟な治療戦略を提示した<sup>2)</sup>。本稿では、当該アルゴリズムの特徴を紹介したうえで、

新規経口薬であるイメグリミンおよび経口glucagon-like peptide-1(GLP-1)受容体作動薬であるセマグルチドに関する最新の知見を整理し、その位置づけを考察する。

## I. アルゴリズムの背景と改訂の意義

JDSが作成したアルゴリズムは、日本人における病態の特性を強く意識して作成されている。日本人を含む東アジア人は欧米人に比してインスリン分泌能が低く、肥満の有無にかかわらず分泌不全が病態に深く関与することが知られている<sup>3)</sup>。一方、欧米では肥満に伴うインスリン抵抗性を主体とする糖尿病が多いことから、ADAおよびEASDのコンセンサスレポートでは、動脈硬化性心血管疾患、慢性腎臓病、心不全を有する症例に対し、第一選択からsodium-glucose cotransporter 2(SGLT2)阻害薬またはGLP-1受容体作動薬を導入する方針が明確に示されている<sup>1)</sup>。これに対し、日本のアルゴリズムは「病態に応じた薬剤選択」を重視し、複数の薬剤クラスを初期治療から候補に含めている<sup>2)</sup>。アルゴリズムのコンセプトには薬剤のエビデンスに加え、使用実績の蓄積を加味して薬剤の優先度を決定する柔軟性が示されており、糖尿病治療の最適化を目指している。さらに代謝異常関連脂肪性肝疾患(MASLD)が考慮すべき併存症に加えられた点も特筆すべきであり、糖尿病治療戦略が血糖管理のみならず広く臓器保護・全身管理へとシフトしていることを示す。

### —Key words—

経口血糖降下薬、イメグリミン、経口GLP-1受容体作動薬

\*Mariko Sugiyama：名古屋大学医学部附属病院 糖尿病・内分泌内科 助教

\*\*Ryouichi Banno：名古屋大学総合保健体育科学センター 准教授

\*\*\*Hiroshi Arima：名古屋大学医学部附属病院 糖尿病・内分泌内科 教授

## II. 薬剤選択のステップと基本方針

アルゴリズムは大きく4つのステップで構成される。

### Step 1：病態に応じた薬剤選択

肥満合併例では、インスリン抵抗性を想定し推奨される薬剤として、ビグアナイド(BG)薬、SGLT2阻害薬、GLP-1受容体作動薬、dipeptidyl peptidase 4 (DPP-4)阻害薬、チアゾリジン薬、 $\alpha$ -グルコシダーゼ阻害薬( $\alpha$ -GI)、イメグリミン、チルゼパチドを挙げている。非肥満例では、インスリン分泌不全を想定し推奨される薬剤として、DPP-4阻害薬、BG薬、 $\alpha$ -GI、速効型インスリン分泌促進薬(グリニド薬)、スルホニル尿素(SU)薬、SGLT2阻害薬、GLP-1受容体作動薬、イメグリミンを挙げている。

### Step 2：安全性への配慮

高齢者における低血糖リスク、各種臓器障害(腎機能障害、肝障害、心血管障害および心不全)合併例での注意すべき点(特に禁忌)について言及されている。

### Step 3：Additional Benefits を考慮すべき併存疾患

慢性腎臓病および心血管疾患合併例ではSGLT2阻害薬およびGLP-1受容体作動薬、心不全合併例ではSGLT2阻害薬を推奨している。

### Step 4：考慮すべき患者背景

服薬継続率やコストについて提示し患者背景を総合的に判断し薬剤を選択することが提示されている。

本アルゴリズムでは上述のStep1～4に加えて、定期的な治療効果の判定と治療調整の必要性の判断を3か月ごとに実施することになっている。上述のように様々な薬剤を柔軟に組み合わせる前提に立ったアルゴリズムであるが、本稿では特にイメグリミンならびに経口GLP-1受容体作

動薬の2つの薬剤について最新のエビデンスを概説する。

## III. イメグリミン

### 薬理学的特性

イメグリミンは、ミトコンドリア機能を標的とする世界初の経口血糖降下薬であり、2021年に日本で世界に先駆けて承認された新規薬剤である。従来の経口薬が「インスリン分泌促進」あるいは「インスリン抵抗性改善」のいずれかに作用点を持つのに対し、イメグリミンは両者を同時に改善する作用を有する点で独自性を持つ。イメグリミンの作用機序について詳細は未だ不明であるが、これまでの報告で膵臓への作用として、NAD合成酵素の遺伝子発現を増強することでサルベージ経路を活性化してNAD<sup>+</sup>産生を増加し、ミトコンドリアのATP産生増加および小胞体からのCa<sup>2+</sup>放出を促してインスリン分泌を增幅する作用<sup>4)</sup>、また、高グルコース刺激による $\beta$ 細胞のアポトーシスを抑制する膵 $\beta$ 細胞保護作用がある<sup>5)</sup>。さらに、膵臓外での作用として肝臓および骨格筋に与える影響が報告されている。肝臓においては、BG薬と同様にミトコンドリア呼吸鎖複合体Iを阻害し肝臓における糖新生を抑制するほか、複合体IIIの活性化による活性酸素種の産生を抑制する作用も報告されている<sup>6,7)</sup>。筋肉においては、H-2Kb筋肉細胞株において用量依存性に糖取り込みが増加することが報告されている<sup>8)</sup>。

### 臨床試験成績

イメグリミンの有効性と安全性は国内のTIMES試験で検証された。TIMES 1試験(単独療法、24週)ではHbA1cが0.72%低下し、プラセボ群と比較してHbA1c<7%達成率も有意に改善した<sup>9)</sup>。TIMES 2試験(他の血糖降下薬との併用療法、52週)ではGLP-1受容体作動薬以外との併用でHbA1cが0.56～0.92%低下し、良好な併用効果が得られたが、GLP-1受容体作動薬との併用効果は0.12%の低下と限定的であった<sup>10)</sup>。TIMES 3試験(インスリン併用、16週)では

HbA1c が 0.63% 低下し、高 HbA1c 症例でも有効性が確認された<sup>11)</sup>。これらの結果から、イメグリミンは単独療法や多くの血糖降下薬との併用で HbA1c の低下作用を示した。一方で、GLP-1 受容体作動薬との併用効果は限定的であった。

### 安全性と忍容性

イメグリミンは血糖依存的作用を持ち、単剤投与での低血糖リスクは低い。ただし、TIMES 2 および 3 試験の結果から、グリニド薬・SU 薬・インスリンとの併用投与時には低血糖発現に関する注意喚起がされている。副作用は主に消化器症状(嘔気、下痢、便秘、腹痛など)で、多くは軽度から中等度であり忍容性は良好であった<sup>9,10)</sup>。ただし、TIMES 2 試験の結果から、BG 薬併用時には下痢、恶心、嘔吐の頻度が増加したことから消化器症状発現に関する注意喚起がされている。特筆すべき点として、腎機能障害患者へのイメグリミン投与は eGFR が 45 mL/min/1.73 m<sup>2</sup> 未満で非推奨とされていたが、2025 年 4 月 8 日より非推奨の範囲が 10 mL/min/1.73 m<sup>2</sup> 未満へ変更となった。通常用量は 1 回 1000 mg を 1 日 2 回だが、15~45 mL/min/1.73 m<sup>2</sup> では 1 回 500 mg を 1 日 2 回、eGFR 10~15 mL/min/1.73 m<sup>2</sup> では 1 日 1 回 500 mg とする調整が推奨されている。eGFR が 10 mL/min/1.73 m<sup>2</sup> 以上であれば投与可能である点は、高齢者や腎障害例が多い日本の臨床に適していると考えられる。なお、乳酸アシドーシスについては、TIMES 1~3 試験で発症例は報告されていない<sup>9~11)</sup>。

### イメグリミンの位置づけと今後の課題

イメグリミンは、膵作用(インスリン分泌促進)と膵外作用(インスリン抵抗性改善)を併せ持つ経口血糖降下薬である。特に膵作用については、2 型糖尿病患者において内因性インスリン第 1 相分泌を増加することが報告されている<sup>12)</sup>。TIMES 試験において体重減少効果は示されなかっただため、サルコペニアやフレイルが懸念される患者においても使用が可能である。さらに、BG 薬の不耐例に使用できることも重要であり、

日本では消化器症状や乳酸アシドーシスリスクから十分量を投与できない患者も少なくないため、このような症例において有効な薬剤となる。一方、イメグリミンは新規薬剤であるがゆえに長期安全性データは未だ限定的であり、特に心血管イベントや腎イベントに関する大規模アウトカム試験は実施されていない。したがって、国際的ガイドラインにおける位置づけは今後のエビデンスの蓄積を待つ段階にある。

## IV. 経口 GLP-1 受容体作動薬

### 薬理学的特性

経口 GLP-1 受容体作動薬は、消化管から分泌されるインクレチニンである GLP-1 の作用を模倣する薬剤であり、血糖依存的にインスリン分泌を促進し、グルカゴン分泌を抑制するとともに、胃内容排泄遅延や食欲抑制を介して血糖および体重を改善する。従来、GLP-1 受容体作動薬は注射製剤のみであったが、セマグルチドに吸収促進剤である sodium N-[8-(2-hydroxybenzoyl) amino] caprylate (SNAC) を配合することで、胃からの吸収を可能とし<sup>13)</sup>、世界初の経口 GLP-1 受容体作動薬として 2019 年に米国、2021 年に日本で承認された。

### 臨床試験成績

経口セマグルチドの有効性と安全性は PIONEER 試験で検証され、HbA1c 低下は約 1.0%、体重減少も一貫して認められた<sup>14)</sup>。PIONEER 2 試験では SGLT2 阻害薬エンパグリフロジンに<sup>15)</sup>、PIONEER 3 試験では DPP-4 阻害薬シタグリップチンに優越性を示した<sup>16)</sup>。日本人対象の PIONEER 9 および 10 試験においてもリラグルチドあるいはデュラグルチドといった他の GLP-1 製剤と比較して同等以上の効果が確認されている<sup>17,18)</sup>。SOUL 試験では、動脈硬化性心血管疾患(ASCVD) や慢性腎臓病(CKD) を有する 2 型糖尿病患者 9,650 例を中央値 49.5 か月追跡し、主要評価項目である MACE(心血管死、非致死性心筋梗塞、非致死性脳卒中) の初回発症までの時間は、経口セマグルチド群で有意に抑制された(HR 0.86,

95% CI 0.77–0.96, P=0.006)。特に非致死性心筋梗塞のリスク低下が顕著であった<sup>19)</sup>。

## 安全性と忍容性

経口セマグルチドは注射剤と同様に単独使用では低血糖リスクは低く、主な副作用は恶心、嘔吐、下痢などの消化器症状である。これらは投与初期から認められるが、多くは軽度から中等度であり漸増投与により忍容性が改善される。腎機能障害例に対しても使用は可能であるが、消化器症状に伴う脱水やそれに伴う腎機能悪化には注意が必要である。

## 経口セマグルチドの位置づけと今後の課題

経口セマグルチドは、注射剤と同等の血糖・体重改善効果に加え、SOUL 試験で心血管イベント抑制を示した点で画期的である。特に肥満を有し、注射製剤を望まない患者にとって有用な選択肢となり得る。一方で、空腹時内服と 30 分間の絶飲食を要するという服薬の煩雑さが課題であり、処方時には服薬方法を遵守できるか否かの確認と十分な指導が不可欠である。今後の展望として、小分子経口 GLP-1 受容体作動薬オルフォルグリプロンが開発中である。ACHIEVE-1 試験では 40 週で HbA1c を最大 1.48%、体重を最大 7.6% 減少させ、プラセボに対して有意な優越性を示した<sup>20)</sup>。非ペプチド製剤であり食事制限が不要な点から、将来的にアドヒアランス向上や新規治療選択肢として期待される。

## おわりに

糖尿病薬物療法は、血糖管理にとどまらず、臓器保護や QOL 維持を重視する包括的戦略へと発展している。JDS アルゴリズム第 2 版は、日本人の病態特性を踏まえた柔軟な治療選択を提示しており、その中でイメグリミンと経口セマグルチドは新たな選択肢として注目される。イメグリミンはインスリン分泌促進と抵抗性改善を兼ね備え、腎障害例や高齢者、BG 薬不耐例にも適応可能である点が特徴である。一方、経口セマグルチドは注射製剤に匹敵する血糖・体重改善

効果を示し、心血管イベント抑制効果も確認された。両薬剤は日本人糖尿病患者における治療選択の幅を拡大し、今後の治療戦略において重要な役割を担うと考えられる。

## 利益相反

本論文に関して、筆者らに開示すべき利益相反はない。

## 文献

- 1) Davies MJ, et al : Management of hyperglycemia in type 2 diabetes, 2022. A consensus report by the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Diabetes Care* 2022 ; 45 : 2753-2786.
- 2) 日本糖尿病学会コンセンサスステートメント策定に関する委員会: 2 型糖尿病の薬物療法のアルゴリズム(第 2 版). *糖尿病* 2023 ; 66 : 715-733.
- 3) Qiao Q, et al : Comparison of the fasting and the 2-h glucose criteria for diabetes in different Asian cohorts. *Diabetologia* 2000 ; 43 : 1470-1475.
- 4) Hallakou-Bozec S, et al : Imeglimin amplifies glucose-stimulated insulin release from diabetic islets via a distinct mechanism of action. *PLoS One* 2021 ; 16 : e0241651.
- 5) Li J, et al : Imeglimin ameliorates  $\beta$ -cell apoptosis by modulating the endoplasmic reticulum homeostasis pathway. *Diabetes* 2022 ; 71 : 424-439.
- 6) Hallakou-Bozec S, et al : Mechanism of action of Imeglimin : A novel therapeutic agent for type 2 diabetes. *Diabetes Obes Metab* 2021 ; 23 : 664-673.
- 7) Vial G, 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.
- 8) Fouqueray P, et al : Imeglimin – a new oral anti-diabetic that targets the three key defects of type 2 diabetes. *Journal of Diabetes & Metabolism* 2011 ; 2 : 126134.
- 9) Dubourg J, 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.
- 10) Dubourg J, 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.

- 11) Reilhac 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.
- 12) Pacini G, 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.
- 13) Pearson S, et al : Oral semaglutide in the management of type 2 diabetes : A report on the evidence to date. *Diabetes Metab Syndr Obes* 2019 ; 12 : 2515-2529.
- 14) Aroda VR, et al : PIONEER 1 : Randomized clinical trial of the efficacy and safety of oral semaglutide monotherapy in comparison with placebo in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2019 ; 42 : 1724-1732.
- 15) Rodbard HW, et al : Oral semaglutide versus empagliflozin in patients with type 2 diabetes uncontrolled on metformin : The PIONEER 2 trial. *Diabetes Care* 2019 ; 42 : 2272-2281.
- 16) Rosenstock J, et al : Effect of additional oral semaglutide vs sitagliptin on glycated hemoglobin in adults with type 2 diabetes uncontrolled with metformin alone or with sulfonylurea : The PIONEER 3 randomized clinical trial. *JAMA* 2019 ; 321 : 1466-1480.
- 17) Yamada Y, et al : Dose-response, efficacy, and safety of oral semaglutide monotherapy in Japanese patients with type 2 diabetes (PIONEER 9) : A 52-week, phase 2/3a, randomised, controlled trial. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2020 ; 8 : 377-391.
- 18) Yabe D, et al : Safety and efficacy of oral semaglutide versus dulaglutide in Japanese patients with type 2 diabetes (PIONEER 10) : An open-label, randomised, active-controlled, phase 3a trial. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2020 ; 8 : 392-406.
- 19) McGuire DK, et al : Oral semaglutide and cardiovascular outcomes in high-risk type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2025 ; 392 : 2001-2012.
- 20) Rosenstock J, et al : Orforglipron, an oral small-molecule GLP-1 receptor agonist, in early type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2025 ; 393 : 1065-1076.