



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

医療法人健清会 那珂記念クリニック

遅野井 健／斎藤三代子／細谷 満／道口佐多子／大淵健介／加藤 誠

The Real-world Efficacy and Safety Profile of Imeglimin Hydrochloride in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus

Takeshi OSONOI／Miyoko SAITO／Mitsuru HOSOYA／Satako DOUGUCHI／
Kensuke OFUCHI／Makoto KATOH

Naka Kinen Clinic

● 抄録

背景： イメグリミン塩酸塩（イメグリミン）は 2021 年 9 月に発売された新規 2 型糖尿病治療薬である。本研究では日常診療下での 2 型糖尿病患者におけるイメグリミンの有効性および安全性への影響を後方視的に検討した。

方法： 2021 年 9 月から 2022 年 5 月までに当院でイメグリミン 1,000 mg を 1 日 2 回投与した患者 42 例の安全性および 3 カ月以上投与した患者 40 例の有効性（HbA1c, glycoalbumin；GA, body mass index；BMI, alanine aminotransferase；ALT, 総コレステロール；T-Cho, 収縮期血圧；SBP）を検討した。

結果： 患者背景において、性別では男性が 64.3%（27/42 例）と多く、年齢（平均±標準偏差）は 58.6±15.2 歳、HbA1c は 8.2±0.8%、GA は 21.0±2.8%、BMI は 24.7±4.0 kg/m²であった。HbA1c および GA はどちらもイメグリミン投与 1 カ月後より有意な低下が認められ、その低下は投与 6 カ月後まで継続した。ベースラインを 100%として、イメグリミン投与後の HbA1c および GA の変化率を比較すると、HbA1c は緩徐な低下を示し、GA は投与 1 カ月後に大きく低下し、両者の経時変化は投与初期に乖離が認められた。BMI, T-Cho および SBP はイメグリミン投与による有意な変化がみられなかったが、ベースラインの ALT が高値（>31 U/L）の患者ではイメグリミン投与により ALT の有意な減少が認められた。イメグリミン投与による主な有害事象は、食欲不振、吐き気などの消化器症状の発現であった。

結論： イメグリミンは 2 型糖尿病患者の血糖コントロールを速やかに改善するが、GA と比較して HbA1c の低下は緩徐であり、両者の経時変化には乖離が認められた。このことは、イメグリミン投与後の血糖変動の指標として、HbA1c の役割を再評価する必要性が示唆される。本研究において、イメグリミンは体重増加を起こさずに血糖低下作用を示し、肝保護効果も有している可能性があり、新規機序の有望な糖尿病治療薬として期待される。

Key words： イメグリミン, HbA1c, グリコアルブミン, BMI, ALT, 有効性, 安全性, 2 型糖尿病

緒 言

わが国において、2019年「国民健康・栄養調査」によると、「糖尿病が強く疑われる」人の割合は、男性19.7%、女性10.8%であり¹⁾、年々増加傾向にある。厳格な血糖コントロールの長期維持は、2型糖尿病患者の生活の質や予後を改善し、また重篤な合併症の発症を予防するために重要である。過去20年間にわたり、糖尿病治療薬が次々と開発され、各種インスリン製剤、DPP-4阻害薬、GLP-1受容体作動薬、SGLT2阻害薬など、またそれらの配合剤など、多くの新しい医薬品が糖尿病治療の臨床現場で利用可能となってきた。これら薬剤を含む糖尿病治療の進展により、日本の2型糖尿病患者では2002年以降、血糖コントロールの改善が認められ、2014年以降では横ばいで維持している²⁾。このように、新薬開発は糖尿病管理の改善に大きく寄与している。

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。イメグリミンの化学構造はメトホルミンと非常に類似しているが、メトホルミンのビグアニドクラスとは異なり、イメグリミンはテトラヒドロトリアジン(グリミン)系の新しいクラスである³⁾。イメグリミンはグルコース濃度依存的インスリン分泌促進作用およびインスリン抵抗性改善作用により、血糖低下作用を発揮する薬剤であり、その作用機序はミトコンドリアへの作用を介する可能性が報告されている⁴⁾。また、イメグリミンはミトコンドリアを標的とするメカニズムと酸化ストレスの軽減を通じて、2型糖尿病の病態生理に関与する3つの重要な器官である膵臓、骨格肉および肝臓に作用する可能性が示唆されている⁵⁾。臨床成績において、イメグリミンの2型糖尿病治療薬としての長期治療の有効性と安全性は、日本での第Ⅲ相臨床試験(TIMES 1-3)によって、実証されている^{6)~8)}。しかしながら、日常診療下での2型糖尿病患者におけるイメグリミンの有効性および安全性への報告は少なく、フラッシュグルコースモニタリング(FGM)システムであるFreeStyleリブレを使用して、イメグリミン投与開始前後約2週間を評価した報告⁹⁾が最近なされただけである。

そこで、本研究では、日常診療下での2型糖尿病患者におけるイメグリミンの有効性および安全性へ

の影響をイメグリミン投与6カ月間での経時的推移を後方視的に検討した。加えて、イメグリミンの標的臓器の1つである肝臓に対する保護作用として、ALTなどの肝酵素への影響についても検討した。

対象と方法

1. 対象および調査期間

2021年9月から2022年5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)の1,000 mgを1日2回(2,000 mg/日)投与した患者42例を安全性評価の対象とした。有効性評価は、そのうち3カ月以上投与した患者40例で実施した。調査期間は2021年3月から2022年8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、研究実施計画書は那珂記念クリニック臨床研究審査委員会での科学的、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のウェブサイトで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

年齢、HbA1c、glycoalbumin (GA)、GA/HbA1c比、body mass index (BMI)、推算糸球体濾過量(eGFR)、ヘモグロビン(Hb)、alanine aminotransferase (ALT)、aspartate aminotransferase (AST)、 γ -glutamyl transpeptidase (γ -GTP)、総コレステロール(T-Cho)、収縮期血圧(SBP)、糖尿病治療薬剤

3. 評価項目

有効性評価として、イメグリミン投与前から投与終了6カ月後までの変化(HbA1c、GA、GA/HbA1c比、BMI、ATS、 γ -GTP、T-Cho、SBP)、イメグリミン投与前後6カ月後の変化(ALT)、ベースラインのALT(31 U/L未満、31 U/L以上)による層別解析(ALT、AST、 γ -GTP)を検討した。またベースラインを100%として、HbA1cおよびGAの変化率を比較した。安全性評価として、有害事象の発生、発生後の転帰を検討した。

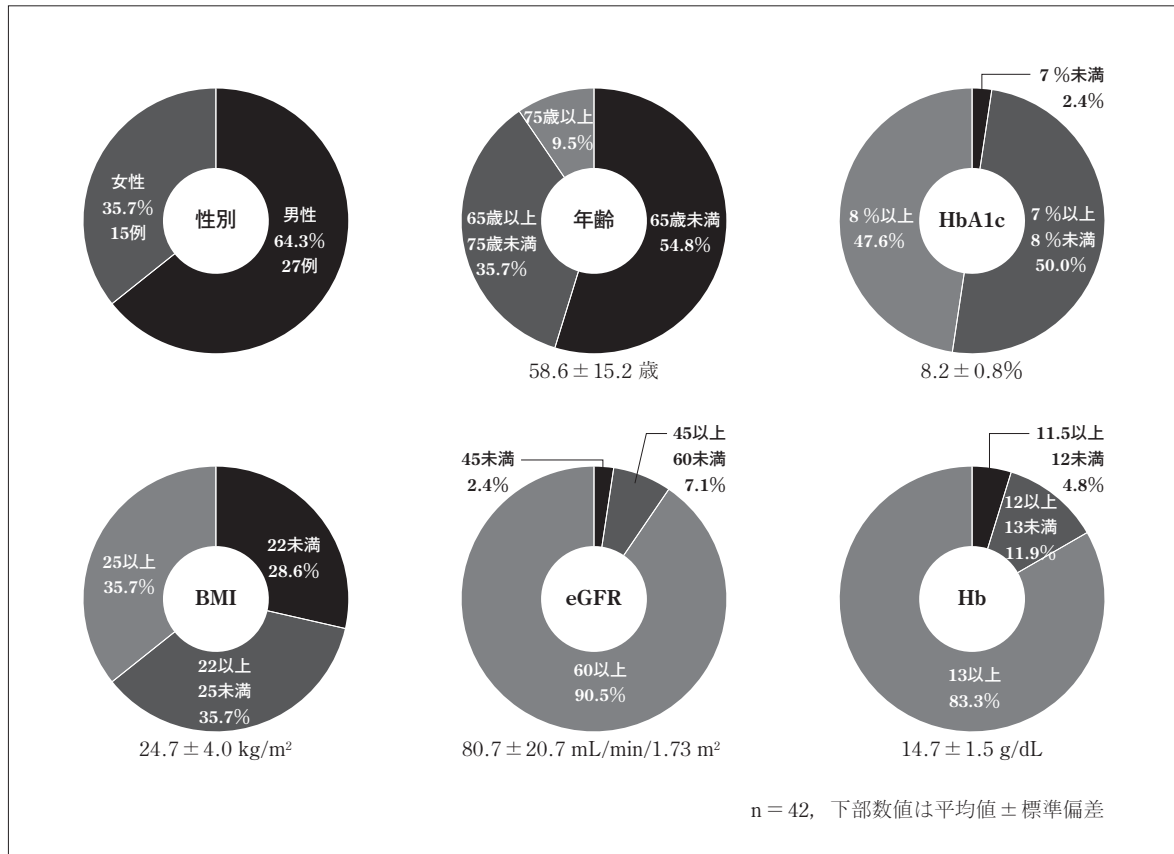


図1 イメグリミン投与前の患者背景

4. 統計解析

数値は平均値±標準偏差で表示した。経時的評価は投与前値に対する反復測定分散分析を行い、Bonferroni's multiple comparison test を、HbA1c と GA の変化率の比較は paired t-test を用いて検定し、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. 患者背景

イメグリミンを投与した2型糖尿病患者42例の患者背景を図1に示した。性別では男性が64.3% (27/42例) と多く、年齢(平均±標準偏差)は 58.6 ± 15.2 歳、HbA1c は 8.2 ± 0.8 %, GA は 21.0 ± 2.8 %, BMI は 24.7 ± 4.0 kg/m² であった。また、腎機能の指標である eGFR は 80.7 ± 20.7 mL/min/1.73 m² であり、90%以上が正常または高値であった。貧血の指標である Hb は 14.7 ± 1.5 g/dL であり、貧血患者(男性 < 13 g/dL, 女性 < 11 g/dL)はいなかった。糖尿病治療薬の処方率は、 α -グルコシダーゼ阻害薬 (α -GI) (61.9%), メト

ホルミン (33.3%), DPP-4 阻害薬 (28.6%), グリニド薬 (26.2%), GLP-1 受容体作動薬 (4.8%) の順であり、薬剤処方なしは 14.3% であった。また、平均使用薬剤数は 1.5 ± 1.2 剤であった。

2. イメグリミン投与後の HbA1c および GA の推移

イメグリミン投与後6カ月間の HbA1c および GA の推移をそれぞれ図2A および 2B に示した。イメグリミンを3カ月以上投与した患者は40例、6カ月以上投与した患者は30例であった。HbA1c および GA はどちらもイメグリミン投与1カ月後より有意な減少が認められ、その効果は投与6カ月後まで継続した(図2A および 2B)。

3. イメグリミン投与後の HbA1c および GA の変化率, GA/HbA1c 比の推移

イメグリミン投与後6カ月間の HbA1c および GA の変化率の推移を図3A に、GA/HbA1c 比の推移を図3B に示した。ベースラインを100%として、イメグリミン投与後の HbA1c および GA の変化率を比較すると、HbA1c は緩徐な低下を示し、GA は投与1カ月後に大きく低下し、両者の経時変

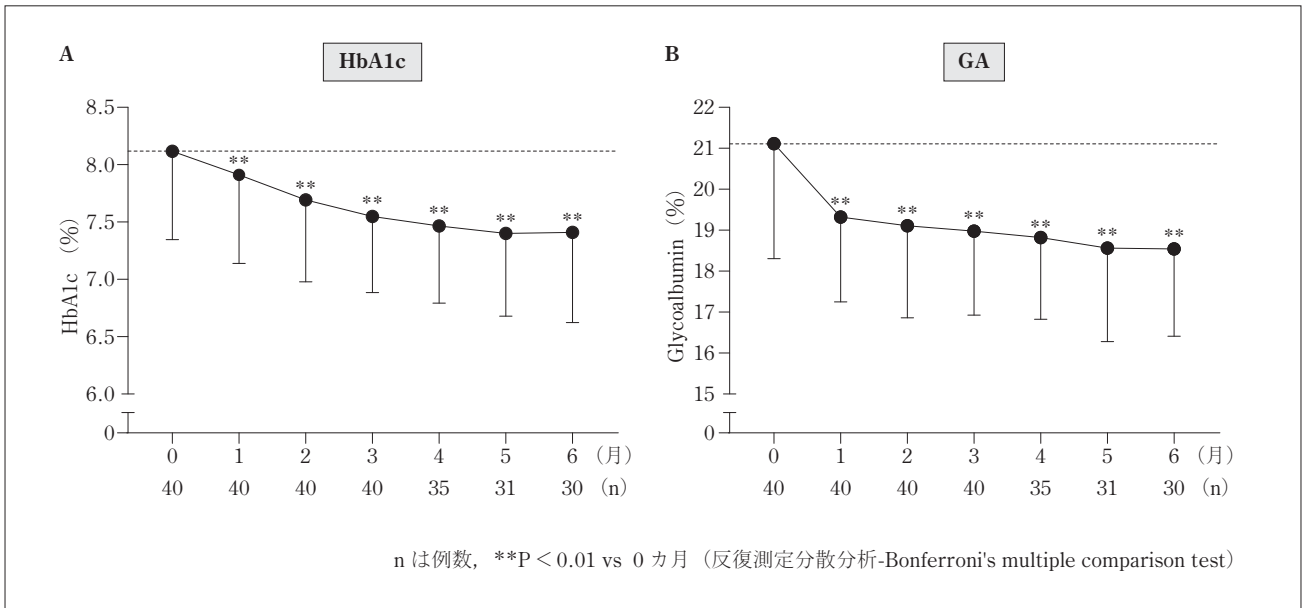


図2 イメグリミン投与6カ月間のHbA1c (A) およびGA (B) の推移

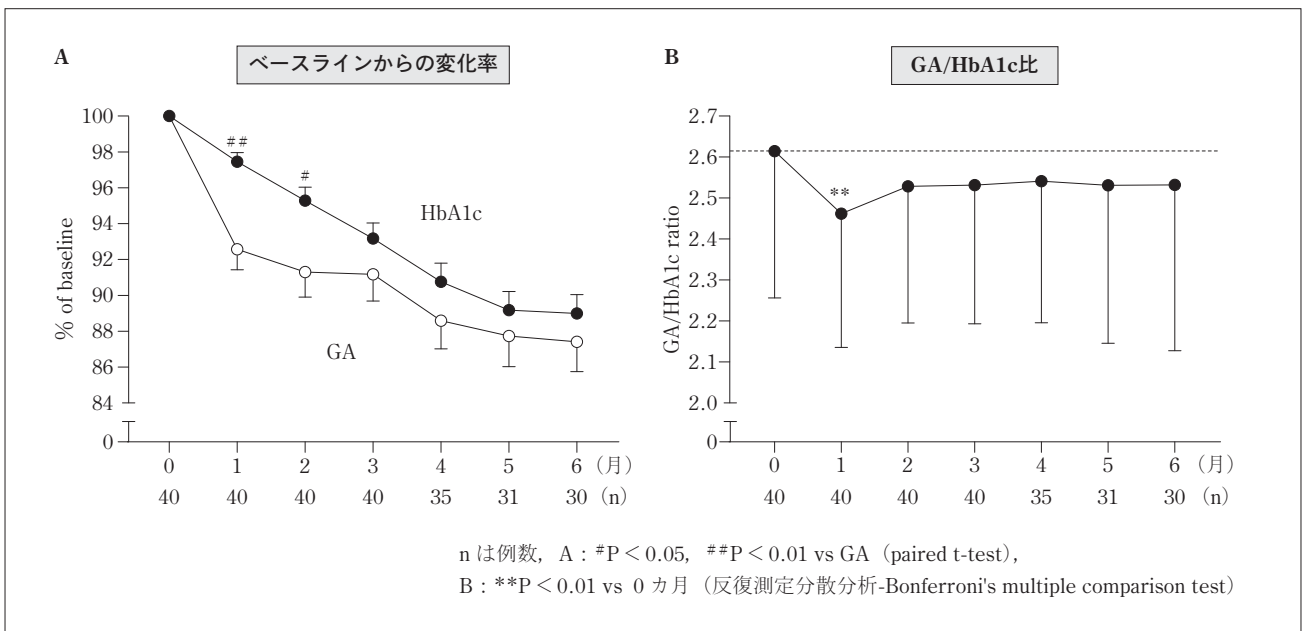


図3 イメグリミン投与6カ月間のHbA1cとGAのベースラインからの変化率 (A) とGA/HbA1c比 (B) の推移

化は投与1～2カ月後に有意差(乖離)が認められた(図3A)。GA/HbA1c比はイメグリミン投与1カ月後に有意な低下が認められ、低下の方向性は投与6カ月後まで持続した(図3B)。

4. イメグリミン投与後のBMIの推移

イメグリミン投与後6カ月間のBMIの実測値および変化量の推移をそれぞれ図4Aおよび4Bに示した。BMIの実測値ではイメグリミン投与4カ月後以降に増加方向がみられたが(図4A)、変化量

では減少方向であった(図4B)。イメグリミンの投与期間が3カ月間であった5例のベースラインのBMIは $20.5 \pm 1.6 \text{ kg/m}^2$ であり、全症例のそれよりも低値であった。

5. イメグリミン投与前後6カ月間のALTの推移

イメグリミン投与前後6カ月間のALTの推移を図5Aに、ベースラインのALTを31 U/L未満と31 U/L以上で層別したときのALTの推移を図5Bに示した。ALTの定期的な記録のあった33例にお

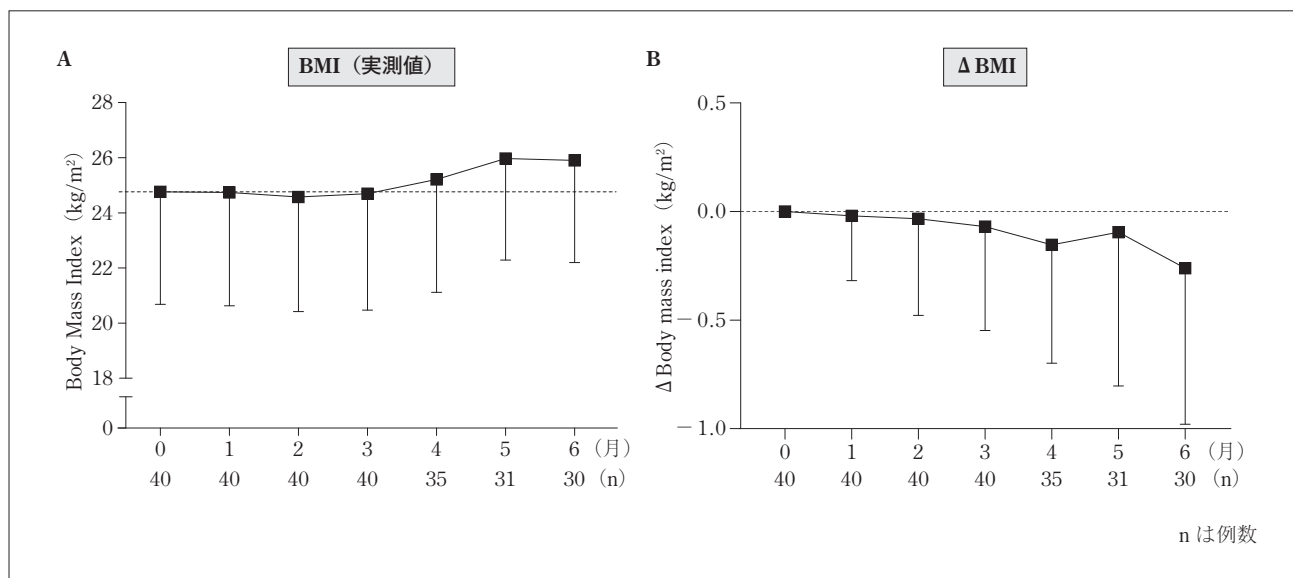


図4 イメグリミン投与6カ月間のBMIの実測値(A)および変化量(B; ΔBMI)の推移

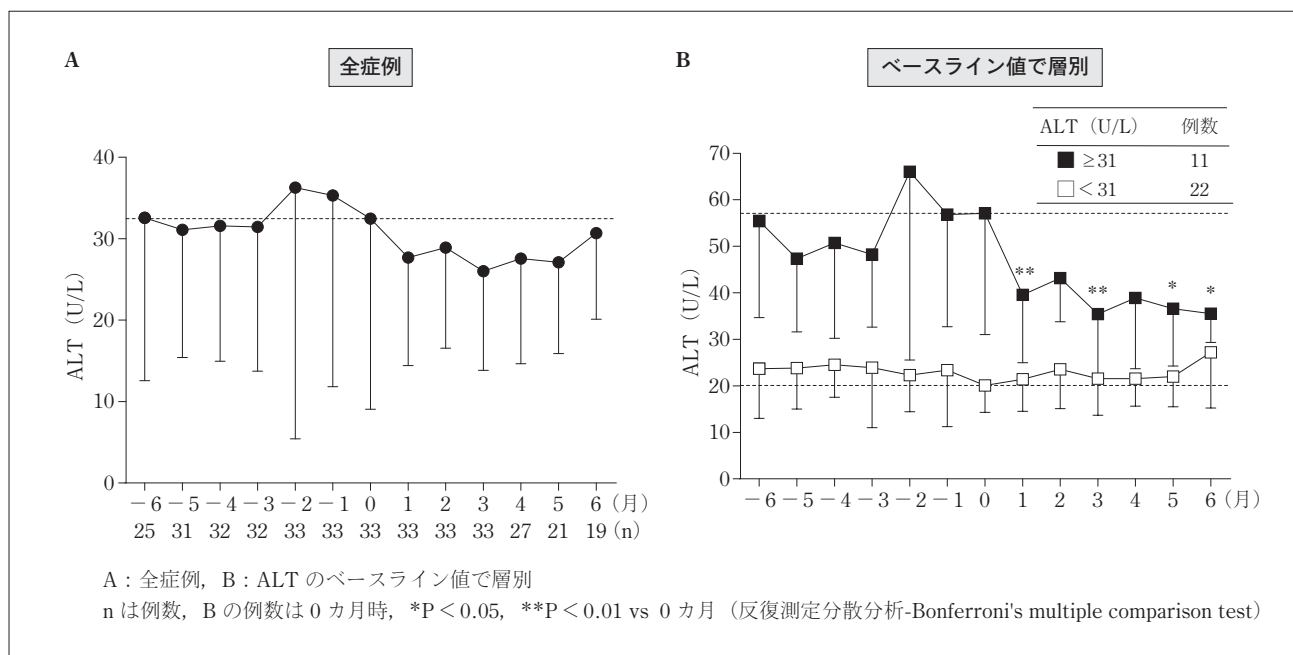


図5 イメグリミン投与前後6カ月間のALTの推移

いて、ベースラインのALTは 32.5 ± 23.4 U/L であり、31 U/L 未満の22例および31 U/L 以上の11例のベースラインのALTはそれぞれ 20.1 ± 5.8 U/L および 57.1 ± 26.1 U/L であった。全症例およびALT 31 U/L 未満ではいずれもベースライン前後6カ月のどの時点でも有意な変化はみられなかったが(それぞれ図5Aおよび図5B)、ALT 31 U/L 以上ではイメグリミン投与後1, 3, 5および6カ月の時点でALTの有意な減少が認められた(図5B)。

6. イメグリミン投与後のASTおよびγ-GTPの推移

ベースラインのALTを31 U/L 未満と31 U/L 以上で層別した患者で2群に分けたときのASTおよびγ-GTPのイメグリミン投与後の推移をそれぞれ図6Aおよび図6Bに示した。ベースラインのASTは 26.7 ± 15.3 U/L であり、ALT 31 U/L 未満の22例および31 U/L 以上の11例のベースラインのASTはそれぞれ 19.2 ± 5.6 U/L および 41.6 ± 17.6 U/L

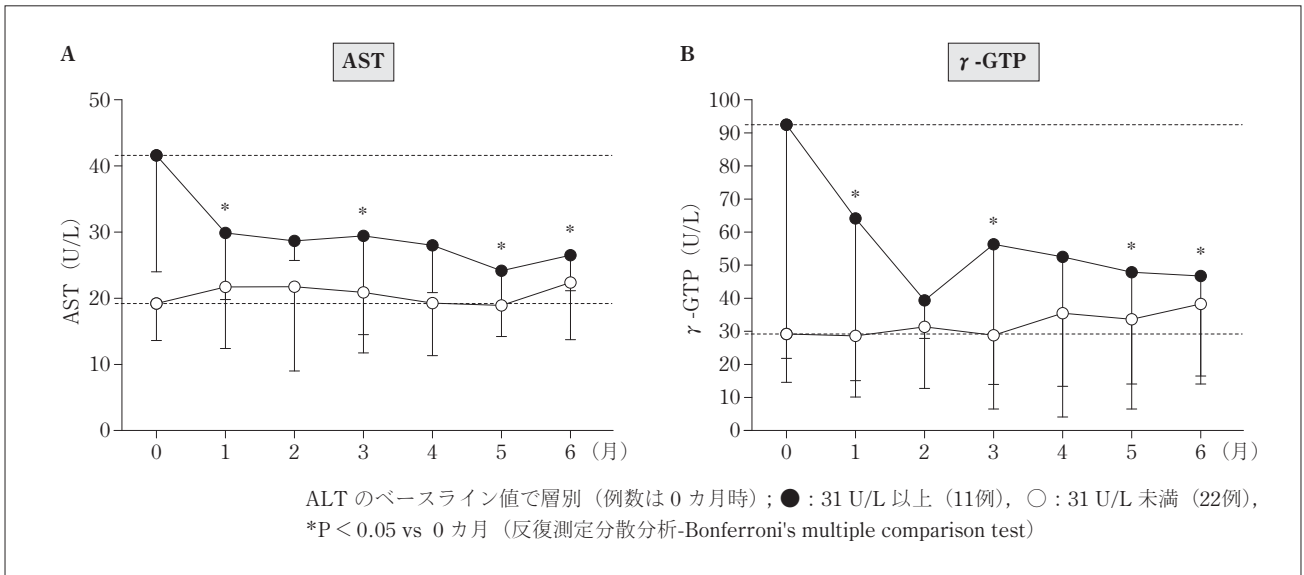


図6 イメグリミン投与6カ月間のAST (A) および γ -GTP (B) の推移

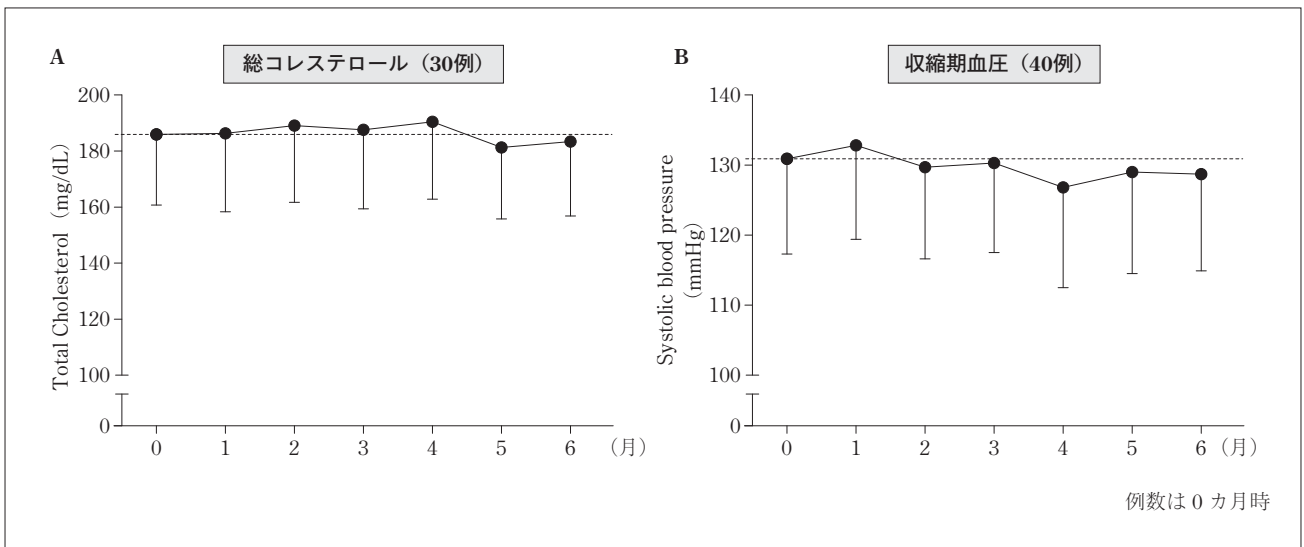


図7 イメグリミン投与6カ月間の総コレステロール (A) および収縮期血圧 (B) の推移

であった。ベースラインの γ -GTPは 50.3 ± 51.2 U/Lであり、ALT 31 U/L未満の22例および31 U/L以上の11例のベースラインの γ -GTPはそれぞれ 29.2 ± 14.6 U/Lおよび 92.5 ± 70.7 U/Lであった。ALT 31 U/L未満において、ASTおよび γ -GTPはいずれもイメグリミン投与6カ月間のどの時点でも有意な変化はみられなかったが、ALT 31 U/L以上ではイメグリミン投与後1, 3, 5および6カ月の時点でASTおよび γ -GTPのいずれも有意な減少が認められた(それぞれ図6Aおよび図6B)。

7. イメグリミン投与後のT-ChoおよびSBPの推移

イメグリミン投与後のT-ChoおよびSBPの推移をそれぞれ図7Aおよび7Bに示した。T-Choの定期的な記録のあった30例において、そのベースライン値は 185.9 ± 25.2 mg/dLであり、SBPの全症例40例のベースライン値は 130.9 ± 13.6 mmHgであった。T-ChoおよびSBPはいずれもイメグリミン投与6カ月間のどの時点でも有意な変化はみられなかった(それぞれ図7Aおよび図7B)。またデータを示さないが、HDL-コレステロール、中性脂肪、拡張期血圧および脈拍数についても、イメグ

リミン投与6カ月間のどの時点でも有意な変化はみられなかった。

8. イメグリミン投与による有害事象発現

イメグリミン投与患者において、約7% (3/42例, 男性1例, 女性2例, 平均年齢77歳) に食欲低下, 吐き気, 気分不快, 胃むかつきなどのいずれも消化器症状と推測される有害事象が発現した。2例 (男女各1例) はイメグリミン処方後1カ月以内に吐き気, 気分不快, 胃むかつきなどの有害事象が発現し, 投与中止とした。その2例は服薬中止後どちらも速やかに症状が回復した。1例 (女性) はイメグリミン処方後2カ月頃に食欲低下の有害事象が発現した (服薬継続)。それ以外の特記すべき有害事象は観察されなかった。

考 察

本研究において、2型糖尿病患者にイメグリミンの1,000 mgを1日2回、6カ月間投与した結果、HbA1cおよびGAはどちらも投与1カ月後より有意に低下したが、その変化率を比較するとGAに比較してHbA1cは高値で推移した。また、GA/HbA1c比は投与1カ月後に有意に低下し、その値は投与6カ月後まで持続した。すなわち、本研究はイメグリミン投与後のHbA1cとGAの血糖低下において、その効果に乖離が継続的にみられることを初めて見出した。

TIMES 1-3試験において^{6)~8)}、イメグリミン投与後のHbA1cの変化はいずれも緩徐であるが有意に低下し、投与開始20~24週後にプラトーに達する。本研究のイメグリミン投与後のHbA1cの推移もこれらの報告と一致した。一方、これらの報告では、空腹時血糖値やGAの経時変化は報告されていないが、TIMES 1 (単独療法) 試験 (106例) の経時データ¹⁰⁾において、空腹時血糖値 (mg/dL) は、4週目に大きく低下し、8週から24週まで横ばいで推移している (ベースライン: 163.72, 4週目: 147.45, 8週目: 148.62, 24週目: 148.98)。本研究のGAの推移はこの空腹時血糖値の推移に類似していた。さらに、イメグリミン投与開始前後約2週間で評価した報告⁹⁾では、FGMシステムにより測定した24時間平均グルコースレベルの曲線は、イメグリミン投与後にベースラインから下方にシフトした。このことから、イメグリミンは投与1カ月以

内に空腹時血糖値だけでなく、平均血糖値も低下させていることが示された。したがって、イメグリミン投与後のHbA1cは、血糖コントロール状態を正確に反映していない可能性があり、HbA1cの役割を再評価する必要性が示唆された。

HbA1cレベルは、赤血球寿命が約120日であることから、過去6~12週間の平均血糖値を反映し、長期的な血糖管理の指標として有用であり、日常診療で血糖管理のゴールドスタンダードな指標として一般的に使用されている。一方で、糖化蛋白のGAは、アルブミンの半減期が約17~23日と赤血球よりも短いため、より短期的な血糖管理の指標として用いられている¹¹⁾。そのため、GAは血糖値が変化すると、2~3週間でその変化を正確に把握することができるが、糖尿病治療薬処置などで短期間に血糖値の改善が起こるとHbA1cの変化が遅れ、両者に一過性の乖離が生じる。DPP-4阻害薬処方時のHbA1cおよびGAのベースラインからの低下率を比較すると、2カ月後に乖離がみられるが、その後両者はほぼ一致した推移を示すことが報告されている¹²⁾。本研究のHbA1cとGAの乖離は、この報告の結果とは乖離の大きさや期間が明らかに異なっており、血糖値の短期変化だけでは説明できないと考えられた。

一般に、HbA1cとGAの乖離において、HbA1cが異常値を示す要因として、赤血球寿命の短縮・延長¹³⁾や赤血球の産生の亢進・低下¹⁴⁾などが知られている。本研究では、GAと比較してHbA1cが高値を示しているが、その要因の1つとして、赤血球寿命の延長が考えられる。鉄欠乏性貧血では、赤血球寿命の延長が報告¹³⁾¹⁵⁾されているが、本研究の対象患者の平均Hb値は14.7 g/dLであり、貧血を合併している患者はいなかった。最近、NAD合成経路で働くNMNATが成熟赤血球の細胞質で非常に強く発現し、その欠損マウスでは赤血球のNADレベルの著明な低下がみられ、赤血球寿命が10日程度と正常マウスのそれ (60日程度) よりも短いことが報告された¹⁶⁾¹⁷⁾。イメグリミンはNAMPTを含むサルベージ経路を介して睥島のNADレベルを増加させ、また細胞内ATP含量を増加させ、ミトコンドリア機能の改善が示唆されている¹⁸⁾。したがって、イメグリミンが赤血球のNADレベルも増加させ、赤血球寿命の延長を惹起する可能性はあるが、

このことを検証するにはさらなる研究が必要である。

本研究において、ベースラインのALT高値(>31 U/L)の患者にイメグリミンを投与すると、肝酵素(ALT, AST, γ -GTP)の有意な低下が認められた。イメグリミンは肝臓におけるミトコンドリア機能障害を緩和させ、肝臓のインスリン感受性を改善することが報告されている¹⁹⁾。また、2型糖尿病モデルマウスにおいて、イメグリミンの6週間投与は、高脂肪、高スクロース食惹起による脂肪肝(トリグリセリド、コレステロール、およびジアシルグリセロールの肝含有量高値)を減少させた⁴⁾。肝臓に対するイメグリミンの有益な効果は、少なくとも部分的にはミトコンドリアに対する作用を介して発揮されると推察されている⁴⁾。本研究は、ALT高値の患者が11例と少なく、またイメグリミン投与期間が6カ月と肝保護効果を検討するには短期間であったことから、大規模で長期の試験で検証することが望ましいが、イメグリミンの肝保護効果の可能性を初めて示した臨床成績である。

イメグリミンに関連する有害事象において、本研究では約7%(3/42例)に食欲低下、吐き気などの消化器症状が観察された。いずれも70歳以上の高齢者であり、使用経験も少ないことから2例は中止とした。イメグリミンはメトホルミンと非常に類似した化学構造を有し、作用機序の一部が共通していることから、メトホルミンと同様に消化器症状の有害事象が起こりやすいと考えられている²⁰⁾。実際、実臨床下でイメグリミンを投与した際、胃腸障害が主な有害事象として報告されている⁹⁾。また、イメグリミンのTIMES 2試験において、メトホルミンを併用した場合、他の糖尿病治療薬との併用療法と比較して消化器症状が多く認められている⁷⁾。したがって、本研究でみられた有害事象は通常起こり得る範疇のものと考えられた。一方、イメグリミンの乳酸アシドーシスに対するリスクは、メトホルミンよりも低い可能性のあることを示した報告がある³⁾。

ま と め

2型糖尿病患者において、これまでイメグリミンの血糖コントロールの指標として、HbA1cが用いられている。本研究やTIMES 1-3試験では、イメ

グリミン投与後のHbA1cレベルは投与初期から有意な低下が認められるが、その低下は緩徐であり、投与20~24週間でプラトーに達する。そのため、イメグリミンは作用発現の緩徐な糖尿病治療薬と考えられている。本研究では、HbA1cとGAの低下推移に乖離のあることを初めて示し、これまでの臨床成績も含めて総合的に判断すると、イメグリミン投与後のHbA1cは、血糖コントロール状態を正確に反映してしない可能性がある。しかしながら、薬剤のポテンシャルとして、イメグリミンは体重増加を起こさずに血糖降下作用を示し、肝保護効果も有している可能性が示され、次世代の糖尿病治療薬“ミトコンドリア機能改善薬”として期待される新薬である。

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、稲葉信照氏、川又賢司氏およびイメグリミンの情報提供をいただいた西内亮太氏に深く感謝いたします。

文 献

- 1) 2019年「国民健康・栄養調査」(厚生労働省, 2020年). https://www.mhlw.go.jp/stf/newpage_14156.html
- 2) Yokoyama H, Araki S, Yamazaki K, et al. Trends in glycemic control in patients with insulin therapy compared with non-insulin or no drugs in type 2 diabetes in Japan: a long-term view of real-world treatment between 2002 and 2018 (JDDM 66). *BMJ Open Diabetes Res Care* 2022; **10**: e002727.
- 3) Theurey P, Vial G, Fontaine E, et al. Reduced lactic acidosis risk with Imeglimin: Comparison with Metformin. *Physiol Rep* 2022; **10**: e15151.
- 4) 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.
- 5) 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.
- 6) 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.
- 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) Reilhac 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.
 - 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) 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>
 - 11) Takahashi S, Uchino H, Shimizu T, et al. Comparison of glycated albumin (GA) and glycated hemoglobin (HbA1c) in type 2 diabetic patients: usefulness of GA for evaluation of short-term changes in glycemic control. *Endocr J* 2007; **54**: 139-144.
 - 12) Shimizu N, Ogawa A, Hayashi A, et al. Discordance in the reduction rate between glycated albumin and glycated hemoglobin levels in type 2 diabetes patients receiving SGLT2 inhibitors. *J Diabetes Complications* 2022; **36**: 108225.
 - 13) Panzer S, Kronik G, Lechner K, et al. Glycosylated hemoglobins (GHb): an index of red cell survival. *Blood* 1982; **59**: 1348-1350.
 - 14) Waters W, Wellner V, Baldamus CA, et al. Effect of erythropoietin on iron kinetics in patients with end-stage renal disease. *Contrib Nephrol* 1988; **66**: 156-164.
 - 15) Brooks AP, Metcalfe J, Day JL, et al. Iron deficiency, and glycosylated haemoglobin A1. *Lancet* 1980; **316**: 140 (letter).
 - 16) Hikosaka K, Ikutani M, Shito M, et al. Deficiency of nicotinamide mononucleotide adenylyltransferase 3 (nmnat3) causes hemolytic anemia by altering the glycolytic flow in mature erythrocytes. *J Biol Chem* 2014; **289**: 14796-14811.
 - 17) Yaku K, Okabe K, Gulshan M, et al. Metabolism and biochemical properties of nicotinamide adenine dinucleotide (NAD) analogs, nicotinamide guanine dinucleotide (NGD) and nicotinamide hypoxanthine dinucleotide (NHD). *Sci Rep* 2019; **9**: 13102.
 - 18) 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.
 - 19) 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.
 - 20) 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)
-