

Efficacy and safety of Acoramidis in Transthyretin Amyloid Cardiomyopathy (ATTRIBUTE-CM)

トランスサイレチン型心アミロイドーシスにおけるアコラミジスの有効性と安全性

Gillmore JD, et al. *New Engl J Med.* 2024;390:132-42.

BACKGROUND

トランスサイレチン型心アミロイドーシスは、4量体のトランスサイレチン (TTR) が解離して単量体となったものがミスフォールド・凝集して形成されるアミロイド蛋白が、心臓に蓄積することで発症とする疾患である。アコラミジスは、TTR 四量体の解離を阻害する高親和性の TTR 安定化剤であり、in vitro 測定では 90%を超える安定化を示すことが確認されている。

METHODS

第3相二重盲検試験において、トランスサイレチン型心アミロイドーシス患者を、アコラミジス塩酸塩 800mg を1日2回投与する群と、プラセボを投与する群に2:1の割合で無作為に割り付け、30ヵ月間投与した。有効性は、推定糸球体濾過量 30 mL/分/1.73 m² 以上の患者で評価した。4段階の階層的主要解析では、全死亡、心血管関連入院、NT-proBNP 値のベースラインからの変化量、および6分間歩行距離のベースラインからの変化量の順に解析を行った。フィンケルシュタイン-ショーンフェルド法を用いて、層内のすべての可能な患者ペアを比較し、P値を算出した。副次的評価項目は、全死亡、6分間歩行距離、KCCQ-OS スコア、血清中 TTR 濃度とした。

RESULTS

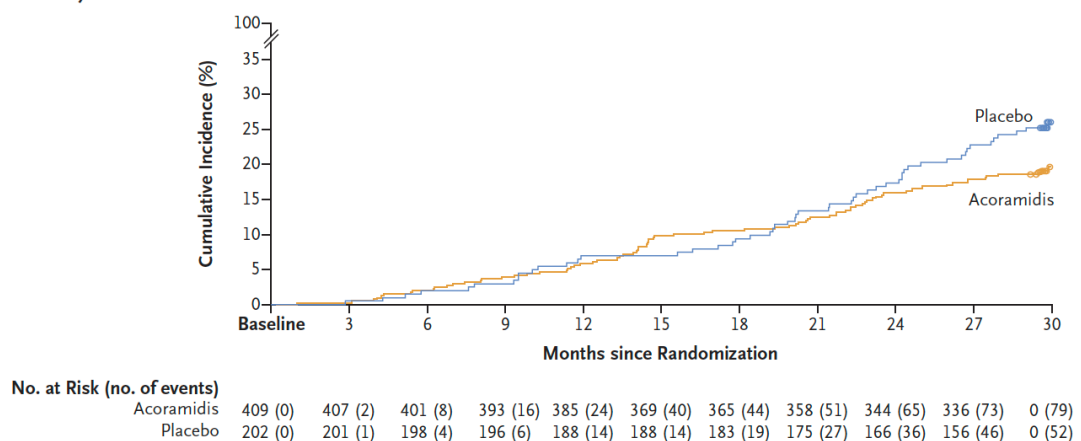
合計 632 名の患者が無作為化された。主要解析では、アコラミジスがプラセボよりも優れていた (P<0.001)。対応する勝率 (win ratio) は 1.8 (95%信頼区間

[CI]、1.4~2.2)であり、ペアワイズ比較の63.7%でアコラミジスが優位に、35.9%でプラセボが優位であった。全死亡と心血管関連入院が、勝敗の半分以上に寄与した（全ペアワイズ比較の58%）。NT-proBNPのペアワイズ比較では、勝率と敗率の比が最も高くなった（23.3% vs 7.0%）。有害事象の発生率は、アコラミジス群とプラセボ群で同等であった（98.1% vs 97.6%）。重篤な有害事象は、アコラミジス群の54.6%とプラセボ群の64.9%で報告された。

CONCLUSIONS

トランスサイレチン型心アミロイドーシス患者において、アコラミジスの投与は、全死亡、心血管関連入院、NT-proBNP値のベースラインからの変化量、および6分間歩行距離のベースラインからの変化量を含む4段階の主要階層アウトカムにおいて、プラセボよりも有意に良好な結果をもたらした。有害事象は両群で同等であった。

Death from Any Cause



COMMENTS

本研究はタファミジスに続く4量体安定化薬であるアコラミジスのトランスサイレチン型心アミロイドーシスにおける有効性・安全性を検証した臨床試験である。4段階の主要階層アウトカムを用いてプラセボに対する有効性を示してい

るものの、全死亡だけを見れば 30 ヶ月時点で有意差を示すことができなかった点は、全死亡で有意差をつけたタファミジス（ATTR-ACT 試験）と対照的である。しかし、30 ヶ月時点での死亡率が治療群、プラセボ群ともに ATTR-ACT 試験より 10%以上低いことから、ATTR-ACT 試験と比べ、平均年齢がやや若く、心不全の重症度も低いこと、ATTR-ACT 試験以降の数年の間に心不全の薬物療法が発展したこと、両群の約 20%の症例では試験開始 12 ヶ月以降にタファミジスが併用されたこと、等が結果に影響したものと推察される。死亡率に開きが出てくるまでに約 2 年かかっており（ATTR-ACT 試験では約 1 年半）、観察期間を延ばせば全死亡でも有意差がついた可能性は高い。4 量体安定化薬という薬効を考慮すると、死亡率に差が出てくるまでに時間がかかることは極めて reasonable であり、早期診断・早期治療介入の重要性を改めて認識すべきであろう。

千葉大学医学部附属病院 循環器内科

加藤 賢