

Early Increase in Serum Transthyretin by Acoramidis Independently Predicts Improved Survival in TTR Amyloid Cardiomyopathy

Maurer MS, et al. *J Am Coll Cardiol*. 2025;85:1911-23.

BACKGROUND

アコラミジスは、トランスサイレチン (TTR) 安定化率 90%以上を達成する新規 4 量体安定化薬である。第 3 相試験 ATTRibute-CM (トランスサイレチン型心アミロイドーシス患者を対象とした有効性・安全性試験) では、30 ヶ月時点での死亡率を含む有効性エンドポイントを達成した。アコラミジスによる TTR (プレアルブミン) の安定化により、血清トランスサイレチン (sTTR) 値の即時かつ持続的な上昇が生じるが、この薬力学的効果と全死亡との関連は明らかにされていなかった。

OBJECTIVES

本研究の目的は、アコラミジスによる sTTR の早期変化 (early Δ TTR) の予後的意義と、全死亡との関連を評価することである。

METHODS

ATTRibute-CM 試験集団から、ATTR-CM 患者 557 例の sTTR 値を評価した。 Kaplan-Meier 生存解析において、全死亡に関連する因子の評価には単変量・多変量モデルを使用した。モデリングおよびシミュレーション解析により、アコラミジスの母集団薬物動態を記述した。

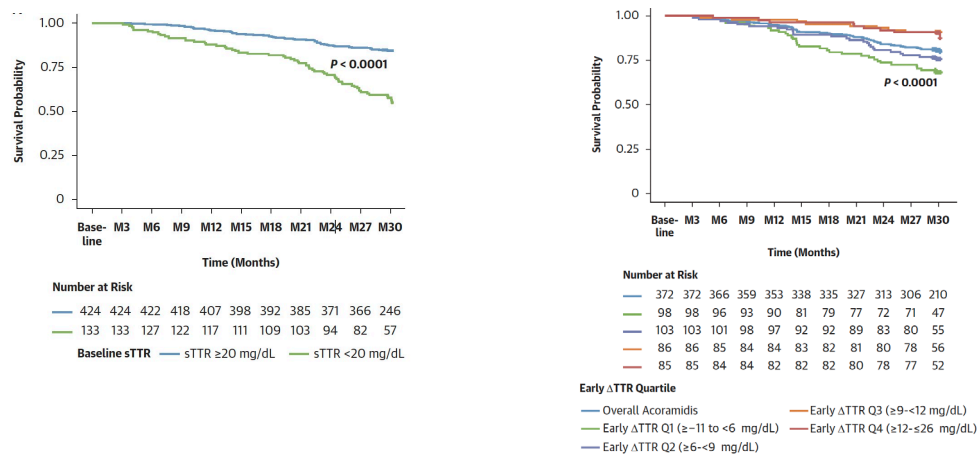
RESULTS

アコラミジスにより、28 日以内に sTTR 値の急激かつ有意な上昇 (平均 9.1 mg/dL) が生じ、この上昇は 30 ヶ月の治療期間を通じて持続した。ベースライン時の sTTR が 20 mg/dL 以上の患者は、20 mg/dL 未満の患者と比較して、生存率が有意に高かった ($P < 0.0001$)。投与開始 28 日目の sTTR 早期変化量 (early Δ TTR) は、単変量解析において全死亡低下と関連していた (HR: 0.96、sTTR 1 mg/dL 増加あたり; 95%CI: 0.93~0.98; $P = 0.002$)。多変量解析では、TTR 遺伝子変異の有無、ベースラインの NYHA 機能分類、ベースラインの National Amyloidosis Centre ステージ、およびベースライン sTTR 値で調整後も、early Δ TTR は全死亡低下と独立して関連していた ($P < 0.001$)。ブートストラップ媒介分析では、early Δ TTR が ACM 確率に対するアコラミジス治療効果を完全に媒介することが示された (平均因果媒介効果 = -0.117 ; $P = 0.002$; 平均直接効果 = 0.0366 ; $P = 0.448$)。ロジスティックモデリングでは、アコラミジス投与患者において early Δ TTR と全死亡低下との関連が認められたが、プラセボ投与患者では同様の関連は認められなかった。ロジスティックモデルは sTTR が 5

mg/dL 上昇することにより、全死亡のオッズが 31.6% 相対的に低下すると予測した。

CONCLUSIONS

アコラミジスが媒介する early Δ TTR は、既知の予測因子で調整後も、生存率の改善と独立して関連していた。これは、アコラミジス治療開始後の sTTR の速やかかつ持続的な上昇と生存との直接的な関連を支持する強力なエビデンスを提供するものである。sTTR の早期変化は、TTR 安定化の程度を示すマーカーとして利用できる可能性がある。



COMMENTS

本研究は ATTRIBUTE-CM 試験のサブ解析であり、アコラミジス投与による血清トランスサイレチン (sTTR) の早期上昇 (投与開始 28 日目) が全死亡と独立して関連することを初めて示した重要な知見である。特筆すべきはブートストラップ媒介分析において、early Δ TTR がアコラミジスの全死亡率低減への効果を「完全に媒介」することが示された点である。すなわちアコラミジスの生存改善効果は sTTR 上昇を介して発現しており、sTTR はアコラミジスの薬力学的効果を反映する in vivo バイオマーカーとして機能することを示唆している。sTTR 5 mg/dL 上昇ごとに死亡オッズが 31.6% 低下するという具体的な推定値は、治療モニタリングの目標設定にも役立つ。90% 以上という高度な TTR 安定化を達成するアコラミジスの薬理特性が、sTTR 上昇とアウトカム改善の関係を顕在化させた可能性が高く、TTR 安定化の「質と量」が臨床転帰に直結するという概念を支持するものである。TTR 修飾療法の選択肢が拡大する中、sTTR の定期的な臨床測定が治療反応性評価の指標となりうるか、今後の前向き検証が期待される。

千葉大学医学部附属病院 循環器内科

加藤 賢