TABLE OF CONTENTS

2.2 緒言 2
参考文献 3

2.2 緒言

アコラミジス塩酸塩（以下、アコラミジス）はトランスサイレチン（TTR）四量体の解離を強力かつ選択的に阻害する経口の低分子 TTR 安定化薬であり、トランスサイレチン型心アミロイドーシス（ATTR-CM）の治療薬として臨床開発が進められている。

トランスサイレチン型アミロイドーシス（ATTR）は、多臓器系、進行性、衰弱性の致死的な希少疾患であり、TTR 四量体の不安定化や解離によって折りたたみ異常（ミスフォールド）を起こした TTR がアミロイド線維を形成し、全身の様々な臓器（主に神経及び心臓）に沈着することで機能障害を起こす（Castaño, 2020；Ruberg, 2019）。中でも、ATTR-CM では、心筋へのトランスサイレチンアミロイド沈着が認められ、進行性の左室及び右室不全を特徴とする浸潤性の拘束型心筋症を呈する（Gertz, 2015）。その結果、多くの患者で呼吸困難、息切れ、失神、起立性低血圧症、不整脈などの心不全の症状及び伝導異常（心房細動）などが認められ、最終的には死亡に至る。無治療の場合の生存期間は診断後約 3～5 年とされており（Grogan, 2016；Gillmore, 2018；Cheng, 2020）、その予後は不良である。

現在、本邦で ATTR-CM を適応症として承認されている薬剤はタファミジスのみである。タファミジスは TTR 四量体安定化薬であり、血漿中に四量体として存在する TTR に結合して単量体への解離を抑制することで、アミロイド線維の形成や組織内への沈着を抑制する。ランダム化プラセボ対照試験の結果、タファミジスは ATTR-CM 患者の全死因死亡及び心血管症状に関連する入院の頻度を減少させ、心不全症状の進行を抑制することが示された。しかし一方、当該ランダム化比較試験では New York Heart Association（NYHA）心機能分類 III の患者で心血管症状に関連する入院に対し有効性が確認できなかったこと、治療効果（死亡率の減少）は投与 1 年半以上経過してから認められることなどの課題もあり、ガイドラインでの推奨クラスは IIa（NYHA 心機能分類 I/II）又は IIb（NYHA 心機能分類 III）である（北岡, 2020）。

このように、タファミジスによって ATTR-CM 患者での疾患進行の抑制効果はみられるものの、生存割合、疾患状態、機能的能力をさらに改善させる治療薬に対するアンメットメディカルニーズが依然として存在している。

アコラミジスは TTR 結合部位への特異的な結合様式を有し、疾患保護遺伝子変異体である T119M 変異での安定化作用を模倣して設計された（Miller, 2018）。変異型 TTR 及び野生型 TTR の両方に結合し、アミロイド形成の律速段階である TTR 四量体の単量体への解離を阻害する。In vitro 試験では、アコラミジスの TTR に対する結合親和性は、タファミジスを含む他の既知の TTR 安定化薬よりも高いことが示された。また、アコラミジスは天然リガンドである甲状腺ホルモンの一種のサイロキシン（T4）よりも効果的に TTR を安定化させることが報告されている（Penchala, 2013）。

上記の薬理学的作用に基づき、ATTR-CM 患者を対象にアコラミジスの臨床試験が国内外で実施された。その結果、ATTR-CM 患者を対象にランダム化二重盲検プラセボ対照デザインを用いてアコラミジスの有効性及び安全性を評価した海外第 3 相 AG10-301 試験で、アコラミジスの良好な有効性及び安全性が示された。また、日本人 ATTR-CM 患者を対象に単群オープンラベルデザインを用いて有効性及び安全性を評価した国内第 3 相 ALXN2060-TAC-302 試験でも、同様に良好な結果が得られた。したがって、当該 2 つの第 3 相試験の成績を踏まえ、今般本邦で ATTR-CM に対するアコラミジスの製造販売承認申請を行うこととした。

参考文献

北岡 裕章．2020 年版心アミロイドーシス診療ガイドライン．2020 年 3 月 13 日発行（2020 年 8 月 20 日更新）．Available from: https://www.j-circ.or.jp/cms/wp-content/uploads/2020/02/JCS2020_Kitaoka.pdf

Castaño A, Maurer MS. 22 - Cardiac Amyloidosis. In: Felker GM, Mann DL, editors. Heart failure: a companion to Braunwald's heart disease (fourth edition). Philadelphia: Elsevier; 2020;301-10.e3.

Cheng RK, Levy WC, Vasbinder A, Teruya S, De Los Santos J, Leedy D, et al. Diuretic dose and NYHA functional class are independent predictors of mortality in patients with transthyretin cardiac amyloidosis. JACC CardioOncol. 2020;2(3);414-24.

Gertz MA, Benson MD, Dyck PJ, Grogan M, Coelho T, Cruz M, et al. Diagnosis, prognosis, and therapy of transthyretin amyloidosis. J Am Coll Cardiol. 2015;66(21): 2451-66.

Gillmore JD, Damy T, Fontana M, Hutchinson M, Lachmann HJ, Martinez-Naharro A, et al. A new staging system for cardiac transthyretin amyloidosis. Eur Heart J. 2018;39(30):2799-806.

Grogan M, Scott CG, Kyle RA, Zeldenrust SR, Gertz MA, Lin G, et al. Natural history of wild-type transthyretin cardiac amyloidosis and risk stratification using a novel staging system. J Am Coll Cardiol. 2016;68(10):1014-20.

Miller M, Pal A, Albusairi W, Joo H, Pappas B, Haque Tuhin MT, et al. Enthalpy-driven stabilization of transthyretin by AG10 mimics a naturally occurring genetic variant that protects from transthyretin amyloidosis. J Med Chem. 2018;61(17):7862-76.

Penchala SC, Connelly S, Wang Y, Park MS, Zhao L, Baranczak A, et al. AG10 inhibits amyloidogenesis and cellular toxicity of the familial amyloid cardiomyopathy-associated V122I transthyretin. Proc Natl Acad Sci USA. 2013;110(24):9992-7.

Ruberg FL, Grogan M, Hanna M, Kelly JW, Maurer MS. Transthyretin amyloid cardiomyopathy: JACC state-of-the-art review. J Am Coll Cardiol. 2019;73(22):2872-91.