医薬品リスク管理計画対象製品

日本標準商品分類番号 87219

市販直後調査
2025年5月～2025年11月

総合製品情報概要

新発売

トランスサイレチン型心アミロイドーシス治療薬 薬価基準収載

ビヨントラ®錠400mg

（アコラミジス塩酸塩）

一般名：アコラミジス塩酸塩

処方箋医薬品（注意ー医師等の処方箋により使用すること）

2. 禁忌（次の患者には投与しないこと）
本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

アレクシオンファーマ合同会社

目次

目次 …… 2
Ⅰ 開発の経緯 …… 3
Ⅱ 特徴 …… 4
Ⅲ 製品情報（ドラッグインフォメーション） …… 5
2. 禁忌 …… 5
3. 組成・性状 …… 5
3.1 組成 …… 5
3.2 製剤の性状 …… 5
4. 効能又は効果 …… 5
5. 効能又は効果に関連する注意 …… 5
6. 用法及び用量 …… 6
8. 重要な基本的注意 …… 6
9. 特定の背景を有する患者に関する注意 …… 6
9.2 腎機能障害患者 …… 6
9.3 肝機能障害患者 …… 6
9.5 妊婦 …… 6
9.6 授乳婦 …… 6
9.7 小児等 …… 6
11. 副作用 …… 6
11.2 その他の副作用 …… 6
14. 適用上の注意 …… 6
14.1 薬剤交付時の注意 …… 6
Ⅳ 臨床成績 …… 7
海外第Ⅲ相試験（AG10-301、ATTRibute-CM試験） …… 7
国内第Ⅲ相試験（ALXN2060-TAC-302試験） …… 22
Ⅴ 薬物動態 …… 31
1. 血中濃度 …… 31
2. 吸収 …… 32
3. 分布 …… 33
4. 代謝 …… 33
5. 排泄 …… 34
6. 特定の背景を有する患者における薬物動態 …… 34
7. 薬物相互作用 …… 35
Ⅵ 薬効薬理 …… 36
1. 作用機序 …… 36
2. 非臨床試験：効力を裏付ける試験 …… 36
Ⅶ 安全性薬理試験及び毒性試験 …… 45
1. 安全性薬理試験 …… 45
2. 毒性試験 …… 46
Ⅷ 有効成分に関する理化学的知見/製剤学的事項 …… 50
1. 有効成分に関する理化学的知見 …… 50
2. 製剤学的事項 …… 50
Ⅸ 取扱い上の注意/包装 …… 51
1. 取扱い上の注意 …… 51
2. 包装 …… 51
Ⅹ 関連情報 …… 52
Ⅺ 主要文献 …… 53
Ⅻ 製造販売業者の氏名又は名称及び住所 …… 54

Ⅰ 開発の経緯

トランスサイレチン型心アミロイドーシス（ATTR-CM）の診断数は近年増加している[1,2]。しかし、難病情報センターに記載のATTRwtアミロイドーシスの患者数が約3,000名であるのに対し[3]、HFpEF患者の13～14.2%がシンチグラフィ陽性であるとするデータ等もあり[4-6]、まだ未診断の患者さんが相当数いることが推測される。
ATTR-CMは進行性かつ致死性の疾患であり[7]、本邦におけるATTRwt患者の診断後予後の研究で、未治療の場合の全生存期間の中央値は3.8年と予測された[8]。ATTR-CMの多くは心不全や拡張機能障害をはじめとした心症状を呈し[9]、突然死が生じる可能性も指摘されている[10]。厚生労働省のアミロイドーシス全国疫学調査によると、ATTR-CMの心不全合併率は76%にも及ぶと報告されている[11]。
そのATTR-CM患者の多くが併発する心不全において、入院回数と生存期間を検討した研究では、入院回数の増加に伴い生存期間の短縮がみられたと報告された[12]。そのためATTR-CMでは、入院の抑制を目指した治療戦略が求められている。

また、TTRは、生体内で様々な役割を担う重要なタンパク質である。プレアルブミンとも呼ばれ、四量体として存在し、主に甲状腺ホルモンであるサイロキシンや、ビタミンAであるレチノールを輸送する担体として働く[13,14]。そのため、生体内のTTRを考慮した治療戦略も重要だと考えられる。

ビヨントラ®錠 400mg（以降、ビヨントラ。一般名：アコラミジス塩酸塩。以降、アコラミジス）は、解離に関与する2つのサイロキシン結合部位の両方に入り込み、TTR四量体を安定化することでアミロイド形成を抑制する[15,16]。
TTR中心部におけるビヨントラ固有の結合は、T119M変異を模倣しており[17]、四量体をより緊密*1に結びつけている。

*1：生理状態の野生型TTR四量体と比較

上記の薬理学的作用に基づき、ATTR-CM患者を対象にしたランダム化二重盲検プラセボ対照海外第Ⅲ相試験（AG10-301、ATTRibute-CM試験）で、ビヨントラの有効性及び安全性が検討された。また、日本人ATTR-CM患者を対象にした単群オープンラベル国内第Ⅲ相試験（ALXN2060-TAC-302、国内302試験）でも、ATTRibute-CM試験と一貫した結果が得られた。

以上の2つの臨床試験の結果から、アレクシオンファーマ合同会社は2024年3月に製造販売承認申請を行い、2025年3月に「トランスサイレチン型心アミロイドーシス（野生型及び変異型）」の効能又は効果で製造販売承認を取得した。
なお、ビヨントラはEidos社が創薬し、本邦での開発及び販売はアレクシオンファーマ合同会社が行うこととなった。

アコラミジスの承認された効能又は効果
4. 効能又は効果
トランスサイレチン型心アミロイドーシス（野生型及び変異型）
5. 効能又は効果に関連する注意
5.1 本剤の適用にあたっては、最新のガイドライン等を参照し、トランスサイレチンアミロイドーシスの診断が確定していることを確認すること。
5.2 本剤は、トランスサイレチン型心アミロイドーシスによる心不全を有する患者に使用すること。また、「臨床成績」の項の内容を熟知し、臨床試験の選択基準等を十分理解した上で、適応患者の選択を行うこと。[17.1.1、17.1.2参照]
5.3 NYHA心機能分類Ⅲ度の患者では、NYHA心機能分類Ⅰ・Ⅱ度の患者より相対的に本剤の有効性が低い可能性があるので、本剤の作用機序、及び臨床試験で示唆されたNYHA心機能分類と有効性の関係を十分に理解し、患者の状態を考慮した上で、本剤投与の要否を判断すること。[17.1.1参照]
5.4 NYHA心機能分類Ⅳ度の患者における有効性及び安全性は確立していない。
5.5 肝移植後の患者における有効性及び安全性は確立していない。

Ⅱ 特徴

適応症

- ビヨントラは、TTR四量体安定化薬であり、「トランスサイレチン型心アミロイドーシス（野生型及び変異型）」を効能又は効果として承認されている経口剤である。

作用機序

- ビヨントラは、解離に関与する2つのサイロキシン結合部位の両方に入り込み、TTR四量体を安定化することでアミロイド形成を抑制する（*in vitro*による結合率約100%*1）。
  ビヨントラに固有のTTR中心部における結合は、T119M変異を模倣しており、四量体をより緊密*2に結びつけている。

（→ 36頁）

有効性

- 4構成要素（全死因死亡割合、心血管症状に関連する入院の累積頻度、NT-proBNPのベースラインからの変化量、及び6MWTのベースラインからの変化量）の階層的解析によって、ビヨントラ群はプラセボ群と比較し有意な治療効果が認められ（p<0.0001、F-S法）、ビヨントラ群の優越性が検証された。ビヨントラ群はプラセボ群と比較しWin Ratioで1.8倍良好な結果が示された。主要評価項目のサブグループ解析では、患者背景因子/疾患因子（ATTR-CMの遺伝子型、NT-proBNP、eGFR、年齢、NYHA心機能分類）に基づく、いずれのサブグループにおいても全体集団と一貫した結論を支持した。

（→ 12,13頁）

- ビヨントラ群はプラセボ群と比較し、心血管症状に関連する入院の頻度が50.4%低下した（相対的リスク比 0.496、95%CI：0.355~0.695、名目上のp値<0.0001、負の二項回帰モデル*4）。

（→ 15頁）

安全性

- 主な副作用は悪心（1%以上2%未満）、下痢、腹部不快感、上腹部痛、血中クレアチニン増加（0.5%以上1%未満）が認められた。
  詳細は、電子添文の副作用及び臨床成績の安全性の結果をご参照ください。

*1：*in vitro*（FPE法）*3におけるアコラミジスのTTR結合率 平均103.42%
*2：生理状態の野生型TTR四量体と比較
*3：12種の固有のTTR変異を含む54例の被験者血清TTRに対し、アコラミジスの結合率をFPE法により検討した。
*4：投与群、割付け因子による遺伝子型、NT-proBNP値及びeGFR値のランダム化層別割付け因子、並びにオフセット項を含む

Ⅲ 製品情報（ドラッグインフォメーション）

［2025年5月改訂（第3版）］

2. 禁忌

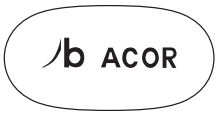
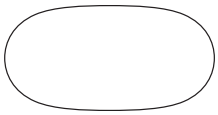
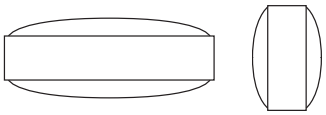
2. 禁忌
本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

3. 組成・性状

3.1 組成

販売名	ビヨントラ錠400mg
有効成分	1錠中 アコラミジス塩酸塩400mg
添加剤	結晶セルロース、クロスカルメロースナトリウム、含水二酸化ケイ素、ステアリン酸マグネシウム、ポリビニルアルコール・ポリエチレングリコール・グラフトコポリマー、タルク、酸化チタン、グリセリン脂肪酸エステル、ポリビニルアルコール（部分けん化物）

3.2 製剤の性状

販売名	ビヨントラ錠400mg		
剤形	白色楕円形のフィルムコーティング錠		
外形	表面  	裏面 	側面 
大きさ	約7.5mm×15mm		
重量	約624mg		
識別コード	ACOR		

4. 効能又は効果

トランスサイレチン型心アミロイドーシス（野生型及び変異型）

5. 効能又は効果に関連する注意

5.1 本剤の適用にあたっては、最新のガイドライン等を参照し、トランスサイレチンアミロイドーシスの診断が確定していることを確認すること。

5.2 本剤は、トランスサイレチン型心アミロイドーシスによる心不全を有する患者に使用すること。また、「臨床成績」の項の内容を熟知し、臨床試験の選択基準等を十分理解した上で、適応患者の選択を行うこと。［17.1.1、17.1.2参照］

5.3 NYHA心機能分類Ⅲ度の患者では、NYHA心機能分類Ⅰ・Ⅱ度の患者より相対的に本剤の有効性が低い可能性があるので、本剤の作用機序、及び臨床試験で示唆されたNYHA心機能分類と有効性の関係を十分に理解し、患者の状態を考慮した上で、本剤投与の要否を判断すること。［17.1.1参照］

5.4 NYHA心機能分類Ⅳ度の患者における有効性及び安全性は確立していない。

5.5 肝移植後の患者における有効性及び安全性は確立していない。

Ⅲ 製品情報（ドラッグインフォメーション）

6. 用法及び用量

通常、成人にはアコラミジス塩酸塩として1回800mgを1日2回経口投与する。

8. 重要な基本的注意

8.1 本剤の投与開始初期に、eGFRが低下することがあることから、腎機能を定期的に検査すること。腎機能障害のある患者では経過を十分に観察し、腎機能障害の悪化に注意すること。[9.2.1参照]

9. 特定の背景を有する患者に関する注意

9.2 腎機能障害患者

9.2.1 重度の腎機能障害患者又は末期腎不全患者

投与の必要性を慎重に判断すること。本剤投与によりeGFRが低下することがあり、腎機能が悪化するおそれがある。eGFRが15mL/min/1.73m^{2}未満の患者は、臨床試験では除外されている。[8.1参照]

9.3 肝機能障害患者

9.3.1 中等度又は重度の肝機能障害患者

本剤は主に胆汁中に排泄されるため、血中濃度が上昇するおそれがある。AST、ALT又は総ビリルビンが基準値上限の3倍を超える患者は、臨床試験では除外されている。

9.5 妊婦

妊婦又は妊娠している可能性のある女性には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。本剤は胎盤を通過する可能性がある。ラットを用いた胚・胎児発生試験では、胎児の体重低値が認められている（胎児の体重の低値が認められなかった用量でのAUCに基づく曝露量は、臨床用量での曝露量の15倍）。また、ラットを用いた出生前及び出生後の発生に関する試験では、出生児の離乳前までの体重低値に加え、学習障害が認められている（出生児における無毒性量での母動物のAUCに基づく曝露量は、臨床用量での曝露量の15倍）。[9.6参照]

9.6 授乳婦

治療上の有益性及び母乳栄養の有益性を考慮し、授乳の継続又は中止を検討すること。動物実験（ラット）の結果から、本剤は乳汁中に移行する可能性がある。[9.5参照]

9.7 小児等

小児等を対象とした臨床試験は実施していない。

11. 副作用

次の副作用があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

11.2 その他の副作用

	1%以上2%未満	0.5%以上1%未満
胃腸障害	悪心	下痢、腹部不快感、上腹部痛
臨床検査	—	血中クレアチニン増加

14. 適用上の注意

14.1 薬剤交付時の注意

14.1.1 PTP包装の薬剤はPTPシートから取り出して服用するよう指導すること。PTPシートの誤飲により、硬い鋭角部が食道粘膜へ刺入し、更には穿孔をおこして縦隔洞炎等の重篤な合併症を併発することがある。

「禁忌を含む注意事項等情報」等は5~6頁をご参照ください。

Ⅳ 臨床成績

検証試験
海外第Ⅲ相試験（AG10-301、ATTRibute-CM試験）

18) 社内資料：臨床的有効性の概要（承認時評価資料）
19) 社内資料：臨床的安全性の概要（承認時評価資料）

試験概要

【目的】

症候性のATTR-CM患者を対象にビヨントラの有効性及び安全性を評価する。

【対象】

症候性の野生型又は変異型ATTR-CM患者 632例
有効性の主解析対象集団（mITT集団）611例

選択基準	● ランダム化時点で18歳以上90歳以下の男女 ● 以下のいずれかに基づき、ATTR-CM（ATTRwt-CM又はATTRv-CM；遺伝子型判定により確定）を有すると確定診断された者： a) 心筋生検で、質量分析、免疫電子顕微鏡、又は免疫組織染色法のいずれかによるTTRアミロイドタイピングの確認、又は b) ^{99m}Tc-ピロリン酸又は^{99m}Tc-ビスホスホネート（DPD又はHMDP/HDP）シンチグラフィのいずれかが陽性で、かつ一般に認められているALアミロイドーシスの診断を除外する臨床検査基準（血清及び尿の両方のIFE及びsFLC解析に基づく）を満たす。 意義不明の単クローン性高ガンマグロブリン血症を併発している者は、組織生検によりATTR-CMの診断を確定し、質量分析、免疫電子顕微鏡検査又は免疫組織化学検査のいずれかによりTTRアミロイド型を確定する必要がある。 ● 以下のいずれかを有する者。 a) 心不全による1回以上の入院歴に基づく心不全の既往。 b) 心不全による入院歴はないが、容量負荷や心内圧上昇の徴候又は症状による心不全の臨床的エビデンス（例：頚静脈圧上昇、息切れ又はX線もしくは聴診による肺うっ血の徴候、又は末梢浮腫）。 c) 利尿薬による治療を必要とした、又は継続的に必要とする心不全の症状。 ● ATTR-CMによるNYHA心機能分類I~IIIの症状を有する者。 ● 利尿薬を除く心血管系の薬物療法を受けている場合は、スクリーニング前2週間以上にわたって用量が安定している者（用量調節率が50%以下であり、薬剤のカテゴリー変更がないことと定義）。 ● ランダム化前に24時間超かつ3週間以内の間隔を空けて2回以上実施した6MWTの結果が150m以上の者。2回の試験での歩行距離の差は15%以内でなければならない。 ● スクリーニング時のNT-proBNP値が300pg/mL以上の者。 ● スクリーニング前10年以内に受けた（病歴に記載）経胸壁心エコーもしくは心臓磁気共鳴（CMR）、又はスクリーニング時に受けた心エコーもしくはCMRで、左室壁（心室中隔又は左室後壁）厚が12mm以上である者。
除外基準	● スクリーニング前90日以内に急性心筋梗塞もしくは急性冠症候群を発症、又は冠動脈血行再建を施術された者。 ● スクリーニング前90日以内に脳卒中又は一過性脳虚血発作を発症した者。 ● スクリーニング時又はランダム化時に血行動態が不安定であり、試験参加のリスクが非常に大きいと治験責任医師等が判断した者。 ● スクリーニング後1年以内に心臓移植を受ける可能性が高い者。 ● ALアミロイドーシスの確定診断を受けている者。 ● スクリーニング時に肝機能検査値異常が認められた者（ALTもしくはASTが基準値上限［ULN］の3倍超、又は総ビリルビンがULNの3倍超と定義）。 ● スクリーニング時にNT-proBNP濃度が8,500pg/mL以上の者。 ● スクリーニング時に推算糸球体濾過量（eGFR）がModification of Diet for Renal Disease（MDRD）式で15mL/min/1.73m^{2}未満である者。 ● 治験薬（アコラミジス又はプラセボ）、その代謝物又は製剤の賦形剤に対する過敏症が確認されている者。

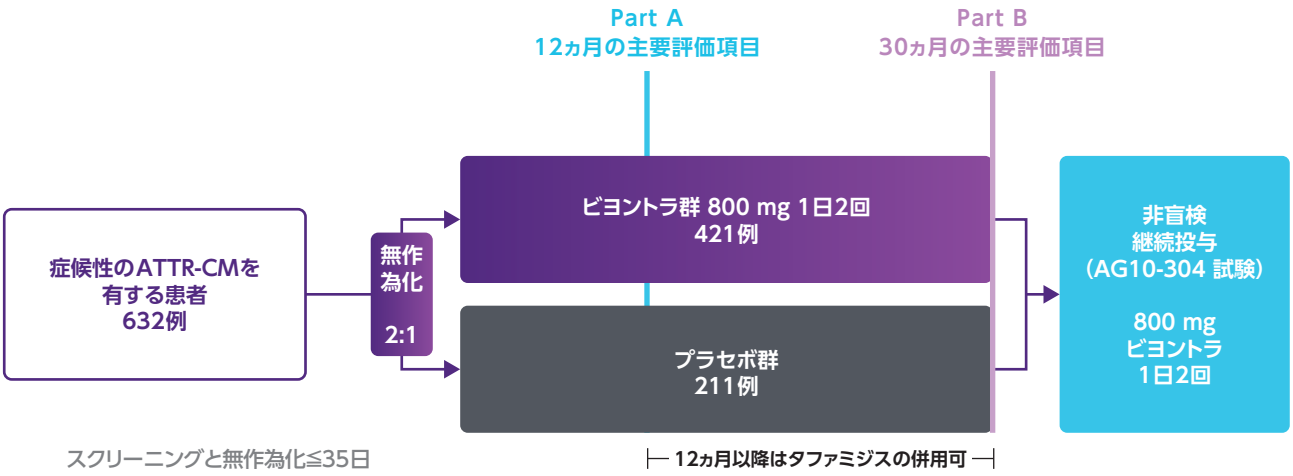
除外基準	● ATTR-CMの治療のために、治験薬の投与前14日以内にタファミジス、添付文書に適応症としてATTR-CMの記載がない市販製剤（例：ジフルニサル、ドキシサイクリン）又はATTR-CMの療法として実証されていない天然物もしくは天然物誘導体（例：緑茶抽出物、タウロウルソデオキシコール酸／ウルソディオール）、投与前90日以内にパチシラン、投与前180日以内にイノテルセン、投与前（該当薬の半減期の5倍の期間以内）にその他の遺伝子抑制（すなわちノックダウン）剤の投与を受けた者。 ● 伝導系に影響を及ぼすカルシウムチャネル遮断薬（例：ベラパミル、ジルチアゼム）による治療を必要とする者。ジヒドロピリジンカルシウムチャネル遮断薬の使用は許可する。ジギタリスの使用は、頻拍性の心房細動を管理する必要がある場合に限り許可する。 ● 妊娠中又は授乳中の女性。 ● 臨床的に重要な医学的状態もしくは臨床検査値異常が継続している、又は患者の安全を脅かす、本試験への参加により患者のリスクが高まるもしくは本試験の実施を妨げる可能性がある状態にあると治験責任医師等又はメディカルモニターが判断した者。 ● 治験薬の投与前30日以内に他の治験に参加し、本試験の結果に影響を及ぼす可能性のある後遺症がある者。観察研究及び／又はレジストリ研究への参加に関しては、メディカルモニターと協議する。 ● 薬物乱用、アルコール依存症又は精神疾患の病歴等、治験実施計画書の遵守を妨げる可能性があると治験責任医師等又はメディカルモニターが判断した者。

【方法】

本試験はスクリーニング期及び二重盲検投与期（30ヵ月間：Part A［最初の12ヵ月間］及びPart B［30ヵ月間全体］）で構成された。スクリーニング期で適切性が確認された患者は2：1 でランダム割付けされ、二重盲検投与期で治験薬が30ヵ月間投与された。
ランダム化の際には、遺伝子型（ATTRwt-CMとATTRv-CM）、スクリーニング時のNT-proBNP値（3,000pg/mL以下と3,000pg/mL超）及びeGFR値（45mL/min/1.73m^{2}以上と45mL/min/1.73m^{2}未満）で層別割付けした。
本試験中は、ATTR-CMの治療を目的とした他の治療を使用できないこととした。ただし、ATTR-CMの適応症でタファミジスが使用可能となった場合、盲検下で試験治療を12ヵ月以上完了した患者では、その後はタファミジスを併用投与できることとした。

【試験デザイン】

前向き、第Ⅲ相、ランダム化、二重盲検、多施設共同、プラセボ対照試験



遺伝子型（野生型ATTR-CM［ATTRwt-CM］と変異型ATTR-CM［ATTRv-CM］）、スクリーニング時のNT-proBNP値（3,000pg/mL以下と3,000pg/mL超）及び腎機能（推算糸球体濾過量［eGFR］値が45mL/min/1.73m^{2}以上と45mL/min/1.73m^{2}未満）で層別割付けした

【評価項目】

<主要評価項目、検証的解析項目>

- 12ヵ月時点までの6MWTのベースラインからの変化量（Part A）
- 30ヵ月時点までの固定投与期間での全死因死亡割合、心血管症状に関連する入院の累積頻度、NT-proBNPのベースラインからの変化量、及び6MWTのベースラインからの変化量による階層的複合エンドポイント（Part B）

<副次評価項目>（Part B）

【主な副次評価項目】

- 30ヵ月時点までの6MWTの歩行距離のベースラインからの変化量
- 30ヵ月時点までのKansas City Cardiomyopathy Questionnaire Overall Summary Score（KCCQ-OS）のベースラインからの変化量
- 30ヵ月時点までの血清TTRレベル（TTR安定化の*in vivo*指標）のベースラインからの変化
- 30ヵ月時点までの全死因死亡（死因を問わないすべての死亡、心臓移植又はCMADを含む）

【その他の副次評価項目】

- 30ヵ月時点までの固定投与期間での全死因死亡割合及び心血管症状に関連する入院の累積頻度の階層的複合エンドポイント
- 30ヵ月時点までの固定投与期間での全死因死亡割合、心血管症状に関連する累積入院頻度、及び6MWTのベースラインからの変化量の階層的複合エンドポイント
- ベースラインから30ヵ月時点までのNT-proBNPの変化量
- 30ヵ月時点までの心血管症状に関連する入院の累積頻度
- 30ヵ月時点までの心血管関連死
- *ex vivo*アッセイ（FPE及びウェスタンブロット）を用いて測定したPK-PDサブスタディ*1でのTTR結合率

<探索的評価項目>（Part B）

- TnIのベースラインから30ヵ月時点までの変化量
- EQ-5D-5Lのベースラインから30ヵ月時点までの変化量

<探索的なサブスタディ*2>（Part B）

- CMRパラメータのベースラインから12ヵ月、24ヵ月及び30ヵ月までの変化量

*1：PK-PD サブスタディでは、TTR安定化の算出に十分なデータを有する患者のみを解析対象とした。
*2：事前に計画されたサブスタディ

【解析計画】

【解析対象集団】

- 有効性：主解析対象集団はmodified Intent-to-Treat（mITT）集団とし、その定義は「ランダム化され、治験薬が1回以上投与され、ベースライン後の有効性評価が1回以上実施された患者のうち、ベースラインのeGFRが30mL/min/1.73m^{2}以上の患者」とした。
- 安全性：治験薬が投与されたすべての患者

【解析方法】

- Part Aの主要評価項目はJump to Reference（J2R）多重補完法を用いた反復測定混合効果モデル（MMRM）によって解析し、モデルにはランダム化層別割付け因子、投与群、時間、投与群と時間の交互作用に関する項を含めた。全体の有意水準0.05のうち、Part Aに0.01を割り当てた。
- Part Bの主要評価項目の主解析ではFinkelstein-Schoenfeld（F-S）法を用いた。F-S法による検定では各階層内の各患者を対比較した。階層的アプローチでは臨床的に重要性の高い評価項目を優先し、第一階層として全死因死亡を比較し、第二階層として心血管症状に関連する入院頻度、第三階層としてNT-proBNPのベースラインからの変化量の臨床的に意味のある差（≧500pg/mL）、第四階層として6MWTのベースラインからの変化量の差を比較した。この階層的アプローチでは、比較する患者のペアが前の階層の変数に基づいて勝敗（「Win」/「Loss」）がつかない場合にのみ、次の階層内で検討した（前の階層の比較の結果が「Tie」となった場合にのみ、対比較を次の階層に進めた）。
- 帰無仮説は「全死因死亡割合、心血管症状に関連する入院の累積頻度、NT-proBNPの変化量、6MWTの変化量の4構成要素すべてでプラセボ群とビヨントラ群の群間差はない」こととし、対立仮説は「4構成要素のうち少なくとも1構成要素で群間差がある」ことした。F-S法のp値を示し、また、F-Sスコアリング・アルゴリズムによる有効性の主要解析の結果の解釈を補足するため、Win Ratio[20]及びその信頼区間を算出した。
- 有効性の主解析及び一部の副次解析の正式な統計学的検定には両側有意水準α_B=0.04を用いた。第一種の過誤のコントロールされていないその他の変数の統計学的比較には両側有意水準α=0.05を用いた。

20) Pocock SJ, et al. Eur Heart J. 2012; 33 (2) : 176-182.

【解析計画（続き）】

- 主要評価項目について、無作為化層別因子に関するサブグループ解析を実施した。これらの因子には、ATTR-CMの変異型又は野生型、NT-proBNP値（≦3,000又は>3,000pg/mL）、スクリーニング時のeGFR（≧45又は<45mL/min/1.73m^2）が含まれた。層別化因子に加え、年齢（78歳未満と78歳以上）、国（米国とそれ以外）、ベースライン時のNYHA心機能分類（Ⅰ又はⅡとⅢ）についてもサブグループ解析を行った。なおNYHA心機能分類については主要評価項目の構成要素である全死因死亡及び心血管事象に関連する入院頻度についてもサブグループ解析を行った。
- 主な副次評価項目は主な副次評価項目のα_Bを維持するため、多重性調整規則に従い、以下の順序で検定した。
  - ▶ 6MWTの歩行距離のベースラインから30ヵ月時点までの変化量
  - ▶ KCCQ-OSのベースラインから30ヵ月時点までの変化量
  - ▶ 血清TTRレベルのベースラインから30ヵ月時点までの変化量
  - ▶ 30ヵ月時点までの全死因死亡
- この階層的アプローチでは、主要評価項目を除いて前の評価項目がα_Bレベルで統計学的に有意であった場合にのみ、次の評価項目を正式に検定した（$p<\alpha_B$）。それ以外の場合は、以降のすべての評価項目に対応する統計学的検定は「統計学的に有意」ではないとみなした。多重性の調整は、mITT解析対象集団での主要評価項目及び主な副次評価項目の解析に適用した。
- ビヨントラ群のプラセボ群に対するハザード比を、層別Cox比例ハザードモデル（投与群を説明因子、ベースラインの6MWTを共変量とし、割付け因子に記録された遺伝子型、NT-proBNP値、eGFR値のランダム化層別割付け因子により層別化）を用いて算出した。相対リスク比を、負の二項回帰モデル（投与群、割付け因子による遺伝子型、NT-proBNP値及びeGFR値のランダム化層別割付け因子、並びにオフセット項を含む）を用いて算出した。変化率の差をMMRM（投与群、来院、遺伝子型（ATTRv-CM vs. ATTRwt-CM）、NT-proBNP（≦3,000 vs. >3,000pg/mL）、eGFR（≧45 vs. <45mL/min/1.73m^2）及び投与群と来院の相互作用を因子、ベースライン値を共変量）で解析した。
- タファミジス併用における補足的解析として、TTRレベルと安定化は、ビヨントラ群、プラセボ群、ビヨントラ+タファミジス群、プラセボ+タファミジス群の4群によって比較した。

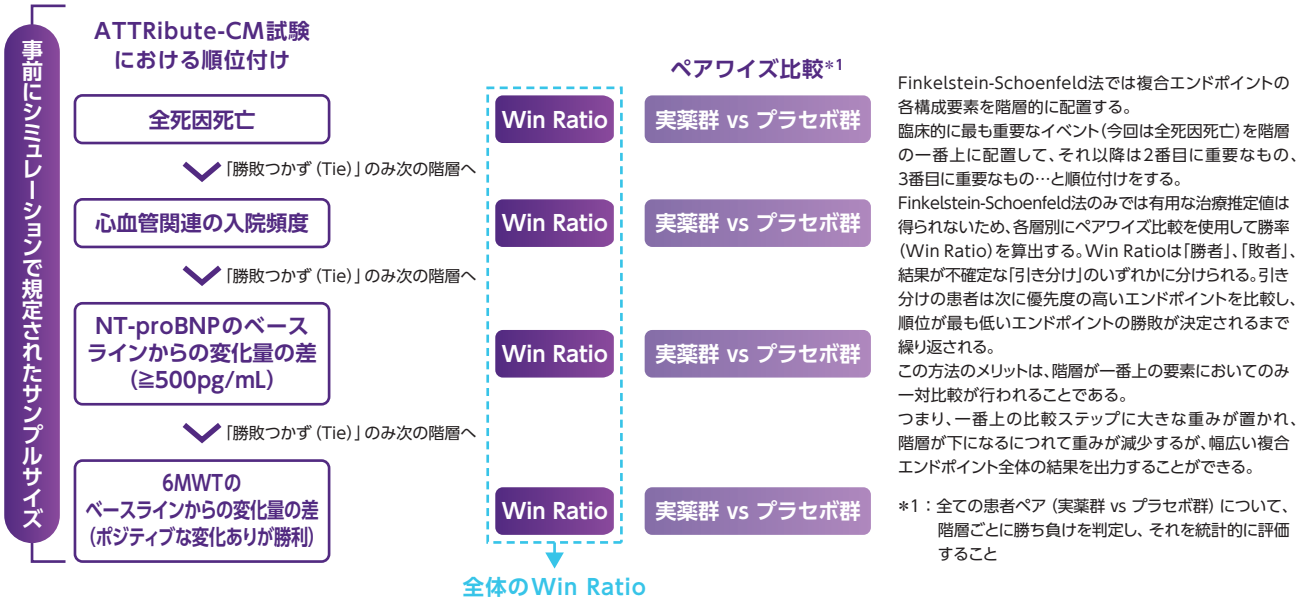


図 Finkelstein-Schoenfeld スコアリング・アルゴリズム[21)]

21）Tang R, et al. Ther Innov Regul Sci. 2024; 58 (3) : 465-472.

患者背景（mITT集団）

患者背景において、ビヨントラ群、プラセボ群でそれぞれ平均年齢は77.32歳、76.96歳、ATTRwt-CMは90.5%、90.1%、血清TTRの平均値は23.0mg/dL、23.6mg/dLであった。NYHA心機能分類はビヨントラ群でIが12.5%、IIが70.4%、IIIが17.1%、プラセボ群でIが8.4%、IIが77.2%、IIIが14.4%であった。

			ビヨントラ群 N=409	プラセボ群 N=202
年齢（歳）	平均年齢（SD）		77.32（6.474）	76.96（6.739）
範囲			50.3~90.4	55.0~90.0
男性	例（%）		374（91.4）	181（89.6）
ATTRwt-CM	例（%）		370（90.5）	182（90.1）
NT-proBNP（pg/mL）	平均値（SD）		2,865.3（2,149.64）	2,650.1（1,899.48）
eGFR<45mL/min/1.73m^2	例（%）		65（15.9）	29（14.4）
血清TTR（mg/dL）*2	平均値（SD）		23.0（5.58）	23.6（6.08）
左室肥厚（mm）	平均値（SD）		17.0（3.69）	17.3（4.63）
NYHA心機能分類	例（%）	I	51（12.5）	17（8.4）
		II	288（70.4）	156（77.2）
		III	70（17.1）	29（14.4）
KCCQ-OS*3	平均値（SD）		71.73（19.369）	70.48（20.651）
6MWTの歩行距離（m）*4	平均値（SD）		362.780（103.5008）	351.510（93.8277）
永久的ペースメーカーの留置	例（%）		77（18.8）	38（18.8）
心房細動の既往歴	例（%）		236（57.7）	117（57.9）
診断の臨床的根拠	例（%）	心筋生検のみ	72（17.6）	43（21.3）
		非侵襲的のみ*5	315（77.0）	149（73.8）
		心筋生検及び非侵襲的	22（5.4）	10（5.0）
遺伝子型の内訳	例（%）	V122I	23/37（62.2）	12/19（63.2）
		T60A	3/37（8.1）	2/19（10.5）
		V30M	0/37	0/19
		S77Y	0/37	0/19
		T49A	0/37	0/19
		L111M	0/37	0/19
		E89Q	0/37	1/19（5.3）
		その他	11 / 37（29.7）	4/19（21.1）
ビヨントラ投与開始12ヵ月以降におけるタファミジスメグルミン又はタファミジスの併用	例（%）		61（14.9）	46（22.8）

*2：ビヨントラ群406例、プラセボ群199例
*3：ビヨントラ群408例、プラセボ群202例
*4：ビヨントラ群407例、プラセボ群202例
*5：非侵襲的：^{99m}Tc-ピロリン酸又はビスホスホネートシンチグラフィ陽性、血清中and/or尿中免疫固定電気泳動（IFE）と血清遊離軽鎖（sFLC）比分析で異常なし、あるいはその両方

有効性

part B

● 30ヵ月時点までの固定投与期間での全死因死亡割合、心血管症状に関連する入院の累積頻度、NT-proBNPのベースラインからの変化量、及び6MWTのベースラインからの変化量による階層的複合エンドポイント［主要評価項目、検証的解析結果］

4構成要素の階層的解析によって、ビヨントラ群はプラセボ群と比較し有意な治療効果が認められ、ビヨントラ群の優越性が検証された。ビヨントラ群はプラセボ群と比較しWin Ratioで1.8倍良好な結果が示された。

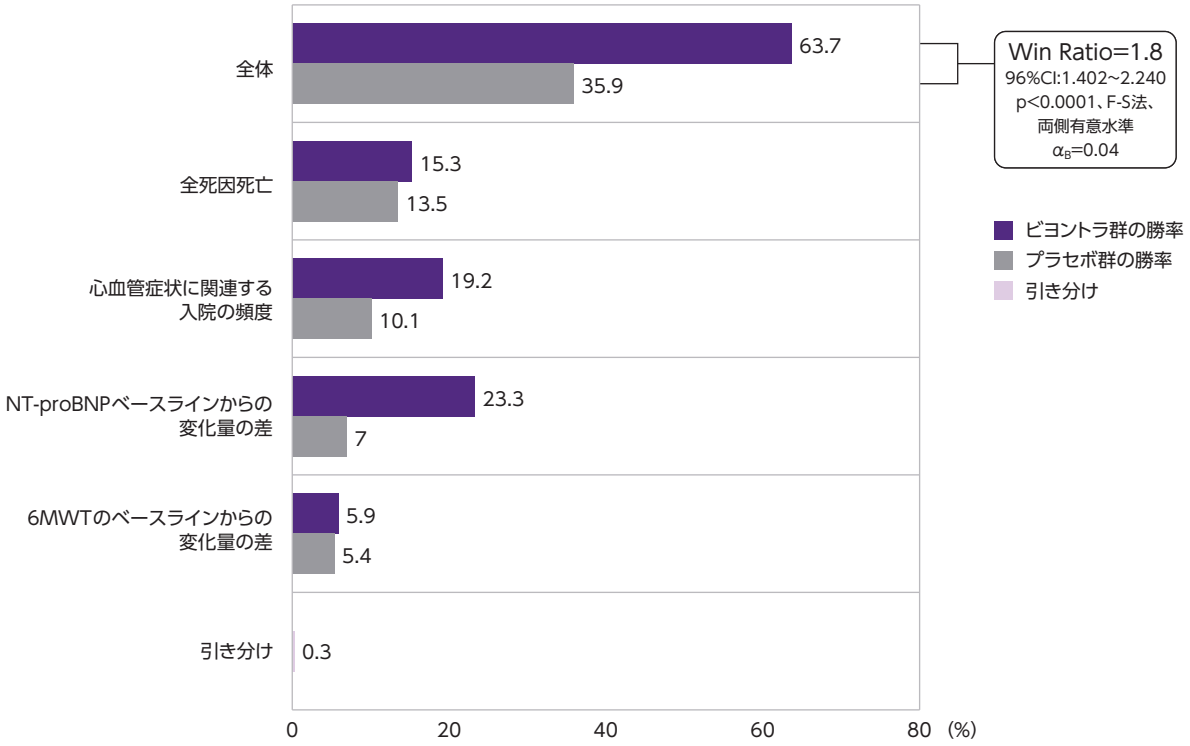


図 4構成要素の階層的解析における一対比較（mITT集団）

※Win Ratioは、主要評価項目の4構成要素に基づくすべての患者間比較において、本剤群の勝ち（Win）の総数を負け（Loss）の総数で割ること［勝ち（Win）総数/負け（Loss）総数］によって算出された。

part B

● 主要評価項目のサブグループ解析*1

NT-proBNP 3,000pg/mL超の群を含め、どのサブグループにおいても全体集団と一貫した結論を支持した。

*1：本サブグループ解析は事前に計画された

サブグループ	患者数 (%)	Win Ratio [95%CI]	F-S法 p値
全体	611 (100.0)	1.772 [1.417, 2.217]	<0.0001
ATTR-CM遺伝型			
ATTRv-CM	59 (9.7)	2.529 [1.303, 4.911]	0.0061*
ATTRwt-CM	552 (90.3)	1.756 [1.396, 2.208]	<0.0001*
NT-proBNP (pg/mL)			
≦3,000	401 (65.6)	1.787 [1.373, 2.325]	<0.0001*
>3,000	210 (34.4)	1.678 [1.160, 2.426]	0.0060*
eGFR (mL/min/1.73m^2)			
<45	94 (15.4)	1.410 [0.849, 2.341]	0.1841*
≧45	517 (84.6)	1.797 [1.452, 2.226]	<0.0001*
年齢 (歳)			
<78	299 (48.9)	2.052 [1.489, 2.829]	<0.0001*
≧78	312 (51.1)	1.499 [1.098, 2.045]	0.0107*
NYHA心機能分類			
I, II	512 (83.8)	1.892 [1.479, 2.419]	<0.0001*
III	99 (16.2)	1.150 [0.652, 2.030]	0.6292*

*：名目上のp値

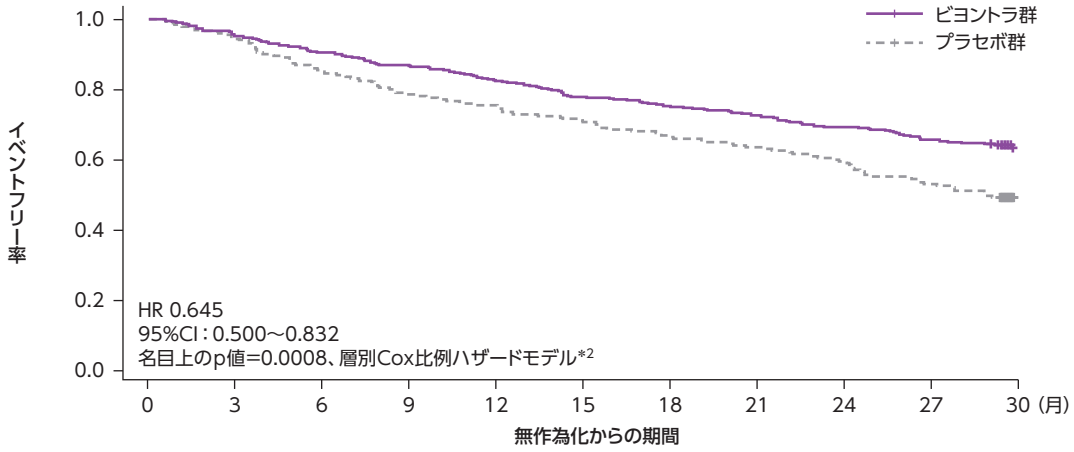
図 主要評価項目に対するサブグループ別のF-S法による検定及びWin Ratio解析 (mITT集団)

5. 効能又は効果に関連する注意 (抜粋)
5.3 NYHA心機能分類III度の患者では、NYHA心機能分類I・II度の患者より相対的に本剤の有効性が低い可能性があるので、本剤の作用機序、及び臨床試験で示唆されたNYHA心機能分類と有効性の関係を十分に理解し、患者の状態を考慮した上で、本剤投与の要否を判断すること。[17.1.1参照]

part B

● 30ヵ月時点までの固定投与期間での全死因死亡と心血管症状に関連する入院の累積頻度の階層的複合エンドポイント［その他の副次評価項目］

ビヨントラ群はプラセボ群と比較し、2構成要素のイベント発現リスクが35.5%低下した[18]。Kaplan-Meier曲線では、3ヵ月以降から両群に開きが観察され*1、その後30ヵ月時点まで持続した[18,22]。



	リスク患者（累計イベント数）										
ビヨントラ群	409 (0)	389 (20)	370 (39)	355 (54)	337 (72)	319 (90)	308 (101)	298 (111)	284 (125)	270 (139)	0 (147)
プラセボ群	202 (0)	191 (11)	172 (30)	159 (43)	152 (50)	143 (59)	135 (67)	129 (73)	121 (81)	108 (94)	0 (102)

図 全死因死亡又は心血管症状に関連する初回入院までのKaplan-Meier曲線（mITT集団）

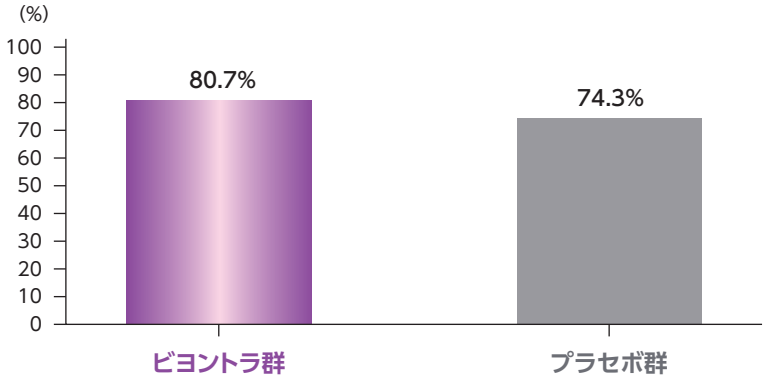
*1：Kaplan-Meier曲線からの視覚的な評価である。統計的な有意差検定は行っていない。
*2：投与群を説明因子、ベースラインの6MWTを共変量とし、割付け因子に記録された遺伝子型、NT-proBNP値、eGFR値のランダム化層別割付け因子により層別化

22) Judge DP, et al. Circulation. 2024: Epub ahead of print.
［COI：著者のなかにはAlexion Pharmaceuticals, Inc. 及び AstraZeneca plc., BridgeBio Pharma, Inc. よりコンサルティング料等を受領している者が含まれる］

part B

● 30ヵ月時点までの全死因死亡［主な副次評価項目］

30ヵ月時点の全死因死亡割合は、ビヨントラ群19.3%、プラセボ群25.7%、すなわち生存割合はそれぞれ80.7%、74.3%であった。ビヨントラ群のプラセボ群に対する全死因死亡のHRは0.772であった。



30ヵ月時点の全死因死亡の割合	ビヨントラ群	プラセボ群
	19.3%	25.7%
HR*2（層別Cox比例ハザードモデル）	0.772	
95%CI	0.542~1.102	
p値 両側有意水準αB=0.04	0.1543	

図 30ヵ月時点までの生存割合（mITT集団）

注：全死因死亡イベントには全死因死亡、心臓移植、CMADが含まれた。
*2：投与群を説明因子、ベースラインの6MWTを共変量とし、割付け因子に記録された遺伝子型、NT-proBNP値、eGFR値のランダム化層別割付け因子により層別化

part B

● 30ヵ月時点までの心血管症状に関連する入院［その他の副次評価項目］

ビヨントラ群はプラセボ群と比較し、心血管症状に関連する1年あたりの入院の頻度が50.4%低下した。

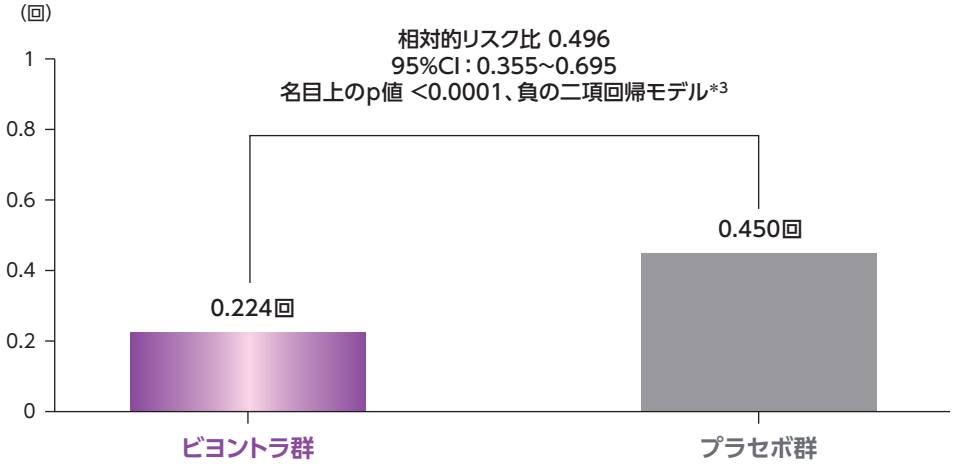


図 1年あたりの心血管症状に関連する入院の頻度

*3：投与群、割付け因子による遺伝子型、NT-proBNP値及びeGFR値のランダム化層別割付け因子、並びにオフセット項を含む
心血管症状に関連する入院イベントには、CECが判定した心血管に関連する入院及び臨床的に注目すべき事象が含まれる。心血管症状に関連する入院頻度の評価期間 ＝［(最終投与日+30日) 又は (Day907) 又は (死亡した患者では死亡日) 又は (最後に生存が確認された日) のいずれか早い方 − ランダム割付け日 ＋ 1］

part B

● 治験薬投与開始30ヵ月後までの全死因死亡及び心血管事象に関連する入院頻度におけるNYHA心機能分類別のサブグループ解析*4

*4：本サブグループ解析は事前に計画された

NYHA心機能分類別の全死因死亡の割合及び心血管事象に関連する入院頻度は以下の通りであった。

表　NYHA心機能分類別の治験薬投与開始30ヵ月後までの全死因死亡及び心血管事象に関連する入院頻度

NYHA心機能分類		I/II度		III度	
		プラセボ群	ビヨントラ群	プラセボ群	ビヨントラ群
全死因死亡*5	% (発現例数/対象例数)	24.3 (42/173)	17.4 (59/339)	34.5 (10/29)	28.6 (20/70)
	ハザード比*6 (95%CI)	0.695 (0.466, 1.036)		1.145 (0.515, 2.546)	
生存例における心血管事象に関連する入院頻度 (回/年)	平均値±標準偏差 (発現例数/対象例数)	0.31±0.574 (47/131)	0.12±0.297 (55/280)	0.18±0.586 (3/19)	0.21±0.449 (13/50)
全症例における心血管事象に関連する入院頻度 (回/年)	平均値±標準偏差 (発現例数)	0.51±0.856 (74/173)	0.25±0.677 (87/339)	0.75±1.107 (12/29)	0.47±1.044 (22/70)

*5：全死因死亡のサブグループ解析では、投与群とNYHA心機能分類との間で交互作用は認められなかった。
※交互作用：2つの要因がともに影響を与えた際、単独では見られない効果が生まれること[23)]。
*6：投与群、ベースライン時の6MWT、ベースライン時のNYHA心機能分類 (I又はII度とIII度)、ベースラインのNYHA心機能分類とベースライン時の6MWTの交互作用を因子として、遺伝子型 (ATTRv-CM vs. ATTRwt-CM)、スクリーニング時のNT-proBNP (≦3,000pg/mL vs. >3,000pg/mL)、スクリーニング時のeGFR (≧45mL/min/1.73m^2 vs. <45mL/min/1.73m^2) を層とした層別Cox比例ハザードモデル

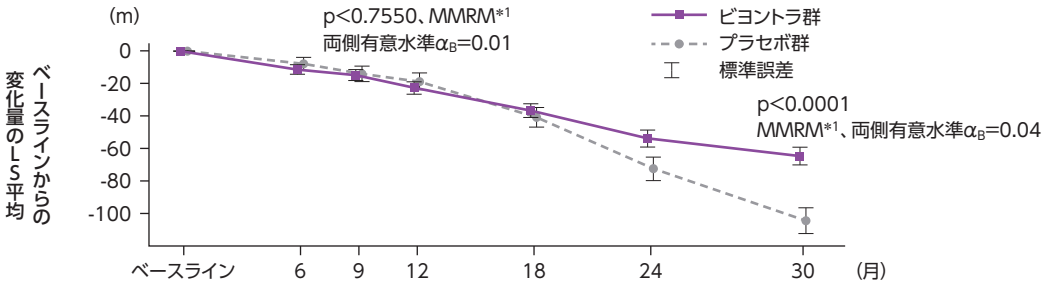
23) 旭川医科大学.公衆衛生学・疫学 交互作用INTERACTION.
https://www.asahikawa-med.ac.jp/dept/mc/healthy/HP2/21_Interaction.pdf (2025年3月閲覧)

5. 効能又は効果に関連する注意 (抜粋)
5.3 NYHA心機能分類III度の患者では、NYHA心機能分類I・II度の患者より相対的に本剤の有効性が低い可能性があるので、本剤の作用機序、及び臨床試験で示唆されたNYHA心機能分類と有効性の関係を十分に理解し、患者の状態を考慮した上で、本剤投与の要否を判断すること。[17.1.1参照]

part A、part B

● 12、30ヵ月時点までの6MWTのベースラインからの変化量［主要評価項目、主な副次評価項目］

・ビヨントラ群とプラセボ群で、12ヵ月時点までの6MWTのベースラインからの変化量に有意差は認められなかった［主要評価項目、検証的解析結果］。
・ビヨントラ群はプラセボ群と比較し、30ヵ月時点までの6MWTのベースラインからの変化量が有意に抑制された［主な副次評価項目］。



患者数	ベースライン	6	9	12	18	24	30
ビヨントラ群	407	351	347	369	363	392	384
プラセボ群	202	175	176	185	185	190	186

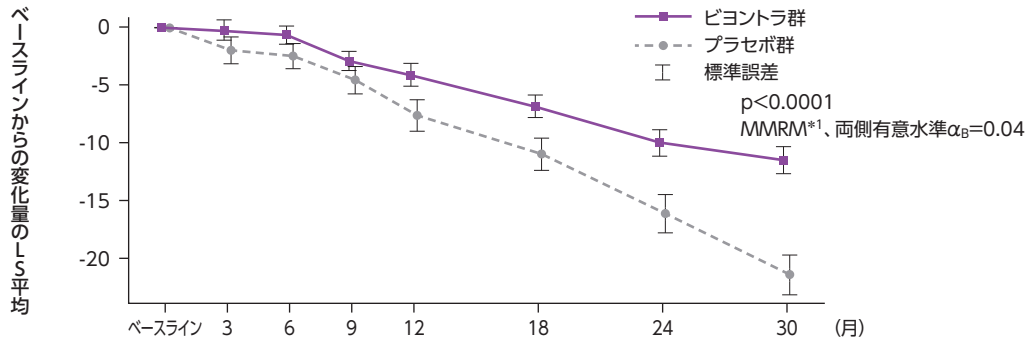
図 6MWTのベースラインから30ヵ月時点までの変化量（mITT集団）

治験薬投与の早期中止による欠測値は、J2R法を用いて補完した。死亡による欠測値は、実測値のうち最悪値の5%からサンプリングを行い補完した。
患者数は実測データと補完データの両方を表す。
*1：因子：投与群、来院、遺伝子型（ATTRv-CM vs. ATTRwt-CM）、NT-proBNP（≦3,000 vs. >3,000pg/mL）、eGFR（≧45 vs. <45mL/min/1.73m²）及び投与群と来院の相互作用、共変量:ベースライン値

part B

● KCCQ-OS のベースラインから30ヵ月時点までの変化量［主な副次評価項目］

ビヨントラ群はプラセボ群と比較し、30ヵ月時点までのKCCQ-OSのベースラインからの変化量が有意に抑制された。



患者数	ベースライン	3	6	9	12	18	24	30
ビヨントラ群	408	263	389	390	397	404	407	405
プラセボ群	202	134	192	194	196	199	201	201

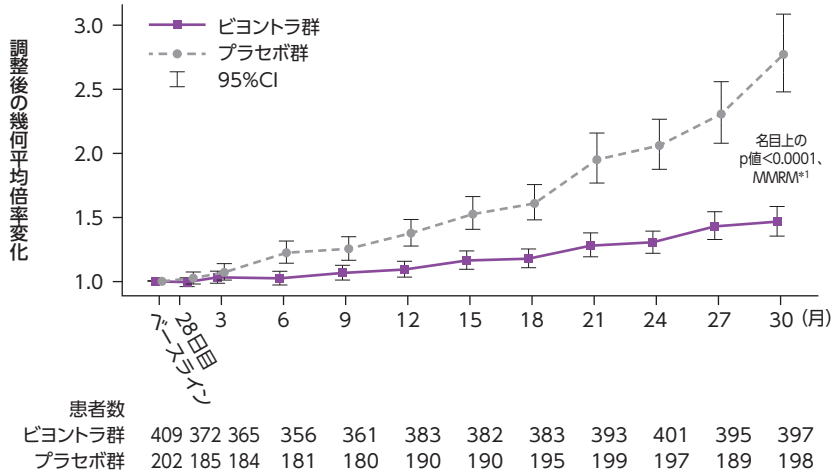
図 KCCQ-OSのベースラインから30ヵ月時点までの経時的変化（mITT集団）

治験薬投与の早期中止による欠測値は、J2R法を用いて補完した。死亡による欠測値は、実測値のうち最悪値の5%からサンプリングを行い補完した。
患者数は実測データと補完データの両方を表す。
*1：因子：投与群、来院、遺伝子型（ATTRv-CM vs. ATTRwt-CM）、NT-proBNP（≦3,000 vs. >3,000pg/mL）、eGFR（≧45 vs. <45mL/min/1.73m²）及び投与群と来院の相互作用、共変量:ベースライン値

part B

● NT-proBNPのベースラインから30ヵ月時点までの変化量［その他の副次評価項目］

ビヨントラ群はプラセボ群に対し、30ヵ月時点までのNT-proBNPのベースラインからの変化量を有意に抑制させた。



30ヵ月時点までの変化量の平均値（変化率）

	ビヨントラ群	プラセボ群
変化量の平均値pg/mL（変化率%）	435.36 (24.46)	2,230.11 (130.05)

図 NT-proBNPのベースラインから30ヵ月時点までの経時的な変化量（mITT集団）

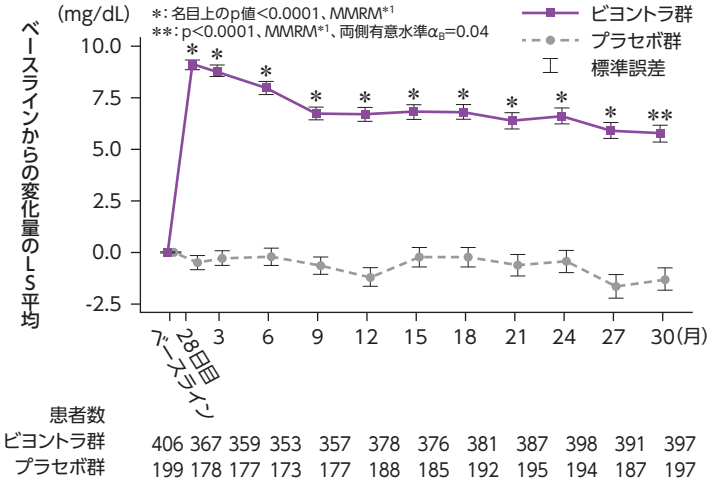
治験薬投与の早期中止による欠測値は、J2R法を用いて補完した。死亡による欠測値は、実測値のうち最悪値の5%からサンプリングを行い補完した。
患者数は実測データと補完データの両方を表す。

*1：因子：投与群、来院、遺伝子型（ATTRv-CM vs. ATTRwt-CM）、eGFR（≧45 vs. <45mL/min/1.73m²）及び投与群と来院の相互作用、共変量:ベースライン値

part B

● 血清TTRレベルのベースラインから30ヵ月時点までの変化量［主な副次評価項目］

ビヨントラ群はプラセボ群と比較し、血清TTRレベルのベースラインからの変化量が28日時点で有意に上昇し、30ヵ月時点まで継続した。



		ビヨントラ群	プラセボ群
ベースライン時	実測値の平均値	23.00 mg/dL	23.56 mg/dL
28日時点	実測値の平均値	32.24 mg/dL	22.98 mg/dL
28日時点	ベースラインからの変化量（変化率）	9.23 mg/dL (44.80)	-0.42 mg/dL (0.13)
30ヵ月時点	ベースラインからの変化量（変化率）	9.05 mg/dL (42.02)	1.34 mg/dL (10.33)

図 30ヵ月時点までの血清TTRレベルのベースラインからの経時的変化（mITT集団）

治験薬投与の早期中止による欠測値は、J2R法を用いて補完した。死亡による欠測値は、実測値のうち最悪値の5%からサンプリングを行い補完した。
患者数は実測データと補完データの両方を表す。

*1：因子：投与群、来院、遺伝子型（ATTRv-CM vs. ATTRwt-CM）、NT-proBNP（≦3,000 vs. >3,000pg/mL）、eGFR（≧45 vs. <45mL/min/1.73m²）及び投与群と来院の相互作用、共変量:ベースライン値

part B

● 30ヵ月時点における血清TTRレベルの平均変化量（タファミジス併用における補足的解析）

30ヵ月時点における血清TTRレベルのベースラインからの変化量は以下の通りであった。

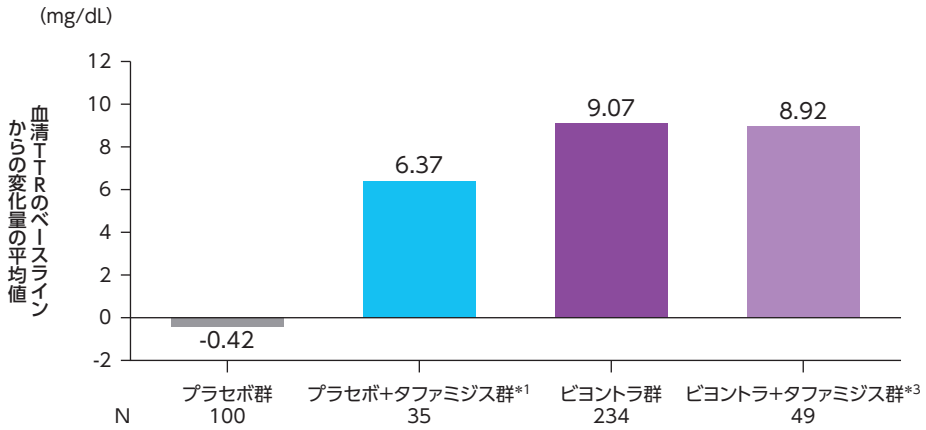


図 30ヵ月時点における血清TTRレベルのベースラインからの変化量（mITT集団）

*1：プラセボ+タファミジス群46例*2のうち、30ヵ月時点でTTRレベルが計測された患者35例の変化量，*2：曝露期間中央値（範囲）：10.46（0.6~18.7）ヵ月
*3：ビヨントラ+タファミジス群61例*4のうち、30ヵ月時点でTTRレベルが計測された患者49例の変化量，*4：曝露期間中央値（範囲）：11.63（1.0~25.9）ヵ月
※ATTR-CMの適応症でタファミジスが使用可能となった場合、盲検下で試験治療を12ヵ月以上完了した患者では、その後はタファミジスを併用投与できることとした。
※タファミジスは市販された製品を併用しているため、用法及び用量などは各国の電子添文を参照ください。

part B

● *ex vivo*アッセイを用いて測定したPK-PDサブスタディでのTTR結合率［その他の副次評価項目］

ビヨントラ単独群の30ヵ月時点のTTR結合率は、FPEアッセイで平均99.667%であった。

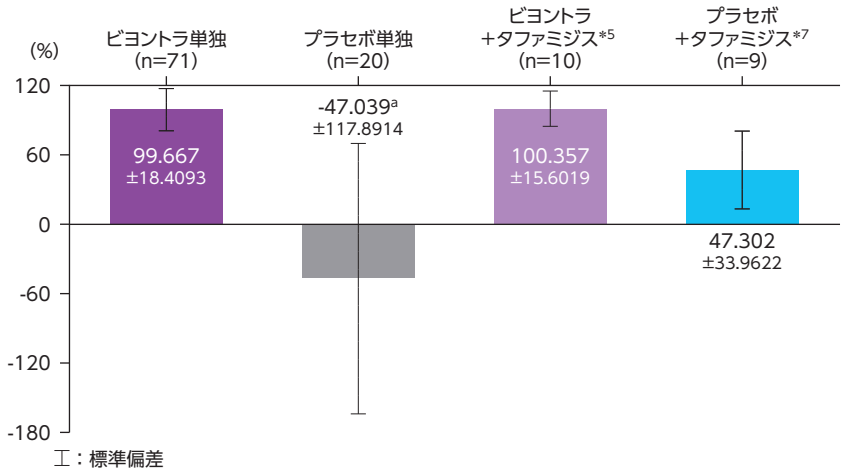


図 30ヵ月時点のTTR結合率、結合割合平均値±SD（FPEアッセイ）

*5：ビヨントラ+タファミジス群61例*6のうち、30ヵ月時点で血清サンプルを回収した10例の変化量，*6：曝露期間中央値（範囲）:11.63（1.0~25.9）ヵ月
*7：プラセボ+タファミジス群46例*8のうち、30ヵ月時点で血清サンプルを回収した9例の変化量，*8：曝露期間中央値（範囲）:10.46（0.6~18.7）ヵ月
a：TTR結合率（%）のすべての計算はDay1（ベースライン）の検体に依存している。そのため、ベースライン時の検体が異常である場合、他のすべての来院の値に影響が及ぶ。後の検体の蛍光がベースラインより高い場合、結合率（%）は負の値となる。

対象・方法：ATTRibute-CM試験において、ベースラインから30ヵ月までの間でTTR結合率の算出に十分なデータを有する患者のみを解析対象とし、30ヵ月時点での血清サンプルを回収した。FPE法により、ビヨントラ、タファミジス、プラセボを組み合わせた各群の血清TTR結合率を測定した。

※ATTR-CMの適応症でタファミジスが使用可能となった場合、盲検下で試験治療を12ヵ月以上完了した患者では、その後はタファミジスを併用投与できることとした。
※タファミジスは市販された製品を併用しているため、用法及び用量などは各国の電子添文を参照ください。

part B

● 4構成要素による階層的複合エンドポイント［その他の副次評価項目］

主解析のF-S法を用いた各構成要素のWin Ratioは、4構成要素の階層的複合エンドポイントで1.772、2構成要素で1.464、3構成要素で1.409であった。

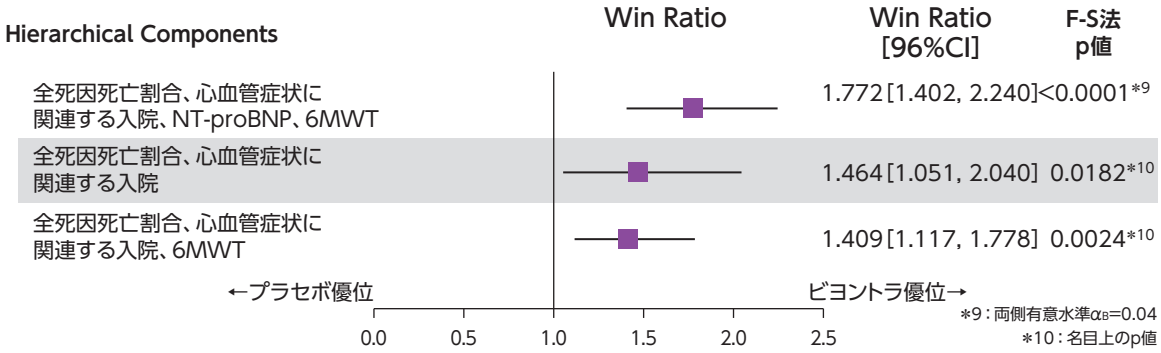
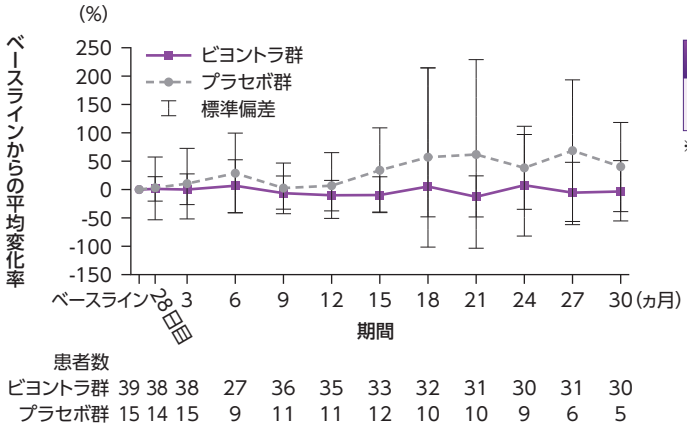


図 各階層的複合エンドポイントのF-S法による検定及びWin Ratio解析（mITT集団）

part B

● TnIのベースラインから30ヵ月時点までの変化量［探索的評価項目］

高感度測定法を用いたトロポニンI（TnI）のベースラインから30ヵ月時点までの経時的な変化はグラフの通りであり、30ヵ月時点でのTnIのベースラインからの平均変化率はビヨントラ群で-2.08%、プラセボ群で39.56%であった。



	ビヨントラ群	プラセボ群
変化量の平均値（変化率）	-12.60ng/L (-2.08)	26.70ng/L (39.56)

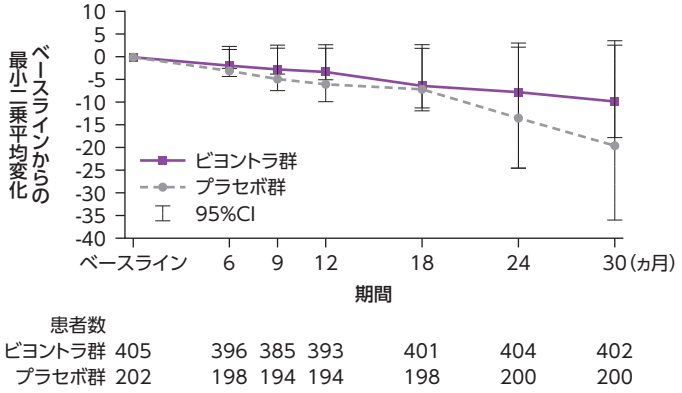
※ 治験実施施設におけるTnIの測定法は、1施設を除いて、標準的（低感度）なTnI測定法を用いており、ATTR-CM集団のベースラインからのTnI変化量を定量するには感度が不十分であった。そのため、ベースラインからの変化量の定量的解析は高感度測定法を用いた1施設のみのデータを用いて実施した。

図 30ヵ月時点までのトロポニンI（TnI）（ng/L）のベースラインからの経時的変化（mITT集団）

part B

● EQ-5D-5Lのベースラインから30ヵ月時点までの変化量［探索的評価項目］

EuroQol 5-dimensions 5-levels Health Outcomes Assessment（EQ-5D-5L）視覚的アナログ尺度（VAS）を用いて評価した。ベースラインから30ヵ月時点までの最小二乗平均変化は、ビヨントラ群とプラセボ群との差は9.55ポイントであった。また、EQ-5D-5L健康状態の評価では、30ヵ月で試験を完了した患者でベースラインからの変化が「改善」*1 と判定された患者の割合は、ビヨントラ群で20.4%、プラセボ群で11.8%であった。「悪化」と判定された患者の割合は、ビヨントラ群37.3%、プラセボ群52.2%であった。



	ビヨントラ群	プラセボ群
ベースライン値の平均（SD）	72.32（16.414）	72.02（16.915）
30ヵ月時点の最小二乗平均の差	9.55ポイント	
95%CI p値	5.50~13.59 名目上のp値<0.0001、MMRM*2	

*1：移動の程度、身の回りの管理、ふだんの活動、痛み/不快感、不安/ふさぎ込みのうち、少なくとも1つの項目では改善が認められ、他の項目では悪化が認められないと判定された患者

*2：因子：投与群、来院、遺伝子型（ATTRv-CMvs.ATTRwt-CM）、eGFR（≧45vs.<45mL/min/1.73m^2）及び投与群と来院の相互作用、共変量:ベースライン値

図 30ヵ月時点までのEQ-5D-5L視覚的アナログ尺度（VAS）のベースラインからの経時的変化（mITT集団）

part B

● 30ヵ月時点までのCMRパラメータのベースライン（最初のスキャン）からの変化量［探索的なサブスタディ］

CMRパラメータの平均変化率は以下の通りであった。LVEFは、ビヨントラ群で18.45%増加し、プラセボ群で14.67%減少した。

表 CMRパラメータの各指標のベースライン値と変化率（SD）

		ビヨントラ群	プラセボ群
左室駆出率（LVEF）	ベースライン値、%	50.66（12.332）/41例	50.45（12.045）/11例
	30ヵ月時点までの変化率	18.45%（61.414）/26例	-14.67%（11.353）/5例
左室心筋重量係数（LVMi）	ベースライン値、g/m^2	119.39（21.938）/41例	116.45（29.500）/11例
	30ヵ月時点までの変化率	-0.96%（8.675）/26例	6.69%（9.667）/5例
左室1回拍出量係数（LVSVi）	ベースライン値、mL/m^2	38.61（11.316）/41例	37.82（10.333）/11例
	30ヵ月時点までの変化率	29.02%（76.352）/26例	3.39%（23.928）/5例
左室長軸ストレイン（LVGLS）	ベースライン値、%	-10.10（2.396）/41例	-9.91（2.508）/11例
	30ヵ月時点までの変化率	-0.10%（20.941）/26例	-17.15%（28.681）/5例
細胞外容積分画（ECV）	ベースライン値、%	61.46（8.061）/41例	63.79（7.866）/11例
	30ヵ月時点までの変化率	3.69%（9.723）/24例	4.20%（9.109）/4例

安全性

主な有害事象（いずれかの群で発現割合20%以上）は、ビヨントラ群、プラセボ群それぞれについて、心不全が24.0%、39.3%、心房細動が16.6%、21.8%、COVID-19が21.1%、14.2%であった。
重篤な有害事象はビヨントラ群で54.6%、プラセボ群で64.9%に、治験薬の投与中止に至った有害事象はビヨントラ群で9.3%、プラセボ群で8.5%に認められた。
死亡に至った有害事象はビヨントラ群で14.3%、プラセボ群で17.1%に認められた。

表　有害事象の発現状況の概要（安全性解析対象集団）

	ビヨントラ群 N=421 n (%)	プラセボ群 N=211 n (%)
有害事象発現患者数	413 (98.1)	206 (97.6)
重篤な有害事象*1	230 (54.6)	137 (64.9)
治験薬の投与中止に至った有害事象*2	39 (9.3)	18 (8.5)
死亡に至った有害事象*3	60 (14.3)	36 (17.1)

安全性解析対象集団：治験薬が投与されたすべての患者
*1：ビヨントラ群の内訳は心不全45例、急性心不全21例、心房細動19例、肺炎12例等
*2：ビヨントラ群の内訳は心不全5例、急性心不全、下痢、消化不良、悪心が各2例等
*3：ビヨントラ群の内訳は心不全18例、慢性心不全5例、敗血症性ショック3例、心アミロイドーシス2例等

表 いずれかの群で発現割合10%以上の有害事象（安全性解析対象集団）

器官別大分類 基本語	ビヨントラ群 N=421 n (%)	プラセボ群 N=211 n (%)
心臓障害	230 (54.6)	144 (68.2)
心不全	101 (24.0)	83 (39.3)
心房細動	70 (16.6)	46 (21.8)
感染症及び寄生虫症	246 (58.4)	116 (55.0)
COVID-19	89 (21.1)	30 (14.2)
尿路感染	51 (12.1)	28 (13.3)
胃腸障害	221 (52.5)	98 (46.4)
便秘	52 (12.4)	32 (15.2)
下痢	49 (11.6)	16 (7.6)
筋骨格系及び結合組織障害	184 (43.7)	83 (39.3)
関節痛	48 (11.4)	23 (10.9)
神経系障害	182 (43.2)	77 (36.5)
浮動性めまい	46 (10.9)	23 (10.9)
代謝及び栄養障害	149 (35.4)	85 (40.3)
痛風	47 (11.2)	17 (8.1)
呼吸器、胸郭及び縦隔障害	146 (34.7)	86 (40.8)
呼吸困難	52 (12.4)	40 (19.0)
一般・全身障害及び投与部位の状態	144 (34.2)	79 (37.4)
疲労	42 (10.0)	26 (12.3)
末梢性浮腫	33 (7.8)	25 (11.8)
傷害、中毒及び処置合併症	137 (32.5)	81 (38.4)
転倒	67 (15.9)	39 (18.5)
腎及び尿路障害	142 (33.7)	64 (30.3)
急性腎障害	52 (12.4)	22 (10.4)

安全性解析対象集団：治験薬が投与されたすべての患者　　有害事象名はMedDRA/J version 24.1を用いて表示した。

国内第Ⅲ相試験（ALXN2060-TAC-302試験）

18）社内資料：臨床的有効性の概要（承認時評価資料）
19）社内資料：臨床的安全性の概要（承認時評価資料）

試験概要

【目的】

日本人のATTR-CM患者を対象にビヨントラを1日2回800mg経口投与したときの有効性、安全性、忍容性、薬物動態（PK）及び薬力学（PD）を評価する。

【対象】

症候性の野生型又は変異型ATTR-CMを有する日本人患者　25例

選択基準	● 同意取得時に20歳以上90歳以下の男性又は女性。 ● 以下のいずれかの診断方法によってATTR-CM（ATTRwt-CM又はATTRv-CM）と確定診断されている者。 a）心筋生検で、免疫組織染色法、質量分析法又は免疫電子顕微鏡法のいずれかによるTTRアミロイドタイピングの確認。 b）^{99m}Tc-ピロリン酸又は^{99m}Tc-ビスホスホネート（DPD又はHMDP）シンチグラフィでの陽性像の確認かつ臨床検査によるAL アミロイドーシスの除外［血清及び尿のIFE及びsFLC分析の両方に基づく］及び心臓以外の生検（例えば、腹壁脂肪）によるTTRアミロイド沈着の確認。 MGUSを有する患者は、免疫組織染色法、質量分析法又は免疫電子顕微鏡法のいずれかによるTTRアミロイドタイピングで確認を行った組織生検によるATTR-CMの確定診断が必要である。 ● 以下のいずれかの心不全の病歴を有する者。 a）心不全による1回以上の入院歴に基づく心不全の既往。 b）心不全による入院歴はないが、容量負荷や心内圧上昇の徴候・症状による心不全の臨床的エビデンス（例：頚静脈圧上昇、息切れ、X線検査又は聴診での肺うっ血の徴候、末梢浮腫）。 c）利尿薬による治療を必要とした、又は継続的に必要とする心不全の症状。 ● ATTR-CMによるNYHA心機能分類Ⅰ～Ⅲの症状を有する者。 ● 利尿薬を除く心血管薬物治療を受けている場合は、スクリーニング前2週間以上にわたって用量が安定（用量調節率が50%以下であり、薬剤カテゴリーの変更がない）している者。 ● Day 1前に24時間超かつ3週間以下の間隔を空けて2回以上実施した6MWTの結果が150m以上の者。2回の試験での歩行距離の差は15%以内でなければならない。 ● 経胸壁心エコー図検査又は心臓磁気共鳴（CMR）による測定で左室壁（心室中隔又は左室後壁）の厚さが12mm以上であることが、スクリーニング開始前10年以内の病歴として記録されている、又はスクリーニング時の心エコー図検査もしくはCMRで認められる者。 ● スクリーニング時に心筋壁張力のバイオマーカーであるNT-proBNP値が300pg/mL以上の者。
除外基準	● スクリーニング開始前の90日以内に、急性心筋梗塞、急性冠症候群のエピソードの発症又は冠動脈血行再建術を受けた者。 ● スクリーニング開始前の90日以内に脳卒中又は一過性脳虚血発作を発症した者。 ● スクリーニング時に、治験責任医師等が試験参加へのリスクが高すぎると判断する不安定な心血管血行動態を呈した者。 ● スクリーニング開始時から1年以内に心臓移植を受ける見込みがある者。 ● ビヨントラ、その代謝物又は製剤の添加剤に対する過敏症が確認されている者。 ● 妊娠中又は授乳中の女性。 ● 治験責任医師等又はメディカルモニターの判断で、臨床的に重要な医学的状態、臨床検査値異常又は患者の安全を脅かす、試験参加により患者のリスクが上昇する、もしくは試験に影響を及ぼす可能性のある状態を有する者。 ● ATTR-CMの治療としてタファミジス、ATTR-CMに対する適応のない既存薬（例：ジフルニサル、ドキシサイクリン）、天然物医薬品又は天然物誘導体（例：緑茶抽出物、タウロウルソデオキシコール酸／ursodiol）を治験薬の投与開始前14日以内に使用した者。パチシラン、inotersen又は他の遺伝子サイレンシング薬を、パチシランは治験薬の投与開始前90日以内、inotersenは180日以内、他の遺伝子サイレンシング薬は半減期の5倍の期間に使用した者。

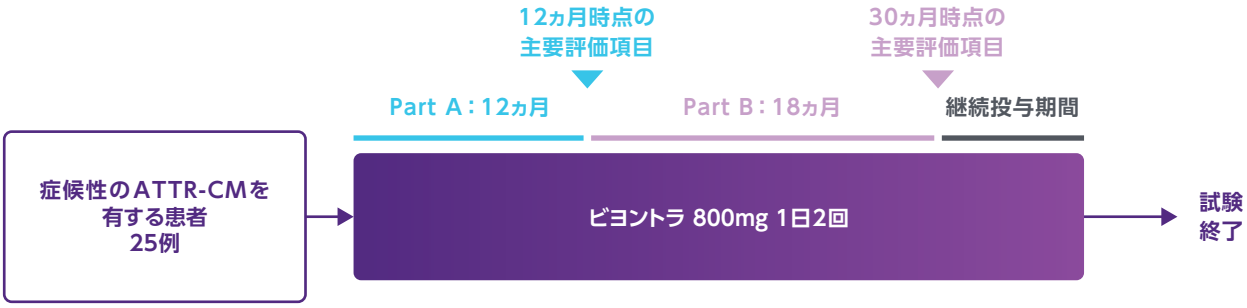
除外基準	● 刺激伝導系に作用するカルシウムチャネル遮断薬（ベラパミル、ジルチアゼム等）による治療が必要な者。ジヒドロピリジン系カルシウム拮抗薬は併用可能とする。ジギタリスの使用は、頻拍性の心房細動の管理に必要な場合にのみ許容される。 ● ビヨントラ投与開始前の30日以内に、本試験の結果を交絡させる残存効果を有する可能性がある別の治験薬又は治験機器の試験に参加している者。 ● ALアミロイドーシスの確定診断を受けた者。 ● スクリーニング時に、アラニンアミノトランスフェラーゼもしくはアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼが基準値上限（ULN）の3倍を超える、又は総ビリルビンがULNの3倍を超える肝機能検査異常がみられる者。 ● スクリーニング時のNT-proBNPが8,500pg/mL以上の者。 ● スクリーニング時にModification of Diet in Renal Disease（MDRD）式によって算出された推算糸球体濾過率（eGFR）が30mL/min/1.73 m^2未満の者。 ● 治験責任医師等又はメディカルモニターの判断で、薬物乱用歴、アルコール依存症又は精神疾患といった本治験実施計画書の遵守を妨げる状態を有する者。

【方法】

本試験は、スクリーニング期、治療期（30ヵ月間：Part A［最初の12ヵ月間］及びPart B［Part A後18ヵ月間］）、継続投与期、及び追跡調査来院で構成された。スクリーニング期に適格性が確認された患者は、治療期にビヨントラ800mg1日2回を12ヵ月間経口投与した（Part A）。Part Aの最終来院（12ヵ月）後、患者はPart B（Part A後18ヵ月間）に移行し、ビヨントラ800mg1日2回の経口投与を継続した（Day 1からは計30ヵ月間投与）。
治療期での30ヵ月間の投与及び最終評価を完了した後、患者は継続投与期に移行し、ビヨントラ800mg1日2回の経口投与を継続できることとした。

【試験デザイン】

前向き、第III相、非盲検、多施設共同試験



Part B終了時：ビヨントラを継続投与する機会が与えられ、この期間はビヨントラが日本で承認されるまで、又は最長30ヵ月まで延長される

【評価項目】

<主要評価項目>

- 12ヵ月時点までの6MWTのベースラインからの変化量（Part A）
- 30ヵ月時点までの投与期間中の全死因死亡及び心血管症状に関連する入院（Part A+B）

<副次評価項目>（Part A+B）

- 6MWTのベースラインから18、24及び30ヵ月までの変化量
- KCCQ-OSのベースラインから18、24及び30ヵ月までの変化量
- 血清TTRレベル（TTR安定化の*in vivo*の指標）のベースラインからの変化率及び*ex vivo*アッセイであるFPE法によるTTR安定化（%）

<探索的評価項目>（Part A+B）

- 30ヵ月時点までのNT-proBNPのベースラインからの変化量

【解析計画】

- 有効性の主解析対象集団はFull Analysis Set（FAS）とし、その定義は「ビヨントラが1回以上投与されたすべての患者」とした。
- Part Aの主要評価項目「12ヵ月時点までの6MWTのベースラインからの変化量」及びPart Bの主要評価項目「30ヵ月時点までの投与期間中の全死因死亡及び心血管症状に関連する入院」に対して記述統計量を用いて結果を要約した。6MWTでの歩行距離のベースラインから12ヵ月時点までの変化量では平均値と95%CIを示した。また、全死因死亡では12ヵ月時点及び30ヵ月時点でのKaplan-Meier法による点推定値とその95%CIを示し、Kaplan-Meier曲線も作成した。心血管症状に関連する入院の累積頻度は、共変量を含まないが各患者の試験期間の対数に等しいオフセット項をモデルに含めた負の二項回帰分析を用いて推定した。また、30ヵ月時点の1年あたりの心血管症状に関連する入院頻度を95%CIとともに示した。
- Part Aでの成功基準は、6MWTのベースラインから12ヵ月時点までの変化量の95%CIの下限が-60mを上回ることとした。
- Part Bでの成功基準は、全死因死亡のみに基づき、30ヵ月時点での推定生存率がATTRibute-CM試験のプラセボ群を上回ることとした。
- 6MWT及びKCCQ-OSのベースラインからの変化量は、ベースライン値及び来院で調整したMMRMモデルを用いて解析した。

患者背景

ビヨントラ群において、平均年齢は76.5歳、男性が88.0%、ATTRwt-CMは92.0%であった。NT-proBNPの平均値は2,562.0pg/mL、NYHA心機能分類はⅠが0%、Ⅱが96.0%、Ⅲが4.0%であった。

			ビヨントラ群 25例
年齢（歳）	平均年齢（SD）		76.5（6.31）
範囲			58～88
男性	例（%）		22（88.0）
ATTRwt-CM	例（%）		23（92.0）
NT-proBNP（pg/mL）	平均値（SD）		2,562.0（1,781.21）
eGFR<45mL/min/1.73m^2	例（%）		0
TnI ≦0.05（ng/mL）	平均値（SD）		9（36.0）
血清TTR（mg/dL）	平均値（SD）		22.68（5.143）
NYHA心機能分類	例（%）	Ⅰ	0
		Ⅱ	24（96.0）
		Ⅲ	1（4.0）
KCCQ-OS	平均値（SD）		75.63（21.735）
6MWTの歩行距離（m）	平均値（SD）		399.74（70.434）
心房細動の既往歴	例（%）		11（44.0）
遺伝子型の内訳	例（%）	V30M	1（4.0）
		D38A	1（4.0）

FAS（Full Analysis Set）

有効性

part A+B

● 30ヵ月時点の全死因死亡［主要評価項目］

本試験では死亡が認められなかった。

※30ヵ月時点の生存割合の推定値は100%であり、ATTRibute-CM試験における30ヵ月時点のプラセボ群での生存割合（約74%）を上回っているため、治験実施計画書で規定したPart Bの成功基準を満たした。

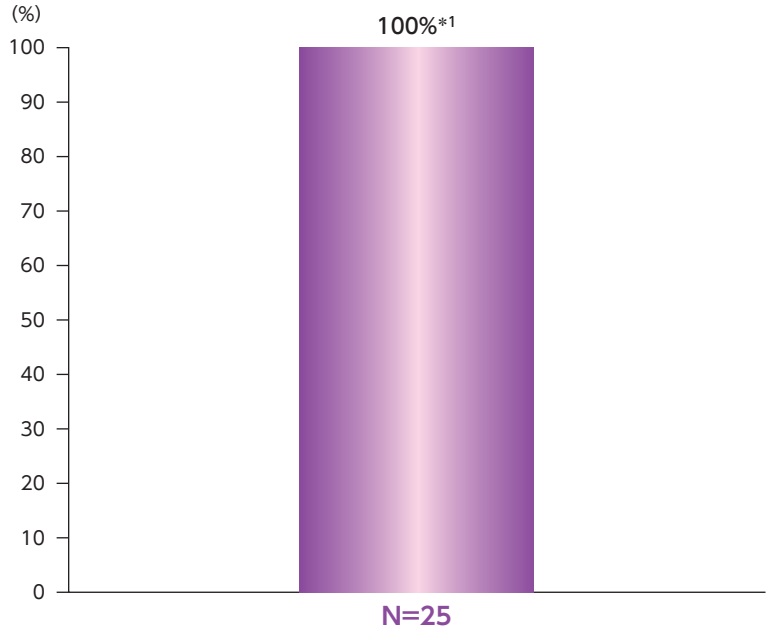


図 30ヵ月時点の生存割合の推定値（FAS）

観察期間終了時点で生存：24例（96.0%）
同意撤回による打ち切り：1例（4.0%）

割合（%）はFASに基づく。心臓移植又はCMADの使用の中間事象は死亡として扱った。

*1：同意撤回した患者が30ヵ月まで生存していると仮定した場合のKaplan-Meier推定値の95%CI：0.863～1.000、同意撤回した患者が30ヵ月までに死亡していると仮定した場合のKaplan-Meier推定値の95%CI：0.796～0.999

part A+B

30ヵ月時点の心血管症状に関連する入院［主要評価項目］

心血管症状に関連する入院イベントは25例中5例（8件）に認められ、その頻度は0.1329回/年であった。

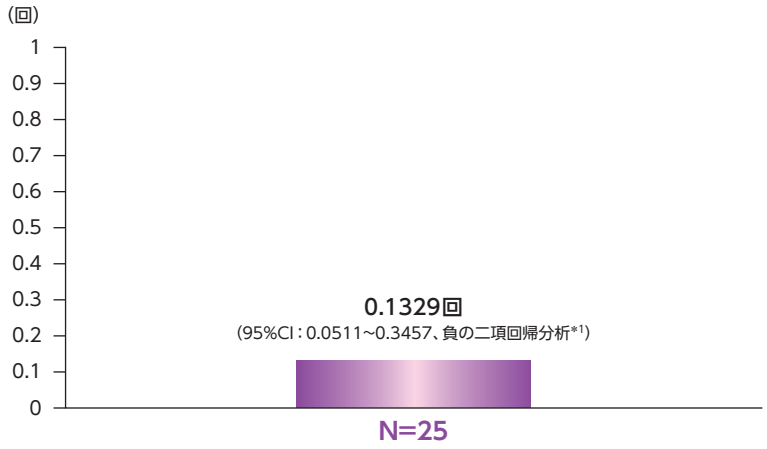


図 1年あたりの心血管症状に関連する入院の頻度

心血管症状に関連する入院イベントには心血管症状に関連する入院及び臨床的に注目すべき事象が含まれた。心臓移植又はCMADの使用の中間事象は死亡として扱われ、これらの中間事象発生時点で、心血管症状に関連する入院の観察期間は完了し、これらの中間事象発生後の心血管症状に関連する入院は評価打ち切りとした。
臨床イベント判定委員会によって臨床的に注目すべき事象と判定されたイベントはなかった。

*1：共変量を含まないが各患者の試験期間の対数に等しいオフセット項をモデルに含めた。

part A+B

6MWTのベースラインから12、18、24及び30ヵ月時点までの変化量［主要評価項目、副次評価項目］

・6MWTのベースラインから12ヵ月時点までの変化量の最小二乗（LS）平均は-3.86m（95%CI：-22.85～15.13）であり、95%CIの下限が-60mを上回っているため、Part Aでの成功基準を満たした。［主要評価項目］
・6MWTのベースラインから30ヵ月時点までの変化量のLS平均は-36.20mであった。［副次評価項目］

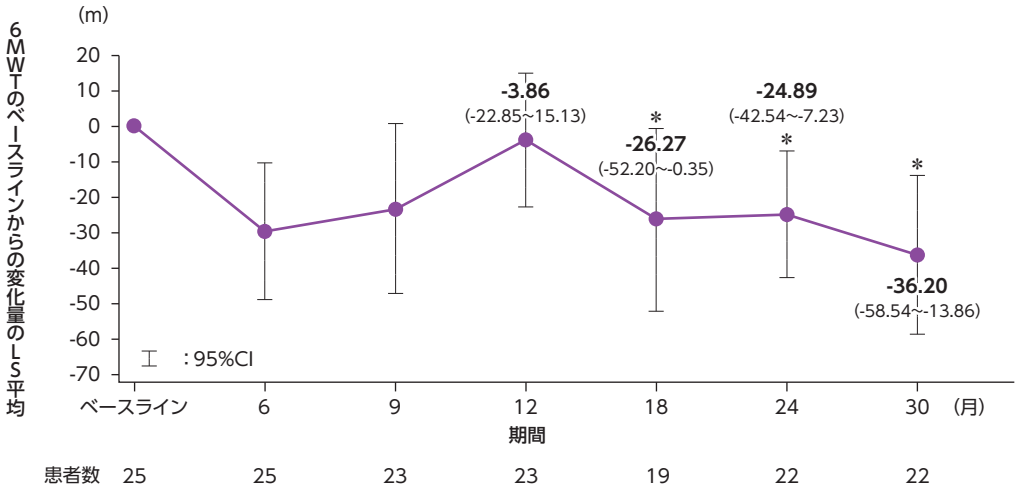


図 6MWTのベースラインから30ヵ月時点までの変化量（FAS）

*：副次評価項目
※ベースライン値及び来院で調整したMMRMモデルを用いて解析した。() は95%CIを示す。

part A+B

● KCCQ-OSのベースラインから18、24及び30ヵ月時点までの変化量［副次評価項目］

KCCQ-OSのベースラインから30ヵ月時点までの変化量の最小二乗平均は-6.97ポイントであった。

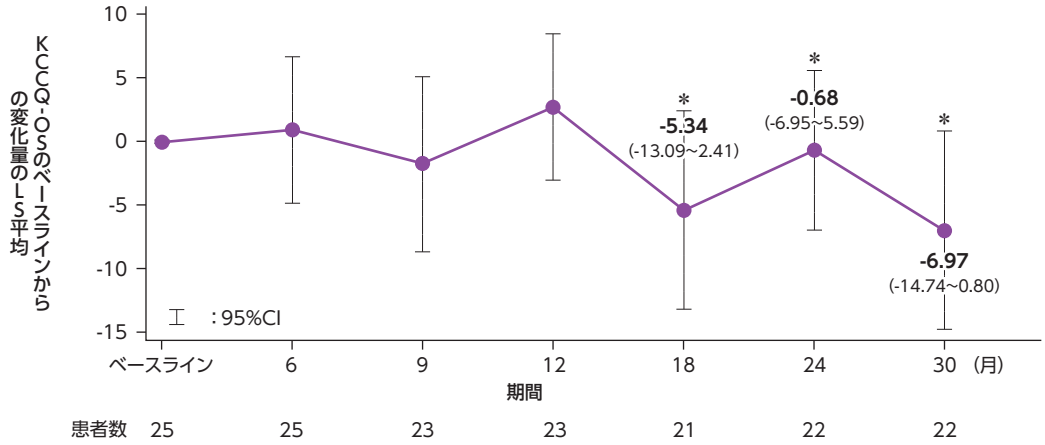


図 KCCQ-OSのベースラインから30ヵ月時点までの変化量（FAS）

＊：副次評価項目
※ベースライン値及び来院で調整したMMRMモデルを用いて解析した。() は95%CIを示す。

part A+B

● 血清TTRレベルのベースラインから30ヵ月時点までの変化量［副次評価項目］

血清TTRレベルのベースラインからの変化量のLS平均は、14日時点で9.73mg/dL、30ヵ月時点で9.36mg/dLであった。

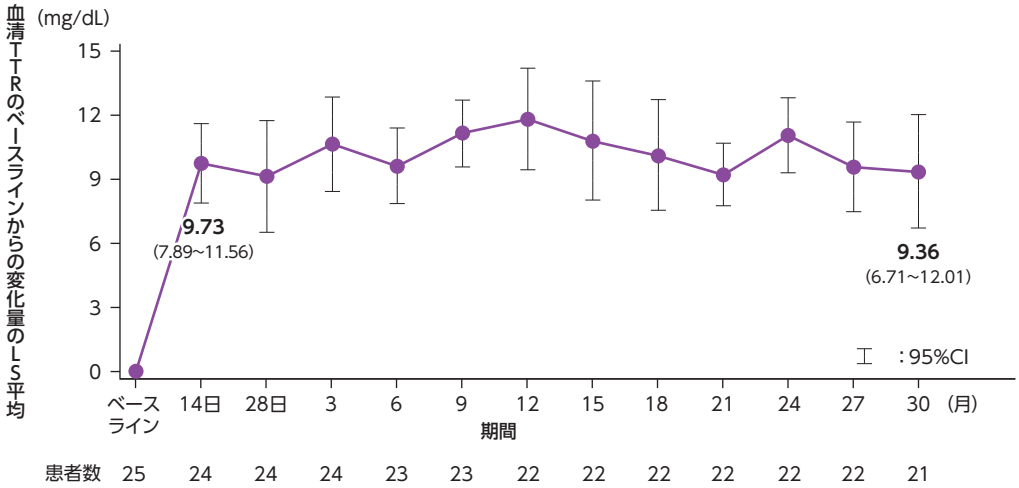


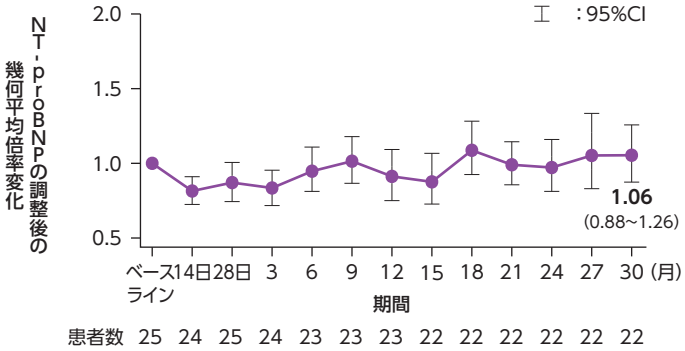
図 血清TTRのベースラインから30ヵ月時点までの変化量（FAS）

※ベースライン値及び来院で調整したMMRMモデルを用いて解析した。() は95%CIを示す。

part A+B

● NT-proBNPのベースラインから30ヵ月時点までの変化量［探索的評価項目］

NT-proBNPのベースラインから30ヵ月時点までの幾何平均倍率変化は1.06であった。また、30ヵ月時点のベースラインからの平均変化量は53.2pg/mLであった。



		ベースライン n=25	30ヵ月時点 n=22
実測値 (pg/mL)	平均値 (SD)	2562.0 (1781.21)	2434.5 (1798.07)
平均変化量 (pg/mL)	平均値 (SD)	53.2 (848.62)	

図 NT-proBNPのベースラインから30ヵ月時点までの経時的な変化量（FAS）

※ベースライン値及び来院で調整したMMRMモデルを用いて解析した。（　）は95%CIを示す。

安全性

主な有害事象は便秘、上咽頭炎、発熱、背部痛等であった。重篤な有害事象は48%に認められたが、全例で治験薬との関連性が否定された。治験薬の投与中止に至った有害事象は8%に認められた。本試験では死亡例は認められなかった。

表 有害事象の発現状況の概要（安全性解析対象集団）

	ビヨントラ群 N=25 n（%）
治験薬との関連性が否定できない有害事象*1	3（12.0）
重篤な有害事象*2	12（48.0）
治験薬との関連性が否定できない重篤な有害事象	0
治験薬の投与中止に至った有害事象*3	2（8.0）
死亡に至った有害事象	0

有害事象の重症度は米国国立がん研究所のCTCAE version5.0を用いてGrade分類した。

*1：腎機能障害 2例、便秘、薬疹　各1例

*2：大腸ポリープ 2例、心房細動、完全房室ブロック、心不快感、心不全、慢性心不全、洞停止、洞結節機能不全、出血性腸憩室、鼡径ヘルニア、穿孔性虫垂炎、細菌性前立腺炎、肺炎球菌性肺炎、血中クレアチンホスホキナーゼMB増加、脱水、軟部組織腫瘤、膀胱癌、前立腺癌、医療機器位置異常、間質性肺疾患 各1例

*3：腎機能障害、薬疹 各1例

表 基本語の発現割合10%以上の有害事象（安全性解析対象集団）

器官別大分類 基本語	ビヨントラ群 N=25 n（%）
有害事象発現患者数	25（100）
心臓障害	10（40.0）
心不全	3（12.0）
胃腸障害	14（56.0）
便秘	7（28.0）
嘔吐	3（12.0）
一般・全身障害及び投与部位の状態	8（32.0）
発熱	5（20.0）
感染症及び寄生虫症	13（52.0）
COVID-19	4（16.0）
上咽頭炎	6（24.0）
筋骨格系及び結合組織障害	9（36.0）
関節痛	3（12.0）
背部痛	5（20.0）
腎及び尿路障害	6（24.0）
血尿	4（16.0）
腎機能障害	4（16.0）
皮膚及び皮下組織障害	7（28.0）
発疹	3（12.0）

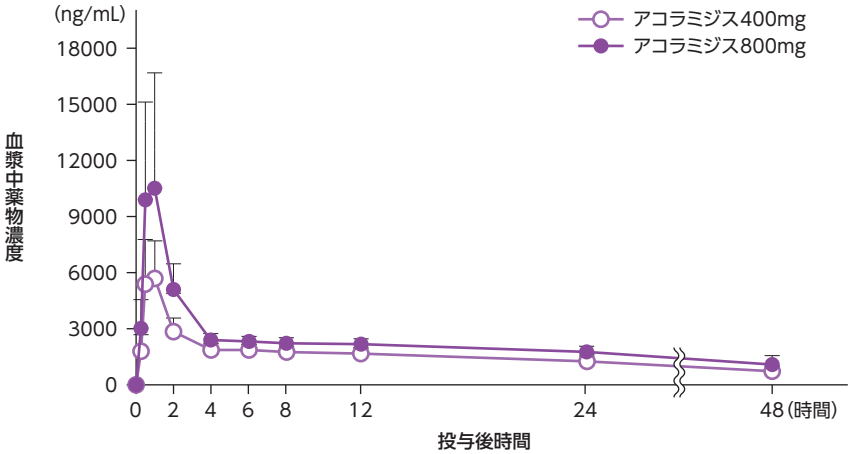
有害事象名はMedDRA/J version 26.1 を用いて表示した。

V 薬物動態

1. 血中濃度[24)]

● 単回投与

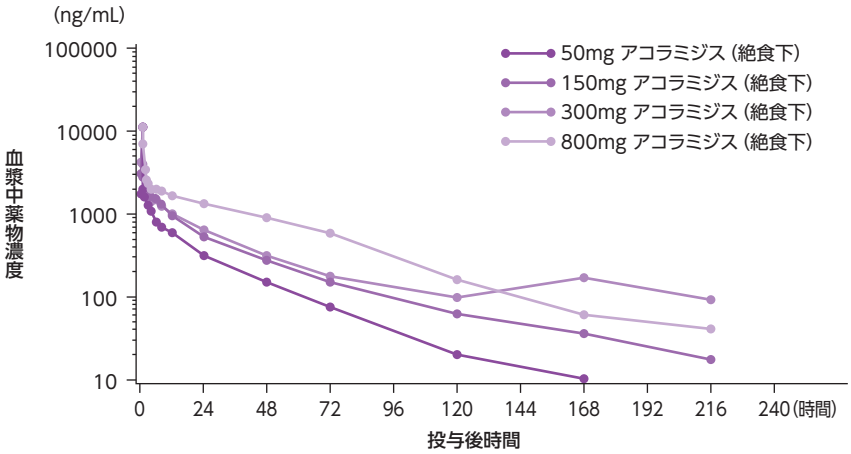
①健康成人9例にアコラミジス400mg及び800mgを絶食下で単回経口投与したときのアコラミジスの血漿中濃度推移及び薬物動態パラメータは以下のとおりであった（日本人データ、AG10-004試験）。



投与量	Cmax (ng/mL)	Tmax[a)] (h)	AUC0-inf (ng・h/mL)	T1/2 (h)
400mg	6,621 (2,342.7)	1.0 [0.5, 1.0]	106,992 (33,400.1)	34 (12.5)
800mg	11,699 (5,766.9)	1.0 [0.5, 2.0]	177,305 (83,313.2)	44 (27.8)

9例の算術平均値（標準偏差）
a) 9例の中央値［範囲］

②健康成人6例にアコラミジス50mg、150mg、300mg、800mgを絶食下で単回経口投与したときのアコラミジスの血漿中濃度推移は以下のとおりであった（外国人データ、AG10-001試験）。



6.用法及び用量
通常、成人にはアコラミジス塩酸塩として1回800mgを1日2回経口投与する。

③健康成人6例にアコラミジス1,200mg、1,600mg、2,000mgを絶食下で単回経口投与したときのアコラミジスの血漿中薬物動態パラメータは以下のとおりであった（外国人データ、AG10-005試験）。

投与量	C_{max} (ng/mL)	T_{max} (h)	$AUC_{0\text{-}inf}$ (ng・h/mL)	$T_{1/2}$ (h)
1,200mg	8,880（48.1）	1.00（0.501,1.04）	112,000（23.2）	19.6±3.05
1,600mg	16,800（23.0）	1.00（1.00,2.03）	176,000（42.0）	26.5±9.74
2,000mg	15,100（89.5）	1.01（0.999,2.01）	166,000（40.8）	22.0±8.07

● 反復投与

健康成人6例にアコラミジス100mg、300mg及び800mgを12日間反復経口投与したときの12日目における血漿中アコラミジスの薬物動態パラメータは以下のとおりであった（外国人データ、AG10-001試験）。

投与量	C_{max} (ng/mL)	T_{max} (h)	$AUC_{0\text{-}inf}$ (ng・h/mL)	$T_{1/2}$ (h)
100mg	3,540（18.8）	0.5（0.5,1.0）	85,300（32.0）	23.5±2.6
300mg	6,870（56.8）	0.5（0.5,1.0）	126,000（28.4）	29.8±5.7
800mg	12,400（54.3）	1.0（0.5,1.0）	246,000（36.6）	28.8±5.8

2. 吸収

● 食事の影響（外国人データ）

健康成人17例に本剤800mgを空腹時又は高脂肪食摂取後に単回経口投与したとき、食事によりアコラミジスのC_{max}は約22%低下したが、$AUC_{0\text{-}inf}$は食事の影響を受けなかった[25]（外国人データ）。

● 絶対的バイオアベイラビリティ（マウス、ラット、イヌ及びサル）

ヒトでは、アコラミジスを経口投与したときの絶対的バイオアベイラビリティ（BA）を評価していない。マウス、ラット、イヌ及びサルに経口投与したときの絶対的BA は、それぞれ30.5%、59.7%、39.5%及び49.4%であった[26]。

6.用法及び用量
通常、成人にはアコラミジス塩酸塩として1回800mgを1日2回経口投与する。

3. 分布

● 血液—胎盤関門通過性[26)]

胎盤・胎児移行性試験は実施していない。ラットを用いた出生前及び出生後の発生並びに母体の機能に関する試験において本薬に関連した変化として胚吸収及び分娩異常が認められている。母動物毒性（体重及び摂餌量の減少）の影響も考えられるが、本薬が胎盤を通過し、胎児に移行している可能性は否定できない。

● 乳汁への移行性[26)]

乳汁排泄試験は実施していない。ラットを用いた出生前及び出生後の発生並びに母体の機能に関する試験において本薬に関連した出生児（F1）の体重低値が認められている。母動物毒性（体重及び摂餌量の減少）の影響も考えられるが、本薬が乳汁中へ移行している可能性は否定できない。

● 血漿タンパク結合率（*in vitro*）[26)]

アコラミジスのヒト血漿タンパク結合率は10μMで96.5%、50μMで96.3%であった。

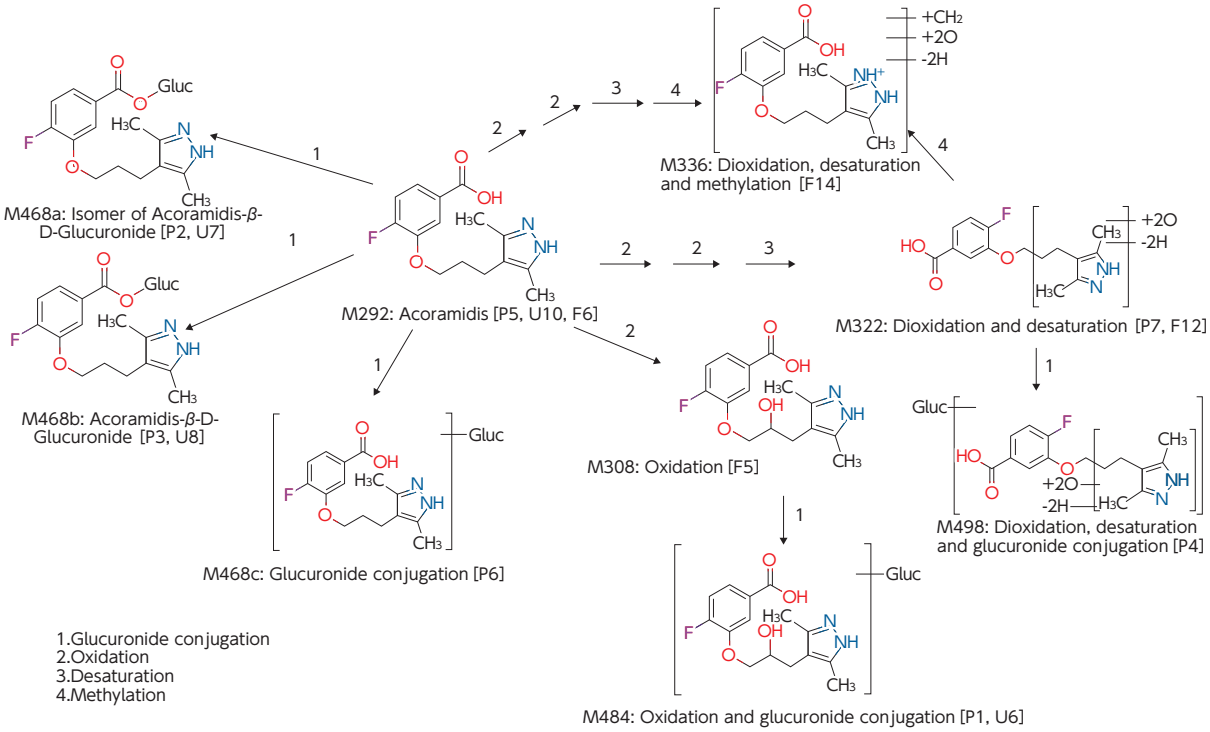
● 分布容積（外国人データ）

母集団PK解析により推定された中央コンパートメントの見かけの分布容積（Vc/F）は5.52L（95%CI：4.79~7.86）であった[27)]。

4. 代謝

● 代謝部位及び代謝経路（外国人データ）[27)]

アコラミジスは主にグルクロン酸抱合を受け、アコラミジス-AG（アコラミジス-β-D-グルクロニド）が主な代謝物であり、TRA/LC-MS/MSによる分析では、血漿中アコラミジス-AGのAUCは血漿中TRAのAUCの7.6%を占めた。血漿中の他の代謝物は、いずれも血漿中TRAの6%未満であった。アコラミジスのヒトにおける推定代謝経路を下図に示す。



N.B. Pathways are proposed based on general knowledge of metabolism and do not imply definitive pathways.

図 ヒトにおけるアコラミジスの推定代謝経路

● 代謝に関与する酵素（CYP等）の分子種、寄与率（*in vitro*）[26,27]

アコラミジスはCYP でほとんど代謝されず、複数のUGT分子種でグルクロン酸抱合体に代謝された。

5. 排泄

● 排泄（外国人データ）[28]

健康成人6例にアコラミジスの^{14}C標識体800mgを単回経口投与したとき、投与後216時間までの糞中及び尿中に投与量のそれぞれ約34%及び約68%が排泄された。未変化体の尿中排泄率は投与量の7.9%であった。

● クリアランス（外国人データを含む）[27]

母集団PK解析により推定された見かけの経口クリアランス（CL/F）は2.60L/h（95%CI: 2.53, 3.06）であった。

6. 特定の背景を有する患者における薬物動態

● 腎機能障害のある患者[27]

健康成人及びATTR-CM患者330例（日本人33例を含む）を対象とした母集団薬物動態解析の結果、腎機能（クレアチニンクリアランス：25.9~190mL/min、eGFR：25.4~157mL/min/1.73m^2）はアコラミジスの見かけのクリアランスに影響を及ぼさなかった。

● 肝機能障害のある患者

肝機能障害がアコラミジスのPKに及ぼす影響を明らかにするための臨床試験は実施されていない。

● 高齢者[27]

健康成人及びATTR-CM患者330例（日本人33例を含む）を対象とした母集団薬物動態解析の結果、年齢（18~89歳）はアコラミジスの見かけのクリアランス及び分布容積に影響を及ぼさなかった。

● 小児

小児を対象にした臨床試験は実施していない。

7. 薬物相互作用

(1) 本剤が他剤に及ぼす影響[24,27)]

・*in vitro*試験

アコラミジスはCYP2C8及びCYP2C9に対する阻害作用を示し、K_I値はそれぞれ39μmol/L及び210μmol/L、k_{inact}値はそれぞれ0.033min^{-1}及び0.049min^{-1}であった。アコラミジスはOATP1B1に対する阻害作用を示し、IC_{50}値は55.5μmol/Lであった。

・アデホビル

健康成人14例に本剤800mgを1日2回8日間反復経口投与し、本剤の投与7日目にアデホビル（OAT1基質）10mgを単回投与したとき、アデホビル単独投与時と比較して、アデホビルのC_{max}は8%減少、$AUC_{0\text{-}inf}$は19%増加した（外国人データ）。

・オセルタミビル

健康成人18例に本剤800mgを1日2回9日間反復経口投与し、本剤の投与7日目にオセルタミビル（OAT3基質）75mgを単回投与したとき、オセルタミビル単独投与時と比較して、オセルタミビルカルボン酸のC_{max}は7%減少、$AUC_{0\text{-}inf}$は4%増加した（外国人データ）。

(2) 本剤が他剤から受ける影響[27)]

アコラミジスはCYPでほとんど代謝されず、複数のUGT分子種でグルクロン酸抱合体に代謝されるため、代謝を介した臨床上問題となる薬物相互作用を受ける可能性は低いと考えられる。アコラミジスはOAT1の基質であるが、アコラミジスの尿中排泄率は低く、OAT1を介した臨床上問題となる薬物相互作用を受ける可能性は低いと考えられる。アコラミジスは乳癌耐性蛋白（BCRP）の基質であるが、BCRPに対する親和性は低く、BCRPを介した臨床上問題となる薬物相互作用を受ける可能性は低いと考えられる。

Ⅵ 薬効薬理

1. 作用機序

TTR四量体は加齢や遺伝子変異により不安定化することで単量体に解離し、その後ミスフォールディングが起こった結果、アミロイドが形成される。ビヨントラは解離に関与する2つのサイロキシン結合部位の両方に入り込み、TTR四量体を安定化することでアミロイド形成を抑制する（*in vitro*による結合率約100%*1）[16,17]。サイロキシン結合部位内では、外側における静電的相互作用による結合、中心部における水素結合を形成している。この中心部におけるビヨントラに固有の結合はT119M変異を模倣しており[29]、四量体をより緊密*2に結びつけている。

*1：*in vitro*（FPE法）*3におけるアコラミジスのTTR結合率 平均103.42%
*2：生理状態の野生型TTR四量体と比較
*3：12種の固有のTTR変異を含む54例の被験者血清TTRに対し、アコラミジスの結合率をFPE法により検討した。

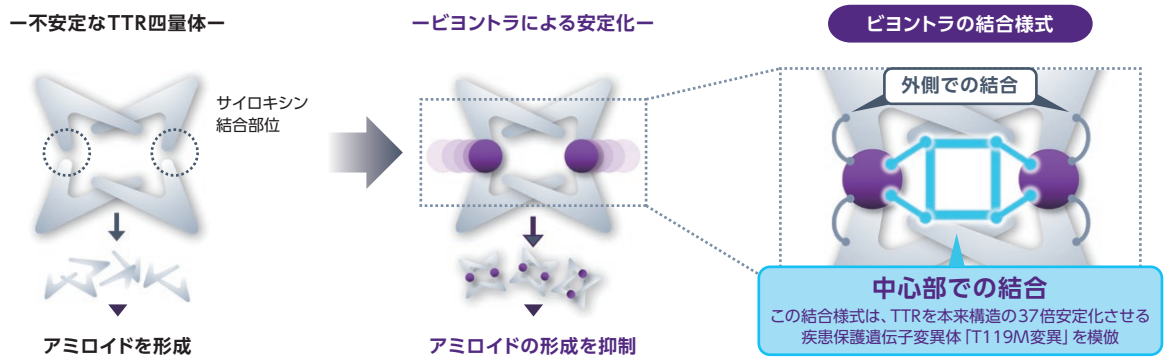


図 アミロイドの形成とビヨントラの作用機序

2. 非臨床試験：効力を裏付ける試験

29）社内資料：効力を裏付ける試験（承認時評価資料）

1）アコラミジスの薬理試験（*in vitro*）

1-1）精製TTRを用いた検討

● **蛍光偏光（FP）法**

FPプローブ2は、TTRのサイロキシン結合部位に高い親和性で結合する（K_{d1}=13 nM及びK_{d2}=100nM）。アコラミジス等のTTRリガンドは、FPプローブ2に競合しサイロキシン結合部位への結合を置換するため、TTRに対するアコラミジスの親和性は、TTRの結合部位からのFPプローブの置換により測定した。
FPプローブ2含有TTRアッセイ緩衝液（10mM リン酸塩、pH 7.0、100mM KCl、1mM EDTA）に、アコラミジス（0.006μM~12.5μM）を室温で添加し、FP 信号（λ_{ex}=485nm,λ_{em}=525nm）を測定した。その結果、アコラミジスはヒトTTR に高い親和性を示した（K_{app}=193nM；R^2=0.994）（3回測定による平均値）。

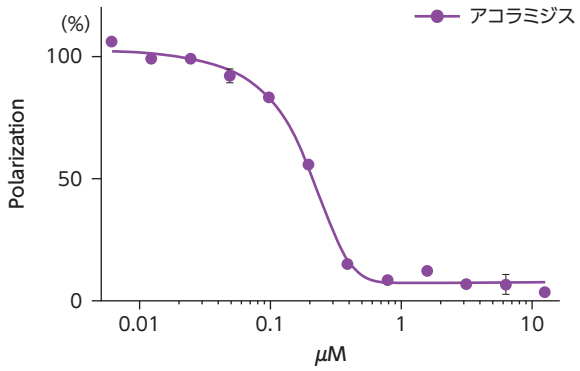


図 FP法によるTTR への結合親和性の検討

6時間のインキュベーション後、アコラミジスの濃度増加（6 nM~12.5μM）によるFPプローブ結合の用量応答的抑制。3つの独立した実験からの代表的な結果（平均±SD）を示す。

等温滴定熱量測定（ITC）

アコラミジスのTTR（TTRwt）への結合をITC法で評価した。アコラミジスのTTRへの結合を解析したところ、高い結合親和性が示され、アコラミジスが負の協同性をもってTTRと結合していることが確認された（K_{d1}=4.8nM及びK_{d2}=314nM）。

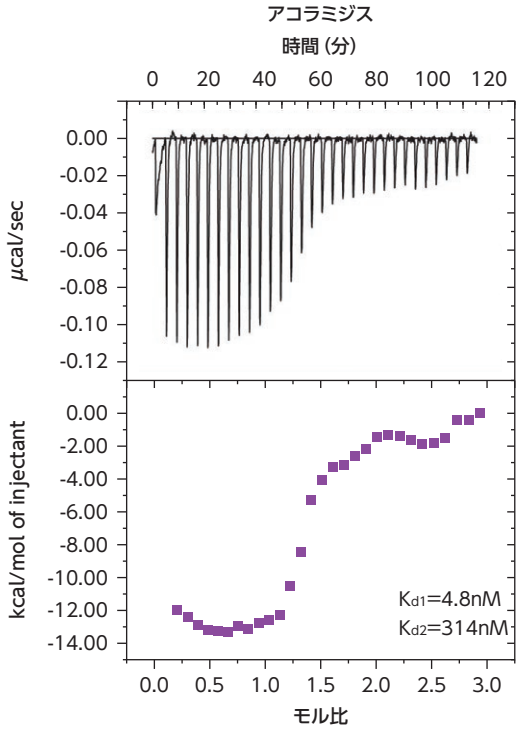


図 等温熱量測定法によるアコラミジスとTTRの結合エネルギー特性評価

TTRに対するアコラミジスの熱量滴定。TTRwt（2μM）とアコラミジス（25μM）の滴定による生データ（上）と積分熱（下）。

表面プラズモン共鳴

TTRとアコラミジスの複合体形成の速度論的解析を表面プラズモン共鳴法により実施した。その結果、種々の濃度のアコラミジスの添加により屈折率の増加がみられ、増加率はアコラミジスの結合量に比例した。定常状態に達した後、アコラミジスを含まない移動相でシステムを洗浄したときの屈折率の減衰から解離速度定数を求めた。ラングミュア吸収等温式を用いたデータ解析の結果、TTR-アコラミジス複合体の解離定数が得られた。

アコラミジスのTTRへの結合の平衡解離定数（K_d）の算出には各種速度論的パラメータを使用した。その結果、アコラミジスはTTRに速やかに結合し、緩やかに遊離されたことから、アコラミジスのTTRへの高親和性が裏付けられた。一般に、二分子反応速度の上限は拡散によって設定され、およそ$10^7 M^{-1}s^{-1}$と報告されているが、TTR-アコラミジスの会合速度定数はそれに近似していた。治療条件下でのTTRの血中濃度（5μM）は解離定数（16nM）を2対数桁上回っていることから、体内での反応は定常状態にあり、全てのTTRはアコラミジスによって飽和しているものと推測される。アコラミジスの解離速度定数は小さいことから、アコラミジス-TTR四量体複合体の持続性は高く、効果がより長く持続する可能性がある。

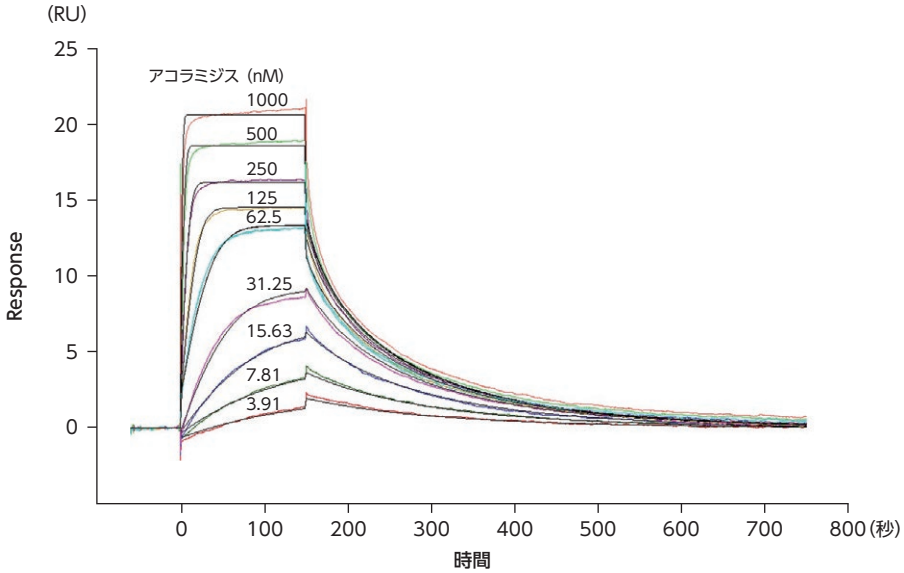


図 アコラミジスと精製ヒトTTR複合体形成時の結合速度論的表面プラズモン共鳴解析

マイクロスケール熱泳動

表面プラズモン共鳴法の代替として、マイクロスケール熱泳動法は分子間の親和性を解析できる熱力学的な方法である。遊離TTR及びTTR-アコラミジス複合体の時間経過に伴う熱泳動曲線を下記に示す。滑らかな曲線は、溶解度の問題によるアーチファクトがないことを示している。アコラミジスの濃度ごとの蛍光振幅の違いは、結果として生じるTTR-アコラミジス複合体の立体構造の違いを示唆している。マイクロスケール熱泳動法の結果はITC及び表面プラズモン共鳴法の結果と同様であり、アコラミジスはTTRへの結合親和性が高いことが示された。

表 精製ヒトTTRに対するアコラミジスの結合親和性

	平均値±SD アコラミジス
解離定数（K_d）	26±7nM
反復回数	4

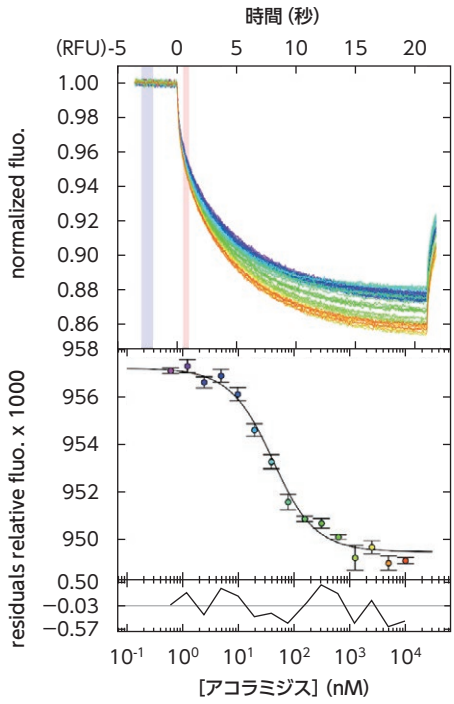


図 標識TTRとアコラミジス複合体形成時のマイクロスケール熱泳動

アコラミジスとTTRの相互作用のMSTデータと解析された結合曲線。上のパネルは、ベースラインと解析ウィンドウにそれぞれ青と赤の網掛けをした熱泳動時間トレースである。下のパネルは、アコラミジスの各濃度に対する計算応答と、適合した結合モデルを示している。データトレースとポイントは、下のパネルのX軸に対応するアコラミジス濃度によって色分けされている。

1-2）血漿又は血清サンプル中TTRを用いた検討

● 蛍光プローブ排除アッセイ

TTRに結合しアミノ酸残基15番目のリジン（Lys15）を共有結合的に修飾するフルオレセイン化リガンドを用いた蛍光プローブ排除（FPE）アッセイを実施した。アコラミジス存在下でのTTR四量体に結合する共有結合プローブの蛍光強度は、血清TTRに対するアコラミジスの結合親和性及び選択性の指標となる（すなわち、プローブの蛍光強度が低いほど、TTRに対する結合力が強い）。アコラミジスの対照にはDMSO（ジメチルスルホキシド）を用いた。
その結果、アコラミジスは用量反応的にヒト血清TTRwtに結合した。

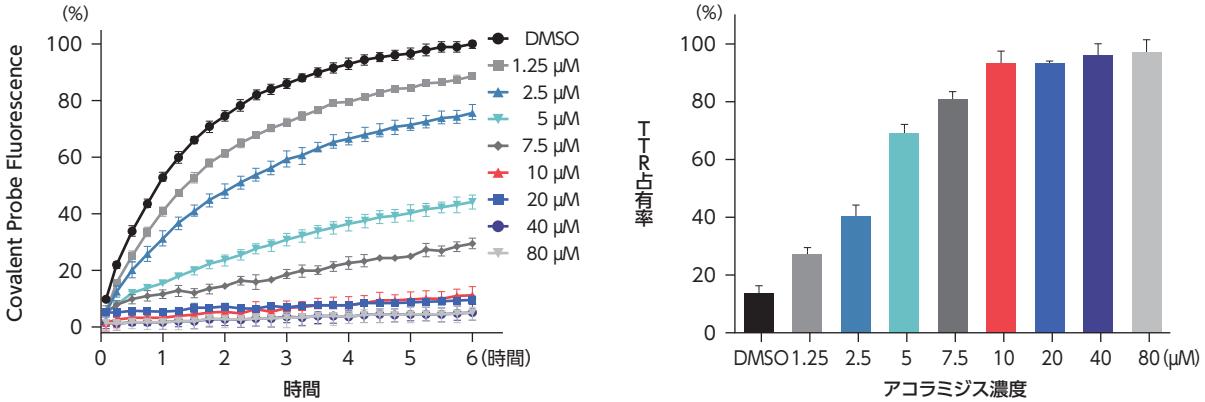
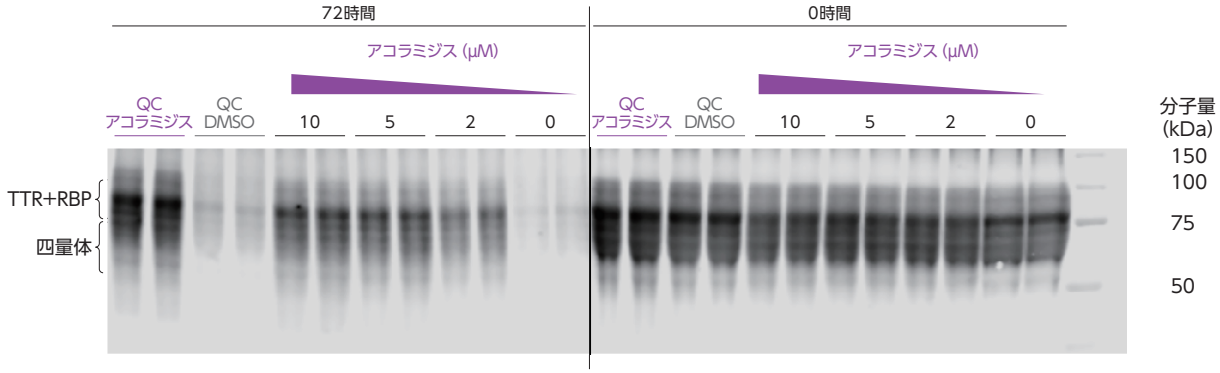


図 蛍光プローブ排除アッセイによるヒト血清TTRへの結合及び安定化作用の用量反応性の評価

(A) 共有結合プローブのTTRの修飾による蛍光変化を、プローブ単独（対照DMSO、丸）又はアコラミジス濃度増加（記号・色別）存在下でモニターした。(B) 共有結合プローブ存在下でのアコラミジスの濃度増加によるヒト血清TTRの占有率を、プローブ単独と比較して3時間のインキュベーション後に測定した。各バーは3反復の平均（SD）を示す。

● ウェスタンブロット（WB法、イムノブロット）

血漿サンプルを用いたWB法により、TTR四量体単独及びレチノール結合タンパク（RBP）との複合体の定量を行った。アコラミジスは酸解離されたTTRwtを用量依存的に安定化させた。



RBPが結合したTTRwtのアコラミジスによる安定化は、酸を介した変性でt = 0とt = 72時間を比較した。

図 血漿中の野生型TTRの酸解離に対するアコラミジスの用量に応じた安定化作用

1-3）変異型TTRを用いた*in vitro*安定化試験

変異型TTR被験者由来血清サンプルのサイロキシン結合部位への結合について、アコラミジス（承認された用量で報告されているトラフ濃度10μM）添加1時間後のFPE%で示される標的占有率を指標に検討した。なお、対照薬としてタファミジスを用い、承認された最大用量で報告されている最高血中濃度（26μM）及びトラフ濃度（16μM）を使用した。その結果、アコラミジスは標的に結合し、12個の固有のTTR変異を含む54個の被験者血清サンプル全体での標的結合率は103.42±12.51%（平均値±標準偏差［SD］であった。また、26μM、16μMタファミジスはそれぞれ、86.68±12.83%、71.26±13.58%（平均±SD）であった。

表 各種TTR変異型に対するアコラミジス及びタファミジスの標的結合率（FPEアッセイ1時間）

変異型	平均標的結合率（SD, n）[a]		
	アコラミジス 10μM	タファミジス 26μM	タファミジス 16μM
G6S	99.81（1.55,2）	80.02（5.99,2）	61.96（6.12,2）
A25S	109.51	ND	ND
V30M	100.34	83.15	66.32
A36D	110.27	ND	ND
E42D	100.05	80.99	55.28
S50R	99.11	80.27	60.34
T60A	100.12（1.77, 4）	82.32（6.05, 4）	68.10（8.92, 4）
I68L	99.18（3.16, 7）	79.40（5.28, 5）	63.95（6.73, 5）
E89Q	96.44	76.66	55.48
E92Q	98.46	75.41	66.97
V94L	90.13	66.46	64.22
V122I	105.63（15.31, 33）	90.96（13.97, 29）	76.54（14.83, 24）
変異型 平均	103.42（12.51, 54）	86.68（12.83, 46）	71.26（13.58, 41）
WT（プール血清）[b]	99.37（1.77）	64.69（5.52）	48.61（6.43）

a 参加者サンプルが1つだけの結果については、SD及びnは示していない。
b すべてのWTの結果は、各条件につき6反復の同一ロットのプール血清から得られたものであり、SDは報告されているが、nは示されていない。

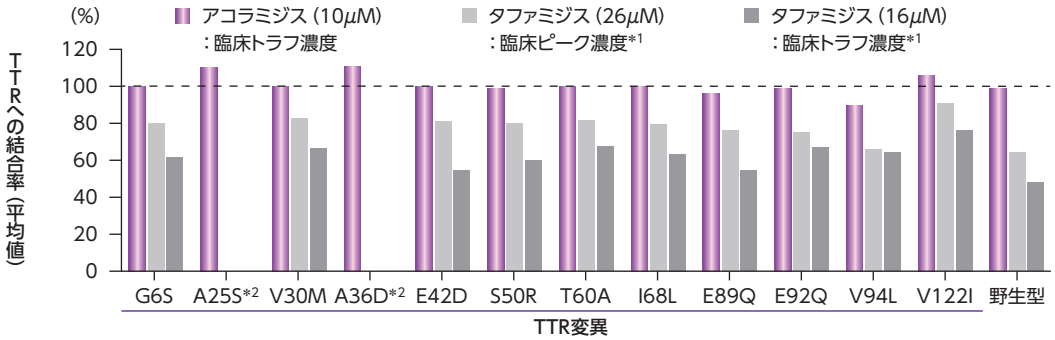


図 血清TTRに対する結合率

*1：タファミジスメグルミンを1日80mg経口投与した時の血中ピーク/トラフ濃度
*2：タファミジス（26μM）及びタファミジス（16μM）は該当データなし

対象・方法：ATTRibute-CM試験に登録された患者から、12種類のTTR変異型を含む54例の血清サンプルを採取した。FPE法により、アコラミジス、タファミジスの血清TTRに対する結合率を2回測定した。

酸解離誘発のTTR不安定化の検討では、アコラミジスの安定化率（平均値±SD）は、その治療目標トラフ濃度の10μMにおいて、野生型及び18種の遺伝子変異型TTRに対して94.39±13.87%であった。タファミジスの安定化率（平均値±SD）は、最高血中濃度（26μM）、及びトラフ濃度（16μM）それぞれにおいて49.10±13.89%、36.34±12.88%であった。また、一般的な心筋症のV122I変異型に対する安定化率は、アコラミジスはタファミジス（26μM）の約2倍であった。

表 変異型TTR四量体に対するアコラミジス及びタファミジスの安定化作用（酸解離誘発不安定化）

変異型	WB法における平均安定化率（SD,n）[a]			
	DMSO	アコラミジス10μM	タファミジス16μM	タファミジス26μM
G6S	28.27（0.13, 2）	95.93（10.67, 2）	39.16（4.59, 2）	49.35（4.37, 2）
A25S	20.88	115.43	46.47	68.06
V30M	26.31（7.98, 2）	103.28（30.47, 2）	37.47	66.51
A36D	50.54	104.20	66.29	79.70
E42D	24.14	109.63	46.08	63.57
S50R	12.37	66.84	21.38	30.51
T60A	22.93（5.46, 4）	106.40（21.25, 4）	33.44（1.60, 3）	49.64（8.33, 3）
I68L	21.38（7.61, 7）	98.53（9.39, 7）	39.34（8.59, 7）	51.60（8.00, 7）
E89Q	26.96	82.23	32.16	45.26
E92Q	25.89	107.21	38.49	62.76
V94L	25.96	92.79	64.19	67.37
V122I	24.86（12.60, 36）	89.91（11.93, 36）	33.93（13.39, 33）	45.73（14.13, 33）
A97S	19.69	95.87	27.05[c]	48.94[d]
D38A	11.92	103.03	ND	ND
F64L	6.02	105.76	ND	ND
L58H	10.46	107.54	ND	ND
P24S	11.44	113.17	ND	ND
Y114C	1.95	86.57	ND	ND
WT（プール血清）[b]	21.75（1.93, 7）	108.42（13.98, 7）	38.15（3.88, 7）[c]	74.98（4.38, 7）[e]

a SDとnは1サンプルしかない変異体については報告されていない。
b すべてのWTの結果は同一ロットのプール血漿から得られたもので、各条件につき7反復。
c 使用したタファミジスの濃度：10μM。
d 使用したタファミジスの濃度：40μM。
e 使用したタファミジスの濃度：50μM。

1-4）結晶構造

TTR四量体の安定化を目標とするアコラミジスの構造設計は、疾患抑制性変異タンパク質であるT119M TTRに由来する。TTRwtとTTRv T119Mの構造を比較した結果、T119Mは、Met119残基とTyr114、Ser117とSer117' 間でそれぞれ新規水素結合を形成する幾何学的構造を有していることが明らかになった。TTRv T119Mにおけるこれらの新規水素結合は、野生型と比較して四量体の安定化に繋がるとされている。

ヒトアポTTRwtの1.60Å分解能での結晶構造を用いて、ヒトTTRwtとアコラミジスの複合体モデルを作製した。ドッキングのための受容体構造はカリフォルニア大学サンフランシスコ校（UCSF）Chimeraを用いたモデリングにより求めた。モデル化されたTTRwt-アコラミジス構造は、TTRv T119M結晶構造と比較して、Ser117側鎖の相互作用ネットワークが類似しており、鎖間Ser117酸素距離はそれぞれ5.0-5.1Åと4.6-5.0Åであった。
TTRwtとアコラミジスの複合体モデルは、デオキシアコラミジスと複合体化したTTRwtの結晶構造と一致している。デオキシアコラミジスの化学構造は、ベンジル環にカルボン酸基がない以外はアコラミジスと同一である。ベンジル環はサイロキシン結合ポケットの外側に位置し、Ser117とは相互作用を示さない。本構造では、鎖間Ser117酸素距離は4.2-4.9Åであり、T119M構造で観察された距離と一致している。
以上の結果は、TTRv T119Mによって引き起こされる構造変化によりTTR四量体の熱力学的及び動力学的安定性が増大することを示しており、V30M/T119M複合ヘテロ接合体とT119Mヘテロ接合体の罹患リスクの低下を説明できる可能性も考えられる。TTRwtとアコラミジスの複合体モデル及びTTRwtとデオキシアコラミジスの複合体の結晶構造は、アコラミジスの結合によって引き起こされる立体構造変化はTTRwtにも適用可能であることを裏付けている。

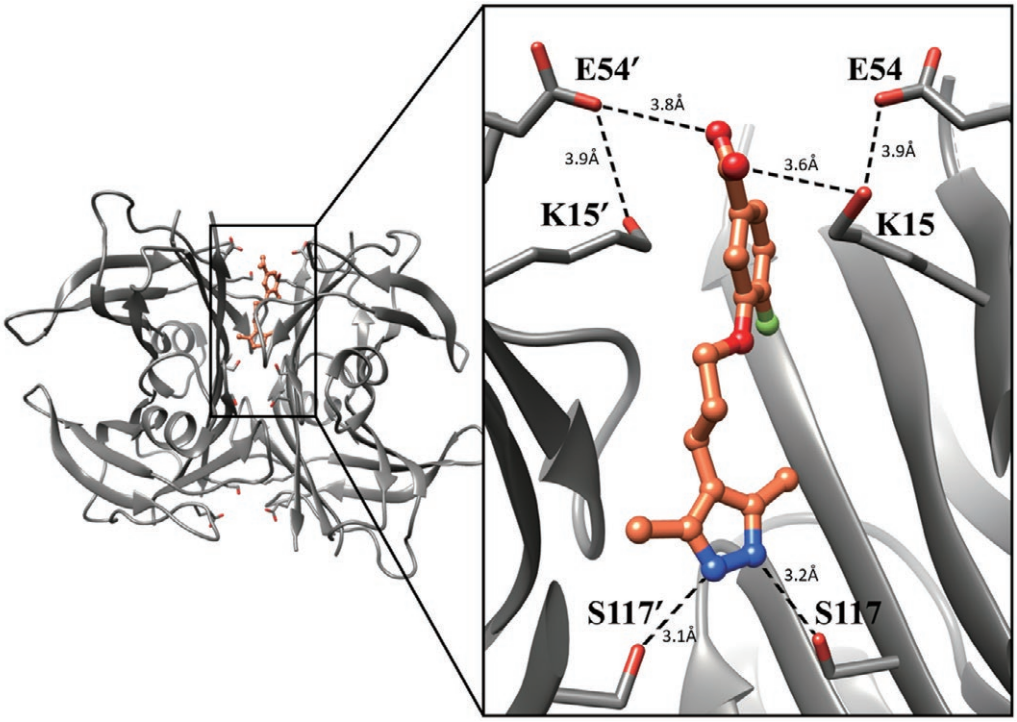


図 アコラミジスの野生型TTR結合モデル

TTRwtに結合したアコラミジスの構造と、2つある同一のサイロキシン結合部位のうち1つをクローズアップした図。TTR四量体はリボン表現で示した。アコラミジスと相互作用するTTR側鎖は、酸素原子を赤、窒素原子を青、フッ素原子を緑に着色して棒で示した。関連する相互作用は破線で、結合距離はオングストローム（Å）で示す。E54：54番目のグルタミン酸、K15：15番目のリジン、S117：117番目のセリン

2) アコラミジスの薬理試験（*in vivo*）

2-1）イヌを用いたアコラミジスのPK/PD相関の検討

雌雄ビーグル犬（2~3歳齢）を用いてアコラミジスのPK/PD相関について検討した。なお、動物はナイーブでない、試験への使用経験のある個体を用い、雌雄各2例で3群、計12例を使用した。アコラミジスは5mg/kg 又は20mg/kgの用量で単回強制経口投与又はカプセル投与した。FPEアッセイによりTTR占有率を算出した。その結果、血漿中アコラミジス濃度とTTR占有率は下記の通りであった。

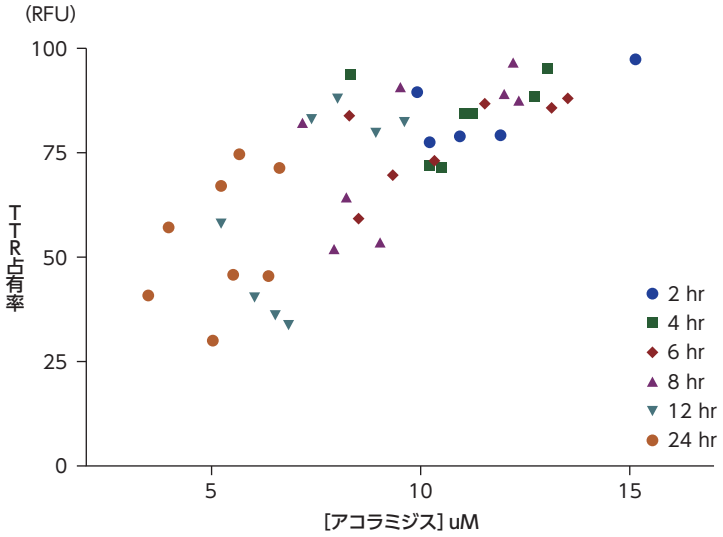


図 イヌへのアコラミジス投与後のTTR占有率と血漿中薬物濃度の相関

2-2）イヌの7日間反復投与毒性試験サンプルを用いたPK/PDの検討

雌雄ビーグル犬（5~6ヵ月齢）を用いた7日間反復経口投与毒性試験のサンプルを用いてアコラミジスのPK/PDについて検討した。なお、使用した動物は使用経験のないナイーブな個体である。本試験はアコラミジス3用量（50、100、及び200mg/kg）で実施された。血漿中アコラミジス濃度が定常状態にあるDay 7では、投与前のTTR占有率は50 mg/kg/日で41%、200 mg/kg/日で71%であったが、投与1時間後の最高血漿中濃度（C_{max}）付近では、全ての投与群で90%を越えるTTR占有率が得られた。

2-3）サルへの単回静脈内投与又は経口投与によるPK/PDの検討

成熟若齢又は成熟カニクイザル（体重：3.6~3.8 kg）を用いてアコラミジスのPK/PD相関について検討した。3例の雄性カニクイザルにアコラミジス1mg/kgを静脈内投与又は5mg/kgを経口投与した。静脈内投与と経口投与の間には2週間の休薬期間を設けた。投与前及び投与後約0.083（静脈内投与のみ）、0.25、0.5、1、2、4、8、12、24、48、72及び96時間後に採血し、血漿中アコラミジス濃度を測定した。その結果、経口投与したアコラミジスのサル血清TTRの占有率は下記の通りであった。

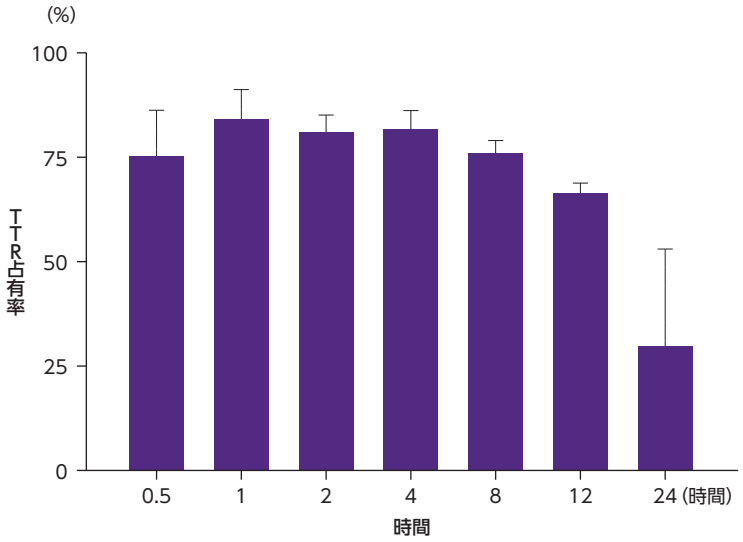


図 カニクイザルへの経口投与後の血清中のアコラミジスによるTTR占有率

アコラミジス5mg/kg経口投与後、3匹の雄性カニクイザルの血清中の3時間後のTTR占有率を示す棒グラフ。データは平均±SD。

Ⅶ 安全性薬理試験及び毒性試験

1. 安全性薬理試験[30)]

アコラミジスは、雄性ラットに1,000mg/kgまで投与しても、中枢神経系及び呼吸器系に影響を及ぼさなかった。イヌにアコラミジス600mg/kg を投与すると、投与後3時間以内に血圧が最大34%低下した。それに伴って心拍数は最大67%増加し、その結果、PR及びQT間隔は、各々15%及び18%短縮した。*In vitro*試験において、アコラミジスがhERGカリウム電流に影響を及ぼす可能性は低いことが示された。これらの成績は、健康成人に治療用量を超えるアコラミジス（1,780mg）を単回経口投与した際の心電図測定結果によっても裏付けられた。

表 安全性薬理試験の概要

	動物種/系統	性別 匹数/群	投与期間/ 投与経路	投与量*	試験結果
中枢神経系	Crl:CD (Sprague Dawley) ラット (7~8週齢)	雄 各8/群	単回/ 経口投与	0（溶媒）、 100、300、 1,000mg/kg	変化なし 無影響量（NOEL）： 1,000mg/kg
呼吸器系	Crl:CD (Sprague Dawley) ラット (約11週齢)	雄 各8/群	単回/ 経口投与	0（溶媒）、 100、300、 1,000mg/kg	変化なし NOEL： 1,000mg/kg
心血管系	ビーグル犬 (13~32ヵ月齢)	雄 各4/群	単回/ 経口投与	0（溶媒）、 50、200、 600mg/kg	600 mg/kg で投与後に脈圧が最大34%低下、心拍数の最大67%増加、それらに伴ったPR及びQT間隔の15%及び18%短縮 NOEL:200mg/kg
	hERG発現 HEK-293細胞	-	*In vitro*	3～100μM	100μMで12.9%阻害
	hERG発現 HEK-293細胞	-	*In vitro*	10、50μM	hERG電流阻害率 (平均値 ± 標準誤差) 10μM：3.2±2.8% (n= 4) 50μM：2.1±2.9% (n=3)

(1) その他の薬理試験

該当資料なし

2. 毒性試験[31)]

(1) 単回投与毒性試験

単回投与毒性試験は実施しなかった。GLP適用の反復投与毒性試験及び*in vivo*遺伝毒性試験における最高用量の初回投与時の一般状態では、ラット（1,000mg/kg/日、1日1回投与、8355824試験；2,000mg/kg/日、1日1回投与、8358482試験）ではアコラミジスに関連する変化はみられなかった。イヌ（最高用量600mg/kg/日、1日1回投与、8355825試験）では一過性の嘔吐がみられたが忍容性は良好であった。ラット及びイヌにおける概略の致死量は、それぞれ2,000mg/kg及び600mg/kgを上回る量と考えられた。

(2) 反復投与毒性試験

動物種/系統	性別 匹数/群	投与期間/ 投与経路	投与量	無毒性量 (/無影響量)	試験結果
Sprague Dawley ラット	雌雄 反復投与試験：各5/5群 TK試験：0（媒体）mg/kg 3/群 100/400/600/1,000mg/kg 各9/群	7日間/ 経口投与	0（媒体）/ 100/400/ 600/1,000 mg/kg/日	1,000mg/kg/日	死亡例なし、 変化なし
Sprague Dawley ラット	雌雄 反復投与試験:0（媒体）/ 1,000mg/kg 各15/群、 50/200/600mg/kg 各10/群、 TK試験: 0（媒体）mg/kg 3/群、 50/200/600mg/kg 各6/群	4週間/ 経口投与	0（媒体）/ 50/200/ 600/1,000 mg/kg/日	1,000mg/kg/日	死亡例なし、 変化なし
Sprague Dawley ラット	雌雄 反復投与試験:0（媒体）/ 1,000mg/kg 各15/群、 50/350mg/kg 各10/群、 TK試験: 0（媒体）mg/kg 3/群、 50/350/1,000mg/kg 各6/群	13週間 経口投与	0（媒体）/ 50/350/ 1,000mg/ kg/日	350mg/kg	1,000mg/kg/日群雄1例、雌2例、TK試験群雄1例で死亡 一般状態変化：350mg/kg/日以上の群で口内透明分泌物、1,000mg/kg/日群の雌でDay1、Day8に呼吸音
Sprague Dawley ラット	雌雄 反復投与試験:0（媒体）/ 600mg/kg 各20/群、 50/300mg/kg 各15/群、 TK試験: 0（媒体）mg/kg 3/群、 50/300/600mg/kg 各6/群	26週間 経口投与	0（媒体）/ 50/300/ 600mg/ kg/日	600mg/kg/日	死亡例なし、 変化なし

動物種/系統	性別 匹数/群	投与期間/ 投与経路	投与量	無毒性量 (/無影響量)	試験結果
ビーグル犬	雌雄 反復投与試験、TK試験:0(媒体)/200mg/kg 各6/群、50/100mg/kg 各2/群	7日間 経口投与	0(媒体/50/100/200mg/kg/日	200mg/kg/日	死亡例なし、100mg/kg/日群の雄、200mg/kg/日群の雌雄で無形便又は水様便
ビーグル犬	雌雄 反復投与試験、 TK試験:0(媒体)/50/200/600/1,000mg/kg 各2/群	7日間 経口投与	0(媒体)/50/200/600/1,000mg/kg/日	最大耐用量 600mg/kg/日	1,000mg/kg/日群の雄2例で瀕死、 一般状態変化:1,000mg/kg/群の雄1例で削痩、活動低下、脱水、雄1例で空腸の腸重積
ビーグル犬	雌雄 反復投与試験、TK試験:0(媒体)/600mg/kg 各5/群、50/200/400mg/kg 各3/群	4週間 経口投与	0(媒体)/50/200/400/600mg/kg/日	200mg/kg/日	一般状態変化:50mg/kg/日以上の群で、投与中の身悶え、異常発声、600mg/kg/日群で削痩、活動性低下、脱水、体温上昇
ビーグル犬	雌雄 0(媒体)/300mg/kg 各6/群、50/125mg/kg 各4/群	13週間 経口投与	0(媒体)/50/125/300mg/kg/日	300mg/kg/日	125mg/kg/日群の雄1例、300mg/kg/日群の雄1例、50mg/kg/日の雌1例で瀕死 一般状態変化:300mg/kg/日群で嘔吐/吐物、投与中の身悶え、流涎過多、無形便又は水様便、125mg/kg/日群では、投与中の身悶え及び流涎過多、50mg/kg/日以上の群の雄及び125mg/kg/日以上の群の雌で、体重増加量の低値
ビーグル犬	雌雄 反復投与試験:各/4群 回復性試験:0(媒体)/250mg/kg:各2/群	39週間 経口投与	0(媒体/50/112/250mg/kg/日	250mg/kg/日	死亡例なし 一般状態変化:250mg/kg/日で流涎、吐物、異常物質、異常便

(3) 遺伝毒性試験

試験	動物種/系統	性別 匹数/群	投与期間/ 投与経路	投与量	試験結果
in vitro 復帰突然変異試験	ヒスチジン要求性 ネズミチフス菌 (TA98、TA100、 TA1535、TA1537、 及びTA102)	-	-	5、16、50、160、500、 1,600、及び5,000μg/plate	陰性
in vivo 小核試験及びアルカリ コメットアッセイ	ラット	雄	経口投与	600、1,000、及び2,000 mg/kg/日	陰性

(4) がん原性試験

動物種/系統	性別 匹数/群	投与期間/ 投与経路	投与量	試験結果
rasH2 野生型マウス	雌雄 反復投与試験:0 (媒体) / 500/1,000/1,500mg/kg 各10/群、 TK試験: 0 (媒体) 3/群、 500/1,000/1,500mg/kg 各18/群	4週間 経口投与	0 (媒体) /500/1,000/1,500mg/kg/日	MTD 500mg/kg/日
001178-TrasH2 マウス (CByB6F1-Tg (HRAS) 2Jic)	雌雄0 (媒体) / 30/100/300mg/kg: 各25/群	26週間 経口投与	0 (媒体) /30/100/300mg/kg/日 (陽性対照群として1日目にMNUを 1回腹腔内投与した75mg/kg/日を 10/群が組み入れられた)	がん原性を 示さなかった
Sprague Dawleyラット	雌雄 がん原性試験：各60/4群、 TK試験：0 (媒体) 3/群、 Low/Mid/High 各6/3群	104週間 経口投与	雄：0 (媒体) /5/15/50mg/kg/日 雄：0 (媒体) /40/120/350mg/kg/日	NOAEL 雄 50mg/kg/日、 雌 350mg/kg/日

(5) 生殖発生毒性試験

試験項目	動物種/ 系統	性別 匹数/群	投与期間/ 投与経路	投与量	無毒性量/ 無影響量	試験結果
受胎能及び 着床までの 初期胚発生 に関する試験	Sprague Dawley (Crl:CD) ラット	雌雄 各22/4群	雄：交配前28日間、 交配中及び剖検前日 まで1日1回、合計 49-52回 雌：交配前15日間、 交配中及び妊娠7日 まで1日1回、合計 23-34回/経口投与	0 (対照)、 50、350/ 1,000mg/ kg/日	親動物雄: 50mg/kg/日、 雌:350mg/kg/日、 生殖能1,000mg/ kg/日	死亡：1,000mg/kg日群の雄3例、 一般状態変化：350/ 1,000mg/kg/日群でラ音、 1,000mg/kg/日で軽度の脱水、 流涎過多、粗毛、顔面変色 雌雄の交配及び受胎能、初期胚 発生に対する被験物質に関連 した影響は認められなかった。
胚・胎児発生 に関する用量 設定試験	Sprague Dawley 妊娠ラット	雌 各6/4群	器官形成期 (妊娠 6-17日) / 経口投与	0 (対照)、 50、350/ 1,000mg/ kg/日	-	死亡例なし、 生殖能力、一般状態、剖検、胎児 検査で異常は認められなかった。

試験項目	動物種/系統	性別匹数/群	投与期間/投与経路	投与量	無毒性量/無影響量	試験結果
胚・胎児発生に関する試験	Sprague Dawley 妊娠ラット	雌 各/4群	器官形成期（妊娠6-17日）/経口投与	0（対照）、50、350/1,000mg/kg/日	母動物の一般毒性及び生殖発生並びに胚・胎児発生 1,000mg/kg/日	死亡例なし、生殖能力、一般状態、剖検、胎児検査における異常は認められなかった。
胚・胎児発生に関する用量設定試験	ニュージーランドホワイト（NZW）妊娠ウサギ	雌 各6/4群	器官形成期（妊娠7-19日）/経口投与	0（対照）、50、350/1,000mg/kg/日	-	1,000mg/kg/日群 4例で死亡 一般状態の変化：350mg/kg/日で少量糞、呼吸不整又は呼吸音、散瞳、活動性低下、刺激に対する反応低下、側臥位、蒼白、冷触感等
胚・胎児発生に関する試験	NZW 妊娠ウサギ	雌 各22/4群	器官形成期（妊娠7-19日）/経口投与	0（対照）、25、75/200 mg/kg/日	母動物の一般毒性及び生殖発生並びに胚・胎児発生に対するNOEL 200mg/kg	死亡例なし、生殖及び子宮内パラメータ、胚・胎児生存率、胎児の形態形成に影響はなし
出生前及び出生後の発生並びに母体の機能に関する試験	Sprague Dawley 妊娠ラット	雌 各22/4群	妊娠6日から授乳20日/経口投与	0（対照）、50、350/1,000mg/kg/日	F0母動物の一般毒性及び生殖発生並びにF1動物に対するNOAEL 350mg/kg/日	母動物：1,000mg/kg/日の2例死亡、摂餌量・体重低値、全胚吸収、F1動物：1,000mg/kg/日、体重低値（出生時～離乳後）、近接刺激及び空間認識に対する学習障害

(6) 局所刺激性試験

本剤の臨床投与経路は経口であることから局所刺激性試験は実施しなかった。

(7) その他の特殊毒性

・光毒性試験（*in vitro*）
アコラミジスの光毒性について、アコラミジス処理BALB/c3T3マウス線維芽細胞のUV非照射下における生存率を、アコラミジス処理細胞のUV照射下の生存率の相対的低下により、アコラミジスの光毒性を評価した。
本試験条件下において、アコラミジスの光毒性を示唆する反応は認められなかった。

・不純物の評価（*in silico*試験）
不純物Aは、ICH Q3A（R2）に規定された安全性確認の必要な閾値である1日1.0mgを超える唯一の不純物である。相補的な2つの(Q)SAR解析法を使用した結果、不純物Aの変異原性は示唆されなかった。ラットを用いた26週間反復投与毒性試験（20141689試験）、イヌを用いた39週間反復投与毒性試験（20141692試験）、rasH2マウスを用いた26週間がん原性試験（8410991試験）及びラットを用いた104週間がん原性試験（8409782試験）のNOAELにおける不純物Aの量は、患者平均体重60kgのヒトにおけるアコラミジスの最大1日用量1,600mgを投与する場合、適切な体表面積補正係数（マウスは12.3、ラットは6.2、イヌは1.8）に基づいて計算すると、提案する不純物Aの限度値を2.4～12倍上回る安全域を示している。

Ⅷ 有効成分に関する理化学的知見/製剤学的事項

1. 有効成分に関する理化学的知見

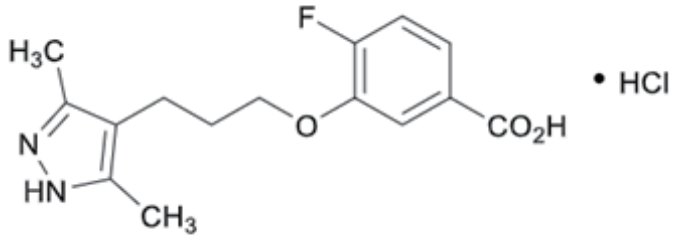
一般的名称：アコラミジス塩酸塩（JAN）

化　学　名：3- [3- (3,5-Dimethyl-1*H*-pyrazol-4-yl) propoxy] -4-fluorobenzoic acid monohydrochloride

分　子　式：$C_{15}H_{17}FN_2O_3 \cdot HCl$

分　子　量：328.77

化学構造式：



性　　状：白色から褐色の固体である。

溶　解　性：エタノールにやや溶けにくく、水に溶けにくい。

2. 製剤学的事項

製剤の各種条件下における安定性

試験	保存条件	保存期間/光照射量	保存形態	結果
長期保存試験	25°C/60%RH	24箇月	PTP包装	規格内*
加速試験	40°C/75%RH	6箇月	PTP包装	規格内*
苛酷試験	総照度120万lx・hr以上、総近紫外放射エネルギー200W・h/m²以上	—	無包装	規格内*
	-20°C	14日間	PTP包装	規格内*
	50°C/成り行き湿度	7日間	PTP包装	規格内*
	70°C/成り行き湿度	24時間	PTP包装	規格内*

*試験項目：性状、純度試験（有機不純物）、水分含量、含量（定量法）等

Ⅸ 取扱い上の注意/包装

1. 取扱い上の注意

規　制　区　分：処方箋医薬品：注意−医師等の処方箋により使用すること。

貯　　法：室温保存

有　効　期　間：36箇月

2. 包装

56錠 [4錠 (PTP) ×14]

X 関連情報

承　認　番　号：30700AMX00074000

承　認　年　月：2025年3月

国際誕生年月：2024年11月

薬価基準収載年月：2025年5月

販売開始年月：2025年5月

再審査期間満了年月：2033年3月（8年間）

承　認　条　件：医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

医薬品リスク管理計画：本剤の「医薬品リスク管理計画」は下記URLにて公表されている。
（独）医薬品医療機器総合機構（PMDA）「RMP提出品目一覧」ページ
https://www.pmda.go.jp/safety/info-services/drugs/items-information/rmp/0001.html

投薬期間制限医薬品に関する情報：本剤は新医薬品であるため、厚生労働省告示第107号（平成18年3月6日付）に基づき、2026年5月末日までは、投薬は1回14日分を限度とされている。

XI 主要文献

1) Yamada T, et al. ESC Heart Failure. 2020; 7 (5) : 2829-2837.
2) Nativi-Nicolau J, et al. J Am Coll Cardiol CardioOnc. 2021; 3 (4) : 537-546.
3) 公益財団法人難病医学研究財団 難病情報センター 全身性アミロイドーシス (指定難病28) .
https://www.nanbyou.or.jp/entry/45 (2025年3月閲覧)
4) González-López E, et al. Eur Heart J. 2015; 36 (38) : 2585-2594.
5) Naito T, et al. ESC Heart Fail. 2023; 10 (3) : 1896-1906.
6) Castaño A, et al. Eur Heart J. 2017; 38 (38) : 2879-2887.
7) Yamamoto H, Yokochi T. ESC Heart Fail. 2019; 6 (6) : 1128-1139.
8) Ochi Y, et al. Circ Rep. 2020; 2 (6) : 314-321.
9) Inomata T, et al. ESC Heart Failure. 2021; 8 (4) : 2647-2659.
10) 日本循環器学会 (編) . 2020年版心アミロイドーシス診療ガイドライン. P.19,22-24,65.
https://www.j-circ.or.jp/cms/wp-content/uploads/2020/02/JCS2020_Kitaoka.pdf (2025年3月閲覧)
11) Sekijima Y, et al. Amyloid. 2018; 25 (1) : 8-10.
12) Setoguchi S, et al. Am Heart J. 2007; 154 (2) : 260-266.
13) Liz MA, et al. Neurol Ther. 2020; 9 (2) : 395-402.
14) Vieira M, Saraiva MJ. Biomol Concepts. 2014; 5 (1) : 45-54.
15) Miller M, et al. J Med Chem. 2018; 61 (17) : 7862-7876.
16) Bulawa CE, et al. Proc Natl Acad Sci U S A. 2012; 109 (24) : 9629-9634.
17) Hammaarström P, et al. Proc Natl Acad Sci USA. Suppl 4 (Suppl 4) . 2002; 16427-16432.
18) 社内資料：臨床的有効性の概要 (承認時評価資料)
19) 社内資料：臨床的安全性の概要 (承認時評価資料)
20) Pocock SJ, et al. Eur Heart J. 2012; 33 (2) : 176-182.
21) Tang R, et al. Ther Innov Regul Sci. 2024; 58 (3) : 465-472.
22) Judge DP, et al. Circulation. 2024: Epub ahead of print.
23) 旭川医科大学.公衆衛生学・疫学 交互作用INTERACTION.
https://www.asahikawa-med.ac.jp/dept/mc/healthy/HP2/21_Interaction.pdf (2025年3月閲覧)
24) 社内資料：アコラミジスの薬物動態に関する資料 (承認時評価資料)
25) 社内資料：生物薬剤学試験及び関連する分析法の概要 (承認時評価資料)
26) 社内資料：薬物動態試験の概要文 (承認時評価資料)
27) 社内資料：臨床薬理の概要 (承認時評価資料)
28) 社内資料：健康成人男性を対象に [^{14}C] -アコラミジスを経口投与したときの吸収、代謝、排泄及びマスバランスを評価する海外第I相試験 (AG10-007試験) (承認時評価資料)
29) 社内資料：効力を裏付ける試験 (承認時評価資料)
30) 社内資料：安全性薬理試験 (承認時評価資料)
31) 社内資料：毒性試験 (承認時評価資料)

XII 製造販売業者の氏名又は名称及び住所

製造販売業者の氏名又は名称及び住所

製造販売元

アレクシオンファーマ合同会社
〒108-0023
東京都港区芝浦三丁目1番1号
田町ステーションタワー N

文献請求先・製品情報お問い合わせ先

アレクシオンファーマ合同会社
メディカル インフォメーションセンター
〒108-0023
東京都港区芝浦三丁目1番1号
田町ステーションタワー N
TEL：0120-577-657

製造販売元 [文献請求先及び問い合わせ先]

アレクシオンファーマ合同会社

メディカルインフォメーションセンター

〒108-0023
東京都港区芝浦三丁目1番1号
田町ステーションタワー N
フリーダイヤル 0120-577-657
受付時間：9:00~17:30（土日、祝日及び弊社休業日を除く）

BYN-001-2506-6
2025年6月作成