医薬品リスク管理計画対象製品

市販直後調査
販売開始後6カ月間

「ビヨントラ®」に固有のTTR四量体安定化様式とATTRibute-CM試験のポイント

トランスサイレチン型心アミロイドーシス治療薬 薬価基準未収載

ビヨントラ®錠400mg
（アコラミジス塩酸塩）

発売準備中

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

トランスサイレチン型心アミロイドーシスの

未診断のATTR-CM患者数の推測

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]が、未診断患者は相当数いることが推測される。

■ 難病情報センターに記載の患者数の推測[3]

野生型トランスサイレチンアミロイドーシス（ATTRwtアミロイドーシス）

遺伝性トランスサイレチンアミロイドーシス（ATTRvアミロイドーシス）

■ シンチグラフィ陽性率*1（一部海外データを含む）[4-6]

HFpEF患者の**13～14.2%**[*2]大動脈弁狭窄症の

*1：HFpEF患者の報告では心臓への集積が視覚的評価法Grade2以上、大動脈弁狭窄症患者の報告は心臓への集積が視覚的評価法Grade2以上、H/CL比 ≧1.5によりATTR-CMと評価した。

*2：年齢60歳以上、NYHAクラスII～IV、LVEFが50%以上、ESCの定義によりHFpEFと診断され、かつ、入院中に行われた経胸壁心エコー図において拡張壁の厚さが12mm以上の左室肥大のある患者、65歳以上のHFpEF（LVEFが50%以上）患者

*3：重度の大動脈弁狭窄症でTAVIを受けた65歳以上の患者

ATTR-CMの予後及び症状

ATTRアミロイドーシス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[7]、ATTRwtアミロイドーシス患者の心不全合併率は76%に及ぶと報告されている[8]。また、突然死が生じる可能性も指摘されている[9]。

ATTR-CMは進行性かつ致死性の疾患であり[10]、本邦におけるATTRwtアミロイドーシス患者の予後の研究で、未治療の場合の全生存期間の中央値は診断後3.8年と予測された[11]。

*a：ATTR-CM患者の死因の23%が心臓突然死であったという報告がある[14]。

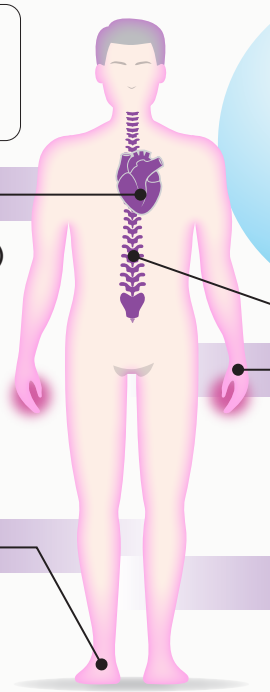
*b：伝導障害については、特に突然死が生じる可能性を考慮し、慎重かつ頻回の評価が重要である[9]。

*c：しばしば痛みのために夜間覚醒することがある。進行すると母指球筋が萎縮し、ボタンがとめにくい等の細かい動作に支障が出る[9]。

*d：温痛覚障害のため、足の火傷や怪我に患者本人が気づきにくい場合がある[9]。

ATTRアミロイドーシスの心症状

●ATTRwt/vアミロイドーシス共通
●ATTRwtアミロイドーシスでみられる
●ATTRvアミロイドーシスでみられる



心症状*a

- ●左室駆出率の保たれた心不全（HFpEF）
- ●拡張機能障害
- ●心肥大
- ●ペースメーカを必要とする伝導障害*b
- ●心房性不整脈
- ●心原性脳塞栓症 等[7,12,13]

末梢神経障害

- ●感覚障害（温痛覚低下*d）
- ●自律神経障害
- ●運動障害（両側末梢優位）

疾病負荷

の患者数：約3,000名

の患者数：数百人

16%[*3]

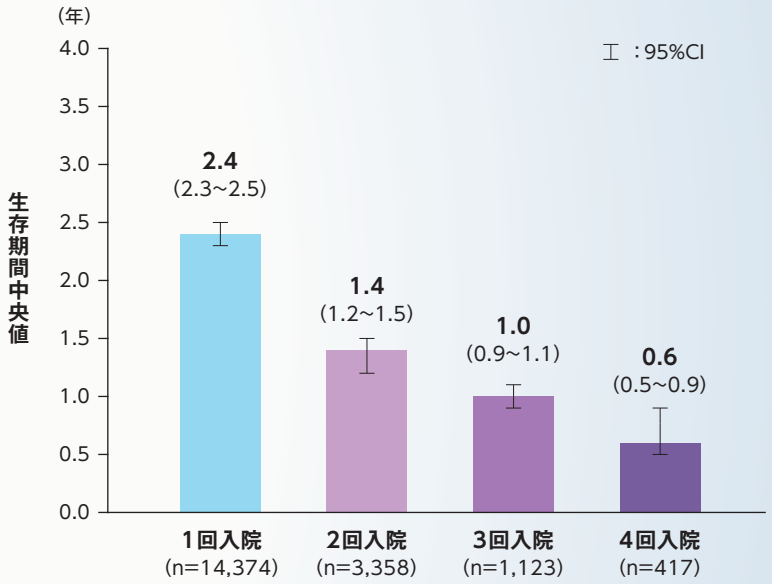
及び心外症状[9)]

3.8年[11)]
全生存期間中央値
（ATTRwtアミロイドーシス患者で未治療の場合）

心不全患者の入院回数と生存期間中央値の関係

心不全入院患者を対象とした研究では、1、2、3、4回目の入院後の生存期間の中央値は、それぞれ2.4年、1.4年、1.0年、0.6年と、入院回数の増加に伴い減少した[15)]。
そのため、心不全を多く合併するATTR-CM診療においても、入院の抑制を目指した治療戦略が求められる。

心不全患者の入院回数と
生存期間中央値の関係（海外データ）[15)]



対象： 2000年1月1日から2004年12月31日までに初めて心不全で入院した患者14,374例。
方法： 医療利用データベースを用いて、2000年から2004年の間にブリティッシュ・コロンビア州の全住民のうち、心不全による初回入院を経験した患者コホートを同定した。患者の初回及びその後の各心不全入院後の生存時間を測定した。
リミテーション： 第1に、今回のデータでは収縮機能障害と駆出率が保たれた心不全を区別することができなかった。第2に、心不全の重症度の指標に関する臨床情報がないため、機能状態やQOLのような心不全の重症度を示す臨床指標で調整した後に、心不全の入院回数が独立して死亡率を予測するかどうかはわからない。

腱・靭帯

- 手根管症候群[*c]
- 脊柱管狭窄症
- 上腕二頭筋腱断裂[12,13)]

その他

- 意識障害
- 脳出血 等の中枢神経症候

1) Yamada T, et al. ESC Heart Fail. 2020; 7(5): 2829-2837.
2) Nativi-Nicolau J, et al. JACC CardioOncol. 2021; 3(4): 537-546.
［COI：著者のなかにはEidos Therapeutics, Inc. よりコンサルティング料等を受託している者が含まれる］
3) 厚生労働省. 難治性疾患政策研究班 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) Inomata T, et al. ESC Heart Fail. 2021; 8(4): 2647-2659.
8) Sekijima Y, et al. Amyloid. 2018; 25(1): 8-10.
9) 日本循環器学会. 2020年版 心アミロイドーシス診療ガイドライン.
https://www.j-circ.or.jp/cms/wp-content/uploads/2020/02/JCS2020_Kitaoka.pdf 2025年3月閲覧
10) Yamamoto H, Yokochi T. ESC Heart Fail. 2019; 6(6): 1128-1139.
11) Ochi Y, et al. Circ Rep. 2020; 2(6): 314-321.
12) Muchtar E, et al. J Intern Med. 2021; 289(3): 268-292.
13) Cuddy SAM, Falk RH. Can J Cardiol. 2020; 36(3): 396-407.
14) Ichimata S, et al. Amyloid. 2021; 28(2): 125-133.
15) Setoguchi S, et al. Am Heart J.2007; 154(2): 260-266.

トランスサイレチン型心アミロイドーシスの

ATTR-CMの発症原因

加齢や遺伝子変異によってTTR四量体が不安定化することが、ATTR-CM発症の根本原因である[1,2]。不安定化したTTR四量体が単量体へと解離し、ミスフォールディングしたものが集合・凝集することでアミロイドを形成する。

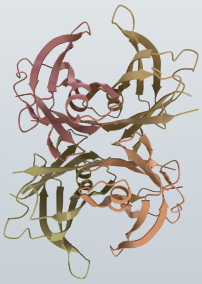
ATTR-CM発症の流れ

トランスサイレチン（TTR）の役割

TTRはプレアルブミンとも呼ばれ、四量体として存在し、甲状腺ホルモンであるサイロキシンやビタミンAであるレチノールと結合したレチノール結合蛋白（Retinol-binding protein：RBP）を輸送する他、生体内で様々な役割を担う重要なタンパク質である[3,4]。

TTRの役割

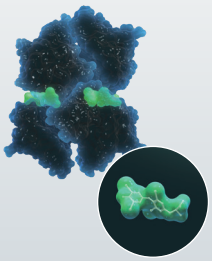
四量体として存在



TTRの生体内での役割

- サイロキシン/レチノール結合蛋白（RBP）を介したレチノールの輸送[3,4]
- 記憶や認知機能の維持[3,4]
- 脳虚血からの保護[3,4]
- 神経の保護[3,4]

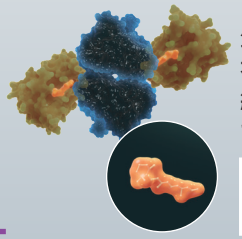
TTRの担体としての重要性



●サイロキシン（甲状腺ホルモン）

代謝や脳機能を調節する役割を担っている[5,6]。

成人期に不足	疲労、無気力、男性機能障害、体重増加、冷え性、重度の場合は鬱病につながる可能性がある[6]。



●レチノール（ビタミンA）

生涯を通じて必要とされる栄養素のひとつ[7]。視力、細胞分化、増殖、正常な上皮細胞の維持、免疫機能等多様な機能の制御に関わっている[7]。

不足	夜盲症、易感染を引き起こすとされている[8]。

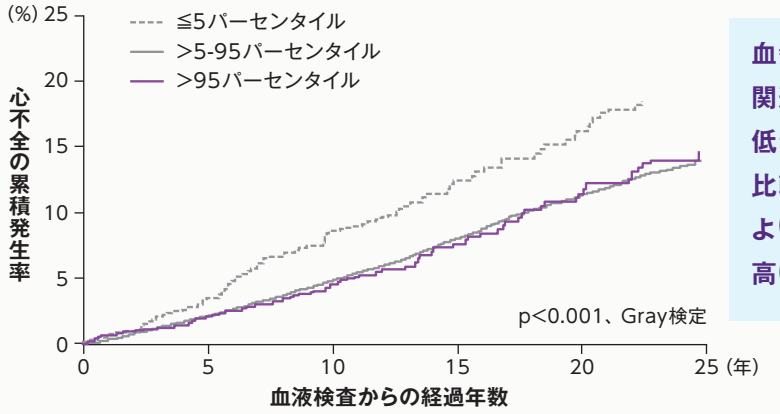
1) Kittleson MM, et al. Circulation. 2020; 142(1): e7-e22.
［COI：著者のなかにはEidos Therapeutics, Inc. よりコンサルティング料等を受領している者やEidos Therapeutics, Inc. による臨床試験の関係者が含まれる］
2) Ruberg FL, et al. J Am Coll Cardiol. 2019; 73(22): 2872-2891.
［COI：著者のなかにはEidos Therapeutics, Inc. よりコンサルティング料等を受領している者やEidos Therapeutics, Inc. による臨床試験の関係者が含まれる］
3) Liz MA, et al. Neurol Ther. 2020; 9(2): 395-402.
4) Vieira M, Saraiva MJ. Biomol Concepts. 2014; 5(1): 45-54.
5) Mullur R, et al. Physiol Rev . 2014; 94(2): 355-382.
6) Richardson SJ. et al. Front Neurosci. 2015; 9: 66.
7) Bar-El Dadon S, Reifen R. Crit Rev Food Sci Nutr. 2017; 57(11): 2404-2411.
8) Sklan D. Prog Food Nutr Sci. 1987; 11(1): 39-55.
9) Greve AM, et al. JAMA Cardiol. 2021; 6(3): 258-266.
10) Hanson JLS, et al. Circ Heart Fail. 2018; 11(2): e004000.

発症原因

TTR安定化の重要性：血中TTRレベルと心不全発症・予後との関連

TTR四量体を安定化させ、高い血中TTRレベルを保つことが、心不全の抑制や死亡リスクの低下につながると考えられている[9,10]。

血液検査からの経過年数と心不全の累積発生率の関連（海外データ）[9]



リスク人数						
≦5パーセンタイル	833	719	597	171	124	0
>5-95パーセンタイル	15,297	14,199	12,635	4,231	3,406	163
>95パーセンタイル	837	786	715	265	218	48

イベント発生率は、死亡を競合するイベントとした場合に、心不全が発生する確率を百分率で表したものである。

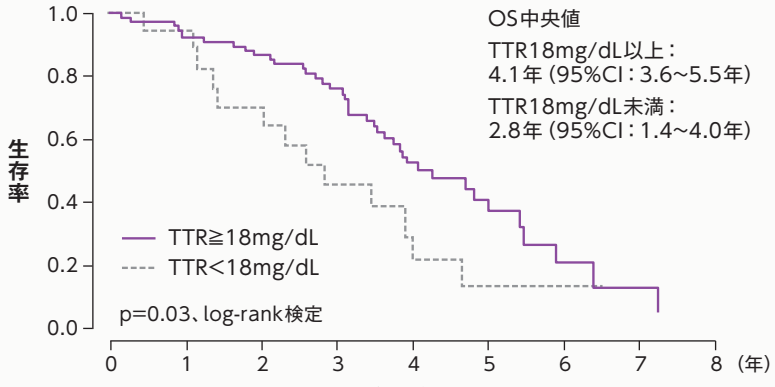
Reproduced with permission from [JAMA Cardiol. 2021. 6(3): 258-266].
Copyright © 2021 American Medical Association. All rights reserved, including those for text and data mining, AI training, and similar technologies.

対象：2つのコホート研究に含まれたデンマークの一般母集団16,967例（Copenhagen General Population Study：9,582例、Copenhagen City Heart Study：7,385例）
方法：全国市民登録システムを使用して自記式質問票、身体検査、及び血液検査からデータを取得し、TTRのパーセンタイルによって層別化された血液検査からの経過年数の関数としての心不全の累積発生率を算出した。
解析：層別化は血漿のTTR濃度で行われ、2つのコホート研究の集団毎に≦5パーセンタイル（TTR低値群）、>5-95パーセンタイル（TTR中間群）、>95パーセンタイル（TTR高値群）に分けられた*1。血漿TTR濃度に最も関連するベースライン特性は95%CI正規化回帰係数によって特定され、ベースラインの血漿TTR濃度による心不全のハザード比はCox回帰によって計算した。また、競合イベントとして全死因死亡率を使用し、ノンパラメトリックなAalen-Johansen推定量を使用して、血液検査からの経過年数の関数として心不全の絶対確率を計算した。
リミテーション：高血圧や虚血性心疾患等の心不全の原因は特定できなかった。また、本研究ではサンプル数に限りがあるため2つのコホートにおいて異なるTTRの測定方法が使用され、白人のみを対象とした。

*1：Copenhagen General Population Study、Copenhagen City Heart Studyについて、TTR低値群の濃度はそれぞれ7.0-19.0mg/dL、1.0-14.4mg/dL、TTR中間群の濃度はそれぞれ19.1-40.8mg/dL、14.5-38.0mg/dL、TTR高値群の濃度はそれぞれ40.9-77.7mg/dL、38.1-86.7mg/dLであった。

血漿TTRレベルと心不全発症との関連を検討した研究で、血漿TTR低値群*1、中間群*1、高値群*1で比較したところ、低値群では他2群より心不全の発症リスクが有意に高いことが報告された[9]。

ATTRwt-CM患者の全生存率のKaplan-Meier解析（海外データ）[10]



リスク人数									
TTR≧18mg/dL	84	70	61	46	24	11	3	1	0
TTR<18mg/dL	17	16	11	7	3	1	1	0	0

対象：生検でATTRwt-CMが証明された患者101例
方法：追跡調査期間中に治療を受けなかった患者をベースラインのTTR閾値（18mg/dL）によって層別化し、生存率を比較した。
解析：追跡調査期間中に治療を受けなかった患者（n=101）を、ベースラインのTTR閾値18mg/dLによって層別化した。OS曲線はKaplan-Meier法で推定し、log-rank検定を用いて比較した。
リミテーション：比較的少人数の患者コホートでの検討のため、検出力は低かった。本研究では、心エコー、心臓MRI、核画像データ及びATTRwt-CM患者のモニタリングにおいて重要と考えられているNT-proBNP測定は行っていない。

*2：血清TTR18mg/dLを閾値として、18mg/dL以上を高値群、18mg/dL未満を低値群と定義している。

野生型ATTR-CM（ATTRwt-CM）患者の血清TTRレベルと生存率との関連について、血清TTRを低値群*2、高値群*2で比較した研究では、血清TTR低値群は高値群と比較し生存期間が短かったことが報告された[10]。

ビヨントラの特徴

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）」が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

p.7

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）。TTR中心部におけるビヨントラに固有の結合は、四量体をより緊密*2に結びつける。

有効性①

p.11

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、両側有意水準$\alpha_B=0.04$）、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、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。

有効性②

p.13

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）。

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参照すること。

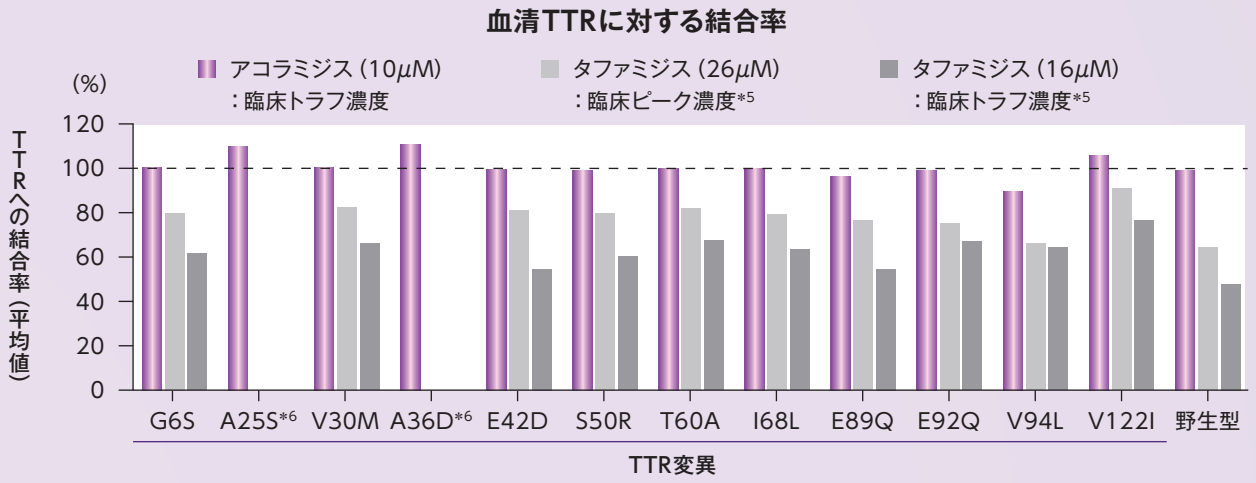
*1：*in vitro*（FPE法）*3におけるアコラミジスのTTR結合率 平均103.42%
*2：生理状態の野生型TTR四量体と比較して
*3：12種の固有のTTR変異を含む54例の被験者血清TTRに対し、アコラミジスの結合率をFPE法により検討した。
*4：投与群、割付け因子による遺伝子型、NT-proBNP値及びeGFR値のランダム化層別割付け因子、並びにオフセット項を含む

社内資料：効力を裏付ける試験（承認時評価資料）

ビヨントラの作用機序

アコラミジスのTTR結合率

アコラミジスは54例の被験者血清TTRに対し、103.42±12.51%（平均値±SD）の結合率を示した（*in vitro*）。
血清TTRには、12種の遺伝子変異型と野生型が含まれていた。

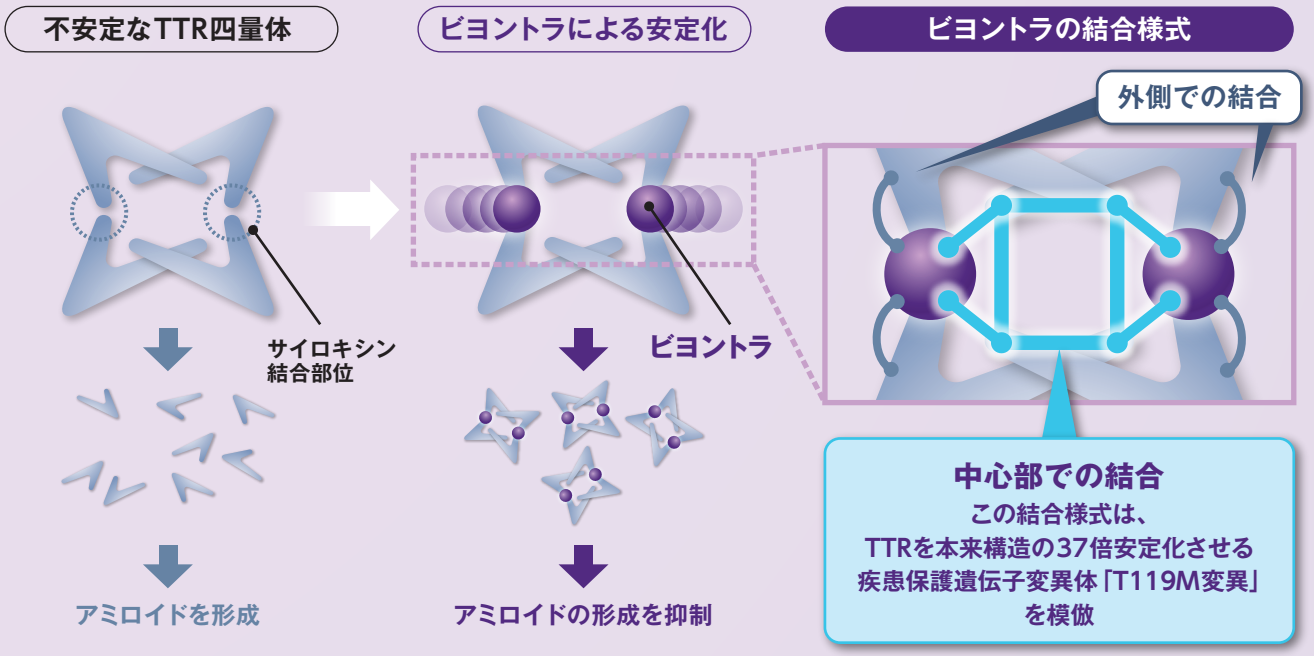


*5：タファミジスメグルミンを1日80mg経口投与した時の血中ピーク/トラフ濃度
*6：タファミジス（26μM）及びタファミジス（16μM）は該当データなし

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。

ビヨントラの結合様式

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%*7）。
TTR中心部におけるビヨントラに固有の結合は、四量体をより緊密*8に結びつける。



*7：*in vitro*（FPE法）*9におけるアコラミジスのTTR結合率 平均103.42%
*8：生理状態の野生型TTR四量体と比較して
*9：12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。

ATTRibute-CM試験（海外第III相、検証試験）の

Point 1 主要評価項目、検証的解析結果[1)]

p.11

■ 12ヵ月時点までの6MWTのベースラインからの変化量

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（p=0.7550、MMRM*1、両側有意水準α_B=0.01）。

*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

■ 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

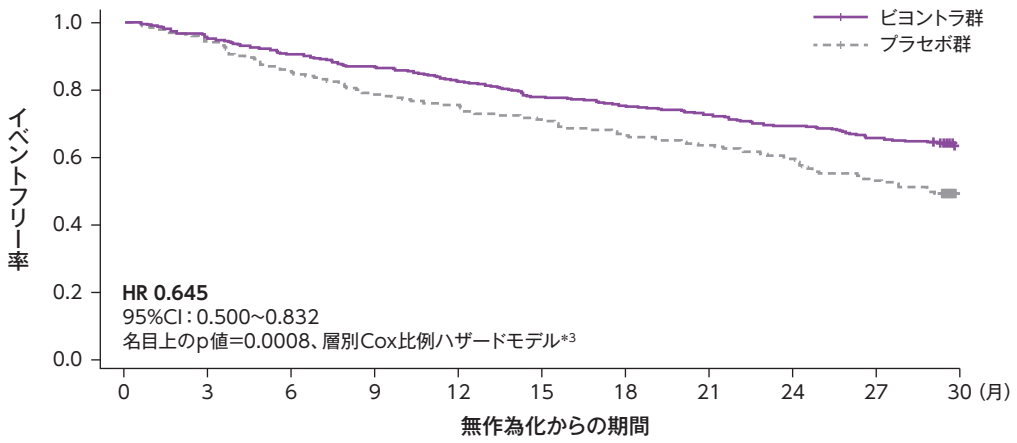
4構成要素の階層的解析によって、ビヨントラ群はプラセボ群と比較し有意な治療効果が認められ（p<0.0001、F-S法、両側有意水準α_B=0.04）、ビヨントラ群の優越性が検証された。ビヨントラ群はプラセボ群に対し、Win Ratioで1.8倍良好な結果が示された。

Point 2 全死因死亡と心血管症状に関連する入院の累積頻度【その他の副次評価項目】[1)]

p.12

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。Kaplan-Meier曲線では、3ヵ月以降から両群に開きが観察され*2、その後30ヵ月時点まで持続した[1,2)]。

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）



リスク患者（累計イベント数）

ビヨントラ	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	202 (0)	191 (11)	172 (30)	159 (43)	152 (50)	143 (59)	135 (67)	129 (73)	121 (81)	108 (94)	0 (102)

*2：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。
*3：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

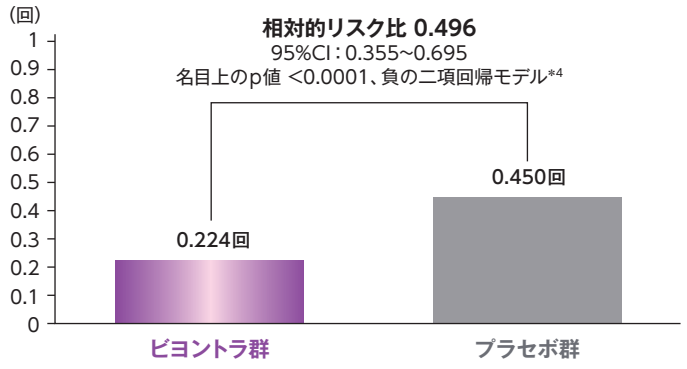
ポイント

Point 3 心血管症状関連入院【その他の副次評価項目】[1)]

p.13

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。

1年あたりの心血管症状に関連する入院の頻度（mITT集団）



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 (Day 907) 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］

*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

Point 4 血清TTRの推移【主な副次評価項目】[1)]

p.15

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（名目上のp値<0.0001、MMRM*5）、30ヵ月時点まで継続した（p<0.0001、MMRM*5、両側有意水準α_B=0.04）。

*5：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

Point 5 安全性[3)]

p.16

■ 有害事象

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。

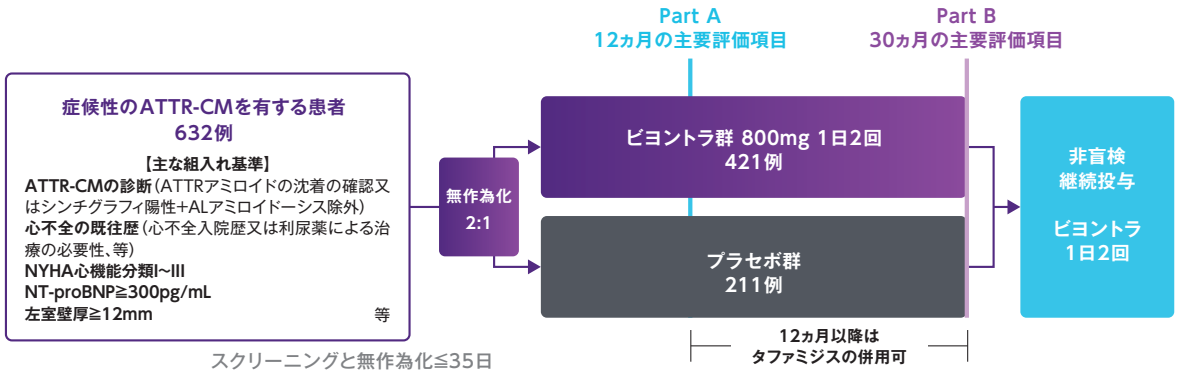
■ 重篤な有害事象

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。

1) 社内資料：臨床的有効性の概要（承認時評価資料）
2) 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]
3) 社内資料：臨床的安全性の概要（承認時評価資料）

ATTRibute-CM試験（海外第III相、検証試験）

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

目　的	症候性のATTR-CM患者を対象にビョ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
方　法	 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/1.73m²以上と45mL/min/1.73m²未満）で層別割付けした
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 ■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
主な副次評価項目	■30ヵ月時点までの6MWT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 ■30ヵ月時点までのNT-proBNPのベースラインからの変化量 ■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 *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。
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/1.73m²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ョ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[1]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。 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/1.73m²）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クラス（I又はIIとIII）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。 ビョ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）、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）、最小二乗平均の群間差をMMRM（投与群、来院、遺伝子型［ATTRv-CMvs.ATTRwt-CM］、NT-proBNP［≦3,000vs.>3,000pg/mL］、eGFR［≧45vs.<45mL/min/1.73m²］及び投与群と来院の相互作用を因子とし、ベースライン値を共変量）を用いて解析した。 TTRレベルと安定化は、ビョントラ群、プラセボ群、ビョントラ+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。

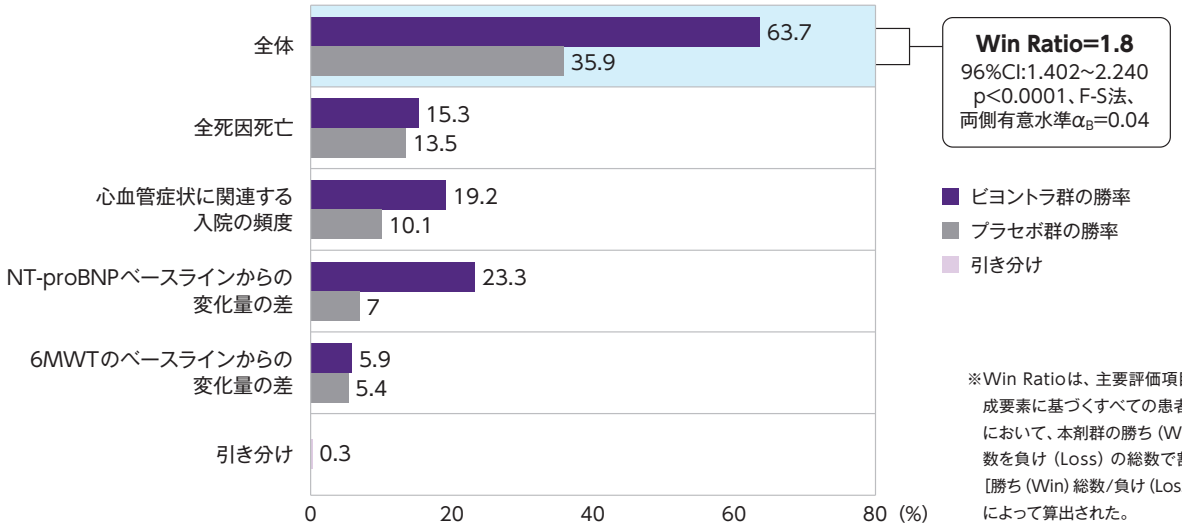
1) Pocock SJ, et al. Eur Heart J. 2012; 33(2): 176-182.

有効性

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に対し、Win Ratioで1.8倍良好な結果が示された。

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。

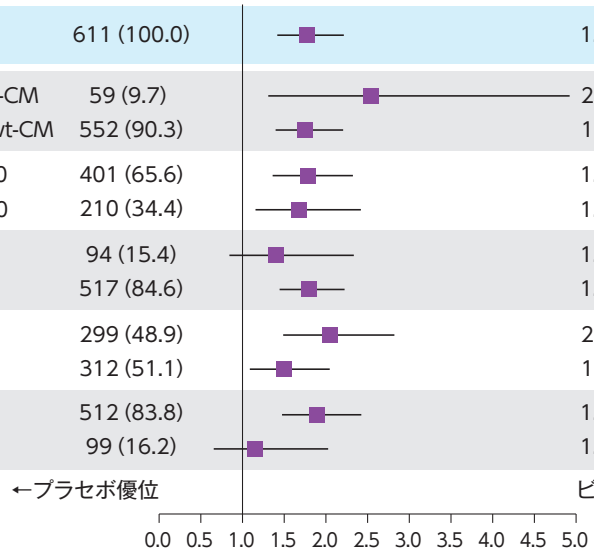
主要評価項目のサブグループ解析*2

NT-proBNP3,000pg/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。

*2：本サブグループ解析は事前に計画された

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）

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/1.73m²)	<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

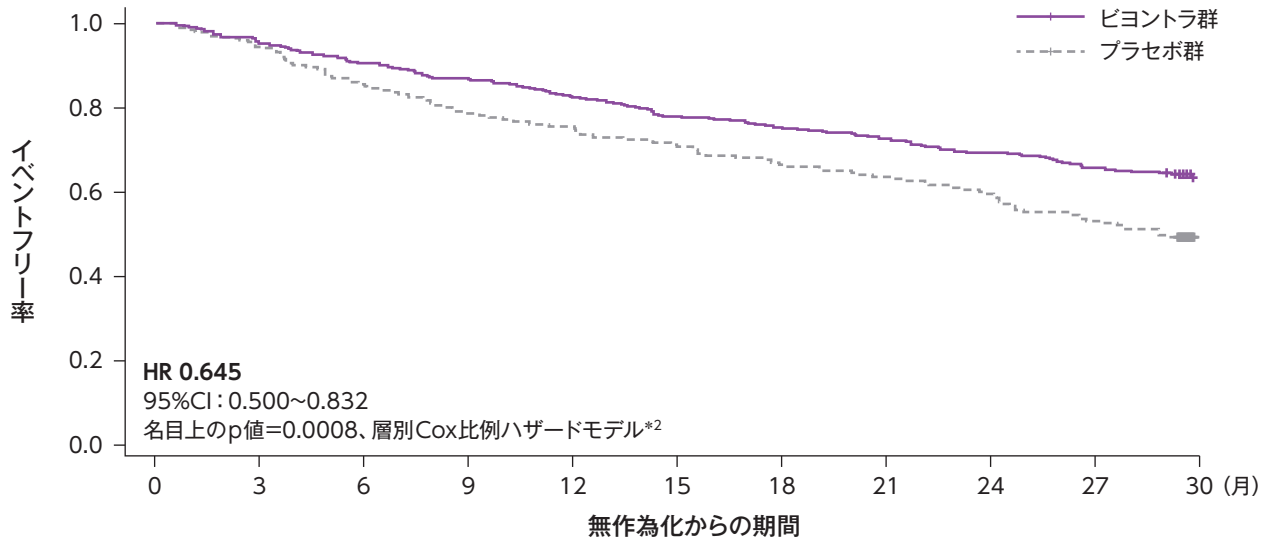
5. 効能又は効果に関連する注意（抜粋）
5.3 NYHA心機能分類III度の患者では、NYHA心機能分類I・II度の患者より相対的に本剤の有効性が低い可能性があるので、本剤の作用機序、及び臨床試験で示唆されたNYHA心機能分類と有効性の関係を十分に理解し、患者の状態を考慮した上で、本剤投与の要否を判断すること。［17.1.1参照］

有効性

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[1)]。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[1,2)]。

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）



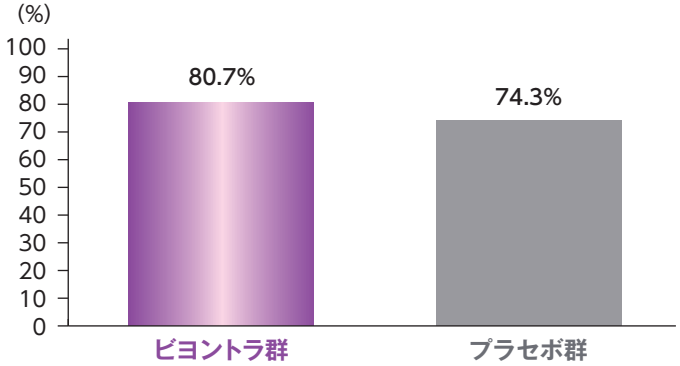
	リスク患者（累計イベント数）										
ビヨントラ	409 (0)	389 (20)	370 (39)	355 (54)	337 (72)	319 (90)	308 (101)	298 (111)	284 (125)	270 (139)	0 (147)
プラセボ	202 (0)	191 (11)	172 (30)	159 (43)	152 (50)	143 (59)	135 (67)	129 (73)	121 (81)	108 (94)	0 (102)

*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

30ヵ月時点までの全死因死亡［主な副次評価項目］[1)]

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ヵ月時点までの生存割合（mITT集団）



30ヵ月時点までの全死因死亡における ビヨントラ群のプラセボ群に対するHR

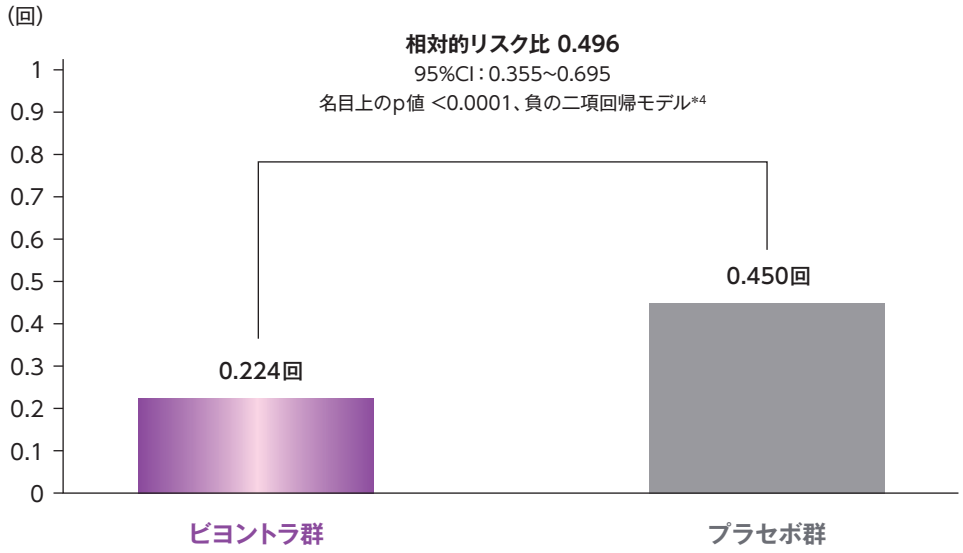
	ビヨントラ群	プラセボ群
全死因死亡の割合	19.3%	25.7%
HR*3（層別Cox比例ハザードモデル）	0.772	
95%CI	0.542~1.102	
p値（両側有意水準α_B=0.04）	0.1543	

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。
*3：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

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］[1)]

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。

1年あたりの心血管症状に関連する入院の頻度（mITT集団）



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 (Day 907) 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］

*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

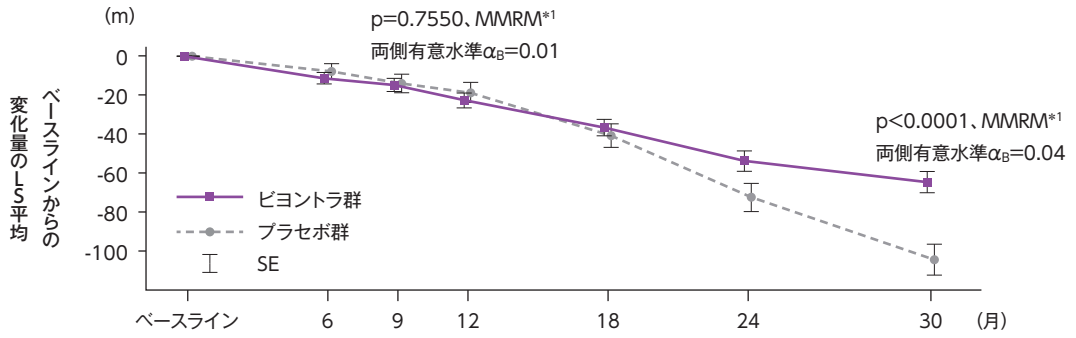
1) 社内資料：臨床的有効性の概要（承認時評価資料）
2) Judge DP, et al. Circulation. 2024: Epub ahead of print.
［COI：著者のなかにはAlexion Pharmaceuticals, Inc. 及び AstraZeneca plc., BridgeBio Pharma, Inc. よりコンサルティング料等を受領している者が含まれる］

有効性

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］。

6MWTのベースラインから30ヵ月時点までの変化量（mITT集団）



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

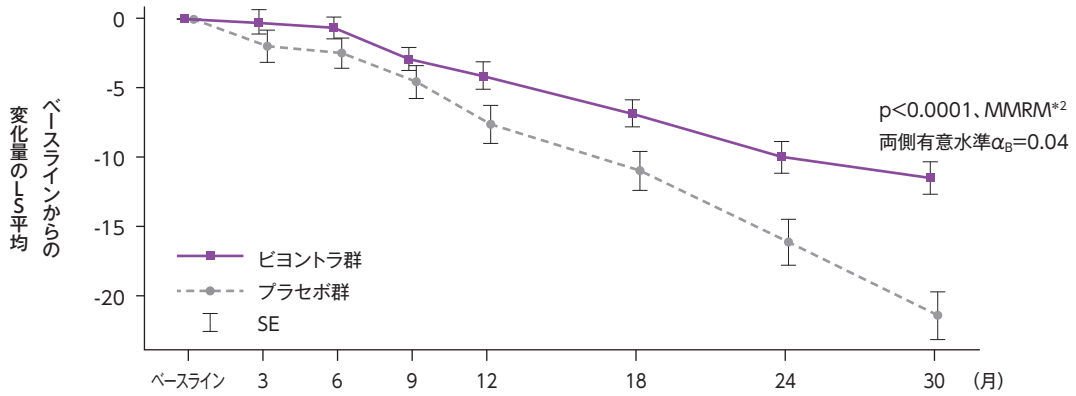
治験薬投与の早期中止による欠測値は、J2R法を用いて補完した。死亡による欠測値は、実測値のうち最悪値の5%からサンプリングを行い補完した。患者数は実測データと補完データの両方を表す。

*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

30ヵ月時点までのKCCQ-OSのベースラインからの変化量［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。

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）



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

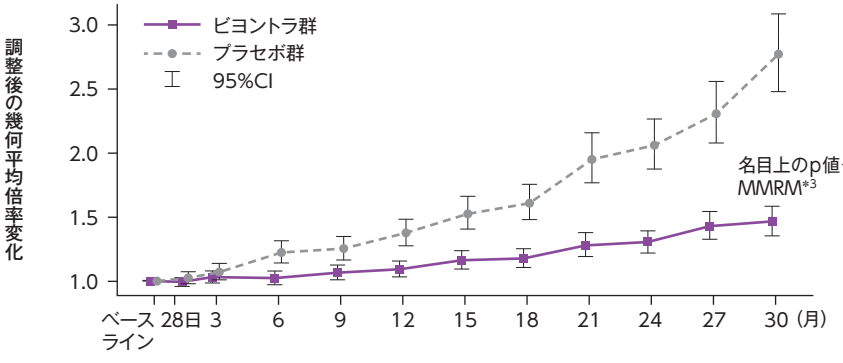
治験薬投与の早期中止による欠測値は、J2R法を用いて補完した。死亡による欠測値は、実測値のうち最悪値の5%からサンプリングを行い補完した。患者数は実測データと補完データの両方を表す。

*2：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

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と比較し、30ヵ月時点までのNT-proBNPのベースラインからの変化量が有意に抑制された。

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）



患者数

	ベースライン	28日	3	6	9	12	15	18	21	24	27	30（月）
ビヨントラ	409	372	365	356	361	383	382	383	393	401	395	397
プラセボ	202	185	184	181	180	190	190	195	199	197	189	198

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
435.36pg/mL (24.46%)	2230.11pg/mL (130.05%)

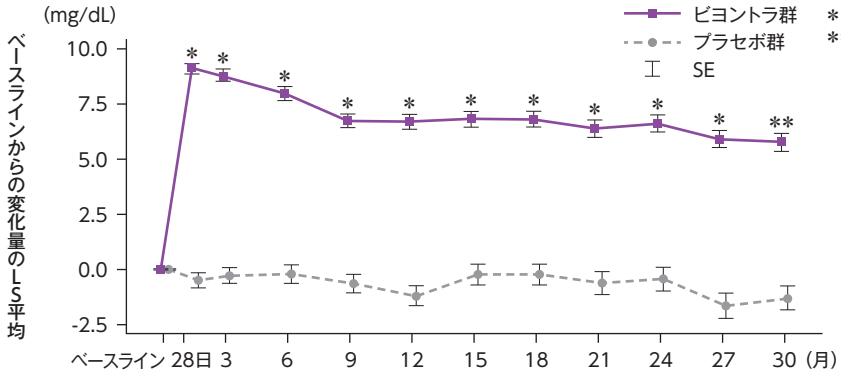
治験薬投与の早期中止による欠測値は、J2R法を用いて補完した。死亡による欠測値は、実測値のうち最悪値の5%からサンプリングを行い補完した。患者数は実測データと補完データの両方を表す。

*3：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

30ヵ月時点までの血清TTRレベルのベースラインからの変化量［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。

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）



*：名目上のp値<0.0001、MMRM*4
**：p<0.0001、MMRM*4、両側有意水準α_B=0.04

患者数

	ベースライン	28日	3	6	9	12	15	18	21	24	27	30（月）
ビヨントラ	406	367	359	353	357	378	376	381	387	398	391	397
プラセボ	199	178	177	173	177	188	185	192	195	194	187	197

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。

*4：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

実測値と変化量の平均値

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

社内資料：臨床的有効性の概要（承認時評価資料）

安全性[1)]

有害事象

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。

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 (%)
有害事象発現患者数	413 (98.1)	206 (97.6)
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)

有害事象名はMedDRA/J version 24.1 を用いて表示した。

重篤な有害事象

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。

重篤な有害事象（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 (%)
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

患者背景 2)

			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)
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）*4		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	I	例（%）	51 (12.5)	17 (8.4)
	II		288 (70.4)	156 (77.2)
	III		70 (17.1)	29 (14.4)
KCCQ-OS*5		平均値（SD）	71.73 (19.369)	70.48 (20.651)
6MWTの歩行距離（m）*6		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	心筋生検のみ	例（%）	72 (17.6)	43 (21.3)
	非侵襲的のみ*7		315 (77.0)	149 (73.8)
	心筋生検及び非侵襲的		22 (5.4)	10 (5.0)

mITT集団

*4 ビヨントラ群406例、プラセボ群199例
*5 ビヨントラ群408例、プラセボ群202例
*6 ビヨントラ群407例、プラセボ群202例
*7 非侵襲的：^{99m}Tc-ピロリン酸又はビスホスホネートシンチ陽性、血清中及び/又は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

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

ビヨントラの投与をご検討頂きたい患者さん

新たにATTR-CMと診断された患者さん

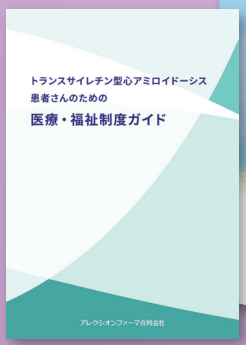
- ✓ 現在標準的なATTR-CM治療を受けていない
- ✓ 60歳以上
- ✓ NYHA心機能分類I~III
- ✓ NT-proBNP300pg/mL以上
- ✓ ATTR-CMを治療したい意思がある

患者サポートサイト

疑い又は診断を受けた方向けの資材

トランサイレチン型心アミロイドーシスに関する情報を分かりやすくまとめたウェブサイトや冊子、及び医療費助成制度をはじめとしたトランサイレチン型心アミロイドーシス患者さんが受けることができる医療・福祉制度についてまとめた冊子をご用意しています。

- 疾患啓発冊子
- 医療・福祉制度冊子
- 疾患啓発サイト



既にATTR-CM治療を受けている患者さん

- ✓ 現在標準的なATTR-CM治療を受けている
- ✓ NYHA心機能分類I～III
- ✓ NT-proBNPの増加が見られる
- ✓ ATTR-CM治療を継続したい意思がある

及び資材紹介

ビヨントラで治療される方向けの資材

ビヨントラで治療される患者さん向けのウェブサイト、冊子及び体調や服用等の記録を残すためのノートをご用意しています。また、患者さんにわかりやすく説明するためのIC（インフォームドコンセント）ツールもご用意しておりますので日々の診療にお役立てください。

●ICツール

- ●患者向け情報提供サイト
- ●服薬指導冊子
- ●体調・治療記録ノート

患者像

ALEXION
AstraZeneca Rare Disease

トランスサイレチン型心アミロイドーシス治療薬 薬価基準未収載

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）

日本標準商品分類番号	87219

承認番号	30700AMX00074000
承認年月	2025年3月
薬価基準収載年月	
販売開始年月	
国際誕生年月	2024年11月

貯法：室温保存
有効期間：36箇月

2. 禁忌（次の患者には投与しないこと）

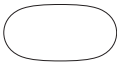
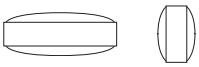
本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

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。

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/1.73m²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

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。

21. 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。

22. 包装

56錠［4錠（PTP）×14］

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3丁目1番1号 田町ステーションタワーN
［文献請求先及び問い合わせ先］メディカル インフォメーション センター
TEL：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）

詳細は製品電子添文をご参照ください。
製品電子添文の改訂には十分ご留意ください。