

「ビョントラ®」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「薬価基準収載

ピョントラ®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(注意一医師等の処方箋により使用すること)

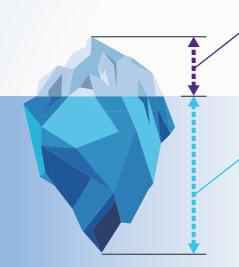
2. 禁忌 (次の患者には投与しないこと) 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

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)



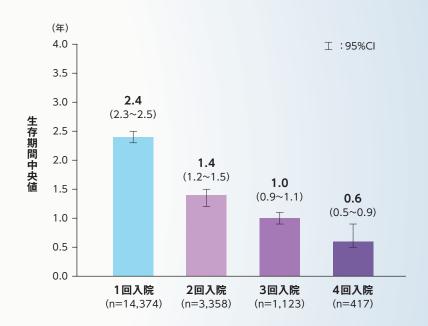
疾病負荷

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。

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

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]
- (COI: 著者のなかにはEidos I herapeutics, Inc. よりコンサルテインク料等を受託しているする) 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ドドライン.

- 3) 日本領域協士会、2020年版 ひとくロイドーノ入砂族/カイドノイン https://www.j-cir.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

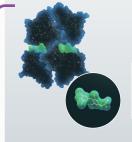
サイロキシン/ レチノール結合蛋白 (RBP) を介した レチノールの輸送3,4)

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

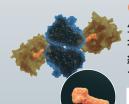


●サイロキシン(甲状腺ホルモン)

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.

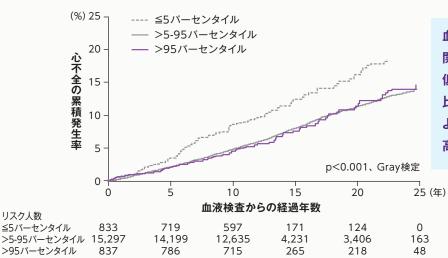
発症原因

リスク人数

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)



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)。

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.

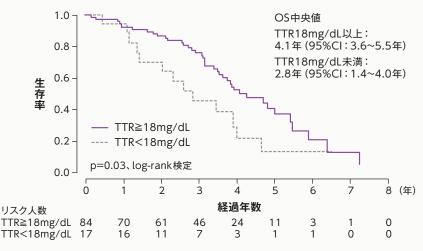
対象: 2つのコホート研究に含まれたデンマークの一般母集団16,967例 (Copenhagen General Population Study: 9,582例、Copenhagen City Heart Study: 7,385例) 方法:全国市民登録システムを使用して自記式質問票、身体検査、及び血液検査からデータを取得し、TTRのバーセンタイルによって層別化された血液検査からの経過年数の関数とし ての心不全の累積発生率を算出した。

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*'。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、ノンバラメトリックな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、本研究ではサンブ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。

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



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)。

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。

ビョントラの特徴

● 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、ビョ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)、ビョントラ群の優越性が検証された。ビョ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

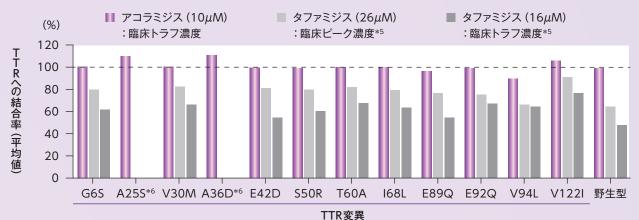
ビョントラの作用機序

● 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。

血清TTRに対する結合率



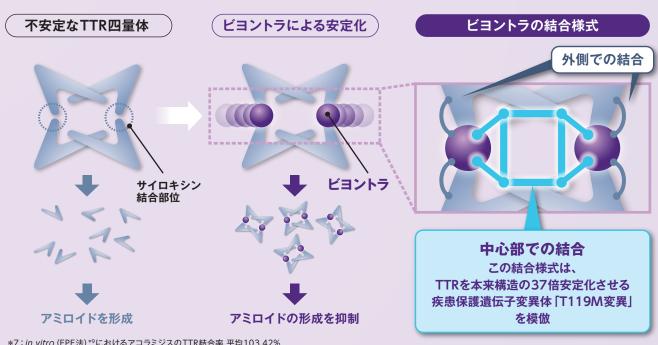
- *5:タファミジスメグルミンを1日80mg経口投与した時の血中ピーク/トラフ濃度
- *6:タファミジス $(26\mu M)$ 及びタファミジス $(16\mu M)$ は該当データなし

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中心部におけるビョ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 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 $\alpha_B=0.01$)。

- *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

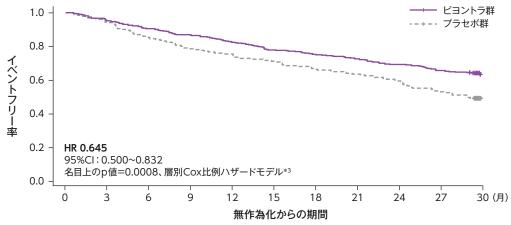
4構成要素の階層的解析によって、ビヨントラ群はプラセボ群と比較し有意な治療効果が認められ(p<0.0001、F-S法、両側有意水準 α_B =0.04)、ビヨントラ群の優越性が検証された。ビヨントラ群はプラセボ群に対し、Win Ratioで1.8倍良好な結果が示された。

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

ビョ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)

ピヨントラ 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、割付け及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

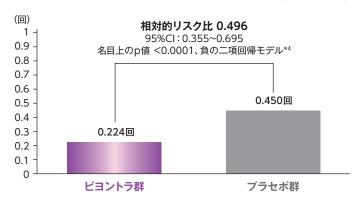
ポイント

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

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 \alpha_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

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ョントラ群で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)

計の資料: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)



【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

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構成要素すべてでブラ 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 Ratio¹⁾ 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。

ビョントラ群のブ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。

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。

●有効性

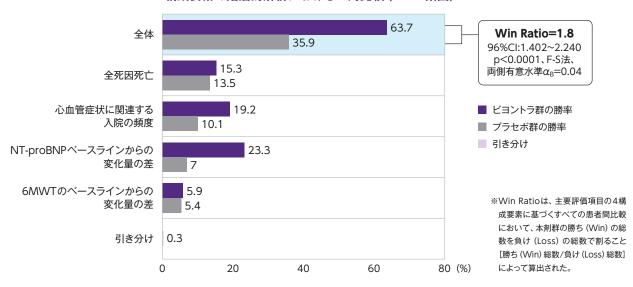


30ヵ月時点までの固定投与期間での全死因死亡割合、心血管症状に関連する入院の累積頻度、NT-proBNPのベースラインからの変化量、及び6MWTのベースラインからの変化量による階層的複合エンドポイント[主要評価項目、検証的解析結果]

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、ビョ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)



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	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 ATTRwt-CM	59 (9.7) 552 (90.3)	-	- 2.529 [1.303, 4.911] 1.756 [1.396, 2.208]	0.0061* <0.0001*
NT-proBNP (pg/mL)	≦3,000 >3,000	401 (65.6) 210 (34.4)	-	1.787 [1.373, 2.325] 1.678 [1.160, 2.426]	<0.0001* 0.0060*
eGFR (mL/min/1.73m²)	<45 ≧45	94 (15.4) – 517 (84.6)		1.410 [0.849, 2.341] 1.797 [1.452, 2.226]	0.1841* <0.0001*
年齢 (歳)	<78 ≧78	299 (48.9) 312 (51.1)		2.052 [1.489, 2.829] 1.499 [1.098, 2.045]	<0.0001* 0.0107*
NYHA 心機能分類	I, Π Ⅲ	512 (83.8) 99 (16.2) —		1.892 [1.479, 2.419] 1.150 [0.652, 2.030]	<0.0001* 0.6292*
	←プラ	ラセボ優位 0.0 0.5 1	.0 1.5 2.0 2.5 3.0 3.5 4.0 4.5	ビヨントラ優位→ ¬ 5.0 *	: 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]

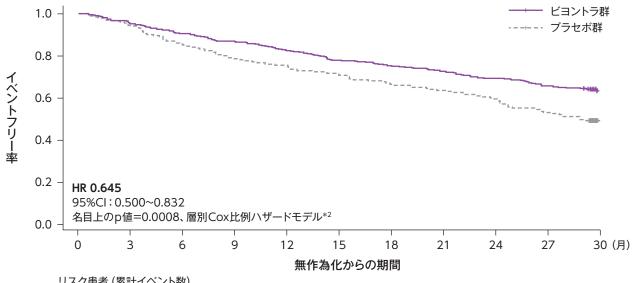
🤰 有効性



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]

ビョ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)

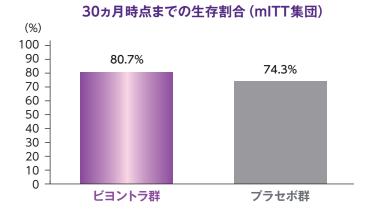
^{*2:} 投与群を説明因子、ベースラインの6MWTを共変量とし、割付け因子に記録された遺伝子型、NT-proBNP値、eGFR値のランダム化層別割付け因子により層別化



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。

ビョ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ヵ月時点までの全死因死亡における ビョントラ群のプラセボ群に対するHR

人を円を土の刺入	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	

^{*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。

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。

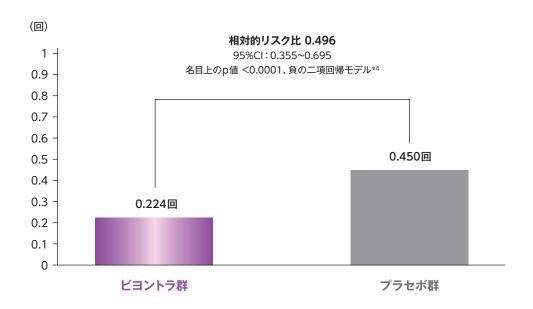
^{*3:} 投与群を説明因子、ベースラインの6MWTを共変量とし、割付け因子に記録された遺伝子型、NT-proBNP値、eGFR値のランダム化層別割付け因子により層別化



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

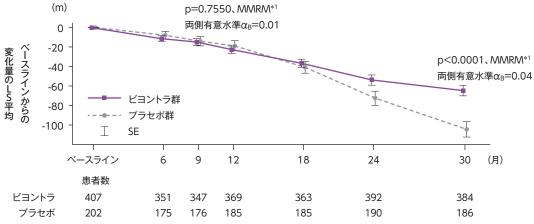


12、30ヵ月時点までの6MWTのベースラインからの変化量 [主要評価項目、主な副次評価項目]

ビョ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]。

ビョ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) p=0.7550、MMRM*¹



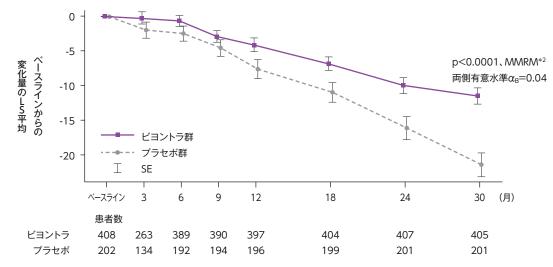
治験薬投与の早期中止による欠測値は、J2R法を用いて補完した。死亡による欠測値は、実測値のうち最悪値の5%からサンプリングを行い補完した。 患者数は実測データと補完データの両方を表す。

*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]

ビョ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)



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。

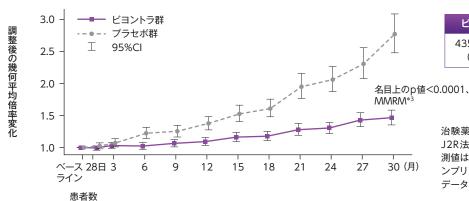
^{*2:} 因子: 投与群、来院、遺伝子型 (ATTRv-CM vs. ATTRwt-CM)、NT-proBNP (≤3,000 vs. >3,000pg/mL)、eGFR (≥45 vs. <45mL/min/1.73m²) 及び投与群と来院の相互作用、共変量:ベースライン値



🎑 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]

ビョ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)



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	2230.11pg/mL
(24.46%)	(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。

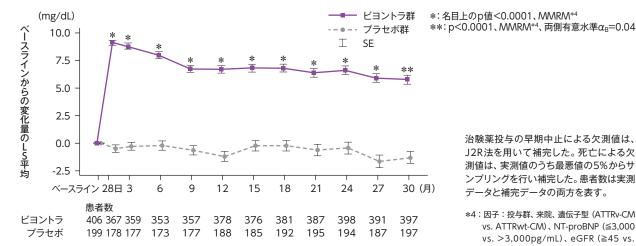
*3:因子:投与群、来院、遺伝子型(ATTRv-CM vs. ATTRwt-CM), eGFR (≥45 vs. <45mL/min/1.73m²) 及び投与群と来院の 相互作用、共変量:ベースライン値



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]

ビョ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)



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
ZOHMJAK	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)

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

● 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/m	L)	平均値 (SD)	2,865.3 (2,149.64)	2,650.1 (1,899.48)
eGFR<45mL/min/	1.73m²	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)
	1		51 (12.5)	17 (8.4)
NYHA心機能分類	II	例 (%)	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 (i	n) *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)
	心筋生検のみ		72 (17.6)	43 (21.3)
診断の臨床的根拠	非侵襲的のみ*7	例 (%)	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

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)

^{*7} 非侵襲的: 99mTc-ピロリン酸又はピ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

ビョ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



※ 心アミロイドーシス情報サイト

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。









- ●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





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

ビョントラ®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(注意一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	2025年5月
販売開始年月	2025年5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	販売名 ビョントラ錠400mg 有効成分 1錠中 アコラミジス塩酸塩400mg	
有効成分		
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	包	ビヨントラ錠400mg
剤形 白紅		白色楕円形のフィルムコーティング錠
	表面	/b ACOR
外形	裏面	
	側面	
大司	きさ	約7.5mm×15mm
重	重量 約624mg	
識別コード /b ACOR		/b 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)

<u>5. 効能又は効果に関連する注意</u>

- 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II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、臨床用量での暖露電の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]

25. 保険給付上の注意

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。

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。