

より長く、より健やかに



ATTR-CMの臨床課題と ビヨントラ[®]の5つのポイント



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

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—医師等の処方箋により使用すること)

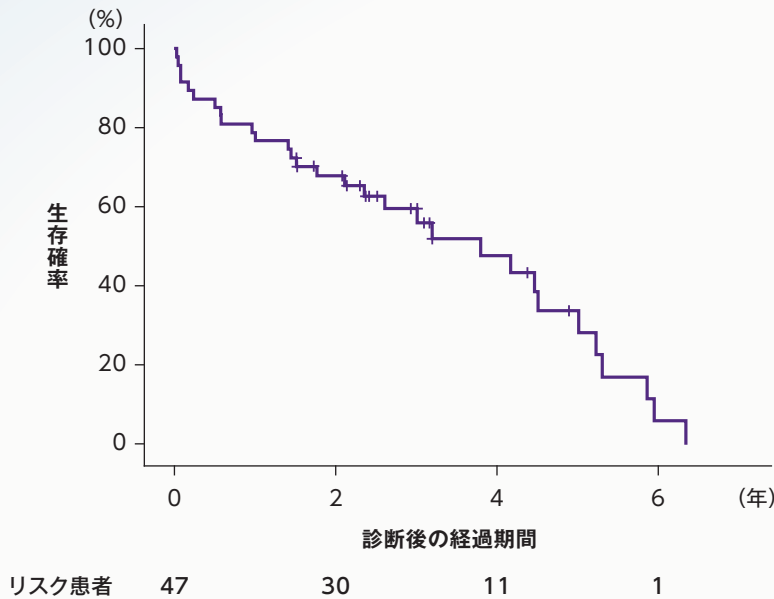
2. 禁忌(次の患者には投与しないこと)
本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

ATTR-CMの臨床課題

課題1：生命予後が不良

未治療の場合、ATTR-CM患者の生存期間中央値は3.8年であったことが報告されている¹⁾。

未治療のATTRwt-CM患者における生存確率



対象：

2001年4月から2019年8月の間に高知大学医学部附属病院でATTRwtと診断された患者70例

方法：

ATTRwt患者の全死因死亡について、病院記録及びかかりつけ医への電話調査からデータを取得し、後ろ向きに調査した。生存率はATTRwtと診断されてから死亡までの期間を計算し、Kaplan-meier法で評価した。

リミテーション：

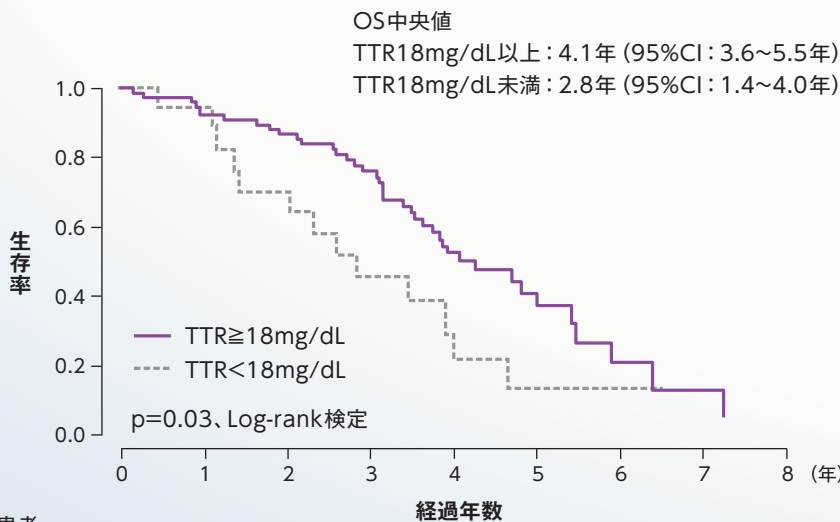
本研究は比較的小さいサンプルサイズの単一施設のデータであったため、統計解析の一部に影響を与えた可能性がある。

1) Ochi Y, et al. Circ Rep. 2020; 2(6): 314-321.

課題2：血中トランスサイレチン (TTR) レベルの低下

血中TTRレベルの低い患者は血中TTRレベルの高い患者と比較して予後不良であったことが報告されている²⁾。

野生型ATTR-CM (ATTRwt-CM) 患者の全生存率のKaplan-meier解析 (海外データ)



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：

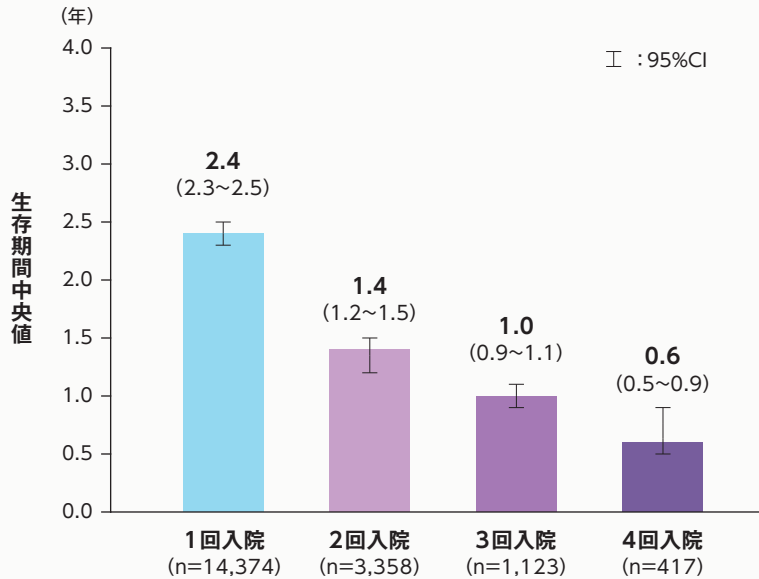
比較的少人数の患者コホートでの検討のため、検出力は低かった。本研究では、心エコー、心臓MRI、核画像データ及びATTRwt-CM患者のモニタリングにおいて重要と考えられているNT-proBNP測定は行っていない。

2) Hanson JLS, et al. Circ Heart Fail. 2018; 11(2): e004000.

課題3：繰り返される入院

心不全入院患者を対象とした研究³⁾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。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）



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年の間にプリティッシュ・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。

3) Setoguchi S, et al. Am Heart J. 2007; 154(2): 260-266.

課題4：ATTR-CMの治療効果が不明瞭

近年ATTR-CMの予後は改善している一方で、次のような治療効果に関する課題がある⁴⁾。

※ 近年のATTR-CM患者を対象とする、複数のプラセボ対照ランダム化比較試験におけるプラセボ群のアウトカムを横断的に評価し、過去の試験と比較することで疾患進行速度変化について考察したものである。

近年、ATTR-CMの疾患進行が過去の臨床試験と比較して全体的に緩やかになっている可能性が示唆

未治療（プラセボ）患者における疾患進行が明確に早期には現れにくく、治療患者と未治療患者の間でアウトカムの差が相対的に小さくなる傾向

治療目標や、臨床的に意味のある最小限の差（MCID）の閾値に関してエビデンスに基づいた明確な指針がまだまだ十分に整理されておらず、アンメットニーズとされている。

ATTR-CMの発症原因とTTRの役割

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を
発症

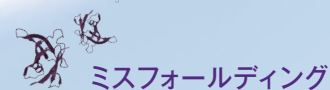
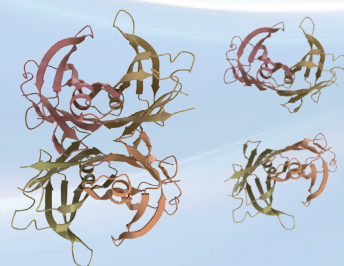
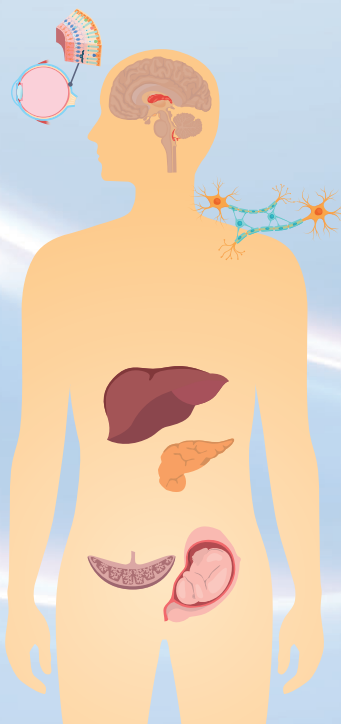
心筋組織に沈着

集合・凝集

ミスフォールディング

TTR単量体

TTR四量体

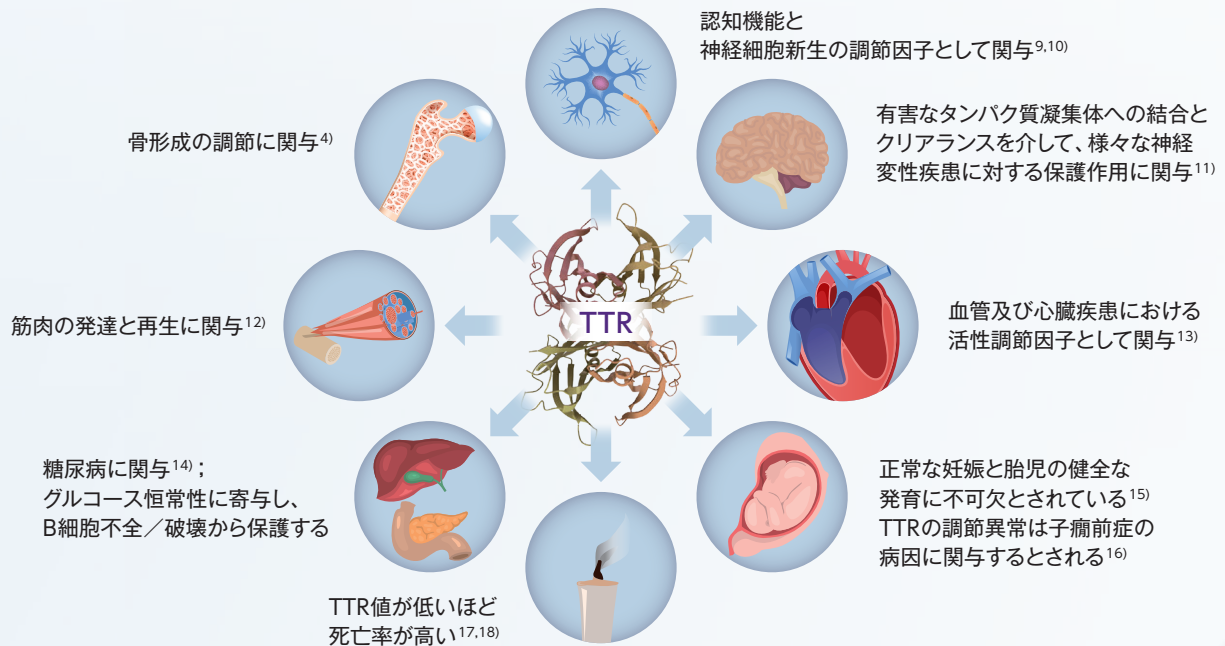


1) Kittleson MM, et al. Circulation. 2020; 142(1): e7-e22. [COI: 著者のなかにはEidos Therapeutics, Inc. よりコンサルティング料等を受領している者やEidos Therapeutics, Inc. による臨床試験の関係者が含まれる] 2) Ruberg FL, et al. J Am Coll Cardiol. 2019; 73(22): 2872-2891. [COI: 著者のなかにはEidos Therapeutics, Inc. よりコンサルティング料等を受領している者やEidos Therapeutics, 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) Wiczorek E, et al. Biochim Biophys Acta Gen Subj. 2019; 1863(2): 313-324. 5) Nakamura M, et al. Arch Gerontol Geriatr. 2023; 115: 105226. 6) Alemi M, et al. Int J Mol Sci. 2021; 22(11): 6073. 7) Pokharel S, et al. In Vitro Cell Dev Biol Anim. 2014; 50(8): 756-765. 8) Gertz MA, et al. Ann Med. 2025; 57(1): 2536755. <https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/> [COI: 著者のなかには、BridgeBio Pharma, Inc.及びアレクシオンファーマより研究助成金等を受領している者が含まれる。また、著者のなかにはBridgeBio Pharma, Inc.の従業員が含まれる] 9) Brouillette J, Quirion R. Neurobiol Aging. 2008; 29(11): 1721-1732. 10) Gomes JR, et al. Cell Death Differ. 2016; 23(11): 1749-1764. 11) Alemi M, et al. Sci Rep. 2016; 6(1): 20164. 12) Lee EJ, et al. Int J Mol Sci. 2017; 18(1): 115. 13) Greve AM, et al. JAMA Cardiol. 2021; 6(3): 258-266. 14) Refai E, et al. Proc Natl Acad Sci U S A. 2005; 102(47): 17020-17025. 15) Cheng S, et al. Biology (Basel). 2023; 12(8): 1048. 16) Medegan Fagla B, et al. Molecules. 2024; 29(3): 610. 17) Fujita K, et al. Respir Investig. 2024; 62(5): 889-896. 18) Hanson JLS, et al. Circ Heart Fail. 2018; 11(2): e004000. 19) Vieira M, Saraiva MJ. Biomol Concepts. 2014; 5(1): 45-54. 20) Mullur R, et al. Physiol Rev. 2014; 94(2): 355-382. 21) Richardson SJ, et al. Front Neurosci. 2015; 9: 66. 22) Bar-El Dadon S, Reifen R. Crit Rev Food Sci Nutr. 2017; 57(11): 2404-2411. 23) Sklan D. Prog Food Nutr Sci. 1987; 11(1): 39-55.

TTRの役割

TTRは臓器系全体で重要な生理学的機能を持ち³⁾、主に神経保護、認知機能の維持、グルコース恒常性における代謝機能、筋肉の発達と再生、骨形成等の役割を果たすと示唆されている⁴⁻⁷⁾。

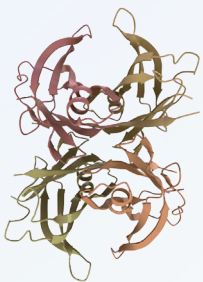
TTRの健康と疾患における役割⁸⁾



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^{3,19)}。

TTRの担体としての重要性

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^{3,19)}

記憶や認知機能の
維持^{3,19)}

脳虚血からの保護^{3,19)}

神経の保護^{3,19)}

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^{20,21)}。

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²¹⁾。

●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²²⁾。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²²⁾。

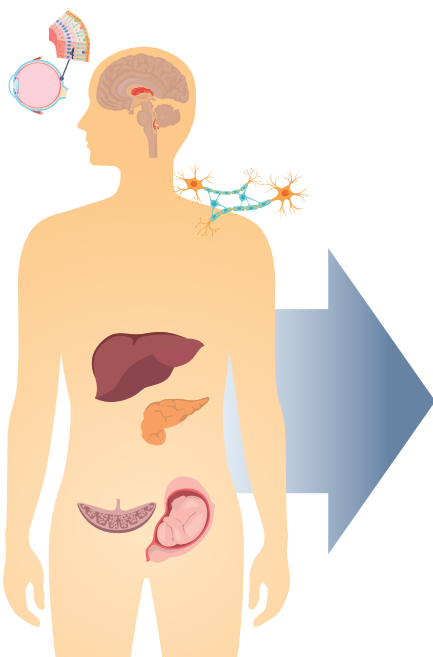
不足

夜盲症、易感染を引き起こすとされている²³⁾。

ATTR-CM治療の達成目標と、そこに至る

「組織へのアミロイド沈着の低減」という目標に向けたアプローチとして、TTRを「①安定化させる」方法と、TTRを「②ノックダウンする」方法がある。安定化又はノックダウンの程度が強いほど、血中TTRレベルは上昇又は減少する^{1,2)}。つまり、TTR単量体の総量が低下し、組織へのアミロイド沈着の低減へとつながる。

TTRの産生



TTRは肝臓を中心に分泌されている他、膵臓のα細胞や網膜、末梢神経系等においても産生されることが報告されている³⁾。

目標へのアプローチ

TTR*レベルの変化^{1,2)}

ノックダウンの強さ

100%

50%

② ノックダウン

TTR

TTR四量体を含め
アミロイドの原料となる
TTR単量体の産生抑制

血中TTR
レベル

上昇

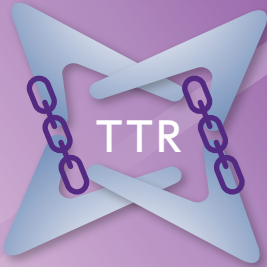
減少

ノックダウン 強
血中レベル 低

アプローチ

安定化 強
血中レベル 高

1 安定化



TTR四量体を維持しながら
アミロイドの原料となる
TTR単量体への解離を抑制

50%

100%

安定の強さ

達成目標

組織への
アミロイド沈着
の低減

TTR単量体の
総量の低下

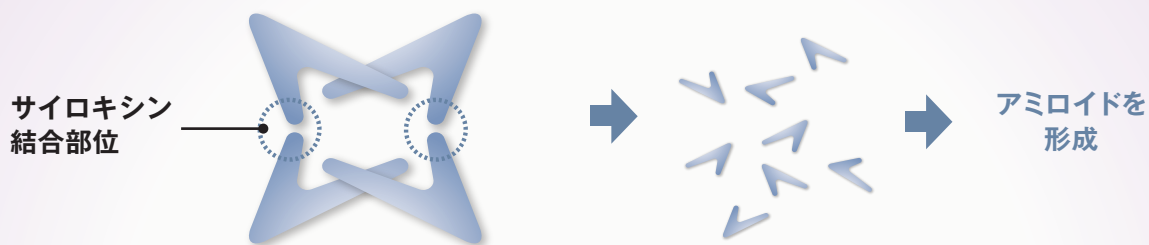
*: TTRの役割はp.5を参照

ビントラの作用機序

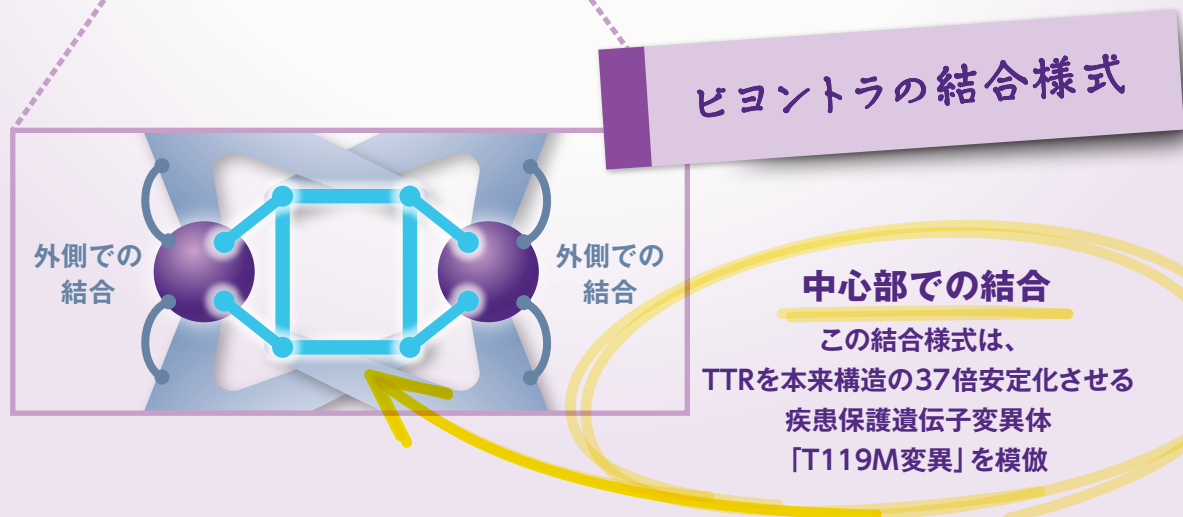
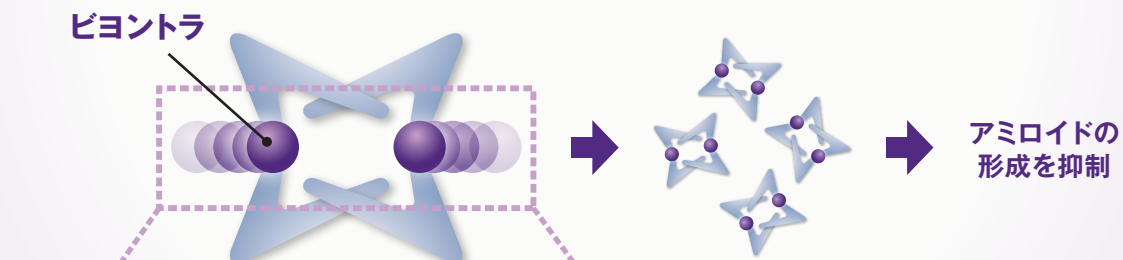
ビントラの結合様式¹⁾

ビントラは、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。

不安定なTTR四量体



ビントラによる安定化



*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。

血中TTRレベルに関与するTTR遺伝子の変異^{2,3)}

TTRにはV122I、T119M等の変異体がある。四量体の解離速度が速いもの(例：V122I、L55P)はアミロイド形成を促進し、解離速度が遅いもの(例：T119M)はアミロイド形成に抑制的に働く。同定された変異体の中でも、T119M変異によるTTR四量体の安定化は、本来構造の37倍に及ぶ。T119Mは効果的に四量体の解離を妨げ、アミロイドの形成を防ぐのに役立つことが知られている。

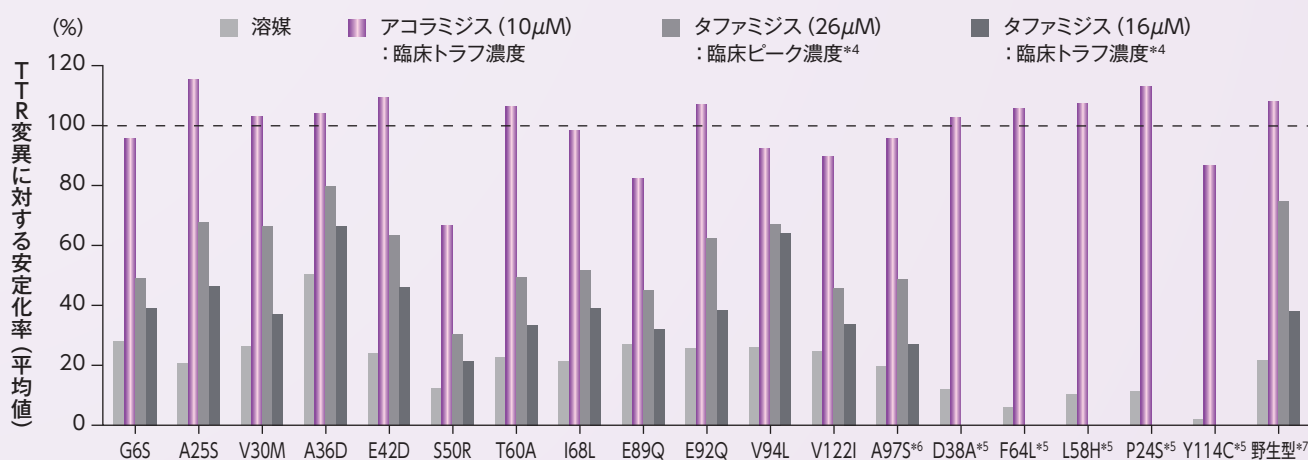


*in vitro*の解離/非折りたたみ解析法で測定した変異中間点に基づく相対的な四量体の安定性

アコラミジスの安定化率¹⁾

アコラミジスは53例の被験者血清TTRに対し、 $94.39 \pm 13.87\%$ (平均値 \pm SD)の安定化率を示した(*in vitro*)。血清TTRに対する安定化率の検討には、野生型及び18種の遺伝子変異型が含まれていた。

血清TTRに対する安定化率



^{*4}: 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、^{*5}: タファミジス (26 μ M) 及びタファミジス (16 μ M) は該当データなし、^{*6}: タファミジス16 μ Mの代わりに10 μ M、タファミジス26 μ Mの代わりに40 μ Mを使用、^{*7}: タファミジス16 μ Mの代わりに10 μ M、タファミジス26 μ Mの代わりに50 μ Mを使用

対象・方法: AG10-201、AG10-101試験及びATTRibute-CM試験に登録された患者から、18種類のTTR変異型を含む64例の血清サンプルを採取した。ウェスタンブロットを用いた酸解離誘発のTTR不安定化抑制の検討により、アコラミジス、タファミジスの血清TTRに対する安定化率を測定した。

1) 社内資料：効力を裏付ける試験 (承認時評価資料)

2) Hammarström P, et al. Proc Natl Acad Sci USA. 2022; 99(Suppl 4): 16427-16432.

3) Hornstrup LS, et al. Arterioscler Thromb Vasc Biol. 2013; 33: 1441-1447.

試験概要

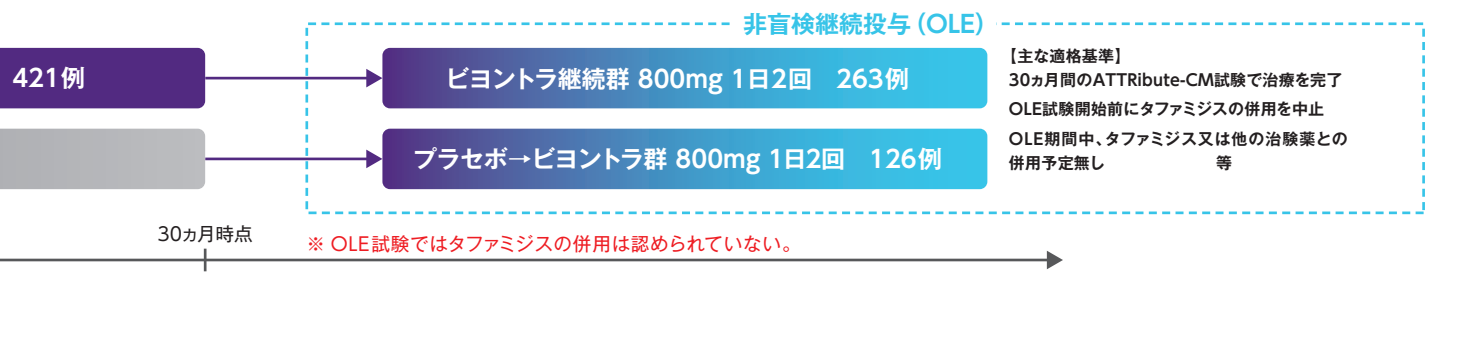
ATTRibute-CM試験^{1,2)}

目的	症候性のATTR-CM患者を対象にピ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
方法	<div style="border: 1px solid black; padding: 5px; margin-bottom: 10px;"> <p>症候性のATTR-CMを有する患者 632例</p> <p>【主な組入れ基準】 ATTR-CMの診断(ATTRアミロイドの沈着の確認又はシンチグラフィ陽性+ALアミロイドーシス除外) 心不全の既往歴(心不全入院歴又は利尿薬による治療の必要性、等) NYHA心機能分類I~III NT-proBNP\geq300pg/mL 左室壁厚\geq12mm 等</p> </div> <p style="text-align: center;">無作為化 2:1</p> <div style="display: flex; justify-content: space-around;"> <div style="border: 1px solid black; padding: 5px; width: 40%;"> <p>ピヨントラ群 800mg 1日2回</p> </div> <div style="border: 1px solid black; padding: 5px; width: 40%;"> <p>プラセボ群 211例</p> </div> </div> <p style="text-align: center;">0ヵ月時点</p>
主要評価項目	<p>【検証的解析項目】</p> <ul style="list-style-type: none"> ■ 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	<ul style="list-style-type: none"> ■ 30ヵ月時点までの6MWTのベースラインからの変化量 ■ 30ヵ月時点までの血清TTRレベル(TTR安定化の<i>in vivo</i>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) 等
その他の副次評価項目	<ul style="list-style-type: none"> ■ 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NT-proBNPのベースラインからの変化量 等
探索的評価項目	<ul style="list-style-type: none"> ■ PK-PDサブスタディでの母集団PK解析
解析計画	<p>【解析対象集団】</p> <ul style="list-style-type: none"> ■ 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、試験薬が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: 試験薬が投与されたすべての患者 <p>【解析方法】</p> <ul style="list-style-type: none"> ■ 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(\geq500pg/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ピヨントラ群の群間差はない」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」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 Ratio³⁾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$\alpha_B=0.04$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$\alpha=0.05$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(\leq3,000又は$>$3,000pg/mL)、スクリーニング時のeGFR(\geq45又は$<$45mL/min/1.73m²)が含まれた。層別化因子に加え、年齢(78歳未満と78歳以上)、国(米国とそれ以外)、ベースライン時のNYHAクラス(I又はIIとIII)についてもサブグループ解析を行った。 ■ 主な副次評価項目は主な副次評価項目のα_Bを維持するため、多重性調整規則に従い、以下の順序で検定した。 <ul style="list-style-type: none"> ▶ 6MWTの歩行距離のベースラインから30ヵ月時点までの変化量 ▶ KCCQ-OSのベースラインから30ヵ月時点までの変化量 ▶ 血清TTRレベルのベースラインから30ヵ月時点までの変化量 ▶ 30ヵ月時点までの全死因死亡 ■ この階層的アプローチでは、主要評価項目を除いて前の評価項目がα_Bレベルで統計学的に有意であった場合にのみ、次の評価項目を正式に検定した($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。 ■ ピ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)、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-CM vs. ATTRwt-CM]、NT-proBNP [\leq3,000 vs. $>$3,000pg/mL]、eGFR [\geq45 vs. $<$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。

非盲検継続投与 (OLE) 試験⁴⁾

症候性のATTR-CM患者を対象にピオントラの長期継続投与における有効性及び安全性を評価する。

非盲検継続投与 (Open Label Extension : OLE) 適格基準を満たした症候性の野生型又は変異型ATTR-CM患者 389例



主要評価項目	■ 安全性
副次評価項目	■ 全死因死亡割合 (ACM) 及び心血管症状に関連する入院 (CVH) ▶ ACM単独のベースラインから42か月時点までの累積頻度 ▶ 初回CVH単独のベースラインから42か月時点までの累積頻度
その他の評価項目	■ NT-proBNPのベースラインから42か月時点までの変化量 ■ 血清TTRのベースライン (OLE参加時) からの変化量 (ATTRibute-CM試験でタファミジスを投与された患者における変化を含む)

解析計画	<p>【解析対象集団】</p> <ul style="list-style-type: none"> ■ Full analysis set (FAS) : ピオントラの投与を1回以上受けたすべての患者 <p>【解析方法】</p> <ul style="list-style-type: none"> ■ 安全性は、頻度、重篤度、重症度、試験治療との関連性及び試験薬の中止に従って、治療に起因する有害事象を集計することにより評価した。 ■ 副次評価項目の結果は、ピオントラ継続投与群とプラセボピオントラ群との比較で解析された。臨床的評価項目 (ACM及びCVH) は、ATTRibute-CM試験と同様に定義された。CVHイベントには、治療を継続している参加者の42か月目まで及び早期治療中止後30日まで観察されたすべてのCVHが含まれた。OLE試験におけるすべてのACM及び治験責任医師が特定したCVHイベントは、ATTRibute-CM試験と同様に臨床イベント委員会によって判定され、ATTRibute-CM試験では事前の治療割り付けを知らず判定された。判定されたイベントは、ACMとCVHの有効性解析の基礎となった。 ■ イベント発生までの時間解析は、投与群を説明因子、ベースラインの6MWTを共変量とし、遺伝子型、NT-proBNP値、推算糸球体濾過量 (eGFR) のATTRibute-CM試験におけるランダム化層別割付け因子により層別化した層別Cox比例ハザードモデルを用いて行った。 ■ 比例ハザードの仮定は、Schoenfeld残差とMartingale残差の両方を調べることによってチェックされた。比例ハザードの仮定に対する大きな違反は、初回CVHまでの時間モデル、初回CVHまでの時間又はACMモデルのいずれにおいても観察されなかった。 ■ 解析は42か月目までのデータについて行い、解析にはACM又は初回CVH、ACM単独、初回CVH単独のイベント発生までの時間を含む。これらの解析では治療群別のKaplan-Meier曲線がプロットされた。追跡期間が変わっても治療効果が不変であることを評価するため、36か月目までのデータを用いて同様の解析を行った。 ■ NT-proBNPと6MWTのベースラインからの変化を記述的に要約し、ベースライン値からの経時的変化の平均値 (NT-proBNPの幾何平均倍数変化) と、標準偏差又は標準誤差をエラーバーで示した。TTR安定化の <i>in vivo</i> サロゲートである血清TTRも、2つのコホートでベースライン (OLE参加時) からの変化として解析された。QOLは、KCCQ-OSスコアによって連続的に評価された。
------	--

リミテーション

OLEは非盲検であり、真の対照群を欠くため長期安全性データの解釈に避けられない不確実性をもたらす。ATTRibute-CM試験参加者のうち、OLE非参加者の存在は治療効果の推定力を低下させ、また治療効果はOLE参加者の非ランダム性に影響された可能性がある。ATTRibute-CM試験のプラセボ群は、治療効果を得たピオントラ群と比較し、より大きな病勢進行を経験している。そのため、OLE試験参加者の病勢進行に関するベースライン特性には偏りがあり、治療の推定効果に影響を与えた可能性がある。

1) 社内資料：臨床的有効性の概要 (2025年3月27日承認、CTDm2.7.3、CTDm2.7.6) 2) 社内資料：臨床的安全性の概要 (2025年3月27日承認、CTDm2.7.4) 3) Pocock SJ, et al. Eur Heart J. 2012; 33(2): 176-182. 4) Judge DP, et al. Circulation. 2025; 151(9): 601-611. 【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】

患者背景

ATTRIBUTE-CM試験 30ヵ月

		ビオントラ群 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) *1	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	51 (12.5)	17 (8.4)
	II	288 (70.4)	156 (77.2)
	III	70 (17.1)	29 (14.4)
KCCQ-OS*2	平均値 (SD)	71.73 (19.369)	70.48 (20.651)
6MWTの歩行距離 (m) *3	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	72 (17.6)	43 (21.3)
	非侵襲的のみ*4	315 (77.0)	149 (73.8)
	心筋生検及び非侵襲的	22 (5.4)	10 (5.0)
心不全治療薬処方割合*5	ACE阻害薬/ARB	188 (44.7)	88 (41.7)
	ARNI	15 (3.6)	10 (4.7)
	β遮断薬	194 (46.1)	97 (46.0)
	利尿薬	359 (85.3)	181 (85.8)
	MRA	196 (46.6)	123 (58.3)
	SGLT2阻害薬	38 (9.0)	35 (16.6)
ビオントラ投与開始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)

*1: ビオントラ群406例、プラセボ群199例

*2: ビオントラ群408例、プラセボ群202例

*3: ビオントラ群407例、プラセボ群202例

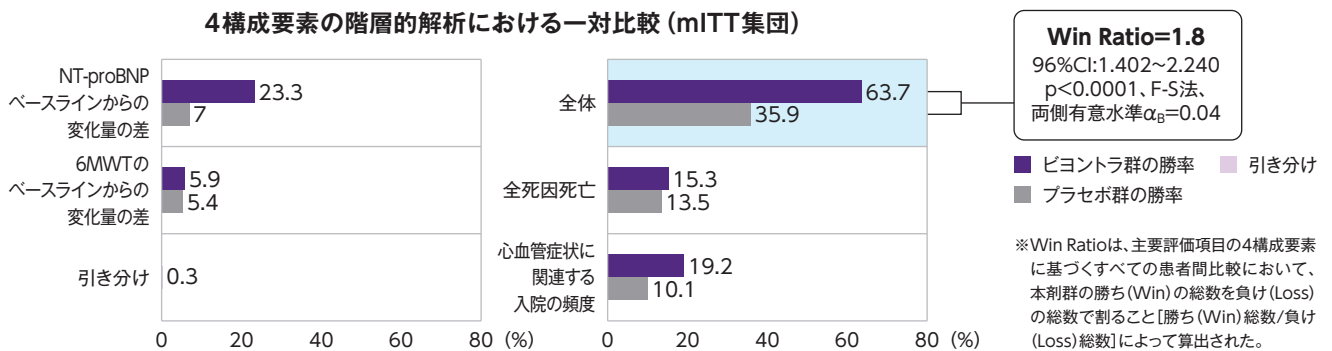
*4: 非侵襲的: ^{99m}Tc-ピロリン酸又はビスホスホネートシンチ陽性、血清中及び/又は尿中免疫固定電気泳動 (IFE) と血清遊離軽鎖 (sFLC) 比分析で異常なし、あるいはその両方

*5: ビオントラ群421例、プラセボ群211例

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]

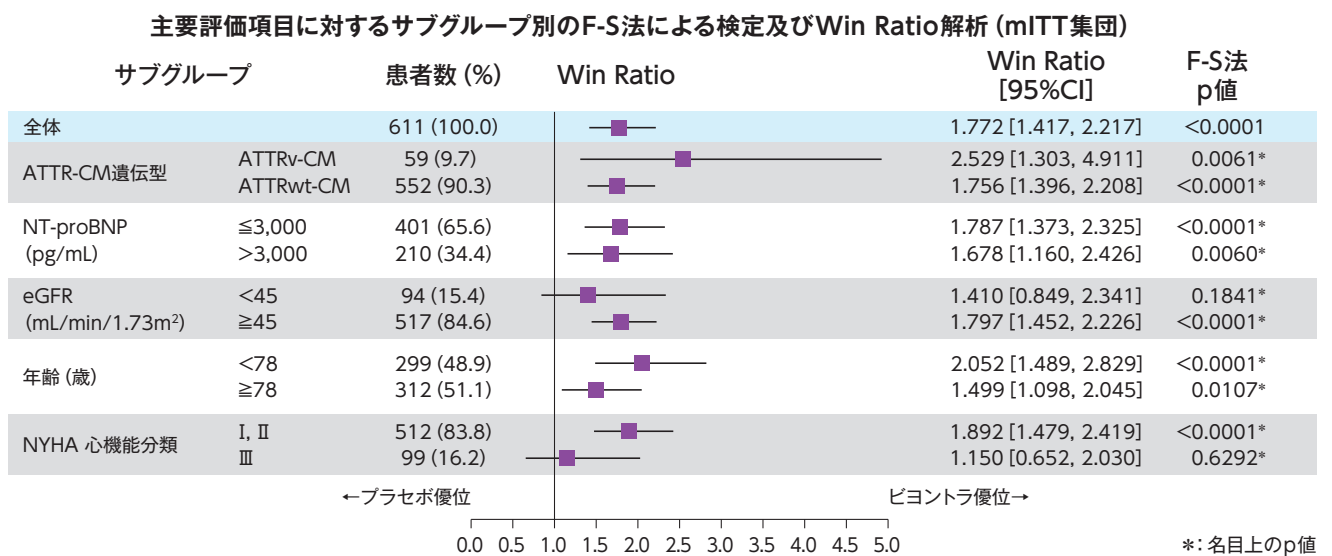
4構成要素の階層的解析によって、ピオントラ群はプラセボ群と比較し有意な治療効果が認められ、ピオントラ群の優越性が検証された。ピオントラ群はプラセボ群に対し、Win Ratioで1.8倍良好な結果が示された。



主要評価項目のサブグループ解析*6

*6: 本サブグループ解析は事前に計画された

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。



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ため、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]

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]

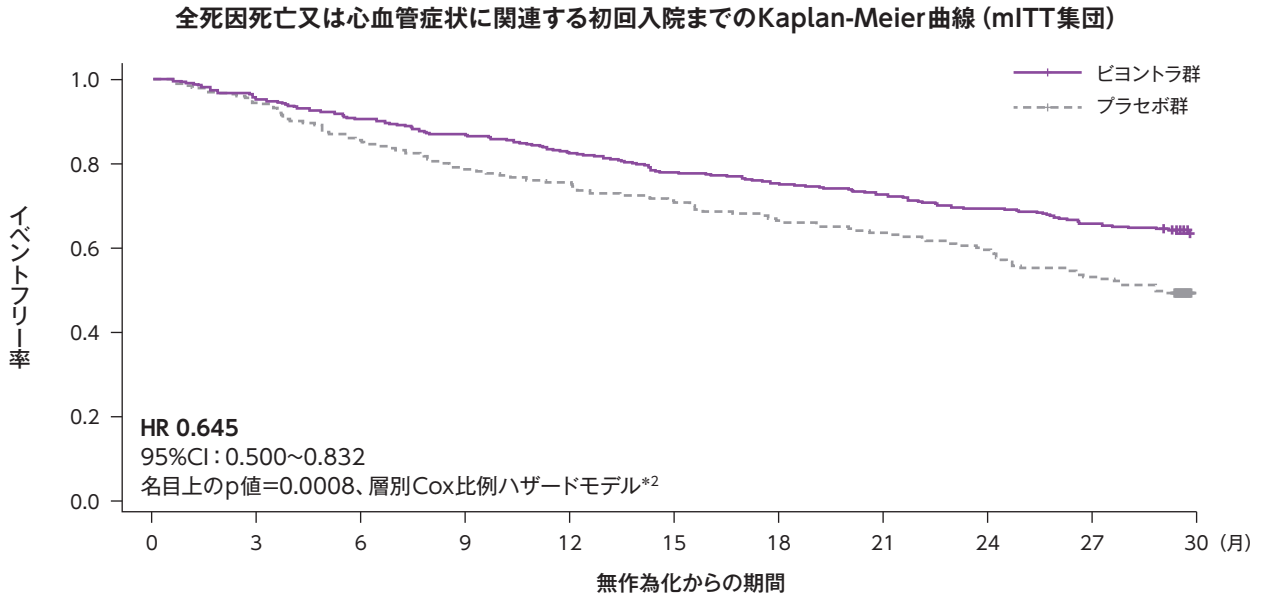
ピオントラ群とプラセボ群で、12ヵ月時点までの6MWTのベースラインからの変化量に有意差は認められなかった (p=0.7550、MMRM*7、両側有意水準 $\alpha_B=0.01$) [主要評価項目、検証的解析結果]。
ピオントラ群はプラセボ群と比較し、30ヵ月時点までの6MWTのベースラインからの変化量が有意に抑制された (p<0.0001、MMRM*7、両側有意水準 $\alpha_B=0.04$) [主な副次評価項目]。

*7: 因子: 投与群、来院、遺伝子型 (ATTRv-CM vs. ATTRwt-CM)、NT-proBNP (≤3,000 vs. >3,000 pg/mL)、eGFR (≥45 vs. <45 mL/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

ATTRIBUTE-CM試験 30ヵ月

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)}。



リスク患者 (累計イベント数)

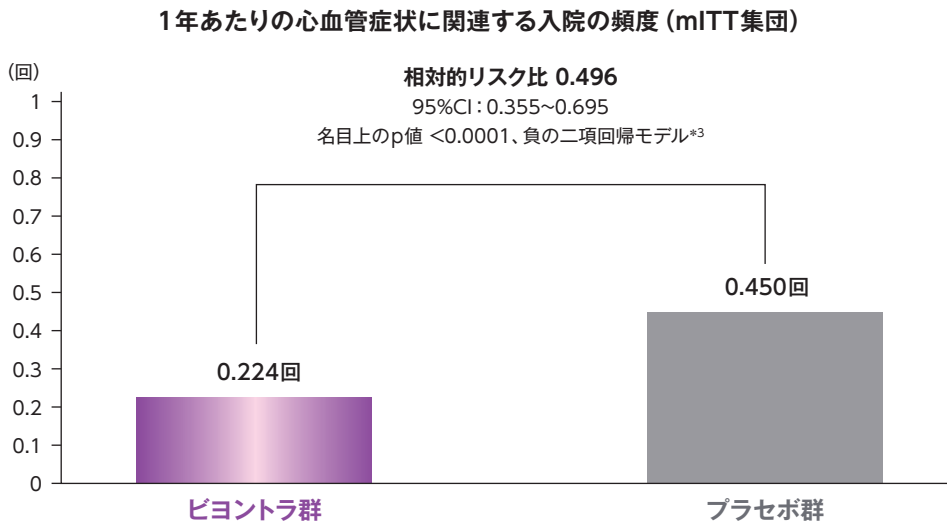
ビヨントラ群	409 (0)	389 (20)	370 (39)	355 (54)	337 (72)	319 (90)	308 (101)	298 (111)	284 (125)	270 (139)	0 (147)
プラセボ群	202 (0)	191 (11)	172 (30)	159 (43)	152 (50)	143 (59)	135 (67)	129 (73)	121 (81)	108 (94)	0 (102)

*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。



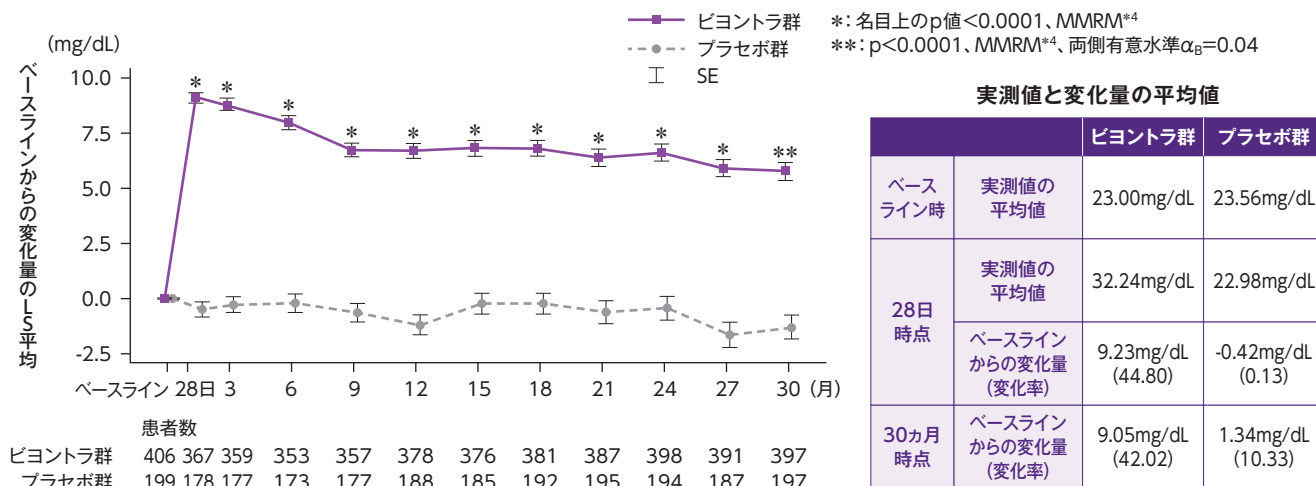
心血管症状に関連する入院イベントには、CECが判定した心血管に関連する入院及び臨床的に注目すべき事象が含まれる。心血管症状に関連する入院頻度の評価期間 = [(最終投与日+30日) 又は (Day 907) 又は (死亡した患者では死亡日) 又は (最後に生存が確認された日) のいずれか早い方 - ランダム割付け日 + 1]

*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

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] ¹⁾

ビオ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)

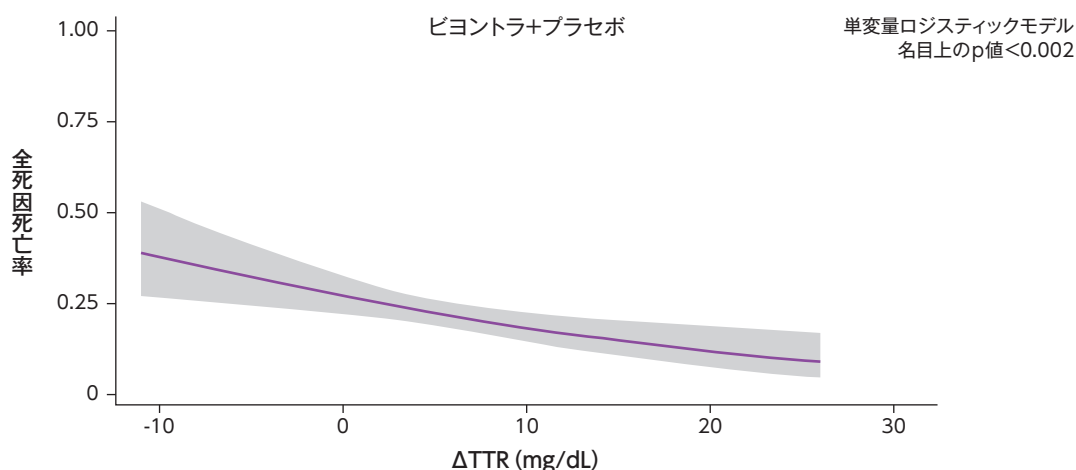


*4: 因子: 投与群、来院、遺伝子型 (ATTRv-CM vs. ATTRwt-CM)、NT-proBNP ($\leq 3,000$ vs. $> 3,000$ pg/mL)、eGFR (≥ 45 vs. < 45 mL/min/1.73m²) 及び投与群と来院の相互作用、共変量: ベースライン値

PK-PDサブスタディでの母集団PK解析 [探索的評価項目] ³⁾

Δ TTRと死亡リスクの間に相関があること、及び血清TTRが5mg/dL増加するごとに、死亡リスクが31.6%低下することが予測された。

ビオントラによる治療前後の血清TTRレベルの変化率と予後の関連



対象: ATTRibute-CM試験に組み入れられた患者のうち、ベースライン時及び追跡28日目に血清TTRレベルが測定可能であった患者 (mITT集団632例のうち557例)
 方法: ビオントラ800mgを1日2回又はプラセボを30ヵ月経口投与した。参加者は、12ヵ月の盲検試験を完了した後、併用薬として利用可能な場合、タファミジスによる治療が許可された。

解析方法: ビオントラによる治療効果が、 Δ TTRの変化を通じて全死因死亡にどのように影響を及ぼしているのか解析するために、ロジスティック回帰モデルを用いたメタエーション分析を行った。Rを使用して平均因果媒介効果 (Δ TTRを通じて薬が全死因死亡に与える影響の大きさ) と平均直接効果 (Δ TTRとは関係なく治療薬が全死因死亡に与える影響) を推定した。統計的有意性は、ブートストラップ (1,000回) によるノンパラメトリック検定により評価され、95%CIとp値が算出された。

リミテーション: この解析における潜在的なバイアス源は、ATTRibute-CM試験の対象集団を反映しており、一般集団を完全に代表していない可能性がある。ベースラインと28日目の両方で血清TTR値が測定できた参加者のみを対象としていることに注意が必要である。この研究ではビオントラ治療における Δ TTRの全死因死亡への影響を報告しているが、この影響は他のTTR安定化剤には一般化できない可能性がある。

1) 社内資料: 臨床的有効性の概要 (2025年3月27日承認、CTDm2.7.3、CTDm2.7.6) 2) Judge DP, et al. Circulation. 2025; 151(9): 601-611. [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) Maurer MS, et al. J Am Coll Cardiol. 2025; 85(20): 1911-1923. [COI: 著者のなかには、Bridge Bio.又はアレクシオンファーマ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]

安全性

ATTRIBUTE-CM試験 30ヵ月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、ピヨントラ群、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	ピヨントラ群 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

OLE試験 42ヵ月²⁾

有害事象の概要 [主要評価項目]

42ヵ月時点で有害事象は87.1%に認められ、そのうち治験薬との関連性が否定できない有害事象は1.1%であった。

有害事象の発現状況の概要

	42ヵ月時点までビヨントラを継続投与した被験者*4-6 N=263 n (%)
すべての有害事象	229 (87.1)
治験薬の投与中止に至った有害事象	4 (1.5)
治験薬との関連性が否定できない有害事象	3 (1.1)
治験薬との関連性が否定できない重篤な有害事象	0
重篤な有害事象	88 (33.5)
重度の有害事象	59 (22.4)

治験薬の投与中止に至った有害事象、重篤な有害事象、死亡に至った有害事象の内訳は、論文中に記載がなく、BridgeBio Pharma, Inc.も該当のデータを非公開としている。また、安全性情報については最新の電子添文又はDIを参照すること。

*4：有害事象は、ビヨントラの非盲検初回投与前に発現していない場合又は発現しているが、ビヨントラの非盲検投与期間中に重症度が上昇した場合に、ビヨントラの非盲検投与による有害事象とみなす。「有害事象」又は「臨床的に重要な心血管症状に関連する入院及び事象」電子症例報告フォームに報告されたすべての有害事象が解析に含まれる。重篤な有害事象は重篤度の基準を満たす。

*5：治験責任医師が評価した治験薬との関係又は重症度。

*6：データはATTRIBUTE-CM試験開始から42ヵ月 (OLE試験開始から12ヵ月) までにOLE試験で報告された有害事象を反映する。

ATTRibute-CM試験 30ヵ月

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]

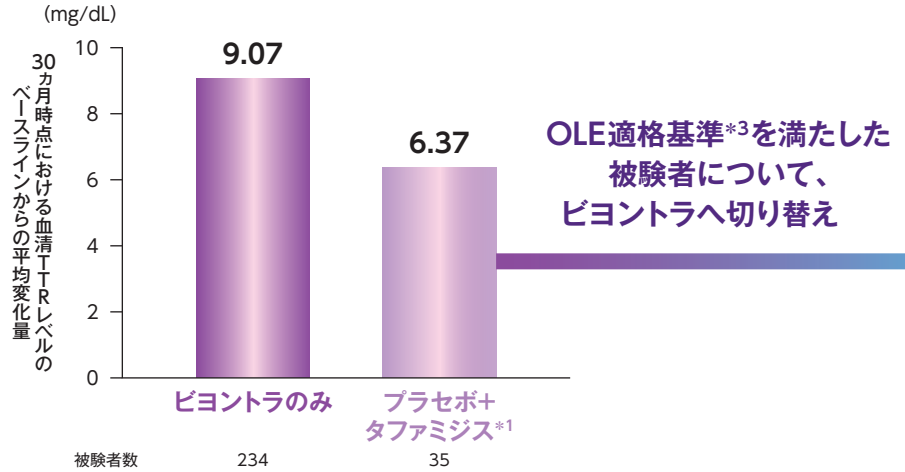
プラセボ+タファミジス→ピヨントラ群における血清TTRレベルの平均変化量は、OLE試験開始時3.4mg/dLであった¹⁾。

ATTRibute-CM試験終了時 (30ヵ月時点) における血清TTRのベースラインからの変化量²⁾

対象: 症候性の野生型又は変異型ATTR-CM患者632例
方法: 被験者は2:1の割合でピヨントラ又はプラセボ群に無作為に割付けられた。両群の被験者はそれぞれピヨントラ及びプラセボを1日2回服用した。また、両群の被験者は試験開始12ヵ月後に非盲検でタファミジスを開始することができた。

- *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: ①30ヵ月間のATTRibute-CM試験で治療を完了している。②インフォームドコンセントの書面に署名した。③OLE試験開始前にタファミジスの併用を中止している。④OLE期間中、タファミジス又は他の治療薬との併用を予定していないこと。⑤透析を受けていないこと又は治療責任医師の判断により、患者の安全を脅かしたり、試験に支障をきたす可能性のある重症度の腎障害がないこと³⁾。

※ タファミジスは市販された製品を併用しているため、用法及び用量等は各国の電子添文を参照ください。

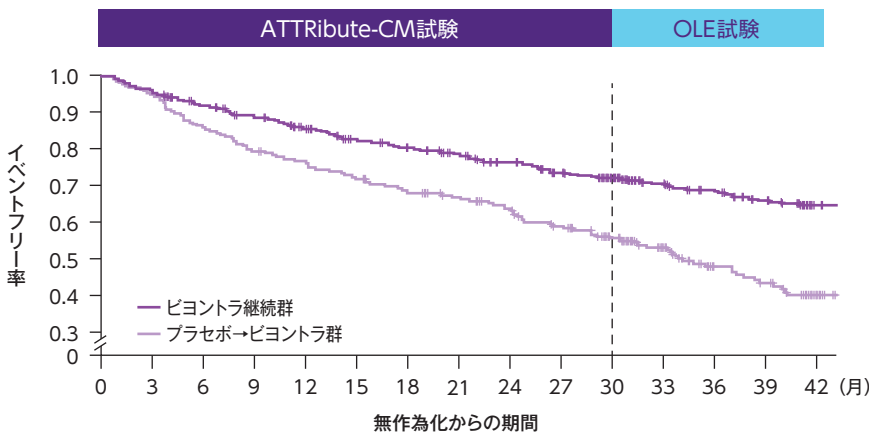


OLE試験 42ヵ月³⁾

心血管症状に関連する初回入院までの期間 [副次評価項目]

ピヨントラ継続群はプラセボ→ピヨントラ群と比較し、42ヵ月時点までで心血管症状に関連する入院リスクが47%低下した。

心血管症状に関連する初回入院までのKaplan-Meier曲線



	ピヨントラ継続群	プラセボ→ピヨントラ群
心血管症状に関連する初回入院を認めた被験者、n (%)	129 (31.5)	108 (53.5)
HR (95%CI) *5	0.53 (0.41~0.69)	
名目上のp値*5	<0.0001	

リスク患者 (累積イベント数)

ピヨントラ継続群	409 (0)	389 (18)	370 (32)	355 (44)	337 (58)	319 (69)	308 (78)	298 (84)	284 (93)	270 (103)	233 (113)	200 (118)	189 (126)	177 (129)	152 (129)
プラセボ→ピヨントラ群	202 (0)	191 (10)	172 (28)	159 (41)	152 (47)	143 (56)	135 (63)	129 (66)	121 (72)	108 (81)	108 (87)	97 (91)	78 (98)	61 (104)	46 (108)

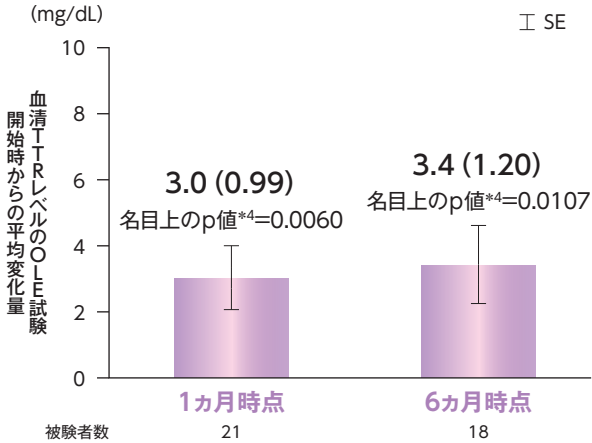
*5: 投与群を説明因子、ベースラインの6MWTを共変量とし、遺伝子型、NT-proBNP値、推定糸球体濾過量 (eGFR) のATTRibute-CM試験におけるランダム化層別割付け因子により層別化した層別Cox比例ハザードモデル

OLE試験 36ヵ月

プラセボ+タファミジス群がピヨントラに切り替えた際の血清TTRレベルの変化量[その他の評価項目]

(ATTRibute-CM試験30ヵ月時点)と比較して上昇し、上昇幅は1ヵ月時点で3.0mg/dL、6ヵ月時点で

プラセボ+タファミジス→ピヨントラ群のOLE試験開始から1ヵ月及び6ヵ月時点における血清TTRの変化量¹⁾



対象：OLE試験参加者のうち、ATTRibute-CM試験でピヨントラのみ投与を受けていた348例及びプラセボ+タファミジスで投与を受けていた46例

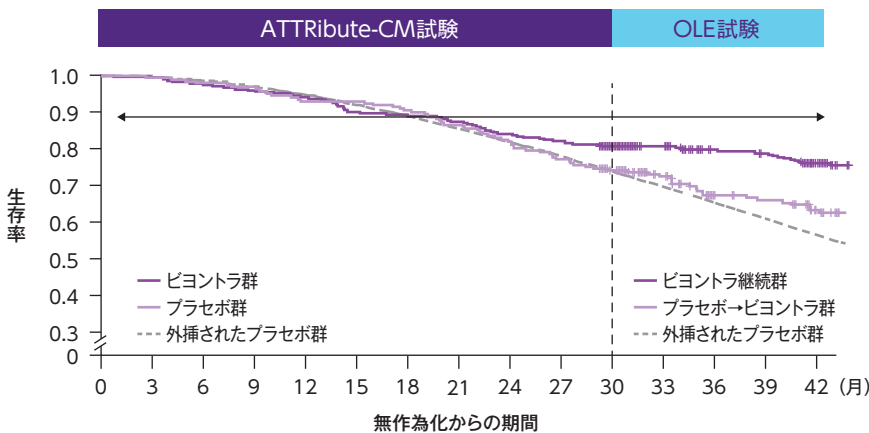
方法：ATTRibute-CM試験で被験者は2：1の割合でピヨントラ又はプラセボ群に無作為に割り付けられた。両群の被験者には、試験開始12ヵ月後に非盲検でタファミジスを開始することができた。30ヵ月目が終了した時点で、被験者はOLE試験への参加を求められた。OLE試験では、ピヨントラ投与歴のある患者はピヨントラ投与を継続し、プラセボ+タファミジス投与歴のある患者はピヨントラのみ投与に切り替えられた。OLE試験では全例がピヨントラのみ投与を受けた。データカットオフ(2023年10月9日)におけるATTRibute-CM試験とOLE試験の血清TTRレベルの変化を記述統計を使って整理した。

*4：p値は、両側対のt検定に基づく。p値は、OLE試験開始時の血清TTRとの比較を表す。

全死因死亡[副次評価項目]

36ヵ月時点まででピヨントラ継続群とプラセボ→ピヨントラ群に有意差が認められた。ピヨントラ継続群はプラセボ→ピヨントラ群と比較し、36ヵ月時点、42ヵ月時点までの各期間で全死因死亡のリスクがともに36%低下した。

全死因死亡のKaplan-Meier曲線



リスク患者(累積イベント数)

	0	3	6	9	12	15	18	21	24	27	30	33	36	39	42 (月)
ピヨントラ継続群	409	407	401	393	385	369	365	358	344	336	297	260	247	243	216
プラセボ→ピヨントラ群	(2)	(8)	(16)	(24)	(40)	(44)	(51)	(65)	(73)	(79)	(79)	(82)	(85)	(93)	
プラセボ→ピヨントラ群	202	201	198	196	188	188	183	175	166	156	143	118	102	98	87
	(0)	(1)	(4)	(6)	(14)	(14)	(19)	(27)	(36)	(46)	(52)	(55)	(63)	(65)	(70)

OLE試験での全死因死亡の比較

		ピヨントラ継続群	プラセボ→ピヨントラ群
36ヵ月時点	ACMを認めた被験者、n (%)	82 (20.0)	63 (31.2)
	HR (95%CI) ^{*6}	0.64 (0.46~0.89)	
	名目上のp値 ^{*6}	0.009	
42ヵ月時点	ACMを認めた被験者、n (%)	94 ^{*7} (23.0)	70 (34.7)
	HR (95%CI) ^{*6}	0.64 (0.47~0.88)	
	名目上のp値 ^{*6}	0.006	

ACM=全死因死亡

*6：投与群を説明因子、ベースラインの6MWTを共変量とし、遺伝子型、NT-proBNP値、推定糸球体濾過量(eGFR)のATTRibute-CM試験におけるランダム化層別割付け因子により層別化した層別Cox比例ハザードモデル

*7：42ヵ月以降に1例のACMが認められたが、42ヵ月時点のデータに含めている。

1) Maurer M, et al. European Heart Journal. 2024; 45(Suppl 1): ehae666.2088. [COI：本研究はBridgeBio Pharma, Inc. の資金提供により行われた] 2) 社内資料：臨床的有効性の概要(承認時評価資料) 3) Judge DP, et al. Circulation. 2025; 151(9): 601-611. [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]

ビヨントラの TTR四量体安定化により 期待される臨床効果

ここまで解説した
ポイントは
次のとおりである

ATTR-CMの臨床課題

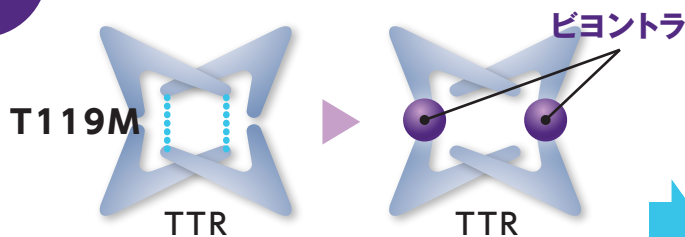
TTRレベルの低下
(TTRレベルと生命予後の関連)¹⁾

服用時

28日時点

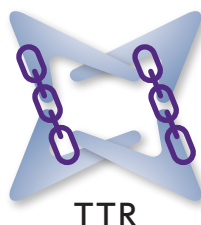
特徴1

「T119M変異」を模倣して
設計されたTTR四量体安定化薬



特徴2

高い選択性・結合力・安定化
による安定化作用 (*in vitro*)⁵⁾
[Near complete Stabilizer*¹⁾]⁶⁾



血清TTRレベルの
有意な上昇*²⁾



ビヨントラ

*1 : ATTR-CM患者16例にビヨントラを投与した際のFPEによる平均結合率>90% (*ex vivo*)、*2 : ビヨントラ群 vs. プラセボ群、名目上のp値<0.0001、MMRM (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)、*3 : ビヨントラ群 vs. プラセボ群、Kaplan-Meier 曲線からの視覚的な評価である。*4 : ビヨントラ群 vs. プラセボ群、相対的リスク比 0.496 (95%CI : 0.355~0.695)、名目上のp値<0.0001、真の二項回帰モデル (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)、*5 : ビヨントラ群 vs. プラセボ→ビヨントラ群、36ヵ月時点のハザード比 0.64 (95%CI : 0.46~0.89)、名目上のp値=0.009、42ヵ月時点のハザード比 0.64 (95%CI : 0.47~0.88)、名目上のp値=0.006 (投与群を説明因子、ベースラインの6MWTを共変量とし、遺伝子型、NT-proBNP値、eGFRのATTRIBUTE-CM試験におけるランダム化層別割付け因子により層別化した層別Cox比例ハザードモデル)

ビオントラはT119M変異を模して設計されたTTR四量体安定化薬で、高い結合力、安定化作用を持つことが特徴である*1。その上で、「治療開始28日後に血清TTRレベルの有意な上昇」*2、「治療開始3ヵ月以降に全死因死亡及び心血管関連入院の累積頻度の階層的複合エンドポイントに開き」*3、「治療開始30ヵ月後に心血管症状関連入院の頻度半減」*4、「治療開始36ヵ月後に全死因死亡のリスクが有意に低下」*5し、各時点で臨床効果が認められた。

ATTR-CMの治療効果が不明瞭²⁾

繰り返される入院³⁾
(入院は予後不良因子)

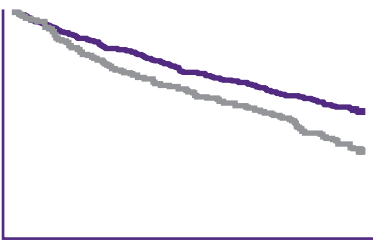
生命予後が不良⁴⁾

3ヵ月以降

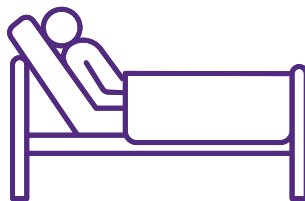
30ヵ月時点

36ヵ月時点

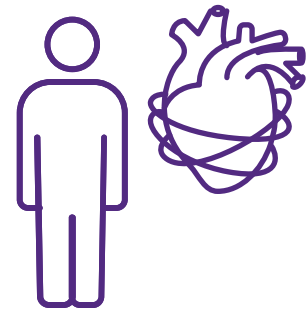
全死因死亡と心血管症状関連入院の累積頻度の階層的複合エンドポイントに開き*3



心血管関連入院の頻度半減*4



全死因死亡のリスクが36%有意に低下*5



のTTR四量体安定化により期待される臨床効果

1) Hanson JLS, et al. Circ Heart Fail. 2018; 11(2): e004000.

2) Fontana M, et al. Circ Heart Fail. 2025; 18(8): e012112. [COI: 著者のなかには、アレクシオンファーマ社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) Setoguchi S, et al. Am Heart J. 2007; 154(2): 260-266.

4) Ochi Y, et al. Circ Rep. 2020; 2(6): 314-321.

5) 社内資料: 効力を裏付ける試験 (2025年3月27日承認, CTDm2.7.2)

6) Judge DP, et al. J Am Coll Cardiol. 2019; 74(3): 285-295. [COI: 著者のなかには、アレクシオンファーマ社より研究助成金等を受領している者が含まれる]

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



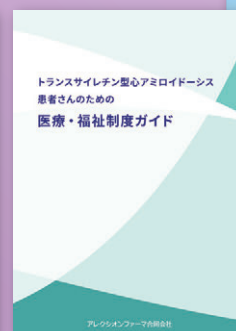
- ✓ 現在標準的なATTR-CM治療を受けていない
- ✓ 60歳以上¹⁾
- ✓ NYHA心機能分類I~III²⁾
- ✓ NT-proBNP300pg/mL以上²⁾
- ✓ ATTR-CMを治療したい意思がある

患者サポートサイト

● 疑い又は診断を受けた方向けの資料

トランス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ス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~III²⁾
- ✓ NT-proBNPの増加が見られる³⁾
- ✓ ATTR-CM治療を継続したい意思がある

1) アミロイドーシス診療GL2025作成委員会(編). アミロイドーシス診療ガイドライン2025. 医歯薬出版; 2025. p.65.

2) 社内資料:臨床的有効性の概要(承認時評価資料)

3) アミロイドーシス診療GL2025作成委員会(編). アミロイドーシス診療ガイドライン2025. 医歯薬出版; 2025. p.83.

及び資料紹介

ビヨントラで治療される方向けの資料

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



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—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	ビントラ錠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	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)

5. 効能又は効果に関連する注意

- 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。
- 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]
- 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ため、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、本剤投与の可否を判断すること。[17.1.1参照]
- 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。
- 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

- 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

- 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]
- 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。
- 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]
- 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]
- 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。