医薬品リスク管理計画対象製品

市販直後調査
2025年5月～2025年11月

ビヨントラ®に固有なトランスサイレチン（TTR）中心部における結合様式

*in vitro*による
結合率約100%*1

*1：*in vitro*（FPE法）*2におけるアコラミジスのTTR結合率平均103.42%
*2：12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。

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）

新発売

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

TTRの不安定化がトランスサイレチン型心アミロイドーシス（ATTR-CM）発症の根本原因です

■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発症の根本原因です[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します。

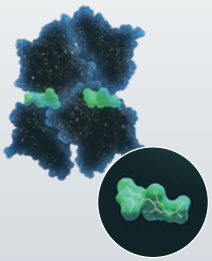
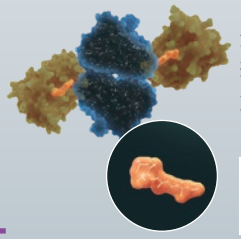
ATTR-CM発症の流れ

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]

TTRは生体内で様々な働きを担っています

■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す[3,4]。

TTRの役割

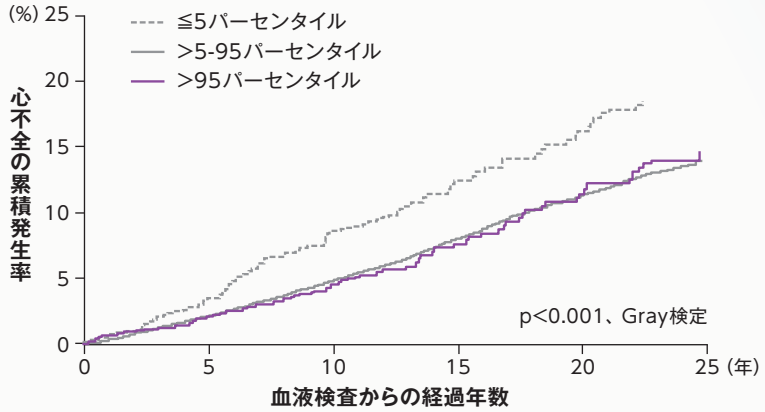
四量体として存在	TTRの生体内での役割	TTRの担体としての重要性
	サイロキシン/レチノール結合蛋白（RBP）を介したレチノールの輸送[3,4] 記憶や認知機能の維持[3,4] 脳虚血からの保護[3,4] 神経の保護[3,4]	 ●サイロキシン（甲状腺ホルモン） 代謝や脳機能を調節する役割を担っている[5,6]。 成人期に不足：疲労、無気力、男性機能障害、体重増加、冷え性、重度の場合は鬱病につながる可能性がある[6]。  ●レチノール（ビタミンA） 生涯を通じて必要とされる栄養素[7]。視力、細胞分化、増殖、正常な上皮細胞の維持、免疫機能等多様な機能の制御に関わっている[7]。 不足：夜盲症、易感染を引き起こすとされている[8]。

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.

TTRレベルを高く保つことが予後改善につながります

■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、中間群、高値群で比較したところ、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ました（p<0.001、Gray検定）[9]。

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

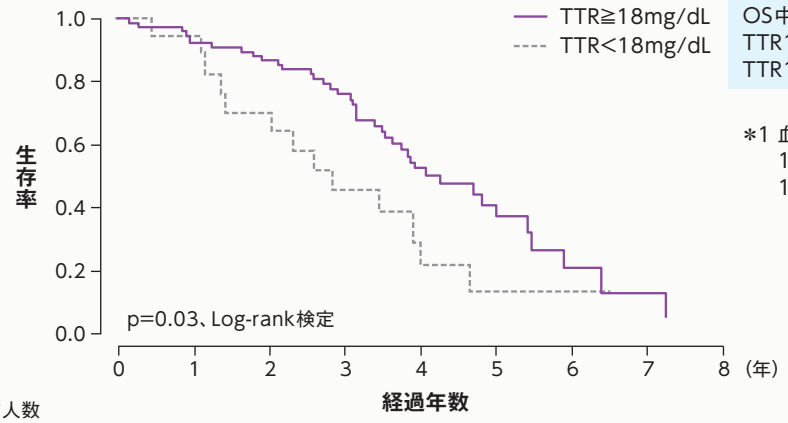
対象：2つのコホート研究に含まれたデンマークの一般母集団16,967例（Copenhagen General Population Study：9,582例、Copenhagen City Heart Study：7,385例）
方法：全国市民登録システムを使用して自記式質問票、身体検査、及び血液検査からデータを取得し、トランスサイレチンのパーセンタイルによって層別化された血液検査からの経過年数の関数としての心不全の累積発生率を算出した。
解析：層別化は血漿のTTR濃度で行われ、2つのコホート研究の集団毎に≦5パーセンタイル（TTR低値群）、>5-95パーセンタイル（TTR中間群）、>95パーセンタイル（TTR高値群）に分けられた*。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。

*：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。

9) Greve AM, et al. JAMA Cardiol. 6(3). 2021; 258-266.

■野生型トランスサイレチン心アミロイドーシス（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レベルを低値群、高値群*1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ました（HR 2.3、95%CI：1.2~4.2、p=0.03、Log-rank検定）[10]。

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

OS中央値
TTR18mg/dL以上：4.1年（95%CI：3.6~5.5年）
TTR18mg/dL未満：2.8年（95%CI：1.4~4.0年）

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

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。

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

ビヨントラに固有の結合様式には3つの特徴があり、これによりTTR四量体をより緊密*1に結びつけ、アミロイド

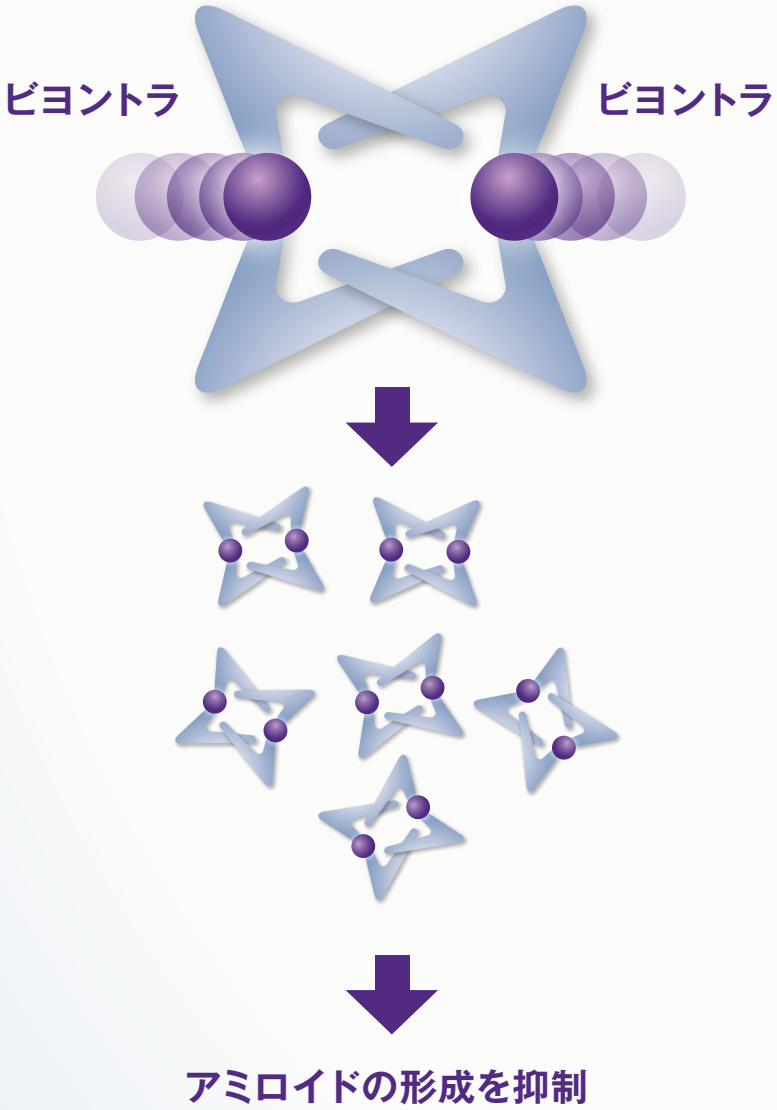
特徴

01

ビヨントラはサイロキシン結合部位の両方に入り込む[11)]

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*）[12)]。

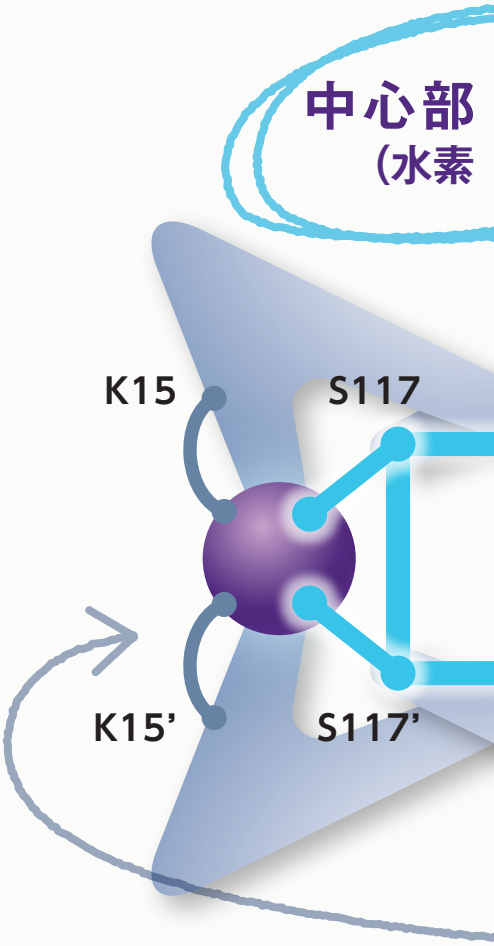
▶詳細はp.7をご参照ください。



特徴

02[11)]

TTRの外側、中心部中心部の結合はビヨントラに固有のTTR四量体をより緊



K15：TTRの15番目のリジン
S117：TTRの117番目のセリン

の形成を抑制します。

11) Miller M, et al. J Med Chem. 2018; 61(17): 7862-7876. 12) 社内資料：効力を裏付ける試験（承認時評価資料）
13) Hammarström P, et al. Proc Natl Acad Sci USA. 2002;99 Suppl 4(Suppl 4):16427-16432.

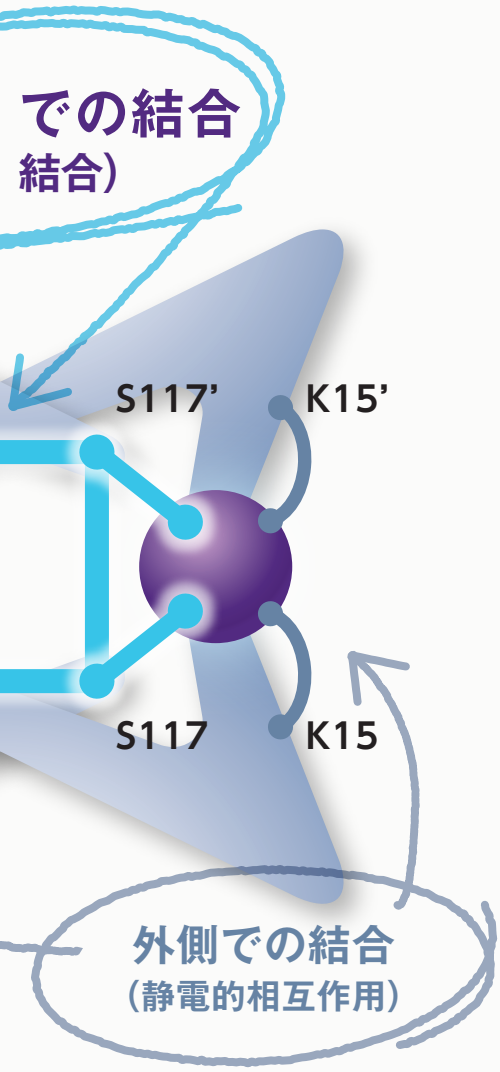
特徴

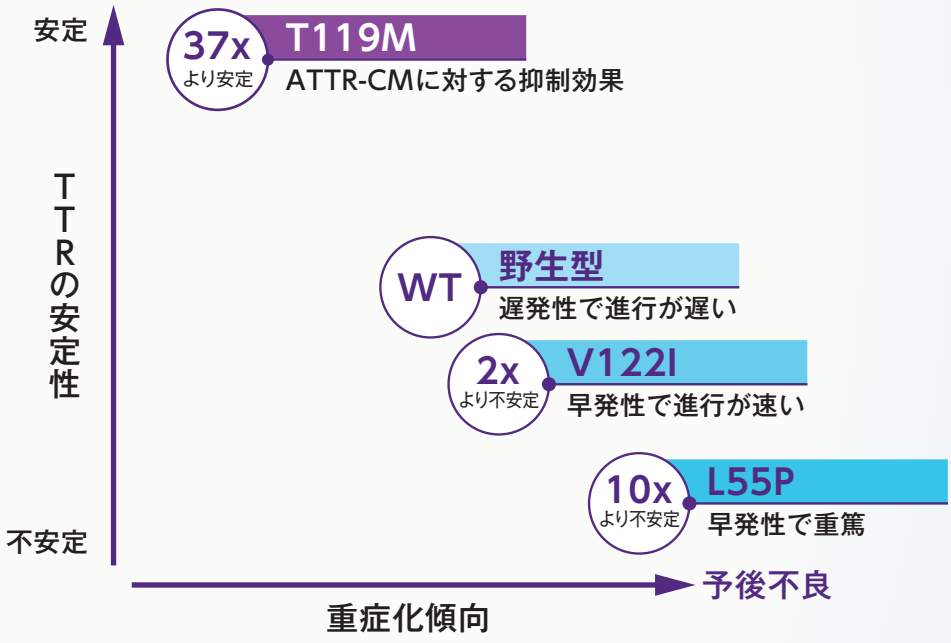
03

中心部での結合は、疾患保護遺伝子変異体「T119M変異」を模倣している[11)]。T119M変異は、TTR四量体を本来構造の37倍安定化させる[13)]。

で結合を形成する。

結合様式であり、密*1に結びつける。





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

TTRの安定化には、TTRの遺伝子変異が影響することが知られています。例えばV122I、L55P変異は四量体の解離速度を速め、アミロイド形成を促進します。一方で、T119M変異は四量体の解離速度を遅らせ、アミロイド形成を抑制します（上図参照）。T119M変異におけるTTRの安定化は、本来構造の37倍に及びます*2 。そのためT119M変異は、疾患保護遺伝子変異体と呼ばれています。

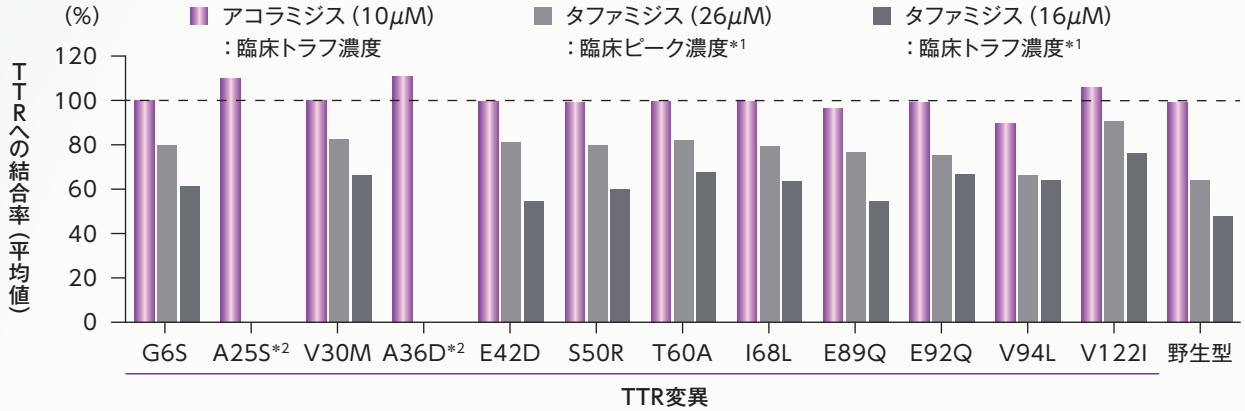
*1: 生理状態の野生型TTR四量体と比較

*2：野生型TTRの四量体半減期が42時間、T119M変異TTRの四量体半減期が1,534時間という研究結果から、37倍長い四量体半減期を持つT119M変異を本来構造の37倍安定化と表現しています[13)]。

ビヨントラの結合率

■TTRの結合率を検討した*in vitro*研究では、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）の結合率を示しました[12)]。血清TTRには、野生型及び12種の遺伝子変異型が含まれていました。

血清TTRに対する結合率



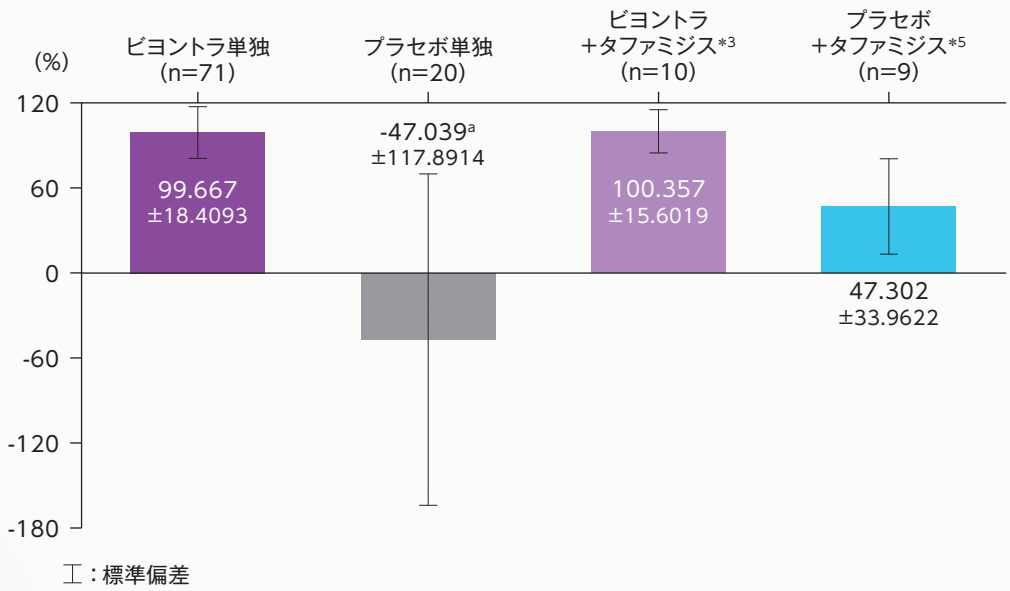
*1：タファミジスメグルミンを1日80mg経口投与した時の血中ピーク/トラフ濃度
*2：タファミジス（26μM）及びタファミジス（16μM）は該当データなし

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。

12）社内資料：効力を裏付ける試験（承認時評価資料）

■ビヨントラ投与30ヵ月時点の*ex vivo*研究では、FPEアッセイで平均99.667%の結合率を示しました［その他の副次評価項目］[14)]。

30ヵ月時点のTTR結合率、結合割合平均値±SD（FPEアッセイ）



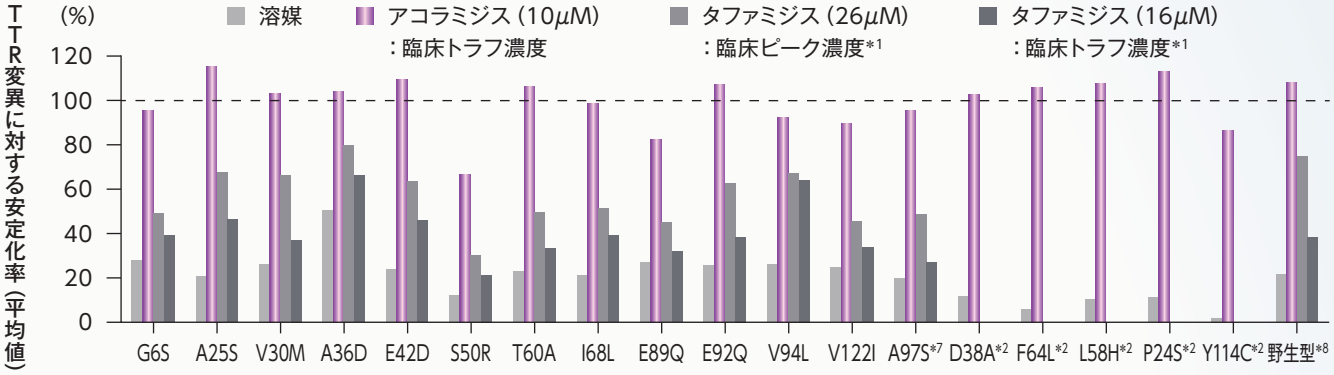
*3：ビヨントラ+タファミジス群61例*4のうち、30ヵ月時点で血清サンプルを回収した10例の変化量，*4：曝露期間中央値（範囲）：11.63（1.0~25.9）ヵ月
*5：プラセボ+タファミジス群46例*6のうち、30ヵ月時点で血清サンプルを回収した9例の変化量，*6：曝露期間中央値（範囲）：10.46（0.6~18.7）ヵ月
a：TTR結合率（%）のすべての計算はDay1（ベースライン）の検体に依存している。そのため、ベースライン時の検体が異常である場合、他のすべての来院の値に影響が及ぶ。後の検体の蛍光がベースラインより高い場合、結合率（%）は負の値となる。
ATTRibute-CM試験の詳細はp.8をご参照ください。
※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。

14）社内資料：臨床的有効性の概要（承認時評価資料）

ビヨントラの安定化率

■アコラミジスは53例の被験者血清TTRに対し、94.39±13.87%（平均値±SD）の安定化率を示しました（*in vitro*）[12]。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ました。

血清TTRに対する安定化率



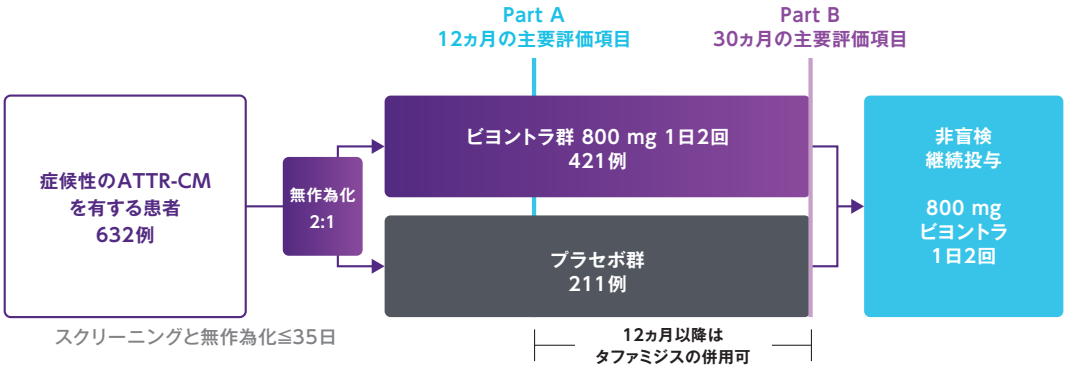
＊1：タファミジスメグルミンを1日80mg経口投与した時の血中ピーク/トラフ濃度，＊2：タファミジス（26μM）及びタファミジス（16μM）は該当データなし，
＊7：タファミジス16μMの代わりに10μM、タファミジス26μMの代わりに40μMを使用，＊8：タファミジス16μMの代わりに10μM、タファミジス26μMの代わりに50μMを使用

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。

12）社内資料：効力を裏付ける試験（承認時評価資料）

ATTRibute-CM（海外第III相、検証試験）

14) 社内資料：臨床的有効性の概要（承認時評価資料）
15) 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	 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	■ *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　等 *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 Ratio[16] 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。 1. 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　3. 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 2. KCCQ-OSのベースラインから30ヵ月時点までの変化量　4. 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）、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［≦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群によって比較された。

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

患者背景

			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）*1		平均値（SD）	23.0（5.58）	23.6（6.08）
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*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	例（%）	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）

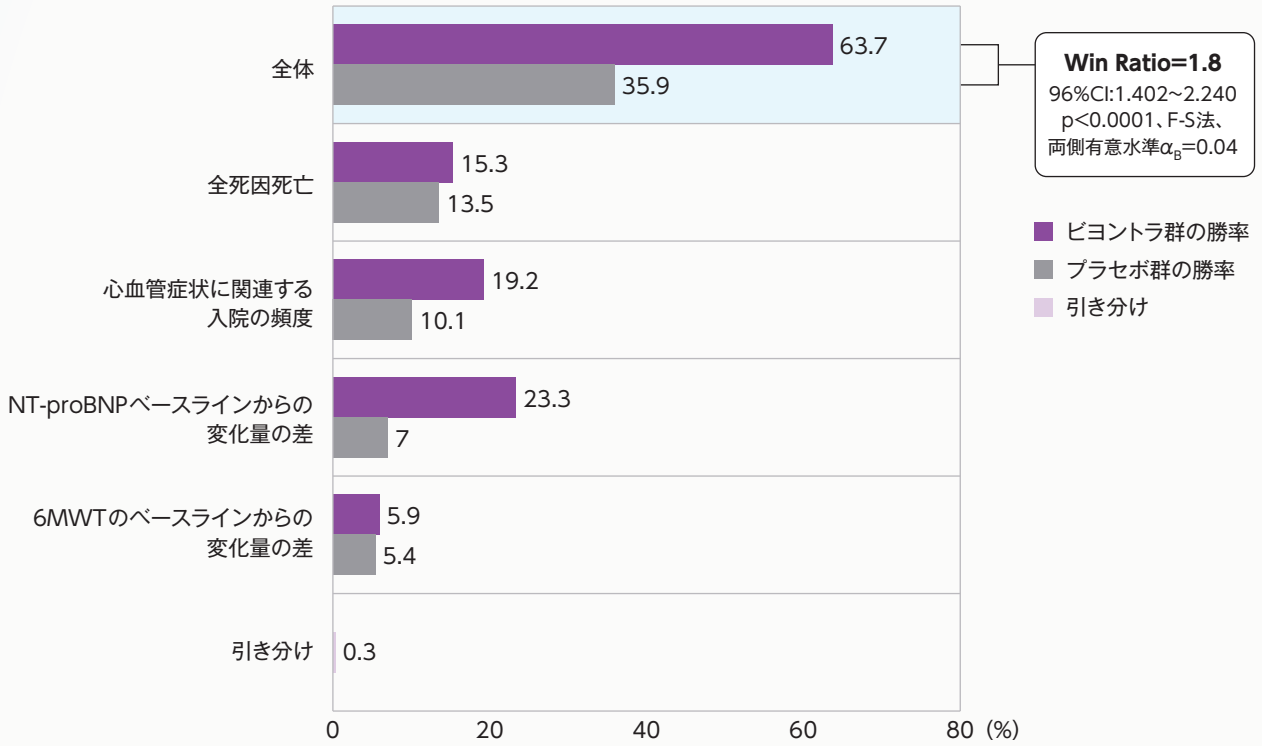
mITT集団
*1：ビヨントラ群406例、プラセボ群199例
*2：ビヨントラ群408例、プラセボ群202例
*3：ビヨントラ群407例、プラセボ群202例
*4：非侵襲的：^{99m}Tc-ピロリン酸またはビスホスホネートシンチグラフィで陽性かつ、血清中及び/又は尿中免疫固定電気泳動（IFE）と血清遊離軽鎖（sFLC）比分析で異常なし、あるいはその両方

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と比較し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。

■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］

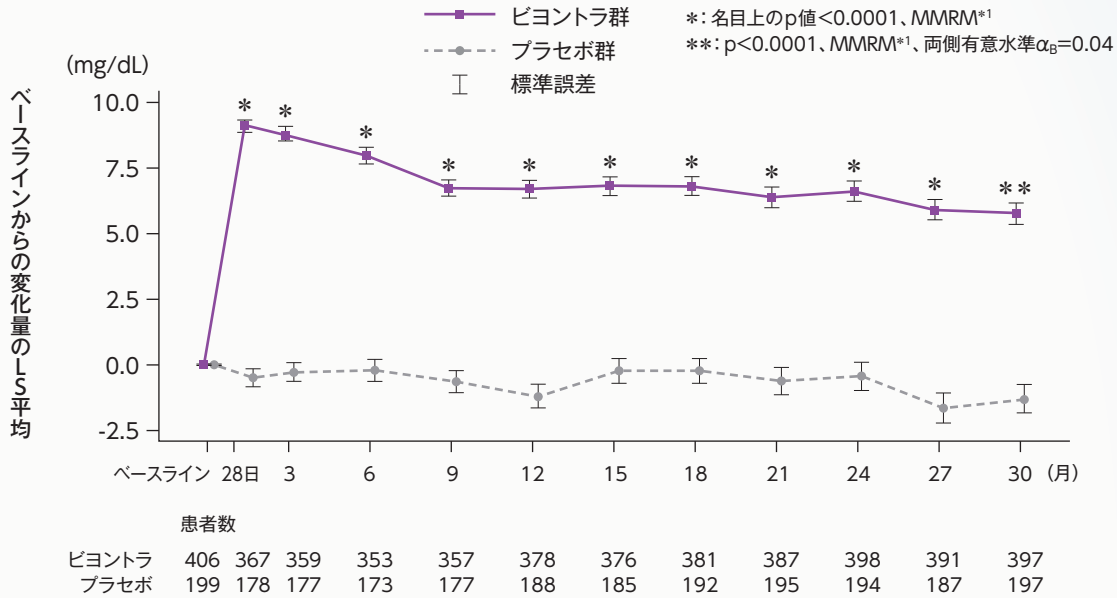
ビヨントラ群とプラセボ群で、12ヵ月時点までの6MWTのベースラインからの変化量に有意差は認められなかった（p=0.7550、MMRM*1、有意水準α_B=0.01）［主要評価項目、検証的解析結果］。
ビヨントラ群はプラセボ群と比較し、30ヵ月時点までの6MWTのベースラインからの変化量が有意に抑制された（p<0.0001、MMRM*1、両側有意水準α_B=0.04）［主な副次評価項目］。

*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）



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	23.00 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
	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)

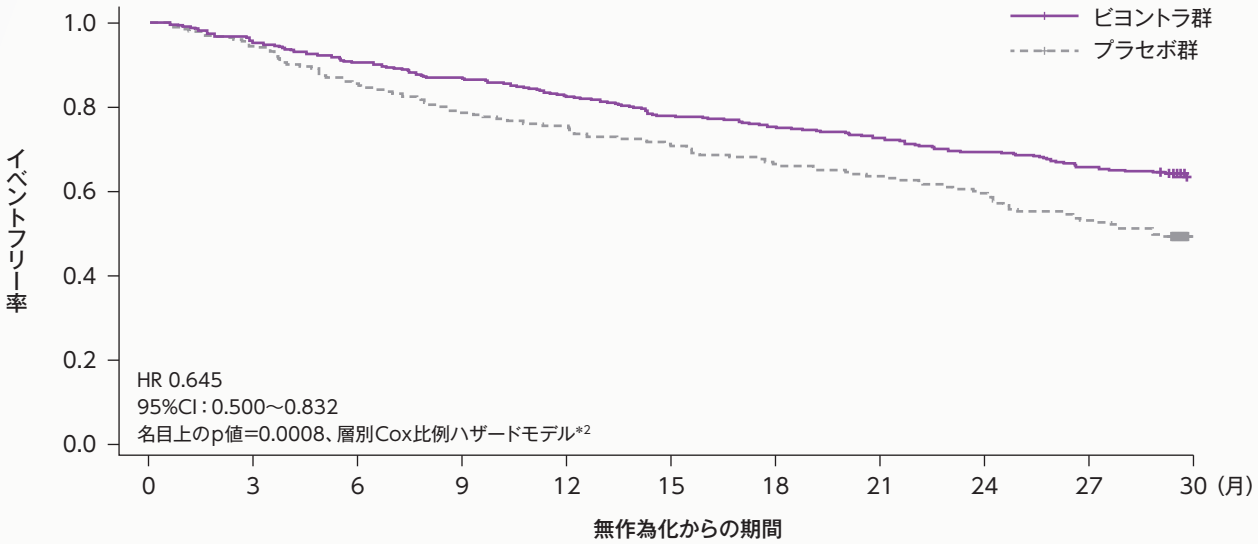
治験薬投与の早期中止による欠測値は、J2R法を用いて補完した。死亡による欠測値は、実測値のうち最悪値の5%からサンプリングを行い補完した。患者数は実測データと補完データの両方を表す。

*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[14)]。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[14,17)]。

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)

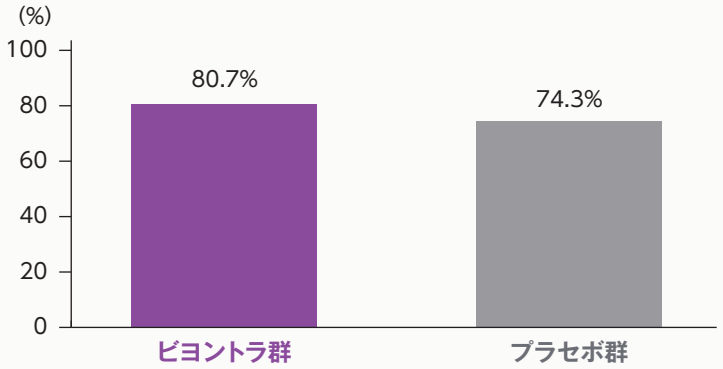
*1：Kaplan-Meier曲線からの視覚的な評価である。統計的な有意差検定は行っていない。
*2：投与群を説明因子、ベースラインの6MWTを共変量とし、割付け因子に記録された遺伝子型、NT-proBNP値、eGFR値のランダム化層別割付け因子により層別化

17) 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］

■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

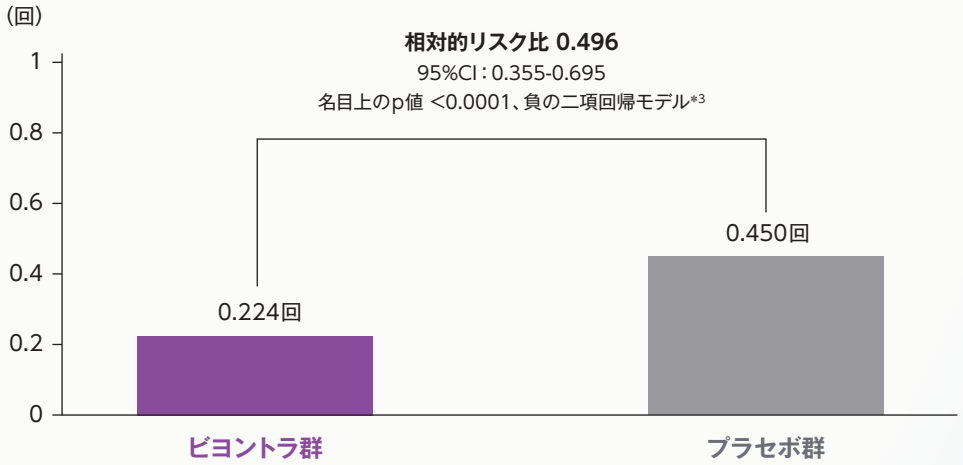
30ヵ月時点の全死因死亡の割合	ビヨントラ群	プラセボ群
	19.3%	25.7%
HR*2（層別Cox比例ハザードモデル）	0.772	
95%CI	0.542~1.102	
p値（両側有意水準α_B=0.04）	0.1543	

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。
*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］

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、臨床イベント判定委員会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

安全性

■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

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	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）

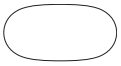
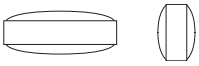
本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

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。

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］

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。

BYN-005-2506-7
2025年6月作成