

より長く、より健やかに

## ビヨントラ<sup>®</sup>の有効性と安全性

— ATTRIBUTE-CM試験 + 非盲検継続投与 (OLE) 試験 —



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<sup>®</sup>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

アレクシオンファーマ合同会社

# ATTRibute-CM試験 試験概要

1) 社内資料：臨床の有効性の概要 (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)

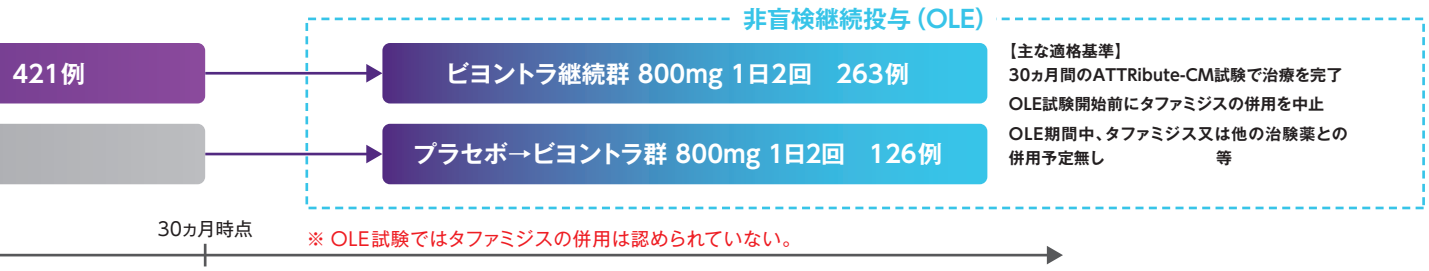
目的	症候性のATTR-CM患者を対象にピオントラの有効性及び安全性を評価する。
対象	症候性の野生型又は変異型ATTR-CM患者 632例 有効性の主解析対象集団 (mITT集団) 611例
方法	<p>症候性のATTR-CMを有する患者 632例</p> <p>【主な組入れ基準】 ATTR-CMの診断(ATTRアミロイドの沈着の確認又はシンチグラフィ陽性+ALアミロイドーシス除外) 心不全の既往歴(心不全入院歴又は利尿薬による治療の必要性、等) NYHA心機能分類I~III NT-proBNP<math>\geq</math>300pg/mL 左室壁厚<math>\geq</math>12mm 等</p> <p>無作為化 2:1</p> <p>0ヵ月時点</p> <p>ピオントラ群 800mg 1日2回</p> <p>プラセボ群 211例</p>
主要評価項目	<p>【検証的解析項目】</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>12ヵ月時点までの6MWTのベースラインからの変化量</li> <li>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</li> </ul>
主な副次評価項目	<ul style="list-style-type: none"> <li>30ヵ月時点までの6MWTのベースラインからの変化量</li> <li>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</li> <li>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)</li> </ul>
その他の副次評価項目	<ul style="list-style-type: none"> <li>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</li> <li>30ヵ月時点までのNT-proBNPのベースラインからの変化量</li> </ul>
解析計画	<p>【解析対象集団】</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>有効性：主解析対象集団はmodified Intent-to-Treat (mITT) 集団とし、その定義は「ランダム化され、治験薬が1回以上投与され、ベースライン後の有効性評価が1回以上実施された患者のうち、ベースラインのeGFRが30mL/min/1.73m<sup>2</sup>以上の患者」とした。</li> <li>安全性：治験薬が投与されたすべての患者</li> </ul> <p>【解析方法】</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>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。</li> <li>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(<math>\geq</math>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]となった場合のみ、対比較を次の階層に進めた)。</li> <li>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オ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 Ratio<sup>3)</sup>及びその信頼区間を算出した。</li> <li>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<math>\alpha_B=0.04</math>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<math>\alpha=0.05</math>を用いた。</li> <li>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(<math>\leq</math>3,000又は<math>&gt;</math>3,000pg/mL)、スクリーニング時のeGFR(<math>\geq</math>45又は<math>&lt;</math>45mL/min/1.73m<sup>2</sup>)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。</li> <li>主な副次評価項目は主な副次評価項目の<math>\alpha_B</math>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"> <li>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</li> <li>KCCQ-QSのベースラインから30ヵ月時点までの変化量</li> <li>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</li> <li>30ヵ月時点までの全死因死亡</li> </ul> </li> <li>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<math>\alpha_B</math>レベルで統計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(<math>p &lt; \alpha_B</math>)。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。</li> <li>ピオ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 [<math>\leq</math>3,000 vs. <math>&gt;</math>3,000pg/mL]、eGFR [<math>\geq</math>45 vs. <math>&lt;</math>45mL/min/1.73m<sup>2</sup>]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。</li> </ul>

# 非盲検継続投与 (OLE) 試験 試験概要

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]

症候性のATTR-CM患者を対象にビ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ヵ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ヵ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ヵ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)

**【解析対象集団】**  
 ■ Full analysis set (FAS): ビオントラの投与を1回以上受けたすべての患者

**【解析方法】**  
 ■ 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、ビオントラ継続投与群とプラセボ→ビ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ヵ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ヵ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ヵ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 *in vivo* 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、治療効果を得たビ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。

# 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 <sup>2</sup>	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

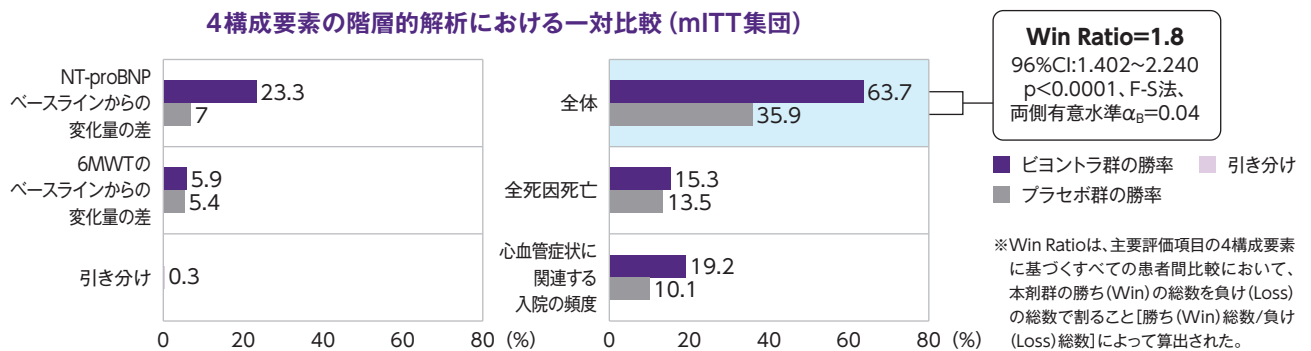
\*4: 非侵襲的: <sup>99m</sup>Tc-ピロリン酸又はビスホスホネートシンチ陽性、血清中及び/又は尿中免疫固定電気泳動 (IFE) と血清遊離軽鎖 (sFLC) 比分析で異常なし、あるいはその両方

\*5: ビオントラ群421例、プラセボ群211例

mITT集団

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、ビントラ群の優越性が検証された。ビ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\*1

\*1: 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。

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 59 (9.7)	2.529	[1.303, 4.911]	0.0061*
ATTRwt-CM 552 (90.3)	1.756	[1.396, 2.208]	<0.0001*	
NT-proBNP (pg/mL)	≤3,000 401 (65.6)	1.787	[1.373, 2.325]	<0.0001*
>3,000 210 (34.4)	1.678	[1.160, 2.426]	0.0060*	
eGFR (mL/min/1.73m <sup>2</sup> )	<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*	

←プラセボ優位 | | ビントラ優位→

0.0 0.5 1.0 1.5 2.0 2.5 3.0 3.5 4.0 4.5 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]

ビ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 $\alpha_B=0.01$ ) [主要評価項目、検証的解析結果]。ビ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 $\alpha_B=0.04$ ) [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. >3,000 pg/mL)、eGFR (≥45 vs. <45 mL/min/1.73m<sup>2</sup>) 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

### 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、ビオントラ群、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	ビオントラ群 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オントラ群で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オントラ群で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オントラ群で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)

	ビオントラ群 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：ビオ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：ビオ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：ビオ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

**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ヵ月時点までビオントラを継続投与した被験者*1-3 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。

\*1：有害事象は、ビオ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、ビオントラの非盲検投与期間中に重症度が上昇した場合に、ビオ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。

\*2：治験責任医師が評価した治験薬との関係又は重症度。

\*3：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。

# 有効性

## ATTRibute-CM試験



### 全死因死亡

[ATTRibute-CM試験：主な副次評価項目、OLE試験：副次評価項目]

30ヵ月時点まででピオントラ群とプラセボ群に有意差は認められなかった [ATTRibute-CM試験：主な副次評価項目]。

36ヵ月時点まででピオントラ継続群とプラセボ→ピオントラ群に有意差が認められた。ピオントラ継続群はプラセボ→ピオントラ群と比較し、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 [OLE試験：副次評価項目]。

ATTRibute-CM試験での全死因死亡の比較

		ピオントラ群	プラセボ群
30ヵ月時点	全死因死亡を認めた被験者、n(%)	79(19.3)	52(25.7)
	HR(95%CI)*1 (層別Cox比例ハザードモデル)	0.772(0.542~1.102)	
	p値*1 (両側有意水準 $\alpha_B=0.04$ )	0.1543	

\*1：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)



### 心血管症状に関連する初回入院までの期間

[ATTRibute-CM試験：その他の副次評価項目、OLE試験：副次評価項目]

ピオントラ群はプラセボ群と比較して、心血管症状に関連する入院リスクが39.9%減少した [ATTRibute-CM試験：その他の副次評価項目]。

ピオントラ継続群はプラセボ→ピオントラ群と比較し、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 [OLE試験：副次評価項目]。

ATTRibute-CM試験での心血管症状に関連する初回入院の比較

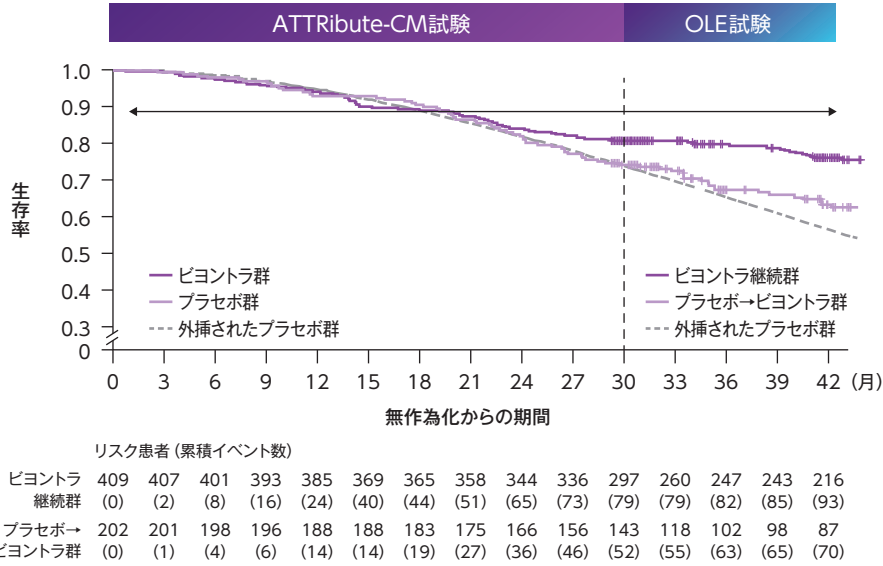
		ピオントラ群	プラセボ群
心血管症状に関連する初回入院を認めた被験者、n(%)		109(26.7)	86(42.6)
HR(95%CI)*1 (層別Cox比例ハザードモデル)		0.601(0.451~0.800)	
名目上のp値*1		0.0005	

\*1：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カ月

OLE試験 42カ月

全死因死亡のKaplan-Meier曲線



OLE試験での全死因死亡の比較

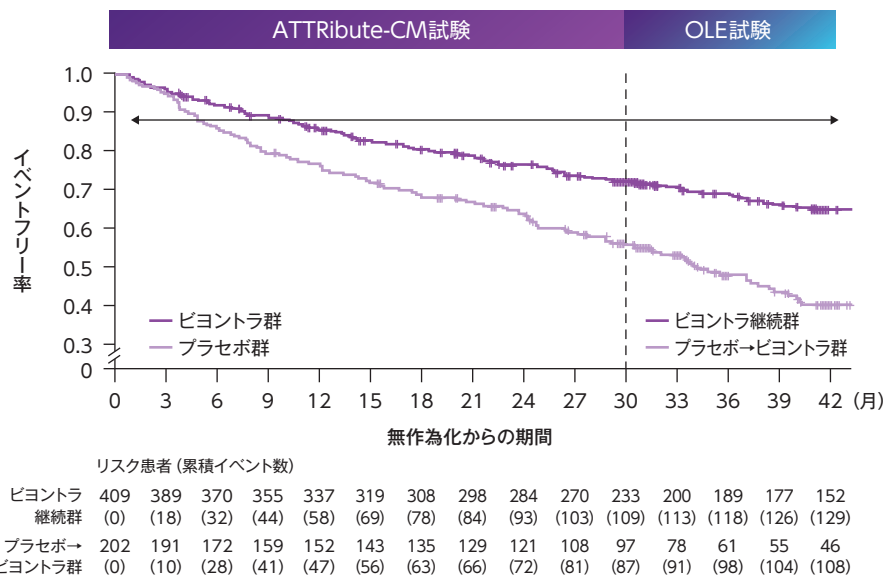
	ビオントラ 継続群	プラセボ→ビオントラ群
36カ月時点	全死因死亡を認めた被験者、n (%)	82 (20.0) / 63 (31.2)
	HR (95%CI)*2	0.64 (0.46~0.89)
	名目上のp値*2	0.009
42カ月時点	全死因死亡を認めた被験者、n (%)	94*3 (23.0) / 70 (34.7)
	HR (95%CI)*2	0.64 (0.47~0.88)
	名目上のp値*2	0.006

\*2: 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

\*3: 42カ月以降に1例のACMが認められたが、42カ月時点のデータに含めている。

Judge DP, et al. Circulation. 2025; 151(9): 601-611.より一部改変  
 [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]

心血管症状に関連する初回入院までのKaplan-Meier曲線



OLE試験での心血管症状に関連する初回入院の比較

	ビオントラ 継続群	プラセボ→ビオントラ群
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)*2	0.53 (0.41~0.69)	
名目上のp値*2	<0.0001	

\*2: 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

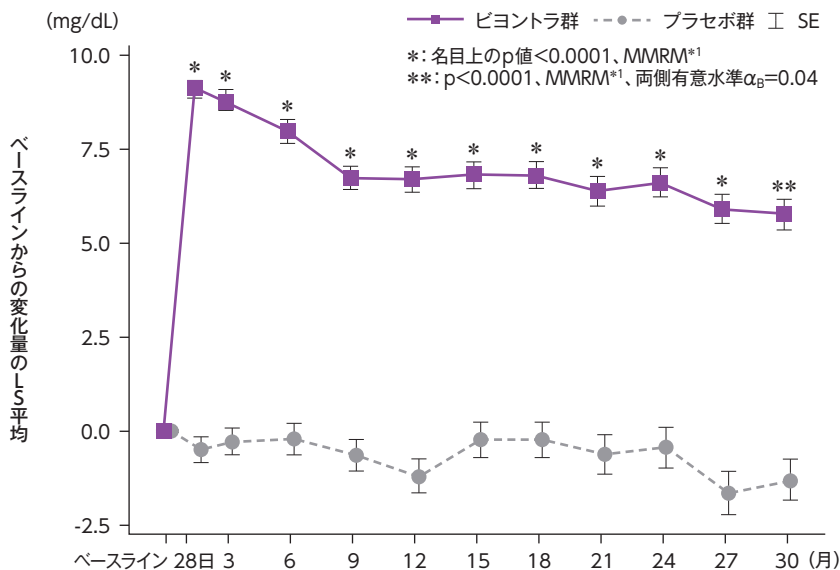
Judge DP, et al. Circulation. 2025; 151(9): 601-611.より一部改変  
 [COI: 著者のなかにはAlexion Pharmaceuticals, Inc. 及び AstraZeneca plc., BridgeBio Pharma, Inc. よりコンサルティング料等を受領している者が含まれる]

# ATTRibute-CM試験 30ヵ月

## 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変化 (mITT集団)



	患者数											
ビオントラ	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。

\*1: 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 ( $\geq 45$  vs.  $< 45$  mL/min/1.73m<sup>2</sup>) 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

		ビオントラ群	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		
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)

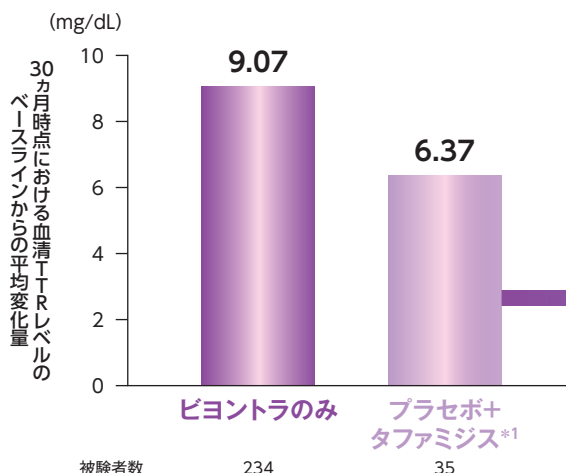
## 30ヵ月時点における血清TTRレベルの平均変化量 [タファミジス併用における補足的解析]

プラセボ+タファミジス→ビオ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<sup>6)</sup>。

### 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<sup>1)</sup>

- \*1: プラセボ+タファミジス群46例<sup>\*2</sup>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
- 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の割合でビオ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ビオ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。

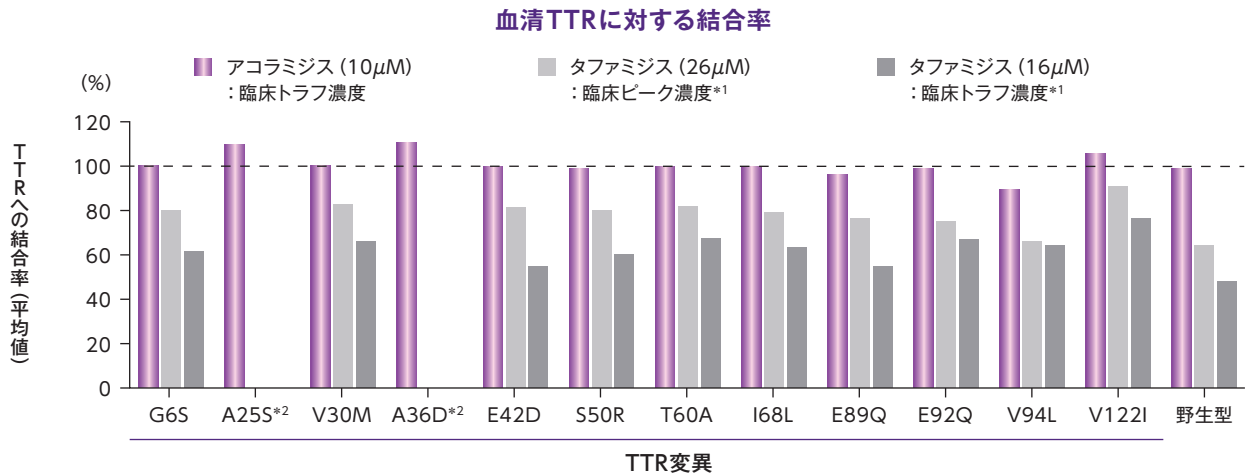
\* タファミジスは市販された製品を併用しているため、用法及び用量等は各国の電子添文を参照ください。



OLE適格基準<sup>\*3</sup>を満たした被験者について、ビオントラへ切り替え

アカラミジスの TTR 結合率<sup>5)</sup>

アカラミジスは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。



\*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、アカラミジス、タファミジスの血清TTRに対する結合率を2回測定した。

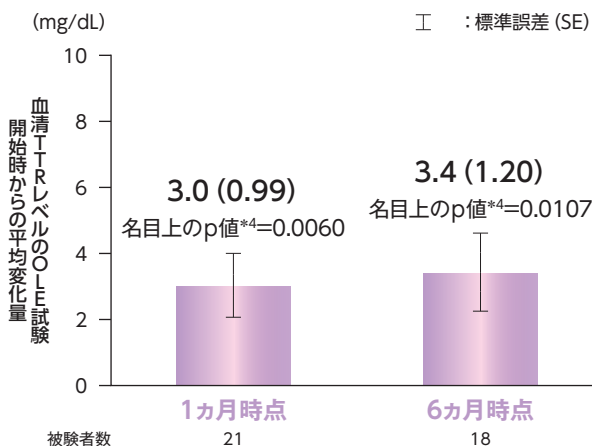
5) 社内資料:効力を裏付ける試験(2025年3月27日承認、CTDm2.6.2)

OLE試験 36ヵ月

プラセボ+タファミジス群がビオ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→ビオントラ群の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<sup>6)</sup>



\*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<sup>4)</sup>。

\*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。

対象: OLE試験参加者のうち、ATTRibute-CM試験でビオントラのみの投与を受けていた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の割合でビオ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、被験者にはOLE試験への参加を求められた。OLE試験では、ビオントラ投与歴のある患者はビオ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ビオントラのみの投与に切り替えられた。OLE試験では全例がビオントラのみの投与を受けた。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。

6) 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]



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<sup>®</sup>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

## 9.2 腎機能障害患者

## 9.2.1 重度の腎機能障害患者又は末期腎不全患者

投与の必要性を慎重に判断すること。本剤投与によりeGFRが低下することがあり、腎機能が悪化するおそれがある。eGFRが15mL/min/1.73m<sup>2</sup>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。