

より長く、より健やかに

ビヨントラ[®]の有効性と安全性

— 国内第Ⅲ相試験 —



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[®]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）

新発売

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

国内第Ⅲ相試験

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

目的	日本人のATTR-CM患者を対象にビオントラの有効性、安全性、忍容性、薬物動態（PK）及び薬理学（PD）を評価する。
対象	症候性の野生型又は変異型ATTR-CMを有する日本人患者 25例
方法	スクリーニング期に適格性が確認された患者に、ビオントラ錠800mgを1日2回、12ヵ月間経口投与した（Part A）。Part Aの最終来院（12ヵ月）後、患者はPart B（Part A後18ヵ月間）に移行し、ビオントラ錠800mg 1日2回の経口投与を継続した。治療期での30ヵ月間の投与及び最終評価を完了した後、患者は継続投与期に移行し、ビオントラ錠800mg 1日2回の経口投与を継続できることとした。 症候性のATTR-CMを有する日本人患者25例 【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$\geq$300pg/mL 等 12ヵ月時点の主要評価項目 30ヵ月時点の主要評価項目 Part A：12ヵ月 Part B：18ヵ月 継続投与期間 ビオントラ 800mg 1日2回 試験終了 Part B終了時：ビオントラを継続投与する機会が与えられ、この期間はビオントラが日本で承認されるまで、又は最長30ヵ月まで延長される
主要評価項目	12ヵ月時点までの6MWTのベースラインからの変化量 30ヵ月時点までの投与期間中の全死因死亡及び心血管症状に関連する入院
副次評価項目	6MWTのベースラインから18、24及び30ヵ月時点までの変化量 - KCCQ-OSのベースラインから18、24及び30ヵ月時点までの変化量 - 血清TTRレベル（TTR安定化の<i>in vivo</i>の指標）のベースラインからの変化量及び<i>ex vivo</i>アッセイであるFPE法によるTTR安定化（%）
探索的評価項目	30ヵ月時点までのNT-proBNPのベースラインからの変化量
解析計画	- 有効性の主解析対象集団は Full Analysis Set (FAS) とし、その定義は「ビオントラが1回以上投与されたすべての患者」とした。 - Part Aの主要評価項目「12ヵ月時点までの6MWTのベースラインからの変化量」及びPart Bの主要評価項目「30ヵ月時点までの投与期間中の全死因死亡及び心血管症状に関連する入院」に対して記述統計量を用いて結果を要約した。6MWTのベースラインから12ヵ月までの変化量では平均値と95%CIを示した。また、全死因死亡では12ヵ月及び30ヵ月時点でのKaplan-Meier法による点推定値とその95%CIを示し、Kaplan-Meier曲線も作成した。心血管症状に関連する入院の累積頻度は、共変量を含まないが各患者の試験期間の対数に等しいオフセット項をモデルに含めた負の二項回帰分析を用いて推定した。また、30ヵ月時点の1年あたりの心血管症状に関連する入院頻度を95%CIとともに示した。 - Part Aでの成功基準は、6MWTのベースラインから12ヵ月までの変化量の95%CIの下限が-60mを上回ることとした。 - Part Bでの成功基準は、全死因死亡のみに基づき、30ヵ月時点での推定生存率がATTRibute-CM試験のプラセボ群を上回ることとした。 6MWT及びKCCQ-OS、血清TTRレベル、NT-proBNPのベースラインからの変化量は、ベースライン値及び来院で調整したMMRMモデルを用いて解析した。

患者背景

		ビオントラ群 25例
年齢（歳）*1	平均値（SD）	76.5 (6.31)
男性	例（%）	22 (88.0)
ATTRwt-CM	例（%）	23 (92.0)
NT-proBNP (pg/mL)	平均値（SD）	2,562.0 (1781.21)
eGFR (mL/min/1.73m ²) <45	例（%）	0
TnI (ng/mL) $\leq$ 0.05	例（%）	9 (36.0)
血清TTR (mg/dL)	平均値（SD）	22.68 (5.143)

		ビオントラ群 25例
NYHA心機能分類	I	0
	II	24 (96.0)
	III	1 (4.0)
KCCQ-OS	平均値（SD）	75.63 (21.735)
6MWTの歩行距離 (m)	平均値（SD）	399.74 (70.434)
心房細動の既往歴	例（%）	11 (44.0)

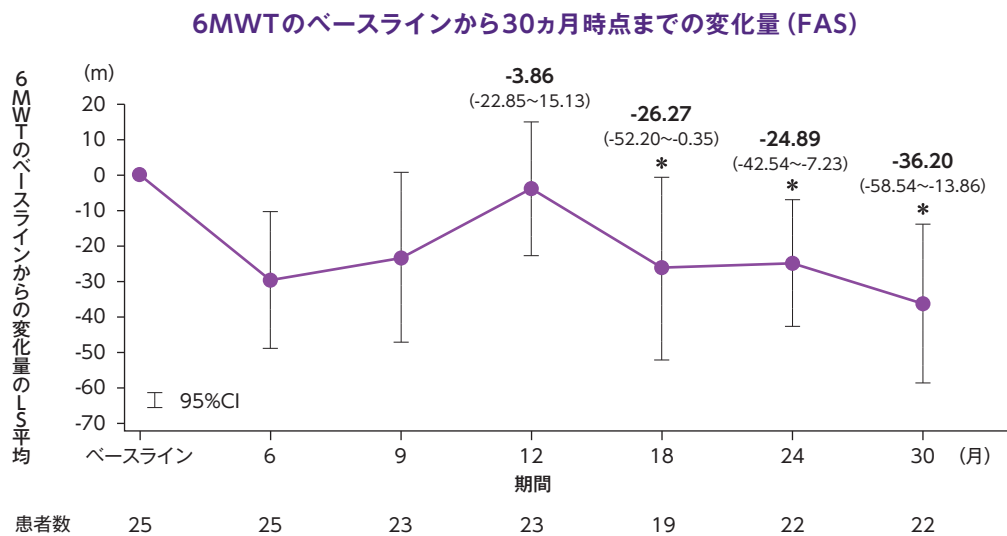
FAS (Full Analysis Set)
*1：年齢の範囲：58～88歳

有効性

6MWTのベースラインから12、18、24及び30ヵ月時点までの変化量 [主要評価項目、副次評価項目]

6MWTのベースラインから12ヵ月時点までの変化量の最小二乗 (LS) 平均は-3.86m (95%CI: -22.85~15.13) であり、95%CIの下限が-60mを上回っているため、Part Aでの成功基準を満たした。[主要評価項目]

6MWTのベースラインから30ヵ月時点までの変化量のLS平均は-36.20mであった。[副次評価項目]



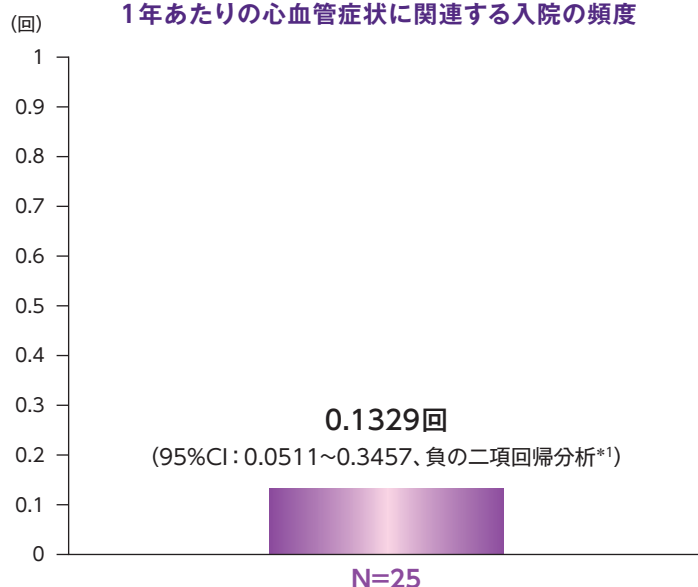
*: 副次評価項目

※ベースライン値及び来院で調整したMMRMモデルを用いて解析した。() は95%CIを示す。

30ヵ月時点の心血管症状に関連する入院 [主要評価項目]

心血管症状に関連する入院イベントは25例中5例 (8件) に認められ、その頻度は0.1329回/年であった。

1年あたりの心血管症状に関連する入院の頻度



心血管症状に関連する入院イベントには心血管症状に関連する入院及び臨床的に注目すべき事象が含まれた。心臓移植又はCMADの使用の中間事象は死亡として扱われ、これらの中間事象発生時点で、心血管症状に関連する入院の観察期間は完了し、これらの中間事象発生後の心血管症状に関連する入院は評価打ち切りとした。

臨床イベント判定委員会によって臨床的に注目すべき事象と判定されたイベントはなかった。

*1: 共変量を含まないが各患者の試験期間の対数に等しいオフセット項をモデルに含めた。

国内第Ⅲ相試験

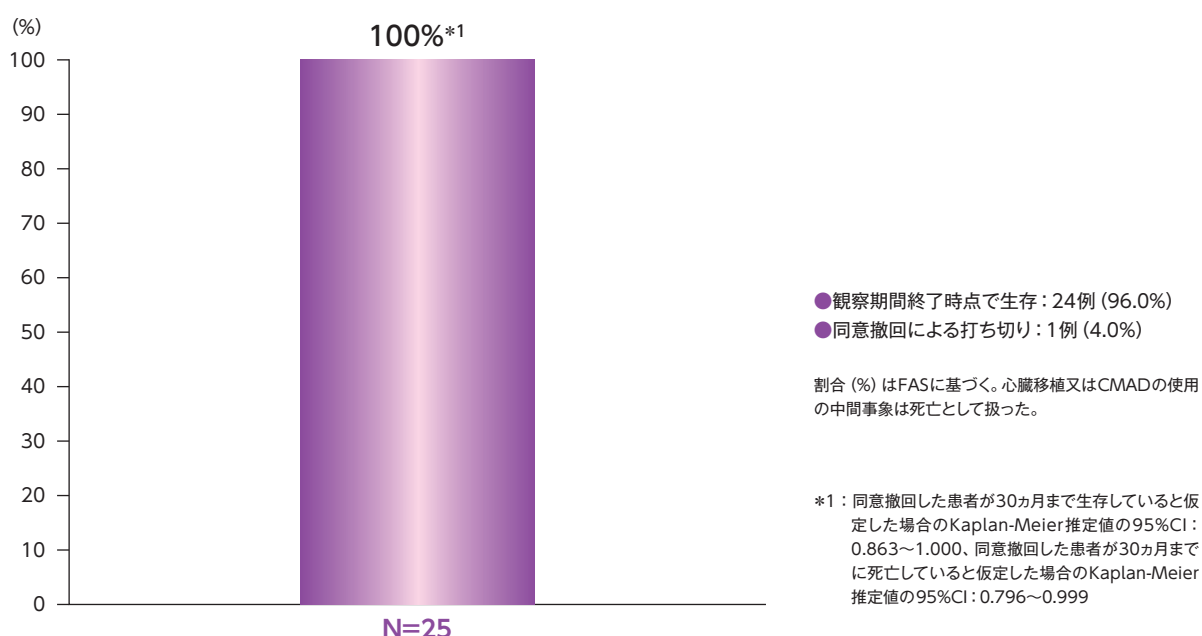
有効性

30ヵ月時点の全死因死亡 [主要評価項目]

本試験では死亡が認められなかった。

※ 30ヵ月時点の生存割合の推定値は100%であり、ATTRibute-CM試験における30ヵ月時点のプラセボ群での生存割合（約74%）を上回っているため、治験実施計画書で規定したPart Bの成功基準を満たした。

30ヵ月時点の生存割合の推定値 (FAS)



補足情報

ビオントラによる治療開始28日時点における血清TTR変化量と全死因死亡の関係 (EIDO-PMX-AG10-2264解析) (海外データ)

治療開始28日時点の血清TTRレベルの増加と全死因死亡リスクの低下は関連しており、血清TTRレベルが5mg/dL増加するごとに、全死因死亡のオッズが30.6%減少すると予測された。

EIDO-PMX-AG10-2264解析：

本解析の主な目的は、健康成人及び症候性ATTR-CM患者におけるアコラミジスの母集団PKについて記述することである。

有効性の曝露-反応 (E-R) 解析は、AG10-201試験及びATTRibute-CM試験のATTR-CM患者を対象として実施された。この解析では次の両方の基準を満たすATTRibute-CM試験の136例が評価対象であった。1.目的の有効性又は安全性エンドポイントを少なくとも1回測定し、関連するサンプリング時間がある。2.集団PK解析から得られた個々のPKパラメータの推定値がある（プラセボを除く）。PKが奏効を促進すると仮定して、次の有効性評価項目を解析した；階層的複合主要エンドポイントの構成要素（全死因死亡、心血管系による入院、NT-proBNPのベースラインからの変化、6MWT距離のベースラインからの変化）及び*in vivo*でのTTR安定化を評価するためのTTRデータ（ベースラインからの循環濃度変化率等）。各エンドポイントについて、特定のモデリングアプローチは探索的データ分析によって導かれた。すべてのモデル回帰において、効果係数が $p < 0.05$ のWald検定に合格した場合、統計的に有意であると判断された。バイナリー変数については、被験者1人につき1観察値を用いて線形ロジスティックモデルを検討した。

ATTRibute-CM試験：ATTR-CM患者632例にビオントラ又はプラセボを投与した際の、FPE法及びウェスタンブロット法におけるTTRの安定化と30ヵ月間における全死因死亡割合を評価した。

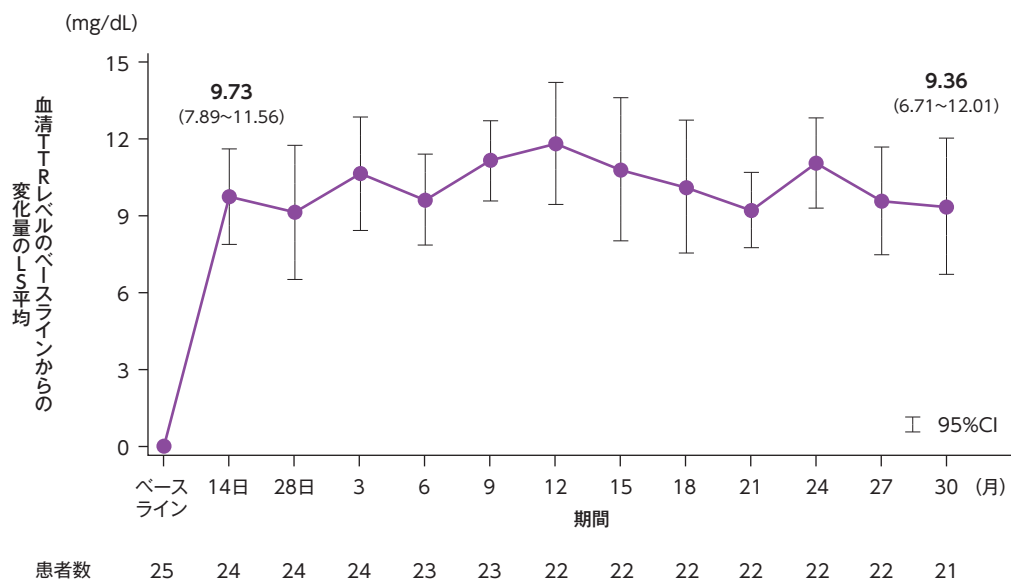
AG10-201試験：ATTR-CM患者49例にビオントラ又はプラセボを投与した際の、FPE法及びウェスタンブロット法におけるTTRの安定化と安全性を評価した。



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 [副次評価項目]

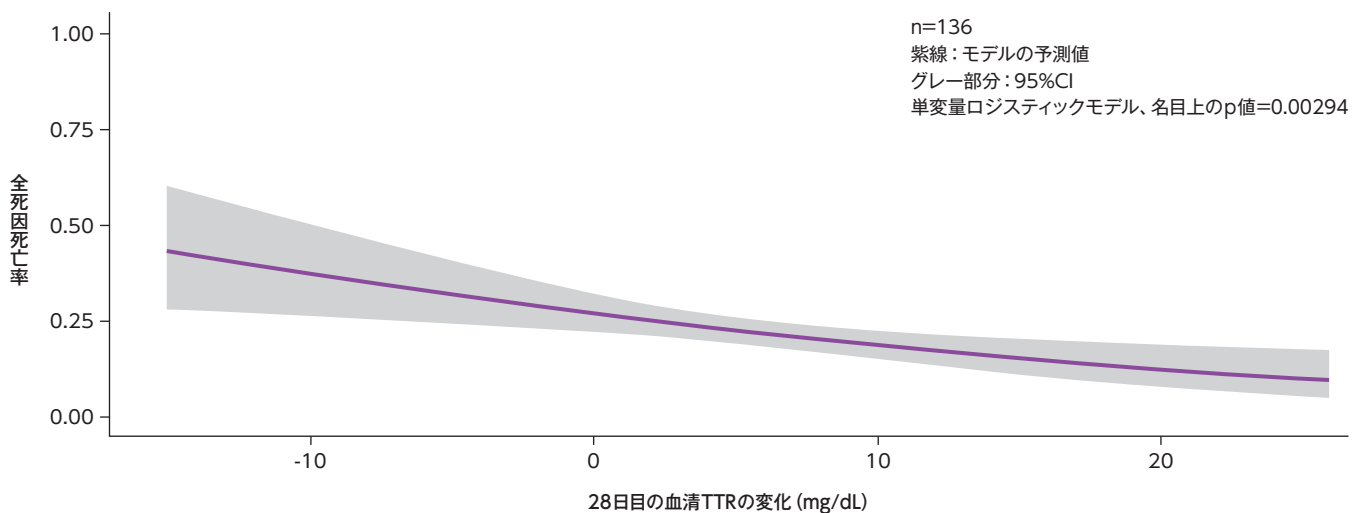
血清TTRレベルのベースラインからの変化量のLS平均は、14日時点で9.73mg/dL、30ヵ月時点で9.36mg/dLであった。

血清TTRのベースラインから30ヵ月時点までの変化量 (FAS)



※ベースライン値及び来院で調整したMMRMモデルを用いて解析した。()は95%CIを示す。

28日時点における血清TTR変化量と全死因死亡割合の関係 (ロジスティック回帰プロット)

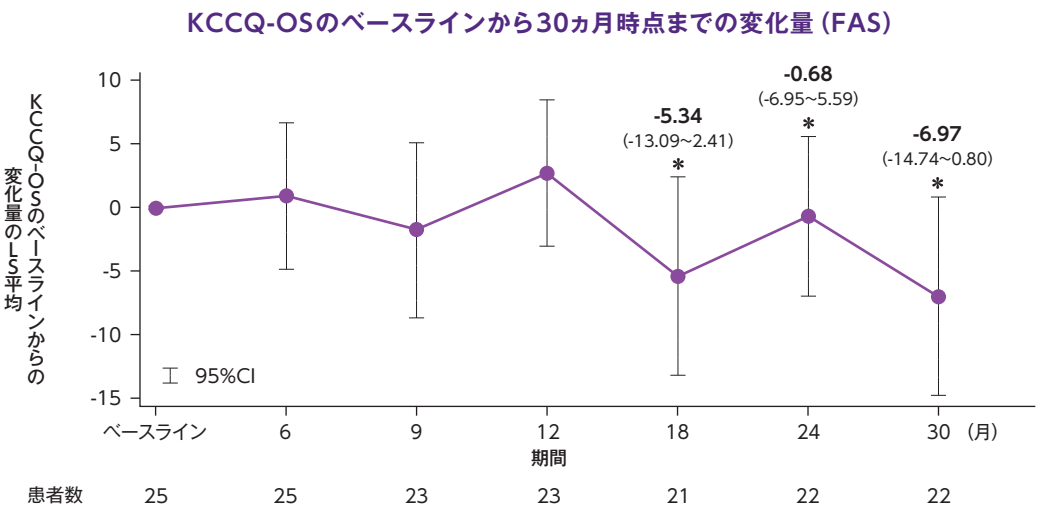


国内第Ⅲ相試験

有効性

KCCQ-OSのベースラインから18、24及び30ヵ月時点までの変化量 [副次評価項目]

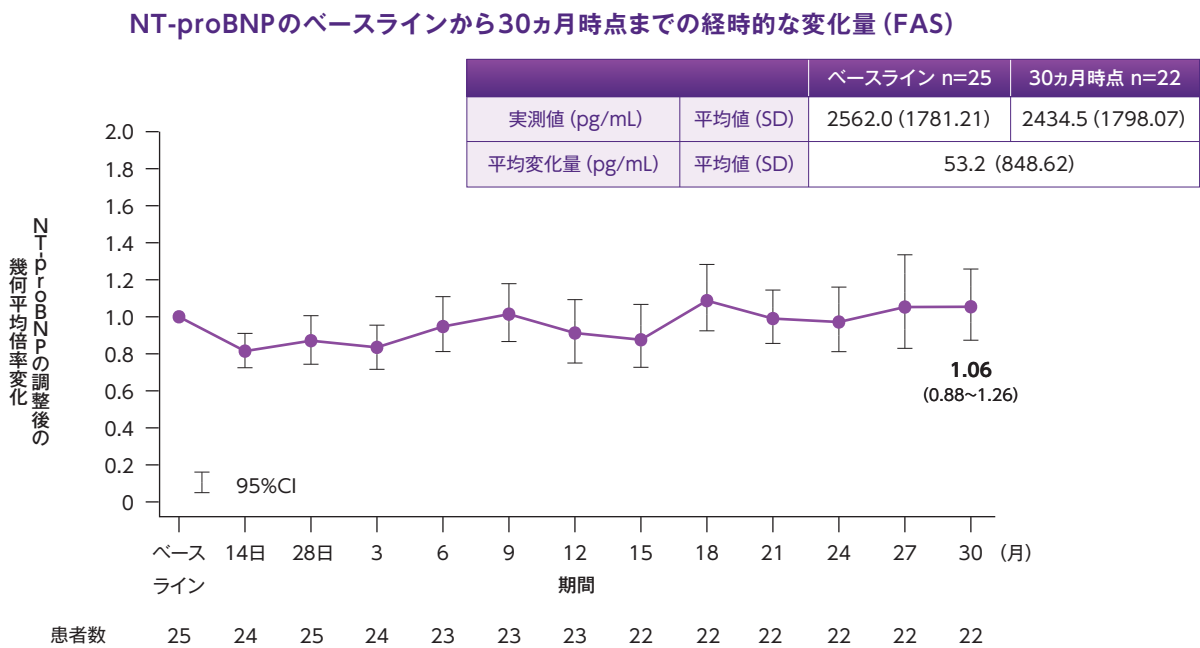
KCCQ-OSのベースラインから30ヵ月時点までの変化量のLS平均は-6.97ポイントであった。



*: 副次評価項目
※ベースライン値及び来院で調整したMMRMモデルを用いて解析した。() は95%CIを示す。

NT-proBNPのベースラインから30ヵ月時点までの変化量 [探索的評価項目]

NT-proBNPのベースラインから30ヵ月時点までの幾何平均倍率変化は1.06であった。なお、30ヵ月時点のベースラインからの平均変化量は53.2pg/mLであった。



※ベースライン値及び来院で調整したMMRMモデルを用いて解析した。() は95%CIを示す。

安全性

有害事象

主な有害事象（発現割合10%以上）は便秘、上咽頭炎、発熱、背部痛等であった。

基本語の発現割合10%以上の有害事象

	ビオントラ群 N=25 n (%)
全有害事象	25 (100)
便秘	7 (28.0)
上咽頭炎	6 (24.0)
発熱	5 (20.0)
背部痛	5 (20.0)
COVID-19	4 (16.0)
血尿	4 (16.0)
腎機能障害	4 (16.0)
心不全	3 (12.0)
嘔吐	3 (12.0)
関節痛	3 (12.0)
発疹	3 (12.0)

安全性解析対象集団
有害事象名はMedDRA/J version 26.1
を用いて表示した。

重篤な有害事象

重篤な有害事象は48%（25例中12例）に認められたが、全例で治験薬との関連性が否定された。
治験薬の投与中止に至った有害事象は8%（25例中2例）に認められた。
本試験では死亡例は認められなかった。

有害事象の発現状況の概要（安全性解析対象集団）

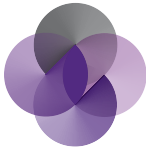
	ビオントラ群 N=25 n (%)
治験薬との関連性が否定できない有害事象 ^{*1}	3 (12.0)
重篤な有害事象 ^{*2}	12 (48.0)
治験薬との関連性が否定できない重篤な有害事象	0
治験薬の投与中止に至った有害事象 ^{*3}	2 (8.0)
死亡に至った有害事象	0

有害事象の重症度は米国国立がん研究所の
CTCAE version 5.0を用いてGrade分類した。

*1：腎機能障害 2例、便秘、薬疹 各1例

*2：大腸ポリープ 2例、心房細動、完全房室ブロック、心不快感、心不全、慢性心不全、洞停止、洞結節機能不全、出血性腸憩室、鼠径ヘルニア、穿孔性虫垂炎、細菌性前立腺炎、肺炎球菌性肺炎、血中クレアチンホスホキナーゼMB増加、脱水、軟部組織腫瘍、膀胱癌、前立腺癌、医療機器位置異常、間質性肺疾患 各1例

*3：腎機能障害、薬疹 各1例



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）

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	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

- 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]
- 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注意ください。