

より長く、より健やかに



## 血中トランスサイレチン (TTR) の意義

—トランスサイレチンの血中レベルと予後との相関—

監修

札幌医科大学医学部 内科学講座 循環病態内科学分野 病院教授  
矢野 俊之 先生



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試験における TTRレベルに関連した解析結果のまとめ

ATTR-CM患者の投与開始28日時点における  
TTR安定化と疾患進行の遅延、及び生存率との潜在的な関連性

ビオントラ治療群における  
TTRに基づく死亡率の減少

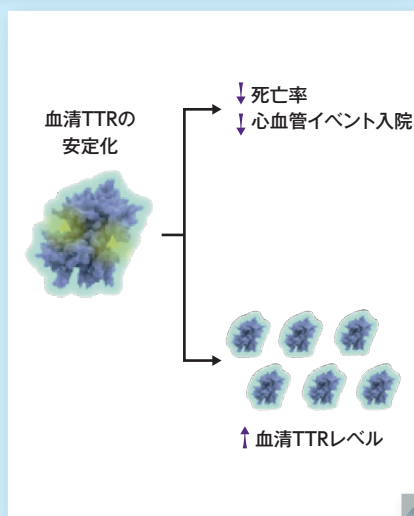
1 早期診断とTTR安定化薬を用いた疾患修飾療法の早期開始は有効である



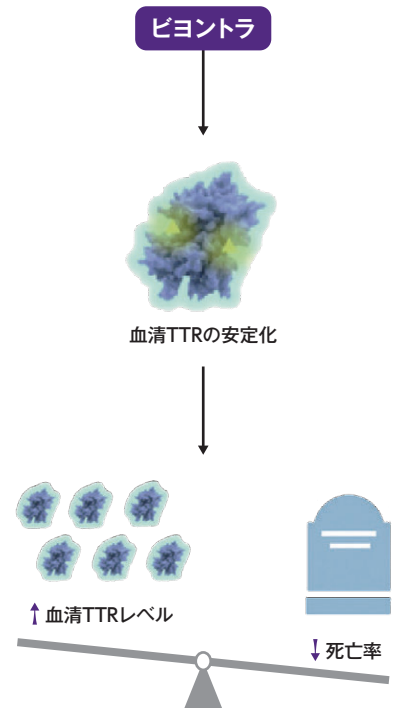
2 ビオントラによるTTR安定化は、  
臨床結果の改善を最大化すると  
予測される

3 ビオントラによるTTR安定化は、  
心臓ストレスのバイオマーカー  
と全体的な健康状態の軌跡に  
おける利益と関連している

4 ビオントラによるTTR安定化は、  
血清TTRレベルの増加に反映  
される



5 血清TTRレベルの増加は、死亡率の有意な減少と関連している(単変量ロジスティックモデル、名目上の $p < 0.002$ )



血清TTRが5mg/dL増加するごとに、  
死亡リスクは次のように減少した:  
●ロジスティックモデルでは31.6%  
●Cox比例ハザードモデルでは26.6%

転帰、バイオマーカー、QOLに関するデータは、オリジナルの試験で報告されている。  
ATTR-CM: トランスサイレチン型心アミロイドーシス

1) Maurer MS, et al.: J Am Coll Cardiol. 2025; 85(20): 1911-1923.  
[COI: 著者にBridge Bio.又はアレクシオンファーマよりコンサルタント料等を受領している者が含まれる。]

## 監修医コメント

▶ 札幌医科大学医学部 内科学講座 循環病態内科学分野 病院教授 **矢野 俊之** 先生

近年、ATTR-CMの治療戦略を検討するうえで、トランスサイレチン (TTR) に対する注目が高まっています。ATTR-CMの発症機序は、TTR四量体の不安定化に起因し、それを安定化させるアプローチは、病態の根幹に対する理にかなった治療法といえます。さらに、TTR自体が生体内で果たす生理的役割にも注目が集まっています。これまでの報告では、血清TTR濃度と心不全の発症リスクや生存期間との関連が示唆されてきました。このような背景のもと、アコラミジスを用いた海外第Ⅲ相試験 (ATTRibute-CM試験) では、探索的評価項目の一環として、血清TTRレベルと生存率の関連を検討したサブスタディが実施され、示唆に富む結果が得られています。本パンフレットでは、こうした最新のエビデンスを含め、ATTR-CMの治療戦略に有用な情報をご紹介します。日々の診療における一助となれば幸いです。

# TTRの不安定化が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<sup>2,3)</sup>。
- 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



2) 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]

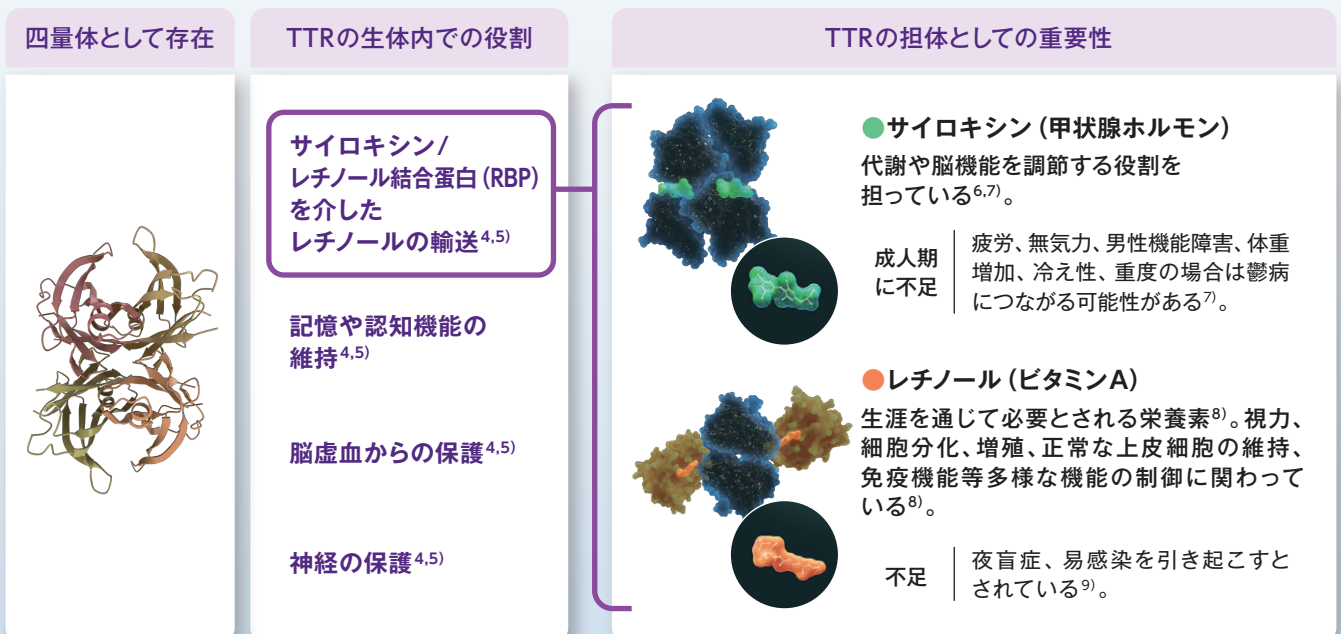
3) Ruberg FL, et al. J Am Coll Cardiol. 2019; 73(22): 2872-2891.

[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(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<sup>4,5)</sup>。

## TTRの役割



4) Liz MA, et al. Neurol Ther. 2020; 9(2): 395-402. 5) Vieira M, Saraiva MJ. Biomol Concepts. 2014; 5(1): 45-54.

6) Muller R, et al. Physiol Rev. 2014; 94(2): 355-382. 7) Richardson SJ, et al. Front Neurosci. 2015; 9: 66.

8) Bar-El Dadon S, Reifen R. Crit Rev Food Sci Nutr. 2017; 57(11): 2404-2411. 9) Sklan D. Prog Food Nutr Sci. 1987; 11(1): 39-55.

# ATTRIBUTE-CM (海外第III相、検証試験)

10) 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)  
 11) 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>スクリーニングと無作為化<math>\leq</math>35日</p> <p>12か月以降はタファミジスの併用可</p> <p>遺伝子型 (野生型ATTR-CM [ATTRwt-CM] と変異型ATTR-CM [ATTRm-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/1.73m<sup>2</sup>以上と45mL/min/1.73m<sup>2</sup>未満) で層別割付けした</p>
主要評価項目、検証的解析項目	<ul style="list-style-type: none"> <li>12か月時点までの6MWTのベースラインからの変化量</li> <li>30か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か月時点までの6MWTの歩行距離のベースラインからの変化量</li> <li>30か月時点までのKansas City Cardiomyopathy Questionnaire Overall Summary Score (KCCQ-OS)のベースラインからの変化量</li> <li>30か月時点までの血清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か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>
探索的評価項目	<ul style="list-style-type: none"> <li>PK-PDサブスタディでの母集団PK解析</li> </ul>
解析計画	<p><b>【解析対象集団】</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li><b>有効性：</b>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><b>安全性：</b>治験薬が投与されたすべての患者</li> </ul> <p><b>【解析方法】</b></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)。</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」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正するため、Win Ratio<sup>12)</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。                     <ol style="list-style-type: none"> <li>6MWTの歩行距離のベースラインから30か月時点までの変化量</li> <li>KCCQ-OSのベースラインから30か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か月時点までの変化量</li> <li>30か月時点までの全死因死亡</li> </ol> </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. &gt;3,000pg/mL]、eGFR[<math>\geq</math>45 vs. &lt;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> <li>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、ピオントラ群、プラセボ群、ピオントラ+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。</li> </ul>

12) 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 <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)
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)

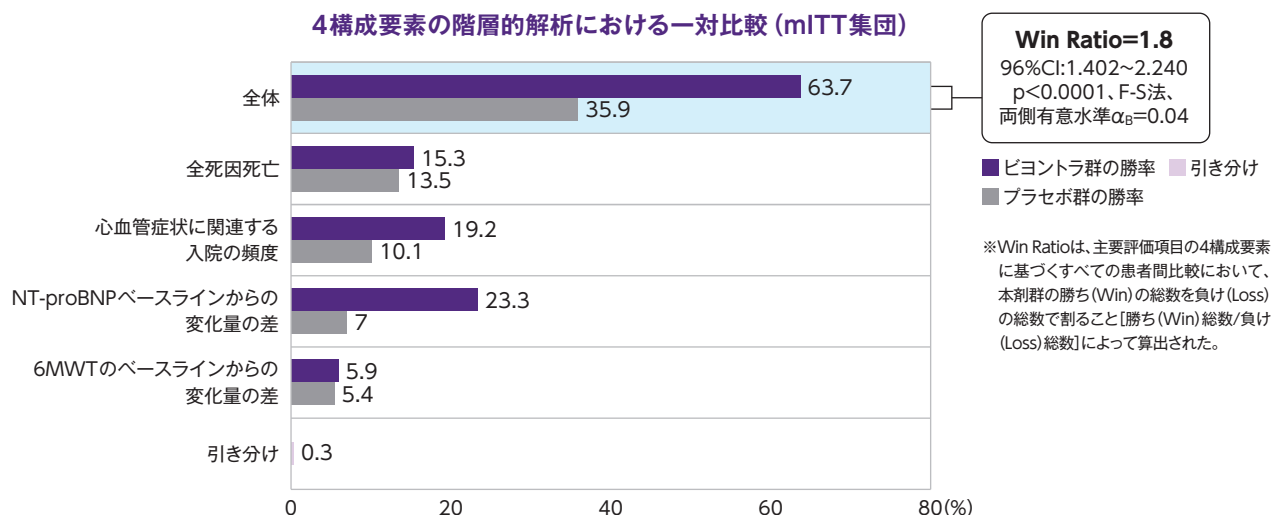
mITT集団

\*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: <sup>99m</sup>Tc-ピロリン酸又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

## 主要評価項目 (検証的解析結果)

- 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。



## 主要評価項目（検証的解析結果）

### 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\*<sup>1</sup>、有意水準 $\alpha_B=0.01$ ) [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\*<sup>1</sup>、両側有意水準 $\alpha_B=0.04$ ) [主な副次評価項目]。

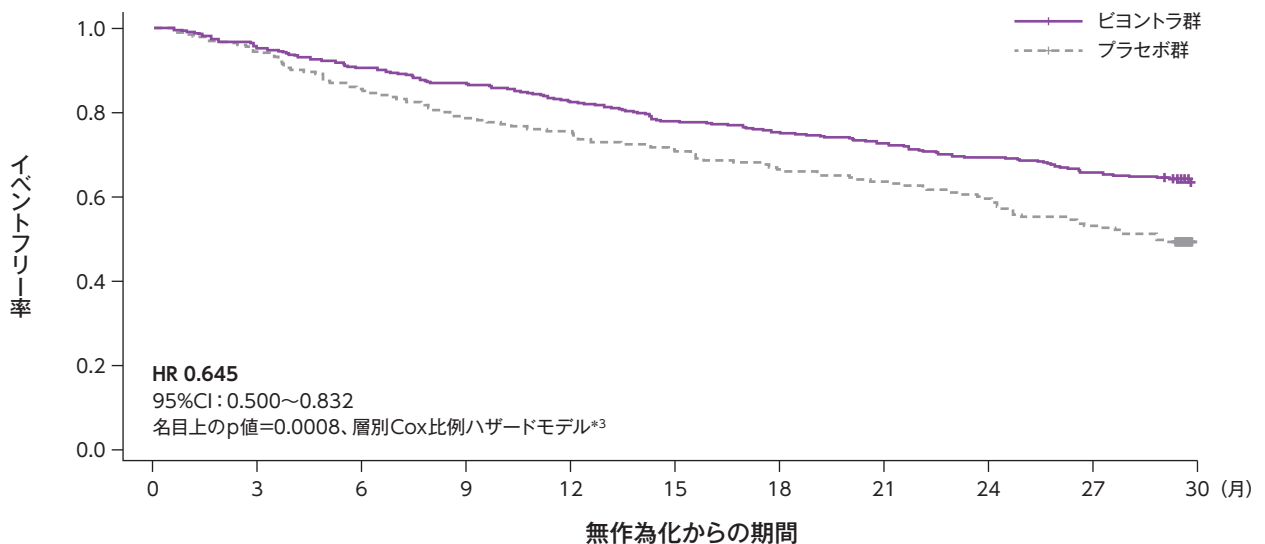
\*1：因子：投与群、来院、遺伝子型 (ATTRv-CM vs. ATTRwt-CM)、NT-proBNP ( $\leq 3,000$  vs.  $> 3,000$  pg/mL)、eGFR ( $\geq 45$  vs.  $< 45$  mL/min/1.73m<sup>2</sup>) 及び投与群と来院の相互作用、共変量：ベースライン値

## 副次評価項目

### 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。Kaplan-Meier曲線では、3ヵ月以降から両群に開きが観察され\*<sup>2</sup>、その後30ヵ月時点まで持続した<sup>10,13</sup>。

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)

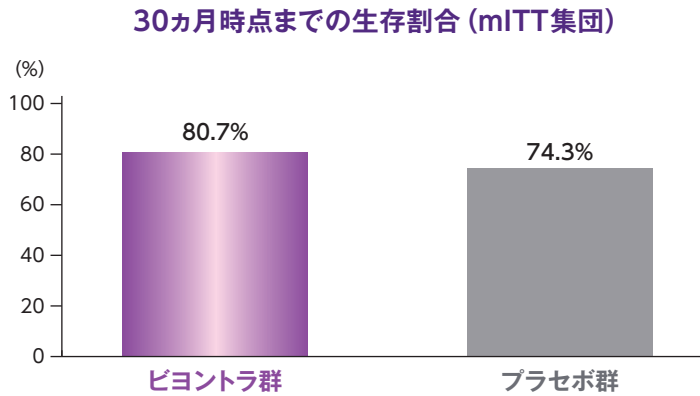
ビヨントラ	409 (0)	389 (20)	370 (39)	355 (54)	337 (72)	319 (90)	308 (101)	298 (111)	284 (125)	270 (139)	0 (147)
プラセボ	202 (0)	191 (11)	172 (30)	159 (43)	152 (50)	143 (59)	135 (67)	129 (73)	121 (81)	108 (94)	0 (102)

\*<sup>2</sup>：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。

\*<sup>3</sup>：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カ月時点までの全死因死亡 [主な副次評価項目]

30カ月時点の全死因死亡割合は、ビオントラ群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。  
 ビオ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カ月時点までの全死因死亡におけるビオントラ群のプラセボ群に対するHR

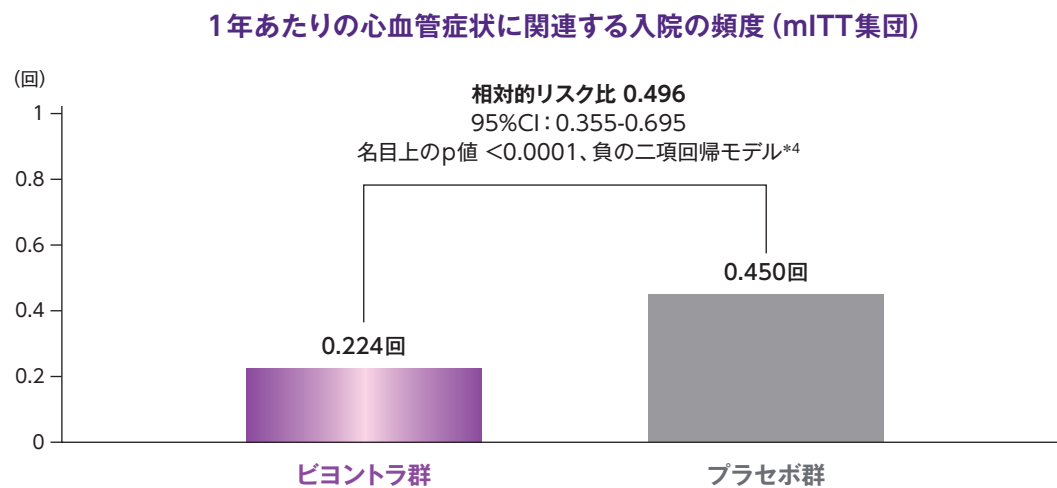
	ビオントラ群	プラセボ群
30カ月時点の全死因死亡の割合	19.3%	25.7%
HR*3 (層別Cox比例ハザードモデル)	0.772	
95%CI	0.542~1.102	
p値 (両側有意水準 $\alpha_B=0.04$ )	0.1543	

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。

\*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カ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]

ビオ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。



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]

\*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

13) Judge DP, et al. Circulation. 2025; 151(9): 601-611.

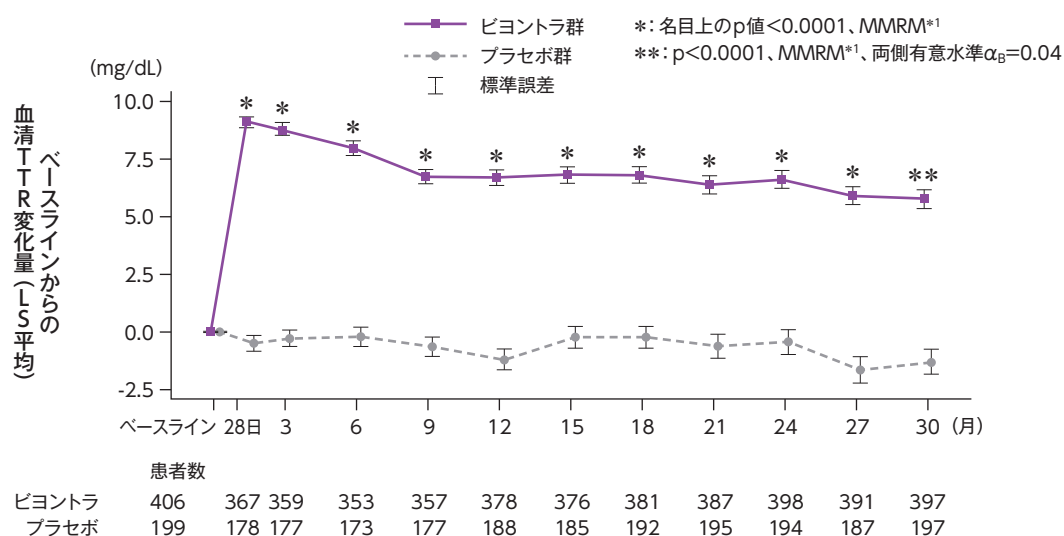
[COI：著者のなかにはAlexion Pharmaceuticals, Inc. 及び AstraZeneca plc., BridgeBio Pharma, Inc. よりコンサルティング料等を受領している者が含まれる]

## 副次評価項目

### 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)



#### 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	23.00 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 ( $\leq 3,000$  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

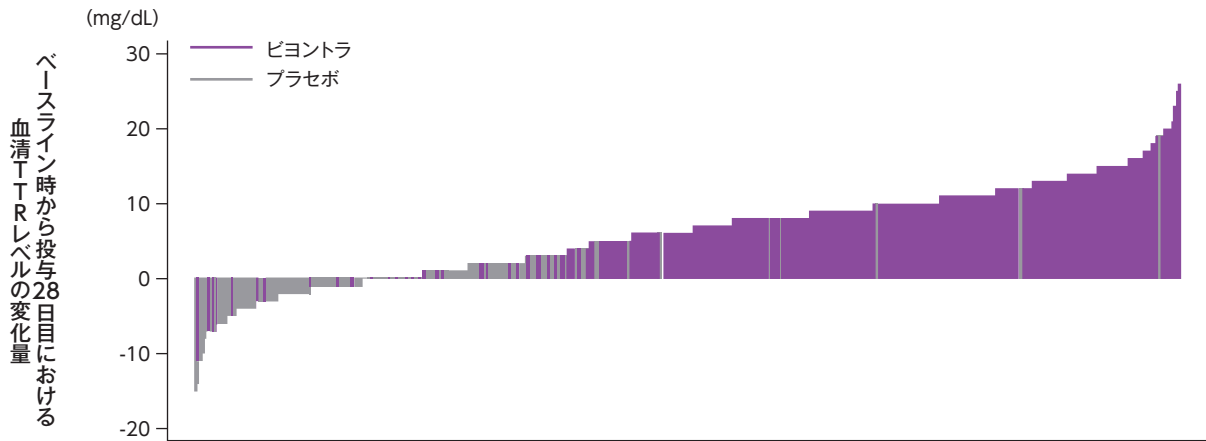
探索的評価項目 PK-PDサブスタディでの母集団PK解析<sup>1)</sup>

ベースライン時から投与28日目までの $\Delta$ TTR<sup>\*2</sup>

ベースライン時から投与28日目における血清TTRレベルの変化量は下記の通りであった。

\*2: ベースライン時と投与開始28日時点における血清TTRレベルの差

$\Delta$ TTRのウォーターフォールプロット



**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:** ビヨントラ800mgを1日2回又はプラセボを30ヵ月経口投与された。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。投与1時間後に血清サンプルを採取し、アコラミジス濃度及び血清TTRレベルを測定した。

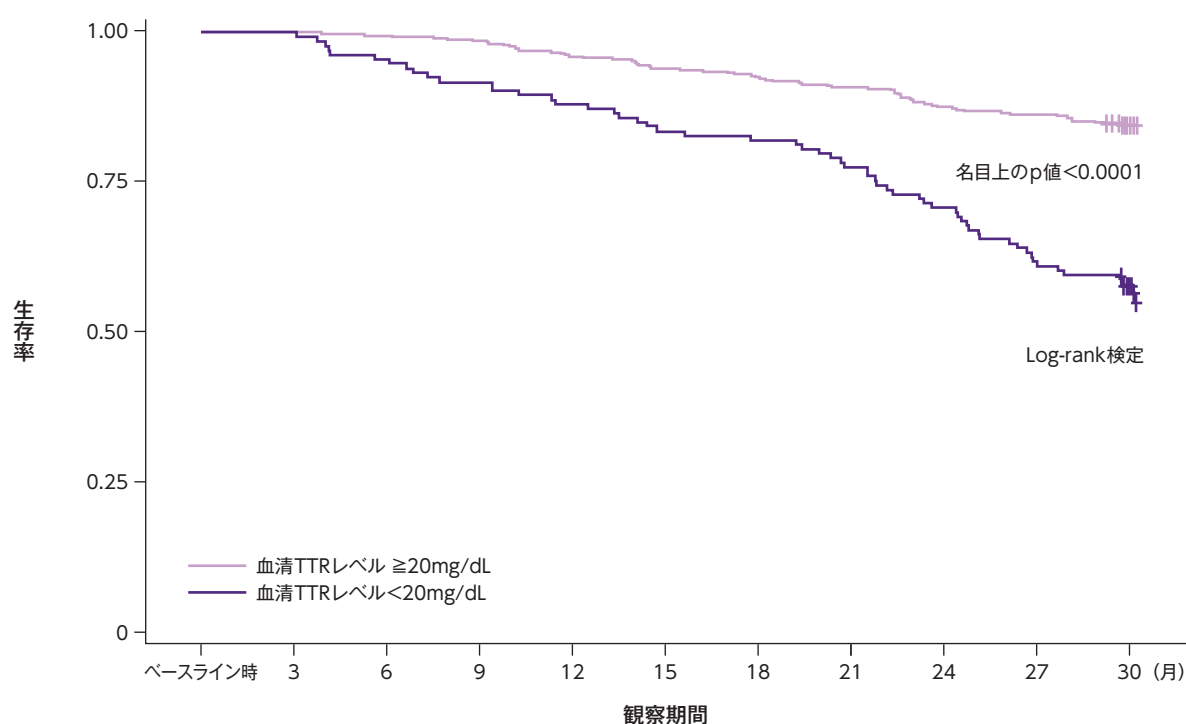
**リミテーション:** この解析における潜在的なバイアス源は、ATTRibute-CM試験の対象集団を反映しており、一般集団を完全に代表していない可能性がある。ベースラインと28日目の両方でsTTR値が測定できた参加者のみを対象としていることに注意が必要である。この研究ではビヨントラによる治療における $\Delta$ TTRの全死因死亡への影響を報告しているが、この影響は他のTTR安定化剤には一般化できない可能性がある。

## 探索的評価項目 PK-PDサブスタディでの母集団PK解析<sup>1)</sup>

### ベースライン時の血清TTRレベル別にみた30ヵ月間の生存確率

ベースライン時の血清TTRレベルが<20mg/dLであった患者と比較して $\geq 20$ mg/dLであった患者は生存率が有意に高かった。

ベースライン時の血清TTRレベル別治療30ヵ月間のKaplan-Meier曲線  
(ビヨントラ群及びプラセボ群)



リスク患者	ベースライン時	3	6	9	12	15	18	21	24	27	30 (月)
血清TTRレベル $\geq 20$ mg/dL	424	424	422	418	407	398	392	385	371	366	246
血清TTRレベル <20mg/dL	133	133	127	122	117	111	109	103	94	82	57

**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：**ビヨントラ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。投与1時間後に血清サンプルを採取し、アコラミジス濃度及び血清TTRレベルを測定した。

**解析方法：**ベースライン時の血清TTRレベルによって群分けし、各群の生存確率をKaplan-Meier曲線で示した。Log-rank検定で群間を比較した。

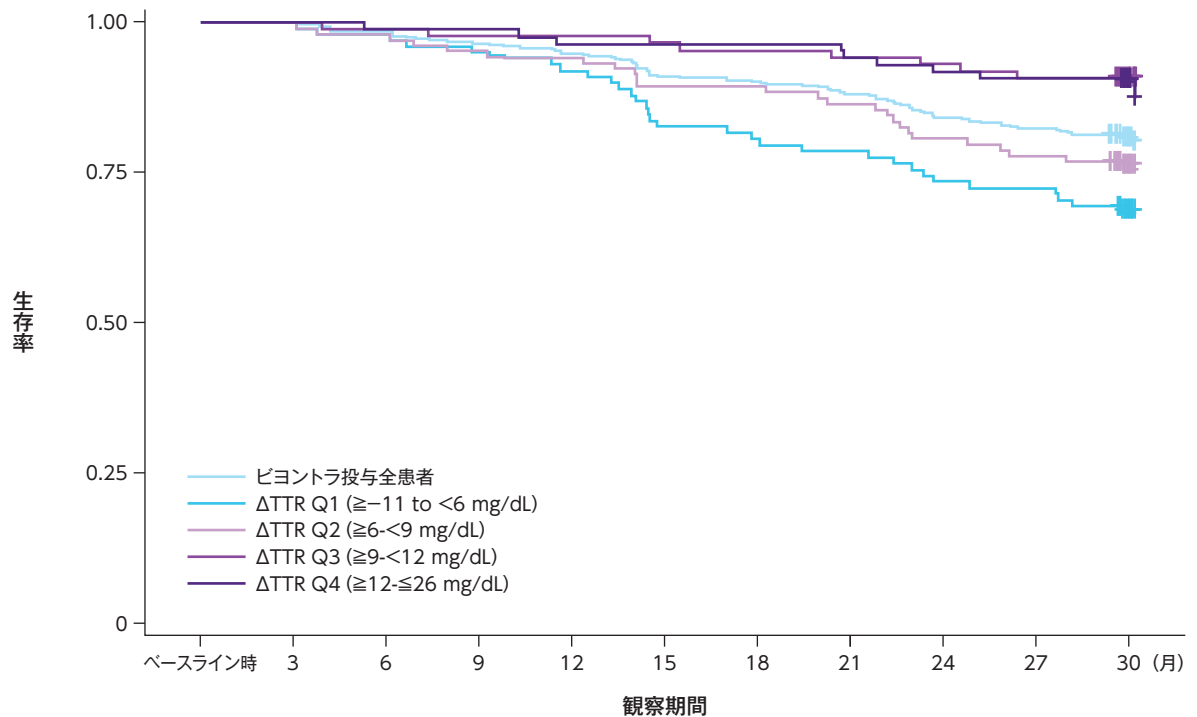
**リミテーション：**この解析における潜在的なバイアス源は、ATTRibute-CM試験の対象集団を反映しており、一般集団を完全に代表していない可能性がある。ベースラインと28日目の両方でsTTR値が測定できた参加者のみを対象としていることに注意が必要である。この研究ではビヨントラによる治療における $\Delta$ TTRの全死因死亡への影響を報告しているが、この影響は他のTTR安定化剤には一般化できない可能性がある。

ΔTTRの四分位別にみた30ヵ月間の生存確率

ΔTTRを四分位に層別したときの、ピヨントラ投与開始から30ヵ月間の生存率はΔTTRが大きいほど生存率の段階的な上昇が観察された。

ΔTTR別の治療30ヵ月間におけるKaplan-Meier曲線

自由度4のχ<sup>2</sup>統計量に基づくLog-rank検定  
名目上のp値<0.0001



リスク患者	ベースライン時	3	6	9	12	15	18	21	24	27	30 (月)
— ピヨントラ投与全患者	372	372	366	359	353	338	335	327	313	306	210
— ΔTTR Q1 (≧-11 to <6 mg/dL)	98	98	96	93	90	81	79	77	72	71	47
— ΔTTR Q2 (≧6-<9 mg/dL)	103	103	101	98	97	92	92	89	83	80	55
— ΔTTR Q3 (≧9-<12 mg/dL)	86	86	85	84	84	83	82	81	80	78	56
— ΔTTR Q4 (≧12-≦26 mg/dL)	85	85	84	84	82	82	82	80	78	77	52

**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：** ピヨントラ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。投与1時間後に血清サンプルを採取し、アコラミジス濃度及び血清TTRレベルを測定した。ベースライン時と投与28日目における血清TTRレベルの変化量をΔTTRとして、TTRの変化量に応じて四分位に層別された。

**解析方法：** 層別された各群の生存確率をKaplan-Meier曲線で示した。Log-rank検定で群間を比較した。

**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sTTR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。この研究ではピヨントラによる治療におけるΔTTR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。

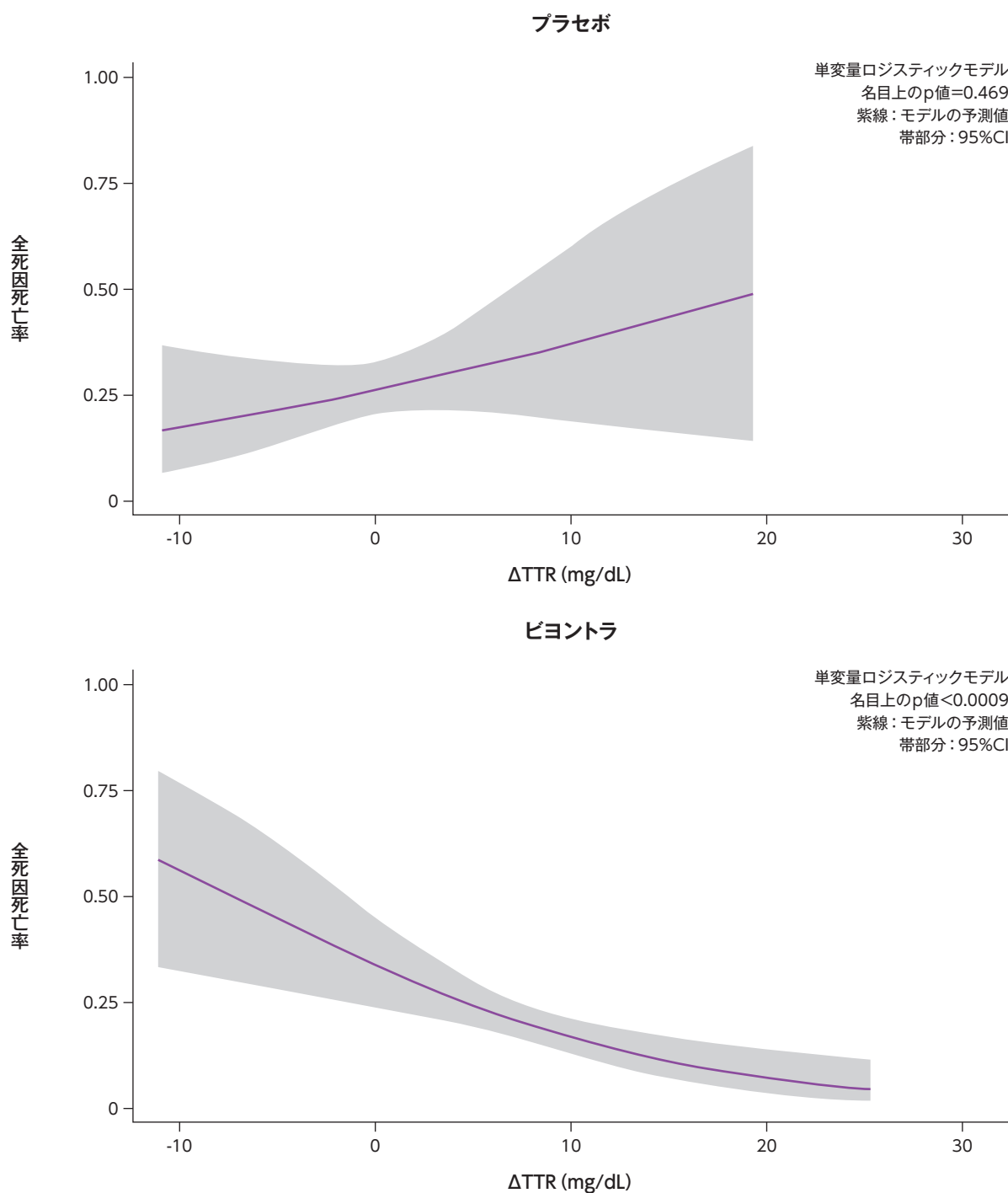
## 探索的評価項目 PK-PDサブスタディでの母集団PK解析<sup>1)</sup>

### ビヨ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

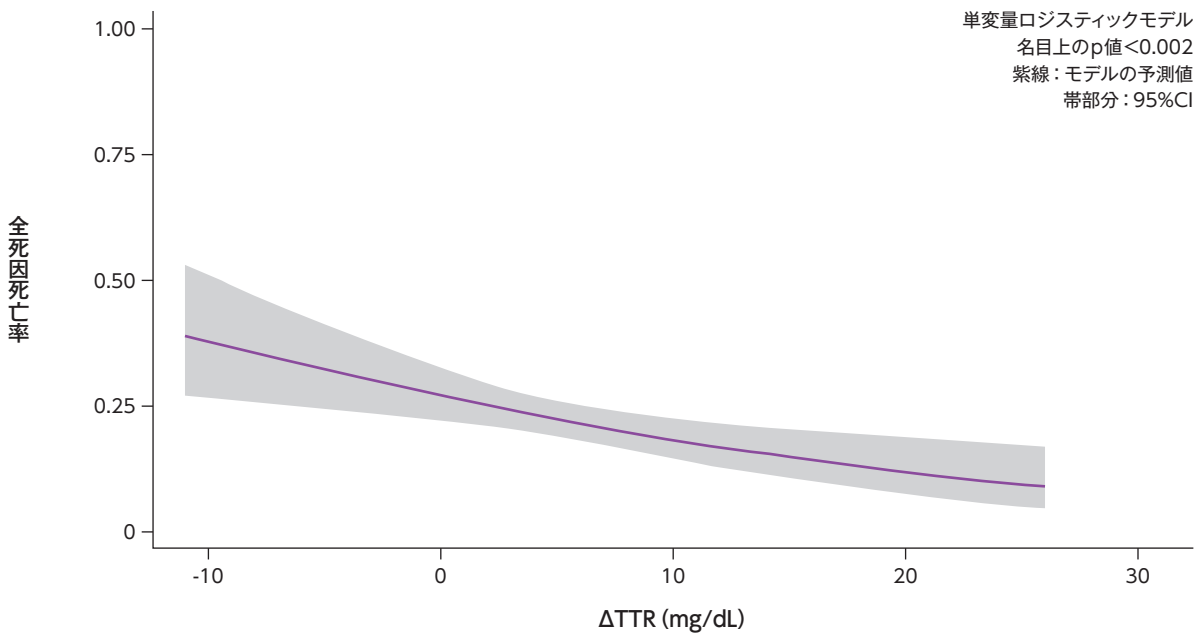
プラセボ群では、 $\Delta$ TTRと死亡リスクの間に関連が認められなかった一方で、ビヨントラ群のみでは有意に関連することが示された。

両群を併合した解析では、 $\Delta$ TTRと死亡リスクの間に関連があること、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。

#### $\Delta$ TTRと全死因死亡の相関関係



ビオントラ+プラセボ



**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、タファマ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、 $\Delta$ TTRの変化を通じて全死因死亡率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ディ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 ( $\Delta$ TTRを通じて薬が全死因死亡率に与える影響の大きさ) と平均直接効果 ( $\Delta$ TTRとは関係なく治療薬が全死因死亡率に与える影響) 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 $\Delta$ TTRの全死因死亡率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。

## 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、ピオントラ群、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	ピオントラ群 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。

### 有害事象の発現状況の概要

	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

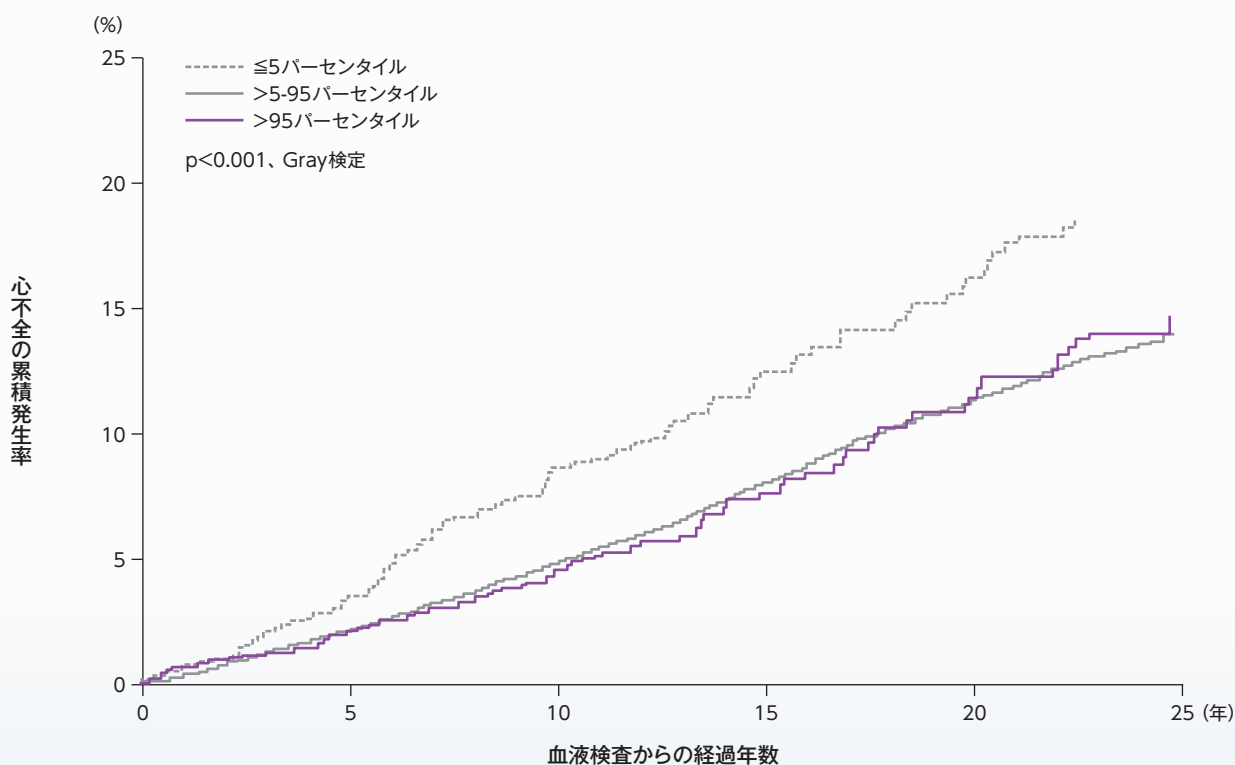
# TTR安定化の重要性:血中TTRレベルと心不全発症・



血漿TTR低値群は、中間～高値群と比較し心不全発症リスクが高い

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た (p<0.001、Gray検定、海外データ)

血漿TTR測定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)<sup>14)</sup>



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の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。

# 予後との関連

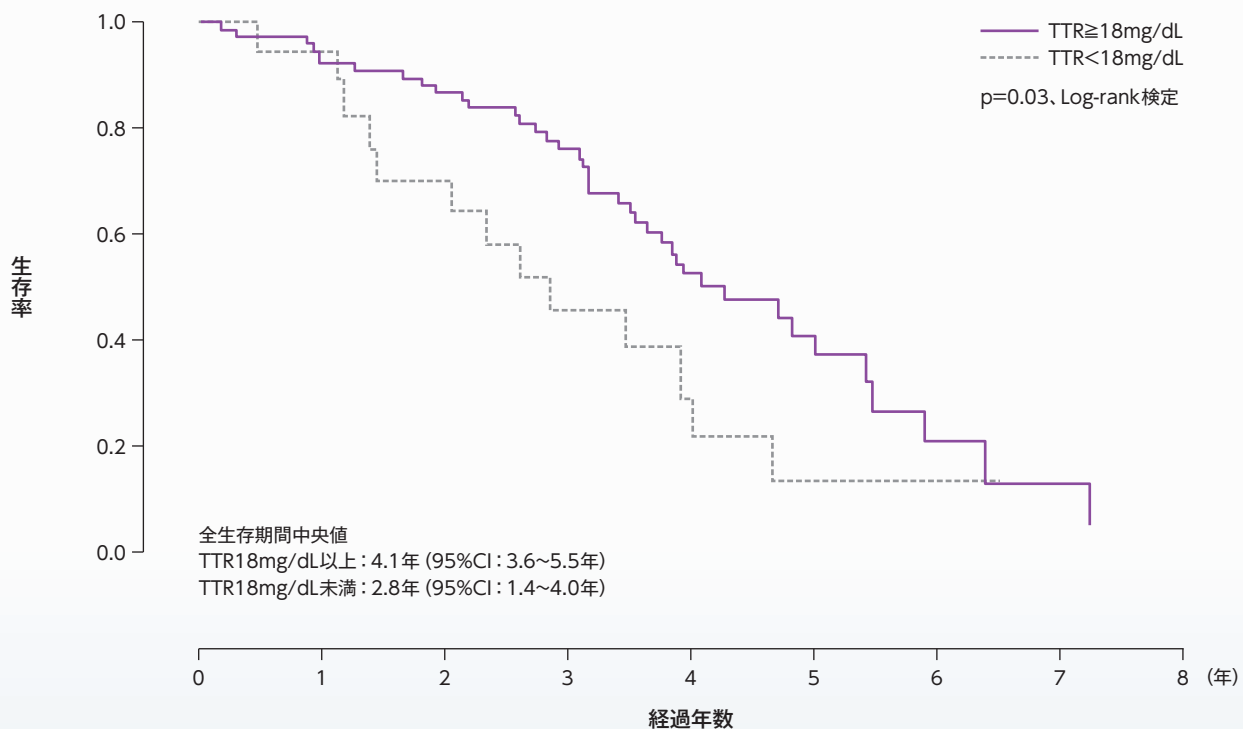


血清TTRレベル低値群は、高値群と比較し生存期間が短い

ATTRwt-CM (野生型ATTR-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\*、高値群\*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 (HR2.3、95%CI : 1.2~4.2、p=0.03、Log-rank検定、海外データ)

\*: 血清TTRの正常下限値を用いて18mg/mL以上を高値群、18mg/mL未満を低値群と定義している。

ATTRwt-CM患者の全生存率のKaplan-Meier解析 (海外データ) <sup>15)</sup>



リスク人数	0	1	2	3	4	5	6	7	8 (年)
TTR $\geq$ 18mg/dL	84	70	61	46	24	11	3	1	0
TTR<18mg/dL	17	16	11	7	3	1	1	0	0

**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。

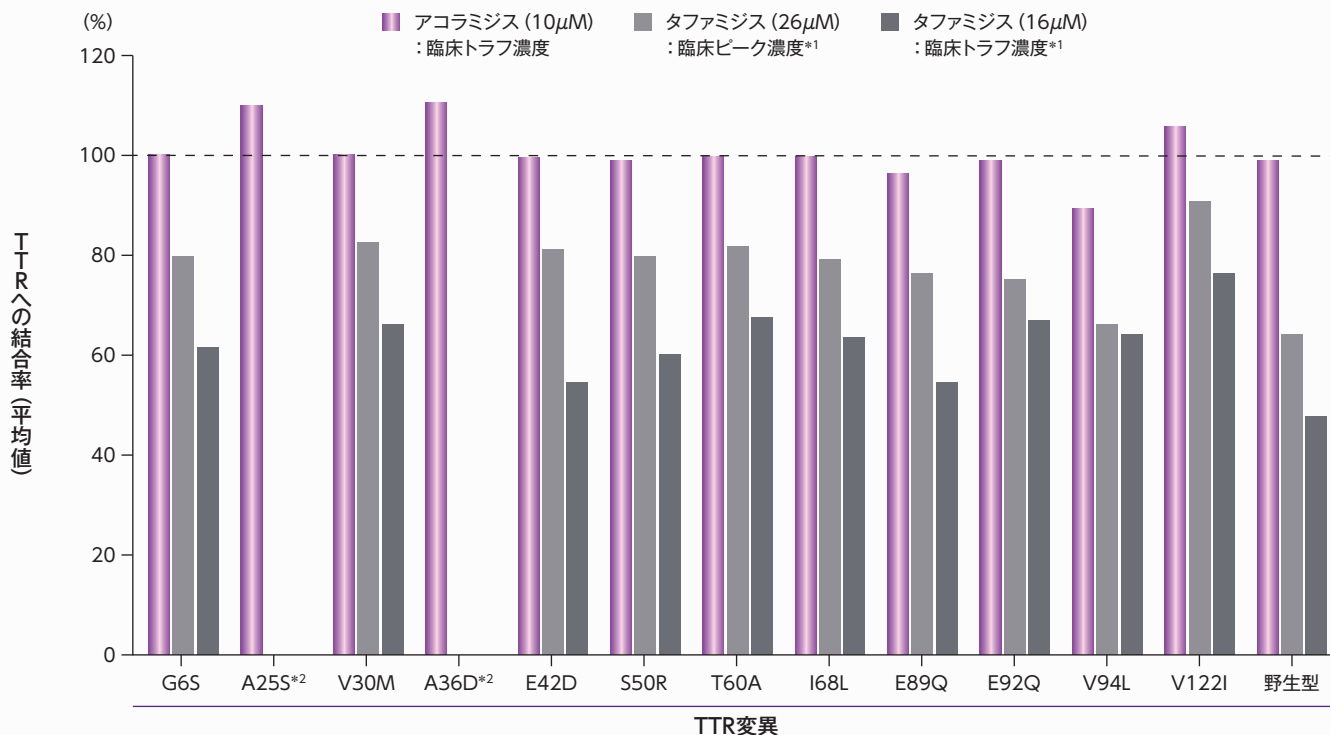
**リミテーション** : 比較的少数の患者コホートでの検討のため、検出力は低かった。本研究では、心エコー、心臓MRI、核画像データ及びATTRwt-CM患者のモニタリングにおいて重要と考えられているNT-proBNP測定は行っていない。

14) Greve AM, et al. JAMA Cardiol. 2021; 6 (3) : 258-266.  
15) Hanson JLS, et al. Circ Heart Fail. 2018; 11 (2) : e004000

# ビヨントラの結合率 (*in vitro*)

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、 $103.42 \pm 12.51\%$  (平均値 $\pm$ SD)の結合率を示しました<sup>16)</sup>。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

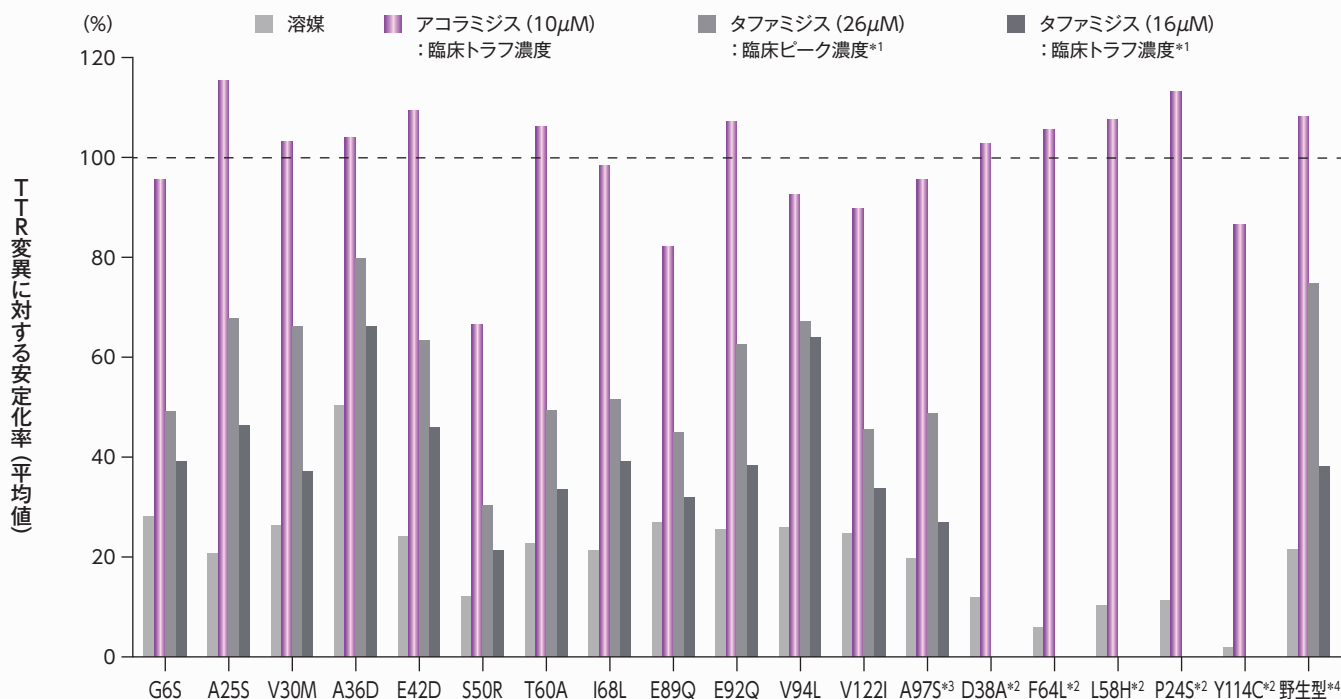
\*2: タファミジス (26 $\mu$ M) 及びタファミジス (16 $\mu$ M) は該当データなし

**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。

# ビヨントラの安定化率 (*in vitro*)

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)の安定化率を示しました (*in vitro*)<sup>16</sup>。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,  
\*3: 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, \*4: 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。

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



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。