医療関係者用 患 者 説 明 用



トランスサイレチン型心アミロイドーシスを 治療される方へ

監修:久留米大学病院循環器病センター教授

田原宣広先生

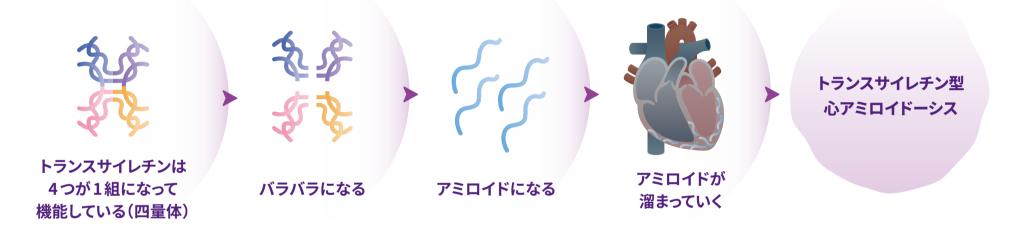
# 目次

トランスサイレチン型心アミロイドーシスについて	付録 医療費助成制度
トランスサイレチン型心アミロイドーシスとは p.4	医療費助成制度について① p.18
トランスサイレチン型心アミロイドーシスの症状 p.5	医療費助成制度について② ······ p.19
心臓以外にアミロイドが溜まった場合 p.6	その他に利用できる制度 p.20
トランスサイレチン型心アミロイドーシスの影響 p.7	
心不全を悪化させないために p.8	付録 エビデンスデータ
	トランスサイレチンを安定化させることの重要性 p.22
ビヨントラについて	ATTRibute-CM 試験 試験概要 p.23
心アミロイドーシスに対する治療p.10	ビヨントラによる治療効果② ······ p.24
ビヨントラのはたらきp.11	ATTRibute-CM 試験 安全性① ······p.25
ビヨントラによる治療効果① ······ p.12	ATTRibute-CM 試験 安全性② ······p.26
ビヨントラの服用方法と主な副作用 p.13	ATTRibute-CM 試験 安全性③ ······p.27
ビヨントラを継続するにあたって ·····・p.14	国内第 Ⅲ 相試験 試験概要 ······p.28
	ビヨントラによる治療効果③p.29
サポート情報	国内第 Ⅲ 相試験 安全性① ······ p.30
専任看護師による無料電話サポートのご紹介 p.16	国内第 Ⅲ 相試験 安全性② ······ p.31

# トランスサイレチン型 心アミロイドーシスについて

## トランスサイレチン型心アミロイドーシスとは

トランスサイレチン (TTR) は体内で重要な役割を持つタンパク質です。しかし、加齢や遺伝子変異を原因として、異常なアミロイドタンパクとなり、「アミロイド」という線維状のかたまりに変化することがあります。これが心臓に蓄積して心臓のはたらきに異常を起こした状態を 「トランスサイレチン型心アミロイドーシス (ATTR-CM)」といいます。



トランスサイレチンは甲状腺ホルモンであるサイロキシンやビタミンAであるレチノールの輸送をする他、生体内で様々な役割を担うタンパク質です 1,2)。サイロキシンおよびレチノールはいずれも生体内で重要な役割を持っています。加えて、トランスサイレチン自身は、神経の保護、記憶や認知機能維持、脳虚血からの保護において重要な役割を果たします 1,2)。

トランスサイレチン型心アミロイドーシスは、 以下に分けられます。

遺伝子変異によって タンパク質に異常が起こる 「遺伝性」 加齢によって タンパク質に異常が起こる 「野生型」

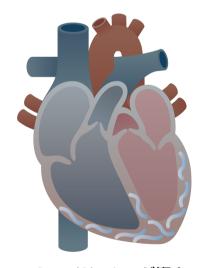
# トランスサイレチン型心アミロイドーシスの症状

トランスサイレチン型心アミロイドーシスでは、溜まったアミロイドによって心臓のはたらきに異常が起こる ため、**心臓にまつわる症状があらわれます**。

心不全の症状があらわれる割合

**76**%\*1

\*1:日本で行われた野生型のトランスサイレチン型アミロイドーシス 患者さんを対象とした全国のアンケート調査結果



アミロイドーシスが溜まって 心臓をうまく動かすことができない

アミロイドが 溜まることによって起こる 主な心臓の症状	自覚症状
● 心不全	息切れ、むくみ、 疲れやすい、など <sup>1)</sup>
不整脈	ドキドキする、脈が飛ぶ、息切れ、 めまい、胸が苦しい、失神など <sup>2)</sup>
大動脈弁狭窄症	胸の圧迫感、息切れ、 失神など <sup>3)</sup>

1)日本循環器学会,他(編).心不全療養支援ポケットガイド.南江堂;2024,p.7.

2)日本循環器学会. 一般のみなさまへ 各疾患のご案内 不整脈 https://www.j-circ.or.jp/sikkanpg/case/case5/ (2025年1月22日参照)

3)MSDマニュアル家庭版. 大動脈弁狭窄症

https://www.msdmanuals.com/ja-jp/home/06-%E5%BF%83%E8%87%93%E3%81%A8%E8%A1%80%E7%AE%A1%E3%81%AE%E7%97%85%E6%B0%97/%E5%BF%83%E8%87%93%E5%BC%81%E8%86%9C%E7%97%87/%E5%AB%40%87%E5%8B%95%E 8%84%88%E5%BC%81%E7%8B%AD%E7%AA%84%E7%97%87 (2025 年1月22 日参照)

# 心臓以外にアミロイドが溜まった場合

しゅこんかんしょうこうぐん

トランスサイレチン型心アミロイドーシスは、アミロイドが手首や腰の神経の通り道に溜まりやすく、手根管症候群

や脊柱管狭窄症が先行または合併してあらわれることがあります\*1。

\*1:野生型の方が頻度が高い

## 手根管症候群1)

アミロイドが手首の神経(正中神経)を 圧迫している

●手指のしびれ ●痛み



## 脊柱管狭窄症2)

アミロイドが腰の神経を 圧迫している

- ●足の痛み●しびれ●まひ(脱力)
- ●一定時間あるいは一定距離を歩くと、 足のしびれや痛み、脱力が生じ、一度休 まないとそれ以上歩けなくなり、しばら く休むとまた歩けるようになる



「遺伝性」の場合には、

心臓以外に神経や消化管などにアミロイドが溜まりやすいことが知られています³)。

## トランスサイレチン型心アミロイドーシスの影響

トランスサイレチン型心アミロイドーシス患者さんは、治療をしなかった場合、**心臓機能がやがて悪化**してしまうことが知られています。一方で、ビヨントラを含めた治療法の登場により、**病気の進行を抑制することが期待できるようになっています**。

野生型のトランスサイレチン型心アミロイドーシス患者 さんを対象とした研究で、治療をしていない患者さんは 治療をした患者さんと比べて、心不全に関連する入院 が増えたことが報告されました<sup>1)</sup>。

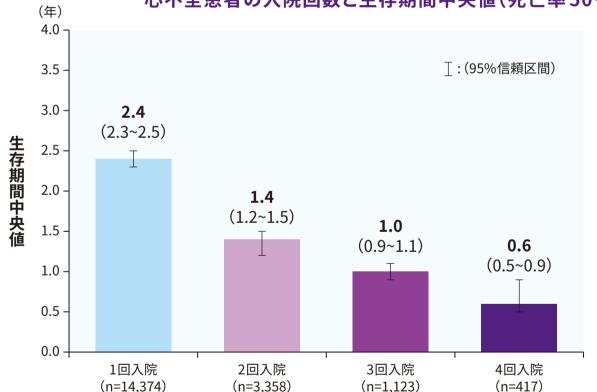


アミロイドが 心臓に溜まるのを抑制する 治療が可能 \_\_\_\_\_

## 心不全を悪化させないために

トランスサイレチン型心アミロイドーシスが進行すると、心不全が悪化し、入退院を繰り返すようになります。 入院を要するような悪化を経験するごとに、心機能を含めた身体の機能の低下や生命予後も悪化してしまう ことが知られています<sup>1)</sup>。この病気に多い心不全の発症患者さんを対象とした研究では、入院回数と生命 予後について以下のように報告されています。





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年の間にブリティッシュ・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。

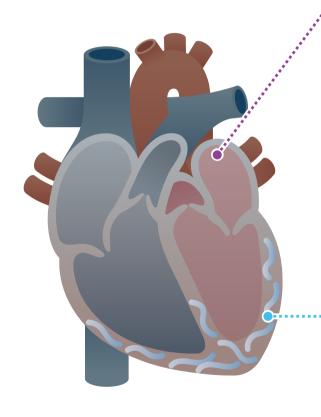
リミテーション:第1に、今回のデータでは収縮機能障害と駆出率が保たれた心不全を区別することができなかった。第2に、心不全の重症度の指標に関する臨床情報がないため、機能状態やQOLのような心不全の重症度を示す臨床指標で調整した後に、心不全の入院回数が独立して死亡率を予測するかどうかはわからない。

そのため、入院のリスクを軽減する治療が必要になります。

# ビョントラについて

## 心アミロイドーシスに対する治療

トランスサイレチン型心アミロイドーシスの治療には、心臓の症状(心不全や不整脈、伝導障害など)に対する治療と、アミロイドーシスそのものに対する治療の2方向のアプローチが必要です¹)。



## 心臓の症状に対する主な治療

## 治療薬

利 尿 薬 体内の余分な水分を減らすことでむくみを改善する。

抗不整脈薬 心臓のリズムを整える。

抗 凝 固 薬 不整脈によって血液がかたまりやすくなるのを抑える。

## 治療薬以外の治療

ペースメーカ 脈を補う機械を体内に埋め込み、リズムを整える。 など

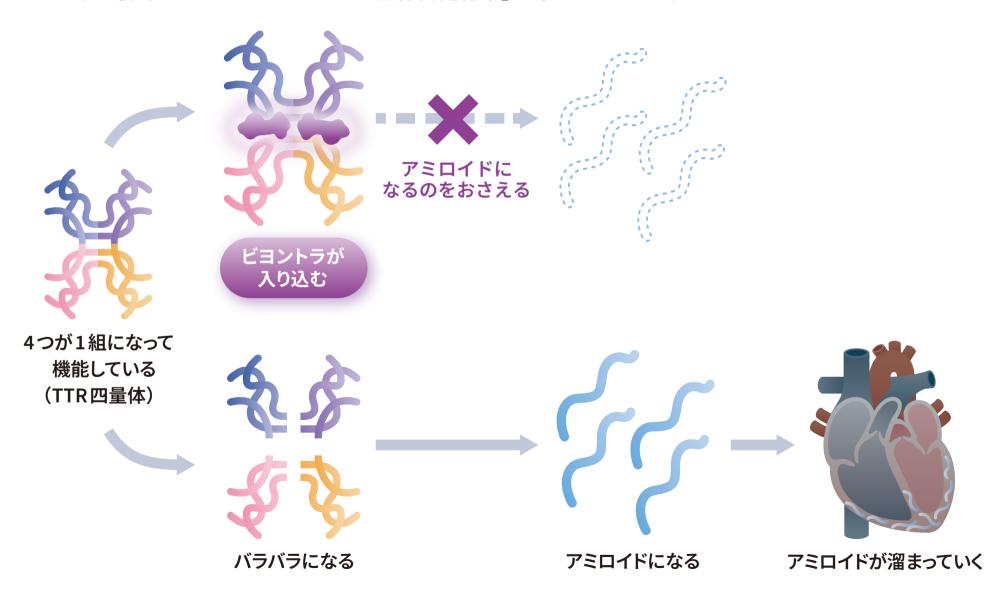
## アミロイドーシスそのものに対する治療

## トランスサイレチン四量体安定化薬

トランスサイレチンがバラバラになり、異常なかたまりになることを防ぐことで、アミロイドが作られるのを抑える。

# ビヨントラのはたらき

ビヨントラは、4つ1組のトランスサイレチンの構造を安定化させ、アミロイドがつくられるのを抑える治療薬です。一般的に「トランスサイレチン四量体安定化薬」と呼ばれています。



## ビヨントラによる治療効果

臨床試験(ATTRibute-CM試験)では、ビヨントラを服用した患者さんグループと偽薬\*¹を服用した患者さんグループで有用性を比較評価し、良好な結果が示されています。

\*1:偽薬とは、本物の薬と見分けがつかないが有効成分が入っていない、臨床試験で使用するためのもの。プラセボとも言う。臨床試験では偽薬と治療薬を比較することで治験薬の有効性を明らかにする。

## 心疾患の治療において重視される 評価項目\*2で良好な効果

\*2:30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)

偽薬と比較し 1.8倍\*3

- 11全死因死亡
- ②心血管症状に関連する入院の頻度
- ③心臓への負担 (NT-proBNP) の変化量
- 46分間歩行テストの変化量

\*3: 上記4構成要素の階層的解析(p<0.0001、F-S法)によって、ビヨントラ群は偽薬群と比較し、Win Ratio で1.8倍良好な結果が示された。(96%CI:1.402~2.240)

心血管症状関連\*4の入院頻度を半減

\*4:例:心不全症状の悪化

50.4%



相対的リスク比 0.496

95%CI: 0.355-0.695 名目上のp値<0.0001、負の二項回帰モデル\*5

\*5: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

## ビヨントラの服用方法と主な副作用

## 用法用量

1回400mg錠を2錠、1日2回(朝・夜)服用します。コップ1杯の水またはぬるま湯で服用してください。 飲み忘れた場合は、気が付いたときにその時点で1回分を飲んでください。ただし、次に飲む時間が近い 場合は1回分を飛ばして、次の時間に1回分を飲んでください。

※2回分を1度に服用しないでください。

## 主な副作用

悪心	気持ちが悪くなる、吐き気がする	腹部不快感	お腹に痛みや不快感がある
下痢	_	上腹部痛	お腹の上の方に痛みを感じる

このような症状のほかに気になる症状などがあれば、主治医、看護師、薬剤師にご相談ください。

## ビヨントラを服用中に気を付けてほしいこと

ビヨントラには、トランスサイレチンがバラバラにならないよう結び付け、新たにアミロイドが作られるのを抑えるはたらきがあります。 **服用をやめてしまうと体内のアミロイドが増え、症状が進行してしまう可能性があります**。 気になることがあれば主治医などにご相談ください。 ビヨントラの服用中には、血液検査(例:腎機能の検査など)が行われます。 医師の指示を守って検査を受けてください。

## ビヨントラを継続するにあたって

ビヨントラによる治療は、継続することが重要です。治療効果の参考となる検査項目は確立していませんが、 いくつかの候補が検討されています。

## ご自身の体の状態を確認できる検査項目について知っておきましょう。

トランスサイレチン型心アミロイドーシスの治療では、定期的な検査により、症状が大きく悪化していないかなど体の状態を確認することが重要です。下記は、普段の診療でも医師が患者さんの状態を把握するためにおこなう一般的な検査です。そのほか様々な検査項目についても、研究が進められています。

検査項目	どんな指標?	ATTR-CM 患者さんでは
BNP/NT-proBNP <sup>1)</sup>	心筋への負担: 心臓に負担がかかると心臓から分泌されるホルモン。心不全の程度 を確認するために検査されます。病院によっては、BNPの代わりに NT-proBNPを測る施設もあります。	高くなる
トロポニン(²)*1	心筋の損傷: 心臓の筋肉(心筋)の障害の程度を確認するために、参考指標として 検査することがあります。	高くなる
トランスサイレチン³)*1	トランスサイレチンが安定しているか: トランスサイレチン型心アミロイドーシスは、トランスサイレチン (TTR)というタンパク質に異常が起こり、アミロイドとなって心臓に 溜まることで、心臓のはたらきに異常を起こした状態です。血液中の TTR*2に変化を与える治療を行う場合に、参考指標として検査する 場合があります。	低くなる

\*1:現時点では、心アミロイドーシスに対して、保険診療として認められていません。

# サポート情報

# ビヨントラ服用患者さん・ご家族向けに 専任看護師による無料電話サポートを提供しています。

### ご案内冊子

トランスサイレチン型心アミロイドーシスを ビヨントラで治療をされる方へ

## ビヨントラ<sup>®</sup> 治療あんしんサポート

#### 専任看護師による無料電話相談



アレクシオンファーマ合同会社

## サポート内容\*

次のようなことについて、患者さんやご家族の方にわかりやすくご説明いたします。

- 病気やお薬(ビヨントラ)に関すること
- 医療・福祉制度に関すること(医療費の助成など)
- ●日常生活のお困りごと
- 医師にお伝えする内容の整理 など

\*診断や治療に関することなど、医学的な判断が必要な内容は主治医にご確認ください。

本サポートのご利用を希望される方は 主治医からお渡しする左の冊子をご確認の上、 冊子裏面のお問合せ窓口へお電話、 またはハガキでご登録ください。

# 付録 医療費助成制度

# 医療費助成制度について ①高額療養費制度

病院や薬局などで支払った医療費が1ヵ月(その月の1日から末日まで)で上限額を超えた場合、加入している公的医療保険(健康保険組合、協会けんぽの都道府県支部、国民健康保険など)へ申請すると、その超えた金額の支給が受けられる制度です。

対象となる方	医療保険に加入している被保険者(本人)および被扶養者(扶養家族)で、 自己負担限度額を超えた方
助成の範囲	診療費や治療費、薬代などの医療保険が適用される医療費 ※入院時の食費負担や差額ベッド代、「先進医療にかかる費用」など保険適用外の診療は範囲外です。
申請方法	①後日払い戻しを受ける方法と ②事前に「限度額適用認定証」を入手し、医療機関での支払いを上限額にとどめる方法 があります

年齢や所得により自己負担額の限度額が異なることがあります。お問い合わせ先は加入している医療保険の窓口(お手元の被保険者証でご確認ください)にご相談ください。

# 医療費助成制度について ②指定難病医療費助成制度

「難病の患者に対する医療等に関する法律」(通称、難病法)にもとづき、国が指定する難病の患者さんの 医療費を助成する制度です。2024年4月時点で341の病気が対象となっており、心アミロイドーシスは、 指定難病名「全身性アミロイドーシス」として対象になっています。

# 対象となる方 全身性アミロイドーシスの重症度分類において ●重症度分類で2度以上に該当する方 ●重症度分類が1度で、高額な医療費を支払っている方\*1 \*1:心アミロイドーシスに関する医療費の総額が33,330円を超える月が、年間3月以上ある場合 難病指定医療機関\*2で受けた、心アミロイドーシスに関する医療および一部の介護サービスに関する費用 ●診療、通院リハビリ、調剤、居宅における療養上の管理およびその治療に伴う看護、訪問看護・リハビリ、居宅療養管理指導、介護予防訪問看護・リハビリ、介護予防居宅療養管理指導など \*2:難病指定医療機関一覧:https://www.nanbyou.or.jp/entry/5308 申請方法 申請に必要な書類が複数あります。詳しくは、各市区町村の窓口にお問い合わせください。

お住まいの地域の保健所や、役所の保健福祉担当課などにお問い合わせください。 地域により問合せ先が異なるので、「指定難病の患者への医療費助成制度について知りたい」など 目的をお伝えください。

# その他に利用できる制度

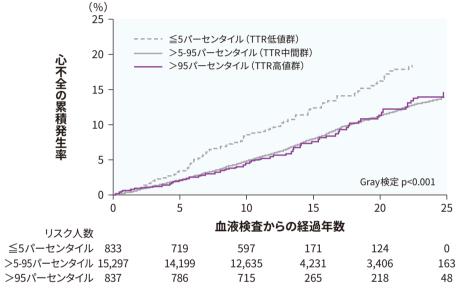
			医療費控除
	障害基礎年金	障害厚生年金	
要	病気やけがで初めて医師の診療 を受けたときに <b>国民年金</b> に加入 していた場合に請求できる年金	病気やけがで初めて医師の診療 を受けたときに <b>厚生年金</b> に加入 していた場合に請求できる年金	その年の1月1日から12月31日までの間に、患者さんがご家族の分も含めて支払った医療費が一定額を超えたとき所得控除を受けることができる
利用方法	請求書提出先 住所地の市区町村役場の窓口 申請にはさまざまな書類が必要に	請求先 日本年金機構の年金事務所 または年金相談センター 申請にはさまざまな書類が必要にな	請求先 確定申告書や医療費控除の明細書、本 人確認書類、給与所得の源泉徴収書な どをそろえて、所轄税務署で確定申告 申請にはさまざまな書類が必要になります。
法・相談先	なります。詳細は窓口にお問い合わせください。	ります。詳細は日本年金機構の年金 事務所にお問い合わせください。	

# 付録 エビデンスデータ

# トランスサイレチンを安定化させることの重要性

トランスサイレチン(TTR)の血中濃度が高くなることで、心不全の発症や生命予後によい影響があることが報告されています<sup>1,2)</sup>。

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



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。

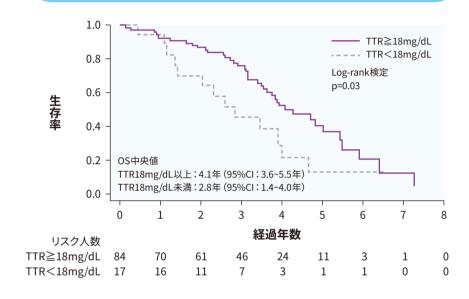
Reproduced with permission from [JAMA Cardiol. 2021. 6(3): 258-266]. Copyright © 2021 American Medical Association. All rights reserved, including those for text and data mining, Al training, and similar technologies.

**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、TTR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低値群)、>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など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。

## 野生型トランスサイレチン心アミロイドーシス患者の 全生存率の Kaplan-Meier 解析(海外データ)<sup>2)</sup>



対象:生検で野生型トランスサイレチン心アミロイドーシス(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18 mg/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。

<sup>\*:</sup> 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、1.4.5-38.0mg/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。

## ATTRibute-CM 試験(海外第III相、検証試験): 試験概要

**i** 立候性のトランスサイレチン型心アミロイドーシス (ATTR-CM) 患者を対象にビヨントラの有効性および安全性を評価する。

対 象: 症候性の野牛型又は変異型ATTR-CM患者 632例、有効性の主解析対象集団 (mITT集団) 611例

 方
 法:
 Part A
 Part B

 12ヵ月の主要評価項目
 30ヵ月の主要評価項目



\*1: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/1.73 m²未満)で層別割付けした

#### 主要評価項目、検証的解析項目:

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、および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など

主な副次評価項目:NT-proBNPのベースラインから30ヵ月時点までの変化量など

### 解析方法

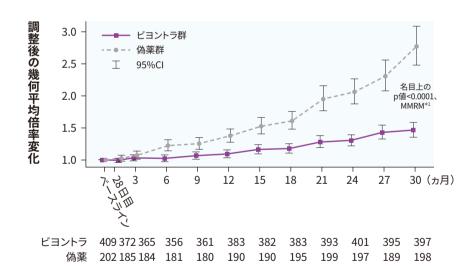
- 主要評価項目の主解析ではFinkelstein-Schoenfeld (F-S) 法を用いた。F-S法による検定では各階層内の各患者を対比較した。階層的アプローチでは臨床的に重要性の高い評価項目を優先し、第一階層として全死因死亡を比較し、第二階層として心血管症状に関連する入院頻度、第三階層としてNT-proBNPのベースラインからの変化量の臨床的に意味のある差(≧500pg/mL)、第四階層として6MWTのベースラインからの変化量の差を比較した。この階層的アプローチでは、比較する患者のペアが前の階層の変数に基づいて勝敗(「Win」/「Loss」)がつかない場合にのみ、次の階層内で検討した(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 偽薬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-Ratio¹ およびその 信頼区間を算出した。
- 有効性の主解析およ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<sub>B</sub>=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

## ビヨントラによる治療効果(海外データ)

## NT-proBNPの変化量[その他の副次評価項目]

ビヨントラを服用した患者さんは、偽薬を服用した患者さんと比べて、NT-proBNPの試験期間中(30ヵ月間)の変化が抑制された。

## NT-proBNP のベースラインから30ヵ月時点までの 経時的な変化量(mITT集団)

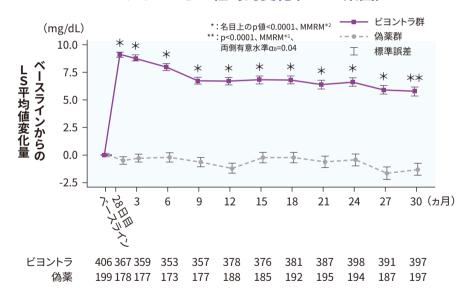


治験薬投与の早期中止による欠測値は、J2R 法を用いて補完した。死亡による欠測値は、実測値のうち 最悪値の5% からサンプリングを行い補完した。患者数は実測データと補完データの両方を表す。 \*1:因子:投与群、来院、遺伝子型(ATTRv-CM vs. ATTRwt-CM)、eGFR(≥45 vs. <45mL/min/1.73m²) 及び投与群と来院の相互作用、共変量:ベースライン値

## 血清TTRレベルの変化量[主な副次評価項目]

ビヨントラを服用した患者さんは、偽薬を服用した患者さんと 比べて、血液の中のTTRが投与28日時点で有意に上昇し、 試験期間完了まで継続した。

# 30ヵ月時点までのTTRレベル(mg/dL)のベースラインからの経時的変化(mITT集団)



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。 \*2: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. <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

# ATTRibute-CM 試験:安全性 重篤な有害事象

重篤な有害事象はビヨントラ群で54.6%、偽薬群で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%、偽薬群で8.5%に認められました。

死亡に至った有害事象はビヨントラ群 14.3%、偽薬群で17.1%に認められました。

#### 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 (%)	偽薬群 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例など

\*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例など

\*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例など

# ATTRibute-CM 試験: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、偽薬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%でした。

#### 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 (%)	偽薬群 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)
感染症および寄生虫症	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)
筋骨格系および結合組織障害	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)

器官別大分類 基本語	ビヨントラ群 N=421, n (%)	偽薬群 N=211, n (%)
代謝および栄養障害	149 (35.4)	85 (40.3)
痛風	47 (11.2)	17(8.1)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	146 (34.7)	86 (40.8)
呼吸困難	52(12.4)	40 (19.0)
一般・全身障害および投与部位 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、中毒および処置合併症	137 (32.5)	81(38.4)
転倒	67 (15.9)	39(18.5)
腎および尿路障害	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。

# ATTRibute-CM 試験:安全性 治療薬の関連性が否定できない有害事象

治療薬の関連性が否定できない有害事象は悪心、下痢、発疹が認められました。

治療薬の関連性が否定できない有害事象 (いずれかの群で発現割合1%以上)	ビヨントラ群 N=421 n (%)	偽薬群 N=211 n(%)
胃腸障害	20 (4.8%)	1(0.5%)
悪心	6(1.4%)	1(0.5%)
下痢	4(1.0%)	0
皮膚および皮下組織障害	7(1.7%)	2(0.9%)
発疹	4(1.0%)	1(0.5%)

有害事象名はMedDRA/J version24.1を用いて表示した。

# 国内第Ⅲ相臨床試験:試験概要

目的:日本人のATTR-CM患者を対象にビヨントラの有効性、安全性、忍容性、薬物動態(PK)および薬力学(PD)を評価する。

対 象:野生型又は変異型ATTR-CMを有するNYHA新機能分類I~IIIの日本人患者 25例

方 法:



Part B終了時:ビヨントラを継続投与する機会が与えられ、この期間はビヨントラが日本で承認されるまで、又は最長24ヵ月まで延長される

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および心血管症状に関する入院など

副次評価項目:6MWTのベースラインから18、24および30ヵ月時点までの変化量など

## 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「ビヨントラが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」およびPart Bの主要評価項目「30ヵ月までの投与期間中の全死因死亡およ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ヵ月および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-60 m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試験の偽薬群を上回ることとした。
- 6MWTおよびKCCQ-OS、血清TTRレベルのベースラインからの変化量は、ベースライン値および来院で調整したMMRMモデルを用いて解析した。

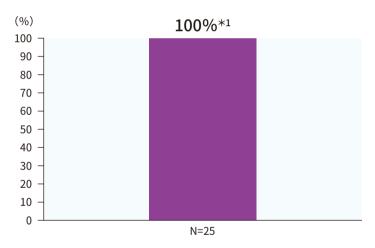
# ビヨントラによる治療効果(日本人データ)

### 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)



観察期間終了時点で生存:24例(96.0%) 同意撤回による打ち切り:1例(4.0%)

割合(%)はFASに基づく。心臓移植またはCMADの使用の中間事象は死亡として扱った。

\*1:同意撤回した患者が30ヵ月まで生存していると仮定した場合のKaplan-Meier推定値の95%CI: 0.863~1.000、同意撤回した患者が30ヵ月までに死亡していると仮定した場合のKaplan-Meier推定値の95%CI:0.796~0.999

# 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1年間に0.1329回であった。

#### 1年あたりの心血管症状に関連する入院の頻度(FAS)



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およ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。

\*2: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相臨床試験:安全性 主な有害事象(発現割合10%以上)

主な有害事象は便秘、上咽頭炎、発熱、背部痛などでした。また、治験薬との関連性が否定できない有害事象は便秘、薬疹が各1例でした。

基本語の発現割合10%以上の有害事象

	ビヨントラ群 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%)

# 国内第111相臨床試験:安全性 重篤な有害事象

重篤な有害事象は48% (25例中12例)、治験薬の投与中止に至った有害事象は8% (25例中2例) に認められました。治験薬との関連性が否定できない重篤な有害事象、死亡例は認められませんでした。

#### 重篤な有害事象(安全性解析対象集団)

	ビヨントラ群 N=25 n (%)
重篤な有害事象*1	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*2	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 version5.0を用いてGrade分類した。

<sup>\*1:</sup>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、鼡径ヘルニア、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、軟部組織腫瘤、膀胱癌、前立腺癌、医療機器位置異常、間質性肺疾患 各1 例

<sup>\*2:</sup>腎機能障害、薬疹各1例