

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

アレクシオンファーマ合同会社

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

トランスサイレチン型心アミロイドーシスとは	p.4
トランスサイレチンの役割	p.5
トランスサイレチン型心アミロイドーシスの症状	p.6
心臓以外にアミロイドが溜まった場合	p.7
トランスサイレチン型心アミロイドーシスの影響	p.8
心不全を悪化させないために	p.9

治療とビヨントラについて

トランスサイレチンが作られる部位	p.12
アミロイドーシスに対するアプローチ	p.13
心アミロイドーシスに対する治療	p.14
ビヨントラのはたらき	p.15
siRNA 製剤のはたらき	p.16
2つの治療アプローチと対応する薬剤	p.17
ATTRibute-CM 試験 試験概要	p.18
ビヨントラによる治療効果①	p.19
ビヨントラによる治療効果②	p.20
ATTRibute-CM 試験 安全性①	p.21
ATTRibute-CM 試験 安全性②	p.22

ATTRibute-CM 試験 安全性③	p.23
ビヨントラの服用方法と主な副作用	p.24
ビヨントラを継続するにあたって	p.25

サポート情報

専任看護師による無料電話サポートのご紹介	p.28
----------------------	------

付録 医療費助成制度

医療費助成制度について①	p.30
医療費助成制度について②	p.31
その他に利用できる制度	p.32

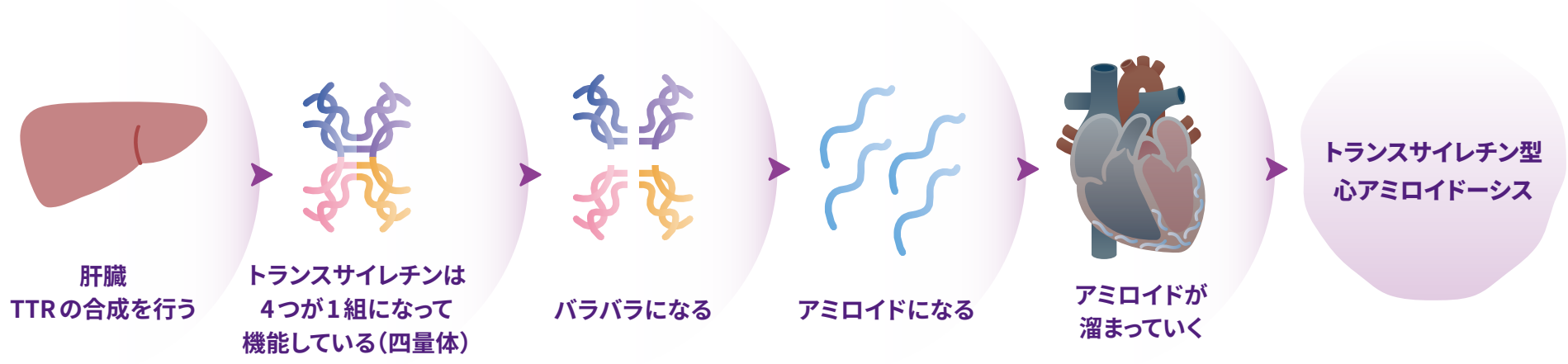
付録 エビデンスデータ

トランスサイレチンを安定化させることの重要性	p.34
ビヨントラによる治療効果③	p.35
国内第 III 相試験 試験概要	p.36
ビヨントラによる治療効果④	p.37
国内第 III 相試験 安全性①	p.38
国内第 III 相試験 安全性②	p.39

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。



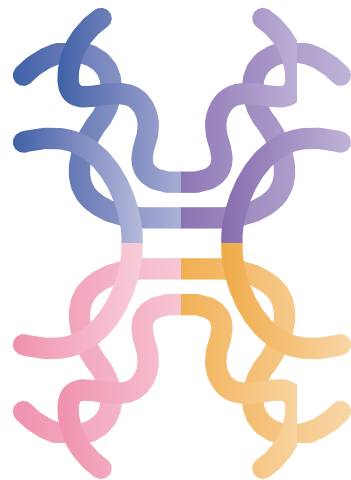
トランスサイレチン型心アミロイドーシスは、以下に分けられます。

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の役割

トランスサイレチンは甲状腺のホルモンであるサイロキシンや、ビタミンAであるレチノールを輸送する他、生体内で様々な役割を担うタンパク質です。



トランスサイレチン

- 体内でビタミンAやホルモンを運ぶ役割を担う^{1,2)}。
- 神経の保護、記憶や認知機能維持などにおいて、重要な役割を果たす^{1,2)}。
- 心不全の発症や生命予後に良い影響があることが報告されている^{*,3,4)}。

トランスサイレチン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良い影響があることが報告されています（詳細は34ページ参照）*。

*: この報告は、血中トランスサイレチンの値と体の状態の関連を調べたもので、治療によって値が変化した場合の影響を示したものではありません。

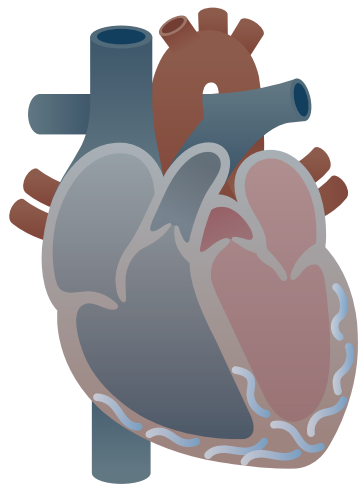
1) Liz MA, et al. *Neurol Ther.* 2020; 9(2): 395-402.
2) Vieira M, Saraiva MJ. *Biomol Concepts.* 2014; 5(1): 45-54.
3) Greve AM, et al. *JAMA Cardiol.* 2021; 6(3): 258-266.
4) Hanson JLS, et al. *Circ Heart Fail.* 2018; 11(2): e004000.

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、バラバラになったトランスサイレチンによってできるアミロイドが溜まることで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 ¹⁾
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 ²⁾
大動脈弁狭窄症	胸の圧迫感、息切れ、失神など ³⁾

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/> (2026年1月30日参照)

3) MSD マニュアル家庭版. 大動脈弁狭窄症

<https://www.msmanuals.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%A4%A7%E5%8B%95%E8%84%88%E5%BC%81%E7%8B%AD%E7%AA%84%E7%97%87> (2026年1月30日参照)

心臓以外にアミロイドが溜まった場合

トランスサイレチン型心アミロイドーシスは、バラバラになったトランスサイレチンによってできるアミロイドが手首や腰の神経の通り道に溜まりやすく、しゅこんかんしょうこうぐん せきちゅうかんぎょうさくしょう **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⁾。

1) 日本整形外科学会. 症状・病気をしらべる「手根管症候群」https://www.joa.or.jp/public/sick/condition/carpal_tunnel_syndrome.html (2026年1月30日参照)


2) 日本整形外科学会. 症状・病気をしらべる「腰部脊柱管狭窄症」https://www.joa.or.jp/public/sick/condition/lumbar_spinal_stenosis.html (2026年1月30日参照)

3) 日本循環器学会(編). 2020年版心アミロイドーシス診療ガイドライン. p.11,p.22,p.23. https://www.j-circ.or.jp/cms/wp-content/uploads/2020/02/JCS2020_Kitaoka.pdf (2026年1月30日参照)


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¹⁾。



▶ **アミロイドが
心臓に溜まるのを抑制する
治療が可能**

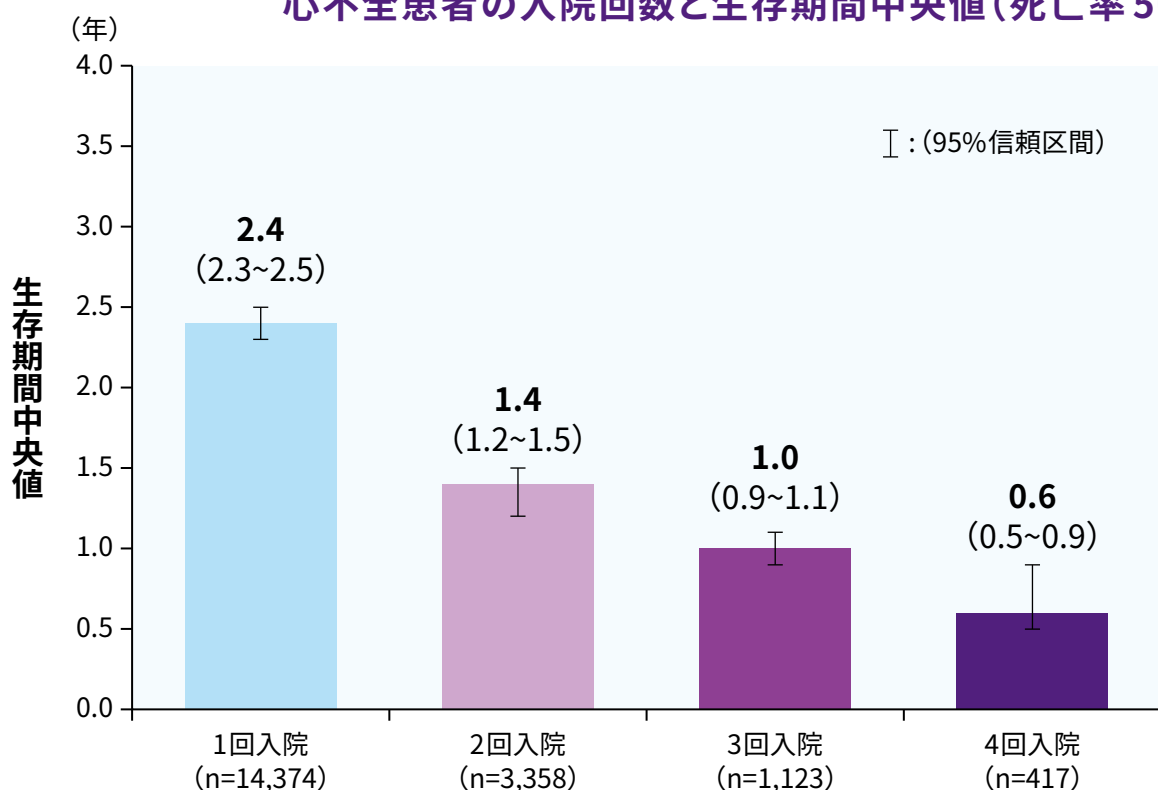


1) Takashio S, et al. ESC Heart Fail. 2023; 10(4): 2319-2329.

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¹⁾。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。

心不全患者の入院回数と生存期間中央値(死亡率50%)の関係(海外データ)²⁾



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・コロニ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。

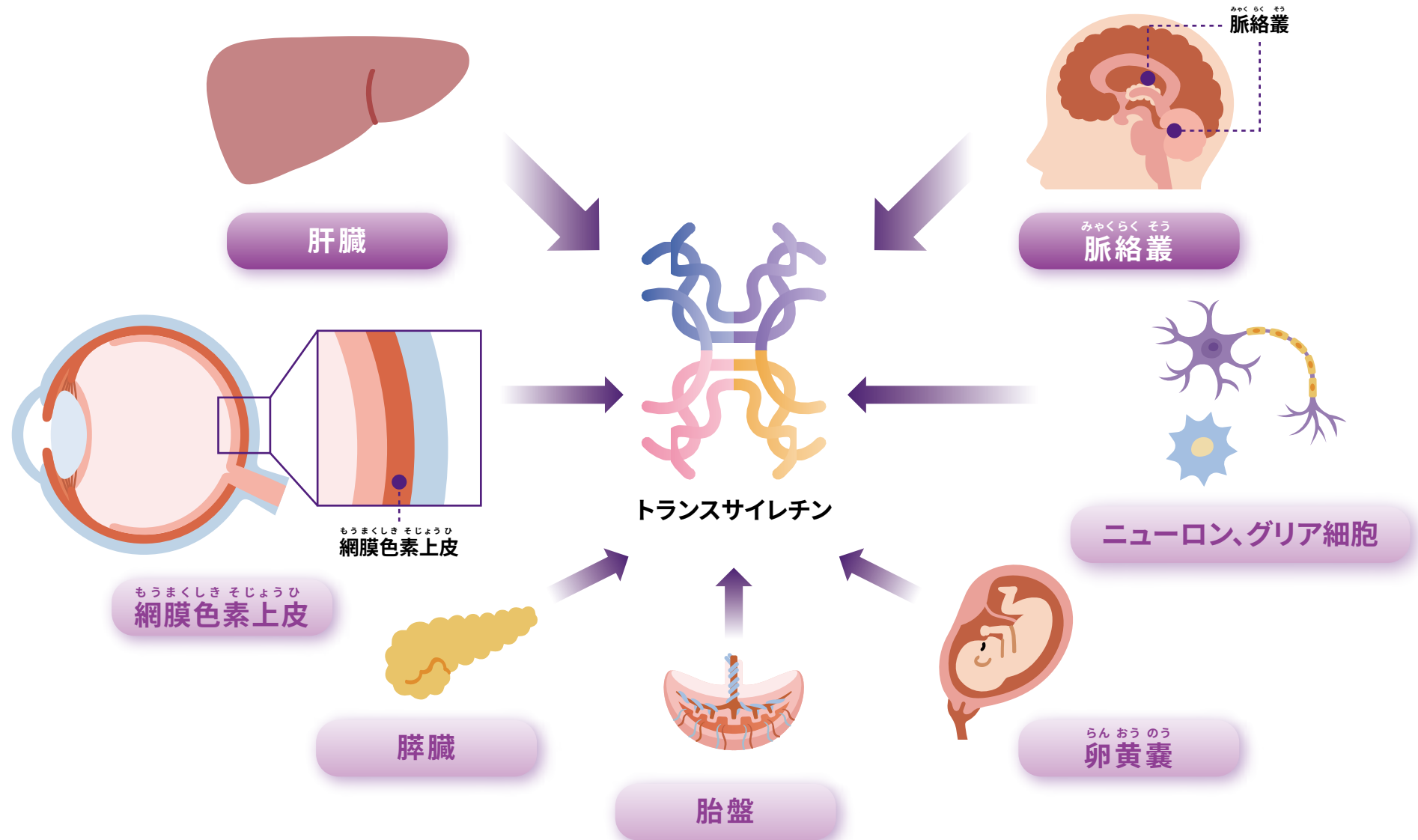
1) 日本循環器学会, 日本心不全学会. 2025年改訂版 心不全診療ガイドライン p.113. https://www.j-circ.or.jp/cms/wp-content/uploads/2025/03/JCS2025_Kato.pdf (2026年4月17日参照)

2) Setoguchi S, et al. Am Heart J. 2007; 154 (2): 260-266.

治療とビヨントラについて

トランスサイレチンが作られる部位

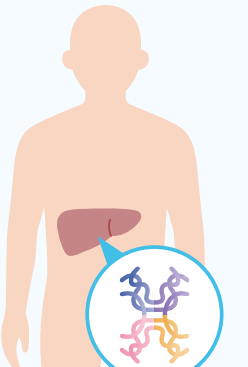
トランスサイレチンは肝臓を中心に分泌されているほか、膵臓や網膜など様々な臓器で作られていることが報告されています。



アミロイドーシスに対するアプローチ

「アミロイドが様々な臓器に溜まっていくことを抑える」という目標に向けたアプローチとして、①トランスサイレチンを「安定化させる」方法、②トランスサイレチンが「作られるのを抑える」方法があります。

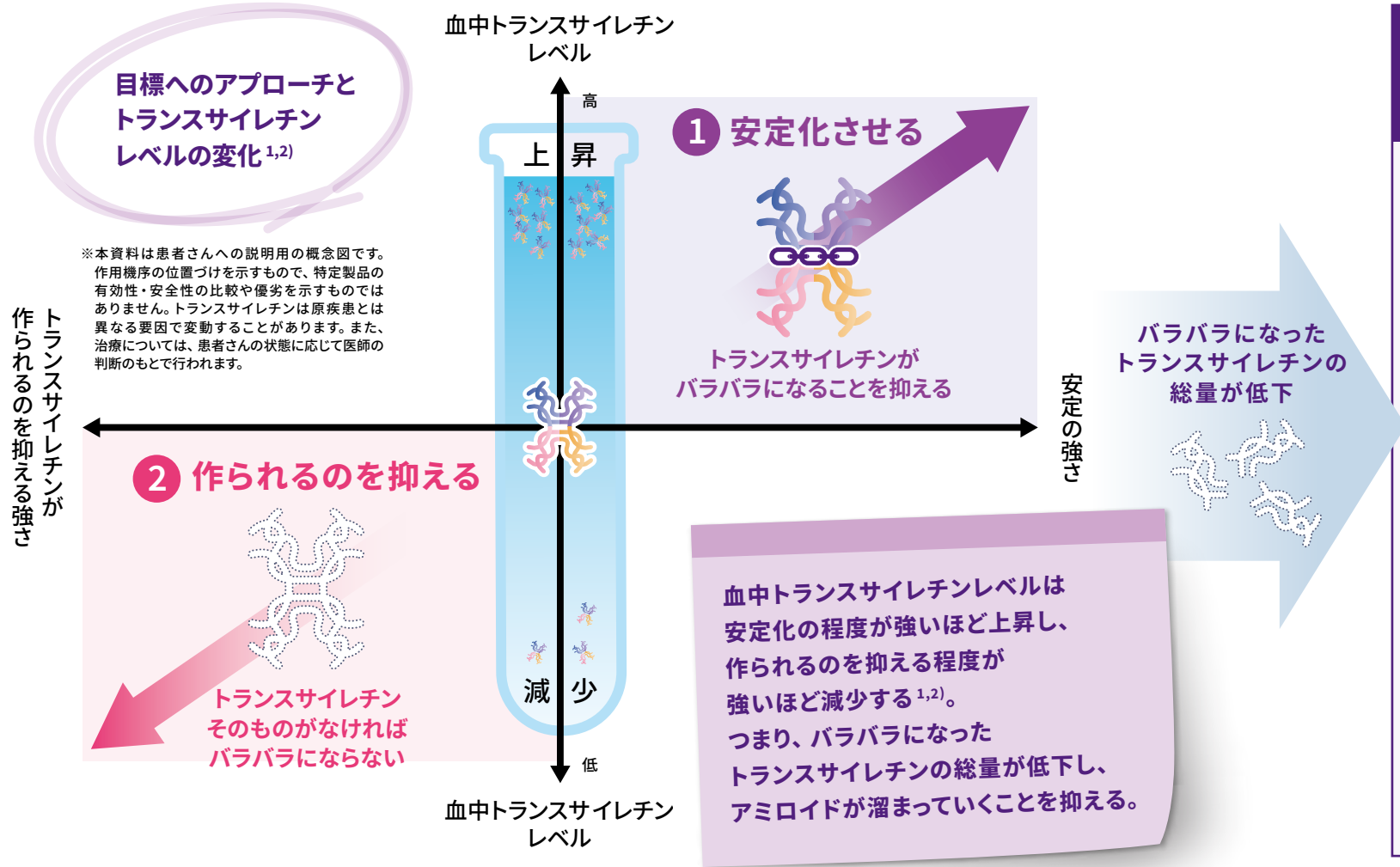
主に肝臓からトランスサイレチンが作られる*



トランスサイレチン

バラバラになることでアミロイドに変化する

※一部はほかの臓器からも作られていることが報告されている³⁾。



達成目標

様々な臓器にアミロイドが溜まっていくことを抑える

アミロイドーシス診療GL2025作成委員会(編). アミロイドーシス診療ガイドライン2025. 医歯薬出版; 2025. p.94,95.より作図
 1) Butler JS, et al. Amyloid. 2016; 23(2): 109-118. 2) Hornstrup LS, et al. Arterioscler Thromb Vasc Biol. 2013; 33(6): 1441-1447. 3) Corino C, et al. Mol Neurobiol. 2025; 62(3): 2945-2954.

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、アミロイドーシスそのものに対する治療（アミロイドが様々な臓器に溜まっていくことを抑える）に加えて、心臓の症状（心不全や不整脈、伝導障害など）に対する治療が必要です¹⁾。

アミロイドーシス そのものに対する治療①

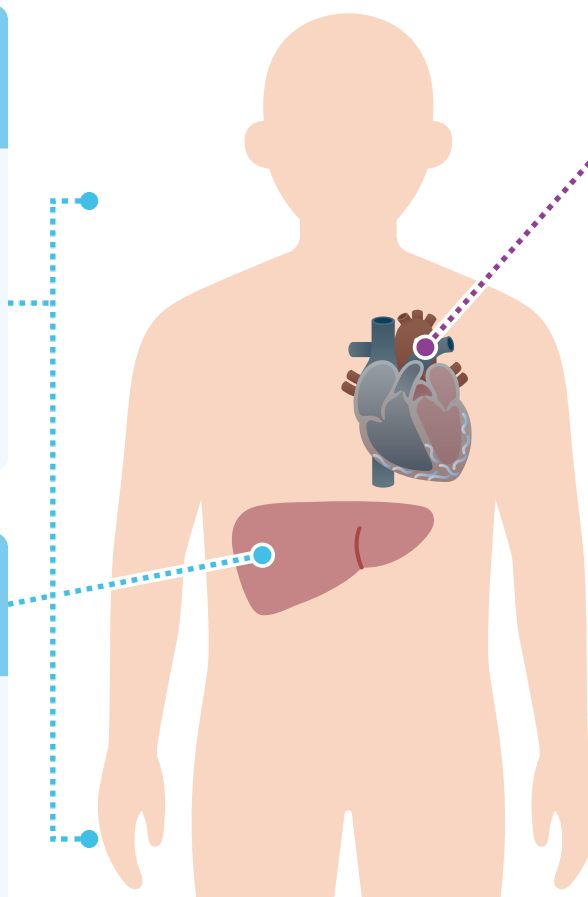
トランスサイレチン 四量体安定化薬

トランスサイレチンがバラバラになることを防ぐことでアミロイドが作られるのを抑える。

アミロイドーシス そのものに対する治療②

Small interfering RNA (siRNA) 製剤

肝臓に作用して、アミロイドの元となるトランスサイレチンの産生を抑える。



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。

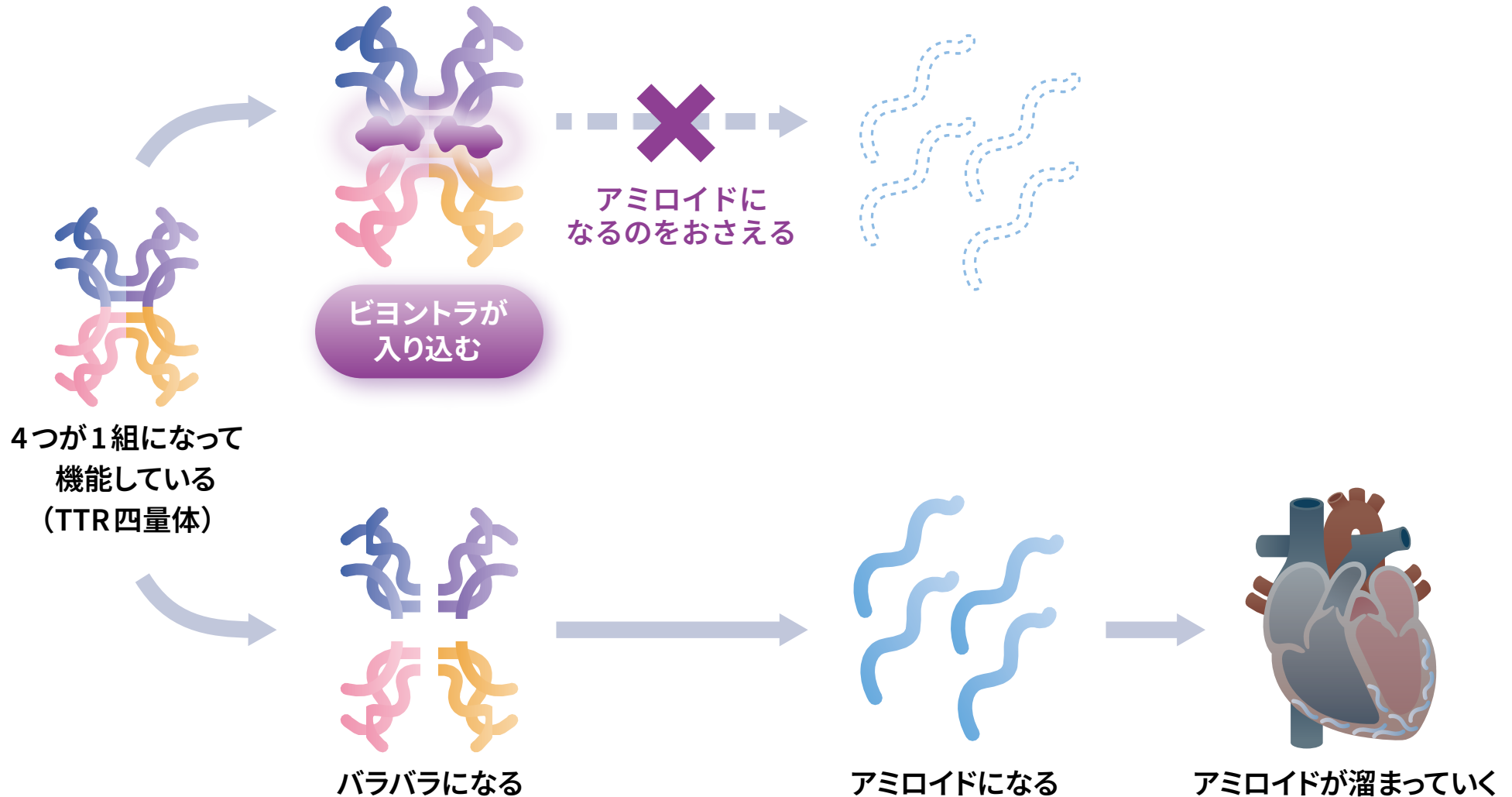
治療薬以外の治療

ペースメーカー 脈を補う機械を体内に埋め込み、リズムを整える。 など

1) 日本循環器学会(編). 2020年版心アミロイドーシス診療ガイドライン. p.50. https://www.j-circ.or.jp/cms/wp-content/uploads/2020/02/JCS2020_Kitaoka.pdf (2026年1月30日参照)

ビヨントラのはたらき

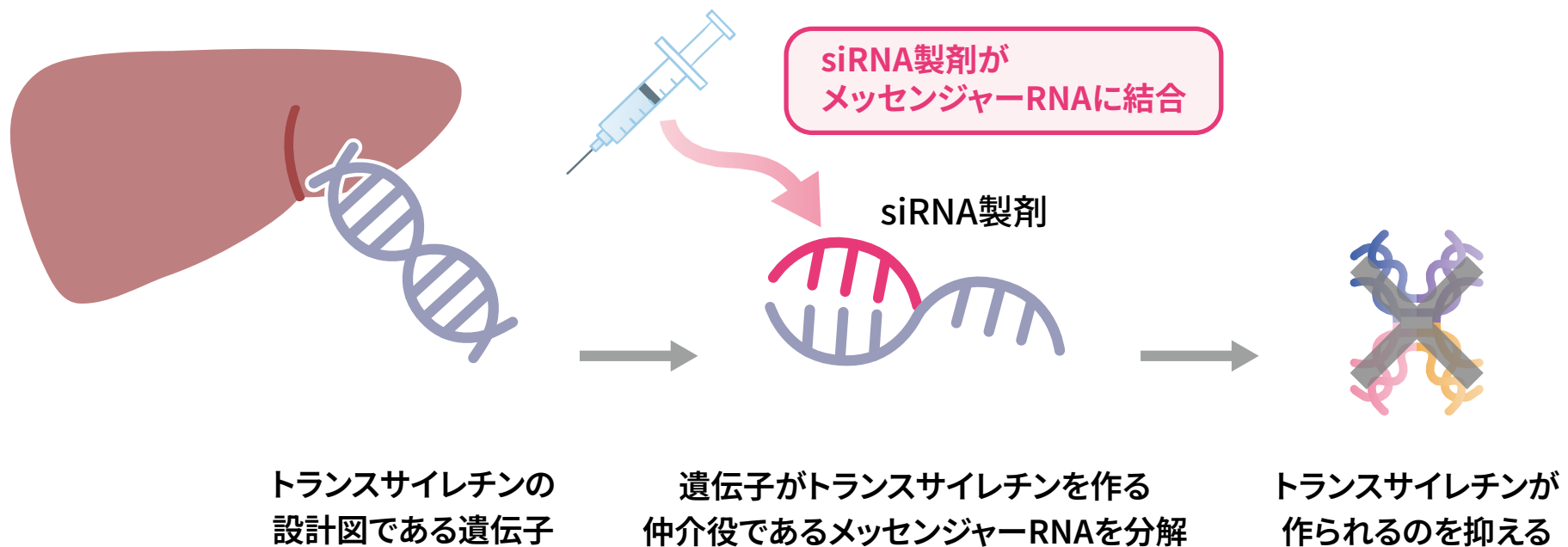
ビヨントラは、4つ1組のトランスサイレチンの構造を安定化させることでバラバラになるのを防ぎ、アミロイドが作られるのを抑える治療薬です。一般的に「トランスサイレチン四量体安定化薬」と呼ばれています。







Miller M, et al. J Med Chem. 2018; 61(17): 7862-7876. [COI : 著者のなかにはEidos Therapeutics, Inc. の社員が含まれる]

siRNA 製剤のはたらき

肝臓の細胞ではトランスサイレチンの設計図であるトランスサイレチン遺伝子が強く活性化しています。siRNA 製剤は遺伝子からトランスサイレチンを作る仲介役であるメッセンジャーRNAに結合し、分解することで、トランスサイレチンが作られることを防ぎ、アミロイドが作られるのを抑えます。



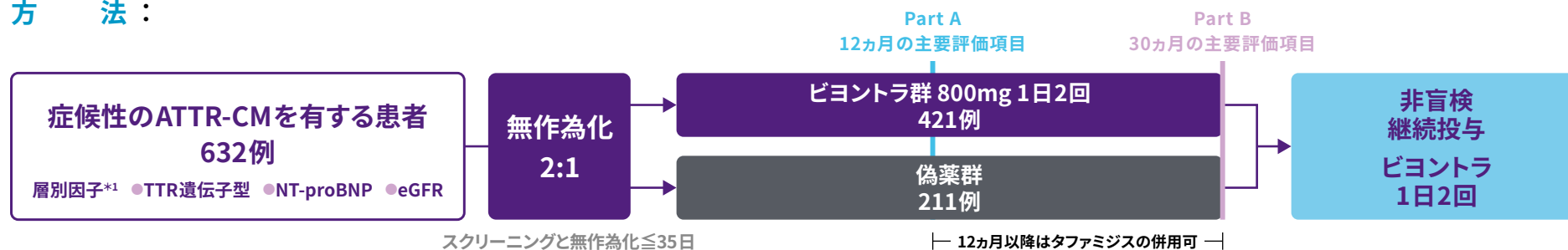
2つの治療アプローチと対応する薬剤

	トランスサイレチンを「安定化させる」方法			トランスサイレチンが「作られるのを抑える」方法
	トランスサイレチン四量体安定化薬			Small interfering RNA (siRNA) 製剤
	トランスサイレチンがバラバラ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。			肝臓に作用して、アミロイドの元となるトランスサイレチンの産生を抑える。
治療薬	アコラミジス ¹⁾	タファミジス ¹⁾	タファミジスメグルミン ¹⁾	ブトリシラン ¹⁾
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)		<ul style="list-style-type: none"> ●トランスサイレチン型家族性アミロイドポリニューロパチーの末梢神経障害の進行抑制 ●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) 	<ul style="list-style-type: none"> ●トランスサイレチン型家族性アミロイドポリニューロパチー ●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)
用法及び用量	<p>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。</p> 	<p>通常、成人にはタファミジスとして1回61mgを1日1回経口投与する。</p> 	<p><抜粋> トランスサイレチン型心アミロイドーシス</p> <p>通常、成人にはタファミジスメグルミンとして1回80mgを1日1回経口投与する。忍容性がない場合は減量できる。</p> 	<p>通常、成人にはブトリシランとして25mgを3カ月に1回皮下投与する。</p> 

1)各製品電子添文。(2026年3月閲覧)

ATTRibute-CM 試験 (海外第III相、検証試験) : 試験概要

- 目的** : 症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** :



*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 (≥ 500 pg/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」) が見つからない場合にのみ、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 $\alpha_B=0.04$ 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 $\alpha=0.05$ を用いた

1) Pocock SJ, et al. Eur Heart J. 2012; 33 (2): 176-82.
社内資料 : 臨床的有効性の概要 (承認時評価資料)

ビントラによる治療効果①

トランスサイレチンがバラバラになるのを防ぐTTR四量体安定化薬、ビントラの臨床試験 (ATTRibute-CM試験) では、ビ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

- ① 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
- ④ 6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)

血中TTR濃度を上昇させ
維持させる効果



ビントラを服用した患者さんグループでは
血中TTR濃度の服用前からの各時点までの変化量が
28日時点で9.23mg/dL、
30ヵ月時点で9.05mg/dLであった。

偽薬を服用した患者さんグループの服用前から各時点までの変化量；
28日時点 -0.42mg/dL、30ヵ月時点 1.34mg/dL

実測値と変化量の平均値

		ビントラを服用した 患者さんグループ	偽薬を服用した 患者さんグループ
ベースライン時	実測値の平均値	23.00mg/dL	23.56mg/dL
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)

社内資料：臨床的有効性の概要 (承認時評価資料)

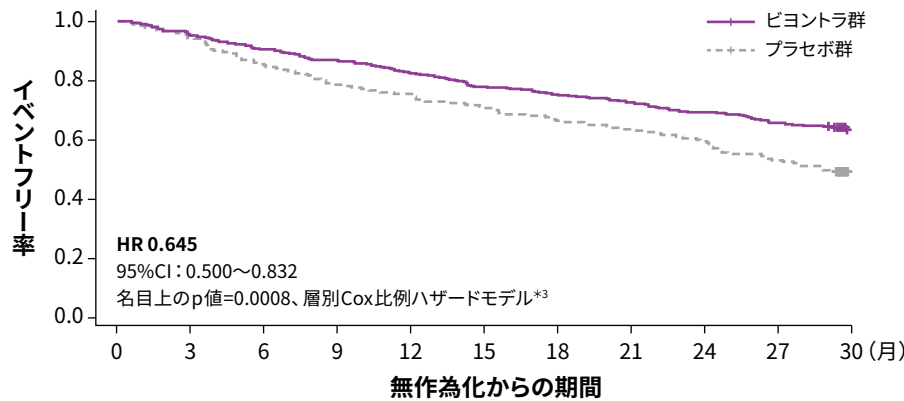
ビヨントラによる治療効果②

心疾患の治療において重視される
評価項目*1で3ヵ月以降から差が表れ*2、
30ヵ月時点まで持続^{1,2)}

心血管症状関連*4の入院頻度を半減¹⁾

*4：例：心不全症状の悪化

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)



50.4%
低下



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

	リスク患者 (累計イベント数)										
	0	3	6	9	12	15	18	21	24	27	30
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)

*1：30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]

*2：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。

*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

*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

1) 社内資料：臨床の有効性の概要 (承認時評価資料)

2) 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]

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 (%)	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)	代謝および栄養障害	149 (35.4)	85 (40.3)
心臓障害	230 (54.6)	144 (68.2)	痛風	47 (11.2)	17 (8.1)
心不全	101 (24.0)	83 (39.3)	呼吸器、胸郭および縦隔障害	146 (34.7)	86 (40.8)
心房細動	70 (16.6)	46 (21.8)	呼吸困難	52 (12.4)	40 (19.0)
感染症および寄生虫症	246 (58.4)	116 (55.0)	一般・全身障害および投与部位 の状態	144 (34.2)	79 (37.4)
COVID-19	89 (21.1)	30 (14.2)	疲労	42 (10.0)	26 (12.3)
尿路感染	51 (12.1)	28 (13.3)	末梢性浮腫	33 (7.8)	25 (11.8)
胃腸障害	221 (52.5)	98 (46.4)	傷害、中毒および処置合併症	137 (32.5)	81 (38.4)
便秘	52 (12.4)	32 (15.2)	転倒	67 (15.9)	39 (18.5)
下痢	49 (11.6)	16 (7.6)	腎および尿路障害	142 (33.7)	64 (30.3)
筋骨格系および結合組織障害	184 (43.7)	83 (39.3)	急性腎障害	52 (12.4)	22 (10.4)
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)			

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)	ビオントラ群 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。

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 ¹⁾	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

*2：栄養状態の確認のために測定する場合がある。

*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。

1) Ash S, et al. Clin Cardiol. 2021;44:322-331.

2) Takashio S, et al. ESC Heart Fail. 2018;5:27-35.

3) Hanson JLS, et al. Circ Heart Fail. 2018;11:e004000.

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® 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事など、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、
または冊子に同封の同意書兼利用登録申込書
(返信用封筒)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。

<p>対象となる方</p>	<p>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</p>
<p>助成の範囲</p>	<p>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 <small>※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。</small></p>
<p>申請方法</p>	<p>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</p>

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	<p>全身性アミロイドーシスの重症度分類において</p> <ul style="list-style-type: none">●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 <p>*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</p>
助成の範囲	<p>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</p> <ul style="list-style-type: none">●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 <p>*2：難病指定医療機関一覧：https://www.nanbyou.or.jp/entry/5308</p>
申請方法	<p>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。</p>

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

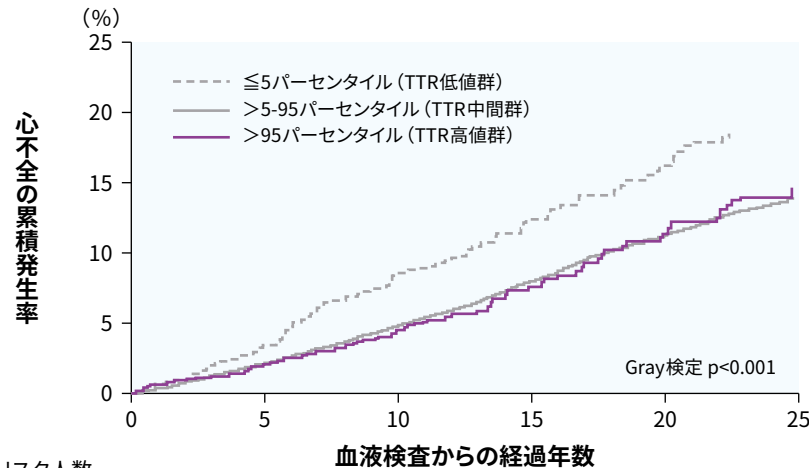
		障害年金	医療費控除
概要	障害基礎年金	障害厚生年金	その年の1月1日から12月31日までの間に、患者さんがご家族の分も含めて支払った医療費が一定額を超えたとき所得控除を受けることができる
	病気やけがで初めて医師の診療を受けたときに国民年金に加入していた場合に請求できる年金	病気やけがで初めて医師の診療を受けたときに厚生年金に加入していた場合に請求できる年金	
利用方法・相談先	請求書提出先	請求先	請求先
	<p>住所地の市区町村役場の窓口</p> <p>申請にはさまざまな書類が必要になります。詳細は窓口にお問い合わせください。</p>	<p>日本年金機構の年金事務所 または年金相談センター</p> <p>申請にはさまざまな書類が必要になります。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。</p>	<p>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</p> <p>申請にはさまざまな書類が必要になります。</p> 

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り影響があることが報告されています^{1,2)}。

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)¹⁾



リスク人数	血液検査からの経過年数					
≤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)

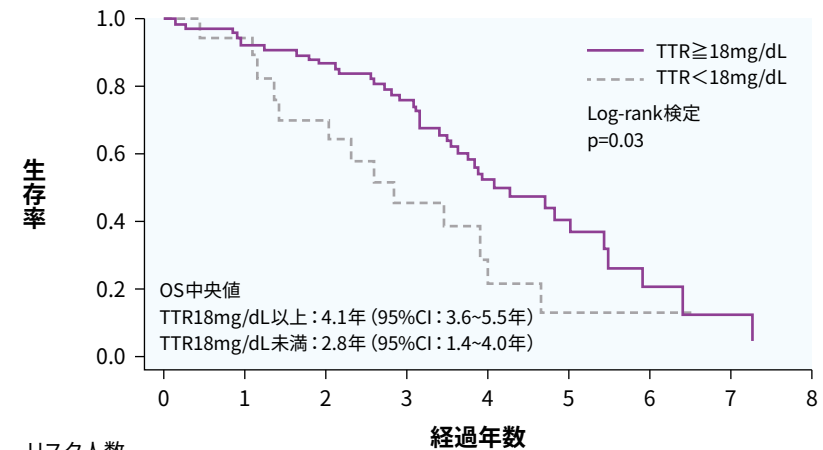
方法：全国市民登録システムを使用して自記式質問票、身体検査、及び血液検査からデータを取得し、TTRのパーセンタイルによって層別化された血液検査からの経過年数の関数としての心不全の累積発生率を算出した。

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。

*: 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。

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)²⁾



リスク人数	経過年数								
TTR≥18mg/dL	84	70	61	46	24	11	3	1	0
TTR<18mg/dL	17	16	11	7	3	1	1	0	0

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。

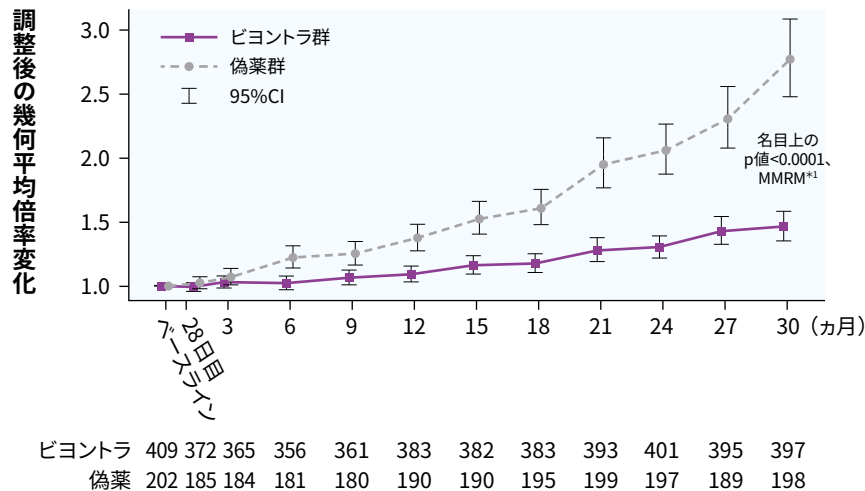
1) Greve AM, et al. JAMA Cardiol. 2021; 6(3): 258-266.
2) Hanson JLS, et al. Circ Heart Fail. 2018; 11(2): e004000.

ビヨントラによる治療効果③(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)



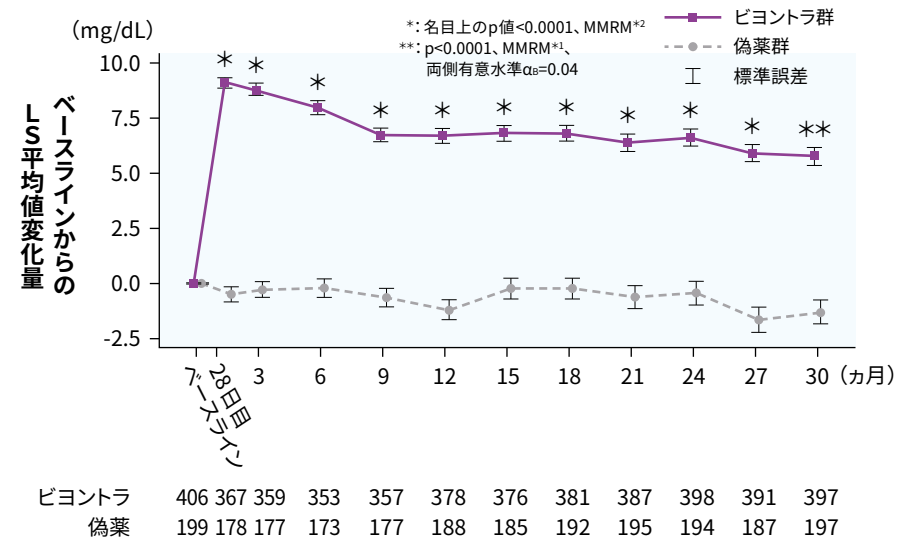
治験薬投与の早期中止による欠測値は、J2R法を用いて補完した。死亡による欠測値は、実測値のうち最悪値の5%からサンプリングを行い補完した。患者数は実測データと補完データの両方を表す。

*1: 因子: 投与群、来院、遺伝子型(ATTRv-CM vs. ATTRwt-CM)、eGFR(≥ 45 vs. < 45 mL/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)



※グラフの数値はLS平均変化量であり、実測値ではないことに注意すること

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($\leq 3,000$ vs. $> 3,000$ pg/mL)、eGFR(≥ 45 vs. < 45 mL/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

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を上回ることにした。
- 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にした。
- 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。

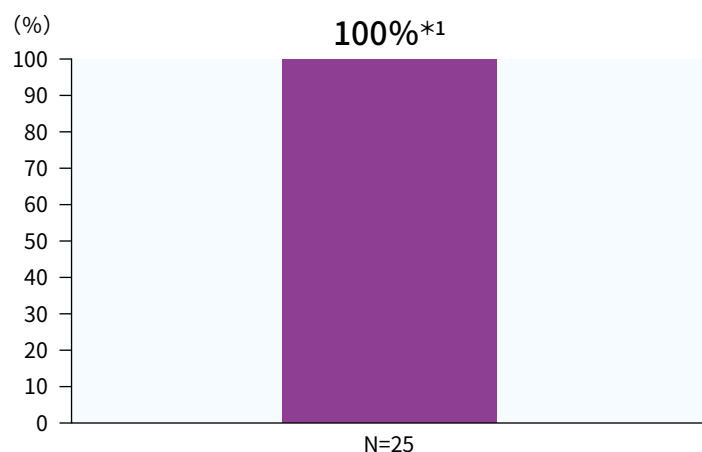
ビオントラによる治療効果④(日本人データ)

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%)

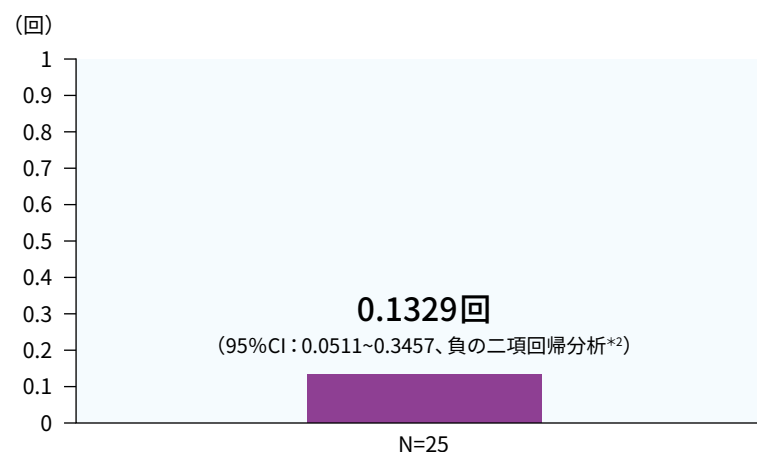
割合(%)はFASに基づく。心臓移植またはCMADの使用の中間事象は死亡として扱った。

*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%)

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。

社内資料：臨床的有効性の概要(承認時評価資料)

国内第III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)

	ビオントラ群 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。

*1：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、単径ヘルニア、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

*2：腎機能障害、薬疹 各1例

アレクシオンファーマ合同会社

BYN-006-2604-4
2026年4月作成