

医薬品インタビューフォーム

日本病院薬剤師会のIF記載要領 2018(2019年更新版)に準拠して作成

トランスサイレチン型心アミロイドーシス治療薬
アコラミジス塩酸塩

ビヨントラ[®]錠400mg
BEYONTRA[®] tablets

剤形	白色楕円形のフィルムコーティング錠
製剤の規制区分	処方箋医薬品(注意－医師等の処方箋により使用すること)
規格・含量	400mg:1錠中アコラミジス塩酸塩 400mg
一般名	和名: アコラミジス塩酸塩 洋名: Acoramidis Hydrochloride
製造販売承認年月日	製造販売承認年月日: 2025年3月27日
薬価基準収載・ 販売開始年月日	薬価基準収載年月日: 2025年5月21日 販売開始年月日: 2025年5月21日
製造販売(輸入)・ 提携・販売会社名	製造販売元: アレクシオンファーマ合同会社
医薬情報担当者の連絡先	
問い合わせ窓口	アレクシオンファーマ合同会社 メディカルインフォメーションセンター 〒108-0023 東京都港区芝浦三丁目1番1号 田町ステーションタワーN TEL: 0120-577-657 (土日、祝日及び弊社休業日を除く) 医療関係者向けホームページ https://beyontra-alexion.jp

本IFは2025年3月作成の電子化された添付文書の記載に基づき作成した。

最新の情報は、独立行政法人医薬品医療機器総合機構の医薬品情報検索ページで確認してください。

IF利用の手引きの概要 – 日本病院薬剤師会 –

(2020年4月改訂)

1. 医薬品インタビューフォーム作成の経緯

医療用医薬品の基本的な要約情報として、医療用医薬品添付文書(以下、添付文書)がある。医療現場で医師・薬剤師等の医療従事者が日常業務に必要な医薬品の適正使用情報を活用する際には、添付文書に記載された情報を裏付ける更に詳細な情報が必要な場合があり、製薬企業の医薬情報担当者(以下、MR)等への情報の追加請求や質疑により情報を補完してきている。この際に必要な情報を網羅的に入手するための項目リストとして医薬品インタビューフォーム(以下、IF と略す)が誕生した。

1988年に日本病院薬剤師会(以下、日病薬)学術第2小委員会がIFの位置付け、IF記載様式、IF記載要領を策定し、その後1998年に日病薬学術第3小委員会が、2008年、2013年に日病薬医薬情報委員会がIF記載要領の改訂を行ってきた。

IF記載要領2008以降、IFはPDF等の電子的データとして提供することが原則となった。これにより、添付文書の主要な改訂があった場合に改訂の根拠データを追加したIFが速やかに提供されることとなった。最新版のIFは、医薬品医療機器総合機構(以下、PMDA)の医療用医薬品情報検索のページ(<http://www.pmda.go.jp/PmdaSearch/iyakuSearch/>)にて公開されている。日病薬では、2009年より新医薬品のIFの情報を検討する組織として「インタビューフォーム検討会」を設置し、個々のIFが添付文書を補完する適正使用情報として適切に審査・検討している。

2019年の添付文書記載要領の変更に合わせ、「IF記載要領2018」が公表され、今般「医療用医薬品の販売情報提供活動に関するガイドライン」に関連する情報整備のため、その更新版を策定した。

2. IFとは

IFは「添付文書等の情報を補完し、医師・薬剤師等の医療従事者にとって日常業務に必要な、医薬品の品質管理のための情報、処方設計のための情報、調剤のための情報、医薬品の適正使用のための情報、薬学的な患者ケアのための情報等が集約された総合的な個別の医薬品解説書として、日病薬が記載要領を策定し、薬剤師等のために当該医薬品の製造販売又は販売に携わる企業に作成及び提供を依頼している学術資料」と位置付けられる。

IFに記載する項目配列は日病薬が策定したIF記載要領に準拠し、一部の例外を除き承認の範囲内の情報が記載される。ただし、製薬企業の機密等に関わるもの及び利用者自らが評価・判断・提供すべき事項等はIFの記載事項とはならない。言い換えると、製薬企業から提供されたIFは、利用者自らが評価・判断・臨床適用するとともに、必要な補完をするものという認識を持つことを前提としている。

IFの提供は電子データを基本とし、製薬企業での製本は必須ではない。

3. IFの利用にあたって

電子媒体のIFは、PMDAの医療用医薬品情報検索のページに掲載場所が設定されている。製薬企業は「医薬品インタビューフォーム作成の手引き」に従ってIFを作成・提供するが、IFの原点を踏まえ、医療現場に不足している情報やIF作成時に記載し難い情報等については製薬企業のMR等へのインタビューにより利用者自らが内容を充実させ、IFの利用性を高める必要がある。また、随時改訂される使用上の注意等に関する事項に関しては、IFが改訂されるまでの間は、製薬企業が提供する改訂内容を明らかにした文書等、あるいは各種の医薬品情報提供サービス等により薬剤師等自らが整備するとともに、IFの使用にあたっては、最新の添付文書をPMDAの医薬品医療機器情報検索のページで確認する必要がある。

なお、適正使用や安全性の確保の点から記載されている「V.5. 臨床成績」や「XII. 参考資料」、「XIII. 備考」に関する項目等は承認を受けていない情報が含まれることがあり、その取り扱いには十分留意すべきである。

4. 利用に際しての留意点

IFを日常業務において欠かすことができない医薬品情報源として活用していただきたい。IFは日病薬の要請を受けて、当該医薬品の製造販売又は販売に携わる企業が作成・提供する、医薬品適正使用のための学術資料であるとの位置づけだが、記載・表現には薬機法の広告規則や医療用医薬品の販売情報提供活動に関するガイドライン、製薬協コード・オブ・プラクティス等の制約を一定程度受けざるを得ない。販売情報提供活動ガイドラインでは、未承認薬や承認外の用法等に関する情報提供について、製薬企業が医療従事者からの求めに応じて行うことは差し支えないとされており、MR等へのイン

インタビューや自らの文献調査などにより、利用者自らが IF の内容を充実させるべきものであることを認識しておかなければならない。製薬企業から得られる情報の科学的根拠を確認し、その客観性を見抜き、医療現場における適正使用を確保することは薬剤師の本務であり、IF を利用して日常業務を更に価値あるものにしていただきたい。

目次

I. 概要に関する項目	1	1. 効能又は効果	13
1. 開発の経緯	1	2. 効能又は効果に関連する注意	14
2. 製品の治療学的特性	2	3. 用法及び用量	15
3. 製品の製剤学的特性	2	4. 用法及び用量に関連する注意	15
4. 適正使用に関して周知すべき特性	3	5. 臨床成績	16
5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項	3		
6. RMP の概要	4	VI. 薬効薬理に関する項目	47
		1. 薬理的に関連ある化合物又は化合物群	47
II. 名称に関する項目	5	2. 薬理作用	47
1. 販売名	5		
2. 一般名	5	VII. 薬物動態に関する項目	57
3. 構造式又は示性式	5	1. 血中濃度の推移	57
4. 分子式及び分子量	5	2. 薬物速度論的パラメータ	59
5. 化学名(命名法)又は本質	5	3. 母集団(ポピュレーション)解析	59
6. 慣用名、別名、略号、記号番号	6	4. 吸収	60
		5. 分布	60
III. 有効成分に関する項目	7	6. 代謝	61
1. 物理化学的性質	7	7. 排泄(外国人データ)	62
2. 有効成分の各種条件下における安定性	7	8. トランスポーターに関する情報	62
3. 有効成分の確認試験法、定量法	8	9. 透析等による除去率	62
		10. 特定の背景を有する患者	62
IV. 製剤に関する項目	9	11. その他	62
1. 剤形	9	VIII. 安全性(使用上の注意等)に関する項目	63
2. 製剤の組成	10	1. 警告内容とその理由	63
3. 添付溶解液の組成及び容量	10	2. 禁忌内容とその理由	63
4. 力価	10	3. 効能又は効果に関連する注意とその理由	63
5. 混入する可能性のある夾雑物	10	4. 用法及び用量に関連する注意とその理由	63
6. 製剤の各種条件下における安定性	11	5. 重要な基本的注意とその理由	63
7. 調製法及び溶解後の安定性	11	6. 特定の背景を有する患者に関する注意	65
8. 他剤との配合変化(物理化学的変化)	11	7. 相互作用	66
9. 溶出性	11	8. 副作用	66
10. 容器・包装	11	9. 臨床検査結果に及ぼす影響	66
11. 別途提供される資材類	12		
12. その他	12		
V. 治療に関する項目	13		

10.過量投与	66	10.再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容	76
11.適用上の注意	66	11.再審査期間	76
12.その他の注意	67	12.投薬期間制限に関する情報	76
IX. 非臨床試験に関する項目	68	13.各種コード	76
1. 薬理試験	68	14.保険給付上の注意	76
2. 毒性試験	69	XI. 文献	78
X. 管理的事項に関する項目	75	1. 引用文献	78
1. 規制区分	75	2. その他の参考文献	78
2. 有効期間	75	XII. 参考資料	79
3. 包装状態での貯法	75	1. 主な外国での発売状況	79
4. 取扱い上の注意	75	2. 海外における臨床支援情報	79
5. 患者向け資材	75	XIII. 備考	82
6. 同一成分・同効薬	75	1. 調剤・服薬支援に際して臨床判断を行うにあたっての参考情報	82
7. 国際誕生年月日	75	2. その他の関連資料	82
8. 製造販売承認年月日及び承認番号、薬価基準 収載年月日、販売開始年月日	76		
9. 効能又は効果追加、用法及び用量変更追加 等の年月日及びその内容	76		

略語表

略語及び専門用語	用語の説明
6MWT	6-minute walk test: 6 分間歩行試験
AL	Amyloid light chain: 免疫グロブリン軽鎖
ALT	Alanine aminotransferase: アラニンアミノトランスフェラーゼ
AST	Aspartate aminotransferase: アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ
ATTR	Amyloid transthyretin: トランスサイレチン型アミロイドーシス
ATTR-CM	Transthyretin amyloid cardiomyopathy: トランスサイレチン型心アミロイドーシス
AUC _{0-inf}	Area under the plasma concentration-time curve from 0 to infinity: 投与後 0 時間から無限時間までの血漿中濃度-時間曲線下面積
BID	Bis in die: 1 日 2 回
CMAD	Cardiac mechanical assist device: 心臓補助装置
CMR	Cardiac magnetic resonance: 心臓磁気共鳴
C _{max}	Maximum plasma concentration: 最高血漿中濃度
COVID-19	Coronavirus disease 2019
DMSO	Dimethyl sulfoxide: ジメチルスルホキシド
DPD	3,3-diphosphono-1,2- propanodicarboxylic acid: 3,3-ジホスホノ-1,2-プロパノジカルボン酸
eGFR	estimated Glomerular Filtration Rate: 推算糸球体濾過量
EQ-5D-5L	EuroQol 5-dimensions 5-levels Health Outcomes Assessment
FAS	Full Analysis Set
sFLC	serum free light chain: 血清遊離軽鎖
FPE	Fluorescence probe exclusion: 蛍光プローブ排除
F-S	Finkelstein-Schoenfeld
HMDP/HDP	ヒドロキシメチレンジホスホン酸/メチレンジホスホン酸
IFE	Immunofixation electrophoresis: 免疫固定電気泳動法
KCCQ-OS	Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire Overall Summary Score: カンザシティ心筋症質問票総合スコア
MDRD	Modification of Diet for Renal Disease
mITT	modified Intent-to-Treat: 修正された解析対象集団
NT-proBNP	N-terminal pro-brain type natriuretic peptide: B 型(脳性)ナトリウム利尿ペプチド前駆体 N 端フラグメント
MMRM	Mixed-effects models for repeated measures: 反復測定混合効果モデル
NYHA	New York Heart Association: ニューヨーク心臓協会
PD	Pharmacodynamics: 薬力学
PK	Pharmacokinetics: 薬物動態
PT	Preferred Terms: 基本語
QT	ECG interval measured from the onset of the QRS complex to the end of the T wave: 心電図における QRS 群の開始から T 波終了までの時間
QTc	Corrected QT interval: 心電図における補正 QT 間隔
t _{1/2}	Terminal half-life: 半減期
t _{max}	Time to reach maximum concentration: 最高血漿中濃度到達時間
TnI	Troponin I: トロポニン I
ULN	Upper limit of normal: 基準値上限
WB	Western blot: ウェスタンブロット

I. 概要に関する項目

1. 開発の経緯

トランスサイレチン型アミロイドーシス(ATTR)は、多臓器系、進行性、衰弱性の致死的な希少疾患であり、トランスサイレチン(TTR)四量体の不安定化や解離によって折りたたみ異常(ミスフォールド)を起こした TTR がアミロイド線維を形成し、全身の様々な臓器(主に神経及び心臓)に沈着することで機能障害を起こす^{1,2)}。中でも、トランスサイレチン型心アミロイドーシス(ATTR-CM)では、心筋へのトランスサイレチンアミロイド線維の沈着が認められ、進行性の左室及び右室不全を特徴とする浸潤性の拘束型心筋症を呈する³⁾。その結果、多くの患者で呼吸困難、息切れ、失神、起立性低血圧症、不整脈等の心不全の症状及び伝導異常(心房細動)等が認められ、最終的には死亡に至る。無治療の場合の生存期間は診断後約 3~5 年とされており^{4,6)}、その予後は不良である。

アコラミジスは TTR 結合部位への特異的な結合様式を有し、疾患保護遺伝子変異体である T119M 変異での安定化作用を模倣して設計された⁷⁾。T119M は野生型 TTR に対し解離速度が 37 倍遅いと報告がある⁸⁾。アコラミジスは変異型 TTR 及び野生型 TTR の両方に結合し、アミロイド形成の律速段階である TTR 四量体の単量体への解離を阻害する。12 種類の TTR 変異型及び野生型を含む 54 例の血清サンプルを採取し、アコラミジスの血清 TTR に対する結合率を測定した *in vitro* 試験では、TTR の各遺伝子変異型及び野生型に対する結合率は平均 103.42%であることが示された⁹⁾。また、アコラミジスは天然リガンドである甲状腺ホルモンの一種のサイロキシンよりも効果的に TTR を安定化させることが報告されている¹⁰⁾。

上記の薬理学的作用に基づき、ATTR-CM 患者を対象にしたランダム化二重盲検プラセボ対照海外第 III 相 AG10-301 試験(海外 301 試験)で、アコラミジスの有効性及び安全性が検討された^{11,12)}。また、日本人 ATTR-CM 患者を対象にした単群オープンラベル国内第 III 相 ALXN2060-TAC-302 試験(国内 302 試験)でも、海外 301 試験と同様の良好な一貫性のある結果が得られた^{11,12)}。

以上の 2 つの臨床試験の結果から、アレクシオンファーマ合同会社は 2024 年 4 月に製造販売承認申請を行い、2025 年 3 月に「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)」の効能又は効果で製造販売承認を取得した。

なお、アコラミジスは Eidos 社が創薬し、本邦での開発及び販売はアレクシオンファーマ合同会社が行っている。

2. 製品の治療学的特性

(1)アコラミジスは、野生型 ATTR-CM(ATTRwt-CM)又は変異型 ATTR-CM(ATTRv-CM)を有するNYHA心機能分類 I～III の患者 632 例を対象にしたランダム化二重盲検プラセボ対照海外第 III 相試験(海外 301 試験)で、有効性及び安全性を評価した。

詳細は「V.5.臨床成績 (4) 検証的試験 海外第 III 相試験(海外 301 試験)」の項参照

(2)アコラミジスは、ATTRwt-CM 又は ATTRv-CM を有する NYHA 心機能分類 I～III の日本人患者 25 例を対象とした 30 ヶ月間の多施設共同単群オープンラベル試験で有効性及び安全性を評価した。

詳細は「V.5.臨床成績 (4) 検証的試験 国内第 III 相試験(国内 302 試験)」の項参照

3. 製品の製剤学的特性

「I.1.開発の経緯」の項参照

4. 適正使用に関して周知すべき特性

適正使用に関する資料、 最適使用推進ガイドライン等	有・無	タイトル、参照先
RMP	有	「I. 6.RMP の概要」の項参照
追加のリスク最小化活動として 作成されている資料	無	
最適使用推進ガイドライン	無	
保険適用上の留意事項通知	有	使用薬剤の薬価(薬価基準)の一部改正等について (令和7年5月20日付保医発0520第1号) (「X. 14. 保険給付上の注意」の項参考)

5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項

(1) 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。

(2) 流通・使用上の制限事項

該当しない

6. RMPの概要

安全性検討事項		
【重要な特定されたリスク】	【重要な潜在的リスク】	【重要な不足情報】
該当なし	CYP2C8、CYP2C9 又は OATP1B1 の基質との薬物相互作用	該当なし
有効性に関する検討事項		
該当なし		

↓上記に基づく安全性監視のための活動

医薬品安全性監視計画
通常の医薬品安全性監視活動 ・ 副作用、文献・学会情報及び外国措置報告等の収集・確認・分析に基づく安全対策の検討(及び実行)
追加の医薬品安全性監視活動 ・ 市販直後調査 実施期間:販売開始から6ヵ月間 評価、報告の予定時期:調査終了から2ヵ月以内
有効性に関する調査・試験の計画
該当なし

↓上記に基づくリスク最小化のための活動

リスク最小化計画
通常のリスク最小化活動 ・ 電子添文による、本剤投与のリスクに関する情報提供
追加のリスク最小化活動 ・ 市販直後調査による情報提供 実施期間:販売開始から6ヵ月間 評価、報告の予定時期:調査終了から2ヵ月以内

※最新の情報は、独立行政法人医薬品医療機器総合機構の医薬品情報検索ページで確認してください。

Ⅱ. 名称に関する項目

1. 販売名

(1) 和名
ビヨントラ錠 400mg

(2) 洋名
Beyontra tablets

(3) 名称の由来
Beyond ATTR

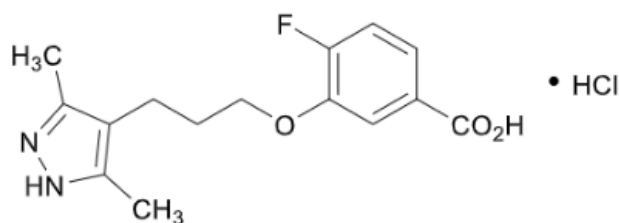
2. 一般名

(1) 和名（命名法）
アコラミジス塩酸塩

(2) 洋名（命名法）
Acoramidis Hydrochloride

(3) ステム
不明

3. 構造式又は示性式



4. 分子式及び分子量

分子式: $C_{15}H_{17}FN_2O_3 \cdot HCl$

分子量: 328.77

5. 化学名（命名法）又は本質

日本名: 3-[3-(3,5-ジメチル-1*H*-ピラゾール-4-イル)プロポキシ]-4-フルオロ安息香酸一塩酸塩

英名: 3-[3-(3,5-Dimethyl-1*H*-pyrazol-4-yl) propoxy]-4-fluorobenzoic acid monohydrochloride

6. 慣用名、別名、略号、記号番号

開発番号:AG-10、ALXN2060

III. 有効成分に関する項目

1.物理化学的性質

(1) 外観・性状

白色から褐色の固体である。

(2) 溶解性

種々の溶媒における本剤の溶解性を以下に示す。

溶媒	溶解度 (mg/mL)	日本薬局方の溶解度表記
エタノール	13~26	やや溶けやすい
pH 1.2 緩衝溶液	5.63	溶けにくい
pH 4.2 緩衝溶液	0.01	ほとんど溶けない
pH 6.8 緩衝溶液	1.14	溶けにくい

(3) 吸湿性

25°C/60%RHにおいて僅かに吸湿する。

(4) 融点（分解点）、沸点、凝固点

融点:210~241°C(分解)

(5) 酸塩基解離定数

pKa:4.16、4.20

(6) 分配係数

Log D: 0.52 (pH 7)

(7) その他の主な示性値

該当資料なし

2.有効成分の各種条件下における安定性

試験	保存条件	保存期間/ 光照射量	保存形態	結果
長期保存試験	25°C/60%RH	36 箇月	二重ポリエチレン袋/ ポリエチレン容器	規格内*
加速試験	40°C/75%RH	6 箇月	二重ポリエチレン袋/ ポリエチレン容器	規格内*
苛酷試験	総照度 120 万 lx・hr 以上、総近紫外放射エネルギー 200W・h/m ² 以上	—	無包装	規格内*
	-20°C	7 日間	無包装	規格内*
	50°C/成り行き湿度	7 日間	無包装	規格内*

* 試験項目:性状、純度試験(有機不純物)、水分含量、含量(定量法)等

3.有効成分の確認試験法、定量法

確認試験法:赤外吸収スペクトル測定法、液体クロマトグラフィー

定量法:液体クロマトグラフィー


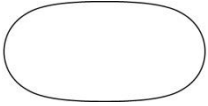
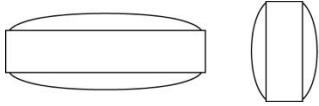
IV. 製剤に関する項目

1. 剤形

(1) 剤形の区別

フィルムコーティング錠

(2) 製剤の外観及び性状

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		

(3) 識別コード



(4) 製剤の物性

該当資料なし

(5) その他

該当しない

2.製剤の組成

(1) 有効成分（活性成分）の含量及び添加剤

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 400 mg
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)

(2) 電解質等の濃度

該当しない

(3) 熱量

該当しない

3.添付溶解液の組成及び容量

該当しない

4.力価

該当しない

5.混入する可能性のある夾雑物

製剤に混入する可能性のある夾雑物は有効成分の合成不純物及び分解生成物である。

6.製剤の各種条件下における安定性

試験	保存条件	保存期間/ 照射量	保存形態	結果
長期保存試験	25°C/60%RH	24箇月	PTP包装	規格内*
加速試験	40°C/75%RH	6箇月	PTP包装	規格内*
苛酷試験	総照度 120 万 lx・hr 以上、 総近紫外放射エネルギー 200W・h/m ² 以上	—	無包装	規格内*
	-20°C	14日間	PTP包装	規格内*
	50°C/成り行き湿度	7日間	PTP包装	規格内*
	70°C/成り行き湿度	24時間	PTP包装	規格内*

*試験項目:性状、純度試験(類縁物質)、溶出性、水分含量、含量(定量法)等

7.調製法及び溶解後の安定性

該当しない

8.他剤との配合変化（物理化学的变化）

該当しない

9.溶出性

パドル法

10.容器・包装

(1) 注意が必要な容器・包装、外観が特殊な容器・包装に関する情報

該当資料なし

(2) 包装

56錠[4錠(PTP)×14]

(3) 予備容量

該当しない

(4) 容器の材質

PTP:ポリ塩化ビニル、ポリクロロトリフルオロエチレン、アルミニウム箔

11.別途提供される資材類

該当しない

12.その他

該当資料なし

V. 治療に関する項目

1. 効能又は効果

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)

(解説)

アコラミジス塩酸塩(以降、アコラミジス)の効能又は効果は海外301試験及び国内302試験での有効性及び安全性の結果等に基づき「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)」とした。

海外301試験は、NYHA心機能分類I～IIIの野生型又は変異型のトランスサイレチン型心アミロイドーシス(ATTR-CM)患者632例を対象とした多施設共同ランダム化二重盲検プラセボ対照海外第III相試験で、アコラミジス800mgを1日2回(BID)投与したときの有効性及び安全性を評価した。主要評価項目は達成され、プラセボ群に対するアコラミジス群の優越性が検証された(Win Ratio:1.772[96%信頼区間:1.402～2.240]、Finkelstein-Schoenfeld[F-S]法: $p<0.0001$)。また、主な副次評価項目でもアコラミジスの一貫した治療効果が認められた。

国内302試験は、日本人のNYHA心機能分類I～IIIの野生型又は変異型ATTR-CM患者25例を対象とした多施設共同オープンラベル国内第III相試験であり、アコラミジス800mgをBID投与したときの有効性及び安全性を評価した。30ヵ月時点のアコラミジス群での全死因死亡割合は0%で、間接的な比較であるものの海外301試験のプラセボ群(25.7%)を下回っており、30ヵ月時点の心血管症状に関連する入院*の累積頻度は0.1329回/年であり、海外301試験のプラセボ群(0.450回/年)を下回った。さらに6分間歩行試験(6MWT)、カンザスシティ心筋症質問票総合スコア(KCCQ-OS)、血清TTR値、TTR安定化及びNT-proBNPを含むその他の評価項目でも、国内302試験で海外301試験と同様の良好な一貫性のある結果が認められた。

*:心血管症状に関連する入院(CVH)とは、心血管関連疾患による急性期ケア施設への入院で、入院期間が24時間以上(又は入院/退院の時間が不明な場合は日付の変更)となることと定義。

海外301試験及び国内302試験でアコラミジスの安全性を評価した結果、ATTR-CM患者に対して良好な安全性プロファイルを示した。アコラミジス群で発現した有害事象の頻度、種類及び重症度は、対象疾患及び対象患者集団で予想される併存疾患と一致しており、アコラミジスの忍容性も良好であった。また、海外301試験と国内302試験との間でも有害事象の発現状況や種類に顕著な差はみられず、日本人特有の安全性上の問題も認められなかった。

以上の結果から、アコラミジスの効能又は効果を「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)」と設定した。

2. 効能又は効果に関連する注意

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、本剤投与の要否を判断すること。[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。

(解説)

主要な評価試験である海外 301 試験及び国内 302 試験でアコラミジスは、下表に示す方法で診断された心不全の症状を有する ATTR-CM 患者に対し、優れたベネフィット・リスクプロファイルを示した。したがって、「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。」と設定した。

主な選択基準	
海外 301 試験	国内 302 試験
<ul style="list-style-type: none"> ● 以下のいずれかの診断方法でATTR-CM(野生型又は変異型)と確定診断された患者: <ul style="list-style-type: none"> a) 心筋生検で、免疫組織染色法、質量分析等によるTTRアミロイドタイプINGの確認、又は b) ^{99m}Tc-ピロリン酸又は^{99m}Tc-ビスホスホネート(DPD又はHMDP/HDP)シンチグラフィでの陽性像の確認かつALアミロイドーシスの除外 	<ul style="list-style-type: none"> ● 以下のいずれかの診断方法でATTR-CM(野生型又は変異型)と確定診断された患者: <ul style="list-style-type: none"> a)心筋生検で、免疫組織染色法、質量分析等によるTTRアミロイドタイプINGの確認、又は b) ^{99m}Tc-ピロリン酸又は ^{99m}Tc-ビスホスホネート(DPD 又は HMDP)シンチグラフィでの陽性像の確認かつ ALアミロイドーシスの除外及び心臓以外の生検(例えば、腹壁脂肪)によるTTRアミロイド沈着の確認
<ul style="list-style-type: none"> ● NYHA 心機能分類 I~III で、以下のいずれかを有する患者: <ul style="list-style-type: none"> a)心不全による1回以上の入院歴に基づく心不全の既往 b)心不全による入院歴はないが、心不全による容量負荷や心内圧上昇の徴候又は症状 c)利尿薬による治療を必要とした、又は継続的に必要とする心不全の症状 	<ul style="list-style-type: none"> ● NYHA 心機能分類 I~III で、以下のいずれかを有する患者: <ul style="list-style-type: none"> a)心不全による1回以上の入院歴に基づく心不全の既往 b)心不全による入院歴はないが、心不全による容量負荷や心内圧上昇の徴候又は症状 c)利尿薬による治療を必要とした、又は継続的に必要とする心不全の症状

また、「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。」と設定した。なお、海外 301 試験での診断の臨床的根拠としては、ほとんどが非侵襲的方法(^{99m}Tc-ピロリン酸又は ^{99m}Tc-ビスホスホネート(DPD 又は HMDP/HDP)シンチグラフィのいずれかが陽性で、かつ一般に認められている AL アミロイドーシスの診断を除外する臨床検査基準(血清及び尿の両方の IFE 及び sFLC 解析に基づく)のみによる診断であり(75.9%)、心筋生検のみが 18.8%、心筋生検及び非侵襲的方法の両方が 5.2%であった。非侵襲的方法のみによる診断及び心筋生検による診断は、本邦の現在最新の心アミロイドーシス診療ガイドラインが示す診断基準でそれぞれ Probable 診断及び Definite 診断に相当する。

なお、NYHA 心機能分類 III の患者に対するアコラミジスの有効性は一定程度期待できるものの、海外 301 試験での主要評価項目及び副次評価項目等に対する NYHA 心機能分類別のサブグループ解析の結果を総合的に踏まえたうえで、当該集団への投与の可否を判断することとした。

さらに、海外 301 試験及び国内 302 試験のいずれでも、NYHA 心機能分類 I~III の ATTR-CM 患者を組入れ対象としており、これまでにアコラミジスの臨床試験で NYHA 心機能分類 IV の ATTR-CM 患者へのアコラミジスの投与経験はない。したがって、NYHA 心機能分類 IV の ATTR-CM 患者へのアコラミジスの投与の是非は慎重に検討すべきであることから、効能又は効果に関連する注意として「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。」と設定した。

なお、肝移植後の患者は海外 301 試験及び国内 302 試験でも組み入れ対象から除外しておらず、当該集団にもアコラミジスを投与することは可能と考えるが、結果的にいずれの試験でも肝移植後の患者は組み入れられなかった。そのため、「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。」を設定した。

3. 用法及び用量

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。

(解説)

アコラミジスの用量は、用量設定試験である海外第 II 相 AG10-201 試験 (以下、海外 201 試験) をもとに設定された。海外 201 試験では、以下のような用量依存性が認められた。

- ATTR-CM の遺伝子型 (ATTRwt-CM 又は ATTRv-CM) にかかわらず、アコラミジス 800mgBID 群ではアコラミジス 400mgBID 群の 2 倍の頻度で血清 TTR 値の 50% 以上の増加が認められた。
- 定常状態で、アコラミジス 800mgBID 群では目標濃度である $8\mu\text{M}$ (2340ng/mL) を超えるトラフ濃度 (平均値 2439.4ng/mL、中央値 2360.0ng/mL) が得られたのに対し、アコラミジス 400mgBID 群のトラフ濃度は平均値 1841.3ng/mL、中央値 1955.0ng/mL であった。
- いずれの用量でも 28 日間のアコラミジス経口投与の忍容性はおおむね良好であり、臨床的に懸念されるアコラミジス関連の安全性上の懸念は認められなかった。両用量間で安全性プロファイルに臨床的に重要な差は認められなかった。

上記の結果に基づき、アコラミジス 800mgBID の用法・用量で海外 301 試験及び国内 302 試験を実施し、本剤の有効性と安全性が検討された。

以上のことから、アコラミジスの用法・用量は「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。」とした。なお、「用法及び用量に関連する注意」は設定していない。

4. 用法及び用量に関連する注意

設定されていない。

5. 臨床成績

(1) 臨床データパッケージ

臨床データパッケージ一覧

試験の相	試験番号	試験概要			有効性	安全性	薬物動態
		対象患者(例数)	目的	デザイン			
海外 I (評価)	AG10-001	健康被験者 (56 例)	本剤の安全性、忍容性、薬物動態 (PK) 及び薬力学 (PD) を評価する	ランダム化、プラセボ対照、単回及び反復投与試験		●	●
海外 I (評価)	AG10-003	健康被験者 (24 例)	空腹時における本剤の異なる 2 製剤の生物学的同等性を評価する	オープンラベル、単回投与、2 期クロスオーバー試験		●	●
海外 I (評価)	AG10-004	日本人及び外国人健康被験者 (19 例)	本剤の安全性、忍容性、PK を評価する	ランダム化、オープンラベル、単回投与、2 期クロスオーバー試験		●	●
海外 I (評価)	AG10-005	健康被験者 (27 例)	治療用量を超える本剤の安全性、忍容性、PK 及び PD を評価する	ランダム化、プラセボ対照、単回漸増投与試験		●	●
海外 I (参考)	AG10-007	健康成人男性被験者 (6 例)	経口 [¹⁴ C]-アコラミジスの吸収、代謝、排泄及びマスバランスを評価する	オープンラベル試験			●
海外 I (参考)	AG10-008	健康被験者 (32 例)	アデホビル及びオセルタミビルカルボン酸の PK に対する本剤の影響を評価する	オープンラベル、2 パート、2 期試験			●
海外 I (評価)	ALXN206 0-HV-101	健康被験者 (18 例)	本剤単回投与時の PK に対する食事の影響を評価する	ランダム化、オープンラベル、単回投与、2 期、2 順序、2 方向クロスオーバー試験			●
海外 II (評価)	AG10-201	症候性の ATTR-CM 患者 (49 例)	本剤の安全性、忍容性、PK 及び PD を評価する	ランダム化、プラセボ対照、用量設定試験		●	●
海外 III (評価)	AG10-301	症候性の ATTR-CM 患者 (632 例)	本剤の有効性及び安全性、PK 及び PD を評価する	多施設共同、ランダム化、二重盲検、プラセボ対照試験	●	●	●
国内 III (評価)	ALXN206 0-TAC-302 (実施中*)	症候性の日本人 ATTR-CM 患者 (25 例)	本剤の有効性、安全性、PK 及び PD を評価する	多施設共同、非盲検、単群試験	●	●	●

* 主要評価期である 30 箇月までの治療期は完了しており、継続投与期が継続中である。

(2) 臨床薬理試験

臨床薬理試験一覧

試験番号	目的	試験の相	試験デザイン	被験者数
海外第 I 相 AG10-001	安全性 忍容性 PK	海外 I	健康被験者を対象としたランダム化、プラセボ対照、単回及び反復漸増投与試験	56 例
海外第 I 相 AG10-003	安全性 PK	海外 I	健康被験者を対象としたオープンラベル、単回投与、2 期クロスオーバー試験	24 例
海外第 I 相 AG10-004	安全性 忍容性 PK	海外 I	日本人を含む外国人健康被験者を対象としたランダム化、オープンラベル、2 期クロスオーバー、単回投与試験	19 例
海外第 I 相 AG10-005	安全性 忍容性 PK	海外 I	健康被験者を対象とした治療用量を超える本剤を投与するランダム化、プラセボ対照、単回漸増投与試験	27 例
海外第 I 相 AG10-007	PK	海外 I	健康成人男性被験者を対象とした経口 ^[14C] -アコラミジスの吸収、代謝、排泄及びマスバランスを評価するオープンラベル試験	6 例
海外第 I 相 AG10-008	PK	海外 I	健康被験者を対象としたアデホビル及びオセルタミビルカルボン酸の PK に対する本剤の影響を評価するオープンラベル、2 パート、2 期試験	32 例
海外第 I 相 ALXN2060-HV-101	PK	海外 I	健康被験者を対象に本剤単回投与時の PK に対する食事の影響を評価するランダム化、オープンラベル、2 期、2 順序、2 方向クロスオーバー試験	18 例
海外第 II 相 AG10-201	安全性 忍容性 PK	海外 II	症候性の ATTR-CM 患者を対象としたランダム化、プラセボ対照、用量設定試験	49 例

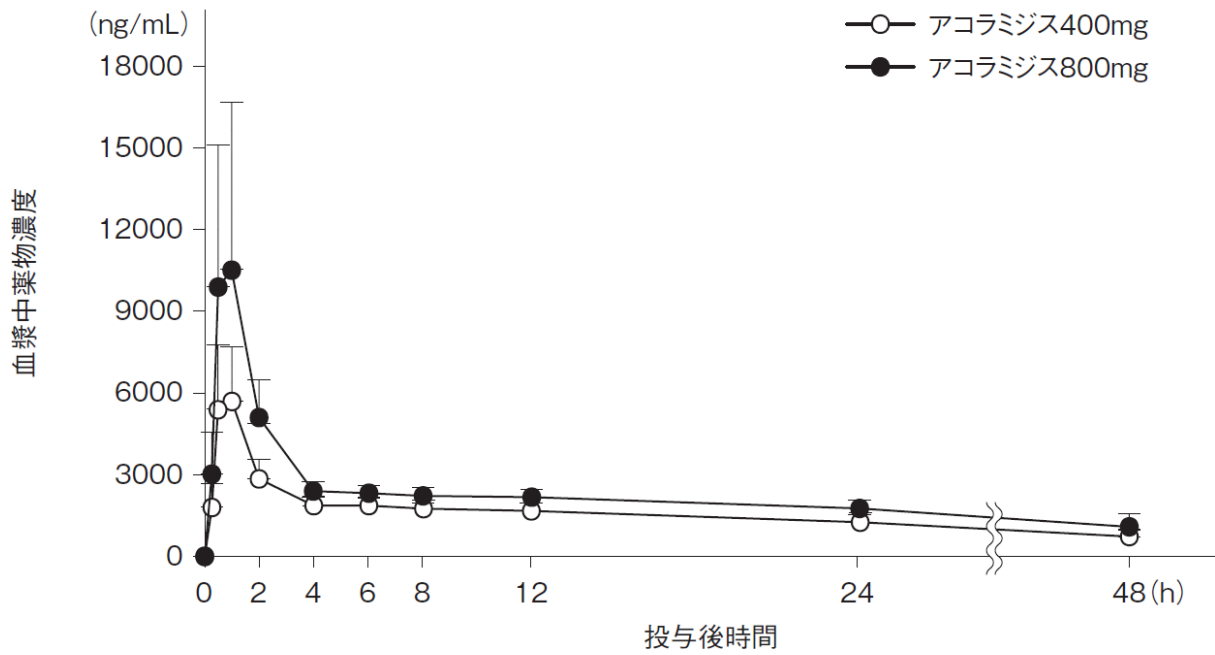
1) 忍容性試験

本剤の忍容性は海外第 III 相試験、国内第 III 相試験によって示された。海外第 III 相試験は P.25、国内第 III 相試験は P.41 を参照すること。

2) 薬力学的試験

・単回投与¹³⁾

①健康成人 9 例にアコラミジス 400mg 及び 800mg を絶食下で単回経口投与したときのアコラミジスの血漿中濃度推移及び薬物動態パラメータは以下のとおりであった(日本人、AG10-004 試験)。

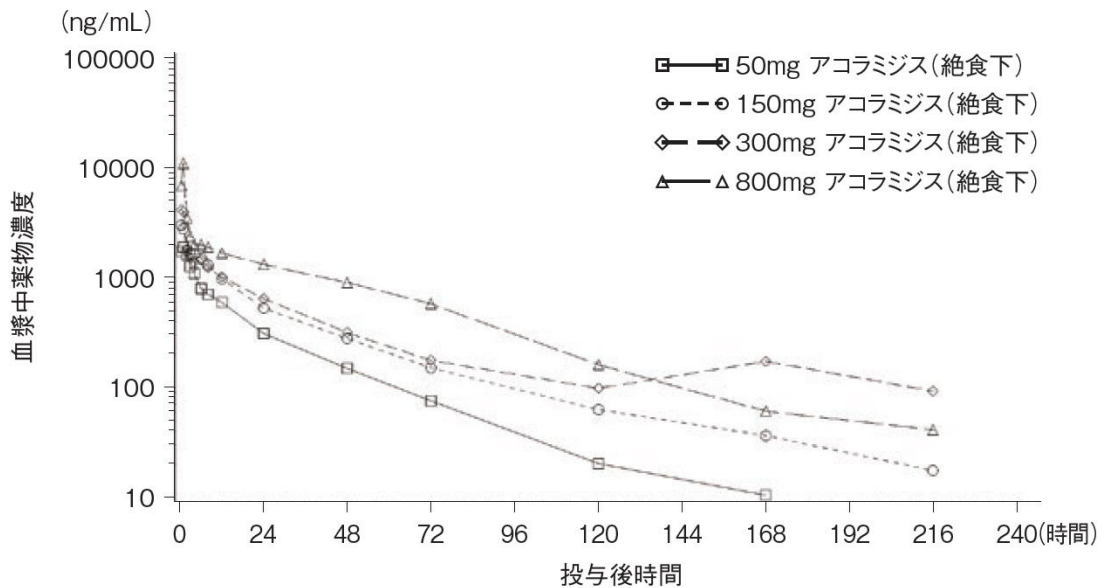


投与量	C _{max} (ng/mL)	T _{max} ^{a)} (h)	AUC _{0-inf} (ng·h/mL)	T _{1/2} (h)
400mg	6621 (2342.7)	1.0 [0.5, 1.0]	106992 (33400.1)	34 (12.5)
800mg	11699 (5766.9)	1.0 [0.5, 2.0]	177305 (83313.2)	44 (27.8)

a) 9例の中央値[範囲]

日本人健康成人にアコラミジスを単回経口投与したときの血漿中アコラミジス濃度の推移

②健康成人 6 例にアコラミジス 50mg、150mg、300mg、800mg を絶食下で単回経口投与したときのアコラミジスの血漿中濃度推移は以下のとおりであった(外国人、AG10-001 試験)。



絶食下でアコラミジスを単回経口投与したときの血漿中アコラミジス濃度の推移
(単回漸増投与[SAD]コホート、片対数表示)

③健康成人 6 例にアコラミジス 1,200mg、1,600mg、2,000mg を絶食下で単回経口投与したときの血漿中アコラミジスの薬物動態パラメータは以下のとおりであった(外国人、AG10-005 試験)。

投与量	C _{max} (ng/mL)	T _{max} (h)	AUC _{0-inf} (ng・h/mL)	T _{1/2} (h)
1,200mg	8,880 (48.1)	1.00 (0.501,1.04)	112,000 (23.2)	19.6±3.05
1,600mg	16,800 (23.0)	1.00 (1.00,2.03)	176,000 (42.0)	26.5±9.74
2,000mg	15,100 (89.5)	1.01 (0.999,2.01)	166,000 (40.8)	22.0±8.07

・反復投与¹³⁾

健康成人 6 例にアコラミジス 100mg、300mg 及び 800mg を 12 日間反復経口投与したときの 12 日目における血漿中アコラミジスの薬物動態パラメータは以下のとおりであった(外国人、AG10-001 試験)。

投与量	C _{max} (ng/mL)	T _{max} (h)	AUC _{0-inf} (ng・h/mL)	T _{1/2} (h)
100mg	3540 (18.8)	0.5 (0.5,1.0)	85300 (32.0)	23.5±2.6
300mg	6870 (56.8)	0.5 (0.5,1.0)	126000 (28.4)	29.8±5.7
800mg	12400 (54.3)	1.0 (0.5,1.0)	246000 (36.6)	28.8±5.8

3) QTc 間隔への影響¹⁴⁾

①健康成人 6 例にアコラミジス 50mg、150mg、300mg、800mg を絶食下で単回経口投与したとき、アコラミジス 100mg、300mg 及び 800mg を 12 日間反復経口投与したときの QTc 解析を行った。検討した心電図パラメータのいずれにも臨床的に意味のある影響を及ぼさず、アコラミジス及びアコラミジス-AG の血漿中濃度が測定された範囲において、10msec を超える QTc 間隔への影響は非常に少ないと考えられた(外国人、AG10-001 試験)。

②健康成人 6 例にアコラミジス 1,200mg、1,600mg、2,000mg を絶食下で単回経口投与したときの QTc 解析を行った。検討した心電図パラメータのいずれにも臨床的に意味のある影響を及ぼさず、アコラミジスの血漿中濃度が測定された範囲において、QTc 間隔への影響は非常に少ないと考えられた(外国人、AG10-005 試験)。

(3) 用量反応探索試験^{12,14)}

海外第II相試験【海外201試験】(海外データ)

承認外の用法及び用量の成績を含むデータがありますが、社内資料(承認時評価資料)のため紹介します。

目的	症候性ATTR-CMの成人患者におけるアコラミジスの安全性、忍容性、PK及びPDを評価する
試験デザイン	海外、多施設共同、二重盲検、プラセボ対照、用量設定第II相試験
対象	症候性成人ATTR-CM患者49例
主な組み入れ基準	<ul style="list-style-type: none"> ● 18歳以上90歳以下の男女 ● 以下のいずれかに基づき、ATTR-CM(ATTRwt-CM又はATTRv-CM)を有すると確定診断された者 <ul style="list-style-type: none"> ・心内膜心筋生検陽性又はピロリン酸テクネチウムスキャン陽性 ・意義不明の単クローン性高ガンマグロブリン血症を併発している患者では質量分析による確認検査を必要とする ● 過去に心不全のために1回以上入院又は医学的管理を必要とする心不全の臨床的エビデンス(入院なし)によって確認される心不全の既往歴を有する者 ● New York Heart Association (NYHA) 分類クラスII-IIIの症状を有する者 ● 男性患者及び妊娠可能な女性患者の場合、異性間性交渉を行う際に適切な避妊法を使用することに同意できる者 ● 心血管系の薬物療法を受けている患者の場合、利尿薬の投与を除き、スクリーニング前2週間以上にわたって用量が安定(用量調節が50%以下であり、薬剤のカテゴリー変更がないものと定義)している者
主な除外基準	<ul style="list-style-type: none"> ● スクリーニング前90日以内に急性心筋梗塞もしくは急性冠症候群を発症又は冠動脈血行再建を施術された者 ● スクリーニング前90日以内に脳卒中を発症した者 ● スクリーニング時又はランダム化時に血行動態が不安定であり、試験参加によるリスクが非常に大きいと治験責任医師等が判断した者 ● スクリーニング時の推算糸球体濾過量(eGFR)が30 mL/min/1.73m²未満の者 ● 1年以内に心臓移植を受ける可能性が高い者 ● ALアミロイドーシスの確定診断を受けている者 ● スクリーニング時に肝機能検査値異常が認められた者(ALTもしくはASTが基準値上限[ULN])の3倍超又は総ビリルビンがULNの2倍超と定義) ● スクリーニング時又はランダム化時の臨床検査で異常が認められ、試験参加のリスクが非常に大きいと治験責任医師等が判断した者 ● 治験薬(アコラミジス又はプラセボ)、その代謝物又は製剤の賦形剤に対する過敏症が確認されている者 ● 治験薬投与前14日間又は該当薬の半減期の5倍の期間(いずれか長い方)以内にジフルニサル、タファミジス、緑茶、ドキシサイクリン、tauroursodeoxycholic acid/ウルソデオキシコール酸、パチシラン又はinotersenによる治療を受けた者 ● 妊娠中又は授乳中の女性。授乳中の女性は、治験薬の投与前に授乳を中止することに同意しなければならない。妊娠可能な女性は、スクリーニング時の血清妊娠検査が陰性であり、ランダム化時の尿妊娠検査が陰性でなければならない ● スクリーニング前30日以内に他の治験薬又は治験機器の試験に参加し、本試験の結果に影響を及ぼす可能性のある後遺症がある等、患者の安全を脅かす又は本試験の実施を妨げる可能性がある臨床的に重要な医学的状態が継続していると治験責任医師等が判断した者 ● 患者の安全性に悪影響を及ぼす又は試験結果の評価を損なう可能性があるとして治験責任医師等が判断した臨床検査値異常もしくは状態を有する者 ● 薬物乱用歴、アルコール依存症又は精神疾患等、治験実施計画書の遵守を妨げる可能性があるとして治験責任医師等が判断した者

	<ul style="list-style-type: none"> ● 治験薬投与前14日間又は他の治験薬の半減期の5倍の期間(いずれか長い方)以内に別の試験に参加した者。観察研究及び/又は登録研究の場合は、メディカルモニターと協議の上、例外として組入れることができる
試験方法	<ul style="list-style-type: none"> ・ プラセボ、アコラミジス400mg、アコラミジス800mgに無作為に割り付けた。 ・ 1日目、14日目、28日目においてプラセボ及びアコラミジスの投与前と投与後2時間における血液検体を採取した。
評価項目	<p>◇主要評価項目</p> <p>安全性及び忍容性: 試験治療下で発現した有害事象、ランダム化後の身体所見、臨床事象(死亡、心筋梗塞、脳卒中、心不全による入院、心不全の悪化による緊急受診を含む)、バイタルサイン、心電図データ(PR、RR、QRS及びQT間隔)及び臨床検査パラメータの収集により評価する。</p> <p>◇副次評価項目</p> <p>PK:アコラミジス及びその代謝物アコラミジス-アシルグルクロニド(アコラミジス-AG)のPK測定は、初回投与後及び定常状態時(14日目、28日目)に指定の生体試料分析機関で実施する。</p> <p>PD:FPEアッセイ及びウェスタンブロット(WB)を含む確立されたTTR安定化アッセイを用いてアコラミジスのPD測定を評価し、症候性ATTR-CMの成人患者でのアコラミジスのPK-PD関連性を明らかにする。循環血中プレアルブミン濃度の変化もPDマーカーとして測定する。</p>
解析計画	<p>◇薬物動態</p> <p>PKの解析はPK解析対象集団を対象に実施し、その定義は「アコラミジスが1回以上投与され、投与後の評価可能な濃度を1つ以上有するすべての患者」とした。血漿中アコラミジス及びアコラミジス-AG濃度を患者ごとに測定し、用量別に要約した。初回投与時及び定常状態(14日目及び28日目)でのパラメータを示した。</p> <p>◇薬力学的作用</p> <p>PDの解析はPD解析対象集団を対象に実施し、その定義は「治験薬が1回以上投与され、投与後の評価可能な値を1つ以上有するすべての患者」とした。各患者のTTR安定化の程度は、FPEアッセイとウェスタンブロットの両方を用いて、投与前の測定値と比較して算出した。循環血中の血清TTR(プレアルブミン)濃度の変化も用量及び時点別に報告した。また、血清TTRの増加率が特定の閾値(10%、25%及び50%)に達した患者の要約を示した。なお、PK及びPD用の血液検体は1、14日目及び28日目に採取した。</p> <p>◇安全性</p> <p>安全性の解析は安全性解析対象集団を対象に実施し、その定義は「治験薬が1回以上投与されたすべての患者」とした。有害事象はICH国際医薬用語集(MedDRA) version 21.0を用いてコード化した。有害事象の発現頻度は、器官別大分類、基本語(PT)及び投与群別に集計した。同一の患者に同一のPTが複数回発現した場合は1とカウントした。併用薬は、WHO Drug Dictionaryを用いて、一般名及び治療的使用(ATCコード)とともにコード化し、ATCコード、WHO一般名及び治療別に要約した。早期中止の理由を投与群別に要約した。安全性に関する臨床検査所見、バイタルサイン及び12誘導心電図データの記述的要約を示し、投与群別及び来院別に一覧にした。規定された時点での値及びベースラインからの変化量を要約した。臨床検査データを一覧表に示し、各来院時の値及びベースラインからの変化量を要約した。試験治療下で発現した臨床検査値異常の一覧を追加した。主要な臨床イベントの総数を投与群別に要約し、イベント発生までの期間の解析も実施した。</p>

試験結果

〈患者背景〉

	アコラミジス 400mg群 N=16	アコラミジス 800mg群 N=16	プラセボ群 N=17
年齢(歳)			
平均値(SD)	73.8(5.65)	75.4(6.81)	73.2(7.35)
中央値(Q1、Q3)	73.5(71.0,78.0)	76.0(69.0,80.0)	72.0(67.0,79.0)
最小値、最大値	60,83	67,86	60,85
年齢分布			
65歳未満	1(6.3%)	0	1(5.9%)
65歳以上75歳未満	9(56.3%)	8(50.0%)	9(52.9%)
75歳以上	6(37.5%)	8(50.0%)	7(41.2%)
性別			
男性	14(87.5%)	14(87.5%)	17(100%)
ATTR-CM遺伝子型			
ATTRv-CM	6(37.5%)	5(31.3%)	3(17.6%)
ATTRwt-CM	10(62.5%)	11(68.8%)	14(82.4%)

<試験結果>

◇安全性(主要評価項目)

有害事象はアコラミジス 400mg 群 62.5%、800mg 群 68.8%、プラセボ群 88.2%に発現し、治験薬との関連性が否定できない有害事象はアコラミジス 400mg 群 18.8%、800mg 群 37.5%、プラセボ群 5.9%に認められた。また、重篤な有害事象はアコラミジス 400mg 群 6.3%、プラセボ群 11.8%に発現した。なお、死亡に至った有害事象、及び治験薬の投与中止に至った有害事象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)

	アコラミジス 400mg 群 N=16 n(%)	アコラミジス 800mg 群 N=16 n(%)	プラセボ群 N=17 n(%)
有害事象	10(62.5)	11(68.8)	15(88.2)
治験薬との関連性が否定できない有害事象	3(18.8)	6(37.5)	1(5.9)
死亡に至った有害事象	0	0	0
重篤な有害事象	1(6.3)	0	2(11.8)
治験薬の投与中止に至った有害事象	0	0	0
治験中止に至った重篤な有害事象	0	0	0

PT 別の主な有害事象(発現患者数 3 例以上)は、アコラミジス 800mg 群で「便秘」(3 例、18.8%)、「下痢」(3 例、18.8%)、プラセボ群で「動悸」(3 例、17.6%)であり、アコラミジス 400mg 群ではいずれの有害事象も 2 例以下であった。

比較的好く見られた PT 別の有害事象(安全性解析対象集団)

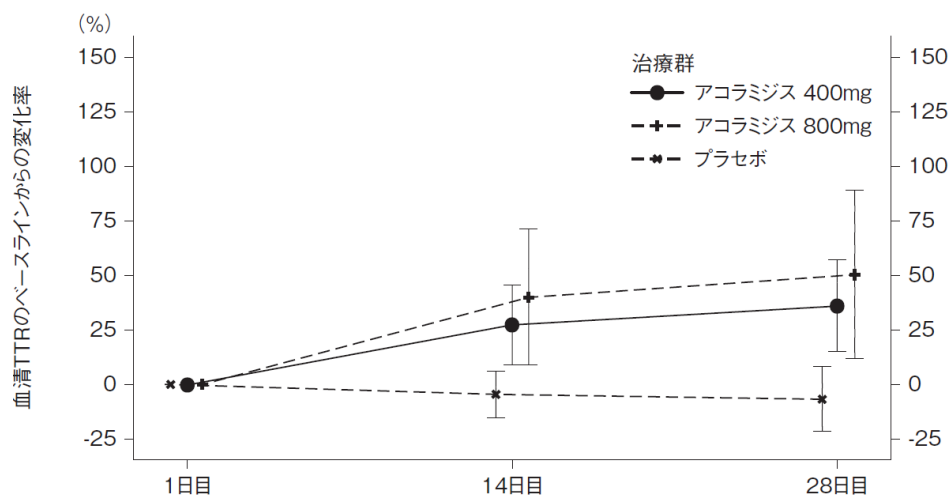
	アコラミジス 400mg 群 N=16 n(%)	アコラミジス 800mg 群 N=16 n(%)	プラセボ群 N=17 n(%)
有害事象	10(62.5)	11(68.8)	15(88.2)
胃腸障害	3(18.8)	7(43.8)	2(11.8)
便秘	1(6.3)	3(18.8)	2(11.8)

下痢	2(12.5)	3(18.8)	0
筋骨格系及び結合組織障害	2(12.5)	4(25.0)	3(17.6)
筋痙縮	1(6.3)	1(6.3)	2(11.8)
四肢痛	0	2(12.5)	1(5.9)
臨床検査	5(31.5)	0	3(17.6)
頸静脈圧上昇	2(12.5)	0	0
代謝及び栄養障害	0	2(12.5)	5(29.4)
体液貯留	0	1(6.3)	2(11.8)
心臓障害	1(6.3)	2(12.5)	3(17.6)
心房細動	1(6.3)	2(12.5)	1(5.9)
動悸	0	0	3(17.6)
一般・全身障害及び投与部位の状態	2(12.5)	1(6.3)	3(17.6)
疲労	0	1(6.3)	2(11.8)
末梢性浮腫	2(12.5)	0	0
神経系障害	1(6.3)	3(18.8)	2(11.8)
頭痛	0	1(6.3)	2(11.8)
浮動性めまい	0	2(12.5)	0
傷害、中毒及び処置合併症	1(6.3)	0	4(23.5)
挫傷	0	0	2(11.8)
転倒	0	0	2(11.8)
呼吸器、胸郭及び縦隔障害	1(6.3)	1(6.3)	3(17.6)
呼吸困難	1(6.3)	0	2(11.8)
咳嗽	0	0	2(11.8)
腎及び尿路障害	0	1(6.3)	2(11.8)
頻尿	0	0	2(11.8)

有害事象名は MedDRA/J version 21.0 を用いて表示した。

◇薬物動態・薬力学的作用(副次評価項目)

- データが得られた 400mgBID 群及び 800mgBID 群のすべての患者で、ベースラインと比較して 14 日目及び 28 日目の血清 TTR 値(プレアルブミン測定法)が上昇した。プラセボ群では、血清 TTR 値に変化がないか減少する傾向がみられた。800mgBID 群は、400mgBID 群よりも血清 TTR 値のベースラインからの平均変化率が大きかった。



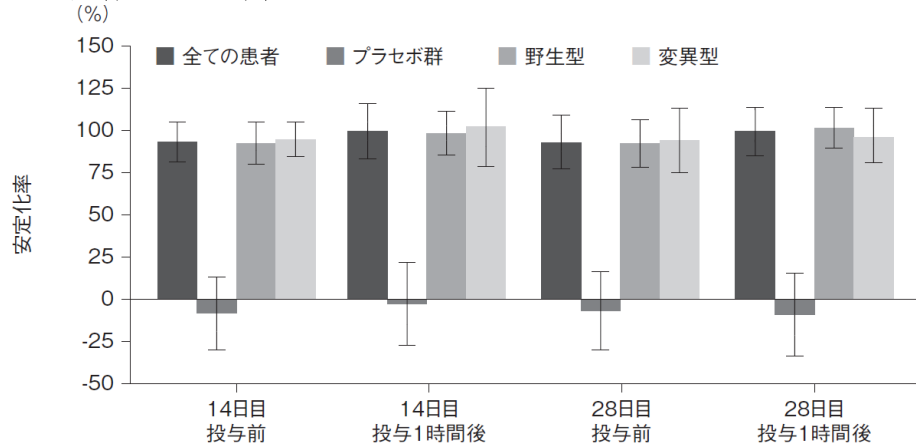
来院ごとの血清 TTR(プレアルブミン)値のベースラインからの変化率の平均値(SD)

- 28 日目の FPE 法で測定した平均 TTR 安定化率は、400mgBID 群及び 800mgBID 群ともトラフ濃度で 90%以上であり、プラセボ群よりも有意に高かった(安定化なし；

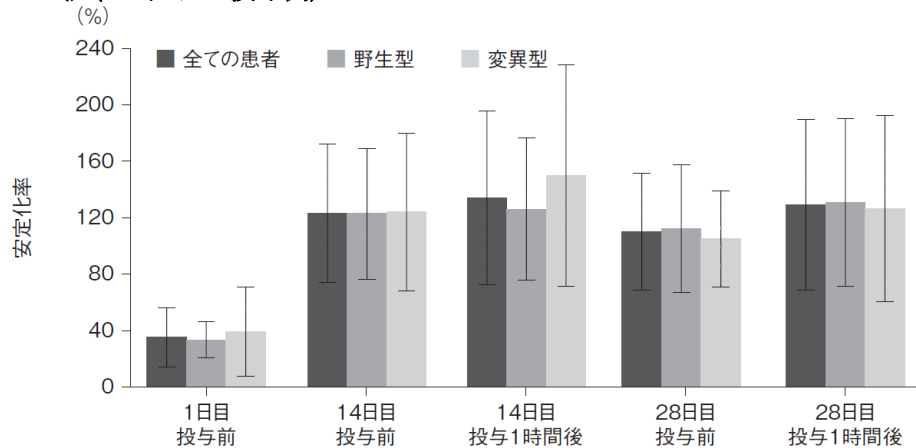
p<0.0001)。800mgBID 群では、400mgBID 群と比較して、個体間変動は小さかった。FPE 法は、溶血やその他の要因等、検体の質の低下による干渉を受けやすいため、一部の患者では安定化率が人為的に 100%を超えたり、マイナスの値になったりする可能性があることに留意すべきである。これらの結果は WB 法でも確認され、いずれの用量でも、トラフ時に TTR が完全に安定化(90%以上)していることが示された(下段)。実験のばらつきにより、WB 法で測定した TTR 安定化率が 100%を超える患者もみられた。

TTR 安定化率の平均値(SD)

FPE 法(すべての患者)



WB 法(アコラミジス投与例)



(4) 検証的試験

1) 有効性検証試験

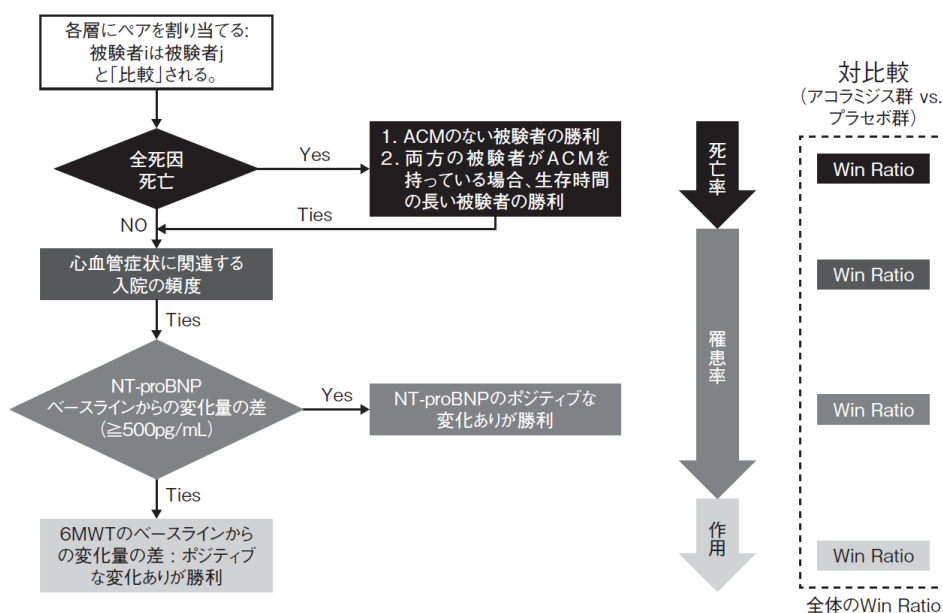
海外第Ⅲ相試験【海外301試験】(海外データ) ^{11,12)}

目的	症候性のATTR-CM患者を対象にアコラミジスの有効性及び安全性を評価する。
試験デザイン	海外、多施設共同、ランダム化、二重盲検比較、第Ⅲ相試験
対象	症候性の野生型又は変異型ATTR-CM患者 632例
主な組み入れ基準	<ul style="list-style-type: none"> ● ランダム化時点で18歳以上90歳以下の男女 ● 以下のいずれかに基づき、ATTR-CM(ATTRwt-CM又はATTRv-CM; 遺伝子型判定により確定)を有すると確定診断された者 <ul style="list-style-type: none"> a) 心筋生検で、質量分析、免疫電子顕微鏡、又は免疫組織染色法のいずれかによるTTRアミロイドタイピングの確認、又は b) ^{99m}Tc-ピロリン酸又は^{99m}Tc-ビスホスホネート(DPD又はHMDP/HDP)シンチグラフィのいずれかが陽性で、かつ一般に認められているALアミロイドーシスの診断を除外する臨床検査基準(血清及び尿の両方のIFE及びsFLC解析に基づく)を満たす意義不明の単クローン性高ガンマグロブリン血症を併発している者は、組織生検によりATTR-CMの診断を確定し、質量分析、免疫電子顕微鏡検査又は免疫組織化学検査のいずれかによりTTRアミロイド型を確定する必要がある ● 以下のいずれかを有する者 <ul style="list-style-type: none"> a) 心不全による1回以上の入院歴に基づく心不全の既往 b) 心不全による入院歴はないが、容量負荷や心内圧上昇の徴候又は症状による心不全の臨床的エビデンス(例: 頸静脈圧上昇、息切れ又はX線もしくは聴診による肺うっ血の徴候、又は末梢浮腫) c) 利尿薬による治療を必要とした、又は継続的に必要とする心不全の症状 ● ATTR-CMによるNYHA心機能分類クラスI～IIIの症状を有する者 ● 利尿薬を除く心血管系の薬物療法を受けている場合は、スクリーニング前2週間以上にわたって用量が安定している者(用量調節率が50%以下であり、薬剤のカテゴリー変更がないことと定義) ● ランダム化前に24時間超かつ3週間以内の間隔を空けて2回以上実施した6分間歩行試験(6MWT)の結果が150m以上の者。2回の試験での歩行距離の差は15%以内でなければならない ● スクリーニング時のNT-proBNP値が300pg/mL以上の者 ● スクリーニング前10年以内に受けた(病歴に記載)経胸壁心エコーもしくは心臓磁気共鳴(CMR)、又はスクリーニング時に受けた心エコーもしくはCMRで、左室壁(心室中隔又は左室後壁)厚が12mm以上である者
主な除外基準	<ul style="list-style-type: none"> ● スクリーニング前90日以内に急性心筋梗塞もしくは急性冠症候群を発症、又は冠動脈血行再建を施術された者 ● スクリーニング前90日以内に脳卒中又は一過性脳虚血発作を発症した者 ● スクリーニング時又はランダム化時に血行動態が不安定であり、試験参加のリスクが非常に大きいと治験責任医師等が判断した者 ● スクリーニング後1年以内に心臓移植を受ける可能性が高い者 ● ALアミロイドーシスの確定診断を受けている者 ● スクリーニング時に肝機能検査値異常が認められた者(ALTもしくはASTがULNの3倍超、又は総ビリルビンがULNの3倍超と定義) ● スクリーニング時にNT-proBNP濃度が8,500pg/mL以上の者 ● スクリーニング時にeGFRがModification of Diet for Renal Disease (MDRD) 式で15mL/min/1.73m²未満である者 ● 治験薬(アコラミジス又はプラセボ)、その代謝物又は製剤の賦形剤に対する過敏症が確認されている者 ● ATTR-CMの治療のために、治験薬の投与前14日以内にタファミジス、添付文書に適応

	<p>症としてATTR-CMの記載がない市販製剤(例:ジフルニサル、ドキシサイクリン)又はATTR-CMの療法として実証されていない天然物もしくは天然物誘導体(例:緑茶抽出物、タウロウルソデオキシコール酸/ウルソデオール)、投与前90日以内にパチシラン、投与前180日以内にinotersen、投与前(該当薬の半減期の5倍の期間以内)にその他の遺伝子抑制(すなわちノックダウン)剤の投与を受けた者</p> <ul style="list-style-type: none"> ● 妊娠中又は授乳中の女性 ● 伝導系に影響を及ぼすカルシウムチャンネル遮断薬(例:ベラパミル、ジルチアゼム)による治療を必要とする者。ジヒドロピリジンカルシウムチャンネル遮断薬の使用は許可する。ジギタリスの使用は、頻拍性の心房細動を管理する必要がある場合に限り許可する ● 治験薬の投与前30日以内に他の治験に参加し、本試験の結果に影響を及ぼす可能性のある後遺症がある者。観察研究及び/又はレジストリ研究への参加に関しては、メディカルモニターと協議する ● 薬物乱用、アルコール依存症又は精神疾患の病歴等、治験実施計画書の遵守を妨げる可能性がある治験責任医師等又はメディカルモニターが判断した者
試験方法	<p>本試験はスクリーニング期及び二重盲検投与期(30ヵ月間:Part A[最初の12ヵ月間]及びPart B[30ヵ月間全体])で構成された。スクリーニング期で適切性が確認された患者は2:1でランダム割付けされ、二重盲検投与期で治験薬が30ヵ月間投与された。</p> <p>ランダム化の際には、遺伝子型(ATTRwt-CMと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eGFR値(45mL/min/1.73m²以上と45mL/min/1.73m²未満)で層別割付けした。</p> <p>本試験中は、ATTR-CMの治療を目的とした他の治療を使用できないこととした。ただし、ATTR-CMの適応症でタファミジスが使用可能となった場合、盲検下で試験治療を12ヵ月以上完了した患者では、その後はタファミジスを併用投与できることとした。</p>
評価項目	<p>◇主要評価項目(検証的解析項目)</p> <p>〈Part A〉 12ヵ月時点までの6MWTのベースラインからの変化量</p> <p>〈Part B〉 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</p> <p>◇主な副次評価項目</p> <p>〈Part A〉 12ヵ月時点までのカンザシティ心筋症質問票総合スコア(KCCQ-OS)のベースラインからの変化量</p> <p>〈Part B〉</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 6MWTのベースラインから30ヵ月時点までの変化量 ・ KCCQ-OSのベースラインから30ヵ月時点までの変化量 ・ 血清TTR(プレアルブミン)値(TTR安定化の<i>in vivo</i>指標)のベースラインから30ヵ月時点までの変化 ・ 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) <p>◇その他の副次評価項目(Part B)</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 30ヵ月時点までの固定投与期間での全死因死亡割合及び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 ・ 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累積入院頻度、及び6MWTのベースラインからの変化量の階層的複合エンドポイント ・ ベースラインから30ヵ月時点までのNT-proBNPの変化量 ・ 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 ・ 30ヵ月時点までの心血管関連死 ・ 確立された<i>ex vivo</i>アッセイ(FPE及びウェスタンブロット)を用いて測定したPK-PDサブスタディ*1でのTTR安定化

	<p>*1:PK-PDサブスタディでは、TTR安定化の算出に十分なデータを有する患者のみを解析対象とした。</p> <p>◇探索的評価項目 (Part B)</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ トロポニンI (TnI) のベースラインから30ヵ月時点までの変化量 ・ EuroQol 5-dimensions 5-levels Health Outcomes Assessment (EQ-5D-5L) のベースラインから30ヵ月時点までの変化量 <p>◇探索的なサブスタディ*2</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ CMRパラメータのベースラインから12ヵ月、24ヵ月及び30ヵ月までの変化量 <p>*2:事前に計画されたサブスタディ</p> <p>6MWT:6分間歩行試験。平坦で硬い路面を6分間で歩いた距離を測定することで、個人の機能的運動能力を評価するパフォーマンスベースのテスト</p> <p>KCCQ-OS:KCCQ-総合スコア。心不全の症状、身体的・社会的機能への影響、心不全が生活の質に及ぼす影響等、患者の健康状態に関する認識を2週間の記録期間内に独自に測定する23項目の自記式質問票</p> <p>EQ-5D-5L:欧州で開発された一般的なQOLを評価する尺度。EQ-5D-5Lは、EQ-5D記述式 (EQ-5D; 5次元5段階:移動性、セルフケア、日常生活、痛み/不快感、不安/抑うつ) とEQ VAS (EQ Visual Analog Scale; 自己評価式健康状態) から構成される</p>
解析計画	<p>【解析対象集団】</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 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30 mL/min/1.73m²以上の患者」とした。 ・ 安全性:治験薬が投与されたすべての患者 <p>【解析方法】</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 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。 ・ 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 (≥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、次の段階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構成要素すべてでプラセボ群とアコラミジス群の群間差はない」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 Ratio及びその信頼区間を算出した。 ・ 試験全体の第一種の過誤確率を制御するために有効性の主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、一部の副次解析も同様とした。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。 ・ 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 (≤3,000又は>3,000pg/mL)、スクリーニング時のeGFR (≥45又は<45mL/min/1.73m²) 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) についてサブグループ解析を行った。なおNYHAクラスについては主要評価項目の構成要素である全死因死亡及び心血管事象に関連する入院頻度についてもサブグループ解析を行った。 ・ 主な副次評価項目は主な副次評価項目のα_B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。

- ・ 6MWTのベースラインから30ヵ月時点までの変化量
- ・ KCCQ-OSのベースラインから30ヵ月時点までの変化量
- ・ 血清TTR値のベースラインから30ヵ月時点までの変化量
- ・ 30ヵ月時点までの全死因死亡
- ・ 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 α_B レベルで統計学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($p < \alpha_B$)。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「統計学的に有意」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。
- ・ アコラミジス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)を用いて算出した。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)を用いて算出した。変化率の差を反復測定混合効果モデル(MMRM)(投与群、来院、遺伝子型(ATTRv-CMvsATTRwt-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を因子、ベースライン値を共変量)で解析した。
- ・ TTRレベルと安定化は、アコラミジス群、プラセボ群、アコラミジス+タファミジス群、プラセボ+タファミジス群の4群によって比較した。



- ・ NT-proBNPの正の変化は、一対の比較においてベースラインからの増加が小さいか、減少が大きいかわる。
- ・ 6MWTの正の変化は、一対の比較においてベースラインからの減少が小さいか、増加が大きいかわる。
- ・ NT-proBNPと6MWTのペア比較は、両被験者について利用可能な最後の欠測のないペアを使用する。
- ・ 各ペア内の被験者に次のルールで得点を割り当てる
:勝ち(+1)、引き分け(0)、負け(-1)

試験結果

<患者背景[mITT集団]>

		アコラミジス群 409例	プラセボ群 202例
年齢(歳)	平均年齢(SD)	77.32(6.474)	76.96(6.739)
範囲		50.3~90.4	55.0~90.0
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 (mL/min/1.73m ²) 45 未満		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	例 (%)	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	例 (%)	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)
地域	米国	例 (%)	77 (18.8)	42 (20.8)
	その他		332 (81.2)	160 (79.2)
遺伝子型 の内訳	V122I	例 (%)	23/37 (62.2)	12/19 (63.2)
	T60A		3/37 (8.1)	2/19 (10.5)
	V30M		0/37	0/19
	S77Y		0/37	0/19
	T49A		0/37	0/19
	L111M		0/37	0/19
	E89Q		0/37	1/19 (5.3)
	その他		11/37 (29.7)	4/19 (21.1)
アコラミジス投与開始 12 ヶ月以 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: アコラミジス群406例、プラセボ群199例; *2: アコラミジス群408例、プラセボ群202例; *3: アコラミジス群407例、プラセボ群202例; *4: 非侵襲的: ^{99m}Tc-ピロリン酸又はビスホスホネートシンチ陽性、血清中及び尿中免疫固定電気泳動 (IFE) と血清遊離軽鎖 (sFLC) 比分析、あるいはその両方

<試験結果>

◇Part Aの結果(主要評価項目)

● 6MWTのベースラインから12ヵ月時点までの変化量[検証的解析結果]

全被験者がPart Aを完了した時点でPart Aの主要評価項目 (6MWTのベースラインから治験薬投与開始12ヵ月後までの変化量) について群間比較が実施されたが、プラセボ群と本剤群で統計学的に有意な差は認められなかった。6MWTのベースラインからの変化に関するLS平均値の差は-1.97m (99%CI: -18.24~14.30m; p=0.7550) であった。

6MWT (m) のベースラインから治験薬投与開始 12 ヶ月後までの変化量 (mITT 集団)

	アコラミジス群 (406 例)	プラセボ群 (201 例)
ベースライン値	363.609 ± 103.1888 (404)	352.394 ± 93.0245 (201)
治験薬投与開始 12 ヶ月 後の測定値	359.601 ± 118.6608 (322)	353.474 ± 113.5159 (160)
ベースラインから 12 ヶ月後 までの変化量 最小二乗平均値 [99%CI] ^a	-26.51 [-40.38, -12.65]	-24.54 [-41.25, -7.83]

プラセボ群との差 最小二乗平均値[99%CI] ^a p値 ^b	-1.97 [-18.24, 14.30] p=0.7550	-
--	--------------------------------------	---

平均値±標準偏差(例数)

a: 遺伝子型 (ATTRv-CMvsATTRwt-CM)、スクリーニング時の NT-proBNP (≤3,000vs>3,000pg/mL)、スクリーニング時の eGFR (≥45vs<45mL/min/1.73m²) 投与群、評価時期、投与群と評価時期の交互作用を固定効果、ベースライン値を共変量とした MMRM (共分散構造は無構造)。治験薬投与開始後の欠測について、中止例における欠測値は **Jump to Reference** を仮定した多重代入法により補充され、死亡例における欠測値は死亡例と同じ群で同じ評価時期に測定されたデータの低位 5%点の値が補充された。

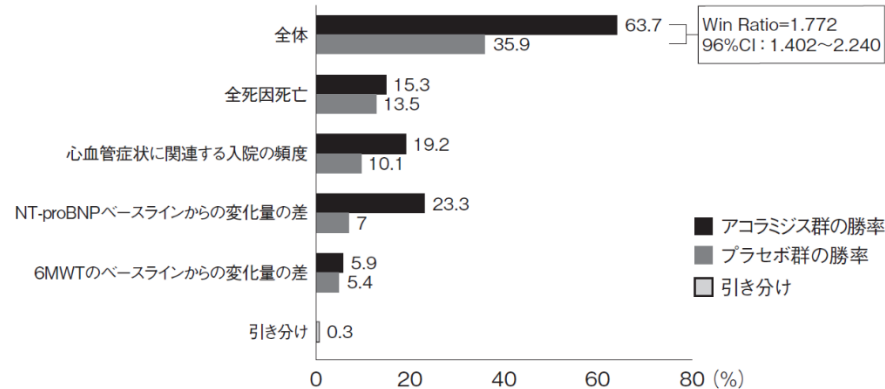
b: 有意水準 1%(両側)

なお、Part A の主要評価項目 (6MWT のベースラインから治験薬投与開始 12 ヶ月後までの変化量) は早期承認申請を目的として検討された。

◇Part Bの結果(主要評価項目)

- 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[検証的解析結果]

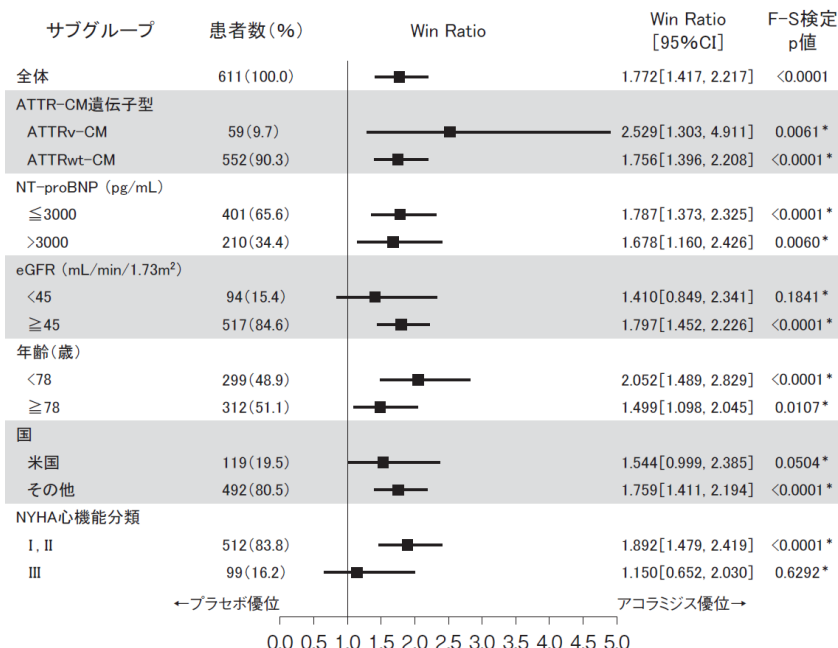
F-S法を用いた4構成要素の階層的複合エンドポイントでアコラミジス群ではプラセボ群と比較して統計学的に有意な結果が認められ(p<0.0001)、主要評価項目は達成された。主解析の Win Ratioは1.772(96%信頼区間:1.402~2.240、p<0.0001、F-S法、両側有意水準 $\alpha_B=0.04$)であった。



4 構成要素の階層的解析における一対比較 (mITT 集団)

● 主要評価項目のサブグループ解析

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)

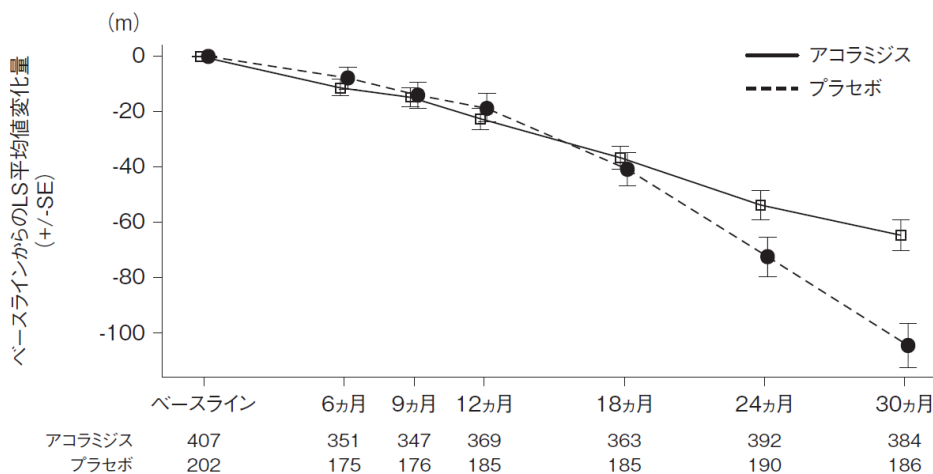
*: 名目上のp値

◇ 主な副次評価項目

● 6MWTのベースラインから30ヵ月時点までの変化量

6MWTのベースラインからの変化量に対するアコラミジス群の治療効果は18ヵ月から認められ、その後30ヵ月までプラセボ群との差は増大した。

30ヵ月時点での6MWTの実測値の平均値±標準偏差はアコラミジス群で365.96±124.734m、プラセボ群で322.38±120.916mであり、ベースラインからの実測値の平均変化量(変化率)はアコラミジス群で-22.73m(-5.7%)、プラセボ群で-49.98m(-14.3%)であった。ベースラインからの変化量の最小二乗平均の群間差は39.64mであり、アコラミジス群では30ヵ月時点の6MWTに対する統計学的に有意(p<0.0001、両側有意水準 $\alpha_B=0.04$)かつ臨床的に意義のある治療効果が認められた。



注: 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。

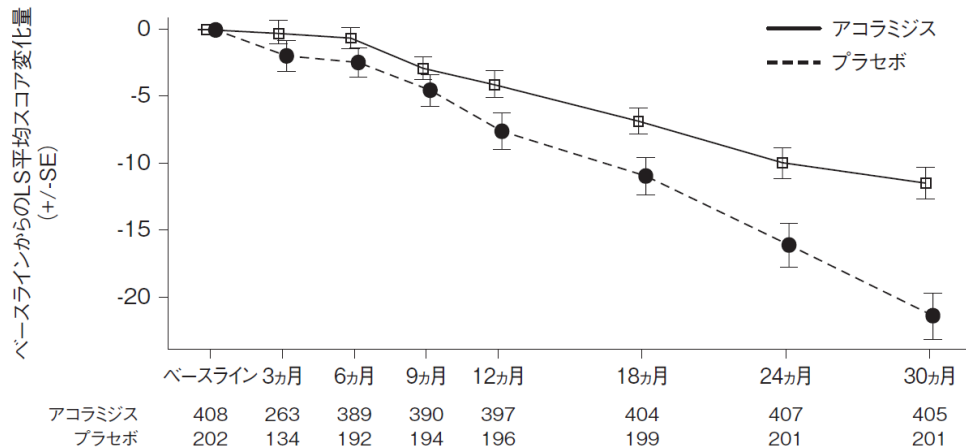
*: 6MWTのベースラインからの変化を、投与群、来院、遺伝子型(ATTRv-CMvsATTRwt-CM)、NT-proBNP

($\leq 3,000$ 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を因子とし、ベースライン値を共変量とする

6MWTのベースラインから30ヵ月時点までの変化量のLS平均値 (±SE) (MMRM*、J2R) (mITT集団)

● **KCCQ-OSのベースラインから30ヵ月時点までの変化量**

ベースラインからの平均変化量(変化率)はアコラミジス群で約-3.1ポイント(-3.0%)、プラセボ群で約-10.8ポイント(-14.0%)であった。ベースラインからの変化量の最小二乗平均の群間差は約10ポイントであり、アコラミジス群では30ヵ月時点でKCCQ-OSの統計学的に有意($p < 0.0001$)、両側有意水準 $\alpha_B = 0.04$ かつ臨床的に意義のある治療効果が認められた。



注: 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。

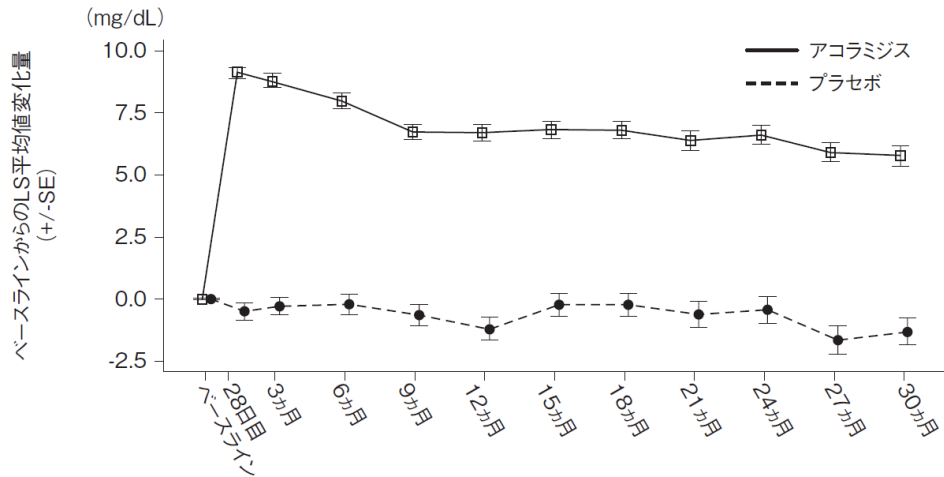
*: KCCQ-OSのベースラインからの変化量を、投与群、来院、遺伝子型(ATTRv-CM vs ATTRwt-CM)、NT-proBNP ($\leq 3,000$ vs $> 3,000$ pg/mL)、eGFR (≥ 45 vs < 45 mL/min/1.73m²) 及び投与群と来院の相互作用を因子とし、ベースライン値を共変量とする

KCCQ-OSのベースラインから30ヵ月時点までの経時的変化のLS平均値(±SE) (MMRM*、J2R) (mITT集団)

● **血清TTR値のベースラインから30ヵ月時点までの変化量**

TTR値のベースラインからの変化は、投与開始早期(28日時点)から有意に上昇し、30ヵ月時点まで継続した。28日時点でTTR値(実測値)の平均値はアコラミジス群で32.24mg/dL、プラセボ群で22.98mg/dLであり、ベースラインからの変化量(変化率)はそれぞれ9.23mg/dL(44.80%)、-0.42mg/dL(0.13%)であった(名目上の p 値 < 0.0001)。

30ヵ月時点でTTR値(実測値)の平均値はアコラミジス群で約33mg/dL、プラセボ群で約26mg/dLであり、ベースラインからの変化量(変化率)はアコラミジス群で9.05mg/dL(約42%)、プラセボ群で1.34mg/dL(約10%)であった。ベースラインからの変化量の最小二乗平均の群間差は7.1mg/dLであり、アコラミジス群では30ヵ月時点でTTR値の統計学的に有意($p < 0.0001$)、両側有意水準 $\alpha_B = 0.04$ な増加が認められた。



アコラミジス	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

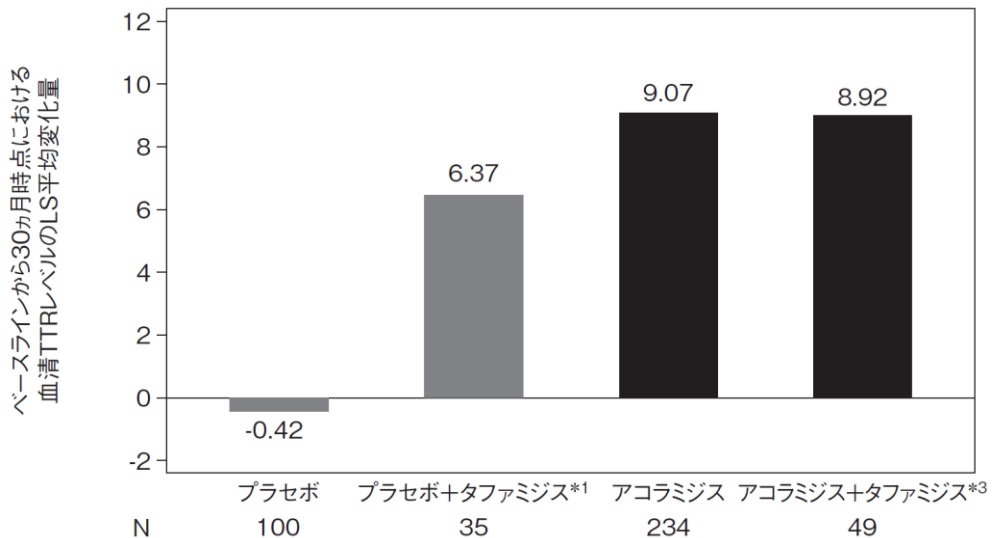
注: 治験薬投与の早期中止による欠測値は、J2R法を用いて補完した。死亡による欠測値は、実測値のうち最悪値の5%からサンプリングを行い補完した。患者数は実測データと補完データの両方を表す。

*: TTR値のベースラインからの変化量を、投与群、来院、遺伝子型(ATTRv-CMvsATTRwt-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を因子とし、ベースライン値を共変量とする

TTR値(mg/dL)のベースラインから30ヵ月時点までの経時的変化のLS平均値(±SE)(MMRM*、J2R)(mITT集団)

● タファミジス併用における血清TTRの補足的解析

30ヵ月時点における血清TTR値のベースラインからの変化量は以下の通りであった。



30ヵ月時点における血清TTR値のベースラインからの変化量

*1: プラセボ+タファミジス群46例*2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

*3: ビオントラ+タファミジス群61例*4のうち、30ヵ月時点でTTRレベルが計測された患者49例の変化量

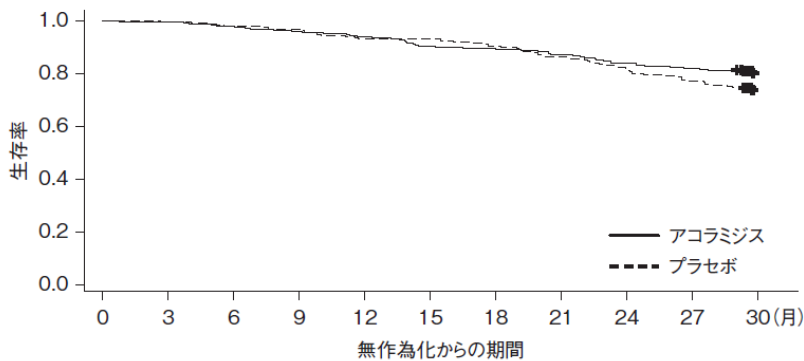
*4: 曝露期間中央値(範囲): 11.63(1.0~25.9)ヵ月

※ATTR-CMの適応症でタファミジスが使用可能となった場合、盲検下で試験治療を12ヵ月以上完了した患者では、その後はタファミジスを併用投与できることとした。

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

● 30ヵ月時点までの全死因死亡

30ヵ月時点の全死因死亡割合はアコラミジス群で19.3%、プラセボ群で25.7%(すなわち、生存割合はアコラミジス群で80.7%、プラセボ群で74.3%)であり、層別Cox比例ハザードモデルによるハザード比は0.772[95%信頼区間:0.542~1.102] (p=0.1543、両側有意水準 $\alpha_B=0.04$)であった。



リスク患者(累計イベント数)

アコラミジス	409(0)	407(2)	401(8)	393(16)	385(24)	369(40)	365(44)	358(51)	344(65)	336(73)	0(79)
プラセボ	202(0)	201(1)	198(4)	196(6)	188(14)	188(14)	183(19)	175(27)	166(36)	156(46)	0(52)

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。

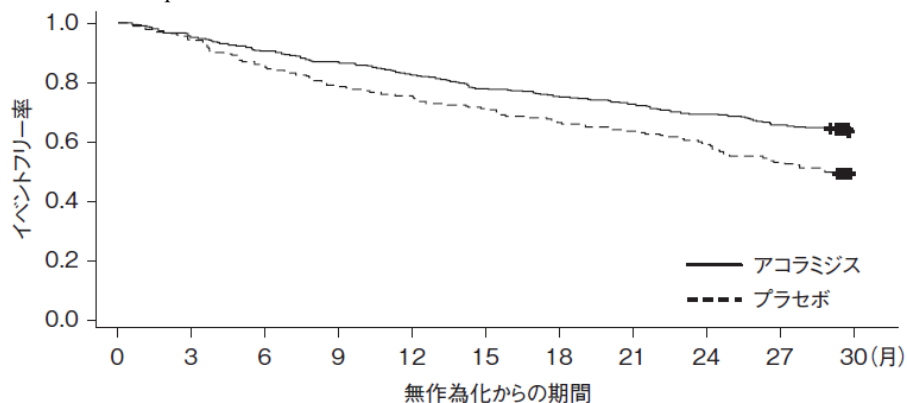
30ヵ月時点までの全死因死亡のKaplan-Meier曲線 (mITT集団)

◇その他の副次評価項目

● 30ヵ月時点までの固定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

アコラミジス群での30ヵ月時点の全死因死亡又は心血管症状に関連する初回入院のハザードは約35.5%低下し、HRは0.645(95%CI:0.500~0.832、名目上のp値=0.0008、層別Cox比例ハザードモデル*)であった。

*: 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)



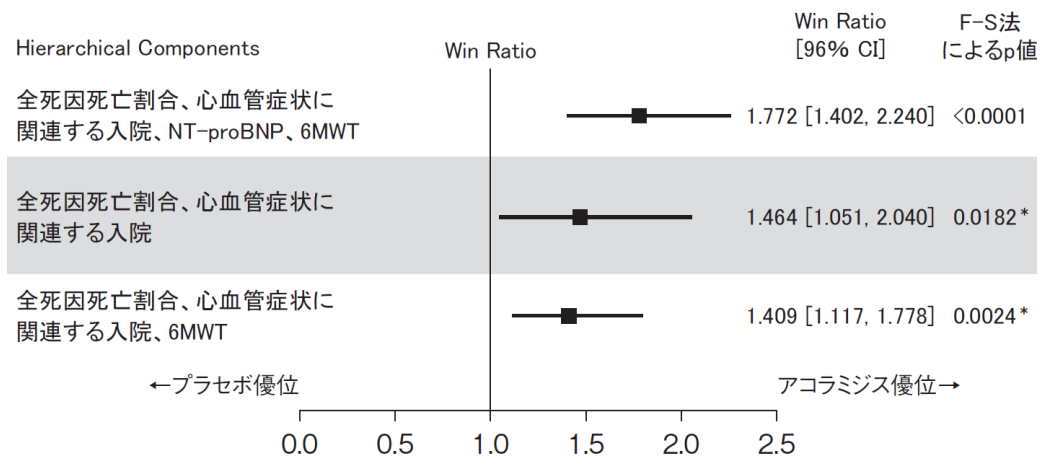
リスク患者(累計イベント数)

アコラミジス	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)

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)

● 30ヵ月時点までの固定投与期間での全死因死亡、心血管症状に関連する入院の累積頻度、及び6MWTのベースラインからの変化量の階層的複合エンドポイント

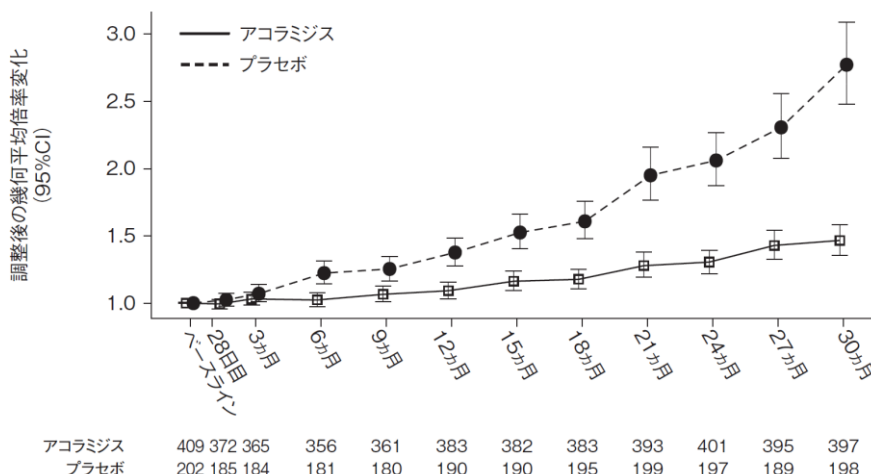
全死因死亡、心血管症状に関連する入院の累積頻度、6MWTのベースラインからの変化量の3構成要素に対し、プラセボ群と比較してアコラミジス群で良好な治療効果が示された(名目上のp値=0.0024, F-S法)。また、F-S法を用いた構成要素の階層的複合エンドポイントにおけるWin Ratioは、2構成要素(全死因死亡及び心血管症状に関連する入院の累積頻度)で1.464(96%CI:1.051~2.040, p=0.00182)、3構成要素(全死因死亡及び心血管症状に関連する入院、6MWT)で1.409(96%CI:1.117~1.778, p=0.0024)であった。



各階層的複合エンドポイントのF-S法による検定及びWin Ratio解析(mITT集団)

● NT-proBNPのベースラインから30ヵ月時点までの変化量

ベースラインからの調整後の幾何平均倍率変化はアコラミジス群で約1.5、プラセボ群で約2.8であり、その変化率は0.529[95%信頼区間:0.463~0.604]であった(名目上のp値:p<0.0001)。



注: 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。

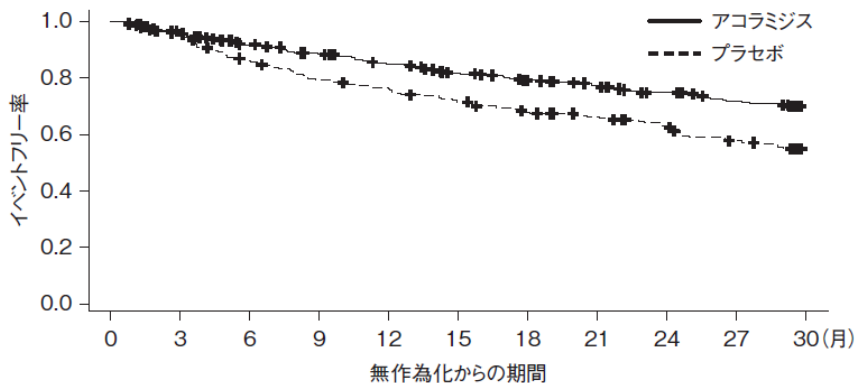
幾何平均値=対数スケールでのMMRMモデルに基づくLS平均値から逆変換した値。95%信頼区間にも同じ変換を適用した。患者数は実測データと補完データの両方を表す。

*: NT-proBNPのベースラインからの変化量を、投与群、来院、遺伝子型(ATTRv-CMvsATTRwt-CM)、eGFR(≥45vs<45mL/min/1.73m²)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とする

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: 調整後の幾何平均倍率変化[95%信頼区間](MMRM*、J2R)(mITT集団)

● 30ヵ月時点まで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の年間頻度は、アコラミジス群で0.224回/年、プラセボ群で0.450回/年であり、プラセボ群と比較してアコラミジス群で臨床的に意義のある相対的リスクの低下(約50%)が認められた(相対的リスク比:0.496*、名目上のp値:p<0.0001)。



リスク患者(累計イベント数)

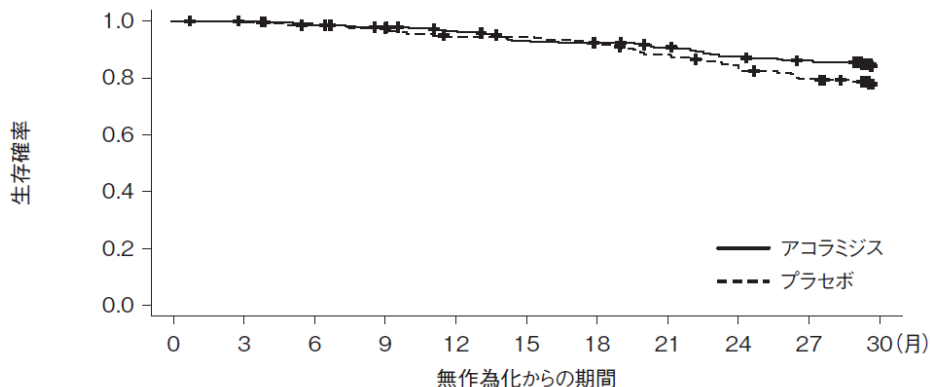
アコラミジス	409(0)	380(18)	349(32)	332(44)	311(58)	292(69)	277(78)	265(84)	249(93)	234(103)	0(109)
プラセボ	202(0)	191(10)	170(28)	156(41)	149(47)	139(56)	129(63)	122(66)	113(72)	101(81)	0(86)

*: 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)

心血管症状に関連する初回入院までの期間の Kaplan-Meier 曲線 (mITT 集団)

● 30ヵ月時点までの心血管関連死

心血管関連死イベントはアコラミジス群の 14.9%、プラセボ群の 21.3%で発生した。プラセボ群に対するアコラミジス群の心血管関連死亡率の 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)によるハザード比は 0.709(95%CI: 0.476~1.054、名目上の p 値=0.0889)であった。



リスク患者(累計イベント数)

アコラミジス	409(0)	407(0)	401(4)	393(9)	385(14)	369(28)	365(31)	358(36)	344(49)	336(55)	0(61)
プラセボ	202(0)	201(1)	198(3)	196(5)	188(11)	188(11)	183(16)	175(23)	166(31)	156(40)	0(43)

心血管関連死までの期間の Kaplan-Meier 曲線 (mITT 集団)

● 治験薬投与開始30ヵ月後までの全死因死亡及び心血管事象に関連する入院頻度におけるNYHA心機能分類別のサブグループ解析

ベースライン時のNYHAクラス(I又はIIとIII)についてサブグループ解析を行った。結果は下表の通りであった。

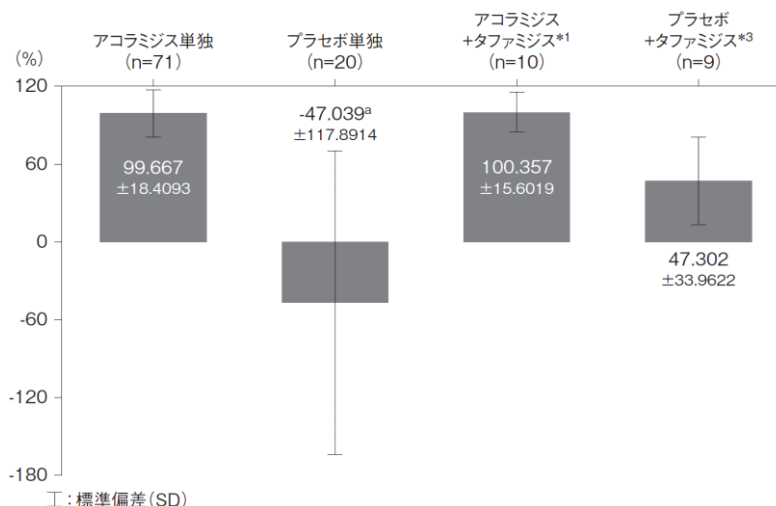
投与開始30ヵ月後までのNYHA心機能分類別構成要素別の結果

NYHA心機能分類	I/II度		III度	
	プラセボ群	アコラミジス群	プラセボ群	アコラミジス群
全死因死亡 % (発現例数/対象例数)	24.3 (42/173例)	17.4 (59/339例)	34.5 (10/29例)	28.6 (20/70例)
	HR=0.695* (95%CI:0.466, 1.036)		HR=1.145* (95%CI:0.515, 2.546)	
生存例における心血管事象に関連する入院頻度 (平均値[回/年]±標準偏差) (発現例数/対象例数)	0.31±0.574 (47/131例)	0.12±0.297 (55/280例)	0.18±0.586 (3/19例)	0.21±0.449 (13/50例)
全症例における心血管事象に関連する入院頻度 (平均値[回/年]±標準偏差) (発現例数/対象例数)	0.51±0.856 (74/173例)	0.25±0.677 (87/339例)	0.75±1.107 (12/29例)	0.47±1.044 (22/70例)

*: 投与群、ベースライン時の6MWT、ベースライン時のNYHA心機能分類(I又はII度/III度)、ベースラインのNYHA心機能分類とベースライン時の6MWTの交互作用を因子として、遺伝子型(ATTRv-CMvsATTRwt-CM)、スクリーニング時のNT-proBNP(≤3,000vs>3,000pg/mL)、スクリーニング時のeGFR(≥45vs<45mL/min/1.73m²)を層とした層別Cox比例ハザードモデル
全死因死亡のサブグループ解析では、投与群とNYHA心機能分類との間で交互作用は認められなかった。

● 確立された*ex vivo*アッセイを用いて測定したPK-PDサブスタディでのTTR安定化

アコラミジス単独群の30ヵ月時点のTTR安定化率は、FPEアッセイで平均99.667%であった。



*1: ビントラ+タファミジス群61例*2のうち、30ヵ月時点で血清サンプルを回収した10例の変化量

*2: 曝露期間中央値(範囲): 11.63(1.0~25.9)ヵ月

*3: プラセボ+タファミジス群46例*4のうち、30ヵ月時点で血清サンプルを回収した9例の変化量

*4: 曝露期間中央値(範囲): 10.46(0.6~18.7)ヵ月

a: TTR安定化率(%)のすべての計算はDay 1(ベースライン)の検体に依存している。そのため、ベースライン時の検体が異常である場合、他のすべての来院の値に影響が及ぶ。後の検体の蛍光がベースラインより高い場合、安定化率(%)は負の値となる。

30ヵ月時点のTTR安定化、結合割合平均値±SD(FPEアッセイ)

※ATTR-CMの適応症でタファミジスが使用可能となった場合、盲検下で試験治療を12ヵ月以上完了した患者では、その後はタファミジスを併用投与できることとした。

※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。

◇探索的評価項目

● **TnIのベースラインから30ヵ月時点までの変化量**

高感度測定法を用いたベースライン時のTnIの平均値は、プラセボ群約204ng/L (15例)、アコラミジス群約98ng/L (39例)であった。30ヵ月時点でのTnIのベースラインからの平均変化率はプラセボ群で39.56%、アコラミジス群で-2.08%であった。

● **EQ-5D-5Lのベースラインから30ヵ月時点までの変化量**

EQ-5D-5L視覚的アナログ尺度 (VAS) を評価した。ベースラインから30ヵ月時点までの変化量の最小二乗平均は、アコラミジス群とプラセボ群との差は9.55ポイントであった (名目上のp値 <0.0001, MMRM*)。また、EQ-5D-5L健康状態の評価では、30ヵ月で試験を完了した患者でベースラインからの変化が「改善」と判定された*2患者の割合は、アコラミジス群で20.4%、プラセボ群で11.8%であった。「悪化」と判定された患者の割合は、アコラミジス群37.3%、プラセボ群52.2%であった。

*1:EQ-5D-5Lのベースラインからの変化量を、投与群、来院、遺伝子型 (ATTRv-CMvsATTRwt-CM)、eGFR (≥45vs<45mL/min/1.73m²) 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とする

*2:移動の程度、身の回りの管理、普段の活動、痛み/不快感、不安/ふさぎ込みのうち、少なくとも1つの項目では改善が認められ、他の項目では悪化が認められないと判定された患者

◇探索的なサブスタディ

● **CMRパラメータのベースライン(最初のスキャン)から30ヵ月時点での変化量**

CMRパラメータの変化は以下の通りであった。

	アコラミジス群 (26例)	プラセボ群 (5例)
左室駆出率 (LVEF)	18.45% (61.414)	-14.67% (11.353)
左室心筋重量係数 (LVMI)	-0.96% (8.675)	6.69% (9.667)
左室1回拍出量係数 (LVSVI)	29.02% (76.352)	3.39% (23.928)
左室長軸ストレイン (LVGLS)	-0.10% (20.941)	-17.15% (28.681)
細胞外容積分画 (ECV)	3.69% (9.723)	4.20% (9.109)

◇安全性

有害事象はアコラミジス群98.1%、プラセボ群97.6%に発現し、治験薬との関連性が否定できない有害事象はアコラミジス群11.9%、プラセボ群5.2%に認められた。治験薬の投与中止に至った有害事象はアコラミジス群39/421例 (9.3%) に認められ、内訳は心不全5例、急性心不全、下痢、消化不良、悪心が各2例等であった。重篤な有害事象はアコラミジス群230/421例 (54.6%) に認められ、内訳は心不全45例、急性心不全21例、心房細動19例、肺炎12例等であった。死亡に至った有害事象はアコラミジス群60/421例 (14.3%) で認められ、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例等であった。

主な有害事象 (発現割合20%以上) は、アコラミジス群で心不全101/421例 (24.0%)、COVID-1989/421例 (21.1%) 等、プラセボ群で心不全83/211例 (39.3%)、心房細動46/211例 (21.8%) 等であった。

海外301試験での有害事象の発現状況の概要 (安全性解析対象集団)

	アコラミジス群 N=421n (%)	プラセボ群 N=211n (%)
有害事象	413 (98.1)	206 (97.6)
死亡に至った有害事象	60 (14.3)	36 (17.1)
入院に至った有害事象	212 (50.4)	128 (60.7)
治療薬の投与中止に至った有害事象	39 (9.3)	18 (8.5)
治療薬の減量に至った有害事象	4 (1.0)	0

重篤な有害事象	230(54.6)	137(64.9)
治療薬の投与中止に至った重篤な有害事象	21(5.0)	15(7.1)
治療薬の減量に至った重篤な有害事象	2(0.5)	0
治療薬との関連性が否定できない有害事象	50(11.9)	11(5.2)
治療薬との関連性が否定できない重篤な有害事象	2(0.5)	0
重度の有害事象	157(37.3)	96(45.5)

海外301試験で比較的良好にみられた有害事象
(いずれかの群で基本語の発現割合10%以上)(安全性解析対象集団)

	アコラミジス群 N=421n(%)	プラセボ群 N=211n(%)
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。

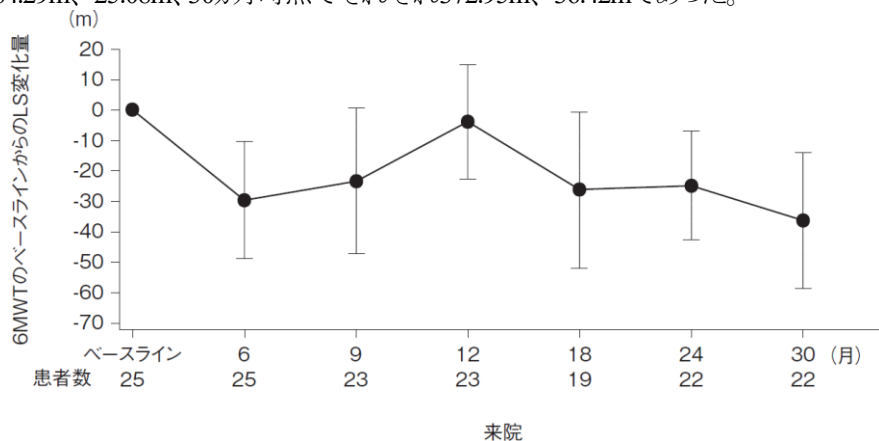
国内第 III 相試験【国内 302 試験】^{11,12)}

目的	日本人のATTR-CM患者を対象にアコラミジス800mgBID投与したときの有効性、安全性、忍容性、薬物動態(PK)及び薬力学(PD)を評価する
試験デザイン	国内、多施設共同、オープンラベル、第III相
対象	症候性の野生型又は変異型ATTR-CMの日本人患者25例
主な組み入れ基準	<ul style="list-style-type: none"> ● 同意取得時に20歳以上90歳以下の男性又は女性 ● 以下のいずれかの診断方法によってATTR-CM(ATTRwt-CM又はATTRv-CM)と確定診断されている者 <ul style="list-style-type: none"> a) 心筋生検で、免疫組織染色法、質量分析法又は免疫電子顕微鏡法のいずれかによるTTRアミロイドタイピングの確認 b) ^{99m}Tc-ピロリン酸又は^{99m}Tc-ビスホスホネート(DPD又はHMDP)シンチグラフィでの陽性像の確認かつ臨床検査によるALアミロイドーシスの除外[血清及び尿のIFE及びsFLC分析の両方に基づく]及び心臓以外の生検(例えば、腹壁脂肪)によるTTRアミロイド沈着の確認 ● MGUS(意義不明の単クローン性マクログロブリン血症)を有する患者は、免疫組織染色法、質量分析法又は免疫電子顕微鏡法のいずれかによるTTRアミロイドタイピングで確認を行った組織生検によるATTR-CMの確定診断が必要である。 ● 以下のいずれかの心不全の病歴を有する者。 <ul style="list-style-type: none"> a) 心不全による1回以上の入院歴に基づく心不全の既往。 b) 心不全による入院歴はないが、容量負荷や心内圧上昇の徴候・症状による心不全の臨床的エビデンス(例: 頸静脈圧上昇、息切れ、X線検査又は聴診での肺うっ血の徴候、末梢浮腫)。 c) 利尿薬による治療を必要とした、又は継続的に必要とする心不全の症状。 ● ATTR-CMによるNYHA心機能分類I~IIIの症状を有する者。 ● 利尿薬を除く心血管薬物治療を受けている場合は、スクリーニング前2週間以上にわたって用量が安定(用量調節率が50%以下であり、薬剤カテゴリーの変更がない)している者。 ● 1日目の前に24時間超かつ3週間以下の間隔を空けて2回以上実施した6MWTの結果が150m以上の者。2回の試験での歩行距離の差は15%以内でなければならない。 ● 経胸壁心エコー図検査又は心臓磁気共鳴(CMR)による測定で左室壁(心室中隔又は左室後壁)の厚さが12mm以上であることが、スクリーニング開始前10年以内の病歴として記録されている、又はスクリーニング時の心エコー図検査もしくはCMRで認められる者。 ● スクリーニング時に心筋壁張力のバイオマーカーであるNT-proBNP値が300pg/mL以上の者。
主な除外基準	<ul style="list-style-type: none"> ● スクリーニング開始前の90日以内に、急性心筋梗塞、急性冠症候群のエピソードの発症又は冠動脈血行再建術を受けた者 ● スクリーニング開始前の90日以内に脳卒中又は一過性脳虚血発作を発症した者 ● スクリーニング時に、治験責任医師等が試験参加へのリスクが高すぎると判断する不安定な心血管血行動態を呈した者 ● スクリーニング開始時から1年以内に心臓移植を受ける見込みがある者 ● アコラミジス、その代謝物又は製剤の添加剤に対する過敏症が確認されている者 ● 妊娠中又は授乳中の女性 ● 治験責任医師等又はメディカルモニターの判断で、臨床的に重要な医学的状態、臨床検査値異常又は患者の安全を脅かす、試験参加により患者のリスクが

	<p>上昇する、もしくは試験に影響を及ぼす可能性のある状態を有する者</p> <ul style="list-style-type: none"> ● ATTR-CMの治療としてタファミジス、ATTR-CMに対する適応のない既存薬(例: ジフルニサル、ドキシサイクリン)、天然物医薬品又は天然物誘導体(例: 緑茶抽出物、タウロウルソデオキシコール酸/ursodiol)を治験薬の投与開始前14日以内に使用した者。パチシラン、inotersen又は他の遺伝子サイレンシング薬を、パチシランは治験薬の投与開始前90日以内、inotersenは180日以内、他の遺伝子サイレンシング薬は半減期の5倍の期間に使用した者 ● 刺激伝導系に作用するカルシウムチャネル遮断薬(ベラパミル、ジルチアゼム等)による治療が必要な者。ジヒドロピリジン系カルシウム拮抗薬は併用可能とする。ジギタリスの使用は、頻拍性の心房細動の管理に必要な場合にのみ許容される ● アコラミジス塩酸塩投与開始前の30日以内に、本試験の結果を交絡させる残存効果を有する可能性がある別の治験薬又は治験機器の試験に参加している者 ● スクリーニング時に、ALTもしくはASTがULNの3倍を超える、又は総ビリルビンがULNの3倍を超える肝機能検査異常がみられる者 ● スクリーニング時のNT-proBNPが8,500pg/mL以上の者 ● スクリーニング時にMDRD式によって算出された推算糸球体濾過率(eGFR)が30mL/min/1.73m²未満の者
試験方法	<ul style="list-style-type: none"> ・ スクリーニング期、治療期(Part A、Part B)、継続投与期、及び追跡調査来院で構成されていた。 ・ 治療期のPart Aに12ヵ月アコラミジス800mgを1日2回経口投与した。 ・ Part A終了後、Part B(Part A後18ヵ月間)に移行し、アコラミジスの経口投与を継続した。 ・ 治療期における投与及び最終評価の完了後、患者は継続投与期に移行し、アコラミジスが日本で承認されるまで又は最長30ヵ月間のいずれか早い時期までアコラミジスの経口投与を継続した。
評価項目	<p>◇主要評価項目</p> <p>〈Part A〉</p> <p>6MWTのベースラインから12ヵ月時点までの変化量</p> <p>〈Part A+B〉</p> <p>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</p> <p>◇副次評価項目</p> <p>〈Part A+B〉</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 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値(TTR安定化の<i>in vivo</i>の指標)のベースラインからの変化率及び<i>ex vivo</i>アッセイであるFPE法によるTTR安定化(%) <p>◇探索的評価項目</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 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	<p>有効性の主解析対象集団はFull Analysis Set (FAS)とし、その定義は「アコラミジスが1回以上投与されたすべての患者」とした。</p> <p>Part Aの主要評価項目「6MWTのベースラインから12ヵ月時点までの変化量」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ヵ月時点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ヵ月時点及び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。</p> <p>Part Aでの成功基準は、6MWTのベースラインから12ヵ月時点までの変化量の95%CI</p>

	<p>の下限が-60m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海外301試験のプラセボ群を上回ることにした。6MWT及びKCCQ-OS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。</p>			
試験結果	<患者背景>			
			アコラミジス群 25 例	
	年齢(歳)	平均値(SD)	76.5(6.31)	
	範囲		58~88	
	男性	n(%)	22(88.0)	
	ATTRwt-CM	n(%)	23(92.0)	
	NT-proBNP(pg/mL)	平均値(SD)	2,562.0(1,781.21)	
	eGFR(mL/min/1.73m ²)、45未満	n(%)	0	
	TnI(ng/mL) ≤0.05	n(%)	9(36.0)	
	血清 TTR(mg/dL)	平均値(SD)	22.68(5.143)	
	NYHA 心機能分類	I	n(%)	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	n(%)	11(44.0)	
	遺伝子型の内訳	V30M	n(%)	1(4.0)
		D38A		1(4.0)
	<p>◇Part Aの結果(主要評価項目)</p> <ul style="list-style-type: none"> ● 6MWTのベースラインから12ヵ月時点までの変化量 12ヵ月時点での6MWTの平均値(SD)は403.66(68.741)m、ベースラインからの変化量の平均値(SD)は-4.05(45.474)mであった。また、12ヵ月時点で6MWTのベースラインからの変化量の最小二乗平均[95%信頼区間]は-3.86[-22.85~15.13]mであった。ベースラインからの変化量の最小二乗平均の95%信頼区間の下限が-60mを上回っており、治験実施計画書で規定したPart Aでの成功基準を満たした。 <p>◇治療期全体(Part A+Part B)の結果</p> <ul style="list-style-type: none"> ● 30ヵ月時点の全死因死亡(主要評価項目) 本試験では死亡は認められなかった。30ヵ月時点での推定生存割合は100.0%*と推定された。 *: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%信頼区間[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%信頼区間[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。心血管症状に関連する入院イベントは25例中5例に8件認められ、その頻度は0.1329回/年であった。このうち、CEC(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。 ● 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(副次評価項目) 6MWTのベースラインから30ヵ月までの変化量の最小二乗平均[95%信頼区間]は、-36.20[-58.54~-13.86]mであった。6MWTの実測値の平均値及びベースラインからの 			

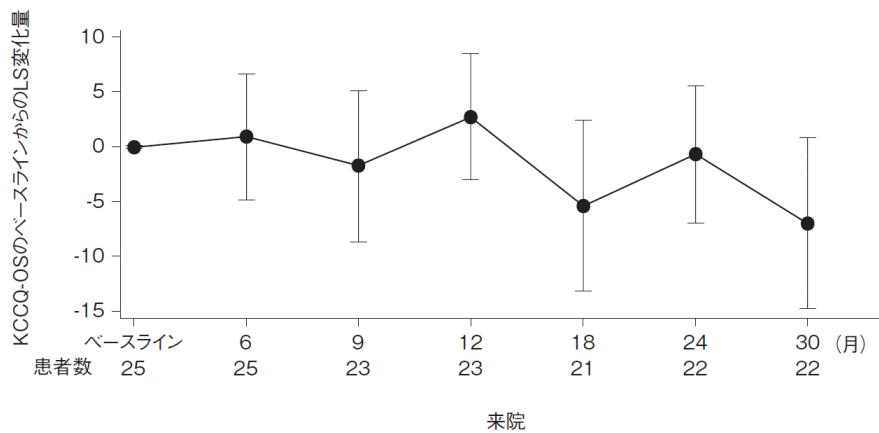
平均変化量は、18ヵ月時点でそれぞれ384.57m、-25.69m、24ヵ月時点でそれぞれ384.29m、-25.08m、30ヵ月時点でそれぞれ372.95m、-36.42mであった。



6MWTベースラインから30ヵ月時点までの変化量のLS平均[95%CI] (MMRM) (FAS)

● **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)**

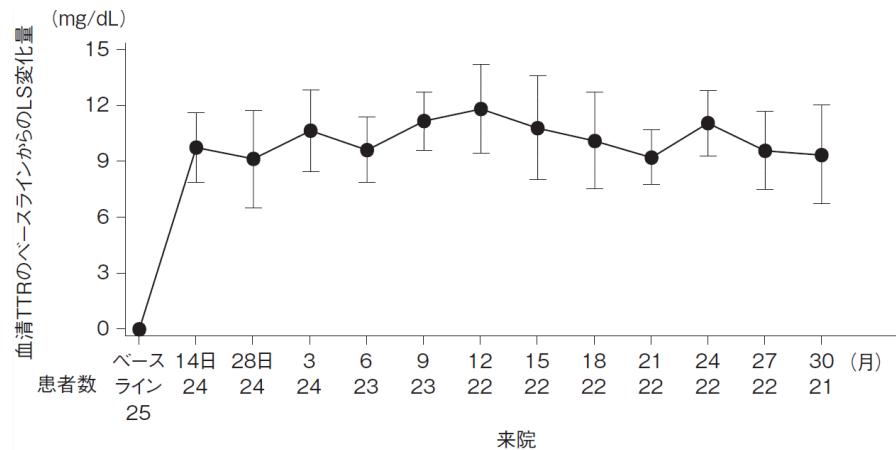
KCCQ-OSのベースラインから30ヵ月時点までの変化量の最小二乗平均[95%信頼区間]は、-6.97[-14.74~0.80]ポイントであった。KCCQ-OSの実測値の平均値及びベースラインからの平均変化量は、18ヵ月時点でそれぞれ72.36ポイント、-5.18ポイント、24ヵ月時点でそれぞれ76.51ポイント、-0.13ポイント、30ヵ月時点でそれぞれ70.15ポイント、-6.49ポイントであった。



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[95%信頼区間] (MMRM) (FAS)

● **血清TTR値(TTR安定化のin vivoの指標)のベースラインからの変化及びex vivoアッセイであるFPE法によるTTR安定化(%) (副次評価項目)**

血清TTR値のベースラインから30ヵ月までの変化量の最小二乗平均[95%信頼区間]は9.36[6.71~12.01]mg/dLであった。14日目(初回評価)時点の血清TTR値の実測値の平均値は32.29mg/dL、ベースラインからの平均変化量は9.62mg/dL、30ヵ月時点の血清TTR値の実測値の平均値は31.33mg/dL、ベースラインからの平均変化量は9.40mg/dLであった。



血清TTR値のベースラインから30ヵ月時点までの変化量のLS平均[95%信頼区間] (MMRM) (FAS)

さらに、FPE法を用いてTTR安定化率を測定した結果、30ヵ月時点での安定化率の平均値は11.01%であったが、これは1例で投与開始後の各来院時に高い負の値がみられたためであり、中央値は95.60%であった(当該1例で高い負の値が認められた理由は不明)。

◇安全性

有害事象は全例で発現した。治験薬の投与中止に至った有害事象は 2/25 例(8%)に認められ、内訳は腎機能障害、薬疹が各1例であった。重篤な有害事象は12/25例(48%)に認められ、内訳は大腸ポリープが2例、その他はすべて1例で、心房細動、心不全、出血性腸憩室等であった。死亡に至った有害事象は認められなかった。主な有害事象は便秘が7例(28.0%)、上咽頭炎が6例(24.0%)、発熱が5例(20.0%)等だった。

国内 302 試験での有害事象の発現状況の概要(安全性解析対象集団)

	アコラミジス群 N=25 n(%)
有害事象	25 (100)
重篤な有害事象	12 (48.0)
死亡に至った有害事象	0
治験薬の投与中止に至った有害事象	2 (8.0)
治験薬の投与中止に至った重篤な有害事象	0
治験薬との関連性が否定できない有害事象	3 (12.0)
重症度別有害事象	
Grade 3	10 (40.0)
Grade 4	1 (4.0)
Grade 5	0
治験薬との関連性が否定できない重篤な有害事象	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。

国内302試験で比較的良好にみられた有害事象(基本語の発現割合10%以上)(安全性解析対象集団)

	アコラミジス群 N=25 n(%)
有害事象	25 (100)

心臓障害	10 (40.0)
心不全	3 (12.0)
胃腸障害	14 (56.0)
便秘	7 (28.0)
嘔吐	3 (12.0)
一般・全身障害及び投与部位の状態	8 (32.0)
発熱	5 (20.0)
感染症及び寄生虫症	13 (52.0)
COVID-19	4 (16.0)
上咽頭炎	6 (24.0)
筋骨格系及び結合組織障害	9 (36.0)
関節痛	3 (12.0)
背部痛	5 (20.0)
腎及び尿路障害	6 (24.0)
血尿	4 (16.0)
腎機能障害	4 (16.0)
皮膚及び皮下組織障害	7 (28.0)
発疹	3 (12.0)

有害事象名はMedDRA/J version 26.1を用いて表示した。

(5) 患者・病態別試験

1) 腎機能障害

腎機能障害がアコラミジスのPKに及ぼす影響を明らかにするための臨床試験は実施されていないが、総合的なエビデンスに基づくと、正常腎機能と比較して、重度の腎機能障害により薬理活性が高くなることはないと考えられる。

2) 肝機能障害

肝機能障害がアコラミジスのPKに及ぼす影響を明らかにするための臨床試験は実施されていない。

(6) 治療的使用

該当資料なし

(7) その他

該当資料なし

VI. 薬効薬理に関する項目

1. 薬理的に関連ある化合物又は化合物群

トランスサイレチン

2. 薬理作用

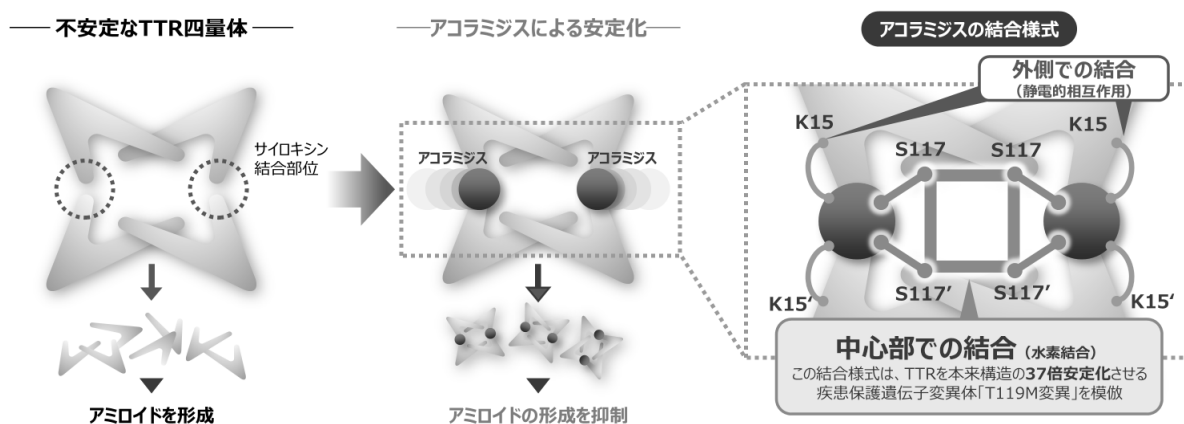
(1) 作用部位・作用機序⁹⁾

TTR 四量体は加齢や遺伝子変異により不安定化することで単量体に解離し、その後ミスフォールディングが起こった結果、アミロイドが形成される。アコラミジスは解離に関与する 2 つのサイロキシン結合部位の両方に入り込み、TTR 四量体を安定化することでアミロイド形成を抑制する(*in vitro* による結合率約 100%^{*1)})。サイロキシン結合部位内では、TTR の外側における静電的相互作用による結合、中心部における水素結合を形成している。この中心部におけるアコラミジスに固有の結合は、T119M 変異を模倣しており、四量体をより緊密^{*2} に結びつけている。

*1: *in vitro* (FPE 法)^{*3} におけるアコラミジス群の TTR 結合率平均 103.42%

*2: 生理状態の野生型 TTR 四量体と比較

*3: 12 種の固有の TTR 変異を含む 54 例の被験者血清 TTR に対し、アコラミジスの結合率を FPE 法により検討した。



K15:15 番目のリジン、S117:117 番目のセリン、TTR の K15 はアコラミジスと静電的相互作用、S117 は水素結合を形成する。

図 アコラミジスの作用機序

(2) 薬効を裏付ける試験成績⁹⁾

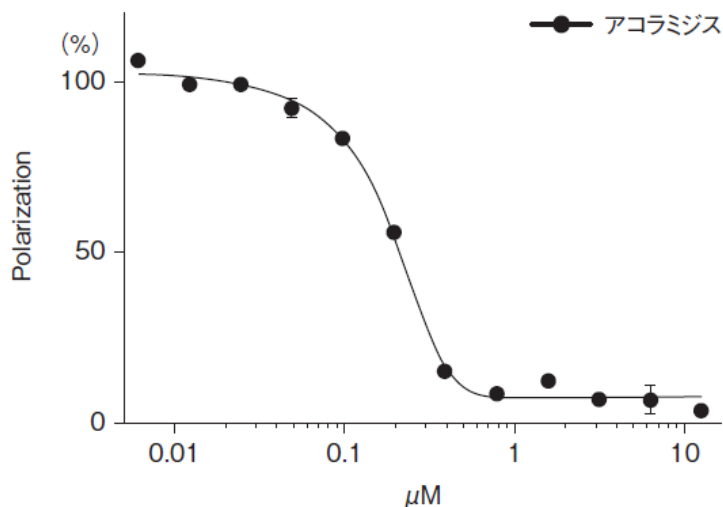
1) アコラミジスの薬理試験 (*in vitro*)

1-1) 精製 TTR を用いた検討

・ 蛍光偏光 (FP) 法

FP プローブ 2 は、TTR のサイロキシン結合部位に高い親和性で結合する ($K_{d1}=13\text{nM}$ 及び $K_{d2}=100\text{nM}$)。アコラミジス等の TTR リガンドは、FP プローブ 2 に競合しサイロキシン結合部位への結合を置換するため、TTR に対するアコラミジスの親和性は、TTR の結合部位からの FP プローブの置換により測定した。

FP プロブ 2 含有 TTR アッセイ緩衝液(10mM リン酸塩、pH 7.0、100mM KCl、1mM EDTA)に、アコラミジス (0.006 μ M \sim 12.5 μ M)を室温で添加し、FP 信号(λ_{ex} =485nm、 λ_{em} =525nm)を測定した。その結果、アコラミジスはヒト TTR に高い親和性を示した(K_{app} =193nM; R^2 =0.994) (3 回測定による平均値)。

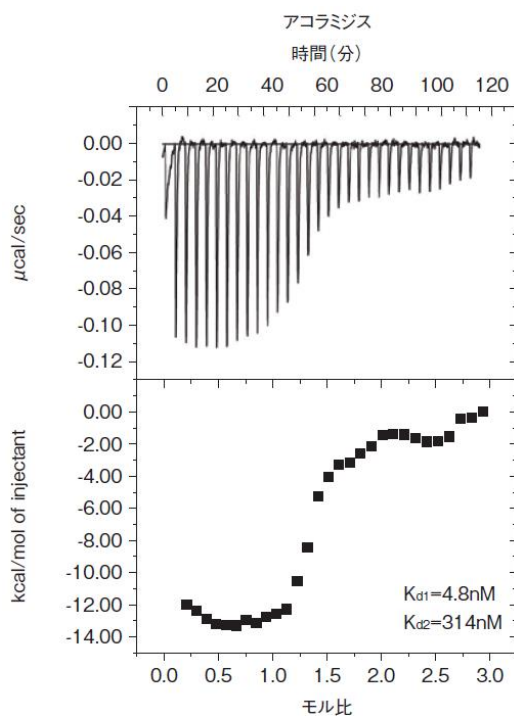


6 時間のインキュベーション後、アコラミジスの濃度増加(6nM \sim 12.5 μ M)による FP プロブ結合の用量応答的抑制。3 つの独立した実験からの代表的な結果(平均 \pm SD)を示す。

FP 法による TTR への結合親和性の検討

- 等温滴定熱量測定 (ITC)

アコラミジスの TTR (TTRwt) への結合を ITC 法で評価した。アコラミジスの TTR への結合を解析したところ、高い結合親和性が示され、アコラミジスが負の協同性をもって TTR と結合していることが確認された (K_{d1} =4.8nM 及び K_{d2} =314nM)。



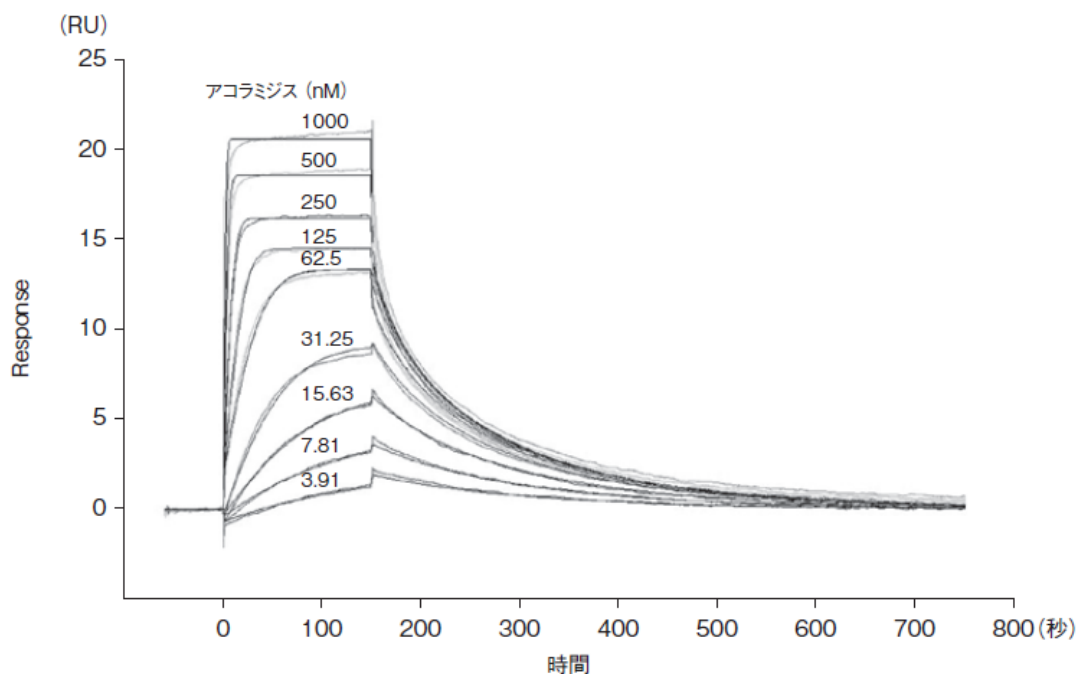
TTR に対するアコラミジスの熱量滴定。TTRwt (2 μ M) とアコラミジス (25 μ M) の滴定による生データ(上)と積分熱(下)。

等温熱量測定法によるアコラミジスと TTR の結合エネルギー特性評価

- ・ 表面プラズモン共鳴

TTR とアコラミジスの複合体形成の速度論的解析を表面プラズモン共鳴法により実施した。その結果、種々の濃度のアコラミジスの添加により屈折率の増加がみられ、増加率はアコラミジスの結合量に比例した。定常状態に達した後、アコラミジスを含まない移動相でシステムを洗浄したときの屈折率の減衰から解離速度定数を求めた。ラングミュア吸収等温式を用いたデータ解析の結果、TTR-アコラミジス複合体の解離定数が得られた。

アコラミジスの TTR への結合の平衡解離定数 (K_d) の算出には各種速度論的パラメータを使用した。その結果、アコラミジスは TTR に速やかに結合し、緩やかに遊離されたことから、アコラミジスの TTR への高親和性が裏付けられた。一般に、二分子反応速度の上限は拡散によって設定され、およそ $10^7 \text{M}^{-1}\text{s}^{-1}$ と報告されているが、TTR-アコラミジスの会合速度定数はそれに近似していた。治療条件下での TTR の血中濃度 ($5 \mu\text{M}$) は解離定数 (16nM) を 2 対数桁上回っていることから、体内での反応は定常状態にあり、全ての TTR はアコラミジスによって飽和しているものと推測される。アコラミジスの解離速度定数は小さいことから、アコラミジス-TTR 四量体複合体の持続性は高く、効果がより長く持続する可能性がある。



アコラミジスと精製ヒト TTR 複合体形成時の結合速度論的表面プラズモン共鳴解析

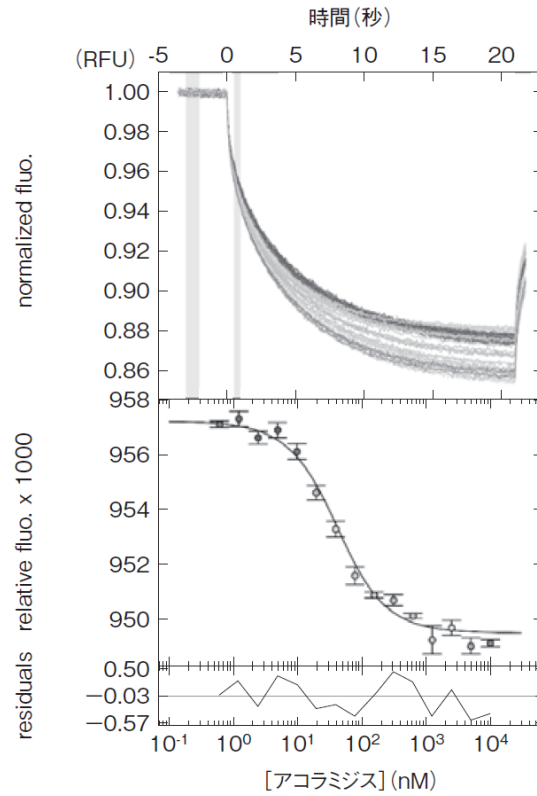
- ・ マイクロスケール熱泳動 (MST)

表面プラズモン共鳴法の代替として、マイクロスケール熱泳動法は分子間の親和性を解析できる熱力学的な方法である。

遊離 TTR 及び TTR-アコラミジス複合体の時間経過に伴う熱泳動曲線を下記に示す。滑らかな曲線は、溶解度の問題によるアーチファクトがないことを示している。アコラミジスの濃度ごとの蛍光振幅の違いは、結果として生じる TTR-アコラミジス複合体の立体構造の違いを示唆している。マイクロスケール熱泳動法の結果は ITC 及び表面プラズモン共鳴法の結果と一致しており、アコラミジスは TTR への結合親和性が高いことが示された。

精製ヒト TTR に対するアコラミジスの結合親和性

	平均値±SD アコラミジス
解離定数 (K_d)	26 ± 7nM
反復回数	4



アコラミジスと TTR の相互作用の MST データと解析された結合曲線。

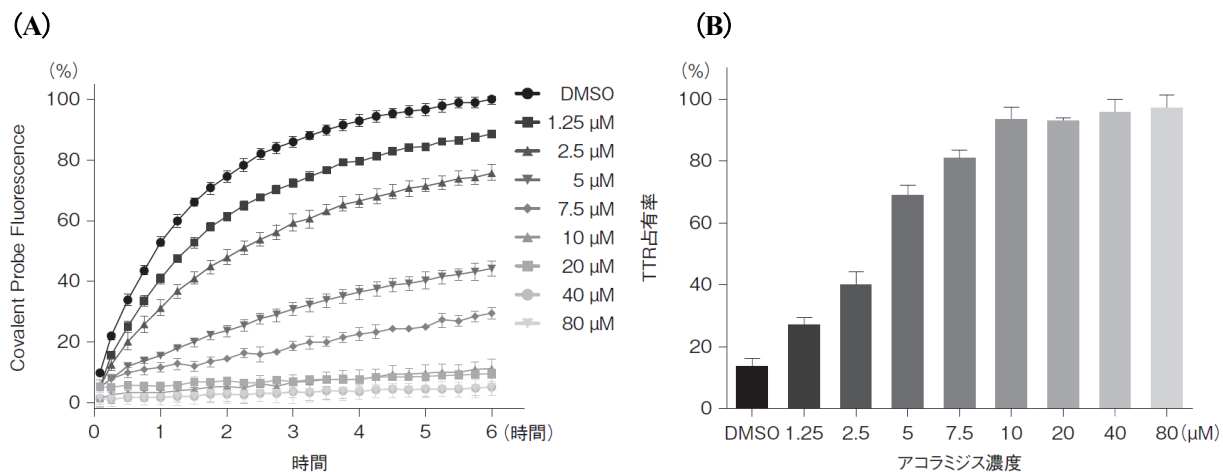
標識 TTR とアコラミジス複合体形成時のマイクロスケール熱泳動

1-2) 血漿又は血清サンプル中 TTR を用いた検討

・ 蛍光プローブ排除アッセイ

TTR に結合しアミノ酸残基 15 番目のリジン(Lys15)を共有結合的に修飾するフルオレセイン化リガンドを用いた蛍光プローブ排除(FPE)アッセイを実施した。アコラミジス存在下での TTR 四量体に結合する共有結合プローブの蛍光強度は、血清中の TTR に対するアコラミジスの結合親和性及び選択性の指標となる(すなわち、プローブの蛍光強度が低いほど、TTR に対する結合力が強い)。アコラミジスの対照にはジメチルスルホキシド(DMSO)を用いた。

その結果、アコラミジスは用量反応的にヒト血清 TTRwt に結合した。

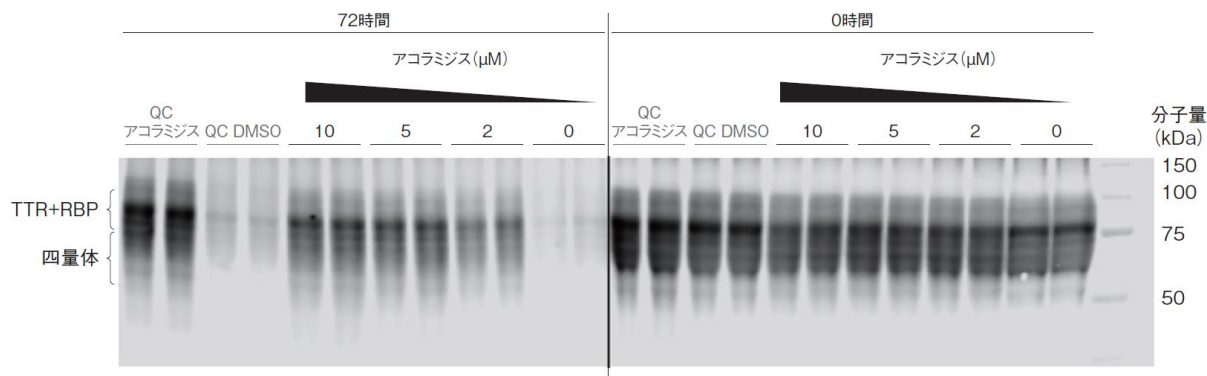


(A) 共有結合プローブの TTR の修飾による蛍光変化を、プローブ単独(対照 DMSO、丸)又はアコラミジス濃度増加(記号・濃淡別)存在下でモニターした。(B) 共有結合プローブ存在下でのアコラミジスの濃度増加によるヒト血清の TTR の占有率を、プローブ単独と比較して 3 時間のインキュベーション後に測定した。各バーは 3 反復の平均(SD)を示す。

蛍光プローブ排除アッセイによるヒト血清 TTR への結合及び安定化作用の用量反応性の評価

・ ウェスタンブロット(WB 法、イムノブロット)

血漿サンプルを用いた WB 法により、TTR 四量体単独及びレチノール結合タンパク(RBP)との複合体の定量を行った。アコラミジスは酸解離された TTRwt を用量依存的に安定化させた。



RBP が結合した TTRwt のアコラミジスによる安定化は、酸を介した変性で t=0 と t=72 時間を比較した。

血漿中の野生型 TTR の酸解離に対するアコラミジスの用量に応じた安定化作用

1-3) 変異型 TTR を用いた *invitro* 安定化試験

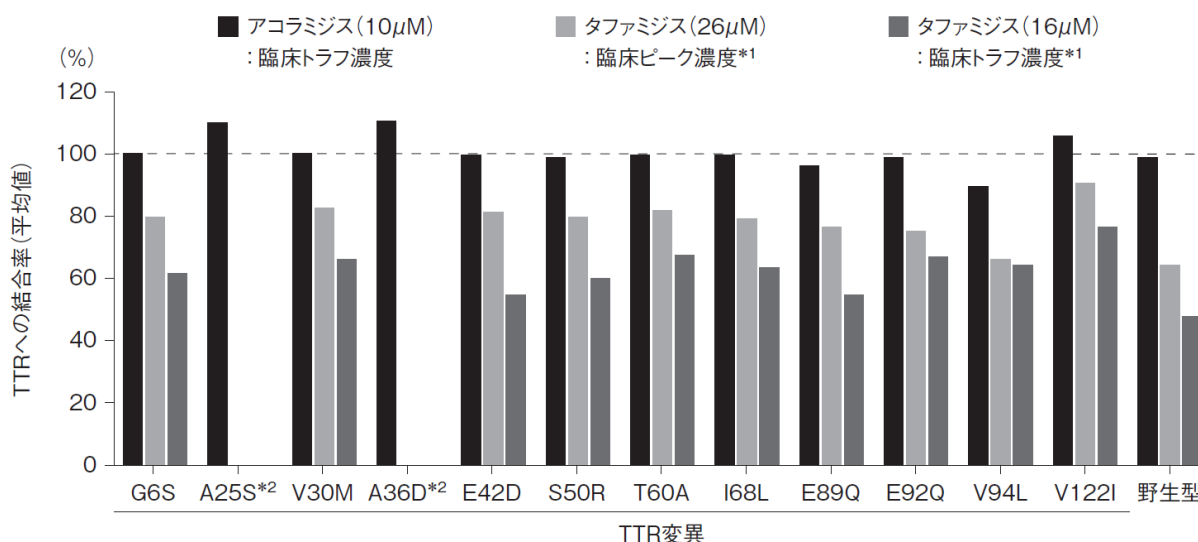
変異型 TTR 被験者由来血清サンプルのサイロキシン結合部位への結合について、アコラミジス(10 μ M) 添加 1 時間後の FPE% で示される標的占有率を指標に検討した。なお、対照薬としてタファミジスを用い、承認された最大用量で報告されている最高血中濃度(26 μ M) 及びトラフ濃度(16 μ M) を使用した。その結果、アコラミジスは効果的に標的に結合し、12 個の固有の TTR 変異を含む 54 個の被験者血清サンプル全体での標的結合率は 103.42 \pm 12.51%(平均値 \pm 標準偏差[SD]) で、26 μ M タファミジス(86.68 \pm 12.83%, n=46) 及び 16 μ M タファミジス(71.26 \pm 13.58%, n=41) (平均 \pm SD) よりも高い標的結合率を示した。

各種 TTR 変異型に対するアコラミジス及びタファミジスの標的結合率(FPE アッセイ 1 時間)

変異型	平均標的結合率(SD, n) ^a		
	アコラミジス 10 μ M	タファミジス 26 μ M	タファミジス 16 μ M
G6S	99.81 (1.55,2)	80.02 (5.99,2)	61.96 (6.12,2)
A25S	109.51	ND	ND
V30M	100.34	83.15	66.32
A36D	110.27	ND	ND
E42D	100.05	80.99	55.28
S50R	99.11	80.27	60.34
T60A	100.12 (1.77,4)	82.32 (6.05,4)	68.10 (8.92,4)
I68L	99.18 (3.16,7)	79.40 (5.28,5)	63.95 (6.73,5)
E89Q	96.44	76.66	55.48
E92Q	98.46	75.41	66.97
V94L	90.13	66.46	64.22
V122I	105.63 (15.31,33)	90.96 (13.97,29)	76.54 (14.83,24)
変異型平均	103.42 (12.51,54)	86.68 (12.83,46)	71.26 (13.58,41)
WT(プール血清) ^b	99.37 (1.77)	64.69 (5.52)	48.61 (6.43)

a 被験者サンプルが 1 つだけの結果については、SD 及び n は示していない。

b すべての WT の結果は、同一ロットのプール血清を用いた各条件 6 回の反復測定から得られたものであり、SD は報告されているが、n は示されていない。



*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 μ M) 及びタファミジス(16 μ M) は該当データなし

血清 TTR に対する結合率

酸解離誘発の TTR 不安定化の検討では、アコラミジスの安定化率(平均値±SD)は、その治療目標トラフ濃度の 10 μ M において、野生型及び 18 種の遺伝子変異型 TTR に対して 94.39±13.87%であった。タフファミジスの安定化率(平均値±SD)は、最高血中濃度(26 μ M)、及びトラフ濃度(16 μ M)それぞれにおいて 49.10±13.89%、36.34±12.88%であった。また、一般的な心筋症の V122I 変異型に対する安定化率は、アコラミジスはタフファミジス(26 μ M)の約 2 倍であった。

変異型 TTR 四量体に対するアコラミジス及びタフファミジスの安定化作用(酸解離誘発不安定化)

変異型	WB 法における平均安定化率(SD,n) ^a			
	DMSO	アコラミジス 10 μ M	タフファミジス 16 μ M	タフファミジス 26 μ M
G6S	28.27(0.13, 2)	95.93(10.67, 2)	39.16(4.59, 2)	49.35(4.37, 2)
A25S	20.88	115.43	46.47	68.06
V30M	26.31(7.98, 2)	103.28(30.47, 2)	37.47	66.51
A36D	50.54	104.20	66.29	79.70
E42D	24.14	109.63	46.08	63.57
S50R	12.37	66.84	21.38	30.51
T60A	22.93(5.46, 4)	106.40(21.25, 4)	33.44(1.60, 3)	49.64(8.33, 3)
I68L	21.38(7.61, 7)	98.53(9.39, 7)	39.34(8.59, 7)	51.60(8.00, 7)
E89Q	26.96	82.23	32.16	45.26
E92Q	25.89	107.21	38.49	62.76
V94L	25.96	92.79	64.19	67.37
V122I	24.86(12.60, 36)	89.91(11.93, 36)	33.93(13.39, 33)	45.73(14.13, 33)
A97S	19.69	95.87	27.05 ^e	48.94 ^d
D38A	11.92	103.03	ND	ND
F64L	6.02	105.76	ND	ND
L58H	10.46	107.54	ND	ND
P24S	11.44	113.17	ND	ND
Y114C	1.95	86.57	ND	ND
WT(プール血清) ^b	21.75(1.93, 7)	108.42(13.98, 7)	38.15(3.88, 7) ^e	74.98(4.38, 7) ^e

aSD と n は 1 サンプルしかない変異体については報告されていない。

bすべての WT の結果は同一ロットのプール血清から得られたもので、各条件につき 7 反復。

c使用したタフファミジスの濃度:10 μ M。

d使用したタフファミジスの濃度:40 μ M。

e使用したタフファミジスの濃度:50 μ M。

1-4) 結晶構造

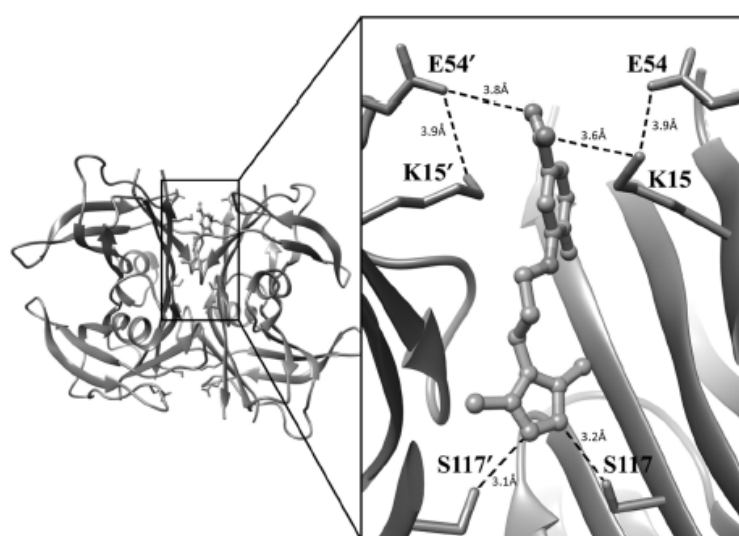
TTR 四量体の安定化を目標とするアコラミジスの構造設計は、疾患抑制性変異タンパク質である T119M TTR に由来する。TTRwt と TTRv T119M の構造を比較した結果、T119M は、Met119 残基と Tyr114、Ser117 と Ser117' 間でそれぞれ新規水素結合を形成する幾何学的構造を有していることが明らかになった。TTRv T119M におけるこれらの新規水素結合は、野生型と比較して四量体の安定化に繋がるとされている。

ヒトアポ TTRwt の 1.60Å 分解能での結晶構造を用いて、ヒト TTRwt とアコラミジスの複合体モデルを作製した。ドッキングのための受容体構造はモデリングにより求めた。モデル化された TTRwt-アコラミジス構造は、TTRv

T119M 結晶構造と比較して、Ser117 側鎖の相互作用ネットワークが類似しており、鎖間 Ser117 酸素距離はそれぞれ 5.0-5.1Å と 4.6-5.0Å であった。

TTRwt とアコラミジスの複合体モデルは、デオキシアコラミジスと複合体化した TTRwt の結晶構造(RCSB PDB:3P3T)¹⁰⁾と一致している。デオキシアコラミジスの化学構造は、ベンジル環にカルボン酸基がない以外はアコラミジスと同一である。ベンジル環はサイロキシン結合ポケットの外側に位置し、Ser117 とは相互作用を示さない。本構造では、鎖間 Ser117 酸素距離は 4.2-4.9Å であり、T119M 構造で観察された距離と一致している。

以上の結果は、TTRv T119M によって引き起こされる構造変化により TTR 四量体の熱力学的及び動力学的安定性が増大することを示しており、V30M/T119M 複合ヘテロ接合体と T119M ヘテロ接合体の罹患リスクの低下を説明できる可能性も考えられる。TTRwt とアコラミジスの複合体モデル及び TTRwt とデオキシアコラミジスの複合体の結晶構造は、アコラミジスの結合によって引き起こされる立体構造変化は TTRwt にも適用可能であることを裏付けている。



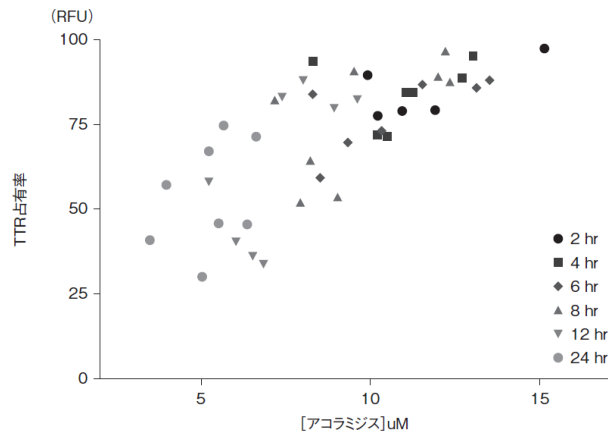
TTRwt に結合したアコラミジスの構造と、2 つある同一のサイロキシン結合部位のうち 1 つをクローズアップした図。TTR 四量体はリボン表現で示した。アコラミジスと相互作用する TTR 側鎖は、酸素原子を赤、窒素原子を青、フッ素原子を緑に着色して棒で示した(出典9を参照)。関連する相互作用は破線で、結合距離はオングストローム(Å)で示す。E54:54 番目のグルタミン酸、K15:15 番目のリジン、S117:117 番目のセリン

アコラミジスの野生型 TTR 結合モデル

2)アコラミジスの薬理試験(*in vivo*)

2-1)イヌを用いたアコラミジスの PK/PD 関連の検討

雌雄ビーグル犬(2~3 歳齢)を用いてアコラミジスの PK/PD 関連について検討した。なお、動物はナイーブでない、試験への使用経験のある個体を用い、雌雄各 2 例で 3 群、計 12 例を使用した。アコラミジスは 5mg/kg 又は 20mg/kg の用量で単回強制経口投与又はカプセル投与した。FPE アッセイにより TTR 占有率を算出した。血漿中アコラミジス濃度と TTR 占有率の関係は下記の通りであった。



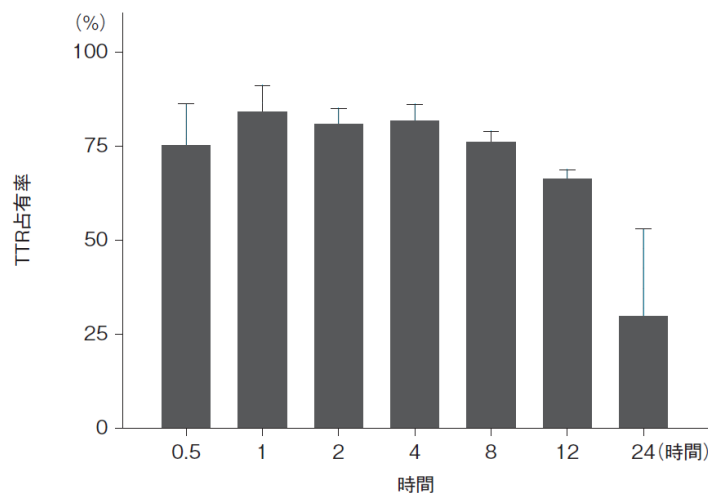
イヌへのアコラミジス投与後の TTR 占有率と血漿中薬物濃度の相関

2-2) イヌの 7 日間反復投与毒性試験サンプルを用いた PK/PD の検討

雌雄ビーグル犬(5~6ヵ月齢)を用いた 7 日間反復経口投与毒性試験のサンプルを用いてアコラミジスの PK/PD について検討した。なお、使用した動物は使用経験のないナイーブな個体である。本試験はアコラミジス 3 用量(50、100、及び 200mg/kg) で実施された。血漿中アコラミジス濃度が定常状態にある Day 7 では、投与前の TTR 占有率は 50 mg/kg/日 で 41%、200 mg/kg/日 で 71%であったが、投与 1 時間後の最高血漿中濃度 (C_{max}) 付近では、全ての投与群で 90%を越える TTR 占有率が得られた。

2-3) サルへの単回静脈内投与又は経口投与による PK/PD の検討

成熟若齢又は成熟カニクイザル(体重:3.6~3.8kg)を用いてアコラミジスの PK/PD 相関について検討した。3 例の雄性カニクイザルにアコラミジス 1mg/kg を静脈内投与又は 5mg/kg を経口投与した。静脈内投与と経口投与の間には 2 週間の休薬期間を設けた。投与前及び投与後約 0.083 (静脈内投与のみ)、0.25、0.5、1、2、4、8、12、24、48、72 及び 96 時間後に採血し、血漿中アコラミジス濃度を測定した。その結果、経口投与したアコラミジスのサル血清 TTR の占有率は下記の通りであった。



アコラミジス 5mg/kg 経口投与後、3 匹の雄性カニクイザルの血清中の 3 時間後の TTR 占有率を示す棒グラフ。データは平均±SD。

カニクイザルへの経口投与後の血清中のアコラミジスによる TTR 占有率

(3) 作用発現時間・持続時間

該当資料なし

VII. 薬物動態に関する項目

1. 血中濃度の推移

(1) 治療上有効な血中濃度

該当資料なし

(2) 臨床試験で確認された血中濃度

「1.治療に関する項目 (2) 臨床薬理試験 3) 薬力学的試験」の項参照

(3) 中毒域

該当資料なし

(4) 食事・併用薬の影響

4-1) 食事の影響¹⁵⁾

健康成人17例に本剤800mgを空腹時又は高脂肪食摂取後に単回経口投与した時、食事によりアコラミジスの C_{max} は約22%低下したが、 AUC_{0-inf} は食事の影響を受けなかった(外国人データ)。

4-2) 併用薬の影響^{13,14)}

・ 本剤が他剤に及ぼす影響

(1) *in vitro*試験

アコラミジスはCYP2C8及びCYP2C9に対する阻害作用を示し、 K_i 値はそれぞれ39 $\mu\text{mol/L}$ 及び210 $\mu\text{mol/L}$ 、 k_{inact} 値はそれぞれ0.033 min^{-1} 及び0.049 min^{-1} であった。アコラミジスはOATP1B1に対する阻害作用を示し、 IC_{50} 値は55.5 $\mu\text{mol/L}$ であった。

(2) アデホビル

健康成人14例に本剤800mgを1日2回8日間反復経口投与し、本剤の投与7日目にアデホビル(OAT1基質)10mgを単回投与したとき、アデホビル単独投与時と比較して、アデホビルの C_{max} は8%減少、 AUC_{0-inf} は19%増加した(外国人データ)。

(3) オセルタミビル

健康成人18例に本剤800mgを1日2回9日間反復経口投与し、本剤の投与7日目にオセルタミビル(OAT3基質)75mgを単回投与したとき、オセルタミビル単独投与時と比較して、オセルタミビルカルボン酸の C_{max} は7%減少、 AUC_{0-inf} は4%増加した(外国人データ)。

・ 本剤が他剤から受ける影響

アコラミジスはCYPでほとんど代謝されず、複数のUGT分子種でグルクロン酸抱合体に代謝されるため、代謝を介した臨床上問題となる薬物相互作用を受ける可能性は低いと考えられる。アコラミジスはOAT1の基質であるが、アコラミジスの尿中排泄率は低く、OAT1を介した臨床上問題となる薬物相互作用を受ける可能性は低いと考えられる。アコラミジスは乳癌耐性蛋白(BCRP)の基質であるが、BCRPに対する親和性は低く、BCRPを介した臨床上問題となる薬物相互作用を受ける可能性は低いと考えられる。

2. 薬物速度論的パラメータ¹⁴⁾

(1) 解析方法

0次吸収及び1次吸収過程を伴う2コンパートメントモデル

(2) 吸収速度定数

母集団 PK 解析により推定された1次吸収速度定数(K_a)は11.2/h(95%CI:8.11,14.03)であった。

(3) 消失速度定数

該当資料なし

(4) クリアランス

母集団 PK 解析により推定された見かけの経口クリアランス(CL/F)は2.60L/h(95%CI:2.53,3.06)であった。

(5) 分布容積

母集団 PK 解析により推定された中央コンパートメントの見かけの分布容積(V_c/F)は5.52L(95%CI:4.79,7.86)であった。

(6) その他

該当資料なし

3. 母集団 (ポピュレーション) 解析¹⁴⁾

(1) 解析方法

「VII 2. (1) 解析方法」の項参照

(2) パラメータ変動要因

健康成人及び症候性ATTR-CM患者350例を対象とした臨床試験9試験に基づいて、0次吸収及び1次吸収過程を伴う2コンパートメントモデルによりアコラミジスのPKを記述した。

- ・ 食事の摂取は、AUCに影響を与えることなく、吸収時間を延長し、吸収速度を低下させた。
- ・ CL/F 及び V_c/F には健康状態(患者又は健康成人)、並びに CL/F にはベースラインのクレアチニンクリアランス及び民族(白人、日本人又はその他)がそれぞれ有意な共変量であった。
- ・ 健康成人の CL/F は、患者と比較して41.41%低かった。健康成人の V_c/F は、患者と比較して145%大きく(2.45倍)、健康成人の C_{max} は低値を示したが、AUCには影響を及ぼさなかった。
- ・ 日本人及びその他の民族(黒人含む)の CL/F は、白人と比較してそれぞれ11.0%及び18.4%低かったもの

の、臨床的に意義のある変動ではないと考えられた。

- ・ 患者の年齢、性別、体重、腎機能及び利尿薬の使用は、定常状態の血漿中アコラミジス濃度に影響を及ぼさなかった。

4. 吸収¹⁴⁾

日本人健康成人9例に本剤800mgを絶食下で単回経口投与したときの本剤は速やかに吸収され、 T_{max} の中央値は1時間であった。

(1) バイオアベイラビリティ

該当資料なし

(2) 溶出性

該当資料なし

5. 分布

(1) 血液—脳関門通過性

該当資料なし

(2) 血液—胎盤関門通過性¹⁶⁾

胎盤・胎児移行性試験は実施していない。ラットを用いた出生前及び出生後の発生並びに母体の機能に関する試験において本剤に関連した変化として胚吸収及び分娩異常が認められている。母動物毒性(体重及び摂餌量の減少)の影響も考えられるが、本剤が胎盤を通過し、胎児に移行している可能性は否定できない。

(3) 乳汁への移行性¹⁶⁾

乳汁排泄試験は実施していない。ラットを用いた出生前及び出生後の発生並びに母体の機能に関する試験において本剤に関連した出生児(F1)の体重低値が認められている。母動物毒性(体重及び摂餌量の減少)の影響も考えられるが、本剤が乳汁中へ移行している可能性は否定できない。

(4) 髄液への移行性

該当資料なし

(5) その他の組織への移行性¹⁶⁾

ヒト血液中におけるアコラミジスの*in vitro*での血液/血漿濃度比(K_{BP})は、0.1~10 μ Mで0.52~0.57であり、アコラミジスは血球にほとんど移行しないことが示唆された。

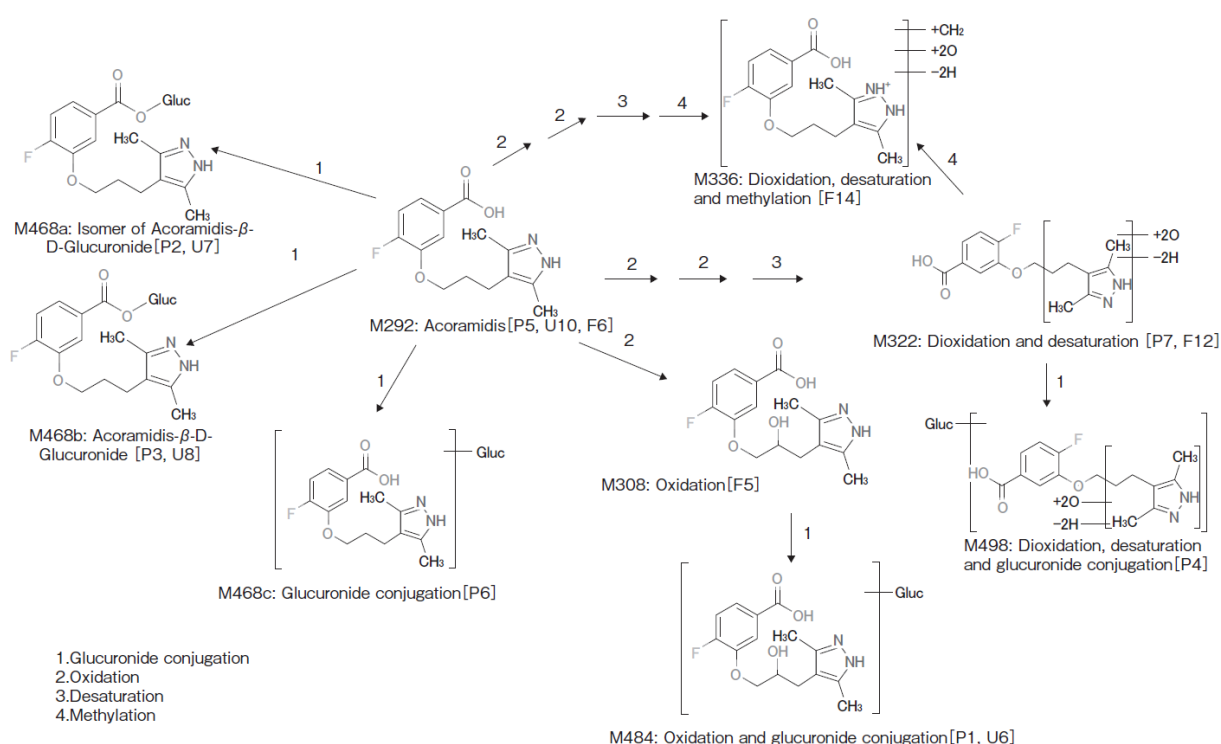
(6) 血漿たんぱく結合率¹⁶⁾

ヒト血漿中におけるアコラミジスの*in vitro*タンパク結合率は、10 μ Mで96.5%、50 μ Mで96.3%であった。

6. 代謝

(1) 代謝部位及び代謝経路¹⁴⁾

アコラミジスは主にグルクロン酸抱合を受け、アコラミジス-AG(アコラミジス- β -D-グルクロニド)が主な代謝物であり、TRA/LC-MS/MSによる分析では、血漿中アコラミジス-AGのAUCは血漿中TRAのAUCの7.6%を占めた。血漿中の他の代謝物は、いずれも血漿中TRAの6%未満であった。アコラミジスのヒトにおける推定代謝経路を下図に示す。



(2) 代謝に関与する酵素 (CYP 等) の分子種、寄与率^{14,16)}

アコラミジスは CYP でほとんど代謝されず、複数の UGT 分子種でグルクロン酸抱合体に代謝された (*in vitro* データ)。

(3) 初回通過効果の有無及びその割合

該当資料なし

(4) 代謝物の活性の有無及び活性比、存在比率¹¹⁾

TTRに対するアコラミジス-AGの結合親和性(K_{app} :1102nM)は、アコラミジス(K_{app} :241nM)より低いことが示され

た。アコラミジス-AGは、プールされたヒト血漿中の野生型TTR安定化作用の比較で、アコラミジスの24%～34%の活性しか示さなかった。以上、アコラミジスの代謝物はアコラミジスよりも薬理活性が弱いと考えられた。

7. 排泄（外国人データ）¹⁷⁾

健康成人6例に本剤の¹⁴C標識体800mgを単回経口投与したとき、投与後216時間までの糞中及び尿中に投与量のそれぞれ約34%及び約68%が排泄された。未変化体の尿中排泄率は投与量の10%以下であった。

8. トランスポーターに関する情報

該当資料なし

9. 透析等による除去率

該当資料なし

10. 特定の背景を有する患者

- ・ 腎機能障害のある患者¹⁴⁾

健康成人及びATTR-CM患者330例(日本人33例を含む)を対象とした母集団薬物動態解析の結果、腎機能(クレアチニンクリアランス:25.9～190mL/min、eGFR:25.4～157mL/min/1.73m²)はアコラミジスの見かけのクリアランスに影響を及ぼさなかった。

- ・ 肝機能障害のある患者

肝機能障害がアコラミジスのPKに及ぼす影響を明らかにするための臨床試験は実施されていない。

- ・ 高齢者¹⁴⁾

健康成人及びATTR-CM患者330例(日本人33例を含む)を対象とした母集団薬物動態解析の結果、年齢(18～89歳)はアコラミジスの見かけのクリアランス及び分布容積に影響を及ぼさなかった。

- ・ 小児

小児を対象にした臨床試験は実施していない。

11. その他

該当資料なし

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

1. 警告内容とその理由

設定されていない

2. 禁忌内容とその理由

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

（解説）

本剤の有効成分及び添加剤に過敏症の既往歴のある患者では過敏症症状が発現する可能性が考えられることから、一般的な注意として設定した。

3. 効能又は効果に関連する注意とその理由

「V.2.効能又は効果に関連する注意」の項参照

4. 用法及び用量に関連する注意とその理由

設定されていない

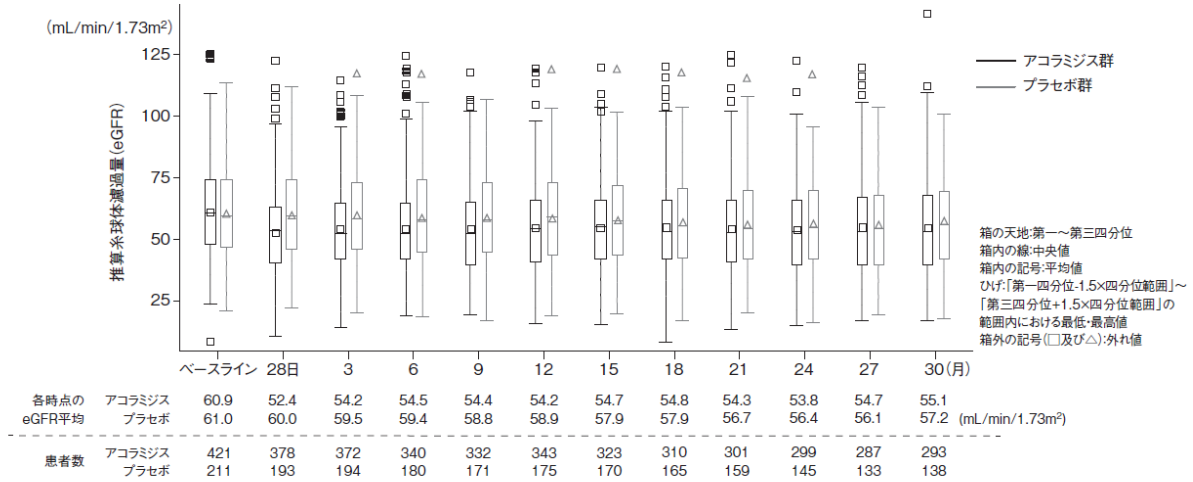
5. 重要な基本的注意とその理由

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]

（解説）

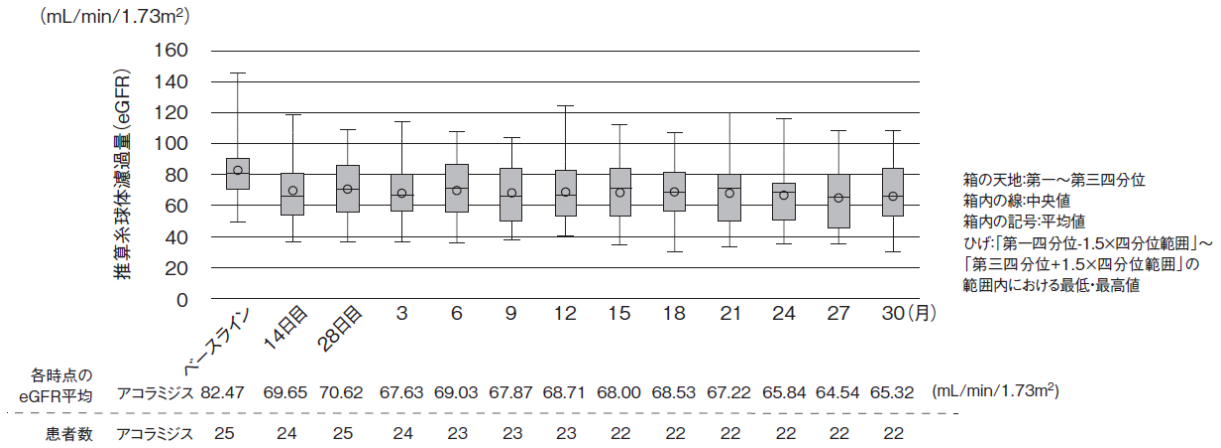
臨床試験において、本剤の投与開始初期に eGFR が低下し、その後低下したレベルを維持する傾向が認められている。海外 301 試験では、プラセボ群では投与 30 ヶ月目にかけて徐々に低下していく傾向が認められた一方で、本剤群では投与 28 日目に低下し、その低下は投与 30 ヶ月目まで維持された。本剤投与後の eGFR の低下傾向は国内 302 試験でも認められた（ベースライン値は $82.47 \pm 23.134 \text{ mL/min/1.73m}^2$ 、投与 14 日目及び投与 30 ヶ月目の eGFR のベースラインからの変化量はそれぞれ $-13.71 \pm 7.283 \text{ mL/min/1.73m}^2$ 及び $-19.61 \pm 12.294 \text{ mL/min/1.73m}^2$)¹²⁾。また、下図に示すとおり、海外 201 試験において、本剤の投与休止により eGFR は投与前のレベルに回復したことが報告されている¹³⁾。承認審査において、本剤投与により eGFR が低下する傾向が示されたものの、臨床試験における腎機能障害関連の有害事象の発現状況、並びに本剤投与後及び投与終了後の eGFR の推移を踏まえると、本剤投与により临床上重要な腎機能障害が生じる可能性は低いが、本剤投与による eGFR 低下の作用機序は不明であり、投与後は腎機能を定期的に検査する必要がある旨を注

意喚起することが適切と判断された。

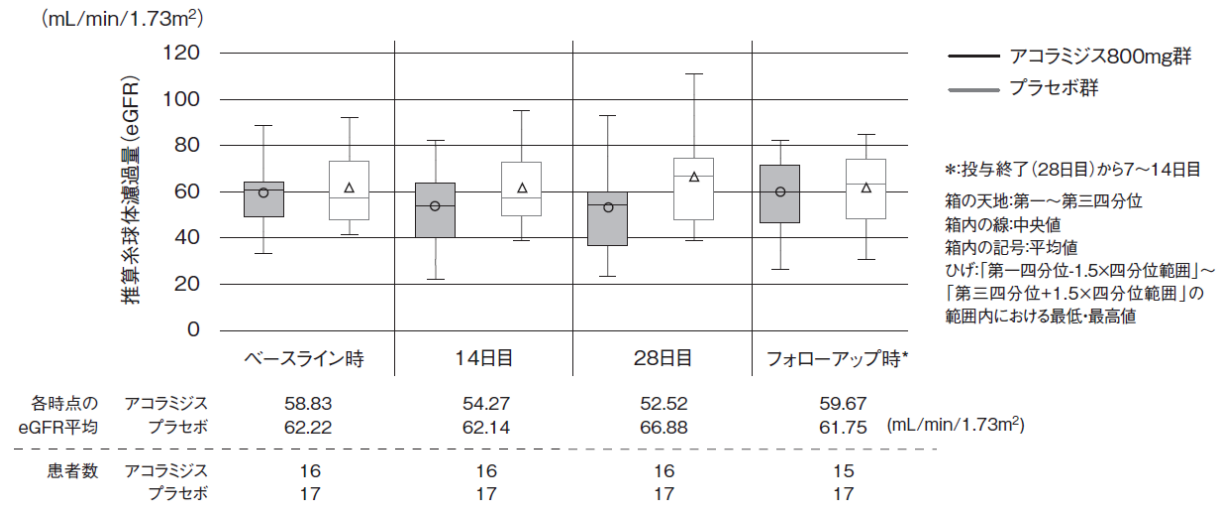


来院日には、解析計画で指定された検体採取日を含む。

海外 301 試験 腎機能(eGFR)の推移



国内 302 試験 腎機能(eGFR)の推移



海外 201 試験 腎機能(eGFR)の推移

6. 特定の背景を有する患者に関する注意

(1) 合併症・既往歴等のある患者

設定されていない

(2) 腎機能障害患者

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]

(解説)

臨床試験において認められた eGFR の推移や、臨床試験では末期腎不全患者(eGFR が 15mL/min/1.73m² 未満の患者)の除外基準を設けていたことを考慮し設定した。

(3) 肝機能障害患者

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。

(解説)

本剤は主に胆汁中に排泄されること、臨床試験では肝機能検査値に関する除外基準を設けていたことを考慮し設定した。

(4) 生殖能を有する者

設定されていない

(5) 妊婦

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]

(解説)

ラットを用いた胚・胎児発生試験並びに出生前及び出生後の発生に関する試験の結果から、本剤が胎盤を通過し胎児に移行する可能性を否定できないことを考慮し設定した。

(6) 授乳婦

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]

(解説)

本剤のヒトの乳汁中への移行に関するデータはないが、ラットを用いた出生前及び出生後の発生に関する試

験の結果から、本剤が乳汁中へ移行する可能性を否定できないことを考慮し設定した。

(7) 小児等

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。

(解説)

小児等に対する有効性及び安全性は確立していないことから設定した。

(8) 高齢者

設定されていない

7. 相互作用

設定されていない

8. 副作用

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

(解説)

海外 301 試験において、治験責任医師又は治験分担医師により因果関係が否定されなかった事象の発現状況に基づき設定した。発現頻度は海外 301 試験及び国内 302 試験の併合解析から算出した。

9. 臨床検査結果に及ぼす影響

設定されていない

10. 過量投与

設定されていない

11. 適用上の注意

14. 適用上の注意

14.1 薬剤交付時の注意

14.1.1 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。

(解説)

本剤は PTP シートに包装することから設定した。

12. その他の注意

設定されていない

IX. 非臨床試験に関する項目

1. 薬理試験

(1) 薬効薬理試験

「VI. 薬効薬理に関する項目」の項参照

(2) 安全性薬理試験¹⁸⁾

アコラミジスは、雄性ラットに 1,000mg/kg まで投与しても、中枢神経系及び呼吸器系に影響を及ぼさなかった。イヌにアコラミジス 600mg/kg を投与すると、投与後 3 時間以内に血圧が最大 34%低下した。それに伴って心拍数は最大 67%増加し、その結果、PR 及び QT 間隔は、各々、15%及び 18%短縮した。*in vitro* 試験において、アコラミジスが hERG カリウム電流に影響を及ぼす可能性は低いことが示された。これらの成績は、健康成人に治療用量を超えるアコラミジス(1,780mg)を単回経口投与した際の心電図測定結果によっても裏付けられた。したがって、臨床においてアコラミジスは中枢神経系、呼吸器系及び心血管系に影響を及ぼす可能性は低いことが示唆された。

表 安全性薬理試験の概要

	動物種/系統	性別 匹数/群	投与期間/ 投与経路	投与量*	試験結果
中枢神経系	CrI:CD (Sprague Dawley)ラット (7~8 週齢)	雄 各 8 群	単回/ 経口投与	0(溶媒)、100、 300、1,000mg/kg	変化なし 無影響量(NOEL): 1,000mg/kg
呼吸器系	CrI:CD (Sprague Dawley)ラット (約 11 週齢)	雄 各 8 群	単回/ 経口投与	0(溶媒)、100、 300、1,000mg/kg	変化なし NOEL:1,000mg/kg
心血管系	ビーグル犬 (13~32 ヶ月 齢)	雄 各 4 群	単回/ 経口投与	0(溶媒)、50、 200、600mg/kg	600mg/kg で投与後 に脈圧が最大 34% 低下、心拍数の最 大 67%増加、 それらに伴った PR 及び QT 間隔の 15%及び 18%短縮 NOEL:200mg/kg
	hERG 発現 HEK-293 細胞	-	<i>in vitro</i>	3~100µM	100µM で 12.9%阻 害
	hERG 発現 HEK-293 細胞	-	<i>in vitro</i>	10、50µM	hERG 電流阻害率 (平均値±標準誤 差) 10µM:3.2±2.8% (n=4) 50µM:2.1±2.9% (n=3)

(3) その他の薬理試験

該当資料なし

2. 毒性試験¹⁹⁾

(1) 単回投与毒性試験

単回投与毒性試験は実施しなかった。GLP 適用の反復投与毒性試験及び *in vivo* 遺伝毒性試験における最高用量の初回投与時の一般状態では、ラット(1,000mg/kg/日、1日1回投与、2,000mg/kg/日、1日1回投与)ではアコラミジスに関連する変化はみられなかった。イヌ(最高用量 600mg/kg/日、1日1回投与)では一過性の嘔吐がみられたが忍容性は良好であった。ラット及びイヌにおける概略の致死量は、それぞれ 2,000mg/kg 及び 600mg/kg を上回る量と考えられた。

(2) 反復投与毒性試験

動物種/系統	性別 匹数/群	投与期間/ 投与経路	投与量	無毒性量 (無影響量)	試験結果
Sprague Dawley ラット	雌雄 反復投与試験:各 5/5 群 TK 試験:0(媒体) mg/kg 3/群 100/400/600/1,000m g/kg 各 9/群	7 日間/ 経口投与	0(媒体)/100/400/ 600/1,000mg/kg/ 日	1,000mg/kg/ 日	死亡例なし、変 化なし
Sprague Dawley ラット	雌雄 反復投与試験:0(媒 体)/1,000mg/kg 各 15/群、 50/200/600mg/kg 各 10/群、 TK 試験:0(媒体) mg/kg 3/群、 50/200/600mg/kg 各 6/群	4 週間/ 経口投与	0(媒体)/50/200/ 600/1,000mg/kg/ 日	1,000mg/kg/ 日	死亡例なし、変 化なし
Sprague Dawley ラット	雌雄 反復投与試験:0(媒 体)/1,000mg/kg 各 15/群、50/350mg/kg 各 10/群、 TK 試験:0(媒体) mg/kg 3/群、 50/350/1,000mg/kg 各 6/群	13 週間 経口投与	0(媒体)/50/350/ 1,000mg/kg/日	350mg/kg	1,000mg/kg/日 群雄 1 例、雌 2 例、TK 試験群 雄 1 例で死亡 一般状態変化: 350mg/kg/日以 上の群で口内 透明分泌物、 1,000mg/kg/日 群の雌で Day1、Day8 に 呼吸音
Sprague Dawley	雌雄 反復投与試験:0(媒	26 週間 経口投与	0(媒体)/50/300/ 600mg/kg/日	600mg/kg/日	死亡例なし、変 化なし

ラット	体)/600mg/kg各20/群、50/300mg/kg各15/群、TK試験:0(媒体)mg/kg3/群、50/300/600mg/kg各6/群				
ビーグル犬	雌雄 反復投与試験、TK 試験:0(媒体) /200mg/kg各6/群、 50/100mg/kg各2/群	7日間 経口投与	0(媒体)/50/100/ 200mg/kg/日	200mg/kg/日	死亡例なし、 100mg/kg/日群 の雄、200mg/kg/ 日群の雌雄で 無形便又は水 様便
ビーグル犬	雌雄 反復投与試験、TK 試験:0(媒体) /50/200/600/1,000mg /kg各2/群	7日間 経口投与	0(媒体)/50/200/ 600/1,000mg/kg/ 日	最大耐用量 600mg/kg/日	1,000mg/kg/日 群の雄2例で 瀕死、 一般状態変化: 1,000mg/kg/群 の雄2例で削 瘦、活動低下、 脱水、雄1例で 空腸の腸重積
ビーグル犬	雌雄 反復投与試験、TK 試験:0(媒体) /600mg/kg各5/群、 50/200/400mg/kg各 3/群	4週間 経口投与	0(媒体)/50/200/ 400/600mg/kg/日	200mg/kg/日	一般状態変化: 50mg/kg/日以上 の群で、投与中 の身悶え、異常 発声、 600mg/kg/日群 で削瘦、活動性 低下、脱水、体 温上昇
ビーグル犬	雌雄 0(媒体)/300mg/kg 各6/群、 50/125mg/kg各4/群	13週間 経口投与	0(媒体)/50/125/ 300mg/kg/日	300mg/kg/日	125mg/kg/日群 の雄1例、 300mg/kg/日群 の雄1例、 50mg/kg/日の雌 1例で瀕死 一般状態変化: 300mg/kg/日群 で嘔吐/吐物、 投与中の身悶 え、流涎過多、 無形便又は水 様便、 125mg/kg/日群 で投与中の身 悶え及び流涎 過多、50mg/kg/ 日以上の群の 雄及び 125mg/kg/日以

					上の群の雌で、 体重増加量の 低値
ビーグル犬	雌雄 反復投与試験:各/4 群 回復性試験:0(媒 体)/250mg/kg:各 2/ 群	39週間 経口投与	0(媒体)/50/112/ 250mg/kg/日	250mg/kg/日	死亡例なし 一般状態変化: 250mg/kg/日で 流涎、吐物、異 常物質、異常便

(3) 遺伝毒性試験

試験	動物種/系 統	性別 匹数/群	投与期間/ 投与経路	投与量	試験結果
<i>in vitro</i> 復帰突然変異 試験	ヒスチジン 要求性ネズ ミチフス菌 (TA98、 TA100、 TA1535、 TA1537、及 び TA102)	-	-	5、16、50、 160、500、 1,600、及び 5,000µg/plate	陰性
<i>in vivo</i> 小核試験及び アルカリコメット アッセイ	ラット	雄	経口投与	600、1000、 及び 2,000mg/kg/ 日	陰性

(4) がん原性試験

動物種/系統	性別 匹数/群	投与期間/ 投与経路	投与量	試験結果
rasH2 野生型マウ ス	雌雄 反復投与試験:0(媒 体) /500/1,000/1,500mg/kg 各 10/群、 TK 試験:0(媒体) 3/ 群、 500/1,000/1,500mg/kg 各 18/群	4週間 経口投与	0(媒体)/500/1,000/ 1,500mg/kg/日	MTD 500mg/kg/日
001178-T rasH2 マウス (CByB6F1-Tg (HRAS)2Jic)	雌雄 0(媒体) /30/100/300mg/kg:各 25/群	26週間 経口投与	0(媒体) /30/100/300mg/kg/日 (陽性対照群として 1日目にMNUを1 回腹腔内投与した 75mg/kg/日を10/群 組み入れられた)	がん原性を示さなかつ た
Sprague Dawley ラ ット	雌雄 がん原性試験:各 60/4群、TK 試験:0	104週間 経口投与	雄:0(媒体) /5/15/50mg/kg/日 雌:0(媒体)	NOAEL: 雄 50mg/kg/日、 雌 350mg/kg/日

	(媒体)3群、 Low/Mid/High 各 6/3 群		/40/120/350mg/kg/日	
--	------------------------------------	--	--------------------	--

(5) 生殖発生毒性試験

試験項目	動物種/系統	性別 匹数/群	投与期間/ 投与経路	投与量	無毒性量/ 無影響量	試験結果
受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験	Sprague Dawley (CrI:CD)ラット	雌雄 各 22/4 群	雄: 交配前 28 日間、交配中及び剖検前日まで 1 日 1 回、合計 49-52 回 雌: 交配前 15 日間、交配中及び妊娠 7 日まで 1 日 1 回、合計 23-34 回 /経口投与	0(対照)、50、350/1,000 mg/kg/日	親動物 雄:50mg/kg/日、 雌:350mg/kg/日、 生殖能 1,000mg/kg/日	死亡: 1,000mg/kg/日群の雄 3 例、一般状態変化:350/1,000mg/kg/日群でラ音、1,000mg/kg/日で軽度の脱水、流涎過多、粗毛、顔面変色 雌雄の交配及び受胎能、初期胚発生に対する被験物質に関連した影響は認められなかった。
胚・胎児発生に関する用量設定試験	Sprague Dawley 妊娠ラット	雌 各 6/4 群	器官形成期(妊娠 6-17 日) /経口投与	0(対照)、50、350/1,000 mg/kg/日	-	死亡例なし、生殖能力、一般状態、剖検、胎児検査で異常は認められなかった。
胚・胎児発生に関する試験	Sprague Dawley 妊娠ラット	雌 各 22/4 群	器官形成期(妊娠 6-17 日) /経口投与	0(対照)、50、350/1,000 mg/kg/日	母動物の一般毒性及び生殖発生並びに胚・胎児発生に対する NOAEL 1,000mg/kg/日	死亡例なし、生殖能力、一般状態、剖検、胎児検査における異常は認められなかった。
胚・胎児発生に関する用量設定試験	ニュージーランド ホワイト (NZW) 妊娠ウサギ	雌 各 6/4 群	器官形成期(妊娠 7-19 日) /経口投与	0(対照)、50、350/1,000 mg/kg/日	-	1,000mg/kg/日群 4 例で死亡 一般状態の変化:350mg/kg/日で少量糞、呼吸不整又は呼吸音、散瞳、活動性低下、刺激に対

						する反応低下、側臥位、蒼白、冷触感等
胚・胎児発生に関する試験	NZW 妊娠ウサギ	雌 各 22/4 群	器官形成期(妊娠 7-19 日) /経口投与	0(対照)、25、75/200mg/kg/日	母動物の一般毒性及び生殖発生並びに胚・胎児発生に対する NOAEL 200mg/kg/日	死亡例なし、生殖及び子宮内パラメータ、胚・胎児生存率、胎児の形態形成に影響はなし
出生前及び出生後の発生並びに母体の機能に関する試験	Sprague Dawley 妊娠ラット	雌 各 22/4 群	妊娠 6 日から授乳 20 日/経口投与	0(対照)、50、350/1,000 mg/kg/日	F0 母動物の一般毒性及び生殖発生並びに F1 動物に対する NOAEL 350mg/kg/日	母動物: 1000mg/kg/日の 2 例死亡、摂餌量・体重低値、全胚吸収、F1 動物: 1000mg/kg/日、体重低値(出生時～離乳後)、近接刺激及び空間認識に対する学習障害

(6) 局所刺激性試験

本剤の臨床投与経路は経口であることから局所刺激性試験は実施しなかった。

(7) その他の特殊毒性

- 光毒性試験 (*in vitro* 試験)

アコラミジスの光毒性について、アコラミジス処理 BALB/c3T3 マウス線維芽細胞の UV 非照射下における生存率を、アコラミジス処理細胞の UV 照射下の生存率の相対的低下により、アコラミジスの光毒性を評価した。本試験条件下において、アコラミジスの光毒性を示唆する反応は認められなかった。

- 不純物の評価 (*in silico* 試験)

不純物 A は、ICH Q3A (R2) に規定された安全性確認の必要な閾値である 1 日 1.0mg を超える唯一の不純物である。相補的な 2 つの (Q) SAR 解析法を使用した結果、不純物 A の変異原性は示唆されなかった。ラットを用いた 26 週間反復投与毒性試験、イヌを用いた 39 週間反復投与毒性試験、rasH2 マウスを用いた 26 週間がん原性試験及びラットを用いた 104 週間がん原性試験の NOAEL における不純物 A の量は、患者平均体重 60kg のヒトにおけるアコラミジスの最大 1 日用量 1,600mg を投与する場合、適切な

体表面積補正係数(マウスは 12.3、ラットは 6.2、イヌは 1.8)に基づいて計算すると、提案する不純物 A の
限度値を 2.4~12 倍上回る安全域を示している。

X. 管理的事項に関する項目

1. 規制区分

製剤:ピヨントラ錠 400mg

処方箋医薬品^{注)}

注)注意一医師等の処方箋により使用すること

2. 有効期間

36 箇月

3. 包装状態での貯法

室温保存

4. 取扱い上の注意

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。

5. 患者向け資材

患者向け医薬品ガイド:無

その他の患者向け資材:あり

6. 同一成分・同効薬

同一成分:なし

同効薬:タファミジスメグルミン、タファミジス

7. 国際誕生年月日

2024年11月22日(米国)

8. 製造販売承認年月日及び承認番号、薬価基準収載年月日、販売開始年月日

製造販売承認年月日:2025年3月27日

承認番号:30700AMX00074000

薬価基準収載年月日:2025年5月21日

販売開始年月日:2025年5月21日

9. 効能又は効果追加、用法及び用量変更追加等の年月日及びその内容

10. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容

11. 再審査期間

8年: 2025年3月27日～2033年3月26日

12. 投薬期間制限に関する情報

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。

13. 各種コード

	厚生労働省薬価基準収載医薬品コード	個別医薬品コード(YJコード)	HOT(9桁)番号	レセプト電算処理システム用コード
ピヨントラ錠 400mg	2190048F1029	2190048F1029	129673001	622967301

14. 保険給付上の注意

<薬価基準の一部改正に伴う留意事項について>

- ① 本製剤の効能又は効果に関連する注意において、「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。」とされているので、日本循環器学会の最新のガイドライン等に従い、トランスサイレチンアミロイドーシスの診断及び治療に精通した医師のもとで、本製剤の投与が適切と判断される症例に使用すること。本製剤の投与開始に当たっては、次の要件にすべて該当する旨及び TTR 遺伝子検査で病的変異の有無を診療報酬明細書の摘要欄に記載すること。

ア 心不全による入院歴又は利尿薬の投与を含む治療を必要とする心不全症状を有すること

イ 心エコーによる拡張末期の心室中隔厚が 12mm を超えること

ウ 病理検査所見又はシンチグラフィに関する日本循環器学会の最新のガイドライン等の要件を満たすこと

- ② 本製剤の効能又は効果に関連する注意において、「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ので、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。」及び「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。」とされているので、使用に当たっては十分留意し、本製剤の初回投与に当たっては、NYHA 心機能分類Ⅰ～Ⅲ度の患者を対象とすること。

X I . 文献

1. 引用文献

- 1) Castaño A, Maurer MS. Heart Failure, 4th ed. ELSEVIER, 2020.
- 2) Ruberg FL, et al. J Am Coll Cardiol. 2019; 73(22): 2872-2891.
- 3) Gertz MA, et al. J Am Coll Cardiol. 2015; 66(21): 2451-2466.
- 4) Grogan M, et al. J Am Coll Cardiol. 2016; 68(10): 1014-1020.
- 5) Gillmore JD, et al. Eur Heart J. 2018; 39(30): 2799-2806.
- 6) Cheng RK, et al. JACC Cardio Oncol. 2020; 2(3): 414-424.
- 7) Miller M, et al. J Med Chem. 2018; 61(17): 7862-7876.
- 8) Hammarström P, et al. Proc Natl Acad Sci USA. 2002; 99(Suppl 4): 16427-16432.
- 9) 社内資料: 効力を裏付ける試験(承認時評価資料)
- 10) Penchala SC, et al. Proc Natl Acad Sci USA. 2013; 110(24): 9992-9997.
- 11) 社内資料: 臨床的有効性の概要(承認時評価資料)
- 12) 社内資料: 臨床的安全性の概要(承認時評価資料)
- 13) 社内資料: アコラミジスの薬物動態に関する資料(承認時評価資料)
- 14) 社内資料: 臨床薬理の概要(承認時評価資料)
- 15) 社内資料: 生物薬剤学試験及び関連する分析法の概要(承認時評価資料)
- 16) 社内資料: 薬物動態試験の概要文(承認時評価資料)
- 17) 社内資料: 健康成人男性を対象に[¹⁴C]-アコラミジスを経口投与したときの吸収、代謝、排泄及びマスバランスを評価する海外第 I 相試験 (AG10-007 試験) (承認時評価資料)
- 18) 社内資料: 安全性薬理試験(承認時評価資料)
- 19) 社内資料: 毒性試験(承認時評価資料)

2. その他の参考文献

XII. 参考資料

1. 主な外国での発売状況

アコラミジス(ALXN2060、AG10)は、Eidos社が創製した、ATTR-CMを対象とする新規のTTR安定化薬である。2025年3月末現在、米国及び欧州で製造販売承認を申請し、米国では2024年11月22日に、欧州では2025年2月11日に承認を得た。

米国の添付文書

販売名	ATTRUBY
DESCRIPTION	ATTRUBY contains 356 mg acoramidis equivalent to 400 mg acoramidis HCl.
INDICATIONS AND USAGE	ATTRUBY is indicated for the treatment of the cardiomyopathy of wild-type or variant transthyretin-mediated amyloidosis (ATTR-CM) in adults to reduce cardiovascular death and cardiovascular-related hospitalization
Recommended Dosage	The recommended dosage of ATTRUBY is 712 mg orally twice daily (with or without food). Swallow tablets whole; do not cut, crush, or chew.

欧州の添付文書

販売名	BEYONTTRA 356 mg film-coated tablets
QUALITATIVE AND QUANTITATIVE COMPOSITION	Each film-coated tablet contains acoramidis hydrochloride equivalent to 356 mg acoramidis.
Therapeutic indications	BEYONTTRA is indicated for the treatment of wild-type or variant transthyretin amyloidosis in adult patients with cardiomyopathy (ATTR-CM).
Posology	The recommended dose of acoramidis is 712 mg (two tablets, 356 mg) orally, twice daily, corresponding to a total daily dose of 1 424 mg. There are no efficacy data in patients with New York Heart Association (NYHA) Class IV.

2. 海外における臨床支援情報

(1) 腎機能障害患者に関する情報

本邦における特定の背景を有する患者に関する注意の項の記載は、下記の通りである。

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 15 mL/min/1.73 m ² 未満の患者は、臨床試験では除外されている。[8.1 参照]
--

米国添付文書の記載内容

出典	記載内容
米国の添付文書	Laboratory Tests Increase in Serum Creatinine and Decrease in eGFR Initiation of ATTRUBY causes an increase in serum creatinine and decrease in eGFR which generally occurs within 4 weeks of starting therapy and stabilizes. In a trial of adults with

	ATTR-CM, a mean increase in serum creatinine of 0.2 and 0.0 mg/dL and a mean decrease in eGFR of 8.2 and 0.7 mL/min/1.73 m ² was observed in the ATTRUBY and placebo groups, respectively, at Day 28. The changes in serum creatinine and eGFR were reversible after treatment discontinuation.
--	--

欧州添付文書の記載内容

出典	記載内容
欧州の添付文書	4.4 Special warnings and precautions for use Renal impairment
	Data in patients with severe renal impairment (creatinine clearance < 30 mL/min) are limited and there are no data for patients on dialysis. Hence acoramidis should be used with caution in this population.
	4.4 Special warnings and precautions for use Renal haemodynamic parameters
	Patients treated with acoramidis experienced an initial decrease in estimated glomerular filtration rate (eGFR) in the first month of treatment and a corresponding increase in measured serum creatinine. This change in eGFR and serum creatinine was non-progressive, reversible in those patients whose treatment was interrupted, and not associated with kidney injury, consistent with a renal haemodynamic effect.

(2) 妊婦への投与に関する情報

本邦における特定の背景を有する患者に関する注意の項の記載は、下記の通りである。

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]

米国添付文書の記載内容

出典	記載内容
米国の添付文書	8.1 Pregnancy
	Risk Summary Available data with acoramidis use in pregnant women are insufficient to establish a drug associated risk of major birth defects, miscarriage or other adverse maternal or fetal outcomes. In animal reproductive studies in rats and rabbits, no embryofetal abnormalities were observed at exposures up to 34 times and 13 times the clinical exposure at the maximum recommended human dose, respectively. The background risk of major birth defects and miscarriage for the indicated population is unknown. All pregnancies have a background risk of birth defects, loss, or other adverse outcomes. In the U.S. general population, the estimated background risk of major birth defects and miscarriage in clinically recognized pregnancies is 2% to 4% and 15% to 20%, respectively.

欧州添付文書の記載内容

出典	記載内容
欧州の添付文書	4.6 Fertility, pregnancy, and lactation Pregnancy
	Studies in animals have shown developmental toxicity at a dose which also caused maternal toxicity. Acoramidis is not recommended during pregnancy and in women of childbearing

	potential not using contraception.
--	------------------------------------

(3) 授乳婦への投与に関する情報

本邦における特定の背景を有する患者に関する注意の項の記載は、下記の通りである。

<p>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]</p>

米国添付文書の記載内容

出典	記載内容
米国の添付文書	<p>8.2 Location Risk Summary There are no available data on the presence of acoramidis in either human or animal milk or the effects of the drug on the breastfed infant or maternal milk production. The developmental and health benefits of breastfeeding should be considered along with the mother's clinical need for ATTRUBY and any potential adverse effects on the breastfed child from ATTRUBY or from the underlying maternal condition.</p>

欧州添付文書の記載内容

出典	記載内容
欧州の添付文書	<p>4.6 Fertility, pregnancy, and lactation Breast-feeding It is unknown whether acoramidis or its metabolites are excreted in human milk. A risk to the newborns/infants cannot be excluded. Acoramidis should not be used during breast feeding.</p>

XIII. 備考

1. 調剤・服薬支援に際して臨床判断を行うにあたっての参考情報

(1) 粉碎

該当資料なし

(2) 崩壊・懸濁性及び経管投与チューブの通過性

該当資料なし

2. その他の関連資料

医師向け製品サイト: <https://beyontra-alexion.jp>

患者向け製品サイト: <https://beyontra-alexion.jp/patients>

製品情報概要、ICBOOK、安全性マネジメントポケットガイド

