

acoramidis hydrochloride (JAN)

アコラミジス塩酸塩

トランスサイレチン型心アミロイドーシス治療薬

219

【基本電子添文】 ビヨントラ錠2025年3月作成

【製品】 規制等：[処方] 《ビヨントラ錠400mg 2025.03.27承認》

ビヨントラ *Beyontra* 錠400mg（アレクシオン）

【組成】 〔錠剤〕：1錠中400mg

【効能・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）

効能関連注意 ①本剤の適用にあたっては、最新のガイドラインを参照し、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 ②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。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（臨床成績①②参照）

③NYHA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、投与の可否を判断する（臨床成績①参照） ④NYHA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

【用法・用量】 アコラミジス塩酸塩として1回800mgを1日2回経口投与

【禁忌】 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

【重要な基本的注意】 本剤の投与開始初期に、eGFRが低下することがあることから、腎機能を定期的に検査する。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（特定背景関連注意①参照）

【特定背景関連注意】 ①腎機能障害患者 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。本剤により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（重要な基本的注意参照） ②肝機能障害患者 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 ③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。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）（特定背景関連注意④参照） ④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。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（特定背景関連注意③参照） ⑤小児等：小児等を対象とした臨床試験は実施していない

【副作用】 次の副作用が現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中止するなど適切な処置を行う

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

【保存等】 室温保存。有効期間：36ヵ月 【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

【薬物動態】 ①血中濃度 ②単回投与：日本人健康成人9例に400mg[※]及び800mgを絶食下で単回経口投与時のアコラミジスの血漿中濃度推移は電子添文参照、薬物動態パラメータは次表のとおり。[※]：承認用法及び用量は、1回800mgを1日2回経口投与

投与量 (mg)	C _{max} (ng/mL)	T _{max} [#] (h)	AUC _{0-∞} (ng・h/mL)	T _{1/2} (h)
400	6,621 (2,342.7)	1.0 [0.5, 1.0]	106,992 (33,400.1)	34 (12.5)
800	11,699 (5,766.9)	1.0 [0.5, 2.0]	177,305 (83,313.2)	44 (27.8)

算術平均値（標準偏差）。[#]：中央値〔範囲〕

⑥反復投与：健康成人6例に800mgを絶食下で1日2回12日間経口投与時のアコラミジスの血漿中濃度は、投与10日目までに定常状態に達し、C_{max}に基づく累積係数は1.3～1.6（外国人データ）。日本人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患者に800mgを1日2回経口投与時の定常状態における薬物動態パラメータの母集団薬物動態解析に基づく推定値〔24例の算術平均値（標準偏差）〕は、C_{max, SS}：15,768（1,650）ng/mL、C_{trough, SS}：2,638（1,429）ng/mL、AUC_{0-12h, SS}：55,486（18,761）ng・h/mL ②吸収 食事の影響：健康成人17例に800mgを空腹時又は高脂肪食摂取後に単回経口投与時、食事によりアコラミジスのC_{max}は約22%低下したが、AUC_{0-∞}は食事の影響を受けなかった（外国人データ） ③分布：アコラミジスのヒト血漿蛋白結合率は96.3%～96.5%（*in vitro*データ） ④代謝：アコラミジスはUGT1A1、UGT1A4、UGT1A9及びUGT2B7でグルクロン酸抱合体に代謝された（*in vitro*データ）。健康成人6例に¹⁴C-標識体800mgを単回経口投与時、アコラミジスは主にグルクロン酸抱合による代謝で消失。ヒト血漿中総放射能の約63.1%が未変化体、約7.6%がグルクロン酸抱合体（外国人データ） ⑤排泄：健康成人6例に¹⁴C-標識体800mgを単回経口投与時、投与後216時間までの糞中及び尿中にそれぞれ約34%及び約68%が排泄。未変化体の尿中排泄率は10%以下（外国人データ） ⑥特定の背景を有する患者 ①腎機能障害：健康成人及びATTR-CM患者330例（日本人33例）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 ⑥高齢者：健康成人及びATTR-CM患者330例(日本人33例)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 ⑦薬物相互作用 ⑧*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、K₁値はそれぞれ39μmol/L及び210μmol/L、k_{inact}値はそれぞれ0.033min⁻¹及び0.049min⁻¹。アコラミジスはOATP1B1に対する阻害作用を示し、IC₅₀値は55.5μmol/L ⑨その他の薬剤(外国人データ) ⑩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を単回投与時、アデホビル単回投与時と比較して、アデホビルのC_{max}は8%減少、AUC_{0-inf}は19%増加 ⑪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を単回投与時、オセルタミビル単回投与時と比較して、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 【臨床成績】有効性及び安全性に関する試験★：主な選択基準は次のとおり (1)次のいずれかの検査及び遺伝子検査により、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と確定診断された患者：(a)心内膜心筋生検で、アミロイドタイピング(免疫組織染色法、質量分析法又は免疫電子顕微鏡法)によりTTRアミロイド沈着が確認されている (b)^{99m}Tc-ピロリン酸又は^{99m}Tc-ビスホスホネートシンチグラフィ(DPD又はHMDP)により陽性像が確認され、かつ血清及び尿免疫固定法、並びに血清免疫グロブリン遊離軽鎖測定に基づきALアミロイドーシスが除外されている[ALXN2060-TAC-302試験のみ、心臓以外の生検(腹壁脂肪等)によるTTRアミロイド沈着の確認も必要] (2)NYHA心機能分類Ⅰ～Ⅲ度で、次のいずれかの心不全の病歴を有する患者：(a)心不全による入院歴を有する (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(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、末梢浮腫等)を有する (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を有する (3)スクリーニング前10年以内に受けた経胸壁心エコー図検査又は心臓MRIによる左室壁(心室中隔又は左室後壁)の厚さが12mm以上である患者 ⑫海外第Ⅲ相試験(AG10-301)：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患者★632例(プラセボ群211例、本剤群421例)を対象とした30ヵ月間の二重盲検プラセボ対照試験^{※1}を実施。本剤の用法・用量は800mg 1日2回とした。このうち、ベースライン時のeGFRが30mL/min/1.73m²以上の患者611例(プラセボ群202例、本剤群409例)が有効性の主要な解析対象集団とされた。投与開始12ヵ月後以降はタファミジスメグルミン又はタファミジスを併用可能とされ、併用割合はプラセボ群22.8%(46例)、本剤群14.9%(61例)であった ⑬Part Bの主要評価項目である投与開始30ヵ月後までの死因を問わない死亡割合、心血管事象に関連する入院頻度、脳性ナトリウム利尿ペプチド前駆体N端フラグメント(NT-proBNP)のベースラインからの変化量、及び6分間歩行距離のベースラインからの変化量から構成される階層的複合エンドポイントについて、本剤群でプラセボ群と比べて統計学的に有意な差が認められた〔p<0.0001(有意水準4%

〔両側〕^{※2}、Finkelstein-Schoenfeld法〕。主要評価項目の構成要素別の結果(mITT)を次に示す〔プラセボ群(202例)、本剤群(409例)の順〕 ⑭死因を問わない死亡〔発現割合(発現例数)〕：25.7%(52例)、19.3%(79例)。生存例における心血管事象に関連する入院頻度の平均値±標準偏差(発現例数/対象例数)：0.293±0.5751回/年(50/150例)、0.132±0.3257回/年(68/330例) ⑮NT-proBNP(pg/mL) ベースライン値：2,650.11±1,899.482(202例)、2,865.33±2,149.639(409例)。投与開始30ヵ月後の測定値：4,348.33±4,758.130(133例)、2,853.70±2,876.953(280例)。ベースラインに対する比〔調整幾何平均値〔95%信頼区間〕^{※3}〕：2.771〔2.485, 3.091〕、1.465〔1.356, 1.583〕 ⑯6分間歩行距離(m) ベースライン値：351.51±93.828(202例)、362.78±103.501(407例)。投与開始30ヵ月後の測定値：322.38±120.916(121例)、365.96±124.734(269例)。ベースラインからの変化量〔最小二乗平均値〔95%信頼区間〕^{※3}〕：-104.29〔-119.53, -89.06〕、-64.65〔-75.45, -53.86〕 ⑰また、投与開始30ヵ月後までの死因を問わない死亡割合及び心血管事象に関連する入院頻度のNYHA心機能分類(Ⅰ/ⅡとⅢ)別の部分集団解析の結果、死因を問わない死亡割合(発現例数)はNYHA心機能分類Ⅰ/Ⅱ度の集団でプラセボ群24.3%(42/173例)、本剤群17.4%(59/339例)〔ハザード比〔95%信頼区間〕^{※4}：0.695〔0.466, 1.036〕〕、NYHA心機能分類Ⅲ度の集団でプラセボ群34.5%(10/29例)、本剤群28.6%(20/70例)〔ハザード比〔95%信頼区間〕^{※4}：1.145〔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(発現例数/対象例数)は、NYHA心機能分類Ⅰ/Ⅱ度の集団でプラセボ群0.31回/年(47/131例)、本剤群0.12回/年(55/280例)、NYHA心機能分類Ⅲ度の集団でプラセボ群0.18回/年(3/19例)、本剤群0.21回/年(13/50例)、全症例における心血管事象に関連する入院頻度(発現例数/対象例数)は、NYHA心機能分類Ⅰ/Ⅱ度の集団でプラセボ群0.51回/年(74/173例)、本剤群0.25回/年(87/339例)、NYHA心機能分類Ⅲ度の集団でプラセボ群0.75回/年(12/29例)、本剤群0.47回/年(22/70例) ⑱副作用発現頻度は本剤群で11.9%(50/421例)、プラセボ群で5.2%(11/211例)。本剤群の主な副作用として(本剤群、プラセボ群の順)、悪心〔1.4%(6/421例)、0.5%(1/211例)〕、下痢〔1.0%(4/421例)、0%〕、発疹〔1.0%(4/421例)、0.5%(1/211例)〕が認められた(効能関連注意^{②③}参照)。^{※1}：二重盲検投与期間のうち投与開始から12ヵ月間がPart A、二重盲検投与期間全体がPart Bとされ、早期承認申請を目的とし検討したPart Aの主要評価項目(6分間歩行距離のベースラインから投与開始12ヵ月後までの変化量)について、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。^{※2}：試験全体の第一種の過誤確率を制御するためにPart Bの主要評価項目の解析に用いる有意水準を4%(両側)とした。^{※3}：病型(野生型/変異型)、スクリーニング時のNT-proBNP(3,000pg/mL以下/超)、スクリーニング時のeGFR(45mL/min/1.73m²未満/以上)、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、NT-proBNPについてはスクリーニング時のNT-proBNP(3,000pg/mL以下/超)をモデルから除いて解析〕。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完さ

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下位5%点の値が補完された。※4：投与群、ベースライン時の6分間歩行距離、ベースライン時のNYHA心機能分類（Ⅰ/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6分間歩行距離の交互作用を因子として、病型（野生型/変異型）、スクリーニング時のNT-proBNP（3,000pg/mL以下/超）、スクリーニング時のeGFR（45mL/min/1.73m²未満/以上）を層とした層別Cox比例ハザードモデル ②国内第Ⅲ相試験（ALXN2060-TAC-302）：日本人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患者★（25例）を対象とした30ヵ月間の非盲検非対照試験を実施。本剤の用法・用量は800mg 1日2回とした ③a)主要評価項目である「投与開始30ヵ月後までの死因を問わない死亡割合及び心血管事象に関連する入院頻度」について、死亡は認められず、心血管事象に関連する入院頻度（発現例数/対象例数）は0.1329回/年（5/25例） ③b)副作用の発現頻度は12.0%（3/25例）であり、主な副作用として腎機能障害が8.0%（2/25例）、便秘、薬疹が4.0%（1/25例）に認められた（効能関連注意②参照） 【薬効薬理】 作用機序：アコラミジスはTTRの4量体における2つのサイロキシン結合部位に選択的に結合することにより、疾患抑制性のT119M変異型TTRと同様の立体構造にシフトすることで4量体を安定化させ、その単量体への解離を抑制

し、新たなTTRアミロイド形成の律速段階を抑制する ①精製TTRへの結合 ④a)蛍光偏光法、等温滴定熱量測定法、表面プラズモン共鳴法、マイクロスケール熱泳動法、サブユニット交換法による*in vitro*試験において、TTRに対して結合親和性を示した ④b)表面プラズモン共鳴法による*in vitro*試験において、TTRに速やかに結合と緩やかな遊離を示した ④c)線維形成法による*in vitro*試験において、野生型TTR及びV122I変異型TTRを安定化した ②血清TTRへの結合 ④a)12種の固有のTTR変異を含む54例の被験者血清を用いた蛍光プローブ排除法による評価で、検討されたすべての変異型TTR及び対照に用いた野生型TTRに対し、90%超のTTR結合率を示した ④b)18種の固有のTTR変異を含む64例の被験者血漿TTRを用いたウエスタンブロット法による評価で、検討されたほとんどの変異型TTR及び対照に用いた野生型TTRに対し、90%超のTTR安定化率を示した ③TTR結合時の立体構造：結晶構造による解析で、野生型TTR及びV122I変異型TTRに結合すると、Ser117側鎖への相互作用により、疾患抑制性のT119M変異型TTRと同様の立体構造にシフトすることが示された

【性状】 アコラミジス塩酸塩は白色から褐色の固体である。エタノールにやや溶けにくく、水に溶けにくい

【備考】 再審査期間中（2025年3月27日から8年）