

審議結果報告書の修正表

令和 8 年 1 月 9 日  
医薬局医薬品審査管理課

[販 売 名] カムザイオスカプセル 1 mg、同カプセル 2.5 mg、同カプセル  
5 mg  
[一 般 名] マバカムテン  
[申 請 者 名] ブリストル・マイヤーズスクイブ株式会社  
[申請年月日] 令和 6 年 7 月 17 日

令和 7 年 3 月 7 日付の上記品目の審議結果報告書について、下記のとおり修正を行う。

記

修正後	修正前
<p>[審議結果] 令和 7 年 3 月 6 日に開催された医薬品第一部会において、本品目を承認して差し支えないとされ、薬事審議会に報告することとされた。 本品目は生物由来製品及び特定生物由来製品のいずれにも該当せず、再審査期間は 10 年、<u>原体は毒薬、製剤は劇薬</u>に該当するとされた。</p>	<p>[審議結果] 令和 7 年 3 月 6 日に開催された医薬品第一部会において、本品目を承認して差し支えないとされ、薬事審議会に報告することとされた。 本品目は生物由来製品及び特定生物由来製品のいずれにも該当せず、再審査期間は 10 年、<u>原体及び製剤は</u>いずれも劇薬に該当するとされた。</p>

(下線部変更)

以上

(修正反映版)

審議結果報告書

令和7年3月7日  
医薬局医薬品審査管理課

[販売名] カムザイオスカプセル1mg、同カプセル2.5mg、同カプセル  
5mg  
[一般名] マバカムテン  
[申請者名] ブリストル・マイヤーズスクイブ株式会社  
[申請年月日] 令和6年7月17日

[審議結果]

令和7年3月6日に開催された医薬品第一部会において、本品目を承認して差し支えないとされ、薬事審議会に報告することとされた。

本品目は生物由来製品及び特定生物由来製品のいずれにも該当せず、再審査期間は10年、原体は毒薬、製剤は劇薬に該当するとされた。

[承認条件]

1. 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. 製造販売後、一定数の症例に係るデータが集積されるまでの間は、全症例を対象に使用成績調査を実施すること。

## 審査報告書

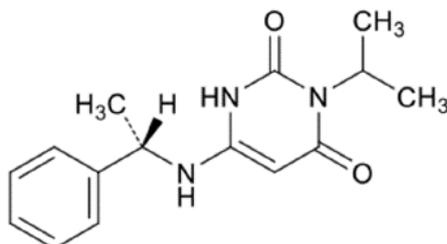
令和7年2月19日

独立行政法人医薬品医療機器総合機構

承認申請のあった下記の医薬品にかかる医薬品医療機器総合機構での審査結果は、以下のとおりである。

### 記

- [販売名] カムザイオスカプセル 1 mg、同カプセル 2.5 mg、同カプセル 5 mg  
[一般名] マバカムテン  
[申請者] ブリストル・マイヤーズスクイブ株式会社  
[申請年月日] 令和6年7月17日  
[剤形・含量] 1カプセル中にマバカムテン 1 mg、2.5 mg 又は 5 mg を含有するカプセル剤  
[申請区分] 医療用医薬品 (1) 新有効成分含有医薬品  
[化学構造]



分子式：  $C_{15}H_{19}N_3O_2$

分子量： 273.33

化学名：

(日本名) 6-[[[(1S)-1-フェニルエチル]アミノ]-3-(プロパン-2-イル)ピリミジン-2,4(1H,3H)-ジオン

(英名) 6-[[[(1S)-1-Phenylethyl]amino]-3-(propan-2-yl)pyrimidine-2,4(1H,3H)-dione

- [特記事項] 希少疾病用医薬品 (指定番号： (R5 薬) 第 575 号、令和 5 年 6 月 22 日付け薬生審査発 0622 第 1 号)  
[審査担当部] 新薬審査第二部

### [審査結果]

別紙のとおり、提出された資料から、本品目の閉塞性肥大型心筋症に対する有効性は示され、認められたベネフィットを踏まえると安全性は許容可能と判断する。

以上、医薬品医療機器総合機構における審査の結果、本品目については、以下の承認条件を付した上で、以下の効能又は効果並びに用法及び用量で承認して差し支えないと判断した。本品目は生物由来製

品及び特定生物由来製品のいずれにも該当せず、原体及び製剤はそれぞれ毒薬及び劇薬に該当すると判断する。

[効能又は効果]

閉塞性肥大型心筋症

[用法及び用量]

通常、成人にはマバカムテンとして 2.5 mg を 1 日 1 回経口投与から開始し、患者の状態に応じて適宜増減する。ただし、最大投与量は 1 回 15 mg とする。

[承認条件]

1. 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. 製造販売後、一定数の症例に係るデータが集積されるまでの間は、全症例を対象に使用成績調査を実施すること。

審査報告 (1)

令和 6 年 12 月 27 日

本申請において、申請者が提出した資料及び医薬品医療機器総合機構における審査の概略等は、以下のとおりである。

申請品目

[販 売 名] カムザイオスカプセル 1 mg、同カプセル 2.5 mg、同カプセル 5 mg

[一 般 名] マバカムテン

[申 請 者] ブリストル・マイヤーズスクイブ株式会社

[申請年月日] 令和 6 年 7 月 17 日

[剤形・含量] 1 カプセル中にマバカムテン 1 mg、2.5 mg 又は 5 mg を含有するカプセル剤

[申請時の効能・効果]

閉塞性肥大型心筋症

[申請時の用法・用量]

通常、成人にはマバカムテンとして 5 mg を 1 日 1 回経口投与から開始し、患者の状態に応じて適宜増減する。ただし、最大投与量は 1 回 15 mg とする

[目 次]

1. 起原又は発見の経緯及び外国における使用状況に関する資料等 .....	2
2. 品質に関する資料及び機構における審査の概略 .....	2
3. 非臨床薬理試験に関する資料及び機構における審査の概略 .....	5
4. 非臨床薬物動態試験に関する資料及び機構における審査の概略 .....	12
5. 毒性試験に関する資料及び機構における審査の概略 .....	15
6. 生物薬剤学試験及び関連する分析法、臨床薬理試験に関する資料並びに機構における審査の概略 .....	23
7. 臨床的有効性及び臨床的安全性に関する資料並びに機構における審査の概略 .....	38
8. 機構による承認申請書に添付すべき資料に係る適合性調査結果及び機構の判断 .....	74
9. 審査報告 (1) 作成時における総合評価 .....	74

[略語等一覧]

別記のとおり。

## 1. 起原又は発見の経緯及び外国における使用状況に関する資料等

HCM は、心筋のミオシンとアクチンの過剰な架橋形成により、心筋の過収縮及び左室肥大が生じる疾患であり、このうち LVOT に狭窄を有する場合は oHCM に分類される。LVOT の狭窄は、心室中隔肥大、心室腔の縮小及び僧帽弁の病理学的増大に起因する様々な心室の異常形状により生じると考えられている (J Am Coll Cardiol 2000; 36: 1344-54)。oHCM 患者では、疾患が進行し心機能が低下することで、心房細動による心不全及び血栓塞栓性脳卒中の発現リスクが上昇する。

本薬は、米国 MyoKardia 社により創製された、心筋ミオシンを選択的かつ可逆的に阻害する低分子化合物であり、心筋ミオシンへの結合を介して、ミオシンとアクチンの架橋形成を阻害することで、心筋の過収縮を抑制し、oHCM 患者での拡張機能障害や LVOT 狭窄を改善すると考えられている。

本薬の臨床開発は MyoKardia 社により 2014 年より開始され、2020 年に申請者に引き継がれた。2024 年 11 月現在、oHCM に係る効能・効果で欧米を含む 51 の国又は地域で承認されている。

今般、申請者により、国内外の第Ⅲ相試験成績等に基づき、「閉塞性肥大型心筋症」を申請効能・効果として、医薬品製造販売承認申請がなされた。

なお、本薬は「肥大型心筋症」を予定される効能・効果として、2023 年 6 月に希少疾病用医薬品に指定されている (指定番号 (R5 薬) 第 575 号、令和 5 年 6 月 22 日付け薬生薬審発 0622 第 1 号)。

## 2. 品質に関する資料及び機構における審査の概略

### 2.1 原薬

#### 2.1.1 特性

原薬は白色～類白色の固体であり、性状、溶解性、吸湿性、熱分析、解離定数、分配係数、比旋光度及び膜透過性について検討されている。原薬には、XXXXXXXXXX 6 種類 (A、B、C、E、F 及び J 型)、XXXXXXXXXX 3 種類及び準安定形 1 種類の計 10 種類の結晶形が認められているが、実生産における製造方法では A 型 (XXXXXXXXXX) のみが生成され、室温で安定であることが確認されている。

原薬の化学構造は、UV/VIS、IR、NMR (<sup>1</sup>H-、<sup>13</sup>C-NMR)、MS、元素分析及び単結晶 X 線構造解析により確認されている。また、原薬は 1 つの不斉中心を持ち、絶対配置は S 配置である。

#### 2.1.2 製造方法

原薬は、XXXXXXXXXX XXXXXXXXXX 及び XXXXXXXXXX を出発物質として合成される。

以下の検討等により、品質の管理戦略が構築されている (表 1)。

- CQA の特定
- 工程リスクアセスメント、実験計画法、一時一事法、欠陥モード影響解析等に基づく CPP の特定、並びに製造工程パラメータの許容範囲及び IPC の検討

表 1 原薬の管理戦略の概要

CQA	管理方法
含量	製造方法、規格及び試験方法
性状	製造方法、規格及び試験方法
確認試験	製造方法、規格及び試験方法
類縁物質	製造方法、規格及び試験方法
██████████	製造方法、規格及び試験方法
残留溶媒	製造方法、規格及び試験方法
元素不純物	製造方法
██████████	製造方法、規格及び試験方法
結晶形	製造方法、規格及び試験方法
強熱残分	製造方法、規格及び試験方法
水分	製造方法、規格及び試験方法
微生物限度	製造方法、規格及び試験方法

重要工程として、██████████の合成工程、██████████の合成工程、██████████及び██████████工程が設定されている。また、重要工程及び反応工程（██████████の製造）に工程管理項目及び工程管理値が設定されている。

### 2.1.3 原薬の管理

原薬の規格及び試験方法として、含量、性状、確認試験（HPLC、IR、粉末 X 線回折測定法）、純度試験〔類縁物質（HPLC）、██████████（HPLC）、残留溶媒（GC）〕、水分、強熱残分、██████████、微生物限度及び定量法（HPLC）が設定されている。

### 2.1.4 原薬の安定性

原薬で実施された主な安定性試験は表 2 のとおりであり、結果は安定であった。また、光安定性試験の結果、原薬は光に安定であった。

表 2 原薬の安定性試験

試験名	基準ロット	温度	湿度	保存形態	保存期間
長期保存試験	パイロットスケール 3 ロット	25℃	60%RH	二重のポリエチレン袋+ HDPE ドラム	60 カ月
加速試験	実生産スケール 1 ロット	40℃	75%RH		6 カ月

以上より、原薬のリテスト期間は、二重のポリエチレン袋に入れ、さらに HDPE ドラムに入れて室温で保存するとき、60 カ月と設定された。

## 2.2 製剤

### 2.2.1 製剤及び処方並びに製剤設計

製剤は、1 カプセル中に原薬 1、2.5 又は 5 mg 含有する即放性の硬カプセル剤である。製剤には、含水二酸化ケイ素、D-マンニトール、ヒプロメロース、クロスカルメロースナトリウム及びステアリン酸マグネシウムが添加剤として含まれる。

## 2.2.2 製造方法

1 mg カプセルは、予備混合、XXXXXXXXXX、XXXXXXXXXX、XXXXXXXXXX、混合 1、XXXXXXXXXX、XXXXXXXXXX、XXXXXXXXXX、XXXXXXXXXX、混合 2、XXXXXXXXXX、カプセル充填及び包装・表示・試験・保管工程により製造され、2.5 mg 及び 5 mg カプセルは、予備混合、XXXXXXXXXX、XXXXXXXXXX、XXXXXXXXXX、混合、XXXXXXXXXX 及びカプセル充填及び包装・表示・試験・保管工程により製造される。

すべての製剤について、XXXXXXXXXX、XXXXXXXXXX 及び XXXXXXXXXX 工程が重要工程とされ、XXXXXXXXXX 及び XXXXXXXXXX 工程に工程管理項目及び工程管理値が設定されている。

以下の検討等により、品質の管理戦略が構築されている（表 3）。

- CQA の特定
- 品質リスクアセスメント、実験計画法に基づく CPP の特定

表 3 製剤の管理戦略の概要

CQA	管理方法
含量	製造方法、規格及び試験方法
性状	製造方法、規格及び試験方法
確認試験	製造方法、規格及び試験方法
類縁物質	製造方法、規格及び試験方法
製剤均一性	製造方法、規格及び試験方法
溶出性	製造方法、規格及び試験方法
微生物限度	製造方法、規格及び試験方法
残留溶媒	製造方法
元素不純物	製造方法

## 2.2.3 製剤の管理

製剤の規格及び試験方法として、含量、性状、確認試験（HPLC、UV/VIS）、純度試験〔類縁物質（HPLC）〕、製剤均一性〔含量均一性（HPLC）〕、水分、微生物限度、溶出性（HPLC）及び定量法（HPLC）が設定されている。

## 2.2.4 製剤の安定性

製剤で実施された主な安定性試験は表 4 のとおりであり、結果は安定であった。光安定性試験の結果、製剤は光に安定であった。

表 4 製剤の主な安定性試験

含量	試験名	基準ロット	温度	湿度	保存形態	保存期間
1 mg	長期保存試験	実生産スケール 4 ロット	25°C	60%RH	PTP <sup>a</sup> 包装	24 カ月
	加速試験		40°C	75%RH		6 カ月
2.5 mg 5 mg	長期保存試験	パイロットスケール 3 ロット	30°C	75%RH		■ カ月
	加速試験		40°C	75%RH		6 カ月

a : XXXXXXXXXX フィルム及びアルミニウム箱

以上より、製剤の有効期間は、XXXXXXXXXX フィルム及びアルミニウム箱で PTP 包装し、紙箱に入れ、室温で保存するとき、1 mg カプセルについては 24 カ月、2.5 mg カプセル及び 5 mg カプセルについては 36 カ月と設定された。なお、すべての製剤の実生産スケールロットの長期保存試験は XXXX カ月まで継続予定である。

## 2.R 機構における審査の概略

機構は、提出された資料から、原薬及び製剤の品質は適切に管理されているものと判断した。

## 3. 非臨床薬理試験に関する資料及び機構における審査の概略

### 3.1 効力を裏付ける試験

#### 3.1.1 *In vitro* 試験

##### 3.1.1.1 ATP加水分解サイクルの進行に対する作用 (CTD 4.2.1.1-1 (参考資料))

ADPの生成速度を指標として①～⑤のとおり、ミオシンにおけるATP加水分解サイクルの進行に対する本薬の阻害作用が検討された。

- ① 遺伝子組換えヒト心筋ミオシン S1、並びにウシ心筋、ウサギ速筋及びニワトリ平滑筋由来の精製ミオシン S1 を用いて検討された結果、IC<sub>50</sub> (平均値±標準偏差) はそれぞれ 0.52±0.09、0.27±0.02、4.71±0.20 及び >50 µmol/L であった。
- ② 遺伝子組換えヒト心筋、並びにウシ心筋、ウサギ速筋及びニワトリ平滑筋由来のアクトミオシンを用いて検討された結果、IC<sub>50</sub> (平均値±標準偏差) はそれぞれ 0.73±0.05、0.47±0.01、5.85±0.15 及び >50 µmol/L であった。
- ③ 遺伝子組換えヒト心筋、並びにウシ心筋及びウサギ速筋由来のアクトミオシン、トロポニン及びトロポミオシンから構成されたフィラメントを用いて検討された結果、IC<sub>50</sub> (平均値±標準偏差) はそれぞれ 0.53±0.08、0.53±0.02 及び 5.09±1.22 µmol/L であった。
- ④ ヒト心筋、ウシ心筋、ウシ遅筋、ウサギ心筋、ウサギ速筋、マウス心筋、ラット心筋、イヌ心筋及びブタ心筋由来の除膜した筋原線維を用いて検討された結果、IC<sub>50</sub> (平均値±標準偏差) はそれぞれ 0.71±0.06、0.49±0.03、0.43±0.04、0.76±0.04、2.14±0.31、0.29±0.03、0.32±0.02、0.45±0.07 及び 0.49±0.05 µmol/L であった。
- ⑤ 野生型及び HCM 病因性の変異型 (R403Q、R453C、R719W、R723G 及び G741R) ヒト β ミオシン重鎖を含むアクトミオシンを用いて検討された結果、IC<sub>50</sub> (平均値±標準偏差) はそれぞれ 0.91±0.05、0.71±0.01、1.02±0.02、1.31±0.51、1.04±0.06 及び 0.65±0.03 µmol/L であり、野生型と同様に変異型ヒト β ミオシン重鎖においても本薬による ATP 加水分解サイクルの進行阻害作用が示された。

また、ブタ心筋由来の筋原線維を用い、ADPの生成速度を指標として、複数のCa<sup>2+</sup>濃度条件下で本薬のミオシンにおけるATP加水分解サイクルの進行阻害作用が検討された。その結果、心臓の収縮期及び拡張期に相当するCa<sup>2+</sup>濃度(それぞれpCa 6.0及び7.5)のいずれの条件下においても、本薬によりATP加水分解サイクルの進行が阻害されることが示された。

##### 3.1.1.2 ATP加水分解サイクルにおけるPi放出に対する作用 (CTD 4.2.1.1-2 (参考資料))

ATP加水分解サイクルにおいて、ATPの加水分解により生じたADP及びPiと結合したミオシンヘッドは、Piを放出することでアクチンとの強固な結合(架橋)を形成し、ミオシンがアクチンフィラメントを牽引するパワーストロークの段階へ進行する。ウシ心筋由来のアクトミオシンを用い、蛍光標識Pi結合タンパク質の蛍光強度を指標として、ミオシンヘッドからのPi放出に対する本薬の阻害作用が検討

された結果、 $IC_{50}$  (平均値±標準誤差) は  $0.46 \pm 0.15 \mu\text{mol/L}$  であり、本薬はパワーストロークの段階への進行に重要なミオシンヘッドからの Pi 放出を阻害することが示された。

### 3.1.1.3 DRX 状態<sup>1)</sup> のミオシンヘッドに対する作用 (CTD 4.2.1.1-3 (参考資料)、4.2.1.1-4 (参考資料))

ウシ心筋由来の全長のミオシンを用いて、蛍光標識 ATP の蛍光強度を指標として ATP 及びその加水分解物 (ADP) のミオシンからの解離速度に対する本薬 ( $0.05 \sim 50 \mu\text{mol/L}$ ) の影響が検討された。その結果、蛍光標識 ATP 及びその加水分解物のミオシンからの解離速度は本薬の濃度依存的に低下したことから、本薬は DRX 状態<sup>1)</sup> のミオシンヘッドを減少させ、SRX 状態<sup>1)</sup> のミオシンヘッドを増加させることが示唆された。また、DRX 状態のミオシンヘッドにおける ATP 加水分解サイクルの進行は、本薬の濃度依存的に阻害され、 $IC_{50}$  (平均値±標準偏差) は  $0.4 \pm 0.1 \mu\text{mol/L}$  であった。

変異型 (R403Q)  $\beta$  ミオシン重鎖を発現するブタ由来の除膜した心筋線維を用いて、ATP 及びその加水分解物のミオシンからの解離速度に対する本薬 (最大  $50 \mu\text{mol/L}$ ) の影響が検討された結果、蛍光標識 ATP 及びその加水分解物のミオシンからの解離速度は本薬の濃度依存的に低下した。

### 3.1.1.4 アクチンフィラメントの滑り速度に対する作用 (CTD 4.2.1.1-5 (参考資料))

ウシ心筋由来の全長のミオシン及び蛍光標識したアクチンフィラメントを用いて、ミオシンによるアクチンフィラメントの滑り速度に対する本薬の影響が蛍光顕微鏡観察により検討された。その結果、 $IC_{50}$  (平均値±標準誤差) は  $0.24 \pm 0.05 \mu\text{mol/L}$  であり、本薬によってミオシンによるアクチンフィラメントの滑り速度が低下することが示された。

### 3.1.1.5 心筋線維の等尺性張力に対する作用 (CTD 4.2.1.1-4 (参考資料)、4.2.1.1-6 (参考資料))

ラット由来の除膜した心筋線維を用いて、等尺性張力に対する本薬 ( $0.3$  及び  $1.0 \mu\text{mol/L}$ ) の影響が検討された結果、心臓の収縮期及び拡張期に相当する  $Ca^{2+}$  濃度下で心筋線維の張力は本薬の濃度依存的に低下した。

変異型 (R403Q)  $\beta$  ミオシン重鎖、変異型 (E330X) ミオシン結合タンパク質 C 又は変異型 (R192H) トロポニン I を発現するブタ由来の除膜した心筋線維を用いて、等尺性張力に対する本薬 ( $1 \mu\text{mol/L}$ ) の影響が同様に検討された結果、いずれの変異型サルコメアタンパク質を発現する心筋線維においても、本薬は心臓の収縮期及び拡張期に相当する  $Ca^{2+}$  濃度下で心筋線維の張力を低下させた。

また、サルコメアにおける局所的な機械的ストレスが心筋細胞間の収縮の不均衡を生じ、HCM 病態における心筋細胞の錯綜配列及び線維化の原因となる可能性が示唆されている (Pflugers Arch 2019; 471: 719-33) ことを踏まえ、除膜して伸張ストレスを与えた<sup>2)</sup> ブタ由来の心筋線維を用い、等尺性張力に対する本薬 ( $1.0 \mu\text{mol/L}$ ) の影響が同様に検討された。その結果、本薬は心臓の拡張期に相当する  $Ca^{2+}$  濃度 (pCa 6.4) において、伸張ストレスによる心筋線維の張力及び硬度の増加を抑制した。

1) ATP の加水分解活性が高く、パワーストロークの段階に容易に進行できる状態。DRX 状態のミオシンヘッドの一部は構造変化を伴って、ATP の加水分解活性が低く、パワーストロークの段階に容易に進行できない状態 (SRX 状態) に移行する (J Biol Chem 2021; 297: 101297)。

2) 固定された心筋線維を引き伸ばしサルコメア長を  $0.3 \mu\text{m}$  伸長させた。

### 3.1.1.6 心筋細胞の収縮、弛緩及び細胞内 $\text{Ca}^{2+}$ 濃度に対する作用 (CTD 4.2.1.1-7 (参考資料)、4.2.1.1-8 (参考資料))

ラット初代培養心筋細胞の SF、弛緩時の細胞長及び細胞内  $\text{Ca}^{2+}$ 濃度に対する本薬 (0.03~1  $\mu\text{mol/L}$ ) の影響が検討された結果、SF は本薬の濃度依存的に減少し、弛緩時の細胞長は本薬の添加前と比較して本薬 0.3 及び 1  $\mu\text{mol/L}$  添加時に有意に増加した。一方、拡張期及び収縮期の細胞内  $\text{Ca}^{2+}$ 濃度に対する本薬の影響は認められなかった。

また、電気刺激によって活動電位を惹起したラット初代培養心筋細胞に、本薬 (0.25  $\mu\text{mol/L}$ ) 及びイソプロテレノール (2  $\text{nmol/L}$ ) が添加されたときの SF が検討された。その結果、本薬非添加時と比較して本薬添加時には SF が減少したが、本薬添加後であってもイソプロテレノールを添加することにより SF の減少が抑制されたことから、本薬により心筋細胞の収縮が抑制された条件下においても心予備能を動員できる可能性が示唆された。

### 3.1.2 *In vivo* 試験

#### 3.1.2.1 ラットの心機能及び左室血行動態に対する作用 (CTD 4.2.1.1-11 (参考資料))

麻酔下の雄ラット (各群 7~13 例) に本薬 (低用量、中用量及び高用量<sup>3)</sup>) 又は溶媒<sup>4)</sup> が単回経口投与され、投与 3 時間後の心機能が心エコー検査により評価された結果、FS は本薬の用量依存的に低下し、EDV は本薬のいずれの用量群でも溶媒群と比較して有意に増加した。HR は、本薬の中用量群のみで溶媒群と比較して有意に高かった。

また、麻酔下の雄ラット (各群 7~16 例) に本薬 (1 又は 2  $\text{mg/kg}$  (各 8 例)) 又は溶媒<sup>4)</sup> が単回経口投与され、投与 3 時間後の左室血行動態がカテーテル検査により評価された結果、本薬群では溶媒群と比較して  $\text{dP/dt}_{\text{max}}$  が有意に低かったが、EDP は同程度であった。

以上より、本薬は EDP を変化させずに、心収縮機能を低下させ、かつ EDV を増加させることが示唆された。

#### 3.1.2.2 イヌの血行動態に対する作用 (CTD 4.2.1.1-12 (参考資料))

覚醒下の雄イヌ (各群 6~8 例) に本薬 (1.5  $\text{mg/kg}$ ) 又はメトプロロール (2  $\text{mg/kg}$ ) (陽性対照) が単回経口投与され、投与 3 時間後の全身及び左室血行動態がテレメトリー法により評価された。その結果、本薬群では、投与前値と比較して PP、 $\text{dP/dt}_{\text{max}}$ 、 $\text{dP/dt}_{\text{min}}$ 、 $\text{V}_{\text{max}}$ 、LVEF、Ees 及び PRSW は有意に低下し、 $\text{tau}_{1/2}$ 、EDV、ESV 及び Ea は有意に増加した一方、MBP、EDP、ESP、CO 及び Eed に有意な変化は認められなかった。メトプロロール群では、投与前値と比較して MBP、 $\text{dP/dt}_{\text{max}}$ 、 $\text{dP/dt}_{\text{min}}$ 、 $\text{V}_{\text{max}}$ 、LVEF、CO、Ees 及び PRSW は有意に低下し、EDP、 $\text{tau}_{1/2}$ 、EDV、ESV、Ea 及び Eed は有意に増加した一方、PP 及び ESP に有意な変化は認められなかった。

以上より、本薬は心筋の収縮力を低下させ、左室容積を増大させる一方、全身の血行動態及び左室圧には影響を及ぼさず、従来 of 陰性変力作用を有する薬剤の作用とは異なることが示唆された。

<sup>3)</sup> 低用量：1 又は 2  $\text{mg/kg}$  (それぞれ 7 例又は 5 例)、中用量：4  $\text{mg/kg}$  (7 例)、高用量：8 又は 10  $\text{mg/kg}$  (それぞれ 6 例又は 7 例)

<sup>4)</sup> DMA : PEG 400 : 30%  $\beta$  シクロデキストリン水溶液 = 5 : 25 : 70 の混合液

### 3.1.2.3 oHCM モデルネコを用いた検討 (CTD 4.3-50 : PLoS One 2016; 11: e0168407 (参考資料))

麻酔下でアトロピン (0.04 mg/kg) の静脈内投与及びイソプロテレノール (0.04 µg/kg/min) の持続静脈内投与により LVOT 狭窄が誘導された雄ネコ (各群 3~5 例) に本薬 (0.3、0.12、0.36 及び 0.15 mg/kg/h の順に連続投与) 又は溶媒<sup>5)</sup> が静脈内投与され、心機能が心エコー検査により評価された。その結果、本薬群の LVOT 圧較差は溶媒群と比較して有意に小さかった。

### 3.1.2.4 強心薬の作用に対する本薬の影響 (CTD 4.2.1.1-12 (参考資料)、4.2.1.1-14)

覚醒下の雄イヌ (各群 12 例) に、本薬 (1.5 mg/kg) が単回経口投与された 3 時間後にドブタミン (10 µg/kg/min) が静脈内投与された群と、ドブタミン (10 µg/kg/min) のみが静脈内投与された群において、左室血行動態がテレメトリー法により評価された。その結果、ドブタミンの投与前値と比較した CO の増加量は、本薬とドブタミンの併用投与群でドブタミン単独投与群と同程度であった。一方、本薬とドブタミンの併用投与群でドブタミン単独投与群と比較して、 $dP/dt_{max}$  の増加量は有意に小さく、 $\tau$  の減少量は有意に大きかった。

麻酔下の雄ラット (各群 6~7 例) に本薬 (4 mg/kg) が単回経口投与された 3 時間後、ドブタミン (10 µg/kg/min で 10 分間) 又はレボシメンダン (0.3 µmol/kg で 20 分間) が静脈内投与され、心機能が心エコー検査により評価された。その結果、本薬とドブタミン又はレボシメンダンの併用投与群では、本薬単独投与群と比較して FS 及び SV が有意に高かった。

以上より、本薬により心収縮が抑制された条件下でも心予備能を動員できる可能性が示唆された。

## 3.2 副次的薬理試験

### 3.2.1 各種受容体等に対する作用 (CTD 4.2.1.2-1 (参考資料))

143 種類の酵素、受容体、キナーゼ、イオンチャネル及びトランスポーターに対する本薬 (10 µmol/L) の阻害作用及び活性化作用が検討された結果、いずれの分子に対しても 50% 超の阻害作用及び活性化作用は示されなかった。

### 3.2.2 骨格筋の機能に及ぼす影響 (CTD 4.2.1.3-3 (参考資料))

覚醒下の雄ラット (各群 8 例) に本薬 (1、3 又は 10 mg/kg) 又は溶媒 (0.5%メチルセルロース溶液) が単回経口投与され、投与 2 及び 24 時間後の前肢及び後肢握力並びに自発運動量に対する本薬の影響が評価された結果、本薬群と溶媒群で有意な違いは認められなかった。

## 3.3 安全性薬理試験

安全性薬理試験の結果は表 5 のとおりであった。

<sup>5)</sup> 本薬群において本薬の投与終了後、6 週間のウォッシュアウト期間を経たネコを溶媒群として使用。溶媒は、PEG 400 と生理食塩液を 1:1 で混合した溶液。

表 5 安全性薬理試験成績の概略

項目	試験系	評価項目・方法等	投与量	投与経路	所見	CTD
中枢神経系	ラット (SD) (雄 1 群 8 例)	FOB 法	0 <sup>a</sup> 、1、3、10 mg/kg 単回投与	経口	影響なし	4.2.1.3-3
心血管系	hERG チャネル安定発現 HEK293 細胞	hERG 電流	0 <sup>b</sup> 、10、60 μmol/L	<i>in vitro</i>	投与前値と比較して 0、10 及び 60 μmol/L で hERG 電流をそれぞれ 1.0%、5.0%及び 9.6%抑制	4.2.1.3-1
	イヌ (ビーグル) (雄 1 群 4 例)	血圧、心拍数、心電図 (テレメトリー法)	0 <sup>a</sup> 、1、3、10 mg/kg 単回投与	経口	3 mg/kg : SBP 及び PP 低下、HR 亢進、PR 間隔短縮、QTcR 間隔短縮 10 mg/kg : SBP 及び PP 低下、HR 亢進、PR 間隔短縮、QTcR 間隔延長	4.2.1.3-2
	イヌ (ビーグル) (雄 7 例)	左室機能、心電図 (テレメトリー法)	0 <sup>c</sup> 、1.5 mg/kg 単回投与	経口	投与 3 時間後 : HR 亢進、dP/d <sub>max</sub> 減少、QT 間隔短縮、QT1000 間隔短縮、EMw 延長 投与 24 時間後 : HR 亢進、EMw 延長	4.2.1.1-12 (参考資料)
	イヌ (ビーグル) (雌雄 1 群 4 例)	心電図 (6 誘導)	0 <sup>a</sup> 、0.06、0.18、0.30、0.45 mg/kg/日 3 カ月間反復投与	経口	HR 増加、R 波及び T 波の振幅増加	4.2.3.2-8
	イヌ (ビーグル) (雌雄 1 群 2~4 例)	心電図 (8 誘導)	0 <sup>a</sup> 、0.06、0.18、0.30 (雄のみ)、0.45 (雌のみ) mg/kg/日 39 週間反復投与	経口	0.18 mg/kg/日以上 : QTcF 間隔延長、HR 増加 0.45 mg/kg/日 : QRS 時間延長	4.2.3.2-9
	イヌ (ビーグル) (雄 4 例)	心電図 (テレメトリー法)	投与 1 日目に空のゼラチンカプセルを投与、投与 2 日目に本薬 1.5 mg/kg を 1 日 2 回投与、投与 3~15 日目まで本薬 0.3 mg/kg を 1 日 1 回投与	経口	QTcF 間隔延長	4.2.1.3-4 (参考資料)
	ウサギ (ニュージールランド) 摘出プルキンエ線維	APD50、APD90	0 <sup>c</sup> 、0.3、3、10、30 μmol/L	<i>in vitro</i>	30 μmol/L : APD50 短縮	4.2.1.3-5 (参考資料)
	hVM、hHVM 及びヒト心臓イオンチャネル安定発現 HEK293 細胞 <sup>d</sup>	APD30、APD90、イオンチャネル電流 (生理的温度)	0 <sup>c</sup> 、0.3、3、10、30 μmol/L	<i>in vitro</i>	<u>hVM、hHVM</u> 3 μmol/L 以上 : APD30、APD90 短縮、Nav1.5 (I <sub>NaL</sub> ) を 14.5% (hVM)、22.8% (hHVM) 阻害 <u>HEK293 細胞</u> 30 μmol/L : hKv4.3/KChiP2.2 (I <sub>to</sub> ) を 12.4%阻害、Cav1.2 (I <sub>CaL</sub> ) を 14.7%阻害、Nav1.5 (I <sub>NaL</sub> ) を 40.4%阻害	4.2.1.3-7 (参考資料)
ヒト心臓イオンチャネル安定発現 HEK293 細胞及び CHO 細胞 <sup>e</sup>	イオンチャネル電流 (室温)	0 <sup>b</sup> 、1、10 μmol/L	<i>in vitro</i>	10%以上の阻害なし	4.2.1.3-8 (参考資料)	

項目	試験系	評価項目・方法等	投与量	投与経路	所見	CTD
心血管系	ヒト心臓イオンチャンネル安定発現 HEK293 細胞及び CHO 細胞 <sup>f</sup>	イオンチャンネル電流 (室温)	0 <sup>b</sup> , 30 µmol/L	<i>in vitro</i>	30 µmol/L : hKv4.3/KChiP2.2 (I <sub>to</sub> ) を 12.6% 阻害	4.2.1.3-9 (参考資料)
	hERG チャンネル安定発現 HEK293 細胞	hERG の細胞膜発現	0 <sup>g</sup> , 0.1, 0.3, 1, 3, 10, 30 µmol/L	<i>in vitro</i>	影響なし	4.2.1.3-10 (参考資料)
	hERG チャンネル安定発現 HEK293 細胞	hKv4.3 の細胞膜発現	0 <sup>g</sup> , 0.01, 0.03, 0.1, 0.3, 1, 3, 10, 30 µmol/L	<i>in vitro</i>	影響なし	4.2.1.3-12 (参考資料)
	iPSC-CM	電場電位、インピーダンス	0 <sup>c</sup> , 0.03, 0.1, 0.3, 1 µmol/L	<i>in vitro</i>	1 µmol/L : インピーダンスが 98.7% 低下	4.2.1.3-13 (参考資料)
	ラット (SD) (雄 1 群 5 又は 12 例 <sup>h</sup> )	コホート A 心エコー、心電図 (単誘導) コホート B 心エコー、イオンチャンネルの遺伝子発現	0 <sup>i</sup> , 2, 4 mg/kg/日 7 日間反復投与	経口	コホート A 及び B EDV 増加、FS 減少、HR 増加 コホート A QT 間隔及び QTcF 間隔延長 コホート B KCND3、KCND2、KCNJ12、ABCC8 及び KCNJ8 の発現抑制	4.2.1.3-14 (参考資料)
呼吸系	イヌ (ビーグル) (雄 1 群 4 例)	呼吸数、一回換気量、分時換気量	0 <sup>a</sup> , 1, 3, 10 mg/kg 単回投与	経口	10 mg/kg : 呼吸数の増加、一回換気量の減少	4.2.1.3-2

a : 0.5% メチルセルロース溶液

b : 0.3% (v/v) DMSO 含有 HEPES 緩衝生理食塩液

c : 対照群は投与前値を使用

d : Nav1.5、Cav1.2 又は Kir6.2/SUR2A を発現させた HEK293 細胞は、イオンチャンネル電流に対する影響の検討にのみ使用

e : hCav3.2、hHCN4、hERG、hKir2.1、hKir3.1/hKir3.4、Kir6.2/SUR2A 又は hKv4.3 を発現させた HEK293 細胞、若しくは hCav1.2、hHCN2、hKv1.5、hKvLQT1/hminK 又は hNav1.5 を発現させた CHO 細胞を使用

f : hCav3.2、hHCN4、hERG、hKir2.1、hKir3.1/hKir3.4、Kir6.2/SUR2A 又は hKv4.3/KChiP2.2 を発現させた HEK293 細胞、若しくは hCav1.2、hHCN2、hKv1.5、hKvLQT1/hminK 又は hNav1.5 を発現させた CHO 細胞を使用

g : 0.3% DMSO 含有 DMEM/F12

h : コホート A は本薬 4 mg/kg 5 例、コホート B は本薬群 12 例 (2 mg/kg 1 例、4 mg/kg 11 例)、対照群 10 例

i : コホート A の対照群は投与前値、コホート B の対照群は心エコー評価では投与前値、イオンチャンネルの遺伝子発現解析では 0.5% メチルセルロース溶液を投与したラットを使用

### 3.R 機構における審査の概略

#### 3.R.1 本薬の oHCM に対する薬理作用について

申請者は、本薬の oHCM に対する薬理作用について、以下のように説明した。心筋のサルコメアは、ミオシン複合体及びアクチンをそれぞれ主要な構成要素とする 2 種類のフィラメントから構成される。ミオシン複合体はミオシン重鎖及び軽鎖の 6 量体であり、機能構造の異なる複数の領域に分類される。このうちサブフラグメント 1 領域はミオシンヘッドとも呼ばれ、アクチン結合部位及び ATP の加水分解活性を有する。ミオシンヘッドとアクチンの結合及びより強固な結合 (架橋) の形成、アクチンフィラメントを牽引するパワーstroke への進行、並びにミオシンヘッドのアクチンからの解離の各段階への移行には、ミオシンヘッドへの ATP の結合、並びに ATP の加水分解により生じた Pi 及び ADP のミオシンヘッドからの解離が順に必要であり、ミオシンヘッドにおける上記の ATP 加水分解サイクルは、心筋の収縮及び心室の拡張過程において重要な役割を果たしている。ミオシンヘッドには、ATP の加水

分解活性が高く、パワーストロークの段階に容易に進行できる状態 (DRX 状態) と、ATP の加水分解活性が低く、パワーストロークの段階に容易に進行できない状態 (SRX 状態) が存在することが知られている。HCM で認められる心筋の過収縮及び左室拡張機能障害の原因は、主にサルコメアタンパク質の変異等により SRX 状態のミオシンヘッドが減少し、DRX 状態のミオシンヘッドが増加することで、ミオシンとアクチンの架橋が過剰に形成されることであると考えられている (Pflugers Arch 2019; 471: 701-17)。

*in vitro* 試験において、本薬は心筋ミオシンに選択的かつ可逆的に結合し、ミオシンヘッドからの Pi 放出の抑制及び SRX 状態のミオシンヘッドの増加を介して ATP 加水分解サイクルの進行を阻害することで、心筋のサルコメアにおける収縮力及び拡張期張力を抑制することが示された。また、正常動物及び HCM 病態モデルを用いた *in vivo* 試験において、本薬は  $dp/dt_{max}$  及び LVOT 圧較差を減少させ、EDV を増加させることが示された。以上の結果から、本薬について oHCM 患者の拡張機能障害及び LVOT 狭窄に対する治療効果が期待できる。

機構は、申請者の説明を踏まえると、oHCM 患者に対する本薬の治療効果が期待できると判断する。

### 3.R.2 QTc 間隔に及ぼす本薬の影響について

申請者は、QTc 間隔に及ぼす本薬の影響について、以下のように説明した。

イヌを用いた 3 カ月間及び 39 週間反復投与毒性試験 (CTD 4.2.3.2-8 及び 9)、健康被験者を対象とした臨床試験 (CTD 5.3.3.1-2) 等において、QTc 間隔の延長が認められた。本薬による QTc 間隔延長の発現機序は、以下の点から hERG チャネルへの直接的な作用ではなく、本薬の持続的な心収縮抑制作用に対する代償性の反応 (電氣的リモデリング) である可能性が示唆された。

- *In vitro* hERG 試験において、本薬は検討した最高濃度 (60  $\mu\text{mol/L}$ ) まで hERG カリウム電流に顕著な影響を及ぼさなかったこと。
- *In vitro* 試験において (CTD 4.2.1.3-5、7、8、9、10、12 及び 13)、本薬によるリエントリー性不整脈等を誘発する傾向は認められなかったこと。
- 正常ラットを用いて本薬による QTc 間隔延長の発現機序を検討した結果 (CTD 4.2.1.3-14)、主に早期再分極電流である  $I_{to}$  及び  $I_{KATP}$  の抑制を介する内因性の適応反応であると示唆されたこと。

また、以下の点も踏まえると、oHCM 患者において本薬による QTc 間隔の延長が臨床上問題となる可能性は低いと考える。

- HCM 病態では、 $I_{to}$  及び  $I_{KATP}$  の消失又は減弱が報告されており (Mol Med Rep 2016; 13: 1447-54)、本薬による心収縮抑制作用に伴う代償的な反応としての QTc 間隔延長が生じる可能性は低いと考えること。
- HCM 病態では、 $I_{NaL}$  の亢進に伴う APD の延長が報告されているが (Circulation 2013; 127: 575-84)、本薬は  $I_{NaL}$  に対して阻害作用を示すこと (CTD 4.2.1.3-7)。

機構は、本薬による QTc 間隔延長に関する申請者の説明には一定の合理性があると考えますが、oHCM 患者での QTc 間隔延長のリスクについては 7.R.4.4 項で引き続き検討する。

### 3.R.3 呼吸系に及ぼす本薬の影響について

申請者は、イヌを用いて呼吸系への影響を検討した試験 (CTD 4.2.1.3-2) で認められた呼吸系に関する所見 (呼吸数の増加及び一回換気量の減少) について、以下のように説明した。心不全患者では、心収縮機能低下に対する代償性の反応として交感神経系が過剰に活性化した結果、呼吸数の増加等が認められることが報告されている (J Appl Physiol (1985) 2020; 128: 214-24)。したがって、本薬投与後にイヌで認められた呼吸数の増加及び一回換気量の減少は、本薬による心収縮抑制作用に伴う二次的な作用であると考えられる。また、本薬の薬理作用により正常な心機能を有する動物及び健康成人では過度な LVEF の低下が生じることが想定される一方で、心臓の過収縮及び LVEF の高値が認められる oHCM 患者では病的状態の正常化が期待され、本薬による心収縮抑制作用に伴い代償性の反応が生じる可能性は低いと考える。以上より、oHCM 患者において、本薬の投与により、呼吸数の増加及び一回換気量の減少が臨床問題となる可能性は低いと考える。

機構は、イヌで認められた呼吸数の増加及び一回換気量の減少に関する申請者の説明は妥当であり、本薬は oHCM 患者の心機能状態を確認しながら投与する薬剤であることも踏まえると、本薬の投与により、呼吸数の増加及び一回換気量の減少が臨床使用時に問題となる可能性は低いと判断する。

## 4. 非臨床薬物動態試験に関する資料及び機構における審査の概略

本薬の血漿中濃度は LC-MS/MS により測定され、定量下限はマウス、ラット、イヌ、サル及びウサギのいずれにおいても 1.00 ng/mL であった。本薬の <sup>14</sup>C-標識体投与後の放射能は、液体シンチレーションカウンター又は放射能検出器付き HPLC により測定された。

特に記載のない限り、PK パラメータは平均値又は平均値±標準偏差で示す。

### 4.1 吸収

#### 4.1.1 単回投与 (CTD 4.2.2.2-1 (参考資料)、4.2.2.2-3 (参考資料)、4.2.2.2-5 (参考資料)、4.2.2.2-6 (参考資料))

雄性マウス、雄性ラット、雄性イヌ及び雄性サルに本薬を単回静脈内又は経口投与したときの PK パラメータは、表 6 のとおりであった。

表 6 本薬を単回静脈内又は経口投与したときの PK パラメータ

動物種	投与経路	投与量 (mg/kg)	例数	C <sub>max</sub> (ng/mL)	t <sub>max</sub> (h)	AUC <sub>0-∞</sub> (ng·h/mL)	t <sub>1/2</sub> (h)	BA <sup>b</sup> (%)	V <sub>ss</sub> (L/kg)	CL (mL/min/kg)
マウス	静脈内	1	3/時点	853	—	2180	7.02	—	3.81	7.65
	経口	1	3/時点	564	0.5	3170	4.18	145	—	—
ラット	静脈内	0.2	3	—	—	314±48.2	8.9±1.2	—	6.82±0.637	10.8±1.67
		1	3	—	—	2880±261	11.2±1	—	5.01±0.729	5.82±0.504
	経口	2	3	522±93.6	0.5 <sup>a</sup>	4310±1100	8.2±1	74.8±19.1	—	—
		10	3	1300±107	0.5 <sup>a</sup>	34000±13600	21.8±7.5	—	—	—
イヌ	静脈内	0.25	3	—	—	7330±1440	130±20.5	—	7.01±2.68	0.584±0.117
	経口	0.5	3	186±20	0.3 <sup>a</sup>	13500±2760	161.2±74.1	87.1±9.01	—	—
サル	静脈内	0.25	3	—	—	1520±494	44.5±7.8	—	10.6±2.15	2.98±1.07
	経口	0.5	3	63±23.4	0.5 <sup>a</sup>	1410±465	42.7±6.12	46.5±15.3	—	—

—: 算出せず、a: 中央値、b: 投与量で標準化した AUC<sub>0-∞</sub> の本薬静脈内投与時に対する割合として算出

## 4.1.2 反復投与

### 4.1.2.1 ラット (CTD 4.2.3.2-2 (参考資料)、4.2.3.2-3)

雌雄ラットに本薬を1日1回2週間又は6週間反復経口投与したときのPKパラメータは、表7のとおりであった。

表7 ラットに本薬を反復経口投与したときのPKパラメータ

投与期間	投与量 (mg/kg/日)	評価時点 (日目)	例数	C <sub>max</sub> (ng/mL)		AUC <sub>0-24h</sub> (ng·h/mL)	
				雄	雌	雄	雌
2週間	1	1	3	98.9	184	1600	1720
		14	3	204	384	2760	6950
	3	1	3	331	531	5100	6520
		14	3	696	953	11400	16400
6週間	0.3	1	6	28.0	33.9	442	553
		41	6	60.5	62.3	1030	1000
	1	1	6	108	124	1780	2270
		41	6	307	283	4940	4810
	3	1	6	323	475	5790	8740
		41	6	726	919	12400	15200

— : 算出せず

### 4.1.2.2 イヌ (CTD 4.2.3.2-7)

雌雄イヌに本薬を1日1回6週間反復経口投与したときのPKパラメータは、表8のとおりであった。

表8 イヌに本薬を反復経口投与したときのPKパラメータ

投与量 (mg/kg/日)	評価時点 (日目)	例数	C <sub>max</sub> (ng/mL)		AUC <sub>0-24h</sub> (ng·h/mL)	
			雄	雌	雄	雌
0.1	1	4	33.4±5.4	33.6±16.1	220±38	239±93
	38	4	88.9±19.4	110±30	1690±370	1480±500
0.3	1	4	60.1±13.8	56.1±20.0	621±120	553±43
	38	4	303±82	220±35	5900±1700	3700±780

## 4.2 分布

### 4.2.1 組織分布 (CTD 4.2.2.3-1 (参考資料))

雄性有色ラットに本薬の<sup>14</sup>C-標識体1mg/kgを単回経口投与し、投与0.5、1、4、8、24、72、168、336及び720時間後における各組織の放射能濃度を測定した(1例/時点)。各組織における最高放射能濃度に達した時点は、大部分の組織で投与0.5時間後であったが、横隔膜、食道及び精巣では投与1時間後、骨格筋及び水晶体では投与4時間後、唾液腺では投与8時間後、脳では投与24時間後、脊髄では投与72時間後であった。最高放射能濃度が血液中(313ng eq./g)と比較して特に高かった組織は、心筋(4380ng eq./g)、横隔膜(2510ng eq./g)、唾液腺(1710ng eq./g)、筋肉(1320ng eq./g)、食道(1280ng eq./g)、腎皮質(1080ng eq./g)、腎臓(1020ng eq./g)、小腸(749ng eq./g)、腎髄質(726ng eq./g)、ハーダー腺(681ng eq./g)、胃粘膜(666ng eq./g)及び副腎(648ng eq./g)であった。メラニン含有組織である有色皮膚及び眼球の最高放射能濃度は229及び54.9ng eq./gであり、血液中よりも低かった。放射能濃度は、いずれの組織においても、最高放射能濃度に達した時点から投与720時間後までに経時的に低下した。

雄性白色ラットに本薬の  $^{14}\text{C}$ -標識体  $1\text{ mg/kg}$  を単回経口投与し、投与 1、4、24、48 及び 168 時間後における各組織の放射能濃度を測定した (1 例/時点)。各時点での各組織への放射能の分布は、メラニン含有組織への分布がないことを除き、上記の雄性有色ラットを用いた検討結果と概ね類似していた。

#### 4.2.2 血漿タンパク結合 (CTD 4.2.2.3-3 (参考資料))

マウス、ラット、イヌ及びサルに本薬の  $^{14}\text{C}$ -標識体  $0.2\sim 10\ \mu\text{mol/L}$  を添加したとき、血漿タンパク結合率はそれぞれ  $83.6\%\sim 84.2\%$ 、 $88.5\%\sim 89.4\%$ 、 $88.8\%\sim 92.6\%$  及び  $91.9\%\sim 96.9\%$  であった。

#### 4.2.3 血球移行性 (CTD 4.2.2.3-3 (参考資料))

マウス、ラット、イヌ及びサルに本薬  $200\ \mu\text{mol/L}$  を添加したとき、本薬の血液/血漿中濃度比はそれぞれ  $0.72$ 、 $0.82$ 、 $0.78$  及び  $0.82$  であった。

#### 4.2.4 胎盤通過性 (CTD 4.2.3.5.2-5)

妊娠ウサギ (各群 3 例) に本薬  $0.6$ 、 $1.2$  又は  $2\text{ mg/kg/日}$  を、妊娠 6 日目から 12 日目まで 1 日 1 回 7 日間反復経口投与したとき、妊娠 12 日目の投与 24 時間後の胚/血漿中本薬濃度比は  $0.11\sim 0.13$  倍であり、申請者は、本薬は胎盤を通過し胎児に移行する可能性があるとして説明している。

### 4.3 代謝

#### 4.3.1 *In vitro* 代謝 (CTD 4.2.2.4-5 (参考資料))

マウス、ラット、イヌ及びサルに本薬の  $^{14}\text{C}$ -標識体  $5\ \mu\text{mol/L}$  を添加したとき、いずれの動物種でも、本薬の代謝物として、M1 (本薬のフェニル基の水酸化体)、M2 (本薬のイソプロピル基の水酸化体)、M6 (本薬の N-脱アルキル化体) 及び M12 (本薬の過酸化体) が検出された。

マウス、ラット、イヌ及びサルに本薬の  $^{14}\text{C}$ -標識体  $10\ \mu\text{mol/L}$  を添加したとき、マウスでは本薬の代謝物は検出されず、ラットでは M1、M2、M4 (M1 のグルクロン酸抱合体)、M6 及び M10 (本薬のウラシル基に  $\text{C}_4\text{H}_6\text{O}_2$  が結合して生成された化合物)、イヌでは M6、サルでは M1、M2、M6、M11 (本薬のフェニルエチル基の水酸化及びアミノウラシル基の加水分解により生成された化合物) 及び M13 (本薬のアミノウラシル基の水酸化体のグルクロン酸抱合体) が検出された。

#### 4.3.2 *In vivo* 代謝

##### 4.3.2.1 血漿中代謝物 (CTD 4.2.2.4-1 (参考資料))

雄性ラット (4 例) に本薬の  $^{14}\text{C}$ -標識体  $1\text{ mg/kg}$  を単回経口又は静脈内投与したとき、本薬の未変化体が血漿中総放射能の  $\text{AUC}_{0-72\text{h}}$  に占める割合は、それぞれ  $45.3\%$  及び  $66.9\%$  であった。静脈内投与では、未変化体の他に M1 が検出され、その割合は未変化体の  $10\%$  未満であった。

##### 4.3.2.2 尿中及び胆汁中代謝物 (CTD 4.2.2.4-1 (参考資料))

雄性ラット (3 又は 4 例) に本薬の  $^{14}\text{C}$ -標識体  $1\text{ mg/kg}$  を単回経口又は静脈内投与した。経口投与では、尿中に本薬の未変化体 ( $7.07\%$  : 尿中総放射能の  $\text{AUC}_{0-120\text{h}}$  に占める割合、以下同様)、M1 ( $44.2\%$ )、M2 ( $14.1\%$ ) 及び M4 ( $0.76\%$ ) が認められた。静脈内投与では、尿中に本薬の未変化体 ( $6.17\%$  : 尿中総放射能の  $\text{AUC}_{0-96\text{h}}$  に占める割合、以下同様)、M1 ( $19.2\%$ )、M2 ( $8.14\%$ )、M4 ( $24.1\%$ ) 及び M8 (M2

の鏡像異性体、2.00%) が認められ、胆汁中に本薬の未変化体 (3.90%、胆汁中総放射能の  $AUC_{0-96h}$  に占める割合、以下同様)、M1 (10.3%)、M2 (3.90%)、M4 (56.3%) 及び M8 (11.4%) が認められた。

#### 4.4 排泄

##### 4.4.1 尿中、糞中及び胆汁中排泄 (CTD 4.2.2.3-1 (参考資料))

雄性ラット (3 例) に本薬の  $^{14}C$ -標識体 1 mg/kg を単回経口投与したとき、投与 120 時間後までの放射能の尿中及び糞中排泄率 (投与放射能に対する割合、以下同様) は、それぞれ 22.6% 及び 58.0% であった。

胆管カニューレを留置した雄性ラット (4 例) に本薬の  $^{14}C$ -標識体 1 mg/kg を単回経口投与したとき、投与 96 時間後までの放射能の尿中、糞中及び胆汁中排泄率は、それぞれ 31.0%、7.59% 及び 41.1% であった。

##### 4.4.2 乳汁移行性

本薬の乳汁移行性は検討されていない。申請者は、本薬は低分子量の化合物であり (分子量: 277.33)、脂溶性が高いこと (1-オクタノール/水分配係数: 2.8) 等を考慮すると、本薬は乳汁中に移行する可能性があるとして説明している。

#### 4.R 機構における審査の概略

機構は、提出された非臨床薬物動態試験成績から、本薬の非臨床薬物動態の評価は適切と判断する。

### 5. 毒性試験に関する資料及び機構における審査の概略

本薬の毒性試験として、単回投与毒性試験、反復投与毒性試験、遺伝毒性試験、がん原性試験、生殖発生毒性試験及びその他の毒性試験 (不純物及び分解物の毒性試験) が実施された。特に記載のない限り、溶媒として 0.5% (w/v) メチルセルロース水溶液が用いられた。

#### 5.1 単回投与毒性試験

イヌを用いた単回投与毒性試験及びマウス並びにラットを用いた反復投与毒性試験における初回投与後の結果から本薬の急性毒性が評価された (表 9)。

表 9 単回投与毒性試験及び反復投与毒性試験（初回投与時の所見）

試験系	投与経路	用量 (mg/kg)	主な所見	概略の致死量 (mg/kg)	添付資料 CTD
雌雄イヌ (ビーグル)	経口	0、1.5、4.5、7.0、30	死亡：30 <sup>a</sup> (雄 1/1 例、雌 1/1 例) 自発運動の低下、吐気 (雌)、毛細血管再充満時間の短縮 (雄)	30	4.2.3.1-1 (参考資料)
雌雄マウス (CByB6F1)	経口	0、5、6.1、7	死亡：6.1 (雄 1/35 例)、7 (雄 11/35 例、雌 1/35 例) 呼吸不整、立毛、自発運動の低下、冷感、削瘦、円背位、横臥位、半眼	6.1 (雄) 7 (雌)	4.2.3.2-1 (参考資料)
雌雄ラット (SD)	経口	0、1.0、3.0、10.0	死亡：10 <sup>b</sup> (雄 14/14 例、雌 14/14 例) 呼吸数増加、立毛、冷感、糞量減少、活動性の低下、円背位	10	4.2.3.2-2 (参考資料)

a：一般状態の悪化により瀕死状態となったため安楽死させた。

b：2 例が死亡し、大部分が瀕死状態となったため、生存例を投与 3、4 及び 6 日目に安楽死させた。

## 5.2 反復投与毒性試験

マウスを用いた 1 週間反復投与毒性試験、ラットを用いた 26 週間反復投与毒性試験及びイヌを用いた 39 週間反復投与毒性試験が実施された (表 10)。主な所見として、本薬の過剰な薬理作用に起因した心不全及び二次的影響による所見が認められた。ラット及びイヌの反復投与毒性試験での無毒性量 (ラット：0.3 mg/kg/日、イヌ：0.18 mg/kg/日) における曝露量 (AUC<sub>0-24h</sub>) は、ラットで 1470 ng・h/mL (雄) 及び 1870 ng・h/mL (雌)、イヌで 4570 ng・h/mL (雄) 及び 4790 ng・h/mL (雌) であり、海外第Ⅲ相試験 (MYK-461-005 試験) における 1 日最大曝露量 AUC<sub>0-24h</sub> (16800 ng・h/mL)<sup>6)</sup> の 0.09 倍 (雄ラット)、0.11 倍 (雌ラット)、0.27 倍 (雄イヌ) 及び 0.29 倍 (雌イヌ) であった。

表 10 反復投与毒性試験

試験系	投与経路	投与期間	用量 (mg/kg/日)	主な所見	無毒性量 (mg/kg/日)	添付資料 CTD
雌雄マウス (CByB6F1)	経口	1 週間 (1 回/日)	0、5、6.1、7	死亡：6.1 (雄 1/35 例)、7 (雄 11/35 例、雌 1/35 例) ≥5：心臓重量の高値、左心房の所見 (軽微～軽度の心筋変性/壊死・混合細胞炎症・血栓・出血・心内膜過形成) (雄)、肺の軽度～中等度の血管炎症 (雄)、脾臓髓外造血 (雌) ≥6.1：自発運動の低下、円背位、立毛、脾臓髓外造血 (雄) 7：体重・摂餌量の低値、運動失調、削瘦 (雌)、半眼、呼吸不整、横臥位及び冷感、左心房の所見 (軽微～軽度の心筋変性/壊死・混合細胞炎症・血栓・出血・心内膜過形成) (雌)、肺の軽度～中等度の血管炎症 (雌)、肝細胞変性/壊死・肝類洞の血栓・小葉中心性肝細胞空胞化	<5	4.2.3.2-1 (参考資料)
雌雄ラット (SD)	経口	14 日間 (1 回/日)	0、1.0、3.0、10.0	死亡：10 <sup>a</sup> (雄 14/14 例、雌 14/14 例) ≥1.0：軽微な体重増加抑制 3.0：心臓重量の高値 (雌) ≥3.0：心臓の房室拡張、心臓組織 (主に心房内皮下・血管周囲・心外膜組織) の急性・亜急性炎症、肝小葉中心性肝細胞空胞化 (雄)・壊死 (雄)・うっ血 (雄)	1.0	4.2.3.2-2 (参考資料)

<sup>6)</sup> MYK-461-005 試験において、本薬の血漿中トラフ濃度を 700 ng/mL 未満に維持することを目標に用量調節されたことから、当該濃度に基づき算出された。

試験系	投与経路	投与期間	用量 (mg/kg/日)	主な所見	無毒性量 (mg/kg/日)	添付資料 CTD
				10：体重の低値、立毛、脱水、糞量の低値、呼吸数高値、赤血球量（赤血球数・ヘモグロビン量・ヘマトクリット値）の低値、好中球数の高値、リンパ球数・血小板数の低値、プロトロンビン時間・活性化部分トロンボプラスチン時間の高値、心臓の大型化（雄）、肝臓の変色、肝小葉中心性肝細胞空胞化（雌）・壊死（雌）・うっ血（雌）		
雌雄ラット (SD)	経口	6週間 (1回/日) + 休薬4週間	0、0.3、 1.0、3.0	死亡：3.0（雌雄各2/15例） 呼吸促迫、努力性呼吸、自発運動の低下、立毛、蒼白、削瘦、胸腔内の内容物異常（淡赤色又は黄色の液体）、脾臓浮腫、心臓の心筋変性及び炎症を伴う心肥大・心内膜変性/壊死・心房血栓症・心室拡張、肝臓小葉中心性肝細胞壊死・うっ血・びまん性肝細胞空胞化、肺うっ血・主に血管周囲性の浮腫・肺胞マクロファージ数の増加・脾臓浮腫  ≥1.0：副甲状腺重量の高値 3.0：心臓（雌）・甲状腺重量の高値、心臓の大型化（雌）、心肥大・心筋変性、腱索の軟骨化生/骨化生、心内膜の変性・炎症、弁膜の炎症性細胞浸潤・炎症  回復性：一部あり	1.0	4.2.3.2-3
雌雄ラット (SD)	経口	3カ月 (1回/日) + 休薬4週間	0、0.3、 1.0/0.6 <sup>b</sup> 、 2.0/1.2 <sup>b</sup>	死亡：2.0/1.2（雄1/21例、雌3/21例） 冷感、蒼白、自発運動の低下、円背位、粗毛、半眼、呼吸不整、努力性呼吸、体重・摂餌量の低値、左室及び右室の顕著な拡張、肺の軽度～顕著な浮腫及びうっ血を伴う心房・心耳の中等度～顕著な拡張（マクロファージ及び好中球浸潤、壊死並びに出血を伴う）、小葉中心性肝細胞壊死  ≥0.3：心臓重量の高値、用量依存性のない軽微～中等度の心室拡張 ≥1.0/0.6：NT-proANP比の高値（雌） 2.0/1.2：NT-proANP比の高値（雄）、心室拡張と関連する心臓の大型化（雄）、心房・心耳の拡張（雄）  回復性：なし	<0.3	4.2.3.2-4
雌雄ラット (SD)	経口	6カ月 (1回/日) + 休薬3カ月	0、0.3、 0.6、1.2	死亡：1.2（雌雄各1/21例） 心臓の大型化、暗赤色の腹水、中等度の左心室拡張・軽微な右心室拡張、肝臓の中等度の小葉中心性肝細胞変性・うっ血、中等度のびまん性肺胞マクロファージ浸潤、副腎皮質の中等度のうっ血・出血・壊死、胸腺の中等度のリンパ球枯渇・壊死  ≥0.3：赤血球量（赤血球数・ヘモグロビン量・ヘマトクリット値）の高値（雌） ≥0.6：心筋の骨化生及び軟骨化生（雌） 1.2：心エコー検査における拡張末期及び収縮末期心室容積の大きさ（心室容積・直径）の高値及び左心室収縮能（左室駆出率・左室短縮率）の低値、血小板数の高値（雄）、心臓重量の高値、心筋の骨化生及び軟骨化生（雄）  回復性：一部あり（心臓の骨化生等を除く）	0.3 <sup>c</sup>	4.2.3.2-5
雌雄イヌ (ビーグル)	経口	28日 (1回/日)	0、0.4、 1.3、4.0	死亡：4.0 <sup>d</sup> （雌雄各2/2例）  4.0：嘔吐、糞量低値、自発運動の低下、摂餌量の低値、軽微な体重低値（雄）、白血球数（好中球・リンパ球・好酸球）の高値、血中ナトリウム及びクロールの低値、肺水腫（肺胞内の高蛋白質性水腫液の貯留・うっ血・出血・肺胞中隔フィブリン血栓及び炎症性浸潤（好中球及びマクロファージ））、副腎皮質好中球浸潤	1.3	4.2.3.2-6 (参考資料)

試験系	投与経路	投与期間	用量 (mg/kg/日)	主な所見	無毒性量 (mg/kg/日)	添付資料 CTD
雌雄イヌ (ビーグル)	経口	6週間 (1回/日) + 休薬4週間	0、0.1、 0.3、1.0 <sup>e</sup> 、 3.0 <sup>e</sup>	死亡：1.0 (雄 3/6 例)、3.0 (雄 4/6 例、雌 3/6 例) 歯肉蒼白、毛細血管再充満時間延長、自発運動の低下、努力性・頻呼吸、蒼白、体重・摂餌量の低値  ≥1.0：網状赤血球数の高値・赤血球量の変動、好中球・単球数の高値、血中 AST・ALT・尿素窒素・クレアチニン・カリウム・無機リンの高値、肥厚した蒼白な胆嚢壁と関連する胆嚢の浮腫、肺・胸腺・脾臓・心膜・腸間膜リンパ節内/周囲の浮腫、肝臓・消化管のうっ血、心臓の軽微な出血・炎症性細胞浸潤、房室弁の粘液腫様変化・浮腫、心外膜の軽微な炎症性細胞浸潤、冠動脈の軽微な変性、肺胞炎症・肺泡マクロファージの増加・血管周囲の炎症細胞浸潤を伴う軽微なリンパ球アポトーシス、胸腺・リンパ節のリンパ球の細胞密度低下 3.0：血中クロールの低値、脳浮腫、腹腔内の淡赤色液体(雄)、気管内の泡状赤色液体(雄)、脾臓のアポトーシス、前立腺の腺房萎縮  回復性：あり	0.3	4.2.3.2-7
雌雄イヌ (ビーグル)	経口	3カ月 (1回/日) + 休薬8又は 11週間 <sup>f</sup>	0、0.06、 0.18、 0.30、0.45 <sup>g</sup>	死亡：0.45 (雄 2/6 例) 自発運動の低下、努力性呼吸、体重・摂餌量の低値、肺の赤色化、気管内の泡状物質、心嚢液貯留を伴う重度の左室及び右室拡張、心臓の僧帽筋及び三尖弁の単核細胞浸潤、肺・肝臓・胆嚢・胸腺・心膜のうっ血及び浮腫、肺胸膜中皮の多巣性反応性肥大・過形成、胸腺皮質リンパ球のアポトーシス、NT-proBNP の高値、血中総タンパク・アルブミンの低値  0.45：心拍数の高値、R 及び T 波の振幅高値、両心室拡張、心臓の僧帽弁の内皮下単核細胞浸潤  回復性：あり	0.30	4.2.3.2-8
雌雄イヌ (ビーグル)	経口	9カ月 (1回/日) + 休薬17週間	0、0.06、 0.18、0.30 (雄)、 0.45 (雌)	≥0.18：QTcF 延長、心拍数の増加 (雌) 0.30：心拍数の増加、心エコー検査における左室拡張末期容積・左室収縮末期容積の顕著な高値・左室駆出率の顕著な低値 0.45：QRS 時間の延長、心エコー検査における左室拡張末期容積・左室収縮末期容積の顕著な高値・左室駆出率の顕著な低値  回復性：あり	0.18 <sup>h</sup>	4.2.3.2-9

a：2例が死亡し、大部分が瀕死状態となったため、生存例が投与3、4及び6日目に安楽死させられた。安楽死例では器官重量の測定は実施されなかった。

b：2.0 mg/kg/日群で早期に毒性が認められたため、2.0 mg/kg/日群では4日間休薬し、投与15日目(主群)又は投与12日目(TK群)から1.2 mg/kg/日に減量して投与が継続された。また、1.0 mg/kg/日群では2日間休薬し、投与15日目(主群)又は投与12日目(TK群)から0.6 mg/kg/日に減量して投与が継続された。

c：0.3 mg/kg/日群で認められた赤血球量の変化はごく軽微であったことから、毒性学的意義は低いと判断されている。

d：雄1例は瀕死状態となったため投与14日目に安楽死させられた。雌1例では一般状態の変化は認められなかったものの、4.0 mg/kg/日群の他動物がすべて死亡又は安楽死させられたことから、当該動物も投与15日目に安楽死させられた。

e：1.0 mg/kg/日群の雄1例を投与26日目に安楽死させたため、投与26及び27日目に1.0 mg/kg/日群全例の投与が中止された。3.0 mg/kg/日群では投与6～8日目に死亡発見又は状態悪化により安楽死させられたため、生存例への投与は中止され、投与期間終了時の剖検まで試験が継続された。投与終了時点で0、0.1及び0.3 mg/kg/日群の雌雄各4例が剖検され、休薬期間終了時に0及び1.0 mg/kg/日群の雌雄各2例が剖検された。

f：0.45 mg/kg/日群の雄では11週間、それ以外の群では8週間の休薬期間が設けられた。

g：0.45 mg/kg/日群では雄2例が死亡又は早期安楽死させられたため、投与73日目に投与が中止された。0.45 mg/kg/日群の雄の回復性の評価を行わない動物は投与期間終了時(投与74日目)に剖検された。

h：0.18 mg/kg/日群で認められたQTcFの延長等について、軽微な変化であったこと等から毒性学的意義は低いと判断されている。

### 5.3 遺伝毒性試験

*In vitro* 試験として、本薬及び本薬の鏡像異性体 (MYK-460<sup>7)</sup>) の細菌を用いた復帰突然変異試験及びヒト末梢血リンパ球を用いた染色体異常試験が実施され、*in vivo* 試験として、本薬のラット骨髄小核試験が実施された (表 11)。いずれの試験結果も陰性であった。

表 11 遺伝毒性試験

試験の種類	試験系	代謝活性化 (処置)	濃度 (µg/plate 又は µg/mL) 又は 用量 (mg/kg/日)	試験成績	添付資料 CTD		
<i>in vitro</i>	細菌を用いた復帰突然変異試験	ネズミチフス菌： TA98、TA100、 TA1535、TA1537	S9-	0 <sup>a</sup> 、5、15、50、150、500、1500、5000	陰性	4.2.3.3.1-1	
		大腸菌： WP2 <i>uvrA</i>	S9+				
	細菌を用いた復帰突然変異試験	ネズミチフス菌： TA98、TA100、 TA1535、TA1537	S9-	MYK-460： 0 <sup>a</sup> 、5、16、50、160、500、1600、5000	陰性	4.2.3.3.1-2	
		大腸菌： TA102	S9+				
	ヒト末梢血リンパ球を用いた染色体異常試験	ヒト末梢血リンパ球	S9+ (3時間)	0 <sup>a</sup> 、100、190、230	陰性	4.2.3.3.1-3	
			S9- (3時間)	0 <sup>a</sup> 、10、190、270			
			S9- (20時間)	0 <sup>a</sup> 、5、30、50			
	ヒト末梢血リンパ球を用いた染色体異常試験	ヒト末梢血リンパ球	S9+ (3時間)	MYK-460： 0 <sup>a</sup> 、60、120、160	陰性	4.2.3.3.1-4	
			S9- (3時間)	MYK-460： 0 <sup>a</sup> 、120、160、220			
			S9- (20時間)	MYK-460： 0 <sup>a</sup> 、10、25、40、80			
	<i>in vivo</i>	ラット小核試験	雄ラット (SD) 骨髄	/	0、1、3、8 (経口、2日間1日1回)	陰性	4.2.3.3.2-1

a : DMSO

### 5.4 がん原性試験

Tg rasH2 マウスを用いた 6 カ月がん原性試験及びラットを用いた 2 年間がん原性試験が実施された (表 12)。本薬の投与に起因する腫瘍性病変の発現は認められなかったことから、申請者は、本薬のがん原性リスクは低いと判断した。Tg rasH2 マウス及びラットのがん原性試験での非発がん量 (マウス：雄 2 mg/kg/日、雌 3 mg/kg/日、ラット：0.6 mg/kg/日) における曝露量 (AUC<sub>0-24h</sub>) は、マウスで 30000 ng·h/mL (雄) 及び 50400 ng·h/mL (雌)、ラットで 3640 ng·h/mL (雄) 及び 2810 ng·h/mL (雌) であり、海外第Ⅲ相試験 (MYK-461-005 試験) における 1 日最大曝露量 AUC<sub>0-24h</sub> (16800 ng·h/mL)<sup>6)</sup> の 1.79 倍 (雄マウス)、3.00 倍 (雌マウス)、0.22 倍 (雄ラット) 及び 0.17 倍 (雌ラット) であった。

<sup>7)</sup> 6-[[*(1R)*-1-Phenylethyl]amino]-3-(propan-2-yl)pyrimidine-2,4(*1H,3H*)-dione

表 12 がん原性試験

試験系	投与経路	投与期間	主な病変	用量 (mg/kg/日)					非発がん量 (mg/kg/日)	添付資料 CTD	
				匹	0	0.5	1	2			3
					雌雄 25	雌雄 25	雌雄 25	雄 25			雌 25
雌雄マウス (Tg-rasH2)	経口	26 週 (1 回/日)	腫瘍性病変	なし					2 (雄) 3 (雌)	4.2.3.4.1-2	
			非腫瘍性病変	なし							
雌雄ラット (SD)	経口	2 年 (1 回/日)	主な病変	用量 (mg/kg/日)					0.6	4.2.3.4.1-3	
			匹	0 <sup>a</sup>	0	0.1	0.3	0.6			
				雌雄 60	雌雄 60	雌雄 60	雌雄 60	雌雄 60			
			腫瘍性病変	なし							
非腫瘍性病変	≧0.1 : 用量反応性を伴わない体重の低値 (雌)										

a : 水

### 5.5 生殖発生毒性試験

ラットを用いた受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験、ラット及びウサギを用いた胚・胎児発生に関する試験、並びに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が実施された (表 13)。ラット及びウサギを用いた胚・胎児発生に関する試験では、着床後胚損失率の増加及び内臓異常・骨格異常等の本薬の催奇形性を示唆する所見が認められた。なお、これらの試験における胚・胎児発生に関する無毒性量 (0.75 mg/kg/日及び 0.6 mg/kg/日) における曝露量 (AUC<sub>0-24h</sub>) はラットで 5690 ng・h/mL 及びウサギで 7160 ng・h/mL であり、海外第Ⅲ相試験 (MYK-461-005 試験) における 1 日最大曝露量 AUC<sub>0-24h</sub> (16800 ng・h/mL) <sup>6)</sup> の 0.3 倍及び 0.4 倍であった。

表 13 生殖発生毒性試験

試験の種類	試験系	投与経路	投与期間	用量 (mg/kg/日)	主な所見	無毒性量 (mg/kg/日)	添付資料 CTD
受胎能及び着床までの初期胚発生試験	雄ラット (SD)	経口	交配前 28 日～剖検前日 (1 回/日)	0、0.3、0.6、1.2	特記所見なし	一般毒性：1.2 生殖能：1.2	4.2.3.5.1-1
	雌ラット (SD)		交配前 15 日～妊娠 7 日 (1 回/日)	0、0.3、0.6、1.2	≥0.6：用量反応性を伴わない体重増加量の低値		
胚・胎児発生試験	雌ラット (SD)	経口	妊娠 6～17 日 (1 回/日)	0、1.0、1.5、2.0	母動物： ≥1.5：軽微な体重増加量の低値 胚・胎児： ≥1.5：着床後胚損失率（早期及び後期吸収胚）の高値、生存胎児数の低値、総胎児体重の低値	母動物（一般毒性）： 1.5 胚・胎児発生：0.75	4.2.3.5.2-1 (参考資料)
	雌ラット (SD)	経口	妊娠 6～17 日 (1 回/日)	0、0.3、0.75、1.5	母動物： 特記所見なし 胚・胎児： 1.5：着床後胚損失率（早期及び後期吸収胚）の高値、平均胎児体重の低値、内臓異常（全内蔵逆位、心室中隔欠損を伴う右房室弁欠損）、骨格異常（胸骨分節癒合、腰椎欠損）、骨化遅延（頸椎・胸椎・指節骨・中足骨の不完全骨化）		4.2.3.5.2-2
	雌ウサギ (NZW)	経口	妊娠 6～19 日 (1 回/日)	0、0.7、1.5、2.0	母動物： ≥1.5：体重及び体重増加量の低値 胚・胎児： 特記所見なし		4.2.3.5.2-4 (参考資料)
	雌ウサギ (NZW)	経口	妊娠 6～19 日 (1 回/日)	0、0.6、1.2、2.0	母動物： 死亡：2.0 (2/22 例) 摂餌量の低値・摂餌廃絶、体重低値、両側性心室拡張 ≥1.2：摂餌量の低値、体重・体重増加量の低値 胚・胎児： ≥1.2：外表異常（口蓋裂） 2.0：内臓異常（大血管奇形（肺動脈幹及び大動脈弓の拡張）、骨格異常（胸骨分節癒合）		母動物（一般毒性）： 0.6 胚・胎児発生：0.6
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	雌ラット (SD)	経口	妊娠 6 日～授乳 20 日 (1 回/日)	0、0.3、0.75、1.5	母動物： 特記所見なし F1 出生児： 特記所見なし	母動物（一般毒性）： 1.5 F1 出生児：1.5	4.2.3.5.3-1

a：0.6 mg/kg/日以上での投与群で認められた体重増加量の低値は用量依存性が認められなかったことから、毒性学的意義は低いと判断されている。

## 5.6 その他の試験

### 5.6.1 不純物及び分解物の毒性試験

不純物 (MYK-460<sup>7)</sup> 及び \*類縁物質A<sup>8)</sup> ) 又は分解物 (\*類縁物質B<sup>9)</sup> 及び \*類縁物質C<sup>10)</sup> ) を添加した本薬のラットを用いた反復投与毒性試験が実施された (表 14)。不純物又は分解物の添加による毒性の増強及び新たな毒性の発現は認められなかった。

表 14 不純物及び分解物の毒性試験

試験系	投与経路	投与期間	用量 (mg/kg/日)	主な所見	添付資料 CTD
雌雄ラット (SD)	経口	3 カ月 (1 回/日)	0、0.3、0.3 <sup>a</sup>	不純物非添加/添加 0.3 : 体重及び体重増加量の高値 (雌)、副腎・心臓・脾臓重量の高値 (雌)	4.2.3.7.6-1
雌雄ラット (SD)	経口	13 週間 (1 回/日)	0、0.3、0.3 <sup>b</sup>	特記所見なし	4.2.3.7.6-2

a : 不純物 (MYK-460 (■% (w/w) ) 及び \*類縁物質A (■% (w/w) ) ) を添加した本薬

b : 不純物 (MYK-460 (■%) 及び分解物 (\*類縁物質B (■%) 並びに \*類縁物質C (■%) ) を添加した本薬

## 5.R 機構における審査の概略

### 5.R.1 反復投与毒性試験等で本薬の過剰な薬理作用に起因する毒性所見が認められたことについて

申請者は、ラット及びイヌを用いた反復投与毒性試験等において、海外第Ⅲ相試験 (MYK-461-005 試験) での 1 日最大曝露量を下回る曝露量で本薬の過剰な薬理作用に起因する毒性所見が認められた理由について、以下のように説明した。本薬の心筋ミオシンに対する阻害活性は、毒性試験で使用した動物種 (ラット及びイヌ等) とヒトで同程度であった。したがって、本薬の薬理活性は毒性試験で使用した動物種とヒトで同程度と考えられるものの、以下の点から、毒性試験に使用した健康な動物では本薬の過剰な薬理作用に基づく毒性が oHCM 患者と比較して低用量から生じ得ることに起因すると考える。

- 本薬の薬理作用は心筋ミオシンの抑制による心筋収縮力の低下であり、心臓の過剰収縮及び LVEF の高値が認められる oHCM 患者では病的状態の正常化が期待される一方で、正常な心機能及び収縮力を持つ健康な動物及びヒトでは過度な心筋収縮力の低下が生じると想定されること。
- 健康成人を対象とした第 I 相試験 (MYK-461-003 試験) においても、LVEF 低下が認められていること。

機構は、申請者の説明を了承するが、心不全に関する添付文書における注意喚起の適切性については、臨床試験の結果を踏まえて、7.R.4.2 項で引き続き検討する必要があると考える。

### 5.R.2 妊婦、授乳婦等に対する投与について

申請者は、生殖発生毒性試験で認められた所見が臨床使用において問題となる可能性について、以下のように説明した。本薬の臨床試験では、妊娠している可能性のある女性、妊婦及び授乳婦が除外され、妊娠可能な女性に対する避妊規定が設定されていたことから、妊婦、ヒト胎児及び出生児に対する安全性情報は得られていない。一方、ラット及びウサギを用いた胚・胎児発生に関する試験で、着床後胚損失率の増加及び内臓異常・骨格異常等の本薬の催奇形性を示唆する所見が認められている。臨床使用時

8)

9)

10)

の1日最大曝露量に対して十分な安全域が確保されていないことから、妊娠する可能性のある女性に対しては本剤投与中及び最終投与後4カ月間<sup>11)</sup>は適切な避妊法を用いること、及び妊婦又は妊娠している可能性のある女性に対しては投与しないことを添付文書で注意喚起する。また、妊婦又は妊娠している可能性のある女性に対する投与を禁忌とする。さらに、本薬の乳汁移行性が示唆されること(4.4.2項参照)、及び本薬の反復投与毒性試験では臨床使用時の1日最大曝露量よりも低い曝露量で健康な動物において過剰な心収縮抑制作用に伴う心不全関連所見が認められており、乳児に影響を与える可能性が否定できないことから、授乳中の女性に対して授乳しないことが望ましい旨を添付文書で注意喚起する。

機構は、妊婦又は妊娠している可能性のある女性、授乳婦及び妊娠する可能性のある女性への本薬の投与について、申請者の対応は妥当と判断する。

## 6. 生物薬剤学試験及び関連する分析法、臨床薬理試験に関する資料並びに機構における審査の概略

特に記載のない限り、PKパラメータは平均値又は平均値±標準偏差で示す。

### 6.1 生物薬剤学試験及び関連する分析法

国内外の第Ⅲ相試験では Capsule 1 製剤 (2.5、5、10 及び 15 mg カプセル) 及び Capsule 2 製剤 (1、2.5、5、10 及び 15 mg カプセル) の2種類のカプセル製剤が使用され、海外第Ⅲ相試験 (MYK-461-005 試験) では Capsule 1 製剤及び Capsule 2 製剤のいずれも、国内第Ⅲ相試験 (CV027004 試験) では Capsule 2 製剤のみが使用された。食事の影響は、Capsule 2 製剤 (15 mg カプセル) を用いて評価された (MYK-461-014 試験)。市販予定製剤 (1、2.5 及び 5 mg カプセル) は、XXXXXXXXXX 及び XXXXXXXXXX を除いて各含量の Capsule 2 製剤と同一処方である。

Capsule 1 製剤と Capsule 2 製剤について、2.5 mg カプセルは両製剤間で同一処方であり、5 及び 15 mg カプセルはそれぞれ BE 試験により製剤間の BE が示されている (6.1.1 項及び 6.1.2 項参照)。10 mg カプセルの製剤間の BE は直接検討されていないが、いずれの製剤の 10 mg カプセルも 15 mg カプセルと XXXXXXXXXX の製剤であり、溶出試験により 15 mg カプセルと溶出挙動に差がないことが示されている。また、Capsule 2 製剤の 15 mg カプセルは、BE 試験により市販予定製剤の 5 mg カプセルとの BE が示されている (6.1.3 項参照)。

Capsule 2 製剤の含量間の BE について、2.5 mg カプセルと 5 mg カプセルは XXXXXXXXXX の製剤であり、溶出試験により溶出挙動に差がないことが示されているが、1 mg カプセルと 5 mg カプセルは、BE 試験の結果、BE が示されなかった (6.1.2 項参照)。

本薬の血漿中濃度は、LC-MS/MS 法により測定され、定量下限は 0.200 又は 20 ng/mL であった。本薬の <sup>14</sup>C-標識体投与後の放射能は、液体シンチレーションカウンター又は放射能検出器付き HPLC により測定された。

<sup>11)</sup> CYP2C19 PM における本薬の t<sub>1/2</sub> が約 23 日であることから、5 倍相当の期間として 4 カ月間を設定

### 6.1.1 相対的 BA 及び食事の影響試験 (MYK-461-014 試験、CTD 5.3.1.2-1 (参考資料)、実施期間 20 年 月～ 月)

外国人健康成人 24 例を対象に、Capsule 1 製剤の 15 mg カプセルを空腹時、Capsule 2 製剤の 15 mg カプセルを空腹時、又は Capsule 2 製剤の 15 mg カプセルを高脂肪食後に単回経口投与する 3 群 3 期クロスオーバー試験が実施された (休薬期間：35 日間以上)。

Capsule 1 製剤の 15 mg カプセル投与時に対する Capsule 2 製剤の 15 mg カプセル投与時の本薬の  $C_{max}$ 、 $AUC_{0-last}$  及び  $AUC_{0-\infty}$  の最小二乗幾何平均値の比 [90%CI] は、それぞれ 1.0084 [0.836, 1.2163]、1.0575 [1.0110, 1.1061] 及び 1.0567 [1.0074, 1.1084] であった。

Capsule 2 製剤の 15 mg カプセルの空腹時投与に対する食後投与の本薬の  $C_{max}$  及び  $AUC_{0-\infty}$  の最小二乗幾何平均値の比 [90%CI] は、0.4475 [0.3704, 0.5408] 及び 0.8773 [0.8364, 0.9203] であった。

### 6.1.2 BE 試験① (CV0271052 試験、CTD 5.3.1.2-2 (参考資料)、実施期間 2023 年 1 月～7 月)

外国人健康成人 96 例を対象に、Capsule 1 製剤の 5 mg カプセル、Capsule 2 製剤の 5 mg カプセル又は Capsule 2 製剤の 1 mg カプセル (5 カプセル) を単回経口投与する 6 群 3 期クロスオーバー試験が実施された (休薬期間：35 日間以上)。

Capsule 2 製剤の 5 mg カプセル投与時に対する Capsule 1 製剤の 5 mg カプセル投与時の本薬の  $C_{max}$ 、 $AUC_{0-last}$  及び  $AUC_{0-\infty}$  の幾何平均値の比 [90%CI] は、それぞれ 1.076 [0.957, 1.211]、1.052 [0.929, 1.192] 及び 0.981 [0.955, 1.008] であった。Capsule 2 製剤の 5 mg カプセル投与時に対する Capsule 2 製剤の 1 mg カプセル (5 カプセル) 投与時の本薬の  $C_{max}$ 、 $AUC_{0-last}$  及び  $AUC_{0-\infty}$  の幾何平均値の比 [90%CI] は、それぞれ 1.109 [0.986, 1.246]、1.130 [0.998, 1.280] 及び 1.020 [0.992, 1.048] であった。

### 6.1.3 BE 試験② (CV0271090 試験、CTD 5.3.1.2-3 (参考資料)、実施期間 2023 年 2 月～8 月)

外国人健康成人 84 例を対象に、Capsule 2 製剤の 5 mg カプセル (3 カプセル) 又は 15 mg カプセルを単回経口投与する 2 群 2 期クロスオーバー試験が実施された (休薬期間：40 日間以上)。

5 mg カプセル (3 カプセル) 投与時に対する 15 mg カプセル投与時の本薬の  $C_{max}$ 、 $AUC_{0-last}$  及び  $AUC_{0-\infty}$  の幾何平均値の比 [90%CI] は、それぞれ 1.023 [0.949, 1.104]、1.005 [0.979, 1.031] 及び 1.007 [0.981, 1.034] であった。

## 6.2 臨床薬理試験

### 6.2.1 ヒト生体試料を用いた *in vitro* 試験

#### 6.2.1.1 血漿タンパク結合 (CTD 4.2.2.3-3 (参考資料))

ヒトの血漿に本薬の  $^{14}C$ -標識体 0.2～10  $\mu\text{mol/L}$  を添加したとき、血漿タンパク結合率は 92.9%～93.3% であった。

#### 6.2.1.2 血球移行性 (CTD 4.2.2.3-3 (参考資料))

ヒトの血液に本薬 200  $\mu\text{mol/L}$  を添加したとき、本薬の血液/血漿中濃度比は 0.79 であった。

### 6.2.1.3 *In vitro* 代謝

#### 6.2.1.3.1 本薬の代謝 (CTD 4.2.2.4-5 (参考資料))

ヒトの肝ミクロソームに本薬の  $^{14}\text{C}$ -標識体  $5\ \mu\text{mol/L}$  を添加したとき、本薬の代謝物として、M1、M2、M6 及び M12 が検出された。

ヒトの肝細胞に本薬の  $^{14}\text{C}$ -標識体  $10\ \mu\text{mol/L}$  を添加したとき、本薬の代謝物として、M1、M2 及び M6 が検出された。

#### 6.2.1.3.2 本薬の代謝に関与する CYP 分子種の同定 (CTD 4.2.2.4-6 (参考資料))

ヒトの各 CYP 分子種 (CYP1A1、CYP1A2、CYP1B1、CYP2B6、CYP2C8、CYP2C9、CYP2C19、CYP2D6、CYP2E1、CYP2J2、CYP3A4、CYP3A5、CYP4A11 又は CYP4F2) の発現系に本薬  $1\ \mu\text{mol/L}$  を添加したとき、本薬の残存率は、CYP2C8、CYP2C9、CYP2C19、CYP2D6、CYP2J2、CYP3A4 及び CYP3A5 の発現系で、それぞれ 81.8%、83.5%、28.6%、80.6%、83.3%、56.4% 及び 42.8% であり、その他の CYP 分子種の発現系では 90% 以上であった。

ヒト肝ミクロソームに本薬  $10\ \mu\text{mol/L}$  を添加し、各 CYP 分子種 (CYP1A2、CYP2B6、CYP2C8、CYP2C9、CYP2C19、CYP2D6、CYP2E1 及び CYP3A4/5) の阻害剤<sup>12)</sup> の存在下又は非存在下で、本薬の代謝に対する CYP 阻害剤の影響を検討した。M1 への代謝は、CYP1A2、CYP2C8、CYP2C9 及び CYP2E1 阻害剤の存在下で阻害され、CYP2B6、CYP2C19、CYP2D6 及び CYP3A4/5 阻害剤の存在下では阻害されなかった。M2 への代謝は、CYP2C19 及び CYP2E1 阻害剤の存在下で阻害され、CYP1A2、CYP2B6、CYP2C8、CYP2C9、CYP2D6 及び CYP3A4/5 阻害剤の存在下では阻害されなかった。

ヒトの各 CYP 分子種 (CYP2C9、CYP2C19、CYP2J2 又は CYP3A4) の発現系に本薬  $1\ \mu\text{mol/L}$  を添加したところ、本薬の代謝における CYP2C9、CYP2C19、CYP2J2 及び CYP3A4 の相対的な寄与率は、それぞれ 7.55%、74.3%、0.21% 及び 18.0% であった。

#### 6.2.1.4 酵素阻害 (CTD 4.2.2.6-2 (参考資料)、4.2.2.6-4 (参考資料))

ヒト肝ミクロソーム及び各 CYP 分子種 (CYP1A2、CYP2B6、CYP2C8、CYP2C9、CYP2C19、CYP2D6 又は CYP3A4/5) の基質<sup>13)</sup> を用いて、各 CYP 分子種の基質の代謝に対する本薬  $3\sim 200\ \mu\text{mol/L}$  の阻害作用を検討した。本薬は CYP2C9、CYP2C19 及び CYP3A4/5 に対して阻害作用を示し、 $\text{IC}_{50}$  値はそれぞれ 82.2、89.7 及び  $175\ \mu\text{mol/L}$  であった。その他の CYP 分子種に対しては阻害作用を示さなかった ( $\text{IC}_{50}$ :  $200\ \mu\text{mol/L}$  超)。

ヒト肝ミクロソーム及び本薬  $3\sim 200\ \mu\text{mol/L}$  を NADPH 非存在下又は存在下で 30 分間プレインキュベーションした後に、各 CYP 分子種 (CYP1A2、CYP2B6、CYP2C8、CYP2C9、CYP2C19、CYP2D6 又は CYP3A4/5) の基質<sup>13)</sup> とインキュベーションし、各 CYP 分子種に対する本薬の時間依存的阻害作用を検討した。本薬は CYP2C19 及び CYP2D6 に対して時間依存的阻害作用を示した。また、ヒト肝ミクロソ

<sup>12)</sup> 各 CYP 分子種に対する阻害剤として用いられた化合物は次のとおりである。CYP1A2:  $\alpha$ -ナフトフラボン ( $1\ \mu\text{mol/L}$ )、CYP2B6: チオテパ ( $50\ \mu\text{mol/L}$ )、CYP2C8: モンテルカスト ( $1\ \mu\text{mol/L}$ )、CYP2C9: スルファフェナゾール ( $10\ \mu\text{mol/L}$ )、CYP2C19: (+) *N*-3-ベンジルニルパノール ( $1\ \mu\text{mol/L}$ )、CYP2D6: キニジン ( $2\ \mu\text{mol/L}$ )、CYP2E1: トラニルシプロミン ( $50\ \mu\text{mol/L}$ )、CYP3A4/5: ケトコナゾール ( $1\ \mu\text{mol/L}$ )、アザムリン ( $1\ \mu\text{mol/L}$ )

<sup>13)</sup> 各 CYP 分子種の基質として用いられた化合物は次のとおりである。CYP1A2: フェナセチン ( $80\ \mu\text{mol/L}$ )、CYP2B6: ブプロピオン ( $100\ \mu\text{mol/L}$ )、CYP2C8: アモジアキン ( $3\ \mu\text{mol/L}$ )、CYP2C9: ジクロフェナク ( $8\ \mu\text{mol/L}$ )、CYP2C19: *S*-メフェニトイン ( $45\ \mu\text{mol/L}$ )、CYP2D6: デキストロメトルファン ( $7\ \mu\text{mol/L}$ )、CYP3A4/5: ミダゾラム ( $3\ \mu\text{mol/L}$ ) 及びテストステロン ( $70\ \mu\text{mol/L}$ )

ーム及び本薬 15~200  $\mu\text{mol/L}$  を NADPH 非存在下又は存在下で 0~40 分間プレインキュベーションした後に、CYP2C19 又は CYP2D6 の基質<sup>14)</sup> とインキュベーションし、CYP2C19 及び CYP2D6 に対する時間依存的阻害作用を検討した。本薬の CYP2C19 に対する  $K_i$  値及び  $k_{\text{inact}}$  値はそれぞれ 57.2  $\mu\text{mol/L}$  及び 0.011  $\text{min}^{-1}$ 、CYP2D6 に対する  $K_i$  値及び  $k_{\text{inact}}$  値はそれぞれ 260  $\mu\text{mol/L}$  及び 0.031  $\text{min}^{-1}$  であった。

#### 6.2.1.5 酵素誘導 (CTD 4.2.2.6-5 (参考資料)、4.2.2.6-6 (参考資料))

ヒト肝細胞に本薬 0.05~15  $\mu\text{mol/L}$  を添加し、37°C で 3 日間インキュベーションしたときの本薬の CYP1A2、CYP2B6 及び CYP3A4 に対する誘導作用を検討した。本薬 15  $\mu\text{mol/L}$  を添加したときの CYP1A2、CYP2B6 及び CYP3A4 の mRNA 発現量は、溶媒を添加した場合のそれぞれ 0.96~1.2 倍、5.7~8.6 倍及び 5.1~15 倍であり、陽性対照 (CYP1A2: オメプラゾール 50  $\mu\text{mol/L}$ 、CYP2B6: フェノバルビタール 1000  $\mu\text{mol/L}$ 、CYP3A4: リファンピシン 10  $\mu\text{mol/L}$ ) を添加した場合のそれぞれ 1%未満、35%~74%及び 63%~107%であった。本薬 15  $\mu\text{mol/L}$  を添加したときのフェナセチン *O*-脱エチル化 (CYP1A2) 活性、ブプロピオン水酸化 (CYP2B6) 活性、テストステロン 6 $\beta$ -水酸化 (CYP3A4) 活性は、溶媒を添加した場合のそれぞれ 0.74~0.88 倍、3.6~7.8 倍及び 2.5~9.3 倍であった。

ヒト肝細胞に本薬 0.015~20  $\mu\text{mol/L}$  を添加し、37°C で 2 日間インキュベーションしたときの本薬の CYP2C8、CYP2C9、CYP2C19 及び CYP3A4 に対する誘導作用を検討した。本薬 20  $\mu\text{mol/L}$  を添加したときの CYP2C8、CYP2C9、CYP2C19 及び CYP3A4 の mRNA 発現量は、陽性対照 (CYP2C8、CYP2C9、CYP2C19: スルフィンピラゾン 66  $\mu\text{mol/L}$ 、CYP3A4: リファンピシン 10  $\mu\text{mol/L}$ ) を添加した場合と比較して最大で 93%、51%、52%及び 80%であった。

#### 6.2.1.6 トランスポーターに関する検討

##### 6.2.1.6.1 トランスポーターによる本薬の輸送 (CTD 4.2.2.2-12 (参考資料)、4.2.2.6-7 (参考資料)、4.2.2.6-10)

Caco-2 細胞に本薬 1~200  $\mu\text{mol/L}$  を添加したとき、本薬の  $P_{\text{app A}\rightarrow\text{B}}$  は 99.4~156  $\text{nm/s}$ 、 $P_{\text{app B}\rightarrow\text{A}}$  は 130~175  $\text{nm/s}$  であり、本薬の排出比 ( $P_{\text{app B}\rightarrow\text{A}}/P_{\text{app A}\rightarrow\text{B}}$ ) は 0.977~1.55 であった。

ヒト肝細胞に本薬 0.5~100  $\mu\text{mol/L}$  を添加し、各トランスポーターの阻害剤<sup>15)</sup> の存在下又は非存在下で、本薬の細胞内取込みに対するトランスポーター阻害剤の影響を検討した。本薬の細胞内取込み量は、トランスポーター阻害剤の存在下で、非存在下の 1.05~1.70 倍であった。

OAT1、OAT3 又は OCT2 を発現させた HEK293 細胞に本薬 0.4 又は 4  $\mu\text{mol/L}$  を添加したとき、本薬の細胞内取込み量はコントロール細胞と同程度であった。また、本薬の細胞内取込み量は、プロベネシド (OAT1 及び OAT3 阻害剤、1000  $\mu\text{mol/L}$ ) 又はピリメタミン (OCT2 阻害剤、100  $\mu\text{mol/L}$ ) の存在下と非存在下で変化しなかった。

<sup>14)</sup> 各 CYP 分子種の基質として用いられた化合物は次のとおりである。CYP2C19: S-メフェニトイン (200  $\mu\text{mol/L}$ )、CYP2D6: デキストロメトルファン (50  $\mu\text{mol/L}$ )

<sup>15)</sup> 各トランスポーターに対する阻害剤として用いられた化合物は次のとおりである。OATPs 及び NTCP: シクロスポリン (20  $\mu\text{mol/L}$ ) 及びリファンピシン (20  $\mu\text{mol/L}$ )、OCTs: キニジン (100  $\mu\text{mol/L}$ )

### 6.2.1.6.2 トランスポーターに対する阻害作用 (CTD 4.2.2.6-8 (参考資料)、4.2.2.6-9 (参考資料))

P-gp、BCRP 若しくは BSEP を発現する Sf9 細胞から調製した膜小胞、又は OATP1B1、OATP1B3、OCT1 若しくは OCT2 を発現させた HEK293 細胞に各トランスポーターの基質<sup>16)</sup> 及び本薬 0.03～400 µmol/L を添加し、各トランスポーターに対する本薬の阻害作用を検討した。本薬は P-gp に対して阻害作用を示さなかった。本薬は BCRP、BSEP、OATP1B1、OATP1B3、OCT1 及び OCT2 に対して阻害作用を示し、IC<sub>50</sub> 値はそれぞれ 130、70.7、425、484、171 及び 91.3 µmol/L であった。

MATE1、MATE2-K、OAT1 又は OAT3 を発現させた HEK293 細胞に各トランスポーターの基質<sup>17)</sup> 及び本薬 0.03～300 µmol/L を添加し、各トランスポーターに対する本薬の阻害作用を検討した。本薬は MATE1、MATE2-K、OAT1 及び OAT3 に対して阻害作用を示し、IC<sub>50</sub> 値はそれぞれ 22.6、72.3、227 及び 70.2 µmol/L であった。

## 6.2.2 健康成人における検討

### 6.2.2.1 外国人健康成人における単回投与試験 (MYK-461-002 試験、CTD 5.3.3.1-1 (参考資料)、実施期間 2015 年 1 月～7 月)

外国人健康成人に、本薬 (懸濁液) 1、2、6、12、24 又は 48 mg を単回経口投与したときの本薬の PK パラメータは、表 15 のとおりであった。

表 15 本薬を単回経口投与したときの PK パラメータ

投与量 (mg)	例数	C <sub>max</sub> (ng/mL)	t <sub>max</sub> <sup>a</sup> (h)	AUC <sub>0-∞</sub> (ng·h/mL)	t <sub>1/2</sub> (h)
1	6	23.78±14.558	0.5000	357.47±171.261	141.5±75.736
2	6	66.42±22.507	0.6250	1770.9±1281.37	177.2±53.943
6	6	109.9±44.717	2.250	5110.1±5088.80	221.3±104.70
12	6	219.7±80.899	2.000	6412.1±3437.71	153.5±78.463
24	5	508.4±143.99	2.000	15695±4604.25	141.4±40.273
48	6	939.2±308.54	2.125	43844±19811.9	186.6±56.048

a: 中央値

### 6.2.2.2 外国人健康成人における反復投与試験 (MYK-461-003 試験、CTD 5.3.3.1-2 (参考資料)、実施期間 2015 年 7 月～2016 年 7 月)

外国人健康成人に、本薬 1 若しくは 3 mg を 1 日 2 回、又は本薬 12.5、18.5 若しくは 25 mg を 1 日 1 回 28 日間反復経口投与したときの本薬の PK パラメータは、表 16 のとおりであった。

<sup>16)</sup> 各トランスポーターの基質として用いられた化合物は次のとおりである。P-gp: N-メチルキノジンの <sup>3</sup>H-標識体 (2 µmol/L)、BCRP: エストロン硫酸抱合体の <sup>3</sup>H-標識体 (1 µmol/L)、BSEP: タウロコール酸の <sup>3</sup>H-標識体 (2 µmol/L)、OATP1B1: エストラジオール-17β-グルクロン酸抱合体の <sup>3</sup>H-標識体 (1 µmol/L)、OATP1B3: コレシストキニンの <sup>3</sup>H-標識体 (0.5 µmol/L)、OCT1: トリエチルアミンの <sup>14</sup>C-標識体 (25 µmol/L)、OCT2: メトホルミンの <sup>14</sup>C-標識体 (25 µmol/L)

<sup>17)</sup> 各トランスポーターの基質として用いられた化合物は次のとおりである。MATE1 及び MATE2-K: トリエチルアミンの <sup>14</sup>C-標識体 (5 及び 3 µmol/L)、OAT1: パラアミノ馬尿酸の <sup>3</sup>H-標識体 (5 µmol/L)、OAT3: エストロン 3-硫酸の <sup>3</sup>H-標識体 (1 µmol/L)

表 16 本薬を反復経口投与したときの PK パラメータ

投与量 (mg)	投与頻度	例数	測定時点 (日目)	C <sub>max</sub> (ng/mL)	t <sub>max</sub> <sup>a</sup> (h)	AUC <sub>0-tau</sub> (ng·h/mL)	t <sub>1/2</sub> (h)
1	1 日 2 回	10	1	32.54±15.04	1.00	84.41±24.39	10.37±3.96
		10	28	79.50±26.45	0.50	620.45±266.00	26.59±34.59
3		10	1	61.16±33.75	1.00	190.88±80.95	8.17±4.57
		10	28	175.60±80.04	1.75	1577.61±846.22	105.63±173.34 <sup>c</sup>
12.5	1 日 1 回	10	1	214.90±59.06	1.54	1241.31±341.39	25.96±7.22
		10	28	439.11±164.54 <sup>b</sup>	2.00 <sup>b</sup>	6711.23±2901.98 <sup>b</sup>	49.21±19.52 <sup>c</sup>
18.5		10	1	376.30±100.89	1.50	2284.81±565.86	20.43±15.69
		10	28	974.10±247.18	2.00	16890.97±5816.85	91.78±54.82 <sup>b</sup>
25	10	1	459.00±89.08	1.75	2795.85±525.98	26.43±19.10	
	10	28	—	—	—	—	

— : 算出せず、a : 中央値、b : 9 例、c : 7 例

### 6.2.2.3 日本人及び外国人健康成人における単回投与試験 (MYK-461-011 試験、CTD 5.3.3.3-3、実施期間 20■■年■■月～■■月)

健康成人を対象に、日本人に本薬 5、15 若しくは 25 mg、又は外国人に本薬 25 mg を単回経口投与したときの本薬の PK パラメータは、表 17 のとおりであった。

表 17 本薬を単回経口投与したときの PK パラメータ

対象	投与量 (mg)	例数	C <sub>max</sub> (ng/mL)	t <sub>max</sub> <sup>a</sup> (h)	AUC <sub>0-∞</sub> (ng·h/mL)	t <sub>1/2</sub> (h)
日本人	5	4	142.5±21.30	1.500	6458±1716	222.2±54.69
	15	8	293.9±57.37	1.000	15880±3853	221.5±50.93
	25	8	511.4±94.37	1.500	18270±6634	153.8±77.66
外国人	25	8	534.6±160.8	1.500	21760±12640	155.7±75.00

a : 中央値

### 6.2.2.4 マスバランス試験 (MYK-461-013 試験、CTD 5.3.3.1-3 (参考資料)、実施期間 20■■年■■月～■■月)

外国人健康成人 6 例に、本薬の <sup>14</sup>C-標識体 25 mg を単回経口投与したとき、投与 47 日目までの放射能の尿中及び糞中排泄率 (投与放射能に対する割合、以下同様) はそれぞれ 85.2% (本薬として 2.57%) 及び 7.02% であった。投与 648 時間後までの尿中には主に M2 及び M13 (合計 50.6%) が排泄され、投与 528 時間後までの糞中には主に M2 (1.15%) が排泄された。

## 6.2.3 患者における検討

### 6.2.3.1 海外第 I 相試験 (MYK-461-001 試験、CTD 5.3.3.2-1 (参考資料)、実施期間 20■■年■■月～2016 年 3 月)

外国人 HCM 患者に、本薬 (懸濁液) 48、96 又は 144 mg を単回経口投与したときの本薬の PK パラメータは、表 18 のとおりであった。

表 18 本薬を単回経口投与したときの PK パラメータ

投与量 (mg)	例数	C <sub>max</sub> (ng/mL)	t <sub>max</sub> <sup>a</sup> (h)	AUC <sub>0-∞</sub> (ng·h/mL)	t <sub>1/2</sub> (h)
48	3	695.7±281.26	2.500	21140±14011	88.15±17.514
96	6	1572±599.71	2.125	80440±12012	157.2±32.408
144	4	1458±478.36	2.125	155800±59089 <sup>b</sup>	252.6±19.428 <sup>b</sup>

a : 中央値、b : 3 例

### 6.2.3.2 海外第Ⅲ相試験 (MYK-461-005 試験、CTD 5.3.5.1-1、実施期間 2018 年 5 月～2020 年 5 月)

外国人 oHCM 患者 251 例を対象に、本薬を 5 mg より投与開始し、本薬 2.5～15 mg の範囲で用量調節しながら 1 日 1 回 30 週間経口投与したとき (7.3.1 項参照)、血漿中本薬濃度は表 19 のとおりであった。

表 19 本薬を反復経口投与したときの血漿中本薬濃度

測定時点 (投与開始後)	例数	血漿中本薬濃度 (ng/mL)
4 週目	109	208.261±112.9355
6 週目	121	244.131±141.3190
8 週目	115	260.890±151.4947
12 週目	115	340.566±166.3807
18 週目	117	387.887±176.0088
22 週目	120	373.720±172.2651
26 週目	119	361.218±153.5366
30 週目 (投与前)	119	366.532±153.5525
30 週目 (投与後)	119	468.379±173.6499

### 6.2.3.3 国内第Ⅲ相試験 (CV027004 試験、CTD 5.3.5.2-1、実施期間 2022 年 8 月～実施中)

日本人 oHCM 患者 38 例を対象に、本薬を 2.5 mg から投与開始し、本薬 1～15 mg の範囲で用量調節しながら 1 日 1 回 138 週間経口投与したとき (7.3.2 項参照)、血漿中本薬濃度は表 20 のとおりであった。

表 20 本薬を反復経口投与したときの血漿中本薬濃度

測定時点 (投与開始後)	例数	血漿中本薬濃度 (ng/mL)
4 週目	32	156.8±79.77
6 週目	37	196.4±106.19
8 週目	37	271.9±153.87
12 週目	35	288.4±196.54
14 週目	36	424.9±308.50
18 週目	34	443.9±291.31
20 週目	33	576.6±321.25
24 週目	35	514.6±285.89
26 週目	32	488.5±248.98
30 週目	34	537.4±302.90

## 6.2.4 内因性要因の検討

### 6.2.4.1 肝機能の影響 (MYK-461-015 試験、CTD 5.3.3.3-1 (参考資料)、実施期間 20■■年■■月～20■■年■■月)

外国人の軽度 (Child-Pugh 分類 A) 及び中等度 (Child-Pugh 分類 B) の肝機能障害患者、並びに正常な肝機能を有する被験者を対象に、本薬 25 mg を単回経口投与したときの本薬の PK パラメータは、表 21 のとおりであった。正常な肝機能を有する被験者と比較して、軽度及び中等度肝機能障害患者における本薬の AUC<sub>0-last</sub> はそれぞれ 3.24 倍及び 1.87 倍、C<sub>max</sub> はそれぞれ 1.12 倍及び 1.10 倍であった。

表 21 本薬を単回経口投与したときの本薬の PK パラメータ

対象	例数	C <sub>max</sub> (ng/mL)	AUC <sub>0-∞</sub> (ng·h/mL)	AUC <sub>0-last</sub> (ng·h/mL)	t <sub>1/2</sub> (h)
正常な肝機能を有する被験者 <sup>a</sup>	8	534 (35.6)	18200 (67.0)	17500 (60.2)	171 (45.7)
軽度肝機能障害患者	8	596 (23.1)	71000 (11.8) <sup>c</sup>	56600 (19.5)	634 (28.5)
正常な肝機能を有する被験者 <sup>b</sup>	8	426 (46.5)	19700 (85.4)	18700 (77.3)	189 (48.6)
中等度肝機能障害患者	8	468 (30.7)	32800 (104.4) <sup>c</sup>	35000 (66.3) <sup>d</sup>	420 (80.5) <sup>d</sup>

幾何平均値 (幾何変動係数%)、a: 軽度肝機能障害患者と被験者背景が同様の被験者、b: 中等度肝機能障害患者と被験者背景が同様の被験者、c: 4 例、d: 7 例

### 6.2.4.2 CYP2C19 表現型の影響 (MYK-461-012 試験、CTD 5.3.3.3-2 (参考資料)、実施期間 20■■年■■月～20■■年■■月)

CYP2C19 NM 又は PM<sup>18)</sup> の外国人健康成人を対象に、本薬 15 mg を単回経口投与したとき本薬の PK パラメータは、表 22 のとおりであった。CYP2C19 NM と比較して、CYP2C19 PM における本薬の AUC<sub>0-∞</sub> 及び C<sub>max</sub> は、それぞれ 3.41 倍及び 1.47 倍であった。

表 22 本薬を単回経口投与したときの本薬の PK パラメータ

CYP2C19 表現型	例数	C <sub>max</sub> <sup>a</sup> (ng/mL)	t <sub>max</sub> <sup>b</sup> (h)	AUC <sub>0-∞</sub> <sup>a</sup> (ng·h/mL)	t <sub>1/2</sub> (h)
CYP2C19 NM	8	333.21 [224.45, 494.67]	1.000	12534.60 [9368.93, 16769.92]	220.5 ± 130.6
CYP2C19 PM	8	489.89 [329.99, 727.28]	0.750	42801.44 [31991.75, 57263.63]	571.6 ± 139.9

a: 幾何最小二乗平均値 [95%CI]、b: 中央値

## 6.2.5 薬物相互作用の検討

### 6.2.5.1 ベラパミルとの薬物相互作用試験 (MYK-461-009 試験、CTD 5.3.3.4-1 (参考資料)、実施期間 20■■年■■月～■■月)

外国人健康成人 26 例を対象に、本薬 25 mg を単回経口投与、又は本薬 25 mg を単回経口投与するとともに、ベラパミル 240 mg を 1 日 1 回 28 日間反復経口投与した<sup>19)</sup>。本薬単独投与時に対するベラパミル併用投与時の本薬の C<sub>max</sub> 及び AUC<sub>0-∞</sub> の幾何平均値の比 [90%CI] は、それぞれ 1.518 [1.160, 1.985] 及び 1.155 [0.844, 1.582] であった。

18) PM は CYP2C19\*2/\*2、\*2/\*3 又は\*3/\*3、IM は CYP2C19\*1/\*2、\*1/\*3、\*2/\*17 又は\*3/\*17、NM は CYP2C19\*1/\*1、RM は CYP2C19\*1/\*17、UM は CYP2C19\*17/\*17 である。

19) ベラパミルは本薬の投与日に投与開始した。

**6.2.5.2 オメプラゾールとの薬物相互作用試験 (MYK-461-018 試験、CTD 5.3.3.4-2 (参考資料)、実施期間 20 年 月 月)**

外国人健康成人 29 例を対象に、本薬 15 mg を単独で単回経口投与、又は本薬 15 mg を単回経口投与するとともに、オメプラゾール 20 mg を 1 日 1 回 31 日間反復経口投与した<sup>20)</sup>。本薬単独投与時に対するオメプラゾール併用投与時の本薬の  $C_{max}$  及び  $AUC_{0-\infty}$  の幾何平均値の比 [90%CI] は、それぞれ 0.99 [0.75, 1.30] 及び 1.48 [1.16, 1.88] であった。

**6.2.5.3 ミダゾラムとの薬物相互作用試験 (MYK-461-016 試験、CTD 5.3.3.4-3 (参考資料)、実施期間 20 年 月 月)**

外国人健康成人 13 例を対象に、投与 1 日目にミダゾラム 5 mg、投与 2~3 日目に本薬 25 mg、投与 4~16 日目に本薬 15 mg、並びに投与 17 日目にミダゾラム 5 mg 及び本薬 15 mg を、いずれも 1 日 1 回経口投与した。ミダゾラム単独投与時に対する本薬併用投与時のミダゾラムの  $C_{max}$  及び  $AUC_{0-\infty}$  の幾何平均値の比 [90%CI] は、それぞれ 0.93 [0.77, 1.13] 及び 0.87 [0.68, 1.10] であった。

**6.2.5.4 ノルエチステロン及びエチニルエストラジオール配合剤との薬物相互作用試験 (MYK-461-010 試験 (参考資料)、CTD 5.3.3.4-4、実施期間 20 年 月 月)**

外国人健康成人女性 13 例を対象に、第 1 期にはノルエチステロン (1 mg) 及びエチニルエストラジオール (35 µg) 配合剤を単回経口投与し、第 2 期にはノルエチステロン及びエチニルエストラジオール配合剤を単回経口投与するとともに、本薬 25 mg<sup>21)</sup> を 1 日 1 回 2 日間投与したのち、本薬 15 mg を 1 日 1 回 15 日間反復経口投与した (休薬期間: 6 日間以上)。ノルエチステロン及びエチニルエストラジオール配合剤の単独投与時に対する本薬併用投与時のノルエチステロンの  $C_{max}$  及び  $AUC_{0-\infty}$  の幾何平均値の比 [90%CI] は、それぞれ 1.14 [0.979, 1.33] 及び 1.12 [1.01, 1.24]、並びにエチニルエストラジオールの  $C_{max}$  及び  $AUC_{0-\infty}$  の幾何平均値の比 [90%CI] は、それぞれ 1.05 [0.945, 1.16] 及び 1.20 [1.08, 1.33] であった。

**6.2.5.5 ソルビトール含有活性炭との薬物相互作用試験 (CV027043 試験、CTD 5.3.3.4-5 (参考資料)、実施期間 2022 年 4 月~9 月)**

外国人健康成人 45 例を対象に、本薬 15 mg を経口投与、本薬 15 mg 及び本薬投与 2 時間後にソルビトール含有活性炭 50 g を経口投与、又は本薬 15 mg 及び本薬投与 6 時間後にソルビトール含有活性炭 50 g を経口投与した。本薬単独投与時に対するソルビトール含有活性炭併用投与時の本薬の  $C_{max}$  及び  $AUC_{0-\infty}$  の幾何平均値の比 [90%CI] は、本薬投与 2 時間後に投与した場合にそれぞれ 0.893 [0.670, 1.190] 及び 0.658 [0.458, 0.945]、本薬投与 6 時間後に投与した場合にそれぞれ 1.032 [0.778, 1.369] 及び 1.137 [0.802, 1.611] であった。

<sup>20)</sup> オメプラゾールは本薬の投与 3 日前に投与開始した。

<sup>21)</sup> 本薬はノルエチステロン及びエチニルエストラジオール配合剤の投与 14 日前に投与開始した。

### 6.2.6 PPK 解析 (CTD 5.3.3.5-3)

健康成人、oHCM 患者及び nHCM 患者を対象とした国内外の臨床試験 14 試験 (MYK-461-002 試験<sup>22)</sup>、MYK-461-003 試験<sup>22)</sup>、MYK-461-004 試験<sup>23)</sup>、MYK-461-005 試験、MYK-461-006 試験<sup>24)</sup>、MYK-461-007 試験<sup>25)</sup>、MYK-461-008 試験<sup>23)</sup>、MYK-461-009 試験<sup>22)</sup>、MYK-461-010 試験<sup>22)</sup>、MYK-461-011 試験<sup>22)</sup>、MYK-461-012 試験<sup>22)</sup>、MYK-461-014 試験<sup>22)</sup>、MYK-461-017 試験<sup>26)</sup> 及び CV027004 試験) における被験者 636 例から得られた 10223 点の血漿中本薬濃度データを用いて、PPK 解析を実施した (Version 2.5.1)。

解析対象集団の主な背景因子は、性別は女性 278 例、男性 358 例、民族は日本人 58 例、外国人 578 例、CYP2C19 表現型<sup>18)</sup> は PM 26 例、IM 150 例、NM 242 例、RM 123 例、UM 17 例、不明 78 例、HCM の有無はなし (健康成人) 192 例、あり (HCM 患者) 444 例、オメプラゾールの併用はなし 630 例、あり 6 例、エソメプラゾールの併用はなし 630 例、あり 6 例、ジソピラミドの併用はなし 615 例、あり 21 例、剤形はカプセル剤 463 例、液剤 36 例、錠剤 137 例、服用タイミングは空腹時 149 例、食後 43 例、体重 (中央値 [最小値, 最大値]、以下同様) は 79.8 [40.0, 160] kg、eGFR は 92.2 [29.5, 148] mL/min/1.73 m<sup>2</sup> であり、これらの背景因子及び投与量が共変量候補とされた。

本薬の PK は、中心コンパートメント (V<sub>2</sub>) からの線形消失 (CL) 及び 1 つの末梢コンパートメント (V<sub>3</sub>) を仮定した、吸収ラグタイムのある 1 次吸収を伴う 2 コンパートメントモデルで記述された。最終モデルには、共変量として、CL/F、Q/F、V<sub>2</sub>/F 及び V<sub>3</sub>/F に対する体重、CL/F に対する性別、CYP2C19 表現型、HCM の有無、eGFR、オメプラゾールの併用、エソメプラゾールの併用、及びジソピラミドの併用、K<sub>a</sub>、F 及び吸収ラグタイムに対する投与量、並びに K<sub>a</sub> 及び F に対する剤形 (カプセル剤又は液剤) 及び服用タイミング (空腹時又は食後) の影響が組み込まれた。

### 6.2.7 曝露量と QT/QTc 間隔の変動との関連 (CTD 5.3.3.5-11)

健康成人、oHCM 患者及び nHCM 患者を対象とした海外臨床試験 (MYK-461-002 試験<sup>22)</sup>、MYK-461-003 試験<sup>22)</sup>、MYK-461-004 試験<sup>23)</sup>、MYK-461-005 試験、MYK-461-006 試験<sup>24)</sup>、MYK-461-007 試験<sup>25)</sup>、MYK-461-008 試験<sup>23)</sup>、MYK-461-010 試験<sup>22)</sup> 及び MYK-461-014 試験<sup>22)</sup>) のデータに基づき、血漿中本薬濃度と  $\Delta\Delta\text{QTcF}$  の関連について、線形混合効果モデルを用いて検討された。その結果、HCM 患者では、検討された本薬の血漿中濃度の範囲内において  $\Delta\Delta\text{QTcF}$  の 90%CI の上限値は 10 ms を下回ることが推定された。

申請者は、HCM 患者に本薬を申請用法・用量で投与した際に、本薬が QT/QTc 間隔の延長を引き起こす可能性は低いと考える旨を説明している (7.R.4.4 項参照)。

## 6.R 機構における審査の概略

承認申請後に本薬の開始用量が 5 mg から 2.5 mg に変更されたことを踏まえ (7.R.6.1 項参照)、以降では 2.5 mg を開始用量として検討内容を記載する。

<sup>22)</sup> 健康成人を対象とした海外第 I 相試験

<sup>23)</sup> oHCM 患者を対象とした海外第 II 相試験

<sup>24)</sup> nHCM 患者を対象とした海外第 II 相試験

<sup>25)</sup> oHCM 患者及び nHCM 患者を対象とした海外第 III 相試験

<sup>26)</sup> oHCM 患者を対象とした海外第 III 相試験

### 6.R.1 PKの国内外差について

申請者は、本薬のPKの国内外差について、以下のように説明した。第I相試験(MYK-461-011試験)において、本薬25mgを単回経口投与したとき、日本人と外国人のPKに大きな差は認められなかった(6.2.2.3項参照)。また、健康成人及びHCM患者を対象とした臨床試験のデータに基づくPPK解析(6.2.6項参照)では、民族(日本人又は外国人)は、本薬のCL/Fに影響を及ぼさなかった。一方で、外国人と比較して日本人ではCYP2C19PMの割合が高いことから、本薬のPKに国内外差が認められる可能性はあると考える。

機構は、臨床試験及びPPK解析では民族によるPKへの影響は認められなかったものの、CYP2C19PMの割合の違いにより本薬のPKに国内外差が認められる可能性はあるとの申請者の説明を了承した。

### 6.R.2 肝機能障害患者に対する投与について

軽度及び中等度の肝機能障害患者では本薬の曝露量が増加すること、並びに本薬は少なくとも投与開始4週間は開始時の用量で継続して投与されることを踏まえ、機構は、肝機能障害患者に対し本薬の投与を禁止又は開始用量を減量する必要性について申請者に説明するよう求めた。

申請者は、以下のように説明した。PPKモデル<sup>27)</sup>に基づき、標準的なHCM患者<sup>28)</sup>に本薬5mgを1日1回経口投与したときの $C_{trough,ss}$ の中央値(5及び95パーセンタイル値)は214(80及び511)ng/mLと予測された。海外第I相試験(MYK-461-015試験)で軽度及び中等度の肝機能障害患者に本薬を投与したときの $AUC_{0-last}$ は、正常な肝機能を有する被験者と比較してそれぞれ3.24倍及び1.87倍高値であったことを踏まえると、正常な肝機能を有する被験者並びに軽度及び中等度の肝機能障害患者に本薬2.5mgを投与したときの $C_{trough,ss}$ の中央値(5及び95パーセンタイル値)は、それぞれ107(40及び256)、346.7(130及び828)及び200.1(74.8及び478)ng/mLと推定される。oHCM患者を対象とした国内外の第III相試験(MYK-461-005試験、MYK-461-017試験及びCV027004試験)において、1回目の用量調節を行う直前の来院日(投与開始時の用量を4又は6週間投与した後)の $C_{trough}$ の最大値は739.00ng/mLであり、軽度及び中等度の肝機能障害患者に本薬2.5mgを投与したときに想定される $C_{trough,ss}$ は、臨床試験で安全性が確認されている曝露量の範囲を大きく超えない。したがって、軽度又は中等度の肝機能障害患者に本薬を投与する際に開始用量を調節する必要はない。

重度の肝機能障害患者を対象とした臨床試験は実施されておらず、当該患者に本薬を投与したときの曝露量及び安全性は不明であるが、oHCMの治療選択肢は限られていることから、当該患者に対する本薬の投与を禁忌とすることは適切ではない。重度の肝機能障害患者においては本薬の投与中に追加のLVEFのモニタリングを実施することにより、安全性を確保する必要があると考える。添付文書では、重度の肝機能障害患者での臨床試験成績が得られていないことについて情報提供した上で、本薬投与中はLVEFのモニタリングの追加等を考慮するよう注意喚起を行うことが適切と考える。

機構は、以下のように考える。軽度又は中等度の肝機能障害患者に対し、本薬の開始用量を減量する必要はないとの申請者の説明は妥当と判断する。

<sup>27)</sup> 健康成人、oHCM患者及びnHCM患者を対象とした国内外の臨床試験14試験の血漿中本薬濃度データを用いて構築された最終PPKモデル

<sup>28)</sup> 男性、体重84kg、CYP2C19NM、eGFR:95mL/min/1.73m<sup>2</sup>、基礎治療薬なし

重度の肝機能障害患者への本薬の投与経験はなく、当該患者に本薬を投与した際の曝露量は不明であるが、本薬の消失の大半が肝代謝に依存すること、並びに軽度及び中等度の肝機能障害患者での  $t_{1/2}$  は 420～634 時間と正常な肝機能を有する被験者と比べて長いことを踏まえると、重度の肝機能障害患者では本薬の曝露量が大幅に増加し、 $t_{1/2}$  が延長する可能性が否定できない。その場合、本薬の投与を中断しても短期間で本薬の曝露量が十分に低下するかは不明であること、及び本薬を体内から除去する具体的な処置も不明であることから、追加のモニタリングを実施したとしても過度の LVEF 低下に対処できずに重篤な転帰を辿る可能性がある。

以上より、重度の肝機能障害患者に対する本薬の投与は禁忌とすることが適切と考える。

### 6.R.3 本薬と CYP2C19 阻害剤の併用について

本薬は主に CYP2C19 及び CYP3A4 により代謝され、CYP2C19 阻害剤との併用により本薬の曝露量が増加することを踏まえ、機構は、本薬と CYP2C19 阻害剤の併用時の用量調節に係る注意喚起の必要性について申請者に説明するよう求めた。

申請者は、以下のように説明した。CYP2C19 PM の患者では、CYP2C19 の酵素活性は認められず、CYP2C19 阻害剤の併用時の曝露量への影響は想定されないことから、CYP2C19 PM 以外の患者で本薬と CYP2C19 阻害剤を併用した場合の影響について、下記のとおり検討を行った。

外国人健康成人を対象とした薬物相互作用試験において弱い CYP2C19 阻害剤であるオメプラゾールと本薬を併用投与したとき、本薬の  $AUC_{0-last}$  は非併用時と比較して 1.58 倍高値であった。強い又は中程度の CYP2C19 阻害剤と本薬との薬物相互作用試験は実施されていないが、CYP2C19 PM 以外の患者が強い又は中程度の CYP2C19 阻害剤を併用したときの本薬の曝露量の増加は、CYP2C19 NM の患者と比較した CYP2C19 PM の患者での本薬の曝露量の増加と同程度 (3.41 倍) 又はそれ以下と推定される。

上記に加え、以下の検討を踏まえ、CYP2C19 阻害剤併用時の用量調節方法について表 23 のとおり設定することが適切と考える。

表 23 CYP2C19 阻害剤併用時の用量調節方法に係る申請者案

	A) 阻害剤を投与中に本薬を投与開始する場合	B) 本薬を投与中に阻害剤を投与開始又は増量する場合
強い CYP2C19 阻害剤	注意喚起不要	本薬 2.5～15 mg を投与中であれば 1 段階減量、本薬 1 mg を投与中であれば休薬した上で、4 週後に LVEF 評価を実施する。 本薬の減量を考慮するとともに、患者の状態を慎重に観察する。
中程度の CYP2C19 阻害剤		
弱い CYP2C19 阻害剤		

#### A) CYP2C19 阻害剤を投与中に本薬を投与開始する場合について

PPK モデル<sup>27)</sup> に基づき、標準的な HCM 患者<sup>28)</sup> に本薬 5 mg を 1 日 1 回経口投与したときの  $C_{trough,ss}$  の中央値は 214 ng/mL と予測された。よって、強い又は中程度の CYP2C19 阻害剤併用時に想定される本薬の曝露量の増加の程度 (3.41 倍) を踏まえると、CYP2C19 阻害剤を投与中に本薬 2.5 mg を投与したときの  $C_{trough,ss}$  の中央値は、365 ng/mL 以下と推定される。一方、国内外の第Ⅲ相試験 (MYK-461-005 試験、MYK-461-017 試験及び CV027004 試験) における、最初の用量調節を行う直前の来院日の  $C_{trough}$  の最大値は 478～739.00 ng/mL であり、365 ng/mL を上回る曝露量での安全性が確認されている。したがって、いずれの CYP2C19 阻害剤を投与中の患者においても、本薬の投与開始に際しての注意喚起は不要である。

## B) 本薬を投与中に CYP2C19 阻害剤を投与開始又は増量する場合について

CV027004 試験で 1、2.5、5、10 及び 15 mg を投与中の患者において、投与 30 週時点の本薬の  $C_{trough}$  はそれぞれ 138.2、460.5、558.1、715.3 及び 660.0 ng/mL であったこと、並びに想定される曝露量の増加の程度 (3.41 倍) を踏まえると、強い CYP2C19 阻害剤の併用により、本薬の  $C_{trough}$  は 471.3~2439.2 ng/mL まで増加すると推定される。一方、本薬の用量を 1 段階減量した場合、本薬 2.5、5、10 又は 15 mg を投与中に想定される  $C_{trough,ss}$  は最大で 1500 ng/mL であり、CV027004 試験で安全性が確認された  $C_{trough}$  の最大値 (1359 ng/mL) を大きく超えないことから、表 23 に示すとおり本薬の投与量を 1 段階減量又は休業し、併用投与開始 4 週後に LVEF を評価し安全性を確認することが適切である。また、中程度又は弱い CYP2C19 阻害剤の場合は、強い CYP2C19 阻害剤の投与開始又は増量時と比較して、本薬の曝露量の増加の程度は小さいと予測されるため、減量規定の設定は必須ではないが、患者の状態を慎重に観察することは重要と考える。

機構は、以下のように考える。申請者の説明を踏まえると、CYP2C19 阻害剤を投与中に本薬の投与を開始する場合について、開始用量の調節及び特段の注意喚起は不要である。

また、本薬を投与中に、強い CYP2C19 阻害剤及び弱い CYP2C19 阻害剤を投与開始又は増量する場合について、用量調節に係る申請者の提案は妥当である。一方で、中程度の CYP2C19 阻害剤については、本薬との併用時に強い CYP2C19 阻害剤と同程度まで本薬の曝露量が増加すると想定されることを踏まえると、強い CYP2C19 阻害剤を投与開始又は増量する際と同じ用量調節方法を規定する必要がある。

## 6.R.4 本薬と CYP3A4 阻害剤の併用について

本薬は主に CYP2C19 及び CYP3A4 により代謝され、CYP3A4 阻害剤との併用により本薬の曝露量が増加することを踏まえ、機構は、本薬と CYP3A4 阻害剤の併用時の用量調節に係る注意喚起の必要性について申請者に説明するよう求めた。

申請者は、以下のように説明した。本薬と CYP3A4 阻害剤を併用した場合の本薬の曝露量の増加の程度は CYP2C19 PM の患者と CYP2C19 PM 以外の患者で同程度と仮定し、下記のとおり検討した。

外国人健康成人を対象とした薬物相互作用試験において中程度の CYP3A4 阻害剤であるベラパミルと本薬を併用したとき、本薬の  $AUC_{0-\infty}$  は非併用時と比較して 1.16 倍高値であった。強い CYP3A4 阻害剤との薬物相互作用試験は実施されていないが、強い及び中程度の阻害剤は、典型基質の AUC をそれぞれ 5 倍以上及び 2 倍以上 5 倍未満に上昇させる薬剤と定義されていること (DDI ガイドライン) を踏まえ、強い CYP3A4 阻害剤を併用したときの本薬の曝露量は中程度の CYP3A4 阻害剤の 2.5 倍 (非併用時の 2.9 倍) と仮定した。

上記に加え、以下の検討を踏まえ、CYP3A4 阻害剤併用時の用量調節方法について表 24 のとおり設定することが適切と考える。

表 24 CYP3A4 阻害剤併用時の用量調節方法に係る申請者案

	A) 阻害剤を投与中に本薬を投与開始する場合	B) 本薬を投与中に阻害剤を投与開始又は増量する場合
強い CYP3A4 阻害剤	注意喚起不要	本薬の減量を考慮するとともに、患者の状態を慎重に観察するよう添付文書上で注意喚起を行う。
中程度の CYP3A4 阻害剤		
弱い CYP3A4 阻害剤		

## A) CYP3A4 阻害剤を投与中に本薬を投与開始する場合について

PPK モデル<sup>27)</sup>に基づき、標準的な HCM 患者<sup>29)</sup>に本薬 5 mg を 1 日 1 回経口投与したときの  $C_{trough,ss}$  の中央値は、CYP2C19 PM 患者で 639 ng/mL、CYP2C19 PM 以外の患者で 214 ng/mL と予測された。よって、CYP2C19 PM の患者での本薬の  $t_{1/2}$  (571.6±139.9 時間) から投与開始 4 週後の  $C_{trough}$  は  $C_{trough,ss}$  の約 1/2 と推定されること、及び強い CYP3A4 阻害剤併用時に想定される曝露量の増加の程度 (2.9 倍) を踏まえると、CYP3A4 阻害剤を投与中に本薬 2.5 mg を投与したときの投与開始 4 週後の  $C_{trough}$  の中央値は、いずれの CYP2C19 表現型の患者においても 463.5 ng/mL を超えないと推定される。一方、MYK-461-005 試験、MYK-461-017 試験及び CV027004 試験における最初の用量調節を行う直前の来院日の  $C_{trough}$  の最大値は 739.00 ng/mL であり、463.5 ng/mL を上回る曝露量での安全性が確認されている。したがって、いずれの CYP3A4 阻害剤を投与中の患者においても、本薬の投与開始に際しての注意喚起は不要である。

## B) 本薬を投与中に CYP3A4 阻害剤を投与開始又は増量する場合について

CV027004 試験で本薬 1~15 mg を投与中の患者における投与 30 週時点の  $C_{trough}$ 、並びに強い又は中程度の CYP3A4 阻害剤の併用時に想定される曝露量の増加の程度 (それぞれ 2.9 倍及び 1.16 倍) を踏まえると、強い又は中程度の CYP3A4 阻害剤の併用により、本薬の  $C_{trough}$  はそれぞれ 400.8~2074.4 ng/mL 及び 160.3~829.7 ng/mL まで増加すると推定され、CV027004 試験で安全性が確認された  $C_{trough}$  の最大値 (1359 ng/mL) を超える可能性がある。しかしながら、本薬を投与中に強い又は中程度の CYP3A4 阻害剤を開始又は増量した場合にも、必要に応じて心エコー検査を行い、休薬等を行うことで安全性を確保可能と考えられることから、減量規定の設定は必須ではないが、患者の状態を慎重に観察することは重要と考える。また、弱い CYP3A4 阻害剤の CYP3A4 阻害剤を投与開始又は増量した場合について、本薬の曝露量の増加の程度は中程度の CYP3A4 阻害剤の併用時 (1.16 倍) を下回ると予測されることから、特段の注意喚起は不要である。

機構は、以下のように考える。申請者は、本薬と CYP3A4 阻害剤を併用した場合の本薬の曝露量の増加の程度は CYP2C19 PM の患者と CYP2C19 PM 以外の患者で同程度と仮定しているが、CYP2C19 活性が欠損している PM 患者では、CYP2C19 PM 以外の患者と比較して本薬の消失に占める CYP3A4 の寄与が大きいことから、CYP3A4 阻害剤併用時の曝露量の増加の程度がより大きい可能性は否定できない。さらに、申請者は、DDI ガイドラインの定義に基づき、強い CYP3A4 阻害剤を併用したときに本薬の曝露量は 2.9 倍に増加すると仮定しているが、典型基質の曝露量を 5 倍以上増加させる強い CYP3A4 阻害剤について考慮されておらず、上記の仮定が適切とはいえない。

したがって、強い CYP3A4 阻害剤を投与中に本薬を投与開始する場合、CYP2C19 PM 患者では本薬の曝露量の顕著な増加により安全性の問題が生じる可能性は否定できないことから、強い CYP3A4 阻害剤を投与中は本薬の投与を禁忌とする必要がある。一方、中程度又は弱い CYP3A4 阻害剤を投与中に本薬を投与開始する場合については、CYP2C19 PM の標準的な HCM 患者に本薬 5 mg を 1 日 1 回経口投与したときの  $C_{trough,ss}$  の推定値 (639 ng/mL) 及び CYP2C19 PM の患者での投与開始 4 週後の  $C_{trough}$  は  $C_{trough,ss}$  の約 1/2 と推定されていることを踏まえると、国内外の臨床試験で安全性が確認されている曝露量の範囲を大きく超えることは想定されず、特段の注意喚起は不要と考える。

<sup>29)</sup> 男性、体重 84 kg、CYP2C19 PM 又は NM、eGFR : 95 mL/min/1.73 m<sup>2</sup>、基礎治療薬なし

本薬投与中の強い CYP3A4 阻害剤の投与開始又は増量については、強い CYP3A4 阻害剤を投与中に本薬を投与開始する場合と同様の理由から禁忌とする必要がある。また、本薬投与中に中程度又は弱い CYP3A4 阻害剤を投与開始又は増量する場合について、CYP2C19 PM 患者での曝露量の増加の程度は、CYP2C19 PM 以外の患者が中程度の CYP3A4 阻害剤を併用した際の曝露量の増加の程度（1.16 倍）よりも大きい可能性が否定できないことから、本薬の投与量に応じて 1 段階減量又は休業し、併用投与開始 4 週後に LVEF 評価を実施するよう添付文書上で注意喚起する必要がある。

以上の検討を踏まえ、CYP3A4 阻害剤との併用時の用量調節方法について表 25 のとおり設定することが適切と考える。

表 25 CYP3A4 阻害剤併用時の用量調節方法

	A) 阻害剤を投与中に本薬を投与開始する場合	B) 本薬を投与中に阻害剤を投与開始又は増量する場合
強い CYP3A4 阻害剤	併用禁忌	併用禁忌
中程度の CYP3A4 阻害剤	注意喚起不要	本薬 2.5～15 mg を投与中であれば 1 段階減量、本薬 1 mg を投与中であれば休業した上で、4 週後に LVEF 評価を実施する。
弱い CYP3A4 阻害剤		

#### 6.R.5 本薬と CYP2C19 又は CYP3A4 誘導剤の併用について

本薬は主に CYP2C19 及び CYP3A4 により代謝されること（6.2.1.3.2 項参照）を踏まえ、機構は、本薬の投与中に CYP2C19 又は CYP3A4 誘導剤を中止又は減量する場合に本薬を中止又は減量する必要があるか、説明するよう求めた。

申請者は、以下のように説明した。本薬の投与中に CYP2C19 又は CYP3A4 誘導剤を中止又は減量する場合、本薬の曝露量の増加の程度は、CYP2C19 又は CYP3A4 阻害剤を投与開始又は増量する場合の本薬の曝露量の増加の程度と同程度（3.41 倍以下）と推定される。一方で、CYP3A4 の一次分解速度は 0.0138/h であるとの報告（Drug Metab Pharmacokinet 2018; 33: 179-87）から CYP3A4 の  $t_{1/2}$  は約 50 時間と推定されること、CYP2C19 の  $t_{1/2}$  は 26 時間との報告（Curr Drug Metab 2008; 9: 384-94）、及び強い CYP3A4 誘導剤であるリファンピシンにより誘導された肝臓の CYP3A4 活性が正常値に戻るまで 7 日間以上かかるとの報告（AAPS J 2019; 21: 78）を踏まえると、CYP 誘導剤の中止後、本薬の曝露量は定常状態に戻るまで緩徐に増加すると考えられ、その間患者の状態を注意深く観察することが重要である。

以上より、本薬の投与中に強い若しくは中程度の CYP2C19 誘導剤、又は強い CYP3A4 誘導剤を中止する場合には、患者の状態を慎重に観察するよう添付文書上で注意喚起を行うことが適切である。一方、中程度の CYP3A4 誘導剤を中止する場合については、想定される曝露量の増加の程度（1.16 倍）から注意喚起は不要である。

また、各 CYP 誘導剤の減量が本薬の曝露量に及ぼす影響は、誘導剤の中止時と比較して小さいと考えることから、注意喚起は不要である。

機構は、以下のように考える。本薬の投与中に CYP2C19 又は CYP3A4 誘導剤を中止又は減量する場合、各 CYP 阻害剤を投与開始又は増量する場合と同程度まで本薬の曝露量が増加する可能性がある。申請者は、各 CYP 誘導剤の中止後、曝露量が再び定常状態に達するまで患者の状態を注意深く観察すると説明しているが、定常状態での曝露量は各 CYP 誘導剤の併用時と比較して増加すると想定されること、及び曝露量が再び定常状態に達するまでの期間を明確に予測することは困難であることを踏まえると、各 CYP 誘導剤を中止又は減量する段階で本薬の減量等の措置を講ずる必要がある。また、これらの誘導

剤を減量する場合、本薬の曝露量の増加の程度は、各 CYP 誘導剤の投与を中止する場合と比較して小さいと考えられるものの、減量の程度ごとに本薬の曝露量を予測することは困難であることから、各 CYP 誘導剤の中止時と同様の規定とすることが適切である。

以上より、本薬の投与中に強い若しくは中程度の CYP2C19 誘導剤又は強い、中程度若しくは弱い CYP3A4 の誘導剤を中止又は減量する場合は、本薬の投与中に各 CYP 阻害剤を投与開始又は増量する場合と同様に、本薬の投与量に応じて 1 段階減量又は休薬し、中止又は減量の 4 週後に LVEF 評価を実施する旨、本薬の投与中に弱い CYP2C19 誘導剤を中止又は減量する場合は、本薬の減量を考慮するとともに患者の状態を慎重に観察する旨を添付文書で注意喚起する必要がある。

## 7. 臨床的有効性及び臨床的安全性に関する資料並びに機構における審査の概略

有効性及び安全性に関する評価資料として表 26 に示す 7 試験が提出された (PK については 6 項参照)。

表 26 主な臨床試験の概略

資料区分	実施地域	試験名	相	対象患者	登録例数	用法・用量の概略	主な評価項目
評価	海外	MYK-461-011	I	健康成人	28 例	本薬 5、15 又は 25 mg を単回経口投与	安全性 PK
	海外	MYK-461-004	II	oHCM 患者	パート A : 13 例 パート B : 12 例	パート A : 本薬 10、15 又は 20 mg (開始用量 15 mg <sup>a</sup> ) を 1 日 1 回 12 週間経口投与 パート B : 本薬 2 又は 5 mg (開始用量 2 mg) を 1 日 1 回 12 週間経口投与	安全性 有効性 PK PD
	海外	MYK-461-008	II	oHCM 患者	13 例	本薬 5、10 又は 15 mg (開始用量 5 mg) を 1 日 1 回 156 週間経口投与	安全性
	海外	MYK-461-005	III	oHCM 患者	251 例	プラセボ、本薬 2.5、5、10 又は 15 mg (開始用量 5 mg) を 1 日 1 回 30 週間経口投与	有効性 安全性 PK
	国内	CV027004	III	oHCM 患者	43 例	本薬 1、2.5、5、10 又は 15 mg (開始用量 2.5 mg) を 1 日 1 回 138 週間経口投与	有効性 安全性 PK
	海外	MYK-461-017	III	SRT 適応の oHCM 患者	112 例	プラセボ <sup>b</sup> 、本薬 2.5、5、10 又は 15 mg (開始用量 5 mg) を 1 日 1 回 128 週間経口投与	有効性 安全性
	海外	MYK-461-007	II/III	oHCM 患者 及び nHCM 患者	231 例 <sup>c</sup>	本薬 2.5、5、10 又は 15 mg (開始用量 5 mg <sup>d</sup> ) を 1 日 1 回 252 週間経口投与	安全性

a : 体重 60 kg 以下の場合は 10 mg

b : プラセボを 1 日 1 回 16 週間経口投与後、本薬 2.5、5、10 又は 15 mg (開始用量 5 mg) を 1 日 1 回 112 週間経口投与

c : 親試験 (MYK-461-005 試験、MYK-461-006 試験<sup>30)</sup>) のうち、MYK-461-005 試験に参加していた oHCM 患者についてのみ記載

d : 親試験で本薬 5 mg を投与されており、治験薬投与中止/終了時の本薬の血漿中トラフ濃度が 700 ng/mL 超であった場合は 2.5 mg

### 7.1 第 I 相試験

#### 7.1.1 海外第 I 相試験 (MYK-461-011 試験、CTD 5.3.3.3-3、実施期間 20■■年■■月~20■■年■■月)

日本人及び外国人健康成人を対象に、本薬を単回投与したときの安全性及び PK を検討する目的で、非盲検非対照試験が米国 1 施設で実施された [目標被験者数 : 約 28 例 (日本人 20 例、白人 8 例)]。

<sup>30)</sup> nHCM 患者を対象とした第 II 相試験

用法・用量は、日本人には本薬 5、15 又は 25 mg、白人には本薬 25 mg をそれぞれ単回経口投与することとされた。

登録された 28 例（うち日本人 20 例（本薬 5 mg 群 4 例、15 及び 25 mg 各 8 例）、白人 8 例（本薬 25 mg 群））に治験薬が投与され、全例が安全性解析対象集団とされた。

安全性について、有害事象の発現割合は、日本人では本薬 15 mg 群で 25.0%（2/8 例）、本薬 25 mg 群で 0%（0/8 例）、外国人では 12.5%（1/8 例）であった。

死亡に至った有害事象、重篤な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。

## 7.2 第Ⅱ相試験

### 7.2.1 海外第Ⅱ相試験（MYK-461-004 試験、CTD 5.3.5.2-2、実施期間 2016 年 月～20 年 月）

外国人 oHCM 患者を対象に、本薬の安全性、有効性、PK 及び PD を検討する目的で、非盲検非対照試験が米国 7 施設で実施された〔目標被験者数：約 20 例（パート A 及び B、各 10 例）〕。

本試験は、12 週間の治験薬投与期間及び 4 週間のウォッシュアウト期間から構成された。

主な選択基準は、以下に該当する NYHA 心機能分類がⅡ度以上の 18 歳～70 歳（スクリーニング時）の oHCM 患者<sup>31)</sup>とされた。

- スクリーニング時の安静時の LVOT 圧較差が 30 mmHg 以上かつ運動負荷後の LVOT 圧較差が 50 mmHg 以上
- スクリーニング時の安静時 LVEF が 55%以上

パート A では、本薬を 1 日 1 回経口投与することとされ、体重 60 kg 以下の被験者では 10 mg、体重 60 kg 超の被験者では 15 mg より投与開始し、表 27 の用量調節方法に従って用量を調節することとされた。

表 27 MYK-461-004 試験の用量調節方法

投与 4 週後のベースラインからの LVEF 低下率	投与 5 週後以降の用量
10%未満	10 mg 増量 <sup>a,b</sup>
10%以上 15%未満	5 mg 増量 <sup>b</sup>
15%以上 20%未満	維持
20%以上	5 mg 減量

a：開始用量が 15 mg の場合、増量の上限は 20 mg

b：投与 2 週後の本薬の血漿中濃度が 750 ng/mL 超の場合は不可

パート B では、本薬を 1 日 1 回経口投与することとされ、2 mg より投与開始し、投与 4 週後に、ベースラインからの安静時 LVOT 圧較差の減少割合が 50%未満の場合は 5 mg に増量、50%以上の場合は 2 mg を維持することとされた。投与 2 週後の本薬の血漿中濃度が 300 ng/mL 超の場合、増量は不可とされた。

登録された 25 例（パート A：13 例、パート B：12 例、以下同順）のうち、治験薬が投与された 21 例（11 例、10 例）が安全性及び有効性解析対象集団とされた。中止例はパート A の 2 例であり、中止理由は同意撤回であった。

<sup>31)</sup> ACCF/AHA ガイドライン（Circulation 2011; 124: e783-831）等の最新の診断基準に基づき以下に該当する患者

- 原因不明の拡張を伴わない左室肥大があり、その他の心血管系又は全身性の疾患が認められない。
- 初回診断時の左室壁厚が 15 mm 以上、又は HCM の家族歴がある場合は 13 mm 以上。

有効性について、パート A 及び B における投与 12 週後の運動負荷後の LVOT 圧較差のベースラインからの変化量は、表 28 のとおりであった。

表 28 投与 12 週後の運動負荷後の LVOT 圧較差 (mmHg) のベースラインからの変化量  
(有効性解析対象集団)

	パート A (11 例)	パート B (10 例)
ベースラインの測定値	102.78±50.08 (9)	85.86±43.10 (9)
投与 12 週後の測定値	18.91±12.90 (10)	63.46±25.88 (10)
ベースラインからの変化量 平均値±標準偏差 (例数)	-89.51±58.39 (8)	-25.03±28.72 (9)

安全性について、パート A における有害事象の発現割合は 90.9% (10/11 例) であり、2 例以上に発現した有害事象は、心房細動、駆出率減少及び頭痛 (各 3 例)、悪心、労作性呼吸困難、疲労、上気道感染、尿路感染及び発疹 (各 2 例) であった。死亡に至った有害事象は認められなかった。重篤な有害事象は 1 例 (心房細動) に認められ、治験薬との因果関係は否定されなかった。治験薬の投与中止に至った有害事象は 1 例 (末梢性浮腫・心不全・呼吸困難) に認められ、治験薬との因果関係は否定されなかった。

パート B における有害事象の発現割合は 100% (10/10 例) であり、2 例以上に発現した有害事象は、心室性頻脈 (4 例)、浮動性めまい (3 例)、狭心症、頭痛、適用部位<sup>32)</sup> 発疹、疲労及び上気道感染 (各 2 例) であった。死亡に至った有害事象、重篤な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。

## 7.2.2 海外第 II 相試験 (MYK-461-008 試験、CTD 5.3.5.2-4、実施期間 20■年■月～継続中 (20■年■月データカットオフ))

MYK-461-004 試験を完了した外国人 oHCM 患者を対象に、本薬の長期投与時の安全性を検討する目的で、非盲検非対照試験が米国 4 施設で実施された [目標被験者数：最大 20 例]。

本試験は、最長 28 日間のスクリーニング期間、156 週間の治験薬投与期間及び 12 週間の追跡調査期間から構成された。

主な選択基準は、MYK-461-004 試験と同様とされた。

用法・用量は、本薬を 1 日 1 回経口投与することとされ、5 mg より投与開始し、表 29 の用量調節方法に従って用量を調節することとされた。投与 6 週後を超えた時点での増量は、治験担当医師及びメディカルモニターとの協議後に許可された<sup>33)</sup>。

<sup>32)</sup> 心電図測定器の接触部位

<sup>33)</sup> 治験担当医師及びメディカルモニターが合意した場合、被験者ごとの目標用量を超えての増量が可能とされた。

表 29 MYK-461-008 試験の用量調節方法

投与 4 週後の基準	投与 6 週後の用量
以下のいずれかに該当する場合： ・ LVEF 55%未満 ・ 運動負荷後の LVOT 圧較差が 30 mmHg 未満 ・ 本薬の血漿中トラフ濃度が 350 ng/mL 超 ・ 治験担当医師が用量を維持することを決定した	維持
上記のいずれにも該当しない場合	目標用量 <sup>a</sup> へ増量 <sup>b</sup>

a：各被験者での目標用量として、親試験である MYK-461-004 試験から得られた各被験者での PK の結果を踏まえ、本薬の血漿中濃度を 250～500 ng/mL に維持することが可能な用量（5、10 又は 15 mg）が事前に設定された。

b：目標用量が 5 mg の被験者は 5 mg で維持された。

登録された 13 例に治験薬が投与され、全例が安全性解析対象集団とされた。中止例は 1 例であり、中止理由は有害事象であった。

安全性について、有害事象の発現割合は 100.0%（13/13 例）であり、3 例以上に発現した有害事象は、疲労、上咽頭炎及び上気道感染（各 4 例）、体位性めまい及び呼吸困難（各 3 例）であった。

死亡に至った有害事象は認められなかった。重篤な有害事象は 3 例（腰椎骨折・脊椎圧迫骨折、胆管細胞癌、腰髄神経根障害各 1 例）に認められ、いずれも治験薬との因果関係は否定された。治験薬の投与中止に至った有害事象は 1 例（AST 増加）に認められ、治験薬との因果関係は否定された。

### 7.3 第Ⅲ相試験

#### 7.3.1 海外第Ⅲ相試験（MYK-461-005 試験、CTD 5.3.5.1-1、実施期間 2018 年 5 月～2020 年 5 月）

外国人 oHCM 患者を対象に、本薬の有効性及び安全性を検討する目的で、プラセボ対照無作為化二重盲検比較試験が海外 68 施設で実施された [目標被験者数：220 例<sup>34)</sup>（各群 110 例）]。

本試験は、最長 35 日間のスクリーニング期間、30 週間の二重盲検投与期間及び 8 週間の追跡調査期間から構成された。

主な選択基準は、以下に該当する NYHA 心機能分類がⅡ又はⅢ度の 18 歳以上（スクリーニング時）の oHCM 患者<sup>31)</sup>とされた。

- ・ スクリーニング時の安静時若しくは運動負荷後の LVOT 圧較差又は VLVOT 圧較差が 50 mmHg 以上
- ・ スクリーニング時の VLVOT 圧較差が 30 mmHg 以上
- ・ スクリーニング時の安静時 LVEF が 55%以上

被験者は、スクリーニング時の NYHA 心機能分類（Ⅱ度又はⅢ度）、β遮断薬の使用の有無、運動負荷法（トレッドミル又は自転車エルゴメーター）及び CMR サブスタディ<sup>35)</sup>への同意の有無を層別因子として、プラセボ群又は本薬群に 1：1 の比で無作為に割り付けられた。

<sup>34)</sup> 試験計画時は、当初の主要評価項目である投与 24 週後の pVO<sub>2</sub> の変化量について、本薬群とプラセボ群の差の平均値を 3 mL/kg/min、標準偏差を 5 mL/kg/min と仮定した。脱落 15%、有意水準 1%（両側）、目標被験者数 220 例（各群 110 例）とした場合、群間比較において統計学的な有意差を認める検出力は 88.1%であった。

治験実施計画書改訂 2 版（2018 年 1 月 25 日付け）及び改訂 4 版（2018 年 11 月 13 日付け）において、主要評価項目が投与 30 週後における臨床的奏効割合に変更されたことから、変更後の主要評価項目（臨床的奏効割合）について本薬群で 50%、プラセボ群で 25%と仮定した。有意水準 5%（両側）とした場合、目標被験者数 220 例で群間比較において統計学的な有意差を認める検出力は 96%であったことから、目標被験者数は変更されなかった。

<sup>35)</sup> 特定の治験実施医療機関では、追加の同意を取得した最大 80 例の被験者を CMR サブスタディに組み入れる計画とした。CMR サブスタディに参加した被験者は、通常の評価に加えて、投与 1 日目及び 30 週目に CMR 評価を受けた。

用法・用量は、プラセボ又は本薬を1日1回経口投与することとされ、5 mg より投与開始し、表 30 の用量調節段階及び表 31 の用量調節方法に従って用量を調節することとされた。

表 30 MYK-461-005 試験の用量調節段階

段階	1	2	3	4	5
本薬の用量	0 mg <sup>a</sup>	2.5 mg	5 mg	10 mg	15 mg

a：盲検下でプラセボに変更

表 31 MYK-461-005 試験の用量調節方法

測定時期	基準 <sup>a</sup>	用量調節時期・用量
投与 4 週後	血漿中トラフ濃度 700 ng/ml 超 1000 ng/ml 未満 かつ安静時 LVEF 50%以上	投与 6 週後に 1 段階減量
投与 6 及び 12 週後	血漿中トラフ濃度 700 ng/ml 超 1000 ng/ml 未満 かつ安静時 LVEF 50%以上	投与 8 及び 14 週後に 1 段階減量
	血漿中トラフ濃度 350 ng/mL 未満かつ VLVOT 圧較差 30 mmHg 以上	投与 8 及び 14 週後に 1 段階増量
	血漿中トラフ濃度 350 ng/mL 未満かつ VLVOT 圧較差 30 mmHg 未満 血漿中トラフ濃度 350 ng/ml 以上 700 ng/mL 以下 (VLVOT 圧較差にかかわらず)	維持
投与 8 週後	血漿中トラフ濃度 700 ng/ml 超 1000 ng/ml 未満	投与 10 週後に 1 段階減量
投与 18、22 及び 26 週後	血漿中トラフ濃度 700 ng/ml 超 1000 ng/ml 未満 かつ安静時 LVEF 50%以上	投与 20、24 及び 28 週後に 1 段階減量

a：中央判定機関により判定。

投与中断・中止・再開基準は表 32 のとおりであった。

表 32 MYK-461-005 試験の投与中断・中止・再開基準

	基準
投与中断	以下のいずれかの基準に該当した場合、治験薬の投与を一時中断する。 <ul style="list-style-type: none"> <li>・ 安静時 LVEF が 50%未満に低下</li> <li>・ 本薬の血漿中トラフ濃度が 1000 ng/mL 以上に上昇</li> <li>・ QRS 幅が 120 ms 未満の場合、QTcF 間隔のベースラインからの変化率が 15%増加又は QTcF 間隔が 520 ms 以上のいずれかに該当</li> <li>・ QRS 幅が 120 ms 以上の場合、QTcF 間隔のベースラインからの変化率が 15%増加又は QTcF 間隔が 550 ms 以上のいずれかに該当</li> </ul>
投与再開	投与中断から 2~4 週後の追跡調査来院時に、心電図、血漿中薬物濃度評価及び心エコー検査を実施し、その 2 週後（投与中断 4~6 週後）に規定来院／規定外来院を実施する。各検査値が投与中断基準に該当しなかった場合、投与中断から 6 週後に、中断前の用量から 1 段階減量した用量で投与を再開する。
投与中止	治験実施医療機関の判定による LVEF が 30%以下に低下した場合、治験薬の投与を永続的に中止する。

無作為化された 251 例（プラセボ群 128 例、本薬群 123 例、以下同順）に治験薬が投与され、全例が安全性解析対象及び ITT 集団とされ、ITT 集団が有効性の主要な解析対象集団とされた。中止例は 7 例（3 例、4 例）であり、中止理由は、有害事象（0 例、2 例）、同意撤回（1 例、1 例）、死亡（1 例、0 例）及びその他（1 例、1 例）であった。

投与 26 週時点の本薬群の投与量は、2.5 mg が 6 例 (4.9%)、5 mg が 60 例 (48.8%)、10 mg が 40 例 (32.5%)、15 mg が 13 例 (10.6%) であった<sup>36)</sup>。

有効性の主要評価項目について、試験計画時は「投与 24 週後における pVO<sub>2</sub> のベースラインからの変化量」とされたが、FDA との協議を踏まえ、「pVO<sub>2</sub> の 1.5 mL/kg/min 以上の増加、かつ NYHA 心機能分類の I 度以上の改善」を臨床的奏効と定義した投与 30 週後における臨床的奏効割合に変更された (治験実施計画書改訂 2 版 (2018 年 1 月 25 日付け))。その後、臨床的奏効の定義に「pVO<sub>2</sub> の 3.0 mL/kg/min 以上の増加、かつ NYHA 心機能分類の悪化なし」が追加された (治験実施計画書改訂 4 版 (2018 年 11 月 13 日付け)) (7.R.3.1 項参照)。

変更後の主要評価項目である投与 30 週後における臨床的奏効割合は表 33 のとおりであり、プラセボ群に対する本薬群の優越性が示された。

表 33 主要評価項目の結果 (ITT 集団)

	プラセボ群 (128 例)	本薬群 (123 例)
臨床的奏効 <sup>a</sup> 割合	17.2 (22)	36.6 (45)
「pVO <sub>2</sub> の 1.5 mL/kg/min 以上の増加、かつ NYHA 心機能分類の I 度以上の改善」を満たした被験者の割合	14.1 (18)	33.3 (41)
「pVO <sub>2</sub> の 3.0 mL/kg/min 以上の増加、かつ NYHA 心機能分類の悪化なし」を満たした被験者の割合	10.9 (14)	23.6 (29)
臨床的奏効割合のプラセボ群との差 [95%CI] <sup>b</sup> (%)	19.4 [8.67, 30.13]	
p 値 <sup>c</sup>	p=0.0005	

割合% (例数)

a: 投与 30 週後の pVO<sub>2</sub> が欠測の被験者は奏効なしとして取り扱った。投与 30 週後の pVO<sub>2</sub> は測定されているが NYHA 心機能分類が欠測の場合は、投与 26 週時の NYHA 心機能分類の結果で補完し、補完後も欠測の場合は奏効なしとして取り扱った。

b: 95%CI は Wald 法により算出された。

c: NYHA 心機能分類 (II 度/III 度)、β 遮断薬の使用の有無、運動負荷法 (トレッドミル/自転車エルゴメーター) を層別因子とした Cochran-Mantel-Haenszel 検定 (CMR サブスタディに同意した被験者が 35 例であったことから、CMR サブスタディへの同意の有無は層別因子に含めなかった)、有意水準 5% (両側)

副次評価項目とされたベースラインから投与 30 週後までの運動負荷後の LVOT 圧較差及び pVO<sub>2</sub> の変化量は、表 34 のとおりであった。

<sup>36)</sup> その他、0 mg が 1 例 (0.8%)、投与 30 週時点で治験薬の投与なしが 3 例 (2.4%)

表 34 ベースラインから投与 30 週後までの運動負荷後の LVOT 圧較差及び pVO<sub>2</sub> の変化量 (ITT 集団)

		プラセボ群 (128 例)	本薬群 (123 例)
運動負荷後の LVOT 圧較差 (mmHg)	ベースライン値	84.3±35.73 (127)	85.7±34.27 (122)
	投与 30 週後の測定値	73.4±34.87 (123)	38.1±32.09 (118)
	ベースラインからの変化量	-10.4±29.59 (122)	-47.2±40.31 (117)
	変化量の群間差 <sup>a</sup>	—	-35.6 [-43.15, -28.06]
pVO <sub>2</sub> (mL/kg/min)	ベースライン値	19.90±4.909 (128)	18.93±4.858 (123)
	投与 30 週後の測定値	19.85±5.403 (125)	20.35±5.358 (120)
	ベースラインからの変化量	-0.05±3.017 (125)	1.40±3.115 (120)
	変化量の群間差 <sup>a</sup>	—	1.35 [0.580, 2.116]

平均値±標準偏差 (例数)

a: 最小二乗平均値 [95% CI] (投与群、ベースライン値、NYHA 心機能分類 (II 度/III 度)、β 遮断薬の使用の有無、運動負荷法 (トレッドミル/自転車エルゴメーター) を共変量とした共分散分析)

安全性について、すべての有害事象及びいずれかの群で 5% 以上に発現した有害事象の発現状況は、表 35 のとおりであった。

表 35 有害事象の発現状況 (安全性解析対象集団)

MedDRA PT	プラセボ群 (128 例)	本薬群 (123 例)
すべての有害事象	81.3 (104)	87.8 (108)
浮動性めまい	13.3 (17)	21.1 (26)
呼吸困難	13.3 (17)	14.6 (18)
上咽頭炎	14.8 (19)	12.2 (15)
頭痛	7.8 (10)	12.2 (15)
心房細動	7.8 (10)	8.1 (10)
背部痛	6.3 (8)	8.1 (10)
上気道感染	4.7 (6)	8.1 (10)
咳嗽	3.1 (4)	8.1 (10)
動悸	7.8 (10)	5.7 (7)
疲労	5.5 (7)	5.7 (7)
胃食道逆流性疾患	2.3 (3)	5.7 (7)
関節痛	1.6 (2)	5.7 (7)
失神	1.6 (2)	5.7 (7)
下痢	5.5 (7)	4.1 (5)
狭心症	5.5 (7)	2.4 (3)

発現割合% (発現例数)

死亡に至った有害事象は、プラセボ群の 1 例 (突然死) で認められ、治験薬との因果関係は否定されなかった。重篤な有害事象は、プラセボ群で 9.4%、本薬群で 11.4% に認められ、いずれかの群で 2% 以上に発現した重篤な有害事象は、心房細動 (プラセボ群 3.9%、本薬群 2.4%、以下同順)、失神 (0.8%、2.4%) であった。重篤な有害事象のうち、プラセボ群で認められた突然死 (1 例) は治験薬との因果関係が否定されなかった。治験薬の投与中止に至った有害事象は、本薬群で 1.6% (2 例: 失神、心房細動各 1 例) に認められ、心房細動 (1 例) は治験薬との因果関係が否定されなかった。

### 7.3.2 国内第Ⅲ相試験 (CV027004 試験、CTD 5.3.5.2-1、実施期間 2022 年 8 月～継続中 (2022 年 12 月 データカットオフ) )

日本人 oHCM 患者を対象に、本薬の有効性及び安全性を検討する目的で、非盲検非対照試験が国内 19 施設で実施された [目標被験者数：30 例<sup>37)</sup> ]。

本試験は、最長 35 日間のスクリーニング期間、30 週間の投与期間、108 週間の長期投与期間及び 8 週間<sup>38)</sup> の追跡調査期間から構成された。

主な選択基準は、以下に該当する NYHA 心機能分類Ⅱ又はⅢ度の 18 歳以上 (同意取得時) の oHCM 患者<sup>31)</sup> とされた。

- スクリーニング時の安静時若しくは運動負荷後の LVOT 圧較差、又は VLVOT 圧較差が 50 mmHg 以上
- スクリーニング時の VLVOT 圧較差が 30 mmHg 以上
- スクリーニング時の安静時 LVEF が 60%以上

用法・用量は、本薬を 1 日 1 回経口投与することとされ、2.5 mg より投与開始し、表 36 の用量調整段階及び表 37 の用量調節方法に従って用量を調節することとされた。

表 36 CV027004 試験の用量調節段階

段階	1	2	3	4	5
本薬の用量	1 mg	2.5 mg	5 mg	10 mg	15 mg

表 37 CV027004 試験の用量調節方法

測定時期	基準	用量調節時期・用量
投与 4 週後	VLVOT 圧較差 30 mmHg 未満かつ LVEF 50%以上 <sup>a</sup>	投与 6 週後に 1 段階減量
投与 6、12 及び 18 週後	VLVOT 圧較差 30 mmHg 以上かつ LVEF 55%以上 <sup>a</sup>	投与 8、14 及び 20 週後に 1 段階増量 <sup>*</sup>
	VLVOT 圧較差 30 mmHg 未満かつ LVEF 50%以上、又は VLVOT 圧較差 30 mmHg 以上かつ LVEF 50%以上 55%未満 <sup>a</sup>	維持
投与 20～30 週後	用量調節基準なし	
投与 30 週後以降 (12 週間隔のいずれかの来院時)	VLVOT 圧較差 30 mmHg 以上かつ安静時 LVEF 55%以上 <sup>b</sup>	メディカルモニターと協議の上、最大 15 mg まで 1 段階ずつ増量してもよいこととする。
	VLVOT 圧較差 30 mmHg 未満かつ LVEF 50%以上、又は VLVOT 圧較差 30 mmHg 以上かつ LVEF 50%以上 55%未満 <sup>b</sup>	維持

a：中央判定機関による判定

b：治験実施医療機関による判定

投与中断・中止・再開基準は表 38 のとおりであった。

<sup>37)</sup> 目標被験者数は実施可能性に基づき設定された。海外第Ⅲ相試験 (MYK-461-005 試験) の成績を参考に、主要評価項目である投与 30 週後における運動負荷後の LVOT 圧較差のベースラインからの変化量について、平均値±標準偏差を $-40 \pm 45$  mmHg と仮定した。被験者数 30 例とした場合、MYK-461-005 試験の結果との類似性の判定基準の一つである、主要評価項目の平均値が $-27$  mmHg 以下を満たす確率は約 94%であった。

<sup>38)</sup> CYP2C9 PM の場合は 20 週間。

表 38 CV027004 試験の投与中断・中止・再開基準

	基準
投与中断	以下のいずれかの基準に該当した場合、投与を一時中断する。 <ul style="list-style-type: none"> <li>・ 安静時 LVEF が 50% 未満に低下</li> <li>・ 本薬の血漿中トラフ濃度が 1000 ng/mL 以上に上昇</li> <li>・ QRS 幅が 120 ms 未満の場合、QTcF 間隔のベースラインから 15% 延長又は QTcF 間隔が 520 ms 以上のいずれかに該当</li> <li>・ QRS 幅が 120 ms 以上の場合、QTcF 間隔のベースラインから 15% 延長又は QTcF 間隔が 550 ms 以上のいずれかに該当</li> </ul>
投与再開 <sup>a</sup>	投与中断から 2~4 週後の追跡調査来院時に、心電図、血漿中薬物濃度評価及び心エコー検査を実施し、その 2 週後（投与中断 4~6 週後）に規定来院／規定外来院を実施する。各検査値が投与中断基準に該当しなかった場合、投与中断から 6 週後に、中断前の用量から 1 段階減量した用量で投与を再開する。中断前の用量が 1 mg であった場合は、治験薬の投与を永続的に中止する。
投与中止	治験実施医療機関の判定による LVEF が 30% 以下に低下していた場合、治験薬の投与を永続的に中止する。

心エコー検査は、主要評価期間（投与 30 週後まで）は中央判定機関、長期投与期間（投与 30 週後以降～138 週後まで）は治験実施医療機関によりそれぞれ判定された。

a：主要評価期間（投与 30 週後まで）の基準

38 例に治験薬が投与され、全例が安全性解析対象及び ITT 集団とされ、ITT が有効性の主要な解析対象集団とされた。中止例は 2 例であり、中止理由は同意撤回及びその他（投与中断基準（QTcF 間隔延長）に該当）各 1 例であった。

投与 30 週時点の本薬群の投与量は、1 mg が 5 例（13.2%）、2.5 mg が 6 例（15.8%）、5 mg が 10 例（26.3%）、10 mg が 10 例（26.3%）、15 mg が 4 例（10.5%）であった<sup>39)</sup>。

有効性について、主要評価項目とされた投与 30 週後における運動負荷後の LVOT 圧較差のベースラインからの変化量は表 39 のとおりであり、本試験と MYK-461-005 試験との結果の類似性を判定するために規定された以下の基準を達成した。

- 1) 投与 30 週後における運動負荷後の LVOT 圧較差のベースラインからの変化量の平均値が  $-27$  mmHg 以下である<sup>40)</sup>。
- 2) 投与 30 週後における運動負荷後の LVOT 圧較差のベースラインからの変化量について、本試験における平均値の 95%CI が MYK-461-005 試験のプラセボ群における平均値を含まない（本試験における平均値の 95%CI の上限値が  $-10$  mmHg を下回る）。

表 39 ベースラインから投与 30 週後までの運動負荷後の LVOT 圧較差 (mmHg) の変化量 (ITT 集団)

	全体 (38 例)
ベースライン値	85.14±29.24 (38)
投与 30 週後の測定値	28.36±26.46 (35)
ベースラインからの変化量	-60.70±31.56 (35) [-71.54, -49.86] <sup>a</sup>

平均値±標準偏差 (例数)

a：平均値の 95%CI

<sup>39)</sup> その他 3 例 (7.9%) は投与 30 週時点で治験薬の投与なし。

<sup>40)</sup> 主要評価項目（投与 30 週後における運動負荷後の LVOT 圧較差のベースラインからの変化量）に関する事前の想定（平均値 40 mmHg、標準偏差 45 mmHg）に基づく、被験者数 30 例の場合、主要評価項目の平均値の 95%CI 上限値が MYK-461-005 試験のプラセボ群における変化量の平均値 ( $-10.4$  mmHg) を下回るためには、変化量の平均値として少なくとも  $-27$  mmHg が必要であったことから設定した。

また、投与 30 週後における pVO<sub>2</sub> のベースラインからの変化量（平均値±標準偏差）は 0.83±2.540 mL/kg/min<sup>41)</sup> であった。

安全性について、投与 54 週までの有害事象の発現割合は 73.7% (28/38 例) であり、2 例以上に発現した有害事象は、COVID-19 (23.7%)、上咽頭炎 (15.8%)、心房細動、高血圧及び発熱 (各 7.9%)、気管支炎、接触皮膚炎、倦怠感、関節痛、白内障、食欲減退、腹痛及び動悸 (各 5.3%) であった。

死亡に至った有害事象は認められなかった。重篤な有害事象は 15.8% (6 例：COVID-19、結腸膿瘍、心房細動・脳出血、胆管炎・急性胆嚢炎、肩回旋筋腱板症候群、黄斑浮腫各 1 例) に認められ、いずれも治験薬との因果関係は否定された。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。

### 7.3.3 海外第Ⅲ相試験 (MYK-461-017 試験、CTD 5.3.5.1-2、実施期間 2020 年 7 月～継続中 (20 年 月データカットオフ))

SRT (外科的中隔心筋切除術又は PTSMA) 適応がある oHCM 患者を対象に、本薬の有効性及び安全性を検討することを目的として、プラセボ対照無作為化二重盲検比較試験が米国 19 施設で実施された [目標被験者数：100 例<sup>42)</sup> (各群 50 例)]。

本試験は、16 週間の二重盲検投与期間、16 週間の実薬投与期間及び 96 週間の長期継続投与期間から構成された。以降は、本申請の主要な評価とされた二重盲検投与期間の試験成績を示す。

主な選択基準は、以下に該当するスクリーニング前 12 カ月以内に SRT が推奨された又は積極的に検討された NYHA 心機能分類Ⅱ～Ⅳ度の 18 歳以上 (スクリーニング時) の oHCM 患者<sup>31)</sup> とされた。

- ACCF/AHA ガイドライン (2011 年) (Circulation 2011; 124: e783-831) の診断基準に基づく侵襲的 SRT 治療に関する基準<sup>43)</sup> を満たす
- スクリーニング時の LVEF が 60%以上

被験者は、SRT の種類 (外科的筋切除術又は PTSMA) 及びスクリーニング時の NYHA 心機能分類 (Ⅱ度又はⅢ～Ⅳ度) を層別因子として、プラセボ群又は本薬群に 1 : 1 の比で無作為に割り付けられた。

用法・用量は、投与 16 週以前はプラセボ又は本薬を 1 日 1 回経口投与することとされ、5 mg より投与開始し、表 40 の用量調節段階及び表 41 の用量調節方法に従って用量を調節することとされた。プラセボ群においては、投与 16 週より後は本薬群と同様に用量を調節することとされた。

表 40 MYK-461-017 試験の用量調節段階

段階	1	2	3	4
本薬の用量	2.5 mg	5 mg	10 mg	15 mg

41) 心肺運動負荷試験評価可能集団 (治験薬を 1 回以上投与された被験者のうち、心肺運動負荷試験を評価できた集団) の 17 例のうち、データが得られた 15 例の変化量。

42) 主要評価項目の基準に該当した被験者の割合について、本薬群で 35%、プラセボ群で 70%と仮定して、有意水準 5% (両側)、被験者数 100 例 (各群 50 例) とした場合、群間に統計学的な有意差を認める検出力は 95%であった。

43) 臨床基準：最大用量の薬物療法を受けたにもかかわらず、重度の呼吸困難若しくは胸痛が認められる (通常 NYHA 心機能分類Ⅲ又はⅣ度)、又は労作性失神若しくは失神寸前の状態が認められる NYHA 心機能分類Ⅱ度である。  
血行動態基準：安静時又は誘発時 (バルサルバ負荷後又は運動負荷後) の LVOT 圧較差が 50 mmHg 以上である。  
解剖学的基準：治験担当医師が、安全かつ効果的な SRT 実施に十分であると判断した標的前壁側中隔厚がある。

表 41 MYK-461-017 試験の用量調節方法

用量調節時期	基準	用量
投与 4 週後	LVEF が 50%以上かつ VLVOT 圧較差が 30 mmHg 未満	1 段階減量
投与 8 及び 12 週後	LVEF が 50%以上かつ VLVOT 圧較差が 30 mmHg 以上	1 段階増量

無作為化された 112 例（プラセボ群 56 例、本薬群 56 例、以下同順）が ITT 集団とされ、有効性の解析対象集団とされた。また、治験薬が投与された 111 例（55 例、56 例）が安全性解析対象集団とされた。中止例はプラセボ群の 2 例であり、中止理由は、同意撤回及びその他（除外基準に該当することが判明）各 1 例であった。投与 16 週時点の本薬群の投与量は、2.5 mg が 12 例（21.4%）、5 mg が 12 例（21.4%）、10 mg が 17 例（30.4%）、15 mg が 10 例（17.9%）であった<sup>44)</sup>。

本試験の主要評価項目は「投与 16 週後以前に SRT 実施が決定されること」又は「投与 16 週後時点において ACCF/AHA ガイドライン（2011 年）の SRT の適応となる基準に該当すること」のいずれかを満たした被験者の割合とされた。結果は表 42 のとおりであり、プラセボ群に対する本薬群の優越性が示された。

表 42 主要評価項目の結果（ITT 集団）

	プラセボ群 (56 例)	本薬群 (56 例)	主要評価項目の群間差 (プラセボ群－本薬群) [95%CI] (%) <sup>b</sup> p 値 <sup>c</sup>
主要評価項目 <sup>a</sup>	76.8 (43)	17.9 (10)	
投与 16 週後以前に SRT 実施が決定された被験者の割合	3.6 (2)	3.6 (2)	58.9 [43.99, 73.87] p<0.0001
投与 16 週後時点において ACCF/AHA ガイドラインの SRT の適応となる基準に該当した被験者の割合	69.6 (39)	14.3 (8)	

割合% (例数)

a: 投与 16 週より前の早期中止又は追跡不能等により主要評価項目が評価できなかった被験者は、主要評価項目の要件「投与 16 週後時点において ACCF/AHA ガイドラインの SRT の適応となる基準に該当すること」を満たした被験者として取り扱った。

b: SRT の種類（中隔心筋切除術/PTSMA）を層別因子とした Mantel-Haenszel 法（NYHA 分類が II 度かつ SRT の種類が PTSMA の被験者が 1 例であったことから、事前の規定に基づき NYHA 分類は層別因子に含めなかった）

c: SRT の種類（中隔心筋切除術/PTSMA）を層別因子とした Cochran-Mantel-Haenszel 検定、有意水準 5%（両側）

安全性について、有害事象の発現割合はプラセボ群で 61.8%（34/55 例）、本薬群で 73.2%（41/56 例）であり、いずれかの群で 5%以上に発現した有害事象は、疲労（プラセボ群 3.6%、本薬群 8.9%、以下同順）、浮動性めまい（5.5%、7.1%）、呼吸困難（5.5%、7.1%）、悪心（1.8%、7.1%）、心房細動（0%、7.1%）、高血圧（3.6%、5.4%）、尿路感染（1.8%、5.4%）、頭痛（9.1%、3.6%）及び心室性頻脈（9.1%、0%）であった。

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。重篤な有害事象は、プラセボ群で 1.8%（1 例：アルコール中毒）、本薬群で 5.4%（3 例：心房細動 2 例、COVID-19 1 例）に認められ、本薬群で認められた心房細動（1 例）は治験薬との因果関係が否定されなかった。

<sup>44)</sup> 5 例（8.9%）は不明又は投与 16 週時点で治験薬の投与なし。

### 7.3.4 海外第Ⅲ相継続投与試験 (MYK-461-007 試験、CTD 5.3.5.2-3、実施期間 2018 年■月～継続中 (20■年■月データカットオフ) )

oHCM 患者を対象とした MYK-461-005 試験及び nHCM 患者を対象とした海外第Ⅱ相試験 (MYK-461-006 試験) の継続試験として、非盲検試験が海外 66 施設で実施され [目標被験者数: 約 250 例]、本薬の長期投与時の安全性等が検討された。

本試験は、最大 28 日間のスクリーニング期間、252 週間<sup>45)</sup> の投与期間及び 8 週間の追跡調査期間から構成された。以降は、本申請の投与対象とされた oHCM 患者集団の試験成績を示す。

主な選択基準は、スクリーニング時の安静時 LVEF が 50%以上であった HCM 患者<sup>31)</sup> とされた。

用法・用量は、本薬を 1 日 1 回経口投与することとされ、MYK-461-005 試験での投与群にかかわらず 5 mg より投与開始された。ただし、親試験で本薬 5 mg が投与されていた被験者の治験薬投与中止又は終了時の本薬の血漿中トラフ濃度が 700 ng/mL 超であった場合、2.5 mg より投与開始された。表 40 の用量調節段階及び表 43 の用量調節方法に従って用量を調節することとされた。

表 43 MYK-461-007 試験の用量調節方法

用量調節時期	基準 <sup>a</sup>	用量
投与 4 週後	VLVOT 圧較差 30 mmHg 以下	1 段階減量
	VLVOT 圧較差 30 mmHg 超	維持
投与 8 及び 12 週後	VLVOT 圧較差 30 mmHg 以下	維持
	VLVOT 圧較差 30 mmHg 超かつ LVEF 50%以上	1 段階増量
投与 24 週後	運動負荷後の LVOT 圧較差 50 mmHg 未満	維持
	運動負荷後の LVOT 圧較差 50 mmHg 以上かつ LVEF 50%以上	メディカルモニターと協議の上、最大 15 mg まで 1 段階ずつ増量してもよい。 <sup>c</sup>
投与 24 週後以降 (24 週間隔 <sup>b</sup> のいずれかの来院時)	VLVOT 圧較差 30 mmHg 超かつ LVEF 50%以上	

a: 治験実施医療機関により判定

b: 治験実施計画書改訂■版 (20■年■月■日付け) において、投与 156 週後以降の評価来院の間隔を 12 週に 1 回から 24 週に 1 回に変更した。

c: 用量を調節した場合、安全性確認のため、28 日後 (±7 日) の追跡調査来院で LVEF を含むバルサルバ負荷後及び安静時心エコー検査を実施することとした。その後、治験担当医師の判断で運動負荷後の LVOT 圧較差の評価を再度実施した。

登録された 231 例<sup>46)</sup> (親試験のプラセボ群からの移行例: 116 例、本薬群からの移行例: 115 例) に治験薬が投与され、全例が安全性解析対象及び ITT 集団とされた。中止例は 19 例であり、中止理由は有害事象及び死亡 (各 5 例)、同意撤回 (4 例)、投与中断基準に該当 (3 例)、追跡不能及びその他 (各 1 例) であった。

安全性について、有害事象の発現割合は 98.7% (228/231 例) であり、10%以上に発現した有害事象は、COVID-19 (39.8%)、浮動性めまい (17.7%)、上咽頭炎及び高血圧 (各 15.6%)、心房細動 (14.3%)、疲労 (12.6%)、背部痛及び関節痛 (各 10.4%)、頭痛及び呼吸困難 (各 10.0%) であった。死亡に至った有害事象は、2.2% (5 例: 急性胆嚢炎・胆管拡張・胆管炎・肝転移、急性心筋梗塞、心停止、細菌性心内膜炎、脳出血各 1 例) に認められ、いずれも治験薬との因果関係は否定された。重篤な有害事象は 27.3% に認められ、2%以上に発現した有害事象は、心房細動 (6.1%)、心不全及び駆出率減少 (各 2.2%) であ

45) 治験実施計画書改訂■版 (20■年■月■日付け) において、投与期間が 104 週間から 252 週間に延長された。

46) 治験実施計画書に従い、COVID-19 等により評価を完了できずに本試験を中止した被験者は再登録が可能とされた。再登録された 24 例について、人口統計学的特性データは初回登録時、有効性評価項目のベースラインデータは再登録時のデータを用いた。

った。重篤な有害事象のうち、駆出率減少（5例）、心不全（3例）、並びに心房細動及び心房粗動（各1例）は治験薬との因果関係が否定されなかった。治験薬の投与中止に至った有害事象は、5.6%（13例：駆出率減少3例、急性心筋梗塞2例、心房細動、心停止、心不全、心電図QT延長、筋力低下、全身性エリテマトーデス、疲労、胆道拡張、胆管炎、肝転移、細菌性心内膜炎及び脳出血各1例）に認められた。治験薬の投与中止に至った有害事象のうち、駆出率減少（2例）、疲労、心房細動、心電図QT延長、筋力低下、心不全及び発作性夜間呼吸困難（各1例）は治験薬との因果関係が否定されなかった。

## 7.R 機構における審査の概略

### 7.R.1 本薬の臨床的位置付けについて

申請者は、本薬の臨床的位置付けについて、以下のように説明した。HCM患者では、心筋肥大の原因となる心疾患や全身疾患がないにもかかわらず心筋の過収縮及び左室肥大が認められる。HCMのうち、心室中隔の心筋肥大によりLVOTが狭窄し、一定程度以上のLVOT圧較差が認められるものはoHCMと分類される。oHCMでは、LVOT狭窄により左室内圧が上昇した結果、安静時又は労作時の息切れ、疲労、失神等の症状が出現し、疾患の進行に伴い心不全や突然死のリスクが高くなる。症候性oHCMでは、LVOT狭窄に起因する左室内圧の上昇のために息切れ等の自覚症状があり、突然死のリスクもあることから、治療介入による血行動態の改善が重要とされている（心筋症診療ガイドライン（2018年版））。

oHCMに対する治療法として、薬物治療と非薬物療法が挙げられる。本邦の心筋症診療ガイドライン（2018年版）では、薬物療法として、自覚症状及び運動耐容能の改善を目的としたβ遮断薬の投与、β遮断薬の投与が難しい場合のCa拮抗薬の投与が推奨されている。これらの薬剤で効果が不十分な場合は、ジソピラミド、シベンゾリン等のNaチャンネル遮断薬が併用されるが、いずれの薬剤も治療効果は限定的である。非薬物療法としては、LVOT狭窄が高度で薬物治療では十分な効果が認められず、日常生活に支障を来す場合に、SRT（外科的中隔心筋切除術又はPTSMA）が検討されるが、合併症のリスク等の課題がある。

本薬は、心筋ミオシンに選択的に結合し、ミオシンとアクチンの架橋形成を阻害することで、心筋の過収縮を抑制し、oHCM患者での拡張機能障害やLVOT狭窄を改善すると考えられている。症候性oHCM患者を対象とした海外第Ⅲ相試験（MYK-461-005試験）及び国内第Ⅲ相試験（CV027004試験）の結果、当該患者に対する有効性及び許容可能な安全性が確認されたことから、本薬は、有効な治療選択肢が限られるoHCM患者における新たな治療選択肢となると考える。

機構は、以下のように考える。症候性oHCM患者に対し、既存の薬物治療は陰性変時作用による自覚症状の改善を期待して行われるが、病態に直接作用し血行動態を改善する作用はない。症候性oHCM患者を対象としたMYK-461-005試験及びCV027004試験の結果、本薬の有効性及び臨床的に許容可能な安全性が確認されたこと（7.R.3項及び7.R.4項参照）、及び当該試験に組み入れられた患者のほとんどが既存の薬物療法による治療歴を有していたことも踏まえると、既存の薬物治療で効果が不十分な症候性oHCM患者に対する本薬の有効性が期待でき、oHCMに対する新たな治療選択肢として本薬を本邦の医療現場に提供する意義はあると判断する。ただし、本薬には重大な転帰をもたらさう収縮機能障害のリスクがあることから、患者ごとの投与の適否に係る判断及び用量調節は慎重に行う必要がある（7.R.5項及び7.R.6項参照）。

## 7.R.2 本薬の開発戦略について

申請者は、本邦における本薬の開発戦略について、以下のように説明した。本邦での開発に際し、実施中であった MYK-461-005 試験に日本から参加することも検討したが、外国人と比較して日本人では低体重の患者が多く、CYP2C19 PM の割合が高いため、本薬の曝露量が増加する懸念があった。したがって、開始用量をより低く設定し、追加の安全確保策を講じた上で、別途日本人患者を対象とした臨床試験を実施し、当該試験と MYK-461-005 試験の結果との類似性を確認することで、日本人 oHCM 患者における本薬の有効性及び安全性を評価することが適切と考え、CV027004 試験を実施した。また、以下の検討から、MYK-461-005 試験の成績を利用して日本人 oHCM 患者における本薬の有効性を説明することは妥当と考えた。

本薬の内因性及び外因性民族的要因については、以下のとおり考える。内因性民族的要因について、oHCM の病態及び原因に国内外で明らかな違いは報告されておらず、CYP2C19 PM の割合の違いを除く日本人と外国人の民族差は本薬の PK に大きな影響を及ぼさないと考えられた。外因性民族的要因について、HCM の診断には画像所見に基づく左室肥大の確認に加えて二次性心筋症の除外が必要である点、及び HCM のうち 30 mmHg 以上の安静時又は運動等の生理学的な誘発時の LVOT 圧較差がある場合に oHCM と診断される点は国内外で共通であり、oHCM の診断基準に明らかな国内外差はない。また、薬物治療には  $\beta$  遮断薬、Ca 拮抗薬、Na チャネル遮断薬が用いられる点、非薬物治療として SRT (外科的中隔心筋切除術及び PTSMA) がある点及びこれらの治療が患者の状態に応じて選択されるという点にも、国内外で大きな違いはない。以上より、民族的要因による本薬の有効性及び安全性評価への影響は想定されないと考えた。

MYK-461-005 試験と CV027004 試験に組み入れられた被験者の患者背景の分布は表 44 のとおりであり、MYK-461-005 試験と比較して CV027004 試験の被験者では、低体重の傾向が認められ、ベースラインの安静時の LVOT 圧較差及び VLVOT 圧較差が大きく、女性、CYP2C19 PM 及び  $\beta$  遮断薬併用の割合が高かった。

表 44 MYK-461-005 試験 (ITT 集団) 及び CV027004 試験 (ITT 集団) の患者背景の分布

		MYK-461-005 試験		CV027004 試験 (38 例)
		プラセボ群 (128 例)	本薬群 (123 例)	
65 歳以上		31.3 (40)	36.6 (45)	55.3 (21)
体重 (kg) <sup>a</sup>		84.40 [46.0, 156.1]	83.50 [52.0, 148.2]	68.25 [40.0, 101.7]
性別	男性	64.8 (83)	53.7 (66)	34.2 (13)
	女性	35.2 (45)	46.3 (57)	65.8 (25)
CYP2C19 PM		2.3 (3)	1.6 (2)	21.1 (8)
ベースラインの LVOT 圧較差 (mmHg) <sup>b</sup>	安静時の LVOT 圧較差	51.08±31.95 (128)	51.71±29.44 (123)	73.64±34.23 (38)
	VLVOT 圧較差	73.92±32.02 (128)	72.35±31.72 (123)	91.45±32.11 (38)
	運動負荷後の LVOT 圧較差	84.35±35.73 (127)	85.67±34.27 (122)	85.14±29.24 (38)
ベースラインの NYHA 心機能分類	I	0 (0)	0 (0)	0 (0)
	II	74.2 (95)	71.5 (88)	86.8 (33)
	III	25.8 (33)	28.5 (35)	13.2 (5)
併用薬	β 遮断薬	74.2 (95)	76.4 (94)	89.5 (34)
	Ca 拮抗薬	13.3 (17)	20.3 (25)	7.9 (3)
	併用薬なし	12.5 (16)	3.3 (4)	7.9 (3)

割合% (例数)

a : 中央値 [最小値, 最大値]

b : 平均値±標準偏差 (例数)

pVO<sub>2</sub> のベースラインからの変化量、及び運動負荷後の LVOT 圧較差のベースラインからの変化量について、試験間で差異が認められた患者背景別の部分集団解析を実施した結果、いずれの部分集団においても結果に明らかな違いは認められなかった。したがって、CV027004 試験は被験者数が限られており、結果の解釈に限界はあるものの、試験間で認められた患者背景の分布の差異は、本薬の有効性評価に影響を与えるものではないと考えた。

試験間の結果を比較する上で、試験計画当初は CV027004 試験を MYK-461-005 試験と同様にプラセボ対照試験として実施することを検討した。しかしながら、当該時点で既に MYK-461-005 試験の結果が公表され、本薬による心収縮機能低下リスクが明らかになっており、心エコー検査結果を治験実施施設に対して非開示とした場合には、被験者の安全性確保の観点から試験の参加施設数が限られる可能性がある。また、心エコー検査結果を開示した場合、プラセボ対照試験の盲検性が確保できなくなると考えられたこと、及び本邦における oHCM の患者数も考慮して、CV027004 試験を非盲検非対照試験として実施することとした。CV027004 試験の主要評価項目について、MYK-461-005 試験の主要評価項目の構成要素とされている pVO<sub>2</sub> の変化量とすることを検討したが、本邦では CPET の普及率が十分に高くないこと等から、oHCM の治療上重要な指標の一つであり、予後との関連も報告されている運動負荷後の LVOT 圧較差の変化量とした。運動負荷後の LVOT 圧較差の変化量は MYK-461-005 試験でも副次評価項目とされており、心エコー検査に基づく客観的な指標であること、並びに安静時 LVEF に係る選択基準及び併用治療 (ICD の留置) に関する試験間の規定の違いは有効性及び安全性に影響しないと考えられることを踏まえ、両試験の結果の類似性は評価可能と考えた。

機構は、以下のように考える。申請者の説明を踏まえると、非盲検非対照試験として CV027004 試験を実施し、MYK-461-005 試験の結果との類似性を確認した上で、MYK-461-005 試験及び CV027004 試験

の結果に基づき日本人 oHCM 患者の有効性及び安全性を評価する開発戦略としたことはやむを得ない。また、内因性及び外因性民族的要因に国内外で大きな違いはなく、また、結果的に試験間で認められた患者背景の分布の違いが本薬の有効性の評価に明らかな影響を及ぼす可能性は低いと判断した。

CV027004 試験と MYK-461-005 試験の主要評価項目は異なるものの、運動負荷後の LVOT 圧較差の変化量は客観的な指標であること、及び試験間で違いが認められた患者背景の分布の差異は本薬投与後の運動負荷後の LVOT 圧較差の変化量に影響を与えないと考えられること、並びに 7.R.3.1 項で議論するように両試験の主要評価項目が妥当と考えられることを踏まえれば、本薬投与後の運動負荷後の LVOT 圧較差の変化量等の比較に基づき、試験間の類似性を評価することは可能であると判断した。

以上より、MYK-461-005 試験の成績を利用して、日本人 oHCM 患者における本薬の有効性を説明することは可能と考える。

### 7.R.3 有効性について

#### 7.R.3.1 主要評価項目の妥当性について

申請者は、海外第Ⅲ相試験 (MYK-461-005 試験) 及び国内第Ⅲ相試験 (CV027004 試験) の主要評価項目の妥当性について、以下のように説明した。

##### ① MYK-461-005 試験の主要評価項目について

oHCM の治療における真のエンドポイントは生命予後の改善だが (Eur J Heart Fail; 18: 1106-18)、oHCM の患者数が限られていることから、死亡率等の生命予後の改善に関する指標を主要評価項目として有効性の検証が可能な規模の臨床試験を実施することは困難と考えた。pVO<sub>2</sub> は運動耐容能を示す客観的な指標であり、oHCM 患者の生命予後との相関が報告されている (JACC 2013; 61: 10 Suppl.E1304、Circ Heart Fail 2020; 13: e007230 等) ことから、試験計画当初は、投与 24 週時の pVO<sub>2</sub> のベースラインからの変化量を主要評価項目として設定していた。その後 FDA との協議を経て、以下のいずれかの基準を満たした場合を臨床的奏効と定義し、主要評価項目を投与 30 週後における臨床的奏効割合に変更した (治験実施計画書改訂 2 版 (2018 年 1 月 25 日付け) 及び治験実施計画書改訂 4 版 (2018 年 11 月 13 日付け))。

- pVO<sub>2</sub> の 1.5 mL/kg/min 以上の増加、かつ NYHA 心機能分類の I 度以上の改善
- pVO<sub>2</sub> の 3.0 mL/kg/min 以上の増加、かつ NYHA 心機能分類の悪化なし

臨床的奏効の基準は、以下の検討に基づき設定した。

oHCM の短期的な治療目標は運動耐容能の改善及び自覚症状の改善とされている (Eur J Heart Fail 2016; 18: 1106-18) ことから、運動耐容能の評価指標及び臨床症状の評価指標として一般的に用いられている pVO<sub>2</sub> 及び NYHA 心機能分類の評価を組み合わせることで臨床的奏効を定義することとした。臨床的奏効の一点目の基準は、pVO<sub>2</sub> の 1.0 mL/kg/min 以上の増加により HCM 患者の予後が改善することが報告されている (Circ Heart Fail 2015; 8: 1022-31、Am Heart J 2015; 169: 684-92 e1) こと等を踏まえ、保守的に pVO<sub>2</sub> の 1.5 mL/kg/min 以上の増加を運動耐容能の改善の基準として設定し、NYHA 心機能分類の I 度以上の改善を臨床症状の改善の基準として設定した。二点目の基準は、SRT 実施後の oHCM 患者において、pVO<sub>2</sub> の約 3.0 mL/kg/min の増加が臨床症状の改善と関連したと報告されていること (Eur Heart J 2002; 23(20): 1617-24、Eur J Heart Fail 2008; 10: 1123-6) を踏まえ、pVO<sub>2</sub> の 3.0 mL/kg/min 以上の増加かつ NYHA 心機能分類の悪化なしとした。

## ② CV027004 試験の主要評価項目について

本邦の oHCM 患者に限られること、及び本邦では CPET の普及率が十分に高くないことから、MYK-461-005 試験の主要評価項目の基準に含まれる pVO<sub>2</sub> を主要評価項目として試験を実施することは困難と考えた。一方で、MYK-461-005 試験の副次評価項目の一つである運動負荷後の LVOT 圧較差は、心エコー検査に基づく客観的な指標であり、運動耐容能及び臨床症状を直接的に反映する指標ではないものの、oHCM の治療上重要な指標の一つであり、予後との関連も報告されている (Engl J Med 2003; 348: 295-303、J Am Coll Cardiol 2016; 67: 1399-409)。

以上より、投与 30 週後における運動負荷後の LVOT 圧較差のベースラインからの変化量を主要評価項目として設定した上で、CV027004 試験が非盲検試験として実施されることも考慮し、評価のバイアスを低減するために、中央判定機関による判定結果に基づき LVOT 圧較差を評価することとした。

機構は、以下のように考える。MYK-461-005 試験の主要評価項目として設定された臨床的奏効割合について、oHCM の薬物治療では運動耐容能及び臨床症状の改善が重視されており、oHCM 患者では pVO<sub>2</sub> の変化と臨床症状の変化が相関すると想定されている (心筋症診療ガイドライン (2018 年版)) もの、oHCM 治療薬の有効性の評価において確立された指標ではなく、MYK-461-005 試験における臨床的奏効割合の群間差の臨床的意義は不明である。したがって、本薬の有効性については、臨床的奏効の基準に含まれる各要素の結果、並びに各群での pVO<sub>2</sub> の変化量及び心血管イベントの発生率等に基づく予後への影響も確認した上で、総合的に判断する必要がある。

CV027004 試験について、本邦における oHCM の患者数及び CPET の普及率を踏まえると、pVO<sub>2</sub> を主要評価項目として設定することは困難であった旨の申請者の説明は理解可能である。LVOT 圧較差は oHCM の重症度を示す客観的指標の一つであり、予後との関連も報告されていることを踏まえれば、中央判定機関による判定結果に基づく運動負荷後の LVOT 圧較差のベースラインからの変化量を主要評価項目とすることで一定の評価は可能であると判断する。

### 7.R.3.2 有効性の評価結果について

申請者は、本薬の有効性について、以下のように説明した。

#### ① MYK-461-005 試験の結果について

MYK-461-005 試験の主要評価項目とされた投与 30 週後における臨床的奏効割合は、表 33 のとおりであった。臨床的奏効割合の群間差は 19.4% (プラセボ群 : 17.2%、本薬群 : 36.6%) であり、プラセボ群に対する本薬群の優越性が示された。臨床的奏効の基準とされた (1) pVO<sub>2</sub> の 1.5 mL/kg/min 以上増加かつ NYHA 心機能分類の I 度以上の改善、及び (2) pVO<sub>2</sub> の 3.0 mL/kg/min 以上の増加かつ NYHA 心機能分類の悪化なしを達成した被験者の割合は、いずれも本薬群でプラセボ群よりも高かった。投与 30 週後における pVO<sub>2</sub> のベースラインからの変化量 (平均値 ± 標準偏差) はプラセボ群で  $-0.05 \pm 3.017$  mL/kg/min、本薬群で  $1.40 \pm 3.115$  mL/kg/min であり、HCM 患者において pVO<sub>2</sub> の 1.0 mL/kg/min の改善が死亡リスクの低下と相関すると報告されていること (Circ Heart Fail 2020; 13 :e007230)、並びに心不全患者において pVO<sub>2</sub> の 1.0 mL/kg/min の改善が死亡及び入院リスクの低下と相関すると報告されていること (Circ Heart Fail 2015; 8: 1022-31、Am Heart J 2015; 169: 684-92 e1) を踏まえると、本試験の結果、本薬による pVO<sub>2</sub> の改善効果が示されたと考える。また、心筋症診療ガイドライン (2018 年版) では LVOT 圧較差が 50 mmHg 以上であることが SRT の適応を検討する基準の一つとされているが、MYK-

461-005 試験でベースライン時の運動負荷後の LVOT 圧較差が 50 mmHg 以上であった患者のうち、投与 30 週後の運動負荷後の LVOT 圧較差が 50 mmHg 未満となった患者の割合は、プラセボ群で 20.8%、本薬群で 74.3%であったことを踏まえると、本試験において、本薬投与による oHCM の病態の改善効果が示されたと考える。

以上より、MYK-461-005 試験の対象患者に対し、本薬の有効性が示されたと判断した。

## ② 日本人における本薬の有効性について

CV027004 試験の主要評価項目とされた投与 30 週後における運動負荷後の LVOT 圧較差のベースラインからの変化量は、MYK-461-005 試験との類似性を判定するために事前に規定された基準を満たした。CV027004 試験での運動負荷後の LVOT 圧較差のベースラインからの変化量は MYK-461-005 試験の本薬群と比較して大きかったが、試験間の変化量の差異は、ベースラインの安静時若しくは運動負荷後の LVOT 圧較差、又は VLVOT 圧較差の違いに起因するものと考えられた。

また、CV027004 試験の投与 30 週後における pVO<sub>2</sub> のベースラインからの変化量(平均値±標準偏差)は 0.83±2.540 mL/kg/min であり、MYK-461-005 試験の本薬群 (1.40±3.115 mL/kg/min) よりも小さい結果であった。CV027004 試験ではベースラインにおける β 遮断薬の併用割合が MYK-461-005 試験よりも高かったこと (表 44) が試験間の pVO<sub>2</sub> の結果の違いに影響したと考えられたが、β 遮断薬の併用の有無によらず本薬の有効性は認められたことを踏まえると、pVO<sub>2</sub> の結果からも CV027004 試験において MYK-461-005 試験と類似した本薬の有効性が示されたと考える。

以上より、日本人 oHCM 患者においても本薬の有効性は期待できると考える。

機構は、以下のように考える。MYK-461-005 試験の結果、主要評価項目である臨床的奏効割合についてプラセボに対する本薬の優越性が検証されたことに加え、臨床的奏効の基準に含まれる各要素の結果、各群での pVO<sub>2</sub> の変化量も踏まえれば、oHCM 患者における臨床的意義のある運動耐容能及び臨床症状の改善効果が示されたと判断する。

CV027004 試験では、主要評価項目である運動負荷後の LVOT 圧較差の変化量について、MYK-461-005 試験との類似性を判定するために事前に規定された基準が達成された。試験間では、運動負荷後の LVOT 圧較差及び pVO<sub>2</sub> についてベースラインからの変化量の大きさに違いが認められたものの、これらの違いにはそれぞれベースラインの患者背景及び併用薬の違いが影響したとの申請者の説明について一定の理解は可能である。以上のとおり、CV027004 試験において MYK-461-005 試験と同様に運動負荷後の LVOT 圧較差の低下が認められたことに加え、データは限られるものの pVO<sub>2</sub> の改善が示唆されていることを踏まえると、MYK-461-005 試験で示された運動耐容能及び臨床症状の改善効果は日本人 oHCM 患者でも期待できると判断する。

### 7.R.3.3 有効性に影響を及ぼす背景因子について

申請者は、本薬の有効性に影響を及ぼす背景因子について、以下のように説明した。MYK-461-005 試験の主要評価項目である臨床的奏効割合について背景因子別の部分集団解析を行った結果、年齢、性別、体重、ベースラインの LVEF 及び CYP2C19 の遺伝子型に基づくいずれの部分集団でも、臨床的奏効割合は本薬群でプラセボ群と比べて高く、全体集団の結果と大きな違いはなかった。一方、β 遮断薬の併用、Ca 拮抗薬の併用、SRT 実施歴及び ICD 又はペースメーカーの植込み歴の有無別の部分集団解析で

は、因子によって評価項目並びに  $pVO_2$  及び運動負荷後の LVOT 圧較差の変化量に差異が認められたことを踏まえ (表 45)、oHCM 患者において併用が想定される薬剤、SRT 実施歴及び ICD 又はペースメーカーの植込み歴による本薬の有効性への影響について、下記①～④のとおり検討した。

表 45 MYK-461-005 試験における  $\beta$  遮断薬、Ca 拮抗薬、SRT 実施歴、及び ICD 又はペースメーカーの植込み歴の有無別の主要評価項目及び主な副次評価項目の結果 (ITT 集団)

$\beta$ 遮断薬併用						
	あり			なし		
	プラセボ群 (95 例)	本薬群 (94 例)	プラセボ群との差 <sup>c</sup>	プラセボ群 (33 例)	本薬群 (29 例)	プラセボ群との差 <sup>c</sup>
臨床的奏効割合 <sup>a</sup>	21.1 (95)	29.8 (94)	8.73 [-3.622, 21.091]	6.1 (33)	58.6 (29)	52.56 [32.873, 72.247]
ベースラインから投与 30 週後の pVO <sub>2</sub> の変化量 (mL/kg/min) <sup>b</sup>	0.09±3.205 (94)	1.13±3.107 (91)	1.04 [0.122, 1.954]	-0.46±2.355 (31)	2.23±3.042 (29)	2.69 [1.288, 4.090]
ベースラインから投与 30 週後の LVOT 圧較差の変化量 (mmHg) <sup>b</sup>	-9.12± 30.567 (92)	-47.05± 37.910 (89)	-37.94 [-48.021, -27.851]	-14.41± 26.436 (30)	-47.86±47.932 (28)	-33.45 [-53.625, -13.266]
Ca 拮抗薬併用						
	あり			なし		
	プラセボ群 (17 例)	本薬群 (25 例)	プラセボ群との差 <sup>c</sup>	プラセボ群 (111 例)	本薬群 (98 例)	プラセボ群との差 <sup>c</sup>
臨床的奏効割合 <sup>a</sup>	11.8 (17)	52.0 (25)	40.24 [15.374, 65.097]	18.0 (111)	32.7 (98)	14.64 [2.917, 26.353]
ベースラインから投与 30 週後の pVO <sub>2</sub> の変化量 (mL/kg/min) <sup>b</sup>	-0.09±1.618 (16)	2.19±3.280 (25)	2.28 [0.487, 4.064]	-0.04±3.176 (109)	1.19±3.054 (95)	1.23 [0.362, 2.089]
ベースラインから投与 30 週後の LVOT 圧較差の変化量 (mmHg) <sup>b</sup>	-17.19± 23.562 (16)	-44.51± 49.586 (24)	-27.33 [-54.324, -0.329]	-9.40±30.356 (106)	-47.95±37.841 (93)	-38.55 [-48.096, -29.011]
SRT 実施歴						
	あり			なし		
	プラセボ群 (8 例)	本薬群 (11 例)	プラセボ群との差 <sup>c</sup>	プラセボ群 (120 例)	本薬群 (112 例)	プラセボ群との差 <sup>c</sup>
臨床的奏効割合 <sup>a</sup>	12.5 (8)	36.4 (11)	23.86 [-12.651, 60.378]	17.5 (120)	36.6 (112)	19.11 [7.891, 30.324]
ベースラインから投与 30 週後の pVO <sub>2</sub> の変化量 (mL/kg/min) <sup>b</sup>	1.05±5.164 (8)	1.84±3.342 (11)	0.79 [-3.321, 4.893]	-0.12±2.835 (117)	1.35±3.104 (109)	1.47 [0.693, 2.249]
ベースラインから投与 30 週後の運動負荷後 LVOT 圧較差の変化量 (mmHg) <sup>b</sup>	-6.48±9.094 (8)	-50.01± 57.552 (11)	-43.53 [-87.179, 0.120]	-10.70±30.514 (114)	-46.96±38.458 (106)	-36.26 [-45.457, -27.071]
ICD 又はペースメーカーの植込み歴						
	あり			なし		
	プラセボ群 (29 例)	本薬群 (27 例)	プラセボ群との差 <sup>c</sup>	プラセボ群 (99 例)	本薬群 (96 例)	プラセボ群との差 <sup>c</sup>
臨床的奏効割合 <sup>a</sup>	34.5 (29)	40.7 (27)	6.26 [-19.095, 31.611]	12.1 (99)	35.4 (96)	23.30 [11.769, 34.822]
ベースラインから投与 30 週後の pVO <sub>2</sub> の変化量 (mL/kg/min) <sup>b</sup>	1.88±3.202 (29)	2.07±3.455 (27)	0.19 [-1.592, 1.975]	-0.63±2.717 (96)	1.20±3.000 (93)	1.83 [1.005, 2.647]
ベースラインから投与 30 週後の LVOT 圧較差の変化量 (mmHg) <sup>b</sup>	-3.51± 22.993 (29)	-45.26± 35.398 (26)	-41.75 [-57.727, -25.764]	-12.57± 31.157 (93)	-47.82±41.774 (91)	-35.24 [-45.945, -24.537]

a: 割合% (例数)、b: 平均値±標準偏差 (評価時点における非欠測例数)、c: 平均値 [95%CI]

①  $\beta$  遮断薬及び Ca 拮抗薬の併用について

MYK-461-005 試験では 75.3% (189 例) の患者が  $\beta$  遮断薬を併用し、16.7% (42 例) の患者が Ca 拮抗薬を併用していた。なお、当該試験において  $\beta$  遮断薬と Ca 拮抗薬の同時併用は禁止されていた。

$\beta$  遮断薬の併用集団では非併用集団と比較して、臨床的奏効割合及び  $pVO_2$  の変化量の群間差が小さい傾向が認められたが、集団間で年齢、NYHA 心機能分類等の患者背景に明らかな違いは認められなかった。 $\beta$  遮断薬併用中の患者では  $pVO_2$  が低値となる傾向があることが報告されており (JCPT 2019; 24: 37-45、JACC Heart Fail 2016; 4: 607-16)、当該試験の本薬群においてもベースライン時の  $pVO_2$  は  $\beta$  遮断薬非併用集団と比較して併用集団で低値であった (それぞれ 20.3 mL/kg/min 及び 18.5 mL/kg/min)。したがって、当該試験で認められた集団間の結果の違いは、 $\beta$  遮断薬の併用によるものと考えられ、本薬群における運動負荷後の LVOT 圧較差の変化量は  $\beta$  遮断薬併用の有無によらず同程度であることも踏まえると、 $\beta$  遮断薬投与中の患者でも本薬の有効性は期待できる。

Ca 拮抗薬の非併用集団では併用集団と比較して臨床的奏効割合及び  $pVO_2$  の変化量の群間差が小さい傾向が認められたが、集団間で患者背景に明らかな違いは認められなかった。Ca 拮抗薬非併用の患者の多くは  $\beta$  遮断薬を併用しており、 $\beta$  遮断薬により主要評価項目及び  $pVO_2$  の結果が影響を受けた可能性があるが、Ca 拮抗薬非併用の集団でも、本薬群でプラセボ群と比較して  $pVO_2$  の変化量が大きい傾向が認められていること、及び運動負荷後の LVOT 圧較差の低下が認められていることから、Ca 拮抗薬投与中の患者でも本薬の有効性は期待できる。

## ② Na チャネル遮断薬の併用について

MYK-461-005 試験では、Na チャネル遮断薬の併用は禁止されていたが、MYK-461-017 試験<sup>47)</sup> では Na チャネル遮断薬の併用が許容されており、19.6% (22/112 例) の患者がジソピラミドを併用していた。

MYK-461-017 試験の本薬群において、投与 16 週時点の運動負荷後の LVOT 圧較差のベースラインからの変化量の平均値は、ジソピラミド併用集団で非併用集団と比較して小さい傾向が認められた (併用あり集団: -28.9 mmHg、併用なし集団: -42.2 mmHg)。また、MYK-461-017 試験のデータを含む PPK 解析において、ジソピラミドの併用により本薬の CL/F が約 96% 増加した。ジソピラミド併用中の患者数は限られており、ジソピラミド併用により運動負荷後の LVOT 圧較差の変化量が小さくなる傾向が認められた理由及び本薬の CL/F が増加した理由は明らかでないが、主要評価項目とされた「SRT 適応の基準に該当又は SRT 実施が決定された患者の割合」の結果はジソピラミド併用の有無により大きく異ならなかったこと、並びにジソピラミド併用集団でも本薬群でプラセボ群と比較して運動負荷後の LVOT 圧較差及び VLVOT 圧較差の改善傾向が認められたことから、ジソピラミド併用中の患者に対しても本薬の有効性は期待できる。

本邦の実臨床において併用が想定される Na チャネル遮断薬であるシベンゾリンについて、臨床試験での併用の実績はないが、ジソピラミドと同様の作用機序であることを考慮すると、シベンゾリン投与中の患者でも本薬の有効性は期待できる。

## ③ SRT 実施歴について

MYK-461-005 試験では 7.6% (19 例) の患者が SRT 実施歴を有していた。MYK-461-005 試験の SRT 実施歴ありの集団では、実施歴なしの集団と比較して  $pVO_2$  の変化量の群間差が小さい傾向が認められた (SRT 実施歴なし集団: 1.47 mL/kg/min、SRT 実施歴あり集団: 0.79 mL/kg/min)。SRT 実施歴の有無

<sup>47)</sup> SRT 適応がある oHCM 患者を対象とした海外第Ⅲ相試験 (7.3.3 項参照)

別の集団間で、ベースラインの患者背景に明らかな違いは認められなかった。SRT 実施歴ありの集団のプラセボ群 8 例のうち 1 例でスクリーニングの約 1 カ月前に  $\beta$  遮断薬の投与が開始され、 $pVO_2$  が大幅に改善していたことから、当該症例の結果が SRT 実施歴ありの集団における  $pVO_2$  の変化量の群間差に影響した可能性がある。一方で、MYK-461-005 試験の SRT 実施歴ありの集団においても本薬群でプラセボ群より  $pVO_2$ 、運動負荷後の LVOT 圧較差及び VLVOT 圧較差の変化量が大きい傾向が認められていることも踏まえると、SRT 実施歴のある患者でも本薬の有効性は期待できる。

#### ④ ICD 又はペースメーカーの植込み歴について

MYK-461-005 試験では、22.3% (56 例) の患者が ICD 又はペースメーカーの植込み歴を有していた。MYK-461-005 試験の ICD 又はペースメーカーの植込み歴ありの集団では、植込み歴なしの集団と比較して主要評価項目及び  $pVO_2$  の変化量に係る群間差が小さい結果が認められた。植込み歴ありの集団では  $\beta$  遮断薬の併用割合が高く (植込み歴ありの集団 : 83.9%、植込み歴なしの集団 : 72.8%)、上記の  $\beta$  遮断薬併用による  $pVO_2$  への影響を踏まえると、集団間の  $\beta$  遮断薬の併用割合の違いが両集団の結果の違いに影響した可能性がある。また、植込み歴ありの集団のプラセボ群に  $pVO_2$  が大幅に改善した症例が 1 例含まれていたことによる影響も考えられる。当該症例を除く ICD 又はペースメーカーの植込み歴ありの集団でも本薬群でプラセボ群より主要評価項目の達成割合が高く、 $pVO_2$ 、運動負荷後の LVOT 圧較差及び VLVOT 圧較差の改善傾向が確認できることから、植込み歴のある患者でも本薬の有効性は期待できる。

機構は、上記①～④について、以下のように考える。

①について、申請者の説明を踏まえると、 $\beta$  遮断薬及び Ca 拮抗薬の併用ありの患者でも本薬の有効性は期待できる。 $\beta$  遮断薬又は Ca 拮抗薬併用ありの各集団で安全性の新たな懸念は示唆されていないことを踏まえれば、いずれの薬剤が併用されている患者でも本薬を投与することは可能と判断する。

②について、本邦の実臨床で併用が想定される Na チャネル遮断薬はシベンゾリンであるが、本薬との併用時の有効性を評価した試験成績はなく、作用機序の観点からジソピラミドと同様に本薬の有効性が期待できるとする申請者の説明が妥当とは判断できない。一方で、ジソピラミドとの併用時の有効性及び安全性に関する大きな懸念は示唆されていないことから、本薬は心エコー検査によるモニタリングを行った上で用量調節を行う薬剤であることも踏まえれば、本薬とシベンゾリンを含む Na チャネル遮断薬を併用することは可能と判断する。

③について、臨床試験に組み入れられた SRT 実施歴ありの患者数は限られていたものの、申請者の説明に加え、心筋ミオシンに直接作用して心筋の収縮を抑制することで LVOT 狭窄を改善するという本薬の作用機序、及び SRT 実施歴ありの患者で安全性の新たな懸念は示唆されていないことを踏まえれば、SRT 実施歴ありの患者に対して本薬を投与することは可能と判断する。

④について、申請者の説明の踏まえると、ICD 又はペースメーカーの植込み歴ありの集団においても本薬の有効性は期待できる。ICD 又はペースメーカーの植込み歴ありの集団において新たな安全性の懸念が示されていないことを踏まえれば、ICD 又はペースメーカーの植込み歴の有無によらず本薬の投与は可能と判断する。

#### 7.R.4 安全性について

機構は、以下の検討結果及び 7.R.3 項で示された本薬の有効性を踏まえると、oHCM 患者における本薬の安全性は許容可能と判断する。

##### 7.R.4.1 本薬の安全性プロファイルについて

申請者は、本薬の臨床試験における有害事象の発現状況について、以下のように説明した。海外第Ⅲ相試験 (MYK-461-005 試験)、国内第Ⅲ相試験 (CV027004 試験) 及び All-Mava oHCM 統合解析<sup>48)</sup>での有害事象の発現状況は、表 46 のとおりであった。

MYK-461-005 試験においてプラセボ群と比較して本薬群で発現割合が高かった主な有害事象は、浮動性めまい (プラセボ群 14.1%、本薬群 23.6%、以下同順) であり、いずれも非重篤な事象であった。CV027004 試験と MYK-461-005 試験の本薬群で安全性プロファイルに明確な違いは認められなかった。また、長期投与試験を含む 4 試験の統合解析 (All-Mava oHCM 統合解析) の結果、MYK-461-005 試験の本薬群と比較して有害事象の発現割合が高い傾向が認められたが、本薬の曝露期間の違いに起因するものと考えられた。All-Mava oHCM 統合解析の重篤な有害事象について、発現した事象の種類及び割合は MYK-461-005 試験の本薬群と同様であり、心臓障害死亡に至った 3 例を除き、ほとんどは試験期間中に消失又は軽快した。また、死亡に至った有害事象の発現割合に明らかな違いは認められなかった。以上より、本薬の長期投与時の安全性は許容可能である。

表 46 MYK-461-005 試験、CV027004 試験及び All-Mava oHCM 統合解析における有害事象の発現状況 (安全性解析対象集団)

	MYK-461-005 試験		CV027004 試験 (38 例)	All-Mava oHCM 統合解析 (260 例)
	プラセボ群 (128 例)	本薬群 (123 例)		
すべての有害事象	81.3 (104)	87.8 (108)	63.2 (24)	92.3 (240)
重篤な有害事象	9.4 (12)	11.4 (14)	7.9 (3)	19.6 (51)
死亡に至った有害事象	0.8 (1)	0 (0)	0 (0)	1.2 (3)
治験薬の投与中止に至った有害事象	0 (0)	1.6 (2)	0 (0)	5.0 (13)
治験薬との因果関係が否定できない有害事象	14.1 (18)	15.4 (19)	2.6 (1)	26.2 (68)

発現割合% (例数)

機構は、申請者の説明を踏まえると、本薬投与により臨床上重大な問題となる安全性の懸念は認められず、また、国内外で臨床的に問題となる違いは認められていないと判断する。以下の項では、注目すべき有害事象の発現状況等について検討する。

##### 7.R.4.2 収縮機能障害及び心不全について

申請者は、収縮機能障害及び心不全の発現状況について、以下のように説明した。本薬は心筋ミオシンに対する選択的阻害剤であることから、収縮機能障害及び心不全を引き起こす可能性がある。

MYK-461-005 試験の二重盲検期に LVEF 30% 以下への低下は認められなかったが、本薬群で LVEF 50% 未満への低下が 7 例に認められた。うち 2 例では本薬の投与中断後に再開され、有害事象の発現は認め

<sup>48)</sup> MYK-461-005 試験、MYK-461-004 試験、MYK-461-007 試験及び MYK-461-008 試験で 1 回以上本薬が投与された oHCM 患者を対象とした統合解析

られなかった。1例は、たこつぼ心筋症と診断され、本薬の投与中断となったが、軽快後に本薬の投与が再開され、本薬との因果関係は否定された。その他4例では、本薬の投与が中止されたが、いずれもLVEF低下は軽度であり、心不全の合併は認められなかった。

MYK-461-017試験の二重盲検期にLVEF 30%以下への低下は認められなかった。本薬群でLVEF 50%未満への低下が2例に認められたが、特段の症状はなく、本薬の投与中断後に再開された。また、当該試験の長期投与期間に、LVEF 30%以下への低下が2例に認められた。うち1例は心房細動を発症した後にLVEFが30%以下に低下し、うっ血性心不全を発症したが、入院加療後に回復した。心房細動及びうっ血性心不全は本薬と因果関係ありと判断された。その他1例は投与56週目にLVEFが30%以下に低下し、本薬の投与が中止されたが、最終投与から5日後に心突然死により死亡し、治験担当医師により治験薬との因果関係ありと判断された。

CV027004試験ではLVEF 30%以下への低下は認められなかった。LVEF 50%未満への低下が1例に認められたが、軽度の低下であり、本薬投与中断後に再開され、有害事象の発現は認められなかった。

All-Mava oHCM 統合解析<sup>48)</sup>ではLVEF 30%以下への低下は認められなかった。LVEF 50%未満への低下が19例に認められたが、いずれもLVEFの低下は可逆的であり、本薬の投与中断後にLVEFを測定した患者ではいずれもLVEFは50%以上まで回復した。心不全は11例に発現し、5例が重篤であったが、うち4例は本薬の中止及び加療により軽快した<sup>49)</sup>。残る1例は重篤な心房細動及び心不全を発症し、投与520日目に重篤な心停止により死亡した。治験担当医師により当該患者で認められた心不全と治験薬との因果関係はなしと判断された。

以上の検討から、添付文書において、収縮機能障害による心不全を重大な副作用として注意喚起するとともに、収縮機能障害により心不全を発症する可能性がある旨、心不全を示唆する検査所見の異常や身体所見の異常を認めた際には速やかに心機能の評価を行い、本薬の休薬、投与中止等の対応を考慮する旨、及び定期的に心エコー検査によるモニタリングを行う必要がある旨を添付文書及び資料で注意喚起する。また、製造販売後調査において心不全の発現状況を検討する。

機構は、以下のように考える。本薬の作用機序、並びに臨床試験での収縮機能障害及び心不全の発現状況を踏まえると、本薬投与中は収縮機能障害及び心不全が発現するおそれがあることから、重大な副作用として注意喚起する必要がある。本薬投与開始後は定期的に心エコー検査により心機能の評価し、心不全を示唆する身体所見や検査所見の異常がないか慎重にモニタリングする必要がある。また、収縮機能障害及び心不全関連の有害事象に関しては、製造販売後に情報収集し、本邦の使用実態下における発現状況を検討する必要がある。

#### 7.R.4.3 心血管イベントについて

申請者は、本薬投与時の心血管イベントの発現状況について、以下のように説明した。本薬による生命予後への影響について評価するために、実施された臨床試験における心血管イベントの発現状況を検討した。MYK-461-005試験及びその継続投与試験であるMYK-461-007試験<sup>50)</sup>における心血管イベント関連事象の発現状況は、表47のとおりであった。

<sup>49)</sup> 軽快した4例のうち2例は、実施医療機関のデータ入力ミスにより本薬が不必要に増量された結果、重篤な心不全を発症した。

<sup>50)</sup> oHCM患者集団

表 47 MYK-461-005 試験及び MYK-461-007 試験<sup>50)</sup>における心血管イベント関連事象の発現状況  
(安全性解析対象集団)

	MYK-461-005 試験		MYK-461-007 試験 (231 例)
	プラセボ群 (128 例)	本薬群 (123 例)	
MACE-adjudicated	2.3 (3)	4.1 (5) <sup>a</sup>	3.5 (8)
心血管死	0.8 (1)	0 (0)	1.3 (3)
脳卒中	0 (0)	0.8 (1)	0.4 (1)
急性心筋梗塞	0.8 (1)	2.4 (3)	0 (0)
心不全による入院	0.8 (1)	2.4 (3)	2.2 (5)
心不全	0.8 (1)	2.4 (3)	2.2 (5)
心不全による入院	0.8 (1)	2.4 (3)	2.2 (5)
心不全による緊急来院 (非入院)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
心房細動	3.9 (5)	3.3 (4)	4.8 (11)
ICD 治療	0 (0)	0.8 (1)	0 (0)
心血管入院	3.9 (5)	6.5 (8)	7.4 (17)

発現割合% (例数)

a : 二重盲検期間 (30 週) における発現状況は 2.4% (3 例)

MYK-461-005 試験において、MACE-adjudicated<sup>51)</sup> 及び心不全による入院<sup>52)</sup> の発現割合はプラセボ群と比較して本薬群で高い傾向が認められたが、本薬群で発現した心不全による入院 3 件のうち 2 件は本薬の投与が終了した追跡期間中に発現した事象であり、投与 30 週時点における心不全による入院の発現割合は両群で同様 (いずれも 0.8%) であった。

MYK-461-007 試験において、MACE-adjudicated<sup>51)</sup> 及び心不全による入院<sup>52)</sup> の年間発現率 (100 人年) (MACE-adjudicated : 2.47、心血管イベントによる入院 : 5.32、以下同順) は MYK-461-005 試験の本薬群 (5.75、9.29) よりも低く、MYK-461-005 試験のプラセボ群 (3.27、5.51) と同程度であり、本薬の曝露期間の延長により MACE-adjudicated の発現割合が上昇する傾向は認められなかった。

CV027004 試験では、MACE と特定された事象及び心不全による入院は認められなかった。

以上より、現時点での臨床試験の結果から本薬の心血管関連イベントに係るリスクは示されておらず、特段の注意喚起は不要と考える。

機構は、本薬の臨床試験で認められた心血管イベント関連事象の数は限られており、評価に限界はあるものの、現時点で本薬が明らかに生命予後を悪化させるとのリスクは示唆されていないと判断する。

#### 7.R.4.4 QT 延長リスクについて

機構は、本薬の非臨床試験及び健康被験者を対象とした臨床試験 (MYK-461-003 試験<sup>22)</sup>) で QTc 延長が認められたこと (3.R.2 項参照) を踏まえ、oHCM 患者を対象とした臨床試験の成績に基づき oHCM 患者での QT 延長リスクについて、申請者に説明するよう求めた。

申請者は、以下のように説明した。本薬の海外臨床試験に基づく血漿中本薬濃度と  $\Delta \Delta$  QTcF の関連が検討された結果、血漿中本薬濃度の増加に伴う QTcF 間隔の延長は認められなかった (6.2.7 項参照)。

51) 臨床イベント判定委員会により判定された心血管死、脳卒中、急性心筋梗塞及び心不全による入院。

52) 臨床イベント判定委員会により判定された事象。

国内外の臨床試験の本薬群において、心電図 QT 延長の有害事象は、MYK-461-007 試験<sup>50)</sup> で 2 例、MYK-461-017 試験で 1 例に認められたが、いずれも重症度は軽度であった。MYK-461-005 試験及び CV027004 試験では、心電図 QT 延長の有害事象は認められなかった。

以上より、本薬の臨床試験において臨床的に問題となる QT 延長は認められていないことから、QT 延長リスクについての注意喚起は不要と考える。

機構は、現時点で本薬投与による QT 延長リスクは示されていないと判断する。

#### 7.R.5 本薬の投与対象及び効能・効果について

申請者は、本薬の投与対象及び効能・効果について、以下のように説明した。症候性の oHCM 患者を対象とした MYK-461-005 試験の結果、本薬の臨床的有用性が示され、また、CV027004 試験の結果から日本人 oHCM 患者における本薬の有効性及び許容可能な安全性が確認された。

心不全の重症度別の有効性及び安全性について、MYK-461-005 試験及び CV027004 試験におけるベースラインの NYHA 心機能分類別の投与 30 週時の臨床的奏効割合 (MYK-461-005 試験のみ) の結果、並びに pVO<sub>2</sub> 及び運動負荷後の LVOT 圧較差のベースラインからの変化量は、表 48 のとおりであり、ベースラインの NYHA 心機能分類がⅡ度又はⅢ度のいずれの部分集団でもプラセボ群と比較して本薬群で良好な傾向が認められた。また、有害事象の発現割合は、MYK-461-005 試験の本薬群及び CV027004 試験の NYHA 心機能分類がⅡ度又はⅢ度の部分集団間で同様であった。

MYK-461-005 試験及び CV027004 試験の対象から除外された NYHA 心機能分類Ⅰ度及びⅣ度の患者への本薬の投与については、以下のとおり考える。

NYHA 心機能分類Ⅰ度の患者は、日常生活動作では自覚症状を有さず、本薬の投与対象にはならないと考える。添付文書の効能・効果に関連する注意において、本薬は症候性の oHCM 患者に投与する旨の注意喚起を行う。

NYHA 心機能分類Ⅳ度の患者は MYK-461-017 試験で 1 例が登録され、当該患者において投与 8 週後に安静時の LVOT 圧較差及び VLVOT 圧較差の低下が認められた。投与 16 週後に NYHA 心機能分類の改善が認められたものの LVEF が 43% に低下したため本薬の投与が中断され、約 2 週間後に一段階減量した上で本薬の投与が再開された。投与再開後、VLVOT 圧較差はベースラインと同程度で推移していたが、NYHA 心機能分類の改善は維持された。LVEF 低下以外の有害事象の発現は認められず、安全性は許容可能と考えられた。また、ベースラインの NYHA 心機能分類がⅡ度又はⅢ度であったものの試験期間中にⅣ度に悪化した症例は、MYK-461-005 試験で 2 例、MYK-461-017 試験で 1 例認められた。MYK-461-005 試験の 2 例では、治験薬との因果関係が否定できない重篤な有害事象の発現は認められなかった。MYK-461-017 試験の 1 例では、投与開始 1 週間以内に疲労、息切れ及び動悸の悪化から SRT 実施が決定されており、原疾患の悪化による有害事象と考えられた。oHCM の病態は NYHA 心機能分類によらず同様であり、NYHA 心機能分類Ⅳ度の患者でも NYHA 心機能分類Ⅱ度及びⅢ度の患者と同様に本薬の有効性が期待できると考えられること、並びに症例数は限られるものの臨床試験で NYHA 心機能分類Ⅳ度の患者へ投与した際に安全性の懸念は示唆されていないことから、NYHA 心機能分類Ⅳ度の患者も本薬の投与対象とすることは可能と考える。

表 48 MYK-461-005 試験及び CV027004 試験における  
ベースラインの NYHA 心機能分類別の投与 30 週時の臨床的奏効割合、並びに  
pVO<sub>2</sub> 及び運動負荷後の LVOT 圧較差のベースラインからの変化量 (ITT 集団)

	MYK-461-005 試験						CV027004 試験	
	II 度			III 度			II 度 (33 例)	III 度 (5 例)
	プラセボ群 (95 例)	本薬群 (88 例)	プラセボ群 との差 [95%CI]	プラセボ群 (33 例)	本薬群 (35 例)	プラセボ群 との差 [95%CI]		
臨床的奏効割合 <sup>a</sup>	16.8 (95)	33.0 (88)	16.1 [3.74, 28.49]	18.2 (33)	45.7 (35)	27.5 [6.42, 48.64]	—	—
pVO <sub>2</sub> のベースラインからの変化量 <sup>b</sup> (mL/kg/min)	0.05±3.050 (93)	1.55±3.085 (85)	1.50 [0.596, 2.413]	-0.31± 2.951 (32)	1.02± 3.200 (35)	1.33 [-0.177, 2.836]	0.72±2.715 (13)	1.60±0.707 (2)
運動負荷後の LVOT 圧較差のベースラインからの変化量 <sup>b</sup> (mmHg)	-10.25±31.66 (90)	-48.67±39.29 (82)	-38.42 [-49.117, -27.718]	-10.89± 23.20 (32)	-43.91± 43.02 (35)	-33.02 [-50.115, -15.926]	-62.85±29.67 (30)	-47.75±42.88 (5)

—：該当なし

a：割合% (例数)

b：平均値±標準偏差 (例数)

以上の検討から、本薬の効能・効果を「閉塞性肥大型心筋症」と設定した。

機構は、以下のように考える。申請者の説明に加え、oHCM の薬物治療が症候性の oHCM 患者に対して行われること (心筋症診療ガイドライン (2018 年版)) を踏まえると、NYHA 心機能分類 II 度及び III 度の患者を本薬の投与対象とすること並びに NYHA 心機能分類 I 度の患者を本薬の投与対象としないことは妥当と判断する。添付文書で、MYK-461-005 試験及び CV027004 試験では NYHA 心機能分類 II 度及び III 度の患者が対象とされた旨を情報提供した上で、本薬は症候性の oHCM 患者を対象とする旨を注意喚起する必要がある。

NYHA 心機能分類 IV 度の患者について、臨床試験での投与経験は非常に限られるものの、以下の点に加え、oHCM の治療選択肢が限られることを踏まえると、当該患者における有効性及び安全性は確立していないことを注意喚起した上で、本薬の投与対象に含めることは可能と判断する。

- oHCM の病態は NYHA 心機能分類によらず同様であり、本薬の作用機序を考慮すると、NYHA 心機能分類 II 度又は III 度の患者と同様に本薬投与による有効性が期待できると考えられること。
- MYK-461-005 試験及び MYK-461-017 試験において、確認可能な範囲で NYHA 心機能分類 IV 度の患者での安全性の懸念は示唆されていないこと。
- NYHA 心機能分類 IV 度の患者についても、心エコー検査に基づくモニタリングを行うことにより、安全性は確保可能と考えられること。

以上の検討及び申請者の説明を踏まえ、本薬の効能・効果を「閉塞性肥大型心筋症」とすることは妥当と判断する。ただし、国内外の臨床試験に組み入れられた患者のほとんどが既存の oHCM 治療薬 (β 遮断薬、Ca 拮抗薬又は Na チャネル遮断薬) による治療歴を有していたこと、及び本薬には重大な転帰をもたらさうる収縮機能障害のリスクがあることを踏まえ、臨床試験に組み入れられた患者の背景 (前治療、左室駆出率等) を十分理解した上で適応患者を選択する旨、及び投与の要否は本邦の心筋症診療ガイドラインを参照し判断する旨を注意喚起する必要がある。

以上の検討を踏まえ、機構は、効能・効果及び効能・効果に関連する注意を以下のとおり設定することが適切と考える。

[効能・効果]

閉塞性肥大型心筋症

[効能・効果に関連する注意]

- 症候性の閉塞性肥大型心筋症患者に投与すること。
- 「臨床成績」の項の内容を熟知し、臨床試験に組み入れられた患者の背景（前治療、左室駆出率等）を十分理解した上で、最新のガイドラインを参照し、適応患者を選択すること。
- 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。

### 7.R.6 用法・用量について

機構は、7.R.6.1～4 項の検討結果から、用法・用量及び用法・用量に関連する注意を以下のとおり設定することが適切と判断する。

[用法・用量]

通常、成人にはマバカムテンとして 2.5 mg を 1 日 1 回経口投与から開始し、患者の状態に応じて適宜増減する。ただし、最大投与量は 1 回 15 mg とする。

[用法・用量に関連する注意]

- 投与開始前に心エコー検査により左室駆出率（LVEF）を評価し、LVEF が 55%未満の患者には投与を開始しないこと。
- 開始用量は 1 日 1 回 2.5 mg とし、投与量調節時は下表に従い 1 段階ずつ増量又は減量を行うこと。ただし、最小投与量は 1 日 1 回 1 mg、最大投与量は 1 日 1 回 15 mg とすること。

段階	1	2	3	4	5
投与量	1 mg	2.5 mg	5 mg	10 mg	15 mg

- 投与開始 4 週間後、心エコー検査によりバルサルバ負荷後の左室流出路（バルサルバ LVOT）圧較差及び LVEF を確認した上で、以下の用量調節基準に従い 1 段階減量又は用量維持を判断すること。
- 投与開始 12 週間以降は、少なくとも 12 週間ごとに心エコー検査によりバルサルバ LVOT 圧較差及び LVEF を確認した上で、以下の用量調節基準に従い 1 段階増量又は用量維持を判断すること。増量は 12 週間以上の間隔で行うこととし、増量した場合は、4 週間後に心エコー検査を実施し、LVEF が 50%未満にならない限り増量後の用量を維持する。維持用量に達したと判断された場合（12 週間ごとの心エコー検査で 2 回連続してバルサルバ LVOT 圧較差が 30 mmHg 未満かつ LVEF が 55%以上の場合）、心エコー検査の実施の間隔は最大で 24 週間とすることができる。

## 用量調節基準

	心エコー検査	投与量の調節
投与開始4週間後	バルサルバ LVOT 圧較差が 20 mmHg 未満かつ LVEF が 50%以上	1 段階減量
	バルサルバ LVOT 圧較差が 20 mmHg 以上かつ LVEF が 50%以上	維持
投与開始 12 週間以降	バルサルバ LVOT 圧較差が 30 mmHg 以上かつ LVEF が 55%以上	1 段階増量
	バルサルバ LVOT 圧較差にかかわらず、LVEF が 50%以上、55%未満	維持
	バルサルバ LVOT 圧較差が 30 mmHg 未満かつ LVEF が 55%以上	

- 本剤投与開始後、LVEF が 50%未満になった場合は、以下の基準に従い、本剤を休薬又は中止すること。

## 休薬及び中止基準

休薬基準	LVEF が 50%未満の場合、LVEF が 50%以上に回復するまで少なくとも 4 週間休薬する。LVEF が 50%以上に回復した後、休薬時より 1 段階減量して投与を再開する。ただし、1 mg 投与中に休薬した場合は 1 mg で投与を再開する。投与再開から 4 週間後及び 12 週間後に LVEF を確認する。
中止基準	1 mg 投与中に LVEF が 50%未満により休薬し、1 mg での投与再開から 4 週間後に LVEF が 50%未満になった場合、投与を中止する。

- 本剤投与中に強い若しくは中程度の CYP2C19 阻害剤、又は中程度若しくは弱い CYP3A4 阻害剤の投与を開始又は増量する場合は用量を 1 段階減量 (1 mg を投与中の場合は休薬) し、4 週間後に LVEF を確認すること。
- 本剤投与中に強い若しくは中程度の CYP2C19 誘導剤、又は強い、中程度若しくは弱い CYP3A4 誘導剤の投与を中止又は減量する場合は用量を 1 段階減量 (1 mg を投与中の場合は休薬) し、4 週間後に LVEF を確認すること。
- 本剤を最大耐用量で 6 カ月間投与しても治療反応が得られない場合には、本剤の投与中止を考慮すること。

## 7.R.6.1 MYK-461-005 試験及び CV027004 試験の用法・用量の設定根拠について

申請者は、海外第Ⅲ相試験 (MYK-461-005 試験) 及び国内第Ⅲ相試験 (CV027004 試験) での用法・用量の設定根拠について、以下のように説明した。

## ① MYK-461-005 試験の用法・用量について

第Ⅱ相試験 (MYK-461-004 試験) において、本薬の血漿中トラフ濃度 350~700 ng/mL で LVEF が正常な範囲 (50%~70%) に維持され、かつ LVOT 圧較差等が改善する傾向が認められた一方、本薬の血漿中トラフ濃度が 1000 ng/mL 以上の場合には LVEF が正常な範囲を下回り、NT-proBNP が上昇する傾向が認められたことを踏まえ、本薬の血漿中トラフ濃度を 350~700 ng/mL に維持することが重要と考えた。

MYK-461-005 試験の用法・用量の設定に際して、実施済みの臨床試験のデータから構築した PK モデルを用いて検討した結果、oHCM 患者に本薬 5 mg を 1 日 1 回 30 週間反復投与したとき、投与 30 週目までに本薬の血漿中トラフ濃度が 700 ng/mL を超える患者の割合は 2.9%と予測され、また、85%の患者で投与 30 週時点の本薬の血漿中トラフ濃度が 350 ng/mL を下回ると予測されたため、本薬の用量を患者の状態に応じて適宜漸増する必要があると考えた。そこで次に、用量調節基準を設定した上で、oHCM 患者に本薬を 30 週間投与したときの本薬の血漿中濃度を上記モデルに基づき検討した結果、投与 30 週

における本薬の血漿中トラフ濃度は 85%の患者で 350~700 ng/mL の範囲内と予測されたことから、MYK-461-005 試験において当該調節基準を用いることとした。

また、本薬の血漿中トラフ濃度に加え、安全性の観点から LVEF、有効性の観点から VLVOT 圧較差に基づき用量調節を行う設定とした。LVEF に係る基準値は心不全のリスクを考慮し保守的に LVEF 50% とし、VLVOT 圧較差に係る基準値は oHCM の診断基準を参考に 30 mmHg とした。

## ② CV027004 試験の用法・用量について

CV027004 試験の用法・用法の設定に際して、実施済みの臨床試験のデータから構築した PPK/E-R モデルを用いてシミュレーションを行い、MYK-461-005 試験の患者背景に基づく仮想外国人集団において MYK-461-005 試験の用法・用量で本薬を投与したとき (図 1 A) 及び CYP2C19 表現型、体重等を考慮した仮想日本人集団において 4 通りの用法・用量で本薬を投与したとき (図 1 B~E) の LVEF 及び VLVOT 圧較差を検討した。

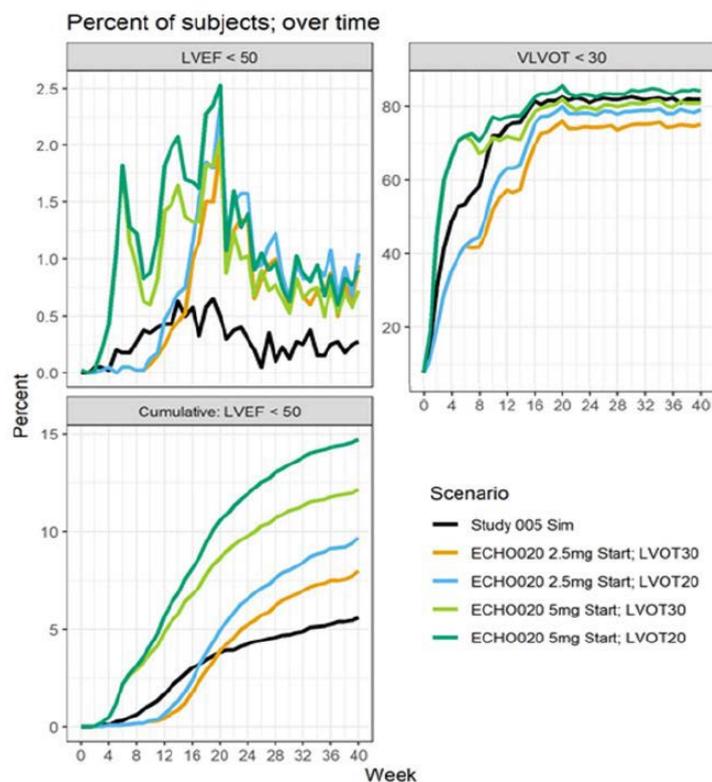


図1 本薬を投与したときのLVEF及びVLVOT圧較差の推移

左上：LVEF50%未満の患者の割合

左下：LVEF50%未満の患者の累積割合

右上：VLVOT圧較差が30 mmHg未満の患者の割合

A 黒色線：仮想外国人集団においてMYK-461-005試験の用法・用量（7.3.1項参照）で投与

B 橙色線：仮想日本人集団において本薬2.5 mgで開始し、投与4週時点でのVLVOT圧較差が30 mmHg未満の場合に減量する用法・用量で投与

C 水色線：仮想日本人集団において本薬2.5 mgで開始し、投与4週時点でのVLVOT圧較差が20 mmHg未満の場合に減量する用法・用量で投与

D 黄緑色線：仮想日本人集団において本薬5 mgで開始し、投与4週時点でのVLVOT圧較差が30 mmHg未満の場合に減量する用法・用量で投与

E 緑色線：仮想日本人集団において本薬5 mgで開始し、投与4週時点でのVLVOT圧較差が20 mmHg未満の場合に減量する用法・用量で投与

上記シミュレーションの結果、仮想日本人集団で本薬の開始用量を2.5 mgとした場合にVLVOT圧較差が30 mmHg未満となる患者の割合は、開始用量を5 mgとした場合と比較して低かった。一方、本薬の開始用量を2.5 mgとした場合にLVEFが50%未満となる患者の累積割合は、開始用量を5 mgとした場合と比較して低く、仮想外国人集団にMYK-461-005試験の用法・用量で本薬を投与した場合と大きく異ならなかった。以上の検討結果に加え、日本人患者では外国人患者と比較してCYP2C19PMの患者割合が高く、低体重であることにより曝露量が増加する可能性を考慮し、CV027004試験の開始用量を2.5 mgと設定した。

また、仮想日本人集団においてVLVOT圧較差が30 mmHg未満となった患者の割合は、投与4週時点でのVLVOT圧較差が20 mmHg未満の場合に減量する場合と30 mmHg未満の場合に減量する場合で同程度であったことから、CV027004試験では、投与4週時点でのVLVOT圧較差が30 mmHg未満の場合に減量する規定とした。

さらに、本薬 2.5 mg で投与開始後に中断基準に合致した患者での投与再開を可能とするために、CV027004 試験での本薬の最小用量は 1 mg とした。また、本薬は低用量から開始し、患者の状態に応じて増量の可否が判断される規定であることを踏まえ、CV027004 試験での本薬の最大用量は MYK-461-005 試験と同様に 15 mg とした。

機構は、以下のように考える。MYK-461-005 試験の用法・用量について、LVOT 圧較差は本薬の臨床的な有効性を直接反映する指標ではないものの、oHCM の予後との関連性も報告されていること、並びに LVEF は収縮機能障害及び心不全と関連する指標であることから、MYK-461-004 試験の結果を踏まえて曝露量を一定の範囲に保つことを目標とした上で、PK、LVEF 及び VLVOT 圧較差を指標として用量を調節する方針としたことに一定の合理性はある。申請者の説明及び MYK-461-004 試験の結果を踏まえると、MYK-461-005 試験の用法・用量は安全性の観点からは許容可能である。一方で、MYK-461-005 試験開始前に実施されたいずれの試験でも本薬を 2.5～15 mg の範囲で用量調節した経験はなく、本薬の開始用量、最大用量、最小用量及び用量調節のタイミングを含め、用法・用量の設定根拠が十分であったとは言えない。

CV027004 試験の用法・用量について、MYK-461-005 試験を参考に、最大用量を 15 mg とした上で LVEF 及び VLVOT 圧較差を指標に用量調節する方針としたことは理解可能である。開始用量を 2.5 mg と設定する根拠は十分とは言えないものの、MYK-461-005 試験と同一の開始用量とした場合の日本人における安全性を検討する上での情報が十分でない状況において、日本人での本薬による収縮機能障害等のリスクを考慮し、開始用量を MYK-461-005 試験よりも低用量としたことは理解可能である。一方で、最小用量として設定された 1 mg における有効性は MYK-461-005 試験で検討されておらず、また、MYK-461-005 試験とは異なるタイミングで用量調節を行った場合の有効性及び安全性は不明である。これらの設定を含め、本薬の推奨用法・用量の妥当性については、両試験の有効性及び安全性の結果も踏まえて、引き続き検討する必要がある。

#### 7.R.6.2 開始用量について

申請者は、本薬の開始用量について、以下のように説明した。MYK-461-005 試験では、開始用量を 5 mg とし、有効性及び許容可能な安全性が示された。CV027004 試験では、開始用量を 2.5 mg とし、MYK-461-005 試験と類似した有効性及び安全性が示された。

日本人では本薬の曝露量が増加する可能性があるものの、開始用量を 5 mg として実施された海外臨床試験において CYP2C19 PM 患者でも安全性が確認されたこと、CYP2C19 PM 患者での LVEF 低下のリスクは開始用量 2.5 mg と 5 mg の場合で同程度とのシミュレーション結果等から、日本人での開始用量を 5 mg とした場合も、投与 4 週後及び 8 週後に減量の機会を設けることで安全性の確保は可能と考える。また、oHCM 患者ではできるだけ早期に LVOT 圧較差の低下を達成することが重要であることから、日本人 oHCM 患者でも開始用量を 5 mg とすることが妥当と考える。

機構は、CV027004 試験で開始用量が 2.5 mg と設定された経緯、及び日本人 oHCM 患者を対象に 5 mg を開始用量として実施された臨床試験の成績がないことに加え、以下の点を踏まえ、開始用量を 2.5 mg に変更する必要性について申請者に説明を求めた。

- ER 解析等の結果から、本薬の曝露量の増加に伴い、LVEF 低下のリスクが上昇することが示唆されていること。

- 臨床薬理試験の結果、CYP2C19 PM では本薬の曝露量が増加することが示されている一方で(6.2.4.2項参照)、海外臨床試験で評価された CYP2C19 PM の患者数は限られており、CYP2C19 PM の患者に開始用量 5 mg で本薬を投与した際の安全性情報が十分とは言えないこと。
- 早期に目標用量に到達することによる臨床的意義は明らかでなく、開始用量を 5 mg とした際に想定される LVEF 低下等のリスクを上回るベネフィットが期待できるかは不明であること。

申請者は、日本人において開始用量を 5 mg とした際の安全性の懸念を考慮し、開始用量を 2.5 mg に変更する旨を説明し、機構は、CV027004 試験において MYK-461-005 試験と類似した有効性及び安全性が認められたことも踏まえ、申請者の説明を了承した。

### 7.R.6.3 最小用量について

申請者は、本薬の最小用量について、以下のように説明した。MYK-461-005 試験では最小用量を 2.5 mg としたが、CV027004 試験では開始用量を 2.5 mg としたことを考慮し、最小用量を 1 mg と設定した。CV027004 試験において、投与 30 週時の用量別の運動負荷後の LVOT 圧較差のベースラインからの変化量は、表 49 のとおりであった。

表 49 投与 30 週時の用量別の運動負荷後の LVOT 圧較差の変化量 (ITT 集団)

	1 mg	2.5 mg	5 mg	10 mg	15 mg
ベースライン値 (mmHg)	66.6±17.7 (5)	120.0±23.9 (6)	86.3±26.1 (10)	78.1±25.0 (10)	87.6±18.8 (4)
投与 30 週後の測定値 (mmHg)	20.3±6.8 (5)	35.7±32.2 (6)	29.7±34.6 (10)	21.4±18.5 (9)	26.0±15.9 (4)
ベースラインからの変化量 (mmHg) [95%CI]	-46.3±14.2 [-64.0, -28.7] (5)	-84.3±37.0 [-123.1, -45.5] (6)	-56.6±39.5 [-84.8, -28.4] (10)	-61.2±21.5 [-77.7, -44.7] (9)	-61.6±29.7 [-108.9, -14.3] (4)

平均値±標準偏差 (例数)

試験期間中に 1 mg を投与された患者 11 例のうち、投与 30 週時点で 1 mg を投与されていた患者は 5 例であり、5 例全例で投与 30 週時の運動負荷後の LVOT 圧較差はベースラインよりも低下し、50 mmHg よりも低かった。投与 30 週時に 5 例中 4 例で NYHA 心機能分類の改善が認められ、CPET を実施した 4 例中 2 例で pVO<sub>2</sub> の改善が認められた。安全性について、1 mg を投与された 11 例の有害事象の発現状況に CV027004 試験の全体集団と大きな違いは認められず、いずれの患者でも LVEF の 50% 未満への低下は認められなかった。なお、1 mg が投与された 11 例のうち、3 例は不必要に減量<sup>53)</sup>された結果 1 mg が投与されたものの、残り 8 例では試験計画に従い適切に用量調節が行われた結果、1 mg の投与が必要と判断された。

以上より、本薬の最小用量として 1 mg を設定することは妥当と考える。

機構は、以下のように考える。本薬の有効性が検証された MYK-461-005 試験における用量として 1 mg は設定されておらず、CV027004 試験で 1 mg を投与された患者数も限定的である。したがって、検討に

<sup>53)</sup> CV027004 試験に参加した全例で、試験開始から 20 年 月 日まで、VLVOT 圧較差に基づいて用量調節すべきところ、心エコーの中央判定施設からシステムベンダーへのデータ送信に係るプログラムミスにより、誤って安静時 LVOT 圧較差に基づき用量調節された。その結果、4 例が増量が必要であったが増量されず、3 例で不必要に減量される逸脱が発生した。

は限界があるものの、CV027004 試験では一定数の患者で 1 mg への減量が必要とされ、結果として、投与 30 週時に 1 mg を投与されていた全例で運動負荷後の LVOT 圧較差の低下が認められ、多くの患者で NYHA 心機能分類の改善が認められた。日本人では外国人と比較して CYP2C19 PM の割合が高く低体重の患者が多いことも考慮すると、実臨床でも一定割合の患者で本薬を 2.5 mg で投与開始した後に減量が必要となることが想定される。CV027004 試験の結果から本薬 1 mg において一定の有効性は期待できると考えられること、及び 1 mg を投与された患者において安全性の懸念が示唆されていないことから、治療効果が認められない患者では投与中止を考慮する旨を注意喚起した上で、1 mg に減量して本薬による治療を継続する治療選択肢を提供することは妥当と判断する。

#### 7.R.6.4 最大用量及び用量調節基準について

申請者は、最大用量及び用量調節基準について、以下のように説明した。CV027004試験、MYK-461-005試験及び予定用法・用量において、1回目及び2回目の用量調節方法は、表50のとおりである。

表50 CV027004試験、MYK-461-005試験及び予定用法・用量における用量調節方法

	CV027004試験	MYK-461-005試験	予定用法・用量
用量調節に用いる指標	LVEF、VLVOT圧較差	本薬の血漿中トラフ濃度、LVEF、VLVOT圧較差	LVEF、VLVOT圧較差
1回目の用量調節タイミング	投与6週 <sup>a</sup>	投与6週 <sup>a</sup>	投与4週
1回目の対応	減量又は維持	減量又は維持	減量又は維持
2回目の用量調節タイミング	投与8週 <sup>b</sup>	投与8週 <sup>b</sup>	投与12週
2回目の対応	増量又は維持	増量、減量又は維持	増量又は維持

a：LVEF及びVLVOT圧較差は投与4週時に測定した

b：LVEF及びVLVOT圧較差は投与6週時に測定した

#### ① 最大用量及び用量調節に用いる指標について

MYK-461-005試験では、本薬の投与量は本薬の血漿中トラフ濃度、LVEF及びVLVOT圧較差に基づき、2.5～15 mgの範囲で用量調節する設定とした。投与26週時の用量の内訳は2.5 mgが4.9%（6例）、5 mgが48.8%（60例）、10 mgが32.5%（40例）及び15 mgが10.6%（13例）<sup>36)</sup>であり、15 mgを投与された13例中12例では、投与14週以降も15 mgが維持された。当該試験の結果を踏まえ、その長期継続試験であるMYK-461-007試験では、LVEF及びVLVOT圧較差に基づき2.5～15 mgの範囲で用量調節する設定とした結果、新たな安全性の懸念は認められなかった。CV027004試験では、LVEF及びVLVOT圧較差に基づき1～15 mgの範囲で用量調節を行った結果、投与30週時の用量の内訳は1 mgが13.2%（5例）、2.5 mgが15.8%（6例）、5 mgが26.3%（10例）、10 mgが26.3%（10例）、15 mgが10.5%（4例）<sup>39)</sup>であり、15 mgを投与された4例では、投与30週以降も15 mgが維持された。MYK-461-007試験（7.3.4項参照）及びCV027004試験では用量調節に用いる指標として本薬の血漿中トラフ濃度を採用しなかったが、CV027004試験でMYK-461-005試験と大きく異なる有効性及び許容可能な安全性が確認されたこと、MYK-461-007試験で長期投与時の安全性が確認されたこと、並びに欧米では心エコー検査結果のみに基づき用量が調節されており、製造販売後に大きな安全性の懸念は示されていないことから、血漿中トラフ濃度に基づく用量調節は不要と判断した。

以上より、LVEF及びVLVOT圧較差に基づき本薬の用量を調節すること、及び最大用量を15 mgとすることは妥当と考えた。

## ② 用量調節タイミングについて

投与開始後1回目の用量調節について、MYK-461-005試験及びCV027004試験では、投与4週後に実施した検査結果に基づき減量又は維持が判断されたが、各検査結果は中央判定とされ、実施医療機関への結果の伝達に時間を要するため、用量調節の実施は投与6週後とされた。一方、実臨床では心エコー検査と用量調節の実施を同時とすることは可能であることから、投与開始後1回目の用量調節は投与4週後に行うことが適切と考えた。

2回目の用量調節について、MYK-461-005試験及びCV027004試験では、投与6週後に実施した検査結果に基づき投与8週後に用量調節を実施した。2回目以降の用量調節では増量又は維持を判断するため、本薬の血漿中濃度が定常状態に達した時点で用量調節の判断を行う必要があるが、本薬の代謝が遅いCYP2C19 PMの集団での消失半減期が約3週間であることを考慮すると、日本人のうちCYP2C19 PM患者では投与8週後(1回目の用量調節の4週後)時点では本薬の血漿中濃度が定常状態に達していない可能性がある。したがって、2回目の用量調節は海外承認用法・用量では投与8週後としたが、本邦では投与12週後に行うこととし、本薬の増量又は維持を判断することが適切と考えた。

3回目以降の用量調節について、MYK-461-007試験では投与12週以降は12週ごと、投与156週以降は24週ごとに用量調節が実施され、長期投与時の安全性が確認されたことを考慮し、12週ごとに1回、LVEF及びVLVOT圧較差に基づき増量又は維持を判断することが適切と考えた。また、維持用量に達したと判断できる場合には、用量調節の間隔を最大で24週とすることが可能と考えた。

## ③ 本薬の減量、増量並びに中断及び再開の基準について

1回目の用量調節時の減量基準について、MYK-461-007試験<sup>50)</sup>及びCV027004試験ではそれぞれ「LVEFが50%以上かつVLVOT圧較差が30 mmHg以下」及び「LVEFが50%以上かつVLVOT圧較差が30 mmHg未満」と設定した。MYK-461-007試験<sup>50)</sup>で投与4週時に基準に合致して減量した患者の割合は47.0% (108例)であり、うち92例が投与12週時に来院し、そのうち40例が投与12週時の増量基準に該当した。CV027004試験で投与4週時に基準に合致して減量した患者の割合は21.1% (8例)、うち3例が投与12週時の増量基準であるVLVOT圧較差が30 mmHg以上に該当した。上記のとおり投与4週後に減量されたものの投与12週後に増量が必要となった患者が一定数認められたこと、並びにMYK-461-005試験成績に基づくPPK解析及びER解析を用いたシミュレーション結果から、VLVOT圧較差に係る減量基準を20 mmHg未満に変更した場合もLVEF低下のリスクは同等と考えられることを踏まえ、欧米では減量基準を「LVEFが50%以上かつVLVOT圧較差が20 mmHg未満」として承認されており、製造販売後に安全性の懸念は示されていない。以上より、本邦における減量基準も「LVEFが50%以上かつVLVOT圧較差が20 mmHg未満」と設定することとした。

投与12週後以降の増量基準について、CV027004試験における設定と同様に「LVEFが55%以上かつVLVOT圧較差が30 mmHg以上」とすることが適切と考えた。また、LVEF低下のリスクを考慮し、増量4週後には心エコー検査を実施し、LVEF低下の有無を確認する必要がある。

心エコー検査に基づく投与中断基準について、MYK-461-005試験、MYK-461-007試験及びCV027004試験では、LVEFが50%未満と設定し、許容可能な安全性が示されたことから、LVEF 50%未満を投与中断の基準とすることは妥当と考えた。中断後の再開について、MYK-461-005試験及びCV027004試験では中断から2~4週後、MYK-461-007試験では4~6週後の来院時に実施した心エコー検査でLVEFが50%以上に回復した場合に、検査実施より2週間後に1段階減量して再開する規定とし、許容可能な安全性が示され

た。実臨床でも、少なくとも4週間の中断後にLVEFが50%以上に回復した場合に1段階減量して投与再開することが適切と考えた。最小用量である1 mg投与中に中断基準に該当した場合は、中断から4週以降にLVEFが50%以上が確認できた場合は1 mgで投与を再開し、中断から4週後に再度LVEFが50%未満であった場合は本薬の投与を中止することが適切と考えた。

機構は、上記①～③について、以下のように考える。

①について、MYK-461-005 試験及び CV027004 試験の各試験の規定に従って用量調節を行った結果、いずれの試験においても最大用量を含む各用量で一定数の患者に本薬が投与され、有効性及び許容可能な安全性が確認され、MYK-461-007 試験において長期投与時の安全性が確認された。日本人での 15 mg の投与経験は限られているものの、本薬の投与に際しては心エコー検査に基づき安全性を確認しながら用量調節がなされることも考慮すると、本薬の最大用量を 15 mg とすることは妥当と判断する。また、有効性及び安全性の観点から、本薬の血漿中トラフ濃度による用量調節を行わず、LVEF 及び VLVOT 圧較差による用量調節を行うことは妥当と判断する。

②について、MYK-461-005 試験及び CV027004 試験における用量調節に係る検査実施のタイミングを参考に、1 回目の用量調節のタイミングを投与 4 週後とし、減量又は維持を判断するとの設定は妥当と判断する。また、2 回目の用量調節のタイミングについて、本邦では海外と異なり開始用量が 2.5 mg とされ、投与 4 週時に LVEF 及び VLVOT 圧較差に基づいて減量が考慮されることを踏まえると、投与 8 週時の LVEF 低下のリスクは高くないと考えられる。したがって、本邦では投与 8 週時の心エコー検査を必須とせず、2 回目の用量調節を投与 12 週後とした上で増量又は維持を判断する規定とすることは可能と判断する。さらに、MYK-461-007 試験の成績を踏まえ、3 回目以降の用量調節について 12 週ごととすること及び本薬が維持用量に達したと判断できる場合には 24 週ごととすることは妥当と判断する。

③について、VLVOT 圧較差に関する基準を 20 mmHg 未満とした場合と 30 mmHg 未満とした場合とで安全性に大きな違いがないと想定されることから、VLVOT 圧較差に係る減量基準を 20 mmHg 未満とすることは可能と判断する。

投与 12 週後以降の増量基準を CV027004 試験と同様の基準とすること及び増量より 4 週後に心エコー検査を実施することについては、CV027004 試験の結果を踏まえると妥当と判断する。

中断の基準について、MYK-461-005 試験及び CV027004 試験では QT 間隔及び本薬の血漿中トラフ濃度に基づく基準も設定されていたが、本薬による QT 延長のリスクは示されていないこと（7.R.4.4 項参照）、及び心エコーによる用量調節で安全確保は可能と考えられることから、LVEF 以外の基準は不要と判断する。また、LVEF が 50%以上では心不全のリスクは高くないと想定されることから、中断基準を LVEF が 50%未満と設定することで安全確保は可能と考える。

#### 7.R.7 製造販売後の検討事項について

申請者は、本薬の製造販売後の検討事項について、以下のように説明した。本薬の製造販売後に、本薬の使用実態下における長期投与時の安全性及び有効性を検討することを目的とした特定使用成績調査（登録期間：2.5 年間、観察期間：1 年間、目標症例数：安全性解析対象として 200 例）を全例調査方式で実施する。本調査では、安全性検討事項として心不全を設定する。なお、本調査の目標症例数 200 例の規模では、本調査における心不全の発現割合が、MYK-461-005 試験における心不全の発現割合（2.4%、

3/123 例) と比較して 3 倍 (7.2%) になるとのリスクの上昇を 92% の確率で検出 (有意水準片側 0.025) することが可能である。

機構は、以下のように考える。日本人における本薬の投与経験が限られており、日本人での本薬による心不全のリスクが明確でないこと等を踏まえ、本薬の使用実態下における有害事象を確認する特定使用成績調査を実施するとの申請者の方針は妥当と判断する。

## **8. 機構による承認申請書に添付すべき資料に係る適合性調査結果及び機構の判断**

### **8.1 適合性書面調査結果に対する機構の判断**

現在、調査実施中であり、その結果及び機構の判断は審査報告 (2) で報告する。

### **8.2 GCP 実地調査結果に対する機構の判断**

現在、調査実施中であり、その結果及び機構の判断は審査報告 (2) で報告する。

## **9. 審査報告 (1) 作成時における総合評価**

提出された資料から、本品目の閉塞性肥大型心筋症に対する有効性は示され、認められたベネフィットを踏まえると安全性は許容可能と考える。また、原体及び製剤はそれぞれ毒薬及び劇薬に該当すると判断する。本品目は、閉塞性肥大型心筋症における新たな治療の選択肢を提供するものであり、臨床的意義があると考ええる。また、機構は、効能・効果、用法・用量、製造販売後の検討事項等については、さらに検討が必要と考える。

専門協議での検討を踏まえて特に問題がないと判断できる場合には、本品目を承認して差し支えないと考える。

以上

## 審査報告 (2)

令和7年2月18日

### 申請品目

[販売名] カムザイオスカプセル 1 mg、同カプセル 2.5 mg、同カプセル 5 mg  
[一般名] マバカムテン  
[申請者] ブリストル・マイヤーズスクイブ株式会社  
[申請年月日] 令和6年7月17日

[略語等一覧]  
別記のとおり。

### 1. 審査内容

専門協議及びその後の機構における審査の概略は、以下のとおりである。なお、本専門協議の専門委員は、本品目についての専門委員からの申し出等に基づき、「医薬品医療機器総合機構における専門協議等の実施に関する達」(平成20年12月25日付け20達第8号)の規定により、指名した。

専門協議において、審査報告(1)に記載した本薬の有効性、安全性、用法・用量及び製造販売後の検討事項に関する機構の判断は、専門委員から支持された。

#### 1.1 本薬の臨床的位置付け並びに投与対象及び効能・効果について

審査報告(1)の「7.R.1 本薬の臨床的位置付けについて」の項に記載した、既存の薬物治療では効果が不十分な oHCM 患者に用いる新たな治療選択肢として本薬を医療現場に提供する意義はあるとの機構の判断は、専門委員に支持された。また、「7.R.5 本薬の投与対象及び効能・効果について」の項における検討を踏まえ、本薬の効能・効果を「閉塞性肥大型心筋症」とすることとした機構の判断は、専門委員に支持された。

その上で、専門委員より、本薬の投与が推奨されるのは、MYK-461-005 試験及び CV027004 試験で有効性が検討された患者集団と同様の患者集団であることから、当該試験に組み入れられたほとんどの患者で  $\beta$  遮断薬又は Ca 拮抗薬が併用されていたことを踏まえ、臨床試験における前治療の状況に加えてこれらの薬剤の併用状況についても添付文書で情報提供することが適切であるとの意見があった。

機構は、上記の専門委員の意見も踏まえ、効能・効果及び効能・効果に関連する注意を以下のとおり設定することが適切と判断した。

[効能・効果]  
閉塞性肥大型心筋症

## [効能・効果に関連する注意]

- 症候性の閉塞性肥大型心筋症患者に投与すること。
- 「臨床成績」の項の内容を熟知し、臨床試験に組み入れられた患者の背景（前治療、併用薬、左室駆出率等）を十分理解した上で、最新のガイドラインを参照し、適応患者を選択すること。
- 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。

## 1.2 医薬品リスク管理計画（案）について

機構は、審査報告（1）の「7.R.7 製造販売後の検討事項について」の項における検討及び専門協議での議論を踏まえ、本剤の医薬品リスク管理計画（案）について、表 51 に示す安全性検討事項を設定すること、並びに表 52 及び表 53 に示す追加の医薬品安全性監視活動及び追加のリスク最小化活動を実施することが適切と判断した。

表 51 医薬品リスク管理計画（案）における安全性検討事項及び有効性に関する検討事項

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
・心不全	該当なし	・長期投与時の安全性 ・NYHA 心機能分類IV度の患者への投与
有効性に関する検討事項		
該当なし		

表 52 医薬品リスク管理計画（案）における追加の医薬品安全性監視活動及び追加のリスク最小化活動の概要

追加の医薬品安全性監視活動	追加のリスク最小化活動
・市販直後調査 ・特定使用成績調査（長期）	・市販直後調査による情報提供 ・医療従事者向け資材（適正使用ガイド）の作成と提供 ・患者向け資材（カムザイオスカプセルを服用される患者さんへ、患者カード）の作成と提供

表 53 特定使用成績調査計画（全例調査）の骨子（案）

目的	使用実態下における安全性及び有効性の検討
調査方法	全例調査方式
対象患者	症候性の閉塞性肥大型心筋症患者
観察期間	52 週間
予定症例数	200 例（安全性解析対象集団として）
主な調査項目	患者背景（診断時期、前治療、既往歴・合併症等）、本剤の投与状況（投与開始日、1 日投与量、投与状況（継続、休薬、投与量変更、中止）等）、併用薬、併用療法、臨床検査、有害事象の発現状況等

## 2. 審査報告（1）の修正事項

審査報告（2）作成時に、審査報告（1）を以下のとおり修正したが、本修正後も審査報告（1）の結論に影響がないことを確認した。

頁	行	修正前	修正後
47	4	COVID-19 (23.7%)、高血圧及び発熱 (各 7.9%)	COVID-19 (23.7%)、上咽頭炎 (15.8%)、心房細動、高血圧及び発熱 (各 7.9%)
59	23	両剤の併用有無によらず本薬を投与することは可能と判断する。	いずれの薬剤が併用されている患者でも本薬を投与することは可能と判断する。
61	2	その他 4 例では、いずれも低下は軽度であったため本薬の投与が継続され、心不全の合併は認められなかった。	その他 4 例では、本薬の投与が中止されたが、いずれも LVEF 低下は軽度であり、心不全の合併は認められなかった。
64	18	MYK-461-005 試験及び MYK-461-017 試験に登録された NYHA 心機能分類Ⅳ度の患者について、確認可能な範囲で安全性の懸念は示唆されていないこと。	MYK-461-005 試験及び MYK-461-017 試験において、確認可能な範囲で NYHA 心機能分類Ⅳ度の患者での安全性の懸念は示唆されていないこと。

### 3. 機構による承認申請書に添付すべき資料に係る適合性調査結果及び機構の判断

#### 3.1 適合性書面調査結果に対する機構の判断

医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律の規定に基づき承認申請書に添付すべき資料に対して適合性書面調査を実施した。その結果、提出された承認申請資料に基づいて審査を行うことについて支障はないものと機構は判断した。

#### 3.2 GCP 実地調査結果に対する機構の判断

医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律の規定に基づき承認申請書に添付すべき資料 (CTD 5.3.5.2-1) に対して GCP 実地調査を実施した。その結果、全体としては治験が GCP に従って行われていたと認められたことから、提出された承認申請資料に基づいて審査を行うことについて支障はないものと機構は判断した。ただし、試験全体の評価には大きな影響を与えないものの、治験依頼者において以下の事項が認められたため、治験依頼者に改善すべき事項として通知した。

〈改善すべき事項〉

##### 治験依頼者

- ・ 治験依頼者の管理する治験薬割付けシステムの不備により、一部の症例において、治験実施計画書に基づいた用量の治験薬投与が実施されなかった。

### 4. 総合評価

以上の審査を踏まえ、機構は、以下の承認条件を付した上で、以下の効能・効果及び用法・用量で承認して差し支えないと判断する。また、本品目は希少疾病用医薬品であることから、再審査期間は 10 年と判断する。

[効能・効果]

閉塞性肥大型心筋症

[用法・用量]

通常、成人にはマバカムテンとして 2.5 mg を 1 日 1 回経口投与から開始し、患者の状態に応じて適宜増減する。ただし、最大投与量は 1 回 15 mg とする。

[承認条件]

1. 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. 製造販売後、一定数の症例に係るデータが集積されるまでの間は、全症例を対象に使用成績調査を実施すること。

以上

## [略語等一覧]

略語	英語	日本語
ABCC8	Adenosine triphosphate binding cassette subfamily C member 8	—
ACCF	American College of Cardiology Foundation	米国心臓病学会財団
ADP	Adenosine diphosphate	アデノシン二リン酸
AHA	American Heart Association	米国心臓協会
ALT	Alanine aminotransferase	アラニンアミノトランスフェラーゼ
APD <sub>x</sub>	Action potential duration at x% of repolarization	x%再分極時の活動電位持続時間
AST	Aspartate aminotransferase	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ
ATP	Adenosine triphosphate	アデノシン三リン酸
AUC	Area under the concentration versus time curve	血漿中濃度－時間曲線下面積
AUC <sub>0-last</sub>	—	投与 0 時間後から最終測定時間までの AUC
AUC <sub>0-x</sub>	—	投与後 0 時間から x 時間までの AUC
AUC <sub>0-∞</sub>	—	投与後 0 時間から無限大時間までの AUC
BA	Bioavailability	バイオアベイラビリティ
BCRP	Breast cancer resistance protein	乳癌耐性タンパク
BE	Bioequivalence	生物学的同等性
BSEP	Bile salt export pump	胆汁酸塩排出ポンプ
Ca	Calcium	カルシウム
Cav1.2/3.2	Voltage gated calcium channel alpha subunit 1.2/3.2	—
CHO	Chinese hamster ovary	チャイニーズハムスター卵巣
CI	Confidence interval	信頼区間
CL	Clearance	クリアランス
CL/F	Apparent total body clearance	見かけの全身クリアランス
C <sub>max</sub>	Maximal drug plasma concentration	最高血漿中濃度
CMR	Cardiac magnetic resonance imaging	心臓磁気共鳴画像
CO	Cardiac output	心拍出量
COVID-19	Coronavirus disease 2019	新型コロナウイルス感染症
CPET	Cardiopulmonary exercise testing	心肺運動負荷試験
CPP	Critical process parameter	重要工程パラメータ
CQA	Critical quality attribute	重要品質特性
CTD	Common technical document	コモン・テクニカル・ドキュメント
C <sub>trough</sub>	Trough drug plasma concentration	血漿中トラフ濃度
C <sub>trough,ss</sub>	Trough drug plasma concentration at steady state	定常状態での血漿中トラフ濃度
CYP	Cytochrome P450	チトクローム P450

DBP	Diastolic blood pressure	拡張期血圧
DDI ガイドライン	—	「医薬品開発と適正な情報提供のための薬物相互作用ガイドライン」について」(平成 30 年 7 月 23 日付け薬生薬審発 0723 第 4 号)
DMEM/F12	Dulbecco's Modified Eagle Medium/Nutrient Mixture F12	ダルベッコ改変イーグル培地/ハム F12 混合培地
DMSO	Dimethyl sulfoxide	ジメチルスルホキシド
dP/dt <sub>max</sub>	Peak rate of left ventricular pressure increase during systole	最大圧立ち上がり速度
dP/dt <sub>min</sub>	Peak rate of left ventricular pressure decrease during diastole	最高圧下降速度
DRX	Disordered relaxed	—
Ea	Arterial elastance	動脈エラスタンス
EDP	Left ventricular end diastolic pressure	左室拡張末期圧
EDV	Left ventricular end diastolic volume	左室拡張末期容積
Eed	End diastolic elastance	拡張末期エラスタンス
Ees	End systolic elastance	収縮末期エラスタンス
eGFR	Estimated glomerular filtration rate	推定糸球体濾過速度
EM	Extensive metabolizer	—
EMw	Electromechanical window	電気機械的ウインドウ
ESC	European Society of Cardiology	欧州心臓病学会
ESP	Left ventricular end systolic pressure	左室収縮末期圧
ESV	Left ventricular end systolic volume	左室収縮末期容積
F	Bioavailability	バイオアベイラビリティ
FDA	Food and Drug Administration	米国食品医薬品局
FOB	Functional observation battery	機能観察総合評価
FS	Left ventricular fractional shortening	左室短縮率
GC	Gas chromatography	ガスクロマトグラフィー
HCM	Hypertrophic cardiomyopathy	肥大型心筋症
HCN2/4	Hyperpolarization activated cyclic nucleotide gated potassium and sodium channel 2/4	—
HDPE	High-density polyethylene	高密度ポリエチレン
HEK293 細胞	Human embryonic kidney cells 293	ヒト胎児腎細胞 293
HEPES	4-(2-hydroxyethyl)-1-piperazineethanesulfonic acid	—
hERG	Human ether-à-go-go related gene	ヒト ether-à-go-go 関連遺伝子
hHVM	Human hypertrophied ventricular myocytes	HCM 病態を有する心臓由来のヒト初代培養心筋細胞

HPLC	High performance liquid chromatography	高速液体クロマトグラフィー
HR	Heart rate	心拍数
hVM	Human healthy ventricular myocytes	正常な心臓由来のヒト初代培養心筋細胞
I <sub>CaL</sub>	L type calcium channel current	L型カルシウムチャネル電流
ICD	Implantable cardioverter defibrillator	植込み型除細動器
ICH Q1E ガイドライン	—	「安定性データの評価に関するガイドラインについて」(平成15年6月3日付け医薬審発第0603004号)
ICR	Institute of Cancer Research	—
IC <sub>50</sub>	50% inhibitory concentration	50%阻害濃度
I <sub>KATP</sub>	Adenosine triphosphate dependent potassium current	ATP依存性カリウム電流
IM	Intermediate metabolizer	—
I <sub>NaL</sub>	Late sodium current	後期ナトリウム電流
IPC	In process control	工程内管理
iPSC-CM	Cardiomyocytes derived from induced pluripotent stem cells	人工多能性幹細胞由来心筋細胞
IR	Infrared absorption spectrum	赤外吸収スペクトル
I <sub>to</sub>	Transient outward potassium current	一過性外向きカリウムチャネル電流
ITT	Intention to treat	—
K <sub>a</sub>	First-order absorption rate constant	1次吸収速度定数
KCCQ	Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire	カンザスシティ心筋症質問票
KChIP2.2	Potassium channel interacting protein 2.2	—
KCND2/3	Potassium voltage gated channel subfamily D member 2/3	—
KCNJ8/12	Potassium inwardly rectifying channel subfamily J member 8/12	—
K <sub>i</sub>	Inhibitor concentration producing half-maximal inactivation	最大不活性化速度の50%の速度をもたらす阻害薬の濃度
k <sub>inact</sub>	Maximum inactivation rate constant	最大酵素不活性化速度定数
Kir2.1/3.1/3.4/6.2	Inward rectifier potassium channel 2.1/3.1/3.4/6.2	—
Kv1.5/4.3	Voltage gated potassium channel subunit 1.5/4.3	—
KvLQT1/minK	IKs producing slow voltage gated potassium channel subunit alpha/beta	—
LC-MS/MS	Liquid chromatography coupled with tandem mass spectrometry	液体クロマトグラフィー/タンデム質量分析

LVEF	Left ventricular ejection fraction	左室駆出率
LVOT	Left ventricular outflow tract	左室流出路
MACE	Major adverse cardiovascular events	主要心血管イベント
MATE	Multidrug and toxin extrusion	多剤排出トランスポーター
MBP	Mean systemic pressure	平均血圧
MedDRA	Medical dictionary for regulatory activities terminology	ICH 国際医薬用語集
mRNA	Messenger ribonucleic acid	メッセンジャーリボ核酸
MS	Mass spectrometry	質量分析法
Na	Sodium	ナトリウム
NADPH	Nicotinamide adenine dinucleotide phosphate, reduced form	還元型ニコチンアミドアデニンジヌクレオチドリソドリン酸
Nav1.5	Voltage gated sodium channel subunit alpha 5	—
nHCM	Non-obstructive hypertrophic cardiomyopathy	非閉塞性肥大型心筋症
NM	Normal metabolizer	—
NMR	Nuclear magnetic resonance spectrum	核磁気共鳴スペクトル
NTCP	Sodium taurocholate co-transporting polypeptide	タウロコール酸ナトリウム共輸送ポリペプチド
NT-proANP	N-terminal pro-atrial natriuretic peptide	N 末端プロ心房性ナトリウム利尿ペプチド
NT-proBNP	N-terminal pro brain natriuretic peptide	ヒト脳性ナトリウム利尿ペプチド前駆体 N 端フラグメント
NYHA	New York Heart Association	ニューヨーク心臓協会
NZW	New Zealand White	—
OAT	Organic anion transporter	有機アニオントランスポーター
OATP	Organic anion transporting polypeptide	有機アニオン輸送ポリペプチド
OCT	Organic cation transporter	有機カチオントランスポーター
oHCM	Obstructive hypertrophic cardiomyopathy	閉塞性肥大型心筋症
$P_{app}$	Apparent permeability coefficient	見かけの透過係数
$P_{app A \rightarrow B}$	—	頂端膜側から基底膜側への $P_{app}$
$P_{app B \rightarrow A}$	—	基底膜側から頂端膜側への $P_{app}$
pCa	$-\log[Ca^{2+}]$	—
PD	Pharmacodynamics	薬力学
PEG	Polyethylene glycol	ポリエチレングリコール
P-gp	P-glycoprotein	P-糖タンパク
Pi	Inorganic phosphate	無機リン酸
PK	Pharmacokinetics	薬物動態
PM	Poor metabolizer	—
PP	Pulse pressure	脈圧
PPK	Population pharmacokinetics	母集団薬物動態

PRSW	Preload recruitable stroke work	前負荷動員一回仕事量
PT	Preferred term	基本語
PTP	Press through pack	—
PTSMA	Percutaneous Transluminal Septal Myocardial Ablation	経皮的中隔心筋焼灼術
pVO <sub>2</sub>	Peak oxygen consumption	最高酸素摂取量
QD	Quaque die	1日1回
Q/F	Apparent inter-compartment clearance	見かけのコンパートメント間のクリアランス
QTc	Rate corrected QT interval	心拍数で補正された QT
QTcF	Fridericia-corrected QT Interval	Fridericia 法により補正された QT 間隔
QTcR	Corrected QT interval using the Ollerstam's formula	Ollerstam 法により補正された QT 間隔
QT1000	QT interval duration at an RR interval of 1000 ms	RR 間隔を 1000 ms として補正した QT
RH	Relative humidity	相対湿度
RM	Rapid metabolizer	—
SBP	Systolic blood pressure	収縮期血圧
SD	Sprague-Dawley	—
SF	Shortening fraction	短縮率
SRT	Septal reduction therapy	中隔縮小治療
SRX	Super relaxed	—
SUR2A	Sulfonylurea receptor 2A	—
SV	Stroke volume	一回拍出量
S1	Subfragment-1	サブフラグメント 1
tau	Time constant of left ventricular pressure decay	左室圧減衰の時定数
tau1/2	time constant of left ventricular pressure decay (halfmaximal)	—
Tg	Transgenic	トランスジェニック
TK	Toxicokinetics	トキシコキネティクス
t <sub>max</sub>	Time to maximum plasma concentration	最高血漿中濃度到達時間
t <sub>1/2</sub>	Elimination half-life	消失半減期
UM	Ultrarapid metabolizer	—
UV/VIS	Ultraviolet-visible spectrophotometry	紫外可視吸収スペクトル
VLVOT	Valsalva LVOT	バルサルバ負荷後の LVOT
V <sub>max</sub>	Estimated maximal velocity of contractile element shortening	推定収縮最大速度
V <sub>ss</sub>	Volume of distribution at steady state	定常状態における分布容積
V2/F	Apparent central volume of distribution	見かけの中心コンパートメントの分布容積
V3/F	Apparent peripheral volume of distribution	末梢コンパートメントの見かけの分布容積
機構	—	独立行政法人医薬品医療機器総合機構

(修正反映版)

本剤	—	カムザイオスカプセル
本薬	—	マバカムテン