カムザイオスカプセル1 mg、
カムザイオスカプセル2.5 mg、
カムザイオスカプセル5 mg
に関する資料

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は、ブリストル・マイヤーズスクイブ株式会社にあります。当該製品の適正使用の目的以外の営利目的に本資料を利用することはできません。

ブリストル・マイヤーズスクイブ株式会社

1 起原又は発見の経緯及び開発の経緯

マバカムテン（開発コード : MYK-461 又は BMS-986427）（以下、本剤）は、Myokardia 社［現 Bristol Myers Squibb 社（以下、BMS 社）］が創製した心筋サルコメアのミオシンに対する選択的アロステリック阻害剤である。肥大型心筋症（HCM）の主原因とされるサルコメア異常に直接的に作用することで左室コンプライアンス（拡張機能障害）や左室流出路閉塞（LVOTO）の改善が期待されることから、HCM の治療薬として臨床開発に着手した。HCM は、LVOTO の有無により閉塞性と非閉塞性に大別され、本剤は、閉塞性肥大型心筋症（oHCM）に対する治療薬として開発された。米国及び欧州では、それぞれ 2022 年 4 月、2023 年 6 月に症候性 oHCM の治療薬として本剤の製造販売承認を取得している。

本邦では、国内で指定難病として位置付けられている HCM の治療には対症療法しかなく、oHCM を適応症として承認された有効な治療薬は存在しないこと、海外第 3 相検証試験（MYK-461-005）の結果から、oHCM 患者に対する本剤の有効性が検証され、忍容可能な安全性が確認されたことを踏まえ、国内での oHCM 治療薬に対する高い医療ニーズを早期に解決すべく、国内第 3 相試験（CV027004、HORIZON-HCM）を計画した。

20[redacted] 年に[redacted]について、機構と[redacted]等で協議し、機構から受け入れ可能との見解を得た。また、本剤は 2023 年 6 月に肥大型心筋症に対する希少疾病用医薬品に指定された［指定番号（R5 薬）第 575 号］。

日本人患者を対象とした国内第 3 相試験（CV027004、HORIZON-HCM）では、MYK-461-005 試験と概ね同様の有効性の結果が得られ、MYK-461-005 試験並びにその他海外試験で得られたベネフィットは日本人 oHCM 患者に対しても期待できると考えられる。また、日本人の安全性プロファイルに、MYK-461-005 試験及びその他の海外臨床試験と大きく異なるものはなく、日本人特有の安全性上の懸念は認められなかった。

申請用法用量は、今までに得られた臨床試験及び M&S の結果を総合的に勘案し、最適な用量に漸増及び漸減することで、個々の患者に応じたベネフィット・リスクを最大化するために設定した。

以上より、本剤は、治療選択肢が限られている慢性かつ進行性の症候性 oHCM 患者に対し、満たされていない医療ニーズを解決できる治療薬になり得ると考え、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 に対して、以下に示す効能又は効果、用法及び用量で、製造販売承認申請を行うこととした。

【効能又は効果】

閉塞性肥大型心筋症

【用法及び用量】

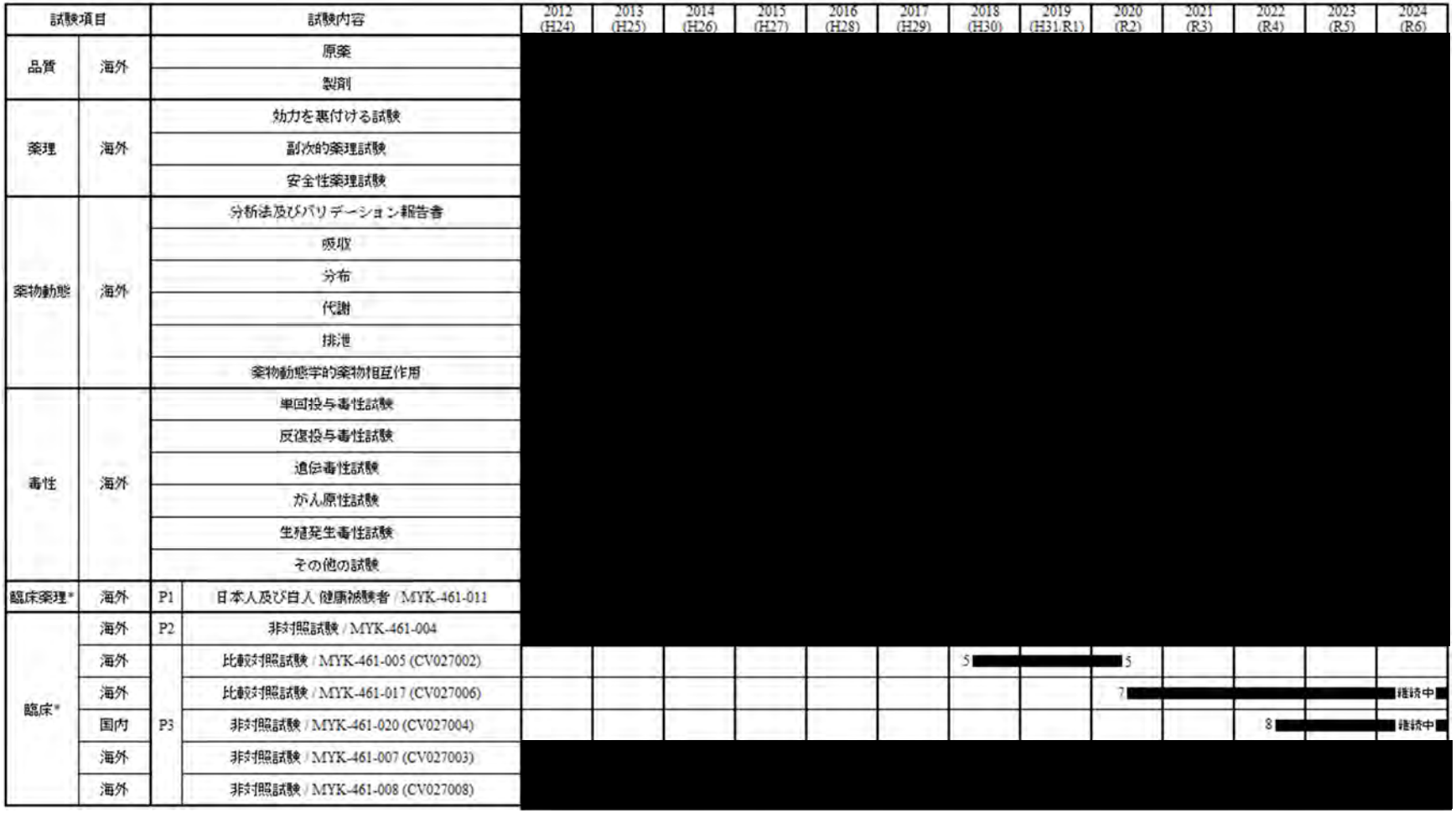
通常、成人にはマバカムテンとして 5 mg を 1 日 1 回経口投与から開始し、患者の状態に応じて適宜増減する。ただし、最大投与量は 1 回 15 mg とする。

起原又は発見の経緯、及び開発の経緯については、当該内容を主に第 2 部（5）に記載し、記載箇所を Table 1-1 に示した。本申請における品質に関する試験、非臨床試験及び臨床試験の経緯（実施時期）を Figure 1-1 に示す

Table 1-1: M1.5 に関する内容の M2 での記載箇所

M1.5 に記載すべき内容	M2 での記載箇所	
起原又は発見の経緯	2.5.1	製品開発の根拠
肥大型心筋症の病態及び疫学	2.5.1.1.1	肥大型心筋症及び閉塞性肥大型心筋症の臨床像、病態、診断
	2.5.1.1.2	肥大型心筋症及び閉塞性肥大型心筋症の疫学
肥大型心筋症の治療	2.5.1.1.3	閉塞性肥大型心筋症の現在の治療法とその問題点
開発の経緯	2.5.1.3	mavacamten の閉塞性肥大型心筋症を対象とした開発計画
品質に関する試験	2.3.P.2	製剤開発の経緯
非臨床試験の概略	2.4	非臨床試験の概括評価

Figure 1-1:　　開発経緯図



* 臨床薬理・臨床試験項目については、評価資料のみ示した。

2 申請効能以外の開発

本剤は、本邦において非閉塞性肥大型心筋症に対する治療薬としての適応取得を目的として、現在開発を行っている。

1 外国における使用状況

マバカムテンは、米国で 2022 年 4 月に症候性閉塞性肥大型心筋症の治療薬として承認を取得して以降、アジア、オーストラリア、欧州、北米及び南米を含む、40 か国以上にて症候性閉塞性肥大型心筋症の適応で承認されている。

本剤の米国添付文書（USPI）及び欧州製品概要（SmPC）の概要（和訳）をそれぞれ Table 1 及び Table 2 に示す。両文書の原文、並びに企業中核データシート（CCDS）を添付資料としてそれぞれモジュール 1.6.2、モジュール 1.6.3、モジュール 1.6.4 に添付した。

Table 1: 米国添付文書（USPI）の概要

項目	USPI（2024 年 4 月版）
販売名	CAMZYOS® (mavacamten) capsules for oral use
警告	心不全のリスク CAMZYOS は左室駆出率（LVEF）を低下させ、収縮機能障害による心不全を引き起こすおそれがある［警告及び使用上の注意（5.1）参照］。 CAMZYOS の投与前及び投与中に LVEF の心エコー評価が必要である。LVEF が 55%未満の患者に CAMZYOS の投与開始は推奨されない。いずれかの来院時に LVEF が 50%未満の場合、又は患者に心不全症状、臨床状態の悪化が認められた場合は、CAMZYOS の投与を休薬すること［用法・用量（2.1）、警告及び使用上の注意（5.1）参照］。 CAMZYOS と特定のチトクロム P450 阻害剤を併用又は特定のチトクロム P450 誘導剤を中止すると、収縮機能障害による心不全のリスクが高まる可能性がある。そのため、CAMZYOS と下記薬剤の併用は禁忌である［禁忌（4）、警告及び使用上の注意（5.2）参照］。 • 中程度～強い CYP2C19 阻害剤又は強い CYP3A4 阻害剤 • 中程度～強い CYP2C19 誘導剤又は中程度～強い CYP3A4 誘導剤 CAMZYOS は収縮機能障害による心不全リスクがあるため、CAMZYOS REMS PROGRAM と呼ばれるリスク評価・緩和戦略（REMS）下の制限されたプログラムを通してのみ利用できる［警告及び使用上の注意（5.3）参照］。
効能・効果	CAMZYOS®は、ニューヨーク心臓協会（NYHA）心機能分類 II-III の症候性閉塞性肥大型心筋症（HCM）を有する成人患者の身体活動能力及び症状を改善するための治療を適応とする。
用法・用量	**2.1 投与開始、投与の維持及び休薬** 妊娠可能な女性が妊娠していないこと及び有効な避妊法を使用していることを確認するこ

Table 1: 米国添付文書（USPI）の概要

項目	USPI（2024 年 4 月版）
	と［警告及び使用上の注意（5.4）参照］。 LVEF が 55%未満の患者では、CAMZYOS の投与開始又は増量は推奨されない。 推奨開始用量は食事に関係なく 5 mg1 日 1 回経口投与である。その後の増量投与の許容用量は、2.5 mg、5 mg、10 mg 又は 15 mg1 日 1 回経口投与である。最大推奨用量は 15 mg 1 日 1 回経口投与である。 患者は CAMZYOS 服用中に心不全を発症することがある。LVEF 50%以上の維持、心不全症状を回避するため、定期的に LVEF 及びバルサルバ左室流出路（LVOT）圧較差を評価し、適切なバルサルバ LVOT 圧較差にするため、慎重に増量すべきである（Figure 1 及び Figure 2 参照）。 連日投与では、薬物濃度が定常状態に到達し、治療効果が得られるまでに数週間を要する。また、代謝における遺伝的多様性、薬物相互作用により曝露量に大きな差が生じる可能性がある［警告、禁忌（4）、警告及び使用上の注意（5.2）、薬物相互作用（7.1）及び臨床薬理（12.3）参照］。 CAMZYOS を投与開始又は増量する際は、最初に LVEF を考慮し、次にバルサルバ LVOT 圧較差及び患者の臨床状態を考慮して、適切な CAMZYOS 投与の指針とする。適切な CAMZYOS 投与及びモニタリングスケジュールについては、開始（Figure 1）及び維持（Figure 2）のアルゴリズムに従う。 CAMZYOS 服用中に LVEF が 50%未満の場合は、投与を休薬すること。CAMZYOS の休薬、再開又は中止に関するガイダンスについては、休薬のアルゴリズム（Figure 3）に従う。2.5 mg で休薬した場合は、2.5 mg で再開するか、永続的に中止する。

Table 1: 米国添付文書（USPI）の概要

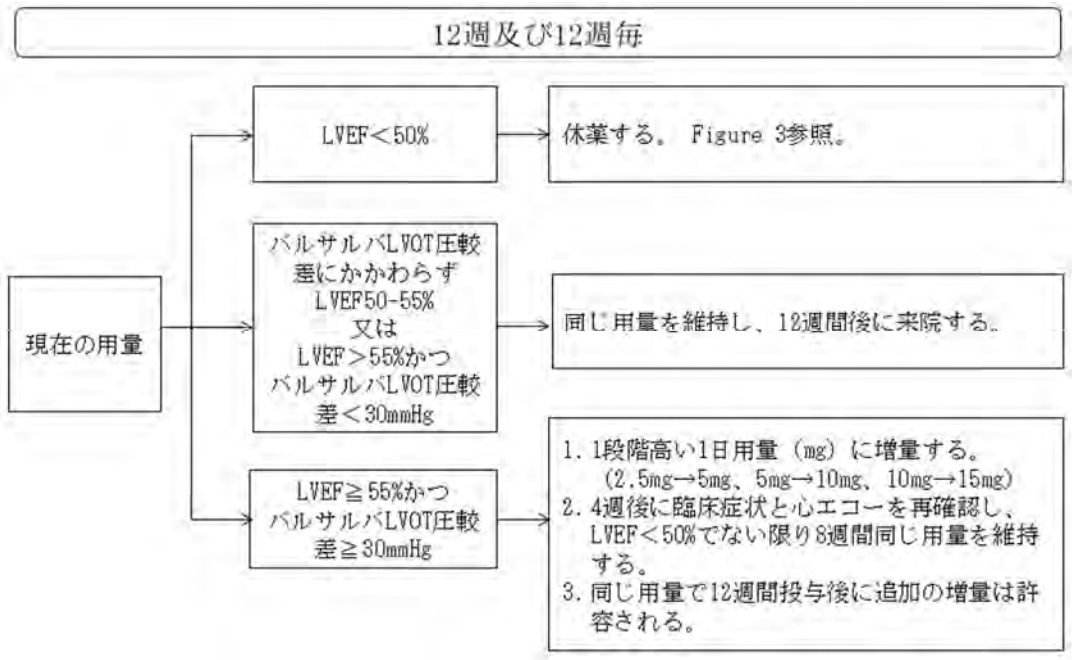
項目	USPI（2024 年 4 月版）
	Figure 1: 投与開始期  * いずれかの来院時に LVEF が 50%未満の場合、投与を休薬する。LVEF が 50%以上の場合、4 週間後に投与を再開する。Figure 3 参照。 **Figure 2: 維持期** 

Table 1: 米国添付文書（USPI）の概要

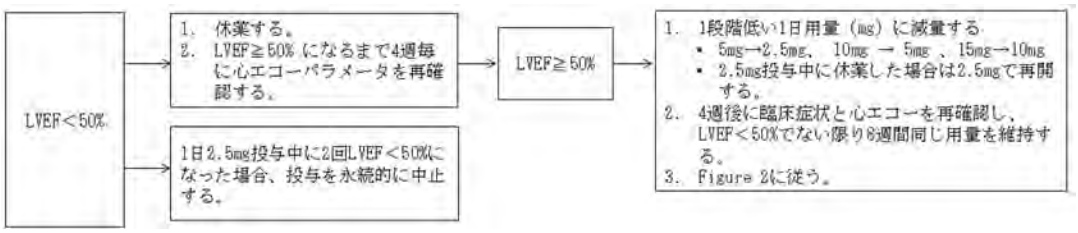
項目	USPI（2024 年 4 月版）
	Figure 3: いずれかの来院で LVEF が 50%未満になった場合の休薬処置  収縮機能を障害する可能性のある合併症（例：重篤な感染症）又は不整脈（例：心房細動又はその他のコントロール不良の頻脈性不整脈）がある時は、増量を延期する。合併症を有する患者は、CAMZYOS の休薬を考慮すること［警告及び使用上の注意（5.1）参照］。 飲み忘れ又は投与延期 飲み忘れた場合は、できるだけ早く服用し、予定されている次の服用は翌日の通常の時刻に行う。日中に正確なタイミングで服用することは必須ではないが、同日に 2 回分を服用してはならない。 カプセルはそのまま飲み込むこと。カプセルを割ったり、開けたり、噛んだりしてはならない。 **2.2 弱い CYP2C19 又は中程度の CYP3A4 阻害剤の併用投与** 弱い CYP2C19 阻害剤又は中程度の CYP3A4 阻害剤で安定した治療を受けている患者には、CAMZYOS の推奨開始用量である 5 mg1 日 1 回経口投与を開始する。 弱い CYP2C19 阻害剤又は中程度の CYP3A4 阻害剤を開始する患者は、CAMZYOS の用量を 1 段階（15 mg→10 mg、10 mg→5 mg 又は 5 mg→2.5 mg）減量すること。阻害剤投与開始 4 週間後に臨床評価及び心エコー評価のスケジュールを組み、阻害剤投与開始 12 週間後まで CAMZYOS を増量しないこと。2.5 mg よりも低い 1 日 1 回用量がないため、CAMZYOS を 2.5 mg で安定した投与を受けている患者では、弱い CYP2C19 阻害剤と中程度の CYP3A4 阻害剤の併用投与を開始しないこと［用法・用量（2.1）、薬物相互作用（7.1）参照］。
禁忌	以下の薬剤との併用は禁忌である。 • 中程度～強い CYP2C19 阻害剤又は強い CYP3A4 阻害剤［警告及び使用上の注意（5.2 項）、薬物相互作用（7.1 項）参照］。 • 中程度～強い CYP2C19 誘導剤又は中程度～強い CYP3A4 誘導剤［警告及び使用上の注意（5.2 項）、薬物相互作用（7.1 項）参照］。

Table 1: 米国添付文書（USPI）の概要

項目	USPI（2024 年 4 月版）
警告及び使用上の注意	**5.1 心不全** CAMZYOS は収縮期の収縮を低下させ、心不全を引き起こし、心室機能を完全に遮断する可能性がある。重篤な合併症（例：重篤な感染症）又は不整脈（例：心房細動又はその他のコントロール不良の頻脈性不整脈）の既往歴がある患者は、収縮機能障害及び心不全を発症するリスクが高い［臨床試験での使用経験（6.1）参照］。 投与開始前及び投与中は定期的に患者の臨床状態及び LVEF を評価し、それに応じて CAMZYOS の用量を調節すること［用法・用量（2.1）参照］。不整脈、呼吸困難、胸痛、疲労、動悸、下肢浮腫の新規発現又は悪化、あるいは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（NT-proBNP）の増加は心不全の徴候及び症状である可能性があり、速やかに心機能の評価を行うべきである。 無症候性の LVEF 低下、合併症及び不整脈については、さらなる投与上の考慮が必要である［用法・用量（2.1, 2.2）参照］。 LVEF が 55%未満の患者では、CAMZYOS の投与開始は推奨されない。ジソピラミド、ラノラジン、ベラパミルと β 遮断薬の併用、ジルチアゼムと β 遮断薬の併用は、左室収縮機能障害及び心不全症状のリスクを増大させること、使用経験が限られていることから、これらの薬剤との併用は避けること［薬物相互作用（7）参照］。 **5.2 心不全又は効果減弱を引き起こす CYP450 薬物相互作用** CAMZYOS は主に CYP2C19 及び CYP3A4 酵素により代謝される。CAMZYOS とこれらの酵素と相互作用する薬剤を併用すると、心不全などの生命を脅かす薬物相互作用や効果減弱を引き起こす可能性がある［禁忌（4）、警告及び使用上の注意（5.1）及び薬物相互作用（7.1）参照］。 市販薬（オメプラゾール、エソメプラゾール、シメチジンなど）を含む薬物相互作用の可能性について、患者に説明すること。CAMZYOS の投与前及び投与中にすべての併用薬を担当医師に報告するよう患者を指導すること［薬物相互作用（7.1）、患者カウンセリング情報（17）参照］。 **5.3 CAMZYOS REMS プログラム** CAMZYOS は、収縮機能障害による心不全のリスクがあるため、CAMZYOS REMS プログラムと呼ばれる制限されたプログラムを通してのみ利用可能である［警告及び使用上の注意（5.1, 5.2）参照］。

Table 1: 米国添付文書（USPI）の概要

項目	USPI（2024 年 4 月版）
	CAMZYOS REMS プログラムの注目すべき要件には以下が含まれる。 • 処方者は、CAMZYOS REMS プログラムに登録して認定を受けなければならない。 • 患者は CAMZYOS REMS プログラムに登録し、継続的なモニタリング要件を遵守しなければならない［用法・用量（2.1）参照］。 • 薬局は CAMZYOS REMS プログラムに登録することによって認定されなければならず、CAMZYOS の投与を許可された患者にのみ調剤しなければならない。 • 卸売業者及び流通業者は、認定された薬局にのみ供給しなければならない。 詳細な情報は www.CAMZYOSREMS.com 又は電話（1-833-628-7367）で入手可能である。 **5.4 胚・胎児毒性試験** 動物試験の所見に基づき、CAMZYOS を妊婦に投与した場合、胎児毒性が生じる可能性がある。投与前に妊娠可能な女性が妊娠していないことを確認し、CAMZYOS の投与中及び最終投与後 4 ヵ月間は有効な避妊法を使用するよう患者を指導すること。エチニルエストラジオールとノルエチンドロンを含有する混合型ホルモン避妊薬（CHC）とマバカムテンを併用してもよいが、CAMZYOS は他の特定の CHC の有効性を低下させる可能性がある。これらの CHC を使用する場合、併用中及び CAMZYOS の最終投与後 4 ヵ月間は非ホルモン避妊法（コンドームなど）を追加するよう患者に指導すること［薬物相互作用（7.2）及び特別な集団における使用（8.1, 8.3）参照］。
副作用	以下の副作用は添付文書の他の項で考察されている。 • 心不全［警告及び使用上の注意（5.1）参照］ **6.1 臨床試験での使用経験** 臨床試験は多種多様な条件下で実施されるため、ある薬剤の臨床試験で認められた副作用発現率を他の薬剤の臨床試験で認められた発現率と直接比較することはできず、臨床現場で認められる発現率を反映していない可能性がある。 CAMZYOS の安全性は、第 3 相、二重盲検、ランダム化、プラセボ対照試験である EXPLORER-HCM で評価された［臨床試験（14）参照］。251 例の閉塞性 HCM 成人患者のうち、123 例に CAMZYOS 2.5～15 mg/日を投与し、128 例にプラセボを投与した。CAMZYOS 投与患者における投与期間の中央値は 30 週間（範囲：2～40 週間）であった。 投与中止に至った副作用は失神（0.8%）のみであった。 患者の 5%超に発現し、プラセボ群よりも CAMZYOS 群でより高頻度に発現した副作用は、

Table 1: 米国添付文書（USPI）の概要

<table>
<tr><th>項目</th><th>USPI（2024 年 4 月版）</th></tr>
<tr><td></td><td>浮動性めまい（27%対 18%）及び失神（6%対 2%）であった。

患者における CAMZYOS の安全性は、第 3 相、二重盲検、ランダム化、プラセボ対照試験である VALOR-HCM でさらに評価された［臨床試験（14）参照］。112 例の症候性閉塞性 HCM 成人患者のうち、56 例に CAMZYOS 2.5~15 mg/日を投与し、55 例にプラセボを投与した。CAMZYOS 投与患者における投与期間の中央値は 17 週間（範囲:3～19 週）であった。

VALOR-HCM で特定された新たな副作用はなかった。

収縮機能に対する作用

EXPLORER HCM 試験では、安静時 LVEF の平均値（SD）は両投与群でベースライン時に 74%(6)であった。30 週間の投与期間中の LVEF のベースラインからの平均絶対変化量(SD)は、CAMZYOS 群で-4%（8）、プラセボ群で 0%（7）であり、CAMZYOS の作用機序と一致していた。治験薬中断 8 週間後の 38 週時における LVEF の平均値は、両群ともベースラインと同程度であった。EXPLORER-HCM 試験では、投与期間中に CAMZYOS 群の 7 例(6%)及びプラセボ群の 2 例 (2%) で可逆的な 50%未満の LVEF 低下 (中央値 48% : 範囲 35~49%)が認められた。CAMZYOS 投与患者 7 例中 3 例及びプラセボ投与患者 2 例中 1 例では、これらの減少は無症候性であった。CAMZYOS を投与した全 7 例において、CAMZYOS の休薬により LVEF は回復した［警告及び使用上の注意（5.1）参照］。</td></tr>
<tr><td>薬物相互作用</td><td>7.1 他の薬剤が血漿中 CAMZYOS 濃度に影響を及ぼす可能性

マバカムテンは主に CYP2C19 により代謝され、程度は低いものの CYP3A4 及び CYP2C9 により代謝される。CYP2C19 の誘導剤及び阻害剤並びに CYP3A4 の中程度から強い阻害剤又は誘導剤は、マバカムテンの曝露量に影響を及ぼす可能性がある［警告及び使用上の注意（5.2）及び臨床薬理（12.3）参照］。（Table 1 参照）

Table 1: 既知及び潜在的に重要な CAMZYOS の薬物動態学的薬物相互作用

<u>他剤が CAMZYOS に及ぼす影響</u>
<table>
<tr><th colspan="2">中程度～強い CYP2C19 阻害剤又は強い CYP3A4 阻害剤</th></tr>
<tr><td>臨床的影響</td><td>中程度～強い CYP2C19 又は強い CYP3A4 阻害剤との併用により、マバカムテンの曝露量が増加し、収縮機能障害による心不全のリスクが高まる可能性がある［禁忌（4）、警告及び使用上の注意（5.2）、臨床薬理（12.3）参照］。</td></tr>
<tr><td>予防又は管理</td><td>中程度～強い CYP2C19 阻害剤又は強い CYP3A4 阻害剤との併用は禁忌である。</td></tr>
</table></td></tr>
</table>

Table 1: 米国添付文書（USPI）の概要

<table>
<tr><th>項目</th><th>USPI（2024 年 4 月版）</th></tr>
<tr><td></td><td>
<table>
<tr><td colspan="2">中程度～強い CYP2C19 誘導剤又は中程度～強い CYP3A4 誘導剤</td></tr>
<tr><td>臨床的影響</td><td>中程度～強い CYP2C19 誘導剤又は中程度～強い CYP3A4 誘導剤との併用により、マバカムテンの曝露量が減少し、CAMZYOS の有効性が低下する可能性がある［臨床薬理（12.3）参照］。これらの誘導剤の投与を中止すると、誘導された酵素の濃度が正常化するため、収縮機能障害による心不全のリスクが高まる可能性がある［禁忌（4）、警告及び使用上の注意（5.2）参照］。</td></tr>
<tr><td>予防又は管理</td><td>中程度～強い CYP2C19 誘導剤又は中程度～強い CYP3A4 誘導剤の併用は禁忌である。</td></tr>
<tr><td colspan="2">弱い CYP2C19 阻害剤又は中程度の CYP3A4 阻害剤</td></tr>
<tr><td>臨床的影響</td><td>弱い CYP2C19 阻害剤又は中程度の CYP3A4 阻害剤との併用による、マバカムテンの曝露量が増加し、副作用のリスクが高まる可能性がある［警告及び使用上の注意（5.2）参照］。</td></tr>
<tr><td>予防又は管理</td><td>弱い CYP2C19 阻害剤又は中程度の CYP3A4 阻害剤で安定した治療を受けている患者には、CAMZYOS の推奨開始用量である 5 mg 1 日 1 回経口投与を開始する。
CAMZYOS 投与中で、弱い CYP2C19 阻害剤又は中程度の CYP3A4 阻害剤の開始を予定している患者では、CAMZYOS の用量を 1 段階減量する（15 mg から 10 mg、10 mg から 5 mg 又は 5 mg から 2.5 mg）。CAMZYOS 2.5 mg を安定して投与されている患者は、これよりも低い用量がないため、弱い CYP2C19 阻害剤及び中程度の CYP3A4 阻害剤の併用投与の開始は避けること［用法・用量（2.2）参照］。</td></tr>
</table>
7.2 CAMZYOS が他剤の血漿中濃度に影響を及ぼす可能性

<u>CYP3A4、CYP2C9 及び CYP2C19 の特定の基質</u>

マバカムテンは CYP3A4、CYP2C9 及び CYP2C19 の誘導剤である。CYP3A4、CYP2C9 又は CYP2C19 の基質との併用により、これらの薬剤の血漿中濃度が低下する可能性がある［臨床薬理（12.3）参照］。処方情報で別途推奨されていない限り、CAMZYOS を CYP3A4、CYP2C9 又は CYP2C19 の基質と併用する場合は注意深く観察すること。

<u>特定の混合型ホルモン避妊薬（CHC）</u>

プロゲスチン及びエチニルエストラジオールは CYP3A4 の基質である。CAMZYOS を併用すると、特定のプロゲスチンの曝露量が減少し［臨床薬理（12.3）参照］、避妊が失敗に至る可能性がある。エチニルエストラジオールとノルエチンドロンを含有する CHC をマバカムテンと併用してもよいが、他の CHC を使用する場合は、併用中及び CAMZYOS の最終投与後 4 ヵ月間は非ホルモン避妊法（コンドームなど）を追加するよう患者を指導すること。
</td></tr>
</table>

Table 1: 米国添付文書（USPI）の概要

項目	USPI（2024 年 4 月版）
	7.3 心臓の収縮性を低下させる薬剤 CAMZYOS 及び心収縮抑制作用を有する薬剤の相加的な陰性変力作用が想定される。ジソピラミド、ラノラジン、ベラパミルとβ遮断薬の併用、ジルチアゼムとβ遮断薬の併用は、左室収縮機能障害及び心不全症状のリスクを高めるため、使用経験が限られていることから、これらの薬剤との併用は避けること［警告及び使用上の注意（5.1）参照］。 陰性変力作用を持つ薬剤との併用療法を開始した場合又は陰性変力作用を持つ薬剤の用量を増量した場合は、安定した用量及び臨床効果が得られるまで LVEF を注意深く観察すること。
特別な患者集団への投与	**8.1 妊娠** <u>リスクの要約</u> 動物データによると、CAMZYOS は妊婦に投与した場合、胎児に悪影響を及ぼす可能性がある。妊娠中に CAMZYOS を使用し、薬剤に関連する重大な先天異常、流産、その他の母体又は胎児の有害な転帰のリスクを評価したヒトのデータはない。妊娠中の母体の基礎疾患は母体及び胎児にリスクをもたらす（臨床的考察参照）。妊婦には、妊娠中の母体の CAMZYOS への曝露による胎児への潜在的リスクについて説明すること。 動物を用いた胚・胎児発生に関する試験では、ラットにおいて、ヒトへの最大推奨用量（MRHD）を投与した場合に得られる曝露量と同程度の曝露量で、マバカムテンに関連した平均胎児体重の減少、胎児の骨化遅延及び着床後胚損失率（早期及び/又は後期吸収胚）の上昇が認められ、ウサギとラットの両方において、内臓及び骨格奇形の増加が認められた（データ参照）。 適応集団における重大な先天異常及び流産の推定背景リスクは不明である。すべての妊娠には、先天異常、流産、又はその他の有害な転帰の背景リスクがある。米国の一般集団では、臨床的に確認された妊娠における重大な先天異常及び流産の推定背景リスクは、それぞれ 2%～4%及び 15%～20%である。 CAMZYOS の妊娠安全性試験がある。妊娠中に CAMZYOS を投与した場合、又は CAMZYOS の投与中もしくは最終投与後 4 ヵ月以内に患者が妊娠した場合、医療関係者は 1-800-721-5072 又は www.bms.com に連絡し、CAMZYOS の曝露を報告すること。 <u>臨床的考察</u> *疾患関連の母体及び胚・胎児へのリスク*

Table 1: 米国添付文書（USPI）の概要

項目	USPI（2024 年 4 月版）
	妊娠中の閉塞性 HCM は早産のリスク増加と関連している。 データ *動物データ* 妊娠ラットの器官形成期に本薬（0.3～1.5 mg/kg/日）を経口投与した結果、高用量群（1.5 mg/kg/日）で着床後胚損失率の増加、平均胎児体重の減少、胎児の骨化遅延及び胎児の奇形（内臓及び骨格）が認められた。MRHD におけるヒトの曝露量と同程度の曝露量で、内臓奇形（全内臓逆位を含む胎児の心臓奇形）及び骨格奇形（主に胸骨分節癒合）の発現率増加が認められた。ラットの胚・胎児発生に対する無影響量での血漿中曝露量（濃度-時間曲線下面積又は AUC に基づく）は、MRHD でのヒト曝露量の 0.3 倍である。 妊娠ウサギの器官形成期にマバカムテン（0.6～2.0 mg/kg/日）を経口投与したところ、1.2 mg/kg/日以上で胎児の奇形（内臓及び骨格）が増加した。1.2 mg/kg/日での血漿中曝露量は MRHD でのヒトの曝露量と同程度であった。内臓所見として、大血管の奇形（肺動脈幹及び/又は大動脈弓の拡張）が認められた。骨格奇形としては、1.2 mg/kg/日以上で胸骨分節癒合の発現頻度が高かった。ウサギの胚･胎児発生に対する無影響量での血漿中曝露量（AUC）は、MRHD でのヒト曝露量の 0.4 倍である。 出生前及び出生後の発生に関する試験では、妊娠ラットにマバカムテン（0.3～1.5 mg/kg/日）を妊娠 6 日から授乳/分娩後 20 日まで経口投与した。出生前（子宮内曝露）から授乳期まで毎日曝露された母動物及び出生児に有害な影響は認められなかった。無毒性量（NOAEL）は 1.5 mg/kg/日（試験した最高用量）であり、MRHD でのヒトの曝露量（AUC）と同程度であった。 **8.2 授乳婦** リスクの要約 ヒト又は動物の乳汁中へのマバカムテンの存在、授乳中の乳児に対するマバカムテンの影響、乳汁産生に対する影響は不明である。母親における CAMZYOS の臨床的必要性及び CAMZYOS 又は母体の基礎疾患による授乳児への潜在的な有害作用とともに、発育上及び健康上の授乳のベネフィットを検討すること。 **8.3 生殖能を有する者** 動物データによると、CAMZYOS を妊婦に投与すると胎児に悪影響を及ぼすおそれがある［警告及び使用上の注意（5.4）、特別な集団への投与（8.1）参照］。

Table 1: 米国添付文書（USPI）の概要

項目	USPI（2024 年 4 月版）
	妊娠検査 CAMZYOS の投与開始前に、妊娠可能な女性が妊娠していないことを確認すること。 避妊 *女性* 妊娠可能な女性には、CAMZYOS の投与中及び最終投与後 4 ヵ月間は有効な避妊法を使用するよう指導すること。エチニルエストラジオールとノルエチンドロンを含有する CHC をマバカムテンと併用してもよいが、CAMZYOS は他の特定の混合型ホルモン避妊薬（CHC）の有効性を低下させる可能性がある。これらの CHC を使用する場合、併用中及び CAMZYOS の最終投与後 4 ヵ月間は非ホルモン避妊法（コンドームなど）を追加するよう患者を指導すること［薬物相互作用（7.2）参照］。 **8.4 小児等への投与** CAMZYOS の小児患者における安全性及び有効性は確立されていない。 **8.5 高齢者への投与** 臨床試験には CAMZYOS が投与された 319 例が含まれ、そのうち 119 例（37.3%）は 65 歳以上、25 例（7.8%）は 75 歳以上であった。安全性、有効性及び薬物動態は 65 歳以上の患者と若年患者との間で類似していた。 **8.6 肝機能障害** 軽度（Child-Pugh 分類 A）から中程度（Child-Pugh 分類 B）の肝機能障害を有する患者に対する用量調節は不要である。軽度（Child-Pugh 分類 A）又は中程度（Child-Pugh 分類 B）の肝機能障害を有する患者では、肝機能が正常な患者と比較して、マバカムテンの曝露量（AUC）が最大 220%増加した。ただし、軽度から中程度の肝機能障害を有する患者では、推奨される用量増量アルゴリズム及びモニタリング計画を用いた追加の用量調節は不要である。重度（Child-Pugh 分類 C）の肝機能障害の影響は不明である［臨床薬理（12.3）参照］。
過量投与	臨床経験及び影響 • 心血管系への影響には、LVEF（左室駆出率）低下、心不全、低血圧、治療抵抗性の心静止などがある。 • 神経系作用には浮動性めまいや失神などがある。 • 15 mg カプセルを 3 カプセル（45 mg）誤飲した乳児の死亡が報告された。 • 144 mg を単回投与した成人では、血管迷走神経反応、低血圧及び心静止が発現したが、

Table 1: 米国添付文書（USPI）の概要

項目	USPI（2024 年 4 月版）
	回復した。 <u>管理</u> • 投与を中止する。 • 血行動態の安定を維持し、左室機能をモニタリングするための医学的な支持療法を行う。 • 投与後 2 時間以内に、他の支持療法に加えて活性炭（小児用量は 1 g/kg、成人用量は 50 g）の投与を検討すること。投与 6 時間後の活性炭の効果はほとんどない［臨床薬理（12.3）参照］。 • 過量投与管理に関する追加の推奨事項については、Poison Help line（1-800-222-1222）又は医学毒性の専門家に問い合わせることを検討すること。

Table 2: 欧州製品概要（SmPC）の概要

項目	SmPC（2024 年 12 月版）
販売名	CAMZYOS 2.5 mg hard capsules CAMZYOS 5 mg hard capsules CAMZYOS 10 mg hard capsules CAMZYOS 15 mg hard capsules
効能･効果	CAMZYOS は、成人患者における症候性（ニューヨーク心臓協会、NYHA 心機能分類 II-III）閉塞性肥大型心筋症（oHCM）の治療を適応とする（5.1 項参照）。
用法･用量	治療は心筋症患者の管理に熟練した医師の監督下で開始すべきである。 投与開始前に、心エコー検査により患者の左室駆出率（LVEF）を評価する（4.4 項参照）。LVEF が 55%未満の場合、治療を開始すべきではない。 妊娠可能な女性は、投与開始前の妊娠検査が陰性でなければならない（4.4 項及び 4.6 項参照）。 適切なマバカムテンの用量を決定するために、患者のチトクロム P450（CYP）2C19（CYP2C19）の遺伝子型を決定する必要がある。CYP2C19 の poor metabolizer の遺伝子型を有する患者は、マバカムテンの曝露量が増加し（最大 3 倍）、normal metabolizer に比べて収縮機能障害のリスクが増大する可能性がある（4.4 項及び 5.2 項参照）。CYP2C19 の遺伝子型が確定する前に投与を開始する場合は、CYP2C19 の遺伝子型が確定するまで poor metabolizer に対する投与指示（Figure 1 及び Table 1 を参照）に従うこと。 用量 用量範囲は 2.5 mg～15 mg（2.5 mg、5 mg、10 mg 又は 15 mg のいずれか）である。 *CYP2C19 poor metabolizer 遺伝子型* 推奨開始用量は 2.5 mg1 日 1 回経口投与である。最高用量は 1 日 1 回 5 mg とする。投与開始の 4 週間後及び 8 週間後に、バルサルバ左室流出路（LVOT）圧較差を用いて患者の早期臨床反応を評価すること（Figure 1 参照）。 *CYP2C19 intermediate、normal、rapid 及びultra-rapid metabolizer 遺伝子型* 推奨開始用量は 5 mg1 日 1 回経口投与である。最大投与量は 1 日 1 回 15 mg とする。投与開始から 4 週間後及び 8 週間後に、バルサルバ LVOT 圧較差により患者の早期臨床反応を評価すること（Figure 2 参照）。 個別化した維持用量が得られ、LVEF が 55%以上の場合は、6 ヵ月ごとに患者を評価すべ

Table 2: 欧州製品概要（SmPC）の概要

項目	SmPC（2024 年 12 月版）
	きである。バルサルバ LVOT 圧較差にかかわらず LVEF が 50～55%の患者は、3 ヵ月ごとに患者を評価すべきである（Figure 3 参照）。いずれかの来院時に患者の LVEF が 50%未満であった場合、4 週間、LVEF が 50%以上に戻るまで投与を休薬する（Figure 4 参照）。 収縮機能を損なう可能性がある重篤な感染症や不整脈（心房細動やその他のコントロール不良の頻脈性不整脈を含む）などの合併症がある患者では、LVEF の評価が推奨され、合併症が回復するまで増量は推奨されない（4.4 項参照）。 最大耐容用量を 4～6 ヵ月投与しても反応（例：症状、生活の質、運動耐容能、LVOT 圧較差の改善なし）が得られない患者については、投与の中止を検討すること。 **Figure 1: CYP2C19 poor metabolizer 遺伝子型における投与開始**  * いずれかの来院時に LVEF が 50%未満の場合、投与を休薬する。LVEF が 50%以上の場合、4 週間後に投与を再開する（Figure 4 参照）。LVEF＝左室駆出率　LVOT＝左室流出路

Table 2: 欧州製品概要（SmPC）の概要

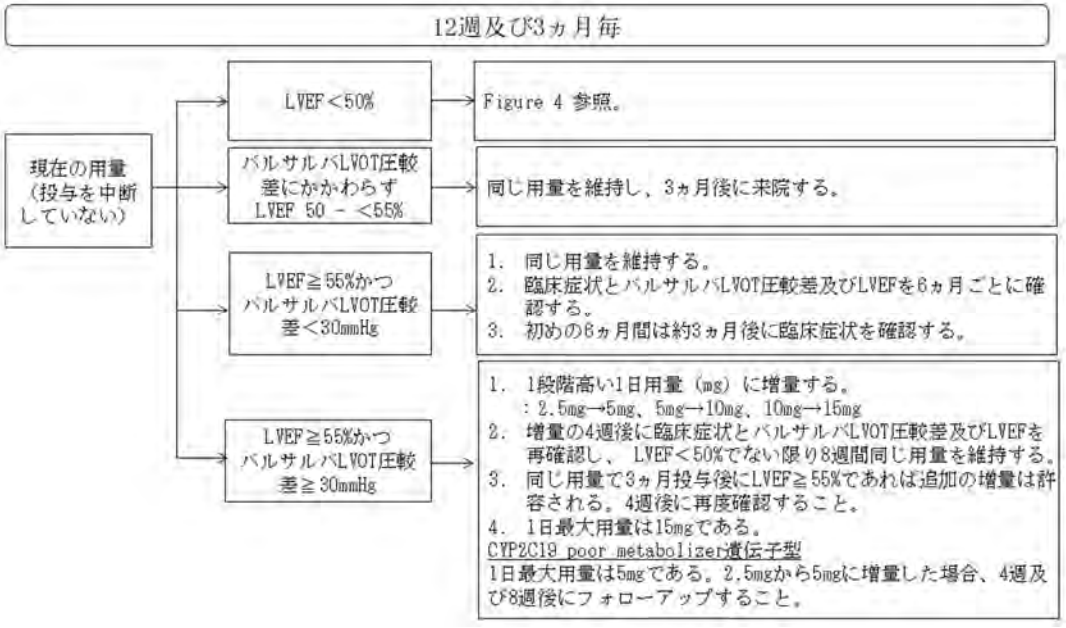
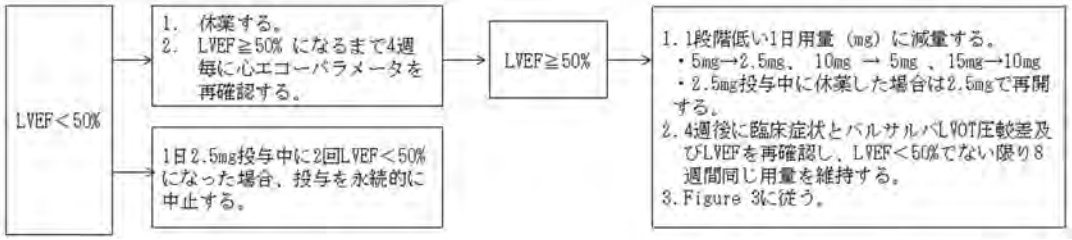
項目	SmPC（2024 年 12 月版）
	Figure 2: CYP2C19 intermediate、normal、rapid、ultra-rapid metabolizer 遺伝子型における投与開始  * いずれかの来院時に LVEF が 50%未満の場合、投与を休薬する。LVEF が 50%以上の場合、4 週間後に投与を再開する（Figure 4 参照）。LVEF＝左室駆出率　LVOT＝左室流出路 **Figure 3: 維持期**  LVEF＝左室駆出率　LVOT＝左室流出路

Table 2: **欧州製品概要（SmPC）の概要**

項目	SmPC（2024 年 12 月版）

Figure 4: **いずれかの来院で LVEF が 50%未満になった場合の休薬処置**



LVEF＝左室駆出率　LVOT＝左室流出路

併用薬の用量調節

CYP2C19 又は CYP3A4 の阻害剤及び誘導剤を併用する場合は、Table 1 に従う（4.5 項も参照）。

Table 1: **併用薬によるマバカムテンの用量調節**

併用薬	CYP2C19 poor metabolizer 遺伝子型*	CYP2C19 intermediate, normal, rapid and ultra-rapid 遺伝子型
	阻害剤	
強い CYP2C19 阻害剤と強い CYP3A4 阻害剤の併用	禁忌（4.3 項参照）	禁忌（4.3 項参照）
強い CYP2C19 阻害剤	用量調節は行わない（4.5 項参照）。 **CYP2C19 遺伝子型が確定していない場合:** 2.5 mg の開始用量を調節する必要はない。 用量を 5 mg から 2.5 mg に減量する。2.5 mg を投与している場合は投与を中断すること（4.5 項参照）。	2.5 mg の用量でマバカムテンの投与を開始する。 用量を 15 mg から 5 mg に、10 mg 及び 5 mg から 2.5 mg に減量する。2.5 mg を投与している場合は投与を中断する（4.5 項参照）。
強い CYP3A4 阻害剤	禁忌（4.3 項参照）	用量調節は行わない（4.5 項参照）。

Table 2: **欧州製品概要（SmPC）の概要**

<table>
<tr><th>項目</th><th colspan="3">SmPC（2024 年 12 月版）</th></tr>
<tr><td></td><td colspan="3">
<table>
<tr><td>中程度の CYP2C19 阻害剤</td><td>用量調節は行わない。

CYP2C19 遺伝子型が確定していない場合:
2.5 mg の開始用量を調節する必要はない。
用量を 5 mg から 2.5 mg に減量する。2.5 mg を投与している場合は投与を中断すること（4.5 項参照）。</td><td>5 mg の開始用量を調節する必要はない。
用量を 1 段階減量する。2.5 mg を投与している場合は投与を中断する（4.5 項参照）。</td></tr>
<tr><td>中程度又は弱い CYP3A4 阻害剤</td><td>開始用量を 2.5 mg に調節する必要はない。マバカムテン 5 mg の投与を受けている場合は、2.5 mg に減量すること（4.5 項参照）。</td><td>用量調節は行わない（4.5 項参照）。</td></tr>
<tr><td colspan="3">誘導剤</td></tr>
<tr><td>強い CYP2C19 誘導剤及び強い CYP3A4 誘導剤の中止又は減量</td><td>用量を 5 mg から 2.5 mg に減量する。2.5 mg を投与している場合は投与を中断すること（4.5 項参照）。</td><td>5 mg 以上の用量で投与を受けている場合、強い誘導剤の投与を中止又は減量する際は、用量を 1 段階減量すること（4.5 項参照）。
2.5 mg 投与時の用量調節は行わない。</td></tr>
<tr><td>中程度又は弱い CYP3A4 誘導剤の中止又は減量</td><td>マバカムテンの用量を 2.5 mg に減量する。2.5 mg を投与している場合は投与を中断すること（4.5 項参照）。</td><td>用量調節は行わない（4.5 項参照）。</td></tr>
</table>
* CYP2C19 の遺伝子型が確定していない患者を含む。

<u>飲み忘れ又は投与延期</u>

飲み忘れた場合は、できるだけ早く服用し、予定されている次の服用は翌日の通常の時刻に行う。同日に 2 回分を服用してはならない。

<u>特別な集団</u>

<u>高齢者</u>

65 歳以上の患者に対する標準用量及び用量調節法の調節は不要である（5.2 項参照）。

<u>腎機能障害</u>
</td></tr>
</table>

Table 2: 欧州製品概要（SmPC）の概要

項目	SmPC（2024 年 12 月版）
	軽度［推算糸球体濾過量（eGFR）60～89 mL/min/1.73m^2］から中程度（eGFR30～59 mL/min/1.73m^2）の腎機能障害を有する患者に対しては、標準用量及び用量調節法の調節は不要である。重度の腎機能障害患者（eGFR＜30 mL/min/1.73m^2）を対象とした試験は実施されていないため、重度の腎機能障害患者に対する推奨用量は設定できない（5.2 項参照）。 *肝機能障害* 軽度（Child-Pugh 分類 A）及び中程度（Child-Pugh 分類 B）の肝機能障害を有する患者では、マバカムテンの曝露量が増加する可能性があるため、マバカムテンの開始用量を 2.5 mg とすること（5.2 項参照）。重度の肝機能障害患者（Child-Pugh 分類 C）を対象としたマバカムテンの試験は実施されていないため、重度の肝機能障害患者に対する推奨用量は設定できない（4.4 項及び 5.2 項参照）。 *小児集団* 小児及び 18 歳未満の青年におけるマバカムテンの安全性及び有効性は確立されていない。データは得られていない。 マバカムテンは、安全性上の懸念があるため、12 歳未満の小児には使用しないこと。 投与方法 経口投与 投与は 1 日 1 回、食事の有無にかかわらず、毎日ほぼ同じ時刻に行う。カプセルは水とともにそのまま飲み込むこと。
禁忌	• 6.1 項に記載されている本剤の有効成分又は添加剤に対して過敏症がある患者。 • 妊娠中及び有効な避妊法を使用していない妊娠可能な女性（4.4 項及び 4.6 項参照）。 • CYP2C19 poor metabolizer 遺伝子型及び CYP2C19 遺伝子型不明の患者における CYP3A4 の強い阻害剤との併用（4.2 項、4.4 項、4.5 項参照）。 • 強い CYP2C19 阻害剤と強い CYP3A4 阻害剤の併用投与（4.5 項参照）。
警告及び使用上の注意	症候性で LVEF が 50%未満と定義される収縮機能障害 マバカムテンは LVEF を低下させ、症候性で LVEF が 50%未満として定義される収縮機能障害による心不全を引き起こすことがある。感染や不整脈（心房細動やその他のコントロール不良の頻脈性不整脈を含む）などの重篤な合併症を有する患者、又は大規模な心臓手術を受ける患者は、収縮機能障害及び心不全への進行のリスクがより高い可能性がある（4.8 項参照）。呼吸困難、胸痛、疲労、動悸、下肢浮腫の新規発現又は悪化、あるいはヒ

Table 2: 欧州製品概要（SmPC）の概要

項目	SmPC（2024 年 12 月版）
	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（NT-proBNP）の増加は収縮機能障害の徴候及び症状である可能性があり、速やかに心機能の評価を行うべきである。投与開始前に LVEF を測定し、その後は注意深くモニタリングすること。LVEF を 50%以上に維持するため、休薬が必要となる場合がある（4.2 項参照）。 相互作用による心不全のリスク又はマバカムテンの効果減弱 マバカムテンは主に CYP2C19 によって代謝され、程度は低いが CYP3A4 によって代謝される。CYP2C19 poor metabolizer においては、ほとんどが CYP3A4 によって代謝される。これにより、以下の相互作用が生じる可能性がある（4.5 項参照）： • 強力又は中程度の CYP3A4 阻害剤又は CYP2C19 阻害剤の投与開始又は増量により、収縮機能障害による心不全のリスクが高まるおそれがある。 • CYP3A4 又は CYP2C19 阻害剤の投与を中止又は減量すると、マバカムテンの治療効果が減弱するおそれがある。 • 強い CYP3A4 又は強い CYP2C19 誘導剤を開始すると、マバカムテンに対する治療効果が減弱するおそれがある。 • 強い CYP3A4 又は強い CYP2C19 誘導剤の投与を中止すると、収縮機能障害による心不全のリスクが高まるおそれがある。 マバカムテンの投与前及び投与中は、市販薬（オメプラゾール又はエソメプラゾールなど）を含め、相互作用の可能性を考慮すること。 • CYP2C19 poor metabolizer 遺伝子型及び CYP2C19 遺伝子型不明の患者に対する強い CYP3A4 阻害剤の併用投与は禁忌である（4.3 項参照）。 • 強い CYP2C19 阻害剤と強い CYP3A4 阻害剤の併用投与は禁忌である（4.3 項参照）。 • CYP2C19 又は CYP3A4 の阻害剤又は誘導剤である併用薬の投与を開始もしくは中止する患者、又は併用薬の用量を変更する場合、マバカムテンの用量調節及び/又は綿密なモニタリングが必要となることがある（4.2 項及び 4.5 項参照）。これらの医薬品の間欠投与は推奨されない（4.5 項参照）。 陰性変力作用を持つ薬剤の併用 ジソピラミドとの併用、β遮断薬とベラパミル又はジルチアゼムの併用における安全性は確立していない。そのため、これらの薬剤を併用する場合は、患者を注意深く観察すること（4.5 項参照）。 胚・胎児毒性 動物試験によると、マバカムテンを妊婦に投与すると胚・胎児毒性を引き起こすことが疑

Table 2: 欧州製品概要（SmPC）の概要

項目	SmPC（2024 年 12 月版）
	われている（5.3 項参照）。胎児へのリスクがあるため、CAMZYOS は妊娠中及び有効な避妊法を使用していない妊娠可能な女性には禁忌である。投与開始前に、妊娠可能な女性は胎児に対するリスクの説明を受け、妊娠検査の結果が陰性であることを確認し、投与中及び投与中止後 6 ヵ月間は有効な避妊法を使用しなければならない（4.3 項及び 4.6 項参照）。 ナトリウム含量 本剤は 1 カプセル中のナトリウム含有は 1 mmol（23 mg）未満であり、実質的に「ナトリウムフリー」である。 **4.5 他の医薬品との相互作用及びその他の相互作用** 薬力学的相互作用 新規の陰性変力作用を持つ薬剤による治療を開始する場合、又はマバカムテンの投与を受けている患者で陰性変力作用を持つ薬剤の用量を増量する場合は、用量が安定し、臨床効果が得られるまで、LVEF のモニタリングを行うなど、綿密な医療管理を行うこと（4.2 項及び 4.4 項参照）。 薬物動態学的相互作用 *他の医薬品がマバカムテンに及ぼす影響* CYP2C19 の intermediate、normal、rapid、ultra-rapid metabolizer において、マバカムテンは主に CYP2C19 により代謝され、より程度は低いが CYP3A4 により代謝される。CYP2C19 poor metabolizer は、主に CYP3A4 により代謝される（5.2 項参照）。このため、CYP2C19 阻害剤/誘導剤及び CYP3A4 阻害剤/誘導剤は、マバカムテンのクリアランスに影響を及ぼし、血漿中マバカムテン濃度を上昇/低下させる可能性があり、これは CYP2C19 の遺伝子型に依存する。 すべての臨床薬物相互作用試験には主に CYP2C19 normal metabolizer を組み入れ、CYP2C19 poor metabolizer は薬物相互作用の評価に含まれていないため、CYP2C19 poor metabolizer における CYP2C19 及び CYP3A4 阻害剤とマバカムテンの併用投与の影響は完全には明らかになっていない。 CYP2C19 又は CYP3A4 の阻害剤又は CYP2C19 又は CYP3A4 の誘導剤である併用薬の投与を開始又は中止した患者の用量調節及び/又は追加モニタリングに関する推奨事項を Table 2 に示す。 *強い CYP2C19 阻害剤と強い CYP3A4 阻害剤*

Table 2: 欧州製品概要（SmPC）の概要

項目	SmPC（2024 年 12 月版）
	強い CYP2C19 及び強い CYP3A4 阻害剤とマバカムテンの併用投与は禁忌である（4.3 項参照）。 *CYP2C19 阻害剤* 臨床薬物相互作用試験では、中程度及び強い CYP2C19 阻害剤がマバカムテンの PK に及ぼす影響は検討していない。強い CYP2C19 阻害剤（例：チクロピジン）の影響は、CYP2C19 代謝状態の悪化の影響と同様である（Table 1 参照）。CYP2C19 normal metabolizer に、マバカムテンを弱い CYP2C19 阻害剤（オメプラゾール）と併用投与したとき、マバカムテンの AUC_{inf} は 48%増加したが、C_{max} の影響は認められなかった。 CYP2C19 阻害剤（オメプラゾールやエソメプラゾールなど）の間欠投与は推奨されない（4.4 項参照）。 *CYP3A4 阻害剤* 臨床薬物相互作用試験では、強い CYP3A4 阻害剤がマバカムテンの PK に及ぼす影響は検討していない。CYP2C19 normal metabolizer に、マバカムテンを強い CYP3A4 阻害剤（イトラコナゾール）と併用投与したところ、AUC_{0-24} 及び C_{max} がそれぞれ最大 59%及び 40%増加すると予想される。 CYP2C19 normal metabolizer に、マバカムテンを中程度の CYP3A4 阻害剤（ベラパミル）と併用投与したところ、AUC_{inf} 及び C_{max} がそれぞれ 16%及び 52%増加した。この変化は臨床的に重要ではないと考えられた。 *CYP2C19 及び CYP3A4 誘導剤* 強い CYP3A4 及び CYP2C19 誘導剤の併用投与の影響を検討するための臨床相互作用試験は実施していない。CYP2C19 及び CYP3A4 の両方を強力に誘導する薬剤（例：リファンピシン）とマバカムテンを併用投与すると、マバカムテンの薬物動態（PK）に重大な影響を与え、有効性が低下することが予想される。そのため、CYP2C19 及び CYP3A4 の両方を強力に誘導する薬剤との併用は推奨されない。CYP2C19 又は CYP3A4 の強い誘導剤との併用を中止する場合は、臨床評価を行い、マバカムテンを減量すること（4.2 項参照）。 **Table 2: マバカムテンと併用薬の用量調節/モニタリング** **併用薬** / **CYP2C19 poor metabolizer 遺伝子型*** / **CYP2C19 intermediate、normal、rapid、ultra-rapid 遺伝子型** **阻害剤**

Table 2: 欧州製品概要（SmPC）の概要

項目	SmPC（2024 年 12 月版）		
	強い CYP2C19 阻害剤と強い CYP3A4 阻害剤の併用	禁忌（4.3 項参照）	禁忌（4.3 項参照）
	強い CYP2C19 阻害剤（例：チクロピジン、フルコナゾール、フルボキサミン）	用量調節は行わない。4 週間後に LVEF をモニタリングし、その後患者のモニタリング及び用量調節スケジュールを再開する（4.2 項参照）。 **CYP2C19 遺伝子型が確定していない場合：** 開始用量を2.5 mgに調節する必要はない。 用量を 5 mg から 2.5 mg に減量する。2.5 mg 投与中の場合は投与を中断する。 4 週間後に LVEF をモニタリングし、その後患者のモニタリング及び用量調節スケジュールを再開する（4.2 項参照）。	2.5 mg の用量でマバカムテンの投与を開始する。 用量を 15 mg から 5 mg に、10 mg 及び 5 mg から 2.5 mg に減量する。2.5 mg 投与中の場合は投与を中断する。 4 週間後に LVEF をモニタリングし、その後患者のモニタリング及び用量調節スケジュールを再開する（4.2 項参照）。
	強い CYP3A4 阻害剤（例：クラリスロマイシン、イトラコナゾール、ケトコナゾール、ボリコナゾール、リトナビル、コビシスタット、セリチニブ、イデラリシブ、ツカチニブ）	禁忌（4.3 項参照）	用量調節は行わない。4 週間後に LVEF をモニタリングし、その後患者のモニタリング及び用量調節スケジュールを再開する（4.2 項参照）。
	中程度の CYP2C19 阻害剤（例：フルコナゾール、フルオキセチン、オメプラゾール [a]）	用量調節は行わない。4 週間後に LVEF をモニタリングし、その後患者のモニタリング及び用量調節スケジュールを再開する。臨床評価に基づきマバカムテンの用量を調節する（4.2 項参照）。 **CYP2C19 遺伝子型が確定していない場合：** 開始用量を2.5 mgに調節する必要はない。 用量を 5 mg から 2.5 mg に減	開始用量を 5 mg に調節する必要はない。 *マバカムテン投与中に中程度の阻害剤の投与を開始又は増量する場合：* 用量を 1 段階減量する。2.5 mg 投与中の場合は、投与を中断する。4 週間後に LVEF をモニタリングし、その後患者のモニタリング及び用量調節スケジュールを再開する（4.2 項参照）。

Table 2: 欧州製品概要（SmPC）の概要

項目	SmPC（2024 年 12 月版）		
		量する。2.5 mg 投与中の場合は投与を中断する。4 週間後に LVEF をモニタリングし、その後患者のモニタリング及び用量調節スケジュールを再開する。臨床評価に基づきマバカムテンの用量を調節する（4.2 項参照）。	
	中程度の CYP3A4 阻害剤（例：エリスロマイシン、グレープフルーツジュース、ベラパミル、ジルチアゼム）	マバカムテン開始時に投与中の場合、開始用量 2.5 mg の調節は不要である。 *マバカムテン投与中に中程度の阻害剤の投与を開始又は増量する場合：* マバカムテン 5 mg の投与中の場合は、2.5 mg に減量する。2.5 mg 投与中の場合は投与を 4 週間中断する。 4 週間後に LVEF をモニタリングし、その後患者のモニタリング及び用量調節スケジュールを再開する（4.2 項参照）。	用量調節は行わない。4 週間後に LVEF をモニタリングし、その後患者のモニタリング及び用量調節スケジュールを再開する（4.2 項参照）。
	弱い CYP2C19 阻害剤（例：シメチジン、シタロプラム、オメプラゾール[a]、エソメプラゾール）	用量調節は行わない。4 週間後に LVEF をモニタリングし、その後患者のモニタリング及び用量調節スケジュールを再開する。臨床評価に基づきマバカムテンの用量を調節する（4.2 項参照）。	*マバカムテン投与中に弱い阻害剤の投与を開始又は増量する場合：* 4 週間後に LVEF をモニタリングし、その後、患者のモニタリング及び用量調節スケジュールを再開する。臨床評価に基づきマバカムテンの用量を調節する（4.2 項参照）。
	弱い CYP3A4 阻害剤（例：シメチジン、エソメプラゾール、オメプラゾール、パントプラゾール）	マバカムテン開始時に投与中の場合、開始用量 2.5 mg の調節は不要である。 *マバカムテン投与中に弱い阻害剤の投与を開始又は増量する場合：* マバカムテン 5 mg の投与中の場合は、2.5 mg に減量するか、2.5 mg の投与を 4 週間中断する。 4 週間後に LVEF をモニタリングし、その後患者のモニタリング及び用量調節スケジュ	*マバカムテン投与中に弱い阻害剤の投与を開始又は増量する場合：* 用量調節は行わない。4 週間後に LVEF をモニタリングし、その後患者のモニタリング及び用量調節スケジュールを再開する。臨床評価に基づきマバカムテンの用量を調節する（4.2 項参照）。

Table 2: 欧州製品概要（SmPC）の概要

項目	SmPC（2024 年 12 月版）		
		ールを再開する(4.2 項参照)。	
	誘導剤		
	強い CYP2C19 誘導剤及び強い CYP3A4 誘導剤（例：リファンピシン、アパルタミド、エンザルタミド、ミトタン、フェニトイン、カルバマゼピン、エファビレンツ、セントジョーンズワート）	*マバカムテン投与中に強い誘導剤の投与を開始又は用量を増量する場合：* 4 週間後に LVOT 圧較差及び LVEF をモニタリングする。臨床評価に基づきマバカムテンの用量を調節した後、患者のモニタリングと増量スケジュールを再開する（4.2 項参照)。最大用量は 5 mg とする。 *マバカムテン投与中の強い誘導剤の中止又は減量する場合：* マバカムテンの用量を 5 mg から 2.5 mg に減量する。2.5 mg 投与中の場合は投与を中断する。4 週間後に LVEF をモニタリングし、その後患者のモニタリング及び用量調節スケジュールを再開する（4.2 項参照）。	*マバカムテン投与中に強い誘導剤の投与を開始又は用量を増量する場合：* 4 週間後に LVOT 圧較差及び LVEF をモニタリングする。臨床評価に基づいてマバカムテンの用量を調節した後、患者のモニタリングと漸増スケジュールを再開する（4.2 項参照）。 *マバカムテン投与中の強い誘導剤の中止又は減量する場合：* 5 mg 以上の用量で投与中の場合は、マバカムテンを 1 段階減量する。2.5 mg の投与を受けている場合、マバカムテンの用量を維持する。4 週間後に LVEF をモニタリングし、その後患者のモニタリング及び用量調節スケジュールを再開する（4.2 項参照）。
	中程度又は弱い CYP2C19 誘導剤（例：レテルモビル、ノルエチンドロン、プレドニゾン）	用量調節は行わない。4 週間後に LVEF をモニタリングし、その後患者のモニタリングと用量調節スケジュールを再開する。臨床評価に基づきマバカムテンの用量を調節する（4.2 項参照）。	*マバカムテン投与中に中程度又は弱い誘導剤の投与を開始する場合：* 4 週間後に LVOT 圧較差及び LVEF をモニタリングする。臨床評価に基づいてマバカムテンの用量を調節した後、患者のモニタリングと用量調節スケジュールを再開する（4.2 項参照）。 *マバカムテン投与中に中程度又は弱い誘導剤の投与を中止する場合：* 5 mg 以上の用量で投与中の場合は、マバカムテンを 1 段階減量する。2.5 mg の投与を受けている場合、マバカムテンの用量を維持する。 4 週間後に LVEF をモニタリングし、その後患者のモニタリング及び用量調節スケジュールを再開する。臨床評価に基づきマバカムテンの用量を調節する（4.2 項参照）。

Table 2: **欧州製品概要（SmPC）の概要**

<table>
<tr><th>項目</th><th colspan="3">SmPC（2024 年 12 月版）</th></tr>
<tr><td></td><td colspan="3">
<table>
<tr><td>中程度又は弱い CYP3A4 誘導剤（例：フェノバルビタール、プリミドン）</td><td>マバカムテン投与中に中程度又は弱い誘導剤の投与を開始又は増量する場合：
4 週間後に LVOT 圧較差及び LVEF をモニタリングする。臨床評価に基づいてマバカムテンの用量を調節した後、患者のモニタリングと用量調節スケジュールを再開する（4.2 項参照）。
マバカムテン投与中の中程度又は弱い誘導剤の中止又は減量する場合：
マバカムテンの用量を 5 mg から 2.5 mg に減量する。2.5 mg 投与中の場合は投与を中断する。4 週間後に LVEF をモニタリングし、その後患者のモニタリング及び用量調節スケジュールを再開する（4.2 項参照）。</td><td>用量調節は行わない。4 週間後に LVEF をモニタリングし、その後患者のモニタリング及び用量調節スケジュールを再開する。臨床評価に基づきマバカムテンの用量を調節する（4.2 項参照）。</td></tr>
</table>
* CYP2C19 の遺伝子型が確定していない患者を含む。
[a] オメプラゾールは、20 mg 1 日 1 回の用量では弱い CYP2C19 阻害剤とみなされ、1 日用量 40 mg では中程度の CYP2C19 阻害剤とみなす。

<u>他の医薬品に対するマバカムテンの影響</u>

マバカムテンの in vitro データより、CYP3A4 の誘導の可能性が示唆された。CYP2C19 normal、rapid、ultra-rapid metabolizer において、臨床的に意味のある曝露量で 17 日間マバカムテンを併用投与しても、典型的な経口避妊薬の成分で CYP3A4 の基質であるエチニルエストラジオール及びノルエチンドロンの曝露量は減少しなかった。さらに、CYP2C19 normal metabolizer において、臨床的に意味のある曝露量で、16 日間マバカムテンを併用投与したとき、血漿中ミダゾラム濃度が 13%低下した。この変化は臨床的に重要ではないと考えられた。</td></tr>
<tr><td>受胎能、妊娠及び授乳</td><td colspan="3"><u>妊娠可能な女性/女性における避妊</u>

有効な避妊法を使用していない妊娠可能な女性への CAMZYOS の投与は禁忌である（4.3 項参照）。したがって、妊娠可能な女性に投与を開始する前に、妊娠検査の結果が陰性であることを確認し、胎児への重篤なリスクについてカウンセリングを行う必要がある。妊</td></tr>
</table>

Table 2: 欧州製品概要（SmPC）の概要

項目	SmPC（2024 年 12 月版）
	娠可能な女性は、投与中止後体内からのマバカムテンの消失には約 5 半減期（CYP2C19 normal metabolizer で約 45 日間、CYP2C19 poor metabolizer で約 115 日間）を要するため、CAMZYOS 投与中及び中止後 6 ヵ月間は有効な避妊法を使用しなければならない（4.4 項及び 5.2 項参照）。 妊娠を計画するためにマバカムテンの投与を中止する場合は、LVOT 閉塞と症状の負荷が再発する可能性を考慮すること（4.4 項参照）。 妊娠 妊婦におけるマバカムテンの使用に関するデータはない。動物を用いた試験では生殖毒性が認められている（5.3 項参照）。妊娠中に投与した場合、マバカムテンは胚・胎児毒性を引き起こすことが疑われる。したがって、妊娠中の CAMZYOS 投与は禁忌である（4.3 項参照）。妊娠を計画する 6 ヵ月前に CAMZYOS の投与を中止すること（4.4 項参照）。患者が妊娠した場合、マバカムテンの投与を中止しなければならない。治療に伴う胎児の有害作用のリスクについて説明し、超音波検査を実施すること。 授乳 マバカムテン又はその代謝物がヒト乳汁中に排泄されるかどうかは不明である。動物の乳汁中へのマバカムテン又はその代謝物の排泄に関する情報はない（5.3 項参照）。母乳で育てられている新生児/乳児に対するマバカムテンの副作用は不明であるため、マバカムテンの投与期間中は授乳してはならない。 受胎能 マバカムテンのヒト受胎能データは得られていない。動物を用いた試験では、雄又は雌の受胎能に関して不十分である（5.3 項参照）。
自動車の運転及び機械の操作に対する影響	マバカムテンは自動車の運転及び機械の操作能力にわずかな影響を及ぼす。マバカムテンの使用中に浮動性めまいが生じることがある。浮動性めまいが発現した場合は、自動車の運転や機械の操作を行わないよう患者に助言すること。
副作用	安全性プロファイルの要約 最も多く報告されたマバカムテンの副作用は、浮動性めまい（17%）、呼吸困難（12%）、収縮機能障害（5%）、失神（5%）である。 副作用一覧表

Table 2: 欧州製品概要（SmPC）の概要

項目	SmPC（2024 年 12 月版）
	2 つの第 3 相試験（EXPLORER-HCM と VALOR-HCM）でマバカムテンの投与を受けた患者に報告された副作用を以下の Table に示す。合計 179 例の患者に 2.5 mg、5 mg、10 mg 又は 15 mg のいずれかの用量のマバカムテンを連日投与した。マバカムテンの投与期間の中央値は 30.1 週間（範囲：1.6 週～40.3 週）であった。 Table 3 に示した副作用は、MedDRA の器官別大分類に従って記載されている。各器官別大分類内では、発現頻度及び重篤度の高い順に副作用を示す。また、各副作用の発現頻度区分は、以下のように定義する。 非常に高頻度（1/10 以上）、高頻度（1/100 以上 1/10 未満）、低頻度（1/1000 以上 1/100 未満）、まれ（1/10000 以上 1/1000 未満）、非常にまれ（1/10000 未満） **Table 3: 副作用** **器官別大分類** / **副作用** / **頻度** **神経系障害** / 浮動性めまい / 非常に高頻度 失神 / 高頻度 **心臓障害** / 収縮機能障害 [a] / 高頻度 **呼吸器、胸郭及び縦隔障害** / 呼吸困難 / 非常に高頻度 [a] 症状の有無を問わず、LVEF が 50%未満と定義。 特定の副作用の説明 *収縮機能障害* 第 3 相臨床試験において、治療中に LVEF の可逆的な 50%未満の低下（中央値 45%、範囲：35～49%）が認められたのは、マバカムテン群の 5%（9/179 例）であった。これらの患者の 56%（5/9）において、他の臨床症状なしに LVEF 低下が観察された。マバカムテンの投与を受けたすべての患者において、マバカムテンの中断後に LVEF は回復し、治療中に試験を完了した（4.4 項参照）。 *呼吸困難* 第 3 相臨床試験において、呼吸困難が報告された患者の割合は、マバカムテン群が 12.3%であったのに対し、プラセボ群は 8.7%であった。EXPLORER-HCM 試験では、呼吸困難の事象の大多数（67%）はマバカムテンの投与中止後に報告され、発現までの期間の中央値

Table 2: 欧州製品概要（SmPC）の概要

項目	SmPC（2024 年 12 月版）
	は最終投与後 2 週間（範囲：0.1～4.9）であった。 副作用の疑いの報告 医薬品承認後の副作用の疑いの報告は重要である。これにより、医薬品のベネフィット/リスクバランスの継続的なモニタリングが可能となる。医療従事者は、付録 V に記載されている国内報告システムを介して副作用の疑いを報告することが求められる。
過量投与	ヒトにおけるマバカムテンの過量投与の経験は限られている。マバカムテンは HCM 患者に 144 mg までの用量で単回投与されている。重篤な副作用として血管迷走神経反応、低血圧及び 38 秒間持続する心静止が同用量で 1 件報告された。健康被験者には最大 25 mg を最長 25 日間投与した。25 mg を投与した 8 例中 3 例に 20%以上の LVEF 低下が認められた。収縮機能障害は、マバカムテンの過量投与の結果である可能性が最も高い。必要であれば、マバカムテンの過量投与の治療として、マバカムテンの投与を中止するとともに、バイタルサイン及び LVEF の綿密なモニタリング、患者の臨床状態の管理など、血行動態の状態（例：アドレナリン作動薬による強心薬支援の開始）を維持するための医学的支持療法を行う。 一晩絶食した健康被験者にマバカムテンを 15 mg 投与し、2 時間後（おおよその t_{max}）に活性炭を投与したところ、AUC_{0-72} で示される吸収が 20%低下した。マバカムテン投与 6 時間後の活性炭投与は、吸収に影響を及ぼさなかった。したがって、マバカムテンの過量投与又は誤飲の管理では、活性炭の早期投与（t_{max} 前又は t_{max} 後できる限り速やかに）を検討すること。食後投与では t_{max} が遅延するため、マバカムテンの投与後 2 時間を過ぎても活性炭が有効である可能性がある（5.2 項参照）。

HIGHLIGHTS OF PRESCRIBING INFORMATION
These highlights do not include all the information needed to use CAMZYOS safely and effectively. See full prescribing information for CAMZYOS.

CAMZYOS® (mavacamten) capsules for oral use
Initial U.S. Approval: 2022

WARNING: RISK OF HEART FAILURE

See full prescribing information for complete boxed warning.

- **CAMZYOS can cause heart failure due to systolic dysfunction. (5.1)**
- **Echocardiogram assessments of left ventricular ejection fraction (LVEF) required before and during CAMZYOS use. (2.1)**
- **Initiation in patients with LVEF <55% not recommended. Interrupt if LVEF <50% or if worsening clinical status. (2.1, 5.1)**
- **Certain CYP450 inhibitors and inducers are contraindicated in patients taking CAMZYOS because of an increased risk of heart failure. (4, 5.2, 7)**
- **CAMZYOS is available only through a restricted program called the CAMZYOS REMS Program. (5.3)**

RECENT MAJOR CHANGES

Warnings and Precautions, Heart Failure (5.1).....06/2023
Warnings and Precautions, Embryo-Fetal Toxicity (5.4).....04/2024

INDICATIONS AND USAGE

CAMZYOS is a cardiac myosin inhibitor indicated for the treatment of adults with symptomatic New York Heart Association (NYHA) class II-III obstructive hypertrophic cardiomyopathy (HCM) to improve functional capacity and symptoms. (1)

DOSAGE AND ADMINISTRATION

Dosage must be individualized based on clinical status and echocardiographic assessment of patient response. Refer to the Full Prescribing Information for instructions (2.1)

DOSAGE FORMS AND STRENGTHS

Capsules: 2.5 mg, 5 mg, 10 mg, and 15 mg (3)

CONTRAINDICATIONS

- Moderate to strong CYP2C19 inhibitors or strong CYP3A4 inhibitors (4, 5.2)
- Moderate to strong CYP2C19 inducers or moderate to strong CYP3A4 inducers (4, 5.2)

WARNINGS AND PRECAUTIONS

- Heart Failure: Consider interruption of CAMZYOS in patients with intercurrent illness. (2.1, 5.1)
- Drug Interactions Leading to Heart Failure or Loss of Effectiveness: Advise patients of the potential for drug interactions including with over-the-counter medications. (4, 5.2, 17)
- Embryo-Fetal Toxicity: May cause fetal harm. Advise females of reproductive potential to use effective contraception until 4 months after the last dose. Avoid concomitant use with a combined hormonal contraceptive that contains a progestin other than norethindrone. (5.4, 7.2, 8.1, 8.3)

ADVERSE REACTIONS

Adverse reactions occurring in >5% of patients and more commonly on CAMZYOS than on placebo were dizziness (27%) and syncope (6%). (6.1)

To report SUSPECTED ADVERSE REACTIONS, contact Bristol-Myers Squibb at 1-800-721-5072 or FDA at 1-800-FDA-1088 or www.fda.gov/medwatch.

DRUG INTERACTIONS

- Weak CYP2C19 inhibitors and moderate CYP3A4 inhibitors: May increase risk of heart failure. If initiating an inhibitor, CAMZYOS dose reduction and additional monitoring are required. (2.2, 7.1)
- Negative inotropes: Close medical supervision and LVEF monitoring is recommended if a negative inotrope is initiated, or the dose of a negative inotrope is increased. Avoid certain combinations of negative inotropes. (7.2)

See 17 for PATIENT COUNSELING INFORMATION and Medication Guide

Revised: 04/2024

FULL PRESCRIBING INFORMATION: CONTENTS*

*Sections or subsections omitted from the full prescribing information are not listed.

FULL PRESCRIBING INFORMATION

WARNING: RISK OF HEART FAILURE

CAMZYOS reduces left ventricular ejection fraction (LVEF) and can cause heart failure due to systolic dysfunction *[see Warnings and Precautions (5.1)]*.

Echocardiogram assessments of LVEF are required prior to and during treatment with CAMZYOS. Initiation of CAMZYOS in patients with LVEF <55% is not recommended. Interrupt CAMZYOS if LVEF is <50% at any visit or if the patient experiences heart failure symptoms or worsening clinical status *[see Dosage and Administration (2.1) and Warnings and Precautions (5.1)]*.

Concomitant use of CAMZYOS with certain cytochrome P450 inhibitors or discontinuation of certain cytochrome P450 inducers may increase the risk of heart failure due to systolic dysfunction; therefore, the use of CAMZYOS is contraindicated with the following *[see Contraindications (4) and Warnings and Precautions (5.2)]*:

- **Moderate to strong CYP2C19 inhibitors or strong CYP3A4 inhibitors**
- **Moderate to strong CYP2C19 inducers or moderate to strong CYP3A4 inducers**

Because of the risk of heart failure due to systolic dysfunction, CAMZYOS is available only through a restricted program under a Risk Evaluation and Mitigation Strategy (REMS) called CAMZYOS REMS PROGRAM *[see Warnings and Precautions (5.3)]*.

1. INDICATIONS AND USAGE

CAMZYOS® is indicated for the treatment of adults with symptomatic New York Heart Association (NYHA) class II-III obstructive hypertrophic cardiomyopathy (HCM) to improve functional capacity and symptoms.

2. DOSAGE AND ADMINISTRATION

2.1 Initiation, Maintenance, and Interruption of Treatment

Confirm absence of pregnancy and usage of effective contraception in females of reproductive potential *[see Warnings and Precautions (5.4)]*.

Initiation or up-titration of CAMZYOS in patients with LVEF <55% is not recommended.

The recommended starting dose is 5 mg orally once daily without regard to food; allowable subsequent doses with titration are 2.5 mg, 5 mg, 10 mg, or 15 mg orally once daily. The maximum recommended dose is 15 mg orally once daily.

Patients may develop heart failure while taking CAMZYOS. Regular LVEF and Valsalva left ventricular outflow tract (LVOT) gradient assessment is required for careful titration to achieve an appropriate target Valsalva LVOT gradient, while maintaining LVEF ≥50% and avoiding heart failure symptoms (see Figure 1 and Figure 2).

Daily dosing takes weeks to reach steady-state drug levels and therapeutic effects, and genetic variation in metabolism and drug interactions can cause large differences in exposure *[see Boxed Warning, Contraindications (4), Warnings and Precautions (5.2), Drug Interactions (7.1) and Clinical Pharmacology (12.3)]*.

When initiating or titrating CAMZYOS, first consider LVEF then consider the Valsalva LVOT gradient and patient clinical status to guide appropriate CAMZYOS dosing. Follow the algorithms for Initiation (Figure 1) and Maintenance (Figure 2) for appropriate CAMZYOS dosing and monitoring schedules.

If LVEF <50% while taking CAMZYOS, interrupt treatment. Follow the algorithm for Interruption (Figure 3) for guidance on interrupting, restarting, or discontinuing CAMZYOS. If interrupted at 2.5 mg, either restart at 2.5 mg or discontinue permanently.

Figure 1: Initiation Phase

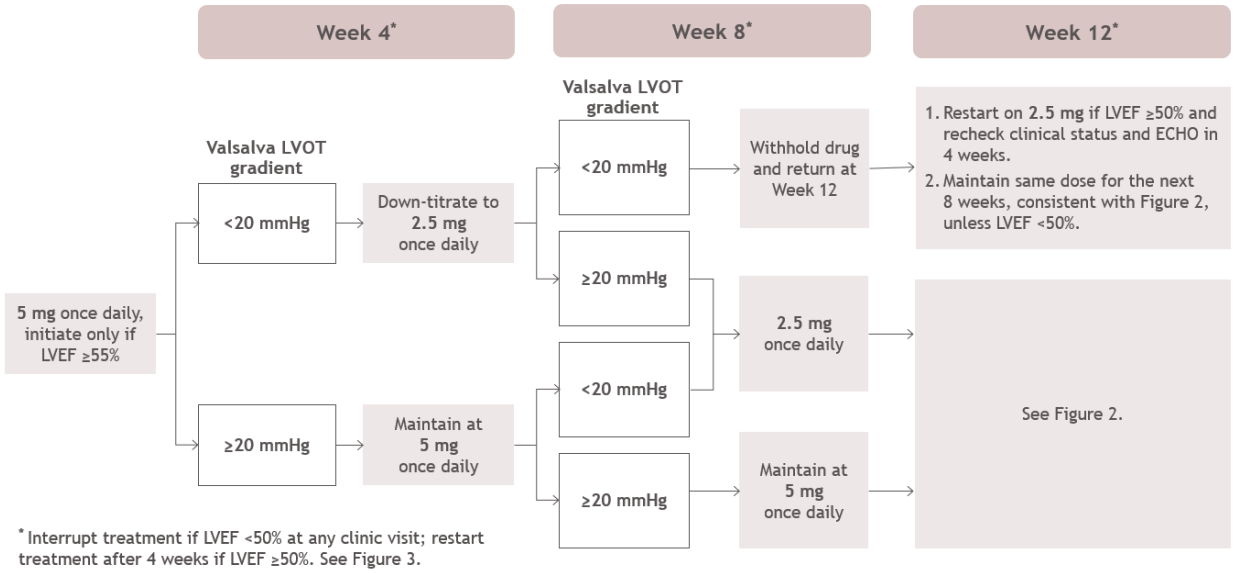


Figure 2: Maintenance Phase

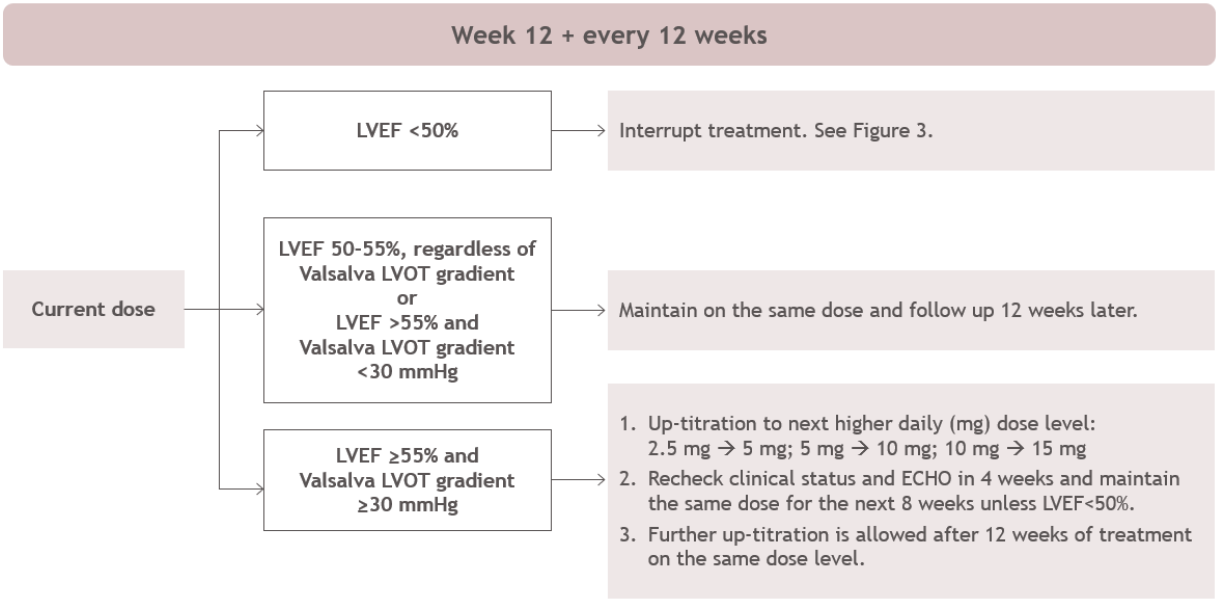
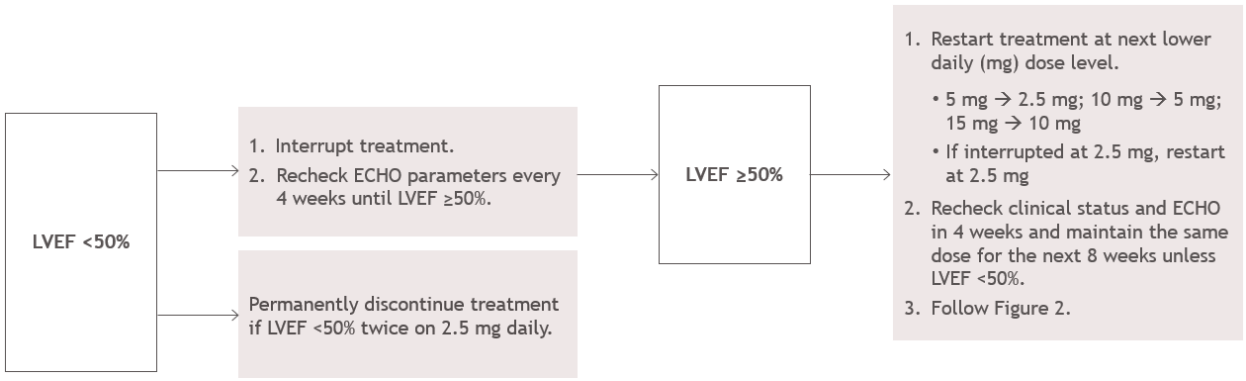


Figure 3: Treatment Interruption at Any Clinic Visit if LVEF <50%



Delay dose increases when there is intercurrent illness (e.g., serious infection) or arrhythmia (e.g., atrial fibrillation or other uncontrolled tachyarrhythmia) that may impair systolic function. Consider interruption of CAMZYOS in patients with intercurrent illness *[see Warnings and Precautions (5.1)]*.

Missed or delayed doses

If a dose is missed, it should be taken as soon as possible, and the next scheduled dose should be taken at the usual time the following day. Exact timing of dosing during the day is not essential, but two doses should not be taken on the same day.

Swallow capsules whole. Do not break, open, or chew the capsules.

2.2 Concomitant Administration of Weak CYP2C19 or Moderate CYP3A4 Inhibitors

Initiate CAMZYOS at the recommended starting dosage of 5 mg orally once daily in patients who are on stable therapy with a weak CYP2C19 inhibitor or a moderate CYP3A4 inhibitor.

Reduce dosage of CAMZYOS by one level (i.e., 15 mg → 10 mg; 10 mg → 5 mg; or 5 mg → 2.5 mg) in patients who initiate a weak CYP2C19 inhibitor or a moderate CYP3A4 inhibitor. Schedule clinical and echocardiographic assessment 4 weeks after inhibitor initiation, and do not up-titrate CAMZYOS until 12 weeks after inhibitor initiation. Avoid initiation of concomitant weak CYP2C19 and moderate CYP3A4 inhibitors in patients who are on stable treatment with 2.5 mg of CAMZYOS because a lower CAMZYOS once-daily dose is not available *[see Dosage and Administration (2.1), Drug Interactions (7.1)]*.

3. DOSAGE FORMS AND STRENGTHS

CAMZYOS is available as capsules imprinted with the strength and "Mava" in the following strengths:

- 2.5 mg – light purple cap
- 5 mg – yellow cap
- 10 mg – pink cap
- 15 mg – gray cap

4. CONTRAINDICATIONS

CAMZYOS is contraindicated with concomitant use of:

- Moderate to strong CYP2C19 inhibitors or strong CYP3A4 inhibitors *[see Warnings and Precautions (5.2), Drug Interactions (7.1)]*
- Moderate to strong CYP2C19 inducers or moderate to strong CYP3A4 inducers *[see Warnings and Precautions (5.2), Drug Interactions (7.1)]*

5. WARNINGS AND PRECAUTIONS

5.1 Heart Failure

CAMZYOS reduces systolic contraction and can cause heart failure or totally block ventricular function. Patients who experience a serious intercurrent illness (e.g., serious infection) or arrhythmia (e.g., atrial fibrillation or other uncontrolled tachyarrhythmia) are at greater risk of developing systolic dysfunction and heart failure *[see Clinical Trial Experience (6.1)]*.

Assess the patient's clinical status and LVEF prior to and regularly during treatment and adjust the CAMZYOS dose accordingly *[see Dosage and Administration (2.1)]*. New or worsening arrhythmia, dyspnea, chest pain, fatigue, palpitations, leg edema, or elevations in N-terminal pro-

B-type natriuretic peptide (NT-proBNP) may be signs and symptoms of heart failure and should also prompt an evaluation of cardiac function.

Asymptomatic LVEF reduction, intercurrent illnesses, and arrhythmias require additional dosing considerations *[see Dosage and Administration (2.1, 2.2)]*.

Initiation of CAMZYOS in patients with LVEF <55% is not recommended. Avoid concomitant use of CAMZYOS in patients on disopyramide, ranolazine, verapamil with a beta blocker, or diltiazem with a beta blocker as these medications and combinations increase the risk of left ventricular systolic dysfunction and heart failure symptoms and clinical experience is limited *[see Drug Interactions (7)]*.

5.2 CYP450 Drug Interactions Leading to Heart Failure or Loss of Effectiveness

CAMZYOS is primarily metabolized by CYP2C19 and CYP3A4 enzymes. Concomitant use of CAMZYOS and drugs that interact with these enzymes may lead to life-threatening drug interactions such as heart failure or loss of effectiveness *[see Contraindications (4), Warnings and Precautions (5.1), and Drug Interactions (7.1)]*.

Advise patients of the potential for drug interactions, including with over-the-counter medications (such as omeprazole, esomeprazole, or cimetidine). Advise patients to inform their healthcare provider of all concomitant products prior to and during CAMZYOS treatment *[see Drug Interactions (7.1), Patient Counseling Information (17)]*.

5.3 CAMZYOS REMS Program

CAMZYOS is only available through a restricted program called the CAMZYOS REMS Program because of the risk of heart failure due to systolic dysfunction *[see Warnings and Precautions (5.1, 5.2)]*.

Notable requirements of the CAMZYOS REMS Program include the following:

- Prescribers must be certified by enrolling in the CAMZYOS REMS Program.
- Patients must enroll in the CAMZYOS REMS Program and comply with ongoing monitoring requirements *[see Dosage and Administration (2.1)]*.
- Pharmacies must be certified by enrolling in the CAMZYOS REMS Program and must only dispense to patients who are authorized to receive CAMZYOS.
- Wholesalers and distributors must only distribute to certified pharmacies.

Further information is available at www.CAMZYOSREMS.com or by telephone at 1-833-628-7367.

5.4 Embryo-Fetal Toxicity

CAMZYOS may cause fetal toxicity when administered to a pregnant female, based on findings in animal studies. Confirm absence of pregnancy in females of reproductive potential prior to treatment and advise patients to use effective contraception during treatment with CAMZYOS and for 4 months after the last dose. CHCs containing a combination of ethinyl estradiol and

norethindrone may be used with mavacamten. However, CAMZYOS may reduce the effectiveness of certain other combined hormonal contraceptives (CHC). If these CHCs are used, advise patients to add nonhormonal contraception (such as condoms) during concomitant use and for 4 months after the last dose of CAMZYOS *[see Drug Interactions (7.2) and Use in Specific Populations (8.1, 8.3)]*.

6. ADVERSE REACTIONS

The following adverse reaction is discussed in other sections of the labeling:

- Heart failure *[see Warnings and Precautions (5.1)]*

6.1 Clinical Trials Experience

Because clinical trials are conducted under widely varying conditions, adverse reaction rates observed in the clinical trials of a drug cannot be directly compared to rates in the clinical trials of another drug and may not reflect the rates observed in practice.

The safety of CAMZYOS was evaluated in EXPLORER-HCM, a Phase 3, double-blind, randomized, placebo-controlled trial *[see Clinical Studies (14)]*. Of the 251 adults with obstructive HCM, 123 patients were treated with CAMZYOS 2.5-15 mg daily and 128 were treated with placebo. CAMZYOS-treated patients had a median duration of exposure of 30 weeks (range: 2-40 weeks).

Syncope (0.8%) was the only adverse drug reaction leading to discontinuation in patients receiving CAMZYOS.

Adverse reactions occurring in >5% of patients and more commonly on CAMZYOS than on placebo were dizziness (27% vs. 18%) and syncope (6% vs. 2%).

The safety of CAMZYOS in patients was further evaluated in VALOR-HCM, a Phase 3, double-blind, randomized, placebo-controlled trial *[see Clinical Studies (14)]*. Of the 112 adults with symptomatic obstructive HCM, 56 patients were treated with CAMZYOS 2.5-15 mg daily and 55 were treated with placebo. CAMZYOS-treated patients had a median duration of exposure of 17 weeks (range: 3-19 weeks).

There were no new adverse reactions identified in VALOR-HCM.

Effects on Systolic Function

In the EXPLORER-HCM trial, mean (SD) resting LVEF was 74% (6) at baseline in both treatment groups. Consistent with the mechanism of action of CAMZYOS, mean (SD) absolute change from baseline in LVEF was -4% (8) in the CAMZYOS group and 0% (7) in the placebo group over the 30-week treatment period. At Week 38, following an 8-week interruption of trial drug, mean LVEF was similar to baseline for both treatment groups. In the EXPLORER-HCM trial, 7 (6%) patients in the CAMZYOS group and 2 (2%) patients in the placebo group experienced reversible reductions in LVEF to <50% (median 48%: range 35-49%) while on treatment. In 3 of the 7 CAMZYOS patients and 1 of the 2 placebo patients, these reductions were asymptomatic. In all 7 patients treated with CAMZYOS, LVEF recovered following interruption of CAMZYOS *[see Warnings and Precautions (5.1)]*.

7. DRUG INTERACTIONS

7.1 Potential for Other Drugs to Affect Plasma Concentrations of CAMZYOS

Mavacamten is primarily metabolized by CYP2C19 and to a lesser extent by CYP3A4 and CYP2C9. Inducers and inhibitors of CYP2C19 and moderate to strong inhibitors or inducers of CYP3A4 may affect the exposures of mavacamten *[see Warnings and Precautions (5.2) and Clinical Pharmacology (12.3)]*. (See Table 1)

Table 1: Established and Potentially Significant Pharmacokinetic Drug Interactions with CAMZYOS

Impact of Other Drugs on CAMZYOS

Moderate to Strong CYP2C19 Inhibitors or Strong CYP3A4 Inhibitors	
Clinical Impact	Concomitant use with a moderate to strong CYP2C19 or a strong CYP3A4 inhibitor increases mavacamten exposure, which may increase the risk of heart failure due to systolic dysfunction *[see Contraindications (4), Warnings and Precautions (5.2), Clinical Pharmacology (12.3)]*.
Prevention or Management	Concomitant use with a moderate to strong CYP2C19 inhibitor or a strong CYP3A4 inhibitor is contraindicated.
Moderate to Strong CYP2C19 Inducers or Moderate to Strong CYP3A4 Inducers	
Clinical Impact	Concomitant use with a moderate to strong CYP2C19 inducer or a moderate to strong CYP3A4 inducer decreases mavacamten exposure, which may reduce CAMZYOS' efficacy *[see Clinical Pharmacology (12.3)]*. The risk of heart failure due to systolic dysfunction may increase with discontinuation of these inducers as the levels of induced enzyme normalizes *[see Contraindications (4) and Warnings and Precautions (5.2)]*.
Prevention or Management	Concomitant use of a moderate to strong CYP2C19 inducer or a moderate to strong CYP3A4 inducer is contraindicated.
Weak CYP2C19 Inhibitors or Moderate CYP3A4 Inhibitors	
Clinical Impact	Concomitant use with a weak CYP2C19 inhibitor or a moderate CYP3A4 inhibitor increases mavacamten exposure, which may increase the risk of adverse drug reactions *[see Warnings and Precautions (5.2)]*.
Prevention or Management	Initiate CAMZYOS at the recommended starting dosage of 5 mg orally once daily in patients who are on stable therapy with a weak CYP2C19 inhibitor or a moderate CYP3A4 inhibitor.

	Reduce dose of CAMZYOS by one level (i.e., 15 to 10 mg, 10 to 5 mg, or 5 to 2.5 mg) in patients who are on CAMZYOS treatment and intend to initiate a weak CYP2C19 inhibitor or a moderate CYP3A4 inhibitor. Avoid initiation of concomitant weak CYP2C19 and moderate CYP3A4 inhibitors in patients who are on stable treatment with 2.5 mg of CAMZYOS because a lower dose is not available *[see Dosage and Administration (2.2)]*.

7.2 Potential for CAMZYOS to Affect Plasma Concentrations of Other Drugs

Certain CYP3A4, CYP2C9, and CYP2C19 Substrates

Mavacamten is an inducer of CYP3A4, CYP2C9, and CYP2C19. Concomitant use with CYP3A4, CYP2C9, or CYP2C19 substrates may reduce plasma concentration of these drugs *[see Clinical Pharmacology (12.3)]*. Closely monitor when CAMZYOS is used with concomitant CYP3A4, CYP2C9 or CYP2C19 substrates unless otherwise recommended in the Prescribing Information.

Certain Combined Hormonal Contraceptives (CHC)

Progestin and ethinyl estradiol are CYP3A4 substrates. Concomitant use of CAMZYOS may decrease exposures of certain progestins *[see Clinical Pharmacology (12.3)]*, which may lead to contraceptive failure. CHCs containing a combination of ethinyl estradiol and norethindrone may be used with mavacamten, but if other CHCs are used, advise patients to add nonhormonal contraception (such as condoms) during concomitant use and for 4 months after the last dose of CAMZYOS.

7.3 Drugs That Reduce Cardiac Contractility

Expect additive negative inotropic effects of CAMZYOS and other drugs that reduce cardiac contractility. Avoid concomitant use of CAMZYOS in patients on disopyramide, ranolazine, verapamil with a beta blocker, or diltiazem with a beta blocker as these medications and combinations increase the risk of left ventricular systolic dysfunction and heart failure symptoms and clinical experience is limited *[see Warnings and Precautions (5.1)]*.

If concomitant therapy with a negative inotrope is initiated, or if the dose of a negative inotrope is increased, monitor LVEF closely until stable doses and clinical response have been achieved.

8. USE IN SPECIFIC POPULATIONS

8.1 Pregnancy

Risk Summary

Based on animal data, CAMZYOS may cause fetal harm when administered to a pregnant female. There are no human data on the use of CAMZYOS during pregnancy to evaluate for a

drug-associated risk of major birth defects, miscarriage, or other adverse maternal or fetal outcomes. The underlying maternal condition during pregnancy poses a risk to the mother and fetus *(see Clinical Considerations).* Advise pregnant females about the potential risk to the fetus with maternal exposure to CAMZYOS during pregnancy.

In animal embryo-fetal development studies, mavacamten-related decreases in mean fetal body weight, reductions in fetal ossification of bones, and increases in post-implantation loss (early and/or late resorptions) were observed in rats and increases in visceral and skeletal malformations were observed in both rabbits and rats at dose exposures similar to that achieved at the maximum recommended human dose (MRHD) (*see Data*).

The estimated background risk of major birth defects and miscarriage for the indicated population is unknown. All pregnancies have a background risk of birth defect, loss, or other adverse outcomes. In the U.S. general population, the estimated background risk of major birth defects and miscarriage in clinically recognized pregnancies is 2% to 4% and 15% to 20%, respectively.

There is a pregnancy safety study for CAMZYOS. If CAMZYOS is administered during pregnancy, or if a patient becomes pregnant while receiving CAMZYOS or within 4 months after the last dose of CAMZYOS, healthcare providers should report CAMZYOS exposure by contacting Bristol-Myers Squibb at 1-800-721-5072 or www.bms.com.

Clinical Considerations

Disease-Associated Maternal and Embryo-Fetal Risk

Obstructive HCM in pregnancy has been associated with increased risk for preterm birth.

Data

Animal Data

When mavacamten was administered orally to pregnant rats (0.3 to 1.5 mg/kg/day) during the period of organogenesis, increases in post-implantation loss, decreases in mean fetal body weight, reductions in fetal ossification of bones, and fetal malformations (visceral and skeletal) were observed in the high dose group (1.5 mg/kg/day). Visceral malformations (heart malformation in fetuses, including one total situs inversus) and increased incidences of skeletal malformations (mainly fused sternebrae) were observed at a similar exposure as in humans at the MRHD. Plasma exposure (based on area under the concentration-time curve or AUC) at the no-effect dose for embryo-fetal development in rats is 0.3 times the exposure in humans at the MRHD.

When mavacamten was administered orally to pregnant rabbits (0.6 to 2.0 mg/kg/day) during the period of organogenesis, fetal malformations (visceral and skeletal) were increased at doses of 1.2 mg/kg/day and higher, with similar plasma exposure at 1.2 mg/kg/day as in humans at the MRHD. Visceral findings consisted of malformations of the great vessels (dilatation of pulmonary trunk and/or aortic arch). Skeletal malformations consisted of higher incidences of fused sternebrae at ≥1.2 mg/kg/day. Plasma exposure (AUC) at the no-effect dose for embryo-fetal development in rabbits is 0.4 times the exposure in humans at the MRHD.

In a pre/postnatal development study, mavacamten was administered orally to pregnant rats (0.3, to 1.5 mg/kg/day) from gestation Day 6 to lactation/post-partum Day 20. No adverse effects were

observed in the dams or offspring exposed daily from before birth (in utero) through lactation. The no-observed-adverse-effect level (NOAEL) was 1.5 mg/kg/day (the highest dosage level tested), with similar exposure (AUC) as in humans at the MRHD.

8.2 Lactation

Risk Summary

The presence of mavacamten in human or animal milk, the drug's effects on the breastfed infant, and the effects on milk production are unknown. The developmental and health benefits of breastfeeding should be considered along with the mother's clinical need for CAMZYOS and any potential adverse effects on the breastfed child from CAMZYOS or from the underlying maternal condition.

8.3 Females and Males of Reproductive Potential

Based on animal data, CAMZYOS may cause fetal harm when administered to a pregnant female *[see Warnings and Precautions (5.4) and Use in Specific Populations (8.1)]*.

Pregnancy Testing

Confirm absence of pregnancy in females of reproductive potential prior to initiation of CAMZYOS.

Contraception

Females

Advise females of reproductive potential to use effective contraception during treatment with CAMZYOS and for 4 months after the last dose. CHCs containing a combination of ethinyl estradiol and norethindrone may be used with mavacamten. However, CAMZYOS may reduce the effectiveness of certain other combined hormonal contraceptives (CHC). If these CHCs are used, advise patients to add nonhormonal contraception (such as condoms) during concomitant use and for 4 months after the last dose of CAMZYOS *[see Drug Interactions (7.2*)].

8.4 Pediatric Use

The safety and effectiveness of CAMZYOS have not been established in pediatric patients.

8.5 Geriatric Use

Clinical trials included 319 patients dosed with CAMZYOS, 119 of whom were 65 years of age or older (37.3%), and 25 of whom (7.8%) were age 75 years or older. Safety, effectiveness, and pharmacokinetics were similar between patients ≥65 years and younger patients.

8.6 Hepatic Impairment

No dosage adjustment is required in patients with mild (Child-Pugh A) to moderate (Child-Pugh B) hepatic impairment. Mavacamten exposure (AUC) increased up to 220% in patients with mild (Child-Pugh A) or moderate (Child-Pugh B) hepatic impairment compared to patients with normal hepatic function. However, no additional dose adjustment is required in patients with mild to moderate hepatic impairment with the recommended dose titration algorithm and

monitoring plan. The effect of severe (Child-Pugh C) hepatic impairment is unknown *[see Clinical Pharmacology (12.3)]*.

10. OVERDOSAGE

Clinical Experience and Effects

- Cardiovascular effects may include reduced LVEF (left ventricular ejection fraction), heart failure, hypotension, and asystole refractory to medical intervention.
- Neurological effects may include dizziness and syncope.
- An infant death was reported after accidental ingestion of three 15 mg capsules (45 mg).
- An adult administered a single dose of 144 mg developed a vasovagal reaction, hypotension, and asystole, but the subject recovered.

Management

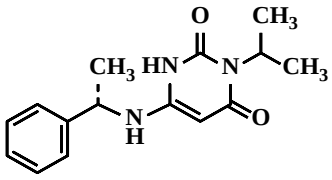
- Discontinue CAMZYOS treatment.
- Provide medically supportive measures to maintain hemodynamic stability and monitor left ventricular function.
- Consider administering activated charcoal (pediatric dose is 1 g/kg; adult dose is 50 g) within 2 hours of ingestion in addition to other supportive measures. The benefit of activated charcoal is negligible after 6 hours *[see Clinical Pharmacology (12.3)]*.
- Consider contacting the Poison Help line (1-800-222-1222) or a medical toxicologist for additional overdose management recommendations.

11. DESCRIPTION

CAMZYOS capsules for oral use contain mavacamten, a cardiac myosin inhibitor.

The chemical name of mavacamten is 3-(1-methylethyl)-6-[[(1S)-1-phenylethyl]amino]-2,4(1*H*,3*H*)-pyrimidinedione. The molecular formula is $C_{15}H_{19}N_3O_2$, and the molecular weight is 273.33 g/mol.

The structural formula of mavacamten is:



Mavacamten is a white to off-white powder that is practically insoluble in water and aqueous buffers at pH 2-10, sparingly soluble in methanol and ethanol, and freely soluble in DMSO and NMP.

CAMZYOS is supplied as immediate release Size 2 hard gelatin capsules, containing 2.5 mg, 5 mg, 10 mg, or 15 mg of mavacamten per capsule as active ingredient and the following

inactive ingredients: croscarmellose sodium, hypromellose, magnesium stearate (non-bovine), mannitol, and silicon dioxide. The capsule shell contains black edible ink, black iron oxide, gelatin, red iron oxide, titanium dioxide, and yellow iron oxide.

12. CLINICAL PHARMACOLOGY

12.1 Mechanism of Action

Mavacamten is an allosteric and reversible inhibitor selective for cardiac myosin. Mavacamten modulates the number of myosin heads that can enter "on actin" (power-generating) states, thus reducing the probability of force-producing (systolic) and residual (diastolic) cross-bridge formation. Excess myosin actin cross-bridge formation and dysregulation of the super-relaxed state are mechanistic hallmarks of HCM. Mavacamten shifts the overall myosin population towards an energy-sparing, recruitable, super-relaxed state. In HCM patients, myosin inhibition with mavacamten reduces dynamic LVOT obstruction and improves cardiac filling pressures.

12.2 Pharmacodynamics

Left Ventricular Ejection Fraction and Left Ventricular Outflow Tract Obstruction

In the EXPLORER-HCM trial, patients achieved reductions in mean resting and provoked (Valsalva) LVOT gradient by Week 4 which were sustained throughout the 30-week trial. At Week 30, the mean (SD) changes from baseline in resting and Valsalva LVOT gradients were -39 (29) mmHg and -49 (34) mmHg, respectively, for the CAMZYOS group and -6 (28) mmHg and -12 (31) mmHg, respectively, for the placebo group. The reductions in Valsalva LVOT gradient were accompanied by decreases in LVEF, generally within the normal range. Eight weeks after discontinuation of CAMZYOS, mean LVEF and Valsalva LVOT gradients were similar to baseline.

Cardiac Structure

In EXPLORER-HCM, echocardiographic measurements of cardiac structure showed a mean (SD) reduction from baseline at Week 30 in left ventricular mass index (LVMI) in the mavacamten group (-7.4 [17.8] g/m^2) versus an increase in LVMI in the placebo group (8.9 [15.3] g/m^2). There was also a mean (SD) reduction from baseline in left atrial volume index (LAVI) in the mavacamten group (-7.5 [7.8] mL/m^2) versus no change in the placebo group (-0.1 [8.7] mL/m^2). The clinical significance of these findings is unknown.

Cardiac Biomarkers

In the EXPLORER-HCM trial *[see Clinical Studies (14)]*, reductions in a biomarker of cardiac wall stress, NT-proBNP, were observed by Week 4 and sustained through the end of treatment. At Week 30 compared with baseline, the reduction in NT-proBNP after mavacamten treatment was 80% greater than for placebo (proportion of geometric mean ratio between the two groups, 0.20 [95% CI: 0.17, 0.24]).

In the VALOR-HCM trial *[see Clinical Studies (14)]*, a reduction in NT-proBNP was observed by Week 8 and sustained throughout treatment. At Week 16 compared with baseline, the reduction in NT-proBNP after mavacamten treatment was 67% greater than for placebo

(proportion of geometric mean ratio between the two groups, 0.33 [95% CI: 0.27, 0.42]). At Week 16 compared with baseline, a reduction in cardiac troponin I after mavacamten treatment was 47% greater than for placebo (proportion of geometric mean ratio between the two groups, 0.53 [95% CI: 0.41, 0.70]).

The clinical significance of the NT-proBNP and troponin findings is unknown.

Cardiac Electrophysiology

In healthy volunteers receiving multiple doses of CAMZYOS, a concentration-dependent increase in the QTc interval was observed at doses up to 25 mg once daily. No acute QTc changes have been observed at similar exposures during single-dose studies. The mechanism of the QT prolongation effect is not known.

A meta-analysis across clinical studies in HCM patients does not suggest clinically relevant increases in the QTc interval in the therapeutic exposure range. In HCM, the QT interval may be intrinsically prolonged due to the underlying disease, in association with ventricular pacing, or in association with drugs with potential for QT prolongation commonly used in the HCM population. The effect of coadministration of CAMZYOS with other QT-prolonging drugs or in patients with potassium channel variants resulting in a long QT interval have not been characterized.

12.3 Pharmacokinetics

Mavacamten exposure increases dose proportionally following multiple once-daily doses of 1 mg to 15 mg. At the same dose level of CAMZYOS, 170% higher exposures of mavacamten are observed in patients with HCM compared to healthy subjects. Mavacamten accumulation is approximately 100% for C_{max} and approximately 600% for AUC in CYP2C19 normal metabolizers (NMs). The accumulation is dependent upon the CYP2C19 metabolism status with the largest accumulation occurring in CYP2C19 poor metabolizers (PMs). At steady-state, the peak-to-trough mavacamten plasma concentration ratio with once daily dosing is approximately 1.5.

Absorption

Mavacamten has an estimated oral bioavailability of at least 85% and median time to maximum concentration (T_{max}) of 1 to 2 hours.

Effect of Food

No clinically significant differences in mavacamten AUC were observed following its administration with a high fat meal.

Distribution

Plasma protein binding of mavacamten is between 97 and 98%.

Elimination

Mavacamten has a variable terminal $t_{1/2}$ that depends on CYP2C19 metabolic status. Mavacamten terminal half-life is 6 to 9 days in CYP2C19 normal metabolizers (NMs), which is prolonged in CYP2C19 poor metabolizers (PMs) to 23 days.

Metabolism

Mavacamten is extensively metabolized, primarily through CYP2C19 (74%), CYP3A4 (18%), and CYP2C9 (8%).

Excretion

Following a single 25 mg dose of radiolabeled mavacamten, 7% of the dose was recovered in feces (1% unchanged) and 85% in urine (3% unchanged).

Specific Populations

No clinically significant differences in the pharmacokinetics of mavacamten were observed based on age (range: 18-82 years), sex, race, ethnicity, or mild (eGFR: 60 to 89 mL/min/1.73 m^2) to moderate (eGFR: 30 to 59 mL/min/1.73 m^2) renal impairment. The effects of severe (eGFR: 15 to 30 mL/min/1.73 m^2) renal impairment and kidney failure (eGFR: <15 mL/min/1.73 m^2; including patients on dialysis) are unknown.

Hepatic Impairment

Mavacamten exposures (AUC) increased up to 220% in patients with mild (Child-Pugh A) or moderate (Child-Pugh B) hepatic impairment. The effect of severe (Child-Pugh C) hepatic impairment is unknown.

Drug Interactions

Clinical Studies and Model-Informed Approaches

Weak CYP2C19 Inhibitors: Concomitant use of mavacamten (15 mg) with omeprazole (20 mg) once daily increased mavacamten AUC_{inf} by 48% with no effect on C_{max} in healthy CYP2C19 NMs and rapid metabolizers (RMs; e.g., *1/*17).

Moderate CYP3A4 Inhibitors: Concomitant use of mavacamten (25 mg) with verapamil sustained release (240 mg) increased mavacamten AUC_{inf} by 16% and C_{max} by 52% in intermediate metabolizers (IMs; e.g., *1/*2, *1/*3, *2/*17, *3/*17) and NMs of CYP2C19. Concomitant use of mavacamten with diltiazem in CYP2C19 PMs is predicted to increase mavacamten $AUC_{0\text{-}24h}$ and C_{max} up to 55% and 42%, respectively.

Strong CYP3A4 Inhibitors: Concomitant use of mavacamten (15 mg) with ketoconazole 400 mg once daily is predicted to increase mavacamten $AUC_{0\text{-}24}$ and C_{max} up to 130% and 90%, respectively.

Strong CYP2C19 and CYP3A4 Inducers: Concomitant use of mavacamten (a single 15 mg dose) with a strong CYP2C19 and CYP3A4 inducer (rifampin 600 mg daily dose) is predicted to decrease mavacamten $AUC_{0\text{-}inf}$ and C_{max} by 87% and 22%, respectively, in CYP2C19 NMs, and by 69% and 4%, respectively, in CYP2C19 PMs.

CYP3A4 Substrates: Concomitant use of a 16-day course of mavacamten (25 mg on days 1 and 2, followed by 15 mg for 14 days) decreased AUC_{inf} and C_{max} of midazolam by 13% and 7%,

respectively, in healthy subjects. Following coadministration of mavacamten once daily in HCM patients at the upper end of the therapeutic range, midazolam AUC_{inf} and C_{max} are predicted to decrease up to 45% and 24%, respectively.

Certain combined oral contraceptives: No clinically significant differences in ethinyl estradiol and norethindrone exposure were observed in healthy female subjects with CYP2C19 NM phenotype following concomitant use of a combined oral contraceptive containing ethinyl estradiol and norethindrone with a 17-day course of mavacamten (25 mg on days 1 and 2, followed by 15 mg for 15 days). The impact of mavacamten on oral contraceptives containing other progestins is unknown.

CYP2C8 Substrates: Concomitant use of mavacamten once daily in HCM patients is predicted to decrease AUC and C_{max} of repaglinide, a CYP2C8 and CYP3A substrate, by up to 27% and 19%, respectively, depending on the dose of mavacamten and CYP2C19 phenotype.

CYP2C9 Substrates: Concomitant use of mavacamten once daily in HCM patients is predicted to decrease AUC and C_{max} of tolbutamide, a CYP2C9 substrate, by up to 54% and 23%, respectively, depending on the dose of mavacamten and CYP2C19 phenotype.

CYP2C19 Substrates: Concomitant use of mavacamten once daily in HCM patients is predicted to decrease AUC and C_{max} of omeprazole, a CYP2C19 substrate, by up to 48% and 17%, respectively, depending on the dose of mavacamten and CYP2C19 phenotype.

Activated Charcoal: Mavacamten $AUC_{0\text{-}72h}$ and$AUC_{0\text{-}infinity}$ was reduced by 14% and 34%, respectively, following administration of 50 g activated charcoal with sorbitol 2 hours after ingestion of a single mavacamten 15 mg dose. Administration of activated charcoal 6 hours after the mavacamten dose had minimal effect on mavacamten exposure.

In Vitro Studies

CYP Enzymes: Mavacamten does not inhibit CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2D6, CYP2C9, CYP2C19, or CYP3A4. Mavacamten is a CYP2B6 inducer.

Transporter Systems: Mavacamten does not inhibit P-gp, BCRP, BSEP, MATE1, MATE2-K, organic anion transporting polypeptides (OATPs), organic cation transporters (OCTs), or organic anion transporters (OATs).

12.5 Pharmacogenomics

Mavacamten AUC_{inf} increased by 241% and C_{max} increased by 47% in CYP2C19 poor metabolizers (PMs) compared to normal metabolizers (NMs) following a single dose of 15 mg mavacamten. Mean half-life is prolonged in CYP2C19 PMs compared to NMs (23 days vs. 6 to 9 days, respectively).

Polymorphic CYP2C19 is the main enzyme involved in the metabolism of CAMZYOS. An individual carrying two normal function alleles is a NM (e.g., *1/*1). An individual carrying two no function alleles is a PM (e.g., *2/*2, *2/*3, *3/*3).

The prevalence of CYP2C19 poor metabolizers differs depending on ancestry. Approximately 2% of individuals of European ancestry and 4% of individuals of African ancestry are PMs; the prevalence of PMs is higher in Asian populations (e.g., approximately 13% of East Asians).

13. NONCLINICAL TOXICOLOGY

13.1 Carcinogenesis, Mutagenesis, and Impairment of Fertility

Mavacamten was not genotoxic in a bacterial reverse mutation test (Ames test), a human in vitro lymphocyte clastogenicity assay, or a rat in vivo micronucleus assay.

There was no evidence of carcinogenicity seen in a 6-month rasH2 transgenic mouse study at mavacamten doses of up to 2.0 mg/kg/day in males and 3.0 mg/kg/day in females, or in a 2-year rat study at mavacamten doses up to 0.6 mg/kg/day. The exposure-based (AUC) safety margins in mice and rats were up to 3X or 0.2X, respectively, compared to AUC exposures in humans at the MRHD.

In reproductive toxicity studies, there was no evidence of effects of mavacamten on mating and fertility in male or female rats at doses up to 1.2 mg/kg/day, or on the viability and fertility of offspring of dams dosed up to 1.5 mg/kg/day. Plasma exposure (AUC) of mavacamten at the highest dose tested was the same as in humans at the MRHD.

13.2 Animal Toxicology and/or Pharmacology

The safety of mavacamten has been evaluated in rats and dogs at multiple dose levels (0.06 to 10 mg/kg/day) orally. Noted toxicities, including echocardiographic findings, reduction in systolic function, cardiac dilation, and death, as well as increased heart weights in rats, were consistent with mavacamten's mechanism of action and primary pharmacological activity. Other findings included cardiac osseous metaplasia in rats and QTc prolongation in dogs. Plasma exposures (AUC) at the NOAEL in rats and dogs were 0.1 and 0.3 times, respectively, human exposure (AUC) at the MRHD.

14. CLINICAL STUDIES

EXPLORER-HCM

The efficacy of CAMZYOS was evaluated in EXPLORER-HCM (NCT-03470545) a Phase 3, double-blind, randomized, placebo-controlled, multicenter, international, parallel-group trial in 251 adults with symptomatic NYHA class II and III obstructive HCM, LVEF ≥55%, and LVOT peak gradient ≥50 mmHg at rest or with provocation.

Patients on dual therapy with beta blocker and calcium channel blocker treatment or monotherapy with disopyramide or ranolazine were excluded. Patients with a known infiltrative or storage disorder causing cardiac hypertrophy that mimicked obstructive HCM, such as Fabry disease, amyloidosis, or Noonan syndrome with left ventricular hypertrophy, were also excluded.

Patients were randomized in a 1:1 ratio to receive either a starting dose of 5 mg of CAMZYOS or placebo once daily for 30 weeks. Treatment assignment was stratified by baseline NYHA functional class, baseline use of beta blockers, and type of ergometer (treadmill or exercise bicycle).

Groups were well matched with respect to age (mean 59 years), BMI (mean 30 kg/m^2), heart rate (mean 62 bpm), blood pressure (mean 128/76 mmHg), and race (90% Caucasian). Males comprised 54% of the CAMZYOS group and 65% of the placebo group.

At baseline, approximately 73% of the randomized patients were NYHA class II and 27% were NYHA class III. The mean LVEF was 74%, and the mean Valsalva LVOT gradient was 73 mmHg. About 10% had prior septal reduction therapy, 75% were on beta blockers, 17% were on calcium channel blockers, and 14% had a history of atrial fibrillation.

All patients were initiated on CAMZYOS 5 mg (or matching placebo) once daily, and the dose was periodically adjusted to optimize patient response (decrease in LVOT gradient with Valsalva maneuver) and maintain LVEF ≥50%. The dose was also informed by plasma concentrations of CAMZYOS.

In the CAMZYOS group, at the end of treatment, 49% of patients were receiving the 5-mg dose, 33% were receiving the 10-mg dose, and 11% were receiving the 15-mg dose. Three patients temporarily interrupted their dose due to LVEF <50%, of whom two resumed treatment at the same dose and one had the dose reduced from 10 mg to 5 mg.

Primary endpoint

The primary composite functional endpoint, assessed at 30 weeks, was defined as the proportion of patients who achieved either improvement of peak oxygen consumption (pVO_2) by ≥1.5 mL/kg/min plus improvement in NYHA class by at least 1 or improvement of pVO_2 by ≥3.0 mL/kg/min plus no worsening in NYHA class.

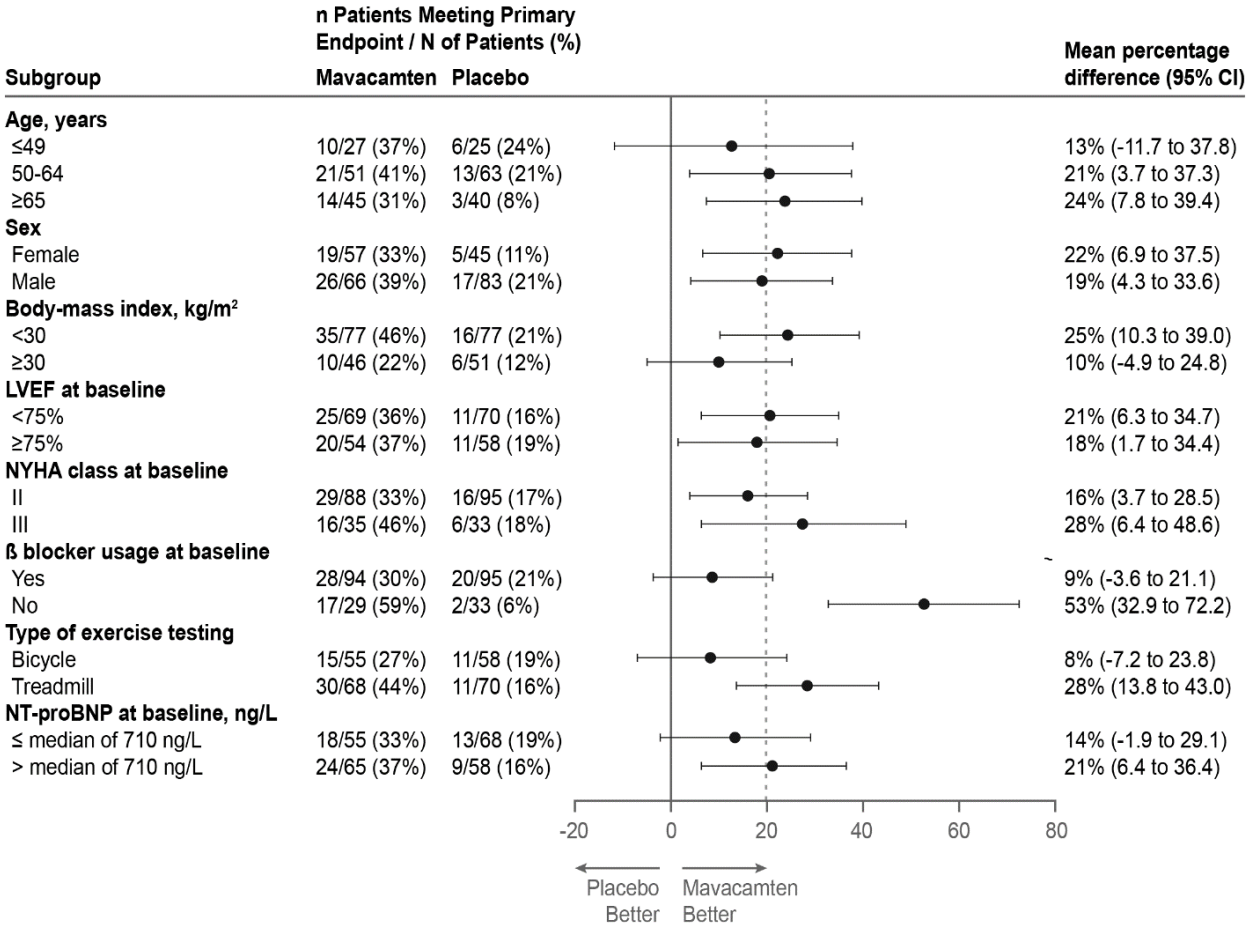
A greater proportion of patients met the primary endpoint at Week 30 in the CAMZYOS group compared to the placebo group (37% vs. 17%, respectively, p=0.0005; see Table 2).

Table 2: Primary Endpoint at 30 Weeks

	CAMZYOS n (%) N = 123	**Placebo n (%) N = 128**	**Difference (95% CI)**	**p-value**
Total responders	45 (37%)	22 (17%)	19% (9, 30)	0.0005
Change from baseline pVO_2 ≥1.5 mL/kg/min and decreased NYHA	41 (33%)	18 (14%)	19% (9, 30)	
Change from baseline pVO_2 ≥3 mL/kg/min and NYHA not increased	29 (23%)	14 (11%)	13% (3, 22)	

A range of demographic characteristics, baseline disease characteristics, and baseline concomitant medications were examined for their influence on outcomes. Results of the primary analysis consistently favored CAMZYOS across all subgroups analyzed (Figure 4).

Figure 4: Subgroup Analysis of the Primary Composite Functional Endpoint



The dashed vertical line represents the overall treatment effect and the solid vertical line (no effect) indicates no difference between treatment groups.
Note: The figure above presents effects in various subgroups, all of which are baseline characteristics. The 95% confidence limits that are shown do not take into account the number of comparisons made and may not reflect the effect of a particular factor after adjustment for all other factors. Apparent homogeneity or heterogeneity among groups should not be over-interpreted.

Although the benefit of mavacamten was smaller in patients on background beta blocker therapy compared to those who were not (attenuated improvement in pVO_2), analyses of other secondary endpoints (symptoms, LVOT gradient) suggest that patients might benefit from mavacamten treatment regardless of beta blocker use.

Secondary endpoints

The treatment effects of CAMZYOS on LVOT obstruction, functional capacity, and health status were assessed by change from baseline through Week 30 in post-exercise LVOT peak gradient, change in pVO_2, proportion of patients with improvement in NYHA class, Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire-23 (KCCQ-23) Clinical Summary Score (CSS), and Hypertrophic Cardiomyopathy Symptom Questionnaire (HCMSQ) Shortness of Breath (SoB) domain score. At Week 30, patients receiving CAMZYOS had greater improvement compared to the placebo group across all secondary endpoints (Table 3, Figure 5, Figure 6, Table 4, and Figures 7-10).

Table 3: Change from Baseline to Week 30 in Post-Exercise LVOT Gradient, pVO_2, and NYHA Class

	CAMZYOS N = 123	Placebo N = 128	Difference (95% CI)	p-value
Post-Exercise LVOT gradient (mmHg), mean (SD)	-47 (40)	-10 (30)	-35 (-43, -28)	<0.0001
pVO_2 (mL/kg/min), mean (SD)	1.4 (3.1)	-0.1 (3.0)	1.4 (0.6, 2.1)	<0.0006
Number (%) with NYHA Class improved ≥1	80 (65%)	40 (31%)	34% (22%, 45%)	<0.0001

Figure 5: Cumulative Distribution of Change from Baseline to Week 30 in LVOT Peak Gradient

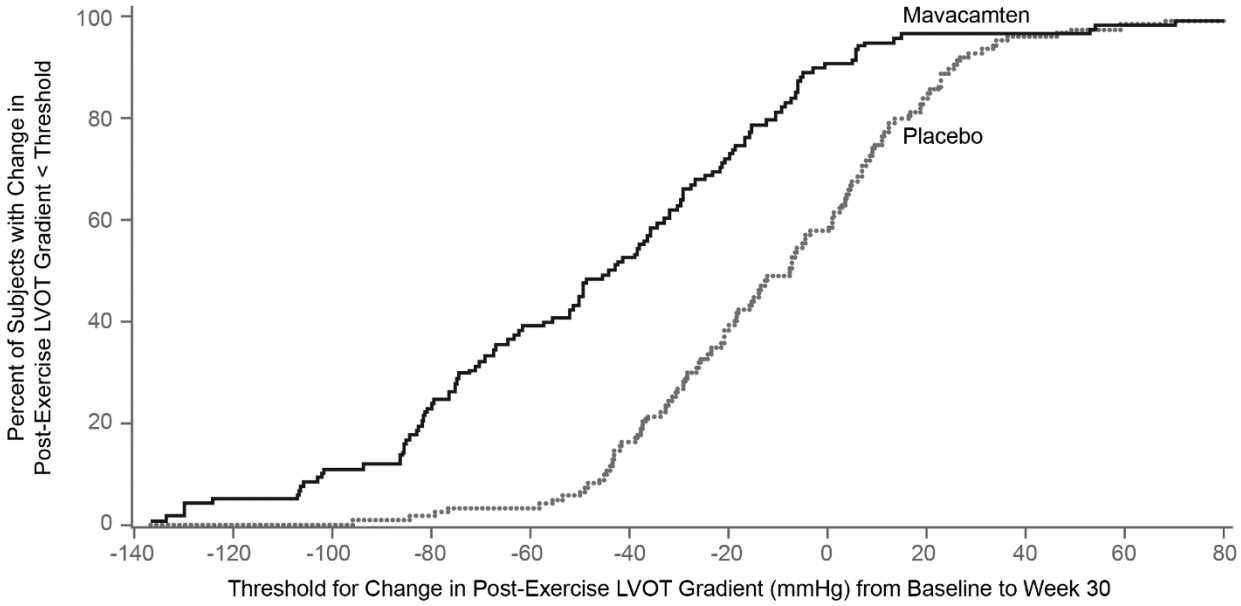


Figure 6: Cumulative Distribution of Change from Baseline to Week 30 in pVO_2

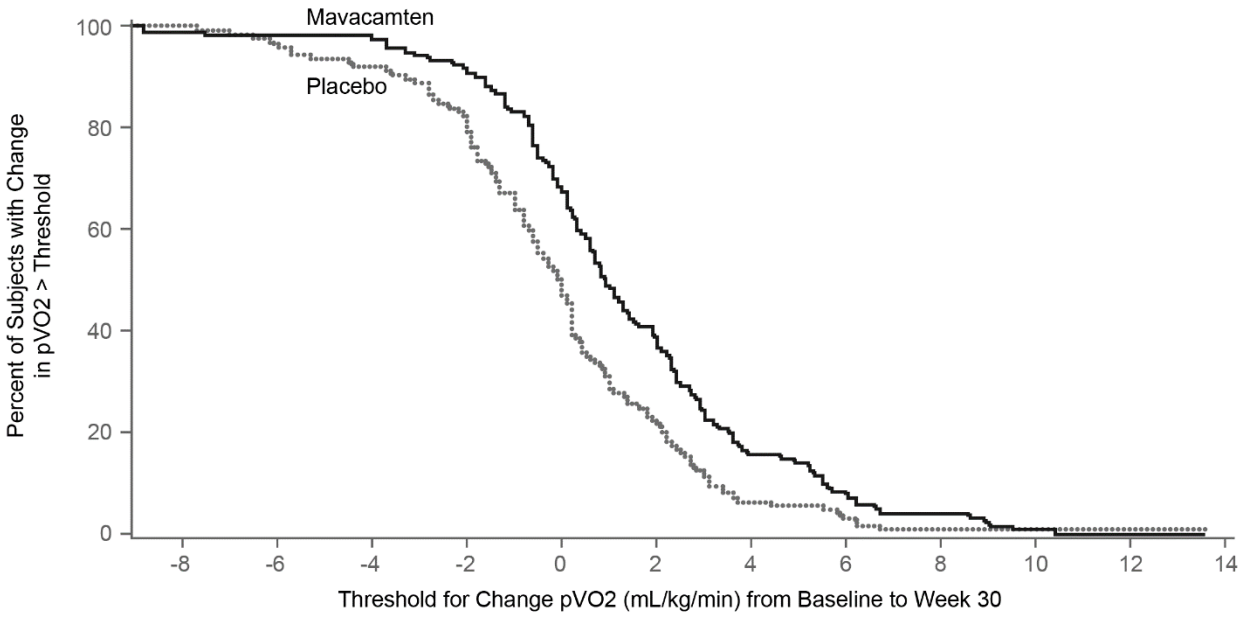


Table 4: Change from Baseline to Week 30 in KCCQ-23 CSS and HCMSQ SoB Domain

	Baseline, Mean (SD)		Change from Baseline to Week 30, Mean (SD)		Difference, LS Mean (95%CI) and p-value
	CAMZYOS	Placebo	CAMZYOS	Placebo	
KCCQ-23 CSS[†]	n=99 71 (16)	n=97 71 (19)	14 (14)	4 (14)	9 (5, 13) p<0.0001
KCCQ-23 TSS	71 (17)	69 (22)	12 (15)	5 (16)	
KCCQ-23 PL	70 (18)	72 (19)	15 (17)	4 (15)	
HCMSQ SoB[‡]	n=108 5 (3)	n=109 5 (3)	-3 (3)	-1 (2)	-2 (-2, -1) p<0.0001

[†]The KCCQ-23 CSS is derived from the Total Symptom Score (TSS) and the Physical Limitations (PL) score of the KCCQ-23. The CSS ranges from 0 to 100 with higher scores representing less severe symptoms and/or physical limitations.
[‡]The HCMSQ SoB domain score measures the frequency and severity of shortness of breath. The HCMSQ SoB domain score ranges from 0 to 18 with lower scores representing less shortness of breath.
Missing data were not imputed to summarize the baseline and change from baseline to Week 30 values. Difference in mean change from baseline between treatment groups was estimated using a mixed model for repeated measures.

Figure 7 shows the time course for changes in KCCQ-23 CSS. Figure 8 shows the distribution of changes from baseline to Week 30 for KCCQ-23 CSS.

Figure 7: KCCQ-23 Clinical Summary Score: Mean Change from Baseline Over Time

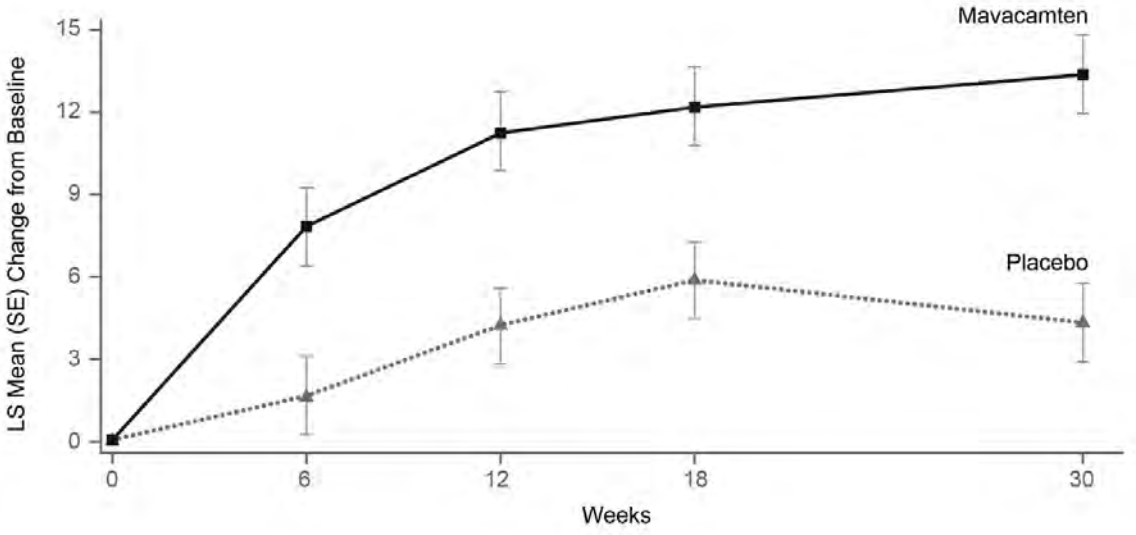
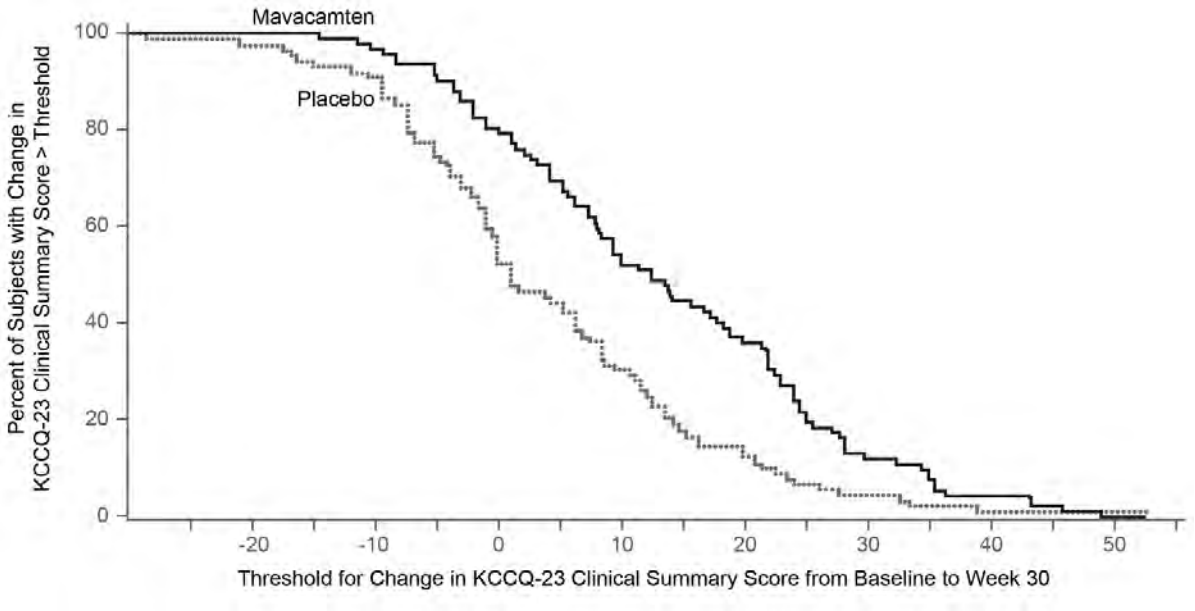


Figure 8: KCCQ-23 Clinical Summary Score: Cumulative Distribution of Change from Baseline to Week 30



The figure displays the cumulative percentage of patients achieving a certain level of response.

Figure 9 shows the time course for changes in HCMSQ SoB. Figure 10 shows the distribution of changes from baseline to Week 30 for HCMSQ SoB.

Figure 9: HCMSQ Shortness of Breath Domain: Mean Change from Baseline Over Time

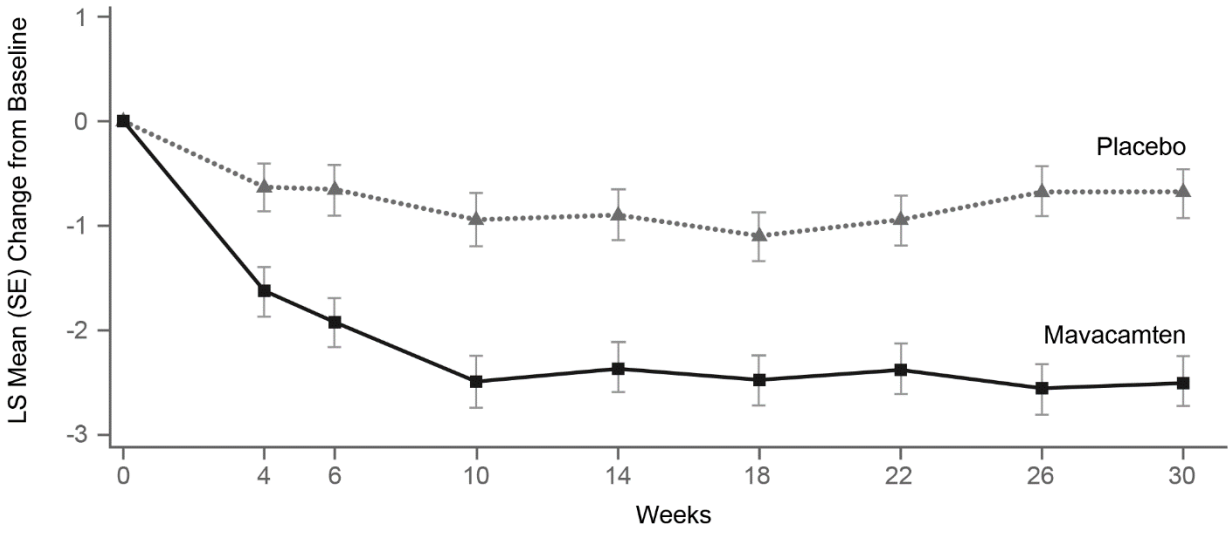
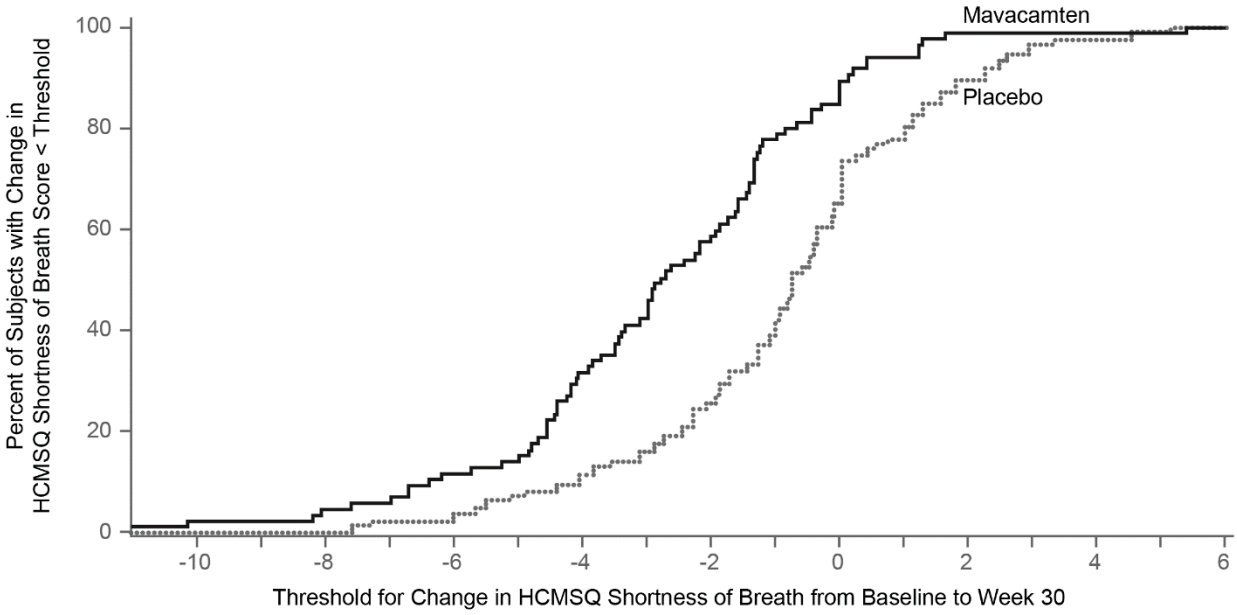


Figure 10: HCMSQ Shortness of Breath Domain: Cumulative Distribution of Change from Baseline to Week 30



The figure displays the cumulative percentage of patients achieving a certain level of response.

VALOR-HCM

The efficacy of CAMZYOS was evaluated in VALOR-HCM, a Phase 3, double-blind, randomized, 16-week placebo-controlled trial in 112 patients (mean age of 60 years; 51% men; 93% ≥ NYHA class III) randomized 1:1 to receive treatment with CAMZYOS or placebo. At baseline, all patients had symptomatic obstructive HCM and were SRT eligible.

Patients with severely symptomatic drug-refractory obstructive HCM (including 33% on any combination of beta-blocker, calcium channel blocker and/or disopyramide; 20% were on disopyramide alone or in combination with other treatment), and NYHA class III/IV or class II with exertional syncope or near syncope, were included in the study. Patients were required to have LVOT peak gradient ≥50 mmHg at rest or with provocation, and LVEF ≥60%. Patients must have been referred or under active consideration within the past 12 months for SRT and actively considering scheduling the procedure.

Patients received CAMZYOS (2.5 mg, 5 mg, 10 mg, or 15 mg) or a placebo capsule once daily for 16 weeks. Dose adjustment was based on clinical echocardiogram parameters.

Primary endpoint

CAMZYOS was shown to be superior to placebo in reducing the proportion of patients who met the primary endpoint (the composite of patient decision to proceed with SRT prior to or at Week 16 or met SRT eligibility (LVOT gradient of ≥ 50 mmHg and NYHA class III-IV, or class II with exertional syncope or near syncope) at Week 16 (18% vs. 77%, respectively, p<0.0001; see Table 5).

Table 5: Primary Endpoint at 16 Weeks

	CAMZYOS n (%) n=56	**Placebo n (%) n=56**	**Treatment difference (95% CI)**	**p-value**
Primary efficacy composite endpoint	10 (18)	43 (77)	59% (44%, 74%)	<0.0001
Patient decision to proceed with SRT	2 (3.6)	2 (3.6)		
SRT-eligible based on guideline criteria*	8 (14)	39 (70)		
SRT status not evaluable (imputed as meeting guideline criteria)	0	2 (3.6)		

*NYHA Class III or IV, or Class II with exertion induced syncope or near syncope and dynamic LVOT gradient at rest or with provocation (i.e., Valsalva or exercise) ≥ 50 mmHg.

Secondary endpoints

The treatment effects of CAMZYOS on LVOT obstruction, functional capacity, and health status were assessed by change from baseline through Week 16 in post-exercise LVOT gradient, proportion of patients with improvement in NYHA class, and KCCQ-23 CSS.

Table 6: Change from Baseline to Week 16 in Secondary Endpoints

	CAMZYOS n = 56	**Placebo n = 56**	**Difference (95% CI)**	**p-value**
Post-Exercise LVOT gradient (mmHg), mean (SD)	-39 (37)	-2 (29)	-38 (-49, -28)	<0.0001
Number (%) with NYHA Class improved ≥1	35 (63%)	12 (21%)	41% (25%, 58%)	<0.0001
KCCQ-23 CSS[†], mean (SD)	10 (16)	2 (12)	9 (5, 14)	<0.0001
KCCQ-23 TSS, mean (SD)	10 (16)	2 (14)	10 (5, 15)	
KCCQ-23 PL, mean (SD)	10 (19)	2 (17)	10 (5, 16)	

[†]The KCCQ-23 CSS is derived from the Total Symptom Score (TSS) and the Physical Limitations (PL) score of the KCCQ-23. The CSS ranges from 0 to 100 with higher scores representing less severe symptoms and/or physical limitations**.**

Figure 11 shows the time course for changes in KCCQ-23 CSS. Figure 12 shows the distribution of changes from baseline to Week 16 for KCCQ-23 CSS.

Figure 11: KCCQ-23 Clinical Summary Score: Mean Change from Baseline Over Time

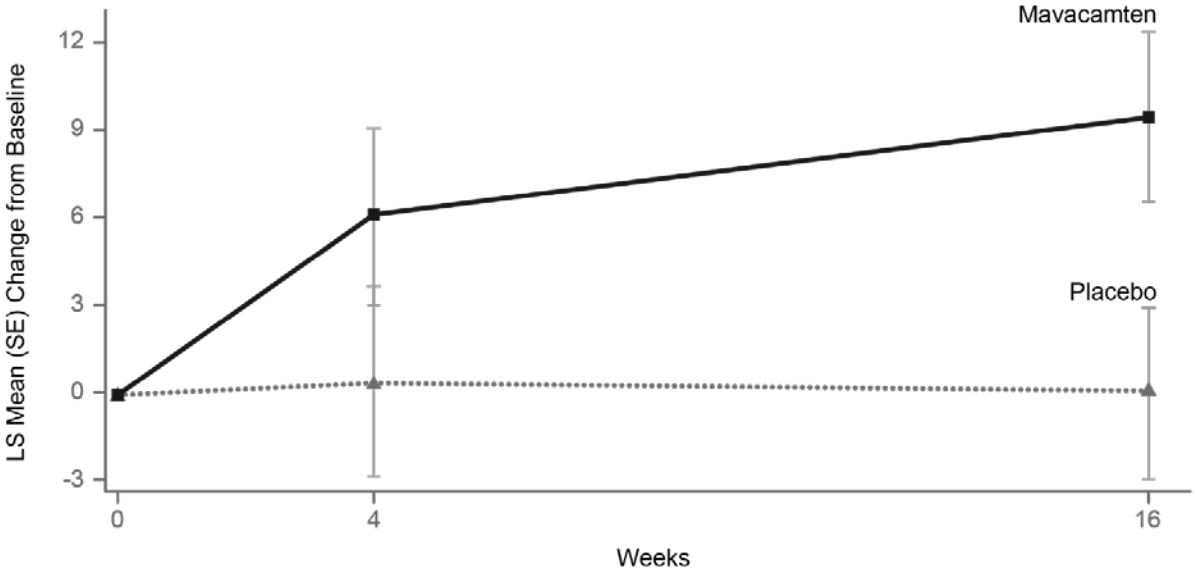
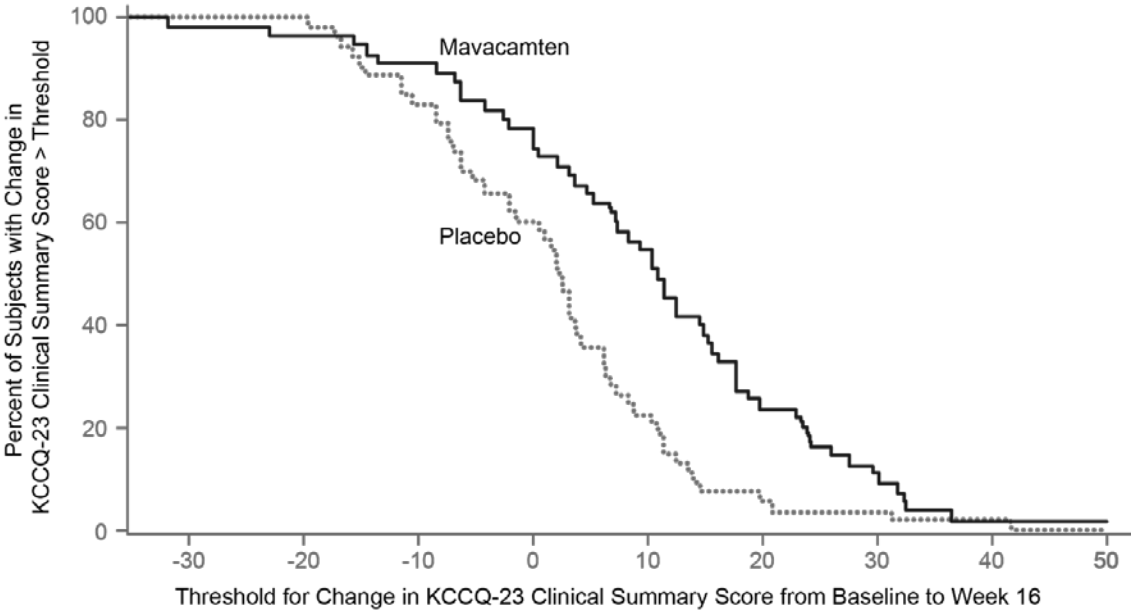


Figure 12: KCCQ-23 Clinical Summary Score: Cumulative Distribution of Change from Baseline to Week 16



The figure displays the cumulative percentage of patients achieving a certain level of response.

16. HOW SUPPLIED/STORAGE AND HANDLING

CAMZYOS® is supplied as immediate release Size 2 hard gelatin capsules containing 2.5 mg, 5 mg, 10 mg, or 15 mg of mavacamten. White opaque capsule bodies are imprinted with "Mava", and the opaque cap is imprinted with the strength. The capsule contains white to off-white powder. CAMZYOS capsules are available in bottles of 30 capsules, as listed in the table below:

Strength	Capsule Cap	NDC Number
2.5 mg	Light purple	73625-111-11
5 mg	Yellow	73625-112-11
10 mg	Pink	73625-113-11
15 mg	Gray	73625-114-11

Storage

Store at 20°C to 25°C (68°F to 77°F), excursions permitted between 15°C and 30°C (between 59°F and 86°F) *[see USP Controlled Room Temperature]*.

17. PATIENT COUNSELING INFORMATION

Advise the patient and/or caregiver to read the FDA-approved patient labeling (Medication Guide).

Heart Failure

Inform patients that cardiac function monitoring must be performed using echocardiography to monitor for heart failure *[see Warnings and Precautions (5.1)]*. Advise patients to report any signs or symptoms of heart failure immediately to their healthcare provider.

Drug Interactions

Advise patients to inform their healthcare providers of all concomitant products, including over-the-counter medications (such as omeprazole, esomeprazole, or cimetidine) and supplements, prior to and during CAMZYOS treatment.

CAMZYOS REMS Program

CAMZYOS is available only through a restricted program called the CAMZYOS REMS Program *[see Warnings and Precautions (5.3)]*. Inform the patient of the following notable requirements:

- Patients must enroll in the program and comply with ongoing monitoring requirements *[see Warnings and Precautions 5.1 and 5.3]*.

CAMZYOS is only prescribed by certified healthcare providers and only dispensed from certified pharmacies participating in the program. Provide patients with the telephone number and website for information on how to obtain the product *[see Warnings and Precautions 5.3)]*.

Embryo-Fetal Toxicity

Advise pregnant females and females of reproductive potential of the potential risk to a fetus. Advise females of reproductive potential to inform their healthcare provider of a known or suspected pregnancy *[see Warnings and Precautions (5.4) and Use in Specific Populations (8.1, 8.3)]*.

Advise females of reproductive potential to use effective contraception during treatment with CAMZYOS and for 4 months after the last dose

CHCs containing a combination of ethinyl estradiol and norethindrone may be used with mavacamten. However, CAMZYOS may reduce the effectiveness of certain other combined hormonal contraceptives (CHC). If these CHCs are used, advise patients to add nonhormonal contraception (such as condoms) during concomitant use and for 4 months after the last dose of CAMZYOS *[see Drug Interactions (7.2) and Use in Specific Populations (8.3)]*.

Advise females who are exposed to CAMZYOS during pregnancy that there is a pregnancy safety study that monitors pregnancy outcomes. Encourage these patients to report their pregnancies to Bristol-Myers Squibb at 1-800-721-5072 or www.bms.com.

Instructions for Taking CAMZYOS

CAMZYOS capsules should be swallowed whole. Advise patients that if they miss a dose of CAMZYOS, to take the dose as soon as possible that day and the next scheduled dose should be taken at the usual time the following day. The patient should not take two doses in the same day.

Marketed by:
Bristol-Myers Squibb Company
Princeton, NJ 08543 USA

CAMZYOS® is a trademark of MyoKardia, Inc., a Bristol Myers Squibb company.

MEDICATION GUIDE
CAMZYOS® (kam-zai-ōs)
(mavacamten)
capsules, for oral use

What is the most important information I should know about CAMZYOS?

CAMZYOS may cause serious side effects, including:

- **Heart failure,** a condition where the heart cannot pump with enough force. Heart failure is a serious condition that can lead to death. You must have echocardiograms before you take your first dose and during your treatment with CAMZYOS to help your healthcare provider understand how your heart is responding to CAMZYOS. People who develop a serious infection or irregular heartbeat have a greater risk of heart failure during treatment with CAMZYOS.

  Tell your healthcare provider or get medical help right away if you develop new or worsening:
  - shortness of breath
  - chest pain
  - fatigue
  - swelling in your legs
  - a racing sensation in your heart (palpitations)
  - rapid weight gain
- **The risk of heart failure is also increased when CAMZYOS is taken with certain other medicines.** Tell your healthcare provider about the medicines you take, both prescribed and obtained over-the-counter, before and during treatment with CAMZYOS.
- **Because of the serious risk of heart failure, CAMZYOS is only available through a restricted program called the CAMZYOS Risk Evaluation and Mitigation Strategy (REMS) Program.**
  - Your healthcare provider must be enrolled in the CAMZYOS REMS Program in order for you to be prescribed CAMZYOS.
  - Before you take CAMZYOS, you must enroll in the CAMZYOS REMS Program. Talk to your healthcare provider about how to enroll in the CAMZYOS REMS Program. You will be given information about the program when you enroll.
  - Before you take CAMZYOS, your healthcare provider and pharmacist will make sure you understand how to take CAMZYOS safely, which will include returning for echocardiograms when advised by your healthcare provider.

    CAMZYOS can only be dispensed by a certified pharmacy that participates in the CAMZYOS REMS Program. Your healthcare provider can give you information on how to find a certified pharmacy. You will not be able to get CAMZYOS at a local pharmacy.
  - If you have questions about the CAMZYOS REMS Program, ask your healthcare provider, go to www.CAMZYOSREMS.com, or call 1-833-628-7367.

See **"What are the possible side effects of CAMZYOS?"** for information about side effects.

What is CAMZYOS?

CAMZYOS is a prescription medicine used to treat adults with symptomatic obstructive hypertrophic cardiomyopathy (HCM). CAMZYOS may improve your symptoms and your ability to be active. It is not known if CAMZYOS is safe and effective in children.

Before taking CAMZYOS, tell your healthcare provider about all of your medical conditions, including if you:

- are pregnant or plan to become pregnant. CAMZYOS may harm your unborn baby. Tell your healthcare provider right away if you become pregnant or think you may be pregnant during treatment with CAMZYOS. You may also report your pregnancy by calling Bristol-Myers Squibb at 1-800-721-5072 or www.bms.com.

  If you are a female and able to become pregnant:
  - Your healthcare provider will do a pregnancy test before you start treatment with CAMZYOS.
  - You should use effective birth control (contraception) during treatment with CAMZYOS and for 4 months after your last dose of CAMZYOS.
  - CAMZYOS may reduce how well some hormonal birth control works. Talk to your healthcare provider about the use of effective forms of birth control during treatment with CAMZYOS.
- are breastfeeding or plan to breastfeed. It is not known if CAMZYOS passes into your breast milk. Talk to your healthcare provider about the best way to feed your baby during treatment with CAMZYOS.

Before and during CAMZYOS treatment, tell your healthcare provider about all the medicines you take, including prescription and over-the-counter medicines, vitamins, and herbal supplements. Taking CAMZYOS with certain medicines or grapefruit juice may cause heart failure. **Do not stop or change the dose of a medicine or start a new medicine without telling your healthcare provider.**

Especially tell your healthcare provider if you:

- Take over-the-counter medicines such as omeprazole (for example, Prilosec), esomeprazole (for example, Nexium), or cimetidine (for example, Tagamet).
- Take other medicines to treat your obstructive HCM disease.
- Develop an infection

How should I take CAMZYOS?

- Take CAMZYOS exactly as your healthcare provider tells you to take it.
- Do not change your dose of CAMZYOS without talking to your healthcare provider first.
- Take CAMZYOS 1 time a day.
- Swallow the capsule whole. Do not break, open, or chew the capsule.
- If you miss a dose of CAMZYOS, take it as soon as possible and take your next dose at your regularly scheduled time the next day. Do not take 2 doses on the same day to make up for a missed dose.
- Your healthcare provider may change your dose, temporarily stop, or permanently stop your treatment with CAMZYOS if you have certain side effects.
- If you take too much CAMZYOS, call your healthcare provider or go to the nearest hospital emergency room right away.

What are the possible side effects of CAMZYOS?

CAMZYOS may cause serious side effects, including:

- **Heart failure.** See **"What is the most important information I should know about CAMZYOS?"**

The most common side effects of CAMZYOS include: dizziness and fainting (syncope).

These are not all of the possible side effects of CAMZYOS.

Call your doctor for medical advice about side effects. You may report side effects to FDA at 1-800-FDA-1088.

You may also report side effects to Bristol-Myers Squibb at 1-800-721-5072.

How should I store CAMZYOS?

Store CAMZYOS at room temperature between 68°F to 77°F (20°C to 25°C).

Keep CAMZYOS and all medicines out of the reach of children.

General information about the safe and effective use of CAMZYOS.

Medicines are sometimes prescribed for purposes other than those listed in a Medication Guide. Do not use CAMZYOS for a condition for which it was not prescribed. Do not give CAMZYOS to other people, even if they have the same symptoms you have. It may harm them. You can ask your healthcare provider or pharmacist for information about CAMZYOS that is written for health professionals.

What are the ingredients in CAMZYOS?

Active ingredient: mavacamten

Inactive ingredients: croscarmellose sodium, hypromellose, magnesium stearate (non-bovine), mannitol, and silicon dioxide. The capsule contains black iron oxide, gelatin, red iron oxide, titanium dioxide, and yellow iron oxide.

Marketed by:
Bristol-Myers Squibb Company
Princeton, NJ 08543 USA

CAMZYOS® is a trademark of MyoKardia, Inc., a Bristol Myers Squibb company.

For more information, go to www.CAMZYOS.com or call 1-800-721-5072.

This Medication Guide has been approved by the U.S. Food and Drug Administration. Revised: 04/2024

ANNEX I

SUMMARY OF PRODUCT CHARACTERISTICS

▼This medicinal product is subject to additional monitoring. This will allow quick identification of new safety information. Healthcare professionals are asked to report any suspected adverse reactions. See section 4.8 for how to report adverse reactions.

1. NAME OF THE MEDICINAL PRODUCT

CAMZYOS 2.5 mg hard capsules
CAMZYOS 5 mg hard capsules
CAMZYOS 10 mg hard capsules
CAMZYOS 15 mg hard capsules

2. QUALITATIVE AND QUANTITATIVE COMPOSITION

CAMZYOS 2.5 mg hard capsules

Each hard capsule contains 2.5 mg of mavacamten.

CAMZYOS 5 mg hard capsules

Each hard capsule contains 5 mg of mavacamten.

CAMZYOS 10 mg hard capsules

Each hard capsule contains 10 mg of mavacamten.

CAMZYOS 15 mg hard capsules

Each hard capsule contains 15 mg of mavacamten.

For the full list of excipients, see section 6.1.

3. PHARMACEUTICAL FORM

Hard capsule (capsule)

CAMZYOS 2.5 mg hard capsules

Light purple opaque cap imprinted with “2.5 mg” in black, and white opaque body imprinted with “Mava” in black, both in radial direction. Capsule size of approximately 18.0 mm in length.

CAMZYOS 5 mg hard capsules

Yellow opaque cap imprinted with “5 mg” in black, and white opaque body imprinted with “Mava” in black, both in radial direction. Capsule size of approximately 18.0 mm in length.

CAMZYOS 10 mg hard capsules

Pink opaque cap imprinted with “10 mg” in black, and white opaque body imprinted with “Mava” in black, both in radial direction. Capsule size of approximately 18.0 mm in length.

CAMZYOS 15 mg hard capsules

Grey opaque cap imprinted with “15 mg” in black, and white opaque body imprinted with “Mava” in black, both in radial direction. Capsule size of approximately 18.0 mm in length.

4. CLINICAL PARTICULARS

4.1 Therapeutic indications

CAMZYOS is indicated for the treatment of symptomatic (New York Heart Association, NYHA, class II-III) obstructive hypertrophic cardiomyopathy (oHCM) in adult patients (see section 5.1).

4.2 Posology and method of administration

Treatment should be initiated under the supervision of a physician experienced in the management of patients with cardiomyopathy.

Before treatment initiation, patients' left ventricular ejection fraction (LVEF) should be assessed by echocardiography (see section 4.4). If LVEF is < 55%, treatment should not be initiated.

Before initiation of treatment, women of childbearing potential must have a negative pregnancy test (see sections 4.4 and 4.6).

Patients should be genotyped for Cytochrome P450 (CYP) 2C19 (CYP2C19) in order to determine appropriate mavacamten dose. Patients with CYP2C19 poor metaboliser phenotype may have increased mavacamten exposures (up to 3 times) that can lead to increased risk of systolic dysfunction compared to normal metabolisers (see sections 4.4 and 5.2). If treatment initiation occurs prior to determination of CYP2C19 phenotype, patients should follow dosing instructions for poor metabolisers (see figure 1 and table 1) until CYP2C19 phenotype is determined.

Posology

The dose range is 2.5 mg to 15 mg (either 2.5 mg, 5 mg, 10 mg or 15 mg).

CYP2C19 poor metaboliser phenotype
The recommended starting dose is 2.5 mg orally once daily. The maximum dose is 5 mg once daily. The patient should be assessed for early clinical response by left ventricular outflow tract (LVOT) gradient with Valsalva manoeuvre 4 and 8 weeks after treatment initiation (see figure 1).

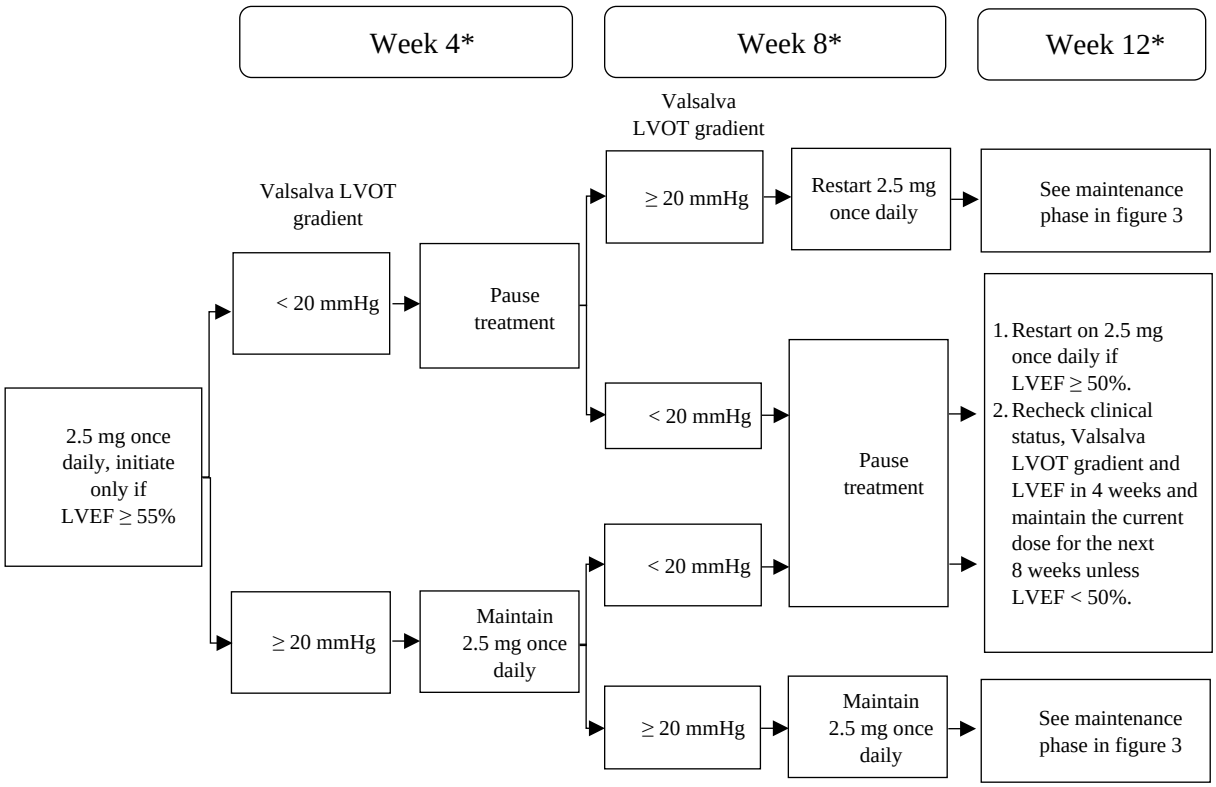
CYP2C19 intermediate, normal, rapid and ultra-rapid metaboliser phenotype
The recommended starting dose is 5 mg orally once daily. The maximum dose is 15 mg once daily. The patient should be assessed for early clinical response by LVOT gradient with Valsalva manoeuvre 4 and 8 weeks after treatment initiation (see figure 2).

Once an individualised maintenance dose is achieved with LVEF ≥ 55%, patients should be assessed every 6 months. For patients with LVEF 50-55% regardless of Valsalva LVOT gradient, patients should be assessed every 3 months (see figure 3). If at any visit the patient's LVEF is < 50%, the treatment should be interrupted for 4 weeks and until LVEF returns to ≥ 50% (see figure 4).

In patients experiencing an intercurrent illness such as serious infection or arrhythmia (including atrial fibrillation or other uncontrolled tachyarrhythmia) which may impair systolic function, LVEF assessment is recommended, and dose increases are not recommended until intercurrent illness is resolved (see section 4.4).

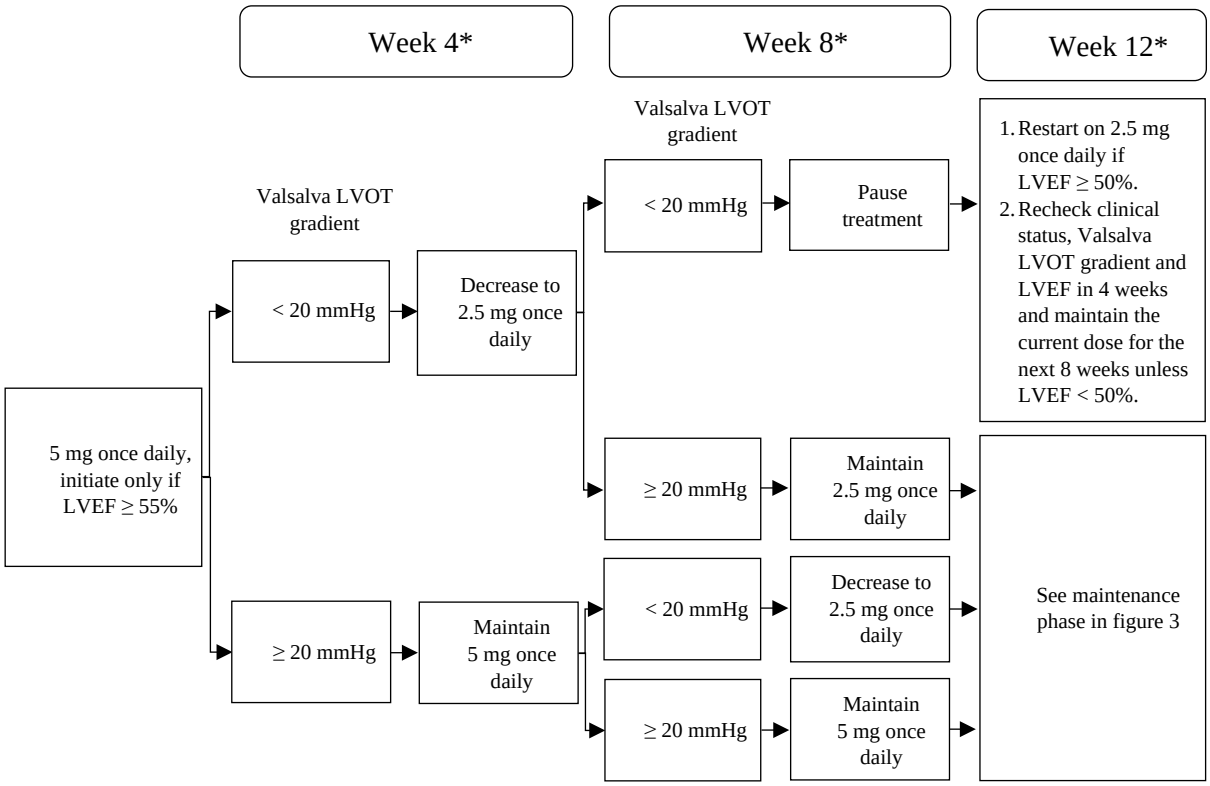
Consideration should be given to discontinue treatment in patients who have shown no response (e.g., no improvement in symptoms, quality of life, exercise capacity, LVOT gradient) after 4-6 months on the maximum tolerated dose.

Figure 1: Treatment initiation in CYP2C19 poor metaboliser phenotype



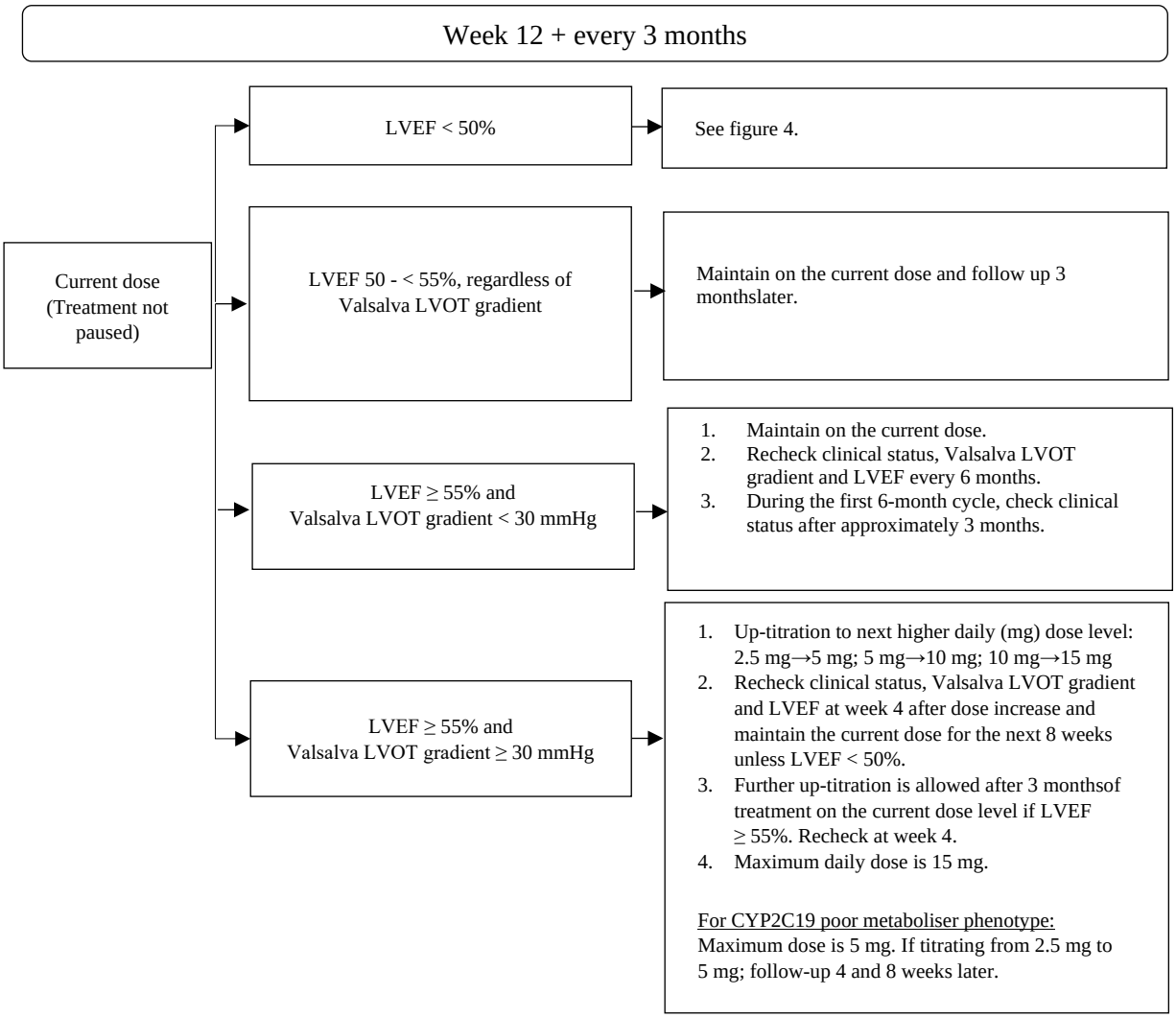
* Interrupt treatment if LVEF is < 50% at any clinical visit; restart treatment after 4 weeks if LVEF ≥ 50% (see figure 4).
LVEF = left ventricular ejection fraction; LVOT = left ventricular outflow tract

Figure 2: Treatment initiation in CYP2C19 intermediate, normal, rapid and ultra-rapid metaboliser phenotype



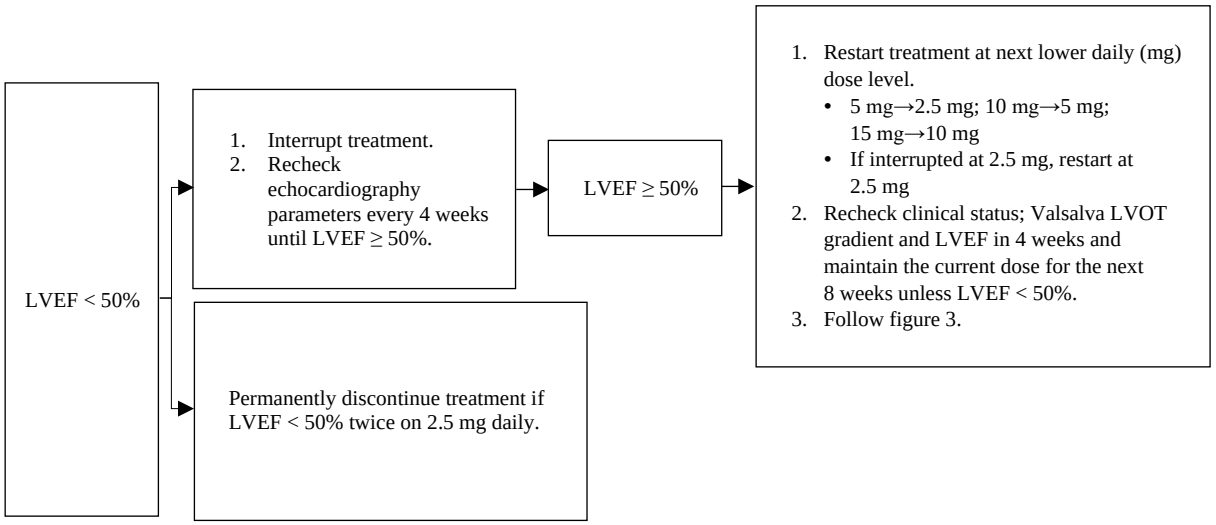
* Interrupt treatment if LVEF is < 50% at any clinical visit; restart treatment after 4 weeks if LVEF ≥ 50% (see figure 4).
LVEF = left ventricular ejection fraction; LVOT = left ventricular outflow tract

Figure 3: Maintenance phase



LVEF = left ventricular ejection fraction; LVOT = left ventricular outflow tract

Figure 4: Treatment interruption at any clinic visit if LVEF < 50%



LVEF = left ventricular ejection fraction; LVOT = left ventricular outflow tract

Dose modification with concomitant medicinal products
For concomitant treatment with inhibitors and inducers of CYP2C19 or CYP3A4, follow the steps shown in table 1 (see also section 4.5).

Table 1: Dose modification of mavacamten with concomitant medicinal products

Concomitant medicinal product	**CYP2C19 poor metaboliser phenotype***	**CYP2C19 intermediate, normal, rapid and ultra-rapid phenotype**
Inhibitors		
Combined use of a strong CYP2C19 inhibitor and a strong CYP3A4 inhibitor	Contra-indicated (see section 4.3).	Contra-indicated (see section 4.3).
Strong CYP2C19 inhibitor	No dose adjustment (see section 4.5). **If CYP2C19 phenotype has not yet been determined:** No adjustment of the starting dose of 2.5 mg is needed. The dose should be reduced from 5 mg to 2.5 mg or pause treatment if on 2.5 mg (see section 4.5).	Initiate mavacamten at a dose of 2.5 mg. The dose should be reduced from 15 mg to 5 mg and from 10 mg and 5 mg to 2.5 mg or pause treatment if on 2.5 mg (see section 4.5).
Strong CYP3A4 inhibitor	Contra-indicated (see section 4.3).	No dose adjustment (see section 4.5).
Moderate CYP2C19 inhibitor	No dose adjustment. **If CYP2C19 phenotype has not yet been determined:** No adjustment of the starting dose of 2.5 mg is needed. The dose should be reduced from 5 mg to 2.5 mg or pause treatment if on 2.5 mg (see section 4.5).	No adjustment of the starting dose of 5 mg is needed. The dose should be reduced by one dose level or pause treatment if on 2.5 mg (see section 4.5).
Moderate or weak CYP3A4 inhibitor	No adjustment of the starting dose of 2.5 mg is needed. If patients are receiving a 5 mg dose of mavacamten, their dose should be reduced to 2.5 mg (see section 4.5).	No dose adjustment (see section 4.5).
Inducers		
Discontinuing or decreasing the dose of strong CYP2C19 inducer and strong CYP3A4 inducer	The dose should be reduced from 5 mg to 2.5 mg or pause treatment if on 2.5 mg (see section 4.5).	The dose should be reduced by one dose level when on doses 5 mg or higher when discontinuing or decreasing the dose of strong inducers while on mavacamten (see section 4.5). No dose adjustment when on 2.5 mg.
Discontinuing or decreasing the dose of moderate or weak CYP3A4 inducer	Decrease mavacamten dose to 2.5 mg or pause treatment if on 2.5 mg (see section 4.5).	No dose adjustment (see section 4.5).

* includes patients for whom the CYP2C19 phenotype has not yet been determined.

Missed or delayed doses
If a dose is missed, it should be taken as soon as possible, and the next scheduled dose should be taken at the usual time the following day. Two doses should not be taken on the same day.

Special populations

Elderly
No dose adjustment to the standard dose and titration scheme is required for patients aged 65 years and older (see section 5.2).

Renal impairment
No dose adjustment to the standard dose and titration scheme is required for patients with mild (estimated glomerular filtration rate [eGFR] 60-89 mL/min/1.73m^2) to moderate (eGFR 30-59 mL/min/1.73m^2) renal impairment. No dose recommendation can be made for patients with severe (eGFR < 30 mL/min/1.73m^2) renal impairment because mavacamten has not been studied in patients with severe renal impairment (see section 5.2).

Hepatic impairment
The mavacamten starting dose should be 2.5 mg in all patients with mild (Child-Pugh class A) and moderate (Child-Pugh class B) hepatic impairment since mavacamten exposure is likely to be increased (see section 5.2). No dose recommendation can be made for patients with severe hepatic impairment (Child-Pugh class C) because mavacamten has not been studied in patients with severe hepatic impairment (see sections 4.4 and 5.2).

Paediatric population
The safety and efficacy of mavacamten in children and adolescents below 18 years have not been established. No data are available.
Mavacamten should not be used in children less than 12 years because of potential safety concerns.

Method of administration

For oral use.

Treatment should be taken once daily with or without meals at about the same time each day. The capsule should be swallowed whole with water.

4.3 Contraindications

- Hypersensitivity to the active substance or to any of the excipients listed in section 6.1.
- During pregnancy and in women of childbearing potential not using effective contraception (see sections 4.4 and 4.6).
- Concomitant treatment with strong CYP3A4 inhibitors in patients with CYP2C19 poor metaboliser phenotype and undetermined CYP2C19 phenotype (see sections 4.2, 4.4 and 4.5).
- Concomitant treatment with the combination of a strong CYP2C19 inhibitor and a strong CYP3A4 inhibitor (see section 4.5).

4.4 Special warnings and precautions for use

Systolic dysfunction defined as symptomatic LVEF < 50%

Mavacamten reduces LVEF and may cause heart failure due to systolic dysfunction defined as symptomatic LVEF < 50%. Patients with a serious intercurrent illness such as infection or arrhythmia (including atrial fibrillation or other uncontrolled tachyarrhythmia), or those undergoing major cardiac surgery may be at greater risk of systolic dysfunction and progress to heart failure (see section 4.8). New or worsening dyspnoea, chest pain, fatigue, palpitations, leg oedema or elevations in N-terminal pro-B-type natriuretic peptide (NT-proBNP) may be signs and symptoms of systolic dysfunction and should prompt an evaluation of cardiac function. LVEF should be measured prior to initiating treatment and closely monitored thereafter. Treatment interruption may be necessary to ensure that LVEF remains ≥ 50% (see section 4.2).

Heart failure risk or loss of response to mavacamten due to interactions

Mavacamten is primarily metabolised by CYP2C19 and to a lesser extent by CYP3A4 and mostly by CYP3A4 in CYP2C19 poor metabolisers, which may lead to the following interactions (see section 4.5):

- Starting or increasing the dose of a strong or moderate CYP3A4 inhibitor or any CYP2C19 inhibitor may increase risk of heart failure due to systolic dysfunction.
- Stopping or decreasing dose of any inhibitor of CYP3A4 or CYP2C19 may lead to a loss of therapeutic response to mavacamten.
- Starting a strong CYP3A4 or strong CYP2C19 inducer may lead to a loss of therapeutic response to mavacamten.
- Stopping a strong CYP3A4 or strong CYP2C19 inducer may increase risk of heart failure due to systolic dysfunction.

Prior to and during mavacamten treatment, the potential for interactions, including over the counter medicinal products (such as omeprazole or esomeprazole), should be considered.

- Concomitant treatment with strong CYP3A4 inhibitors in patients with CYP2C19 poor metaboliser phenotype and undetermined CYP2C19 phenotype is contraindicated (see section 4.3).
- Concomitant treatment with the combination of a strong CYP2C19 inhibitor and a strong CYP3A4 inhibitor is contraindicated (see section 4.3)
- Dose adjustment of mavacamten and/or close monitoring may be required in patients initiating or discontinuing treatment with, or changing the dose of concomitant medicinal products that are inhibitors or inducers of CYP2C19 or CYP3A4 (see sections 4.2 and 4.5). Intermittent administration of these medicinal products is not recommended (see section 4.5).

Concomitant use of negative inotropes

The safety of concomitant use of mavacamten with disopyramide, or use of mavacamten in patients taking beta blockers in combination with verapamil or diltiazem has not been established. Therefore, patients should be closely monitored when taking these concomitant medicinal products (see section 4.5).

Embryo-foetal toxicity

Based on animal studies, mavacamten is suspected to cause embryo-foetal toxicity when administered to a pregnant woman (see section 5.3). Due to risk to the foetus, CAMZYOS is contraindicated during pregnancy and in women of childbearing potential not using effective contraception. Before initiation of treatment, women of childbearing potential must be informed of this risk to the foetus, must have a negative pregnancy test and must use effective contraception during treatment and for 6 months after treatment discontinuation (see sections 4.3 and 4.6).

Sodium content

This medicinal product contains less than 1 mmol sodium (23 mg) per capsule, that is to say essentially 'sodium-free'.

4.5 Interaction with other medicinal products and other forms of interaction

Pharmacodynamic interactions

If treatment with a new negative inotrope is initiated or if the dose of a negative inotrope is increased in a patient receiving mavacamten, close medical supervision with monitoring of LVEF should be provided until stable doses and clinical response have been achieved (see sections 4.2 and 4.4).

Pharmacokinetic interactions

Effect of other medicinal products on mavacamten
In CYP2C19 intermediate, normal, rapid and ultra-rapid metabolisers, mavacamten is primarily metabolised by CYP2C19 and to a lesser extent by CYP3A4. In CYP2C19 poor metabolisers, metabolism is mostly by CYP3A4 (see section 5.2). CYP2C19 inhibitors/inducers and CYP3A4 inhibitors/inducers may thus affect the clearance of mavacamten and increase/decrease mavacamten plasma concentration, and this will depend on the CYP2C19 phenotype.
All clinical drug-drug interaction studies mainly enrolled CYP2C19 normal metabolisers and no CYP2C19 poor metabolisers were included in the assessment of the drug-drug interaction and therefore the effect of co-administration of CYP2C19 and CYP3A4 inhibitors with mavacamten in CYP2C19 poor metabolisers is not completely certain.
Recommendations for dose modification and/or additional monitoring of patients initiating or discontinuing treatment with, or changing the dose of, concomitant medicinal products that are inhibitors of CYP2C19 or CYP3A4 or inducers of CYP2C19 or CYP3A4 are provided in table 2.

Strong CYP2C19 plus strong CYP3A4 inhibitors
Co-administration of mavacamten with the combination of a strong CYP2C19 and a strong CYP3A4 inhibitor is contra-indicated (see section 4.3).

CYP2C19 inhibitors
The effect of a moderate and strong CYP2C19 inhibitor on the PK of mavacamten was not investigated in a clinical drug-drug interaction study. The effect of a strong CYP2C19 inhibitor (e.g., ticlopidine) will be similar to the effect of the CYP2C19 poor metabolising status (see table 1).
Co-administration of mavacamten with a weak CYP2C19 inhibitor (omeprazole) resulted in a 48% increase in mavacamten AUC_{inf} with no effect on C_{max} in CYP2C19 normal metabolisers.
Intermittent administration of a CYP2C19 inhibitor (such as omeprazole or esomeprazole) is not recommended (see section 4.4).

CYP3A4 inhibitors
The effect of strong CYP3A4 inhibitors on the PK of mavacamten was not investigated in a clinical drug-drug interaction study. Co-administration of mavacamten with a strong CYP3A4 inhibitor (itraconazole) in CYP2C19 normal metabolisers is expected to result in an increase in mavacamten plasma concentration of up to 59% and 40% in AUC_{0-24} and C_{max}, respectively.
Co-administration of mavacamten with a moderate CYP3A4 inhibitor (verapamil) in CYP2C19 normal metabolisers resulted in an increase in mavacamten plasma concentration of 16% and 52% in AUC_{inf} and C_{max}, respectively. This change was not considered clinically significant.

CYP2C19 and CYP3A4 inducers
No clinical interaction studies were conducted to investigate the effect of concomitant administration with a strong CYP3A4 and CYP2C19 inducer. Co-administration of mavacamten with a strong inducer of both CYP2C19 and CYP3A4 (e.g., rifampicin) is expected to significantly affect the pharmacokinetics (PK) of mavacamten and leads to reduced efficacy and therefore co-administration with strong inducers of both CYP2C19 and CYP3A4 is not recommended. If discontinuing concomitant treatment with a strong inducer of CYP2C19 or CYP3A4 increase clinical assessments and mavacamten dose should be reduced (see section 4.2).

Table 2: Dose modification/monitoring of mavacamten with concomitant medicinal products

Concomitant medicinal product	**CYP2C19 poor metaboliser phenotype***	**CYP2C19 intermediate, normal, rapid and ultra-rapid metaboliser phenotype**
Inhibitors		
Combined use of a strong CYP2C19 inhibitor and a strong CYP3A4 inhibitor	Contra-indicated (see section 4.3)	Contra-indicated (see section 4.3)
Strong CYP2C19 inhibitor (e.g., ticlopidine, fluconazole, fluvoxamine)	No dose adjustment. Monitor LVEF 4 weeks later, and then resume the patient's monitoring and titration schedule (see section 4.2). **If CYP2C19 phenotype has not yet been determined:** No adjustment of the starting dose of 2.5 mg is needed. The dose should be reduced from 5 mg to 2.5 mg or pause treatment if on 2.5 mg. Monitor LVEF 4 weeks later, and then resume the patient's monitoring and titration schedule (see section 4.2).	Initiate mavacamten at a dose of 2.5 mg. The dose should be reduced from 15 mg to 5 mg and from 10 mg and 5 mg to 2.5 mg or pause treatment if on 2.5 mg. Monitor LVEF 4 weeks later, and then resume the patient's monitoring and titration schedule (see section 4.2).
Strong CYP3A4 inhibitor (e.g., clarithromycin, itraconazole, ketoconazole, voriconazole, ritonavir, cobicistat, ceritinib, idelalisib, tucatinib)	Contra-indicated (see section 4.3)	No dose adjustment. Monitor LVEF 4 weeks later, and then resume the patient's monitoring and titration schedule (see section 4.2).
Moderate CYP2C19 inhibitor (e.g., fluconazole, fluoxetine, omeprazole[a])	No dose adjustment. Monitor LVEF 4 weeks later, and then resume the patient's monitoring and titration schedule. Adjust mavacamten dose based on clinical assessment (see section 4.2). **If CYP2C19 phenotype has not yet been determined:** No adjustment of the starting dose of 2.5 mg is needed. The dose should be reduced from 5 mg to 2.5 mg or pause treatment if on 2.5 mg. Monitor LVEF 4 weeks later, and then resume the patient's monitoring and titration schedule. Adjust mavacamten dose based on clinical assessment (see section 4.2).	No adjustment of the starting dose of 5 mg is needed. *Initiating or increasing the dose of a moderate inhibitor while on mavacamten treatment:* Dose should be reduced by one dose level or pause treatment if on 2.5 mg. Monitor LVEF 4 weeks later, and then resume the patient's monitoring and titration schedule (see section 4.2).
Moderate CYP3A4 inhibitor (e.g., erythromycin, grapefruit juice, verapamil, diltiazem)	If on medication when starting mavacamten, no adjustment of the starting dose of 2.5 mg is needed. *Initiating or increasing the dose of a moderate inhibitor while on mavacamten treatment:* If patients are receiving a 5 mg dose of mavacamten, their dose should be reduced to 2.5 mg or if on 2.5 mg pause treatment for 4 weeks. Monitor LVEF 4 weeks later, and then resume the patient's monitoring and titration schedule (see section 4.2).	No dose adjustment. Monitor LVEF 4 weeks later, and then resume the patient's monitoring and titration schedule (see section 4.2).

Concomitant medicinal product	**CYP2C19 poor metaboliser phenotype***	**CYP2C19 intermediate, normal, rapid and ultra-rapid metaboliser phenotype**
Weak CYP2C19 inhibitor (e.g., cimetidine, citalopram, omeprazole[a], esomeprazole)	No dose adjustment. Monitor LVEF 4 weeks later, and then resume the patient's monitoring and titration schedule. Adjust mavacamten dose based on clinical assessment (see section 4.2).	*Initiating or increasing the dose of a weak inhibitor while on mavacamten treatment:* Monitor LVEF 4 weeks later, and subsequently resume the patient's monitoring and titration schedule. Adjust mavacamten dose based on clinical assessment (see section 4.2).
Weak CYP3A4 inhibitor (e.g., cimetidine, esomeprazole, omeprazole, pantoprazole)	If on medication when starting mavacamten, no adjustment of the starting dose of 2.5 mg is needed. *Initiating or increasing the dose of weak inhibitor while on mavacamten treatment:* If patients are receiving a 5 mg dose of mavacamten, their dose should be reduced to 2.5 mg or if on 2.5 mg pause treatment for 4 weeks. Monitor LVEF 4 weeks later, and then resume the patient's monitoring and titration schedule (see section 4.2).	*Initiating or increasing the dose of a weak inhibitor while on mavacamten treatment:* No dose adjustment. Monitor LVEF 4 weeks later, and then resume the patient's monitoring and titration schedule. Adjust mavacamten dose based on clinical assessment (see section 4.2).
Inducers		
Strong CYP2C19 inducer and strong CYP3A4 inducer (e.g., rifampicin, apalutamide, enzalutamide, mitotane, phenytoin, carbamazepine, efavirenz, St. John's wort)	*Initiating or increasing the dose of strong inducer while on mavacamten treatment:* Monitor LVOT gradient and LVEF 4 weeks later. Adjust mavacamten dose based on clinical assessment and then resume the patient's monitoring and titration schedule (see section 4.2). The maximum dose is 5 mg. *Discontinuing or decreasing the dose of strong inducer while on mavacamten treatment:* Decrease mavacamten dose from 5 mg to 2.5 mg or pause treatment if on 2.5 mg. Monitor LVEF 4 weeks later, and then resume the patient's monitoring and titration schedule (see section 4.2).	*Initiating or increasing the dose of strong inducer while on mavacamten treatment:* Monitor LVOT gradient and LVEF 4 weeks later. Adjust mavacamten dose based on clinical assessment and then resume the patient's monitoring and titration schedule (see section 4.2). *Discontinuing or decreasing the dose of strong inducer while on mavacamten treatment:* Decrease mavacamten by one dose level when on doses 5 mg or higher. Maintain mavacamten dose when on 2.5 mg. Monitor LVEF 4 weeks later, and then resume the patient's monitoring and titration schedule (see section 4.2).

Concomitant medicinal product	**CYP2C19 poor metaboliser phenotype***	**CYP2C19 intermediate, normal, rapid and ultra-rapid metaboliser phenotype**
Moderate or weak CYP2C19 inducer (e.g., letermovir, norethindrone, prednisone)	No dose adjustment. Monitor LVEF 4 weeks later, and then resume the patient's monitoring and titration schedule. Adjust mavacamten dose based on clinical assessment (see section 4.2).	*Initiating the dose of moderate or weak inducer while on mavacamten treatment:* Monitor LVOT gradient and LVEF 4 weeks later. Adjust mavacamten dose based on clinical assessment and then resume the patient's monitoring and titration schedule (see section 4.2). *Discontinuing a moderate or weak inducer while on mavacamten treatment:* Decrease mavacamten by one dose level when on doses 5 mg or higher. Maintain mavacamten dose when on 2.5 mg. Monitor LVEF 4 weeks later, and then resume the patient's monitoring and titration schedule. Adjust mavacamten dose based on clinical assessment (see section 4.2).
Moderate or weak CYP3A4 inducer (e.g., phenobarbital, primidone)	*Initiating or increasing the dose of moderate or weak inducer while on mavacamten treatment:* Monitor LVOT gradient and LVEF 4 weeks later. Adjust mavacamten dose based on clinical assessment and then resume the patient's monitoring and titration schedule (see section 4.2). *Discontinuing or decreasing the dose of moderate or weak inducer while on mavacamten treatment:* Decrease mavacamten dose to 2.5 mg or pause treatment if on 2.5 mg. Monitor LVEF 4 weeks later, and then resume the patient's monitoring and titration schedule (see section 4.2).	No dose adjustment. Monitor LVEF 4 weeks later, and then resume the patient's monitoring and titration schedule. Adjust mavacamten dose based on clinical assessment (see section 4.2).

* Includes patients for whom the CYP2C19 phenotype has not yet been determined.
[a] Omeprazole is considered a weak CYP2C19 inhibitor at a dose of 20 mg once daily and a moderate CYP2C19 inhibitor at a total daily dose of 40 mg.

Effect of mavacamten on other medicinal products

Mavacamten *in vitro* data suggest a potential induction of CYP3A4. Co-administration of a 17-day course of mavacamten at clinical relevant exposures in CYP2C19 normal, rapid and ultra-rapid metabolisers did not decrease the exposure to ethinyl oestradiol and norethindrone, which are the components of typical oral contraceptives and substrates for CYP3A4. Furthermore, co-administration of a 16-day course of mavacamten in CYP2C19 normal metabolisers, at clinical relevant exposures, resulted in a 13% decrease in midazolam plasma concentration. This change was not considered clinically significant.

4.6 Fertility, pregnancy and lactation

Women of childbearing potential / Contraception in females

CAMZYOS is contraindicated in women of childbearing potential not using effective contraception (see section 4.3). Therefore, before initiation of treatment in women of childbearing potential, a negative pregnancy test result must be available and counselling should be provided regarding the serious risk to the foetus. Women of childbearing potential must use effective contraception during treatment and for 6 months after discontinuation of CAMZYOS, since it takes approximately 5 half-lives (approximately 45 days for CYP2C19 normal metabolisers and 115 days for CYP2C19 poor metabolisers) to eliminate mavacamten from the body after treatment discontinuation (see sections 4.4 and 5.2).

When stopping mavacamten therapy for planning a pregnancy the possible return of LVOT obstruction and symptom burden should be considered (see section 4.4).

Pregnancy

There are no data from the use of mavacamten in pregnant women. Studies in animals have shown reproductive toxicity (see section 5.3). Mavacamten is suspected to cause embryo-foetal toxicity when administered during pregnancy. Therefore, CAMZYOS is contraindicated during pregnancy (see section 4.3). CAMZYOS should be stopped 6 months before planning a pregnancy (see section 4.4). If a patient becomes pregnant, mavacamten must be discontinued. Medical advice should be given regarding the risk of harmful effects to the foetus associated with treatment and ultrasonography examinations should be performed.

Breast-feeding

It is unknown whether mavacamten or its metabolites are excreted in human milk. There is no information on the excretion of mavacamten or its metabolites in animal milk (see section 5.3). Because of the unknown adverse effects of mavacamten in breastfed newborns/infants, women must not breast-feed during treatment with mavacamten.

Fertility

No human fertility data on mavacamten are available. Studies in animals are insufficient with respect to male or female fertility (see section 5.3).

4.7 Effects on ability to drive and use machines

Mavacamten has minor influence on the ability to drive and use machines. Dizziness may occur during use of mavacamten. Patients should be advised not to drive or use machines if they experience dizziness.

4.8 Undesirable effects

Summary of the safety profile

The most commonly reported adverse reactions with mavacamten are dizziness (17%), dyspnoea (12%), systolic dysfunction (5%) and syncope (5%).

Tabulated list of adverse reactions

Adverse reactions reported in patients treated with mavacamten in two phase 3 studies (EXPLORER-HCM and VALOR-HCM) are tabulated below. A total of 179 patients received a daily dose of either 2.5 mg, 5 mg, 10 mg or 15 mg of mavacamten. The median treatment duration for patients receiving mavacamten was 30.1 weeks (range: 1.6 to 40.3 weeks).

The adverse reactions included in table 3 are listed according to system organ class in MedDRA. Within each system organ class, the adverse reactions are presented in order of decreasing frequency and seriousness. In addition, the corresponding frequency category for each adverse reaction is defined as: very common (≥ 1/10); common (≥ 1/100 to < 1/10); uncommon (≥ 1/1 000 to < 1/100); rare (≥ 1/10 000 to < 1/1 000); very rare (< 1/10 000).

Table 3: Adverse reactions

System organ class	Adverse reaction	Frequency
Nervous system disorders	Dizziness	Very common
	Syncope	Common
Cardiac disorders	Systolic dysfunction[a]	Common
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	Dyspnoea	Very common

[a] Defined as LVEF < 50% with or without symptoms.

Description of selected adverse reactions

Systolic dysfunction
In Phase 3 clinical studies, 5% (9/179) of patients in the mavacamten group experienced reversible reductions in LVEF < 50% (median 45%: range: 35-49%) while on treatment. In 56% (5/9) of these patients, reductions were observed without other clinical manifestations. In all patients treated with mavacamten, LVEF recovered following interruption of mavacamten and they completed the study on treatment (see section 4.4).

Dyspnoea
In Phase 3 clinical studies, dyspnoea was reported in 12.3% of patients treated with mavacamten compared to 8.7% of patients on placebo. In the EXPLORER-HCM study, most (67%) of the dyspnoea events were reported after mavacamten was discontinued, with median time to onset of 2 weeks (range: 0.1-4.9) after last dose.

Reporting of suspected adverse reactions

Reporting suspected adverse reactions after authorisation of the medicinal product is important. It allows continued monitoring of the benefit/risk balance of the medicinal product. Healthcare professionals are asked to report any suspected adverse reactions via the national reporting system listed in Appendix V.

4.9 Overdose

Human experience of overdose with mavacamten is limited. Mavacamten has been given as a single dose of up to 144 mg in patients with HCM. There was one serious adverse reaction of vasovagal reaction, hypotension, and asystole lasting 38 seconds reported at that dose. In healthy subjects, doses of up to 25 mg have been administered for up to 25 days. A reduction of LVEF by 20% or greater was experienced in 3 out of 8 participants treated at the 25 mg dose level. Systolic dysfunction is the most likely result of overdose of mavacamten. If warranted, treatment of overdose with mavacamten consists of discontinuation of mavacamten treatment as well as medically supportive measures to maintain hemodynamic status (e.g. initiation of inotropic support with adrenergic agents), including close monitoring of vital signs and LVEF and management of the clinical status of the patient.

In healthy subjects fasted overnight, administration of activated charcoal 2 hours (approximately tmax) after ingestion of a 15 mg dose of mavacamten reduced absorption as expressed by AUC0 72 by 20%. Administration of activated charcoal 6 hours after the mavacamten dose had no effect on the absorption. Thus, early administration (prior to or as soon after tmax as possible) of activated charcoal

may be considered in the management of mavacamten overdose or accidental ingestion. Under fed conditions, activated charcoal may still be effective beyond 2 hour post mavacamten dose because of the delayed tmax (see section 5.2).

5. PHARMACOLOGICAL PROPERTIES

5.1 Pharmacodynamic properties

Pharmacotherapeutic group: Cardiac therapy, Other cardiac preparations, ATC code: C01EB24

Mechanism of action

Mavacamten is a selective, allosteric, and reversible cardiac myosin inhibitor. Mavacamten modulates the number of myosin heads that can enter power-generating states, thus reducing (or in HCM normalizing) the probability of force-producing systolic and residual diastolic cross-bridge formation. Mavacamten also shifts the overall myosin population towards an energy-sparing, but recruitable, super-relaxed state. Excess cross-bridge formation and dysregulation of the super-relaxed state of myosin are mechanistic hallmarks of HCM, which can result in hyper-contractility, impaired relaxation, excess energy consumption, and myocardial wall stress. In HCM patients, cardiac myosin inhibition with mavacamten normalises contractility, reduces dynamic LVOT obstruction, and improves cardiac filling pressures.

Pharmacodynamic effects

LVEF
In the EXPLORER-HCM study, mean (SD) resting LVEF was 74% (6) at baseline in both treatment arms, reductions in mean absolute change from baseline in LVEF was -4% (95% CI: -5.3, -2.5) in the mavacamten arm and 0% (95% CI: -1.2, 1.0) in the placebo arm over the 30-week treatment period. At Week 38, following an 8-week interruption of mavacamten, mean LVEF was similar to baseline for both treatment arms.

LVOT obstruction
In the EXPLORER-HCM study, patients achieved reductions in mean resting and provoked (Valsalva) LVOT gradient by week 4 which were sustained throughout the 30-week study duration. At week 30, the mean change from baseline in resting and Valsalva LVOT gradients
were -39 (95% CI: -44.0, -33.2) mmHg and -49 (95% CI: -55.4, -43.0) mmHg, respectively, for mavacamten arm and -6 (95% CI: -10.5, -0.5) mmHg and -12 (95% CI: -17.6, -6.6) mmHg, respectively, for the placebo arm. At week 38, following 8 weeks of mavacamten washout, mean LVEF and LVOT gradients were similar to baseline for both treatment arms.

Cardiac electrophysiology
In HCM, the QT interval may be intrinsically prolonged due to the underlying disease, in association with ventricular pacing, or in association with medicinal products with potential for QT prolongation commonly used in the HCM population. An exposure-response analysis across all clinical studies in HCM patients has shown a concentration-dependent shortening of the QTcF interval with mavacamten. The mean placebo corrected change from baseline in oHCM patients was -8.7 ms (upper and lower limit of the 90% CI -6.7 ms and -10.8 ms, respectively) at the median steady-state C_{max} of 452 ng/mL. Patients with longer baseline QTcF intervals tended to display the greatest shortening.

Consistent with nonclinical findings in normal hearts, in one clinical study in healthy subjects sustained exposure to mavacamten at supratherapeutic levels leading to marked depression of systolic function was associated with QTc prolongation (< 20 ms). No acute QTc changes have been observed at comparable (or higher) exposures after single doses. The findings in healthy hearts are attributed to an adaptive response to the cardiac mechanical/functional changes (marked mechanical LV depression) occurring in response to myosin inhibition in hearts with normal physiology and LV contractility.

Clinical efficacy and safety

EXPLORER-HCM
The efficacy of mavacamten was evaluated in a double-blind, randomised, placebo-controlled, parallel-arm, multicentre, international, Phase 3 study enrolling 251 adult patients with NYHA class II and III oHCM, LVEF ≥ 55%, and LVOT peak gradient ≥ 50 mmHg at rest or with provocation at time of oHCM diagnosis and Valsalva LVOT gradient ≥ 30 mmHg at screening. The majority of patients received background HCM treatment for a total of 96% in mavacamten arm (beta blockers 76%, calcium channel blockers 20%) and of 87% in the placebo arm (beta blockers 74%, calcium channel blockers 13%).

Patients were randomised in a 1:1 ratio to receive either a starting dose of 5 mg of mavacamten (123 patients) or matching placebo (128 patients) once daily for 30 weeks. The dose was periodically adjusted to optimise patients' response (decrease in LVOT gradient with Valsalva manoeuvre), maintain LVEF ≥ 50%, and was also guided by plasma concentrations of mavacamten. Within the dose range of 2.5 mg to 15 mg, a total of 60 patients received 5 mg and 40 patients received 10 mg. During the study, 3 of 7 patients on mavacamten had LVEF < 50% prior to the week 30 visit and temporarily interrupted their dose; 2 patients resumed treatment at the same dose and 1 patient had the dose reduced from 10 mg to 5 mg.

Treatment assignment was stratified by baseline NYHA class (II or III), current treatment with beta blockers (yes or no), and type of ergometer (treadmill or exercise bicycle) used for assessment of peak oxygen consumption (pVO_2). Patients on background dual treatment with beta blocker and calcium channel blocker treatment or disopyramide or ranolazine were excluded. Patients with known infiltrative or storage disorder causing cardiac hypertrophy that mimicked oHCM, such as Fabry disease, amyloidosis, or Noonan syndrome with LV hypertrophy, were also excluded.

The baseline demographic and disease characteristics were balanced between mavacamten and placebo. The mean age was 59 years, 54% (mavacamten) *vs* 65% (placebo) were male, mean body mass index (BMI) was 30 kg/m^2, mean heart rate 63 bpm, mean blood pressure 128/76 mmHg, and 90% were Caucasian. At baseline, approximately 73% of randomised subjects were NYHA class II and 27% were NYHA class III. The mean LVEF was 74%, and the mean Valsalva LVOT was 73 mmHg. 8% had prior septal reduction therapy, 75% were on beta -blockers, 17% were on calcium channel blockers, 14% had history of atrial fibrillation, and 23% with implantable cardioverter defibrillator (23%). In EXPLORER-HCM there were 85 patients aged 65 years or older, 45 patients were dosed with mavacamten.

The primary outcome measure included a change at week 30 in exercise capacity measured by pVO_2 and symptoms measured by NYHA functional classification, defined as an improvement of pVO_2 by ≥ 1.5 mL/kg/min and an improvement in NYHA class by at least 1 OR an improvement of pVO_2 by ≥ 3.0 mL/kg/min and no worsening in NYHA class.

A greater proportion of patients treated with mavacamten met the primary and secondary endpoints at week 30 compared to placebo (see table 4).

Table 4: Analysis of the primary composite and secondary endpoints from EXPLORER-HCM study

	Mavacamten N = 123	**Placebo N = 128**
Patients achieving primary endpoint at week 30, n (%)	45 (37%)	22 (17%)
Treatment difference (95% CI)	19.4 (8.67, 30.13)	
p-value	0.0005	

	Mavacamten N = 123	**Placebo N = 128**
Change from baseline post-exercise LVOT peak gradient at week 30, mmHg	N = 123	N = 128
Mean (SD)	-47 (40)	-10 (30)
Treatment difference* (95% CI)	-35 (-43, -28)	
p-value	< 0.0001	
Change from baseline to week 30 in pVO_2, mL/kg/min	N = 123	N = 128
Mean (SD)	1.4 (3)	-0.05 (3)
Treatment difference* (95% CI)	1.4 (0.6, 2)	
p-value	< 0.0006	
Patients with improvement of NYHA class ≥ 1 at week 30	N = 123	N = 128
N, (%)	80 (65%)	40 (31%)
Treatment difference (95% CI)	34 (22, 45)	
p-value	< 0.0001	
Change from baseline to week 30 in KCCQ-23 CSS†	N = 92	N = 88
Mean (SD)	14 (14)	4 (14)
Treatment difference* (95% CI)	9 (5, 13)	
p-value	< 0.0001	
Baseline	N = 99	N = 97
Mean (SD)	71 (16)	71 (19)
Change from baseline to week 30 in HCMSQ SoB domain score‡	N = 85	N = 86
Mean (SD)	-2.8 (2.7)	-0.9 (2.4)
Treatment difference* (95% CI)	-1.8 (-2.4, -1.2)	
p-value	< 0.0001	
Baseline	N = 108	N = 109
Mean (SD)	4.9 (2.5)	4.5 (3.2)

* Least-squares mean difference
† KCCQ-23 CSS = Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire-23 Clinical Summary Score. The KCCQ-23 CSS is derived from the Total Symptoms Score (TSS) and the Physical Limitations (PL) score of the KCCQ-23. The CSS ranges from 0 to 100, with higher scores representing better health status. A significant treatment effect on the KCCQ-23 CSS favouring mavacamten was first observed at week 6 and remained consistent through week 30.
‡ HCMSQ SoB = Hypertrophic Cardiomyopathy Symptom Questionnaire Shortness of Breath. The HCMSQ SoB domain score measures frequency and severity of shortness of breath. The HCMSQ SoB domain score ranges from 0 to 18, with lower scores representing less shortness of breath. A significant treatment effect on the HCMSQ SoB favouring mavacamten was first observed at week 4 and remained consistent through week 30.

A range of demographic characteristics, baseline disease characteristics, and baseline concomitant medicinal products were examined for their influence on outcomes. Results of the primary analysis consistently favoured mavacamten across all subgroups analysed.

VALOR-HCM
The efficacy of mavacamten was evaluated in a Phase 3, double-blind, randomised, 16-week placebo-controlled trial in 112 patients with symptomatic oHCM who were septal reduction therapy (SRT) eligible. Patients with severely symptomatic drug-refractory oHCM, and NYHA class III/IV or class II with exertional syncope or near syncope were included in the study. Patients were required to have LVOT peak gradient ≥ 50 mmHg at rest or with provocation, and LVEF ≥ 60%. Patients must have been referred or under active consideration within the past 12 months for SRT and had been actively considering scheduling the procedure.

Patients were randomised 1:1 to receive treatment with mavacamten or placebo once daily. The dose was periodically adjusted within the dose range of 2.5 mg to 15 mg to optimise patient's response.

The baseline demographic and disease characteristics were balanced between mavacamten and placebo. The mean age was 60.3 years, 51% were male, mean BMI was 31 kg/m^2, mean heart rate 64 bpm, mean blood pressure 131/74 mmHg, and 89% were Caucasian. At baseline, approximately 7% of randomised subjects were NYHA class II and 92% were NYHA class III. 46% were on beta-blockers monotherapy, 15% were on calcium channel blockers monotherapy, 33% were on a mixed combination of beta -blockers, calcium channel blockers, and 20% were on disopyramide alone or in combination with other treatment. In VALOR-HCM there were 45 patients aged 65 years or older, 24 patients were dosed with mavacamten.

Mavacamten was shown to be superior to placebo in meeting the primary composite endpoint at week 16 (see table 5). The primary endpoint was a composite of

- patient decision to proceed with SRT prior to or at week 16 or
- patients who remain SRT eligible (LVOT gradient of ≥ 50 mmHg and NYHA class III-IV, or class II with exertional syncope or near syncope) at week 16.

The treatment effects of mavacamten on LVOT obstruction, functional capacity, health status, and cardiac biomarkers were assessed by change from baseline through week 16 in post-exercise LVOT gradient, proportion of patients with improvement in NYHA class, KCCQ-23 CSS, NT-proBNP, and cardiac troponin I. In the VALOR-HCM study, hierarchical testing of secondary efficacy endpoints showed significant improvement in the mavacamten group compared to the placebo group (see table 5).

Table 5: Analysis of the primary composite and secondary endpoints from VALOR-HCM study

	Mavacamten N = 56	**Placebo N = 56**
Patients achieving primary composite endpoint at week 16, n (%)	10 (17.9)	43 (76.8)
Treatment difference (95% CI)	58.9 (44.0, 73.9)	
p-value	< 0.0001	
Patient decision to proceed with SRT	2 (3.6)	2 (3.6)
SRT-eligible based on guideline criteria	8 (14.3)	39 (69.6)
SRT status not evaluable (imputed as meeting primary endpoint)	0 (0.0)	2 (3.6)
Change from baseline post-Exercise LVOT peak gradient at week 16, (mmHg)	N = 55	N = 53
Mean (SD)	-39.1 (36.5)	-1.8 (28.8)
Treatment difference* (95% CI)	-37.2 (-48.1, -26.2)	
p-value	< 0.0001	
Patients with improvement of NYHA class ⩾ 1 at week 16	N = 55	N = 53
N, (%)	35 (62.5%)	12 (21.4%)
Treatment difference (95% CI)	41.1 (24.5%, 57.7%)	
p-value	< 0.0001	
Change from baseline to week 16 in KCCQ-23 CSS†	N = 55	N = 53
Mean (SD)	10.4 (16.1)	1.8 (12.0)
Treatment difference* (95% CI)	9.5 (4.9, 14.0)	
p-value	< 0.0001	
Baseline	N = 56	N = 56
mean (SD)	69.5 (16.3)	65.6 (19.9)

	Mavacamten N = 56	Placebo N = 56
Change from baseline to week 16 in NT-proBNP	N = 55	N = 53
ng/L geometric mean ratio	0.35	1.13
Geometric mean ratio mavacamten/placebo (95% CI)	0.33 (0.27, 0.42)	
p-value	< 0.0001	
Change from baseline to week 16 in Cardiac Troponin I	N = 55	N = 53
ng/L geometric mean ratio	0.50	1.03
Geometric mean ratio mavacamten/placebo (95% CI)	0.53 (0.41, 0.70)	
p-value	< 0.0001	

* Least-squares mean difference.
† KCCQ-23 CSS=Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire-23 Clinical Summary Score. The KCCQ-23 CSS is derived from the Total Symptoms Score (TSS) and the Physical Limitations (PL) score of the KCCQ-23. The CSS ranges from 0 to 100, with higher scores representing better health status.

In the VALOR-HCM study, secondary endpoint of NT-proBNP, at week 16 (see table 5) showed a sustained reduction from baseline after mavacamten treatment compared to placebo that was similar to that seen in EXPLORER-HCM at week 30.
Exploratory analysis of left ventricular mass index (LVMI) and left atrial volume index (LAVI) showed reductions in the mavacamten treated patients compared to placebo in EXPLORER-HCM and VALOR-HCM.

Paediatric population

The European Medicines Agency has deferred the obligation to submit the results of studies with CAMZYOS in one or more subsets of the paediatric population in treatment of HCM (see section 4.2 for information on paediatric use).

5.2 Pharmacokinetic properties

Absorption

Mavacamten is readily absorbed with a median t_{max} of 1 hour (range: 0.5 to 3 hours) after oral administration with an estimated oral bioavailability of approximately 85% within the clinical dose range. The increase in mavacamten exposure is generally dose proportional after once daily doses of mavacamten (2 mg to 48 mg).

After a single dose of 15 mg mavacamten, C_{max} and AUC_{inf} are 47% and 241% higher, respectively, in CYP2C19 poor metabolisers compared to normal metabolisers. Mean half-life is prolonged in CYP2C19 poor metabolisers compared to normal metabolisers (23 days *versus* 6 to 9 days, respectively).

Inter-subject PK variability is moderate, with a coefficient of variation for exposure of approximately 30-50% for C_{max} and AUC.

A high fat, high calorie meal delayed absorption resulting in a median t_{max} of 4 hours (range: 0.5 to 8 hours) in the fed state compared to 1 h in the fasted state. Administration with meals resulted in a 12% decrease in $AUC_{0\text{-}inf}$, however this decrease is not considered clinically significant. Mavacamten may be administered with or without meals.

As mavacamten is titrated based on clinical response (see section 4.2), simulated steady state exposures are summarized using individualised dosage by phenotype (see table 6).

Table 6: Simulated average steady state concentration by dose and CYP2C19 phenotype in patients titrated to effect based on Valsalva LVOT and LVEF

Dose	Median concentration (ng/mL)				
	Poor metabolisers	**Intermediate metabolisers**	**Normal metabolisers**	**Rapid metabolisers**	**Ultra-rapid metabolisers**
2.5 mg	451.9	274.0	204.9	211.3	188.3
5 mg	664.9	397.8	295.4	311.5	300.5

Distribution

Plasma protein binding of mavacamten is 97-98% in clinical studies. The blood-to-plasma concentration ratio is 0.79. The apparent volume of distribution (Vd/F) ranged from 114 L to 206 L. Specific studies to assess distribution of mavacamten have not been conducted in humans, however data are consistent with a high volume of distribution.

Based upon 10 male subjects dosed for up to 28 days, the amount of mavacamten distributed to the semen was considered to be low.

Biotransformation

Mavacamten is extensively metabolised, primarily through CYP2C19 (74%), CYP3A4 (18%), and CYP2C9 (7.6%) based on in-vitro reaction phenotyping. Metabolism is expected to be driven through all three pathways, and primarily through CYP2C19 in CYP2C19 intermediate, normal, rapid and ultra-rapid metabolisers. Three metabolites have been detected in human plasma. The exposure of the most abundant metabolite MYK-1078 in human plasma was less than 4% of the exposure of mavacamten, and the other two metabolites had exposures less than 3% of the exposure of mavacamten indicating these would have minimal to no impact on the overall activity of mavacamten. In CYP2C19 poor metabolisers mavacamten is metabolised primarily by CYP3A4. No data are available on the metabolite profile in CYP2C19 poor metabolisers.

Effect of mavacamten on other CYP enzymes
Based on pre-clinical data, for a dose up to 5 mg in CYP2C19 poor metabolisers and for a dose up to 15 mg in CYP2C19 intermediate to ultra-rapid metabolisers, mavacamten is not an inhibitor of CYP 1A2, 2B6, 2C8, 2D6, 2C9, 2C19, or 3A4 at clinically relevant concentrations.

Effect of mavacamten on transporters
In vitro data indicate that mavacamten is not an inhibitor of major efflux transporters (P-gp, BCRP, BSEP, MATE1, or MATE2-K) or major uptake transporters (organic anion transporting polypeptides [OATPs], organic cation transporters [OCTs], or organic anion transporters [OATs]) at therapeutic concentrations for a dose up to 5 mg in CYP2C19 poor metabolisers and for a dose up to 15 mg in CYP2C19 intermediate to ultra-rapid metabolisers.

Elimination

Mavacamten is cleared from plasma primarily by metabolism through cytochrome P450 enzymes. Terminal half-life is 6 to 9 days in CYP2C19 normal metabolisers and 23 days for CYP2C19 poor metabolisers.
Half-life is estimated to be, 6 days for CYP2C19 ultra-rapid metabolisers, 8 days for CYP2C19 rapid metabolisers, and 10 days for CYP2C19 intermediate metabolisers.

Drug accumulation occurs with an accumulation ratio about 2-fold for C_{max} and about 7-fold for AUC in CYP2C19 normal metabolisers. The accumulation depends on the metabolism status for CYP2C19 with the largest accumulation observed in CYP2C19 poor metabolisers. At steady-state, the peak-to-trough plasma concentration ratio with once daily dosing is approximately 1.5.

Following a single 25 mg dose of ^{14}C labelled mavacamten in CYP2C19 normal metabolisers, 7% and 85% of the total radioactivity was recovered in the faeces and urine of CYP2C19 normal metabolisers, respectively. Unchanged active substance accounted for approximately 1% and 3% of the administered dose in the faeces and urine, respectively.

CYP2C19 phenotype
Polymorphic CYP2C19 is the main enzyme involved in the metabolism of mavacamten. An individual carrying two normal function alleles is a CYP2C19 normal metaboliser (e.g., *1/*1). An individual carrying two non-functional alleles is a CYP2C19 poor metaboliser (e.g., *2/*2, *2/*3, *3/*3). The incidence of CYP2C19 poor metaboliser phenotype ranges from approximately 2% in Caucasian to 18% in Asian populations.

Linearity/non-linearity

Exposure to mavacamten increased approximately dose proportionally between 2 mg and 48 mg and is expected to result in dose proportional exposure increase across the therapeutic range of 2.5 mg to 5 mg in CYP2C19 poor metabolisers and 2.5 mg to 15 mg in CYP2C19 intermediate to ultra-rapid metabolisers.

Special populations

No clinically significant differences in the PK of mavacamten were observed using population PK modelling based on age, sex, race or ethnicity.

Hepatic impairment
A single dose PK study was conducted in patients with mild (Child-Pugh class A) or moderate (Child-Pugh class B) hepatic impairment, as well as a control group with normal hepatic function. Mavacamten exposures (AUC) increased 3.2-fold and 1.8-fold in patients with mild and moderate impairment, respectively, compared to patients with normal hepatic function. There was no effect of hepatic function on C_{max}, consistent with no change in the rate of absorption and/or volume of distribution. The amount of mavacamten excreted in urine in all 3 studied groups was 3%. A dedicated PK study has not been conducted in patients with severe (Child-Pugh class C) hepatic impairment.

Renal impairment
Approximately 3% of a mavacamten dose is excreted in the urine as parent substance. A population PK analysis, which comprised eGFR down to 29.5 mL/min/1.73m^2, demonstrated no correlation between renal function and exposure. A dedicated PK study has not been conducted in patients with severe renal impairment (eGFR < 30 mL/min/1.73m^2).

5.3 Preclinical safety data

Non-clinical data reveal no special hazard for humans based on conventional studies of safety pharmacology, repeated dose toxicity, genotoxicity and carcinogenic potential. Toxicology findings were generally related to adverse reductions on cardiac function consistent with exaggerated primary pharmacology in healthy animals. These effects occurred at clinically relevant exposures.

Reproductive toxicity and fertility

In reproductive toxicity studies, there was no evidence of effects of mavacamten on mating and fertility in male or female rats or in the viability and fertility of offspring of dams at any dose tested. However, plasma exposures (AUC) of mavacamten at the highest doses tested were less than in humans at the maximum recommended human dose (MRHD).

Embryo-foetal and postnatal development

Mavacamten adversely affected embryo-foetal development in rats and rabbits. When mavacamten was administered orally to pregnant rats during the period of organogenesis, decreased mean foetal

body weight, increases in post implantation loss, and foetal malformations (visceral and skeletal) were observed at clinically relevant exposures. Visceral malformations involved heart malformation in foetuses, including one total *situs inversus*, while skeletal malformations were manifested mostly as increased incidences of fused sternebrae.

When mavacamten was administered orally to pregnant rabbits during the period of organogenesis, visceral and skeletal malformations were noted, consisting of malformations of the great vessels (dilatation of pulmonary trunk and/or aortic arch), cleft palate and higher incidences of fused sternebrae. Maternal plasma exposure levels (AUC) at the no effect dose level for embryo-foetal development in both species were less than those in humans at the MRHD.

In a pre- and post-natal development study, administration of mavacamten to pregnant rats from gestation day 6 to lactation/post-partum day 20 did not result in adverse effects in the dams or offspring exposed daily from before birth (in utero) through lactation. The maternal exposure was less than the MRHD. No information is available on the excretion of mavacamten in animal milk.

6. PHARMACEUTICAL PARTICULARS

6.1 List of excipients

Capsule content

Silica, colloidal hydrated
Mannitol (E421)
Hypromellose (E464)
Croscarmellose sodium (E468)
Magnesium stearate

Capsule shell

All strengths
Gelatin
Titanium dioxide (E171)

CAMZYOS 2.5 mg hard capsules
Iron oxide black (E172)
Iron oxide red (E172)

CAMZYOS 5 mg hard capsules
Iron oxide yellow (E172)

CAMZYOS 10 mg hard capsules
Iron oxide red (E172)

CAMZYOS 15 mg hard capsules
Iron oxide black (E172)

Printing ink

Iron oxide black (E172)
Shellac (E904)
Propylene glycol (E1520)
Ammonia solution, concentrated (E527)
Potassium hydroxide (E525)

6.2 Incompatibilities

Not applicable.

6.3 Shelf life

3 years.

6.4 Special precautions for storage

This medicinal product does not require any special storage conditions.

6.5 Nature and contents of container

Polyvinylchloride (PVC) / Polychlorotrifluoroethylene (PCTFE) / Aluminium foil blister containing 14 hard capsules.

Pack size of 14, 28 or 98 hard capsules.

Not all pack sizes may be marketed.

6.6 Special precautions for disposal and other handling

Any unused medicinal product or waste material should be disposed of in accordance with local requirements.

7. MARKETING AUTHORISATION HOLDER

Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG
Plaza 254
Blanchardstown Corporate Park 2
Dublin 15, D15 T867
Ireland

8. MARKETING AUTHORISATION NUMBER(S)

EU/1/23/1716/001-012

9. DATE OF FIRST AUTHORISATION/RENEWAL OF THE AUTHORISATION

Date of first authorisation: 26 June 2023

10. DATE OF REVISION OF THE TEXT

Detailed information on this medicinal product is available on the website of the European Medicines Agency https://www.ema.europa.eu.

ANNEX II

A. MANUFACTURER RESPONSIBLE FOR BATCH RELEASE

B. CONDITIONS OR RESTRICTIONS REGARDING SUPPLY AND USE

C. OTHER CONDITIONS AND REQUIREMENTS OF THE MARKETING AUTHORISATION

D. CONDITIONS OR RESTRICTIONS WITH REGARD TO THE SAFE AND EFFECTIVE USE OF THE MEDICINAL PRODUCT

A. MANUFACTURER RESPONSIBLE FOR BATCH RELEASE

Name and address of the manufacturer responsible for batch release

Swords Laboratories Unlimited Company T/A Bristol-Myers Squibb Pharmaceutical Operations, External Manufacturing
Plaza 254
Blanchardstown Corporate Park 2
Dublin 15, D15 T867
Ireland

B. CONDITIONS OR RESTRICTIONS REGARDING SUPPLY AND USE

Medicinal product subject to restricted medical prescription (see Annex I: Summary of Product Characteristics, section 4.2).

C. OTHER CONDITIONS AND REQUIREMENTS OF THE MARKETING AUTHORISATION

- **Periodic safety update reports (PSURs)**

The requirements for submission of PSURs for this medicinal product are set out in the list of Union reference dates (EURD list) provided for under Article 107c(7) of Directive 2001/83/EC and any subsequent updates published on the European medicines web-portal.

The marketing authorisation holder (MAH) shall submit the first PSUR for this product within 6 months following authorisation.

D. CONDITIONS OR RESTRICTIONS WITH REGARD TO THE SAFE AND EFFECTIVE USE OF THE MEDICINAL PRODUCT

- **Risk management plan (RMP)**

The MAH shall perform the required pharmacovigilance activities and interventions detailed in the agreed RMP presented in Module 1.8.2 of the marketing authorisation and any agreed subsequent updates of the RMP.

An updated RMP should be submitted:
- At the request of the European Medicines Agency;
- Whenever the risk management system is modified, especially as the result of new information being received that may lead to a significant change to the benefit/risk profile or as the result of an important (pharmacovigilance or risk minimisation) milestone being reached.

- **Additional risk minimisation measures**

Prior to the launch of CAMZYOS in each Member State, the MAH must agree about the content and format of the educational programme, including communication media, distribution modalities, and any other aspects of the programme, with the National Competent Authority.
The educational programme is aimed to educate Healthcare Professionals (HCPs) and patients on important risks associated with CAMZYOS.
The MAH shall ensure that in each Member State where CAMZYOS is marketed, all HCPs who prescribe CAMZYOS have access to/are provided with the Healthcare Professional Information Pack:
- Information on where to find the latest Summary of Product Characteristics (SmPC)
- HCP Checklist

- Patient Guide
- Patient Card

The HCP Checklist will contain the following messages:

Prior to starting treatment
For patients of childbearing potential
- Confirm a negative pregnancy test;
- Educate on the risk of embryo-foetal toxicity associated with CAMZYOS;
- Counsel on the need to avoid pregnancy and the need for an effective form of contraception during treatment with CAMZYOS and for 6 months following discontinuation;
- Instruct patients to contact you or another member of your healthcare team immediately if they become pregnant or suspect they may be pregnant.

For all patients
- Complete an echocardiogram assessment and confirm the patient's left ventricular ejection fraction (LVEF) is ≥ 55% before starting treatment;
- Patients should be genotyped for CYP2C19 phenotype in order to determine appropriate CAMZYOS dose;
- Assess for potential interactions involving CAMZYOS and any medicine (including prescription and over-the-counter medicines), herbal supplements and grapefruit juice. Detailed guidance on dose modifications/contraindications with concomitant medicines, based on the patient's CYP2C19 phenotype status, is included in the Summary of Product Characteristics (Table 1 and Table 2 of Section 4);
- Inform the patient of the risk of heart failure associated with CAMZYOS and that they must consult their healthcare professional or seek medical attention immediately if they experience worsening, persistent or new shortness of breath, chest pain, fatigue, palpitations or leg swelling;
- Counsel the patient on the risk of potential interactions involving CAMZYOS and not to start or stop taking any medications or change the dose of any medication they are taking without talking to you first;
- Provide the patient with the Patient Guide and highlight the Patient Card within the guide.

During treatment at each clinical visit (as described in the Summary of Product Characteristics)
For patients of childbearing potential
- Remind patients of the risk of embryo-foetal toxicity associated with CAMZYOS;
- Counsel on the need to avoid pregnancy and the need for an effective form of contraception during treatment and for 6 months following discontinuation;
- Periodically check pregnancy status throughout treatment;
- Instruct patients to contact you or another member of your healthcare team immediately if they become pregnant or suspect they may be pregnant.

For all patients
- Confirm LVEF is ≥ 50% by echocardiogram assessment. If at any visit LVEF is < 50%, interrupt treatment for at least 4 weeks and until LVEF is ≥ 50%;
- Assess the LVOT gradient with Valsalva manoeuvre and adjust the dose per the guidance provided in the Summary of Product Characteristics Section 4.2;
- Assess the patient for signs, symptoms and clinical findings of heart failure per the guidance provided in the Summary of Product Characteristics Sections 4.2 and 4.4;
- Assess for intercurrent illnesses such as infections or arrhythmia (e.g., atrial fibrillation or other uncontrolled tachyarrhythmia);
- Assess for interactions involving CAMZYOS and any medicine (including prescription and over-the-counter medicines), herbal supplements and grapefruit juice that the patient has newly started, has changed the dose of or plans on taking in the future. Detailed guidance on dose modifications/contraindications with concomitant medicines, based on the patient's CYP2C19 phenotype status, is included in the Summary of Product Characteristics (Table 1 and Table 2 of Section 4);

- Remind the patient of the risks associated with CAMZYOS and that they must consult their HCP or seek medical attention immediately if they experience worsening, persistent or new shortness of breath, chest pain, fatigue, palpitations or leg swelling;
- Counsel the patient on the risks of potential interactions involving CAMZYOS;
- Counsel the patient on actions to take in case of an overdose and missed or delayed doses;
- Provide the patient with the Patient Guide and Patient Card if needed.

After treatment
For patients of childbearing potential
- Counsel patients on the need to avoid pregnancy and the need for an effective form of contraception for 6 months following discontinuation of CAMZYOS.

The Patient Card will contain the following key messages:

- Patient instructions: Carry this card with you at all times. Tell any healthcare professional who sees you that you are taking CAMZYOS.
- CAMZYOS is indicated for the treatment of symptomatic obstructive hypertrophic cardiomyopathy. Refer to the Patient Guide and package leaflet for more information, or contact <insert local BMS contact>.

Safety information for patients of childbearing potential (to appear first on the card):
- CAMZYOS may cause harm to an unborn baby if used during pregnancy.
- CAMZYOS must not be taken if you are pregnant or are of childbearing potential and are not using an effective method of contraception.
- If you are able to get pregnant, you must use an effective method of contraception throughout treatment and for 6 months after your last dose.
- Talk to your doctor if you are considering becoming pregnant.
- If you suspect you may be pregnant or are pregnant, you must inform your prescriber or doctor immediately.

Safety information for all patients:
- Tell your prescriber or doctor or seek other medical attention immediately if you experience new or worsening symptoms of heart failure, including shortness of breath, chest pain, fatigue, a racing heart (palpitations), or leg swelling.
- Tell your prescriber or doctor of any new or existing medical conditions.
- Tell your prescriber, doctor, or pharmacist about your treatment with CAMZYOS before starting any new medicines (including prescriptions and those available over-the-counter) or herbal supplements, since some of them can increase the amount of CAMZYOS in your body and make it more likely for you to get side effects (some of which may be severe). Do not stop taking or change the dose of any medicine or herbal supplement that you are already taking without talking to your doctor or pharmacist first, as other medicines can affect the way CAMZYOS works.

Please complete this section or ask your prescriber of CAMZYOS to complete it.
Patient's name:
Name of prescriber:
Office phone number:
After-hours phone number:
Hospital name (if applicable):

The Patient Guide will contain the following key messages:

Embryo-foetal toxicity risk messages listed first as a tear out page:
If you are of childbearing potential, please review the information below before you start treatment with CAMZYOS and keep this page for your reference.

- CAMZYOS must not be taken if you are pregnant or if you are of childbearing potential and are not using an effective method of contraception (birth control) as CAMZYOS may cause harm to an unborn baby.
- If you are able to get pregnant, you will need a confirmed negative pregnancy test before you start taking CAMZYOS.
- You must use an effective method of contraception throughout treatment and for 6 months after your last dose of CAMZYOS. You should discuss with your doctor which method(s) of contraception is/are the most suitable for you.
- Talk to your doctor if you are considering becoming pregnant.
- If you suspect you may be pregnant or are pregnant while receiving CAMZYOS, tell your prescriber or doctor immediately. You prescriber or doctor will discuss your treatment options with you.

On the following pages:

- Carry the Patient Card with you at all times and tell any healthcare professional who sees you that you are taking CAMZYOS;
- Brief description of echocardiograms and why they are important;
- CAMZYOS and heart failure
  - Heart failure due to systolic dysfunction is a serious and sometimes fatal condition.
  - Tell your prescriber or doctor, or seek other medical attention immediately if you experience new or worsening symptoms of heart failure, including shortness of breath, chest pain, fatigue, a racing heart (palpitations), or leg swelling.
  - Tell your prescriber or doctor of any new or existing medical condition(s) you experience before and during treatment with CAMZYOS.
- CAMZYOS and interactions
  - Some medicines, including those available over-the-counter, and some herbal supplements can affect the amount of CAMZYOS in your body and make it more likely for you to get side effects (some of which may be severe).
  - Tell your prescriber, doctor, or pharmacist about all of the prescription medicines, over-the-counter medicines and herbal supplements you take, even if you do not take them every day.
  - Do not start taking, stop taking, or change the dose of any of your medicines or herbal supplements without talking to your prescriber, doctor, or pharmacist.
  - Some examples of products that may affect how much CAMZYOS is in your body are shown in Table 1. Please note, these examples are a guide and are not considered a comprehensive list of all possible medicines that may fit this category. Intermittent use of products that might affect the levels of CAMZYOS in your body include prescription and over-the-counter medicines, herbal supplements and grapefruit juice is not recommended. Products listed in Table 1 “Examples of products that may affect CAMZYOS”:
    - Omeprazole, esomeprazole
    - Verapamil, diltiazem
    - Clarithromycin, rifampicin
    - Fluconazole, itraconazole, ketoconazole, posaconazole, voriconazole
    - Fluoxetine, fluvoxamine
    - Ritonavir, cobicistat
    - Grapefruit juice
- When should I seek medical attention
  - Tell any healthcare professional who sees you if any side effects occur while taking CAMZYOS, even those not discussed in this Patient Guide.
  - Tell your prescriber or doctor, or seek other medical attention immediately if you experience new or worsening symptoms of heart failure, including shortness of breath, chest pain, fatigue, a racing heart (palpitations), or leg swelling.

ANNEX III

LABELLING AND PACKAGE LEAFLET

A. LABELLING

PARTICULARS TO APPEAR ON THE OUTER PACKAGING

CARTON

1. NAME OF THE MEDICINAL PRODUCT

CAMZYOS 2.5 mg hard capsules
mavacamten

2. STATEMENT OF ACTIVE SUBSTANCE(S)

Each hard capsule contains 2.5 mg of mavacamten.

3. LIST OF EXCIPIENTS

4. PHARMACEUTICAL FORM AND CONTENTS

Hard capsules

14 hard capsules
28 hard capsules
98 hard capsules

5. METHOD AND ROUTE(S) OF ADMINISTRATION

Oral use.

Read the package leaflet before use.

6. SPECIAL WARNING THAT THE MEDICINAL PRODUCT MUST BE STORED OUT OF THE SIGHT AND REACH OF CHILDREN

Keep out of the sight and reach of children.

7. OTHER SPECIAL WARNING(S), IF NECESSARY

8. EXPIRY DATE

EXP

9. SPECIAL STORAGE CONDITIONS

10. SPECIAL PRECAUTIONS FOR DISPOSAL OF UNUSED MEDICINAL PRODUCTS OR WASTE MATERIALS DERIVED FROM SUCH MEDICINAL PRODUCTS, IF APPROPRIATE

11. NAME AND ADDRESS OF THE MARKETING AUTHORISATION HOLDER

Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG
Plaza 254
Blanchardstown Corporate Park 2
Dublin 15, D15 T867
Ireland

12. MARKETING AUTHORISATION NUMBER(S)

EU/1/23/1716/001 (Pack size of 14 hard capsules)
EU/1/23/1716/002 (Pack size of 28 hard capsules)
EU/1/23/1716/009 (Pack size of 98 hard capsules)

13. BATCH NUMBER

Lot

14. GENERAL CLASSIFICATION FOR SUPPLY

15. INSTRUCTIONS ON USE

16. INFORMATION IN BRAILLE

CAMZYOS 2.5 mg

17. UNIQUE IDENTIFIER – 2D BARCODE

2D barcode carrying the unique identifier included.

18. UNIQUE IDENTIFIER - HUMAN READABLE DATA

PC
SN
NN

MINIMUM PARTICULARS TO APPEAR ON BLISTERS OR STRIPS

BLISTERS

1. NAME OF THE MEDICINAL PRODUCT

CAMZYOS 2.5 mg capsules
mavacamten

2. NAME OF THE MARKETING AUTHORISATION HOLDER

Bristol-Myers Squibb

3. EXPIRY DATE

EXP

4. BATCH NUMBER

Lot

5. OTHER

PARTICULARS TO APPEAR ON THE OUTER PACKAGING

CARTON

1. NAME OF THE MEDICINAL PRODUCT

CAMZYOS 5 mg hard capsules
mavacamten

2. STATEMENT OF ACTIVE SUBSTANCE(S)

Each hard capsule contains 5 mg of mavacamten.

3. LIST OF EXCIPIENTS

4. PHARMACEUTICAL FORM AND CONTENTS

Hard capsules

14 hard capsules
28 hard capsules
98 hard capsules

5. METHOD AND ROUTE(S) OF ADMINISTRATION

Oral use.

Read the package leaflet before use.

6. SPECIAL WARNING THAT THE MEDICINAL PRODUCT MUST BE STORED OUT OF THE SIGHT AND REACH OF CHILDREN

Keep out of the sight and reach of children.

7. OTHER SPECIAL WARNING(S), IF NECESSARY

8. EXPIRY DATE

EXP

9. SPECIAL STORAGE CONDITIONS

10. SPECIAL PRECAUTIONS FOR DISPOSAL OF UNUSED MEDICINAL PRODUCTS OR WASTE MATERIALS DERIVED FROM SUCH MEDICINAL PRODUCTS, IF APPROPRIATE

11. NAME AND ADDRESS OF THE MARKETING AUTHORISATION HOLDER

Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG
Plaza 254
Blanchardstown Corporate Park 2
Dublin 15, D15 T867
Ireland

12. MARKETING AUTHORISATION NUMBER(S)

EU/1/23/1716/003 (Pack size of 14 hard capsules)
EU/1/23/1716/004 (Pack size of 28 hard capsules)
EU/1/23/1716/010 (Pack size of 98 hard capsules)

13. BATCH NUMBER

Lot

14. GENERAL CLASSIFICATION FOR SUPPLY

15. INSTRUCTIONS ON USE

16. INFORMATION IN BRAILLE

CAMZYOS 5 mg

17. UNIQUE IDENTIFIER – 2D BARCODE

2D barcode carrying the unique identifier included.

18. UNIQUE IDENTIFIER - HUMAN READABLE DATA

PC
SN
NN

MINIMUM PARTICULARS TO APPEAR ON BLISTERS OR STRIPS

BLISTERS

1. NAME OF THE MEDICINAL PRODUCT

CAMZYOS 5 mg capsules
mavacamten

2. NAME OF THE MARKETING AUTHORISATION HOLDER

Bristol-Myers Squibb

3. EXPIRY DATE

EXP

4. BATCH NUMBER

Lot

5. OTHER

PARTICULARS TO APPEAR ON THE OUTER PACKAGING

CARTON

1. NAME OF THE MEDICINAL PRODUCT

CAMZYOS 10 mg hard capsules
mavacamten

2. STATEMENT OF ACTIVE SUBSTANCE(S)

Each hard capsule contains 10 mg of mavacamten.

3. LIST OF EXCIPIENTS

4. PHARMACEUTICAL FORM AND CONTENTS

Hard capsules

14 hard capsules
28 hard capsules
98 hard capsules

5. METHOD AND ROUTE(S) OF ADMINISTRATION

Oral use.

Read the package leaflet before use.

6. SPECIAL WARNING THAT THE MEDICINAL PRODUCT MUST BE STORED OUT OF THE SIGHT AND REACH OF CHILDREN

Keep out of the sight and reach of children.

7. OTHER SPECIAL WARNING(S), IF NECESSARY

8. EXPIRY DATE

EXP

9. SPECIAL STORAGE CONDITIONS

10. SPECIAL PRECAUTIONS FOR DISPOSAL OF UNUSED MEDICINAL PRODUCTS OR WASTE MATERIALS DERIVED FROM SUCH MEDICINAL PRODUCTS, IF APPROPRIATE

11. NAME AND ADDRESS OF THE MARKETING AUTHORISATION HOLDER

Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG
Plaza 254
Blanchardstown Corporate Park 2
Dublin 15, D15 T867
Ireland

12. MARKETING AUTHORISATION NUMBER(S)

EU/1/23/1716/005 (Pack size of 14 hard capsules)
EU/1/23/1716/006 (Pack size of 28 hard capsules)
EU/1/23/1716/011 (Pack size of 98 hard capsules)

13. BATCH NUMBER

Lot

14. GENERAL CLASSIFICATION FOR SUPPLY

15. INSTRUCTIONS ON USE

16. INFORMATION IN BRAILLE

CAMZYOS 10 mg

17. UNIQUE IDENTIFIER – 2D BARCODE

2D barcode carrying the unique identifier included.

18. UNIQUE IDENTIFIER - HUMAN READABLE DATA

PC
SN
NN

MINIMUM PARTICULARS TO APPEAR ON BLISTERS OR STRIPS

BLISTERS

1. NAME OF THE MEDICINAL PRODUCT

CAMZYOS 10 mg capsules
mavacamten

2. NAME OF THE MARKETING AUTHORISATION HOLDER

Bristol-Myers Squibb

3. EXPIRY DATE

EXP

4. BATCH NUMBER

Lot

5. OTHER

PARTICULARS TO APPEAR ON THE OUTER PACKAGING

CARTON

1. NAME OF THE MEDICINAL PRODUCT

CAMZYOS 15 mg hard capsules
mavacamten

2. STATEMENT OF ACTIVE SUBSTANCE(S)

Each hard capsule contains 15 mg of mavacamten.

3. LIST OF EXCIPIENTS

4. PHARMACEUTICAL FORM AND CONTENTS

Hard capsules

14 hard capsules
28 hard capsules
98 hard capsules

5. METHOD AND ROUTE(S) OF ADMINISTRATION

Oral use.

Read the package leaflet before use.

6. SPECIAL WARNING THAT THE MEDICINAL PRODUCT MUST BE STORED OUT OF THE SIGHT AND REACH OF CHILDREN

Keep out of the sight and reach of children.

7. OTHER SPECIAL WARNING(S), IF NECESSARY

8. EXPIRY DATE

EXP

9. SPECIAL STORAGE CONDITIONS

10. SPECIAL PRECAUTIONS FOR DISPOSAL OF UNUSED MEDICINAL PRODUCTS OR WASTE MATERIALS DERIVED FROM SUCH MEDICINAL PRODUCTS, IF APPROPRIATE

11. NAME AND ADDRESS OF THE MARKETING AUTHORISATION HOLDER

Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG
Plaza 254
Blanchardstown Corporate Park 2
Dublin 15, D15 T867
Ireland

12. MARKETING AUTHORISATION NUMBER(S)

EU/1/23/1716/007 (Pack size of 14 hard capsules)
EU/1/23/1716/008 (Pack size of 28 hard capsules)
EU/1/23/1716/012 (Pack size of 98 hard capsules)

13. BATCH NUMBER

Lot

14. GENERAL CLASSIFICATION FOR SUPPLY

15. INSTRUCTIONS ON USE

16. INFORMATION IN BRAILLE

CAMZYOS 15 mg

17. UNIQUE IDENTIFIER – 2D BARCODE

2D barcode carrying the unique identifier included.

18. UNIQUE IDENTIFIER - HUMAN READABLE DATA

PC
SN
NN

MINIMUM PARTICULARS TO APPEAR ON BLISTERS OR STRIPS

BLISTERS

1. NAME OF THE MEDICINAL PRODUCT

CAMZYOS 15 mg capsules
mavacamten

2. NAME OF THE MARKETING AUTHORISATION HOLDER

Bristol-Myers Squibb

3. EXPIRY DATE

EXP

4. BATCH NUMBER

Lot

5. OTHER

B. PACKAGE LEAFLET

Package leaflet: Information for the patient

CAMZYOS 2.5 mg hard capsules
CAMZYOS 5 mg hard capsules
CAMZYOS 10 mg hard capsules
CAMZYOS 15 mg hard capsules
mavacamten

▼This medicine is subject to additional monitoring. This will allow quick identification of new safety information. You can help by reporting any side effects you may get. See the end of section 4 for how to report side effects.

Read all of this leaflet carefully before you start taking this medicine because it contains important information for you.
- Keep this leaflet. You may need to read it again.
- Your doctor will give you a Patient Card and Patient Guide. Read it carefully and follow the instructions on it.
- Always show the Patient Card to the doctor, pharmacist or nurse when you see them or if you go to hospital.
- If you have any further questions, ask your doctor or pharmacist.
- This medicine has been prescribed for you only. Do not pass it on to others. It may harm them, even if their signs of illness are the same as yours.
- If you get any side effects, talk to your doctor or pharmacist. This includes any possible side effects not listed in this leaflet. See section 4.

What is in this leaflet

1. What CAMZYOS is and what it is used for

What CAMZYOS is
CAMZYOS contains the active substance mavacamten. Mavacamten is a reversible cardiac myosin inhibitor, meaning that it changes the action of the muscle protein myosin in heart muscle cells.

What CAMZYOS is used for
CAMZYOS is used to treat adults with a type of heart disease called obstructive hypertrophic cardiomyopathy (oHCM).

About obstructive hypertrophic cardiomyopathy
Hypertrophic cardiomyopathy (HCM) is a condition where the walls of the left heart chamber (ventricle) contract harder and become thicker than normal. As the walls thicken they can block (obstruct) the flow of blood out of the heart and can also make the heart stiff. This obstruction makes it more difficult for blood to flow into and out of the heart and be pumped to the body with each heartbeat, a condition known as obstructive hypertrophic cardiomyopathy (oHCM). Symptoms of oHCM are: chest pain and shortness of breath (especially with physical exercise); tiredness, abnormal heart rhythms, dizziness, feeling that you are about to faint, fainting (syncope) and swelling of the ankles, feet, legs, abdomen and/or veins in the neck.

How CAMZYOS works
CAMZYOS works by reducing excess contraction of the heart and the obstruction to blood flow to the body. As a result, it may improve your symptoms and your ability to be active.

2. What you need to know before you take CAMZYOS

Do not take CAMZYOS if:
- you are allergic to mavacamten or any of the other ingredients of this medicine (listed in section 6).
- you are pregnant or a woman of childbearing potential not using effective contraception.
- if you are taking medicines which may increase the level of CAMZYOS in your blood such as:
  - oral medicines to treat fungal infections such as itraconazole, ketoconazole, posaconazole, voriconazole,
  - certain medicines to treat bacterial infections such as the antibiotics clarithromycin,
  - certain medicines to treat HIV infection such as cobicistat, ritonavir,
  - certain medicines to treat cancer such as ceritinib, idelalisib, tucatinib.

Ask your doctor if the medicine you are taking prevents you from taking mavacamten. See section "Other medicines and CAMZYOS"

Warnings and precautions

Routine tests
Your doctor will assess how well your heart is working (your heart function) using an echocardiogram (an ultrasound test that takes images of your heart) before your first dose and regularly during treatment with CAMZYOS. It is very important to keep these echocardiogram appointments, because your doctor needs to check the effect of CAMZYOS on your heart. Your treatment dose may need to be adjusted to improve your response or to reduce side effects.
If you are a woman who could become pregnant your doctor may perform a pregnancy test before starting treatment with CAMZYOS.
Your doctor may do a test to check how this medicine is broken down (metabolised) in your body as this may be used to guide your CAMZYOS treatment (see section 3).

Tell your doctor or pharmacist straight away:
- **if you get any of these symptoms during your treatment with CAMZYOS:**
  - new or worsening shortness of breath,
  - chest pain,
  - tiredness,
  - palpitations (a forceful heartbeat that may be rapid or irregular), or
  - leg swelling.

  These could be signs and symptoms of systolic dysfunction, a condition where the heart cannot pump with enough force, which can be life-threatening and lead to heart failure.
- **if you develop** a serious infection or irregular heart beat (arrhythmia) as this could increase your risk of developing heart failure.

Your doctor may need to do additional tests of your heart function, interrupt the treatment or change your dose, depending on how you feel.

Women of childbearing potential
If used during pregnancy, CAMZYOS can harm the unborn baby. Before you start treatment with CAMZYOS your doctor will explain the risk to you and ask you to do a pregnancy test in order to ensure that you are not pregnant. Your doctor will give you a card which explains why you should not become pregnant while taking CAMZYOS. It also explains what you should do to avoid becoming pregnant while you are taking CAMZYOS. You must use effective contraception during treatment and for 6 months after stopping treatment (see section "Pregnancy and breast-feeding").
If you do become pregnant while taking CAMZYOS, tell your doctor straight away. Your doctor will stop treatment (see "If you stop taking CAMZYOS" in section 3).

Children and adolescents
Do not give this medicine to children (aged below 18 years) because the effectiveness and safety of CAMZYOS have not been studied in children and adolescents.

Other medicines and CAMZYOS
Tell your doctor or pharmacist if you are taking, have recently taken or might take any other medicines. This is because some other medicines can affect the way CAMZYOS works.
Some medicines can increase the amount of CAMZYOS in your body and make it more likely for you to get side effects that may be severe. Other medicines can reduce the amount of CAMZYOS in your body and may reduce its beneficial effects.
In particular, before taking CAMZYOS tell your doctor or pharmacist if you are taking, have recently taken, or have changed the dose of any of the following medicines:

- some medicines used to reduce the amount of acid your stomach produces (cimetidine, omeprazole, esomeprazole, pantoprazole)
- antibiotics for bacterial infections (such as clarithromycin, erythromycin)
- medicines used to treat fungal infections (such as itraconazole, fluconazole, ketoconazole, posaconazole and voriconazole)
- medicines used to treat depression (such as fluoxetine, fluvoxamine, citalopram)
- medicines for HIV infections (such as ritonavir, cobicistat, efavirenz)
- rifampicin (an antibiotic for bacterial infections like tuberculosis)
- apalutamide, enzalutamide, mitotane, ceritinib, idelalisib, ribociclib, tucatinib (medicines used to treat certain types of cancer)
- medicines for fits (seizures) or epilepsy (such as carbamazepine and phenytoin, phenobarbital, primidone)
- St. John’s wort (a herbal medicine for depression)
- medicines that affect your heart (such as beta blockers and calcium channel blockers e.g. verapamil and diltiazem)
- medicines that make your heart more resistant to abnormal activity (such as sodium channel blockers e.g. disopyramide)
- ticlopidine (a medicine to prevent heart attack and stroke)
- letermovir (a medicine to treat cytomegalovirus infections)
- norethindrone (a medicine to treat various menstrual problems)
- prednisone (steroid).

If you take or have taken any of these medicines, or have changed the dose, your doctor needs to closely monitor you, may need to change your dose of CAMZYOS, or consider alternative treatments.

If you are not sure whether you are taking any of the medicines mentioned above, ask your doctor or pharmacist before taking CAMZYOS. Before stopping or changing the dose of a medicine or starting a new medicine, tell your doctor or pharmacist.

Do not take any of the above medicines occasionally or once in a while (not on a regular schedule) since that could change the amount of CAMZYOS in your body.

CAMZYOS with food and drink
You should use caution when drinking grapefruit juice while on treatment with CAMZYOS as it may change the amount of CAMZYOS in your body.

Pregnancy and breast-feeding
If you are pregnant or breast-feeding, think you may be pregnant or are planning to have a baby, ask your doctor for advice before taking this medicine.

Pregnancy
Do not take CAMZYOS during pregnancy, for 6 months before getting pregnant, or if you are a woman who could become pregnant and you are not using effective contraception. CAMZYOS may cause harm to your unborn baby. If you are a woman who could become pregnant, your doctor will inform you about this risk and will check if you are pregnant before starting treatment and regularly

during treatment. Your doctor will give you a card which explains why you should not become pregnant while taking CAMZYOS. If you become pregnant, think you may be pregnant or planning to become pregnant while taking CAMZYOS, tell your doctor right away.

Breast-feeding
It is not known if CAMZYOS passes through breastmilk. You must not breast-feed while taking CAMZYOS.

Driving and using machines
Mavacamten may have a small effect on your ability to drive and use machines. If you feel dizzy while taking this medicine, do not drive a vehicle, cycle or use any tools or machines.

CAMZYOS contains sodium
This medicinal product contains less than 1 mmol sodium (23 mg) per capsule, that is to say essentially 'sodium-free'.

3. How to take CAMZYOS

Always take this medicine exactly as your doctor has told you. Check with your doctor if you are not sure.

How much to take
The recommended starting dose is 2.5 mg or 5 mg taken by mouth once daily. Your doctor may do a test to check how this medicine is broken down (metabolised) in your body. The result may guide your CAMZYOS treatment. If you have liver problems, your doctor may also prescribe a reduced starting dose.

Your doctor will monitor how well your heart is working while you are taking CAMZYOS using echocardiograms and may change your dose (increase, lower, or temporarily stop) based on the results.

Your doctor will tell you how much CAMZYOS to take.
Your doctor will prescribe you a single daily dose of either 2.5 mg, 5 mg, 10 mg or 15 mg. The maximum single dose is 15 mg once daily.

Always take CAMZYOS as prescribed by your doctor.

The first echocardiogram will be done before you start treatment, and then again during follow-up visits at week 4, 8 and 12 to assess your response to CAMZYOS. Routine echocardiograms will then be done every 3 months or 6 months. If your doctor changes your dose of CAMZYOS at any point, an echocardiogram will be done 4 weeks afterwards to make sure you are receiving a beneficial dose.

Taking this medicine
- Swallow the capsule whole with a glass of water at about the same time each day.
- You can take the medicine with food or between meals.

If you take more CAMZYOS than you should
If you take more capsules than you should, contact your doctor or go to a hospital straight away if you have taken 3 to 5 times the recommended dose. If possible, take the medicine pack and this leaflet with you.

If you forget to take CAMZYOS
If you forget to take CAMZYOS at the usual time, take your dose as soon as you remember on the same day and take your next dose at the usual time the next day. Do not take a double dose to make up for a forgotten capsule.

If you stop taking CAMZYOS
Do not stop taking CAMZYOS unless your doctor tells you to. If you wish to stop taking CAMZYOS, notify your doctor to discuss the best way to do so.

If you have any further questions on the use of this medicine, ask your doctor.

4. Possible side effects

Like all medicines, this medicine can cause side effects, although not everybody gets them.

Serious side effects
Tell your doctor or pharmacist immediately if you get any of these symptoms during treatment with CAMZYOS:
- new or worsening shortness of breath, chest pain, tiredness, palpitations (a forceful heartbeat that may be rapid or irregular), or leg swelling. These could be signs and symptoms of systolic dysfunction (a condition where the heart cannot pump with enough force), which can lead to heart failure and be life-threatening. *(Common side effect)*

Very common (may affect more than 1 in 10 people)
- dizziness
- difficulty breathing

Common (may affect up to 1 in 10 people)
- fainting

Reporting of side effects
If you get any side effects, talk to your doctor. This includes any possible side effects not listed in this leaflet. You can also report side effects directly via the national reporting system listed in Appendix V. By reporting side effects you can help provide more information on the safety of this medicine.

5. How to store CAMZYOS

Keep this medicine out of the sight and reach of children.

Do not use this medicine after the expiry date which is stated on the blister and carton after EXP. The expiry date refers to the last day of that month.

This medicine does not require any special storage conditions.

Do not throw away any medicines via wastewater or household waste. Ask your pharmacist how to throw away medicines you no longer use. These measures will help protect the environment.

6. Contents of the pack and other information

What CAMZYOS contains
- The active substance(s) is mavacamten. Each hard capsule contains either 2.5 mg, 5 mg, 10 mg or 15 mg of mavacamten.
- The other ingredients are:
  - capsule content: silica, colloidal hydrated, mannitol (E421), hypromellose (E464), croscarmellose sodium (E468, see section 2 “CAMZYOS contains sodium”), magnesium stearate

- capsule shell:
  CAMZYOS 2.5 mg hard capsules
  gelatin, titanium dioxide (E171), iron oxide black (E172), iron oxide red (E172)
  CAMZYOS 5 mg hard capsules
  gelatin, titanium dioxide (E171), iron oxide yellow (E172)
  CAMZYOS 10 mg hard capsules
  gelatin, titanium dioxide (E171), iron oxide red (E172)
  CAMZYOS 15 mg hard capsules
  gelatin, titanium dioxide (E171), iron oxide black (E172)
- printing ink: iron oxide black (E172), shellac (E904), propylene glycol (E1520), ammonia solution, concentrated (E527), potassium hydroxide (E525).

What CAMZYOS looks like and contents of the pack
- The CAMZYOS 2.5 mg, approximately 18.0 mm in length, hard capsules (capsules) have a light purple opaque cap and white opaque body imprinted in black ink with “2.5 mg” on the cap and “Mava” on the body.
- The CAMZYOS 5 mg, approximately 18.0 mm in length, hard capsules (capsules) have a yellow opaque cap and white opaque body imprinted in black ink with “5 mg” on the cap and “Mava” on the body.
- The CAMZYOS 10 mg, approximately 18.0 mm in length, hard capsules (capsules) have a pink opaque cap and white opaque body imprinted in black ink with “10 mg” on the cap and “Mava” on the body.
- The CAMZYOS 15 mg, approximately 18.0 mm in length, hard capsules (capsules) have a grey opaque cap and white opaque body imprinted in black ink with “15 mg” on the cap and “Mava” on the body.

The hard capsules are packaged in aluminium foil blisters containing 14 hard capsules.

Each pack contains either 14, 28 or 98 hard capsules. Not all pack sizes may be marketed.

Marketing Authorisation Holder
Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG
Plaza 254
Blanchardstown Corporate Park 2
Dublin 15, D15 T867
Ireland

Manufacturer
Swords Laboratories Unlimited Company T/A Bristol-Myers Squibb Pharmaceutical Operations, External Manufacturing
Plaza 254
Blanchardstown Corporate Park 2
Dublin 15, D15 T867
Ireland

For any information about this medicine, please contact the local representative of the Marketing Authorisation Holder:

Belgique/België/Belgien
N.V. Bristol-Myers Squibb Belgium S.A.
Tél/Tel: + 32 2 352 76 11
medicalinfo.belgium@bms.com

Lietuva
Swixx Biopharma UAB
Tel: + 370 52 369140
medinfo.lithuania@swixxbiopharma.com

България
Swixx Biopharma EOOD
Тел.: + 359 2 4942 480
medinfo.bulgaria@swixxbiopharma.com

Česká republika
Bristol-Myers Squibb spol. s r.o.
Tel: + 420 221 016 111
medinfo.czech@bms.com

Danmark
Bristol-Myers Squibb Denmark
Tlf: + 45 45 93 05 06
medinfo.denmark@bms.com

Deutschland
Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA
Tel: 0800 0752002 (+ 49 89 121 42 350)
medwiss.info@bms.com

Eesti
Swixx Biopharma OÜ
Tel: + 372 640 1030
medinfo.estonia@swixxbiopharma.com

Ελλάδα
Bristol-Myers Squibb A.E.
Τηλ: + 30 210 6074300
medinfo.greece@bms.com

España
Bristol-Myers Squibb, S.A.
Tel: + 34 91 456 53 00
informacion.medica@bms.com

France
Bristol-Myers Squibb SAS
Tél: + 33 (0)1 58 83 84 96
infomed@bms.com

Hrvatska
Swixx Biopharma d.o.o.
Tel: + 385 1 2078 500
medinfo.croatia@swixxbiopharma.com

Ireland
Bristol-Myers Squibb Pharmaceuticals uc
Tel: 1 800 749 749 (+ 353 (0)1 483 3625)
medical.information@bms.com

Luxembourg/Luxemburg
N.V. Bristol-Myers Squibb Belgium S.A.
Tél/Tel: + 32 2 352 76 11
medicalinfo.belgium@bms.com

Magyarország
Bristol-Myers Squibb Kft.
Tel.: + 36 1 301 9797
Medinfo.hungary@bms.com

Malta
A.M. Mangion Ltd
Tel: + 356 23976333
pv@ammangion.com

Nederland
Bristol-Myers Squibb B.V.
Tel: + 31 (0)30 300 2222
medischeafdeling@bms.com

Norge
Bristol-Myers Squibb Norway AS
Tlf: + 47 67 55 53 50
medinfo.norway@bms.com

Österreich
Bristol-Myers Squibb GesmbH
Tel: + 43 1 60 14 30
medinfo.austria@bms.com

Polska
Bristol-Myers Squibb Polska Sp. z o.o.
Tel.: + 48 22 2606400
informacja.medyczna@bms.com

Portugal
Bristol-Myers Squibb Farmacêutica Portuguesa, S.A.
Tel: + 351 21 440 70 00
portugal.medinfo@bms.com

România
Bristol-Myers Squibb Marketing Services S.R.L.
Tel: + 40 (0)21 272 16 19
medinfo.romania@bms.com

Slovenija
Swixx Biopharma d.o.o.
Tel: + 386 1 2355 100
medinfo.slovenia@swixxbiopharma.com

Ísland
Vistor hf.
Sími: + 354 535 7000
vistor@vistor.is
medical.information@bms.com

Italia
Bristol-Myers Squibb S.r.l.
Tel: + 39 06 50 39 61
medicalinformation.italia@bms.com

Κύπρος
Bristol-Myers Squibb A.E.
Τηλ: 800 92666 (+ 30 210 6074300)
medinfo.greece@bms.com

Latvija
Swixx Biopharma SIA
Tel: + 371 66164750
medinfo.latvia@swixxbiopharma.com

Slovenská republika
Swixx Biopharma s.r.o.
Tel: + 421 2 20833 600
medinfo.slovakia@swixxbiopharma.com

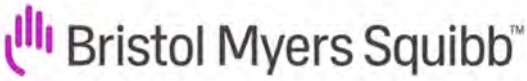
Suomi/Finland
Oy Bristol-Myers Squibb (Finland) Ab
Puh/Tel: + 358 9 251 21 230
medinfo.finland@bms.com

Sverige
Bristol-Myers Squibb Aktiebolag
Tel: + 46 8 704 71 00
medinfo.sweden@bms.com

This leaflet was last revised in

Other sources of information

Detailed information on this medicine is available on the European Medicines Agency web site: https://www.ema.europa.eu.



COMPANY CORE DATA SHEET

(CCDS)

MAVACAMTEN

(BMS 986427)

CONFIDENTIAL

Version No.: [redacted]

Replaces Version No.: [redacted]

*2～45ページは非公開のため削除した

1 同種同効品一覧表

マバカムテンは、心筋サルコメアのミオシンに対する選択的アロステリック阻害剤であり、収縮力発生時に必要なアクチンとミオシンの架橋形成を抑制することで、心筋の収縮力を減弱させ、心筋のエネルギー代謝を改善させる新規作用機序を有する低分子化合物である。現在、閉塞性肥大型心筋症（oHCM）の効能又は効果として承認された薬剤や、本薬と同様の作用機序を有する薬剤はなく、臨床試験における対照薬も設定していないため、同種同効品はない。

*電子添文（案）は審査段階のものであり、
最新の電子添文を参照すること。

20XX 年 X 月作成（第 1 版）

日本標準商品分類番号
87219

貯　　法：　室温保存
有効期間：　24 箇月（1 mg）
36 箇月（2.5mg 及び 5mg）

	1mg	2.5mg	5mg
承認番号	XXXXXXXXXXXXXXX	XXXXXXXXXXXXXXX	XXXXXXXXXXXXXXX
販売開始	－	－	－

肥大型心筋症治療剤/選択的心筋ミオシン阻害剤

マバカムテンカプセル

カムザイオスカプセル 1mg
カムザイオスカプセル 2.5mg
カムザイオスカプセル 5mg

処方箋医薬品[注)]
注）注意－　医師等の処方箋により使用すること

Camzyos capsules

2.　禁忌（次の患者には投与しないこと）

2.1　本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者
2.2　妊婦又は妊娠している可能性のある女性［9.5 参照］
2.3　イトラコナゾール、クラリスロマイシン含有製剤、ボリコナゾール、ポサコナゾール、リトナビル含有製剤、コビシスタット含有製剤、セリチニブ、エンシトレルビル　フマル酸、ロナファルニブ、ジョサマイシン、ミフェプリストン・ミソプロストールを投与中の患者［10.1 参照］
2.4　重度の肝機能障害（Child-Pugh 分類 C）のある患者［9.3.1 参照］

3.　組成・性状

3.1　組成

販売名	カムザイオスカプセル 1mg	カムザイオスカプセル 2.5mg	カムザイオスカプセル 5mg
有効成分	1 カプセル中マバカムテン 1mg	1 カプセル中マバカムテン 2.5mg	1 カプセル中マバカムテン 5mg
添加剤	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、ステアリン酸マグネシウム また、カプセル本体にゼラチン、酸化チタン	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、ステアリン酸マグネシウム また、カプセル本体にゼラチン、酸化チタン、黒酸化鉄、三二酸化鉄	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、ステアリン酸マグネシウム また、カプセル本体にゼラチン、酸化チタン、黄色三二酸化鉄

3.2　製剤の性状

販売名	カムザイオスカプセル 1mg	カムザイオスカプセル 2.5mg	カムザイオスカプセル 5mg
色	ボディ：白色 キャップ：白色	ボディ：白色 キャップ：淡紫色	ボディ：白色 キャップ：黄色
剤形	硬カプセル剤	硬カプセル剤	硬カプセル剤

外形			
大きさ	2 号カプセル	2 号カプセル	2 号カプセル
質量	約 161mg	約 161mg	約 261mg
識別コード	Mava 1mg	Mava 2.5mg	Mava 5mg

4.　効能又は効果

閉塞性肥大型心筋症

5.　効能又は効果に関連する注意

5.1　症候性の閉塞性肥大型心筋症患者に投与すること。
5.2　「17. 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。［17.1.1-17.1.3 参照］
5.3　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。

6.　用法及び用量

通常、成人にはマバカムテンとして 2.5mg 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 15mg とする。

7.　用法及び用量に関連する注意

7.1　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。［8. 参照］
7.2　開始用量は 1 日 1 回 2.5mg とし、投与量調節時は下表を参考に 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 1mg、最大投与量は 1 日 1 回 15mg とすること。

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

7.3　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、7.4 項に示す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。［7.4、8. 参照］

7.4　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。患者が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 30mmHg 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。［7.3、8.参照］

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 20mmHg 未満かつ LVEF が 50%以上	1 段階減量
	バルサルバ LVOT 圧較差が 20mmHg 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 30mmHg 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 30mmHg 未満かつ LVEF が 55%以上	

7.5　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、1mg 投与中に休薬した場合は 1mg 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	1mg 投与中に LVEF が 50%未満により休薬し、1mg 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。

7.6　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（1mg を投与中の場合は休薬）し、4 週間後に LVEF を確認すること。［10.2 参照］

7.7　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（1mg を投与中の場合は休薬）し、4 週間後に LVEF を確認すること。［10.2 参照］

7.8　本剤を最大耐用量で 6 ヵ月間投与しても、治療反応が得られない場合には、本剤の投与継続の可否を検討すること。

8.　重要な基本的注意

本剤は LVEF を低下させ、収縮機能障害により心不全を引き起こすおそれがある。本剤投与中は、定期的に心エコー検査を行い、患者の状態（バルサルバ LVOT 圧較差及び LVEF）をモニタリングすること。［7.1、7.3、7.4、9.1.1、10.2、11.1.1 参照］

9.　特定の背景を有する患者に関する注意

9.1　合併症・既往歴等のある患者

9.1.1　収縮機能障害による心不全のリスクが高まるおそれがある患者

(1) 不整脈（心房細動又はその他のコントロール不良の頻脈性不整脈を含む）等の重篤な合併症のある患者［8.、11.1.1 参照］
(2) 心臓手術（例：冠動脈バイパス術、弁膜症手術、心筋切除術、心臓移植）を受ける患者［8.、11.1.1 参照］

9.3　肝機能障害患者

9.3.1　重度の肝機能障害（Child-Pugh 分類 C）のある患者

投与しないこと。本剤の血中濃度が上昇し、副作用が強くあらわれるおそれがある。重度の肝機能障害患者を対象とした臨床試験は実施していない。［2.4 参照］

9.3.2　肝機能障害のある患者（重度の肝機能障害（Child-Pugh 分類 C）のある患者を除く）

本剤の血中濃度が上昇する可能性がある。［16.6.2 参照］

9.4　生殖能を有する者

妊娠する可能性のある女性には、本剤投与中及び最終投与後 4 ヵ月間において避妊する必要性及び適切な避妊法について説明すること。［9.5 参照］

9.5　妊婦

妊婦又は妊娠している可能性のある女性には、投与しないこと。動物実験（ラット及びウサギ）において、臨床最大曝露量と同程度の曝露量で胚致死作用及び催奇形性が認められている[1)]。［2.2、9.4 参照］

9.6　授乳婦

授乳しないことが望ましい。本剤は乳汁中に移行する可能性がある。

9.7　小児等

小児等を対象とした臨床試験は実施していない。

10.　相互作用

本剤は、主に CYP2C19 及び CYP3A4 によって代謝される。［16.4 参照］

10.1　併用禁忌（併用しないこと）

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
イトラコナゾール（イトリゾール） クラリスロマイシン含有製剤（クラリス、クラリシッド、ボノサップ、ラベキュア） ボリコナゾール（ブイフェンド） ポサコナゾール（ノクサフィル） リトナビル含有製剤（カレトラ、ノービア、パキロビッド） コビシスタット含有製剤（シムツーザ、ゲンボイヤ、プレジコビックス） セリチニブ（ジカディア） エンシトレルビルフマル酸（ゾコーバ） ロナファルニブ（ゾキンヴィ）	本剤の副作用が増強され、収縮機能障害による心不全のリスクが高まるおそれがある。	これらの薬剤が CYP3A4 を強力に阻害することにより、本剤の血中濃度が上昇する可能性がある。

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
ジョサマイシン (ジョサマイ) ミフェプリストン・ミソプロストール (メフィーゴ) [2.3参照]		

10.2　併用注意（併用に注意すること）

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
強い又は中程度のCYP2C19阻害剤 フルコナゾール フルボキサミン チクロピジン等 [7.6、8.参照]	本剤の副作用が増強され、収縮機能障害による心不全のリスクが高まるおそれがある。	これらの薬剤がCYP2C19を阻害することにより、本剤の血中濃度が上昇する可能性がある。
弱いCYP2C19阻害剤 オメプラゾール等 [8.、16.7.1参照]	本剤の副作用が増強され、収縮機能障害による心不全のリスクが高まるおそれがある。 本剤投与中にこれらの薬剤の投与を開始又は増量する場合は、本剤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こと。	これらの薬剤がCYP2C19を阻害することにより、本剤の血中濃度が上昇する可能性がある。
中程度又は弱いCYP3A4阻害剤 ベラパミル ジルチアゼム エリスロマイシン グレープフルーツジュース等 [7.6、8.、16.7.1参照]	本剤の副作用が増強され、収縮機能障害による心不全のリスクが高まるおそれがある。	これらの薬剤がCYP3A4を阻害することにより、本剤の血中濃度が上昇する可能性がある。
強い又は中程度のCYP2C19誘導剤 アパルタミド等 [7.7、8.参照]	本剤の有効性が減弱するおそれがある。 本剤と併用中にこれらの薬剤の投与を中止又は減量すると収縮機能障害による心不全のリスクが高まるおそれがある。	これらの薬剤がCYP2C19を誘導することにより、本剤の血中濃度が低下する可能性がある。
強い、中程度又は弱いCYP3A4誘導剤 リファンピシン カルバマゼピン フェニトイン ダブラフェニブ エンザルタミド ミトタン セイヨウオトギリソウ（St. John's Wort：セント・ジョーンズ・ワート）含有食品等 [7.7、8.参照]	本剤の有効性が減弱するおそれがある。 本剤と併用中にこれらの薬剤の投与を中止又は減量すると収縮機能障害による心不全のリスクが高まるおそれがある。	これらの薬剤がCYP3A4を誘導することにより、本剤の血中濃度が低下する可能性がある。
β遮断薬 ビソプロロール メトプロロール 等 非ジヒドロピリジン系カルシウム拮抗薬 ベラパミル ジルチアゼム	これらの薬剤と併用する場合、患者の状態を慎重に観察しながら投与すること。特に本剤とβ遮断薬及び非ジヒドロピリジン系カルシウム拮抗薬との併用の場合には注意すること。本剤投与中にこれらの薬剤の投与を開始又は増量する場合は、薬剤の投与量及び患者の状態が安定するまで心エコー検査によるLVEFのモニタリング等を定期的に実施し、患者の状態を慎重に観察しながら投与すること。	相加的に陰性変力作用を増強させ、左室収縮力を過度に低下させる可能性がある。
クラスⅠA抗不整脈薬 ジソピラミド シベンゾリン等	これらの薬剤と併用する場合、患者の状態を慎重に観察しながら投与すること。本剤投与中にこれらの薬剤の投与を開始又は増量する場合は、薬剤の投与量及び患者の状態が安定するまで心エコー検査によるLVEFのモニタリング等を定期的に実施し、患者の状態を慎重に観察しながら投与すること。	相加的に陰性変力作用を増強させ、左室収縮力を過度に低下させる可能性がある。

11.　副作用

次の副作用があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

11.1　重大な副作用

11.1.1　心不全（頻度不明）

収縮機能障害により心不全を起こすことがある。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（NT-proBNP）の上昇が見られた場合、又は呼吸困難、胸痛、疲労、動悸、下肢浮腫等が発現又は増悪した場合は、速やかに心機能の評価を行い、休薬又は中止等適切な処置を行うこと。［8.、9.1.1参照］

11.2　その他の副作用

	1～3%未満
神経系障害	浮動性めまい、頭痛
一般・全身障害および投与部位の状態	疲労、末梢性浮腫
心臓障害	心房細動、動悸
呼吸器、胸郭および縦隔障害	労作性呼吸困難、呼吸困難
筋骨格系および結合組織障害	筋力低下
臨床検査	駆出率減少

14.　適用上の注意

14.1　薬剤交付時の注意

14.1.1　本剤は噛まずに水とともに服用させること。

14.1.2　PTP包装の薬剤はPTPシートから取り出して服用するよう指導すること。PTPシートの誤飲により、硬い鋭角部が食道粘膜へ刺入し、更には穿孔をおこして縦隔洞炎等の重篤な合併症を併発することがある。

16. 薬物動態

16.1 血中濃度

16.1.1 単回投与

健康被験者（20例）にマバカムテン5、15又は25mgを空腹時単回投与[注)]したときの、マバカムテンの薬物動態パラメータは下表のとおりであった[2)]。

単回投与時のマバカムテンの薬物動態パラメータ

投与量（例数）	Cmax (ng/mL)	Tmax (h)	AUC（INF） (ng・h/mL)	$T_{1/2}$ (h)
5mg (4例)	141.3 (15.5)	1.50 (1.00, 2.00)	6277 (28.7)	216.3 (28.6)
15mg (8例)	289.0 (19.8)	1.00 (0.50, 4.00)	15410 (27.4)	216.3 (23.9)
25mg (8例)	504.0 (18.3)	1.50 (0.50, 3.00)	17370 (34.0)	141.4 (43.1)

Tmaxの値は中央値（範囲）、$T_{1/2}$、Cmax及びAUC（INF）の値は、幾何平均値［幾何変動係数（gCV%）］を示す。

16.1.2 反復投与

健康被験者（40例）にマバカムテンを28日間反復投与[注)]したときの、マバカムテンの薬物動態パラメータは下表のとおりであった[3)]（外国人データ）。

反復投与時のマバカムテンの薬物動態パラメータ

投与量（例数）	日	Cmax (ng/mL)	Tmax (h)	AUC（TAU） (ng・h/mL)	$T_{1/2}$ (h)
1mg 1日2回 (10例)	1	29.00 (58.01)	1.00 (0.50, 3.00)	81.10 (30.96)	9.69 (41.26)
	28	76.02 (31.66)	0.50 (0.50, 1.50)	577.43 (40.45)	18.93 (78.77)
3mg 1日2回 (10例)	1	52.85 (62.76)	1.00 (0.50, 2.00)	176.62 (42.91)	7.01 (64.83)
	28	159.08 (50.54)	1.75 (0.50, 8.00)	1387.28 (57.77)	42.62 (230.26)
12.5mg 1日1回 (10例)	1	208.05 (27.06)	1.54 (1.50, 3.00)	1194.67 (30.80)	24.83 (35.05)
	28	411.97 (39.68)	2.00 (0.50, 24.00)	6184.49 (44.66)	45.36 (48.32)
18.5mg 1日1回 (10例)	1	362.16 (31.19)	1.50 (0.50, 3.00)	2220.42 (25.84)	16.84 (66.25)
	28	943.51 (27.77)	2.00 (0.50, 4.00)	15818.53 (41.83)	78.88 (63.05)

Tmaxの値は中央値（範囲）、$T_{1/2}$、Cmax及びAUC(TAU)の値は、幾何平均値［幾何変動係数（gCV%）］を示す。

16.2 吸収

16.2.1 バイオアベイラビリティ

マバカムテンは経口投与後速やかに吸収され、経口バイオアベイラビリティは臨床用量範囲内で約85%と推定された[4)]（外国人データ）。

16.2.2 食事の影響

健康被験者（23例）にマバカムテン15mgを高脂肪食摂取後に単回経口投与したとき、Tmaxは空腹時投与で1時間であったのに対し食後投与では4時間であり、高脂肪食により吸収の遅延が生じた。空腹時投与と比較して食後投与ではAUC(INF)が12.3%、Cmaxが50%減少した[5)]（外国人データ）。

16.3 分布

臨床試験におけるマバカムテンの血漿蛋白結合率は97%から98%であった[6)]（外国人データ）。マバカムテンの血漿中濃度に対する血中濃度の比は0.79であった[7)]（in vitroデータ）。

マバカムテン18.5mg（4例）又は25mg（6例）を最長28日間投与[注)]した男性被験者10例の精液中のマバカムテン測定に基づくと、マバカムテンの精液／血漿比の平均値（SD）はそれぞれ0.039（0.0047）及び0.044（0.016）であった[3)]（外国人データ）。

16.4 代謝

マバカムテンは広範に代謝され、主にCYP2C19（74%）、CYP3A4（18%）及びCYP2C9（7.6%）を介して代謝される[8)]（in vitroデータ）。ヒト血漿中に3種類の代謝物が検出されたが、いずれもヒト血漿中総放射能の4%未満であった[4)]。［10.参照］

16.5 排泄

健康被験者に^{14}C標識マバカムテン25mgを単回投与後[注)]、総放射能の7%が糞便中に、85%が尿中に回収された。糞便中及び尿中の未変化体は、投与量のそれぞれ約1%及び3%であった[4)]（外国人データ）。

16.6 特定の背景を有する患者

16.6.1 腎機能障害患者

母集団薬物動態解析の結果、eGFRが45、75、95 mL/min/1.73m^2の被験者で曝露量に差は認められなかった[9)]（外国人データ）。

16.6.2 肝機能障害患者

軽度又は中等度（Child-Pugh分類A又はB）の肝機能障害被験者及び肝機能正常被験者に、マバカムテン25mgを単回経口投与[注)]したとき、正常な肝機能を有する被験者と比較して、軽度及び中等度の肝機能障害を有する被験者でマバカムテンのAUC(last)はそれぞれ3.24倍及び1.87倍に増加し、Cmaxはそれぞれ1.12倍及び1.10倍であった[6)]（外国人データ）。［9.3.2参照］

16.6.3 CYP2C19表現型

CYP2C19のNormal metabolizer（NM）又はPoor metabolizer（PM）の健康被験者（各8例）にマバカムテン15mgを単回経口投与したとき、CYP2C19 NMに対してPMではCmaxが1.47倍、AUC(INF)が3.41倍に増加した。半減期の幾何平均値はNMで8日、PMで23日であった[10)]（外国人データ）。

16.7 薬物相互作用

16.7.1 マバカムテンに対する併用薬の影響

薬物相互作用試験の結果は下表のとおりであった[11),12)]（外国人データ）。［10.2参照］

併用薬の存在下におけるマバカムテンの薬物動態パラメータの変化

併用薬	併用薬投与量	マバカムテン投与量	幾何平均比（90%信頼区間）併用/非併用	
			Cmax	AUC (INF)
オメプラゾール（弱いCYP2C19阻害薬）	20mg 1日1回	15mg単回	0.99 (0.75, 1.30)	1.48 (1.16, 1.88)
ベラパミル（中程度CYP3A4阻害薬）	240mg 1日1回	25mg単回[注)]	1.518 (1.160, 1.985)	1.155 (0.844, 1.582)

16.7.2 併用薬に対するマバカムテンの影響

薬物相互作用試験の結果は下表のとおりであった[13), 14)]（外国人データ）。

マバカムテンの存在下における併用薬の薬物動態パラメータの変化

併用薬	併用薬投与量	マバカムテン投与量[注)]	幾何平均比（90%信頼区間）併用/非併用	
			Cmax	AUC（INF）
ミダゾラム（CYP3A4 基質）	5mg 単回	25mg 1日1回2日間投与後、15mg 1日1回	0.93（0.77, 1.13）	0.87（0.68, 1.10）
エチニルエストラジオール（CYP3A4 基質）	35μg 単回	25mg 1日1回2日間投与後、15mg 1日1回	1.05（0.945, 1.16）	1.20（1.08, 1.33）
ノルエチンドロン（CYP3A4 基質）	1mg 単回	25mg 1日1回2日間投与後、15mg 1日1回	1.14（0.979, 1.33）	1.12（1.01, 1.24）

注）本剤の承認された用法及び用量は「通常、成人にはマバカムテンとして2.5mg 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15mg とする」である。

17. 臨床成績

17.1 有効性及び安全性に関する試験

17.1.1 国内第Ⅲ相試験（CV027004/HORIZON-HCM 試験）

閉塞性肥大型心筋症患者[注1)]38 例を対象とした非盲検非対照試験を実施した[15)]。本剤は1日1回経口投与することとされ、2.5mg より投与開始し、2～6 週間の間隔で実施した心エコー検査の結果（バルサルバ LVOT 圧較差、LVEF）に基づき、1mg～15mg の範囲で用量調節した。本剤初回投与前35日間に前治療としてβ遮断薬又はCa 拮抗薬のいずれかが投与されていた患者割合は、94.7%であった。また、試験期間中に併用薬としてβ遮断薬又はCa 拮抗薬のいずれかが投与されていた患者割合は、94.7%（β遮断薬89.5%、Ca 拮抗薬7.9%）であった。

主要評価項目であるベースラインから投与30週後までの運動負荷後 LVOT 圧較差のベースラインからの変化量は下表のとおりであった。

	全体（N=38）
ベースライン値（mmHg） 平均値［標準偏差］（例数）	85.1［29.24］ （38）
投与30週後の測定値（mmHg） 平均値［標準偏差］（例数）	28.4［26.46］ （35）
ベースラインからの変化量（mmHg） 平均値［標準偏差］（95%信頼区間）	-60.7［31.56］ （-71.54, -49.86）

注1)主な選択基準は以下のとおり

- NYHA 心機能分類Ⅱ度又はⅢ度
- スクリーニング時の LVEF が60%以上
- スクリーニング時のバルサルバ LVOT 圧較差が30mmHg 以上
- スクリーニング時の安静時、バルサルバ又は運動負荷後の LVOT 圧較差が50mmHg 以上

投与54週後までの副作用発現頻度は2.6%（1/38例）であり、認められた副作用は動悸であった。［5.2参照］

17.1.2 海外第Ⅲ相試験（MYK-461-005/EXPLORER-HCM 試験）

閉塞性肥大型心筋症患者[注2)]251例（プラセボ群128例、本剤群123例）を対象としたプラセボ対照無作為化二重盲検比較試験を実施した[16)]。本剤は1日1回経口投与することとされ、5mg より投与開始し、2～6週間の間隔で実施した心エコー検査の結果（バルサルバ LVOT 圧較差、LVEF）及び血漿中薬物トラフ濃度に基づく基準に従い、2.5mg～15mg の範囲で用量調節した。本剤初回投与前30日間に前治療としてβ遮断薬又はCa 拮抗薬のいずれかが投与されていた患者割合は、本剤群で96.7%であった。また、試験期間中に併用薬としてβ遮断薬又はCa 拮抗薬のいずれかが投与されていた患者割合は、本剤群で96.7%（β遮断薬76.4%、Ca 拮抗薬20.3%）であった。

主要評価項目である投与30週後における臨床的奏効（「pVO_2の1.5mL/kg/min 以上の増加、かつ NYHA 心機能分類のⅠ度以上の改善」又は「pVO_2の3.0mL/kg/min 以上の増加、かつ NYHA 心機能分類の悪化なし」のいずれかを満たす）割合は下表のとおりであり、プラセボ群に対する本剤群の優越性が示された。

	本剤群（N＝123）	プラセボ群（N＝128）	プラセボとの差（95%信頼区間）
主要評価項目			
臨床的奏効[a]を達成した割合%（例数）	36.6（45）	17.2（22）	19.4（8.67, 30.13） p=0.0005[b]
pVO_2の1.5mL/kg/min 以上の増加かつ NYHA 心機能分類のⅠ度以上の改善，%（例数）	33.3（41）	14.1（18）	－
pVO_2の3.0mL/kg/min 以上の増加かつ NYHA 心機能分類の悪化なし，%（例数）	23.6（29）	10.9（14）	
副次評価項目			
ベースラインから投与30週後までの pVO_2変化量（mL/kg/min） 平均値［標準偏差］	1.40 ［3.12］	-0.05 ［3.02］	1.35（0.58, 2.12）[c]
ベースラインから投与30週後までの運動負荷後 LVOT 圧較差変化量（mmHg） 平均値［標準偏差］	-47.2 ［40.31］	-10.4 ［29.59］	-35.6（-43.15, -28.06）[c]

a 投与30週後の pVO_2が欠測の患者は奏効なしとして取り扱った。投与30週後の pVO_2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週後の 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 NYHA 心機能分類（Ⅱ度／Ⅲ度）、β遮断薬の使用（有／無）、運動負荷方法（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（CMH）検定、有意水準5%（両側）

c 最小二乗平均値（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（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

注2)主な選択基準は以下のとおり

- NYHA 心機能分類Ⅱ度又はⅢ度

- スクリーニング時の LVEF が 55%以上
- スクリーニング時のバルサルバ LVOT 圧較差が 30mmHg 以上
- スクリーニング時の安静時、バルサルバ又は運動負荷後の LVOT 圧較差が 50mmHg 以上

投与 38 週後までに認められた副作用発現頻度は、本剤投与群で 15.4%（19/123 例）であった。主な副作用は、浮動性めまい 4.1%（5/123 例）、頭痛 3.3%（4/123 例）、心房細動、不眠症、呼吸困難各 1.6%（2/123 例）であった。［5.2 参照］

17.1.3 海外第Ⅲ相試験（MYK-461-017/VALOR-HCM 試験）

中隔縮小治療（SRT）の適応がある閉塞性肥大型心筋症患者[注3)]112 例（プラセボ群 56 例、本剤群 56 例）を対象としたプラセボ対照無作為化二重盲検比較試験を実施した[17)]。本剤は 1 日 1 回経口投与することとされ、5mg より投与開始し、4 週又は 12 週間隔で実施した心エコー検査の結果（バルサルバ LVOT 圧較差、LVEF）に基づき、2.5mg～15mg の範囲で用量調節した。本剤初回投与前 30 日間に前治療としてβ遮断薬又は Ca 拮抗薬が投与されていた患者割合は、本剤群でそれぞれ 80.4%、28.6%であった。また、試験期間中に併用薬としてβ遮断薬、Ca 拮抗薬又は Na 遮断薬が投与されていた患者割合は、本剤群でそれぞれ 80.4%、28.6%及び 25.0%であった。本試験は、16 週間の二重盲検での投与後、プラセボ群は本剤投与に切り替え、その後全ての患者に本剤を長期投与した。

主要評価項目である「投与 16 週後以前に SRT の実施が決定されること」又は「投与 16 週後時点において American College of Cardiology Foundation/American Heart Association（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患者の割合は下表のとおりであり、プラセボ群に対する本剤群の優越性が示された。

	本剤群 (N=56)	プラセボ群 (N=56)	プラセボとの差 (95%信頼区間)[b]
主要評価項目[a]，% (例数)	17.9 (10)	76.8 (43)	58.9 (43.99, 73.87) p<0.0001[c]
投与 16 週後までに SRT 実施が決定された患者の割合% (例数)	3.6 (2)	3.6 (2)	－
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患者の割合% (例数)	14.3 (8)	69.6 (39)	

a 投与 16 週後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患者は、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（2011 年）の SRT の適応となる基準に該当）を満たした患者として取り扱った。

b SRT の種類（中隔心筋切除術／経皮的中隔心筋焼灼術）を層別因子とした Mantel-Haenszel 法

c SRT の種類（中隔心筋切除術／経皮的中隔心筋焼灼術）を層別因子とした CMH 検定、有意水準 5%（両側）

注 3)主な選択基準は以下のとおり

- ACCF/AHA ガイドライン（2011 年）の診断基準に基づく、侵襲的 SRT 治療に関する以下の基準を満たす閉塞性肥大型心筋症患者。
  - 臨床基準：最適な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度又は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
  - 血行動態基準：安静時、バルサルバ又は運動負荷後の LVOT 圧較差が 50mmHg 以上である
  - 解剖学的基準：治験担当医師が、SRT を安全かつ効果的に実施するのに十分であると判断した標的前壁側中隔厚がある
- LVEF が 60%以上

本剤を投与された患者の長期投与時（本剤群の二重盲検期を含む）の副作用発現頻度は、15.7%（17/108 例）であった（中間解析時）。主な副作用は、駆出率減少 4.6%（5/108 例）、疲労、労作性呼吸困難各 3.7%（4/108 例）、心房細動、悪心、末梢性浮腫、筋力低下、平衡障害、浮動性めまい、呼吸困難各 1.9%（2/108 例）であった。［5.2 参照］

18. 薬効薬理

18.1 作用機序

マバカムテンは、心筋ミオシンに対する選択的かつ可逆的なアロステリック阻害剤である。マバカムテンは、ミオシンヘッドからの無機リン酸（Pi）放出の抑制及び super relaxed（SRX）[18)] 状態のミオシンヘッドの増加を介してアデノシン三リン酸（ATP）加水分解サイクルを阻害することにより、肥大型心筋症における左室での心筋の過収縮を抑制し、閉塞性肥大型心筋症患者における拡張機能障害や LVOT 狭窄を改善する。

18.2 心筋サルコメアにおける ATP 加水分解サイクルの進行に対する作用

マバカムテンは、in vitro において、野生型のヒト心筋ミオシンの ATP 加水分解サイクルを阻害し、その 50%阻害濃度（IC_{50} 値）は 0.52～0.73μM であった。また、マバカムテンは、ミオシン重鎖（MYH7）に肥大型心筋症の病因性変異（R403Q、R453C、R719W、R723G、G741R）を有するヒト心筋ミオシンの同サイクルを阻害し、IC_{50} 値は 0.65～1.31μM であった[19)]。

18.3 心機能及び血行動態に対する作用

正常ラット及びイヌにおいて、マバカムテンは心筋の収縮力を低下させ、心室容積を増大させる一方で、全身の血行動態及び左室圧には顕著な影響を及ぼさなかった[20)]。

18.4 LVOT 圧較差に対する作用

β アドレナリン受容体作動薬投与により LVOT 狭窄を誘導した閉塞性肥大型心筋症モデルネコにおいて、マバカムテンは曝露量依存的に LVOT 圧較差を減少させた[21)]。

19. 有効成分に関する理化学的知見

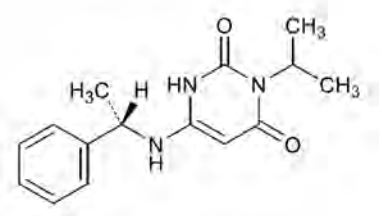
一般名：マバカムテン（Mavacamten）

化学名：6-{[(1*S*)-1-Phenylethyl]amino}-3-(propan-2-yl)pyrimidine-2,4(1*H*,3*H*)-dione

分子式：$C_{15}H_{19}N_3O_2$

分子量：273.33

構造式：



性状：白色～類白色の固体である。

21. 承認条件

22. 包装

〈カムザイオスカプセル 1mg〉
30 カプセル［10 カプセル（PTP）×3］
〈カムザイオスカプセル 2.5mg〉
30 カプセル［10 カプセル（PTP）×3］
〈カムザイオスカプセル 5mg〉
30 カプセル［10 カプセル（PTP）×3］

23. 主要文献

1) 社内資料：胚・胎児発生に関する試験（20XX 年 XX 月 XX 日承認、CTD 2.6.6.6.2）
2) 社内資料：海外第 I 相試験（MYK-461-011）（20XX 年 XX 月 XX 日承認、CTD 2.7.6.3.7）
3) 社内資料：海外第 I 相試験（MYK-461-003）（20XX 年 XX 月 XX 日承認、CTD 2.7.6.3.2）
4) 社内資料：海外第 I 相試験（MYK-461-013）（20XX 年 XX 月 XX 日承認、CTD 2.7.2.2.8）
5) 社内資料：海外第 I 相試験（MYK-461-014）（20XX 年 XX 月 XX 日承認、CTD 2.7.1.2.1）
6) 社内資料：海外第 I 相試験（MYK-461-015）（20XX 年 XX 月 XX 日承認、CTD 2.7.2.2.10）
7) 社内資料：血球移行性（20XX 年 XX 月 XX 日承認、CTD 2.6.4.4.4）
8) 社内資料：CYP 分子種の同定（20XX 年 XX 月 XX 日承認、CTD 2.6.4.5.3）
9) 社内資料：母集団薬物動態解析（20XX 年 XX 月 XX 日承認、CTD 2.7.2.3.5.1）
10) 社内資料：海外第 I 相試験（MYK-461-012）（20XX 年 XX 月 XX 日承認、CTD 2.7.2.2.7）
11) 社内資料：海外第 I 相試験（MYK-461-018）（20XX 年 XX 月 XX 日承認、CTD 2.7.2.2.12）
12) 社内資料：海外第 I 相試験（MYK-461-009）（20XX 年 XX 月 XX 日承認、CTD 2.7.2.2.4）
13) 社内資料：海外第 I 相試験（MYK-461-016）（20XX 年 XX 月 XX 日承認、CTD 2.7.2.2.11）
14) 社内資料：海外第 I 相試験（MYK-461-010）（20XX 年 XX 月 XX 日承認、CTD 2.7.2.2.5）
15) 社内資料：国内第Ⅲ相試験（CV027004/HORIZON-HCM）（20XX 年 XX 月 XX 日承認、CTD 2.7.6.5.4）
16) 社内資料：海外第Ⅲ相試験（MYK-461-005/EXPLORER-HCM）（20XX 年 XX 月 XX 日承認、CTD 2.7.6.5.1）
17) 社内資料：海外第Ⅲ相試験（MYK-461-017/VALOR-HCM）（20XX 年 XX 月 XX 日承認、CTD 2.7.6.5.2）
18) Barrick SK, et al. : J Biol Chem. 2021; 297: 101297.
19) 社内資料：In vitro 薬効薬理試験（20XX 年 XX 月 XX 日承認、CTD 2.6.2.3.1）
20) 社内資料：In vivo 薬効薬理試験（20XX 年 XX 月 XX 日承認、CTD 2.6.2.3.2）
21) 社内資料：In vivo 薬効薬理試験（20XX 年 XX 月 XX 日承認、CTD 2.6.2.3.3）

24. 文献請求先及び問い合わせ先

ブリストル・マイヤーズ スクイブ株式会社　メディカル情報グループ
（住所）東京都千代田区大手町 1-2-1
（TEL）0120-093-507

26. 製造販売業者等

26.1 製造販売元

ブリストル・マイヤーズ スクイブ株式会社
東京都千代田区大手町 1-2-1

【参考情報：「7. 用法及び用量に関連する注意」の補足情報】

図1　投与開始期の用量調節

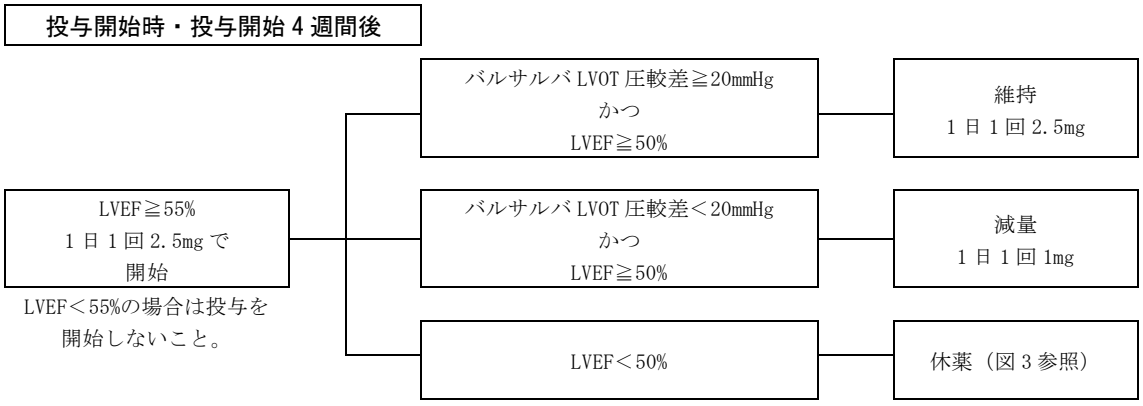


図2　治療継続期の用量調節

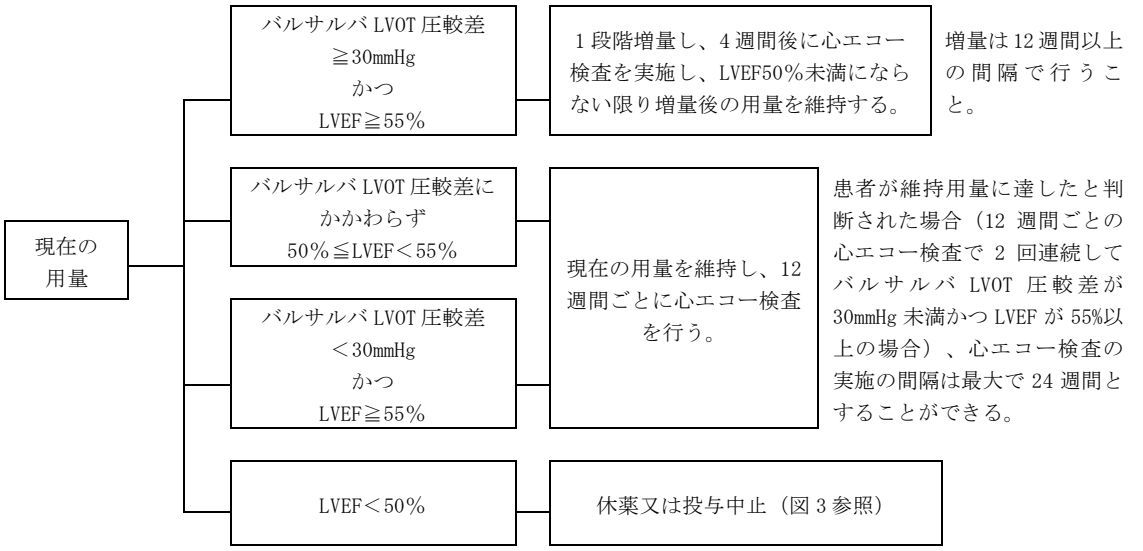
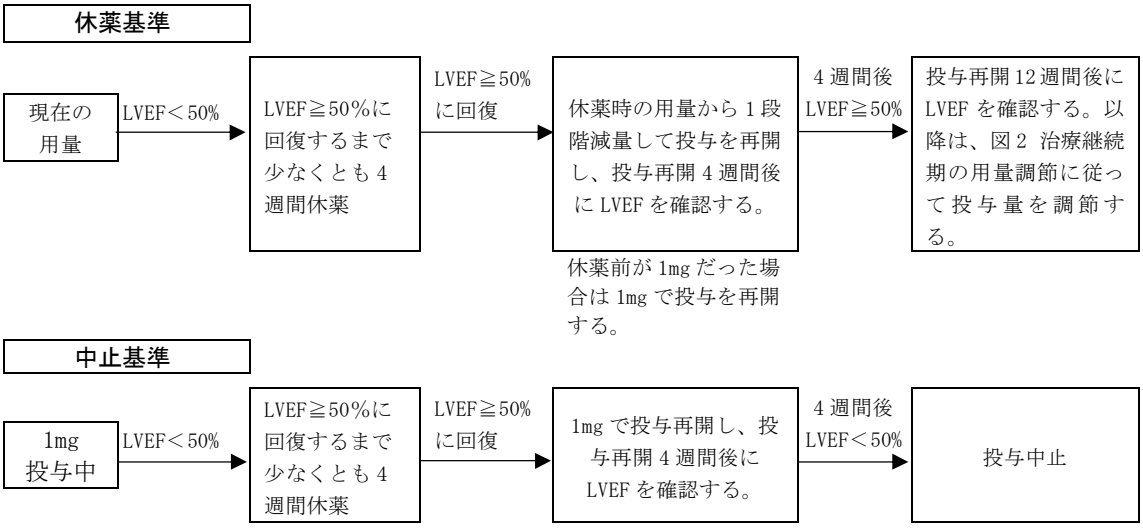


図3　いずれかの来院でLVEF＜50%になった場合の休薬、再開、中止の処置



1 効能又は効果（案）、効能又は効果に関連する注意（案）及びその設定根拠

1.1 効能又は効果（案）

閉塞性肥大型心筋症

1.1.1 効能又は効果（案）の設定根拠

mavacamten は、心筋ミオシンに対する選択的かつ可逆的なアロステリック阻害剤であり、心筋の収縮力発生時に必要なアクチンとミオシンヘッドのクロスブリッジ形成を抑制することで、心筋の収縮力を減弱させ、心筋のエネルギー消費を抑制する新規作用機序を有する。また、mavacamten は、肥大型心筋症（HCM）の主原因とされるサルコメアの異常に直接的に作用し、左室コンプライアンス（拡張機能障害）や左室流出路閉塞を改善させる効果が期待されている（モジュール 2.5、1.2 項）。

本剤の効能又は効果（案）は、国内外のガイドラインに基づき閉塞性肥大型心筋症（oHCM）と診断された患者を対象とした臨床試験の成績を基に設定した。なお、国内外のガイドラインで診断基準に大きな差異はない。

海外第 3 相検証試験（MYK-461-005）では、oHCM 患者を対象に、mavacamten の有効性を評価した。本試験に組み入れられた被験者は、大半（75.3%）がβ遮断薬を使用していたものの、依然として心機能障害や症状など、oHCM の病態生理学的な特徴を有していた。このように本試験の対象集団には oHCM 患者の疾患特性が反映されていた（モジュール 2.5、4.2.2.1 項）。MYK-461-005 試験の結果、mavacamten が患者及び臨床医にとって重要な治療目標に対し有効であることが示された。

MYK-461-005 試験で得られた結果は、長期継続投与試験 2 試験（MYK-461-007、MYK-461-008）でも同様に得られ、mavacamten の 3 年を超える長期投与により、NYHA 心機能分類、心エコー及び CMR パラメータ並びに心臓バイオマーカーの改善が維持された（モジュール 2.5、4.4 項）。加えて、投与中断期間を経ても投与再開後に同様の有効性が得られた（モジュール 2.5、6.2 項）。

上述した試験に加え、症候性 oHCM 患者の中でも、中隔縮小治療（SRT）の適応となる薬物抵抗性で重度の左室流出路閉塞がみられる患者を対象に、海外第 3 相試験（MYK-461-017）を実施した。本試験の結果、主要評価項目である SRT の必要性は、mavacamten 群でプラセボ群に比べ有意に低減した（モジュール 2.5、4.2.3.10 項）。

国内第 3 相試験（CV027004）の結果、主要評価項目である運動負荷後の左室流出路（LVOT）最大圧較差はベースラインに比べ大きく低下（改善）し、MYK-461-005 試験との類似性を評価するために事前に規定した 2 つの基準を達成した。副次及び探索的評価項目の結果は、MYK-461-005 試験と概ね同様であり、日本人の有効性は MYK-461-005 試験の外国人の有効性の結果と同様であったことから（モジュール 2.5、4.2.3.9 項）、MYK-461-005 試験で確認された mavacamten のベネフィットは、日本人 oHCM 患者に対しても同様に認められると考える。また、国内外で外因性要因（病態、診断、

治療方針）が類似しており、PK に明らかな民族差がなく、CV027004 試験と MYK-461-005 試験の有効性の結果が同様であったことを踏まえると、MYK-461-017 試験、MYK-461-007 試験、及び MYK-461-008 試験で得られた有効性の結果は日本人症候性 oHCM 患者にも期待できると考える（モジュール 2.5、6.2 項）。

海外臨床試験（MYK-461-005、MYK-461-017、MYK-461-004、MYK-461-007、MYK-461-008）の結果から、mavacamten は oHCM 患者に対して忍容性が高く、十分に管理可能な安全性プロファイルが認められた。MYK-461-005 試験の安全性プロファイルは mavacamten 群とプラセボ群で同様であった（モジュール 2.5、5.3 項）。MYK-461-007 試験及び MYK-461-008 試験において、mavacamten の 3 年を超える長期投与により、新たな安全性の懸念及び有害事象の発現率（100 人年）の増加は認められず、MYK-461-005 試験と一貫した結果が得られた（モジュール 2.5、5.7.7.2 項）。CV027004 試験の結果から、日本人の安全性プロファイルに、MYK-461-005 試験及びその他の海外臨床試験と大きく異なるものはなく、日本人特有の安全性上の懸念は認められなかった（モジュール 2.5、5.6.2 項）。

上述より、mavacamten は oHCM 患者に対して、高い有効性及び、管理可能な安全性プロファイルを示しており、本申請の効能又は効果（案）を「閉塞性肥大型心筋症」とした。

1.2 効能又は効果に関連する注意（案）

5.1	症候性の閉塞性肥大型心筋症患者に投与すること。
5.2	「17. 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。［17.1.1-17.1.3 参照］
5.3	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。

1.2.1 効能又は効果に関連する注意（案）の設定根拠

5.1

MYK-461-005 試験、MYK-461-007 試験、MYK-461-017 試験、及び CV027004 試験で症候性の oHCM 患者を対象としたことから設定した。いずれの試験結果からも、mavacamten の有効性及び管理可能な安全性プロファイルが示されたことより、症候性の閉塞性肥大型心筋症患者に投与することとした。

5.2

患者ごとの投与の適否に係る判断は慎重に行う必要があることを考慮し設定した。

5.3

NYHA 機能分類 IV 度の患者について、mavacamten の投与対象として含まれるものの、臨床試験での投与経験は非常に限られており、当該患者における有効性及び安全性は確立されていないことから注意喚起することとした。

2 用法及び用量（案）、用法及び用量に関連する注意（案）、及びその設定根拠

2.1 用法及び用量（案）

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。

2.1.1 用法及び用量（案）の設定根拠

申請時の用法及び用量（案）では、成人には mavacamten を 5 mg を 1 日 1 回経口投与から開始し、心エコー検査により判定した臨床反応［左室駆出率（LVEF）及びバルサルバ負荷後の LVOT（VLVOT）圧較差］を指標として、患者の状態に応じて用量を適宜増減するとした。また、1 日の最大投与量は実施した臨床試験に基づき 1 回 15 mg とした。

海外第 3 相試験（MYK-461-005、MYK-461-007、MYK-461-017）の用法用量において、mavacamten の開始用量として 5 mg を用いた。いずれの臨床試験結果も、症候性 oHCM 患者に対する有効性、及び忍容可能な安全性プロファイルが示された（モジュール 2.7.3、4.2.2、4.2.3、及び 4.2.6 項）。MYK-461-005 試験との結果の類似性を確認することを目的とした CV027004 試験では、MYK-461-005 試験の対象集団と比較して一般的に体重が低く、CYP2C19 poor metabolizer（PM）の割合が高い日本人患者の安全性を確保するとともに、MYK-461-005 試験からの変更を最小限に抑えながら心エコーに基づく用量調節法を採用するため、開始用量として保守的に 2.5 mg を選択した。

CV027004 試験の Week 30 時点及び MYK-461-005 試験の Week 26 時点の投与量は、いずれの試験も 5 mg 及び 10 mg［CV027004：各 10 例（26.3%）、MYK-461-005：5 mg 60 例（48.8%）、10 mg 40 例（32.5%）］が多かった（モジュール 2.7.3、4.2.2 及び 4.2.7 項）。

CV027004 試験では、MYK-461-005 試験と同様の有効性が認められた。第 1 相単回投与試験（MYK-461-011）において、日本人と白人で PK、安全性及び忍容性に大きな差は認められておらず、また母集団薬物動態解析の結果、民族差（日本人／外国人）は有意な共変量ではなかった。CYP2C19 PM や低い体重の患者では曝露量の増加が予想されるものの、用法及び用量（案）では、このような患者も含めた個々の患者の安全性を確保するために、早期の用量漸減機会が設定され、必要に応じて用量が減量される。また、海外臨床試験において CYP2C19 表現型に関わらず 5 mg の用量で投与を開始した際、CYP2C19 PM 被験者においても忍容可能な安全性プロファイルが確認された。さらに、母集団薬物動態／曝露‐反応 modeling and simulation（M&S）の検討結果から申請時の用法及び用量（案）が最適なレジメンと示唆された（モジュール 2.7.3、4.2.1 項）。

以上より、日本人症候性 oHCM 患者に対しても 5 mg での治療開始が妥当であり、申請時の用法及び用量（案）に従い mavacamten を投与することで、良好なリスク・ベネフィットプロファイルが期待できると考えた。

その後、製造販売承認申請の審査の過程で、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 に変更した。

2.2 用法及び用量に関連する注意（案）

7.1 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。［8.参照］

7.2 開始用量は 1 日 1 回 2.5 mg とし、投与量調節時は下表を参考に 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

7.3 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、7.4 項に示す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。［7.4、8.参照］

7.4 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。患者が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。［7.3、8.参照］

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	

7.5 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。

7.6 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。［10.2 参照］

7.7 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。［10.2 参照］

7.8 本剤を最大耐用量で 6 ヵ月間投与しても、治療反応が得られない場合には、本剤の投与継続の可否を検討すること。

2.2.1 用法及び用量に関連する注意（案）の設定根拠

用法及び用量（案）は、症候性 oHCM の患者を対象とした mavacamten のリスク・ベネフィットを最大化することを目的とし、安全かつ効果的な方法で各患者が最適な用量に到達することを保証するために設定された。用量調節は、oHCM 患者の治療上で重要な臨床反応指標である VLVOT 圧較差と LVEF の評価に基づき慎重に行われ、mavacamten の特定された安全性上の懸念である収縮機能障害のリスクに対し、LVEF 50%未満を指標とした休薬、投与中止基準を設けた。LVEF 及び VLVOT 圧較差は、HCM 患者の臨床上の意思決定と治療管理において定期的に用いられる標準的な心エコー検査の指標であり、実診療で広く用いられている定期的な心エコー検査を用量調節に利用することとした。また、リスクをさらに軽減するため、臨床試験データ及び M&S の検討結果に基づき、臨床試験に比べより長く緩やかな用量漸増期間を設定した。用法及び用量（案）の概略を Table 2.2-1 に示した。

Table 2.2-1: 用法及び用量（案）の概略

	用法及び用量（案）
開始用量	2.5 mg
mavacamten の投与可能用量／日	1 mg、2.5 mg、5 mg、10 mg、15 mg
用量調節指標	LVEF、VLVOT 圧較差
用量判定／用量調節のタイミング	減量[a]：Week 4 増量[b]：Week 12、及びそれ以降は 12 週間ごと
用量減量基準[a]	VLVOT 圧較差 < 20 mmHg かつ LVEF ≥ 50%
用量増量基準[b]	VLVOT 圧較差 ≥ 30 mmHg かつ LVEF ≥ 55%
休薬基準	LVEF < 50%

[a] 減量の機会は、投与開始 4 週間後に設定する。用量減量基準に該当した場合、用量を 1 段階減量する。
[b] 患者が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 VLVOT 圧較差が 30 mmHg 未満かつ LVEF が 55%以上）、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。

7.1

mavacamten は LVEF を低下させ、収縮機能障害により心不全を引き起こすおそれがある。このようなリスクを回避するため、投与開始前に心エコー検査により 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とした。本基準は、本剤の企業中核データシートに準じて設定した。

7.2、7.3、7.4

用法及び用量（案）は、心エコーで測定した臨床反応（LVEF 及び VLVOT 圧較差）を指標とし用量調節を行うこととした。用量調節基準の設定根拠を以下に示した。開始用量（2.5 mg）については、2.1.1 項を参照のこと。

用量調節基準

MYK-461-005 試験では、mavacamten の開始用量は 5 mg、1 日の投与可能な用量範囲は 2.5 mg、5 mg、10 mg、15 mg とし、血漿中薬物トラフ濃度及び心エコーデータ（LVEF 及び VLVOT 圧較差）を指標とした基準に従い、用量を 1 段階漸増又は漸減した。mavacamten は、MYK-461-005 試験で得られた曝露量において概して良好な忍容性を示した。LVEF 50%未満への低下は稀であり、投与中断後に回復し、可逆的であった。mavacamten の血漿中薬物トラフ濃度が 700 ng/mL 超かつ 1000 ng/mL 未満であることと、LVEF の低下に一貫した先行性や一致性は認められなかった。本試験結果より、心エコー検査による臨床反応（LVEF 及び VLVOT 圧較差）の評価は、血漿中薬物濃度の評価よりも、薬力学の個体間差を考慮した用量決定に適していると判断された（モジュール 2.7.3、4.2.2 項）。

MYK-461-007 試験では、親試験である MYK-461-005 試験の結果をもとに用量調節基準に変更が加えられた。血漿中薬物濃度を考慮せずに、心エコー検査により判定した臨床反応（LVEF 及び VLVOT 圧較差）を用いることとし、mavacamten の血漿中薬物濃度による減量は行わないこととした。これまでに MYK-461-007 試験で観察された mavacamten の治療上の有益性及び忍容性は、MYK-461-005 試験で観察されたものと一致していた（モジュール 2.7.3、4.2.3 項）。

MYK-461-007 試験では、VLVOT 圧較差 30 mmHg 以下を早期臨床反応に基づく減量の基準としていたが、Week 4 で減量された被験者を対象に、その後 Week 12 で増量基準への該当の有無を検証した結果、患者の安全性を確保しながら、治療中の不必要な投与量の変動を抑えるためには、VLVOT 圧較差の減量基準は 20 mmHg 未満が適切と判断した。また、M&S の検討結果からも、VLVOT 圧較差 20 mmHg 未満の早期減量基準を設定した用法及び用量（案）によって良好なリスク・ベネフィットプロファイルが示唆された。用法及び用量（案）において、mavacamten による治療開始 4 週後の減量の閾値として VLVOT 圧較差 20 mmHg 未満を用いることで、早期の有効性反応から、忍容性の評価を可能にし、治療初期の大部分の患者において投与量の最適化が可能と考える（モジュール 2.7.3、4.2.4 項）。

CV027004 試験においても、心エコーで測定した臨床反応に基づく用量調節が行われ、用量漸増時の LVEF 基準として、海外の臨床試験で採用された基準（LVEF 50%以上）に比べ、やや保守的な基準（LVEF 55%以上）を用いた。この基準は、用量の増量が忍容され、増量に伴い予測される心筋収縮能への影響に備えるために設定された。用法及び用量（案）においても増量基準に用いることが妥当と考える（モジュール 2.7.3、4.2.3 項）。

心エコー検査の間隔

用法及び用量（案）での心エコー検査の間隔は、リスク低減のため臨床試験に比べ、より長く緩やかな用量漸増期間、及び投与開始後早期の用量減量の機会を設定した。この様なより保守的な用量調節方法は、臨床試験と比較して LVEF が 50%未満となる患者の割合を減少させると予測される。したがって、曝露量の増加により LVEF が低下する可能性がある CYP2C19 PM や低い体重の患者に対しても安全性をより強固に確保できると考える。用法及び用量（案）では、治療開始 12 週間及びそれ以降は、少なくとも 12 週ごとに心エコー検査で臨床反応（LVEF 及び VLVOT 圧較差）を評価することとした。用量を増量する場合、増量の 4 週間後と 12 週間後（すなわち、増量 4 週間後の心エコー評価から 8 週間後）に心エコー評価を行い、増量に対する臨床反応を評価することとした。M&S の検討結果により、この様な改善を行った心エコー検査間隔によって良好なリスク・ベネフィットプロファイルが示された（モジュール 2.7.3、4.2.10 項）。

MYK-461-007 試験の EXPLORER-LTE コホート（親試験である MYK-461-005 試験から移行した被験者）では、Week 156（約 3 年）以降の心エコー検査の頻度を 12 週間隔から 24 週間隔に変更した。この変更が LVEF の低下（50%未満）及び有害事象の発現割合に影響を及ぼすか評価した結果、

mavacamten 投与時の有害事象の発現状況に違いは認められなかった。また、Week 144 以降に LVEF の低下（50%未満）は認められず、Week 156 以降、ほぼ全ての被験者が維持用量で mavacamten を投与されていた。LVEF の低下（50%未満）は、mavacamten の投与開始又は用量変更の直後に多く発現しており、維持用量に達した以降は、24 週間隔の心エコー検査より収縮機能障害のリスクは安全に管理できることが示唆された。この結果より、患者が維持用量に達したと判断された場合（12 週ごとの心エコー検査で2回連続してVLVOT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は少なくとも 24 週ごとの間隔で行うこととした（モジュール 2.7.3、4.2.10 項）。

上述の通り、用法及び用量（案）の心エコー検査間隔は、潜在的な LVEF の低下を検出し、対処するための安全策を提供するとともに、有効性を示す最適な用量への適切な漸増を可能にすると考える。現在進行中の MYK-461-007 試験において、約 3 年間の治療期間を通して安定した mavacamten の血漿中薬物濃度、VLVOT 圧較差、及び LVEF が示された。これらのデータは、用法及び用量（案）の心エコー検査間隔が、mavacamten の治療において最適なリスク・ベネフィットプロファイルを示すことを裏付けている（モジュール 2.7.3、4.2.10 項、MYK-461-007 Interim-3 CSR 9.2.1 項）。

7.5

用法及び用量（案）では、LVEF 50%未満を休薬及び中止の基準として設定した。この基準は、臨床試験でも用いられた。

MYK-461-005 試験、CV027004 試験を含む複数の臨床試験では、LVEF 50%未満の基準以外に、QTcF 間隔延長を治験薬の休薬基準として設定していたが、正常動物及び健康被験者では QTc 間隔の延長が認められたものの、oHCM 患者を対象とした臨床試験の結果では、mavacamtenの投与によりQTcF 間隔が延長する傾向は認められなかった（モジュール 2.5、5.3.4.5 項）。よって、QTcF 間隔延長は用法及び用量（案）の休薬及び中止の基準としては用いないこととした。

現在までのところ、長期継続投与試験である MYK-461-007 試験では、休薬基準である LVEF 50%未満への低下は、20 例／231 例（8.7%）に認められたが（範囲：30%～48%）、これらの事象は治験実施医療機関で実施された心エコー評価によって確実に検出され、休薬後に回復し可逆的であった（モジュール 2.7.3、4.2.3 項）。また、CV027004 試験では、LVEF 50%未満に該当した被験者は 1 例（2.6%）であったが、有害事象の発現は認められなかった（モジュール 2.7.3、4.2.7 項）。

上述より、医療機関での心エコーによる LVEF の直接的な測定は、mavacamten の過剰な薬理反応を示す患者を特定し休薬の判断を行うための適切な方法であり、用法及び用量（案）で設定した休薬基準（LVEF 50%未満）は妥当であると考える。また、患者の安全性を確保するため、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 が再度 50%未満になった場合、投与を中止することとした。

7.6

生理学的薬物速度論モデルを用いたシミュレーションによって、CYP2C19 阻害剤との DDI を各 CYP2C19 表現型にわたり検討した結果、CYP2C19 阻害剤の投与により、mavacamten の曝露量が軽度から中程度増加することが予測された（モジュール 2.7.3、4.2.9 項）。

その後、製造販売承認申請の審査の過程で、mavacamten の投与中に強い若しくは中程度の CYP2C19 阻害剤を投与開始又は増量する場合、本薬の曝露量が増加すると想定されることを踏まえ、mavacamten の用量を減量することとした。また、mavacamten の投与中に中程度若しくは弱い CYP3A4 阻害剤を投与開始又は増量する場合、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を考慮し、mavacamten の用量を減量することとした。

したがって、mavacamten の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 阻害剤を投与開始又は増量する場合、mavacamten の用量を 1 段階減量し（1 mg を投与中の場合は休薬）、その 4 週間後に LVEF を確認し、患者の状態を慎重に観察することとした。

7.7

mavacamten 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 mavacamten の曝露量が増加する可能性がある。各 CYP 誘導剤の中止後、mavacamten 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。したがって、mavacamten 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 誘導剤の投与を中止又は減量する場合は mavacamten の用量を 1 段階減量（1 mg を投与中の場合は休薬）し、4 週間後に LVEF を確認し、患者の状態を慎重に観察することとした。

7.8

mavacamten の開発プログラムでは、臨床症状の改善は概ね投与期間中 4～6 ヵ月間継続し、その後は横ばいとなっている。また、7.4 項において、「患者が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。」と設定している。以上より実臨床の面からの合理性も踏まえ、治療反応が得られない場合に mavacmten の投与継続の可否を検討する期間として、最大耐用量に達した後 6 ヵ月間と設定した。

1 使用上の注意（案）及びその設定根拠

使用上の注意（案）	設定根拠
2. 禁忌（次の患者には投与しないこと） 2.1 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者 2.2 妊婦又は妊娠している可能性のある女性［9.5 参照］ 2.3 イトラコナゾール、クラリスロマイシン含有製剤、ボリコナゾール、ポサコナゾール、リトナビル含有製剤、コビシスタット含有製剤、セリチニブ、エンシトレルビル　フマル酸、ロナファルニブ、ジョサマイシン、ミフェプリストン・ミソプロストールを投与中の患者［10.1 参照］ 2.4 重度の肝機能障害（Child-Pugh 分類 C）のある患者［9.3.1 参照］	2.1 一般的な注意事項として設定した。 2.2 非臨床試験（ラット及びウサギ）において、胚致死作用及び催奇形性が認められており、妊婦には投与すべきではないことから設定した。 2.3 本剤の薬物相互作用に関する臨床試験成績等から、CYP3A4 阻害剤と併用した場合、本剤の血中濃度を上昇させる可能性がある。これらの薬剤は CYP3A4 を強く阻害し、副作用が強くあらわれるおそれがあることから設定した。 2.4 重度の肝機能障害患者を対象とした有効性及び安全性を指標とした臨床試験は実施していないが、本剤は主に肝臓で代謝され、本剤の血中濃度が上昇し、副作用が強くあらわれるおそれがあることから設定した。
8. 重要な基本的注意 本剤は LVEF を低下させ、収縮機能障害により心不全を引き起こすおそれがある。本剤投与中は、定期的に心エコー検査を行い、患者の状態（バルサルバ LVOT 圧較差及び LVEF）をモニタリングすること。［7.1、7.3、7.4、9.1.1、10.2、11.1.1 参照］	本剤投与により収縮機能障害による心不全を引き起こすおそれがあり、定期的に心エコー検査を行う必要があることから設定した。
9. 特定の背景を有する患者に関する注意 9.1 合併症・既往歴等のある患者 9.1.1 収縮機能障害による心不全のリスクが高まるおそれがある患者 （1）不整脈（心房細動又はその他のコントロール不良の頻脈性不整脈を含む）等の重篤な合併症のある患者［8.、11.1.1 参照］ （2）心臓手術（例：冠動脈バイパス術、弁膜症手術、心筋切除術、心臓移植）を受ける患者［8.、11.1.1 参照］	不整脈等の重篤な合併症のある患者や心臓手術を受ける患者は、収縮機能障害による心不全のリスクが高まるおそれがあることから設定した。
9.3 肝機能障害患者	9.3.1 重度の肝機能障害患者を対象とした有効性及び

使用上の注意（案）	設定根拠
9.3.1　重度の肝機能障害（Child-Pugh 分類 C）のある患者 投与しないこと。本剤の血中濃度が上昇し、副作用が強くあらわれるおそれがある。重度の肝機能障害患者を対象とした臨床試験は実施していない。［2.4 参照］ 9.3.2　肝機能障害のある患者（重度の肝機能障害（Child-Pugh 分類 C）のある患者を除く） 本剤の血中濃度が上昇する可能性がある。［16.6.2 参照］	安全性を指標とした臨床試験は実施していないが、本剤は主に肝臓で代謝され、本剤の血中濃度が上昇し、副作用が強くあらわれるおそれがあることから設定した。 9.3.2 軽度及び中等度の肝機能障害患者を対象とした臨床試験成績より、肝機能障害のある患者では本剤の血中濃度が上昇する可能性があることから設定した。
9.4 生殖能を有する者 妊娠する可能性のある女性には、本剤投与中及び最終投与後 4 ヵ月間において避妊する必要性及び適切な避妊法について説明すること。［9.5 参照］	非臨床試験（ラット及びウサギ）において、胚致死作用及び催奇形性が認められており、妊娠する可能性のある女性には本剤の投与中及び最終投与後 4 ヵ月間（CYP2C19 Poor Metabolizer におけるマバカムテン消失半減期の 5 倍に相当する期間）にわたって、適切に避妊を実施する必要があることから設定した。
9.5 妊婦 妊婦又は妊娠している可能性のある女性には、投与しないこと。動物実験（ラット及びウサギ）において、臨床最大曝露量と同程度の曝露量で胚致死作用及び催奇形性が認められている。［2.2、9.4 参照］	非臨床試験（ラット及びウサギ）において、胚致死作用及び催奇形性が認められており、妊婦には投与すべきではないことから設定した。
9.6 授乳婦 授乳しないことが望ましい。本剤は乳汁中に移行する可能性がある。	本剤又はその代謝物の乳汁移行性については検討されていないが、マバカムテンの物理化学的性質及びタンパク結合率等から、乳汁中に移行する可能性がある。母乳を介した新生児又は乳児に対する本剤の影響は不明であり、否定できないことから設定した。
9.7 小児等 小児等を対象とした臨床試験は実施していない。	国内において評価された小児等を対象とした臨床試験はないことから設定した。

<table>
<tr><th>使用上の注意（案）</th><th>設定根拠</th></tr>
<tr><td>10. 相互作用
本剤は、主に CYP2C19 及び CYP3A4 によって代謝される。［16.4 参照］</td><td>本剤の代謝酵素に関する情報を記載した。</td></tr>
<tr><td>10.1　併用禁忌（併用しないこと）
<table><tr><th>薬剤名等</th><th>臨床症状・措置方法</th><th>機序・危険因子</th></tr><tr><td>イトラコナゾール
（イトリゾール）
クラリスロマイシン含有製剤
（クラリス、クラリシッド、ボノサップ、ラベキュア）
ボリコナゾール
（ブイフェンド）
ポサコナゾール
（ノクサフィル）
リトナビル含有製剤
（カレトラ、ノービア、パキロビッド）
コビシスタット含有製剤
（シムツーザ、ゲンボイヤ、プレジコビックス）
セリチニブ
（ジカディア）
エンシトレルビルフマル酸
（ゾコーバ）
ロナファルニブ
（ゾキンヴィ）
ジョサマイシン
（ジョサマイ）
ミフェプリストン・ミソプロストール
（メフィーゴ）
［2.3 参照］</td><td>本剤の副作用が増強され、収縮機能障害による心不全のリスクが高まるおそれがある。</td><td>これらの薬剤が CYP3A4 を強力に阻害することにより、本剤の血中濃度が上昇する可能性がある。</td></tr></table></td><td>本剤の薬物相互作用に関する臨床試験成績等から、CYP3A4 阻害剤と併用した場合、本剤の血中濃度を上昇させる可能性がある。これらの薬剤は CYP3A4 を強く阻害し、副作用が強くあらわれるおそれがあることから設定した。</td></tr>
</table>

使用上の注意（案）	設定根拠

10.2 併用注意（併用に注意すること）

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
強い又は中程度の CYP2C19 阻害剤 フルコナゾール フルボキサミン チクロピジン等 ［7.6、8.参照］	本剤の副作用が増強され、収縮機能障害による心不全のリスクが高まるおそれがある。	これらの薬剤が CYP2C19 を阻害することにより、本剤の血中濃度が上昇する可能性がある。
弱い CYP2C19 阻害剤 オメプラゾール等 ［8.、16.7.1 参照］	本剤の副作用が増強され、収縮機能障害による心不全のリスクが高まるおそれがある。 本剤投与中にこれらの薬剤の投与を開始又は増量する場合は、本剤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こと。	これらの薬剤が CYP2C19 を阻害することにより、本剤の血中濃度が上昇する可能性がある。
中程度又は弱い CYP3A4 阻害剤 ベラパミル ジルチアゼム エリスロマイシン グレープフルーツジュース等 ［7.6、8.、16.7.1 参照］	本剤の副作用が増強され、収縮機能障害による心不全のリスクが高まるおそれがある。	これらの薬剤が CYP3A4 を阻害することにより、本剤の血中濃度が上昇する可能性がある。
強い又は中程度の CYP2C19 誘導剤 アパルタミド等 ［7.7、8.参照］	本剤の有効性が減弱するおそれがある。 本剤と併用中にこれらの薬剤の投与を中止又は減量すると収縮機能障害による心不全のリスクが高まるおそれがある。	これらの薬剤が CYP2C19 を誘導することにより、本剤の血中濃度が低下する可能性がある。

本剤の薬物相互作用に関する臨床試験成績等から、CYP2C19 阻害剤又は CYP3A4 阻害剤と併用した場合、本剤の血中濃度を上昇させる可能性があることから設定した。

本剤の薬物相互作用に関する臨床試験成績等から、CYP2C19 誘導剤又は CYP3A4 誘導剤と併用した場合、本剤の血中濃度を低下させる可能性があることから設定した。

また、本剤と CYP2C19 誘導剤又は CYP3A4 誘導剤を併用中にこれらの薬剤を中止又は減量した場合、本剤の血中濃度を上昇させる可能性があることから設定した。

使用上の注意（案）			設定根拠
強い、中程度又は弱いCYP3A4誘導剤 リファンピシン カルバマゼピン フェニトイン ダブラフェニブ エンザルタミド ミトタン セイヨウオトギリソウ（St. John's Wort：セント・ジョーンズ・ワート）含有食品等 ［7.7、8.参照］	本剤の有効性が減弱するおそれがある。 本剤と併用中にこれらの薬剤の投与を中止又は減量すると収縮機能障害による心不全のリスクが高まるおそれがある。	これらの薬剤がCYP3A4を誘導することにより、本剤の血中濃度が低下する可能性がある。	β遮断薬、非ジヒドロピリジン系カルシウム拮抗薬、クラスIA抗不整脈薬等の陰性変力作用を有する薬剤と併用した場合、相加的に陰性変力作用が増強される可能性があることから設定した。
β遮断薬 ビソプロロール メトプロロール等 非ジヒドロピリジン系カルシウム拮抗薬 ベラパミル ジルチアゼム	これらの薬剤と併用する場合、患者の状態を慎重に観察しながら投与すること。特に本剤とβ遮断薬及び非ジヒドロピリジン系カルシウム拮抗薬との併用の場合には注意すること。本剤投与中にこれらの薬剤の投与を開始又は増量する場合は、薬剤の投与量及び患者の状態が安定するまで心エコー検査によるLVEFのモニタリング等を定期的に実施し、患者の状態を慎重に観察しながら投与すること。	相加的に陰性変力作用を増強させ、左室収縮力を過度に低下させる可能性がある。	
クラスIA抗不整脈薬 ジソピラミド シベンゾリン等	これらの薬剤と併用する場合、患者の状態を慎重に観察しながら投与すること。本剤投与中にこれらの薬剤の投与を開始又は増量する場合は、薬剤の投与量及び患者の状態が安定するまで心エコー検査によるLVEFのモニタ	相加的に陰性変力作用を増強させ、左室収縮力を過度に低下させる可能性がある。	

使用上の注意（案）	設定根拠
リング等を定期的に実施し、患者の状態を慎重に観察しながら投与すること。	

11. 副作用

次の副作用があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

11.1 重大な副作用

11.1.1 心不全（頻度不明）

収縮機能障害により心不全を起こすことがある。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（NT-proBNP）の上昇が見られた場合、又は呼吸困難、胸痛、疲労、動悸、下肢浮腫等が発現又は増悪した場合は、速やかに心機能の評価を行い、休薬又は中止等適切な処置を行うこと。［8.、9.1.1 参照］

11.2 その他の副作用

	1～3%未満
神経系障害	浮動性めまい、頭痛
一般・全身障害および投与部位の状態	疲労、末梢性浮腫
心臓障害	心房細動、動悸
呼吸器、胸郭および縦隔障害	労作性呼吸困難、呼吸困難
筋骨格系および結合組織障害	筋力低下
臨床検査	駆出率減少

11.1 本剤投与により収縮機能障害を引き起こすおそれがあり、無症候性である場合もあるが、生命を脅かす心不全を引き起こす場合もあることから、重大な副作用に設定した。

11.2 下記臨床試験データを併合した集計で 1%以上に認められた有害事象を記載した。

- 国内第 3 相試験（CV027004）
- 海外第 3 相試験（MYK-461-005）
- 海外第 3 相試験（MYK-461-017）

14. 適用上の注意

14.1 薬剤交付時の注意

14.1.1 本剤は噛まずに水とともに服用させること。

14.1.2 PTP 包装の薬剤は PTP シートから取り出して服用するよう指導すること。PTP シートの誤飲により、硬い鋭角部が食道粘膜へ刺入し、更には穿孔をおこして縦隔洞炎等の重篤な合併症を併発することがある。

14.1.1 薬剤交付時の注意として設定した。

14.1.2 PTP シート包装に関する注意事項を設定した。

1 国内の一般的名称（JAN）

令和 5 年 9 月 15 日付医薬薬審発 0915 第 1 号により通知された。

医薬品一般的名称

登録番号：304-8-B4

JAN（日本名）マバカムテン

JAN（英　名）Mavacamten

化学名

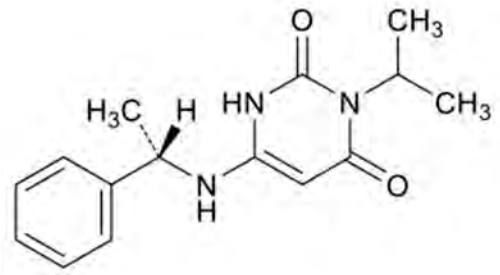
（日本名）

6-{[(1*S*)-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(1*H*,3*H*)-ジオン

（英　名）

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

化学構造式



$C_{15}H_{19}N_3O_2$

2 国際一般名（INN）

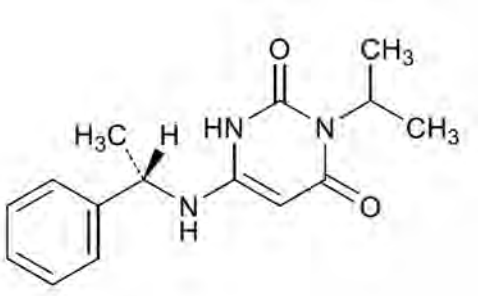
r-INN

mavacamten

INN 収載誌

International Nonproprietary Names for Pharmaceutical Substances (INN), WHO Drug Information, Vol. 31, No.3 (2017) List 78 (p.538)

1　毒薬・劇薬等の指定審査資料のまとめ

<table>
<tr><td>化学名・別名</td><td>6-{[(1S)-1-Phenylethyl]amino}-3-(propan-2-yl)pyrimidine-2,4(1H,3H)-dione</td></tr>
<tr><td>構造式</td><td>  </td></tr>
<tr><td>効能・効果</td><td>閉塞性肥大型心筋症</td></tr>
<tr><td>用法・用量</td><td>通常、成人にはマバカムテンとして 2.5mg 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 15mg とする。</td></tr>
<tr><td>劇薬等の指定</td><td></td></tr>
<tr><td>市販名及び
有効成分・分量</td><td>原薬：マバカムテン
製剤：カムザイオスカプセル 1mg（1 カプセル中マバカムテンとして 1mg 含有）
カムザイオスカプセル 2.5mg（1 カプセル中マバカムテンとして 2.5mg 含有）
カムザイオスカプセル 5mg（1 カプセル中マバカムテンとして 5mg 含有）</td></tr>
<tr><td>毒　性</td><td>単回投与毒性
<table>
<tr><th colspan="2">概略の致死量 (mg/kg)</th><th>経口</th></tr>
<tr><td>マウス</td><td>雄</td><td>6.1 mg/kg</td></tr>
<tr><td>マウス</td><td>雌</td><td>7.0 mg/kg</td></tr>
<tr><td>ラット</td><td>雌雄</td><td>10 mg/kg</td></tr>
<tr><td>イヌ</td><td>雌雄</td><td>30 mg/kg</td></tr>
</table>
反復投与毒性
<table>
<tr><th>動物種</th><th>投与期間、投与経路</th><th>投与量 (mg/kg)</th><th>無毒性量 (mg/kg)</th><th>主な所見</th></tr>
<tr><td>ラット</td><td>6 週間（qd）、経口</td><td>0.3、1.0、3.0</td><td>1.0</td><td>3.0：死亡、心臓重量増加（雌）、心肥大、心筋変性、腱索の軟骨及び骨化生、心内膜の変性及び炎症並びに弁膜の炎症性細胞浸潤及び炎症
死亡例の所見：状態悪化（呼吸促迫及び努力性呼吸、活動性低下、立毛、蒼白並びに削痩）、心臓の大型化、心房血栓症、心内膜壊死、心室拡張</td></tr>
<tr><td>ラット</td><td>3 ヵ月間（qd）、</td><td>0.3、</td><td>< 0.3</td><td>≧ 0.3：心室拡張、心臓重量増加</td></tr>
</table></td></tr>
</table>

		経口	1.0/0.6[a]、2.0/1.2[a]		2.0/1.2：死亡、心臓の大型化、心房及び心耳の拡張 死亡例の所見：状態悪化（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）、体重及び摂餌量の減少、左室及び右室拡張、心房及び心耳拡張（マクロファージ及び好中球浸潤、壊死並びに出血を伴う）
	ラット	26 週間（qd）、経口	0.3、0.6、1.2	0.3	≧ 0.6 : 心臓の骨及び軟骨化生（雌） 1.2 : 死亡、心エコー像の変化（心臓の大型化及び収縮機能の低下を示す、拡張末期心室容積及び直径の増加、収縮末期容積及び直径の増加）、心臓重量の増加、心臓の骨及び軟骨化生（雄） 死亡例の所見 : 心臓の大型化及び暗赤色の腹水、右及び左心室の拡張
	イヌ	6 週間（qd）、経口	0.1、0.3、1、3	0.3	≧ 1 : 死亡、網状赤血球数増加及びこれに伴う赤血球量の増加又は減少、好中球数及び単球数の増加、AST、ALT、尿素窒素、クレアチニン、カリウム及び無機リンの増加 死亡例の所見：歯肉蒼白、毛細血管再充満時間延長、活動性低下、努力性・頻呼吸、蒼白、体重及び摂餌量の減少、心臓の出血及び炎症性細胞浸潤、房室弁の粘液腫様変化及び浮腫、心外膜における炎症性細胞浸潤並びに一部の冠動脈における変性
	イヌ	3 ヵ月間（qd）、経口	0.06、0.18、0.30、0.45	0.30	0.45：死亡（雄）、体重減少、心室拡張及び僧帽弁内皮下単核細胞浸潤（雌）、心拍数の増加並びに R 及び T 波の振幅増加（雄） 死亡例の所見 : 体重及び摂餌量の減少、活動性低下、努力性呼吸、心嚢液貯留を伴う（左及び右）心室拡張、心臓の僧帽弁及び三尖弁の単核細胞浸潤、胸膜中皮の多巣性反応性肥大・過形成、総蛋白及びアルブミンの減少、NT-proBNP の増加
	イヌ	39 週間（qd）、経口	0.06、0.18、0.30（雄）、0.45（雌）	0.18	≧ 0.18：QTcF 間隔の延長 ≧ 0.30:左室拡張末期容積及び終末期容積の増加、左室駆出率の低下 0.45：QRS 時間の延長

	[a] 2.0 mg/kg/day で早期に有害な変化が認められたため、4 日間の休薬期間後、1.0 mg/kg/day を Day 15（主群）又は Day 12（TK 群）から 0.6 mg/kg/day に減量し、2 日間の休薬期間後、2.0 mg/kg/day を Day 15（主群）又は Day 12（TK 群）から 1.2 mg/kg/day に減量して投与を継続した。 ALT：アラニンアミノトランスフェラーゼ、AST：アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ、qd：1 日 1 回投与
副作用	国内第 3 相試験（CV027004 試験）、海外第 3 相試験（MYK-461-005 試験）、及び海外第 3 相試験（MYK-461-017 試験）で認められたマバカムテンの副作用 副作用発現割合　37 例／269 例＝13.8% 副作用の種類　例数　発現割合 浮動性めまい　6 例　2.2% 頭痛　5 例　1.9% 駆出率減少　5 例　1.9% 疲労　4 例　1.5% 心房細動　4 例　1.5% 労作性呼吸困難　4 例　1.5% 臨床検査値異常は認められなかった。 [redacted]
会社	ブリストル・マイヤーズスクイブ株式会社　製剤：輸入

第3部　品質に関する文書

3.2　データ又は報告書

3.2.S　原薬

3.2.S.1　一般情報

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間	実施場所 国内/海外	掲載誌	評価/ 参考
3.2.S.1.1	Nomenclature	-	-	海外	-	評価
3.2.S.1.2	Structure	-	-	海外	-	評価
3.2.S.1.3	General Properties	-	-	海外	-	評価

3.2.S.2　製造

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間	実施場所 国内/海外	掲載誌	評価/ 参考
3.2.S.2.1	Manufacturer	-	-	海外	-	評価
3.2.S.2.2	Description of Manufacturing Process and Process Controls	-	-	海外	-	評価
3.2.S.2.3	Control of Materials	-	-	海外	-	評価
3.2.S.2.4	Controls of Critical Steps and Intermediates	-	-	海外	-	評価
3.2.S.2.5	Process Validation and/or Evaluation	-	-	海外	-	評価
3.2.S.2.6	Manufacturing Process Development	-	-	海外	-	評価

3.2.S.3　特性

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間	実施場所 国内/海外	掲載誌	評価/ 参考
3.2.S.3.1	Elucidation of Structure and Other Characteristics	-	-	海外	-	評価
3.2.S.3.2	Impurities	-	-	海外	-	評価

3.2.S.4 原薬の管理

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間	実施場所 国内/海外	掲載誌	評価/ 参考
3.2.S.4.1	Specification	-	-	海外	-	評価
3.2.S.4.2	Analytical Procedures	-	-	海外	-	評価
3.2.S.4.3	Validation of Analytical Procedures	-	-	海外	-	評価
3.2.S.4.4	Batch Analyses	-	-	海外	-	評価
3.2.S.4.5	Justification of Specification	-	-	海外	-	評価

3.2.S.5 標準品又は標準物質

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間	実施場所 国内/海外	掲載誌	評価/ 参考
3.2.S.5	Reference Standards or Materials	-	-	海外	-	評価

3.2.S.6 容器及び施栓系

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間	実施場所 国内/海外	掲載誌	評価/ 参考
3.2.S.6	Container Closure System	-	-	海外	-	評価

3.2.S.7 安定性

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間	実施場所 国内/海外	掲載誌	評価/ 参考
3.2.S.7.1	Stability Summary and Conclusions	-	-	海外	-	評価
3.2.S.7.2	Post-approval Stability Protocol and Stability Commitment	-	-	海外	-	評価
3.2.S.7.3	Stability Data	-	-	海外	-	評価

3.2.P 製剤

3.2.P.1 製剤及び処方

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間	実施場所 国内/海外	掲載誌	評価/ 参考
3.2.P.1	Description and Composition of the Drug Product	-	-	海外	-	評価

3.2.P.2 製剤開発の経緯

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間	実施場所 国内/海外	掲載誌	評価/ 参考
3.2.P.2.1	Components of the Drug Product	-	-	海外	-	評価
3.2.P.2.2	Drug Product	-	-	海外	-	評価
3.2.P.2.3	Manufacturing Process Development	-	-	海外	-	評価
3.2.P.2.4	Container Closure System	-	-	海外	-	評価
3.2.P.2.5	Microbiological Attributes	-	-	海外	-	評価
3.2.P.2.6	Compatibility	-	-	海外	-	評価
3.2.P.2.7	Assessment of Impurities	-	-	海外	-	評価

3.2.P.3 製造

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間	実施場所 国内/海外	掲載誌	評価/ 参考
3.2.P.3.1	Manufacturer	-	-	海外	-	評価
3.2.P.3.2	Batch Formula	-	-	海外	-	評価
3.2.P.3.3	Description of the Manufacturing Process and Controls	-	-	海外	-	評価
3.2.P.3.4	Controls of Critical Steps and Intermediates	-	-	海外	-	評価
3.2.P.3.5	Process Validation and/or Evaluation	-	-	海外	-	評価

3.2.P.4 添加剤の管理

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間	実施場所 国内/海外	掲載誌	評価/ 参考
3.2.P.4.1	Specifications - Compendial	-	-	海外	-	評価
	Specifications - Non-Compendial	-	-	海外	-	評価
3.2.P.4.2	Analytical Procedures	-	-	海外	-	評価
3.2.P.4.3	Validation of Analytical Procedures	-	-	海外	-	評価
3.2.P.4.4	Justification of Specifications	-	-	海外	-	評価
3.2.P.4.5	Excipients of Human or Animal Origin	-	-	海外	-	評価
3.2.P.4.6	Novel Excipients	-	-	海外	-	評価

3.2.P.5 製剤の管理

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間	実施場所 国内/海外	掲載誌	評価/ 参考
3.2.P.5.1	Specifications	-	-	海外	-	評価
3.2.P.5.2	Analytical Procedures	-	-	海外	-	評価
3.2.P.5.3	Validation of Analytical Procedures	-	-	海外	-	評価
3.2.P.5.4	Batch Analyses	-	-	海外	-	評価
3.2.P.5.5	Characterization of Impurities	-	-	海外	-	評価
3.2.P.5.6	Justification of Specifications	-	-	海外	-	評価

3.2.P.6 標準品又は標準物質

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間	実施場所 国内/海外	掲載誌	評価/ 参考
3.2.P.6	Reference Standards or Materials	-	-	海外	-	評価

3.2.P.7 容器及び施栓系

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間	実施場所 国内/海外	掲載誌	評価/ 参考
3.2.P.7	Container Closure System	-	-	海外	-	評価

3.2.P.8 安定性(Core Strength)

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間	実施場所 国内/海外	掲載誌	評価/ 参考
3.2.P.8.1	Stability Summary and Conclusion - Core Strength	-	-	海外	-	評価
3.2.P.8.2	Post-approval Stability Protocol and Stability Commitment	-	-	海外	-	評価
3.2.P.8.3	Stability Data	-	-	海外	-	評価

3.2.P.8 安定性 (1MG)

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間	実施場所 国内/海外	掲載誌	評価/ 参考
3.2.P.8.1	Stability Summary and Conclusion - 1mg	-	-	海外	-	評価
3.2.P.8.2	Post-Approval Stability Protocol and Stability Commitment - 1mg	-	-	海外	-	評価
3.2.P.8.3	Stability Data	-	-	海外	-	評価

3.2.P.8 安定性 (BULK)

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間	実施場所 国内/海外	掲載誌	評価/ 参考
3.2.P.8.1	Stability Summary and Conclusion - Bulk	-	-	海外	-	評価
3.2.P.8.3	Stability Data - Bulk	-	-	海外	-	評価

3.2.A その他

（該当なし）

3.2.R 各極の要求資料

（該当なし）

3.3 参考文献

（該当なし）

4.2　試験報告書

4.2.1　薬理試験

4.2.1.1　効力を裏付ける試験

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間	実施場所 国内/海外	掲載誌	評価/ 参考
4.2.1.1-1	Biochemical characterization of mavacamten (MYK-461): A small moleculeinhibitor of cardiac myosin	MyoKardia, Inc.	～20[redacted]年[redacted]	海外	社内報	参考
4.2.1.1-2	Paired effects of mavacamten (MYK-461) on the inorganic phosphate release and ATPase rates of actin-activated bovine cardiac myosin subfragment-1	MyoKardia, Inc.	～20[redacted]年[redacted]月	海外	社内報	参考
4.2.1.1-3	Effects of mavacamten (MYK-461) on the super-relaxed state (SRX) of cardiac myosin	MyoKardia, Inc.	～20[redacted]年[redacted]月	海外	社内報	参考
4.2.1.1-4	Biomechanical effects of mavacamten (MYK-461) in skinned ventricular muscle fibers with pathogenic HCM mutations	MyoKardia, Inc.	～20[redacted]年[redacted]月	海外	社内報	参考
4.2.1.1-5	Effects of mavacamten (MYK-461) in loaded and unloaded in-vitro motility assays	MyoKardia, Inc.	～20[redacted]年[redacted]月	海外	社内報	参考
4.2.1.1-6	Biomechanical effects of mavacamten (MYK-461) in skinned ventricular muscle fibers from healthy animals	MyoKardia, Inc.	～20[redacted]年[redacted]月	海外	社内報	参考
4.2.1.1-7	Acute functional effects of mavacamten (MYK-461) in primary ventricular myocytes from healthy rats	MyoKardia, Inc.	～20[redacted]年[redacted]月	海外	社内報	参考
4.2.1.1-8	Effects beta-adrenergic receptor stimulation with isoproterenol (ISO) on themavacamten-induced functional depression of primary ventricular myocytes from healthy rats	MyoKardia, Inc.	～20[redacted]年[redacted]月	海外	社内報	参考
4.2.1.1-9	Functional effects of mavacamten (MYK-461) on human induced pluripotent stem cell derived cardiomyocytes (iPSC-CMs)	MyoKardia, Inc.	～20[redacted]年[redacted]月	海外	社内報	参考

4.2.1.1-10	Cardiac effects of mavacamten (MYK-461) in isolated Langendorff-perfused rat hearts: Effects of stretch and β-adrenergic receptor blockade	MyoKardia, Inc.	～20■年■月	海外	社内報	参考
4.2.1.1-11	Pharmacodynamic study with single oral administration of mavacamten (MYK-461) to male Sprague Dawley rats	MyoKardia, Inc.	～20■年■月	海外	社内報	参考
4.2.1.1-12	Cardiovascular evaluation of mavacamten (MYK-461) when administered orally to conscious Beagle dogs	[redacted]	～20■年■月	海外	社内報	参考
4.2.1.1-13	Acute/chronic effects of mavacamten (MYK-461) on cardiac performance and hemodynamics in conscious dogs	MyoKardia, Inc.	～20■年■月	海外	社内報	参考
	Amendment 01	-	-	-	-	-
4.2.1.1-14	Rescue of depressed left-ventricular systolic performance induced by a singledose administration of mavacamten (MYK-461) to Sprague Dawley rats: Effects of dobutaamine and levosimendan	MyoKardia, Inc.	～20■年■月	海外	社内報	評価
4.2.1.1-15	Pharmacodynamic study with single oral administration of mavacamten (MYK-461) to male mice	MyoKardia, Inc.	～20■年■月	海外	社内報	参考
4.2.1.1-16	Acute and chronic effects of myosin-inhibition on mouse models of thin-filament pathogenic troponin mutations	MyoKardia, Inc.	～20■年■月	海外	社内報	参考

4.2.1.2 副次的薬理試験

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間	実施場所 国内/海外	掲載誌	評価/ 参考
4.2.1.2-1	Kinome diversity screen, safetyscreen	[redacted]	20■年■月～ 20■年■月	海外	社内報	参考
4.2.1.2-2	In vitro pharmacology and ADME-tox study of MYK-461	[redacted]	20■年■月～ 20■年■月	海外	社内報	参考
4.2.1.2-3	Cytotoxicity testing in HepG2 cells	[redacted]	～20■年■月	海外	社内報	参考

4.2.1.3 安全性薬理試験

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間	実施場所 国内/海外	掲載誌	評価/ 参考
4.2.1.3-1	Effect of MYK-461 on cloned hERG potassium channels expressed inhuman embryonic kidney cells	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月～ 20[redacted]年[redacted]月	海外	社内報	評価
4.2.1.3-2	MYK-461: Cardiovascular and respiratory assessments in conscious telemetered Beagle dogs	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月～ 20[redacted]年[redacted]月	海外	社内報	評価
	Protocol	-	-	-	-	-
4.2.1.3-3	MYK-461: Neurobehavioral assessment in rats	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月～ 20[redacted]年[redacted]月	海外	社内報	評価
	Protocol	-	-	-	-	-
	Protocol amendment No.: 1	-	-	-	-	-
	Protocol amendment No.: 2	-	-	-	-	-
4.2.1.3-4	Functional and electrocardiographic effects of a 14-day repeat dose treatmentwith mavacamten (MYK-461) in conscious telemetered Beagle dogs	MyoKardia, Inc.	20[redacted]年[redacted]月～ 20[redacted]年[redacted]月	海外	社内報	参考
4.2.1.3-5	SAR439152 alias MYK-461 - exploratory in vitro effects on action potentialparameters in isolated rabbit Purkinje fibers	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月～ 20[redacted]年[redacted]月	海外	社内報	参考
4.2.1.3-6	RA14476214 alias MYK1078 - exploratory in vitro effects on action potentialparameters in isolated rabbit Purkinje fibers	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月～ 20[redacted]年[redacted]月	海外	社内報	参考
4.2.1.3-7	In vitro and in silico electrophysiological evaluation of mavacamten (MYK-461) and MYK-1078: A human cardiac electrophysiological profile	[redacted]	～20[redacted]年[redacted]月	海外	社内報	参考
4.2.1.3-8	FastPatch® channel panel assay: Effects of MYK-461 on ion channels expressed inmammalian cells	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月～ 20[redacted]年[redacted]月	海外	社内報	参考
4.2.1.3-9	FastPatch® channel panel assay: Effects of two test articles on ion channelsexpressed in mammalian cells	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月～ 20[redacted]年[redacted]月	海外	社内報	参考
4.2.1.3-10	hERG-Lite assay: Effects of test articles on cloned hERG channel surface expression in mammalian cells	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月～ 20[redacted]年[redacted]月	海外	社内報	参考

4.2.1.3-11	ScreenPatch® Assay (IonWorks™ Barracuda based assay): Effects of three (3) test articles on hERG channels expressed in mammalian cells	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	海外	社内報	参考
4.2.1.3-12	Chan-Lite Assay: Effects of test articles on cloned hKv4.3 channel surface expression in mammalian cells	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	海外	社内報	参考
4.2.1.3-13	Long term effects of three test articles on human stem cell-derived cardiomyocytes (Field potential and impedance analysis)	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	海外	社内報	参考
4.2.1.3-14	Mechanical and electrocardiographic effects of a 7-day repeated oral administration of mavacamten (MYK-461) to Sprague Dawley rats	MyoKardia, Inc.	～20[redacted]年[redacted]月	海外	社内報	参考

4.2.1.4 薬力学的薬物相互作用試験

（該当なし）

4.2.2 薬物動態試験

4.2.2.1 分析法及びバリデーション報告書

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間	実施場所 国内/海外	掲載誌	評価/ 参考
4.2.2.1-1	A non-validated bioanalytical quantitation method for the detection of MYK-461 in plasma and tissues of preclinical species	[redacted]	～20[redacted]年[redacted]月	海外	社内報	参考
4.2.2.1-2	Validation of an LC-MS/MS bioanalytical method for the analysis of MYK-461 and MYK-460 in mouse plasma	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	海外	社内報	評価
4.2.2.1-3	Validation of a chiral LC-MS/MS bioanalytical method for the analysis of MYK-461 and MYK-460 in rat plasma	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	海外	社内報	評価
4.2.2.1-4	Validation of a chiral LC-MS/MS bioanalytical method for the analysis of MYK-461 and MYK-460 in dog plasma	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	海外	社内報	評価
4.2.2.1-5	Validation of an LC-MS/MS bioanalytical method for the analysis of MYK-461 and MYK-460 in rabbit plasma	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	海外	社内報	評価

4.2.2.2 吸収

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間	実施場所 国内/海外	掲載誌	評価/ 参考
4.2.2.2-1	Single dose pharmacokinetic study with intravenous and oral dosing of MYK-461 to male C57BL6 mice	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月～ 20[redacted]年[redacted]月	海外	社内報	参考
4.2.2.2-2	Single and repeat dose pharmacokinetic study with oral dosing of MYK-461 to male 129SvEv mice	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月～ 20[redacted]年[redacted]月	海外	社内報	参考
4.2.2.2-3	Single dose pharmacokinetic study with intravenous and oral dosing of MYK-461 to male Sprague Dawley rats	[redacted]	～20[redacted]年[redacted]月	海外	社内報	参考
4.2.2.2-4	A summary of single oral dose pharmacokinetic studies of MYK-461 to male Sprague-Dawley rats to assess absorption	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月～ 20[redacted]年[redacted]月	海外	社内報	参考
4.2.2.2-5	Single dose pharmacokinetic study with intravenous and oral dosing of MYK-461 to male beagle dogs	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月～ 20[redacted]年[redacted]月	海外	社内報	参考
4.2.2.2-6	Single dose pharmacokinetic study with intravenous and oral dosing of MYK-461 to male cynomolgus monkeys	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月～ 20[redacted]年[redacted]月	海外	社内報	参考
4.2.2.2-7	A single oral dose pharmacokinetic study of MYK-461 to male beagle dogs to assess the effects of particle size and excipients on absorption	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月～ 20[redacted]年[redacted]月	海外	社内報	参考
4.2.2.2-8	A summary of single oral dose pharmacokinetic studies of MYK-461 to male beagle dogs to assess absorption	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月～ 20[redacted]年[redacted]月	海外	社内報	参考
4.2.2.2-9	Food effect on single dose pharmacokinetics of oral MYK-461 in male Sprague Dawley rats	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月～ 20[redacted]年[redacted]月	海外	社内報	参考
4.2.2.2-10	A single oral dose pharmacokinetic study of MYK-461 to non-fasted and fasted male beagle dogs	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月～ 20[redacted]年[redacted]月	海外	社内報	参考
4.2.2.2-11	Exploratory Caco-2 monolayer permeability of MYK-461	[redacted]	～20[redacted]年[redacted]月	海外	社内報	参考
4.2.2.2-12	Permeability coefficient determination and P-glycoprotein interaction study	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月～ 20[redacted]年[redacted]月	海外	社内報	参考

4.2.2.3 分布

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間	実施場所 国内/海外	掲載誌	評価/ 参考
4.2.2.3-1	Pharmacokinetics, distribution, metabolism, and excretion of [^{14}C]MYK-461 following oral or intravenous administration to male rats	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月～ 20[redacted]年[redacted]月	海外	社内報	参考
4.2.2.3-2	Tissue distribution of MYK-461 after single and repeated oral dosing in male Sprague Dawley rats	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月～ 20[redacted]年[redacted]月	海外	社内報	参考
4.2.2.3-3	Determination of MYK-461 plasma protein binding and blood-to-plasma ratio across species in vitro for mouse, rat, dog, monkey, and human	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月～ 20[redacted]年[redacted]月	海外	社内報	参考

4.2.2.4 代謝

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間	実施場所 国内/海外	掲載誌	評価/ 参考
4.2.2.4-1	Metabolism of radiolabeled [^{14}C]MYK-461 in vivo in rat	[redacted]	～20[redacted]年[redacted]月	海外	社内報	参考
4.2.2.4-2	Evaluation of the first pass effect of MYK-461 after single oral dose in male Sprague Dawley rats	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月～ 20[redacted]年[redacted]月	海外	社内報	参考
4.2.2.4-3	Evaluation of the metabolic clearance of [^{14}C]-MYK-461 using human, cynomolgus monkey, beagle dog, Sprague Dawley rat and mouse liver microsomes	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月～ 20[redacted]年[redacted]月	海外	社内報	参考
4.2.2.4-4	Evaluation of the metabolic clearance of MYK-461 using human and Sprague Dawley rat hepatocytes	[redacted]	～20[redacted]年[redacted]月	海外	社内報	参考
4.2.2.4-5	Metabolism of [^{14}C]MYK-461 by liver microsomes and hepatocytes from human and preclinical species	[redacted]	～20[redacted]年[redacted]月	海外	社内報	参考
4.2.2.4-6	CYP reaction phenotyping of MYK-461 following incubations with human liver microsomes and human recombinant CYP supersomes™	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月～ 20[redacted]年[redacted]月	海外	社内報	参考

4.2.2.5 排泄

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間	実施場所 国内/海外	掲載誌	評価/ 参考
4.2.2.5-1	Pharmacokinetics, distribution, metabolism, and excretion of [^{14}C]MYK-461 following oral or intravenous administration to male rats	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月～ 20[redacted]年[redacted]月	海外	社内報	参考

4.2.2.6 薬物動態学的薬物相互作用（非臨床）

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間	実施場所 国内/海外	掲載誌	評価/ 参考
4.2.2.6-1	Assessment of the ability of MYK-461 to inhibit CYPs 1A2, 2B6, 2C9, 2C19, 2D6 and 3A4/5 of human liver microsomes using the IC50 assay	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月～ 20[redacted]年[redacted]月	海外	社内報	参考
4.2.2.6-2	In vitro inhibition of human cytochrome P450 enzymes by SAR439152 in human liver microsomes	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月～ 20[redacted]年[redacted]月	海外	社内報	参考
4.2.2.6-3	Assessment of the ability of MYK-461 to inhibit CYPs 2C9, 2D6 and 3A4/5 of human liver microsomes in a time-dependent manner using the IC50 shift assay	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月～ 20[redacted]年[redacted]月	海外	社内報	参考
4.2.2.6-4	Evaluation of mechanism-based inhibition in vitro of the human cytochrome P450 enzymes CYP2C19 and CYP2D6 by SAR439152 in human liver microsomes	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月～ 20[redacted]年[redacted]月	海外	社内報	参考
4.2.2.6-5	Evaluation of induction potential of cytochrome P450 isoforms by MYK-461 in cultured human hepatocytes	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月～ 20[redacted]年[redacted]月	海外	社内報	参考
4.2.2.6-6	Evaluation of the potential induction effect of SAR439152 on CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19 and CYP3A4 gene expression using human hepatocytes	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月～ 20[redacted]年[redacted]月	海外	社内報	参考
4.2.2.6-7	Evaluation of the uptake of SAR439152 by cryopreserved human hepatocytes in primary culture	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月～ 20[redacted]年[redacted]月	海外	社内報	参考
4.2.2.6-8	Evaluation of SAR439152 as inhibitor of the human efflux transporters P-gp, BCRP, BSEP and human uptake transporters OATP1B1, OATP1B3, OCT1 and OCT2	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月～ 20[redacted]年[redacted]月	海外	社内報	参考

4.2.2.6-9	Evaluation of SAR439152 as inhibitor of the human MATE1, MATE2-K efflux transporters and OAT1 and OAT3 uptake transporters	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月～ 20[redacted]年[redacted]月	海外	社内報	参考
4.2.2.6-10	Substrate potential of mavacamten towards human organic anion transporter (OAT)1, OAT3, and organic cation transporter (OCT)2	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月～ 20[redacted]年[redacted]月	海外	社内報	評価

4.2.2.7 その他の薬物動態試験

（該当なし）

4.2.3 毒性試験

4.2.3.1 単回投与毒性試験

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間	実施場所 国内/海外	掲載誌	評価/ 参考
4.2.3.1-1	Exploratory tolerability of MYK-461 following a series of single oral gavage doses in male and female beagle dogs	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月～ 20[redacted]年[redacted]月	海外	社内報	参考

4.2.3.2 反復投与毒性試験

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間	実施場所 国内/海外	掲載誌	評価/ 参考
4.2.3.2-1	MYK-461: Exploratory 1-week oral toxicity study in mice	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月～ 20[redacted]年[redacted]月	海外	社内報	参考
4.2.3.2-2	14-Day oral repeat dose range-finding and systemic exposure study with MYK-461 in male and female Sprague Dawley (CD®IGS) rats	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月～ 20[redacted]年[redacted]月	海外	社内報	参考
4.2.3.2-3	MYK-461: A 6-week oral (gavage) toxicity study in rats with a 4-week recovery period	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月～ 20[redacted]年[redacted]月	海外	社内報	評価
4.2.3.2-4	SAR439152/MYK-461 - 3-month oral toxicity study in rats with a 4-week recovery period	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月～ 20[redacted]年[redacted]月	海外	社内報	評価
4.2.3.2-5	26-week oral gavage toxicity and toxicokinetic study of MYK-461 in rats with a 3-month recovery phase	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月～ 20[redacted]年[redacted]月	海外	社内報	評価

4.2.3.2-6	Exploratory tolerability and toxicokinetic analysis of MYK-461 following 28 days of repeat oral gavage dosing in male and female beagle dogs	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月～ 20[redacted]年[redacted]月	海外	社内報	参考
4.2.3.2-7	MYK-461: A 6-week oral (gavage) toxicity study in dogs with a 4-week recovery period	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月～ 20[redacted]年[redacted]月	海外	社内報	評価
4.2.3.2-8	SAR439152/MYK-461 - 3-month oral toxicity study in dogs with an 8-week or 11-week recovery period	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月～ 20[redacted]年[redacted]月	海外	社内報	評価
4.2.3.2-9	39-week oral gavage toxicity and toxicokinetic study of MYK-461 in beagle dogs with a 17-week recovery phase	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月～ 20[redacted]年[redacted]月	海外	社内報	評価

4.2.3.3 遺伝毒性試験

4.2.3.3.1 In vitro試験

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間	実施場所 国内/海外	掲載誌	評価/ 参考
4.2.3.3.1-1	MYK-461: Bacterial reverse mutation test	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月～ 20[redacted]年[redacted]月	海外	社内報	評価
4.2.3.3.1-2	MYK-460: Bacterial reverse mutation assay	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月～ 20[redacted]年[redacted]月	海外	社内報	評価
4.2.3.3.1-3	MYK-461: In vitro micronucleus test In human lymphocytes	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月～ 20[redacted]年[redacted]月	海外	社内報	評価
4.2.3.3.1-4	MYK-460: In vitro human lymphocyte chromosome aberration assay	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月～ 20[redacted]年[redacted]月	海外	社内報	評価

4.2.3.3.2 In vivo試験

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間	実施場所 国内/海外	掲載誌	評価/ 参考
4.2.3.3.2-1	MYK-461: In vivo rat micronucleus assay	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月～ 20[redacted]年[redacted]月	海外	社内報	評価

4.2.3.4 がん原性試験

4.2.3.4.1 長期がん原性試験

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間	実施場所 国内/海外	掲載誌	評価/ 参考
4.2.3.4.1-1	MYK-461 (SAR439152): 1-month oral range-finding toxicity study in wild type rasH2 mice	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月～ 20[redacted]年[redacted]月	海外	社内報	評価
4.2.3.4.1-2	MYK-461: 6-month oral gavage carcinogenicity study in rasH2 transgenic mice	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月～ 20[redacted]年[redacted]月	海外	社内報	評価
4.2.3.4.1-3	MYK-461: 2-year oral gavage carcinogenicity and toxicokinetic study in rats	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月～ 20[redacted]年[redacted]月	海外	社内報	評価

4.2.3.4.2 短期又は中期がん原性試験

（該当なし）

4.2.3.4.3 その他の試験

（該当なし）

4.2.3.5 生殖発生毒性試験

4.2.3.5.1 受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間	実施場所 国内/海外	掲載誌	評価/ 参考
4.2.3.5.1-1	Study of fertility and early embryonic development to implantation of MYK-461 administered by oral (gavage) in rats	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月～ 20[redacted]年[redacted]月	海外	社内報	評価

4.2.3.5.2 胚・胎児発生に関する試験

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間	実施場所 国内/海外	掲載誌	評価/ 参考
4.2.3.5.2-1	SAR439152/MYK-461 - Exploratory oral toxicity study in pregnant rats	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月～ 20[redacted]年[redacted]月	海外	社内報	参考
4.2.3.5.2-2	SAR439152/MYK-461 - Oral embryo-fetal toxicity study in rats	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月～ 20[redacted]年[redacted]月	海外	社内報	評価

4.2.3.5.2-3	MYK-461 - Exploratory 14-day oral toxicity study in non-pregnant rabbits	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	海外	社内報	参考
4.2.3.5.2-4	SAR439152/MYK-461 - Exploratory oral toxicity study in pregnant rabbits	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	海外	社内報	参考
4.2.3.5.2-5	SAR439152/MYK-461 - Oral embryo-fetal toxicity study in rabbits	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	海外	社内報	評価

4.2.3.5.3 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

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間	実施場所国内/海外	掲載誌	評価/参考
4.2.3.5.3-1	MYK-461: Oral (gavage) pre- and postnatal development toxicity study in rats	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	海外	社内報	評価

4.2.3.5.4 新生児を用いた試験

（該当なし）

4.2.3.6 局所刺激性試験

（該当なし）

4.2.3.7 その他の毒性試験

4.2.3.7.1 抗原性試験

（該当なし）

4.2.3.7.2 免疫毒性試験

（該当なし）

4.2.3.7.3 毒性発現の機序に関する試験

（該当なし）

4.2.3.7.4 依存性試験

（該当なし）

4.2.3.7.5 代謝物の毒性試験

（該当なし）

4.2.3.7.6 不純物の毒性試験

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間	実施場所 国内/海外	掲載誌	評価/ 参考
4.2.3.7.6-1	MYK-461: 3-month oral toxicity study in rats for impurity qualification	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月～ 20[redacted]年[redacted]月	海外	社内報	評価
4.2.3.7.6-2	MYK-461 (BMS-986427): A 13-week oral gavage toxicity study in rats for impurity and production degradant qualification	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月～ 20[redacted]年[redacted]月	海外	社内報	評価

4.2.3.7.7 その他の試験

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間	実施場所 国内/海外	掲載誌	評価/ 参考
4.2.3.7.7-1	Risk of embryofetal toxicity due to paternal drug exposure	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月	海外	社内報	参考

4.3 参考文献

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間	実施場所 国内/海外	掲載誌	評価/ 参考
4.3-1	Hypertrophic cardiomyopathy: Genetics, pathogenesis, clinical manifestations, diagnosis, and therapy.	Marian AJ, Braunwald E.	-	海外	Circ Res 2017;121:749-70.	参考
4.3-2	Progress with genetic cardiomyopathies: Screening, counseling, and testing in dilated, hypertrophic, and arrhythmogenic right ventricular dysplasia/cardiomyopathy.	Hershberger RE, Cowan J, Morales A, et al.	-	海外	Circ Heart Fail 2009;2:253-61.	参考

4.3-3	2011 ACCF/AHA guideline for the diagnosis and treatment of hypertrophic cardiomyopathy: A report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines.	Gersh BJ, Maron BJ, Bonow RO, et al.	-	海外	Circulation 2011;124:2761-96.	参考
4.3-4	Genetics of hypertrophic cardiomyopathy after 20 years: Clinical perspectives.	Maron BJ, Maron MS, Semsarian C.	-	海外	J Am Coll Cardiol 2012;60:705-15.	参考
4.3-5	Results of clinical genetic testing of 2,912 probands with hypertrophic cardiomyopathy: Expanded panels offer limited additional sensitivity.	Alfares AA, Kelly MA, McDermott G, et al.	-	海外	Genet Med 2015;17:880-8.	参考
4.3-6	New paradigms in hypertrophic cardiomyopathy: Insights from genetics.	Ho CY.	-	海外	Prog Pediatr Cardiol 2011;31:93-8.	参考
4.3-7	Normal passive viscoelasticity but abnormal myofibrillar force generation in human hypertrophic cardiomyopathy.	Hoskins AC, Jacques A, Bardswell SC, et al.	-	海外	J Mol Cell Cardiol 2010;49:737-45.	参考
4.3-8	Systolic anterior motion begins at low left ventricular outflow tract velocity in obstructive hypertrophic cardiomyopathy.	Sherrid MV, Gunsburg DZ, Moldenhauer S, et al.	-	海外	J Am Coll Cardiol 2000;36:1344-54.	参考
4.3-9	Drug therapy for hypertrophic cardiomypathy: Physiology and practice.	Sherrid MV.	-	海外	Curr Cardiol Rev 2016;12:52-65.	参考
4.3-10	Effect of left ventricular outflow tract obstruction on clinical outcome in hypertrophic cardiomyopathy.	Maron MS, Olivotto I, Betocchi S, et al.	-	海外	N Engl J Med 2003;348:295-303.	参考
4.3-11	Hypertrophic cardiomyopathy in 2012.	Ho CY.	-	海外	Circulation 2012;125:1432-8.	参考
4.3-12	心筋症診療ガイドライン（2018年改訂版）	日本循環器学会/日本心不全学会	-	国内	-	参考
4.3-13	Mavacamten: Treatment aspirations in hypertrophic cardiomyopathy.	Papadakis M, Basu J, Sharma S.	-	海外	Lancet 2020;396:736-7.	参考

4.3-14	Pharmacological treatment of hypertrophic cardiomyopathy: Current practice and novel perspectives.	Ammirati E, Contri R, Coppini R, et al.	-	海外	Eur J Heart Fail 2016;18:1106-18.	参考
4.3-15	Cardiac myosin contraction and mechanotransduction in health and disease.	Barrick SK, Greenberg MJ.	-	海外	J Biol Chem 2021;297:101297.	参考
4.3-16	Mavacamten rescues increased myofilament calcium sensitivity and dysregulation of Ca^{2+} flux caused by thin filament hypertrophic cardiomyopathy mutations.	Sparrow AJ, Watkins H, Daniels MJ, et al.	-	海外	Am J Physiol Heart Circ Physiol 2020;318:H715-22.	参考
4.3-17	Impact of the myosin modulator mavacamten on force generation and cross-bridge behavior in a murine model of hypercontractility.	Mamidi R, Li J, Doh CY, et al.	-	海外	J Am Heart Assoc 2018;7:e009627.	参考
4.3-18	Hypertrophic cardiomyopathy mutations in MYBPC3 dysregulate myosin.	Toepfer CN, Wakimoto H, Garfinkel AC, et al.	-	海外	Sci Transl Med 2019;11:eaat1199.	参考
4.3-19	SarcTrack.	Toepfer CN, Sharma A, Cicconet M, et al.	-	海外	Circ Res 2019;124:1172-83.	参考
4.3-20	Deciphering the super relaxed state of human β-cardiac myosin and the mode of action of mavacamten from myosin molecules to muscle fibers.	Anderson RL, Trivedi DV, Sarkar SS, et al.	-	海外	Proc Natl Acad Sci U S A 2018;115:E8143-52.	参考
4.3-21	Myosin sequestration regulates sarcomere function, cardiomyocyte energetics, and metabolism, informing the pathogenesis of hypertrophic cardiomyopathy.	Toepfer CN, Garfinkel AC, Venturini G, et al.	-	海外	Circulation 2020;141:828-42.	参考
4.3-22	Cellular basis for the electrocardiographic J wave.	Yan GX, Antzelevitch C.	-	海外	Circulation 1996;93:372-9.	参考
4.3-23	J-wave syndromes: Brugada and early repolarization syndromes.	Antzelevitch C, Yan GX.	-	海外	Heart Rhythm 2015;12:1852-66.	参考

4.3-24	Cardiac sarcomere signaling in health and disease.	Martin AA, Thompson BR, Hahn D, et al.	-	海外	Int J Mol Sci 2022;23:16223.	参考
4.3-25	MYBPC3 mutations are associated with a reduced super-relaxed state in patients with hypertrophic cardiomyopathy.	McNamara JW, Li A, Lal S, et al.	-	海外	PLoS One 2017;12:e0180064.	参考
4.3-26	β-Cardiac myosin hypertrophic cardiomyopathy mutations release sequestered heads and increase enzymatic activity.	Adhikari AS, Trivedi DV, Sarkar SS, et al.	-	海外	Nat Commun 2019;10:2685.	参考
4.3-27	The hypertrophic cardiomyopathy mutations R403Q and R663H increase the number of myosin heads available to interact with actin.	Sarkar SS, Trivedi DV, Morck MM, et al.	-	海外	Sci Adv 2020;6:eaax0069.	参考
4.3-28	Three perspectives on the molecular basis of hypercontractility caused by hypertrophic cardiomyopathy mutations.	Spudich JA.	-	海外	Pflugers Arch 2019;471:701-17.	参考
4.3-29	Mavacamten stabilizes an autoinhibited state of two-headed cardiac myosin.	Rohde JA, Roopnarine O, Thomas DD, et al.	-	海外	Proc Natl Acad Sci U S A 2018;115:E7486-94.	参考
4.3-30	Kinetic and equilibrium analysis of the myosin ATPase.	De La Cruz EM, Ostap EM.	-	海外	Methods Enzymol 2009;455:157-92.	参考
4.3-31	Evidence that phosphate release is the rate-limiting step on the overall ATPase of psoas myofibrils prevented from shortening by chemical cross-linking.	Lionne C, Iorga B, Candau R, et al.	-	海外	Biochemistry 2002;41:13297-308.	参考
4.3-32	Does phosphate release limit the ATPases of soleus myofibrils? Evidence that (A)M· ADP·Pi states predominate on the cross-bridge cycle.	Iorga B, Candau R, Travers F, et al.	-	海外	J Muscle Res Cell Motil 2004;25:367-78.	参考
4.3-33	Modeling the actin.myosin ATPase cross-bridge cycle for skeletal and cardiac muscle myosin isoforms.	Mijailovich SM, Nedic D, Svicevic M, et al.	-	海外	Biophys J 2017;112:984-96.	参考

4.3-34	A small-molecule modulator of cardiac myosin acts on multiple stages of the myosin chemomechanical cycle.	Kawas RF, Anderson RL, Ingle SRB, et al.	-	海外	J Biol Chem 2017;292:16571-7.	参考
4.3-35	Kinetics of the interaction between actin, ADP, and cardiac myosin-S1.	Siemankowski RF, White HD.	-	海外	J Biol Chem 1984;259:5045-53.	参考
4.3-36	Tri-modal regulation of cardiac muscle relaxation; intracellular calcium decline, thin filament deactivation, and cross-bridge cycling kinetics.	Biesiadecki BJ, Davis JP, Ziolo MT, et al.	-	海外	Biophys Rev 2014;6:273-89.	参考
4.3-37	Myosin ATP turnover rate is a mechanism involved in thermogenesis in resting skeletal muscle fibers.	Stewart MA, Franks-Skiba K, Chen S, et al.	-	海外	Proc Natl Acad Sci U S A 2010;107:430-5.	参考
4.3-38	The role of super-relaxed myosin in skeletal and cardiac muscle.	McNamara JW, Li A, Dos Remedios CG, et al.	-	海外	Biophys Rev 2015;7:5-14.	参考
4.3-39	Altered force generation and cell-to-cell contractile imbalance in hypertrophic cardiomyopathy.	Kraft T, Montag J.	-	海外	Pflugers Arch 2019;471:719-33.	参考
4.3-40	A small-molecule inhibitor of sarcomere contractility suppresses hypertrophic cardiomyopathy in mice.	Green EM, Wakimoto H, Anderson RL, et al.	-	海外	Science 2016;351:617-21.	参考
4.3-41	Engineered cardiac tissues generated in the Biowire II: A platform for human-based drug discovery.	Feric NT, Pallotta I, Singh R, et al.	-	海外	Toxicol Sci 2019;172:89-97.	参考
4.3-42	Measurement of myofilament-localized calcium dynamics in adult cardiomyocytes and the effect of hypertrophic cardiomyopathy mutations.	Sparrow AJ, Sievert K, Patel S, et al.	-	海外	Circ Res 2019;124:1228-39.	参考
4.3-43	Failure of calcium channel blockers to improve ventricular relaxation in humans.	Nishimura RA, Schwartz RS, Holmes Jr DR, et al.	-	海外	J Am Coll Cardiol 1993;21:182-8.	参考
4.3-44	Diastolic compliance of hypertrophied ventricle is not acutely altered by pharmacologic agents influencing active processes.	Kass DA, Wolff MR, Ting CT, et al.	-	海外	Ann Intern Med 1993;119:466-73.	参考

4.3-45	The relation of pericardial pressure to chronotropic response of isolated frog hearts.	Pathak CL.	-	海外	Jpn Heart J 1974;15:299-307.	参考
4.3-46	Hypertrophic cardiomyopathy mutations increase myofilament Ca^{2+} buffering, alter intracellular Ca^{2+} handling, and stimulate Ca^{2+}-dependent signaling.	Robinson P, Liu X, Sparrow A, et al.	-	海外	J Biol Chem. 2018;293:10487-99.	参考
4.3-47	Effects of thin and thick filament proteins on calcium binding and exchange with cardiac troponin C.	Davis JP, Norman C, Kobayashi T, et al.	-	海外	Biophys J 2007;92:3195-206.	参考
4.3-48	Cardiac myosin binding protein-C phosphorylation regulates the super-relaxed state of myosin.	McNamara JW, Singh RR, Sadayappan S.	-	海外	Proc Natl Acad Sci U S A 2019;116:11731-6.	参考
4.3-49	Acute cardio-selective functional modulation via a small-molecule direct myosin-attenuator (MYK-581) preserves diaphragmatic function in vivo: Comparison versus disopyramide [poster].	del Rio CL, Roof SR, Anto A, et al.	-	海外	Eur Heart J 2019;40(Suppl 1):ehz745.0862.	参考
4.3-50	A small molecule inhibitor of sarcomere contractility acutely relieves left ventricular outflow tract obstruction in feline hypertrophic cardiomyopathy.	Stern JA, Markova S, Ueda Y, et al.	-	海外	PLoS One 2016;11:e0168407.	参考
4.3-51	Effects of a mavacamten-like myosin inhibitor (MYK-581) in a feline model of obstructed hypertrophic cardiomyopathy: Evidence of improved ventricular filling (beyond obstruction reprieve) [poster].	Ferguson BS, Stern JA, Oldach MS, et al.	-	海外	Eur Heart J 2020;41(Suppl 2):ehaa946.3713.	参考
4.3-52	Acute effects of a small-molecule direct myosin-modulator (MYK-581) in a mini-pig genetic model of non-obstructed hypertrophic cardiomyopathy: In vivo evidence for contractile regulation with improved compliance and functional reserve [poster].	del Rio CL, Yadav A, Huang N, et al.	-	海外	Circulation 2018;138:A13204.	参考
4.3-53	Extracellular matrix from hypertrophic myocardium provokes impaired twitch dynamics in healthy cardiomyocytes.	Sewanan LR, Schwan J, Kluger J, et al.	-	海外	JACC Basic Transl Sci 2019;4:495-505.	参考

4.3-54	Chronic treatment with a mavacamten-like myosin-modulator (MYK-581) blunts disease progression in a mini-pig genetic model of non-obstructed hypertrophic cardiomyopathy: In vivo evidence for improved relaxation and functional reserve [poster].	del Rio CL, Yadav A, Ferguson BS, et al.	-	海外	Circulation 2019;140:A14585.	参考
4.3-55	A novel approach to data processing of the QT interval response in the conscious telemetered beagle dog.	Ollerstam A, Persson AH, Visser SAG, et al.	-	海外	J Pharmacol Toxicol Methods 2007;55:35-48.	参考
4.3-56	In vitro and in vivo pharmacokinetic characterization of mavacamten, a first-in-class small molecule allosteric modulator of beta cardiac myosin.	Grillo MP, Erve JCL, Dick R, et al.	-	海外	Xenobiotica 2019;49:718-33.	参考
4.3-57	Screening approaches to neurotoxicity: A functional observational battery.	Moser VC.	-	海外	J Am Coll Toxicol 1989;8:85-93.	参考
4.3-58	Introductory note to a translated classic article of L. S. Fridericia.	Moss AJ.	-	海外	Ann Noninvasive Electrocardiol 2003;8:341-2.	参考
4.3-59	A new preclinical biomarker for risk of Torsades de Pointes: Drug-induced reduction of the cardiac electromechanical window.	Vargas HM.	-	海外	Br J Pharmacol 2010;161:1441-3.	参考
4.3-60	The electro-mechanical window: A risk marker for Torsades de Pointes in a canine model of drug induced arrhythmias.	van der Linde HJ, Van Deuren B, Somers Y, et al.	-	海外	Br J Pharmacol 2010;161:1444-54.	参考
4.3-61	Mechano-electric coupling, heterogeneity in repolarization and the electrocardiographic T-wave.	Meijborg VMF, Belterman CNW, de Bakker JMT, et al.	-	海外	Prog Biophys Mol Biol 2017;130:356-64.	参考
4.3-62	Rechanneling the cardiac proarrhythmia safety paradigm: A meeting report from the Cardiac Safety Research Consortium.	Sager PT, Gintant G, Turner JR, et al.	-	海外	Am Heart J 2014;167:292-300.	参考
4.3-63	An evaluation of 30 clinical drugs against the comprehensive in vitro proarrhythmia assay (CiPA) proposed ion channel panel.	Crumb Jr WJ, Vicente J, Johannesen L, et al.	-	海外	J Pharmacol Toxicol Methods 2016;81:251-62.	参考

4.3-64	Simulation of the undiseased human cardiac ventricular action potential: Model formulation and experimental validation.	O'Hara T, Virág L, Varró A, et al.	-	海外	PLoS Comput Biol 2011;7:e1002061.	参考
4.3-65	Optimization of an in silico cardiac cell model for proarrhythmia risk assessment.	Dutta S, Chang KC, Beattie KA, et al.	-	海外	Front Physiol 2017;8:616.	参考
4.3-66	Impact of disease state on arrhythmic event detection by action potential modelling in cardiac safety pharmacology.	Christophe B, Crumb Jr WJ.	-	海外	J Pharmacol Toxicol Methods 2019;96:15-26.	参考
4.3-67	Losartan prevents stretch-induced electrical remodeling in cultured atrial neonatal myocytes.	Saygili E, Rana OR, Saygili E, et al.	-	海外	Am J Physiol Heart Circ Physiol 2007;292:H2898-905.	参考
4.3-68	Potassium currents in the heart: Functional roles in repolarization, arrhythmia and therapeutics.	Chiamvimonvat N, Chen-Izu Y, Clancy CE, et al.	-	海外	J Physiol 2017;595:2229-52.	参考
4.3-69	Late sodium current inhibition reverses electromechanical dysfunction in human hypertrophic cardiomyopathy.	Coppini R, Ferrantini C, Yao L, et al.	-	海外	Circulation 2013;127:575-84.	参考
4.3-70	Adenosine triphosphate-sensitive potassium channels and cardiomyopathies (Review).	Liu Z, Cai H, Dang Y, et al.	-	海外	Mol Med Rep 2016;13:1447-54.	参考
4.3-71	Efficacy of ranolazine in patients with symptomatic hypertrophic cardiomyopathy: The RESTYLE-HCM randomized, double-blind, placebo-controlled study.	Olivotto I, Camici PG, Merlini PA, et al.	-	海外	Circ Heart Fail 2018;11:e004124.	参考
4.3-72	Physiological parameters in laboratory animals and humans.	Davies B, Morris T.	-	海外	Pharm Res 1993;10:1093-5.	参考
4.3-73	Spontaneous metritis related to the presence of vaginal septum in pregnant Sprague Dawley Crl:CD(SD) rats: Impact on reproductive toxicity studies.	Lezmi S, Thibault-Duprey K, Bidaut A, et al.	-	海外	Vet Pathol 2011;48:964-9.	参考

第5部　臨床試験報告書

5.2　全臨床試験一覧表

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間	実施場所国内/海外	掲載誌	評価/参考	申請電子データ有無
5.2	全臨床試験一覧表	-	-	-	-	-	-

5.3　臨床試験報告書

5.3.1　生物薬剤学試験報告書

5.3.1.1　バイオアベイラビリティ（BA）試験報告書

（該当なし）

5.3.1.2　比較BA試験及び生物学的同等性（BE）試験報告書

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間	実施場所国内/海外	掲載誌	評価/参考	申請電子データ有無
5.3.1.2-1	[MYK-461-014/CV027037] MYK-461-014 (MYK-461-014 CSR)	-	[redacted]-[redacted]-20[redacted] ~ [redacted]-[redacted]-20[redacted]	海外	社内資料	参考	有
5.3.1.2-2	[CV0271052]CV0271052 Clinical Study Report (CV0271052 CSR)	-	[redacted]-Jan-2023 ~ [redacted]-Jul-2023	海外	社内資料	参考	有
5.3.1.2-3	[CV0271090]CV0271090 Clinical Study Report (CV0271090 CSR)	-	[redacted]-Feb-2023 ~ [redacted]-Aug-2023	海外	社内資料	参考	有

5.3.1.3　In Vitro-In Vivoの関連を検討した試験報告書

（該当なし）

5.3.1.4 生物学的及び理化学的分析法検討報告書

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間	実施場所国内/海外	掲載誌	評価/参考	申請電子データ有無
5.3.1.4-1	[redacted]: Validation of a Method for the Determination of MYK-461 in Human Plasma by HPLC with MS/MS Detection	-	[redacted] ~ [redacted]	海外	社内資料	-	-
5.3.1.4-2	Validation of a Method for the Determination of MYK-461 in Human Urine by HPLC with MS/MS Detection	-	[redacted] ~ [redacted]	海外	社内資料	-	-
5.3.1.4-3	[redacted]: HPLC/MS/MS Assay Validation for the Determination of MYK-461 from Human Urine	-	[redacted] ~ [redacted]	海外	社内資料	-	-
5.3.1.4-4	[redacted]: HPLC/MS/MS Assay Validation for the Determination of MYK-461 and MYK-460 from Human K2EDTA Plasma	-	[redacted] ~ [redacted]	海外	社内資料	-	-
5.3.1.4-5	[redacted] Human Plasma Valid Report	-	[redacted] ~ [redacted]	海外	社内資料	-	-

5.3.2 ヒト生体試料を用いた薬物動態関連の試験報告書

5.3.2.1 血漿蛋白結合試験報告書

（該当なし）

5.3.2.2 肝代謝及び薬物相互作用試験報告書

（該当なし）

5.3.2.3 他のヒト生体試料を用いた試験報告書

（該当なし）

5.3.3 臨床薬物動態（PK）試験報告書

5.3.3.1 健康被験者におけるPK及び初期忍容性試験報告書

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間	実施場所国内/海外	掲載誌	評価/参考	申請電子データ有無
5.3.3.1-1	[MYK-461-002] MYK-461-001 Clinical Study Report (MYK-461-002 CSR)	-	[redacted]-Jan-2015 ~ [redacted]-Jul-2015	海外	社内資料	参考	有
5.3.3.1-2	[MYK-461-003] MYK-461-003 Clinical Study Report (MYK-461-003 CSR)	-	[redacted]-Jul-2015 ~ [redacted]-Jul-2016	海外	社内資料	参考	有
5.3.3.1-3	[MYK-461-013/CV027011] MYK-461-013 Clinical Study Report (MYK-461-013 CSR)	-	[redacted]-[redacted]-20[redacted] ~ [redacted]-[redacted]-20[redacted]	海外	社内資料	参考	無

5.3.3.2 患者におけるPK及び初期忍容性試験報告書

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間	実施場所国内/海外	掲載誌	評価/参考	申請電子データ有無
5.3.3.2-1	[MYK-461-001] MYK-461-001 Clinical Study Report (MYK-461-001 CSR)	-	[redacted]-Jul-2015 ~ [redacted]-Mar-2016	海外	社内資料	参考	無

5.3.3.3 内因性要因を検討したPK試験報告書

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間	実施場所国内/海外	掲載誌	評価/参考	申請電子データ有無
5.3.3.3-1	[MYK-461-015] MYK-461-015 Clinical Study Report (MYK-461-015 CSR)	-	[redacted]-[redacted]-20[redacted] ~ [redacted]-[redacted]-20[redacted]	海外	社内資料	参考	有
5.3.3.3-2	[MYK-461-012/CV027011] MYK-461-012 Clinical Study Report (MYK-461-012 CSR)	-	[redacted]-[redacted]-20[redacted] ~ [redacted]-[redacted]-20[redacted]	海外	社内資料	参考	有

5.3.3.3-3	[MYK-461-011] MYK-461-011 Clinical Study Report (MYK-461-011 CSR)	-	[redacted]-[redacted]-20[redacted] ～ [redacted]-20[redacted]	海外	社内資料	評価	有

5.3.3.4 外因性要因を検討したPK試験報告書

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間	実施場所国内/海外	掲載誌	評価/参考	申請電子データ有無
5.3.3.4-1	[MYK-461-009] MYK-461-009 Clinical Study Report (MYK-461-009 CSR)	-	[redacted]-[redacted]-20[redacted] ～ [redacted]-[redacted]-20[redacted]	海外	社内資料	参考	有
5.3.3.4-2	[MYK-461-018] MYK-461-018 Clinical Study Report (MYK-461-018 CSR)	-	[redacted]-[redacted]-20[redacted] ～ [redacted]-[redacted]-20[redacted]	海外	社内資料	参考	有
5.3.3.4-3	[MYK-461-016] MYK-461-016 Clinical Study Report (MYK-461-016 CSR)	-	[redacted]-[redacted]-20[redacted] ～ [redacted]-[redacted]-20[redacted]	海外	社内資料	参考	有
5.3.3.4-4	[MYK-461-010] MYK-461-010 Clinical Study Report (MYK-461-010 CSR)	-	[redacted]-[redacted]-20[redacted] ～ [redacted]-[redacted]-20[redacted]	海外	社内資料	参考	有
5.3.3.4-5	[CV027043]CV027043 Clinical Study Report (CV027043 CSR)	-	[redacted]-Apr-2022 ～ [redacted]-Sep-2022	海外	社内資料	参考	有

5.3.3.5 ポピュレーションPK試験報告書

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間	実施場所国内/海外	掲載誌	評価/参考	申請電子データ有無
5.3.3.5-1	Population Pharmacokinetic Modeling of Mavacamten	-	[redacted]-[redacted]-20[redacted]	海外	社内資料	-	有
5.3.3.5-2	Population Pharmacokinetic Modeling of Mavacamten in Hypertrophic Cardiomyopathy Including Data from Phase 3 Study MYK-461-017, Valor-HCM	-	[redacted]-[redacted]-20[redacted]	海外	社内資料	-	有

5.3.3.5-3	Population Pharmacokinetic Modeling of Mavacamten in Hypertrophic Cardiomyopathy Including Data from Phase 3 Study CV027004, HORIZON-HCM	-	[redacted]	海外	社内資料	-	有
5.3.3.5-4	Exposure-Response Modeling of Mavacamten in Hypertrophic Cardiomyopathy	-	[redacted]	海外	社内資料	-	有
5.3.3.5-5	Exposure-Response Modeling of Mavacamten in Hypertrophic Cardiomyopathy-Modeling and Simulation Report Including Data from Phase 3 Study MYK-461-017, Valor-HCM	-	[redacted]	海外	社内資料	-	有
5.3.3.5-6	Exposure-Response Modeling of Mavacamten in Hypertrophic Cardiomyopathy Including Data from Phase 3 Study CV027004, HORIZON-HCM	-	[redacted]	海外	社内資料	-	有
5.3.3.5-7	Development of A PBPK Model for Mavacamten Using The SIMCYP Population-Based Simulator for The Evaluation of The Liability As Victim of Strong CYP3A4 Inhibition by Itraconazole	-	[redacted]	海外	社内資料	-	有
5.3.3.5-8	PBPK Report Addendum, Application of A PBPK Model for Mavacamten Using The SIMCYP Population-Based Simulator for The Evalation of Strong CYP2C19 and/or CYP3A4 Induction	-	[redacted]	海外	社内資料	-	有
5.3.3.5-9	PBPK Report Addendum II, Application of A PBPK Model for Mavacamten Using The SIMCYP Population-Based Simulator for The Evalation of CYP2C19 and/or CYP3A4 Inhibition	-	[redacted]	海外	社内資料	-	有

5.3.3.5-10	PBPK Report Addendum III, Drug-Drug Interaction Simulations of Mavacamten As A Perpetrator of Induction Using A Physiologically-Based Pharmacokinetic Model Developed in SIMCYP Population-Based Simulator[redacted]	-	[redacted]-[redacted]-20[redacted]	海外	社内資料	-	有
5.3.3.5-11	Concentration-QTc Analysis of Mavacamten	-	[redacted]-[redacted]-20[redacted]	海外	社内資料	-	有
5.3.3.5-12	Exposure-Response analysis in Obstructive Hypertrophic Cardiomyopathy (oHCM): summary-clin-pharm-mavacamten-ohcm-maa-20[redacted]-appendix-1	-	-	海外	社内資料	-	無

5.3.4 臨床薬力学（PD）試験報告書

5.3.4.1 健康被験者におけるPD試験及びPK/PD試験報告書

（該当なし）

5.3.4.2 患者におけるPD試験及びPK/PD試験報告書

（該当なし）

5.3.5 有効性及び安全性試験報告書

5.3.5.1 申請する適応症に関する比較対照試験報告書

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間	実施場所国内/海外	掲載誌	評価/参考	申請電子データ有無
5.3.5.1-1	[MYK-461-005/CV027002]MYK-461-005 (EXPLORER-HCM) Clinical Study Report	-	[redacted]-May-2018 ~ 06-May-2020	海外	社内資料	評価	有
5.3.5.1-2	[MYK-461-017/CV027006]MYK-461-017 Primary CSR	-	[redacted]-Jul-2020 ~ [redacted]-[redacted]-20[redacted] (Data cutoff)	海外	社内資料	評価	有

5.3.5.1-3	[MYK-461-006/CV027009]MYK-461-006 (MAVERICK-HCM) CSR	-	[redacted]-Mar-2018 ~ 07-Jan-2020	海外	社内資料	参考	有

5.3.5.2 非対照試験報告書

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間	実施場所国内/海外	掲載誌	評価/参考	申請電子データ有無
5.3.5.2-1	[CV027004]CV027004 Primary CSR	-	19-Aug-2022 ~ [redacted]-20[redacted] (Data cutoff)	国内	社内資料	評価	有
	[CV027004]CV027004 CSR Addendum	-	19-Aug-2022 ~ [redacted]-20[redacted] (Data cutoff)	国内	社内資料	評価	有
5.3.5.2-2	[MYK-461-004]MYK-461-004 Clinical Study Report	-	[redacted]-2016 ~ [redacted]-20[redacted]	海外	社内資料	評価	有
5.3.5.2-3	[MYK-461-007/CV027003 Interim-2] MYK-461-007 Interim02 CSR (MYK-461-007 iCSR (2021))	-	[redacted]-2018 ~ [redacted]-20[redacted] (Data cutoff)	海外	社内資料	評価	有
	[MYK-461-007/CV027003 Interim-3]MYK-461-007 Interim03 CSR (MYK-461-007 iCSR (2023))	-	[redacted]-2018 ~ [redacted]-20[redacted] (Data cutoff)	海外	社内資料	評価	有
5.3.5.2-4	[MYK-461-008/CV027008 Interim]MYK-461-008 CSR	-	[redacted]-20[redacted] ~ [redacted]-20[redacted] (Data cutoff)	海外	社内資料	評価	有

5.3.5.3 複数の試験成績を併せて解析した報告書

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間	実施場所国内/海外	掲載誌	評価/参考	申請電子データ有無
5.3.5.3-1	Integrated Summary of Efficacy Supplemental tables and figures	-	-	海外	社内資料	-	-
5.3.5.3-2	MYK-461 New Drug Application Evidence Dossier KCCQ-23 CSS and HCMSQ SoB for Mavacamten Labeling	-	-	-	-	-	-
5.3.5.3-3	ISS: Integrated Summary of Safety Stastical Analysis Plan	-	-	-	-	-	-
	ISS: Integrated Summary of Safety Definitions for Events of Clinical Interest and Special Situations	-	-	-	-	-	-
	ISS: Integrated Summary of Safety Supplemental Tables	-	-	-	-	-	-
	ISS: Integrated Summary of Safety Supplemental Figures	-	-	-	-	-	-
	ISS: Integrated Summary of Safety Supplemental Listings	-	-	-	-	-	-

5.3.5.4 その他の試験報告書

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間	実施場所国内/海外	掲載誌	評価/参考	申請電子データ有無
5.3.5.4-1	[MYK-461-007/CV027003 Interim Adhoc Report]MYK-461-007 Interim Adhoc Report	-	[redacted]-2018 ~ [redacted]-20[redacted] (Data cutoff)	海外	社内資料	評価	有
	[MYK-461-007/CV027003 Interim-3]MYK-461-007 Interim-3 CSR Adhoc Table	-	[redacted]-2018 ~ [redacted]-20[redacted] (Data cutoff)	海外	社内資料	評価	有

5.3.5.4-2	[MYK-461-008/CV027008 Interim Adhoc Report]Interim Ad Hoc Report for Study MYK-461-008	-	[redacted]-[redacted]-20[redacted] ~ [redacted]-[redacted]-20[redacted] (Data cutoff)	海外	社内資料	評価	有
5.3.5.4-3	[MYK-461-005] Full PRO Statistical Analysis Technical Report	-	[redacted]-May-2018 ~ 06-May-2020	海外	社内資料	評価	有
5.3.5.4-4	[MYK-461-005] Adhoc Table 1 Change from Baseline in Post-exercise LVOT gradient by Primary Response (ITT population)	-	[redacted]-May-2018 ~ 06-May-2020	海外	社内資料	評価	有
5.3.5.4-5	[MYK-461-017/CV027006] Subgroup analysis Table	-	[redacted]-Jul-2020 ~ [redacted]-[redacted]-20[redacted] (Data cutoff)	海外	社内資料	評価	有
5.3.5.4-6	[MYK-461-005/CV027002] Additional Safety Narrative for placebo group	-	[redacted]-May-2018 ~ 06-May-2020	海外	社内資料	評価	有
5.3.5.4-7	[MYK-461-006/CV027009] Additonal Safety Narratives	-	[redacted]-Mar-2018 ~ 07-Jan-2020	海外	社内資料	参考	有
5.3.5.4-8	[CV027004] Adhoc Table 1.2	-	19-Aug-2022 ~ [redacted]-[redacted]-20[redacted]	国内	社内資料	評価	有
	[CV027004] Adhoc Table 1.2.2	-	19-Aug-2022 ~ [redacted]-[redacted]-20[redacted] (Data cutoff)	国内	社内資料	評価	有

5.3.6 市販後の使用経験に関する報告書

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間	実施場所国内/海外	掲載誌	評価/参考	申請電子データ有無
5.3.6.1	6 MONTH PERIODIC BENEFIT-RISK EVALUATION REPORT (PBRER))［報告期間：2023年4月28日-	-	-	-	-	-	-

5.3.7 患者データ一覧表及び症例記録

5.3.7.1 主要な臨床試験の症例一覧表

（該当なし）

5.3.7.2 有害事象発現症例一覧表

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間	実施場所国内/海外	掲載誌	評価/参考	申請電子データ有無
5.3.7.2	有害事象発現症例一覧表	-	-	-	-	-	-

5.3.7.3 重篤な有害事象発現症例一覧表

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間	実施場所国内/海外	掲載誌	評価/参考	申請電子データ有無
5.3.7.3	重篤な有害事象発現症例一覧表	-	-	-	-	-	-

5.3.7.4 臨床検査値異常変動発現症例一覧表

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間	実施場所国内/海外	掲載誌	評価/参考	申請電子データ有無
5.3.7.4	臨床検査値異常変動発現症例一覧表	-	-	-	-	-	-

5.3.7.5 臨床検査値の変動図

（該当なし）

5.4 参考文献

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間	実施場所国内/海外	掲載誌	評価/参考	申請電子データ有無
5.4-1	2014 ESC guidelines on diagnosis and management of hypertrophic cardiomyopathy: the task force for the diagnosis and management of hypertrophic cardiomyopathy of the European Society of Cardiology (ESC).	Elliott PM, Anastasakis A, Borger MA, et al.	-	-	Eur Heart J 2014;35(39):2733-79	-	-
5.4-2	2020 AHA/ACC guideline for the diagnosis and treatment of patients with hypertrophic cardiomyopathy: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Joint Committee on Clinical Practice Guidelines.	Ommen SR, Mital S, Burke MA, et al.	-	-	J Am Coll Cardiol 2020;76(25):e159-240	-	-
5.4-3	2020 the voice of the patient report for hypertrophic cardiomyopathy (HCM). Hypertrophic Cardiomyopathy Association 2021.	Salberg L., Mayes G., Valentine J.	-	-	Hypertrophic Cardiomyopathy Association 2021	-	-
5.4-4	Assessment and significance of left ventricular mass by cardiovascular magnetic resonance in hypertrophic cardiomyopathy.	Olivotto I, Maron MS, Autore C, et al.	-	-	J Am Coll Cardiol 2008;52(7):559-66	-	-
5.4-5	Atrial fibrillation in hypertrophic cardiomyopathy: prevalence, clinical correlations, and mortality in a large high-risk population.	Siontis KC, Geske JB, Ong K, et al.	-	-	J Am Heart Assoc 2014;3(3):e001002	-	-
5.4-6	Baseline clinical features in a large-scale registration survey of patient with hypertrophic cardiomyopathy throughout Japan: J-HCM registry study.	Kubo T, Takano H, Takayama M, et al.	-	-	European Heart Journal 2020;41(Suppl 2):ehaa946.2085	-	-

5.4-7	B-type natriuretic peptide and survival in hypertrophic cardiomyopathy.	Geske JB, McKie PM, Ommen SR, et al.	-	-	J Am Coll Cardiol 2013;61(24):2456-60	-	-
5.4-8	Cardiopulmonary exercise testing and prognosis in hypertrophic cardiomyopathy.	Coats CJ, Rantell K, Bartnik A, et al.	-	-	Circ Heart Fail 2015;8(6):1022-31	-	-
5.4-9	Classification of the cardiomyopathies: a position statement from the European Society of Cardiology working group on myocardial and pericardial diseases.	Elliott P, Andersson B, Arbustini E, et al.	-	-	Eur Heart J 2007;29(2):270-6	-	-
5.4-10	Clinical and echocardiographic determinants of long-term survival after surgical myectomy in obstructive hypertrophic cardiomyopathy.	Woo A, Williams WG, Choi R, et al.	-	-	Circulation 2005;111(16):2033-41	-	-
5.4-11	Clinical characteristics and contemporary management of patients with cardiomyopathies in Japan.	Enzan N, Matsushima S, Ide T, et al.	-	-	Circ Rep 2021;3(3):142-52	-	-
5.4-12	Clinical features and outcomes of Takotsubo (stress) cardiomyopathy.	Templin C, Ghadri JR, Diekmann J, et al.	-	-	N Engl J Med 2015;373(10):929-38	-	-
5.4-13	Comparison of New York Heart Association class and patient-reported outcomes for heart failure with reduced ejection fraction.	Greene SJ, Butler J, Spertus JA, et al.	-	-	JAMA Cardiol 2021;6(5):522-31	-	-
5.4-14	Current effectiveness and risks of isolated septal myectomy for hypertrophic obstructive cardiomyopathy.	Smedira NG, Lytle BW, Lever HM, et al.	-	-	Ann Thorac Surg 2008;85(1):127-33	-	-
5.4-15	Deciphering the super relaxed state of human β-cardiac myosin and the mode of action of mavacamten from myosin molecules to muscle fibers.	Anderson RL, Trivedi DV, Sarkar SS, et al.	-	-	Proc Natl Acad Sci U S A 2018;115(35):E8143-E52	-	-
5.4-16	Distinctive hypertrophic cardiomyopathy anatomy and obstructive physiology in patients admitted with takotsubo syndrome.	Sherrid MV, Riedy K, Rosenzweig B, et al.	-	-	Am J Cardiol 2020;125(11):1700-09	-	-
5.4-17	Drug Therapy for hypertrophic cardiomypathy: physiology and practice.	Sherrid, MV.	-	-	Curr Cardiol Rev 2016;12(1):52-65	-	-

5.4-18	Effect of left ventricular outflow tract obstruction on clinical outcome in hypertrophic cardiomyopathy.	Maron MS, Olivotto I, Betocchi S, et al.	-	-	N Engl J Med 2003;348(4):295-303	-	-
5.4-19	Effects of myosin variants on interacting-heads motif explain distinct hypertrophic and dilated cardiomyopathy phenotypes.	Alamo L, Ware JS, Pinto A, et al.	-	-	eLIFE 2017;6:e24634	-	-
5.4-20	Elevation of high-sensitivity cardiac troponin T and left ventricular remodelling in hypertrophic cardiomyopathy.	Kubo T, Ochi Y, Baba Y, et al.	-	-	ESC Heart Fail 2020;7(6):3593-600	-	-
5.4-21	Epidemiologic and clinical characteristics of cardiomyopathies in Japan – results from nationwide surveys –.	Matsumori A, Furukawa Y, Hasegawa K, et al.	-	-	Circ J 2002;66(4):323-36	-	-
5.4-22	Factors influencing long-term heart failure mortality in patients with obstructive hypertrophic cardiomyopathy in Western Sweden: probable dose-related protection from beta-blocker therapy.	Javidgonbadi D, Andersson B, Abdon N, et al.	-	-	Open Heart 2019;6(1):e000963	-	-
5.4-23	Genetics of hypertrophic cardiomyopathy after 20 years: clinical perspectives.	Maron BJ, Maron MS, Semsarian C.	-	-	J Am Coll Cardiol 2012;60(8):705-15	-	-
5.4-24	Genotype and lifetime burden of disease in hypertrophic cardiomyopathy: insights from the Sarcomeric Human cardiomyopathy Registry (SHaRe).	Ho CY, Day SM, Ashley EA, et al.	-	-	Circulation 2018;138(14):1387-98	-	-
5.4-25	Heart Failure Society Joint Working Group. JCS 2018 guideline on diagnosis and treatment of cardiomyopathies.	Tsutsui H, Kitaoka H, et al.	-	-	JCS 2018	-	-
5.4-26	Higher New York Heart Association classes and increased mortality and hospitalization in patients with heart failure and preserved left ventricular function.	Ahmed A, Aronow WS, Fleg JL.	-	-	Am Heart J 2006;151(2): 444-50	-	-
5.4-27	Hospital volume outcomes after septal myectomy and alcohol septal ablation for treatment of obstructive hypertrophic cardiomyopathy: US Nationwide Inpatient Database, 2003-2011.	Kim LK, Swaminathan RV, Looser P, et al.	-	-	JAMA Cardiol 2016;1(3):324-32	-	-

5.4-28	Hypertrophic cardiomyopathy is predominantly a disease of left ventricular outflow tract obstruction.	Maron MS, Olivotto I, Zenovich AG, et al.	-	-	Circulation 2006;114(21):2232-9	-	-
5.4-29	Hypertrophic cardiomyopathy mutations in MYBPC3 dysregulate myosin.	Toepfer CN, Wakimoto H, Garfinkel AC, et al.	-	-	Sci Transl Med 2019;11(476):eaat1199	-	-
5.4-30	Hypertrophic cardiomyopathy with dynamic obstruction and high left ventricular outflow gradients associated with paradoxical apical ballooning.	Sherrid MV, Riedy K, Rosenzweig B, et al.	-	-	Echocardiography 2019;36(1):47-60	-	-
5.4-31	Hypertrophic cardiomyopathy with left ventricular systolic dysfunction: insights from the SHaRe registry.	Marstrand P, Han L, Day SM, et al.	-	-	Circulation 2020;141(17):1371-83	-	-
5.4-32	Hypertrophic cardiomyopathy: genetics, pathogenesis, clinical manifestations, diagnosis, and therapy.	Marian AJ, Braunwald E.	-	-	Circ Res 2017;121(7):749-70	-	-
5.4-33	Identifying unmet clinical need in hypertrophic cardiomyopathy using national electronic health records.	Pujades-Rodriguez M, Guttmann OP, Gonzalez-Izquierdo A, et al.	-	-	PLoS One 2018;13(1):e0191214	-	-
5.4-34	JCS/JCC/JSCS/JSVS/JATS 2021 Guideline on catheter intervention for congenital heart disease and structural heart disease.	Kawamura A, Sakamoto K, et al.	-	-	JCS/JCC/JSCS/JSVS/JATS 2021	-	-
5.4-35	Late health status of patients undergoing myectomy for obstructive hypertrophic cardiomyopathy.	Nguyen A, Schaff HV, Ommen SR, et al.	-	-	Ann Thorac Surg 2021;111(6):1867-75	-	-
5.4-36	Left atrial size and function in hypertrophic cardiomyopathy patients and risk of new-onset atrial fibrillation.	Debonnaire P, Joyce E, Hiemstra Y, et al.	-	-	Circ Arrhythm Electrophysiol 2017;10(2):e004052	-	-
5.4-37	Left atrial volume index: a predictor of adverse outcome in patients with hypertrophic cardiomyopathy.	Yang WI, Shim CY, Kim YJ, et al.	-	-	J Am Soc Echocardiogr 2009;22(12):1338-43	-	-

5.4-38	Left atrial volume predicts adverse cardiac and cerebrovascular events in patients with hypertrophic cardiomyopathy.	Tani T, Yagi T, Kitai T, et al.	-	-	Cardiovasc Ultrasound 2011;9:34	-	-
5.4-39	Long term exercise capacity in patients with hypertrophic cardiomyopathy treated with percutaneous transluminal septal myocardial ablation.	Malek LA, Chojnowska L, Klopotowski, M, et al.	-	-	Eur J Heart Fail 2008;10(11):1123-6	-	-
5.4-40	Long-lasting improvement after septal myectomy for hypertrophic obstructive cardiomyopathy.	Merrill WH, Friesinger GC, Graham TP Jr, et al.	-	-	Ann Thorac Surg 2000;69(6):1732-5	-	-
5.4-41	Long-Term Effects of surgical septal myectomy on survival in patients with obstructive hypertrophic cardiomyopathy.	Ommen SR, Maron BJ, Olivotto I, et al.	-	-	J Am Coll Cardiol 2005;46(3):470-6	-	-
5.4-42	Long-term outcomes of septal reduction for obstructive hypertrophic cardiomyopathy.	Sedehi D, Finocchiaro G, Tibayan Y, et al.	-	-	J Cardiol 2015;66(1):57-62	-	-
5.4-43	Long-term survival in patients with resting obstructive hypertrophic cardiomyopathy comparison of conservative versus invasive treatment.	Ball W, Ivanov J, Rakowski H, et al.	-	-	J Am Coll Cardiol 2011;58(22):2313-21	-	-
5.4-44	Magnitude of left ventricular hypertrophy and risk of sudden death in hypertrophic cardiomyopathy.	Spirito P, Bellone P, Harris KM, et al.	-	-	N Engl J Med 2000;342(24):1778-85	-	-
5.4-45	Mavacamten favorably impacts cardiac structure in obstructive hypertrophic cardiomyopathy: EXPLORER-HCM cardiac magnetic resonance substudy analysis.	Saberi S, Cardim N, Yamani M, et al.	-	-	Circulation 2021;143(6):606-8	-	-
5.4-46	Mavacamten, a precision medicine for hypertrophic cardiomyopathy: From a motor protein to patients.	Nag S, Gollapudi SK, Del Rio CL, et al.	-	-	Sci. Adv 2023;9(30):eabo7622	-	-
5.4-47	Mavacamten: treatment aspirations in hypertrophic cardiomyopathy.	Papadakis M, Basu J, Sharma S.	-	-	Lancet 2020;396(10253):736-7	-	-

5.4-48	Mechanisms of disease: hypertrophic cardiomyopathy.	Frey N, Luedde M, Katus HA.	-	-	Nat Rev Cardiol 2011;9(2):91-100	-	-
5.4-49	Meta-analysis of symptomatic response attributable to the pacing component of cardiac resynchronization therapy.	Sohaib SMA, Chen Z, Whinnett ZI, et al.	-	-	Eur J Heart Fail 2013;15(12):1419-28	-	-
5.4-50	Modest increase in peak VO2 is related to better clinical outcomes in chronic heart failure patients: results from heart failure and a controlled trial to investigate outcomes of exercise training.	Swank AM, Horton J, Fleg JL, et al.	-	-	Circ Heart Fail 2012;5(5):579-85	-	-
5.4-51	New paradigms in hypertrophic cardiomyopathy: Insights from genetics.	Ho CY.	-	-	Prog Pediatr Cardiol 2011;31(2):93-8	-	-
5.4-52	New York Heart Association functional class and mortality in obstructive hypertrophic cardiomyopathy	Lakdawla N, Saberi S, Day S, et al.	-	-	Heart Failure Society of America (HFSA); 2021	-	-
5.4-53	Normal passive viscoelasticity but abnormal myofibrillar force generation in human hypertrophic cardiomyopathy.	Hoskins AC, Jacques A, Bardswell SC, et al.	-	-	J Mol Cell Cardiol 2010;49(5):737-45	-	-
5.4-54	Outcomes in guideline-based class i indication versus earlier referral for surgical myectomy in hypertrophic obstructive cardiomyopathy.	Alashi A, Smedira NG, Hodges K, et al.	-	-	J Am Heart Assoc 2021;10(1):e016210	-	-
5.4-55	Patients' characteristics and clinical course of hypertrophic cardiomyopathy in a regional japanese cohort − results from Kochi RYOMA study −.	Kubo T, Hirota T, Baba Y, et al.	-	-	Circ J 2018;82(3):824-30	-	-
5.4-56	Pharmacological treatment of hypertrophic cardiomyopathy: current practice and novel perspectives.	Ammirati, E, Contri R, Coppini R, et al.	-	-	Eur J Heart Fail 2016;18(9):1106-18	-	-
5.4-57	Prediction of drug distribution into human milk from physicochemical characteristics.	Atkinson HC, Begg EJ.	-	-	Clin Pharmacokinet 1990;18:151-67	-	-
5.4-58	Predictors of long-term outcomes in patients with hypertrophic cardiomyopathy undergoing cardiopulmonary stress testing and echocardiography.	Masri A, Pierson LM, Smedira NG, et al.	-	-	Am Heart J 2015;169(5):684-92 e1	-	-

5.4-59	Predictors of long-term outcomes in symptomatic hypertrophic obstructive cardiomyopathy patients undergoing surgical relief of left ventricular outflow tract obstruction.	Desai MY, Bhonsale A, Smedira NG, et al.	-	-	Circulation 2013;128(3):209-16	-	-
5.4-60	Prognostic significance of left atrial volume dilatation in patients with hypertrophic cardiomyopathy.	Losi MA, Betocchi S, Barbati G, et al.	-	-	J Am Soc Echocardiogr 2009;22(1):76-81	-	-
5.4-61	Prognostic value of age-sex adjusted NT-proBNP ratio in obstructive hypertrophic cardiomopathy.	Hutt E, Mentias A, Alashi A, et al.	-	-	Prog Cardiovasc Dis 2022;74:11-8	-	-
5.4-62	Progress with genetic cardiomyopathies: screening, counseling, and testing in dilated, hypertrophic, and arrhythmogenic right ventricular dysplasia/cardiomyopathy.	Hershberger RE, Cowan J, Morales A, et al.	-	-	Circ Heart Fail 2009;2(3):253-61	-	-
5.4-63	Results of clinical genetic testing of 2,912 probands with hypertrophic cardiomyopathy: expanded panels offer limited additional sensitivity.	Alfares AA, Kelly MA, McDermott G, et al.	-	-	Genet Med 2015;17(11):880-8	-	-
5.4-64	Septal myotomy-myectomy and transcoronary septal alcohol ablation in hypertrophic obstructive cardiomyopathy. A comparison of clinical, haemodynamic and exercise outcomes.	Firoozi S, Elliott PM, Sharma, S, et al.	-	-	Eur Heart J 2002;23(20):1617-24	-	-
5.4-65	Significance of high-sensititivity cardiac troponin T in hypertrophic cardiomyopathy.	Kubo T, Kitoaka H, Yamanaka S, et al.	-	-	J Am Coll Cardiol. 2013; 62(14):1252-9	-	-
5.4-66	Stress cardiomyopathy diagnosis and treatment: JACC state-of-the-art review.	Medina de Chazal H, Del Buono M, Keyser-Marcus L, et al.	-	-	J Am Coll Cardiol 2018;72(16):1955-71	-	-
5.4-67	Surgical septal myectomy and alcohol ablation: not equivalent in efficacy or survival.	Sherrid MV, Massera D, Swistel DG.	-	-	J Am Coll Cardiol 2022;79(17):1656-9	-	-

5.4-68	Surgical septal myectomy versus alcohol septal ablation: assessing the status of the controversy in 2014.	Maron BJ, Nishimura RA.	-	-	Circulation 2014;130(18):1617-24	-	-
5.4-69	Survival and prognostic factors in hypertrophic cardiomyopathy: a meta-analysis.	Liu Q, Li D, Berger AE, et al.	-	-	Sci Rep. 2017;7 (1):11957	-	-
5.4-70	Survival following alcohol septal ablation or septal myectomy for patients with obstructive hypertrophic cardiomyopathy.	Cui H, Schaff HV, Wang S, et al	-	-	J Am Coll Cardiol 2022;79(17):1647-55	-	-
5.4-71	Systolic anterior motion begins at low left ventricular outflow tract velocity in obstructive hypertrophic cardiomyopathy.	Sherrid MV, Gunsburg DZ, Moldenhauer S, et al.	-	-	J Am Coll Cardiol 2000;36(4):1344-54	-	-
5.4-72	The myosin mesa and the basis of hypercontractility caused by hypertrophic cardiomyopathy mutations.	Nag S, Trivedi D, Sarkar S, et al.	-	-	Nat Struct Mol Biol 2017;24(6):525-33	-	-
5.4-73	Thoracic and cardiovascular surgery in Japan during 2007: Annual report by the Japanese Association of Thoracic Surgery.	Ueda Y, Fujii Y, Kuwano H.	-	-	Gen Thorac Cardiovasc Surg 2009;57(9): 488 -513	-	-
5.4-74	Validation of the 2014 European Society of Cardiology sudden cardiac death risk prediction model among various phenotypes in Japanese patients with hypertrophic cardiomyopathy.	Nakagawa S, Okada A, Nishimura K, et al.	-	-	Am J Cardiol 2018;122(11):1939-46	-	-
5.4-75	Validation of the Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire in symptomatic obstructive hypertrophic cardiomyopathy.	Nassif M, Fine JT, Dolan C, et al.	-	-	JACC Heart Fail 2022;10(8):531-9	-	-
5.4-76	Value of exercise testing in assessing clinical state and prognosis in hypertrophic cardiomyopathy.	Sharma S, Firoozi S, McKenna WJ.	-	-	Cardiol Rev 2001;9(2):70-6	-	-