Table of Contents

1 緒言 6
2 非臨床試験計画概略 9
2.1 非臨床薬理試験 9
2.2 薬物動態試験 9
2.3 毒性試験 9
3 薬理試験 11
3.1 効力を裏付ける試験 11
3.2 副次的薬理試験 13
3.3 安全性薬理試験 13
4 薬物動態試験 14
4.1 吸収 14
4.2 分布 14
4.3 代謝 14
4.4 排泄 15
4.5 薬物動態学的薬物相互作用 15
5 毒性試験 16
5.1 ラットを用いた毒性試験 16
5.2 イヌを用いた毒性試験 17
5.3 遺伝毒性試験及びがん原性試験 17
5.4 生殖発生毒性試験 17
6 総括及び結論 17
7 参考文献 21

List of Tables

Table 2.3-1: マバカムテンの毒性試験一覧..... 10

List of Figures

Figure 1-1: ATP 加水分解サイクルにおけるマバカムテンの作用 7
Figure 1-2: ミオシンヘッドにおける DRX 及び SRX 状態並びにマバカムテンの作用 8

用語及び略号一覧

略号	英語	日本語
ADP	adenosine diphosphate	アデノシン二リン酸
ATP	adenosine triphosphate	アデノシン三リン酸
AUC(0-24h)	area under the concentration-time curve 0 to 24 hours	投与後 0 時間から 24 時間までの濃度時間曲線下面積
BCRP	breast cancer resistance protein	乳癌耐性蛋白
BSEP	bile salt export pump	胆汁酸塩輸送ポンプ
Ca^{2+}	calcium ion	カルシウムイオン
Cmax	maximum plasma concentration	最高血漿中濃度
CYP	cytochrome P450	チトクローム P450
DDI	drug-drug interaction	薬物相互作用
DRX	disordered relaxed	－
E. coli	Escherichia coli	大腸菌
EDP	left ventricular end diastolic pressure	左室拡張末期圧
GLP	Good Laboratory Practice	医薬品の安全性に関する非臨床試験の実施の基準
HCM	hypertrophic cardiomyopathy	肥大型心筋症
hERG	human ether-a-go-go related gene	ヒト急速活性型遅延整流カリウムチャネル遺伝子
ICH	International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use	医薬品規制調和国際会議
IC50	half-maximal inhibitory concentration	50%阻害濃度
I_{KATP}	adenosine triphosphate dependent potassium channel current	ATP 依存性カリウム電流
I_{NaL}	late sodium current	後期ナトリウム電流
I_{to}	transient outward potassium current	一過性外向きカリウムチャネル電流
JTp	J point to the peak of the T wave	J 波及び T 波のピーク間
LVOT	left ventricular outflow tract	左室流出路
MATE	multidrug and toxin extrusion protein	多剤・毒性化合物排出蛋白
mRNA	messenger ribonucleic acid	メッセンジャーリボ核酸
MYBPC	myosin binding protein C	ミオシン結合タンパク質 C

略号	英語	日本語
NOAEL	no-observed-adverse-effect level	無毒性量
NT-proBNP	N-terminal pro-brain natriuretic peptide	脳性ナトリウム利尿ペプチド前駆体 N 末端フラグメント
NTCP	sodium taurocholate co-transporting polypeptide	タウロコール酸ナトリウム共輸送ポリペプチド
OAT	organic anion transporter	有機アニオントランスポーター
OATP	organic anion transporting polypeptide	有機アニオン輸送ポリペプチド
OCT	organic cation transporter	有機カチオントランスポーター
oHCM	obstructive HCM	閉塞性 HCM
P-gp	P-glycoprotein	P 糖蛋白
PBPK	physiologically-based pharmacokinetic	生理学的薬物速度論
Pi	inorganic phosphate	無機リン酸
PK	pharmacokinetic(s)	薬物動態
QTc	rate corrected QT interval	心拍数で補正された QT
QWBA	quantitative whole body autoradiography	定量的全身オートラジオグラフィー
SRX	super relaxed	－
S. typhi	Salmonella typhimurium	ネズミチフス菌
TdP	Torsade de pointes	－
Tg	transgenic	トランスジェニック
Tpe	from the peak of the T wave to its end	T 波のピークから終期まで
Tn	troponin	トロポニン

1 緒言

マバカムテン（別名：BMS-986427、MYK-461 又は SAR439152）は新規の心筋ミオシン選択的かつ可逆的なアロステリック阻害剤である。マバカムテンは収縮及び弛緩の単位である心筋サルコメアにおいて心筋ミオシン複合体に作用し、ミオシンヘッドとアクチンが強く結合するクロスブリッジ数を減少させ、力の発生過程であるアデノシン三リン酸（ATP）加水分解サイクルの阻害により心筋の収縮力及び ATP 消費を抑制する。

肥大型心筋症（HCM）は左室の肥大、拡張障害及び収縮の亢進を特徴とする原発性の心筋疾患である[1]。心筋の収縮及び左室拡張機能の異常から、HCM は一般的に心筋の基本的な収縮装置であるサルコメアの疾患と考えられている。実際、HCM 患者ではサルコメアタンパク質をコードする遺伝子の 1 つ以上に高い割合で変異がみられ[2,3,4,5]、しばしば本疾患発症の予測因子となる[6]。しかしながら、HCM 病態では既知の HCM 病因性変異の種類及び有無にかかわらず収縮及び拡張期の機能障害がみられる[7]。心筋の収縮及び拡張機能の障害により心室腔の縮小及び心室内血行動態の変化が生じ、構造的異常[8]と組み合わさって、動的な左室流出路（LVOT）閉塞を来たした HCM は、閉塞性 HCM（oHCM）に分類される。oHCM 患者の臨床症状は個々でその程度は異なるが、労作時に症状を伴う患者は運動が制限されるため、身体活動能力が低下していく。HCM 患者において心筋でのエネルギーの枯渇が知られており、運動時に心拍出量を増加できないことに関与する可能性がある[9]。LVOT 閉塞は、HCM の重要な予後因子であり[10]、疾患進行及び死亡のリスクを増加させる[11]。oHCM 患者の重要な治療目標の一つは、日常生活に多大な影響を及ぼしている症状及び身体活動能力を改善させることである。左室圧と大動脈圧に生じた LVOT 圧較差を下げることも oHCM の重要な治療指標であるものの、本邦では oHCM の適応症を有する治療薬は存在せず、他の循環器疾患で承認された薬剤による症状緩和を目的とした薬物療法と非薬物療法に大別される対症療法が中心である。薬物療法では、主に β 遮断薬、非ジヒドロピリジン系カルシウム拮抗薬及び強い陰性変力作用を有するナトリウムチャネル阻害薬が使用される[12]。いずれの薬剤も、LVOT 圧較差を軽減させる効果を有するものの、そのエビデンスは十分に確立されておらず、oHCM の病態生理を標的とする薬剤ではない[9]。また、効果不十分な患者に最高用量までの増量を検討するものの、副作用により結果的に増量が困難となり、症状の軽減に至らない問題がある[13,14]。本邦では oHCM の適応症を有する又は心室肥大の主原因とされるサルコメアの過剰収縮を標的とした治療薬は存在せず、oHCM に対する医療ニーズは満たされていない。

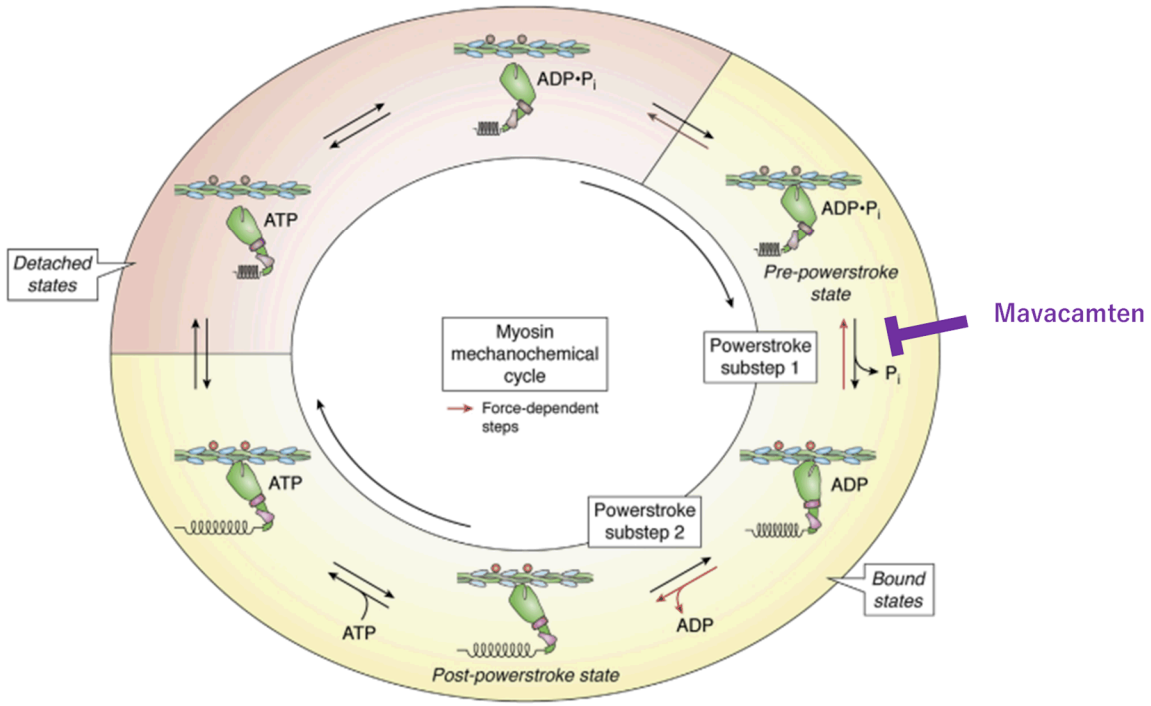
心筋では、心筋細胞における脱分極及びカルシウムイオン（Ca^{2+}）流入によってサルコメアが活性化し、化学エネルギーを機械的な力に変換する過程が開始される。ミオシン重鎖はミオシンヘッドに ATP を加水分解する酵素活性を有し、ATP のエネルギーを使用して力を発生することで、アクチンフィラメント上を運動する。

ATP 加水分解サイクルでは、ATP がミオシンヘッドに結合するとアデノシン二リン酸（ADP）と無機リン酸（Pi）に加水分解される。Pi が放出されるとミオシンヘッドがアクチンに強く結合してア

クチンフィラメントを牽引するパワーストロークが生じて力を発生し、その後に ADP が放出され、ミオシンヘッドはアクチンから解離する（Figure 1-1）[15]。Pi 及び ADP 放出はそれぞれ心筋の収縮及び拡張の重要な決定因子である。

ミオシンヘッドがアクチンに強く結合し、クロスブリッジを形成してパワーストロークが起こる前段階として、ATP が ADP と Pi に加水分解されて（Figure 1-1、左上）ミオシンヘッドに ADP と Pi が結合した状態となる（Figure 1-1、中央上及び右上）。これらの段階からパワーストローク（Figure 1-1、右下）へ進行するにはミオシンヘッドからの Pi の放出が律速段階となる（Figure 1-1、右中央）。マバカムテンはこの律速段階を阻害することでミオシンヘッドによるパワーストロークへの進行を阻害し、ATP 加水分解サイクルの進行を阻害する。パワーストローク後に次の ATP 加水分解サイクルに進行するにはミオシンヘッドに結合した ADP が放出され、新たに ATP が結合する必要があるが（Figure 1-1、中央下）、これらの段階にマバカムテンは作用しない。このように、マバカムテンはクロスブリッジの動態に直接的に作用し、心臓の収縮期及び拡張期の機能を直接的に調節する。

Figure 1-1: ATP 加水分解サイクルにおけるマバカムテンの作用



ADP, adenosine diphosphate; ATP, adenosine triphosophate; Pi, inorganic phosphate.
Source: modified from Barrick et al.[15] [Figure (https://www.jbc.org/article/S0021-9258(21)01103-0/fulltext)/ CCBY] based on Reports NC-14-0005 and NC-20-0050

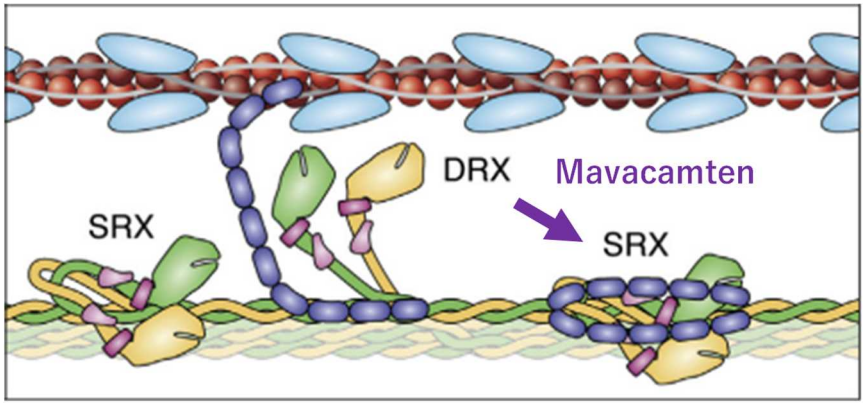
ATP 加水分解サイクルにおいてミオシンヘッドに ADP 及び Pi が結合した状態（Figure 1-1、中央上）は、ATP 加水分解サイクルの進行が速く、パワーストロークの段階へと容易に進行できる状態であ

り、disordered relaxed（DRX）状態と呼ばれる[15]。DRX 状態の一部は構造の変化を伴って、ATP 加水分解サイクルの進行が遅く、パワーストロークへと容易に進行できない super relaxed（SRX）状態に移行することが知られている[15]。これら 2 種の状態は、ATP 加水分解サイクルの進行速度の違いからエネルギー消費速度が異なり、DRX 状態では速く、SRX 状態では遅いと考えられる。正常な心臓では心周期中にアクチンと強く結合しているミオシンヘッドは全体のごく一部であり、残りは DRX 状態又は心筋予備能として SRX 状態で存在している。

また、正常な心筋では DRX 及び SRX 状態にあるミオシンヘッドの割合が制御されているが、HCM 病態では、心筋ミオシン重鎖を含むサルコメアタンパク質における病因性変異により SRX 状態が減少し、ATP 加水分解サイクルに移行するミオシンヘッドの数が増加することが示されている[16,17,18,19,20,21,22]。これらの変異及び HCM で特徴的な心筋ストレスにより、DRX 状態へ移行してアクチンと強く結合するミオシンヘッドの数が増加し、クロスブリッジ形成が過剰に生じ、拡張期の張力及びエネルギー消費が増加すると考えられる。

マバカムテンは心筋のミオシンヘッドに結合して SRX 状態を安定化させることで、SRX 状態のミオシンヘッドを増加させることが示されており、この作用により ATP 加水分解サイクルに移行するミオシンヘッド数を抑制してミオシンヘッドがアクチンと強く結合したクロスブリッジの数を抑制し、拡張期の心筋の収縮力を低下させ、ATP 消費（エネルギー消費）を抑制する。

Figure 1-2: ミオシンヘッドにおける DRX 及び SRX 状態並びにマバカムテンの作用



DRX, disordered relaxed; SRX, super relaxed.
Source: modified from Barrick et al.[15] [Figure (https://www.jbc.org/article/S0021-9258(21)01103-0/fulltext)/ CCBY] based on Report NC-20-0046

以上で示したように、マバカムテンは Pi 放出の抑制を介した ATP 加水分解サイクルの進行の阻害及び DRX 状態の抑制を介した ATP 加水分解サイクルに移行するミオシンヘッドの数の抑制の 2 種類の作用を有する。これらの作用により、マバカムテンはミオシンヘッドがアクチンと強く結合したクロスブリッジの数を抑制し、力の発生状態のミオシンヘッド数を減少させて、心筋収縮を抑制する。

2 非臨床試験計画概略

2.1 非臨床薬理試験

効力を裏付ける試験において、in vitro、ex vivo 及び正常動物を用いた in vivo 試験により、マバカムテンの薬理作用の評価及び作用機序解析を実施した。また、in vitro 及び in vivo の HCM 病態モデルを用いた試験により、マバカムテン及びそのフッ素化ツール化合物 MYK-581 の有効性を評価した。

副次的薬理試験において、in vitro で受容体を含む標的外のタンパク質に対する結合及び細胞傷害性に及ぼす作用を評価した。また、in vitro 及び正常イヌを用いた in vivo 試験において血管収縮に対する直接的な作用を評価し、in vivo でマウス及びラットを用いて骨格筋機能に対するマバカムテン又は MYK-581 の影響を評価した。

医薬品規制調和国際会議（ICH）M3(R2)、S7A 及び S7B ガイドラインに従い、ヒト急速活性型遅延整流カリウムチャネル遺伝子（hERG）イオンチャネル電流に対する影響、心血管系及び呼吸系への影響（テレメトリー機器及び呼吸記録用バンドを装着したイヌ）、中枢神経系への影響（ラット）を医薬品の安全性に関する非臨床試験の実施の基準（GLP）に適合した試験により評価した。健康被験者を対象とした臨床試験（モジュール 2.7.6、1.3.2 項）並びにイヌ 3 ヵ月間［試験番号 NC-19-0051（モジュール 4.2.3.2-8）］及び 39 週間［試験番号 NC-16-0048（モジュール 4.2.3.2-9）、モジュール 2.6.6、3.9 項］反復経口投与毒性試験において心拍数で補正された QT（QTc）間隔の軽度の延長がみられたことから、複数の独立した in vitro、in silico 及び in vivo 安全性薬理試験を実施し、in vivo での効力を裏付ける試験で得られた心電図の解析を含めて詳細な電気生理学的な評価を実施した。

2.2 薬物動態試験

マバカムテンの薬物動態（PK）試験の目的は、毒性試験の妥当性の支持、マウス、ラット及びイヌにおける in vivo の薬力学的・血行動態学的用量－反応相関及び曝露－反応相関性の検討並びに動物疾患モデルにおける投与に関する情報提供であった。また、各動物種における分布及び排泄経路の特定、並びにチトクローム P450（CYP）及びトランスポーターを介した薬物相互作用（DDI）の可能性についても評価することであった。

2.3 毒性試験

ICH ガイドライン及び GLP に準拠した各種非臨床毒性試験を実施し、マバカムテンの毒性を評価した。すべての in vivo 毒性試験は、臨床投与経路（経口）及び投与スケジュール（1 日 1 回）で実施した。マバカムテンの非臨床毒性試験として、イヌを用いた単回投与毒性試験、マウス（最長 1 ヵ月間）、ラット（最長 26 週間）及びイヌ（最長 39 週間）を用いた反復投与毒性試験、in vitro 及びラットを用いた in vivo 遺伝毒性試験、トランスジェニック（Tg）-rasH2 マウス及びラットを用いたがん原性試験、ラットを用いた雌雄の受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験、ラット及びウサギを用いた胚・胎児発生に関する試験、ラットを用いた出生前及び出生後の発生並びに母体の

機能に関する試験を実施した。また、ラットを用いた不純物（MYK-460 及び *類縁物質A）及び分解物（*類縁物質B 及び*類縁物質C）の毒性試験並びに不純物（MYK-460）の in vitro 遺伝毒性試験を実施した。評価した非臨床毒性試験の一覧を Table 2.3-1 に示す。

Table 2.3-1: マバカムテンの毒性試験一覧

試験の種類及び投与期間	投与経路	試験系	GLP	試験番号
単回投与毒性試験				
単回	経口	イヌ	非適合	NC-19-0029
反復投与毒性試験				
7 日間	経口	マウス	非適合	NC-17-0007
14 日間	経口	ラット	非適合	NC-14-0066
6 週間	経口	ラット	適合	NC-15-0008
3 ヵ月間	経口	ラット	適合	NC-19-0050
26 週間	経口	ラット	適合	NC-16-0049
28 日間	経口	イヌ	非適合	NC-17-0044
6 週間	経口	イヌ	適合	NC-15-0009
3 ヵ月間	経口	イヌ	適合	NC-19-0051
39 週間	経口	イヌ	適合	NC-16-0048
遺伝毒性試験				
Ames 試験	In vitro	*S. typhi; E.coli*	適合	NC-15-0005
Ames 試験（MYK-460）	In vitro	*S. typhi; E.coli*	適合	NC-20-0018
小核試験	In vitro	ヒト末梢血リンパ球	適合	NC-15-0004
染色体異常試験（MYK-460）	In vitro	ヒト末梢血リンパ球	適合	NC-20-0019
小核試験	経口	ラット	適合	NC-14-0063
がん原性試験				
1 ヵ月間	経口	マウス	適合	NC-17-0013
6 ヵ月間	経口	rasH2 マウス	適合	NC-18-0002
2 年間	経口	ラット	適合	NC-18-0004
生殖発生毒性試験				
受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験				
雄：交配 28 日前～安楽死前日 雌：交配 15 日前～妊娠 7 日	経口	ラット	適合	NC-19-0028

Table 2.3-1: マバカムテンの毒性試験一覧

試験の種類及び投与期間	投与経路	試験系	GLP	試験番号
胚及び胎児発生に関する試験				
妊娠 6～17 日	経口	妊娠ラット	非適合	NC-16-0003
妊娠 6～17 日	経口	妊娠ラット	適合	NC-16-0004
14 日間	経口	ウサギ	非適合	NC-16-0001
妊娠 6～19 日	経口	妊娠ウサギ	非適合	NC-16-0002
妊娠 6～19 日	経口	妊娠ウサギ	適合	NC-16-0051
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				
妊娠 6 日～哺育 20 日	経口	ラット	適合	NC-18-0037
その他の毒性試験				
不純物（MYK-460 及び*類縁物質A）の毒性試験：3 ヵ月間	経口	ラット	適合	NC-18-0036
不純物（MYK-460）及び分解物（*類縁物質B 及び*類縁物質C）の毒性試験：13 週間	経口	ラット	適合	DN21017

E. coli = *Escherichia coli*; GLP = Good Laboratory Practice; *S. typhi.* = *Salmonella typhimurium.*

3 薬理試験

3.1 効力を裏付ける試験

In vitro の定常状態での解析において、マバカムテンは複数の動物種並びに野生型及び複数の HCM 病因性変異を有するミオシンヘッドにおける ATP 加水分解サイクルの進行を阻害した。また、マバカムテンが心筋ミオシン選択的なアロステリックな阻害剤であり、ATP 加水分解サイクルにおいて ATP と結合したミオシンヘッドに選択的に結合することが示された。遷移相の速度論的解析により、マバカムテンがミオシンヘッドからの Pi 放出を抑制することで、ATP 加水分解サイクルの進行を阻害することが示された。また、太いフィラメントの再構成系での解析により、マバカムテンが ATP 加水分解サイクルに移行しない SRX 状態のミオシンヘッドを増加させ、拡張期のクロスブリッジ数及び張力も減少させることが示された。ATP 加水分解サイクルに移行しない SRX 状態のミオシンヘッドはエネルギー消費も少ない特徴を有し、マバカムテンにより拡張期のエネルギー消費を抑制することが示唆された。マバカムテンは、アクチンフィラメントの滑り運動試験においてアクチンフィラメントの滑り速度を抑制し、除膜した心筋線維系において収縮期と拡張期のいずれの Ca^{2+}濃度でも張力を抑制した。正常心筋細胞を用いた試験において、マバカムテンにより心筋細胞の収縮が濃度依存的に阻害される一方で弛緩が亢進し、拡張期のサルコメア及び細胞の長さが増加した。また、マバカムテンは心筋細胞内での Ca^{2+}流入に影響しなかった。以上の in vitro 試験により、マバ

カムテンは Pi 放出の抑制を介した ATP 加水分解サイクルの進行の阻害及び DRX 状態の抑制を介した ATP 加水分解サイクルに移行するミオシンヘッドの数の抑制の 2 種類の作用により、収縮期に加えて拡張期にも存在するミオシンとアクチンのクロスブリッジの数を減少させ、力の発生過程である ATP 加水分解サイクルを阻害し、心筋サルコメアの収縮力及び拡張期張力を直接的に抑制することが示された。

正常なラット及びイヌを用いた単回経口投与試験において、マバカムテンにより収縮機能が用量依存的に低下し、心室伸展性が改善し、全身血行動態及び左室拡張末期圧（EDP）が維持される作用が示された。この様な新規の薬理学的プロファイルは、正常イヌにβ遮断薬又はL型カルシウムチャネル拮抗薬を 7 日間反復経口投与しても維持され、従来の陰性変力作用を有する薬剤と異なるマバカムテンの作用が確認された。さらに、正常なラット及びイヌを用いた試験において、マバカムテン投与条件で内因性機構による心予備能の動員が可能であることが示された。摘出成体ラット心室筋細胞を用いた ex vivo 試験でも同様の結果であった。反復経口投与試験でも同様の作用が確認されており、マバカムテンの反復投与により、収縮機能が用量依存的かつ持続的に低下する一方で、心室充満、拡張機能及び心筋ストレスの指標は維持された。

In vitro の HCM 病態モデルでは、心筋のサルコメアタンパク質であるトロポニン（Tn）、ミオシン結合タンパク質 C（MYBPC）及びミオシン重鎖における種々の HCM 病因性変異による異常なサルコメアの挙動がマバカムテン処理により改善されることが報告されている [16,17,21,23,24,25]。複数の閉塞性及び非閉塞性HCM動物モデル（自然発症又は遺伝子改変モデル）を用いた試験において、マバカムテン又はMYK-581の投与によるLVOT閉塞と関連する症状の早期の軽減及び拡張機能障害の改善に加えて、心筋ストレスの軽減、心室肥大及び線維症の抑制、心予備能の回復及び死亡率の低下が示された。これらの有益な作用により、HCM 患者を対象とした臨床試験（モジュール 2.7.3、3.2 項）で認められた有効性が裏付けられ、マバカムテンがHCMの病因に直接作用して治療上の有効性をもたらすことが示された。サルコメアでの力の発生及びエネルギー消費がアクチンに強く結合するミオシンヘッドの数に依存することから、マバカムテンの作用機序により病因性変異の種類にかかわらず HCM 病態での異常なクロスブリッジ動態が改善すると考えられた。実際に、異なる HCM 病因性変異を有する複数の動物モデルにおいてマバカムテン投与により拡張期障害が改善し、in vivo でも異常なクロスブリッジ動態が改善して ATP 加水分解サイクルに移行しない SRX 状態のミオシンヘッドの数が回復することが示唆された。

以上より、マバカムテンが心筋ミオシンに選択的かつ可逆的に作用し、ATP 加水分解サイクルをアロステリックに阻害することが示され、ミオシンヘッドの ATP 加水分解サイクルの進行及び本サイクルへの移行を阻害する 2 つの作用機序が示された。また、従来の陰性変力作用を有する薬剤とは異なり、サルコメアレベルで直接的に収縮機能及び拡張期張力を抑制して弛緩を亢進し、エネルギー消費を抑制するマバカムテンの新規の薬理作用及び作用機序が示された。

3.2 副次的薬理試験

In vitro で受容体を含む標的外のタンパク質に対する結合及び細胞傷害性に及ぼす作用を評価し、顕著な標的外の作用及び直接的な細胞傷害作用は認められなかった。また、in vitro 及び正常イヌを用いた in vivo 試験において血管収縮に対する直接的な作用は示されなかった。以上より、マバカムテンの心筋ミオシン選択性が示された。In vivo でマウス及びラットを用いて骨格筋機能に対する影響を評価し、薬力学的作用（20%超の心機能抑制）がみられる曝露量でのマバカムテン投与が、骨格筋機能に影響しないことが示された。

3.3 安全性薬理試験

In vitro の評価において、マバカムテンは hERG イオンチャネルとの顕著な相互作用を示さなかった。In vitro 及び in silico の電気生理学的解析において、マバカムテンによるリエントリー性不整脈及び Torsade de pointes（TdP）の傾向はみられなかった。In vivo での正常動物を用いた試験では、7 日間以上の長期投与により顕著に心機能が低下する条件で、主に J 波及び T 波のピーク間（JTp）間隔の延長による QTc 間隔の軽度かつ可逆的な延長が認められた。また、後期ナトリウム電流（I_{NaL}）が正常心臓由来と比較して HCM 病態を有する心臓由来のヒト初代培養心室筋細胞で亢進しており、マバカムテンによりいずれの細胞でも中程度に阻害された。I_{NaL} は HCM 病態で亢進することが報告されている[26]。イヌ反復投与毒性試験における QTc 間隔の変化は、持続的な左室機能抑制に伴ってみられ、休薬期に回復した。さらに、ラットでの 7 日間反復経口投与試験により、このような QTc 延長は主に一過性外向きカリウムチャネル電流（I_{to}）[27]及び ATP 依存性カリウム電流（I_{KATP}）[28]による早期再分極電流の抑制を介していることが示された。HCM 病態では、I_{to} 及び I_{KATP} が消失又は減弱していることが報告されている。したがって、このような QTc 間隔延長は正常な心臓において心筋ミオシンの持続的阻害により誘導される機械的変化に対する適応反応（電気生理学的リモデリング）であると考えられる。一方で HCM 病態を呈する心臓では、このような作用機序により正常心臓においてマバカムテンの持続的曝露で認められる QTc 間隔延長を生じる可能性が低いことが示唆された。さらに、マバカムテンは HCM 病態を有する心臓では心機能を改善するため、正常な心臓においてマバカムテン投与による心機能の抑制を介して誘発される電気生理学的リモデリングは HCM 病態では生じないと考えられた。イヌにおける心血管系及び呼吸系での有害な影響（最高用量 10 mg/kg）及びラットにおける中枢神経系への影響（最高用量 10 mg/kg）は認められなかった。

以上の非臨床薬理試験により、心筋ミオシン重鎖に選択的に作用してクロスブリッジの過剰形成を抑制するマバカムテンの新規の薬理学的プロファイルが示された。マバカムテンは心筋ミオシンでの ATP 加水分解サイクルを阻害する新規の作用機序を有する。このような作用により、HCM の病態において左室での過剰な収縮性、拡張障害、過剰なエネルギー消費、心筋ストレス、拡張期充満の異常及び動的 LVOT 閉塞を抑制又は改善し、HCM 患者の症状及び身体活動能力を改善する。マバカムテンは心筋の収縮機能に加え、拡張機能及び心筋ストレスも改善することから、oHCM 患者に対する治療効果を示すことが期待される。

4 薬物動態試験

4.1 吸収

マウス、ラット、イヌ及びサルにマバカムテンを単回静脈内投与後、いずれの動物種においても急速な分布相と緩やかな消失相からなる二相性の血漿中濃度推移を示した。マウス、ラット、イヌ及びサルにおけるクリアランスは、それぞれの動物種の肝血流量の報告値[29]の 2%未満～10.5%に相当した。また、非臨床動物種における定常状態分布容積は 3.81～10.6 L/kg と各動物種の総体液量の報告値 [29] より大きかった。消失半減期はマウス、ラット及びサルで 7.02～44.5 時間、イヌで 130 時間であった。マバカムテンを溶液又は懸濁液として経口投与したときの絶対的バイオアベイラビリティは 46%超であった。

ラットにおいて、マバカムテンを 0.3～3 mg/kg/day の用量で反復経口投与したときの Day 1 及び Week 6 の最高血漿中濃度（Cmax）及び投与後 0 時間から 24 時間までの濃度時間曲線下面積（AUC(0-24h)）はいずれも概して用量に比例して増加した。一方、イヌにおいてマバカムテンを 0.1～3 mg/kg/day の用量で反復経口投与した結果、Cmax 及び AUC(0-24h)は Day 1 に 0.1～3 mg/kg/day の用量範囲で用量比以下の増加を示し、Week 6 に 0.1 及び 0.3 mg/kg/day で用量に比例して増加した。0.1～0.3 mg/kg/day の用量で Week 6 の Cmax 及び AUC(0-24h)はいずれも Day 1 と比べて高く、AUC(0-24h)値に基づくと 6.3～9.4 倍の蓄積が認められた。

Caco-2 細胞において、マバカムテンは 1～200 μM の濃度で高い膜透過性及び低い P 糖蛋白（P-gp）基質性を示した。

4.2 分布

有色ラットにおける定量的全身オートラジオグラフィー（QWBA）試験で、[^{14}C]マバカムテンは速やかに吸収され、広範な組織に分布した。高い放射能濃度が認められた組織は、心筋、横隔膜、肝臓、唾液腺、骨格筋及び食道であった。血液脳関門により保護されている中枢神経系組織における放射能濃度は低かった。マバカムテンはメラニンに対する親和性をほとんど示さなかった。

分布試験の結果から、マバカムテンは横紋筋（心筋及び骨格筋）に高濃度に分布することが示され、マウス、ラット及びイヌにおける血漿中濃度に対する横紋筋中濃度の比は、それぞれ約 3、15 及び 20 であった。

[^{14}C]マバカムテンの血漿蛋白結合率は、マウス、ラット、イヌ、サル及びヒトでそれぞれ 83.9%、89.0%、91.1%、95.1%及び 93.1%であった。

4.3 代謝

In vitro における代謝安定性について、マウス、ラット、イヌ、サル及びヒトの肝ミクロソーム並びにラット及びヒトの肝細胞で評価した結果、いずれの動物種の肝ミクロソームにおいてもマバカムテンの代謝は緩やかであった。肝ミクロソームにおける固有クリアランスより推定した肝クリアラ

ンスは、各動物種における肝血流量の報告値 [29] の 2%～7%に相当した。ラット及びヒト肝細胞で同様の代謝安定性が認められ、推定した肝クリアランス値は肝血流量の報告値 [29] の 12%未満に相当した。

In vitro の代謝物プロファイルは、肝ミクロソーム及び肝細胞におけるマバカムテン及びその代謝物を液体クロマトグラフィー・タンデム質量分析及び放射能検出器付き高速液体クロマトグラフィーを用いて評価した。マウス、ラット、イヌ、サル及びヒト肝ミクロソームにおいて、代謝物プロファイルは定性的及び定量的に類似していることが示された。肝ミクロソームにおいて検出された主な代謝物は、MYK-2210（M1）、MYK-1078（M2）及び MYK-2241（M6）であり、MYK-2210 及び MYK-1078 はそれぞれ芳香族部分及びイソプロピル基の水酸化、MYK-2241 はフェニルエチル基の N-脱アルキル化により生成された。上記の代謝物に加えて、ラットの肝細胞では M4（MYK-2210 のグルクロン酸抱合体）及び M10（ウラシル基に $C_4H_6O_2$ が結合し生成）、サルの肝細胞では M11（フェニルエチル基の水酸化及びアミノウラシル基の加水分解により生成）及び M13（マバカムテンのアミノウラシル基の水酸化体のグルクロン酸抱合体）が認められた。ヒト肝ミクロソーム又は肝細胞で検出された代謝物は、いずれかの非臨床動物種でも検出された。

マバカムテンの代謝に寄与する CYP 分子種として、CYP2C19、CYP3A4 及び CYP2C9 が同定され、寄与率はそれぞれ 74.3%、18.0%及び 7.6%であった。

4.4 排泄

雄性胆管カニューレ挿入ラットに[^{14}C]マバカムテンを単回静脈内投与した結果、回収された放射能総量の平均値は 94.0%であり、投与後 48 時間までに投与量の約 70%が排泄された。胆汁中から投与量の 41.1%が回収された。尿中及び糞便中から投与量のそれぞれ 31.0%及び 7.59%が回収された。雄性無処置ラットに[^{14}C]マバカムテンを単回経口投与した結果、投与後 120 時間までに回収された放射能総量の平均値は 95.8%であった。ラットの血漿中で検出された主な代謝物は MYK-2210 及び MYK-1078 であり、これら代謝物はラットの肝ミクロソーム及び肝細胞中で生成された酸化代謝物であった。尿中で検出された主な放射性化合物は MYK-2210、MYK-1078、M4 及びごく低濃度の未変化体であった。単回経口又は静脈内投与後の尿中及び胆汁中のマバカムテンは投与量の 2%未満であったことから、マバカムテンの主な消失経路は酸化的代謝であることが示唆された。これらの in vitro 及び in vivo の結果から、マバカムテンの主な消失経路は CYP による代謝であり、腎排泄は主要な消失経路でないことが示された。

4.5 薬物動態学的薬物相互作用

ヒト肝ミクロソームにおいて、マバカムテンは 200 µM の濃度まで CYP1A2、CYP2B6、CYP2C8 及び CYP2D6 を阻害しなかった。マバカムテンは CYP2C9、CYP2C19 及び CYP3A4/5 を軽度に阻害したものの［50%阻害濃度（IC50）はそれぞれ 82.2、89.7 及び 175 µM］、いずれも臨床における治療濃度より高い濃度であった。IC50 シフト法において、マバカムテンは CYP2C19 及び CYP2D6 を時

間依存的に阻害することが示されたが、その後実施した試験で推定したこれら CYP の最大不活性化速度の 50%の速度をもたらす阻害薬の濃度（K_I）及び最大不活性化速度定数（k_{inact}）に基づくと、臨床における治療濃度範囲で時間依存的阻害が認められる可能性は低いことが示された。

ヒト肝細胞において、マバカムテンは CYP2B6 及び CYP3A4 のメッセンジャーリボ核酸（mRNA）発現及び酵素活性を濃度依存的に増加させた。さらに CYP2C8、CYP2C9 及び CYP2C19 の mRNA 発現量を増加させる可能性も示唆されたことから、CYP2B6、CYP3A4、CYP2C8、CYP2C9 及び CYP2C19 を誘導する可能性が示唆された。しかしながら、臨床 DDI 試験及び生理学的薬物速度論（PBPK）モデルを用いたシミュレーションの結果も踏まえ、これら CYP の誘導を介した DDI を引き起こす可能性は低いことが示された。

マバカムテンは P-gp、肝トランスポーターである有機アニオン輸送ポリペプチド（OATP）、有機カチオントランスポーター（OCT）1 及びタウロコール酸ナトリウム共輸送ポリペプチド（NTCP）並びに腎トランスポーターである有機アニオントランスポーター（OAT）1、OAT3 及び OCT2 の基質でないことが示された。In vitro 試験で、主要な排出トランスポーター［P-gp、乳癌耐性蛋白（BCRP）、胆汁酸塩輸送ポンプ（BSEP）、多剤・毒性化合物排出蛋白（MATE）1 及び MATE2-K］並びに取込みトランスポーター（OATP、OCT 及び OAT）の阻害能を評価した結果、MATE1 の IC50 は 22.6 μM であったが、臨床における治療濃度より高い濃度であった。その他のトランスポーターは阻害しなかったか、IC50 が 70 μM 超であったことから、これらトランスポーターの阻害を介した DDI を引き起こす可能性が低いことが示唆された。

5 毒性試験

毒性試験に用いるげっ歯類及び非げっ歯類の動物種として、それぞれラット及びイヌを選択した。これらの動物種では、マバカムテンの薬理作用が認められた。これらの動物種で認められた所見は、マバカムテンの薬理作用と関連する心収縮性の低下による死亡及び心不全に関連するものであった。また、その他の器官で認められた所見は心不全の二次的影響と考えられた。

5.1 ラットを用いた毒性試験

ラットの 6～26 週間の反復投与毒性試験での一貫した所見として、高用量群で心臓重量の増加が認められた。心臓重量の増加は、6 週間及び 3 ヵ月間投与後の 4 週間の休薬期間終了時には回復性が認められなかったが、26 週間投与後の 3 ヵ月間の休薬期間終了時に消失し、回復性が認められた。ラットを用いたマバカムテンの試験で認められたその他の所見は、心不全の二次的変化（肺水腫及びうっ血、肝臓の小葉中心性壊死及びうっ血、膵臓浮腫）又は心臓の変化に限定されたもの（筋帯及び腱索の骨化生、心筋、心内膜、心外膜及び弁の変性並びに炎症、心房血栓、心室拡張、心肥大）であった。心不全及びその二次的変化は、マバカムテンの薬理作用の過剰発現によるものと考えられた。試験で認められた一部のラットの死亡は、心収縮力の顕著な低下による結果であった。ラットを用いたすべての試験で心肥大が認められた。心肥大の所見は 26 週間反復投与毒性試験では心エ

コー検査で確認されたが、この所見は 3 ヵ月間の休薬期間終了時に完全に消失し、回復性が認められた。

5.2 イヌを用いた毒性試験

イヌの毒性試験で認められた所見はラットの反復投与毒性試験と類似しており、認められた毒性所見はいずれも心臓に対するマバカムテンの影響に関連したものであった。6 週間及び 3 ヵ月間反復投与毒性試験におけるイヌの計画外死亡は心不全に関連したものであり、心不全に関連した二次的変化が認められた。イヌの 3 ヵ月間反復投与毒性試験では、投与終了前の高用量群の 2 例に心室拡張の剖検所見が認められ、血漿中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）濃度の上昇を伴う心不全の所見が認められた。イヌの 39 週間反復投与毒性試験の高用量群では、心エコー検査による心室拡張が認められたが、3 ヵ月間の休薬期間終了時に対照群との有意差は認められず、NT-proBNP の増加及び心不全の臨床徴候は認められなかった。当該試験では計画外死亡例は認められず、全例が計画された投与期間終了時又は休薬期間終了時検査まで生存した。

5.3 遺伝毒性試験及びがん原性試験

ヒトに対するがん原性のリスクを評価するため、in vitro 及び in vivo の遺伝毒性試験及び染色体異常誘発性試験を実施した。in vitro 試験として、細菌を用いた復帰突然変異試験及びヒト末梢血リンパ球を用いた in vitro 小核試験をラット肝 S9 ミクロソームによる代謝活性化非存在下又は存在下の条件で実施した。In vivo 遺伝毒性リスクはラット小核試験により評価した。いずれの評価結果も陰性であり、ヒトに対する変異原性リスクは低いことが示された。また、Tg-rasH2 マウスを用いた 6 ヵ月間がん原性試験及びラットを用いた 2 年間がん原性試験を実施した。その結果、いずれの試験においても、がん原性は認められなかった。

5.4 生殖発生毒性試験

マバカムテンは雌雄ラットの受胎能に影響を及ぼさず、妊娠中にマバカムテンを投与した雌ラットの F1 出生児の受胎能にも影響を及ぼさなかった。しかし、母動物毒性を示す用量を投与したラットで、対照群と比較して、着床後胚損失率の増加、平均胎児体重の減少、胎児の骨格化の軽度な遅延、心臓奇形（全内臓逆位）及び骨格異常の発現率増加を惹起し、また、ウサギ胎児で口蓋裂、大血管奇形（肺動脈幹、大動脈弓の拡張）及び胸骨分節癒合の発現率増加を引き起こすことが明らかとなった。マバカムテンを妊娠中に投与した場合、催奇形性を示す可能性が高いと考えられた。

6 総括及び結論

マバカムテンは新規の心筋ミオシン選択的かつ可逆的なアロステリック阻害剤である。マバカムテンは収縮及び弛緩の単位である心筋サルコメアにおいて心筋ミオシン複合体に作用し、ミオシンヘッドとアクチンが強く結合するクロスブリッジ数を減少させ、力の発生過程である ATP 加水分解サイクルの阻害により心筋の収縮力及び ATP 消費を抑制する。

効力を裏付ける試験での解析により、従来の陰性変力作用を有する薬剤とは異なるマバカムテンの以下の 2 つの作用機序が示された。

- マバカムテンはミオシンヘッドからの Pi の放出を阻害してパワーストロークへの進行を阻害し、ATP 加水分解サイクルの進行を阻害する。
- マバカムテンは心筋ミオシンヘッドに結合して SRX 状態を安定化させる。これにより、SRX 状態のミオシンヘッドが増加し、ATP 加水分解サイクルに移行するミオシンヘッド数が抑制される。結果として、ミオシンヘッドがアクチンと強く結合したクロスブリッジの数が減少し、心筋の拡張期張力が低下して ATP 消費（エネルギー消費）が抑制される。

非臨床薬理試験において、マバカムテンが上記の作用機序により ATP 加水分解サイクルを阻害し、クロスブリッジ数を減少させて心筋サルコメアレベルで直接的に収縮力及び拡張期張力を抑制すること、また、伸張を介した機械的ストレスにより筋線維に誘導される生化学的及び生体力学的な変化を抑制し、弛緩を亢進させ、エネルギー消費を抑制する新規の薬理作用を有することが示された。

正常なラット及びイヌを用いた単回経口投与試験において、マバカムテンにより収縮機能が用量依存的に低下し、心室伸展性が改善し、全身血行動態及び EDP が維持される作用が示された。反復経口投与試験でも同様の作用が確認されており、マバカムテンの反復投与により、収縮機能が用量依存的かつ持続的に低下する一方で、心室充満、拡張機能及び心筋ストレスの指標は維持された。

In vitro の HCM 病態モデルでは、心筋のサルコメアタンパク質である Tn、MYBPC 及びミオシン重鎖における種々の HCM 病因性変異による異常なサルコメアの挙動がマバカムテン処理により改善されることが報告されている [16,17,21,23,24,25]。複数の閉塞性及び非閉塞性 HCM 動物モデル（自然発症又は遺伝子改変モデル）を用いた試験において、マバカムテン投与により拡張期障害が改善し、in vivo でも異常なクロスブリッジ動態が改善して ATP 加水分解サイクルに移行しない状態のミオシンヘッドの数が回復することが示唆された。

In vitro の効力を裏付ける試験及び副次的薬理試験において、マバカムテンの心筋ミオシンに対する選択性が示され、in vivo の効力を裏付ける試験及び安全性薬理試験でも心筋ミオシンに対する選択性を反映した結果となった。In vitro 及び in vivo 試験において血管収縮に対する直接的な作用は示されなかった。また、in vivo 試験においてマバカムテンが骨格筋機能に影響しないことが示された。

In vitro の心血管系安全性薬理評価において、マバカムテンは短期及び長期処理のいずれでも hERG イオンチャネルとの臨床的に意味のある相互作用を示さなかった。In vitro 及び in silico での電気生理学的解析において、リエントリー性不整脈及び TdP の傾向は示されなかった。また、HCM 病態を有する心臓由来のヒト初代培養心室筋細胞においてマバカムテン処理による I_{NaL} の中程度の抑制が示された。正常なラット及びイヌを用いた試験では、健康被験者を対象とした臨床試験（モジュール 2.7.6、1.3.2 項）と同様に、薬力学的作用が確認できる用量での持続的曝露後に軽微な QTc 間隔延長が認められた。正常イヌにおけるこのような軽微な QTc 間隔延長は、T 波のピークから終期まで（Tpe）間隔への影響はわずかで主に JTp 間隔の延長によるものであり、in vitro 試験で遅延再分極電

流に作用しない結果が支持された。また、QTc 間隔の変化は持続的な左室機能抑制と関連しており、投与中止により回復した。正常動物での作用機序解析により、7 日間以上の長期反復経口投与による QT 間隔延長は、JTp 間隔の延長と一致して主に I_{to} 及び I_{KATP} を含む早期再分極電流の抑制を介することが示され、持続的な心収縮機能の低下に対する内因性の適応反応として生じることが示唆された。一方で、HCM 病態においては I_{to} 及び I_{KATP} は消失又は減弱していることが報告されており、マバカムテンによる中等度の I_{NaL} 阻害とそれに付随する HCM 発症を抑制する有益な作用により、I_{to} 及び I_{KATP} を抑制する影響が相殺される可能性が示唆された。さらに、HCM 病態においては、マバカムテンがサルコメア機能の正常化により心機能を改善することからも、正常な心臓での電気生理学的リモデリングは生じないと考えられた。以上の電気生理学的評価及びマバカムテンの心機能及び血行動態に及ぼす有益な作用から、リエントリー性不整脈及び TdP のリスクは低いことが示され、正常動物を用いた試験及び健康被験者を対象とした臨床試験（モジュール 2.7.6、1.3.2 項）でマバカムテンの持続的曝露により認められた QTc 間隔延長が、HCM 患者で生じる可能性は低いことが示唆された。実際に、HCM 患者を対象とした臨床試験（モジュール 2.7.4、2.1.6.3.2.4 項）においてマバカムテンの投与により QTc 間隔が延長する傾向は認められなかった。正常なラット及びイヌを用いた in vivo 安全性薬理試験では、薬力学的作用を示す用量での単回経口投与により、心血管系、呼吸系及び中枢神経系での有害な影響は認められなかった。

マバカムテンの PK について、種々の動物種及び in vitro 試験により評価した。マウス、ラット、イヌ及びサルのいずれの動物種においても、急速な分布相及び緩やかな消失相からなる二相性の血漿中濃度推移を示した。マウス、ラット、イヌ及びサルにおけるクリアランスはそれぞれの動物種の肝血流量の報告値 [29] の 2%未満～10.5%に相当した。また、非臨床動物種における分布容積は 3.81～10.6 L/kg と各動物種の総体液量の報告値 [29] より大きかった。消失半減期はマウス、ラット及びサルで 7.02～44.5 時間、イヌで 130 時間であった。動物種における[^{14}C]マバカムテンの血漿蛋白結合率は 83.9%～95.1%であり、ヒトの血漿蛋白結合率は 93.1%であった。ラットの QWBA 試験で、心筋、横隔膜、肝臓、唾液腺、骨格筋及び食道で高い放射能濃度が認められた。マバカムテンの主な消失経路は酸化的代謝であることが示唆された。In vitro において、マバカムテンの代謝に CYP2C19、CYP3A4 及び CYP2C9 が寄与することが示された。ヒト肝ミクロソーム又は肝細胞で検出された代謝物は、いずれかの非臨床動物種でも検出された。In vitro 試験より、マバカムテンは 200 μM の濃度まで CYP1A2、CYP2B6、CYP2C8 及び CYP2D6 を阻害しなかった。マバカムテンは CYP2C9、CYP2C19 及び CYP3A4/5 を軽度に阻害したものの、いずれも臨床における治療濃度より高い濃度であったことから、これら CYP 阻害を介した DDI が臨床で認められる可能性は低いと考えられた。In vitro の結果から、マバカムテンが CYP2B6、CYP3A4、CYP2C8、CYP2C9 及び CYP2C19 を誘導する可能性が示唆されたが、臨床 DDI 試験及び PBPK シミュレーションの結果も踏まえ、これら CYP の誘導を介した DDI を引き起こす可能性が低いことが示された。In vitro でマバカムテンは高い膜透過性を有し、P-gp、肝トランスポーターである OATP、OCT1 及び NTCP 並びに腎トランスポーターである OAT1、OAT3 及び OCT2 の基質でないことが示された。In vitro 試験で、マバカムテンは治療濃

度において主要な排出トランスポーター（P-gp、BCRP、BSEP、MATE1 及び MATE2-K）並びに取込みトランスポーター（OATP、OCT 及び OAT）を阻害しないことが示されたことから、これらトランスポーターの阻害を介した DDI を引き起こす可能性が低いことが示唆された。

マバカムテンの毒性を単回投与毒性試験、反復投与毒性試験、in vitro 及び in vivo 遺伝毒性試験、がん原性試験並びに生殖発生毒性試験で評価した。すべての毒性試験における一貫した所見は、マバカムテンの薬理作用に一致する心臓への有害作用であった。ヒトへの投与に際しては、忍容性及び治療反応に応じて用量を個別に調節するが、MYK-461-005（EXPLORER-HCM）試験（モジュール 2.7.3、1.1.1 項）は血漿中トラフ濃度 700 ng/mL 未満を目標としてデザインされた。この範囲の上限値を用いて、ヒトでの 1 日最大曝露量を 700 ng/mL 又は約 16800 ng•h/mL（700 ng/mL×24h として算出）と算出した。すべての一般毒性試験、生殖発生毒性試験及びラットがん原性試験における無毒性量及び無作用量の曝露量はこの曝露量未満であり、ヒト（oHCM 患者）は正常イヌ、ラット及びウサギよりもマバカムテンの薬理作用に対する感受性が低く、安全域は 1 倍未満であることが示された。この狭い安全域に関する唯一の例外はマウスの 6 ヵ月間がん原性試験であり、この試験では、検討した最高用量でマバカムテンのがん原性を示唆する所見は認められなかった。マウスのがん原性に対する安全域は、ヒトにおける 1 日最大曝露量の 1.8 倍（雄）及び 3.0 倍（雌）であった。

マバカムテンの動物試験では標的外毒性は認められておらず、毒性は心臓への影響に関連したものであった。また、マバカムテンは、遺伝毒性及びがん原性を示さなかった。さらに、マバカムテンは雌雄ラットの受胎能に影響を及ぼさず、妊娠中にマバカムテンを投与した雌ラットの F1 出生児の受胎能にも影響を及ぼさなかった。しかし、マバカムテンはラット及びウサギにおいて催奇形性を示した。

以上、本概括評価に記載した一連の非臨床試験を実施し、マバカムテンの有効性、薬物動態及び安全性を評価した。各種試験の成績から、マバカムテンを oHCM 患者の治療薬として製造販売承認申請するための非臨床における有効性、薬物動態及び安全性が確認された。

7 参考文献

[1] Marian AJ, Braunwald E. Hypertrophic cardiomyopathy: Genetics, pathogenesis, clinical manifestations, diagnosis, and therapy. Circ Res 2017;121:749-70.

[2] Hershberger RE, Cowan J, Morales A, et al. Progress with genetic cardiomyopathies: Screening, counseling, and testing in dilated, hypertrophic, and arrhythmogenic right ventricular dysplasia/cardiomyopathy. Circ Heart Fail 2009;2:253-61.

[3] Gersh BJ, Maron BJ, Bonow RO, et al. 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. Circulation 2011;124:2761-96.

[4] Maron BJ, Maron MS, Semsarian C. Genetics of hypertrophic cardiomyopathy after 20 years: Clinical perspectives. J Am Coll Cardiol 2012;60:705-15.

[5] Alfares AA, Kelly MA, McDermott G, et al. Results of clinical genetic testing of 2,912 probands with hypertrophic cardiomyopathy: Expanded panels offer limited additional sensitivity. Genet Med 2015;17:880-8.

[6] Ho CY. New paradigms in hypertrophic cardiomyopathy: Insights from genetics. Prog Pediatr Cardiol 2011;31:93-8.

[7] Hoskins AC, Jacques A, Bardswell SC, et al. Normal passive viscoelasticity but abnormal myofibrillar force generation in human hypertrophic cardiomyopathy. J Mol Cell Cardiol 2010;49:737-45.

[8] Sherrid MV, Gunsburg DZ, Moldenhauer S, et al. Systolic anterior motion begins at low left ventricular outflow tract velocity in obstructive hypertrophic cardiomyopathy. J Am Coll Cardiol 2000;36:1344-54.

[9] Sherrid MV. Drug therapy for hypertrophic cardiomypathy: Physiology and practice. Curr Cardiol Rev 2016;12:52-65.

[10] Maron MS, Olivotto I, Betocchi S, et al. Effect of left ventricular outflow tract obstruction on clinical outcome in hypertrophic cardiomyopathy. N Engl J Med 2003;348:295-303.

[11] Ho CY. Hypertrophic cardiomyopathy in 2012. Circulation 2012;125:1432-8.

[12] 日本循環器学会/日本心不全学会. 心筋症診療ガイドライン（2018 年改訂版）. [Internet]. [Cited 2024 May 18]. Available from: https://www.asas.or.jp/jhfs///////pdf/guideline_20190410.pdf.

[13] Papadakis M, Basu J, Sharma S. Mavacamten: Treatment aspirations in hypertrophic cardiomyopathy. Lancet 2020;396:736-7.

[14] Ammirati E, Contri R, Coppini R, et al. Pharmacological treatment of hypertrophic cardiomyopathy: Current practice and novel perspectives. Eur J Heart Fail 2016;18:1106-18.

[15] Barrick SK, Greenberg MJ. Cardiac myosin contraction and mechanotransduction in health and disease. J Biol Chem 2021;297:101297.

[16] Toepfer CN, Wakimoto H, Garfinkel AC, et al. Hypertrophic cardiomyopathy mutations in MYBPC3 dysregulate myosin. Sci Transl Med 2019;11:eaat1199.

[17] Anderson RL, Trivedi DV, Sarkar SS, et al. Deciphering the super relaxed state of human β-cardiac myosin and the mode of action of mavacamten from myosin molecules to muscle fibers. Proc Natl Acad Sci U S A 2018;115:E8143-52.

[18] McNamara JW, Li A, Lal S, et al. MYBPC3 mutations are associated with a reduced super-relaxed state in patients with hypertrophic cardiomyopathy. PLoS One 2017;12:e0180064.

[19] Adhikari AS, Trivedi DV, Sarkar SS, et al. β-Cardiac myosin hypertrophic cardiomyopathy mutations release sequestered heads and increase enzymatic activity. Nat Commun 2019;10:2685.

[20] Sarkar SS, Trivedi DV, Morck MM, et al. The hypertrophic cardiomyopathy mutations R403Q and R663H increase the number of myosin heads available to interact with actin. Sci Adv 2020;6:eaax0069.

[21] Toepfer CN, Garfinkel AC, Venturini G, et al. Myosin sequestration regulates sarcomere function, cardiomyocyte energetics, and metabolism, informing the pathogenesis of hypertrophic cardiomyopathy. Circulation 2020;141:828-42.

[22] Spudich JA. Three perspectives on the molecular basis of hypercontractility caused by hypertrophic cardiomyopathy mutations. Pflugers Arch 2019;471:701-17.

[23] Sparrow AJ, Watkins H, Daniels MJ, et al. Mavacamten rescues increased myofilament calcium sensitivity and dysregulation of Ca^{2+} flux caused by thin filament hypertrophic cardiomyopathy mutations. Am J Physiol Heart Circ Physiol 2020;318:H715-22.

[24] Mamidi R, Li J, Doh CY, et al. Impact of the myosin modulator mavacamten on force generation and cross-bridge behavior in a murine model of hypercontractility. J Am Heart Assoc 2018;7:e009627.

[25] Toepfer CN, Sharma A, Cicconet M, et al. SarcTrack. Circ Res 2019;124:1172-83.

[26] Coppini R, Ferrantini C, Yao L, et al. Late sodium current inhibition reverses electromechanical dysfunction in human hypertrophic cardiomyopathy. Circulation 2013;127:575-84.

[27] Yan GX, Antzelevitch C. Cellular basis for the electrocardiographic J wave. Circulation1996;93:372-9.

[28] Antzelevitch C, Yan GX. J-wave syndromes: Brugada and early repolarization syndromes. Heart Rhythm 2015;8:1852-66.

[29] Davies B, Morris T. Physiological parameters in laboratory animals and humans. Pharm Res 1993;10:1093-5.