Table of Contents

1 製品開発の根拠 12
1.1 肥大型心筋症及び閉塞性肥大型心筋症の臨床的・病理学的側面 12
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 12
1.1.2 肥大型心筋症及び閉塞性肥大型心筋症の疫学 13
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 14
1.2 申請医薬品の薬理学的特性 16
1.3 mavacamten の閉塞性肥大型心筋症を対象とした開発計画 17
1.3.1 海外の開発計画の概略 17
1.3.2 国内の開発計画の概略 18
1.3.2.1 国内の開発経緯 18
1.3.2.2 国内の開発計画 19
1.3.2.3 治験デザイン、実施、及び解析方法の妥当性 19
1.3.2.4 臨床データパッケージ 22
2 生物薬剤学に関する概括評価 26
2.1 製剤開発 26
2.2 分析法 26
2.3 生物薬剤学試験の要約 26
3 臨床薬理に関する概括評価 27
3.1 薬物動態 27
3.1.1 吸収 27
3.1.2 分布 27
3.1.3 代謝及び排泄 28
3.1.4 母集団薬物動態解析 28
3.1.4.1 母集団薬物動態解析（MYK-461-005 試験：EXPLORER-HCM 試験を含む） 28
3.1.4.2 母集団薬物動態解析（MYK-461-017 試験：VALOR-HCM 試験を含む） 29
3.1.4.3 母集団薬物動態解析（CV027004 試験：HORIZON-HCM 試験を含む） 30
3.1.5 内因性要因 31
3.1.6 外因性要因 32
3.1.6.1 併用薬が mavacamten に及ぼす影響 32
3.1.6.2 併用薬に対する mavacamten の影響 33
3.2 心臓電気生理学評価 34
3.2.1 心臓電気生理学の非臨床データ 34
3.2.2 健康被験者及び oHCM 被験者における心臓電気生理学的作用 35
3.3 曝露－反応解析 36
3.3.1 曝露－反応解析（母集団解析、MYK-461-005 試験：EXPLORER-HCM 試験を含む） 36
3.3.2 曝露－反応解析（母集団解析、MYK-461-017 試験：VALOR-HCM 試験を含む） 40

3.3.3 曝露－反応解析（母集団解析、CV027004 試験：HORIZON-HCM 試験を含む）..... 40
4 有効性の概括評価..... 43
4.1 有効性評価の概観..... 43
4.1.1 有効性評価対象となった臨床試験の概略..... 43
4.1.1.1 試験対象集団..... 44
4.1.1.2 試験デザイン..... 44
4.1.2 有効性の評価方法..... 45
4.1.2.1 有効性評価項目..... 45
4.1.2.2 統計解析..... 46
4.2 目標適応症に対する有効性..... 48
4.2.1 被験者の内訳..... 48
4.2.1.1 海外第 3 相試験（MYK-461-005）..... 48
4.2.1.2 国内第 3 相試験（CV027004）..... 48
4.2.1.3 海外第 3 相試験（MYK-461-017）..... 49
4.2.2 人口統計学的特性及びその他の特性..... 49
4.2.2.1 海外第 3 相試験（MYK-461-005）..... 49
4.2.2.2 国内第 3 相試験（CV027004）..... 49
4.2.2.3 海外第 3 相試験（MYK-461-017）..... 50
4.2.3 有効性の結果..... 50
4.2.3.1 運動耐容能、症状及び身体活動能力の改善（MYK-461-005：主要複合評価項目）..... 50
4.2.3.2 LVOTO の改善..... 52
4.2.3.3 pVO_2 の改善（MYK-461-005：副次評価項目、CV027004：探索的評価項目）..... 56
4.2.3.4 NYHA 心機能分類を指標とした身体活動による自覚症状の改善..... 58
4.2.3.5 患者報告アウトカムに基づく健康状態の改善..... 60
4.2.3.6 心臓バイオマーカーの改善（MYK-461-005：探索的評価項目、CV027004：副次評価項目）..... 62
4.2.3.7 心エコー評価に基づく心臓の構造及び心機能の改善（MYK-461-005、CV027004：いずれも探索的評価項目）..... 65
4.2.3.8 CMR 評価に基づく心臓リモデリング指標の改善（MYK-461-005：サブスタディ、CV027004：探索的評価項目）..... 69
4.2.3.9 国内第 3 相試験と海外第 3 相検証試験の結果の類似性..... 72
4.2.3.10 有効性に関するその他の試験結果（MYK-461-017）..... 72
4.3 特別な患者集団での有効性..... 73
4.4 長期投与時の有効性及び耐薬性..... 73
5 安全性の概括評価..... 78
5.1 安全性評価の概観..... 78
5.1.1 安全性評価対象となった臨床試験の概略..... 78
5.1.2 安全性の評価方法..... 79

5.1.2.1 器官別又は症候群別の有害事象 79
5.1.3 安全性解析集団及び併合データ 80
5.2 曝露状況 81
5.2.1 海外第 3 相試験（MYK-461-005） 81
5.2.2 統合解析（All-Mava oHCM） 81
5.2.3 国内第 3 相試験（CV027004） 81
5.2.4 海外第 3 相試験（MYK-461-017） 82
5.3 有害事象 82
5.3.1 有害事象の要約 82
5.3.2 比較的よくみられる有害事象 83
5.3.2.1 海外第 3 相試験（MYK-461-005） 83
5.3.2.2 統合解析（All-Mava oHCM） 84
5.3.2.3 国内第 3 相試験（CV027004） 84
5.3.2.4 海外第 3 相試験（MYK-461-017） 85
5.3.3 死亡、その他の重篤あるいは重要な有害事象 86
5.3.3.1 死亡 86
5.3.3.2 その他の重篤な有害事象 87
5.3.3.3 その他の重要な有害事象 88
5.3.4 器官別又は症候群別有害事象の解析 89
5.3.4.1 LVEF 低下 91
5.3.4.2 主要心血管イベント 93
5.3.4.3 心不全及び収縮機能障害 96
5.3.4.4 不整脈（心房細動、心房粗動、心室性頻脈性不整脈） 98
5.3.4.5 QTc 間隔延長 100
5.4 臨床検査値 102
5.5 バイタルサイン、心臓検査 103
5.6 特別な患者集団での安全性 103
5.6.1 部分集団での検討 103
5.6.1.1 性別、年齢、腎機能 103
5.6.1.2 CYP2C19 表現型 103
5.6.2 国内外の安全性の比較 105
5.6.3 特別な患者集団での検討 107
5.6.3.1 肝機能障害及び肝毒性 107
5.7 安全性に関するその他の事項 107
5.7.1 陰性変力作用を有する薬剤との併用 107
5.7.2 妊娠および授乳時の使用（胚毒性） 108
5.7.3 過量投与 109
5.7.4 離脱症状及び反跳現象 110
5.7.5 自動車運転及び機械操作に対する影響又は精神機能の障害 110

5.7.6 24 週間隔の心エコー検査 111
5.7.7 長期投与 111
5.7.7.1 統合解析（All-Mava oHCM） 111
5.7.7.2 海外第 2/3 相長期継続投与試験（MYK-461-007 EXPLORER-LTE コホート）; Interim-3 CSR 112
5.7.7.3 国内第 3 相試験（CV027004） 113
5.8 市販後の使用経験 113
6 ベネフィットとリスクに関する結論 113
6.1 治療の背景 113
6.1.1 疾患又は症状 113
6.1.2 現行の治療 114
6.2 ベネフィット 114
6.3 リスク 116
6.3.1 重要なリスク 117
6.4 ベネフィット・リスク評価 118
7 参考文献 120

List Of Tables

Table 1.3.2.4-1: 臨床試験の臨床データパッケージ 23
Table 3.1.4.1-1: Pharmacokinetic Parameters for Reference Subject 29
Table 3.1.4.2-1: Summary Statistics for: Cavgss, Ctroughss, Cmaxss, T-HALFss 30
Table 3.1.4.3-1: Summary Statistics for: Cavgss, Ctroughss, Cmaxss, T-HALFss 31
Table 4.2.3.1-1: MYK-461-005: Composite Functional Endpoint at Week 30 (ITT Population) 51
Table 4.2.3.2-1: Changes from Baseline in Post-exercise LVOT Peak Gradient (mmHg) at Week 30 (ITT Population) 52
Table 4.2.3.3-1: Changes from Baseline in pVO_2 by Visit (MYK-461-005: ITT Population, CV027004: CPET Analysis Population) 57
Table 4.2.3.4-1: NYHA Functional Classification Shift from Baseline at Week 30 (ITT Population) 59
Table 4.2.3.5-1: Changes from Baseline in KCCQ Clinical Summary Score by Visit (ITT Population) 60
Table 4.2.3.7-1: Changes from Baseline at Week 30 in Measures of Left Ventricular Volumes and Cardiac Output (ITT Population) 66
Table 4.2.3.7-2: Changes from Baseline at Week 30 in Doppler Measures of Diastolic Function (ITT Population) 68
Table 4.2.3.7-3: Changes from Baseline at Week 30 in Measures of Cardiac Structure (ITT Population) 68
Table 4.2.3.8-1: Changes from Baseline at Week 30 in CMR Parameters (MYK-461-005: CMR Substudy Population, CV027004: CMR Analysis Population) 70
Table 4.4-1: Translation of Efficacy Data to Relevant Outcomes 74
Table 4.4-2: SCD Risk Scores Shift from Baseline: MYK-461-005 (ITT population with non-missing SCD Predictors at Baseline) 77
Table 5.3.1-1: Overall Adverse Event Summary (Safety Analysis Population) 83
Table 5.3.4-1: Adverse Events by Events of Clinical Interest (ECI): (Safety Analysis Population) 90

List Of Figures

Figure 1.3.1-1: mavacamten の臨床試験の概要 18

Figure 3.2.2-1: Exposure-Response Relationship of ΔΔQTcF in Subjects With oHCM (Left Panel) and Healthy Subjects (Right Panel) 35

Figure 3.3.1-1: LVEF Versus Plasma Mavacamten Concentration in oHCM Subjects (Study MYK-461-004) and Healthy Subjects (Study MYK-461-003) 37

Figure 3.3.1-2: Absolute Change from Baseline in LVEF Versus Observed Plasma Mavacamten Concentration (Cavg168 ≤ 900 ng/mL) in HCM Subjects 38

Figure 3.3.1-3: Change from Baseline in Valsalva LVOT Gradient Versus Observed Plasma Mavacamten Concentration (Cavg168 ≤ 900 ng/mL) 39

Figure 3.3.3-1: Time-Matched Observed VLVOT Versus Model-Predicted Mavacamten Cavg168 for Subjects on Active Treatment 41

Figure 3.3.3-2: Time-Matched Observed LVEF Versus Model-predicted Mavacamten Cavg168 for Subjects on Active Treatment 42

Figure 4.2.3.2-1: Changes from Baseline in Post-exercise LVOT Peak Gradient (mmHg) at Week 30 (ITT Population) 54

Figure 4.2.3.2-2: Changes from Baseline in Valsalva LVOT Peak Gradient (mmHg) at Week 30 (ITT Population) 55

Figure 4.2.3.2-3: Changes from Baseline in Resting LVOT Peak Gradient (mmHg) at Week 30 (ITT Population) 56

Figure 4.2.3.5-1: Mean (SD) Change from Baseline in KCCQ 23-Clinical Summary Score Over Time (ITT Population) 62

Figure 4.2.3.6-1: Longitudinal Plot of Median (Q1, Q3) of Absolute Values in NT-proBNP (ng/L) (ITT Population) 63

Figure 4.2.3.6-2: Longitudinal Plot of Median (Q1, Q3) of Absolute Values in Troponin I (ng/L) (ITT Population) 64

Figure 4.2.3.7-1: Longitudinal Plot of Mean (SD) of Absolute Values in Resting LVEF (%) 65

用語及び略号一覧

略号	英語	日本語
ACCF	American College of Cardiology Foundation	米国心臓病学会財団
AHA	American Heart Association	米国心臓協会
AI	accumulation index	累積係数
ALP	alkaline phosphatase	アルカリホスファターゼ
ALT	alanine aminotransferase	アラニンアミノトランスフェラーゼ
ANC	absolute neutrophil count	好中球絶対数
ANCOVA	analysis of covariance	共分散分析
ANOVA	analysis of variance	分散分析
ASA	alcohol septal ablation	アルコール中隔焼灼術
AST	aspartate aminotransferase	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ
AUC	area under the concentration-time curve	血漿（清）中濃度時間曲線下面積
AUC(0-T)	area under the concentration-time curve from time zero to the time of the last qualifiable concentration	投与 0 時間から最終定量可能時間までの血漿（清）中濃度時間曲線下面積
AUC(INF)	area under the concentration-time curve from time zero to infinity	投与 0 時間から無限時間までの血漿中濃度時間曲線下面積
BA	bioavailability	バイオアベイラビリティ
BE	bioequivalence	生物学的同等性
BID	twice daily	1 日 2 回
BMI	body mass index	－
BMS	Bristol-Myers Squibb	－
BUN	blood urea nitrogen	血中尿素窒素
Ca	calcium	カルシウム
Cavg	average concentration	平均血漿中濃度
CrCl	creatinine clearance	クレアチニンクリアランス
CEAC	clinical event adjudication committee	臨床イベント判定委員会
CI	confidence interval	信頼区間
CL/F	apparent oral clearance	経口クリアランス
CLr	renal clearance	腎クリアランス
Cmax	maximum observed concentration	最高血漿中濃度
CMH	Cochran-Mantel-Haenszel	－

略号	英語	日本語
CMR	cardiac magnetic resonance imaging	心臓磁気共鳴画像
COVID-19	coronavirus disease 2019	新型コロナウイルス感染症
CPET	cardiopulmonary exercise testing	心肺運動負荷試験
CSR	clinical study report	治験総括報告書
CSS	clinical summary score	臨床要約スコア
cTnI	cardiac troponin I	心筋トロポニン I
CV	cardiovascular	心血管
CYP	cytochrome P450	チトクローム P450
DBP	diastolic blood pressure	拡張期血圧
DILI	drug-induced liver injury	薬物性肝障害
E/A	ratio of peak velocity of early diastolic transmitral flow (E) to peak velocity of late transmitral flow (A)	心房収縮期最大血流速度に対する拡張早期最大血流速度の比
E/e’	ratio of peak velocity of early diastolic transmitral flow (E) to peak velocity of early diastolic septal and lateral mitral annular motion (e’)	中隔側及び側壁側の拡張早期僧帽弁輪最大運動速度に対する拡張早期最大血流速度の比
ECG	electrocardiogram	心電図
ECMO	extracorporeal membrane oxygenation	体外式膜型人工肺
ECVF	extracellular volume fraction	細胞外容積分画
eCRF	electronic case report form	電子症例報告書
eGFR	estimated glomerular filtration rate	推算糸球体濾過量
EM	extensive metabolizer	－
EOT	end of treatment	治験薬投与中止／終了時
EQ-5D-5L	EuroQol 5-dimensions 5-level	－
E-R	exposure-response	曝露－反応
ESC	European Society of Cardiology	欧州心臓病学会
FDA	Food and Drug Administration	米国食品医薬品局
GLSM	geometric least squares mean	最小二乗幾何平均値
GLSMR	geometric least squares mean ratio	最小二乗幾何平均値比
GMR	geometric mean ratio	幾何平均値の比
HCM	hypertrophic cardiomyopathy	肥大型心筋症
HCMSQ	Hypertrophic Cardiomyopathy Symptom Questionnaire	－
hERG	human ether-a-go-go-related gene	ヒト ether-a-go-go 関連遺伝子

略号	英語	日本語
HLT	High Level Term	高位語
HR	heart rate	心拍数
ICD	implantable cardioverter defibrillator	植込み型除細動器
I_{KATP}	adenosine triphosphate dependent potassium current	ATP 依存性カリウム電流
IM	intermediate metabolizer	－
I_{NaL}	late sodium current	後期ナトリウム電流
ISS	Integrated Summary of Safety	－
I_{to}	transient outward potassium current	一過性外向きカリウムチャネル電流
ITT	intention to treat	－
IXRS	interactive response system	双方向応答システム
KCCQ	Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire	－
LAVI	left atrial volume index	左房容積係数
LGE	late gadolinium enhancement	ガドリニウム遅延造影
LTE	long-term extension	長期継続投与
LV	left ventricular	左室
LVEDV	left ventricular end-diastolic volume	左室拡張末期容積
LVEF	left ventricular ejection fraction	左室駆出率
LVESV	left ventricular end-systolic volume	左室収縮末期容積
LVESVI	left ventricular end-systolic volume index	左室収縮終末期容積係数
LVMI	left ventricular mass index	左室心筋重量係数
LVOT	left ventricular outflow tract	左室流出路
LVOTO	left ventricular outflow tract obstruction	左室流出路閉塞
LVSV	left ventricular stroke volume	左室一回拍出量
MACE	major adverse cardiovascular event	主要心血管イベント
MCF	myocardial contraction fraction	心筋収縮分画
MedDRA	medical dictionary for regulatory activities terminology	ICH 国際医薬用語集
MR	mitral regurgitation	僧帽弁逆流
M&S	modeling and simulation	－
Na	sodium	ナトリウム
nHCM	non-obstructive hypertrophic cardiomyopathy	非閉塞性肥大型心筋症

略号	英語	日本語
NM	normal metabolizer	－
NSVT	non-sustained ventricular tachycardia	非持続性心室性頻脈
NT-proBNP	N-terminal pro brain natriuretic peptide	ヒト脳性ナトリウム利尿ペプチド前駆体 N 端フラグメント
NYHA	New York Heart Association	ニューヨーク心臓協会
OAT	organic anion transporter	有機アニオントランスポーター
OATP	organic anion transporting polypeptide	有機アニオン輸送ポリペプチド
OCT	organic cation transporter	有機カチオントランスポーター
oHCM	obstructive hypertrophic cardiomyopathy	閉塞性肥大型心筋症
OSS	overall summary score	総症状スコア
PBPK	physiologically based pharmacokinetic	生理学的薬物速度論
PD	pharmacodynamic	薬力学
PK	pharmacokinetics	薬物動態
PM	poor metabolizer	－
PPK	population pharmacokinetics	母集団薬物動態
PPS	per protocol set	治験実施計画書に適合した対象集団
PRO	patient-reported outcome	患者報告アウトカム
PT	Preferred Term	基本語
PTSMA	percutaneous myocardial septal ablation	経皮的中隔心筋焼灼術
pVO_2	peak oxygen consumption	最高酸素摂取量
QD	once daily	1 日 1 回
QTc	corrected QT interval	補正 QT
QTcB	QT interval corrected using Bazett’s formula	Bazett の式で補正した QT
QTcF	QTc interval using Fridericia's method	Fridericia の式で補正した QT
RCT	randomized controlled trial	ランダム化比較試験
RM	rapid metabolizer	－
SAM	systolic anterior motion	収縮期前方運動
SBP	systolic blood pressure	収縮期血圧
SCD	sudden cardiac death	心突然死
SD	standard deviation	標準偏差
SHaRe	Sarcomeric Human Cardiomyopathy Registry	－
SMQ	Standardized MedDRA Query	MedDRA 標準検索式

略号	英語	日本語
SoB	shortness of breath	息切れ
SOC	System Organ Class	器官別大分類
SRT	septal reduction therapy	中隔縮小治療
ss	steady-state	定常状態
SV	stroke volume	一回拍出量
T-HALF, T1/2	terminal half-life	半減期
TEAE	treatment-emergent adverse event	試験治療下で発現した有害事象
TBL	total bilirubin	総ビリルビン
Tmax	time to reach Cmax	最高血漿中濃度到達時間
TTE	transthoracic echocardiography	経胸壁心エコー検査
ULN	upper limit of normal	基準値上限
UM	ultrarapid metabolizer	－
VCO_2	carbon dioxide production	二酸化炭素産生量
VE	minute ventilation	分時換気量
VLVOT	Valsalva left ventricular outflow tract	バルサルバ負荷後の左室流出路
Vz/F	apparent volume of distribution	見かけの分布容積
%AUCextrap	percentage of AUC(INF) calculated by extrapolation	AUC(INF)に対する外挿部分の割合
%CV	percent coefficient of variation	幾何平均値

1 製品開発の根拠

mavacamten（開発コード：MYK-461 又は BMS-986427）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。心筋の収縮及び弛緩は、サルコメア内のアクチン及びミオシンのクロスブリッジ（架橋）形成に依存しており、ミオシンヘッドがアクチンと強く結合するクロスブリッジを形成することでエネルギーとしてアデノシン三リン酸（ATP）を消費して心筋を収縮させるが、肥大型心筋症（HCM）のサルコメアでは、過剰な数のミオシンがクロスブリッジを形成する（動員される）ことにより心筋の過収縮が生じると考えられている[1]。mavacamten は、収縮力発生時に必要なアクチンとミオシン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。また、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、mavacamten 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 mavacamten の製造販売承認を取得し、国内では、2020 年から mavacamten の開発に着手した。本書では、mavacamten の症候性 oHCM に対する臨床試験成績を中心に概括する。

1.1 肥大型心筋症及び閉塞性肥大型心筋症の臨床的・病理学的側面

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

HCM

HCM は、他の心疾患や全身性疾患など心室肥大を起こす明らかな原因がないにも関わらず、左室肥大（心室壁厚の増加）が認められる原発性の心筋症であり、心筋細胞（主に心筋サルコメア）の慢性かつ進行性の異常により、多様な臨床症状や経過を呈する[2,3,4]。組織学的には、心筋細胞肥大、錯綜配列、微小血管リモデリング及び線維化が認められる[5]。また、HCM は、左室コンプライアンスの低下に伴う強い左房収縮を特徴とし、心内腔の狭小化、しばしば左室駆出率（LVEF）の上昇、左室拡張機能障害の病態を呈する[6,7,8]。

HCM の病因は十分に解明されていないが、サルコメアなどの心筋収縮関連タンパクの遺伝子変異が主な原因とされ、HCM 患者全体の約 40%及び家族歴を有する患者の約 60%で、遺伝子変異がみられる[8,9,10,11,12]。しかしながら、既知の HCM 病因変異の種類及び有無に関わらず、HCM 病態で収縮及び拡張期の機能障害がみられることも報告されている[6,7]。

HCM は、どの年齢でも発症し得るが、50～60 歳で診断されることが多い。診断方法は、国内外で同様であり、心エコー検査、心臓磁気共鳴画像（CMR）などの画像診断で 15 mm 以上の最大左室壁厚

（HCM の家族歴がある場合は 13 mm 以上）を確認し、二次性心筋症を除外した上で HCM と診断する [2,11,12]。

oHCM

oHCM は、HCM の基礎病態である左室肥大が認められ、LVOTO を有する場合に分類される。また、国内外のガイドライン共に、oHCM は左室圧と大動脈圧に生じた左室流出路（LVOT）圧較差が安静時又は運動などの生理的な誘発時に 30 mmHg 以上と定義されている [2,11,12]。

LVOTO の発生機序は完全に解明されていないが、心室中隔肥大、心室腔の縮小及び僧帽弁の病理学的増大に起因する様々な心室の異常形状の組み合わせにより生じると考えられている[13]。LVOT が閉塞している状態では、心室の構造変化により、左室収縮期圧の上昇を引き起こし、結果として左室弛緩時間の延長、左室拡張末期圧の上昇、僧帽弁の収縮期前方運動（SAM）による僧帽弁逆流（MR）、心筋虚血、及び前方心拍出量の低下など複数の臨床上の問題が生じる [2,14]。

oHCM 患者の臨床症状は個々でその程度は異なるが、症状を有する場合、安静時又は労作時の息切れ、疲労、胸痛、立ちくらみ、失神が認められる。また、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。これらの症状は、有効な治療がない中で徐々に悪化し、身体的負荷が増え、患者や患者の家族の日常生活に多大な影響を及ぼすこととなる。oHCM が進行すると、心機能が低下し、収縮機能障害や心房細動による心不全を発現するリスクが高くなり、これに起因して血栓塞栓性脳卒中のリスクが上昇する [2]。また、突然死は HCM 関連死の約 40%を占めており [2]、HCM の最も重大な死因の一つとなっている。特に、心突然死（SCD）が、LVOT 圧較差、最大心室壁厚、左房容積係数（LAVI）などの心臓の構造及び機能の変化と直接的に関連すると報告されている [2,11,12,14,15,16]。

1.1.2 肥大型心筋症及び閉塞性肥大型心筋症の疫学

国内の HCM の推定有病率（1998 年）は 10 万人あたり 17.3 人で、全国推計患者数は 21,900 人と報告されている [2]。近年、全国横断的な調査が実施されていないことなどから、国内の正確な有病率は明らかではないが、国内の複数の研究報告によると、HCM 患者のうち、2～3 割が LVOTO を有していた[17,18]。海外の疫学調査では、oHCM の推定有病率は、1 万人あたり 1.6 人で、HCM の約 2～7 割が oHCM と報告されており [14,19,20]、国内外で oHCM の割合に差があるものの、稀な疾患であることが推測される。なお、本邦では、1974 年に HCM は指定難病となった。

日本人 HCM 患者の診断時の平均年齢は 50 代半ばで、約半数以上が男性であった [17,21,22]。また、日本人 HCM 患者のうち、約 7 割がニューヨーク心臓協会（NYHA）心機能分類 II 度又は III 度の臨床症状を有し [18]、約 1 割が侵襲的治療の中隔縮小治療（SRT）を受けていた [17]。

HCM の予後は一概に良好とは言えず、国内の研究報告（1982 年）では、HCM の 5 年生存率及び 10 年生存率が、それぞれ 91.5%と 81.8%で、約 20%の患者が診断後 10 年以内に死亡していた [2]。国内の別の観察研究では、HCM 患者の約 5 人に 1 人が 5 年以内に HCM 関連の心血管（CV）イベントを発

現していた [22]。また、CV イベントの有無で患者背景を比較した結果、登録時の NYHA 心機能分類 III 度及び LVOTO 等が HCM 関連 CV イベントの予測因子となることが報告されている [21]。同様に、海外の観察研究でも、LVOTO（LVOT 最大圧較差 30 mmHg 以上）が疾患進行（NYHA 心機能分類 III 度又は IV 度）や心不全又は脳卒中による死亡等の予後不良の転帰と有意に相関したことが示された [14]。

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

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、身体活動能力及び運動能力を改善させることである（1.1.1 項）。また、LVOTO は左室収縮期圧を上昇させ、結果として左室弛緩の延長、左室拡張末期圧の上昇、心筋虚血等をもたらすことから（1.1.1 項）、LVOT 圧較差を下げることも oHCM の重要な治療指標である。しかしながら、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対症療法のみである。治療内容は国内外共に概ね同様で、薬物療法と非薬物療法に大別される [2,11,12]。

薬物療法では、β 遮断薬から開始し、副作用など何らかの理由で投与できない場合はカルシウム（Ca）拮抗薬（ベラパミル、ジルチアゼム）を投与し、拡張機能障害に起因する息切れや呼吸困難などの症状を緩和させる。これらの単独又は併用投与が治療の中心となり、これらの薬剤でも十分に症状が改善しない場合は、強い陰性変力作用を有するナトリウム（Na）チャネル阻害薬［ジソピラミド、シベンゾリン（国内のみ使用）、ranolazine（国内未承認）］を追加投与する [2]。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[23]。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[24,25]。以下に各薬剤の治療内容とその問題点について示す。

- β 遮断薬
  β 遮断薬は、LVOT 圧較差の軽減及び胸痛や労作時の息切れなどの症状の軽減効果を期待して用いられている。低用量から開始し、増量していくが、徐脈や血圧低下による副作用に注意が必要であり、至適用量まで漸増するには限界がある。また、高用量を長期投与すると、患者は不耐性になることがある。気管支喘息、洞性徐脈、1 度以上の房室ブロック、肺高血圧症による右心不全などを有する患者には使用できない。血管拡張作用を有する β 遮断薬は、末梢血管抵抗（後負荷）を低下させ、oHCM の病態を悪化させる可能性があるため、使用しないことが望ましい [2]。
- Ca 拮抗薬
  Ca 拮抗薬は、LVOT 圧較差の軽減及び拡張障害の改善効果を期待して用いられる。β 遮断薬と同様に、心拍数や血圧に注意をしながら、至適用量まで漸増するが、高用量を長期投与すると患者は不耐性になることがある。強い血管拡張作用を有するジヒドロピリジン系 Ca 拮抗薬は LVOT 圧較差を増加させるため、使用は推奨されておらず、非ジヒドロピリジン系 Ca 拮抗薬（ベラパミルやジルチアゼム）が使用される [2]。

- Na チャネル阻害薬（Ia 群抗不整脈薬）
  Na チャネル阻害薬は、LVOT 圧較差の軽減効果を有し、その効果は β 遮断薬及び Ca 拮抗薬よりも高いことが知られている。しかしながら、抗コリン作用（口渇、便秘、排尿障害）及び QT 延長リスクによる安全性上の懸念があり、投与時の血中濃度モニタリングが管理上重要となる。海外ではジソピラミドが、本邦では、抗コリン作用が比較的少ないシベンゾリンが頻用される [2]。

なお、薬物治療で日本人 HCM 患者の 8 割程度に症状の変化又は改善が認められておらず [22]、海外の報告でも多くの HCM 患者が現行の治療による自覚症状の改善を実感できていないことが明らかとなっている[26]。

非薬物療法は、薬物療法で症状の改善が認められず、日常生活に支障を来たす場合に検討される。具体的には、薬物抵抗性で重度の LVOTO（LVOT 圧較差 ≥ 50 mmHg）がみられる症候性 oHCM 患者が SRT の適応となり、LVOTO の原因である肥大心筋を縮小させることを目的とした外科的中隔心筋切除術又は経皮的中隔心筋焼灼術（PTSMA）のいずれかの SRT が考慮される [2,11,12,27,28,29]。以下に各 SRT の治療内容とその問題点を説明する。

- 外科的中隔心筋切除術
  外科的に肥大した中隔心筋を切除する手術であり、心停止及び体外循環が必要となることから、侵襲度が高い。非薬物療法の中で第一に検討され、開胸にて同時に修復できる併存心疾患がある場合、選択される。また、PTSMA に不向きな患者や PTSMA で十分に効果が得られなかった患者に対しても本術式が適応される [2]。外科的中隔心筋切除術は治療実績（SRT 件数）に依存して術後死亡率が変動することが報告されている [27]。
- PTSMA
  アルコール中隔焼灼術（ASA）とも呼称される。カテーテルを用い、冠動脈を介して肥大した中隔心筋の一部をエタノールにより焼灼する術式であり、肥大心筋を菲薄化させることで最終的に LVOT 圧較差を軽減させる [29]。ただし、PTSMA が再度必要となる患者が 5%～15%程度存在する [2]。

この他に、何らかの理由で SRT の適応とならない場合や突然死の予防を目的とし、植込み型除細動器（ICD）の治療が考慮される場合がある [2]。近年、SRT 技術の向上により、重度の oHCM 患者の生存率が改善し、症状が顕著に軽減されたことが報告されている[30,31,32,33,34,35,36,37,38,39]。しかしながら、いずれも侵襲的で、必ずしも治癒するとは限らず、手術に伴うリスクがあるほか、SRT は治療経験豊富な施設及び術者の下で行うことが望ましく、実施施設が限定される問題がある[40]。

このように、薬物療法は症状緩和を目的とした対症療法が中心である。また、LVOTO の改善効果を有する薬剤はあるものの、十分なエビデンスは確立されておらず、HCM の病態生理を標的とした治療薬は存在しない。非薬物療法は、治療施設が限定される他、身体的負荷が高く、原因療法ではないことから再発の可能性がある。以上より、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、現行の薬物療法及び非薬物療法

のいずれにも治療上の問題があり、慢性かつ進行性の oHCM に対する医療ニーズは満たされていない。

1.2 申請医薬品の薬理学的特性

mavacamten は心筋ミオシンに対する選択的かつ可逆的な低分子のアロステリック阻害剤である。

正常な心臓では全ミオシンの約 40%はクロスブリッジを形成せず、エネルギー消費の少ない状態で心予備能として存在している。ミオシン及びミオシン結合タンパク質 C における HCM 病因性変異により、上記のバランスが崩れてクロスブリッジが過剰に形成され、心筋の過剰な収縮が生じる[41,42,43]。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[23]。

心筋の収縮後（拡張期）にクロスブリッジを形成しているミオシンヘッドの数は、拡張期コンプライアンスの重要な決定因子であり、心予備能として存在するミオシンがクロスブリッジ形成に過剰に動員されるとコンプライアンス（心筋伸展性）の低下を介して心筋の拡張障害が生じる。

mavacamten は力の発生過程においてアクチンと強く結合する前の段階にあるミオシンヘッドに結合して安定化し、アクチンと強く結合した状態への移行を可逆的に阻害する。このように、ミオシンヘッドのアクチンへの強い結合を阻害することにより、mavacamten は収縮期及び拡張期でのクロスブリッジの形成を低下させ、パワーストロークへの進行及びエネルギー消費を抑制する。

mavacamten は拡張期弛緩で重要なミオシンヘッドのアクチンからの解離の段階には影響しない。

mavacamten は上記の心筋ミオシンに対する作用を介して、心筋の収縮力を抑制し、拡張機能障害と関連した LV コンプライアンスの異常を改善することで、oHCM 患者において動的 LVOTO を抑制する。

mavacamten はサルコメア遺伝子における変異の有無及び種類に関わらず、収縮が異常に亢進した心臓におけるミオシンの機能を改善する[44]。

mavacamten の作用機序及び心筋ミオシンに対する高い選択性は、in vitro 及び in vivo での効力を裏付ける試験及び副次的薬理試験で確認された。また、安全性薬理試験及び非臨床毒性試験の結果も心筋ミオシン選択性を反映していると考えられる（モジュール 2.4、3 項及び 5 項）。

以上のように、mavacamten は心筋ミオシンに対する選択的かつ可逆的な低分子のアロステリック阻害剤であり、ミオシンヘッドとアクチンのクロスブリッジ形成を抑制することで、心筋において収縮力及び ATP 消費（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、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 LVOTO を改善させる HCM の病態生理を標的とする first-in-class の薬剤である。

1.3 mavacamten の閉塞性肥大型心筋症を対象とした開発計画

本項では、mavacamten の oHCM に対する国内外の開発計画を中心に要約する。

1.3.1 海外の開発計画の概略

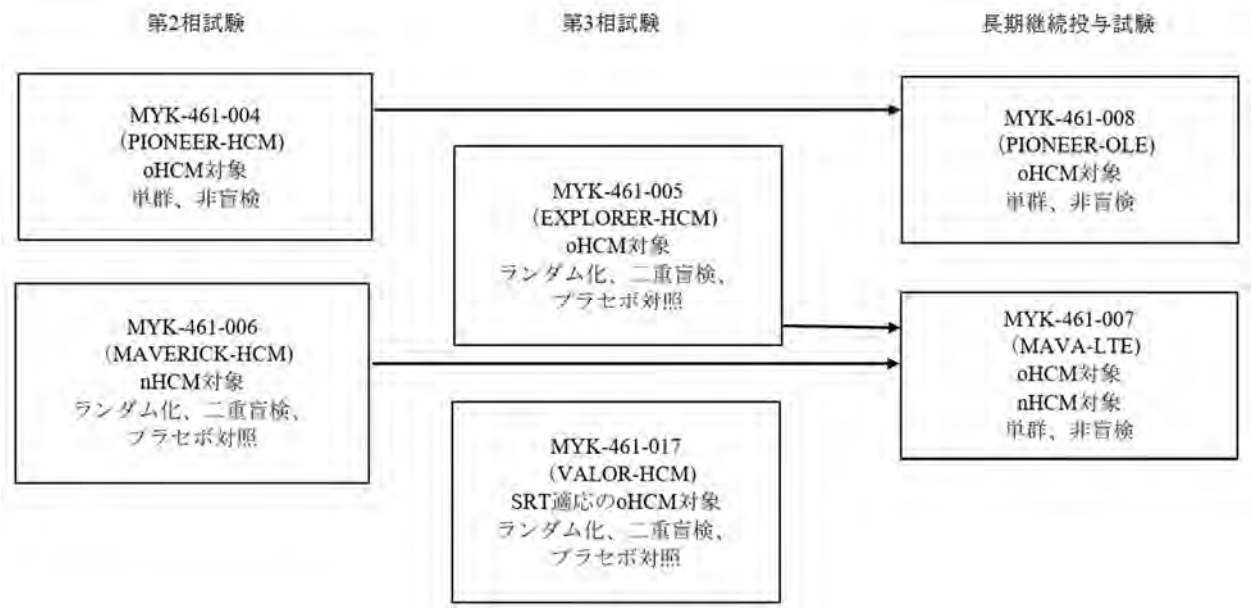
mavacamten の臨床試験の概要を Figure 1.3.1-1 に示す。

mavacamten の臨床開発は、2014 年に MyoKardia 社により開始され、2020 年に BMS 社の MyoKardia 社買収により、以降の mavacamten の開発は BMS 社が実施することとなった。

mavacamten の oHCM に対する開発は、いずれも症候性 oHCM 患者を対象に臨床試験を実施した。はじめに mavacamten の有効性及び安全性を探索する目的で、第 2 相 proof of concept（以下、POC）試験（MYK-461-004、PIONEER-HCM）を計画した。本試験で、Week 12 の運動負荷後の LVOT 最大圧較差がベースラインに比べ改善し、安全性及び忍容性が確認されたことを踏まえ、mavacamten のプラセボに対する有効性を検証することを目的とした、ランダム化、二重盲検、プラセボ対照の第 3 相検証試験（MYK-461-005、EXPLORER-HCM）を計画した。また、mavacamten の長期投与時の安全性、忍容性及び有効性を評価する目的で、MYK-461-004 試験の完了例が移行する長期継続投与試験（MYK-461-008、PIONEER-OLE）、MYK-461-005 試験の完了例が移行する長期継続投与試験（MYK-461-007、MAVA-LTE）を計画した。なお、MYK-461-007 試験には、別途実施していた症候性 nHCM 患者対象の第 2 相探索試験（MYK-461-006、MAVERICK-HCM）の完了例も移行する計画とした。第 3 相検証試験（MYK-461-005）の主要評価項目は、海外規制当局の助言を踏まえ、最高酸素摂取量（pVO_2）及び NYHA 心機能分類の複合評価項目とした（詳細は 1.3.2.3 項参照）。MYK-461-005 試験の結果から、mavacamten は、プラセボに比べ運動耐容能、症状及び身体活動能力を有意に改善させ、忍容可能な安全性プロファイルを有することが確認された。

上記試験に加え、SRT が適応される、薬物抵抗性で重度の LVOTO がみられる症候性 oHCM 患者を対象に（1.1.3 項）、mavacamten の有効性及び安全性を評価する第 3 相試験（MYK-461-017、VALOR-HCM）を計画した。本試験の結果、mavacamten はプラセボに対し SRT の必要性を有意に低減させ、MYK-461-005 試験と同様な安全性プロファイルが確認された。

Figure 1.3.1-1: mavacamten の臨床試験の概要



Note: MYK-461-017 試験は二重盲検期、実薬投与期、及び長期継続投与期から構成される。本図では、二重盲検期の試験デザインを示す。
LTE = long-term extension; nHCM = non-obstructive hypertrophic cardiomyopathy; oHCM = obstructive hypertrophic cardiomyopathy; MAVA = mavacamten; OLE = open-label extension; SRT = septal reduction therapy

以上の開発計画に基づいた臨床試験の結果を踏まえ、mavacamten は、米国及び欧州でそれぞれ 2022 年 4 月、2023 年 6 月に症候性 oHCM の治療薬として承認され、2024 年 5 月現在、40 以上の国又は地域で承認されている。

1.3.2 国内の開発計画の概略

1.3.2.1 国内の開発経緯

mavacamten の国内開発は、当初、MyoKardia 社及び共同開発会社のサノフィ株式会社で進められた。20[redacted] 年に oHCM 患者を対象とした第 3 相国際共同検証試験（MYK-461-005）に日本も参画すべく、医薬品[redacted]相談（[redacted]）（[redacted]）を実施したものの、本相談結果を踏まえ、別途、国内第 3 相試験を計画することとした。その後、20[redacted] 年にサノフィ株式会社との共同開発契約は解消され、MyoKardia 社は、国内第 3 相試験の実施に向け、20[redacted] 年 [redacted] 月に独立行政法人医薬品医療機器総合機構（以下、機構）と[redacted]を実施し、協議してきたが、2020 年 11 月、BMS 社による MyoKardia 社買収により、ブリストル・マイヤーズスクイブ株式会社（以下、BMSKK）が mavacamten の国内開発を進めることとなった。

1.3.2.2 国内の開発計画

BMSKK 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 mavacamten 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。

oHCM は希少疾患であり、国内の患者数は非常に限られている点や実施可能性を考慮し、単群の非盲検試験として実施する計画とした。一部の試験デザインは変更するものの、可能な限り海外第 3 相検証試験（MYK-461-005）と同様にすることで、海外試験の結果と比較できるよう計画した。また、日本人及び白人健康被験者を対象とした第 1 相単回投与試験（MYK-461-011）の結果から安全性及び薬物動態（PK）に明らかな民族差がないことが確認され、oHCM に対する診断・治療体系に国内外で大きな違いがないことを踏まえ（1.1.1 項及び 1.1.3 項）、国内第 3 相試験の結果と海外第 3 相検証試験の有効性及び安全性に大きな差異が認められないのであれば、海外の臨床試験データを利用し、oHCM を目標適応症とした臨床データパッケージを構築することは可能と考えた。

上記を踏まえ、20[redacted] 年に国内第 3 相試験の試験デザイン及び本邦での臨床データパッケージの妥当性について、機構と医薬品[redacted]相談（[redacted]）（[redacted]）、医薬品[redacted]相談（[redacted]）等で協議し、機構から[redacted]との見解を得た。治験相談の主な論点は 1.3.2.3 項に、合意した臨床データパッケージは 1.3.2.4 項に示す。

なお、mavacamten 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］。

1.3.2.3 治験デザイン、実施、及び解析方法の妥当性

海外第 3 相検証試験（MYK-461-005）の主要評価項目の設定根拠及び国内第 3 相試験（CV027004）の試験デザインに関する治験相談の主な論点（[redacted]）を以下に示す。なお、各試験の試験デザインの詳細はモジュール 2.7.3、1.1 項に、CV027004 試験で用いた mavacamten の用法用量の設定根拠の詳細はモジュール 2.7.3、1.1.2 項に示した。

海外第 3 相検証試験（MYK-461-005）

MYK-461-005 試験は、症候性 oHCM 患者を対象に mavacamten のプラセボに対する有効性を検証することを目的に計画し、ランダム化、二重盲検、プラセボ対照、並行群間比較の試験デザインを採用した。

本試験の主要評価項目は、米国食品医薬品局（FDA）からの助言を踏まえ、pVO_2 と NYHA 心機能分類を複合評価項目とし、「心肺運動負荷試験（CPET）で測定された pVO_2 の 1.5 mL/kg/min 以上の増加かつ NYHA 心機能分類の 1 度以上の改善」又は「pVO_2 の 3.0 mL/kg/min 以上の増加かつ NYHA 心

機能分類の悪化なし」のいずれかを達成した被験者の割合とした。pVO_2 は最大運動負荷時の最高酸素摂取量であり、運動耐容能や心機能の状態を直接的かつ客観的に評価できる指標である。また、NYHA 心機能分類は患者の身体活動による自覚症状の程度を重症度で分類したものであり、心不全患者やHCM患者の評価に標準的に用いられている。これらの二つのパラメータを組み合わせることで、症候性 oHCM 患者の臨床上の問題となっている運動耐容能、臨床症状及び心機能に対し、包括的に mavacamtenのベネフィットを評価できると考えた（1.1.3項）。加えて、NYHA心機能分類を単独で評価した場合に想定されるプラセボ反応率（最大約 30%）を軽減させることができると考えた[45]。

主要複合評価項目の各基準の閾値は公表文献などを参考に設定し、FDA との合意を得ている。HCM患者を対象とした臨床試験で、pVO_2 の 1.0 mL/kg/min の増加は死因を問わない全死亡又は心臓移植のリスク低下との関連が示されていることから臨床的に意味のある差と考えた[46,47]。本試験では、これらの試験との対象集団の違いを考慮し、保守的に 1.5 mL/kg/min の増加を設定することとした。また、NYHA 心機能分類の 1 度以上の改善は、非薬物治療（ASA、筋切除術等）による NYHA 心機能分類の変化量及び MYK-461-004 試験のパート A の結果（約 6 割が 1 度以上改善）を参考に[48,49]、本試験の対象が NYHA 心機能分類 II 度又は III 度の症状を有する患者であることを踏まえ設定した。

pVO_2 の 3.0 mL/kg/min の増加は、非薬物治療（ASA、筋切除術等）による pVO_2 の変化量及び MYK-461-004 試験の結果（パート A：3.5±3.3 mL/kg/min）を参照し、非薬物治療後の 3.0 mL/kg/min の増加が臨床的に重要な症状の緩和及び身体活動能力の改善と関連していることを踏まえ設定した[48,50]。本試験では、症状の悪化がない（安定又は改善）場合でも、運動耐容能の顕著な改善を評価できるように、本基準を設定した。

以上のように、いずれの組み合わせも臨床的に意味のある臨床反応を評価することができ、本試験の主要複合評価項目は妥当であると考えた。

本試験の投与期間は、全ての被験者が漸増し、定常状態に達するのに十分な期間を確保した上で評価ができるように 30 週間に設定し、主要複合評価項目は Week 30 時点で評価することとした。

国内第 3 相試験（CV027004）

- **試験デザイン**

oHCM は希少疾患であり、国内の患者数は非常に限られている点や実施可能性を考慮し、可能な限り海外第 3 相検証試験（MYK-461-005）と同様の試験デザインにすることで、海外試験の結果と比較できるよう計画した。

国内第 3 相試験を二重盲検、プラセボ対照試験として実施する場合、最も問題と考えられたのは、[redacted]であった。MYK-461-005 試験では、ジソピラミドが併用禁止薬として設定されており、MYK-461-005 試験結果との比較を可能とするために、国内第 3 相試験では類薬であるシベンゾリンも併用禁止薬として設定する必要があると考えた。しかしなが

ら、[redacted]が考えられた。また、盲検性を維持するために、心エコー検査結果も盲検化する必要があり、主治医が、治験期間を通じて被験者の状態を把握できず、安全性確保が困難になることが考えられた。

これらの検討を基に、再度、MYK-461-005 試験結果と比較可能な単群、非盲検の国内第 3 相臨床試験の実施について、医薬品[redacted]相談（[redacted]）で協議し、機構からの下記助言を試験計画に加え、試験を実施することとした。

- [redacted]
- 上記の[redacted]に加えて、主要評価項目だけでなく、副次、探索的評価を含め総合的に結果を評価すること
- [redacted]

- **主要評価項目**

本試験の主要評価項目は、実施可能性の観点を考慮し、運動負荷後の LVOT 最大圧較差とした。
本邦では、oHCM 患者の診療下で MYK-461-005 試験の主要複合評価項目の一つである CPET による pVO_2 測定が広く普及しておらず、評価者間のばらつきを抑え、臨床的に意味のある評価ができるほどの十分な症例数を集積することは困難と考えた。一方、心エコー検査による LVOT 圧較差は通常の診療で評価されており、LVOT 圧較差を下げることは oHCM の重要な治療目標の一つであること、LVOT 圧較差は SRT を検討する基準にも用いられており（1.1.3 項）、SCD や CV イベントなどの予後に影響するリスク因子の一つと報告されていることから（1.1.1 項及び 1.1.2 項）、MYK-461-005 試験の副次評価項目に用いられている運動負荷後の LVOT 最大圧較差を本試験の主要評価項目に設定することで臨床的に意味のある評価ができると考えた。

運動負荷後の LVOT 最大圧較差は、MYK-461-005 試験の副次評価項目及び MYK-461-004 試験の主要評価項目に設定されており、いずれの試験も独立した中央判定機関による判定結果を用い、客観的に評価した。MYK-461-005 試験の結果、Week 30 の運動負荷後の LVOT 最大圧較差がプラセボ群に比べ mavacamten 群で有意に低下し、MYK-461-004 試験でも、mavacamten の投与により、Week 12 の運動負荷後の LVOT 最大圧較差がベースラインに比べ改善した。また、MYK-461-005 試験の主要複合評価項目（pVO_2 及び NYHA 心機能分類）の達成と運動負荷後の LVOT 圧較差の改善に相関が示唆されたことから、本試験の主要評価項目を運動負荷後の LVOT 最大圧較差に設定することで海外試験の結果と比較できると考えた。
以上のことから、運動負荷後の LVOT 圧較差を本試験の主要評価項目として設定することは妥当と考えた。本試験の主要評価項目の評価時点は、MYK-461-005 試験と同様に Week 30 に評価することとし、LVOT 圧較差は、海外試験と同様に中央判定機関の結果に基づき評価する計画とした。また、

上述の機構からの助言を受け、[redacted] を本試験の探索的評価項目に設定し、可能な限り評価することとした。

1.3.2.4 臨床データパッケージ

本承認申請の臨床データパッケージには、生物学的同等性試験 2 試験、臨床薬理試験 13 試験、臨床試験 7 試験を含めた。臨床データパッケージに含めた生物学的同等性試験及び臨床薬理試験はモジュール 2.7.2、Table 1-1 に、臨床試験は Table 1.3.2.4-1 に示した。

評価資料には、日本人及び白人健康被験者を対象とした第 1 相試験（MYK-461-011）、症候性 oHCM 患者を対象とした第 2 相試験 1 試験（MYK-461-004）、第 3 相試験 3 試験（MYK-461-005、CV027004、MYK-461-017）、及び長期継続投与試験 2 試験（MYK-461-007、MYK-461-008）の計 7 試験を含め、残りの 15 試験を参考資料に含めた。本承認申請時点で、18 試験が完了し、4 試験（CV027004、MYK-461-017、MYK-461-007、MYK-461-008）が実施中である。国内第 3 相試験（CV027004）では、2 回の中間解析（Week 30 及び Week 54）を実施し、主要評価時点である Week 30 までの結果を本承認申請に用い、審査期間中に Week 54 の治験総括報告書を提出した。

本申請の臨床データパッケージに含まれる全ての臨床試験は、ヘルシンキ宣言及び医薬品の臨床試験の実施の基準（GCP）又は ICH-GCP に基づき実施した。

Table 1.3.2.4-1:　　臨床試験の臨床データパッケージ

試験番号／相／実施場所／試験報告書を添付した場所／資料区分	試験の目的	対象集団	試験デザイン及び対照の種類	被験薬の用法、用量投与経路、投与期間	被験者数	試験の進行状況、報告書の種類、データカットオフ日
評価資料						
MYK-461-004 第 2 相 海外 5.3.5.2-2 評価	有効性、安全性、忍容性、PK、PD	症候性 oHCM 患者	多施設共同、非盲検、探索、Proof of concept	mavacamten（2 mg、5 mg、10 mg 又は 20 mg）、QD、経口投与、12 週間	登録 25 例 パート A：13 例 パート B：12 例 安全性解析対象集団 21 例 パート A：11 例 パート B：10 例 有効性解析対象集団 21 例 パート A：11 例 パート B：10 例 PK 解析対象集団 21 例 パート A：11 例 パート B：10 例 PK/ECG 解析対象集団 21 例 パート A：11 例 パート B：10 例	完了 Final CSR： 20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日
MYK-461-005 第 3 相 海外 5.3.5.1-1 評価	有効性、安全性、忍容性、PK	症候性 oHCM 患者	多施設共同、ランダム化、二重盲検、プラセボ対照、並行群間	mavacamten（2.5 mg、5 mg、10 mg 又は 15 mg）又はプラセボ、QD、経口投与、30 週間	ランダム化 251 例 mavacamten 群：123 例 プラセボ群：128 例	完了 Final CSR： 20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日

試験番号／相／実施場所／試験報告書を添付した場所／資料区分	試験の目的	対象集団	試験デザイン及び対照の種類	被験薬の用法、用量投与経路、投与期間	被験者数	試験の進行状況、報告書の種類、データカットオフ日
CV027004 第 3 相 日本 5.3.5.2-1 評価	有効性、安全性、忍容性、PK	症候性 oHCM 患者	多施設共同、非盲検、単群	mavacamten（1 mg、2.5 mg、5 mg、10 mg 又は 15 mg）、QD、経口投与、138 週間	登録 43 例 ITT 集団：38 例 治験実施計画書に適合した対象集団：31 例 安全性解析対象集団：38 例	継続中 Primary CSR： 20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日 CSR Addendum: 20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日
MYK-461-017 第 3 相 海外 5.3.5.1-2 評価	有効性、安全性、PK	症候性 oHCM 患者	多施設共同、ランダム化、二重盲検、プラセボ対照	mavacamten（2.5 mg、5 mg、10 mg 又は 15 mg）又はプラセボ、QD、経口投与、128 週間	ランダム化 112 例 mavacamten 群：56 例 プラセボ群：56 例 ITT 集団 112 例 mavacamten 群：56 例 プラセボ群：56 例 安全性解析対象集団 111 例 mavacamten 群：56 例 プラセボ群：55 例	継続中 Primary CSR： 20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日
MYK-461-007[a] 第 2/3 相 海外 5.3.5.2-3 評価	長期安全性、忍容性、有効性	症候性 oHCM 患者	多施設共同、用量盲検、継続投与	mavacamten（2.5 mg、5 mg、10 mg 又は 15 mg）QD、経口投与、252 週間	登録：231 例 ITT 集団：231 例 安全性解析対象集団：231 例	継続中 Interim-2 CSR： 20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日 Interim Adhoc Report： 20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日 Interim-3 CSR： 20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日

試験番号／相／実施場所／試験報告書を添付した場所／資料区分	試験の目的	対象集団	試験デザイン及び対照の種類	被験薬の用法、用量投与経路、投与期間	被験者数	試験の進行状況、報告書の種類、データカットオフ日
MYK-461-008 第 2 相 海外 5.3.5.2-4 評価	長期安全性、忍容性、有効性、PK	症候性 oHCM 患者	多施設共同、非盲検、継続投与	mavacamten（5 mg、10 mg 又は 15 mg）、QD、経口投与、156 週間	登録 13 例 安全性解析対象集団：13 例	継続中 Interim CSR： 20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日 Interim Adhoc report： 20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日
参考資料						
MYK-461-006 第 2 相 海外 5.3.5.1-3 参考	有効性、安全性、忍容性、PK	症候性 nHCM 患者	多施設共同、ランダム化、二重盲検、プラセボ対照探索	mavacamten（2.5 mg、5 mg、10 mg 又は 15 mg）又はプラセボ、QD、経口投与、16 週間	ランダム化 59 例 200 ng/mL 群：19 例 500 ng/mL 群：21 例 プラセボ群：19 例 ITT 集団 59 例 200 ng/mL 群：19 例 500 ng/mL 群：21 例 プラセボ群：19 例 安全性解析対象集団 58 例 200 ng/mL 群：18 例 500 ng/mL 群：21 例 プラセボ群：19 例	完了 Final CSR： 2020 年 1 月 7 日

CSR: 治験総括報告書; HCM: 肥大型心筋症; ITT: intention to treat; LTE: 長期継続投与; nHCM: 非閉塞性肥大型心筋症; oHCM: 閉塞性肥大型心筋症; PD: 薬力学; PK: 薬物動態; QD: 1 日 1 回

a MYK-461-007 試験では、EXPLORER-LTE コホートの試験計画及び結果を中心に提示する。

2 生物薬剤学に関する概括評価

2.1 製剤開発

mavacamten は Biopharmaceutics Classification System クラス II に分類される結晶性化合物である。初期の臨床試験（MYK-461-001 試験及び MYK-461-002 試験）では経口懸濁剤を用い、懸濁液の濃度及び投与量を調節することで臨床試験実施中に得られた所見に応じた用量調節を行った。続いて実施した MYK-461-003 試験では錠剤（Tablet Generation 1）が開発され、含量 0.25 mg、1 mg 及び 2.5 mg の 3 種類が用いられた。さらに第 2 相試験（MYK-461-004 試験）及び他の第 1 相試験（MYK-461-009 試験、MYK-461-010 試験及び MYK-461-011 試験）での使用を目的として、含量 2 mg、5 mg、10 mg 及び 20 mg の 4 種類の錠剤が開発された（Tablet Generation 2）。第 3 相試験（MYK-461-005 試験）並びに他の第 1 相試験（MYK-461-012 試験及び MYK-461-014 試験）、第 2 相試験（MYK-461-006 試験及び MYK-461-008 試験）及び第 2/3 相試験（MYK-461-007 試験）での使用を目的とし、カプセル製剤（Capsule 1）を開発した。臨床試験で使用した含量は 2.5 mg、5 mg、10 mg 及び 15 mg の 4 種類であった。その後、実生産に向けてプロセスを最適化した Capsule 2 が開発された。含量は 1 mg、2.5 mg、5 mg、10 mg 及び 15 mg の 5 種類である。海外第 3 相検証試験（MYK-461-005 試験）並びに長期継続投与試験（MYK-461-007 試験及び MYK-461-008 試験）では、Capsule 1 及び Capsule 2 の両方を用いたが、その多くは Capsule 2 であった。海外第 3 相試験（MYK-461-017 試験）及び国内第 3 相試験（CV027004 試験）では Capsule 2 を用い、Capsule 2 の含量のうち 1 mg は CV027004 試験で使用した。市販予定製剤の処方は Capsule 2 と同一であり、臨床試験用製剤との違いは[redacted]と[redacted]のみである（モジュール 2.7.1、1.1 項）。

2.2 分析法

ヒト血漿中及び尿中の mavacamten の定量には、医薬品の安全性に関する非臨床試験の実施の基準（GLP：米国連邦規則集、21 CFR Part 58）に適合した検査機関でバリデートされた液体クロマトグラフィー・タンデム質量分析（LC-MS/MS）法が用いられた。同分析法は、原薬に含まれる mavacamten のエナンチオマーである MYK-460 の分析にも用いられた。分析法バリデーションは FDA の Guidance for Industry Bioanalytical Method Validation（2001 年 5 月）に準拠して実施され、検体採取時から分析までの実試料の保存安定性についても確認された。国内第 3 相試験（CV027004 試験）のヒト血漿中 mavacamten の定量に用いた LC-MS/MS 法は Laboratory Developed Test（LDT）としてバリデートされ、College of American Pathologists（CAP）／Clinical Laboratory Improvement Amendments（CLIA）認定臨床検査機関で使用した（モジュール 2.7.1、1.2 項）。

2.3 生物薬剤学試験の要約

mavacamten の生物薬剤学試験の概要は以下の通りである。詳細はモジュール 2.7.1 を参照のこと。

- 検証的試験で使用された Capsule 1 と Capsule 2 間の生物学的同等性が MYK-461-014 及び CV0271052 試験で確認された。また、Capsule 2 の各含量間（1、2.5、5、10、15 mg）について

も、CV0271052 及び CV0271090 試験での生物学的同等性を評価した。包括的な評価の結果、これら含量違い製剤間の組成の差が mavacamten の PK に与える大きな影響はなく、これら含量違い製剤の互換使用を制限する必要はないと考えられた。

- 食事の影響を検討した MYK-461-014 試験において、高脂肪食摂取後に mavacamten を投与した場合に最高血漿中濃度到達時間（Tmax）の遅延及び約 50%の最高血漿中濃度（Cmax）低下に伴う mavacamten の濃度－時間曲線の平坦化がみられた一方、投与 0 時間から無限時間までの血漿中濃度時間曲線下面積［AUC(INF)］の減少は約 12%に留まった。食事の影響による相対的バイオアベイラビリティの変動は臨床的に重要な程度ではなく、また定常状態での mavacamten のピーク濃度／トラフ濃度の比の低下自体に問題はないことから、mavacamten は食事の有無にかかわらず投与可能であると考えられた。

3 臨床薬理に関する概括評価

3.1 薬物動態

mavacamten の血漿中濃度推移は、急速な分布相と緩徐な消失相をもつ二相性を特徴とした。mavacamten は速やかに吸収され、Tmax は約 1 時間であった。終末相 T-HALF はチトクローム P450（CYP）2C19 の代謝能によって異なり、normal metabolizer（NM）では約 8 日、poor metabolizer（PM）では約 23 日であった。反復投与後の蓄積比は AUC で約 7 倍、Cmax で約 2.0～3.0 倍で、定常状態での 1 日 1 回（QD）投与時の血漿中ピーク／トラフ濃度比は非常に小さかった（モジュール 2.7.2、3.1 項）。

3.1.1 吸収

mavacamten は経口投与後速やかに吸収され、15 mg カプセルでの Tmax の中央値は空腹時投与で約 1 時間、高脂肪食摂取後投与で約 4 時間であった。高脂肪食摂取後に投与した場合の Cmax は空腹時投与と比較して約 50%低下したが、AUC(INF)の低下は約 12%であったことから、バイオアベイラビリティに対して臨床的に重要な食事の影響はみられなかった。尿中からの放射能回収率に基づく吸収率は 85%以上であった。母集団薬物動態（PPK）解析の結果、曝露量は 1～15 mg の治療域内でおおむね用量比例性を示した（モジュール 2.7.2、3.2.1 項）。

3.1.2 分布

mavacamten の見かけの分布容積は大きく、健康被験者では平均 114～206 L、oHCM 患者では中央値約 257 L であった。タンパク結合率は濃度に依存せず、肝機能が正常及び低下している（Child-Pugh 分類 A 及び B）被験者での平均タンパク結合率は 97%～98%であった。AUC(INF)の血液／血漿比の幾何平均値は 0.705 であったことから、mavacamten の赤血球への移行性は低いことが示された。

mavacamten 18.5 mg 又は 25 mg を反復投与したときの精液／血漿中濃度比の平均値［標準偏差（SD）］はそれぞれ 0.039（0.0047）及び 0.044（0.016）であり、健康男性に mavacamten を 24～28 日間 QD 投与したときに精液へ移行した薬物量は低かった（モジュール 2.7.2、3.2.2 項）。

3.1.3 代謝及び排泄

mavacamten のクリアランスの大半は代謝によるものであり、代謝物は尿中排泄される。mavacamten の代謝には CYP2C19（約 74%）、CYP3A4（18%）及び CYP2C9（7.6%）が関与する。尿中に mavacamten の未変化体はほとんど検出されず（約 0.3%）、腎クリアランスは 30～40 mL/h と推定される。マスバランス試験において投与された放射能の平均約 92%が 47 日の間に尿及び糞便中から回収され、そのうち 85.2%が尿中から（未変化体は 2.57%）、7.02%が糞便中から回収された。

血漿中で最も多い成分は mavacamten であり、投与後 11 日間までの総放射能曝露量の 70.1%を占めた。血漿中に 3 種類の代謝物が同定された。最も多い代謝物はヒドロキシ代謝物である M2（MYK-1078）で、血漿中総放射能曝露量の 3.56%を占めた。代謝物 M27 は微量代謝物であり、AUC(0-T)は投与後 264 時間までの総放射能曝露量の 1.46%を占めた。代謝物 M32 はわずかであったため測定できなかった。未同定の代謝物 M36～M46 は微量代謝物であり、血漿中総放射能曝露量に占める割合はそれぞれ 3%未満であった。

mavacamten のエナンチオマーである MYK-460 の血漿中、尿中及び精液中濃度を測定したところ、尿中及び精液中に検出可能な量の MYK-460 は認められなかった。MYK-460 の血漿中濃度は非常に低く、MYK-461-003 試験では最高濃度が観察された 12.5 mg 群 Day 9 の平均値（SD）が 1.030 ng/mL（3.257）であったのに対し、12.5 mg 群の同一時点における血漿中 mavacamten 濃度は 164.73 ng/mL（69.39）であった。これらの結果から、mavacamten と MYK-460 の相互変換はほとんど起こらないことが示唆された（モジュール 2.7.2、3.2.3 項）。

3.1.4 母集団薬物動態解析

3.1.4.1 母集団薬物動態解析（MYK-461-005 試験：EXPLORER-HCM 試験を含む）

MYK-461-005 試験を含む臨床試験 12 試験のデータを用いて PPK 解析を実施した。シミュレーション上で標準と設定した被験者（標準被験者）は、男性 oHCM 患者［84 kg、CYP2C19 NM（野生型 *1/*1）、推算糸球体濾過量（eGFR）95 mL/min/1.73 m^2］、併用薬なし、mavacamten 5 mg の QD 投与を 30 週間受けた被験者とした。標準被験者の PK パラメータを Table 3.1.4.1-1 に示す。oHCM 患者における mavacamten の吸収は速やかで（Tmax 中央値：1 時間）、見かけのクリアランスは低く（CL/F 中央値：0.922 L/h）、終末相 T-HALF は長く（T-HALF 中央値：213 時間）、分布容積は大きい（V2/F + V3/F 中央値：約 257 L）ことが示された。

mavacamten 2.5 mg 及び 15 mg での Cavgss 中央値は、標準被験者（5 mg 投与）のそれぞれ 0.45 倍及び 3.6 倍であり、治療用量範囲内においてほぼ用量比例的であることが示された。また、oHCM 被験者の PK について健康被験者と比較して曝露量が高くなることが示された（モジュール 2.7.2、3.5.1 項）。

Table 3.1.4.1-1: Pharmacokinetic Parameters for Reference Subject

Parameter (Units)	Median	5th Percentile	95th Percentile	Arithmetic Mean	SD
Cavgss (ng/mL)	226	99.2	561	265	152
Ctroughss (ng/mL)	209	83.7	543	248	151
Cmaxss (ng/mL)	279	140	608	314	155
Tmax (h)	1	0.5	3.76	1.49	1.09
T-HALF (h)	213	107	440	235	105
CL/F (L/h)	0.922	0.371	2.1	1.05	0.647
V2/F (L)	6.28	0.785	64.2	15.8	29.8
V3/F (L)	251	174	357	257	58.5

Source: モジュール 2.7.2 Table 3.5.1-1
Abbreviations: Cavgss = average concentration at steady state; CL/F = apparent oral clearance; Cmaxss = maximum observed concentration at steady state; Ctroughss = predose (trough) concentration at steady state; SD = standard deviation; T-HALF = terminal half-life; Tmax = time of maximal concentration; V2/F = apparent oral central volume of distribution; V3/F = apparent oral peripheral volume of distribution.

3.1.4.2 母集団薬物動態解析（MYK-461-017 試験：VALOR-HCM 試験を含む）

EXPLORER-HCM 試験を含む PPK 解析に用いた 12 の臨床試験に MYK-461-017 試験（VALOR-HCM 試験）を加えたデータを用いた PPK 解析を実施した。本解析では、VALOR-HCM 試験の oHCM 被験者から得られた追加のデータを用いて PPK モデルを更新し、HCM 被験者における mavacamten の曝露量を記述すること及び VALOR-HCM 試験で使用可とされた併用薬（β 遮断薬、ジヒドロピリジン系 Ca 拮抗薬、非ジヒドロピリジン系 Ca 拮抗薬及びジソピラミド）の影響を評価することを主な目的とした。

基本モデルは EXPLORER-HCM 試験を含む PPK 解析最終モデルを用いて構築した。フルモデルの構築とそれに続く変数減少法により、追加した共変量（4 種類の併用薬）の mavacamten のクリアランスに対する影響を評価した結果、ジソピラミドの併用のみが mavacamten の PK に統計学的に有意な影響を及ぼし（mavacamten の CL/F が約 96%増加）、共変量としてモデルに組み入れられた。しかしながら PPK 解析データセットのうちジソピラミドが併用された被験者は 21 例のみであり、それら被験者の CYP2C19 表現型、基礎併用薬、用量漸増・漸減状況は様々で、また mavacamten の曝露量には中程度の被験者間変動も認められた。したがって mavacamten の CL/F に対しジソピラミドの統計学的に有意な影響は認められたものの、この結果の解釈には注意が必要である。

標準被験者の PK パラメータを Table 3.1.4.2-1 に示す。

Table 3.1.4.2-1: Summary Statistics for: Cavgss, Ctroughss, Cmaxss, T-HALFss

Parameter (Units)	Median	5th percentile	95th percentile	Mean	SD
Cavgss (ng/mL)	229	82.5	538	256	149
Ctroughss (ng/mL)	210	67.8	516	240	148
Cmaxss (ng/mL)	276	131	591	305	151
T-HALFss (hr)	209	98.3	425	229	110

Source: モジュール 2.7.2 Table 3.5.2.1-1
Note: Reference subject is an 84-kg male, CYP2C19 normal metabolizer, oHCM subject, with an eGFR of 95 mL/min/1.73 m^2 without any concomitant medication, taking 5 mg mavacamten daily.
Abbreviations: Cavg = average concentration; Cmax= maximum concentration; Ctrough = trough concentration at daily dosing interval; SD = standard deviation; T-HALF = terminal half-life; ss = steady state.

標準被験者に対し各共変量を変えた「典型的な」被験者の Cavgss 及び T-HALFss の予測値を評価した。標準被験者の Cavgss 中央値 229 ng/mL に対し、ジソピラミドが併用された場合の Cavgss の中央値は標準被験者の 0.51 倍であった。標準被験者の T-HALFss の中央値 209 時間（8.7 日）に対し、ジソピラミドが併用された場合の T-HALFss 中央値は標準被験者の 0.54 倍であった。ジソピラミド併用の共変量以外については、EXPLORER-HCM 試験を含む PPK 解析の結果と一貫していた（モジュール 2.7.2、3.5.2 項）。

3.1.4.3 母集団薬物動態解析（CV027004 試験：HORIZON-HCM 試験を含む）

VALOR-HCM 試験を含む PPK 解析に用いた 13 の臨床試験に、CV027004 試験（HORIZON-HCM 試験）を加えたデータを用いた PPK 解析を実施した。本解析では、HORIZON-HCM 試験の oHCM 被験者から得られた追加のデータを用い、それまでに構築した PPK モデルを更新し、日本人と外国人の民族差の影響を評価することを主な目的とした。

基本モデルは VALOR-HCM 試験を含む PPK 解析最終モデルを用いて構築した。CL/F に対する民族差（日本人／外国人）の影響を、共変量として追加したフルモデルの構築とそれに続く変数減少法により評価した結果、有意な影響は認められなかった。したがって、最終モデルに追加の共変量は導入されず、最終モデルは基本モデルと同じであった。標準被験者の PK パラメータを Table 3.1.4.3-1 に示す。

Table 3.1.4.3-1: Summary Statistics for: Cavgss, Ctroughss, Cmaxss, T-HALFss

Parameter (Units)	Median	5th percentile	95th percentile	Mean	SD
Cavgss (ng/mL)	230	92	529	254	137
Ctroughss (ng/mL)	214	80	511	237	136
Cmaxss (ng/mL)	284	131	582	305	141
T-HALFss (hr)	194	94	370	206	89

Source: モジュール 2.7.2 Table 3.5.3.1-1
Note: Reference subject is an 84-kg male, CYP2C19 normal metabolizer, oHCM subject, with an eGFR of 95 mL/min/1.73 m^2 without any concomitant medication, taking 5 mg mavacamten daily.
Abbreviations: Cavgss = steady-state average concentration; Cmaxss = peak plasma concentration at steady state; Ctroughss = steady-state trough concentration at daily dosing interval; SD = standard deviation; T-HALFss = steady-state terminal half-life.

また、標準被験者に対し各共変量を変えた「典型的な」被験者の Cavgss 及び T-HALFss の予測値を評価した結果、Cavgss の中央値は標準被験者（5 mg）と比較して、0.17 倍（1 mg）から 3.26 倍（15 mg）の範囲であった。本解析で得られた結果は、VALOR-HCM 試験を含む PPK 解析の結果と一貫していた。

3.1.5 内因性要因

mavacamten の消失はほぼ肝代謝クリアランスによるものであることから、軽度（Child-Pugh 分類 A）及び中等度（Child-Pugh 分類 B）の肝機能障害を有する被験者並びに対照群として肝機能が正常な被験者を対象とした MYK-461-015 試験を実施した。AUC(0-T)で評価した曝露量は、肝機能が正常な被験者と比較して、軽度及び中等度の肝機能障害を有する被験者群でそれぞれ 3.24 倍及び 1.87 倍高かった。申請用法用量は、開始用量 5 mg 投与後の臨床反応に基づいて個別に用量調節を行い、クリアランスが低下した患者にも対処できる用法が採られていることから、軽度から中等度の肝機能障害患者においても開始用量の調節は不要と考えられる。重度の肝機能障害が mavacamten の PK に及ぼす影響は検討していないが、曝露量が増加する可能性があると考えられることから、添付文書案では重度の肝機能障害のある患者へ投与する場合には十分注意することとしている（モジュール 2.7.2、3.3.4 項）。

腎クリアランスによる mavacamten の消失はごくわずかであり、尿中に排泄される未変化体は 3%未満である。mavacamten の主要な代謝物は低濃度（3.56%）であり、その他の微量代謝物は不活性である。そのため、腎機能が低下している患者を対象とした臨床試験は実施していない。eGFR 値が 29.5～145 mL/min/1.73 m^2 の範囲で構成される PPK 解析の結果、eGFR は統計学的に有意な共変量であることが示された。しかし、eGFR の中央値が 75 mL/min/1.73 m^2 及び 45 mL/min/1.73 m^2 の被験者での定常状態における曝露量の中央値は、eGFR の中央値が 95 mL/min/m^2 の標準被験者と比較してそれぞれ 1.05 倍及び 1.17 倍の増加であり、その影響はわずかであった。したがって、軽度から中等

度の腎機能障害患者での開始用量の調節は不要であると考えられる。重度の腎機能障害患者でのmavacamtenの臨床使用経験はないが、腎クリアランスによるmavacamtenの消失はわずかであることを考慮すると腎機能障害の程度に関わらず曝露量の増加は想定されない（モジュール 2.7.2、3.3.5項）。

エスノブリッジング試験（MYK-461-011 試験）では、日本人及び白人の被験者に mavacamten 25 mgを単回投与したときの曝露量を比較した。日本人と白人の曝露量の間に顕著な差は認められなかった。さらに HORIZON-HCM 試験のデータを含めた PPK 解析の結果、民族差（日本人／外国人）はmavacamtenのクリアランスに有意な影響を及ぼさなかった（モジュール2.7.2、3.3.3項）。

CYP2C19 の NM 及び PM を対象とした臨床試験（MYK-461-012 試験）では、PM の AUC(INF)は NMよりも 3.41 倍高く、T-HALF は NM の約 8 日に対し PM で約 23 日であった（モジュール 2.7.2、2.7項）。PPK 解析の結果は MYK-461-012 試験と一貫しており、Cavgss の中央値は CYP2C19 NM と比較して PM で 3.6 倍高いことが示された。さらに ultrarapid metabolizers（UM）の曝露量が NM よりも低いことが示された（NM の Cavgss 中央値の 0.80 倍）（モジュール 2.7.2、3.5.1 項）。

PPK 解析において、体重は mavacamten の曝露量と相関することが明らかとなった。体重 84 kg の標準被験者と比較した Cavgss は、体重 140 kg の被験者で 0.68 倍、体重 45 kg の被験者で 1.6 倍であった。さらに、空腹時の健康被験者における Cavgss は標準 oHCM 患者の 0.37 倍であった。一方、年齢、性別、人種、及び CYP2C9 遺伝子型は、本モデルにおいて mavacamten 曝露量に有意な影響を及ぼさなかった（モジュール 2.7.2、3.5.1 項）。

3.1.6 外因性要因

3.1.6.1 併用薬が mavacamten に及ぼす影響

主要な薬物代謝酵素（CYP2C19 及び CYP3A4）を阻害又は誘導する併用薬が mavacamten に及ぼす影響について、臨床試験及び生理学的薬物速度論（PBPK）を用いたシミュレーションにより検討した。

- 弱い CYP2C19 阻害薬であるオメプラゾールを併用投与したとき、mavacamten の AUC(INF)は48%、AUC(0-T)は 58%増加したが、Cmax に変化はなかった（モジュール 2.7.2、2.12 項）。強いCYP2C19 阻害薬は CYP3A4 や CYP2C9 も阻害するため、臨床試験による評価は困難であると考えられた。そのため強い CYP2C19 阻害薬の影響評価の代替として、CYP2C19 PM と NM の薬物動態を比較した（MYK-461-012 試験）ところ、強い CYP2C19 阻害薬により mavacamten の曝露量は約 3.4 倍に増加する可能性が示唆された（モジュール 2.7.2、3.4.3 項）。
- 中程度の CYP3A4 阻害薬であるベラパミルと併用投与したとき、mavacamten の AUC(INF)及びCmax はそれぞれ 16%及び 52%増加した。これらの変化は臨床的に重要ではないと考えられた（モジュール 2.7.2、3.4.4 項）。
- 弱い、中程度及び強い CYP3A4 及び／又は CYP2C19 阻害の影響を、PBPK モデルを用いて各CYP2C19 表現型にわたり検討した。CYP2C19 UM では、強い CYP2C19／中程度 CYP3A4 阻害薬であるフルコナゾールの併用投与により、最も高い mavacamten の曝露量増加が予測された。

CYP2C19 UM 以外の表現型では、CYP2C19 及び CYP3A4 阻害薬の単独投与及び併用投与により、mavacamten の曝露量（AUC 及び Cmax）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 2.7.2、3.4.5 項）。

- 強い CYP2C19／CYP3A4 誘導薬（リファンピシン）又は強い CYP3A4 誘導薬（カルバマゼピン）の影響を、PBPK モデル用いて検討したところ、Cmax に変化はなく、mavacamten の AUC はそれぞれ最大 69%及び最大 30%減少すると予測された（モジュール 2.7.2、3.4.6 項及び 3.4.7 項）。
- mavacamten 15 mg の投与 2 時間後にソルビトール含有活性炭を投与したとき、mavacamten の AUC が減少し、幾何平均比は 0.658 であった。mavacamten 投与 6 時間後に活性炭を投与したときの曝露量及び排泄に対する影響はわずかであった（モジュール 2.7.2、3.4.10 項）。

上記の結果から、mavacamten の主要な代謝酵素である CYP2C19 又は CYP3A4 阻害薬と併用した場合、mavacamten の血中濃度を上昇させる可能性がある。mavacamten 投与時に強い CYP2C19 阻害薬の投与を開始又は増量する場合は mavacamten を減量し、患者の状態を慎重に観察する必要がある。中程度又は弱い CYP2C19 阻害薬並びに強い又は中程度の CYP3A4 阻害薬を開始又は増量する場合についても mavacamten 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必要がある。また、mavacamten 投与中に強い CYP2C19 誘導薬又は CYP3A4 誘導薬の投与を開始又は増量した場合には mavacamten の臨床効果を再評価し、反対に強い CYP2C19 誘導薬又は CYP3A4 誘導薬の投与を中止する場合は、患者の状態を慎重に観察する必要がある。

In vitro データから、mavacamten は P 糖蛋白、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 の基質ではないことが示されている（モジュール 2.6.4、3.9 項及び 7.2 項）。したがって被相互作用薬として mavacamten がトランスポーターを介して薬物相互作用を引き起こす可能性は低いと考えられる。

3.1.6.2 併用薬に対する mavacamten の影響

In vitro において mavacamten が CYP2B6、CYP2C8、CYP2C9、CYP2C19 及び CYP3A4 を誘導する可能性が示唆された（モジュール 2.6.4、7.1.3 項）。mavacamten による CYP3A4 及び CYP2B6 誘導の可能性を評価するため、2 つの臨床試験及び PBPK を用いたシミュレーションを実施し、影響を検討した。

- mavacamten との併用により CYP3A4 の基質であるミダゾラムの AUC(INF)及び Cmax はそれぞれ 13%及び 7%減少したが、これらの変化は、臨床的に重要なものではないと考えられた（モジュール 2.7.2、3.4.2 項）。
- mavacamten との併用投与により、一般的な経口避妊薬の成分であり 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が減少することはなかった（モジュール 2.7.2、3.4.2 項）。

- mavacamtenによるCYP2B6誘導の影響をPBPKモデルを用いて検討した結果、CYP2B6の基質であるbupropionの曝露量に対する影響は弱いと予測され、mavacamtenがCYP2B6の誘導薬となる可能性は低いと考えられた（モジュール2.7.2、3.4.8項）。

In vitro試験及び臨床薬物相互作用試験の結果を踏まえ、臨床におけるmavacamtenのCYP2Cに対する影響は小さいと予測された（モジュール 2.6.4、7.1.3 項）。これらの結果から治療濃度のmavacamtenが臨床上意味のあるCYP酵素誘導作用を示す可能性は低く、併用するCYP基質の用量調節は必要ないと考えられる。

また、非臨床試験の結果から mavacamten が CYP 酵素を阻害する可能性は低いと考えられた。ヒト肝ミクロソームを用いた mavacamten 濃度 200 μM までの in vitro 試験では、CYP1A2、CYP2B6、CYP2C8及びCYP2D6の阻害は示されず、CYP2C9、CYP2C19及びCYP3A4/5を軽度に阻害したものの治療濃度より高い濃度であったことから、これらCYP酵素阻害を介した薬物相互作用が臨床で認められる可能性は低いと考えられた（モジュール2.6.4、7.1.1項）。

さらに、mavacamten が相互作用薬としてトランスポーターを介した薬物相互作用を誘発する可能性は低いと考えられた。In vitro試験の結果から治療濃度のmavacamtenは主要な排出トランスポーター（P 糖蛋白、乳癌耐性蛋白、胆汁酸塩排出ポンプ、MATE1 又は MATE2-K）の阻害薬ではなく、また、治療濃度において主要な取込みトランスポーター（OATP、OCT 又は OAT）の阻害薬でもないことが示されている（モジュール2.6.4、7.2項）。

3.2 心臓電気生理学評価

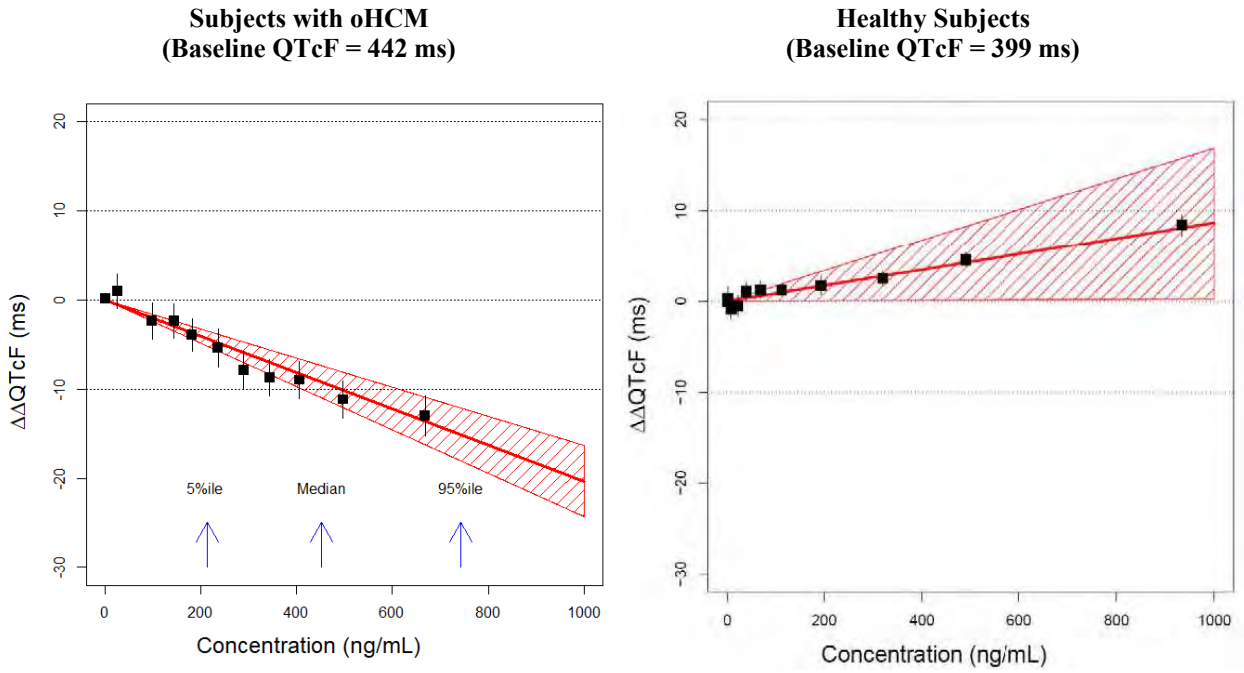
3.2.1 心臓電気生理学の非臨床データ

心臓の電気生理学に対するmavacamtenの影響については非臨床試験で慎重に検討されている（モジュール2.6.2）。後期ナトリウム電流（I_{NaL}）の中程度の阻害を除き、mavacamtenはヒトether-a-go-go関連遺伝子（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Torsade de poinntesの惹起作用は示さなかった。正常なイヌ及びラットでの長期反復経口投与で主にJ波及びT波のピーク間（JTp）間隔の延長による補正QT（QTc）間隔延長がみられた。正常動物でのQTc間隔延長は内因性の適応反応として生じ、hERG 電流の変化によるものでなく、mavacamten による心機能の抑制に対する二次的かつ正常な適応反応として生じる一過性外向きカリウムチャネル電流（I_{to}）などの早期再分極電流の変化による可能性が考えられた。HCM 病態を有する心臓に対して mavacamten は心機能を改善するため、正常な心臓で誘発されるQT間隔延長を生じ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る。HCM 病態においては I_{to} 及び ATP 依存性カリウム電流（I_{KATP}）は消失又は減弱していることが報告されている。また、I_{NaL} は HCM 病態で亢進することが報告されており、mavacamten 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、早期再分極電流であるI_{to}及びI_{KATP}を軽度に抑制する影響が相殺され、QT間隔及びAP持続時間（APD）が変化しない若しくは短縮する可能性が示唆された（モジュール2.6.2、5.4項）。

3.2.2 健康被験者及び oHCM 被験者における心臓電気生理学的作用

Fridericia の式で補正した QT（QTcF）間隔に対する薬物濃度-反応性解析を実施した。oHCM 被験者及び健康被験者の実測値と比較したシミュレーション結果を、それぞれ Figure 3.2.2-1 に示す。oHCM 被験者では ΔΔQTcF が濃度依存的に減少したのに対し、健康被験者では増加し、oHCM 被験者と健康被験者で反応に違いがあることが示された。健康被験者では、血漿中濃度中央値が 1152 ng/mL 未満であれば ΔΔQTcF の平均値は 10 ms 未満を維持すると予想された。血漿中濃度中央値が 593 ng/mL 未満であれば、ΔΔQTcF の平均値の 90%信頼区間（CI）上限値は 10 ms 未満を維持すると予想される。oHCM 被験者では、ΔΔQTcF の平均値は血漿中濃度の増加とともに減少し、定常状態での Cmax の中央値が 452 ng/mL の場合に-8.7 ms（90% CI の上限値-6.7 ms 及び下限値-10.8 ms）の変化が認められた。個々の試験で実施した QTcF 解析と同様に、本解析では HCM 被験者において mavacamten の影響による臨床的に意味のある QTcF 延長は認められなかった。健康被験者及び oHCM 被験者集団では心機能の状態が大きく異なり、mavacamten の投与により健康な心筋での正常収縮力は低下するが、oHCM 患者の心筋では過剰な収縮力が正常化する。oHCM 患者では QTcF 間隔の軽微な短縮がみられ、HCM 患者で亢進している I_{NaL} の抑制がその機序の一因である可能性が考えられた（3.2.1 項）。

Figure 3.2.2-1: Exposure-Response Relationship of ΔΔQTcF in Subjects With oHCM (Left Panel) and Healthy Subjects (Right Panel)



Source: モジュール 2.7.2 Figure 3.6-2
Note: The red line represents the model predicted mean values of ΔΔQTcF versus mavacamten concentration, and the shaded area indicates 90% confidence intervals (CIs). Simulation was done for median baseline QTcF of subjects with oHCM (442 ms, left panel) and healthy volunteers (399 ms, right panel). Squares are the means of observed ΔΔQTcF in subjects with oHCM (left panel) or healthy subjects (right panel) binned by plasma concentrations of mavacamten, and the error bars represent 90% CIs. Blue vertical arrows (left panel) indicate the 5th, 50th and 95th percentiles of

Cmaxss (2 hours post dose) observed at Week 30 in Study MYK-461-005 treated with a titrated dose of mavacamten once daily.
Abbreviations: Cmaxss = maximum observed plasma concentration at steady state; oHCM = obstructive hypertrophic cardiomyopathy; QTcF = corrected QT interval using Fridericia's formula.

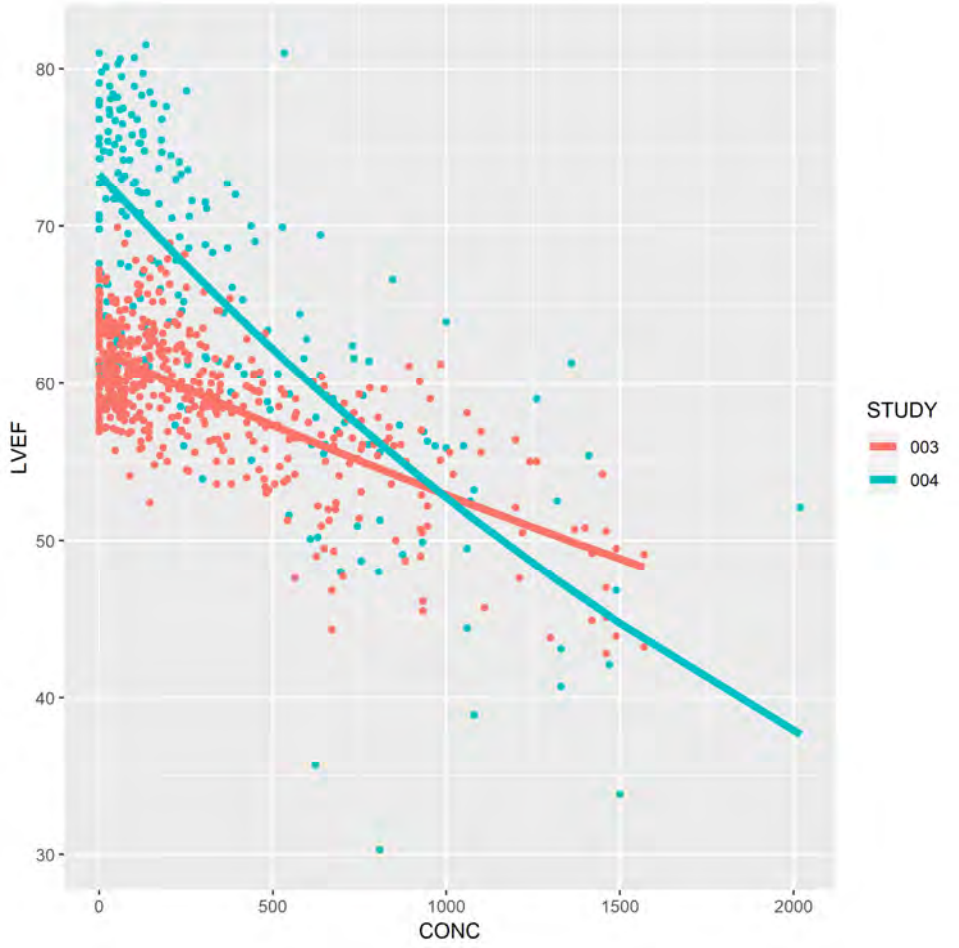
3.3 曝露－反応解析

3.3.1 曝露－反応解析（母集団解析、MYK-461-005 試験：EXPLORER-HCM 試験を含む）

非線形混合効果モデルを用いた曝露－反応（E-R）モデルを構築し、oHCM 患者における mavacamten 曝露量と 2 つの主要な心エコー評価項目（安全性については LVEF、有効性についてはバルサルバ負荷後の LVOT 圧較差）との関係を評価した（モジュール 2.7.2、3.7.2 項）。

MYK-461-003 試験（健康被験者を対象とした第 1 相反復漸増投与試験）及び MYK-461-004 試験（oHCM 患者を対象とした第 2 相試験）の被験者の LVEF と mavacamten 濃度との関係を Figure 3.3.1-1 に示す。ベースラインの LVEF は oHCM 被験者の方が健康被験者よりも概して高く、oHCM 患者の心筋収縮が亢進した状態にあることが反映されている。E-R 関係の傾きは oHCM 被験者でより大きく、治療用量での mavacamten 曝露量で LVEF が正常化したと考えられる。

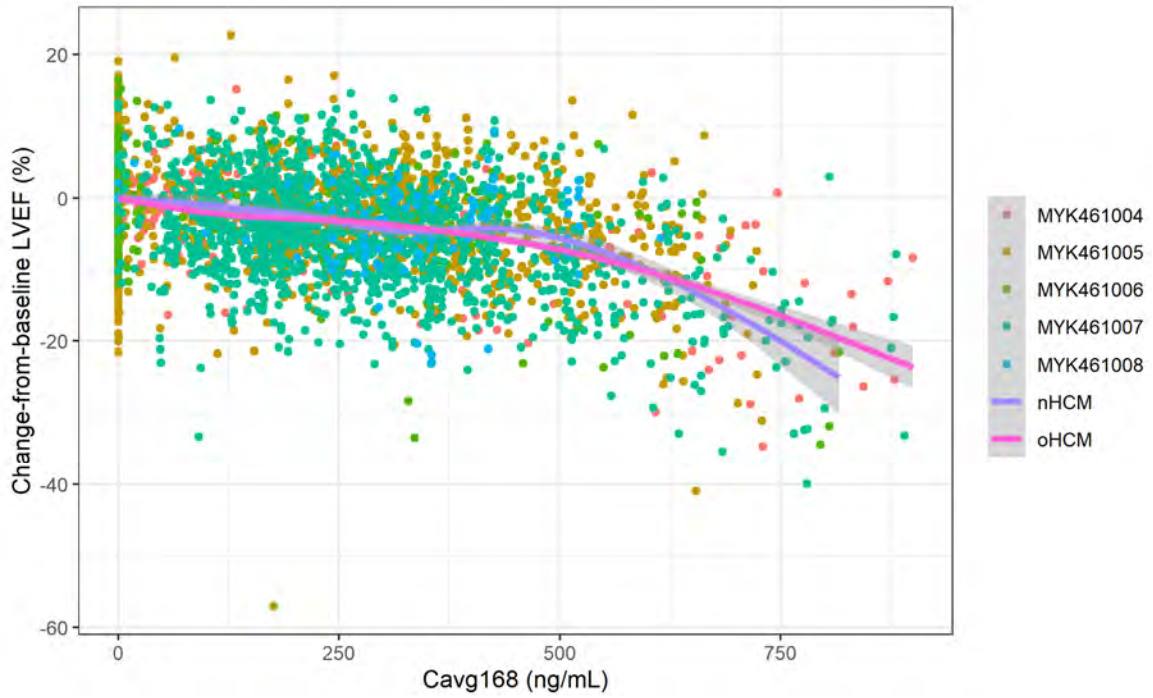
Figure 3.3.1-1: LVEF Versus Plasma Mavacamten Concentration in oHCM Subjects (Study MYK-461-004) and Healthy Subjects (Study MYK-461-003)



Source: モジュール 2.7.2 Figure 3.7.2.1-1
Note: Points are visit-matched Ctrough (ng/mL) and LVEF (%).
Abbreviations: CONC = concentration; LVEF = left ventricular ejection fraction; oHCM = obstructive hypertrophic cardiomyopathy.

mavacamten の血漿中濃度（900 ng/mL 超切り捨て）と LVEF のベースラインからの変化率を被験者集団（nHCM 及び oHCM）別に示す（Figure 3.3.1-2）。nHCM 被験者のベースライン LVEF がわずかに低いことを考慮すると、曝露 - LVEF 関係は試験集団（nHCM 被験者と oHCM 被験者）によって異なるものではないことが示唆された。

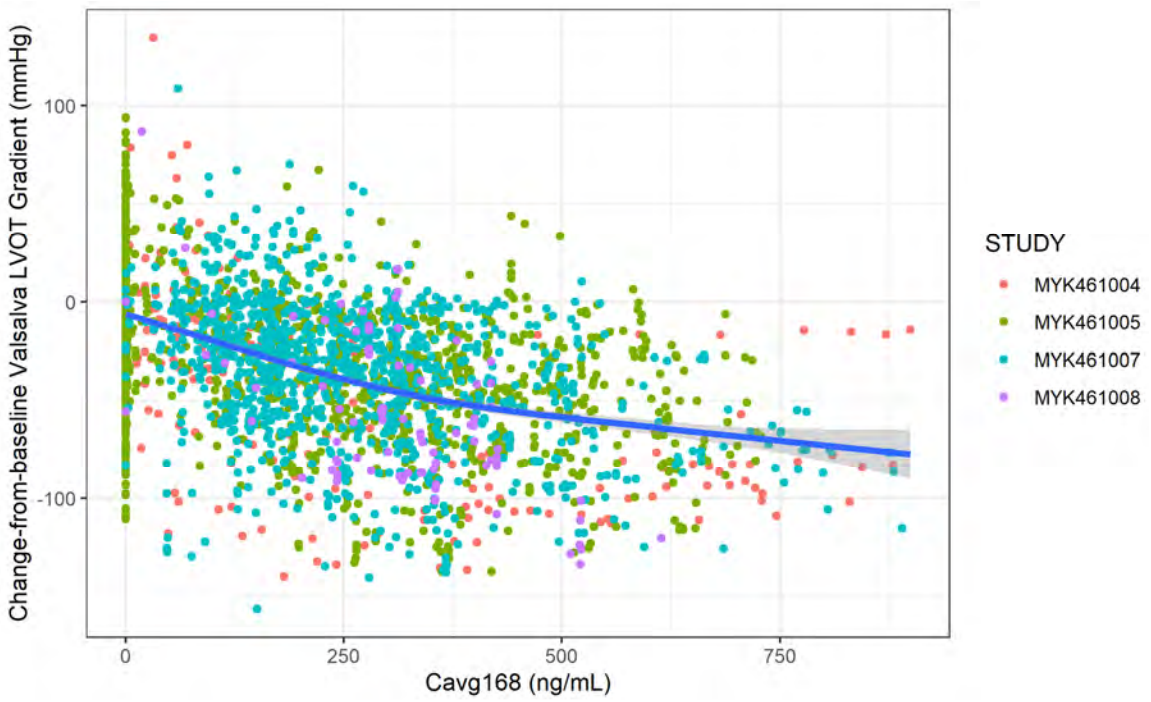
Figure 3.3.1-2: Absolute Change from Baseline in LVEF Versus Observed Plasma Mavacamten Concentration (Cavg168 ≤ 900 ng/mL) in HCM Subjects



Source: モジュール 2.7.2 Figure 3.7.2.1-2
Note: Change-from-baseline computed as baseline LVEF – LVEF. Truncation at 900 ng/mL results in 27 out of 4158 points ignored.
Abbreviations: Cavg168 = average concentration over 168-hour (1-week) period prior to LVEF observation; LVEF = left ventricular ejection fraction; nHCM = non-obstructive hypertrophic cardiomyopathy; oHCM = obstructive hypertrophic cardiomyopathy.

oHCM 被験者におけるバルサルバ負荷後の LVOT 圧較差のベースラインからの変化量と、mavacamten の血漿中濃度との関係を示す（Figure 3.3.1-3）。LVOT 圧較差は mavacamten 濃度に依存して指数関数的に減少した。また、mavacamten の血漿中濃度 250 ng/mL 以上でバルサルバ負荷後の LVOT 圧較差の顕著な減少が認められる可能性が示唆された。

Figure 3.3.1-3: Change from Baseline in Valsalva LVOT Gradient Versus Observed Plasma Mavacamten Concentration (Cavg168 ≤ 900 ng/mL)



Source: モジュール 2.7.2 Figure 3.7.2.1-3
Note: Change-from-baseline computed as baseline VLVOT – VLVOT. Truncation at 900 ng/mL results in 24 out of 3610 points ignored.
Abbreviations: Cavg168 = average concentration over 168-hour (1-week) period prior to VLVOT observation; VLVOT = left ventricular outflow tract gradient by Valsalva.

mavacamten 投与により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）の濃度依存的な低下が認められた。mavacamten 血漿中濃度第 4 四分位ではそれ以上の改善は認められなかった（モジュール 2.7.2、3.7.1.1.5 項）。

oHCM 群と nHCM 群を併合した解析では、重篤な有害事象（SAE）、永続的な投与中止に至った治験薬投与後に発現した有害事象（TEAE）、グレード 3 以上の治験薬投与後に発現した TEAE 及び臨床的に注目すべき TEAE の解析で、血漿中 mavacamten 濃度と大半の AE の発現割合との間に相関は認められなかった（モジュール 2.7.2、3.7.1.2 項）。永続的な投与中止に至った TEAE の発現割合は、mavacamten 曝露量が最も高い（すなわち第 4 四分位）被験者においてより高かった。第 4 四分位で発現した事象は、主に収縮機能低下の事象（駆出率減少、心不全、呼吸困難、発作性夜間呼吸困難、末梢性浮腫及び収縮機能障害などの AE/SAE）であることが示唆され、これらの事象は mavacamten の作用機序に起因すると考えられた。

3.3.2 曝露－反応解析（母集団解析、MYK-461-017 試験：VALOR-HCM 試験を含む）

EXPLORER-HCM 試験を含む E-R 解析（3.3.1 項）で構築したバルサルバ負荷後の左室流出路（VLVOT）及び LVEF の E-R モデルを、VALOR-HCM 試験の追加データにより更新した（モジュール 2.7.2、3.7.3 項）。

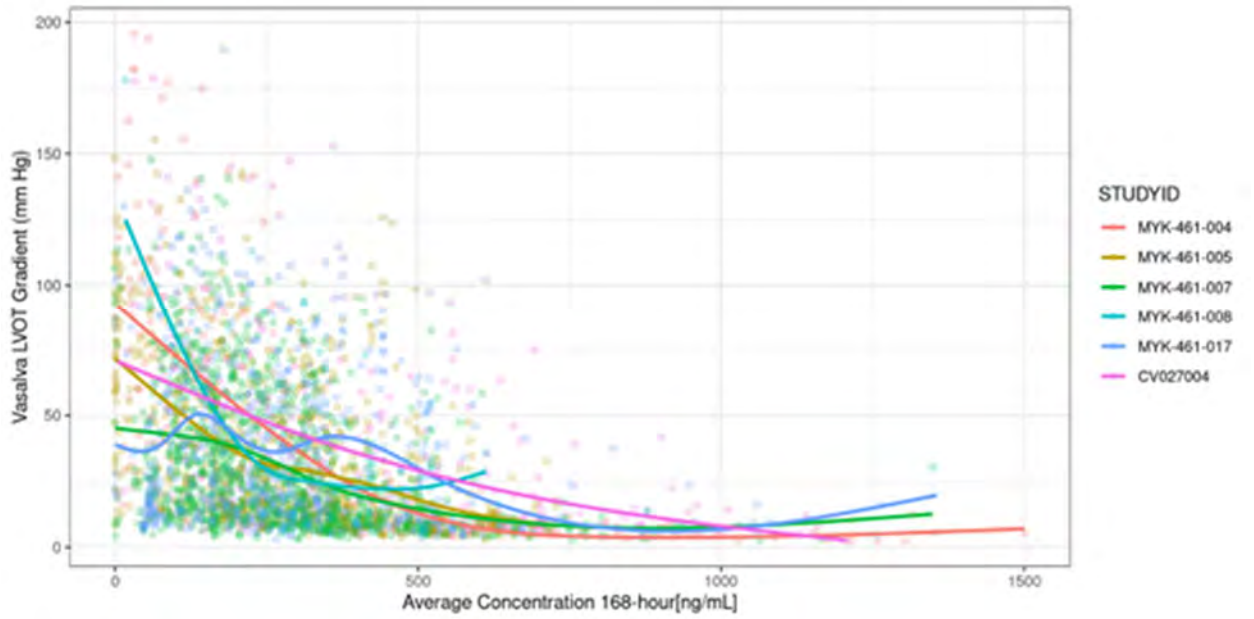
VLVOT の E-R 関係は、mavacamten 曝露量（Cavg168）と直接関連する VLVOT の指数関数的減少としてモデル化された。VLVOT の E-R モデルの事前構造は解析で確認され、時間依存的なプラセボ効果及び mavacamten 曝露量を介した効果の両方を含んだ。最終モデルでは、ベースライン VLVOT 推定値（E0）に対するベースライン VLVOT 及びベースライン NT-proBNP 並びに Cavg168 の E-R 効果パラメータ（kMAVA）に対するベースライン VLVOT の影響が認められた。ジソピラミド又はβ遮断薬とカルシウム拮抗薬の併用は VLVOT の E-R 関係に有意な影響を及ぼさなかった（モジュール 2.7.2、3.7.3.1 項）。また、Cavg168 の増加に伴う LVEF の低下はパワーモデルにより良好に特徴づけられた。本解析では、疾患ステータスに基づいて患者をグループ化した Patient type と名付けた共変量を作成し、評価に用いた。最終モデルでは、ベースライン LVEF 推定値（E0）に対するベースライン LVEF、性別及び Patient type（oHCM に対する nHCM 及び SRT eligible）並びに Cavg168 の E-R 効果パラメータ（kMAVA）に及ぼす Patient type（oHCM 及び nHCM に対する SRT eligible）の影響が認められた。E-R 効果パラメータは、SRT eligible Patient type（VALOR-HCM 試験に参加した被験者）では他のすべての Patient type（oHCM-EXPLORER、oHCM-PIONEER 及び nHCM）と比較して 52%低くなることが推定されたことから、VALOR-HCM 試験の患者集団は他の患者集団と比較して同じ mavacamten 曝露量でも LVEF 低下に対して感受性が低いことが示唆された。ジソピラミド又はβ遮断薬とカルシウム拮抗薬の併用は LVEF の E-R 関係に有意な影響を及ぼさなかった（モジュール 2.7.2、3.7.3.2 項）。

3.3.3 曝露－反応解析（母集団解析、CV027004 試験：HORIZON-HCM 試験を含む）

VALOR-HCM 試験を含む E-R 解析（3.3.2 項）で構築した VLVOT 及び LVEF の E-R モデルを、HORIZON-HCM 試験の追加データにより更新した（モジュール 2.7.2、3.7.4 項）。

oHCM 患者における VLVOT 圧較差と mavacamten 曝露量の関係を示す（Figure 3.3.3-1）。VLVOT 圧較差は、濃度依存的に指数関数的に減少した。

Figure 3.3.3-1: Time-Matched Observed VLVOT Versus Model-Predicted Mavacamten Cavg168 for Subjects on Active Treatment

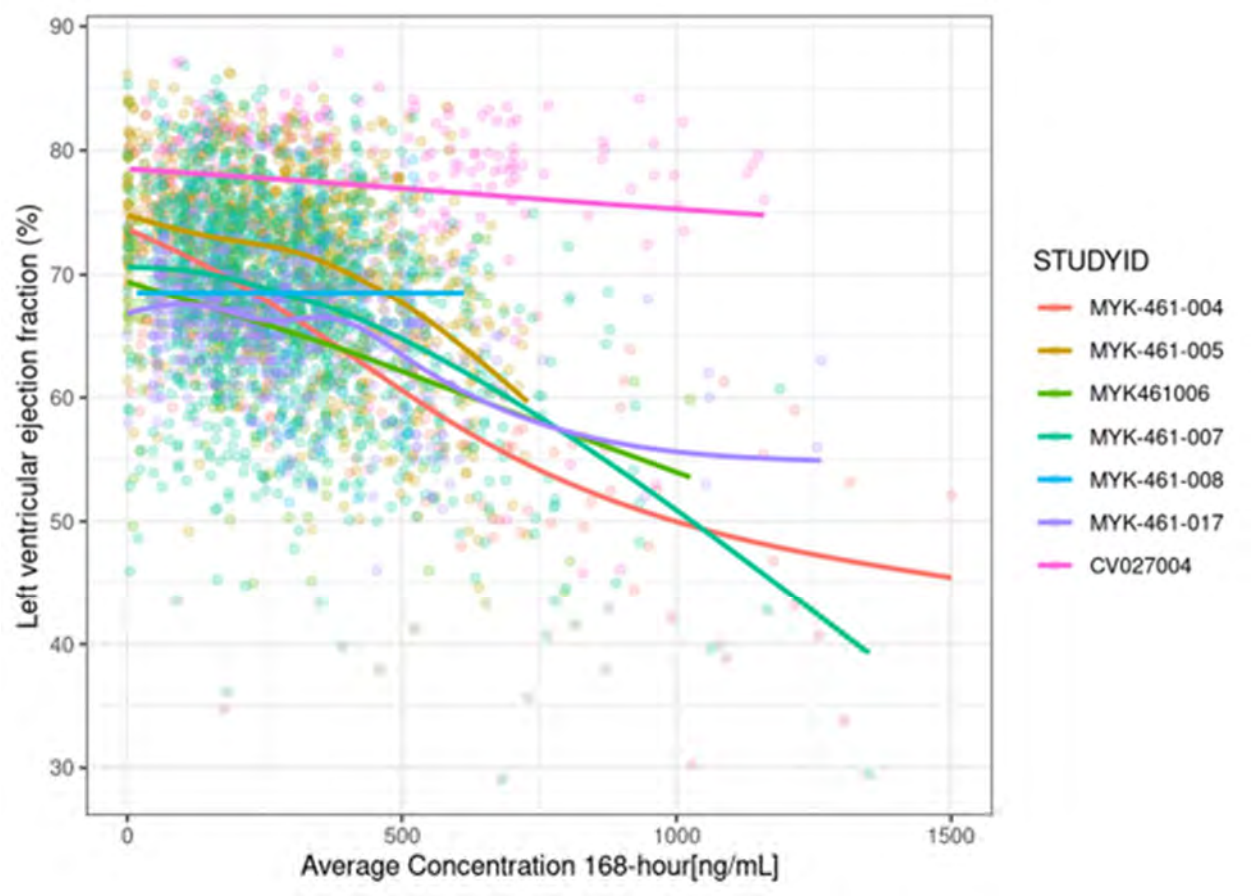


Source: モジュール 2.7.2 Figure 3.7.4.1-1
Abbreviations: Cavg168 = mavacamten average concentration over the 168-hour (1-week) period prior to the observed safety or efficacy response; LVOT = left ventricular outflow tract; VLVOT = Valsalva left ventricular outflow tract.

VLVOT の E-R 解析では、VALOR-HCM 試験を含む E-R 最終モデル（3.3.2 項）を基本モデルとし、パラメータの再推定及び共変量として民族差（日本人／外国人）の影響を検討した。最終モデルでは、ベースライン VLVOT 推定値（E0）に対し民族差（日本人／外国人）の共変量が追加された。E0 に対する民族差（日本人／外国人）の影響は、HORIZON-HCM 試験で被験者のベースライン VLVOT が他の試験（特に EXPLORER-HCM 試験及び VALOR-HCM 試験）の被験者よりも高かったことや、HORIZON-HCM 試験の被験者数が他試験に比べて相対的に少ないことに起因する可能性が考えられた。

HCM 患者における LVEF と mavacamten 曝露量の関係性を示す（Figure 3.3.3-2）。LVEF は、濃度依存的に減少した。

Figure 3.3.3-2: Time-Matched Observed LVEF Versus Model-predicted Mavacamten Cavg168 for Subjects on Active Treatment



Source: モジュール 2.7.2 Figure 3.7.4.2-1
Abbreviations: Cavg168 = mavacamten average concentration over the 168-hour (1-week) period prior to the observed safety or efficacy response; LVEF = left ventricular ejection fraction.

LVEF の E-R 解析では、VALOR-HCM 試験を含む E-R 最終モデル（3.3.2 項）を基本モデルとし、パラメータの再推定及び共変量として民族差（日本人／外国人）の影響を検討した。E-R 効果パラメータ推定値（kMAVA）及びベースライン LVEF 推定値（E0）に対し民族差（日本人／外国人）を共変量として組み込むことでフルモデルを構築した。フルモデルから変数減少法により構築した最終モデルはフルモデルと同じであった。E0 に対する民族差（日本人／外国人）の影響は、HORIZON-HCM 試験で被験者のベースライン LVEF が他の試験（特に EXPLORER-HCM 試験及び VALOR-HCM 試験）の被験者よりも高かったことに起因すると考えられた。E-R 効果パラメータは、EXPLORER-HCM 試験及び PIONEER-HCM 試験被験者と比較して SRT eligible 患者集団（VALOR-HCM 試験に参加した被験者）で 53%低く、日本人被験者で 80%低くなることが推定されたことから、VALOR-HCM 試験の被験者と同様に、日本人被験者は外国人被験者と比較して同じ mavacamten 曝露量でも LVEF 低下に対する感受性が低いことが示唆された。

HORIZON-HCM 試験に組み入れられた被験者は、EXPLORER-HCM 試験とほぼ同じ選択・除外基準に基づく oHCM 患者である。EXPLORER-HCM 試験との間にいくつかの被験者特性に違いがみられたが、この結果の理由は不明であることに留意する必要がある。HORIZON-HCM 試験及び VALOR-HCM 試験の類似性の一つの理由として、これら各試験の用量漸増の決定や用量調節には心エコー検査の結果を用い、減量基準には血漿中薬物濃度の代わりに VLVOT < 30 mmHg の基準を採用したことが考えられる（血漿中薬物トラフ濃度 ≥ 1000 ng/mL の一時中断基準は、modeling and simulation（M&S）解析に基づく検討の結果、安全性に大きな影響を及ぼさない）。また、増量判断時の LVEF 基準は≥ 55%とより保守的であった。一方で VALOR-HCM 試験と異なり、HORIZON-HCM 試験では EXPLORER-HCM 試験と同様に、特に主要試験期間中の心エコー測定から投与量の決定までに 2 週間の間隔があった。臨床試験ではこの 2 週間の差の類似性を維持したが、実際の臨床現場では、VALOR-HCM 試験のように心エコー結果の読み出しから用量調節までリアルタイムに行うことが可能と考えられる。こうした試験デザインや症例数、被験者特性の試験間の差が、民族差（日本人／外国人）の共変量として検出された可能性がある。いずれにしても、この推定された効果は日本人患者の安全性にとって有益な効果であり、外国人に比べて日本人患者の安全性のリスクが増大する懸念はないことが示唆された。

4 有効性の概括評価

4.1 有効性評価の概観

mavacamten の目標適応症に対する有効性は、症候性 oHCM 患者を対象とした海外第 3 相検証試験（MYK-461-005）及び国内第 3 相試験（CV027004）の主要解析時点（Week 30）の結果を中心に評価した。この他に、MYK-461-005 試験に先立って実施した症候性 oHCM 患者を対象とした海外第 2 相 POC 試験（MYK-461-004）及び MYK-461-005 試験より比較的重症で、非薬物療法の SRT が適応される症候性 oHCM 患者を対象とした海外第 3 相試験（MYK-461-017）、MYK-461-005 試験の完了例が移行する長期継続投与試験（MYK-461-007）及び MYK-461-004 試験の完了例が移行する長期継続投与試験（MYK-461-008）の結果に基づき評価し、これら 6 試験をすべて評価資料とした。

4.1.1 有効性評価対象となった臨床試験の概略

本承認申請の主たる有効性評価は、国内第 3 相試験（CV027004）の主要解析時点の結果が海外第 3 相検証試験（MYK-461-005）の結果と同じ傾向であるかを総合的に検討することである。そのため、本項では、MYK-461-005 試験及び CV027004 試験を中心に示す。この他に、MYK-461-017 試験の結果も併せて示した。各試験の詳細は「2.7.3 臨床的有効性の概要」、「2.7.6 個々の試験のまとめ」及び各試験の治験総括報告書に示した。

4.1.1.1 試験対象集団

MYK-461-005 試験及び CV027004 試験のいずれも、各国の HCM 診療ガイドラインで、下記に示す診断基準に基づき oHCM と診断され、治療が必要な症状（NYHA 心機能分類 II 度又は III 度）を有する症候性 oHCM 患者を対象とした。

- 最大 LV 壁厚 ≥ 15 mm（家族歴有で ≥ 13 mm）
- LVOT 最大圧較差 ≥ 50 mmHg（安静時、バルサルバ負荷後、又は運動負荷後）
- VLVOT 圧較差 ≥ 30 mmHg

いずれの試験も、HCM の基礎治療薬は、β 遮断薬又は Ca 拮抗薬（ベラパミル又はジルチアゼム）のいずれかの併用は可とし、評価への影響を考慮し、スクリーニング又はスクリーニング評価の 14 日以上前から一定用量で服用している患者を組み入れた。但し、相加的な陰性変力作用の増強に因る左室収縮力の過度な低下の潜在リスクを避けるため、β 遮断薬及び Ca 拮抗薬（ベラパミル又はジルチアゼム）の併用療法を受けている患者は除外した。また、評価に影響を及ぼす可能性のある Na チャネル阻害薬［ジソピラミド、シベンゾリン（国内のみ）、renolazine（国内未承認）］を使用している患者を除外した。

また、心エコー評価に影響を及ぼす可能性のあるコントロール不良の活動性心房細動を有する患者を組み入れから除外した。一方、HCM 患者で心房細動を合併している割合が一般集団に比べ高いことから、試験結果の一般化可能性を考慮し、十分に心拍数がコントロールされており、抗凝固薬による治療が行われている持続性又は永続性の心房細動を有する患者は試験に参加できることとした（モジュール 2.7.3、3.1.1 項）。

4.1.1.2 試験デザイン

MYK-461-005 試験及び CV027004 試験の試験デザインの概略を以下に示す。CV027004 試験は、MYK-461-005 試験の結果と比較できるよう、可能な限り同様の試験デザインに計画した（1.3.2.2 項）。

MYK-461-005 試験

本試験は、スクリーニング期（最長 35 日間）、二重盲検期（30 週間）、追跡調査期（8 週間）の 3 期で構成された。

Day 1 にスクリーニングで適格性が確認された被験者を、双方向応答システム（IXRS）を介して mavacamten 群又はプラセボ群のいずれかに 1:1 の比でランダム化し、割り付けられた治験薬を二重盲検下で 30 週間投与した。ランダム化の層別因子は、NYHA 心機能分類（II、III）、β 遮断薬の使用（有、無）、運動負荷方法（トレッドミル、自転車）、CMR サブスタディへの同意（有、無）とした。HCM の基礎治療薬は、スクリーニングの 14 日以上前から β 遮断薬又は Ca 拮抗薬（ベラパミル又はジルチアゼム）のいずれかを一定用量で服用している場合に限り、併用可とした。

治験薬の用法用量は、mavacamten（2.5 mg、5 mg、10 mg 又は 15 mg）又はプラセボを 1 日 1 回経口投与とした。mavacamten の開始用量は 5 mg とし、PK 及び心エコーデータ（VLVOT 圧較差及び LVEF）を指標に、モジュール 2.7.3、Table 1.1.6-1 に示す基準に従い用量を 1 段階漸増又は漸減した。用量の漸増又は漸減は、2 週間前の評価来院日の PK 及び心エコーデータを用い、中央判定された結果（VLVOT 圧較差、LVEF 及び PK データ）に基づき、盲検下で IXRS を介し実施した。試験期間中に LVEF < 50%（安静時）、QTcF 間隔の延長又は血漿中薬物トラフ濃度 ≥ 1000 ng/mL に該当した場合は治験薬の投与を一時中断し、LVEF ≤ 30%（安静時）に該当した場合は、治験薬の投与を中止した。

また、CMR による mavacamten の有効性を評価する目的で CMR サブスタディを計画した。選定された特定の施設で、MYK-461-005 試験に適格であり、ICD 又はペースメーカーの植込みがなく、心房細動を合併していない（最大 80 例）患者に、CMR サブスタディの参加に対する文書同意を取得の上、Day 1 及び Week 30 に CMR を検査した（モジュール 2.7.3、1.1.1 項）。

CV027004 試験

本試験は、スクリーニング期（最長 35 日間）、主要解析のための投与期（以下、主要評価期）（30 週間）、長期投与期（108 週間）、追跡調査期［8 週間、CYP2C19 PM の場合は 20 週間］の 4 期で構成された。

Day 1 にスクリーニングで適格性が確認された被験者を、IXRS を介して本試験に登録し、治験薬を投与した。HCM の基礎治療薬は、スクリーニング評価前 14 日以上から β 遮断薬又は Ca 拮抗薬（ベラパミル又はジルチアゼム）のいずれかを一定用量で服用している場合に限り、併用可とした。また、本試験では、CPET 及び CMR の評価に適格な治験実施医療機関にて適格な被験者に対し、CPET 及び CMR を検査した。

mavacamten の用法用量は、1 mg、2.5 mg、5 mg、10 mg 又は 15 mg を 1 日 1 回経口投与とした。開始用量は 2.5 mg とし、心エコーデータ（VLVOT 圧較差及び LVEF）を指標に、モジュール 2.7.3、Table 1.1.6-1 に示す基準に従い用量を 1 段階漸増又は漸減した。主要評価期の用量の漸増又は漸減は、2 週間前の評価来院日の心エコーデータを用い、中央判定された結果（VLVOT 圧較差及び LVEF）に基づき、IXRS を介し行った。LVEF < 50%（安静時）、QTcF 間隔の延長又は血漿中薬物トラフ濃度 ≥ 1000 ng/mL に該当した場合は治験薬の投与を一時中断し、LVEF ≤ 30%（安静時）に該当した場合は、治験薬の投与を中止した（モジュール 2.7.3、1.1.2 項）。

4.1.2 有効性の評価方法

4.1.2.1 有効性評価項目

MYK-461-005 試験では、症候性 oHCM 患者の臨床上の問題となっている運動耐容能、臨床症状及び心機能に対し、mavacamten の治療効果を包括的に評価できるよう有効性評価項目を設定した。CV027004 試験では、日本での実施可能性を考慮した上で日本人と外国人の結果の類似性を評価でき

るよう、MYK-461-005 試験の有効性評価項目と可能な限り同じ評価項目を設定した。なお、MYK-461-005 試験及び CV027004 試験（主要評価期）では、CPET、心エコー及び CMR 画像を中央判定機関で判定された結果に基づき有効性を評価した。

MYK-461-005 試験及び CV027004 試験の主要評価項目に対する設定根拠は 1.3.2.3 項に示した。また、各試験の有効性評価項目の臨床的意義は 4.2.3 項の各評価項目及びモジュール 2.7.3、1.2.1 項に示した。

MYK-461-005 試験の主要評価項目は、pVO_2 と NYHA 心機能分類の複合評価項目とし、「CPET で測定された pVO_2 の 1.5 mL/kg/min 以上の増加かつ NYHA 心機能分類の 1 度以上の改善」又は「pVO_2 の 3.0 mL/kg/min 以上の増加かつ NYHA 心機能分類の悪化なし」のいずれかを達成した被験者の割合とした。副次評価項目には、運動負荷後の LVOT 最大圧較差、pVO_2、NYHA 心機能分類、Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire（KCCQ）-23 臨床要約スコア（CSS）及び Hypertrophic Cardiomyopathy Symptom Questionnaire（HCMSQ）息切れ（SoB）を設定した。

CV027004 試験では、主要評価項目に運動負荷後の LVOT 最大圧較差、副次評価項目に NYHA 心機能分類、KCCQ-23 CSS スコア及び心臓バイオマーカー（NT-proBNP 及び心筋トロポニン）を設定した。

いずれの試験も投与 30 週後に有効性を評価することとした。

4.1.2.2 統計解析

4.1.2.2.1 解析対象集団

有効性の主たる解析対象集団は intention to treat（ITT）集団とした。MYK-461-005 試験では ITT をランダム化されたすべての被験者と定義し、ランダム化された投与群に基づき解析した。CV027004 試験では、スクリーニング検査で適格性が確認されたか治験薬が割り付けられたすべての被験者と定義した（モジュール 2.7.3、1.2.2 項）。

4.1.2.2.2 統計手法

本項では、MYK-461-005 試験及び CV027004 試験の主要評価項目及び副次評価項目の統計解析手法を示す。その他の評価項目の統計解析手法の詳細は各試験の治験総括報告書に示す。

MYK-461-005 試験

主要複合評価項目

本試験の主要目的は、Week 30 の「CPET で測定された pVO_2 の 1.5 mL/kg/min 以上の増加かつ NYHA 心機能分類の 1 度以上の改善」又は「pVO_2 の 3.0 mL/kg/min 以上の増加かつ NYHA 心機能分類の悪化なし」のいずれかを達成した被験者の割合がプラセボに比べて mavacamten で高いことを検証することである。主要複合評価項目について投与群別に記述統計量を算出した。また、群間差の推定値

及び正規近似に基づく 95%信頼区間（CI）を算出した。投与群間の比較には、層別因子で調整した Cochran-Mantel-Haenszel（CMH）検定を用いて有効性を検証した。層別化の影響を評価する目的で、感度分析としてカイ二乗検定を用いた非層別解析を実施した。なお、CMR サブスタディに同意した被験者数（35 例）は少なかったため、解析時に層別因子として CMR サブスタディの同意（有、無）を含めなかった。

Week 30 の pVO_2 の結果が欠測の場合、欠測値を補完せずノンレスポンダーとして取り扱った。Week 30 の pVO_2 は評価可能であるものの NYHA 心機能分類の結果が欠測の場合、Week 26 の結果で補完した（モジュール 2.7.3、1.2.2 項）。

副次評価項目

主要目的が達成された場合に、全ての副次評価項目を以下に示す順序で逐次仮説検定を行い、試験全体の有意水準（α=0.05）が保持されるように、多重性の調整を行った。

- Week 30 の運動負荷後の LVOT 最大圧較差のベースラインからの変化量
- Week 30 の pVO_2 のベースラインからの変化量
- Week 30 に NYHA 心機能分類がベースラインから 1 度以上改善した被験者の割合
- Week 30 の KCCQ-23 CSS のベースラインからの変化量
- Week 30 の HCMSQ SoB のベースラインからの変化量

カテゴリカル変数に対しては CMH 検定を用い、連続変数に対しては共分散分析（ANCOVA）又は反復測定混合モデルを用いて投与群間を比較した。また、群間差の推定値及び 95%CI を算出した（モジュール 2.7.3、1.2.2 項）。

CV027004 試験

主要評価項目

本試験の主要目的は、Week 30 の運動負荷後の LVOT 最大圧較差のベースラインからの変化量を評価することである。主要評価項目について統計学的検定は行わず、記述統計量を用いて評価した。

また、本試験と MYK-461-005 試験との結果の類似性を評価するため、以下の 2 つの基準を設定した。

1) 本試験の運動負荷後の LVOT 最大圧較差の平均変化量が- 27 mmHg 以下である。- 27 mmHg は MYK-461-005 試験の mavacamten 群の平均変化量（- 47 mmHg）の少なくとも 57%を維持している。
2) 本試験の平均変化量の CI は、MYK-461-005 試験のプラセボ群のベースラインから Week 30 までの平均変化量を含まない（すなわち、本試験の平均変化量の CI の上限が- 10 mmHg 未満である）。

主要解析結果の頑健性を評価するため、治験実施計画書に適合した対象集団（PPS）を対象に主要解析と同様の評価を行った（モジュール 2.7.3、1.2.2 項）。

副次評価項目

以下に示すいずれの副次評価項目も統計学的検定は行わず、カテゴリカル変数に対しては被験者の割合及びその 95%CI を、連続変数に対しては記述統計量を用いて評価した。

- Week 30 の KCCQ-23 CSS のベースラインからの変化量
- Week 30 に NYHA 心機能分類がベースラインから 1 度以上改善した被験者の割合
- Week 30 の NT-proBNP のベースラインからの変化量
- Week 30 の心筋トロポニンのベースラインからの変化量

Week 30 の NYHA 心機能分類の結果が欠測の場合、Week 26 を用いて補完した。また、Week 26 の評価範囲で複数の NYHA 心機能分類の結果がある場合は、直近の結果を用いて補完した（モジュール 2.7.3、1.2.2 項）。

4.2 目標適応症に対する有効性

本項では、CV027004 試験の結果が MYK-461-005 試験の結果と同じ傾向であるかを検討するため、4.2.3 項以降は評価項目別に 2 試験の結果を示し、総合的な検討結果を 4.2.3.9 項に示す。この他に、4.2.3.10 項に MYK-461-017 試験の結果を示す。

4.2.1 被験者の内訳

4.2.1.1 海外第 3 相試験（MYK-461-005）

スクリーニングされた 429 例のうち、251 例（mavacamten 群 123 例、プラセボ群 128 例、以下同順）がランダム化され、全員に治験薬が投与された。Week 30 までの治験薬の投与を完了した被験者数は 244 例（119 例、125 例）で、その割合は投与群間で同程度であった（96.7%、97.7%）。治験薬投与中止の割合は投与群間で大きな違いはなく（3.3%、2.3%）、主な中止理由は、有害事象、同意撤回、その他（各 2 例）であった（モジュール 2.7.3、3.1.2.1 項）。

新型コロナウイルス感染症（COVID-19）の影響により、Week 38 に来院できず電話での安全性評価を実施した 67 例（26.7%）を含めれば（集計上は試験中止と取り扱い、中止理由はその他と分類）、245 例［119 例（96.7%）、126 例（98.4%）］が試験を完了した（モジュール 2.7.3、3.1.2.1 項）。

ランダム化された 251 例（123 例、128 例）を ITT に含めた。また、CMR サブスタディの参加に同意し、Day 1 及び Week 30 の両方で CMR 画像が評価できた 35 例（17 例、18 例）を CMR の解析対象とした（モジュール 2.7.3、3.1.2.1 項）。

4.2.1.2 国内第 3 相試験（CV027004）

43 例が組み入れられ、38 例に治験薬が投与された。38 例中 36 例が主要評価期（Week 30）の評価を完了し、2 例が治験薬の投与を中止した。2 例の中止理由はそれぞれ同意撤回及びその他（QTcF 間隔延長の基準に該当）であった（モジュール 2.7.3、3.1.2.2 項）。

38 例を ITT に含め、治験実施計画書からの重大な逸脱が認められた 7 例を除く 31 例を PPS に含めた。また、治験薬が 1 回以上投与され、CMR、CPET 評価に適格な被験者それぞれ 17 例を CMR、CPET の解析対象とした（モジュール 2.7.3、3.1.2.2 項）。

4.2.1.3 海外第 3 相試験（MYK-461-017）

112 例がランダム化され（mavacamten 群 56 例、プラセボ群 56 例、以下同順）、同意撤回をした 1 例（プラセボ群）を除く 111 例に治験薬が投与された。111 例中 106 例（54 例、52 例）が二重盲検期（Week 16）の評価を完了し、5 例が期間中に治験薬の投与を中止した。中止理由は SRT の実施（2 例、2 例）、治験実施計画書の違反（0 例、1 例）であった。二重盲検期の治験薬投与中止の割合及び中止理由に投与群間で大きな違いはなかった（モジュール 2.7.3、3.1.2.3 項）。

ランダム化された 112 例（各群 56 例）を ITT に含めた（モジュール 2.7.3、3.1.2.3 項）。

4.2.2 人口統計学的特性及びその他の特性

4.2.2.1 海外第 3 相試験（MYK-461-005）

主な人口統計学的特性及び疾患特性は、投与群間で概ね均衡していた（モジュール 2.7.3、3.1.3.1 項）。

全体（N = 251）の平均年齢は 58.5 歳、男性が半数以上（59.4%）で、ほとんどの被験者が白人であった。CYP2C19 PM は 5 例［（うち、mavacamten 群 2 例、プラセボ群 3 例）全体で 2%］であった。大部分の被験者が NYHA 心機能分類 II 度であり（72.9%）、HCM の基礎治療薬として β 遮断薬を使用していた（75.3%）（モジュール 2.7.3、3.1.3.1 項）。

心エコーパラメータでは、各群の左室最大壁厚（平均値）が約 20 mm、安静時の LVEF（平均値）が約 74%であり、被験者の多くで左室肥大及び収縮能の亢進が認められた。両群ともに LVOT 最大圧較差（平均値）が安静時（約 50 mmHg）に比べ運動負荷後（約 85 mmHg）で上昇し、閉塞が顕著に認められており、左房容積も拡大していた（LAVI 約 40 mL/m^2）。また、大部分の被験者が僧帽弁の SAM 及び MR を合併していた。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 2.7.3、3.1.3.1 項）。

4.2.2.2 国内第 3 相試験（CV027004）

全体（N = 38）の平均年齢は 64.8 歳で、女性が半数以上（65.8%）であった。CYP2C19 PM は 8 例（21.1%）であった。大部分の被験者が NYHA 心機能分類 II 度であり（86.8%）、HCM の基礎治療薬として β 遮断薬を使用していた（89.5%）。

心エコーパラメータでは、左室最大壁厚（平均値）が約 21 mm、安静時の LVEF（平均値）が約 78%であり、被験者全体で左室肥大及び収縮能の亢進が認められた。LVOT 最大圧較差（平均値）が安静時（約 74 mmHg）に比べ運動負荷後（約 85 mmHg）で上昇し、左房容積も拡大していた（LAVI 約 43 mL/m^2）。また、大部分の被験者が SAM 及び MR を合併していた。このように本試験の対象

集団も MYK-461-005 試験と同様に、oHCM 患者の疾患特性が反映されていた（モジュール 2.7.3、3.1.3.2 項）。

CV027004 試験及び MYK-461-005 試験に組み入れられた患者集団をベースラインの人口統計学的特性及び疾患特性）に基づき比較した。2 試験の例数に違いがあり、結果の解釈には留意が必要であるが、ベースラインの人口統計学的特性は、MYK-461-005 試験に比べ CV027004 試験で 65 歳以上（CV027004 試験 55.3%、MYK-461-005 試験 33.9%、以下同順）、女性（65.8%、40.6%）及び CYP2C19 PM の割合（21.1%、2.0%）が高く、平均体重は MYK-461-005 試験に比べ CV027004 試験で低かった（66.92 kg、85.64 kg）。その他の人口統計学的特性は、試験間で大きな違いはなかった。ベースラインの疾患特性は、MYK-461-005 試験に比べ CV027004 試験で NYHA 心機能分類 II 度の割合（86.8%、72.9%）及び HCM の基礎治療薬として β 遮断薬を使用していた被験者の割合（89.5%、75.3%）、NT-proBNP の中央値（1029.0 ng/L、709.5 ng/L）が高かった。心エコーパラメータでは、MYK-461-005 試験に比べ CV027004 試験で、安静時及びバルサルバ負荷後の LVOT 最大圧較差が高かった。その他の疾患特性は、試験間で大きな違いはなかった（モジュール 2.7.3、3.1.3 項）。

4.2.2.3 海外第 3 相試験（MYK-461-017）

主な人口統計学的特性及び疾患特性は、投与群間でおおむね均衡していた（モジュール 2.7.3、3.1.3.3 項）。

全体の平均年齢は 60.3 歳で、男女比は約 1:1 であり、大部分の被験者が白人であった（89.3%）。CYP2C19 PM は 2 例（いずれも mavacamten 群）であった。NYHA 心機能分類は、ほとんどの被験者が III 度であり（92.0%）、1 例が IV 度であった。HCM の基礎治療薬として最も多かったものは β 遮断薬の単剤使用であった（45.5%）。β 遮断薬と Ca 拮抗薬（ベラパミル又はジルチアゼム）の併用を含め 2 剤以上を併用していた被験者の割合は約 33%であり、ジソピラミドの単剤又はジソピラミドを含む 2 剤以上の併用をしていた被験者の割合は約 20%であった。HCM の基礎治療薬を使用していない 6 例は、薬物療法に不耐容であった。心筋トロポニン I（中央値）は、プラセボ群と比較して mavacamten 群で高かった（mavacamten 群 17.3 ng/L、プラセボ群 12.9 ng/L）。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 2.7.3、3.1.3.3 項）。

心エコーパラメータは、投与群間でおおむね均衡していた（モジュール 2.7.3、3.1.3.3 項）。

4.2.3 有効性の結果

MYK-461-005 試験及び CV027004 試験の治験薬の投与状況は 5.2 項に示した。

4.2.3.1 運動耐容能、症状及び身体活動能力の改善（MYK-461-005：主要複合評価項目）

MYK-461-005 試験で Week 30 に「CPET で測定された pVO_2 の 1.5 mL/kg/min 以上の増加かつ NYHA 心機能分類の 1 度以上の改善」又は「pVO_2 の 3.0 mL/kg/min 以上の増加かつ NYHA 心機能分類の悪化なし」を達成した被験者の割合（臨床的奏効割合）は、mavacamten 群で 36.6%（45 例）、プラセ

ボ群で 17.2%（22 例）であり、プラセボ群に比べて mavacamten 群で高かった。群間差（mavacamten 群 － プラセボ群、95%CI）は 19.4（8.67、30.13）%であり、投与群間に有意な差が認められたことから（p = 0.0005）、mavacamten のプラセボに対する優越性が検証された。また、層別化因子を考慮しない非層別解析でも、同様の結果が確認された（nominal p = 0.0005）。なお、各指標（pVO_2、NYHA）のより厳しい閾値を用いた「pVO_2 の 3.0 mL/kg/min 以上の増加かつ NYHA 心機能分類の 1 度以上の改善」を達成した被験者の割合は、mavacamten 群で 20.3%（25 例）、プラセボ群で 7.8%（10 例）であり、群間差（95%CI）は 12.5（4.02、21.01）%であった（Table 4.2.3.1-1）。

Table 4.2.3.1-1: MYK-461-005: Composite Functional Endpoint at Week 30 (ITT Population)

	Mavacamten (N = 123)	**Placebo (N = 128)**	**Mavacamten vs. Placebo (95% CI)[a]**
Achieved Composite Functional Endpoint[b], n (%)	45 (36.6)	22 (17.2)	19.4 (8.67, 30.13)
Stratified Analysis[c] Odds Ratio (95% CI)			2.74 (1.508, 5.445)
p-value			0.0005
Unstratified Analysis[d] Odds Ratio (95% CI)			2.78 (1.544, 5.003)
nominal p-value			0.0005
Proportion of subjects with ≥ 1.5 mL/kg/min in pVO_2 and improvement ≥ 1 NYHA class	41 (33.3)	18 (14.1)	19.3 (8.99, 29.55)
Proportion of subjects with ≥ 3 mL/kg/min in pVO_2 and no worsening in NYHA class	29 (23.6)	14 (10.9)	12.6 (3.39, 21.89)
Proportion of subjects with ≥ 3 mL/kg/min in pVO_2 and improvement ≥ 1 NYHA class[e]	25 (20.3)	10 (7.8)	12.5 (4.02, 21.01)

NYHA = New York Heart Association; pVO_2 = peak oxygen consumption

a The 95% CIs of the response differences between mavacamten and placebo groups are based on normal approximation.

b The composite functional endpoint was defined as either: Type 1) an improvement of at least 1.5 mL/kg/min in pVO_2 and improvement of 1 or more NYHA class or Type 2) an improvement of at least 3.0 mL/kg/min in pVO_2 with no worsening in NYHA class, unless otherwise denoted. Missing NYHA class at Week 30 was imputed using available NYHA class at Week 26. After the imputation, the subjects whose response status at Week 30 was still missing were classified as nonresponders.

c The analysis was stratified on NYHA class, beta-blocker use, and exercise type (based on IXRS). Odds ratio was estimated using Cochran-Mantel-Haenszel method. Odds ratio > 1 indicates better outcome when comparing to placebo. P-value and 95% CI were derived using the exact method.

d Unstratified analysis is performed as sensitivity analysis. P-value and 95% CI is derived from Pearson's Chi-square test.

e These are the most strigent pVO_2 and NYHA class components of the composite functional endpoint.

Source: MYK-461-005 CSR Table 14.2.1.1

CV027004 試験では、MYK-461-005 試験の主要複合評価項目の定義に該当した被験者の割合を探索的に集計した。CPET 解析対象集団 17 例のうち、Week 30 に「CPET で測定された pVO_2 の 1.5 mL/kg/min 以上の増加かつ NYHA 心機能分類の 1 度以上の改善」又は「pVO_2 の 3.0 mL/kg/min 以上の増加かつ NYHA 心機能分類の悪化なし」を達成した被験者数は 7 例（41.2%）であった（CV027004 primary CSR Appendix 16.2.6.1.3）。

4.2.3.2 LVOTO の改善

LVOT 圧較差は客観的かつ再現性のある指標であり、通常診療で評価されている。oHCM 患者では、一般的に運動によって LVOTO が最大レベルとなる。また、LVOT 圧較差を下げることは oHCM の重要な治療目標の一つであり、LVOT 圧較差 ≥ 50 mmHg は SRT を検討する一つの基準となっていることから、臨床試験で評価することとした（1.3.2.3 項及びモジュール 2.7.3、1.2.1.1.1 項）。なお、LVOTO は、HCM 関連死（相対リスク 1.6、p = 0.02）並びに疾患進行（NYHA 心機能分類 III 度又は IV 度）や心不全又は脳卒中による死亡（相対リスク 2.7、p < 0.001）との関連が報告されている [14]。

MYK-461-005 試験及び CV027004 試験の結果、いずれの試験でも、mavacamten 投与により運動負荷後、バルサルバ負荷後、及び安静時の LVOT 最大圧較差が低下した。

運動負荷後の LVOT 最大圧較差（MYK-461-005：副次評価項目、CV027004：主要評価項目）

MYK-001-005 試験の Week 30 の運動負荷後の LVOT 最大圧較差のベースラインからの変化量［平均値（SD）］は、mavacamten 群で-47.2（40.31） mmHg、プラセボ群で-10.4（29.59） mmHg であった。変化量（最小二乗平均）の群間差（mavacamten 群 － プラセボ群、95%CI）は、-35.6（-43.15、- 28.06） mmHg であり、投与群間に有意な差が認められた（p < 0.0001）（Table 4.2.3.2-1）。

CV027004 試験の Week 30 の運動負荷後の LVOT 最大圧較差のベースラインからの変化量［平均値（SD）］は、-60.7（31.56） mmHg であり、運動負荷後の LVOT 圧較差は、ベースラインに比べ低下（改善）した（95%CI：-71.54、-49.86）（Table 4.2.3.2-1）。また、本試験と MYK-461-005 試験の類似性を評価するために事前に設定していた 2 つの基準を達成した（4.1.2.2.2 項）。

Table 4.2.3.2-1: Changes from Baseline in Post-exercise LVOT Peak Gradient (mmHg) at Week 30 (ITT Population)

	MYK-461-005 試験		CV027004 試験
Endpoint	**Mavacamten (N = 123)**	**Placebo (N = 128)**	**Mavacamten (N = 38)**
Change from Baseline to Week 30 in Postexercise LVOT Peak Gradient (mmHg)	n = 117	n = 122	n = 35
Mean (SD)	-47.2 (40.31)	-10.4 (29.59)	-60.7 (31.56)
95%CI	-50.94, -38.49	-15.22, -3.00	-71.54, -49.86
LS Mean Difference Mavacamten vs Placebo (95% CI) [a]	-35.6 (-43.15, -28.06)		—

Endpoint	MYK-461-005 試験 Mavacamten (N = 123)	MYK-461-005 試験 Placebo (N = 128)	CV027004 試験 Mavacamten (N = 38)
P-value [a]	< 0.0001		—
Baseline	n = 122	n = 127	n = 38
Mean (SD)	85.7 (34.27)	84.3 (35.73)	85.1 (29.24)
Week 30	n = 118	n = 123	n = 35
Mean (SD)	38.1 (32.09)	73.4 (34.87)	28.4 (26.46)

LS = least squares; LVOT = left ventricular outflow tract

a The mean difference estimate, its 95% CI, and p-values are from the ANCOVA which controls for treatment group (mavacamten vs placebo), baseline value of the corresponding endpoint of interest, and the 3 stratification factors (beta-blocker use, NYHA class, ergometer type based on IXRS).

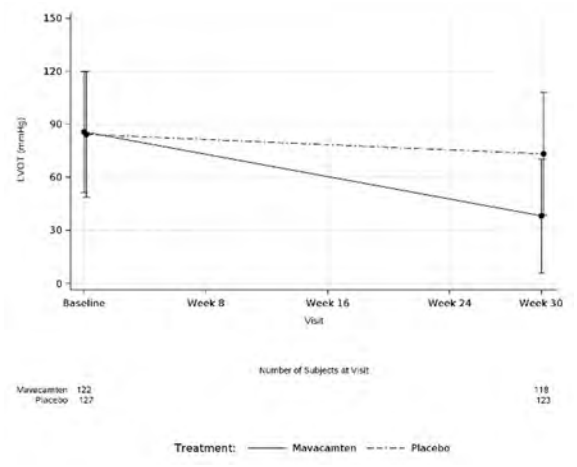
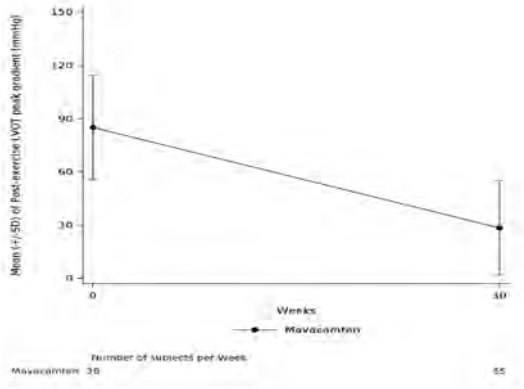
The summary of change from baseline at post-baseline visit is based on the subjects with non-missing value at both baseline and corresponding post-baseline visit.
Normal approximation is used for 95% CI.
Source: MYK-461-005 CSR Table 14.2.1.2, CV027004 Primary CSR Table 14.2.1.1

MYK-461-005 試験及び CV027004 試験の運動負荷後の LVOT 最大圧較差の推移を Figure 4.2.3.2-1 に示す。

MYK-461-005試験でのmavacamten群の運動負荷後のLVOT最大圧較差［平均値（SD）、以下同様］は、ベースラインの85.7（34.27） mmHgから、Week 30で38.1（32.09） mmHgに低下した。プラセボ群の運動負荷後の LVOT 最大圧較差は、ベースラインで 84.3（35.73） mmHg、Week 30 で 73.4（34.87） mmHgであった（モジュール2.7.3、3.2.1.2.1項）。

CV027004 試験での運動負荷後の LVOT 最大圧較差は、ベースラインの 85.1（29.24） mmHg から、Week 30 で 28.4（26.46） mmHg に低下した（モジュール2.7.3、3.2.2.1項）。

Figure 4.2.3.2-1: Changes from Baseline in Post-exercise LVOT Peak Gradient (mmHg) at Week 30 (ITT Population)

MYK-461-005 試験	CV027004 試験
	

Source: MYK-461-005 CSR Figure 14.2.5.1, CV027004 Primary CSR Figure 14.2.5.1.1

運動負荷後の LVOT 最大圧較差を指標の一部に用いた探索的評価項目を以下に示す。

MYK-461-005 試験では、ベースラインの運動負荷後の LVOT 最大圧較差が 50 mmHg 以上の被験者のうち、Week 30 で 50 mmHg 未満に低下した被験者の割合は、mavacamten 群でプラセボ群に比べ高かった［mavacamten 群 74.3%（75/101 例）、プラセボ群 20.8%（22/106 例）、以下同順］。また、mavacamten 群の大部分の被験者が、SRT を検討する基準の一つである LVOT 最大圧較差 ≥ 50 mmHg を下回った。ベースラインの運動負荷後の LVOT 最大圧較差が 30 mmHg 以上の被験者のうち、Week 30 で 30 mmHg 未満に低下した被験者の割合は、mavacamten 群でプラセボ群に比べ高かった［56.6%（64/113 例）、7.0%（8/114 例）］。mavacamten 群の半数以上の被験者が、oHCM の診断基準である LVOT 最大圧較差 ≥ 30 mmHg を下回った（モジュール 2.7.3、3.2.1.2.1 項）。

CV027004 試験では、ベースライン及び Week 30 の運動負荷後の LVOT 最大圧較差の評価可能な被験者（N = 35）のうち、運動負荷後の LVOT 最大圧較差が 50 mmHg 未満の被験者数はベースラインで 4 例であり、Week 30 で 31 例（88.6%）に増加した。運動負荷後の LVOT 最大圧較差が 30 mmHg 未満の被験者数はベースラインで 1 例であり、Week 30 で 25 例（71.4%）に増加した。大部分の被験者が、SRT を検討する基準の一つである LVOT 最大圧較差 ≥ 50 mmHg 及び oHCM の診断基準である LVOT 最大圧較差 ≥ 30 mmHg を下回った（モジュール 2.7.3、3.2.2.1 項）。

バルサルバ負荷後及び安静時の LVOT 最大圧較差（MYK-461-005、CV027004：いずれも探索的評価項目）

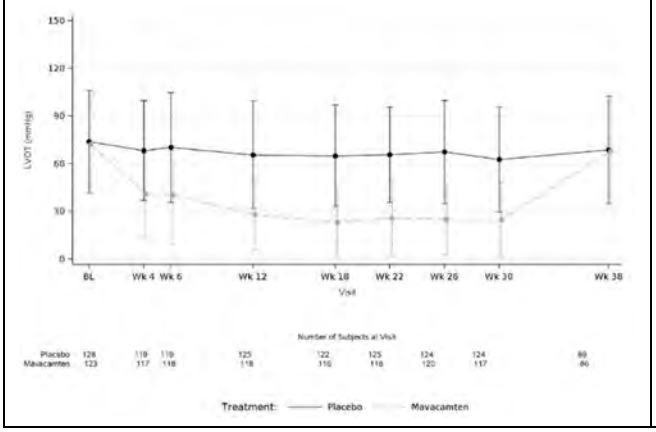
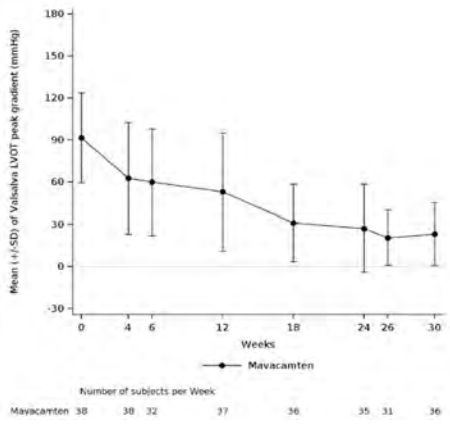
MYK-461-005 試験及び CV027004 試験のバルサルバ負荷後及び安静時の LVOT 最大圧較差の推移を Figure 4.2.3.2-2 及び Figure 4.2.3.2-3 に示す。

MYK-461-005 試験では、mavacamten 群のバルサルバ負荷後の LVOT 最大圧較差（平均値）は、治験薬投与開始後、速やかに低下し（Week 4：41.0 mmHg）、Week 4 から Week 18 までさらに低下した後（23.1 mmHg）、Week 30 まで同程度で推移した（24.8 mmHg）。追跡調査期間である Week 38 には、ベースラインと同程度まで戻った（67.9 mmHg）。プラセボ群では試験期間を通してバルサルバ負荷後の LVOT 最大圧較差（平均値）に大きな変動はなかった。Week 30 のバルサルバ負荷後の LVOT 最大圧較差のベースラインからの変化量［平均値（SD）］は、mavacamten 群でプラセボ群に比べ大きかった［mavacamten 群：- 49.1（34.4） mmHg、プラセボ群：- 12.1（31.0） mmHg］（モジュール 2.7.3、3.2.1.3.2 項）。

CV027004 試験では、バルサルバ負荷後の LVOT 最大圧較差（平均値）は治験薬投与開始後、速やかに低下し（Week 4：62.7 mmHg）、Week 4 以降 Week 26 まで経時的に低下した後、Week 30 までその低下が維持された（23.0 mmHg）。Week 30 のバルサルバ負荷後の LVOT 最大圧較差のベースラインからの変化量［平均値（SD）］は- 70.6（37.32） mmHg であった（モジュール 2.7.3、3.2.2.3.1 項）。

いずれの試験も安静時の LVOT 最大圧較差の推移はバルサルバ負荷後と同様の結果であった（モジュール 2.7.3、3.2.1.3.2 項及び 3.2.2.3.1 項）。

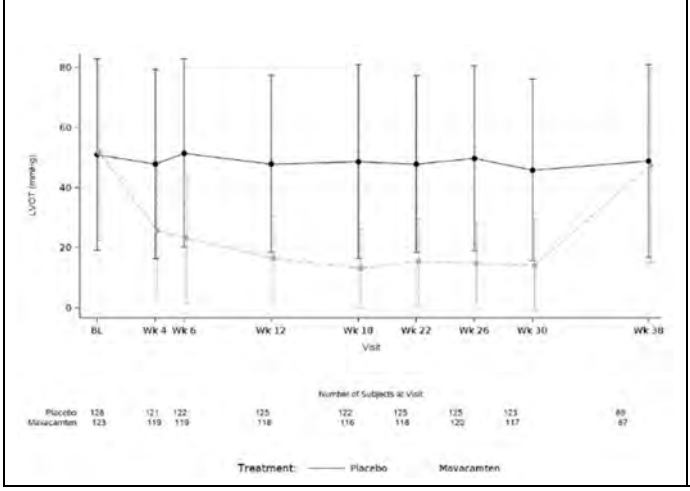
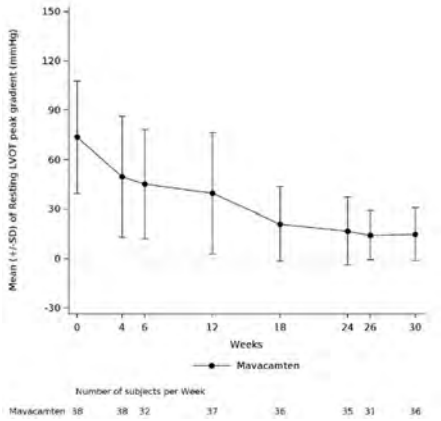
Figure 4.2.3.2-2: Changes from Baseline in Valsalva LVOT Peak Gradient (mmHg) at Week 30 (ITT Population)

MYK-461-005 試験	CV027004 試験
	

Source: MYK-461-005 CSR Figure 14.2.5.3, CV027004 Primary CSR Figure 14.2.6.2
Note: MYK-461-005 試験では、治験薬投与終了 8 週後である Week 38 までの結果も含め図示した。

MYK-461-005 試験では、Mavacamten 群を点線、プラセボ群を実線で示した。CV027004 試験では、Mavacamten 群を実線で示した。

Figure 4.2.3.2-3: Changes from Baseline in Resting LVOT Peak Gradient (mmHg) at Week 30 (ITT Population)

MYK-461-005 試験	CV027004 試験
	

Source: MYK-461-005 CSR Figure 14.2.5.2, CV027004 Primary CSR Figure 14.2.6.1
Note: MYK-461-005 試験では、治験薬投与終了 8 週後である Week 38 までの結果も含め図示した。
MYK-461-005 試験では、Mavacamten 群を点線、プラセボ群を実線で示した。CV027004 試験では、Mavacamten 群を実線で示した。

4.2.3.3 pVO_2 の改善（MYK-461-005：副次評価項目、CV027004：探索的評価項目）

pVO_2 は、運動耐容能や心機能の状態を直接的かつ客観的に評価できる指標であり、最大運動負荷時の最高酸素摂取量を示す。また、高い再現性で分散が小さく、最大運動負荷時のダイナミックレンジが狭いことから、HCM 患者に対する有効性の臨床評価に用いられる[51]。大規模なレジストリデータを用いた研究（SHaRe registry）では、HCM 患者で pVO_2 は心イベントと死亡の独立予測因子であることが示されている。HCM 患者対象の後ろ向き解析の結果から、pVO_2 がベースラインから 1.0 mL/kg/min 増加するごとに、死因を問わない全死亡又は心臓移植のリスクを 21%低下させることが報告されている [46]（モジュール 2.7.3、1.2.1.1.1 項）。

MYK-461-005 試験では、Week 30 の pVO_2 のベースラインからの変化量［平均値（SD）］は mavacamten 群で 1.40 （3.115） mL/kg/min、プラセボ群で- 0.05（3.017） mL/kg/min であった。変化量（最小二乗平均）の群間差（mavacamten 群 － プラセボ群、95%CI）は、1.35（0.580、2.116） mL/kg/min であり、投与群間に有意な差が認められた（p = 0.0006）（モジュール 2.7.3、3.2.1.2.2 項）。

CV027004 試験では、CPET の評価に適格な治験実施医療機関にて適格な被験者に対し CPET を実施した。Week 30 （N =15） の pVO_2 のベースラインからの変化量［平均値（SD）］は 0.83 （2.540） mL/kg/min であり、ベースラインに比べ pVO_2 が増加（改善）した（モジュール 2.7.3、3.2.2.3.7 項）。

以上より、いずれの試験でも mavacamten 投与による pVO_2 に対する臨床的意味のある改善が確認された。

Table 4.2.3.3-1: Changes from Baseline in pVO_2 by Visit (MYK-461-005: ITT Population, CV027004: CPET Analysis Population)

	MYK-461-005 試験		CV027004 試験
Endpoint	**Mavacamten (N = 123)**	**Placebo (N = 128)**	**Mavacamten (N = 17)**
Change from Baseline to Week 30 in pVO_2 (mL/kg/min)	n = 120	n = 125	n = 15
Mean (SD)	1.40 (3.115)	-0.05 (3.017)	0.83 (2.540)
LS Mean Difference Mavacamten vs Placebo (95% CI) [a]	1.35 (0.580, 2.116)		—
P-value [a]	0.0006		—
Baseline	n = 123	n = 128	n = 17
Mean (SD)	18.93 (4.858)	19.90 (4.909)	16.60 (4.627)
Week 30	n = 120	n = 125	n = 15
Mean (SD)	20.35 (5.358)	19.85 (5.403)	18.00 (4.269)

LS = least squares

a The mean difference estimate, its 95% CI, and p-values are from the ANCOVA which controls for treatment group (mavacamten vs placebo), baseline value of the corresponding endpoint of interest, and the 3 stratification factors (beta-blocker use, NYHA class, ergometer type based on IXRS).

The summary statistics at each visit is based on subjects with non-missing values at the corresponding visit. The summary of change from baseline at post-baseline viist is based on the subjects with non-missing value at both baseline and corresponding post-baseline visit.

Normal approximation is used for 95% CI.

Source: MYK-461-005 CSR Table 14.2.1.3, CV027004 Primary CSR Table 14.2.12.1

CPET の測定項目の一つである分時換気量/二酸化炭素産生量（VE/VCO_2）slope は、最大負荷まで行わなくとも測定できる運動耐容能及び臨床症状の指標であり、心拍出量とも相関する。

MYK-461-005 試験では、両群ともにベースライン（平均値）の VE/VCO_2 slope が死亡リスクの高い慢性心不全患者の数値（33～35）と同程度であったが、Week 30 のベースラインからの変化量は、mavacamten 群でプラセボ群に比べ低下（改善）した［mavacamten 群：-2.4（4.59）、プラセボ群：0.4（4.14）］。その他の CPET 測定パラメータも mavacamten 群でプラセボ群に比べ、運動能力及び心拍出量が改善した（モジュール 2.7.3、3.2.5 項）。

4.2.3.4 NYHA 心機能分類を指標とした身体活動による自覚症状の改善

NYHA 心機能分類は循環器領域の中でも特に心不全患者及び HCM 患者の身体活動による自覚症状の程度を評価するために最も用いられる評価指標である。心不全患者では、LVEF に関わらず、NYHA 心機能分類が高いほど予後不良であることが報告されており[52]、HCM 患者では、NYHA 心機能分類の悪化は死亡のリスク因子である[53]。

NYHA 心機能分類がベースラインから 1 度以上改善した被験者の割合（MYK-461-005、CV027004：いずれも副次評価項目）

MYK-461-005 試験では、Week 30 に NYHA 心機能分類がベースラインから 1 度以上改善した被験者の割合は、mavacamten 群で 2 倍以上高かった（mavacamten 群 65.0%、プラセボ群 31.3%）。群間差（95%CI）は 33.8 （22.2、45.4）%であり、投与群間に有意な差が認められた（層別解析 $p < 0.0001$）（モジュール 2.7.3、3.2.1.2.3 項）。

CV027004 試験では、Week 30 に NYHA 心機能分類がベースラインから 1 度以上改善した被験者の割合は 63.2%（24/38 例）であった（モジュール 2.7.3、3.2.2.2.1 項）。

いずれの試験でも、mavacamten 投与により半数以上の被験者で NYHA 心機能分類が 1 度以上改善した。

NYHA 心機能分類別の被験者の割合

MYK-461-005 試験及び CV027004 試験の NYHA 心機能分類別の被験者の割合を Table 4.2.3.4-1 に示す。

MYK-461-005 試験では、ベースラインの NYHA 心機能分類はいずれの群も II 度（mavacamten 群 71.5%、プラセボ群 74.2%、以下同順）又は III 度（28.5%、25.8%）であった。NYHA 心機能分類が I 度に改善した被験者の割合は、Week 14、Week 30 ともに mavacamten 群でプラセボ群に比べ高かった（Week 14：31.7%、16.4%、Week 30：49.6%、21.1%）。mavacamten 群での NYHA 心機能分類 III 度の被験者の割合は、ベースライン（28.5%）に比べ Week 30 で 6.5%に低下した（モジュール 2.7.3、3.2.1.2.3 項）。

CV027004 試験では、ベースラインの NYHA 心機能分類は II 度が 86.8%、III 度が 13.2%であった。NYHA 心機能分類が I 度に改善した被験者の割合は、経時的に増加した（Week 12：23.7%、9 例、Week 20：31.6%、12 例、Week 30：57.9%、22 例）。NYHA 心機能分類が III 度の被験者の割合は、ベースライン（13.2%）に比べ、Week 4 で 5.3%（2 例）、Week 6 で 2.6%（1 例）に低下し、Week 12 以降では該当被験者はいなかった（モジュール 2.7.3、3.2.2.2.1 項）。

Table 4.2.3.4-1: NYHA Functional Classification Shift from Baseline at Week 30 (ITT Population)

	MYK-461-005 試験						CV027004 試験		
	Mavacamten (N = 123)			Placebo (N = 128)			Mavacamten (N = 38)		
Time Point	**Class II**	**Class III**	**Total**	**Class II**	**Class III**	**Total**	**Class II**	**Class III**	**Total**
Baseline (n, %)	88 (71.5)	35 (28.5)	123 (100.0)	95 (74.2)	33 (25.8)	128 (100.0)	33 (86.8)	5 (13.2)	38 (100.0)
Week 30 (n, %) [a]									
Class I	52 (42.3)	9 (7.3)	61 (49.6)	24 (18.8)	3 (2.3)	27 (21.1)	19 (50.0)	3 (7.9)	22 (57.9)
Class II	33 (26.8)	19 (15.4)	52 (42.3)	61 (47.7)	13 (10.2)	74 (57.8)	12 (31.6)	2 (5.3)	14 (36.8)
Class III	1 (0.8)	7 (5.7)	8 (6.5)	9 (7.0)	16 (12.5)	25 (19.5)	0	0	0
Missing	2 (1.6)	0	0 2 (1.6)	1 (0.8)	1 (0.8)	2 (1.6)	2 (5.3)	0	2 (5.3)

NYHA = New York Heart Association

a The missing NYHA class at Week 30 is imputed using available NYHA at week 26.
Baseline is defined as last non-missing measurement prior to the first dose.
All assessments are summarized by analysis visits per SAP.
Source: MYK-461-005 CSR Table 14.2.4.1, CV027004 Primary CSR Table 14.2.4.2

4.2.3.5 患者報告アウトカムに基づく健康状態の改善

患者報告アウトカムに基づく健康状態は、KCCQ-23 CSS 及び HCMSQ SoB スコア（MYK-461-005 試験のみ）に基づき評価した。

KCCQ-23 CSS（MYK-461-005、CV027004：いずれも副次評価項目）

KCCQ は、心血管疾患を有する患者に対しよく使われている患者報告アウトカムであり、患者の健康状態や症状の負荷状態に対して反応性及び信頼性の高い評価指標である。HCM 患者では、KCCQ スコアが NYHA 心機能分類及び様々なエコーパラメータ（LVEF、E/e'等）と相関している報告がある。KCCQ-23 は、心血管疾患を有する患者の身体的機能、臨床症状、自己効力、生活の質及び社会的機能を評価する自己記入式質問票であり、23 項目の質問で構成される。KCCQ-23 CSS は身体的機能及び臨床症状ドメインに属する項目の合計スコア（0～100）から算出する。スコアが高いほど臨床症状や身体的制限が少ない（モジュール 2.7.3、1.2.1 項）。

心不全患者では、KCCQ-23 の 5 ポイントの被験者内の変化は臨床的に意味のある最小の差と報告されている。本承認申請にあたり、レスポンダー解析を実施した結果、KCCQ-23 CSS の 10 ポイントの変化は、oHCM の集団での臨床的に意味のある中等度の変化と特定されている（モジュール 2.7.3、1.2.1.1.1 項）。

MYK-461-005 試験では、Week 30 の KCCQ-23 CSS のベースラインからの変化量［平均値（SD）］は mavacamten 群で 13.6（14.42）、プラセボ群で 4.2（13.68）であった。変化量（最小二乗平均）の群間差（95%CI）は、9.1（5.46、12.66）であり、投与群間に有意な差が認められた（$p < 0.0001$）（モジュール 2.7.3、3.2.1.2.4 項）。

CV027004 試験では、Week 30 の KCCQ-23 CSS のベースラインからの変化量［平均値（SD）］は 9.8（16.86）であり、KCCQ-23 CSS はベースラインに比べ改善した（モジュール 2.7.3、3.2.2.2.2 項）。

いずれの試験でも、KCCQ-23 の臨床的意味のある増加が確認され[54]、mavacamten の投与により健康状態の改善及び疾患負荷の低下が確認された。

Table 4.2.3.5-1: Changes from Baseline in KCCQ Clinical Summary Score by Visit (ITT Population)

	MYK-461-005 試験		CV027004 試験
Endpoint	**Mavacamten (N = 123)**	**Placebo (N = 128)**	**Mavacamten (N = 38)**
Change from Baseline to Week 30 in KCCQ-23 CSS	n = 92	n = 88	n = 36
Mean (SD)	13.6 (14.42)	4.2 (13.68)	9.8 (16.86)
LS Mean Difference Mavacamten vs Placebo (95% CI) [a]	9.1 (5.46, 12.66)		—
P-value [a]	< 0.0001		—

	MYK-461-005 試験		CV027004 試験
Endpoint	**Mavacamten (N = 123)**	**Placebo (N = 128)**	**Mavacamten (N = 38)**
Baseline	n = 99	n = 97	n = 38
Mean (SD)	71.1 (16.33)	70.6 (19.08)	79.1 (20.82)
Week 30	n = 108	n = 113	n = 36
Mean (SD)	82.0 (16.45)	73.0 (20.25)	88.9 (16.86)

KCCQ-23 CSS = Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire (23-item version) clinical summary score; LS = least squares

a Based on Mixed Model for Repeated Measurements with data up to Week 30 which includes baseline value, treatment group, visit, interaction between treatment group and visit, and the 3 stratification factors (beta-blocker use, NYHA class, exercise type based on IXRS) as fixed effect, and subject as random effect.

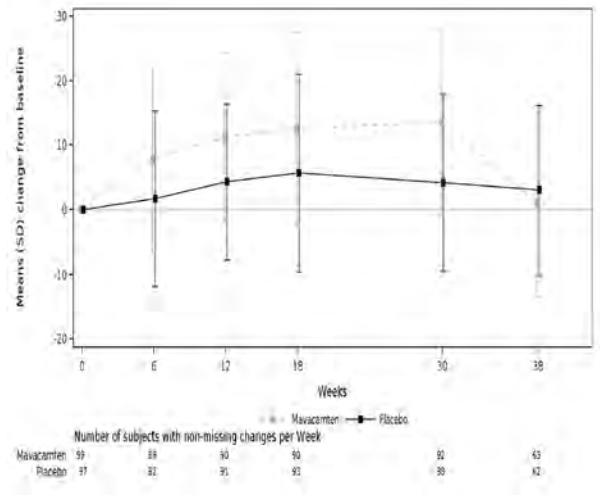
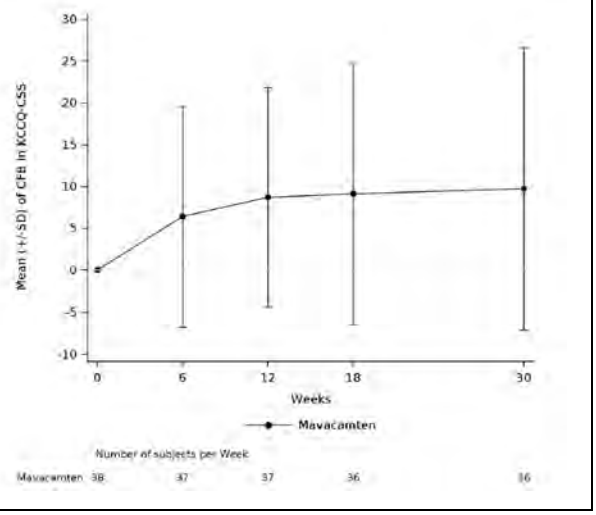
The summary statistics at each visit is based on subjects with non-missing values at the corresponding visit. The summary of change from baseline at post-baseline viist is based on the subjects with non-missing value at both baseline and corresponding post-baseline visit.

Source: MYK-461-005 CSR Table 14.2.1.5, CV027004 Primary CSR Table 14.2.2.1

MYK-461-005 試験での mavacamten 群の KCCQ-23 CSS（平均値）は治験薬投与開始後、早期（Week 6）から増加（改善）し、治験薬投与期間中（Week 30）までその増加（改善）が維持された。追跡調査期（Week 38）には、ベースラインまで戻った。プラセボ群では試験期間を通して KCCQ-23 CSS（平均値）に大きな変動はなかった（モジュール 2.7.3、3.2.1.2.4 項）。

同様に、CV027004 試験でも KCCQ-23 CSS（平均値）が治験薬投与開始後、早期（Week 6）から増加（改善）し、治験薬投与期間中（Week 30）までその増加（改善）が維持された（モジュール 2.7.3、3.2.2.2.2 項）。

Figure 4.2.3.5-1: Mean (SD) Change from Baseline in KCCQ 23-Clinical Summary Score Over Time (ITT Population)

MYK-461-005 試験	CV027004 試験
	

KCCQ is 23-item Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire.
CFB = Change from Baseline
Source: MYK-461-005 CSR Figure 14.2.5.11, CV027004 Primary CSR Figure 14.2.1
Note: MYK-461-005 試験では、治験薬投与終了 8 週後である Week 38 までの結果も含め図示した。
MYK-461-005 試験では、Mavacamten 群を点線、プラセボ群を実線で示した。CV027004 試験では、Mavacamten 群を実線で示した。

HCMSQ SoB スコア（MYK-461-005 試験：副次評価項目）

MYK-461-005 試験での Week 30 の HCMSQ SoB スコアのベースラインからの変化量［平均値（SD）］は、mavacamten 群で- 2.82（2.678）、プラセボ群で- 0.85（2.412）であった。変化量（最小二乗平均）の群間差（95%CI）は- 1.80（- 2.402、- 1.196）であり、投与群間に有意な差が認められた（$p < 0.0001$）（モジュール 2.7.3、3.2.1.2.5 項）。

4.2.3.6 心臓バイオマーカーの改善（MYK-461-005：探索的評価項目、CV027004：副次評価項目）

MYK-461-005 試験及び CV027004 試験のいずれでも、mavacamten 投与により心臓バイオマーカーが改善した。

NT-proBNP

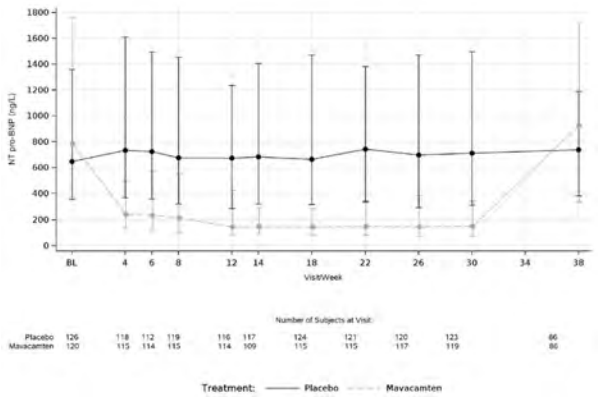
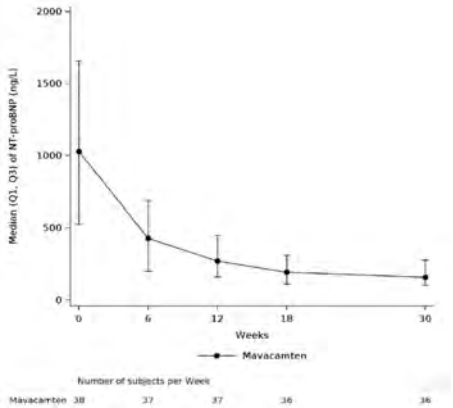
NT-proBNP は、神経ホルモンの活性化、心筋の伸展（コンプライアンス）、壁張力に反応して放出されるナトリウム利尿ペプチドの一つであり、心室負荷（左室壁応力）を反映する重要なバイオマーカーである。NT-proBNP は HCM 患者の罹患率と死亡率の独立予測因子と報告されている（モジュール 2.7.3、1.2.1 項）。

MYK-461-005 試験では、Week 30 の NT-proBNP の対ベースライン比の幾何平均値（%CV）の群間差（95%CI）は 0.202（0.1693、0.2410）であり、mavacamten 群の NT-proBNP のベースラインからの低下はプラセボ群に比べ約 80%大きかった。Week 30 の NT-proBNP のベースラインからの変化量［中央値（Q1、Q3）］は mavacamten 群で- 555.5（-1535.0、- 162.5） ng/L、プラセボ群で- 5.0（-169.0、192.0） ng/L であった（モジュール 2.7.3、3.2.1.3.1 項）。

CV027004 試験では、Week 30 の NT-proBNP の対ベースライン比の幾何平均値（%CV）は 0.180（156.9）であり、Week 30 の NT-proBNP のベースラインからの変化量［中央値（Q1、Q3）］は - 738.0（-1515.5、- 299.5） ng/L であった。NT-proBNP は、mavacamten 投与によりベースラインに比べ改善した（モジュール 2.7.3、3.2.2.2.3 項）。

いずれの試験でも、NT-proBNP（中央値）は、mavacamten 投与後、初回評価時点までに速やかに低下（改善）し、Week 30 までその低下（改善）が維持された（Figure 4.2.3.6-1）。

Figure 4.2.3.6-1: Longitudinal Plot of Median (Q1, Q3) of Absolute Values in NT-proBNP (ng/L) (ITT Population)

MYK-461-005 試験	CV027004 試験
	

NT-proBNP = N-terminal pro b-type natriuretic peptide
The test results below the lower limit of quantification (LLOQ) were imputed with half of the LLOQ.
Source: MYK-461-005 CSR Figure 14.2.5.7, CV027004 Primary CSR Figure 14.2.2.1

Note: MYK-461-005 試験では、治験薬投与終了 8 週後である Week 38 までの結果も含め図示した。MYK-461-005 試験では、Mavacamten 群を点線、プラセボ群を実線で示した。CV027004 試験では、Mavacamten 群を実線で示した。

心筋トロポニン I

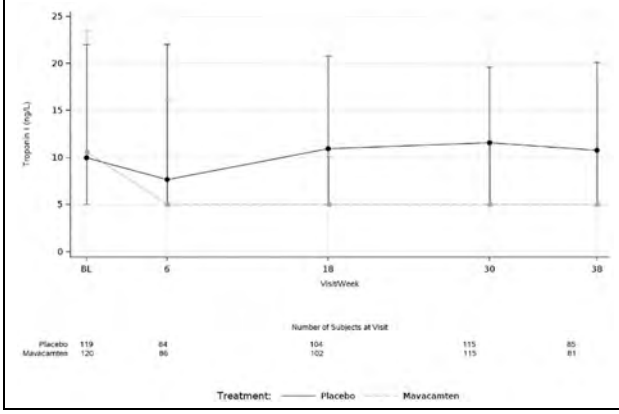
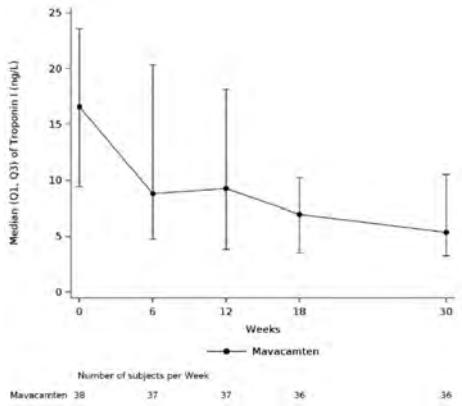
心筋トロポニンは、高感度で特異的な心筋障害のバイオマーカーであり、心筋トロポニン I 高値（> 14 ng/L）は HCM 患者の転帰不良の独立した予測因子である（モジュール 2.7.3、1.2.1 項）。

MYK-461-005 試験では、Week 30 の心筋トロポニン I の対ベースライン比の幾何平均値（%CV）の群間差（95%CI）は 0.589（0.5004、0.6934）であり、mavacamten 群の心筋トロポニン I のベースラインからの低下はプラセボ群に比べ約 41%大きかった。Week 30 の心筋トロポニン I のベースラインからの変化量［中央値（Q1、Q3）］は、mavacamten 群で- 3.20（-14.20、0.00） ng/L、プラセボ群で 0.00（-0.90、1.70） ng/L であった（モジュール 2.7.3、3.2.1.3.1 項）。

CV027004 試験では、Week 30 の心筋トロポニン I の対ベースライン比の幾何平均値（%CV）は 0.323（61.3）であり、Week 30 の心筋トロポニン I のベースラインからの変化量［中央値（Q1、Q3）］は、-10.920（-14.375、-6.190） ng/L であった（モジュール 2.7.3、3.2.2.2.3 項）。心筋トロポニン I は mavacamten 投与によりベースラインに比べ改善した。

いずれの試験でも、心筋トロポニン I（中央値）は、mavacamten 投与後、初回評価時点までに速やかに低下（改善）し、Week 30 までその低下（改善）が維持された。

Figure 4.2.3.6-2: Longitudinal Plot of Median (Q1, Q3) of Absolute Values in Troponin I (ng/L) (ITT Population)

MYK-461-005 試験	CV027004 試験
	

The lower limit of quantitation (LLOQ) of the hs-cTn-I assay is 10 ng/L. Test results below the lower limit of quantification (LLOQ) were imputed with half of the LLOQ.
Source: MYK-461-005 CSR Figure 14.2.5.8, CV027004 Primary CSR Figure 14.2.2.2

Note: MYK-461-005 試験では、治験薬投与終了 8 週後である Week 38 までの結果も含め図示した。
MYK-461-005 試験では、Mavacamten 群を点線、プラセボ群を実線で示した。CV027004 試験では、Mavacamten 群を実線で示した。

心筋トロポニン T（CV027004 試験のみ）

Week 30 の心筋トロポニン T の対ベースライン比の幾何平均値（%CV）はそれぞれ 0.546（35.5）であり、Week 30 の心筋トロポニン T のベースラインからの変化量［中央値（Q1、Q3）］は、-4.95（- 8.10、-3.60） ng/L であった。心筋トロポニン T は、mavacamten 投与によりベースラインに比べ改善した。

心臓トロポニン T（中央値）は治験薬投与開始後、速やかに低下（改善）し（Week 6：9.4 ng/L）、Week 30 まで経時的に低下（改善）した（モジュール 2.7.3、3.2.2.2.3 項）。

4.2.3.7 心エコー評価に基づく心臓の構造及び心機能の改善（MYK-461-005、CV027004：いずれも探索的評価項目）

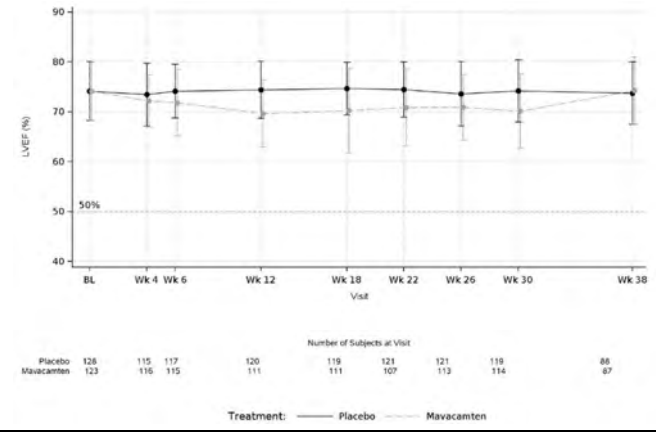
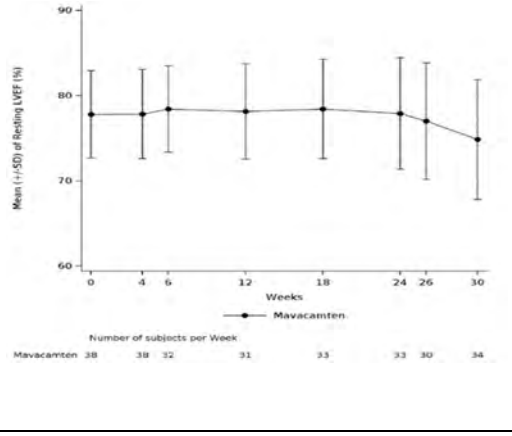
4.2.3.7.1 LVEF

いずれの試験でも、mavacamten 投与により LVEF がわずかに低下した。これらは、CMR 評価でも同様の結果であった（4.2.3.8 項）。

MYK-461-005 試験では、ベースラインの安静時の LVEF（平均値）は、投与群間で同程度であった（mavacamten 群 74.1%、プラセボ群 74.2%）。mavacamten 群では、安静時の LVEF（平均値）が治験薬投与開始後、緩やかに低下したが（Week 30：70.2%）、治験薬投与終了 8 週後の Week 38 にはベースラインと同程度まで戻り（74.3%）、mavacamten の作用機序を反映する結果であった。プラセボ群では試験期間を通して安静時の LVEF（平均値）に大きな変動はなかった（モジュール 2.7.3、3.2.1.3.3 項）。

CV027004 試験では、ベースラインの安静時の LVEF（平均値）は 77.8%であった。安静時の LVEF（平均値）は治験薬投与開始後、Week 26 までベースラインと同程度に推移し、Week 30 にわずかに低下したものの（74.9%）、いずれの評価時点でも 70%以上を維持した（モジュール 2.7.3、3.2.2.3.2 項）。

Figure 4.2.3.7-1: Longitudinal Plot of Mean (SD) of Absolute Values in Resting LVEF (%)

MYK-461-005 試験	CV027004 試験
	

LVEF = left ventricular ejection fraction
Source: MYK-461-005 CSR Figure 14.2.5.4, CV027004 Primary CSR Figure 14.2.6.3

Note: MYK-461-005 試験では、治験薬投与終了 8 週後である Week 38 までの結果も含め図示した。
MYK-461-005 試験では、Mavacamten 群を点線、プラセボ群を実線で示した。CV027004 試験では、Mavacamten 群を実線で示した。

4.2.3.7.2 左室容積及び心拍出量

LV の一回拍出量（SV）は、左室が一回の収縮で拍出する血液量であり、左室拡張末期容積（LVEDV）と左室収縮末期容積（LVESV）の差から算出される（LVEDV － LVESV）。心拍出量は、1 分間に左室から大動脈に駆出される血液量であり、左室ポンプ機能の指標の一つである。SV と心拍数（HR）の積で算出される（SV×HR）（モジュール 2.7.3、1.2.1 項）。この算出方法で得られる心拍出量は、MR を合併している場合、大動脈を通る順行性血流と左心房への逆行性血流に影響されるため、測定値は変動しやすい。

MYK-461-005 試験では、Week 30 の LVESVI（平均値）が mavacamten 群でプラセボ群と比べ増加し、mavacamten の収縮能に対する作用を反映していた。心拍出量は、いずれの群も大きな変化はなく、試験期間を通して維持された（モジュール 2.7.3、3.2.1.3.4 項）。

CV027004 試験では、Week 30 の左室収縮終末期容積係数［LVESVI（平均値）］がベースラインと比べ増加した。心拍出量は、ベースラインと比べ大きな変化はなく、試験期間を通して維持された（モジュール 2.7.3、3.2.2.3.3 項）。

安定した心拍出量、一回拍出量、及び心拍数の維持は心機能評価の重要な指標であり、いずれの試験でも、順行性血流の全体的な改善が示唆された。

Table 4.2.3.7-1: Changes from Baseline at Week 30 in Measures of Left Ventricular Volumes and Cardiac Output (ITT Population)

	MYK-461-005 試験				CV027004 試験	
Resting TTE Parameter	**n**	**Mavacamten (N = 123)**	**n**	**Placebo (N = 128)**	**n**	**Mavacamten (N = 38)**
LVESVI (mL/m^2), mean (SD)						
Baseline	123	8.5 (2.9)	128	8.8 (3.1)	38	7.0 (2.0)
Change from Baseline at Week 30	114	2.3 (4.0)	119	0.8 (3.1)	34	1.1 (2.7)
95% CI		1.5, 3.0		0.2, 1.4		0.1, 2.0
LVEDVI (mL/m^2), mean (SD)						
Baseline	123	32.5 (7.5)	128	33.7 (7.9)	38	32.2 (7.6)
Change from Baseline at Week 30	114	2.9 (9.0)	119	3.1 (7.4)	34	0.2 (5.7)
95% CI		1.2, 4.6		1.7, 4.4		-1.8, 2.2
LVSV (mL), mean (SD)						
Baseline	123	47.5 (13.4)	128	49.6 (14.5)	38	43.0 (13.9)
Change from Baseline at Week 30	114	1.3 (14.5)	119	4.5 (11.6)	34	-1.9 (10.2)
95% CI		-1.4, 4.0		2.4, 6.6		-5.4, 1.7
Heart Rate (beats/min), mean (SD)						
Baseline	123	61.6 (9.5)	128	60.9 (9.2)	38	64.8 (10.3)

	MYK-461-005 試験				CV027004 試験	
Resting TTE Parameter	**n**	**Mavacamten (N = 123)**	**n**	**Placebo (N = 128)**	**n**	**Mavacamten (N = 38)**
Change from Baseline at Week 30	115	3.0 (9.8)	122	3.2 (11.1)	36	3.8 (10.0)
95% CI		1.2, 4.8		1.2, 5.2		0.4, 7.2
Cardiac Output (L/min), mean (SD)						
Baseline	123	2.9 (0.9)	128	3.0 (1.0)	38	2.8 (1.0)
Change from Baseline at Week 30	112	0.2 (1.1)	118	0.5 (0.9)	34	0.02 (0.8)
95% CI		0.04, 0.4		0.3, 0.6		-0.3, 0.3

LVEDVI = left ventricular end diastolic volume index; LVESVI = left ventricular end systolic volume index; LVSV = left ventricular stroke volume; TTE = transthoracic echocardiography
Normal approximation is used for 95% CI.
Baseline is defined as last non-missing measurement prior to the first dose.
Source: MYK-461-005 CSR Table 14.2.2.5, CV027004 Primary CSR Table 14.2.8.1

4.2.3.7.3 僧帽弁の SAM

僧帽弁の SAM は、収縮期に僧帽弁尖が左室流出路に向かって引き寄せられる現象を指し、中隔接触、LVOTO の悪化及び MR を起こすことが多い（モジュール 2.7.3、1.2.1 項）。oHCM 患者では僧帽弁の SAM を合併していることが多い。

MYK-461-005 試験でベースラインに僧帽弁の SAM を合併していた被験者の割合は、投与群間で同程度であった（81.5%、81.0%）。ベースラインに僧帽弁の SAM を合併し、Week 30 の評価可能な被験者のうち、僧帽弁の SAM が消失した被験者の割合は、mavacamten 群でプラセボ群に比べ高かった［80.9%（76/94 例）、34.0%（33/97 例）］（モジュール 2.7.3、Table 3.1.3.2-2、3.2.1.3.5 項）。

CV027004 試験でベースラインに僧帽弁の SAM を合併していた被験者の割合は、92.1%（35 例）であった。ベースラインに僧帽弁の SAM を合併し、Week 30 の評価可能な被験者のうち、半数以上の被験者（68.6%、24 例）で、僧帽弁の SAM が消失した（モジュール 2.7.3、Table 3.1.3.2-2、3.2.2.3.4 項）。

4.2.3.7.4 拡張機能

E/e’は、左室充満圧の推定値として拡張機能障害の評価に用いられる（モジュール 2.7.3、1.2.1 項）。

MYK-461-005 試験でのベースラインの拡張機能パラメータ（平均値）は、投与群間で同程度であった。Week 30 の $E/e'_{lateral}$ 及び E/e'_{septal}（平均値）は、プラセボ群と比べ mavacamten 群で低下した。

CV027004 試験での Week 30 の $E/e'_{lateral}$ 及び E/e'_{septal}（平均値）は、いずれもベースラインに比べ低下した。

いずれの試験でも、mavacamten 投与による左室充満圧の低下が示唆された。

Table 4.2.3.7-2: Changes from Baseline at Week 30 in Doppler Measures of Diastolic Function (ITT Population)

	MYK-461-005 試験				CV027004 試験	
Resting TTE Parameter	**n**	**Mavacamten (N = 123)**	**n**	**Placebo (N = 128)**	**n**	**Mavacamten (N = 38)**
$E/e'_{lateral}$, mean (SD) (cm/sec)						
Baseline	118	15 (6.2)	122	15 (7.8)	37	18 (7.8)
Change from Baseline at Week 30	104	-4 (4.8)	112	0 (4.9)	34	-5 (6.1)
95% CI		-4.7, -2.87		-0.9, 1.0		-6.9, -2.6
E/e'_{septal}, mean (SD) (cm/sec)						
Baseline	123	20 (6.7)	127	20 (9.0)	37	21 (7.8)
Change from Baseline at Week 30	111	-4 (6.04)	117	-0 (4.5)	32	-6 (6.2)
95% CI		-4.7, -2.4		-1.1, 0.6		-8.3, -3.9

TTE = transthoracic echocardiography
Normal approximation is used for 95% CI.
Baseline is defined as last non-missing measurement prior to the first dose.
Source: MYK-461-005 CSR Table 14.2.2.5, CV027004 Primary CSR Table 14.2.8.1

4.2.3.7.5 その他の心臓構造パラメータ

MYK-461-005 試験でのベースラインの心臓の構造に関連するパラメータ（平均値）は、投与群間で同程度であった。Week 30 の LAVI（平均値）は、プラセボ群と比べ mavacamten 群で大きく低下した（mavacamten 群：-7.5 mL/m^2、プラセボ群：-0.1 mL/m^2）。

CV027004 試験では、Week 30 の LAVI（平均値）がベースラインと比べ低下した（-3.4 mL/m^2）。

いずれの試験でも、mavacamten 投与により LAVI が低下し、NT-proBNP 及び E/e'の結果と同様に、拡張期の左室充満圧の改善が示唆された。また、その他の心臓構造パラメータでも、mavacamten 投与により改善傾向が示唆された。心臓構造については、4.2.3.8 項の CMR 測定結果も踏まえ、包括的に評価する。

Table 4.2.3.7-3: Changes from Baseline at Week 30 in Measures of Cardiac Structure (ITT Population)

	MYK-461-005 試験				CV027004 試験	
	Mavacamten (N = 123)		**Placebo (N = 128)**		**Mavacamten (N = 38)**	
Resting TTE Parameter	**n**	**Mean (SD)**	**n**	**Mean (SD)**	**n**	**Mean (SD)**
LAVI (mL/m^2)						
Baseline	122	40 (12.1)	128	41 (13.9)	38	43 (14.6)

	MYK-461-005 試験				CV027004 試験	
	Mavacamten (N = 123)		Placebo (N = 128)		Mavacamten (N = 38)	
Resting TTE Parameter	**n**	**Mean (SD)**	**n**	**Mean (SD)**	**n**	**Mean (SD)**
Change from Baseline at Week 30	115	-7.5 (7.8)	123	-0.1 (8.7)	34	-3.4 (10.7)
95% CI		-9.0, -6.1		-1.6, 1.5		-7.2, 0.3
LVMI (g/m^2)						
Baseline	117	112 (27.2)	123	110 (26.1)	38	133 (26.5)
Change from Baseline at Week 30	108	-7.4 (17.8)	110	9.0 (15.3)	34	-13.2 (20.0)
95% CI		-10.8, -3.9		6.0, 11.7		-20.2, -6.2

LAVI = left atrial volume index; LVMI = left ventricular mass index
Normal approximation is used for 95% CI.
Baseline is defined as last non-missing measurement prior to the first dose.
Source: MYK-461-005 CSR Table 14.2.2.5, CV027004 Primary CSR Table 14.2.8.1

4.2.3.8 CMR 評価に基づく心臓リモデリング指標の改善（MYK-461-005：サブスタディ、CV027004：探索的評価項目）

CMR は、HCM 患者の心臓の形態や機能評価並びに心筋障害、心臓の線維化の評価に有用な非侵襲的な画像診断法である[55]。このような特殊な機能を有することから、有害な心臓リモデリングの指標に対する薬物療法の効果を評価する上で最適な測定方法と考えられる。

MYK-461-005 試験では、CMR サブスタディの参加に同意した被験者を対象に CMR を検査し、CV027004 試験では、CMR の評価に適格な治験実施医療機関にて適格な被験者に対し、CMR を検査した（モジュール 2.7.3、1.1 項）。

CMR 検査の結果、いずれの試験でも心臓リモデリングに対する良好な効果が示唆された（Table 4.2.3.8-1）。

左室肥大及び左房容積の拡大はいずれも oHCM の予後不良の指標である[53,56,57,58]。MYK-461-005 試験では、mavacamten 群の左室心筋重量係数（LVMI）、左室最大壁厚及び LAVI は、プラセボ群に比べ低下し、mavacamten 投与による心臓の構造的変化が認められた。この結果は、CV027004 試験でも同様に確認された（モジュール 2.7.3、3.2.1.3.8 項、3.2.2.3.8 項）。

いずれの試験でも、心筋収縮分画（MCF）及び収縮分画はベースラインと比べて大きな変化はなく、負荷に依存しない左室ポンプ予備能は、試験期間を通し維持された。

また、2 試験ともにベースラインに線維化の兆候はほとんど確認されておらず、試験期間を通して、Week 30 のガドリニウム遅延造影（LGE） 6SD の量及び割合ともに、ベースラインと比べて大きな変化はなかった。

心エコー検査、CMR 検査、及び運動負荷試験を含むパラメータを包括的に評価した結果はモジュール 2.7.3、3.2.5 項に示した。いずれの試験結果からも、安定した心拍数及び全身血圧を維持しながら、左室後負荷及び前負荷を減少させる正味の効果から、前方への血流の改善が示唆された。

Table 4.2.3.8-1: Changes from Baseline at Week 30 in CMR Parameters (MYK-461-005: CMR Substudy Population, CV027004: CMR Analysis Population)

	MYK-461-005 試験			CV027004 試験
CMR Parameter	**Mavacamten (N = 17)**	**Placebo (N = 18)**	**Mavacamten vs Placebo Mean Diff. (95% CI)**	**Mavacamten (N = 17)**
LVMI (g/m^2), mean (SD)				
Baseline	94.5 (29.6)	101.0 (21.9)		64.1 (19.3)
Change from Baseline at Week 30	-17.4 (12.0)	-1.6 (7.4)	-15.8 (-22.6, -9.0)	-18.2 (11.2)
Global LV Maximum Wall Thickness (mm), mean (SD)				
Baseline	17.9 (4.3)	19.0 (3.9)		18.0 (2.7)
Change from Baseline at Week 30	-2.4 (2.5)	-0.04 (1.9)	-2.4 (-3.9, -0.9)	-2.7 (1.8)
LVEF (%), mean (SD)				
Baseline	77.8 (6.6)	79.1 (4.4)		72.8 (7.0)
Change from Baseline at Week 30	-6.6 (6.3)	-0.3 (5.1)	-6.4 (-10.3, -2.4)	-5.4 (10.1)
MCF (%), mean (SD) [a]				
Baseline	61.0 (17.9)	60.1 (17.3)		98.3 (38.8)
Change from Baseline at Week 30	2.4 (12.8)	0.03 (6.6)	2.4 (-4.5, 9.3)	11.1 (22.6)
LVEDVI (mL/m^2), mean (SD)				
Baseline	66.1 (14.6)	71.2 (17.5)		75.3 (16.2)
Change from Baseline at Week 30	-4.2 (10.1)	-0.7 (6.8)	-3.5 (-9.4, 2.4)	-9.0 (10.8)
LVESVI (mL/m^2), mean (SD)				
Baseline	14.5 (4.9)	14.9 (5.0)		20.3 (6.5)
Change from Baseline at Week 30	3.6 (5.2)	0.1 (2.9)	3.5 (0.6, 6.4)	1.4 (6.2)
Contractile Fraction (mL/g), mean (SD) [b]				
Baseline	0.6 (0.2)	0.6 (0.2)		
Change from Baseline at Week 30	0.02 (0.1)	0.00 (0.06)	0.02 (-0.04, 0.09)	

	MYK-461-005 試験			CV027004 試験
CMR Parameter	Mavacamten (N = 17)	Placebo (N = 18)	Mavacamten vs Placebo Mean Diff. (95% CI)	Mavacamten (N = 17)
LVSV (mL), mean SD				
Baseline	106.3 (29.6)	114.5 (35.2)		91.2 (22.7)
Change from Baseline at Week 30	-15.8 (17.1)	-2.3 (13.2)	-13.5 (-23.9, -3.0)	-17.1 (19.0)
LVSVI (mL/m^2), mean SD				
Baseline	51.7 (12.6)	56.3 (14.1)		55.0 (13.5)
Change from Baseline at Week 30	-7.8 (9.0)	-0.8 (6.9)	-7.0 (-12.5, -1.5)	-10.3 (11.9)
Cardiac Output (L/min), mean (SD)				
Baseline	6.1 (1.6)	6.7 (3.0)		5.8 (1.5)
Change from Baseline at Week 30	-0.5 (0.9)	0.3 (1.1)	-0.8 (-1.5, -0.06)	-1.0 (1.6)
LAVI Maximum (mL/m^2), mean (SD)				
Baseline	51.8 (13.1)	72.6 (28.5)		52.5 (22.8)
Change from Baseline at Week 30	-10.7 (10.6)	-0.4 (5.3)	-10.3 (-16.0, -4.6)	-16.7 (18.3)
LAVI Minimum (mL/m^2), mean (SD)				
Baseline	28.9 (12.1)	44.7 (22.9)		31.7 (18.2)
Change from Baseline at Week 30	-7.4 (11.1)	1.3 (6.8)	-8.8 (-15.1, -2.5)	-12.3 (15.1)
Global Mass of LGE 6SD (g), mean (SD)				
Baseline	1.3 (3.3)	2.4 (3.1)		2.7 (4.1)
Change from Baseline at Week 30	0.3 (1.2)	-0.6 (1.9)	0.9 (-0.3, 2.0)	-0.4 (1.1)
Global Mass of LGE 6SD (%), mean (SD)				
Baseline	0.9 (2.1)	1.4 (1.9)		2.2 (2.9)
Change from Baseline at Week 30	0.4 (1.4)	-0.3 (1.1)	0.8 (-0.1, 1.6)	-0.1 (0.7)

6SD = 6 standard deviations; ECVF = extracellular volume fraction; LAVI = left atrial volume index; LGE = late gadolinium enhancement; LV = left ventricular; LVEDVI = left ventricular end diastolic volume index; LVEF = left ventricular ejection fraction; LVESVI = left ventricular end systolic volume index; LVSVI = left ventricular stroke volume index; MCF = myocardial contraction fraction

a MCF was calculated as stroke volume (SV)/LV myocardial volume.

b Contractile fraction was calculated as SV/LV mass ratio
Baseline was defined as the last nonmissing measurement prior to the first dose of study drug. Change from baseline was calculated as postbaseline value minus baseline value.
p-values for the within-group tests are based on Wilcoxon's signed-rank test; p-values for the between-group comparisons are based on Wilcoxon's rank sum test.
Normal approximation is used for 95% CI.
Source: MYK-461-005 CSR Table 14.2.2.14, CV027004 Primary CSR Table 14.2.10.1

4.2.3.9 国内第 3 相試験と海外第 3 相検証試験の結果の類似性

CV027004 試験及び MYK-461-005 試験に組み入れられた患者の特性を比較した結果は、4.2.2.2 項に示した。本項では、2 試験の結果を踏まえ、国内外の試験結果の類似性を総合的に検討した。

CV027004 試験の結果、主要評価項目である運動負荷後の 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。また、MYK-461-005 試験と同様に、バルサルバ負荷後及び安静時の LVOT 最大圧較差も改善した（4.2.3.2 項）。評価可能被験者数が限られているため、解釈に留意する必要はあるが、CV027004 試験で CPET 解析対象集団 17 例を対象に、MYK-461-005 試験の主要複合評価項目である臨床的奏効割合を評価した結果、41.2%（7 例）と MYK-461-005 試験の mavacamten 群と同様の結果が得られた（4.2.3.1 項）。また、NYHA 心機能分類、pVO_2、KCCQ-23 CSS、心臓バイオマーカー、心エコー及び CMR パラメータについても、MYK-461-005 試験と同様に、mavacamten の投与により改善が確認された。

mavacamten は、MYK-461-011 試験の結果から日本人及び白人健康被験者で安全性及び PK に明らかな民族差がないことが確認されており、oHCM の病態、診断基準及び治療方針は、国内外で概ね同様である（1.1.1 項及び 1.1.3 項）。また、mavacamten は、個々の被験者の臨床反応に応じて最適な用量に漸増及び漸減することを目標に用法用量が設定されている。MYK-461-005 試験と CV027004 試験の選択・除外基準はほぼ同じ設定であり、結果として、試験間でみられたベースライン時の人口統計学的特性及び疾患特性に違いはあるものの、いずれの試験でも oHCM 患者の疾患特性を有する患者が組み入れられていた。CV027004 試験の主要、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 oHCM 患者に対しても外国人 oHCM 患者と比べて遜色ない mavacamten の有効性が確認された。よって、MYK-461-005 試験の試験成績を本承認申請に利用することは妥当であると考える。

4.2.3.10 有効性に関するその他の試験結果（MYK-461-017）

主要評価項目である「Week 16 までに SRT の実施が決定される」又は「Week 16 に SRT の適応基準に該当している」被験者の割合は、mavacamten 群で 17.9%、プラセボ群で 76.8%であった。群間差（mavacamten群 － プラセボ群）（95%CI）は、58.9（44.0、73.9）%であり、投与群間に有意な差が認められた（$p < 0.0001$）。なお、SRT 評価の欠測（プラセボ群 2 例）を、主要評価項目の基準に該当したと取り扱い、補完した（モジュール 2.7.3、3.2.3 項）。

副次評価項目である運動負荷後の LVOT 最大圧較差、NYHA 心機能分類、KCCQ-23 CSS、NT-proBNP 及び心筋トロポニン I は、いずれも、プラセボ群に比べ、mavacamten 群で有意に改善した（モジュール 2.7.3、3.2.3 項）。

4.3 特別な患者集団での有効性

MYK-461-005 試験で、主要複合評価項目について部分集団解析を実施した結果、人口統計学的特性及び疾患特性別のすべての部分集団で一貫して、Week 30 に「CPET で測定された pVO_2 の 1.5 mL/kg/min 以上の増加かつ NYHA 心機能分類の 1 度以上の改善」又は「pVO_2 の 3.0 mL/kg/min 以上の増加かつ NYHA 心機能分類の悪化なし」を達成した被験者の割合がプラセボ群に比べ mavacamten 群で高かった（モジュール 2.7.3、3.3.1 項）。

4.4 長期投与時の有効性及び耐薬性

長期継続投与試験の MYK-461-007 試験及び MYK-461-008 試験で、mavacamten の 3 年を超える長期投与により、いずれの試験でも 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。日本人症候性 oHCM 患者を対象とした CV027004 試験でも、mavacamten の 1 年間の投与により、NYHA 心機能分類、KCCQ-23 CSS、心臓バイオマーカー及び心エコーパラメータの改善が維持された（モジュール 2.7.3、5 項、モジュール 2.7.6、2.5.5.3 項）。

mavacamtenの臨床試験で評価した指標は、HCM患者及び心不全患者の長期予後（転帰）の改善との関連性評価に用いられている。MYK-461-005 試験の結果から、mavacamten は症状及び心機能の改善に対する持続的な有効性だけでなく、罹患率及び死亡率に対する長期的なベネフィットを有する可能性が示唆された（Table 4.4-1）。以下に詳細を示す。

HCM 患者にとって、SCD に対するリスク管理は重要であり、年齢、最大左室壁厚、左心房直径、LVOT 最大圧較差、突然死の家族歴、非持続性心室頻拍の既往歴、及び原因不明の失神の既往歴を含むいくつかのパラメータに基づきリスクを判定するモデルが提唱されている [16]。このモデルは、スコアによって SCD の 5 年リスクを低（< 4%）、中（4～6%）及び高（> 6%）の 3 群に分類し、ICD の使用を検討する際の指針として用いている。

MYK-461-005 試験のベースライン及び Week 30 の結果に基づき、被験者を上記リスク別に 3 分類し、探索的にリスクを判定した。ベースラインの SCD リスク（低、中、高、以下同順）は、それぞれ mavacamten 群で 36.8%、41.9%、21.4%、プラセボ群で 44.3%、30.3%、25.4%であった。ベースラインで中又は高リスクの被験者のうち、Week 30 でリスクが低下した被験者の割合は mavacamten 群でプラセボ群に比べ高かった［58%（43/74 例）、18%（12/68 例）］（Table 4.4-2）。事後解析の結果であるため、結果の解釈には留意が必要だが、本結果から、mavacamten 投与により SCD リスクが経時的に低下する可能性が示唆された。

Table 4.4-1: Translation of Efficacy Data to Relevant Outcomes

Endpoint	Translation to Relevant Outcomes	Baseline for MYK-461-005	MYK-461-005 Result
SYMPTOMS			
NYHA	NYHA 心機能分類が高いほど、HCM 患者での死因を問わない全死亡リスクが高い （ログランク検定で p<0.001）[59] 1 年の死亡確率: Class I: 0.4% Class II: 0.9% Class III/IV: 3.6%	MAVA: Class II 72% and Class III 29% Placebo: Class II 74% and Class III 26%	1+Class reduction: MAVA 65% Placebo 31% P < 0.0001
KCCQ	5 ポイント以上のスコアの改善（増加）は死亡率及び心不全による入院に関連 死因を問わない全死亡; HR 0.59; P < 0.001 心不全による入院; HR 0.73; P = 0.002[60]	MAVA: 71.1 Placebo: 70.6	KCCQ change: MAVA +13.6 Placebo +4.2 P <0.0001
心機能			
pVO_2	慢性心不全患者で、pVO_2 の約 1 mL/kg/min の増加は、転帰が改善する。pVO_2 の約 6%の増加は死因を問わない全死亡又は入院のリスクを 5%低下させる（p<0.001）[61]。	MAVA: 18.9 ml/kg/min Placebo: 19.9 ml/kg/min	pVO_2 change: MAVA +1.4 ml/kg/min Placebo -0.1 ml/kg/min P <0.0006
心エコー画像			
LVOT gradient	LVOTO（安静時 30 mmHg 超）は罹患率及び死亡率に関連していた。 NYHA 心機能分類 III 度又は IV 度への悪化、又は心不全又は脳卒中による死亡：RR 2.7; p < 0.001. HCM 関連死: RR 1.6; p = 0.02[14]	MAVA: 86 mmHg Placebo: 84 mmHg	Proportion with LVOT obstruction <30 mmHg post exercise: MAVA 56.6% Placebo 7.0% P < 0.0001
LAVI	左房容積は罹患率及び死亡率、心房細動及び MACE と関連していた。 LAVI > 27 mL/m^2: 突然死、心臓移植又は侵襲的治療実施の低下率（P=0.0152）[57] 左房容積 ≥ 37 mL/m^2vs. 左房容積 < 37 mL/m^2:5 年心房細動を発現しなかった割合 80% vs 93% P=0.003[62]	MAVA: 40 mL/m^2 Placebo: 41 mL/m^2	LAVI change: MAVA -7.5 mL/m^2 Placebo -0.086 mL/m^2 P <0.0001

Endpoint	Translation to Relevant Outcomes	Baseline for MYK-461-005	MYK-461-005 Result
	LAVI は、MACE 合併有の患者で合併無の患者よりも有意に大きかった。 LAVI: 40.1 ± 15.4 ml/mm^2 vs. 31.5 ± 8.7 ml/mm^2, p = 0.0009[63]		
左室壁厚（LVWT）	左室壁厚 30 mm 超は、HCM 関連死のリスクが増加 Relative risk (95% CI): 1.8 (1.1-2.8) P=0.01[14]	MAVA: 18 mm Placebo: 19 mm	LVWT change by CMR MAVA -2.4 mm Placebo -0.04 mm P=0.0079
LVMI	LVMI の上昇は予後不良の転帰と相関 HCM 患者で LVMI 高値は死亡率が高い (128 ± 62 g/m^2 vs. 99 ± 38 g/m^2; p =0.02; Kaplan-Meier survival analysis p =0.019)[64]	MAVA: 112 g/m^2 Placebo: 110 g/m^2	LVMI change by echo: MAVA -7.4 g/m^2 Placebo + 8.9 g/m^2 P <0.0001
心臓バイオマーカー			
NT-proBNP	NT-proBNP は HCM 患者の罹患率と死亡率の独立予測因子である。 生存率は BNP の三分位数が増加するほど低かった（ログランク検定 p=0.002）[65] 三分位別の 3 年生存率：第 1 三分位 99.2%（95% CI: 94.3%～99.9%）vs 第 2 三分位 94.8%（95% CI: 88.2%～97.8%）、HR 4.88 (p = 0.006) vs 第 3 三分位 89.9%（95% CI: 82.0%～94.5%）、HR 6.98 (p = 0.0003) BNP 値は、NYHA 心機能分類（p < 0.0001）及び追跡調査期での SRT の必要性（p=0.04）と関連していた。 年齢-性別で補正した NT-proBNP 比は、無症候性患者を含む oHCM 患者の長期予後（転帰）に関連する独立した評価指標であった[66]。	MAVA: 777.4 ng/L Placebo: 615.7 ng/L	NT-proBNP change (geometric mean ratio): MAVA 0.204 Placebo 1.024 P < 0.0001
Cardiac Troponin	心筋トロポニン値の上昇は HCM 患者の転帰不良の独立予測因子であった。 心筋トロポニン I は、心房細動、左室収縮機能障害及び NYHA 心機能分類 III 度の症状を有する患者でより高値であった：それぞれ 0.023 ng/ml（P<0.001）	MAVA: 12.5 ng/L Placebo: 12.5 ng/L	hs-cTnI (geometric mean ratio) MAVA 0.584 Placebo 0.993 P <0 .0001

Endpoint	Translation to Relevant Outcomes	Baseline for MYK-461-005	MYK-461-005 Result
	0.030 ng/ml（P=0.012） 0.055 ng/ml（P<0.001）[67] 心筋トロポニン T（0.014 ng/mL 超）は、LVEF の低下［オッズ比（95% CI）：13.818（3.137-60.862）、P=0.001］及び末期 HCM への進行と関連していた[68]。		

NYHA = New York Heart Association; KCCQ = Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire; pVO2 = peak oxygen uptake; LVOT = left ventricular outflow tract; LAVI = left atrial volume index; LVWT = Left ventricular wall thickness, LVMI = Left ventricular mass index, NT-proBNP = N-terminal pro B-type natriuretic peptide; hs-cTnI = high-sensitivity cardiac troponin I, HR = Hazard ratio, RR = Relative risk.

Table 4.4-2: SCD Risk Scores Shift from Baseline: MYK-461-005 (ITT population with non-missing SCD Predictors at Baseline)

		Mavacamten (N = 117)				Placebo (N = 122)			
SCD Risk Scores		<4 (n, %)	4-6 (n, %)	>6 (n, %)	Total (n, %)	<4 (n, %)	4-6 (n, %)	>6 (n, %)	Total (n, %)
Baseline		43 (36.8)	49 (41.9)	25 (21.4)	117 (100.0)	54 (44.3)	37 (30.3)	31 (25.4)	122 (100.0)
Week 30	<4 (n, %)	33 (28.2)	27 (23.1)	3 (2.6)	63 (53.8)	37 (30.3)	7 (5.7)	0	44 (36.1)
	4-6 (n, %)	4 (3.4)	21 (17.9)	13 (11.1)	38 (32.5)	14 (11.5)	20 (16.4)	5 (4.1)	39 (32.0)
	>6 (n, %)	0	0	8 (6.8)	8 (6.8)	0	5 (4.1)	25 (20.5)	30 (24.6)
	Missing (n, %)	6 (5.1)	1 (0.9)	1 (0.9)	8 (6.8)	3 (2.5)	5 (4.1)	1 (0.8)	9 (7.4)
	Total (n, %)	43 (36.8)	49 (41.9)	25 (21.4)	117 (100.0)	54 (44.3)	37 (30.3)	31 (25.4)	122 (100.0)

Source:5.3.5.3.1 Appendix 2, Adhoc Table 46
The SCD risk score is calculated from age, maximum wall thickness (replaced with Interventricular septum thickness), left atrial diameter, maximum LVOT gradient, family history of SCD, non-sustained ventricular tachycardia (NSVT), unexplained syncope.
The formula is based on European Heart Journal (2014) 35, 2010–2020, titled 'A novel clinical risk prediction model for sudden cardiac death in hypertrophic cardiomyopathy' (HCM Risk-SCD).
Family history of SCD is 'family history of sudden cardiac death less than age 50' (as collected in CRF) instead of History of sudden cardiac death in 1 or more first degree relatives under 40 years of age or SCD in a first degree relative with confirmed HCM at any age.
NSVT is derived from 4 resources: 1. HCM history CRF 2. medical history low level term (llt)='Non-sustained ventricular tachycardia' 3. Holter data 4. adverse event data where llt=' Non-sustained ventricular tachycardia'.
Unexplained Syncope is derived from medical history where coded term is 'Syncope' and advese event with preferred term 'Syncope'. No source is used to verify whether the event is unexplained.

5 安全性の概括評価

5.1 安全性評価の概観

5.1.1 安全性評価対象となった臨床試験の概略

症候性の oHCM に対する mavacamten の安全性は、症候性 oHCM 患者を対象とした国内試験 1 試験及び、症候性 oHCM 患者を対象とした海外試験 5 試験に基づき評価した。国内試験（1 試験）は、単群非盲検第 3 相試験（CV027004）であった。海外試験（5 試験）は、プラセボ対照の第 3 相試験（MYK-461-005）、MYK-461-005 試験より比較的重症で、非薬物療法の SRT が適応される症候性 oHCM 患者を対象とした第 3 相試験（MYK-461-017）、第 2 相 POC 試験（MYK-461-004）、MYK-461-005 試験の完了例が移行した長期継続投与試験（MYK-461-007）及び MYK-461-004 試験の完了例が移行した長期継続投与試験（MYK-461-008）であった。上述の 6 試験をすべて評価資料とした（Table 1.3.2.4-1）。

また、試験毎の検討では評価が難しい安全性の傾向を評価するため、4 試験（MYK-461-005 試験、MYK-461-004 試験、MYK-461-007 試験 EXPLORER-LTE コホート、及び MYK-461-008 試験）のデータを併合した統合解析（All-Mava oHCM）の結果を示し、mavacamten の安全性を包括的に評価した。さらに、長期の評価が必要な心血管イベントに対しては、MYK-461-005 試験及びその継続投与試験である MYK-461-007 試験 EXPLORER-LTE コホートのデータを併合した統合解析の結果を示し、mavacamten の心血管イベントへの影響を評価した。

さらに、日本人の安全性と外国人の安全性の結果に大きな相違がないことを確認するため、海外第 3 相試験（MYK-461-005）及び国内第 3 相試験（CV027004）の安全性の結果を評価した。国内第 3 相試験（CV027004）は単群非盲検試験であり、プラセボ対照の比較対照試験である海外第 3 相試験（MYK-461-005）から一部試験デザインは変更されたものの、可能な限り本試験と同様の試験デザインになるように計画された。

本概要では、主に MYK-461-005 試験、CV027004 試験、MYK-461-017 試験、並びに統合解析（All-Mava oHCM）の結果を提示した。また、mavacamten を長期投与した際の安全性は All-Mava oHCM 及び、MYK-461-007 試験、並びに CV027004 試験の Week 54 データカットオフ日時点の結果をもとに示した。

完了済みの MYK-461-005 試験は最終解析の結果を示し、継続中の CV027004 試験、MYK-461-017 試験はそれぞれ主要解析（データカットオフ日：CV027004 試験 20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日、MYK-461-017 試験 20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）の結果を示した。

ISS に含めた試験のデータカットオフ日はモジュール 2.7.4、Table 1.1.1-1 に示した。ISS に含めた MYK-461-007 試験の結果のデータカットオフ日は 20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日であるため、mavacamten の曝露期間がさらに約 2 年長い最新のデータカットオフ日（20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日、Interim-3 CSR）時点の長期

安全性の結果を提示した。さらに CV027004 試験では、長期安全性の評価のため、Week 54 のデータカットオフ日時点（20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）の結果を示した。

5.1.2 安全性の評価方法

本項では、海外第 3 相試験（MYK-461-005、MYK-461-017）及び国内第 3 相試験［CV027004；主要解析（Week 30）時点］での安全性の評価項目、評価対象及び評価期間の概略を示す。各試験の試験デザインは Table 1.3.2.4-1 及びモジュール 2.7.3、1.1 項に示した。

いずれの試験及び統合解析でも、安全性は有害事象に加え、治験薬の投与中止／中断基準への該当、臨床検査値、バイタルサイン、12 誘導心電図、心エコー検査、心律動モニタリングの結果から評価した。解析方法の詳細はモジュール 2.7.4、1.1.2.3 項に示した。

MYK-461-005 試験及び All-Mava oHCM では、治験薬の初回投与（Day 1）から最終投与後 56 日までに認められた有害事象を試験治療下で発現した有害事象（以下、有害事象）と定義した。CV027004 試験の主要解析では、Day 1 から最終投与又は Week 30 のいずれか早い時点までに認められた有害事象を治験薬投与期間中に発現した有害事象と定義した。CV027004 試験との比較を容易にするため、MYK-461-005 試験では、Day 1 から最終投与又は Week 30 のいずれか遅い時点までに認められた治験薬投与期間中に発現した有害事象及び重篤な有害事象の結果を示した。

MYK-461-017 試験の二重盲検期では、Day 1 から実薬投与期（Week 16～Week 32）の初回投与日まで（投与を継続する場合）、又は二重盲検期（Day 1～Week 16）の最終投与日（投与を継続しない場合）までに認められた有害事象を治験薬投与期間中に発現した有害事象と定義した。長期投与期では、mavacamten の初回投与（mavacamten 継続例では Day 1、mavacamten 移行例では Week 16）から mavacamten の最終投与後 56 日目までに発現又は悪化した事象を試験治療下で発現した有害事象（以下、有害事象）と定義した。

5.1.2.1 器官別又は症候群別の有害事象

mavacamten に関連したリスクを評価するため、特に注目すべき有害事象、イベント判定された有害事象（心血管イベント）、臨床的に注目すべき事象を規定し、カテゴリー毎に要約した。

特に注目すべき有害事象は、過量投与（症候性過量投与）、LVEF の低下（30%以下）及び妊娠（胚・胎児毒性）とした。これらの事象は、mavacamten の薬理学的作用及び非臨床試験の所見に基づいて事前に特定し、有害事象及び追加情報を収集した。

MYK-461-005 試験及び MYK-461-007 試験では、イベント判定の対象となる事象（心血管死、脳卒中、急性心筋梗塞、CV 及び非 CV による全ての入院、心不全、心房細動及び心房粗動、ICD 療法、蘇生された心停止及び心室性頻脈性不整脈）を事前に規定し、独立した臨床イベント判定委員会（CEAC）が盲検下で評価した。CEAC により判定された心血管死、脳卒中、急性心筋梗塞及び心不全による入院を主要心血管イベント（MACE）-adjudicated として集計した。CV027004 試験及び

MYK-461-017 試験では、MACE と疑われる事象として、規定した custom MedDRA query（CMQ）の基本語（PT）［MedDRA 標準検索式（SMQ）心不全、死亡並びに入院を伴う有害事象］を評価対象とした。これらの個々の事象をメディカルモニター及びセーフティーフィジシャンが評価し、MACE に該当する事象を特定した。

臨床的に注目すべき事象は、oHCM の臨床経過に関わる重要な事象、mavacamten の薬理作用、非臨床試験及び臨床試験の結果、並びに新有効成分の薬剤で一般的に懸念される重要な事象に基づいて事前に選択した。臨床的に注目すべき事象は、心血管イベント［心不全、MACE-SMQ、心房細動および心房粗動、心室性頻脈性不整脈、QTc 間隔延長、失神又は失神寸前の状態（narrow）、失神又は失神寸前の状態（broad）、低血圧］、腎機能異常に関連する事象、肝機能異常に関連する事象、重症皮膚副作用、転倒に関連する事象［浮動性めまい、失神又は失神寸前の状態（narrow）、協調運動および平衡障害、転倒、事故および損傷］、消化器系異常に関連する事象、横紋筋融解症およびミオパチー、自己免疫疾患及び過敏症とした。

これらの事象の定義はモジュール 2.7.4、1.1.2.3.1 項 6) に示した。臨床的に注目すべき事象を評価する際には、治験薬の投与中断／投与中止基準への該当、臨床検査値、バイタルサイン、12 誘導心電図、心エコー検査、心律動モニタリングの結果を併せて評価した。

本概要では、モジュール 2.7.4、1.1.2.3.2 項に示した治験薬の投与中断基準、投与中止基準のうち、LVEF 低下、QTcF 間隔延長、血漿中薬物トラフ濃度の上昇（1000 ng/mL 以上）に該当した被験者の結果を要約した。

5.1.3 安全性解析集団及び併合データ

いずれの試験及び統合解析でも、安全性解析対象集団は治験薬を 1 回以上投与された被験者とした。

本概要では、試験毎の評価が難しい安全性の傾向を評価するため、統合解析（All-Mava oHCM）の結果を提示した。

All-Mava oHCM の集計期間は mavacamten の投与開始以降とし、プラセボ投与期間を除外した。親試験から長期継続投与試験に移行した被験者の mavacamten の曝露期間及び安全性評価項目の集計期間は、親試験と長期継続投与試験での mavacamten の投与期間の総期間とした。したがって、親試験で mavacamten を投与していた被験者では、親試験と長期継続投与試験でのそれぞれの mavacamten の総投与期間、親試験でプラセボを投与していた被験者では、長期継続投与試験で mavacamten の投与を開始してからの期間であった。また、親試験の最終投与日から長期継続投与試験の初回投与日の間の投与中断期間は曝露期間に含めなかった。

All-Mava oHCM に含まれた各試験の被験者数を以下に示す。

<u>All-Mava oHCM（N = 260）</u>

- MYK-461-005 試験 mavacamten 群：N = 123

- MYK-461-004 試験 パート A：N = 11
- MYK-461-004 試験 パート B：N = 10
- MYK-461-007 試験 EXPLORER-LTE コホート（MYK-461-005 試験からの移行例）：N = 231
  - mavacamten 群からの移行例 N = 115、プラセボ群からの移行例 N = 116
- MYK-461-008 試験（MYK-461-004 試験からの移行例）：N = 13

心血管イベントの評価には、MYK-461-005 試験及び MYK-461-007 試験 EXPLORER-LTE コホートの併合解析（N = 239）を用いた。本併合解析の対象被験者及び集計期間は All-Mava oHCM に準じることとした。

5.2 曝露状況

5.2.1 海外第 3 相試験（MYK-461-005）

治験薬の曝露期間［平均値（SD）］は、群間で同程度であった［mavacamten 群 6.91（0.782）ヵ月、プラセボ群 6.90（0.576）ヵ月］。mavacamten 群の各評価時点の投与量は、モジュール 2.7.6、2.5.1.12.3.1 項に示した。

治験薬の 1 日平均投与量［平均値（SD）］は 6.69（2.242）mg であった。Week 26 時点の mavacamten の投与量は、5 mg が最も多く（60 例、48.8%）、次いで 10 mg（40 例、32.5%）、15 mg（13 例、10.6%）、2.5 mg（6 例、4.9%）であった（モジュール 2.7.4、1.2.2.1 項）。

5.2.2 統合解析（All-Mava oHCM）

All-Mava oHCM では、mavacamten の曝露期間［平均値（SD）］は、19.88（8.641）ヵ月であり、MYK-461-005 試験と比べて 1 年程度長かった。本剤の累積曝露期間が 6 ヵ月超の被験者は 244 例（93.8%）、12 ヵ月超の被験者は 218 例（83.8%）、24 ヵ月超の被験者は 77 例（29.6%）であった。

All-Mava oHCM の治験薬の 1 日平均投与量［平均値（SD）］は MYK-461-005 試験と同程度であった［6.85（3.524）mg］（モジュール 2.7.4、1.2.2.2 項）。

5.2.3 国内第 3 相試験（CV027004）

治験薬の曝露期間［平均値（SD）］は、29.068（4.8155）週であった。

治験薬の 1 日平均投与量は 4.514（2.4035）mg であった。Week 30 時点の mavacamten の投与量は、5 mg 及び 10 mg が最も多く［各 10 例（26.3%）］、次いで 2.5 mg［6 例（15.8%）］、1 mg［5 例（13.2%）］、15 mg［4 例（10.5%）］であった。また、2 例は Week 30 までに投与中止、1 例は休薬中であったため、計 3 例（7.9%）には Week 30 時点で治験薬が投与されていなかった。Week 30 までの最高投与量は、15 mg が 5 例、10 mg が 12 例、5 mg が 11 例、2.5 mg が 10 例であり、被験者毎で投与量は異なっていた（モジュール 2.7.4、1.2.2.3 項）。

mavacamten 群の各評価時点の投与量は、モジュール 2.7.6、2.5.4.12.3.1 項に示した。

5.2.4 海外第 3 相試験（MYK-461-017）

<u>二重盲検期</u>

治験薬の曝露期間［平均値（SD）］は、群間で同程度であった［mavacamten 群 16.95（2.134）週、プラセボ群 16.49（2.846）週］（モジュール 2.7.4、1.2.2.4 項）。mavacamten 群の各評価時点の投与量は、モジュール 2.7.6、2.5.2.12.3.1 項に示した。

<u>長期投与期</u>

mavacamten 継続例では Day 1、mavacamten 移行例では Week 16 を起点とし、データカットオフ日までの mavacamten の曝露期間を示した。

mavacamten の曝露期間［平均値（SD）］は、mavacamten 継続例では 42.22（18.118）週、mavacamten 移行例では 22.23（16.580）週であり、試験デザインを反映して mavacamten 継続例では mavacamten の曝露期間が約 2 倍長かった。また、mavacamten 継続例では二重盲検期と比較して曝露期間（平均値）が約 25 週延長した。データカットオフ日時点で、mavacamten 継続例の 66.1%、mavacamten 移行例の 30.8%が mavacamten を 32 週以上投与していた（モジュール 2.7.4、1.2.2.4 項）。

5.3 有害事象

5.3.1 有害事象の要約

海外第 3 相試験（MYK-461-005）、統合解析（All-Mava oHCM）、国内第 3 相試験（CV027004 試験）の有害事象の概要を Table 5.3.1-1 に示した。海外第 3 相試験（MYK-461-017）の有害事象の概要はモジュール 2.7.4、2.1.1.4 項に示した。また、国内外の安全性を比較した結果は 5.6.2 項に示した。

なお、有害事象の解析期間は MYK461-005 試験では Day 1 から最終投与（Week 30 又は早期投与中止）後 56 日までであったのに対し、CV027004 試験では Day 1 から最終投与又は Week 30 のいずれか早い時点までであった。

Table 5.3.1-1: Overall Adverse Event Summary (Safety Analysis Population)

	MYK-461-005		All-Mava oHCM (N = 260) n (%)	CV027004 Mavacamten (N = 38) n(%)
	Mavacamten (N = 123) n (%)	Placebo (N = 128) n (%)		
Subjects with at least one TEAE	108 (87.8)	104 (81.3)	240 (92.3)	24 (63.2)
Grade >= 3／Severe	12 (9.8)	14 (10.9)	42 (16.2)	0
Subjects with at least one serious TEAE (SAE)	14 (11.4)	12 (9.4)	51 (19.6)	3 (7.9)
Subjects with at least one drug-related TEAE	19 (15.4)	18 (14.1)	68 (26.2)	1 (2.6)
Subjects with at least one drug-related SAE	0	1 (0.8)	6 (2.3)	0
Subjects with at least one TEAE leading to study discontinuation[a, b]	2 (1.6)	1 (0.8)	12 (4.6)	—
Subjects with at least one TEAE leading to permanent treatment discontinuation	2 (1.6)	0	13 (5.0)	0
Subjects with at least one TEAE leading to drug interruptions	3 (2.4)	6 (4.7)	20 (7.7)	2 (5.3)
Subjects with at least one TEAE leading to death	0	1 (0.8)	3 (1.2)	0

[a] Subjects with TEAE leading to study discontinuation may have reasons other than Adverse Event entered as reason for study discontinuation under disposition (eg. Death, Stopping Criteria Met, or Other).
[b] 3 MYK-461-007 subjects with AE leading to study discontinuation did not permanently discontinue the study per disposition.
Duration of Exposure [Mean (SD)] were as follows, MYK-461-005 mavacamten arm: 6.91 months [30.07 (3.37) weeks], MYK-461-005 placebo arm: 6.90 months [30.06 (2.432) weeks], All-Mava oHCM: 19.88 months, CV027004: 29.1 weeks
All-Mava oHCM included: MYK-461-004, MYK-461-005, MYK-461-007 EXPLORER-LTE cohort, MYK-461-008
A participant is counted only once at each category.
MYK-461-005: Includes events happened after the first dose of study drug and before the last dose + 56 days.
All-Mava oHCM: Includes events happened after the first dose of mavacamten (excluding placebo) and before the last dose + 56 days of parent studies (MYK-461-005 and MYK-461-004) or upto datacutoff of extension studies (MYK-461-007 and MYK-461-008), which occurs later.
CV027004: Includes events happend after the first dose of study drug and before the date administered at Week 30 visit or the last dose date, whichever occurs first.
Source: ISS Table 8.1, CV027004 Primary CSR Table 14.3.1.1, Table 14.3.1.1.3.1

5.3.2 比較的よくみられる有害事象

5.3.2.1 海外第 3 相試験（MYK-461-005）

有害事象の発現割合は、プラセボ群と比較して mavacamten 群で高かった（mavacamten 群 87.8%、プラセボ群 81.3%）（Table 5.3.1-1）。mavacamten 群で発現割合が最も高かった有害事象は、浮動性めまい（21.1%）であり、次いで呼吸困難（14.6%）、上咽頭炎及び頭痛（各 12.2%）であった。mavacamten 群でプラセボ群と比較して 5%以上発現割合が高かった有害事象は、浮動性めまい（mavacamten 群 21.1%、プラセボ群 13.3%、以下同順）であった（モジュール 2.7.4、2.1.2.2.1 項）。

治験薬投与期間中（Week 30 まで）に発現した有害事象の発現割合も同様に、プラセボ群と比較して mavacamten 群で高かった（87.8%、78.9%）。治験薬の投与期間中（Week 30 まで）に発現した有害事象のうち、mavacamten 群で最も発現割合が高かった有害事象は、浮動性めまい（17.1%）であり、次いで上咽頭炎及び頭痛（各 11.4%）であった。mavacamten 群では、追跡調査期間を含む試験期間中（Week 38 まで）と治験薬の投与期間中（Week 30 まで）に発現した PT 別の有害事象の傾向は大きく変わらなかった（モジュール 2.7.4、2.1.2.2.1 項）。

グレード 3 以上の有害事象の発現割合は、群間で同程度であった［mavacamten 群 9.8%（12 例）、プラセボ群 10.9%（14 例）、以下同順］。グレード 3 以上の有害事象はいずれの群でも少なく、いずれかの群で 2%以上に発現したグレード 3 以上の有害事象は、心房細動［2.4%（3 例）、3.1%（4 例）］及び失神［2.4%（3 例）、0.8%（1 例）］であった（モジュール 2.7.4、2.1.2.3.1 項）。

治験薬との関連ありと判定された有害事象の発現割合は、群間で同程度であった（mavacamten 群 15.4%、プラセボ群 14.1%、以下同順）。いずれかの群で 2%以上に発現した治験薬との関連ありと判定された有害事象は、浮動性めまい（4.1%、2.3%）及び頭痛（3.3%、1.6%）であった。mavacamten 群でプラセボ群と比較して、発現割合が 2%以上高い事象はなかった（モジュール 2.7.4、2.1.2.4.1 項）。

5.3.2.2 統合解析（All-Mava oHCM）

有害事象の発現割合は 92.3%（240/260 例）であり、大部分の被験者が 1 件以上の有害事象を発現した（Table 5.3.1-1）。有害事象の発現割合は MYK-461-005 試験と比較して高かったものの、All-Mava oHCM では mavacamten の曝露期間が約 2.8 倍長かったことに起因していると考えられた（5.2.2 項）。発現割合が最も高かった有害事象は浮動性めまい（20.0%）であり、次いで頭痛（15.4%）、疲労（14.2%）、上咽頭炎（13.8%）、心房細動（13.5%）、高血圧（13.1%）及び呼吸困難（12.7%）であった（モジュール 2.7.4、2.1.2.2.2 項）。

グレード 3 以上の有害事象の発現割合は 16.2%（42 例）であり、2%以上に発現したグレード 3 以上の有害事象は、心房細動［3.5%（9 例）］のみであった（モジュール 2.7.4、2.1.2.3.2 項）。

治験薬との関連ありと判定された有害事象の発現割合は、26.2%であった。2%以上に発現した治験薬との関連ありと判定された有害事象は、駆出率減少（4.2%）、浮動性めまい（3.8%）、頭痛及び心房細動（各 3.5%）、呼吸困難（3.1%）、並びに疲労（2.7%）であった（モジュール 2.7.4、2.1.2.4.2 項）。

5.3.2.3 国内第 3 相試験（CV027004）

有害事象の発現割合は、63.2%（24/38 例）であり、半数以上の被験者が 1 件以上の有害事象を発現した（Table 5.3.1-1）。Week 30 までに発現した有害事象のうち、発現割合が最も高かった事象は、COVID-19（15.8%）であり、次いで心房細動及び発熱（各 7.9%）であった（モジュール 2.7.4、2.1.2.2.3 項）。

有害事象の重症度は、いずれも軽度（14 例、36.8%）又は中等度（10 例、26.3%）であり、重度の事象は発現しなかった（モジュール 2.7.4、2.1.2.3.3 項）。

治験薬との関連ありと判定された有害事象は、動悸（1 例、2.6%）のみであった（モジュール 2.7.4、2.1.2.4.3 項）。

5.3.2.4 海外第 3 相試験（MYK-461-017）

<u>二重盲検期</u>

有害事象の発現割合は、プラセボ群と比較して mavacamten 群で高かった（mavacamten 群 73.2%、プラセボ群 61.8%）。mavacamten 群で発現割合が最も高かった有害事象は、疲労（8.9%）であり、次いで浮動性めまい、呼吸困難、悪心、心房細動及び発疹（各 7.1%）であった。mavacamten 群の発現割合がプラセボ群と比較し 5%以上高い有害事象は、疲労、悪心、心房細動及び発疹であった（モジュール 2.7.4、2.1.2.2.4 項）。

重度の有害事象はいずれの群でも少なく、mavacamten 群で 3 例（5.4%）に計 3 件（疲労、COVID-19、呼吸困難）、プラセボ群で 1 例（1.8%）に計 2 件（背部痛、大動脈瘤）認められた。生命を脅かす又は死亡に至った有害事象は認められなかった（モジュール 2.7.4、2.1.2.3.4 項）。

治験薬との関連ありと判定された有害事象の発現割合は、群間で同程度であった（mavacamten 群 16.1%、プラセボ群 16.4%、以下同順）。いずれかの群で 2%以上に発現した治験薬と関連ありと判定された有害事象は、悪心及び疲労（各 3.6%、1.8%）、駆出率減少（3.6%、0%）、頭痛（0%、3.6%）であった。mavacamten 群でプラセボ群と比較して、発現割合が 2%以上高い事象は、駆出率減少であった（モジュール 2.7.4、2.1.2.4.4 項）。

<u>長期投与期</u>

有害事象の発現割合は、mavacamten 継続例で 87.5%（49/56 例）、mavacamten 移行例で 61.5%（32/52 例）であり、多くの被験者で 1 件以上の有害事象が発現した。mavacamten 継続例で発現割合が最も高かった有害事象は疲労（14.3%）であり、次いで浮動性めまい、関節痛、心房細動、動悸及び悪心（各 8.9%）、呼吸困難、高血圧、COVID-19、徐脈、胸痛及び発疹（各 7.1%）であった。mavacamten 移行例で発現割合が最も高かった事象は、頭痛（9.6%）であり、次いで浮動性めまい及び労作性呼吸困難（各 7.7%）、呼吸困難及び高血圧（各 5.8%）であった（モジュール 2.7.4、2.1.2.2.4 項）。

重度以上の有害事象は、mavacamten 継続例の 4 例（7.2%）に計 9 件（心房細動、大腸穿孔、腸壁気腫症、疲労、COVID-19、クロストリジウム・ディフィシレ感染、呼吸困難、喘息、急性呼吸不全）、mavacamten 移行例の 2 例（3.8%）に計 3 件（胃食道逆流性疾患、心突然死、労作性呼吸困難）認められたが、2 例以上に発現した事象はなかった。このうち、生命を脅かす有害事象は急性呼吸不全

（mavacamten 継続例、1 例）、死亡に至った有害事象は心突然死（mavacamten 移行例、1 例）であった（モジュール 2.7.4、2.1.2.3.4 項）。

治験薬との関連ありと判定された有害事象の発現割合は、mavacamten 継続例で 17.9%、mavacamten 移行例で 13.5%であった。いずれかの群で 2%以上に発現した治験薬との関連ありと判定された有害事象は、駆出率減少（mavacamten 継続例：5.4%、mavacamten 移行例：3.8%、以下同順）、疲労（5.4%、1.9%）、悪心及び平衡障害（各 3.6%、0%）、及び労作性呼吸困難（0%、7.7%）であった（モジュール 2.7.4、2.1.2.4.4 項）。

5.3.3 死亡、その他の重篤あるいは重要な有害事象

5.3.3.1 死亡

5.3.3.1.1 海外第 3 相試験（MYK-461-005）及び統合解析（All-Mava oHCM）

死亡に至った有害事象は 4 例に報告され、その内訳は、MYK-461-005 試験プラセボ群で 1 例、MYK-461-007 試験 EXPLORER-LTE コホートで 3 例であった。2 例以上に発現した死亡に至った有害事象はなかった。

MYK-461-007 試験で報告された死亡に至った有害事象（細菌性心内膜炎、心停止、急性心筋梗塞）はいずれも治験薬との関連なしと判断された。いずれの被験者も、oHCM に加えて、死亡の一因となった可能性のある併発疾患を有していた（クローン病、慢性腎臓病、肥満、心房細動及び冠動脈疾患）。なお、心停止が報告された被験者の死因はうっ血性心不全であり、心血管イベントと判定された（モジュール 2.7.4、2.1.3.1 項）。

5.3.3.1.2 国内第 3 相試験（CV027004）

Week 30 までに死亡は認められなかった（モジュール 2.7.4、2.1.3.2 項）。

5.3.3.1.3 海外第 3 相試験（MYK-461-017）

二重盲検期

いずれの群でも死亡は認められなかった（モジュール 2.7.4、2.1.3.3 項）。

長期投与期

mavacamten 移行例の 1 例に Week 56（最終投与 5 日後）で心突然死が認められ、治験薬との関連ありと判定された（モジュール 2.7.4、2.1.3.3 項）。本被験者は 80 代と高齢であった。治験担当医師は、本被験者では mavacamten 投与による二次的な左室機能不全が認められ、心室細動が発現しやすい状況であったと判断した。本被験者では LVEF 低下（30%以下）が認められ、心突然死との間に経時的相関がみられたことから、心突然死は心室細動に起因した可能性が高いと判断された。

BMS 社は、LVEF 低下は mavacamten と関連があるものの、心突然死は oHCM に起因すると考え、治験薬との関連なしと判定した（モジュール 2.7.4、2.1.6.1.1.3 項）。

5.3.3.2 その他の重篤な有害事象

5.3.3.2.1 海外第 3 相試験（MYK-461-005）

重篤な有害事象の発現割合は、群間で同程度であった（mavacamten 群 11.4%、プラセボ群 9.4%、以下同順）。本試験で最も多く発現した重篤な有害事象は心房細動［2.4%（3 例）、3.9%（5 例）］であったが、mavacamten 群と比較してプラセボ群で発現割合が高かった。mavacamten 群で 2 例以上に発現したその他の重篤な有害事象は、失神［3 例（2.4%）、1 例（0.8%）］及びストレス心筋症［2 例（1.6%）、0 例（0%）］であり、群間で大きな発現割合の差は認められなかった。プラセボ群の突然死を除き、全ての重篤な有害事象が治験薬との関連なしと判定され、大部分の事象が試験期間中に消失又は軽快した。

なお、治験薬投与期間（Week 30 まで）に認められた重篤な有害事象の発現割合も、群間で同程度であった［8.1%（10 例）、8.6%（11 例）］（モジュール 2.7.4、2.1.4.1 項）。

5.3.3.2.2 統合解析（All-Mava oHCM）

重篤な有害事象の発現割合は 19.6%であり、最も多く発現した重篤な有害事象は心房細動［4.6%（12 例）］であった。All-Mava oHCM で 2 例以上に発現したその他の重篤な有害事象は、心不全［1.9%（5 例）］、失神［1.2%（3 例）］、ストレス心筋症、急性腎障害、駆出率減少及び肺炎［0.8%（2 例）］であった。5.3.3.1.1 項に示した死亡に至った事象を除き、大部分の重篤な有害事象は試験期間中に消失、又は軽快した（モジュール 2.7.4、2.1.4.2 項）。

5.3.3.2.3 国内第 3 相試験（CV027004）

重篤な有害事象の発現割合は 7.9%（3 例）であった。発現した事象は黄斑浮腫、胆管炎及び肩回旋筋腱板症候群（各 1 例）であり、いずれも Week 30 のカットオフ日までに試験期間中に消失、又は軽快した。いずれの事象も治験薬との関連なしと判定され、また治験薬の投与中止に至らなかった。胆管炎を発現した 1 例は投与中断に至ったものの、その翌日に投与を再開した。いずれの被験者も Week 30 時点で来院を継続している（モジュール 2.7.4、2.1.4.3 項）。

5.3.3.2.4 海外第 3 相試験（MYK-461-017）

<u>二重盲検期</u>

重篤な有害事象の発現割合は、プラセボ群と比較して mavacamten 群でわずかに高かったが、いずれの群でも発現例数は少なかった［mavacamten 群 5.4%（3 例）、プラセボ群 1.8%（1 例）］。

mavacamten 群では心房細動が 2 例、COVID-19 が 1 例に認められ、プラセボ群では、アルコール中毒が 1 例に認められた。mavacamten 群で重篤な心房細動を発現した被験者はいずれも、心房細動の既往歴を有していた。このうち 1 例は、治験薬との関連ありと判定された（モジュール 2.7.4、2.1.4.4 項）。

長期投与期

重篤な有害事象の発現割合は、mavacamten 継続例で 8.9%（5 例）、mavacamten 移行例で 7.7%（4 例）であった。これらの重篤な有害事象は約半数が中等度であった。mavacamten 継続例では、急性呼吸不全（生命を脅かす事象）、mavacamten 移行例では、心突然死（死亡に至った事象）が各 1 例に認められた。急性呼吸不全は SRT 処置後の合併症であり、本被験者は処置の約 3 週間前に mavacamten の投与を中止していた。

重篤な有害事象のうち、mavacamten 継続例で認められた心房細動（1 例）、mavacamten 移行例で認められたうっ血性心不全及び心突然死（各 1 例）は治験薬との関連ありと判定され、心房細動及びうっ血性心不全は試験期間中に消失した（モジュール 2.7.4、2.1.4.4 項）。

5.3.3.3 その他の重要な有害事象

5.3.3.3.1 海外第 3 相試験（MYK-461-005）

治験薬の投与中止に至った有害事象の発現割合は低く、mavacamten 群の 1.6%（2 例）で認められ、プラセボ群では発現しなかった。mavacamten 群でみられた事象は、失神及び心房細動（各 1 例）であり、いずれもグレード 3 であった。失神は回復後に再発せず、心房細動は治験薬の投与中止後に消失し、その後再発したものの加療により消失した。心房細動は治験薬との関連性がありと判定された（モジュール 2.7.4、2.1.5.1.1 項）。

治験薬の投与中断に至った有害事象の発現割合は、mavacamten 群でプラセボ群と比較して低かった［mavacamten 群 2.4%（3 例）、プラセボ群 4.7%（6 例）］。いずれの群でも、2 例以上に発現した事象はなく、mavacamten 群では浮動性めまい、関節腫脹、失神及び耳鳴（各 1 例）、プラセボ群では心電図 QT 延長、腱付着部症、顔面麻痺、ウイルス性胃炎、頭痛、及び嘔吐（各 1 例）が認められた。mavacamten 群で認められた投与中断に至った有害事象は全て試験期間中に消失した。mavacamten 群の 3 例は投与を再開し、このうち 2 例はそれぞれ心房細動及び重篤な失神（いずれも再発）によりその後投与中止に至った（モジュール 2.7.4、2.1.5.2.1 項）。

5.3.3.3.2 統合解析（All-Mava oHCM）

治験薬の投与中止に至った有害事象の発現割合は 5.0%（13 例）であった。大部分は 1 例に認められ、2 例以上に認められた事象は心不全及び駆出率減少［各 2 例（0.8%）］であった。投与中止に至った有害事象の大部分は治験薬との関連ありと判定され、試験期間中に消失又は軽快した（モジュール 2.7.4、2.1.5.1.2 項）。

治験薬の投与中断に至った有害事象の発現割合は 7.7%（20 例）であった。2 例以上に発現した有害事象は、駆出率減少（5 例）、心電図 QT 延長及び心房細動（2 例）であった。大部分の有害事象が試験期間中に消失、又は軽快した。また、大部分の被験者が投与を再開した（モジュール 2.7.4、2.1.5.2.2 項）。

5.3.3.3.3 国内第 3 相試験（CV027004）

Week 30 までに、治験薬の投与中止に至った有害事象は認められなかった（モジュール 2.7.4、2.1.5.1.3 項）。

治験薬の投与中断に至った有害事象の発現割合は 5.3%（2 例）であった。発現した事象は胆管炎、動悸（各 1 例）であり、いずれの事象も軽度又は中等度かつ試験期間中に消失した。また、全ての被験者が治験薬の投与を再開した（モジュール 2.7.4、2.1.5.2.3 項）。

5.3.3.3.4 海外第 3 相試験（MYK-461-017）

<u>二重盲検期</u>

いずれの投与群でも、治験薬の投与中止に至った有害事象は認められなかった。（モジュール 2.7.4、2.1.5.1.4 項）

治験薬の投与中断に至った有害事象の発現割合は、プラセボ群と比較して mavacamten 群で高かった［mavacamten群 7.1%（4例）、プラセボ群 1.8%（1例）］。mavacamten群では、駆出率減少（LVEF 50%未満）により投与を中断した被験者が 2 例認められたが、いずれも無症候性であった。その他の投与中断に至った有害事象は、mavacamten 群では、心房細動、動悸、疲労及び呼吸困難（各 1 例）、プラセボ群では、浮動性めまい及び呼吸困難（各 1 例）であった。大部分の事象が、軽度又は中等度であり、投与期間中に消失した。また、mavacamten 群の 4 例中 3 例は治験薬の投与を再開した。（モジュール 2.7.4、2.1.5.2.4 項）

<u>長期投与期</u>

治験薬の投与中止に至った有害事象の発現割合は低く、mavacamten 移行例 2 例（3.8%）に認められ、いずれも駆出率減少（LVEF が 30%以下に低下）であった。1 例は試験期間中に回復したが、1 例は未回復であり、その後に発現した心突然死により死亡に至った（5.3.3.1.3 項、モジュール 2.7.4、2.1.5.1.4 項）。

治験薬の投与中断に至った有害事象は、mavacamten 継続例の 5 例（8.9%）に認められ、主な事象は駆出率減少（3 例）であった。LVEF が 50%未満に低下し、治験薬の投与を中断した被験者が mavacamten 継続例でその他に 1 例認められたが、有害事象としては報告されなかった。その他の投与中断に至った有害事象は、心房細動、動悸、疲労及び呼吸困難（各 1 例）であった。大部分の事象が軽度又は中等度であり、投与期間中に消失した。また、mavacamten 継続例の 5 例中 4 例は治験薬の投与を再開した（モジュール 2.7.4、2.1.5.2.4 項）。

5.3.4 器官別又は症候群別有害事象の解析

mavacamten 及び oHCM に関連したリスクを検討するため、5.1.2.1 項に示した特に注目すべき有害事象、イベント判定された有害事象及び臨床的に注目すべき事象を、有害事象等の定義に基づきグループ化して評価した。

本項では、LVEF 低下、MACE、心不全及び収縮機能障害、不整脈（心房細動、心房粗動、心室性頻脈性不整脈）、並びに QTc 間隔延長の結果を示した。これらの事象は、治験薬の投与中断／投与中止基準（LVEF の低下、QTcF 間隔延長）への該当、バイタルサイン、12 誘導心電図、心エコー検査、心律動モニタリングの結果を併せて包括的に評価した。

海外第 3 相試験（MYK-461-005）、統合解析（All-Mava oHCM）、国内第 3 相試験（CV027004 試験）の臨床的に注目すべき事象の概要を Table 5.3.4-1 に示した。海外第 3 相試験（MYK-461-017）の有害事象の概要はモジュール 2.7.4、2.1.6.3.1.4 項に示した。特に注目すべき有害事象、イベント判定された有害事象の概要はモジュール 2.7.4、2.1.6.1 項、2.1.6.2 項にそれぞれ示した。

Table 5.3.4-1: Adverse Events by Events of Clinical Interest (ECI): (Safety Analysis Population)

ECI Category ECI Subcategories	MYK-461-005		All-Mava oHCM (N = 260) n (%)	CV027004 Mavacamten (N = 38) n(%)
	Mavacamten (N = 123) n (%)	Placebo (N = 128) n (%)		
Subjects with at least one ECI	66 (53.7)	62 (48.4)	160 (61.5)	12 (31.6)
心血管イベント				
主要心血管イベント（MACE-SMQ）	2 (1.6)	3 (2.3)	7 (2.7)	0
心房細動および心房粗動	10 (8.1)	10 (7.8)	39 (15.0)	3 (7.9)
心室性頻脈性不整脈	3 (2.4)	3 (2.3)	13 (5.0)	0
失神又は失神寸前の状態（narrow）	8 (6.5)	7 (5.5)	15 (5.8)	0
失神又は失神寸前の状態（broad）	30 (24.4)	25 (19.5)	58 (22.3)	1 (2.6)
心不全	3 (2.4)	5 (3.9)	25 (9.6)	0
低血圧	2 (1.6)	3 (2.3)	4 (1.5)	0
QTc 間隔延長	0	1 (0.8)	2 (0.8)	0
腎機能異常に関連する事象	1 (0.8)	0	5 (1.9)	0
肝機能異常に関連する事象	4 (3.3)	4 (3.1)	9 (3.5)	0
重症皮膚副作用	0	0	0	0
転倒に関連する事象				
浮動性めまい	29 (23.6)	18 (14.1)	58 (22.3)	1 (2.6)
協調運動および平衡障害	1 (0.8)	0	4 (1.5)	0
転倒	5 (4.1)	3 (2.3)	13 (5.0)	0
事故および損傷	13 (10.6)	10 (7.8)	43 (16.5)	4 (10.5)
事故および損傷（重篤）	2 (1.6)	0	4 (1.5)	0

Table 5.3.4-1: Adverse Events by Events of Clinical Interest (ECI): (Safety Analysis Population)

ECI Category ECI Subcategories	MYK-461-005		All-Mava oHCM (N = 260) n (%)	CV027004 Mavacamten (N = 38) n(%)
	Mavacamten (N = 123) n (%)	Placebo (N = 128) n (%)		
消化器系異常に関連する事象	12 (9.8)	19 (14.8)	49 (18.8)	1 (2.6)
横紋筋融解症およびミオパチー	0	0	0	0
自己免疫疾患	1 (0.8)	1 (0.8)	2 (0.8)	0
過敏症	9 (7.3)	15 (11.7)	33 (12.7)	7 (18.4)

Abbreviations: ECI = events of clinical interest; MACE = major adverse cardiovascular event; oHCM = obstructive hypertrophic cardiomyopathy; QTc = corrected QT interval; SMQ = standardized MedDRA query.
Duration of Exposure [Mean(SD)] were as follows, MYK-461-005 mavacamten arm: 6.91 months [30.07 (3.37) weeks], MYK-461-005 placebo arm: 6.90 months [30.06 (2.432) weeks], All-Mava oHCM: 19.88 months, CV027004: 29.1 weeks
Adverse Events were coded using MedDRA, Version 23.0 (MYK-461-005, All-Mava oHCM) and 26.1 (CV027004).
ECI categories are defined in Appendix B of the ISS SAP. Adjudicated event outcomes are summarized separately.
Preferred terms are listed in descending order of frequency by Mavacamten, then by Placebo, then by All-Mava.
All-Mava oHCM included: MYK-461-004, MYK-461-005, MYK-461-007 EXPLORER-LTE cohort, MYK-461-008
A Participant is counted only once at each category.
MYK-461-005: Includes events happened after the first dose of study drug and before the last dose + 56 days.
All-Mava oHCM: Includes events happened after the first dose of mavacamten (excluding placebo) and before the last dose + 56 days of parent studies (MYK-461-005 and MYK-461-004) or upto datacutoff of extension studies (MYK-461-007 and MYK-461-008), which occurs later.
CV027004: Includes events happend after the first dose of study drug and before the date administered at Week 30 visit or the last dose date, whichever occurs first.
Source: ISS Table 30.1, CV027004 Primary CSR Table 14.3.2.4.1.1, Appendix 16.2.7.1.11

5.3.4.1 LVEF 低下

mavacamten は心筋ミオシンに対する選択的阻害薬であり、心筋の過収縮を抑制するため、本作用機序により LVEF を低下させる可能性がある。LVEF の過度の低下による収縮機能障害は、生命を脅かす心不全を引き起こす恐れがあるため、mavacamten の LVEF 低下、心不全及び収縮機能障害への影響を検討することとした。

本項では、治験実施計画書で治験薬の投与中止基準（LVEF 30%以下）、投与中断基準（LVEF 50%未満）に該当した被験者の結果を要約した。また、MYK-461-005 試験及び All-Mava oHCM に対しては、LVEF の最低値までの変化量を示した。LVEF 低下の詳細な結果はモジュール 2.7.4、1.3 項及び 2.1.6.1.1 項に示した。

5.3.4.1.1 海外第 3 相試験（MYK-461-005）、統合解析（All-Mava oHCM）

MYK-461-005 試験、All-Mava oHCM ともに、LVEF が 30%以下に低下した被験者はいなかった（モジュール 2.7.4、2.1.6.1.1 項）。

投与期間中に LVEF が 50%未満に低下した被験者の割合は、MYK-461-005 試験では、プラセボ群と比較して mavacamten 群で多かった（mavacamten 群 7 例、プラセボ群 2 例）。しかし、治験薬の投与中断後に LVEF を測定した被験者では 50%以上に回復しており、治験薬の投与を再開したことから、LVEF 低下は可逆的であることが示された。また、LVEF 低下（50%未満）に先行するか同時期に血漿中薬物トラフ濃度が上昇（1000 ng/mL 以上）した被験者はいなかった。

All-Mava oHCM 全体では、LVEF が 50%未満に低下した被験者は計 19 例であり、LVEF の中央値（範囲）は 44.67%（34.8%～49.3%）であった。MYK-461-005 試験と同様に、LVEF の低下は可逆的であり、投与中断／投与中止以降に LVEF を測定した被験者ではいずれも 50%以上に回復していた。LVEF 測定時又は直前の血漿中薬物トラフ濃度が 1000 ng/mL 以上であった被験者は 2 例であり、大部分の被験者では、LVEF の低下に先行するか同時期に血漿中薬物トラフ濃度の上昇（1000 ng/mL 以上）は認められなかった。LVEF の最低値が認められた被験者の血漿中薬物トラフ濃度の概算値は 176 ng/mL であった（モジュール 2.7.4、1.3.1 項）。

MYK-461-005 試験では、LVEF のベースライン後の最低値はプラセボ群と比較して mavacamten 群で低く、最低値までの変化量（平均値）も同様に、mavacamten 群で大きかった。しかし、その変化量の差は測定値の SD の範囲であった。mavacamten 群で最も LVEF の絶対変化量が大きかった被験者では、－57.02%の低下が認められ、グレード 2 の重篤なストレス心筋症を発現した。本被験者のベースライン時の LVEF は 80.63%であった。All-Mava oHCM では、LVEF の最低値までの変化量（平均値）が大きくなる傾向が認められた（モジュール 2.7.4、4.2.2 項）。

5.3.4.1.2 国内第 3 相試験（CV027004）

Week 30 までに、LVEF が 30%以下に低下した被験者はいなかった（モジュール 2.7.4、2.1.6.1.1.2 項）。

LVEF が 50%未満に低下した被験者は 1 例であった。本被験者は Day 1 時点で LVEF 68.3%であり、Week 24（mavacamten 5 mg 投与中）に 46.1%に低下した。治験薬の投与中断後の追加来院時に LVEF が 50.1%に回復したため、2.5 mg に 1 段階減量して治験薬を再開し、Week 30 時点で投与を継続している。本被験者では、LVEF の低下に先行するか同時期に血漿中薬物トラフ濃度の上昇（1000 ng/mL 以上）は認められなかった（モジュール 2.7.4、1.3.2.1 項）。

5.3.4.1.3 海外第 3 相試験（MYK-461-017）

<u>二重盲検期</u>

いずれの投与群でも、LVEF が 30%以下に低下した被験者はいなかった（モジュール 2.7.4、2.1.6.1.1.3 項）。

LVEF が 50%未満に低下した被験者は mavacamten 群の 2 例であった。これらの被験者は無症候であり、1 段階減量した用量で mavacamten の投与を再開した。いずれの被験者も長期継続投与期（Week 32 以降）に mavacamten の投与を継続した（モジュール 2.7.4、1.3.3.1 項）。

<u>長期投与期</u>

LVEF が 30%以下に低下した被験者は mavacamten 移行例の 2 例であった（モジュール 2.7.4、2.1.6.1.1.3 項）。

上記 2 例以外で、LVEF が 50%未満に低下した被験者は、二重盲検期の 2 例に加え、mavacamten 継続例の 2 例であった。これらの被験者は無症候であり、1 段階減量した用量で mavacamten の投与を再開した（モジュール 2.7.4、1.3.3.1 項）。

5.3.4.2 主要心血管イベント

本項では、MYK-461-005 試験及び MYK-461-007 試験を対象に、MACE-adjudicated（CEAC により判定された心血管死、脳卒中、急性心筋梗塞及び心不全による入院）と判定された事象の発現状況を示した。また、MYK-461-005 試験及び All-Mava oHCM を対象に、事前に規定した有害事象の定義に基づく MACE-SMQ の発現状況を示した。

さらに、CV027004 試験及び MYK-461-017 試験を対象に、メディカルモニター及びセーフティーフィジシャンにより特定された MACE（心血管死、非致死性脳卒中、非致死性心筋梗塞、心不全による入院）の発現状況を示した。

MACE-adjudicated 及び MACE-SMQ の定義の詳細はモジュール 2.7.4、1.1.2.3.1 項 6) に示した。その他のイベント判定された心血管イベントの発現状況はモジュール 2.7.4、2.1.6.2.1 項に示した。

5.3.4.2.1 臨床イベント判定委員会により判定された主要心血管イベント

5.3.4.2.1.1 海外第 3 相試験（MYK-461-005）

MACE-adjudicated と判定された事象の割合は、群間で同程度であり［mavacamten 群 4.1%（5 例）、プラセボ群 2.3%（3 例）、以下同順］、MACE-adjudicated の発現率（100 人年あたり）は、mavacamten 群で 5.75、プラセボ群で 3.27 であった。Week 30 までの MACE-adjudicated と判定された事象の割合は群間で同程度であった［2.4%（3 例）、2.3%（3 例）］。

Week 30 までに mavacamten 群で MACE-adjudicated と判定された被験者（3 例）は、グレード 3 の重篤な失神［II 型非 ST 上昇型急性心筋梗塞と判定（1 例）］、グレード 2 又は 3 の重篤なストレス心筋症［II 型非 ST 上昇型急性心筋梗塞と判定（1 例）、II 型非 ST 上昇型急性心筋梗塞及び心不全による入院と判定（1 例）］を発現した。プラセボ群で MACE-adjudicated と判定された被験者（3 例）は、グレード 5 の突然死［心血管死と判定（1 例）］、グレード 3 の重篤な心房細動［II 型非 ST 上昇型急性心筋梗塞と判定（1 例）、心不全による入院と判定（1 例）］を発現した。

また、追跡調査期間中に MACE-adjudicated と判定された mavacamten 群の 2 例は、いずれも心房細動を含む関連する併発疾患を有しており、複雑な臨床経過を示したため、MACE-adjudicated［心不全による入院（1 例）、心不全による入院及び脳卒中（1 例）］及びその他のイベント判定事象（心房細動）の複数カテゴリーに集計された。心不全による入院と判定された mavacamten 群の被験者の詳細はモジュール 2.7.4、2.1.6.2.1.1 項に示した。

5.3.4.2.1.2 海外第 2/3 相長期継続投与試験（MYK-461-007 試験 EXPLORER-LTE コホート）

データカットオフ日（20■ 年 ▌月 ■ 日）までに MACE-adjudicated と判定された被験者は 8 例であり、うち 5 例が心不全による入院、1 例が脳卒中、1 例が急性心筋梗塞と判定された。また、8 例中 3 例が心血管死と判定され、細菌性心内膜炎［心血管死と判定（1 例）］、グレード 5 の心筋梗塞［急性心筋梗塞及び心血管死と判定（1 例）］、心停止［心不全による入院及び心血管死と判定（1 例）］を発現し、いずれも重篤な事象であった。

心不全による入院が認められた 5 例のうち 2 例は、モジュール 2.7.4、5.5.2 項に示した IXRS のデータ入力エラーにより、本来より高い用量の mavacamten が投与されていた。心不全による入院と判定された被験者の詳細を、モジュール 2.7.4、2.1.6.2.1.2 項に示した。

MYK-461-005、MYK-461-007 の比較

MYK-461-007 試験の MACE-adjudicated の発現率（100 人年）は 2.47 であり、MYK-461-005 試験の mavacamten 群（5.75）より低く、プラセボ群（3.27）と同程度であった。また、MYK-461-005 試験（親試験）及び MYK-461-007 試験 EXPLORER-LTE コホート（MYK-461-005 の長期継続投与試験）を併合した統合解析でも、MACE-adjudicated の発現率（100 人年）は 2.97 であり、mavacamten の総曝露期間の延長により、MACE-adjudicated の発現率（100 人年）が増加する傾向は認められなかった（モジュール 2.7.4、Table 2.1.6.2-2）。

5.3.4.2.2 MACE-SMQ

5.3.4.2.2.1 海外第 3 相試験（MYK-461-005）及び統合解析（All-Mava oHCM）

MYK-461-005 試験でみられた MACE-SMQ の発現割合は、群間で同程度であり［mavacamten 群 1.6%（2 例）、プラセボ群 2.3%（3 例）、以下同順］、mavacamten 群で認められた事象は一過性黒内障（非重篤、グレード 1）及び虚血性脳卒中（重篤、グレード 3）（各 1 例）であった。いずれの事象も治験薬の投与中止に至らず、治験薬との関連なしと判定された。また、一過性黒内障は治験薬の用量変更なく、発現日と同日に消失し、虚血性脳卒中は治験薬の投与終了（EOT）から 20 日後に発現した。

All-Mava oHCM では、MACE-SMQ の発現割合は 2.7%（7 例）であり、上述の mavacamten 群の 2 例に加えて、MYK-461-008 試験で脊椎手術後のトロポニン増加（非重篤、グレード 1）（1 例）、MYK-461-007 試験で急性心筋梗塞（重篤、グレード 5）、頚動脈硬化症（非重篤、グレード 2）、大

脳動脈塞栓症（非重篤、グレード 2）及び脳出血（重篤、グレード 4）（各 1 例）が認められた。いずれの事象も治験薬との関連なしと判定された。半数以上の被験者が投与を継続したが、1 例（脳出血）が投与中断、1 例（急性心筋梗塞）が投与中止に至った。

MACE-SMQ の結果からも、mavacamten の心血管事象に関する新たな安全性の懸念は認められなかった（モジュール 2.7.4、2.1.6.3.2.2 項）。

5.3.4.2.3 メディカルモニター及びセーフティーフィジシャンにより特定された主要心血管イベント

5.3.4.2.3.1 国内第 3 相試験（CV027004）

Week 30 までに、MACE（心血管死、非致死性脳卒中、非致死性心筋梗塞、心不全による入院）と特定された事象は認められなかった（モジュール 2.7.4、2.1.6.2.2.1 項）。

5.3.4.2.3.2 海外第 3 相試験（MYK-461-017）

二重盲検期では、MACE と特定された事象はなかった。

長期投与期では、MACE と特定された事象は mavacamten 移行例の 2 例（3.8%）に認められ、その内訳はうっ血性心不全、心突然死（各 1 例）であった。いずれの被験者も LVEF の 30%以下への低下が認められた。これらの被験者の詳細はモジュール 2.7.4、2.1.6.1.1.3 項に示した（モジュール 2.7.4、2.1.6.2.2.2 項）。

5.3.4.2.4 総括

5.3.4.2.1 項、5.3.4.2.2 項及び 5.3.4.2.3 項に示した臨床試験の結果から、mavacamten の投与による、MACE の発現割合の増加は認められなかった。

5.3.4.2.1 項に示したとおり All-Mava oHCM（MYK-461-005 試験 mavacamten 群）では、投与期間中に MACE-adjudicated と判定された 3 例中 2 例で、重篤なストレス心筋症が認められた。

HCM 患者でみられる心室中隔肥大による左室流出路の動的閉塞、僧帽弁異常（乳頭筋異常、僧帽弁尖延長、収縮期前方運動）、及び遺伝的な非効率的エネルギー利用（カテコールアミン過剰の原因がない状態での心尖部バルーン化の素因となり得る）は、ストレス心筋症の素因になることが示唆されている[69]。また、後ろ向き研究から、HCM 患者のストレス心筋症の有病率は約 0.9%と推定された[69,70,71]。All-Mava oHCM では、ストレス心筋症は 0.8%（100 人年あたり 0.44 例）に認められ、前述の有病率と同程度であった（ISS Table 10.1、Table 12.3）。

さらに、ストレス心筋症（たこつぼ心筋症）患者 1750 例のデータを用いた国際コンソーシアムの公表文献では、ストレス心筋症患者は女性が 89.8%、平均年齢は 66.8 歳であり、半数以上（55.8%）が神経障害又は精神障害を有していた。また、ストレス心筋症患者の平均 LVEF は 40.7%であり、年齢及び性別を一致させた急性冠症候群患者の平均 LVEF（51.5%）より著しく低かった[72]。MACE-adjudicated と判定されたストレス心筋症を発現した mavacamten 群の 2 例では、その被験者背景が上

述した公表データのストレス心筋症患者の傾向と一致していた。いずれも 65 歳超の女性であり、うち 1 例で神経過敏の併発が認められた（ISS Listing 4.1）。したがって、ストレス心筋症の発現は、HCM などの原疾患に関連する可能性が考えられた。また、いずれの被験者でも急性症状の中で顕著な LVEF 低下が認められたが、その後回復した（ISS Listing 38）。

5.3.4.3 心不全及び収縮機能障害

oHCM が進行すると心機能が低下し、収縮機能障害や心房細動による心不全を発現するリスクが高くなる（1.1.1 項）。また、一部の被験者では難治性の心不全により心移植に至る可能性がある[73]。5.3.4.1 項に示したとおり、mavacamten は心筋ミオシンに対する選択的阻害薬であり、心筋の過収縮を抑制するため、本作用機序により LVEF を低下させる可能性があった。LVEF の過度の低下による収縮機能障害は、生命を脅かす心不全を引き起こす恐れがあるため、mavacamten の LVEF 低下、心不全及び収縮機能障害への影響を検討することとした。

本項では、モジュール 2.7.4、1.1.2.3.1 項 6)に示した CEAC より判定された心不全（MYK-461-005、MYK-461-007）、事前に規定した定義（SMQ）に基づく心不全の発現状況、及び投与中断基準である LVEF 低下（50%未満）に該当した際の有害事象の発現状況を示した。

なお、治験実施計画書で規定した治験薬の投与中止、投与中断基準に該当した LVEF 低下の詳細は 5.3.4.1 項に、CEAC の判定を受けた、又はメディカルモニター及びセーフティーフィジシャンにより特定された MACE（心不全による入院を含む）の発現状況は 5.3.4.2 項に示した。

5.3.4.3.1 海外第 3 相試験（MYK-461-005）

治験薬の投与期間中（Week 30 まで）に CEAC により心不全と判定された例数は、群間で均衡していた（mavacamten 群 1 例、プラセボ群 1 例、以下同順）（5.3.4.2.1 項、モジュール 2.7.4、2.1.6.2.1.1 項）。

SMQ に基づく心不全の発現割合も、群間で同程度であり［全グレード：2.4%（3 例）、3.9%（5 例）、グレード 3 以上：0.8%（1 例）、0.8%（1 例）］、いずれの事象も治験薬との関連なしと判定された。mavacamten 群で発現したグレード 3 以上の事象は心不全及び心原性ショック（1 例に 2 件、いずれも重篤）であった。いずれの事象も追跡調査期間に発現したため、血漿中 mavacamten 濃度が低下傾向であり、LVOT 圧較差が増加していたと推測された。本被験者（30 代男性）の概要はモジュール 2.7.4、2.1.6.2.1.1 項に示した。その他の心不全（2 例）はいずれもグレード 1 であり、LVEF の低下を伴わなかった（モジュール 2.7.4、2.1.6.3.2.1 項）。

5.3.4.3.2 統合解析（All-Mava oHCM）

心不全と判定された被験者は 5 例（2.2%）であり、いずれも入院に至った。心不全による入院が認められた 5 例のうち 2 例（いずれも重篤）は、モジュール 2.7.4、5.5.2 項に示した IXRS のデータ入

力エラーにより、本来より高い用量の mavacamten が投与されていた（5.3.4.1.1 項、モジュール 2.7.4、2.1.6.2.1.2 項）。

SMQ に基づく心不全は 25 例（9.6%）に認められ、大部分が心不全及び駆出率減少（各 11 例、4.2%）であった（モジュール 2.7.4、2.1.6.3.2.1 項）。大部分の事象はグレード 1 又は 2 であり、非重篤であった。重篤な事象は心不全 5 例（1.9%）、駆出率減少 2 例（0.8%）及び心原性ショック 1 例（0.4%）であった。

また、LVEF 低下（50%未満）の投与中断基準に該当した被験者のうち、約半数（9/19 例）では、LVEF 低下に伴う症候性の有害事象は認められなかった（モジュール 2.7.4、1.3.1.1 項）

5.3.4.3.3 国内第 3 相試験（CV027004）

Week 30 までに、SMQ に基づく心不全は認められなかった。スクリーニング時点で急性心不全が 1 例認められたものの、mavacamten の投与開始前であった（モジュール 2.7.4、2.1.6.2.2.1 項、2.1.6.3.1.3 項）。

また、LVEF 低下（50%未満）の投与中断基準に該当した 1 例は、投与期間中に有害事象を発現しなかった（モジュール 2.7.4、1.3.2.1 項）

5.3.4.3.4 海外第 3 相試験（MYK-461-017）

二重盲検期では、SMQ に基づく心不全は 2 例（3.6%）に認められたが、いずれも無症候性の駆出率減少であり、心不全（PT）は認められなかった（モジュール 2.7.4、2.1.6.3.2.1 項）。

長期投与期では、SMQ に基づく心不全は mavacamten 継続例で 4 例（7.1%）、mavacamten 移行例で 2 例（3.8%）に認められた。いずれの群も最も多く認められた事象は駆出率減少（mavacamten 継続例 3 例、mavacamten 移行例 2 例、以下同順）であり、その他は心不全（mavacamten 継続例 1 例）及びうっ血性心不全（mavacamten 移行例 1 例）であった。

mavacamten 継続例に認められた心不全は SRT 処置後の合併症であり、本被験者は SRT 処置の 3 週間前に mavacamten の投与を中止していた。うっ血性心不全が認められた mavacamten 移行例（1 例）では、LVEF が 30%以下に低下したため、治験薬の投与を永続的に中止した（モジュール 2.7.4、2.1.6.3.2.1 項）。LVEF が 30%以下に低下した被験者の詳細はモジュール 2.7.4、2.1.6.2 項に示した。

また、二重盲検期及び長期投与期に LVEF 低下（50%未満）の投与中断基準に該当した被験者はいずれも、症候性の有害事象を発現しなかった（モジュール 2.7.4、1.3.3.1 項）

5.3.4.3.4.1 総括

MYK-461-005 試験、統合解析（All-Mava oHCM）、MYK-461-017 試験で心不全が認められたものの、病因は多様であり、oHCM、心房細動を含む複数の交絡因子が考えられた。また、プラセボ群の被

験者にも同様に心不全が発現した。上述のとおり、mavacamten の投与終了後に心不全を発現した被験者もみられたことから、mavacamten との関連は不明であった。

mavacamten の作用機序を考慮すると、収縮機能障害による心不全は重要なリスクであると考えられる。いずれの臨床試験でも可逆的な LVEF 低下（50%未満）が認められたが、LVEF の低下は mavacamten の投与中断もしくは投与中止により速やかに回復した（5.3.4.1 項）。

5.3.4.4 不整脈（心房細動、心房粗動、心室性頻脈性不整脈）

HCM 患者では、心房細動及び心不全の累積罹患率が高く[15]、心房細動の有病率は 5 例中約 1 例である[74]。さらに、心室性不整脈は HCM 患者の罹患率及び死亡率に大きく影響し、HCM 患者では非 HCM 患者と比較して、心室性不整脈のリスクは 23.5 倍、心停止又は心突然死のリスクは 6.3 倍高い[75]。oHCM 患者において臨床的に重要な事象であるため、mavacamten の心房細動及び心室性頻脈性不整脈への影響を評価することとした。本項では、1) 事前に規定した定義に基づく心房細動および心房粗動の発現状況、2) 事前に規定した定義に基づく心室性頻脈性不整脈の発現状況、並びに 3) 心律動モニタリングの結果を要約した。なお、定義の詳細はモジュール 2.7.4、1.1.2.3.1 項 6)に示した。

5.3.4.4.1 海外第 3 相試験（MYK-461-005）

心房細動および心房粗動の発現割合は、群間で同程度であった［mavacamten 群 8.1%（10 例）、プラセボ群 7.8%（10 例）］。グレード 3 以上及び重篤な事象の発現割合は、プラセボ群と比較して、mavacamten 群で低かった。大部分の被験者は治験薬の投与を継続したが、mavacamten 群では、非重篤なグレード 3 の心房細動を発現した 1 例が治験薬の投与中止に至った。

心室性頻脈性不整脈の発現割合も同様に、群間で同程度であった［mavacamten 群 2.4%（3 例）、プラセボ群 2.3%（3 例）］。プラセボ群の心室性頻脈（1 例）を除き、全ての事象がグレード 1 又は 2 であった。いずれの事象も、治験薬の投与中断及び投与中止には至らなかった。

また、心律動モニタリングの結果からも、mavacamten 群で臨床的に意味のある連続心拍数の変動及び心律動データは認められなかった（モジュール 2.7.4、2.1.6.3.2.3 項）。

5.3.4.4.2 統合解析（All-Mava oHCM）

心房細動および心房粗動の発現割合は、全グレードで 15.0%（39 例）及びグレード 3 以上で 3.8%（10 例）であった。大部分の被験者は治験薬の投与を継続したが、MYK-461-005 試験で投与中止に至った 1 例に加え、3 例が治験薬の投与中断に至った［心房細動（2 例）及び心房粗動（1 例）］。投与中断に至った事象はいずれも治験薬との関連なしと判定された。重篤な心房細動は 12 例（4.6%）に、重篤な心房粗動は 1 例（0.4%）に認められた。

心室性頻脈性不整脈の発現割合は 5.0%（13 例）であり、グレード 3 以上の事象は認められなかった。いずれの事象も非重篤で、グレード 1 又は 2 であった。MYK-461-004 試験では、心室性期外収縮

（グレード 2）により治験薬の投与が中断されたが、その他に治験薬の投与中断及び中止に至った有害事象はなかった。また、トルサード ポアント及び突然死は認められなかった。

All-Mava oHCM でみられた心房細動および心房粗動、及び心室性頻脈性不整脈の発現状況は、すべての心室性頻脈性不整脈が低グレードかつ非重篤であったことを含め、MYK-461-005 試験の結果と一貫していた（モジュール 2.7.4、2.1.6.3.2.3 項）。

5.3.4.4.3 国内第 3 相試験（CV027004）

Week 30 までに心房細動が 3 例（7.9%）に認められた。いずれの事象も軽度又は中等度かつ非重篤であり、治験薬の投与を中断した被験者はいなかった。また、Week 30 までに心室性頻脈性不整脈は認められなかった。トルサード ポアント及び突然死も認められていない。

心律動モニタリングの結果からも、臨床的に意味のある連続心拍数の変動及び心律動データは認められなかった（モジュール 2.7.4、2.1.6.3.2.3 項）。

5.3.4.4.4 海外第 3 相試験（MYK-461-017）

二重盲検期では、心房細動および心房粗動の発現割合は、mavacamten 群で 7.1%（4 例、いずれも心房細動）であり、プラセボ群では発現しなかった。いずれの事象も軽度又は中等度であり、1 例が治験薬との関連ありと判定された。4 例中 3 例（5.4%）は、心房細動の既往歴を有する被験者の再発心房細動であった。群間で不均衡が認められたが、HCM 患者は心房細動の有病率が高く、観察期間が 16 週と短かったため、解釈に留意する必要がある。心室性頻脈性不整脈は mavacamten 群では認められず、プラセボ群 5 例（9.1%）のみで認められた。

長期投与期の心房細動および心房粗動の発現割合は、mavacamten 継続例で 8.9%（5 例）、mavacamten 移行例で 3.8%（2 例）であり、いずれも心房細動であった。心房細動又は心房粗動の既往歴を有さず、新規に発現した被験者は mavacamten 継続例の 2 例及び mavacamten 移行例の 1 例であった。長期投与期に心室性頻脈性不整脈を発現した被験者はいなかった。

また、心律動モニタリングの結果からも、臨床的に意味のある連続心拍数の変動及び心律動データは認められなかった（モジュール 2.7.4、2.1.6.3.2.3 項）。

総括

上述の心房細動および心房粗動、心室性不整脈の発現状況から、mavacamten の投与によりこれらの事象の発現頻度の大幅な増加は認められず、心律動モニタリングの結果から、臨床的に意味のある連続心拍数の変動及び心律動データは認められなかった。

また、5.3.3.2 項に示したとおり、MYK-461-005 試験、All-Mava oHCM、MYK-461-017 試験のいずれでも、心房細動が最も発現割合の高い重篤な有害事象であったが、MYK-461-005 試験ではプラセボ群でも発現割合が高かった。一般的に心房細動は oHCM 患者で高頻度に認められることから、原疾患に起因した事象である可能性がある。oHCM 患者では、心房細動の生涯リスクは約 20%と推定さ

れ、70 歳超の患者の有病率は約 40%と高い[74]。なお前述のとおり、国内第 3 相試験（CV027004）では、重篤な心房細動は認められなかった。

上述の結果から、mavacamten の投与により心房細動を含む不整脈の発現割合が増加する傾向は認められなかった。

5.3.4.5 QTc 間隔延長

正常動物を用いた非臨床試験（モジュール 2.6.2.5）及び健康被験者を対象とした臨床試験（MYK-461-003 試験）（モジュール 2.7.2、2.3 項）で QTc 間隔の延長が認められたことから、HCM 患者を対象に mavacamten の QTc 間隔延長への影響を評価することとした。

非臨床試験においては、in silico、in vitro 及び in vivo の電気生理学的な解析を実施し、mavacamten による催不整脈作用及びトルサード ド ポアント誘発作用の可能性が低いことが示されている。また、正常な心臓において高用量での持続的な曝露後にみられる QTc 間隔延長は、hERG イオンチャネルの活性及び輸送を含む後期再分極電流に対する直接的な作用によらないことが確認されており、mavacamten による心筋ミオシンに対する作用を介した顕著な左室機能抑制に対する適応反応として生じると考えられる（モジュール 2.6.2.5）。したがって、HCM 患者を対象に mavacamten の QTc 間隔延長への影響を評価することとした。

MYK-461-005 試験、CV027004 試験を含む複数の臨床試験で QTcF 間隔延長を治験薬の投与中断基準に設定していたが、MYK-461-017 試験では設定しなかった。また、MYK-461-005 試験及び CV027004 試験では、それぞれベースラインの QTcF 間隔が 500 ms 未満及び 520 ms 未満である被験者が登録されたが、MYK-461-017 試験では除外基準としなかった。

本項では、1) 血漿中 mavacamten 濃度-QTcF 回帰分析の結果（MYK-461-005、CV027004）、2) 事前に規定した定義（PT：心電図 QT 延長）に基づく QTc 間隔延長の発現状況、3) QTcF 間隔延長に関する心電図の結果、4) QTcF 間隔延長の投与中断／中止基準への該当（MYK-461-005、All-Mava oHCM、CV027004）の結果を要約した。なお、定義の詳細はモジュール 2.7.4、1.1.2.3.1 項 6)に示した。

5.3.4.5.1 海外第 3 相試験（MYK-461-005）及び統合解析（All-Mava oHCM）

血漿中 mavacamten 濃度-QTcF 回帰分析では、濃度依存的な QTcF 間隔の延長は認められなかった。血漿中 mavacamten 濃度と QTcF 間隔の関係の傾きは、MYK-461-005 試験では－0.0180 ms/ng/mL、MYK-461-007 試験 EXPLORER-LTE コホートでは、－ 0.0061 ms/ng/mL であり、血漿中 mavacamten 濃度の上昇に伴い、わずかではあるものの一貫した QTcF 間隔の短縮（負の相関）が認められた。（モジュール 2.7.4、2.1.6.3.2.4 項）。

心電図 QT 延長は、MYK-461-005 試験の mavacamten 群では認められず、MYK-461-007 試験 EXPLORER-LTE コホートの 2 例に認められたが、いずれもグレード 1 であった。また、QTcF 間隔延長に関連する潜在的な事象（トルサード ド ポアント、痙攣発作、心室性不整脈、失神又は失神寸

前の状態、突然死）の発現状況から、QTcF 間隔延長に対する mavacamten の安全性の懸念は示唆されなかった（5.3.4.4 項、モジュール 2.7.4、2.1.6.3.2.4 項、2.1.6.3.2.3 項、2.1.6.3.2.5 項）。

MYK-461-005 試験では、ベースライン後の QTcF 間隔の最大値（中央値）は群間で同程度であった。QTcF 間隔のベースラインから最大値までの変化量（中央値）は、プラセボ群と比較して mavacamten 群で小さく、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。All-Mava oHCM でも同様に、QTcF 間隔のベースラインから最大値までの変化量（中央値）から、QTcF 間隔が延長する傾向は認められなかった（モジュール 2.7.4、2.1.6.3.2.4 項）。

All-Mava oHCM 全体で、QTcF 間隔延長の投与中断基準に該当した被験者は 8 例（MYK-461-005 試験 1 例、MYK-461-007 試験 EXPLORER-LTE コホート 7 例）であった。QTcF 間隔がベースラインと比較して 15%以上延長した被験者は 7 例であったが、いずれの被験者も QTcF 間隔は 520 ms 未満であった。さらに、QTcF 間隔 520 ms 以上（QRS 幅が狭い場合）が 1 例で認められた。このうち血漿中薬物トラフ濃度が 1000 ng/mL 以上であった被験者は 1 例であった。投与中断基準に該当した 8 例中 1 例は治験薬の投与を中止し、7 例は投与中断に至った。血漿中薬物トラフ濃度が 1000 ng/mL 以上であった被験者を含め、投与中断に至った 7 例全例が治験薬を再開した（モジュール 2.7.4、1.3.1.2 項）。

5.3.4.5.2 国内第 3 相試験（CV027004）

血漿中 mavacamten 濃度-QTcF 回帰分析では、濃度依存的な QTcF 間隔の延長は認められず、血漿中 mavacamten 濃度の上昇に伴い、わずかではあるものの一貫した QTcF 間隔の短縮（負の相関）が認められた［傾き－0.0003 ms/ng/mL］（モジュール 2.7.4、2.1.6.3.2.4 項）。

Week 30 までに、心電図 QT 延長は認められなかった（モジュール 2.7.4、2.1.6.3.2.4 項）。また、QTcF 間隔延長に関連する潜在的な事象（失神又は失神寸前の状態）の発現状況から、QTcF 間隔延長に対する mavacamten の安全性の懸念は示唆されなかった。5.3.4.4.3 項に示したとおり、トルサード ド ポアント、心室性不整脈、突然死は認められなかった（モジュール 2.7.4、2.1.6.3.2.4 項、2.1.6.3.2.3 項、2.1.6.3.2.5 項）。

QTcF 間隔（平均値）は安定して推移し、臨床的に意味のある変動はみられなかった。

QTcF 間隔延長の投与中断基準に該当した被験者は 1 例であり、QTcF 間隔が 520 ms 以上であった。本被験者は、Day 1（投与前）の QTcF 間隔が 500 ms 超であった（507 ms）。Week 12 に 521 ms となった。最低用量の mavacamten 1 mg を投与していたため、投与を中止した。投与中止後、QTcF 間隔は回復した（485 ms）。本被験者は、投与期間中に有害事象を発現せず、その他の投与中断基準にも該当しなかった。（モジュール 2.7.4、1.3.2.2 項）

5.3.4.5.3 海外第 3 相試験（MYK-461-017）

心電図 QT 延長は、二重盲検期に mavacamten 群の 1 例で軽度かつ非重篤な事象が認められた。プラセボ群では本事象は認められなかった。また本事象は、長期投与期では新たに発現しなかった。二重盲検期及び長期投与期の心電図の結果を以下に示した（モジュール 2.7.4、2.1.6.3.2.4 項）。

<u>二重盲検期</u>

- ベースライン以降に QTcF 間隔が 550 ms を超えた被験者はいなかった。また、ベースライン以降に QTcF 間隔が 450 ms を超えた被験者の割合は、プラセボ群と比較して mavacamten 群で低かった（51.8%、61.8%）。
- QTcF 間隔のベースラインからの最大変化量が 60 ms を超えた被験者は、mavacamten 群の 2 例（3.6%）であり、いずれの被験者も QTcF 間隔がベースラインから最大で 15%増加していた。1 例はペースメーカーを装着しており、QTcF 間隔はベースラインで 423 ms、Week 4 で 487 ms 及び Week 16 で 477 ms であった。もう 1 例には心房細動の既往歴があり、QTcF 間隔はベースラインで 390 ms、心房細動に対する除細動後の Week 16 で 452 ms であった。
- QTcF 間隔を延長させることが知られているジソピラミドを併用していた被験者は 22 例であった。このうち 14 例は mavacamten 群の被験者であり、ベースラインの QTcF 間隔が 423 ms～514 ms、二重盲検期間中の最大 QTcF 間隔が 432 ms～509 ms であり、mavacamten とジソピラミドの併用による QTcF 間隔延長は認められなかった。

<u>長期投与期</u>

- ベースライン後に QTcF 間隔が 450 ms を超えた被験者の割合は、mavacamten 継続例で 60.7%、mavacamten 移行例で 42.3%であった。QTcF 間隔のベースラインからの最大変化量が 30 ms を超えた被験者の割合は、それぞれ 12.5%、13.5%であった。
- ジソピラミドを併用していた被験者（mavacamten 継続例 14 例、mavacamten 移行例 8 例）の大部分では、ジソピラミドの併用による QTcF 間隔の延長は認められなかった。mavacamten 移行例の 1 例で、最大 QTcF 間隔が 536 ms に延長した被験者が認められたが、本被験者のベースラインの QTcF 間隔は 473 ms と高かった。

5.3.4.5.4 総括

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、上述の 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。

5.4 臨床検査値

MYK-461-005 試験、統合解析（All-Mava oHCM）、CV027004 試験、MYK-461-017 試験の血液学的検査、血液生化学検査及び心臓バイオマーカー（NT-proBNP 及び心筋トロポニン）の結果から、臨床的に問題となる異常は認められなかった（モジュール 2.7.4、3 項、2.1.6.3.3 項、2.1.6.3.4 項、2.1.6.3.7 項）。

5.5 バイタルサイン、心臓検査

MYK-461-005 試験、統合解析（All-Mava oHCM）、CV027004 試験、MYK-461-017 試験のバイタルサイン及び ICD によるショック療法の結果から、低血圧を含め、臨床的に問題となる異常は認められなかった（モジュール 2.7.4、4.1 項、2.1.6.3.2.6 項、4.2.3 項）。

心電図では、いずれの試験、投与群でも異常所見が認められたものの、HCM で予測されるものであった。各評価時点の心電図パラメータ（心拍数、PR 間隔、QRS 幅）の平均値は安定しており、臨床的に重要な変動は認められなかった（モジュール 2.7.4、4.2.1 項）。QTcF 間隔の結果は 5.3.4.5 項に示した。

5.6 特別な患者集団での安全性

5.6.1 部分集団での検討

5.6.1.1 性別、年齢、腎機能

性別、年齢、腎機能別に、有害事象の発現状況を検討した。各試験及び統合解析で検討した部分集団の内訳はモジュール 2.7.4、1.1.2.3.1 項 7)に示した。

MYK-461-005 試験, MYK-461-006 試験併合データでは、性別及び腎機能別の有害事象の発現状況は、群間（RCT-Mava 群、RCT-Placebo 群）でわずかに傾向の違いがあったものの、グレード 3 以上、投与中断及び投与中止に至った有害事象の発現割合は大きく変わらなかった。年齢別の有害事象の発現割合は、群間で（RCT-Mava 群、RCT-Placebo 群）大きな偏りはなかった。また、統合解析（All-Mava oHCM, nHCM）では、性別、年齢、腎機能別、MYK-461-017 試験では、性別、年齢別の部分集団間で、有害事象の発現状況に大きな違いは認められなかった（モジュール 2.7.4、5.1.1 項、5.1.2 項、5.1.3 項）。

5.6.1.2 CYP2C19 表現型

mavacamten は主に CYP2C19 及び CYP3A4 により代謝されるため、CYP2C19 PM では mavacamten の血漿中濃度が上昇する可能性があることから、CYP2C19 PM の安全性を検討した。本項では、統合解析（All-Mava oHCM）、国内第 3 相試験（CV027004）、海外第 3 相試験（MYK-461-017）で治験薬を投与された CYP2C19 PM の内訳、治験薬の投与量、各試験の治験薬投与中断基準（LVEF 50%未満への低下、QTcF 間隔延長、血漿中薬物トラフ濃度 1000 ng/mL 以上）への該当の有無を要約した。

5.6.1.2.1 統合解析（All-Mava oHCM）

All-Mava oHCM 全体で、CYP2C19 PM は 6 例（2.3%）であり、うち 5 例が mavacamten の投与を受けた。CYP2C19 PM の mavacamten の最高投与量は、いずれも 5 mg（5 例）であった。

親試験（MYK-461-005 試験及び MYK-461-004 試験）で mavacamten の投与を受けた被験者は 3 例であり、全例が治験薬を中止することなく、投与を完了した。いずれの被験者でも血漿中薬物トラフ

濃度の 1000 ng/mL 以上への増加は認められず、3 例中 2 例では、試験期間中に LVEF の低下（50%未満）及び QTcF 間隔の延長（500 ms 超）も認められなかった。1 例は、親試験の治験薬投与完了時に LVEF が 50%未満となり、追跡調査期間中に心房細動に対するアブレーション処置の合併症として、医原性心房中隔欠損症及び心原性ショックを伴う複雑な事象が発現したため、長期継続投与試験に移行しなかった。なお、本被験者で認められた全ての重篤な有害事象は、上述の事象を含め試験期間中に消失又は消失（後遺症あり）となり、mavacamten との関連なしと判定された。

MYK-461-005 試験でプラセボ群に割り付けられ、その後 MYK-461-007 試験で mavacamten の投与を受けた被験者は 2 例であった。いずれの被験者でも、治験薬の投与中断基準に該当する事象［LVEF の低下（50%未満）、QTcF 間隔の延長並びに、血漿中薬物トラフ濃度の上昇（1000 ng/mL 以上）］は認められなかった。また、重篤な有害事象は発現しなかった（モジュール 2.7.4、5.1.4.1 項）。

5.6.1.2.2 国内第 3 相試験（CV027004）

本試験で治験薬を投与された CYP2C19 PM は 8 例（21.1%）であった。CYP2C19 PM の mavacamten の最高投与量（Week 30 まで）は、5 mg（5 例）、2.5 mg（3 例）であった。

CYP2C19 PM のうち、Week 30 までに投与中断基準に該当した被験者は 3 例おり、LVEF の低下（50%未満）が 1 例、血漿中薬物トラフ濃度の上昇（1000 ng/mL 以上）が 2 例であった（モジュール 2.7.4、5.1.4.2 項）。LVEF の低下は Week 24 に、血漿中薬物トラフ濃度の上昇はいずれも Week 18 に認められた。いずれの被験者も投与中断時に mavacamten 5 mg を投与しており、投与中断後 2.5 mg に減量して再開し、Week 30 時点で投与を継続している。いずれの被験者もこれらの投与中断基準に該当した際、有害事象を発現しなかった（モジュール 2.7.4、5.1.4.2 項）。

5.6.1.2.3 海外第 3 相試験（MYK-461-017）

mavacamten 群で CYP2C19 PM は 2 例であり、プラセボ群では該当する被験者はいなかった。CYP2C19 PM の mavacamten の最高投与量は、それぞれ 5 mg 及び 10 mg（各 1 例）であった。いずれの被験者でも LVEF の低下（50%未満）は認められなかった。また、データカットオフ日までに、血漿中 mavacamnte 濃度は 1000 ng/mL を超えなかった（モジュール 2.7.4、5.1.4.3 項）。

5.6.1.2.4 総括

mavacamten は主に CYP2C19 及び CYP3A4 により代謝されるため、CYP2C19 PM では mavacamten の血漿中濃度が上昇する可能性がある。統合解析（All-Mava oHCM）に含まれた臨床試験及び CV027004 試験、MYK-461-017 試験では、計 15 例の CYP2C19 PM に mavacamten が投与された。大部分の被験者（12/15 例）は、試験毎に設定された投与中断基準［血漿中薬物トラフ濃度の上昇（1000 ng/mL 以上）、LVEF の低下（50%未満）］に該当しなかった。血漿中薬物トラフ濃度が 1000 ng/mL 以上に上昇した被験者が 2 例認められたものの、これらの被験者に LVEF の低下（50%未満）は認められず、全例が治験薬の投与中断後に投与を再開した。LVEF の低下（50%未満）は 2

例に認められ、うち 1 例に心房細動に伴う複数の重篤な有害事象が発現した。これらの事象は試験期間中に消失又は消失（後遺症あり）となり、mavacamten との関連なしと判定された。

5.6.2 国内外の安全性の比較

国内第 3 相試験（CV027004）並びに、海外第 3 相試験（MYK-461-005、MYK-461-017）及び統合解析（All-Mava oHCM）の結果はそれぞれ 5.2 項～5.6.1 項に示した。本項では、主に CV027004 試験及び MYK-461-005 試験をもとに国内外の安全性を比較した。

曝露状況

mavacamten の曝露期間［平均値（SD）］は、CV027004 試験で 29.1（4.8）週、MYK-461-005 試験で 30.07（3.370）週であり、1 日平均投与量はそれぞれ 4.5 mg、6.69 mg であった（5.2 項、MYK-461-005 CSR Table 14.1.12.1）。

また、CV027004 試験の Week 30 時点及び MYK-461-005 試験の Week 26 時点の投与量（データカットオフ日までの最終治験薬交付時点）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%）、以下同順］が多く、2.5 mg は［6 例（15.8%）、6 例（4.9%）］、1 mg は［5 例（13.2%）、0 例］、15 mg は［4 例（10.5%）、13 例（10.6%）］であった（5.2 項）。

CV027004 試験の Week 30 までの mavacamten の最高投与量は 10 mg が最も多く、次いで 5 mg であり、被験者毎で投与量は異なっていた。

治験薬の投与中止／投与中断基準への該当

CV027004 試験では、LVEF 低下（30%以下）の治験薬の投与中止基準に該当した被験者はいなかった。LVEF 低下（50%未満）及び QTcF 間隔延長の治験薬投与中断基準に該当した被験者の割合はいずれも 2.6%（1 例）であり、MYK-461-005 試験の mavacamten 群と大きく変わらなかった（CV027004 Primary CSR Table 14.1.5.2.1）。CV027004 試験で LVEF が 50%未満に低下した被験者（1 例）は、治験薬の投与中断後に LVEF が回復したため、1 段階減量して治験薬を再開し、Week 30 時点で投与を継続している（5.3.4.1.2 項）。QTcF 間隔延長の投与中断基準に該当した被験者（1 例）は、最低用量の mavacamten 1 mg を投与していたため、投与を中止し、投与中止後に QTcF 間隔は 520 ms 未満に回復した。いずれの被験者も投与期間中に有害事象を発現せず、その他の投与中断基準にも該当しなかった（5.3.4.5.2 項）。

CV027004 試験では、血漿中薬物トラフ濃度上昇（1000 ng/mL 以上）の投与中断基準に該当した被験者が 6 例（15.8%）認められた（範囲：1009 ng/mL～1224 ng/mL）。MYK-461-005 試験では血漿中薬物トラフ濃度上昇（1000 ng/mL 以上）の投与中断基準に該当した被験者はいなかった。しかし、LVEF が 50%以上で血漿中薬物トラフ濃度が 700 ng/mL 超 1000 ng/mL 未満の場合の治験薬の減量基準があり、17 例（13.8%）が本基準に該当した。

CV027004 試験では、血漿中薬物トラフ濃度の上昇（1000 ng/mL 以上）の投与中断基準に該当した被験者が多かったものの、いずれの被験者でも、本投与中断基準に該当した際に LVEF の低下（50%未満）は認められておらず、有害事象も発現しなかった。投与中断後、血漿中薬物トラフ濃度が低下したため、投与を中断した 5 例中 3 例が、1 段階減量して治験薬の投与を再開し、Week 30 時点で投与を継続している。その他 2 例は Week 30 以降に投与を再開した（モジュール 2.7.4、1.3 項）。

有害事象

5.1.2 項に示したとおり、有害事象の解析期間は CV027004 試験では Day 1 から最終投与又は Week 30 のいずれか早い時点であったのに対し、MYK461-005 試験では Day 1 から最終投与（Week 30 又は早期投与中止）後 56 日までであった。CV027004 試験との比較を容易にするため、本項では、MYK-461-005 試験の Day 1 から最終投与又は Week 30 のいずれか遅い時点までに認められた投与期間中（Week 30 まで）に発現した有害事象及び重篤な有害事象の結果を併せて示した。

CV027004 試験の有害事象の発現割合（63.2%）は、MYK-461-005 試験 mavacamten 群（87.8%）と比較して低かった。治験薬の投与中断に至った有害事象を除き、すべてのカテゴリーの有害事象で、CV027004 試験でみられた発現割合が MYK-461-005 試験 mavacamten 群と比較して低かった（5.3 項）。MYK-461-005 試験の投与期間中（Week 30）までに発現した有害事象と比較した場合も同様であった（モジュール 2.7.4、Table 2.1.1.2-2）。

治験薬の投与中断に至った有害事象の発現割合は、CV027004 試験（5.3%、2 例）で MYK-461-005 試験 mavacamten 群（2.4%、3 例）と比較して高かったものの、いずれの事象（胆管炎、動悸）も軽度又は中等度であり、試験期間中に消失した（5.3.3.3 項）。CV027004 試験では、重度の有害事象、死亡又は治験薬の投与中止に至った有害事象は認められず、重篤な有害事象の発現割合は低かった（7.9%、3 例）。また、MYK-461-005 試験で発現割合の高かった重篤な心房細動は発現しなかった（5.3 項）。

特に注目すべき有害事象（LVEF 30%以下、症候性過量投与、妊娠）及び MACE は、CV027004 試験では認められなかった。臨床的に注目すべき事象のうち 2 例以上に認められた事象は、過敏症（7 例、18.4%）、心房細動および心房粗動（3 例、7.9%）、事故および損傷（4 例、10.5%）であった。いずれの臨床的に注目すべき事象も、軽度又は中等度かつ非重篤であり、治験薬との関連なしと判定された。また、いずれの被験者も治験薬の投与を継続した（5.3.4 項、モジュール 2.7.4、2.1.6.3.1.3 項）。MYK-461-005 試験 mavacamten 群と比較して、発現割合の高かった臨床的に注目すべき事象は過敏症であったが、2 例以上に発現した事象は接触性皮膚炎（2 例）のみであり、いずれも試験期間中に消失した。

CYP2C19 PM の割合は、CV27004 試験（21.1%、8 例）で MYK-461-005 試験（2.0%、5 例）と比較して高かった（MYK-461-005 Primary CSR、Table 14.1.6）。いずれの試験でも、CYP2C19 PM の最高投与量は 5 mg が最も多かった。CV027004 試験の CYP2C19 PM の 8 例中 3 例は、投与中断基準［血漿

中薬物トラフ濃度の上昇（1000 ng/mL 以上） 2 例、LVEF 低下（50%未満） 1 例］に該当したものの、投与中断後に血漿中薬物トラフ濃度が低下又は LVEF が 50%以上に上昇したため、1 段階減量して治験薬の投与を再開し、Week 30 時点で投与を継続している。いずれの被験者もこれらの投与中断基準に該当した際に、有害事象を発現しなかった（5.6.1.2 項）。

結論

上述のとおり、CV027004 試験及び MYK-461-005 試験の結果から、日本人と外国人の安全性の結果に大きな違いは認められず、日本人での新たな安全性の懸念は認められなかった。

5.6.3 特別な患者集団での検討

5.6.3.1 肝機能障害及び肝毒性

mavacamtenは主に肝臓で代謝されることから、軽度（Child-Pugh分類 A）及び中等度（Child-Pugh分類 B）の肝機能障害を有する被験者並びに、対照群として肝機能が正常な被験者を対象とした MYK-461-015 試験を実施した。軽度から中等度の肝機能障害を有する被験者では正常な肝機能を有する対照被験者と比較して mavacamten の曝露量が中程度増加したものの、肝機能障害を有する被験者での mavacamten 25 mg 単回投与の忍容性は良好であった（3.1.5 項、モジュール 2.7.2、2.10 項）。なお、重度（Child-Pugh 分類 C）の肝機能障害を有する患者を対象とした臨床試験は実施していない。

また、MYK-461-005 試験、CV027004 試験、MYK-461-017 試験、及び統合解析（All-Mava oHCM）のいずれにおいても、重大な肝毒性を示唆する有害事象及び臨床検査値は認められていない（モジュール 2.7.4、2.1.6.3.4 項）。なお、いずれの試験でも、アラニンアミノトランスフェラーゼ（ALT）又はアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ（AST）が基準値上限（ULN）の 3 倍以上の患者を除外した。ALT、AST及び総ビリルビン（TBL）がHy's Lawの定義に該当した被験者は、MYK-461-007 試験（20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日データカットオフ）で 1 例認められたが、本被験者の臨床検査値の変動は治験薬との関連なしと判定された（モジュール 2.7.4、5.11.2 項）。

上述の結果より、軽度（Child-Pugh分類 A）及び中等度（Child-Pugh分類 B）の肝機能障害を有する被験者の忍容性は良好であると考えられるものの、重度（Child-Pugh分類C）の肝機能障害を有する患者に mavacamten を投与する際には十分に注意すべきである。

5.7 安全性に関するその他の事項

5.7.1 陰性変力作用を有する薬剤との併用

統合解析（All-Mava oHCM）に含まれた海外臨床試験のうち MYK-461-005 試験、MYK-461-007 試験及び MYK-461-008 試験、並びに国内第 3 相 CV027004 試験では、スクリーニングの 14 日以上前からβ 遮断薬又は非ジヒドロピリジン系 Ca 拮抗薬（ベラパミル又はジルチアゼム）のいずれかを一定用量で服用している場合に限り、併用を可とし、両剤ともの併用は不可とした。MYK-461-004 試験

Part B ではβ遮断薬のみ併用可（一定用量で服用している場合）とし、Part A では併用不可とした。また、ジソピラミドは使用不可とした。一方、MYK-461-017 試験では、スクリーニングの 14 日以上前からβ遮断薬、非ジヒドロピリジン系 Ca 拮抗薬（ベラパミル又はジルチアゼム）、ジソピラミドの単剤又は併用療法の最大耐用量を一定に服用している場合に限り、併用可とした。

MYK-461-005 試験では、β遮断薬の併用の有無別の有害事象の発現割合は、群間（mavacamten 群、プラセボ群）で大きく変わらなかった。統合解析（All-Mava oHCM）でも同様に、β遮断薬の併用の有無別で有害事象の発現状況に大きな違いは認められなかった。さらに、ベースラインから最低値までの LVEF の変化量（平均値）は、β遮断薬を併用していなかった被験者と比較して、β遮断薬を併用していた被験者で小さかった（モジュール 2.7.4、5.2.1 項）、

MYK-461-017 試験では、ジソピラミドの併用の有無別で、有害事象の発現割合に大きな違いは認められない（mavacamten 継続例）、若しくは、ジソピラミドを併用している被験者で有害事象の発現割合が低かった（mavacamten 移行例）。また、mavacamten とジソピラミドの併用による QTcF 間隔の顕著な延長は認められなかった。（5.3.4.5.3 項）。

以上より、mavacamten を陰性変力作用薬（β遮断薬、非ジヒドロピリジン系 Ca 拮抗薬、ジソピラミド）と併用した場合に、新たな安全性の懸念は認められなかった。さらに、mavacamten をβ遮断薬、非ジヒドロピリジン系 Ca 拮抗薬（ベラパミル、ジルチアゼム）、ジソピラミドのうち 2 剤以上と併用した場合にも、例数は限られているものの有害事象の発現傾向は大きく変わらなかった（モジュール 2.7.4、5.2.2 項）。

臨床試験では、陰性変力作用薬を安定した用量で使用していた被験者が対象であり、安全性の懸念がない限り一定用量で同じ薬剤を継続されたため、mavacamten 投与中の陰性変力作用薬の開始又は増量時の安全性の情報は限られている。したがって、陰性変力作用薬の開始又は増量時は、患者の状態を慎重に観察する必要がある（モジュール 2.7.4、5.3.1 項）。

5.7.2 妊娠および授乳時の使用（胚毒性）

妊娠中の女性に対する mavacamten の安全性を検討する臨床試験は実施していない。また、mavacamten の oHCM 患者を対象とした臨床試験では、除外基準を設定し、妊娠中の女性患者を組み入れ対象外とした。各試験のデータカットオフ日時点で、これらの試験に参加した女性被験者で妊娠は報告されていない（モジュール 2.7.4、5.4.1 項）。

一方、ラット及びウサギを用いた mavacamten の生殖発生毒性試験では、ヒトの臨床最大曝露量と同程度の母体曝露量で胎児の発生異常が認められた。妊娠ラットでは、最高用量（1.5 mg/kg/day）群で、mavacamten に関連した着床後胚損失率の増加、平均胎児体重の減少及び胎児奇形（内臓及び骨格異常）が認められた。内臓（心臓）異常として、胎児 1 例に全内臓逆位（胸部及び腹部）、及び他の 1 例に心室中隔欠損を伴う右房室弁欠損が認められた。骨格異常としては、主に胸骨分節癒合の発現率が高かった。妊娠ラットでは、発生異常が認められた用量で母動物毒性は認められなかっ

た。ウサギでは、mavacamten 1.2 mg/kg/day 以上の用量で母動物毒性が認められた。また、胎児の発生異常として口蓋裂、大血管奇形（肺動脈幹及び大動脈弓の拡張）及び胸骨分節癒合の発現頻度増加が認められた（モジュール 2.6.6、6 項）。

上述のとおり、妊娠ラット及び妊娠ウサギを用いた生殖発生毒性試験では催奇形性が認められている。また、妊娠中の女性に対する本剤の安全性を検討する臨床試験は実施しておらず、現時点ではヒトでの影響は不明である。これらを踏まえると、妊娠又は妊娠している可能性のある女性には本剤の投与は禁忌であり、妊娠する可能性のある女性には、mavacamten の投与中及び最終投与後 4 ヵ月間（CYP2C19 PM の mavacamten 消失半減期の 5 倍に相当する期間）にわたって、適切な避妊法を使用するよう説明すべきである。また、mavacamten の投与開始前には妊娠検査を行い、妊娠していないことを確認しなければならない。

mavacamten 及びその代謝物の乳汁移行性について検討しておらず、ヒト乳汁中に移行するかは明らかではない。mavacamten の oHCM 患者を対象とした臨床試験では、除外基準を設定し、授乳中の女性患者を組み入れ対象外としていた。ラットの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では、最高用量（1.5 mg/kg/day）まで F1 出生児において mavacamten に関連した有害な影響は認められなかった（モジュール 2.6.6、6 項）。mavacamten の物理化学的性質（分子量：277.33、logP：2.8、pKa：9.03）及びタンパク結合率（93.1%）を踏まえ、文献[76]に基づき算出した血漿中濃度に対する乳汁中濃度比は 0.028 と推定され、mavacamten は乳汁中に移行する可能性がある。正常な心機能及び収縮力を持つ健康なヒトでは mavacamten 投与により心収縮力が過度に低下する可能性が考えられるが（モジュール 2.7.2、2.3 項）、ヒト乳児のデータはないため、曝露量に基づく薬理作用の影響は不明である。したがって、新生児又は乳児に対する母乳を介した mavacamten のヒトでの影響は不明であり、懸念は否定できないため、授乳しないことが望ましい。

5.7.3 過量投与

mavacamten の oHCM 患者を対象とした臨床試験では、予定より多いカプセル数の治験薬を服用することを過量投与と定義した。このうち、1 件以上の有害事象を伴う過量投与を症候性過量投与とした。MYK-461-005 試験では、過量投与が報告された被験者数は、mavacamten 群（18 例、14.6%）と比較してプラセボ群（29 例、22.7%）で多かった。All-Mava oHCM では、43 例（16.5%）で過量投与が報告された。大部分の被験者では過量投与に関連した有害事象は認められず、All-Mava oHCM（MYK-461-007 EXPLORER コホート）の 1 例（0.4%）のみ症候性であった。本被験者は重篤な心不全を発現し、治験薬の投与中止に至った。本被験者は、心エコーデータの IXRS への入力エラーにより、本来より高用量の mavacamten が投与され、血漿中薬物トラフ濃度の 1000 ng/mL 以上への上昇が認められた。心不全は 7 日後に加療により回復し、LVEF は mavacamten の投与中止後に 50%以上に回復した。CV027004 試験及び MYK-461-017 試験では、症候性過量投与は認められなかった（モジュール 2.7.4、2.1.6.1.2 項）。

また、単回漸増投与試験である MYK-461-001 試験では、最高用量コホート（144 mg）の 1 例で mavacamten の最高血漿中濃度が 2200 ng/mL を超え、3 件（血管迷走神経性反応、低血圧及び 37.9 秒間持続する心静止）の重篤な有害事象が発現し、15 秒間の意識消失が認められた（モジュール 2.7.2、2.1 項）。本被験者では投与 2 時間後（Tmax 付近）に、LVEF の低下［Day 1（投与前）：66.94%、投与 2 時間後：45.46%（最低値）、以下同順］が認められたが、投与 4 時間後には 50.08%に、投与 6 時間後には 60.26%に、投与 24 時間後には 63.76%に回復した（モジュール 2.7.4、5.5 項）。

上述した臨床試験で認められた過量投与及び、臨床薬理試験で高用量の mavacamten を投与した被験者の有害事象の発現状況から、mavacamten の過量投与は、正常範囲を下回る可逆的な LVEF 低下（収縮機能障害）につながる可能性がある。したがって、mavacamten の過量投与が認められた場合、mavacamten の投与を中止し、バイタルサイン及び LVEF の綿密なモニタリング、並びに患者の臨床状態の管理など、血行動態を維持するための処置（例：強心薬の投与）を行う必要がある。

活性炭は経口薬物の過量投与に対して一般的に使用されており、消化管内の薬物を活性炭に直接吸着させる。臨床薬理試験では、mavacamten 投与後の比較的早期（投与後 2 時間）に活性炭を投与した場合には mavacamten の曝露量を減少させたが、mavacamten 投与後の経過時間が長くなるにつれて活性炭の効果は得られなくなることが示された。したがって、過量投与時には mavacamten の吸収を抑制するために活性炭を早期投与することで、曝露量を減少させる可能性がある。

5.7.4 離脱症状及び反跳現象

MYK-461-005 試験（MYK-461-007 試験の親試験）及び MYK-461-004 試験（MYK-461-008 試験の親試験）では、治験薬の投与完了後の追跡調査期間中に有害事象が約 3 分の 1 の被験者に認められた。MYK-461-005 試験で追跡調査期間中に mavacamten 群の 3 例以上に発現した有害事象のうち、mavacamten 群でプラセボ群と比較して発現割合の高かった事象（呼吸困難、浮動性めまい、挫傷、失神）の大部分は、非重篤かつ低グレードであったことから、管理可能であると考えられた。mavacamten 群では追跡調査期間中に失神が 3 例で認められたものの、一般的に LVOT 圧較差の高い oHCM 患者では、失神が認められる傾向がある[2]。したがって、失神は基礎疾患の再発又は再燃であると考えられた（モジュール 2.7.4、5.8 項）。

5.7.5 自動車運転及び機械操作に対する影響又は精神機能の障害

自動車運転及び機械操作に対する mavacamten の影響を検討した試験は実施されていない。ただし、mavacamten が中枢神経系に及ぼす影響の安全性薬理評価の結果（M2.6.2、5.3 項）からは、中枢神経系に対する直接的な影響はない、あるいは、ごくわずかであると考えられた。また、転倒に関連する事象、低血圧、及び精神機能障害の発現状況から、mavacamten が自動車運転及び機械操作に及ぼす影響は少ないことが示唆された（モジュール 2.7.4、5.9 項）。ただし、mavacamten を投与された被験者では、浮動性めまいが発現する可能性があり、自動車の運転等危険を伴う機械操作に影響を

及ぼす可能性がある。したがって、浮動性めまいの症状が認められた場合には、自動車の運転等の危険を伴う機械の操作に従事しないよう注意する必要がある。

5.7.6 24 週間隔の心エコー検査

MYK-461-007 試験では、156 週間（約 3 年間）の投与後に来院頻度（心エコー検査の頻度）を 12 週間隔から 24 週間隔へ変更した。

本試験で認められた LVEF の低下（50%未満）の 22 件のうち 13 件は、投与開始又は用量変更の直後に認められた。投与開始又は用量変更から 27 週間を超えて発現した LVEF の低下（50%未満）は 9 件であり、その大部分（9 件中 8 件）は併発疾患（心房細動／心房粗動、感染症など）と関連しており、大部分の被験者で LVEF の低下に関連する加療や処置が必要な症状が認められていた。したがって、実臨床では併発疾患に関連した症状の悪化に対し、加療のために来院が早められる可能性があり、必ずしも頻回の定期的な心エコーによる評価は必要ないと考えられる。さらに、心不全の発現頻度は低く、おおむね LVEF 低下とは関連していなかった。また、24 週間隔の心エコー検査に変更された Week 156 以降に LVEF 低下（50%未満又は 40%未満）が認められた被験者はいなかった。

有害事象、重篤な有害事象、臨床的に注目すべき有害事象の総曝露期間で調整した発現率（100 人年あたり）は、LVEF 低下（50%未満）と同様に mavacamten の投与開始後に最も高く、時間の経過とともに徐々に一定となった。

また、臨床的に重要な QTcF 間隔のベースラインからの延長は認められず、血漿中濃度の上昇に伴う QTcF 間隔の延長は認められなかった。

したがって、mavacamten の維持用量に達した患者に対して、心エコー検査の頻度を 12 週間隔から 24 週間間隔に変更した場合も、収縮機能障害のリスクは管理可能であると考えられた（モジュール 2.7.4、5.10.1 項）。

5.7.7 長期投与

5.7.7.1 統合解析（All-Mava oHCM）

長期継続投与試験（MYK-461-007、MYK-461-008）の中で累積投与期間が 1 年を超えた被験者（207 例）の、投与 1 年以降に発現した有害事象を評価した。治験薬の曝露期間の中央値（範囲）は 18.23 ヵ月（12.0～39.8 ヵ月）であった。

1 試験の中で累積投与期間が 1 年を超えた被験者で、投与 1 年以降に最も多く発現した有害事象は、高血圧（8 例）であり、次いで心房細動（7 例）であった。投与 1 年以降に発現した事象の大部分は、グレード 1 又は 2 であり、新たな安全性の懸念は認められなかった（モジュール 2.7.4、5.11.1 項）。

5.7.7.2 海外第 2/3 相長期継続投与試験（MYK-461-007 EXPLORER-LTE コホート）; Interim-3 CSR

mavacamten を 3 年を超えて投与した Interim-3 CSR のデータカットオフまでの有害事象の発現状況を要約した。24 週間隔の心エコー検査の安全性を検討した結果は 5.7.6 項に示した。

曝露期間

mavacamten の曝露期間［平均値（SD）］は、168.146（40.139）週であり、Interim-2 CSR のデータカットオフ時点［31.809（19.0926）週］と比較して 3 年程度、ISS のデータカットオフ時点［71.599（22.6305）週］と比較して 2 年程度長かった。MYK-461-007 試験では、COVID-19 感染拡大により試験を中止し、その後再開した被験者が 24 例おり、これらの被験者に対しては、中止前の初回の治験薬投与からの期間を曝露期間とし、有害事象を集計した。

なお、治験薬の 1 日平均投与量［平均値（SD）］は 7.134（3.951） mg であり、MYK-461-005 試験、All-Mava oHCM と変わらなかった。

有害事象

Interim-3 のデータカットオフ日までの有害事象の発現状況を、Interim-2 CSR のデータカットオフ日までと比較して以下に示した。

- 有害事象の総曝露期間で調整した発現率（100 人年あたり）は、Interim-2 CSR のデータカットオフ時点と比較して、Interim-3 CSR のデータカットオフ時点で低下し（Interim-2：232.63、Interim-3：194.25、以下同順）、重篤な有害事象でも同様の傾向が認められた（13.42、9.69）。臨床的に注目すべき事象も同様であり（51.92、40.88）、大部分のカテゴリーが Interim-2 CSR のデータカットオフ時点と比較して同程度又は低下した。
- 器官別大分類（SOC）「心臓障害」の総曝露期間で調整した発現率（100 人年あたり）は 22.74 から 17.29 に低下した。心不全、駆出率減少、心房細動等の発現率（100 人年あたり）も同様に、以下のとおり低下した。
  - 心不全（3.64 から 1.92）
  - 駆出率減少（2.19 から 1.78）
  - 心房細動（8.15 から 4.82）
    - 心房細動を発現した被験者の半数程度は、心房細動の既往歴を有していた。
    - 心房細動を発現した被験者のうち、約半数以上は非重篤（19/33 例）であり、大部分が mavacamten との関連なし（27/33 例）と判定された。

上述のとおり、mavacamten の曝露期間の延長により、有害事象、重篤な有害事象及び臨床的に注目すべき事象の発現率（100 人年）の増加は認められなかった。mavacamten の長期投与時に認められた安全性プロファイルから、新たな安全性の懸念は認められなかった。ALT、AST 及び TBL が Hy's Law の定義に該当した被験者が 1 例認められたが、本被験者の臨床検査値の変動は治験薬との関連なしと判定された（モジュール 2.7.4、5.11.2 項）。

5.7.7.3 国内第 3 相試験（CV027004）

全ての被験者が Week 54 の来院を完了した又は Week 54 以前に治験薬の投与を中止した時点の長期安全性を評価した。本追加解析の結果から、mavacamten を平均 1 年以上（51.880 週）投与した被験者においても本薬の忍容性は高く、新たな安全性シグナルや安全性上の懸念は示されなかった。Week 54 のデータカットオフ日時点で認められた安全性の結果は、Week 30 時点の結果と一貫しており、大きな傾向の違いはなかった。結果の詳細はモジュール 2.7.6、2.5.5.3 項に示した。

5.8 市販後の使用経験

mavacamten は 2022 年 4 月 28 日に米国で初めて承認されて以来、2024 年 5 月時点で 40 以上の国又は地域で承認されており、oHCM の治療薬として使用されている。2023 年 10 月時点で、製造販売後の mavacamten の累積投与例数は、Risk Evaluation and Mitigation Strategies（REMS）のデータより約[redacted]例と推定された。

2023 年 3 月に、市販後データから原発性心移植不全（PT：移植不全）のシグナルが検出されたため、利用可能なデータが検証された。報告された原発性心移植の詳細をモジュール 2.7.4、6.1 項に示した。臨床試験、市販後データ、文献のレビュー結果に基づくと、心臓の大手術を受ける mavacamten 投与患者と収縮機能障害及び心不全のリスク増加との間に明らかな相関はなかった（モジュール 2.7.4、6 項）。しかし、データが限られており、関連性を完全に除外することはできないため、心臓の大手術を受ける際に収縮機能障害による心不全リスクが高まる恐れがあることを保守的に添付文書（案）上で注意喚起することとした。

6 month Periodic Benefit-Risk Evaluation Report（報告期間：2023 年 4 月 28 日～2023 年 10 月 27 日）に示した市販後データを検討した結果、上記を除いて oHCM 患者に対する mavacamten の安全性に新たな懸念は認められず、ベネフィット・リスクプロファイルは良好であった。

6 ベネフィットとリスクに関する結論

6.1 治療の背景

6.1.1 疾患又は症状

oHCM 患者では、安静時又は労作時の息切れ、疲労、胸痛及び運動の制限など、生活の質を下げる症状があり、有効な治療を行わない場合は経時的に悪化し、進行していく。症状の程度や有無は個々で異なるものの、患者や患者の家族、生活だけでなく、予後にも悪影響を及ぼし、疾患負荷が増えていく。oHCM が進行すると、拡張機能障害による心機能が低下し、収縮機能障害や心房細動による心不全を発現するリスクが高くなり、これに起因して血栓塞栓性脳卒中のリスクが上昇することが報告されている（1.1.1 項）。

6.1.2 現行の治療

本邦では oHCM の適応症を有する治療薬は存在しない。治療内容は薬物療法と非薬物療法に大別され、薬物療法は、他の循環器疾患で承認された薬剤（β 遮断薬、ベラパミル、ジルチアゼム、ジソピラミド、シベンゾリン）による症状緩和を目的とした対症療法のみである。LVOTO の改善効果を有する薬剤はあるものの、十分なエビデンスは確立されておらず、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。非薬物療法は、LVOTO の原因である肥大心筋を縮小させることを目的とした SRT が考慮されるが、侵襲的で、必ずしも治癒するとは限らず、手術に伴うリスクがあるほか、治療施設が限定される。以上より、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、現行の薬物療法及び非薬物療法のいずれにも治療上の問題があり、oHCM に対する医療ニーズは満たされていない（1.1.3 項）。

6.2 ベネフィット

mavacamten は、心筋ミオシンに対する選択的かつ可逆的な低分子の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、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 LVOTO を改善させる効果が期待されている（1.2 項）。海外第 3 相検証試験（MYK-461-005）では、HCM の基礎治療薬の前治療又は mavacamten との併用に関わらず、NYHA 心機能分類 II 度又は III 度の症候性で LVOT 最大圧較差 ≥ 50 mmHg の oHCM 患者を対象に、mavacamten の有効性を評価する計画とした。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（4.2.2 項）。

症候性 oHCM 患者では、日常生活に多大な影響を及ぼしている症状、身体活動能力及び運動能力を改善させることが重要な治療目標となる（1.1.3 項）。MYK-461-005 試験では、患者及び臨床医にとって重要な有効性評価項目（運動能力、症状、患者報告アウトカム、心エコーパラメータ、心臓バイオマーカー等）を設定し、mavacamten の oHCM 患者に対するベネフィットを評価した。なお、MYK-461-005 試験で短期又は中期に測定された有効性評価項目の多くは、代替評価項目として確立されていないものの、公表文献により HCM 患者及び心不全患者の長期的な転帰（罹患率と死亡率）の改善と相関することが示されている（4.4 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。具体的には、主要複合評価項目である臨床的奏効割合が mavacamten 群で 36.6%、プラセボ群で 17.2%であり、投与群間に有意な差が認められたことから［群間差（95%CI）：19.4（8.67、30.13）%、p = 0.0005］、mavacamten のプラセボに対する優越性が検証された。また、副次評価項目（運動負荷後の LVOT 最大圧較差、pVO_2、NYHA 心機能分類、KCCQ-23 CSS、HCMSQ

SoB）のいずれでも投与群間に有意差が認められ、LVOTO、運動耐容能、症状、患者報告アウトカムによる健康状態について、mavacamten 投与により臨床的に意味のある改善が認められた。加えて、心臓バイオマーカーでも mavacamten 投与により臨床的に意味のある改善が認められた。さらに、本試験の部分集団解析の結果、人口統計学的特性及び疾患特性別のいずれの部分集団でも全体集団と一貫した結果が得られた（4.2.3 項）。心拍数に依存するパラメータ（pVO_2）での治療効果は、β 遮断薬の併用有の集団で小さく、最大運動時の心拍数に対する β 遮断薬の効果と一致していた。しかしながら、β遮断薬の併用有での pVO_2 の Week 30 のベースラインからの変化量は 1.0 mL/kg/min 超であり、mavacamten 投与による pVO_2 の臨床的意味のある改善（増加）が認められた。また、心拍数に依存しない指標（VE/VCO_2 slope）は、部分集団間で同程度の有効性が確認され、β 遮断薬の併用の有無に関わらずプラセボ群に比べて mavacamten 群で改善した。その他の症状関連評価項目（NYHA 心機能分類、KCCQ-23、HSMSQ SoB）、心エコーパラメータ及び心臓バイオマーカーでも、β 遮断薬の併用の有無に関わらず、プラセボ群に比べて mavacamten 群で低下（改善）した（モジュール 2.7.3、3.3.1 項）。

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（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 2.7.3、Table 1.1.4-1、3.2.4 項）。

上述した試験に加え、症候性 oHCM 患者の中でも、SRT の適応となる薬物抵抗性で重度の LVOTO がみられる患者を対象に、SRT の必要性を指標として海外第 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。すなわち、mavacamten の 16 週間投与により、SRT 基準に不適格（SRT が不要）となった被験者の割合は 82.1%となり、その割合は、HCM 基礎治療下のプラセボ群の割合（23.2%）より有意に高かった（$p < 0.0001$）。また、副次評価項目である運動負荷後の LVOT 圧較差、NYHA 心機能分類、KCCQ-23 CSS、NT-proBNP 及び心筋トロポニン I のいずれでも、mavacamten 群でプラセボ群に比べ有意に改善した（4.2.3.10 項）。これらの結果は、MYK-461-005 試験で得られた結果と一貫しており、いずれの試験でも mavacamten が症候性 oHCM 患者の重要な臨床上の問題点（LVOTO、症状、健康状態）を改善したことが示された。

このように、PK 及び臨床反応（LVEF、LVOT 圧較差）で用量調節した MYK-461-005 試験の有効性の結果は、臨床反応（LVEF、LVOT 圧較差）で用量調節した MYK-461-007 試験及び MYK-461-017 試験でも同様に確認され、再現可能であることが示された。さらに、このことは PK/E-R M&S でも裏付けられた（モジュール 2.7.3、4 項）。

CV027004 試験の結果、主要評価項目である運動負荷後の 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（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（モジュール 2.7.2、3.3.3 項）、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、SRT の必要性を評価した MYK-461-017 試験及び長期継続投与試験（MYK-461-007、MYK-461-008）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。

6.3 リスク

MYK-461-005 試験、CV027004 試験、MYK-461-017 試験、MYK-461-004 試験、MYK-461-007 試験、MYK-461-008 試験の結果から、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。最も注目すべき事象は、心エコーで検出可能かつ可逆的な収縮機能障害（LVEF 50%未満と定義）であった。

海外臨床試験結果の要約

MYK-461-005 試験では、有害事象の発現割合はプラセボ群と比較して mavacamten 群でわずかに高かったものの（mavacamten 群 87.8%、プラセボ群 81.3%、以下同順）、大部分がグレード 1 又は 2（軽度又は中等度）であった（5.3.2.1 項）。重篤な有害事象の発現割合も同様に、プラセボ群と比較して mavacamten 群でわずかに高かったものの［11.4%（14 例）、9.4%（12 例）］、発現例数は少なかった。心房細動が最も発現割合の高い重篤な有害事象であったが、mavacamten 群と比較してプラセボ群で発現割合が高く（2.4%、3.9%）、原疾患に起因した事象である可能性がある（5.3.3.2 項）。治験薬の投与中止及び投与中断に至った有害事象の発現割合は、群間で同程度であり、mavacamten の忍容性は良好であった［投与中止 1.6%、0%；投与中断 2.4%、4.7%］（5.3.3.3.1 項）。死亡に至った有害事象は少なく（0 例、1 例）、mavacamten 群では認められなかった（5.3.3.1.1 項）。

統合解析及び MYK-461-017 試験（二重盲検期、長期投与期）で認められた安全性プロファイルは、MYK-461-005 試験の結果と概ね一致しており、新たな安全性の懸念は認められなかった。MYK-461-005 試験及び MYK-461-017 試験で認められた mavacamten の安全性プロファイルは良好であり、mavacamten 群とプラセボ群の間に大きな差は認められなかった（5.3 項）。MYK-461-007 試験の最新データカットオフ時点の、mavacamten を 3 年を超えて投与した被験者（平均曝露期間：約 168 週）の有害事象の発現状況からも新たな安全性の懸念は認められず、mavacamten の曝露期間の延長による有害事象の発現率（100 人年）の増加は認められなかった（5.7.7.2 項）。

国内第 3 相試験結果の要約

CV027004 試験で認められた日本人の安全性プロファイルは、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ではなく、日本人特有の安全性上の懸念は認められなかった（5.6.2 項）。CV027004 試験では、主要解析時点（Week 30）の有害事象の発現割合は 63.2%（24/38 例）で

あり、いずれも軽度又は中等度であった。重篤な有害事象は 7.9%（3/38 例）、投与中断に至った有害事象は 5.3%（2/38 例）に認められ、投与中止に至った有害事象は認められなかった。LVEF の 30%以下への低下は認められず、投与中断基準である LVEF の 50%未満への低下は 1 例で認められたが、投与中断後に LVEF 値が 50%以上となり、投与を再開した。また、追加解析時点（Week 54）の有害事象の発現割合は 73.7%（28/38 例）であり、いずれも軽度又は中等度であった。重篤な有害事象は 15.8%（6/38 例）、投与中断に至った有害事象は 7.9%（3/38 例）に認められ、投与中止に至った有害事象は認められなかった。LVEF の 30%以下への低下は認められず、Week 30 以降、Week 54 までの期間に新たに LVEF 50%未満の投与中断基準に該当した被験者はいなかった。

上述の臨床試験の結果から、mavacamten を投与した際の安全性プロファイルは十分に忍容可能であることが示され、1 年以上の長期投与による新たな安全性上の懸念は認められなかった。したがって開始用量を 5 mg とした心エコー検査値に基づく申請用法用量により oHCM 患者の安全性を管理できると考えられた（モジュール 2.7.3、4 項）。

6.3.1 重要なリスク

oHCM 患者に mavacamten を投与した際に予測される重要なリスクは、これまでに得られている非臨床試験及び臨床試験で得られた知見に基づき設定した。

心不全

mavacamten は心筋ミオシンに対する選択的阻害薬であり、心筋の過収縮を抑制するため、本作用機序により LVEF を低下させる可能性がある。いずれの臨床試験でも 50%未満の LVEF 低下が認められているが、可逆的であり、mavacamten の投与中断もしくは投与中止により速やかに回復した（5.3.4.1 項）。

mavacamten の用量調節では、心エコー検査により LVEF を定期的に測定し、LVEF 値を考慮した個別の用量漸増を行うため、収縮機能障害のリスクを軽減できると考える。収縮機能障害のリスクをさらに軽減するため、申請用法用量では臨床試験に比べ、より緩やかに用量漸増することとした。また、mavacamten の曝露量が高くなることで LVEF が低下する可能性がある CYP2C19 PM などの患者に対してもリスクを軽減するため、投与開始早期の用量漸減機会を臨床試験よりも多い 2 回設定した。また、5.7.6 項に示した通り、収縮機能障害に伴うリスクは管理可能であると考えられたため、申請用法用量では、mavacamten の維持用量に達した患者に対して、心エコー検査の頻度を 24 週間間隔にすることを可能とした。

収縮機能障害は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ため、「心不全」を重要な特定されたリスクと考え、医薬品リスク管理計画書（案）に含めた。また、mavacamten の投与中は定期的に心エコー検査を行い、患者の状態をモニタリングするよう、添付文書（案）で注意喚起することとした。

胚・胎児毒性

妊娠中の女性に対する mavacamten の安全性を検討する臨床試験は実施しておらず、妊娠中の mavacamten の投与に関する安全性は確立していない。ラット及びウサギを用いた mavacamten の生殖発生毒性試験では、ヒトの臨床最大曝露量と同程度の母体曝露量で胎児の発生異常が認められていることから、ヒトに対して催奇形性を有すると推測される（5.7.2 項）。

以上を踏まえ、妊娠又は妊娠している可能性のある女性には mavacamten の投与は禁忌であり、妊娠する可能性のある女性には十分な説明が必要であると考え、添付文書（案）で注意喚起することとした。妊娠する可能性のある女性には、mavacamten の投与中及び最終投与後 4 ヵ月間（CYP2C19 PM の mavacamten 消失半減期の 5 倍に相当する期間）にわたって、適切な避妊法を使用するよう説明すべきである。

CYP2C19 阻害剤及び中程度又は強い CYP3A4 阻害剤との相互作用による心不全

臨床試験では、mavacamten を弱い CYP2C19 阻害剤（オメプラゾール）又は中程度の CYP3A4 阻害剤（ベラパミル）と併用した結果、mavacamten の血漿中濃度が上昇した（3.1.6.1 項）。血漿中 mavacamten 濃度の上昇が、LVEF 低下を伴った収縮機能障害による心不全を引き起こす可能性がある。したがって、mavacamten の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注意が必要であると考え、添付文書（案）で注意喚起することとした。これらの薬剤の投与を開始又は増量する場合は、mavacamten の減量を考慮すべきであり、心エコー検査（LVEF 及び LVOT 圧較差）を追加で実施するなど、患者の状態を慎重に観察すべきである。また、強い CYP3A4 阻害剤と mavacamten の併用は禁忌とした。

6.4 ベネフィット・リスク評価

現在、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対症療法のみである。LVOTO の改善効果を有する薬剤はあるものの、十分なエビデンスは確立されておらず、HCM の病態生理を標的とした治療薬は存在しない。薬物療法で症状の改善が認められない場合は、肥大心筋を縮小させることを目的とした SRT が考慮されるが、侵襲的で、必ずしも治癒するとは限らず、手術に伴うリスクがあるほか、治療施設が限定される。このように現行の治療法では oHCM に対する医療ニーズは満たされていない。

mavacamten は心筋ミオシンに対する選択的かつ可逆的な低分子のアロステリック阻害剤である。いずれの臨床試験にも、oHCM の疾患特性を有する患者集団が組み入れられ、良好なベネフィット・リスクプロファイルが確認されている。

第 3 相プラセボ対照検証試験（MYK-461-005）では、プラセボ群に比べ mavacamten 群で運動耐容能、症状及び身体活動能力を有意に改善させ、その効果は、β 遮断薬の併用有無を含む患者の背景因子や疾患特性に関わらず一貫して確認された。また、臨床症状（NYHA 心機能分類、KCCQ-23 CSS）、心機能（pVO_2、VE/VCO_2 slope）、画像検査（LVOT 圧較差、LAVI、壁厚）、心臓バイオマーカー

（NT-proBNP、心筋トロポニン I）についても、mavacamten 投与により改善が認められた。なお、試験の規模及び期間が限定的であり、解釈には限界があるものの、これらの結果は、予後や長期的な転帰（罹患率及び死亡率）の改善と相関している可能性が示唆された。また、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。長期継続投与試験（MYK-461-007、MYK-461-008）で mavacamten の 3 年を超える長期投与により、MYK-461-005 試験と一貫した結果が得られていることから、持続的に良好なベネフィット・リスクが示された。

SRT 適応の症候性 oHCM 患者を対象とした第 3 相試験（MYK-461-017）では、プラセボ群に比べ mavacamten 群で SRT の必要性を有意に低減させただけでなく、MYK-461-005 試験と同様の有効性が得られ、頑健性が確認された。特に、薬物抵抗性で重度の LVOTO を有する oHCM 患者及びその臨床医にとって、リスクを伴う侵襲的治療の SRT を避けることは臨床的に重要であり、SRT の適応であるが利用できない患者にとっても SRT の基準に該当する被験者の割合を低下させることは、臨床的に意味のあることから、SRT の必要性を指標に有効性が認められたことは、臨床的意義が高いと考えられる。

いずれの試験でも、mavacamten は oHCM 患者に対して忍容性があり、十分に管理可能な安全性プロファイルを示した。収縮機能障害による心不全は、mavacamten 投与の重要なリスクである。しかし、50%未満の LVEF の低下は可逆的であり、mavacamten の投与中断／投与中止によって回復した。また、定期的な心エコー検査及び臨床評価によって管理可能であると考えられた。さらに、mavacamten の投与期間中の MACE の発現割合は群間で同程度であり、総曝露量で調整した発現率（100 人年）は投与期間の延長に伴い低下した。

日本人患者を対象とした第 3 相試験（CV027004）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 PPK/E-R 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。また、日本の症候性 oHCM 患者においても、臨床現場で広く用いられている心エコー及びその検査値（LVOT 圧較差、LVEF）に基づき、担当医師が直接臨床反応を評価することで、個々の患者の用量を最適なものに調節することができると考える（モジュール 2.7.3、4 項）。

以上より、mavacamten は、oHCM の症状及び病態生理の両方に作用することで、臨床的に意味のあるベネフィットをもたらし、忍容可能な安全性プロファイルが得られたことから、症候性 oHCM 患者に対する mavacamten のベネフィットはリスクを上回ると考えた。したがって、mavacamten 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る。

7 参考文献

[1] Nag S, Gollapudi SK, Del Rio CL, et al. Mavacamten, a precision medicine for hypertrophic cardiomyopathy: From a motor protein to patients. Sci. Adv 2023;9(30):eabo7622.

[2] Tsutsui H, Kitaoka H, et al. Japanese Circulation Society and the Japanese Heart Failure Society Joint Working Group. JCS 2018 guideline on diagnosis and treatment of cardiomyopathies. Available online from: https://www.j-circ.or.jp/cms/wp-content/uploads/2018/08/JCS2018_tsutsui_kitaoka.pdf

[3] Elliott P, Andersson B, Arbustini E, et al. Classification of the cardiomyopathies: a position statement from the European Society of Cardiology working group on myocardial and pericardial diseases. Eur Heart J 2007;29(2):270-6.

[4] Marian AJ, Braunwald E. Hypertrophic cardiomyopathy: genetics, pathogenesis, clinical manifestations, diagnosis, and therapy. Circ Res 2017;121(7):749-70.

[5] Frey N, Luedde M, Katus HA. Mechanisms of disease: hypertrophic cardiomyopathy. Nat Rev Cardiol 2011;9(2):91-100.

[6] Ho CY. New paradigms in hypertrophic cardiomyopathy: Insights from genetics. Prog Pediatr Cardiol 2011;31(2):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(5):737-45.

[8] 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(11):880-8.

[9] 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(3):253-61.

[10] Maron BJ, Maron MS, Semsarian C. Genetics of hypertrophic cardiomyopathy after 20 years: clinical perspectives. J Am Coll Cardiol 2012;60(8):705-15.

[11] Elliott PM, Anastasakis A, Borger MA, et al. 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). Eur Heart J 2014;35(39):2733-79.

[12] Ommen SR, Mital S, Burke MA, et al. 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. J Am Coll Cardiol 2020;76(25):e159-240.

[13] 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(4):1344-54.

[14] 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(4):295-303.

[15] Ho CY, Day SM, Ashley EA, et al. Genotype and lifetime burden of disease in hypertrophic cardiomyopathy: insights from the Sarcomeric Human cardiomyopathy Registry (SHaRe). Circulation 2018;138(14):1387-98.

[16] Nakagawa S, Okada A, Nishimura K, et al. Validation of the 2014 European Society of Cardiology sudden cardiac death risk prediction model among various phenotypes in Japanese patients with hypertrophic cardiomyopathy. Am J Cardiol 2018;122(11):1939-46.

[17] Kubo T, Takano H, Takayama M, et al. Baseline clinical features in a large-scale registration survey of patient with hypertrophic cardiomyopathy throughout Japan: J-HCM registry study. European Heart Journal 2020;41(Suppl 2):ehaa946.2085.

[18] Enzan N, Matsushima S, Ide T, et al. Clinical characteristics and contemporary management of patients with cardiomyopathies in Japan. Circ Rep 2021;3(3):142-52.

[19] Javidgonbadi D, Andersson B, Abdon N, et al. Factors influencing long-term heart failure mortality in patients with obstructive hypertrophic cardiomyopathy in Western Sweden: probable dose-related protection from beta-blocker therapy. Open Heart 2019;6(1):e000963.

[20] Maron MS, Olivotto I, Zenovich AG, et al. Hypertrophic cardiomyopathy is predominantly a disease of left ventricular outflow tract obstruction. Circulation 2006;114(21):2232-9.

[21] Kubo T, Hirota T, Baba Y, et al. Patients' characteristics and clinical course of hypertrophic cardiomyopathy in a regional japanese cohort − results from Kochi RYOMA study −. Circ J 2018;82(3):824-30.

[22] Matsumori A, Furukawa Y, Hasegawa K, et al. Epidemiologic and clinical characteristics of cardiomyopathies in Japan − results from nationwide surveys −. Circ J 2002;66(4):323-36.

[23] Sherrid, MV. Drug Therapy for hypertrophic cardiomypathy: physiology and practice. Curr Cardiol Rev 2016;12(1):52-65.

[24] Papadakis M, Basu J, Sharma S. Mavacamten: treatment aspirations in hypertrophic cardiomyopathy. Lancet 2020;396(10253):736-7.

[25] Ammirati, E, Contri R, Coppini R, et al. Pharmacological treatment of hypertrophic cardiomyopathy: current practice and novel perspectives. Eur J Heart Fail 2016;18(9):1106-18.

[26] Salberg L., Mayes G., Valentine J. 2020 the voice of the patient report for hypertrophic cardiomyopathy (HCM). Hypertrophic Cardiomyopathy Association 2021. Available online from: https://4hcm.org/wp-content/uploads/2021/06/Voice-of-the-HCM-patient-Report-final-January-9-2021.pdf

[27] Kim LK, Swaminathan RV, Looser P, et al. Hospital volume outcomes after septal myectomy and alcohol septal ablation for treatment of obstructive hypertrophic cardiomyopathy: US Nationwide Inpatient Database, 2003-2011. JAMA Cardiol 2016;1(3):324-32.

[28] Merrill WH, Friesinger GC, Graham TP Jr, et al. Long-lasting improvement after septal myectomy for hypertrophic obstructive cardiomyopathy. Ann Thorac Surg 2000;69(6):1732-5.

[29] Kawamura A, Sakamoto K, et al. JCS/JCC/JSCS/JSVS/JATS 2021 Guideline on catheter intervention for congenital heart disease and structural heart disease. Available online from https://www.j-circ.or.jp/cms/wp-content/uploads/2021/03/JCS2021_Sakamoto_Kawamura.pdf.

[30] Ommen SR, Maron BJ, Olivotto I, et al. Long-Term Effects of surgical septal myectomy on survival in patients with obstructive hypertrophic cardiomyopathy. J Am Coll Cardiol 2005;46(3):470-6.

[31] Smedira NG, Lytle BW, Lever HM, et al. Current effectiveness and risks of isolated septal myectomy for hypertrophic obstructive cardiomyopathy. Ann Thorac Surg 2008;85(1):127-33.

[32] Woo A, Williams WG, Choi R, et al. Clinical and echocardiographic determinants of long-term survival after surgical myectomy in obstructive hypertrophic cardiomyopathy. Circulation 2005;111(16):2033-41.

[33] Ball W, Ivanov J, Rakowski H, et al. Long-term survival in patients with resting obstructive hypertrophic cardiomyopathy comparison of conservative versus invasive treatment. J Am Coll Cardiol 2011;58(22):2313-21.

[34] Desai MY, Bhonsale A, Smedira NG, et al. Predictors of long-term outcomes in symptomatic hypertrophic obstructive cardiomyopathy patients undergoing surgical relief of left ventricular outflow tract obstruction. Circulation 2013;128(3):209-16.

[35] Alashi A, Smedira NG, Hodges K, et al. Outcomes in guideline-based class i indication versus earlier referral for surgical myectomy in hypertrophic obstructive cardiomyopathy. J Am Heart Assoc 2021;10(1):e016210.

[36] Nguyen A, Schaff HV, Ommen SR, et al. Late health status of patients undergoing myectomy for obstructive hypertrophic cardiomyopathy. Ann Thorac Surg 2021;111(6):1867-75.

[37] Cui H, Schaff HV, Wang S, et al. Survival following alcohol septal ablation or septal myectomy for patients with obstructive hypertrophic cardiomyopathy. J Am Coll Cardiol 2022;79(17):1647-55.

[38] Sherrid MV, Massera D, Swistel DG. Surgical septal myectomy and alcohol ablation: not equivalent in efficacy or survival. J Am Coll Cardiol 2022;79(17):1656-9.

[39] Maron BJ, Nishimura RA. Surgical septal myectomy versus alcohol septal ablation: assessing the status of the controversy in 2014. Circulation 2014;130(18):1617-24.

[40] Ueda Y, Fujii Y, Kuwano H. Thoracic and cardiovascular surgery in Japan during 2007: Annual report by the Japanese Association of Thoracic Surgery. Gen Thorac Cardiovasc Surg 2009;57(9): 488 -513.

[41] Alamo L, Ware JS, Pinto A, et al. Effects of myosin variants on interacting-heads motif explain distinct hypertrophic and dilated cardiomyopathy phenotypes. eLIFE 2017;6:e24634.

[42] Nag S, Trivedi D, Sarkar S, et al. The myosin mesa and the basis of hypercontractility caused by hypertrophic cardiomyopathy mutations. Nat Struct Mol Biol 2017;24(6):525-33.

[43] Toepfer CN, Wakimoto H, Garfinkel AC, et al. Hypertrophic cardiomyopathy mutations in *MYBPC3* dysregulate myosin. Sci Transl Med 2019;11(476):eaat1199.

[44] 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(35):E8143-E52.

[45] Sohaib SMA, Chen Z, Whinnett ZI, et al. Meta-analysis of symptomatic response attributable to the pacing component of cardiac resynchronization therapy. Eur J Heart Fail 2013;15(12):1419-28.

[46] Coats CJ, Rantell K, Bartnik A, et al. Cardiopulmonary exercise testing and prognosis in hypertrophic cardiomyopathy. Circ Heart Fail 2015;8(6):1022-31.

[47] Masri A, Pierson LM, Smedira NG, et al. Predictors of long-term outcomes in patients with hypertrophic cardiomyopathy undergoing cardiopulmonary stress testing and echocardiography. Am Heart J 2015;169(5):684-92 e1.

[48] Firoozi S, Elliott PM, Sharma, S, et al. Septal myotomy-myectomy and transcoronary septal alcohol ablation in hypertrophic obstructive cardiomyopathy. A comparison of clinical, haemodynamic and exercise outcomes. Eur Heart J 2002;23(20):1617-24.

[49] Sedehi D, Finocchiaro G, Tibayan Y, et al. Long-term outcomes of septal reduction for obstructive hypertrophic cardiomyopathy. J Cardiol 2015;66(1):57-62.

[50] Malek LA, Chojnowska L, Klopotowski, M, et al. Long term exercise capacity in patients with hypertrophic cardiomyopathy treated with percutaneous transluminal septal myocardial ablation. Eur J Heart Fail 2008;10(11):1123-6.

[51] Sharma S, Firoozi S, McKenna WJ. Value of exercise testing in assessing clinical state and prognosis in hypertrophic cardiomyopathy. Cardiol Rev 2001;9(2):70-6.

[52] Ahmed A, Aronow WS, Fleg JL. Higher New York Heart Association classes and increased mortality and hospitalization in patients with heart failure and preserved left ventricular function. Am Heart J 2006;151(2): 444-50.

[53] Liu Q, Li D, Berger AE, et al. Survival and prognostic factors in hypertrophic cardiomyopathy: a meta-analysis. Sci Rep. 2017;7 (1):11957.

[54] Nassif M, Fine JT, Dolan C, et al. Validation of the Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire in symptomatic obstructive hypertrophic cardiomyopathy. JACC Heart Fail 2022;10(8):531-9.

[55] Saberi S, Cardim N, Yamani M, et al. Mavacamten favorably impacts cardiac structure in obstructive hypertrophic cardiomyopathy: EXPLORER-HCM cardiac magnetic resonance substudy analysis. Circulation 2021;143(6):606-8.

[56] Spirito P, Bellone P, Harris KM, et al. Magnitude of left ventricular hypertrophy and risk of sudden death in hypertrophic cardiomyopathy. N Engl J Med 2000;342(24):1778-85.

[57] Losi MA, Betocchi S, Barbati G, et al. Prognostic significance of left atrial volume dilatation in patients with hypertrophic cardiomyopathy. J Am Soc Echocardiogr 2009;22(1):76-81.

[58] Yang WI, Shim CY, Kim YJ, et al. Left atrial volume index: a predictor of adverse outcome in patients with hypertrophic cardiomyopathy. J Am Soc Echocardiogr 2009;22(12):1338-43.

[59] Lakdawla N, Saberi S, Day S, et al. New York Heart Association functional class and mortality in obstructive hypertrophic cardiomyopathy. Heart Failure Society of America (HFSA); 2021. Data on file (available upon request)

[60] Greene SJ, Butler J, Spertus JA, et al. Comparison of New York Heart Association class and patient-reported outcomes for heart failure with reduced ejection fraction. JAMA Cardiol 2021;6(5):522-31.

[61] Swank AM, Horton J, Fleg JL, et al. Modest increase in peak VO_2 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. Circ Heart Fail 2012;5(5):579-85.

[62] Debonnaire P, Joyce E, Hiemstra Y, et al. Left atrial size and function in hypertrophic cardiomyopathy patients and risk of new-onset atrial fibrillation. Circ Arrhythm Electrophysiol 2017;10(2):e004052.

[63] Tani T, Yagi T, Kitai T, et al. Left atrial volume predicts adverse cardiac and cerebrovascular events in patients with hypertrophic cardiomyopathy. Cardiovasc Ultrasound 2011;9:34.

[64] Olivotto I, Maron MS, Autore C, et al. Assessment and significance of left ventricular mass by cardiovascular magnetic resonance in hypertrophic cardiomyopathy. J Am Coll Cardiol 2008;52(7):559-66.

[65] Geske JB, McKie PM, Ommen SR, et al. B-type natriuretic peptide and survival in hypertrophic cardiomyopathy. J Am Coll Cardiol 2013;61(24):2456-60.

[66] Hutt E, Mentias A, Alashi A, et al. Prognostic value of age-sex adjusted NT-proBNP ratio in obstructive hypertrophic cardiomopathy. Prog Cardiovasc Dis 2022;74:11-8. S0033-0620(22)00084-6 Online ahead of print

[67] Kubo T, Kitoaka H, Yamanaka S, et al. Significance of high-sensititivity cardiac troponin T in hypertrophic cardiomyopathy. J Am Coll Cardiol. 2013; 62(14):1252-9.

[68] Kubo T, Ochi Y, Baba Y, et al. Elevation of high-sensitivity cardiac troponin T and left ventricular remodelling in hypertrophic cardiomyopathy. ESC Heart Fail 2020;7(6):3593-600.

[69] Sherrid MV, Riedy K, Rosenzweig B, et al. Distinctive hypertrophic cardiomyopathy anatomy and obstructive physiology in patients admitted with takotsubo syndrome. Am J Cardiol 2020;125(11):1700-09.

[70] Sherrid MV, Riedy K, Rosenzweig B, et al. Hypertrophic cardiomyopathy with dynamic obstruction and high left ventricular outflow gradients associated with paradoxical apical ballooning. Echocardiography 2019;36(1):47-60.

[71] Medina de Chazal H, Del Buono M, Keyser-Marcus L, et al. Stress cardiomyopathy diagnosis and treatment: JACC state-of-the-art review. J Am Coll Cardiol 2018;72(16):1955-71.

[72] Templin C, Ghadri JR, Diekmann J, et al. Clinical features and outcomes of Takotsubo (stress) cardiomyopathy. N Engl J Med 2015;373(10):929-38.

[73] Marstrand P, Han L, Day SM, et al. Hypertrophic cardiomyopathy with left ventricular systolic dysfunction: insights from the SHaRe registry. Circulation 2020;141(17):1371-83.

[74] Siontis KC, Geske JB, Ong K, et al. Atrial fibrillation in hypertrophic cardiomyopathy: prevalence, clinical correlations, and mortality in a large high-risk population. J Am Heart Assoc 2014;3(3):e001002.

[75] Pujades-Rodriguez M, Guttmann OP, Gonzalez-Izquierdo A, et al. Identifying unmet clinical need in hypertrophic cardiomyopathy using national electronic health records. PLoS One 2018;13(1):e0191214.

[76] Atkinson HC, Begg EJ. Prediction of drug distribution into human milk from physicochemical characteristics. Clin Pharmacokinet 1990;18:151-67.