Table of Contents

1 まとめ 7
2 単回投与毒性試験 10
2.1 イヌ探索的単回経口投与忍容性試験 10
3 反復投与毒性試験 11
3.1 マウス探索的 1 週間反復経口投与毒性試験 11
3.2 ラット 14 日間反復経口投与用量設定試験 12
3.3 ラット 6 週間反復経口投与毒性試験及び 4 週間回復性試験 14
3.4 ラット 3 ヵ月間反復経口投与毒性試験及び 4 週間回復性試験 16
3.5 ラット 26 週間反復投与毒性試験及び 3 ヵ月間回復性試験 18
3.6 イヌ探索的 28 日間反復経口投与トキシコキネティクス及び忍容性試験 20
3.7 イヌ 6 週間反復経口投与毒性試験及び 4 週間回復性試験 22
3.8 イヌ 3 ヵ月間反復経口投与毒性試験及び 8 又は 11 週間回復性試験 24
3.9 イヌ 39 週間反復経口投与毒性試験及び 17 週間回復性試験 27
4 遺伝毒性試験 29
4.1 In vitro 試験 29
4.1.1 細菌を用いた復帰突然変異試験 29
4.1.1.1 マバカムテン 29
4.1.1.2 MYK-460 30
4.1.2 小核試験及び染色体異常試験 30
4.1.2.1 マバカムテン 30
4.1.2.2 MYK-460 30
4.2 In vivo 試験 30
4.2.1 マバカムテン 30
5 がん原性試験 31
5.1 長期がん原性試験 31
5.1.1 ラット 2 年間経口投与がん原性試験 31
5.2 短期・中期がん原性試験 32
5.2.1 rasH2 野生型マウス 1 ヵ月間反復経口投与用量設定試験 32
5.2.2 rasH2 マウス 6 ヵ月間経口投与がん原性試験 34
6 生殖発生毒性試験 36
6.1 受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験 36
6.1.1 ラット受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験 36
6.2 胚・胎児発生に関する試験 37
6.2.1 ラット胚・胎児発生に関する経口投与用量設定試験 37
6.2.2 ラット胚・胎児発生に関する経口投与試験 38
6.2.3 非妊娠ウサギ探索的 14 日間反復経口投与忍容性試験 39
6.2.4 ウサギ胚・胎児発生に関する経口投与用量設定試験 40

6.2.5 ウサギ胚・胎児発生に関する経口投与試験 41
6.3 出生前及び出生後の発生並びに母体の機能に関する試験 43
6.3.1 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経口投与試験 43
7 局所刺激性試験 44
8 その他の毒性試験 44
8.1 不純物及び分解物の毒性試験 44
8.1.1 ラット 3 ヵ月間反復経口投与不純物毒性試験 44
8.1.2 ラット 13 週間反復経口投与不純物及び分解物毒性試験 46
9 考察及び結論 46
10 参考文献 50

List of Tables

Table 1-1: マバカムテンの毒性試験一覧 7

Table 2.1-1: イヌ探索的単回経口投与忍容性試験（NC-19-0029）における組織及び血漿中マバカムテン濃度 10

Table 3.1-1: マウス探索的 1 週間反復経口投与毒性試験（NC-17-0007）におけるトキシコキネティクス値 11

Table 3.2-1: ラット 14 日間反復経口投与用量設定試験（NC-14-0066）におけるトキシコキネティクス値 13

Table 3.3-1: ラット 6 週間反復経口投与毒性試験及び 4 週間回復性試験（NC-15-0008）におけるトキシコキネティクス値 14

Table 3.4-1: ラット 3 ヵ月間反復経口投与毒性試験及び 4 週間回復性試験（NC-19-0050）におけるトキシコキネティクス値 16

Table 3.5-1: ラット 26 週間反復投与毒性試験及び 3 ヵ月間回復性試験（NC-16-0049）におけるトキシコキネティクス値 19

Table 3.6-1: イヌ探索的 28 日間反復経口投与トキシコキネティクス及び忍容性試験（NC-17-0044）におけるトキシコキネティクス値 21

Table 3.7-1: イヌ 6 週間反復経口投与毒性試験及び 4 週間回復性試験（NC-15-0009）におけるトキシコキネティクス値 22

Table 3.8-1: イヌ 3 ヵ月間反復経口投与毒性試験及び 8 又は 11 週間回復性試験（NC-19-0051）におけるトキシコキネティクス値（マバカムテン） 25

Table 3.8-2: イヌ 3 ヵ月間反復経口投与毒性試験及び 8 又は 11 週間回復性試験（NC-19-0051）におけるトキシコキネティクス値（MYK-460） 25

Table 3.9-1: イヌ 39 週間反復経口投与毒性試験及び 17 週間回復性試験（NC-16-0048）におけるトキシコキネティクス値 28

Table 5.1.1-1: ラット 2 年間経口投与がん原性試験（NC-18-0004）におけるトキシコキネティクス値 31

Table 5.2.1-1: rasH2 野生型マウス 1 ヵ月間反復経口投与用量設定試験（NC-17-0013）におけるトキシコキネティクス値 33

Table 5.2.2-1: rasH2 マウス 6 ヵ月間経口投与がん原性試験（NC-18-0002）におけるトキシコキネティクス値 34

Table 6.1.1-1: ラット 26 週間反復投与毒性試験及び 3 ヵ月間回復性試験（NC-16-0049）におけるトキシコキネティクス値 36

Table 6.2.2-1: ラット胚・胎児発生に関する経口投与試験（NC-16-0004）における
トキシコキネティクス値 38

Table 6.2.3-1: 非妊娠ウサギ探索的 14 日間反復経口投与忍容性試験（NC-16-0001）
におけるトキシコキネティクス値 40

Table 6.2.5-1: ウサギ胚・胎児発生に関する経口投与試験（NC-16-0051）における
トキシコキネティクス値 42

Table 8.1.1-1: ラット 3 ヵ月間反復経口投与不純物毒性試験（NC-18-0036）におけ
るトキシコキネティクス値 45

Table 8.1.2-1: ラット 13 週間反復経口投与不純物及び分解物毒性試験（DN21017）
におけるトキシコキネティクス値（雌雄合算平均値） 46

Table 9-1: GLP 適用毒性試験の曝露量比 47

用語及び略号一覧

略号	英語	日本語
ALT	alanine aminotransferase	アラニンアミノトランスフェラーゼ
APTT	activated partial thromboplastin time	活性化部分トロンボプラスチン時間
AST	aspartate aminotransferase	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ
ATP	adenosine triphosphate	アデノシン三リン酸
AUC	area under the concentration-time curve	濃度時間曲線下面積
AUC(0-24h)	area under the concentration-time curve 0 to 24 hours	投与後 0 時間から 24 時間までの濃度時間曲線下面積
Cmax	maximum observed concentration	最高血中濃度
cTnI	cardiac troponin I	心筋トロポニン I
E. coli	Escherichia coli	大腸菌
ECAC	Executive Carcinogenicity Assessment Committee	発がん性評価委員会
EFD	embryo-fetal development	胚・胎児発生に関する
FDA	Food and Drug Administration	米国食品医薬品局
FEED	fertility and early embryonic development	受胎能及び着床までの初期胚発生に関する
GLP	Good Laboratory Practice	医薬品の安全性試験の実施に関する基準
ICH	International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use	医薬品規制調和国際会議
LLOQ	lowest limit of quantitation	定量下限値
LOAEL	lowest-observed-adverse-effect level	最小毒性量
MTD	maximum tolerated dose	最大耐量
NMU	N-Methyl-N-nitroso urea	N-ニトロソ N-メチル尿素
NOAEL	no-observed-adverse-effect level	無毒性量
NOEL	no-observed-effect level	無作用量
NT-proANP	N-terminal pro-atrial natriuretic peptide	心房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	N-terminal pro-brain natriuretic peptide	脳性ナトリウム利尿ペプチド前駆体 N 端フラグメント
PPND	pre- and postnatal development	出生前及び出生後の発生並びに母体の機能に関する
PT	prothrombin time	プロトロンビン時間

略号	英語	日本語
QTcF	corrected QT interval using the Fridericia's formula	Fridericia の式で補正された QT
S. typhi	Salmonella typhimurium	ネズミチフス菌
SD	Sprague-Dawley	-
Tg	transgenic	トランスジェニック
TK	toxicokinetics	トキシコキネティクス
Tmax	time to reach Cmax	最高血中濃度到達時間

1 まとめ

マバカムテン（別名：BMS-986427、MYK-461 又は SAR439152）は、心筋サルコメアの運動単位であるミオシンでのアデノシン三リン酸（ATP）加水分解サイクルを選択的かつ可逆的に阻害することによって、心筋内の力の発生機構における収縮及び拡張機能を直接調節する新規の低分子化合物である。

マバカムテンの非臨床毒性試験として、イヌを用いた単回投与毒性試験、マウス（最長 1 ヵ月間）、ラット（最長 26 週間）及びイヌ（最長 39 週間）を用いた反復投与毒性試験、in vitro 及びラットを用いた in vivo 遺伝毒性試験、トランスジェニック（Tg）-rasH2 マウス及びラットを用いたがん原性試験、ラットを用いた雌雄の受胎能及び着床までの初期胚発生に関する（FEED）試験、ラット及びウサギを用いた胚・胎児発生に関する（EFD）試験、ラットを用いた出生前及び出生後の発生並びに母体の機能に関する（PPND）試験を実施した。また、ラットを用いた不純物（MYK-460 及び*類縁物質A）及び分解物（*類縁物質B 及び *類縁物質C ）の毒性試験並びに不純物（MYK-460）の in vitro 遺伝毒性試験を実施した。

投与媒体には、特記する場合を除いて 0.5%メチルセルロース水溶液を用いた。がん原性試験の用量は、非 Tg-rasH2 マウスを用いた 1 ヵ月間反復投与毒性試験及びラットを用いた 26 週間反復投与毒性試験結果に基づいて選択し、米国食品医薬品局（FDA）発がん性評価委員会（ECAC）の承認を受けた。

すべての重要な試験は、医薬品の安全性試験の実施に関する基準（GLP）を遵守し、医薬品規制調和国際会議（ICH）ガイドラインに従って実施した。なお、探索的試験では一部項目について GLP を適用せずに実施したが、これらの試験は科学的な信頼性があるものと考えられ、その後の GLP 適用試験の計画及び解釈に利用した。

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

評価した非臨床毒性試験の一覧を Table 1-1 に示す。

Table 1-1: マバカムテンの毒性試験一覧

試験の種類及び投与期間	投与経路	試験系	GLP	試験番号
単回投与毒性試験				
単回	経口	イヌ	非適合	NC-19-0029

＊新薬承認情報提供時に置き換え

Table 1-1: マバカムテンの毒性試験一覧

試験の種類及び投与期間	投与経路	試験系	GLP	試験番号
反復投与毒性試験				
7 日間	経口	マウス	非適合	NC-17-0007
14 日間	経口	ラット	非適合	NC-14-0066
6 週間	経口	ラット	適合	NC-15-0008
3 ヵ月間	経口	ラット	適合	NC-19-0050
26 週間	経口	ラット	適合	NC-16-0049
28 日間	経口	イヌ	非適合	NC-17-0044
6 週間	経口	イヌ	適合	NC-15-0009
3 ヵ月間	経口	イヌ	適合	NC-19-0051
39 週間	経口	イヌ	適合	NC-16-0048
遺伝毒性試験				
Ames 試験	In vitro	*S. typhi; E.coli*	適合	NC-15-0005
Ames 試験（MK-460）	In vitro	*S. typhi; E.coli*	適合	NC-20-0018
小核試験	In vitro	ヒト末梢血リンパ球	適合	NC-15-0004
染色体異常試験（MK-460）	In vitro	ヒト末梢血リンパ球	適合	NC-20-0019
小核試験	経口	ラット	適合	NC-14-0063
がん原性試験				
1 ヵ月間	経口	マウス	適合	NC-17-0013
6 ヵ月間	経口	rasH2 マウス	適合	NC-18-0002
2 年間	経口	ラット	適合	NC-18-0004
生殖発生毒性試験				
受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験				
雄：交配 28 日前～安楽死前日 雌：交配 15 日前～妊娠 7 日	経口	ラット	適合	NC-19-0028
胚・胎児発生に関する試験				
妊娠 6～17 日	経口	妊娠ラット	非適合	NC-16-0003
妊娠 6～17 日	経口	妊娠ラット	適合	NC-16-0004
14 日間	経口	ウサギ	非適合	NC-16-0001
妊娠 6～19 日	経口	妊娠ウサギ	非適合	NC-16-0002
妊娠 6～19 日	経口	妊娠ウサギ	適合	NC-16-0051

Table 1-1: **マバカムテンの毒性試験一覧**

試験の種類及び投与期間	投与経路	試験系	GLP	試験番号
出生前及び出生後の発生並びに母体の機能に関する試験				
妊娠 6 日～哺育 20 日	経口	ラット	適合	NC-18-0037
その他の毒性試験				
不純物（MYK-460 及び*類縁物質A）の毒性試験：3 ヵ月間	経口	ラット	適合	NC-18-0036
不純物（MYK-460）及び分解物（*類縁物質B 及び *類縁物質C ）の毒性試験：13 週間	経口	ラット	適合	DN21017

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

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

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

ヒトに対するがん原性のリスクを評価するため、in vitro 及び in vivo の遺伝毒性試験及び染色体異常誘発性試験を実施した。in vitro 試験として、細菌を用いた復帰突然変異試験及びヒト末梢血リンパ

＊新薬承認情報提供時に置き換え

球を用いた in vitro 小核試験をラット肝 S9 ミクロソームによる代謝活性化非存在下又は存在下の条件で実施した。In vivo 遺伝毒性リスクはラット小核試験により評価した。いずれの評価結果も陰性であり、ヒトに対する変異原性及び発がんリスクは低いことが示された。また、Tg-rasH2 マウスを用いた 6 ヵ月間がん原性試験及びラットを用いた 2 年間がん原性試験を実施した。その結果、いずれの試験においても、がん原性は認められなかった。

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

ラットを用いた不純物の 3 ヵ月間反復投与毒性試験並びに不純物及び分解物の 13 週間反復投与毒性試験では、不純物及び分解物の添加によるマバカムテンの毒性の亢進や新たな毒性はみられず、マバカムテンのトキシコキネティクス（TK）にも影響は認められなかった。

2 単回投与毒性試験

2.1 イヌ探索的単回経口投与忍容性試験

GLP 非適合（試験番号 NC-19-0029）

マバカムテンを 0（媒体対照）、1.5、4.5、7.0 及び 30 mg/kg の用量で雌雄ビーグル犬（1 群雌雄各 1 匹）に単回投与した。すべての用量を投与容量 10 mL/kg で投与した。評価項目は投与後 7 日間の一般状態、体重測定とした。また、筋肉組織（左心室筋、ヒラメ筋及び長指伸筋）及び血漿を採取し、マバカムテンの含有量を測定した。

7.0 mg/kg 以下では雌雄における忍容性は良好であり、一般状態に有害な変化は認められず、マバカムテンに関連した体重への明らかな影響も認められなかった。30 mg/kg では忍容性がみられず、2 例で投与約 1 時間後に顕著な自発運動の低下、吐気（雌）及び毛細血管再充満時間の短縮（雄）が認められ、瀕死状態となったため安楽死させた。採取した組織中マバカムテン濃度を Table 2.1-1 に示す。

Table 2.1-1: イヌ探索的単回経口投与忍容性試験（NC-19-0029）における組織及び血漿中マバカムテン濃度

Animal Number	Dose (mg/kg)	Hours Post Dose	Mavacamten Concentration (ng/mL(g))			
			Soleus muscle	EDL	Left ventricle	Plasma
1F001	1.5	≥168 hr[a]	306	378	450	35.8

Table 2.1-1: イヌ探索的単回経口投与忍容性試験（NC-19-0029）における組織及び血漿中マバカムテン濃度

Animal Number	Dose (mg/kg)	Hours Post Dose	Mavacamten Concentration (ng/mL(g))			
			Soleus muscle	EDL	Left ventricle	Plasma
2F001	4.5	≥168 hr[a]	1080	859	992	56.1
3F001	7.0	≥168 hr[a]	1100	963	1260	53.7
3M001	7.0	≥168 hr[a]	2710	1850	1850	88.9
4F001	30	1.4 hr	5750	5950	19400	1780
4M001	30	1.2 hr	3170	4140	12600	-[b]

[a] an exact time of sample collection was not recorded. Samples were collected on Day 8, following Day 1 dose administration.
[b] - = Not applicable; plasma sample was not collected from animal 4M001.
EDL = extensor digitorum longus muscle; hr = hour.

以上より、7 mg/kg までの用量でマバカムテンを強制経口投与したイヌにおける忍容性は良好であった。30 mg/kg では忍容性がみられず、全例が投与約 1 時間後に一般状態の変化が認められ、瀕死状態となったため安楽死させた。

3 反復投与毒性試験

3.1 マウス探索的 1 週間反復経口投与毒性試験

GLP 非適合（試験番号 NC-17-0007）

マバカムテンを 0（媒体対照）、5、6.1 及び 7 mg/kg/day の用量で CByB6F1 マウス（1 群雌雄各 5 匹）に 1 日 1 回 1 週間強制経口投与した。投与容量は、8（6.1 mg/kg/day）又は 10（0、5 及び 7 mg/kg/day） mL/kg とした。TK 群（0 mg/kg/day 群は雌雄各 12 匹、その他の群は雌雄各 30 匹）にも同様に投与した。

評価項目は、生死、一般状態、体重、摂餌量、臨床病理学的検査、剖検、器官重量、病理組織学的検査及び TK とした。本試験の TK 値を Table 3.1-1 に示す。

Table 3.1-1: マウス探索的 1 週間反復経口投与毒性試験（NC-17-0007）におけるトキシコキネティクス値

Mavacamten Dose (mg/kg/day)	Study Day	Cmax (ng/mL) of mavacamten		AUC(0-24h) (ng•h/mL) of mavacamten	
		Male	Female	Male	Female
5	1	3360	4040	40500	48100
	7	5850	5160	73200	68500
6.1	1	5720	5280	66500	61000

Table 3.1-1: **マウス探索的 1 週間反復経口投与毒性試験（NC-17-0007）におけるトキシコキネティクス値**

Mavacamten Dose (mg/kg/day)	Study Day	Cmax (ng/mL) of mavacamten		AUC(0-24h) (ng•h/mL) of mavacamten	
		Male	Female	Male	Female
7	7	7440	7500	96300	83500
	1	6060	6060	75600	82500
	7	8880	8100	138000	107000

AUC(0-24h) = area under the concentration-time curve 0 to 24 hours; Cmax = maximum observed concentration.

6.1 mg/kg/day 以上では、一般状態の変化（自発運動の低下、運動失調、円背位、削痩、半眼、呼吸不整、立毛、横臥位及び冷感）及び臨床病理学的変化（無症候性の脱水を示唆する並びに肝臓及び筋肉損傷を示唆する変化）が認められた。7 mg/kg/day で体重及び摂餌量減少が、5 mg/kg/day 以上で心臓重量の増加並びに心臓、肺、脾臓及び肝臓に病理組織学的所見が認められた。肝臓の所見は、マバカムテンの直接作用ではなく、マバカムテンに関連する心臓の所見の二次的変化である可能性が高いと考えられた。

以上より、本試験の NOAEL は、5 mg/kg/day から心臓、肺、脾臓及び肝臓に有害な病理組織学的所見が認められ、いずれの用量でも有害な変化が認められたことから決定されなかった。最小毒性量（LOAEL）は、5 mg/kg/day と推定された。LOAEL での Day 7 の Cmax 及び AUC(0-24h)は、雄でそれぞれ 5850 ng/mL 及び 73200 ng•h/mL、雌でそれぞれ 5160 ng/mL 及び 68500 ng•h/mL であった。

3.2 ラット 14 日間反復経口投与用量設定試験

GLP 非適合（試験番号 NC-14-0066）

雌雄の Sprague-Dawley（SD）ラットを用い、主群（1 群雌雄各 5 匹）並びに TK 群（1 群雌雄各 3 匹又は 9 匹）に 0、1.0、3.0 及び 10.0 mg/kg/day の用量でマバカムテンを 1 日 1 回最長 14 日間強制経口投与した。すべての用量を投与容量 5 mL/kg で投与した。

評価項目は、一般状態、体重、臨床病理学的検査、剖検、器官重量、病理組織学的検査及び TK とした。

10.0 mg/kg/day 群で 2 例（主群及び TK 群の各 1 例）が死亡発見され、大部分が瀕死状態となったため、生存例を Day 3、4 又は 6 に安楽死させ、主群から剖検時に血液試料及び組織を採取した。本試験の TK 値を Table 3.2-1 に示す。

Table 3.2-1: **ラット 14 日間反復経口投与用量設定試験（NC-14-0066）におけるトキシコキネティクス値**

Mavacamten Dose (mg/kg/day)	Study Day	Cmax (ng/mL) of mavacamten		AUC(0-24h) (ng•h/mL) of mavacamten	
		Male	Female	Male	Female
1.0	1	98.9	184	1600	1720
	7	268	297	3690	5110
	14	204	384	2760	6950
3.0	1	331	531	5100	6520
	7	766	1360	12200	23300
	14	696	953	11400	16400
10.0	1	1100	1320	18400	22900
	7	-	-	-	-
	14	-	-	-	-

AUC(0-24h) = area under the concentration-time curve 0 to 24 hours; Cmax = maximum observed concentration; - = not applicable due to early termination.

1.0 及び 3.0 mg/kg/day 群で用量依存的に軽微な体重増加抑制が認められた。10.0 mg/kg/day 群では、顕著な体重減少が認められ、Day 3 より、マバカムテンに関連した有害な一般状態の変化（立毛、脱水、糞量減少及び呼吸数増加）が認められたため、早期安楽死させた。

血液学的検査では、マバカムテンに関連した変化として、10.0 mg/kg/day 群の雌雄で赤血球量（赤血球数、ヘモグロビン量、ヘマトクリット値）の軽度な減少、好中球数の増加、リンパ球数及び血小板数の減少がみられた。これらの所見は、マバカムテンに関連した心臓の炎症及び肝細胞壊死の二次的変化と考えられた。

血液生化学的検査では、マバカムテンに関連した心臓の炎症並びに肝臓の小葉中心性肝細胞の空胞化及び壊死の二次的変化が認められた。10.0 mg/kg/dayでは、雌雄でプロトロンビン時間（PT）及び活性化部分トロンボプラスチン時間（APTT）値の変化が認められ、状態の悪化による二次的変化と考えられた。

剖検では、マバカムテンに関連した所見として、10.0 mg/kg/day 群の雄 1 例の心臓の大型化並びに雄 1 例及び雌 2 例の肝臓の変色が認められた。これらは、病理組織学的検査で認められた心臓の房室拡張、肝臓の小葉中心性の肝細胞空胞化及び壊死と関連していた。

器官重量では、3.0 mg/kg/day 群の雌でマバカムテンに関連した心臓重量の増加が認められ、心臓の病理組織学的所見（炎症及び房室拡張）と関連していた。なお、10.0 mg/kg/day 群では計画剖検前に安楽死させた動物の器官重量は測定しなかった。

病理組織学的検査では、マバカムテンに関連した所見が、3.0 mg/kg/day 以上の群の雌雄の心臓、雄の肝臓及び10.0 mg/kg/day群の雌の肝臓に認められた。心臓では、急性又は亜急性の炎症が主として心房の内皮下、血管周囲又は心外膜組織に認められたが、心室及び房室拡張との関連性は乏しいと考えられた。肝臓では、小葉中心性の肝細胞空胞化及び壊死並びにうっ血が認められた。分布（小葉中心性）及び肝臓の変化の形態（空胞化、壊死、うっ血）より、本所見は心拍出量減少及び小葉中心性虚血に起因する可能性が高いことが示唆された。

以上より、1.0 mg/kg/day の用量で 14 日間経口投与したラットにおける忍容性は良好であった。本用量における雌雄合算平均Cmax及びAUC(0-24h)は、それぞれ294 ng/mL及び4855 ng•h/mL であった。3.0 mg/kg/day 以上では、臨床病理学的検査及び病理組織学的検査で心臓及び肝臓への有害な影響を示す所見が認められた。10.0 mg/kg/day の反復投与では忍容性が認められず、2 週間の投与期間の最初の週に死亡及び瀕死状態が認められた。

3.3 ラット 6 週間反復経口投与毒性試験及び 4 週間回復性試験

GLP 適合（試験番号 NC-15-0008）

マバカムテンを 0（媒体対照）、0.3、1.0 及び 3.0 mg/kg/day の用量で SD ラット［1 群雌雄各 10 匹並びに回復群 1 群雌雄各 5 匹（0 及び 3.0 mg/kg/day）］に 1 日 1 回 6 週間強制経口投与した。また、4 週間の休薬期間を設定した。すべての用量を投与容量 5 mL/kg で投与した。

投与期間終了時に、1 群雌雄各最大 10 匹を剖検し、0 及び 3.0 mg/kg/day の残りの 1 群雌雄各最大 5 匹を 4 週間の休薬期間の後に剖検した。TK 群（0 mg/kg/day 群は雌雄各 3 匹、0.3、1.0 及び 3.0 mg/kg/day 群はそれぞれ雌雄各 6 匹）にも同様に投与した。評価項目は、生死、一般状態、体重、摂餌量、眼科学的検査、臨床病理学的検査、器官重量、剖検、病理組織学的検査及び TK とした。

本試験の TK 値を Table 3.3-1 に示す。

Table 3.3-1: ラット 6 週間反復経口投与毒性試験及び 4 週間回復性試験（NC-15-0008）におけるトキシコキネティクス値

Mavacamten Dose (mg/kg/day)	Study Day	Cmax (ng/mL) of mavacamten		AUC(0-24h) (ng•h/mL) of mavacamten	
		Male	Female	Male	Female
0.3	1	28.0	33.9	442	553
	Week 6	60.5	62.3	1030	1000
1.0	1	108	124	1780	2270
	Week 6	307	283	4940	4810
3.0	1	323	475	5790	8740
	Week 6	726	919	12400	15200

AUC(0-24h) = area under the concentration-time curve 0 to 24 hours; Cmax = maximum observed concentration.

マバカムテンの全身曝露量（Cmax 及び AUC(0-24h)）は、Day 1 及び Week 6 で、おおむね用量に比例して増加した。雌の Cmax 及び AUC(0-24h)は、雄の曝露量と概して同程度（雄の 0.92～1.5 倍の範囲）であった。反復投与後の Cmax 及び AUC(0-24h)は単回投与後よりも高値であり、反復投与によるマバカムテンの蓄積が認められ、雌よりも雄で高い傾向があることが示された。

マバカムテンに関連した体重、摂餌量、眼科学的検査及び臨床病理学的検査の変化は認められなかった。

3.0 mg/kg/day 群において、6 週間の投与期間の Day 7～34 の間に、雌雄各 15 例中各 2 例を死亡発見又は安楽死させた。死亡前の一般状態の変化として、呼吸促迫及び努力性呼吸、自発運動の低下、立毛、蒼白並びに削痩が認められた。

計画外死亡の死因は、主に心臓関連の影響及び心不全であった。剖検では、胸腔内の内容物異常（淡赤色又は黄色の液体）及び膵臓浮腫が認められた。病理組織学的検査では、心臓に心筋変性及び炎症を伴う心肥大、心内膜変性及び壊死、心房血栓症並びに心室拡張が認められた。その他の病理組織学的所見として、小葉中心性肝細胞壊死及びうっ血及びびまん性肝細胞空胞化、肺うっ血、浮腫（大部分は血管周囲性）及び肺胞マクロファージ数増加並びに膵臓浮腫が認められた。肝臓、肺及び膵臓の所見は、マバカムテンの直接作用ではなく、心機能及び心拍出量の低下並びに心不全の二次的変化であると考えられた。

3.0 mg/kg/day 群の他の全例並びに 0.3 及び 1.0 mg/kg/day 群の全例は、計画剖検時まで生存した。

投与期間終了後、3.0 mg/kg/day 群の生存例における主な病理組織学的所見は、心肥大、心筋変性、腱索の軟骨化生・骨化生、心内膜の変性及び炎症並びに弁膜の炎症性細胞浸潤及び炎症であり、これらはいずれも有害な変化と考えられた。マバカムテンに関連した心臓（3.0 mg/kg/day、雌）並びに甲状腺及び副甲状腺（1.0 mg/kg/day 以上）の絶対及び相対重量の増加が認められた。心臓重量の増加に関連して、剖検では 3.0 mg/kg/day 群の雌 1 例で心臓の顕著な大型化が認められ、病理組織学的検査では心肥大が認められた。甲状腺及び副甲状腺の重量増加に関連する病理組織学的所見は認められず、この所見は有害でないと考えられた。その他、肝臓及び肺の所見は、心機能及び心拍出量の低下及び心不全に続発した変化であり、マバカムテンに直接関連するものではないと考えられた。

以上より、マバカムテンを 0.3、1.0 及び 3.0 mg/kg/day の用量でラットに 1 日 1 回 6 週間経口投与した結果、3.0 mg/kg/day 群の雌雄各 2 例が死亡発見されたか又は安楽死させた。3.0 mg/kg/day 群の生存例では、主な病理組織学的所見として心肥大、心筋変性、腱索の軟骨化生・骨化生、心内膜の変性及び炎症並びに弁膜の炎症性細胞浸潤及び炎症が認められ、これらはいずれも有害な変化と考えられた。したがって、本試験の NOAEL は、3.0 mg/kg/day 群の病理組織学的所見に基づき、

1.0 mg/kg/day と推定された。NOAEL での雌雄合算平均 Cmax 及び AUC(0-24h)は、それぞれ 295 ng/mL 及び 4875 ng•h/mL であった。

3.4 ラット 3 ヵ月間反復経口投与毒性試験及び 4 週間回復性試験

GLP 適合（試験番号 NC-19-0050）

マバカムテンを 0（媒体対照）、0.3、1.0/0.6 及び 2.0/1.2 mg/kg/day の用量で SD ラット［1 群雌雄各 10 匹並びに回復群 1 群雌雄各 5 匹（0 及び 2.0/1.2 mg/kg/day）］に 1 日 1 回 3 ヵ月間強制経口投与した。また、4 週間の休薬期間を設定した。すべての用量を投与容量 5 mL/kg で投与した。TK 群（0 mg/kg/day 群は雌雄各 3 匹、0.3、1.0/0.6 及び 2.0/1.2 mg/kg/day 群は雌雄各 6 匹）にも同様に投与した。2.0 mg/kg/day 群で早期に有害な変化が認められたため、2.0 mg/kg/day 群を 4 日間休薬し、Day 15（主群）又は Day 12（TK 群）から用量を 1.2 mg/kg/day に減量して投与を継続した。また、1.0 mg/kg/day 群を 2 日間休薬し、Day 15（主群）又は Day 12（TK 群）から用量を 0.6 mg/kg/day に減量して投与を継続した。

評価項目は、生死、一般状態、体重、摂餌量、眼科学的検査、臨床病理学的検査、バイオマーカー［心房性ナトリウム利尿ペプチド前駆体 N 端フラグメント（NT-proANP）及び心筋トロポニン I（cTnI）］、尿検査、剖検、器官重量、病理組織学的検査及び TK とした。また、最終投与後 30 時間に TK 群から筋肉組織（左心室、ヒラメ筋、横隔膜）及び血漿を採取し、マバカムテンの含有量を測定した。

投与期間終了時に、1 群雌雄各最大 10 匹を剖検し、0 及び 2.0/1.2 mg/kg/day の残りの 1 群雌雄各最大 5 匹を 4 週間の休薬期間の後に剖検した。本試験の TK 値を Table 3.4-1 に示す。

Table 3.4-1: ラット 3 ヵ月間反復経口投与毒性試験及び 4 週間回復性試験（NC-19-0050）におけるトキシコキネティクス値

Mavacamten Dose (mg/kg/day)	Study Day	Cmax (ng/mL) of mavacamten		AUC(0-24h) (ng•h/mL) of mavacamten	
		Male	Female	Male	Female
0.3	1	43.2	69.7	650	784
	12	-	-	-	-
	42/53	127	152	1780	1820
	88/91	180	145	3060	2170
1.0/0.6[a]	1	-	-	-	-
	12	180	233	2060	3310
	42/53	316	303	3220	4670
	88/91	357	291	4260	4770
2.0/1.2[a]	1	-	-	-	-
	12	288	464	3360	6330

Table 3.4-1: ラット 3 ヵ月間反復経口投与毒性試験及び 4 週間回復性試験（NC-19-0050）におけるトキシコキネティクス値

Mavacamten Dose (mg/kg/day)	Study Day	Cmax (ng/mL) of mavacamten		AUC(0-24h) (ng•h/mL) of mavacamten	
		Male	Female	Male	Female
	42/53	602	923	7910	15900
	88/91	463	719	6730	13000

[a] 0.6 and 1.2 mg/kg/day doses were administered from Day 12.
AUC(0-24h) = area under the concentration-time curve 0 to 24 hours; Cmax = maximum observed concentration;- = not applicable.

初期用量（1.0 及び 2.0 mg/kg/day）の Day 1 の TK パラメータは算出していない。また、定量下限値（LLOQ）を超えて血漿中にマバカムテンの鏡像異性体である MYK-460 が検出されたのは、2.0/1.2 mg/kg/day 群の雌雄の数例のみであったため、MYK-460 の TK パラメータは算出しなかった。マバカムテンの全身曝露量（Cmax 及び AUC(0-24h)）は、雄において検討した用量範囲でほぼ用量に比例して増加したが、3 ヵ月間投与期間終了時（Day 88/91）では、主に 0.3 mg/kg/day で認められた高い曝露量に関連して用量比を下回る増加が認められた。雌では、Day 12 を除き AUC(0-24h)が用量比を上回って増加する傾向が認められたが、Cmax はおおむね用量に比例して増加した。マバカムテンの全身曝露量は、2.0/1.2 mg/kg/day 群の雌でわずかに高いことが示唆された。反復投与によるマバカムテンの蓄積が認められ、Day 1/12、Day 42/53 及び Day 88/91 間の蓄積比により、マバカムテンの曝露量は 42 日間の投与後に定常状態に達したことが示唆された。

2.0 mg/kg/day 群で早期死亡が認められた。雄 1 例が Day 10 に死亡発見され、雌 3 例をマバカムテンに関連した状態の悪化（冷感、蒼白、自発運動の低下、円背位、粗毛、半眼、呼吸不整、努力性呼吸）、体重及び摂餌量減少のため Day 10 に安楽死させた。死亡及び瀕死の原因は、左室及び右室の顕著な拡張、肺の軽度～顕著な浮腫及びうっ血を伴う心房及び心耳の中等度～顕著な拡張（マクロファージ及び好中球浸潤、壊死並びに出血を伴う）並びに小葉中心性肝細胞壊死（死亡 4 例中 3 例）を特徴とする心不全であった。

0.3 並びに用量減量後の 1.0/0.6 及び 2.0/1.2 mg/kg/day 群では、残りの試験期間中にマバカムテンに関連した死亡は認められなかった。

生存例では、マバカムテンに関連した一般状態、体重及び摂餌量の変化並びに眼科学的所見は認められなかった。対照群と比較して NT-proANP 比の有意な試験前値からの増加が、2.0/1.2 mg/kg/day 群の雄（Week 6）及び雌（Week 6 及び投与終了時）並びに 1.0/0.6 mg/kg/day 群の雌（Week 6）で認められた。対照群及び投与前値の範囲を上回る血漿中 NT-proANP 濃度の増加が認められたのは 3 例のみであり、投与終了時の病理組織学的検査で関連する心室拡張及び心臓重量の増加が認められたのは 2 例のみであった。個体値の変動並びに心室拡張及び心臓重量の増加との関連性が低いことか

ら、これらの平均値の一過性の増加の生物学的意義は不明であった。4 週間の休薬期間終了時にのみ、2.0/1.2 mg/kg/day 群の雌雄の数例で cTnI 値の軽微な増加が認められた。しかし、心筋壊死を示唆する所見が認められなかったため、マバカムテンとの関連性は不明であった。休薬期間終了時にのみ認められた白血球数、リンパ球数、単球数及び好中球数のごく軽微～軽度の減少（雌のみ）についても、マバカムテンとの関連性は不明であった。

投与終了時には、すべての用量で心臓重量（相対重量）の用量依存的なごく軽微～中等度の増加（雄で最大+33%、雌で最大+39%）が認められたが、病理組織学的検査で心室拡張が認められたのは対照群の範囲を超える心臓重量を有する 20 例中 4 例のみであり、個体レベルの関連性は乏しかった。2.0/1.2 mg/kg/day 群では、心臓の絶対重量の中等度の増加（雄で+23%、雌で+28%）が認められた。2.0/1.2 mg/kg/day 群では、4 週間の休薬期間終了時にも心臓の絶対及び相対重量の増加（相対重量：雄で+33%、雌で+23%）が認められた。

投与終了時の剖検において、2.0/1.2 mg/kg/day 群の雄 1 例で認められた心臓の大型化は、病理組織学的検査で認められた中等度の心室拡張（生存例で認められた最も重度の拡張）と関連していた。すべての用量でごく軽微～中等度の心室拡張が認められ、2.0/1.2 mg/kg/day 群の雄 1 例で心房及び心耳の中等度の拡張が認められた。所見は心臓の片測又は両側に認められた。4 週間の休薬期間終了時、2.0/1.2 mg/kg/day 群ではごく軽微～軽度の心室拡張が継続して認められ、雌でより顕著であった。

以上より、マバカムテンを 0.3、1.0/0.6 及び 2.0/1.2 mg/kg/day の用量でラットに 1 日 1 回 3 ヵ月間経口投与した結果、2.0 mg/kg/day 群の 10 日間投与で 1 例が死亡発見され、3 例を安楽死させた。病理組織学的検査では、すべての用量でごく軽微～中等度の心室拡張が認められ、2.0/1.2 mg/kg/day 群の雄 1 例で心房及び心耳の中等度の拡張が認められた。2.0/1.2 mg/kg/day 群で認められた顕著な心室拡張並びに投与期間終了時及び休薬期間終了時に認められた軽微～中等度の心室拡張の一連の病理組織学的所見は有害と判断された。したがって、本試験の NOAEL は、いずれの用量でも心臓の病理組織学的所見が認められたため決定できなかった。

3.5 ラット 26 週間反復投与毒性試験及び 3 ヵ月間回復性試験

GLP 適合（試験番号 NC-16-0049）

マバカムテンを 0（媒体対照）、0.3、0.6 及び 1.2 mg/kg/day の用量で SD ラット［1 群雌雄各 10 匹並びに回復群 1 群雌雄各 5 匹（0 及び 1.2 mg/kg/day）］に 1 日 1 回 26 週間強制経口投与した。また、3 ヵ月間の休薬期間を設定した。すべての用量を投与容量 5 mL/kg で投与した。TK 群（0 mg/kg/day 群は雌雄各 3 匹、0.3、0.6 及び 1.2 mg/kg/day 群は雌雄各 6 匹）にも同様に投与した。

評価項目は、生死、一般状態、体重、摂餌量、眼科学的検査、心エコー検査、臨床病理学的検査、剖検、器官重量及び病理組織学的検査、TK 及びバイオマーカー（NT-proBNP）とした。

投与期間終了時に、1 群雌雄各最大 10 匹を剖検し、0 及び 1.2 mg/kg/day の残りの 1 群雌雄各最大 5 匹を 3 ヵ月間の休薬期間の後に剖検した。本試験の TK 値を Table 3.5-1 に示す。

Table 3.5-1: **ラット 26 週間反復投与毒性試験及び 3 ヵ月間回復性試験（NC-16-0049）におけるトキシコキネティクス値**

Mavacamten Dose (mg/kg/day)	Week	Study Day	Cmax (ng/mL) of mavacamten		AUC(0-24h) (ng•h/mL) of mavacamten	
			Male	Female	Male	Female
0.3	1	1	29.4	32.4	411	483
	13	91	123	135	1370	1780
	26	182	105	141	1470	1870
0.6	1	1	58.2	54.3	881	851
	13	91	448	323	5970	4260
	26	182	547	369	6910	4860
1.2	1	1	138	112	1660	1820
	13	91	477	764	6520	11800
	26	182	640	812	8490	12900

AUC(0-24h) = area under the concentration-time curve 0 to 24 hours; Cmax = maximum observed concentration.

マバカムテンの全身曝露量（Cmax 及び AUC(0-24h)）は、Day 1 では 0.3～1.2 mg/kg/day の範囲でおおむね用量に比例して増加し、Day 91 及び 182（Week 13 及び Week 26）では 0.3～0.6 mg/kg/day の範囲でおおむね用量比を上回って増加し、Day 91 及び 182（Week 13 及び Week 26）では 0.6～1.2 mg/kg/day の範囲でおおむね用量に比例して増加した。反復投与後にマバカムテンの蓄積が認められた。マバカムテンの全身曝露量に性差は認められなかった。

1.2 mg/kg/day 群の雌 1 例が投与期間の Day 142 に死亡発見されたが、死亡前に一般状態の異常は認められなかった。病理組織学的所見に基づき、この死亡はマバカムテンに関連するものと判断した。剖検では、心臓の大型化及び暗赤色の腹水（関連する病理組織学的所見なし）が認められた。病理組織学的検査では、マバカムテンに関連し、心臓の大型化に関連する所見として、中等度の左心室拡張及び軽微な右心室拡張が認められ、これに続発する変化として、肝臓の中等度の小葉中心性肝細胞変性及びうっ血並びに中等度のびまん性肺胞マクロファージ浸潤（ときに色素を含む）が認められた。また、副腎皮質に中等度のうっ血及び出血並びに軽微な壊死が認められ、胸腺に中等度のリンパ球枯渇及び壊死が認められた。胸腺の所見は状態の悪化及びマバカムテンに関連したストレスを示唆するものであった。1.2 mg/kg/day の TK 群の雄 1 例が投与期間の Day 95 に死亡発見されたが、死亡前に一般状態の異常は認められなかった。この死亡は、前述の Day 142 の雌の死亡と類似していたことから、マバカムテンに関連したものと考えられた。0.3 及び 0.6 mg/kg/day の TK 群の雄各 1 例が、それぞれ投与期間の Day 22 及び Day 89 に偶発的な原因で死亡した。0.3 mg/kg/day の TK 群の雌 1 例を、呼吸不整及び口腔内透明分泌物により投与期間の Day 64 に安楽死させた。この雌の

一般状態の変化及び瀕死状態はいずれもマバカムテンに関連しないと考えられた。その他はすべて計画剖検時まで生存した。

マバカムテンに関連した一般状態の変化、体重及び体重増加量の変化、摂餌量の変化、眼科学的所見、血液生化学的検査値（NT-proBNP を含む）、血液凝固能検査値、尿検査値の変化は認められなかった。

1.2 mg/kg/day 群の雌雄では、Week 25 の心エコー検査で心臓の顕著な大型化及び収縮機能の低下を示す、拡張末期及び収縮末期心室容積の大きさ（心室の容積と直径）の増加及び全体的な左心室収縮能（左室駆出率と左室短縮率）の低下が認められた。これらの投与に関連した心臓への影響は、休薬 4 週までに回復傾向を示し、休薬 10 週までに完全に回復した。

マバカムテンに関連した血液学的検査所見は、すべての用量の雌における投与期間の Day 183 の赤血球量（赤血球数、ヘモグロビン濃度、ヘマトクリット値）のごく軽微な増加（最大+7%）並びに 1.2 mg/kg/day 群の雄で投与期間の Day 89 及び 183 に認められた対照群と比較したごく軽微な血小板数増加（最大+15%）のみであった。これらの作用機序は明らかではなかった。休薬期間終了時の赤血球量は対照群の雌と同程度であった（差は 1%未満）。しかし、血小板数の増加（+29%）には回復性が認められなかった。変化の程度が小さかったことから、これらの所見は有害ではないと考えられた。

投与期間終了時に 1.2 mg/kg/day 群で認められたマバカムテンに関連した心臓重量の増加は、休薬期間中に回復した。マバカムテンに関連した病理組織学的所見として、心臓の骨及び軟骨化生が、1.2 mg/kg/day の雄及び 0.6 mg/kg/day 以上の群の雌に認められた。3 ヵ月間の休薬期間終了時、1.2 mg/kg/day 群の雄の大部分及び雌全例では本所見が認められなかったが、その性質（軟骨及び骨形成）から回復する可能性は低いと考えられ、この所見は有害と判断された。

以上より、マバカムテンを 0（媒体）、0.3、0.6 及び 1.2 mg/kg/day の用量でラットに 1 日 1 回 26 週間経口投与した結果、1.2 mg/kg/day では、心臓への影響、すなわち死亡、心エコー像の変化（拡張末期及び収縮末期の心室の大きさの増加並びに関連する左室収縮能の低下）、心臓重量の増加が認められた。また、マバカムテンに関連した心臓の病理組織学的所見（骨及び軟骨化生）が、1.2 mg/kg/day 群の雄及び 0.6 mg/kg/day 以上の群の雌に認められ、有害と判断された。本試験の NOAEL は、心臓の病理組織学的所見及び死亡に基づき、0.3 mg/kg/day と推定された。NOAEL での Day 182 の雌雄合算平均 Cmax 及び AUC(0-24h)は、それぞれ 120 ng/mL 及び 1670 ng•h/mL であった。

3.6 イヌ探索的 28 日間反復経口投与トキシコキネティクス及び忍容性試験

GLP 非適合（試験番号 NC-17-0044）

マバカムテンを 0（媒体対照）、0.4、1.3 及び 4.0 mg/kg の用量で雌雄ビーグル犬（1 群雌雄各 2 匹）に 1 日 1 回 28 日間強制経口投与した。すべての用量を投与容量 10 mL/kg で投与した。

評価項目は、一般状態、体重、摂餌量、臨床病理学的検査、剖検、器官重量、病理組織学的検査及びマバカムテンの TK とした。最終投与 24 時間後に剖検を実施した。本試験の TK 値を Table 3.6-1 に示す。

Table 3.6-1: イヌ探索的 28 日間反復経口投与トキシコキネティクス及び忍容性試験（NC-17-0044）におけるトキシコキネティクス値

Mavacamten Dose (mg/kg/day)	Study Day	Cmax (ng/mL)		AUC(0-24h) (ng•h/mL)	
		Male	Female	Male	Female
0.4	1	67.6	86.6	829	954
	14	112	72.3	1850	1150
	28	200	273	3530	3000
1.3	1	101	169	1440	1860
	14	364	401	6330	6880
	28	599	752	12400	14700
4.0	1	316	489	5355	7510
	14	1100	1180	7740	22000
	28	-	-	-	-

AUC(0-24h) = area under the concentration-time curve 0 to 24 hours; Cmax = maximum observed concentration; - = not applicable.

Day 1 及び 14 の Cmax 及び AUC(0-24h)は用量に比例して増加した。

Day 13 に、4 mg/kg/day 群の雌 1 例が死亡発見されたが、死亡発見以前に一般状態の変化は認められなかった。Day 14 に、4 mg/kg/day 群の雄で嘔吐、糞量減少及び自発運動の低下などの一般状態の変化が認められ、Day 14 の夕方に雄 1 例が死亡発見され、その後、瀕死状態の雄 1 例を安楽死させた。残りの雌 1 例では一般状態の変化は認められなかったが、Day 15 に安楽死させた。

0.4 及び 1.3 mg/kg/day 群の全例において特記すべき一般状態の変化は認められず、試験期間中、体重及び摂餌量に影響は認められなかった。マバカムテンに関連する所見として、4 mg/kg/day 群の雌雄で摂餌量の減少がみられ、雄で軽微な体重減少がみられた。

4 mg/kg/day 群の 4 例中 2 例では、早期剖検の前に臨床病理学的検査を実施した。4 mg/kg/day 群の雄 1 例では、投与前値との比較で白血球数（好中球、リンパ球、好酸球）の増加並びにナトリウム及びクロールの減少が Day 14 に認められた。

剖検及び病理組織学的検査では、4 mg/kg/day 群の 4 例に肺の所見（主に肺水腫）が認められた。4 mg/kg/day の雌雄に認められたマバカムテン関連の病理組織学的所見は、肺胞内の高蛋白性水腫液の貯留、うっ血、出血、肺胞中隔に沿ったフィブリン血栓及び炎症性浸潤（好中球及びマクロファ

ージ）であった。フィブリン血栓と出血が認められた領域では、肺胞中隔の完全性の消失が認められた。これらの病理組織学的所見は、急性間質性肺疾患に分類された。また、雌雄 4 例中 3 例の副腎皮質に好中球浸潤が認められた。0.4 及び 1.3 mg/kg/day 群では、マバカムテンに関連した病理組織学的所見は認められなかった。4 mg/kg/day 群では心臓の剖検所見及び病理組織学的所見は認められなかった。

以上より、マバカムテンを 0.4 及び 1.3 mg/kg/day の用量で 1 日 1 回 28 日間経口投与したイヌにおける忍容性は良好であり、有害所見は認められなかった。1.3 mg/kg/day 群の雌雄合算 Cmax 及び AUC(0-24h)は、それぞれ 675.5 ng/mL 及び 13550 ng•h/mL であった。マバカムテンを 4 mg/kg/day の用量で最長 14 日間経口投与した結果、死亡及び状態の悪化並びに主に肺及び副腎皮質に有害な病理組織学的所見が認められた。

3.7 イヌ 6 週間反復経口投与毒性試験及び 4 週間回復性試験

GLP 適合（試験番号 NC-15-0009）

マバカムテンを 0（媒体対照）、0.1、0.3、1.0 及び 3.0 mg/kg/day の用量で雌雄ビーグル犬［1 群雌雄各 4 匹及び回復群 1 群雌雄各 2 匹（0、1.0 及び 3.0 mg/kg/day）］に 1 日 1 回 28 日間強制経口投与した。すべての用量を投与容量 10 mL/kg で投与した。

3.0 mg/kg/day 群の雄 4 例及び雌 3 例を Day 6～8 に死亡発見若しくは状態の悪化により安楽死させた。生存例（雄 2 例及び雌 3 例）への投与は中止し、投与期間終了時の剖検まで試験を継続した。Day 26 に、1.0 mg/kg/day 群の雄 1 例を状態の悪化により安楽死させ、Day 26 及び 27 に 1.0 mg/kg/day 群の全例の投与を中止した。さらに、1.0 mg/kg/day の雄 2 例を Day 28 に安楽死させた。1.0 mg/kg/day 群の回復群の雌雄各 2 例は投与を中止して試験を継続した。投与期間終了時に、0、0.1 及び 0.3 mg/kg/day 群の雌雄各 4 例を剖検し、0 及び 1.0 mg/kg/day 群の雌雄各 2 例を 4 週間の休薬期間終了時に剖検した。

評価項目は、生死、一般状態、体重、摂餌量、眼科学的検査、心電図検査、臨床病理学的検査、剖検、器官重量、病理組織学的検査及びマバカムテンの TK とした。本試験の TK 値を Table 3.7-1 に示す。

Table 3.7-1: イヌ 6 週間反復経口投与毒性試験及び 4 週間回復性試験（NC-15-0009）におけるトキシコキネティクス値

Mavacamten Dose (mg/kg/day)	Study Day	Cmax (ng/mL)		AUC(0-24h) (ng•h/mL)	
		Male	Female	Male	Female
0.1	1	33.4	33.6	220	239
	Week 6	88.9	110	1690	1480
0.3	1	60.1	56.1	621	553

Table 3.7-1: イヌ 6 週間反復経口投与毒性試験及び 4 週間回復性試験（NC-15-0009）におけるトキシコキネティクス値

Mavacamten Dose (mg/kg/day)	Study Day	Cmax (ng/mL)		AUC(0-24h) (ng•h/mL)	
		Male	Female	Male	Female
	Week 6	303	230	5900	3700
1.0	1	150	178	1720	1630
	Week 6	-	-	-	-
3.0	1	296	370	3400	4850
	Week 6	-	-	-	-

AUC(0-24h) = area under the concentration-time curve 0 to 24 hours; Cmax = maximum observed concentration; - = not applicable.

マバカムテンの全身曝露量（Cmax 及び AUC(0-24h)）は、Day 1 では 0.3～3.0 mg/kg/day の範囲で用量に比例して増加し、Week 6 では 0.3 mg/kg/day の雌で Cmax が用量比を下回って増加したことを除いて 0.1～0.3 mg/kg/day の範囲で用量に比例して増加し、3.0 mg/kg/day では用量比を下回って増加した。反復投与後にマバカムテンの蓄積が認められた。マバカムテンの全身曝露量に顕著な性差は認められなかった。

1.0 mg/kg/day 以上の群では、計画外死亡が認められた。死亡前の一般状態の変化として、歯肉蒼白、毛細血管再充満時間延長、自発運動の低下、努力性・頻呼吸及び蒼白が認められた。一部の動物では、死亡前に体重及び摂餌量の減少が認められた。

血液学的検査では、1.0 mg/kg/day 以上の群で網状赤血球数の軽微～中等度の増加及びこれに伴う赤血球量の増加又は減少が数例に認められた。網状赤血球数の増加は毛細血管再充満時間延長と関連していた。好中球数及び単球数の増加は、炎症に続発したものと考えられた。血液生化学的検査では、病理組織学的検査で認められた肝臓のうっ血と関連するアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ（AST）及びアラニンアミノトランスフェラーゼ（ALT）のごく軽微～軽微な増加並びに血液濃縮に続発する変化と考えられる尿素窒素、クレアチニン、カリウム及び無機リンの増加が認められた。3.0 mg/kg/day 群の 1 例でみられたクロール減少は、嘔吐に伴う消化管障害による二次的変化と考えられた。1.0 mg/kg/day 以上の群の主な死因は心不全であった。浮腫及びうっ血は複数の器官及び体腔に認められ、マバカムテンに関連した心不全の二次的変化と考えられた。胆嚢の浮腫は、肉眼的には肥厚した蒼白な胆嚢壁と関連していた。剖検及び病理組織学的検査では、胸腺、膵臓、心膜並びに腸間膜リンパ節内及び周囲に浮腫が認められた。病理組織学的検査では、1.0 mg/kg/day 以上の群の肺及び 3.0 mg/kg/day 群の一部の動物で脳浮腫が認められ、肝臓及び消化管にうっ血が認められた。3.0 mg/kg/day 群の雄 2 例では腹腔内に淡赤色液体が認められ、雄 1 例では気管内に泡状の赤色液体が認められた。1.0 mg/kg/day 以上の群の一部の動物では、心臓、肺、リンパ節及び胸腺

に、マバカムテン投与に関連すると考えられる病理組織学的変化が認められた。心臓の変化として、ごく軽微な出血及び炎症性細胞浸潤、房室弁におけるごく軽微な粘液腫様変化及び浮腫、心外膜におけるごく軽微な炎症性細胞浸潤並びに一部の冠動脈におけるごく軽微な変性が認められた。肺では、一部の動物でごく軽微～軽微な肺胞炎症及び肺胞マクロファージの増加、血管周囲の炎症細胞浸潤を伴うごく軽微なリンパ球アポトーシスが認められた。胸腺及び一部のリンパ節ではリンパ球の細胞密度低下が認められた。3.0 mg/kg/day 群で脾臓の軽微～顕著なアポトーシス及び前立腺の中等度～顕著な腺房萎縮が認められた。

試験初期にみられた計画外死亡及び安楽死後、1.0 mg/kg/day 以上の群の生存動物は休薬した。その後、これらの群の全例が 6 週間の休薬期間終了時まで生存し、休薬期間終了時の剖検及び病理組織学的検査でマバカムテンに関連する有害所見は認められなかった。0.1 及び 0.3 mg/kg/day 群では、全例が試験期間を通して生存し、マバカムテンに関連する有害所見は認められなかった。

以上より、マバカムテンを 0（媒体）、0.1、0.3、1.0 及び 3.0 mg/kg/day の用量で 1 日 1 回 6 週間経口投与したイヌにおける NOAEL は、1.0 mg/kg/day 以上の群で認められた心不全及びその二次的変化の剖検所見及び病理組織学的所見に基づき、0.3 mg/kg/day と推定された。NOAEL での Cmax 及び AUC(0-24h)は、雄でそれぞれ 303 ng/mL 及び 5900 ng•h/mL、雌でそれぞれ 220 ng/mL 及び 3700 ng•h/mL であった。

3.8 イヌ 3 ヵ月間反復経口投与毒性試験及び 8 又は 11 週間回復性試験

GLP 適合（試験番号 NC-19-0051）

マバカムテンを 0（媒体対照）、0.06、0.18、0.30 及び 0.45 mg/kg/day の用量で雌雄ビーグル犬［1 群雌雄各 4 匹及び回復群 1 群雌雄各 2 匹（0、0.30 及び 0.45 mg/kg/day）］に 1 日 1 回 3 ヵ月間強制経口投与した。すべての用量を投与容量 5 mL/kg で投与した。0.45 mg/kg/day 群では、雄 2 例を死亡発見及び早期安楽死させたため、Day 73 に投与を中止した。0.45 mg/kg/day の回復群の雄では 11 週間以上、他の群では 8 週間以上、投与期間終了後に休薬した。生存例は、それぞれの投与期間終了時（0.45 mg/kg/day 群の雄では Day 74、他の群の動物では Day 92 又は 93）又は休薬期間終了時に剖検した。

評価項目は、生死、一般状態、体重、摂餌量、眼科学的検査、心電図検査、臨床病理学的検査、剖検、器官重量、病理組織学的検査、マバカムテンの組織中濃度（左心室、内側頭及び上腕三頭筋長頭）、バイオマーカー（cTnI 及び NT-proBNP）評価並びにマバカムテン及び MYK-460 の TK とした。

本試験のマバカムテンの TK 値を Table 3.8-1 に示す。

Table 3.8-1: **イヌ 3 ヵ月間反復経口投与毒性試験及び 8 又は 11 週間回復性試験（NC-19-0051）におけるトキシコキネティクス値（マバカムテン）**

Mavacamten Dose (mg/kg/day)	Study Day	Cmax (ng/mL) of mavacamten		AUC(0-24h) (ng•h/mL) of mavacamten	
		Male	Female	Male	Female
0.06	1	57.4	74.0	227	306
	36	119	104	1770	1440
	86	121	120	1760	1400
0.18	1	193	167	754	742
	36	395	281	6290	4380
	86	388	288	6220	3800
0.30	1	228	267	1070	1520
	36	491	617	7490	9890
	86	496	641	7620	9550
0.45	1	342	293	1820	1730
	36	853	755	16000	12100
	Male: 73 Female: 86	1040	782	17200	12300

AUC(0-24h) = area under the concentration-time curve 0 to 24 hours; Cmax = maximum observed concentration.

マバカムテンの全身曝露量（Cmax 及び AUC(0-24h)）は、0.06～0.45 mg/kg/day の範囲で、Day 1 及び 36 の雌雄及び Day 86 の雌の Cmax 並びに Day 1 の雌の AUC(0-24h)を除き、用量比をわずかに上回って増加した。反復投与によるマバカムテンの蓄積が認められ、Day 1/36 及び Day 73/86 間の蓄積比により、マバカムテンの曝露量は 36 日間の投与後に定常状態に達したことが示唆された。マバカムテンの全身曝露量に性差は認められなかった。

0.30 及び 0.45 mg/kg/day 群の雌雄で MYK-460 の TK を実施した。本試験における MYK-460 の TK 値を Table 3.8-2 に示す。

Table 3.8-2: **イヌ 3 ヵ月間反復経口投与毒性試験及び 8 又は 11 週間回復性試験（NC-19-0051）におけるトキシコキネティクス値（MYK-460）**

Mavacamten Dose (mg/kg/day)	Study Day	Cmax (ng/mL) of MYK-460		AUC(0-24h) (ng•h/mL) of MYK-460	
		Male	Female	Male	Female
0.30	1	<LLOQ	<LLOQ	0.0489	0.140
	36	<LLOQ	<LLOQ	0.105	0.486
	86	<LLOQ	<LLOQ	0.00	0.537

Table 3.8-2: イヌ 3 ヵ月間反復経口投与毒性試験及び 8 又は 11 週間回復性試験（NC-19-0051）におけるトキシコキネティクス値（MYK-460）

Mavacamten Dose (mg/kg/day)	Study Day	Cmax (ng/mL) of MYK-460		AUC(0-24h) (ng•h/mL) of MYK-460	
		Male	Female	Male	Female
0.45	1	<LLOQ	<LLOQ	0.686	0.466
	36	0.286	0.260	1.16	0.875
	73[a]/86	0.390	0.266	1.25	0.635

[a] male animals 41, 42, 43 and 46 collected on day 73.
AUC(0-24h) = area under the concentration-time curve 0 to 24 hours; Cmax = maximum observed concentration; LLOQ = lower limit of quantitation (0.25 ng/mL).

本試験では、Cmax 及び AUC(0-24h)の鏡像異性体比（MYK-460/マバカムテン比）の平均値は顕著に低かった（＜0.00068）ことから、マバカムテンの MYK-460 への相互変換は限定的であることが示唆された。

すべての投与群で、左心室、内側三頭筋、及び上腕三頭筋長頭のマバカムテン濃度を測定した。最終投与翌日の血漿に対する組織中濃度の平均比は、左心室、内側三頭筋及び上腕三頭筋長頭でそれぞれ 11～34、9.9～34 及び 6.5～26 であり、検討した組織に大きく分布することが示唆された。休薬期間終了時、検討した組織では、0.45 mg/kg/day 群の雌の左心室（51.1 ng/g）を除き、マバカムテン濃度は LLOQ 未満であった。

投与期間中に、0.45 mg/kg/day 群の雄 2 例を投与に関連して死亡発見又は安楽死させた。雄 1 例は Day 70 に一般状態の変化なく死亡発見され、別の雄 1 例は自発運動の低下及び努力性呼吸により Day 72 に安楽死させた。これらの 2 例では軽微な体重減少（Day 1～64 は−3.9%、Day 1～71 は−7.4%）及び摂餌量減少が認められていた。剖検では、肺の赤色化、気管内の大量の泡状物質及びごく軽微な心嚢液貯留を伴う重度の左室及び右室拡張が認められ、病理組織学的検査では、心臓の僧帽弁及び三尖弁にごく軽微な単核細胞浸潤が認められた。また、心不全の二次的変化と考えられるうっ血及び浮腫が複数の器官及び組織（肺、肝臓、胆嚢、胸腺及び心膜）に認められた。さらに、これら 2 例の肺には、胸膜中皮の多巣性反応性肥大・過形成が認められた。雄 1 例の胸腺では、ストレスに関連すると考えられる皮質リンパ球のアポトーシスも認められた。Day 72 に早期安楽死させた雄では、NT-proBNP が増加（投与前値の 7.9 倍）し、同日に総蛋白及びアルブミンがわずかに減少した。いずれの死亡も、マバカムテンに関連した心不全に起因するものであった。0.45 mg/kg/day 群の生存例の所見は、投与期間中の雄における軽微な体重減少のみであった。0.06、0.18 及び 0.30 mg/kg/day 群では、マバカムテンに関連した死亡、一般状態、体重及び摂餌量の変化は認められなかった。

眼科学的検査では、いずれの用量でもマバカムテンに関連した変化は認められなかった。

0.45 mg/kg/day 群の雄 1 例では、投与期間終了時の心電図検査で、毒性学的意義のある心拍数の顕著な増加並びに R 及び T 波の振幅増加が認められた。マバカムテンに関連したその他の心電図パラメータの変化は有害ではないと判断された。

cTnI の評価では、マバカムテンに関連した増加は認められなかった。Day 74（投与期間早期終了時）に安楽死させた 1 例では、Day 72 に NT-proBNP が試験前値及び対照群の値と比較して増加した（714～2928 pmol/L）。

0.45 mg/kg/day 群の剖検では、Day 74 に安楽死させた雄 2 例及び Day 93 に計画剖検した雌 1 例に、ごく軽微又は軽度の両心室拡張が認められた。これらの例では病理組織学的検査において、心臓の僧帽弁の内皮下単核細胞浸潤も認められたが、いずれの例でも心不全の臨床徴候及び心不全を示唆する病理組織学的検査の所見は認められなかった。投与期間終了時、0.06、0.18 及び 0.30 mg/kg/day 群では、マバカムテンに関連した器官重量の変化、剖検所見及び病理組織学的所見は認められなかった。休薬期間終了時（0.45 mg/kg/day 群の雄は 11 週間、その他の動物は 8 週間）、0.45 mg/kg/day 群では、マバカムテンに関連すると考えられる器官重量の変化、剖検所見及び病理組織学的所見は認められず、回復性が認められた。

以上より、マバカムテンを 0.06、0.18、0.30 及び 0.45 mg/kg/day の用量でイヌに 1 日 1 回 3 ヵ月間経口投与した結果、0.45 mg/kg/day の雄 1 例が Day 70 に死亡発見され、他の 1 例を自発運動の低下及び努力性呼吸により Day 72 に早期安楽死させた。死因はマバカムテン投与と関連のある心不全であった。投与期間終了時の 0.45 mg/kg/day 群では、早期安楽死させた雄 2 例及び計画剖検した雌 1 例で心室拡張の剖検所見が認められ、同時に病理組織学的検査で心臓の僧帽弁の内皮下単核細胞浸潤も認められた。したがって、本試験における NOAEL は、0.45 mg/kg/day 群で有害な変化と考えられる心室拡張が認められたため、0.30 mg/kg/day と推定された。NOAEL での Cmax 及び AUC(0-24h)は、雄でそれぞれ 496 ng/mL 及び 7620 ng•h/mL、雌でそれぞれ 641 ng/mL 及び 9550 ng•h/mL であった。

3.9 イヌ 39 週間反復経口投与毒性試験及び 17 週間回復性試験

GLP 適合（試験番号 NC-16-0048）

マバカムテンを 0（媒体対照）、0.06、0.18、0.30（雄）及び 0.45（雌） mg/kg/day の用量で雌雄ビーグル犬［1 群雌雄各 4 匹並びに回復群 1 群雌雄各 2 匹（0 mg/kg/day）、1 群雄 2 匹（0.30 mg/kg/day）及び 1 群雌 2 匹（0.45 mg/kg/day）］に 1 日 1 回 39 週間強制経口投与した。また、17 週間の休薬期間を設定した。すべての用量を投与容量 5 mL/kg で投与した。

評価項目は、生死、一般状態、体重、摂餌量、眼科学的検査、心電図検査、心エコー検査、臨床病理学的検査、剖検、器官重量、病理組織学的検査、バイオマーカー（NT-proBNP）評価及びマバカムテンの TK とした。

本試験の TK 値を Table 3.9-1 に示す。

Table 3.9-1: イヌ 39 週間反復経口投与毒性試験及び 17 週間回復性試験（NC-16-0048）におけるトキシコキネティクス値

Mavacamten Dose (mg/kg/day)	Week	Study Day	Cmax (ng/mL) of mavacamten		AUC(0-24h) (ng•h/mL) of mavacamten	
			Male	Female	Male	Female
0.06	1	1	32.0	20.2	221	148
	13	91	69.7	55.5	1100	851
	39	273	81.5	68.1	1520	1180
0.18	1	1	93.5	84.9	572	584
	13	91	188	241	3130	3420
	39	273	273	300	4570	4790
0.30	1	1	144	-	924	-
	13	91	379	-	6460	-
	39	273	445	-	7960	-
0.45	1	1	-	295	-	1820
	13	91	-	758	-	12800
	39	273	-	708	-	12500

AUC(0-24h) = area under the concentration-time curve 0 to 24 hours; Cmax = maximum observed concentration; - = not applicable.

0.06 及び 0.18 mg/kg/day の投与後、マバカムテンの全身曝露量（Cmax 及び AUC(0-24h)）は、概して雌雄で用量に比例して増加した。反復投与によりマバカムテンの蓄積が認められた。マバカムテンの全身曝露量に性差は認められなかった。

全例が計画剖検時まで生存した。マバカムテンに関連した一般状態、体重、摂餌量及び眼科学的所見の変化は認められなかった。マバカムテンに関連した臨床病理学的検査値、バイオマーカー（NT-proBNP）及び器官重量への影響はみられず、マバカムテンに関連する剖検所見及び病理組織学的所見も認められなかった。

投与期間の Day 267 の心電図検査では、マバカムテンに関連した Fridericia 法による補正 QT 間隔（QTcF）の延長が、0.18 mg/kg/day 群（対照群及び投与前値と比較して、それぞれ最大 23 及び 11 msec）、0.30 mg/kg/day 群の雄（それぞれ 30 及び 22 msec）及び 0.45 mg/kg/day 群の雌（それぞれ 35 及び 28 msec）で認められた。回復群（0.30 mg/kg/day 群の雄 2 例及び 0.45 mg/kg/day 群の雌 2 例）では、QTcF 延長は休薬期間の Day 26 に回復した。0.18 mg/kg/day 群の雌（23 bpm、29%）、0.30 mg/kg/day 群の雄（21 bpm、24%）及び 0.45 mg/kg/day 群の雌（26 bpm、33%）で、マバカムテンが心拍数に影響を及ぼした可能性が考えられたが、個体差が大きかった。心拍数の増加は休薬期間の Day 26 に回復した。0.45 mg/kg/day 群の雌にマバカムテンを投与すると QRS 時間が延長した（4

msec、12%）。0.45 mg/kg/day 群の雌 2 例では、休薬期間の Day 26 に QRS 間隔の延長が回復した。0.30（雄）及び 0.45（雌）mg/kg/day 群でみられた前述の心電図所見は、有害ではあるが回復性の変化であると考えられた。投与期間の Day 267 に、0.06 mg/kg/day を投与した雌雄の QTcF、0.06 mg/kg/day 群の雌雄及び 0.18 mg/kg/day 群の雄の心拍数、0.06 及び 0.18 mg/kg/day 群の雌雄及び 0.30 mg/kg/day 群の雄における QRS 間隔に、マバカムテンに関連した変化は認められなかった。また、0.06 mg/kg/day 以上の群では、投与期間中及び休薬期間中に PR 及び QT 間隔にマバカムテンに関連した変化は認められなかった。最後に、投与期間の Day 267 及び休薬期間の Day 26 に、マバカムテンに関連する調律異常及び定性的な心電図の変化は認められなかった。

投与期間中の心エコー検査では、0.30（雄）及び 0.45（雌） mg/kg/day 群で、左室拡張末期容積及び左室収縮末期容積の顕著な増加並びに左室駆出率の顕著な低下が認められた。この変化は投与期間の Day 76（Week 11）までにみられ、Day 256（Week 37）までに次第に悪化した。休薬 4 週及び 12 週の評価により、心エコー検査に対するマバカムテン関連の影響はいずれも休薬 4 週までに完全な回復性が認められた。0.30 及び 0.45 mg/kg/day 群の雌雄で認められた心エコー検査の変化は、有害ではあるが回復性のマバカムテン関連所見と考えられた。0.06 及び 0.18 mg/kg/day 群では、心エコー検査所見に明らかな影響は認められなかった。

以上より、マバカムテンを 0（媒体）、0.06、0.18、0.30（雄）及び 0.45（雌） mg/kg/day の用量でイヌに 1 日 1 回 39 週間経口投与した結果、マバカムテン関連の所見として、0.18 mg/kg/day 以上の群で心電図検査の変化、0.30（雄）及び 0.45（雌） mg/kg/day 群で心エコー検査所見に影響がみられ、限定的な心臓への影響が認められた。したがって、本試験における NOAEL は、0.30（雄）及び 0.45（雌） mg/kg/day 群で心電図検査の変化が認められたことから、0.18 mg/kg/day と推定された。NOAEL での投与期間（Day 273）の雌雄合算平均 Cmax 及び AUC(0-24h)は、それぞれ 287 ng/mL 及び 4680 ng•h/mL であった。

4 遺伝毒性試験

マバカムテン及びその鏡像異性体である MYK-460 の in vitro 遺伝毒性を、ICH ガイドライン「医薬品の遺伝毒性試験及び解釈に関するガイダンス（S2(R1)）」に従って、細菌を用いる復帰突然変異試験及びヒト末梢血リンパ球を用いた in vitro 小核試験により評価した。また、雄ラットの骨髄による小核試験を実施した。いずれの評価結果も陰性であり、マバカムテンのヒトにおける変異原性リスクは低いことが示された。

4.1 In vitro 試験

4.1.1 細菌を用いた復帰突然変異試験

4.1.1.1 マバカムテン

GLP 適合（試験番号 NC-15-0005）

S9 代謝活性化画分の存在下及び非存在下で最高 5000 µg/plate の用量（ICH ガイドラインで推奨される最高用量）までマバカムテンの変異原性は認められなかった。

4.1.1.2 MYK-460

GLP 適合（試験番号 NC-20-0018）

S9 代謝活性化画分の存在下及び非存在下で最高 5000 µg/plate の用量まで MYK-460 の変異原性は認められなかった。

4.1.2 小核試験及び染色体異常試験

4.1.2.1 マバカムテン

GLP 適合（試験番号 NC-15-0004）

小核試験の予備試験及び本試験において、マバカムテンは 230 µg/mL 以下の濃度における S9 代謝活性化の存在下の 3 時間曝露、270 µg/mL 以下の濃度における S9 代謝活性化の非存在下の 3 時間曝露及び 50 µg/mL 以下の濃度における S9 代謝活性化の非存在下の 20 時間曝露で遺伝毒性を示さなかった。

4.1.2.2 MYK-460

GLP 適合（試験番号 NC-20-0019）

染色体異常試験の予備試験及び本試験において、MYK-460 は 160 µg/mL 以下の濃度における S9 代謝活性化の存在下の 3 時間曝露、220 µg/mL 以下の濃度における S9 代謝活性化の非存在下の 3 時間曝露及び 80 µg/mL 以下の濃度における S9 代謝活性化の非存在下の 20 時間曝露で遺伝毒性を示さなかった。

4.2 In vivo 試験

4.2.1 マバカムテン

GLP 適合（試験番号 NC-14-0063）

予備試験として、SD ラット（雄 3 匹）に 10 mg/kg/day のマバカムテンを 5 mL/kg/day の容量で 1 日 1 回 2 日間強制経口投与し、投与後 1 日の忍容性を評価した。1 例が Day 3 に死亡したことから、10 mg/kg/day は不耐性であることが示された。別の 1 群（雄 3 匹）にも同様にマバカムテンを 8 mg/kg/day の用量で投与した。全例が Day 3 まで生存したため、最大耐量（MTD）は 8 mg/kg/day と推定され、in vivo 小核試験の高用量として選択した。

本試験では、ラット（1 群雄 7 匹）にマバカムテンを 0（媒体対照）、1、3 及び 8 mg/kg/day の用量で 2 日間連続 1 日 1 回強制経口投与した。すべての用量を投与容量 5 mL/kg で投与した。2 回目の投与 24 時間後にすべての動物を剖検し、小核評価用の骨髄検体を採取した。TK 群（1 群雄 3 匹）にも同様に投与し、Day 1 及び 2 に採血して曝露量を測定した。いずれの投与群においても、対照群と比

較して、小核を有する多染性赤血球の発現頻度の統計学的に有意な増加及び多染性赤血球の割合の統計学的に有意な減少は認められなかった。

以上より、マバカムテンを最高用量 8 mg/kg/day の用量で 2 日間強制経口投与した SD ラットにおいて、遺伝毒性は認められなかった。

5 がん原性試験

Tg-rasH2 マウスの 6 ヵ月間がん原性試験及びラットの 2 年間がん原性試験を実施し、マバカムテンのがん原性を評価した。これらの試験の用量は、それぞれ rasH2 野生型マウス 1 ヵ月間用量設定試験及びラット 26 週間反復投与毒性試験結果を基に設定した。また、医薬品のがん原性を適切に評価するための ICH ガイドライン「医薬品におけるがん原性試験の必要性に関するガイダンス（S1A）、医薬品のがん原性を検出するための試験に関するガイダンス（S1B）、医薬品のがん原性試験のための用量選択のガイダンス（S1C(R2)）」の推奨事項を満たしており、米国 FDA の ECAC による承認を受けた。

5.1 長期がん原性試験

5.1.1 ラット 2 年間経口投与がん原性試験

GLP 適合（試験番号 NC-18-0004）

マバカムテンを 0（水対照）、0（媒体対照）、0.1、0.3 及び 0.6 mg/kg/day の用量で SD ラット（1 群雌雄各 60 匹）に 1 日 1 回 2 年間強制経口投与した。TK 群（対照群は雌雄各 3 匹、マバカムテン投与群は雌雄各 9 匹）にも同様に投与した。すべての用量を投与容量 5 mL/kg で投与した。水対照群のラットには純水のみを投与した。マバカムテンの毒性及びがん原性の評価項目は、生死、一般状態、体重、摂餌量、剖検、病理組織学的検査及び TK とした。

本試験の TK 値を Table 5.1.1-1 に示す。

Table 5.1.1-1: ラット 2 年間経口投与がん原性試験（NC-18-0004）におけるトキシコキネティクス値

Parameter	Period	Mavacamten Dose (mg/kg/day)					
		0.1		0.3		0.6	
		Male	Female	Male	Female	Male	Female
Cmax (ng/mL)	Day 28	32.2	38.0	85.4	142	193	341
	Day 91	39.1	41.0	99.6	172	255	506
	Day 182	33.0	21.5	101	86.5	295	308
AUC(0-24h) (ng•h/mL)	Day 28	320	358	1070	1770	2640	3890
	Day 91	355	408	1430	2190	3730	5230
	Day 182	376	212	1270	1200	3640	2810

AUC(0-24h) = area under the concentration-time curve 0 to 24 hours; Cmax = maximum observed concentration.

反復投与後、Day 28、91 及び 182 のマバカムテンの全身曝露量（Cmax 及び AUC(0-24h)）は、0.1～0.6 mg/kg/day の用量範囲で概して用量比を上回って増加し、顕著な性差及び蓄積はみられなかった。

すべての用量でマバカムテンの忍容性は良好であった。マバカムテン投与による生存率への影響は認められず、がん原性を評価するのに十分な数のラットが生存した。マバカムテンに関連する剖検所見は認められず、病理組織学的検査において腫瘍性及び増殖性病変並びに非腫瘍性病変は認められなかった。また、一般状態及び腫瘤触診による腫瘍発生頻度並びに摂餌量への影響は認められなかった。

マバカムテン投与群の雌では、すべての用量でマバカムテンに関連した中等度の体重減少（0.3 mg/kg/day 群の雌で対照群と比較して Week 80 に最大−12%）が用量反応性を伴わずに認められた。

以上より、マバカムテンを最高 0.6 mg/kg/day の用量で最長 2 年間経口投与した SD ラットにおける忍容性は良好であり、生存率に影響を及ぼさず、また、マバカムテンに関連する腫瘍性及び増殖性病変は認められず、がん原性を示す所見は認められなかった。したがって、本試験における非発がん量は、0.6 mg/kg/day であり、本用量における雌雄合算平均 Cmax 及び AUC(0-24h)は、それぞれ 301.5 ng/mL 及び 3225 ng•h/mL であった。

5.2 短期・中期がん原性試験

5.2.1 rasH2 野生型マウス 1 ヵ月間反復経口投与用量設定試験

GLP 適合（試験番号 NC-17-0013）

マバカムテンを 0（媒体対照）、2、4 及び 6/5 mg/kg/day の用量で CByB6F1 マウス（1 群雌雄各 12 匹）に 1 日 1 回 1 ヵ月間強制経口投与した。6 mg/kg/day 群の雄で Day 1 に毒性が認められたため、この群では Day 2 に投与を中断し、Day 3 に 5 mg/kg/day に減量して投与を再開した。すべての用量を投与容量 10 mL/kg で投与した。TK 群（0 mg/kg/day 群は雌雄各 12 匹、2、4 及び 6/5 mg/kg/day 群は雌雄各 30 匹）にも同様に投与したが、6/5 mg/kg/day 群の雌雄各 6 匹は、Day 1 に 6 mg/kg を投与した後、Day2～8 を休薬し、Day 9 より用量を 5 mg/kg に減量して投与を再開した。評価項目は、生死、一般状態、体重、摂餌量、臨床病理学的検査、剖検、器官重量、病理組織学的検査及び TK とした。

2、4 及び 6/5 mg/kg/day の用量で 1 ヵ月間強制経口投与した後（6/5 mg/kg/day では Day 1 に 6 mg/kg/day を単回投与後 5 mg/kg/day で 26 日間投与）、雌雄ともに検体採取日にかかわらず、投与後 0.5～24（最終検体採取時点）時間まで、LLOQ（1.00 ng/mL）を上回る濃度のマバカムテン曝露が確認された。本試験の TK 値を Table 5.2.1-1 に示す。

Table 5.2.1-1: rasH2 野生型マウス 1 ヵ月間反復経口投与用量設定試験（NC-17-0013）におけるトキシコキネティクス値

Mavacamten Dose (mg/kg/day)	Study Day	Cmax (ng/mL) of mavacamten		AUC(0-24h) (ng•h/mL) of mavacamten	
		Male	Female	Male	Female
2	1	1350	1540	17000	19200
	9	-	-	-	-
	28	2050	1840	25900	22600
4	1	2840	4000	34000	40900
	9	-	-	-	-
	28	4930	4510	69600	54100
5	1	-	-	-	-
	9	4710	5700	55300	58800
	28	6370	5380	99800	61900
6	1	-	-	-	-
	9	-	-	-	-
	28	-	-	-	-

AUC(0-24h) = area under the concentration-time curve 0 to 24 hours; Cmax = maximum observed concentration; - = not applicable.

反復投与後、Day 9（2～6/5 mg/kg/day）及び Day 28（2～6/5 mg/kg/day）のマバカムテンの全身曝露量（Cmax 及び AUC(0-24h)）は、いずれも用量比をわずかに上回って増加した。6/5 mg/kg/day では、Day 1/28 又は Day 3/28 間の蓄積比により、検討した期間中、いずれの用量でも反復投与によるマバカムテンの蓄積は限定的であることが示唆された。マバカムテンの全身曝露量に性差はなかった。

6/5 mg/kg/day 群の雄（主群の雄 3 例及び TK 群の雄 3 例）では、Day 1 の 6 mg/kg の投与後にマバカムテンに関連した死亡及び瀕死が、状態の悪化とともに認められ、瀕死のため安楽死させた。血液生化学的検査で認められた尿素窒素、クレアチニン及び無機リンの軽度の増加により、腎性高窒素血症が示唆され、これは病理組織学的検査で認められた腎尿細管変性及び壊死と関連していた。また、AST、ALT 及びアルカリホスファターゼの軽度～中等度の増加により、肝胆道系の変化が示唆されたが、病理組織学的検査では関連する変化は認められなかった。さらに、Day 1 に 6 mg/kg を投与した TK 群の雄 1 例（Day 9 から 5 mg/kg/day を投与する予定）が Day 8 に死亡発見された。その他の動物はすべて計画剖検時まで生存した。

5 mg/kg/day に減量以降の雌雄の全例では、マバカムテンに関連した一般状態の変化は認められなかった。

Day 1～28 までの体重増加量は、対照群と比較して、マバカムテン投与群の雄で有意に低く、6/5 mg/kg/day 群の雄の体重増加量は 0 であった。全体的な体重増加量の減少は主に Week 1 及び 2 の体重減少によるものであり、概して摂餌量の減少と関連していた。投与期間終了時の体重は 2 mg/kg/day 以上の群の雄で低い傾向が認められたが、対照群との有意差は認められなかった。雌では、マバカムテンに関連した体重及び体重増加量の変化は認められなかった。

計画剖検例では、マバカムテンに関連した血液学的検査及び血液生化学的検査の変化は認められなかった。

マバカムテンに関連した心臓重量の増加が、4 mg/kg/day 以上の群の雌雄で認められた。心臓の絶対重量は、対照群と比較して用量依存的に 112%～133%増加し、増加量は雄の方が雌より大きかった。投与期間終了時の剖検では、6/5 mg/kg/day までマバカムテンに関連した剖検所見及び病理組織学的所見は認められなかった。

以上より、マバカムテンを 0（媒体）、2、4 及び 6/5 mg/kg/day の用量でマウスに 1 日 1 回 1 ヵ月間経口投与した結果、6 mg/kg を Day 1 に投与した雄が死亡発見又は瀕死となった。本試験における NOAEL は、6 mg/kg を投与した雄で死亡がみられ、6/5 mg/kg/day 群の計画剖検まで生存した雄で体重増加の完全な抑制が認められたことから、雄で 4 mg/kg/day、雌で 6/5 mg/kg/day と推定された。NOAEL における Day28 の Cmax 及び AUC(0-24h)は雄でそれぞれ 4930 ng/mL 及び 69600 ng•h/mL、雌でそれぞれ 5380 ng/mL 及び 61900 ng•h/mL であった。

5.2.2 rasH2 マウス 6 ヵ月間経口投与がん原性試験

GLP 適合（試験番号 NC-18-0002）

マバカムテンを 0（媒体対照）、0.5、1 及び 2（雄）又は 3（雌）mg/kg/day の用量で CByB6F1-Tg(HRAS)2Jic ヘミ接合マウス（1 群雌雄各 25 匹）に 1 日 1 回 26 週間強制経口投与した。すべての用量を投与容量 10 mL/kg で投与した。陽性対照として CByB6F1-Tg(HRAS)2Jic ヘミ接合マウス（雌雄各 10 匹）に N-ニトロソ N-メチル尿素（NMU）を 75 mg/kg の用量で Day 1 に腹腔内投与し、がん原性を検出する試験系の感度を検証した。NMU の媒体にはクエン酸緩衝生理食塩水（pH4.5）を用い、投与容量は 10 mL/kg とした。TK 群（対照群は雌雄各 6 匹、マバカムテン投与群は雌雄各 18 匹）にも同様に投与した。マバカムテンの毒性及びがん原性の評価項目は、生死、一般状態、体重、摂餌量、腫瘤触診、臨床病理学的検査、剖検、病理組織学的検査及び TK とした。本試験の TK 値を Table 5.2.2-1 に示す。

Table 5.2.2-1: rasH2 マウス 6 ヵ月間経口投与がん原性試験（NC-18-0002）におけるトキシコキネティクス値

Analyte	Day	Sex	Dose Level (mg/kg/day)	Cmax (ng/mL)	AUC(0-24h) (ng•h/mL)
Mavacamten	28	Male	0.5	711	6280

Table 5.2.2-1: rasH2 マウス 6 ヵ月間経口投与がん原性試験（NC-18-0002）におけるトキシコキネティクス値

Analyte	Day	Sex	Dose Level (mg/kg/day)	Cmax (ng/mL)	AUC(0-24h) (ng•h/mL)
			1	1190	14500
			2	3140	34200
		Female	0.5	612	7220
			1	1330	14800
			3	4520	49200
	182	Male	0.5	768	6330
			1	1270	15800
			2	2230	30000
		Female	0.5	626	6660
			1	1300	16400
			3	4280	50400

AUC(0-24h) = area under the concentration-time curve 0 to 24 hours; Cmax = maximum observed concentration.

Day 28 及び 182 におけるマバカムテンの全身曝露量（Cmax 及び AUC(0-24h)）は、雄では 0.5～2 mg/kg/day、雌では0.5～3 mg/kg/dayの範囲で、いずれもおおむね用量に比例して増加し、性差はみられなかった。Day 28 及び 182 の Cmax 及び AUC(0-24h)の比から、いずれの用量でも雌雄ともに反復投与によるマバカムテンの蓄積はないことが示唆された。MYK-460 については、血漿中濃度の結果は概して LLOQ（0.250 ng/mL）未満であった。

マバカムテン投与による生存率への影響は認められなかった。26 週間の投与期間終了時の生存率は、雄で 92%～100%、雌で 92%～96%であった。これらの生存率は対照群（雄 100%、雌 92%）と差がなかった。一般状態及び腫瘤発生並びに体重及び摂餌量に対する影響は認められなかった。

投与した最高用量（雄：2 mg/kg/day、雌：3 mg/kg/day）まで、マバカムテンに関連した腫瘍及び非腫瘍性の病理組織学的所見は認められなかった。マバカムテンに関連した剖検所見は認められなかった。

陽性対照物質である NMU 投与群では、明らかな発がん性が認められた。投与期間終了時の陽性対照動物の生存率は、雄で9%、雌で20%であった。陽性対照群におけるより高い早期死亡率は、主に悪性新生物によるものであった。

以上より、マバカムテンを 0（媒体対照）、0.5、1 及び 2（雄）又は 3（雌）mg/kg/day の用量で 1 日 1回26週間経口投与したCByB6F1-Tg(HRAS)2Jicヘミ接合マウスの雄における忍容性は良好であり、生存率への影響は認められず、がん原性を示す所見並びにマバカムテンに関連する腫瘍性の剖検所

見及び病理組織学的所見は認められなかった。したがって、本試験の雄及び雌における非発がん量は、それぞれ 2 mg/kg/day 及び 3 mg/kg/day であり、全身曝露量はそれぞれ、Cmax：2230 ng/mL、AUC(0-24h)：30000 ng•h/mL 及び Cmax：4280 ng/mL、AUC(0-24h)：50400 ng•h/mL であった。

6 生殖発生毒性試験

6.1 受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験

6.1.1 ラット受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験

GLP 適合（試験番号 NC-19-0028）

マバカムテンを 0（媒体対照）、0.3、0.6 及び 1.2 mg/kg/day の用量で雄ラット（1 群 22 匹）に、交配 28 日前から交配期間を通じて安楽死前日まで 1 日 1 回投与した。また、マバカムテンを雄と同用量で雌ラット（1 群 22 匹）に、交配 15 日前から交配期間を通じて妊娠 7 日まで 1 日 1 回投与した。評価項目は、生死、一般状態、体重、体重増加量、摂餌量、性周期、交配、卵巣及び子宮検査、雄の生殖能評価（精子の運動能、濃度及び形態）、剖検並びに生殖器官重量とした。

マバカムテンを交配前（雄 28 日間、雌 15 日間）、交配期間、交配後及び妊娠期間に 1 日 1 回投与した雌雄ラットにおける忍容性は良好であった。雌雄いずれにおいても、マバカムテンに関連した死亡、一般状態の変化、剖検所見、交配及び受胎能の変化は認められなかった。雄では生殖器重量並びに精子の運動能、形態、数及び密度に影響は認められず、雌では性周期、卵巣及び子宮検査の所見に影響は認められなかった。

0.6 mg/kg/day 以上の群の雌では、妊娠 0～3 日及び妊娠期間中（妊娠 0～7 日）に統計学的に有意な体重増加量の減少が認められたが、程度に用量依存性がみられなかったことから有害所見ではないと考えられた。

本試験では曝露量を測定せず、26 週間反復投与毒性試験における同用量の雌雄ラットの曝露量から推定した。ラット 26 週間反復投与毒性試験の TK 値を Table 6.1.1-1 に示す。

Table 6.1.1-1: ラット 26 週間反復投与毒性試験及び 3 ヵ月間回復性試験（NC-16-0049）におけるトキシコキネティクス値

Mavacamten Dose (mg/kg/day)	Study Day	Cmax (ng/mL) of mavacamten		AUC(0-24h) (ng•h/mL) of mavacamten	
		Male	Female	Male	Female
0.3	1	29.4	32.4	411	483
	91	123	135	1370	1780
	182	105	141	1470	1870
0.6	1	58.2	54.3	881	851
	91	448	323	5970	4260
	182	547	369	6910	4860

Table 6.1.1-1: ラット 26 週間反復投与毒性試験及び 3 ヵ月間回復性試験（NC-16-0049）におけるトキシコキネティクス値

Mavacamten Dose (mg/kg/day)	Study Day	Cmax (ng/mL) of mavacamten		AUC(0-24h) (ng•h/mL) of mavacamten	
		Male	Female	Male	Female
1.2	1	138	112	1660	1820
	91	477	764	6520	11800
	182	640	812	8490	12900

AUC(0-24h) = area under the concentration-time curve 0 to 24 hours; Cmax = maximum observed concentration.

以上より、受胎能及び着床までの初期胚発生に関する雌雄親動物の NOAEL は、検討した最高用量の 1.2 mg/kg/day と推定された。NOAEL における Day 182 の Cmax 及び AUC(0-24h)は、雄で 640 ng/mL 及び 8490 ng•h/mL、雌で 812 ng/mL 及び 12900 ng•h/mL であった（NC-16-0049 試験の TK 結果より推定）。

6.2 胚・胎児発生に関する試験

6.2.1 ラット胚・胎児発生に関する経口投与用量設定試験

GLP 非適合（試験番号 NC-16-0003）

マバカムテンを 0（媒体対照）、1.0、1.5 及び 2.0 mg/kg/day の用量で妊娠ラット（1 群 6 匹）に妊娠 6～17 日まで 1 日 1 回強制経口投与し、その後に実施する胚・胎児毒性試験の本試験の用量設定のための情報を取得した。すべての用量を投与容量 5 mL/kg で投与した。母動物の検査項目は、生死、一般状態、体重、摂餌量、剖検、帝王切開（妊娠 21 日）による子宮内検査、妊娠子宮重量及び TK とした。胎児の検査項目は、体重、性比並びに形態観察（外表検査）とした。

いずれの用量でも妊娠 21 日の帝王切開まで死亡は認められず、マバカムテンと関連のある一般状態の変化も認められなかった。2.0 mg/kg/day 群の 1 例で認められた一般状態の変化（脱毛、被毛の汚れ、痂皮）は、散発的で関連した変化が認められず、本系統のラットで一般的な所見であることから、偶発的な変化と考えられた。体重及び体重増加量にマバカムテンに関連した影響は認められず、いずれの用量でも摂餌量に変化は認められなかった。1.5 mg/kg/day 以上の群で妊娠 12 日以降にごく軽微～軽微な体重増加量の減少（妊娠 12～18 日に対照群と比較した平均体重増加量は約−30%）が認められたが、マバカムテンに関連した摂餌量への影響が認められなかったことから、本所見はマバカムテンに関連した胚・胎児生存及び胎児体重への影響の結果と考えられ、1.5 及び 2.0 mg/kg/day 群の妊娠子宮重量は、対照群よりも低かった（それぞれ−31%及び−24%）。1.0 mg/kg/day では、妊娠子宮重量に対するマバカムテンに関連した影響は認められなかった。妊娠子宮重量を含むかどうかに関わらず、最終体重は用量を問わず対照群と同程度であった。マバカムテンに関連した剖検所見は認められなかった。1.0 mg/kg/day 群の 1 例で観察された膣の異常内容物の剖検所見は、本系統及

び同週齢のラットで妊娠中に観察された自然発生性変化と一致し、マバカムテンに関連するものではないと考えられた[1]。

妊娠率は全群で 100%であり、黄体数及び着床数は群間で同様であった。マバカムテンに関連した着床後胚損失率の増加（早期及び後期吸収胚）が 1.5 mg/kg/day 以上で認められ、その結果、いずれの用量でも 1 腹の生存胎児数が減少した（1.5 及び 2.0 mg/kg/day 群でそれぞれ 9.8 及び 11.0、対照群で 13.5）。また、1.5 mg/kg/day 以上の群で総胎児体重の減少が認められた（1.5 及び 2.0 mg/kg/day 群では、対照群と比較してそれぞれ−14%及び−15%）。1.0 mg/kg/day 群で認められた着床後胚損失率の増加（1.17）及び雌雄合算胎児体重の減少（5.53 g）は、試験実施施設の背景データ［着床後胚損失数：0.5 以上 2.6 未満（平均値：1.3）、雌雄合算胎児体重：4.88～5.67 g（平均値：5.41 g）］の範囲内であった。したがって、これらの変化は生物学的変動の範囲内と考えられマバカムテンとの関連性はないと判断された。胎児の性比は、マバカムテン投与群と対照群で同様であった。いずれの用量でも胎児の外表異常は認められなかった。

以上より、妊娠ラットに 1.0、1.5 及び 2.0 mg/kg/day の用量で妊娠 6～17 日まで経口投与した結果、対照群と比較して、妊娠子宮重量の減少を伴う着床後胚損失率の増加、母動物あたりの生存胎児数の減少、1.5 mg/kg/day 以上の用量での胎児体重の減少（1.5 及び 2.0 mg/kg/day で同程度）が認められたが、いずれの用量でも母動物毒性は認められなかった。

6.2.2 ラット胚・胎児発生に関する経口投与試験

GLP 適合（試験番号 NC-16-0004）

マバカムテンを 0（媒体対照）、0.3、0.75 及び 1.5 mg/kg/day の用量で妊娠ラット（1 群 24 匹）に妊娠 6～17 日まで 1 日 1 回強制経口投与した。TK 群（対照群は 1 群 3 匹、マバカムテン投与群は 1 群 6 匹）にも 7 日間（妊娠 6～12 日）同用量を投与した。すべての用量を投与容量 5 mL/kg で投与した。母動物の検査項目は、生死、一般状態、体重、摂餌量、剖検、帝王切開（妊娠 21 日）による子宮内検査、妊娠子宮重量及び TK とした。胎児の検査項目は、体重、性比並びに形態観察（外表、内臓及び骨格検査）とした。

本試験の TK 値を Table 6.2.2-1 に示す。

Table 6.2.2-1: ラット胚・胎児発生に関する経口投与試験（NC-16-0004）におけるトキシコキネティクス値

Mavacamten Dose (mg/kg/day)	Study Day	Cmax (ng/mL) of mavacamten	AUC(0-24h) (ng•h/mL) of mavacamten
0.3	GD12	116	1520
0.75	GD12	356	5690
1.5	GD12	1080	16500

AUC(0-24h) = area under the concentration-time curve 0 to 24 hours; Cmax = maximum observed concentration; GD = gestation day.

マバカムテンの全身曝露量（AUC(0-24h)）は用量比を上回って増加した。

マバカムテンに関連した死亡、一般状態、体重及び摂餌量、剖検所見及び妊娠子宮重量の変化は認められなかった。1.5 mg/kg/day 群では、マバカムテンに関連した着床後胚損失率の増加（早期及び後期吸収胚、対照群の 0.87 に対して 1.52）及び雌雄合算平均胎児体重の減少（対照群と比較して−11%）が認められた。いずれの用量においても、マバカムテンに関連した胎児の外表異常は認められなかった。1.5 mg/kg/day群では、マバカムテンに関連した内臓及び骨格異常が認められた。2腹の胎児 2 例の内臓（心臓）異常として、1 例に全内臓逆位（胸部及び腹部）、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（母動物 10 例の胎児 19 例）。また、1 腹の胎児 2 例に腰椎欠損が認められた。1.5 mg/kg/day 群では、マバカムテンに関連した胎児の骨化の軽微な遅延［頸椎、胸椎及び足（指節骨及び中足骨）の不完全骨化の発現頻度増加］が認められた。これらの所見は、この用量で認められた胎児体重の減少と関連していた。

以上より、マバカムテンを 0.3、0.75 及び 1.5 mg/kg/day の用量で 12 日間（妊娠 6～17 日）経口投与した母動物における忍容性は良好であり、1.5 mg/kg/day で胚・胎児毒性が認められた。認められた所見は、着床後胚損失率の増加、胎児成長の変化（平均胎児体重の減少及び胎児の骨化の軽微な遅延）、内臓異常（全内臓逆位 1 例を含む胎児 2 例の心臓奇形）及び骨格異常（主に胸骨分節癒合）の発現頻度増加であった。したがって、本試験条件下における母動物に関する無作用量（NOEL）は 1.5 mg/kg/day、胚・胎児発生に関する NOEL は 0.75 mg/kg/day であった。母動物並びに胚・胎児発生に関する NOEL でのマバカムテンの妊娠 12 日の Cmax 及び AUC(0-24h)は、それぞれ 1080 ng/mL 及び 16500 ng•h/mL 並びに 356 ng/mL 及び 5690 ng•h/mL であった。

6.2.3 非妊娠ウサギ探索的 14 日間反復経口投与忍容性試験

GLP 非適合（試験番号 NC-16-0001）

マバカムテンを 0（媒体対照）、1、3 及び 10 mg/kg/day の用量で雌の New Zealand White（NZW）ウサギ（1 群 3 匹）に 1 日 1 回 14 日間強制経口投与した。すべての用量を投与容量 5 mL/kg で投与して忍容性を評価した。先行する群の試験結果に基づいて後続の群の用量を設定するため、各群の投与開始時期をずらした。評価項目は、生死、一般状態、体重、摂餌量及び TK とした。

3 mg/kg/day 以上の群で Day 1（10 mg/kg/day）から Day 12（3 mg/kg/day）までにマバカムテンに関連した死亡例及び瀕死による安楽死例が認められた。10 mg/kg/day 群では、Day 1～2 に全例を死亡発見又は安楽死させた。死亡及び安楽死例を剖検し、組織試料（心臓、肺、肝臓、胸腺、気管、食道、胃）を採取した。3 mg/kg/day 群の死亡例 1 例については病理組織学的検査を実施したが、10 mg/kg/day 群では死亡が早期に認められたことから、本試験の目的に基づき病理組織学的検査は不要と判断し、これらの組織検体は廃棄した。本試験の TK 値を Table 6.2.3-1 に示す。

Table 6.2.3-1: 非妊娠ウサギ探索的 14 日間反復経口投与忍容性試験（NC-16-0001）におけるトキシコキネティクス値

Mavacamten Dose (mg/kg/day)	Study Day	Cmax (ng/mL) of mavacamten	AUC(0-24h) (ng•h/mL) of mavacamten
1	14	804	13500
3	14	2900	54500
10	14	-	-

AUC(0-24h) = area under the concentration-time curve 0 to 24 hours; Cmax = maximum observed concentration; - = not applicable.

10 mg/kg/day 群の 3 例中 2 例では一般状態の変化（横臥位及び自発運動の低下）が認められた。3 mg/kg/day 群の生存例 2 例及び 1 mg/kg 群の全例では、毒性所見は認められなかった。

以上より、マバカムテンを 0（媒体）、1、3 及び 10 mg/kg/day の用量でウサギに 1 日 1 回 14 日間経口投与した結果、1 mg/kg/day の用量でのみ良好な忍容性が認められた。本用量における Cmax 及び AUC(0-24h)は、それぞれ 804 ng/mL 及び 13500 ng•h/mL であった。

6.2.4 ウサギ胚・胎児発生に関する経口投与用量設定試験

GLP 非適合（試験番号 NC-16-0002）

マバカムテンを 0（媒体対照）、0.7、1.5 及び 2.0 mg/kg/day の用量で NZW ウサギ（1 群 6 匹）に妊娠 6～19 日まで 1 日 1 回強制経口投与し、その後に実施する胚・胎児発生毒性試験の本試験の用量設定のための情報を取得した。すべての用量を投与容量 5 mL/kg で投与した。母動物の検査項目は、生死、一般状態、体重、摂餌量、剖検、帝王切開（妊娠 29 日）による子宮内検査、妊娠子宮重量及び TK とした。胎児の検査項目は、体重、性比及び外表検査とした。すべての早期死亡動物から剖検所見がみられた組織を採取し、病理組織学的検査を実施した。また、対照群の 1 例から組織を採取し、比較対象とした。

マバカムテンに関連した死亡は認められなかった。0.7 mg/kg/day 群の 1 例及び 2.0 mg/kg/day 群の 2 例が妊娠 14 又は 16 日に死亡した。これらの死因は投与手技によるものであり、病理組織学的検査で肺及び胸膜に軽度～中等度の混合性細胞浸潤を伴う軽度～重度の壊死、出血並びに細菌感染及び敗血症性血栓が認められた。これらの所見は、肺の剖検所見（異常な緑色・顆粒状の質感、異常内容物、白色化、暗色の病巣・領域）と関連していた。

生存例にマバカムテンに関連した一般状態の変化は認められなかった。対照群を含むすべての群で認められた一般状態の変化（脱毛、便少量、無便、粘液便及び痂皮）は、発現頻度及び発現期間が概して同程度であったか散発的又は関連した所見が認められず、この系統の妊娠ウサギで一般的に認められる症状であったことから、マバカムテンとの関連はないと考えられた。生存例では、

1.5 mg/kg/day 以上の群で体重及び体重増加量に用量依存的な影響が認められた（投与期間中に統計学的に有意）。1.5 mg/kg/day 群では、妊娠 9～20 日の間に軽微な体重増加量減少がみられ、全投与期間中の体重増加量は対照群と比較して 50%減少した（妊娠 6～20 日）。2.0 mg/kg/day 群では、妊娠 6～15 日の間に一過性の平均体重減少（−2.3%）が認められた。これは主に 4 例中 3 例における−5.2%～−1.8%の範囲の個々の体重減少によるものであり、これらの母動物では妊娠 29 日までに完全に回復した。これらの体重への影響に伴って、軽微（1.5 mg/kg/day）～中等度（2.0 mg/kg/day）の摂餌量減少が、1.5 mg/kg/day 群で妊娠 12～19 日に（対照群と比較して最大−48%）、2.0 mg/kg/day 群で妊娠 8～17 日に（対照群と比較して最大−60%、投与期間中に統計学的に有意）認められた。

妊娠子宮重量に対するマバカムテンの影響は認められなかった。最終体重は、妊娠子宮重量の除外及び合計のいずれも各用量で対照値と同程度であった。妊娠 29 日の剖検では、マバカムテンに関連した剖検所見は認められなかった。1.5 mg/kg/day 群の 1 例を除き、妊娠 29 日に途中剖検した全例において帝王切開時検査で妊娠が確認された。1.5 mg/kg/day 群の 1 例では全胚損失（早期吸収胚）が認められた。この 1 例の所見は、試験施設の背景データの発現率と一致していため、マバカムテンと関連なしと判断された。他の母動物（着床後胚損失率の高い雌を除く）では、黄体数及び着床数は群間で同程度であった。2.0 mg/kg/day 群で着床後胚損失率がわずかに高かった（対照群の 0.33 と比較して 1.25）が、この群の着床後死亡数は試験施設の背景データの上限範囲内であり、対照群の平均値は下限範囲内（0.3 以上 1.5 未満、平均値：0.6）であった。したがって、2.0 mg/kg/day 群で認められた着床後胚損失率の高値は、正常な変動範囲内であり、マバカムテンとの関連性はないと考えられた。生存胎児の体重にはマバカムテンに関連した影響は認められなかった。いずれの用量でも胎児の外表異常は認められなかった。

以上より、妊娠ウサギにマバカムテンを 0.7、1.5 及び 2.0 mg/kg/day の用量で妊娠 6～19 日に経口投与した結果、1.5 mg/kg/day 以上の用量でごく軽微～中等度の母動物毒性（1.5 mg/kg/day で妊娠 6～20 日の軽微な体重増加量減少、2.0 mg/kg/day で妊娠 6～15 日の間に一過性の体重減少及びごく軽微～中等度の摂餌量減少）が認められた。したがって、体重への影響に基づき、本試験の MTD は 2.0 mg/kg/day と推定された。

6.2.5 ウサギ胚・胎児発生に関する経口投与試験

GLP 適合（試験番号 NC-16-0051）

マバカムテンを 0（媒体対照）、0.6、1.2 及び 2.0 mg/kg/day の用量で NZW ウサギ（1 群 22 匹）に妊娠 6～19 日まで 1 日 1 回強制経口投与した。TK 群（1 群 3 匹）にも 7 日間（妊娠 6～12 日）同用量を投与した。すべての用量を投与容量 5 mL/kg で投与した。母動物の検査項目は、生死、一般状態、体重、摂餌量、剖検、帝王切開（妊娠 29 日）による子宮内検査、妊娠子宮重量及び TK とした。胎児の検査項目は、体重、性比並びに形態観察（外表、内臓及び骨格検査）とした。また、マバカムテン含有量測定用の胚・胚外組織（胚膜、胎盤及び羊水）試料を、TK 群の妊娠ウサギの最終採血後の妊娠 13 日に採取し、マバカムテン及び MYK-461 濃度測定を実施した（本試験操作は GLP 非適

合）。計画外死亡例を含むすべての動物から、剖検所見が認められたすべての組織を採取し、病理組織学的検査を実施した。また、対照群の 1 例から組織を採取し、比較対象とした。

本試験の TK 値を Table 6.2.5-1 に示す。

Table 6.2.5-1: ウサギ胚・胎児発生に関する経口投与試験（NC-16-0051）におけるトキシコキネティクス値

Mavacamten Dose (mg/kg/day)	Study Day	Mavacamten		MYK-460	
		Cmax (ng/mL)	AUC(0-24h) (ng•h/mL)	Cmax (ng/mL)	AUC(0-24h) (ng•h/mL)
0.6	GD12	516	7160	<LLOQ	-
1.2	GD12	1100	16500	<LLOQ	-
2.0	GD12	1680	29000	0.406	0.426

AUC(0-24h) = area under the concentration-time curve 0 to 24 hours; Cmax = maximum observed concentration; GD = gestation day; LLOQ = lower limit of quantitation (0.25ng/mL); - = not applicable.

すべての用量において、最終検体採取時点（投与 24 時間後）までマバカムテンの血漿中濃度が定量可能であったが、MYK-460 は 2.0 mg/kg/day の用量でのみ低濃度で定量可能であった。マバカムテンの全身曝露量（Cmax 及び AUC(0-24h)）は用量に比例して増加した。

全用量群において、最終投与（妊娠 12 日の投与 24 時間後）の翌日に、胚と胚外組織でマバカムテンを定量した。マバカムテンはこれらの組織に分布し、個々の胚組織／血漿中濃度比はすべての用量で 0.09～0.15 の範囲であり、マバカムテンが胎盤関門を通過し、発育中の胎児に存在することが示された。この評価は GLP 条件下では実施しなかったため、これらは参考データとした。

マバカムテンに関連して、2.0 mg/kg/day 群の 22 例中 2 例が死亡発見（妊娠 16 日及び 18 日に各 1 例）された。これらの死亡例では、約 1 週間の顕著な摂餌量の減少、摂餌廃絶及び体重減少（妊娠 6 日と比較して−12%～−10%）が死亡前に認められた。この 2 例では明確な死因は特定されなかったが、軽度の両側性心室拡張が認められ、肺及び肝臓に心不全と関連する病理組織学的所見は認められなかった。他に早期死亡の原因が確認できなかったため、マバカムテンとの関連性は除外できなかった。本試験中、生存例にマバカムテンに関連した一般状態の変化は認められなかった。体重増加量及び摂餌量に対するマバカムテン及び用量に関連した影響が 1.2 mg/kg/day 以上の群で認められ、妊娠 10～19 日の摂餌量の軽微（1.2 mg/kg/day）～中等度（2.0 mg/kg/day）の減少に伴い、2.0 mg/kg/day 群では投与期間中（妊娠 6～20 日）の軽微な体重減少（−1.6%）、1.2 mg/kg/day 群では投与期間中の体重増加量の減少（−74%）が対照群と比較して認められた。投与期間後（妊娠 20～29 日）における 1.2 mg/kg/day 以上の群の体重増加量及び摂餌量は対照群と同程度であった。いずれの用量においても、マバカムテンに関連した剖検所見及び妊娠子宮重量の変化は認められなかった。胚・胎児生

存率及び胎児体重に本薬投与に関連した影響は認められなかった。1.2 mg/kg/day 以上の群で、マバカムテンに関連した外表、内臓及び骨格の異常が認められた。

外表異常として、1.2 mg/kg/day 群の胎児 3 例（1 腹）及び 2.0 mg/kg/day 群の胎児 20 例（6 腹）で、用量依存的な口蓋裂の発現頻度増加が認められた。内臓異常としては、2.0 mg/kg/day 群の 4 腹の胎児 4 例に大血管奇形（肺動脈幹及び大動脈弓の拡張）が認められた。骨格異常として、2.0 mg/kg/day 群で胸骨分節癒合（10 腹の胎児 38 例）の発現頻度増加が認められた。

以上より、妊娠ウサギにマバカムテンを 0.6、1.2 及び 2.0 mg/kg/day の用量で妊娠 6～19 日に 1 日 1 回経口投与した結果、1.2 mg/kg/day 以上の群で母動物毒性（対照群と比較した投与期間全体における用量依存的な体重、体重増加量及び摂餌量の減少並びに 2.0 mg/kg/day 群の 2 例の原因不明の早期死亡）が認められた。死亡例では心臓の心室拡張が認められたが、関連する心不全の病理組織学的所見は認められなかった。胚・胎児生存率及び胎児体重にマバカムテンに関連した影響は認められなかった。マバカムテンに関連した外表、内臓及び骨格の異常がみられ、1.2 mg/kg/day 以上の群で口蓋裂、2.0 mg/kg/day 群で大血管奇形（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。

したがって、本試験における母動物及び胚・胎児発生に関する NOEL は低用量の 0.6 mg/kg/day と推定された。NOEL での妊娠 12 日における母動物の Cmax 及び AUC(0-24h)は、それぞれ 516 ng/mL 及び 7160 ng•h/mL であった。1.2 mg/kg/day 以上の群で外表（口蓋裂）、内臓（大血管）及び骨格（胸骨分節癒合）異常の発現頻度増加が認められ、マバカムテンの催奇形性が示唆された。

6.3 出生前及び出生後の発生並びに母体の機能に関する試験

6.3.1 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経口投与試験

GLP 適合（試験番号 NC-18-0037）

マバカムテンを 0（媒体対照）、0.3、0.75 及び 1.5 mg/kg/day の用量で妊娠ラット（1 群 24 匹）に妊娠 6 日～哺育 20 日まで 1 日 1 回強制経口投与した。すべての用量を投与容量 5 mL/kg で投与した。母動物の評価項目は、生死、一般状態、体重、体重増加量、摂餌量、分娩とし、出生児の評価項目は、生死、性比、一般状態、体重、体重増加量、発達指標、神経行動、性周期、生殖能、剖検とした。

F0 母動物の全例が計画剖検時まで生存し、いずれの用量でもマバカムテンに関連した一般状態の変化は認められず、体重、体重増加量及び摂餌量は、妊娠中及び授乳中のマバカムテン投与による影響を受けなかった。また、いずれの用量においても、F0 妊娠期間及び分娩過程にマバカムテンに関連した影響は認められなかった。計画剖検では、いずれの用量でもマバカムテン関連の剖検所見は認められず、マバカムテンに関連した着床痕数への影響は認められなかった。

いずれの用量においても、F1 出生児の一般状態及び剖検所見に、マバカムテンに関連した影響は認められず、平均出生児数、生存同腹児数、出生児の性比、出生後の生存率、体重及び体重増加量にも、マバカムテンに関連した影響は認められなかった。さらに、いずれの用量においても、雌雄に亀頭包皮分離、膣開口、聴覚性驚愕反応、自発運動、学習及び記憶に対するマバカムテン関連の影響は認められなかった。

離乳後の F1 雌雄の生存率には、F0 母動物へのマバカムテン投与に起因すると考えられる影響は認められなかった。0.75 mg/kg/day 群の雄 1 例が生後 121 日に死亡したが、一般状態、剖検所見及び体重への影響は認められなかった。用量依存性が認められず、死亡前の変化が認められなかったことから、本死亡は F0 母動物へのマバカムテンに関連しないと判断された。対照群では、雌 1 例が生後 70 日に死亡発見されたが、一般状態、剖検所見及び体重への影響は認められなかった。その他の F1 雌雄はすべて計画剖検時まで生存した。いずれの用量においても、週 1 回の検査で F0 母動物へのマバカムテン投与に起因すると考えられる一般状態の変化は認められなかった。

離乳後、いずれの用量においても F1 の体重及び体重増加量は、交配前期間及び全世代（雄）及び妊娠期間（雌）を通じて F0 母動物のマバカムテン投与による影響を受けなかった。

F1 の生殖能（交尾能及び受胎能）並びに平均発情周期及び交配期間は、いずれの用量でも F0 母動物のマバカムテン投与による影響を受けなかった。F1 の剖検では、マバカムテンに関連した剖検所見は認められなかった。

F1 雌の黄体数及び着床数の平均値並びに F2 胚の子宮内生存率は、すべての用量で F0 母動物へのマバカムテン投与の影響を受けなかった。

以上より、妊娠ラットにマバカムテンを強制経口投与したときの F0 母動物毒性、F1 出生児や胚・胎児発生毒性、F1 親動物毒性、F1 生殖毒性及び F2 胚毒性に関する NOAEL は、試験を通して有害作用が認められなかったことから、1.5 mg/kg/day であった。NOAEL での F0 の妊娠 12 日におけるマバカムテンの推定曝露量（試験番号 NC-16-0004、6.2.2 項）は、Cmax 及び AUC(0-24h)でそれぞれ 1080 ng/mL 及び 16500 ng•h/mL と推定された。

7 局所刺激性試験

マバカムテンは経口投与されるため、局所刺激性については評価していない。

8 その他の毒性試験

8.1 不純物及び分解物の毒性試験

8.1.1 ラット 3 ヵ月間反復経口投与不純物毒性試験

GLP 適合（試験番号 NC-18-0036）

不純物［MYK-460（[redacted]% w/w）及び *類縁物質A（[redacted]% w/w）］添加又は非添加のマバカムテンを SD ラット（1 群雌雄各 10 匹）に 0（媒体対照）及び 0.3 mg/kg/day の用量で 1 日 1 回 3 ヵ月間強制経

＊新薬承認情報提供時に置き換え

口投与し、マバカムテンの異なる 2 ロットの毒性を比較した。すべての用量を投与容量 5 mL/kg で投与した。評価項目は、生死、一般状態、体重、摂餌量、臨床病理学的検査、剖検、器官重量、病理組織学的検査及び TK とした。

投与期間終了時に、全例を剖検した。本試験の TK 値を Table 8.1.1-1 に示す。

Table 8.1.1-1: ラット 3 ヵ月間反復経口投与不純物毒性試験（NC-18-0036）におけるトキシコキネティクス値

Mavacamten Dose (mg/kg/day)	Study Day	Cmax (ng/mL) of mavacamten		AUC(0-24h) (ng•h/mL) of mavacamten	
		Male	Female	Male	Female
0.3	91	138	89.3	1550	1280
0.3 (impurity enriched)	91	132	146	1510	2210

AUC(0-24h) = area under the concentration-time curve 0 to 24 hours; Cmax = maximum observed concentration.

2 つのロットのマバカムテンの曝露量比（不純物非添加群/不純物添加群）は、Cmax で 0.953～1.64（平均 1.30）、AUC(0-24h)で 0.973～1.73（平均 1.35）であり、不純物添加によるマバカムテンの TK 値の差はごくわずかであることが示された。血漿中 Cmax 及び AUC(0-24h)の雌雄比から、マバカムテンの TK 値に性差はなかった。

不純物の添加の有無に関わらず、マバカムテンに関連した死亡、一般状態、臨床病理学的検査、剖検及び病理組織学的所見は認められなかった。

0.3 mg/kg/day 群の雌では、対照群と比較して、マバカムテン及び不純物を添加したマバカムテンに関連した体重及び体重増加量の増加（関連する摂餌量の増加を伴う）が認められたが、不純物添加及び非添加による差はなかった。雄では、体重及び摂餌量への影響は認められなかった。さらに、0.3 mg/kg/day 群の雌では、対照群と比較して、不純物添加及び非添加のマバカムテンに関連した副腎、心臓及び脾臓の重量の増加が認められた。これらの器官重量の増加に関連する病理組織学的所見は認められず、対照群の雌よりも体重が大きかったことと関連し、これらの変化の程度は、不純物添加及び非添加に関わらず同程度であった。

以上より、不純物添加及び不添加のマバカムテンを 0.3 mg/kg/day の用量で 1 日 1 回 3 ヵ月間経口投与したラットにおける忍容性は良好であった。マバカムテンに関連した変化は、雌のみで体重、体重増加量及び摂餌量の増加が認められ、対照群と比較して副腎、心臓及び脾臓の器官重量が増加した。これらの変化は、不純物の添加・不添加に関わらず同程度であったことから、不純物に関連した変化ではなく、マバカムテンに関連した変化であることが示唆された。Day 91 に両ロット間で観察された全身曝露量（Cmax 及び AUC）の差は同程度又はわずかであり、2 種類の不純物（MYK-460 及び*類縁物質A）の添加によるマバカムテンの毒性の亢進や新たな毒性発現は認められなかった。

＊新薬承認情報提供時に置き換え

8.1.2 ラット 13 週間反復経口投与不純物及び分解物毒性試験

GLP 適合（試験番号 DN21017）

不純物［MYK-460（[redacted]%）］又は分解物［*類縁物質B（[redacted]%）及び *類縁物質C（[redacted]%）］添加若しくは非添加のマバカムテンを SD ラット（1 群雌雄各 10 匹）に 0（媒体対照）及び 0.3 mg/kg/day の用量で 1 日 1 回 13 週間強制経口投与した。すべての用量を投与容量 5 mL/kg で投与した。評価項目は、生死、一般状態、体重、摂餌量、臨床病理学的検査、剖検、器官重量、病理組織学的検査及び TK とした。13 週間投与後、計画剖検を実施した。

Week 13 の不純物又は 2 種の分解物を添加したマバカムテン投与群のマバカムテンの全身曝露量（AUC(0-24h)）は、それぞれ非添加のマバカムテンを投与した群と比較して 0.7 及び 0.8 倍であり、顕著な性差は認められなかった。本試験の TK 値を Table 8.1.2-1 に示す。

Table 8.1.2-1: ラット 13 週間反復経口投与不純物及び分解物毒性試験（DN21017）におけるトキシコキネティクス値（雌雄合算平均値）

Parameter	Period	Mavacamten dose		
		Mavacamten 0.3 mg/kg/day	Mavacamten + 2 degradants 0.3 mg/kg/day	Mavacamten + MYK-460 0.3 mg/kg/day
Cmax (ng/mL)	Week 13	143	135	109
AUC(0-24h) (ng•h/mL)	Week 13	1970	1470	1530

AUC(0-24h) = area under the concentration-time curve 0 to 24 hours; Cmax = maximum observed concentration.

死亡例はみられず、一般状態、体重、摂餌量、臨床病理学的検査、剖検、器官重量及び病理組織学的検査に影響は認められなかった。

以上より、不純物又は分解物添加若しくは非添加のマバカムテンを 0.3 mg/kg/day の用量で 13 週間強制経口投与したラットにおける忍容性は良好であり、いずれの評価項目にも差は認められなかった。不純物又は 2 種の分解物の添加により、マバカムテンの毒性の亢進や新たな毒性発現は認められず、TK 値に変化は認められなかった。

9 考察及び結論

マバカムテンの毒性を単回投与毒性試験、反復投与毒性試験、in vitro 及び in vivo 遺伝毒性試験、がん原性試験並びに生殖発生毒性試験で評価した。すべての毒性試験における一貫した所見は、マバカムテンの薬理作用に一致する心臓への有害作用であった。ヒトへの投与に際しては、忍容性及び治療反応に応じて用量を個別に調節するが、MYK-461-005（EXPLORER-HCM）試験【モジュール 2.7.3、1.1.1 項】は血漿中トラフ濃度 700 ng/mL 未満を目標としてデザインされた。この範囲の上限

＊新薬承認情報提供時に置き換え

値を用いて、ヒトでの 1 日最大曝露量は 700 ng/mL 又は約 16800 ng•h/mL（700 ng/mL×24h として算出）と算出した。すべての一般毒性試験、生殖発生毒性試験及びラットがん原性試験における NOAEL 及び NOEL の曝露量はこの曝露量未満であり、ヒト（oHCM 患者）は正常ラット、ウサギ及びイヌよりもマバカムテンの薬理作用に対する感受性が低く、安全域は 1 倍未満であることが示された（Table 9-1）。この狭い安全域に関する唯一の例外はマウスの 6 ヵ月間がん原性試験であり、この試験では、検討した最高用量でマバカムテンのがん原性を示唆する所見は認められなかった。マウスのがん原性に対する安全域は、ヒトにおける 1 日最大曝露量の 1.8 倍（雄）及び 3.0 倍（雌）であった。

Table 9-1: GLP 適用毒性試験の曝露量比

Study description	Species	Dose (mg/kg/day)	AUC(0-24h) (ng•h/mL)	Exposure multiples[a]
26-week repeat-dose toxicity study	Rat	0.3 (NOAEL) 0.6 1.2	1670[b] 5885[b] 10695[b]	0.1 0.4 0.6
39-week repeat-dose toxicity study	Dog	0.06 0.18 (NOAEL) 0.30 0.45	1350[b] 4680[b] 7960 12500	0.1 0.3 0.5 0.7
6-month carcinogenicity study	Mouse	0.5 1 2 (male, NOAEL) 3 (female, NOAEL)	6495[b] 16100[b] 30000 50400	0.4 1.0 1.8 3.0
2-year carcinogenicity study	Rat	0.1 0.3 0.6 (NOAEL)	294[b] 1235[b] 3225[b]	0.02 0.07 0.19
EFD study	Rat	0.3 0.75 (EFD NOEL) 1.5 (maternal NOEL)	1520 5690 16500	0.1 0.3 1.0
EFD study	Rabbit	0.6 (NOEL) 1.2 2.0	7160 16500 29000	0.4 1.0 1.7
PPND study	Rat	0.3 0.75 1.5 (NOAEL)	1520[c] 5690[c] 16500[c]	0.1 0.3 1.0

[a] The maximum recommended human daily exposure in EXPLORER-HCM study was used for the calculation (16800 ng•h/mL)
[b] Sex-combined value
[c] Data from prior EFD studyin rats NC-16-0004 at the same dose
AUC(0-24h) = area under the concentration-time curve 0 to 24 hours; Cmax = maximum observed concentration.
EFD = embryo-fetal development; PPND = pre- and postnatal development.

ラット反復投与毒性試験では、心臓の所見及び心不全に関連した所見が一貫して認められ、その他の組織では有害作用として循環血減少による心不全の二次的影響が認められた。また、心臓の炎症、心室拡張並びに筋帯及び腱索の骨化生などの心臓への影響も認められた。炎症及び化生は、それぞれ 1 試験のみでマバカムテンに関連して認められた。さらに、すべてのラット反復投与毒性試験において、ラット 6 週間反復投与毒性試験のみで認められた心肥大の病理組織学的所見を裏付ける心臓重量の増加が認められた。ラット試験でのみ心臓重量の増加が認められ、これらの所見は心肥大を反映したものと解釈されたが、根本的な原因は不明であった。同様の薬理作用にもかかわらず、イヌでは心臓重量の変化は認められなかった。過剰な薬理作用の持続により、ラット及びイヌで心不全が散見された。ラット 3 ヵ月間反復投与毒性試験における病理組織学的検査で認められた心拡張は、心臓組織の固定が不適切であったことによる人為的な所見であると考えられた。ラット 26 週間反復投与毒性試験では、心臓が速やかに固定されるように心臓の処理方法を変更した。その結果、投与期間終了時又は休薬期間終了時まで生存した先の 3 ヵ月間反復投与毒性試験（試験番号 NC-19-0050、3.4 項）と同程度の用量をラットに投与しても、病理組織学的検査で心拡張像は認められなかった。ラット 26 週間反復投与毒性試験において、心エコー検査により左室径の増大が認められたが、この所見は 3 ヵ月間の休薬期間終了時までに完全に消失し、回復性が認められた。

イヌ反復投与毒性試験では、ラットと同様に、マバカムテンによる心臓への有害作用が認められた。剖検所見として認められた心拡張とイヌの反復投与毒性試験で認められた心臓以外の組織の二次的変化（肺水腫、胆嚢浮腫、胸水、肝臓うっ血、小葉中心性肝細胞壊死）に関連性が認められた。NT-proBNP は、過剰な薬理作用による心不全を示した一部のイヌで増加したが、心不全に進行しなかった心拡張を有するイヌでは増加しなかった。39 週間反復投与毒性試験において心エコー検査による心拡張が認められたが、この影響は 17 週間の休薬期間終了時までに完全に消失し、回復性が認められた。イヌ反復投与毒性試験では、心電図により心拍数増加及び QTcF 延長が認められた。QTcF 間隔に対するマバカムテンの影響については【モジュール 2.6.2、3.2 項】で詳細に考察する。マバカムテンを投与したイヌでは、対照群のイヌと比較して心臓重量の増加は認められず、マバカムテンを投与したラットでは心臓重量の増加が認められた。

マバカムテンは、in vivo 及び in vitro 変異原性試験、Tg-rasH2 マウス 6 ヵ月間がん原性試験及びラット 2 年間がん原性試験において、遺伝毒性及びがん原性を示さなかった。ラット 2 年間がん原性試験の高用量（ヒト 1 日最大用量の AUC との比は 1 倍未満）は、FDA の ECAC との相談により、より短期（26 週間）の反復投与毒性試験結果を基に設定した。

マバカムテンは、ラットでは対照群と比較して着床後胚損失率の増加、胎児体重の減少、胎児の軽微な骨化遅延、2 例の胎児の心臓奇形（1 例は全内臓逆位）、骨格異常の発現率増加を惹起し、ウサギでは、母動物毒性のみられる用量で胎児の口蓋裂、大血管奇形（肺動脈幹、大動脈弓の拡張）及び胸骨分節癒合の発現率増加が認められた。また、ウサギを用いた試験では、マバカムテンが胎盤関門を通過し、発育中の胎児に存在することが示された（非 GLP 下で実施したため、参考データ）。

マバカムテンの反復投与による世代を超えた生殖能への影響はみられず、雌雄ラットの受胎能に影響は認められなかった。

不純物及び分解物の安全性を検討したラットの 3 ヵ月間及び 13 週間反復投与毒性試験では、不純物及び分解物の添加によるマバカムテンの毒性の亢進や新たな毒性はみられず、マバカムテンの TK にも影響は認められなかった。

以上に示した各種毒性試験の成績に基づき、マバカムテンの毒性の標的器官、用量依存性、全身曝露量との関連性及び回復性を評価した。マバカムテンの毒性試験では標的外毒性は認められておらず、毒性は心臓への影響に関連したものであった。また、マバカムテンは、遺伝毒性及びがん原性を示さなかった。さらに、マバカムテンは雌雄ラットの受胎能に影響を及ぼさず、妊娠中にマバカムテンを投与した雌ラットの F1 出生児の受胎能にも影響を及ぼさなかった。しかし、マバカムテンはラット及びウサギにおいて催奇形性を示した。

10 参考文献

[1] Lezmi S, Thibault-Duprey K, Bidaut A. et al. Spontaneous Metritis Related to the Presence of Vaginal Septum in Pregnant Sprague Dawley Crl:CD(SD) Rats: Impact on Reproductive Toxicity Studies. Vet Pathol 2011;48:964-9.

Table of Contents

1 毒性試験：一覧表 2
2 トキシコキネティクス：トキシコキネティクス試験の一覧表 5
3 トキシコキネティクス：トキシコキネティクス試験成績の一覧 7
4 毒性試験：被験物質（バッチ毎）一覧 11
5 単回投与毒性試験 14
6 反復投与毒性試験：重要な試験以外の試験 15
7 反復投与毒性試験：重要な試験 18
8 *In Vitro* 遺伝毒性試験 41
9 *In Vivo* 遺伝毒性試験 50
10 がん原性試験 52
11 生殖発生毒性試験：重要な試験以外の試験 60
12 生殖発生毒性試験：受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験 62
13 生殖発生毒性試験：胚・胎児発生に関する試験 65
14 生殖発生毒性試験：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 69
15 その他の毒性試験 74

1 毒性試験：一覧表

Table 2.6.7.1: Toxicology: Overview **Test article: Mavacamten**

Type of Study	Species/ Strain	Method of Administration	Duration of Dosing	Doses (mg/kg)[a]	GLP Compliance	Testing Facility	Study No. (Test Facility Study No.)	Location in Dossier
Single-dose Toxicity								
	Dog/beagle	Oral (gavage)	1 day	1.5, 4.5, 7.0, 30	nonGLP	[redacted]	NC-19-0029 ([redacted])	4.2.3.1-1
Repeat-dose Toxicity								
	Mouse/ CByB6F1	Oral (gavage)	7 days	0, 6, 7, 8	nonGLP	[redacted]	NC-17-0007 ([redacted])	4.2.3.2-1
	Rat/Crl:CD (SD)	Oral (gavage)	14 days	0.0, 1.0, 3.0, 10.0	nonGLP	[redacted]	NC-14-0066 ([redacted])	4.2.3.2-2
	Rat/Crl:CD (SD)	Oral (gavage)	6 weeks	0.0, 0.3, 1.0, 3.0	GLP	[redacted]	NC-15-0008 ([redacted])	4.2.3.2-3
	Rat/Crl:CD (SD)	Oral (gavage)	90 days	0.0, 0.3, 1.0/0.6, 2.0/1.2	GLP	[redacted]	NC-19-0050 ([redacted])	4.2.3.2-4
	Rat/Crl:CD (SD)	Oral (gavage)	26 weeks	0.0, 0.3, 0.6, 1.2	GLP	[redacted]	NC-16-0049 ([redacted])	4.2.3.2-5
	Dog/Beagle	Oral (gavage)	28 days	0.0, 0.4, 1.3, 4.0	nonGLP	[redacted]	NC-17-0044 ([redacted])	4.2.3.2-6
	Dog/Beagle	Oral (gavage)	6 weeks	0.0, 0.1, 0.3, 1.0, 3.0	GLP	[redacted]	NC-15-0009 ([redacted])	4.2.3.2-7
	Dog/Beagle	Oral (gavage)	90 days	0.0, 0.06, 0.18, 0.3, 0.45	GLP	[redacted]	NC-19-0051 ([redacted])	4.2.3.2-8
	Dog/Beagle	Oral (gavage)	39 weeks	0.0, 0.06, 0.18, 0.3(M) or 0.45(F)	GLP	[redacted]	NC-16-0048 ([redacted])	4.2.3.2-9

Table 2.6.7.1: Toxicology: Overview (Continued) **Test article: Mavacamten**

Type of Study	Species/ Strain	Method of Administration	Duration of Dosing	Doses (mg/kg)[a]	GLP Compliance	Testing Facility	Study No. (Test Facility Study No.)	Location in Dossier
Genotoxicity (in vitro)								
Bacterial Mutation		In vitro	NA	Up to 5000 µg/plate	GLP	[redacted]	NC-15-0005 ([redacted])	4.2.3.3.1-1
Bacterial Mutation		In vitro	NA	Up to 5000 µg/plate	GLP	[redacted]	NC-20-0018 ([redacted])	4.2.3.3.1-2
Chromosomal Aberration		In vitro	NA	Up to 273.3 µg/mL	GLP	[redacted]	NC-15-0004 ([redacted])	4.2.3.3.1-3
Chromosomal Aberration		In vitro	NA	Up to 220.0 µg/mL	GLP	[redacted]	NC-20-0019 ([redacted])	4.2.3.3.1-4
Genotoxicity (in vivo)								
Micronucleus	Rat/Crl:CD (SD)	Oral (gavage)	2 days	1, 3, 8	GLP	[redacted]	NC-14-0063 ([redacted])	4.2.3.3.2-1
Carcinogenicity								
Range finding in Mice	Mouse/RasH2	Oral (gavage)	1 month	0, 2, 4, 6	GLP	[redacted]	NC-17-0013 ([redacted])	4.2.3.4.1-1
6-month rasH2 Transgenic Mice	Mouse/RasH2	Oral (gavage)	6 months	0, 0.5, 1.0, 2.0 (M) or 3.0 (F)	GLP	[redacted]	NC-18-0002 ([redacted])	4.2.3.4.1-2
2-year Rats	Rat/Crl:CD (SD)	Oral (gavage)	104 weeks	0, 0.1, 0.3, 0.6	GLP	[redacted]	NC-18-0004 ([redacted])	4.2.3.4.1-3
Reproductive and Developmental Toxicity								
Fertility and Early Embryonic Development	Rat/Crl:CD (SD)	Oral (gavage)	At least 22 days (F), 50 days (M)	0, 0.3, 0.6, 1.2	GLP	[redacted]	NC-19-0028 ([redacted])	4.2.3.5.1-1

Table 2.6.7.1: Toxicology: Overview (Continued) **Test article: Mavacamten**

Type of Study	Species/ Strain	Method of Administration	Duration of Dosing	Doses (mg/kg)[a]	GLP Compliance	Testing Facility	Study No. (Test Facility Study No.)	Location in Dossier
Reproductive and Developmental Toxicity (Continued)								
Embryo-fetal Development	Rat/Crl:CD (SD)	Oral (gavage)	GD 6-17	0, 1.0, 1.5, 2.0	nonGLP	[redacted]	NC-16-0003 ([redacted])	4.2.3.5.2-1
Embryo-fetal Development	Rat/Crl:CD (SD)	Oral (gavage)	GD 6-17	0, 0.3, 0.75 1.5	GLP	[redacted]	NC-16-0004 ([redacted])	4.2.3.5.2-2
Range finding in non-pregnant rabbit	Rabbit/NZW	Oral (gavage)	14 days	0, 1.0, 3.0, 10.0	nonGLP	[redacted]	NC-16-0001 ([redacted])	4.2.3.5.2-3
Embryo-fetal Development	Rabbit/NZW	Oral (gavage)	GD 6-19	0, 0.7, 1.5, 2.0	nonGLP	[redacted]	NC-16-0002 ([redacted])	4.2.3.5.2-4
Embryo-fetal Development	Rabbit/NZW	Oral (gavage)	GD 6-19	0, 0.6, 1.2, 2.0	GLP	[redacted]	NC-16-0051 ([redacted])	4.2.3.5.2-5
Pre- and Postnatal Development	Rat/Crl:CD (SD)	Oral (gavage)	GD 6-LD 20	0, 0.3, 0.75, 1.5	GLP	[redacted]	NC-18-0037 ([redacted])	4.2.3.5.3-1
Other Toxicity Studies								
Impurities								
Impurity Qualification	Rat/Crl:CD (SD)	Oral (gavage)	3 months	0, 0.3	GLP	[redacted]	NC-18-0036 ([redacted])	4.2.3.7.6-1
Impurities and degradants								
Impurity/degradant Qualification	Rat/Crl:CD (SD)	Oral (gavage)	13 weeks	0, 0.3	GLP	[redacted]	DN21017 ([redacted])	4.2.3.7.6-2

[a] If identified for pivotal repeat-dose toxicity studies, the highest NOAEL is underlined.
Abbreviations: F = female; GD = gestation day; GLP = Good Laboratory Practice; LD = lactation day; M = male; No. = number; NOAEL = no observed adverse effect level; NZW = New Zealand White; SD = Sprague Dawley.

2 トキシコキネティクス：トキシコキネティクス試験の一覧表

Table 2.6.7.2: Toxicokinetics: Overview of Toxicokinetics Studies **Test article: Mavacamten**

Type of Study	Test System	Method of Administration	Mavacamten Dose (mg/kg)	GLP Compliance	Study No.	Location in Dossier
Single dose toxicity	Dog	Oral (gavage)	1.5, 4.5, 7.0, 30	nonGLP	NC-19-0029	4.2.3.1-1
1-week exploratory toxicity	Mouse	Oral (gavage)	0, 6, 7, 8	nonGLP	NC-17-0007	4.2.3.2-1
14-day exploratory toxicity	Rat	Oral (gavage)	0.0, 1.0, 3.0, 10.0	nonGLP	NC-14-0066	4.2.3.2-2
6-week toxicity with 4-week recovery	Rat	Oral (gavage)	0.0, 0.3, 1.0, 3.0	GLP	NC-15-0008	4.2.3.2-3
3-month toxicity with 4-week recovery	Rat	Oral (gavage)	0.0, 0.3, 1.0/0.6, 2.0/1.2	GLP	NC-19-0050	4.2.3.2-4
26-week toxicity with 3-month recovery	Rat	Oral (gavage)	0.0, 0.3, 0.6, 1.2	GLP	NC-16-0049	4.2.3.2-5
28-day exploratory toxicity	Dog	Oral (gavage)	0.0, 0.4, 1.3, 4.0	nonGLP	NC-17-0044	4.2.3.2-6
6-week toxicity with 4-week recovery	Dog	Oral (gavage)	0.0, 0.1, 0.3, 1.0, 3.0	GLP	NC-15-0009	4.2.3.2-7
3-month toxicity with 8 or 11-week recovery	Dog	Oral (gavage)	0.0, 0.06, 0.18, 0.3, 0.45	GLP	NC-19-0051	4.2.3.2-8
39-week toxicity with 17-week recovery	Dog	Oral (gavage)	0.0, 0.06, 0.18, 0.3(M) or 0.45(F)	GLP	NC-16-0048	4.2.3.2-9
2-day micronucleus	Rat	Oral (gavage)	1, 3, 8	GLP	NC-14-0063	4.2.3.3.2-1
1-month exploratory toxicity	Mouse	Oral (gavage)	0, 2, 4, 6	GLP	NC-17-0013	4.2.3.4.1-1
6-month carcinogenicity study	Mouse	Oral (gavage)	0, 0.5, 1.0, 2.0 (M) or 3.0 (F)	GLP	NC-18-0002	4.2.3.4.1-2
2-year carcinogenicity study	Rat	Oral (gavage)	0, 0.1, 0.3, 0.6	GLP	NC-18-0004	4.2.3.4.1-3
Fertility and early embryonic development	Rat	Oral (gavage)	0, 0.3, 0.6, 1.2	GLP	NC-19-0028	4.2.3.5.1-1
Embryo-fetal development	Rat	Oral (gavage)	0, 1.0, 1.5, 2.0	nonGLP	NC-16-0003	4.2.3.5.2-1
Embryo-fetal development	Rat	Oral (gavage)	0, 0.3, 0.75, 1.5	GLP	NC-16-0004	4.2.3.5.2-2
Fertility and early embryonic development	Rabbit	Oral (gavage)	0, 1.0, 3.0, 10.0	nonGLP	NC-16-0001	4.2.3.5.2-3
Oral study of embryo-fetal development	Rabbit	Oral (gavage)	0, 0.7, 1.5, 2.0	nonGLP	NC-16-0002	4.2.3.5.2-4
TK study in pregnant rats	Rabbit	Oral (gavage)	0, 0.6, 1.2, 2.0	GLP	NC-16-0051	4.2.3.5.2-5

Table 2.6.7.2: Toxicokinetics: Overview of Toxicokinetics Studies (Continued) **Test article: Mavacamten**

Type of Study	Test System	Method of Administration	Mavacamten Dose (mg/kg)	GLP Compliance	Study No.	Location in Dossier
Pre- and postnatal development	Rat	Oral (gavage)	0, 0.3, 0.75, 1.5	GLP	NC-18-0037	4.2.3.5.3-1
3-month impurities qualification	Rat	Oral (gavage)	0, 0.3, 0.3[a]	GLP	NC-18-0036	4.2.3.7.6-1
13-week impurities/degradants qualification	Rat	Oral (gavage)	0, 0.3, 0.3[b], 0.3[c]	GLP	DN21017	4.2.3.7.6-2

[a] Mavacamten was spiked with the 2 impurities: MYK-460 ([redacted]%) and *類縁物質A ([redacted]%).
[b] Mavacamten was spiked with the 2 degradants: *類縁物質B ([redacted]%) and *類縁物質C ([redacted]%).
[c] Mavacamten was spiked with the impurity: MYK-460 ([redacted]%).
Abbreviations: GLP = Good Laboratory Practice; No. = number; TK = toxicokinetics.

＊新薬承認情報提供時に置き換え

3 トキシコキネティクス：トキシコキネティクス試験成績の一覧

Table 2.6.7.3A: Toxicokinetics: Overview of Toxicokinetics Data **Test article: Mavacamten**

Mavacamten Dose (mg/kg)	Study Duration	Steady-State Cmax (ng/mL) for mavacamten							
		Mice		Rats		Rabbits	Dogs		Humans
		M	F	M	F	F	M	F	
0.06	13-week						121	120	700[a]
0.06	39-week						81.5	68.1	
0.1	6-week						88.9	110	
0.1	104-week			33.0	21.5				
0.18	13-week						388	288	
0.18	39-week						273	300	
0.3	6-week			60.5	62.3		303	220	
0.3	13-week			180	145		496	641	
0.3	26-week			105	141				
0.3	39-week						445	-	
0.3	104-week			101	86.5				
0.4	4-week						200	273	
0.45	13-week						1040	782	
0.45	39-week						-	708	
0.5	26-week	768	626						
0.6	13-week			357	291				
0.6	26-week			547	369				
0.6	104-week			295	308				
1.0	2-week			204	384				
1.0	6-week			307	283				

Table 2.6.7.3A: Toxicokinetics: Overview of Toxicokinetics Data (Continued) **Test article: Mavacamten**

Mavacamten Dose (mg/kg)	Study Duration	Steady-State Cmax (ng/mL) for mavacamten							
		Mice		Rats		Rabbits	Dogs		Humans
		M	F	M	F	F	M	F	
1.0	26-week	1270	1300						
1.2	13-weeks			463	719				
1.2	26-weeks			640	812				
1.3	4-week						599	752	
2.0	4-week	2050	1840						
2.0	26-week	2230	-						
3.0	2-week			696	953				
3.0	6-week			726	919				
3.0	26-week	-	4280						
4.0	4-week	4930	4510				1100	1180	
5.0	4-week	6370	5380						
6.0 (5.0)[b]	1-week	5850	5160						
7.0 (6.1)[b]	1-week	7440	7500						
8.0 (7.0)[b]	1-week	8880	8100						

[a] High end of the target plasma trough concentration in the pivotal the pivotal EXPLORER-HCM trial (MYK-461-005).
[b] Nominal dose (actual dose).

Source Data: Study No.:
Mouse: NC-17-0007, NC-17-0013, NC-18-0002
Rat: NC-14-0066, NC-15-0008, NC-19-0050, NC-16-0049, NC-14-0063, NC-18-0004, NC-19-0028, NC-16-0003, NC-16-0004, NC-18-0037, NC-18-0036, DN21017
Rabbit: NC-16-0001, NC-16-0002, NC-16-0051
Dog: NC-19-0029, NC-17-0044, NC-15-0009, NC-19-0051, NC-16-0048

Abbreviations: Cmax = maximum concentration in plasma; F = female; M = male; No. = number; - = no animals from which to record a value.

Table 2.6.7.3B: Toxicokinetics: Overview of Toxicokinetics Data **Test article: Mavacamten**

Mavacamten Dose (mg/kg)	Study Duration	Steady-State AUC (ng•h/mL) for mavacamten							
		Mice		Rats		Rabbits	Dogs		Humans
		M	F	M	F	F	M	F	
0.06	13-week						1760	1400	16800[a]
0.06	39-week						1520	1180	
0.1	6-week						1690	1480	
0.1	104-week			376	212				
0.18	13-week						6220	3800	
0.18	39-week						4570	4790	
0.3	6-week			1030	1000		5900	3700	
0.3	13-week			3060	2170		7620	9550	
0.3	26-week			1470	1870				
0.3	104-week			1270	1200				
0.3	39-week						7960	-	
0.4	4-week						3530	3000	
0.45	13-week						17200	12300	
0.45	39-week						-	12500	
0.5	26-week	6330	6660						
0.6	13-week			4260	4770				
0.6	26-week			6910	4860				
0.6	104-week			3640	2810				
1.0	2-week			2760	6950				
1.0	6-week			4940	4810				
1.0	26-week	15800	16400						

Table 2.6.7.3B: Toxicokinetics: Overview of Toxicokinetics Data (Continued) **Test article: Mavacamten**

mavacamten Dose (mg/kg)	Study Duration	Steady-State AUC (ng•h/mL) for mavacamten							
		Mice		Rats		Rabbits	Dogs		Humans
		M	F	M	F	F	M	F	
1.2	13-weeks			6730	13000				
1.2	26-weeks			8490	12900				
1.3	4-week						12400	14700	
2.0	4-week	25900	22600						
2.0	26-week	30000	-						
3.0	2-week			11400	16400				
3.0	6-week			12400	15200				
3.0	26-week	-	50400						
4.0	4-week	69600	54100				7740	22000	
5.0	4-week	99800	61900						
6.0 (5.0)[b]	1-week	73200	68500						
7.0 (6.1)[b]	1-week	96300	83500						
8.0 (7.0)[b]	1-week	138000	107000						

[a] The pivotal EXPLORER-HCM trial (MYK-461-005) was designed to target plasma trough concentrations less than 700 ng/mL. Using the high end of this range to calculate exposures, the maximum recommended human daily exposure would be approximately 16800 ng•h/mL.
[b] Nominal dose (actual dose).

Source Data: Study No.:
Mouse: NC-17-0007, NC-17-0013, NC-18-0002
Rat: NC-14-0066, NC-15-0008, NC-19-0050, NC-16-0049, NC-14-0063, NC-18-0004, NC-19-0028, NC-16-0003, NC-16-0004, NC-18-0037, NC-18-0036, DN21017
Rabbit: NC-16-0001, NC-16-0002, NC-16-0051
Dog: NC-19-0029, NC-17-0044, NC-15-0009, NC-19-0051, NC-16-0048

Abbreviations: AUC = area under concentration-time curve; F = female; M = male; No. = number; - = no animals from which to record a value.

4 毒性試験：被験物質（バッチ毎）一覧

Table 2.6.7.4: Toxicology: Drug Substance **Test article: Mavacamten**

Batch No./ (vendor Lot No.)	Specified Impurities w/w (%) MYK-460	Type of Study	Study No./ Test Facility Study No.
Proposed Specification: [redacted]			
MYK-461[redacted]	[redacted]	14-Day Oral Repeat Dose Range-Finding and Systemic Exposure Study with MYK-461 in Male and Female Sprague Dawley Rats	NC-14-0066/[redacted]
MYK-461[redacted]	[redacted]	Exploratory Tolerability of MYK-461 Following a Series of Single Oral Gavage Doses in Male and Female Beagle Dogs	NC-19-0029/[redacted]
MYK-461[redacted]	[redacted]	Exploratory Tolerability and Toxicokinetic Analysis of MYK-461 Following 28 Days of Repeat Oral Gavage Dosing in Male and Female Beagle Dogs	NC-17-0044/[redacted]
MYK-461[redacted]	[redacted]	MYK-461: In Vivo Rat Micronucleus Assay	NC-14-0063/[redacted]
MYK-461[redacted]	[redacted]	MYK-461: In Vitro Micronucleus Test in Human Lymphocytes	NC-15-0004/[redacted]
MYK-461[redacted]	[redacted]	MYK-461 Bacterial Reverse Mutation Test	NC-15-0005/[redacted]
MYK-461[redacted]	[redacted]	MYK-461: A 6-Week Oral (Gavage) Toxicity Study in Dogs with a 4-Week Recovery Period	NC-15-0009/[redacted]
MYK-461[redacted]	[redacted]	MYK-461: A 6-Week Oral (Gavage) Toxicity Study in Rats with a 4-Week Recovery Period	NC-15-0008/[redacted]
[redacted]	[redacted]	SAR439152/MYK-461 - 3-month oral toxicity study in dogs with an 8-week or 11-week recovery period	NC-19-0051/[redacted]
[redacted]	[redacted]	SAR439152/MYK-461 - 3-month oral toxicity study in rats with a 4-week recovery period	NC-19-0050/[redacted]

Table 2.6.7.4: Toxicology: Drug Substance (Continued) **Test article: Mavacamten**

Batch No./ (vendor Lot No.)	Specified Impurities w/w (%) MYK-460	Type of Study	Study No./ Test Facility Study No.
Proposed Specification: [redacted]			
[redacted]	[redacted]	SAR439152/MYK-461 - Oral embryo-fetal toxicity study in rats	NC-16-0004/[redacted]
[redacted]	[redacted]	SAR439152/MYK-461 - Oral embryo-fetal toxicity study in rabbits	NC-16-0051/[redacted]
[redacted]	[redacted]	MYK-461: Exploratory 1-Week Oral Toxicity Study in Mice	NC-17-0007/[redacted]
[redacted]	[redacted]	MYK-461: Oral (Gavage) Pre- and Postnatal Development Toxicity Study in Rats	NC-18-0037/[redacted]
[redacted]	[redacted]	MYK-461: 6-Month Oral Gavage Carcinogenicity Study in RasH2 Transgenic Mice	NC-18-0002/[redacted]
[redacted]	[redacted]	MYK-461: 2-Year Oral Gavage Carcinogenicity and Toxicokinetic Study in Rats	NC-18-0004/[redacted]
[redacted]	[redacted]	39-Week Oral Gavage Toxicity and Toxicokinetic Study of MYK-461 in Beagle Dogs with a 17-week Recovery Phase	NC-16-0048/[redacted]
[redacted]	[redacted]	26-Week Oral Gavage Toxicity and Toxicokinetic Study of MYK-461 in Rats with a 3-Month Recovery Phase	NC-16-0049/[redacted]
[redacted]	[redacted]	Study of Fertility and Early Embryonic Development to Implantation of MYK-461 Administered by Oral (Gavage) in Rats	NC-19-0028/[redacted]
[redacted]	[redacted]	MYK-461: 3-month oral toxicity study in rats for impurity qualification	NC-18-0036/[redacted]
[redacted][a]	[redacted]	MYK-461: 3-month oral toxicity study in rats for impurity qualification	NC-18-0036/[redacted]
[redacted]	[redacted]	MYK-461 (BMS-986427): A 13-Week Oral Gavage Toxicity Study in Rats for Impurity and Production Degradant Qualification	DN21017/[redacted]

Table 2.6.7.4: Toxicology: Drug Substance (Continued) **Test article: Mavacamten**

Batch No./ (vendor Lot No.)	Specified Impurities w/w (%) MYK-460	Type of Study	Study No./ Test Facility Study No.
Proposed Specification: [redacted]			
[redacted][b]	[redacted] (*類縁物質C), [redacted] (*類縁物質B)	MYK-461 (BMS-986427): A 13-Week Oral Gavage Toxicity Study in Rats for Impurity and Production Degradant Qualification	DN21017/[redacted]
[redacted][c]	[redacted] (a/a)	MYK-461 (BMS-986427): A 13-Week Oral Gavage Toxicity Study in Rats for Impurity and Production Degradant Qualification	DN21017/[redacted]

[a] MYK-461 impurity enriched batch.
[b] *類縁物質C and *類縁物質B impurity enriched batch.
[c] MYK-461 impurity enriched batch.

[redacted]; No. = number.

＊新薬承認情報提供時に置き換え

5 単回投与毒性試験

Table 2.6.7.5: Single-dose Toxicity **Test article: Mavacamten**

Species/Strain (GLP Compliance)	Method of Administration (Vehicle/ Formulation)	Doses (mg/kg)	No. per Group and Sex	Observed Maximum Nonlethal Dose (mg/kg)	Approximate Lethal Dose (mg/kg)	Noteworthy Findings	Study No./ Test Facility Study No.
Dog/Beagle (nonGLP)	Oral (gavage) (0.5% Methylcellulose [4000 cp])	1.5, 4.5, 7.0, 30	1M, 1F	7.0	30	One male dog dosed 30 mg/kg exhibited hypoactivity noted approximately 1 hour post dose and appeared to be progressing. Capillary refill time was diminished, and the severity of hypoactivity accelerated rapidly. The animal was promptly euthanized. One female dog dosed 30 mg/kg/ exhibited hypoactivity at approximately 1 hour 15 minutes post dose, similar to the male. Following consultation with the veterinary staff, the female dog was also promptly euthanized.	NC-19-0029 /[redacted]

Abbreviations: F = female; GLP = Good Laboratory Practice; M = male; No. = number.

6 反復投与毒性試験：重要な試験以外の試験

Table 2.6.7.6: Repeat-dose Toxicity: Nonpivotal Studies **Test article: Mavacamten**

Species/Strain (GLP Compliance)	Method of Administration (Vehicle/ Formulation)	Duration of Dosing	Doses (mg/kg)	No. per Group and Sex	NOAEL (mg/kg)	Noteworthy Findings	Study No./ Test Facility Study No.
Mouse/CByB6F1 (nonGLP)	Oral (gavage) (0.5% Methylcellulose [400 cp])	7 days	0, 6, 7, 8 (0, 5, 6.1, 7)[a]	5M, 5F	ND	MYK-461 via oral gavage daily for 7 days. MYK-461-related findings included death, adverse clinical observations, and clinical pathology changes in animals administered ≥7 mg/kg/day (6.1 mg/kg/day); decreased body weight and food consumption in animals administered 8 mg/kg/day (7 mg/kg/day); and microscopic findings in the heart, lung, spleen, and liver in animals administered ≥6 mg/kg/day (5 mg/kg/day). A no observed adverse effect level (NOAEL) was not determined in this study. The lowest observed adverse effect level (LOAEL) is 6.0 mg/kg/day (5.0 mg/kg/day) due to the presence of adverse microscopic findings in the heart, lung, spleen, and liver of animals administered ≥6 mg/kg/day (≥5 mg/kg/day).	NC-17-0007 /[redacted]

[a] Nominal dose given with actual dose level in parenthesis. The nominal dose levels were selected in an up-down phase design with dose levels selected in descending order; Group 4 (low dose), 3 (high dose), and 2 (mid dose). Based on the dose analysis results of Group 4 (nominal dose level was 6 mg/kg/day), which showed the actual dose level was 5 mg/kg/day, with no test article-related toxicity, the Group 3 dose level was selected as 8 mg/kg/day. The actual dose level of Group 3 was determined to be 7 mg/kg/day by dose analysis. Repeat dosing of MYK-461 at 7 mg/kg/day induced death and clinical observations of toxicity. The Group 2 dose of 7 mg/kg/day was selected with the expectation the actual concentration would be below the nominal value again. Dose analysis of 7 mg/kg/day (Group 2) demonstrated the actual dose concentration, 0.758 mg/mL, was above the nominal dose concentration. Based on the toxicity already observed at 7 mg/kg/day, the dose volume was adjusted to 8 mL/kg, resulting in a dose level of 6.1 mg/kg/day.

Table 2.6.7.6: Repeat-dose Toxicity: Nonpivotal Studies (Continued) **Test article: Mavacamten**

Species/Strain (GLP Compliance)	Method of Administration (Vehicle/ Formulation)	Duration of Dosing	Doses (mg/kg)	No. per Group and Sex	NOAEL (mg/kg)	Noteworthy Findings	Study No./ Test Facility Study No.
Rat/CD (SD) IGS (nonGLP)	Oral (gavage) (0.5% Methylcellulose [4000 cp])	14 days	0, 1.0, 3.0, 10.0	5M, 5F	1.0	Test article-related microscopic findings were present in the heart of males and females at ≥3.0 mg/kg/day mavacamten, in the liver of males at ≥3.0 mg/kg/day mavacamten, and in the liver of females at 10.0 mg/kg/day mavacamten. Mavacamten-related microscopic findings in the heart consisted of acute or subacute inflammation that was present primarily in subendothelial, perivascular, or epicardial tissue of the atrium with lesser involvement of the ventricle, and atrioventricular dilation. Mavacamten-related microscopic findings in the liver consisted of centrilobular hepatocellular necrosis, centrilobular hepatocellular vacuolation, and centrilobular congestion. The centrilobular distribution and morphology of the hepatic changes (necrosis, vacuolation, and congestion) suggest that the hepatic finding is likely due to decreased cardiac output and centrilobular ischemia.	NC-14-0066 /[redacted]

Table 2.6.7.6: Repeat-dose Toxicity: Nonpivotal Studies (Continued) **Test article: Mavacamten**

Species/Strain (GLP Compliance)	Method of Administration (Vehicle/ Formulation)	Duration of Dosing	Doses (mg/kg)	No. per Group and Sex	NOAEL (mg/kg)	Noteworthy Findings	Study No./ Test Facility Study No.
Dog/Beagle (nonGLP)	Oral (gavage) (0.5% Methylcellulose [4000 cp])	28 days	0.4, 1.3, 4.0	2M, 2F	1.3	Test article-related microscopic findings in dogs administered 4.0 mg/kg/day consisted of the presence of high protein edema fluid within the alveoli, congestion, hemorrhage, fibrin thrombi along the alveolar septa, and an inflammatory infiltrate in three of the four dogs. The infiltrate consisted of neutrophils and macrophages, with areas of neutrophil predominance. Within some areas of fibrin thrombi and hemorrhage, there was loss of integrity of alveolar septa. These microscopic findings were lumped under the heading of acute interstitial lung disease in the microscopy tables. Also, there was neutrophilic infiltration in the adrenal cortex that was present in three of four dogs of both sexes administered 4.0 mg/kg/day mavacamten once daily for up to 14 days. Gross and microscopic findings in the lungs were characterized primarily by pulmonary edema. There were no test article-related microscopic findings in dogs administered 0.4 or 1.0 mg/kg/day mavacamten once daily for 28 days. There were no abnormal findings in the heart of any Group 4 dogs.	NC-17-0044 /[redacted]

Abbreviations: F = female; GLP = Good Laboratory Practice; M = male; NOAEL = no observed adverse effect level; No. = number; SD = Sprague Dawley.

7 反復投与毒性試験：重要な試験

Table 2.6.7.7A: Repeat-dose Toxicity **Test article: Mavacamten**

Report Title:	MYK-461: A 6-Week Oral (Gavage) Toxicity Study in Rats with a 4-Week Recovery Period			**Study No.:**	NC-15-0008
Species/Strain:	Rat/Crl:CD (SD)	**Duration of Dosing:**	6 weeks	**Test Facility Study No.:**	[redacted]
Initial Age:	9 weeks	**Duration of Post Dose:**	4 weeks	**Location in Dossier:**	4.2.3.2-3
Date of First Dose:	10-[redacted]-20[redacted]	**Method of Administration:**	Oral (gavage)		
		Vehicle/Formulation:	0.5% Methylcellulose (4000 cp)	**GLP Compliance:**	GLP
Special Features:	None				

No-Observed-Adverse-Effect Level: 1.0 mg/kg/day

Daily Dose (mg/kg):	**(0) Control**		**0.3**		**1.0**		**3.0**	
Number of Animals:	**M: 15**	**F: 15**	**M: 10**	**F: 10**	**M: 10**	**F: 10**	**M: 15**	**F: 15**
Toxicokinetics: mavacamten								
Cmax (ng/mL)								
Day 1	--	--	28.0	33.9	108	124	323	475
Day 41 (Week 6)	--	--	60.5	62.3	307	283	726	919
AUC(0-24h) (ng•h/mL)								
Day 1	--	--	442	553	1780	2270	5790	8740
Day 41 (Week 6)	--	--	1030	1000	4940	4810	12400	15200
Noteworthy Findings								
Died or Sacrificed Moribund	0	0	0	0	0	0	2[a]	2[a]
Body Weight	--	--	--	--	--	--	--	--
Food Consumption	--	--	--	--	--	--	--	--
Clinical Observations	--	--	--	--	--	--	--	--

Table 2.6.7.7A: Repeat-dose Toxicity (Continued) **Test article: Mavacamten**

Test Facility Study No.: [redacted] **Study No.** NC-15-0008

Daily Dose (mg/kg):	**(0) Control**		**0.3**		**1.0**		**3.0**	
Number of Animals:	**M: 15**	**F: 15**	**M: 10**	**F: 10**	**M: 10**	**F: 10**	**M: 15**	**F: 15**
Ophthalmoscopy	--	--	--	--	--	--	--	--
Hematology	--	--	--	--	--	--	--	--
Coagulation	--	--	--	--	--	--	--	--
Serum Chemistry	--	--	--	--	--	--	--	--
Urinalysis	--	--	--	--	--	--	--	--
End-of-Dose - Number Evaluated:	10	10	10	10	10	10	8	9
Organ Weights								
Heart								
Absolute (% control)	--	--	--	--	--	--	--	+52*
Relative to Body (% control)	--	--	--	--	--	--	--	+57*
Relative to Brain (% control)	--	--	--	--	--	--	--	+57*
Thyroid/parathyroid								
Absolute (% control)	--	--	--	--	+28*	+20*	+21*	+20*
Relative to Body (% control)	--	--	--	--	+22*	+23*	+20*	+25*
Relative to Brain (% control)	--	--	--	--	+29*	+24*	+23*	+25*
Gross Pathology								
Number Evaluated:	10	10	10	10	10	10	10	11[b]
Marked heart enlargement	0	0	0	0	0	0	0	1
Red or yellow fluid thoracic cavity	0	0	0	0	0	0	2	1
Pancreatic edema	0	0	0	0	0	0	1	0

Table 2.6.7.7A: Repeat-dose Toxicity (Continued) **Test article: Mavacamten**

Test Facility Study No.: [redacted] **Study No.** NC-15-0008

Daily Dose (mg/kg):	**(0) Control**		**0.3**		**1.0**		**3.0**	
Number of Animals:	**M: 15**	**F: 15**	**M: 10**	**F: 10**	**M: 10**	**F: 10**	**M: 15**	**F: 15**
Histopathology								
Cardiac hypertrophy	0	0	0	0	0	0	2	5
Myocardial degeneration	0	0	0	0	0	0	4	4
Cartilaginous/Osseous metaplasia, chorda tendineae	0	0	0	0	0	0	1	2
Degeneration/Inflammation, endocardial	0	0	0	0	0	0	2	3
Inflammation valvular	0	0	0	0	0	0	2	2
Inflammation myocardial	0	0	0	0	0	0	1	1
Thrombus atrial	0	0	0	0	0	0	1	0
Dilation	0	0	0	0	0	0	1	0
Proliferation, endocardial	0	0	0	0	0	0	0	1
Proliferation, epicardial	0	0	0	0	0	0	0	1
Centrilobular liver necrosis	0	0	0	0	0	0	2	2
Centrilobular congestion, liver	0	0	0	0	0	0	2	2
Diffuse hepatocellular vacuolation	0	0	0	0	0	0	2	2
Pancreatic edema	0	0	0	0	0	0	2	0
Increased alveolar macrophages, lung	0	0	0	0	0	0	2	3
Perivascular edema and congestion, lungs	0	0	0	0	0	0	2	3

Table 2.6.7.7A: Repeat-dose Toxicity (Continued) **Test article: Mavacamten**

Test Facility Study No.: [redacted] **Study No.** NC-15-0008

Daily Dose (mg/kg):	**(0) Control**		**0.3**		**1.0**		**3.0**	
Number of Animals:	**M: 15**	**F: 15**	**M: 10**	**F: 10**	**M: 10**	**F: 10**	**M: 15**	**F: 15**
Post-Dose Evaluation - Number evaluated:	5	5	0	0	0	0	5	4
Died or Sacrificed Moribund	0	0	0	0	0	0	0	0
Organ Weights								
Heart								
Absolute (% control)	--	--	--	--	--	--	--	+17*
Relative to Body (% control)	--	--	--	--	--	--	--	+21*
Relative to Brain (% control)	--	--	--	--	--	--	--	+9*
Organ Weights (continued)								
Thyroid/parathyroid								
Absolute (% control)	--	--	--	--	--	--	+10	--
Relative to Body (% control)	--	--	--	--	--	--	+17	--
Relative to Brain (% control)	--	--	--	--	--	--	+9*	--
Histopathology								
Myocardial degeneration	0	0	0	0	0	0	1	0

[a] The major factor contributing to death for all unscheduled decedents in the toxicity group was cardiac toxicity resulting in heart failure.
[b] Includes 1 unscheduled decedent (originally assigned to recovery).

Abbreviations: AUC(0-24h) = area under concentration-time curve from time 0 to 24 hours post dose; bpm = beats per minute; F = female; GLP = Good Laboratory Practice; M = male; NOAEL = no observed adverse effect level; No. = number; SD = Sprague Dawley; -- = no noteworthy findings; * = statistically significant based on actual data (not percent differences), * $p<0.05$ Dunnett's Test.

Table 2.6.7.7B: Repeat-dose Toxicity **Test article: Mavacamten**

Report Title: SAR439152/MYK-461 - 3-Month Oral Toxicity Study in Rats with a 4-Week Recovery Period

Study No.: NC-19-0050

Species/Strain: Rat/Crl:CD (SD)

Duration of Dosing: 3 months

Test Facility Study No.: [redacted]

Initial Age: 7 weeks

Duration of Post Dose: 4 weeks

Location in Dossier: 4.2.3.2-4

Date of First Dose: 21-[redacted]-20[redacted]

Method of Administration: Oral (gavage)

Vehicle/Formulation: 0.5% Methylcellulose (400 cp)

GLP Compliance: GLP

Special Features: NT-proANP, cardiac troponin I determinations. On Day 12 for TK animals and on Day 15 for groups dosed, 1.0 and 2.0 were reduced to 0.6 and 1.2 mg/kg/day, respectively.

No-Observed-Adverse-Effect Level: Not determined

Daily Dose (mg/kg):	**(0) Control**		**0.3**		**1.0/0.6**		**2.0/1.2**	
No. of Animals:	**M: 15**	**F: 15**	**M: 10**	**F: 10**	**M: 10**	**F: 10**	**M: 15**	**F: 15**
Toxicokinetics: mavacamten								
Cmax (ng/mL)								
Day 1	--	--	43.2	69.7	180[a]	233[a]	288[a]	464[a]
Day 88/91 (Week 13)	--	--	180	145	357	291	463	719
AUC(0-24h) (ng•h/mL)								
Day 1	--	--	650	784	2060	3310	3360	6330
Day 88/91 (Week 13)	--	--	3060	2170	4260	4770	6730	13000
Noteworthy Findings								
Died or Sacrificed Moribund	0	0	0	0	0	0	1[b,c]	3[b,c]
Body Weight	--	--	--	--	--	--	--	--
Food Consumption	--	--	--	--	--	--	--	--
Clinical Observations	--	--	--	--	--	--	--	--
Ophthalmoscopy	--	--	--	--	--	--	--	--

Table 2.6.7.7B: Repeat-dose Toxicity (Continued) **Test article: Mavacamten**

Test Facility Study No.: [redacted] **Study No.:** NC-19-0050

Daily Dose (mg/kg):	**(0) Control**		**0.3**		**1.0/0.6**		**2.0/1.2**	
No. of Animals:	**M: 15**	**F: 15**	**M: 10**	**F: 10**	**M: 10**	**F: 10**	**M: 15**	**F: 15**
Biomarker analysis								
NT-proANP								
Week 6 of dosing	--	--	--	--	--	3.91x*	1.57x*	4.25x*
End of dosing	--	--	--	--	--	--	1.44x	1.86x
Hematology	--	--	--	--	--	--	--	--
Coagulation	--	--	--	--	--	--	--	--
Serum Chemistry	--	--	--	--	--	--	--	--
Urinalysis	--	--	--	--	--	--	--	--
End-of-Dose - Number Evaluated:	10	10	10	10	10	10	10	11
Organ Weights								
Heart								
Absolute (% control)	--	--	--	--	+11	--	+23*	+28*
Relative to Body	--	--	+15	+17*	+17	+12	+33*	+39*
Gross Pathology								
Heart, Large	0	0	0	0	0	0	1	0
Histopathology								
Heart, Dilation, ventricle, right and left	0	0	0	0	0	0	1	2
Heart, Dilation, ventricle, left	0	0	2	0	2	0	1	0
Heart, Dilation, ventricle, right	0	0	0	2	1	1	1	0
Heart, Dilation, atrium/auricle, left	0	0	0	0	0	0	1	0

Table 2.6.7.7B: Repeat-dose Toxicity (Continued) **Test article: Mavacamten**

Test Facility Study No.: [redacted] **Study No.:** NC-19-0050

Daily Dose (mg/kg):	**(0) Control**		**0.3**		**1.0/0.6**		**2.0/1.2**	
No. of Animals:	**M: 15**	**F: 15**	**M: 10**	**F: 10**	**M: 10**	**F: 10**	**M: 15**	**F: 15**
Post-Dose Evaluation - Number evaluated:	5	5	0	0	0	0	5	4
Organ Weights								
Heart								
Absolute (% control)	--	--	--	--	--	--	+14	+20*
Relative to Body	--	--	--	--	--	--	+33*	+22*
Histopathology								
Heart, Dilation, left and right ventricle	0	0	0	0	0	0	0	2
Heart, Dilation, left ventricle	0	0	0	0	0	0	1	1

[a] Day 12 for this group

[b] Heart failure, as indicated by marked left and right ventricular dilatation and moderate to marked atrial/auricular dilatation associated with mild to marked edema and congestion in the lungs (with macrophagic/neutrophilic infiltration, necrosis and hemorrhage) as well as mild to marked congestion and centrilobular necrosis of livers (3/4 decedents), was the cause of death of the 4 animals that died or had poor clinical condition.

[c] 1 male found dead, and moribund females were euthanized on Day 10. Groups 3 and 4 dosing was restarted on Day 15 for toxicology animals and Day 12 for TK animals.

Abbreviations: AUC(0-24h) = area under concentration-time curve from time 0 to 24 hours post dose; bpm = beats per minute; F = female; GLP = Good Laboratory Practice; M = male; NOAEL = no observed adverse effect level; No. = number; NT-proANP = N-terminal pro-atrial natriuretic peptide; SD = Sprague Dawley; -- = no noteworthy findings; * = statistically significant based on actual data (not percent differences), * $p<0.05$ Dunnett's Test.

Table 2.6.7.7C: Repeat-dose Toxicity **Test article: Mavacamten**

Report Title: 26-Week Oral Gavage Toxicity and Toxicokinetic Study of MYK-461 in Rats with a 3-Month Recovery Phase

Study No.: NC-16-0049

Species/Strain: Rat/Crl:CD (SD)

Duration of Dosing: 26 weeks

Test Facility Study No.: [redacted]

Initial Age: 7 weeks

Duration of Post Dose: 12 weeks

Location in Dossier: 4.2.3.2-5

Date of First Dose: 18-[redacted]-20[redacted]

Method of Administration: Oral (gavage)

Vehicle/Formulation: 0.5% Methylcellulose (400 cp)

GLP Compliance: GLP

Special Features: Echocardiogram examinations, N-terminal pro-Brain Natriuretic Peptide (NT-proBNP) Biomarker Analysis

No-Observed-Adverse-Effect Level: 0.3 mg/kg/day

Daily Dose (mg/kg):	**(0) Control**		**0.3**		**0.6**		**1.2**	
No. of Animals:	**M: 15**	**F: 15**	**M: 10**	**F: 10**	**M: 10**	**F: 10**	**M: 15**	**F: 15**
Toxicokinetics: mavacamten								
Cmax (ng/mL)								
Day 1	--	--	29.4	32.4	58.2	54.3	138	112
Day 91 (Week 13)	--	--	123	135	448	323	477	764
Day 182 (Week 26)	--	--	105	141	547	369	640	812
Mean Sex-combined values			120		436		725	
AUC(0-24h) (ng•h/mL)								
Day 1	--	--	411	483	881	851	1660	1820
Day 91 (Week 13)	--	--	1370	1780	5970	4260	6520	11800
Day 182 (Week 26)	--	--	1470	1870	6910	4860	8490	12900
Mean Sex-combined values	--		1670		5890		10700	

Table 2.6.7.7C: Repeat-dose Toxicity (Continued) **Test article: Mavacamten**

Test Facility Study No.: [redacted] **Study No.:** NC-16-0049

Daily Dose (mg/kg):	**(0) Control**		**0.3**		**0.6**		**1.2**	
No. of Animals:	**M: 15**	**F: 15**	**M: 10**	**F: 10**	**M: 10**	**F: 10**	**M: 15**	**F: 15**
Noteworthy Findings								
Died or Sacrificed Moribund[a]	0	0	1	1	1	0	1	1
Body Weight	--	--	--	--	--	--	--	--
Food Consumption	--	--	--	--	--	--	--	--
Clinical Observations	--	--	--	--	--	--	--	--
Physical Examinations	--	--	--	--	--	--	--	--
Ophthalmoscopy	--	--	--	--	--	--	--	--
Echocardiogram Examinations								
Week 25								
Left ventricular chamber end-diastolic volume	0.5 cm	0.3	0.0	0.0	0.0	+33.3	+20.0	+33.3
Left ventricular chamber end-systolic volume	0.2 cm	0.1 cm	0.0	0.0	0.0	0.0	+50.0	+100.0
Left ventricular ejection fraction	57.7%	69.1%	+1.4	−12.3	−10.1	−2.3	−28.1	−34.4
Left ventricular internal chamber diameter, end-diastolic	--	6.6 mm	--	-4.5	--	1.5	--	+12.1*
Left ventricular internal chamber diameter, end-systolic	5.6 mm	3.9 mm	−10.7	+5.1	−3.6	+7.7	+16.1*	+38.5*
Fractional change in left ventricular cross-sectional area	31.2%	40.9%	+17.0	−12.7	-3.8	−7.6	−23.1*	−31.1*

Table 2.6.7.7C: Repeat-dose Toxicity (Continued) **Test article: Mavacamten**

Test Facility Study No.: [redacted] **Study No.:** NC-16-0049

Daily Dose (mg/kg):	**(0) Control**		**0.3**		**0.6**		**1.2**	
No. of Animals:	**M: 15**	**F: 15**	**M: 10**	**F: 10**	**M: 10**	**F: 10**	**M: 15**	**F: 15**
Echocardiogram Examinations (continued)								
Week 25								
Stroke Volume (%)	0.3 cm^3	0.2 cm^3	0.0	0.00	0.0	0.00	−33.3	0.0
Heart Rate (%)	283.9 bpm	297.6 bpm	+19.4	+5.8	+6.9	+8.2	+10.8	+11.2
Hematology								
Red blood cells (10^6/µL)								
Day 183 (Week 26)	--	8.26	--	8.69*	--	8.59	--	8.84*
Hemoglobin (g/dL)								
Day 183 (Week 26)	--	15.3	--	16.0*	--	16.1*	--	16.1*
Hematocrit (%)								
Day 183 (Week 26)	--	46.7	--	49.1*	--	49.2*	--	49.5*
Platelet count (10^3/µL)								
Day 89 (Week 13)	975	--	1106*	--	1042	--	1117*	--
Day 183 (Week 26)	990	--	1102	--	1021	--	1113*	--
Coagulation	--	--	--	--	--	--	--	--
Serum Chemistry	--	--	--	--	--	--	--	--
Biomarker analysis								
NT-proBNP	--	--	--	--	--	--	--	--
Urinalysis	--	--	--	--	--	--	--	--

Table 2.6.7.7C: Repeat-dose Toxicity (Continued) **Test article: Mavacamten**

Test Facility Study No.: [redacted] **Study No.:** NC-16-0049

Daily Dose (mg/kg):	**(0) Control**		**0.3**		**0.6**		**1.2**	
No. of Animals:	**M: 15**	**F: 15**	**M: 10**	**F: 10**	**M: 10**	**F: 10**	**M: 15**	**F: 15**
End-of-Dose -Number Evaluated:	10	10	10	10	10	10	10	10
Organ Weights								
Heart								
Absolute (% control)[b]	1.5709 g	1.0702 g	−4.6	+1.4	+1.7	+3.8	+5.4	+17.8*
Relative to Body (% control)	0.2541	0.2961	0.2491	0.3141	0.2676	0.3287	0.2737	0.3705*
Relative to Brain (% control)	70.0062	51.0317	65.5984	51.4444	71.5565	53.5130	73.6354	60.7285*
Gross Pathology (Unscheduled Euthanasia)								
Heart, Large	0	0	0	0	0	0	0	1
Histopathology (Scheduled Euthanasia)								
Heart, Metaplasia, osseous/ cartilaginous, left ventricular muscle bands, apex	0	0	0	0	0	2	3	4
Histopathology (Unscheduled Euthanasia)								
Heart, Metaplasia, osseous/ cartilaginous, left ventricular muscle bands, apex	0	0	0	0	0	0	0	1
Thrombus, atrium	0	0	0	0	0	0	0	1

Table 2.6.7.7C: Repeat-dose Toxicity (Continued) **Test article: Mavacamten**

Test Facility Study No.: [redacted] **Study No.:** NC-16-0049

Daily Dose (mg/kg):	**(0) Control**		**0.3**		**0.6**		**1.2**	
No. of Animals:	**M: 15**	**F: 15**	**M: 10**	**F: 10**	**M: 10**	**F: 10**	**M: 15**	**F: 15**
Post-Dose Evaluation - Number Evaluated	5	5	0	0	0	0	5	4
Hematology								
Platelet count ($10^3/\mu L$)								
Day 92 of recovery (Week 13 of recovery)	893	--	--	--	--	--	1154*	--
Histopathology (Scheduled Euthanasia)								
Heart, Metaplasia, osseous/ cartilaginous, left ventricular muscle bands, apex	0	0	0	0	0	0	1	0
Echocardiogram Examinations								
Week 4 of recovery								
Stroke Volume (%)	--	--	--	--	--	--	−50.0	-

[a] The two rats dosed 1.2 mg/kg/day were considered mavacamten-related heart failure. The 3 remaining premature decedents were attributed to accidental pulmonary gavage.

[b] For treated groups, percent difference from control is shown.

Abbreviations: AUC(0-24h) = area under concentration-time curve from time 0 to 24 hours post dose; bpm = beats per minute; F = female; GLP = Good Laboratory Practice; M = male; NOAEL = no observed adverse effect level; No. = number; SD = Sprague Dawley; -- = no noteworthy findings; * = statistically significant based on actual data (not percent differences), * $p<0.05$ Dunnett's Test.

Table 2.6.7.7D: Repeat-dose Toxicity **Test article: Mavacamten**

Report Title: MYK-461: A 6-Week Oral (Gavage) Toxicity Study in Dogs with a 4-Week Recovery Period **Study No.:** NC-15-0009

Species/Strain: Dog/Beagle **Duration of Dosing:** 6 weeks **Test Facility Study No.:** [redacted]

Initial Age: 12 months **Duration of Post Dose:** 4 weeks **Location in Dossier:** 4.2.3.2-7

Date of First Dose: 15/16-[redacted]-20[redacted] **Method of Administration:** Oral (gavage)

Vehicle/Formulation: 0.5% Methylcellulose (4000 cp) **GLP Compliance:** GLP

Special Features: There were unscheduled decedents dosed 1.0 or 3.0 mg/kg/day. This caused early termination of dosing for dogs dosed 3.0 mg/kg after 6 or 7 days of dosing (females or males), with the surviving dogs in that group going into recovery until Day 45 when they were euthanized. Dogs dosed 1.0 mg/kg continued dosing until Day 26 or 27 when 2/sex animals went into 6 weeks of recovery following early termination of the surviving dogs. All dogs dosed 0.0, 0.1 or 0.3 mg/kg survived until the scheduled euthanasia on Day 46 and Groups 1 and 4 recovery dogs were terminated on Day 74.

No-Observed-Adverse-Effect Level: 0.3 mg/kg/day

Daily Dose (mg/kg):	**(0) Control**		**0.1**		**0.3**		**1.0**		**3.0**	
Number of Animals:	**M: 6**	**F: 6**	**M: 4**	**F: 4**	**M: 4**	**F: 4**	**M: 6**	**F: 6**	**M: 6**	**F: 6**
Toxicokinetics: mavacamten										
Cmax (ng/mL)										
Day 1	--	--	33.4	33.6	60.1	56.1	150	178	296	370
Day 38 (Week 6)	--	--	88.9	110	303	220	--	--	--	--
AUC(0-24h) (ng•h/mL)										
Day 1	--	--	220	239	621	553	1720	1630	3400	4850
Day 38 (Week 6)	--	--	1690	1480	5900	3700	--	--	--	--
Noteworthy Findings										
Died or Euthanized Moribund[a]	0	0	0	0	0	0	3	0	4	3
Early Termination[a]	0	0	0	0	0	0	1	4	0	0
Body Weight	--	--	--	--	--	--	--[b]	--	--[c]	--
Food Consumption	--	--	--	--	--	--	--[d]	--	--[d]	--
Clinical Observations	--	--	--	--	--	--	--	--	--[e]	--[e]

Table 2.6.7.7D: Repeat-dose Toxicity (Continued) **Test article: Mavacamten**

Test Facility Study No.: [redacted] **Study No.** NC-15-0009

Daily Dose (mg/kg):	**(0) Control**		**0.1**		**0.3**		**1.0**		**3.0**	
Number of Animals:	**M: 6**	**F: 6**	**M: 4**	**F: 4**	**M: 4**	**F: 4**	**M: 6**	**F: 6**	**M: 6**	**F: 6**
Ophthalmology[f]	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--
Electrocardiograms[f]	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--
Clinical Pathology	--	--	--	--	--	--	--[g]	--[g]	--[g]	--[g]
Gross Pathology, all animals										
Gall bladder, thickened	0	0	0	0	0	0	3	0	1	0
Edema, mesenteric lymph node, mesentery, thymus, pericardium, or pancreas	0	0	0	0	0	0	3	1	2	0
Thoracic cavity, thin fluid	0	0	0	0	0	0	1	0	2	0
Abdominal cavity, thin fluid	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0
Trachea, frothy fluid	0	0	0	0	0	0	2	0	1	0
Organ Weights										
Thymus										
Absolute (% control)	--	--	--	−24	−32	−42*	--	--	--	--
Relative to Body (% control)	--	--	--	−28	−32	−44*	--	--	--	--
Relative to Brain (% control)	--	--	--	−24	−35	−45*	--	--	--	--
Histopathology										
Thymus, decreased cellularity, minimal	0	2	2	1	0	0	0	0	1	0
Thymus, decreased cellularity, slight	3	2	1	3	3	3	0	0	2	1
Thymus, decreased cellularity, moderate	0	0	0	0	1	1	2	0	0	1

Table 2.6.7.7D: Repeat-dose Toxicity (Continued) **Test article: Mavacamten**

Test Facility Study No.: [redacted] **Study No.** NC-15-0009

Daily Dose (mg/kg):	**(0) Control**		**0.1**		**0.3**		**1.0**		**3.0**	
Number of Animals:	**M: 6**	**F: 6**	**M: 4**	**F: 4**	**M: 4**	**F: 4**	**M: 6**	**F: 6**	**M: 6**	**F: 6**
Histopathology (continued)										
Thymus, decreased cellularity, marked	0	0	1	0	0	0	1	1	0	0
Heart-hemorrhage, valve	0	0	0	0	0	0	1	0	2	1
Heart, infiltrate, valve	0	0	0	0	0	0	1	1	2	2
Heart-edema, valve, pericardium	0	0	0	0	0	0	2	0	0	0
Heart-epicardium, infiltrate	0	0	0	0	0	0	1	0	0	2
Heart-coronary vessel, degeneration	0	0	0	0	0	0	0	0	2	0
Lungs, increased alveolar macrophages	0	0	0	0	0	0	3	0	0	0
Lymph nodes, cellularity decreased	0	0	0	0	0	0	3	0	1	0
Spleen, apoptosis, white pulp	0	0	0	0	0	0	0	0	3	3
Prostate, acinar, atrophy	0	0	0	0	0	0	0	0	2	0
Post-Dose Evaluation - Number Evaluated	2	2	0	0	0	0	2	2	2	3
Noteworthy Findings	0	0	--	--	--	--	0	0	0	0

Table 2.6.7.7D: Repeat-dose Toxicity (Continued) **Test article: Mavacamten**

Test Facility Study No.: [redacted] **Study No.:** NC-15-0009

[a] The major factor contributing to death for all these animals (1.0 and 3.0 mg/kg/day dose groups) was cardiac failure.
[b] In general, decreases in individual body weights were noted in the male unscheduled decedents Animal No. 4034 and 4035 (−0.9 and −0.6 kg, respectively vs pretest).
[c] After one week, when compared to pretest values, individual absolute body weights for only 2 males out of 7 unscheduled decedents (Animal No. 5032 and 5033) showed losses of 0.2 kg and 0.4 kg, respectively.
[d] In general, decreases in food consumption (< 50%) and /or no food consumption (up to 1 or 2 days) preceded the onset of clinical signs in the unscheduled decedents.
[e] Clinical signs noted in the unscheduled decedents (Animal No. 5030, 5031, 5033, 5530, 5533 and 5534) on Day 6/7 included pale gums, prolonged capillary refill time (CRT) of ~ 4-6 seconds, pale appearance, cold to touch, and/or decreased activity, ptosis. CRT normal ranges are ~1-3 seconds. The time between the onset of clinical signs and euthanasia was ~1 hour.
[f] Due to unscheduled deaths/early termination in the 1 and 3 mg/kg dose groups, only animals in the control, 0.1 and 0.3 mg/kg and surviving animals at 3 mg/kg and recovery animals at 1 mg/kg dose groups were evaluated.
[g] The main hematologic changes were minimal to slight reticulocyte increases at 1 and 3 mg/kg/day in both sexes, accompanied by increases or decreases in red cell mass. In addition, two 3 mg/kg/day females had increases in neutrophils and monocytes on Day 6. Clinical chemistry changes consisted of minimally to slightly increased aspartate aminotransferase (AST), alanine aminotransferase (ALT), urea nitrogen (BUN) and decreased calcium at 1 and 3 mg/kg/day, and increased creatinine, potassium and phosphorus and decreased chloride at 3 mg/kg/day.

Abbreviations: AUC(0-24h) = area under concentration-time curve from time 0 to 24 hours post dose; bpm = beats per minute; F = female; GLP = Good Laboratory Practice; M = male; NOAEL = no observed adverse effect level; No. = number; SD = Sprague Dawley; -- = no noteworthy findings; * = statistically significant based on actual data (not percent differences), * $p<0.05$ Dunnett's Test.

Table 2.6.7.7E: Repeat-dose Toxicity **Test article: Mavacamten**

Report Title:	SAR439152/MYK-461 - 3-Month Oral Toxicity Study in Dogs with an 8-Week or 11-Week Recovery Period			**Study No.:**	NC-19-0051
Species/Strain:	Dog/Beagle	**Duration of Dosing:**	13 weeks	**Test Facility Study No.:**	[redacted]
Initial Age:	10 to 12 months	**Duration of Post Dose:**	8 weeks for dogs dosed 0.0, 0.3, or females dosed 0.45 mg/kg/day, and 11 weeks for male dogs dosed 0.45 mg/kg/day	**Location in Dossier:**	4.2.3.2-8
Date of First Dose:	21/23-[redacted]-20[redacted]	**Method of Administration:**	Oral (gavage)		
		Vehicle/Formulation:	0.5% Methylcellulose (4000 cp)	**GLP Compliance:**	GLP

Special Features: Plasma cardiac troponin I (CTnI) and N-terminal pro B-type natriuretic peptide (NT-proBNP) determination

No-Observed-Adverse-Effect Level: 0.3 mg/kg/day

Daily Dose (mg/kg):	**(0) Control**		**0.06**		**0.18**		**0.3**		**0.45**	
No. of Animals:	**M: 6**	**F: 6**	**M: 4**	**F: 4**	**M: 4**	**F: 4**	**M: 6**	**F: 6**	**M: 6**	**F: 6**
Toxicokinetics: mavacamten										
Cmax (ng/mL)										
Day 1	--	--	57.4	74.0	193	167	228	267	342	293
Day 36 (Week 6)	--	--	119	104	395	281	491	617	853	755
Day 86 (Week 13)	--	--	121	120	388	288	496	641	1040	782
Mean Sex-combined values										
AUC(0-24h) (ng•h/mL)										
Day 1	--	--	227	306	754	742	1070	1520	1820	1730
Day 36 (Week 6)	--	--	1770	1440	6290	4380	7490	9890	16000	12100
Day 86 or 73 (Week 13 or 11)	--	--	1760	1400	6220	3800	7620[a]	9550	17200[a]	12300
Mean Sex-combined values										
Noteworthy Findings										
Died or Euthanized Moribund	0	0	0	0	0	0	0	0	2	0
Early Termination (Day 74)	0	0	0	0	0	0	0	0	2	0

Table 2.6.7.7E: Repeat-dose Toxicity (Continued) **Test article: Mavacamten**

Test Facility Study No.: [redacted] **Study No.:** NC-19-0051

Daily Dose (mg/kg):	**(0) Control**		**0.06**		**0.18**		**0.3**		**0.45**	
No. of Animals:	**M: 6**	**F: 6**	**M: 4**	**F: 4**	**M: 4**	**F: 4**	**M: 6**	**F: 6**	**M: 6**	**F: 6**
Clinical Observations	--	--	--	--	--	--	--	--	--[c]	--
Ophthalmology	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--
Body Weight	--	--	--	--	--	--	--	--	--[b]	--
Food Consumption	--	--	--	--	--	--	--	--	--[b]	--
Clinical Pathology	--	--	--	--	--	--	--	--	--[b]	--
Electrocardiography										
Heart Rate (bpm)	100.3	113.8	100.3	102.1	90.4	107.9	102.3	106.1	131.7	116.2
R amplitude (mV)	1.078	1.112	1.213	1.070	1.573*	1.473	1.655*	1.383	1.863	1.358
T amplitude (mV)	0.013	0.042	0.123	0.095	0.145	0.347	−0.153	−0.122	−0.368	−0.006
QTcF (msec)	254.8	253.5	247.8	254.8	257.0	247.0	257.5	263.8	260.3	271.8*
Biomarker analysis										
CTnI	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--
NT-proBNP	--	--	--	--	--	--	--	--	--[c]	--
Macroscopic Observations										
Cardiac ventricular dilation	0	0	0	0	0	0	0	0	2	1
Post-Dose Evaluation - Number Evaluated	M: 2	F: 2	M: 0	F: 0	M: 0	F: 0	M: 2	F: 2	M: 2	F: 2
Noteworthy Findings	--	--	NA	NA	NA	NA	--	--	--	--

Table 2.6.7.7E: Repeat-dose Toxicity (Continued) **Test article: Mavacamten**

Test Facility Study No.: [redacted] **Study No.:** NC-19-0051

[a] Day 73

[b] Two treatment-related death or premature euthanasia occurred in males treated at 0.45 mg/kg/day. One male (44M) was found dead on Day 70 without previous clinical signs. The second male (45M) was euthanized for humane reason on Day 72 following decreased activity and labored respiration on the same day. In addition, a slight decrease in body weight (−3.9% between Day 1 and 64 for 44M, and −7.4% between Day 1 and Day 71 for 45M) and a moderate decreased in food consumption was noted in these two animals (food intake of the animal 44M the week before it was found dead: 27% of the ration; food intake of the animal 45 M the two weeks before the anticipated euthanasia: 37 and 20% of the ration, respectively).

[c] Group 4 Male No. 45 (prematurely euthanized for humane reason on Day 72) and group 4 male No. 46 euthanized on Day 74 showed increases in NT pro-BNP on Day 72 (7.9-fold and 4.1-fold pretest values, respectively), when compared to pretest and control values. No other values changed significantly.

Abbreviations: AUC(0-24h) = area under concentration-time curve from time 0 to 24 hours post dose; bpm = beats per minute; cTnI = Cardiac troponin I; F = female; GLP = Good Laboratory Practice; M = male; NA = not applicable; NOAEL = no observed adverse effect level; No. = number; QTcF = corrected QT interval using the Fridericia's formula; -- = no noteworthy findings; * = statistically significant based on actual data (not percent differences).

Table 2.6.7.7F: Repeat-dose Toxicity **Test article: Mavacamten**

Report Title: 39-Week Oral Gavage Toxicity and Toxicokinetic Study of MYK-461 in Beagle Dogs with a 17-week Recovery **Study No.:** NC-16-0048

Species/Strain: Dog/Beagle **Duration of Dosing:** 39 weeks **Test Facility Study No.:** [redacted]

Initial Age: 6 to 7 months **Duration of Post Dose:** 17 weeks **Location in Dossier:** 4.2.3.2-9

Date of First Dose: 11-[redacted]-20[redacted] **Method of Administration:** Oral (gavage)

Vehicle/Formulation: 0.5% Methylcellulose (400 cp) **GLP Compliance:** GLP

Special Features: cardiac Troponin I, N-terminal pro B-type natriuretic peptide (NT-proBNP) determination and echocardiography

No-Observed-Adverse-Effect Level: 0.18 mg/kg/day

Daily Dose (mg/kg):	**(0) Control**		**0.06**		**0.18**		**0.30**	**0.45**
No. of Animals:	**M: 6**	**F: 6**	**M: 4**	**F: 4**	**M: 4**	**F: 4**	**M: 6**	**F: 6**
Toxicokinetics: mavacamten								
Cmax (ng/mL)								
Day 1	--	--	32.0	20.2	93.5	84.9	144	295
Day 91 (Week 13)	--	--	69.7	55.5	188	241	379	758
Day 273 (Week 39)	--	--	81.5	68.1	273	300	445	708
Mean Sex-combined values			74.8		287		NA	
AUC(0-24h) (ng•h/mL)								
Day 1	--	--	221	148	572	584	924	1820
Day 91 (Week 13)	--	--	1100	851	3130	3420	6460	12800
Day 273 (Week 39)	--	--	1520	1180	4570	4790	7960	12500
Mean Sex-combined values			1350		4680		NA	
Noteworthy Findings								
Died or Euthanized Moribund	0	0	0	0	0	0	0	0

Table 2.6.7.7F: Repeat-dose Toxicity (Continued) **Test article: Mavacamten**

Test Facility Study No.: [redacted] **Study No.:** NC-16-0048

Daily Dose (mg/kg):	**(0) Control**		**0.06**		**0.18**		**0.30**	**0.45**
No. of Animals:	**M: 6**	**F: 6**	**M: 4**	**F: 4**	**M: 4**	**F: 4**	**M: 6**	**F: 6**
Clinical Observations	--	--	--	--	--	--	--	--
Ophthalmology	--	--	--	--	--	--	--	--
Body Weight	--	--	--	--	--	--	--	--
Food Consumption	--	--	--	--	--	--	--	--
Clinical Pathology	--	--	--	--	--	--	--	--
Electrocardiography[a]								
Day 267 (Week 39)								
QRS duration (%)	--	33	--	−6	--	0.0	--	12.1*
QTcF interval (%)	--	--	4.3	--	9.8*	--	12.8*	--
Heart Rate (%)	--	--	−6.9	17.5	2.3	29	24.1	32.5
Week 11								
Left ventricular chamber end-diastolic volume (%)	--	--	−7.4	10.6	4.4	−6.7	10.0	19.6*
Left ventricular chamber end-systolic volume (%)	--	--	5.2	9.4	17.2	18.9	70.7*	115.1*
Left ventricular ejection fraction (%)	--	--	−5.1	1.1	−4.0	−11.4	−18.4*	−32.6*
Week 23								
Left ventricular chamber end-diastolic volume (%)	--	--	4.0	11.8	15.1	2.4	22.7*	40.2*
Left ventricular chamber end-systolic volume (%)	--	--	4.3	1.7	0.0	23.7	78.6*	110.2*
Left ventricular ejection fraction (%)	--	--	0.3	5.1	5.5	−10.8	−21.0*	−25.5*

Table 2.6.7.7F: Repeat-dose Toxicity (Continued) **Test article: Mavacamten**

Test Facility Study No.: [redacted] **Study No.:** NC-16-0048

Daily Dose (mg/kg):	**(0) Control**		**0.06**		**0.18**		**0.30**	**0.45**
No. of Animals:	**M: 6**	**F: 6**	**M: 4**	**F: 4**	**M: 4**	**F: 4**	**M: 6**	**F: 6**
Week 37								
Left ventricular chamber end-diastolic volume (%)	--	--	1.9	14.3*	−2.3	4.0	23.7*	62.9*
Left ventricular chamber end-systolic volume (%)	--	--	35.8	16.3	34.3	30.6	138.8*	202.0*
Left ventricular ejection fraction (%)	--	--	−11.9	−0.3	−14.0	-9.6	−32.9*	−33.8*
Transmitral E wave velocities (%)	--	--	−11.1	12.5	0.0	−12.5	−22.2	0.0
Transmitral Deceleration Time (%)	--	--	−22.5	4.5	−14.9	30.9	−34.9	−16.8
Transmitral A wave velocities (%)	--	--	−16.7	50.0	−16.7	25.0	−33.3	25.0
E/A velocity ration	1.6	1.9	0.0	−15.8	0.0	0.0	25.0	−5.3
e’ (Mitral annular velocity)	0.1	0.1	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
E/e’ ratio	7.9	9.1	0.0	−9.9	7.6	−19.8	−8.9	−11.0
Biomarker analysis								
cTnI	--	--	--	--	--	--	--	--
NT-proBNP	--	--	--	--	--	--	--	--
Organ Weights	--	--	--	--	--	--	--	--
Macroscopic Observations	--	--	--	--	--	--	--	--
Histopathology	--	--	--	--	--	--	--	--

Table 2.6.7.7F: Repeat-dose Toxicity (Continued) **Test article: Mavacamten**

Test Facility Study No.: [redacted] **Study No.:** NC-16-0048

Daily Dose (mg/kg):	**(0) Control**		**0.06**		**0.18**		**0.30**	**0.45**
No. of Animals:	**M: 6**	**F: 6**	**M: 4**	**F: 4**	**M: 4**	**F: 4**	**M: 6**	**F: 6**
Post-Dose Evaluation - Number Evaluated	M: 2	F: 2	M: 0	F: 0	M: 0	F: 0	M: 2	F: 2
Echocardiography[a]								
Week 4 Recovery								
Left ventricular chamber end-diastolic volume (%)	--	--	--	--	--	--	−10.0	13.3
Echocardiography[a] (continued)								
Left ventricular chamber end-systolic volume (%)	--	--	--	--	--	--	−13.9	61.4
Left ventricular ejection fraction (%)	--	--	--	--	--	--	2.3	−20.9
Week 12 Recovery								
Left ventricular chamber end-diastolic volume (cm^3)	--	--	--	--	--	--	4.1	16.1
Left ventricular chamber end-systolic volume (cm^3)	--	--	--	--	--	--	−9.0	71.7
Left ventricular ejection fraction (%)	--	--	--	--	--	--	8.7	−20.3

[a] For treated groups, percent difference from control animal values are shown.

Abbreviations: AUC(0-24h) = area under concentration-time curve from time 0 to 24 hours post dose; bpm = beats per minute; cTnI = cardiac troponin I; F = female; GLP = Good Laboratory Practice; M = male; NA = not applicable; NOAEL = no observed adverse effect level; No. = number; QTcF = corrected QT interval using the Fridericia's formula; -- = no noteworthy findings; * = statistically significant based on actual data (not percent differences), * $p<0.05$ Dunnett's Test.

8 *In Vitro* 遺伝毒性試験

Table 2.6.7.8A: Genotoxicity In Vitro: Nonpivotal Studies **Test article: Mavacamten**

Assay Species/Strain (GLP Compliance)	Method of Administration (Vehicle/ Formulation)	Duration of Dosing	Doses or Concentrations		Noteworthy Findings	Study No./ Test Facility Study No.
NA	NA	NA	NA	NA		NA

Abbreviations: GLP = Good Laboratory Practice; NA = Not applicable; No. = number.

Table 2.6.7.8B: Genotoxicity: In Vitro **Test article: Mavacamten**

Report Title:	MYK-461: Bacterial Reverse Mutation Test			**Study No.:**	NC-15-0005
Test for Induction of:	Reverse mutation in bacterial cells	**No. of Independent Assays:**	1	**Test Facility Study No.:**	[redacted]
Strains:	*Salmonella typhimurium*, *Escherichia coli*	**No. of Replicate Cultures:**	3	**Location in Dossier:**	4.2.3.3.1-1
Metabolizing System:	S9 fraction	**No. of Cells Analyzed/Culture:**	NA		
Vehicles:	**For Test Article:** DMSO	**For Positive Controls:**	DMSO	**GLP Compliance:**	GLP
Treatment:	Plate incorporation method (72 hr incubation)			**Date of Treatment:**	19-[redacted]-20[redacted]

Cytotoxic Effects: There was reduction in revertant colony numbers seen in strain TA1535 following exposure to mavacamten at 5000 µg/plate in the absence of S9 mix. Precipitate was observed on all plates containing mavacamten at 1500 and 5000 µg/plate.

Genotoxic Effects: None

Metabolic Activation	Test Article	Concentration (µg/plate)	Mean Revertant Colony Counts (± Std Dev)				
			TA1535	TA1537	TA98	TA100	WP2uvr*A* (pKM101)
Without S9	DMSO	0	20.0±2.0	21.0±1.0	48.7±9.8	160.0±11.0	100.0±7.0
	mavacamten	5	13.3±2.5	17.3±8.4	43.7±12.6	172.3±1.5	87.7±5.7
		15	27.0±5.0	20.3±4.7	40.3±4.7	131.3±11.2	91.3±3.1
		50	20.0±6.6	19.0±1.7	42.0±2.0	150.7±4.6	97.0±7.9
		150	26.0±4.4	13.0±0.0	52.7±14.6	153.7±4.5	105.3±9.8
		500	27.3±7.1	12.0±4.6	33.0±1.0	168.0±19.1	104.7±19.6

Table 2.6.7.8B: Genotoxicity: In Vitro (Continued) **Test article: Mavacamten**

Test Facility Study No.: [redacted] **Study No.** NC-15-0005

Metabolic Activation	Test Article	Concentration (µg/plate)	Mean Revertant Colony Counts (± Std Dev)				
			TA1535	TA1537	TA98	TA100	WP2uvr*A* (pKM101)
Without S9	mavacamten	1500	32.0±4.4	16.3±4.0	30.7±5.9	146.7±23.4	99.7±13.2
		5000	5.3±2.5	12.3±6.0	38.0±6.1	151.3±11.4	79.3±13.0
	NaN_3	2	854.7±204.5	NA	NA	854.7±113.7	NA
	AAC	50	NA	434.3±140.0	NA	NA	NA
	2NF	2	NA	NA	297.0±87.3	NA	NA
	NQO	2	NA	NA	NA	NA	1603.3±228.6
With S9	DMSO	0	19.3±5.5	35.0±1.7	57.3±6.4	161.0±30.4	86.3±13.2
	mavacamten	5	17.0±7.0	31.0±10.6	51.7±4.0	136.3±7.4	75.3±13.1
		15	19.3±11.2	37.0±5.2	56.0±10.5	157.7±10.6	94.3±10.7
		50	14.7±3.3	31.3±3.8	57.3±8.3	148.0±5.6	100.7±11.7
		150	22.3±4.0	29.3±6.4	58.3±3.1	161.0±21.2	110.7±9.9
		500	21.0±5.0	27.7±4.2	64.3±3.8	161.7±11.7	95.0±19.0
		1500	15.0±1.7	18.7±1.2	51.3±8.6	159.7±6.5	130.7±6.0
		5000	14.0±2.0	25.7±4.7	43.0±4.4	164.7±9.5	105.3±25.6
	AAN	5	332.7±42.0	NA	NA	2261.0±130.8	NA
	AAN	10	NA	NA	NA	NA	651.0±59.3
	B[a]P	5	NA	176.7±1.5	302.0±11.8	NA	NA

Abbreviations: 2NF = 2-nitrofluorene; AAC = 9-aminoacridine; AAN = 2-aminoanthracene; B[a]P = benzo[a]pyrene; NA = not applicable as the positive control was not utilized for the strain; NAN3 = sodium azide; NQO = 4-nitroquinoline-1-oxide; Std Dev = standard deviation.

Table 2.6.7.8C: Genotoxicity: In Vitro **Test article: Mavacamten**

Report Title:	MYK-460: Bacterial Reverse Mutation Test			**Study No.:**	NC-20-0018
Test for Induction of:	Reverse mutation in bacterial cells	**No. of Independent Assays:**	1	**Test Facility Study No.:**	[redacted]
Strains:	*Salmonella typhimurium*	**No. of Replicate Cultures:**	3	**Location in Dossier:**	4.2.3.3.1-2
Metabolizing System:	S9 fraction	**No. of Cells Analyzed/Culture:**	NA		
Vehicles:	**For Test Article:** DMSO	**For Positive Controls:**	DMSO	**GLP Compliance:**	GLP
Treatment:	Plate incorporation method (3-day incubation)			**Date of Treatment:**	15-[redacted]-20[redacted]

Cytotoxic Effects: Evidence of toxicity in the form of a marked reduction in revertant numbers was observed at 5000 µg/plate in strain TA1535 in the presence of S-9. Precipitation was observed on the test plates at concentrations of 1600 µg/plate and above.

Genotoxic Effects: No

Metabolic Activation	Test Article	Concentration (µg/plate)	Mean Revertant Colony Counts (± Std Dev)				
			TA1535	TA1537	TA98	TA100	TA102
Without S9	DMSO	0	9.0±2.6	9.3±5.1	34.3±6.0	94.3±8.6	234.7±15.9
	MYK-460	5	17.0±3.5	9.3±3.5	34.7±3.5	89.3±8.4	220.0±40.4
		16	8.3±1.2	12.0±1.0	33.0±4.6	87.0±3.5	229.0±23.6
		50	8.0±2.6	11.0±1.7	33.7±9.3	96.7±5.5	243.0±2.6
		160	7.7±4.5	10.0±3.6	37.0±3.6	100.7±9.5	227.3±7.8
		500	9.3±3.5	9.3±3.5	37.0±2.0	87.3±6.8	216.3±9.3
		1600	10.7±2.6	6.3±2.9	31.0±1.7	96.7±8.0	208.7±34.0
		5000	11.3±3.2	9.0±3.5	20.7±5.7	82.3±3.5	202.0±40.1
	NaN_3	2	673.7±82.2	NA	NA	811.3±31.1	NA
	AAC	50	NA	383.0±38.6	NA	NA	NA
	2NF	5	NA	NA	1300.3±96.3	NA	NA
	MMC	0.2	NA	NA	NA	NA	885.0±44.3

Table 2.6.7.8C: Genotoxicity: In Vitro (Continued) **Test article: Deucravacitinib**

Test Facility Study No.: [redacted] **Study No.:** NC-20-0018

Metabolic Activation	Test Article	Concentration (µg/plate)	Mean Revertant Colony Counts (± Std Dev)				
			TA1535	TA1537	TA98	TA100	TA102
With S9	DMSO	0	13.3±2.9	22.7±4.5	54.3±10.8	138.3±6.4	209.0±3.6
	MYK-460	5	15.3±0.6	27.0±5.2	48.3±7.6	129.3±12.0	138.0±1.0
		16	8.0±6.1	27.0±6.6	43.3±2.5	129.3±12.2	238.0±27.2
		50	8.3±3.1	27.7±5.5	48.3±3.1	127.7±3.8	207.3±22.3
		160	8.0±1.0	32.0±5.3	46.0±7.9	145.7±3.2	210.3±15.6
		500	7.3±6.7	31.3±7.0	39.0±7.2	131.3±15.5	178.0±5.6
		1600	8.7±1.5	26.3±4.2	43.7±9.3	131.7±7.6	98.3±35.8
		5000	7.0±1.7	13.3±0.6	36.3±6.0	148.3±15.9	138.7±36.0
	AAN	5	177.7±3.8	364.0±21.0	NA	2822.3±94.6	NA
	AAN	20	NA	NA	NA	NA	2380.7±163.1
	B[a]P	10	NA	NA	385.7±5.0	NA	NA

Abbreviations: 2NF = 2-nitrofluorene; AAC = 9-aminoacridine; AAN = 2-aminoanthracene; B[a]P = benzo[a]pyrene; NA = not applicable as the positive control was not utilized for the strain; NAN_3 = sodium azide; Std Dev = standard deviation.

Table 2.6.7.8D: Genotoxicity: In Vitro **Test article: Mavacamten**

Report Title:	MYK-461: In Vitro Micronucleus Test in Human Lymphocytes			**Study No.:**	NC-15-0004
Test for Induction of:	Micronuclei, binucleate cells	**No. of Independent Assays:**	preliminary followed by main test.	**Test Facility Study No.:**	[redacted]
Strains:	Human blood from two healthy, non-smoking adult donors	**No. of Replicate Cultures:**	duplicate for mavacamten, quadruplicate for control.	**Location in Dossier:**	4.2.3.3.1-3
Metabolizing System:	S9 fraction	**No. of Cells Analyzed/Culture:**	1000		
Vehicles:	**For Test Article:** DMSO	**For Positive Controls:**	water	**GLP Compliance:**	GLP
Treatment:	10, 190 and 270 µg/mL mavacamten for 3 hours without S9, 100, 190 and 230 µg/mL mavacamten for 20 hours with S-9.			**Date of Treatment:**	19-[redacted]-20[redacted]

Cytotoxic Effects: Following a 3-hour treatment in the absence of S9 mix, a reduction in CBPI equivalent to 54.4% cytotoxicity was obtained with mavacamten at 270 µg/mL. Concentrations of mavacamten selected for micronucleus analysis were 10, 190, and 270 µg/mL. Following a 3-hour treatment in the presence of S9 mix, a reduction in CBPI equivalent to 55.6% cytotoxicity was obtained with mavacamten at 230 µg/mL. Concentrations of mavacamten selected for micronucleus analysis were 100, 190, and 230 µg/mL.

In the absence of S9 mix following 20 hours of treatment, a reduction in CBPI equivalent to 54.7% cytotoxicity was obtained with mavacamten at 50 µg/mL. Concentrations of mavacamten selected for micronucleus analysis were 5, 30, and 50 µg/mL.

Genotoxic Effects: None

Metabolic Activation	Test Article	Concentration (µg/plate)	Mean CBPI	Mean Cytotoxicity (%)	Binucleated cells containing micronuclei[a]		
					Mean per 1000 cells	Pairwise p value[b]	Trend test p-value[c]
Without S9 (3h)	Vehicle	0	1.64	0	7.8	--	--
	mavacamten	10	1.65	−2.8	8.5	1.000	--
		190	1.48	25.2	6.0	1.000	0.318
		270	1.29	54.4	9.0	0.585	0.815

Table 2.6.7.8D: Genotoxicity: In Vitro (Continued) **Test article: Mavacamten**

Test Facility Study No.: [redacted] **Study No.** NC-15-0004

Metabolic Activation	Test Article	Concentration (µg/plate)	Mean CBPI	Mean Cytotoxicity (%)	Binucleated cells containing micronuclei[a]		
					Mean per 1000 cells	Pairwise p value[b]	Trend test p-value[c]
Without S9 (3h)	MMC	0.3	1.46	27.0	31.0	<0.001***	--
	COL	0.07	1.45	29.9	18.5	<0.001***	--
With S9 (3h)	Vehicle	0	1.71	0	8.5	--	--
	mavacamten	100	1.71	0.9	6.5	0.707	--
		190	1.48	33.1	6.0	0.707	0.406
		230	1.32	55.6	8.0	0.707	0.938
	CPA	5.0	1.51	28.4	17.0	0.033*	--
Without S9 (20h)	Vehicle	0.0	1.78	0	8.5	--	--
	mavacamten	5	1.73	5.9	7.0	0.532	--
		30	1.52	33.3	7.0	0.532	0.167
		50	1.35	54.7	9.0	0.532	0.649
	MMC	0.05	1.70	10.4	17.0	<0.001***	--
	COL	0.01	1.69	11.4	17.0	<0.001***	--

[a] Vehicle control DMSO(1%v/v)
[b] Pairwise comparisons to control using Williams test for mavacamten and the t test otherwise
[c] Trend test p-values are for the linear contrast including the control group and lower concentrations of the same compound

Abbreviations: CBPI = cytokinesis block proliferative index; COL = colchicine; CPA = cyclophosphamide; MMC = mitomycin C; NA = not applicable as the positive control was not utilized for the strain; Std Dev = standard deviation; -- = no significant findings; * p<0.05; ***p<0.001.

Table 2.6.7.8E: Genotoxicity: In Vitro **Test article: Mavacamten**

Report Title:	MYK-460: In Vitro Human Lymphocyte Chromosome Aberration Assay			**Study No.:**	NC-20-0019
Test for Induction of:	Cells with structural aberrations; polyploid or endoreduplicated cells	**No. of Independent Assays:**	preliminary followed by main test.	**Test Facility Study No.:**	[redacted]
Strains:	Human blood from three healthy, non smoking adult donors	**No. of Replicate Cultures:**	duplicate for mavacamten and control.	**Location in Dossier:**	4.2.3.3.1-4
Metabolizing System:	S9 fraction	**No. of Cells Analyzed/Culture:**	300		
Vehicles:	**For Test Article:** DMSO	**For Positive Controls:**	Water/DMSO	**GLP Compliance:**	GLP
Treatment:	120, 160, or 220 µg/mL mavacamten for 3 hours without S9, 10, 25, 40, or 80 µg/mL mavacamten for 20 hours without S9.			**Date of Treatment:**	22-[redacted]-20[redacted]
Cytotoxic Effects:	Based on mitotic index (MI or # cells in mitosis/ total number of cells). Mitotic inhibition (%) = MI treated/MI control x 100				
Genotoxic Effects:	None				

Metabolic Activation	Test Article	Concentration (µg/mL)	% Cells with Chromosome Aberrations (Excluding Gaps)	Mean Cytotoxicity (%)	p value[a]
Without S9 (3+17 h)	Vehicle	0	0.67	0	--
	mavacamten	120	0.33	2	NS
		160	0.00	22	NS
		220	0.33	42	NS
	MMC	0.4	35.5	49	≤0.001
With S9 (3+17 h)	Vehicle	0	0.33	0	--
	mavacamten	60	0.33	3	NS
		120	1.00	16	NS
		160	1.33	20	NS
	CPA	2.0	27.6	39	≤0.001

Table 2.6.7.8E: Genotoxicity: In Vitro (Continued) **Test article: Mavacamten**

Test Facility Study No.: [redacted] **Study No.** NC-20-0019

Metabolic Activation	Test Article	Concentration (µg/plate)	% Cells with Chromosome Aberrations (Excluding Gaps)	Mean Cytotoxicity (%)	p value[a]
Without S9 (20+0 h)	Vehicle	0.0	0.33	0	--
	mavacamten	10	1.00	15	NS
		25	0.33	6	NS
		40	1.00	23	NS
		80	1.67	50	NS
	MMC	0.1	25.75	44	≤0.001

[a] Fisher's Extract test.

Abbreviations: CPA = cyclophosphamide; DMSO = dimethyl sulfoxide; MMC = mitomycin C; P = precipitate; Std Dev = standard deviation; -- = not evaluated.

9 *In Vivo* 遺伝毒性試験

Table 2.6.7.9: Genotoxicity: In Vivo **Test article: Mavacamten**

Report Title:	MYK-461: In Vivo Rat Micronucleus Assay			**Study No.:**	NC-14-0063
Test for Induction of:	Micronucleated polychromatic erythrocytes in an in vivo cytogenetic test system	**Treatment Schedule:**	Gavaged once daily for 2 days (24 hours apart)	**Test Facility Study No.:**	[redacted]
Species/Strain:	Rat/Crl:CD (SD)	**Sampling Time:**	24 hours after 2nd dose	**Location in Dossier:**	4.2.3.3.2-1
Age:	8 weeks	**Method of Administration:**	Oral (gavage)		
Cells Evaluated:	Bone marrow derived polychromatophilic erythrocytes	**Vehicle/Formulation:**	0.5% methylcellulose in water, 4000cps	**GLP Compliance:**	GLP
No. of Cells Analyzed/Animal:	2000			**Date(s) of Dosing:**	21-[redacted]-20[redacted]
Special Features:	Conducted as part of the general toxicology study				
Toxic/Cytotoxic Effects:	None				
Genotoxic Effects:	None				
Evidence of Exposure:	Concentrations of mavacamten and MYK-460 in rat plasma samples taken on Days 1 and 2 at 1, 2, and 4 hours post dose from 3 animals per timepoint were measured using a validated chiral liquid chromatographic method with tandem mass spectrometry.				

Test Article	Dose (mg/kg)	No. of Animals	Proportion of PCE (Group mean %)[a,b]	Incidence MPCE (Group mean)[a,b]
Vehicle	0	7	55.3	1.9
Mavacamten	1	7	47.7	1.4
	3	7	55.8	1.6
	8	7	53.1	1.6
Cyclophosphamide	20	5	42.9*	48.8**

[a] Occasional apparent errors of ± 1% may occur due to rounding of values for presentation in the table.
[b] Results of statistical analysis using the appropriate nonparametric method of analysis based on permutation (one-sided probabilities).

Table 2.6.7.9: Genotoxicity: In vivo (Continued) **Test article: Mavacamten**

Test Facility Study No.: [redacted] **Study No.:** NC-14-0063

Abbreviations: MPCE = number of micronucleated polychromatic erythrocytes observed per 2000 polychromatic erythrocytes examined; PCE = polychromatic erythrocytes; *p<0.05, **p<0.01.

10 がん原性試験

Table 2.6.7.10A: Carcinogenicity **Test article: Mavacamten**

Report Title:	MYK-461 (SAR439152): 1-Month Oral Range-Finding Toxicity Study in Wild Type RasH2 Mice			**Study No.:**	NC-17-0013
Species/Strain:	Mouse/RasH2 (001178-W [wild type], CByB6F1-Tg[HRAS]2Jic)	**Duration of Dosing:**	28 days	**Test Facility Study No.:**	[redacted]
Initial Age:	11 to 12 weeks	**Duration of Post Dose:**	None	**Location in Dossier:**	4.2.3.4.1-1
Date of First Dose:	31-[redacted]-20[redacted]	**Method of Administration:**	Oral (gavage)		
Vehicle/Formulation:	0.5% Methylcellulose, 400 cps in reverse osmosis water			**GLP Compliance:**	GLP
Special Features:	None				
No-Observed-Adverse-Effect Level:	4 mg/kg/day for males, 6/5 mg/kg/day for females				

Daily Dose (mg/kg):	**(0) Control**		**2**		**4**		**6/5**	
No. of Animals:	**M: 12**	**F: 12**	**M: 12**	**F: 12**	**M: 12**	**F: 12**	**M: 12**	**F: 12**
Toxicokinetics: mavacamten								
Cmax (ng/mL)								
Day 1	--	--	1350	1540	2840	4000	NA	NA
Day 9 (Week 2)	--	--	NA	NA	NA	NA	4710	5700
Day 28 (Week 4)	--	--	2050	1840	4930	4510	6370	5380
AUC(0-24h) (ng•h/mL)								
Day 1	-	-	17000	19200	34000	40900	NA	NA
Day 9 (Week 2)	-	-	NA	NA	NA	NA	55300	58800
Day 28 (Week 4)	-	-	25900	22600	69600	54100	99800	61900

Table 2.6.7.10A: Carcinogenicity (Continued) **Test article: Mavacamten**

Test Facility Study No.: [redacted] **Study No.:** NC-17-0013

Daily Dose (mg/kg):	**(0) Control**		**2**		**4**		**6/5**	
No. of Animals:	**M: 12**	**F: 12**	**M: 12**	**F: 12**	**M: 12**	**F: 12**	**M: 12**	**F: 12**
Noteworthy Findings								
Died or Sacrificed Moribund								
Toxicity group	0	0	0	0	0	0	3 (Day 1)	0
Toxicokinetic group	0	0	0	0	0	0	4 (Day 1&8)	0
Clinical Observations	--	--	--	--	--	--	--	--
Body Weight Change (g)								
Days 1-8	--	--	−1.3*	--	−0.4*	--	−0.7*	--
Days 8-15	--	--	0.4	--	−0.2*	--	−0.3*	--
Food consumption (%)[a]								
Days 1-8 (g/animal/day control)	--	--	−4.5	--	−15.9	--	−15.9	--
Clinical Pathology	--	--	--	--	--	--	--	--
End-of-Dose - Number Evaluated:	12	12	12	12	12	12	9	12
Heart								
Absolute (% control)	--	--	3.7	6.1	24.3*	12.1*	33.2*	16.3*
Relative to Body (% control)	--	--	7.1	6.7	28.6*	19.1*	42.3*	18.8*
Relative to Brain (% control)	--	--	6.3	6.1	27.0*	12.6*	38.6*	16.7*
Macroscopic Observations	--	--	--	--	--	--	--	--
Histopathology	--	--	--	--	--	--	--	--

Table 2.6.7.10A: Repeat-dose Toxicity (Continued) **Test article: Mavacamten**

Test Facility Study No.: [redacted] **Study No.:** NC-17-0013

[a] For treated groups, percent difference from control is shown.

Abbreviations: F = female; GLP = Good Laboratory Practice; M = male; NA = not applicable due to insufficient data; -- = no noteworthy findings.
Statistical Analysis: * p≤0.05, ** p≤0.01, *** p≤0.001 ANOVA and Dunnett's Test.

Table 2.6.7.10B: Carcinogenicity **Test article: Mavacamten**

Report Title:	MYK-461: 6-Month Oral Gavage Carcinogenicity Study in RasH2 Transgenic Mice			**Study No.:**	NC-18-0002
Species/Strain:	Mouse/ RasH2 (001178-T [hemizygous], CByB6F1-Tg[HRAS]2Jic)	**Duration of Dosing:**	6 months	**Test Facility Study No.:**	[redacted]
Initial Age:	9 to 11 weeks	**Method of Administration:**	MYK-461: Oral (gavage) NMU: Intraperitoneal injection	**Location in Dossier:**	4.2.3.4.1-2
Date of First Dose:	10-[redacted]-20[redacted] (M) 12-[redacted]-20[redacted] (F)	**Vehicle/Formulation:**	0.5% Methylcellulose (400 cp)	**GLP Compliance:**	GLP
		Treatment of Controls:	Positive Control: 7.5 mg/mL MNU in 150 mM sodium chloride and 15 mM sodium citrate in reverse osmosis water (pH 4.5)		
Basis for High-Dose Selection:	MYK-461: 1-Month Oral Range-Finding Toxicity study in Wild Type RasH2 Mice in which mice were dosed 2, 4, or 6 mg/kg/day for 1 month. Mavacamten-related death or moribund condition, along with clinical observations consistent with moribund condition occurred in males administered 6 mg/kg/day. CAC committee recommended 0.5, 1.0 or 2.0 mg/kg/day and 3 mg/kg/day for high dose females as the doses in the definitive 6-month study.				
Special Features:	None				

Daily Dose (mg/kg/day):	**(0) Control**		**0.5**		**1.0**		**2.0**	**3.0**	**75 (MNU)[a]**	
No. of Animals:	**25**	**25**	**25**	**25**	**25**	**25**	**25**	**25**	**10**	**10**
Sex:	**M**	**F**	**M**	**F**	**M**	**F**	**M**	**F**	**M**	**F**
Toxicokinetics: mavacamten										
Cmax (ng/mL)										
Day 28 (Week 4)	0	0	711	612	1190	1330	3140	4520	0	0
Day 182 (Week 26)	0	0	768	626	1270	1300	2230	4280	0	0
Mean Sex-combined values			697		1285					
AUC(0-24h) (ng•h/mL)										
Day 28 (Week 4)	0	0	6280	7220	14500	14800	34200	49200	0	0
Day 182 (Week 26)	0	0	6330	6660	15800	16400	30000	50400	0	0
Mean Sex-combined values			6495		16100					

Table 2.6.7.10B: Carcinogenicity (Continued) **Test article: Mavacamten**

Test Facility Study No.: [redacted] **Study No.:** NC-18-0002

Daily Dose (mg/kg/day):	**(0) Control**		**0.5**		**1.0**		**2.0**	**3.0**	**75 (MNU)[a]**	
No. of Animals:	**25**	**25**	**25**	**25**	**25**	**25**	**25**	**25**	**10**	**10**
Sex:	**M**	**F**	**M**	**F**	**M**	**F**	**M**	**F**	**M**	**F**
Number of Animals										
At Start	25	25	25	25	25	25	25	25	10	10
Died/Euthanized Moribund	0	2	1	1	2	1	0	1	9	8
Terminal Euthanasia	25	23	24	24	23	24	25	24	1	2
Survival (%)	100	92	96	96	92	96	100	96	9	20
Noteworthy Findings										
Body Weight (%)	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--
Food Consumption (%)	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--
Number of Animals with Neoplastic Lesions:	7	8	4	13	9	8	7	7	58	54
Gross Pathology	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--
Histopathology - Non-Neoplastic	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--
Lesions	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--

[a] A clear carcinogenic response occurred in animals administered MNU, the positive control article. Greater early death rate in the positive control animals was attributed primarily to the presence of malignant neoplasms. Oral gavage administration of mavacamten for 26 weeks was clinically well tolerated, had no effect on survival, and exhibited no evidence of any carcinogenic potential. No mavacamten-related macroscopic or neoplastic microscopic findings were observed.

Abbreviations: F = female; GLP = Good Laboratory Practice; M = male; NA = not applicable; MMU = N-methyl-N-nitrosourea; -- = no noteworthy findings.

Table 2.6.7.10C: Carcinogenicity **Test article: Mavacamten**

Report Title:	MYK-461: 2-year Oral Gavage Carcinogenicity and Toxicokinetic Study in Rats			**Study No.:**	NC-18-0004
Species/Strain:	Rat/Crl:CD (SD)	**Duration of Dosing:**	102 weeks[a]	**Test Facility Study No.:**	[redacted]
Initial Age:	6-7 weeks	**Method of Administration:**	Oral (gavage)	**Location in Dossier:**	4.2.3.4.1-3
Date of First Dose:	06-[redacted]-20[redacted] (M) 07-[redacted]-20[redacted] (F)	**Vehicle/Formulation:**	0.5%Methylcellulose (400 cp)		
		Treatment of Control:	Groups 1 and 2 were administered vehicle control article only	**GLP Compliance:**	GLP[b]

Basis for High-Dose Selection: In a 6-month oral gavage study male and female rats were administered 0.3, 0.6, or 1.2 mg/kg/day. The NOAEL was 0.3 mg/kg/day, based on deaths in the group administered 1.2 mg/kg/day and cartilaginous and osseous metaplasia noted in animals administered ≥ 0.6 mg/kg/day. No animals administered 0.3 or 0.6 mg/kg/day were euthanized or died at an unscheduled interval. The high dose of 0.6 mg/kg/day was selected based on feedback from the FDA Executive Carcinogenicity Assessment Committee.

Special Features: None

Daily Dose (mg/kg):	**(0) Water Control**		**(0) Vehicle Control**		**0.1**		**0.3**		**0.6**	
No. of Animals:	**60**	**60**	**60**	**60**	**60**	**60**	**60**	**60**	**60**	**60**
Sex:	**M**	**F**	**M**	**F**	**M**	**F**	**M**	**F**	**M**	**F**
Toxicokinetics: mavacamten										
Cmax (ng/mL)										
Day 28 (Week 4)	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ	32.2	38.0	85.4	142	193	341
Day 91 (Week 13)	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ	39.1	41.0	99.6	172	255	506
Day 182 (Week 26)	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ	33.0	21.5	101	86.5	295	308
Mean Sex-combined values					27.3		93.8		302	
AUC(0-24h) (ng•h/mL)										
Day 28 (Week 4)	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ	320	358	1070	1770	2640	3890
Day 91 (Week 13)	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ	355	408	1430	2190	3730	5230
Day 182 (Week 26)	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ	376	212	1270	1200	3640	2810
Mean Sex-combined values					294		1235		3225	

Table 2.6.7.10C: Carcinogenicity (Continued) **Test article: Mavacamten**

Test Facility Study No.: [redacted] **Study No.:** NC-18-0004

Daily Dose (mg/kg):	**(0) Water Control**		**(0) Vehicle Control**		**0.1**		**0.3**		**0.6**	
No. of Animals:	**60**	**60**	**60**	**60**	**60**	**60**	**60**	**60**	**60**	**60**
Sex:	**M**	**F**	**M**	**F**	**M**	**F**	**M**	**F**	**M**	**F**
Number of Animals										
At Start	60	60	60	60	60	60	60	60	60	60
Died/Sacrificed Moribund[c]	51	46	50	44	44	45	48	42	45	43
Scheduled Early Termination Euthanasia[d]	0	14	0	15	0	15	12	17	15	17
Accidental	0	0	0	1	0	0	0	1	0	0
Terminal Sacrifice	9	0	10	0	16	0	0	0	0	0
Survival (%)[e]	15	25	17	27	27	28	26	28	27	28
Noteworthy Findings										
Body Weight (%)[f]										
Day 57	--	297 g	--	299 g	--	−2	--	−4*	--	−4*
Day 162	--	375 g	--	377 g	--	−5*	--	−4	--	−6*
Day 554	--	580 g	--	570 g	--	−7	--	−12*	--	−9
Food Consumption	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--
Clinical and Mass Observations	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--
Gross Pathology	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--
Neoplastic Lesions	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--
Non-neoplastic Lesions	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--

Table 2.6.7.10C: Carcinogenicity (Continued) **Test article: Mavacamten**

Test Facility Study No.: [redacted] **Study No.:** NC-18-0004

[a] Due to the number of surviving animals in each group, all surviving 0.3 and 0.6 mg/kg/day females were euthanized on Day 634 of the dosing phase, all surviving 0.6 mg/kg/day males were euthanized on Day 635 of the dosing phase, all surviving control and 0.1 mg/kg/day females were euthanized on Day 651 of the dosing phase, all surviving 0.3 mg/kg/day males were euthanized on Day 670 of the dosing phase, and all surviving control and 0.1 mg/kg/day males were euthanized on Day 709 of the dosing phase. Due to these scheduled early euthanasias, the duration of dosing was up to 102 weeks.

[b] The study was conducted in compliance with the Good Laboratory Practice Regulations for Nonclinical Laboratory Studies of the United States Food and Drug Administration (21 CFR Part 58).

[c] No MYK-461-related effect on survival was noted. No statistically significant differences in death were observed in the MYK-461 treated groups, compared to the combined vehicle control groups.

[d] Scheduled early terminal euthanasia was performed on Days 634/635, 651, or 670.

[e] Adjusted for accidental deaths.

[f] For controls, group means are shown. For treated groups, percent difference from controls is shown. Statistical significance is based on actual data (not on the percent differences).

Abbreviations: AUC(0-24h) = area under the concentration versus time curve; BLQ = below the lower limit of quantification < 0.250 ng/mL; Cmax = maximum analyte concentration; F = female; FDA = Food and Drug Administration; GLP = Good Laboratory Practice; M = male; NOAEL = no observed adverse effect level; SD = Sprague Dawley; -- = no noteworthy findings.
* $p \leq 0.05$, ** $p \leq 0.01$ ANOVA and Dunnett's Test.

11 生殖発生毒性試験：重要な試験以外の試験

Table 2.6.7.11: Reproductive and Developmental Toxicity: Nonpivotal Studies **Test article: Mavacamten**

Species/Strain (GLP Compliance)	Method of Administration (Vehicle/ Formulation)	Dosing Period	Doses (mg/kg)	No. per Group and Sex	Noteworthy Findings	Study No./ Test Facility Study No.
Rat/Crl:CD (SD) (nonGLP)	Oral gavage/ 0.5% Methylcellulose	GD 6-17	0, 1.0, 1.5, 2.0	6F	There was increased post implantation loss associated with a decrease in uterine weight and a lower mean number of live fetuses per dam, and in lower mean fetal body weights at ≥1.5 mg/kg/day (effects were comparable between 1.5 and 2 mg/kg/day) when compared to controls, while no maternal toxicity was noted at any dose level.	NC-16-0003 /[redacted]
Rabbit/NZW (nonGLP)	Oral gavage/ 0.5% Methylcellulose	14 days	0, 1, 3, 10	3F	The oral administration of mavacamten resulted in preterminal death or euthanasia of 1/3 females at 3 mg/kg/day and all females at 10 mg/kg/day, preceded by clinical signs (recumbent posture, decreased motor activity, and/or hyporeactivity) in 2/3 females at 10 mg/kg/day only. Under these study conditions, only the dose of 1 mg/kg/day was clinically well tolerated.	NC-16-0001 /[redacted]

Table 2.6.7.11: Reproductive and Developmental Toxicity: Nonpivotal Studies (Continued) **Test article: Mavacamten**

Species/Strain (GLP Compliance)	Method of Administration (Vehicle/ Formulation)	Dosing Period	Doses (mg/kg)	No. per Group and Sex	Noteworthy Findings	Study No./ Test Facility Study No.
Rabbit/NZW (nonGLP)	Oral gavage/0.5% Methylcellulose	GD 6-19	0, 0.7, 1.5, 2.0	6F	One female (No. 08) at 0.7 mg/kg/day and 2 females (Nos. 19 and 20) at 2 mg/kg/day were found dead on GD 14 or 16. The cause of death of these females was attributed to the gavage procedure. This resulted in minimal to moderate maternal toxicity ≥1.5 mg/kg/day, evidenced by slightly lower body weight gains during GD 6-20 at 1.5 mg/kg/day, and transient body weight decreases between GD 6 and GD 15 at 2 mg/kg/day, accompanied by minimal to moderate decreases in food consumption, respectively. The high dose of 2 mg/kg/day was considered to be the Maximal Tolerated Dose in pregnant female rabbits, based on body weight effects.	NC-16-0002 /[redacted]

Abbreviations: F = female; GD = gestation day; GLP = Good Laboratory Practice; M = male; NZW = New Zealand White; SD = Sprague Dawley.

12 生殖発生毒性試験：受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験

Table 2.6.7.12: Reproductive and Developmental Toxicity - Fertility and Early Embryonic Development to Implantation

Test article: Mavacamten

Report Title: Study of Fertility and Early Embryonic Development to Implantation of MYK-461 Administered by Oral (Gavage) in Rats

Design similar to ICH 4.1.1?	Yes	**Duration of Dosing:**	**M:** 50-52 days beginning 28 days before cohabitation **F:** 15 days before cohabitation and until GD 7	**Study No.:**	NC-19-0028
				Test Facility Study No.:	[redacted]
Species/Strain:	Rat/Crl:CD(SD)	**Day of Mating:**	GD 0	**Location in Dossier:**	4.2.3.5.1-1
Initial Age:	M: 71 days F: 66 days	**Day of C-Section:**	GD 13		
Date of First Dose:	14-[redacted]-20[redacted] (M) 27-[redacted]-20[redacted] (F)	**Method of Administration:**	Oral (gavage)	**GLP Compliance:**	GLP
		Vehicle/Formulation:	0.5% Methylcellulose (400 cp)		

Special Features: None

No-Observed-Adverse-Effect Level: **F_0 Males:** 1.2 mg/kg/day **F_0 Females:** 1.2 mg/kg/day

Daily Dose (mg/kg):	**0 (Control)**	**0.3**	**0.6**	**1.2**
Males:				
Toxicokinetics: mavacamten[a]				
Cmax (ng/mL)	--	1370	5970	6520
AUC(0-24h) (ng•h/mL)	--	123	448	477
No. Evaluated	22	22	22	22
No. Died or Euthanized Moribund	0	0	0	1
Clinical Observations	--	--	--	--
Necropsy Observations	--	--	--	--
No. of Males that mated	22	22	22	22
No. of Fertile Males	22	21	19	20

Table 2.6.7.12: Reproductive and Developmental Toxicity - Fertility and Early Embryonic Development to Implantation (Continued) **Test article: Mavacamten**

Test Facility Study No.: [redacted] **Study No.:** NC-19-0028

Daily Dose (mg/kg):	**0 (Control)**	**0.3**	**0.6**	**1.2**
Females:				
Toxicokinetics: mavacamten[a]				
Cmax (ng/mL)	--	135	323	764
AUC(0-24h) (ng•h/mL)	--	1780	4260	11800
No. Evaluated	22	22	22	22
No. Died or Euthanized Moribund	0	0	0	0
Gestation Body Weight Gain (g)				
Days 0-3	+18.4	+16.6	+13.2**	+13.0**
Days 0-7	+30.5	+29.0	+23.4**	+23.8**
Mean No. Days Prior to Mating	2.1	2.1	2.0	2.3
No. of Females that mated	22	22	22	22
No. of Pregnant Females	22	21	19	20
Mean No. Implantations	16	16.3	15.1	15.2
Mean % Preimplantation Loss	9.9	5.2	8.9	7.5
Mean No. Live Conceptuses	15.4	15.7	14.4	14.5
Mean # Postimplantation Loss	3.7	3.4	4.3	4.7

Table 2.6.7.12: Reproductive and Developmental Toxicity - Fertility and Early Embryonic Development to Implantation (Continued)

Test article: Mavacamten

Test Facility Study No.: [redacted]

Study No.: NC-19-0028

[a] Data from prior 26-week oral gavage toxicity study NC-16-0049 at steady state (Week 13) at the same doses.

Abbreviations: GLP = Good Laboratory Practice; -- = no noteworthy findings; Statistical Analysis: * $p \leq 0.05$, ** $p \leq 0.01$ Dunnett's Test.

13 生殖発生毒性試験：胚・胎児発生に関する試験

Table 2.6.7.13A: Reproductive and Developmental Toxicity - Effects on Embryo-Fetal Development **Test article: Mavacamten**

Report Title:	SAR439152/MYK-461 - Oral Embryo-Fetal Toxicity Study in Rats				
Design similar to ICH 4.1.3?	Yes	**Duration of Dosing:**	GD 6-17	**Study No.:**	NC-16-0004
		Day of Mating:	GD 0	**Test Facility Study No.:**	[redacted]
Species/Strain:	Rat/Crl:CD (SD)	**Day of C-section:**	GD 21	**Location in Dossier:**	4.2.3.5.2-2
Initial Age:	9-11 weeks	**Method of Administration:**	Oral (gavage)		
Date of First Dose:	22-[redacted]-20[redacted]	**Vehicle/Formulation:**	0.5% Methylcellulose (400 cp)	**GLP Compliance:**	GLP
Special Features:	None				
No-Observed-Effect Level:		**F_0 Females:**	1.5 mg/kg/day	**F_1 Litters:**	0.75 mg/kg/day

Daily Dose (mg/kg):	**0 (Control)**	**0.3**	**0.75**	**1.5**
Dams:				
Toxicokinetics: mavacamten				
Cmax (ng/mL) - GD 12	--	116	356	1080
AUC(0-24h) (ng•h/mL) - GD 12	--	1520	5690	16500
Toxicokinetics: MYK-460				
Cmax (ng/mL) - GD 12	--	<LLOQ	<LLOQ	<LLOQ
AUC(0-24h) (ng•h/mL) - GD 12	--	<LLOQ	<LLOQ	<LLOQ
No. Mated	24	24	24	24
No. Pregnant	23	24	24	23
No. Died or Euthanized Moribund	1	0	0	0
No. Aborted or with Total Resorption of Litter	--	--	--	--
Clinical Observations	--	--	--	--
Necropsy Observations	--	--	--	--

Table 2.6.7.13A: Reproductive and Developmental Toxicity - Effects on Embryo-Fetal Development (Continued) **Test article: Mavacamten**

Test Facility Study No.: [redacted] **Study No.:** NC-16-0004

Daily Dose (mg/kg):	**0 (Control)**	**0.3**	**0.75**	**1.5**
Dams (Continued):				
Body Weight (%)	--	--	--	--
Food Consumption (%)	--	--	--	--
Mean No. Corpora Lutea	15.8	16.3	16.3	16.0
Mean No. Implantations	--	--	--	--
Mean % Preimplantation Loss	--	--	--	--
Litters:				
No. Litters Evaluated	23	24	24	23
No. Live Fetuses examined	142	167	162	141
Mean No. Resorptions	0.87	0.63	0.96	1.52*
No. of Litters with Dead Fetuses	0	0	0	0
Mean No. Postimplantation Loss	0.87	0.63	0.96	1.52*
Mean Fetal Body Weight (%)	5.80 g	−3	−4	−11*
Fetal Sex Ratios (% Male)	48.6	48.4	47.5	51.2
Fetal Anomalies:				
Gross External	2 (1)	2 (2)	--	1 (1)
Visceral Anomalies	--	--	--	2 (2)
Skeletal Anomalies	2 (1)	2 (2)	--	24 (12)
Total Affected Fetuses (Litters)	4 (2)	4 (3)	--	27 (13)

Abbreviations: GD = gestation day; LLOQ = less than the lower limit of quantitation; -- = no noteworthy findings; Statistical Analysis: * $p<0.05$, ** $p<0.01$ ANOVA and Dunnett's Test, Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) Test (implantation sites, preimplantation loss, post implantation loss and live fetuses), Jonckheere test (mean number of sacrocaudal vertebrae count).

Table 2.6.7.13B: Reproductive and Developmental Toxicity - Effects on Embryo-Fetal Development **Test article: Mavacamten**

Report Title:	SAR439152/MYK-461 - Oral Embryo-Fetal Toxicity Study in Rabbits				
Design similar to ICH 4.1.3?	Yes	**Duration of Dosing:**	GD 6-19	**Study No.:**	NC-16-0051
		Day of Mating:	GD 0	**Test Facility Study No.:**	[redacted]
Species/Strain:	Rabbit/NZW	**Day of C-section:**	GD 29	**Location in Dossier:**	4.2.3.5.2-5
Initial Age:	18 to 21 weeks	**Method of Administration:**	Oral (gavage)		
Date of First Dose:	10-[redacted]-20[redacted]	**Vehicle/Formulation:**	0.5% Methylcellulose (400 cp)	**GLP Compliance:**	GLP
Special Features:	Embryonic and extraembryonic tissues concentrations of mavacamten determined				
No-Observed-Effect Level:	**F_0 Females:** 0.6 mg/kg/day		**F_1 Litters:** 0.6 mg/kg/day		

Daily Dose (mg/kg):	**0 (Control)**	**0.6**	**1.2**	**2.0**
Does:				
Toxicokinetics: mavacamten				
Cmax (ng/mL)	--	516	1100	1680
AUC(0-24h) (ng•h/mL)	--	7160	16500	29000
Toxicokinetics: MYK-460				
Cmax (ng/mL)	--	<LLOQ	<LLOQ	0.41
AUC(0-24h) (ng•h/mL)	--	<LLOQ	<LLOQ	0.43
Embryonic Tissue Concentration: mavacamten				
AUC(0-24h) (ng/g tissue)	--	25.2	54.2	123
No. mated	22	22	22	22
No. Pregnant	20	19	21	20
No. nonpregnant	1	2	0	0
No. Died or Euthanized Moribund	1	1	1	2
No. Aborted or with Total Resorption of Litter	1	1	1	0

Table 2.6.7.13B: Reproductive and Developmental Toxicity - Effects on Embryo-Fetal Development (Continued) **Test article: Mavacamten**

Test Facility Study No.: [redacted] **Study No.:** NC-16-0051

Daily Dose (mg/kg):	**0 (Control)**	**0.6**	**1.2**	**2.0**
Does (Continued):				
Clinical Observations	--	--	--	--
Necropsy Observations	--	--	--	--
Body Weight (%)	--	--	--	−1.6
Body Weight Gain (%)	--	--	−74	--
Food Consumption (%)	--	--	--	−1.6
Mean No. Corpora Lutea	12.4	12.5	12.7	11.7
Mean No. Implantations	10.7	10.2	10.8	10.2
Absolute Preimplantation Loss	1.7	2.3	1.9	1.5
Litters:				
No. Litters Evaluated	20	19	21	20
No. Live Fetuses	202	179	214	186
No. of Litters with Dead Fetuses	0	0	0	0
Mean % Postimplantation Loss	0.60	0.79	0.62	0.90
Mean Live Fetal Body Weight (g)	30.99	32.00	29.42	29.61
Fetal Sex Ratios (%Males)	46.6	48.7	50.4	55.7
Fetal Anomalies:				
Gross External	--	--	3	20
Visceral Anomalies	--	--	--	4
Skeletal Anomalies	--	--	--	38
Total Affected Fetuses (Litters)	--	--	3/1	62/20

Abbreviations: GD = gestation day; GLP = Good Laboratory Practice; NZW = New Zealand White; LLOQ = less than the lower limit of quantitation; -- = no noteworthy findings; Statistical Analysis: * $p \leq 0.05$.

14 生殖発生毒性試験：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

Table 2.6.7.14: Reproductive and Developmental Toxicity - Effects on Pre- and Postnatal Development including Maternal Function **Test article: Mavacamten**

Report Title: MYK-461: Oral (Gavage) Pre- and Postnatal Development Toxicity Study in Rats

Design similar to ICH 4.1.2?	Yes	**Duration of Dosing:**	GD 6 to LD 20	**Study No.:**	NC-18-0037
		Day of Mating:	GD 0	**Test Facility Study No.:**	[redacted]
Species/Strain:	Rat/Crl:CD(SD)	**Method of Administration:**	Oral (gavage)	**Location in Dossier:**	4.2.3.5.3-1
Initial Age:	10-13 weeks at receipt	**Vehicle/Formulation:**	0.5% Methylcellulose (400 cp)		
Date of First Dose:	07-[redacted]-20[redacted]	**Litters Culled/Not Culled:**	Culled	**GLP Compliance:**	GLP
Special Features:	None				

No-Observed-Adverse-Effect Level: **F_0 Females:** 1.5 mg/kg/day; **F_1 Males:** 1.5 mg/kg/day; **F_1 Females:** 1.5 mg/kg/day

Daily Dose (mg/kg):	**0 (Control)**	**0.3**	**0.75**	**1.5**
F_0 Females:				
Toxicokinetics: mavacamten[a]				
GD 12				
Cmax (ng/mL)	--	1520	5690	16500
AUC(0-24h) (ng•h/mL)	--	116	356	1080
Toxicokinetics: MYK-460				
GD 12				
Cmax (ng/mL)	--	<LLOQ	<LLOQ	<LLOQ
AUC(0-24h) (ng•h/mL)	--	<LLOQ	<LLOQ	<LLOQ
No. Evaluated	24	24	24	24
No. Pregnant	24	24	23	24
No. Died or Scrificed Moribund	0	0	0	0
No. Aborted or with Total Resorption of Litter	0	1	0	0
Clinical Observations	--	--	--	--

Table 2.6.7.14: Reproductive and Developmental Toxicity - Effects on Pre- and Postnatal Development including Maternal Function (Continued) **Test article: Mavacamten**

Test Facility Study No.: [redacted] **Study No.:** NC-18-0037

Daily Dose (mg/kg):	**0 (Control)**	**0.3**	**0.75**	**1.5**
F_0 Females (Continued):				
No. Evaluated	24	24	24	24
Necropsy Observations	--	--	--	--
Gestation Body Weight g (%) Day 21	408	399 (−2.2)	394 (−3.4)	400 (−2.0)
Gestation Body Weight Gains, g (%) Day 21	152	142	138	146
Lactation Body Weight, g (%) Day 21	335	331 (−1.2)	325 (−3.0)	324 (−3.3)
Lactation Body Weight Gain(g) Day 21	35	32	36	33
Gestation Food Consumption Day 6-21, g (%)	23	22 (−4.3)	22 (−4.3)	22 (−4.3)
Lactation Food Consumption LD 1-21 g/animal/day	56	54	55	54
Mean Duration of Gestation (days)	21.6	21.7	21.8	21.7
Abnormal Parturition	--	--	--	--
F_1 Litters (Preweaning):				
No. Litters Evaluated	24	24	23	24
Mean No. of Implantations	13.3	13.4	13.7	14.4
Mean No. Pups/Litter	12.7	11.8	12.9	13.6
Mean No. Liveborn Pups/Litter	12.7	11.6	12.7	13.3
Postnatal Survival to Day 4 (%/Liter)	99.1	95.0	97.5	95.9
Postnatal Survival to Weaning (%/Liter)	99.5	100	99.5	99.5
Pup Body Weights g (%)				
Males				
PND 1	8.1	8.4 (3.7)	8.1 (0.0)	7.5 (−7.4)*
PND 21	56.0	57.6 (2.9)	57.9 (3.4)	55.2 (−1.4)

Table 2.6.7.14: Reproductive and Developmental Toxicity - Effects on Pre- and Postnatal Development including Maternal Function (Continued) **Test article: Mavacamten**

Test Facility Study No.: [redacted] **Study No.:** NC-18-0037

Daily Dose (mg/kg):	**0 (Control)**	**0.3**	**0.75**	**1.5**
F_1 Litters (Preweaning) (Continued):				
Pup Body Weights g (%) (Continued)				
Females				
PND 1	7.7	7.9 (2.6)	7.6 (−1.3)	7.0 (−9.1)**
PND 21	54.8	56.7 (3.5)	55.7 (1.6)	52.8 (−3.6)
Pup Sex Ratios (% male/liter)	48.6	44.0	48.0	52.3
Pup Clinical Signs	--	--	--	--
Pup Necropsy Observations	--	--	--	--
F_1 Males (Preweaning):				
No. Evaluated Postweaning Per Litter	48	45	46	48
No. Died or Euthanized Moribund	0	0	1	0
Clinical Observations	--	--	--	--
Necropsy Observations	--	--	--	--
Body Weight g (%)				
PND 84	545	543 (−0.4)	527 (−3.3)	517 (−5.1)
PND 119	678	676 (−0.3)	656 (−3.2)	638 (−5.9)
Body Weight Gain (g)				
PND 21-84	489	485	468	462
PND 21-119	622	618	598	582
Food Consumption (%)	--	--	--	--
Mean Age at Preputial Separation (days)	43.3	43.0	42.5	43.5
Startle Response	--	--	--	--

Table 2.6.7.14: Reproductive and Developmental Toxicity - Effects on Pre- and Postnatal Development including Maternal Function (Continued) **Test article: Mavacamten**

Test Facility Study No.: [redacted] **Study No.:** NC-18-0037

Daily Dose (mg/kg):	**0 (Control)**	**0.3**	**0.75**	**1.5**
F_1 Males (Preweaning) (Continued):				
Motor Activity	--	--	--	--
Learning and Memory	--	--	--	--
No. of Males that Mated	24	23	23	23
No. of Fertile Males	19	22	19	21
F_1 Females (Postweaning):				
No. Evaluated Postweaning	48	46	46	48
No. Died or Sacrificed Moribund	1	0	0	0
Clinical Observations	--	--	--	--
Necropsy Observations	--	--	--	--
Premating Body Weight g (%)	299	310 (3.7)	296 (−1.0)	297 (−0.7)
Premating Body Weight Gain (g)				
PND 21-84	244	253	240	243
Gestation Body Weight g (%)	388	398 (2.6)	383 (−1.3)	384 (−1.0)
Gestation Body Weight Gain (g)				
GD 0-15	80	81	85	74
Mean Age of Vaginal Patency (days)	31.7	31.4	31.6	31.9
Startle Response	--	--	--	--
Motor Activity	--	--	--	--
Learning and Memory	--	--	--	--
Mean Precoital Interval	2.8	2.3	2.5	3.3
No. of Females that Mated	24	23	23	23

Table 2.6.7.14: Reproductive and Developmental Toxicity - Effects on Pre- and Postnatal Development including Maternal Function (Continued) **Test article: Mavacamten**

Test Facility Study No.: [redacted] **Study No.:** NC-18-0037

Daily Dose (mg/kg):	**0 (Control)**	**0.3**	**0.75**	**1.5**
F_1 Females (Postweaning) (Continued):				
No. of Pregnant Females	19	22	19	21
Mean No. Corpora Lutea	17.5	17.1	17.5	18.5
Mean No. Implantations	16.7	15.7	16.3	17.2
Mean % Preimplantation Loss	4.4	8.3	6.5	6.1
F_2 Litters:				
Mean No. of Litters Evaluated	19	22	19	21
Mean No. Live Conceptuses/Litter	16.1	14.9	14.9	16.4
Mean No. Resorptions	0.6	0.8	1.4	0.8
No. of Litter with Dead Conceptuses	0.0	0.0	0.0	0.0
No. Dead Conceptuses	0.0	0.0	0.0	0.0
Mean % Post implantation Loss	3.6	5.8	8.3	4.7

[a] From study NC-16-0004.

Abbreviations: GD = gestation day; GLP = Good Laboratory Practice; LD = lactation day; LLOQ = less than the lower limit of quantitation; No. = number; PND = postnatal day; -- = no noteworthy findings.
Statistical Analysis: * $p<0.05$, ** $p<0.01$ Dunnett's Test; + $p<0.05$, ++ $p<0.01$ Dunn's Test.

15 その他の毒性試験

Table 2.6.7.15: Other Toxicity Studies **Test article: Mavacamten**

Species/Strain (GLP Compliance)	Method of Administration (Vehicle/ Formulation)	Duration of Dosing	Doses (mg/kg)	No. per Group and Sex	Noteworthy Findings	Study No./ Test Facility Study No.
Impurities Qualification						
Rat/Crl:CD (SD) (GLP)	Oral gavage (0.5% [w/v] Methylcellulose [400 cp] in reverse osmosis water)	13 weeks	0.0, 0.3, 0.3[a]	10M, 10F	Administration of 0.3 mg/kg/day mavacamten or mavacamten impurity enriched batch for 13 weeks via oral gavage was similarly well-tolerated. Test article-related changes were limited to females-specific greater mean body weight, body weight gains, and food consumption, with greater adrenal, heart, and spleen organ weights compared with control rats. These changes were of a similar nature for mavacamten- and mavacamten impurity enriched batch treated animals, suggesting a mavacamten-related effect rather than an impurity-related effect. Exposure via observed maximum concentration (Cmax) and area under the curve (AUC) parameters was similar or minimally different between both lots on Day 91, with exposure ratios (impurity spiked lot/non-impurity spiked lot) ranging from 0.953 to 1.64 (mean 1.30) for Cmax and from 0.973 to 1.73 (mean 1.35) for AUC0-24. As such, no change in toxicological profile of mavacamten was noted due to spiking with two additional impurities (MYK-460 and *類縁物質A). The no observed adverse effect level (NOAEL) for the study is 0.3 mg/kg/day for mavacamten or mavacamten impurity enriched batch when dosed daily for 13 weeks via oral gavage.	NC-18-0036 /[redacted]

＊新薬承認情報提供時に置き換え

Table 2.6.7.15: **Other Toxicity Studies (Continued)** **Test article: Mavacamten**

Species/Strain (GLP Compliance)	Method of Administration (Vehicle/ Formulation)	Duration of Dosing	Doses (mg/kg)	No. per Group and Sex	Noteworthy Findings	Study No./ Test Facility Study No.
Impurities Qualification (Continued)						
Rat/Crl:CD (SD) (GLP)	Oral gavage (0.5% [w/v] Methylcellulose [400 cp] in reverse osmosis water)	13 weeks	0, 0.3, 0.3[b], 0.3[c]	10 M, 10 F	BMS-986427, BMS-986427 + degradants (*類縁物質B and *類縁物質C), and BMS 986427 + impurity (MYK-460) were each clinically well tolerated by rats for 13 weeks at doses of 0.3 mg/kg/day with no effects on any parameter tested.	DN21017 /[redacted]

[a] Mavacamten was spiked with the 2 impurities: MYK-460 ([redacted]%) and *類縁物質A ([redacted]%).
[b] Mavacamten was spiked with the 2 degradants: *類縁物質B ([redacted]%) and *類縁物質C ([redacted]%).
[c] Mavacamten was spiked with the impurity: MYK-460 ([redacted]%).

Abbreviations: F = female; GLP = Good Laboratory Practice; M = male; NA = not applicable; SD = Sprague Dawley.

＊新薬承認情報提供時に置き換え