Table of Contents

1 背景及び概観 4
1.1 製剤開発 4
1.2 分析法 5
2 個々の試験結果の要約 13
2.1 mavacamten の初期カプセル製剤（Capsule 1）及び第 2 世代カプセル製剤（Capsule 2）の相対的バイオアベイラビリティ並びに mavacamten の薬物動態に対する食事の影響試験（MYK-461-014 試験） 13
2.2 mavacamten のカプセル製剤（Capsule 2）5 mg × 3 とカプセル製剤（Capsule 2）15 mg × 1 との間の生物学的同等性試験（CV0271090 試験） 14
2.3 mavacamten のカプセル製剤（Capsule 1）5 mg とカプセル製剤（Capsule 2）5 mg 及びカプセル製剤（Capsule 2）5 mg × 1 と 1 mg × 5 との間の生物学的同等性試験（CV0271052 試験） 15
3 全試験を通しての結果の比較と解析 17
3.1 生物学的同等性試験結果の評価 17
3.2 mavacamten の薬物動態に対する食事の影響 21
4 付録 21

List Of Tables

Table 1.1-1: 各臨床試験で使用した治験薬の規格及び処方 4

Table 1.2-1: Summary of Good Laboratory Practice Method Validation Reports and Bioanalytical Study Reports 7

Table 1.2-2: Summary of Addenda Issued to Method Validation Reports 9

Table 1.2-3: Summary of Validation Performance Parameters for Quantitation of Mavacamten and MYK-460 From Human Plasma and Mavacamten From Urine 10

Table 1.2-4: Summary of Proven Mavacamten Sample Stability 12

Table 3.1-1: Bioequivalence Assessment of Mavacamten PK Parameters after Bonferroni Correction – Evaluable PK Population 19

Table 3.1-2: Bioequivalence Assessment of Mavacamten PK Parameters Excluding Outlier – Evaluable PK Population 20

用語及び略号一覧

略号	英語	日本語
AUC	area under the plasma concentration-time curve	血漿中濃度時間曲線下面積
AUC(INF)	AUC from time 0 extrapolated to infinity	投与 0 時間から無限時間までの血漿中濃度時間曲線下面積
AUC(0-T)	AUC to last measurable concentration	投与 0 時間から最終定量可能時間までの血漿中濃度時間曲線下面積
AUC(0-72)	AUC from time 0 to 72 hours	投与 0 時間から投与 72 時間後までの濃度時間曲線下面積
BMI	body mass index	－
CI	confidence interval	信頼区間
Cmax	maximum observed plasma concentration	最高血漿中濃度
CV	coefficient of variation	変動係数
CYP	cytochrome P450	チトクローム P450
GLP	Good Laboratory Practice	医薬品の安全性に関する非臨床試験の実施の基準
GLSMR	geometric least squares mean ratio	幾何最小二乗平均値比
HPLC-MS/MS	high-performance liquid chromatography-tandem mass spectrometry	高速液体クロマトグラフィー・タンデム質量分析法
LC-MS/MS	liquid chromatography-tandem mass spectrometry	液体クロマトグラフィー・タンデム質量分析法
LDT	laboratory developed test	－
LLOQ	lower limit of quantitation	定量下限値
MYK-461	mavacamten	mavacamten
NM	normal metabolizer	－
oHCM	obstructive hypertrophic cardiomyopathy	閉塞性肥大型心筋症
PK	pharmacokinetic(s)	薬物動態
QC	quality control	品質管理
RM	rapid metabolizer	－
Tmax	time to Cmax	最高血漿中濃度到達時間
ULOQ	upper limit of quantitation	定量上限超
UM	ultrarapid metabolizer	－

1 背景及び概観

1.1 製剤開発

mavacamten（開発コード：BMS-986427 又は MYK-461）は Biopharmaceutics Classification System クラス II に分類される結晶性化合物である。初期の臨床試験（MYK-461-001 試験及び MYK-461-002 試験）では経口懸濁剤を用い、懸濁液の濃度及び投与量を調節することで臨床試験実施中に得られた所見に応じた用量調節を行った。続いて実施した MYK-461-003 試験では錠剤（Tablet Generation 1）が開発され、含量 0.25 mg、1 mg 及び 2.5 mg の 3 種類が用いられた。さらに第 2 相試験（MYK-461-004 試験）及び他の第 1 相試験（MYK-461-009 試験、MYK-461-010 試験及び MYK-461-011 試験）での使用を目的として、含量 2 mg、5 mg、10 mg 及び 20 mg の 4 種類の錠剤が開発された（Tablet Generation 2）。第 3 相試験（MYK-461-005 試験）並びに他の第 1 相試験（MYK-461-012 試験及び MYK-461-014 試験）、第 2 相試験（MYK-461-006 試験及び MYK-461-008 試験）及び第 2/3 相試験（MYK-461-007 試験）での使用を目的とし、Capsule 1 を開発した。臨床試験で使用した含量は 2.5 mg、5 mg、10 mg 及び 15 mg の 4 種類であった。その後、実生産に向けてプロセスを最適化した Capsule 2 が開発された。含量は 1 mg、2.5 mg、5 mg、10 mg 及び 15 mg の 5 種類である。海外第 3 相検証試験（MYK-461-005 試験）並びに長期継続投与試験（MYK-461-007 試験及び MYK-461-008 試験）では、Capsule 1 及び Capsule 2 の両方を用いたが、その多くは Capsule 2 であった。海外第 3 相試験（MYK-461-017 試験）及び国内第 3 相試験（CV027004 試験）では Capsule 2 を用い、Capsule 2 の含量のうち 1 mg は CV027004 試験で使用した。市販予定製剤の処方は Capsule 2 と同一であり、臨床試験用製剤との違いは、[redacted]と[redacted]のみである。臨床試験で使用した各製剤の組成についてはモジュール 2.3.P に記述する。

各臨床試験で使用した治験薬の規格及び製剤を Table 1.1-1 に要約する。

Table 1.1-1: 各臨床試験で使用した治験薬の規格及び処方

用途	試験相	規格	製剤
MYK-461-001	1	-	経口懸濁剤
MYK-461-002	1	-	経口懸濁剤
MYK-461-003	1	0.25 mg, 1 mg, 2.5 mg	Tablet Generation 1
MYK-461-009	1	5 mg , 20 mg	Tablet Generation 2
MYK-461-010	1	5 mg , 10 mg, 20 mg	Tablet Generation 2
MYK-461-011	1	5 mg , 10 mg, 20 mg	Tablet Generation 2
MYK-461-012	1	15 mg	Capsule 1
MYK-461-013	1	-	経口懸濁剤
MYK-461-014	1	15 mg	Capsule 1, Capsule 2
MYK-461-015	1	10 mg, 15 mg	Capsule 2

Table 1.1-1: 各臨床試験で使用した治験薬の規格及び処方

用途	試験相	規格	製剤
MYK-461-016	1	10 mg, 15 mg	Capsule 2
MYK-461-018	1	15 mg	Capsule 2
CV027043	1	15 mg	Capsule 2
CV0271090	1	5 mg, 15 mg	Capsule 2
CV0271052	1	1 mg, 5 mg	Capsule 1, Capsule 2
MYK-461-004	2	2 mg, 5 mg, 10 mg, 20 mg	Tablet Generation 2
MYK-461-006	2	2.5 mg, 5 mg, 10 mg, 15 mg	Capsule 1
MYK-461-005	3	2.5 mg, 5 mg, 10 mg, 15 mg	Capsule 1, Capsule 2
MYK-461-007	2/3	2.5 mg, 5 mg, 10 mg, 15 mg	Capsule 1, Capsule 2
MYK-461-008	2	5 mg, 10 mg, 15 mg	Capsule 1, Capsule 2
MYK-461-017	3	2.5 mg, 5 mg, 10 mg, 15 mg	Capsule 2
CV027004	3	1 mg, 2.5 mg, 5 mg, 10 mg, 15 mg	Capsule 2

Source: モジュール 3.2.P

1.2 分析法

mavacamten の臨床試験で用いた分析法を Table 1.2-1 に示す。ヒト血漿中及び尿中の mavacamten の定量には、医薬品の安全性に関する非臨床試験の実施の基準（GLP：米国連邦規則集、21 CFR Part 58）に適合した検査機関でバリデートされた液体クロマトグラフィー・タンデム質量分析（LC-MS/MS）法が用いられた。同分析法は、原薬に含まれる mavacamten のエナンチオマーである MYK-460 の分析にも用いられた。MYK-461-003 試験及び MYK-461-013 試験において採取された血漿試料中に主要代謝物（総曝露量の 10%超を占める）が確認されなかったことから、薬物動態（PK）評価を目的とした分析対象は mavacamten 及び MYK-460 のみとした。MYK-461-003 試験では、本分析法によりヒト精液中の mavacamten を定量し、父性曝露による胚・胎児毒性のリスクを評価した。本項で示した分析法は米国食品医薬品局の Guidance for Industry Bioanalytical Method Validation（2001 年 5 月）に準拠してバリデートされ、検体採取時から分析までの実試料の保存安定性についても確認されている。さらに CV027004 試験のヒト血漿中 mavacamten の定量に用いる LC-MS/MS 法を Laboratory Developed Test（LDT）としてバリデートし、College of American Pathologists (CAP) / Clinical Laboratory Improvement Amendments（CLIA）認定臨床検査機関で使用した。

臨床試験を通じて主に使用した LC-MS/MS 法は、[redacted] 社（[redacted]）により開発及びバリデートされたものである。マスバランス試験である MYK-461-013 試験で採取したヒト血漿及び尿試料中の mavacamten 濃度の測定には、[redacted] 社（[redacted]）で開発及びバリデートされた LC-MS/MS 法が用いられた。CV027004 試験の血漿中 mavacamten の定量に用いた LC-MS/MS 法は、LDT として [redacted] 社（[redacted]

[redacted]）によりバリデートされた。本測定法のパフォーマンスは、[redacted] 社でバリデートされた測定法と良好な一致を示した。臨床試験（MYK-461-005 試験）で採取した 532 検体及び調製試料を用いて、[redacted] 社が測定した血漿中 mavacamten 濃度と [redacted] 社の測定結果を比較した結果、[redacted] 社の測定結果の 99%が [redacted] 社の結果の± 20%以内であった。[redacted] 社の測定結果と [redacted] 社の測定結果のピアソン相関係数は 0.995 であった。臨床試験に用いた分析法バリデーション報告書及び生体試料分析試験報告書を Table 1.2-1 に要約する。

また、分析法バリデーション報告書補遺の要約を Table 1.2-2 に示す。これらの報告書では、血漿中の mavacamten 及び MYK-460 並びに尿中の mavacamten の長期安定性と、追加のバリデーションパラメータを記載している。併用薬がヒト血漿中の mavacamten の定量に及ぼす影響について、第 1 相試験の 4 試験（MYK-461-009 試験、MYK-461-010 試験、MYK-461-016 試験及び MYK-461-018 試験）に基づき、臨床的に意味のある濃度の化合物が含まれるヒト血漿で調製した品質管理（QC）試料を分析することにより評価した。

MYK-461-003 試験で採取した尿中及び精液中の mavacamten 及び MYK-460 の定量は、[redacted] 社及び MyoKardia 社により非 GLP 下にて実施された。また、マスバランス試験である MYK-461-013 試験で採取した試料を対象に、放射能測定及び代謝物プロファイリングを非 GLP 下にて [redacted] 社が実施した（MYK-461-013 試験 CSR 16.2.9）。

[redacted] 社及び [redacted] 社の分析法はバリデーション計画書の手順に従って開発され、バリデーションが実施された。[redacted] 社の分析法では、液液抽出法により血漿及び尿試料を調製し、内部標準として安定同位体標識した mavacamten を用いた。[redacted] 社の分析法では、血漿及び尿試料をそれぞれタンパク質沈殿法又は保持液抽出法により調製し、内部標準として安定同位体標識した mavacamten を用いた。[redacted] 社の分析法では、キラル高速液体クロマトグラフィーカラムを用いて mavacamten と MYK-460 を分離した。[redacted] 社の分析法では多重反応モニタリング遷移が用いられ、mavacamten、MYK-460 及び内部標準物質の質量電荷比（m/z）はそれぞれ 274.1 → 127.8、274.1 → 127.8 及び 280.2 → 128.7 であった。[redacted] 社では、同様の多重反応モニタリング遷移を用いて mavacamten 及び内部標準物質を分析した。分析法の定量範囲（定量下限～定量上限）は 0.200～200 ng/mL であった。[redacted] 社が開発及びバリデーションを実施した LDT では、血漿試料を C18 固相抽出法により調製し、内部標準として安定同位体標識した mavacamten が用いられた。定量下限値（LLOQ）は 20.0 ng/mL、定量上限超（ULOQ）は 2000 ng/mL であった。LLOQ は、算出された濃度の平均値のバイアスが 20%未満及び変動係数（CV）が 10%未満を示す最低濃度とした。分析法のパフォーマンスはいずれのマトリックスにおいても許容できるものであり、分析単位内及び分析単位間変動は基準値である 15%未満（LLOQ では 20%未満）であった（Table 1.2-3）。また試料中の mavacamten の安定性について、全血試料採取、ベンチトップ、凍結融解、オートサンプラー及び長期凍結条件下で評価した。各条

件下での評価結果を Table 1.2-4 に要約する。ULOQ を超える濃度の試料に対応するため、試料分析中に適宜希釈 QC 試料の評価を行った。

Table 1.2-1: Summary of Good Laboratory Practice Method Validation Reports and Bioanalytical Study Reports

Method Validation Report Number	Method Validation Report Title	Species and Matrix	Range of Quantitation (ng/mL)	Bioanalytical Study Reports	Clinical Study
[redacted]	HPLC/MS/MS Assay Validation for the Determination of MYK-461 and MYK-460 from Human K2EDTA Plasma	Human plasma	0.200–200	[redacted]	MYK-461-001 MYK-461-002 MYK-461-003 MYK-461-004 MYK-461-005 MYK-461-006 MYK-461-007 MYK-461-007 MYK-461-008 MYK-461-008 MYK-461-009 MYK-461-010 MYK-461-011 MYK-461-012 MYK-461-014 MYK-461-015 MYK-461-016 MYK-461-017 MYK-461-018 CV027043 CV0271052 CV0271090
[redacted]	HPLC/MS/MS Assay Validation for the Determination of MYK-461 in Human Urine	Human urine	0.200–200	[redacted]	MYK-461-011 MYK-461-015

Table 1.2-1: Summary of Good Laboratory Practice Method Validation Reports and Bioanalytical Study Reports

Method Validation Report Number	Method Validation Report Title	Species and Matrix	Range of Quantitation (ng/mL)	Bioanalytical Study Reports	Clinical Study
[redacted]	Validation of a Method for the Determination of MYK-461 in Human Plasma by HPLC with MS/MS Detection	Human plasma	0.200–200	[redacted]	MYK-461-013
[redacted]	Validation of a Method for the Determination of MYK-461 in Human Urine by HPLC with MS/MS Detection	Human urine	0.200–200	[redacted]	MYK-461-013
[redacted]	Validation of Plasma Mavacamten by LC/MS/MS	Human plasma	20[a]–2000	[redacted]	CV027004

Source: モジュール 5.3.1.4-1, 5.3.1.4-2, 5.3.1.4-3, 5.3.1.4-4, 5.3.1.4-5
Abbreviations: HPLC/MS/MS = high-performance liquid chromatography-tandem mass spectrometry; K2EDTA=dipotassium ethylenediaminetetraacetic acid; LC/MS/MS = liquid chromatography-tandem mass spectrometry.

[a] Per [redacted] SOP, [redacted]

Table 1.2-2: Summary of Addenda Issued to Method Validation Reports

Method Validation Report Number	Addendum Report Number	Addendum Summary	Species and Matrix
[redacted]	[redacted]	Validates long-term stability of mavacamten and MYK-460 for 31 days at 20°C and 540 days at -70°C and the freeze-thaw stability to 5 cycles at -70°C in plasma; stock and working solutions stability and batch reinjection stability were evaluated	Human plasma
	[redacted]	Validates long-term stability of mavacamten and MYK-460 for 1961 days at -70°C in plasma; sample collection and samples processing stability: validates ambient and 4°C stability of mavacamten and MYK-460 for 2.1 hours in whole blood	Human plasma
	[redacted]	Validates assay selectivity and stability for mavacamten and MYK-460 in the presence of the concomitant medications used in select Phase 1 studies at clinically relevant test concentrations: verapamil (1000 ng/mL), ethinyl estradiol (0.5 ng/mL), norethindrone (10 ng/mL), midazolam and hydroxy-midazolam (100 ng/mL), omeprazole (1000 ng/mL)	Human plasma
[redacted]	[redacted]	Validates long-term stability of mavacamten for 1038 days at -70°C in urine	Human urine
[redacted]	[redacted]	Validates long-term stability of mavacamten for 407 days at -70°C in plasma	Human plasma

Source: モジュール 5.3.1.4-1, 5.3.1.4-3, 5.3.1.4-4

Table 1.2-3: Summary of Validation Performance Parameters for Quantitation of Mavacamten and MYK-460 From Human Plasma and Mavacamten From Urine

QC Level	QC Concentration (ng/mL)	Intrabatch Accuracy (% Bias)	Intrabatch Precision (% CV)	Interbatch Accuracy (% Bias)	Interbatch Precision (% CV)
Mavacamten in plasma ([redacted] Report: [redacted])					
LLOQ	0.200	-9.0	9.2	6.5[a]	13.5[a]
LQC	0.600	10.3	14.8	7.7	7.1
MQC	10.0	5.0	4.6	6.0	4.8
HQC	160	3.1	6.6	1.3	5.1
ULOQ	200	5.5	4.1	-1.0	6.8
Mavacamten in plasma ([redacted] Report: [redacted])					
LLOQ	0.200	-7.0	11.7	-4.0	8.3
LQC	0.600	-1.0	4.2	0.2	3.8
L/MQC	6.00	-0.5	3.0	-4.2	3.9
MQC	80.0	0.3	1.8	-0.5	3.7
HQC	150	0.7	3.1	-2.0	3.3
MYK-460 in plasma ([redacted] Report: [redacted])					
LLOQ	0.200	-1.0	9.6	1.0	10.0
LQC	0.600	10.7	8.8	6.3	7.4
MQC	10.0	6.0	4.4	5.0	4.6
HQC	160	4.4	5.9	1.9	5.5
ULOQ	200	2.5	4.8	-1.5	9.6
Mavacamten in plasma ([redacted] Assay Performance Summary: [redacted])					
LLQC[b]	75	NC[c]	2.1 to 2.9	NC[c]	2.3 to 4.6
LQC	280				
MQC	850				
HQC	1700				
Mavacamten in urine ([redacted] Report: [redacted])					
LLOQ	0.200	2.5	8.0	-4.0	8.6
LQC	0.600	0.8	3.7	-0.2	5.0
MQC	10.0	-0.1	1.2	1.0	2.7
HQC	160	-3.1	0.8	-1.9	2.5
ULOQ	200	-3.0	1.3	-5.0	2.8

Table 1.2-3: Summary of Validation Performance Parameters for Quantitation of Mavacamten and MYK-460 From Human Plasma and Mavacamten From Urine

QC Level	QC Concentration (ng/mL)	Intrabatch Accuracy (% Bias)	Intrabatch Precision (% CV)	Interbatch Accuracy (% Bias)	Interbatch Precision (% CV)
Mavacamten in urine ([redacted] Report: [redacted]9[redacted]					
LLOQ	0.200	-5.0	2.3	-4.5	3.6
LQC	0.600	2.5	4.6	0.8	4.1
L/MQC	6.00	0.0	2.2	-0.5	2.9
MQC	80.0	3.9	3.6	1.4	3.6
HQC	150	-5.3	2.8	-5.3	2.6

Source: モジュール 5.3.1.4-1, 5.3.1.4-2, 5.3.1.4-3, 5.3.1.4-4, 5.3.1.4-5

Abbreviations: CV = coefficient of variation; HQC = high-level quality control; L/MQC = low/mid-level quality control; LLOQ = lower limit of quantitation; LLQC = lower-limit quality control; LQC = low-level quality control; MQC = mid-level quality control; QC = quality control; SOP = standard operating procedure; ULOQ = upper limit of quantitation.

[a] Summary statistics calculated with an outlier excluded. See study report for details.

[b] Per [redacted] SOP, [redacted]

[c] NC : Not calculated per [redacted] laboratory diagnostic test (LDT) standard operating procedure

Table 1.2-4: Summary of Proven Mavacamten Sample Stability

Species and Matrix (Report Number)	Hours of Sample Collection Stability[a]	Hours of Benchtop Stability at Ambient Conditions	Cycles of Freeze-Thaw Stability	Hours of Autosampler Stability at Ambient Conditions	Days of Proven Long-Term Frozen Stability
Mavacamten					
Human plasma ([redacted])	2.1 at ambient temperature and on ice	6	5	24.3	1961 at -70°C 31 at -20°C
Human plasma ([redacted])	2 at ambient temperature and 4°C	25	5	168	407 at -70°C 76 at -20°C
Human plasma ([redacted])	24 at ambient temperature and 4°C	7 days	5	3 days at 4°C	196 at -70°C 90 at -20°C
Human urine ([redacted])	NA	6.4	4	25.2	96 at -70°C
Human urine ([redacted])	NA	25	5	216	373 at -70°C 45 at -20°C
MYK-460					
Human plasma ([redacted])	2.1 at ambient temperature and on ice	6	5	24.3	1961 at -70°C 31 at -20°C

Source: モジュール 5.3.1.4-1, 5.3.1.4-2, 5.3.1.4-3, 5.3.1.4-4, 5.3.1.4-5
Abbreviations: K2EDTA=dipotassium ethylenediaminetetraacetic acid; NA=not applicable (per the assay validation protocol, experiment was not performed).

[a] Mavacamten and MYK-460 stability in K2EDTA whole blood before being processed to plasma. Whole blood sample collection stability states that the mean concentration of the samples at each concentration must not change by more than 20% from the control concentration (t=0).

2 個々の試験結果の要約

2.1 mavacamten の初期カプセル製剤（Capsule 1）及び第 2 世代カプセル製剤（Capsule 2）の相対的バイオアベイラビリティ並びに mavacamten の薬物動態に対する食事の影響試験（MYK-461-014 試験）

MYK-461-014 試験	
資料番号	モジュール 5.3.1.2-1
表題	mavacamten の初期カプセル製剤に対する市販用カプセル製剤の相対的バイオアベイラビリティ及び PK に対する食事の影響試験
主要目的	• 健康成人を対象として、2 種類の mavacamten カプセル製剤［初期カプセル製剤（Capsule 1）と第 2 世代カプセル製剤（Capsule 2）］の相対的バイオアベイラビリティを評価する。 • 健康成人を対象として、mavacamten の第 2 世代カプセル製剤（Capsule 2）を投与した時の PK に対する食事の影響を評価する。
副次的目的	• 健康成人を対象として、mavacamten 15 mg を単回投与したときの安全性を評価する。
試験デザイン及び対象集団	本試験は、健康成人を対象とした単施設、オープンラベル、無作為化、3 群 3 期クロスオーバー試験として実施した。年齢 18～60 歳、body mass index（BMI）18～30 kg/m^2、チトクローム P450（CYP）2C19 の表現型は normal metabolizer（NM）、rapid metabolizer（RM）又は ultrarapid metabolizer（UM）を対象とした。 処置 A：mavacamten 15 mg 初期カプセル製剤（Capsule 1）を空腹時に投与 処置 B：mavacamten 15 mg 第 2 世代カプセル製剤（Capsule 2）を空腹時に投与 処置 C：mavacamten 15 mg 第 2 世代カプセル製剤（Capsule 2）を高脂肪食の朝食（投与前 30 分以内に摂取）後に投与 被験者を 3 種類の投与順（ABC、BCA 又は CAB）の 1 つに 1：1：1 の比率でランダムに割り付けた。被験者は各期の治験薬初回投与日前日（Day －1）に治験実施医療機関に入院した。Day 1 に治験薬を投与後、被験者は Day 4 まで入院し、治験薬の各投与前、投与後 0.5 時間、1 時間、1.5 時間、2 時間、3 時間、4 時間、8 時間、12 時間、24 時間、48 時間及び 72 時間に採血を行い、mavacamten 濃度を測定した。その後被験者は 35 日間の休薬期間中に週 1 回来院し、採血と安全性評価を実施した。安全性評価項目は、有害事象、バイタルサイン、心電図、臨床検査

	及び身体検査であった。治験終了時来院を第 3 期の来院終了後に実施し、最終の採血及び安全性評価を実施した。
結果の要約と結論	• mavacamten 15 mg のカプセル製剤（Capsule 2）の初期カプセル製剤（Capsule 1）に対する各 PK パラメータの幾何最小二乗平均値比（GLSMR）は AUC(INF)で 105.67%［90%信頼区間（CI）：100.74-110.84］、AUC(0-T)で 105.75%（90% CI：101.10-110.61）及び Cmax で 100.84%（90% CI：83.60-121.63）であり、生物学的同等性の基準である 80.00%～125.00%の範囲内であることが確認された。 • 空腹時に mavacamten を投与したときに比べ、食後に投与したときの Tmax は遅延し、Cmax は約 50%低下した。一方 AUC(INF)の減少は 12.3%であり、バイオアベイラビリティに対して臨床的に重要な影響は認められなかった。

2.2 mavacamten のカプセル製剤（Capsule 2）5 mg × 3 とカプセル製剤（Capsule 2）15 mg × 1 との間の生物学的同等性試験（CV0271090 試験）

CV0271090 試験	
資料番号	モジュール 5.3.1.2-3
表題	健康成人を対象として mavacamten のカプセル製剤（Capsule 2）5 mg × 3 に対するカプセル製剤（Capsule 2）15 mg × 1 の生物学的同等性を評価するオープンラベル、ランダム化、単回投与、2 期クロスオーバー試験
主要目的	• Mavacamten のカプセル製剤（Capsule 2）の 15 mg（15 mg × 1）単回投与と 15 mg（5 mg × 3）単回投与の生物学的同等性を評価する。 評価項目：Cmax、AUC(0-T)、AUC(INF)及び AUC(0-72)
副次的目的	• mavacamten 第 2 世代カプセル製剤（Capsule 2）を 15 mg（15 mg × 1）単回投与及び 15 mg（5 mg × 3）単回投与したときの PK を評価する。 • mavacamten 第 2 世代カプセル製剤（Capsule 2）を 15 mg（15 mg × 1）単回投与及び 15 mg（5 mg × 3）単回投与したときの安全性及び忍容性を評価する。
試験デザイン及び対象集団	本試験は、健康成人を対象とした多施設共同、オープンラベル、ランダム化、単回投与、2 処置、2 系列、2 期クロスオーバー試験であった。年齢 18～60 歳、BMI 18～32 kg/m^2、CYP2C19 表現型は NM、RM 又は UM を対象とした。 • 処置 A：mavacamten のカプセル製剤（Capsule 2）15 mg（15 mg × 1）を投与 • 処置 B：mavacamten のカプセル製剤（Capsule 2）15 mg（5 mg × 3）を投与 計 84 例の被験者を 2 種類の投与順（AB 又は BA）のいずれかに 1：1 の比率でランダムに割り付け、投与期の間には 40 日間の休薬期間を設けた。被験者は各期の治験薬初回投与日前日（Day －1）に治験実施医療機関に入院した。Day 1 に治験薬を投与後、被験者は Day 4 まで入院し、治験薬の各投与前、投与後 0.5 時間、1

	時間、1.5 時間、2 時間、3 時間、4 時間、8 時間、12 時間、24 時間、48 時間及び 72 時間に採血を行い、mavacamten 濃度を測定した。Day 7 から 7 日ごとに Day 35 まで及び Day 40 に来院し、採血と安全性評価を実施した。安全性評価項目は、有害事象、バイタルサイン、心電図、臨床検査及び身体検査であった。
結果の要約と結論	• 処置 A の処置 B に対する各評価項目の GLSMR は AUC(INF)で 1.007（90% CI：0.981-1.034）、AUC(0-T)で 1.005（90% CI：0.979-1.031）、AUC(0-72)で 1.011（90% CI：0.990-1.032）及び Cmax で 1.023（90% CI：0.949-1.104）であり、90% CI が生物学的同等性の基準である 0.80～1.25 の範囲内であることが確認された。 • mavacamten カプセル製剤（Capsule 2）15 mg（15 mg × 1）投与と 15 mg（5 mg × 3）投与との間で、PK プロファイル及び安全性プロファイルは同様であることが示された。

2.3 mavacamten のカプセル製剤（Capsule 1）5 mg とカプセル製剤（Capsule 2）5 mg 及びカプセル製剤（Capsule 2）5 mg × 1 と 1 mg × 5 との間の生物学的同等性試験（CV0271052 試験）

CV0271052 試験	
資料番号	モジュール 5.3.1.2-2
表題	健康成人を対象として mavacamten のカプセル製剤（Capsule 2）5 mg に対するカプセル製剤（Capsule 1）5 mg 及びカプセル製剤（Capsule 2）5 mg に対するカプセル製剤（Capsule 2）1 mg × 5 の生物学的同等性を評価するオープンラベル、ランダム化、単回投与、3 期クロスオーバー試験
主要目的	• mavacamten のカプセル製剤（Capsule 2）5 mg（5 mg × 1）単回投与に対するカプセル製剤（Capsule 1）5 mg（5 mg × 1）単回投与及びカプセル製剤（Capsule 2）5 mg（1 mg × 5）単回投与の生物学的同等性を評価する。 評価項目：Cmax、AUC(0-T)及び AUC(INF)
副次的目的	• mavacamten のカプセル製剤（Capsule 1）5 mg、カプセル製剤（Capsule 2）5 mg（5 mg × 1）及びカプセル製剤（Capsule 2）5 mg（1 mg × 5）を単回投与したときの PK を評価する。 • mavacamten のカプセル製剤（Capsule 1）5 mg、カプセル製剤（Capsule 2）5 mg（5 mg × 1）及びカプセル製剤（Capsule 2）5 mg（1 mg × 5）を単回投与したときの安全性及び忍容性を評価する。
試験デザイン及び対象集団：	本試験は、健康成人を対象とした多施設共同、オープンラベル、ランダム化、単回投与、3処置、6系列、3期クロスオーバー試験であった。年齢18～60歳、BMI 18～32 kg/m^2、CYP2C19 表現型は NM、RM 又は UM を対象とした。

	• 処置 A：mavacamten カプセル製剤（Capsule 1）5 mg（5 mg × 1）を投与 • 処置 B：mavacamten カプセル製剤（Capsule 2）5mg（5 mg × 1）を投与 • 処置 C：mavacamten カプセル製剤（Capsule 2）5mg（1 mg × 5）を投与 計 96 例の被験者を 6 種類の投与順（ABC、ACB、BAC、BCA、CAB 又は CBA）のいずれかに同じ比率でランダムに割り付け、投与期の間には 35 日間の休薬期間を設けた。被験者は各期の治験薬初回投与日前日（Day －1）に治験実施医療機関に入院した。Day 1 に治験薬を投与後、被験者は Day 4 まで入院し、治験薬の各投与前、投与後 0.5 時間、1 時間、1.5 時間、2 時間、3 時間、4 時間、8 時間、12 時間、24 時間、48 時間及び 72 時間に採血を行い、mavacamten 濃度を測定した。Day 7 から 7 日ごとに Day 35 まで来院し、採血と安全性評価を実施した。安全性評価項目は、有害事象、バイタルサイン、心電図、臨床検査及び身体検査であった。
結果の要約と結論	• 比較する処置の各組み合わせ（処置 A vs. B 及び処置 C vs. B）について、Cmax、AUC(0-T)及び AUC(INF)の GLSMR の 90% CI を評価したところ、0.80～1.25 の範囲内に含まれたのが処置 A vs. B の組み合わせのみであったため、多重検定を考慮し Bonferroni 補正により p 値を調整し、処置間の各 PK パラメータの GLSMR の 95% CI により評価した。 • 処置 A の処置 B に対する各 PK パラメータの GLSMR は、AUC(INF)で 0.981（95% CI：0.950-1.014）、AUC(0-T)で 1.052（95% CI：0.907-1.221）及び Cmax で 1.076（95% CI：0.935-1.239）であり、生物学的同等性の基準である 0.80～1.25 の範囲内であることが確認された。 • 処置 C の処置 B に対する各 PK パラメータの GLSMR は、AUC(INF)で 1.020（95% CI：0.987-1.053）であり、95%CI が生物学的同等性の基準である 0.80～1.25 の範囲内であることが確認されたが、AUC(0-T)及び Cmax では 1.130（95% CI：0.974-1.312）及び 1.109（95% CI：0.964-1.275）であり、95% CI の上限が 1.25 をわずかに上回った。 • 第 3 期処置 B の被験者で、利用可能なデータポイントが少なく、また非常に低い濃度が測定された 1 例のデータを除外して感度分析を実施したところ、処置 A、処置 B 及び処置 C 間の生物学的同等性が示された。すなわち処置 A の処置 B に対する各 PK パラメータの GLSMR は AUC(0-T)で 0.986（95% CI：0.961-1.012）、AUC(INF)で 0.981（95% CI：0.955-1.008）及び Cmax で 1.022（95% CI：0.944-1.106）であり、処置 C の処置 B に対する各 PK パラメータの GLSMR は、AUC(0-T)で 1.021（95% CI：0.995-1.047）、AUC(INF)で 1.020（95% CI：0.992-1.048）及び Cmax で 1.039（95% CI：0.960-1.124）であった。

3 全試験を通しての結果の比較と解析

3.1 生物学的同等性試験結果の評価

肥大型心筋症患者を対象とした臨床試験において個々の患者に適切な用量調節が可能となるよう、MYK-461-005 試験では 4 種類の含量（2.5、5、10、15 mg）、CV027004 試験では 5 種類の含量（1、2.5、5、10、15 mg）の mavacamten カプセル製剤を使用した。MYK-461-005 試験の実施中に Capsule 1 から Capsule 2 への処方変更が行われ、同試験では Capsule 1 と Capsule 2 の両方が用いられた（Table 1.1-1）。

相対的バイオアベイラビリティ試験である MYK-461-014 試験（2.1 項参照）により、15 mg 含量の Capsule 1 及び Capsule 2 の間の生物学的同等性が裏付けられた。15 mg カプセルと 10 mg カプセルは[redacted]の硬カプセル剤であり（モジュール 2.3.P.2.2.3 参照）、15 mg カプセルの Capsule 1 と Capsule 2 が生物学的に同等であるとき、10 mg カプセルの Capsule 1 と Capsule 2 も生物学的に同等であると考えられる。5 mg カプセルはこれら高含量製剤と[redacted]ではないため、CV0271052 試験において 5 mg 含量の Capsule 1 と Capsule 2 の生物学的同等性を評価した（2.3 項参照）。5 mg 含量の Capsule 1 の Capsule 2 に対する各 PK パラメータの GLSMR は、AUC(INF)で 0.981（95% CI：0.950-1.014）、AUC(0-T)で 1.052（95% CI：0.907-1.221）及び Cmax で 1.076（95% CI：0.935-1.239）であった。各 PK パラメータの GLSMR の CI が 0.80～1.25 の範囲内であることから、Capsule 1 と Capsule 2 の生物学的同等性が示された。

MYK-461-005 試験及び CV027004 試験で使用されたカプセル製剤（Capsule 2）の 2.5 mg 及び 5 mg 並びに 10 mg 及び 15 mg の[redacted]は同一である。しかし、5 mg（又は 2.5 mg）と 15 mg（又は 10 mg）は[redacted]が異なり、また 1 mg 製剤も 5 mg 製剤とは[redacted]が異なる。このため、CV0271090 試験において 5 mg カプセル製剤 3 カプセルと 15 mg カプセル製剤 1 カプセル、CV0271052 試験において 1 mg カプセル製剤 5 カプセルと 5 mg カプセル製剤 1 カプセルの間の生物学的同等性を検討した（2.2 項及び 2.3 項参照）。

mavacamten カプセル製剤（Capsule 2）15 mg（15 mg × 1 カプセル）及び 15 mg（5 mg × 3 カプセル）を各々投与した後の各 PK パラメータの GLSMR は、AUC(INF)で 1.007（90% CI：0.981-1.034）、AUC(0-T)で 1.005（90% CI：0.979-1.031）、AUC(0-72)で 1.011（90% CI：0.990-1.032）及び Cmax で 1.023（90% CI：0.949-1.104）であった。各 PK パラメータの GLSMR の 90% CI が 0.80～1.25 の範囲内であることから、mavacamten カプセル製剤（Capsule 2）15 mg カプセル製剤と 5 mg カプセル製剤の生物学的同等性が示された。これにより、5 mg（又は 2.5 mg）カプセル製剤は 15 mg（又は 10 mg）カプセル製剤と生物学的に同等であり、互換使用が可能であることが確認された。

CV0271052 試験の 3 処置、3 期のクロスオーバー試験で比較した処置間の評価において、Cmax、AUC(0-T)及び AUC(INF)の GLSMR の 90% CI を評価した。AUC(INF)については 90% CI が生物学的同等性の判定基準の範囲内であったが、Cmax 及び AUC(0-T)については 90% CI が生物学的同等性の

判定基準の範囲外であった。このため、多重検定を考慮して Bonferroni 補正により p 値を調整し、処置間の各 PK パラメータの GLSMR の 95% CI により生物学的同等性を評価した。mavacamten カプセル製剤（Capsule 2）5 mg（5 mg × 1 カプセル）及び 5 mg（1 mg × 5 カプセル）を各々投与した後の各 PK パラメータの GLSMR 及びその 95%CI を Table 3.1-に示す。AUC(INF)の 95%CI は生物学的同等性の基準である 0.80～1.25 の範囲内であることが確認されたが、AUC(0-T)及び Cmax では 1.130（95% CI：0.974-1.312）及び 1.109（95% CI：0.964-1.275）であり、95% CI の上限が 1.25 をわずかに上回った。

なお、第 3 期処置 B［mavacamten カプセル製剤（Capsule 2）5 mg（5 mg × 1）］の 1 例（CYP2C19 代謝能の高い表現型 RM の被験者）のデータを除外した感度分析を実施した。当該被験者の第 3 期処置 B で測定可能な濃度が認められた時点は投与後 0.5～3 時間のみであり、他の時点の濃度は LLOQ 未満であった。当該被験者の第 3 期処置 B の AUC(0-T)及び Cmax は、幾何平均値のそれぞれ 3300 倍超及び 260 倍超低かったことから、この投与期間は外れ値であることが考えられた。

本被験者は 3 つの投与期で予定された全量が投与され、治験実施計画書からの逸脱なく試験を完了した。この被験者で記録された試験治療下で発現した有害事象は軽度の食中毒 1 件のみであった。したがって、被験者の PK の結果に影響を及ぼした消化管症状が発現した可能性がある。

当該被験者では、第 2 期処置 A［mavacamten カプセル製剤（Capsule 1）5 mg（5 mg × 1）］で測定された濃度も低く、処置 A 全体集団での AUC(0-T)及び Cmax の幾何平均値と比較してそれぞれ 6 倍超及び 20 倍超低かった。

当該被験者のデータの第 2 期及び第 3 期の両方で認められた低濃度を説明する臨床的又は生物学的分析上の理由は特定されなかったため、当該被験者の第 3 期処置 B の PK データは主解析の対象集団に含めた。一方、当該被験者の第 2 期処置 A の PK データは投与前濃度が Cmax の 5%を超えていたため、主解析の対象集団から除外した。当該被験者の第 1 期処置 C［mavacamten カプセル製剤（Capsule 2）5mg（1 mg × 5）］の PK データに異常は認められず、解析に含めた。

第 3 期処置 B の被験者 1 例のデータを除外して実施した感度分析結果を Table 3.1-に示す。感度分析では 3 処置間（処置 A vs. B 及び処置 C vs. B）で、すべての AUC 及び Cmax の GLSMR の 90% CI が 0.80～1.25 の範囲内であったことから、mavacamten カプセル製剤（Capsule 2）5 mg（5 mg × 1 カプセル）と 5 mg（1 mg × 5 カプセル）の生物学的同等性が示された。

以上より、MYK-461-005 試験で使用されたカプセル製剤（Capsule 1）とカプセル製剤（Capsule 2）間の生物学的同等性が確認された。また、カプセル製剤（Capsule 2）の各含量間についても、生物学的同等性試験の包括的な評価の結果、これら含量違い製剤間の組成の差が mavacamten の PK に与える大きな影響はなく、これら含量違い製剤の互換使用を制限する必要はないと考えられた。

Table 3.1-1: Bioequivalence Assessment of Mavacamten PK Parameters after Bonferroni Correction – Evaluable PK Population

Treatment and Comparison	N	On Natural Logarithmic Scale			On Original Scale	
		Adjusted Mean	Standard Error	95% CI	Adjusted Geo. Mean	95% CI
AUC(0-T) (ng*h/mL)						
A vs B	82	0.051	0.075	(-0.097,0.200)	1.052	(0.907,1.221)
C vs B	81	0.123	0.075	(-0.026,0.271)	1.130	(0.974,1.312)
AUC(INF) (ng*h/mL)						
A vs B	82	-0.019	0.016	(-0.051,0.014)	0.981	(0.950,1.014)
C vs B	80	0.019	0.016	(-0.013,0.052)	1.020	(0.987,1.053)
Cmax (ng/mL)						
A vs B	82	0.074	0.071	(-0.067,0.214)	1.076	(0.935,1.239)
C vs B	83	0.103	0.071	(-0.036,0.243)	1.109	(0.964,1.275)

Source: CV0271052 CSR Table 9.2-2
Abbreviations: AUC(0-T) = AUC to last measurable concentration; AUC(INF) = AUC to infinity; CI = confidence interval; Cmax = maximum observed concentration; N = Number of participants; PK = Pharmacokinetics; TRT = Treatment.
TRT A = 5 mg mavacamten capsule 1; TRT B = 5 mg mavacamten capsule 2; TRT C = 5 x 1 mg mavacamten capsule 2.

Table 3.1-2: Bioequivalence Assessment of Mavacamten PK Parameters Excluding Outlier – Evaluable PK Population

Treatment and Comparison	N	On Natural Logarithmic Scale			On Original Scale	
		Adjusted Mean	Standard Error	90% CI	Adjusted Geo. Mean	90% CI
AUC(0-T) (ng*h/mL)						
A vs B	82	-0.014	0.015	(-0.039,0.012)	0.986	(0.961,1.012)
C vs B	80	0.020	0.015	(-0.005,0.046)	1.021	(0.995,1.047)
AUC(INF) (ng*h/mL)						
A vs B	82	-0.019	0.016	(-0.046,0.008)	0.981	(0.955,1.008)
C vs B	80	0.019	0.016	(-0.008,0.047)	1.020	(0.992,1.048)
Cmax (ng/mL)						
A vs B	82	0.021	0.048	(-0.058,0.100)	1.022	(0.944,1.106)
C vs B	82	0.038	0.048	(-0.041,0.117)	1.039	(0.960,1.124)

Source: CV0271052 CSR Table 9.2-3
Abbreviations: AUC(0-T) = AUC to last measurable concentration; AUC(INF) = AUC to infinity; CI = confidence interval; Cmax = maximum observed concentration; N = Number of participants; PK = Pharmacokinetics; TRT = Treatment.
TRT A = 5 mg mavacamten capsule 1; TRT B = 5 mg mavacamten capsule 2; TRT C = 5 x 1 mg mavacamten capsule 2.
Note: For one participant, TRT B in Period 3 was excluded from the analysis due to extremely low profile.

3.2 mavacamtenの薬物動態に対する食事の影響

MYK-461-014試験において、高脂肪食摂取後にmavacamtenを投与した場合に吸収の遅延が認められた。Tmaxの遅延及びCmaxの約50%の低下に伴ったmavacamtenの濃度－時間曲線の平坦化がみられた。しかしながらAUC(INF)の減少は約12%であり、バイオアベイラビリティの変動は大きくなかった。食事の影響による相対的バイオアベイラビリティの変動は臨床的に重要な程度ではなく、また定常状態でのmavacamtenのピーク濃度／トラフ濃度の比が低下することが望ましくないとは考えられない。よってmavacamtenは食事の有無にかかわらず投与可能であると考えられる。

4 付録

該当なし。

Table of Contents

1 背景及び概観 13
2 個々の試験結果の要約 18
2.1 肥大型心筋症患者を対象とした単回漸増投与試験（MYK-461-001 試験） 18
2.2 健康被験者を対象とした単回漸増投与試験（MYK-461-002 試験） 19
2.3 健康被験者を対象とした反復漸増投与試験（MYK-461-003 試験） 20
2.4 ベラパミルとの薬物動態学的薬物相互作用試験（MYK-461-009 試験） 21
2.5 エストロゲン及びプロゲスチン含有経口避妊薬との間の薬物動態学的薬物相互作用試験（MYK-461-010 試験） 22
2.6 日本人被験者を対象としたエスノブリッジング試験及び単回漸増投与試験（MYK-461-011 試験） 24
2.7 CYP2C19 の normal metabolizer 及び poor metabolizer を対象とした薬物動態の比較評価試験（MYK-461-012 試験） 25
2.8 [^{14}C]-mavacamten の吸収、代謝及び排泄の評価試験（MYK-461-013 試験） 26
2.9 mavacamten の市販用カプセル製剤及び初期カプセル製剤の相対的バイオアベイラビリティ、並びに薬物動態に及ぼす食事の影響の評価試験（MYK-461-014 試験） 27
2.10 肝機能障害試験（MYK-461-015 試験） 27
2.11 ミダゾラムの薬物動態に対する CYP3A4 誘導の影響を評価する薬物相互作用試験（MYK-461-016 試験） 29
2.12 オメプラゾールとの薬物動態学的薬物相互作用の評価試験（MYK-461-018 試験） 30
2.13 mavacamten の薬物動態に対するソルビトール含有活性炭の影響評価試験（CV027043 試験） 31
3 全試験を通しての結果の比較と解析 32
3.1 薬物動態 32
3.2 吸収、分布、代謝及び排泄 36
3.2.1 吸収 36
3.2.2 分布 36
3.2.3 代謝及び排泄 36
3.3 内因性要因 37
3.3.1 HCM 患者と健康被験者 37
3.3.2 CYP2C19 遺伝子型 37
3.3.3 民族（日本人及び白人） 39
3.3.4 肝機能障害 39
3.3.5 腎機能障害 41
3.4 外因性要因 41
3.4.1 食事の影響 41

3.4.2 mavacamten による CYP3A4 誘導 42
3.4.3 CYP2C19 阻害薬 44
3.4.4 CYP3A4 阻害薬 44
3.4.5 CYP2C19 阻害薬及び／又は CYP3A4 阻害薬 45
3.4.6 強い CYP2C19／CYP3A4 誘導薬 50
3.4.7 強い CYP3A4 誘導薬 50
3.4.8 mavacamten による CYP2B6 誘導 51
3.4.9 陰性変力作用を有する薬剤 52
3.4.10 ソルビトール含有活性炭 52
3.5 母集団薬物動態解析 54
3.5.1 母集団薬物動態解析（MYK-461-005 試験：EXPLORER-HCM 試験を含む） 54
3.5.2 母集団薬物動態解析（MYK-461-017 試験：VALOR-HCM 試験を含む） 60
3.5.2.1 VALOR-HCM 試験の oHCM 患者における mavacamten 薬物動態の特性評価 61
3.5.3 母集団薬物動態解析（CV027004 試験：HORIZON-HCM 試験を含む） 63
3.5.3.1 oHCM 患者における mavacamten 薬物動態の特性評価 70
3.6 QTc 解析 72
3.7 曝露－反応解析 76
3.7.1 曝露－反応解析（MYK-461-005 試験：EXPLORER-HCM 試験を含む） 76
3.7.1.1 有効性の解析 76
3.7.1.2 安全性の解析 88
3.7.2 曝露－反応解析（母集団解析、MYK-461-005 試験：EXPLORER-HCM 試験を含む） 91
3.7.2.1 左室駆出率及びバルサルバ負荷後の左室流出路圧較差の曝露－反応 92
3.7.2.2 NYHA 心機能分類及び最高酸素摂取量と左室流出路圧較差との関係 97
3.7.3 曝露－反応解析（母集団解析、MYK-461-017 試験：VALOR-HCM 試験を含む） 99
3.7.3.1 有効性の解析:VLVOT 100
3.7.3.2 安全性の解析:LVEF 106
3.7.4 曝露－反応解析（母集団解析、CV027004 試験：HORIZON-HCM 試験含む） 112
3.7.4.1 有効性の解析:VLVOT 113
3.7.4.2 安全性の解析:LVEF 116
3.8 本申請において推奨する用法・用量 122
3.8.1 申請用法・用量を支持するシミュレーション結果の概要 122
3.8.1.1 HORIZON-HCM population（VP3）における PK に基づく一時中断基準の影響 124
3.8.1.2 Global population（VP1）におけるレジメンの比較 126
3.8.1.3 Global population（VP1）及び Pseudo-Japanese population（VP4）における申請用法・用量の比較 136
4 特別な試験 138
5 付録 138

List of Tables

Table 1-1: Clinical Pharmacology Studies with Mavacamten 15

Table 3-1: CYP2C19 Metabolic Status Classification 32

Table 3.1-1: Single Dose Pharmacokinetic Parameters for Mavacamten in Healthy Subjects (Suspension) [Study MYK-461-002] 34

Table 3.1-2: First Dose and Steady-State Pharmacokinetic Parameters for Mavacamten in Healthy Subjects [Study MYK-461-003] 35

Table 3.3.2-1: Exposure for a 15 mg Mavacamten Dose in Healthy CYP2C19 Poor Metabolizers Versus Healthy CYP2C19 Normal Metabolizers (Study MYK-461-012) 38

Table 3.3.2-2: Pharmacokinetic Parameters for Healthy Subjects by CYP2C19 Metabolic Status 38

Table 3.3.3-1: Exposure for a 25 mg Mavacamten Dose in Healthy Japanese and Caucasian Subjects (Study MYK-461-011) 39

Table 3.3.4-1: Statistical Analysis of Pharmacokinetic Parameters for Mild (Child-Pugh Class A) Versus No Hepatic Impairment (Study MYK-461-015) 40

Table 3.3.4-2: Statistical Analysis of Pharmacokinetic Parameters for Moderate (Child-Pugh Class B) Versus No Hepatic Impairment (Study MYK461-015) 40

Table 3.4.1-1: Pharmacokinetic Parameters for Healthy Subjects in the Fasted and Fed State (Study MYK-461-014) 42

Table 3.4.2-1: Midazolam Exposure Before and After a 16-Day Mavacamten Course (Study MYK-461-016) 42

Table 3.4.2-2: Ethinyl Estradiol Exposure Before and After a 17-Day Mavacamten Course (Study MYK-461-010) 43

Table 3.4.2-3: Norethindrone Exposure Before and After a 17-Day Mavacamten Course (Study MYK-461-010) 43

Table 3.4.3-1: Mavacamten Exposure After a Single 15 mg Dose With and Without the Coadministration of Omeprazole 20 mg for 31 Days (Study MYK-461-018) 44

Table 3.4.4-1: Mavacamten Exposure With and Without Verapamil SR 240 mg Daily (Study MYK-461-009) 45

Table 3.4.5-1: Simulated Mavacamten AUC and Cmax Geometric Mean Ratios Following Coadministration of Various CYP2C19 and CYP3A4 Inhibitors in Virtual Normal Healthy Volunteer Population by CYP2C19 Phenotype 47

Table 3.4.6-1: Plasma Exposure Changes of Mavacamten With and Without Rifampin Coadministration Stratified by CYP2C19 normal metabolizers and poor metabolizers 50

Table 3.4.7-1: Plasma Exposure Changes of Mavacamten With and Without Carbamazepine Coadministration Stratified by CYP2C19 normal metabolizers and poor metabolizers 51

Table 3.4.8-1: Single Dose Bupropion Plasma Exposure Changes With Mavacamten (15 mg QD) Coadministration in Virtual Normal Healthy Volunteer Population by CYP2C19 Phenotype 51

Table 3.4.10-1: Summary of Mavacamten Plasma Pharmacokinetic Parameters (Study CV027043) 53

Table 3.4.10-2: Statistical Analysis of Mavacamten Pharmacokinetic Parameters (Study CV027043) 54

Table 3.5.1-1: Pharmacokinetic Parameters for Reference Subject 56

Table 3.5.2.1-1: Summary Statistics for: Cavgss, Ctroughss, Cmaxss, T-HALFss 61

Table 3.5.3-1: Parameter Estimates of the Base Mavacamten Population PK Model 64

Table 3.5.3.1-1: Summary Statistics for: Cavgss, Ctroughss, Cmaxss, T-HALFss 70

Table 3.7.1.1-1: Achievement of the Primary Endpoint in Study MYK-461-005 (PK Analysis Population) 78

Table 3.7.1.1-2: NYHA Class by Predose Plasma Mavacamten Concentration at Week 30 (Study MYK-461-005; PK Analysis Population 81

Table 3.7.2.1-1: Summary of Baseline Continuous Covariates - Mean (SD); Median [range]; Number NAs (%NAs) 94

Table 3.7.2.1-2: Summary of Baseline Categorical Covariates 94

Table 3.7.3.1-1: Summary Statistics of Continuous Covariates in the Exposure-Response Efficacy (VLVOT) Analysis Dataset 102

Table 3.7.3.1-2: Summary Statistics of Categorical Covariates in the Exposure-Response Efficacy (VLVOT) Analysis Dataset 103

Table 3.7.3.1-3: Model Parameters for the Final E-R Model of VLVOT 105

Table 3.7.3.2-1: Summary Statistics of Continuous Covariates in the Exposure-Response Safety (LVEF) Analysis Dataset 107

Table 3.7.3.2-2: Summary Statistics of Categorical Covariates in the Exposure-Response Safety (LVEF) Analysis Dataset 108

Table 3.7.3.2-3: Model Parameters for the Final E-R Model of LVEF 112

Table 3.7.4.1-1: Parameter Estimates of the Final VLVOT Exposure-Response Model 114

Table 3.7.4.2-1: Parameter Estimates of the Full LVEF Exposure-Response Model 118

Table 3.8.1-1: Summary of Simulations Performed 124

Table 3.8.1.2-1: Percentage of Patients from Equal CYP2C19 Phenotype Distribution with PM Phenotype Attaining LVEF < 50% at Key Weeks by Titration Regimen 131

Table 3.8.1.2-2: Percentage of Patients from Equal CYP2C19 Phenotype Distribution with UM Phenotype Attaining VLVOT < 30 mmHg at Key Weeks by Titration Regimen 131

Table 3.8.1.2-3: Percentage of Patients from Equal CYP2C19 Distribution with PM Phenotype Receiving Each Mavacamten Dose at Select Weeks Stratified by Titration Regimen 133

Table 3.8.1.3-1: Percentage of Patients with PM Phenotype Attaining LVEF < 50% at Key Weeks by Titration Regimen 138

List of Figures

Figure 3.1-1: Mean Plasma Mavacamten Concentrations Versus Time after Single Dose Administration in Healthy Subjects (Suspension) [Study MYK461-002] 33

Figure 3.5.1-1: Average Mavacamten Plasma Concentration at Steady State (Predicted Median and 5th to 95th Percentile) 57

Figure 3.5.1-2: Mavacamten Terminal Half-life (Predicted Median and 5th to 95th Percentile) 59

Figure 3.5.2.1-1: Average Mavacamten Plasma Concentration at Steady State (Predicted Median and 5th to 95th Percentile) 62

Figure 3.5.2.1-2: Mavacamten Terminal Half-life at Steady State (Predicted Median and 5th to 95th Percentile) 63

Figure 3.5.3-1: Covariate Effects on CL, Vc and Vp (Full Model) 67

Figure 3.5.3-2: Covariate Effects on KA, ALAG and F (Full Model) 69

Figure 3.5.3.1-1: Forest Plot for Cavg-SS 71

Figure 3.5.3.1-2: Forest Plot for T-HALFss 72

Figure 3.6-1: QTcF (Left Panel) and Change from Baseline (Right Panel) in QTcF Versus Plasma Mavacamten Concentration 74

Figure 3.6-2: Exposure-Response Relationship of ΔΔQTcF in Subjects With oHCM (Left Panel) and Healthy Subjects (Right Panel) 75

Figure 3.7.1.1-1: Scatterplot of the Change from Baseline in pVO_2 by Predose Plasma Mavacamten Concentration (MYK-461-005 Only; PK Analysis Population) 79

Figure 3.7.1.1-2: Scatterplot of Change from Baseline of Resting LVOT Gradient in oHCM by Plasma Mavacamten Concentration (MYK-461-005 Only; PK Analysis Population) 82

Figure 3.7.1.1-3: Scatterplot of Change from Baseline of Valsalva LVOT Gradient in oHCM by Plasma Mavacamten Concentration (MYK-461-005 Only; PK Analysis Population) 83

Figure 3.7.1.1-4: Scatterplot of Change from Baseline of Post-Exercise LVOT Gradient in oHCM by Plasma Mavacamten Concentration (MYK-461-005 Only; PK Analysis Population) 83

Figure 3.7.1.1-5: Scatterplot of the Ratio to Baseline in NT-proBNP by Plasma Concentration (MYK-461-005 Only; PK Analysis Population) 85

Figure 3.7.1.1-6: Scatterplot of the Ratio to Baseline in hsTroponin-I by Plasma Concentration (MYK-461-005 Only; PK Analysis Population) 86

Figure 3.7.1.1-7: Scatterplot of Change from Baseline in KCCQ-23 Score in oHCM by Plasma Concentration (MYK-461-005 Only; PK Analysis Population)..... 87

Figure 3.7.1.1-8: Scatterplot of Change from Baseline of HCMSQ SoB Score in oHCM by Plasma Concentration (MYK-461-005 Only; PK Analysis Population)..... 88

Figure 3.7.2.1-1: LVEF Versus Plasma Mavacamten Concentration in oHCM Subjects (Study MYK-461-004) and Healthy Subjects (Study MYK-461-003)..... 93

Figure 3.7.2.1-2: Absolute Change from Baseline in LVEF Versus Observed Plasma Mavacamten Concentration (Cavg168 ≤ 900 ng/mL) in HCM Subjects 96

Figure 3.7.2.1-3: Change from Baseline in Valsalva LVOT Gradient Versus Observed Plasma Mavacamten Concentration (Cavg168 ≤ 900 ng/mL)..... 97

Figure 3.7.2.2-1: Frequency Distribution of Valsalva LVOT Gradient by Change from Baseline in NYHA Class (Week ≥ 12) 98

Figure 3.7.2.2-2: Change from Baseline in pVO2 Versus Valsalva LVOT Gradient (Truncated for VLVOT ≤ 70 mm Hg)..... 99

Figure 3.7.3.1-1: Time-matched Observed VLVOT versus Model-predicted Mavacamten Cavg168 for Subjects on Active Treatment 100

Figure 3.7.3.2-1: Time-matched Observed LVEF vs Mavacamten Cavg168 for Subjects on Active Treatment 106

Figure 3.7.4.1-1: Time-Matched Observed VLVOT Versus Model-Predicted Mavacamten Cavg168 for Subjects on Active Treatment..... 113

Figure 3.7.4.1-2: Effect of Predictors on the E0 Parameter of the Final E-R Model of VLVOT..... 115

Figure 3.7.4.1-3: Effect of Predictors on the kMAVA Parameter of the Final E-R Model of VLVOT..... 116

Figure 3.7.4.2-1: Time-matched Observed LVEF Versus Model-predicted Mavacamten Cavg168 for Subjects on Active Treatment..... 117

Figure 3.7.4.2-2: Effect of Predictors on the E0 Parameter of the Full E-R Model of LVEF 120

Figure 3.7.4.2-3: Effect of Predictors on the kMAVA parameter of the Full E-R Model of LVEF 121

Figure 3.8.1.1-1: Percentage of Patients from Representative CYP2C19 Phenotype Distribution Attaining LVEF and VLVOT Thresholds Across Time Points Stratified by Phenotype and Titration Regimen..... 125

Figure 3.8.1.2-1: Cavg168, LVEF, and VLVOT Across Time Points in Patients from Equal CYP2C19 Phenotype Distribution Stratified by Phenotype and Titration Regimen 128

Figure 3.8.1.2-2: Percentage of Patients from Equal CYP2C19 Phenotype Distribution Attaining LVEF and VLVOT Thresholds Across Time Points Stratified by Phenotype and Titration Regimen 130

Figure 3.8.1.2-3: Average Mavacamten Dose Administered to Patients from Equal CYP2C19 Phenotype Across Time Points Stratified by Phenotype and Titration Regimen 132

Figure 3.8.1.2-4: Cavg168, LVEF, and VLVOT Across Time Points in Patients from Equal CYP2C19 Phenotype Distribution Stratified by Body Weight Quartile and Titration Regimen 134

Figure 3.8.1.2-5: Percentage of Patients from Equal CYP2C19 Phenotype Distribution Attaining LVEF and VLVOT Thresholds Across Time Points Stratified by Body Weight Quartile and Titration Regimen 135

Figure 3.8.1.2-6: Average Mavacamten Dose Administered to Patients from Equal CYP2C19 Phenotype Across Time Points Stratified by Body Weight Quartile and Titration Regimen 136

Figure 3.8.1.3-1: Percentage of Patients Attaining LVEF and VLVOT Thresholds Across Time Points Stratified by Phenotype and Titration Regimen 137

用語及び略号一覧

略号	英語	日本語
%AUCextrap	percentage of AUC(INF) calculated by extrapolation	AUC(INF)に対する外挿により算出した AUC の割合
ΔΔQTcF	placebo-corrected change from baseline in QTcF	プラセボ調整後の QTcF 間隔のベースラインからの変化量
AE	adverse event	有害事象
ALAG	absorption lag time	吸収ラグタイム
AUC	area under the plasma concentration-time curve	血漿中濃度時間曲線下面積
AUC(0-24)	area under the plasma concentration-time curve from time 0 to 24 hours	投与 0 時間から投与 24 時間後までの血漿中濃度時間曲線下面積
AUC(0-72)	area under the plasma concentration-time curve from time 0 to 72 hours	投与 0 時間から投与 72 時間後までの血漿中濃度時間曲線下面積
AUC(0-T)	area under the plasma concentration-time curve from time 0 to last measurable sampling time	投与 0 時間から最終定量可能時間までの血漿中濃度時間曲線下面積
AUC(INF)	area under the plasma concentration-time curve from time 0 extrapolated to infinity	投与 0 時間から無限時間までの血漿中濃度時間曲線下面積
BCRP	breast cancer resistance protein	乳癌耐性蛋白
BID	twice daily	1 日 2 回
BMI	body mass index	ー
BMS-986427	mavacamten	mavacamten
BSEP	bile salt export pump	胆汁酸塩輸送ポンプ
Cavg	time-averaged concentration	平均血漿中濃度
Cavg168	time-averaged concentration over 168 hours (1 week)	定常状態における 168 時間（1 週間）の平均血漿中濃度
Cavgss	time-averaged concentration at steady state	定常状態の平均血漿中濃度
CI	confidence interval	信頼区間
CKD-EPI	chronic kidney disease epidemiology collaboration	慢性腎臓病疫学共同研究
CL	clearance	クリアランス
CL/F	apparent oral clearance	見かけの経口クリアランス
Cmax	maximum observed concentration	最高血漿中濃度
Cmin	minimum observed concentration	最低血漿中濃度
CSR	clinical study report	治験総括報告書
Ctrough	trough-observed plasma concentration	血漿中トラフ濃度
CV、CV%	coefficient of variation expressed as a percentage	変動係数

略号	英語	日本語
CYP	cytochrome P450	チトクローム P450
DDI	drug-drug interaction	薬物相互作用
ECI	events of clinical interest	臨床的に注目すべき有害事象
EE	ethinyl estradiol	エチニルエストラジオール
eGFR	estimated glomerular filtration rate	推算糸球体濾過量
EM	extensive metabolizer	―
E-R	exposure response	曝露-反応
F	bioavailability	バイオアベイラビリティ
GMR	geometric least squares mean ratio	最小二乗幾何平均値の比
HCM	hypertrophic cardiomyopathy	肥大型心筋症
HCMSQ	Hypertrophic Cardiomyopathy Symptom Questionnaire	―
hsTroponin-I	high sensitivity troponin-I	高感度心筋トロポニン-I
IM	intermediate metabolizer	―
IndC50	concentration at 50% of maximal induction effect	―
Indmax	maximal fold induction over vehicle	―
KA	absorption rate constant	吸収速度定数
KCCQ-23	Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire	―
LVEDD	left ventricular end diastolic diameter	左室拡張末期径
LVEDV	left ventricular end-diastolic volume	左室拡張末期容積
LVEF	left ventricular ejection fraction	左室駆出率
LVESD	left ventricular end systolic diameter	左室収縮末期径
LVESV	left ventricular end-systolic volume	左室収縮末期容積
LVFS	left ventricular fractional shortening	左室内径短縮率
LVOT	left ventricular outflow tract	左室流出路
LVOT-VTI	left ventricular outflow tract velocity time integral	左室流出路速度積分値
M&S	modeling and simulation	―
MATE	multidrug and toxin extrusion protein	多剤・毒性化合物排出蛋白
ms	millisecond(s)	ミリ秒
MYK-460	enantiomer of MYK-461 (mavacamten)	MYK-460
MYK-461	mavacamten	mavacamten
nHCM	non-obstructive hypertrophic cardiomyopathy	非閉塞性肥大型心筋症

略号	英語	日本語
NM	normal metabolizer	―
NOR	norethindrone	ノルエチンドロン
NTCP	sodium taurocholate cotransporting polypeptide	タウロコール酸ナトリウム共輸送ペプチド
NT-proBNP	N-terminal pro brain natriuretic peptide	ヒト脳性ナトリウム利尿ペプチド前駆体 N 端フラグメント
NYHA	New York Heart Association	ニューヨーク心臓協会
OAT	organic anion transporter	有機アニオントランスポーター
OATP	organic anion transporting polypeptide	有機アニオン輸送ポリペプチド
OCT	organic cation transporter	有機カチオントランスポーター
oHCM	obstructive hypertrophic cardiomyopathy	閉塞性肥大型心筋症
PBPK	Physiologically based pharmacokinetic	生理学的薬物速度論
PD	pharmacodynamic	薬力学
P-gp	P-glycoprotein	P 糖蛋白
PK	pharmacokinetics	薬物動態
PM	poor metabolizer	―
PPK	population pharmacokinetics	母集団薬物動態
pVO_2	peak oxygen consumption	最高酸素摂取量
QD	once daily	1 日 1 回
Q/F	apparent intercompartmental clearance	見かけのコンパートメント間クリアランス
QTcB	QTc interval corrected using Bazett’s formula	Bazett の式で補正した QT
QTcF	QTc interval using Fridericia’s method	Fridericia の式で補正した QT
RM	rapid metabolizer	―
SAE	serious adverse event	重篤な有害事象
SD	standard deviation	標準偏差
SoB	shortness of breath	息切れ
SRT	septal reduction therapy	中隔縮小治療
TEAE	treatment-emergent adverse event	試験治療下で発現した有害事象
T-HALF	terminal half-life	消失半減期
T-HALFss	terminal half-life at steady state	定常状態における消失半減期
Tmax	time to reach Cmax	最高血漿中濃度到達時間
TTE	transthoracic echocardiography	経胸壁心エコー検査

略号	英語	日本語
UM	ultrarapid metabolizer	―
USPI	United States Prescribing Information	米国添付文書
V2/F	apparent oral central volume of distribution	見かけの中央コンパートメント分布容積
V3/F	apparent oral peripheral volume of distribution	見かけの末梢コンパートメント分布容積
Vc	central volume of distribution	中央コンパートメント分布容積
VLVOT	valsalva left ventricular outflow tract	バルサルバ負荷後の左室流出路
Vp	peripheral volume of distribution	末梢コンパートメント分布容積
VP	virtual population	仮想集団
WTB	body weight at baseline	ベースライン体重

1 背景及び概観

臨床薬理試験の一覧を Table 1-1 に示す。これらの試験のうち、MYK-461-014 試験、CV027043 試験、CV0271052 及び CV0271090 試験は、生物薬剤学的相対的バイオアベイラビリティ、食事の影響又は生物学的同等性に関する試験であり、モジュール 2.7.1 に要約している。その他の個々の臨床薬理試験を 2 項に要約し、3 項で考察する。

mavacamten のバイオアベイラビリティは 85%以上であり、食事の有無にかかわらず経口投与後速やかに吸収される。mavacamten の薬物動態（PK）はほぼ用量比例性を示し、曝露量は治療用量範囲でおおむね用量比例的に増加した（3.5 項参照）。タンパク結合率は濃度に依存せず、肝機能が正常又は低下している被験者での平均タンパク結合率は 97%から 98%であった（3.2.2 項参照）。

mavacamten は主に代謝により消失し、ヒト肝ミクロソームを用いた試験では、チトクローム P450（CYP）2C19、CYP3A4 及び CYP2C9 による代謝の割合はそれぞれ約 74%、18%及び 7.6%であった（モジュール 2.6.4）。mavacamten の T-HALF は CYP2C19 の遺伝子型に依存し、ultrarapid metabolizer（UM）では約 3 日、normal metabolizer（NM）では約 8 日及び poor metabolizer（PM）では約 23 日であった。T-HALF は比較的長く、定常状態における血漿中ピーク／トラフ濃度比は非常に小さく、蓄積比は約 7 倍であった（Table 3.1-2）。尿中に排泄される未変化体は約 0.3%であった。

CYP2C19 の NM と PM を比較した試験では、CYP2C19 PM の血漿中濃度時間曲線下面積（AUC）は NM の約 3.4 倍高かった（3.3.2 項参照）。同様に、軽度及び中等度の肝機能障害を有する被験者（Child-pugh 分類 A 及び B）での AUC は肝機能が正常な被験者に比べ 3.2 倍高かった（3.3.4 項参照）。血漿中濃度に対する推算糸球体濾過量（eGFR）の影響を評価した母集団薬物動態（PPK）解析では、被験者の腎機能障害の程度が mavacamten の曝露量に及ぼす影響は非常に軽微であった（3.5 項参照）。

感受性の高い CYP3A4 基質であるミダゾラムを用いた試験では、mavacamten は CYP3A4 の臨床的に重要な誘導薬ではないことが示された（3.4.2 項参照）。弱い CYP2C19 阻害薬であるオメプラゾール併用時の AUC は約 1.5 倍増加し（3.4.3 項参照）、エソメプラゾール併用時の Cavgss は約 1.7 倍増加した（3.5.1 項参照）ことから、CYP2C19 阻害薬は mavacamten の曝露量を増加させることが示された。CYP2C19 PM に投与した場合と強い CYP2C19 阻害薬を併用投与した場合は CYP2C19 酵素活性がほぼないことで共通であるとすると、強い CYP2C19 阻害薬を併用した場合は CYP2C19 PM で観察されたのと同様の相対的な曝露量の増加（3 倍から 4 倍）が生じると考えられる。中程度の CYP3A4 阻害薬であるベラパミルを用いた臨床試験では、薬物相互作用（DDI）は認められなかった（3.4.4 項参照）。また、生理学的薬物速度論（PBPK）モデルを用いたシミュレーションにより、CYP3A4 及び／又は CYP2C19 阻害薬が mavacamten の曝露量に与える影響を CYP2C19 表現型ごとに検討した（3.4.5 項参照）。CYP2C19 UM 以外の表現型では、CYP2C19 及び CYP3A4 阻害薬の単独投与又は併用投与により、mavacamten の曝露量が軽度から中程度増加することが予測された。CYP2C19 UM では、強い CYP2C19／中程度 CYP3A4 阻害薬であるフルコナゾールの併用投与により、mavacamten の

曝露量が約 5 倍増加することが予測された。強い CYP2C19／CYP3A4 誘導薬（リファンピシン）又は強い CYP3A4 誘導薬（カルバマゼピン）の影響を検討した結果、mavacamten の AUC はそれぞれ最大 69%及び最大 30%減少し、Cmax はほぼ変化しないと予測された（3.4.6 項及び 3.4.7 項参照）。bupropion の PK に対する CYP2B6 誘導薬としての mavacamten の影響を検討した結果、CYP2C19 の表現型に関わらず bupropion の曝露量に対する影響は弱いと予測された（3.4.8 項参照）。

非臨床試験から、mavacamten は P-gp、肝トランスポーターである OATP、OCT1 及び NTCP 並びに腎トランスポーターである OAT1、OAT3 及び OCT2 の基質でないことが示された。In vitro 試験で、mavacamten は治療濃度において主要な排出トランスポーター（P-gp、BCRP、BSEP、MATE1 及び MATE2-K）並びに取込みトランスポーター（OATP、OCT 及び OAT）を阻害しないことが示されたことから、これらトランスポーター阻害を介した DDI を引き起こす可能性は低いことが示唆された（モジュール 2.6.4）。

Table 1-1: Clinical Pharmacology Studies with Mavacamten

Study Number	Study Title	Dosing Regimen (Oral Administration)	Population	Number of Subjects
MYK-461-001	Safety, Tolerability, Preliminary Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of Single Ascending Oral Doses of MYK-461 in Patient Volunteers with Hypertrophic Cardiomyopathy	Single dose, suspension 48, 96, and 144 mg in 8 aliquots every 15 minutes	Adults with HCM	15
MYK-461-002	Safety, Tolerability, Preliminary Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of Single Ascending Oral Doses of MYK-461 in Healthy Volunteers	Single dose, suspension 1, 2, 6, 12, 24, and 48 mg in (doses above 2 mg were administered as 8 aliquots every 15 minutes)	Healthy adults	48
MYK-461-003	A Phase 1, Double-Blind, Randomized, Placebo-Controlled, Ascending Multiple Oral Dose Study to Evaluate Safety, Tolerability, Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of MYK-461 in Healthy Volunteers	Multiple doses (28 days), tablet 1 mg BID, 3 mg BID, 12.5 mg QD, 18.5 mg QD, and 25 mg QD	Healthy adults	60
MYK-461-009	An Open-label Drug Interaction Study to Assess the Effects of Verapamil on MYK-461 Pharmacokinetics in Healthy Subjects	Single dose, tablet Mavacamten cohort: 25 mg on Day 1 Mavacamten + verapamil cohort: Verapamil sustained release 240 mg followed 4 hours later by mavacamten 25 mg on Day 1 and daily verapamil sustained release 240 mg through Day 28	Healthy adults	25
MYK-461-010	An Open-label Pharmacokinetic Drug-Drug Interaction Study Between Mavacamten and Estrogen- and Progestin-based Hormonal Contraception in Healthy Women	Multiple doses (17 days), tablet Period 1: 35 µg ethinyl estradiol + 1 mg norethindrone on Day 1 Period 2 (after 7-10 day washout): 25-mg loading dose of mavacamten on Day 1 and a second 25-mg loading dose on Day 2, followed by a daily dose of 15 mg on Days 3-17, for a total of 17 doses; 35 µg ethinyl estradiol + 1 mg norethindrone on Day 15	Healthy adult women	13

Table 1-1: Clinical Pharmacology Studies with Mavacamten

Study Number	Study Title	Dosing Regimen (Oral Administration)	Population	Number of Subjects
MYK-461-011	Open-label Study of the Pharmacokinetic of MYK-461 in Healthy Japanese and Caucasian Subjects	Single dose, tablet Japanese: single dose of 5, 15, or 25 mg Caucasians: single dose of 25 mg	Healthy Japanese and Caucasian adults	28
MYK-461-012	An Open-label Study of the Pharmacokinetics of Single-Dose Mavacamten in Healthy Adults Who Are Normal or Poor CYP2C19 Metabolizers Based on Genotype	Single dose, capsule Mavacamten 15 mg	Healthy Asian adults, normal or poor CYP2C19 metabolizers	16
MYK-461-013	An Open-label, Single Dose, Mass-Balance Study to Assess the Absorption, Metabolism, and Excretion of $[^{14}C]$-Mavacamten in Healthy Males	Single dose, solution Mavacamten 25 mg $[^{14}C]$-labeled	Healthy adult men	6
MYK-461-014	The Relative Bioavailability of the Intended Commercial Capsule Formulation vs. the Initial Capsule Formulation of Mavacamten and the Effect of Food on its Pharmacokinetics	Single dose, capsule Mavacamten 15 mg: initial capsule, fasted intended commercial capsule, fasted intended commercial capsule, fed	Healthy adults	24
MYK-461-015	A Phase 1, Open-Label, Nonrandomized, Single Dose Study to Investigate the Pharmacokinetics, Safety, and Tolerability of Mavacamten in Participants with Varying Degrees of Hepatic Impairment Compared to Participants with Normal Hepatic Function	Single dose, capsule Mavacamten 25 mg	Adult subjects with normal and reduced (Child-Pugh Class A and B) hepatic function	27
MYK-461-016	The Effect of Mavacamten on the Pharmacokinetics of the CYP3A4 Substrate, Midazolam, in Healthy Participants	Multiple doses (16 days), capsule Midazolam 5 mg on Day 1 Mavacamten 25 mg on Days 2 and 3 Mavacamten 15 mg on Days 4-17 Midazolam 5 mg on Day 17	Healthy adults	13
MYK-461-018	An Open-label Drug Interaction study to Assess the Effect of the Proton Pump Inhibitor Omeprazole, a CYP2C19 inhibitor, on Mavacamten (MYK-461) Pharmacokinetics in Healthy Participants	Single dose, capsule Mavacamten cohort: 15 mg on Day 1 Mavacamten + omeprazole cohort: omeprazole 20 mg daily from Day -3 to Day 28 and mavacamten 15 mg on Day 1	Healthy adults	28

Table 1-1: Clinical Pharmacology Studies with Mavacamten

Study Number	Study Title	Dosing Regimen (Oral Administration)	Population	Number of Subjects
CV027043	An Open-label Study to Evaluate the Effect of Activated Charcoal with Sorbitol on the Pharmacokinetics of Mavacamten in Healthy Participants	Mavacamten 15 mg capsule Mavacamten 15 mg + 50 g activated charcoal with sorbitol 2 hours after mavacamten dose Mavacamten 15 mg + 50 g activated charcoal with sorbitol 6 hours after mavacamten dose	Healthy adults	45
CV0271090	An Open-label, Randomized, Single-dose, 2-way Crossover Study to Establish Bioequivalence of 1 × 15 mg Mavacamten Capsule to 3 × 5-mg Mavacamten Capsules in Healthy Participants	Mavacamten 15 mg capsule × 1 Mavacamten 5 mg capsule × 3	Healthy adults	84
CV0271052	An Open-label, Randomized, Single-dose, Three-way Crossover Study to Establish Bioequivalence of 5 mg Mavacamten Capsule 1 and 5 × 1 mg Mavacamten Capsule 2 to 5 mg Mavacamten Capsule 2 in Healthy Participants	Mavacamten 5 mg capsule 1 × 1 Mavacamten 5 mg capsule 2 × 1 Mavacamten 1 mg capsule 2 × 5	Healthy adults	96

Source: MYK-461-001 CSR, MYK-461-002 CSR, MYK-461-003 CSR, MYK-461-009 CSR, MYK-461-010 CSR, MYK-461-011 CSR, MYK-461-012 CSR, MYK-461-013 CSR, MYK-461-014 CSR, MYK-461-015 CSR, MYK-461-016 CSR, MYK-461-018 CSR, CV027043 CSR, CV0271090 CSR, CV0271052 CSR
Abbreviations: BID = twice daily; CYP = cytochrome P450; HCM = hypertrophic cardiomyopathy; QD = once daily.

2 個々の試験結果の要約

2.1 肥大型心筋症患者を対象とした単回漸増投与試験（MYK-461-001 試験）

MYK-461-001 試験（モジュール 5.3.3.2-1）	
標題：	肥大型心筋症（HCM）患者を対象とした mavacamten（MYK-461）の安全性、忍容性、PK 及び薬力学（PD）を予備的に検討する単回漸増経口投与試験
主要目的：	臨床的に安定している HCM 患者を対象に mavacamten を単回経口投与したときの安全性及び忍容性を予備的に検討すること。
副次目的：	臨床的に安定している HCM 患者を対象に mavacamten を単回経口投与したときの mavacamten 及びエナンチオマーである MYK-460 のヒトにおける PK を予備的に検討すること。
試験デザイン及び対象集団：	本試験は、左室駆出率（LVEF）が 60%以上、ニューヨーク心臓協会（NYHA）心機能分類 I 度、II 度又は III 度で、臨床的に安定している 18～65 歳の HCM 患者を対象としたオープンラベル、単回漸増経口投与試験であった。 予定被験者数は最大 16 例とし、3 コホートに 15 例を登録した。48 mg（n = 4）、96 mg（n = 6）又は 144 mg（n = 5）の経口懸濁液を 8 分割して 15 分間隔で投与した。
結果の要約と結論：	• mavacamten は 96 mg までの用量で良好な忍容性を示した。144 mg を投与した 1 例に 3 件（血管迷走神経性反応、低血圧及び 37.9 秒間持続する心静止）の重篤な有害事象（SAE）が発現し、15 秒間の意識消失がみられた。この被験者の Cmax は 2280 ng/mL であった。SAE は消失し、被験者は後遺症なく回復し、翌日退院した。これら 3 件の SAE は治験責任医師により治験薬との関連が否定できないと判断され、重篤な有害反応の疑いとして報告された。 • mavacamten の吸収及び分布は速やかで、長い T-HALF が認められた。 • mavacamten の投与により、時間と用量に依存した LVEF、左室流出路速度積分値（LVOT-VTI）、左室内径短縮率（LVFS）及び一回拍出量／左室（SV/LV）の減少、並びに左室拡張末期容積（LVEDV）と左室収縮末期容積（LVESV）の増加が認められた。 • いずれのコホートにおいても、mavacamten 投与後の握力に一貫した変化や臨床的に意味のある変化は認められなかった。大部分の変化は臨床的に検出可能な最小変化の閾値未満であり、mavacamten の心筋に対する高い選択性が示された。

	• Fridericia の式で補正した QT（QTcF）間隔に用量及び濃度依存的な延長は認められなかった。Bazett の式で補正した QT（QTcB）間隔に濃度依存的な延長が僅かに認められた。

2.2 健康被験者を対象とした単回漸増投与試験（MYK-461-002 試験）

MYK-461-002 試験（モジュール 5.3.3.1-1）	
標題：	健康被験者を対象とした MYK-461 の安全性、忍容性、PK 及び PD を予備的に検討する単回漸増経口投与試験
主要目的：	健康被験者を対象に mavacamten を単回経口投与したときの安全性及び忍容性を予備的に検討すること。
副次目的：	健康被験者を対象に mavacamten を単回経口投与したときの mavacamten 及びエナンチオマーである MYK-460 のヒトにおける PK を予備的に検討すること。
試験デザイン及び対象集団：	本試験は、LVEF が 55%以上の 18～55 歳の健康成人を対象としたランダム化、二重盲検、プラセボ対照、単回漸増投与試験であった。6 つのコホートに各 8 例を登録し、3:1 の比率で mavacamten 又はプラセボにランダムに割り付けた。被験者に 1 mg、2 mg、6 mg、12 mg、24 mg 又は 48 mg の経口懸濁液を単回投与した。用量が 6 mg 以上の場合は 8 分割して 15 分間隔で投与した。
結果の要約と結論：	• mavacamten の忍容性は、検討したすべての用量で良好であった。安全性所見は、mavacamten 群とプラセボ群で類似していた。 • mavacamten の吸収及び分布は速やかで、長い T-HALF が認められた。T-HALF は約 6～9 日であった。 • 曝露量は 2～48 mg の用量で用量比例的に増加した。 • mavacamten のエナンチオマーである MYK-460 は 24 mg 及び 48 mg の投与時にのみ測定可能であった。MYK-460 の曝露量が低値であることは製剤中に含まれる MYK-460 濃度を反映しており、in vivo で mavacamten から相互変換されないことが確認された。 • mavacamten 投与量の約 0.3%が尿中で未変化体として回収された。 • 12 mg 以上の用量では LVEF、LVOT-VTI、LVFS 及び左室拍出量の平均値に用量及び濃度依存的な低下が認められた。 • 二腔像と四腔像の二断面から算出された LVEDV、LVESV 及び等容弛緩時間に一貫した用量依存性の変化は認められなかった。 • いずれのコホートにおいても、mavacamten 投与後の握力に一貫した変化や臨床的に意味のある変化は認められなかった。QTcF 間隔の延長を含む心電図の変化は認められなかった。

2.3 健康被験者を対象とした反復漸増投与試験（MYK-461-003 試験）

MYK-461-003 試験（モジュール 5.3.3.1-2）	
標題：	健康被験者を対象とした MYK-461 の安全性、忍容性、PK 及び PD を評価する第 1 相、二重盲検、ランダム化、プラセボ対照、反復漸増経口投与試験
主要目的：	健康被験者を対象に mavacamten を反復経口投与したときの mavacamten の安全性及び忍容性を評価する。
副次目的：	• 反復経口投与したときの mavacamten 及びエナンチオマーである MYK-460 の血漿中 PK プロファイルを評価する。 • 経口反復投与したときの mavacamten の PD プロファイルを評価する。 • mavacamten と心筋収縮性に関する心エコーPD パラメータの曝露-反応（E-R）解析関係を評価する。 • 単回経口投与したときの mavacamten 及びエナンチオマーである MYK-460 の PK プロファイルに対する高カロリー・高脂肪食の影響を評価する。
試験デザイン及び対象集団：	本試験は、LVEF が 55%以上の 18～55 歳の健康成人 60 例を対象としたランダム化、二重盲検、プラセボ対照、反復漸増経口投与及び食事の影響試験であった。5 つのコホートに各 12 例を登録し、5：1 の比率で mavacamten 又はプラセボ群にランダムに割り付けた。錠剤として 1 mg 1 日 2 回（BID）、3 mg BID、12.5 mg 1 日 1 回（QD）、18.5 mg QD 及び 25 mg QD にて 28 日間投与した。被験者は Day -1 から Day 32 まで入院し、Day 35、Day 49 及び Day 63 に再度来院した。コホート 4 及びコホート 5 の被験者は Day 28 から 100～200 日後に追加で来院し、血漿中 PK 検体採取、安静時経胸壁心エコー検査（TTE）及び有害事象（AE）の評価を受けた。安静時 TTE 評価がベースラインの水準（LVEF 及び LVFS が Day 1 の投与前の±5%と定義）に戻らなかった場合、被験者は結果通知から 1 ヵ月以内に追加の来院が求められた。
結果の要約と結論：	• mavacamten は用量 18.5 mg まで良好な忍容性を示した。25 mg を投与した被験者のうち 3 例に、LVEF 低下（ベースラインから 20%を超える低下）の試験治療下で発現した有害事象（TEAE）が認められたため、25 mg の投与は Day 25 に早期に中止された。 • 12.5 mg を超える用量では、曝露量は用量比例性を僅かに上回り、定常状態における AUC の累積係数は 5.27～7.85 であった。 • 空腹時投与した mavacamten の PK と比較して、高カロリー・高脂肪食摂取は mavacamten の PK に対して臨床的に重要な影響を及ぼさなかった。 • エナンチオマーである MYK-460 は血漿中から僅かに検出されたのみで、尿中及び精液中には検出されなかったことから、mavacamten と MYK-460 の相互変換はほとんど起こらないことが示唆された。

	• mavacamten 群では、プラセボ群と比較して、安静時及び運動負荷後の LVEF、LVOT-VTI 及び LVFS は、用量依存的かつ時間依存的な減少を示した。一方、global longitudinal strain、LVEDV、左室拡張末期径（LVEDD）及び左室収縮末期径（LVESD）は、用量依存的かつ時間依存的な増加を示した。投与終了後、LVEF、LVOT-VTI 及び global longitudinal strain はベースラインの水準に戻ったが、18.5 mg 及び 25 mg を投与した場合、LVFS、LVEDV、LVEDD 及び LVESD の変化幅は徐々に縮小したものの、ベースラインの水準を僅かに下回る変化が Day 63 まで持続的に認められた。これらの値は、投与後 100～200 日の延長追跡調査後にベースラインに近い値に戻った。 • mavacamten は運動後の最高酸素摂取量（pVO_2）に顕著な変化を引き起こさなかった。 • LVEF 低下を除き、mavacamten の用量と TEAE 発現割合との間に全体的な関連性は認められなかった。 • 12.5 mg コホートの 2 例が TEAE（腹痛及び下痢）により治験薬の投与を中止した。 • 臨床検査、バイタルサイン、身体所見及び握力において、特筆すべき安全性シグナルは確認されなかった。 • 投与数日後に 18.5 mg 及び 25 mg の用量で濃度依存的な軽度の QTcF 間隔延長が観察された。

2.4 ベラパミルとの薬物動態学的薬物相互作用試験（MYK-461-009 試験）

MYK-461-009 試験（モジュール 5.3.3.4-1）	
標題：	健康被験者を対象とした mavacamten の PK に対するベラパミルの影響を評価するオープンラベル DDI 試験
主要目的：	中程度の CYP3A4 阻害薬であるベラパミルが mavacamten の PK に及ぼす影響を評価する。
副次目的：	• CYP2C19 PM を対象にベラパミル併用下及び非併用下での mavacamten の PK を評価する。 • 健康被験者を対象にベラパミル併用下及び非併用下で mavacamten を単回経口投与したときの安全性及び忍容性を評価する。
試験デザイン及び対象集団：	本試験は、18～60 歳の健康成人を対象にベラパミルの併用下及び非併用下で mavacamten（錠剤）を投与する単施設、オープンラベル、ランダム化、並行群間比較 PK 試験であった。合計 26 例の健康成人を、mavacamten 25 mg 単独投与群又は mavacamten 25 mg + ベラパミル徐放性製剤 240 mg 併用投与群に 1:1 の比率でランダムに割り付けた。mavacamten は Day 1 に投与し、ベラパミルは Day

	1 から Day 28 まで QD 投与した。1 例が投与前に同意を撤回し、25 例が治験薬の投与を受けた。1 例が AE により試験を中止し、24 例が試験を完了した。CYP2C19 NM 又は intermediate metabolizer（IM）は 22 例、PM は 3 例であった。被験者は入院日である Day -1（治験薬投与前日）から Day 3（mavacamten 投与後 48 時間）まで治験実施医療機関に入院した。Day 7、Day 10、Day 14、Day 21 及び Day 28 に外来で追加の血液検体を採取した。終了時来院は Day 42 に実施した。
結果の要約と結論：	• NM 及び IM 被験者において、AUC(0-T)及び AUC(INF)を指標とした曝露量は mavacamten 単独投与時よりもベラパミル併用時の方がそれぞれ約 13%及び 16%高かった。ベラパミル併用時の mavacamten の Cmax は単独投与時よりも約 52%高かった。 • ベラパミル併用時の mavacamten の T-HALF は単独投与時よりも約 9%延長した。 • ベラパミル併用時と非併用時における全身曝露量と T-HALF の比の 90%信頼区間（CI）は 1.0 を含み、統計学的に有意な差は認められなかった。 • PM 被験者（mavacamten＋ベラパミル 2 例、mavacamten 単剤 1 例）では、ベラパミルが mavacamten の PK に大きな影響を及ぼすことを示すエビデンスは認められなかったが、被験者数が非常に少数であるため、確定的な結論には至らなかった。 • 死亡及び SAE は認められなかった。投与中止に至った AE が 1 件あった。投与を中止したのは体重 47.0 kg の女性被験者で、mavacamten 及びベラパミル投与後に一過性の低血圧及び中等度の失神寸前の状態が発現し、治験薬との関連ありと判断された。本被験者の心電図には、QTcF 間隔延長を含むベースラインからの臨床的に重要な変化は認められなかった。 • その他の点では、ベラパミルとの併用投与時及び非併用投与時の mavacamten の忍容性は本試験の全ての被験者で良好であった。

2.5 エストロゲン及びプロゲスチン含有経口避妊薬との間の薬物動態学的薬物相互作用試験（MYK-461-010 試験）

MYK-461-010 試験（モジュール 5.3.3.4-4）	
標題：	健康女性を対象とした mavacamten とエストロゲン及びプロゲスチン含有ホルモン避妊薬との DDI を検討するオープンラベル試験
主要目的：	反復投与した mavacamten が、ホルモン避妊薬として単回経口投与したエチニルエストラジオール（EE）35 µg＋ノルエチンドロン（NOR）1 mg の PK に及ぼす影響の有無を検討する。

副次目的：	エストロゲン及びプロゲスチンを含有するホルモン避妊薬の単回投与と mavacamten の反復投与を併用したときの安全性及び忍容性を評価する。
試験デザイン及び対象集団：	本試験は、18～60 歳の健康女性 13 例を対象に、CYP3A4 誘導作用を有する可能性がある mavacamten（錠剤）の併用下及び非併用下でエストロゲン及びプロゲスチン経口ホルモン避妊薬（EE 35 µg + NOR 1 mg）を投与する単施設、前向き、オープンラベル、2 期、1 系列クロスオーバーPK 試験であった。 第 1 期：被験者は Day -1（EE/NOR 投与の前夜）から治験実施医療機関に入院し、Day 1 に EE 35 µg + NOR 1 mg を単回経口投与した。PK プロファイル評価用の採血を実施し、Day 4 に退院した。 第 2 期：前回の EE/NOR 投与から 7～10 日後に第 2 期を開始した。被験者は Day -1（最初の mavacamten 投与の前夜）から Day 18 まで、治験実施医療機関に入院した。mavacamten は Day 1 に初回の負荷投与として 25 mg、Day 2 に 2 回目の負荷投与として 25 mg を投与した後、Day 3 から Day 17 まで 15 mg を連日投与し、合計 17 回投与した。Day 15 に 15 回目の mavacamten を投与し、EE 35 µg + NOR 1 mg を単回投与した。EE、NOR 及び mavacamten の PK プロファイル用の採血を実施し、Day 18 に退院した。 終了時来院：mavacamten の最終投与から 35 日後（第 2 期の Day 47～Day 57）に終了時の評価を実施した。 本試験に登録された被験者のうち 1 例は緊急的な家族の事情により試験を中止し、代替被験者が補充された。したがって、合計 13 例の健康女性が治験薬の投与を受けた。
結果の要約と結論：	• mavacamten 15 mg QD を EE（35 µg）+ NOR（1 mg）を含有する経口避妊薬と併用投与したところ、NOR 及び EE の曝露量への影響は認められなかった。むしろ AUC(INF)及び AUC(0-T)はそれぞれ、EE では 20%及び 22%、NOR では 12%及び 13%増加し、mavacamten により CYP3A4 が誘導された場合に予想された曝露量の減少はみられなかったことから、NOR 及び EE と mavacamten の薬物動態学的相互作用はないことが示された。 • 死亡、SAE 並びに中等度及び重度の AE は報告されなかった。治験中止に至った TEAE は認められなかった。17 日間の mavacamten 投与の忍容性は良好であった。 • mavacamten の併用投与は、一般的な経口ホルモン避妊薬の有効性を低下させる懸念はないと考えられる。

2.6 日本人被験者を対象としたエスノブリッジング試験及び単回漸増投与試験（MYK-461-011 試験）

MYK-461-011 試験（モジュール 5.3.3.3-3）	
標題：	日本人及び白人の健康被験者を対象とした mavacamten の PK を検討するオープンラベル試験
主要目的：	日本人及び白人の健康被験者を対象に mavacamten を単回投与したときの PK を評価する。
副次目的：	日本人及び白人の健康被験者を対象に mavacamten を単回投与したときの安全性及び忍容性を評価する。
試験デザイン及び対象集団：	本試験は、18～60 歳の日本人及び白人の健康成人を対象とした mavacamten（錠剤）単回投与の単施設、前向き、オープンラベル、並行群間 PK 試験であった。CYP2C19 の遺伝子表現型は extensive metabolizer（EM）、IM、rapid metabolizer（RM）、UM 及び NM を対象とした。日本人健康被験者の 3 つの連続コホート［コホート 1：5 mg（n = 4）、コホート 2：15 mg（n = 8）、コホート 3：25 mg（n = 8）］及び白人健康被験者の 1 つのコホート［コホート 4：25 mg（n = 8）］を設定した。コホート 1 及び 2 では CYP2C19 EM（IM を含む）を、コホート 3 及び 4 では CYP2C19 EM（IM を除く）を組み入れた。被験者は Day -1（mavacamten の投与前日）から Day 3（mavacamten の投与後 48 時間）まで治験実施医療機関に入院した。一連の採血を実施し、薬物濃度を測定した。Day 42 に終了時来院を実施した。
結果の要約と結論：	• mavacamten 25 mg を単回投与したときの Cmax、AUC(0-T)、AUC(INF)の平均値は、日本人及び白人被験者で同程度であった。Cmax、AUC(0-T)及び AUC(INF)の幾何平均比は、それぞれ 0.9770、0.8973 及び 0.9010 であった。白人被験者の結果では、ばらつきが僅かに高かった。T-HALF の幾何平均値は約 140 時間で、日本人及び白人被験者で同程度であった。 • 日本人被験者の曝露量［Cmax、AUC(0-T)及び AUC(INF)］は、5～15 mg の間でほぼ用量比例性を示したが、15～25 mg の間では用量比例性を下回った。CL/F は 5 mg 群及び 15 mg 群の方が 25 mg 群より低かったが、これは 5 mg 群及び 15 mg 群の被験者がすべて IM であったのに対し、日本人（及び白人）の 25 mg 群の被験者の多くが NM であったことによるものと考えられた。 • 尿中に排泄される未変化体は投与量の 1.5%未満であった。尿中 PK パラメータに日本人被験者と白人被験者との間で差は認められなかった。

	• 報告された 4 件の TEAE（いずれも軽度）のうち 1 件（15 mg コホートの頭痛）は治験薬との関連ありと判断された。上気道感染、ウイルス性上気道感染及び感覚鈍麻は、治験薬との関連なしと判断された。 • 全体として、本試験の被験者における mavacamten の忍容性は良好であった。 • mavacamten の曝露量データから、人種別の PK に基づく用量調節の必要はないと考えられる。

2.7 CYP2C19 の normal metabolizer 及び poor metabolizer を対象とした薬物動態の比較評価試験（MYK-461-012 試験）

MYK-461-012 試験（モジュール 5.3.3.3-2）	
標題：	CYP2C19 NM 及び PM である健康成人を対象に mavacamten を単回投与したときの PK を検討するオープンラベル試験
主要目的：	CYP2C19 NM 及び PM である健康被験者を対象に mavacamten を単回投与したときの PK を評価する。
副次目的：	CYP2C19 NM 及び PM である健康被験者を対象に mavacamten を単回投与したときの安全性を評価する。
試験デザイン及び対象集団：	本試験は、18～60 歳の健康成人に mavacamten を単回投与する単施設、オープンラベル、並行群間 PK 試験であり、被験者は CYP2C19 NM が 8 例、PM が 8 例であった。並行する 2 コホートに被験者を割り付けた（コホート 1：NM 被験者、コホート 2：PM 被験者）。被験者は Day -1（mavacamten 投与の前日）から Day 3（投与後 48 時間）まで治験実施医療機関に入院し、Day 1 に mavacamten 15 mg の投与を受けた。入院期間中に、mavacamten 投与から 48 時間後までの PK プロファイル評価用の採血を実施し、尿及び便検体を採取した。その後外来で Day 60 の終了時来院まで採血を実施した。
結果の要約と結論：	• PM の AUC(0-T)、AUC(INF)及び Cmax は、それぞれ NM 被験者の 2.91 倍、3.41 倍及び 1.47 倍であった。 • PM の T-HALF（幾何平均値）は 552.8 時間（約 23 日）であり、NM 被験者の 192.7 時間（約 8 日）よりも長かった。 • 本試験の全ての被験者において mavacamten の忍容性は良好であり、安全性上の懸念は認められなかった。したがって CYP2C19 遺伝子多型による mavacamten の曝露量増加は、単回投与時の安全性に影響を及ぼさなかった。

2.8 [^{14}C]-mavacamten の吸収、代謝及び排泄の評価試験（MYK-461-013 試験）

MYK-461-013 試験（モジュール 5.3.3.1-3）	
標題：	健康男性を対象とした[^{14}C]-mavacamten の吸収、代謝及び排泄を評価するオープンラベル、単回投与、マスバランス試験
主要目的：	• [^{14}C]-mavacamten を単回経口投与したときの総放射能のマスバランスを評価する。 • [^{14}C]-mavacamten の総放射能の消失経路及び消失速度を特定する。 • [^{14}C]-mavacamten を単回経口投与したときの mavacamten 及び総放射能の PK パラメータを評価する。
副次目的：	• 血漿中、尿中及び糞便中（可能な場合）の mavacamten の潜在的な代謝物を同定する（代謝プロファイリング）。 • 健康被験者を対象に[^{14}C]-mavacamten を単回経口投与したときの安全性及び忍容性を評価する。
試験デザイン及び対象集団：	本試験は、18～55 歳の健康男性 6 例を対象に米国の治験実施医療機関 1 施設において実施したオープンラベル、単回投与、マスバランス試験であった。被験者はいずれも CYP2C19 NM 及び CYP2C9 NM 又は IM であった。被験者は Day -1～Day 22 まで入院した。被験者は、Day 1 に[^{14}C]-mavacamten 25 mg（総放射能約 500 μCi）の単回投与を受けた。 被験者が以下の基準を満たした場合は Day 22 に退院した： • 血漿中放射能濃度が 2 回連続で定量限界未満 • 放射能の回収率が投与放射能の 90%以上又は 24 時間の累積尿及び糞便中の放射能の回収率が 3 日連続で投与放射能の 1%以下 Day 22 までに退院基準を満たさなかった被験者は基準を満たすまで、最長 Day 30 まで入院を継続した。Day 30 までに退院基準を満たさなかった被験者は退院後、Day 40 及び 47 に来院し放射能測定のための追加検体を採取した。
結果の要約と結論：	• 経口投与後、mavacamten は速やかに全身循環に吸収され、Tmax の中央値は 0.5 時間であった。血漿中濃度は緩徐に低下し、T-HALF の算術平均値は 159 時間であった。 • 総放射能の Tmax の中央値は血漿中及び全血中ともに 0.5 時間、T-HALF の算術平均値は血漿中で 191 時間、全血中で 231 時間であった。 • 総放射能に対する血漿中 mavacamten の AUC(INF)比の幾何平均値が 0.691 であったことから、血漿中を循環する総放射能に対する代謝物の寄与は小さいことが示唆された。mavacamten のヒドロキシ代謝物（M2）が最も多く、投与後 264 時間までの血漿中総放射能の 3.56%を占めた。総放射能の T-

	HALF の算術平均値は血漿中 mavacamten より僅かに長く、循環中の持続性代謝物の存在は限定的であることが示唆された。 • AUC(INF)の血液／血漿比の幾何平均値は 0.705 であり、赤血球への移行性は低いことが示唆された。 • 投与後 47 日間で放射能の約 92%が尿及び糞便から回収された。総放射能の主な消失経路は尿中排泄であり、尿及び糞便中の総放射能回収率の算術平均値はそれぞれ 85.2%（mavacamten としては 2.57%）及び 7.02%であった。 • mavacamten は、ヒトにおいて主に酸化的代謝により消失し、腎クリアランスによる消失はごく僅かであった。 • mavacamten は広範な代謝を受け、代謝物 M2 への酸化が主な代謝経路であった（排泄物中の投与量の約 52%）。加水分解及び酸化的 N-脱アルキル化はより寄与の小さい一次代謝経路であり、脱水素化、脱水、メチル化、グルクロン酸抱合及びグリシン抱合は寄与の小さい二次代謝経路であった。 • 健康男性被験者に［^{14}C］-mavacamten 25 mg を単回経口投与したときの忍容性は良好であった。

2.9 mavacamten の市販用カプセル製剤及び初期カプセル製剤の相対的バイオアベイラビリティ、並びに薬物動態に及ぼす食事の影響の評価試験（MYK-461-014 試験）

MYK-461-014 試験（mavacamten の市販用カプセル製剤及び初期カプセル製剤の相対的バイオアベイラビリティ、並びに PK に及ぼす食事の影響の評価試験）は、生物薬剤学的試験としてモジュール 2.7.1 に要約した。

2.10 肝機能障害試験（MYK-461-015 試験）

MYK-461-015 試験（モジュール 5.3.3.3-1）	
標題：	軽度及び中等度の肝機能障害を有する被験者と肝機能正常被験者を比較した mavacamten の PK、安全性及び忍容性を検討する第 1 相、オープンラベル、非ランダム化、単回投与試験
主要目的：	mavacamten を単回経口投与したときに軽度及び中等度の肝機能障害が mavacamten の血漿中 PK に及ぼす影響を肝機能正常被験者と比較して評価する。
副次目的：	• mavacamten 単回経口投与後の mavacamten の尿中 PK に対する軽度及び中等度の肝機能障害による影響を正常肝機能と比較して検討する。 • 肝機能正常被験者、軽度及び中等度肝機能障害被験者を対象に mavacamten を単回経口投与したときの安全性を評価する。
試験デザイン及び対象集団：	本試験は、肝機能障害の重症度で分けた 3 コホートの 18～75 歳の被験者に mavacamten 25 mg を単回経口投与するオープンラベル、非ランダム化、並行群

	間試験であった。コホート 1 は軽度肝機能障害（Child-Pugh 分類 A）を有する被験者、コホート 2 は中等度肝機能障害（Child-Pugh 分類 B）を有する被験者とした。コホート 3 は性別、年齢（± 10 歳）及び body mass index（BMI）（± 20%）をマッチングさせた正常な肝機能を有する対照被験者とした。正常肝機能コホートの被験者は、CYP2C19 遺伝子型も肝機能コホートレベルでマッチングさせた。肝機能コホートレベルでのマッチングでは、正常な肝機能を有する対照被験者 1 例を異なるコホートからの肝機能障害を有する被験者 2 例とマッチングさせた場合があるが、1 つのコホートから 2 例以上とはマッチングさせなかった。全てのコホートが mavacamten 25 mg を投与された場合のみ、肝機能障害を有する被験者 2 例とのマッチングを許可した。被験者は Day -1（mavacamten 投与前日）から Day 14 まで治験実施医療機関に入院した。一晩（10 時間以上）絶食した後の Day 1 に mavacamten 25 mg を投与し、経時的な採血及び採尿を行った。Day 21、Day 28 及び Day 35 に外来で追加の血液検体を採取した。最終の血液検体は Day 42 の追跡調査来院時に採取した。
結果の要約と結論：	• 軽度から中等度の肝機能障害を有する被験者では正常な肝機能を有する対照被験者と比較して曝露量が中程度増加することが示された。これは、肝機能障害を有する被験者での肝クリアランスの低下を反映している。 • 肝機能が正常な被験者群と比較して、AUC(0-T)の最小二乗幾何平均値の比（GMR）（90% CI）は軽度肝機能障害群で 3.24（2.25, 4.68）、中等度肝機能障害群で 1.87（1.03, 3.39）であったが、両群の 90% CI にはかなりの重複が認められた。AUC(INF)は、%AUCextrap が 30%を超えた被験者が複数例認められたものの、同様の結果が認められた。 • T-HALF の幾何平均値は、軽度及び中等度の肝機能障害被験者（それぞれ 634 時間及び 420 時間）の方がマッチさせた肝機能正常被験者（それぞれ 171 時間及び 189 時間）よりも著しく延長した。 • 肝機能障害を有する被験者と正常な肝機能を有する被験者の Cmax の差は 10%の範囲内であり、分布容積及び吸収速度に実質的な変化がないことと一致した。Tmax はいずれの群も 1.25 時間から 1.50 時間と同程度であったことから、吸収速度には違いがないことが示唆された。 • タンパク結合率は全群で 97%～98%であり、濃度依存性は認められなかった。 • いずれのコホートにおいても全投与量の 3%未満が未変化体として尿中に回収された。 • 肝機能正常被験者及び肝機能障害被験者での mavacamten 25 mg 単回投与の忍容性は良好であった。中等度の肝機能障害被験者 1 例に 1 件の SAE として虚血性脳卒中の発現が認められた。これは投与約 41 日後に発現し、死亡

	に至った。治験薬との関連はなしと判断された。その他に SAE 及び治験薬の投与中止に至った AE は認められなかった。 • 軽度又は中等度の肝機能障害による曝露量の増加は、CYP2C19 NM と PM の比較で観察された結果と同様であった。

2.11 ミダゾラムの薬物動態に対する CYP3A4 誘導の影響を評価する薬物相互作用試験（MYK-461-016 試験）

MYK-461-016 試験（モジュール 5.3.3.4-3）	
標題：	健康被験者を対象とした CYP3A4 の基質であるミダゾラムの PK に対する mavacamten の影響を評価する DDI 試験
主要目的：	健康被験者を対象に、mavacamten を 16 日間投与したときの CYP3A4 基質であるミダゾラムの曝露量に対する影響を評価する。
副次目的：	健康被験者を対象に mavacamten 反復投与とミダゾラム単回投与の併用における安全性及び忍容性を評価する。
試験デザイン及び対象集団：	本試験は、18～60 歳の健康被験者 13 例（男性 7 例、女性 6 例）を対象とした単一施設、オープンラベル、投与順固定、DDI 試験であった。スクリーニング時の検査により、CYP2C19 の遺伝子表現型は NM、RM 及び UM を対象とした。被験者は Day -1（ミダゾラムの初回投与前日）から治験実施医療機関に 18 泊入院した。被験者は Day 1 にミダゾラム 5 mg、Day 2 及び Day 3 に mavacamten 25 mg、Day 4 から Day 16 に mavacamten 15 mg、Day 17 に mavacamten 15 mg 及びミダゾラム 5 mg の投与を受けた。一連の採血を実施し、Day 45 に終了時来院を実施した。 本試験に登録された 13 例中 1 例が個人的な理由により Day 9 に試験を中止し、12 例が試験を完了した。
結果の要約と結論：	• mavacamten の Ctrough の幾何平均値［変動係数（CV）］は Day 17 で 314 ng/mL（50%）であり、第 3 相試験の MYK-461-005 試験の Week 18 の Ctrough の幾何平均値［342 ng/mL（45%）］と同程度であった。 • mavacamten との併用により、ミダゾラムの AUC(INF)は 13%、AUC(0-T)は 24%、Cmax は 7%減少し、主要な活性代謝物である 1'-ヒドロキシミダゾラムの AUC(INF)は 20%、AUC(0-T)は 11%増加した。 • 16 日間の mavacamten 投与の忍容性は全ての被験者で良好であった。 • これらのデータから、治療用量での定常状態における mavacamten の曝露により臨床的に重要な CYP3A4 の誘導が生じることはないと考えられた。

2.12 オメプラゾールとの薬物動態学的薬物相互作用の評価試験（MYK-461-018 試験）

MYK-461-018 試験（モジュール 5.3.3.4-2）	
標題：	健康被験者を対象として mavacamten の PK に対するオメプラゾール（CYP2C19 阻害薬）の影響を評価するオープンラベル DDI 試験
主要目的：	健康被験者を対象に mavacamten 15 mg を単回投与したときの mavacamten の PK に対する CYP2C19 阻害薬であるオメプラゾールの影響を評価する。
副次目的：	健康被験者を対象にオメプラゾール併用下及び非併用下で mavacamten を単回投与したときの安全性及び忍容性を評価する。
試験デザイン及び対象集団：	本試験は、18～60 歳の健康被験者を対象にオメプラゾール 20 mg の併用下及び非併用下で mavacamten を投与する単施設、オープンラベル、ランダム化、並行コホート PK 試験であった。計画では CYP2C19 の遺伝子表現型が NM 及び RM の健康成人最大 50 例を登録する計画であったが、新型コロナウイルス感染症に関連する制限により被験者登録を中断した。利用可能なデータを用いた予備的な PK 解析の結果、本試験の目的は達成され、追加の被験者を組入れる必要がないことが明らかになったことに伴い本試験は中止された。 29 例の健康被験者が登録され、mavacamten 15 mg の単回投与（N = 15）又は mavacamten 15 mg 単回投与+オメプラゾール 20 mg の 31 日間投与（N = 14）を受けた。両コホートの被験者は、Day -4（mavacamten 投与 4 日前）から Day 4（mavacamten 投与 4 日後）まで治験実施医療機関に入院した。mavacamten + オメプラゾールコホートの被験者には、Day -3 から Day 28 の来院までオメプラゾール（20 mg）を QD 投与した。一連の採血を実施し、Day 45 に終了時来院を実施した。 以下のデータは、統計解析計画書に基づき、体重をマッチングさせた 24 例の被験者から得られたものである。
結果の要約と結論：	• オメプラゾール 20 mg QD（31 日間）の併用投与により mavacamten 15 mg 単回投与時の AUC(INF)が 48%、AUC(0-T)が 58%増加したが、Cmax に変化はなかった。 • 死亡、SAE 及び投与中止に至った AE は報告されなかった。軽度の AE が 3 件報告された。いずれも治験薬との関連なしと判断された。 • 弱い CYP2C19 阻害薬と mavacamten を併用投与すると、mavacamten の曝露量が増加する可能性がある。

2.13 mavacamtenの薬物動態に対するソルビトール含有活性炭の影響評価試験（CV027043試験）

CV027043 試験（モジュール 5.3.3.4-5）	
標題：	健康被験者を対象として mavacamten の PK に対するソルビトール含有活性炭の影響を評価するオープンラベル試験
主要目的：	健康被験者を対象に、mavacamten の投与後 2 及び 6 時間にソルビトール含有活性炭を投与したときの mavacamten の PK に及ぼす影響を評価する。
副次目的：	• mavacamten を単独投与又はソルビトール含有活性炭と併用投与したときの安全性及び忍容性を評価する。 • mavacamten を単独投与又は mavacamten の投与後 2 及び 6 時間にソルビトール含有活性炭を投与したときの mavacamten の PK を評価する。
試験デザイン及び対象集団：	本試験は、年齢 18～60 歳の健康被験者を対象として mavacamten を単回投与したときの PK に対するソルビトール含有活性炭の影響を評価する、単施設、オープンラベル、無作為化、並行群間比較試験であった。スクリーニング期間中に CYP2C19 遺伝子型を検査し、NM、IM 及び RM を対象とした。適格性が確認された被験者は、Day -1 に治験実施医療機関に入院し、以下に示す 3 つの投与コホート（コホート A、B 及び C）に 1:1:1 の比率で組み入れられた。 • コホート A：mavacamten 15 mg 投与 • コホート B：mavacamten 15 mg 投与+ mavacamten 投与後 2 時間に 50 g ソルビトール含有活性炭投与 • コホート C：mavacamten 15 mg 投与+ mavacamten 投与後 6 時間に 50 g ソルビトール含有活性炭投与 Day 1 に各被験者に絶食下で mavacamten を単回経口投与した。コホート B 及び C に割り付けられた被験者は、mavacamten 投与後 2 時間及び 6 時間にソルビトール含有活性炭の単回経口投与を受けた。被験者は Day 4 に退院し、その後約 6 週間に計 7 回来院した。本試験は最長 5 週間のスクリーニング期間及び約 7 週間の試験期間を含む、最長約 12 週間で構成された。 約 36 例（各投与コホート 12 例）が試験を完了するように、45 例（各投与コホート 15 例）の被験者をランダム化した。PK 評価用の血液検体は治験薬投与後最長 45 日間まで採取した。
結果の要約と結論：	• mavacamten 投与後 2 時間にソルビトール含有活性炭を投与したところ、AUC(0-T)及び AUC(INF)が約 32%～34%減少し、単独投与群に対する GMR（90% CI）はそれぞれ 0.678（0.483、0.952）及び 0.658（0.458、0.945）であった。

	• mavacamten 投与後 6 時間にソルビトール含有活性炭を投与した場合の mavacamten の曝露量に対する影響は僅かで、AUC(0-T)、AUC(INF)及び AUC(0-72)の単独投与群に対する GMR（90% CI）はそれぞれ 1.137（0.821、1.576）、1.137（0.802、1.611）及び 1.161（0.913、1.477）であった。 • mavacamten の Tmax は 3 つの投与コホートで同様であった。 • mavacamten の半減期は、コホート A 及び C では同程度であったが、コホート B では約 3 日短縮した。 • mavacamten 投与後 2 時間及び 6 時間のソルビトール含有活性炭の投与の忍容性は良好であった。 • 活性炭を早期（mavacamten 投与後 2 時間）に経口投与した場合には mavacamten の曝露量を減少させることができるが、活性炭の投与が遅い（mavacamten 投与後 6 時間）場合には mavacamten の曝露量は減少しないことが示された。

3 全試験を通しての結果の比較と解析

mavacamten は主に CYP2C19 により代謝され、CYP2C19 には遺伝的多型が存在する。被験者の CYP2C19 表現型の分類に用いた用語を Table 3-1 に示す。

Table 3-1: CYP2C19 Metabolic Status Classification

Phenotype	Abbreviation	Most Common Genotype
Normal metabolizer	NM	*1/*1
Poor metabolizer	PM	*2/*2, *2/*3, *3/*3
Intermediate metabolizer	IM	*1/*2, *1/*3, *2/*17, *3/*17
Rapid metabolizer	RM	*1/*17
Ultrarapid metabolizer	UM	*17/*17
Not poor metabolizer	non-PM	*1 and one allele with unspecified/unknown activity

3.1 薬物動態

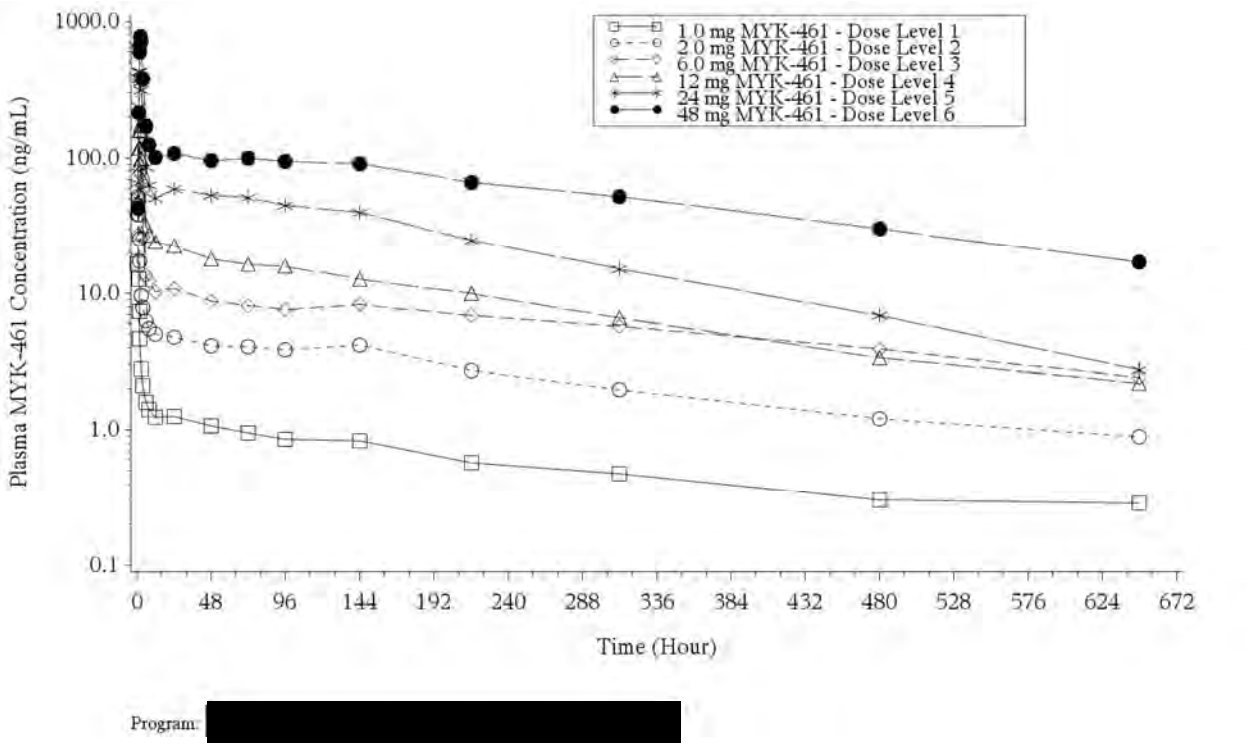
MYK-461-002 試験では健康被験者に 1～48 mg（用量が 6 mg 以上の場合は 15 分間隔で 8 分割投与）、MYK-461-001 試験では HCM 患者に 48～144 mg（15 分間隔で 8 分割投与）の用量で mavacamten を経口懸濁液として単回投与し PK を評価した。健康被験者ではすべての用量で、HCM 被験者では 96 mg までの用量で良好な忍容性が確認された（2.1 項及び 2.2 項参照）。

MYK-461-002 試験における mavacamten の血漿中濃度の経時推移を Figure 3.1-1 に示す。mavacamten の血漿中濃度推移は、急速な分布相と緩徐な消失相をもつ二相性を特徴とした。また、PK パラメータの要約を Table 3.1-1 に示す。mavacamten は速やかに吸収され、分割投与が行われていない 1 mg コホートと 2 mg コホートでの Tmax は 1 時間未満であった。6 mg 以上のコホートでは、15 分間隔で 8

回に分割して投与している。本試験の結果から、mavacamten の曝露量は 2～48 mg の範囲でほぼ用量に比例して増加すると考えられた。

終末相 T-HALF は CYP2C19 の代謝能によって異なり、NM では約 8 日、PM では約 23 日であった（3.3.2 項参照）。PK の変動は中程度であり、mavacamten の臨床薬理試験における CV は概して 30%～50%の範囲であった。

Figure 3.1-1: **Mean Plasma Mavacamten Concentrations Versus Time after Single Dose Administration in Healthy Subjects (Suspension) [Study MYK461-002]**



Source: MYK-461-002 CSR Figure 4

Table 3.1-1: Single Dose Pharmacokinetic Parameters for Mavacamten in Healthy Subjects (Suspension) [Study MYK-461-002]

Parameter (Units)	Cohort 1 1 mg (N = 6)	Cohort 2 2 mg (N = 6)	Cohort 3 6 mg (N = 6)	Cohort 4 12 mg (N = 6)	Cohort 5 24 mg (N = 5)	Cohort 6 48 mg (N = 6)
			Geometric Mean (Geometric CV%)			
AUC(INF) (h•ng/mL)	322 (55)	1493 (66)	3771 (94)	5717 (56)	15,158 (30)	36,654 (94)
AUC(0-T) (h•ng/mL)	296 (52)	1368 (59)	3245 (72)	5333 (47)	14,555 (30)	32,990 (86)
Cmax (ng/mL)	20.9 (57)	62.0 (47)	101 (48)[a]	204 (48)[a]	492 (30)[a]	894 (36)[a]
			Mean (SD)			
pAUCe (%)	7.80 (5.37)	8.17 (6.20)	13.0 (12.8)	6.38 (8.37)	3.94 (2.80)	9.88 (5.16)
T-HALF (h)	142 (76)	177 (54)	221 (105)	154 (79)	141 (40)	187 (56)
			Median (Min, Max)			
Tmax (h)	0.500 (0.250, 1.00)	0.625 (0.250, 0.750)	2.25 (1.00, 2.50)[a]	2.00 (1.00, 4.00)[a]	2.00 (1.50, 3.00)[a]	2.13 (1.50, 3.00)[a]

Source: MYK-461-002 CSR Table 19
Abbreviations: AUC(INF) = area under the plasma concentration-time curve (AUC) to infinity; pAUCe = % extrapolated of the AUC(INF); AUC(0-T) = AUC to last observable concentration; Cmax = maximum observed plasma concentration; CV = coefficient of variation; Max = maximum; Min = minimum; SD = standard deviation; T-HALF = half-life; Tmax = time to Cmax.

a Not a true Cmax and Tmax as doses administered in divided doses (8 aliquots 15 minutes apart).

MYK-461-003 試験では健康被験者 60 例を対象に、mavacamten 1 mg BID から 25 mg QD までの用量範囲で 28 日間反復投与したときの定常状態における mavacamten の PK を評価した。本試験では 18.5 mg QD までの用量で良好な忍容性が認められたが、25 mg コホートの 3 例で LVEF がベースラインから 20%以上低下したため、25 mg コホートは Day 25 に早期中止された。したがって 25 mg の用量では定常状態の PK パラメータは得られていない。

MYK-461-003 試験における mavacamten の PK パラメータの要約を Table 3.1-2 に示す。反復投与後の蓄積比は AUC で約 7 倍、Cmax で約 2.0～3.0 倍であった。

QD 投与での定常状態での血漿中ピーク／トラフ濃度比は非常に小さかった。

mavacamten を静脈内投与した臨床試験が実施されていないことから、ヒトにおける総クリアランス及び分布容積は特定されていない。

Table 3.1-2: First Dose and Steady-State Pharmacokinetic Parameters for Mavacamten in Healthy Subjects [Study MYK-461-003]

Parameter (Units)	Mavacamten 1 mg BID (N = 10)		Mavacamten 3 mg BID (N = 10)		Mavacamten 12.5 mg QD (N = 10)		Mavacamten 18.5 mg QD (N = 10)		Mavacamten 25 mg QD (N = 10)	
Study Day	Day 1	Day 28	Day 1	Day 28	Day 1	Day 28	Day 1	Day 28	Day 1	Day 28[a]
	Geometric Mean (Geometric CV%)									
AUC(0-12) (h•ng/mL)	81.1 (31.0)	577 (41)	177 (43)	1387 (58)	NA	NA	NA	NA	NA	NA
AUC(0-24) (h•ng/mL)	NA	NA	NA	NA	1195 (31)	6185 (45)	2220 (26)	15,819 (42)	2748 (20)	NA
Cmax (ng/mL)	29.0 (58.0)	76.0 (31.7)	52.9 (62.8)	159 (51)	208 (27)	412 (40)	362 (31)	944 (28)	451 (20)	NA
Cmin (ng/mL)	NA	37.5 (43.5)	NA	90.8 (60.9)	NA	204 (51)	NA	531 (42)	NA	NA
CL/F (mL/h)	8171 (40)	NA	11,830 (53)	NA	5762 (44)	NA	4842 (38)	NA	4979 (42)	NA
CL/Fss (mL/h)	NA	1731 (41)	NA	2163 (58)	NA	2021 (45)	NA	1170 (42)	NA	NA
Vz/F (L)	114 (28)	NA	120 (46)	NA	206 (26)	NA	118 (45)	NA	148 (47)	NA
Vz/Fss (L)	NA	47.3 (49.3)	NA	135 (177)	NA	129 (57)	NA	138 (58)	NA	NA
	Mean (SD)									
T-HALF (h)[b]	10.4 (4.0)	26.6 (34.6)	8.17 (4.6)	106 (173)	26.0 (7.2)	49.2 (19.5)	20.4 (15.7)	91.8 (54.8)	26.4 (19.1)	NA
	Median (Min, Max)									
Tmax (h)	1.00 (0.5, 3.0)	0.50 (0.5, 1.5)	1.00 (0.5, 2.0)	1.75 (0.5, 8.0)	1.54 (1.5, 3.0)	2.00 (0.5, 24.0)	1.50 (0.5, 3.0)	2.00 (0.5, 4.0)	1.75 (0.5, 2.0)	NA

Source: MYK-461-003 CSR Table 14.2.2.1

Abbreviations: AUC(0-12) = area under the plasma concentration-time curve (AUC) to 12 hours; AUC(0-24) = AUC to 24 hours; BID = twice daily; CL/F = apparent clearance; CL/Fss = apparent clearance at steady state; Cmax = maximum observed plasma concentration; Cmin = trough (predose) plasma concentration; CV = coefficient of variation; Max = maximum; Min = minimum; NA = not applicable; QD = once daily; SD = standard deviation; T-HALF = half-life; Tmax = time to Cmax; Vz/F = apparent volume of distribution; Vz/Fss = apparent volume of distribution at steady state.

a Mavacamten dosing was discontinued on Day 25 in the 25 mg group and no steady-state PK profile was obtained.

b T-HALF reported for Day 1 is the T-HALF of the distribution phase (not the elimination phase) due to the dosing interval being significantly shorter than the elimination T-HALF.

3.2 吸収、分布、代謝及び排泄

3.2.1 吸収

mavacamten は経口投与後速やかに吸収され、MYK-461-014 試験における 15 mg カプセルでの Tmax の中央値は空腹時投与で約 1 時間、高脂肪食摂取後投与で約 4 時間であった（MYK-461-014 study CSR Table 10）。高脂肪食摂取後に投与した場合の Cmax は空腹時投与と比較して約 50%低下したが、AUC(INF)の低下は約 12%（Table 3.4.1-1）であったことから、バイオアベイラビリティに対して臨床的に重要な食事の影響はみられなかった。MYK-461-013 試験において、尿中からの放射能回収率に基づく吸収率は 85%以上であった（MYK-461-013 study CSR Table 9）。PPK 解析の結果、曝露量は 1～15 mg の治療域内でおおむね用量比例性を示した（3.5 項参照）。

3.2.2 分布

mavacamten の見かけの分布容積は大きく、健康被験者（MYK-461-003 試験）では平均 114～206 L（Table 3.1-2）、閉塞性 HCM 患者（PPK 解析）では中央値約 257 L（V2/F+V3/F）であった（Table 3.5.1-1）。MYK-461-015 試験においてタンパク結合率は濃度に依存せず、肝機能が正常及び低下している（Child-Pugh 分類 A 及び B）被験者での平均タンパク結合率は 97%～98%であった（2.10 項参照）。MYK-461-013 試験において AUC(INF)の血液／血漿比の幾何平均値は 0.705 であったことから、mavacamten の赤血球への移行性は低いことが示された（2.8 項参照）。

MYK-461-003 試験の 18.5 mg コホートの男性 4 例及び 25 mg コホートの男性 6 例から精液検体を採取し、精液中 mavacamten 濃度を測定した。平均濃度［標準偏差（SD）］は、18.5 mg 群で 25.33（10.78）ng/mL（MYK-461-003 study CSR Table 14.2.6.1）、25 mg 群で 54.25 (33.75) ng/mL（MYK-461-003 study CSR Bioanalytical Study Report Table 3）であった。18.5 mg 群及び 25 mg 群の精液／血漿中濃度比の平均値（SD）はそれぞれ 0.039（0.0047）及び 0.044（0.016）であり、mavacamten を 24～28 日間 QD 投与したとき、健康男性の精液に移行する mavacamten の量は少ないことが示された。非臨床生殖発生毒性試験において、治療効果が得られる曝露量で mavacamten の催奇形性を示唆する所見が認められたため（モジュール 2.6.6）、父体の精液への曝露による胚胎児毒性のリスクを評価した（モジュール 4.2.3.7.7-1）。精液中の mavacamten の全量が直ちに女性に吸収されると仮定した場合、胎児への曝露量は低いと考えられ、AUC(0-24)に基づく安全域は 1.3×10^6、Cmax に基づく安全域は 3.5×10^5 である。これらの安全域は、mavacamten の投与を受ける男性で男性避妊法を使用する必要がないという結論を裏付けるものである。

3.2.3 代謝及び排泄

mavacamten のクリアランスの大半は代謝によるものであり、代謝物は尿中排泄される。mavacamten の代謝には、CYP2C19（約 74%）、CYP3A4（18%）及び CYP2C9（7.6%）が関与する（モジュール 2.6.5、Table 2.6.5.10.E）。尿中に mavacamten の未変化体はほとんど検出されず（約 0.3%）、腎 CL は 30～40 mL/h と推定される（MYK-461-002 study CSR Table 20）。MYK-461-013 試験では、投与さ

れた放射能の平均約 92%が 47 日間かけて尿及び糞便中から回収され、そのうち 85.2%が尿中から（未変化体は 2.57%）、7.02%が糞便中から回収された（MYK-461-013 study CSR Table 9）。

mavacamten の代謝には、主要な生体内変換経路として酸化が関与しており、その他の主な生体内変換経路として加水分解及び酸化的 N-脱アルキル化も関与している。二次的な生体内変換経路として、脱水素化、脱水、メチル化、グルクロン酸抱合及びグリシン抱合が関与している。MYK-461-013 試験では、男性被験者 6 例に[^{14}C]-mavacamten を 25 mg 単回経口投与したときの血漿、尿及び糞便試料を分析し、mavacamten 及び 10 種類の微量代謝物を同定し、その特性を評価した。さらに 29 種類の微量代謝物を定量したが、化学構造を明らかにすることはできなかった。

血漿中で最も多く認められた成分は mavacamten であり、投与後 11 日間までの総放射能曝露量の 70.1%を占めた。血漿中に 3 種類の代謝物が同定された。血漿中で最も多い代謝物はヒドロキシ代謝物である M2（MYK-1078）であり、血漿中総放射能曝露量の 3.56%を占めた。代謝物 M27 は微量代謝物であり、AUC(0-T)は投与後 264 時間までの総放射能曝露量の 1.46%を占めた。代謝物 M32 は僅かであったため測定できなかった。未同定の代謝物 M36～M46 は微量代謝物であり、血漿中総放射能曝露量に占める割合はそれぞれ 3%未満であった（MYK-461-013 study CSR 11.6.1）。

MYK-461-003 試験では、mavacamten のエナンチオマーである MYK-460 の血漿中、尿中及び精液中濃度を測定した。尿中及び精液中に検出可能な量の MYK-460 は認められなかった。MYK-460 の血漿中濃度は非常に低く、最高濃度が観察された 12.5 mg 群 Day 9 の平均値（SD）が 1.030 ng/mL（3.257）であったのに対し、12.5 mg 群の同一時点における血漿中 mavacamten 濃度は 164.73 ng/mL（69.39）であった（MYK-461-003 study CSR Table 14.2.1.1 及び Table 14.2.1.2）。これらの結果は、mavacamten と MYK-460 の相互変換はほとんど起こらないことを示唆している。

3.3 内因性要因

3.3.1 HCM 患者と健康被験者

ある特定の用量において、健康被験者よりも高い曝露量が HCM 患者で認められた。これについては、PPK 解析の項（3.5 項参照）で詳述する。

3.3.2 CYP2C19 遺伝子型

mavacamten の代謝には CYP3A4（18%）、CYP2C9（7.6%）が関与するが、大半が CYP2C19（約 74%）による肝代謝であり、CYP2C19 には多数の遺伝子型が存在する（Table 3-1）。

MYK-461-012 試験において、CYP2C19 の PM 及び NM である健康被験者での mavacamten の曝露量を比較した結果を示す（Table 3.3.2-1）。15 mg 単回投与後の AUC(INF)は、NM よりも PM の方が約 3.4 倍高かった。T-HALF の幾何平均値は PM で約 553 時間（約 23 日）、NM で約 193 時間（約 8 日）であった（MYK-461-012 study CSR Table 7）。

Table 3.3.2-1: Exposure for a 15 mg Mavacamten Dose in Healthy CYP2C19 Poor Metabolizers Versus Healthy CYP2C19 Normal Metabolizers (Study MYK-461-012)

Parameter (Units)	Normal Metabolizers			Poor Metabolizers			Poor/Normal Metabolizer	
	N	GLSM	(95% CI)	N	GLSM	(95% CI)	GMR	(90%CI)
AUC(INF) (h•ng/mL)	8	12,535	(9369, 16,770)	8	42,801	(31,992, 57,264)	3.41	(2.44, 4.79)
AUC(0-T) (h•ng/mL)	8	12,123	(9341, 15,735)	8	35,306	(27,202, 45,824)	2.91	(2.15, 3.94)
Cmax (ng/mL)	8	333	(225, 495)	8	490	(330, 727)	1.47	(0.93, 2.33)

Source: MYK-461-012 CSR Table 8
Note: Analysis of variance model: log-transformed pharmacokinetic parameters = metabolizer group.
Abbreviations: AUC(INF) = area under the plasma concentration-time curve (AUC) to infinity; AUC(0-T) = AUC to last observable concentration; CI = confidence interval; Cmax = maximum observed plasma concentration; GLSM = geometric least squares mean; GMR = GLSM ratio; N = number of observations in each metabolizer group.

また、健康被験者を対象とした試験の統合解析により、5 つの CYP2C19 代謝能カテゴリー別に mavacamten 曝露量を算出した（Table 3.3.2-2）。曝露量は、UM、RM、NM、IM、PM の順に高くなると予測された。また本解析結果から、各々の CYP2C19 表現型内及び表現型間の両者で曝露量のばらつきが認められた。

Table 3.3.2-2: Pharmacokinetic Parameters for Healthy Subjects by CYP2C19 Metabolic Status

Parameter (Units)	Statistic	PM (N = 10)	IM (N = 32)	NM (N = 60)	RM (N = 19)	UM (N = 8)
Dose-normalized AUC[a] (h•ng/mL•mg)	N	10	30	59	18	8
	GM	2949	987	613	508	425
	CV%	24	35	46	66	48
	Min	1895	473	255	170	156
	Max	4468	2111	2035	1299	709
Dose-normalized Cmax[b] (ng/mL•mg)	N	9	22	57	12	6
	GM	33.7	24.0	18.6	19.9	15.4
	CV%	30.9	30.1	48.8	44.2	29.2
	Min	17.7	14.1	5.4	10.6	11.9
	Max	47.0	41.7	54.9	41.3	24.2
T-HALF (h)	N	10	28	49	16	6
	GM	533	179	116	105	71.6
	CV%	28	58	88	80	61
	Min	291	21.9	12.8	15.0	27.0

Table 3.3.2-2: Pharmacokinetic Parameters for Healthy Subjects by CYP2C19 Metabolic Status

Parameter (Units)	Statistic	PM (N = 10)	IM (N = 32)	NM (N = 60)	RM (N = 19)	UM (N = 8)
	Max	741	306	474	333	146

Source: モジュール 5.3.3.5-12 Table 17
Note: The following studies were included: MYK-461-002, MYK-461-003, MYK-461-009, MYK-461-010, MYK-461-011, and MYK-461-012.
Abbreviations: AUC = area under the plasma concentration-time curve; Cmax = maximum observed plasma concentration; CV = coefficient of variation; GM = geometric mean; IM = intermediate metabolizer (*1/*2, *1/*3, *2/*17, *3/*17); Max = maximum; Min = minimum; NM = normal metabolizer (*1/*1); PM = poor metabolizer (*2/*2, *2/*3, *3/*3); RM = rapid metabolizer (*1/*17), T-HALF = half-life; UM = ultrarapid metabolizer (*17/*17).
a AUC to infinity is presented for single dose and AUC through the dosing interval is presented for multiple dose.
b Day 1 Cmax is presented for all subjects where available.

3.3.3 民族（日本人及び白人）

MYK-461-011 試験において、日本人及び白人の被験者に mavacamten 25 mg を単回投与したときの曝露量を比較した。25 mg コホートでは、日本人 1 例（RM）及び白人 2 例（いずれも UM、MYK-461-011 study CSR Table 11.2）を除くすべての被験者が NM であった。日本人と白人の曝露量の間に顕著な差が認められなかった（Table 3.3.3-1）。同様に、HORIZON-HCM 試験のデータを含めた PPK 解析の結果、民族差（日本人／外国人）は mavacamten のクリアランスに有意な影響を及ぼさなかった（3.5 項参照）。曝露量に対して人種の影響が認められたとしても、mavacamten の主要代謝経路である CYP2C19 NM の割合が人種間で異なることが主な原因と考えられる。

Table 3.3.3-1: Exposure for a 25 mg Mavacamten Dose in Healthy Japanese and Caucasian Subjects (Study MYK-461-011)

Parameter (Units)	Japanese			Caucasian			Japanese/Caucasian	
	N	GLSM	(95% CI)	N	GLSM	(95% CI)	GMR	(90%CI)
AUC(INF) (h•ng/mL)	8	17,370	(12,600, 23,950)	8	19,280	(13,990, 26,590)	0.901	(0.621, 1.308)
AUC(0-T) (h•ng/mL)	8	16,890	(12,530, 22,770)	8	18,820	(13,960, 25,380)	0.897	(0.634, 1.269)
Cmax (ng/mL)	8	504.0	(421.3, 602.9)	8	515.8	(431.2, 617.1)	0.977	(0.793, 1.203)

Source: MYK-461-011 CSR Table 14.2.4.1
Note: Analysis of variance model: log-transformed pharmacokinetic parameters = race. GLSM, GMR, and their CIs are shown on the original scale of measurement.
Abbreviations: AUC(INF) = area under the plasma concentration-time curve (AUC) to infinity; AUC(0-T) = AUC to last observable concentration; CI = confidence interval; Cmax = maximum observed plasma concentration; GLSM = geometric least squares mean; GMR = GLSM ratio; N = number of observations in each race group.

3.3.4 肝機能障害

mavacamten の消失はほぼ肝代謝クリアランスによるものであることから、軽度（Child-Pugh 分類 A）及び中等度（Child-Pugh 分類 B）の肝機能障害を有する被験者並びに対照群として肝機能が正常な被

験者を対象とした MYK-461-015 試験を実施した。対照群は、性別、年齢、BMI 及び CYP2C19 metabolizer 分類をマッチさせた。

肝機能障害を有する被験者では T-HALF が延長し、数例で AUC(INF)の外挿部分が 30%を超えた。そのため群間の比較では AUC(0-T)に着目したが、AUC(INF)においても結果は同様であった（Table 3.3.4-1 及び Table 3.3.4-2）。軽度の肝機能障害を有する被験者では、肝機能が正常な対照群と比較して AUC(0-T)が 3.24 倍高かった。中等度の肝機能障害を有する被験者では、肝機能が正常な対照群と比較して AUC(0-T)が 1.87 倍高かった。軽度肝機能障害群と中等度肝機能障害群の曝露量にはかなりの重複が認められたが、CYP2C19 metabolizer の不均衡はなかった（軽度の肝機能障害を有する群で NM 4 例及び RM 4 例、中等度の肝機能障害を有する群で NM 5 例及び RM 3 例）。Cmax は肝機能が正常な対照群と比較して軽度及び中等度の肝機能障害を有する被験者ではそれぞれ 1.12 倍及び 1.10 倍であり、Cmax に対する肝機能の影響は認められず、吸収速度及び分布容積が変化しないことと一貫していた。

Table 3.3.4-1: Statistical Analysis of Pharmacokinetic Parameters for Mild (Child-Pugh Class A) Versus No Hepatic Impairment (Study MYK-461-015)

Parameter (Units)	No Impairment		Mild Impairment		Mild/No Impairment	
	N	GLSM	N	GLSM	GMR	(90%CI)
AUC(INF) (h•ng/mL)	8	18,200	4	71,000	3.91	(2.21, 6.91)
AUC(0-T) (h•ng/mL)	8	17,500	8	56,600	3.24	(2.25, 4.68)
Cmax (ng/mL)	8	534	8	596	1.12	(0.863, 1.45)

Source: MYK-461-015 CSR Table 8
Note: Analysis of variance model: log-transformed pharmacokinetic parameters = hepatic impairment.GLSM, GMR, and their CIs are shown on the original scale of measurement.
Abbreviations: AUC(INF) = area under the plasma concentration-time curve (AUC) to infinity; AUC(0-T) = AUC to last observable concentration; CI = confidence interval; Cmax = maximum observed plasma concentration; GLSM = geometric least squares mean; GMR = GLSM ratio; N = number of observations in each race group.

Table 3.3.4-2: Statistical Analysis of Pharmacokinetic Parameters for Moderate (Child-Pugh Class B) Versus No Hepatic Impairment (Study MYK461-015)

Parameter (Units)	No Impairment		Moderate Impairment		Moderate/No Impairment	
	N	GLSM	N	GLSM	GMR	(90%CI)
AUC(INF) (h•ng/mL)	8	19,700	4	32,800	1.67	(0.704, 3.96)
AUC(0-T)(h•ng/mL)	8	18,700	7	35,000	1.87	(1.03, 3.39)
Cmax (ng/mL)	8	426	8	468	1.10	(0.788, 1.53)

Source: MYK-461-015 CSR Table 9
Note: Analysis of variance model: log-transformed pharmacokinetic parameters = hepatic impairment.GLSM, GMR, and their CIs are shown on the original scale of measurement.

Abbreviations: AUC(INF) = area under the plasma concentration-time curve (AUC) to infinity; AUC(0-T) = AUC to last observable concentration; CI = confidence interval; Cmax = maximum observed plasma concentration; GLSM = geometric least squares mean; GMR = GLSM ratio; N = number of observations in each race group.

肝機能障害群で AUC が高い傾向は明らかであったが、Child-Pugh 分類との相関は低かった。中等度肝機能障害群と軽度肝機能障害群の曝露量の差が小さい理由として、内因性要因のばらつき、症例数が限られること、Child-Pugh 分類と実際の肝機能の相違の可能性など複合的な原因が考えられる。一般的に肝機能の正確な判定は困難であることが認識されており、腎機能の指標となる eGFR とは異なり、肝機能の指標となる同等のバイオマーカーは存在しない。

軽度から中等度の肝機能障害患者では、開始用量 5 mg 投与後の臨床反応に基づいて個別に用量を調節することでクリアランスの低下に十分対処できるため、開始用量の調節は不要であると考えられる。重度の肝機能障害が mavacamten の PK に及ぼす影響は検討していない。

3.3.5 腎機能障害

腎クリアランスによる mavacamten の消失はごく僅かであり、尿中に排泄される未変化体は 3%未満である。eGFR 値が 29.5～145 mL/min/1.73 m^2 の範囲で構成される PPK 解析の結果、eGFR はモデルにおいて統計学的に有意な共変量であることが示された（モジュール 5.3.3.5-1）。しかし、eGFR の中央値が 75 mL/min/1.73 m^2 及び 45 mL/min/1.73 m^2 の被験者での定常状態における曝露量の中央値は、eGFR の中央値が 95 mL/min/m^2 の標準被験者と比較してそれぞれ 1.05 倍及び 1.17 倍の増加であり、その影響は僅かであった。したがって、軽度から中等度の腎機能障害患者での開始用量の調節は不要であると考えられる。重度の腎機能障害が mavacamten の PK に及ぼす影響は検討していない。

3.4 外因性要因

3.4.1 食事の影響

食事の影響を評価した MYK-461-014 試験については、モジュール 2.7.1 に詳述している。空腹時に mavacamten を投与したときに比べ、食後に投与したときの Tmax は 1 時間から 4 時間に遅延し、Cmax は約 50%低下し、濃度－時間曲線の平坦化がみられたことから、食事の影響により mavacamten の吸収が遅延することが示唆された（Table 3.4.1-1）。しかしながら、AUC(INF)の減少は 12.3%であり、全体的なバイオアベイラビリティに臨床的に重要な影響はみられないことが示された。

Table 3.4.1-1: Pharmacokinetic Parameters for Healthy Subjects in the Fasted and Fed State (Study MYK-461-014)

Parameter (Units)	15 mg Mavacamten Capsule (Fed)			15 mg Mavacamten Capsule (Fasted)			15 mg Mavacamten Capsule (Fed/Fasted)		
	N[a]	GLSM	(95% CI)	N[a]	GLSM	(95% CI)	N[b]	GMR	(90%CI)
AUC(INF) (h•ng/mL)	23	9489	(7831, 11,497)	23	10,815	(8926, 13,105)	23	0.877	(0.836, 0.920)
AUC(0-T) (h•ng/mL)	23	9098	(7662, 10,803)	23	10,354	(8719, 12,294)	23	0.879	(0.840, 0.919)
Cmax (ng/mL)	23	152	(128, 181)	23	340	(286, 404)	23	0.448	(0.370, 0.541)

Source: MYK-461-014 CSR Table 14.2.3
Abbreviations: AUC(INF) = area under the plasma concentration-time curve (AUC) to infinity; AUC(0-T) = AUC to last observable concentration; CI = confidence interval; Cmax = maximum observed plasma concentration; GLSM = geometric least squares mean; GMR = GLSM ratio.

a Number of observations in each formulation.
b Number of observations used in statistical analysis.

3.4.2 mavacamten による CYP3A4 誘導

非臨床データから、mavacamten が CYP3A4 を誘導する可能性があることが示唆された（モジュール 2.6.4）。しかし MYK-461-003 試験では、健康被験者に mavacamten を 28 日間投与した前後で、CYP3A4/5 活性のマーカーである 4-β ヒドロキシコレステロール値に明らかな差が認められなかったことから、mavacamten が強力な誘導を引き起こすことはないと考えられた。MYK-461-016 試験では、健康被験者を対象に 16 日間の mavacamten 投与の前後に CYP3A4 の基質であるミダゾラム 5 mg を投与し、mavacamten とミダゾラムの DDI を検討した。その結果、mavacamten の Ctrouogh の幾何平均値は 314 ng/mL で、有効性が検証された第 3 相試験（MYK-461-005 試験）で観察された Ctrouogh と同程度であった。mavacamten 併用時のミダゾラム曝露量の減少は、AUC(INF)で 13%、AUC(0-T)で 24%及び Cmax で 7%と、臨床的に意義のあるものではないと考えられた（Table 3.4.2-1）。

Table 3.4.2-1: Midazolam Exposure Before and After a 16-Day Mavacamten Course (Study MYK-461-016)

Parameter (Units)	Midazolam Alone			Midazolam + Mavacamten			Midazolam + Mavacamten/ Midazolam Alone	
	N	GLSM	(95% CI)	N	GLSM	(95% CI)	GMR	(90%CI)
AUC(INF) (h•ng/mL)	13	55.28	(40.44, 75.57)	9	47.83	(33.97,67.34)	0.87	(0.68, 1.10)
AUC(0-T) (h•ng/mL)	13	51.00	(37.71, 68.95)	12	38.89	(28.57,52.93)	0.76	(0.61, 0.95)
Cmax (ng/mL)	13	16.59	(13.75, 20.02)	12	15.47	(12.72,18.81)	0.93	(0.77, 1.13)

Source: MYK-461-016 CSR Table 14.2.3.1
Abbreviations: AUC(INF) = area under the plasma concentration-time curve (AUC) to infinity; AUC(0-T) = AUC to last observable concentration; CI = confidence interval; Cmax = maximum observed plasma concentration; GLSM =

geometric least squares mean; GMR = GLSM ratio; N = number of subjects in the analysis (1 subject discontinued the study on Day 9 for personal reasons and AUC(INF) could not be determined in 3 subjects.

MYK-461-010 試験では、健康女性を対象に EE 35 µg 及び NOR 1 mg を含有する経口ホルモン避妊薬との DDI を検討した。経口避妊薬を 17 日間の mavacamten 投与の前後に投与した。その結果、mavacamten 曝露量は臨床的に意義のあるレベル（Cmax 幾何平均値 595.7 ng/mL)に達し mavacamten 投与前後で EE 及び NOR の曝露量に差は認められなかった（Table 3.4.2-2 及び Table 3.4.2-3）。

Table 3.4.2-2: Ethinyl Estradiol Exposure Before and After a 17-Day Mavacamten Course (Study MYK-461-010)

	Ethinyl Estradiol Alone			Ethinyl Estradiol + Mavacamten			Ethinyl Estradiol + Mavacamten/ Ethinyl Estradiol Alone	
Parameter (Units)	**N**	**GLSM**	**(95% CI)**	**N**	**GLSM**	**(95% CI)**	**GMR**	**(90%CI)**
AUC(INF) (h•ng/mL)	12	0.663	(0.519, 0.846)	12	0.796	(0.624, 1.02)	1.20	(1.08, 1.33)
AUC(0-T) (h •ng/mL)	12	0.566	(0.442, 0.724)	12	0.689	(0.539, 0.882)	1.22	(1.13, 1.31)
Cmax (ng/mL)	12	0.0625	(0.052, 0.075)	12	0.066	(0.0546, 0.0786)	1.05	(0.945, 1.16)

Source: MYK-461-010 CSR Table 14.2.3.1
Abbreviations: AUC(INF) = area under the plasma concentration-time curve (AUC) to infinity; AUC(0-T) = AUC to last observable concentration; CI = confidence interval; Cmax = maximum observed plasma concentration; GLSM = geometric least squares mean; GMR = GLSM ratio.

Table 3.4.2-3: Norethindrone Exposure Before and After a 17-Day Mavacamten Course (Study MYK-461-010)

	Norethindrone Alone			Norethindrone + Mavacamten			Norethindrone + Mavacamten/ Norethindrone Alone	
Parameter (Units)	**N**	**GLSM**	**(95% CI)**	**N**	**GLSM**	**(95% CI)**	**GMR**	**(90%CI)**
AUC(INF) (h•ng/mL)	12	38.0	(29.4, 49.3)	12	42.6	(32.9, 55.2)	1.12	(1.01, 1.24)
AUC(0-T) (h•ng/mL)	12	36.7	(28.0, 48.1)	12	41.3	(31.5, 54.1)	1.13	(1.02, 1.25)
Cmax (ng/mL)	12	6.74	(5.40, 8.42)	12	7.71	(6.17, 9.62)	1.14	(0.979, 1.33)

Source: MYK-461-010 CSR Table 14.2.3.2
Abbreviations: AUC(INF) = area under the plasma concentration-time curve (AUC) to infinity; AUC(0-T) = AUC to last observable concentration; CI = confidence interval; Cmax = maximum observed plasma concentration; GLSM = geometric least squares mean; GMR = GLSM ratio.

以上より、mavacamten は治療用量において臨床的に意義のある CYP3A4 の誘導を引き起こすことはなく、経口避妊薬の有効性を低下させる懸念はないと考えられる。

3.4.3 CYP2C19 阻害薬

CYP2C19 は mavacamten の主要代謝酵素である。しかしながら、臨床で用いられる強い CYP2C19 のプローブ阻害薬は mavacamten の代謝酵素である CYP3A4 や CYP2C9 も阻害するため、DDI 試験の結果の解釈は困難である。強い CYP2C19 阻害薬を併用投与したときの mavacamten に対する曝露量の増加は、CYP2C19 活性を欠く PM での曝露量増加と同様と考えられる。MYK-461-012 試験では、mavacamten の AUC(INF)は CYP2C19 の NM よりも PM の方が 3.4 倍高かった（3.3.2 項参照）。

オメプラゾールなどのプロトンポンプ阻害薬は HCM 患者でも使用されることが想定され、その一部は CYP2C19 阻害薬である。MYK-461-018 試験では、弱い CYP2C19 阻害薬であるオメプラゾールが mavacamten の曝露に及ぼす影響を検討した。健康被験者に mavacamten 15 mg を Day1 に単回投与するとともに、オメプラゾール 20 mg/日を Day-3 から Day28 まで投与したところ、mavacamten の AUC(INF)は 48%、AUC(0-T)は 58%増加したが、Cmax に変化はなかった（Table 3.4.3-1）。

Table 3.4.3-1: Mavacamten Exposure After a Single 15 mg Dose With and Without the Coadministration of Omeprazole 20 mg for 31 Days (Study MYK-461-018)

	Mavacamten Alone			Mavacamten + Omeprazole			Mavacamten + Omeprazole/ Mavacamten Alone	
Parameter (Units)	**N**	**GLSM**	**(95% CI)**	**N**	**GLSM**	**(95% CI)**	**GMR**	**(90%CI)**
AUC(INF) (h•ng/mL)	11	9567	(7757, 11,798)	11	14,170	(11,500, 17,500)	1.48	(1.16, 1.88)
AUC(0-T) (h•ng/mL)	12	8729	(7089, 10,749)	12	13,824	(11,200, 17,000)	1.58	(1.24, 2.02)
Cmax (ng/mL)	12	294	(233, 371)	12	289	(229, 366)	0.99	(0.75, 1.30)

Source: MYK-461-018 CSR Table 9
Abbreviations: AUC(INF) = area under the plasma concentration-time curve (AUC) to infinity; AUC(0-T) = AUC to last observable concentration; CI = confidence interval; Cmax = maximum observed plasma concentration; GLSM = geometric least squares mean; GMR = GLSM ratio.

オメプラゾールとの DDI を検討した MYK-461-018 試験及び PM と NM を比較した MYK-461-012 試験のデータから、mavacamten の曝露量は弱い CYP2C19 阻害薬により約 1.5 倍、強い CYP2C19 阻害薬により約 3.4 倍にまで増加する可能性があることが示唆された。

3.4.4 CYP3A4 阻害薬

HCM の治療に広く用いられている中程度の CYP3A4 阻害薬であるベラパミルとの DDI 試験（MYK-461-009 試験）を実施した。CYP2C19 の NM 及び IM である健康被験者を対象に、mavacamten 25 mg 単回投与と mavacamten 25 mg 単回投与 + ベラパミル（徐放性製剤）240 mg 28 日間投与した場合の mavacamten の曝露量を比較した。mavacamten とベラパミルを併用投与したときの Cmax は約 50%増加したが、AUC(INF)の増加は約 16%であった（Table 3.4.4-1）。

ベラパミル併用下で CYP2C19 PM の健康被験者 2 例、非併用下で PM の健康被験者 1 例を対象に、mavacamten の曝露量を評価した。AUC(0-T)は 3 例で大きく異なり、ベラパミル併用下の 2 例ではそれぞれ 18,100 h•ng/mL 及び 35,500 h•ng/mL、非併用下の 1 例では 66,440 h•ng/mL であった。ごく少数の被験者での結果ではあるが、PM の被験者においてベラパミルの併用投与が mavacamten の曝露量を増加させる傾向はみられなかった。

Table 3.4.4-1: Mavacamten Exposure With and Without Verapamil SR 240 mg Daily (Study MYK-461-009)

Parameter (Units)	Mavacamten Alone			Mavacamten + Verapamil			Mavacamten + Verapamil/ Mavacamten Alone	
	N	GLSM	(95% CI)	N	GLSM	(95% CI)	GMR	(90%CI)
AUC(INF) (h•ng/mL)	11	16,235	(12,582, 20,949)	10[a]	18,759	(14,212, 24,760)	1.16	(0.844, 1.58)
AUC(0-T) (h•ng/mL)	11	15,350	(12,171, 19,361)	10	17,413	(13,524, 22,420)	1.13	(0.852, 1.51)
Cmax (ng/mL)	11	327	(261, 411)	11	497	(395, 626)	1.52	(1.16, 1.99)

Source: MYK-461-009 CSR Table 14.2.2.3
Abbreviations: AUC(INF) = area under the plasma concentration-time curve (AUC) to infinity; AUC(0-T) = AUC to last observable concentration; CI = confidence interval; Cmax = maximum observed plasma concentration; GLSM = geometric least squares mean; GMR = GLSM ratio; SR = sustained release.

a AUC(INF) and AUC(0-T) for 1 subject were excluded (the subject was withdrawn from the study on Day 2 because of an adverse event); the 3 poor metabolizers were excluded from this statistical analysis.

これらの知見に基づき第 3 相試験の MYK-461-005 試験ではベラパミルの併用を可とした。別の非ジヒドロピリジン系カルシウム拮抗薬であるジルチアゼムも HCM の治療に広く使用され、ベラパミルと同様にジルチアゼムも中程度の CYP3A4 阻害薬である。ベラパミルとの DDI 試験の結果から、ジルチアゼムは MYK-461-005 試験でも併用が可とされた。

3.4.5 CYP2C19 阻害薬及び／又は CYP3A4 阻害薬

強い CYP3A4 阻害薬との DDI 試験は、CYP2C19 PM での mavacamten の T-HALF が長く試験の実施が困難であること及び CYP3A4 を介する代謝が僅かであることから実施しなかった。その代替として、PBPK モデルを用いたシミュレーションにより、強い CYP3A4 阻害薬であるイトラコナゾールとの DDI を検討した（モジュール 5.3.3.5-7）。さらに、既構築の PBPK モデルを更新し、MYK-461-009 試験で検討したベラパミルとの DDI 試験の結果で追加検証した上で、検討に用いた（モジュール 5.3.3.5-9）。

弱い、中程度及び強い CYP3A4 及び／又は CYP2C19 阻害の影響を、PBPK モデルを用いて各 CYP2C19 表現型にわたり検討した。チクロピジン、オメプラゾール 20 mg BID 及びオメプラゾール 20 mg QD をそれぞれ強い、中程度及び弱い CYP2C19 阻害薬として選択した。強い、中程度及び弱

い CYP3A4 阻害薬としてイトラコナゾール、ジルチアゼム及びシメチジンを選択した。強い CYP2C19／中程度 CYP3A4 阻害薬として、フルコナゾール及びフルボキサミンを選択した。健康被験者集団の各 CYP2C19 表現型（PM、IM、NM 及び UM）に mavacamten 15 mg を単回投与した場合及び mavacamten 15 mg を QD 投与後の定常状態において、それぞれの用法用量で反復投与した各阻害薬との DDI を、PBPK モデルを用いたシミュレーションによって検討した（Table 3.4.5-1）。CYP2C19 UM では、強い CYP2C19／中程度 CYP3A4 阻害薬であるフルコナゾールの併用投与により、最も高い mavacamten の曝露量増加が予測された。CYP2C19 UM 以外の表現型では、CYP2C19 及び CYP3A4 阻害薬の単独投与及び併用投与により、mavacamten の曝露量（AUC 及び Cmax）が軽度から中程度増加することが予測された。

以上の結果を踏まえ、強い CYP2C19 阻害薬の投与開始時又は増量時には mavacamten を減量し、患者の状態を慎重に観察する必要がある。中程度及び弱い CYP2C19 又は強い及び中程度の CYP3A4 阻害薬の投与を開始又は増量する場合は、mavacamten の減量を考慮するとともに、患者の状態を慎重に観察する必要がある。

Table 3.4.5-1: Simulated Mavacamten AUC and Cmax Geometric Mean Ratios Following Coadministration of Various CYP2C19 and CYP3A4 Inhibitors in Virtual Normal Healthy Volunteer Population by CYP2C19 Phenotype

Inhibitor	Mavacamten	CYP2C19PM	CYP2C19IM	CYP2C19NM	CYP2C19UM
Strong CYP2C19 (Ticlopidine hydrochloride, 250 mg BID)	Single dose	Cmax: 1.00 AUC(INF): 1.00	Cmax: 1.03 AUC(INF): 2.06	Cmax: 1.03 AUC(INF): 2.50	Cmax: 1.05 AUC(INF): 2.74
	Steady state	Cmax: 1.00 AUC(TAU): 1.00	Cmax: 1.36 AUC(TAU): 1.68	Cmax: 1.59 AUC(TAU): 1.98	Cmax: 1.57 AUC(TAU): 2.26
ModerateCYP2C19 (Omeprazole, 20 mg BID)	Single dose	Cmax: 1.00 AUC(INF): 1.00	Cmax: 1.02 AUC(INF): 1.73	Cmax: 1.02 AUC(INF): 2.03	Cmax: 1.02 AUC(INF): 1.58
	Steady state	Cmax: 1.00 AUC(TAU): 1.00	Cmax: 1.23 AUC(TAU): 1.44	Cmax: 1.39 AUC(TAU): 1.63	Cmax: 1.20 AUC(TAU): 1.41
Weak CYP2C19 (Omeprazole, 20 mg QD)	Single dose	Cmax: 1.00 AUC (INF): 1.00	Cmax: 1.01 AUC (INF): 1.38	Cmax: 1.01 AUC (INF): 1.54	Cmax: 1.01 AUC (INF): 1.27
	Steady state	Cmax: 1.00 AUC(TAU): 1.00	Cmax: 1.13 AUC(TAU): 1.26	Cmax: 1.22 AUC(TAU): 1.37	Cmax: 1.10 AUC(TAU): 1.21
Strong CYP3A (Itraconazole, 200 mg QD)	Single dose	Cmax: 1.01 AUC(INF): 2.25	Cmax: 1.01 AUC(INF): 1.26	Cmax: 1.01 AUC(INF): 1.21	Cmax: 1.01 AUC(INF): 1.14
	Steady state	Cmax: 1.54 AUC(TAU): 1.76	Cmax: 1.17 AUC(TAU): 1.31	Cmax: 1.17 AUC(TAU): 1.29	Cmax: 1.11 AUC(TAU): 1.18
Moderate CYP3A (Diltiazem, 60 mg TID)	Single dose	Cmax: 1.00 AUC(INF): 1.51	Cmax: 1.01 AUC(INF): 1.14	Cmax: 1.00 AUC(INF): 1.12	Cmax: 1.00 AUC(INF): 1.09
	Steady state	Cmax: 1.42 AUC(TAU): 1.55	Cmax: 1.11 AUC(TAU): 1.19	Cmax: 1.12 AUC(TAU): 1.19	Cmax: 1.08 AUC(TAU): 1.13
Weak CYP3A (Cimetidine, 400 mg BID)	Single dose	Cmax: 1.00 AUC(INF): 1.02	Cmax: 1.00 AUC(INF): 1.02	Cmax: 1.00 AUC(INF): 1.01	Cmax: 1.00 AUC(INF): 1.01
	Steady state	Cmax: 1.04 AUC(TAU): 1.06	Cmax: 1.02 AUC(TAU): 1.03	Cmax: 1.02 AUC(TAU): 1.03	Cmax: 1.01 AUC(TAU): 1.02

Table 3.4.5-1: Simulated Mavacamten AUC and Cmax Geometric Mean Ratios Following Coadministration of Various CYP2C19 and CYP3A4 Inhibitors in Virtual Normal Healthy Volunteer Population by CYP2C19 Phenotype

Inhibitor	Mavacamten	CYP2C19PM	CYP2C19IM	CYP2C19NM	CYP2C19UM
Strong CYP2C19 + strong CYP3A (Ticlopidine hydrochloride, 250 mg BID + itraconazole, 200 mg QD)	Single dose	Cmax: 1.01 AUC(INF): 2.24	Cmax: 1.04 AUC(INF): 3.41	Cmax: 1.04 AUC(INF): 4.27	Cmax: 1.06 AUC(INF): 4.21
	Steady state	Cmax: 1.54 AUC(TAU): 1.76	Cmax: 1.90 AUC(TAU): 2.72	Cmax: 2.18 AUC(TAU): 3.05	Cmax: 2.15 AUC(TAU): 3.47
Strong CYP2C19 + Moderate CYP3A (Fluvoxamine, 36.65 mg QD)	Single dose	Cmax: 1.00 AUC(INF): 1.09	Cmax: 1.04 AUC(INF): 2.22	Cmax: 1.04 AUC(INF): 2.45	Cmax: 1.08 AUC(INF): 3.32
	Steady state	Cmax: 1.06 AUC(TAU): 1.07	Cmax: 1.47 AUC(TAU): 1.86	Cmax: 1.60 AUC(TAU): 2.02	Cmax: 1.80 AUC(TAU): 2.78
Strong CYP2C19 + Moderate CYP3A (Fluconazole, 200 mg QD)	Single dose	Cmax: 1.01 AUC(INF): 1.84	Cmax: 1.05 AUC(INF): 3.90	Cmax: 1.04 AUC(INF): 4.42	Cmax: 1.08 AUC(INF): 5.86
	Steady state	Cmax: 1.63 AUC(TAU): 1.83	Cmax: 2.18 AUC(TAU): 3.19	Cmax: 2.55 AUC(TAU): 3.66	Cmax: 2.91 AUC(TAU): 5.10
Strong CYP2C19 + Moderate CYP3A (Ticlopidine hydrochloride 250 mg BID + diltiazem 60 mg TID)	Single dose	Cmax: 1.01 AUC(INF): 1.55	Cmax: 1.03 AUC(INF): 2.76	Cmax: 1.03 AUC(INF): 3.38	Cmax: 1.06 AUC(INF): 3.52
	Steady state	Cmax: 1.44 AUC(TAU): 1.59	Cmax: 1.76 AUC(TAU): 2.39	Cmax: 2.05 AUC(TAU): 2.76	Cmax: 2.00 AUC(TAU): 3.12
Moderate CYP2C19 + Strong CYP3A (Omeprazole, 20 mg BID + itraconazole, 200 mg QD)	Single dose	Cmax: 1.01 AUC(INF): 2.14	Cmax: 1.04 AUC(INF): 3.42	Cmax: 1.04 AUC(INF): 4.13	Cmax: 1.03 AUC(INF): 2.44
	Steady state	Cmax: 1.53 AUC(TAU): 1.75	Cmax: 1.78 AUC(TAU): 2.47	Cmax: 1.98 AUC(TAU): 2.67	Cmax: 1.55 AUC(TAU): 2.03
Moderate CYP2C19 + Moderate CYP3A (Omeprazole, 20 mg BID + diltiazem, 60 mg TID)	Single dose	Cmax: 1.01 AUC(INF): 1.56	Cmax: 1.03 AUC(INF): 2.47	Cmax: 1.03 AUC(INF): 2.94	Cmax: 1.03 AUC(INF): 1.97
	Steady state	Cmax: 1.45 AUC(TAU): 1.59	Cmax: 1.59 AUC(TAU): 2.08	Cmax: 1.82 AUC(TAU): 2.33	Cmax: 1.43 AUC(TAU): 1.81

Table 3.4.5-1: Simulated Mavacamten AUC and Cmax Geometric Mean Ratios Following Coadministration of Various CYP2C19 and CYP3A4 Inhibitors in Virtual Normal Healthy Volunteer Population by CYP2C19 Phenotype

Inhibitor	Mavacamten	CYP2C19PM	CYP2C19IM	CYP2C19NM	CYP2C19UM
Weak CYP2C19+ strong CYP3A (Omeprazole, 20 mg QD + itraconazole, 200 mg QD)	Single dose	Cmax: 1.01 AUC (INF): 2.15	Cmax: 1.03 AUC (INF): 2.23	Cmax: 1.03 AUC (INF): 2.68	Cmax: 1.02 AUC (INF): 1.73
	Steady state	Cmax: 1.53 AUC(TAU): 1.75	Cmax: 1.52 AUC(TAU): 2.02	Cmax: 1.70 AUC(TAU): 2.17	Cmax: 1.33 AUC(TAU): 1.59
Weak CYP2C19+ Moderate CYP3A (Omeprazole, 20 mg QD + diltiazem, 60 mg TID)	Single dose	Cmax: 1.01 AUC(INF): 1.55	Cmax: 1.02 AUC(INF): 1.77	Cmax: 1.02 AUC(INF): 2.03	Cmax: 1.02 AUC(INF): 1.47
	Steady state	Cmax: 1.44 AUC(TAU): 1.59	Cmax: 1.37 AUC(TAU): 1.68	Cmax: 1.52 AUC(TAU): 1.85	Cmax: 1.25 AUC(TAU): 1.45

Source: モジュール 5.3.3.5-9 Table 4.2.1.1-1, Table 4.2.1.2-1, Table 4.3.1.1-1, Table 4.3.1.2-1, Table 4.4.1.1-1, Table 4.4.1.2-1, Table 4.5.1.1-1, Table 4.5.1.2-1, Table 4.6.1.1-1, Table 4.6.1.2-1, Table 4.7.1.1-1, Table 4.7.1.2-1, Table 4.8.1.1-1, Table 4.8.1.2-1, Table 4.9.1.1-1, Table 4.9.1.2-1, Table 4.10.1.1-1, Table 4.10.1.2-1, Table 4.11.1.1-1, Table 4.11.1.2-1, Table 4.12.1.1-1, Table 4.12.1.2-1, Table 4.13.1.1-1, Table 4.13.1.2-1, Table 4.14.1.1-1, Table 4.14.1.2-1, Table 4.15.1.1-1, Table 4.15.1.2-1

Abbreviations: AUC(INF) = area under the plasma concentration-time curve (AUC) to infinity; AUC(TAU) = area under the plasma concentration-time curve in one dosing interval; Cmax = maximum observed plasma concentration; CYP = cytochrome P450; IM = intermediate CYP2C19 metabolizer; PM = poor CYP2C19 metabolizer; NM = normal CYP2C19 metabolizer; UM = ultrarapid CYP2C19 metabolizer; BID = twice daily; QD = once daily; TID = three times a day.

3.4.6 強い CYP2C19／CYP3A4 誘導薬

強い CYP2C19／CYP3A4 誘導薬であるリファンピシンが mavacamten の曝露量に及ぼす影響を、PBPK モデルを用いて検討した（モジュール 5.3.3.5-8）。健康被験者集団にリファンピシン 600 mg を 7 日間 QD 投与した後、Day 8 に mavacamten 15 mg を単回投与し、Day 67 までリファンピシンを継続投与したときの DDI をシミュレーションした。仮想母集団（N = 100）での Cmax、AUC(0-T)及び CL 比の幾何平均値（90% CI）を算出した。CYP2C19 の NM 及び PM におけるリファンピシン併用下及び非併用下の mavacamten の Cmax、AUC(0-T)及び CL の幾何平均値比を Table 3.4.6-1 に示す。mavacamten の Cmax 及び AUC(0-T)は、CYP2C19 の NM ではそれぞれ約 7%及び 60%の減少がみられ、PM ではそれぞれ約 4%及び 69%の減少がみられた。CL はそれぞれ 2.55 倍及び 3.22 倍へ増加した。

Table 3.4.6-1: Plasma Exposure Changes of Mavacamten With and Without Rifampin Coadministration Stratified by CYP2C19 normal metabolizers and poor metabolizers

Inducer	CYP2C19 NMs			CYP2C19 PMs		
	Cmax GMR (90%CI)	AUC(0-T) GMR (90%CI)	CL GMR (90%CI)	Cmax GMR (90%CI)	AUC(0-T) GMR (90%CI)	CL GMR (90%CI)
Rifampin	0.93 (0.93, 0.94)	0.39 (0.37, 0.41)	2.55 (2.44, 2.67)	0.96 (0.96, 0.97)	0.31 (0.29, 0.33)	3.22 (3.03, 3.42)

Source: モジュール 5.3.3.5-8 Table 4.2.1.1-1, Table 4.2.1.3-1
Abbreviations: AUC(0-T) = area under the plasma concentration-time curve from time 0 to last measurable sampling time; CI = confidence interval; CL = clearance; Cmax = maximum plasma concentration; GMR = geometric mean ratio.

mavacamten 投与中に CYP2C19 誘導薬の投与を開始又は増量した場合には、mavacamten の臨床効果を再評価し、反対に CYP2C19 誘導薬の投与を中止又は減量した場合は、患者の状態を慎重に観察する必要がある。

3.4.7 強い CYP3A4 誘導薬

強い CYP3A4 誘導薬であるカルバマゼピンが mavacamten の曝露量に及ぼす影響を、PBPK モデルを用いて検討した。健康被験者集団にカルバマゼピン 400 mg を 14 日間 BID 投与した後、Day 15 に mavacamten 15 mg を単回投与し、Day 74 までカルバマゼピンを継続投与したときの DDI をシミュレーションした。仮想母集団（N = 100）での Cmax、AUC(0-T)及び CL 比の幾何平均値（90% CI）を算出した。CYP2C19 の NM 及び PM におけるカルバマゼピン併用下及び非併用下の mavacamten の Cmax、AUC(0-T)及び CL の幾何平均値比を Table 3.4.7-1 に示す。mavacamten の Cmax 及び AUC(0-T)は、CYP2C19 の NM ではそれぞれ約 1%及び 13%の減少がみられ、PM ではそれぞれ約 1%及び 30%の減少がみられた。CL はそれぞれ 1.15 倍及び 1.42 倍へ増加した。

Table 3.4.7-1: Plasma Exposure Changes of Mavacamten With and Without Carbamazepine Coadministration Stratified by CYP2C19 normal metabolizers and poor metabolizers

Inducer	CYP2C19 NMs			CYP2C19 PMs		
	Cmax GMR (90%CI)	AUC(0-T) GMR (90%CI)	CL GMR (90%CI)	Cmax GMR (90%CI)	AUC(0-T) GMR (90%CI)	CL GMR (90%CI)
Carbamazepine	0.99 (0.99, 0.99)	0.87 (0.86, 0.88)	1.15 (1.14, 1.16)	0.99 (0.99, 0.99)	0.70 (0.68, 0.72)	1.42 (1.39, 1.46)

Source: モジュール 5.3.3.5-8 Table 4.3.1.2-1, Table 4.3.1.3-1
Abbreviations: AUC(0-T) = area under the plasma concentration-time curve from time 0 to last measurable sampling time; CI = confidence interval; CL = clearance; Cmax = maximum plasma concentration; GMR = geometric mean ratio.

mavacamten 投与中に CYP3A4 誘導薬の投与を開始又は増量した場合には、mavacamten の臨床効果を再評価し、反対に CYP3A4 誘導薬の投与を中止又は減量した場合は、患者の状態を慎重に観察する必要がある。

3.4.8 mavacamten による CYP2B6 誘導

3.4.5～3.4.7 項で構築された PBPK モデルを、mavacamten による CYP3A4 誘導の影響を評価した臨床試験結果（MYK-461-010 試験及び MYK-461-016 試験）を用いてさらに検証し予測性能を確認した（モジュール 5.3.3.5-10）。当該モデルを用いて、健康被験者集団の各 CYP2C19 表現型（PM、IM、NM 及び UM）に mavacamten 15 mg を 120 日間 QD 投与後、bupropion 100 mg を Day 120 に併用投与し、bupropion の PK に対する CYP2B6 誘導薬としての mavacamten の影響をシミュレーションした（Table 3.4.8-1）。

Table 3.4.8-1: Single Dose Bupropion Plasma Exposure Changes With Mavacamten (15 mg QD) Coadministration in Virtual Normal Healthy Volunteer Population by CYP2C19 Phenotype

Drug	CYP2C19 Phenotype	Cmax GMR [90% CI]	AUC(INF) GMR [90% CI]
Bupropion	PM	0.86 [0.85 - 0.88]	0.82 [0.80 - 0.83]
	IM	0.92 [0.91 - 0.93]	0.89 [0.88 - 0.90]
	NM	0.94 [0.93 - 0.95]	0.91 [0.90 - 0.92]
	UM	0.96 [0.95 - 0.97]	0.94 [0.94 - 0.95]

Source: モジュール 5.3.3.5-10 Table 3.4.2.2-1
Abbreviations: AUC(INF) = area under the plasma concentration-time curve (AUC) to infinity; CI = confidence interval; Cmax = maximum plasma concentration; GMR = geometric mean ratio; CYP = cytochrome P450; IM = intermediate CYP2C19 metabolizer; PM = poor CYP2C19 metabolizer; NM = normal CYP2C19 metabolizer; UM = ultrarapid CYP2C19 metabolizer; QD = once daily.

CYP2C19 の表現型にかかわらず、bupropion の Cmax 及び AUC に対する mavacamten 併用投与の影響は弱いと予測された。CYP2B6 in vitro データのキャリブレーションに関して不確実性が存在するが、CYP2B6 の Indmax 及び IndC50 に対する感度分析の結果も踏まえ、mavacamten が CYP2B6 の誘導薬となる可能性は低いと考えられた。

3.4.9 陰性変力作用を有する薬剤

mavacamten の作用機序に基づくと、陰性変力作用薬を mavacamten と併用した場合に、LVEF に対する PD-DDI が予測された。反応の個人差が大きいことから、PD-DDI を評価する正式な試験は実施されていない。また、従来の用量調整の推奨が有用ではない可能性があり、健康被験者を対象とした試験で得られた所見の解釈は困難であると考えられた。

MYK-461-005 試験では、β 遮断薬又は非ジヒドロピリジン系カルシウム拮抗薬（ベラパミル又はジルチアゼム）のいずれかの使用を可としたが併用は不可としたため、両剤を併用した場合の評価は行われていない。また、陰性変力作用薬であるジソピラミドは使用不可とされた。MYK-461-005 試験の被験者の 92%がベラパミル、ジルチアゼム又はβ遮断薬のいずれかの投与を受けており（MYK-461-005 study CSR Table 10）、LVEF の変化が、左室流出路（LVOT）の閉塞を軽減するために意図した過剰収縮の低減を上回ることはほとんどなかった（モジュール 2.7.4、2.1.6.1.1 項及び 1.3.1.1 項参照）。LVEF のベースラインからの絶対変化量は mavacamten 群で平均－4%であり、心エコー検査に基づく漸増レジメンの結果によるものと考えられた。ベラパミル／ジルチアゼム及び β 遮断薬又はジソピラミドを併用した正式な PD-DDI 試験を実施した場合も、mavacamten 投与で推奨される心エコー検査に基づく漸増レジメンを考慮すると、用量調整に関する有用な情報は得られないと考えられる。MYK-461-017 試験ではジソピラミドの併用投与が可能であったため、この併用療法の安全性データが得られている（モジュール 2.7.4、5.2.2 項参照）。

mavacamten 投与を受けている被験者において陰性変力作用薬を開始又は増量する場合、患者の状態を慎重に観察する必要がある。

3.4.10 ソルビトール含有活性炭

活性炭は経口薬物の過量投与に対して一般的に使用されており、その作用機序は消化管内の薬物を活性炭に直接吸着させるものである。CV027043 試験では mavacamten の投与後にソルビトール含有活性炭を投与したときの mavacamten の PK に及ぼす影響を評価するため、健康被験者を対象に mavacamten の投与後 2 時間と 6 時間に活性炭を投与した（2.13 項参照）。

mavacamten を単独投与（コホート A）並びに mavacamten の投与後 2 時間（コホート B）及び 6 時間（コホート C）にソルビトール含有活性炭を投与したときの mavacamten の PK パラメータを Table 3.4.10-1 に示す。mavacamten の Tmax の中央値は 3 コホート間で同程度であった。T-HALF はコホート C とコホート A では同程度であったが、コホート B では約 3 日短かった。

Table 3.4.10-1: Summary of Mavacamten Plasma Pharmacokinetic Parameters (Study CV027043)

Parameter Statistic	Treatment A	Treatment B	Treatment C
Cmax (ng/mL)			
Geo. Mean [N]	299 [15]	267 [14]	309 [15]
(%CV)	(51)	(61)	(31)
Tmax (h)			
Median [N]	1.50 [15]	1.50 [14]	1.00 [15]
(Min - Max)	(0.500 - 4.00)	(1.00 - 6.07)	(0.500 - 3.00)
AUC(0-T) (h•ng/mL)			
Geo. Mean [N]	10924 [13]	7409 [12]	12423 [14]
(%CV)	(60)	(54)	(46)
AUC(INF) (h•ng/mL)			
Geo. Mean [N]	11501 [13]	7565 [12]	13074 [14]
(%CV)	(65)	(56)	(52)
T-HALF (day)			
Mean [N]	8.64 [13]	5.60 [12]	8.84 [14]
(SD)	(6.194)	(2.689)	(4.894)

Source: CV027043 CSR Table 9.2-1
Note: Treatment A = 15 mg mavacamten; Treatment B = 15 mg mavacamten + 50 g activated charcoal with sorbitol administered 2 hours after the mavacamten dose; Treatment C = 15 mg mavacamten + 50 g activated charcoal with sorbitol administered 6 hours after the mavacamten dose.

Abbreviations: AUC(INF) = area under the concentration-time curve from time zero extrapolated to infinite time; AUC(0-T) = area under the concentration-time curve from time zero to the time of the last quantifiable concentration; Cmax = maximum observed concentration; CV = coefficient of variation; N = number of subjects with valid observations; SD = standard deviation; Tmax = time of maximum observed concentration.

また、Cmax、AUC(0-T)及び AUC(INF)のコホート間での比較を Table 3.4.10-2 に示す。コホート B の mavacamten の AUC(0-T)及び AUC(INF)はコホート A に比べ約 32%～34%減少し、コホート A に対するコホート B の AUC(0-T)及び AUC(INF)の GMR はそれぞれ 0.678 及び 0.658 であり、90% CI の上限はいずれも 1 を下回った。一方、コホート A 及び C の mavacamten の曝露量に有意な差は認められなかった。コホート A に対するコホート C の AUC(0-T)及び AUC(INF)の GMR はいずれも 1.137 であり 90% CI はいずれも 1 を含んでいた。一方、Cmax についてコホート A に対するコホート B の GMR は 0.893 であり、90% CI に 1 が含まれたことから、活性炭を比較的早期に投与した場合であっても Cmax に対する効果は限定的であることが示唆された。本試験の結果から、mavacamten 投与後の比較的早期（投与後 2 時間）に活性炭を投与した場合には mavacamten の曝露量を減少させることが可能であるが、mavacamten 投与後の経過時間が長くなるにつれて活性炭の効果は得られなくなると考えられる。

Table 3.4.10-2: Statistical Analysis of Mavacamten Pharmacokinetic Parameters (Study CV027043)

PK Parameters	Treatment (N)	GLSM (90% CI)	Comparison (Test vs Reference)	Test vs Reference Ratio of GLSMs (90% CI)	CV%
AUC(0-T) (h•ng/mL)	A (13)	10900 (8640, 13800)	B vs A	0.678 (0.483, 0.952)	53
	B (12)	7410 (5800, 9460)	C vs A	1.137 (0.821, 1.576)	
	C (14)	12400 (9910, 15600)	C vs B	1.677 (1.202, 2.339)	
AUC(INF) (h•ng/mL)	A (13)	11500 (8950, 14800)	B vs A	0.658 (0.458, 0.945)	58
	B (12)	7570 (5820, 9830)	C vs A	1.137 (0.802, 1.611)	
	C (14)	13100 (10300, 16700)	C vs B	1.728 (1.210, 2.468)	
Cmax (ng/mL)	A (15)	299 (245, 366)	B vs A	0.893 (0.670, 1.190)	48
	B (14)	267 (217, 329)	C vs A	1.032 (0.778, 1.369)	
	C (15)	309 (253, 377)	C vs B	1.156 (0.867, 1.541)	

Source: CV027043 CSR Table 9.2-2
Note: Treatment A = 15 mg mavacamten; Treatment B = 15 mg mavacamten + 50 g activated charcoal with sorbitol administered 2 hours after the mavacamten dose; Treatment C = 15 mg mavacamten + 50 g activated charcoal with sorbitol administered 6 hours after the mavacamten dose. The GLSMs, ratios of GLSMs, and corresponding CIs were obtained by taking the exponential of the least square means (LSMs), differences in LSMs, and corresponding CIs on the natural log (ln) scale.
Abbreviations: AUC(INF) = area under the concentration-time curve from time zero extrapolated to infinite time; AUC(0-T) = area under the concentration-time curve from time zero to the time of the last quantifiable concentration; CI = confidence interval; Cmax = maximum observed concentration; CV = coefficient of variation; GLSM = geometric least squares mean; N = number of subjects.

3.5 母集団薬物動態解析

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

臨床試験 12 試験［MYK-461-002 試験、MYK-461-003 試験、MYK-461-004（PIONEER-HCM）試験、MYK-461-005（EXPLORER-HCM）試験、MYK-461-006（MAVERICK-HCM）試験、MYK-461-007（MAVA-LTE）試験、MYK-461-008（PIONEER-OLE）試験、MYK-461-009 試験、MYK-461-010 試験、MYK-461-011 試験、MYK-461-012 試験及び MYK-461-014 試験］のデータを用いて PPK 解析を実施した（モジュール 5.3.3.5-1 Table 1）。解析データセットに含める被験者は、1）mavacamten 投与を 1 回以上受けており、2）mavacamten 濃度の測定を 1 回以上行っており、検体採取時間及び mavacamten の投与情報があることと定義した。被験者合計 497 例から得られた 9,251 時点の血漿中

濃度データを解析対象とした。解析対象集団の人口統計学的特性は、男性 59.8%、年齢 18～82 歳、BMI 15.3～51.9 kg/m^2、体重 44.9～160 kg であり、腎機能については eGFR 29.5～148 mL/min/1.73 m^2 と eGFR 区分による腎機能正常～高度低下の被験者が含まれた。CYP2C19 表現型の分布は、PM 3.4%、IM 22.5%、NM 39.8%、RM 19.1%及び UM 3.2%であった。

本解析の目的を以下に示す。

- 健康被験者、閉塞性肥大型心筋症（oHCM）被験者及び非閉塞性肥大型心筋症（nHCM）被験者からプールしたデータを記述する mavacamten の PPK モデルを構築する
- 被験者集団（健康被験者、oHCM 被験者及び nHCM 被験者）、CYP2C19 表現型、体重（又は BMI／除脂肪体重を含むその他の体格指標）、年齢、性別、人種及び腎機能を含む内因性要因による mavacamten 曝露量の変動を定量化する
- 用量レベル及び製剤（懸濁液、錠剤、カプセル剤の比較）などの外因性要因による mavacamten 曝露量の変動を定量化する

モデルパラメータに有意な影響を及ぼす共変量の有無を検討した。検討した共変量は、体重、除脂肪体重、BMI、年齢、性別、人種（白人、黒人、アジア人、その他）、対象集団（健康被験者、oHCM、nHCM）、摂食状況（摂食、空腹時、その他）、用量、製剤（懸濁液、錠剤、カプセル剤）、CYP2C19 表現型（NM、IM、RM、PM、UM、その他）、CYP2C9 表現型（*1/*1、*1/*2、*1/*3、*2/*2、*3/*3、その他）、ベースライン安静時 LVOT 圧較差、ベースライン NYHA 心機能分類、ベースラインクレアチニンクリアランス（Cockcroft-Gault 式）、ベースライン eGFR［慢性腎臓病疫学共同研究（CKD-EPI）式］、ベースラインアラニンアミノトランスフェラーゼ、ベースラインアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ、ベースライン総ビリルビン、ベースラインアルブミン及び併用薬（オメプラゾール、エソメプラゾール、ランソプラゾール、パントプラゾール、アミオダロン）であった。

mavacamten の PK は、短いラグタイムで速やかな一次吸収を示し、その後速やかに分布し、終末消失相が長い 2-コンパートメントモデルにより最も適切に表現された。最終モデルには、クリアランス（CL/F 及び Q/F）及び分布容積（V2/F 及び V3/F）に対するベースライン時の体重、CL/F に対する CYP2C19 表現型分類、CL/F に対する健康被験者、オメプラゾール及びエソメプラゾールの投与及び性別、吸収速度定数及び相対的 F に対する摂食状況、懸濁液製剤、吸収ラグタイム及び F に対する用量レベル、並びに F に対する性別の影響を含めた。

層別間の PK の差を明らかにするため、シミュレーションを実施し、複数の曝露量指標に対する共変量の影響を評価した。シミュレーション上で標準と設定した被験者（標準被験者）は、男性 oHCM 患者［84 kg、CYP2C19 NM（野生型*1/*1）、eGFR 95 mL/min/1.73 m^2］で、併用薬を使用せず mavacamten 5 mg QD 投与を 30 週間受けた被験者とした。標準被験者の PK パラメータを Table 3.5.1-1 に要約する。

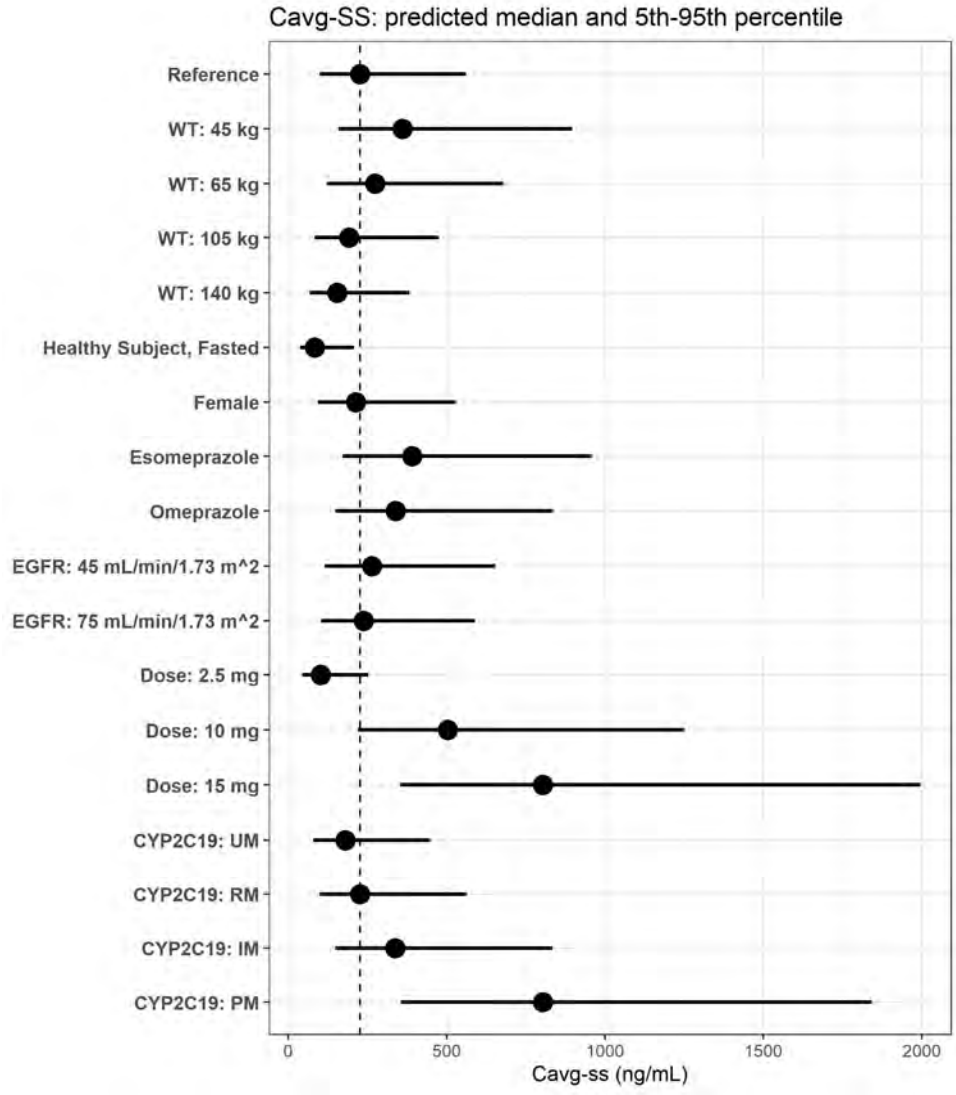
Table 3.5.1-1: Pharmacokinetic Parameters for Reference Subject

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

Source: モジュール 5.3.3.5-1 Table 12
Note: Reference subject is an 84-kg male, CYP2C19 normal metabolizer (*1/*1), oHCM subject, with an eGFR of 95 mL/min/1.73 m2 without any concomitant medication, taking 5 mg mavacamten daily for 30 weeks with unknown fed status.
Abbreviations: Cavgss = average concentration at steady state; CL/F = apparent oral clearance; Cmaxss = maximum observed concentration at steady state; Ctroughss = predose (trough) concentration at steady state; CYP = cytochrome P450; eGFR = estimated glomerular filtration rate; oHCM = obstructive hypertrophic cardiomyopathy; SD = standard deviation; T-HALF = terminal half-life; Tmax = time of maximal concentration; V2/F = apparent oral central volume of distribution; V3/F = apparent oral peripheral volume of distribution.

標準被験者の定常状態における mavacamten の Cavg の予測値（中央値及び 5～95 パーセンタイル）並びに主要な共変量による変化を Figure 3.5.1-1 に示す。

Figure 3.5.1-1: Average Mavacamten Plasma Concentration at Steady State (Predicted Median and 5th to 95th Percentile)



Source: モジュール 5.3.3.5-1 Figure 12
Note: Reference subject (vertical dashed line) is an 84-kg male, CYP2C19 normal metabolizer (*1/*1), oHCM subject, with an eGFR of 95 mL/min/1.73 m2 without any concomitant medication, taking 5 mg mavacamten daily for 30 weeks with unknown fed status.
Abbreviations: Cavg-ss = average concentration at steady state; CYP = cytochrome P450; IM = intermediate CYP2C19 metabolizer; EGFR = estimated glomerular filtration rate; oHCM = obstructive hypertrophic cardiomyopathy; PM = poor CYP2C19 metabolizer; RM = rapid CYP2C19 metabolizer; UM = ultrarapid CYP2C19 metabolizer; WT = weight.

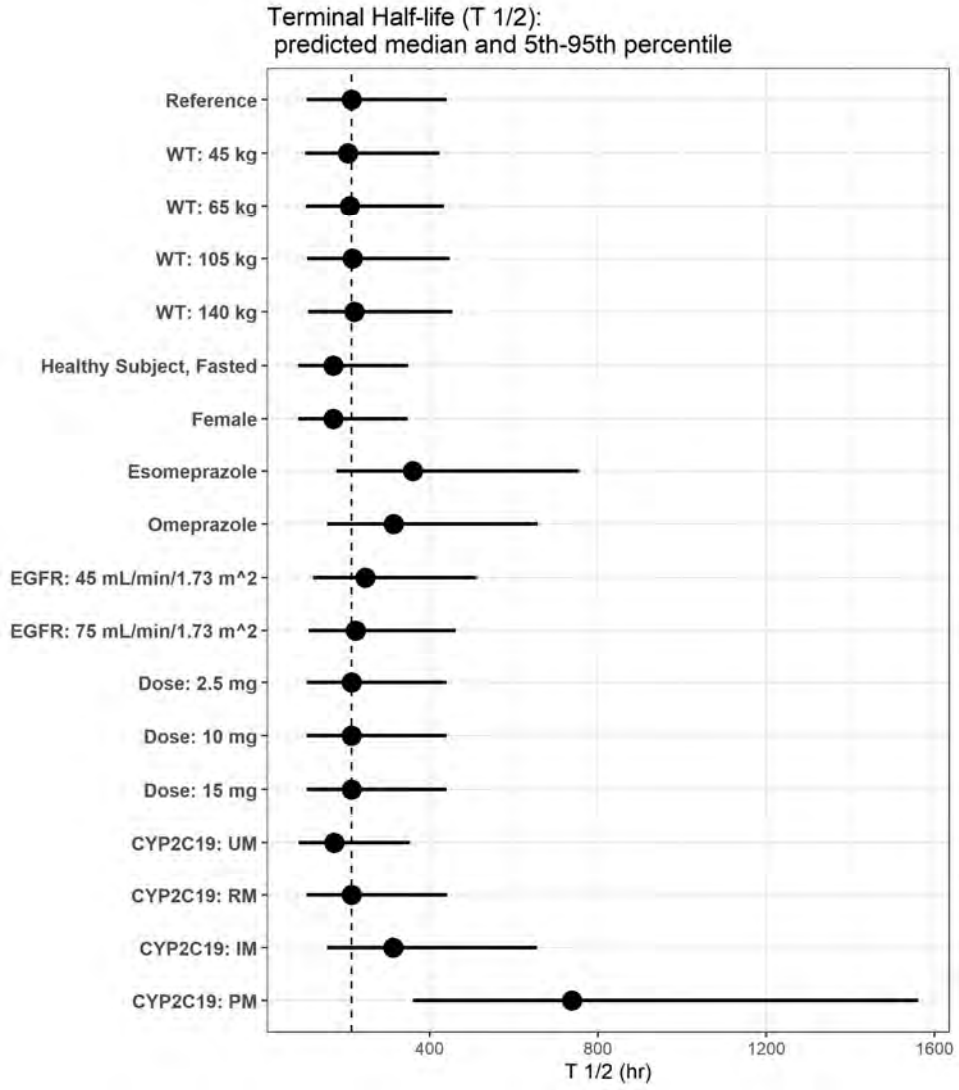
Cavgss に対しては、用量レベル及び CYP2C19 表現型の影響が最も強く、次に体重、エソメプラゾール及びオメプラゾールの投与の影響が認められた。曝露量の中央値は、用量レベルの影響により標準被験者（5 mg）と比較して 0.45 倍（2.5 mg）から 3.6 倍（15 mg）の範囲であった。CYP2C19 表現型の影響は、標準被験者の 0.80 倍（CYP2C19 UM）から 3.6 倍（CYP2C19 PM）の範囲であった。体

重の影響は、標準被験者の 0.68 倍（140 kg）から 1.6 倍（45 kg）の範囲であった。健康被験者（空腹時）での Cavgss は標準被験者と比較して 0.37 倍であった。エソメプラゾールの投与を受けた被験者では、Cavgss の中央値が標準被験者の 1.7 倍に増加し、オメプラゾールでは標準被験者の 1.5 倍に増加した。オメプラゾール及びエソメプラゾールの併用投与を受けている被験者では、それぞれ約 33%及び約 42%の CL/F の低下が認められた。これは症例数が非常に少ない臨床試験（オメプラゾール及びエソメプラゾールともに N＝6）に基づくデータであるが、オメプラゾールの DDI 試験において AUC が約 50%増加した結果と一致していた（3.4.3 項参照）。eGFR はモデルにおいて統計学的に有意な共変量であることが確認された。しかしながら、eGFR の中央値を 95 mL/min/1.73 m^2 とした標準被験者と比較して、eGFR が 75 mL/min/1.73 m^2 及び 45 mL/min/1.73 m^2 であった被験者の曝露量中央値は 1.05 倍及び 1.17 倍であり、その影響は軽微であった。腎排泄を介する mavacamten の排泄率は 3%未満であることから、eGFR 低下による腎機能障害の影響は小さいと考えられる。

一方、ランソプラゾール、パントプラゾール及びアミオダロンの併用投与では、mavacamten の PK に対する影響は認められなかった。共変量解析及び探索的共変量解析では、年齢及び人種による mavacamten の PK への有意な影響は認められなかった。CYP2C9 遺伝子型が mavacamten の PK 及び肝マーカー（ベースラインアラニンアミノトランスフェラーゼ、アルブミン及び総ビリルビン）に及ぼす影響を厳密に評価するためにはデータが十分ではなかった。

標準被験者における mavacamten の T-HALF の予測値（中央値及び 5～95 パーセンタイル）及び主要な共変量による変化を Figure 3.5.1-2 に示す。T-HALF に重要な影響を及ぼす共変量は CYP2C19 表現型のうちの PM のみであった。

Figure 3.5.1-2: Mavacamten Terminal Half-life (Predicted Median and 5th to 95th Percentile)



Source: モジュール 5.3.3.5-1 Figure 12
Note: Reference subject (vertical dashed line) is an 84-kg male, CYP2C19 normal metabolizer (*1/*1), oHCM subject, with an eGFR of 95 mL/min/1.73 m2 without any concomitant medication, taking 5 mg mavacamten daily for 30 weeks with unknown fed status.
Abbreviations: CYP = cytochrome P450; IM = intermediate CYP2C19 metabolizer; EGFR = estimated glomerular filtration rate; oHCM = obstructive hypertrophic cardiomyopathy; PM = poor CYP2C19 metabolizer; RM = rapid CYP2C19 metabolizer; T1/2 = terminal half-life; UM = ultrarapid CYP2C19 metabolizer; WT = weight.

mavacamten の CL/F は CYP2C19 表現型に依存するものの、CYP2C9 表現型には依存しないことが示された。CYP2C19 表現型が CL/F に及ぼす影響の程度は、野生型アレル（*1/*1、すなわち NM）を有する被験者に対する影響と比較して、表現型別に以下のように分類された。

- PM（*2/*2）：CL/F が約 72%低下
- IM（*1/*2、*2/*17）：CL/F が約 33%低下

- RM（*1/*17）：CL/F は同程度
- UM（*17/*17）：CL/F が約 25%上昇

以下に CL/F に対する影響が認められたその他の内因性要因の共変量を示す：

- 健康被験者（空腹時）の方が oHCM 被験者より CL/F が約 85%高く、女性被験者では CL 及び F の両方に対する正味の影響により CL/F が男性被験者より約 16%高かったが、曝露量に対しては意味のある影響を及ぼさなかった（女性被験者では曝露量 6%低下）

以下に mavacamten の PK パラメータに対する影響が認められた外因性要因の共変量を示す：

- CL/F は、オメプラゾール又はエソメプラゾールが併用された被験者で低かった（それぞれ約 33%及び約 42%低下）
- F は HCM 被験者と比較して健康被験者で低く（空腹時又は食後条件下）、錠剤と比較して懸濁液製剤を投与した被験者で低かった。また F は用量依存的に増加し、男性と比較して女性で高かった
- 吸収速度定数は懸濁液製剤（錠剤との比較）及び食後（空腹時との比較）でより小さく、用量の増加とともに減少した

主要な共変量解析及び探索的共変量解析では、年齢及び人種による mavacamten の PK への有意な影響は認められなかった。CYP2C9 遺伝子型が mavacamten の PK に及ぼす影響について頑健に評価するためにはデータが不十分であった。モデルを用いて予測した個々の HCM 被験者の曝露量予測値は、E-R 解析に用いるのに十分正確であると考えられた。

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

EXPLORER-HCM 試験を含む PPK 解析（3.5.1 項参照）に用いた 12 の臨床試験に MYK-461-017（VALOR-HCM）試験を加えたデータを用いた PPK 解析を実施した（モジュール 5.3.3.5-2）。

解析対象の被験者は、1）mavacamten 投与を 1 回以上受けており、2）mavacamten 濃度の測定を 1 回以上行っており、検体採取時間及び mavacamten の投与情報があることとした。

被験者合計 598 例から得られた計 10,193 時点の血漿中濃度データを解析対象とした。解析対象集団の人口統計学的特性は、男性 57.7%、年齢 18～84 歳、BMI 15.3～51.9 kg/m^2、体重 44.9～160 kg で、eGFR が 29.5 mL/min/1.73 m^2 まで低下した被験者が含まれた。CYP2C19 表現型の分布は、PM 3.0%、IM 22.4%、NM 38.1%、RM 20.6%及び UM 2.8%であった。

本解析の主な目的は、VALOR-HCM 試験の oHCM 被験者から得られた追加のデータを用いて PPK モデルを更新し、HCM 被験者における mavacamten の曝露量を記述することであった。また副次目的として、VALOR-HCM 試験のデータを追加し、併用薬（β 遮断薬、ジヒドロピリジンカルシウム拮抗薬、非ジヒドロピリジンカルシウム拮抗薬及びジソピラミド）の影響を評価した。EXPLORER-HCM 試験ではジソピラミドの併用が制限されていたが、VALOR-HCM 試験では併用が可能であった。

基本モデルは EXPLORER-HCM 試験を含む PPK 解析最終モデル（3.5.1 項参照）を用いて構築した。フルモデルの構築とそれに続く変数減少法により、追加した共変量（4 種類の併用薬）が mavacamten のクリアランスに及ぼす影響を評価した。その結果、ジソピラミドの併用のみが mavacamten の PK に統計学的に有意な影響を及ぼし（mavacamten の CL/F が約 96%増加）、共変量としてモデルに組み入れられた。しかしながら PPK 解析データセットのうちジソピラミドが併用された被験者は 21 例のみであり、それら被験者の CYP2C19 表現型、基礎併用薬、用量漸増・漸減状況は様々で、中程度の mavacamten の被験者間変動も認められた。したがって mavacamten の CL/F に対しジソピラミドの統計学的に有意な影響は認められたものの、この結果の解釈には注意が必要である。

3.5.2.1 VALOR-HCM 試験の oHCM 患者における mavacamten 薬物動態の特性評価

異なる「典型的な」被験者間の PK の差を明らかにするため、各曝露量パラメータに対する様々な共変量の組み合わせの影響を評価するシミュレーションを実施した。シミュレーション上の標準被験者は、男性 oHCM 患者、体重 84 kg、CYP2C19 表現型 NM（*1/*1）、eGFR 95 mL/min/1.73 m^2、併用薬なし、mavacamten 5 mg QD 投与された被験者とした。標準被験者の PK パラメータを Table 3.5.2.1-1 に要約する。

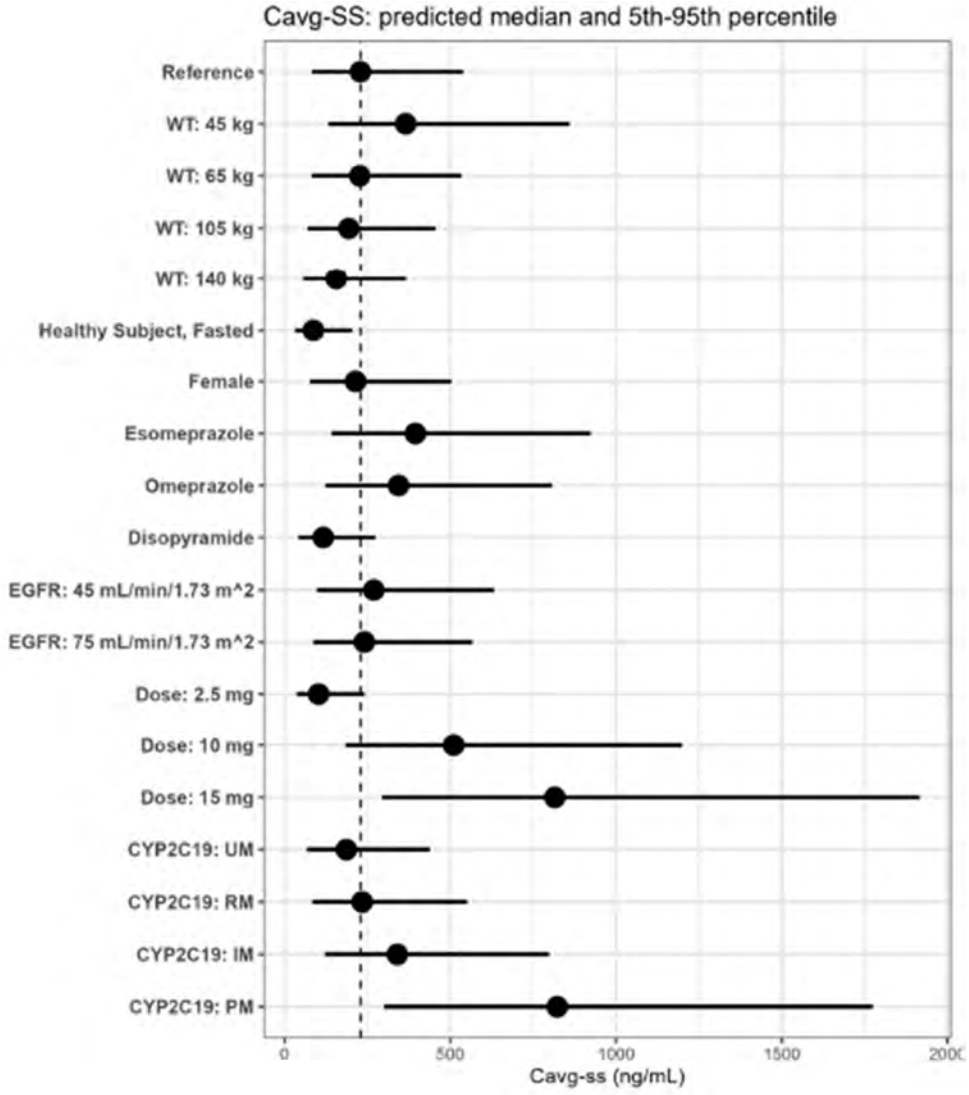
Table 3.5.2.1-1: Summary Statistics for: Cavgss, Ctroughss, Cmaxss, T-HALFss

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

Source: モジュール 5.3.3.5-2 Table 5.1.3-1
Note: Reference subject is an 84-kg male, CYP2C19 normal metabolizer, oHCM subject, with an eGFR of 95 mL/min/1.73 m^2 without any concomitant medication, taking 5 mg mavacamten daily.
Abbreviations: Cavg = average concentration; Cmax= maximum concentration; Ctrough = trough concentration at daily dosing interval; T-HALF = terminal half-life; ss = steady state.

標準被験者及び標準被験者に対し各共変量を変えた「典型的な」被験者の mavacamten の Cavgss 予測値（中央値及び 5～95 パーセンタイル）を Figure 3.5.2.1-1 に示す。標準被験者の Cavgss 中央値は 229 ng/mL であった。ジソピラミドが投与された場合、Cavgss の中央値は標準被験者の 0.51 倍であった。ジソピラミド併用の共変量を除き、いずれの変化も EXPLORER-HCM 試験を含む PPK 解析（3.5.1 項参照）で認められたものと一貫していた。

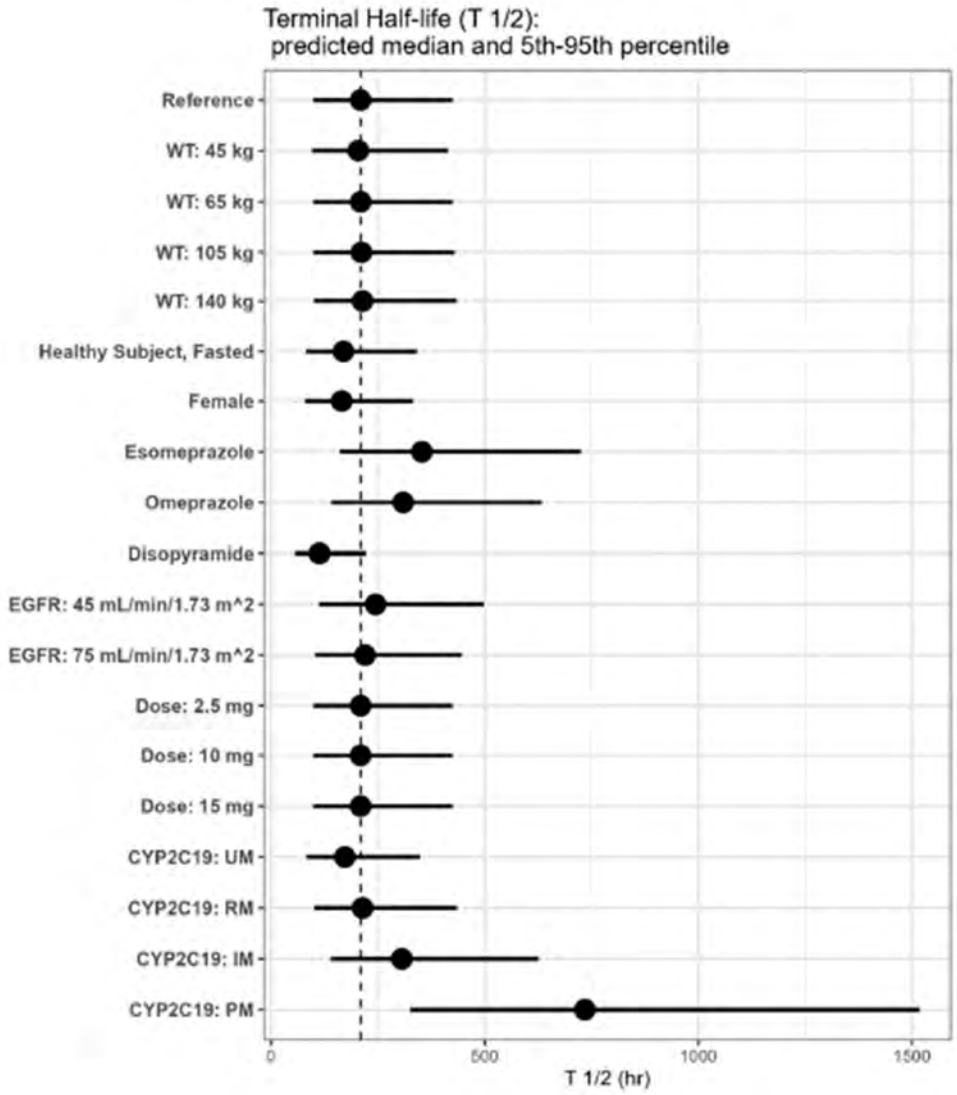
Figure 3.5.2.1-1: Average Mavacamten Plasma Concentration at Steady State (Predicted Median and 5th to 95th Percentile)



Source: モジュール 5.3.3.5-2 Figure 5.1.3-1
Notes: Black dots represent median values and the line is the interval between 5th and 95th percentile. Dashed vertical line represents the median values for the reference subject.
Abbreviations: Cavg-SS = steady-state average concentration; CYP = cytochrome P450; EGFR = estimated glomerular filtration rate; IM = intermediate metabolizer; PM = poor metabolizer; RM = rapid metabolizer; UM = ultra-rapid metabolizer; WT = body weight.

標準被験者及び標準被験者に対し各共変量を変えた「典型的な」被験者の mavacamten T-HALFss の予測値（中央値及び 5～95 パーセンタイル）を Figure 3.5.2.1-2 に示す。標準被験者の T-HALFss の中央値は 209 時間（8.7 日）であった。ジソピラミドが併用された場合の T-HALFss 中央値は、標準被験者の 0.54 倍であった。ジソピラミド併用の共変量を除き、いずれの共変量においても EXPLORER-HCM 試験を含む PPK 解析結果（3.5.1 項参照）に対する変動は軽微であった。

Figure 3.5.2.1-2: Mavacamten Terminal Half-life at Steady State (Predicted Median and 5th to 95th Percentile)



Source: モジュール 5.3.3.5-2 Figure 5.1.3-4
Notes: Black dots represent median values and the line is the interval between 5th and 95th percentile. Dashed vertical line represents the median values for the reference subject.
Abbreviations: CYP = cytochrome P450; EGFR = estimated glomerular filtration rate; IM = intermediate metabolizer; PM = poor metabolizer; RM = rapid metabolizer; UM = ultra-rapid metabolizer; WT = body weight.

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

VALOR-HCM 試験を含む PPK 解析（3.5.2 項参照）に用いた 13 の臨床試験に、CV027004（HORIZON-HCM）試験を加えたデータを用いた PPK 解析を実施した（モジュール 5.3.3.5-3）。

解析対象の被験者は、1）mavacamten 投与を 1 回以上受けており、2）mavacamten 濃度の測定を 1 回以上行っており、検体採取時間及び mavacamten の投与情報があることとした。

被験者合計 636 例から得られた計 10,579 時点の血漿中濃度データを解析対象とした。解析対象集団の人口統計学的特性は、男性 56.3%、年齢 18～84 歳、BMI 15.3～51.9 kg/m^2、体重 40.0～160 kg であり、eGFR が 29.5 mL/min/1.73 m^2 まで低下した被験者が含まれた。CYP2C19 表現型の分布は、PM 4.1%、IM 23.6%、NM 38.1%、RM 19.3%及び UM 2.7%であった。

本解析の目的は、HORIZON-HCM 試験の oHCM 被験者から得られた追加のデータを用いてそれまでに構築した PPK モデルを更新すると共に、日本人と外国人の民族差の影響を評価することであった。

基本モデルは VALOR-HCM 試験を含む PPK 解析最終モデル（3.5.2 項参照）を用いて構築した。さらに、CL/F に対する民族差（日本人／外国人）の影響を、共変量として追加したフルモデルの構築とそれに続く変数減少法により評価した。その結果、民族差（日本人／外国人）は CL/F に有意な影響を及ぼさなかった（p > 0.001）。したがって、最終モデルに追加の共変量は導入されず、最終モデルは基本モデルと同じであった。基本モデルのパラメータ推定値を Table 3.5.3-1 に示す。またフルモデルにおける CL、Vc 及び Vp 並びに ALAG、F 及び KA に対する共変量の影響を Figure 3.5.3-1 及び Figure 3.5.3-2 に示す。

Table 3.5.3-1: Parameter Estimates of the Base Mavacamten Population PK Model

Parameter [Units]	Parameter Estimate	95% CI	RSE (%)	Shrinkage
CL/F (L/hr)	0.922	[0.832; 1.01]	4.97	NA
CL_{EGFR}	0.223	[0.053; 0.393]	38.97	NA
BW-CL/F	0.75 [FIXED]	NA	NA	NA
CL_{female}	0.285	[0.182; 0.388]	18.47	NA
CL_{2C19PM}	-0.721	[-0.754; -0.687]	2.36	NA
CL_{2C19IM}	-0.341	[-0.407; -0.276]	9.78	NA
CL_{2C19RM}	-0.014	[-0.128; 0.1]	421.85	NA
CL_{2C19UM}	0.233	[-0.007; 0.473]	52.45	NA
$CL_{2C19UnMiss}$	-0.137	[-0.252; -0.022]	42.88	NA
CL_{DPYR}	0.990	[0.56; 1.419]	22.14	NA
CL_{OMEP}	-0.334	[-0.401; -0.268]	10.16	NA

Table 3.5.3-1: Parameter Estimates of the Base Mavacamten Population PK Model

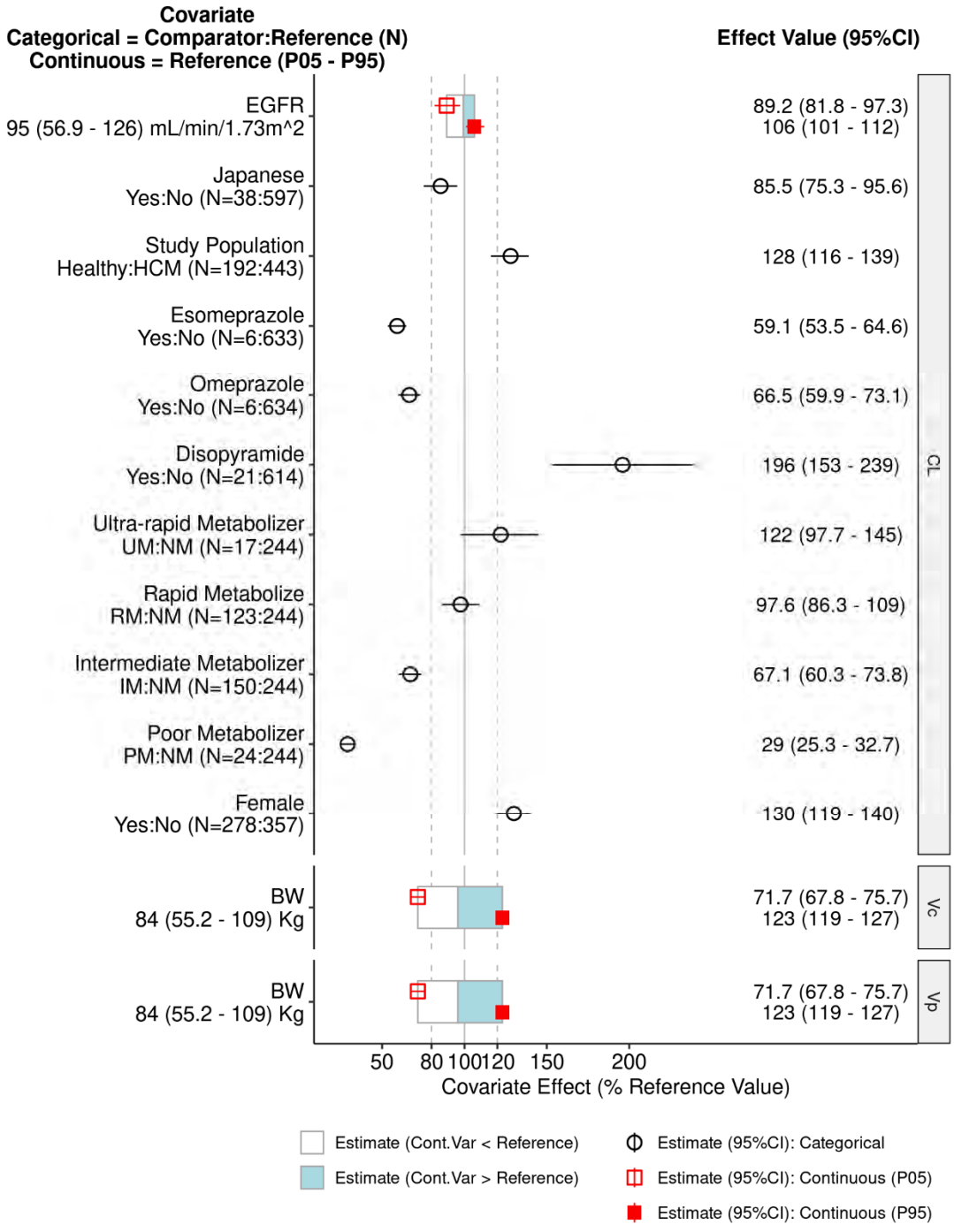
Parameter [Units]	Parameter Estimate	95% CI	RSE (%)	Shrinkage
CL_{ESOMEP}	-0.409	[-0.465; -0.353]	6.99	NA
CL_{HS}	0.273	[0.159; 0.387]	21.28	NA
Vc/F (L)	6.579	[4.791; 8.368]	13.87	NA
BW-Vc/F	0.778	[0.648; 0.907]	8.49	NA
Q/F (L/hr)	16.547	[15.164; 17.930]	4.26	NA
BW-Q/F	0.75 [FIXED]	NA		NA
Vp/F (L)	253.068	[242.072; 264.064]	2.22	NA
BW-Vp/F	0.778	[0.648; 0.907]	8.49	NA
KA (hr^{-1})	0.303	[0.172; 0.433]	22.06	NA
$KA_{LNZDOSE}$	-0.136	[-0.202; -0.069]	25.03	NA
KA_{Fasted} (HS only)	0.863	[-0.145; 1.871]	59.6	NA
KA_{Fed} (HS only)	0 [FIXED]	NA	NA	NA
$KA_{Solution}$	0.661	[0.345; 0.977]	24.38	NA
ALAG1 (h)	0.192	[0.172; 0.212]	5.3	NA
$ALAG1_{LNZDOSE}$	-0.088	[-0.163; -0.012]	43.9	NA
F	1 [FIXED]	NA		NA
$F_{LNZDOSE}$	0.083	[0.063; 0.103]	12.51	NA
F_{Female}	0.101	[0.044; 0.157]	28.54	NA
F_{Fasted} (HS only)	-0.312	[-0.357; -0.266]	7.52	NA
F_{Fed} (HS only)	-0.4309	[-0.497; -0.365]	7.81	NA
$F_{Solution}$	-0.191	[-0.268; -0.113]	20.74	NA
IIV on CL/F (%)	54.024	[50.916; 56.963]	5.7	0.8

Table 3.5.3-1: Parameter Estimates of the Base Mavacamten Population PK Model

Parameter [Units]	Parameter Estimate	95% CI	RSE (%)	Shrinkage
CL-Vc/F correlation (%)	-2.263	[-18.142; 13.617]	358.07	NA
CL-Vp/F correlation (%)	31.745	[24.360; 39.130]	11.87	NA
IIV on Vc/F (%)	135.052	[112.426; 154.396]	15.66	42
Vc-Vp/F correlation (%)	1.765	[-8.347; 11.877]	292.24	NA
IIV on Vp/F (%)	22.504	[20.12; 24.66]	10.24	16.7
IIV on KA (%)	40.712	[27.76; 50.442]	27.3	50.3
IIV on Q/F (%)	22.989	[19.134; 26.284]	15.68	49.2
IIV on Residual Error (%)	41.779	[36.023; 46.832]	13.09	2.7
Residual Error for all studies but study 14	0.029	[0.026; 0.031]	4.13	1.4
Residual error for study 14	0.484	[0.284; 0.683]	21.04	1.4

Source: モジュール 5.3.3.5-3, Table 5.1.1.1-1
Abbreviations: ALAG = absorption lag time; BW = body weight; CL = clearance; CL/F = apparent clearance; CYP = cytochrome P450; eGFR = estimated glomerular filtration rate; HS = healthy subject; F = relative bioavailability; IIV = interindividual variability; KA = absorption rate constant; LNZDOSE = last nonzero dose; NA = not applicable; Q/F = apparent intercompartmental clearance; Vc =central volume of distribution; Vc/F =apparent central volume of distribution; Vp = peripheral volume of distribution; Vp/F = apparent peripheral volume of distribution.

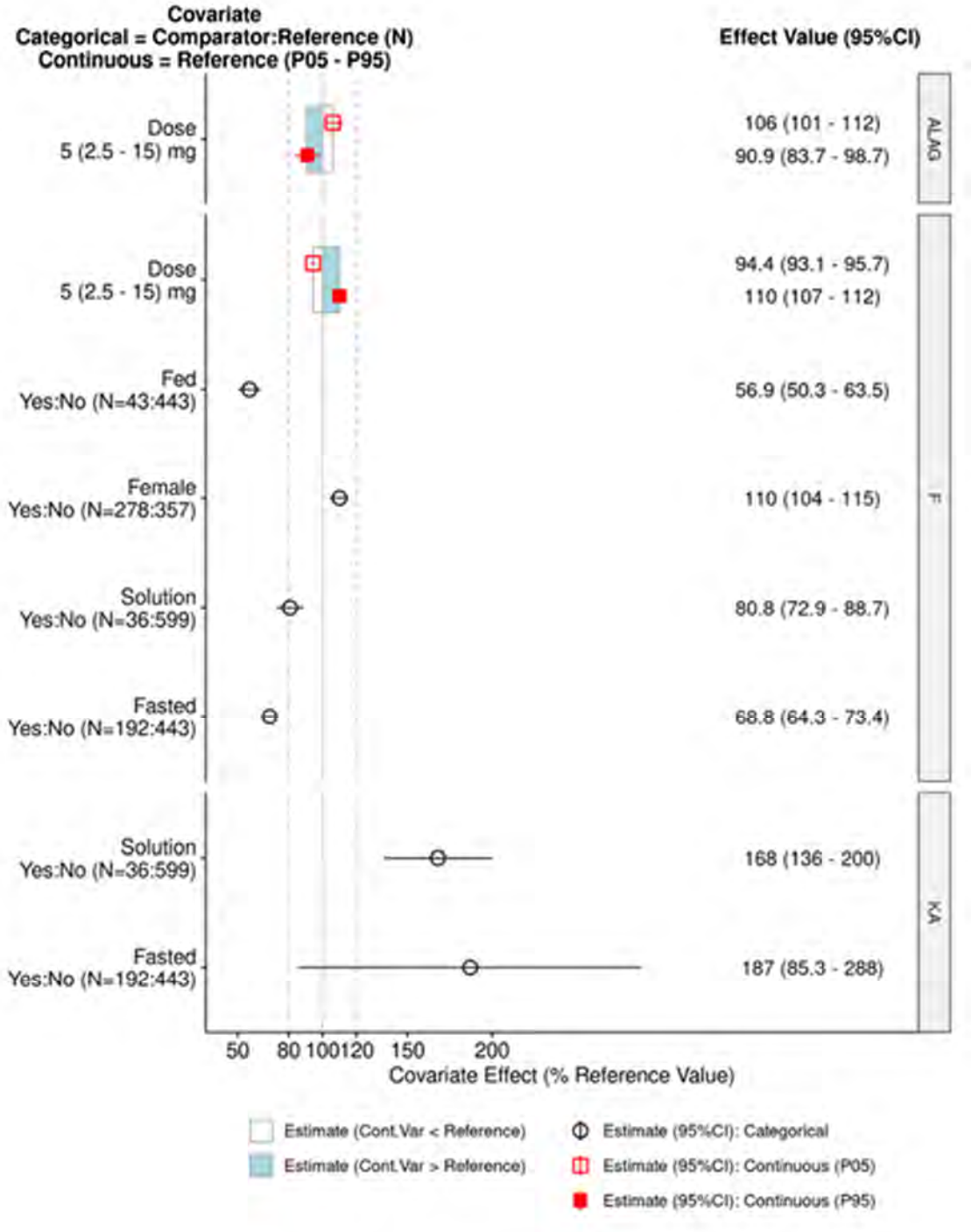
Figure 3.5.3-1: Covariate Effects on CL, Vc and Vp (Full Model)



Source: モジュール 5.3.3.5-3, Figure 5.1.1.2-1
Note: Gray vertical line represents the reference individual. For time-varying covariate (fed vs fasted state), participants were considered in the fasted state unless they had a dosing event while fed, as indicated by the fed/fasted variable. For time-varying covariate (concomitant medications), participants were counted as having used the

concomitant medication if they used the concomitant medication in any study; otherwise, participants were counted as having not used the concomitant medication.
Abbreviations: CI = confidence interval; CL = clearance; Cont Var = continuous variable; eGFR = estimated glomerular filtration rate; HCM = hypertrophic cardiomyopathy; IM = intermediate metabolizer; NM = normal metabolizer; P05 = 5th percentile; P95 = 95th percentile; PM = poor metabolizer; RM = rapid metabolizer; UM = ultra-rapid metabolizer; Vc = central volume of distribution; Vp = peripheral volume of distribution.

Figure 3.5.3-2: Covariate Effects on KA, ALAG and F (Full Model)



Source: モジュール 5.3.3.5-3, Figure 5.1.1.2-2
Note: Gray vertical line represents the reference individual. For time-varying covariate (fed vs fasted state), participants were considered in the fasted state unless they had a dosing event while fed, as indicated by the fed/fasted variable. For time-varying covariate (concomitant medications), participants were counted as having used the

concomitant medication if they used the concomitant medication in any study; otherwise, participants were counted as having not used the concomitant medication.
Abbreviations: ALAG = absorption lag time; CI = confidence interval; Cont Var = continuous variable; F = relative bioavailability; KA = absorption rate constant; N = number; P05 = 5th percentile; P95 = 95th percentile.

3.5.3.1 oHCM 患者における mavacamten 薬物動態の特性評価

異なる「典型的な」被験者間の PK の差を明らかにするため、各曝露量パラメータに対する様々な共変量の組み合わせの影響を評価するシミュレーションを実施した。シミュレーション上の標準被験者は、男性 oHCM 患者、体重 84 kg、CYP2C19 表現型 NM（*1/*1）、eGFR 95 mL/min/1.73 m^2 で、基礎併用薬なし、mavacamten 5 mg QD 投与された被験者とした。標準被験者の PK パラメータを Table 3.5.3.1-1 に要約する。

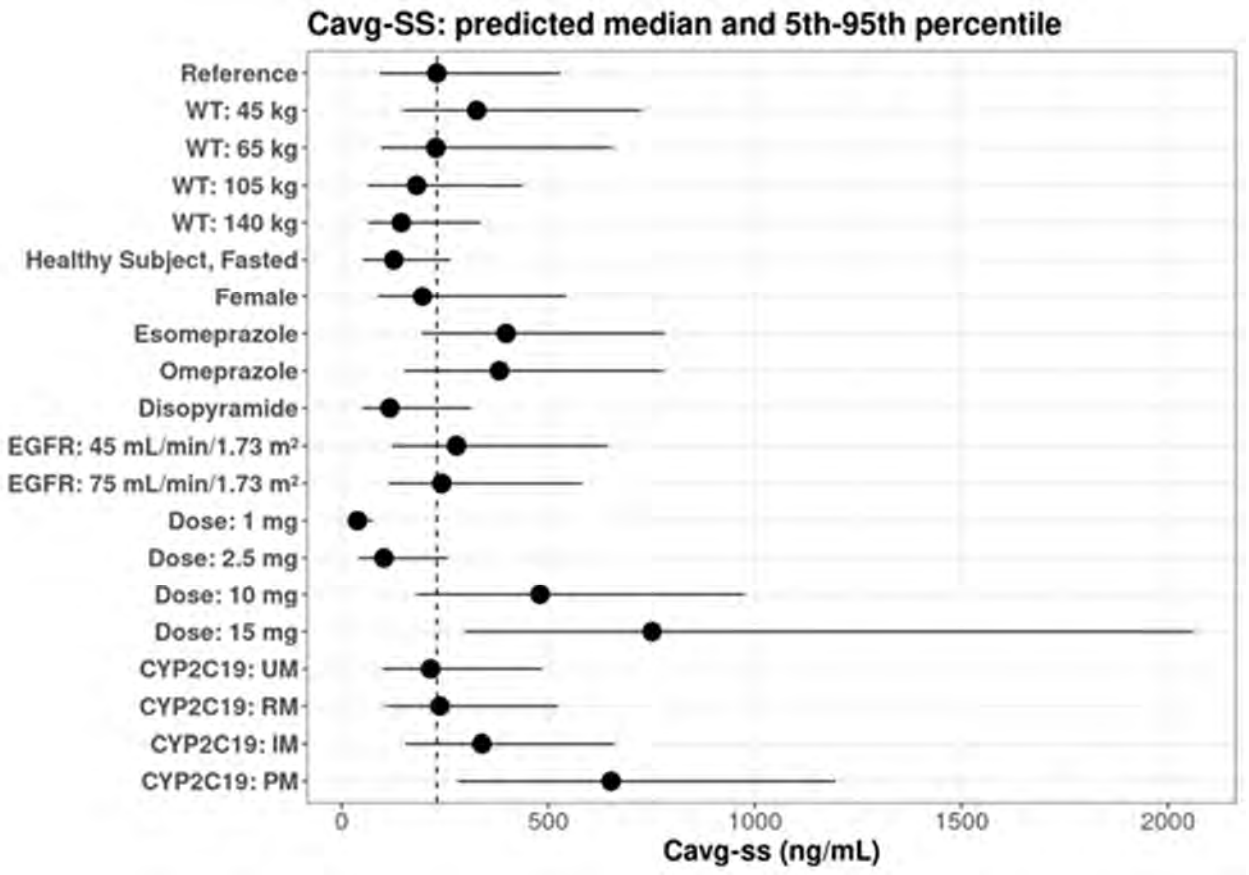
Table 3.5.3.1-1: Summary Statistics for: Cavgss, Ctroughss, Cmaxss, T-HALFss

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

Source: モジュール 5.3.3.5-3 Table 5.1.3.1-1
Abbreviations: Cavgss = steady-state average concentration; Cmaxss = peak plasma concentration at steady state; Ctroughss = steady-state trough concentration at daily dosing interval; SD = standard deviation; T-HALFss = steady-state terminal half-life.

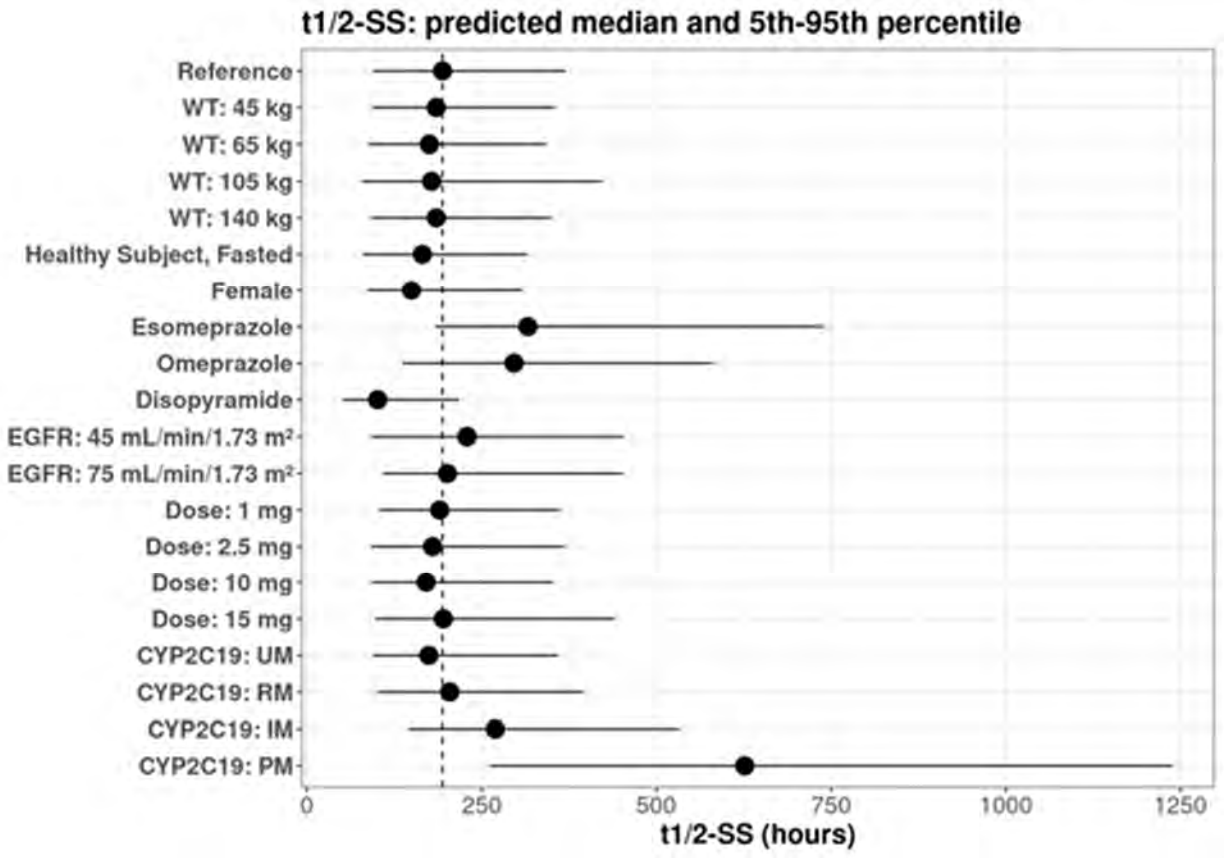
標準被験者及び標準被験者に対し各共変量を変えたその他 19 の「典型的な」被験者の定常状態における平均血漿中 mavacamten 濃度（Cavgss）及び T-HALFss の予測値（中央値及び 5～95 パーセンタイル）を Figure 3.5.3.1-1 及び Figure 3.5.3.1-2 に示す。標準被験者の Cavgss 中央値は 230 ng/mL、T-HALFss の中央値は 194 時間（8.1 日）であった。Cavgss の中央値は標準被験者（5 mg）と比較して、0.17 倍（1 mg）から 3.26 倍（15 mg）の範囲であった。本解析で得られた結果は、VALOR-HCM 試験を含む PPK 解析（3.5.2 項参照）の結果と一貫していた。

Figure 3.5.3.1-1: Forest Plot for Cavg-SS



Source: モジュール 5.3.3.5-3, Figure 5.1.3.1-1
Notes: Black dots represent median values and the line is the interval between 5th and 95th percentile. Dashed vertical line represents the median values for the reference participant.
Abbreviations: Cavg-SS = steady-state average concentration; CYP = cytochrome P450; EGFR = estimated glomerular filtration rate; IM = intermediate metabolizer; PM = poor metabolizer; RM = rapid metabolizer; UM = ultra-rapid metabolizer; WT = body weight.

Figure 3.5.3.1-2: Forest Plot for T-HALFss



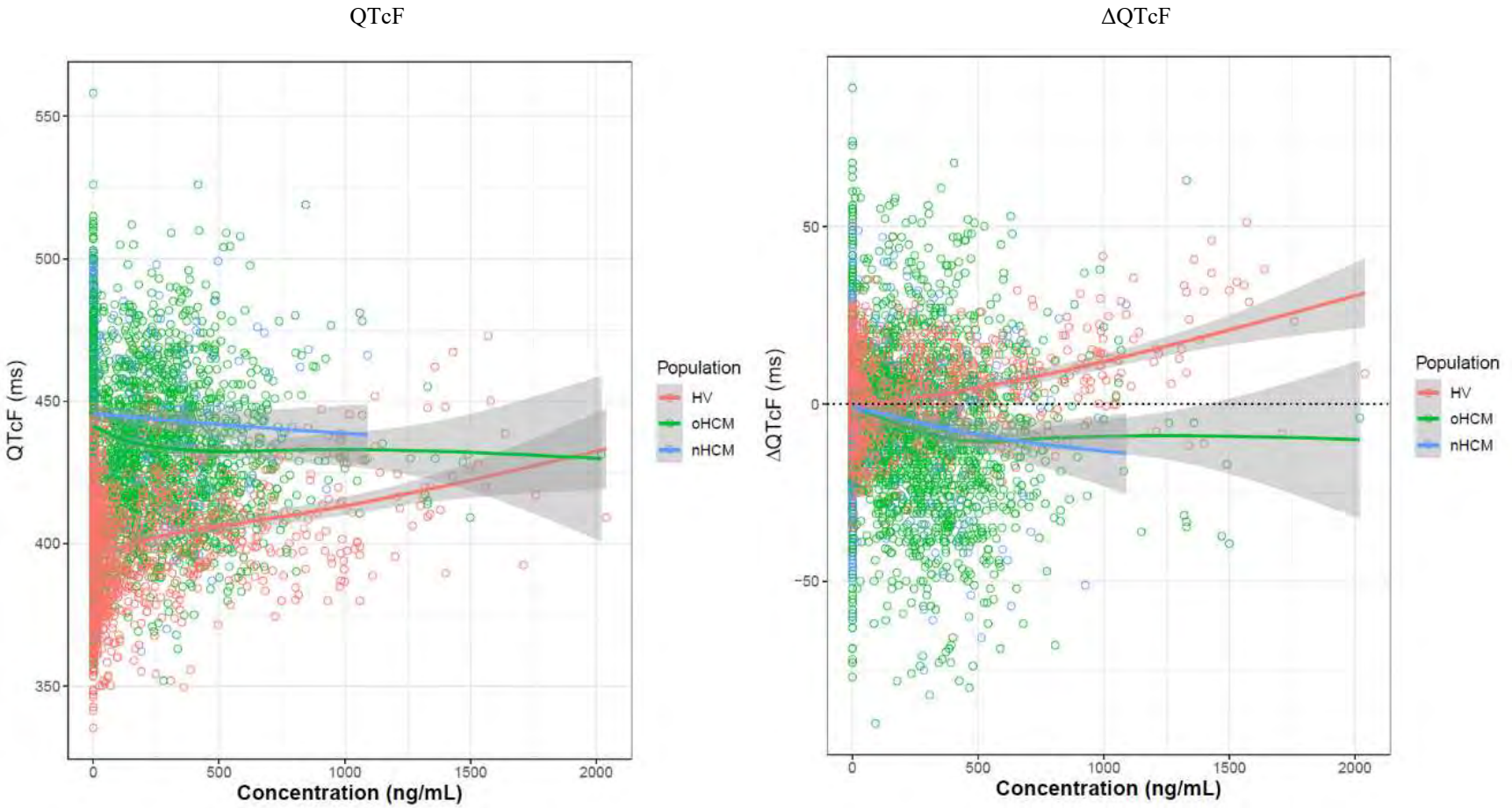
Source: モジュール 5.3.3.5-3 Figure 5.1.3.1-4
Notes: Black dots represent median values and the line is the interval between 5th and 95th percentile. Dashed vertical line represents the median values for the reference participant.
Abbreviations: CYP = cytochrome P450; EGFR = estimated glomerular filtration rate; IM = intermediate metabolizer; PM = poor metabolizer; RM = rapid metabolizer; t1/2-SS (T-HALFss) = steady-state terminal half-life; UM = ultra-rapid metabolizer; WT = body weight.

3.6 QTc 解析

QTcF 間隔に対する薬物濃度－反応性解析を実施した（モジュール 5.3.3.5-11）。本解析には MYK-461-002 試験、MYK-461-003 試験、MYK-461-004 試験、MYK-461-005 試験、MYK-461-006 試験、MYK-461-007 試験、MYK-461-008 試験、MYK-461-010 試験及び MYK-461-014 試験の 9 試験から得られたデータを用いた。解析データセットは、健康被験者 118 例、oHCM 被験者 285 例及び nHCM 被験者 57 例を含む 460 例の QTcF 間隔及び血漿中 mavacamten 濃度データで構成された。ベースラインの平均 QTcF 間隔は、健康被験者で 399 ミリ秒（ms）に対して、oHCM 被験者で 442 ms 及び nHCM 被験者で 444 ms と健康被験者よりも HCM 被験者で QTcF 間隔の延長が顕著であった。QTcF 間隔及び QTcF のベースラインからの変化量と血漿中 mavacamten 濃度との関係を示す散布図を Figure 3.6-1 に示す。QTcF 間隔は、健康被験者では濃度依存的な延長が認められたが、ベースラインにおいて延

長がみられる oHCM 被験者及び nHCM 被験者では mavacamten 濃度の上昇に伴い僅かに短縮したものの、正常範囲内で良好に維持された。

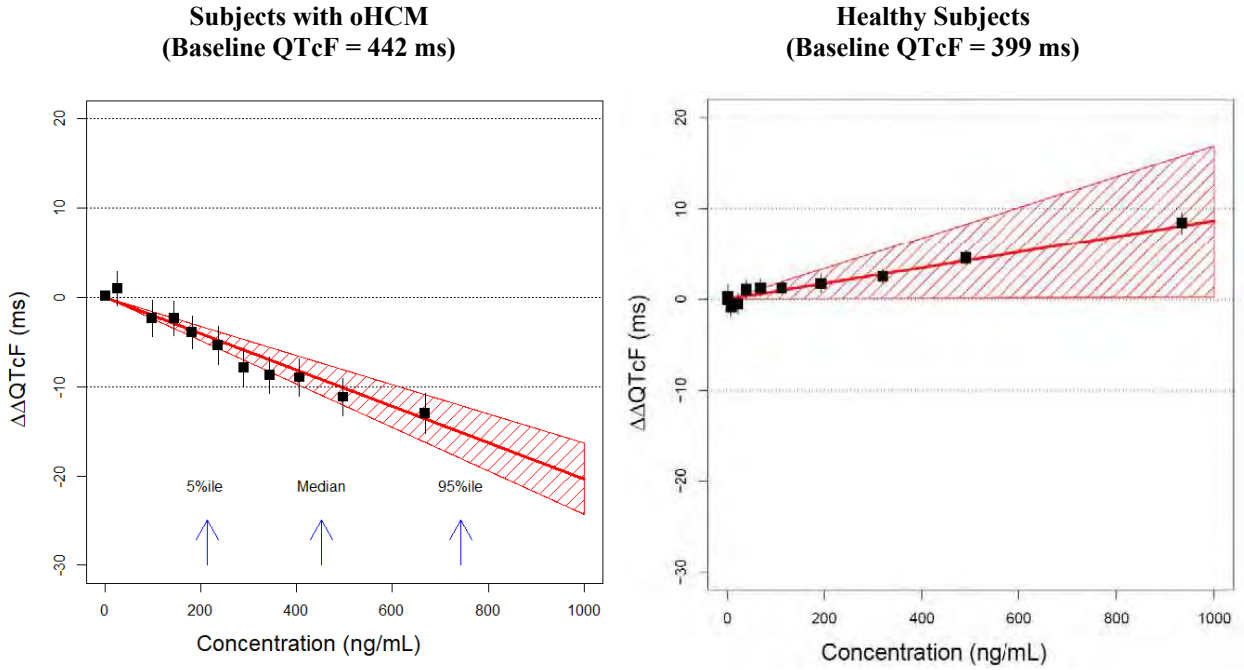
Figure 3.6-1: QTcF (Left Panel) and Change from Baseline (Right Panel) in QTcF Versus Plasma Mavacamten Concentration



Source: モジュール 5.3.3.5-11 Figure 6
Note: Circles are observed individual results, and lines are loess smooth curves of each population.
Abbreviations: HV = healthy volunteer; nHCM = non-obstructive hypertrophic cardiomyopathy; oHCM = obstructive hypertrophic cardiomyopathy; QTcF = corrected QT interval using Fridericia's formula.

プラセボ調整後の QTcF 間隔のベースラインからの変化量（ΔΔQTcF）は線形モデルにより適切に記述された。oHCM 被験者及び健康被験者の実測値と比較したシミュレーション結果を、それぞれ Figure 3.6-2 に示す。oHCM 被験者では ΔΔQTcF が濃度依存的に減少したのに対し、健康被験者では増加し、oHCM 被験者と健康被験者で反応に違いがあることが示された。健康被験者では、血漿中濃度中央値が 1152 ng/mL 未満であれば ΔΔQTcF の平均値は 10 ms 未満を維持すると予想された。血漿中濃度中央値が 593 ng/mL 未満であれば、ΔΔQTcF の平均値の 90% CI 上限値は 10 ms 未満を維持すると予想される。oHCM 被験者では、ΔΔQTcF の平均値は血漿中濃度の増加とともに減少し、定常状態での Cmax の中央値が 452 ng/mL の場合に-8.7 ms（90% CI の上限値-6.7 ms 及び下限値-10.8 ms）の変化が認められた。減少は認められたものの、基準範囲内であった。

Figure 3.6-2: Exposure-Response Relationship of ΔΔQTcF in Subjects With oHCM (Left Panel) and Healthy Subjects (Right Panel)



Source: モジュール 5.3.3.5-11 Figure 13, Figure 14
Note: The red line represents the model predicted mean values of ΔΔQTcF versus mavacamten concentration, and the shaded area indicates 90% confidence intervals (CIs). Simulation was done for median baseline QTcF of subjects with oHCM (442 ms, left panel) and healthy volunteers (399 ms, right panel). Squares are the means of observed ΔΔQTcF in subjects with oHCM (left panel) or healthy subjects (right panel) binned by plasma concentrations of mavacamten, and the error bars represent 90% CIs. Blue vertical arrows (left panel) indicate the 5th, 50th and 95th percentiles of Cmaxss (2 hours post dose) observed at Week 30 in Study MYK-461-005 treated with a titrated dose of mavacamten once daily.
Abbreviations: Cmaxss = maximum observed plasma concentration at steady state; oHCM = obstructive hypertrophic cardiomyopathy; QTcF = corrected QT interval using Fridericia's formula.

個々の試験で実施した QTcF 解析と同様に、本解析では oHCM 被験者及び nHCM 被験者において mavacamten の影響による臨床的に意味のある QTcF 延長は認められなかった。HCM 被験者では QTcF

に僅かな短縮が認められたが、絶対値は正常範囲内で良好に維持されていたことから、ベースラインで延長傾向にあった HCM 被験者群の QTc 間隔が mavacamten の投与により正常化したことが示唆される。

3.7 曝露－反応解析

3.7.1 曝露－反応解析（MYK-461-005 試験：EXPLORER-HCM 試験を含む）

主要な有効性及び安全性評価項目について E-R 解析を実施した。解析には oHCM 被験者及び nHCM 被験者を対象とした 5 試験（MYK-461-004 試験、MYK-461-005 試験、MYK-461-006 試験、MYK-461-007 試験及び MYK-461-008 試験）のデータを用いた（モジュール 5.3.3.5-12 Table 1）。

有効性評価項目については、主要な第 3 相試験である MYK-461-005 試験の mavacamten 投与群のデータのみを検討した。投与終了時（Week 30）のベースラインからの変化量と同時点の血漿中 mavacamten 濃度の関係を散布図で示した。また、ベースライン、投与終了時（Week 30）及びベースラインからの変化量を Ctrough 値の四分位別及び範囲別（350 ng/mL 未満、350～700 ng/mL 及び 700 ng/mL 超）に解析した。四分位の濃度カットオフ値は、測定結果数に基づいて評価項目間で僅かに異なる。mavacamten の Ctrough 値の範囲（245 ng/mL 未満、245～368 ng/mL 未満、368～467 ng/mL 及び 467 ng/mL 超）は安静時 LVOT 圧較差に用いられており、他のほとんどの評価項目で基準となっている。

主な安全性解析には、MYK-461-004 試験、MYK-461-005 試験、MYK-461-007 試験及び MYK-461-008 試験のすべての oHCM 被験者が含まれ、その他の安全性解析には MYK-461-006 試験及び MYK-461-007 試験の nHCM 被験者が含まれた（MYK-461-007 試験には oHCM 被験者及び nHCM 被験者の両方が含まれる）。

安全性の解析には mavacamten の投与を受け、評価可能な血漿中 mavacamten 濃度値を 1 つ以上有する計 310 例（oHCM 被験者 256 例、nHCM 被験者 54 例）を含めた（モジュール 5.3.3.5-12 の Table 1）。MYK-461-005 試験の Week 30 に mavacamten 投与を受け、評価可能な血漿中 mavacamten 濃度値が 1 回以上得られた oHCM 被験者 123 例を、特に明記しない限り PK の有効性解析に含めた。

被験者背景の詳細をモジュール 5.3.3.5-12 の Table 1 に、oHCM 被験者及び nHCM 被験者の各測定時点別の血漿中 mavacamten 濃度をモジュール 5.3.3.5-12 の Table 2 に示す。

3.7.1.1 有効性の解析

3.7.1.1.1 主要評価項目

MYK-461-005 試験における主要評価項目は、Week 30 で次のいずれかの評価項目を達成した被験者の割合とした：1）心肺運動負荷試験で測定された pVO_2 の 1.5 mL/kg/min 以上の増加かつ NYHA 心機能分類の I 度以上の改善、又は 2）pVO_2 の 3.0 mL/kg/min 以上の増加かつ NYHA 心機能分類の悪化なし。本試験で主要評価項目を達成した被験者の割合は、mavacamten 群で 36.6%、プラセボ群で

17.2%であった（MYK-461-005 study CSR）。本試験の Week 30 における四分位別血漿中 mavacamten 濃度の主要評価項目の達成状況を Table 3.7.1.1-1 に要約する。本試験で得られた濃度の範囲内では、明らかな E-R 関係は認められなかった。モジュール 5.3.3.5-12 の Table 3.2 に、血漿中 mavacamten の Ctrough 値の範囲別（350 ng/mL 未満、350～700 ng/mL 及び 700 ng/mL 超）の奏効率を要約する。

Table 3.7.1.1-1: Achievement of the Primary Endpoint in Study MYK-461-005 (PK Analysis Population)

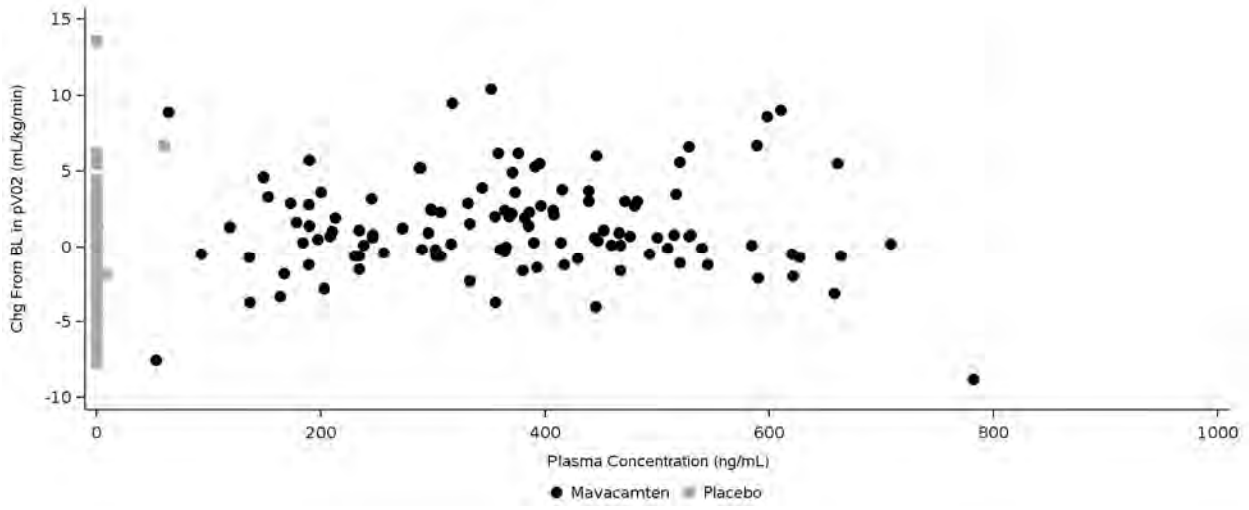
		Week 30 Predose Plasma Mavacamten Concentration（ng/mL）					
		Quartile 1 < 245 (N = 29)	**Quartile 2 245 to < 368 (N = 30)**	**Quartile 3 368 to 467 (N = 31)**	**Quartile 4 > 467 (N = 29)**	**Missing (N = 4)**	**Overall (N = 123)**
Week 30 Clinical Response (Response Type 1 or 2)	n/nonmissing	9/29	12/30	14/31	9/29	1/4	45/123
	%	31.0	40.0	45.2	31.0	25.0	36.6
	95% CI	14.20, 47.87	22.47, 57.53	27.64, 62.68	14.20, 47.87	0.00, 67.43	28.07, 45.10
Week 30 Response Type 1 (improvement in $pVO_2 \geq$ 1.5 mL/kg/min and NYHA class improved ≥ 1)	n/nonmissing	8/29	12/30	12/31	8/29	1/4	41/123
	%	27.6	40.0	38.7	27.6	25.0	33.3
	95% CI	11.32, 43.85	22.47, 57.53	21.56, 55.86	11.32, 43.85	0.00, 67.43	25.00, 41.66
Week 30 Response Type 2 (improvement in $pVO_2 \geq$ 3 mL/kg/min and no worsening in NYHA class)	n/nonmissing	5/29	7/30	9/31	8/29	0/4	29/123
	%	17.2	23.3	29.0	27.6	0.0	23.6
	95% CI	3.49, 30.99	8.20, 38.47	13.05, 45.01	11.32, 43.85	0.00, 0.00	16.08, 31.08

Source: モジュール 5.3.3.5-12 Table 3.1
Abbreviations: CI = confidence interval; NYHA = New York Heart Association; PK = pharmacokinetic; pVO_2 = peak oxygen consumption.

3.7.1.1.2 最高酸素摂取量

MYK-461-005 試験では、複合的な主要評価項目の一部として標準心肺運動負荷試験による pVO_2 を評価した。本試験では、Week 30 の pVO_2 のベースラインからの変化量［平均値（SD）］は mavacamten 群で 1.40（3.115）mL/kg/min、プラセボ群で-0.05（3.017）mL/kg/min であった（モジュール 2.7.3、3.2.1.2.2 項参照）。モジュール 5.3.3.5-12 の Table 4.1 に、ベースライン時及び Week 30 の pVO_2 データを、Week 30 の mavacamten 投与前血漿中濃度四分位数別に要約する。検討した濃度範囲の下端での pVO_2 と E-R 関係を Figure 3.7.1.1-1 に示す。本試験で得られた濃度の範囲内では、明らかな E-R 関係は認められなかった。投与前の 3 つの Ctrough 値の範囲（350 ng/mL 未満、350～700 ng/mL 及び 700 ng/mL 超）における pVO_2 の所見は類似していた（モジュール 5.3.3.5-12 の Table 4.2 参照)。

Figure 3.7.1.1-1: Scatterplot of the Change from Baseline in pVO_2 by Predose Plasma Mavacamten Concentration (MYK-461-005 Only; PK Analysis Population)



Source: モジュール 5.3.3.5-12 Figure 1
Note: Four placebo subjects shown in the figure had detectable mavacamten concentrations; they are discussed in Section 10.1 of the MYK-461-005 CSR.
Abbreviations: BL = baseline; Chg = change; PK = pharmacokinetic; pVO2 = peak oxygen consumption.

3.7.1.1.3 ニューヨーク心臓協会の心機能分類

MYK-461-005 試験でのベースライン及び Week 30 における NYHA 心機能分類を、Week 30 の血漿中 mavacamten 濃度四分位別に要約した（Table 3.7.1.1-2）。NYHA 心機能分類で 1 クラス又は 2 クラス改善した被験者数は濃度依存的に増加（第 1 四分位 17 例、58.6%、第 2 四分位 19 例、63.3%、第 3 四分位 23 例、74.2%）したが、第 4 四分位（20 例、69.0%）では第 3 四分位を上回る改善は認められなかった。2 クラス悪化した被験者はおらず、第 2 四分位の 1 例で 1 クラスの悪化が認められた。残りの被験者の NYHA 心機能分類に変化はなかった。

モジュール 5.3.3.5-12 の Table 5.2 に、対応するデータを 350 ng/mL 未満、350～700 ng/mL 及び 700 ng/mL 超の 3 つの Ctrough 値の範囲別に要約する。1 又は 2 クラス改善した被験者数は、350 ng/mL

未満で 32 例（62.7%）、350～700 ng/mL で 46 例（69.7%）であった。700 ng/mL 超の被験者は 2 例のみであった（1 例が 1 クラスの改善、もう 1 例は変化なし）。

Table 3.7.1.1-2: NYHA Class by Predose Plasma Mavacamten Concentration at Week 30 (Study MYK-461-005; PK Analysis Population

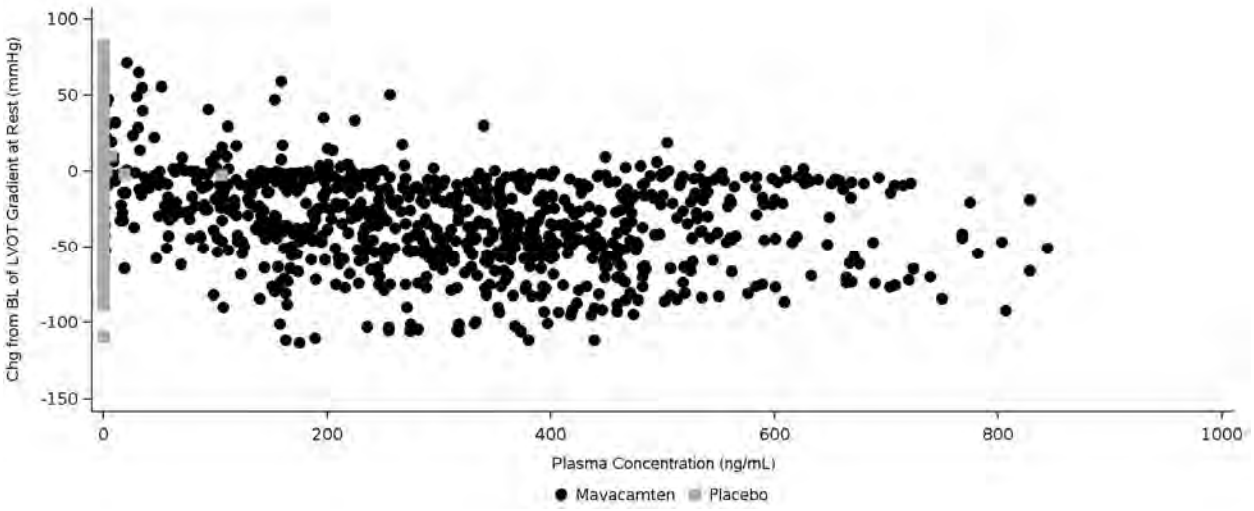
	Week 30 Predose Plasma Mavacamten Concentration (ng/mL)					
	Quartile 1 < 245 (N = 29)	**Quartile 2 245 to < 368 (N = 30)**	**Quartile 3 368 to 467 (N = 31)**	**Quartile 4 > 467 (N = 29)**	**Missing (N = 4)**	**Overall (N = 123)**
Baseline						
Class II (n, %)	16 (55.2)	23 (76.7)	22 (71.0)	24 (82.8)	3 (75.0)	88 (71.5)
Class III (n, %)	13 (44.8)	7 (23.3)	9 (29.0)	5 (17.2)	1 (25.0)	35 (28.5)
Week 30						
Class I (n, %)	9 (31.0)	14 (46.7)	20 (64.5)	17 (58.6)	1 (25.0)	61 (49.6)
Class II (n, %)	17 (58.6)	15 (50.0)	9 (29.0)	11 (37.9)	0	52 (42.3)
Class III (n, %)	3 (10.3)	1 (3.3)	2 (6.5)	1 (3.4)	1 (25.0)	8 (6.5)
Class IV (n, %)	0	0	0	0	0	0
Week 30 change from baseline						
Improve by 1 class (n, %)	15 (51.7)	17 (56.7)	19 (61.3)	19 (65.5)	1 (25.0)	71 (57.7)
Improve by 2 classes (n, %)	2 (6.9)	2 (6.7)	4 (12.9)	1 (3.4)	0	9 (7.3)
Remain the same (n, %)	12 (41.4)	10 (33.3)	8 (25.8)	9 (31.0)	1 (25.0)	40 (32.5)
Worsen by 1 class (n, %)	0	1 (3.3)	0	0	0	1 (0.8)
Worsen by 2 classes (n, %)	0	0	0	0	0	0
Subjects with ≥ 1 class improvement (n, %)	17 (58.6)	19 (63.3)	23 (74.2)	20 (69.0)	1 (25.0)	80 (65.0)
Proportion of subjects (95% CI), %[a]	40.70, 76.55	46.09, 80.58	58.79, 89.60	52.13, 85.80	0.00, 67.43	56.61, 73.47

Source: モジュール 5.3.3.5-12 Table 5.1
Abbreviations: CI = confidence interval; NYHA = New York Heart Association; PK = pharmacokinetic.
a Clopper-Pearson method was used for 95% CI. Exact CI is calculated.

3.7.1.1.4 左室流出路圧較差

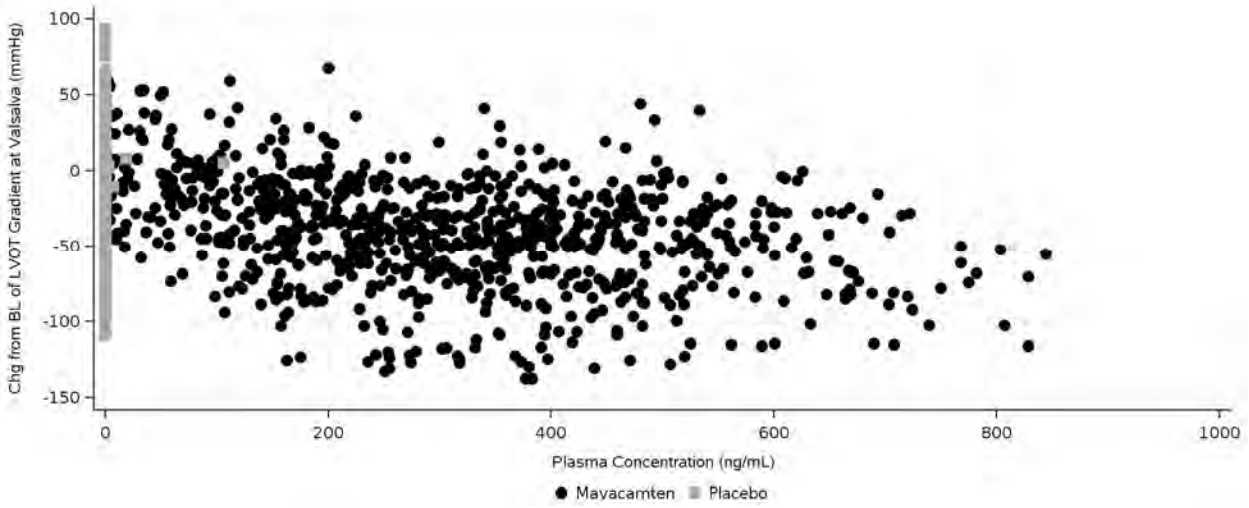
LVOT 閉塞の減少は、mavacamten の薬理作用を最も直接的に反映している。MYK-461-005 試験において、安静時 LVOT 圧較差のベースラインからの変化量［平均値（SD）］は mavacamten 投与群で-39（30）mmHg であったのに対し、プラセボ群では-6（28）mmHg であった（MYK-461-005 study CSR Table 22）。安静時、バルサルバ負荷後及び運動負荷後の LVOT 圧較差に血漿中 mavacamten 濃度に依存した減少がいずれにも認められ、この所見はほぼ例外なくすべての被験者で一貫していた（Figure 3.7.1.1-2、Figure 3.7.1.1-3 及び Figure 3.7.1.1-4）。被験者が運動負荷試験を繰り返すことは困難であることから、運動負荷後の観察件数は安静時やバルサルバ負荷後よりも少なかった。mavacamten 血漿中濃度が 200 ng/mL 程度と低い場合においても、LVOT 圧較差の臨床的に意味のある減少が認められた。これは特に安静時の LVOT 圧較差で認められ、バルサルバ負荷後及び運動負荷後の LVOT 圧較差の減少も顕著であったが、より高い薬物濃度を必要とした。これらのデータから、Week 30 の安静時、バルサルバ負荷後及び運動負荷後の LVOT 圧較差の減少は、プラセボ群と比較して mavacamten 群で顕著であることが裏付けられた。

Figure 3.7.1.1-2: Scatterplot of Change from Baseline of Resting LVOT Gradient in oHCM by Plasma Mavacamten Concentration (MYK-461-005 Only; PK Analysis Population)



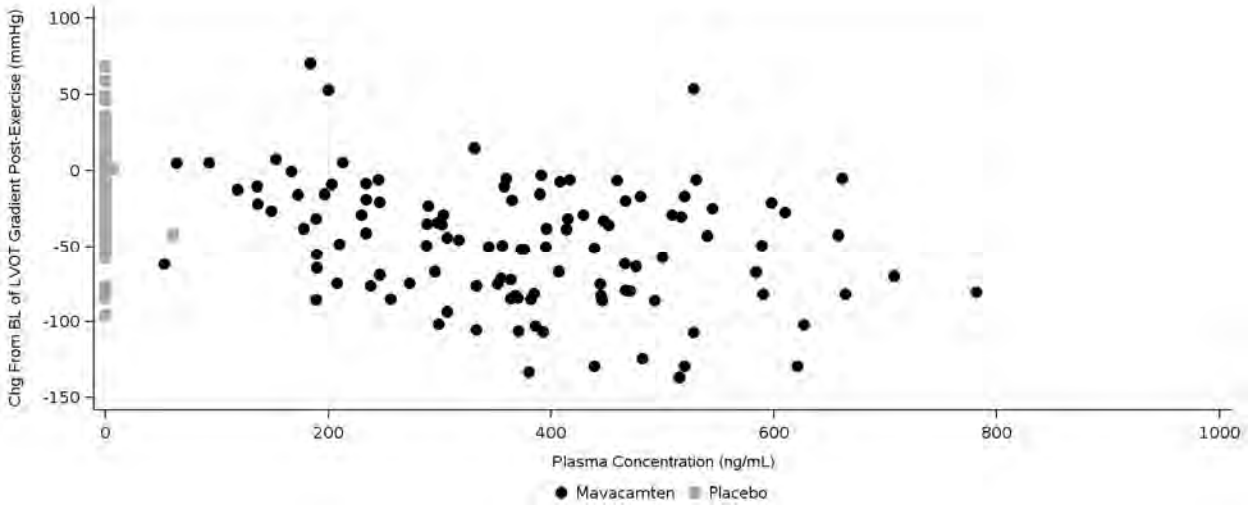
Source: モジュール 5.3.3.5-12 Figure 2
Note: Four placebo subjects shown in the figure had detectable mavacamten concentrations; they are discussed in Section 10.1 of the MYK-461-005 CSR.
Abbreviations: BL = baseline; Chg = change; LVOT = left ventricular outflow tract; oHCM = obstructive hypertrophic cardiomyopathy; PK = pharmacokinetic.

Figure 3.7.1.1-3: Scatterplot of Change from Baseline of Valsalva LVOT Gradient in oHCM by Plasma Mavacamten Concentration (MYK-461-005 Only; PK Analysis Population)



Source: モジュール 5.3.3.5-12 Figure 3
Note: Four placebo subjects shown in the figure had detectable mavacamten concentrations; they are discussed in Section 10.1 of the MYK-461-005 CSR.
Abbreviations: BL = baseline; Chg = change; LVOT = left ventricular outflow tract; oHCM = obstructive hypertrophic cardiomyopathy; PK = pharmacokinetic.

Figure 3.7.1.1-4: Scatterplot of Change from Baseline of Post-Exercise LVOT Gradient in oHCM by Plasma Mavacamten Concentration (MYK-461-005 Only; PK Analysis Population)



Source: モジュール 5.3.3.5-12 Figure 4
Note: Four placebo subjects shown in the figure had detectable mavacamten concentrations; they are discussed in Section 10.1 of the MYK-461-005 CSR.
Abbreviations: BL = baseline; Chg = change; LVOT = left ventricular outflow tract; oHCM = obstructive hypertrophic cardiomyopathy; PK = pharmacokinetic.

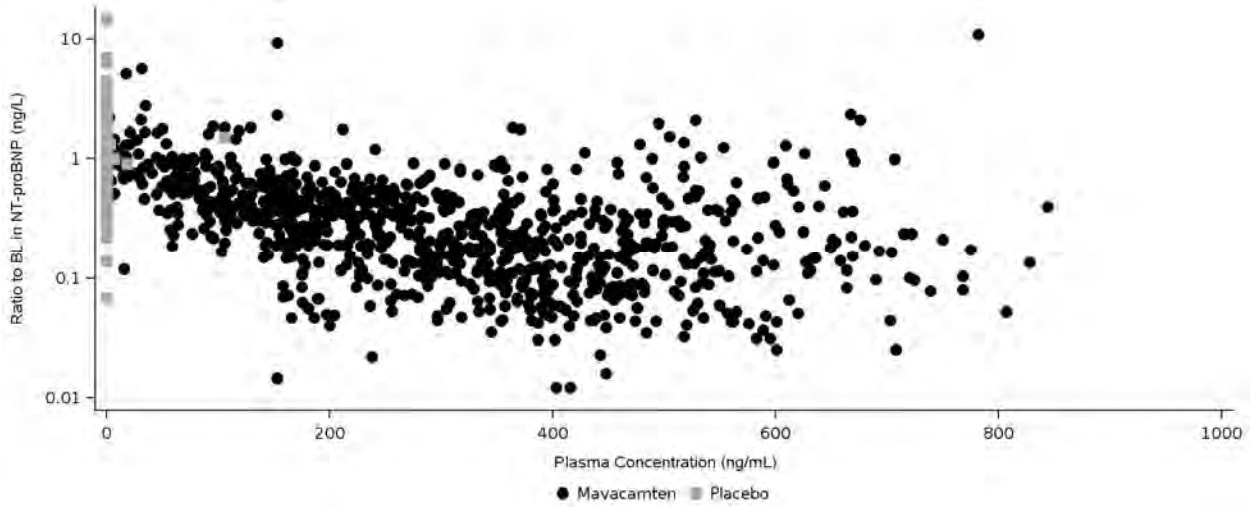
モジュール 5.3.3.5-12 の Table 6.1、Table 7.1 及び Table 8.1 に mavacamten の Ctrough 値の四分位別の安静時、バルサルバ負荷後及び運動負荷後の LVOT 圧較差データの Week 30 におけるベースラインからの変化量をそれぞれ要約する。概して、これらの要約は上記の図を反映しており、LVOT 圧較差の濃度依存的な低下を示しているが、第 4 四分位の値は第 3 四分位の値と比較して一貫してより大きな低下を示さなかった。

モジュール 5.3.3.5-12 の Table 6.2、Table 7.2 及び Table 8.2 に、mavacamten の Ctrough 値の範囲別（350 ng/mL 未満、350～700 ng/mL 及び 700 ng/mL 超）の安静時、バルサルバ負荷後並びに運動負荷後の LVOT 圧較差データの Week 30 におけるベースラインからの変化量をそれぞれ要約する。LVOT 圧較差の減少は、350 ng/mL 未満と比較して 350～700 ng/mL の範囲で大きかった。LVOT 圧較差の平均変化量は 700 ng/mL 超で最も高かったが、この濃度範囲で観察できたのは 2 例のみであった。mavacamten の曝露量と LVOT 圧較差の減少との相関は認められたが、pVO_2 や NYHA 心機能分類との相関は認められなかったことから、臨床反応の判定には複数の因子が重要であり、治療薬物血中濃度モニタリングではなく LVEF などの臨床反応に基づいた投与法を採用するべきであることがさらに示された。

3.7.1.1.5 ヒト脳性ナトリウム利尿ペプチド前駆体 N 端フラグメント

MYK-461-005 試験におけるヒト脳性ナトリウム利尿ペプチド前駆体 N 端フラグメント（NT-proBNP）と mavacamten 血漿中濃度との関係を Figure 3.7.1.1-5 に示す。NT-proBNP は、比較的低濃度である 200 ng/mL 付近から濃度依存的に減少することが示された。これらのデータは、Week 30 において mavacamten 群で 80%減少（ベースラインに対する平均比：0.2）したのに対し、プラセボ群では変化がなかった（ベースラインに対する比：1.02）ことと一致している（MYK-461-005 study CSR Table 28）。モジュール 5.3.3.5-12 の Table 11.1 に、Week 30 の NT-proBNP のベースラインからの変化量を濃度四分位別に要約する。ベースライン値に対する Week 30 の値の比は、Week 30 での mavacamten 血漿中濃度四分位別に濃度依存的に改善し、幾何平均値（CV%）の比は 0.302（73%、第 1 四分位）から 0.223（111%、第 2 四分位）、さらに 0.154（107%、第 3 四分位）に改善したが、第 4 四分位ではそれ以上の改善は認められず、幾何平均値比は 0.179（315%）であった。モジュール 5.3.3.5-12 の Table 11.2 に、mavacamten の Ctrough 値の範囲（350 ng/mL 未満、350～700 ng/mL 及び 700 ng/mL 超）のデータを要約する。以上のデータから、NT-proBNP の濃度依存的な減少は明らかであり、ベースライン値に対する Week 30 の値の比は 350 ng/mL 未満で 0.261（77%、N = 48）であったのに対し、350～700 ng/mL では 0.167（134%、N = 65）であった。700 ng/mL 超の範囲では、ベースライン値に対する比は 0.528（141%）であったが、得られた観察結果は 2 件のみであったため、明確な結論を導くことはできない。

Figure 3.7.1.1-5: Scatterplot of the Ratio to Baseline in NT-proBNP by Plasma Concentration (MYK-461-005 Only; PK Analysis Population)



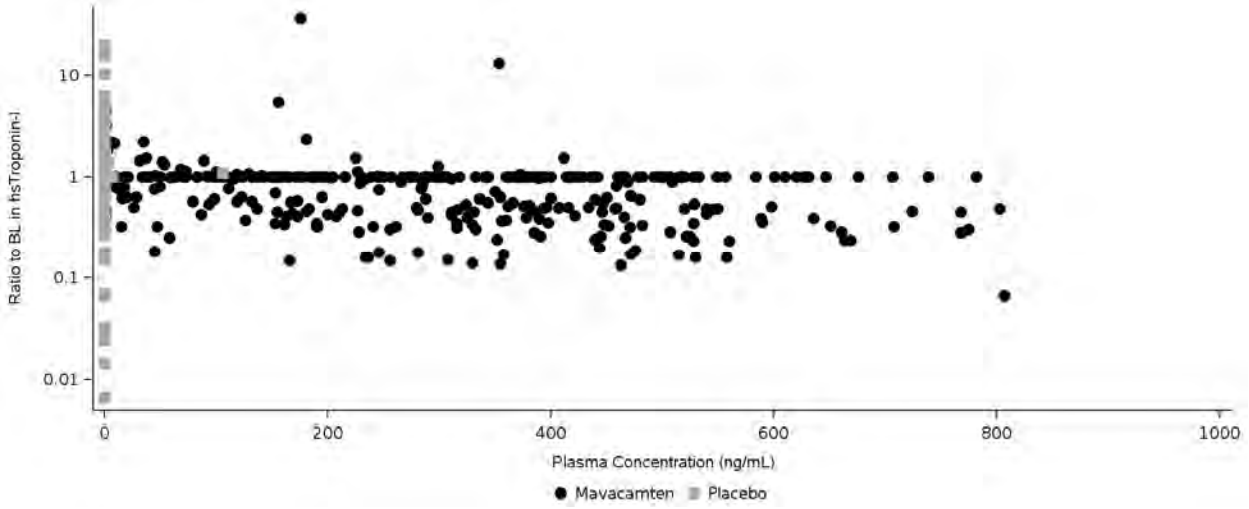
Source: モジュール 5.3.3.5-12 Figure 7
Note: Four placebo subjects shown in the figure had detectable mavacamten concentrations; they are discussed in Section 10.1 of the MYK-461-005 CSR.
Abbreviations: BL = baseline; NT-proBNP = N-terminal pro(hormone)-brain natriuretic peptide; PK = pharmacokinetic.

3.7.1.1.6 高感度トロポニン-I

Week 30 で、高感度心筋トロポニン-I（hsTroponin-I）は mavacamten 群で約 40%（比の平均値：0.58）減少したのに対し、プラセボ群では変化が認められなかった（比：0.99）。hsTroponin-I のベースラインに対する比の E-R 解析では、最低 200 ng/mL でこのバイオマーカーが減少することが示された（Figure 3.7.1.1-6）。mavacamten の曝露量の範囲を通して高感度トロポニン-I の増加は認められなかった。ベースラインからの変化がなかったデータポイントが多数認められていることからも明らかなように、ベースライン時に定量限界を下回っていた値は、mavacamten 投与中も概して定量限界未満の値を維持した。

四分位別（モジュール 5.3.3.5-12 の Table 12.1）及び濃度範囲別（モジュール 5.3.3.5-12 の Table 12.2）の解析結果はこの図と一致しており、mavacamten の曝露量が僅かであっても、このバイオマーカーがプラセボと比較して低下することを示唆している。

Figure 3.7.1.1-6: Scatterplot of the Ratio to Baseline in hsTroponin-I by Plasma Concentration (MYK-461-005 Only; PK Analysis Population)



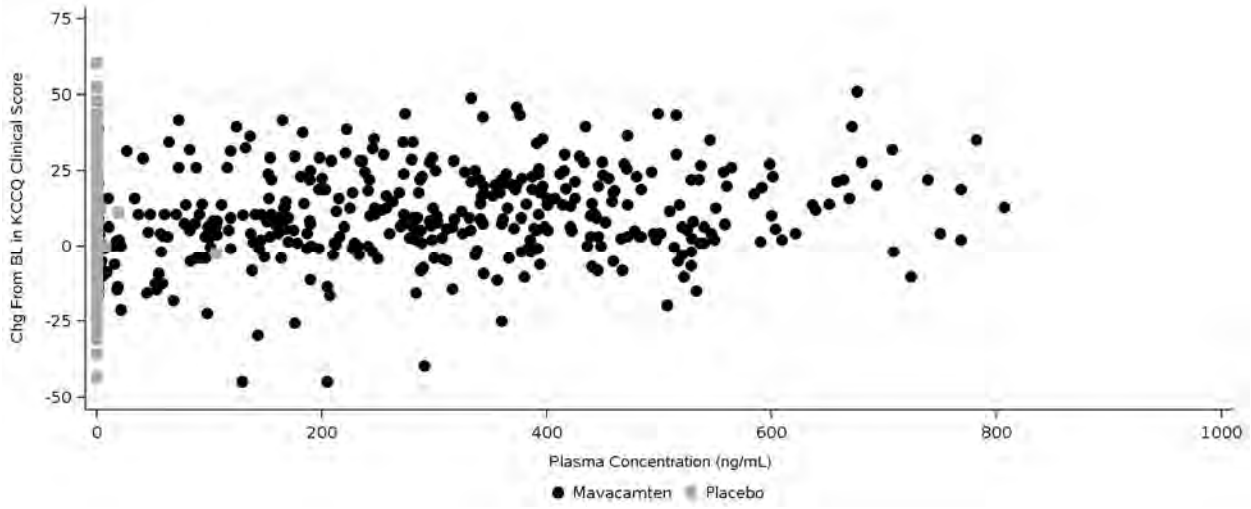
Source: モジュール 5.3.3.5-12 Figure 8
Note 1: Four placebo subjects shown in the figure had detectable mavacamten concentrations; they are discussed in Section 10.1 of the MYK-461-005 CSR.
Note 2: A ratio of 1 represents no change from baseline (generally below the limit of quantitation at both time points).
Abbreviations: BL = baseline; hsTroponin-I = high sensitivity troponin-I; PK = pharmacokinetic.

3.7.1.1.7 Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire

Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire（KCCQ-23）は、症状、身体的・社会的制限、自己効力感、Quality of Life を定量化して健康状態を測定する 23 項目の質問票である。MYK-461-005 試験における KCCQ-23 スコアのベースラインからの変化と血漿中 mavacamten 濃度との関係を示す（Figure 3.7.1.1-7）。KCCQ-23 スコアの濃度依存的な改善が認められており、Week 30 での平均値（SD）の上昇は mavacamten 群で 13.6（14.4）であったのに対し、プラセボ群では 4.2（13.7）であった。

モジュール 5.3.3.5-12 の Table 9.1 及び Table 9.2 に、mavacamten の四分位別及び Ctrough 値の範囲別（350 ng/mL 未満、350～700 ng/mL 及び 700 ng/mL 超）のベースライン及び Week 30 における KCCQ-23 スコアをそれぞれ要約する。これらの分析結果は Figure 3.7.1.1-7 に示した E-R 関係を概ね裏付けた。

Figure 3.7.1.1-7: Scatterplot of Change from Baseline in KCCQ-23 Score in oHCM by Plasma Concentration (MYK-461-005 Only; PK Analysis Population)

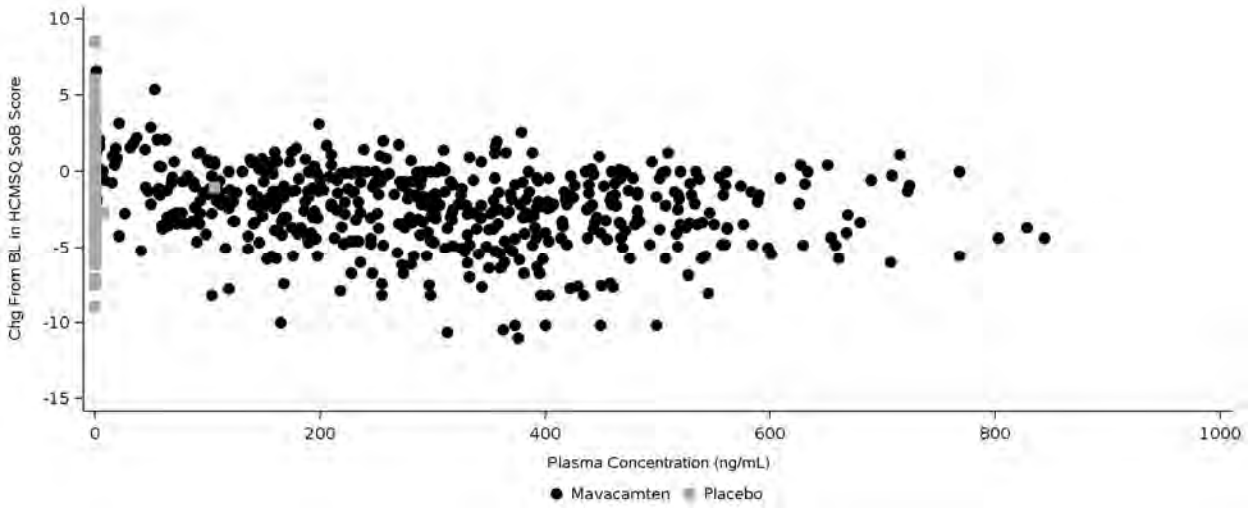


Source: モジュール 5.3.3.5-12 Figure 5
Note: Four placebo subjects shown in the figure had detectable mavacamten concentrations; they are discussed in Section 10.1 of the MYK-461-005 CSR.
Abbreviations: BL = baseline; Chg = change; KCCQ-23 = Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire; oHCM = obstructive hypertrophic cardiomyopathy; PK = pharmacokinetic.

3.7.1.1.8 Hypertrophic Cardiomyopathy Symptom Questionnaire

Hypertrophic Cardiomyopathy Symptom Questionnaire（HCMSQ）は、HCM の中核症状［息切れ（SoB）］、心血管症状、疲労感、失神、及び総症状スコアを評価する 11 項目の質問票である。MYK-461-005 試験における HCMSQ スコアのベースラインからの変化と血漿中 mavacamten 濃度との関係を示す（Figure 3.7.1.1-8）。HCMSQ スコアの濃度依存的な低下（改善）が認められ、mavacamten 群における Week 30 の平均値（SD）は-2.8（2.7）であったのに対しプラセボ群では-0.9（2.4）であった。

Figure 3.7.1.1-8: Scatterplot of Change from Baseline of HCMSQ SoB Score in oHCM by Plasma Concentration (MYK-461-005 Only; PK Analysis Population)



Source: モジュール 5.3.3.5-12 Figure 6
Note: Four placebo subjects shown in the figure had detectable mavacamten concentrations; they are discussed in Section 10.1 of the MYK-461-005 CSR.
Abbreviations: BL = baseline; Chg = change; HCMSQ = Hypertrophic Cardiomyopathy Symptom Questionnaire; oHCM = obstructive hypertrophic cardiomyopathy; PK = pharmacokinetic; SoB = shortness of breath.

モジュール 5.3.3.5-12 の Table 10.1 及び Table 10.2 に、ベースライン及び Week 30 における HCMSQ SoB スコアを mavacamten の Ctrough 値の四分位別及び範囲別（350 ng/mL 未満、350～700 ng/mL 及び 700 ng/mL 超）に要約する。概して、これらの解析結果は Figure 3.7.1.1-8 で示された E-R 関係を裏付けるものであったが、第 4 四分位では第 3 四分位を上回る改善は認められなかった。

3.7.1.2 安全性の解析

oHCM 被験者及び nHCM 被験者のデータ、並びに oHCM 被験者（計 256 例）と nHCM 被験者（計 54 例）の併合データを用いて AE の E-R 解析を実施した（モジュール 5.3.3.5-12 の Table 1）。

その他、被験者別の mavacamten 血漿中濃度、血漿中濃度が 1000 ng/mL 超の被験者、及び被験者別の安全性解析を含む一覧を以下に示す。

- Listing 1.1：oHCM 被験者及び nHCM 被験者の mavacamten 血漿中濃度（PK 解析対象集団）
- Listing 1.2：mavacamten 血漿中濃度 1000 ng/mL 超の oHCM 被験者及び nHCM 被験者（PK 解析対象集団）
- Listing 2.1：oHCM 被験者及び nHCM 被験者の血漿中濃度（安全性解析対象集団）に関連する Grade 3 以上の治験薬投与後に発現した AE
- Listing 2.2：oHCM 被験者及び nHCM 被験者の血漿中濃度（安全性解析対象集団）に関連する SAE
- Listing 2.3：血漿中濃度（安全性解析対象集団）に関連する oHCM 被験者及び nHCM 被験者における永続的な投与中止に至った治験薬投与後に発現した AE

- Listing 2.4：oHCM 被験者及び nHCM 被験者における血漿中濃度（安全性解析対象集団）に関連する臨床的に重要な治験薬投与後に発現した AE
- Listing 2.5：血漿中濃度 1000 ng/mL 超の oHCM 被験者及び nHCM 被験者（安全性解析対象集団）に関連する治験薬投与後に発現した AE
- Listing 2.6：oHCM 被験者及び nHCM 被験者の血漿中濃度（安全性解析対象集団）に関連しない治験薬投与後に発現した AE

3.7.1.2.1 重篤な有害事象

oHCM 被験者、nHCM 被験者及び全被験者（oHCM 被験者及び nHCM 被験者の併合）における mavacamten 血漿中濃度四分位別の SAE を、それぞれモジュール 5.3.3.5-12 の Table 14.1.1、Table 14.2.1 及び Table 14.3.1 に示す。SAE の発現割合は、第 1 四分位と第 4 四分位で同程度であり、それぞれ 12（5.2%）及び 10（5.8%）であった（モジュール 5.3.3.5-12 の Table 14.3.1）。件数が少なく曝露量別の特定の SAE の発現割合について結論付けることはできないが、「失神」は曝露量の低い被験者でのみ認められた（第 1 四分位で 3 件、第 2 四分位で 1 件、第 3 及び第 4 四分位では 0 件）。また、4 件の「心不全」（oHCM 被験者の第 2 四分位で 1 件、第 4 四分位で 3 件）及び 2 件の「収縮機能障害」(oHCM 被験者及び nHCM 被験者の第 4 四分位で各 1 件）の発現から、mavacamten の標的に対する過剰な効果の可能性が考えられた。

oHCM 被験者、nHCM 被験者及び全被験者（oHCM 被験者及び nHCM 被験者の併合）での mavacamten の特定の濃度範囲別（すなわち、350 ng/mL 未満、350～700 ng/mL、700 ng/mL 超～1000 ng/mL 及び 1000 ng/mL 超）の SAE を、モジュール 5.3.3.5-12 の Table 14.1.2、Table 14.2.2、及び Table 14.3.2 にそれぞれ要約する。血漿中濃度 1000 ng/mL 超の群では被験者数が少なかったが（全被験者のうち 15 例）、長期継続投与試験の MYK-461-007 試験で oHCM 被験者に「心不全」の SAE が 1 件認められた（モジュール 5.3.3.5-12 の Table 14.3.2 及びモジュール 5.3.3.5-12 の Listing 2.2）。血漿中濃度 700 ng/mL 超～1000 ng/mL の併合群では、SAE が 1 件以上発現した被験者は 5 例（8.1%）であったのに対し、350 ng/mL 未満の群では 29 例（9.6%）であり、明らかな濃度依存性を示す安全性シグナルは認められなかった。

3.7.1.2.2 永続的な投与中止に至った治験薬投与後に発現した有害事象

永続的な投与中止に至った TEAE を、oHCM 被験者、nHCM 被験者及び全被験者（oHCM 被験者と nHCM 被験者の併合）における mavacamten 血漿中濃度の四分位別に、それぞれモジュール 5.3.3.5-12 の Table 15.1.1、Table 15.2.1 及び Table 15.3.1 に要約する。投与中止に至った TEAE は 10 例で、oHCM 被験者が 6 例、nHCM 被験者が 4 例であった。この 10 件の AE のうち 8 件が第 4 四分位の被験者で発現し、2 件が第 1 四分位の被験者で発現した。第 4 四分位で認められたこれらの AE の多くは、mavacamten の作用機序によるものと考えられる収縮機能低下（「駆出率減少」、「心不全」、「呼吸困難」、「発作性夜間呼吸困難」、「末梢性浮腫」及び「収縮機能障害」）の事象であった。一方、第 1 四分位で発現した 2 件の AE は、mavacamten の薬理作用と関連するものではないと考えら

れた（「失神」及び「全身性エリテマトーデス」）。oHCM 被験者と nHCM 被験者で、これらのデータに明らかな差は認められなかった。

mavacamten の血漿中濃度範囲別（350 ng/mL 未満、350～700 ng/mL、700 ng/mL 超～1000 ng/mL 及び 1000 ng/mL 超）に同様の解析を行った（oHCM 被験者、nHCM 被験者及び oHCM 被験者と nHCM 被験者を併合した全被験者については、それぞれモジュール 5.3.3.5-12 の Table 15.1.2、Table 15.2.2 及び Table 15.3.2 を参照）。血漿中濃度が 1000 ng/mL 超に達した被験者は 15 例のみで、このうち 8 例は oHCM 患者（MYK-461-004 試験）又は nHCM 患者（MYK-461-006 試験）を対象とした第 2 相用量設定試験の被験者であった。この 15 例のうち 3 例（20.0%）（MYK-461-004 試験、MYK-461-006 試験及び MYK-461-007 試験で各 1 例）に TEAE が発現し、永続的な投与中止に至った（モジュール 5.3.3.5-12 の Table 15.3.2 及びモジュール 5.3.3.5-12 の Listing 2.3）。oHCM 被験者 1 例において永続的な投与中止に至る心不全、呼吸困難及び末梢性浮腫の SAE が認められ（モジュール 5.3.3.5-12 の Table 15.1.2)、nHCM 被験者 1 例では、永続的な投与中止に至る駆出率減少の SAE が認められた（モジュール 5.3.3.5-12 の Table 15.2.2）。この解析結果は四分位別の解析結果と一致しており、mavacamten の血漿中濃度の上昇に伴い、永続的な投与中止に至った TEAE の発現割合が増加することが示された。

3.7.1.2.3 Grade 3 以上の治験薬投与後に発現した有害事象

Grade 3 以上の TEAE を、oHCM 被験者、nHCM 被験者及び全被験者（oHCM 被験者と nHCM 被験者の併合）の mavacamten の血漿中濃度四分位別に、それぞれモジュール 5.3.3.5-12 の Table 13.1.1、Table 13.2.1 及び Table 13.3.1 に要約する。第 1 四分位の mavacamten 血漿中濃度は 0.1～146 ng/mL 未満、第 4 四分位は mavacamten 血漿中濃度 420 ng/mL 超であった。計 30 例（oHCM 25 例、nHCM 5 例）の被験者で Grade 3 以上の TEAE が報告された（モジュール 5.3.3.5-12 の Table 13.1.1 及び Table 13.2.1）。Grade 3 以上の TEAE が 1 件以上報告された被験者数は oHCM 被験者と nHCM 被験者の併合群で低く、第 1 四分位（8 例、3.4%）と第 4 四分位（10 例、5.8%）で同程度であった（モジュール 5.3.3.5-12 の Table 13.3.1）。Grade 3 以上の TEAE が 1 件以上報告された被験者数は、第 2 四分位では同様に同程度（10 例、4.3%）であり、第 3 四分位ではより低かった（3 例、1.3%）が、例数が少ないため断定的な結論を導くことは困難である。2 例を超えて発現したのは、基礎疾患の合併症としてよくみられる「心房細動」、「心不全」及び「失神」のみであった。「心房細動」は第 1 四分位で 1 例、第 2 四分位で 2 例、第 4 四分位で 4 例に発現した。「心不全」は第 4 四分位で 4 例に発現した。3 例において 4 件の「失神」が発現したが、いずれも第 1 及び第 2 四分位の被験者であった。

oHCM 被験者、nHCM 被験者及び全被験者（oHCM 被験者と nHCM 被験者の併合）について、対象の mavacamten 血漿中濃度範囲別（すなわち、350 ng/mL 未満, 350～700 ng/mL、700 ng/mL 超～1000 ng/mL 及び 1000 ng/mL 超）の Grade 3 以上の TEAE をそれぞれモジュール 5.3.3.5-12 の Table 13.1.2、Table 13.2.2 及び Table 13.3.2 に示す。oHCM 被験者と nHCM 被験者の併合群では、MYK-461-

007 試験で mavacamten 血漿中濃度が 1000 ng/mL を超えた 1 例において、Grade 3 以上の心不全及びアナフィラキシーショックの TEAE が発現した（モジュール 5.3.3.5-12 の Table 13.3.2 及びモジュール 5.3.3.5-12 の Listing 2.1）。「心不全」は 350～700 ng/mL の濃度範囲で 2 例、700 ng/mL 超～1000 ng/mL の濃度範囲で 1 例、1000 ng/mL 超の濃度範囲で 1 例に発現した。「心房細動」は最も低い濃度範囲で 3 例、350～700 ng/mL で 1 例、700 ng/mL 超～1000 ng/mL で 3 例に発現した。「失神」が発現した被験者はいずれも mavacamten 血漿中濃度 350 ng/mL 未満であった。この所見は、mavacamten の作用機序を考慮すると想定外のものではなかった。

3.7.1.2.4 臨床的に注目すべき治験薬投与後に発現した有害事象

臨床的に注目すべき有害事象（ECI）別及び mavacamten 血漿中濃度四分位別の TEAE を、oHCM 被験者、nHCM 被験者及び全被験者（oHCM 被験者と nHCM 被験者の併合）を対象にそれぞれモジュール 5.3.3.5-12 の Table 16.1.1、Table 16.2.1 及び Table 16.3.1 に示す。oHCM 被験者 90 例（35.9%）及び nHCM 被験者 23 例（42.6%）に少なくとも 1 件の ECI が発現した。oHCM 被験者と nHCM 被験者の併合群で ECI を発現した被験者の数は、第 1、第 2 及び第 3 四分位と比較して第 4 四分位で僅かに多く［41 例（24.0%）］、第 1、第 2 及び第 3 四分位では同程度であった［それぞれ 39 例（16.7%）、37 例（15.9%）及び 32 例（14.0%）］。第 4 四分位で ECI の発現割合が高かったのは、「心不全」、「駆出率減少」及び「慢性心不全」からなる心不全に関連する事象の増加によるものであった。これらの事象は第 4 四分位で 16 例（9.4%）、その他の四分位で 1 例（0.4%）から 4 例（1.7%）に発現した。心房細動及び心房粗動、失神又は失神寸前の状態、低血圧、肝機能異常に関連する事象、浮動性めまい及び転倒の発現割合に、明らかに濃度依存的な増加は認められなかった。主要心血管イベントの件数は少なく、第 2 四分位及び第 4 四分位でそれぞれ 1 例であった。

また、oHCM 被験者、nHCM 被験者及び oHCM 被験者と nHCM 被験者の併合群について、ECI 別及び特定の mavacamten 濃度範囲別（350 ng/mL 未満、350～700 ng/mL、700 ng/mL 超～1000 ng/mL 及び 1000 ng/mL 超）の TEAE をモジュール 5.3.3.5-12 の Table 16.1.2、Table 16.2.2 及び Table 16.3.2 にそれぞれ要約する。血漿中濃度が 1000 ng/mL 超に達した 15 例のうち 8 例（53.3%）において ECI（心房細動 2 例及び心不全 6 例）が発現した（モジュール 5.3.3.5-12 の Table 16.3.2 及びモジュール 5.3.3.5-12 の Listing 2.4）。四分位別の解析と同様に、明らかな濃度依存性が認められた事象は心不全のみであり、発現割合は血漿中濃度の第 1～第 4 四分位でそれぞれ 6 例（2.0%）、8 例（3.8%）、3 例（4.8%）及び 6 例（40.0%）であった。「浮動性めまい」、「失神」、「失神寸前の状態」、「低血圧」及び「起立性低血圧」からなる失神又は失神寸前の状態の分類では、発現割合が 350～700 ng/mL［15 例（7.2%）］及び 700 ng/mL 超～1000 ng/mL［3 例（4.8%）］と比較して 350 ng/mL 未満で最も高かった［41 例（13.6%）］。

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

非線形混合効果モデルを用いた E-R モデルを構築し、oHCM 患者における mavacamten 曝露量と 2 つの主要な心エコー評価項目（安全性については LVEF、有効性についてはバルサルバ負荷後の LVOT

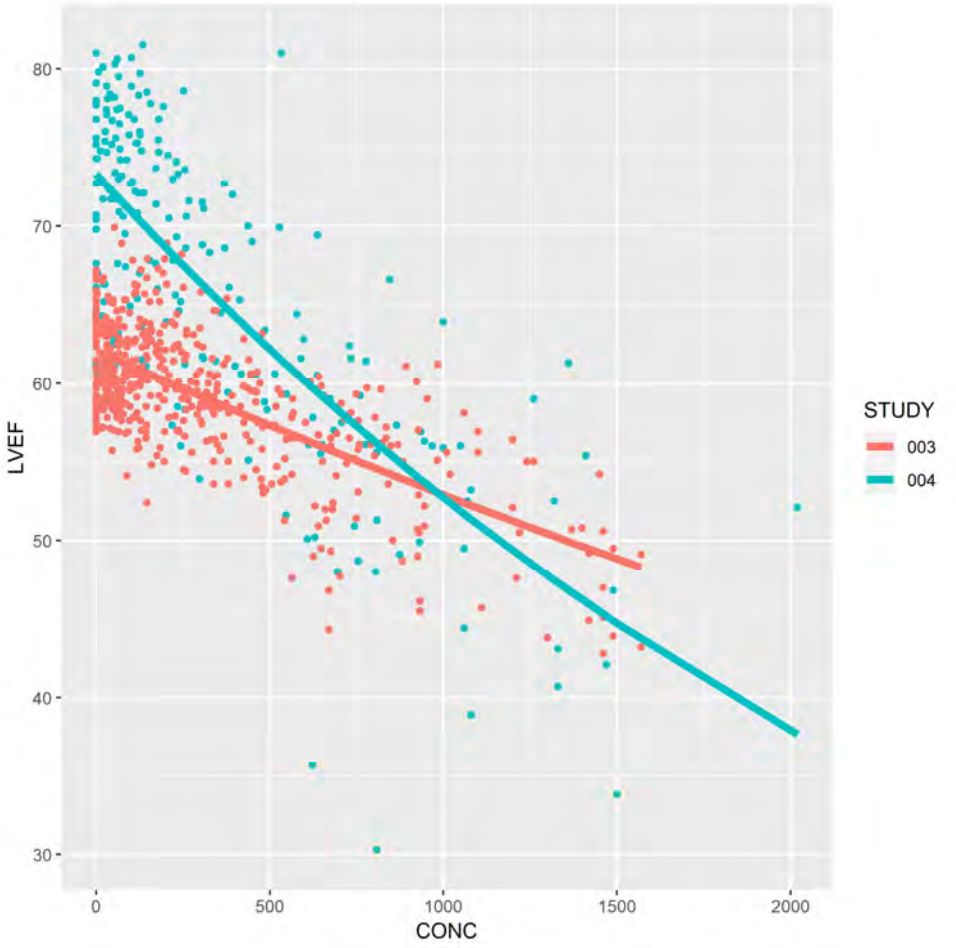
圧較差）との関係を評価した。また、バルサルバ負荷後の LVOT 圧較差と有効性の主要複合評価項目である pVO_2 及び NYHA 心機能分類との関係を検討した。

本解析には MYK-461-004 試験、MYK-461-005 試験、MYK-461-006 試験、MYK-461-007 試験及び MYK-461-008 試験のデータを用いた（モジュール 5.3.3.5-4 Table 2）。最終 E-R 解析データセットには、331 例から得られた LVEF データ 4175 件及び 272 例から得られたバルサルバ負荷後の LVOT データ 3586 件が含まれた。E-R 解析対象集団には、MYK-461-005 試験でプラセボ投与を受けた 128 例及び MYK-461-006 試験でプラセボ投与を受けた 19 例が含まれた。このうち 122 例は MYK-461-007 試験で mavacamten の投与を受けた。評価対象は、ベースライン時の反応測定及び関連する検体採取時点に 1 回以上の投与後（プラセボ投与後を含む）の反応測定（LVEF 又はバルサルバ負荷後の LVOT）を受けた被験者とした。

3.7.2.1 左室駆出率及びバルサルバ負荷後の左室流出路圧較差の曝露－反応

mavacamten の作用機序から、薬物濃度依存的な LVEF の低下が想定された。MYK-461-003 試験（健康被験者を対象とした第 1 相反復漸増投与試験）及び MYK-461-004 試験（oHCM 患者を対象とした第 2 相試験）の被験者の LVEF と mavacamten 濃度との関係を Figure 3.7.2.1-1 に示す。ベースラインの LVEF は oHCM 被験者の方が健康被験者よりも概して高く、oHCM 患者の心筋収縮が亢進した状態にあることが反映されている。E-R 関係の傾きは oHCM 被験者でより大きく、治療用量での mavacamten 曝露量で LVEF が正常化したと考えられる。健康被験者と患者集団で反応に差があることを踏まえ、後述する E-R 関係の探索では患者データのみを考慮した。

Figure 3.7.2.1-1: LVEF Versus Plasma Mavacamten Concentration in oHCM Subjects (Study MYK-461-004) and Healthy Subjects (Study MYK-461-003)



Source: モジュール 5.3.3.5-4 Figure 1
Note: Points are visit-matched Ctrough (ng/mL) and LVEF (%).
Abbreviations: CONC = concentration; LVEF = left ventricular ejection fraction; oHCM = obstructive hypertrophic cardiomyopathy.

mavacamten の E-R モデルに対する共変量の影響を、臨床的に重要な共変量に焦点を当てて評価した。さらに、本 E-R 解析では 5 つの連続共変量（Table 3.7.2.1-1）及び 6 つのカテゴリカル共変量（Table 3.7.2.1-2）を評価した。

Table 3.7.2.1-1: Summary of Baseline Continuous Covariates - Mean (SD); Median [range]; Number NAs (%NAs)

Covariate	LVEF Model Dataset (N = 331)	VLVOT Model Dataset (N = 272)
Baseline LVEF	73 (6.37)	74 (5.91)
	73.5 [53.7, 91.8]	74.3 [53.7, 91.8]
	3 (0.906)	0 (0)
Baseline VLVOT	63.5 (39.7)	75.1 (34)
	63.4 [2.49, 0]	68.7 [11.4, 0]
	0 (0)	0 (0)
Baseline NT-proBNP	1250 (39.7)	1280 (34)
	720 [18, 6]	704 [18, 6]
	6 (1.81)	6 (2.21)
Baseline lateral E/e’	14.5 (6.82)	15.1 (6.82)
	13.1 [3.8, 18]	13.7 [4.1, 11]
	18 (5.44)	11 (4.04)
Baseline troponin	0.0749 (0.245)	0.0646 (0.17)
	0.02 [0.005, 145]	0.0216 [0.01, 144]
	145 (43.8)	144 (52.9)

Source: モジュール 5.3.3.5-4 Table 7
Note: Numeric columns formatted as mean (SD), median [range], number NAs (% with NA).
Abbreviations: Lateral E/e’ = echocardiographic criteria; LVEF = left ventricle ejection fraction; NA = not applicable; NT-proBNP = N-terminal pro(hormone)-brain natriuretic peptide; SD = standard deviation; VLVOT = left ventricular outflow tract gradient by Valsalva.

Table 3.7.2.1-2: Summary of Baseline Categorical Covariates

Covariate	Value	LVEF Model Dataset (N = 331)	VLVOT Model Dataset (N = 272)
Beta blocker use	No	86 (26)	67 (24.6)
	Yes	245 (74)	205 (75.4)
Non-dihydropyridine calcium channel blocker use (eg, verapamil, diltiazem)	No	246 (74.3)	202 (74.3)
	Yes	85 (25.7)	70 (25.7)
Sex	Male	186 (56.2)	161 (59.2)
	Female	144 (43.5)	111 (40.8)
	NA	1 (0.3)	0 (0)
Baseline NYHA classification	2	241 (72.8)	195 (71.7)
	3	90 (27.2)	77 (28.3)
Pacemaker use	No	292 (88.2)	245 (90.1)
	Yes	39 (11.8)	27 (9.9)

Table 3.7.2.1-2: Summary of Baseline Categorical Covariates

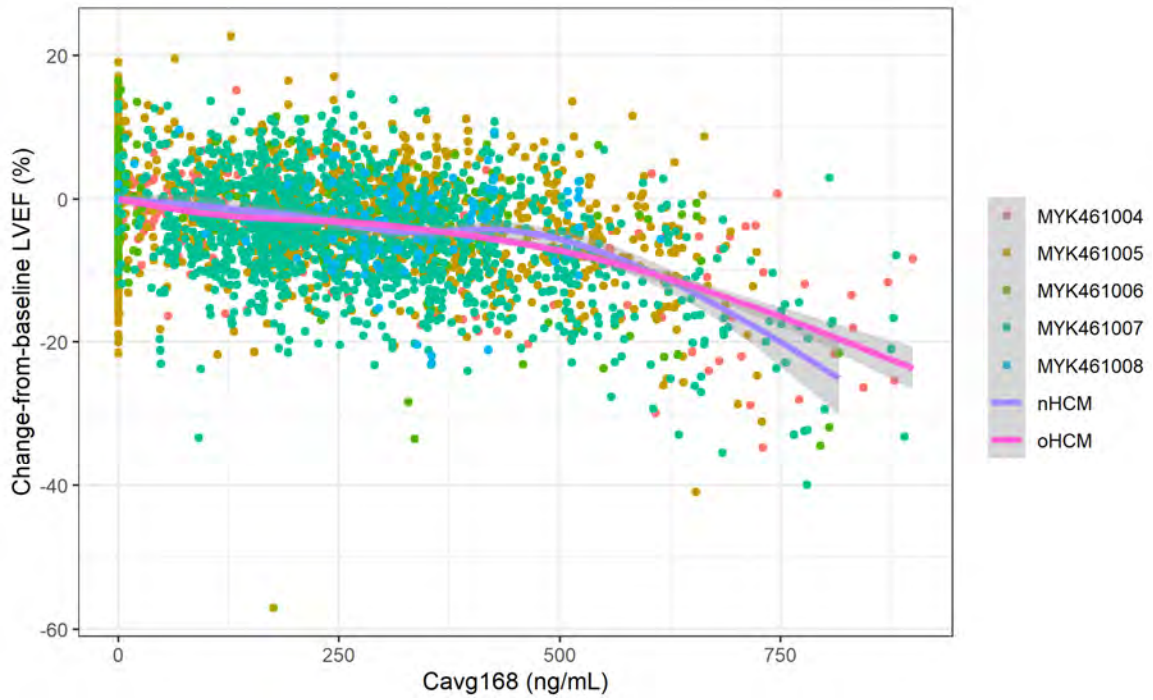
Covariate	Value	LVEF Model Dataset (N = 331)	VLVOT Model Dataset (N = 272)
Population	oHCM	272 (82.2)	272 (100)
	nHCM	59 (17.8)	0 (0)

Source: モジュール 5.3.3.5-4 Table 8
Abbreviations: LVEF = left ventricle ejection fraction; nHCM = non-obstructive hypertrophic cardiomyopathy; NA = not available; NYHA = New York Heart Association class; oHCM = obstructive hypertrophic cardiomyopathy; VLVOT = left ventricular outflow tract gradient by Valsalva.

共変量間で関連が認められたのは、nHCM 被験者のベースライン LVEF が oHCM 被験者よりも低いこと及び女性のベースライン LVEF が男性よりも高いという 2 つであった。mavacamten の血漿中濃度と LVEF のベースラインからの変化率を被験者集団別に示す（Figure 3.7.2.1-2）。関係を強調するために、x 軸は 900 ng/mL で切り捨てている。nHCM 被験者のベースライン LVEF が僅かに低いことを考慮すると、曝露 - LVEF 関係は試験集団（nHCM 被験者と oHCM 被験者）によって異なるものではないことが示唆される。

非線形混合効果モデルを用いた E-R モデリングにより、LVEF 測定前の Cavg168 と LVEF の関係を関連付けた。Cavg168 と LVEF を関連づけるパワーモデルにより、データの特性は十分に特徴付けられた。ベースライン LVEF、試験集団（oHCM 被験者対 nHCM 被験者）及び性別は、モデル切片に有意な影響を及ぼすことが明らかとなった。ベースライン LVEF は、モデルの傾きパラメータに有意な影響を及ぼすことが認められた。MYK-461-005 試験は他の試験と異なることが判明したことから、このモデルには傾きパラメータ及びパワーモデル指数の両方について MYK-461-005 試験の共変量が必要となった。モデルには明示的な時間効果は含まれていなかったが、LVEF の経時的変化の特性も十分に特徴付けることができた。

Figure 3.7.2.1-2: Absolute Change from Baseline in LVEF Versus Observed Plasma Mavacamten Concentration (Cavg168 ≤ 900 ng/mL) in HCM Subjects



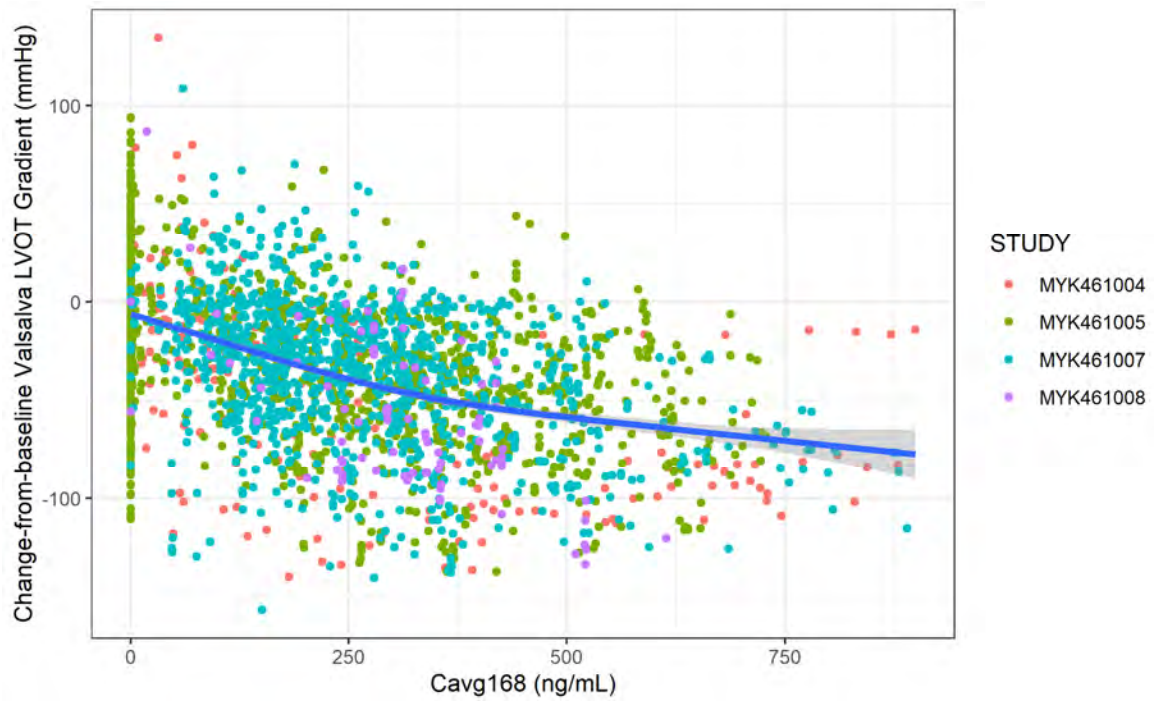
Source: モジュール 5.3.3.5-4 Figure 4
Note: Change-from-baseline computed as baseline LVEF – LVEF. Truncation at 900 ng/mL results in 27 out of 4158 points ignored.
Abbreviations: Cavg168 = average concentration over 168-hour (1-week) period prior to LVEF observation; LVEF = left ventricular ejection fraction; nHCM = non-obstructive hypertrophic cardiomyopathy; oHCM = obstructive hypertrophic cardiomyopathy.

oHCM 被験者におけるバルサルバ負荷後の LVOT 圧較差のベースラインからの変化量と、mavacamten の血漿中濃度との関係を示す（Figure 3.7.2.1-3）。関係を強調するために x 軸は 900 ng/mL で切り捨てた。LVOT 圧較差は mavacamten 濃度に依存して指数関数的に減少した。また、mavacamten の血漿中濃度 250 ng/mL 以上でバルサルバ負荷後の LVOT 圧較差の顕著な減少が認められる可能性が示唆された。Figure 3.7.1.1-4 から、運動負荷後の LVOT 圧較差の最適な減少にはより高い曝露量が必要であることが示唆される。

E-R モデリングによって、Cavg168 とバルサルバ負荷後の LVOT 圧較差を関連付ける減衰指数モデルからデータは十分に特徴付けられることが明らかとなった。ベースラインのバルサルバ負荷後の LVOT 圧較差及びベースラインの NT-proBNP は、モデル切片に有意な影響を及ぼすことが認められた。ベースラインのバルサルバ負荷後の LVOT 圧較差も、モデルの傾きパラメータに有意な影響を及ぼすことが明らかとなった。経時的なバルサルバ負荷後の LVOT 圧較差の改善の最大 12.3%（6.1、18.5：95% CI）を占めるプラセボ効果（又は試験実施の背景効果）も認められた。モデルには明

示的な時間効果は含まれていなかったが（プラセボ効果を除く）、バルサルバ負荷後の LVOT 圧較差の経時的変化も特徴付けることができた。

Figure 3.7.2.1-3: Change from Baseline in Valsalva LVOT Gradient Versus Observed Plasma Mavacamten Concentration (Cavg168 ≤ 900 ng/mL)

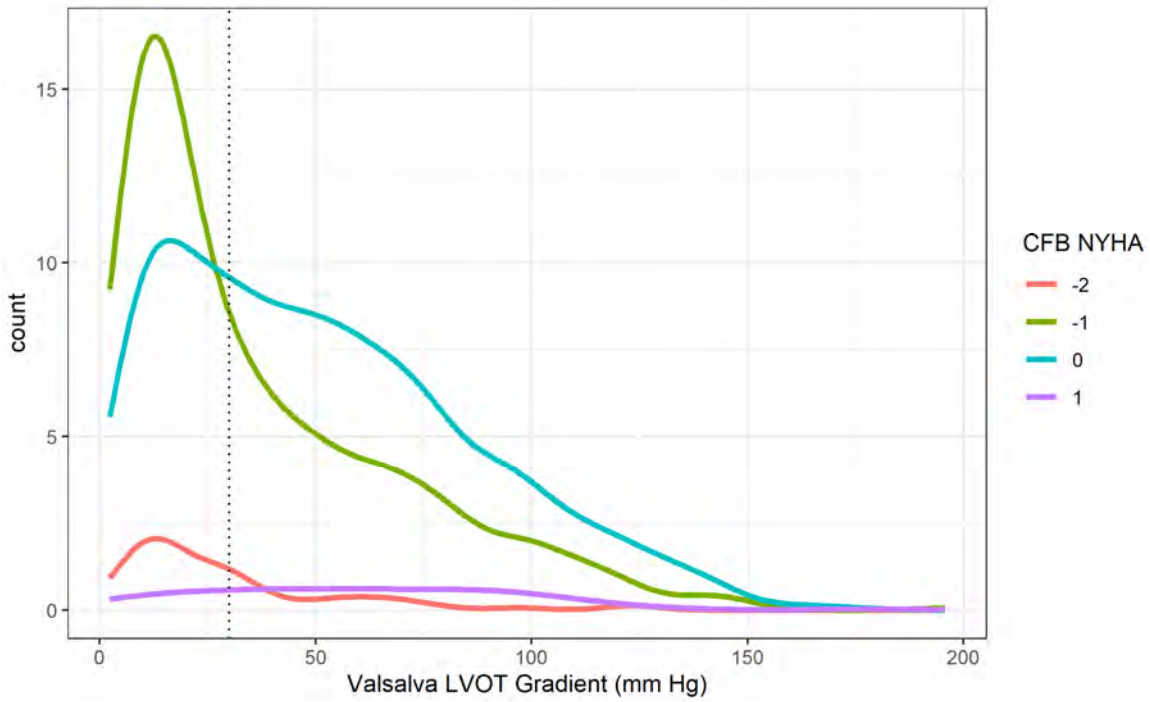


Source: モジュール 5.3.3.5-4 Figure 5
Note: Change-from-baseline computed as baseline VLVOT – VLVOT. Truncation at 900 ng/mL results in 24 out of 3610 points ignored.
Abbreviations: Cavg168 = average concentration over 168-hour (1-week) period prior to VLVOT observation; VLVOT = left ventricular outflow tract gradient by Valsalva.

3.7.2.2 NYHA 心機能分類及び最高酸素摂取量と左室流出路圧較差との関係

Week 12 以降のバルサルバ負荷後の LVOT 圧較差の度数分布を、NYHA 心機能分類のベースラインからの変化量別に Figure 3.7.2.2-1 に示す。解析結果から、バルサルバ負荷後の LVOT 圧較差が oHCM の診断基準として一般的に用いられる約 30 mmHg 未満に改善することに伴い、NYHA 心機能分類の 1 クラスから 2 クラスの改善がより高頻度に認められた。

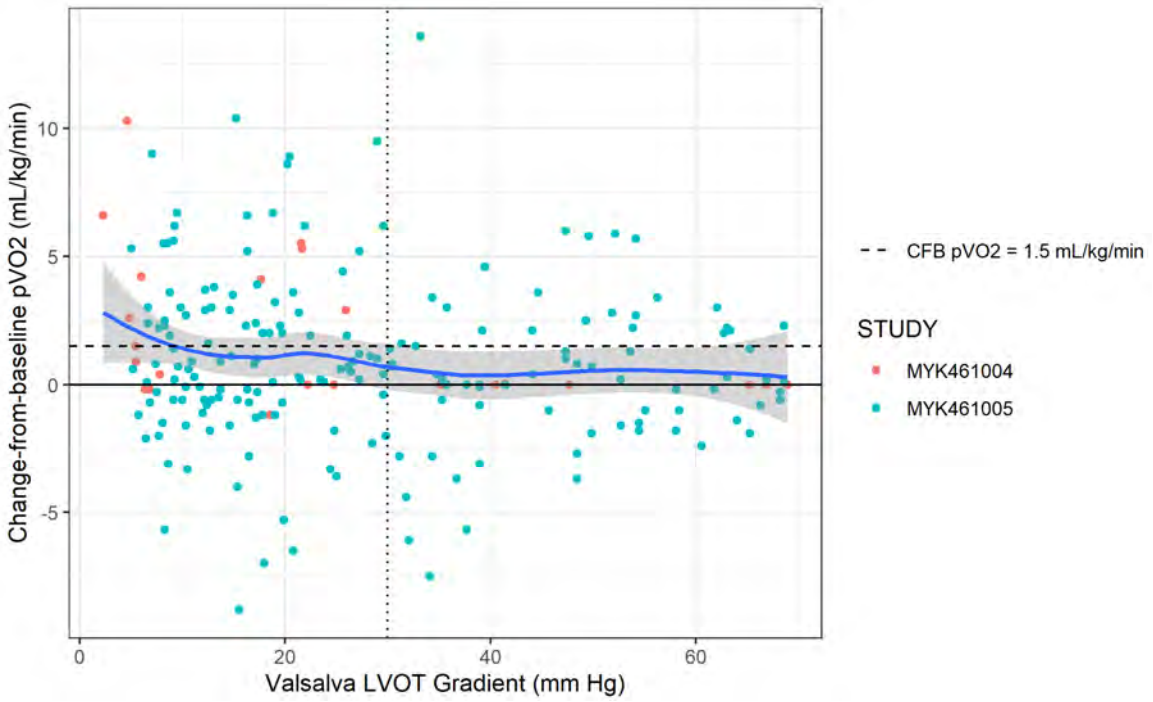
Figure 3.7.2.2-1: Frequency Distribution of Valsalva LVOT Gradient by Change from Baseline in NYHA Class (Week ≥ 12)



Source: モジュール 5.3.3.5-4 Figure 7
Note: Vertical dotted line represents 30 mm Hg.
Abbreviations: CFB = change-from-baseline, NYHA = New York Heart Association (Classification); Valsalva LVOT = left ventricular outflow tract gradient by Valsalva (mm Hg).

Week 12 以降の pVO_2 のベースラインからの変化量とバルサルバ負荷後の LVOT 圧較差（圧較差が 70 mmHg 以下の場合は、圧較差が低い場合の関係を強調するため切り捨て）との関係を Figure 3.7.2.2-2 に示す。NYHA 心機能分類の改善と同様に、バルサルバ負荷後の圧較差約 30 mmHg 未満への改善に伴い、pVO_2 の改善が最大となることが示唆された。

Figure 3.7.2.2-2: Change from Baseline in pVO2 Versus Valsalva LVOT Gradient (Truncated for VLVOT ≤ 70 mm Hg)



Source: モジュール 5.3.3.5-4 Figure 8
Note: Vertical dotted line represents 30 mm Hg.
Abbreviations: CFB = change-from-baseline; pVO2 = peak oxygen consumption; Valsalva LVOT = left ventricular outflow tract gradient by Valsalva.

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

EXPLORER-HCM 試験を含む E-R 解析（3.7.2 項参照）で構築したバルサルバ負荷後の左室流出路（VLVOT）圧較差及び LVEF の E-R モデルを、VALOR-HCM 試験の追加データにより更新した。VALOR-HCM 試験の oHCM 患者から得られた追加データにより解析対象の患者集団が拡大し、以前の臨床試験で使用が禁止されていた併用薬を使用した被験者が含まれたことから、本解析では各心エコーパラメータについて既構築の基本モデルから開始し、E-R 関係に対する内因性及び外因性要因の影響を再評価した。また、本解析では、ジソピラミド又は β 遮断薬とカルシウム拮抗薬の併用投与が mavacamten の E-R 関係（LVEF 又は VLVOT）に及ぼす影響について評価した。

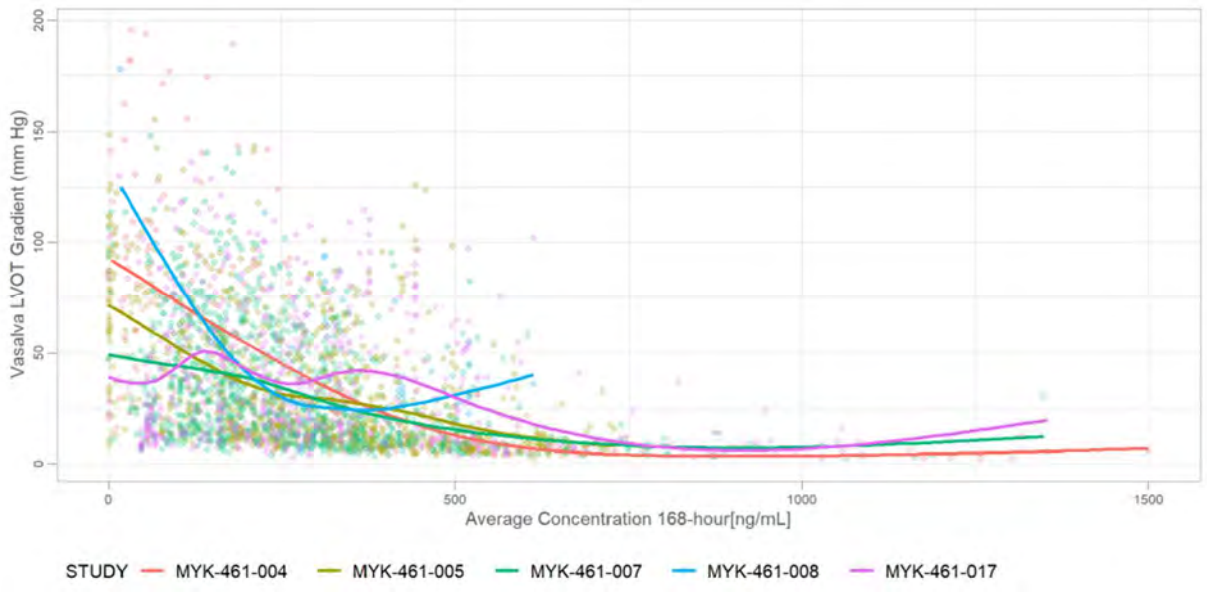
VLVOT の E-R 解析には、VALOR-HCM 試験及び臨床試験 4 試験（MYK-461-004 試験、MYK-461-005 試験、MYK-461-007 試験及び MYK-461-008 試験）で投与を受けたすべての oHCM 被験者計 382 例から得られた 4,156 点の VLVOT データが含まれた。

LVEF の E-R 解析には、VALOR-HCM 試験及び 5 つの臨床試験（MYK-461-004 試験、MYK-461-005 試験、MYK-461-006 試験、MYK-461-007 試験及び MYK-461-008 試験）で投与を受けたすべての oHCM 被験者及び nHCM 被験者計 438 例から得られた 4590 点の LVEF データが含まれた。

3.7.3.1 有効性の解析:VLVOT

oHCM 患者における VLVOT 圧較差と mavacamten 曝露量の関係を示す（Figure 3.7.3.1-1）。VLVOT 圧較差は、濃度依存的に指数関数的に減少した。また、mavacamten の血漿中濃度 250 ng/mL 以上で VLVOT 圧較差の顕著な減少が認められる可能性が示唆された。

Figure 3.7.3.1-1: Time-matched Observed VLVOT versus Model-predicted Mavacamten Cavg168 for Subjects on Active Treatment



Source: モジュール 5.3.3.5-5 Figure 3.2.1.3-3
Abbreviations: Cavg168 = average concentration over the period of 1-week (168-hour); Valsalva LVOT = left ventricular outflow tract gradient by Valsalva (mmHg).

mavacamten の治療効果は、mavacamten 曝露量（Cavg168）と直接関連する VLVOT の指数関数的減少としてモデル化された。本 VLVOT の E-R モデルの事前構造は解析で確認され、時間依存的なプラセボ効果及び mavacamten 曝露量を介した効果の両方を含んだ。本 E-R モデルでは、VLVOT の経時的な最大プラセボ効果は 14.9%低下と推定し、これは約 12.3%と推定した以前の解析と類似していた。以前の解析では、プラセボと実薬を併合したデータセットを用いた「時間効果」を推定した。プラセボ投与時のデータはプラセボ投与期間（EXPLORER-HCM 試験では 30 週間、VALOR-HCM 試験では 16 週間）後は得られないため、本解析では、薬効に影響を及ぼす共変量を評価するため、プラセボモデルの最大値及び時間パラメータの両方を固定した。プラセボ効果の「傾き」は 0.178／週と推定され、約 4 週間以内に最大低下の約半分に達し、20 週間までに最大に近い低下に達することが示唆された。

mavacamten の E-R モデルに及ぼす共変量の影響評価では、以前の E-R モデル解析で特定された最も臨床的に重要な共変量に焦点を当てたほか、追加したジソピラミド、カルシウム拮抗薬及び β 遮断

薬についても評価した。最終的に本 E-R 解析では 6 個の連続共変量（Table 3.7.3.1-1）及び 8 個のカテゴリカル共変量（Table 3.7.3.1-2）を評価した。最終モデルでは、ベースライン VLVOT 推定値（E0）に対するベースライン VLVOT 及びベースライン NT-proBNP、並びに Cavg168 の E-R 効果パラメータ（kMAVA）に対するベースライン VLVOT の影響が認められた。最終モデルのパラメータ推定値を Table 3.7.3.1-3 に示す。

Table 3.7.3.1-1: Summary Statistics of Continuous Covariates in the Exposure-Response Efficacy (VLVOT) Analysis Dataset

	MYK-461-004 (N = 21)	MYK-461-005 (N = 251)	MYK-461-007 (N = 215)	MYK-461-008 (N = 12)	MYK-461-017 (N = 110)	Overall (N=609)
Age [years]						
Mean (SD)	56.9 (14.2)	58.5 (11.9)	60.0 (11.8)	58.7 (13.4)	60.1 (12.4)	59.3 (12.1)
Median [Min, Max]	64.0 [22.0, 70.0]	60.0 [18.0, 82.0]	62.0 [19.0, 83.0]	63.5 [27.0, 72.0]	62.0 [22.0, 84.0]	61.0 [18.0, 84.0]
Baseline body weight [kg]						
Mean (SD)	93.0 (13.8)	85.6 (17.7)	86.9 (18.1)	96.1 (14.8)	87.3 (18.5)	86.8 (17.9)
Median [Min, Max]	90.5 [63.6, 117]	84.0 [46.0, 156]	85.0 [46.0, 160]	98.1 [66.2, 115]	84.5 [47.7, 143]	85.0 [46.0, 160]
Baseline Valsalva LVOT [mmHg]						
Mean (SD)	98.5 (49.0)	73.1 (31.8)	70.3 (32.9)	89.9 (30.7)	76.2 (30.3)	73.9 (33.0)
Median [Min, Max]	101 [22.2, 211]	67.9 [11.4, 156]	68.2 [9.24, 173]	92.6 [32.0, 156]	74.7 [10.2, 178]	71.3 [9.24, 211]
Baseline NT-proBNP [pg/mL]						
Mean (SD)	1340 (2180)	1280 (1670)	1300 (1860)	1760 (2410)	1200 (1500)	1280 (1740)
Median [Min, Max]	670 [36.0, 9680]	710 [18.0, 11400]	752 [11.0, 14400]	694 [110, 7740]	743 [29.0, 9230]	738 [11.0, 14400]
Missing	1 (4.8%)	5 (2.0%)	1 (0.5%)	0 (0%)	0 (0%)	7 (1.1%)
Baseline Lateral E/e' Ratio						
Mean (SD)	13.3 (3.23)	15.2 (7.03)	14.9 (7.38)	14.8 (3.49)	14.5 (6.58)	14.9 (6.92)
Median [Min, Max]	13.1 [7.20, 18.9]	13.8 [4.10, 50.3]	13.2 [4.30, 60.9]	14.2 [10.6, 23.6]	13.1 [4.49, 35.3]	13.4 [4.10, 60.9]
Missing	0 (0%)	11 (4.4%)	7 (3.3%)	0 (0%)	2 (1.8%)	20 (3.3%)
Baseline Troponin I [ng/mL]						
Mean (SD)	0.370 (NA)	0.0622 (0.169)	0.157 (0.171)	0.177 (0.271)	0.0322 (0.0607)	0.0542 (0.136)
Median [Min, Max]	0.370 [0.370, 0.370]	0.0215 [0.0100, 1.40]	0.0333 [0.0142, 0.360]	0.0200 [0.0200, 0.490]	0.0144 [0.00125, 0.349]	0.0189 [0.00125, 1.40]
Missing	20 (95.2%)	124 (49.4%)	208 (96.7%)	9 (75.0%)	0 (0%)	361 (59.3%)

Source: モジュール 5.3.3.5-5 Table 3.2.1.4-1

Note: Subjects who rolled over to studies MYK-461-007 and MYK-461-008 will have two baseline values of continuous covariates, one baseline value at the start of each study. Therefore the N in the overall represents the total number of baseline values for the 382 unique subjects.
Abbreviations: Max = maximum; Min = minimum; NT-proBNP = N-terminal pro(hormone)-brain natriuretic peptide; VLVOT = Valsalva left ventricular outflow tract; SD = standard deviation.

Table 3.7.3.1-2: Summary Statistics of Categorical Covariates in the Exposure-Response Efficacy (VLVOT) Analysis Dataset

	MYK-461-004 (N = 21)	MYK-461-005 (N = 251)	MYK-461-007 (N = 215)	MYK-461-008 (N = 12)	MYK-461-017 (N = 110)	Overall (N=609)
Baseline NYHA classification						
1	0 (0%)	0 (0%)	13 (6.0%)	0 (0%)	0 (0%)	13 (2.1%)
2	12 (57.1%)	183 (72.9%)	139 (64.7%)	11 (91.7%)	7 (6.4%)	352 (57.8%)
3	9 (42.9%)	68 (27.1%)	63 (29.3%)	1 (8.3%)	102 (92.7%)	243 (39.9%)
4	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	1 (0.9%)	1 (0.2%)
Pacemaker Use						
No	21 (100%)	224 (89.2%)	195 (90.7%)	9 (75.0%)	105 (95.5%)	554 (91.0%)
Yes	0 (0%)	27 (10.8%)	20 (9.3%)	3 (25.0%)	5 (4.5%)	55 (9.0%)
Background beta-blocker use						
No	12 (57.1%)	58 (23.1%)	51 (23.7%)	1 (8.3%)	24 (21.8%)	146 (24.0%)
Yes	9 (42.9%)	193 (76.9%)	164 (76.3%)	11 (91.7%)	86 (78.2%)	463 (76.0%)
Background Non-dihydropyridine calcium channel blocker use						
No	21 (100%)	204 (81.3%)	179 (83.3%)	12 (100%)	67 (60.9%)	483 (79.3%)
Yes	0 (0%)	47 (18.7%)	36 (16.7%)	0 (0%)	43 (39.1%)	126 (20.7%)
Background Dihydropyridine calcium channel blocker use						
No	21 (100%)	231 (92.0%)	194 (90.2%)	12 (100%)	107 (97.3%)	565 (92.8%)
Yes	0 (0%)	20 (8.0%)	21 (9.8%)	0 (0%)	3 (2.7%)	44 (7.2%)

Table 3.7.3.1-2: Summary Statistics of Categorical Covariates in the Exposure-Response Efficacy (VLVOT) Analysis Dataset

	MYK-461-004 (N = 21)	MYK-461-005 (N = 251)	MYK-461-007 (N = 215)	MYK-461-008 (N = 12)	MYK-461-017 (N = 110)	Overall (N=609)
Disopyramide use						
No	21 (100%)	251 (100%)	215 (100%)	12 (100%)	88 (80.0%)	587 (96.4%)
Yes	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	22 (20.0%)	22 (3.6%)
Sex						
Male	12 (57.1%)	149 (59.4%)	131 (60.9%)	8 (66.7%)	56 (50.9%)	356 (58.5%)
Female	9 (42.9%)	102 (40.6%)	84 (39.1%)	4 (33.3%)	54 (49.1%)	253 (41.5%)
Race						
White	20 (95.2%)	229 (91.2%)	203 (94.4%)	11 (91.7%)	98 (89.1%)	561 (92.1%)
Black or AfricanAmerican	1 (4.8%)	6 (2.4%)	7 (3.3%)	1 (8.3%)	3 (2.7%)	18 (3.0%)
Asian	0 (0%)	6 (2.4%)	2 (0.9%)	0 (0%)	2 (1.8%)	10 (1.6%)
Unknown/Other	0 (0%)	10 (4.0%)	3 (1.4%)	0 (0%)	7 (6.4%)	20 (3.3%)

Source: モジュール 5.3.3.5-5 Table 3.2.1.4-2
Note: Subjects who rolled over to studies MYK-461-007 and MYK-461-008 will have two baseline values of continuous covariates, one baseline value at the start of each study. Therefore the N in the overall represents the total number of baseline values for the 382 unique subjects.
Abbreviation: VLVOT = Valsalva left ventricular outflow tract; Min = minimum; Max = maximum; NYHA = New York Heart Association.

Table 3.7.3.1-3: Model Parameters for the Final E-R Model of VLVOT

Parameter	Symbol	Parameter Estimate	95%CI (%RSE)
E0: Baseline value of VLVOT [mmHg]	θ_1	77.6	74.2, 81 (2.2)
k_{MAVA}: Exposure-response effect of Cavg168 [1/(ng/mL)]	θ_2	0.00292	0.00269, 0.00315 (4)
k_{PBO}: Decay time-constant for the placebo effect [1/wk]	θ_3	0.178 FIXED	-
Proportional Error [%]	θ_4	0.437	0.422, 0.453 (1.8)
PBO_{MAX}: Maximal placebo effect [mmHg]	θ_5	0.851 FIXED	-
Baseline NT-proBNP on E0	θ_6	0.129	0.0982, 0.16 (12.2)
Baseline VLVOT on E0	θ_7	0.329	0.215, 0.444 (17.7)
Baseline VLVOT on k_{MAVA}	θ_8	0.268	0.0781, 0.458 (36.2)
Parameter	**Symbol**	**Parameter Estimate**	**Shrinkage (%)**
ηE0 %CV	ω_1^2	37.5	13
ηE0-ηk_{MAVA} correlation	ω_1^2	r=0.351	-
ηk_{MAVA} %CV	ω_2^2	57.1	18.8

Source:a モジュール 5.3.3.5-5 Table 5.1.1.3-1
Abbreviations: CI=confidence interval; MAVA=mavacamten; PBO = placebo; RSE = relative standard error; VLVOT = Valsalva ventricular outflow tract.

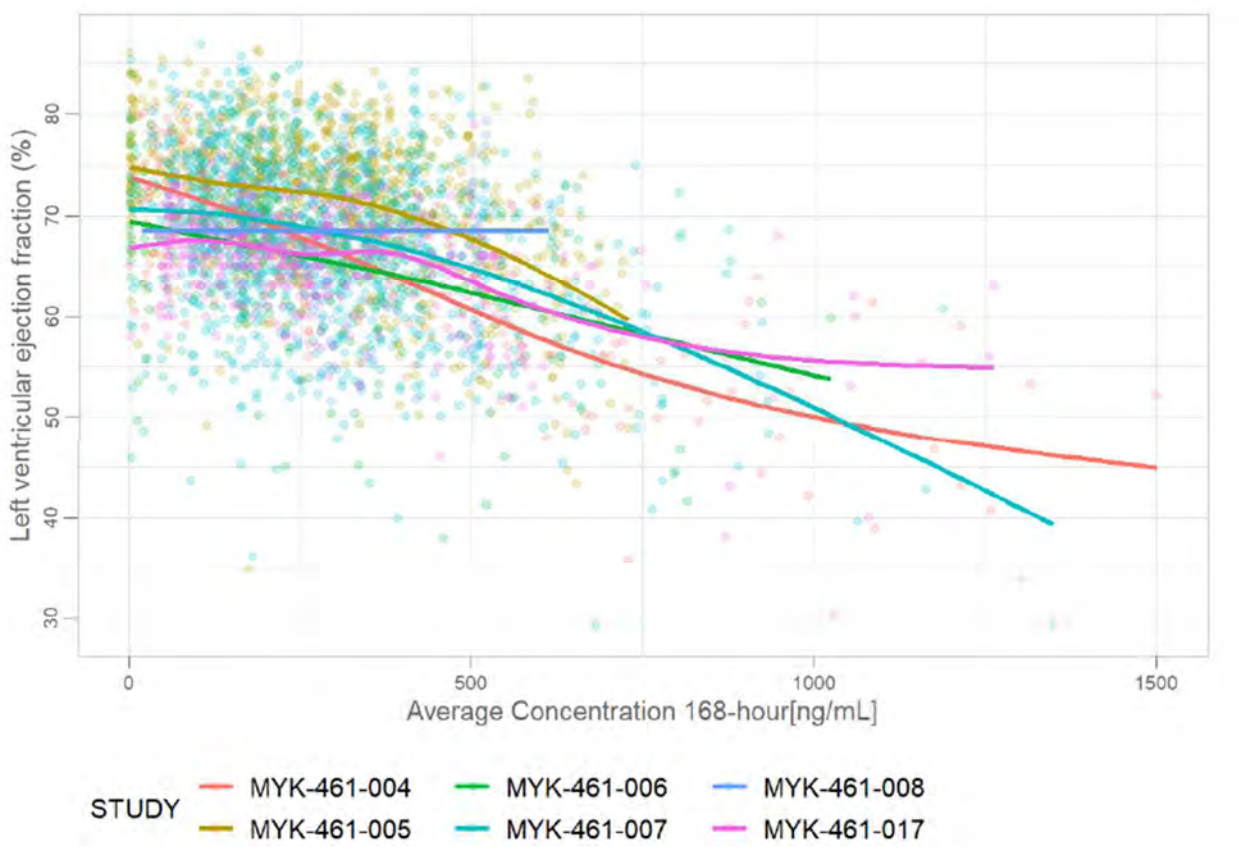
VLVOT 測定値が対象患者集団の臨床治療の一部として、また用量調節法で用いられているため、今回ベースライン VLVOT 測定値を共変量として用いた。心エコーで測定される患者の VLVOT 測定値には固有の測定誤差が反映されることが認識されているが、VLVOT 測定値を用いることで患者の「真の」ベースライン VLVOT の最良推定値が得られると考えられる。HCM 基礎治療薬はいずれも VLVOT と Cavg168 の E-R 関係に有意な影響を及ぼさなかったことから、これらを併用することに基づく用量調節の必要はないことが示唆された。VLVOT の最終 E-R モデルは以前の解析結果と類似しており、mavacamten のパラメータ推定値は同程度であった。このことから、VALOR-HCM 試験で認められた VLVOT の有効性は oHCM 患者を対象とした先行試験と一貫していることが示唆された。併用薬又は患者集団の僅かな違いを含む追加されたデータによって、以前の解析で特定された共変量以外に有意な共変量は認められなかった。ベースライン VLVOT 推定値に対する NT-proBNP の影響は、より重度の閉塞を有する患者ではベースライン NT-proBNP が上昇している可能性が高いという臨床的理解と一致する。mavacamten 投与に対する VLVOT 反応の観点では、ベースライン VLVOT が 74.14 mmHg を超える被験者は kMAVA パラメータ推定値が大きいことから、ベースライン VLVOT が低い（したがって kMAVA パラメータが低い）被験者と比較して、同じ mavacamten 曝露量に対して VLVOT の変化量が大きいことが示唆される。

最終モデルは VLVOT 実測値と予測値の良好な一致を示し、VLVOT 予測値、試験日又は mavacamten の Cavg168 値の範囲で一定のバイアスは認められなかった。

3.7.3.2 安全性の解析:LVEF

LVEF と Cavg168 の関係を Figure 3.7.3.2-1 に示す。

Figure 3.7.3.2-1: Time-matched Observed LVEF vs Mavacamten Cavg168 for Subjects on Active Treatment



Source: モジュール 5.3.3.5-5 Figure 3.2.2.3-3
Abbreviations: Cavg168 = average concentration over 168 hours prior to LVEF measurement; LVEF=left ventricular ejection fraction.

本解析では、LVEF の E-R モデルの事前構造は解析で確認され、mavacamten 曝露量（Cavg168）の増加に伴う LVEF の低下はパワーモデルで良好に特徴付けられた。mavacamten の曝露量及び LVEF に及ぼす共変量の影響評価では、以前の E-R モデルで特定された最も臨床的に重要な共変量に焦点を当てたほか、VALOR-HCM 試験で使用が認められた追加の併用薬についても評価した。最終的に、本 E-R 解析では 6 個の連続共変量（Table 3.7.3.2-1）及び 10 個のカテゴリカル共変量（Table 3.7.3.2-2）を検討した。

Table 3.7.3.2-1: Summary Statistics of Continuous Covariates in the Exposure-Response Safety (LVEF) Analysis Dataset

	MYK-461-004 (N = 21)	MYK-461-005 (N = 251)	MYK-461-006 (N = 55)	MYK-461-007 (N = 259)	MYK-461-008 (N = 13)	MYK-461-017 (N = 110)	Overall (N = 709)
Age [years]							
Mean (SD)	56.9 (14.2)	58.5 (11.9)	54.3 (14.7)	59.0 (12.5)	57.8 (13.3)	60.1 (12.4)	58.5 (12.6)
Median [Min, Max]	64.0 [22.0, 70.0]	60.0 [18.0, 82.0]	57.0 [18.0, 77.0]	61.0 [19.0, 83.0]	62.0 [27.0, 72.0]	62.0 [22.0, 84.0]	60.0 [18.0, 84.0]
Baseline body weight [kg]							
Mean (SD)	93.0 (13.8)	85.6 (17.7)	84.0 (16.6)	86.1 (17.9)	95.3 (14.4)	87.3 (18.5)	86.3 (17.7)
Median [Min, Max]	90.5 [63.6, 117]	84.0 [46.0, 156]	82.1 [58.1, 139]	83.4 [46.0, 160]	96.3 [66.2, 115]	84.5 [47.7, 143]	84.6 [46.0, 160]
Baseline Resting LVEF [%]							
Mean (SD)	72.2 (6.35)	74.1 (5.86)	68.2 (6.38)	73.3 (6.11)	72.0 (4.90)	68.1 (3.49)	72.3 (6.15)
Median [Min, Max]	74.3 [57.9, 81.0]	74.3 [53.7, 91.8]	69.0 [54.0, 84.7]	73.7 [53.9, 86.0]	72.9 [64.9, 78.5]	68.0 [60.0, 77.0]	72.5 [53.7, 91.8]
Baseline NT-proBNP [pg/mL]							
Mean (SD)	1340 (2180)	1280 (1670)	1090 (8100)	1250 (1730)	1660 (2330)	1200 (1500)	1250 (1640)
Median [Min, Max]	670 [36.0, 9680]	710 [18.0, 11400]	747 [183, 3500]	743 [11.0, 14400]	594 [110, 7740]	743 [29.0, 9230]	736 [11.0, 14400]
Missing	1 (4.8%)	5 (2.0%)	0 (0%)	1 (0.4%)	0 (0%)	0 (0%)	7 (1.0%)
Baseline Lateral E/e' Ratio							
Mean (SD)	13.3 (3.23)	15.2 (7.03)	11.6 (6.09)	14.1 (7.13)	14.4 (3.66)	14.5 (6.58)	14.4 (6.84)
Median [Min, Max]	13.1 [7.20, 18.9]	13.8 [4.10, 50.3]	11.0 [3.80, 31.7]	12.9 [4.30, 60.9]	14.2 [9.44, 23.6]	13.1 [4.49, 35.3]	13.0 [3.80, 60.9]
Missing	0 (0%)	11 (4.4%)	6 (10.9%)	9 (3.5%)	0 (0%)	2 (1.8%)	28 (3.9%)

Table 3.7.3.2-1: Summary Statistics of Continuous Covariates in the Exposure-Response Safety (LVEF) Analysis Dataset

	MYK-461-004 (N = 21)	MYK-461-005 (N = 251)	MYK-461-006 (N = 55)	MYK-461-007 (N = 259)	MYK-461-008 (N = 13)	MYK-461-017 (N = 110)	Overall (N = 709)
Baseline Troponin I [ng/mL]							
Mean (SD)	0.370 (NA)	0.0622 (0.169)	0.103 (0.372)	0.428 (0.877)	0.177 (0.271)	0.0322 (0.0607)	0.0715 (0.251)
Median [Min, Max]	0.370 [0.370, 0.370]	0.0215 [0.0100, 1.40]	0.0200 [0.00500, 2.71]	0.0333 [0.0142, 2.73]	0.0200 [0.0200, 0.490]	0.0144 [0.00125, 0.349]	0.0197 [0.00125, 2.73]
Missing	20 (95.2%)	124 (49.4%)	1 (1.8%)	250 (96.5%)	10 (76.9%)	0 (0%)	405 (57.1%)

Source: モジュール 5.3.3.5-5 Table 3.2.2.4-1
Note: Subjects who rolled over to studies MYK-461-007 and MYK-461-008 will have two baseline values of continuous covariates, one baseline value at the start of each study. Therefore the N in the overall represents the total number of baseline values for the 438 unique subjects.
Abbreviations: Max = maximum; Min = minimum; NT-proBNP = N-terminal pro(hormone)-brain natriuretic peptide; LVEF=left ventricular ejection fraction.; SD = standard deviation.

Table 3.7.3.2-2: Summary Statistics of Categorical Covariates in the Exposure-Response Safety (LVEF) Analysis Dataset

	MYK-461-004 (N = 21)	MYK-461-005 (N = 251)	MYK-461-006 (N = 55)	MYK-461-007 (N = 259)	MYK-461-008 (N = 13)	MYK-461-017 (N = 110)	Overall (N = 709)
Baseline NYHA classification							
1	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	15 (5.8%)	0 (0%)	0 (0%)	15 (2.1%)
2	12 (57.1%)	183 (72.9%)	42 (76.4%)	169 (65.3%)	12 (92.3%)	7 (6.4%)	425 (59.9%)
3	9 (42.9%)	68 (27.1%)	13 (23.6%)	75 (29.0%)	1 (7.7%)	102 (92.7%)	268 (37.8%)
4	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	1 (0.9%)	1 (0.1%)
Pacemaker use							
No	21 (100%)	224 (89.2%)	43 (78.2%)	231 (89.2%)	10 (76.9%)	105 (95.5%)	634 (89.4%)
Yes	0 (0%)	27 (10.8%)	12 (21.8%)	28 (10.8%)	3 (23.1%)	5 (4.5%)	75 (10.6%)
Sex							

Table 3.7.3.2-2: Summary Statistics of Categorical Covariates in the Exposure-Response Safety (LVEF) Analysis Dataset

	MYK-461-004 (N = 21)	MYK-461-005 (N = 251)	MYK-461-006 (N = 55)	MYK-461-007 (N = 259)	MYK-461-008 (N = 13)	MYK-461-017 (N = 110)	Overall (N = 709)
Male	12 (57.1%)	149 (59.4%)	23 (41.8%)	147 (56.8%)	9 (69.2%)	56 (50.9%)	396 (55.9%)
Female	9 (42.9%)	102 (40.6%)	32 (58.2%)	112 (43.2%)	4 (30.8%)	54 (49.1%)	313 (44.1%)
Study population							
oHCM	21 (100%)	251 (100%)	0 (0%)	217 (83.8%)	13 (100%)	110 (100%)	612 (86.3%)
nHCM	0 (0%)	0 (0%)	55 (100%)	42 (16.2%)	0 (0%)	0 (0%)	97 (13.7%)
Patient type							
oHCM-Explorer	0 (0%)	251 (100%)	0 (0%)	217 (83.8%)	0 (0%)	0 (0%)	468 (66%)
oHCM-Pioneer	21 (100%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	13 (100%)	0 (0%)	34 (4.8%)
nHCM	0 (0%)	0 (0%)	55 (100%)	42 (16.2%)	0 (0%)	0 (0%)	97 (13.7%)
SRT eligible	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	110 (100%)	110 (15.5%)
Background beta-blocker use							
No	12 (57.1%)	58 (23.1%)	20 (36.4%)	64 (24.7%)	1 (7.7%)	24 (21.8%)	179 (25.2%)
Yes	9 (42.9%)	193 (76.9%)	35 (63.6%)	195 (75.3%)	12 (92.3%)	86 (78.2%)	530 (74.8%)
Background Non-dihydropyridine calcium channel blocker use							
No	21 (100%)	204 (81.3%)	44 (80.0%)	216 (83.4%)	13 (100%)	67 (60.9%)	565 (79.7%)
Yes	0 (0%)	47 (18.7%)	11 (20.0%)	43 (16.6%)	0 (0%)	43 (39.1%)	144 (20.3%)
Background Dihydropyridine calcium channel blocker use							
No	21 (100%)	231 (92.0%)	54 (98.2%)	238 (91.9%)	13 (100%)	107 (97.3%)	664 (93.7%)
Yes	0 (0%)	20 (8.0%)	1 (1.8%)	21 (8.1%)	0 (0%)	3 (2.7%)	45 (6.3%)
Disopyramide use							
No	21 (100%)	251 (100%)	55 (100%)	259 (100%)	13 (100%)	88 (80.0%)	687 (96.9%)
Yes	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	22 (20.0%)	22 (3.1%)

Table 3.7.3.2-2: Summary Statistics of Categorical Covariates in the Exposure-Response Safety (LVEF) Analysis Dataset

	MYK-461-004 (N = 21)	MYK-461-005 (N = 251)	MYK-461-006 (N = 55)	MYK-461-007 (N = 259)	MYK-461-008 (N = 13)	MYK-461-017 (N = 110)	Overall (N = 709)
Race							
White	20 (95.2%)	229 (91.2%)	49 (89.1%)	241 (93.1%)	12 (92.3%)	98 (89.1%)	649 (91.5%)
Black or African American	1 (4.8%)	6 (2.4%)	2 (3.6%)	9 (3.5%)	1 (7.7%)	3 (2.7%)	22 (3.1%)
Asian	0 (0%)	6 (2.4%)	1 (1.8%)	2 (0.8%)	0 (0%)	2 (1.8%)	11 (1.6%)
Unknown/Other	0 (0%)	10 (4.0%)	3 (5.5%)	7 (2.7%)	0 (0%)	7 (6.4%)	27 (3.8%)

Source: モジュール 5.3.3.5-5 Table 3.2.2.4-2
Note: The Patient type variable is created based on a combination of the study population variable and the study numbers. oHCM-Explorer included subjects that participated in MYK-461-005. oHCM-Pioneer included subjects that participated in MYK-461-004. nHCM included subjects that participated in MYK-461-006. SRT eligible included subjects who participated in MYK-461-017. Subjects in the LTE studies MYK-461-007 and MYK-461-008 were grouped based on their previous study (MYK-461-004, MYK-461-005, or MYK461-006). Subjects who rolled over to studies MYK-461-007 and MYK-461-008 will have two baseline values of continuous covariates, one baseline value at the start of each study. Therefore the N in the overall represents the total number of baseline values for the 438 unique subjects.
Abbreviation: LVEF=left ventricular ejection fraction; oHCM = obstructive hypertrophic cardiomyopathy; nHCM = non-obstructive hypertrophic cardiomyopathy; SRT = septal reduction therapy; NYHA = New York Heart Association.

本解析では、被験者タイプと試験番号の組み合わせに基づき Patient type と名付けた共変量変数を作成し、疾患ステータスに基づき患者をグループ化した。Patient type の変数は、oHCM-EXPLORER（基準集団：EXPLORER-HCM 試験に参加し、MYK-461-007 試験に継続した可能性がある被験者）、oHCM-PIONEER（PIONEER-HCM 試験に参加し、MYK-461-008 試験に継続した可能性がある被験者）、nHCM（MAVERICK-HCM 試験に参加し、MYK-461-007 試験に継続した可能性がある被験者）、及び septal reduction therapy（SRT）eligible（VALOR-HCM 試験に参加した被験者）の 4 つのカテゴリとした。Patient type の共変量には 4 つの水準が含まれているため、有意な Patient type のみが残るように、基準集団（oHCM-EXPLORER）と変わらない Patient type を併合し、モデルの改善を行った。LVEF の最終 E-R モデルでは、ベースライン LVEF 推定値（E0）に対するベースライン LVEF、性別及び Patient type（oHCM に対する nHCM 及び SRT eligible）並びに Cavg168 の E-R 効果パラメータ（kMAVA）に対する Patient type（oHCM 及び nHCM に対する SRT eligible）の影響が認められた。

最終モデルのパラメータ推定値を Table 3.7.3.2-3 に示す。SRT eligible Patient type（VALOR-HCM 試験に参加した被験者）では他のすべての Patient type（oHCM-EXPLORER、oHCM-PIONEER 及び nHCM）と比較して kMAVA が 52%低下することが推定されたことから、VALOR-HCM 試験の Patient type は他の Patient type と比較して同じ mavacamten 曝露量でも LVEF 低下に対して感受性が低いことが示唆された。なお、VALOR-HCM 試験に登録された被験者も oHCM 患者であり、ベースライン VLVOT、ベースライン LVEF、ベースライン NT-proBNP、ベースライン NYHA 心機能分類など、複数の被験者特性は共通していることから、登録被験者の特性に基づく本所見の理由は不明である。VALOR-HCM 試験と EXPLORER-HCM／PIONEER-HCM／MAVERICK-HCM 試験の被験者の重要な違いの一つは、中央検査機関で心エコー結果を判定してから用量漸増／漸減の決定及び用量調節までがリアルタイムに近いタイミングで実行されたことである。VALOR-HCM 試験では、LVEF 50%未満及びその結果に伴う投与中断を含め、心エコー測定から 1 日で用量調節が可能であった。上述のその他の試験では、特に主要評価期間において、心エコー測定から用量調節までに 2 週間の差があった。すなわち測定された LVEF が 50%未満であっても 2 週間後まで投与が中断されず、mavacamten の投与が継続された結果、mavacamten の曝露量が増加した。この差によって mavacamten 存在下で LVEF が低下しやすい被験者では、よりリアルタイムに近い時点で投与を中断した被験者（実臨床での患者ケアとしてより現実的なシナリオ）と比較して mavacamten の曝露量がより高くなり、全体的に LVEF が大きく低下した可能性が考えられる。

LVEF 測定値が対象患者集団の臨床治療の一部として、また用量調節法で用いられているため、今回ベースライン LVEF 測定値を共変量として用いた。心エコーで測定される患者の LVEF 測定値には固有の測定誤差が反映されることが認識されているが、LVEF 測定値を用いることで患者の「真の」ベースライン LVEF の最良推定値が得られると考えられる。基礎併用薬は LVEF と Cavg168 の

E-R 関係に有意な影響を及ぼさなかったことから、これらを併用することに基づく用量調節の必要はないことが示唆された。

最終モデルは、LVEF 実測値と予測値の良好な一致を示し、LVEF 予測値、試験日及び mavacamten の Cavg168 値の範囲で一定のバイアスは認められなかった。

Table 3.7.3.2-3: Model Parameters for the Final E-R Model of LVEF

Parameter	Symbol	Parameter Estimate	95%CI (%RSE)
E0: Baseline value of LVEF [%]	θ_1	73.1	72.5, 73.6 (0.398)
k_{MAVA}: Exposure-response effect of Cavg168 [1/(ng/mL)]	θ_2	0.0000677	- 0.0000160, 0.000151 (63.1)
qq: Exponent for Cavg168	θ_3	1.19	0.994, 1.38 (8.38)
Additive Error [%]	θ_4	4.72	4.52, 4.92 (2.13)
Baseline LVEF on E0	θ_5	0.321	0.252, 0.390 (11)
Female sex on E0	θ_6	2.14	1.18, 3.11 (23)
oHCM-Pioneer/Explorer Patient type on E0	θ_7	0 FIXED	-
nHCM Patient type on E0	θ_8	-5.61	-7.48, -3.74 (17)
SRT eligible Patient type on E0	θ_9	-6.07	-7.13, -5.01 (8.93)
oHCM-Pioneer/Explorer Patient type on k_{MAVA}	θ_{10}	0 FIXED	-
nHCM Patient type on k_{MAVA}	θ_{11}	0 FIXED	-
SRT eligible Patient type on k_{MAVA}	θ_{12}	-52.4	-66.4, -38.4 (13.6)
Parameter	**Symbol**	**Parameter Estimate**	**Shrinkage (%)**
ηE0 %CV	ω_1^2	3.8	21
ηk_{MAVA} %CV	ω_2^2	75	32

Source:a モジュール 5.3.3.5-5 Table 5.2.1.3-1
Abbreviations: CI=confidence interval; E0=baseline response; E-R= exposure response; LVEF=left ventricular ejection fraction; MAVA=mavacamten; nHCM= nonobstructive hypertrophic cardiomyopathy; oHCM= obstructive hypertrophic cardiomyopathy; RSE=relative standard error; SRT= septal reduction therapy; qq= exponent for Cavg168.

3.7.4 曝露－反応解析（母集団解析、CV027004 試験：HORIZON-HCM 試験含む）

VALOR-HCM 試験を含む E-R 解析（3.7.3 項参照）で構築した VLVOT 及び LVEF の E-R モデルを、HORIZON-HCM 試験の追加データにより更新した。

VLVOT の E-R 解析には、HORIZON-HCM 試験及び臨床試験 5 試験（MYK-461-004 試験、MYK-461-005 試験、MYK-461-007 試験、MYK-461-008 試験及び VALOR-HCM 試験）で投与を受けたすべての oHCM 被験者のデータが含まれた。VLVOT の E-R 解析には、計 420 例の被験者及び 4432 点の VLVOT データが含まれた。

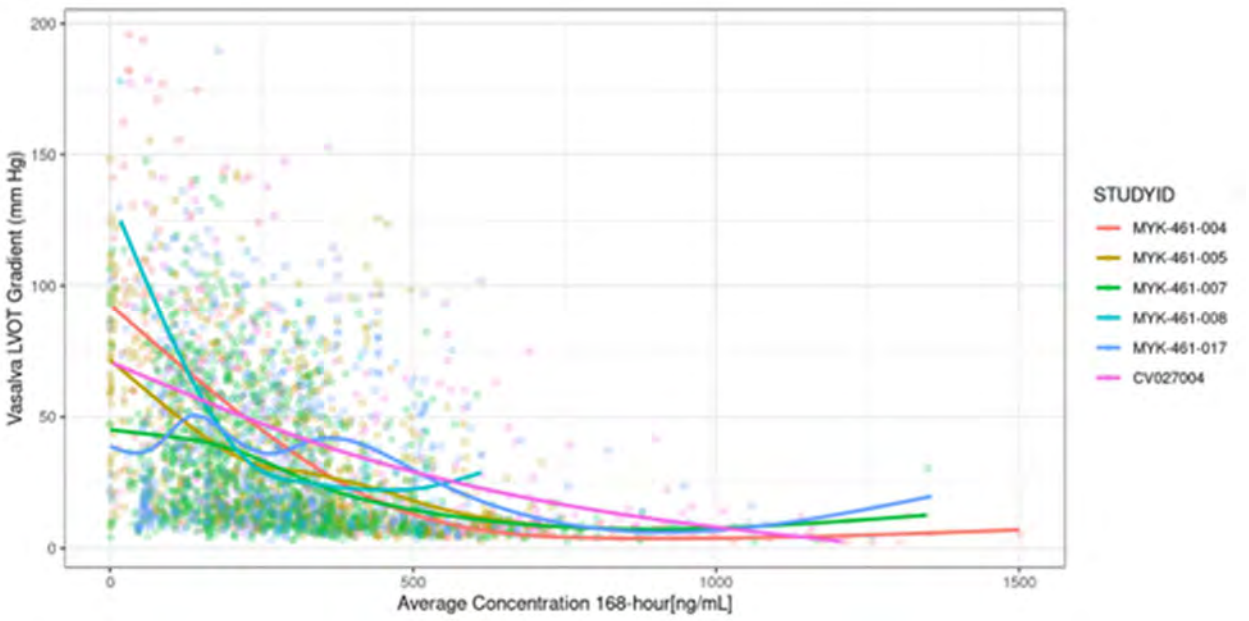
LVEF の E-R 解析には、HORIZON-HCM 試験及び臨床試験 6 試験（MYK-461-004 試験、MYK-461-005 試験、MYK-461-006 試験、MYK-461-007 試験、MYK-461-008 試験及び VALOR-HCM 試験）で投与を受けたすべての oHCM 患者及び nHCM 患者のデータが含まれた。LVEF の E-R 解析には、476 例の被験者及び 4851 点の LVEF データが含まれた。

本解析の目的は、VLVOT 及び LVEF の E-R 解析モデルを追加のデータを用いて更新すること、さらに、更新した VLVOT 及び LVEF の E-R モデルを用いてシミュレーションを実施し、EXPLORER-HCM 試験及び HORIZON-HCM 試験で実施された用量調節法と比較して、安全性及び有効性を維持又は向上させつつ実臨床での利便性を改善する用量調節法を検討及び提案することであった。

3.7.4.1 有効性の解析:VLVOT

oHCM 患者における VLVOT 圧較差と mavacamten 曝露量の関係を示す（Figure 3.7.4.1-1）。VLVOT 圧較差は、濃度依存的に指数関数的に減少した。

Figure 3.7.4.1-1: Time-Matched Observed VLVOT Versus Model-Predicted Mavacamten Cavg168 for Subjects on Active Treatment



Source: モジュール 5.3.3.5-6 Figure 3.2.1.3-4
Abbreviations: Cavg168 = mavacamten average concentration over the 168-hour (1-week) period prior to the observed safety or efficacy response; LVOT = left ventricular outflow tract; VLVOT = Valsalva left ventricular outflow tract.

VLVOT の E-R 解析では、以前構築した E-R 最終モデル（3.7.3.1 項参照）を基本モデルとし、パラメータの再推定及び共変量として民族差（日本人／外国人）の影響を検討した。

本 E-R モデルでは、追加されたデータでプラセボ情報が得られないことから、VLVOT の経時的な最大プラセボ効果を 14.9%低下、またプラセボ効果の「傾き」を 0.178／週と以前推定された値に固定した。

E-R 効果パラメータ推定値（kMAVA）及びベースライン VLVOT 推定値（E0）に対し民族差（日本人／外国人）を共変量として組み込みフルモデルを構築した。フルモデルから変数減少法により構築した最終モデルでは、E0 に対し民族差（日本人／外国人）の共変量が追加された。E0 に対する民族差（日本人／外国人）の影響は、HORIZON-HCM 試験で被験者のベースライン VLVOT が他の試験（特に EXPLORER-HCM 試験及び VALOR-HCM 試験）の被験者よりも高かったことや、HORIZON-HCM 試験の被験者数が他試験に比べて相対的に少ないことに起因する可能性が考えられた。最終モデルは VLVOT 実測値と予測値の良好な一致を示し、VLVOT 予測値、試験日又は mavacamten の Cavg168 値の範囲で一様なバイアスは認められなかった。最終モデルのパラメータ推定値を Table 3.7.4.1-1 に、E0 及び kMAVA に対する共変量の影響を Figure 3.7.4.1-2 及び Figure 3.7.4.1-3 に示す。

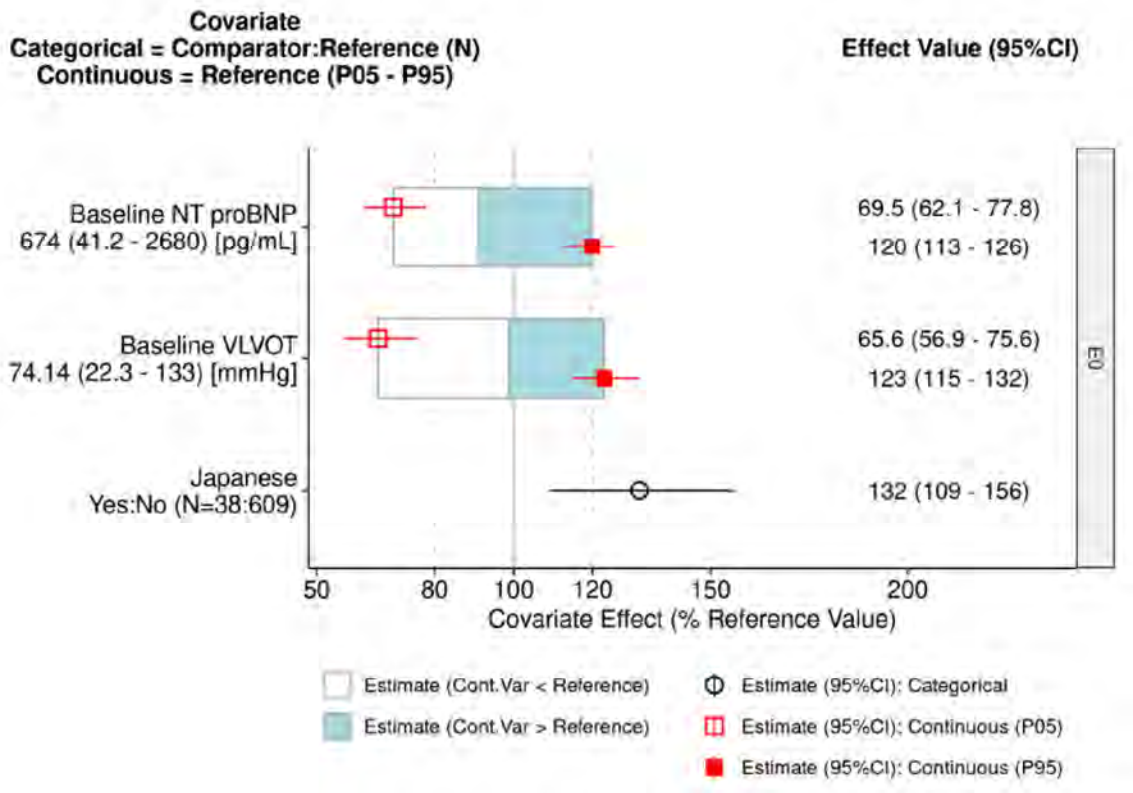
Table 3.7.4.1-1: Parameter Estimates of the Final VLVOT Exposure-Response Model

Parameter [Units]	Parameter Estimate	RSE(%)	95% CI	Shrinkage (%)
Fixed Effects				
E0: Baseline value of VLVOT [mmHg]	68.939	2.22	[65.936; 71.942]	
k_{MAVA}: Exposure-response effect of Cavg168 [1/(ng/mL)]	0.003	4.13	[0.0027; 0.0032]	
k_{PBO}: Decay time-constant for the placebo effect [1/wk]	0.178	**FIXED**	/	
PBO_{MAX}: Maximal placebo effect [mmHg]	0.851	**FIXED**	/	
Baseline NT-proBNP on E0	0.13	15.75	[0.0899; 0.1702]	
Baseline VLVOT on E0	0.352	17.18	[0.233; 0.469]	
Japanese on E0	0.323	37.01	[0.089; 0.557]	
Baseline VLVOT on k_{MAVA}	0.31	33.68	[0.105; 0.514]	
Random Effects				
ηE0 %CV	37.958	16.92	[31.031; 43.802]	14
ηE0-ηk_{MAVA} correlation	35.092	44.95	[4.175; 66.01]	
ηk_{MAVA} %CV	57.298	17.24	[46.62; 66.28]	17.6
Residual Error				
Proportional Error [%]	0.44	1.78	[0.425; 0.456]	5

Source: モジュール 5.3.3.5-6 Table 5.1.1.3-1
Abbreviations: CI = confidence interval; CV = coefficient of variation; E0 = baseline response; k_{MAVA} = exposure-response effect of Cavg168; k_{PBO} = decay time-constant for the placebo effect; NT-proBNP = N-terminal pro-B-type

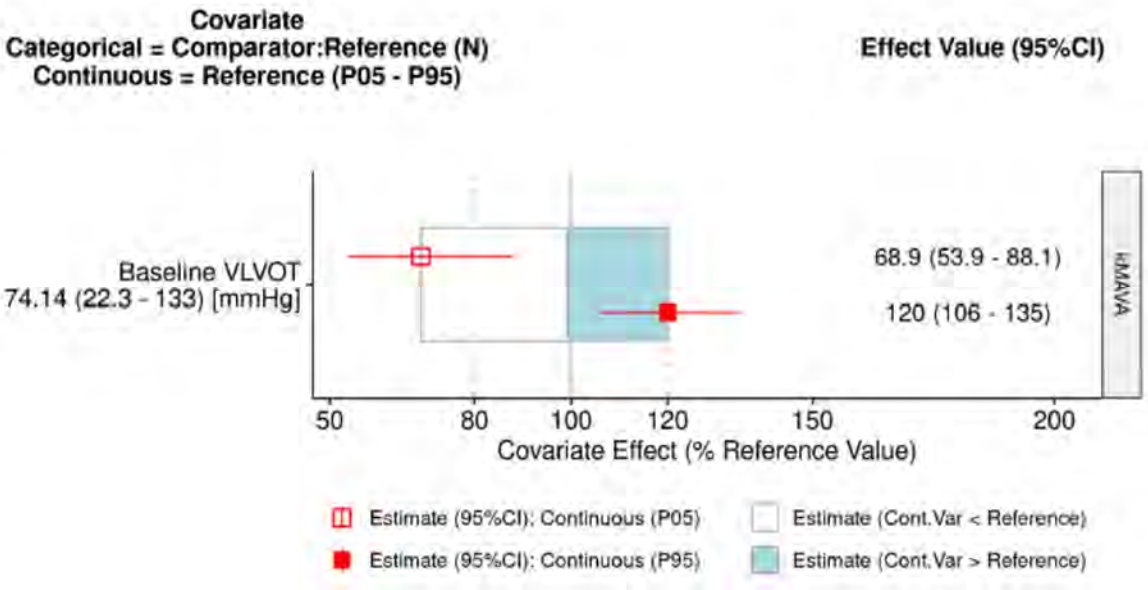
natriuretic peptide; PBO_{MAX} = maximal placebo effect; RSE = relative standard error; VLVOT = Valsalva left ventricular outflow tract.

Figure 3.7.4.1-2: Effect of Predictors on the E0 Parameter of the Final E-R Model of VLVOT



Source: モジュール 5.3.3.5-6 Figure 5.1.1.3-1
Abbreviations: CI = confidence interval; Cont. Var = continuous variable; E0 = baseline response; E-R = exposure-response; NT-proBNP = N-terminal pro-B-type natriuretic peptide; P05 = 5th percentile; P95 = 95th percentile; VLVOT = left ventricular outflow tract gradient by Valsalva.

Figure 3.7.4.1-3: Effect of Predictors on the kMAVA Parameter of the Final E-R Model of VLVOT

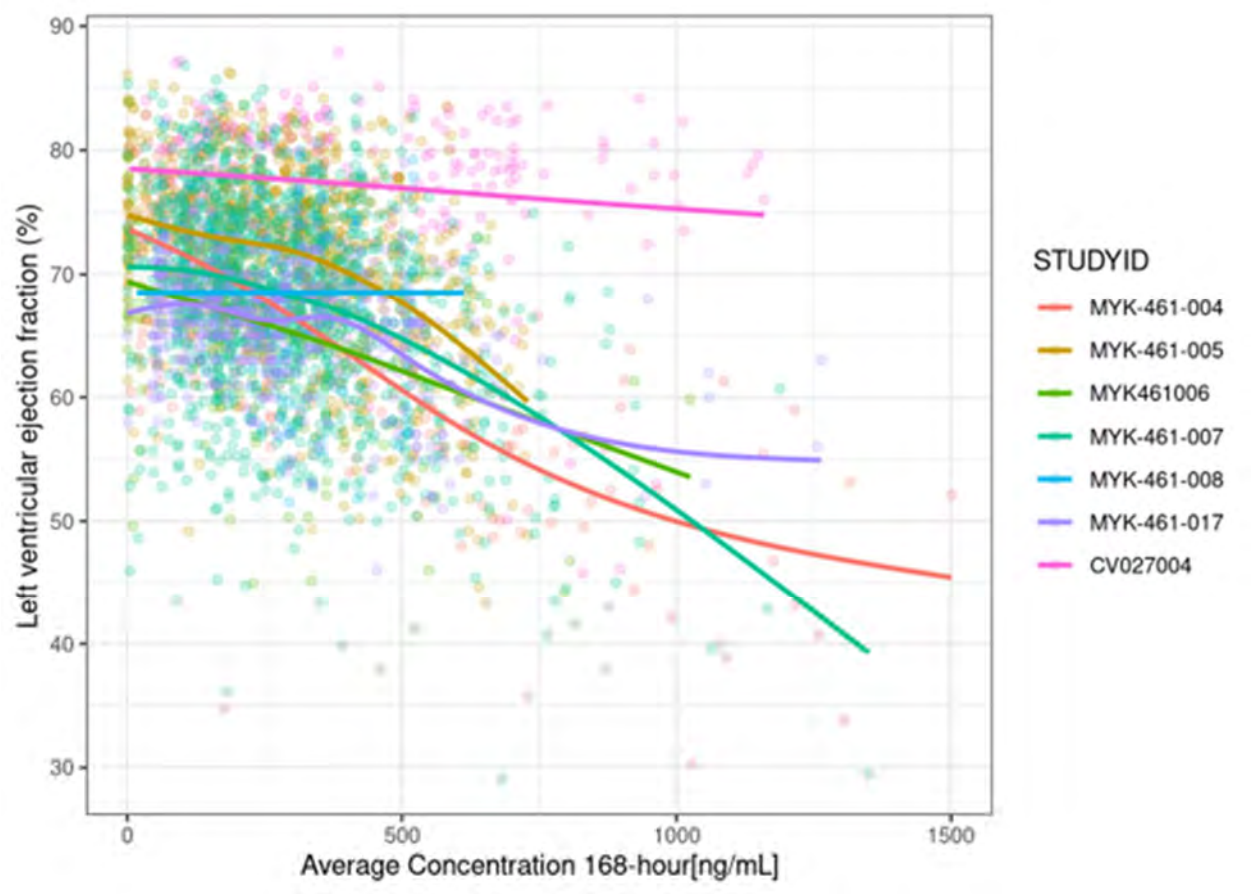


Source: モジュール 5.3.3.5-6 Figure 5.1.1.3-2
Abbreviations: CI = confidence interval; Cont. Var = continuous variable; E-R = exposure-response; k_{MAVA} = exposure-response effect of Cavg168; P05 = 5th percentile; P95 = 95th percentile; VLVOT = left ventricular outflow tract gradient by Valsalva.

3.7.4.2 安全性の解析:LVEF

HCM 患者における LVEF と mavacamten 曝露量の関係性を示す（Figure 3.7.4.2-1）。LVEF は、濃度依存的に減少した。

Figure 3.7.4.2-1: Time-matched Observed LVEF Versus Model-predicted Mavacamten Cavg168 for Subjects on Active Treatment



Source: モジュール 5.3.3.5-6 Figure 3.2.2.3-4
Abbreviations: Cavg168 = mavacamten average concentration over the 168-hour (1-week) period prior to the observed safety or efficacy response; LVEF = left ventricular ejection fraction.

LVEF の E-R 解析では、以前構築した E-R 最終モデル（3.7.3.2 項参照）を基本モデルとし、パラメータの再推定及び共変量として民族差（日本人／外国人）の影響を検討した。

E-R 効果パラメータ推定値（kMAVA）及びベースライン LVEF 推定値（E0）に対し民族差（日本人／外国人）を共変量として組み込むことでフルモデルを構築した。フルモデルから変数減少法により構築した最終モデルはフルモデルと同じであった。E0 に対する民族差（日本人／外国人）の影響は、HORIZON-HCM 試験で被験者のベースライン LVEF が他の試験（特に EXPLORER-HCM 試験及び VALOR-HCM 試験）の被験者よりも高かったことに起因することが考えられた。E-R 効果パラメータは、EXPLORER-HCM 試験及び PIONEER-HCM 試験被験者と比較して SRT eligible 患者集団（VALOR-HCM 試験に参加した被験者）で 53%低く、日本人被験者で 80%低くなることが推定されたことから、VALOR-HCM 試験の被験者と同様に、日本人被験者は外国人被験者（EXPLORER-

HCM 試験及び PIONEER-HCM 試験被験者）と比較して同じ mavacamten 曝露量でも LVEF 低下に対する感受性が低いことが示唆された。

HORIZON-HCM 試験に組み入れられた被験者は、EXPLORER-HCM 試験とほぼ同じ選択・除外基準に基づく oHCM 患者である（モジュール 2.7.3、3.1 項参照）。EXPLORER-HCM 試験との間にいくつかの被験者特性に違いがみられたが、この結果の理由は不明であることに留意する必要がある。HORIZON-HCM 試験及び VALOR-HCM 試験の類似性の一つの理由として、これら各試験の用量漸増の決定や用量調節には心エコー検査の結果を用い、減量基準には血漿中薬物濃度の代わりに VLVOT < 30 mmHg の基準を採用したことが考えられる［血漿中薬物の Ctrough 値 ≥ 1000 ng/mL の一時中断基準は、modeling and simulation（M&S）解析に基づく検討の結果、安全性に大きな影響を及ぼさない（3.8.1.1 項参照）］。また、増量判断時の LVEF 基準は≥ 55%とより保守的であった。一方で VALOR-HCM 試験と異なり、HORIZON-HCM 試験では EXPLORER-HCM 試験と同様に、特に主要試験期間中の心エコー測定から投与量の決定までに 2 週間の間隔があった。臨床試験ではこの 2 週間の差の類似性を維持したが、実際の臨床現場では、VALOR-HCM 試験のように心エコー結果の読み出しから用量調節までリアルタイムに行うことが可能と考えられる。こうした試験デザインや症例数、被験者特性の試験間の差が、民族差（日本人／外国人）の共変量として検出された可能性がある。いずれにしても、この推定された効果は日本人患者の安全性にとって有益な効果であり、外国人に比べて日本人患者の安全性のリスクが増大する懸念はないことが示唆された。

最終モデルは LVEF 実測値と予測値の良好な一致を示し、LVEF の予測値、試験日又は mavacamten の Cavg168 値の範囲で一様なバイアスは認められなかった。最終モデルとして採用されたフルモデルのパラメータ推定値を Table 3.7.4.2-1 に、E0 及び kMAVA に対する共変量の影響を Figure 3.7.4.2-2 及び Figure 3.7.4.2-3 に示す。

Table 3.7.4.2-1: Parameter Estimates of the Full LVEF Exposure-Response Model

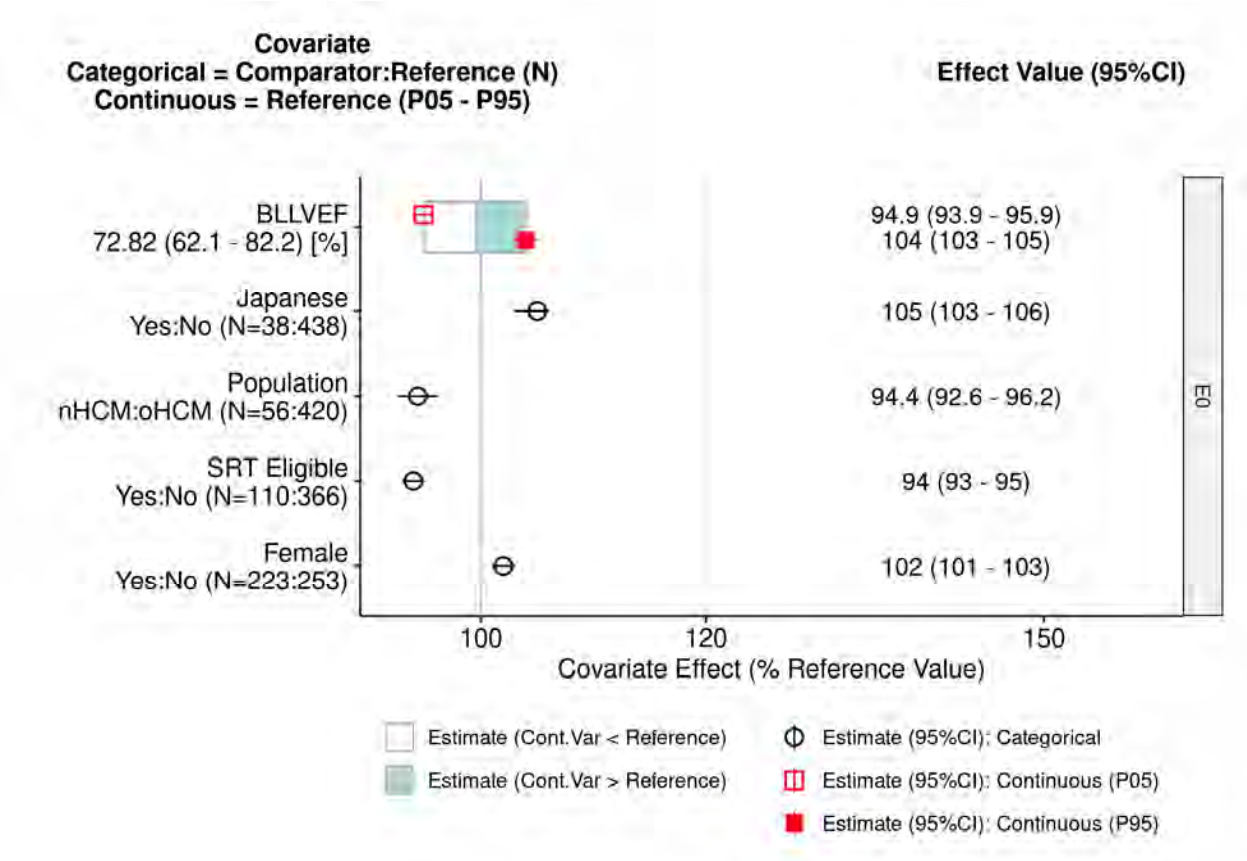
Parameter [Units]	Parameter Estimate	RSE(%)	95% CI	Shrinkage (%)
Fixed Effects				
E0: Baseline value of LVEF [%]	73.048	0.35	[72.543;73.55]	
k_{MAVA}: Exposure-response effect of Cavg168 [1/(ng/mL)]	6.18E-05	4.85	[0.000056;0.000068]	
qq: Exponent for Cavg168	1.202	1	[1.178;1.23]	
Baseline LVEF on E0	0.326	10.32	[0.26;0.39]	

Table 3.7.4.2-1: Parameter Estimates of the Full LVEF Exposure-Response Model

Parameter [Units]	Parameter Estimate	RSE(%)	95% CI	Shrinkage (%)
Female sex on E0	0.021	22.06	[0.012;0.03]	
nHCM Patient type on E0	-0.056	16.84	[-0.074; -0.04]	
SRT eligible Patient type on E0	-0.060	8.66	[-0.07; -0.05]	
Japanese Ethnicity on E0	0.049	-16.06	[0.033;0.06]	
SRT eligible Patient type on k_{MAVA}	-0.533	-13.38	[-0.673; -0.39]	
Japanese Ethnicity on k_{MAVA}	-0.802	-9.28	[-0.948; -0.66]	
Random Effects				
ηE0 %CV	3.695	15.36	[3.089;4.21]	20.5
ηk_{MAVA} %CV	71.059	19.94	[55.464;83.8]	32.7
Residual Error				
Additive Error [%]	4.666	2.1	[4.474;4.86]	5.5

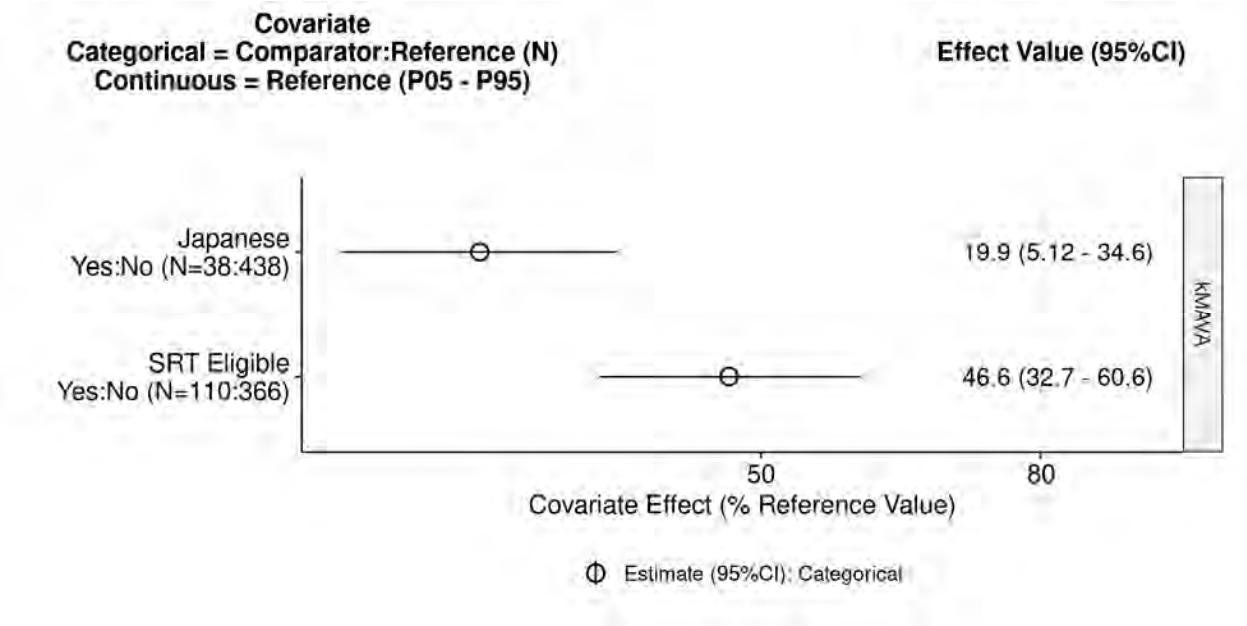
Source: モジュール 5.3.3.5-6 Table 5.2.1.2-1
Abbreviations: Cavg168 = mavacamten average concentration over the 168-hour (1-week) period prior to the observed safety or efficacy response; CI = confidence interval; CV = coefficient of variation; E0 = baseline response; k_{MAVA} = exposure-response effect of Cavg168; LVEF = left ventricular ejection fraction; nHCM = non-obstructive hypertrophic cardiomyopathy; SRT = septal reduction therapy; RSE = relative standard error.

Figure 3.7.4.2-2: Effect of Predictors on the E0 Parameter of the Full E-R Model of LVEF



Source: モジュール 5.3.3.5-6 Figure 5.2.1.2-1
Abbreviations: BLLVER = Baseline LVEF; CI = confidence interval; Cont. Var = continuous variable; E0 = baseline response; E-R = exposure-response; LVEF = left ventricular ejection fraction; nHCM = non-obstructive hypertrophic cardiomyopathy; oHCM = obstructive hypertrophic cardiomyopathy; P05 = 5th percentile; P95 = 95th percentile; SRT = septal reduction therapy.

Figure 3.7.4.2-3: Effect of Predictors on the kMAVA parameter of the Full E-R Model of LVEF



Source: モジュール 5.3.3.5-6 Figure 5.2.1.2-2
Abbreviations: CI = confidence interval; E-R = exposure-response; LVEF = left ventricular ejection fraction; P05 = 5th percentile; P95 = 95th percentile; SRT = septal reduction therapy.

3.8 本申請において推奨する用法・用量

mavacamten の臨床開発全体を通し、PPK 及び E-R モデルを用いた M&S によって、用法・用量及び用量調節基準の検討及び精査を行った。臨床試験（モジュール 2.7.3、4.1 項参照）及び M&S（3.8.1 項参照）から得られた総合的な知見に基づき、以下の申請用法・用量が推奨される：

- すべての被験者に対し開始用量 5 mg QD
- 4 週時及び／又は 8 週時のバルサルバ負荷後の LVOT 圧較差 < 20 mmHg に基づく最低 1 mg までの用量減量
- 以下の条件に基づく 12 週時又は安定用量での 12 週間経過後の段階的な用量増量（5 mg、10 mg、最大で 15 mg まで）：
  - バルサルバ負荷後の LVOT 圧較差 30 mmHg 以上
  - LVEF 55%以上
- 各用量増量又は投与中断から 4 週後の LVEF 評価（投与中断後の場合は投与再開のため）
- LVEF 50%未満の場合の 4 週間の投与中断及び LVEF 50%以上への回復時点における 1 段階低い用量での投与再開

3.8.1 申請用法・用量を支持するシミュレーション結果の概要

PPK モデル（3.5.3 項参照）並びに VLVOT 及び LVEF の E-R モデル（3.7.4 項参照）を用いてシミュレーションを実施し、安全性の閾値を上回る LVEF を維持しつつ、臨床的ベネフィットが得られるまで VLVOT を低下させることを目標として、異なる用法・用量を用いた際の有効性及び安全性を比較した。

シミュレーションは、各用法・用量のレジメンをいずれかの仮想集団（VP）に適用して実行した。レジメン間の比較のため、Cavg168、LVEF 及び VLVOT 予測値、評価指標（LVEF < 40%、LVEF < 45%、LVEF < 50%、VLVOT < 30 mmHg 等）並びに用量分布を評価した。本項で提示するシミュレーション結果に用いた各 VP 及び各レジメンの概要を以下に、実施したシミュレーションの概要を Table 3.8.1-1 に示す。

本項で提示するシミュレーション結果に用いた VP の概要

- VP1（Global population）：EXPLORER-HCM 試験、VALOR-HCM 試験及び HORIZON-HCM 試験の被験者集団（N = 368）から作成し、CYP2C19 表現型の均等分布（PM、IM、NM、RM 及び UM の比率を各 20%）に設定した集団（N = 5000）。頻度は低いが影響が大きい表現型（例：PM、UM）の頑健な評価を行うための集団。
- VP3（HORIZON-HCM population）：HORIZON-HCM 試験の被験者集団（N = 38）から作成し、HORIZON-HCM 試験と同様の CYP2C19 表現型分布（PM 21.1%、IM 42.1%、NM 36.8%）に設定した集団（N = 4000）。観察値とシミュレーションデータとの正確な比較及び HORIZON-HCM レジメンに対する変更の可能性を HORIZON-HCM 対象集団で評価するための集団。
- VP4（pseudo-Japanese population）：EXPLORER-HCM 試験、VALOR-HCM 試験及び HORIZON-HCM 試験の被験者集団（N = 368）から作成し、HORIZON-HCM 試験と同様の CYP2C19 表現型

分布（PM 21.1%、IM 42.1%、NM 36.8%）に設定し、またすべての被験者を日本人と設定した集団（N = 4000）。38 例から作成した HORIZON-HCM population（VP3）と比較して、各種ベースライン値の不均一性が大きい集団。

本項で提示するシミュレーション結果に用いたレジメンの概要

- HORIZON-HCM レジメン（HZN）：HORIZON-HCM 試験で用いられた用法・用量を模したレジメン
- HORIZON-HCM without PK temp. DC レジメン（HZNNOPK）：HORIZON-HCM レジメンから Ctrough ≥ 1000 ng/mL による一時中断基準のみ省いたレジメン
- 米国添付文書（USPI）レジメン：
  - 用量：2.5、5、10、15 mg
  - 開始用量：5 mg QD
  - 投与中断及び中止
    - LVEF < 50%の場合、4 週間投与中断
    - 最低用量投与中に、2 回投与中断した場合、投与中止
    - LVEF ≥ 50%に回復した場合、中断前に比べ 1 段階低い用量（最低用量で中断した場合は最低用量）で投与再開
  - 用量調節
    - Week 4：VLVOT < 20 mmHg の場合、1 段階減量
    - Week 8：VLVOT < 20 mmHg の場合、1 段階減量（Week 4 で 1 段階減量実施済みの被験者は、Week 12 まで投与一時中断）
    - Week 12：VLVOT ≥ 30 mmHg かつ LVEF ≥ 55%の場合、1 段階増量。他は、その時点の用量で投与を継続し、12 週間ごとに心エコー評価
    - Week 12 以降：同一用量を 12 週間以上投与された場合にのみ、Week 12 と同じ基準を用い用量調節
    - 用量調節が実施された場合、4 週間後に心エコー評価
- USPI1MG レジメン（申請用法・用量）：USPI レジメンと同一で以下の点のみ変更したレジメン
  - 用量：1、2.5、5、10、15 mg
  - 用量調節
    - Week 8：VLVOT < 20 mmHg の場合、1 段階減量
- USPI1MGS25MG レジメン：USPI レジメンと同一で以下の点のみ変更したレジメン
  - 用量：1、2.5、5、10、15 mg
  - 開始用量：2.5 mg QD

Table 3.8.1-1: Summary of Simulations Performed

Label	VP	Duration, Week	Description
HZN	3	30	HORIZON regimen in EVH population with representative CYP2C19 distribution
HZNNOPK	3	30	Same as HZN, but without PK-based temporary discontinuation
USPI	1	104	USPI posology in EVH population with equal CYP2C19 distribution
USPI1MG	1	104	Same as USPI, but with addition of 1 mg dose option
USPI1MGS25MG	1	104	Same as USPI, but with starting dose of 2.5 mg and addition of 1 mg dose option
USPIJP	4	104	Same as USPI1MG, but in pseudo-Japanese population with representative 2C19 distribution

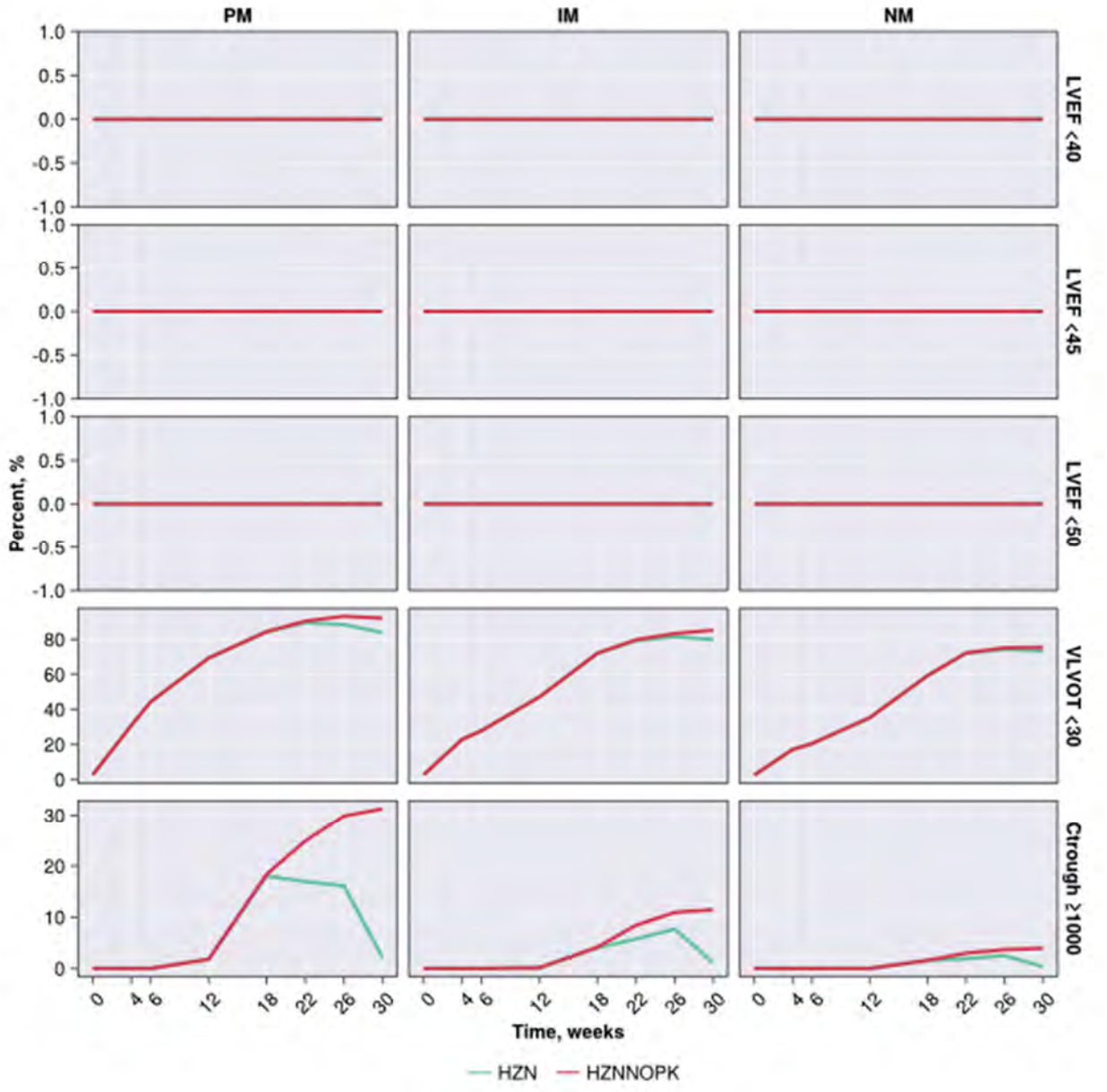
Source:モジュール 5.3.3.5-6 Table 5.3.2-1
Abbreviations: CYP2C19 = cytochrome P450 2C19; EVH = eligible subjects samples from EXPLORER, VALOR, and HORIZON studies; HZN = HORIZON-HCM; PK = pharmacokinetic; USPI = United States Prescribing Information; VP = virtual population.

3.8.1.1 HORIZON-HCM population（VP3）における PK に基づく一時中断基準の影響

HZN 及び HZNNOPK レジメンを HORIZON-HCM population（VP3）でシミュレーションし、Ctrough ≥ 1000 ng/mL に基づく一時中断基準の有無が安全性に及ぼす影響を評価した。

Ctrough ≥ 1000 ng/mL 及び LVEF < 50%を示した被験者割合の経時推移を Figure 3.8.1.1-1 に示す。Week 18 以降に Ctrough ≥ 1000 ng/mL を示す被験者割合が、特に CYP2C19 PM 被験者で増加した。しかしながら、HZN レジメン及び PK に基づく一時中断基準がない HZNNOPK レジメン間に LVEF < 50%の起こる頻度の差はなかった。したがって、PK に基づく一時中断基準がない場合でも、HORIZON-HCM population の安全性に悪影響を及ぼさないことが示唆された。

Figure 3.8.1.1-1: Percentage of Patients from Representative CYP2C19 Phenotype Distribution Attaining LVEF and VLVOT Thresholds Across Time Points Stratified by Phenotype and Titration Regimen



Source:モジュール 5.3.3.5-6 Figure 5.3.2.1-1
Abbreviations: Ctrough = predose concentration; CYP2C19 = cytochrome P450 2C19; HZN = HORIZON; HZNNOPK = HORIZONNOPK; IM = intermediate metabolizer; LVEF = left ventricular ejection fraction; NM = normal metabolizer; PM = poor metabolizer; VLVOT = Valsalva left ventricular outflow tract.

3.8.1.2 Global population（VP1）におけるレジメンの比較

USPI レジメンは、臨床試験（モジュール 2.7.3、4.2 項参照）及びこれまでの M&S から得られた情報に基づき、心エコーを用いた用量調節法によって迅速な用量最適化の要求と実際の臨床現場での実施可能性（例：過度のフォローアップによる負担過多の回避）のバランスを保っている。投与開始から 12 週間までは 4 週間ごとに来院して早期奏効例を特定すると共に、CYP2C19 PM 及び IM での評価に十分な時間を確保している。一方、HORIZON-HCM レジメンでは、投与開始から 18 週間は 6 週間ごとに来院し、その後安定した治療を受けている患者については Week 30 に 12 週間のフォローアップに移行する。HORIZON-HCM 試験デザインを EXPLORER-HCM 試験デザインと可能な限り類似させ、HORIZON-HCM 試験の主要目的である EXPLORER-HCM 試験との類似性の評価を容易にするため、6 週間間隔の用量漸増を選択した。6 週間間隔は mavacamten の半減期を考慮すると、特に半減期が約 3 週間である CYP2C19 PM で、適切な期間ではない可能性がある。また、HORIZON-HCM 試験の開始用量である 2.5 mg は、EXPLORER-HCM 試験からの試験デザインの変更を最小限に抑えながら心エコー検査に基づく用量調節を実施するために保守的に選択された。EXPLORER-HCM 試験よりも低い開始用量により、有効性を得るまでの期間の遅延を代償に日本人患者の安全性を確保できる可能性がある。一方で、症候性 oHCM が患者の Quality of life に明らかに悪影響を及ぼすことを考慮すると、特に USPI レジメンの方がベネフィットが高くリスクが同程度である場合、その有効性が得られるまでの期間の遅延は望ましくない。

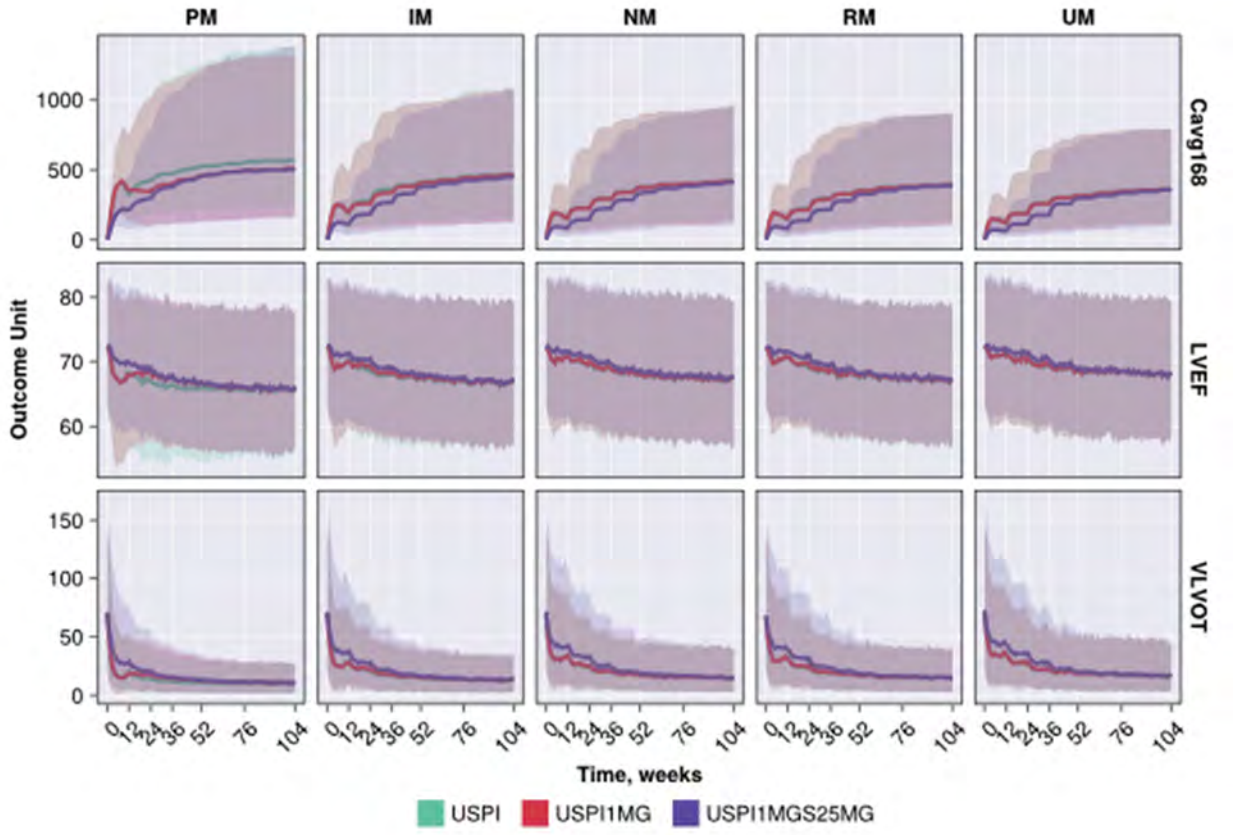
本項のシミュレーションの目的は、HORIZON-HCM 試験で利用可能な選択肢（1 mg 用量の追加及び／又は開始用量 2.5 mg）を含めるように修正した 2 つのレジメンを含む 3 種類の USPI レジメンのリスク・ベネフィットプロファイルを評価することであった。シミュレーションは、Global population（VP1）を対象に実施し、104 週間にわたって 1 週間ごとの推移を予測した。実際の日本人集団である HORIZON-HCM population（VP3）ではなく、HORIZON-HCM 試験被験者を含む Global population（VP1）を選択した理由は、HORIZON-HCM 試験の症例数が少ないことによる影響を受けずにより適切な比較を行うこと、LVEF の E-R モデルを更新した際に LVEF に対する mavacamten の影響が、原因は不明ながら SRT 集団と同様に日本人患者ではそれほど顕著ではなかったことである。したがって、LVEF に対する効果に差のある 3 試験の被験者を含む Global population（VP1）を使用することで、各レジメンの安全性（LVEF）をより保守的に評価することに重点をおいた。このアプローチによって、日本人患者において mavacamten の全体的なリスク・ベネフィットプロファイルを最適化するレジメンを選択することが可能と考えられた。

3 種類の異なるレジメン（USPI、USPI1MG 及び USPI1MGS25MG）の安全性及び有効性プロファイルを評価した。CYP2C19 表現型の PM 及び UM におけるレジメンの性能（すなわち、LVEF 及び VLVOT 閾値の達成率）は、3 種類の USPI レジメンを評価する際の主要な懸念事項であり、本項に示す結果の焦点である。申請用法・用量として推奨される USPI1MG レジメンは、安全性（LVEF

50%以上）と有効性（VLVOT 30 mmHg 未満）のバランスを考慮した場合、日本人患者にとって、これらレジメン内で、最適なリスク・ベネフィットプロファイルを示すことが示唆された。

CYP2C19 表現型及びレジメンで層別化した Cavg168、VLVOT 及び LVEF の推移を Figure 3.8.1.2-1 に示した。Cavg168 は、他の表現型と比較して PM で高く、1 mg の用量がない USPI レジメンの PM で最も高かった。開始用量 5 mg の USPI1MG レジメンでは、USPI1MGS25MG レジメンに比べ、開始用量の高さに起因して Week 24 まで Cavg168 が高く、その後の推移は開始用量が 2.5 mg の USPI1MGS25MG レジメンと重なった。最終的に USPI1MG レジメンと USPI1MGS25MG レジメンが重なったことは想定通りであり、重なったタイミングは USPI1MG レジメンにおいて Week 24 までに 1 mg の用量に達するために 2 回の用量漸減機会を得た一方で、USPI1MGS25MG レジメンでは用量漸増機会を得たためと考えられる。USPI レジメンでの PM における 104 週時の Cavg168 の中央値の持続的な高値は用量 1 mg が利用できないためと考えられ、一部の PM では利用可能な最低用量である 2.5 mg で LVEF < 50%が 2 回発生した場合に投与中止が必要になる。一方、用量 1 mg が利用可能な場合、患者の投与中止は最小限となる。なお、このようなレジメン間の差は IM では顕著ではなく、その他の CYP2C19 表現型では認められなかった。LVEF 及び VLVOT の経時推移は Cavg168 と類似し、特に Week 24～36 までの中央値（5 及び 95 パーセンタイル）に若干の差がみられた。全般的に、レジメン間の差は投与開始から最初の 36 週間で最も大きく、LVEF について PM、VLVOT について UM で最も顕著であった。開始用量が 2.5 mg と低用量の場合、Week 52 以前では VLVOT 及び LVEF 値は、投与開始後初期に高くなる傾向があるものの、最終的には、各患者が個別の心エコーに基づいて最適な用量への調節機会を得たことで、LVEF および VLVOT はレジメン間で重なった。CYP2C19 表現型にかかわらず、3 つのレジメンすべてで 104 週目までに効果的に投与量を最適化できることが示唆された。

Figure 3.8.1.2-1: Cavg168, LVEF, and VLVOT Across Time Points in Patients from Equal CYP2C19 Phenotype Distribution Stratified by Phenotype and Titration Regimen



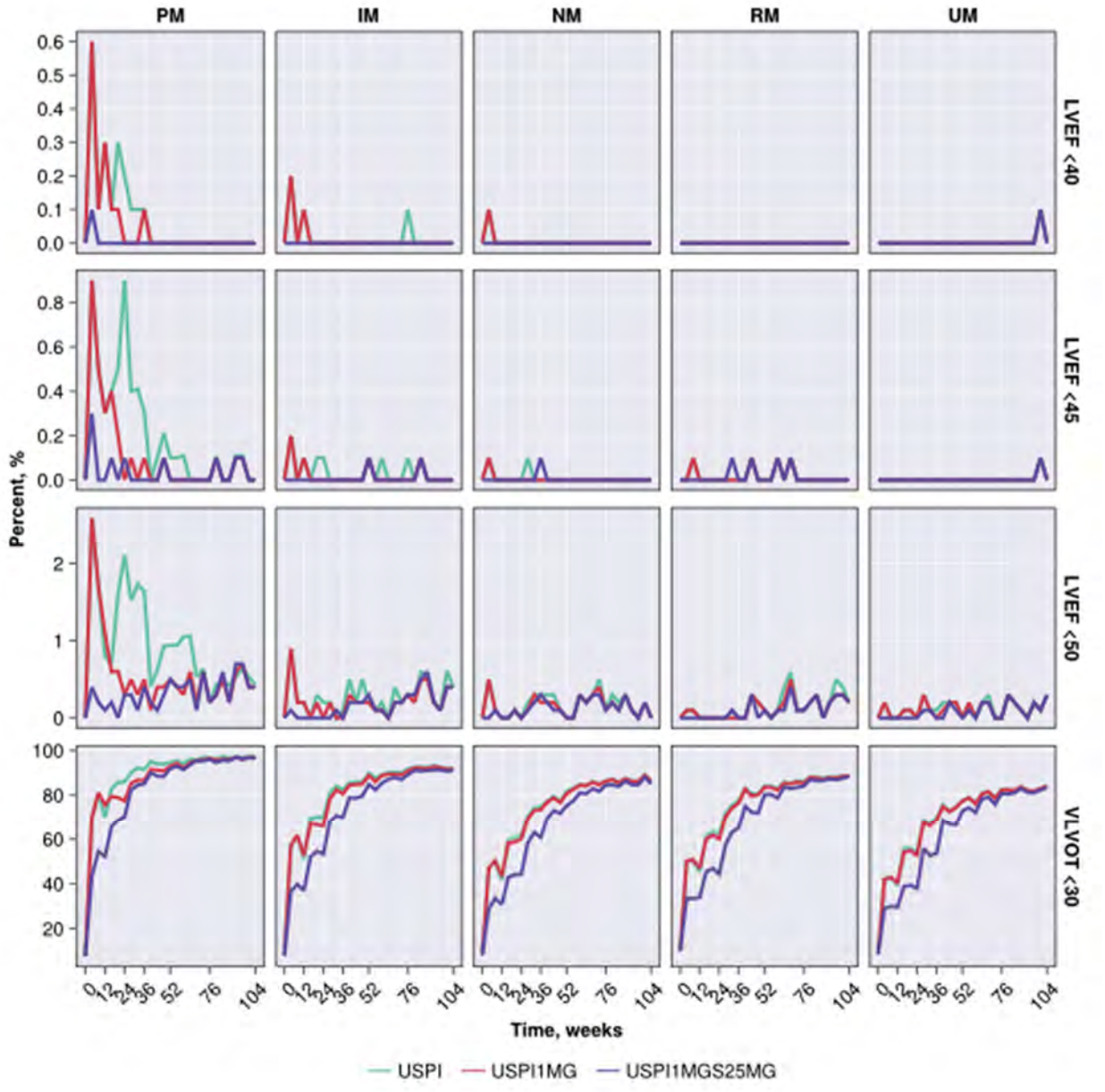
Source:モジュール 5.3.3.5-6 Figure 5.3.2.2-1
Abbreviations: Cavg168 = average weekly concentration; IM = intermediate metabolizer; LVEF = left ventricular ejection fraction; NM = normal metabolizer; PM = poor metabolizer; RM = rapid metabolizer; UM = ultra-rapid metabolizer; VLVOT = Valsalva left ventricular outflow tract.
Note: Solid lines are the median of corresponding data. Shaded regions are 5th and 95th percentiles of corresponding data. Outcome units: Cavg168, ng/mL; LVEF, %; VLVOT, mmHg.

各レジメンでの主な安全性及び有効性の指標に達した被験者の割合の時間推移を Figure 3.8.1.2-2 に示す。全体的な LVEF < 50%の発現率は、他表現型に比べ PM で最も高く、開始用量 2.5 mg に比べ 5 mg と高い USPI 及び USPI1MG レジメンで高かった。開始用量 5 mg の USPI 又は USPI1MG レジメンで投与を受けた PM では、相対的な発現率に差が認められたものの発現率は低く（3%未満）、最終的には USPI1MGS25MG レジメンと重なった（1%未満）（Table 3.8.1.2-1）。最初の 12 週間の LVEF < 50%の発現率は USPI 及び USPI1MG レジメンで同程度であったが、USPI1MG レジメンでは Week 24 までに 1%未満に低下し、USPI レジメンでは Week 36 まで 2%近くを維持した。ただし、この USPI レジメンでも、LVEF < 50%の発現率は、最終的に開始用量 2.5 mg の USPI1MGS25MG レジメンと重なった。このことから、用量 1 mg が利用可能な USPI1MG レジメンは、USPI レジメンと比

較し 2.5 mg 投与中に LVEF < 50%となる患者をより効果的に管理することが可能と考えられる。すなわち、投与期間中の LVEF 50%未満の頻度を改善すると共に、投与を中止する患者の割合を低減できることが示唆された。開始用量 2.5 mg では、投与開始早期の LVEF < 50%の発現率が最も低かったが、開始用量 5 mg と比較して VLVOT < 30 mmHg の達成率の増加が遅延した。さらに、収縮機能障害の臨床症状と関連する可能性が高い LVEF < 40%のようなより低い閾値を下回って LVEF が悪化する頻度は、PM を含むすべての CYP2C19 表現型で重なっていた。

VLVOT < 30 mmHg の患者の割合は、CYP2C19 UM で最も低かった（Table 3.8.1.2-2）。Week 52 では、USPI 又は USPI1MG レジメンの VLVOT < 30 mmHg を示す割合が最も高かったが（約 77%）、Week 104 ではレジメン間の差はごくわずかであった。USPI1MGS25MG レジメンにおける UM では VLVOT < 30 mmHg の患者の割合が 80%に到達したのが Week 76 であったのに対し、USPI 及び USPI1MG レジメンでは Week 60 であった。この差は初期の数週間でより顕著であり、USPI1MGS25MG レジメンでは Week 24 で 50%の奏効率を達成したのに対し、他のレジメンでは Week 12 時点であった。

Figure 3.8.1.2-2: Percentage of Patients from Equal CYP2C19 Phenotype Distribution Attaining LVEF and VLVOT Thresholds Across Time Points Stratified by Phenotype and Titration Regimen



Source:モジュール 5.3.3.5-6 Figure 5.3.2.2-2
Abbreviations: CYP2C19 = cytochrome P450 2C19; IM = intermediate metabolizer; LVEF = left ventricular ejection fraction; NM = normal metabolizer; PM = poor metabolizer; RM = rapid metabolizer; UM = ultra-rapid metabolizer; VLVOT = Valsalva left ventricular outflow tract.

Table 3.8.1.2-1: Percentage of Patients from Equal CYP2C19 Phenotype Distribution with PM Phenotype Attaining LVEF < 50% at Key Weeks by Titration Regimen

Week	USPI	USPI1MG	USPI1MGS25MG
4	2.6	2.6	0.4
8	1.7	1.7	0.2
12	0.8	1.1	0.1
36	1.64	0.5	0.4
52	0.94	0.5	0.5
104	0.43	0.4	0.4

Source:モジュール 5.3.3.5-6 Table 5.3.2.2-1
Abbreviations: CYP2C19 = cytochrome P450 2C19; LVEF = left ventricular ejection fraction; PM = poor metabolizer.

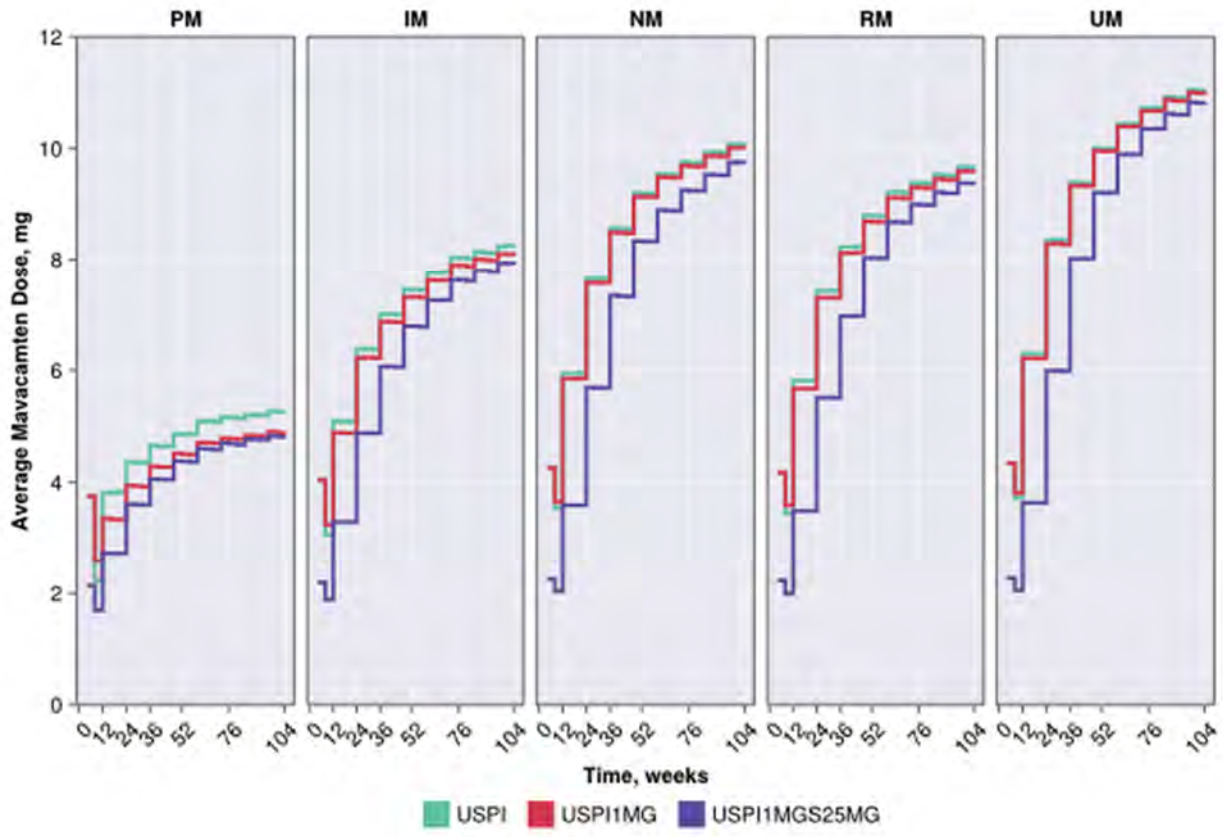
Table 3.8.1.2-2: Percentage of Patients from Equal CYP2C19 Phenotype Distribution with UM Phenotype Attaining VLVOT < 30 mmHg at Key Weeks by Titration Regimen

Week	USPI	USPI1MG	USPI1MGS25MG
4	42.1	42.1	29.2
8	42.8	42.8	29.9
12	39	40.7	29.7
36	69.7	68.7	53.6
52	77.6	77.4	73
104	84.3	84.1	83.4

Source:モジュール 5.3.3.5-6 Table 5.3.2.2-2
Abbreviations: CYP2C19 = cytochrome P450 2C19; UM = ultra-rapid metabolizer; VLVOT = Valsalva left ventricular outflow tract.

平均用量の推移を Figure 3.8.1.2-3 に示す。表現型全体で認められた平均用量の傾向は、Figure 3.8.1.2-1 の Cavg168 で認められたものと同様であった。全体として、開始用量 5 mg 又は 2.5 mg に基づき、投与開始後早期の平均用量には差があったが、時間の経過とともに USPI1MG レジメンに収束し、PM では用量 1 mg が用量の最適化に有用であることが示唆された。その他の CYP2C19 表現型では、開始用量の差に基づき投与開始後早期の平均用量に差があったが、開始用量 5 mg の 2 つのレジメン（USPI 及び USPI1MG）間には、用量 1 mg の有無にかかわらず重なりが認められた。このことは、PM 以外の患者は用量 1 mg を必要としない又は 1 mg のベネフィットを得にくい一方で、PM 患者は 1 mg 用量の有用性を得やすいことを示唆する。

Figure 3.8.1.2-3: Average Mavacamten Dose Administered to Patients from Equal CYP2C19 Phenotype Across Time Points Stratified by Phenotype and Titration Regimen



Source:モジュール 5.3.3.5-6 Figure 5.3.2.2-3
Abbreviations: CYP2C19 = cytochrome P450 2C19; IM = intermediate metabolizer; NM = normal metabolizer; PM = poor metabolizer; RM = rapid metabolizer; UM = ultra-rapid metabolizer.

PM に投与された用量の経時的な割合を Table 3.8.1.2-3 に要約する。LVEF＜50%又は VLVOT＜20 mmHg によるさらなる減量の必要性から、Week 4 又は Week 8 において投与一時中断となる頻度が高いことが示された（USPI1MG レジメンで最大 2.6%、USPI 及び USPI1MGS25MG レジメンでそれぞれ 37.3%及び 10.3%）。104 週時に投与中止された患者の割合は、用量 1 mg が利用できない USPI レジメンで PM の 6.7%、用量 1 mg が利用できる USPI1MG 及び USPI1MGS25MG レジメンで PM の 0.3%であった。このことから、USPI1MG 及び USPI1MGS25MG レジメンは PM が mavacamten の投与を長期継続させるのに適すると考えられる。また USPI1MG レジメンは投与開始早期に使用可能な用量の選択肢が多い（1、2.5 及び 5 mg）ため、いずれの CYP2C19 表現型の患者にも有用性が高く、患者が LVEF＜50%を経験する可能性が比較的高い投与開始早期の来院頻度も最適化されていると考えられる。

Table 3.8.1.2-3: Percentage of Patients from Equal CYP2C19 Distribution with PM Phenotype Receiving Each Mavacamten Dose at Select Weeks Stratified by Titration Regimen

Scenario	Week	N	PDC	ITX	1 mg	2.5 mg	5 mg	10 mg	15 mg
USPI	4	1000	0	26 (2.6)	0	486 (48.6)	488 (48.8)	0 (0.0)	0 (0.0)
	8	1000	0	373 (37.3)	0	381 (38.1)	246 (24.6)	0 (0.0)	0 (0.0)
	12	1000	0	8 (0.8)	0	651 (65.1)	250 (25.0)	91 (9.1)	0 (0.0)
	36	978	22	16 (1.6)	0	502 (51.3)	306 (31.3)	122 (12.5)	32 (3.3)
	52	960	40	9 (0.9)	0	462 (48.1)	322 (33.5)	128 (13.3)	39 (4.1)
	104	933	67	4 (0.4)	0	401 (43.0)	328 (35.2)	152 (16.3)	48 (5.1)
USPI1MG	4	1000	0	26 (2.6)	0	486 (48.6)	488 (48.8)	0	0
	8	1000	0	17 (1.7)	356 (35.6)	381 (38.1)	246 (24.6)	0	0
	12	1000	0	11 (1.1)	308 (30.8)	340 (34.0)	250 (25.0)	91 (9.1)	0
	36	1000	0	5 (0.5)	186 (18.6)	358 (35.8)	297 (29.7)	122 (12.2)	32 (3.2)
	52	1000	0	5 (0.5)	158 (15.8)	356 (35.6)	314 (31.4)	128 (12.8)	39 (3.9)
	104	997	3	4 (0.4)	123 (12.3)	346 (34.7)	324 (32.5)	152 (15.2)	48 (4.8)
USPI1MG S25MG	4	1000	0	4 (0.4)	242 (24.2)	754 (75.4)	0	0	0
	8	1000	0	103 (10.3)	372 (37.2)	525 (52.5)	0	0	0
	12	1000	0	1 (0.1)	321 (32.1)	395 (39.5)	283 (28.3)	0	0
	36	999	1	4 (0.4)	186 (18.6)	370 (37.0)	311 (31.1)	109 (10.9)	19 (1.9)
	52	999	1	5 (0.5)	157 (15.7)	359 (35.9)	328 (32.8)	119 (11.9)	31 (3.1)
	104	997	3	4 (0.4)	126 (12.6)	346 (34.7)	329 (33.0)	148 (14.8)	44 (4.4)

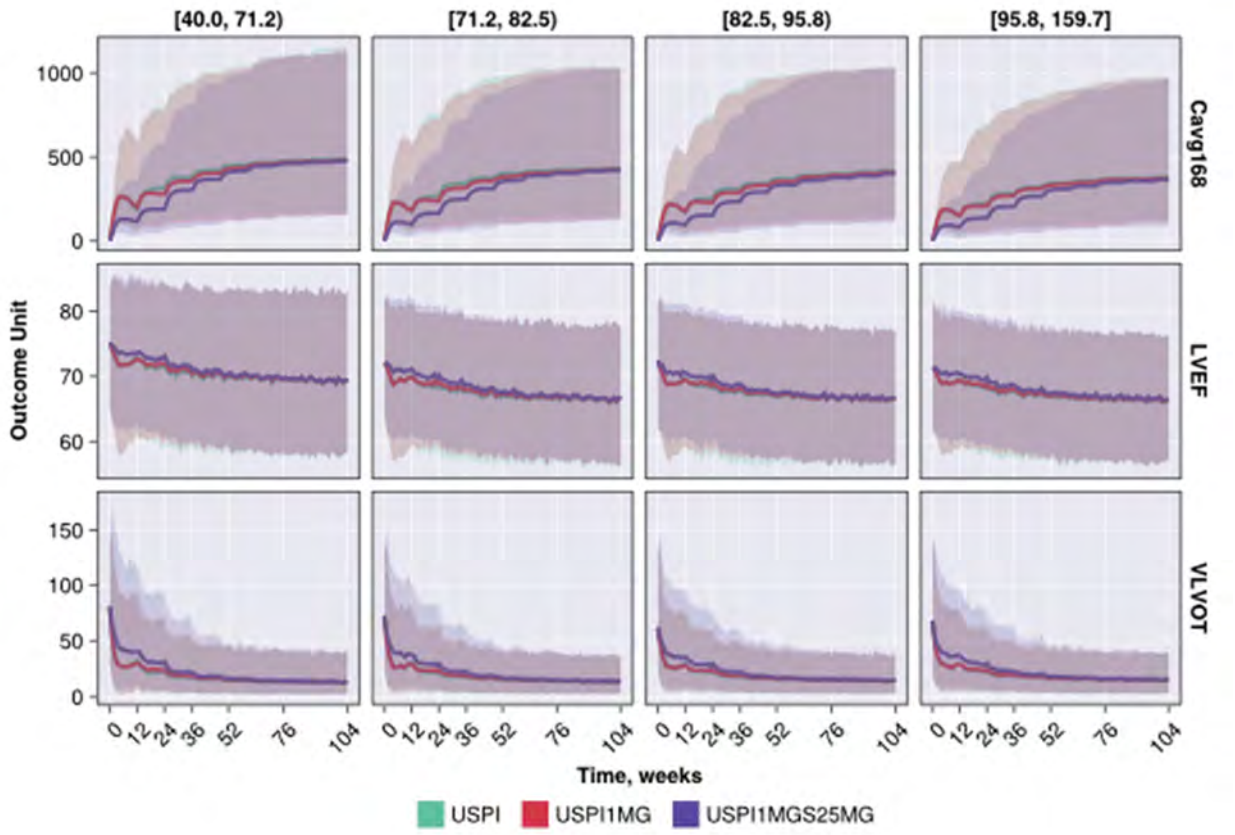
Source:モジュール 5.3.3.5-6 Table 5.3.2.2-3
Abbreviations: CYP2C19 = cytochrome P450 2C19; ITX = temporary dosing interruption; PDC = permanent discontinuation of therapy; PM = poor metabolizer.
Notes: Percentages were calculated with respect to in-row value of N. The ITX column accurately reflects dose interruption throughout simulation. The PDC column accurately reflects the cumulative number of patients removed from the study throughout qualifying simulation.

HORIZON-HCM 試験の対象集団のベースライン体重（WTB）の平均値（67 kg）は全体集団の平均値（85 kg）よりも低かった。PPK 解析（3.5 項参照）の結果から、WTB は CL/F に対する共変量であることが明らかになっている。この影響を、主な有効性及び安全性の指標並びに経時的な平均投与量を体重の四分位数で区切り検討した。

WTB の四分位及びレジメンで層別した Cavg168、LVEF 及び VLVOT の推移を Figure 3.8.1.2-4 に示す。全体的に、レジメン間の相対的な差は CYP2C19 表現型で層別した場合と一貫しており、WTB 四分位間で類似していた。第 1 四分位で Cavg168 がわずかに増加することに伴い、LVEF 及び VLVOT の若干の低下が認められたが、LVEF < 50%及び VLVOT < 30 mmHg を示した患者の割合に

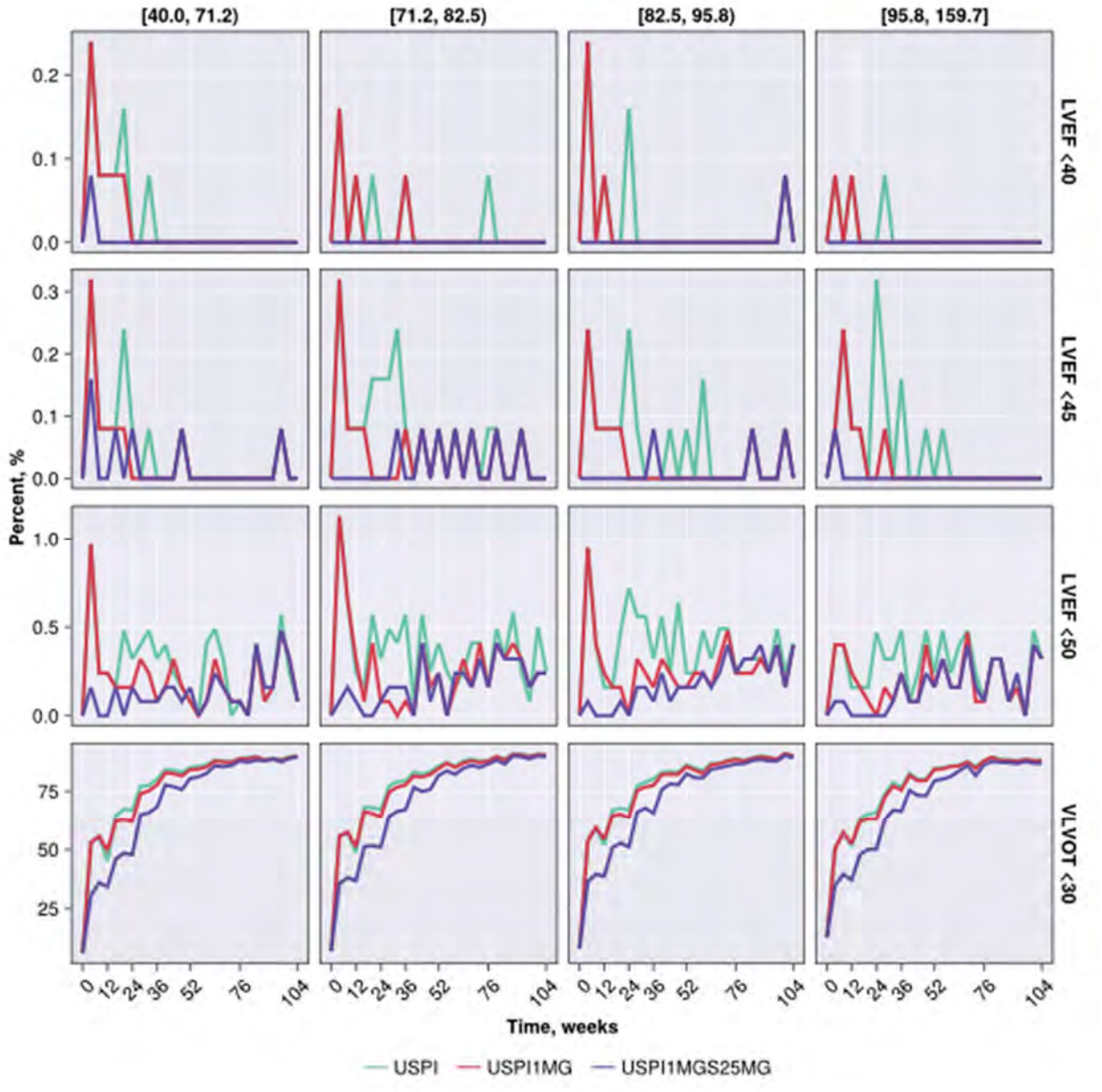
明らかな差は認められなかった（Figure 3.8.1.2-5）。よって体重に基づくわずかな差は、安全性及び有効性プロファイルに対し顕著な影響を及ぼさないと考えられた。

Figure 3.8.1.2-4: Cavg168, LVEF, and VLVOT Across Time Points in Patients from Equal CYP2C19 Phenotype Distribution Stratified by Body Weight Quartile and Titration Regimen



Source:モジュール 5.3.3.5-6 Figure 5.3.2.2-4
Abbreviations: Cavg168 = mavacamten average concentration over the 168-hour (1-week) period prior to the observed safety or efficacy response; CYP2C19 = cytochrome P450 2C19; LVEF = left ventricular ejection fraction; VLVOT = Valsalva left ventricular outflow tract.
Note: Solid lines are the median of corresponding data. Shaded regions are 5th and 95th percentiles of corresponding data. Outcome units: Cavg168, ng/mL; LVEF, %; VLVOT, mmHg. Column headers use set notation (eg; [40.0, 71.2) can be interpreted as, "values greater than or equal to 40 kg and less than 71.2 kg').

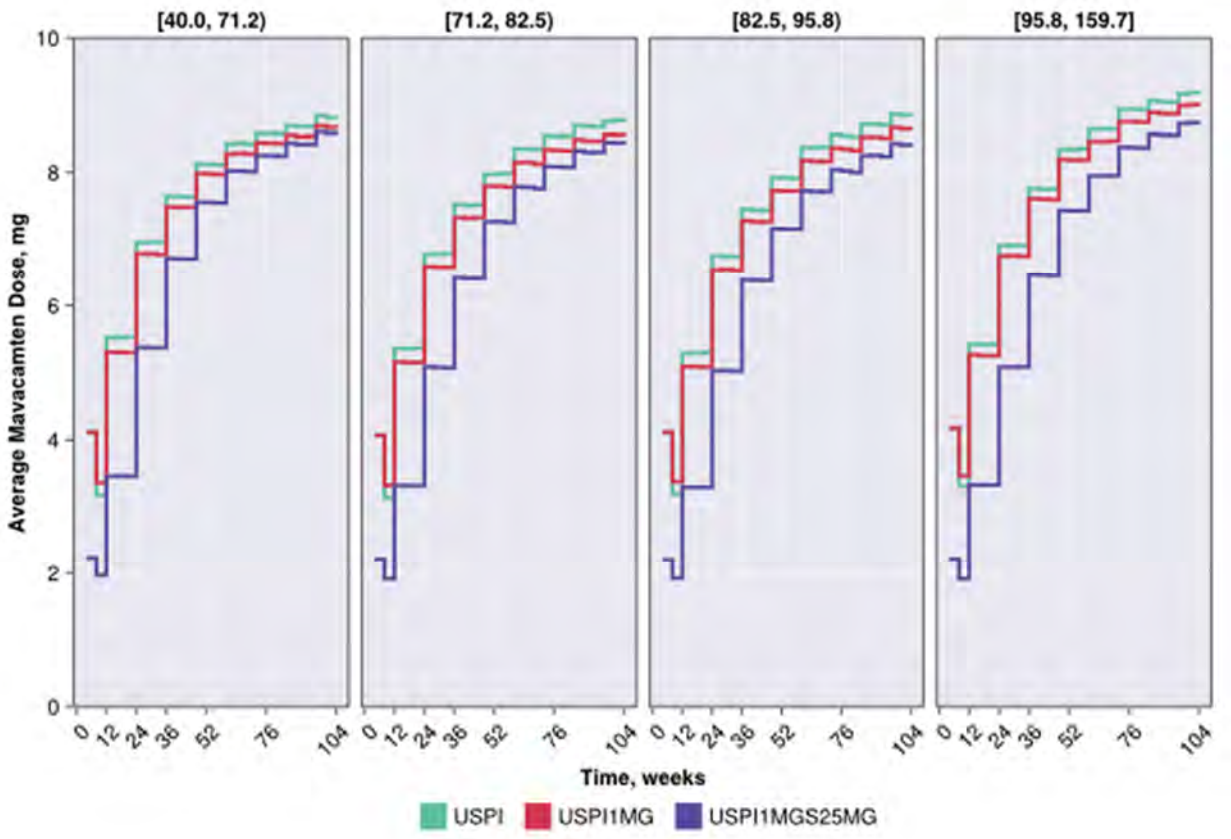
Figure 3.8.1.2-5: Percentage of Patients from Equal CYP2C19 Phenotype Distribution Attaining LVEF and VLVOT Thresholds Across Time Points Stratified by Body Weight Quartile and Titration Regimen



Source:モジュール 5.3.3.5-6 Figure 5.3.2.2-5
Abbreviations: CYP2C19 = cytochrome P450 2C19; LVEF = left ventricular ejection fraction; VLVOT = Valsalva left ventricular outflow tract.
Note: Column headers use set notation (eg; [40.0, 71.2) can be interpreted as, "values greater than or equal to 40 kg and less than 71.2 kg').

体重四分位で層別化した平均用量の推移を Figure 3.8.1.2-6 に示す。用量推移は各体重四分位間で類似しており、HORIZON-HCM 試験集団と全体集団の間の体重の差は、有意な影響を及ぼさないことが示唆された。

Figure 3.8.1.2-6: Average Mavacamten Dose Administered to Patients from Equal CYP2C19 Phenotype Across Time Points Stratified by Body Weight Quartile and Titration Regimen



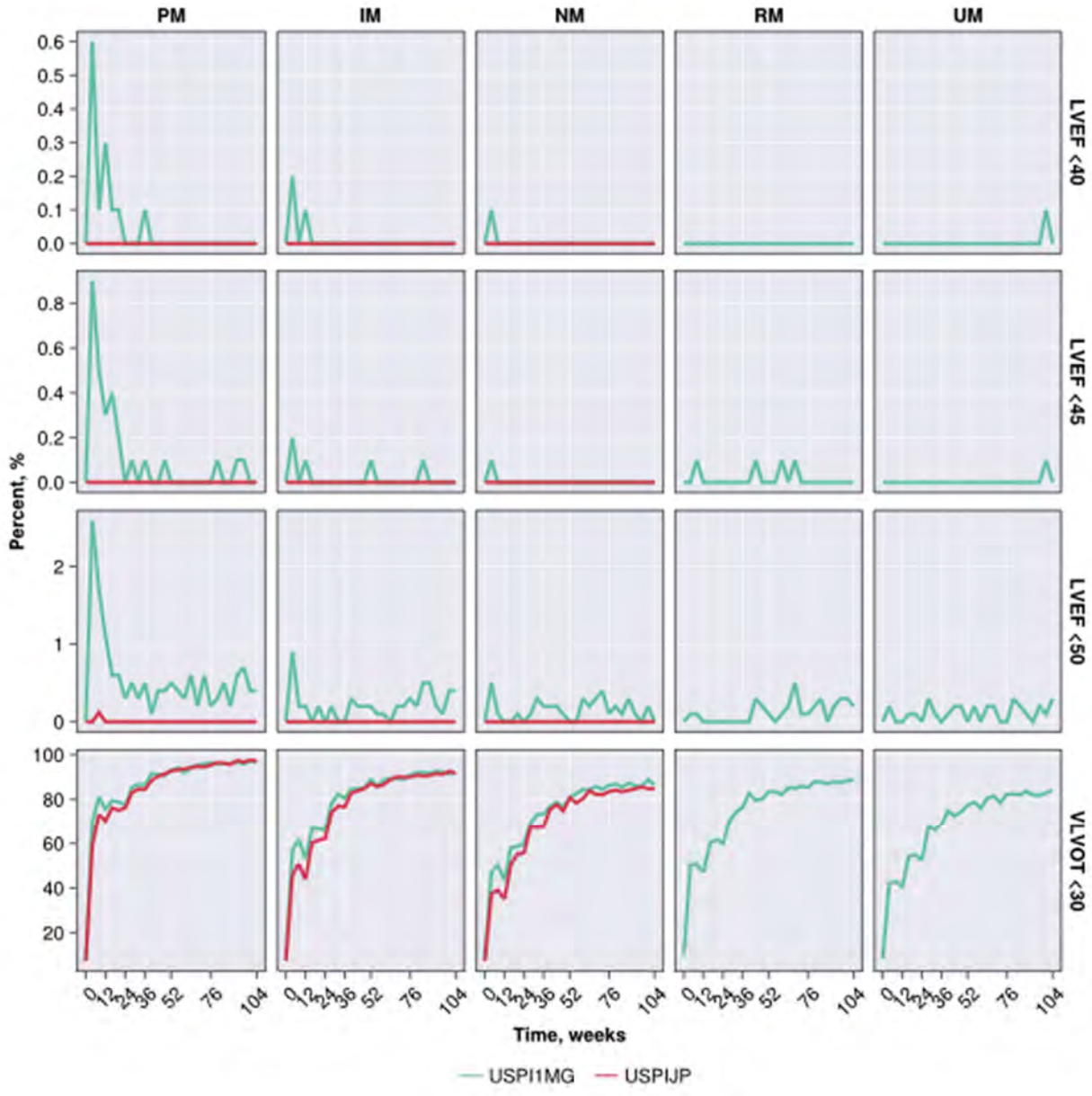
Source:モジュール 5.3.3.5-6 Figure 5.3.2.2-6
Abbreviation: CYP2C19 = cytochrome P450 2C19.
Note: Solid lines are the arithmetic mean of corresponding data. Column headers use set notation (eg; [40.0, 71.2) can be interpreted as, "values greater than or equal to 40 kg and less than 71.2 kg').

3.8.1.3 Global population（VP1）及び Pseudo-Japanese population（VP4）における申請用法・用量の比較

日本人患者を含む全体集団（Global population）において、申請用法・用量である USPI1MG レジメンが検討したレジメン内で最良のリスク・ベネフィットプロファイルを示すと考えられた（3.8.1.2 項参照）。USPI1MG レジメンの性能をさらに評価するため、仮想日本人集団（VP4：Pseudo-Japanese population）を対象に USPI1MG レジメンを用いたシミュレーション（USPIJP シナリオ）を実施した。USPIJP シナリオでの主な有効性及び安全性指標の経時的な推移を、患者の全体集団

（VP1：Global population）を対象とした USPI1MG レジメンのシミュレーション結果（USPI1MG シナリオ）と比較した（Figure 3.8.1.3-1）。また、主な時点での LVEF < 50%の PM 患者の割合を Table 3.8.1.3-1 に示す。USPI1MG シナリオでは、LVEF < 50%の患者の割合は Week 12 まで 3%未満、その後 1%未満であったのに対し、USPIJP シナリオでは Week 12 以前まで 0.2%未満、その後はすべて 0%であった。これは、HORIZON-HCM 試験の対象集団で観察されたベースライン LVEF が高いこと及び LVEF 低下に対する mavacamten の影響が小さいためと考えられた。VLVOT < 30 mmHg となった患者の割合は、全期間を通じて両シナリオ間で同程度であった。

Figure 3.8.1.3-1: Percentage of Patients Attaining LVEF and VLVOT Thresholds Across Time Points Stratified by Phenotype and Titration Regimen



Source:モジュール 5.3.3.5-6 Figure 5.3.2.3-1
Abbreviations: IM = intermediate metabolizer; LVEF = left ventricular ejection fraction; NM = normal metabolizer; PM = poor metabolizer; RM = rapid metabolizer; UM = ultra-rapid metabolizer; VLVOT = Valsalva left ventricular outflow tract.
Note: USPI1MG patient population has equal CYP2C19 phenotype distribution. USPIJP is the USPI1MG titration regimen in a pseudo-Japanese patient population with representative CYP2C19 phenotype distribution.

Table 3.8.1.3-1: Percentage of Patients with PM Phenotype Attaining LVEF < 50% at Key Weeks by Titration Regimen

Week	USPI1MG	USPIJP
4	2.6	0
~8	1.7	0.12
12	1.1	0
36	0.5	0
52	0.5	0
104	0.4	0

Source:モジュール 5.3.3.5-6 Table 5.3.2.3-1
Abbreviations: CYP2C19 = cytochrome P450 2C19; LVEF = left ventricular ejection fraction; PM = poor metabolizer.
Note: USPI1MG patient population has equal CYP2C19 phenotype distribution. USPIJP is the USPI1MG titration regimen in a pseudo-Japanese patient population with representative CYP2C19 phenotype distribution.

4 特別な試験

該当なし。

5 付録

該当なし。

Table Of Contents

1 背景及び概観 15
1.1 有効性評価対象となった臨床試験の概略 15
1.1.1 海外第 3 相試験（MYK-461-005、EXPLORER-HCM） 18
1.1.2 国内第 3 相試験（CV027004、HORIZON-HCM） 21
1.1.3 海外第 3 相試験（MYK-461-017、VALOR-HCM） 24
1.1.4 海外長期継続投与試験（MYK-461-007：MAVA-LTE、MYK-461-008：PIONEER-OLE） 26
1.1.5 海外第 2 相試験（MYK-461-004、PIONEER-HCM） 28
1.1.6 臨床試験で用いた mavacamten の用法用量の概略 28
1.2 有効性の評価方法 30
1.2.1 有効性評価項目 30
1.2.1.1 有効性評価項目の設定根拠 33
1.2.2 統計解析 36
1.2.2.1 解析対象集団 36
1.2.2.2 統計手法 37
1.2.2.3 部分集団解析 39
2 個々の試験結果の要約 40
3 全試験を通しての結果の比較と解析 40
3.1 試験対象集団 40
3.1.1 選択・除外基準の比較 40
3.1.2 被験者の内訳 42
3.1.2.1 海外第 3 相試験（MYK-461-005） 42
3.1.2.2 国内第 3 相試験（CV027004） 43
3.1.2.3 海外第 3 相試験（MYK-461-017） 44
3.1.2.4 海外長期継続投与試験（MYK-461-007, MYK-461-008） 45
3.1.3 人口統計学的特性及び疾患特性 45
3.1.3.1 海外第 3 相試験（MYK-461-005） 45
3.1.3.2 国内第 3 相試験（CV027004） 46
3.1.3.3 海外第 3 相試験（MYK-461-017） 49
3.1.3.4 長期継続投与試験（MYK-461-007, MYK-461-008） 52
3.2 全有効性試験の結果の比較検討 55
3.2.1 海外第 3 相試験（MYK-461-005） 55
3.2.1.1 主要複合評価項目 55
3.2.1.2 副次評価項目 56
3.2.1.3 探索的評価項目 68
3.2.2 国内第 3 相試験（CV027004） 78
3.2.2.1 主要評価項目 78

3.2.2.2 副次評価項目 81
3.2.2.3 探索的評価項目 85
3.2.3 海外第 3 相試験（MYK-461-017） 92
3.2.3.1 主要評価項目 92
3.2.3.2 副次評価項目 95
3.2.4 海外長期継続投与試験（MYK-461-007、MYK-461-008） 99
3.2.4.1 運動負荷後の LVOT 最大圧較差 99
3.2.4.2 NYHA 心機能分類 100
3.2.4.3 KCCQ-23 CSS 102
3.2.4.4 NT-proBNP 102
3.2.4.5 安静時及びバルサルバ負荷後の LVOT 最大圧較差 104
3.2.4.6 安静時の LVEF 108
3.2.4.7 運動負荷後の LVEF 及び LVSV 109
3.2.4.8 左室容積 110
3.2.4.9 MR 及び僧帽弁の SAM 111
3.2.4.10 拡張機能 112
3.2.4.11 心臓の構造 113
3.2.5 mavacamten の心機能及び心臓の構造に対する効果 114
3.3 部分集団における結果の比較 115
3.3.1 MYK-461-005 試験 115
3.3.2 MYK-461-017 試験 117
4 申請用法・用量に関する臨床情報の解析 118
4.1 申請用法・用量 118
4.2 申請用法・用量の根拠 119
4.2.1 開始用量 120
4.2.2 MYK-461-005 の試験結果に基づく用量調節に用いる指標の検討 120
4.2.3 心エコーで測定した臨床反応に基づく用量調節 122
4.2.4 早期の臨床反応に基づく減量基準の検討 123
4.2.5 LVEF 低下事象における血漿中薬物濃度の評価 124
4.2.6 病態がより進行した患者への投与（MYK-461-017 試験） 126
4.2.7 日本人症候性 oHCM 患者への投与（CV027004 試験） 127
4.2.8 CYP2C19 PM 患者への投与 129
4.2.9 CYP2C19 阻害剤の併用について 129
4.2.10 心エコー検査の間隔 129
5 効果の持続、耐薬性 131
5.1 海外長期継続投与試験（MYK-461-007、MYK-461-008） 131
5.2 国内第 3 相試験（CV027004） 131
6 付録 132
7 参考文献 152

List of Tables

Table 1.1-1: 症候性 oHCM 患者の有効性を評価した臨床試験の概要 17
Table 1.1.4-1: Duration of Treatment Interval between Parent and Extenstion Studies 27
Table 1.1.6-1: 臨床試験で用いた mavacamten の用法用量の概略 29
Table 1.2.1-1: 本書に提示した有効性評価項目一覧 30
Table 1.2.2.1-1: MYK-461-005 試験及び CV027004 試験の解析対象集団 36
Table 3.1.1-1: 第 3 相臨床試験の主な選択・除外基準（MYK-461-005、CV027004、MYK-461-017） 41
Table 3.1.2.1-1: MYK-461-005: Subject Disposition (ITT Population) 43
Table 3.1.2.2-1: CV027004: Subject Disposition (ITT Population) 44
Table 3.1.2.3-1: MYK-461-017: Subject Disposition (ITT Population) [Double-Blind Period] 44
Table 3.1.3.2-1: MYK-461-005, CV027004: Demographics and Baseline Characteristics Summary (ITT Population) 46
Table 3.1.3.2-2: MYK-461-005, CV027004: Baseline Efficacy Parameters Summary (ITT Population) 48
Table 3.1.3.3-1: MYK-461-017: Demographics and Baseline Characteristics Summary (ITT Population) [Double-Blind Period] 50
Table 3.1.3.3-2: MYK-461-017: Baseline Efficacy Parameters Summary (ITT Population) [Double-Blind Period] 52
Table 3.1.3.4-1: MYK-461-007 (ITT Population), MYK-461-008 (Safety Analysis Population): Demographics and Baseline Characteristics Summary 53
Table 3.1.3.4-2: MYK-461-007 (ITT Population), MYK-461-008 (Safety Analysis Population): Baseline Efficacy Parameters Summary 54
Table 3.2.1.1-1: MYK-461-005: Composite Functional Endpoint at Week 30 (ITT Population) 55
Table 3.2.1.2-1: MYK-461-005: Between-Group Comparisons in Changes from Baseline in Continuous Secondary Endpoints (ITT Population) 57
Table 3.2.1.2-2: MYK-461-005: Between-Group Comparisons in Changes from Baseline in Continuous Secondary Endpoints (ITT Population) 59
Table 3.2.1.2-3: MYK-461-005: Proportion of Subjects with Improvement ≥ 1 NYHA Class from Baseline to Week 30 (ITT Population) 60

Table 3.2.1.2-4: MYK-461-005: Between-Group Comparisons in Changes from Baseline in Continuous Secondary Endpoints (ITT Population) 62

Table 3.2.1.2-5: MYK-461-005: Subjects with ≥ 10-Point Increase from Baseline in KCCQ 23 Clinical Summary Score by Treatment and Visit (ITT Population) 64

Table 3.2.1.2-6: MYK-461-005: Between-Group Comparisons in Changes from Baseline in Continuous Secondary Endpoints (ITT Population) 65

Table 3.2.1.2-7: MYK-461-005: Subjects with ≥ 2.5-Point Decrease in HCMSQ Shortness of Breath Domain Score by Treatment and Visit (ITT Population) 67

Table 3.2.1.3-1: MYK-461-005: Between-Group Comparisons of Changes from Baseline in NT-proBNP at Week 30 (ITT Population)..... 69

Table 3.2.1.3-2: MYK-461-005: Changes from Baseline at Week 30 in Measures of Left Ventricular Volumes and Cardiac Output (ITT Population)..... 73

Table 3.2.1.3-3: MYK-461-005: Changes from Baseline at Week 30 in Doppler Measures of Diastolic Function (ITT Population) 74

Table 3.2.1.3-4: MYK-461-005: Changes from Baseline at Week 30 in Measures of Cardiac Structure (ITT Population)..... 75

Table 3.2.1.3-5: MYK-461-005: Between-Group Comparisons in Changes from Baseline at Week 30 in CMR Parameters (CMR Substudy Population) 76

Table 3.2.2.1-1: CV027004: Changes from Baseline in Post-exercise LVOT Peak Gradient (mmHg) at Week 30 (Primary analysis) (ITT Population) 79

Table 3.2.2.2-1: CV027004: NYHA Functional Classification Shift from Baseline at Week 30 (ITT Population) 81

Table 3.2.2.2-2: CV027004: Changes from Baseline in KCCQ Clinical Summary Score by Visit (ITT Population)..... 82

Table 3.2.2.2-3: CV027004: Changes from Baseline in Cardiac Biomarkers at Week 30 (ITT Population)..... 83

Table 3.2.2.3-1: CV027004: Changes from Baseline at Week 30 in Measures of Left Ventricular Volumes and Cardiac Output (ITT Population)..... 86

Table 3.2.2.3-2: CV027004: Changes from Baseline at Week 30 in Doppler Measures of Diastolic Function (ITT Population) 88

Table 3.2.2.3-3: CV027004: Changes from Baseline at Week 30 in Measures of Cardiac Structure (ITT Population)..... 88

Table 3.2.2.3-4: CV027004: Changes from Baseline in Cardiopulmonary Exercise Testing (CPET) parameters by Visit (CPET Analysis Population) 89

Table 3.2.2.3-5: CV027004: Changes from Baseline at Week 30 in CMR Parameters (CMR Analysis Population) 90

Table 3.2.3.1-1: MYK-461-017: Proportion of Subjects Meeting the Primary Endpoint at Week 16 (ITT Population) [Double-Blind Period] 93

Table 3.2.3.1-2: MYK-461-017: Composite of Patient Decision to Proceed with SRT or Eligibility for SRT Using an Alternative Criteria at Week 16 (ITT Population) [Double-Blind Period] 94

Table 3.2.3.1-3: MYK-461-017 Key Baseline and Week 16 Findings in Mavacamten-treated Subjects who were Still Eligible for SRT at Week 16 (ITT Population) 95

Table 3.2.3.2-1: MYK-461-017: Between-Group Comparisons in Changes from Baseline in Continuous Secondary Endpoints at Week 16 (ITT Population) 97

Table 3.2.4.7-1: MYK-461-007 (EXPLORER-LTE Cohort): Post-Exercise LVEF and LVSV at Week 24 (Central-Read Echocardiogram) (ITT Population) 110

Table 3.2.4.8-1: MYK-461-007 (EXPLORER-LTE Cohort, ITT Population): MYK-461-008 (Safety Analysis Population): Changes from Baseline in Measures of Left Ventricular Volumes and Cardiac Output 111

Table 3.2.4.10-1: MYK-461-007 (EXPLORER-LTE Cohort, ITT Population), MYK-461-008 (Safety Analysis Population): Changes from Baseline in Doppler Measures of Diastolic Function 112

Table 3.2.4.11-1: MYK-461-007 (EXPLORER-LTE Cohort, ITT Population), MYK-461-008 (Safety Analysis Population): Changes from Baseline in Measures of Cardiac Structure 113

Table 4.1-1: 申請用法・用量の概略 119

Table 4.2.4-1: MYK-461-007 試験 EXPLORER-LTE コホート、Week 4 に 2.5 mg に減量し、Week 12 に来院した被験者の治験実施医療機関で判定した VLVOT 圧較差 124

Table 6-1: 第 3 相臨床試験の選択基準一覧（MYK-461-005、CV027004、MYK-461-017） 132

Table 6-2: 第 3 相臨床試験の除外基準一覧（MYK-461-005、CV027004、MYK-461-017） 136

Table 6-3: 海外第 3 相検証試験（MYK-461-005）及び国内第 3 相試験（CV027004）の概略 143

Table 6-4: MYK-461-005:主要複合評価項目に該当した反応別の運動負荷後 LVOT 最大圧較差のベースラインからの変化量 143

Table 6-5: MYK-461-005: Changes from Baseline to Week 30 and Between-Group Comparisons for Exploratory CPET Endpoints (ITT Population) 145

List of Figures

Figure 1.1.1-1: MYK-461-005: Study Design 19
Figure 1.1.2-1: CV027004: Study Design 22
Figure 1.1.3-1: MYK-461-017: Study Design Schematic 25
Figure 1.1.4-1: MYK-461-007 (EXPLORER-LTE Cohort): Study Schema 26
Figure 3.2.1.2-1: MYK-461-005: Mean (SD) Values in Post-exercise LVOT Peak Gradient, LVEF, and Resting and Valsalva LVOT Peak Gradient by Treatment Group and Visit (ITT Population) 57
Figure 3.2.1.2-2: MYK-461-005: Cumulative Distribution Function Plot of Change in pVO_2 (mL/kg/min) from Baseline to Week 30, Study 461-005 (ITT Population) 60
Figure 3.2.1.2-3: MYK-461-005: Shifts from Baseline in NYHA Class (ITT Population) 62
Figure 3.2.1.2-4: MYK-461-005: Mean (SD) Change from Baseline in KCCQ 23-Clinical Summary Score Over Time (ITT Population) 63
Figure 3.2.1.2-5: MYK-461-005: Cumulative Percent Change in KCCQ-23 Clinical Summary Score (ITT Population) 65
Figure 3.2.1.2-6: MYK-461-005: Mean (SD) Change from Baseline in HCMSQ Shortness of Breath Domain Score Over Time (ITT Population) 66
Figure 3.2.1.2-7: MYK-461-005: Cumulative Percent Change in HCMSQ Shortness of Breath Domain Score (ITT Population) 68
Figure 3.2.1.3-1: MYK-461-005: Median (Q1, Q3) NT-proBNP Over Time by Treatment Group (ITT Population) 70
Figure 3.2.1.3-2: MYK-461-005: Median (Q1, Q3) High-Sensitivity Cardiac Troponin-I Over Time by Treatment Group (ITT Population) 71
Figure 3.2.2.1-1: CV027004: Mean (SD) Values in Post-exercise LVOT Peak Gradient, LVEF, and Resting and Valsalva LVOT Peak Gradient by Treatment Group and Visit (ITT Population) 80
Figure 3.2.2.2-1: CV027004: Mean (SD) Change from Baseline in KCCQ 23-Clinical Summary Score Over Time (ITT Population) 83
Figure 3.2.2.2-2: Longitudinal Plot of Median (Q1, Q3) of Absolute Values in NT-proBNP (ng/L), Troponin I (ng/L) and Troponin T (ng/L) (ITT Population) 85
Figure 3.2.4.1-1: MYK-461-008: Mean (SD) of Post-exercise LVOT Gradient by Visit (Safety Population) 100

Figure 3.2.4.2-1: MYK-461-007 (EXPLORER-LTE Cohort): Bar Plot of NYHA Class over Time by Cohort (ITT Population) 101

Figure 3.2.4.2-2: MYK-461-008: NYHA Functional Classification by Visit (Safety Analysis Population) 102

Figure 3.2.4.4-1: MYK-461-007 (EXPLORER-LTE Cohort): Median Plot (Q1, Q3) of NT-proBNP by Visit and Cohort (ITT Population) 103

Figure 3.2.4.4-2: MYK-461-008: Subject-Level Spaghetti Plot of NT-proBNP by Visit (Safety Analysis Population) 104

Figure 3.2.4.5-1: MYK-461-007 (EXPLORER-LTE Cohort): Mean (SD) Plot of LVOT Gradient at Rest Over Time by Lab Type, EXPLORER-LTE Cohort (ITT Population) 105

Figure 3.2.4.5-2: MYK-461-007 (EXPLORER-LTE Cohort): Mean (SD) Plot of LVOT Gradient on Valsalva Over Time by Lab Type, EXPLORER-LTE Cohort (ITT Population) 105

Figure 3.2.4.5-3: MYK-461-008: Mean (SD) of Resting LVOT Gradient by Visit (Safety Analysis Population) 107

Figure 3.2.4.5-4: MYK-461-008: Mean (SD) of Valsalva LVOT Gradient by Visit (Safety Analysis Population) 107

Figure 3.2.4.6-1: MYK-461-007 (EXPLORER-LTE Cohort): Mean (SD) Plot of Resting LVEF Over Time by Lab Type, EXPLORER-LTE Cohort (ITT Population) 108

Figure 3.2.4.6-2: MYK-461-008: Mean (SD) of Left Ventricular Ejection Fraction by Visit (Safety Analysis Population) 109

Figure 3.2.5-1: MYK-461-005: Effect of Mavacamten on Cardiac Function 115

Figure 3.3.1-1: MYK-461-005: Between-Group Differences in the Composite Functional Endpoint at Week 30 by Baseline Characteristics and Stratification Factors (ITT Population) 117

Figure 4.2.5-1: MYK-461-005 及び MYK-461-007：mavacamten 治療中の LVEF が 50%未満となった被験者の LEVF と mavacamten 血漿中トラフ濃度の散布図 126

Figure 6-1: MYK-461-017: Line Graph of LVOT Gradient Post Exercise by Treatment Group (ITT Population) [Double-Blind Period] 146

Figure 6-2: MYK-461-017: Bar Graph of NYHA Improvement at Week 16 (ITT Population) [Double-Blind Period] 147

Figure 6-3: MYK-461-017: KCCQ-23 Clinical Summary Score: Mean Change from Baseline Over Time (ITT Population) [Double-Blind Period] 147

Figure 6-4: MYK-461-017: Cumulative Distribution Function Plot of Change in KCCQ-CSS from Baseline to Week 16 (ITT Population) [Double-Blind Period]..... 148

Figure 6-5: MYK-461-017: Line Graph of LVEF by Treatment Group (ITT Population) [Double-Blind Period] 149

Figure 6-6: MYK-461-005: Forest Plot of Differences in Clinical Response between Treatment Groups at Week 30 Across Beta-Blocker Subgroups (ITT Population)..... 149

Figure 6-7: MYK-461-017: Differences in Primary Endpoint Response between Treatment Groups at Week 16 across Subgroups (ITT Population) [Double-Blind Period]..... 150

用語及び略号一覧

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

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

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

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

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

1 背景及び概観

1.1 有効性評価対象となった臨床試験の概略

臨床的有効性（以下、本書）では、閉塞性肥大型心筋症（oHCM）に対する mavacamten（開発コード：MYK-461 又は BMS-986427）の目標適応症を支持する臨床試験の有効性の結果を示す。

肥大型心筋症（HCM）は、左室流出路閉塞（LVOTO）の有無により閉塞性と非閉塞性に大別され、mavacamten は oHCM に対する治療薬として開発に着手した。oHCM に対する開発は、日本に先行して海外で進められ、米国及び欧州では、それぞれ 2022 年 4 月、2023 年 6 月に症候性 oHCM の治療薬として mavacamten の製造販売承認を取得した。国内では、2020 年から開発に着手し、国内第 3 相試験は、海外試験の結果と比較できるよう、一部の試験デザインは変更するものの、可能な限り海外第 3 相検証試験と同様の試験デザインになるよう計画した。また、第 1 相単回投与試験（MYK-461-011）の結果から安全性及び薬物動態（PK）に明らかな民族差がないことが確認され、oHCM に対する診断・治療体系に国内外で大きな違いがないことを踏まえ、国内第 3 相試験の結果と海外第 3 相検証試験の有効性及び安全性に大きな差異が認められなければ、海外の臨床試験データを利用し、oHCM を目標適応症とした臨床データパッケージを構築することは可能と考えた。

症候性 oHCM に対する有効性評価に使用した臨床試験一覧を Table 1.1-1 に示す。mavacamten の目標適応症に対する有効性は、症候性 oHCM 患者を対象とした海外第 3 相検証試験（MYK-461-005、EXPLORER-HCM）、国内第 3 相試験（CV027004、HORIZON-HCM）の結果を中心に評価した。この他に、MYK-461-005 試験に先立って実施した症候性 oHCM 患者を対象とした海外第 2 相 proof of concept 試験（MYK-461-004、PIONEER-HCM）及び MYK-461-005 試験より比較的重症で、非薬物療法の中隔縮小治療（SRT）が適応される症候性 oHCM 患者を対象とした海外第 3 相試験（MYK-461-017、VALOR-HCM）を評価した。mavacamten の目標適応症に対する長期有効性は MYK-461-005 試験の完了例が移行する長期継続投与試験（MYK-461-007、MAVA-LTE）及び MYK-461-004 試験の完了例が移行する長期継続投与試験（MYK-461-008、PIONEER-OLE）の結果に基づき評価した。これら 6 試験をすべて評価資料とし、症候性 nHCM 患者対象の第 2 相探索試験（MYK-461-006、MAVERICK-HCM）は参考資料とした。

本書では、評価資料のうち、第 3 相試験の 3 試験（MYK-461-005、CV027004、MYK-461-017）及び長期継続投与試験の 2 試験（MYK-461-007、MYK-461-008）の結果を提示し、MYK-461-004 試験及び MYK-461-006 試験の結果は「2.7.6 個々の試験のまとめ」及び各試験の治験総括報告書に示した。なお、MYK-461-007 試験は、MYK-461-005 試験及び MYK-461-006 試験の完了例がコホート別に移行する試験であり、本書では、MYK-461-005 試験の完了例が移行した EXPLORER-LTE コホートの結果を提示する。

本承認申請時点で 4 試験（CV027004、MYK-461-017、MYK-461-007、MYK-461-008）は実施中であり、CV027004 試験及び MYK-461-017 試験は、すべての被験者がそれぞれ Week 30、Week 16 の来院

を完了するか、それ以前に治験薬の投与を中止した時点で主要解析を実施した。MYK-461-017 試験では、Week 16 の主要解析時点までに得られたすべてのデータを解析に用いた。本書には、CV027004 試験及び MYK-461-017 試験の主要解析時点の結果（データカットオフ日：それぞれ 20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日、20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）を提示する。また、長期継続投与試験の 2 試験（MYK-461-007、MYK-461-008）は、中間集計（データカットオフ日：それぞれ 20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日、20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）までの結果を提示する。さらに CV027004 試験では、長期有効性を評価するため、全ての被験者が Week 54 の来院を完了した又は Week 54 以前に治験薬の投与を中止した時点の追加解析（データカットオフ日：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）の結果を示す。

なお、有効性評価に使用した臨床試験は、目的、対象、評価項目、投与期間等の試験デザインが異なることから、個々の試験結果に基づき mavacamten の有効性を評価した。

Table 1.1-1:　　症候性 oHCM 患者の有効性を評価した臨床試験の概要

試験の相/地域/試験番号	主な目的	試験デザイン	投与期間	有効性解析対象例数（ITT）	試験の実施状況 データカットオフ日
第 3 相/海外/ MYK-461-005	有効性の検証	多施設共同、ランダム化、二重盲検、プラセボ対照、並行群間	30 週間	mavacamten 群：123 例 プラセボ群：128 例	完了 Final CSR： 20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日
第 3 相/国内/ CV027004	日本人に対する有効性	多施設共同、非盲検、単群	138 週間	38 例	継続中 Primary CSR： 20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日 CSR Addendum： 20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日
第 3 相/海外/ MYK-461-017	SRT 適応患者に対する有効性	多施設共同、ランダム化、二重盲検、プラセボ対照	128 週間	ITT 集団 112 例 mavacamten 群：56 例 プラセボ群：56 例	継続中 Primary CSR： 20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日
第 2/3 相/海外/ MYK-461-007[a]	長期投与時の有効性	多施設共同、用量盲検、継続投与	252 週間	ITT 集団：231 例	継続中 Interim-2 CSR： 20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日 Interim Adhoc Report： 20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日 Interim-3 CSR： 20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日
第 2 相/海外/ MYK-461-008	長期投与時の有効性	多施設共同、非盲検、継続投与	156 週間	安全性解析対象集団 13 例	継続中 Interim CSR： 20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日 Interim Adhoc Report： 20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日
第 2 相/海外/ MYK-461-004	有効性の探索	多施設共同、非盲検、探索、Proof of concept	12 週間	有効性解析対象集団 21 例 パート A：11 例 パート B：10 例	完了 Final CSR： 20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日

[a] MYK-461-007 試験の EXPLORER-LTE コホートのみ提示
各試験の用法用量は 1.1.6 項参照
資料区分：いずれも評価

1.1.1 項～1.1.5 項では、試験デザインの概略を、症候性 oHCM 患者を対象とした海外第 3 相試験（MYK-461-005）、国内第 3 相試験（CV027004）、海外第 3 相試験（MYK-461-017）、長期継続投与試験（MYK-461-007、MYK-461-008）、海外第 2 相試験（MYK-461-004）の順に示す。試験デザインの詳細は「2.7.6 個々の試験のまとめ」及び各試験の治験総括報告書に示す。また、第 3 相臨床試験（MYK-461-005、CV027004、MYK-461-017）の主な対象患者を 3.1.1 項に、本書で提示する有効性評価項目を 1.2 項に示す。

1.1.1 海外第 3 相試験（MYK-461-005、EXPLORER-HCM）

本試験は、外国人症候性 oHCM 患者を対象に、mavacamten のプラセボに対する有効性、安全性及び忍容性を検討することを目的とした、第 3 相、多施設共同、ランダム化、二重盲検、プラセボ対照、並行群間比較試験である。本試験の主要目的は、Week 30 の運動耐容能及び臨床症状から成る臨床反応［心肺運動負荷試験（CPET）による最高酸素摂取量（pVO_2）及びニューヨーク心臓協会（NYHA）心機能分類］を指標として、mavacamten のプラセボに対する優越性を検証することである。

本試験は、スクリーニング期（最長 35 日間）、二重盲検期（30 週間）、追跡調査期（8 週間）の 3 期で構成された（Figure 1.1.1-1）。

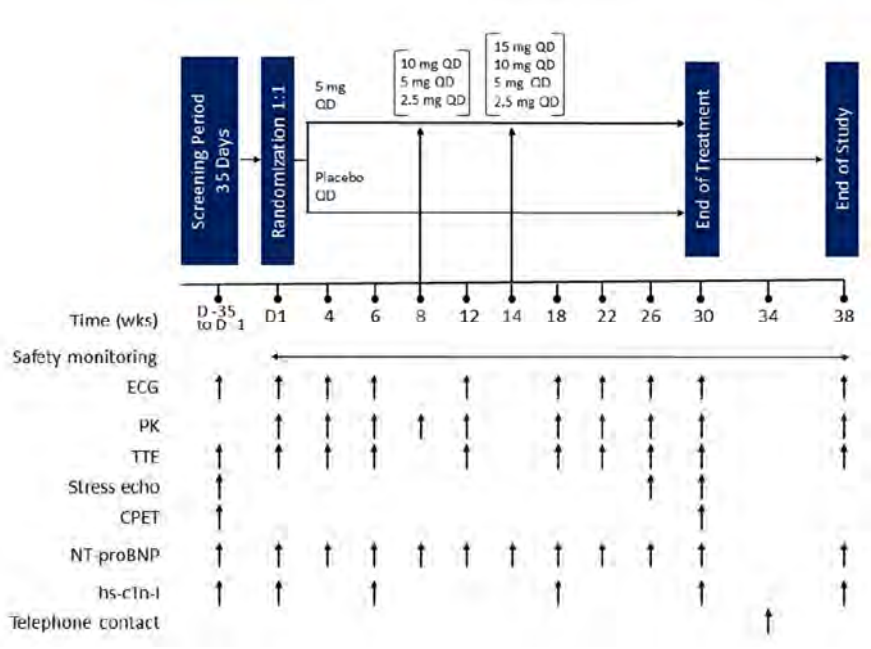
Day 1 にスクリーニングで適格性が確認された被験者を、双方向応答システム（IXRS）を介して mavacamten 群又はプラセボ群のいずれかに 1:1 の比でランダム化し、割り付けられた治験薬を二重盲検下で 30 週間投与した。ランダム化の層別因子は、NYHA 心機能分類（II、III）、β 遮断薬の使用（有、無）、運動負荷方法（トレッドミル、自転車）、心臓磁気共鳴画像法（CMR）サブスタディへの同意（有、無）とした。HCM の基礎治療薬は、スクリーニングの 14 日以上前から β 遮断薬又はカルシウム（Ca）拮抗薬（ベラパミル又はジルチアゼム）のいずれかを一定用量で服用している場合に限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

治験薬の用法用量は、mavacamten（2.5 mg、5 mg、10 mg 又は 15 mg）又はプラセボを 1 日 1 回経口投与とした。mavacamten の開始用量は 5 mg とし、PK 及び心エコーデータ［バルサルバ負荷後の左室流出路（VLVOT）圧較差及び左室駆出率（LVEF）］を指標に、Table 1.1.6-1 に示す基準に従い用量を 1 段階漸増又は漸減した。また、用量の漸増又は漸減は、2 週間前の評価来院日の PK 及び心エコーデータに基づき実施した（Table 1.1.6-1）。試験期間中に LVEF < 50%（安静時）、過度の QTcF 間隔の延長（基準の詳細はモジュール 2.7.6 参照）又は血漿中薬物トラフ濃度 ≥ 1000 ng/mL に該当した場合は治験薬の投与を一時中断し、LVEF ≤ 30%（安静時）に該当した場合は、治験薬の投与を中止した。用量の漸増又は漸減は、中央判定された結果（VLVOT 圧較差、LVEF 及び PK データ）に基づき、盲検下で IXRS を介し行った。

また、CMR による mavacamten の有効性を評価する目的で CMR サブスタディを計画した。選定された特定の施設で、MYK-461-005 試験に適格であり、植込み型除細動器（ICD）又はペースメーカー

の植込みがなく、心房細動を合併していない（最大 80 例）患者に、CMR サブスタディの参加に対する文書同意を取得の上、Day 1 及び Week 30 に CMR を評価した。

Figure 1.1.1-1: MYK-461-005: Study Design



CPET = cardiopulmonary exercise testing; hs-cTn-I = high-sensitivity cardiac troponin-I; D = day; ECG = electrocardiogram; NT-proBNP = N-terminal pro b-type natriuretic peptide; PK = pharmacokinetics; QD = once daily; stress echo = postexercise stress echocardiogram; TTE = transthoracic echocardiography; wks = weeks
Source: MYK-461-005 CSR Figure 1

治験薬の割り付け及び盲検下の方法

治験薬の割り付けは、IXRS を介し、二重盲検下で実施した。治験薬の用量調節並びに投与中断及び中止基準の指標である心エコー、PK データ及び心電図の結果は、中央判定機関により判定された。また、これらの判定結果を盲検化した上で、IXRS を介して治験薬の用量調節並びに投与中断及び中止を実施した。

経胸壁心エコー検査（TTE）は、治験担当医師及び治験協力者とは別の認定を受けた心エコー検査技師（以下、エコー担当者）が実施した。検査結果は治験に関わる医療従事者及び治験依頼者に対して盲検化された。また、エコー担当者に対しても、割り付けられた投与群は盲検化された。

治験薬の投与中断基準又は中止基準に該当した場合、治験担当医師は、被験者に対し治験薬の投与を中止するよう指導し、2～4 週間以内の規定外来院を指示した。また、IXRS はプラセボ群から無作為に被験者を選び、当該被験者に対し規定外の来院を同様に実施することとした。

これらの治験薬の割り付け及び盲検化の方法は、評価バイアスを最小化するために実施した。

用法用量の設定根拠

本試験の用法用量は、個々の被験者の PK/薬力学（PD）反応パラメータに基づき個々の被験者の最小有効用量まで漸増し、過度な薬理作用を回避させ、安全性を確保するために設定した。

第 2 相試験（MYK-461-004）では、mavacamten の血漿中薬物濃度が 350 ng/mL～700 ng/mL の範囲内で LVEF が正常範囲内（50%～70%）を維持しつつ、運動負荷後の左室流出路（LVOT）最大圧較差が有意に低下し、運動耐容能及び症状の改善も確認された。また、血漿中薬物濃度が 350 ng/mL 以上でほとんどの被験者に LVOT 圧較差の臨床的に意味のある低下が確認され、血漿中薬物濃度 1000 ng/mL 未満での忍容性は良好であった。一部の被験者では、血漿中薬物濃度 1000 ng/mL 以上で LVEF の正常値を下回る低下及びヒト脳性ナトリウム利尿ペプチド前駆体 N 端フラグメント（NT-proBNP）の上昇が認められた。これらの結果を踏まえ、本試験は、血漿中薬物濃度が 1000 ng/mL を超えることがなく、350 ng/mL～700 ng/mL の安全な範囲を維持するようにデザインした。また、mavacamten の複数の臨床試験（MYK-461-001、MYK-461-002、MYK-461-003、MYK-461-004）データを用いた PK モデリングの結果、CYP2C19 poor metabolizer（PM）又はその他の因子によりクリアランスが低下している患者でも、5 mg が安全な開始用量であることが示された。

よって、本試験では、目標血漿中濃度及び忍容性（LVEF）を考慮しながら、臨床反応（LVOT 圧較差）を指標として、5 mg から投与を開始し、14 週間かけて 2 段階漸増することとした。また、減量、投与中断及び投与中止基準を設定することとした（詳細は Table 1.1.6-1）。

被験者数の設定根拠

目標被験者数は約 220 例（mavacamten 群、プラセボ群、各投与群 110 例）とした。

目標被験者数は、主要複合評価項目である pVO_2 及び NYHA 心機能分類の改善に対し、プラセボに対する mavacamten の優越性を十分な検出力で示すために必要な被験者数として設定した。主要評価項目を達成したと考える mavacamten 群とプラセボ群の真の臨床的に意味のある差は 25%であると仮定して、検出力を算出した。

第 2 相試験である MYK-461-004 試験では、mavacamten の 1 日 1 回 12 週間の投与後に、被験者の約 50%が本試験の主要複合評価項目と同じ臨床反応を達成した。MYK-461-004 試験の結果から、本試験で 30 週間の治験薬投与後に、mavacamten 群の 50%及びプラセボ群の 25%が主要複合評価項目を達成すると仮定すると、各群の被験者数を 110 例としたとき、両側 5%の統計学的有意水準で 96%の検出力が得られる。

治験実施計画書の主な変更

本試験では、試験開始後に治験実施計画書を 2 回改訂した。以下に治験実施計画書の主な変更を示す。これらは、データベース固定前の改訂であり、試験結果の解釈に影響を及ぼす改訂ではないと考えられた。

- 主要評価項目の変更（改訂 2：被験者組み入れ開始前時点、改訂 4：最初の被験者組み入れから 5 ヵ月後）
  当初の計画では、主要評価項目は、CPET で測定された pVO_2 を用いた運動耐容能の単独評価としていた。治験実施計画書改訂 2 にて、pVO_2 による評価に NYHA 心機能分類を用いた臨床症状並びに身体活動能力の評価を複合し、pVO_2 の 1.5 mL/kg/min 以上増加、かつ NYHA 心機能分類の 1 度以上の改善の達成として定義される Week 30 時点の臨床反応を評価することとした。後に、米国食品医薬品局（FDA）からの提言を受け、治験実施計画書改訂 4 にて、Week 30 時点での pVO_2 の 3.0 mL/kg/min 以上の増加、かつ NYHA 心機能分類の悪化なしの達成として定義される臨床反応を評価項目に追加した。pVO_2 及び NYHA 心機能分類は、HCM の予後に関連する独立した評価指標であり[1]、これらを主要複合評価項目として用いることで、oHCM 患者の運動耐容能、臨床症状及び身体活動能力における mavacamten の効果を補完的に評価できるよう設定した。なお、本改訂に伴う症例数の変更はなかった。

1.1.2 国内第 3 相試験（CV027004、HORIZON-HCM）

本試験は、日本人症候性 oHCM 患者を対象に、mavacamten の有効性、安全性及び忍容性を評価することを目的とした、第 3 相、多施設共同、非盲検、単群試験であり、現在進行中である。本試験の主要目的は、運動負荷後の LVOT 最大圧較差を指標として mavacamten の有効性を評価することである。

本試験は、スクリーニング期（最長 35 日間）、主要解析のための投与期（以下、主要評価期）（30 週間）、長期投与期（108 週間）、追跡調査期［8 週間、CYP2C19 PM の場合は 20 週間］の 4 期で構成された（Figure 1.1.2-1）。

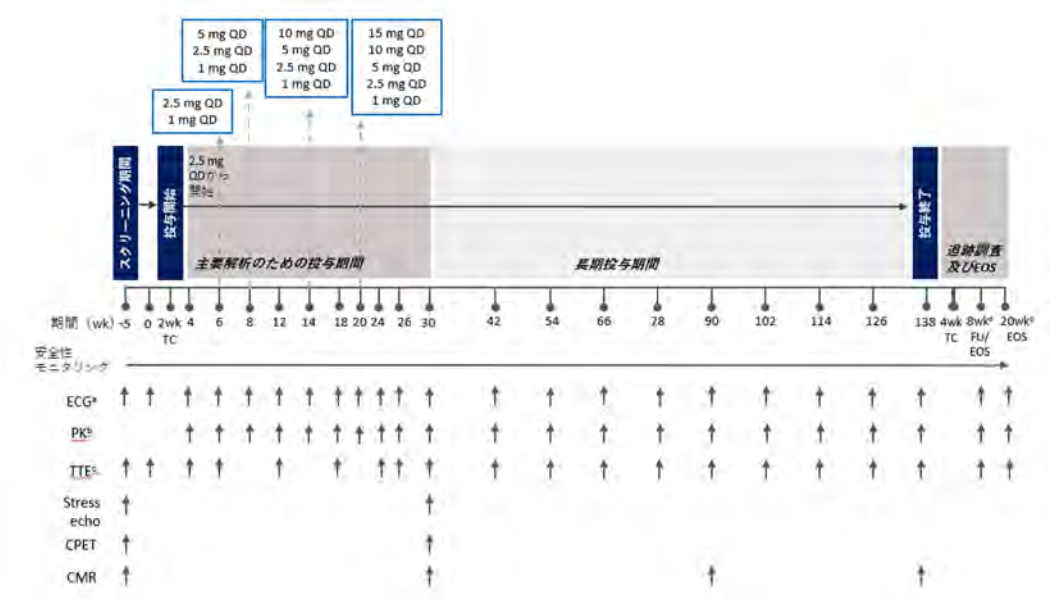
Day 1 にスクリーニングで適格性が確認された被験者を、IXRS を介して本試験に登録し、治験薬を投与した。HCM の基礎治療薬は、スクリーニング評価前 14 日以上から β 遮断薬又は Ca 拮抗薬（ベラパミル又はジルチアゼム）のいずれかを一定用量で服用している場合に限り、併用可とした。また、本試験では、CPET 及び CMR の評価に適格な治験実施医療機関及び被験者に対し、CPET 及び CMR を評価した。

mavacamten の用法用量は、1 mg、2.5 mg、5 mg、10 mg 又は 15 mg を 1 日 1 回経口投与とし、投与期間は 138 週間とした。開始用量は 2.5 mg とし、心エコーデータ（VLVOT 圧較差及び LVEF）を指標に、Table 1.1.6-1 に示す基準に従い用量を 1 段階漸増又は漸減した。主要評価期の用量の漸増又は漸減は、2 週間前の評価来院日の心エコーデータに基づき実施した（Table 1.1.6-1）。また、LVEF < 50%（安静時）、過度の QTcF 間隔の延長（基準の詳細はモジュール 2.7.6 参照）又は血漿中薬物トラフ濃度 ≥ 1000 ng/mL に該当した場合は治験薬の投与を一時中断し、LVEF ≤ 30%（安静時）に該当した場合は、治験薬の投与を中止した。主要評価期での治験薬の用量調節は、中央判定された結果（VLVOT 圧較差及び LVEF）に基づき、IXRS を介し行い、長期投与期では、実施医療機関で判定された結果に基づき行った。主要評価期間中に治験薬の投与中断基準又は中止基準に該当し

た場合、治験担当医師は、被験者に対し治験薬の投与を中止するよう指導し、2～4 週間以内の規定外来院を指示した。長期投与期の治験薬の投与方法の詳細はモジュール 2.7.6 に示した。

本試験では、2 回の中間解析（Week 30 及び Week 54）を実施し、主要評価時点である Week 30 までの結果を本承認申請に用い、審査期間中に Week 54 の治験総括報告書を提出した。

Figure 1.1.2-1: CV027004: Study Design



CMR = cardiac magnetic resonance imaging; CPET = cardiopulmonary exercise testing;
CYP = cytochrome P450; ECG = electrocardiogram; EOS = end of study; FU = follow-up; PK = pharmacokinetics;
PM = poor metabolizer; QD = once daily; stress echo = post exercise stress echocardiography; TC = telephone call;
Time 0 = Day 1 (start of Treatment Period for Primary Analysis); TTE = transthoracic echocardiogram; wks = weeks.

[a] In addition to pre-dose ECG, post-dose ECG is to be performed around Tmax (0.5 to 3 hours post-dose) at Day 1, and Weeks 8, 14, and 20.
[b] Pre-dose PK samples will be collected from Week 4 through EOS, except Weeks 8, 14, and 20. Post-dose PK samples will be collected around Tmax (0.5 to 3 hours post-dose) at Weeks 8, 14, and 20.
[c] Resting and Valsalva TTE.
[d] Follow-up or EOS visit at Week 8 for all participants, and at Week 20 if CYP 2C19 PM.
Source: CV027004 Primary CSR Figure 3.1-1

試験デザインの設定根拠

本試験の試験デザインは、oHCM は希少疾患であり、国内の患者数は非常に限られている点や実施可能性を考慮し、単群、非盲検とするものの、MYK-461-005 試験の結果と比較できるよう、可能な限り同様に設定した。また、試験デザインは、医薬品医療機器総合機構（以下、機構）と協議した上で決定され、機構の助言を踏まえ、[redacted]ことした。

本試験の主要評価項目は、実施可能性の観点を考慮し、運動負荷後の LVOT 最大圧較差とした

（1.2.1.1.2 項）。MYK-461-005 試験との比較可能性の観点から [redacted] を探索的評価項目に加え、可能な限り評価する計画とした。

用法用量の設定根拠

第 1 相単回投与試験（MYK-461-011）で、正常な CYP2C19 代謝能を有する日本人及び白人の健康被験者に対して mavacamten の曝露量を比較した結果、日本人と白人で PK、安全性及び忍容性に大きな差は認められなかった。母集団薬物動態（PPK）解析及び共変量効果モデルを用いた解析の結果、mavacamten の PK は用量、CYP2C19 遺伝子型及び体重の影響を最も受けることが示された。

PPK/曝露－反応（ER）modeling and simulation（M&S）の結果から、開始用量 2.5 mg 及び主要評価期の期間中に 15 mg まで 3 段階漸増したとき、MYK-461-005 試験の開始用量 5 mg と比較して、LVOT 及び LVEF の結果に基づき許容可能な安全性及び有効性プロファイルが示唆された。そのため、MYK-461-005 試験の対象集団と比較して一般的に体重が低く、CYP2C19 PM の割合が高い日本人患者の安全性を確保するため、本試験の mavacamten の開始用量として 2.5 mg を選択した。mavacamten の許容用量は、1、2.5、5、10 及び 15 mg である。また、PPK/ER M&S の結果から、PD パラメータ（LVEF 及び LVOT 圧較差）の心エコーモニタリングによって個々の患者に応じて用量の漸増又は漸減を行う計画とした。

被験者数の設定根拠

目標被験者数は、主に実施可能性と MYK-461-005 試験の結果の類似性の評価を考慮して設定した。

本試験と MYK-461-005 試験の結果の類似性を評価するために、MYK-461-005 試験の Week 30 の運動負荷後の LVOT 最大圧較差のベースラインからの変化量の平均値［標準偏差（SD）］が mavacamten 群で- 47.2（40.31）mmHg、プラセボ群で- 10.4（29.59）mmHg であったことを考慮し、以下の 2 つの基準を設定した。

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

本試験の主要評価項目である Week 30 の運動負荷後の LVOT 最大圧較差のベースラインからの変化量の平均値（SD）を- 40（45）mmHg と仮定すると、被験者数を 30 例としたとき、平均変化量が- 27 mmHg 以下となる確率は約 94%となる。平均変化量（SD）が- 27（45）mmHg の場合、95% CI は- 43～ - 11 mmHg となる。上記を踏まえ、本試験では、約 30 例の被験者に mavacamten を投与する計画とした。

治験実施計画書の主な変更

本試験では、試験開始後に治験実施計画書を 3 回改訂し、いずれも軽微な変更であった。

1.1.3 海外第 3 相試験（MYK-461-017、VALOR-HCM）

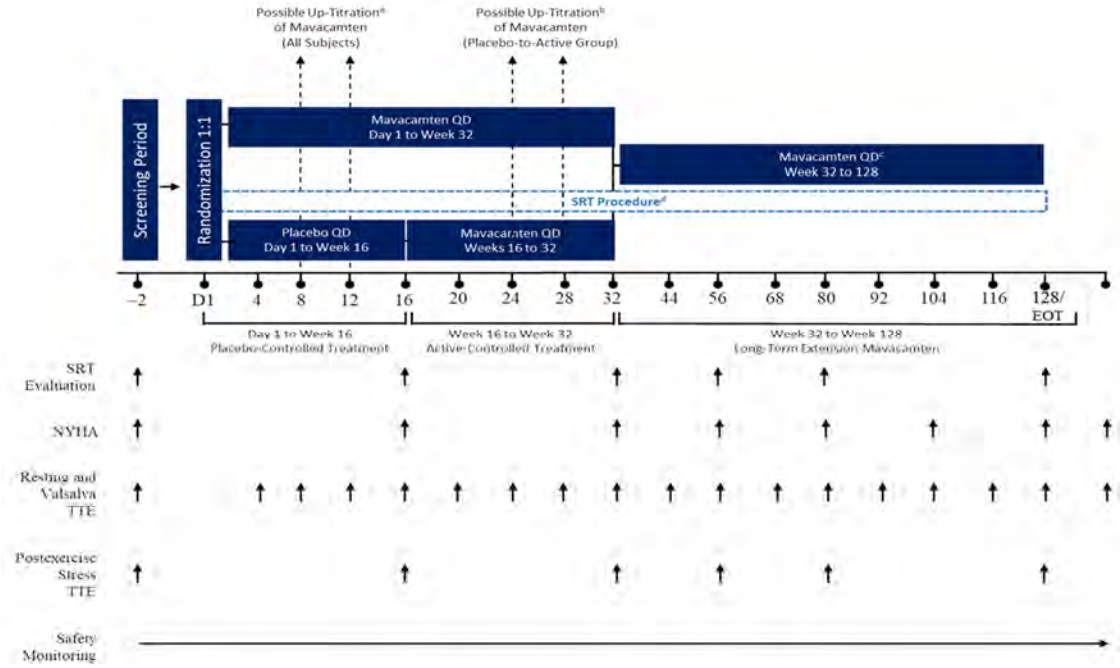
本試験は、SRT 適応となる外国人症候性 oHCM 患者を対象に、mavacamten のプラセボに対する有効性、安全性及び忍容性を評価することを目的とした、第 3 相、多施設共同、ランダム化、二重盲検、プラセボ対照、並行群間比較試験であり、現在進行中である。本試験の主要目的は、SRT の必要性を指標として、mavacamten のプラセボに対する優越性を評価することである。

本試験は、mavacamten のプラセボに対する有効性を評価する二重盲検期（16 週間）、用量盲検下ですべての被験者に mavacamten を投与する実薬投与期（16 週間）、mavacamten の長期安全性及び有効性を評価する長期継続投与期（96 週間）の 3 期で構成された（Figure 1.1.3-1）。本書では、特に記載のない限り、二重盲検期の試験デザインを示し、実薬投与期及び長期継続投与期の試験デザインはモジュール 2.7.6 に示した。

二重盲検期では、Day 1 にスクリーニングで適格性が確認された被験者を、IXRS を介して mavacamten 群又はプラセボ群のいずれかに 1:1 の比でランダム化し、割り付けられた治験薬を二重盲検下で 16 週間投与した。ランダム化の層別因子は、推奨される SRT の種類［外科的心筋切除術、経皮的アルコール中隔焼灼術（ASA）］及び NYHA 心機能分類（II 度、III～IV 度）とした。HCM の基礎治療薬は、スクリーニングの 14 日以上前からβ遮断薬、Ca 拮抗薬（ベラパミル又はジルチアゼム）、ジソピラミドの単剤又は併用療法の最大耐用量を一定に服用している場合に限り、併用可とした。実薬投与期では、mavacamten 群の被験者は Week 16 で投与されていた用量で mavacamten の投与を継続し、プラセボ群の被験者は mavacamten を 5 mg から開始し、全ての被験者に対し用量盲検下で 16 週間投与した。長期継続投与期では、Week 32 の評価終了後、Week 128 まで全ての被験者が用量盲検下で mavacamten の投与を継続することとした。

治験薬の用法用量は、mavacamten（2.5 mg、5 mg、10 mg 又は 15 mg）又はプラセボを 1 日 1 回経口投与とした。mavacamten の開始用量は 5 mg とし、心エコーデータを指標に、Table 1.1.6-1 に示す基準に従い用量を 1 段階漸増又は漸減した。また、試験期間中に 30%< LVEF < 50%（安静時）に該当した場合は治験薬の投与を一時中断し、LVEF ≤ 30%（安静時）に該当した場合は、治験薬の投与を中止した（その他の基準の詳細はモジュール 2.7.6 参照）。二重盲検期の用量の漸増又は漸減は、中央判定された結果（VLVOT 圧較差及び LVEF）に基づき、盲検下で IXRS を介し行った。なお、主要解析時点で治験依頼者に対し盲検性が解除されたが、実施医療機関及び被験者に対しては盲検性を継続し、試験を実施中である。

Figure 1.1.3-1: MYK-461-017: Study Design Schematic



EOS = end of study; EOT = end of treatment; NYHA = New York Heart Association (functional classification); QD = once daily; SRT = septal reduction therapy; TTE = transthoracic echocardiogram.

[a] During the placebo-controlled dosing period (Day 1 to Week 16) subjects will be evaluated for possible down-titration at Week 4 and up-titration at Weeks 8 and 12 by independent assessment of TTE by the echocardiography core laboratory and according to dose-titration guidelines. Dose may be down-titrated for safety at any time.

[b] Subjects in the placebo-to-active group, who begin dosing with mavacamten at Week 16, will be evaluated for possible down-titration at Week 20 and up-titration at Weeks 24 and 28. Dose may be down-titrated for safety at any time.

[c] During the long-term extension (LTE) dosing period (Weeks 32 to 128), mavacamten dose may be up-titrated at any scheduled visit after Week 32 if the site-read LVOT gradient with Valsalva maneuver is ≥ 30 mmHg and LVEF is ≥ 50%. All dose increases during LTE dosing must be approved by the MyoKardia or CRO medical monitor before they are implemented. Subjects who have their mavacamten dose increased during the LTE period will attend an unscheduled study visit 4 weeks after the dose increase and then resume the regular study visit schedule. Dose may be down-titrated for safety at any time.

[d] At any time during the study, subjects may withdraw from study drug and proceed with SRT at a recognized HCM center after a recommended study drug washout period ≥ 6 weeks. Subjects who discontinue study drug to undergo SRT will undergo EOT assessments within 14 days and will have a telephone follow-up with the study site to assess adverse events 8 weeks after treatment discontinuation (or prior to SRT, whichever is earlier). Discontinuation due to opting for SRT that occurs before Week 32 will require TTEs to be read by the core lab in a blinded fashion. Subjects will be followed every 24 weeks from the date of SRT to Week 128.

Source: MYK-461-017 Primary CSR Appendix 16.1.1 Figure 1

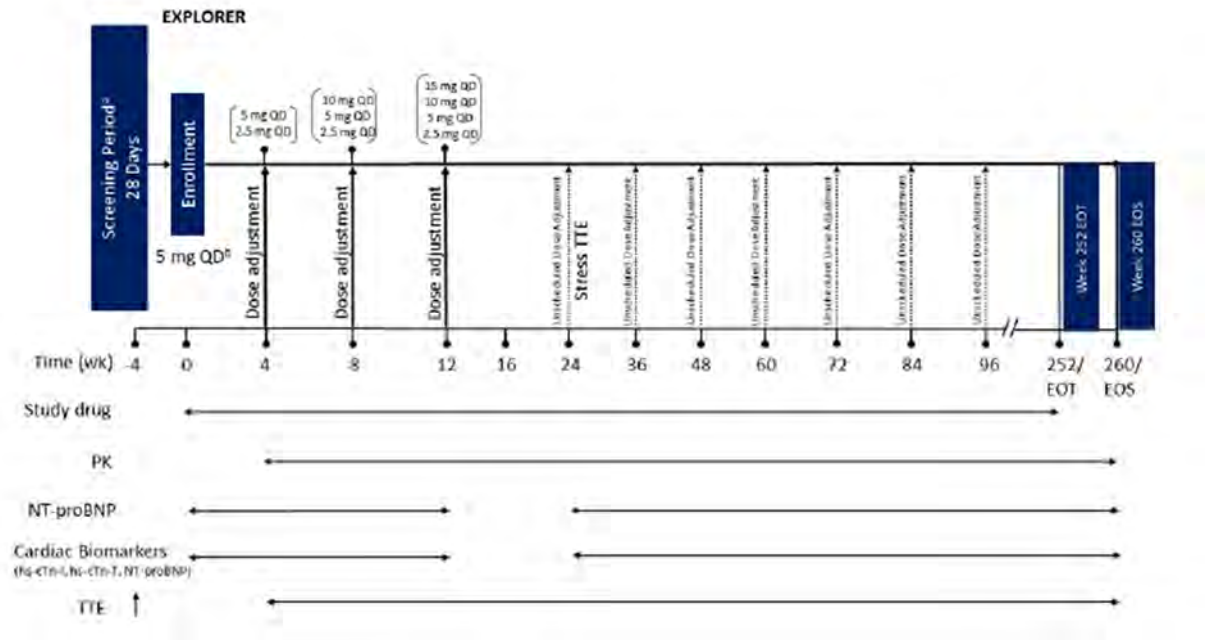
1.1.4 海外長期継続投与試験（MYK-461-007：MAVA-LTE、MYK-461-008：PIONEER-OLE）

MYK-461-007 試験

MYK-461-007 試験は、MYK-461-005 試験を完了した外国人症候性 oHCM 患者（EXPLORER-LTE コホート）及び MYK-461-006 試験を完了した外国人症候性 nHCM 患者（MAVERICK-LTE コホート）を対象に、mavacamten の長期安全性及び忍容性を評価する多施設共同、用量盲検、単群、継続投与試験であり、現在進行中である。EXPLORER-LTE コホートの試験デザインを Figure 1.1.4-1 に示す。

mavacamten の用法用量は、2.5 mg、5 mg、10 mg 又は 15 mg を 1 日 1 回経口投与とし、投与期間は 104 週間とした。なお、治験実施計画書 [redacted] 版で投与期間を 252 週間に延長した。mavacamten の開始用量は、MYK-461-005 試験の投与群に関わらず、原則 5 mg とし、MYK-461-005 試験を完了した被験者に対し、用量盲検下で投与した。mavacamten の用量調節は、実施医療機関で判定された心エコーデータ（VLVOT 圧較差及び LVEF）に基づき、IXRS により判定日と同日に行った（Table 1.1.6-1）。親試験である MYK-461-005 試験の開鍵後は治験依頼者に対し盲検性を解除したが、実施医療機関及び被験者に対しては用量盲検下で試験を実施中である。HCM の基礎治療薬は、スクリーニングの 14 日以上前から β 遮断薬又は Ca 拮抗薬（ベラパミル又はジルチアゼム）のいずれかを一定用量で服用している場合に限り、併用可とした。なお、治験実施計画書改訂 [redacted] 版で Week 156 以降の評価来院の間隔を 12 週から 24 週へ変更し、投与中断基準から血漿中薬物トラフ濃度 ≥ 1000 ng/mL 及び過度の QTcF 間隔延長を削除した。

Figure 1.1.4-1: MYK-461-007 (EXPLORER-LTE Cohort): Study Schema



Abbreviations: ; EOT/ET = end of study/early termination; EOS = end of study; LTE = long-term extension; NT-proBNP = N-terminal pro brain natriuretic peptide; PK = pharmacokinetics; QD = once daily; TTE = transthoracic echocardiography (resting and with Valsalva maneuver); wks = weeks

[a] Assessments from the EXPLORER-HCM Week 38 (EOS) visit served as screening assessments, if the subject began screening into MAVA-LTE within 28 days of the Week 38 visit.

[b] Subjects received mavacamten immediate-release capsules at a starting dose of 5 mg QD, unless otherwise noted in Section 7 of Protocol Amendment [redacted].

Notes: Subjects who prematurely discontinued the study attended an ET visit and returned to the study site 8 weeks later for an EOS visit.Subjects who completed 252 weeks of mavacamten treatment and did not rollover onto commercially available mavacamten attended an EOT visit and returned to the study site 8 weeks later for an EOS visit.

Subjects who rolled over onto commercially available mavacamten at any time were contacted 8 weeks later by telephone for an EOS follow-up to assess AEs, concomitant medications, and pregnancy (as applicable).

Telephone assessments were conducted at Weeks 18, 30, 42, 54, 66, 78, 90, 102, 114, 126, 138, 150, 168, 192, 216, and 240. The telephone assessment windows were ± 7 days for Weeks 18-150 and ± 14 days for Weeks 168-240.

For all females of childbearing potential, a pregnancy test was taken every 4 weeks at home, at the site, or at a local lab when no clinic visit is scheduled.

Source: MYK-461-007 Interim-3 CSR Figure 3.1-1

MYK-461-008 試験

MYK-461-008 試験は、MYK-461-004 試験を完了した外国人症候性 oHCM 患者を対象に、mavacamten の長期安全性及び忍容性を評価する多施設共同、非盲検、単群、継続投与試験であり、現在進行中である。mavacamten の用法用量は、5 mg、10 mg 又は 15 mg を 1 日 1 回経口投与とし、投与期間は 156 週間とした。開始用量は 5 mg とし、mavacamten の用量調節は、血漿中濃度を 250～500 ng/mL に維持することを目標に、各被験者の血漿中薬物濃度に基づき行った。HCM の基礎治療薬は、スクリーニングの 4 週前から β 遮断薬又は Ca 拮抗薬（ベラパミル又はジルチアゼム）のいずれかを一定用量で服用している場合に限り、併用可とした。

なお、いずれの長期継続投与試験（MYK-461-007、MYK-461-008）も、親試験の MYK-461-005 試験、MYK-461-004 試験から移行するまでを Table 1.1.4-1 に示す期間があった。

Table 1.1.4-1: Duration of Treatment Interval between Parent and Extenstion Studies

親試験	長期継続投与試験	Interval (weeks) Mean (SD)	Interval (weeks) Median (min, max)
MYK-461-005	MYK-461-007	16.91 (9.783)	12.00 (1.7, 59.6[a])
MYK-461-004	MYK-461-008	53.30[b] (15.704)	52.57 (30.9, 76.3)

[a] Due to impact of COVID-19.

[b] The OLE was not initially planned and was added to the clinical development plan following the results of the MYK-461-004 Study.

Final study data were used for this analysis except for the following ongoing studies (datacut date): MYK-461-007 ([redacted]), MYK-461-008 ([redacted]).

Source: 5.3.5.3-3 ISS Table 43

1.1.5 海外第 2 相試験（MYK-461-004、PIONEER-HCM）

本試験は、外国人症候性 oHCM 患者を対象に、mavacamten の有効性、安全性及び忍容性を探索する第 2 相、多施設共同、非盲検、単群試験である。本試験の主要目的は、運動負荷後の LVOT 最大圧較差を指標に mavacamten の有効性を評価することである。本試験は治療期（12 週間）とウォッシュアウト期（4 週間）から構成され、治療期はパート A とパート B に分けて、異なる被験者を組み入れた。

パート A では mavacamten の開始用量を 10 mg（体重 60 kg 超は 15 mg）とし、LVEF 及び PK に基づき 10 mg、15 mg 又は 20 mg のいずれかの用量調節を行い、1 日 1 回 12 週間経口投与した。HCM 基礎治療薬である β 遮断薬及び Ca 拮抗薬（ベラパミル又はジルチアゼム）は、スクリーニング 14 日以上前から併用不可とした。パート B では、mavacamten の開始用量を 2 mg とし、安静時（非誘発性）の LVOT 最大瞬時圧較差に基づき 2 mg 又は 5 mg のいずれかの用量で用量調節を行い、1 日 1 回 12 週間経口投与した。HCM 基礎治療薬は、スクリーニングの 14 日以上前から β 遮断薬を一定用量で服用している場合に限り、併用可とした。また、Ca 拮抗薬（ベラパミル又はジルチアゼム）は、スクリーニング 14 日以上前から併用不可とした。

1.1.6 臨床試験で用いた mavacamten の用法用量の概略

臨床試験で用いた mavacamten の用法用量を Table 1.1.6-1 に示す。

mavacamten の用法用量は、LVOT 圧較差を低下させ症状を緩和し、過度の薬理作用（LVEF 低下）を回避させ、安全性を確保するために、個々の被験者に応じた最適な用量に漸増及び漸減することを目標に設定されている。mavacamten の申請用法用量の設定根拠は 4 項に示す。

開発早期の臨床試験（MYK-461-004、MYK-461-005、MYK-461-008）では、mavacamten の用量調節を血漿中薬物濃度及び臨床反応（例：LVOT 圧較差及び LVEF）の組み合わせに基づき実施した。開発後期の MYK-461-007 試験、MYK-461-017 試験及び CV027004 試験では、mavacamten の用量調節を心エコーで測定した臨床反応（LVOT 圧較差及び LVEF）に基づき実施した。

Table 1.1.6-1:　臨床試験で用いた mavacamten の用法用量の概略

	MYK-461-005 試験	MYK-461-007 試験	MYK-461-017 試験	CV027004 試験
mavacamten の投与可能用量/日	2.5 mg、5 mg [a]、10 mg、15 mg	2.5 mg、5 mg[a]、10 mg、15 mg	2.5 mg、5 mg[a]、10 mg、15 mg	1 mg、2.5 mg[a]、5 mg、10 mg、15 mg
用量調節指標	PK、LVEF、VLVOT 圧較差	LVEF、VLVOT 圧較差	LVEF、VLVOT 圧較差	LVEF、VLVOT 圧較差
用量判定のタイミング	減量：Weeks 4, 6, 8, 12, 18, 22, 26 増量：Weeks 6, 12	減量：Week 4 増量：Weeks 8, 12, 24[b]	減量：Week 4 増量：Weeks 8, 12	減量：Week 4 増量：Weeks 6, 12, 18[b]
用量調節のタイミング	減量：Weeks 6, 8, 10, 14, 20, 24, 28 増量：Weeks 8, 14	減量：Week 4 増量：Weeks 8, 12, 24[c]	減量：Week 4 増量：Weeks 8, 12	減量：Week 6 増量：Weeks 8, 14, 20[c]
用量漸減基準	血漿中薬物トラフ濃度 > 700 ng/mL、< 1000 ng/mL かつ LVEF ≥ 50%	VLVOT 圧較差 ≤ 30 mmHg	VLVOT 圧較差 < 30 mmHg	VLVOT 圧較差 < 30 mmHg かつ LVEF ≥ 50%
用量漸増基準	LVEF ≥ 50%、血漿中薬物トラフ濃度 < 350 ng/mL、かつ VLVOT 圧較差 ≥ 30 mmHg	LVEF ≥ 50%かつ VLVOT 圧較差 > 30 mmHg	LVEF ≥ 50%かつ VLVOT 圧較差 ≥ 30 mmHg	LVEF ≥ 55%かつ VLVOT 圧較差 ≥ 30 mmHg
休薬基準	LVEF < 50%、血漿中薬物トラフ濃度 ≥ 1000 ng/mL 又は過度の QTcF 間隔延長	LVEF < 50%、血漿中薬物トラフ濃度 ≥ 1000 ng/mL 又は過度の QTcF 間隔延長 [d]	30% < LVEF < 50%	LVEF < 50%、血漿中薬物トラフ濃度 ≥ 1000 ng/mL 又は過度の QTcF 間隔延長

[a] 開始用量

[b] MYK-461-007 試験では Week 24 以降、CV027004 試験では Week 30 以降に用量漸増基準を満たした場合は、治験依頼者又はメディカルモニターと協議した上で増量可とした。

[c] MYK-461-007 試験では Week 24 以降は 3 年目まで 12 週間隔、4 年目以降は 24 週間隔。CV027004 試験では Week 30 以降 12 週間隔。

[d] 治験実施計画書改訂 [redacted] 版で、休薬基準から血漿中薬物トラフ濃度 ≥ 1000 ng/mL 及び過度の QTcF 間隔延長を削除。

MYK-461-007 試験の開始用量：原則 5 mg。ただし、MYK-461-005 試験の投与終了時の用量が 5 mg で、mavacamten の血漿中濃度が 700 ng/mL 以上であった場合は 2.5 mg

VLVOT 圧較差＝バルサルバ負荷後の LVOT 圧較差

1.2 有効性の評価方法

1.2.1 有効性評価項目

本書に提示した有効性評価項目の一覧を Table 1.2.1-1 に、各評価項目の詳細を Table 1.2.1-2 に示す。

Table 1.2.1-1: 本書に提示した有効性評価項目一覧

	MYK-461-005	CV027004	MYK-461-017	MYK-461-007 MYK-461-008
pVO_2 及び NYHA 心機能分類（複合評価）[a]	◎	—[d]	—	—
pVO_2	○	△[e]	—	—
NYHA 心機能分類	○	○	○	○
運動負荷後の LVOT 最大圧較差	○	◎	○	○
安静時、バルサルバ負荷後の LVOT 最大圧較差	△	△	—	○
LVEF	△	△	—	○
左室容積、心拍出量	△	△	—	○
MR、僧帽弁の SAM	△	△	—	○
拡張機能（E/e’）	△	△	—	○
心臓の構造（LAVI 等）	△	△	—	○
CMR パラメータ	サブスタディ[c]	△[e]	—	—
SRT	—	—	◎	—
患者報告アウトカム（PRO）				
KCCQ-23 CSS	○	○	○	○
HCMSQ	○	—	—	—
心臓バイオマーカー				
NT-proBNP	△	○	○	○
心筋トロポニン（I、T）[b]	△	○	○	—

◎主要評価項目、○副次評価項目、△探索的評価項目

[a] MYK-461-005 試験の主要複合評価項目の定義：「CPET で測定された pVO_2 の 1.5 mL/kg/min 以上の増加かつ NYHA 心機能分類の 1 度以上の改善」又は「pVO_2 の 3.0 mL/kg/min 以上の増加かつ NYHA 心機能分類の悪化なし」

[b] CV027004 試験のみ心筋トロポニン I 及び T を評価し、その他の試験は心筋トロポニン I のみ評価。

[c] CMR サブスタディの主要評価項目は左室心筋重量係数（LVMI）とした。

[d] MYK-461-005 試験の主要複合評価項目の定義に該当した被験者の割合を探索的に集計し、本書に提示した。

[e] CPET 又は CMR の評価に適格な治験実施医療機関及び被験者に対し実施した。

Table 1.2.1-2: 臨床試験で評価した有効性評価項目

有効性評価項目	説明又は定義
CPET	
pVO_2	心肺運動負荷試験（CPET）で測定する最大運動負荷時の最高酸素摂取量（pVO_2）であり、運動中の心拍出量と関係する。運動負荷方法には、トレッドミルや自転車エルゴメーターがある。
NYHA 心機能分類	患者の身体活動（労作量）による症状の程度を 4 段階の重症度（I、II、III、IV）で分類したものであり、医師が患者の自覚症状を問診して評価する。心不全患者の通常診療や臨床試験で用いられる。 I 度：心疾患はあるが身体活動に制限はない。日常的な身体活動では著しい疲労、動悸、呼吸困難あるいは狭心痛を生じない。II 度：軽度ないし中等度の身体活動の制限がある。安静時には無症状。日常的な身体活動以下の労作で疲労、動悸、呼吸困難あるいは狭心痛を生じる。III 度：高度な身体活動の制限がある。安静時には無症状。日常的な身体活動以下の労作で疲労、動悸、呼吸困難あるいは狭心痛を生じる。IV 度：心疾患のためいかなる身体活動も制限される。心不全症状や狭心痛が安静時にも存在する。わずかな労作でこれらの症状は増悪する。
心エコー	
LVOT 圧較差	LVOT 圧較差は左室から大動脈へ血液を駆出する際の左室流出路の左室圧と大動脈圧の圧較差を示す。oHCM 患者では、左室（心室中隔）が肥大し、心筋の収縮時に LVOT が閉塞することで、LVOT 圧較差が生じる。 LVOT 圧較差はドプラ心エコー法による左室流出路の血流速度から算出され、臨床試験では、安静時又は生理的な誘発時（バルサルバ法又は運動負荷時）に測定した。なお、バルサルバ法は，努力呼気にて呼吸を停止し胸腔内圧を上昇させることで静脈還流量を減らし負荷をかける手法である。
LVESVI	左室収縮末期容積係数（LVESVI）は、心臓が収縮したときの左室収縮末期容積（LVESV）を体格差（体表面積）で補正した値である。
LVEDVI	左室拡張末期容積係数（LVEDVI）は、心臓が拡張したときの左室拡張末期容積（LVEDV）を体格差（体表面積）で補正した値である。
LVSV	左室（LV）の一回拍出量（SV）は、左室が一回の収縮で拍出する血液量であり、左室拡張末期容積（LVEDV）と左室収縮末期容積（LVESV）の差から算出される（LVEDV － LVESV）。左室容積は、負荷に依存するパラメータであり、水分状態、前負荷、後負荷、及び心臓の収縮力（LVEF）に影響される。
心拍出量	心拍出量は、1 分間に左室から大動脈に駆出される血液量であり、左室ポンプ機能の指標の一つである。一回拍出量（SV）と心拍数（HR）の積で算出される（SV×HR）。この算出方法で得られる心拍出量は、MR を合併している場合、大動脈を通る順行性血流と左心房への逆行性血流に影響されるため、測定値は変動しやすい。
LVEF	LVEF は、左室収縮機能を表す指標の一つであり、収縮時に左室から大動脈へ送り出される（駆出する）血液量を測定したものである。LVEF は、LVSV を左室拡張末期容積（LVEDV）で除して算出される（LVSV/LVEDV）。
MR	僧帽弁逆流（MR）は、左心房と左心室の間にある心臓弁（僧帽弁）の閉鎖不全により左室から左房に血液が逆流する状態を指す。これにより、順行心拍出量に左室から左房への逆行血流を加わることになり、負の影響を与える。oHCM 患者では僧帽弁の収縮期前方運動（SAM）にて僧帽弁弁尖部のゆがみが生じ、MR を合併することが多い。
僧帽弁の SAM	僧帽弁の SAM は、収縮期に僧帽弁尖が左室流出路に向かって引き寄せられる現象を指し、中隔接触、LVOTO の悪化及び MR を起こすことが多い。

Table 1.2.1-2: 臨床試験で評価した有効性評価項目

有効性評価項目	説明又は定義
E/e'	E/e'は、組織ドプラ法による拡張早期僧帽弁輪最大運動速度（e'）に対する拡張早期最大血流速度（E 波）の比であり、左室充満圧の推定値として拡張機能障害の評価に用いられる[2]。
LAVI	左房容積係数（LAVI）は左房容積を示す指標である。長期に左室充満圧が高い状態が続くほど左房の拡大が進行するため、LAVI は左室充満圧上昇の経時的な影響を反映する指標として比較的反応性が高いと考えられており、左室拡張機能障害の評価に用いられる。HCM 患者で LAVI は高値であり、心房細動により左房拡大を示す患者が多いことから、心房細動のリスク上昇を示す心臓構造の重要な指標である。
SRT	SRT は、LVOTO の原因である肥大心筋を縮小させることを目的とした oHCM に対する非薬物治療であり、外科的中隔心筋切除術と PTSMA（別名 ASA）がある。 MYK-461-017 試験では、1) SRT の実施決定（最終的には被験者の判断に基づく）又は 2) SRT の適応基準のいずれかに該当した被験者の割合を指標に SRT の必要性を評価した。 SRT の適応基準は、2011 年の米国心臓病学会財団（ACCF）／米国心臓協会（AHA）の診療ガイドラインの下記基準に従って判定した（詳細な判定基準は統計解析計画書参照）。 • 臨床基準：NYHA 心機能分類が III 度又は IV 度、若しくは II 度で労作性失神又は失神寸前状態の症状を有する • 血行動態基準：安静時又は誘発時（バルサルバ法又は運動負荷後）の LVOT 最大圧較差 ≥ 50 mmHg
CMR[a]	CMR は、心臓の 3 次元断層画像を用いた非侵襲的画像診断法であり、心臓の形態や機能評価並びに心筋障害、心臓の線維化の評価に有用である。他の画像法で得られる情報を超えた付加的な情報が得られる。
LVMI	左室心筋重量係数（LVMI）は心室肥大を表す指標の一つであり、左室心筋重量を体格差（体表面積）で補正した値である。
LVWT	左室壁厚（LV wall thcikness）は、様々な部位の心室壁の厚さの指標であり、一般的に oHCM 患者では、心室中隔の左室壁厚が増大している。
MCF	心筋収縮分画（MCF）は負荷に依存しない左室収縮機能の指標の一つであり、一回拍出量を左室心筋容積で除して算出される（一回拍出量/左室心筋容積）。
収縮分画	収縮分画（contractile fraction）は、MCF と同様に負荷に依存しない左室収縮機能の指標の一つであり、一回拍出量を左室心筋重量で除して算出される（一回拍出量/左室心筋重量）。
LGE	ガドリニウム遅延造影（LGE）法は CMR の測定方法の一つであり、心筋の線維化を評価することができる。線維化を示す部位は LGE 陽性と判定され、全左室容積の割合で定量的に線維化を評価できる。
ECVF	細胞外容積分画（ECVF）は、心筋線維化を反映する指標であり、心筋障害があると細胞外容積が増大する。
PRO	
KCCQ-23	KCCQ-23 は、心血管疾患を有する患者の身体的機能、臨床症状、自己効力、生活の質及び社会的機能を評価する自己記入式質問票であり、23 項目の質問で構成される。患者は、直近 2 週間の状態を想起し、各質問に対し、5〜7 段階の Likert スケールで回答する。KCCQ-23 では、6 つのドメイン（身体的機能、症状の安定性、臨床症状、自己効力、生活の質、社会的機能）及び 2 つの総スコア［CSS 及び総症状スコア（OSS）］が

Table 1.2.1-2:　臨床試験で評価した有効性評価項目

有効性評価項目	説明又は定義
	算出される。CSS は身体的機能及び臨床症状ドメインに属する項目の合計スコア（0～100）から算出する。スコアが高いほど臨床症状や身体的制限が少ない。
HCMSQ	HCMSQ は、HCM 患者の重要な臨床症状［息切れ（SoB）、疲労／倦怠感、動悸、胸痛、めまい］を評価する自己記入式質問票であり、11 つの質問項目から構成される。患者は、SoB の程度を 5 又は 7 段階の Likert スケールで回答する。SoB ドメインでは、息切れの頻度及び程度を 0～18 で評価し、スコアが低いほど息切れの症状が軽いことを示す。SoB スコアの 2.5 以上の低下（改善）が臨床的に意味のある差（被験者内の変化）と考えられる（5.3.5.4-3 PRO Statistical Analysis Technical Report）。
心臓バイオマーカー	
NT-proBNP	NT-proBNP は、神経ホルモンの活性化、心筋の伸展（コンプライアンス）、壁張力に反応して放出されるナトリウム利尿ペプチドの一つであり、心室負荷（左室壁応力）を反映する重要なバイオマーカーである。NT-proBNP は HCM 患者の罹患率と死亡率の独立予測因子と報告されている[3]。また、心不全患者対象の臨床試験では、組み入れ時の NT-proBNP が心不全による入院及び心血管死と強い相関があることが報告されている[4]。また、同試験で NT-proBNP の低下が上述した予後不良な転帰のリスクを低下させ、左心房容積の有意な減少が示された[5]。なお、臨床試験では中央測定の結果を用い、評価した。
心筋トロポニン（I、T）	心筋トロポニンは、高感度で特異的な心筋障害のバイオマーカーである。 心筋トロポニン I 高値（> 14 ng/L）は HCM 患者の転帰不良の独立した予測因子であり、心筋トロポニンが高値なほど CV イベントの発現リスクが高かった[6,7,8]。また、心不全患者では、左室リモデリングの進行との関連が示唆されている。 心筋トロポニン T は、心房細動、左室収縮機能障害、NYHA 心機能分類 III 度又は IV 度、LVOTO、LGE を有する HCM 患者で高かった[6,7]。後ろ向き研究では、心筋トロポニンの高値と末期 HCM のリスクに関連性が報告されている[8]。また、末期 HCM に進行した患者では、末期に進行しなかった患者と比べ、LVEF が低く、左室容積及び左房径が大きく、心筋トロポニン T（> 14 ng/L）の上昇頻度が高かった[8]。なお、臨床試験では中央測定の結果を用い、評価した。

本書に示す有効性評価項目のみ提示

[a] 一部の CMR パラメータは心エコーでも測定した。

1.2.1.1　有効性評価項目の設定根拠

本承認申請の有効性評価の中心となる MYK-461-005 試験及び CV027004 試験の有効性評価項目の設定根拠をそれぞれ 1.2.1.1.1 項及び 1.2.1.1.2 項に説明する。両試験の主要評価項目は各規制当局と協議の上、設定しており、合意した内容の詳細は「2.5 臨床的概括評価」に示した。

MYK-461-005 試験では、症候性 oHCM 患者の臨床上の問題となっている運動耐容能、臨床症状及び心機能に対し、mavacamten の治療効果を包括的に評価できるよう有効性評価項目を設定した。CV027004 試験では、日本での実施可能性を考慮した上で日本人と外国人の結果の類似性を評価できるよう、MYK-461-005 試験の有効性評価項目と可能な限り同じ評価項目を設定した。なお、MYK-461-005 試験及び CV027004 試験（主要評価期）では、CPET、心エコー及び CMR 画像を中央判定機関で判定した結果に基づき有効性を評価した。

1.2.1.1.1 海外第 3 相試験（MYK-461-005）

主要複合評価項目

MYK-461-005 試験の主要評価項目は、pVO_2 と NYHA 心機能分類の複合評価項目とし、「CPET で測定された pVO_2 の 1.5 mL/kg/min 以上の増加かつ NYHA 心機能分類の 1 度以上の改善」又は「pVO_2 の 3.0 mL/kg/min 以上の増加かつ NYHA 心機能分類の悪化なし」のいずれかを達成した被験者の割合とした。

運動制限を伴う身体活動能力の低下は、症候性 oHCM 患者の臨床上重要な問題である。運動耐容能の客観的指標であり予後評価に用いられている pVO_2 及び症状の負荷を評価する上で標準的な指標である NYHA 心機能分類を用い、2 つの独立した指標を設定することで、運動耐容能、臨床症状及び身体活動能力に対する mavacamten の治療効果を相補的に評価できるよう主要複合評価項目として設定した。

主要複合評価項目の各基準の閾値は公表文献などを参考に設定した。主要複合評価項目の構成要素である pVO_2 及び NYHA 心機能分類は、個々でも副次評価項目に設定し、それぞれ事前に定めた順序で逐次仮説検定を行うこととした（1.2.2 項参照）。

副次評価項目

MYK-461-005 試験の副次評価項目には、運動負荷後の LVOT 最大圧較差、pVO_2、NYHA 心機能分類、KCCQ-23 CSS 及び HCMSQ SoB を設定した。いずれの評価項目も oHCM 患者の臨床上重要な問題点を反映する指標であり、mavacamten の症候性 oHCM 患者に対する有効性を適切に評価できると考えている。

- 運動負荷後の LVOT 最大圧較差
  oHCM 患者では、一般的に運動によって LVOTO が最大レベルとなるため、運動負荷後に測定した LVOT 最大圧較差を評価することとした。LVOT 圧較差は客観的かつ再現性のある指標であり、通常診療で評価されている。また、LVOT 圧較差を下げることは oHCM の重要な治療目標の一つであり[9]、LVOT 圧較差 ≥ 50 mmHg は SRT を検討する一つの基準となっている。さらに、LVOTO は疾患進行（NYHA 心機能分類 III 度又は IV 度）や心不全又は脳卒中による死亡等の予後不良の転帰と関連する報告があるため[10]、LVOT 圧較差の結果により臨床的に意味のある評価ができると考えた。なお、探索的評価項目に、安静時及びバルサルバ負荷後の LVOT 最大圧較差を設定した。安静時に LVOTO を有する場合、誘発時に LVOTO を有する場合に比べ、NYHA 心機能分類 III 度又は IV 度への進行が早いとの報告がある（安静時 7.4%/年、誘発時 3.2%/年）[11]。
- pVO_2
  pVO_2 は最大運動負荷時の最高酸素摂取量であり、運動耐容能や心機能の状態を直接的かつ客観的に評価できる指標である。pVO_2 は、NYHA 心機能分類、PRO、生活の質と相関があり、予後（死亡、入院、心移植までの期間）との関連が示唆されている[12,13,14]。大規模なレジストリデータを用いた研究（SHaRe registry）では、HCM 患者で pVO_2 は心イベントと死亡の独立予測因子

であることが示された[15]。HCM 患者対象の後ろ向き研究では、pVO_2 の 1.0 mL/kg/min の増加が死因を問わない全死亡又は心臓移植のリスク低下との関連が示され [14,16]、心不全患者対象の臨床試験（HF-ACTION）では、pVO_2 が 6%増加するごと（～1.0 mL/kg/min）に、死因を問わない死亡及び入院までの期間の低下、CV による死亡又は入院のリスク低下等の良好な転帰と関連していた[17]。

- NYHA 心機能分類
  NYHA 心機能分類は循環器領域の中でも特に心不全患者及び HCM 患者の身体活動による症状の程度を評価するために最も用いられる評価指標である。心不全患者では、NYHA 心機能分類が高いほど予後不良であることが知られている[18]。MYK-461-005 試験では、薬物治療を行っても NYHA 心機能分類 II 度又は III 度の症状を有する oHCM 患者を組み入れた。NYHA 心機能分類 1 度以上の低下は、臨床的に意味のある改善を示す[19]。
- KCCQ-23 CSS
  KCCQ は、心血管疾患を有する患者に対しよく使われている患者報告アウトカムであり、患者の健康状態や症状の負荷状態に対して反応性及び信頼性の高い評価指標である。元来、心不全患者の QOL を評価する目的で開発され、妥当性が検証されている。本承認申請にあたり、KCCQ-23 の被験者内での変動を評価するため、MYK-461-005 試験及び MYK-461-017 試験のデータを用い、レスポンダー解析を実施し、臨床的に意味のある改善が認められた患者の割合を評価した。心血管系領域の文献では、KCCQ-23 の 5 ポイントの被験者内の変化は臨床的に意味のある最小の差、10 ポイント及び 20 ポイントの被験者内の変化は中等度から重度、又は重度から最重度への変化と考えられている[20,21,22]。本解析の結果、10 ポイントの変化が oHCM の集団での臨床的に意味のある中等度の変化と考えられた[23,24]（5.3.5.3-2 PRO evidence dossier）。
  HCM 患者では、KCCQ スコアが NYHA 心機能分類及び様々なエコーパラメータ（LVEF、E/e’等）と相関している報告がある[25]。本試験では、Week 30 のベースラインからの変化量を評価する上で、KCCQ-23 の oHCM に対する内的妥当性、評価の信頼性、反応性及び解釈可能性を検証する目的で HCM 患者集団に心理測定学的特性及び妥当性を評価した [23]（5.3.5.4-3 PRO Statistical Analysis Technical Report）。HCM 患者 33 例（oHCM：17 例、nHCM：16 例）を対象とした定性的研究の結果、「身体活動の制限」、「心理面の影響」、「職場での影響」、「社会生活への影響」、「家事ができないこと」が HCM 患者にとって重要かつ生活への影響が非常に大きいことが示唆された。従って、oHCM 患者に対する KCCQ-23 CSS の内的妥当性が確認され、本試験で KCCQ-23 CSS を副次評価項目に設定することは適切であると考えた。
- HCMSQ SoB
  HCMSQ は、FDA のガイダンスに基づき申請者が開発した HCM に対する疾患特異的な自己記入式質問票である[26,27]。このうち、SoB（息切れ）は最も負荷のかかる症状の一つであり、oHCM 患者の大半で報告されていることから[28]、HCMSQ SoB を MYK-461-005 試験の副次評価項目として設定した[29]。KCCQ-23 CSS と同様に、被験者内での変動を評価するため、補助的なレスポンダー解析を実施した結果、2.5 ポイント以上の変化が oHCM の集団での臨床的に意味のある差と考えられた[30]（5.3.5.3-2 PRO evidence dossier）。

1.2.1.1.2 国内第 3 相試験（CV027004）

本試験の主要評価項目は、国内で oHCM 患者に対する通常診療で CPET が広く実施されていない点も考慮し、運動負荷後の LVOT 最大圧較差とした。LVOT 圧較差は治療上重要な指標の一つとして用いられ[31]、LVOTO は予後因子との関連性が報告されている（1.2.1.1.1 項）。運動負荷後の LVOT 最大圧較差は、MYK-461-005 試験の副次評価項目及び MYK-461-004 試験の主要評価項目に設定されており、いずれの試験も独立した中央判定機関による判定結果を用い、客観的に評価されている。MYK-461-005 試験で Week 30 の運動負荷後の LVOT 最大圧較差のベースラインからの変化量を投与群間で比較した結果、mavacamten 群でプラセボ群に比べ有意に改善した（Table 3.2.1.1-1）。また、MYK-461-004 試験でも、mavacamten の投与により、Week 12 の運動負荷後の LVOT 最大圧較差がベースラインに比べ改善した（MYK-461-004 CSR Table 14.2.1.1.A、Table 14.2.1.1.B）。また、MYK-461-005 試験の主要複合評価項目（pVO_2 及び NYHA）の達成と運動負荷後の LVOT 最大圧較差の改善に相関が示唆されたことから（Table 6-4）、本試験の主要評価項目を運動負荷後の LVOT 最大圧較差に設定することで海外試験の結果と比較できると考えた。

本試験の副次評価項目は、NYHA 心機能分類、KCCQ-23 CSS 及び心臓バイオマーカー（NT-proBNP 及び心筋トロポニン）を設定した。いずれの副次評価項目も MYK-461-005 試験で評価されており、本試験の結果を踏まえ、日本人 oHCM 患者の有効性が外国人 oHCM 患者の有効性と大きく異ならないか評価できると考えた。

各評価項目の臨床的意義は 1.2.1.1.1 項（運動負荷後の LVOT 最大圧較差、NYHA 心機能分類、KCCQ-23 CSS）及び Table 1.2.1-2（心臓バイオマーカー）に示した通りである。

1.2.2 統計解析

本項では、本書に示す MYK-461-005 試験及び CV027004 試験の有効性の解析手法を中心に示す。解析手法の詳細及びその他の試験の解析手法はモジュール 2.7.6「個々の試験のまとめ」及び各試験の治験総括報告書に示した。

1.2.2.1 解析対象集団

MYK-461-005 試験及び CV027004 試験の解析対象集団を Table 1.2.2.1-1 に示す。いずれの試験も有効性の主な解析対象集団は intention to treat（ITT）集団とした。

Table 1.2.2.1-1: MYK-461-005 試験及び CV027004 試験の解析対象集団

解析対象集団	試験	定義
ITT	MYK-461-005	ランダム化されたすべての被験者。ランダム化された投与群に基づき解析した。
	CV027004	スクリーニング検査で適格性が確認されたか治験薬が割り付けられたすべての被験者。

解析対象集団	試験	定義
治験実施計画書に適合した対象集団（PPS）	CV027004	ITT のうち、治験実施計画書からの重大な逸脱が認められなかったすべての被験者。
CMR 解析対象集団	MYK-461-005	CMR サブスタディの参加に同意し、Day 1 及び Week 30 の両方で CMR 画像が評価できた被験者。ランダム化された投与群に基づき解析した。
	CV027004	治験薬が 1 回以上投与され、CMR 評価に適格なすべての被験者。
CPET 解析対象集団	CV027004	治験薬が 1 回以上投与され、CPET 評価に適格なすべての被験者。

1.2.2.2 統計手法

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

1.2.2.2.1 海外第 3 相試験（MYK-461-005）

主要複合評価項目

本試験の主要目的は、Week 30 の「CPET で測定された pVO_2 の 1.5 mL/kg/min 以上の増加かつ NYHA 心機能分類の 1 度以上の改善」又は「pVO_2 の 3.0 mL/kg/min 以上の増加かつ NYHA 心機能分類の悪化なし」のいずれかを達成した被験者の割合がプラセボに比べて mavacamten で高いことを検証することである。主要複合評価項目について投与群別に記述統計量を算出した。また、群間差の推定値及び正規近似に基づく 95%CI を算出した。投与群間の比較には、層別因子で調整した Cochran-Mantel-Haenszel（CMH）検定を用いて有効性を検証した。層別化の影響を評価する目的で、感度分析としてカイ二乗検定を用いた非層別解析を実施した。なお、CMR サブスタディに同意した被験者数（35 例）は少なかったため、解析時に層別因子として CMR サブスタディの同意（有、無）を含めなかった。

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

副次評価項目

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

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

- Week 30 の KCCQ-23 CSS のベースラインからの変化量
- Week 30 の HCMSQ SoB のベースラインからの変化量

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

また、KCCQ-23 CSS 及び HCMSQ SoB については、被験者内での変動を評価するため、補足的にレスポンダー解析を実施し、臨床的に意味のある変動を示した被験者の割合を投与群間で比較した。KCCQ-23 CSS、HCMSQ SoB でそれぞれ 10 ポイント、2.5 ポイントを臨床的意味のある被験者内変化の差と選択した。詳細な解析計画は 5.3.5.4-3 PRO Statistical Analysis Technical Report に示した。

なお、本試験では、いずれの探索的評価項目も多重性の調整を考慮しなかったため、p 値の解釈には留意が必要である。

1.2.2.2.2 国内第 3 相試験（CV027004）

主要評価項目

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

また、本試験と MYK-461-005 試験の結果との類似性を評価するため、以下の 2 つの基準を設定した（1.1.2 項）。

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

主要解析結果の頑健性を評価するため、PPS を対象に主要解析と同様の評価を行った。

副次評価項目

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

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

Week 30 の NYHA 心機能分類の結果が欠測の場合、Week 26 の値を用いて補完した。また、Week 26 の評価範囲で複数の NYHA 心機能分類の結果がある場合は、直近の値を用いて補完した。

1.2.2.3 部分集団解析

海外第 3 相試験（MYK-461-005）

主要複合評価項目について、主要解析と同じ統計手法を用いて、ランダム化時の層別因子並びにベースライン時の人口統計学的特性及び疾患特性に基づき部分集団解析を実施した。

- 年齢（49 歳以下、50 歳以上 64 歳以下、65 歳以上）
- 性別（男性、女性）
- BMI（30 kg/m^2 未満、30 kg/m^2 以上）
- 安静時の LVEF（75%未満、75%以上）
- NYHA 心機能分類（II 度、III 度）
- β 遮断薬の使用（有、無）
- 運動負荷方法の種類（自転車、トレッドミル）
- NT-proBNP［710 ng/L（中央値）以下、710 ng/L 超）］
- HCM 遺伝子変異［病原性又は病原性を持つ可能性（pathogenic、likely pathogenic）、意義不明の変異（VUS）、陰性）］

国内第 3 相試験（CV027004）

本試験では有効性の部分集団解析は行わなかった。

海外第 3 相試験（MYK-461-017）

主要評価項目について、主要解析と同じ統計手法を用いて、ベースライン時の人口統計学的特性及び疾患特性に基づき部分集団解析を実施した。

- SRT の種類（筋切除術、ASA）
- NYHA 心機能分類（II 度、III 度以上）
- 安静時の LVOT 最大圧較差（50 mmHg 以下、50 mmHg 超）
- 安静時の LVOT 最大圧較差（30 mmHg 以下、30 mmHg 超）
- 性別（男性、女性）
- 年齢（49 歳以下、50 歳以上 64 歳以下、65 歳以上）
- BMI（30 kg/m^2 未満、30 kg/m^2 以上）
- 人種（白人、非白人）
- HCM 遺伝子変異［病原性又は病原性を持つ可能性（pathogenic）、意義不明の変異（VUS）、陰性）］
- oHCM と診断されてからの期間（5 年以下、5 年超）
- β 遮断薬の使用（有、無）
- Ca 拮抗薬の使用（有、無）
- ジソピラミドの使用（有、無）
- HCM 基礎治療薬の使用（2 剤以上、1 剤、無）
- 安静時の LVEF（75%未満、75%以上）

- LAVI（中央値以下、中央値超）
- NT-proBNP（中央値以下、中央値超）
- 心筋トロポニン I［基準値上限（ULN）以下、ULN 超）］

2 個々の試験結果の要約

個々の試験結果の要約は「2.7.6 個々の試験のまとめ」に示した。

3 全試験を通しての結果の比較と解析

本項では、症候性 oHCM 患者対象の海外第 3 相検証試験（MYK-461-005）及び国内第 3 相試験（CV027004）、SRT が適応される症候性 oHCM 患者対象の海外第 3 相試験（MYK-461-017）、並びに長期継続投与試験（MYK-461-007、MYK-461-008）の結果を示す。MYK-461-004 試験の結果の詳細は「2.7.6 個々の試験のまとめ」に示した。

これらの臨床試験は、目的、対象、評価項目、投与期間等の試験デザインが異なることから、3.2 項では、個々の試験ごとに結果を示すこととした。なお、国内第 3 相試験（CV027004）の結果が海外第 3 相検証試験（MYK-461-005）の結果と同じ傾向であるかを総合的に検討した試験間の比較結果は「2.5 臨床的概括評価」の 4 章に示した。

3.1 試験対象集団

3.1.1 選択・除外基準の比較

症候性 oHCM 患者を対象とした第 3 相臨床試験（MYK-461-005、CV027004、MYK-461-017）3 試験の主な選択基準を Table 3.1.1-1 に、3 試験の選択・除外基準の詳細を Table 6-1 及び Table 6-2 に示した。

3 試験ともに、スクリーニング時に 18 歳以上を対象とし、体重は、海外試験（MYK-461-005、MYK-461-017）では 45 kg 超、国内試験（CV027004）では、日本人で低体重の患者がみられることを考慮し、35 kg 超を設定した。

3 試験ともに、各国の HCM 診療ガイドラインに従った診断基準に基づき oHCM と診断され、治療が必要な症状［NYHA 心機能分類 II 度、III 度又は IV 度（IV 度は MYK-461-017 試験のみ）］を有する症候性 oHCM 患者を対象とした。これに加えて、MYK-461-017 試験では、SRT の必要性が低減されるかを評価するため、米国の診療ガイドラインに基づき SRT が考慮され、最大耐用量で薬物治療を実施しても症状の改善が認められず、スクリーニング前 12 ヵ月以内に SRT が推奨された又は積極的に検討されている患者を組み入れることとした。

HCM の基礎治療薬は、MYK-461-005 試験、CV027004 試験では、β 遮断薬又は Ca 拮抗薬（ベラパミル又はジルチアゼム）のいずれかの併用は可とし、評価への影響を考慮し、スクリーニング又はスクリーニング評価の 14 日以上前から一定用量で服用している患者を組み入れた。但し、相加的な陰性変力作用の増強に因る左室収縮力の過度な低下の潜在リスクを避けるため、β 遮断薬及び Ca 拮抗

薬（ベラパミル又はジルチアゼム）の併用療法を受けている患者は除外した。また、評価に影響を及ぼす可能性のあるNaチャネル阻害薬［ジソピラミド、シベンゾリン（国内のみ）、renolazine（国内未承認）］を使用している患者を除外した。MYK-461-017 試験では、β遮断薬、Ca 拮抗薬、Na チャネル阻害薬の単剤又は併用を可とし、最大耐用量を一定に服用している患者を組み入れた。

いずれの試験も、mavacamten の薬理学的作用による LVEF の低下の可能性を考慮し、一定の左室収縮機能を有する患者を組み入れることとした。

また、3 試験ともに、心エコー評価に影響を及ぼす可能性のあるコントロール不良の活動性心房細動を有する患者を組み入れから除外した。一方、HCM 患者で心房細動を合併している割合が一般集団に比べ高いことから[32,33,34]、試験結果の一般化可能性を考慮し、十分に心拍数がコントロールされており、抗凝固薬による治療が行われている持続性又は永続性の心房細動を有する患者は試験に参加できることとした。

Table 3.1.1-1: 第 3 相臨床試験の主な選択・除外基準（MYK-461-005、CV027004、MYK-461-017）

	MYK-461-005 試験	CV027004 試験	MYK-461-017 試験
対象	スクリーニング時に 18 歳以上で、体重 45 kg 超の男女 欧米の診療ガイドラインで oHCM と診断された症候性 oHCM 患者 • 最大 LV 壁厚 ≥ 15 mm（家族歴有で ≥ 13 mm） • LVOT 最大圧較差 ≥50mmHg（安静時、バルサルバ負荷後、又は運動負荷後） • VLVOT 圧較差 ≥ 30mmHg NYHA 心機能分類が II 度又は III 度	スクリーニング時に 18 歳以上で、体重 35 kg 超の男女 日米欧の診療ガイドラインで oHCM と診断された症候性 oHCM 患者 • 最大 LV 壁厚 ≥ 15 mm（家族歴有で≥13 mm） • LVOT 最大圧較差 ≥50mmHg（安静時、バルサルバ負荷後、又は運動負荷後） • VLVOT 圧較差 ≥ 30mmHg NYHA 心機能分類が II 度又は III 度	スクリーニング時に 18 歳以上で、体重 45 kg 超の男女 米国の診療ガイドライン（2011 年）で oHCM と診断された症候性 oHCM 患者 • 最大中隔壁厚 ≥ 15 mm（家族歴有で≥13 mm） 以下の SRT の適応基準に該当する • 臨床基準：最大耐用量で薬物治療を実施しても、NYHA 心機能分類が III 度又は IV 度、若しくは II 度で労作性失神又は失神寸前状態の既往を有する • 血行動態基準：LVOT 最大圧較差 ≥ 50mmHg（安静時、バルサルバ負荷後、又は運動負荷後）

	MYK-461-005 試験	CV027004 試験	MYK-461-017 試験
			• 解剖学的基準：手術適応となる前方中隔壁厚を有する
	安静時の LVEF ≥55%	安静時の LVEF ≥ 60%	LVEF ≥ 60%
HCM の基礎治療	スクリーニングの 14 日以上前から β 遮断薬又は Ca 拮抗薬（ベラパミル又はジルチアゼム）のいずれかを一定用量で服用している場合、併用可 ジソピラミド併用禁止	スクリーニングの 14 日以上前から β 遮断薬又は Ca 拮抗薬（ベラパミル又はジルチアゼム）のいずれかを一定用量で服用している場合、併用可 ジソピラミド、シベンゾリン併用禁止	スクリーニングの 14 日以上前から β 遮断薬、Ca 拮抗薬（ベラパミル又はジルチアゼム）、ジソピラミドの単剤又は併用療法の最大耐用量を一定に服用している場合、併用可
SRT 治療	［組み入れ不可］スクリーニング前 6 ヵ月以内に SRT が成功している、または治験期間中に SRT の予定がある患者	［組み入れ不可］スクリーニング前 6 ヵ月以内に SRT が成功している、または治験期間中に SRT の予定がある患者	［組み入れ可］過去 12 ヵ月以内に SRT を推奨された又は積極的に検討し、SRT を受ける意思がある患者

3.1.2 被験者の内訳

3.1.2.1 海外第 3 相試験（MYK-461-005）

被験者の内訳を Table 3.1.2.1-1 に示す。

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

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

ランダム化された 251 例（123 例、128 例）を ITT に含めた。また、CMR サブスタディの参加に同意し、Day 1 及び Week 30 の両方で CMR 画像が評価できた 35 例（17 例、18 例）を CMR の解析対象とした（MYK-461-005 CSR Table 14.1.1）。

Table 3.1.2.1-1: MYK-461-005: Subject Disposition (ITT Population)

	Mavacamten (N = 123)	Placebo (N = 128)	Overall (N = 251)
Total Number of Subjects, n (%)			
Randomized	123 (100.0)	128 (100.0)	251 (100.0)
Treated	123 (100.0)	128 (100.0)	251 (100.0)
Completed Treatment	119 (96.7)	125 (97.7)	244 (97.2)
Completed Study	88 (71.5)	90 (70.3)	178 (70.9)
Discontinued Treatment [a]	4 (3.3)	3 (2.3)	7 (2.8)
Adverse Event	2 (1.6)	0	2 (0.8)
Withdrawal by Subject	1 (0.8)	1 (0.8)	2 (0.8)
Other	1 (0.8)	1 (0.8)	2 (0.8)
Death	0	1 (0.8)	1 (0.4)
Discontinued Study	35 (28.5)	38 (29.7)	73 (29.1)
Other [b]	31 (25.2)	36 (28.1)	67 (26.7)
Adverse Event	2 (1.6)	0	2 (0.8)
Withdrawal by Subject	1 (0.8)	1 (0.8)	2 (0.8)
Lost to Follow-Up	1 (0.8)	0	1 (0.4)
Death	0	1 (0.8)	1 (0.4)

Percentages are based on the number of subjects in the ITT Population. ITT = intent to treat.

[a] Subjects may have discontinued treatment and remain on study.

[b] In the contex of COVID-19, 67subjects who completed telephone visits at Week 38 rather than onsite visits were categorized as "Other" but did complete the study, for a total of 178 + 67 = 245 subjects who completed the study (97.6%).

Source: MYK-461-005 CSR Table 14.1.1

3.1.2.2 国内第 3 相試験（CV027004）

主要評価期の被験者の内訳を Table 3.1.2.2-1 に示す。

43 例が組み入れられ、38 例に治験薬が投与された。38 例中 36 例が主要評価期（Week 30）の評価を完了し、2 例が治験薬の投与を中止した。2 例の中止理由はそれぞれ同意撤回及びその他（QTcF 間隔延長の基準に該当）であった（CV027004 Primary CSR Appendix 16.2.1.3.1）。

38 例を ITT に含め、治験実施計画書からの重大な逸脱が認められた 7 例を除く 31 例を PPS に含めた（CV027004 Primary CSR Table 14.1.2.1）。また、治験薬が 1 回以上投与され、CMR、CPET 評価に適格な被験者それぞれ 17 例を CMR、CPET の解析対象とした（CV027004 Primary CSR Table 14.1.1.5）。

Table 3.1.2.2-1: CV027004: Subject Disposition (ITT Population)

	Mavacamten (N = 38)
Total Number of Subjects, n (%)	
Treated [a]	38 (100.0)
Completed Treatment	36 (94.7)
Discontinued Treatment	2 (5.3)
Withdrawal by Subject	1 (2.6)
Other	1 (2.6)

Percentages are based on N.

[a] represents the number of participants who receive at least one dose of study drug during the trial.
Source: CV027004 Primary CSR Table 14.1.1.3.1

3.1.2.3 海外第 3 相試験（MYK-461-017）

二重盲検期の被験者の内訳を Table 3.1.2.3-1 に示す。

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

ランダム化された 112 例（各群 56 例）を ITT に含めた（MYK-461-017 Primary CSR Table 14.1.1.1）。

Table 3.1.2.3-1: MYK-461-017: Subject Disposition (ITT Population) [Double-Blind Period]

	Mavacamten (N = 56) n(%)	Placebo (N = 56) n(%)	Overall (N = 112) n(%)
Total Number of Subjects			
Randomized	56 (100.0)	56 (100.0)	112 (100.0)
Treated	56 (100.0)	55 (98.2)	111 (99.1)
Discontinued Treatment during the DB Period [a]	2 (3.6)	3 (5.4)	5 (4.5)
Proceeding With SRT	2 (3.6)	2 (3.6)	4 (3.6)
Protocol Violation	0	1 (1.8)	1 (0.9)
Discontinued Study during the DB Period [b]	0	2 (3.6)	2 (1.8)
Other	0	1 (1.8)	1 (0.9)
Withdrawal By Subject	0	1 (1.8)	1 (0.9)

Percentages are based on N, number of subjects in the ITT Population.

[a] Subjects who terminated study drug before the start of the active-control period
[b] Subjects who terminated the study before the start of the active-control period
Source: MYK-461-017 Primary CSR Table 14.1.1.1

3.1.2.4 海外長期継続投与試験（MYK-461-007, MYK-461-008）

MYK-461-007

MYK-461-005 試験を完了し、スクリーニング検査を受けた 235 例のうち、本試験の適格性が確認された 231 例が EXPLORER-LTE コホートに組み入れられた。231 例は全例に治験薬が投与された。カットオフ時点で 212 例が本試験を継続中であり、19 例が試験を中止した。主な中止理由は、有害事象及び死亡（各 5 例）であった（MYK-461-007 Interim-3 CSR Table 14.1.1.2、Table 14.1.1.3）。

なお、COVID-19 パンデミックの影響により、治験薬を投与されていた被験者の 10.4%（24 例）が試験を中断し、治験薬の投与を中止した。主な中断理由は COVID-19（21 例）であった。投与中止期間の平均値（SD）は 115.8（69.3）日であった。24 例は全例が本試験に再登録された（MYK-461-007 Interim-3 CSR Table 14.1.1.5）。

治験薬が 1 回以上投与された 231 例全員を ITT 及び安全性解析対象集団に含めた。

MYK-461-008

MYK-461-004 試験を完了し、適格性が確認された 13 例が本試験に組み入れられ、13 例全員に治験薬が投与された。カットオフ時点で 12 例が本試験を継続中であり、1 例が有害事象により治験薬の投与を中止した（MYK-461-008 Interim CSR Table 14.1.1.2, 14.1.1.3）。

治験薬が 1 回以上投与された 13 例全員を安全性解析対象集団に含めた（MYK-461-008 Interim CSR Table 14.1.1.2）。

3.1.3 人口統計学的特性及び疾患特性

3.1.3.1 海外第 3 相試験（MYK-461-005）

ベースライン時の人口統計学的特性及び疾患特性を Table 3.1.3.2-1 及び Table 3.1.3.2-2 に示す。

主な人口統計学的特性及び疾患特性は、投与群間でおおむね均衡していた。

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

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

弁の SAM 及び MR を合併していた。このように本試験の対象集団には oHCM 患者の疾患特性が反映されていた [9,35]。

3.1.3.2 国内第 3 相試験（CV027004）

ベースライン時の人口統計学的特性及び疾患特性を Table 3.1.3.2-1 及び Table 3.1.3.2-2 に示す。

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

心エコーパラメータでは、左室最大壁厚（平均値）が約 21 mm、安静時の LVEF（平均値）が約 78%であり、被験者全体で左室肥大及び収縮能の亢進が認められた。LVOT 最大圧較差（平均値）が安静時（約 74 mmHg）に比べ運動負荷後（約 85 mmHg）で上昇し、左房容積も拡大していた（LAVI 約 43 mL/m^2）。また、大部分の被験者が SAM 及び MR を合併していた。このように本試験の対象集団には oHCM 患者の疾患特性が反映されていた [31]。

Table 3.1.3.2-1: MYK-461-005, CV027004: Demographics and Baseline Characteristics Summary (ITT Population)

	MYK-461-005			CV027004
	Mavacamten (N = 123)	**Placebo (N = 128)**	**Overall (N = 251)**	**Mavacamten (N = 38)**
Age (Years)				
Mean (SD)	58.5 (12.17)	58.5 (11.75)	58.5 (11.93)	64.8 (10.95)
Median (Min, Max)	60.0 (26, 82)	60.0 (18, 81)	60.0 (18, 82)	66.0 (33, 79)
Age, n (%)				
≤ 49	27 (22.0)	25 (19.5)	52 (20.7)	3 (7.9)
50 - 64	51 (41.5)	63 (49.2)	114 (45.4)	14 (36.8)
≥ 65	45 (36.6)	40 (31.3)	85 (33.9)	21 (55.3)
Sex, n (%)				
Male	66 (53.7)	83 (64.8)	149 (59.4)	13 (34.2)
Female	57 (46.3)	45 (35.2)	102 (40.6)	25 (65.8)
Race, n (%)				
White	115 (93.5)	114 (89.1)	229 (91.2)	0
Black or African American	1 (0.8)	5 (3.9)	6 (2.4)	0
American Indian or Alaska Native	0	1 (0.8)	1 (0.4)	0
Asian	4 (3.3)	2 (1.6)	6 (2.4)	38 (100.0)
Unknown	3 (2.4)	6 (4.7)	9 (3.6)	0

Table 3.1.3.2-1: MYK-461-005, CV027004: Demographics and Baseline Characteristics Summary (ITT Population)

	MYK-461-005			CV027004
	Mavacamten (N = 123)	**Placebo (N = 128)**	**Overall (N = 251)**	**Mavacamten (N = 38)**
Weight (kg)				
Mean (SD)	85.53 (16.611)	85.75 (18.817)	85.64 (17.735)	66.92 (14.563)
Median (Min, Max)	83.50 (52.0, 148.2)	84.40 (46.0, 156.1)	84.00 (46.0, 156.1)	68.25 (40.0, 101.7)
CYP2C19 Metabolizer Phenotype, n (%)				
Normal	48 (39.0)	44 (34.4)	92 (36.7)	14 (36.8)
Rapid	27 (22.0)	32 (25.0)	59 (23.5)	0
Ultrarapid	4 (3.3)	3 (2.3)	7 (2.8)	0
Intermediate	31 (25.2)	33 (25.8)	64 (25.5)	16 (42.1)
Poor	2 (1.6)	3 (2.3)	5 (2.0)	8 (21.1)
Not Poor	3 (2.4)	1 (0.8)	4 (1.6)	0
Missing	8 (6.5)	12 (9.4)	20 (8.0)	0
Duration of oHCM (Years)				
Mean (SD)	7.0 (7.2)	7.4 (6.6)	7.2 (6.9)	5.343 (5.3423)
Median (Min, Max)	4.4 (0.2, 49.3)	6.3 (0.2, 34.4)	5.5 (0.2, 49.3)	3.4 (0.2, 23.3)
NYHA class, n (%)				
II	88 (71.5)	95 (74.2)	183 (72.9)	33 (86.8)
III	35 (28.5)	33 (25.8)	68 (27.1)	5 (13.2)
Background HCM Therapy, n (%)				
Beta-Blocker	94 (76.4)	95 (74.2)	189 (75.3)	34 (89.5)
Calcium Channel Blocker	25 (20.3)	17 (13.3)	42 (16.7)	3 (7.9)
Neither Beta-Blocker nor Calcium Channel Blocker	4 (3.3)	16 (12.5)	20 (8.0)	2 (5.3)
Family history of HCM, n (%)	33 (26.8)	36 (28.1)	69 (27.5)	3 (7.9)
Baseline NT-proBNP (ng/L)				
Median (Min, Max)	783.5 (52, 11420)	648.0 (18, 6067)	709.5 (18, 11420)	1029.0 (169, 3625)

Table 3.1.3.2-1: MYK-461-005, CV027004: Demographics and Baseline Characteristics Summary (ITT Population)

	MYK-461-005			CV027004
	Mavacamten (N = 123)	Placebo (N = 128)	Overall (N = 251)	Mavacamten (N = 38)
Baseline hs-cTn-I (ng/L)				
Median (Min, Max)	10.55 (5.0, 463.9)	10.00 (5.0, 1395.0)	nc (nc, nc)	16.61 (2.65, 281.66)
Baseline hs-cTn-T (ng/L)				
Median (Min, Max)	-	-	-	12.50 (3.0, 34.5)

HCM = hypertrophic cardiomyopathy; hs-cTn-I = high-sensitivity cardiac troponin-I; min, max = minimum, maximum; nc = value not calculated; NT-proBNP = N terminal pro b type natriuretic peptide; NYHA = New York Heart Association; SD = standard deviation.
Baseline is defined as the last nonmissing measurement prior to the first dose.
n is the number of subjects with nonmissing data
Percentages are based on N.
Calcium channel blocker includes verapamil, verapamil hydrochloride, diltiazem, and diltiazem hydrochloride.
A generic name may appear in multiple therapeutic classes to represent overall medication use.
A subject is counted only once at the anatomic class, therapeutic class, and generic name.
Includes medications for HCM used during primary analysis treatment period, which are ones with a stop date on or after the first dose (or, still ongoing at the database lock for primary analysis) also with a start date on or before the end date of this period.
Source: MYK-461-005 CSR Tables 14.1.6, 14.1.1, 14.1.7.2, 14.2.2.13; CV027004 Primary CSR Tables 14.1.3.1, 14.1.4.1, 14.1.4.3, Appendix 16.2.4.2

Table 3.1.3.2-2: MYK-461-005, CV027004: Baseline Efficacy Parameters Summary (ITT Population)

	MYK-461-005				CV027004	
	Mavacamten (N = 123)		Placebo (N = 128)		Mavacamten (N = 38)	
Parameter	**n**	**Mean (SD)**	**n**	**Mean (SD)**	**n**	**Mean (SD)**
pVO_2 (mL/kg/min)	123	18.93 (4.858)	128	19.90 (4.909)	17	16.60 (4.627)
ECHO Parameters						
Resting LVEF (%)	123	74.115 (5.8451)	128	74.168 (5.9032)	38	77.80 (5.137)
LVOT Gradient (mmHg)						
Resting	123	51.705 (29.4353)	128	51.079 (31.9480)	38	73.6377 (34.22589)
Valsalva	123	72.351 (31.7177)	128	73.916 (32.0178)	38	91.4486 (32.11094)

Table 3.1.3.2-2: MYK-461-005, CV027004: Baseline Efficacy Parameters Summary (ITT Population)

	MYK-461-005				CV027004	
	Mavacamten (N = 123)		Placebo (N = 128)		Mavacamten (N = 38)	
Parameter	**n**	**Mean (SD)**	**n**	**Mean (SD)**	**n**	**Mean (SD)**
Postexercise	122	85.665 (34.2674)	127	84.348 (35.7274)	38	85.1360 (29.23700)
LV Wall Thickness (mm)						
Septal	121	16.827 (2.5471)	127	16.700 (2.8155)	38	18.94 (2.500)
Posterior	118	11.680 (2.4042)	124	11.391 (2.4054)	38	12.51 (2.350)
Maximum	123	19.82 (3.728)	128	19.66 (3.318)	38	20.88 (2.005)
LV Mass Index (g/m^2)	117	112.199 (27.2306)	123	109.944 (26.0748)	38	133.368 (26.5215)
LAVI (mL/m^2)	122	40.305 (12.0994)	128	40.555 (13.8358)	38	42.853 (14.6403)
SAM of Mitral Valve (yes), n (%)	119	97 (81.51)	126	102 (80.95)	38	35 (92.1)
MR (yes), n (%)	120	117 (97.50)	125	124 (99.20)		-
MR, n (%)						
Moderate or greater		-		-	38	16 (42.1)
Trace/Mild		-		-	38	20 (52.6)
None		-		-	38	2 (5.3)

ECHO = echocardiogram; pVO_2 = peak oxygen consumption; LAVI = left atrial volume index; LV = left ventricular; LVOT = left ventricular outflow tract; MR = mitral regurgitation; SAM = systolic anterior motion
Percentages are based on N.
Calcium channel blocker includes verapamil, verapamil hydrochloride, diltiazem, and diltiazem hydrochloride.
Normal approximation is used for 95% CI.
Baseline is defined as last non-missing measurement prior to the first dose.
Source: MYK-461-005 CSR Tables 14.1.6, 14.2.2.4, 14.2.2.5, 14.2.2.6; CV027004 Primary CSR Table 14.1.4.1, Table 14.2.7.1, Table 14.2.8.1, Table 14.2.12.1

3.1.3.3 海外第 3 相試験（MYK-461-017）

ベースライン時の人口統計学的特性及び疾患特性を Table 3.1.3.3-1 及び Table 3.1.3.3-2 に示す。

主な人口統計学的特性及び疾患特性は、投与群間でおおむね均衡していた。

全体の平均年齢は 60.3 歳で、男女比は約 1:1 であり、大部分の被験者が白人であった（89.3%）。CYP2C19 PM は 2 例（いずれも mavacamten 群）であった。NYHA 心機能分類は、ほとんどの被験者が III 度であり（92.0%）、1 例が IV 度であった。HCM の基礎治療薬として最も多かったものはβ遮

断薬の単剤使用であった（45.5%）。β 遮断薬と Ca 拮抗薬（ベラパミル又はジルチアゼム）の併用を含め 2 剤以上を併用していた被験者の割合は約 33%であり、ジソピラミドの単剤又はジソピラミドを含む 2 剤以上の併用をしていた被験者の割合は約 20%であった。HCM の基礎治療薬を使用していない 6 例は、薬物療法に不耐容であった。心筋トロポニン I（中央値）は、プラセボ群と比較して mavacamten 群で高かった（mavacamten 群 17.3 ng/L、プラセボ群 12.9 ng/L）。このように本試験の対象集団には oHCM 患者の疾患特性が反映されていた [9,35]。

心エコーパラメータは、投与群間でおおむね均衡していた。

Table 3.1.3.3-1: MYK-461-017: Demographics and Baseline Characteristics Summary (ITT Population) [Double-Blind Period]

	Mavacamten (N = 56)	Placebo (N = 56)	Overall (N = 112)
Age (Years) [a]			
Mean (SD)	59.8 (14.18)	60.9 (10.55)	60.3 (12.45)
Median (Min, Max)	63.0 (22, 84)	62.0 (36, 82)	62.0 (22, 84)
Age, n (%)			
≤ 49	12 (21.4)	7 (12.5)	19 (17.0)
50 - 64	20 (35.7)	28 (50.0)	48 (42.9)
≥ 65	24 (42.9)	21 (37.5)	45 (40.2)
Sex, n (%)			
Male	29 (51.8)	28 (50.0)	57 (50.9)
Female	27 (48.2)	28 (50.0)	55 (49.1)
Race, n (%)			
White	48 (85.7)	52 (92.9)	100 (89.3)
Black or African American	3 (5.4)	0	3 (2.7)
American Indian or Alaska Native	0	1 (1.8)	1 (0.9)
Asian	2 (3.6)	0	2 (1.8)
Unknown	3 (5.4)	3 (5.4)	6 (5.4)
Weight (kg) [a]			
Mean (SD)	83.78 (14.936)	90.96 (20.752)	87.37 (18.355)
Median (Min, Max)	82.45 (55.8, 136.0)	89.80 (47.7, 143.3)	84.50 (47.7, 143.3)
CYP2C19 Metabolizer Phenotype, n (%)			
Normal	19 (33.9)	12 (21.4)	31 (27.7)
Rapid	15 (26.8)	17 (30.4)	32 (28.6)
Ultrarapid	1 (1.8)	0	1 (0.9)

Table 3.1.3.3-1: MYK-461-017: Demographics and Baseline Characteristics Summary (ITT Population) [Double-Blind Period]

	Mavacamten (N = 56)	Placebo (N = 56)	Overall (N = 112)
Intermediate	11 (19.6)	14 (25.0)	25 (22.3)
Poor	2 (3.6)	0	2 (1.8)
Not Poor	0	1 (1.8)	1 (0.9)
Unknown	0	1 (1.8)	1 (0.9)
Missing [b]	8 (14.3)	11 (19.6)	19 (17.0)
Duration of oHCM (Years) [a]			
Mean (SD)	7.51 (9.396)	6.65 (7.377)	7.08 (8.420)
Median (Min, Max)	5.53 (0.5, 61.6)	5.40 (0.1, 41.0)	5.44 (0.1, 61.6)
NYHA class, n (%)			
II	4 (7.1)	4 (7.1)	8 (7.1)
III	51 (91.1)	52 (92.9)	103 (92.0)
IV	1 (1.8)	0	1 (0.9)
Background SOC HCM Therapy, n (%)			
Beta-Blocker Monotherapy	26 (46.4)	25 (44.6)	51 (45.5)
Calcium Channel Blocker Monotherapy	7 (12.5)	10 (17.9)	17 (15.2)
Disopyramide Monotherapy	0	1 (1.8)	1 (0.9)
Beta-Blocker + Calcium Channel Blocker	6 (10.7)	10 (17.9)	16 (14.3)
Beta-Blocker + Disopyramide	11 (19.6)	4 (7.1)	15 (13.4)
Calcium Channel Blocker + Disopyramide	1 (1.8)	2 (3.6)	3 (2.7)
Beta-Blocker + Calcium Channel Blocker + Disopyramide	2 (3.6)	1 (1.8)	3 (2.7)
No SOC HCM Medication	3 (5.4)	3 (5.4)	6 (5.4)
Baseline NT-proBNP (ng/L) [a]			
Median (Min, Max)	724 (29, 9228)	744 (32, 6734)	743 (29, 9228)
Baseline hs-cTn-I (ng/L) [a]			
Median (Min, Max)	17.3 (1.3, 348.7)	12.9 (1.3, 408.2)	14.7 (1.3, 408.2)

Max = maximum; Min = minimum; SD=standard deviation.
Baseline is defined as last non-missing measurement prior to the first dose. For subject randomized but not treated, the date of randomization was used to define the baseline value.

[a] n is the number of subjects with non-missing data.
[b] CYP phenotype testing was optional and a separate ICF form was signed if subject consented to these tests
Source: MYK-461-017 Primary CSR Table 14.1.2

Table 3.1.3.3-2: MYK-461-017: Baseline Efficacy Parameters Summary (ITT Population) [Double-Blind Period]

	Mavacamten (N = 56)	Placebo (N = 56)	Overall (N = 112)
LVEF (%), mean (SD) [a]	67.91 (3.748)	68.34 (3.181)	68.13 (3.467)
LVOT Gradient (mm Hg), mean (SD) [a]			
Resting	51.19 (31.366)	46.28 (30.481)	48.74 (30.886)
Valsalva	75.25 (30.804)	76.23 (29.851)	75.74 (30.198)
Post-exercise	82.51 (34.735)	85.21 (37.026)	83.86 (35.763)
LV Max Wall Thickness (cm), Mean (SD)	2.02 (0.330)	1.95 (0.283)	1.99 (0.308)
Left Atrial Volume Index (mL/m^2), mean (SD) [n]	41.346 (16.448) [55]	40.914 (15.193) [56]	41.128 (15.756) [111]

[a] n is the number of subjects with non-missing data.
Source: MYK-461-017 Primary CSR Table 14.1.2, Table 14.2.1.8.1

3.1.3.4 長期継続投与試験（MYK-461-007, MYK-461-008）

各試験のベースライン時の人口統計学的特性及び疾患特性を Table 3.1.3.4-1 及び Table 3.1.3.4-2 に示す。

MYK-461-007 試験

親試験である MYK-461-005 試験では NYHA 心機能分類 II 度又は III 度の患者を対象としており、I 度の被験者はいなかったが、本試験のベースラインで 6.1%（14 例）の被験者が NYHA 心機能分類 I 度であった。また、半数以上の被験者（65.8%）は NYHA 心機能分類 II 度であった。CYP2C19 PM は 3 例であった（MYK-461-007 Interim-3 CSR Table 14.1.3.1）。本試験のベースラインで測定した心エコー検査の結果は全て、親試験のベースラインと同程度であった。これは、親試験の治験薬の最終投与後にウォッシュアウト期（8 週間）を設けた他、本試験に移行するまでに期間があったためと考える。

なお、COVID-19 パンデミックの影響により再登録された被験者では、人口統計学的特性のベースラインデータとして初回スクリーニング（初回登録時）のデータを用いた。

MYK-461-008 試験

本試験のベースラインでほとんどの被験者（92.3%）が NYHA 心機能分類 II 度であった。CYP2C19 PM は 1 例であった（5.3.5.3-3 ISS Listing 2.1）。

Table 3.1.3.4-1: MYK-461-007 (ITT Population), MYK-461-008 (Safety Analysis Population): Demographics and Baseline Characteristics Summary

	MYK-461-007	MYK-461-008
	EXPLORER-LTE Cohort (N = 231)	**Mavacamten (N = 13)**
Age (Years)		
Mean (SD)	60.0 (11.9)	57.8 (13.27)
Median (Min, Max)	61.0 (19, 83)	62.0 (27, 72)
Age, n (%)		
≤ 49	41 (17.7)	4 (30.8)
50 - 64	104 (45.0)	3 (23.1)
≥ 65	86 (37.2)	6 (46.2)
Sex, n (%)		
Male	140 (60.6)	9 (69.2)
Female	91 (39.4)	4 (30.8)
Race, n (%)		
White	217 (93.9)	12 (92.3)
Black or African American	7 (3.0)	1 (7.7)
American Indian or Alaska Native	1 (0.4)	0
Asian	4 (1.7)	0
Unknown	2 (0.9)	0
Weight (kg)		
Mean (SD)	86.4 (17.66)	95.3 (14.44)
Median (Min, Max)	84.0 (46.0, 159.7)	96.3 (66.2, 115.0)
NYHA class		
I	14 (6.1)	0
II	152 (65.8)	12 (92.3)
III	65 (28.1)	1 (7.7)
Background HCM Therapy		
Beta-Blocker	176 (76.2)	12 (92.3)
Calcium Channel Blocker	38 (16.5)	0
Neither Beta-Blocker nor Calcium Channel Blocker	17 (7.4)	1 (7.7)

Table 3.1.3.4-1: MYK-461-007 (ITT Population), MYK-461-008 (Safety Analysis Population): Demographics and Baseline Characteristics Summary

	MYK-461-007	MYK-461-008
	EXPLORER-LTE Cohort (N = 231)	Mavacamten (N = 13)
Baseline NT-proBNP (ng/L)	n = 230	
Median (Min, Max)	766 (12, 14383)	594 (110, 7736)

SD = standard deviation; Min = minimum; Max = Maximum
Baseline is defined as last non-missing measurement prior to dosing.
Safety Population is defined as all subjects who receive at least 1 dose of study drug in Study MYK-461-008.
Source: MYK-461-007 Interim-3 CSR Tables 14.1.3.1, 14.2.3.1; MYK-461-008 Interim Adhoc Report Tables 14.1.3, 14.1.4.3, 14.2.3, 14.3.2.3

Table 3.1.3.4-2: MYK-461-007 (ITT Population), MYK-461-008 (Safety Analysis Population): Baseline Efficacy Parameters Summary

	MYK-461-007	MYK-461-008
	EXPLORER-LTE Cohort (N = 231)	Mavacamten (N = 13)
ECHO Parameters		
Resting LVEF (%), Mean (SD)	74.0072 (5.9268)	71.967 (4.8985)
LVOT Gradient (mmHg)		
Resting		
Mean (SD)	48.3304 (31.8570)	67.30 (42.796)
Median (Min, Max)	43.0340 (4.752, 161.290)	60.84 (8.6, 161.8)
Valsalva		
Mean (SD)	69.4634 (33.2773)	89.89 (30.723)
Median (Min, Max)	68.2280 (9.242, 172.660)	92.55 (32.0, 156.3)
Postexercise		
Mean (SD)	—	127.54 (33.376)
Median (Min, Max)	—	132.71 (57.8, 173.7)
LV Wall Thickness (mm), Mean (SD)		
Septal	18.4260 (3.0083)	16.554 (2.8525)
Posterior	11.9042 (2.3526)	11.659 (2.1493)
Maximum	NA	20.89 (2.100)
LV Mass Index (g/m^2), Mean (SD)	119.7123 (30.9655)	105.137 (26.5354)
LAVI (mL/m^2), Mean (SD)	38.3102 (13.0022)	41.764 (16.4996)
SAM of Mitral Valve (yes), n (%)	177 (77.6)	12 (92.3)

Table 3.1.3.4-2: MYK-461-007 (ITT Population), MYK-461-008 (Safety Analysis Population): Baseline Efficacy Parameters Summary

	MYK-461-007 EXPLORER-LTE Cohort (N = 231)	MYK-461-008 Mavacamten (N = 13)
MR (yes), n (%)	215 (93.5)	13 (100.0)

ECHO = echocardiogram; LAVI = left atrial volume index; LV = left ventricular; LVEF = left ventricular ejection fraction; LVOT = left ventricular outflow tract; MR = mitral regurgitation; SAM = systolic anterior motion
Source: MYK-461-007 Interim-3 CSR Tables 14.1.3.1, 14.2.1.2; MYK-461-008 Interim Adhoc Report Tables 14.1.3, 14.2.1.1.1.

3.2 全有効性試験の結果の比較検討

3.2.1 海外第 3 相試験（MYK-461-005）

3.2.1.1 主要複合評価項目

Week 30 に「CPET で測定された pVO_2 の 1.5 mL/kg/min 以上の増加かつ NYHA 心機能分類の 1 度以上の改善」又は「pVO_2 の 3.0 mL/kg/min 以上の増加かつ NYHA 心機能分類の悪化なし」を達成した被験者の割合（臨床的奏効割合）は、mavacamten 群で 36.6%（45 例）、プラセボ群で 17.2%（22 例）であり、プラセボ群に比べて mavacamten 群で高かった。群間差（mavacamten 群 － プラセボ群、以下同様）（95%CI）は 19.4（8.7、30.1）%であり、投与群間に有意な差が認められたことから（p = 0.0005）、mavacamten のプラセボに対する優越性が検証された。また、層別化因子を考慮しない非層別解析でも、同様の結果が確認された（nominal p = 0.0005）。なお、各指標（pVO_2、NYHA）のより厳しい閾値を用いた「pVO_2 の 3.0 mL/kg/min 以上の増加かつ NYHA 心機能分類の 1 度以上の改善」を達成した被験者の割合は、mavacamten 群で 20.3%（25 例）、プラセボ群で 7.8%（10 例）であり、群間差（95%CI）は 12.5（4.0、21.0）%であった（Table 3.2.1.1-1）。

Table 3.2.1.1-1: MYK-461-005: Composite Functional Endpoint at Week 30 (ITT Population)

	Mavacamten (N = 123)	Placebo (N = 128)	Mavacamten vs. Placebo (95% CI) [a]
Achieved Composite Functional Endpoint [b], n (%)	45 (36.6)	22 (17.2)	19.4 (8.67, 30.13)
Stratified Analysis [c] Odds Ratio (95% CI)			2.74 (1.508, 5.445)
p-value			0.0005
Unstratified Analysis [d] Odds Ratio (95% CI)			2.78 (1.544, 5.003)
nominal p-value			0.0005

Table 3.2.1.1-1: MYK-461-005: Composite Functional Endpoint at Week 30 (ITT Population)

	Mavacamten (N = 123)	Placebo (N = 128)	Mavacamten vs. Placebo (95% CI) [a]
Proportion of subjects with ≥ 1.5 mL/kg/min in pVO_2 and improvement ≥ 1 NYHA class	41 (33.3)	18 (14.1)	19.3 (8.99, 29.55)
Proportion of subjects with ≥ 3 mL/kg/min in pVO_2 and no worsening in NYHA class	29 (23.6)	14 (10.9)	12.6 (3.39, 21.89)
Proportion of subjects with ≥ 3 mL/kg/min in pVO_2 and improvement ≥ 1 NYHA class [e]	25 (20.3)	10 (7.8)	12.5 (4.02, 21.01)

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

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

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

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

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

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

Source: MYK-461-005 CSR Table 14.2.1.1

3.2.1.2 副次評価項目

3.2.1.2.1 運動負荷後の LVOT 最大圧較差

Week 30 の運動負荷後の LVOT 最大圧較差のベースラインからの変化量［平均値（SD）］は mavacamten 群で-47.2（40.31） mmHg、プラセボ群で-10.4（29.59） mmHg であった。変化量（最小二乗平均）の群間差（95%CI）は、-35.6（-43.15、-28.06） mmHg であり、投与群間に有意な差が認められた（$p < 0.0001$）（Table 3.2.1.2-1）。

mavacamten 群の運動負荷後の LVOT 最大圧較差［平均値（SD）］は、ベースラインの 85.7（34.27） mmHg から、Week 30 で 38.1（32.09） mmHg に低下し、SRT を検討する基準の一つである LVOT 圧較差 ≥ 50 mmHg を下回った（Figure 3.2.1.2-1）。プラセボ群の運動負荷後の LVOT 最大圧較差［平均値（SD）］は、ベースラインで 84.3（35.73） mmHg、Week 30 で 73.4（34.87） mmHg であった（Table 3.2.1.2-1）。

Table 3.2.1.2-1: MYK-461-005: Between-Group Comparisons in Changes from Baseline in Continuous Secondary Endpoints (ITT Population)

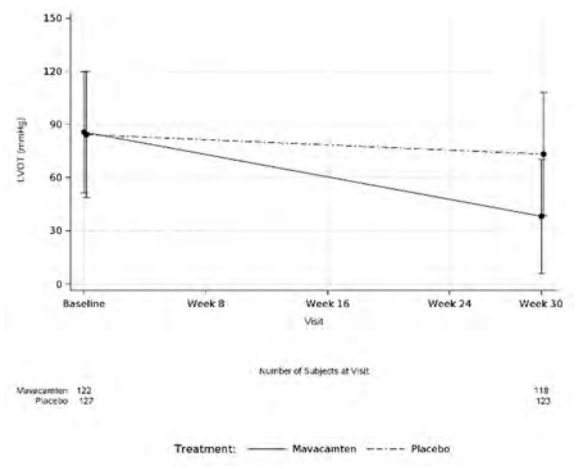
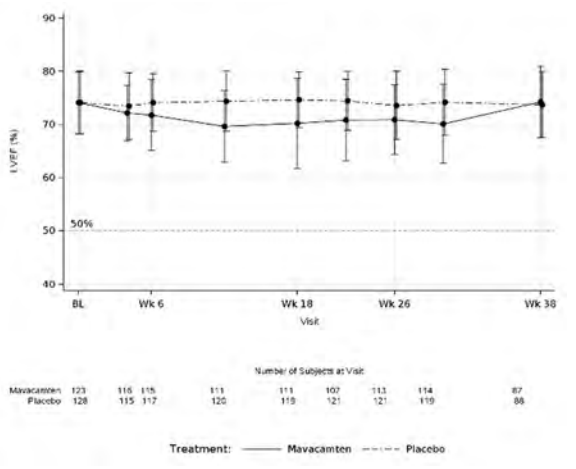
Endpoint	Mavacamten (N = 123)	Placebo (N = 128)
Change from Baseline to Week 30 in Postexercise LVOT Peak Gradient (mmHg)	n = 117	n =122
Mean (SD)	-47.2 (40.31)	-10.4 (29.59)
LS Means (SE)	-44.7 (3.16)	-9.1 (3.10)
LS Mean Difference Mavacamten vs Placebo (95% CI) [a]	-35.6 (-43.15, -28.06)	
P-value	< 0.0001	
Baseline	n = 122	n = 127
Mean (SD)	85.7 (34.27)	84.3 (35.73)
Week 30	n = 118	n = 123
Mean (SD)	38.1 (32.09)	73.4 (34.87)

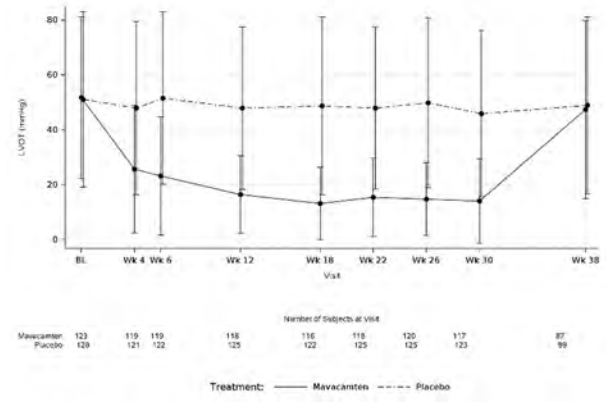
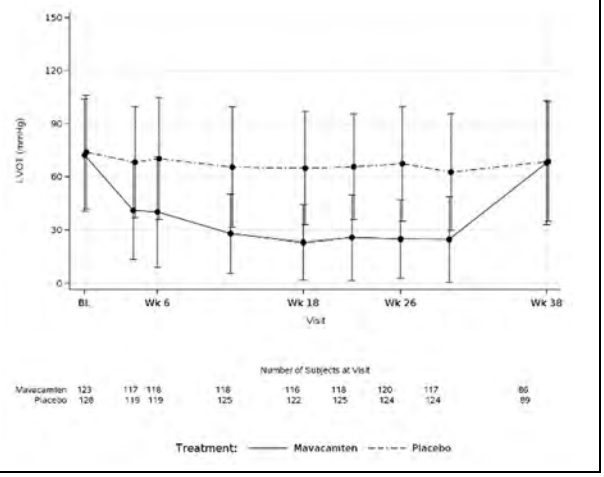
LS = least squares; LVOT = left ventricular outflow tract

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

Source: MYK-461-005 CSR Table 14.2.1.2

Figure 3.2.1.2-1: MYK-461-005: Mean (SD) Values in Post-exercise LVOT Peak Gradient, LVEF, and Resting and Valsalva LVOT Peak Gradient by Treatment Group and Visit (ITT Population)

A. Mean (SD) Post-exercise LVOT Gradient (mmHg)	B. Mean (SD) LVEF (%)
	

C. Mean (SD) Resting LVOT Gradient (mmHg)	D. Mean (SD) Valsalva LVOT Gradient (mmHg)
	

LVEF = left ventricular ejection fraction; LVOT = left ventricular outflow tract
Source: MYK-461-005 CSR Figures 14.2.5.1, 14.2.5.2, 14.2.5.3, 14.2.5.4

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

Week 30 の運動負荷後の LVOT 最大圧較差が 50 mmHg 未満及び 30 mmHg 未満の被験者の割合をそれぞれ評価した。ベースラインの運動負荷後の LVOT 最大圧較差が 50 mmHg 以上の被験者のうち、Week 30 で 50 mmHg 未満に低下した被験者の割合は mavacamten 群で 74.3%（75/101 例）、プラセボ群で 20.8%（22/106 例）であり、mavacamten 群の大部分の被験者が、SRT を検討する基準の一つである LVOT 最大圧較差 ≥ 50 mmHg を下回った。群間差（95%CI）は 53.5（42.0、65.0）%であった。

ベースラインの運動負荷後の LVOT 最大圧較差が 30 mmHg 以上の被験者のうち、Week 30 で 30 mmHg 未満に低下した被験者の割合は、mavacamten 群で 56.6%（64/113 例）、プラセボ群で 7.0%（8/114 例）であり、群間差（95%CI）は 49.6（39.3、59.9）%であった。

Week 30 に完全奏効（安静時、バルサルバ法及び運動負荷後のすべての測定で LVOT 最大圧較差が 30 mmHg 未満かつ NYHA 心機能分類 I 度を達成）した被験者の割合は、mavacamten 群で 27.4%（32/117 例）、プラセボ群で 0.8%（1/126 例）であり、群間差（95%CI）は 26.6（18.3、34.8）%であった（MYK-461-005 CSR Table 14.2.1.7.2）。

Week 30 の運動負荷後の LVOT 最大圧較差が 50 mmHg 未満、30 mmHg 未満、完全奏効の被験者の割合はいずれも、プラセボ群に比べ mavacamten 群で高かった。

安静時及びバルサルバ負荷後の LVOT 最大圧較差の結果は 3.2.1.3.2 項に LVEF の結果は 3.2.1.3.3 項に示す。

3.2.1.2.2 pVO_2

Week 30 の pVO_2 のベースラインからの変化量［平均値（SD）］は mavacamten 群で 1.40（3.115）mL/kg/min、プラセボ群で- 0.05（3.017）mL/kg/min であった。変化量（最小二乗平均）の群間差（95%CI）は、1.35（0.580、2.116）mL/kg/min であり、投与群間に有意な差が認められた（p = 0.0006）（Table 3.2.1.2-2）。mavacamten 群の Week 30 の pVO_2 のベースラインからの変化率は約 8%であり、1.2.1.1.1 項に示した臨床的に意味のある改善の閾値と同程度であった（MYK-461-005 CSR Table 14.2.1.3）。

Table 3.2.1.2-2: MYK-461-005: Between-Group Comparisons in Changes from Baseline in Continuous Secondary Endpoints (ITT Population)

Endpoint	Mavacamten (N = 123)	Placebo (N = 128)
Change from Baseline to Week 30 in pVO_2 (mL/kg/min)	n = 120	n = 125
Mean (SD)	1.40 (3.115)	-0.05 (3.017)
LS Mean Difference Mavacamten vs Placebo (95% CI)	1.35 (0.580, 2.116)	
P-value [a]	0.0006	
Baseline	n = 123	n = 128
Mean (SD)	18.93 (4.858)	19.90 (4.909)
Week 30	n = 120	n = 125
Mean (SD)	20.35 (5.358)	19.85 (5.403)

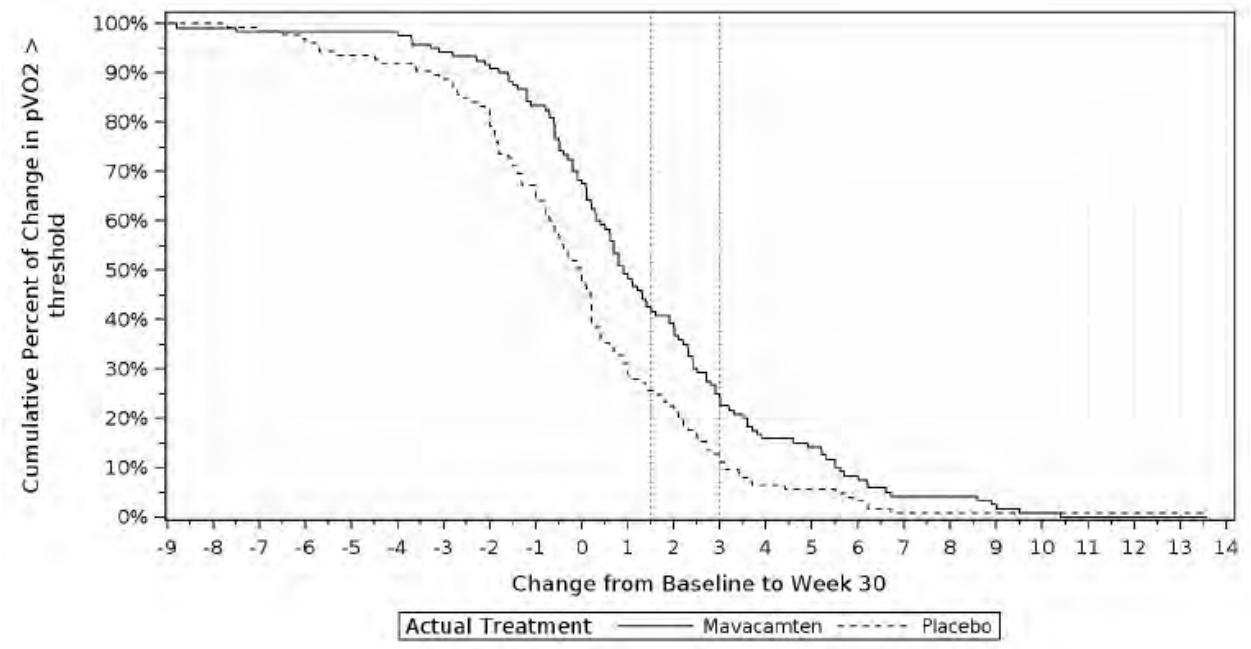
LS = least squares

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

Source: MYK-461-005 CSR Table 14.2.1.3

pVO_2 がベースラインから改善した被験者の割合は、いずれの閾値（1.5 又は 3.0 mL/kg/min の増加）でもプラセボ群より mavacamten 群で高かった（Figure 3.2.1.2-2）。

Figure 3.2.1.2-2: MYK-461-005: Cumulative Distribution Function Plot of Change in pVO_2 (mL/kg/min) from Baseline to Week 30, Study 461-005 (ITT Population)



pVO_2 = peak oxygen uptake
Vertical lines indicate pVO_2 thresholds of 1.5 and 3.0 mL/kg/min
Source: 5.3.5.3-1 Adhoc Figure 5

3.2.1.2.3 NYHA 心機能分類

Week 30 に NYHA 心機能分類がベースラインから 1 度以上改善した被験者の割合は、mavacamten 群で 65.0%、プラセボ群で 31.3%であり、mavacamten 群で 2 倍以上高かった。群間差（95%CI）は 33.8 （22.2、45.4）%であり、投与群間に有意な差が認められた（層別解析 $p < 0.0001$、非層別解析 nominal $p < 0.0001$）（Table 3.2.1.2-3）。

Table 3.2.1.2-3: MYK-461-005: Proportion of Subjects with Improvement ≥ 1 NYHA Class from Baseline to Week 30 (ITT Population)

	Mavacamten (N = 123)	Placebo (N = 128)	Mavacamten vs. Placebo (95% CI) [a]
Improved by ≥ 1 NYHA Class from Baseline to Week 30 [b], n (%)	80 (65.0)	40 (31.3)	33.8 (22.15, 45.43)
Stratified Analysis Odds Ratio (95% CI) [c] p-value			 4.28 (2.453, 7.997) < 0.0001
Unstratified Analysis Odds Ratio (95% CI) [d] nominal p-value			 4.09 (2.418, 6.928) < 0.0001

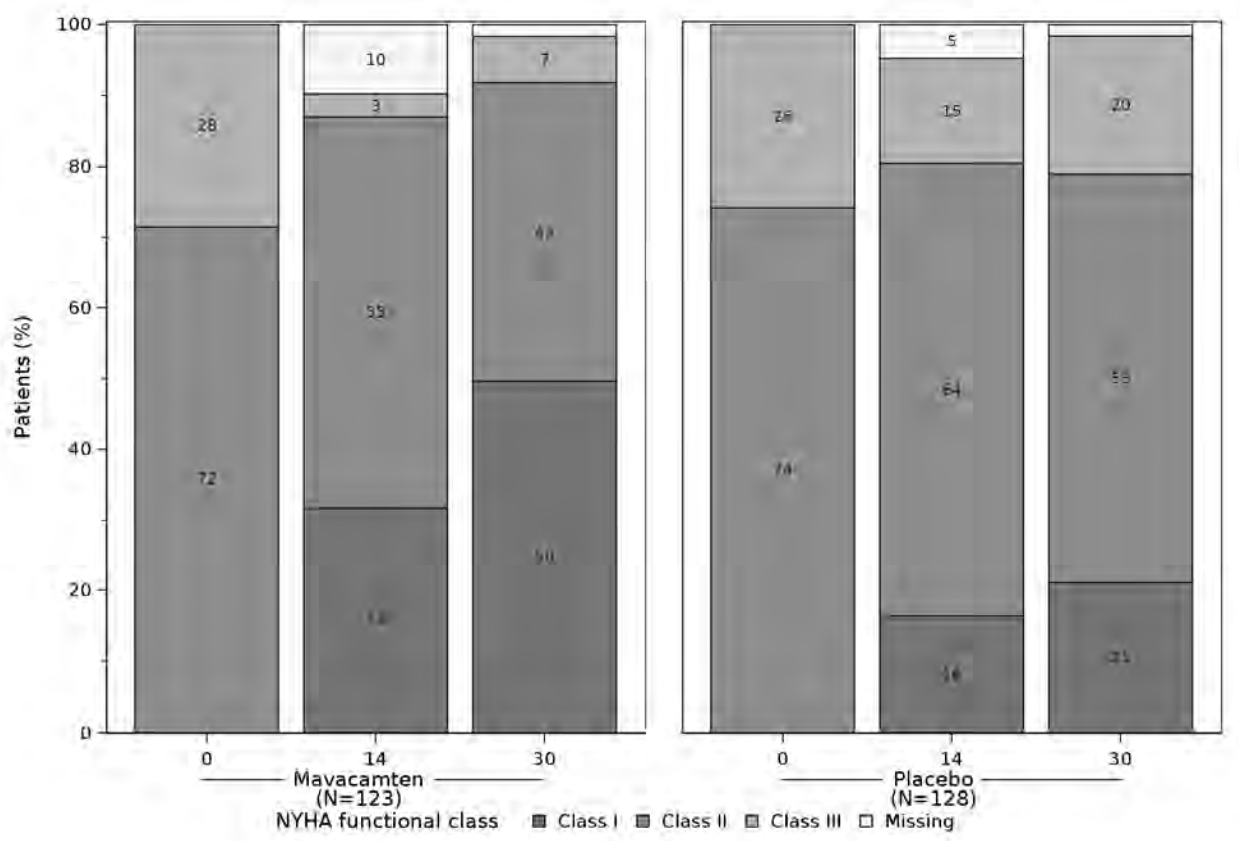
NYHA = New York Heart Association

[a] The 95% CIs of the response differences between the mavacamten and placebo groups are based on normal approximation
[b] Missing NYHA class at Week 30 was imputed using available NYHA at Week 26. After imputation, subjects whose response status at Week 30 was still missing were classified as nonresponders.
[c] The analysis was stratified on NYHA class, beta-blocker use, and exercise type (based on IXRS). Odds ratio is estimated using Cochran-Mantel-Haenszel method. Odds ratio > 1 indicates better outcome when comparing to placebo. P-value and 95% CI are derived using exact method.
[d] Unstratified analysis is performed as sensitivity analysis. P-value and 95% CI is derived from Pearson's Chi-square test.
Source: MYK-461-005 CSR Table 14.2.1.4

NYHA 心機能分類別の被験者の割合を Figure 3.2.1.2-3 に示す。

ベースラインの NYHA 心機能分類はいずれの群も II 度（mavacamten 群 71.5%、プラセボ群 74.2%、以下同順）又は III 度（28.5%、25.8%）であった。NYHA 心機能分類が I 度に改善した被験者の割合は、mavacamten 群で Week 14 に 31.7%、Week 30 に 49.6%であり、プラセボ群で Week 14 に 16.4%、Week 30 に 21.1%であり、いずれの時点でも mavacamten 群でプラセボ群に比べ高かった。NYHA 心機能分類が III 度の被験者の割合は、mavacamten 群で 28.5%（ベースライン）から 6.5%（Week 30）に低下した。プラセボ群では 25.8%（ベースライン）から 19.5%（Week 30）に低下した。NYHA 心機能分類が II 度（ベースライン）から III 度（Week 30）に悪化した被験者数は mavacamten 群でプラセボ群に比べ少なかった［1 例（0.8%）、9 例（7.0%）］（MYK-461-005 CSR Table 14.2.4.1）。

Figure 3.2.1.2-3: MYK-461-005: Shifts from Baseline in NYHA Class (ITT Population)



Source: MYK-461-005 CSR Figure 8

3.2.1.2.4 KCCQ-23 CSS

Week 30 の KCCQ-23 CSS のベースラインからの変化量［平均値（SD）］は mavacamten 群で 13.6（14.42）、プラセボ群で 4.2（13.68）であった。変化量（最小二乗平均）の群間差（95%CI）は、9.1（5.46、12.66）であり、投与群間に有意な差が認められた（$p < 0.0001$）（Table 3.2.1.2-4）。

Table 3.2.1.2-4: MYK-461-005: Between-Group Comparisons in Changes from Baseline in Continuous Secondary Endpoints (ITT Population)

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

Table 3.2.1.2-4: MYK-461-005: Between-Group Comparisons in Changes from Baseline in Continuous Secondary Endpoints (ITT Population)

Endpoint	Mavacamten (N = 123)	Placebo (N = 128)
Baseline	n = 99	n = 97
Mean (SD)	71.1 (16.33)	70.6 (19.08)
Week 30	n = 108	n = 113
Mean (SD)	82.0 (16.45)	73.0 (20.25)

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

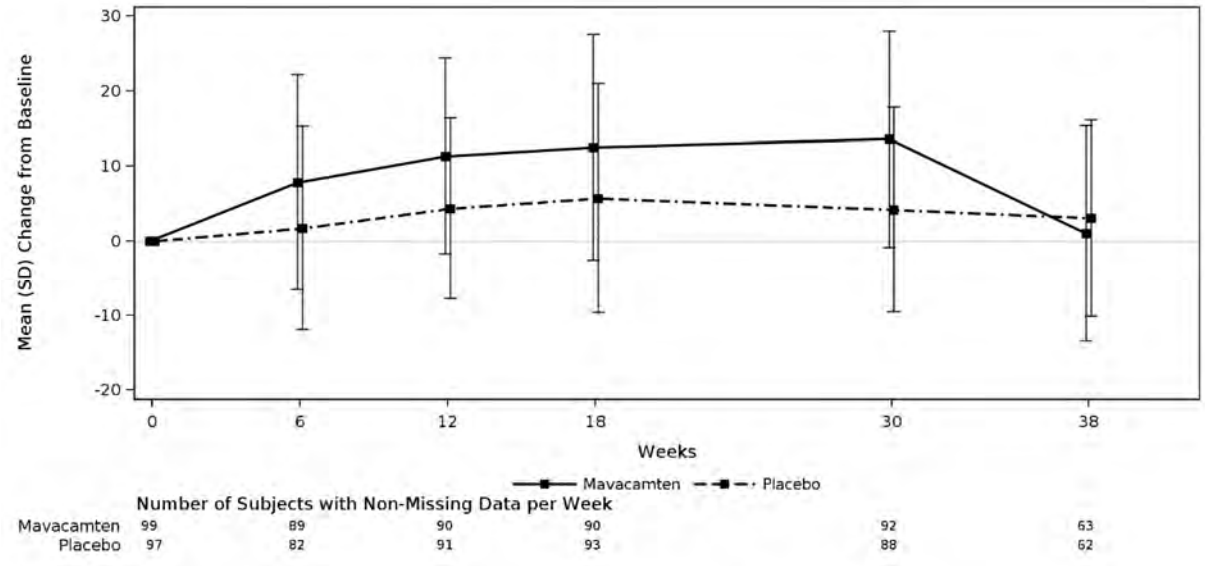
[a] Based on Mixed Model for Repeated Measurements with data up to Week 30 which includes baseline value, treatment group, visit, interaction between treatment group and visit, and the 3 stratification factors (beta-blocker use, NYHA class, exercise type based on IXRS) as fixed effect, and subject as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

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

Source: MYK-461-005 CSR Table 14.2.1.5

ベースラインの KCCQ-23 CSS［平均値（SD）］は、各群で同程度であった［mavacamten 群 71.1（16.33）、プラセボ群 70.6（19.08）、以下同順］（Table 3.2.1.2-4）。mavacamten 群では、KCCQ-23 CSS（平均値）が治験薬投与開始後、経時的に増加（改善）し、Week 30 までその増加（改善）が維持されたが、治験薬投与終了から 8 週間経過した Week 38 にベースラインまで戻った。プラセボ群では試験期間を通して KCCQ-23 CSS（平均値）に大きな変動はなかった（Figure 3.2.1.2-4）。

Figure 3.2.1.2-4: MYK-461-005: Mean (SD) Change from Baseline in KCCQ 23-Clinical Summary Score Over Time (ITT Population)



Source: MYK-461-005 CSR Figure 14.2.5.11

KCCQ-23 CSS がベースラインから 10 ポイント増加した被験者の割合を Table 3.2.1.2-5 に示す。

レスポンダー解析の結果、Week 30 に KCCQ-23 CSS がベースラインから 10 ポイント増加した被験者の割合は、mavacamten 群（53.9%）でプラセボ群（33.8%）に比べ高かった。

また、感度分析の結果、Week 30 に KCCQ-23 CSS がベースラインから 15 ポイント以上増加した被験者の割合は、mavacamten 群（51.9%）でプラセボ群（22.2%）に比べ高く、5 ポイントの増加でみても同様の結果であった（66.7%、44.8%）。いずれの閾値でみても、mavacamten 群の KCCQ-23 CSS は初回評価時点である Week 6 から改善（増加）が確認された（MYK-461-005 CSR Table 14.2.3.1）。

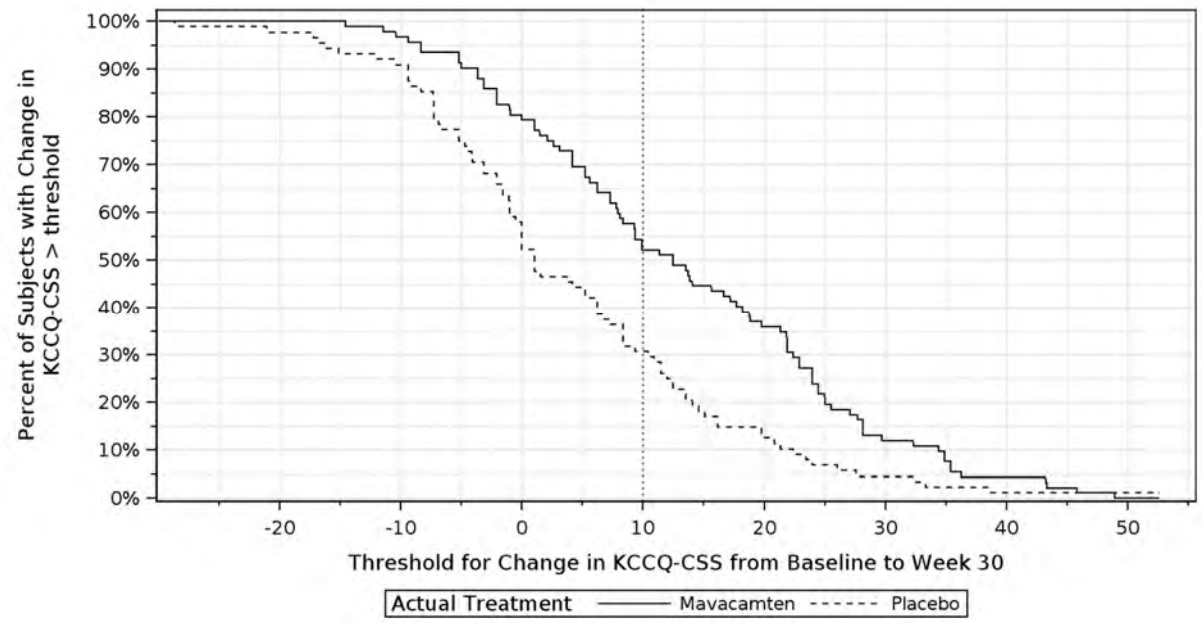
Table 3.2.1.2-5: MYK-461-005: Subjects with ≥ 10-Point Increase from Baseline in KCCQ 23 Clinical Summary Score by Treatment and Visit (ITT Population)

Study Week	Mavacamten (N = 89)	Placebo (N = 80)
6	38 (42.7)	22 (27.5)
12	41 (46.1)	28 (35.0)
18	51 (57.3)	31 (38.8)
30	48 (53.9)	27 (33.8)
38	16 (18.0)	16 (20.0)

N is the number of subjects with a baseline score ≤ 100 minus 10 (ie, the clinically meaningful threshold).
Subjects with missing data at the postbaseline visit were considered nonresponders for that visit.
Source: MYK-461-005 CSR Table 14.2.3.1

KCCQ-23 CSS の改善が認められた被験者の割合は、いずれの閾値でも（1.2.1.1.1 項）プラセボ群に比べ mavacamten 群で一貫して高かった（Figure 3.2.1.2-5）。

Figure 3.2.1.2-5: MYK-461-005: Cumulative Percent Change in KCCQ-23 Clinical Summary Score (ITT Population)



Source: MYK-461-005 CSR Adhoc Figure 14.2.11.1

3.2.1.2.5 HCMSQ SoB スコア

Week 30 の HCMSQ SoB スコアのベースラインからの変化量［平均値（SD）］は mavacamten 群で- 2.82（2.678）、プラセボ群で- 0.85（2.412）であった。変化量（最小二乗平均）の群間差（95%CI）は、- 1.80（- 2.402、- 1.196）であり、投与群間に有意な差が認められた（$p < 0.0001$）（Table 3.2.1.2-6）。

Table 3.2.1.2-6: MYK-461-005: Between-Group Comparisons in Changes from Baseline in Continuous Secondary Endpoints (ITT Population)

Endpoint	Mavacamten (N = 123)	Placebo (N = 128)
Change from Baseline to Week 30 in HCMSQ SoB Domain Score	n = 85	n = 86
Mean (SD)	-2.82 (2.678)	-0.85 (2.412)
LS Mean Difference Mavacamten vs Placebo (95% CI)	-1.80 (-2.402, -1.196)	
P-value [a]	< 0.0001	
Baseline	n = 108	n = 109
Mean (SD)	4.86 (2.479)	4.50 (3.243)
Week 30	n = 92	n = 97

Table 3.2.1.2-6: MYK-461-005: Between-Group Comparisons in Changes from Baseline in Continuous Secondary Endpoints (ITT Population)

Endpoint	Mavacamten (N = 123)	Placebo (N = 128)
Mean (SD)	2.02 (2.590)	3.69 (3.018)

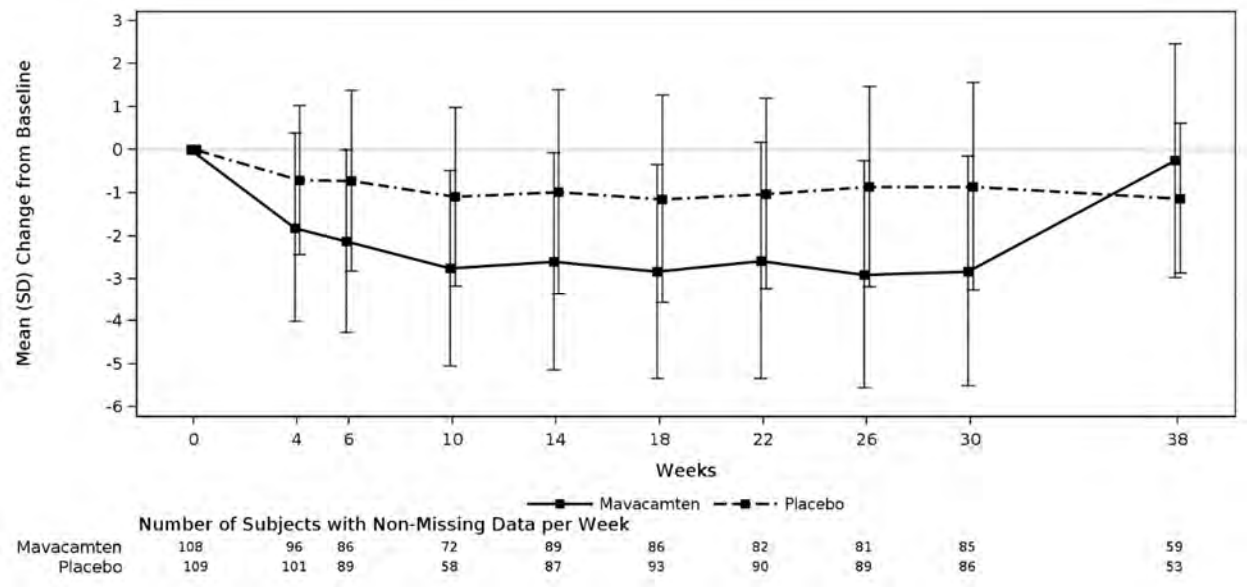
HCMSQ SoB domain score = Hypertrophic Cardiomyopathy Symptom Questionnaire shortness of breath domain score; LS = least squares

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

Source: MYK-461-005 CSR Table 14.2.1.6

ベースラインの HCMSQ SoB スコア［平均値（SD）］は、各群で同程度であった［mavacamten 群 4.86（2.479）、プラセボ群 4.50（3.243）、以下同順］（Table 3.2.1.2-6）。mavacamten 群では、HCMSQ SoB スコア（平均値）が治験薬投与開始後に低下（改善）し、Week 30 までその低下（改善）が維持されたが、Week 38 にベースラインと同程度まで戻った。プラセボ群では試験期間を通して HCMSQ SoB スコア（平均値）に大きな変動はなかった（Figure 3.2.1.2-6）。

Figure 3.2.1.2-6: MYK-461-005: Mean (SD) Change from Baseline in HCMSQ Shortness of Breath Domain Score Over Time (ITT Population)



Source: MYK-461-005 CSR Figure 14.2.5.12

HCMSQ SoB スコアがベースラインから 2.5 ポイント増加した被験者の割合を Table 3.2.1.2-7 に示す。

レスポンダー解析の結果、Week 30 に HCMSQ SoB スコアがベースラインから 2.5 ポイント増加した被験者の割合は、mavacamten 群（50.0%）でプラセボ群（21.3%）に比べ高かった。

また、感度分析の結果、Week 30 に HCMSQ SoB スコアがベースラインから 3 ポイント以上増加した被験者の割合は、mavacamten 群（45.3%）でプラセボ群（19.2%）に比べ高く、2 ポイント以上の増加でみても同様の結果であった（53.8%、26.8%）。いずれの閾値でみても、mavacamten 群の HCMSQ SoB スコアは初回評価時点である Week 4 から改善（増加）が確認された（MYK-461-005 CSR Table 14.2.3.2）。

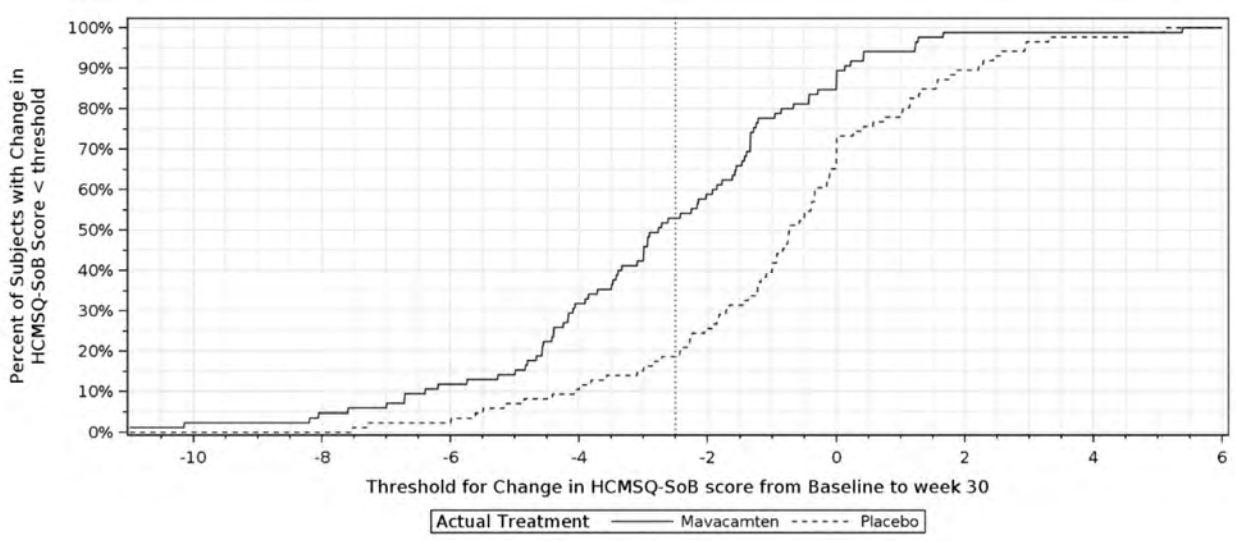
Table 3.2.1.2-7: MYK-461-005: Subjects with ≥ 2.5-Point Decrease in HCMSQ Shortness of Breath Domain Score by Treatment and Visit (ITT Population)

Study Week	Mavacamten (N = 90) (n) %	Placebo (N = 75) (n) %
4	31 (34.4)	13 (17.3)
6	33 (36.7)	17 (22.7)
10	38 (42.2)	18 (24.0)
14	42 (46.7)	21 (28.0)
18	45 (50.0)	24 (32.0)
22	40 (44.4)	19 (25.3)
26	42 (46.7)	19 (25.3)
30	45 (50.0)	16 (21.3)
38	12 (13.3)	9 (12.0)

N is the number of subjects with a baseline score ≥ 2.5 (ie, the clinically meaningful threshold).
Subjects with missing data at the postbaseline visit were considered nonresponders for that visit.
Source: MYK-461-005 CSR Table 14.2.3.2

HCMSQ SoB スコアの改善が認められた被験者の割合は、いずれの閾値でもプラセボ群に比べ mavacamten 群で高かった（Figure 3.2.1.2-7）。

Figure 3.2.1.2-7: MYK-461-005: Cumulative Percent Change in HCMSQ Shortness of Breath Domain Score (ITT Population)



Source: MYK-461-005 CSR Adhoc Figure 14.2.11.2

3.2.1.3 探索的評価項目

3.2.1.3.1 心臓バイオマーカー（NT-proBNP、心筋トロポニン I）

NT-PROBNP

Week 30 の NT-proBNP の対ベースライン比の幾何平均値（%CV）の群間差（95%CI）は 0.202（0.1693、0.2410）であり、mavacamten 群の NT-proBNP のベースラインからの低下はプラセボ群に比べ約 80%大きかった（Table 3.2.1.3-1）。

ベースラインの NT-proBNP（中央値）は、mavacamten 群で 783.5 ng/L、プラセボ群で 648.0 ng/L であった（Table 3.1.3.2-1）。mavacamten 群では、NT-proBNP（中央値）が治験薬投与開始後、速やかに低下（改善）し（Week 4 ： 242.0 ng/L）、Week 30 までその低下（改善）が維持されたが（152.0 ng/L）、Week 38 にベースラインと同程度まで戻った（925.5 ng/L）。プラセボ群では、試験期間を通して NT-proBNP（中央値）に大きな変動はなかった（Figure 3.2.1.3-1、MYK-461-005 CSR Table 14.2.2.7）。

Week 30 の NT-proBNP のベースラインからの変化量［中央値（Q1、Q3）］は mavacamten 群で- 555.5（-1535.0、- 162.5） ng/L、プラセボ群で- 5.0（-169.0、192.0） ng/L であった（MYK-461-005 CSR Table 14.2.2.7）。

心筋トロポニン I

Week 30 の心筋トロポニン I の対ベースライン比の幾何平均値（%CV）の群間差（95%CI）は 0.589（0.5004、0.6934）であり、mavacamten 群の心筋トロポニン I のベースラインからの低下はプラセボ群に比べ約 41%大きかった（Table 3.2.1.3-1）。

ベースラインの心筋トロポニン I（中央値）は、mavacamten 群で 10.55 ng/L、プラセボ群で 10.00 ng/L であった（Table 3.1.3.2-1）。mavacamten 群では、心筋トロポニン I（中央値）が治験薬投与開始後、速やかに低下（改善）し（Week 6：5.0 ng/L）、Week 30 までその低下（改善）が維持され（5.0 ng/L）、Week 38 も同程度であった（5.0 ng/L）。プラセボ群では、試験期間を通して心筋トロポニン I（中央値）に大きな変動はなかった（Figure 3.2.1.3-2、MYK-461-005 CSR Table 14.2.2.13）。

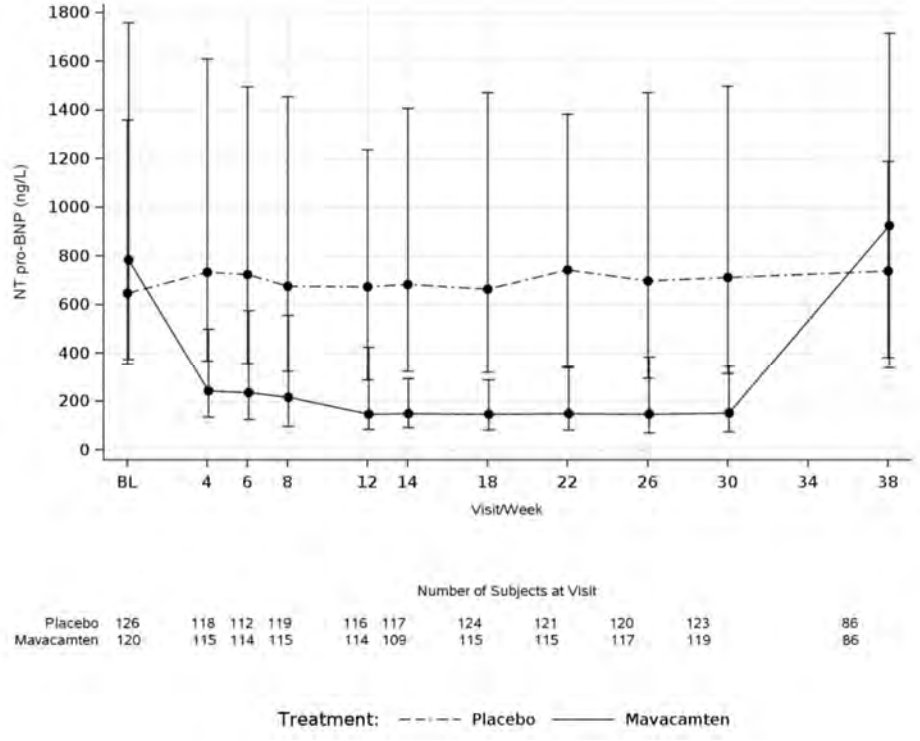
Week 30 の心筋トロポニン I のベースラインからの変化量［中央値（Q1、Q3）］は、mavacamten 群で- 3.20（-14.20、0.00） ng/L、プラセボ群で 0.00（-0.90、1.70） ng/L であった（MYK-461-005 CSR Table 14.2.2.13）。

Table 3.2.1.3-1: MYK-461-005: Between-Group Comparisons of Changes from Baseline in NT-proBNP at Week 30 (ITT Population)

Serum Concentration (ng/L)	Baseline Geometric Mean (CV%)		Week 30 Ratio to Baseline (Geometric Mean [%CV])				Mava/Placebo Proportion of Week 30 Geometric Mean Ratio (95% CI)
	Mava	Placebo	n	Mava	n	Placebo	
NT-proBNP	777.379 (136.35)	615.658 (108.44)	116	0.204 (266.91)	121	1.024 (55.80)	0.202 (0.1693, 0.2410)
hs-cTn-I	12.510 (207.75)	12.450 (372.80)	114	0.584 (49.17)	111	0.993 (143.34)	0.589 (0.5004, 0.6934)

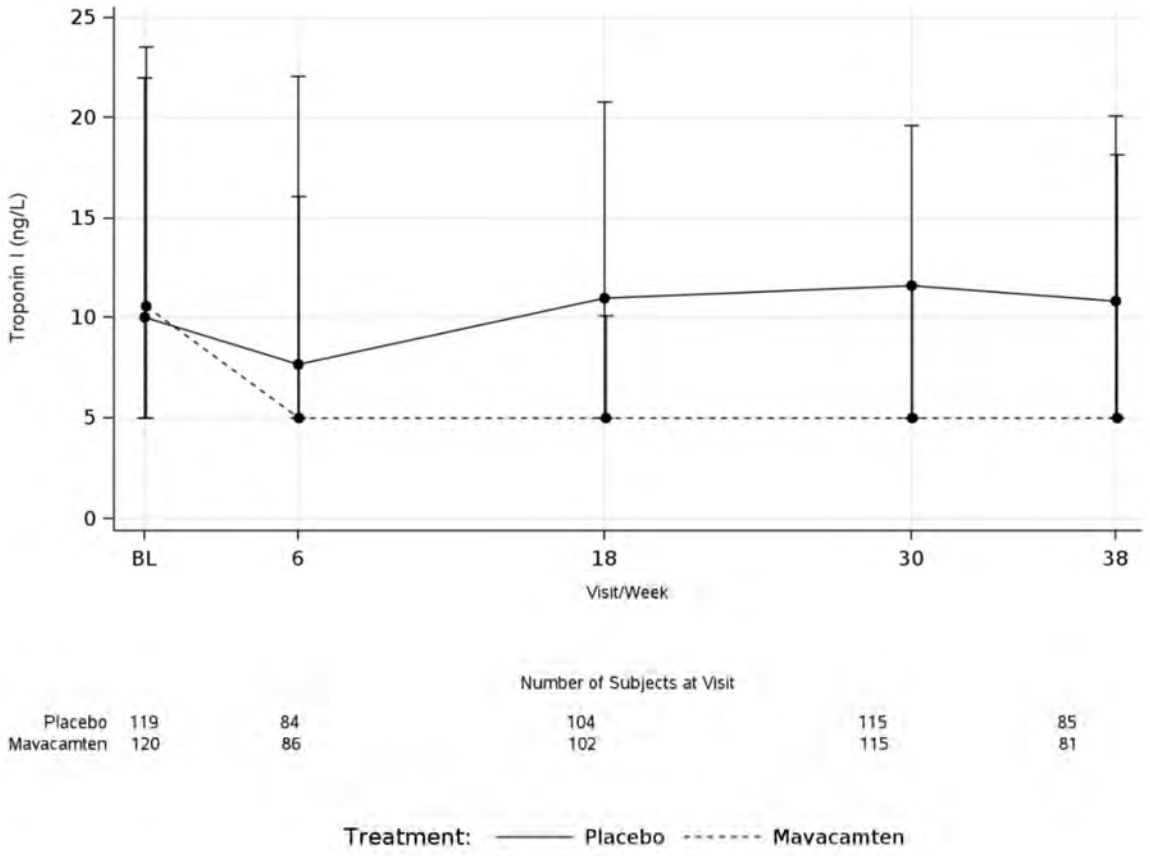
%CV = percent coefficient of variation; hs-cTn-I = high-sensitivity cardiac troponin-I; Mava = Mavacamten Arm; NT-proBNP = N-terminal pro b-type natriuretic peptide
The proportion of the Week 30-to-baseline geometric mean ratio between the mavacamten and placebo groups, the corresponding 95% CI.
Source: MYK-461-005 CSR Table 14.2.1.7.3

Figure 3.2.1.3-1: MYK-461-005: Median (Q1, Q3) NT-proBNP Over Time by Treatment Group (ITT Population)



NT-proBNP = N-terminal pro b-type natriuretic peptide
Source: MYK-461-005 CSR Figure 14.2.5.7

Figure 3.2.1.3-2: MYK-461-005: Median (Q1, Q3) High-Sensitivity Cardiac Troponin-I Over Time by Treatment Group (ITT Population)



The lower limit of quantitation (LLOQ) of the hs-cTn-I assay is 10 ng/L. Test results < LLOQ were imputed to half of the LLOQ (ie, 5 ng/L).
Source: MYK-461-005 CSR Figure 14.2.5.8

3.2.1.3.2 安静時及びバルサルバ負荷後の LVOT 最大圧較差

安静時の LVOT 最大圧較差

ベースラインの安静時の LVOT 最大圧較差（平均値）は、各群で同程度であった（mavacamten 群 51.7 mmHg、プラセボ群 51.1 mmHg、以下同順）（Table 3.1.3.2-2）。

mavacamten 群では、安静時の LVOT 最大圧較差（平均値）が治験薬投与開始後、速やかに低下し（Week 4：25.7 mmHg）、Week 4 から Week 18 までさらに低下した後（13.2 mmHg）、Week 30 まで同程度で推移した（14.1 mmHg）。Week 38 にはベースラインと同程度まで戻った（47.4 mmHg）。プラセボ群では試験期間を通して安静時の LVOT 最大圧較差（平均値）に大きな変動はなかった（Figure 3.2.1.2-1、MYK-461-005 CSR Table 14.2.2.5）。

Week 30 の安静時の LVOT 最大圧較差のベースラインからの変化量［平均値（SD）］は mavacamten 群でプラセボ群に比べ大きかった［- 38.6（29.5） mmHg、- 5.5（27.9） mmHg］（MYK-461-005 CSR Table 14.2.2.5）。

バルサルバ負荷後の LVOT 最大圧較差

ベースラインのバルサルバ負荷後の LVOT 最大圧較差（平均値）は、各群で同程度であった（mavacamten 群 72.4 mmHg、プラセボ群 73.9 mmHg）（Table 3.1.3.2-2）。

mavacamten 群では、バルサルバ負荷後の LVOT 最大圧較差（平均値）が治験薬投与開始後、速やかに低下し（Week 4：41.0 mmHg）、Week 4 から Week 18 までさらに低下した後（23.1 mmHg）、Week 30 まで同程度で推移した（24.8 mmHg）。Week 38 にはベースラインと同程度まで戻った（67.9 mmHg）。プラセボ群では試験期間を通してバルサルバ負荷後の LVOT 最大圧較差（平均値）に大きな変動はなかった（Figure 3.2.1.2-1、MYK-461-005 CSR Table 14.2.2.5）。

Week 30 のバルサルバ負荷後の LVOT 最大圧較差のベースラインからの変化量［平均値（SD）］は mavacamten 群でプラセボ群に比べ大きかった［- 49.1（34.4） mmHg、- 12.1（31.0） mmHg］（MYK-461-005 CSR Table 14.2.2.5）。

mavacamten 群では、Week 30 の安静時及びバルサルバ負荷後の LVOT 最大圧較差（平均値）が、いずれも oHCM の診断基準である 30 mmHg を下回った。また、安静時及びバルサルバ負荷後の LVOT 最大圧較差が、mavacamten の投与により速やかに低下し、投与期間中その低下が維持された。これらの推移は運動負荷後の LVOT 最大圧較差の結果と同じ傾向であった（3.2.1.2.1 項）。

3.2.1.3.3 LVEF

ベースラインの安静時の LVEF（平均値）は、投与群間で同程度であった（mavacamten 群 74.1%、プラセボ群 74.2%）（Table 3.1.3.2-2）。

mavacamten 群では、安静時の LVEF（平均値）は治験薬投与開始後、緩やかに低下したが（Week 30：70.2%）、Week 38 にはベースラインと同程度まで戻り（74.3%）、mavacamten の作用機序を反映する結果であった。プラセボ群では試験期間を通して安静時の LVEF（平均値）に大きな変動はなかった（Figure 3.2.1.2-1、MYK-461-005 CSR Table 14.2.2.5）。

Week 30 安静時の LVEF のベースラインからの変化量［平均値（SD）］は mavacamten 群で- 3.9（7.7）%、プラセボ群で- 0.005（6.8）%であった（MYK-461-005 CSR Table 14.2.2.5）。

3.2.1.3.4 左室容積及び心拍出量

左室容積関連パラメータのベースライン（平均値）は、投与群間で同程度であった（Table 3.2.1.3-2）。

Week 30 の LVESVI（平均値）は、mavacamten 群でプラセボ群と比べ増加し、mavacamten の収縮能に対する作用と一致していた。Week 30 の LVEDVI（平均値）は、各群ともにベースラインと比べ同程度に増加した。

心拍出量は、mavacamten群とプラセボ群で同様の結果であり、試験期間を通して mavacamten群で心拍出量が維持された。

心エコー、CMR 及び運動負荷試験の結果に基づき mavacamten の心臓の構造及び機能に対する効果を包括的に評価した結果は 3.2.5 項に示す。

Table 3.2.1.3-2: MYK-461-005: Changes from Baseline at Week 30 in Measures of Left Ventricular Volumes and Cardiac Output (ITT Population)

Resting TTE Parameter	n	Mavacamten (N = 123)	n	Placebo (N = 128)
LVESVI (mL/m^2), mean (SD)				
Baseline	123	8.5 (2.9)	128	8.8 (3.1)
Change from Baseline at Week 30	114	2.3 (4.0)	119	0.8 (3.1)
95% CI		1.5, 3.0		0.2, 1.4
LVEDVI (mL/m^2), mean (SD)				
Baseline	123	32.5 (7.5)	128	33.7 (7.9)
Change from Baseline at Week 30	114	2.9 (9.0)	119	3.1 (7.4)
95% CI		1.2, 4.6		1.7, 4.4
LVSV (mL), mean (SD)				
Baseline	123	47.5 (13.4)	128	49.6 (14.5)
Change from Baseline at Week 30	114	1.3 (14.5)	119	4.5 (11.6)
95% CI		-1.4, 4.0		2.4, 6.6
Heart Rate (beats/min), mean (SD)				
Baseline	123	61.6 (9.5)	128	60.9 (9.2)
Change from Baseline at Week 30	115	3.0 (9.8)	122	3.2 (11.1)
95% CI		1.2, 4.8		1.2, 5.2
Cardiac Output (L/min), mean (SD)				
Baseline	123	2.9 (0.9)	128	3.0 (1.0)
Change from Baseline at Week 30	112	0.2 (1.1)	118	0.5 (0.9)
95% CI		0.04, 0.4		0.3, 0.6

LVEDVI = left ventricular end diastolic volume index; LVESVI = left ventricular end systolic volume index; LVSV = left ventricular stroke volume; TTE = transthoracic echocardiography
Source: MYK-461-005 CSR Table 14.2.2.5

3.2.1.3.5 MR 及び僧帽弁の SAM

MR

ベースラインに MR を合併していた被験者の割合は投与群間で同程度であった（mavacamten 群 97.5%、プラセボ群 99.2%、以下同順）（Table 3.1.3.2-2）。ベースラインに MR を合併し、Week 30 の評価可能な被験者のうち、MR が消失した被験者の割合は、mavacamten 群でプラセボ群に比べ高かった［9.0%（10/111 例）、0 例］（MYK-461-005 CSR Table 14.2.1.7.2）。

僧帽弁の SAM

ベースラインに僧帽弁の SAM を合併していた被験者の割合は投与群間で同程度であった（81.5%、81.0%）（Table 3.1.3.2-2）。ベースラインに僧帽弁の SAM を合併し、Week 30 の評価可能な被験者のうち、僧帽弁の SAM が消失した被験者の割合は、mavacamten 群でプラセボ群に比べ高かった［80.9%（76/94 例）、34.0%（33/97 例）］（MYK-461-005 CSR Table 14.2.1.7.2）。

3.2.1.3.6 拡張機能

ベースラインの拡張機能パラメータ（平均値）は投与群間で同程度であった（Table 3.2.1.3-3）。

Week 30 の $E/e'_{lateral}$ 及び E/e'_{septal}（平均値）は、プラセボ群と比べ mavacamten 群で低下し、mavacamten 投与による左室充満圧の低下が示唆された。

Table 3.2.1.3-3: MYK-461-005: Changes from Baseline at Week 30 in Doppler Measures of Diastolic Function (ITT Population)

Resting TTE Parameter	n	Mavacamten (N = 123)	n	Placebo (N = 128)
$E/e'_{lateral}$, mean (SD) (cm/sec)				
Baseline	118	15 (6.2)	122	15 (7.8)
Change from Baseline at Week 30	104	-4 (4.8)	112	0 (4.9)
95% CI		-4.7, -2.87		-0.9, 1.0
E/e'_{septal}, mean (SD) (cm/sec)				
Baseline	123	20 (6.7)	127	20 (9.0)
Change from Baseline at Week 30	111	-4 (6.04)	117	-0 (4.5)
95% CI		-4.7, -2.4		-1.1, 0.6

TTE = transthoracic echocardiography
Source: MYK-461-005 CSR Table 14.2.2.5

3.2.1.3.7 心臓の構造

ベースラインの心臓の構造に関連するパラメータ（平均値）は投与群間で同程度であった（Table 3.2.1.3-4）。

Week 30 の LAVI（平均値）は、プラセボ群と比べ mavacamten 群で低下し、改善傾向が認められた。その他の心臓の構造に関連するパラメータも、プラセボ群と比べ mavacamten 群で改善傾向が示唆された。

Table 3.2.1.3-4: MYK-461-005: Changes from Baseline at Week 30 in Measures of Cardiac Structure (ITT Population)

	Mavacamten (N = 123)		Placebo (N = 128)	
Resting TTE Parameter	**n**	**Mean (SD)**	**n**	**Mean (SD)**
LAVI (mL/m^2)				
Baseline	122	40 (12.1)	128	41 (13.9)
Change from Baseline at Week 30	115	-7.5 (7.8)	123	-0.1 (8.7)
95% CI		-9.0, -6.1		-1.6, 1.5
Interventricular Septal Thickness (mm)				
Baseline	121	17 (2.5)	127	17 (2.8)
Change from Baseline at Week 30	114	0.1 (1.6)	120	1.4 (1.8)
95% CI		-0.2, 0.4		1.0, 1.7
Posterior Wall Thickness (mm)				
Baseline	118	12 (2.4)	124	11 (2.4)
Change from Baseline at Week 30	110	-0.6 (1.7)	111	0.3 (1.7)
95% CI		-0.9, -0.3		-0.01, 0.6
LVMI (g/m^2)				
Baseline	117	112 (27.2)	123	110 (26.1)
Change from Baseline at Week 30	108	-7.4 (17.8)	110	9.0 (15.3)
95% CI		-10.8, -3.9		6.0, 11.7

LAVI = left atrial volume index; LVMI = left ventricular mass index
Source: MYK-461-005 CSR Table 14.2.2.5

3.2.1.3.8 CMR パラメータ（サブスタディ）

選定された特定の施設で、ICD 又はペースメーカーの植込みがなく、心房細動を合併しておらず、CMR サブスタディの参加に同意した mavacamteng 群 17 例、プラセボ群 18 例を対象に CMR を評価した（1.1.1 項）。CMR サブスタディの主要評価項目は LVMI、探索的評価項目は Table 1.2.1-2 の測定項目を含むその他の CMR パラメータとし、いずれも Week 30 のベースラインからの変化量を評価した（Table 3.2.1.3-5）。

ベースラインの CMR パラメータ（平均値）は、LVMI、LVEDVI 及び LAVI を除き投与群間で同程度であった。これら 3 つのパラメータは、いずれも mavacamten 群よりプラセボ群で大きく、CMR 解

析対象集団のプラセボ群の HCM 罹病期間が長かったためと考えられた［中央値（Q1、Q3）：mavacamten 群 3.43（2.08、6.43）年、プラセボ群 6.76（3.22、10.62）年、以下同順］（MYK-461-005 CSR adhoc Table 14.1.6.1）。

Week 30 の LVMI のベースラインからの変化量［平均値（SD）］は、mavacamten 群で - 17 （12.0） g/m^2、プラセボ群で- 2（7.4） g/m^2 であった。変化量（平均値）の群間差（95%CI）は、-16（-22.6、-9.0） g/m^2 であり、プラセボ群に比べ mavacamten 群で LVMI が低下（改善）した。この結果は心エコー測定の LVMI の結果と同様であった（Table 3.2.1.3-4）。さらに、Week 30 の心筋重量係数（平均値）は、mavacamten 群で低下し、プラセボ群でほぼ変化はなかった（ベースラインからの平均変化量、以下同様：- 14 g/m^2、-1 g/m^2）。

ベースラインの LVEF（平均値）は各群それぞれ 77.9%、79.1%であり、いずれの群も過剰収縮の状態であった。Week 30 の LVEF（平均値）は、mavacamten 群でわずかに低下し、mavacamten の作用機序を反映する結果であった。プラセボ群ではほぼ変化はなかった（-6.6%、0.3%）。Week 30 の LVESVI（平均値）は、mavacamten 群でわずかに増加し（4 mL/m^2）、安静時の一回拍出量係数の低下へ寄与した。これは、mavacamten 群の心拍出量のわずかな減少（Week 30：-0.5 L/min）にもつながったと考えられる。しかしながら、mavacamten 群の Week 30 の MCF 及び収縮分画（平均値）は、ベースラインと比べて大きな変化はなく（それぞれ 2.4%、0.02 L/kg）、負荷に依存しない左室ポンプ予備能は、試験期間を通し維持された。プラセボ群では、ベースラインと比べて Week 30 の LVESVI、MCF 及び収縮分画に変化はなかった。

Week 30 の左房容積（平均値）はベースラインと比べて mavacamten 群で減少し、プラセボ群では変化はなかった（LAVI 最大値：- 11 g/m^2、0 g/m^2、LAVI 最小値：- 7 g/m^2、1.3 g/m^2）。

ベースラインの LGE 6SD の量及び割合（いずれも平均値）は、両群ともにわずかであり、線維化の兆候はほとんど確認されなかった。Week 30 の LGE 6SD の量及び割合ともに、いずれの群もベースラインと比べて大きな変化はなかった。

Table 3.2.1.3-5: MYK-461-005: Between-Group Comparisons in Changes from Baseline at Week 30 in CMR Parameters (CMR Substudy Population)

CMR Parameter	Mavacamten (N = 17)	Placebo (N = 18)	Mavacamten vs Placebo Mean Diff. (95% CI)
LVMI (g/m^2), mean (SD)			
Baseline	94.5 (29.6)	101.0 (21.9)	
Change from Baseline at Week 30	-17.4 (12.0)	-1.6 (7.4)	-15.8 (-22.6, -9.0)
Absolute Myocardial Mass Index (g/m^2), mean (SD)	n = 16	n = 18	
Baseline	65.7 (20.7)	68.7 (14.6)	
Change from Baseline at Week 30	-14.1 (9.5)	-1.03 (6.5)	-13.1 (-18.7, -7.5)

Table 3.2.1.3-5: MYK-461-005: Between-Group Comparisons in Changes from Baseline at Week 30 in CMR Parameters (CMR Substudy Population)

CMR Parameter	Mavacamten (N = 17)	Placebo (N = 18)	Mavacamten vs Placebo Mean Diff. (95% CI)
Global LV Maximum Wall Thickness (mm), mean (SD)			
Baseline	17.9 (4.3)	19.0 (3.9)	
Change from Baseline at Week 30	-2.4 (2.5)	-0.04 (1.9)	-2.4 (-3.9, -0.9)
LVEF (%), mean (SD)			
Baseline	77.8 (6.6)	79.1 (4.4)	
Change from Baseline at Week 30	-6.6 (6.3)	-0.3 (5.1)	-6.4 (-10.3, -2.4)
MCF (%), mean (SD) [a]			
Baseline	61.0 (17.9)	60.1 (17.3)	
Change from Baseline at Week 30	2.4 (12.8)	0.03 (6.6)	2.4 (-4.5, 9.3)
LVEDVI (mL/m^2), mean (SD)			
Baseline	66.1 (14.6)	71.2 (17.5)	
Change from Baseline at Week 30	-4.2 (10.1)	-0.7 (6.8)	-3.5 (-9.4, 2.4)
LVESVI (mL/m^2), mean (SD)			
Baseline	14.5 (4.9)	14.9 (5.0)	
Change from Baseline at Week 30	3.6 (5.2)	0.1 (2.9)	3.5 (0.6, 6.4)
LVSV (mL), mean SD			
Baseline	106.3 (29.6)	114.5 (35.2)	
Change from Baseline at Week 30	-15.8 (17.1)	-2.3 (13.2)	-13.5 (-23.9, -3.0)
LVSVI (mL/m^2), mean SD			
Baseline	51.7 (12.6)	56.3 (14.1)	
Change from Baseline at Week 30	-7.8 (9.0)	-0.8 (6.9)	-7.0 (-12.5, -1.5)
Contractile Fraction (mL/g), mean (SD) [b]			
Baseline	0.6 (0.2)	0.6 (0.2)	
Change from Baseline at Week 30	0.02 (0.1)	0.00 (0.06)	0.02 (-0.04, 0.09)
Cardiac Output (L/min), mean (SD)			
Baseline	6.1 (1.6)	6.7 (3.0)	
Change from Baseline at Week 30	-0.5 (0.9)	0.3 (1.1)	-0.8 (-1.5, -0.06)
LAVI Maximum (mL/m^2), mean (SD)			
Baseline	51.8 (13.1)	72.6 (28.5)	
Change from Baseline at Week 30	-10.7 (10.6)	-0.4 (5.3)	-10.3 (-16.0, -4.6)

Table 3.2.1.3-5: MYK-461-005: Between-Group Comparisons in Changes from Baseline at Week 30 in CMR Parameters (CMR Substudy Population)

CMR Parameter	Mavacamten (N = 17)	Placebo (N = 18)	Mavacamten vs Placebo Mean Diff. (95% CI)
LAVI Minimum (mL/m^2), mean (SD)			
Baseline	28.9 (12.1)	44.7 (22.9)	
Change from Baseline at Week 30	-7.4 (11.1)	1.3 (6.8)	-8.8 (-15.1, -2.5)
Global Mass of LGE 6SD (g), mean (SD)			
Baseline	1.3 (3.3)	2.4 (3.1)	
Change from Baseline at Week 30	0.3 (1.2)	-0.6 (1.9)	0.9 (-0.3, 2.0)
Global Mass of LGE 6SD (%), mean (SD)			
Baseline	0.9 (2.1)	1.4 (1.9)	
Change from Baseline at Week 30	0.4 (1.4)	-0.3 (1.1)	0.8 (-0.1, 1.6)
Global Average ECVF (%), mean (SD)	n = 16	n = 18	
Baseline	0.3 (0.06)	0.3 (0.05)	
Change from Baseline at Week 30	0.02 (0.07)	0.00 (0.03)	0.02 (-0.01, 0.06)

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

[a] MCF was calculated as stroke volume (SV)/LV myocardial volume.
[b] Contractile fraction was calculated as SV/LV mass ratio
Baseline was defined as the last nonmissing measurement prior to the first dose of study drug. Change from baseline was calculated as postbaseline value minus baseline value.
p-values for the within-group tests are based on Wilcoxon's signed-rank test; p-values for the between-group comparisons are based on Wilcoxon's rank sum test.
Source: MYK-461-005 CSR Table 14.2.2.14

3.2.2 国内第 3 相試験（CV027004）

3.2.2.1 主要評価項目

Week 30 の運動負荷後の LVOT 最大圧較差のベースラインからの変化量［平均値（SD）］は-60.7（31.56） mmHg であり（95%CI：-71.54、-49.86）、運動負荷後の LVOT 圧較差は、ベースラインに比べ低下（改善）した。また、本試験と MYK-461-005 試験との類似性を評価するために事前に設定していた 2 つの基準（1.1.2 項）を達成した。

運動負荷後の LVOT 最大圧較差［平均値（SD）］は、ベースラインの 85.1（29.24） mmHg から、Week 30 で 28.4（26.46） mmHg に低下した（Table 3.2.2.1-1）。

PPS（N = 31）では、Week 30 の運動負荷後の LVOT 最大圧較差のベースラインからの変化量［平均値（SD）］は-63.8（33.08） mmHg であり（95%CI：-76.58、-50.93）、主要解析と同様の結果が得られた（CV027004 primary CSR Table 14.2.1.2）。

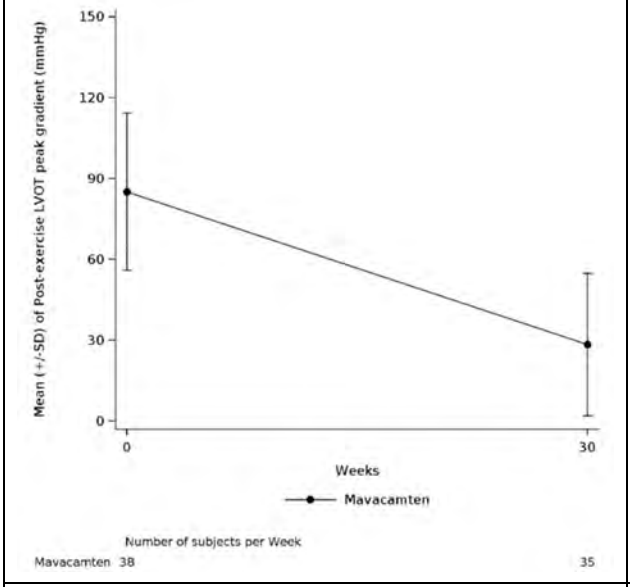
Table 3.2.2.1-1: CV027004: Changes from Baseline in Post-exercise LVOT Peak Gradient (mmHg) at Week 30 (Primary analysis) (ITT Population)

Endpoint	Mavacamten (N = 38)
Change from Baseline to Week 30 in Postexercise LVOT Peak Gradient (mmHg)	
Mean (SD)	-60.7 (31.56)
95%CI	-71.54, -49.86
Baseline	
Mean (SD)	85.1 (29.24)
Week 30	
Mean (SD)	28.4 (26.46)

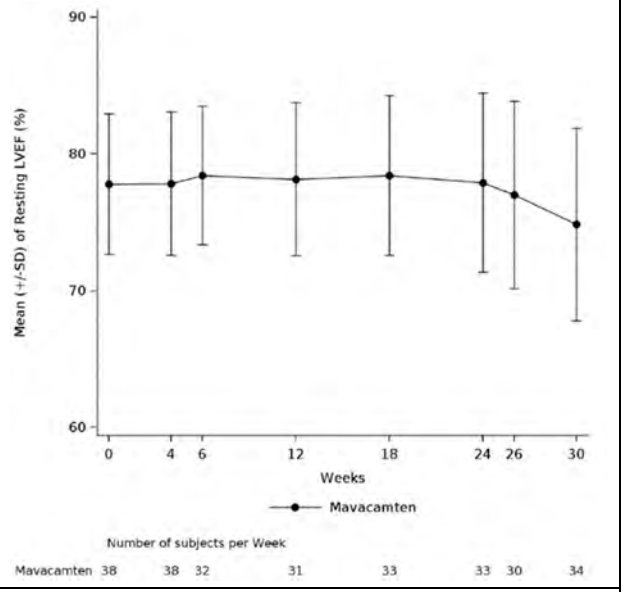
The summary of change from baseline at post-baseline visit is based on the subjects with non-missing value at both baseline and corresponding post-baseline visit. Normal approximation is used for 95% CI.
Source: CV027004 Primary CSR Table 14.2.1.1

Figure 3.2.2.1-1: CV027004: Mean (SD) Values in Post-exercise LVOT Peak Gradient, LVEF, and Resting and Valsalva LVOT Peak Gradient by Treatment Group and Visit (ITT Population)

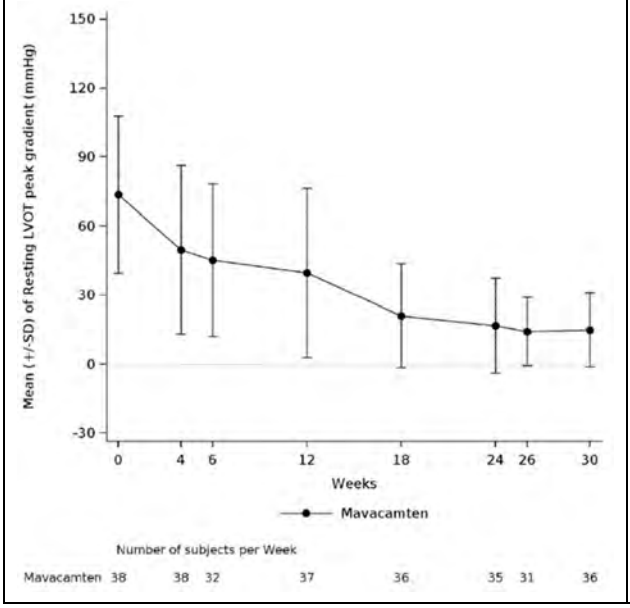
A. Mean (SD) Post-exercise LVOT Gradient (mmHg)



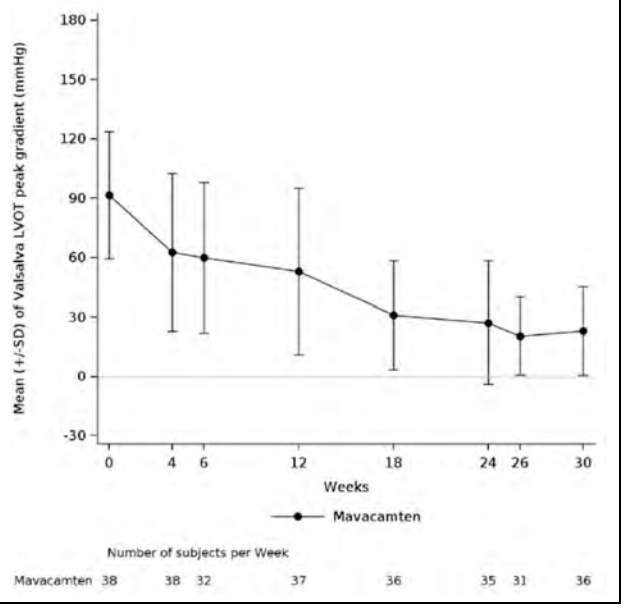
B. Mean (SD) LVEF (%)



C. Mean (SD) Resting LVOT Gradient (mmHg)



D. Mean (SD) Valsalva LVOT Gradient (mmHg)



LVEF = left ventricular ejection fraction; LVOT = left ventricular outflow tract
Source: CV027004 Primary CSR Figures 14.2.5.1.1, 14.2.6.1, 14.2.6.2, 14.2.6.3

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

ベースライン及び Week 30 の運動負荷後の LVOT 最大圧較差の評価可能な被験者（N = 35）を対象に、Week 30 の運動負荷後の LVOT 最大圧較差が 50 mmHg 未満及び 30 mmHg 未満の被験者の割合をそれぞれ評価した。運動負荷後の LVOT 最大圧較差が 50 mmHg 未満の被験者数はベースラインで 4 例であり、Week 30 で 31 例（88.6%）に増加した。大部分の被験者が、SRT を検討する基準の一つである LVOT 最大圧較差 ≥ 50 mmHg を下回った。運動負荷後の LVOT 最大圧較差が 30 mmHg 未満の被験者数はベースラインで 1 例であり、Week 30 で 25 例（71.4%）に増加した（CV027004 primary CSR Table 14.2.5.1、Appendix 16.2.6.1.1.1）。

Week 30 に完全奏効（安静時、バルサルバ法及び運動負荷後のすべての測定で LVOT 最大圧較差が 30 mmHg 未満かつ NYHA 心機能分類 I 度を達成）した被験者の割合は、37.1%（13/35 例）であった（CV027004 primary CSR Table 14.2.5.1）。

安静時及びバルサルバ負荷後の LVOT 最大圧較差の結果は 3.2.2.3.1 項に、LVEF の結果は 3.2.2.3.2 項に示す。

3.2.2.2 副次評価項目

3.2.2.2.1 NYHA 心機能分類

Week 30 に NYHA 心機能分類がベースラインから 1 度以上改善した被験者の割合は 63.2%（24/38 例）であった（CV027004 primary CSR Table 14.2.4.1）。

NYHA 心機能分類別の被験者の割合を Table 3.2.2.2-1 に示す。

ベースラインの NYHA 心機能分類は II 度が 86.8%、III 度が 13.2%であった。NYHA 心機能分類が I 度に改善した被験者の割合は、Week 12 で 23.7%（9 例）、Week 20 で 31.6%（12 例）、Week 30 で 57.9%（22 例）と増加した。

NYHA 心機能分類が III 度の被験者の割合は、ベースライン（13.2%）から Week 4 で 5.3%（2 例）、Week 6 で 2.6%（1 例）に低下し、Week 12 以降には該当被験者はいなかった。

Week 30 で NYHA 心機能分類がベースラインから不変であった被験者の割合は 31.6%（12 例）であった。また、NYHA 心機能分類がベースラインと比べ悪化した被験者はいなかった（CV027004 primary CSR Table 14.2.4.2）。

Table 3.2.2.2-1: CV027004: NYHA Functional Classification Shift from Baseline at Week 30 (ITT Population)

	Mavacamten (N = 38)		
Time Point	**Class II**	**Class III**	**Total**
Baseline (n, %)	33 (86.8)	5 (13.2)	38 (100.0)

Table 3.2.2.2-1: CV027004: NYHA Functional Classification Shift from Baseline at Week 30 (ITT Population)

	Mavacamten (N = 38)		
Time Point	**Class II**	**Class III**	**Total**
Week 30 (n, %) [a]			
Class I	19 (50.0)	3 (7.9)	22 (57.9)
Class II	12 (31.6)	2 (5.3)	14 (36.8)
Class III	0	0	0
Class IV	0	0	0
Missing	2 (5.3)	0	2 (5.3)

NYHA = New York Heart Association.
Baseline is defined as last non-missing measurement prior to the first dose.
[a] The missing NYHA class at Week 30 is imputed using available NYHA at week 26.
Source: CV027004 Primary CSR Table 14.2.4.2

3.2.2.2.2 KCCQ-23 CSS

Week 30 の KCCQ-23 CSS のベースラインからの変化量［平均値（SD）］は 9.8（16.86）であり、KCCQ-23 CSS はベースラインに比べ改善した（Table 3.2.2.2-2）。

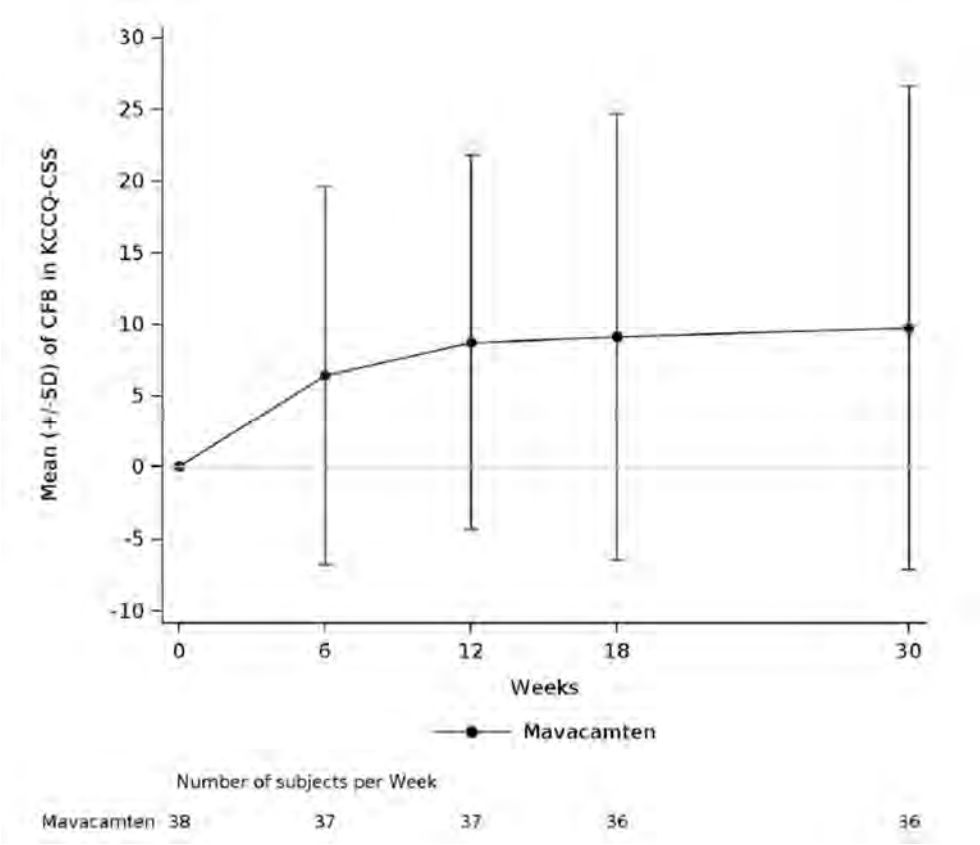
Table 3.2.2.2-2: CV027004: Changes from Baseline in KCCQ Clinical Summary Score by Visit (ITT Population)

Endpoint	**Mavacamten (N = 38)**
Change from Baseline to Week 30 in KCCQ-23 CSS	
Mean (SD)	9.8 (16.86)
Baseline	
Mean (SD)	79.1 (20.82)
Week 30	
Mean (SD)	88.9 (16.86)

Normal approximation is used for 95% CI.
KCCQ is 23-item Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire.
Source: CV027004 Primary CSR Table 14.2.2.1

ベースラインの KCCQ-23 CSS［平均値（SD）］は、79.1（20.82）であった。KCCQ-23 CSS［平均値（SD）］は、治験薬投与開始後、Week 6、Week 12 でそれぞれ 85.70（18.54）、88.01（16.16）と経時的に増加（改善）した後、Week 30 までその増加（改善）が維持された（Figure 3.2.2.2-1、CV027004 Primary CSR Table 14.2.2.1）。

Figure 3.2.2.2-1: CV027004: Mean (SD) Change from Baseline in KCCQ 23-Clinical Summary Score Over Time (ITT Population)



KCCQ is 23-item Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire. CFB = change from baseline
Source: CV027004 Primary CSR Figure 14.2.1

3.2.2.2.3 心臓バイオマーカー（NT-proBNP、心筋トロポニン I、T）

Week 30 の NT-proBNP、心筋トロポニン I 及び心筋トロポニン T の対ベースライン比の幾何平均値（%CV）はそれぞれ 0.180（156.9）、0.323（61.3）、0.546（35.5）であり、いずれの心臓バイオマーカーもベースラインに比べ改善した（Table 3.2.2.2-3）。

Table 3.2.2.2-3: CV027004: Changes from Baseline in Cardiac Biomarkers at Week 30 (ITT Population)

Serum Concentration (ng/L)	Baseline Geometric Mean (%CV)		Week 30 Ratio to Baseline (Geometric Mean [%CV])	
	n	Mavacamten	n	Mavacamten
NT-proBNP	38	966.748 (95.8)	36	0.180 (156.9)
hs-cTn-I	38	18.375 (129.1)	36	0.323 (61.3)
Troponin T	38	12.683 (52.0)	36	0.546 (35.5)

%CV = percent coefficient of variation; hs-cTn-I = high-sensitivity cardiac troponin-I; NT-proBNP = N-terminal pro b-type natriuretic peptide
Normal approximation is used for 95% CI.
The test results below the lower limit of quantification (LLOQ) were imputed with half of the LLOQ.
Source: CV027004 Primary CSR Tables 14.2.3.1.1, 14.2.3.1.2, 14.2.3.1.3

いずれの心臓バイオマーカーも、治験薬投与開始後、速やかに低下（改善）し、おおむね Week 30 まで低下（改善）が持続した（Figure 3.2.2.2-2）。

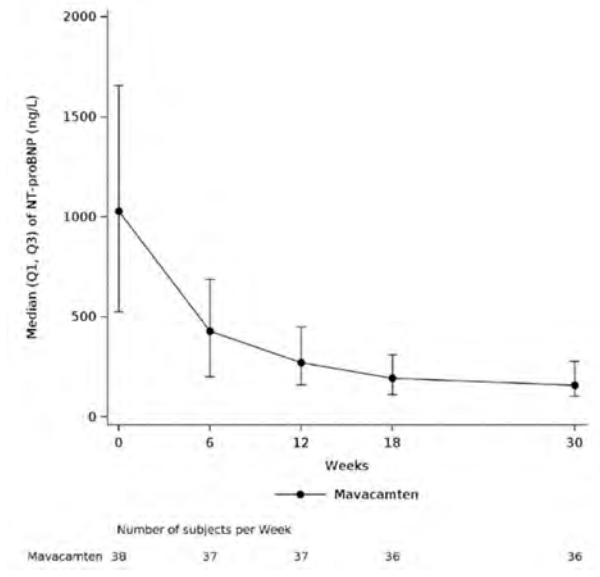
ベースラインの NT-proBNP（中央値）は 1029.0 ng/L であった。NT-proBNP（中央値）は治験薬投与開始後、速やかに低下し（Week 6：428.0 ng/L）、Week 30 まで経時的に低下した（Week 18：192.5 ng/L、Week 30：159.0 ng/L）。Week 30 の NT-proBNP のベースラインからの変化量［中央値（Q1、Q3）］は- 738.0（-1515.5、- 299.5） ng/L であった（CV027004 Primary CSR Table 14.2.3.1.1）。

ベースラインの心臓トロポニン I（中央値）は 16.6 ng/L であった。心臓トロポニン I（中央値）は治験薬投与開始後、速やかに低下し（Week 6：8.8 ng/L）、その後大きな変動なく Week 30 まで経時的に低下した（5.4 ng/L）。Week 30 の心筋トロポニン I のベースラインからの変化量［中央値（Q1、Q3）］は、-10.920（-14.375、-6.190） ng/L であった（CV027004 Primary CSR Table 14.2.3.1.2）。

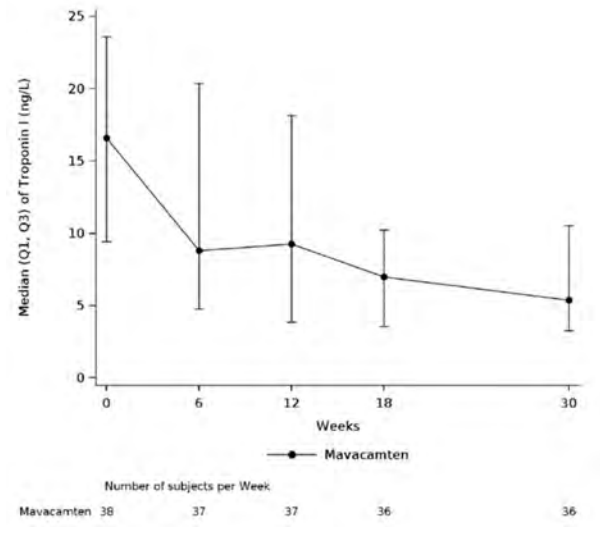
ベースラインの心臓トロポニン T（中央値）は 12.5 ng/L であった。心臓トロポニン T（中央値）は治験薬投与開始後、速やかに低下し（Week 6：9.4 ng/L）、Week 30 まで経時的に低下した（7.3 ng/L）。Week 30 の心筋トロポニン T のベースラインからの変化量［中央値（Q1、Q3）］は、-4.95（- 8.10、-3.60） ng/L であった（CV027004 Primary CSR Table 14.2.3.1.3）。

Figure 3.2.2.2-2: Longitudinal Plot of Median (Q1, Q3) of Absolute Values in NT-proBNP (ng/L), Troponin I (ng/L) and Troponin T (ng/L) (ITT Population)

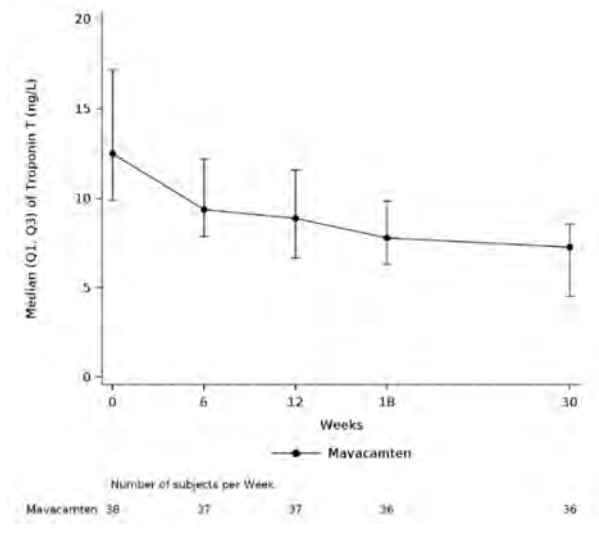
NT-proBNP



Troponin I



Troponin T



NT-proBNP = N-terminal pro b-type natriuretic peptide
The test results below the lower limit of quantification (LLOQ) were imputed with half of the LLOQ.
Source: CV027004 Primary CSR Figures 14.2.2.1, 14.2.2.2, 14.2.2.3

3.2.2.3 探索的評価項目

3.2.2.3.1 安静時及びバルサルバ負荷後の LVOT 最大圧較差

安静時の LVOT 最大圧較差

ベースラインの安静時の LVOT 最大圧較差（平均値）は 73.6 mmHg であった（Table 3.1.3.2-2）。

安静時の LVOT 最大圧較差（平均値）は治験薬投与開始後、速やかに低下し（Week 4：49.7 mmHg）、Week 4 以降 Week 24 まで経時的に低下し、Week 30 までその低下が維持された（15.0 mmHg）（Figure 3.2.2.1-1、CV027004 Primary CSR Table 14.2.8.1）。

Week 30 の安静時の LVOT 最大圧較差のベースラインからの変化量［平均値（SD）］は- 61.1（35.06） mmHg であった（CV027004 Primary CSR Table 14.2.8.1）。

バルサルバ負荷後の LVOT 最大圧較差

ベースラインのバルサルバ負荷後の LVOT 最大圧較差（平均値）は 91.4 mmHg であった（Table 3.1.3.2-2）。

バルサルバ負荷後の LVOT 最大圧較差（平均値）は治験薬投与開始後、速やかに低下し（Week 4：62.7 mmHg）、Week 4 以降 Week 26 まで経時的に低下し、Week 30 までその低下が維持された（23.0 mmHg）（Figure 3.2.2.1-1、CV027004 Primary CSR Table 14.2.8.1）。

Week 30 のバルサルバ負荷後の LVOT 最大圧較差のベースラインからの変化量［平均値（SD）］は- 70.6（37.32） mmHg であった（CV027004 Primary CSR Table 14.2.8.1）。

3.2.2.3.2 LVEF

ベースラインの安静時の LVEF（平均値）は 77.8%であった（Table 3.1.3.2-2）。

安静時の LVEF（平均値）は治験薬投与開始後、Week 26 までベースラインと同程度に推移し、Week 30 にわずかに低下したものの（74.9%）、いずれの評価時点でも 70%以上を維持した（Figure 3.2.2.1-1、CV027004 Primary CSR Table 14.2.8.1）。

Week 30 の安静時の LVEF のベースラインからの変化量［平均値（SD）］は- 2.9（8.7）%であった（CV027004 Primary CSR Table 14.2.8.1）。

3.2.2.3.3 左室容積及び心拍出量

Week 30 の LVESVI（平均値）は、ベースラインと比べわずかに増加し、mavacamten の収縮能に対する作用と一致していた。Week 30 の LVEDVI（平均値）は、ベースラインと比べ特段の変化はなく、左室の 1 回拍出量の低下に寄与した（Table 3.2.2.3-1）。

Table 3.2.2.3-1: CV027004: Changes from Baseline at Week 30 in Measures of Left Ventricular Volumes and Cardiac Output (ITT Population)

Resting TTE Parameter	n	Mavacamten (N = 38)
LVESVI (mL/m^2), mean (SD)		
Baseline	38	7.0 (2.0)
Change from Baseline at Week 30	34	1.1 (2.7)
95% CI		0.1, 2.0

Table 3.2.2.3-1: CV027004: Changes from Baseline at Week 30 in Measures of Left Ventricular Volumes and Cardiac Output (ITT Population)

Resting TTE Parameter	n	Mavacamten (N = 38)
LVEDVI (mL/m^2), mean (SD)		
Baseline	38	32.2 (7.6)
Change from Baseline at Week 30	34	0.2 (5.7)
95% CI		-1.8, 2.2
LVSV (mL), mean (SD)		
Baseline	38	43.0 (13.9)
Change from Baseline at Week 30	34	-1.9 (10.2)
95% CI		-5.4, 1.7
Heart Rate (beats/min), mean (SD)		
Baseline	38	64.8 (10.3)
Change from Baseline at Week 30	36	3.8 (10.0)
95% CI		0.4, 7.2
Cardiac Output (L/min), mean (SD)		
Baseline	38	2.8 (1.0)
Change from Baseline at Week 30	34	0.02 (0.8)
95% CI		-0.3, 0.3

LVESVI = left ventricular end systolic volume index; LVEDVI = left ventricular end diastolic volume index; LVSV = left ventricular stroke volume
Normal approximation is used for 95% CI.
Baseline is defined as last non-missing measurement prior to the first dose.
The unit of cardiac output is properly 'L/min'.
Source: CV027004 Primary CSR Table 14.2.8.1

3.2.2.3.4 MR 及び SAM

MR

ベースラインで 16 例が中等度以上の MR を合併していたが、Week 30 で 5 例（31.3%）に減少した（Table 3.1.3.2-2、CV027004 Primary CSR Table 14.2.7.1）。

僧帽弁の SAM

ベースラインで 35 例が僧帽弁の SAM を合併していたが、Week 30 で 6 例（17.1%）に減少した（Table 3.1.3.2-2、CV027004 Primary CSR Table 14.2.6.1）。

3.2.2.3.5 拡張機能

Week 30 の E/e'$_{lateral}$ 及び E/e'$_{septal}$（平均値）は、いずれもベースラインに比べ低下し、mavacamten 投与による左室充満圧の低下が示唆された（Table 3.2.2.3-2）。

Table 3.2.2.3-2: CV027004: Changes from Baseline at Week 30 in Doppler Measures of Diastolic Function (ITT Population)

Resting TTE Parameter	n	Mavacamten (N = 38)
E/e'$_{lateral}$, mean (SD) (cm/sec)		
Baseline	37	18 (7.8)
Change from Baseline at Week 30	34	-5 (6.1)
95% CI		-6.9, -2.6
E/e'$_{septal}$, mean (SD) (cm/sec)		
Baseline	37	21 (7.8)
Change from Baseline at Week 30	32	-6 (6.2)
95% CI		-8.3, -3.9

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

3.2.2.3.6 心臓の構造

Week 30 の LAVI（平均値）は、ベースラインと比べ低下し、改善傾向が認められた。その他の心臓の構造に関連するパラメータも、ベースラインと比べ低下し、mavacamten 投与による改善傾向が示唆された（Table 3.2.2.3-3）。

Table 3.2.2.3-3: CV027004: Changes from Baseline at Week 30 in Measures of Cardiac Structure (ITT Population)

		Mavacamten (N = 38)
Resting TTE Parameter	**n**	**Mean (SD)**
LAVI (mL/m^2)		
Baseline	38	43 (14.6)
Change from Baseline at Week 30	34	-3.4 (10.7)
95% CI		-7.2, 0.3
Interventricular Septal Thickness (mm)		
Baseline	38	19 (2.5)
Change from Baseline at Week 30	34	-0.8 (2.4)

Table 3.2.2.3-3: CV027004: Changes from Baseline at Week 30 in Measures of Cardiac Structure (ITT Population)

	Mavacamten (N = 38)	
Resting TTE Parameter	**n**	**Mean (SD)**
95% CI		-1.7, 0.02
Posterior Wall Thickness (mm)		
Baseline	38	13 (2.4)
Change from Baseline at Week 30	36	-1.0 (2.0)
95% CI		-1.6, -0.3
LVMI (g/m^2)		
Baseline	38	133 (26.5)
Change from Baseline at Week 30	34	-13.2 (20.0)
95% CI		-20.2, -6.2

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

3.2.2.3.7 pVO_2

本試験では、CPETの評価に適格な治験実施医療機関及び被験者に対しCPETを実施した（1.1.2項）。

Week 30（N=15）のpVO_2のベースラインからの変化量［平均値（SD）］は0.83（2.540）mL/kg/minであり、ベースラインに比べpVO_2が増加（改善）した（Table 3.2.2.3-4）。

Table 3.2.2.3-4: CV027004: Changes from Baseline in Cardiopulmonary Exercise Testing (CPET) parameters by Visit (CPET Analysis Population)

Time Point/Statistics	**n**	**Mavacamten (N = 17)**
Change from Baseline to Week 30 in pVO_2 (mL/kg/min)		
Mean (SD)	15	0.83 (2.540)
95%CI		-0.57, 2.24
Baseline		
Mean (SD)	17	16.60 (4.627)
Week 30		
Mean (SD)	15	18.00 (4.269)

Normal approximation is used for 95% CI.
Source: CV027004 Primary CSR Table 14.2.12.1

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

3.2.2.3.8 CMR パラメータ

本試験では、CMR の評価に適格な治験実施医療機関及び被験者に対し、CMR を検査した（1.1.2 項）。CMR パラメータの測定結果を Table 3.2.2.3-5 に示す。

Week 30 の LVMI のベースラインからの変化量［平均値（SD）］は、-18.2（11.2） g/m^2 であり、ベースラインに比べ LVMI が低下（改善）した。

ベースラインの LVEF（平均値）は 72.8%であり、過剰収縮の状態であった。Week 30 の LVEF（平均値）は、ベースラインに比べわずかに低下し、mavacamten の作用機序を反映する結果であった（ベースラインからの平均変化量：- 5.4%、以下同様）。一方、負荷に依存しない左室収縮機能の指標である MCF は、Week 30 でベースラインと比べて増加し（11.1%）、収縮機能は維持された。

Week 30 の LVESVI は、ベースラインと比べわずかに増加し（1.4 mL/m^2）、一回拍出量の低下に寄与した。

Week 30 の左房容積はベースラインと比べて減少した（LAVI 最大値：- 16.7 g/m^2、LAVI 最小値：- 12.3 g/m^2）。

ベースラインの LGE 6SD の量及び割合（いずれも平均値）は、わずかであり、線維化の兆候はほとんど確認されなかった。Week 30 の LGE 6SD の量及び割合ともに、ベースラインと比べて大きな変化はなかった。

Table 3.2.2.3-5: CV027004: Changes from Baseline at Week 30 in CMR Parameters (CMR Analysis Population)

CMR Parameter	Mavacamten (N = 17)
LVMI (g/m^2), mean (SD)	
Baseline	64.1 (19.3)
Change from Baseline at Week 30	-18.2 (11.2)
95%CI	-23.9, -12.4
Global LV Maximum Wall Thickness (mm), mean (SD)	
Baseline	18.0 (2.7)
Change from Baseline at Week 30	-2.7 (1.8)
95%CI	-3.6, -1.8

Table 3.2.2.3-5: CV027004: Changes from Baseline at Week 30 in CMR Parameters (CMR Analysis Population)

CMR Parameter	Mavacamten (N = 17)
LVEF (%), mean (SD)	
Baseline	72.8 (7.0)
Change from Baseline at Week 30	-5.4 (10.1)
95%CI	-10.6, -0.2
MCF (%), mean (SD) [a]	
Baseline	98.3 (38.8)
Change from Baseline at Week 30	11.1 (22.6)
95%CI	-0.6, 22.7
LVEDVI (mL/m^2), mean (SD)	
Baseline	75.3 (16.2)
Change from Baseline at Week 30	-9.0 (10.8)
95%CI	-14.5, -3.4
LVESVI (mL/m^2), mean (SD)	
Baseline	20.3 (6.5)
Change from Baseline at Week 30	1.4 (6.2)
95%CI	-1.8, 4.6
LVSV (mL), mean SD	
Baseline	91.2 (22.7)
Change from Baseline at Week 30	-17.1 (19.0)
95%CI	-26.9, -7.3
LVSVI (mL/m^2), mean SD	
Baseline	55.0 (13.5)
Change from Baseline at Week 30	-10.3 (11.9)
95%CI	-16.4, -4.2
Cardiac Output (L/min), mean (SD)	
Baseline	5.8 (1.5)
Change from Baseline at Week 30	-1.0 (1.6)
95%CI	-1.8, -0.2
LAVI Maximum (mL/m^2), mean (SD)	
Baseline	52.5 (22.8)
Change from Baseline at Week 30	-16.7 (18.3)
95%CI	-26.4, -7.0

Table 3.2.2.3-5: CV027004: Changes from Baseline at Week 30 in CMR Parameters (CMR Analysis Population)

CMR Parameter	Mavacamten (N = 17)
LAVI Minimum (mL/m^2), mean (SD)	
Baseline	31.7 (18.2)
Change from Baseline at Week 30	-12.3 (15.1)
95%CI	-20.3, -4.2
Global Mass of LGE 6SD (g), mean (SD)	
Baseline	2.7 (4.1)
Change from Baseline at Week 30	-0.4 (1.1)
95%CI	-1.3, 0.5
Global Mass of LGE 6SD (%), mean (SD)	
Baseline	2.2 (2.9)
Change from Baseline at Week 30	-0.1 (0.7)
95%CI	-0.7, 0.5

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

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

3.2.3 海外第 3 相試験（MYK-461-017）

本試験では、主要評価項目及び副次評価項目（いずれも二重盲検期）の結果を示す。

3.2.3.1 主要評価項目

Table 1.2.1-2 に示した定義に基づき SRT の必要性を評価した。

「Week 16 までに SRT の実施が決定される」又は「Week 16 に SRT の適応基準に該当している」被験者の割合は、mavacamten 群で 17.9%、プラセボ群で 76.8%であった。群間差（mavacamten 群 － プラセボ群）（95%CI）は、58.9（44.0、73.9）%であり、投与群間に有意な差が認められた（$p < 0.0001$）。なお、SRT 評価の欠測（プラセボ群 2 例）を、主要評価項目の基準に該当したと取り扱い、補完した（Table 3.2.3.1-1）。

Week 16 までに SRT の実施が決定された被験者の割合は両群で同一であった［3.6%（2 例）］。Week 16 に SRT の適応基準に該当している被験者の割合は、mavacamten 群で、プラセボ群に比べ低かった（mavacamten 群 14.3%、プラセボ群 69.6%）。

Table 3.2.3.1-1: MYK-461-017: Proportion of Subjects Meeting the Primary Endpoint at Week 16 (ITT Population) [Double-Blind Period]

Parameters	Mavacamten N = 56	Placebo N = 56
Number of subjects meeting the primary endpoint [a], n (%)	10 (17.9)	43 (76.8)
Number of subjects decided to proceed with SRT prior to or at Week 16, n (%)	2 (3.6)	2 (3.6)
Number of subjects SRT Eligible based on the Guideline Criteria [b] at week 16 and did not decide to proceed with SRT, n (%)	8 (14.3)	39 (69.6)
Number of subjects whose SRT status not evaluable and did not decide to proceed with SRT, n (%)	0	2 (3.6)
	Diff [Placebo vs Mavacamten] (95% CI) Stratified Analysis [c]	
Proportion Difference (95% CI)	58.93 (43.989,73.868)	
p-value	<0.0001	

ACCF = American College of Cardiology Foundation; AHA = American Heart Association; ASA = alcohol septal ablation; CI = confidence interval; CMH = Cochran-Mantel-Haenszel; HCM = hypertrophic cardiomyopathy; ITT = intent to treat; SAP = statistical analysis plan; SRT = septal reduction therapy.

[a] Meeting the primary endpoint is defined as either decided to proceed with SRT or was eligible for SRT per protocol specified guideline at week 16. Subjects with missing primary endpoint assessments were classified as meeting the primary endpoint (did not improve).

[b] The guideline criteria are based on 2011 ACCF/AHA HCM clinical and hemodynamic criteria.

[c] Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) method stratified by Type of SRT recommended (myectomy vs alcohol septal). NYHA class is removed from the stratification due to only one subject in the Class II and ASA stratum, which follows the SAP pre-specified rule in section 8. Proportion difference (placebo-mava) is estimated using the MH method

Source: MYK-461-017 Primary CSR Table 14.2.1.1

主要解析の頑健性を評価するため、SRT の適応基準を「Week 16 に NYHA 心機能分類の悪化なし又は誘発時の LVOT 最大圧較差 50 mmHg 以上」に変更し、感度分析を実施した結果、主要解析と同様の結果が得られた（Table 3.2.3.1-2）。

Table 3.2.3.1-2: MYK-461-017: Composite of Patient Decision to Proceed with SRT or Eligibility for SRT Using an Alternative Criteria at Week 16 (ITT Population) [Double-Blind Period]

Parameters	Mavacamten (N = 56)	Placebo (N = 56)
Number of subjects meeting the primary endpoint [a], n (%)	35 (62.5)	55 (98.2)
Number of subjects decided to proceed with SRT prior to or at Week 16, n (%)	2 (3.6)	2 (3.6)
Number of subjects SRT eligible (no NYHA improvement or maximum provoked LVOT gradient ≥ 50 mmHg) and did not decide to proceed with SRT [b], n (%)	33 (58.9)	51 (91.1)
Number of subjects whose SRT status not evaluable and did not decide to proceed with SRT, n (%)	0	2 (3.6)
	Diff (Placebo vs. Mavacamten) Stratified analysis[c]	
Proportion Difference (95% CI)	35.7% (22.5%, 48.9%)	
nominal p-value	<0.0001	

ASA = alcohol septal ablation; CI = confidence interval; ITT = intent-to-treat; LVOT = left ventricular outflow tract; mava = mavacamten; NYHA = New York Heart Association; SAP = statistical analysis plan; SRT = septal reduction therapy

[a] Meeting the primary endpoint is defined as decision to proceed with SRT, or SRT eligible based on alternative NYHA and LVOT gradient criteria. Subjects with missing primary endpoint assessments were classified as meeting the primary endpoint (did not improve).

[b] SRT eligibility is assessed using the alternative criteria: subject is eligible if no NYHA class improvement or maximum LVOT gradient ≥ 50 mmHg at Week 16

[c] Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) method stratified by Type of SRT recommended (myectomy vs. alcohol septal). NYHA class is removed from the stratification due to only one subject in the Class II and ASA stratum, which follows the pre-specified rule in Section 8 of the SAP. Proportion difference (placebo-mava) is estimated using the CMH method.

Source: MYK-461-017 Primary CSR Table 14.2.1.1.3

mavacamten 群で Week 16 に SRT の適応基準に該当した 8 例の主要な有効性の結果を Table 3.2.3.1-3 に示す。

8 例全員が、Week 16 に SRT の適応基準である「運動負荷後の LVOT 最大圧較差 50 mmHg 以上」に該当していたが、全員が Week 16 の安静時の LVOT 最大圧較差がベースラインに比べ低下し、7 例は Week 16 のバルサルバ負荷後の LVOT 最大圧較差がベースラインに比べ低下した。8 例の NYHA 心機能分類は、ベースラインと比べ Week 16 で変化はなかった。

Table 3.2.3.1-3: MYK-461-017 Key Baseline and Week 16 Findings in Mavacamten-treated Subjects who were Still Eligible for SRT at Week 16 (ITT Population)

Subject Eligible for SRT at Week 16 (#)	Timepoint	Peak LVOT Gradient			NYHA Class	KCCQ CSS	Syncope	Mava Dose
		Valsalva	Resting	Post Exercise				
1	**Baseline**	114.04	97.42	109.34	III	76.04	No	5 mg
	Week 16	85.47	39.69	68.66	III	94.79	No	15 mg
2	**Baseline**	71.34	22.72	116.49	III	63.54	Yes	5 mg
	Week 16	20.38	9.09	69.35	III	50.00	No	2.5 mg
3	**Baseline**	66.82	37.13	105.05	III	59.38	No	5 mg
	Week 16	16.14	17.57	135.05	III	77.08	No	2.5 mg
4	**Baseline**	22.21	19.06	64.73	III	59.9	No	5 mg
	Week 16	17.54	12.32	52.93	III	60.42	No	2.5 mg
5	**Baseline**	36.98	39.67	92.54	III	79.69	No	5 mg
	Week 16	27.93	19.29	101.55	III	83.33	No	2.5 mg
6	**Baseline**	20.55	17.94	77.19	III	54.17	No	5 mg
	Week 16	25.83	15.28	68.83	III	60.94	No	2.5 mg
7	**Baseline**	118.82	120.7	127.82	III	71.35	No	5 mg
	Week 16	94.97	54.7	56.23	III	87.50	No	15 mg
8	**Baseline**	23.17	23.74	76.31	II	97.92	No	5 mg
	Week 16	22.44	12	71.64	II	100	No	2.5 mg

Abbreviations: KCCQ CSS = Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire Clinical Summary Score; LVOT = left ventricular outflow tract; NYHA = New York Heart Association; LVOT = left ventricular outflow tract; SRT = septal reduction therapy
Source: MYK-461-017 CSR Table 7.3.1-2, Listing 16.1.8, Listing 16.3.2, Listing 16.4.13

3.2.3.2 副次評価項目

本試験では、主要目的が達成された場合に、全ての副次評価項目を 3.2.3.2.1 項～3.2.3.2.5 項に示す順序で逐次検定を実施し、試験全体の検定の有意水準が保持されるように調整した（詳細はモジュール 2.7.6 参照）。

本試験の副次評価項目の結果を Table 3.2.3.2-1 及び Figure 6-1～Figure 6-4 に示す。

副次評価項目である運動負荷後の LVOT 最大圧較差、NYHA 心機能分類、KCCQ-23 CSS、NT-proBNP 及び心筋トロポニン I は、いずれもプラセボ群に比べ mavacamten 群で有意に改善した（$p < 0.0001$）（Table 3.2.3.2-1）。

3.2.3.2.1 運動負荷後の LVOT 最大圧較差

Week 16 の運動負荷後の LVOT 最大圧較差のベースラインからの変化量［平均値（SD）］は mavacamten 群で-39.1（36.51） mmHg、プラセボ群で-1.8（28.82） mmHg であった。変化量（最小二乗平均）の群間差（95%CI）は、-37.2（-48.08、-26.24） mmHg であり、投与群間に有意な差が認められた（$p < 0.0001$）。

mavacamten 群の運動負荷後の LVOT 最大圧較差［平均値（SD）］は、ベースラインの 82.5（34.74） mmHg から、Week 16 で 42.0（30.04） mmHg に低下し、SRT を検討する基準の一つである LVOT 最大圧較差 ≥ 50 mmHg を下回った。プラセボ群の運動負荷後の LVOT 最大圧較差（平均値）は、ベースラインと比べて大きな変化はなかった（ベースライン：85.2 mmHg、Week 16：83.2 mmHg）（MYK-461-017 Primary CSR Table 14.2.1.2）。

3.2.3.2.2 NYHA 心機能分類

Week 16 に NYHA 心機能分類がベースラインから 1 度以上改善した被験者の割合は、mavacamten 群で 62.5%、プラセボ群で 21.4%であった。群間差（95%CI）は 41.1 （24.5、57.7）%であり、投与群間に有意な差が認められた（$p < 0.0001$）。

Week 16 に NYHA 心機能分類が I 度の被験者の割合は、プラセボ群に比べ mavacamten 群で高かった（mavacamten 群 28.6%、プラセボ群 1.8%） （MYK-461-017 Primary CSR Table 14.2.1.3）。

NYHA 心機能分類が悪化した被験者数は mavacamten 群で 0 例、プラセボ群で 1 例（II 度から III 度）であった（MYK-461-017 Primary CSR Table 14.2.1.3.1）。

3.2.3.2.3 KCCQ-23 CSS

Week 16 の KCCQ-23 CSS のベースラインからの変化量［平均値（SD）］は mavacamten 群で 10.4（16.06）、プラセボ群で 1.8（12.01）であった。変化量（最小二乗平均）の群間差（95%CI）は、9.45（4.87、14.04）であり、投与群間に有意な差が認められた（$p < 0.0001$）。

KCCQ-23 CSS の改善が認められた被験者の割合は、いずれの臨床的に意味のある閾値（1.2.1.1.1 項）でもプラセボ群に比べ mavacamten 群で一貫して高かった（Figure 6-4）。

3.2.3.2.4 NT-proBNP

Week 16 の NT-proBNP の対ベースライン比の幾何平均値（%CV）の群間差（95%CI）は 0.33（0.3、0.4）であり、mavacamten 群の NT-proBNP のベースラインからの変化率はプラセボ群に比べ約 67%大きかった。

3.2.3.2.5 心筋トロポニン I

Week 16 の心筋トロポニン I の対ベースライン比の幾何平均値（%CV）の群間差（95%CI）は 0.53（0.4、0.7）であり、mavacamten 群の心筋トロポニン I のベースラインからの変化率はプラセボ群に比べ約 47%大きかった。

mavacamten 群の心筋トロポニン I は、ベースラインの 17.09 ng/L から Week 16 で 8.51 ng/L に低下した。

Table 3.2.3.2-1: MYK-461-017: Between-Group Comparisons in Changes from Baseline in Continuous Secondary Endpoints at Week 16 (ITT Population)

Endpoint	Mavacamten (N = 56)	Placebo (N = 56)
Change from Baseline to Week 16 in Postexercise LVOT Peak Gradient (mmHg)	n = 55	n = 53
Mean (SD)	-39.1 (36.51)	-1.8 (28.82)
LS Mean Difference Mavacamten vs Placebo (95% CI) [a]	-37.2 (-48.08, -26.24)	
P-value	<0.0001	
Baseline	n = 56	n = 56
Mean (SD)	82.5 (34.74)	85.2 (37.03)
Week 16	n = 55	n = 53
Mean (SD)	42.0 (30.04)	83.2 (36.44)
Proportion of Subjects with at Least One Class Improvement from Baseline in NYHA Class at Week 16	n = 56	n = 56
Number of subjects with at least one class improvement at week 16 [b], n (%)	35 (62.5)	12 (21.4)
Stratified analysis proportion difference Mavacamten vs Placebo (95% CI)	41.07 (24.481, 57.662)	
P-value	<0.0001	
Baseline, n (%)		
Class II	4 (7.1)	4 (7.1)
Class III	51 (91.1)	52 (92.9)
Class IV	1 (1.8)	0 (0.0)
Week 16, n (%)		
Class I	16 (28.6)	1 (1.8)
Class II	22 (39.3)	13 (23.2)
Class III	17 (30.4)	39 (69.6)
Missing [c]	1 (1.8)	3 (5.4)

Table 3.2.3.2-1: MYK-461-017: Between-Group Comparisons in Changes from Baseline in Continuous Secondary Endpoints at Week 16 (ITT Population)

Endpoint	Mavacamten (N = 56)	Placebo (N = 56)
Change from Baseline to Week 16 in KCCQ-23 CSS	n = 55	n = 53
Mean (SD)	10.4 (16.06)	1.8 (12.01)
LS Mean Difference Mavacamten vs Placebo (95% CI) [d]	9.45 (4.868, 14.041)	
P-value	<0.0001	
Baseline	n = 56	n = 56
Mean (SD)	69.5 (16.33)	65.6 (19.92)
Week 16	n = 55	n = 53
Mean (SD)	80.4 (17.80)	67.2 (18.68)
Change from Baseline to Week 16 in NT-proBNP (ng/L)	n = 55	n = 53
Mean (SD)	-971.3 (1539.65)	141.9 (651.87)
Geometric Mean (%CV)	0.35 (83.677)	1.13 (57.809)
Model Based Proportion of Geometric Mean Ratio to Baseline Mavacamten/Placebo (95% CI) [d]	0.33 (0.266, 0.421)	
P-value	<0.0001	
Baseline	n = 56	n = 56
Geometric Mean (%CV)	735.81 (210.921)	537.63 (170.145)
Week 16	n = 55	n = 53
Geometric Mean (%CV)	250.97 (179.766)	609.10 (157.596)
Change from Baseline to Week 16 in Cardiac Troponin I (ng/L)	n = 55	n = 53
Mean (SD)	-22.2 (48.45)	-3.1 (46.48)
Geometric Mean Ratio to Baseline (%CV)	0.50 (100.992)	1.03 (85.716)
Model Based Proportion of Geometric Mean (%CV) Ratio to Baseline Mavacamten/Placebo (95% CI) [d]	0.53 (0.406, 0.700)	
P-value	<0.0001	
Baseline	n = 56	n = 56
Geometric Mean (%CV)	17.09 (198.529)	13.75 (144.879)
Week 16	n = 55	n = 53
Geometric Mean (%CV)	8.51 (185.072)	13.43 (125.362)

[a] Analysis of Covariance (ANCOVA) model including treatment group as main effect, baseline value of LVOT and the stratification factors (NYHA class, SRT type) as covariates. Missing data was imputed using a placebo-based

multiple imputation method via a regression model; the estimates derived from imputed datasets were combined using Rubin's method

[b] Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) method stratified by Type of SRT recommended (myectomy vs. alcohol septal). NYHA class is removed from the stratification due to only one subject in the Class II and ASA stratum, which follows the SAP pre-specified rule in section 8.Proportion difference (mava-placebo) is estimated using the MH method.

[c] Subjects with missing NYHA class assessments are treated as no improvement.

[d] Mixed model with repeated measure (MMRM) including treatment group, stratification factors, baseline value, visit, visit and treatment interaction. Missing data was imputed using a placebo-based multiple imputation method.

Source: MYK-461-017 Primary CSR Tables 14.2.1.2 (post-exercise LVOT peak gradient), 14.2.1.3 (NYHA Class), 14.2.1.4 (KCCQ 23 CSS), 14.2.1.5 (NT-proBNP), 14.2.1.6 (Cardiac Troponin I)

3.2.4 海外長期継続投与試験（MYK-461-007、MYK-461-008）

長期継続投与試験の MYK-461-007 試験及び MYK-461-008 試験は、長期継続投与試験に移行する前に親試験（それぞれ MYK-461-005、MYK-461-004）の治験薬の最終投与後、それぞれ 8 週間、4 週間の追跡調査期又はウォッシュアウト期があった（1.1.4 項）。また、親試験の MYK-461-005 試験、MYK-461-004 試験から移行するまでに期間があった（Table 1.1.4-1）。いずれの長期継続投与試験も、原則 5 mg を開始用量とした（1.1.4 項）。ベースラインは各長期継続投与試験の Day 1 とした。COVID-19 パンデミックの影響により再登録された被験者では、有効性評価項目のベースラインデータとして 2 回目のスクリーニング（再登録時）のデータを用いた。

なお、ベースラインは中央判定機関でのみ評価しており、ベースラインからの変化量はすべて、中央判定機関による評価結果を示している。中央判定機関による評価と Week 4 以降実施した治験実施医療機関による評価の比較は、モジュール 2.7.6 に示した。

いずれの試験も現時点で継続中であり、各評価時点で評価可能例数が異なること、MYK-461-008 試験は被験者数（13 例）が少ないことから結果の解釈には留意が必要である。

3.2.4.1 運動負荷後の LVOT 最大圧較差

MYK-461-007 試験

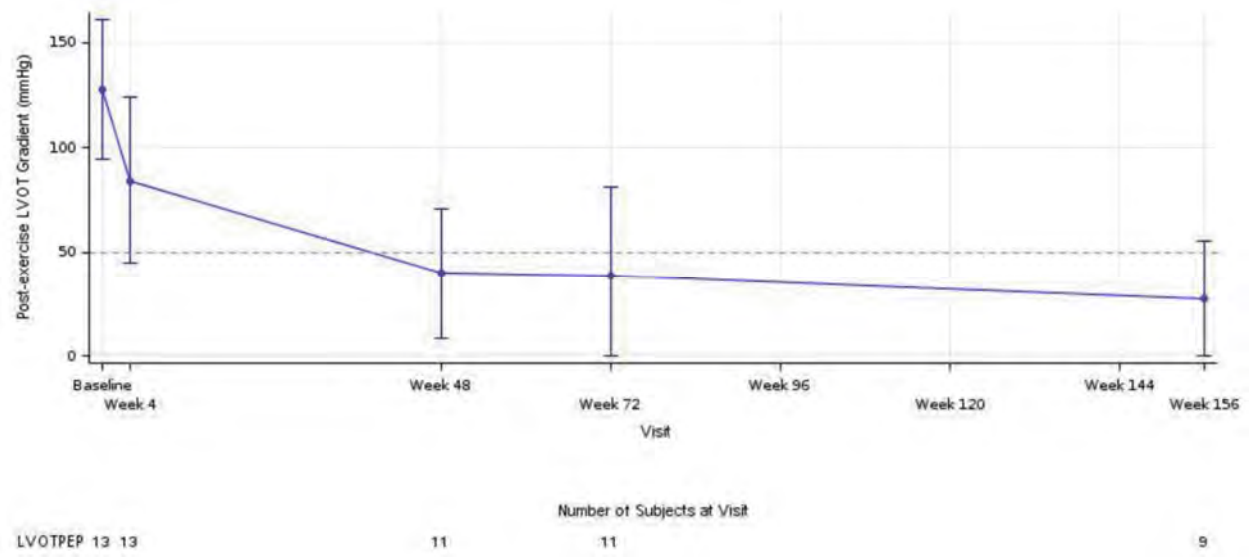
治験実施医療機関が評価した Week 24 の運動負荷後の LVOT 最大圧較差［平均値（SD）］は 47.9 （41.8） mmHg であった（MYK-461-007 Interim-3 CSR Table 14.2.1.5.2）。この評価を受けた 216 例のうち過半数の被験者（63.0%）で、SRT を検討する基準の閾値である 50 mmHg を下回った（MYK-461-007 Interim-3 CSR Table 14.2.1.5.5）。

MYK-461-008 試験

ベースラインの運動負荷後の LVOT 最大圧較差［平均値（SD）］は、127.5 （33.4） mmHg であった（Table 3.1.3.4-2）。治験薬投与開始後、Week 4（初回評価日）で 84.2 （39.5） mmHg に大きく低下し、Week 48 で 39.8 （31.1） mmHg とさらに低下した後、Week 72、Week 156 でそれぞれ 38.6 （42.3） mmHg、27.7（27.7） mmHg とその低下が維持された（Figure 3.2.4.1-1）。各評価時点

の運動負荷後の LVOT 最大圧較差のベースラインからの変化量［平均値（SD）］は、Week 4、Week 48、Week 72、Week 156 でそれぞれ- 43.4 （47.1） mmHg、- 85.1 （43.2） mmHg、- 86.9 （53.0） mmHg、- 92.8（41.3） mmHg であった（MYK-461-008 Interim AdHoc Report Table 14.2.1.2）。

Figure 3.2.4.1-1: MYK-461-008: Mean (SD) of Post-exercise LVOT Gradient by Visit (Safety Population)



LVOT = Left Ventricular Outflow Tract, LVOTPEP = Transaortic Peak Gradient on Post Exercise (mmHg), SD = Standard Deviation.
Baseline is defined as last non-missing measurement prior to dosing.
Safety Population is defined as all subjects who receive at least 1 dose of study drug in Study MYK-461-008.
Bars indicate SD.
Source: MYK-461-008 Interim AdHoc Report Figure 14.4.1

3.2.4.2 NYHA 心機能分類

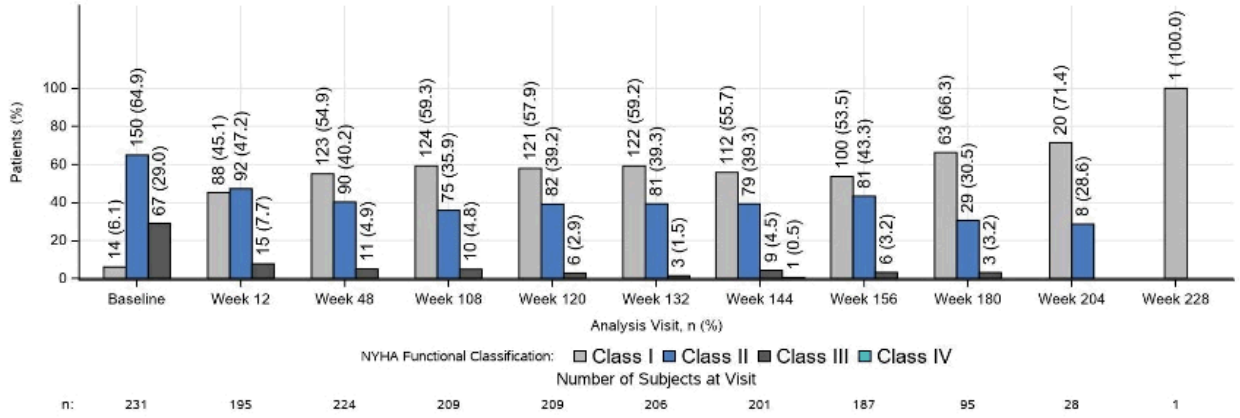
MYK-461-007 試験

ベースラインの NYHA 心機能分類は、II 度が 64.9%、III 度が 29.0%であった（MYK-461-007 Interim-3 CSR Table 14.2.2.1）。

NYHA 心機能分類は、Week 12 で過半数（58.5%）が 1 度以上改善した。Week 48 以降も NYHA 心機能分類の改善は維持されており、Week 180（n = 95）で NYHA 心機能分類がベースラインから 1 度改善した被験者は 67.4%、2 度改善した被験者は 10.5%であった（Figure 3.2.4.2-1、MYK-461-007 Interim-3 CSR Table 14.2.2.1）。

Week 180（n = 95）で NYHA 心機能分類がベースラインから悪化した被験者数は 1 例（1 度悪化）であった（MYK-461-007 Interim-3 CSR Table 14.2.2.1）。

Figure 3.2.4.2-1: MYK-461-007 (EXPLORER-LTE Cohort): Bar Plot of NYHA Class over Time by Cohort (ITT Population)



ITT = Intention to treat; NYHA = New York Heart Association.
Source: MYK-461-007 Interim-3 CSR Figure 14.2.2.1.1

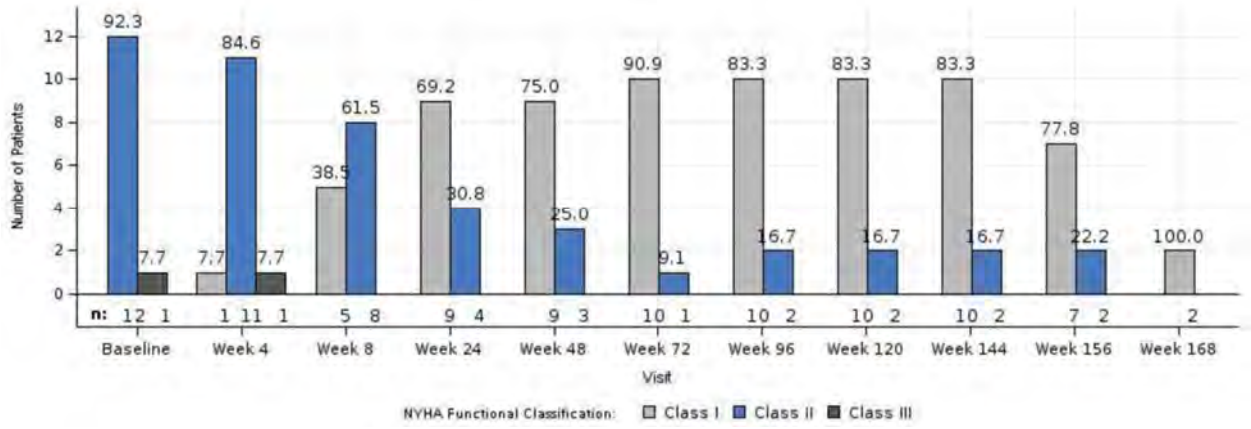
MYK-461-008 試験

ベースラインの NYHA 心機能分類は II 度が 12 例（92.3%）、III 度が 1 例（7.7%）であった（Table 3.1.3.4-1）。

NYHA 心機能分類が 1 度以上改善した被験者数は、Week 8（用量調節後の最初の評価時点）で約半数（6 例、46.2%）となり、Week 24 以降は過半数以上（約 10 例）となった。Week 96（n = 12）で NYHA 心機能分類がベースラインから 1 度改善した被験者数は 9 例（69.2%）、2 度改善した被験者数は 1 例（7.7%）であり、過半数以上の被験者で臨床症状の改善が維持された（Figure 3.2.4.2-2、MYK-461-008 Interim AdHoc Report Table 14.2.2.1）。

カットオフ時点までで NYHA 心機能分類が II 度から III 度に悪化した被験者数は 2 例であった。1 例は、Week 4 で NYHA 心機能分類が II 度から III 度に悪化したものの、Week 6 で治験薬を 5 mg から 10 mg に増量後、Week 8 で II 度、Week 12 で I 度に改善し、Week 12 以降カットオフ時点まで改善が維持されている。残りの 1 例は、COVID-19 による来院制限で 18 日間の治験薬の投与中断があり、Day 551（規定外来院）の NYHA 心機能分類が I 度（前回評価時点）から III 度に悪化した。その後、治験薬の投与が再開され、次の評価時点である Week 96 では I 度に改善し、カットオフ時点まで改善が維持されている（MYK-461-008 Interim AdHoc Report Table 14.2.2.1、Listing 16.2.1.3、Listing 16.2.5.1、Listing 16.2.6.6）。

Figure 3.2.4.2-2: MYK-461-008: NYHA Functional Classification by Visit (Safety Analysis Population)



NYHA = New York Heart Association.
Baseline is defined as last non-missing measurement prior to dosing.
Safety Population is defined as all subjects who receive at least 1 dose of study drug in Study MYK-461-008.
Figures on the top of the bars display percent of patients.
Source: MYK-461-008 Interim Adhoc Report Figure 14.2.2

3.2.4.3 KCCQ-23 CSS

MYK-461-008 試験

ベースラインの KCCQ-23 CSS［平均値（SD）］は 75.7（17.4）であった。KCCQ-23 CSS（平均値）は、治験薬投与開始後、Week 4（初回評価日）で 82.5（16.1）に増加し、Week 8 で 87.2（12.0）でさらに増加した後、カットオフ時点までその増加が維持された。KCCQ-23 CSS のベースラインからの変化量［平均値（SD）］は Week 8 で 11.5（15.5）と臨床的に意味のある差（10）を上回り、カットオフ時点までベースラインからの変化量は 10 以上が維持された。Week 96（n = 12）の KCCQ-23 CSS のベースラインからの変化量は 17.1（16.9）であり、被験者評価に基づく健康状態の改善が 2 年間の治験薬投与で継続された（MYK-461-008 Interim AdHoc Report Table 14.2.4）。

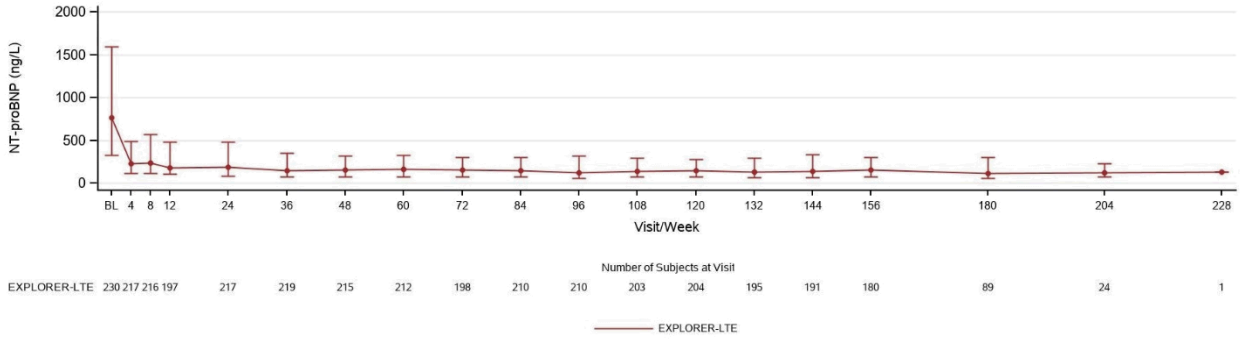
3.2.4.4 NT-proBNP

MYK-461-007 試験

NT-proBNP の推移を Figure 3.2.4.4-1 に示す。

ベースラインの NT-proBNP［中央値（Q1、Q3）］は 766.0（323.0、1593.0） ng/L であった。治験薬投与開始後、NT-proBNP は Week 4 で速やかに低下し、Week 180 までその低下が維持された。ベースラインからの変化量［中央値（Q1、Q3）］は、Week 4（n = 217）で - 407.0（- 1073.0、- 162.0） ng/L、Week 36（n = 218）で - 487.0（- 1137.0、- 149.0） ng/L、Week 180（n = 88）で - 562.0（- 1162.5、- 209.0） ng/L であった（MYK-461-007 Interim-3 CSR Table 14.2.3.1）。

Figure 3.2.4.4-1: MYK-461-007 (EXPLORER-LTE Cohort): Median Plot (Q1, Q3) of NT-proBNP by Visit and Cohort (ITT Population)



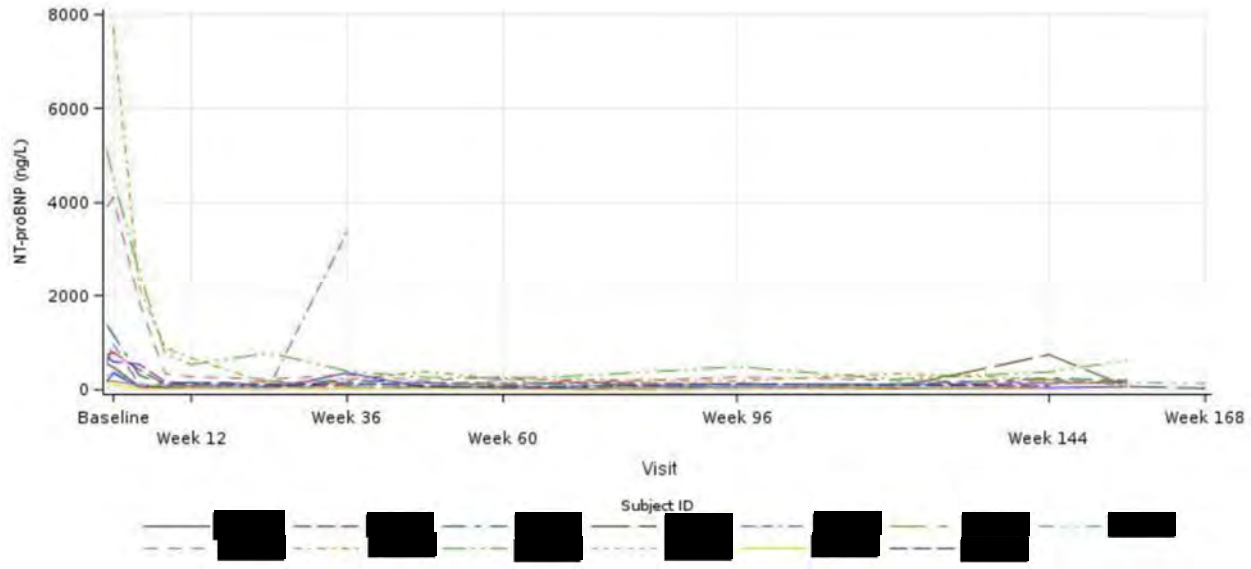
BL = Baseline; cTNI = cardiac troponin-I; e' = peak velocity of early diastolic septal and lateral mitral annular motion; E = peak velocity of early diastolic transmitral flow; ITT = Intention to treat; NT-proBNP = N terminal pro b type natriuretic peptide; SAP = Statistical analysis plan.
Bars indicate Quartiles. High Risk is defined as the presence of cTNI>0.03 and/or E/e' average >14 at baseline in parent Study MYK-461-006.
Baseline is defined as last non-missing measurement prior to the first dose. For subject randomized but not treated, the date of randomization was used to define the baseline value.
All assessments are summarized by analysis visit per SAP. Only resting N terminal pro b type natriuretic peptide (NT-proBNP) result is presented.Last enrollment period is presented for subjects who enrolled more than once into the study.
Source: MYK-461-007 Interim-3 CSR Figure 14.2.3.1.2

MYK-461-008 試験

個々の被験者の NT-proBNP の推移を Figure 3.2.4.4-2 に示す。

NT-proBNP は、治験薬投与開始後ほとんどの被験者で速やかに低下し、カットオフ時点までその低下が維持された。NT-proBNP の低下（改善）の推移は、MYK-461-005 試験及び MYK-461-007 試験と同様の結果であった（3.2.1.3.1 項）。

Figure 3.2.4.4-2: MYK-461-008: Subject-Level Spaghetti Plot of NT-proBNP by Visit (Safety Analysis Population)



NT-proBNP = N-Terminalpro B-Type Natriuretic Peptide.
Baseline is defined as last non-missing measurement prior to dosing.
Only resting NT-proBNP result is presented.
Safety Population is defined as all subjects who receive at least 1 dose of study drug in Study MYK-461-008.
Source: MYK-461-008 Interim Adhoc Report Figure 14.2.3.14

3.2.4.5 安静時及びバルサルバ負荷後の LVOT 最大圧較差

MYK-461-007 試験

安静時の LVOT 最大圧較差

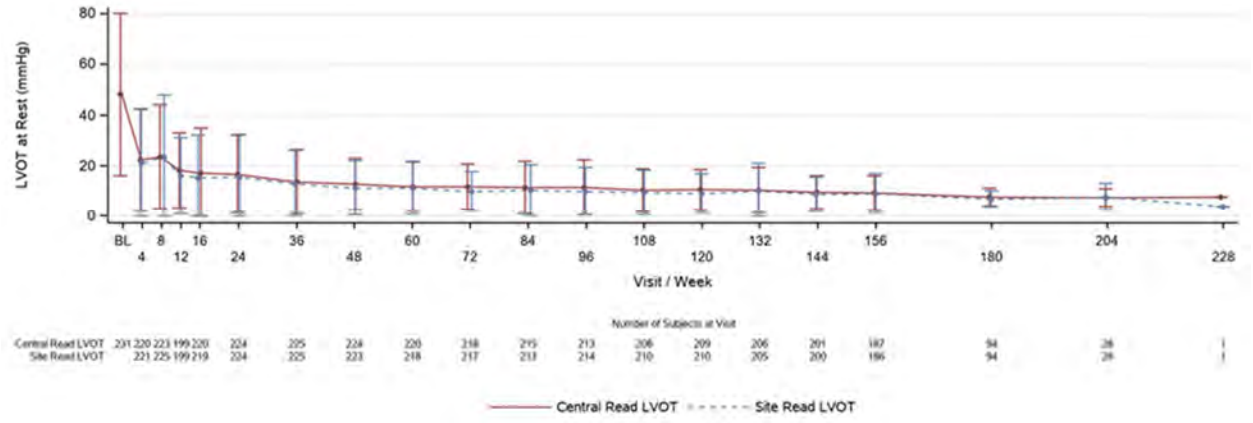
ベースラインの安静時の LVOT 最大圧較差［平均値（SD）］は、48.3 （32.0） mmHg であった（MYK-461-007 Interim-3 CSR Table 14.2.1.2）。中央判定機関で評価した安静時の LVOT 最大圧較差は、治験薬投与開始後、Week 4 で速やかに低下し［22.5 （20.3） mmHg］、Week 180 まで低下が維持された（Figure 3.2.4.5-1）。投与早期から速やかな低下（改善）が認められた点は、MYK-461-005 試験の結果と同様であった。中央判定機関で評価した安静時の LVOT 最大圧較差のベースラインからの変化量は、Week 180（n = 94）で- 40.3 （32.7） mmHg であった（MYK-461-007 Interim-3 CSR Table 14.2.1.2）。

バルサルバ負荷後の LVOT 最大圧較差

ベースラインのバルサルバ負荷後の LVOT 最大圧較差［平均値（SD）］は、69.0 （33.2） mmHg であった（MYK-461-007 Interim-3 CSR Table 14.2.1.2）。中央判定機関で評価したバルサルバ負荷後の LVOT 最大圧較差は、治験薬投与開始後、Week 4 で速やかに低下し［39.6 （29.4） mmHg］、Week 180 まで低下が維持された（Figure 3.2.4.5-2）。投与早期から速やかな低下（改善）が認められ

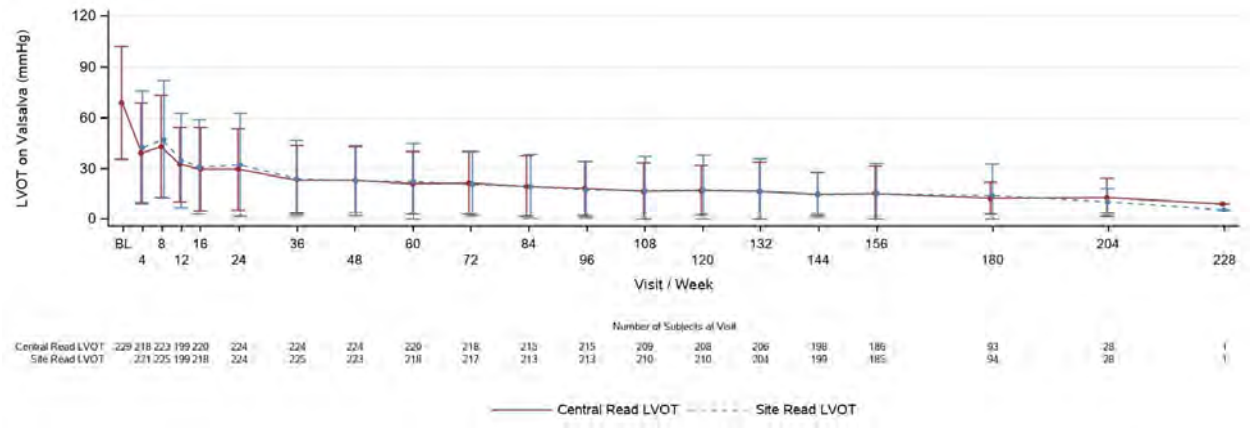
た点は、MYK-461-005 試験の結果と同様であった。中央判定機関で評価したバルサルバ負荷後の LVOT 最大圧較差のベースラインからの変化量は、Week 180（n = 93）で- 55.3 （33.7） mmHg であった（MYK-461-007 Interim-3 CSR Table 14.2.1.2）。

Figure 3.2.4.5-1: MYK-461-007 (EXPLORER-LTE Cohort): Mean (SD) Plot of LVOT Gradient at Rest Over Time by Lab Type, EXPLORER-LTE Cohort (ITT Population)



BL = Baseline; LVOT = Left Ventricular Outflow Tract; SAP = Statistical Analysis Plan; SD = Standard Deviation.
Bars indicate SD. All assessments are summarized by analysis visits per SAP.
Last enrollment period is presented for subjects who enrolled more than once into the study.
All assessments are summarized by analysis visits per SAP.
Source: MYK-461-007 Interim-3 CSR Figure 14.2.1.1.1

Figure 3.2.4.5-2: MYK-461-007 (EXPLORER-LTE Cohort): Mean (SD) Plot of LVOT Gradient on Valsalva Over Time by Lab Type, EXPLORER-LTE Cohort (ITT Population)



BL = Baseline; ITT = Intention to Treat; LVOT = Left Ventricular Outflow Tract; SAP = Statistical Analysis Plan; SD = Standard Deviation.
Bars indicate SD. All assessments are summarized by analysis visits per SAP.
Last enrollment period is presented for subjects who enrolled more than once into the study.
All assessments are summarized by analysis visits per SAP.
Source: MYK-461-007 Interim-3 CSR Figure 14.2.1.1.2

MYK-461-008 試験

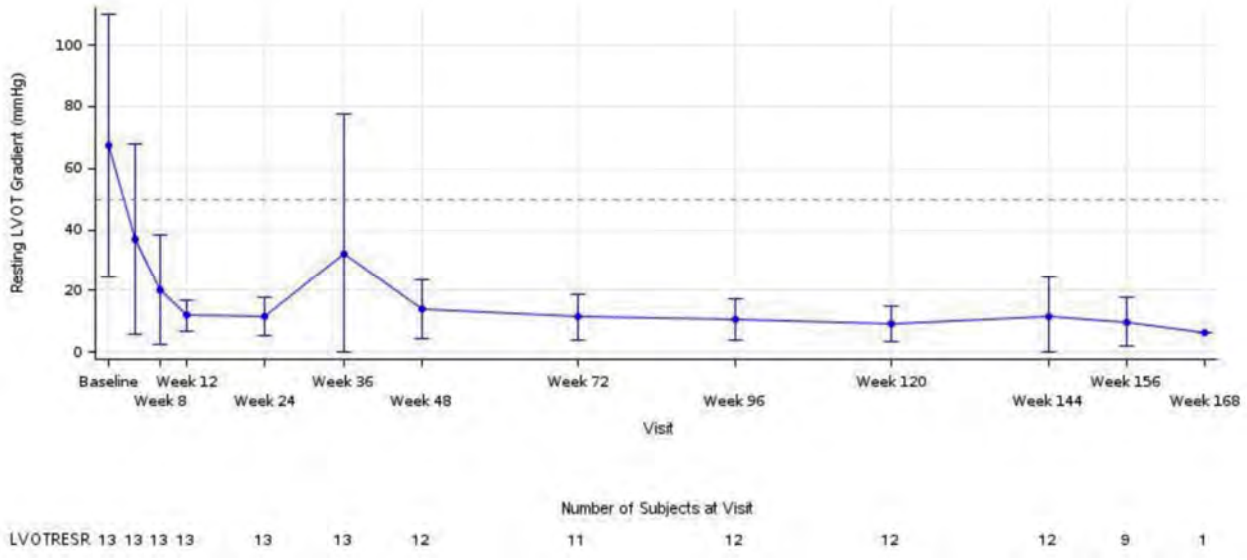
安静時の LVOT 最大圧較差

ベースラインの安静時の LVOT 最大圧較差［平均値（SD）］は、67.3 （42.8） mmHg であり、MYK-461-005 試験及び MYK-461-007 試験よりも高かった（Table 3.1.3.4-2）。治験薬投与開始後、Week 4（初回評価日）、Week 12 でそれぞれ 37.0（31.2） mmHg、11.8（5.2） mmHg と大きく低下し、Week 36 を除き、カットオフ時点までその低下が維持された（Figure 3.2.4.5-3）。Week 120（n =12）の安静時の LVOT 最大圧較差のベースラインからの変化量［平均値（SD）］は、- 57.5（46.1） mmHg であった（MYK-461-008 Interim AdHoc Report Table 14.2.1.1.1）。なお、1 例が Week 24 に有害事象により治験薬の投与を中止し、Week 26 に試験を中止した。本被験者の試験終了時評価日（治験薬の最終投与から 90 日後）が Week 36 評価の許容範囲内であり、測定値（167 mmHg）が Week 36 として集計されたため、Week 36 では全体の平均値が一時的に高くなった（MYK-461-008 Interim AdHoc Report Listing 16.2.6.1）。

バルサルバ負荷後の LVOT 最大圧較差

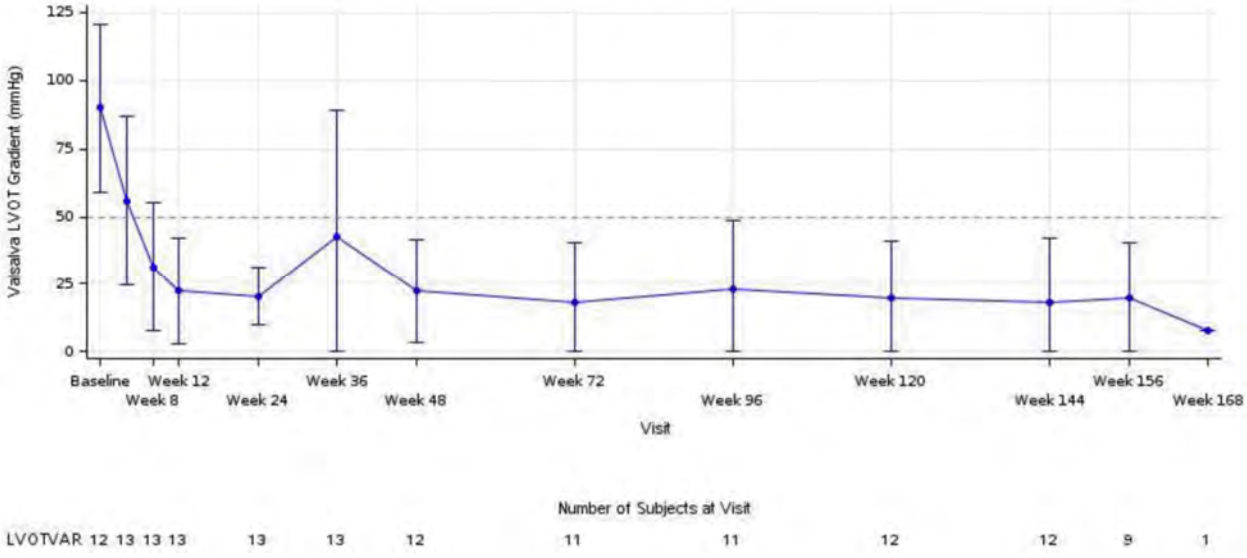
ベースラインのバルサルバ負荷後の LVOT 最大圧較差［平均値（SD）］は、90.0 （30.7） mmHg であり、MYK-461-005 試験及び MYK-461-007 試験よりも高かった（Table 3.1.3.4-2）。運動負荷後及び安静時の LVOT 最大圧較差と同様に、治験薬投与開始後、Week 4（初回評価日）、Week 12 でそれぞれ 55.7 （31.1） mmHg、22.5（19.6） mmHg と大きく低下し、Week 36 を除き、カットオフ時点までその低下が維持された（Figure 3.2.4.5-4）。Week 120（n =12）のバルサルバ負荷後の LVOT 最大圧較差のベースラインからの変化量［平均値（SD）］は、- 69.0（35.8） mmHg であった（MYK-461-008 Interim AdHoc Report Table 14.2.1.1.1）。なお、上述の通り、試験を中止した 1 例の Week 36 の測定値が高値（178 mmHg）であったため、Week 36 では全体の平均値が一時的に高くなった（MYK-461-008 Interim AdHoc Report Listing 16.2.6.1）。

Figure 3.2.4.5-3: MYK-461-008: Mean (SD) of Resting LVOT Gradient by Visit (Safety Analysis Population)



LVOT = Left Ventricular Outflow Tract, LVOTRESR = Transaortic Peak Gradient at Rest (mmHg), SD = Standard Deviation.
Baseline is defined as last non-missing measurement prior to dosing.
Safety Population is defined as all subjects who receive at least 1 dose of study drug in Study MYK-461-008.
Bars indicate SD.
Source: MYK-461-008 Interim Adhoc Report Figure 14.2.1.2

Figure 3.2.4.5-4: MYK-461-008: Mean (SD) of Valsalva LVOT Gradient by Visit (Safety Analysis Population)



LVOT = Left Ventricular Outflow Tract, LVOTVAR = Transaortic Peak Gradient on Valsalva (mmHg), SD = Standard Deviation.
Baseline is defined as last non-missing measurement prior to dosing.
Safety Population is defined as all subjects who receive at least 1 dose of study drug in Study MYK-461-008.

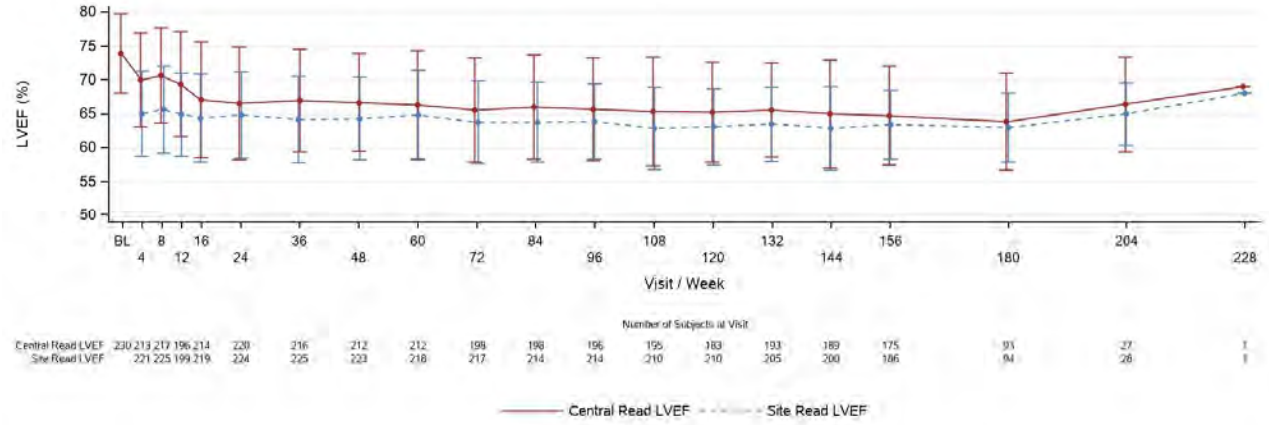
Bars indicate SD.
Source: MYK-461-008 Interim Adhoc Report Figure 14.2.1.3

3.2.4.6 安静時の LVEF

MYK-461-007 試験

ベースラインの安静時の LVEF［平均値（SD）］は、74.0%（5.8%）であった（MYK-461-007 Interim-3 CSR Table 14.2.1.2）。中央判定機関で評価した安静時の LVEF は、Week 4 で 70.0%（6.9%）に低下し、治験薬投与開始後、いずれの時点でも 63%以上を維持した（Figure 3.2.4.6-1）。中央判定機関で評価した安静時の LVEF は、最も低下した Week 180（n＝93）の 63.9%（7.2%）を含め、いずれの評価時点でも 50%を下回ることはなかった（MYK-461-007 Interim-3 CSR Table 14.2.1.2）。

Figure 3.2.4.6-1: MYK-461-007 (EXPLORER-LTE Cohort): Mean (SD) Plot of Resting LVEF Over Time by Lab Type, EXPLORER-LTE Cohort (ITT Population)



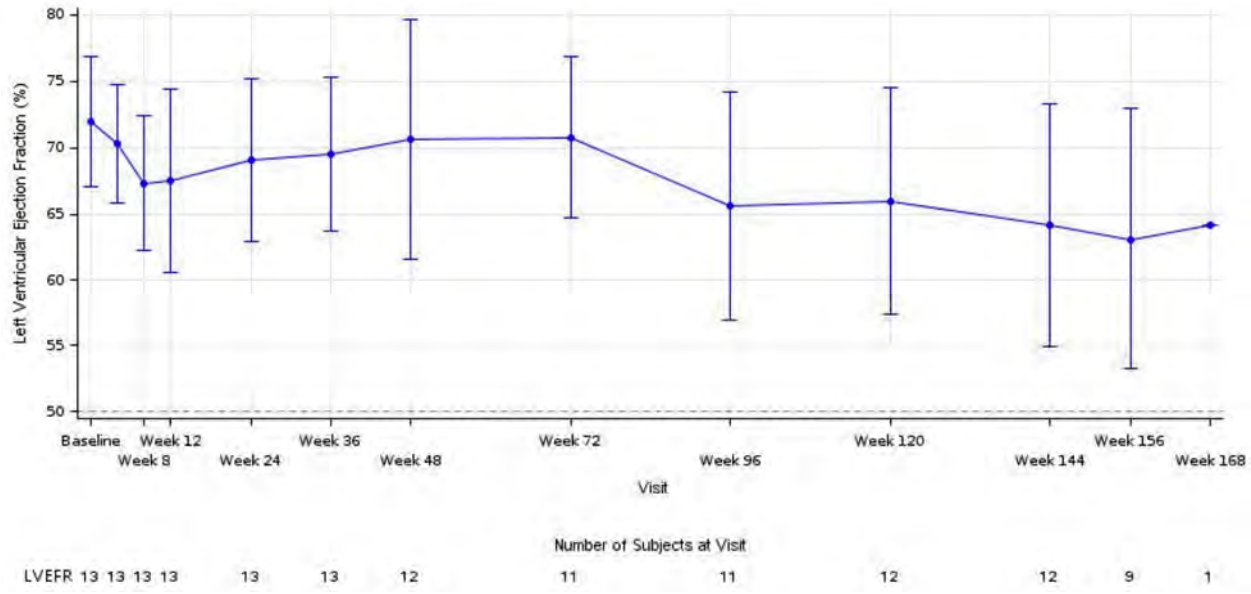
BL = Baseline; ITT = Intention to treat; LVEF = Left Ventricular Ejection Fraction; SAP = Statistical Analysis Plan; SD = Standard Deviation.
Bars indicate SD. All assessments are summarized by analysis visits per SAP.
Baseline is defined as last non-missing measurement prior to the first dose. For subject randomized but not treated, the date of randomization was used to define the baseline value.
Last enrollment period is presented for subjects who enrolled more than once into the study.
Source: MYK-461-007 Interim-3 CSR Figure 14.2.1.1.4

MYK-461-008 試験

ベースラインの安静時の LVEF［平均値（SD）］は、72.0 （4.9）%であった（Table 3.1.3.4-2）。治験薬投与開始後、Week 4（初回評価日）、Week 8 でそれぞれ 70.3 （4.5）%、67.3 （5.1）%と低下した。安静時の LVEF（平均値）は、Week 8 以降 Week 72 までわずかに上昇し（Week 72：70.8%）、Week 96、Week 120 で低下したが（それぞれ 65.6%、66.0%）、試験期間を通し、カットオフ時点まで安静時の LVEF（平均値）は 60%を下回ることはなかった（Figure 3.2.4.6-2）。各評価時点の安静時の LVEF のベースラインからの変化量［平均値（SD）］は、Week 4、Week 8、Week 72、

Week 120 でそれぞれ- 1.7 （3.7）%、- 4.6（4.1）%、- 1.6（4.2）%、- 6.5（7.5）%であった（MYK-461-008 Interim AdHoc Report Table 14.2.1.1）。

Figure 3.2.4.6-2: MYK-461-008: Mean (SD) of Left Ventricular Ejection Fraction by Visit (Safety Analysis Population)



Baseline is defined as last non-missing measurement prior to dosing.
Safety Population is defined as all subjects who receive at least 1 dose of study drug in Study MYK-461-008.
Only resting LVEF result is presented. Bars indicate SD.
Source: MYK-461-008 Interim Adhoc Report Figure 14.2.1.8

3.2.4.7 運動負荷後の LVEF 及び LVSV

MYK-461-007 試験

本試験では、運動負荷後の LVOT 最大圧較差を評価するため、Week 24 で運動負荷後に心エコー検査を実施した。これに加え、運動負荷による左室の反応を評価するため、運動負荷後の LVEF 及び LVSV を探索的に解析した。なお、収縮予備能とは、安静時と比較した運動等誘発時の心筋収縮能の生理的増加を指し、正常な心臓では、運動時に心拍出量を増加させられる[36]。

ベースライン及び Week 24 の安静時の LVEF が評価可能であった被験者（n = 151）では、中央判定機関で評価されたベースラインの安静時の LVEF［平均値（SD）］は 73.5%（5.4%）であった。Week 24 の LVEF は、安静時の 67.0%（8.2%）から運動負荷により 73.5%（7.5%）に増加した。また、Week 24 の LVSV［平均値（SD）］も同様に、安静時の 46.2 （12.3） mL から運動負荷後に 51.6 （13.3） mL に増加した（Table 3.2.4.7-1）。

Table 3.2.4.7-1: MYK-461-007 (EXPLORER-LTE Cohort): Post-Exercise LVEF and LVSV at Week 24 (Central-Read Echocardiogram) (ITT Population)

	N = 231			
Echocardiogram Parameter	**Baseline Resting**	**Week 24 Resting**	**Week 24 Post-exercise**	**Absolute Percent Change of Week 24 Post-exercise from Week 24 Resting**
N[a]	151	151	151	151
LVEF (%), Mean (SD)	73.5388 (5.4383)	67.0192 (8.2240)	73.4825 (7.4863)	10.4099 (10.9015)
95% CI	72.66, 74.41	65.70, 68.34	72.28, 74.69	8.66, 12.16
LVSV (mL), Mean (SD)	51.992 (14.312)	46.209 (12.258)	51.587 (13.333)	13.049 (17.438)
95% CI	49.69, 54.29	44.24, 48.18	49.44, 53.73	10.24, 15.85

[a] Only subjects with non-missing value of both resting and post exercise parameter at Week 24 are included.
95% CI is calculated for the mean and based on normal approximation.
Baseline is defined as last non-missing measurement prior to the first dose. For subject randomized but not treated, the date of randomization was used to define the baseline value.
ITT population is defined as all randomized participants regardless of whether they received study drug, with analyses conducted according to the randomized treatment assignment.
ITT = intent-to-treat, LTE = long-term extension, LVEF = left ventricular ejection fraction, LVSV = left-ventricular stroke volume, CI = confidence interval
Source: MYK-461-007 Interim-3 CSR Table 14.2.1.5.3

3.2.4.8 左室容積

MYK-461-007 試験

Week 180（n = 93）の LVESVI［平均値（SD）］は、ベースラインと比較して 6.2 （6.0） mL/m^2 増加した。Week 180 （n = 92） の LVEDVI［平均値 （SD）］は、ベースラインと比較して 5.7 （11.1） mL/m^2 増加した（Table 3.2.4.8-1）。

MYK-461-008 試験

Week 96 の LVESVI（平均値）は、ベースラインと比べ大きく変わらなかった。Week 96 の LVEDVI（平均値）は、ベースラインと比べ低下した。（Table 3.2.4.8-1）。

Table 3.2.4.8-1: MYK-461-007 (EXPLORER-LTE Cohort, ITT Population): MYK-461-008 (Safety Analysis Population): Changes from Baseline in Measures of Left Ventricular Volumes and Cardiac Output

	MYK-461-007 (EXP-LTE Cohort) (N = 231)		MYK-461-008 Mavacamten (N = 13)	
Resting TTE Parameter	**n**	**mean (SD)**	**n**	**mean (SD)**
LVESVI (mL/m^2)				
Baseline	229	9.3502 (3.3676)	13	13.141 (4.5263)
Change from Baseline [a]	92	6.1839 (6.0228)	11	0.316 (5.5008)
LVEDVI (mL/m^2)				
Baseline	229	35.4597 (7.8429)	13	46.560 (11.3968)
Change from Baseline [a]	92	5.7031 (11.1436)	11	-7.617 (12.5479)
Resting LVSV (mL)				
Baseline	230	52.0175 (14.0202)	13	71.015 (19.8460)
Change from Baseline [a]	93	-1.6955 (15.1074)	11	-16.899 (18.5085)

LVEDVI = left ventricular end diastolic volume index; LVESVI = left ventricular end systolic volume index; LVSV = left ventricular stroke volume; SD = Standard Deviation; TTE = transthoracic echocardiography.

[a] Change from baseline was at Week 180 for MYK-461-007 and Week 96 for MYK-461-008.
Source: MYK-461-007 Interim-3 CSR Table 14.2.1.2; MYK-461-008 Interim AdHoc Report Table 14.2.1.1

3.2.4.9 MR 及び僧帽弁の SAM

MYK-461-007 試験

- MR

ベースライン（n = 230）で被験者の 93.5%が MR を合併していた（Table 3.1.3.4-2）。Week 180 の評価が可能な被験者（n = 93）のうち、MR が消失した被験者の割合は 17.2%であった（MYK-461-007 Interim-3 CSR Table 14.2.1.2）。

- 僧帽弁の SAM

ベースライン（n = 228）で被験者の 77.6%が僧帽弁の SAM を合併していた（Table 3.1.3.4-2）。Week 180 の評価が可能な被験者（n = 94）のうち、僧帽弁の SAM が消失した被験者の割合は 94.7%であった（MYK-461-007 Interim-3 CSR Table 14.2.1.2）。

MYK-461-008 試験

- MR

ベースラインに 13 例全員が MR を合併していた（Table 3.1.3.4-2）。Week 120（n =12）に MR を合併していた被験者数は 9 例であった（MYK-461-008 Interim AdHoc Report Table 14.2.1.1）。

- 僧帽弁の SAM

ベースラインで 13 例中 12 例（92.3%）が僧帽弁の SAM を合併していた（Table 3.1.3.4-2）。ベースラインで僧帽弁の SAM を合併していた 12 例のうち、Week 120 に僧帽弁の SAM を合併していた被験者数は 1 例であった（MYK-461-008 Interim AdHoc Report Table 14.2.1.1）。

3.2.4.10 拡張機能

MYK-461-007 試験

Week 180 の $E/e'_{lateral}$ 及び E/e'_{septal}（各 n = 88、平均値）は、いずれもベースラインと比較して低下（改善）した（Table 3.2.4.10-1）。

MYK-461-008 試験

Week 120 の $E/e'_{lateral}$ 及び E/e'_{septal}（平均値）は、いずれもベースラインと比べ低下（改善）した（Table 3.2.4.10-1）。

Table 3.2.4.10-1: MYK-461-007 (EXPLORER-LTE Cohort, ITT Population), MYK-461-008 (Safety Analysis Population): Changes from Baseline in Doppler Measures of Diastolic Function

	MYK-461-007 (EXP-LTE Cohort) (N = 231)		MYK-461-008 Mavacamten (N = 13)	
Resting TTE Parameter	**n**	mean (SD)	**n**	mean (SD)
$E/e'_{lateral}$ (cm/sec)				
Baseline	224	14.78 (7.35)	13	12.75 (2.880)
Change from Baseline [a]	88	-5.09 (6.60)	12	-2.64 (3.180)
E/e'_{septal} (cm/sec)				
Baseline	225	20.233 (7.947)	13	17.195 (5.9693)
Change from Baseline [a]	88	-5.345 (7.580)	12	-3.486 (4.2563)

e' = peak velocity of early diastolic septal and lateral mitral annular motion; E = peak velocity of early diastolic transmitral flow; SD = Standard Deviation; TTE = transthoracic echocardiography.

[a] Change from baseline was at Week 180 for MYK-461-007 and Week 120 for MYK-461-008.
Safety Population is defined as all subjects who receive at least 1 dose of study drug in Study MYK-461-008.
Percentages use number of subjects with non-missing data as a denominator.
Sources: MYK-461-007 Interim-3 CSR Table 14.2.1.2; MYK-461-008 Interim Adhoc Report Table 14.2.1.1

3.2.4.11 心臓の構造

MYK-461-007 試験

Week 180（n = 62）の LAVI［平均値（SD）］は、ベースラインと比較して 5.5 （9.7） mL/m^{2}低下した。Week 180 の中隔壁厚（n = 92）及び後方中隔壁厚（n = 89）（平均値）は、いずれもベースラインと大きく変わらなかった（Table 3.2.4.11-1）。

MYK-461-008 試験

Week 96 の LAVI（平均値）は、ベースラインと比べ低下した（Table 3.2.4.11-1）。Week 96 の左室最大壁厚［平均値（SD）］は、ベースライン［20.9（2.10） mm］に比べ、0.65（2.87） mm 低下した（MYK-461-008 Interim AdHoc Report Table 14.2.1.1）。

Table 3.2.4.11-1: MYK-461-007 (EXPLORER-LTE Cohort, ITT Population), MYK-461-008 (Safety Analysis Population): Changes from Baseline in Measures of Cardiac Structure

	MYK-461-007 (EXP-LTE Cohort) (N = 231)		MYK-461-008 Mavacamten (N = 13)	
Resting TTE Parameter	**n**	**Mean (SD)**	**n**	**Mean (SD)**
LAVI (mL/m^2)				
Baseline	227	38.3102 (13.0022)	13	41.764 (16.4996)
Change from Baseline [a]	62	-5.5462 (9.6705)	12	-14.261 (16.3924)
Interventricular Septal Thickness (mm)				
Baseline	230	18.4260 (3.0083)	13	16.554 (2.8525)
Change from Baseline [a]	92	0.4191 (2.6583)	12	0.484 (2.3985)
Posterior Wall Thickness (mm)				
Baseline	226	11.9042 (2.3526)	13	11.659 (2.1493)
Change from Baseline [a]	89	0.3147 (2.0914)	12	-0.420 (1.8199)
LVMI (g/m^2)				
Baseline	224	119.7123 (30.9655)	13	105.137 (26.5354)
Change from Baseline [a]	88	3.7473 (23.2406)	12	-10.488 (20.5915)

LAVI = left atrial volume index; LVMI = left ventricular mass index; SD = Standard Deviation; TTE = transthoracic echocardiography.

[a] Change from baseline was at Week 180 for MYK-461-007 and Week 96 for MYK-461-008.
Sources: MYK-461-007 Interim-3 CSR Table 14.2.1.2; MYK-461-008 Interim Adhoc Report Table 14.2.1.1

3.2.5 mavacamten の心機能及び心臓の構造に対する効果

本項では、症候性 oHCM 患者を対象とした臨床試験で得られた結果を踏まえ、mavacamten の心機能及び心臓の構造に対する効果を包括的に評価する。

いずれの臨床試験の結果からも、mavacamten 投与により、安静時及びバルサルバ負荷後の LVOT 最大圧較差は、速やかかつ持続的に低下するとともに、LVEF は緩やかに低下したことから、LVOTO の軽減により、左室後負荷の減少が示唆された。並行して、NT-proBNP 及び心筋トロポニン I も低下した。また、これらの効果は 3 年以上にわたり持続した（3.2.4 項）。

Figure 3.2.5-1 では、上段左に正常な心臓を、上段右に正常な心臓内で MR が左室血行動態に及ぼす影響を図示した。また、下段左に oHCM 患者の心臓内で MR が左室血行動態に及ぼす影響を、下段右に MYK-461-005 試験の Week 30 の結果に基づく mavacamten の oHCM の心臓機能に対する効果を図示した。

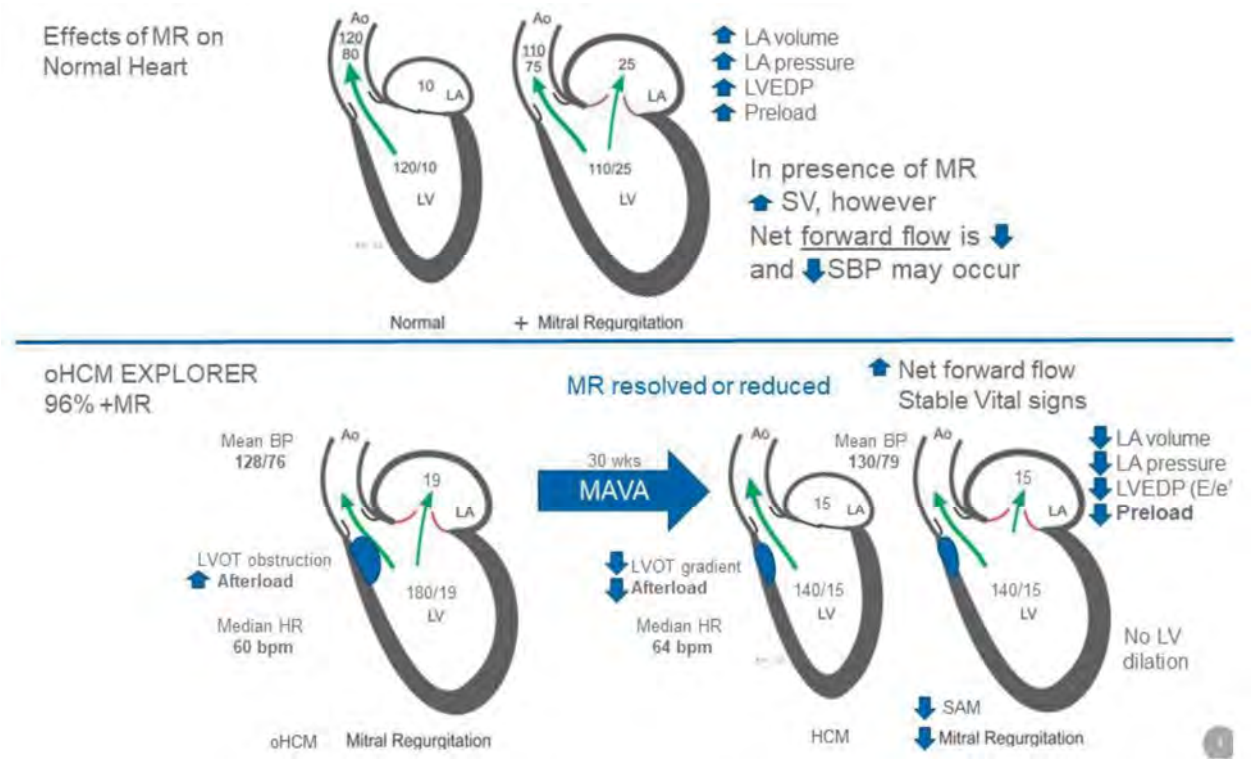
LVOT 圧較差の低下は、mavacamten の薬理学的作用を反映したものであり、試験を通して LVEF がベースラインと比較して約 4%～5%低下した一方、いずれの試験も試験期間中に LVEF（平均値）が 50%を下回ることはなく（Figure 3.2.1.2-1、Figure 3.2.2.1-1、Figure 6-5、Figure 3.2.4.6-1、Figure 3.2.4.6-2）、心筋の過剰収縮が正常化したと考えられた。期待した結果が得られ、mavacamten の用法用量の設定目標と齟齬がないことが確認された（1.1.6 項）。LVOTO に伴う病態ならびに拡張機能に関しては、MYK-461-017 試験を除く 4 試験で僧帽弁の SAM 及び MR を評価し、5 試験すべてで E/e'及び LAVI を評価した。mavacamten の投与後、ベースラインと比べて僧帽弁の SAM 及び MR の改善、並びに E/e'及び LAVI の低下が確認され、拡張期の左室充満圧の改善が示唆され、これらの結果は、PK 及び臨床反応（LVEF、LVOT 圧較差）で用量調節した MYK-461-005 試験及び MYK-461-008 試験と臨床反応（LVEF、LVOT 圧較差）で用量調節した MYK-461-007 試験、CV027004 試験及び MYK-461-017 試験でも一貫して確認された。概して、左室後負荷及び前負荷が低下した一方、安定した心拍数及び全身血圧が維持されたことから、順行性血流の改善が示唆された（Figure 3.2.5-1）。

MYK-461-005 試験の CMR サブスタディの結果、mavacamten 群では、LVMI、左室最大壁厚、及び LAVI がプラセボ群に比べ低下し、mavacamten 投与による心臓の構造的変化が認められた。同時に、MCF 及び収縮分画は、ベースラインと比べて大きな変化はなく、負荷に依存しない左室ポンプ予備能は、試験期間を通し維持された（3.2.1.3.8 項）。この結果は、CV027004 試験でも同様に確認された。

上述した安静時の心臓構造の良好な変化に加え、MYK-461-005 試験の Week 30 の CPET の結果から mavacamten 投与により運動耐容能及び心機能の改善が確認された。pVO_2 はプラセボ群に比べ mavacamten 群で有意に増加（改善）した（3.2.1.2.2 項）。分時換気量/二酸化炭素産生量（VE/VCO_2）slope は、最大負荷まで行わなくとも測定できる運動耐容能及び臨床症状の指標である。また、心拍

出量とも相関する換気効率の強い予後マーカーであり[37]、HCM 患者及び心不全患者の予後因子として報告がある[38]。ベースライン（平均値）の VE/VCO_2 slope は、両群ともに死亡リスクの高い慢性心不全患者の数値（33～35）と同程度であったが[39]、Week 30 でプラセボ群に比べ mavacamten 群で改善した（Table 6-5）。この他のパラメータ［代謝率（pMET）、%予測 pVO_2］もプラセボ群に比べ mavacamten 群で改善した（Table 6-5）。さらに、これらの mavacamten 群の結果は、MYK-461-004 試験及び CV027004 試験の結果と大きな違いはなかった（MYK-461-004 CSR Table 14.2.1.5.A-B、Tables 14.2.1.6.A-B、CV027004 primary CSR Table 14.2.12.1）。

Figure 3.2.5-1: MYK-461-005: Effect of Mavacamten on Cardiac Function



BP = blood pressure; HR = heart rate; LA = left atrium; LVEDP = left ventricular end diastolic pressure; LV = left ventricular; LVOT = left ventricular outflow tract; MAVA = mavacamten; MR = mitral regurgitation; oHCM = obstructive hypertrophic cardiomyopathy; SAM = systolic anterior motion; SBP = systolic blood pressure; SV = stroke volume
Source: MYK-461-005 CSR Figure 15

3.3 部分集団における結果の比較

3.3.1 MYK-461-005 試験

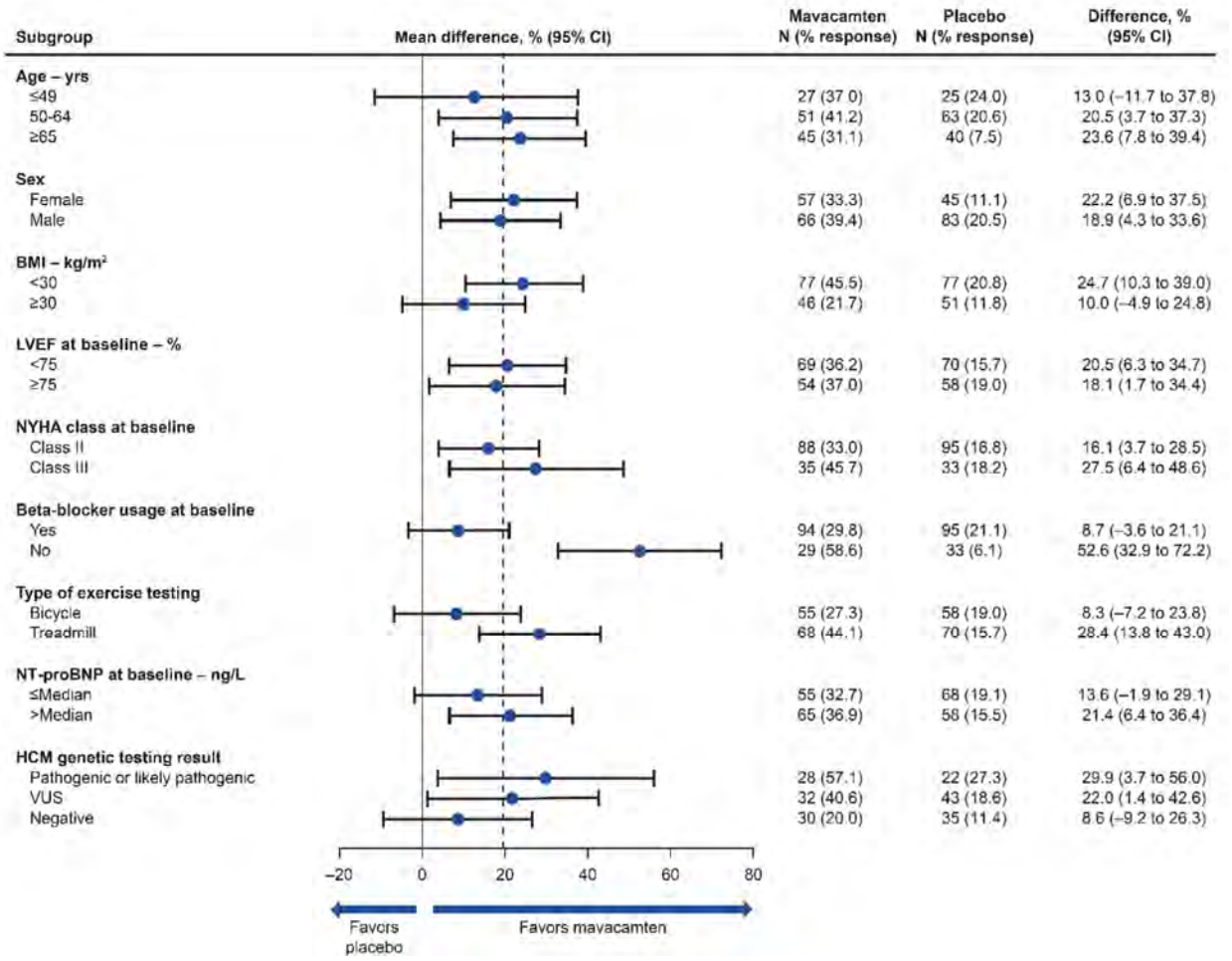
MYK-461-005 試験の部分集団解析結果を Figure 3.3.1-1 に示す。

いずれの部分集団でも一貫して、Week 30 に「CPET で測定された pVO_2 の 1.5 mL/kg/min 以上の増加かつ NYHA 心機能分類の 1 度以上の改善」又は「pVO_2 の 3.0 mL/kg/min 以上の増加かつ NYHA 心機

能分類の悪化なし」を達成した被験者の割合（臨床的奏効割合）がプラセボ群に比べ mavacamten 群で高かった。

β 遮断薬の併用有無別では、併用有に比べ、併用無で臨床的奏効割合が高かった［群間差（95%CI）：併用有 8.7%（-3.6、21.1）、無 52.6%（32.9、72.2）、以下同順］。ベースラインの共変量（エルゴメーター、NYHA 心機能分類、pVO_2、年齢、性別等）を用いた多変量解析でも同様の結果であった（MYK-461-005 CSR Adhoc Table 14.2.1.1.2）。これは、主に β 遮断薬の既知の運動耐容能に対する作用（心拍数の減少、陰性変時作用）が原因と考えられるが [31]、末梢循環、代謝作用及び骨格筋機能も β 遮断薬の影響を受けることから、併用有の被験者集団の運動能力が制限された可能性も考えられる[40]。現に、ベースライン時の運動負荷時の最大心拍数（平均値）は、併用有で併用無に比べ低く（117.7～118.6 beats/min、137.0～138.5 beats/min）、併用有の集団で β 遮断薬の作用を反映した CPET の測定結果が得られ［Week 30 の mavacamten 群の pVO_2（ベースラインからの平均変化量）：1.1 mL/kg/min、2.2 mL/kg/min）］（MYK-461-005 CSR Adhoc Table 14.2.2.4.1、Table 14.2.2.4.2）、CPET 結果に対する β 遮断薬の鈍化作用を反映していた[41,42]。しかしながら、心拍数に依存しないその他の有効性の結果（NYHA 心機能分類、KCCQ-CSS 等）では、併用の有無に関わらずプラセボ群に比べて mavacamten 群で一貫して有効性が確認された（Figure 6-6）。同様に、心拍数に依存しない VE/VCO_2 slope、心エコーパラメータ及び心臓バイオマーカー等は（3.2.5 項）、併用の有無に関わらず、プラセボ群に比べて mavacamten 群で低下（改善）した（Figure 6-6）。

Figure 3.3.1-1: MYK-461-005: Between-Group Differences in the Composite Functional Endpoint at Week 30 by Baseline Characteristics and Stratification Factors (ITT Population)



BMI = body mass index; HCM = hypertrophic cardiomyopathy; LVEF = left ventricular ejection fraction; NT-proBNP = N-terminal pro b-type natriuretic peptide; NYHA = New York Heart Association; VUS = variant of uncertain significance
The dotted vertical line represents the overall estimate.
Missing NYHA class at Week30 was imputed using available NYHA class at Week 26. After the imputation, the subjects whose response status at Week 30 was still missing were classified as nonresponders.
The 95% CIs of the response differences between mavacamten and placebo groups are based on normal approximation.
The subgroups by stratification factors were determined using data in the eCRF.
Source: MYK-461-005 CSR Figure 14.2.2.1

3.3.2 MYK-461-017 試験

MYK-461-017 試験の部分集団解析結果を Figure 6-7 に示す。

一部の部分集団では、被験者数が少ないため解釈に留意が必要であるが、HCM の基礎治療薬別を含むすべての部分集団で一貫して、「Week 16 までに SRT の実施が決定される」又は「Week 16 に SRT

の適応基準に該当している」被験者の割合がプラセボ群に比べ mavacamten 群で高かった。また、副次評価項目でも同様の結果が認められた（MYK-461-017 Primary CSR Figure 14.4.12～Figure 14.4.16）。

4 申請用法・用量に関する臨床情報の解析

本項では、推奨する mavacamten の用法・用量の設定根拠を示す。申請用法・用量を 4.1 項に示し、申請用法・用量を裏付ける臨床試験データならびに M&S の結果を 4.2 項に要約する。臨床試験から得られたデータ及び M&S の検討結果に基づき、本申請用法・用量は良好なリスク・ベネフィットを示すと考えられ、日本の症候性 oHCM 患者に対し推奨される。

4.1 申請用法・用量

申請用法・用量は、成人には mavacamten として 5 mg を 1 日 1 回経口投与から開始し、心エコー検査により判定した臨床反応（LVEF 及び VLVOT 圧較差）を指標とし用量調節を行う。また、1 日の最大投与量は 15 mg、最小投与量は 1 mg とし、1 日の投与可能な用量は 1 mg、2.5 mg、5 mg、10 mg、15 mg とする。投与開始 4 週間後及び／又は 8 週間後に LVEF が 50%以上かつ VLVOT 圧較差が 20 mmHg 未満の場合、1 段階減量し、これに該当しない場合は用量を維持する（例、投与開始 4 週間後及び 8 週間後に VLVOT 圧較差 20 mmHg 未満の基準に該当した場合、各来院で 1 段階ずつ減量し、結果的に用量は 1 mg となる）。

投与開始 12 週間後以降は、LVEF が 55%以上かつ VLVOT 圧較差が 30 mmHg 以上の場合に限り、12 週間隔で段階的な用量の漸増（1 日の最大投与量 15 mg まで）が許容される。用量を増量した場合は、4 週間後に心エコー検査を実施し、LVEF が 50%以上に維持されれば、さらに投与を 8 週間継続した後、心エコー検査を再実施し LVEF を確認する。患者が維持用量に達したと判断された場合（12 週ごとの心エコー検査で 2 回連続して VLVOT 圧較差が 30 mmHg 未満かつ LVEF が 55%以上）、心エコー検査の実施は少なくとも 24 週ごとの間隔で行うこととする。

LVEF が 50%未満の場合、LVEF が 50%以上に回復するまで、少なくとも 4 週間休薬する。LVEF が 50%以上に回復した後、既に最低用量の 1 mg を投与している場合を除き、休薬時より 1 段階減量して投与を再開する。1 mg 投与中に休薬した場合は 1 mg で投与を再開する。投与再開から 4 週間後及び 12 週間後に LVEF を確認する。1 mg 投与中に LVEF が 50%未満により休薬し、1 mg での投与再開から 4 週間後に LVEF が 50%未満となった場合、投与を中止する。

申請用法・用量の概略を Table 4.1-1 に示した。臨床試験で用いた用法・用量の概略は、Table 1.1.6-1 参照。

Table 4.1-1: 申請用法・用量の概略

	申請用法・用量
開始用量	5 mg
mavacamten の投与可能用量／日	1 mg、2.5 mg、5 mg、10 mg、15 mg
用量調節指標	LVEF、VLVOT 圧較差
用量判定／用量調節のタイミング	減量[a]：Week 4、Week 8 増量[b]：Week 12、及びそれ以降は 12 週ごと
用量漸減基準[a]	VLVOT 圧較差 < 20 mmHg かつ LVEF ≥ 50%
用量漸増基準[b]	VLVOT 圧較差 ≥ 30 mmHg かつ LVEF ≥ 55%
休薬基準	LVEF < 50%

[a] 減量の機会は、治療開始 4 週間後及び／又は 8 週間後にのみ設定されている。用量漸減基準に該当した場合、用量を 1 段階減量する。
[b] 患者が維持用量に達したと判断された場合（12 週ごとの心エコー検査で 2 回連続して VLVOT 圧較差が 30 mmHg 未満かつ LVEF が 55%以上の場合）、心エコー検査の実施は少なくとも 24 週ごとの間隔で行うことにしてもよい。
VLVOT 圧較差＝バルサルバ負荷後の LVOT 圧較差

4.2 申請用法・用量の根拠

申請用法・用量は、症候性 oHCM の患者を対象とした mavacamten のリスク・ベネフィットバランスを最大化することを目的としている。すべての患者に推奨される開始用量は 5 mg であり、その後、臨床反応に基づき投与量を調節する。推奨する用量調節法の設定根拠は、安全かつ効果的な方法で各患者が最適な用量に到達することを保証することである。すべての患者の安全を確保するため、重要な臨床反応指標である VLVOT 圧較差と LVEF の評価に基づき慎重に用量を漸減又は漸増し、mavacamten 治療中の用量調節が行われる。

症候性 oHCM では、通常、LVOT 圧較差と LVEF の上昇が認められ、mavacamten による治療は過度な心筋収縮を正常化し、LVOT の閉塞を軽減する。LVEF 及び VLVOT 圧較差は、HCM 患者の臨床上の意思決定と治療管理において定期的に用いられる標準的な心エコー検査の指標である。MYK-461-007 試験及び MYK-461-017 試験では、臨床現場で行われる心エコーで測定した LVEF 及び VLVOT 圧較差に基づき用量調節を行い、実診療で広く用いられている定期的な心エコー検査が用量調節に有効であることが示された（4.2.3 項）。

mavacamten の非臨床試験と臨床試験の両方で特定された安全性上の懸念は、心筋収縮に対する過剰なオンターゲット性の薬理作用である。これは心エコー検査によってリアルタイムで直接的に評価

できるため、心不全などのネガティブな転帰を実臨床で判断し回避することが可能である。また、標的外毒性は認められていない（モジュール 2.7.4 及び 2.6.6）。

申請用法・用量では、収縮機能障害のリスクに対し、LVEF 50%未満を指標とした休薬、投与中止基準を設けている。また、心エコー検査を用いた用量の漸減又は漸増は、リスクをさらに軽減するため臨床試験に比べ、より長く緩やかな用量漸増期間、及び投与開始後早期の用量漸減の機会を 1 回多く計 2 回に設定した。この様なより保守的な用量調節方法は、早期から過剰な臨床反応に対処することができるため、臨床試験と比較して LVEF が 50%未満となる患者の割合を減少させると予測される。

したがって、申請用法・用量では mavacamten の曝露の増加により LVEF が低下する可能性がある CYP2C19 PM や低い体重の患者に対しても、oHCM 患者の安全性をより強固に確保できると考える。

4.2.1 開始用量

海外第 3 相試験（MYK-461-005、MYK-461-007、MYK-461-017）の用法用量において、mavacamten の開始用量として 5 mg が用いられた。いずれの臨床試験結果においても、症候性 oHCM 患者に対する有効性、及び忍容可能な安全性プロファイルが示された（4.2.2、4.2.3、及び 4.2.6 項）。MYK-461-005 試験との結果の類似性を確認することを目的とした国内第 3 相試験（CV027004）では、MYK-461-005 試験の対象集団と比較して一般的に体重が低く、CYP2C19 PM の割合が高い日本人患者の安全性を確保するとともに、MYK-461-005 試験からの変更を最小限に抑えながら心エコーに基づく用量調節法を採用するため、開始用量として保守的に 2.5 mg を選択した。CV027004 試験では、MYK-461-005 試験と同様の有効性が認められた（4.2.7 項）。日本人及び白人健康被験者に mavacamten を単回投与したときの PK を評価した MYK-461-011 試験において、日本人と白人で PK、安全性及び忍容性に大きな差は認められておらず、また PPK 解析の結果民族差（日本人／外国人）は有意な共変量ではなかった（モジュール 2.7.2、3.3.3 項）。CYP2C19 PM や低い体重の患者では曝露量の増加が予想されるものの、申請用法・用量では、このような患者の安全性を保つために、設定された用量漸減機会にて必要に応じて用量の減量が考慮される。さらに、海外臨床試験において CYP2C19 表現型に関わらず 5 mg の用量で投与を開始した際、CYP2C19 PM 被験者においても忍容可能な安全性プロファイルが確認され（モジュール 2.7.4、5.1.4 項）、PPK/E-R M&S の検討結果から申請用法・用量が最適なレジメンと示唆されたこと（モジュール 2.7.2、3.8 項）を踏まえると、日本人症候性 oHCM 患者に対しても 5 mg での治療開始が妥当であると考える。

4.2.2 MYK-461-005 の試験結果に基づく用量調節に用いる指標の検討

MYK-461-005 試験では、mavacamten の開始用量は 5 mg とし、血漿中薬物トラフ濃度及び心エコーデータ（VLVOT 圧較差及び LVEF）を指標に、Table 1.1.6-1 に示す基準に従い用量を 1 段階増量又は減量した。また、用量調節は、2 週間前の評価来院日に測定した PK 及び心エコーデータに基づき実施した（Table 1.1.6-1）。

mavacamten は、MYK-461-005 試験で得られた曝露量において概して良好な忍容性を示した。LVEF 50%未満への低下は稀であり、投与中断後に回復し可逆的であった。mavacamten の血漿中薬物トラフ濃度が 700 ng/mL 超かつ 1000 ng/mL 未満であることと、LVEF の低下に一貫した先行性や一致性は認められなかった。MYK-461-005 試験では、mavacamten の血漿中薬物濃度が 700 ng/mL 超かつ 1000 ng/mL 未満であった 17 例の被験者のうち 14 例が LVEF 50%超を維持したが、その後、治験実施計画書の規定に従い用量を減量した（1.1.1 及び 1.1.6 項）。MYK-461-005 試験のすべての被験者において、mavacamten の血漿中薬物濃度は、30 週間の治療期間を通して 1000 ng/mL 未満のままであった（MYK-461-005 CSR Table 33）。Week 26 時点の mavacamten の投与量は、5 mg が最も多く（60 例、48.8%）、次いで 10 mg（40 例、32.5%）、15 mg（13 例、10.6%）、2.5 mg（6 例、4.9%）であった（MYK-461-005 CSR Table 37）。

MYK-461-005 試験で用いられた個別化された用量調節法を用いて mavacamten を投与した結果、運動耐容能、NYHA 心機能分類、LVOT 圧較差、患者報告アウトカム（PRO）に基づく症状、心壁ストレス、及び心筋細胞損傷のバイオマーカーを指標とした主要有効性評価項目ならびにすべての副次評価項目で、プラセボに比べ有意に改善した（3.2.1 項）。MYK-461-005 試験で mavacamten 5 mg を 1 日 1 回、4 週間投与した後、LVEF 50%未満、または mavacamten の血漿中薬物トラフ濃度 700 ng/mL 超に該当する被験者はおらず、用量の変更は行われなかった。4 週目の時点で、77.2%（mavacamten を投与された 123 例の被験者のうち 95 例）の血漿中薬物トラフ濃度が 350 ng/mL 未満、11.4%（mavacamten を投与された 123 例の被験者のうち 14 例）の血漿中薬物トラフ濃度が 350 ng/mL 以上かつ 700 ng/mL 未満の範囲であった。123 例の被験者のうち 14 例にデータの欠測があった（MYK-461-005 CSR Table 33）。

mavacamten 5 mg を 1 日 1 回 6 週間投与した後、CYP2C19 PM の被験者 1 例（0.8%）は、mavacamten の血漿中薬物トラフ濃度が 700 ng/mL 超かつ 1000 ng/mL 未満となり、その後、Table 1.1.6-1 に従い 8 週目に 2.5 mg に減量した。この被験者は、Week 4 と Week 6 の来院で 30 mmHg 未満の LVOT 圧較差が認められた。これらの所見より、心エコー検査で評価可能な早期の有効性反応（LVOT 圧較差 30 mmHg 未満への低下）が、LVOT 閉塞軽減に要する用量が 2.5 mg である可能性のある患者を特定するために、実臨床においてどのように用いられるかを示している。さらに、この被験者は、2.5 mg の投与量で MYK-461-005 試験を完了した後、海外長期継続投与試験（MYK-461-007）に試験実施計画書の規定に従い 5 mg の投与量で参加したが、治験実施医療機関での心エコー検査により 30 mmHg 未満の LVOT 圧較差が認められたため、4 週目に 5 mg から 2.5 mg に減量した。MYK-461-005 試験と MYK-461-007 試験は並行して実施されていたため、親試験における治療群と用量は盲検化されたままであった。MYK-461-007 試験では、投与量の指針として mavacamten の血漿中薬物濃度を測定する代わりに、治験実施医療機関で判定した心エコー検査結果を用い、治験実施医療機関でのタイムリーかつ直接的な意思決定を可能にした。MYK-461-007 試験のデータカットオフの時点で、被験者は本試験での mavacamten の治療を継続していた。

MYK-461-005 試験の用量調節期間の終了時（すなわち、投与 14 週目）に、被験者の 2%が 2.5 mg、46%が 5 mg、38%が 10 mg、11%が 15 mg の mavacamten を投与された（3%はデータが欠測していた）（MYK-461-005 CSR Table 14.1.12.2）。これらの投与量は、治験実施計画書で規定された基準に従って投与中断［LVEF が 50%未満（1 例）、QTcF 間隔の延長（1 例）］、及び減量［mavacamten の血漿中薬物トラフ濃度 700 ng/mL 超かつ 1000 ng/mL 未満（7 例）］された被験者を除いて、30 週間の治療期間を通じて一貫していた（MYK-461-005 CSR 10 項）。

MYK-461-005 試験結果より、心エコー検査による PD パラメータ（LVEF 及び VLVOT 圧較差）の評価は、血漿中薬物濃度の評価よりも、PD の個体間差を考慮した用量決定に適していると判断した。

4.2.3 心エコーで測定した臨床反応に基づく用量調節

MYK-461-007 試験は、MYK-461-005 試験を完了した外国人症候性 oHCM 患者（EXPLORER-LTE コホート）を対象とした mavacamten の長期安全性と有効性を評価する試験であった。MYK-461-007 試験は、現在進行中であり、MYK-461-005 試験に用いられた投与方法に以下の 2 つの変更が加えられた。

- 用量調節は臨床反応に基づき行うこととし、mavacamten の血漿中薬物濃度を考慮せずに、治験実施医療機関での心エコー検査により判定した LVEF 及び VLVOT 圧較差を用いた。
- 700 ng/mL 超かつ 1000 ng/mL 未満の mavacamten の血漿中薬物濃度による減量は行われなかった。親試験と同様に、進行中の MYK-461-007 試験には、LVEF 50%未満、mavacamten の血漿中薬物濃度 1000 ng/mL 以上、及び QTcF 間隔延長の投与中断基準が設けられた（血漿中薬物濃度は、対応が必要な場合に治験実施医療機関に警告するための予防措置として、中央検査機関で測定された）。治験実施計画書改訂第 [redacted] 版以降、さらに血漿中薬物トラフ濃度 1000 ng/mL 以上及び QTcF 間隔延長の投与中断基準を削除し、LVEF 50%未満の投与中断基準のみとした。

MYK-461-007 試験、EXPLORER-LTE コホートの用法用量は、mavacamten の開始用量を 1 日 1 回 5 mg とし、用量調節は臨床反応（VLVOT 圧較差及び LVEF）に基づき行い、用量盲検下で投与した。最初の臨床評価は Week 4 に行われ、早期に有効性が認められた被験者（VLVOT 圧較差が 30 mmHg 以下）は 2.5 mg に減量された。これに該当しない場合、被験者は 5 mg の用量を継続した。その後、5 mg の用量を継続している被験者については、VLVOT 圧較差が 30 mmHg 超、かつ LVEF が 50%以上である場合、増量が検討された。Week 4 に 2.5 mg に減量された被験者は、治験実施計画書の規定に従い Week 24 まで 2.5 mg の用量が維持された。Week 24 の運動負荷後の LVOT 圧較差が 50 mmHg 以上であった場合、増量が検討された。以後、被験者は 12 週間ごとに来院した。なお、治験実施計画書改訂 [redacted] 版で Week 156 以降の評価来院の間隔を 12 週から 24 週へ変更した（1.1.4 及び 1.1.6 項）。

現在までのところ、MYK-461-007 試験で観察された mavacamten の治療上の有益性及び忍容性は（特に Week 24 の運動負荷後の心エコー検査による用量調節以降）、MYK-461-005 試験で観察されたものと一致していた。MYK-461-007 試験における mavacamten による治療は、親試験である MYK-461-005 試験で得られた有効性所見（LVOT 閉塞、NYHA 心機能分類、PRO に基づく症状、及び心壁スト

レスのバイオマーカー）の改善が 180 週を超えて持続することを示した。LVEF 50%未満への低下は［登録された被験者 231 例中 20 例（8.7%）に認められた（範囲：30%～48%）］、治験実施医療機関で検査された心エコー評価によって確実に検出され、一時的な投与中断により回復し可逆的であった（MYK-461-007 Interim-3 CSR Table 14.2.4.5、Appendix 16.2.6.1.14、及び Appendix 16.2.5.2）。MYK-461-005 試験と同様に、心エコー検査による LVEF の測定は、過剰な薬理反応を示す被験者を特定し、投与中断を通知するための最も直接的かつ適切な方法であった。したがって、医療機関での心エコーで測定した臨床反応に基づく投与の実施が最も適切なアプローチであることが裏付けられた。

MYK-461-017 試験及び CV027004 試験においても、心エコーで測定した臨床反応に基づく用量調節が行われた。両試験において、mavacamten の治療による有効性が認められるとともに、MYK-461-007 試験と同様に被験者の安全性を管理しつつ適切に用量調節が可能であることが示された（4.2.6 及び 4.2.7 項）。CV027004 試験では、mavacamten の開始用量は 2.5 mg であった。CV027004 試験の用量調節では、投与開始 4 週間後に減量の機会を設定し、基準（VLVOT 圧較差 30 mmHg 未満かつ LVEF 50%以上）に該当した場合、1 段階用量を減量した。また、用量漸増時の LVEF 基準として、海外の臨床試験で採用された基準（LVEF 50%以上）に比べ、やや保守的な基準（LVEF 55%以上）を用いた。この基準は、用量の増量が忍容され、増量に伴い予測される心筋収縮能への影響に備えるために設定され、申請用法・用量においても増量基準に用いることが妥当と考える。

4.2.4 早期の臨床反応に基づく減量基準の検討

申請用法・用量（4.1 項）では、投与開始早期の減量機会での減量後に増量する可能性のある患者（すなわち、不必要に投与量が変動する患者）の割合を減少させるため、投与開始早期の来院で VLVOT 圧較差 20 mmHg 未満が認められた場合の減量を推奨している。

MYK-461-007 試験では、VLVOT 圧較差 30 mmHg 以下を早期臨床反応に基づく減量基準としていた。本試験のデータカットオフ日時点の結果に基づくと、Week 4 に、被験者の 47.0%（230 例の被験者のうち 108 例）が VLVOT 圧較差 30 mmHg 以下である基準に該当し、開始用量の 5 mg から 2.5 mg に減量された（MYK-461-007 Interim-3 CSR 6.1.1 項）。Week 4 に VLVOT 圧較差が 30 mmHg 以下であったため 2.5 mg に減量され、Week 12 に来院した被験者 92 例を対象として申請用法・用量を評価した。Week 4 には、92 例の被験者のうち 62 例（67.4%）は VLVOT 圧較差が 20 mmHg 未満であった（Table 4.2.4-1）。これらの 62 例の被験者のうち、19 例（30.6%）はその後、Week 12 の来院時に VLVOT 圧較差が 30 mmHg 超であったため、治験実施計画書の基準に従い、5 mg への再増量が検討された。Week 4 に 2.5 mg に減量した 92 例のうち 30 例（32.6%）の被験者は、Week 4 の VLVOT 圧較差が 20 mmHg 超かつ 30 mmHg 未満であった。この 30 例のうち 21 例（70.0%）は、Week 12 に VLVOT 圧較差が 30 mmHg 超であり、5 mg への再増量が検討された。

Table 4.2.4-1: **MYK-461-007 試験 EXPLORER-LTE コホート、Week 4 に 2.5 mg に減量し、Week 12 に来院した被験者の治験実施医療機関で判定した VLVOT 圧較差**

	EXPLORER-LTE (N=93)
Total number of subjects ≤ 30 mmHg at Week 4	92
Subjects < 20 mmHg	62 (67.4)
Subjects with Week 12 > 30 mmHg	19 (30.6)
Subjects with Week 12 ≤ 30 mmHg	43 (69.4)
Subjects ≥ 20 - ≤ 30 mmHg	30 (32.6)
Subjects with Week 12 > 30 mmHg	21 (70.0)
Subjects with Week 12 ≤ 30 mmHg	9 (30.0)

Source:MYK-461-007 Interim-3 CSR Table 14.2.1.7

実際には、2.5 mg を投与され、Week 24 に治験実施医療機関で判読した心エコーによる運動負荷後 LVOT 圧較差が 50 mmHg 以上であった被験者の 54.7%（53 例中 29 例）が 5 mg に増量され（MYK-461-007 Interim-3 CSR Appendix 16.2.6.1.6）、データカットオフ日時点の Week 24 の投与量の分布は以下の通りであった：2.5 mg（75 例、33.3%）、5 mg（51 例、22.7%）、10 mg（59 例、26.2%）、15 mg（39 例、17.3%）データ欠測（1 例、0.4%）であった（MYK-461-007 Interim-3 CSR Table 14.1.5.3.1）。

上記の Table 4.2.4-1 に示したように、Week 4 に減量された被験者の Week 12 の評価における VLVOT 圧較差を検討した結果、Week 4 の VLVOT 圧較差が 20 mmHg 未満であった被験者は 20 mmHg 超かつ 30 mmHg 未満であった被験者と比べ、それぞれのうち、後の Week 12 での VLVOT 圧較差が 30 mmHg 超であったため 5 mg への増量が検討された被験者の割合が低く、減量に用いる VLVOT 圧較差の閾値が低いほど不必要な減量を回避し投与量を最適化できる可能性があることを示唆した。

したがって、申請用法・用量で、mavacamten による治療開始 4 週後及び 8 週間後での減量の基準として VLVOT 圧較差 20 mmHg 未満を用いることは、早期の有効性反応を検出し、忍容性の評価を可能にするとともに、治療初期の大部分の患者にとって投与量を最適化し、患者の安全性を維持しながら不必要な投与量の変動を最小限に抑えることができる。また、M&S による検討の結果からも、VLVOT 圧較差 20 mmHg 未満の早期減量基準を設定した申請用法・用量によって良好なリスク・ベネフィットプロファイルを示すことが示唆された（モジュール 2.7.2、3.8.1 項）。

4.2.5 LVEF 低下事象における血漿中薬物濃度の評価

MYK-461-005 試験及び MYK-461-007 試験で得られた血漿中薬物濃度を検討した結果、700 ng/mL 超かつ 1000 ng/mL 未満の血漿中薬物トラフ濃度は、LVEF 50%未満の発生を予測するものではなかった。

MYK-461-005 試験で LVEF 50%未満の投与中断基準に該当した被験者は、mavacamten 群では 8 例であった。このうち 7 例が治験薬の投与期間中であり、1 例は既に治験薬を中断していた（QTcF 間隔延長の基準に該当）。3 例は治験薬の投与を中断し、LVEF が 50%以上に回復したため、試験期間中に投与を再開した。4 例は Week 30（EOT）時点で LVEF 50%未満となったため、治験実施計画書どおりに治験薬の投与を終了した（モジュール 2.7.4、1.3.1.1 項）。mavacamten を投与していた 7 例の被験者のうち 3 例は、LVEF 低下（50%未満）時に血漿中薬物濃度が 700 ng/mL 超かつ 1000 ng/mL 未満であった。1 例は CYP2C19 PM であり、Week 30 時点の LVEF が 49%、血漿中薬物濃度が 782 ng/mL であった（MYK-461-005 CSR Table 34）。

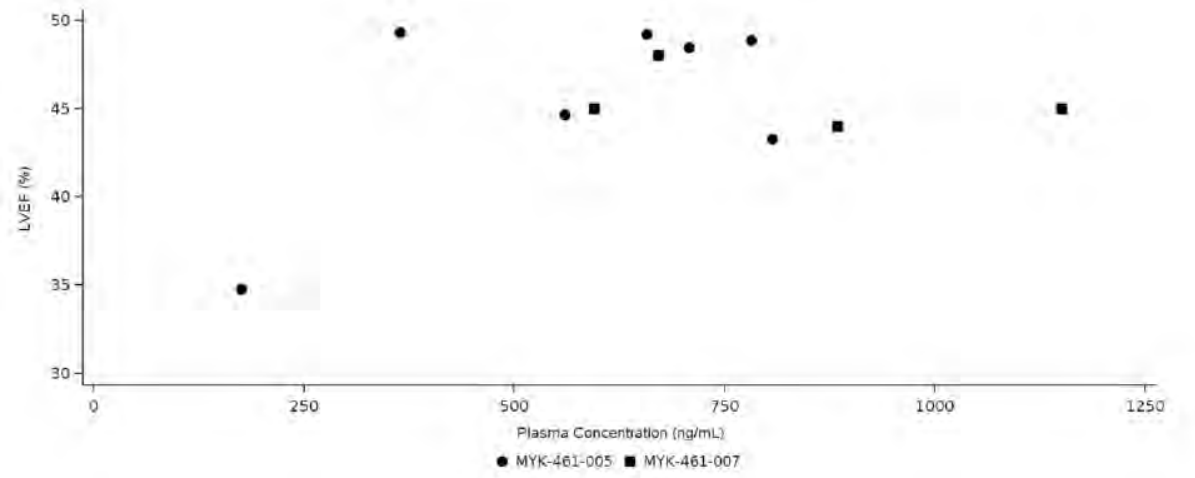
MYK-461-007 試験では、mavacamten の血漿中薬物トラフ濃度は用量調節の指標には用いなかったが、データ収集は行った。MYK-461-007 Interim-2 CSR のデータカットオフ日時点で、EXPLORER-LTE コホートの PK 解析対象集団 217 例の被験者のうち 18 例（8.3%）に、700 ng/mL 超かつ 1000 ng/mL 未満の血漿中薬物トラフ濃度が認められた（MYK-461-007 Interim-2 CSR 11.2.1.2 項、Listing 16.2.5.5）。この 18 例のうち 16 例では、LVEF が 50%未満へ同時に低下することはなかった（範囲：50%から 66%）（MYK-461-007 Interim-2 CSR Listing 16.2.5.5、Listing 16.2.1.3、Listing 16.2.6.1.3）。血漿中薬物トラフ濃度が 700 ng/mL 超かつ 1000 ng/mL 未満であった 18 例の被験者のうち 4 例は、治療中に mavacamten の血漿中薬物トラフ濃度が 1000 ng/mL 以上となり、一時的に投与が中断された（MYK-461-007 Interim-2 CSR 11.2.1.2 項）。4 例の被験者のうち 3 例は、CYP2C19 の intermediate metabolizer（IM）として特定され（他 1 例は不明）、3 例の被験者は投与中断時に 15 mg の mavacamten を服用していた（他 1 例の被験者は 10 mg を服用）。2 例の被験者（うち 1 例は LVEF が 45%であった）は、投与中断時に無症候であった。1 例の被験者には QTcF 間隔延長の基準に該当する事象が同時に認められ、1 例の被験者には失神の有害事象（血漿中薬物トラフ濃度 1000 ng/mL 以上の基準に該当する事象の 10 日前）及び駆出率の低下が同時に報告されたが、治験実施医療機関で判定した LVEF が 50%未満になることはなかった。一時的な投与中断期間後、4 例の被験者全員が 1 段階減量した用量で治験薬投与を再開した（MYK-461-007 Interim-2 CSR 11.2.1.3.1.1.2 項）。以上の結果より、心エコー検査による評価は、被験者の用量調節の管理に有効であった。また、MYK-461-007 試験では治験実施計画書改訂第 [redacted] 版以降、血漿中薬物トラフ濃度 1000 ng/mL 以上の投与中断基準を削除したものの、忍容性が高く、管理可能な安全性プロファイルが持続して認められた（モジュール 2.7.4、5.10.1 項、5.11.2 項）。同様に、M&S による検討の結果、血漿中薬物トラフ濃度に基づく一時中断基準がないことは、安全性に悪影響を及ぼさないことが示唆された（モジュール 2.7.2、3.8.1 項）。

Figure 4.2.5-1 は、MYK-461-005 試験及び MYK-461-007 試験において mavacamten 投与中に LVEF が 50%未満となった 11 例の被験者の mavacamten の血漿中薬物濃度を示している。LVEF が 50%未満となったすべての事象は、一過性かつ可逆的であった。11 例のうち、3 例は被験者が mavacamten 5 mg を服用中に、7 例は被験者が 10 mg を服用中に、1 例は被験者が 15 mg を服用中に発生した。MYK-

461-005 試験では、LVEF の低下は 6 週目（1 例）、18 週目（2 例）、及び 30 週目（4 例）に発生し（MYK-461-005 CSR 10.2.1 項、Table 34）、MYK-461-007 試験では、16 週目（3 例）及び 36 週目（1 例）に発生した（MYK-461-007 Interim-2 CSR 11.2.1.3.1.1.1 項）。これらすべての事象において、心エコー検査で LVEF が直接的に評価され、MYK-461-007 試験の 4 例の被験者については、治験実施医療機関での心エコー判定により、mavacamten の投与量に関する迅速な意思決定が可能であった。

MYK-461-005 試験と比較して、MYK-461-007 試験で用いた治験実施医療機関での心エコー検査による臨床反応をパラメータとした用量設定はやや保守的であり、低用量へシフトしていたが、LVOT 圧較差の減少、NYHA 心機能分類の改善、拡張機能の改善、LAVI の減少、及び NT-proBNP によって測定される心壁ストレスの低下を示す臨床的有益性は、2 つの試験間で一貫していた（3.2.1 及び 3.2.4 項）。

Figure 4.2.5-1: **MYK-461-005 及び MYK-461-007：mavacamten 治療中の LVEF が 50%未満となった被験者の LEVF と mavacamten 血漿中トラフ濃度の散布図**



The LVEF data presented in the plot were from centrally read echocardiograms in Study MYK-461-005 and from site-read echocardiograms in Study MYK-461-007.
LVEF and mavacamten plasma concentration were matched by collection date.
Source: MYK-461-007 Interim-2 CSR

4.2.6 病態がより進行した患者への投与（MYK-461-017 試験）

SRT 適応となる外国人症候性 oHCM 患者を対象とした海外第 3 相試験（MYK-461-017）における mavcamten の用法用量は、5 mg 1 日 1 回を開始用量とし、治験実施医療機関で判定した心エコーデータ（LVEF 及び VLVOT 圧較差）を指標に用量を 1 段階漸増又は漸減した。また、MYK-461-017 試験では、MYK-461-007 試験同様、過度の QTcF 間隔延長及び血漿中 mavacamten 濃度 1000 ng/mL 以上の投与中断基準を設定しなかった（1.1.3 項、Table 1.1.6-1）。

主要評価項目である Week 16 の SRT の必要性は、プラセボ群に比べ mavacamten 群で有意に減少（改善）した。加えて、副次評価項目である運動負荷後の LVOT 最大圧較差、NYHA 心機能分類、KCCQ-23 CSS、NT-proBNP 及び心筋トロポニン I は、いずれもプラセボ群に比べ mavacamten 群で有意に改善した（3.2.3 項）。

Week 16 までの二重盲検期期間では、いずれの投与群でも、LVEF の低下（30%以下）の投与中止基準に該当した被験者はいなかった。LVEF 50%未満の投与中断基準に該当した被験者は mavacamten 群の 2 例であった。これらの被験者は無症候であり、1 段階減量した用量で mavacamten の投与を再開した（MYK-461-017 Primary CSR 6.1.2 項、Table 14.3.2.18）。いずれの被験者も長期継続投与期（Week 32 以降）に mavacamten の投与を継続した。長期投与期では、LVEF の低下（30%以下）の投与中止基準に該当した被験者は mavacamten 移行例の 2 例に認められ、1 例は加療により回復したが、1 例は回復前に死亡した。上記 2 例以外で、LVEF の低下（50%未満）の投与中断基準に該当した被験者は、二重盲検期の 2 例に加え、mavacamten 継続例の 2 例であった。これらの被験者は無症候であり、1 段階減量した用量で mavacamten の投与を再開した（MYK-461-017 Primary CSR 6.2.2 項、Listing 16.4.3、Listing 16.2.1 及び Narrative）。

MYK-461-017 試験に登録された被験者は、SRT の基準に適格、かつ薬物治療不応性であったことより、MYK-461-005 試験と比較して、より進行した病態を有していた。MYK-461-005 試験の NYHA 心機能分類 III 度の被験者は、MYK-461-017 試験（92.0%）よりも MYK-461-005（27.1%）の方が少なかった（Table 3.1.3.2-1 及び 3.1.3.3 項）。より重症な集団においても臨床反応に基づく個別化された用法用量により mavacamten を投与した結果、MYK-461-005 試験と同様の有効性、及び管理可能な安全性プロファイルが認められた。

申請用法・用量では、臨床試験に比べ、投与開始後早期の用量漸減の機会を 1 回多く設定するとともに、より長く緩やかな用量漸増期間を設定した（4.2 項）（臨床試験における最初の用量漸増機会は投与開始 8 週後であるのに対し、申請用法・用量では投与開始 12 週後である）。このようなアプローチは、MYK-461-017 試験の対象集団に含まれていたような、病態がより進行した患者に対しても、収縮機能障害のリスクを軽減し安全性をより強固に確保できると考えられる。

4.2.7 日本人症候性 oHCM 患者への投与（CV027004 試験）

日本人症候性 oHCM 患者を対象とした国内第 3 相試験（CV027004）における mavacamten の用法用量は、1 mg、2.5 mg、5 mg、10 mg 又は 15 mg を 1 日 1 回経口投与とし、中央判定機関で評価した心エコー結果（LVEF 及び VLVOT 圧較差）を指標に用量を漸増又は漸減した（1.1.2 項及び Table 1.1.6-1）。CV027004 試験では、MYK-461-005 試験との結果の類似性を確認することを目的とし、MYK-461-005 試験の対象集団と比較して一般的に体重が低く、CYP2C19 PM の割合が高い日本人患者の安全性を確保するとともに、MYK-461-005 試験からの変更を最小限に抑えながら心エコーに基づく用量調節法を採用するため、開始用量として保守的に 2.5 mg 1 日 1 回を選択した。CV027004 試験では、Week 4 に投与開始後早期の減量機会を設け、減量基準（VLVOT 圧較差 < 30 mmHg かつ LVEF ≥ 50%）

に該当した場合、1 段階減量し 1 mg を投与することとした。これは用量漸減の機会を 2 回設けている申請用法・用量と比べ 1 回少なかった（4.2 項）。また、増量判断時の LVEF の基準を 55%以上とし、海外第 3 相試験と比べ厳格化した（Table 1.1.6-1）。

CV027004 試験における mavacamten による治療は、LVOT 閉塞、NYHA 心機能分類、運動耐容能、PRO に基づく症状、心壁ストレス、及び心筋細胞損傷のバイオマーカーにおいて、主要有効性評価項目ならびにすべての副次評価項目においてベースラインと比べて投与 30 週時に改善が認められた（3.2.2 項）。

CV027004 試験における Week 30 時点の mavacamten の投与量は、5 mg 及び 10 mg が最も多く［各 10 例（26.3%）］、次いで 2.5 mg［6 例（15.8%）］、1 mg［5 例（13.2%）］、15 mg［4 例（10.5%）］であった（CV027004 Primary CSR Table 6.1-2）。

Week 30 時点の LVEF のベースラインからの平均変化量（SD）は、-2.9（8.7）%であった（3.2.2.3.2 項）。LVEF は試験期間中を通して安定しており、低下の程度は小さかった。mavacamten の良好な忍容性が示唆された。

CV027004 試験では、Week 30 までに治験薬の永続的な投与中止基準に該当した被験者はいなかった。投与中断基準に該当した被験者は、LVEF 50%未満が 1 例（2.6%）、QTcF 間隔延長（≥ 520 ms）が 1 例（2.6%）、血漿中 mavacamten 濃度の上昇（1000 ng/mL 以上）が 5 例（13.2%）であった（モジュール 2.7.4、1.3.2 項）。

LVEF 50%未満の投与中断基準に該当した被験者は、Day 1 時点で LVEF 68.3%であり、Week 24（mavacamten 5 mg投与中）に46.1%に低下した。治験薬の投与中断後の追加来院時にLVEFが50.1%に回復したため、2.5 mg に 1 段階減量して治験薬を再開した。本被験者は、投与期間中に有害事象を発現せず、その他の投与中断基準にも該当しなかった（モジュール 2.7.4、1.3.2.1 項）。

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

血漿中薬物トラフ濃度の上昇（1000 ng/mL 以上）の投与中断基準に該当し、投与中断に至った 5 例の被験者は無症状であり、LVEF の 50%未満への低下は認められなかった（投与中断基準に該当したエコー検査の来院時の LVEF は、74.8%から 82.3%の範囲であった）。すべての被験者が投与中断後、一段階低い用量で投与再開した（CV027004 Primary CSR 6.2.1 項）。すべての被験者において、本投与中断基準に該当した際、有害事象は発現しなかった（モジュール 2.7.4、1.3.2.3 項）。

CV027004 試験において、臨床反応に基づく個別化された用量調節法を用いた mavacamten の治療は、良好な安全性プロファイルとともに、日本人 oHCM 患者に対しても MYK-461-005 試験における外国人 oHCM 患者と比べて遜色ない有効性を示した。

4.2.8 CYP2C19 PM 患者への投与

心エコーで測定した指標（LVEF 及び VLVOT 圧較差）を用いて個別化された用法・用量によって、患者の CYP2C19 表現型に関わらず安全性を確保しながら効果的に用量を最適化できると考える。各臨床試験に登録された CYP2C19 PM 症例の投与量、及び安全性データの要約はモジュール 2.7.4、5.1.4 項に示した。

4.2.9 CYP2C19 阻害剤の併用について

申請用法・用量では、mavacamten 投与中に強い CYP2C19 阻害剤の投与を開始又は増量する場合は用量を 1 段階減量（1 mg を投与中の場合は休薬）し、4 週間後に LVEF を確認することとしている。

強い CYP2C19 阻害剤を併用投与したときの mavacamten に対する曝露量の増加は、CYP2C19 活性を欠く PM での曝露量増加と同様と考えられる（モジュール 2.7.2、3.4.3 項）。MYK-461-012 試験では、mavacamten の AUC(INF)は CYP2C19 の NM よりも PM の方が 3.4 倍高かった（モジュール 2.7.2、3.3.2 項）。これに加えて、臨床試験（MYK-461-004、MYK-461-005、MYK-461-007、MYK-461-017、及び CV027004）から得られたデータにより、CYP2C19 表現型にかかわらず、効果的に mavacamten の用量が最適化できることが示されたことを踏まえると、mavacamten 投与開始時より CYP2C19 阻害剤を併用投与している患者においても、申請用法・用量が適用可能と考える。

生理学的薬物速度論（PBPK）モデルを用いたシミュレーションによって、CYP2C19 阻害剤との DDI を各 CYP2C19 表現型にわたり検討した結果、CYP2C19 阻害剤の投与により、mavacamten の曝露量（AUC 及び Cmax）が軽度から中程度増加することが予測された（モジュール 2.7.2、3.4.5 項）。この結果より、mavacamten 投与中に強い CYP2C19 阻害剤の投与を開始又は増量する場合、mavacamten の減量を考慮し、患者の状態を慎重に観察する必要があると考える。

4.2.10 心エコー検査の間隔

申請用法・用量での心エコー検査の間隔は、mavacamten の投与開始 4 週及び 8 週間後に、臨床試験より 1 回多い計 2 回の用量漸減の機会を設定し、投与開始 12 週間後に最初の用量増量を検討する評価を行うこととした。このような、より保守的な増量方法は、第 3 相試験で用いられた投与開始後最初の用量増量のタイミング（Week 8）と比較し、LVEF が 50%未満となる患者の割合を減少させると予測される。治療開始 12 週間及びそれ以降は、少なくとも 12 週ごとに心エコー検査で臨床反応（LVEF 及び VLVOT 圧較差）を評価する。用量を増量する場合、増量の 4 週間後と 12 週間後（すなわち、増量 4 週間後の心エコー評価から 8 週間後）に心エコー評価を行い、増量に対する臨床反応を評価する。M&S により、この様な改善を行った心エコー検査間隔によって良好なリスク・ベネフィットプロファイルが示された（モジュール 2.7.2、3.8.1 項）。

MYK-461-007 試験、EXPLORER-LTE コホートでは、Week 156（約 3 年）以降の心エコー検査の頻度を 12 週間隔から 24 週間隔に変更した。この変更が LVEF の低下（50%未満）及び有害事象の発現割合に及ぼす影響を評価した。

Interim-3 CSR のデータカットオフ日時点までの mavacamten の曝露期間［平均値（SD）］は、168.146（40.139）週であり、Interim-2 CSR のデータカットオフ時点［31.809（19.0926）週］と比較して 3 年程度長かった。Day 1 から Week 156 までの期間（全ての被験者が 12 週間隔で心エコー検査を受けた）と、Day 1 から Week 204 来院までの期間（Week 156 以降は 24 週間隔で心エコー検査を受けた）を比較したとき、mavacamten 投与時の有害事象の発現状況に違いは認められなかった（モジュール 2.7.4、Table 5.10.1-2）。また、Week 144 以降に投与中断基準に該当した LVEF の低下（50%未満）は認められなかった（モジュール 2.7.4、Table 7.3-1）。なお、Week 156 以降、ほぼ全ての被験者が維持用量で mavacamten を投与されており、Week 156 から Week 180 の期間に、用量調節をした被験者は、増量が 2 例、減量が 1 例の計 3 例のみであった（MYK-461-007 Interim-3 CSR、Table 14.1.5.7）。Week 180 に達した被験者（N = 94）を対象に、Day 1 から Week 156 までの期間と Day 1 から Week 204 までの期間を比較した結果、心不全（0.71 から 0.58）、駆出率減少（1.79 から 1.47）、心房細動（4.03 から 3.35）の総曝露期間で調整した発現率（100 人年あたり）が低下した（モジュール 2.7.4、5.10.1 及び 5.11.2 項）。

MYK-461-007 試験で認められた LVEF の低下（50%未満）22 件のうち 13 件は、投与開始又は用量変更の直後に認められ、mavacamten が維持用量に達した後は、LVEF の低下（50%未満）は少なくなった。さらに、維持用量に達した後に発現した LVEF 低下（50%未満）及び収縮機能障害の多くは、併発疾患（心房細動／心房粗動、感染症など）によって引き起こされており、大部分の被験者で LVEF の低下に関連する加療や処置が必要な症状が認められていた。したがって、実臨床では併発疾患に関連した症状の悪化に対し、加療のために来院が早められる可能性があり、必ずしも頻回の定期的な心エコーによる評価は必要ないと考えられる。さらに、心不全の発現頻度は低く、おおむね LVEF 低下とは関連していなかった。また、24 週間隔の心エコー検査に変更された Week 156 以降に LVEF 低下（50%未満）が認められた被験者はいなかった（モジュール 2.7.4、5.10.1 項）。

有害事象、重篤な有害事象、臨床的に注目すべき有害事象の総曝露期間で調整した発現率（100 人年あたり）は、Interim-2 CSR のデータカットオフ時点と比較して、Interim-3 CSR のデータカットオフ時点で低下し（Interim-2：232.63、Interim-3：194.25、以下同順）、重篤な有害事象でも同様の傾向が認められた（13.42、9.69）。臨床的に注目すべき事象も同様であり（51.92、40.88）、大部分のカテゴリーが Interim-2 CSR のデータカットオフ時点と比較して同程度又は低下した。これらは、LVEF 低下（50%未満）の発現率が示した傾向と同様に、mavacamten の投与開始後に最も高く、時間の経過とともに徐々に一定となった。mavacamten の曝露期間の延長により、有害事象、重篤な有害事象及び臨床的に注目すべき事象の発現率（100 人年）の増加は認められなかった。加えて、

mavacamten の長期投与時に認められた安全性プロファイルから、新たな安全性の懸念は認められなかった（モジュール 2.7.4、5.11.2 項）。

したがって、mavacamten の維持用量に達した患者に対して、心エコー検査の頻度を 12 週間隔から 24 週間間隔に変更した場合も、収縮機能障害のリスクは管理可能であると考えられた（モジュール 2.7.4、5.10.1 項）。この結果より、患者が維持用量に達したと判断された場合（12 週ごとの心エコー検査で 2 回連続して VLVOT 圧較差が 30 mmHg 未満かつ LVEF が 55%以上の場合）、心エコー検査の実施は少なくとも 24 週ごとの間隔で行うこととした。

上記の心エコー検査間隔は、潜在的な LVEF の低下を検出し、対処するための安全策を提供するとともに、有効性のために最適な用量への適切な漸増を可能にする。現在進行中の MYK-461-007 試験において、3 年間の治療期間を通して安定した mavacamten の血漿中薬物濃度、LVOT 圧較差、及び LVEF が示された。これらのデータは、申請用法・用量での心エコー検査間隔が mavacamten の治療における最適なリスク・ベネフィットプロファイルを示すことを裏付けている（モジュール 2.7.4、5.11.2 項、3.2.4.5 及び 3.2.4.6 項、MYK-461-007 Interim-3 CSR 9.2.1 項）。

5 効果の持続、耐薬性

5.1 海外長期継続投与試験（MYK-461-007、MYK-461-008）

症候性 oHCM 患者を対象とした mavacamten の長期有効性は、長期継続投与試験 2 試験（MYK-461-007、MYK-461-008）を対象に、それぞれ 20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日、20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日までのカットオフデータに基づき評価した。

MYK-461-007 試験（N＝231）及び MYK-461-008 試験（N＝13）の治験薬の曝露期間［平均値（SD）］は、それぞれ 168.1（40.1）週、152.9（39.3）週であった（MYK-461-007 Interim-3 CSR Table 14.1.5.1、MYK-461-008 Interim AdHoc Report Table 14.1.6）。

いずれの長期継続投与試験でも、親試験（MYK-461-005 及び MYK-461-004）で認められた治療効果が持続的に確認され、mavacamten の 3 年を超える長期投与により、NYHA 心機能分類、心エコー及び CMR パラメータ並びに心臓バイオマーカーの改善が維持された（3.2.4 項）。

5.2 国内第 3 相試験（CV027004）

日本人症候性 oHCM 患者を対象とした本試験では、全ての被験者が Week 54 の来院を完了した又は Week 54 以前に治験薬の投与を中止した時点（データカットオフ日：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）で長期有効性を評価した。

Week 30（主要解析）時点で確認された mavacamten の治療効果は Week 54 時点でも持続しており、NYHA 心機能分類、KCCQ-23 CSS、心臓バイオマーカー及び心エコーパラメータの改善が維持されていた。各評価項目の結果の詳細はモジュール 2.7.6、2.5.5.3 項に示した。

6 付録

Table 6-1: 第 3 相臨床試験の選択基準一覧（MYK-461-005、CV027004、MYK-461-017）

MYK-461-005 試験	CV027004 試験	MYK-461-017 試験
1. 治験特有の手順を開始する前に、治験の手順を理解して遵守し、治験に伴うリスクを理解し、各国、地域及び実施医療機関のガイドラインに従って書面による同意を提供することができる患者	1) 文書同意 規制当局、各地域及び実施医療機関のガイドラインに従い、治験審査委員会（IRB）／独立倫理委員会（IEC）により承認された同意説明文書（ICF）に署名及び日付を記入した患者又は代諾者。通常診療の一環ではない、治験実施計画書に関連するあらゆる手順を実施する前に同意を取得しなければならない。	1. 治験特有の手順を開始する前に、治験の手順を理解して遵守し、治験に伴うリスクを理解し、各国、地域及び実施医療機関のガイドラインに従って書面による同意を提供することができる患者
2. スクリーニング時に 18 歳以上の患者	3) 被験者の年齢 被験者は、同意説明文書に署名した時点で 18 歳以上でなければならない。	2. スクリーニング時に 18 歳以上の患者
3. スクリーニング時の体重が 45 kg を超える患者	2) 対象集団 a) スクリーニング時の体重が 35 kg を超える患者	3. スクリーニング時の体重が 45 kg を超える患者
4. 正確な TTE ができる十分な音響窓がある患者	b) 正確な TTE ができる十分な音響窓がある患者	4. 正確な TTE ができる十分な音響窓がある患者
5. 現在の AACF/AMA 及び ESC ガイドラインに適合する oHCM と診断された患者。すなわち、以下のすべての基準（中央判定機関によって記録された基準）を満たす： a. 原因不明の LV 肥大が認められ、心室腔は拡張しておらず、他の心疾患（例、高血圧、大動脈狭窄）又は全身疾患が認められず、最大 LV 壁厚が 15 mm 以上（又は HCM の家族歴がある場合は 13 mm 以上）であることが確認されており、かつ	c) 米国心臓病学会財団／米国心臓協会、欧州心臓病学会及び日本循環器学会の最新のガイドラインに適合する閉塞性肥大型心筋症と診断された患者。すなわち、以下のすべての基準（中央判定機関によって記録された基準）を満たす。 i. 原因不明の LV 肥大が認められ、心室腔は拡張しておらず、その他の心疾患（高血圧、大動脈狭窄等）又は全身疾患が認められず、最大 LV 壁厚が 15 mm 以上（又は肥大性心筋症の家族歴があ	5. 現在の ACCF/AHA 2011 ガイドラインに適合する oHCM と診断された患者。すなわち、原因不明の LV 肥大が認められ、心室腔は拡張しておらず、その他の心疾患（高血圧、大動脈狭窄等）又は全身疾患が認められず、最大中隔壁厚が 15 mm 以上又は HCM の家族歴がある場合は 13 mm 以上）が確認されている患者。 患者は、以下の侵襲的 SRT 療法に関する ACCF/AHA 2011 ガイドラインの勧告を満たしていなければならない。

MYK-461-005 試験	CV027004 試験	MYK-461-017 試験
b. 安静時、バルサルバ法後、又は運動負荷後の心エコー検査で評価したスクリーニング時の LVOT 最大圧較差が 50 mmHg 以上（中央判定機関による解釈で確認） 7. 中央判定機関により評価されたスクリーニング時の TTE のバルサルバ法 LVOT 圧較差が 30 mmHg 以上である患者	る場合は 13 mm 以上）であることが確認されている患者 ii. スクリーニング時の TTE（安静時、バルサルバ法後又は運動負荷後）で LVOT 最大圧較差が 50 mmHg 以上である患者 iii. スクリーニング時の TTE のバルサルバ法 LVOT 圧較差が 30 mmHg 以上である患者	• 臨床基準：最大耐量の薬物療法にもかかわらず、重度の呼吸困難又は胸痛（NYHA 心機能分類 III 度又は IV 度）が認められるか、本試験の目的において労作性失神又は失神寸前の状態を呈する NYHA 心機能分類 II 度の患者 • 血行動態の基準：安静時又は誘発時の LVOT 最大圧較差（すなわち、バルサルバ法後又は運動負荷後）が 50 mmHg 以上で、中隔壁肥厚 15 mm 以上（又は HCM の家族歴がある場合は 13 mm 以上）を伴う（中央判定機関による読影） • 解剖学的基準：術者の判断で安全かつ効果的に手技を実施するのに十分な標的前部中隔厚
	d) 中央判定検査機関により評価されたスクリーニング時の運動負荷後の LVOT 最大圧較差の有効な測定値を有する患者	
6. スクリーニング時の安静時 TTE の中央判定機関の判読により、安静時の LVEF が 55%以上であることが確認されている患者	e) スクリーニング時の安静時 TTE の中央判定機関の判読により LVEF が 60%以上であることが確認されている患者	9. 中央判定機関の判読により、スクリーニング時の LVEF が 60%以上であることが確認されている患者
8. スクリーニング時の NYHA 心機能分類が II 度又は III 度である患者	f) スクリーニング時の NYHA 心機能分類が II 度又は III 度である患者	
		6. SRT を受けるため過去 12 ヵ月以内に紹介された又は検討中であり、SRT を受ける意思がある患者

MYK-461-005 試験	CV027004 試験	MYK-461-017 試験
		7. ASA を受けるため紹介された又は検討中の被験者は、十分な左前下行枝（LAD）冠状動脈中隔第一貫通枝があり、介入者による手技の実施に適していなければならない。
9. スクリーニング時の安静時酸素飽和度が90%以上であることが確認されている患者		8. スクリーニング時の安静時酸素飽和度が90%以上であることが確認されている患者
10. スクリーニング時に中央検査機関の判定により立位 CPET 及び呼吸交換比（RER）1.0 以上を実施できる患者。すなわち、RER が 0.91～1.0 の場合、中央 CPET 検査機関により、当該患者が最大運動に到達したと判定された場合にのみ、当該患者を組み入れることができる（サブピーク性能の唯一許容される理由は、CPET 臨床検査マニュアルに記載の［1］収縮期血圧の低下又は［2］重度狭心症であった）。		
11. 女性被験者は、妊娠又は授乳しておらず、性活動がある場合は、スクリーニング来院から治験薬の最終投与 3 ヵ月後まで、以下の極めて有効な避妊法のいずれかを使用していなければならない。 • 経口、埋め込み又は注射による排卵を抑制する混合型（エストロゲン及びプロゲストゲン含有）ホルモン避妊法又は排卵を抑制するプロゲストゲンのみ含有したホルモン避妊法 • 子宮内避妊器具 • 子宮内ホルモン放出システム • 両側卵管閉塞術	4) 性別及び妊娠 • 治験責任（分担）医師は、妊娠可能な女性（WOCBP）被験者及び WOCBP と性活動がある男性被験者に対し、妊娠防止の重要性及び予期しない妊娠の可能性について説明する。 • 治験責任（分担）医師は、治験薬の初回投与に際し、避妊法の有効性を評価する。 • 各国・地域の法規制により、代替及び／又は追加の避妊法の使用が求められる場合がある。	10. 女性被験者は、妊娠又は授乳しておらず、性活動がある場合は、スクリーニング来院から治験薬の最終投与後 4 ヵ月まで、完全な性活動の回避を行うか、又は以下の極めて有効な避妊法のいずれかを使用しなければならない。 • 経口、埋め込み又は注射による排卵を抑制するエストロゲン及びプロゲストゲンを含有したホルモン避妊法又は排卵を抑制するプロゲストゲンのみ含有したホルモン避妊法 • 子宮内避妊器具 • 子宮内ホルモン放出システム

MYK-461-005 試験	CV027004 試験	MYK-461-017 試験
• 女性不妊 6 ヵ月又は閉経後 1 年経過。永久避妊法には、子宮摘出術、両側卵巣摘出術、両側卵管切除術、及び/又はスクリーニングの 6 ヵ月以上前の両側卵管閉塞術の記録が含まれる。外因性ホルモン療法をすべて中止してから 1 年以上無月経であり、卵胞刺激ホルモン値が閉経後の範囲内である女性を閉経後とみなす。 男性パートナーは、避妊法（例、バリア法、コンドーム又は精管切除）を使用していなければならない。	注：膣内又は経皮混合型ホルモン製剤による避妊法やプロゲストゲンのみ含有したホルモン製剤による避妊法は日本で承認又は認証されていない。 a) 女性被験者： i) 女性被験者は、妊娠の可能性がない根拠が記録されている必要がある。 ii) 妊娠の可能性がない女性は避妊の要件が免除される。 iii) 妊娠可能な女性は、高感度血清妊娠検査（ヒト絨毛性ゴナドトロピン［hCG］25 IU/L 以上の感度）で陰性でなければならない。Day 1 の治験薬投与開始前の尿妊娠検査で陰性でなければならない。 ♦ 治験薬投与中及び投与後の妊娠検査に関するその他の要件は、2 項の治験実施スケジュールに示す。 ♦ 治験責任（分担）医師は、妊娠の早期発見ができない女性を組み入れるリスクを減らすために、病歴、月経歴及び最近の性活動について確認する責任を負う。 iv) 妊娠可能な女性は、避妊法に関する指示に従うことに同意しなければならない。 • 妊娠可能な女性はホルモン剤による避妊法の使用を許容される。	• 両側卵管閉塞術 • 女性不妊又は閉経後 1 年経過。永久避妊法には、子宮摘出術、両側卵巣摘出術、両側卵管切除術及び/又は両側卵管閉塞術が含まれる。女性は、すべての外因性ホルモンの投与中止後 1 年以上無月経であり、卵胞刺激ホルモン（FSH）値が閉経後の範囲内である女性を閉経後とみなす。 男性パートナーも、スクリーニングから治験薬の最終投与の 4 ヵ月後まで避妊（例、バリア法、コンドーム、又は精管切除）しなければならない。

MYK-461-005 試験	CV027004 試験	MYK-461-017 試験
	i) 女性被験者は、妊娠又は授乳しておらず、以下の条件のうち少なくとも 1 つが当てはまる場合、試験に参加できる。 (1) 妊娠可能な女性（WOCBP）ではない。 又は (2) WOCBP で、効果が高く（年間避妊失敗率が 1%未満）、（望ましくは）使用者依存度の低い避妊法を、スクリーニング来院から mavacamten の最終投与の 4 ヵ月後まで使用すること。また、同期間、生殖を目的として卵（卵子、卵母細胞）を提供しないことに同意すること。 b) 男性被験者： i) 追加の避妊措置は不要とする。	

Table 6-2: 第 3 相臨床試験の除外基準一覧（MYK-461-005、CV027004、MYK-461-017）

MYK-461-005 試験	CV027004 試験	MYK-461-017 試験
1. 以前に mavacamten の臨床試験に参加したことがある患者	5) その他 b) 以前に mavacamten の臨床試験に参加したことがある患者	1. 以前に mavacamten の臨床試験に参加したことがある（過去の mavacamten 試験のスクリーニングで不適格となった者は参加可能）患者
3. スクリーニング前 30 日以内又は治験薬の消失半減期の 5 倍の期間内（いずれか長い方）に治験薬の投与を受ける（又は治験機器を現在使用している）治験に参加した。	c) スクリーニング前 30 日以内又は治験薬の消失半減期の少なくとも 5 倍の期間以内（いずれか長い方）に治験薬の投与を受ける（又は現在治験機器を使用している）治験に参加した。	3. スクリーニング前 30 日以内又は治験薬の消失半減期の少なくとも 5 倍の期間内（いずれか長い方）に治験薬の投与を受ける（又は治験機器を現在使用している）治験に参加した。

MYK-461-005 試験	CV027004 試験	MYK-461-017 試験
26. 実施医療機関への必要な来院回数を含め、治験の要件を遵守できない。	d) 実施医療機関への必要な来院回数を含め、治験の要件を遵守できない。	21. 実施医療機関への必要な来院回数を含め、治験の要件を遵守できない。
27. 実施医療機関、治験ベンダー又は治験依頼者において治験に直接関与する一親等近親者である。	e) 実施医療機関、治験ベンダー又は治験依頼者において治験に直接関与する一親等近親者である。	22. 実施医療機関、治験ベンダー又は治験依頼者において治験に直接関与する一親等近親者である。
	a) 受刑者又は強制的に収監されている患者	
	f) 治験実施計画書に示した生活習慣に関する制限事項に挙げた制限事項を遵守できない。	
2. Mavacamten 製剤のいずれかの成分に対する過敏症	4) アレルギー及び副作用 a) Mavacamten 製剤のいずれかの成分に対する過敏症	2. Mavacamten 製剤のいずれかの成分に対する過敏症
4. ファブリー病、アミロイドーシス又は LV 肥大を伴うヌーナン症候群など、閉塞性肥大型心筋症に似た心肥大を引き起こす既知の浸潤性又は蓄積性障害	1) 医学的条件 a) ファブリー病、アミロイドーシス又は LV 肥大を伴うヌーナン症候群など、閉塞性肥大型心筋症に似た心肥大を引き起こす既知の浸潤性又は蓄積性障害	4. ファブリー病、アミロイドーシス又は LV 肥大を伴うヌーナン症候群など、閉塞性肥大型心筋症に似た心肥大を引き起こす既知の浸潤性又は蓄積性障害
5. 立位運動負荷試験が不可能な状態にある。	b) 立位運動負荷試験が不可能な状態にある。	8. 立位運動負荷試験が不可能な状態にある。
6. スクリーニング前 6 ヵ月以内に、失神又は運動による持続性心室性頻脈性不整脈の既往がある。	c) スクリーニング前 6 ヵ月以内に、失神又は運動による持続性心室性頻脈性不整脈の既往がある。	
7. スクリーニング前 6 ヵ月以内に、突然の心停止からの蘇生（時期は問わない）の既往がある又は生命を脅かす心室性不整脈に対し、植込み型除細動器（ICD）が適切に作動された既往がある。（注：6 ヵ月以内又はそれ以前の抗頻拍ペーシングの既往は許容される）	d) スクリーニング前 6 ヵ月以内に、突然の心停止からの蘇生（時期は問わない）の既往がある又は生命を脅かす心室性不整脈に対し、植込み型除細動器（ICD）が適切に作動された既往がある。	

MYK-461-005 試験	CV027004 試験	MYK-461-017 試験
8. 発作性、間欠性の心房細動を有し、スクリーニング期間中の治験責任（分担）医師による ECG 評価で心房細動が認められる。	e) 発作性心房細動を有し、スクリーニング期間中の治験責任（分担）医師による ECG 評価で心房細動が認められる。	9. 発作性、間欠性の心房細動を有し、スクリーニング期間中の治験責任（分担）医師による ECG 評価で心房細動が認められる。
9. 持続性又は永続性の心房細動を有し、スクリーニング前 4 週間以上にわたり抗凝固薬を使用していない、及び／又はスクリーニング前 6 ヵ月以内に適切に心拍数がコントロールされていない（注：抗凝固療法を受けており、適切に心拍数がコントロールされている持続性又は永続性の心房細動の患者は許容される）。	f) 持続性又は永続性の心房細動を有し、スクリーニング前 4 週間以上にわたり抗凝固薬を使用していない、及び／又はスクリーニング前 6 ヵ月以内に適切に心拍数がコントロールされていない（注：抗凝固療法を受けており、適切に心拍数がコントロールされている持続性又は永続性の心房細動の患者は許容される）。	10. 持続性又は永続性の心房細動を有し、スクリーニング前 4 週間以上にわたり抗凝固薬を使用していない、及び／又はスクリーニング前 6 ヵ月以内に適切に心拍数がコントロールされていない。
13. スクリーニング前 6 ヵ月以内の侵襲的中隔縮小治療（外科的筋切除術又は経皮的 ASA）が成功している、又は治験期間中にこれらの治療のいずれかを受ける予定がある（注：スクリーニングの 6 ヵ月超前に実施した筋切除術又は経皮的 ASA 処置を受けた患者は、LVOT 圧較差に関する適格性基準が満たされている場合には登録できる）。	g) スクリーニング前 6 ヵ月以内の侵襲的中隔縮小治療（外科的筋切除術又は経皮的 ASA）が成功している、又は治験期間中にこれらの治療のいずれかを受ける予定がある（注：スクリーニングの 6 ヵ月超前に実施した筋切除術又は経皮的 ASA 処置が不成功であった患者は、LVOT 圧較差に関する適格性基準が満たされている場合には登録できる）。	11. 侵襲的中隔縮小治療（外科的筋切除術又は経皮的 ASA）の治療歴がある。ただし、最適ではない又は失敗した ASA の既往があり、実施医療機関で読影したスクリーニング前の ASA の心エコー像がない場合は、MyoKardia 又は CRO のメディカルモニターと協議した上で登録できる。
14. スクリーニング前 2 ヵ月以内に ICD を留置した又はパルス発生器を交換した、又は治験期間中に ICD の新規留置の予定がある（治験中に必要であれば、パルス発生器の交換は許容される）。	h) スクリーニング前 2 ヵ月以内に ICD を留置した又は本治験期間中に ICD 留置の予定がある。	12. 治験の最初の 32 週間に ICD 留置の予定がある又はパルス発生器を交換した。
15. スクリーニング時に QTcF が 500 msec を超える、又は治験責任（分担）医師が被験者の安全性にリスクが生じると判断したその他の ECG 異常（例：II 型第二度房室ブロック）が認められる。	i) QRS 間隔が 120 msec 未満の場合は QTcF が 500 msec を越える、又は、QRS が 120 msec 以上の場合は QTcF が 520 msec を越える。左脚ブロック若しくは治験責任（分担）医師が被験者の安全性にリスクが生じると判断したその他の ECG 異	13. 治験責任（分担）医師が被験者の安全性にリスクが生じると判断した ECG 異常（例：II 型第二度房室ブロック）が認められる。

MYK-461-005 試験	CV027004 試験	MYK-461-017 試験
	常（例：Mobitz II 型第二度房室ブロック）が認められる。	
16. 閉塞性冠動脈疾患（1 つ以上の心外膜冠動脈で 70%を超える狭窄）が確認されている又は心筋梗塞の既往がある。	j) 閉塞性冠動脈疾患（1 つ以上の心外膜冠動脈で 70%を超える狭窄）が確認されている又は心筋梗塞の既往がある。	
17. スクリーニング時に中等度又は重度［治験責任（分担）医師の判断による］の大動脈弁狭窄を有する。	k) スクリーニング時に中等度又は重度［治験責任（分担）医師の判断による］の大動脈弁狭窄を有する。	17. スクリーニング時に中等度又は重度の大動脈弁狭窄が確認されている、又は中等度～重度の大動脈狭窄が確認されている（中央判定機関による読影）。
18. 治験責任（分担）医師の判断により、治験参加の早期中止に至る可能性がある又は本治験の有効性及び安全性の評価や解釈を妨げる可能性がある急性若しくは重篤な併発疾患（例：重大な感染症、血液疾患、腎機能障害、代謝機能不全、胃腸障害、内分泌機能障害）を有する。	l) 治験責任（分担）医師の判断により、治験参加の早期中止に至る可能性がある又は本治験の有効性及び安全性の評価や解釈を妨げる可能性がある急性若しくは重篤な併発疾患（例：重大な感染症、血液疾患、腎機能障害、代謝機能不全、胃腸障害、内分泌機能障害）を有する。	14. 治験責任（分担）医師の判断により、治験参加の早期中止に至る可能性がある又は本治験の有効性及び安全性の評価や解釈を妨げる可能性がある急性若しくは重篤な併発疾患（例：重大な感染症、血液疾患、腎機能障害、代謝機能不全、胃腸障害、内分泌機能障害）を有する。
19. 運動能力又は全身動脈血酸素飽和度が制限される肺疾患を有する。	m) 運動能力又は全身の動脈血酸素飽和度が制限される肺疾患を有する。	a. 運動能力又は全身動脈血酸素飽和度が制限される肺疾患を有する。
20. スクリーニング前 10 年以内の悪性疾患の既往歴： – 非転移性の皮膚扁平上皮細胞癌若しくは基底細胞癌の治療が奏効した被験者又は子宮頸部上皮内癌若しくは非浸潤性乳管癌の適切な治療を受けた被験者は、本治験に登録可能な場合がある。 – 他の悪性腫瘍を有し、スクリーニングの 10 年以上前から癌が認められて	n) スクリーニング前 10 年以内の悪性疾患の既往歴： i) 非転移性の皮膚扁平上皮細胞癌若しくは基底細胞癌の治療が奏効した被験者又は子宮頸部上皮内癌若しくは非浸潤性乳管癌の適切な治療を受けた被験者は、本治験に登録可能な場合がある。 ii) 他の悪性腫瘍を有し、スクリーニングの 10 年以上前から癌が認められていない被験者は、本治験に登録することができる。	b. スクリーニング前 10 年以内の悪性疾患の既往歴： – 非転移性の皮膚扁平上皮細胞癌若しくは基底細胞癌の治療が奏効した被験者又は子宮頸部上皮内癌若しくは非浸潤性乳管癌の適切な治療を受けた被験者は、本治験に登録可能な場合がある。 – 他の悪性腫瘍を有し、スクリーニングの 10 年以上前から癌が認められて

MYK-461-005 試験	CV027004 試験	MYK-461-017 試験
いない被験者は、本治験に登録することができる。		いない被験者は、本治験に登録することができる。
23. 治験責任（分担）医師の判断で、被験者の安全性にリスクを及ぼす又は治験の評価、手順若しくは完了を妨げると考えられるその他の臨床的に重要な障害、状態又は疾患の既往歴又は徴候を有する。	o) 治験責任（分担）医師の判断で、被験者の安全性にリスクを及ぼす又は治験の評価、手順若しくは完了を妨げると考えられるその他の臨床的に重要な障害、状態又は疾患の既往歴又は徴候を有する。	15. 治験責任（分担）医師の判断で、被験者の安全性にリスクを及ぼす又は治験の評価、手順若しくは完了を妨げると考えられるその他の臨床的に重要な障害、状態又は疾患の既往歴又は徴候を有する。 5. 治験の最初の 32 週間に侵襲的処置の予定がある。 6. 修復又はその他の心臓内処置（ただし、SRT 処置中に僧帽弁修復の必要性が判明した場合は、被験者の追跡調査を継続する）が必要な乳頭筋又は僧帽弁を有している。
	2) 前治療／併用療法	
	a) 治験実施計画書 7.7.4 項に記載された禁止事項／制限事項を遵守できない。	
10. ジソピラミド又は ranolazine による治療を、現在（スクリーニン前 14 日以内）受けている又は治験期間中に予定している。	b) シベンゾリン、ジソピラミド又は ranolazine による治療を、現在（スクリーニング評価前 14 日以内）受けている又は治験期間中に予定している。	
11. β 遮断薬とベラパミル又は β 遮断薬とジルチアゼムの併用投与を、現在（スクリーニング前 14 日以内）受けている又は治験期間中に予定している。	c) β 遮断薬とベラパミル又は β 遮断薬とジルチアゼムの併用投与を、現在（スクリーニング評価前 14 日以内）受けている又は治験期間中に予定している。β 遮断薬とジヒドロピリジン系 Ca 拮抗薬の併用投与は許容される。	
12. β 遮断薬、ベラパミル又はジルチアゼムを使用している場合は、スクリーニング前 14 日以内にこれらの薬剤の用量を調節し	d) β 遮断薬又は Ca 拮抗薬（分類を問わない）を使用している場合は、スクリーニング評価前 14 日以内にこれらの薬剤の	7. β 遮断薬、Ca 拮抗薬又はジソピラミドを使用している場合は、スクリーニング前 14 日以内にこれらの薬剤の用量を調節し

MYK-461-005 試験	CV027004 試験	MYK-461-017 試験
た又は治験期間中に治療レジメンの変更が予想される。	用量を調整した又は治験の最初の 30 週間に治療レジメンの変更が予想される。	た又は治験の最初の 16 週間に治療レジメンの変更が予想される。
24. CYP2C19 阻害薬（例：オメプラゾール又はエソメプラゾール）、強力な CYP3A4 阻害薬、セントジョーンズワートなどの併用禁止薬を現在服用しているか、スクリーニング前 14 日以内に服用した者。パントプラゾールなどの代替薬は許容され、メディカルモニターと協議してもよいこととした。	e) CYP2C19 阻害剤（例：オメプラゾール、エソメプラゾール）、強力な CYP3A4 阻害剤又はセントジョーンズワートなど、併用禁止薬を現在使用している又はスクリーニング評価前 14 日以内に使用した。Pantoprazole などの代替薬は許容され、メディカルモニターと協議することができる。	
25. ドキソルビシン又は類薬などの心毒性を有する薬剤による治療歴がある。	f) ドキソルビシン又は類薬などの心毒性を有する薬剤による前治療歴がある。 g) 現在ビオチンサプリメントを服用している又はスクリーニング評価前 14 日以内に服用した（1000 mg QD 未満のビオチンを含有するマルチビタミンは、治験期間中は許容されるが、各来院前 24 時間は中止しなければならない）。	20. ドキソルビシン又は類薬などの心毒性を有する薬剤による治療歴がある。
21. スクリーニング時の安全性臨床検査項目（血液生化学的検査、血液学的検査、凝固検査及び尿検査）が、中央検査機関による評価で基準範囲外（中央検査機関の基準範囲に基づく）である。ただし、安全性臨床検査項目が基準範囲外であっても、以下の基準をすべて満たす場合に組み入れることができる。 • 治験責任（分担）医師により基準範囲外の安全性臨床検査項目が臨床的に重要ではないと判断された。	3) 身体的所見及び臨床検査 a) スクリーニング時の安全性臨床検査項目（血液生化学的検査、血液学的検査、凝固検査及び尿検査）が、中央検査機関による評価で基準範囲外（中央検査機関の基準範囲に基づく）である。ただし、安全性臨床検査項目が基準範囲外であっても、以下の基準をすべて満たす場合は組み入れることができる。 i) 治験責任（分担）医師により基準範囲外の安全性臨床検査項目が臨床的に重要ではないと判断された。	16. スクリーニング時の安全性臨床検査項目（血液生化学的検査、血液学的検査、凝固検査及び尿検査）が、中央検査機関による評価で基準範囲外（中央検査機関の基準範囲に基づく）である。ただし、安全性臨床検査項目が基準範囲外であっても、以下の基準をすべて満たす場合に組み入れることができる。 a. 治験責任（分担）医師により基準範囲外の安全性臨床検査項目が臨床的に重要ではないと判断された。 b. アラニンアミノトランスフェラーゼ（ALT）又はアスパラギン酸アミノトラ

MYK-461-005 試験	CV027004 試験	MYK-461-017 試験
• アラニンアミノトランスフェラーゼ（ALT）又はアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ（AST）の検査結果がある場合、検査値が臨床検査機関の基準値上限の 3 倍未満でなければならない。 • 体格で補正した推算糸球体ろ過率は 30 mL/min/1.73 m^2以上であった。	ii) アラニンアミノトランスフェラーゼ（ALT）又はアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ（AST）の検査結果がある場合、検査値が臨床検査機関の基準値上限の 3 倍未満でなければならない。 iii) 体格で補正した推算糸球体ろ過率が 30 mL/min/1.73 m^2以上	ンスフェラーゼ（AST）の検査結果がある場合、検査値が臨床検査機関の基準値上限の 3 倍未満でなければならない。 c. 体格で補正した推算糸球体ろ過率は 30 mL/min/1.73 m^2以上であった。
22. スクリーニング時のヒト免疫不全ウイルス、C 型肝炎ウイルス又は B 型肝炎ウイルス感染の血清学的検査が陽性	b) スクリーニング時の C 型肝炎抗体、B 型肝炎表面抗原、若しくはヒト免疫不全ウイルス 1（HIV-1）及び HIV-2 抗体のスクリーニング血液検査が陽性。注：C 型肝炎感染が治療され、後遺症なく完全に消失した被験者は許容される。	18. スクリーニング時のヒト免疫不全ウイルス（HIV）、C 型肝炎ウイルス（HCV）又は B 型肝炎ウイルス（HBV）感染の血清学的検査が陽性。ただし、免疫マーカーである HBV s 抗体陽性の場合を除く。
	c) スクリーニング前 30 日以内に新型コロナウイルス（SARS-CoV-2）に感染し、ポリメラーゼ連鎖反応陽性（PCR 陽性）であることが判明している。	19. スクリーニング前 90 日以内に活動性の COVID-19 感染（PCR 陽性）が判明しており、スクリーニング前 6 ヵ月以内に PCR 陽性であった被験者は、スクリーニング時の COVID-19 検査が陰性でなければならない。

Table 6-3: 海外第 3 相検証試験（MYK-461-005）及び国内第 3 相試験（CV027004）の概略

	MYK-461-005 試験	CV027004 試験
投与対象	症候性 oHCM 患者	日本人症候性 oHCM 患者
試験デザイン	ランダム化、二重盲検、プラセボ対照、並行群間	単群、非盲検
主要評価項目	Week 30 に以下のいずれかを達成した被験者の割合 1) CPET で測定された pVO_2 の 1.5 mL/kg/min 以上の増加かつ NYHA 心機能分類の 1 度以上の改善 2) pVO_2 の 3.0 mL/kg/min 以上の増加かつ NYHA 心機能分類の悪化なし	Week 30 の運動負荷後の LVOT 最大圧較差のベースラインからの変化量
その他の主な有効性評価項目	運動負荷後の LVOT 最大圧較差、NYHA 心機能分類、KCCQ CSS、心臓バイオマーカー	NYHA 心機能分類、KCCQ CSS、心臓バイオマーカー、pVO_2[b]
mavacamten の投与可能用量[a]/日	2.5 mg、5 mg[a]、10 mg、15 mg	1 mg、2.5 mg[a]、5 mg、10 mg、15 mg
用量調節指標	PK、LVEF、VLVOT 圧較差	LVEF、VLVOT 圧較差
主な併用禁止薬	ジソピラミド	シベンゾリン、ジソピラミド

[a] 開始用量を示す。
[b] 評価可能施設及び被験者のみ実施
VLVOT 圧較差 = バルサルバ負荷後の LVOT 圧較差

Table 6-4: MYK-461-005:主要複合評価項目に該当した反応別の運動負荷後 LVOT 最大圧較差のベースラインからの変化量

Time Point/Statistics	Responder (N = 67)	Non-responder (N = 184)
Baseline		
n	67	182
Mean (SD)	85.569 (39.4441)	84.781 (33.2669)
Median	76.738	83.540
Q1, Q3	60.218, 114.490	57.456, 106.502
Min, Max	19.54, 222.01	14.14, 174.24
95% CI	75.9481, 95.1904	79.9159, 89.6471

Table 6-4: **MYK-461-005:主要複合評価項目に該当した反応別の運動負荷後 LVOT 最大圧較差のベースラインからの変化量**

Time Point/Statistics	Responder (N = 67)	Non-responder (N = 184)
Week 30		
n	67	174
Mean (SD)	47.499 (32.8757)	59.453 (39.1610)
Median	35.046	52.998
Q1, Q3	24.010, 65.286	23.426, 86.490
Min, Max	8.29, 137.83	5.95, 177.96
95% CI	39.4800, 55.5180	53.5931, 65.3126
Change from Baseline at Week 30		
n	67	172
Mean (SD)	-38.070 (37.8099)	-24.701 (39.9172)
Median	-34.306	-19.794
Q1, Q3	-55.552, -10.458	-47.220, 3.955
Min, Max	-129.50, 52.96	-136.75, 70.26
95% CI	-47.2928, -28.8477	-30.7088, -18.6928

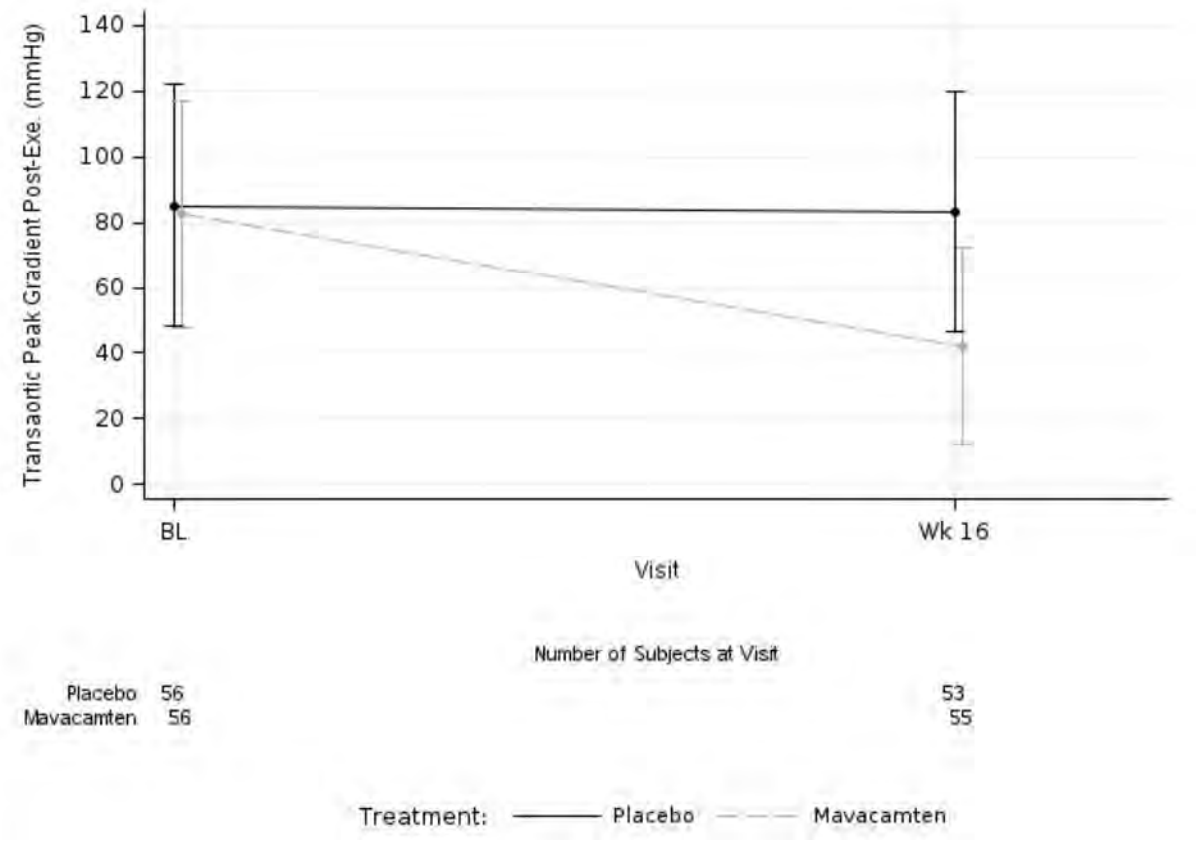
Source: 5.3.5.4-4 Adhoc Table 1
Note: 95% confidence interval is based on normal approximation.
Responder: MYK-461-005 試験の主要評価項目である「CPET で測定された pVO_2 の 1.5 mL/kg/min 以上の増加かつ NYHA 心機能分類の 1 度以上の改善」又は「pVO_2 の 3.0 mL/kg/min 以上の増加かつ NYHA 心機能分類の悪化なし」のいずれかを達成した被験者
Non-responder: MYK-461-005 試験の主要評価項目の基準を満たさなかった被験者

Table 6-5: MYK-461-005: Changes from Baseline to Week 30 and Between-Group Comparisons for Exploratory CPET Endpoints (ITT Population)

CPET Parameter	Mavacamten				Placebo				LS Mean Difference (95% CI)	p-value
	Baseline		Change at Week 30		Baseline		Change at Week 30			
	n	Mean (SD)	n	Mean (SD)	n	Mean (SD)	n	Mean (SD)		
Peak VE/VCO_2	123	35.4 (5.18)	120	-1.9 (3.67)	128	34.2 (5.54)	125	0.5 (3.83)	-2.2 (-3.05, -1.26)	< 0.0001
VE/VCO_2 Slope	123	33.6 (6.24)	120	-2.4 (4.59)	128	32.4 (6.18)	125	0.4 (4.14)	-2.6 (-3.58, -1.52)	< 0.0001
Peak Circulatory Power	122	3087 (1165.18)	119	414.1 (971.98)	125	3285 (1173.33)	121	-17.9 (869.06)	372.9 (153.12, 592.61)	0.0010
Ventilatory Power	122	4.9 (1.40)	119	0.7 (1.40)	125	5.2 (1.54)	121	-0.03 (1.23)	0.6 (0.29, 0.90)	0.0002
Peak METs	123	5.4 (1.39)	120	0.4 (0.89)	128	5.7 (1.40)	125	-0.02 (0.86)	0.4 (0.17, 0.60)	0.0006
Peak RER	123	1.1 (0.09)	120	0.03 (0.09)	128	1.1 (0.09)	125	-0.01 (0.09)	0.02 (-0.00, 0.04)	0.0885
Percent predicted VO_2	123	77.2 (20.81)	120	7.7 (13.10)	127	77.0 (22.09)	125	-0.6 (12.09)	8.4 (5.31, 11.51)	< 0.0001
Ventilatory Threshold	114	11.5 (2.35)	106	0.7 (2.49)	125	11.5 (2.62)	116	0.1 (2.60)	0.6 (-0.03,1.17)	0.0603

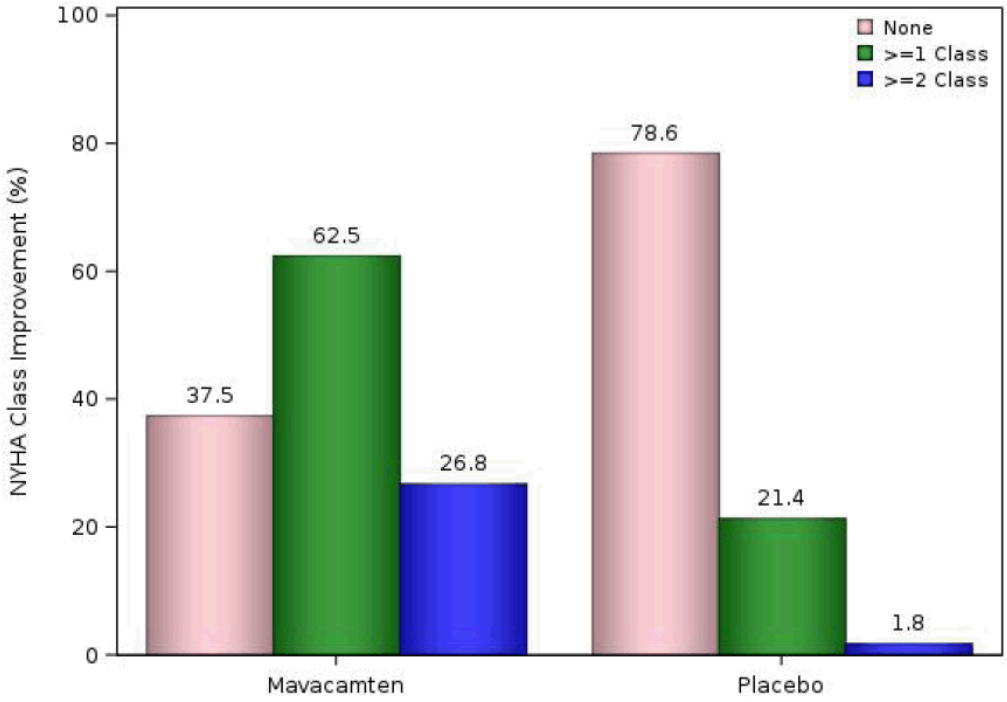
LS = least squares; MET = metabolic equivalent of task; RER = respiratory exchange ratio; VE/VCO_2 = ventilatory efficiency; VO_2 = oxygen consumption
The LS means (95% CI) and the p-values are from a mixed model for repeated measurements with data up to Week 30, which includes baseline value, treatment group, visit, interaction between treatment group and visit, and the 3 stratification factors (beta-blocker use, NYHA class, and exercise type based on IXRS) as fixed effect and subject as random effect.
Source: MYK-461-005 CSR Table 14.2.1.7.1

Figure 6-1: MYK-461-017: Line Graph of LVOT Gradient Post Exercise by Treatment Group (ITT Population) [Double-Blind Period]



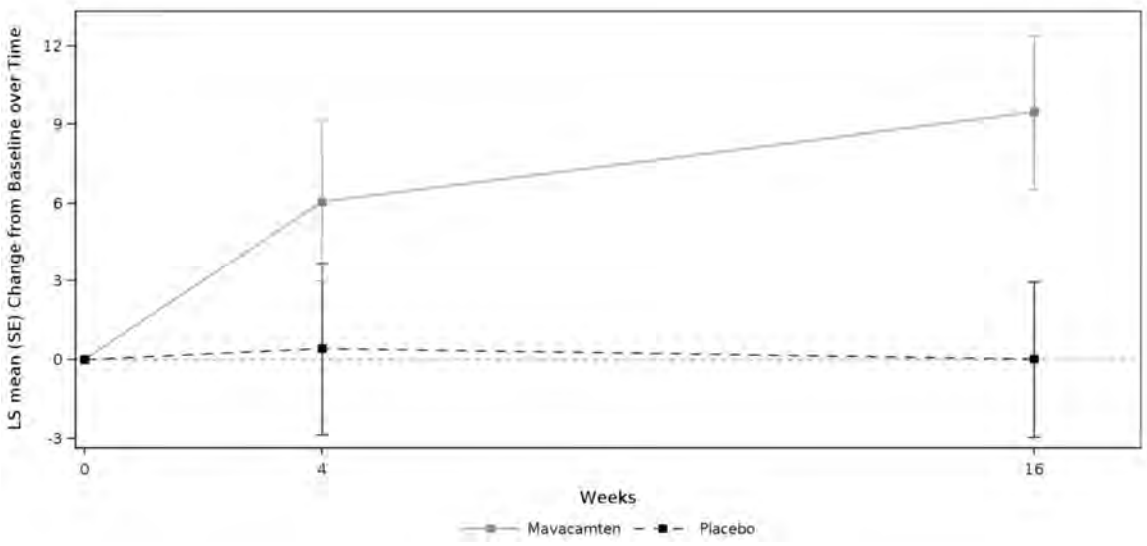
Mean (SD) are shown in the plot.
Source: MYK-461-017 Primary CSR Figure 14.4.8

Figure 6-2: MYK-461-017: Bar Graph of NYHA Improvement at Week 16 (ITT Population) [Double-Blind Period]



Category "None" also includes those with change from baseline of NYHA class to be missing or worsened.
Subjects who improved by ≥ 2 NYHA classes are included in the bar for those who improved by ≥ 1 NYHA class.
Source: MYK-461-017 Primary CSR Adhoc Figure 14.4.32

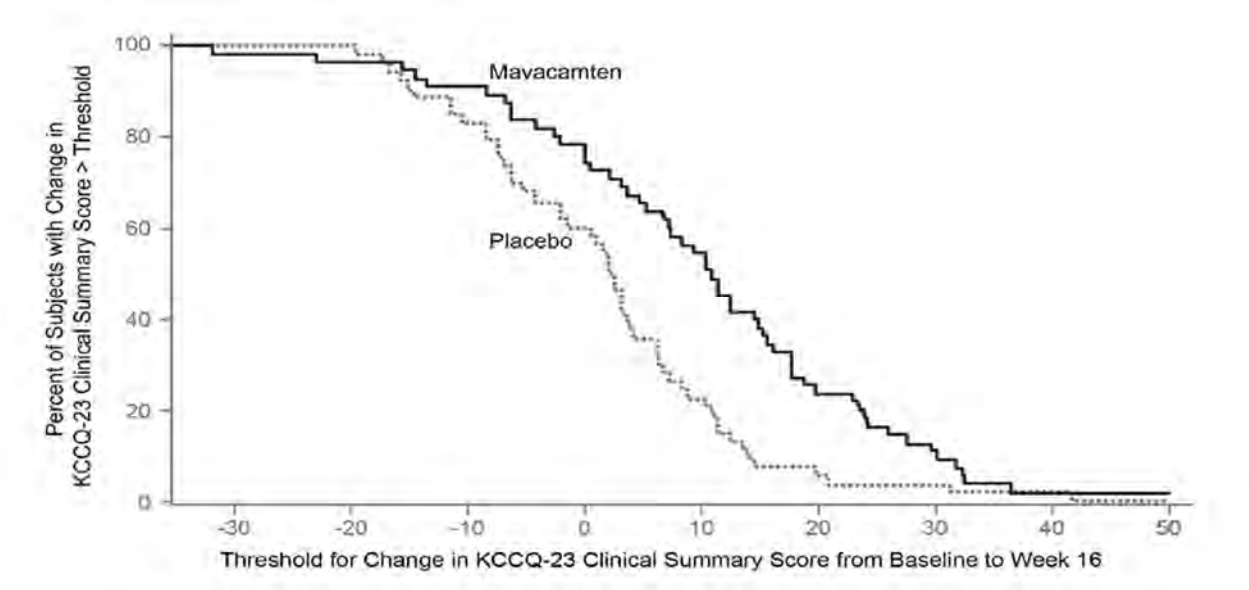
Figure 6-3: MYK-461-017: KCCQ-23 Clinical Summary Score: Mean Change from Baseline Over Time (ITT Population) [Double-Blind Period]



The least-square means and SEs of the change from baseline were derived from Mixed Model for Repeated Measurements with data up to Week 16 which includes baseline value, treatment group, visit, interaction between

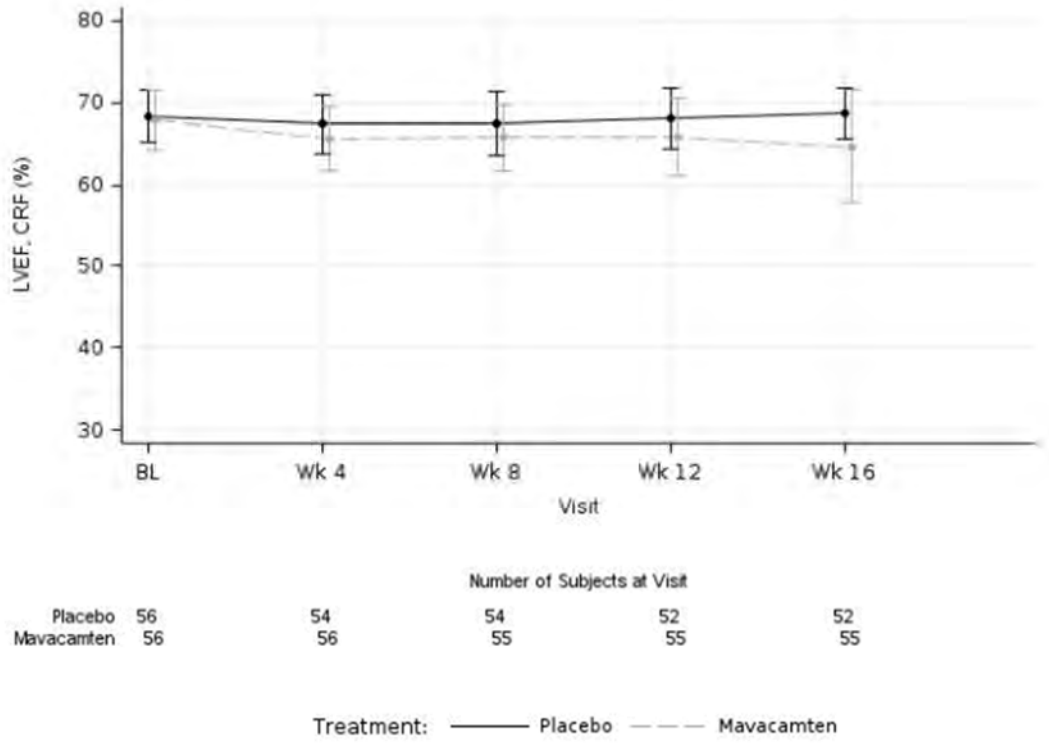
treatment group and visit, and the 2 stratification factors (NYHA class, type of SRT recommended). Missing data was imputed using a placebo-based multiple imputation method.
Source: MYK-461-017 Primary CSR Adhoc Figure 14.4.35

Figure 6-4: MYK-461-017: Cumulative Distribution Function Plot of Change in KCCQ-CSS from Baseline to Week 16 (ITT Population) [Double-Blind Period]



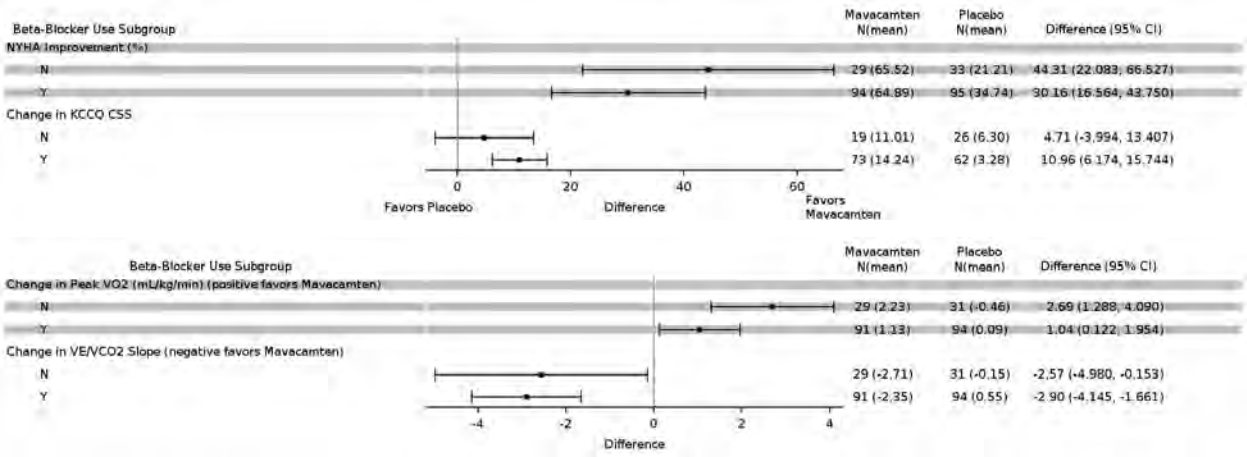
Source: MYK-461-017 Primary CSR Figure 14.4.1

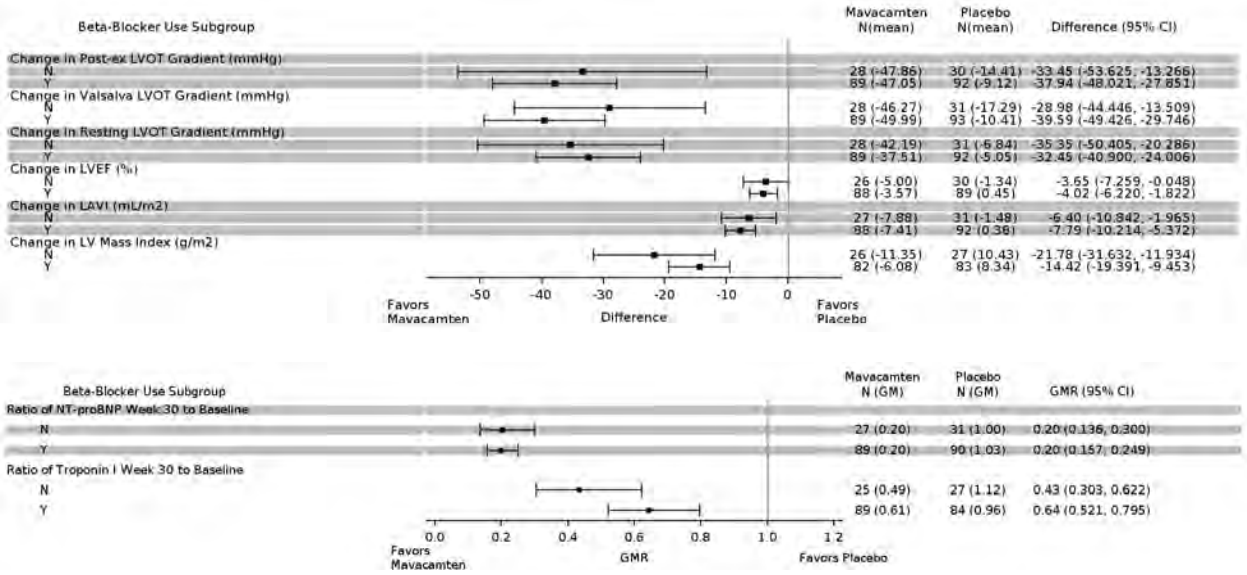
Figure 6-5: **MYK-461-017: Line Graph of LVEF by Treatment Group (ITT Population) [Double-Blind Period]**



Mean (SD) are shown in the plot.
Source: MYK-461-017 Primary CSR Figure 14.4.3

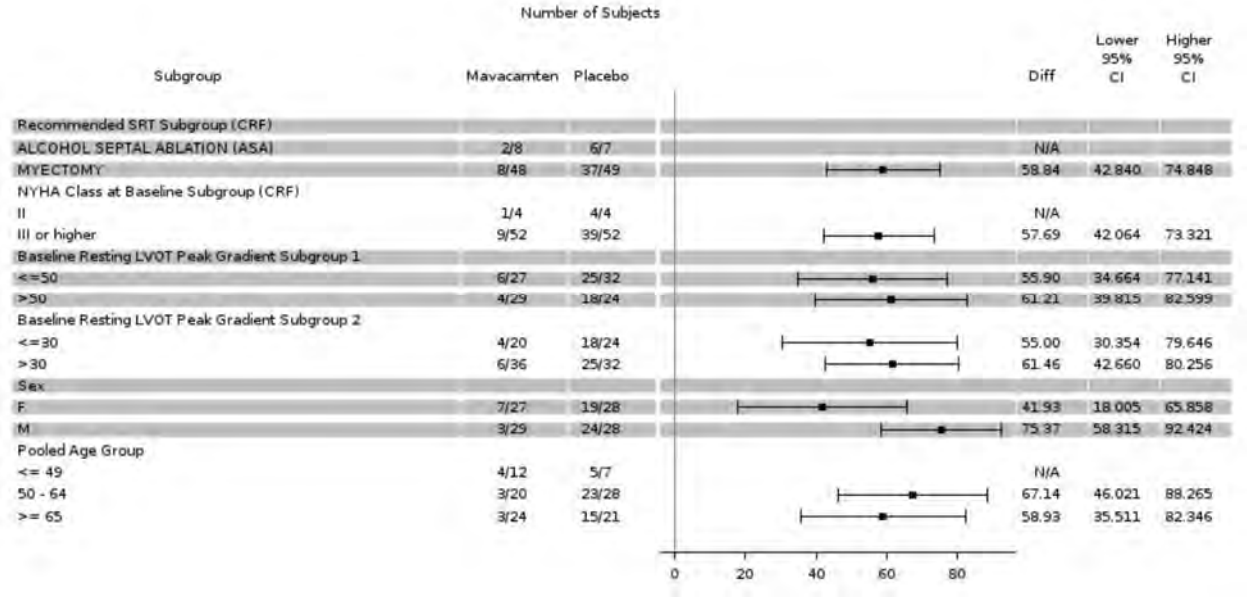
Figure 6-6: **MYK-461-005: Forest Plot of Differences in Clinical Response between Treatment Groups at Week 30 Across Beta-Blocker Subgroups (ITT Population)**

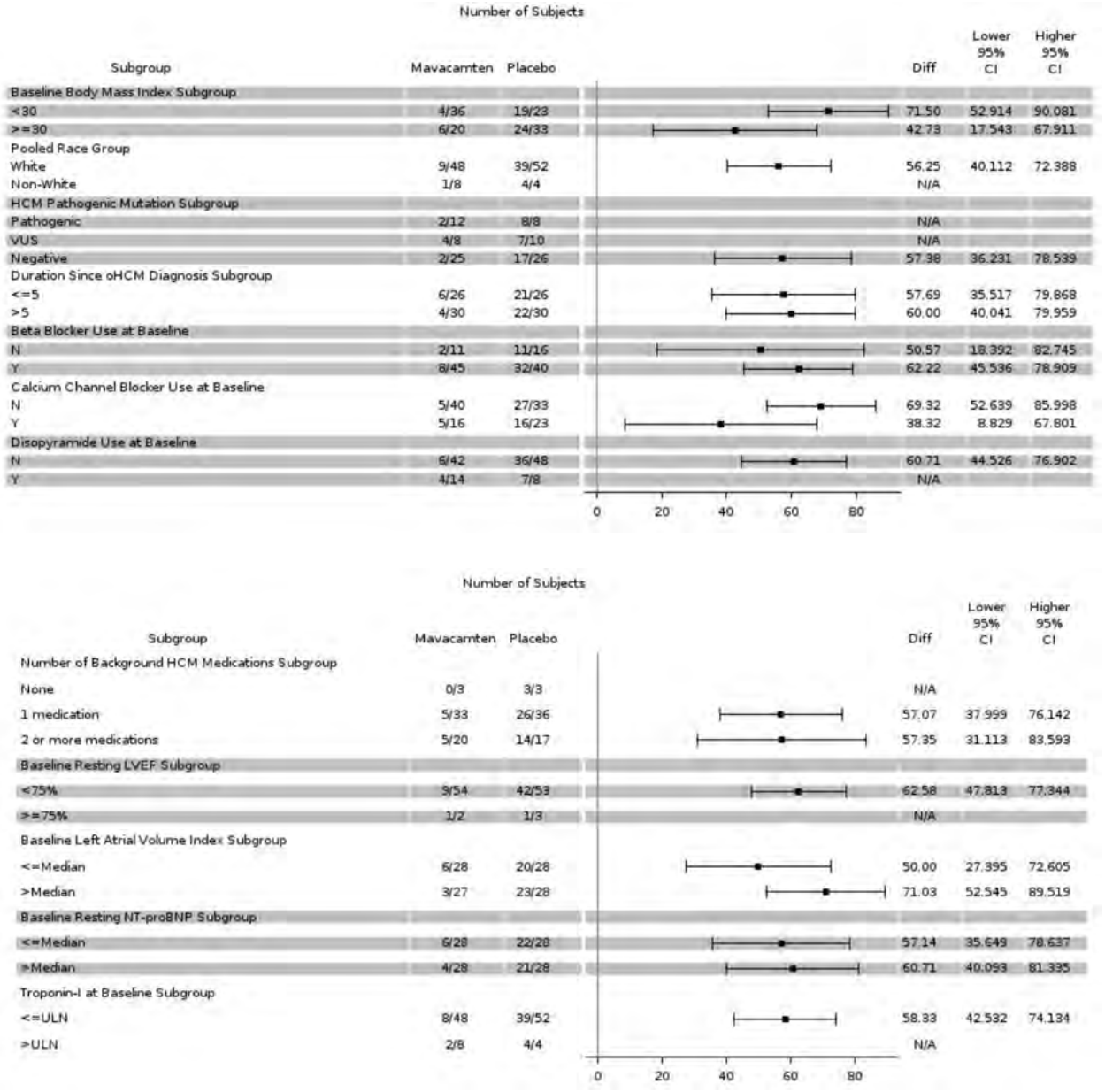




The 95% CIs of the response differences between mavacamten and placebo groups are based on normal approximation.
Abbreviations: CSS = clinical summary score; GM = geometric mean; GMR = geometric mean ratio; HCMSQ = Hypertrophic Cardiomyopathy Symptom Questionnaire; KCCQ-23 = Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire (23-item version); LAVI = left atrial volume index; LVOT = left ventricular outflow tract; NYHA = New York Heart Association; pVO_2 = peak oxygen uptake; SoB = shortness of breath
Source: 5.3.5.3-1 Adhoc Figure 3.1

Figure 6-7: MYK-461-017: Differences in Primary Endpoint Response between Treatment Groups at Week 16 across Subgroups (ITT Population) [Double-Blind Period]





Troponin I ULN=47 ng/L
Statistical comparison not performed when the sample size within a subgroup is less than 20% of the overall population.
Source: MYK-461-017 Primary CSR Figure 14.2.1

7 参考文献

[1] Bennett JA, Riegel B, Bittner V, et al. Validity and reliability of the NYHA classes for measuring research outcomes in patients with cardiac disease. Heart Lung 2002;31(4):262-70.

[2] Ho CY, Solomon SD. A clinician's guide to tissue Doppler imaging. Circulation 2006;113(10): e396-8.

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

[4] Cunningham JW, Claggett BL, Solomon SD, et al. Reply: Circulating biomarkers specific to myocardial extracellular matrix are required to embrace the heterogeneity of HFpEF. J Amm Coll Cardiol 2020;76(20):2417-8.

[5] Gronda E, Vanoli E, Sacchi S, et al. Risk of heart failure progression in patients with reduced ejection fraction: mechanisms and therapeutic options. Heat Fail Rev 2020;25(2):295-303.

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

[7] Moreno V, Hernández-Romero D, Vilchez JA, et al. Serum levels of high-sensitivity troponin T: a novel marker for caridac remodeling in hypertrophic cardiomyopathy. J Card Fail 2010;16(12):950-6.

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

[9] Elliott PM, Anastasakis A, Borger MA, et al. 2014 ESC Guidelines on diagnosis and management of hypertrophic cardiomyopathy: the task force for the diagnosis and management of hypertrophic cardiomyopathy of the European Society of Cardiology (ESC). Eur Heart J 2014;35(39): 2733-79.

[10] Maron MS, Olivotto l, Betocchi S, et al. Effect of left ventricular outflow tract obstruction on clinical outcome in hypertrophic cardiomyopathy. N Engl J Med 2003;348(4):295-303.

[11] Maron MS, Rowin EJ, Olivotto I, et al. Contemporary natural history and management of nonobstructive hypertrophic cardiomyopathy. J Am Coll Cardiol 2016;67(12):1399-409.

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

[13] Huff CM, Turer AT, Wang A. Correlations between physician-perceived functional status, patient-perceived health status, and cardiopulmonary exercise results in hypertrophic cardiomyopathy. Qual Life Res 2013;22(3): 647-52.

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

[15] Canepa M, Fumagalli C, Tini G, et al. Temporal trend of age at diagnosis in hypertrophic cardiomyopathy: an analysis of the international sarcomeric human cardiomyopathy registry. Circ Heart Fail 2020;13(9):e007230.

[16] Coats CJ, Rantell K, Bartnik A, et al. Cardiopulmonary Exercise Testing and Prognosis in Hypertrophic Cardiomyopathy. Circ Heart Fail 2015;8(6):1022-31.

[17] Swank AM, Horton J, Fleg JL, et al. Modest increase in peak VO_2 is related to better clinical outcomes in chronic heart failure patients: results from heart failure and a controlled trial to investigate outcomes of exercise training. Circ Heart Fail 2012;5(5): 579-85.

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

[19] Gietzen FH, Leuner CJ, Obergassel L, et al. Role of transcoronary ablation of septal hypertrophy in patients with hypertrophic cardiomyopathy, New York Heart Association functional class III or IV, and outflow obstruction only under provocable conditions. Circulation 2002;106(4): 454-9.

[20] Flynn KE, Lin L, Moe GW, et al. Relationships between changes in patient-reported health status and functional capacity in outpatients with heart failure. Am Heart J 2012;163(1):88-94.e3.

[21] Flynn KE, Lin L, Ellis SJ, et al. Outcomes, health policy, and managed care: relationships between patient-reported outcome measures and clinical measures in outpatients with heart failure. Am Heart J 2009;158(4 Suppl): S64-71.

[22] Butler J, Khan MS, Mori C, et al. Minimal clinically important difference in quality of life scores for patients with heart failure and reduced ejection fraction. Eur J Heart Fail. 2020;22(6):999-1005.

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

[24] Spertus JA, Fine JT, Eliott P, et al. Mavacamten for treatment of symptomatic obstructive hypertrophic cardiomyopathy (EXPLORER-HCM): health status analysis of a randomized, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. Lancet. 2021;S0140-6736(21)00763-7.

[25] Capota R, Militaru S, Ionescu AA, et al. Quality of life status determinants in hypertrophic cardiomyopathy as evaluated by the Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire. Health Qual Life Outcomes 2020;18(1):351.

[26] Guidance for Industry Patient-Reported Outcome Measures: Use in Medical Product Development to Support Labeling Claims. U.S. Department of Health and Human Services, Food and Drug Administration, Center for Drug Evaluation and Research (CDER). 2009. https://www.fda.gov/media/77832/download.

[27] Reaney M, Allen V, Sehnert AJ, et al. Development of the Hypertrophic Cardiomyopathy Symptom Questionnaire (HCMSQ): a new Patient-Reported Outcome (PRO) instrument. Pharmacoecon Open 2022;6(4):563-74.

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

[29] Zaiser E, Sehnert AJ, Duenas A, et al. Patient experiences with hypertrophic cardiomyopathy: a conceptual model of symptoms and impacts on quality of life. J Patient Rep Outcomes 2020;4(1):102.

[30] Reaney M, Addepalli P, Allen V, et al. Longitudinal psychometric analysis of the Hypertrophic Cardiomyopathy Symptom Questionnaire (HCMSQ) using outcomes from the phase III EXPLORER-HCM trial. Pharmacoecon Open 2022;6(4):575-86.

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

[32] Olivotto I, Cecchi F, Casey SA, et al. Impact of atrial fibrillation on the clinical course of hypertrophic cardiomyopathy. Circulation 2001;104(21):2517–24.

[33] Kubo T, Kitaoka H, Okawa M, et al. Clinical impact of atrial fibrillation in patients with hypertrophic cardiomyopathy: results from Kochi RYOMA Study. Circ J 2009;73(9):1599–605.

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

[35] Gersh BJ, Maron BJ, Bonow RO, et al. American Association for Thoracic Surgery, et al. 2011 ACCF/AHA guideline for the diagnosis and treatment of hypertrophic cardiomyopathy: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. Circulation 2011;124: e783-831.

[36] Lancellotti P, Pellikka PA, Budts W, et al. The clinical use of stress echocardiography in non-ischaemic heart disease: recommendations from the European Association of Cardiovascular Imaging and the American Society of Echocardiography. J Am Soc Echocardiogram 2017;30(2):101-38.

[37] Myers J, Gujja P, Neelagaru S, et al. Cardiac output and cardiopulmonary responses to exercise in heart failure: application of a new bio-reactance device. J Card Fail 2007;13(8): 629-36.

[38] Finocchiaro G, Haddad F, Knowles JW, et al. Cardiopulmonary responses and prognosis in hypertrophic cardiomyopathy: a potential role for comprehensive noninvasive hemodynamic assessment. JACC Heart Fail 2015;3(5):408-18.

[39] Malhotra R, Bakken K, D’Elia E, et al. Cardiopulmonary exercise testing in heart failure. JACC Heart Fail 2016;4(8):607–16.

[40] Wolfel EE. Exercise testing with concurrent beta-blocker usage: is it useful? What do we learn?. Curr Heart Fail Rep 2006;3(2):81-8.

[41] Malhotra R, Bakken K, D'Elia E, et al. Cardiopulmonary exercise testing in heart failure. JACC Heart Fail 2016;4(8):607-16.

[42] Nielen J T H, de Vries F, van der Velde J, et al. The Association Between β-Blocker Use and Cardiorespiratory Fitness: The Maastricht Study. J Cardiovasc Pharmacol Ther 2019;24(1):37-45.

Table of Contents

1 医薬品への曝露 15
1.1 総括的安全性評価計画及び安全性試験の記述 15
1.1.1 安全性評価に用いた臨床試験の概観 15
1.1.2 安全性の評価方法 20
1.2 全般的な曝露状況 33
1.2.1 被験者の内訳 33
1.2.2 曝露の程度 34
1.3 治験実施計画書で規定した治験薬の投与中止、投与中断、減量 39
1.3.1 海外第 3 相試験（MYK-461-005）及び統合解析（All-Mava oHCM） 39
1.3.2 国内第 3 相試験（CV027004） 43
1.3.3 海外第 3 相試験（MYK-461-017） 44
1.4 治験対象集団の人口統計学的特性及びその他の特性 45
1.4.1 海外第 3 相試験（MYK-461-005） 45
1.4.2 統合解析（All-Mava oHCM） 45
2 有害事象 49
2.1 有害事象の解析 49
2.1.1 有害事象の要約 49
2.1.2 比較的よく見られる有害事象 52
2.1.3 死亡 64
2.1.4 その他の重篤な有害事象 66
2.1.5 その他の重要な有害事象 68
2.1.6 器官別又は症候群別有害事象の解析 69
2.2 個別有害事象の文章による説明 120
3 臨床検査値の評価 120
3.1 血液学的検査 120
3.1.1 海外第 3 相試験（MYK-461-005） 120
3.1.2 統合解析（All-Mava oHCM） 121
3.1.3 国内第 3 相試験（CV027004） 121
3.1.4 海外第 3 相試験（MYK-461-017） 121
3.2 血液生化学的検査 121
3.2.1 海外第 3 相試験（MYK-461-005） 121
3.2.2 統合解析（All-Mava oHCM） 121
3.2.3 国内第 3 相試験（CV027004） 121
3.2.4 海外第 3 相試験（MYK-461-017） 122
3.3 心臓バイオマーカー 122
4 バイタルサイン、身体的所見及び安全性に関連する他の観察項目 122
4.1 バイタルサイン 122

4.1.1 海外第 3 相試験（MYK-461-005） 122
4.1.2 統合解析（All-Mava oHCM） 122
4.1.3 国内第 3 相試験（CV027004） 122
4.1.4 海外第 3 相試験（MYK-461-017） 123
4.2 心臓検査 123
4.2.1 12 誘導心電図 123
4.2.2 心エコー検査 123
4.2.3 植込み型除細動器（ICD）療法 124
5 特別な患者集団及び状況下における安全性 124
5.1 内因性要因 124
5.1.1 性別 125
5.1.2 年齢 127
5.1.3 腎機能 130
5.1.4 CYP2C19 表現型 133
5.2 外因性要因 134
5.2.1 β 遮断薬の併用 134
5.2.2 ジソピラミドの併用 137
5.3 薬物相互作用 139
5.3.1 陰性変力作用を有する薬剤 139
5.3.2 CYP2C19 及び CYP3A4 の阻害剤／誘導剤 140
5.3.3 その他の薬剤 141
5.4 妊娠及び授乳時の使用 142
5.4.1 妊娠時の使用 142
5.4.2 授乳中の使用 143
5.5 過量投与 143
5.5.1 統合解析（All-Mava oHCM） 143
5.5.2 海外第 2/3 相長期継続投与試験（MYK-461-007）：IXRS への入力エラー 144
5.5.3 臨床薬理試験（MYK-461-001、MYK-461-003） 144
5.5.4 ソルビトール含有活性炭 145
5.5.5 結論 145
5.6 投薬過誤 145
5.7 薬物乱用 146
5.8 離脱症状及び反跳現象 146
5.8.1 海外第 3 相試験（MYK-461-005） 146
5.8.2 統合解析（All-Mava oHCM） 146
5.9 自動車運転及び機械操作に対する影響又は精神機能の障害 148
5.10 24 週間隔の心エコー検査 150
5.10.1 海外第 2/3 相長期継続投与試験（MYK-461-007 EXPLORER-LTE コホート）；
Interim-3 CSR 150

5.11 長期投与 156
5.11.1 統合解析（All-Mava oHCM） 156
5.11.2 海外第 2/3 相長期継続投与試験（MYK-461-007 EXPLORER-LTE コホート）；
Interim-3 CSR 157
5.11.3 国内第 3 相試験（CV027004） 158
6 市販後データ 158
6.1 心臓手術 159
7 付録 161
7.1 統合解析（All-Mava oHCM）：投与中断基準（LVEF 50%未満）該当被験者 161
7.2 国内第 3 相試験（CV27004）：CYP2C19 表現型別の有害事象 164
7.3 海外第 2/3 相長期継続投与試験（MYK-461-007 EXPLORER-LTE コホート）；
Interim-3 CSR：投与中断基準（LVEF 50%未満）該当被験者 166
8 参考文献 171

List Of Tables

Table 1.1.1-1: 臨床的安全性を評価した臨床試験の一覧 17

Table 1.1.2.3-1: Protocol-Specified Criteria in the Integrated Studies for Actions Taken with Study Treatment Other than Due to Adverse Events 28

Table 1.2.2.2-1: ISS: Drug Exposure (Safety Analysis Population) 36

Table 1.2.2.3-1: CV027004: Summary of Drug Exposure (Safety Analysis Population) 37

Table 1.2.2.4-1: MYK-461-017: Duration of Exposure to Study Therapy (Safety Analysis Population) 38

Table 1.3.1.3-1: ISS: Subjects Meeting Protocol-Specified Criteria (Selected) for Actions with Study Treatment (Safety Analysis Population) 42

Table 1.3.2.3-1: CV027004: Subjects Meeting Protocol-Specified Criteria for Actions with Study Treatment (Safety Analysis Population) 44

Table 1.4.2-1: ISS: Summary of Demographics and Baseline Characteristics (Safety Analysis Population) 46

Table 2.1.1.2-1: ISS: Overall Adverse Event Summary (Safety Analysis Population) 49

Table 2.1.1.2-2: MYK-461-005: Overall Summary of On-Treatment Adverse Events (Safety Analysis Population) 50

Table 2.1.1.3-1: CV027004: Overall Summary of On-Treatment Adverse Events (Safety Analysis Population) 51

Table 2.1.1.4-1: MYK-461-017 - Overall Adverse Event Summary (Safety Analysis Population) 52

Table 2.1.2.1-1: ISS: TEAEs by SOC in ≥ 5% of Subjects in Any Treatment Group (Safety Analysis Population) 53

Table 2.1.2.1-2: CV027004: Treatment-Emergent Adverse Events by System Organ Class in ≥ 5% of Subjects (Safety Analysis Population) 54

Table 2.1.2.1-3: MYK-461-017: Treatment-Emergent Adverse Events by System Organ Class in ≥ 5% of Subjects in Any Treatment Group (Safety Analysis Population) [Double-Blind Period] 55

Table 2.1.2.1-4: MYK-461-017: Treatment-Emergent Adverse Events by System Organ Class in ≥ 5% of Subjects in Any Treatment Group (Safety Analysis Population) [Long-Term Follow-Up] 55

Table 2.1.2.2-1: ISS: Subject Incidence of Common Adverse Events by Preferred Term in ≥ 5% of Subjects in Any Treatment Group (Safety Analysis Population) 57

Table 2.1.2.2-2: MYK-461-005: On-Treatment Adverse Events by Preferred Term in ≥ 5% of Subjects in Any Treatment Group (Safety Analysis Population) 58

Table 2.1.2.2-3: CV027004: On-Treatment Adverse Events by Preferred Term in ≥ 5% of Subjects (Safety Analysis Population) 59

Table 2.1.2.2-4: MYK-461-017: On-Treatment Adverse Events by Preferred Term in ≥ 5% of Subjects in any treatment group (Safety Analysis Population) [Double-Blind Period] 60

Table 2.1.2.2-5: MYK-461-017: Treatment-Emergent Adverse Events by Preferred Term in ≥ 5% of Subjects in any treatment group (Safety Analysis Population) [Long-Term Follow-Up] 61

Table 2.1.2.4-1: ISS: Drug-related Treatment-Emergent Adverse Events by Prefered Term in ≥ 1% of Subjects in any treatment group (Safety Analysis Population) 63

Table 2.1.3.1-1: ISS: Treatment-Emergent Adverse Events leading to Death by Prefered Term (Safety Analysis Population) 65

Table 2.1.4.2-1: ISS: Serious Adverse Events by Prefered Term in ≥ 1% of Subjects in Any Treatment Group (Safety Analysis Population) 67

Table 2.1.6.2-1: ISS: Subject Incidence of Adjudicated Cardiovascular Events within TEAE period 75

Table 2.1.6.2-2: ISS：Exposure-Adjusted Event Incidence of Adjudicated Cardiovascular Events (per 100 Patient Years) 76

Table 2.1.6.2-3: MYK-461-017: Incidence of Hospitalizations (Safety Analysis Population) [Double-Blind Period] 79

Table 2.1.6.2-4: MYK-461-017: Incidence of Hospitalizations (Safety Analysis Population) [Long-Term Follow-up] 79

Table 2.1.6.3-1: ISS: Adverse Events by Events of Clinical Interest (ECI): (Safety Analysis Population) 81

Table 2.1.6.3-2: CV027004: Treatment-Emergent Adverse Events of Clinical Interest (Safety Analysis Population) 82

Table 2.1.6.3-3: MYK-461-017: Treatment-Emergent Adverse Events of Clinical Interest (Safety Analysis Population) [Double-Blind Period] 84

Table 2.1.6.3-4: MYK-461-017: Treatment-Emergent Adverse Events of Clinical Interest (Safety Analysis Population) [Long Term Follow-up] 85

Table 2.1.6.3-5: ISS: Adverse Events by Events of Clinical Interest (ECI): Cardiac Failure (Safety Analysis Population) 87

Table 2.1.6.3-6: ISS: Adverse Events by Events of Clinical Interest (ECI): Major Adverse Cardiovascular Event (MACE) (Safety Analysis Population) 88

Table 2.1.6.3-7: ISS: Adverse Events by Events of Clinical Interest (ECI): Atrial Fibrillation and Ventricular Arrhythmias (Safety Analysis Population) 90

Table 2.1.6.3-8: ISS: Electrocardiogram Data for QTcF Intervals and Changes from Baseline （Safety Analysis Population） 94

Table 2.1.6.3-9: ISS: Categorical Data for QTcF Prolongation（Safety Analysis Population） 95

Table 2.1.6.3-10: CV027004: Change from Baseline in QTcF (Safety Analysis Population) 96

Table 2.1.6.3-11: CV027004: Summary of QTcF Intervals (Safety Analysis Population) 97

Table 2.1.6.3-12: MYK-461-017 Summary of QTcF Intervals (Safety Analysis Population) [Double-Blind Period] 98

Table 2.1.6.3-13: MYK-461-017: Summary of QTcF Intervals (Safety Analysis Population) [Long-Term Follow-up] 99

Table 2.1.6.3-14: ISS: Adverse Events by Events of Clinical Interest (ECI): Synscope / Pre Synscope (Safety Analysis Population) 104

Table 2.1.6.3-15: ISS: Adverse Events by Events of Clinical Interest (ECI): Hypotension (Safety Analysis Population) 105

Table 2.1.6.3-16: ISS: Adverse Events by Events of Clinical Interest (ECI): Renal Events (Safety Analysis Population) 107

Table 2.1.6.3-17: ISS: Adverse Events by Events of Clinical Interest (ECI): Hepatic Events (Safety Analysis Population) 109

Table 2.1.6.3-18: ISS: Summary of Elevated Liver Laboratory Tests (Safety Analysis Population) 110

Table 2.1.6.3-19: ISS: Adverse Events by Events of Clinical Interest (ECI): Fall-related Events （Safety Analysis Population) 112

Table 2.1.6.3-20: CV027004: Adverse Events by Events of Clinical Interest (ECI): Fall-related Events (Safety Analysis Population) 114

Table 2.1.6.3-21: ISS: Adverse Events by Events of Clinical Interest (ECI): Gastrointestinal Events (Safety Analysis Population) 115

Table 2.1.6.3-22: ISS: Adverse Events by Events of Clinical Interest (ECI): Autoimmune Disorder (Safety Analysis Population)..... 117

Table 2.1.6.3-23: ISS: Adverse Events by Events of Clinical Interest (ECI): Hypersensitivity (Safety Analysis Population) 118

Table 2.1.6.3-24: CV027004: Adverse Events by Events of Clinical Interest (ECI): Hypersensitivity (Safety Analysis Population) 120

Table 5.1.1.2-1: ISS: Subject Incidence of Treatment-Emergent Adverse Events Occurring in ≥ 10% of Either Male or Female Subjects by Preferred Term (Safety Analysis Population)..... 126

Table 5.1.2.2-1: ISS: Subject Incidence of Treatment-Emergent Adverse Events Occurring in ≥ 10% of subjects in any Age Category by Preferred Term (Safety Analysis Population)..... 129

Table 5.1.3.2-1: ISS: Subject Incidence of Treatment-Emergent Adverse Events Occurring in ≥ 15% of subjects in any CKD stage by Preferred Term (Safety Analysis Population)..... 132

Table 5.2.1.2-1: ISS: Subject Incidence of Treatment-Emergent Adverse Events Occurring in ≥ 10% of subjects in any by Beta-blocker Usage by Prefered Term (Safety Analysis Population)..... 136

Table 5.2.2.1-1: MYK-461-017: Subject Incidence of Treatment-Emergent Adverse Events Occurring in ≥ 10% With and Without Disopyramide Use by Preferred Term (Safety Analysis Population) [Long-Term Follow-Up] 137

Table 5.8.2-1: ISS:TEAEs by PT in ≥ 2 Subjects in Any Group during follow-up after completion of the planned treatment (Safety Analysis Population)..... 147

Table 5.10.1-1: MYK-461-007 Interim-3: Categorical Site-read Resting LVEF On-treatment Results by Time Period - EXPLORER-LTE Cohort (Safety Population) 153

Table 5.10.1-2: MYK-461-007 Interim-3: Exposure-Adjusted Incidence Rate of AEs by Events of Clinical Interest and Special Situations by Time Period - EXPLORER-LTE Cohort (Safety Analysis Population) - Subjects Reaching Week 180 154

Table 5.11.1-1: ISS: Incidence of Adverse Events Occurring in ≥ 2 Subjects for Subjects with > 1 Year of Cumulative Mavacamten Treatment in the Same Study (Safety Analysis Population) 156

Table 7.1-1: ISS: Mavacamten-Treated Subjects with Protocol-Specified Criteria for LVEF Reduction Sorted by Lowest Qualifying LVEF Value (Safety Analysis Population) 161

Table 7.2-1: CV027004: Analysis Treatment Period (Safety Analysis Population) 164

Table 7.3-1: MYK-461-007 Interim-3 ： Subjects from EXPLORER-LTE study with LVEF < 50% (site-read echocardiography) 166

List Of Figures

Figure 2.1.6.2-1: Overview of Subjects from Study MYK-461-005 with Adjudicated Cardiovascular Hospitalizations or Cardiovascular Death 77

Figure 2.1.6.3-1: MYK-461-005: Mavacamten Trough Concentration Versus Change from Baseline in QTcF (Safety Analysis Population) 100

Figure 2.1.6.3-2: CV027004: Scatter Plot of Change from Baseline of QTcF vs. Pre-dose Mavacamten Plasma Concentration (Safety Analysis Population) 101

Figure 2.1.6.3-3: CV027004: Scatter Plot of Change from Baseline of QTcF vs. Post-dose Mavacamten Plasma Concentration (Safety Analysis Population) 102

用語及び略号一覧

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

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

略号	英語	日本語
HCM	hypertrophic cardiomyopathy	肥大型心筋症
HCMSQ	Hypertrophic Cardiomyopathy Symptom Questionnaire	－
hERG	human ether-a-go-go-related gene	ヒト ether-a-go-go 関連遺伝子
HLGT	high level group term	高位グループ語
HLT	high level term	高位語
HR	heart rate	心拍数
ICD	implantable cardioverter defibrillator	植込み型除細動器
I_{KATP}	adenosine triphosphate dependent potassium current	ATP 依存性カリウム電流
IM	intermediate metabolizer	－
I_{NaL}	late sodium current	後期ナトリウム電流
ISS	Integrated Summary of Safety	－
I_{to}	transient outward potassium current	一過性外向きカリウムチャネル電流
ITT	intention to treat	－
IXRS	interactive response system	双方向応答システム
KCCQ	Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire	－
LAVI	left atrial volume index	左房容積係数
LGE	late gadolinium enhancement	ガドリニウム遅延造影
LTE	long-term extension	長期継続投与
LV	left ventricular	左室
LVEDV	left ventricular end-diastolic volume	左室拡張末期容積
LVEF	left ventricular ejection fraction	左室駆出率
LVESV	left ventricular end-systolic volume	左室収縮末期容積
LVESVI	left ventricular end-systolic volume index	左室収縮終末期容積係数
LVMI	left ventricular mass index	左室心筋重量係数
LVOT	left ventricular outflow tract	左室流出路
LVOTO	left ventricular outflow tract obstruction	左室流出路閉塞
LVSV	left ventricular stroke volume	左室一回拍出量
MACE	major adverse cardiovascular event	主要心血管イベント
Mava	mavacamten	－
MCF	myocardial contraction fraction	心筋収縮分画

略号	英語	日本語
MedDRA	medical dictionary for regulatory activities terminology	ICH 国際医薬用語集
MR	mitral regurgitation	僧帽弁逆流
M&S	modeling and simulation	－
MYBPC3	myosin binding protein C3	－
Na	sodium	ナトリウム
nHCM	non-obstructive hypertrophic cardiomyopathy	非閉塞性肥大型心筋症
NM	normal metabolizer	－
NSVT	non-sustained ventricular tachycardia	非持続性心室性頻脈
NT-proBNP	N-terminal pro brain natriuretic peptide	ヒト脳性ナトリウム利尿ペプチド前駆体 N 端フラグメント
NYHA	New York Heart Association	ニューヨーク心臓協会
OAT	organic anion transporter	有機アニオントランスポーター
OATP	organic anion transporting polypeptide	有機アニオン輸送ポリペプチド
OCT	organic cation transporter	有機カチオントランスポーター
oHCM	obstructive hypertrophic cardiomyopathy	閉塞性肥大型心筋症
OHT	orthotopic heart transplant	同所性心移植
OSS	overall summary score	総症状スコア
PBPK	physiologically based pharmacokinetic	生理学的薬物速度論
PD	pharmacodynamic	薬力学
PK	pharmacokinetics	薬物動態
PM	poor metabolizer	－
PPK	population pharmacokinetics	母集団薬物動態
PPS	per protocol set	治験実施計画書に適合した対象集団
PRO	patient-reported outcome	患者報告アウトカム
PT	Preferred Term	基本語
PTSMA	percutaneous myocardial septal ablation	経皮的中隔心筋焼灼術
PVC	Premature ventricular contractions	心室性期外収縮
pVO_2	peak oxygen consumption	最高酸素摂取量
QD	once daily	1 日 1 回
QTc	corrected QT interval	補正 QT
QTcB	QT interval corrected using Bazett’s formula	Bazett の式で補正した QT

略号	英語	日本語
QTcF	QTc interval using Fridericia's method	Fridericia の式で補正した QT
RCT	randomized controlled trial	ランダム化比較試験
RM	rapid metabolizer	－
SAM	systolic anterior motion	収縮期前方運動
SBP	systolic blood pressure	収縮期血圧
SCD	sudden cardiac death	心突然死
SD	standard deviation	標準偏差
SHaRe	Sarcomeric Human Cardiomyopathy Registry	－
SLE	systemic lupus erythematosus	全身性エリテマトーデス
SMQ	Standardized MedDRA Query	MedDRA 標準検索式
SoB	shortness of breath	息切れ
SOC	System Organ Class	器官別大分類
SRT	septal reduction therapy	中隔縮小治療
ss	steady-state	定常状態
SV	stroke volume	一回拍出量
T-HALF, T1/2	terminal half-life	半減期
TEAE	treatment-emergent adverse event	試験治療下で発現した有害事象
TBL	total bilirubin	総ビリルビン
Tmax	time to reach Cmax	最高血漿中濃度到達時間
TTE	transthoracic echocardiography	経胸壁心エコー検査
ULN	upper limit of normal	基準値上限
UM	ultrarapid metabolizer	－
VCO_2	carbon dioxide production	二酸化炭素産生量
VE	minute ventilation	分時換気量
VLVOT	Valsalva left ventricular outflow tract	バルサルバ負荷後の左室流出路
Vz/F	apparent volume of distribution	見かけの分布容積
%AUCextrap	percentage of AUC(INF) calculated by extrapolation	AUC(INF)に対する外挿部分の割合
%CV	percent coefficient of variation	幾何平均値

1 医薬品への曝露

1.1 総括的安全性評価計画及び安全性試験の記述

1.1.1 安全性評価に用いた臨床試験の概観

本概要では、症候性の oHCM に対する mavacamten（開発コード：BMS-986427 又は MYK-461）の安全性の結果を示した。安全性評価に用いた臨床試験一覧を Table 1.1.1-1 に示す。

症候性 oHCM 患者に対する mavacamten の安全性は、症候性 oHCM 患者を対象とした国内試験 1 試験及び、症候性 oHCM 患者を対象とした海外試験 5 試験に基づき評価した。国内試験（1 試験）は、単群非盲検第 3 相試験（CV027004、HORIZON-HCM）であった。海外試験（5 試験）は、プラセボ対照の第 3 相試験（MYK-461-005、EXPLORER-HCM）、MYK-461-005 試験より比較的重症で、非薬物療法の SRT が適応される症候性 oHCM 患者を対象とした第 3 相試験（MYK-461-017、VALOR-HCM）、第 2 相 POC 試験（MYK-461-004、PIONEER-HCM）、長期継続投与試験（MYK-461-007、MAVA-LTE 及び MYK-461-008、PIONEER-OLE）であった。MYK-461-007 試験には、oHCM 患者を対象とした MYK-461-005 試験から移行した被験者（EXPLORER-LTE コホート）に加え、症候性 nHCM 患者を対象とした海外第 2 相試験（MYK-461-006）から移行した被験者（MAVERICK-LTE コホート）が含まれた。本概要内の MYK-461-007 試験は、MYK-461-005 試験から移行された被験者（以降、EXPLORER-LTE コホート）の結果を主に提示した。また、MYK-461-008 試験は oHCM 患者を対象とした MYK-461-004 試験から移行した被験者を登録した。安全性評価に用いた臨床試験の試験デザイン及び、治験薬の用法用量の概略はモジュール 2.7.3 1.1 項及び Table 1.1.1-1 に示した。

また、試験毎の検討では評価が難しい安全性の傾向を評価するため、4 試験（MYK-461-005 試験、MYK-461-004 試験、MYK-461-007 試験 EXPLORER-LTE コホート、及び MYK-461-008 試験）のデータを併合した統合解析（All-Mava oHCM）の結果を示し、mavacamten の安全性を包括的に評価した。本統合解析の結果は、MYK-461-005 試験及び All-Mava oHCM を中心に記載し、MYK-461-005 試験以外の個別の試験結果は、主に各試験の M2.7.6 及び CSR に示した。さらに、長期の評価が必要な心血管イベントに対しては、MYK-461-005 試験及びその継続投与試験である MYK-461-007 試験 EXPLORER-LTE コホートのデータを併合した統合解析の結果を示し、mavacamten の心血管イベントへの影響を評価した。mavacamten を長期投与した際の安全性は All-Mava oHCM 及び MYK-461-007 試験、並びに CV027004 試験の Week 54 データカットオフ日時点の結果をもとに示した。

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

本承認申請時点で、MYK-461-005 試験及び MYK-461-004 試験は完了しており、その他の 4 試験は継続中である。完了した 2 試験は最終解析の安全性成績を用いた。CV027004 試験では、全ての被験者が Week 30 の評価を完了するか、それ以前に治験薬の投与を中止した時点で実施した主要解析［データカットオフ日（最後の被験者の Week 30 来院日）：20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日］の結果を示した。MYK-461-017 試験では、全ての被験者が Week 16 の評価を完了するか、それ以前に治験薬の投与を中止した時点で実施した主要解析（データカットオフ日：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）の結果を示した。

ISS に含めた試験のデータカットオフ日は Table 1.1.1-1 に示した。ISS に含めた MYK-461-007 試験の結果のデータカットオフ日は 20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日であるため、mavacamten の曝露期間がさらに約 2 年長い最新のデータカットオフ日（20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日、Interim-3 CSR）時点の長期安全性の結果を提示した。さらに CV027004 試験に基づく長期安全性の評価のため、全ての被験者が Week 54 の評価を完了するか、それ以前に治験薬の投与を中止した時点で実施した追加解析［データカットオフ日：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日］の結果を示した。

なお、nHCM 患者を対象とした MYK-461-006 試験及び MYK-461-007 試験 MAVERICK-LTE コホートの結果はモジュール 5.3.5.1-3 及びモジュール 5.3.5.2-3 にそれぞれ示した。

Table 1.1.1-1:　臨床的安全性を評価した臨床試験の一覧

試験番号／相／実施場所／試験報告書を添付した場所	試験の目的	対象集団	試験デザイン及び対照の種類	被験薬の用法、用量投与期間	被験者数：安全性解析対象集団	試験の進行状況、報告書の種類／データカットオフ日
評価資料						
MYK-461-005 第 3 相 海外 5.3.5.1-1	有効性 安全性 忍容性 PK	症候性 oHCM 患者	多施設共同、ランダム化、二重盲検、プラセボ対照、並行群間	mavacamten（2.5 mg、5 mg、10 mg 又は 15 mg）又はプラセボ、QD 30 週間	251 例 mavacamten 群：123 例 プラセボ群：128 例	完了 Final CSR 20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日
CV027004 第 3 相 日本 5.3.5.2-1	有効性 安全性 忍容性 PK	症候性 oHCM 患者	多施設共同、非盲検、単群	mavacamten（1 mg、2.5 mg、5 mg、10 mg 又は 15 mg）、QD 138 週間	38 例	継続中 Primary CSR 20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日 CSR Addendum 20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日
MYK-461-017 第 3 相 海外 5.3.5.1-2	有効性 安全性 PK	症候性 oHCM 患者	多施設共同、ランダム化、二重盲検、プラセボ対照	mavacamten（2.5 mg、5 mg、10 mg 又は 15 mg）又はプラセボ、QD 128 週間	111 例 mavacamten 群*：56 例 プラセボ群**：55 例 *：長期投与期では mavacamten 継続例とした **：長期投与期では mavacamten 移行例とした	継続中 Primary CSR 20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日

Table 1.1.1-1:　臨床的安全性を評価した臨床試験の一覧

試験番号／相／実施場所／試験報告書を添付した場所	試験の目的	対象集団	試験デザイン及び対照の種類	被験薬の用法、用量投与期間	被験者数：安全性解析対象集団	試験の進行状況、報告書の種類／データカットオフ日
MYK-461-004 第 2 相 海外 5.3.5.2-2	有効性 安全性 忍容性 PK、PD	症候性 oHCM 患者	多施設共同、非盲検、探索、Proof of Concept	mavacamten（パート A：10 mg、15 mg、20 mg、パート B：2 mg、5 mg）、QD 12 週間	21 例 パート A：11 例 パート B：10 例	完了 Final CSR 20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日
MYK-461-007[a] 第 2/3 相 海外 5.3.5.2-3	長期安全性 忍容性 有効性	EXPLORER-LTE コホート 症候性 oHCM 患者 MAVERICK-LTE コホート 症候性 nHCM 患者	多施設共同、用量盲検、継続投与	mavacamten（2.5 mg、5 mg、10 mg 又は 15 mg）QD 104 週間（Interim-2 CSR） 252 週間（Interim-3 CSR）	EXPLORER-LTE コホート：231 例[b] MAVERICK-LTE コホート：44 例[b]	継続中 Interim-2 CSR 20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日 Interim Adhoc Report 20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日 Interim-3 CSR 20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日
MYK-461-008 第 2 相 海外 5.3.5.2-4	長期安全性 忍容性 有効性 PK	症候性 oHCM 患者	多施設共同、非盲検、継続投与	mavacamten（5 mg、10 mg 又は 15 mg）、QD 156 週間	13 例	継続中 Interim CSR 20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日 Interim Adhoc Report 20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日

Table 1.1.1-1:　臨床的安全性を評価した臨床試験の一覧

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

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

a MYK-461-007 試験では、oHCM 患者を対象とした EXPLORER-LTE コホートの試験計画及び結果を提示する。

b 20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日、20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日時点

Note: ISS（All-Mava oHCM）には、以下のデータカットオフ日の試験結果を含めた。

- MYK-461-005 試験（20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）、MYK-461-004 試験（20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）、MYK-461-007 試験（20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）、MYK-461-008 試験（20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）

ISS（All-Mava oHCM, nHCM）には、以下のデータカットオフ日の試験結果を含めた。

- MYK-461-005 試験（20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）、MYK-461-004 試験（20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）、MYK-461-007 試験（20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）、MYK-461-008 試験（20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）、MYK-461-006 試験（2020 年 1 月 7 日）

1.1.2 安全性の評価方法

本項では、MYK-461-005 試験、CV027004 試験（主要解析時点：Week 30）、MYK-461-017 試験、及び All-Mava oHCM（MYK-461-005 試験、MYK-461-004 試験、MYK-461-007 試験 EXPLORER-LTE コホート及び MYK-461-008 試験の統合解析）の評価方法を示す。なお、個別試験の評価方法は、治験総括報告書及びモジュール 2.7.6 に示した。

1.1.2.1 安全性の評価対象例及び集計期間

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

解析対象集団及び集計期間の概要を以下に示す。

1.1.2.1.1 海外第 3 相試験（MYK-461-005）

MYK-461-005 試験では、安全性解析対象集団を対象に mavacamten 群及びプラセボ群別に評価した。それぞれ ISS Table 中では RCT-Mava oHCM、RCT-Placebo oHCM としたが、同義であるため本概要では mavacamten 群、プラセボ群と記載する。集計期間は治験薬の初回投与（Day 1）から最終投与（Week 30 又は治験薬の投与を中止した日のいずれか早い方）まで、又は最終投与後 56 日（Week 38）までとした。臨床検査値、バイタルサイン、心電図及び心エコー検査のベースラインは、治験薬の初回投与前の欠測のない最後の測定値とした。

1.1.2.1.2 国内第 3 相試験（CV027004）

CV027004 試験では、安全性解析対象集団を対象に結果を示した。集計期間は、治験薬の初回投与から、主要解析時点（最終投与又は Week 30 のいずれか早い時点）までとした。臨床検査値、バイタルサイン、心電図及び心エコー検査のベースラインは、治験薬の初回投与前の欠測のない最後の測定値とした。

1.1.2.1.3 海外第 3 相試験（MYK-461-017）

MYK-461-017 試験は、二重盲検期（Day 1～Week 16）、実薬投与期（Week 16～Week 32）及び長期継続投与期（Week 32～Week 128）の 3 期で構成された。二重盲検期では、Day 1 に適格被験者を mavacamten 群又はプラセボ群に 1：1 の比でランダムに割り付け、治験薬を盲検下で 16 週間投与した。実薬投与期では、mavacamten 群の被験者は Week 16 で投与されていた用量の mavacamten を継続し、プラセボ群の被験者は mavacamten の投与を開始して 16 週間投与された。本概要では、これらの被験者をそれぞれ mavacamten 継続例（Previous Mavacamten）及び mavacamten 移行例（Previous Placebo）と記載した。長期継続投与期では、全ての被験者が mavacamten の投与を継続することとした。

本試験では、安全性解析対象集団を対象に結果を示した。集計期間は、二重盲検期並びに、長期投与期（mavacamten の初回投与から、実薬投与期及び長期継続投与期を含む mavacamten の総投与期間）の 2 期とした。二重盲検期では、mavacamten 群及びプラセボ群別に Day 1 から実薬投与期の初

回投与日まで（投与を継続する場合）、又は二重盲検期の最終投与日（投与を継続しない場合）までの結果を提示した。長期投与期では、mavacamten 継続例、mavacamten 移行例別に mavacamten の初回投与から、mavacamten の最終投与後 56 日目までの結果を集計することとした。本概要の長期投与期は、主要解析時点（全ての被験者が Week 16 の評価を完了するか、それ以前に治験薬の投与を中止した時点）までの結果を提示した。臨床検査値、バイタルサイン及び心電図のベースラインは、二重盲検期では治験薬の初回投与前の欠測のない最後の測定値とし、長期投与期では mavacamten の初回投与前の欠測のない最後の測定値とした。

1.1.2.2 安全性解析データの併合及び集計期間

本概要では、試験毎の検討では評価が難しい安全性の傾向を評価するため、1) All-Mava oHCM 及び 2) All-Mava oHCM, nHCM の 2 種類の統合解析の結果を提示した。主に All-Mava oHCM の集計を示したが、内因性の部分集団解析結果は All-Mava oHCM, nHCM の結果を示した。

なお、MYK-461-017 試験は、SRT 適応の患者集団のみを対象としたため、統合解析に含めず個別試験でその安全性の傾向を評価することとした。

各統合解析の評価対象集団及び集計期間を以下に示す。

1.1.2.2.1 All-Mava oHCM

All-Mava oHCM では、安全性解析対象集団を対象に、MYK-461-005 試験、MYK-461-004 試験、MYK-461-007 試験 EXPLORER-LTE コホート及び MYK-461-008 試験で 1 回以上 mavacamten の投与を受けた全ての被験者を併合した結果を主に提示した。All-Mava oHCM に含まれた各試験の被験者数を以下に示す。

All-Mava oHCM（N = 260）

- MYK-461-005 試験 mavacamten 群：N = 123
- MYK-461-004 試験 パート A：N = 11
- MYK-461-004 試験 パート B：N = 10
- MYK-461-007 試験 EXPLORER-LTE コホート（MYK-461-005 試験からの移行例）：N = 231
  - mavacamten 群からの移行例 N = 115、プラセボ群からの移行例 N = 116
- MYK-461-008 試験（MYK-461-004 試験からの移行例）：N = 13

長期継続投与試験である MYK-461-007 試験 EXPLORER -LTE コホート及び MYK-461-008 試験には、それぞれ親試験の MYK-461-005 試験（プラセボ群 128 例中 116 例を含む）及び MYK-461-004 試験から被験者が移行していた（ISS Table 1.1）。

なお MYK-461-007 試験の EXPLORER-LTE コホートでは、COVID-19 感染拡大のため試験を中止した被験者が 24 例おり、全例が再登録され、試験中止前後で異なる被験者番号を与えられた。しかし、統合解析上は同じ 1 例の被験者（中止前の被験者番号）として、治験薬の初回投与以降の全ての事象を集計した。

All-Mava oHCM の集計期間は mavacamten の投与開始以降とし、プラセボ投与期間を除外した。親試験から長期継続投与試験に移行した被験者の mavacamten の曝露期間及び安全性評価項目の集計期間は、親試験と長期継続投与試験での mavacamten の総投与期間とした。したがって、親試験で mavacamten を投与していた被験者では、親試験と長期継続投与試験でのそれぞれの mavacamten の総投与期間、親試験でプラセボを投与していた被験者では、長期継続投与試験で mavacamten の投与を開始してからの期間であった。また、親試験の最終投与日から長期継続投与試験の初回投与日の間の投与中断期間は曝露期間に含めなかった。なお、本概要の All-Mava oHCM は、1.1.1 項に示したデータカットオフ日までの結果を提示した。

臨床検査値、バイタルサイン、心電図及び心エコー検査のベースラインは、mavacamten の初回投与前の欠測のない最後の測定値とした。したがって、親試験でプラセボを投与し、長期継続投与試験で mavacamten を投与された被験者のベースラインは、長期継続投与試験の mavacamten の初回投与前の最後の測定値であった。

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

1.1.2.2.2 All-Mava oHCM, nHCM

All-Mava oHCM, nHCM では、安全性解析対象集団を対象に、oHCM 患者を対象とした MYK-461-005 試験、MYK-461-004 試験、MYK-461-007 試験 EXPLORER-LTE コホート及び MYK-461-008 試験、並びに、nHCM 患者を対象とした MYK-461-006 試験及び MYK-461-007 試験 MAVERICK-LTE コホートで 1 回以上 mavacamten の投与を受けた被験者を併合した結果を、以下の集団別に提示した。

- MYK-461-005 試験, MYK-461-006 試験併合データ
  - RCT-Mava oHCM, nHCM（以下、RCT-Mava 群）（N = 162）：
    - MYK-461-005 試験 mavacamten 群：N = 123
    - MYK-461-006 試験 mavacamten 群：N = 39
  - RCT-Placebo oHCM, nHCM（以下、RCT-Placebo 群）（N = 147）
    - MYK-461-005 試験 プラセボ群：N = 128
    - MYK-461-006 試験 プラセボ群：N ＝ 19
  - All-Mava oHCM, nHCM（N = 314）
    - MYK-461-005 試験 mavacamten 群：N = 123
    - MYK-461-006 試験 mavacamten 群：N =39
    - MYK-461-007 試験 EXPLORER-LTE コホート：N = 231
    - MYK-461-007 試験 MAVERICK-LTE コホート：N = 44
    - MYK-461-004 試験：N = 21 例

・ MYK-461-008 試験：N = 13

なお、長期継続投与試験である MYK-461-007 試験 EXPLORER-LTE コホート及び MAVERICK-LTE コホート、並びに MYK-461-008 試験には、それぞれ親試験の MYK-461-005 試験（プラセボ群 128 例中 116 例を含む）、MYK-461-006 試験（プラセボ群 19 例中 15 例を含む）及び MYK-461-004 試験から被験者が移行していた（ISS Table 1.1、Table 1.2）。

MYK-461-005 試験, MYK-461-006 試験併合データの集計期間は、治験薬の投与開始（Day 1）から最終投与後 56 日までとした。All-Mava oHCM, nHCM の集計期間は、1.1.2.2.1 項に示した All-Mava oHCM の集計期間と同様であり、mavacamten の投与開始以降とし、プラセボ投与期間を除外した。親試験から長期継続投与試験に移行した被験者の mavacamten の安全性評価項目の集計期間は、親試験と長期継続投与試験での mavacamten の投与期間の総期間とした。また、親試験の最終投与日から長期継続試験の初回投与日の間の投与中断期間は曝露期間に含めなかった。なお、本概要の All-Mava oHCM, nHCM は、1.1.1 項に示したデータカットオフ日までの結果を提示した。

1.1.2.3 安全性の評価項目及び解析方法

1.1.2.3.1 有害事象

本項では、MYK-461-005 試験、CV027004 試験、MYK-461-017 試験、及び All-Mava oHCM（MYK-461-005 試験、MYK-461-004 試験、MYK-461-007 試験 EXPLORER-LTE コホート及び MYK-461-008 試験の統合解析）の有害事象が各試験で収集された方法に加え、それらの有害事象の評価方法を示した。

1) 有害事象の定義及び収集方法

有害事象とは、治験薬との因果関係の有無を問わず、治験薬などが投与された被験者に新たに生じたあらゆる好ましくない医療上の事象、又は既存の疾患の増悪と定義した。いずれの試験でも、被験者の同意説明文書への署名以降、試験期間中に生じた有害事象を収集した。それぞれの試験期間は、Table 1.1.1-1 に示した。

MYK-461-005 試験及び All-Mava oHCM では、治験薬の初回投与（Day 1）から最終投与（Week 30 又は早期投与中止）後 56 日までに認められた有害事象を試験治療下で発現した有害事象（以下、有害事象）と定義した。本概要では、All-Mava oHCM の 1.1.1 項に示したデータカットオフ日までの結果を提示した。

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

MYK-461-017 試験の二重盲検期では、Day 1 から実薬投与期（Week 16～Week 32）の初回投与日まで（投与を継続する場合）、又は二重盲検期（Day 1～Week 16）の最終投与日（投与を継続しない

場合）までに認められた有害事象を治験薬投与期間中に発現した有害事象と定義した。長期投与期では、mavacamtenの初回投与（mavacamten継続例ではDay 1、mavacamten移行例ではWeek 16）からmavacamtenの最終投与後 56 日目までに発現又は悪化した事象を試験治療下で発現した有害事象（以下、有害事象）と定義した。本概要では、長期投与期は主要解析時点までの結果を示した。

2) 有害事象の判定基準

MYK-461-005 試験、All-Mava oHCM 及び MYK-461-017 試験では、有害事象の重症度を 5 段階（軽度、中等度、重度、生命を脅かす又は死亡）に分類し、MYK-461-005 試験及び All-Mava oHCM ではそれぞれグレード 1～グレード 5（グレード 1 = 軽度、グレード 2 = 中等度、グレード 3 = 重度、グレード 4 = 生命を脅かす、グレード 5 = 死亡）の数値で示した。CV027004 試験では、重症度は 3 段階（軽度、中等度又は重度）に分類された。

有害事象の治験薬との関連は「関連あり」又は「関連なし」の 2 段階で判定された。

3) 使用した有害事象の辞書

ISS では、MedDRAversion 23.0、MYK-461-005 試験（治験薬投与期間中の有害事象の集計）では version 21.0、CV027004 試験では version 26.1、MYK-461-017 試験では、MedDRA version 24.0 を用いて、各試験の有害事象をコード化した。

4) 重要な有害事象の定義（有害事象による投与中止、投与中断）

「治験薬の投与中止に至った有害事象」及び「治験薬の投与中断に至った有害事象」をその他の重要な有害事象と定義した。

5) 有害事象の集計方法

有害事象は MedDRA の SOC 及び PT で要約し、有害事象を発現した被験者数及び発現割合を示した。また、心血管イベントを評価した MYK-461-005 試験及び MYK-461-007 試験の EXPLORE-LTE コホートでは、上記に加え総曝露期間で調整した有害事象の発現率（100 人年あたり）を PT 別に示した。総曝露期間で調整した有害事象の発現率（100 人年あたり）は、ある事象が発現した被験者の数を治験薬の投与開始から事象初回発現までの治験薬の総曝露期間（年）で除した値に 100 をかけたものと定義した。

All-Mava oHCM 及びいずれの試験でも、同一の被験者に同一の SOC 又は PT が複数回発現した場合は、その SOC 又は PT で 1 例とカウントした。また、有害事象の重症度の集計では、PT が同一でグレードが異なる有害事象が同一の被験者に発現した場合、最も高いグレードを集計した。

6) 器官別又は症候群別の有害事象の定義

特に注目すべき有害事象、イベント判定された有害事象（心血管イベント）、臨床的に注目すべき事象を規定し、カテゴリー毎に要約した。定義の詳細を以下に示す。

特に注目すべき有害事象

特に注目すべき有害事象は、過量投与（症候性過量投与）、LVEF の低下（30%以下）及び妊娠（胚・胎児毒性）とした。これらの事象は、mavacamten の薬理学的作用及び非臨床試験の所見に基づいて事前に特定し、有害事象及び追加情報を収集した。LVEF の低下は、治験実施医療機関で読影した心エコー結果に基づいて報告された。過量投与は、予定より多いカプセル数の治験薬を服用することと定義した。このうち、1 件以上の有害事象を伴う過量投与を症候性過量投与とした。特に注目すべき有害事象の安全性データは、MYK-461-004 試験を除く全ての試験で eCRF から収集された。

イベント判定された有害事象

MYK-461-005 試験及び MYK-461-007 試験では、事前に規定した事象（心血管死、脳卒中、急性心筋梗塞、CV 及び非 CV による全ての入院、心不全、心房細動及び心房粗動、ICD 療法、蘇生された心停止及び心室性頻脈性不整脈）を独立した CEAC が盲検下で評価した。CEAC は議長を含む 5 名の専門家で構成され、このうち 4 名が心血管系疾患の専門家であり、全員が心不全分野の専門知識を有し、このうち 2 名が心律動装置の植込み及び治療の専門知識を有していた。また、1 名が脳卒中の専門医であった。CEAC は事前に規定した事象の臨床経過及び診断に対して、盲検化された原資料を審査し、CV イベントを判定した。また、全ての入院及び死亡を原資料に基づいて審査し、CV イベント又は非 CV イベントに分類した。CEAC により判定された心血管死、脳卒中、急性心筋梗塞及び心不全による入院を MACE-adjudicated として集計した。なお、CEAC による評価項目の詳細は、CEAC Charter に示した（MYK-461-005 CSR Appendix 16.1.9 及び MYK-461-007 Interim CSR Appendix 16.1.4）。

CV027004 試験及び MYK-461-017 試験では、MACE と疑われる事象として、規定した CMQ の PT（SMQ narrow 心不全、死亡並びに入院を伴う有害事象）を評価対象とした（CV027004 統計解析計画書 7.6.7 項、MYK-461-017 Primary CSR Appendix 10）。これらの個々の事象をメディカルモニター及びセーフティーフィジシャンが評価し、MACE に該当する事象を特定した。

臨床的に注目すべき事象

臨床的に注目すべき事象は、oHCM の臨床経過に関わる重要な事象、mavacamten の薬理作用、非臨床試験及び臨床試験の結果、並びに新有効成分の薬剤で一般的に懸念される重要な事象に基づいて選択した。これらの事象は、以下の MedDRA PT 若しくは HLT、又は SMQ に該当する事象と定義し、グループ化して示した。なお、各事象の定義の詳細は、モジュール 5.3.5.3-3 及び CV027004 試験の統計解析計画書 7.6.7 項に示した。MYK-461-017 試験の臨床的に注目すべき事象は、ISS と同じ定義に基づいて要約した。

- 心血管イベント
  - 心不全：SMQ narrow「心不全」に含まれる PT

- MACE-SMQ：PT 別の心臓死、心突然死、突然死、SMQ narrow「心筋梗塞」、SMQ「出血性中枢神経系血管障害及び虚血性中枢神経系血管障害」に含まれる PT
- 心房細動および心房粗動：MYK-461-005 試験、All-Mava oHCM 及び MYK-461-017 試験では、PT 別の心房細動又は心房粗動と定義した。CV027004 試験では、PT 別の心房細動、心房粗動、又は慢性心房腸異常調律症候群と定義した。
- 心室性頻脈性不整脈：SMQ「心室性頻脈性不整脈」に含まれる PT
- QTc 間隔延長：PT 別の心電図ＱＴ延長
- 失神又は失神寸前の状態（narrow）：PT 別の失神又は失神寸前の状態
- 失神又は失神寸前の状態（broad）：PT 別の失神、失神寸前の状態、起立血圧低下、浮動性めまい、転倒発作、低血圧、意識消失及び起立性低血圧
- 低血圧：PT 別の起立血圧低下、低血圧及び起立性低血圧

- 腎機能異常に関連する事象：SMQ narrow「急性腎不全」
- 肝機能異常に関連する事象：SMQ narrow「肝不全、肝線維症、肝硬変およびその他の肝細胞障害」、SMQ narrow「肝臓関連臨床検査、徴候および症状」及び SMQ narrow「非感染性肝炎」
- 重症皮膚副作用：SMQ narrow「重症皮膚副作用」
- 転倒に関連する事象
  - 浮動性めまい：PT 別の浮動性めまい、労作性めまい及び体位性めまい
  - 失神又は失神寸前の状態（narrow）：PT 別の失神寸前の状態及び失神
  - 協調運動および平衡障害：HLT の協調運動および平衡障害
  - 転倒：PT 別の転倒
  - 事故および損傷：SMQ narrow「事故および損傷」
- 消化器系異常に関連する事象：SMQ narrow「消化管の非特異的症状および処置」
- 横紋筋融解症およびミオパチー：SMQ narrow「横紋筋融解症／ミオパチー」
- 自己免疫疾患：HLGT の自己免疫障害
- 過敏症：SMQ narrow「過敏症」

<u>妊娠、過量投与及び投薬過誤</u>

All Mava oHCM では、妊娠、並びに過量投与及び投薬過誤をさらに精査するため、有害事象に基づく定義を以下のとおり設定し、発現状況を要約した。また、有害事象に紐づかない安全性データベースを含むその他の情報源からも、必要に応じて安全性データを収集した。

- 妊娠は、SOC「妊娠、産褥および周産期の状態」に含まれる PT と定義した。eCRF（特に注目すべき有害事象：妊娠）及び安全性データベースからも妊娠例の情報を収集した。
- 過量投与は、PT 別の偶発的過量投与及び過量投与、並びに eCRF（特に注目すべき有害事象：過量投与）及び安全性データベースから収集した過量投与と定義とした。
- 投薬過誤は、SMQ broad の投薬過誤に含まれる PT と定義した。

各事象の定義の詳細は、モジュール 5.3.5.3-3 に示した。

7) 部分集団別解析

mavacamten の安全性シグナルを詳細に検討するため、ベースライン時点の以下の内因性及び外因性要因別に、有害事象を解析した。CYP2C19 表現型別では、CYP2C19 PM の被験者個別の最終投与量、並びに、投与中断基準への該当の有無、及び該当した被験者の有害事象の発現状況を個別に検討した。

<u>内因性：</u>

統合解析（All-Mava oHCM, nHCM／MYK-461-005 試験, MYK-461-006 試験 併合データ）

- 性別（男性／女性）
- 年齢（49 歳以下／50～64 歳／65 歳以上）
- CKD のステージ［Grade 1 及び 2（推定 CrCl 60 mL/min 以上）／Grade 3a 及び 3b（CrCl 30～60 mL/min 未満）］

統合解析（All-Mava oHCM）

- CYP2C19 PM（Listing より被験者個別に検討）

国内第 3 相試験（CV027004）

- CYP2C19 表現型（PM／IM／NM）

海外第 3 相試験（MYK-461-017）

- 性別（男性／女性）
- 年齢（49 歳以下／50～64 歳／65 歳以上）
- CYP2C19 PM（Listing より被験者個別に検討）

<u>外因性：</u>

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

- ベースライン時点の β 遮断薬の使用（有／無）

海外第 3 相試験（MYK-461-017）

- ジソピラミドの併用（有／無）

なお、MYK-461-017 試験の部分集団解析結果は、長期投与期の結果を提示した。

1.1.2.3.2 治験薬の投与中止、投与中断、減量基準

臨床試験で用いた mavacamten の用量を Table 1.1.1-1 に示した。MYK-461-005 試験、MYK-461-007 試験、MYK-461-017 試験及び CV027004 試験の治験薬の用量調節基準はモジュール 2.7.3 Table 1.1.6-1 に、MYK-461-004 試験及び MYK-461-008 試験の用量調整基準はモジュール 2.7.6 に示した。

mavacamten の用法用量は、LVOT 圧較差を低下させ症状を緩和し、過度の薬理作用（LVEF 低下）を回避させ、安全性を確保するために、個々の被験者に応じた最適な用量に漸増及び漸減することを目標に設定された。

開発早期の臨床試験（MYK-461-004、MYK-461-005、MYK-461-008）では、mavacamten の用量調節を血漿中薬物濃度及び臨床反応（例、LVOT 圧較差及び LVEF）の組み合わせに基づき実施した。開発後期の MYK-461-007 試験、MYK-461-017 試験及び CV027004 試験では、mavacamten の用量調節を心エコーで測定した臨床反応（LVOT 圧較差及び LVEF）に基づき実施した。

また、各試験で治験薬の投与中止、投与中断、減量基準を事前に設定した（Table 1.1.2.3-1）。本概要では、これらの基準のうち安全性の管理に関わる基準［LVEF の低下（50%未満、45%未満及び30%以下）、QTcF 間隔延長、血漿中薬物トラフ濃度の上昇（1000 ng/mL 以上）、肝毒性、及び SRT の実施］に該当した被験者の状況を要約した。

Table 1.1.2.3-1: Protocol-Specified Criteria in the Integrated Studies for Actions Taken with Study Treatment Other than Due to Adverse Events

Study	Threshold	Guidance for Actions Taken
LVEF 低下及び収縮機能障害		
MYK-461-005	LVEF< 50%（中央判定）	• 一時投与中断し、追跡調査来院時に本基準に該当しない場合は 1 段階減量して再開、該当する場合は永続的に中止する • 1 日用量が 2.5 mg の場合は永続的に投与中止（すなわち、プラセボに変更）
	LVEF ≤ 30%（施設判定）	• 永続的に投与中止
	収縮機能障害に関連する心不全の新規発現又は増悪	
MYK-461-007 EXPLORER-LTE コホート	LVEF < 50%（施設判定）	• 一時投与を中断し、追跡調査来院時に本基準に該当しない場合は 1 段階減量して再開、該当する場合は永続的に中止する • 1 日用量が 2.5 mg の場合は永続的に投与中止
	LVEF ≤ 30%（施設判定）	• 永続的に投与中止
	収縮機能障害に関連する心不全の新規発現又は増悪	
MYK-461-008	LVEF < 45%（中央判定）	• 一時投与を中断し、追跡調査来院時に LVEF ≥ 55%（施設判定）かつ、QTcF 間隔 < 500 ms であった場合は同量（1 日用量 5 mg の場合のみ）又は 1 段階減量して再開、LVEF < 55%であった場合は永続的に中止する
	収縮機能障害に関連する心不全の新規発現又は増悪	• 永続的に投与中止
	SRT の実施	

Table 1.1.2.3-1: Protocol-Specified Criteria in the Integrated Studies for Actions Taken with Study Treatment Other than Due to Adverse Events

Study	Threshold	Guidance for Actions Taken
CV027004	LVEF < 50%（主要評価期：中央判定／長期投与期：施設判定）	• 一時投与を中断し、追跡調査来院時に本基準に該当しない場合は1段階減量して再開、該当する場合は永続的に中止する • 1 日用量が 1 mg の場合は永続的に投与中止
	LVEF ≤ 30%（施設判定）	• 永続的に投与中止
MYK-461-017	LVEF < 50%（二重盲検期及び実薬投与期：中央判定／長期継続投与期：施設判定）	• 一時投与を中断し、追跡調査来院時に本基準に該当しない場合は 1 段階減量（1 日用量 2.5 mg の場合は同量）して再開 • 1 日用量が 2.5 mg で一時投与中断の 2 回目の追跡調査来院時に本基準に該当する場合は永続的に投与中止
	LVEF ≤ 30%（施設判定）	• 永続的に投与中止
QTcF 間隔延長		
MYK-461-005	以下のうちいずれか小さい方に該当： - QTcF 間隔がベースラインから 15%延長 - QTcF 間隔 ≥ 520 ms（QRS 幅が狭い場合） - QTcF 間隔 ≥ 550 ms（QRS 幅が広い場合）	• 一時投与を中断し、追跡調査来院時に本基準に該当しない場合は1段階減量して再開、該当する場合は永続的に中止する • 1 日用量が 2.5 mg の場合は永続的に投与中止（すなわち、プラセボに変更）
MYK-461-007 EXPLORER-LTE コホート[a]		• 一時投与を中断し、追跡調査来院時に本基準に該当しない場合は1段階減量して再開、該当する場合は永続的に中止する • 1 日用量が 2.5 mg の場合は永続的に投与中止
MYK-461-008		• 一時投与を中断し、追跡調査来院時に本基準に該当しない場合は同量（1 日用量 5 mg の場合のみ）又は1段階減量して再開、該当する場合は永続的に中止する
CV027004		• 一時投与を中断し、追跡調査来院時に本基準に該当しない場合は1段階減量して再開、該当する場合は永続的に中止する • 1 日用量が 1 mg の場合は永続的に投与中止
MYK-461-017	規定なし	
血漿中薬物トラフ濃度の上昇		
MYK-461-005	血漿中薬物トラフ濃度 > 700 ng/mL かつ < 1000 ng/mL（LVEF は ≥ 50%であること）	• 1 段階減量 • 1 日用量が 2.5 mg の場合は永続的に投与中止（すなわち、プラセボに変更）

Table 1.1.2.3-1: Protocol-Specified Criteria in the Integrated Studies for Actions Taken with Study Treatment Other than Due to Adverse Events

Study	Threshold	Guidance for Actions Taken
	血漿中薬物トラフ濃度 ≥1000 ng/mL	• 一時投与を中断し、追跡調査来院時に本基準に該当しない場合は1段階減量して再開、該当する場合は永続的に中止する • 1日用量が2.5 mgの場合は永続的に投与中止（すなわち、プラセボに変更）
MYK-461-007 EXPLORER-LTE コホート[a]	血漿中薬物トラフ濃度 ≥ 1000 ng/mL	• 一時投与を中断し、追跡調査来院時に本基準に該当しない場合は1段階減量して再開、該当する場合は永続的に中止する • 1日用量が2.5 mgの場合は永続的に投与中止
MYK-461-008	血漿中薬物トラフ濃度 ≥ 1000 ng/mL	• 一時投与を中断し、追跡調査来院時に本基準に該当しない場合は1段階減量（1日用量が5 mgの場合は同一用量）して再開、該当する場合は永続的に中止する
CV027004	血漿中薬物トラフ濃度 ≥ 1000 ng/mL	• 一時投与を中断し、追跡調査来院時に本基準に該当しない場合は1段階減量して再開、該当する場合は永続的に中止する • 1日用量が1 mgの場合は永続的に投与中止
MYK-461-017	規定なし	
肝毒性		
MYK-461-005 MYK-461-004 MYK-461-007 EXPLORER-LTE コホート	以下の全てに該当： - TBL > 2×ULN 又は INR > 1.5 - AST 又は ALT > 3×ULN（ベースライン値が ULN 未満の場合） - その他の臨床検査値異常の原因がない	• 永続的に投与中止 • 肝毒性の別の原因が特定された場合、又は差し迫っていない状況が認められた場合、治験担当医師が一時的投与中断が適切と判断する場合がある
MYK-461-008 CV027004 MYK-461-017	以下のいずれかに該当： - AST 又は ALT > 8×ULN - 2週間以上にわたり AST 又は ALT が> 5×ULN かつ < 8 ×ULN - AST 又は ALT が> 5×ULN かつ< 8×ULN であり、追跡調査のスケジュールを遵守できない - 肝炎の臨床症状又は兆候を有し、AST 又は ALT が> 3×ULN	• 薬物性肝障害の原因調査中は投与を一時中断し、別の原因が発見され、臨床検査値異常が正常値又はベースライン値まで回復した場合は、再投与を検討してもよい

Table 1.1.2.3-1: Protocol-Specified Criteria in the Integrated Studies for Actions Taken with Study Treatment Other than Due to Adverse Events

Study	Threshold	Guidance for Actions Taken
	- TBL > 3×ULN - ALP > 8×ULN - （AST 又は ALT > 3×ULN）かつ（TBL > 2×ULN 又は INR > 1.5）（CV027004 及び MYK-461-017 のみ）	
	治験薬再投与により肝毒性の徴候又は症状が再発	• 永続的に投与中止

Abbreviations: ALP = alkaline phosphatase; ALT = alanine aminotransferase; AST = aspartate aminotransferase; INR = international normalized ratio; LTE = long-term extension; LVEF = left ventricular ejection fraction; OLE = open-label extension; QTc = corrected QT; QTcF = QTc interval using Fridericia's method; TBL = total bilirubin; ULN = upper limit of normal
Note: Criteria in this table reflect current protocol versions at study completion or at the time of data cutoff for this SCS. Please refer to individual study protocols for additional details.

a 治験実施計画書改訂第 4 版では、血漿中薬物トラフ濃度 1000 ng/mL 以上、QTcF 間隔延長の投与中断基準は削除された（MYK-461-007 Interim-3 CSR Appendix 16.1.1、7.4.2 項）。

Note: Other protocol-specified criteria for actions taken with study treatment (e.g. pregnancy, subject withdrawal of consent, study termination, etc.) are not included in this table, but can be found in individual study protocols.
Source: MYK-461-004 protocol, Section 7.4; MYK-461-005 protocol, Sections 7.3 and 7.4; MYK-461-007 protocol, Sections 7.4 and 7.5; MYK-461-008 protocol, Sections 4, 7.4 and 7.5; MYK-461-017 protocol, Sections 5.6 and 5.7; CV027004 Protocol , Sections 8.1 and 9.2.

1.1.2.3.3 臨床検査値

MYK-461-005 試験及び All-Mava oHCM では、臨床検査値のベースライン後の最も悪化した値（最高値又は最低値）及びベースラインからの変化量の記述統計量を投与群及び集団別に算出した。また、各検査値の中央検査機関の基準範囲（Low、Normal、High）に基づき、ベースライン後の最高値又は最低値がベースラインと比較して悪化した被験者数とその割合を集計した。CV027004 試験及び MYK-461-017 試験では、各評価時点の実測値及びベースラインからの変化量の記述統計量を投与群別に算出した。また、各検査値の中央検査機関の基準範囲（Low、Normal、High）に基づき、各評価時点の値がベースラインと比較して変動した被験者数とその割合を集計した。

肝機能に関する検査項目は、Table 1.1.2.3-1 に記載した肝毒性の基準に該当した被験者数とその割合を集計した。また、以下の臨床的に注目すべき異常値に該当した被験者数及びその割合を集計した。

- ALT：> 3×ULN／> 5×ULN／> 10×ULN／> 20×ULN
- AST：> 3×ULN／> 5×ULN／> 10×ULN／> 20×ULN
- ALP：> 1.5×ULN
- TBL：> 1.5 ×ULN／> 2×ULN

- Hy's Law：ALT 又は AST > 3× ULN かつ TBL > 2 × ULN（トランスアミナーゼ増加が TBL 増加と同時又は先行する場合）

さらに、TBL 及び ALT のピーク値の相関をグラフで示した。

1.1.2.3.4 バイタルサイン

MYK-461-005 試験及び All-Mava oHCM では、バイタルサイン（SBP、DBP、呼吸数、心拍数、体温）並びに体重及び BMI のベースライン後の最高値又は最低値、及びベースラインからの変化量の記述統計量を投与群別に算出した。MYK-461-017 試験では、SBP、DBP、呼吸数、心拍数、体温、体重及び BMI の各評価時点の実測値及びベースラインからの変化量の記述統計量を投与群別に算出した。CV027004 試験では、SBP、DBP、心拍数の各評価時点の実測値及びベースラインからの変化量の記述統計量を投与群別に算出した。

1.1.2.3.5 12 誘導心電図

MYK-461-005 試験及び All-Mava oHCM では、心電図パラメータ（QTcF 間隔、心拍数、PR 間隔及び QRS 幅）のベースライン後の最高値及び最低値、並びにベースラインからの変化量の記述統計量を投与群別に算出した。CV027004 試験及び MYK-461-017 試験では、心電図パラメータ（QTcF 間隔、心拍数、PR 間隔及び QRS 幅）の各評価時点の実測値及びベースラインからの変化量の記述統計量を投与群別に算出した。

また、QTcF 間隔は以下の基準に該当した被験者数とその割合を集計した。

- 450 ms、480 ms、500 ms、520 ms、550 ms 超
- ベースラインから 30 ms、60 ms を超える上昇
- ベースラインからの最大変化量が 15%超

また、MYK-461-005 試験及び CV027004 試験では、血漿中 mavacamten 濃度と QTcF のベースラインからの変化量との関係を示す血漿中 mavacamten 濃度-QTcF 間隔回帰分析の結果を提示した。

1.1.2.3.6 心エコー検査

いずれの臨床試験でも、Table 1.1.2.3-1 に示した LVEF の基準値に該当した被験者数を要約した。

さらに、MYK-461-005 試験及び All-Mava oHCM では、LVEF のベースライン後の最低値及び、最低値までの絶対的変化量及び相対的変化量を投与群別に算出した。

1.1.2.3.7 心律動モニタリング（ホルター心電計）

評価時点ごとに、心房細動及び NSVT が検出された被験者数及び割合を示し、最大心拍数の実測値の記述統計量を要約した。

1.2 全般的な曝露状況

1.2.1 被験者の内訳

1.2.1.1 海外第 3 相試験（MYK-461-005）

スクリーニングされた 429 例のうち 251 例が、mavacamten 群（123 例）又はプラセボ群（128 例）にランダムに割り付けられた。251 例の全ての被験者に治験薬が 1 回以上投与された。これらの被験者を安全性解析対象集団（Safety Analysis Population）とした（MYK-461-005 CSR Table 14.1.3、Table 14.1.1）。

大部分の被験者が Week 30 までの治験薬の投与を完了し、その割合は群間で同程度であった［mavacamten 群 96.7%（119 例）、プラセボ群 97.7%（125 例）、以下同順］。治験薬の投与を中止した被験者は mavacamten 群で 4 例、プラセボ群で 3 例であった。中止理由は、有害事象（2 例、0 例）、その他及び同意撤回（各 1 例、1 例）並びに死亡（0 例、1 例）であり、群間で偏りはみられなかった（MYK-461-005 CSR Table 14.1.1）。

1.2.1.2 統合解析（All-Mava oHCM）

All-Mava oHCM 全体で 1 回以上 mavacamten の投与を受けた oHCM 被験者は 260 例であり、これらの被験者を安全性解析対象集団（Safety Analysis Population）とした。このうち 244 例（93.8%）は、親試験（MYK-461-005 試験及び MYK-461-004 試験）の終了後に長期継続投与試験（MYK-461-007 試験及び MYK-461-008 試験）に移行し、mavacamten の投与を継続又は開始した被験者であった。長期継続投与試験に移行しなかった被験者は、MYK-461-005 試験（N = 251）では mavacamten 群の 8 例及びプラセボ群の 12 例、MYK-461-004 試験（N = 21）では、8 例であった（ISS Table 1.1、MYK-461-004 CSR、Table 14.1.1.A、Table 14.1.1.B）。

治験薬の投与を中止した被験者は 21 例（8.1%）であり、主な中止理由は有害事象（10 例）並びに、投与中止基準への該当及び同意撤回（各 4 例）であった。なお MYK-461-007 試験では、COVID-19 感染拡大のため試験を中止した被験者が 24 例（oHCM 患者）おり、このうち全例が再登録され、治験薬の投与再開した。

1.2.1.3 国内第 3 相試験（CV027004）

スクリーニングされた 43 例のうち、38 例が 1 回以上 mavacamten の投与を受けた。38 例全例を安全性解析対象集団（Safety Analysis Population）とした（CV027004 Primary CSR Table 14.1.1.5）。

Week 30 までの治験薬の投与を完了した被験者は、36 例（94.7%）であり、Week 30 以降も治験薬の投与を継続している（CV027004 Primary CSR Table 14.1.1.3.1）。治験薬の投与を中止した被験者は 2 例（5.3%）であり、中止理由は同意撤回（1 例）及び 1 mg 投与中の投与中断基準（QTcF 間隔延長）への該当（1 例）であった（CV027004 Primary CSR Appendix 16.2.1.3.1）。

1.2.1.4 海外第 3 相試験（MYK-461-017）

<u>二重盲検期</u>

スクリーニングされた 152 例のうち 112 例が、mavacamten 群又はプラセボ群（各 56 例）にランダムに割り付けされた。このうち、プラセボ群 1 例（治験薬の初回投与前の同意撤回）を除く 111 例に治験薬が 1 回以上投与された。これらの被験者を安全性解析対象集団（Safety Analysis Population）とした（MYK-461-017 Primary CSR Table 14.1.1.3、Table 1.1.1）。

ランダム化された 112 例のうち、110 例［mavacamten 群 56 例、プラセボ群 54 例、以下同順］が Week 16 の来院を完了した。Week 16 までにプラセボ群の 2 例が試験を中止し、その中止理由は、除外基準（中等度～重度の大動脈狭窄）への抵触（1 例）及び、治験薬の初回投与前の同意撤回（1 例）であった。

また、大部分の被験者が Week 16 までの治験薬の投与を完了した［mavacamten 群 54 例、プラセボ群 52 例、以下同順］。治験薬の投与を中止した被験者数は群間で同程度であった［2 例（3.6%）、3 例（5.4%）］。中止理由の内訳は、SRT の実施（2 例、2 例）、治験実施計画書からの逸脱（ランダム化のエラー）（0 例、1 例）であり、群間で偏りはみられなかった。

<u>長期投与期</u>

Week 16 までの治験薬の投与を完了した被験者（mavacamten 群 54 例、プラセボ群 52 例）が長期投与期に移行し、プラセボ群の被験者は mavacamten の投与を開始した。

データカットオフ日までに、死亡により試験を中止した被験者は mavacamten 移行例の 1 例であった（MYK-461-017 Primary CSR Table 14.1.1）。Week 16 以降データカットオフ日までに mavacamten の投与を中止した被験者は、mavacamten 継続例で 2 例、mavacamten 移行例で 7 例であった。主な投与中止の理由は、SRT の実施（mavacamten 継続例 1 例、mavacamten 移行例 3 例、以下同順）、投与中止基準への抵触（0 例、2 例）、同意撤回（1 例、1 例）であった（MYK-461-017 Primary CSR Listing 16.1.1）。本データカットオフ時点で本試験は継続中である。

1.2.2 曝露の程度

1.2.2.1 海外第 3 相試験（MYK-461-005）

治験薬の曝露期間［平均値（SD）］は、投与群間で同程度であった［mavacamten 群 6.91（0.782）ヵ月、プラセボ群 6.90（0.576）ヵ月、以下同順］。mavacamten 群の各評価時点の投与量は、モジュール 2.7.6、2.5.1.12.3.1 項に示した（Table 1.2.2.2-1）。

投与中断期間を除いた治験薬の曝露期間［平均値（SD）］も同様に、投与群間で同程度であり、投与中断期間を考慮しなかった場合と大きく変わらなかった［6.83（0.846）ヵ月、6.83（0.0636）ヵ月］（ISS Table 3.1）。

なお、mavacamten の 1 日平均投与量［平均値（SD）］は 6.69（2.242）mg であった（ISS Table 3.1）。Week 26 時点の mavacamten の投与量は、5 mg が最も多く（60 例、48.8%）、次いで 10 mg（40 例、32.5%）、15 mg（13 例、10.6%）、2.5 mg（6 例、4.9%）であった（MYK-461-005 CSR、Table 14.1.12.2）。

1.2.2.2 統合解析（All-Mava oHCM）

1.1.2.2.1 項に示した通り、All-Mava oHCM で集計した mavacamten の曝露期間は mavacamten の投与開始以降とし、プラセボ投与期間を除外した。親試験から長期継続投与試験に移行した被験者の mavacamten 曝露期間は、親試験と長期継続投与試験での mavacamten の投与期間の総期間とした。また、親試験の最終投与日から長期継続投与試験の初回投与日までの期間は曝露期間に含めなかった。

All-Mava oHCM では、mavacamten の曝露期間［平均値（SD）］は、19.88（8.641）ヵ月であり、MYK-461-005 試験と比べて 1 年程度長かった。本剤の累積曝露期間が 6 ヵ月超の被験者は 244 例（93.8%）、12 ヵ月超の被験者は 218 例（83.8%）、24 ヵ月超の被験者は 77 例（29.6%）であった（Table 1.2.2.2-1）。

投与中断期間を除いた治験薬の曝露期間［平均値（SD）］は 19.73（8.630）ヵ月であり、投与中断期間を考慮しなかった場合と大きく変わらなかった（ISS Table 3.1）。

All-Mava oHCM に含めたデータカットオフ日時点で、MYK-461-007 試験 EXPLORER-LTE コホート（N = 231）の mavacamten 曝露期間［平均値（SD）］は 71.599（22.6305）週であった（MYK-461-007 Interim Adhoc Report Table 14.1.2.4.1）。COVID-19 感染拡大により試験を中止し、その後再開した 24 例に対しては、中止前の初回の治験薬投与からの曝露期間を算出した。2 年以上投与期間を延長した最新カットオフ日時点の結果は 5.11.2 項に示した。

親試験の最終投与日から長期継続投与試験の初回投与日の間の平均期間（SD）は以下のとおりであり、曝露期間からは除外された（ISS Table 43）。

- MYK-461-005 試験の最終投与日から長期継続投与試験（MYK-461-007）の初回投与日まで：15.66（8.794）週
- MYK-461-004 試験の最終投与日から長期継続投与試験（MYK-461-008 試験）の初回投与日まで：53.30（15.704）週

なお、All-Mava oHCM の治験薬の 1 日平均投与量［平均値（SD）］は MYK-461-005 試験と同程度であった［6.85（3.524）mg］（ISS Table 3.1）。

Table 1.2.2.2-1: ISS: Drug Exposure (Safety Analysis Population)

	MYK-461-005		All-Mava oHCM (N = 260)
	Mavacamten (N = 123)	Placebo (N = 128)	
Duration of Exposure (Months)			
N	123	128	260
Mean ± SD	6.91 (0.782)	6.90 (0.576)	19.88 (8.641)
Median	7.00	6.97	20.29
Q1, Q3	6.93, 7.13	6.80, 7.13	14.08, 25.33
Min, Max	0.3, 9.3	1.4, 7.7	0.3, 42.5
Duration of Exposure			
<= 3 months	2 (1.6)	1 (0.8)	13 (5.0)
> 3-6 months	1 (0.8)	2 (1.6)	3 (1.2)
> 6-12 months	120 (97.6)	125 (97.7)	26 (10.0)
> 12-18 months	0	0	57 (21.9)
> 18-24 months	0	0	84 (32.3)
> 24-30 months	0	0	50 (19.2)
> 30 months	0	0	27 (10.4)
Cumulative Duration of Exposure			
0-3 months	2 (1.6)	1 (0.8)	13 (5.0)
> 3 months	121 (98.4)	127 (99.2)	247 (95.0)
> 6 months	120 (97.6)	125 (97.7)	244 (93.8)
> 12 months	0	0	218 (83.8)
> 18 months	0	0	161 (61.9)
> 24 months	0	0	77 (29.6)
> 30 months	0	0	27 (10.4)
Adjusted Duration of Exposure (Months)[a]			
N	123	128	260
Mean ± SD	6.83 (0.846)	6.83 (0.636)	19.73 (8.630)
Median	7.00	6.97	19.70
Q1, Q3	6.90, 7.13	6.75, 7.08	14.08, 25.13
Min, Max	0.3, 9.3	1.4, 7.7	0.3, 42.5

[a] Adjusted duration of exposure excludes time off drug due to temporary interruptions.
All-Mava oHCM included: MYK-461-004, MYK-461-005, MYK-461-007 EXPLORER-LTE cohort, MYK-461-008
Source: ISS Table 3.1

1.2.2.3 国内第 3 相試験（CV027004）

治験薬の曝露期間［平均値（SD）］は、29.068（4.8155）週であった（Table 1.2.2.3-1）。

投与中断期間を除いた治験薬の曝露期間［平均値（SD）］は 28.383（4.9347）週であり、投与中断期間を考慮しなかった場合と大きく変わらなかった。

治験薬の 1 日平均投与量（SD）は 4.514（2.4035）mg であった。Week 30 時点の mavacamten の投与量は、5 mg 及び 10 mg が最も多く［各 10 例（26.3%）］、次いで 2.5 mg［6 例（15.8%）］、1 mg［5 例（13.2%）］、15 mg［4 例（10.5%）］であった（CV027004 Primary CSR、Table 14.1.5.1.1、Table 14.1.5.3）。また、2 例は Week 30 までに投与中止、1 例は休薬中であったため、計 3 例（7.9%）には Week 30 時点で治験薬が投与されていなかった。Week 30 までの最高投与量は、15 mg が 5 例、10 mg が 12 例、5 mg が 11 例、2.5 mg が 10 例であり、被験者毎で投与量は異なっていた（CV027004 Primary CSR、Appendix 16.2.5.1.2）。

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

Table 1.2.2.3-1: CV027004: Summary of Drug Exposure (Safety Analysis Population)

	Mavacamten (N = 38) n (%)
Duration of Exposure (Weeks)[a]	
N	38
Mean	29.068
SD	4.8155
Median	30.143
Min, Max	5.57, 31.14
Q1, Q3	29.857, 30.429
Adjusted Duration of Exposure (Weeks)[b]	
N	38
Mean	28.383
SD	4.9347
Median	30.143
Min, Max	5.57, 31.14
Q1, Q3	29.286, 30.429

The last dose date in this table is defined as the start treatment date at Week 30 for participants who completed this period.

a Duration of exposure is the interval between first dose date and last dose date in the corresponding period.
b Adjusted duration of exposure is the duration of exposure with adjustment for the period of dose interruptions.
Source: CV027004 Primary CSR Table 14.1.5.1.1

1.2.2.4 海外第 3 相試験（MYK-461-017）

二重盲検期

治験薬の曝露期間［平均値（SD）］は、投与群間で同程度であった［mavacamten 群 16.95（2.134）週、プラセボ群 16.49（2.846）週］（Table 1.2.2.4-1）。mavacamten 群の各評価時点の投与量は、モジュール 2.7.6、2.5.2.12.3.1 項に示した。

長期投与期

mavacamten 継続例では Day 1、mavacamten 移行例では Week 16 を起点とし、データカットオフ日までの mavacamten の曝露期間を Table 1.2.2.4-1 に示した。

mavacamten の曝露期間［平均値（SD）］は、mavacamten 継続例では 42.22（18.118）週、mavacamten 移行例では 22.23（16.580）週であり、試験デザインを反映して mavacamten 継続例では mavacamten の曝露期間が約 2 倍長かった。また、mavacamten 継続例では二重盲検期と比較して曝露期間（平均値）が約 25 週延長した。データカットオフ日時点で、mavacamten 継続例の 66.1%、mavacamten 移行例の 30.8%が mavacamten を 32 週以上投与していた（MYK-461-017 Primary CSR Adhoc Table 14.1.5.6）。

投与中断期間を除いた mavacamten の曝露期間［平均値（SD）］は、mavacamten 継続例では 41.92（18.101）週、mavacamten 移行例では 22.23（16.580）週であり、投与中断期間を考慮しなかった場合と大きく変わらなかった。

Table 1.2.2.4-1: MYK-461-017: Duration of Exposure to Study Therapy (Safety Analysis Population)

	DB Period		LTFU Period[a]		
	Mavacamten N = 56 n (%)	**Placebo N = 55 n (%)**	**Previous Mavacamten N = 56 n (%)**	**Previous Placebo N = 52 n (%)**	**Total Mavacamten N = 108 n (%)**
Duration of Exposure (Weeks)[b]					
Mean (SD)	16.95 (2.134)	16.49 (2.846)	42.22 (18.118)	22.23 (16.580)	32.59 (20.012)
Median	17.14	17.00	41.79	21.43	30.86
Q1, Q3	16.79, 17.86	16.57, 17.29	26.36, 54.64	6.79, 36.36	19.21, 47.29
Min, Max	2.9, 19.4	0.1, 21.0	2.9, 79.1	0.1, 59.6	0.1, 79.1
Adjusted Duration of Exposure (Weeks)					
Mean (SD)	16.79 (2.309)	16.44 (2.861)	41.92 (18.101)	22.23 (16.580)	32.44 (19.930)
Median	17.14	17.00	40.50	21.43	30.86
Q1, Q3	16.71, 17.86	16.43, 17.29	26.36, 54.64	6.79, 36.36	19.07, 46.93

Table 1.2.2.4-1: MYK-461-017: Duration of Exposure to Study Therapy (Safety Analysis Population)

	DB Period		LTFU Period[a]		
	Mavacamten N = 56 n (%)	Placebo N = 55 n (%)	Previous Mavacamten N = 56 n (%)	Previous Placebo N = 52 n (%)	Total Mavacamten N = 108 n (%)
Min, Max	2.7, 19.4	0.1, 21.0	2.7, 79.1	0.1, 59.6	0.1, 79.1

Abbreviations: DB = double-blind; LTFU = long-term follow-up; Max = maximum; Min = minimum; SD = standard deviation.

a For long-term follow up analysis, baseline represents the last assessment prior to the first dose of mavacamten for both groups. The timepoints represent exposure time to mavacamten. Data was collected from Day 1 until last dose date for previous mavacamten group and from Week 16 until last dose date for previous placebo to mavacamten treatment (by data cutoff date for both groups). Due to unevenly spaced visit schedule, the timepoints may not be exact and may include data from the nearest visit.

b Duration of exposure in weeks is the interval between first dose date and last dose date within the period and calculated as (the last dose date －the first dose date +1)/7. Adjusted duration of exposure is the duration of exposure with adjustment for the period of protocol-planned dose interruptions (triggered by IXRS or AE).

Source: MYK-461-017 Primary CSR Table 14.1.5.1 and Table 14.1.5.2.

1.3 治験実施計画書で規定した治験薬の投与中止、投与中断、減量

血漿中薬物トラフ濃度の上昇、LVEF 低下及び QTcF 間隔延長による治験薬の投与中止、投与中断及び減量基準（1.1.2.3.2 項）に該当した被験者の概要を本項に示した。

なお、いずれの試験でも肝毒性による治験薬の投与中断基準に該当した被験者はいなかった。肝毒性に関する臨床検査値の結果は 2.1.6.3.4 項 2)に示した。また、SRT の実施による投与中止基準が設けられていた MYK-461-008 試験では、SRT を実施した被験者はいなかった（Table 1.3.1.3-1）。

治験薬の投与中止、投与中断に至った有害事象は、2.1.5.1 項及び 2.1.5.2 項に示した。

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

All-Mava oHCM に含まれた試験（MYK-461-005 試験、MYK-461-007 試験 EXPLORER-LTE コホート、MYK-461-008 試験、MYK-461-004 試験）で、治験薬の投与中止、投与中断及び減量基準に該当した被験者を Table 1.3.1.3-1 に示した。なお、MYK-461-004 試験では、肝毒性の基準のみが設定された。

MYK-461-005 試験及び MYK-461-008 では、投与中止基準に該当した被験者はいなかった（ISS Listing 1.2）。

1.3.1.1 LVEF 低下

All-Mava oHCM 全体で LVEF 30%以下の投与中止基準に該当した被験者はいなかった。

All-Mava oHCM で、LVEF 50%未満の投与中断基準に該当した被験者は計 19 例であり、LVEF の中央値（範囲）は 44.67%（34.8%～49.3%）であった（ISS Table 44.1）。各試験でみられた LVEF 低下

による治験薬の投与中断の概要を以下に示す。また、本基準に該当した被験者の LVEF 値、血漿中薬物トラフ濃度、並びに併発した有害事象の発現状況を Table 7.1-1 に示した。

- MYK-461-005 試験の mavacamten 群では、本基準に該当した被験者は 8 例であった。このうち 7 例が治験薬の投与期間中であり、1 例は既に治験薬を中断していた（QTcF 間隔延長の基準に該当）（ISS Listing 25.1、Listing 26）。3 例は治験薬の投与を中断し、LVEF が 50%以上に回復したため、試験期間中に投与を再開した（ISS Listing 38）。4 例は Week 30（EOT）時点で LVEF 50%未満となったため、治験実施計画書どおりに治験薬の投与を終了した。
- MYK-461-007 試験の EXPLORER-LTE コホートでは、本基準に該当した被験者は 13 例であった。このうち 12 例が治験薬の投与期間中であり、1 例は既に治験薬を中断していた（QTcF 間隔延長の基準に該当）（ISS Listing 25.1）。12 例全例が本基準により治験薬の投与を中断し、このうち 7 例が LVEF 50%以上に回復したため、試験期間中に投与を再開した。1 例はデータカットオフ日時点で投与を再開していなかった。その他の 4 例が治験薬の投与を中止し、その後 LVEF は 50%以上に回復した（ISS Listing 38）。治験薬の投与を中止した 4 例中 2 例は有害事象［心房粗動及び駆出率減少（1 例）、心房細動、急性腎障害、駆出率減少及び NT-proBNP 増加（1 例）］を併発しており、2 例は無症候性であった（Table 7.1-1）。
  本基準に該当した 13 例中 2 例は、親試験（mavacamten 群）でも LVEF が 50%未満に低下していた。
- MYK-461-008 試験では、本基準に該当した被験者はいなかった。

All Mava oHCM

All Mava oHCM 全体で LVEF 低下（50%未満）が認められた被験者（19 例）の LVEF の推移、有害事象及び血漿中 mavamcaten 濃度の結果を以下に要約した。

- LVEF の低下は可逆的であり、投与中断／投与中止以降に LVEF を測定した被験者ではいずれも 50%以上に回復していた（ISS Listing 25.1、Lisitng 38）。
- 19 例中 9 例では、駆出率減少を除き、LVEF 低下に伴う症候性の有害事象が認められなかった（Table 7.1-1）。また、ストレス心筋症により LVEF が低下した被験者が 2 例認められた（ISS Listing 11.1、Listing 25.1）。いずれの被験者も 65 歳超の女性であり、ストレス心筋症の人口統計学的特性と一致していた[1]。1 例は LVEF の低下により治験薬の投与中断に至り、1 例は治験薬の投与中断中（QTcF の基準に該当）であった。試験期間中に mavacamten の投与を再開したが、ストレス心筋症及び LVEF 低下は再発せず、MYK-461-007 試験への移行後も再発は認められなかった。
- LVEF 測定時又は直前の血漿中薬物トラフ濃度が 1000 ng/mL 以上であった被験者は 2 例、700 ng/mL 超 1000 ng/mL 未満であった被験者は 7 例、700 ng/mL 以下の被験者は 10 例であり、大部分の被験者では、LVEF の低下に先行するか同時期に血漿中薬物トラフ濃度の上昇（1000 ng/mL）は認められなかった（Table 7.1-1、ISS Listing 22.4）。LVEF の最低値が認められた被験者の血漿中薬物トラフ濃度の概算値は 176 ng/mL であった。

1.3.1.2 QTcF 間隔延長

All-Mava oHCM 全体で、QTcF 間隔延長の投与中断基準に該当した被験者は 8 例（MYK-461-005 試験 1 例、MYK-461-007 試験 EXPLORER-LTE コホート 7 例）であった。各試験でみられた QTcF 間隔延長による治験薬の投与中断の概要を以下に示す。

- MYK-461-005 試験では、QTcF 間隔がベースラインと比較して 15%超延長した被験者数は群間で同程度であった（mavacamten 群 1 例、プラセボ群 2 例）。mavacamten 群の 1 例は治験薬の投与を中断し、試験期間中に治験薬の投与を再開した。QTcF 間隔が 520 ms 以上であった被験者はプラセボ群の 1 例のみであり、mavacamten 群では認められなかった。
- MYK-461-007 試験の EXPLORER-LTE コホートでは、QTcF 間隔がベースラインと比較して 15%超延長した被験者は 6 例であったが、いずれの被験者も QTcF 間隔は 520 ms 未満であった。さらに、QTcF 間隔 520 ms 以上（QRS 幅が狭い場合）が 1 例で認められた。このうち 1 例は血漿中薬物トラフ濃度が 1000 ng/mL 以上であった。投与中断基準に該当した 7 例中 1 例は治験薬の投与を中止し、5 例は投与中断に至った。血漿中薬物トラフ濃度が 1000 ng/mL 以上であった被験者を含め、投与中断に至った 5 例全例が治験薬を再開した（ISS Listing 26，MYK-461-007 Interim Adhoc Report Listing 16.2.5.1）。

心電図 QT 延長の有害事象の発現状況は 2.1.6.3.2.4 項 1)に示した。

1.3.1.3 血漿中薬物トラフ濃度

- MYK-461-005 試験及び MYK-461-008 試験では、血漿中薬物トラフ濃度が治験薬の投与中断基準（1000 ng/mL 以上）に該当した被験者はいなかった。
- MYK-461-007 試験 EXPLORER-LTE コホートでは、血漿中薬物トラフ濃度が 1000 ng/mL 以上（範囲：1010 ng/mL～1570 ng/mL）に上昇した被験者が 10 例（4.3%）認められた。このうち、治験実施医療機関で測定した LVEF が 50%未満であった被験者は 2 例であり、QTcF 間隔の延長の基準に該当した被験者は 1 例であった（ISS Listing 26）。
- MYK-461-007 試験 EXPLORER-LTE コホートで、血漿中薬物トラフ濃度の上昇（1000 ng/mL 以上）と併せて有害事象が報告された被験者は 5 例であり、報告された有害事象は駆出率減少（2 例）並びに、無力症、心房粗動及び心不全（各 1 例）であった。心不全（重篤）を発現した被験者は、mavacamten の投与中止に至った。本被験者は、5.5.2 項に示した治験実施医療機関での心エコーデータの IXRS 入力エラーにより、本来より高い用量の mavacamten を投与されたために血漿中薬物トラフ濃度が上昇したと考えられる。本被験者を除き、全ての被験者は、試験期間中に治験薬の投与を再開した。

なお、MYK-461-005 試験では、LVEF が 50%以上で血漿中薬物トラフ濃度が 700 ng/mL 超 1000 ng/mL 未満の場合に治験薬を減量することとし、17 例（13.8%）が本基準に該当した（MYK-461-005 CSR Listing 16.2.5.4）。このうち 13 例（10.6%）は盲検下で mavacamten を 1 段階減量し、その他の 4 例は治験薬を減量しなかった。減量に至らなかった理由は、Week 30 の投与完了（2 例）、50%未満への

LVEF 低下による投与中断（1 例）、及び減量のための規定外追跡調査来院の未登録（1 例）であった。

Table 1.3.1.3-1: ISS: Subjects Meeting Protocol-Specified Criteria (Selected) for Actions with Study Treatment (Safety Analysis Population)

Category Subcategory	461-005 Mava (N=123)	461-005 Placebo (N=128)	461-004 (N=21)	461-007 oHCM (N=231)	461-008 (N=13)	All-Mava oHCM (N=260)
Subjects meeting thresholds for mava plasma concentration ≥ 1000 ng/mL	0	0	NA	10 (4.3)	0	10
Subjects meeting thresholds for LVEF reduction[a]	8 (6.5)	2 (1.6)	NA	13 (5.6)	0	19
LVEF < 50%	8 (6.5)	2 (1.6)	NA	13 (5.6)	NA	19
LVEF < 45%	NA	NA	NA	NA	0	0
LVEF ≤ 30%	0	0	NA	0	NA	0
Subjects meeting thresholds for QTcF prolongation[b]	1 (0.8)[c]	3 (2.3)	NA	7 (3.0)[d]	0	8
Subjects undergoing SRT	NA	NA	NA	NA	0	0

NA = not applicable (category was not specified in the protocol for the study, or the protocol specified criteria was only applicable to one study in the integrated population data)
Protocol-specified criteria were not uniform across studies; therefore, integrated population data are included solely to provide the total counts of unique subjects.
All subjects who met the indicated protocol-specified criteria are summarized in this table, irrespective of eligibility for actions to be taken based on 'on treatment' status.

a Criteria for LVEF reduction were based on site-read values for subjects in the EXPLORER-LTE cohort of Study MYK-461-007 and for all applicable LVEF ≤ 30% assessments; all other criteria for LVEF reduction were based on central-read values.
b QTcF prolongation criteria was as follows: For narrow QRS (< 120 ms), the smaller of: a 15% increase from baseline QTcF OR QTcF > 520 ms. For wide QRS (≥ 120 ms), then the smaller of: a 15% increase from baseline QTcF OR QTcF > 550 ms. For re-enrolled subjects in Study MYK-461-007, the baseline from the initial enrollment period was used.
c Two subjects who met protocol-specified criteria for QTc prolongation in Study MYK-461-005 are not included in this table but are described in the SCS; 1 subject who met criteria based on an earlier protocol version, and 1 subject who met criteria based on a baseline QTcF value that was subsequently re-adjudicated.
d For re-enrolled subjects in Study MYK-461-007, baseline QTcF from the initial enrollment was used for this table, but baseline QTcF from the re-enrollment period was used in the study for temporary discontinuation alerts in the re-enrollment period.

All-Mava oHCM included: MYK-461-004, MYK-461-005, MYK-461-007 EXPLORER-LTE cohort, MYK-461-008
Source: ISS Table 6

1.3.2 国内第 3 相試験（CV027004）

CV027004 試験では、Week 30 までに治験薬の投与中止基準（1.1.2.3.2 項）に該当した被験者はいなかった（CV027004 Primary CSR、Appendix 16.2.1.3.1）。投与中断基準に該当した被験者は、LVEF 50%未満が 1 例（2.6%）、QTcF 間隔延長（≥ 520 ms）が 1 例（2.6%）、血漿中薬物トラフ濃度の上昇（1000 ng/mL 以上）が 5 例（13.2%）であった（CV027004 Primary CSR、Table 14.1.5.2.1）。投与中断基準に該当した被験者の概要は Table 1.3.2.3-1 に示した。

1.3.2.1 LVEF 低下

Week 30 までに、LVEF 30%以下の投与中止基準に該当した被験者はいなかった（CV027004 Primary CSR Table 14.3.2.4.2.1）。

LVEF 50%未満の投与中断基準に該当した被験者は 1 例であった（Table 1.3.2.3-1）。本被験者は Day 1 時点で LVEF 68.3%であり、Week 24（mavacamten 5 mg 投与中）に 46.1%に低下した。治験薬の投与中断後の追加来院時に LVEF が 50.1%に回復したため、2.5 mg に 1 段階減量して治験薬を再開し、Week 30 時点で投与を継続している（CV027004 Primary CSR Appendix 16.2.6.1.1.1、Appendix 16.2.4.2）。

本被験者は、投与期間中に有害事象を発現せず、その他の投与中断基準にも該当しなかった（CV027004 Primary CSR Appendix 16.2.7.1.1、Appendix 16.2.5.1.2）。

1.3.2.2 QTcF 間隔延長

Week 30 までに、QTcF 間隔延長の投与中断基準に該当した被験者は 1 例であり、QTcF 間隔が 520 ms 以上であった（Table 1.3.2.3-1）。本被験者は、Day 1（投与前）の QTcF 間隔が 500 ms 超であった（507 ms）。Week 12 に 521 ms となり、最低用量の mavacamten 1 mg を投与していたため、投与を中止した。投与中止後、QTcF 間隔は回復した（485 ms）（CV027004 Primary CSR Appendix 16.2.8.2.2.1）。

本被験者は、投与期間中に有害事象を発現せず、その他の投与中断基準にも該当しなかった（CV027004 Primary CSR Appendix 16.2.7.1.1、Appendix 16.2.5.1.2）。

1.3.2.3 血漿中薬物トラフ濃度

Week 30 までに、血漿中薬物トラフ濃度上昇（1000 ng/mL 以上）の投与中断基準に該当した被験者は 6 例であり（範囲：1009 ng/mL～1224 ng/mL）、このうち 5 例が投与中断に至った（Appendix 16.2.6.2.1、Table 1.3.2.3-1）。これらの全ての被験者で、試験期間中の LVEF は 50%以上であり、概ね安定して推移した（CV027004 Primary CSR、Appendix 16.2.6.1.1.1）。また、本投与中断基準に該当した際、有害事象は発現しなかった（CV027004 Primary CSR、Appendix 16.2.7.1.6）。

投与中断後、血漿中薬物トラフ濃度が 1000 ng/mL 未満に低下したため、投与を中断した 5 例中 3 例が、1 段階減量して治験薬の投与を再開し、Week 30 時点で投与を継続している。その他の 2 例は Week 30 以降に投与を再開した（CV027004 Primary CSR、Appendix 16.2.6.2.1、Appendix 16.2.5.1.2）。

なお、上述の血漿中 mavamcanten 濃度が 1000 ng/mL に上昇したものの、投与中断に至らなかった 1 例は、CV027004 Primary CSR 4.6.2 項に示した IXRS のシステムエラーにより投与中断の指示が出されず、治験薬の投与が誤って継続された。Week 26 の血漿中薬物トラフ濃度は 1000 ng/mL 以上であったものの、Week 30 の血漿中薬物トラフ濃度は 998 ng/mL に低下し、その他の投与中断基準［LVEF 低下（50%以下）、QTcF 間隔延長］にも該当しなかったため、Week 30 時点で mavacamten の投与を継続している。本被験者は試験期間中有害事象を発現しておらず、加療のための薬剤の変更、追加も受けていなかった（CV027004 Primary CSR Appendix 16.2.7.1.1、Appendix 16.2.5.1.2、Appendix 16.2.5.3.1、Appendix 16.2.6.1.1.1、Appendix 16.2.8.2.1）。

Week 30 で血漿中 mavamcanten 濃度 1000 ng/mL 以上に上昇した被験者が 3 例認められたが、Week 30 の来院以降に投与を中断したため、投与中断基準の集計からは除外された（CV027004 Primary CSR、Appendix 16.2.5.1.2）。いずれの被験者でも、本投与中断基準に該当した際、有害事象は発現しなかった（CV027004 Primary CSR、Appendix 16.2.7.1.6）。

Table 1.3.2.3-1: CV027004: Subjects Meeting Protocol-Specified Criteria for Actions with Study Treatment (Safety Analysis Population)

No. of Patients	CYP 2C19 Phenotype	Weight	Alert Trigger Vist	Reason for Temp DC	Dose at time of Temp DC
1	Poor Metabolizer	68.9 kg	Week 24	LVEF ≤ 50%	5 mg
2	Normal Metabolizer	74.8 kg	Week 12	QTcF ≥ 520 ms	1 mg
3	Poor Metabolizer	65.2 kg	Week 18	PK ≥ 1000 ng/mL	5 mg
4	Intermediate Metabolizer	70.1 kg	Week 18	PK ≥ 1000 ng/mL	10 mg
5	Poor Metabolizer	46.5 kg	Week 18	PK ≥ 1000 ng/mL	5 mg
6	Intermediate Metabolizer	69.5 kg	Week 24	PK ≥ 1000 ng/mL	15 mg
7	Intermediate Metabolizer	53.4 kg	Week 24	PK ≥ 1000 ng/mL	10 mg

Source: CV027004 Primary CSR Appendix 16.2.4.2、16.2.5.1.2、16.2.8.2.2.1、16.2.6.1.1.1、16.2.6.2.1

1.3.3 海外第 3 相試験（MYK-461-017）

1.3.3.1 LVEF 低下

二重盲検期

いずれの投与群でも、LVEF の低下（30%以下）の投与中止基準に該当した被験者はいなかった。

LVEF 50%未満の投与中断基準に該当した被験者は mavacamten 群の 2 例であった（MYK-461-017 Primary CSR Table 14.3.2.18）。これらの被験者は無症候であり、1 段階減量した用量で mavacamten の投与を再開した。いずれの被験者も長期継続投与期（Week 32 以降）に mavacamten の投与を継続した。

長期投与期

LVEF の低下（30%以下）の投与中止基準に該当した被験者は mavacamten 移行例の 2 例であった（MYK-461-017 Primary CSR Listing 16.4.3）。これらの被験者の概要は 2.1.6.1.1.3 項に示した。

LVEF の低下（50%未満）の投与中断基準に該当した被験者は、二重盲検期の 2 例に加え、mavacamten 継続例の 2 例であった。これらの被験者は無症候であり、1 段階減量した用量で mavacamten の投与を再開した（MYK-461-017 Primary CSR 6.2.2 項、Listing 16.4.3、Listing 16.2.1）。

1.4 治験対象集団の人口統計学的特性及びその他の特性

本項では、MYK-461-005 試験及び統合解析（All-Mava oHCM）の人口統計学特性を示した。

海外第 3 相試験（MYK-461-005、MYK-461-017）及び国内第 3 相試験（CV027004）で ITT 集団に含まれた被験者の人口統計学的特性及びその他の特性は、それぞれモジュール 2.7.3、3.1.3 項に示した。MYK-461-005 試験及び CV027004 試験では、ITT 集団と安全性解析対象集団は同一であった（MYK-461-005 CSR Table 14.1.1、CV027004 Primary CSR Table 14.1.1.5）。一方、MYK-461-017 試験では、ITT 集団 112 例のうちプラセボ群 1 例（治験薬初回投与前の同意撤回）を除く 111 例を安全性解析対象集団（Safety Analysis Population）とした（MYK-461-017 Primary CSR Table 14.1.1）。また、海外第 2 相試験（MYK-461-004）及び海外長期継続投与試験（MYK-461-007、MYK-461-008）の人口統計学的特性は CSR 及び各 Interim Adhoc Report に示した。

1.4.1 海外第 3 相試験（MYK-461-005）

被験者の人口統計学的特性は、群間で大きな違いはなかった（Table 1.4.2-1）。以下に概要を示す。

- 50～64 歳の被験者が最も多く、年齢の平均値（SD）は、群間で均衡していた［mavacamten 群 58.5（12.17）歳、プラセボ群 58.5（11.75）歳、以下同順］。
- 被験者は男性が多く、男性の割合は mavacamten 群と比較してプラセボ群で高かった（53.7%、64.8%）
- ベースライン時の NYHA 心機能分類は、いずれの群でも大部分の被験者が II 度であった（71.5%、74.2%）。

1.4.2 統合解析（All-Mava oHCM）

All-Mava oHCM に含まれた被験者の人口統計学的特性及び疾患特性は以下のとおりであった（Table 1.4.2-1）。

- 50～64 歳の被験者（42.3%）が最も多く、年齢の平均値（SD）は、59.1（12.12）歳であった。

- 被験者は男性が多く、男性の割合は 60.0%であった。
- ベースライン時に β 遮断薬及び Ca 遮断薬（ジルチアゼム又はベラパミル）が多くの被験者で使用されていた（それぞれ 73.8%、15.0%）。
- 心房細動を併発していた、又は既往歴を有していた被験者の割合は 18.1%であった（ISS Table 4.1）。
- CYP2C19 PM は 5 例（1.9%）と少なかった。
- ベースライン時の NYHA 心機能分類は、大部分の被験者（69.6%）が II 度であった。
- SRT 歴は 7.3%、ICD 又はペースメーカーの留置歴は 19.6%の被験者に認められた。

Table 1.4.2-1: ISS: Summary of Demographics and Baseline Characteristics (Safety Analysis Population)

	MYK-461-005		
Category	**Mavacamten N = 123**	**Placebo N = 128**	**All-Mava oHCM N = 260**
Age (years)			
n	123	128	260
Mean (SD)	58.5 (12.17)	58.5 (11.75)	59.1 (12.12)
Median	60.0	60.0	61.0
Q1, Q3	51.0, 68.0	52.0, 67.0	52.0, 68.0
Min, Max	26, 82	18, 81	19, 82
Age, years n (%)			
< 50	27 (22.0)	25 (19.5)	54 (20.8)
50 to 64	51 (41.5)	63 (49.2)	110 (42.3)
≥ 65	45 (36.6)	40 (31.3)	96 (36.9)
Sex n (%)			
Male	66 (53.7)	83 (64.8)	156 (60.0)
Female	57 (46.3)	45 (35.2)	104 (40.0)
Race n (%)			
White	115 (93.5)	114 (89.1)	238 (91.5)
Black or African American	1 (0.8)	5 (3.9)	7 (2.7)
American Indian or Alaska Native	0	1 (0.8)	1 (0.4)
Asian	4 (3.3)	2 (1.6)	5 (1.9)
Unknown	3 (2.4)	6 (4.7)	9 (3.5)

Table 1.4.2-1: ISS: Summary of Demographics and Baseline Characteristics (Safety Analysis Population)

Category	MYK-461-005 Mavacamten N = 123	MYK-461-005 Placebo N = 128	All-Mava oHCM N = 260
Baseline Weight (kg)			
n	123	128	260
Mean (SD)	85.53 (16.611)	85.75 (18.817)	86.63 (17.359)
Median	83.50	84.40	85.00
Q1, Q3	73.00, 96.00	73.50, 95.25	75.10, 97.00
Min, Max	52.0, 148.2	46.0, 156.1	46.0, 159.7
BSA (m^2)			
n	123	128	258
Mean (SD)	1.963 (0.2253)	1.974 (0.2352)	1.984 (0.2248)
Median	1.957	2.000	1.992
Q1, Q3	1.798, 2.121	1.797, 2.147	1.826, 2.144
Min, Max	1.49, 2.67	1.37, 2.74	1.37, 2.76
Beta-blocker Use at Baseline			
n (%)[a]			
Yes	94 (76.4)	95 (74.2)	192 (73.8)
No	29 (23.6)	33 (25.8)	68 (26.2)
Calcium Channel Blocker Use at Baseline			
n (%)[b]			
Yes	25 (20.3)	17 (13.3)	39 (15.0)
No	98 (79.7)	111 (86.7)	221 (85.0)
Septal reduction therapy status			
n (%)			
Yes	11 (8.9)	8 (6.3)	19 (7.3)
No	112 (91.1)	120 (93.8)	241 (92.7)
Presence of ICD or pacemaker			
n (%)			
Yes	27 (22.0)	29 (22.7)	51 (19.6)
No	96 (78.0)	99 (77.3)	209 (80.4)
CYP2C19 Metabolizer Phenotypes			
n (%)			

Table 1.4.2-1: ISS: Summary of Demographics and Baseline Characteristics (Safety Analysis Population)

Category	MYK-461-005 Mavacamten N = 123	MYK-461-005 Placebo N = 128	All-Mava oHCM N = 260
Normal	48 (39.0)	44 (34.4)	98 (37.7)
Rapid	27 (22.0)	32 (25.0)	59 (22.7)
Ultra-rapid	4 (3.3)	3 (2.3)	8 (3.1)
Intermediate	31 (25.2)	33 (25.8)	65 (25.0)
Poor	2 (1.6)	3 (2.3)	5 (1.9)
Other	3 (2.4)	1 (0.8)	4 (1.5)
Missing	8 (6.5)	12 (9.4)	21 (8.1)
NYHA Class at Baseline n (%)			
Class I	0	0	9 (3.5)
Class II	88 (71.5)	95 (74.2)	181 (69.6)
Class III	35 (28.5)	33 (25.8)	70 (26.9)
Time since diagnosis of HCM[c]			
n	123	128	260
Mean (SD)	7.04 (7.194)	7.35 (6.597)	6.86 (6.647)
Median	4.42	6.27	5.03
Q1, Q3	2.05, 10.52	2.47, 10.34	2.00, 10.01
Min, Max	0.2, 49.3	0.2, 34.4	0.2, 49.3
Baseline CrCl (mL/min)			
n	123	128	256
Mean (SD)	110.224 (40.7193)	108.520 (40.6931)	111.384 (42.2977)
Median	105.000	98.813	105.608
Q1, Q3	81.503, 130.280	78.321, 126.122	83.342, 131.740
Min, Max	43.48, 267.58	44.25, 258.95	38.58, 385.20
CKD Stage at Baseline (mL/min) n(%)			
≥ 60	114 (92.7)	122 (95.3)	239 (91.9)
45 to < 60	8 (6.5)	5 (3.9)	15 (5.8)
30 to < 45	1 (0.8)	1 (0.8)	2 (0.8)
Missing	0	0	4 (1.5)

Abbreviation: BSA = body surface area; CKD = chronic kidney disease; CrCl = creatinine clearance; CYP = cytochrome P450; HCM = hypertrophic cardiomyopathy; ICD = implantable cardioverter defibrillator; Max = maximum; Min = minimum; NYHA = New York Heart Association; oHCM = obstructive hypertrophic cardiomyopathy; Q = quartile; SD = standard deviation

a Based on actual stratification
b Calcium channel blocker use at baseline was defined specifically as diltiazem or verapamil.
c Based on time from diagnosis of HCM to enrollment in parent study, extension studies are not included
All-Mava oHCM included: MYK-461-004, MYK-461-005, MYK-461-007 EXPLORER-LTE cohort, MYK-461-008
Source: ISS Table 2.1

2 有害事象

2.1 有害事象の解析

2.1.1 有害事象の要約

2.1.1.1 海外第 3 相試験（MYK-461-005）

有害事象の発現割合は、プラセボ群と比較して mavacamten 群で高かった（mavacamten 群 87.8%、プラセボ群 81.3%、以下同順）（Table 2.1.1.2-1）。治験薬の投与中断に至った有害事象（2.4%、4.7%）を除き、各カテゴリーの有害事象の発現割合は群間で同程度であった。試験中止に至った有害事象（1.6%、0.8%）、治験薬の投与中止に至った有害事象（1.6%、0%）、死亡に至った有害事象（0%、0.8%）はいずれの群でも発現割合が低かった。

治験薬投与期間中（Week 30 まで）に発現した有害事象の発現割合も同様に、プラセボ群と比較して mavacamten 群で高かった（87.8%、78.9%）（Table 2.1.1.2-2）。追跡調査期間中に発現した有害事象の概要は 5.8.1 項に示した。

2.1.1.2 統合解析（All-Mava oHCM）

有害事象の発現割合は 92.3%（240/260 例）であり、大部分の被験者が 1 件以上の有害事象を発現した。治験薬の投与中止に至った有害事象は 13 例（5.0%）、死亡に至った有害事象は 3 例（1.2%）の被験者に認められた。いずれのカテゴリーの有害事象も MYK-461-005 試験と比較して高かったものの、All-Mava oHCM では mavacamten の曝露期間が約 2.8 倍長かったことに起因していると考えられた（1.2.2.1 項）。

Table 2.1.1.2-1: ISS: Overall Adverse Event Summary (Safety Analysis Population)

	MYK-461-005		All-Mava oHCM (N = 260) n (%)
	Mavacamten (N = 123) n (%)	Placebo (N = 128) n (%)	
Subjects with at least one TEAE	108 (87.8)	104 (81.3)	240 (92.3)
Grade >= 3	12 (9.8)	14 (10.9)	42 (16.2)
Subjects with at least one serious TEAE (SAE)	14 (11.4)	12 (9.4)	51 (19.6)
Subjects with at least one drug-related TEAE	19 (15.4)	18 (14.1)	68 (26.2)

Table 2.1.1.2-1: ISS: Overall Adverse Event Summary (Safety Analysis Population)

	MYK-461-005		All-Mava oHCM (N = 260) n (%)
	Mavacamten (N = 123) n (%)	Placebo (N = 128) n (%)	
Subjects with at least one drug-related SAE	0	1 (0.8)	6 (2.3)
Subjects with at least one TEAE leading to study discontinuation[a, b]	2 (1.6)	1 (0.8)	12 (4.6)
Subjects with at least one TEAE leading to permanent treatment discontinuation	2 (1.6)	0	13 (5.0)
Subjects with at least one TEAE leading to drug interruptions	3 (2.4)	6 (4.7)	20 (7.7)
Subjects with at least one TEAE leading to death	0	1 (0.8)	3 (1.2)

[a] Subjects with TEAE leading to study discontinuation may have reasons other than Adverse Event entered as reason for study discontinuation under disposition (eg. Death, Stopping Criteria Met, or Other).
[b] 3 MYK-461-007 subjects with AE leading to study discontinuation did not permanently discontinue the study per disposition.
All-Mava oHCM included: MYK-461-004, MYK-461-005, MYK-461-007 EXPLORER-LTE cohort, MYK-461-008
Source: ISS Table 8.1

Table 2.1.1.2-2: MYK-461-005: Overall Summary of On-Treatment Adverse Events (Safety Analysis Population)

	Mavacamten (N = 123) n(%)	Placebo (N = 128) n(%)
Subjects with any TEAEs	108 (87.8)	101 (78.9)
Subjects with Serious TEAEs	10 (8.1)	11 (8.6)
Subjects with Study Drug-Related TEAEs	19 (15.4)	17 (13.3)
Subjects with Study Drug-Related Serious TEAEs	0	1 (0.8)
Subjects with Study Discontinuation due to TEAEs	2 (1.6)	1 (0.8)
Subjects with Treatment Discontinuation due to TEAEs	2 (1.6)	0
Subjects with Treatment Interruption due to TEAEs	3 (2.4)	6 (4.7)
Subjects with TEAEs Leading to Death	0	1 (0.8)

Note: A subject is counted only once if the subject reported one or more events.
The relatedness is determined by the investigator and collected in the CRF.
The subject who had TEAE leading to sudden death is counted in 'discontinued the study' but not counted in 'discontinued treatment' because the action on the study drug was reported as 'not applicable'.
On-treatment period is from the first dose date to the last dose date or week 30 visit (EOT visit), whichever comes last.
Source: MYK-461-005 CSR Adhoc Table 14.3.2.3.1

2.1.1.3 国内第 3 相試験（CV027004）

有害事象の発現割合は、63.2%（24/38 例）であり、半数以上の被験者が 1 件以上の有害事象を発現した（Table 2.1.1.3-1）。重篤な有害事象は 3 例（7.9%）、治験薬の投与中断に至った有害事象は 2 例（5.3%）にみられた。治験薬の投与中止に至った有害事象及び死亡に至った有害事象は認められなかった。

Table 2.1.1.3-1: CV027004: Overall Summary of On-Treatment Adverse Events (Safety Analysis Population)

	Mavacamten (N = 38) n(%)
Subjects with any TEAEs	24 (63.2)
Subjects with Serious TEAEs	3 (7.9)
Subjects with Study Drug-Related TEAEs	1 (2.6)
Subjects with Study Drug-Related Serious TEAEs	0
Subjects with Treatment Interruption due to TEAEs	2 (5.3)
Subjects with Treatment Discontinuation due to TEAEs	0
Subjects with TEAEs Leading to Death	0

MedDRA: 26.1
A participant is counted only once at each category.
Includes events with an onset date up to the date administered at Week 30 visit or the last dose date, whichever occurs first.
Source: CV027004 Primary CSR Table 14.3.1.1

2.1.1.4 海外第 3 相試験（MYK-461-017）

<u>二重盲検期</u>

有害事象の発現割合は、プラセボ群と比較して mavacamten 群で高かった（mavacamten 群 73.2%、プラセボ群 61.8%、以下同順）（Table 2.1.1.4-1）。重篤な有害事象（5.4%、1.8%）並びに投与中断に至った有害事象（7.1%、1.8%）の発現割合も同様に、プラセボ群と比較して mavacamten 群で高かった。治験薬との関連ありと判定された有害事象の発現割合は、群間で同程度であった（16.1%、16.4%）。なお、死亡に至った有害事象は認められなかった。

<u>長期投与期</u>

有害事象の発現割合は、mavacamten 継続例で 87.5%（49/56 例）、mavacamten 移行例で 61.5%（32/52 例）であり、多くの被験者で 1 件以上の有害事象が発現した（Table 2.1.1.4-1）。重篤な有害事象は mavacamten 継続例の 5 例（8.9%）及び mavacamten 移行例の 4 例（7.7%）、治験薬の投与中断に至っ

た有害事象は mavacamten 継続例の 5 例（8.9%）に認められた。また、死亡に至った有害事象が mavacamten 移行例の 1 例（1.9%）に発現した。

Table 2.1.1.4-1: MYK-461-017 - Overall Adverse Event Summary (Safety Analysis Population)

	Double-Blind[a]		Long-Term Follow-Up[b]	
Number of Subjects with	**Mavacamten N = 56 n (%)**	**Placebo N = 55 n (%)**	**Previous Mavacamten N = 56 n (%)**	**Previous Placebo N = 52 n (%)**
At least 1 on treatment AE	41 (73.2)	34 (61.8)	49 (87.5)	32 (61.5)
At least 1 AE leading to death	0	0	0	1 (1.9)
At least 1 on treatment SAE	3 (5.4)	1 (1.8)	5 (8.9)	4 (7.7)
At least 1 study drug-related AE	9 (16.1)	9 (16.4)	10 (17.9)	7 (13.5)
At least 1 AE leading to study discontinuation	0	0	0	1 (1.9)
At least 1 AE leading to permanent treatment discontinuation	0	0	0	2 (3.8)
At least 1 AE leading to drug interruptions	4 (7.1)	1 (1.8)	5 (8.9)	0

Abbreviations: AE = adverse event; SAE = serious adverse event.

[a] Double-blind data was collected from Day 1 of mavacamten treatment until Week 16

[b] Long-Term Follow-Up data was collected from Day 1 of mavacamten treatment until the last dose date + 56 days for previous mavacamten group and since the first dose date of mavacamten until the last dose date + 56 days (by data cutoff date for both group).

Source: MYK-461-017 Primary CSR Table 14.3.2.1, and Table 14.3.2.1.1

2.1.2 比較的よく見られる有害事象

2.1.2.1 SOC 別

2.1.2.1.1 海外第 3 相試験（MYK-461-005）

mavacamten 群で最も発現割合が高かった SOC 別の有害事象は「感染症および寄生虫症」であり、次いで「神経系障害」及び「筋骨格系および結合組織障害」であった。プラセボ群で発現割合が最も高かった SOC 別の有害事象は、「感染症および寄生虫症」であった。

2.1.2.1.2 統合解析（All-Mava oHCM）

All-Mava oHCM で最も発現割合が高かった SOC 別の有害事象は「感染症および寄生虫症」であり、次いで「神経系障害」、「心臓障害」、「筋骨格系および結合組織障害」及び「胃腸障害」であった。

Table 2.1.2.1-1: ISS: TEAEs by SOC in ≥ 5% of Subjects in Any Treatment Group (Safety Analysis Population)

System Organ Class	MYK-461-005 Mavacamten (N = 123) n (%)	MYK-461-005 Placebo (N = 128) n (%)	All-Mava oHCM (N = 260) n (%)
感染症および寄生虫症	48 (39.0)	51 (39.8)	120 (46.2)
神経系障害	46 (37.4)	36 (28.1)	102 (39.2)
筋骨格系および結合組織障害	40 (32.5)	29 (22.7)	87 (33.5)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	36 (29.3)	26 (20.3)	68 (26.2)
心臓障害	30 (24.4)	34 (26.6)	97 (37.3)
一般・全身障害および投与部位の状態	29 (23.6)	29 (22.7)	79 (30.4)
胃腸障害	26 (21.1)	26 (20.3)	85 (32.7)
傷害、中毒および処置合併症	14 (11.4)	12 (9.4)	53 (20.4)
血管障害	13 (10.6)	10 (7.8)	47 (18.1)
精神障害	11 (8.9)	5 (3.9)	21 (8.1)
皮膚および皮下組織障害	10 (8.1)	13 (10.2)	38 (14.6)
臨床検査	8 (6.5)	14 (10.9)	52 (20.0)
耳および迷路障害	8 (6.5)	3 (2.3)	17 (6.5)
眼障害	7 (5.7)	6 (4.7)	18 (6.9)
代謝および栄養障害	6 (4.9)	7 (5.5)	33 (12.7)
腎および尿路障害	4 (3.3)	4 (3.1)	26 (10.0)

System Organ Classes are listed in descending order of frequency by Mavacamten, then by Placebo then by All-Mava.
Adverse Events were coded using MedDRA, Version 23.0.
All-Mava oHCM included: MYK-461-004, MYK-461-005, MYK-461-007 EXPLORER-LTE cohort, MYK-461-008
Source: ISS Table 10.1

2.1.2.1.3 国内第 3 相試験（CV027004）

最も発現割合が高かった SOC 別の有害事象は「感染症および寄生虫症」であり、次いで「一般・全身障害および投与部位の状態」、「傷害、中毒および処置合併症」及び「皮膚および皮下組織障害」であった（Table 2.1.2.1-2）。

Table 2.1.2.1-2: CV027004: Treatment-Emergent Adverse Events by System Organ Class in ≥ 5% of Subjects (Safety Analysis Population)

System Organ Class	Mavacamten (N = 38) n (%)
Number of Subjects with at Least One On-Treatment Adverse Event	24 (63.2)
感染症および寄生虫症	12 (31.6)
一般・全身障害および投与部位の状態	7 (18.4)
傷害、中毒および処置合併症	6 (15.8)
皮膚および皮下組織障害	6 (15.8)
心臓障害	4 (10.5)
筋骨格系および結合組織障害	4 (10.5)
胃腸障害	2 (5.3)
代謝および栄養障害	2 (5.3)
神経系障害	2 (5.3)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	2 (5.3)
血管障害	2 (5.3)

MedDRA: 26.1
Participants are counted only once at System Organ Class (SOC)
Includes events with an onset date up to the date administered at Week 30 visit or the last dose date, whichever occurs first.
Source: CV027004 Primary CSR Table 14.3.1.1.1.1

2.1.2.1.4 海外第 3 相試験（MYK-461-017）

二重盲検期

mavacamten 群で最も発現割合が高かった SOC 別の有害事象は「胃腸障害」であり、次いで「臨床検査」及び「筋骨格系および結合組織障害」であった（Table 2.1.2.1-3）。プラセボ群で最も発現割合が高かった SOC 別の有害事象は「臨床検査」及び「神経系障害」であった。

長期投与期

mavacamten 継続例で最も発現割合が高かった SOC 別の有害事象は「神経系障害」及び「胃腸障害」であり、次いで「一般・全身障害および投与部位の状態」であった（Table 2.1.2.1-4）。mavacamten 移行例で最も発現割合が高かった SOC 別の有害事象は「感染症および寄生虫症」及び「神経系障害」であり、次いで「呼吸器、胸郭および縦隔障害」であった。

Table 2.1.2.1-3: MYK-461-017: Treatment-Emergent Adverse Events by System Organ Class in ≥ 5% of Subjects in Any Treatment Group (Safety Analysis Population) [Double-Blind Period]

System Organ Class	Mavacamten (N = 56) n (%)	Placebo (N = 55) n (%)
Total Number of On-Treatment Adverse Events	125	95
Number of Subjects with at Least One On-Treatment Adverse Event	41 (73.2)	34 (61.8)
胃腸障害	12 (21.4)	7 (12.7)
臨床検査	11 (19.6)	9 (16.4)
筋骨格系および結合組織障害	11 (19.6)	4 (7.3)
神経系障害	10 (17.9)	9 (16.4)
心臓障害	10 (17.9)	6 (10.9)
一般・全身障害および投与部位の状態	9 (16.1)	6 (10.9)
皮膚および皮下組織障害	9 (16.1)	5 (9.1)
感染症および寄生虫症	6 (10.7)	8 (14.5)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	6 (10.7)	5 (9.1)
血管障害	6 (10.7)	3 (5.5)
代謝および栄養障害	4 (7.1)	3 (5.5)
傷害、中毒および処置合併症	4 (7.1)	2 (3.6)
精神障害	2 (3.6)	4 (7.3)

Note: At each level of subject summarization, a subject is counted only once if the subject reported one or more events. On-treatment AE is defined as AE started or worsened from the first dose date of the double-blind period up to the first dose of the LTE period or the last dose of the double-blind period, if subjects did not start the LTE period.
System organ classes are listed in descending order of frequency by Mavacamten, then by Placebo.
Translated by MedDRA/J V24.0
Source: MYK-461-017 Primary CSR Table 14.3.2.2.

Table 2.1.2.1-4: MYK-461-017: Treatment-Emergent Adverse Events by System Organ Class in ≥ 5% of Subjects in Any Treatment Group (Safety Analysis Population) [Long-Term Follow-Up]

System Organ Class	Previous Mavacamten (N = 56) n (%)	Previous Placebo (N = 52) n (%)	Total Mavacamten (N = 108) n (%)
Total Number of Treatment-EmergentAdverse Events	239	108	347

Table 2.1.2.1-4: MYK-461-017: Treatment-Emergent Adverse Events by System Organ Class in ≥ 5% of Subjects in Any Treatment Group (Safety Analysis Population) [Long-Term Follow-Up]

System Organ Class	Previous Mavacamten (N = 56) n (%)	Previous Placebo (N = 52) n (%)	Total Mavacamten (N = 108) n (%)
Number of Subjects with at Least OneTreatment-Emergent Adverse Event	49 (87.5)	32 (61.5)	81 (75.0)
神経系障害	17 (30.4)	9 (17.3)	26 (24.1)
胃腸障害	17 (30.4)	5 (9.6)	22 (20.4)
一般・全身障害および投与部位の状態	16 (28.6)	6 (11.5)	22 (20.4)
臨床検査	15 (26.8)	4 (7.7)	19 (17.6)
筋骨格系および結合組織障害	15 (26.8)	4 (7.7)	19 (17.6)
感染症および寄生虫症	14 (25.0)	9 (17.3)	23 (21.3)
心臓障害	14 (25.0)	4 (7.7)	18 (16.7)
皮膚および皮下組織障害	14 (25.0)	2 (3.8)	16 (14.8)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	12 (21.4)	8 (15.4)	20 (18.5)
傷害、中毒および処置合併症	9 (16.1)	5 (9.6)	14 (13.0)
血管障害	7 (12.5)	5 (9.6)	12 (11.1)
代謝および栄養障害	6 (10.7)	6 (11.5)	12 (11.1)
精神障害	6 (10.7)	0	6 (5.6)
腎および尿路障害	5 (8.9)	2 (3.8)	7 (6.5)

During the LTE period, adverse event summary includes TEAEs occurred since the first dose of mavacamten treatment for both groups. TEAE is defined as AEs that occurred or worsened since the first dose date of mavacamten to the last dose date + 56 days.
Note: At each level of subject summarization, a subject is counted only once if the subject reported one or more of same events.
System organ classes are listed in descending order of frequency by Previous Mavacamten, then by Previous Placebo.
Translated by MedDRA/J V24.0
Source: MYK-461-017 Primary CSR Table 14.3.2.2.1.

2.1.2.2 PT 別

2.1.2.2.1 海外第 3 相試験（MYK-461-005）

mavacamten 群で発現割合が最も高かった有害事象は、浮動性めまい（21.1%）であり、次いで呼吸困難（14.6%）、上咽頭炎及び頭痛（各 12.2%）であった（Table 2.1.2.2-1）。mavacamten 群でプラセ

ボ群と比較して 5%以上発現割合が高かった有害事象は、浮動性めまい（mavacamten 群 21.1%、プラセボ群 13.3%）であった。

治験薬の投与期間中（Week 30 まで）に発現した有害事象のうち、mavacamten 群で最も発現割合が高かった有害事象は、浮動性めまい（17.1%）であり、次いで上咽頭炎及び頭痛（各 11.4%）であった（Table 2.1.2.2-2）。

mavacamten 群では、追跡調査期間を含む試験期間中（Week 38 まで）と治験薬の投与期間中（Week 30 まで）に発現した PT 別の有害事象の傾向は大きく変わらなかった。追跡調査期間中に認められた有害事象は 5.8 項に示した。。

2.1.2.2.2 統合解析（All-Mava oHCM）

発現割合が最も高かった有害事象は浮動性めまい（20.0%）であり、次いで頭痛（15.4%）、疲労（14.2%）、上咽頭炎（13.8%）、心房細動（13.5%）、高血圧（13.1%）及び呼吸困難（12.7%）であった。

Table 2.1.2.2-1: ISS: Subject Incidence of Common Adverse Events by Preferred Term in ≥ 5% of Subjects in Any Treatment Group (Safety Analysis Population)

	MYK-461-005		All-Mava oHCM
Preferred Term	Mavacamten (N = 123)	Placebo (N = 128)	(N = 260)
Subjects with at least one TEAE	108 (87.8)	104 (81.3)	240 (92.3)
浮動性めまい	26 (21.1)	17 (13.3)	52 (20.0)
呼吸困難	18 (14.6)	13 (10.2)	33 (12.7)
上咽頭炎	15 (12.2)	19 (14.8)	36 (13.8)
頭痛	15 (12.2)	10 (7.8)	40 (15.4)
心房細動	10 (8.1)	10 (7.8)	35 (13.5)
背部痛	10 (8.1)	8 (6.3)	25 (9.6)
上気道感染	10 (8.1)	6 (4.7)	23 (8.8)
咳嗽	10 (8.1)	4 (3.1)	17 (6.5)
動悸	7 (5.7)	10 (7.8)	18 (6.9)
疲労	7 (5.7)	7 (5.5)	37 (14.2)
胃食道逆流性疾患	7 (5.7)	3 (2.3)	12 (4.6)
関節痛	7 (5.7)	2 (1.6)	18 (6.9)
失神	7 (5.7)	2 (1.6)	9 (3.5)
尿路感染	6 (4.9)	5 (3.9)	15 (5.8)
高血圧	6 (4.9)	4 (3.1)	34 (13.1)

Table 2.1.2.2-1: ISS: Subject Incidence of Common Adverse Events by Preferred Term in ≥ 5% of Subjects in Any Treatment Group (Safety Analysis Population)

	MYK-461-005		All-Mava oHCM
Preferred Term	Mavacamten (N = 123)	Placebo (N = 128)	(N = 260)
末梢性浮腫	6 (4.9)	3 (2.3)	17 (6.5)
下痢	5 (4.1)	7 (5.5)	15 (5.8)
転倒	5 (4.1)	3 (2.3)	13 (5.0)
悪心	4 (3.3)	4 (3.1)	15 (5.8)
狭心症	3 (2.4)	7 (5.5)	9 (3.5)
四肢痛	2 (1.6)	3 (2.3)	17 (6.5)
コロナウイルス感染	0	0	14 (5.4)

Preferred terms are listed in descending order of frequency by Mavacamten, then by Placebo then by All-Mava.
Adverse Events were coded using MedDRA, Version 23.0.
All-Mava oHCM included: MYK-461-004, MYK-461-005, MYK-461-007 EXPLORER-LTE cohort, MYK-461-008
Source: ISS Table 11.2

Table 2.1.2.2-2: MYK-461-005: On-Treatment Adverse Events by Preferred Term in ≥ 5% of Subjects in Any Treatment Group (Safety Analysis Population)

Preferred Term	Mavacamten (N = 123) n (%)	Placebo (N = 128) n (%)
Total Number of Treatment-Emergent Adverse Events	419	425
Number of Subjects with at Least One Treatment-Emergent Adverse Event	108 (87.8)	101 (78.9)
浮動性めまい	21 (17.1)	15 (11.7)
上咽頭炎	14 (11.4)	15 (11.7)
頭痛	14 (11.4)	10 (7.8)
上気道感染	10 (8.1)	6 (4.7)
背部痛	9 (7.3)	7 (5.5)
呼吸困難	8 (6.5)	10 (7.8)
心房細動	8 (6.5)	9 (7.0)
咳嗽	8 (6.5)	4 (3.1)
動悸	7 (5.7)	9 (7.0)

Note: Except events summarization row, at each level of summarization, a subject is counted only once if the subject reported one or more events.
AE terms are mapped to the appropriate preferred term according to MedDRA, Version 21.0.

On-treatment period is from the first dose date to the last dose date or week 30 visit (EOT visit), whichever comes last.
Source: MYK-461-005 CSR Adhoc Table 14.3.2.3.2

2.1.2.2.3 国内第 3 相試験（CV027004）

Week 30 までに発現した有害事象のうち、発現割合が最も高かった事象は、COVID-19（15.8%）であり、次いで心房細動及び発熱（各 7.9%）であった（Table 2.1.2.2-3）。

なお、投与中止した 2 例の被験者で、投与中止後に発現した有害事象は COVID-19（1 例）のみであった（CV027004 Primary CSR、Appendix 16.2.7.1.1）。

Table 2.1.2.2-3: CV027004: On-Treatment Adverse Events by Preferred Term in ≥ 5% of Subjects (Safety Analysis Population)

Preferred Term n(%)	Mavacamten N = 38
TOTAL SUBJECTS WITH AN EVENT	24 (63.2)
ＣＯＶＩＤ－１９	6 (15.8)
心房細動	3 (7.9)
発熱	3 (7.9)
気管支炎	2 (5.3)
接触皮膚炎	2 (5.3)
高血圧	2 (5.3)
倦怠感	2 (5.3)
上咽頭炎	2 (5.3)
動悸	2 (5.3)

MedDRA: 26.1
Participants are counted only once at Preferred Term (PT)
Includes events with an onset date up to the date administered at Week 30 visit or the last dose date, whichever occurs first.
Source: CV027004 Primary CSR Table 14.3.1.1.2.1

2.1.2.2.4 海外第 3 相試験（MYK-461-017）

<u>二重盲検期</u>

mavacamten 群で発現割合が最も高かった有害事象は、疲労（8.9%）であり、次いで浮動性めまい、呼吸困難、悪心、心房細動及び発疹（各 7.1%）であった（Table 2.1.2.2-4）。mavacamten 群の発現割合がプラセボ群と比較し 5%以上高い有害事象は、疲労、悪心、心房細動及び発疹であった。

長期投与期

mavacamten 継続例で発現割合が最も高かった有害事象は、疲労（14.3%）であり、次いで浮動性めまい、関節痛、心房細動、動悸及び悪心（各 8.9%）、呼吸困難、高血圧、COVID-19、徐脈、胸痛及び発疹（各 7.1%）であった（Table 2.1.2.2-5）。mavacamten 移行例で発現割合が最も高かった事象は、頭痛（9.6%）であり、次いで浮動性めまい及び労作性呼吸困難（各 7.7%）、呼吸困難及び高血圧（各 5.8%）であった。

Table 2.1.2.2-4: MYK-461-017: On-Treatment Adverse Events by Preferred Term in ≥ 5% of Subjects in any treatment group (Safety Analysis Population) [Double-Blind Period]

Preferred Term	Mavacamten N = 56 n (%)	Placebo N = 55 n (%)
Total number of On-Treatment Adverse Events	125	95
Number of Subjects with at Least One On-Treatment Adverse Events	41 (73.2)	34 (61.8)
疲労	5 (8.9)	2 (3.6)
浮動性めまい	4 (7.1)	3 (5.5)
呼吸困難	4 (7.1)	3 (5.5)
悪心	4 (7.1)	1 (1.8)
心房細動	4 (7.1)	0
発疹	4 (7.1)	0
高血圧	3 (5.4)	2 (3.6)
尿路感染	3 (5.4)	1 (1.8)
頭痛	2 (3.6)	5 (9.1)
心室性頻脈	0	5 (9.1)

Preferred terms are listed in descending order of frequency by Mavacamten, then by Placebo.
Note: At each level of subject summarization, a subject is counted only once if the subject reported one or more events. On-treatment AE is defined as AE started or worsened from the first dose date of the double-blind period up to the first dose of the LTE period or the last dose of the double-blind period, if subjects did not start the LTE period.
Source: MYK-461-017 Primary CSR Table 14.3.2.3

Table 2.1.2.2-5: MYK-461-017: Treatment-Emergent Adverse Events by Preferred Term in ≥ 5% of Subjects in any treatment group (Safety Analysis Population) [Long-Term Follow-Up]

Preferred Term	Previous Mavacamten (N = 56) n (%)	Previous Placebo (N = 52) n (%)	Total Mavacamten (N = 108) n (%)
Total Number of Treatment-Emergent Adverse Events	239	108	347
Number of Subjects with at Least One Treatment-Emergent Adverse Event	49 (87.5)	32 (61.5)	81 (75.0)
疲労	8 (14.3)	2 (3.8)	10 (9.3)
浮動性めまい	5 (8.9)	4 (7.7)	9 (8.3)
関節痛	5 (8.9)	2 (3.8)	7 (6.5)
心房細動	5 (8.9)	2 (3.8)	7 (6.5)
動悸	5 (8.9)	2 (3.8)	7 (6.5)
悪心	5 (8.9)	0	5 (4.6)
呼吸困難	4 (7.1)	3 (5.8)	7 (6.5)
高血圧	4 (7.1)	3 (5.8)	7 (6.5)
ＣＯＶＩＤ－１９	4 (7.1)	2 (3.8)	6 (5.6)
徐脈	4 (7.1)	0	4 (3.7)
胸痛	4 (7.1)	0	4 (3.7)
発疹	4 (7.1)	0	4 (3.7)
頭痛	3 (5.4)	5 (9.6)	8 (7.4)
労作性呼吸困難	3 (5.4)	4 (7.7)	7 (6.5)
便秘	3 (5.4)	2 (3.8)	5 (4.6)
駆出率減少	3 (5.4)	2 (3.8)	5 (4.6)
尿路感染	3 (5.4)	2 (3.8)	5 (4.6)
接触皮膚炎	3 (5.4)	1 (1.9)	4 (3.7)
ＳＡＲＳ－ＣｏＶ－２検査陽性	3 (5.4)	1 (1.9)	4 (3.7)
脱毛症	3 (5.4)	0	3 (2.8)
体位性めまい	3 (5.4)	0	3 (2.8)

Preferred terms are listed in descending order of frequency by Mavacamten, then by Placebo.
Long-Term Follow-Up data was collected from Day 1 of mavacamten treatment until the last dose date + 56 days for previous mavacamten group and since the first dose date of mavacamten until the last dose date + 56 days (by data cutoff date for both groups).
Note: At each level of subject summarization, a subject is counted only once if the subject reported one or more of same events.
Source: MYK-461-017 Primary CSR Table 14.3.2.3.1.1.

2.1.2.3 重症度別

2.1.2.3.1 海外第 3 相試験（MYK-461-005）

グレード 3 以上の有害事象の発現割合は、群間で同程度であった［mavacamten 群 9.8%（12 例）、プラセボ群 10.9%（14 例）、以下同順］。グレード 3 以上の有害事象はいずれの群でも少なく、いずれかの群で2%以上に発現したグレード3以上の有害事象は、心房細動［2.4%（3 例）、3.1%（4 例）］及び失神［2.4%（3 例）、0.8%（1 例）］であった（ISS Table 18.1）。

2.1.2.3.2 統合解析（All-Mava oHCM）

グレード 3 以上の有害事象の発現割合は 16.2%（42 例）であり、2%以上に発現したグレード 3 以上の有害事象は、心房細動［3.5%（9 例）］であった（ISS Table 18.1）。

2.1.2.3.3 国内第 3 相試験（CV027004）

有害事象の重症度は、いずれも軽度（14 例、36.8%）又は中等度（10 例、26.3%）であり、重度の事象は発現しなかった（CV027004 Primary CSR Table 14.3.1.1.3.1）。

2.1.2.3.4 海外第 3 相試験（MYK-461-017）

<u>二重盲検期</u>

重度の有害事象はいずれの群でも少なく、mavacamten 群で 3 例（5.4%）に計 3 件（疲労、COVID-19、呼吸困難）、プラセボ群で 1 例（1.8%）に計 2 件（背部痛、大動脈瘤）認められた（MYK-461-017 Primary CSR Table 14.3.2.4）。生命を脅かす又は死亡に至った有害事象は認められなかった。

<u>長期投与期</u>

重度以上の有害事象は、mavacamten 継続例の 4 例（7.1%）に計 9 件（心房細動、大腸穿孔、腸壁気腫症、疲労、COVID-19、クロストリジウム・ディフィシレ感染、呼吸困難、喘息、急性呼吸不全）、mavacamten 移行例の 2 例（3.8%）に計 3 件（胃食道逆流性疾患、心突然死、労作性呼吸困難）認められたが、2 例以上に発現した事象はなかった。このうち、生命を脅かす有害事象は急性呼吸不全（mavacamten 継続例、1 例）、死亡に至った有害事象は心突然死（mavacamten 移行例、1 例）であった（MYK-461-017 Primary CSR Table 14.3.2.4.1、Listing 16.4.1）。

2.1.2.4 副作用

2.1.2.4.1 海外第 3 相試験（MYK-461-005）

治験薬との関連ありと判定された有害事象の発現割合は、群間で同程度であった（mavacamten 群 15.4%、プラセボ群 14.1%、以下同順）（Table 2.1.2.4-1）。いずれかの群で 2%以上に発現した治験薬との関連ありと判定された有害事象は、浮動性めまい（4.1%、2.3%）及び頭痛（3.3%、1.6%）であった。mavacamten 群でプラセボ群と比較して、発現割合が 2%以上高い事象はなかった。

2.1.2.4.2 統合解析（All-Mava oHCM）

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

Table 2.1.2.4-1: ISS: Drug-related Treatment-Emergent Adverse Events by Prefered Term in ≥ 1% of Subjects in any treatment group (Safety Analysis Population)

	MYK-461-005		All-Mava oHCM (N = 260) n (%)
Preferred Term	Mavacamten (N = 123) n (%)	Placebo (N = 128) n (%)	
Subjects with at least one drug-related TEAE	19 (15.4)	18 (14.1)	68 (26.2)
浮動性めまい	5 (4.1)	3 (2.3)	10 (3.8)
頭痛	4 (3.3)	2 (1.6)	9 (3.5)
心房細動	2 (1.6)	2 (1.6)	9 (3.5)
呼吸困難	2 (1.6)	1 (0.8)	8 (3.1)
不眠症	2 (1.6)	0	2 (0.8)
動悸	1 (0.8)	2 (1.6)	3 (1.2)
末梢性浮腫	1 (0.8)	1 (0.8)	4 (1.5)
筋力低下	1 (0.8)	0	3 (1.2)
失神寸前の状態	0	2 (1.6)	1 (0.4)
駆出率減少	0	0	11 (4.2)
疲労	0	0	7 (2.7)
心不全	0	0	4 (1.5)
第一度房室ブロック	0	0	3 (1.2)
労作性呼吸困難	0	0	3 (1.2)
高血圧	0	0	3 (1.2)

Preferred terms are listed in descending order of frequency by Mavacamten, then by Placebo, then by All-Mava.
Adverse Events were coded using MedDRA, Version 23.0.
All-Mava oHCM included: MYK-461-004, MYK-461-005, MYK-461-007 EXPLORER-LTE cohort, MYK-461-008
Source: ISS Table 17.1

2.1.2.4.3 国内第 3 相試験（CV027004）

治験薬との関連ありと判定された有害事象は、動悸（1 例、2.6%）のみであった（CV027004 Primary CSR Table 14.3.1.1.4.1）。

2.1.2.4.4 海外第 3 相試験（MYK-461-017）

<u>二重盲検期</u>

治験薬との関連ありと判定された有害事象の発現割合は、群間で同程度であった（mavacamten 群 16.1%、プラセボ群 16.4%、以下同順）。いずれかの群で 2%以上に発現した治験薬と関連ありと判定された有害事象は、悪心及び疲労（各 3.6%、1.8%）、駆出率減少（3.6%、0%）、頭痛（0%、3.6%）であった（MYK-461-017 Primary CSR Table 14.3.2.6）。mavacamten 群でプラセボ群と比較して、発現割合が 2%以上高い事象は、駆出率減少であった。

<u>長期投与期</u>

治験薬との関連ありと判定された有害事象の発現割合は、mavacamten 継続例で 17.9%、mavacamten 移行例で 13.5%であった。いずれかの群で 2%以上に発現した治験薬との関連ありと判定された有害事象は、駆出率減少（5.4%、3.8%）、疲労（5.4%、1.9%）、悪心及び平衡障害（各 3.6%、0%）、及び労作性呼吸困難（0%、7.7%）であった（MYK-461-017 Primary CSR Table 14.3.2.6.1）。

2.1.3 死亡

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

死亡に至った有害事象は 4 例に報告され、その内訳は、MYK-461-005 試験 プラセボ群で 1 例、MYK-461-007 試験 EXPLORER-LTE コホートで 3 例であった（ISS Table 1.1、Table 2.1.3.1-1）。2 例以上に発現した死亡に至った有害事象はなかった。MYK-461-007 試験で報告された死亡に至った有害事象（細菌性心内膜炎、心停止、急性心筋梗塞）はいずれも治験薬との関連なしと判断された。心停止が報告された被験者の死因はうっ血性心不全であり、心血管イベントと判定された（2.1.6.2.1 項）。

MYK-461-007 試験で死亡した被験者はいずれも、oHCM に加えて、死亡の一因となった可能性のある併発疾患を有していた（クローン病、慢性腎臓病、肥満、心房細動及び冠動脈疾患）（ISS Listing 4.1、MYK-461-007 Interim-2 CSR Narrative）。これらの被験者の叙述は、MYK-461-005 試験 CSR Narrative、MYK-461-007 試験 Interim-2 CSR Narrative 及び MYK-461-007 試験 Interim Adhoc Report Narrative に示した。

また、統合解析には含まれていないが、肝機能障害を有する被験者を対象とした MYK-461-015 試験では、コホート 2（中等度肝機能障害コホート）の 1 例が、mavacamten 25 mg の単回投与から 40 日後に発現した重篤な虚血性脳卒中により死亡した（MYK-461-015 Listing 16.2.7-1.1）。本被験者は、長期の併発疾患（高血圧及びアルコール乱用による肝酵素上昇）を有しており、死亡の一因となった可能性がある。重篤な有害事象が発現した 5 日前（投与 35 日後）の本被験者の血漿中 mavacamten 濃度は 0.332 ng/mL と低かった（MYK-461-015 CSR Listing 16.2.6.1-3）。

Table 2.1.3.1-1: ISS: Treatment-Emergent Adverse Events leading to Death by Prefered Term (Safety Analysis Population)

Age (years)/ Sex	Study/ Treatment Group	Preferred Term/ VERBATIM	Enrollment Period/ Start Date (Day)/ Stop Date (Day)	Dur (Days)	Pat of AE	Out-come	C/A	Sev/ Ser	Act/ Rel
6[redacted]/M	MYK-461-007/ Mavacamten	細菌性心内膜炎/ BACTERIAL ENDOCARDITIS	2020-08-13 (70)/		CONT	5	Y	5/Y	5/2
6[redacted]/M	MYK-461-007/ Mavacamten	心停止/ CARDIAC ARREST	2021-02-18 (520)/		CONT	5	Y	5/Y	5/2
6[redacted]/M	MYK-461-007/ Mavacamten	急性心筋梗塞/ ACUTE MYOCARDIAL INFARCTION	2021-03-06 (403)/		CONT	5		5/Y	5/2
6[redacted]/F	MYK-461-005/ Placebo	突然死/ SUDDEN DEATH (NOS)	2019-10-04 (157)/ 2019-10-04 (157)	1	CONT	5		5/Y	6/1

Sex: M = Male, F = Female.
Dur = Duration (Days = Stop date - Start date + 1); Pat of AE = Pattern of AE (Int=intermittent, Cont=continuous); Ser = Serious?.
Outcome: 1 = Recovered/Resolved, 2 = Recovering/Resolving, 3 = Recovered/Resolved with sequelae, 4 = Not Recovered/not Resolved, 5 = Fatal, 6 = Unknown.
C/A = Concomitant or Additional Treatment Given? Sev = Severity: 1 = Mild, 2 = Moderate, 3 = Severe, 4 = Life-Threatening, 5 = Fatal.
Act = Action taken with study treatment: 1 = Dose increased, 2 = Dose not changed, 3 = Dose reduced, 4 = Drug interrupted, 5 = Drug Withdrawn, 6 = Not Applicable, 7 = Unknown. Rel = Relationship to study treatment: 1 = Related, 2 = Not Related.
TEAEs is defined as AE that started after the first dose of study drug and before the last dose +56 days. Adverse Events were coded using MedDRA, Version 23.0.
For subjects who re-enrolled in study MYK-461-007, the re-enrolled subject ID and enrollment period are indicated, and Study Day is based on the date of randomization/enrollment in the first enrollment period.
All-Mava oHCM included: MYK-461-004, MYK-461-005, MYK-461-007 EXPLORER-LTE cohort, MYK-461-008
Source: ISS Listing 11.6

2.1.3.2 国内第 3 相試験（CV027004）

Week 30 までに死亡は認められなかった（CV027004 Primary CSR Table 14.3.1.1）。

2.1.3.3 海外第 3 相試験（MYK-461-017）

二重盲検期

いずれの群でも死亡は認められなかった。

長期投与期

mavacamten 移行例の 1 例に Week 56（最終投与 5 日後）で心突然死が認められ、本事象は治験薬との関連ありと判定された（MYK-461-017 Primary CSR Listing 16.4.4）。本被験者では、LVEF が 30%に低下した（2.1.6.1.1 項）。本被験者（80 代、女性）の臨床経過の概要は 2.1.6.1.1.3 項に、叙述は MYK-461-017 Primary CSR Narrative Table S.600 に示した。

2.1.4 その他の重篤な有害事象

2.1.4.1 海外第 3 相試験（MYK-461-005）

重篤な有害事象の発現割合は、群間で同程度であり（mavacamten 群 11.4%、プラセボ群 9.4%、以下同順）、最も発現割合が高かった SOC 別の重篤な有害事象は「心臓障害」［4.1%（5 例）、3.9%（5 例）］であった（Table 2.1.4.2-1、ISS Table 14.1）。本試験で最も多く発現した重篤な有害事象は心房細動［2.4%（3 例）、3.9%（5 例）］であったが、mavacamten 群と比較してプラセボ群で発現割合が高かった。mavacamten群で2例以上に発現したその他の重篤な有害事象は、失神［3例（2.4%）、1 例（0.8%）］及びストレス心筋症［2 例（1.6%）、0 例（0%）］であり、群間で大きな発現割合の差は認められなかった。

プラセボ群の突然死を除き、全ての重篤な有害事象が治験薬との関連なしと判定され、大部分の事象が試験期間中に消失又は軽快した（MYK-461-005 CSR Listing 16.2.7.1.2）。

なお、治験薬投与期間（Week 30 まで）に認められた重篤な有害事象の発現割合も、群間で同程度であった［8.1%（10 例）、8.6%（11 例）］（MYK-461-005 CSR Adhoc Table 14.3.2.3.3）。

2.1.4.2 統合解析（All-Mava oHCM）

重篤な有害事象の発現割合は 19.6%であり、最も発現割合が高かった SOC 別の重篤な有害事象は「心臓障害」［7.3%（19 例）］であった（Table 2.1.4.2-1、ISS Table 14.1）。最も多く発現した重篤な有害事象は心房細動［4.6%（12 例）］であった。2 例以上に発現したその他の重篤な有害事象は、心不全［1.9%（5 例）］、失神［1.2%（3 例）］、ストレス心筋症、急性腎障害、駆出率減少及び肺炎［0.8%（2 例）］であった。2.1.3.1 項に示した死亡に至った事象を除き、大部分の重篤な有害事象は試験期間中に消失、又は軽快した（ISS Listing 40）。

なお、心血管イベント及び心房細動の詳細は 2.1.6.3.2 項に示した。

Table 2.1.4.2-1: ISS: Serious Adverse Events by Prefered Term in ≥ 1% of Subjects in Any Treatment Group (Safety Analysis Population)

	MYK-461-005		All-Mava oHCM
Preferred Term	Mavacamten (N = 123) n (%)	Placebo (N = 128) n (%)	(N = 260) n (%)
Subjects with at least one SAE	14 (11.4)	12 (9.4)	51 (19.6)
心房細動	3 (2.4)	5 (3.9)	12 (4.6)
失神	3 (2.4)	1 (0.8)	3 (1.2)
ストレス心筋症	2 (1.6)	0	2 (0.8)
心不全	1 (0.8)	0	5 (1.9)

All SAEs are treatment emergent.
Preferred terms are listed in descending order of frequency by Mavacamten, then by Placebo, then by All-Mava.
Adverse Events were coded using MedDRA, Version 23.0.
All-Mava oHCM included: MYK-461-004, MYK-461-005, MYK-461-007 EXPLORER-LTE cohort, MYK-461-008
Source: ISS Table 15.1

2.1.4.3 国内第 3 相試験（CV027004）

重篤な有害事象の発現割合は 7.9%（3 例）であった。発現した事象は黄斑浮腫、胆管炎及び肩回旋筋腱板症候群（各 1 例）であり、いずれも Week 30 のカットオフ日までに消失、又は軽快した（CV027004 Primary CSR Table 14.3.2.2.1.1、Appendix 16.2.7.1.3）。いずれの事象も治験薬との関連なしと判定され、また治験薬の投与中止に至らなかった（CV027004 Primary CSR Appendix 16.2.7.1.3）。胆管炎を発現した 1 例は投与中断に至ったものの、その翌日に投与を再開した（CV027004 Primary CSR Appendix 16.2.5.1.2）。いずれの被験者も Week 30 時点で来院を継続している（CV027004 Primary CSR Appendix 16.2.1.3.1）。

2.1.4.4 海外第 3 相試験（MYK-461-017）

<u>二重盲検期</u>

重篤な有害事象の発現割合は、プラセボ群と比較して mavacamten 群でわずかに高かったが、いずれの群でも発現例数は少なかった［mavacamten 群 5.4%（3 例）、プラセボ群 1.8%（1 例）］（MYK-461-017 Primary CSR、Table 14.3.2.8）。

mavacamten 群では心房細動が 2 例、COVID-19 が 1 例に認められ、プラセボ群では、アルコール中毒が 1 例に認められた。mavacamten 群で重篤な心房細動を発現した被験者はいずれも、心房細動の既往歴を有していた。このうち 1 例は、治験薬との関連ありと判定された（MYK-461-017 Primary CSR Table 14.3.2.9）。

<u>長期投与期</u>

重篤な有害事象の発現割合は、mavacamten 継続例で 8.9%（5 例）、mavacamten 移行例で 7.7%（4 例）であった（MYK-461-017 Primary CSR、Table 14.3.2.8.1）。これらの重篤な有害事象は半数以上が中等度であった。mavacamten 継続例では、急性呼吸不全（生命を脅かす事象）、mavacamten 移行例では、心突然死（死亡に至った事象）が各 1 例に認められた（MYK-461-017 Primary CSR、

Table 14.3.2.8.1）。急性呼吸不全は SRT 処置後の合併症であり、本被験者は処置の約 3 週間前に mavacamten の投与を中止していた。

重篤な有害事象のうち、mavacamten 継続例で認められた心房細動（1 例）、mavacamten 移行例で認められたうっ血性心不全及び心突然死（各 1 例）は治験薬との関連ありと判定され、心房細動及びうっ血性心不全は試験期間中に消失した（MYK-461-017 Primary CSR Table 14.3.2.9.1、Listing 16.4.2）。

2.1.5 その他の重要な有害事象

2.1.5.1 治験薬の投与中止に至った有害事象

2.1.5.1.1 海外第 3 相試験（MYK-461-005）

治験薬の投与中止に至った有害事象の発現割合は低く、mavacamten 群の 1.6%（2 例）で認められ、プラセボ群では発現しなかった（ISS Table 20.1）。mavacamten 群でみられた事象は、失神及び心房細動（各 1 例）であり、いずれもグレード 3 であった。失神は回復後に再発せず、心房細動は治験薬の投与中止後に消失し、その後再発したものの加療により消失した。心房細動は治験薬との関連性がありと判定された。

2.1.5.1.2 統合解析（All-Mava oHCM）

治験薬の投与中止に至った有害事象の発現割合は 5.0%（13 例）であった（ISS Table 20.1）。投与中止に至った有害事象の大部分は 1 例に認められ、その内訳は心不全及び駆出率減少各 2 例（0.8%）、心房細動、失神、急性心筋梗塞、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加、心停止、呼吸困難、細菌性心内膜炎、疲労、筋力低下、末梢性浮腫及び全身性エリテマトーデス 各 1 例（0.4%）であった。大部分は治験薬との関連ありと判定され、試験期間中に消失又は軽快した。

2.1.5.1.3 国内第 3 相試験（CV027004）

Week 30 までに、治験薬の投与中止に至った有害事象は認められなかった（CV027004 Primary CSR Table 14.3.2.3.1）。

2.1.5.1.4 海外第 3 相試験（MYK-461-017）

<u>二重盲検期</u>

いずれの投与群でも、治験薬の投与中止に至った有害事象は認められなかった。

<u>長期投与期</u>

治験薬の投与中止に至った有害事象の発現割合は低く、mavacamten 移行例 2 例（3.8%）に認められ、いずれも駆出率減少（LVEF が 30%以下に低下）であった（MYK-461-017 Primary CSR Table 14.3.2.11.1）。1 例は試験期間中に回復したが、1 例は未回復であり、その後に発現した心突然死により死亡に至った（2.1.3.3 項）。

2.1.5.2 治験薬の投与中断に至った有害事象

2.1.5.2.1 海外第 3 相試験（MYK-461-005）

治験薬の投与中断に至った有害事象の発現割合は、mavacamten 群でプラセボ群と比較して低かった［mavacamten 群 2.4%（3 例）、プラセボ群 4.7%（6 例）、以下同順］（ISS Table 21.1）。いずれの群でも、2 例以上に発現した事象はなく、mavacamten 群では浮動性めまい、関節腫脹、失神及び耳鳴（各 1 例）、プラセボ群では心電図 QT 延長、腱付着部症、顔面麻痺、ウイルス性胃炎、頭痛、及

び嘔吐（各 1 例）が認められた。mavacamten 群で認められた投与中断に至った有害事象は全て試験期間中に消失した。mavacamten 群の 3 例は投与を再開し、このうち 2 例はそれぞれ心房細動及び重篤な失神（いずれも再発）によりその後投与中止に至った（2.1.5.1.1 項）。

プラセボ群で認められた心電図 QT 延長は非重篤なグレード 1 の事象であり、本被験者は治験実施計画書に規定された QTcF 延長の基準に該当した（ISS Listing 9.1 及び Listing 26）。

2.1.5.2.2 統合解析（All-Mava oHCM）

治験薬の投与中断に至った有害事象の発現割合は 7.7%（20 例）であった（ISS Table 21.1）。2 例以上に発現した有害事象は、駆出率減少（5 例）、心電図 QT 延長及び心房細動（2 例）であった。大部分の有害事象が試験期間中に消失、又は軽快した（ISS Listing 9.1）。また、大部分の被験者が投与を再開した（ISS Listing 9.1、Listing 3.3）。

2.1.5.2.3 国内第 3 相試験（CV027004）

治験薬の投与中断に至った有害事象の発現割合は 5.3%（2 例）であった（CV027004 Primary CSR Table 14.1.5.2.1）。発現した事象は胆管炎、動悸（各 1 例）であり、いずれの事象も軽度又は中等度、かつ試験期間中に消失した（Listing 16.2.7.1.6）。また、全ての被験者が治験薬の投与を再開した（Listing 16.2.5.1.2）。

2.1.5.2.4 海外第 3 相試験（MYK-461-017）

<u>二重盲検期</u>

治験薬の投与中断に至った有害事象の発現割合は、プラセボ群と比較して mavacamten 群で高かった［mavacamten 群 7.1%（4 例）、プラセボ群 1.8%（1 例）］（MYK-461-017 Primary CSR Table14.3.2.11.2）。mavacamten 群では、駆出率減少（LVEF 50%未満）により投与を中断した被験者が 2 例認められたが、いずれも無症候性であった。そのほかの投与中断に至った有害事象は、mavacamten 群では、心房細動、動悸、疲労及び呼吸困難（各 1 例）、プラセボ群では、浮動性めまい及び呼吸困難（各 1 例）であった。大部分の事象が、軽度又は中等度であり、投与期間中に消失した（MYK-461-017 Primary CSR Listing 16.4.3）。また、mavacamten 群の 4 例中 3 例は治験薬の投与を再開した（MYK-461-017 Primary CSR Listing 16.4.3、Listing 16.2.1）。

<u>長期投与期</u>

治験薬の投与中断に至った有害事象は、mavacamten 継続例の 5 例（8.9%）に認められ、主な事象は駆出率減少（3 例）であった（MYK-461-017 CSR Table 14.3.2.11.3）。LVEF が 50%未満に低下し、治験薬の投与を中断した被験者が mavacamten 継続例でその他に 1 例認められたが、有害事象としては報告されなかった。その他の投与中断に至った有害事象は、心房細動、動悸、疲労及び呼吸困難（各 1 例）であった。大部分の事象が軽度又は中等度であり、投与期間中に消失した（MYK-461-017 Primary CSR Listing 16.4.3）。また、mavacamten 継続例の 5 例中 4 例は治験薬の投与を再開した（MYK-461-017 Primary CSR Listing 16.4.3、Listing 16.2.1）。

2.1.6 器官別又は症候群別有害事象の解析

本項では、mavacamten 及び oHCM に関連した安全性上の問題やリスクを検討するため、1.1.2.3.1 項 6)に示した特に注目すべき有害事象、イベント判定された有害事象及び臨床的に注目すべき事象を、

有害事象などの定義に基づきグループ化して評価した。また、mavacamten に関連した安全性上の問題を検討するため、有害事象に加え、臨床検査値及びバイタルサインの結果を包括的に要約した。

2.1.6.1 特に注目すべき有害事象

特に注目すべき有害事象として規定したLVEF低下（30%以下）、症候性過量投与、及び妊娠（胚・胎児毒性）の結果を示した。

なお、All-Mava oHCM では、過量投与及び投薬過誤のさらなる精査のために事前に規定した有害事象（1.1.2.3.1 項 6)）の発現状況及びその他の安全性データを 5.5 項及び 5.5.2 項に示した。妊娠は該当した被験者がいなかった。

2.1.6.1.1 LVEF 低下（30%以下）

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

MYK-461-005 試験、All-Mava oHCM のいずれでも、LVEF が 30%以下に低下した被験者は認められなかった（ISS Table 23.1）。

2.1.6.1.1.2 国内第 3 相試験（CV027004）

Week 30 までに、LVEF が 30%以下に低下した被験者はいなかった（CV027004 Primary CSR Table 14.3.2.4.2.1）。

2.1.6.1.1.3 海外第 3 相試験（MYK-461-017）

<u>二重盲検期</u>

いずれの投与群でも、LVEF が 30%以下に低下した被験者は認められなかった（MYK-461-017 Primary CSR Table 14.3.2.12、Table 14.3.2.13）。

<u>長期投与期</u>

LVEF の 30%以下への低下が mavacamten 移行例の 2 例に認められ、1 例は加療により回復したが、1 例は回復前に死亡した。被験者の概要を以下に示す。これらの被験者の叙述はMYK-461-017 Primary CSR Narrative に示した。

- **心突然死：80 代女性**

本被験者は Week 56 に LVEF が 30%以下に低下し（中央検査結果は 50%超）、投与中止基準に該当したため、mavacamten の投与を中止した。同日の安静時及びバルサルバ負荷後の LVOT 圧較差は 0 mmHg、NT-proBNP は 4431 ng/L であった。最終投与は Week 56 の来院前日であった。最終投与 3 日後に、LVEF の低下に関連しない咳嗽、呼吸困難及び疲労の症状により、呼吸器科を受診し、かびアレルギーに起因する軽度の喘息と診断された。その後、最終投与 5 日後に心突然死により死亡に至った。本事象は MACE と判定され、剖検の結果、冠動脈アテローム硬化症が認められ、さらに肺線維症及び肺炎がみられた。

心突然死は、治験薬との関連ありと判定された。治験担当医師は、本被験者では mavacamten 投与による二次的な左室機能不全が認められ、心室性不整脈（心室細動）が発現しやすい状況であったと判断した。また、重度の僧帽弁逆流を伴う LVEF の低下と心突然死との間に経時的相関がみられたことから、心突然死は心室細動に起因した可能性が高いと判断した。左室機能不全に加えて、肺線維症及び新たに発現した肺炎が心突然死に寄与した可能性があった。

一方 BMS 社は、LVEF 低下は mavacamten と関連があるものの、心突然死は oHCM に起因すると考え、治験薬との関連なしと判定した。

- **心房細動：70 代男性**

本被験者は、Week 28 より心房細動を発現し、Week 32 に直流通電除細動を受けて回復に至った。Week 32 に mavacamten は投与されなかった。しかし、来院の 2 日後に LVEF が 30%以下に低下し、投与中止基準に該当した。また、発作性心房細動に伴い心拍数の上昇が認められたため、薬物治療を開始した。Week 33 に直流通電除細動を受け、翌日に心房細動は消失した。

最終投与来院時（Week 33、LVEF 低下の 3 日後）に、本被験者はうっ血性心不全により入院に至った。翌日、経胸壁エコー検査により右室及び左室の収縮機能低下が認められ、LVEF は 32%であった。さらに 3 日後に、心血管造影法により軽度の非閉塞性冠動脈疾患が認められ、翌日の LVEF は 26%に低下した。有意な LVOT 血流速度の亢進及び僧帽弁収縮期前方運動（SAM）は認められなかった。Week 34 にうっ血性心不全が消失したため、本被験者は退院した。心房細動、発作性心房細動、及びうっ血性心不全は治験薬との関連ありと判定された。

2.1.6.1.2 症候性過量投与

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

特に注目すべき有害事象として報告された過量投与は、MYK-461-005 試験 mavacamten 群で 14.6%（18 例）、プラセボ群で 22.7%（29 例）、All-Mava oHCM で 16.5%（43 例）に認められた（ISS Table 23.1）。

症候性過量投与は MYK-461-005 試験ではいずれの投与群でも認められず、MYK-461-007 試験 EXPLORER-LTE コホートの 1 例に発現した。本被験者は重篤な心不全を発現し、治験薬の投与中止に至った（ISS Listing 33、Listing 33.1）。本被験者は、5.5.2 項に示した心エコーデータの IXRS への入力エラーにより、本来より高用量の mavacamten が投与され、血漿中薬物トラフ濃度の 1000 ng/mL 以上への上昇が認められた。心不全は 7 日後に加療により回復し、LVEF は mavacamten の投与中止後に 50%以上に回復した。本被験者（70 代男性）の臨床経過の概要を、2.1.6.2.1.2 項及び MYK-461-007 Interim-2 CSR Narrative に示した。

2.1.6.1.2.2 国内第 3 相試験（CV027004）

Week 30 までに、症候性過量投与は認められなかった（CV027004 Primary CSR Table 14.3.2.4.2.1）。

2.1.6.1.2.3 海外第 3 相試験（MYK-461-017）

データカットオフ日時点で、二重盲検期及び長期投与期に症候性過量投与は認められなかった（MYK-461-017 Primary CSR Table 14.3.2.13、Table 14.3.2.13.1）。

2.1.6.1.3 妊娠（胚・胎児毒性）

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

mavacamten を投与された女性被験者又は男性被験者の女性パートナーの妊娠は報告されなかった。MYK-461-005 試験のプラセボ群の男性被験者で 1 例、女性パートナーの妊娠が報告されたが、帝王切開により正常な男児を出産した（MYK-461-005 CSR 11.6 項、11.15 項）。

2.1.6.1.3.2 国内第 3 相試験（CV027004）

Week 30 までに妊娠は認められなかった（CV0270004 Primary CSR Table 14.3.2.4.2.1）。

2.1.6.1.3.3 海外第 3 相試験（MYK-461-017）

データカットオフ日時点で、二重盲検期及び長期投与期に妊娠は認められなかった（MYK-461-017 Primary CSR Table 14.3.2.12、Table 14.3.2.12.1）。

2.1.6.2 イベント判定された有害事象など（心血管イベント）

2.1.6.2.1 臨床イベント判定委員会により判定された心血管イベント

本項では、1.1.2.3.1 項 6)に示した CEAC により判定された CV イベント（心血管死、脳卒中、急性心筋梗塞、心不全、心房細動及び心房粗動、ICD 療法、蘇生された心停止及び心室性頻脈性不整脈）及び非 CV／CV イベントによる入院の発現状況を示した。CEAC により判定された心血管死、脳卒中、急性心筋梗塞及び心不全による入院を MACE-adjudicated として集計した。

なお、ICD 療法、蘇生された心停止の詳細は 4.2.3 項に示した。

2.1.6.2.1.1 海外第 3 相試験（MYK-461-005）

Week 38 までにイベント判定された有害事象の割合及び曝露期間で調整した発現率（100 人年あたり）をそれぞれ Table 2.1.6.2-1 及び Table 2.1.6.2-2 に示した。また、CV イベントによる入院又は心血管死と判定された被験者の概要を Figure 2.1.6.2-1 に示した。

CV イベント又は入院（CV／非 CV）の判定を受けた例数は群間で同程度であった（mavacamten 群 15 例、プラセボ群 12 例、以下同順）（MYK-461-005 CSR Listing 16.2.7.2）。このうち、CV イベントによる入院と判定された例数も同様に、群間で大きな差はなかった［8 例（6.5%）、5 例（3.9%）］が、CV イベントによる入院の発現率（100 人年あたり）は、プラセボ群と比較して、mavacamten 群で高かった（9.29、5.51）。mavacamten 群で入院に至った CV イベントと判定された事象は、心不全（2 例）、急性心筋梗塞（2 例）、心房細動（2 例）、心不全及び急性心筋梗塞（1 例）並びに失神（1 例）であった（Figure 2.1.6.2-1、MYK-461-005 Listing 16.2.7.2）。また、心血管死はプラセボ群の 1 例のみで判定された。

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

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

心不全と判定された事象の割合は、プラセボ群と比較して mavacamten 群で高く、いずれの心不全も入院に至った［2.4%（3 例）、0.8%（1 例）］。しかし、mavacamten 群で心不全による入院と判定された 3 例中 2 例は、Week 30 以降の追跡調査期間中に心不全を発現したため、Week 30 までの判定

された例数は群間で均衡していた（各 1 例）。追跡調査期間中に心不全と判定された 2 例では、血漿中 mavacamten 濃度が低下傾向であり、LVOT 圧較差が増加していたと推測された。また、これらの被験者は心房細動を含む関連する併発疾患を有していた。いずれの被験者も複雑な臨床経過を示したため、MACE-adjudicated［心不全による入院（1 例）、心不全による入院及び脳卒中（1 例）］及びその他のイベント判定事象（心房細動）の複数カテゴリーに集計された。心不全と判定された mavacamten 群の被験者（3 例）の概要を以下に示す。

- **急性心筋梗塞（II 型非 ST 上昇型）及び心不全による入院：80 代女性**

本被験者は、Day 146 に入院し、たこつぼ心筋症と診断され、急性心筋梗塞（II 型非 ST 上昇型）及び心不全による入院と判定された。本被験者は QTcF 間隔延長により、入院の 6 日前に mavacamten の投与を中断していた。入院時の LVEF は 40%であり、連続トロポニン試験、左心カテーテル及び CMR の結果からたこつぼ心筋症（ストレス心筋症）と診断された。心臓カテーテル検査では、閉塞性冠動脈疾患の徴候は認められず、CMR でも心筋炎又は梗塞の徴候は認められなかった。本被験者は試験期間中に回復し、mavacamten の投与を再開し、再発なく MYK-461-007 試験に移行した。

- **心不全による入院：50 代女性**

本被験者は、追跡調査期間に入院し、心不全よる入院と判定された。本被験者は Week 30 の最終投与から 32 日後に、ウイルス性心膜炎の症状が認められたため入院に至り、SLE と診断された。また、入院中に発作性心房細動が認められた。症状が安定したため、被験者は本試験を完了し、入院中に MYK-461-007 試験に移行した。被験者は退院したが、その後 SLE の悪化により再入院に至った（MYK-461-007 試験 Day 27）。2 回目の入院中に、心エコー検査により SAM 及び中等度僧帽弁逆流を伴う最大 100 mmHg の動的圧較差、及び重度の心嚢液貯留を伴う胸膜心膜炎が認められたため、mavacamten の投与を中止した。

投与中止後、左室流出路閉塞の悪化及び僧帽弁逆流のために入院し、心膜穿刺を受けた。左室収縮機能亢進状態が継続して認められ、oHCM の症状が悪化していたため、アルコール中隔焼灼術を受けたが、後腹膜血腫を合併した。病態が安定したため、退院に至った。上述の経過から、本被験者で認められた心不全の兆候及び症状は左室収縮機能障害ではなく、oHCM の悪化に起因すると考えられた。

- **心房細動、脳卒中及び心不全による入院：30 代男性**

本被験者は、追跡調査期間に入院し、心房細動、脳卒中及び心不全による入院と判定された。EOT 時の LVEF は 48.8%であり、血漿中 mavacamten 濃度は 782 ng/mL であった。救急外来を複数回受診し、mavacamten の最終投与 10 日後に腹痛のため入院した際、心房細動と診断された。本被験者は、心房細動の治療のため、左室収縮機能に悪影響を及ぼす可能性のある高用量の多剤併用療法を受けた。mavacamten の最終投与 2 週間以降に、他院へ転院し、頻脈誘発性の収縮機能障害と診断された。その時点の推定 LVEF は 20%であり、心房粗動が認められた。その後、左心房カテーテルアブレーションを受け、心タンポナーデが生じた。心エコー検査では、LVEF の 15%への低下及び重度の両心室拡大及び両心室収縮期機能不全が認められた。Day 245 に被験者は重度の低酸素症及び虚血性脳卒中を発現し、脳血管造影検査を受けたが、脳カテーテル処置の合併症により心不全が発現した。経食道心エコー検査により、双方向性逆流を伴う医原性心房中隔欠損症が認められたため、脳卒中はシャントを介した奇異性塞栓症に起因したと考えられた。本被験者は心原性ショックと診断され、循環補助のための ECMO が必要となった。その後 LVEF は 5%まで低下したが、Day 249 に 28%、Day 251 に 45%に改善した。入院中は、発熱及び直流通電除細動を必要とする再発心房細動により、

さらに複雑な経過を示した。Day 261 に退院に至り、最終的な LVEF は 50%であった。本被験者は心血管イベントに関連する複数の病歴を有していた。

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

MYK-461-007 試験では、CV イベント及び CV イベントによる入院がデータカットオフ日までに 37 例に認められた（MYK-461-007 Interim Adhoc Report Listing 16.2.7.6.1）。CV イベントによる入院は 17 例に認められた（Table 2.1.6.2-1）。

MACE-adjudicated の発現割合は 3.5%（8 例）であり、MYK-461-005 試験の mavacamten 群及びプラセボ群と同程度であった。8 例中 5 例が心不全による入院、1 例が脳卒中、1 例が急性心筋梗塞と判定された。また、心血管死と判定された被験者は 8 例中 3 例であり、細菌性心内膜炎［心血管死と判定（1 例）］、グレード 5 の心筋梗塞［急性心筋梗塞及び心血管死と判定（1 例）］、心停止［心不全による入院及び心血管死と判定（1 例）］を発現し、いずれも重篤な事象であった。各被験者の概要は 2.1.3.1 項に示した。また、心停止が認められた被験者（60 代男性）の概要は本項に示した。

MACE-adjudicated 及び CV イベントによる入院の発現率（100 人年）はそれぞれ 2.47、5.32 であり、いずれも MYK-461-005 試験の mavacamten 群（MACE-adjudicated：5.75、CV イベントによる入院：9.29、以下同順）より低く、プラセボ群（3.27、5.51）と同程度であった。また、MYK-461-005 試験（親試験）及び MYK-461-007 試験 EXPLORER-LTE コホート（MYK-461-005 の長期継続投与試験）を併合した統合解析でも、MACE-adjudicated 及び CV イベントによる入院の発現率（100 人年）はそれぞれ 2.97 及び 6.08 であり、mavacamten の総曝露期間の延長により、MACE-adjudicated の発現率（100 人年）が増加する傾向は認められなかった（Table 2.1.6.2-2）。

心不全の発現割合は 2.2%（5 例）であり、いずれも入院に至った。心不全による入院が認められた 5 例のうち 2 例は、5.5.2 項に示した IXRS のデータ入力エラーにより、本来より高い用量の mavacamten が投与されていた。5 例中 1 例（50 代女性）は 2.1.6.2.1.1 項に示したとおり MYK-461-005 試験及び MYK-461-007 試験の両方で CV イベント（心不全）による入院及び心不全と判定された。その他の 4 例の概要を以下に示す。

- **心不全による入院：60 代男性**

本被験者は MYK-461-005 試験から mavacamten を投与され、5 mg QD の用量で MYK-461-007 試験に移行した。Day 29 に 2.5 mg QD に減量されるべきであったが、治験実施医療機関のデータ入力エラーにより 5 mg QD が不適切に継続された。本被験者は MYK-461-005 試験の参加前に ICD 植込み歴があり、PVC 及び NSVT の既往歴があった。本試験期間中、良好な経過を示したが、PVC の増加が認められた。Day 419 の CMR で、左室乳頭筋の瘢痕が認められ、LVEF は 51%であった。Day 422 に PVC の増加がみられ、浮動性めまい、呼吸困難及び疲労が悪化し、心エコーで測定した LVEF は 54%（中央判定による LVEF は 60.9%）であった（ISS Listing 20）。Day 423 に、息切れ及び胸部圧迫感の悪化により救急外来を受診し、重篤な心不全（グレード 3）と判定され入院した。心エコー結果では左室機能は亢進しており、LVEF は 70%超であった。Day 424 に、異所性心室興奮に対するアブレーションが成功したため、Day 425 に退院し、心不全は回復した。本入院期間中、mavacamten は継続された。心不全は治験薬との関連ありと判定された。

- **心不全による入院：70 代男性**

本被験者は MYK-461-005 試験から mavacamten を投与され、5 mg QD の用量で MYK-461-007 試験に移行した。mavacamten の用量は、治験実施医療機関の複数回のデータ入力エラーにより、Week 12 までに 15 mg QD まで不適切に増量された。本被験者は Day 102 に、肺炎のため入院し、アジスロマ

イシンの 2 回目投与後にアナフィラキシーショックを発現した。ステロイド及びエピネフリン等による治療を受け、その後、その他の複数の抗生物質が使用された。Day 112 の心エコー検査の結果、中等度の左室収縮機能の低下（LVEF 40%）及び重度の僧帽弁不全症が認められたため、重篤な心不全（グレード 3）と判定された。本事象により治験薬の投与は中止された。Day 113 の血漿中 mavacamten の濃度は 1570 ng/mL であった。その後の加療により症状の改善が認められ、Day 119 に心不全の回復に至り退院した。Day 169 の心エコー結果では、LVEF は 65%に回復しており、血漿中 mavacamten 濃度は 43.6 ng/mL であった。

- **心不全による入院：50 代男性**

本被験者は、既往歴として、発作性心房細動、非持続性心室性頻脈、下肢浮腫及び胸痛増悪を有していた。MYK-461-005 試験及び MYK-461-007 試験ともに、ベースライン時の LVEF は 60%を超えており、ベースライン時の症状は拡張機能障害及び 1 回拍出量の低下に起因していた。本被験者は MYK-461-005 試験から mavacamten を投与され、MYK-461-007 試験に移行した。Day 187 に右心不全及び体液貯留が認められ、重篤な心不全（グレード 2）により入院した。心エコーでは、LVEF は 60%であった。利尿薬の静脈内投与などの加療後に改善したため、Day 189 に退院した。治験薬の投与は用量の変更なく継続された。心不全は治験薬と関連ありと判定されたが、本事象はベラパミル（入院中に中止された）の使用など、他の要因に起因する可能性もあると判断された。

- **心不全による入院、心血管死：60 代男性**

本被験者は、既往歴として、心房細動、左脚ブロック、浮動性めまい、ICD 植込み、大動脈狭窄及び本態性高血圧症を有していた。MYK-461-005 試験及び MYK-461-007 試験ともに、ベースライン時の LVEF は 60%を超えていた。本被験者は MYK-461-005 試験から mavacamten を投与され、MYK-461-007 試験に移行した。Day 449 に、重篤な心房細動（グレード 3）により入院し、本事象は Day 459 に消失した。Day 463 に重篤な不整脈（グレード 2）により再度入院した。また、Day 514 に重篤な心房細動（グレード 3）が発現し、Day 516 に不整脈増悪の治療のため心臓アブレーションが施行され、心房細動は翌日に消失した。心房細動、不整脈、心房細動はいずれも治験薬との関連なしと判定された。いずれの有害事象の発現後も、治験薬は用量の変更なく継続された。Day 520 に、本被験者は重篤な心停止により死亡した。死因は、心房細動及び冠動脈疾患によるうっ血性心不全と判断された。心停止は治験薬との関連なしと判定された。

Table 2.1.6.2-1: ISS: Subject Incidence of Adjudicated Cardiovascular Events within TEAE period

	RCT Study MYK-461-005 (oHCM)		LTE Study MYK-461-007	All Mava MYK-461-005 + MYK-461-007
Adjudication Outcome, n %	**Mava (N=123) n (%)**	**Placebo (N=128) n (%)**	**oHCM (N=231) n (%)**	**oHCM (N=239) n (%)**
MACE-adjudicated	5 (4.1)[a]	3 (2.3)	8 (3.5)	12 (5.0)
CV death	0	1 (0.8)	3 (1.3)	3 (1.3)
Stroke	1 (0.8)	0	1 (0.4)	2 (0.8)
Acute myocardial infarction	3 (2.4)	1 (0.8)	0	3 (1.3)
Heart failure hospitalization	3 (2.4)	1 (0.8)	5 (2.2)	7 (2.9)

Table 2.1.6.2-1: ISS: Subject Incidence of Adjudicated Cardiovascular Events within TEAE period

	RCT Study MYK-461-005 (oHCM)		LTE Study MYK-461-007	All Mava MYK-461-005 + MYK-461-007
Heart Failure	3 (2.4)	1 (0.8)	5 (2.2)	7 (2.9)
Heart failure hospitalization	3 (2.4)	1 (0.8)	5 (2.2)	7 (2.9)
Non-hospitalization urgent/emergent heart failure visit	0	0	0	0
Atrial fibrillation[b]	4 (3.3)	5 (3.9)	11 (4.8)	15 (6.3)
ICD therapy	1 (0.8)	0	0	1 (0.4)
CV hospitalization[c]	8 (6.5)	5 (3.9)	17 (7.4)	24 (10.0)

Abbreviations: CEAC = Clinical Event Adjudication Committee; CV = cardiovascular; ICD = implantable cardioverter defibrillator; LTE = long-term extension; MACE-adjudicated = adjudicated major adverse cardiovascular events; Mava = mavacamten; oHCM = obstructive hypertrophic cardiomyopathy; RCT = randomized controlled trial.

a All adjudicated events for Study MYK-461-005 are included in the summary table. During the treatment period (through week 30), a similar incidence of MACE-adjudicated events was observed in the treatment arms (3 subjects in each arm; 2.4% vs 2.3%, mavacamten vs placebo).

b As per CEAC charter, adjudicated atrial fibrillation is defined as new onset atrial fibrillation or atrial flutter

c Includes adjudicated CV hospitalizations and adjudicated heart failure hospitalizations

Source: ISS Table 45

Table 2.1.6.2-2: ISS：Exposure-Adjusted Event Incidence of Adjudicated Cardiovascular Events (per 100 Patient Years)

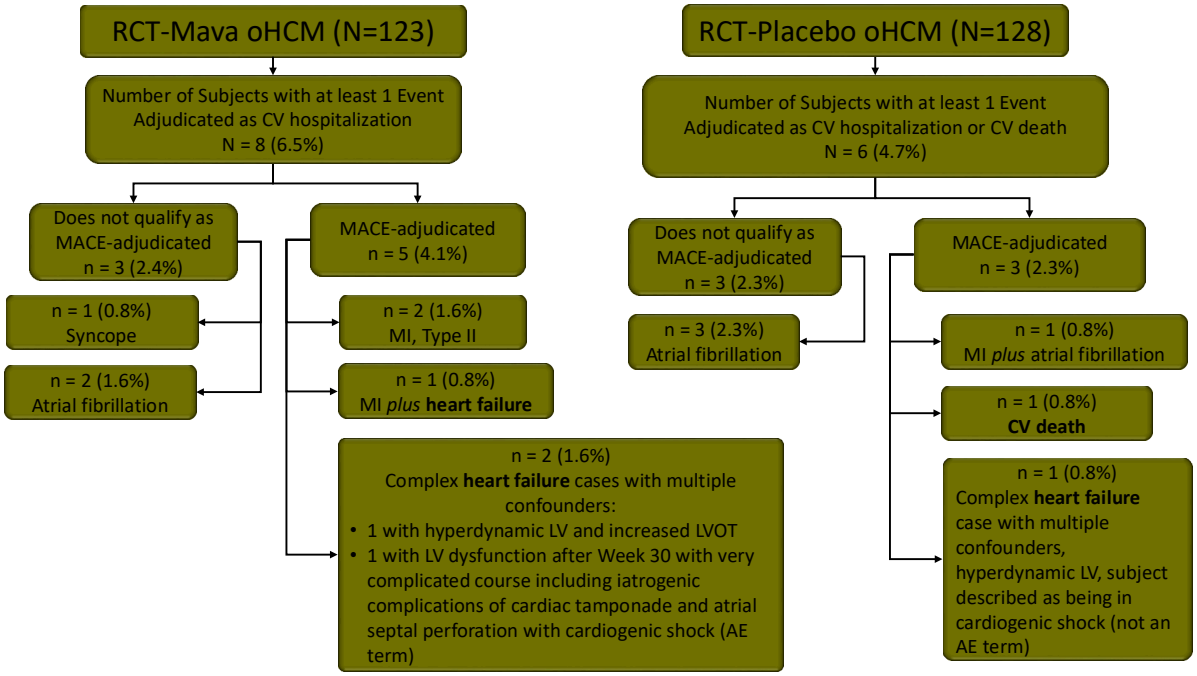
	RCT Study MYK-461-005 (oHCM)		LTE Study MYK-461-007	All Mava MYK-461-005 + MYK-461-007
Adjudication Outcome	**Mava (N=123)**	**Placebo (N=128)**	**oHCM (N=231)**	**oHCM (N=239)**
MACE-adjudicated	5.75[a]	3.27	2.47	2.97
CV death	0	1.09	0.93	0.73
Stroke	1.14	0	0.31	0.49
Acute myocardial infarction	3.45	1.09	0	0.74
Heart failure hospitalization	3.42	1.09	1.54	1.72
Heart Failure	3.42	1.09	1.54	1.72
Heart failure hospitalization	3.42	1.09	1.54	1.72
Non-hospitalization urgent/emergent heart failure visit	0	0	0	0
Atrial fibrillation[b]	4.61	5.51	3.43	3.72
ICD therapy	1.14	0	0	0.24
CV hospitalization[c]	9.29	5.51	5.32	6.08

Abbreviations: CEAC = Clinical Event Adjudication Committee; CV = cardiovascular; ICD = implantable cardioverter defibrillator; LTE = long-term extension; MACE-adjudicated = adjudicated major adverse cardiovascular events; Mava = mavacamten; oHCM = obstructive hypertrophic cardiomyopathy; RCT = randomized controlled trial. For subjects that have recurrent events in a given adjudication category, only the first event is considered. The exposure time to first event is calculated as total duration of exposure up to the first occurrence of the event. For subjects with no events, time to first occurrence of event will be censored at the last follow-up time within the treatment-emergent period.

a All adjudicated events for Study MYK-461-005 are included in the summary table, including the events onset during the dosing period (30 weeks) and the washout period (8 weeks).
b As per CEAC charter, adjudicated atrial fibrillation is defined as new onset atrial fibrillation or atrial flutter.
c Includes adjudicated CV hospitalizations and adjudicated heart failure hospitalizations.

Source: ISS Table 45.1

Figure 2.1.6.2-1: Overview of Subjects from Study MYK-461-005 with Adjudicated Cardiovascular Hospitalizations or Cardiovascular Death



Abbreviations: AE = adverse event; CV = cardiovascular; ICD = implantable cardioverter defibrillator; LV = left ventricular; LVOT = left ventricular outflow tract; MACE = major adverse cardiovascular event; MI = myocardial infarction; oHCM = obstructive hypertrophic cardiomyopathy; RCT = randomized controlled trial; RCT-Mava oHCM = mavacamten arm; RCT-Placebo = placebo arm.

Numbers in this figure represent subject counts. A unique subject could have ≥ 1 CV hospitalization or event.

Subjects with ≥ 1 CV hospitalization or MACE-adjudicated event are summarized for the RCT-Mava oHCM and RCT-Placebo oHCM treatment groups. For each treatment arm, subjects are categorized into groups based on MACE-adjudicated hospitalizations or events. Groups are then further subcategorized based on the specific types of hospitalizations and events; categorization as a complex case is based on Sponsor assessment.

One subject with inappropriate ICD shock but no CV hospitalization or MACE-adjudicated event is not included in this figure.

Source: MYK-461-005 CSR Listing 16.2.7.2

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

本項では、1.1.2.3.1 項 6)に示したメディカルモニター及びセーフティーフィジシャンにより特定された MACE（心血管死、非致死性脳卒中、非致死性心筋梗塞、心不全による入院）の発現状況及び CV イベントによる入院の状況を示した。MYK-461-017 試験の入院の詳細は、MYK-461-017 Primary CSR Narrative に示した。

2.1.6.2.2.1　国内第 3 相試験（CV027004）

1)　MACE

Week 30 までに、MACE と特定された事象（心血管死、非致死性脳卒中、非致死性心筋梗塞、心不全による入院）は認められなかった（CV027004 Primary CSR Table 14.3.2.4.1.1）。スクリーニング時点で急性心不全が 1 例認められたものの、mavacamten の投与開始前であった。

2)　CV イベントによる入院

スクリーニング時点で急性心不全が認められた 1 例を除き、CV イベントによる入院は認められなかった。Week 30 までに入院が認められた被験者は 3 例（7.9%）であり、入院に至った事象の内訳は胆管炎、肩回旋筋腱板症候群及び黄斑浮腫各 1 例であった（CV027004 Primary CSR Appendix 16.2.7.1.12）。

2.1.6.2.2.2　海外第 3 相試験（MYK-461-017）

1)　MACE

<u>二重盲検期</u>

MACE と特定された事象はなかった（MYK-461-017 Primary CSR Table 16.4.8）。

<u>長期投与期</u>

MACE と特定された事象は mavacamten 移行例の 2 例（3.8%）に認められ、その内訳はうっ血性心不全、心突然死（各 1 例）であった（MYK-461-017 Primary CSR Table 16.4.9）。いずれの被験者も LVEF の 30%以下への低下が認められた。これらの被験者の詳細は 2.1.6.1.1.3 項に示した。

2)　CV イベントによる入院

<u>二重盲検期</u>

CV イベントによる入院は、mavacamten 群 3 例（5.4%）のみで認められ、プラセボ群では報告されなかった（Table 2.1.6.2-3）。3 例中 1 例は、中等度の心房細動により 2 回入院した。また、他の 1 例は、治験薬の投与中断期間中に、呼吸不全及び心房細動等の SRT 処置後の重度合併症により、長期の入院に至った。

<u>長期投与期</u>

CV イベントによる入院は、mavacamten 継続例の 4 例（7.1%）及び mavacamten 移行例の 1 例（1.9%）に認められた（Table 2.1.6.2-4）。mavacamten 継続例の 1 例は、心房細動に対する除細動を受けるため、任意で入院した。本項 1)に示した通り、mavacamten 移行例の 1 例はうっ血性心不全により入院した。

Table 2.1.6.2-3: MYK-461-017: Incidence of Hospitalizations (Safety Analysis Population) [Double-Blind Period]

	Mavacamten (N = 56) n (%)	Placebo (N = 55) n (%)
Total Incidence of Hospitalization[a]	6	1
Total Subject Incidence of Hospitalization	5 (8.9)	1 (1.8)
Total Incidence of Hospitalization due to a CV event	4	0
Subject Incidence of Hospitalization due to a CV event	3 (5.4)	0
Primary Reason for Hospitalization		
ELECTIVE HOSPITALIZATION	1 (1.8)	0
SAE	2 (3.6)	0
Total Incidence of Hospitalization due to a non-CV event	2	1
Subject Incidence of Hospitalization due to a non-CV event	2 (3.6)	1 (1.8)
Primary Reason for Hospitalization		
ELECTIVE HOSPITALIZATION	1 (1.8)	0
SAE	1 (1.8)	1 (1.8)

Abbreviation: CV = cardiovascular; SAE = serious adverse event.
Note: On-treatment AE is defined as AE started for worsened from the first dose until the last dose of the reporting period within each column.

[a] Total incidence of hospitalization includes repeated hospitalizations.
Source: MYK-461-017 Primary CSR Table 14.3.2.15

Table 2.1.6.2-4: MYK-461-017: Incidence of Hospitalizations (Safety Analysis Population) [Long-Term Follow-up]

	Previous Mavacamten (N = 56) n (%)	Previous Placebo (N = 52) n (%)	Total Mavacamten (N = 108) n (%)
Total Incidence of Hospitalization	12	5	17
Total Subject Incidence of Hospitalization	9 (16.1)	4 (7.7)	13 (12.0)
Total Incidence of Hospitalization due to a CV event	5	1	6
Subject Incidence of Hospitalization due to a CV event	4 (7.1)	1 (1.9)	5 (4.6)
Primary Reason for Hospitalization			
ELECTIVE HOSPITALIZATION	1 (1.8)	0	1 (0.9)
SAE	2 (3.6)	1 (1.9)	3 (2.8)
SRT	1 (1.8)	0	1 (0.9)

Table 2.1.6.2-4: MYK-461-017: Incidence of Hospitalizations (Safety Analysis Population) [Long-Term Follow-up]

	Previous Mavacamten (N = 56) n (%)	Previous Placebo (N = 52) n (%)	Total Mavacamten (N = 108) n (%)
Total Incidence of Hospitalization due to a non-CV event	7	4	11
Subject Incidence of Hospitalization due to a non-CV event	6 (10.7)	3 (5.8)	9 (8.3)
Primary Reason for Hospitalization			
ELECTIVE HOSPITALIZATION	1 (1.8)	0	1 (0.9)
SAE	3 (5.4)	3 (5.8)	6 (5.6)
SRT	2 (3.6)	0	2 (1.9)

Abbreviation: CV = cardiovascular; SAE = serious adverse event; SRT = septal reduction therapy.
Note: Long-Term Follow-up data was collected from Day 1 of mavacamten treatment until the last dose date + 56 days for previous mavacamten group and since the first dose date of mavacamten until the last dose date + 56 days (by data cutoff date for both groups). Long-term safety is summarized based on the total length of time that subjects have received mavacamten. Given that the length of exposure to mavacamten is different in 'previous mavacamten and 'previous placebo', those different columns in tables should not be compared against one another, and conclusions were not made about the safety events.
Note: At each level of subject summarization, a subject is counted only once if the subject reported one or more events.
Source: MYK-461-017 Primary CSR Table 14.3.2.15.1

2.1.6.3 臨床的に注目すべき事象

本項では、1.1.2.3.1 項 6)に示した臨床的に注目すべき事象を評価対象とし、有害事象の定義に基づきグループ化して評価した。

2.1.6.3.1 臨床的に注目すべき事象の概要

2.1.6.3.1.1 海外第 3 相試験（MYK-461-005）

大部分の臨床的に注目すべき事象の発現割合は、群間で同程度であった（Table 2.1.6.3-1）。プラセボ群と比較して mavacamten 群で 5%以上発現割合が高かった事象は、転倒に関連する事象のうち浮動性めまいであった［mavacamten 群 23.6%（29 例）、プラセボ群 14.1%（18 例）］。このうち、グレード 3 以上の事象は mavacamten 群の 1 例にのみ認められた。なお、本試験では重症皮膚副作用及び横紋筋融解症およびミオパチーは認められなかった。

2.1.6.3.1.2 統合解析（All-Mava oHCM）

臨床的に注目すべき事象のうち 10%以上に認められた事象は、浮動性めまい及び失神又は失神寸前の状態（broad）（各 22.3%）、消化器系異常に関連する事象（18.8%）、事故および損傷（16.5%）、心房細動（15.0%）及び過敏症（12.7%）であった（Table 2.1.6.3-1）。いずれのカテゴリーも大部分の事象はグレード 1 又は 2 であった。なお、重症皮膚副作用及び横紋筋融解症およびミオパチーはいずれの試験でも認められなかった。

Table 2.1.6.3-1: ISS: Adverse Events by Events of Clinical Interest (ECI): (Safety Analysis Population)

ECI Category ECI Subcategories	MYK-461-005 Mavacamten (N = 123) n (%)	MYK-461-005 Placebo (N = 128) n (%)	All-Mava oHCM (N = 260) n (%)
Subjects with at least one ECI	66 (53.7)	62 (48.4)	160 (61.5)
心血管イベント			
主要心血管イベント（MACE-SMQ）	2 (1.6)	3 (2.3)	7 (2.7)
心房細動および心房粗動	10 (8.1)	10 (7.8)	39 (15.0)
心室性頻脈性不整脈	3 (2.4)	3 (2.3)	13 (5.0)
失神又は失神寸前の状態（narrow）	8 (6.5)	7 (5.5)	15 (5.8)
失神又は失神寸前の状態（broad）	30 (24.4)	25 (19.5)	58 (22.3)
心不全	3 (2.4)	5 (3.9)	25 (9.6)
低血圧	2 (1.6)	3 (2.3)	4 (1.5)
QTc 間隔延長	0	1 (0.8)	2 (0.8)
腎機能異常に関連する事象	1 (0.8)	0	5 (1.9)
肝機能異常に関連する事象	4 (3.3)	4 (3.1)	9 (3.5)
重症皮膚副作用	0	0	0
転倒に関連する事象			
浮動性めまい	29 (23.6)	18 (14.1)	58 (22.3)
協調運動および平衡障害	1 (0.8)	0	4 (1.5)
転倒	5 (4.1)	3 (2.3)	13 (5.0)
事故および損傷	13 (10.6)	10 (7.8)	43 (16.5)
事故および損傷（重篤）	2 (1.6)	0	4 (1.5)
消化器系異常に関連する事象	12 (9.8)	19 (14.8)	49 (18.8)
横紋筋融解症およびミオパチー	0	0	0
自己免疫疾患	1 (0.8)	1 (0.8)	2 (0.8)
過敏症	9 (7.3)	15 (11.7)	33 (12.7)

Abbreviations: ECI = events of clinical interest; MACE = major adverse cardiovascular event; oHCM = obstructive hypertrophic cardiomyopathy; QTc = corrected QT interval; SMQ = standardized MedDRA query.
Adverse Events were coded using MedDRA, Version 23.0. ECI categories are defined in Appendix B of the ISS SAP. Adjudicated event outcomes are summarized separately.
Preferred terms are listed in descending order of frequency by Mavacamten, then by Placebo, then by All-Mava.
All-Mava oHCM included: MYK-461-004, MYK-461-005, MYK-461-007 EXPLORER-LTE cohort, MYK-461-008
Source: ISS Table 30.1

2.1.6.3.1.3　国内第 3 相試験（CV027004）

臨床的に注目すべき事象のうち 2 例以上に認められた事象は、過敏症（7 例、18.4%）、心房細動および心房粗動（3 例、7.9%）、事故および損傷（4 例、10.5%）であった（Table 2.1.6.3-2）。いずれのカテゴリーの事象も、軽度又は中等度かつ非重篤であり、治験薬との関連なしと判定された。また、いずれの被験者も治験薬の投与を継続した（CV027004 Primary CSR、Appendix 16.2.7.1.11）。

心房細動および心房粗動、失神又は失神寸前の状態、消化器系異常に関連する事象、転倒に関連する事象の詳細を 2.1.6.3.2.3 項、2.1.6.3.2.5 項、2.1.6.3.6 項、2.1.6.3.5 項に示した。なお、本試験では MACE-SMQ、心不全、心室性頻脈性不整脈、失神又は失神寸前の状態（narrow）、低血圧、QTc 間隔延長、腎機能異常に関連する事象、肝機能異常に関連する事象、重症皮膚副作用、横紋筋融解症およびミオパチー、自己免疫疾患及び、転倒に関連する事象のうち、失神又は失神寸前の状態（narrow）、転倒、協調運動および平衡障害は認められなかった。

また、低血圧、QTcF 間隔延長、腎機能異常に関連する事象、肝機能に関連する事象、横紋筋融解症およびミオパチーを検証するため、血圧、心電図、臨床検査値の結果を 2.1.6.3.2.6 項、2.1.6.3.2.4 項、2.1.6.3.3 項、2.1.6.3.4 項及び 2.1.6.3.7 項に示した。

Table 2.1.6.3-2:　CV027004: Treatment-Emergent Adverse Events of Clinical Interest (Safety Analysis Population)

ECI Categories ECI Subcategories	Mavacamten (N=38) n (%)
Total Number of Treatment-Emergent Adverse Events for ECI	16
Number of Subjects with at Least One Treatment-Emergent Adverse Event for ECI	12 (31.6)
心血管イベント	
主要心血管イベント（MACE-SMQ）	0
心房細動および心房粗動	3 (7.9)
心不全	0
心室性頻脈性不整脈	0
失神又は失神寸前の状態（broad）	1 (2.6)
失神又は失神寸前の状態（narrow）	0
低血圧	0
QTc 間隔延長	0
腎機能異常に関連する事象	0
肝機能異常に関連する事象	0
重症皮膚副作用	0
消化器系異常に関連する事象	1 (2.6)
横紋筋融解症およびミオパチー	0

Table 2.1.6.3-2: CV027004: Treatment-Emergent Adverse Events of Clinical Interest (Safety Analysis Population)

ECI Categories ECI Subcategories	Mavacamten (N=38) n (%)
自己免疫疾患	0
過敏症	7 (18.4)
転倒に関連する事象	5 (13.2)
浮動性めまい	1 (2.6)
失神又は失神寸前の状態（narrow）	0
転倒	0
協調運動および平衡障害	0
事故および損傷	4 (10.5)

MedDRA: 26.1
Participants are counted only once at each category
Includes events with an onset date up to the date administered at Week 30 visit or the last dose date, whichever occurs first.
Source: CV027004 Primary CSR Table 14.3.2.4.1.1

2.1.6.3.1.4 海外第 3 相試験（MYK-461-017）

<u>二重盲検期</u>

大部分の臨床的に注目すべき事象の発現割合は、群間で同程度であった（Table 2.1.6.3-3）。プラセボ群と比較して mavacamten 群で 5%以上発現割合が高かった事象は、心房細動および心房粗動（mavacamten 群 8.9%、プラセボ群 0%、以下同順］、失神又は失神寸前の状態（broad）（12.5%、5.5%）、消化器系異常に関連する事象（17.9%、9.1%）、過敏症（10.7%、5.5%）及び転倒に関連する事象（16.1%、5.5%）、並びに転倒に関連する事象のうち事故および損傷（5.4%、0%）であった。

<u>長期投与期</u>

臨床的に注目すべき事象のうち、いずれかの集団で 10%以上に発現した事象は、転倒に関連する事象（mavacamten 継続例 28.6%、mavacamten 移行例 15.4%、以下同順）、消化器系異常に関連する事象（19.6%、3.8%）、浮動性めまい（16.1%、9.6%）、失神又は失神寸前の状態（broad）（12.5%、9.6%）及び過敏症（12.5%、7.7%）、並びに転倒に関連する事象のうち事故および損傷（10.7%、3.8%）であった。

臨床的に注目すべき事象のうち、心血管イベント（心不全、心房細動および心房粗動、心室性頻脈性不整脈、QTcF 間隔延長、低血圧）の詳細を 2.1.6.3.2.1 項、2.1.6.3.2.3 項、2.1.6.3.2.4 項、2.1.6.3.2.6 項に示した。なお、MACE と特定された事象は 2.1.6.2.2.2 項に示した。

また、腎機能異常に関連する事象、肝機能に関連する事象、横紋筋融解症およびミオパチーを検証するため、臨床検査値の結果を 2.1.6.3.3 項、2.1.6.3.4 項及び 2.1.6.3.7 項に示した。

Table 2.1.6.3-3: MYK-461-017: Treatment-Emergent Adverse Events of Clinical Interest (Safety Analysis Population) [Double-Blind Period]

ECI Categories ECI Subcategories	Mavacamten (N=56) n (%)	Placebo (N=55) n (%)
Total Number of Treatment-Emergent Adverse Events for ECI	43	19
Number of Subjects with at Least One Treatment-Emergent Adverse Event for ECI	24 (42.9)	12 (21.8)
心血管イベント		
主要心血管イベント（MACE-SMQ）	0	0
心房細動および心房粗動	5 (8.9)	0
心不全	2 (3.6)	0
心室性頻脈性不整脈	0	5 (9.1)
失神又は失神寸前の状態（broad）	7 (12.5)	3 (5.5)
失神又は失神寸前の状態（narrow）	1 (1.8)	0
低血圧	2 (3.6)	0
QTc 間隔延長	1 (1.8)	0
腎機能異常に関連する事象	0	0
肝機能異常に関連する事象	1 (1.8)	0
重症皮膚副作用	0	0
消化器系異常に関連する事象	10 (17.9)	5 (9.1)
横紋筋融解症およびミオパチー	0	0
自己免疫疾患	1 (1.8)	0
過敏症	6 (10.7)	3 (5.5)
転倒に関連する事象	9 (16.1)	3 (5.5)
浮動性めまい	5 (8.9)	3 (5.5)
失神又は失神寸前の状態（narrow）	1 (1.8)	0
転倒	1 (1.8)	0
協調運動および平衡障害	1 (1.8)	0
事故および損傷	3 (5.4)	0

Abbreviations: ECI = events of clinical interest; MACE = major adverse cardiovascular event; QTc = corrected QT interval; SMQ = standardized MedDRA query.
Note: n = number of subjects reporting at least one TEAE in that category. At each level of subject summarization, a subject is counted only once if the subject reported one or more events. TEAEs is defined as any AE happened after the first dose of study drug and before the last dose + 56 days.
Translated by MedDRA/J V24.0
Source: MYK-461-017 Primary CSR Table 16.4.8

Table 2.1.6.3-4: MYK-461-017: Treatment-Emergent Adverse Events of Clinical Interest (Safety Analysis Population) [Long Term Follow-up]

ECI Categories ECI Subcategories	Previous Mavacamten (N=56) n (%)	Previous Placebo (N=52) n (%)	Total Mavacamten (N=108) n (%)
Total Number of Treatment-Emergent Adverse Events for ECI	58	25	83
Number of Subjects with at Least One Treatment-Emergent Adverse Event for ECI	29 (51.8)	13 (25.0)	42 (38.9)
心血管イベント			
主要心血管イベント（MACE-SMQ）	0	2 (3.8)	2 (1.9)
心房細動および心房粗動	5 (8.9)	2 (3.8)	7 (6.5)
心不全	4 (7.1)	2 (3.8)	6 (5.6)
心室性頻脈性不整脈	0	0	0
失神又は失神寸前の状態（broad）	7 (12.5)	5 (9.6)	12 (11.1)
失神又は失神寸前の状態（narrow）	1 (1.8)	1 (1.9)	2 (1.9)
低血圧	2 (3.6)	0	2 (1.9)
QTc 間隔延長	1 (1.8)	0	1 (0.9)
腎機能異常に関連する事象	0	1 (1.9)	1 (0.9)
肝機能異常に関連する事象	1 (1.8)	0	1 (0.9)
重症皮膚副作用	0	0	0
消化器系異常に関連する事象	11 (19.6)	2 (3.8)	13 (12.0)
横紋筋融解症およびミオパチー	0	0	0
自己免疫疾患	1 (1.8)	0	1 (0.9)
過敏症	7 (12.5)	4 (7.7)	11 (10.2)
転倒に関連する事象	16 (28.6)	8 (15.4)	24 (22.2)
浮動性めまい	9 (16.1)	5 (9.6)	14 (13.0)
失神又は失神寸前の状態（narrow）	1 (1.8)	1 (1.9)	2 (1.9)
転倒	2 (3.6)	1 (1.9)	3 (2.8)
協調運動および平衡障害	2 (3.6)	0	2 (1.9)
事故および損傷	6 (10.7)	2 (3.8)	8 (7.4)

Abbreviations: ECI = events of clinical interest; MACE = major adverse cardiovascular event; QTc = corrected QT interval; SMQ = standardized MedDRA query.
Note: “Previous Placebo” group includes adverse events from Week 16 (start of mavacamten) until data cutoff. “Previous Mavacamten” group includes adverse events from Day 1 (start of mavacamten) until data cutoff. For patients discontinuing treatment, events beyond 56 days post-treatment, are excluded. Data collected from the start of placebo to mavacamten treatment at Week 16 until the EOT and mavacamten from Day 1 until EOT. Long-term safety is summarized based on the total length of time that subjects have received mavacamten. Given that the length of

exposure to mavacamten is different in ‘previous mavacamten and ‘previous placebo’, those different columns in tables should not be compared against one another, and conclusions were not made.
Source: MYK-461-017 Primary CSR Table 16.4.9

2.1.6.3.2 心血管イベント

2.1.6.3.2.1 心不全（SMQ）

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

本項では、1.1.2.3.1 項 6)に示した事前に規定した定義（SMQ）に基づく心不全の発現状況を示した。治験実施計画書で規定した治験薬の投与中止、投与中断基準に該当した LVEF 低下は 1.3 項に、イベント判定委員会による判定を受けた心不全、並びにメディカルモニター及びセーフティーフィジシャンにより特定された心不全の発現状況は、2.1.6.2 項に示した。

海外第 3 相試験（MYK-461-005）

SMQ に基づく心不全の発現割合は、群間で同程度であり［mavacamten 群 2.4%（3 例）、プラセボ群 3.9%（5 例）、以下同順］、いずれの事象も治験薬との関連なしと判定された（Table 2.1.6.3-5、ISS Listing 34）。mavacamten 群で発現したグレード 3 以上の事象は心不全及び心原性ショック（1 例に 2 件、いずれも重篤）であった。いずれの事象も、心房細動に対する左心房カテーテルアブレーション処置の合併症として医原性心房中隔欠損症を発現した複雑な臨床経過の中で、追跡調査期間に発現した。本被験者の概要は 2.1.6.2.1.1 項に示した。その他の心不全（2 例）はいずれもグレード 1 であり、LVEF の低下を伴わなかった（ISS Lisitng 7.1、Listing 34、Listing 38）。

統合解析（All-Mava oHCM）

SMQ に基づく心不全は 25 例（9.6%）に認められ、大部分が心不全及び駆出率減少（各 11 例、4.2%）であった（Table 2.1.6.3-5、Listing 34）。MYK-461-005 試験 mavacamten 群の 3 例に加えて、MYK-461-004 試験のパート A で 4 例（mavacamten 15 mg QD 投与例）、MYK-461-007 試験 EXPLORER-LTE コホートで 19 例に心不全が発現した。MYK-461-007 試験の 19 例中 1 例は、MYK-461-005 試験でも心不全を発現した。大部分の事象はグレード 1 又は 2 であり、非重篤であった（ISS Listing 34）。重篤な事象は心不全 5 例（1.9%）、駆出率減少 2 例（0.8%）及び心原性ショック 1 例（0.4%）であり、重篤な心不全を発現した 5 例中 2 例は治験実施医療機関による心エコーデータの入力エラーにより、不適切に高用量の mavacamten が投与されていた（ISS Table 30.4.1）。

なお、2.1.6.1.1 項に示したとおり、All-Mava oHCM 全体で、LVEF が 30%以下に低下した被験者はいなかった。

Table 2.1.6.3-5: ISS: Adverse Events by Events of Clinical Interest (ECI): Cardiac Failure (Safety Analysis Population)

ECI Category Prefererd Term	MYK-461-005 Mavacamten (N = 123) n (%)	MYK-461-005 Placebo (N = 128) n (%)	All-Mava oHCM (N = 260) n (%)
心不全	3 (2.4)	5 (3.9)	25 (9.6)
心不全	3 (2.4)	3 (2.3)	11 (4.2)
心原性ショック	1 (0.8)	0	1 (0.4)
急性心不全	0	2 (1.6)	0
うっ血性心不全	0	1 (0.8)	0
駆出率減少	0	0	11 (4.2)
慢性心不全	0	0	3 (1.2)

Adverse Events were coded using MedDRA, Version 23.0. ECI categories are defined in Appendix B of the ISS SAP.
Adjudicated event outcomes are summarized separately.
Preferred terms are listed in descending order of frequency by Mavacamten, then by Placebo, then by All-Mava.
All-Mava oHCM included: MYK-461-004, MYK-461-005, MYK-461-007 EXPLORER-LTE cohort, MYK-461-008
Source: ISS Table 30.1

海外第 3 相試験（MYK-461-017）

二重盲検期

SMQ に基づく心不全は 2 例（3.6%）に認められたが、いずれも無症候性の駆出率減少であり、心不全（PT）は認められなかった（MYK-461-017 試験 Primary CSR Table 14.3.2.16）。いずれの被験者も、投与中断前の用量から 1 段階減量した用量で治験薬の投与を再開した。2.1.6.1.1 項に示したとおり、LVEF が 30%以下に低下した被験者はいなかった。

長期投与期

SMQ に基づく心不全は mavacamten 継続例で 4 例（7.1%）、mavacamten 移行例で 2 例（3.8%）に認められた（MYK-461-017 Primary CSR Table 14.3.2.16.1）。いずれの群も最も多く認められた事象は駆出率減少（mavacamten 継続例 3 例、mavacamten 移行例 2 例、以下同順）であり、その他は心不全（mavacamten 継続例 1 例）及びうっ血性心不全（mavacamten 移行例 1 例）であった。

mavacamten 継続例に認められた心不全は SRT 処置後の合併症であり、本被験者は SRT 処置の 3 週間前に mavacamten の投与を中止していた。mavacamten 継続例で駆出率減少が認められた 3 例は、LVEF が 50%未満に低下したため、治験薬を一時中断後、1 段階減量した用量で mavacamten の投与を再開した。

mavacamten 移行例で駆出率減少が認められた 2 例は、LVEF が 30%以下に低下したため、治験薬の投与を永続的に中止した。うち 1 例に、上記のうっ血性心不全が発現し、入院に至った（MYK-461-017 Primary CSR Table S.600, Safety Narrative）。LVEF が 30%以下に低下した被験者の詳細は 2.1.6.2 項に示した。

2.1.6.3.2.2 MACE-SMQ

本項では、MYK-461-005 試験及び All-Mava oHCM を対象に、1.1.2.3.1 項 6)に示した事前に規定した定義に基づく MACE（以下、MACE-SMQ）の発現状況を示した。イベント判定委員会及び BMS による判定を受けた MACE の発現状況は、2.1.6.2 項に示した。

海外第 3 相試験（MYK-461-005）

MACE-SMQ の発現割合は、群間で同程度であり［mavacamten 群 1.6%（2 例）、プラセボ群 2.3%（3 例）、以下同順］、mavacamten 群で認められた事象は一過性黒内障（非重篤、グレード 1）及び虚血性脳卒中（重篤、グレード 3）（各 1 例）であった（Table 2.1.6.3-6）。いずれの事象も治験薬の投与中止に至らず、治験薬との関連なしと判定された。また、一過性黒内障は治験薬の用量変更なく、発現日と同日に消失し、虚血性脳卒中は治験薬の投与終了（EOT）から 20 日後に発現した（ISS Listing 34）。

統合解析（All-Mava oHCM）

MACE-SMQ の発現割合は 2.7%（7 例）であり、上述の mavacamten 群の 2 例に加えて、MYK-461-008 試験で脊椎手術後のトロポニン増加（非重篤、グレード 1）（1 例）、MYK-461-007 試験で急性心筋梗塞（重篤、グレード 5）、頚動脈硬化症（非重篤、グレード 2）、大脳動脈塞栓症（非重篤、グレード 2）及び脳出血（重篤、グレード 4）（各 1 例）が認められた（Table 2.1.6.3-6、ISS Listing 34）。いずれの事象も治験薬との関連なしと判定された。半数以上の被験者が投与を継続したが、1 例（脳出血）が投与中断、1 例（急性心筋梗塞）が投与中止に至った。

Table 2.1.6.3-6: ISS: Adverse Events by Events of Clinical Interest (ECI): Major Adverse Cardiovascular Event (MACE) (Safety Analysis Population)

ECI Category Prefererd Term	MYK-461-005 Mavacamten (N = 123) n (%)	MYK-461-005 Placebo (N = 128) n (%)	All-Mava oHCM (N = 260) n (%)
主要心血管イベント（MACE-SMQ）	2 (1.6)	3 (2.3)	7 (2.7)
一過性黒内障	1 (0.8)	1 (0.8)	1 (0.4)
虚血性脳卒中	1 (0.8)	0	1 (0.4)
突然死	0	1 (0.8)	0
一過性脳虚血発作	0	1 (0.8)	0
急性心筋梗塞	0	0	1 (0.4)
頚動脈硬化症	0	0	1 (0.4)
大脳動脈塞栓症	0	0	1 (0.4)
脳出血	0	0	1 (0.4)
トロポニン増加	0	0	1 (0.4)

Abbreviation: SMQ = standardized MedDRA query.
Adverse Events were coded using MedDRA, Version 23.0. ECI categories are defined in Appendix B of the ISS SAP.
Adjudicated event outcomes are summarized separately.
Preferred terms are listed in descending order of frequency by Mavacamten, then by Placebo, then by All-Mava.

All-Mava oHCM included: MYK-461-004, MYK-461-005, MYK-461-007 EXPLORER-LTE cohort, MYK-461-008
Source: ISS Table 30.1

2.1.6.3.2.3 不整脈（心房細動、心房粗動、心室性頻脈性不整脈）

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

1) 事前に規定した定義に基づく心房細動および心房粗動

海外第 3 相試験（MYK-461-005）

ベースライン時に心房細動又は心房粗動の既往歴の有していた被験者の割合は、プラセボ群と比較して mavacamten 群で低かった［心房細動：mavacamten 群 9.8%、プラセボ群 18.0%、以下同順；心房粗動：0%、1.6%］（ISS Table 4.1）。

心房細動および心房粗動の発現割合は、群間で同程度であった［8.1%（10 例）、7.8%（10 例）］。大部分が心房細動であり、プラセボ群の 1 例のみが心房粗動（非重篤）を発現した。グレード 3 以上及び重篤な事象の発現割合は、プラセボ群と比較して、mavacamten 群で低かった（ISS Table 14.1）。

大部分の被験者は治験薬の投与を継続したが、mavacamten 群では、非重篤なグレード 3 の心房細動を発現した 1 例が治験薬の投与中止に至った（ISS Listing 34、Listing 8.1）。

統合解析（All-Mava oHCM）

心房細動および心房粗動の発現割合は、全グレードで 15.0%（39 例）及びグレード 3 以上で 3.8%（10 例）であった（Table 2.1.6.3-7、ISS Table 30.1）。大部分の被験者は治験薬の投与を継続したが、MYK-461-005 試験で投与中止に至った 1 例に加え、3 例が治験薬の投与中断に至った［心房細動（2 例）及び心房粗動（1 例）］（Listing 34、Listing 8.1、Listing 9.1）。投与中断に至った事象はいずれも治験薬との関連なしと判定された。重篤な心房細動は 12 例（4.6%）に、重篤な心房粗動は 1 例（0.4%）に認められた（ISS Table 14.1、ISS Listing 34）。

国内第 3 相試験（CV027004）

Week 30 までに心房細動が 3 例（7.9%）に認められた（CV027004 Primary CSR、Table 14.3.2.4.1.1）。いずれの事象も軽度又は中等度かつ非重篤であり、治験薬の投与を中断した被験者はいなかった（CV027004 Primary CSR、Appendix 16.2.7.1.11）。3 例中 1 例は心房細動の既往歴を有していた（CV027004 Primary CSR、Appendix 16.2.4.3）。

海外第 3 相試験（MYK-461-017）

<u>二重盲検期</u>

心房細動および心房粗動の発現割合は、mavacamten 群で 7.1%（4 例、いずれも心房細動）であり、プラセボ群では発現しなかった（MYK-461-017 Primary CSR、Table 14.3.2.17）。いずれの事象も軽

度又は中等度であり、1 例が治験薬との関連ありと判定された。4 例中 3 例（5.4%）は、心房細動の既往歴を有する被験者の再発心房細動であった。群間で不均衡が認められたが、HCM 患者は心房細動の有病率が高く、観察期間が 16 週と短かったため、結果の解釈には留意する必要がある。

長期投与期

心房細動および心房粗動の発現割合は、mavacamten 継続例で 8.9%（5 例）、mavacamten 移行例で 3.8%（2 例）であり、いずれも心房細動であった。心房細動又は心房粗動の既往歴を有さず、新規に発現した被験者は mavacamten 継続例の 2 例及び mavacamten 移行例の 1 例であった（MYK-461-017 Primary CSR、Table 14.3.2.17.1）。

2) 事前に規定した定義に基づく心室性頻脈性不整脈

海外第 3 相試験（MYK-461-005）

ベースライン時に ICD 又はペースメーカーの既往歴を有する被験者の割合は、群間で同程度であった（mavacamten 群 22.0%、プラセボ群 22.7%、以下同順）が、ベースライン時の心室性頻脈（19.5%、16.4%）又は心室性期外収縮（1.6%対 0.8%）の既往歴を有する被験者の割合は、プラセボ群と比較して mavacamten 群で高かった（ISS Table 2.1、ISS Table 4.1）。

心室性頻脈性不整脈の発現割合は、群間で同程度であった［mavacamten 群 2.4%（3 例）、プラセボ群 2.3%（3 例）以下同順］（Table 2.1.6.3-7）。プラセボ群の心室性頻脈（1 例）を除き、全ての事象がグレード 1 又は 2 であった。いずれの事象も、治験薬の投与中断及び投与中止には至らなかった（ISS Listing 34、Listing 9.1）。

統合解析（All-Mava oHCM）

心室性頻脈性不整脈の発現割合は 5.0%（13 例）であり、グレード 3 以上の事象は認められなかった（Table 2.1.6.3-7、ISS Table 30.1）。いずれの事象も非重篤で、グレード 1 又は 2 であった（ISS Listing 34）。MYK-461-004 試験では、心室性期外収縮（グレード 2）により治験薬の投与が中断されたが、その他に治験薬の投与中断及び中止に至った有害事象はなかった（ISS Listing 9.1）。

また、心室性頻脈性不整脈に関連する死亡は認められなかった。

Table 2.1.6.3-7: ISS: Adverse Events by Events of Clinical Interest (ECI): Atrial Fibrillation and Ventricular Arrhythmias (Safety Analysis Population)

	MYK-461-005		All-Mava oHCM
ECI Category Prefererd Term	Mavacamten (N = 123) n (%)	Placebo (N = 128) n (%)	(N = 260) n (%)
心房細動および心房粗動	10 (8.1)	10 (7.8)	39 (15.0)
心房細動	10 (8.1)	10 (7.8)	35 (13.5)
心房粗動	0	1 (0.8)	7 (2.7)
心室性頻脈性不整脈	3 (2.4)	3 (2.3)	13 (5.0)
心室性頻脈	2 (1.6)	2 (1.6)	11 (4.2)
心室性期外収縮	1 (0.8)	1 (0.8)	3 (1.2)

Adverse Events were coded using MedDRA, Version 23.0. ECI categories are defined in Appendix B of the ISS SAP.
Adjudicated event outcomes are summarized separately.
Preferred terms are listed in descending order of frequency by Mavacamten, then by Placebo, then by All-Mava.
All-Mava oHCM included: MYK-461-004, MYK-461-005, MYK-461-007 EXPLORER-LTE cohort, MYK-461-008
Source: ISS Table 30.1

国内第 3 相試験（CV027004）

Week 30 までに心室性頻脈性不整脈は認められなかった（CV027004 Primary CSR Table 14.3.2.4.1.1）。

海外第 3 相試験（MYK-461-017）

心室性頻脈性不整脈は mavacamten 群では認められず、プラセボ群 5 例（9.1%）のみで認められた（MYK-461-017 Primary CSR Table 16.4.10、Table 14.3.2.2）。長期投与期に心室性頻脈性不整脈を発現した被験者はいなかった（Table 2.1.6.3-4）。

3) 心律動モニタリング

海外第 3 相試験（MYK-461-005）

ホルター心電計を用いて、スクリーニング時点、Week 12 及び Week 26 に連続心拍数及び心律動データを約 48 時間収集した。以下に心律動モニタリングの結果を要約した。

- Week 12 及び Week 26 に心房細動が検出された被験者の割合は、群間で同程度であった［Week 12：mavacamten 群 2.0%（2 例）、プラセボ群 2.1%（2 例）、以下同順；Week 26：3.5%（4 例）、3.4%（4 例）］。
- 最大心拍数［平均値（SD）］は、Week 12 では群間で同程度であり［115.5（17.41）bpm、117.4（16.99）bpm］、Week 26 ではプラセボ群と比較して mavacamten 群でわずかに高かった［121.0（19.42）bpm、115.4（18.98）bpm］。
- NSVT が認められた被験者の割合は、Week 12 ではプラセボ群と比較して mavacamten 群で低かったが（26.3%、34.4%）、Week 26 では群間で同程度であった（31.9%、32.5%）（MYK-461-005 試験 CSR Table 14.3.4.8）。

上述のいずれの心律動モニタリング結果からも、プラセボ群と比較して mavacamten 群で臨床的に意味のある差は認められなかった。

国内第 3 相試験（CV027004）

ホルター心電計を用いて、スクリーニング時点、Week 12 及び Week 26 に連続心拍数及び心律動データを約 48 時間収集した。以下に心律動モニタリングの結果を要約した。

- ベースライン時に心房細動が検出された被験者はいなかった。Week 12 及び Week 26 では各 1 例で心房細動が検出された（CV027004 Primary CSR Table 14.3.4.4.1）。
- 最大心拍数［平均値（SD）］は大きく変動せず、ベースライン［108.7（12.81）bpm］、Week 12［112.9（16.88）bpm］及び Week 26［114.6（16.42）bpm］で同程度であった（CV027004 Primary CSR Table 14.3.4.4.2）。
- NSVT が認められた被験者の割合は、Week 12［13.9%（5 例）］ではベースライン［18.4%（7 例）］と比較して低く、Week 26［20.6%（7 例）］ではベースラインと同程度であった。NSVT の回数は、Week 12（6 回）、Week 26（8 回）のいずれも、ベースライン（11 回）と比較して少なかった（CV027004 Primary CSR Table 14.3.4.4.3）。

海外第 3 相試験（MYK-461-017）

ホルター心電計を用いて、スクリーニング時点、Week 12、Week 28 に心拍数及び心律動データを約 48 時間収集した。以下に心律動モニタリングの結果を要約した。

二重盲検期

- Week 16 に心房細動及び NSVT が認められた被験者の割合は、プラセボ群と比較して mavacamten 群で低かった［心房細動：mavacamten 群 1.8%（1 例）、プラセボ群 3.6%（2 例）、以下同順；NSVT：8.9%（5 例）、20.0%（11 例）］。
- Week 16 の最大心拍数［平均値（SD）］はプラセボ群と比較して mavacamten 群でわずかに高かった［120.4（21.95）bpm、プラセボ群で 112.8（19.36）bpm］（MYK-461-017 Primary CSR Table 14.3.6）。

上述のいずれの心律動モニタリング結果からも、プラセボ群と比較して mavacamten 群で臨床的に意味のある差は認められなかった。

長期投与期

- Week 32 に心房細動が認められた被験者はいなかった。
- Week 32 の全体集団（mavacamten 継続例及び mavacamten 移行例）の最大心拍数［平均値（SD）］は 114.8（16.03）であり、NSVT は 8 例（7.4%）に認められた（MYK-461-017 Primary CSR、Table 14.3.6.1）。

2.1.6.3.2.4 QTc 間隔延長

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

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

MYK-461-005 試験、CV027004 試験を含む複数の臨床試験で QTcF 間隔延長を治験薬の投与中断基準に設定していたが、MYK-461-017 試験では設定しなかった。また、MYK-461-005 試験及び CV027004 試験では、それぞれベースラインの QTcF 間隔が 500 ms 未満及び 520 ms 未満である被験者が登録されたが、MYK-461-017 試験では除外基準としなかった。
本項では、1) 事前に規定した定義（PT：心電図 QT 延長；1.1.2.3.1 項 6)）に基づく QTc 間隔延長の発現状況、2) QTc 間隔延長に関する心電図の結果、3) 血漿中 mavacamten 濃度-QTcF 回帰分析の結果を示した。なお、治験実施計画書で規定した治験薬の投与中止、投与中断基準に該当した QTcF 間隔延長は 1.3 項に示した。

1) 事前に規定した定義に基づく QTc 間隔延長

海外第 3 相試験（MYK-461-005）

心電図 QT 延長は、mavacamten 群では認められず、プラセボ群の 1 例に 2 件認められた（ISS Table 30.1、Listing 34）。

統合解析（All-Mava oHCM）

心電図 QT 延長は、MYK-461-007 試験 EXPLORER-LTE コホートの 2 例に認められ、いずれもグレード 1 であった。2 例中 1 例は、治験実施計画書で規定した QTcF 間隔延長の基準に該当したため、治験薬の投与を中断し、他の 1 例は当該有害事象により治験薬の投与を中断し、試験期間中に再開した（ISS Table 30.1、Listing 7.1）。

また、SMQ narrow のトルサード ド ポアント／QT 延長に含まれる有害事象は、上述の心電図 QT 延長に加えて心室性頻脈（PT）のみであった（2.1.6.3.2.3 項 2)）。心室性頻脈は全て非重篤かつ、グレード 1 又は 2 であった（ISS Table 11.3、ISS Listing 7.1）。

痙攣発作は臨床的に注目すべき事象として事前に規定されていなかったが、脳血流の低下に至る心室性不整脈を示唆する可能性があり、QTc 間隔延長と関連があるため、追加で解析した。統合解析で集計した有害事象のうち「発作」「てんかん」又は「痙攣」を含む事象を評価した結果、mavacamten 投与被験者に痙攣発作は認められなかった。MYK-461-005 試験 プラセボ群の 1 例に、てんかん及び認知障害発作（いずれも非重篤、グレード 1）が認められた（ISS Listing 7.1）。

国内第 3 相試験（CV027004）

Week 30 までに、心電図 QT 延長は認められなかった（Table 2.1.6.3-2）。

海外第 3 相試験（MYK-461-017）

心電図 QT 延長は、二重盲検期に mavacamten 群の 1 例で軽度かつ非重篤な事象が認められた。プラセボ群では本事象は認められなかった（Table 2.1.6.3-3）。
また本事象は、長期投与期では新たに発現しなかった（Table 2.1.6.3-4、MYK-461-017 Primary CSR Listing 16.4.1）。

2) QTcF 間隔延長に関する心電図の結果

海外第 3 相試験（MYK-461-005）

QTcF 間隔の変化を全体集団、ICD 又はペースメーカーの有無別で Table 2.1.6.3-8 に示した。

ベースライン後の QTcF 間隔の最大値［中央値（範囲）］は群間で同程度であった［mavacamten 群 451.00（404.0～519.0）ms、プラセボ群 457.00（396.0～528.0）ms、以下同順］。また、QTcF 間隔のベースラインから最大値までの変化量［中央値（範囲）］は、プラセボ群と比較して mavacamten 群で小さく、mavacamten の投与により QTcF 間隔が延長する傾向は認められなかった［12.00（-34.0～65.0）ms、16.00（-121.0～107.0）ms］。

ICD の有無別でも、QTcF 間隔の最大値（中央値）及びその変化量の傾向は同様であり、変化量はプラセボ群と比較して mavacamten 群で小さかった。

いずれの群でも、ベースライン後の QTcF が 550 ms を超えた被験者はいなかった（Table 2.1.6.3-9）。ベースライン後の QTcF が 450 ms、480 ms、500 ms、520 ms を超えた被験者の割合は、いずれもプ

ラセボ群と比較して mavacamten 群で低かった。また、ベースラインからの変化量が 30 ms 超の被験者（17.9%、15.6%）、60 ms 超の被験者（1.6%、2.3）の割合はいずれも群間で同程度であった。

統合解析（All-Mava oHCM）

ベースライン後のQTcF間隔の最大値［中央値（範囲）］は456.00（416.0～547.0）msであり、QTcF間隔のベースラインから最大値までの変化量［中央値（範囲）］は、17.00（-27.0～108.0）ms であった（Table 2.1.6.3-8）。

ベースライン後の QTcF が 550 ms を超えた被験者はいなかった。ベースラインからの変化量が 30 ms 超の被験者は 24.6%、60 ms 超の被験者は 4.2%であり、MYK-461-005 試験と比較して発現割合が高かったが、mavacamten の投与期間及びデータの収集期間が長かったためと考えられた（Table 2.1.6.3-9）。

Table 2.1.6.3-8: ISS: Electrocardiogram Data for QTcF Intervals and Changes from Baseline（Safety Analysis Population）

Overall Population			
QTcF Category	**MYK-461-005**		**All-Mava oHCM N = 260**
	Mavacamten N = 123	**Placebo N = 128**	
Maximum Post-baseline			
n	123	128	260
Mean (ms)	453.68	459.10	459.90
Median (ms)	451.00	457.00	456.00
Min, Max (ms)	404.0, 519.0	396.0, 528.0	416.0, 547.0
Change			
Mean (ms)	13.89	15.76	18.97
Median (ms)	12.00	16.00	17.00
Min, Max (ms)	-34.0, 65.0	-121.0, 107.0	-27.0, 108.0
With ICD/Pacemaker			
QTcF Category	**MYK-461-005**		**All-Mava oHCM N = 51**
	Mavacamten N = 27	**Placebo N = 29**	
Maximum Post-baseline			
n	27	29	51
Mean (ms)	462.56	465.97	462.90
Median (ms)	460.00	460.00	459.00
Min, Max (ms)	424.0, 519.0	418.0, 528.0	425.0, 519.0
Change			
Mean (ms)	16.81	15.00	19.51
Median (ms)	12.00	15.00	17.00

Min, Max (ms)	-9.0, 60.0	-121.0, 107.0	-9.0, 88.0
Without ICD/Pacemaker			
QTcF Category	**MYK-461-005**		**All-Mava oHCM N = 209**
	Mavacamten N = 96	**Mavacamten N = 99**	
Maximum Post-baseline			
n	96	99	209
Mean (ms)	451.18	457.09	459.17
Median (ms)	450.50	455.00	455.00
Min, Max (ms)	404.0, 495.0	396.0, 526.0	416.0, 547.0
Change			
Mean (ms)	13.06	15.98	18.84
Median (ms)	12.50	16.00	17.00
Min, Max (ms)	-34.0, 65.0	-24.0, 74.0	-27.0, 108.0

Abbreviations: ICD = implantable cardioverter defibrillator; Max = maximum; Min = minimum; oHCM = obstructive hypertrophic cardiomyopathy; QTcF = QTc interval using Fridericia's method.
All-Mava oHCM included: MYK-461-004, MYK-461-005, MYK-461-007 EXPLORER-LTE cohort, MYK-461-008
Source: ISS Tables 40.1, 40.1.1, 40.1.2

Table 2.1.6.3-9: ISS: Categorical Data for QTcF Prolongation（Safety Analysis Population）

Overall Population			
QTcF Category	**oHCM**		**All-Mava oHCM N = 260**
	Mavacamten N = 123	**Placebo N = 128**	
Post-baseline			
> 450 ms	65 (52.8)	72 (56.3)	158 (60.8)
> 480 ms	20 (16.3)	32 (25.0)	63 (24.2)
> 500 ms	3 (2.4)	7 (5.5)	12 (4.6)
> 520 ms	0	2 (1.6)	3 (1.2)
> 550 ms	0	0	0
Change from Baseline			
> 30 ms	22 (17.9)	20 (15.6)	64 (24.6)
> 60 ms	2 (1.6)	3 (2.3)	11 (4.2)

Abbreviations: ICD = implantable cardioverter defibrillator; ms = milliseconds; oHCM = obstructive hypertrophic cardiomyopathy; QTcF = QTc interval using Fridericia's method.
All-Mava oHCM included: MYK-461-004, MYK-461-005, MYK-461-007 EXPLORER-LTE cohort, MYK-461-008
Source: ISS Table 39.1

国内第 3 相試験（CV027004）

ベースラインの QTcF 間隔［平均値（SD）］は 451.0（25.93）ms であり、Week 30 では 443.2（25.55）ms であった。Week 30 の QTcF 間隔のベースラインからの変化量［平均値（SD）］は、－6.5（13.75）ms であった（Table 2.1.6.3-10）。

また、Day 1、Week 8、Week 14 及び Week 20 では、mavacamten の投与前に加え、投与後の心電図を Tmax 付近（治験薬投与後 0.5～3 時間）に実施した。投与前及び投与後の QTcF 間隔の平均値はいずれも、全ての測定時点においてベースラインから短縮した（CV027004 Primary CSR Table 14.3.4.2.2.1）。

Week 30 までに、ベースライン後の QTcF 間隔の最大値が 450 ms を超えた被験者は 26 例（68.4%）であり、500 ms を超えた被験者は 2 例（5.3%）であった。mavacamten の投与開始以降に、ベースライン後の QTcF 間隔が 520 ms を超えた被験者は 1 例（2.6%）であり、550 ms を超えた被験者はいなかった（Table 2.1.6.3-11、1.3.2.2 項）。

mavacamten の投与開始以降に、QTcF 間隔のベースラインからの変化量が 30 ms を超えた被験者は 4 例（10.5%）であった。ICD 又はペースメーカーを装着した被験者はいなかった。QTcF 間隔のベースラインからの変化量が 60 ms を超えた被験者及び、ベースラインからの最大変化率が 15%を超えた被験者はいなかった（CV027004 Primary CSR Table 14.3.4.2.1.1、Table 14.3.4.2.1.4）。

ベースラインの QRS 間隔が 120 ms 未満であった被験者のうち、ベースラインからの QTcF 間隔の最大変化量が 30 ms 超であった被験者は 4 例（12.9%）であり、60 ms 超の被験者はいなかった。ベースラインからの QRS 間隔が 120 ms 以上であった被験者では、ベースラインからの最大変化量が 30 ms 超又は 60 ms 超であった被験者はいなかった（CV027004 Primary CSR Table 14.3.4.2.1.10、Table 14.3.4.2.1.13）。

Table 2.1.6.3-10: CV027004: Change from Baseline in QTcF (Safety Analysis Population)

Period Visit Group	Value					
	N	Mean (ms)	SD (ms)	Min (ms)	Median (ms)	Max (ms)
Screening						
Baseline (Day 1 predose)						
Mavacamten	38	451.0	25.93	403	449.0	507
Week 30						
Mavacamten	36	443.2	25.55	400	435.5	499
Change from Baseline						
Week 30						
Mavacamten	36	-6.5	13.75	-29	-9.5	42

Abbreviations: Max = maximum; Min = minimum; ms = milliseconds; QTcF = QTc interval using Fridericia's method
Source: CV027004 Primary CSR Table 14.3.4.2.2.1

Table 2.1.6.3-11: CV027004: Summary of QTcF Intervals (Safety Analysis Population)

QTcF Category	Mavacamten (N = 38) n (%)
Baseline QTcF	
> 450 ms	17 (44.7)
> 480 ms	5 (13.2)
> 500 ms	2 (5.3)
> 520 ms	0
> 550 ms	0
Maximum Post-baseline QTcF	
> 450 ms	26 (68.4)
> 480 ms	10 (26.3)
> 500 ms	2 (5.3)
> 520 ms	1 (2.6)
> 550 ms	0
Maximum Change from Baseline	
> 30 ms	4 (10.5)
> 60 ms	0

Abbreviations: ms = milliseconds; QTcF = QTc interval using Fridericia's method
Includes events with an onset date up to the date administered at Week 30 visit or the last dose date, whichever occurs first.
Measurements at early termination visit for each period are also included in this table.
Source: CV027004 Primary CSR Table 14.3.4.2.1.1

海外第 3 相試験（MYK-461-017）

二重盲検期

- ベースライン以降に QTcF 間隔が 550 ms を超えた被験者はいなかった。また、ベースライン以降に QTcF 間隔が 450 ms を超えた被験者の割合は、プラセボ群と比較して mavacamten 群で低かった（51.8%、61.8%）（Table 2.1.6.3-12）。
- QTcF 間隔のベースラインからの最大変化量が 60 ms を超えた被験者は、mavacamten 群の 2 例（3.6%）であり、いずれの被験者も QTcF 間隔がベースラインから最大で 15%増加していた（MYK-461-017 CSR Table 14.3.3.2）。1 例はペースメーカーを装着しており、QTcF 間隔はベースラインで 423 ms、Week 4 で 487 ms 及び Week 16 で 477 ms であった。もう 1 例には心房細動の既往歴があり、QTcF 間隔はベースラインで 390 ms、心房細動に対する除細動後の Week 16 で 452 ms であった（MYK-461-017 Primary CSR Listing 16.1.10.2、Listing 16.5.13、Listing 16.1.9）。
- QTcF 間隔を延長させることが知られているジソピラミドを併用していた被験者は 22 例であった。このうち 14 例は mavacamten 群の被験者であり、ベースラインの QTcF 間隔が 423 ms～

514 ms、二重盲検期間中の最大 QTcF 間隔が 432 ms～509 ms であり、mavacamten とジソピラミドの併用による QTcF 間隔延長は認められなかった（MYK-461-017 Primary CSR Listing 16.1.10.2、Listing 16.5.15、Listing 16.5.13）。

Table 2.1.6.3-12: MYK-461-017 Summary of QTcF Intervals (Safety Analysis Population) [Double-Blind Period]

QTcF Category	Mavacamten (N = 56) n (%)	Placebo (N = 55) n (%)
Baseline QTcF [a]		
> 450 ms	26 (46.4)	26 (47.3)
> 480 ms	8 (14.3)	7 (12.7)
> 500 ms	2 (3.6)	0
> 520 ms	1 (1.8)	0
> 550 ms	0	0
Maximum Post-baseline QTcF		
> 450 ms	29 (51.8)	34 (61.8)
> 480 ms	8 (14.3)	12 (21.8)
> 500 ms	4 (7.1)	4 (7.3)
> 520 ms	1 (1.8)	0
> 550 ms	0	0
Maximum Change from Baseline		
> 30 ms	5 (8.9)	7 (12.7)
> 60 ms	2 (3.6)	0
Maximum % Change from Baseline		
> 15%	2 (3.6)	0

Abbreviations: ms = millisecond; QTcF = Fridericia-corrected QT interval.
Note: The categories are not mutually exclusive. A subject that is counted in the higher category will also be counted in the lower category.

a Baseline is defined as last non-missing measurement prior to the first dose.
Source: MYK-461-017 Primary CSR Table 14.3.3.2

長期投与期

- ベースライン後に QTcF 間隔が 450 ms を超えた被験者の割合は、mavacamten 継続例で 60.7%、mavacamten 移行例で 42.3%であった。QTcF 間隔のベースラインからの最大変化量が 30 ms を超えた被験者の割合は、それぞれ 12.5%、13.5%であった。（Table 2.1.6.3-13）。

- ジソピラミドを併用していた被験者（mavacamten継続例14例、mavacamten移行例8例）の大部分では、ジソピラミドの併用によるQTcF間隔の延長は認められなかった。mavacamten移行例の1例で、最大QTcF間隔が536 msに延長した被験者が認められたが、本被験者のベースラインのQTcF間隔は473 msと高かった（MYK-461-017 Primary CSR Listing 16.5.15）。

Table 2.1.6.3-13: MYK-461-017: Summary of QTcF Intervals (Safety Analysis Population) [Long-Term Follow-up]

QTcF Category	Previous Mavacamten (N = 56) n (%)	Previous Placebo (N = 52) n (%)
Baseline QTcF [a]		
> 450 ms	26 (46.4)	27 (51.9)
> 480 ms	8 (14.3)	4 (7.7)
> 500 ms	2 (3.6)	2 (3.8)
> 520 ms	1 (1.8)	0
> 550 ms	0	0
Maximum Post-baseline QTcF		
> 450 ms	34 (60.7)	22 (42.3)
> 480 ms	10 (17.9)	9 (17.3)
> 500 ms	5 (8.9)	2 (3.8)
> 520 ms	1 (1.8)	1 (1.9)
> 550 ms	0	0
Maximum Change from Baseline		
> 30 ms	7 (12.5)	7 (13.5)
> 60 ms	2 (3.6)	1 (1.9)
Maximum % Change from Baseline		
> 15%	2 (3.6)	1 (1.9)

Abbreviations: ms = millisecond; QTcF = Fridericia-corrected QT interval.

a Baseline is defined as last non-missing measurement prior to the first dose.

Note: Long-Term Follow-Up data was collected from Day 1 of mavacamten treatment until the last dose date + 56 days for previous mavacamten group and since the first dose date of mavacamten until the last dose date + 56 days (by data cutoff date for both groups). Long-term safety is summarized based on the total length of time that subjects have received mavacamten. Given that the length of exposure to mavacamten is different in 'previous mavacamten and 'previous placebo', those different columns in tables should not be compared against one another, and conclusions were not made.

Source: MYK-461-017 Primary CSR Table 14.3.3.2.1

3) 血漿中 mavacamten 濃度-QTcF 回帰分析の結果

海外第 3 相試験（MYK-461-005）

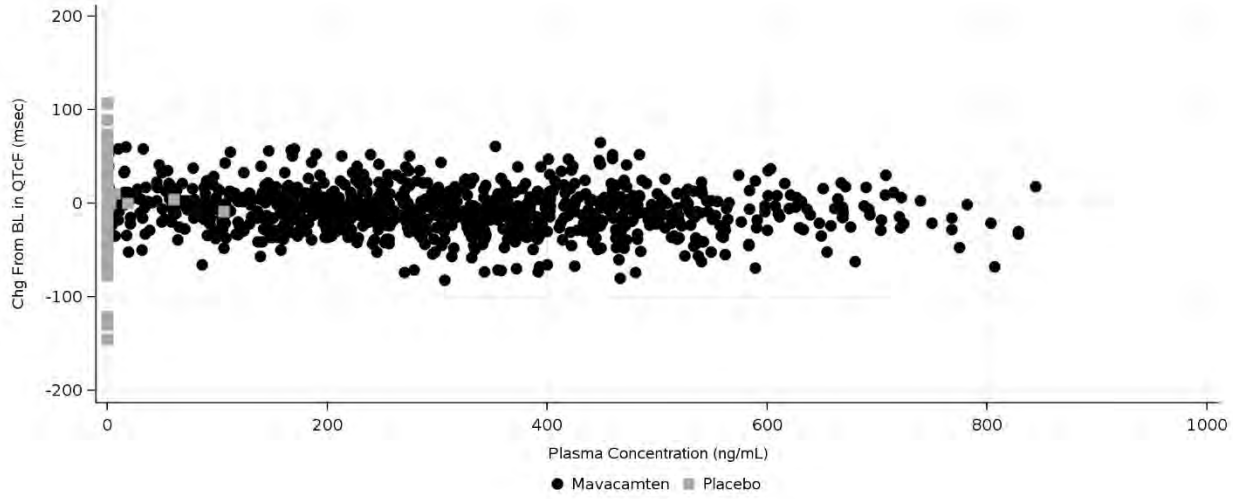
MYK-461-005 試験の血漿中 mavacamten 濃度と QTcF のベースラインからの変化量との関係を示す散布図を Figure 2.1.6.3-1 に示した。

血漿中 mavacamten 濃度-QTcF 回帰分析では、血漿中 mavacamten 濃度と QTcF 間隔の関係の傾きは、MYK-461-005 試験では－0.0180 ms/ng/mL（95% CI：－0.0246～－0.0113、p＜0.0001）であり、MYK-461-007 試験 EXPLORER-LTE コホートでは、－0.0061 ms/ng/mL（95% CI：－0.0110 ～ － 0.0012、p = 0.0149）であった（MYK-461-005 CSR Table 14.3.4.6、MYK-461-007 Interim Adhoc Report Table 14.3.2.3）。

上述の結果から、血漿中 mavacamten 濃度の増加に伴う QTcF 間隔の延長は認められなかった。いずれの試験でも、血漿中 mavacamten 濃度の上昇に伴い、わずかではあるものの一貫した QTcF 間隔の短縮が認められた。

さらに、モジュール 2.7.2、3.6 項に示したとおり、MYK-461-005 試験及び MYK-461-007 試験を含む 9 つの臨床試験（健康被験者 118 例、oHCM 患者 285 例及び nHCM 患者 57 例）から得たデータを用いた探索的な血漿中 mavacamten 濃度-QTcF 解析を実施した。QTcF 間隔は、健康被験者では濃度依存的な延長が認められたが、ベースラインにおいて延長がみられる oHCM 及び nHCM 患者では mavacamten 濃度の上昇に伴いわずかに短縮したものの、正常範囲内で良好に維持された。

Figure 2.1.6.3-1: MYK-461-005: Mavacamten Trough Concentration Versus Change from Baseline in QTcF (Safety Analysis Population)



Abbreviations: BL = baseline; Chg = change; QTcF = QT interval with Fridericia correction
Data include 14 samples from 4 subjects in the placebo group with detectable mavacamten plasma concentrations as described in Section 10.1 of the MYK-461-005 CSR.
Data presented are based on the pre-dose plasma samples.
Source: MYK-461-005 CSR Figure 14.2.9.6

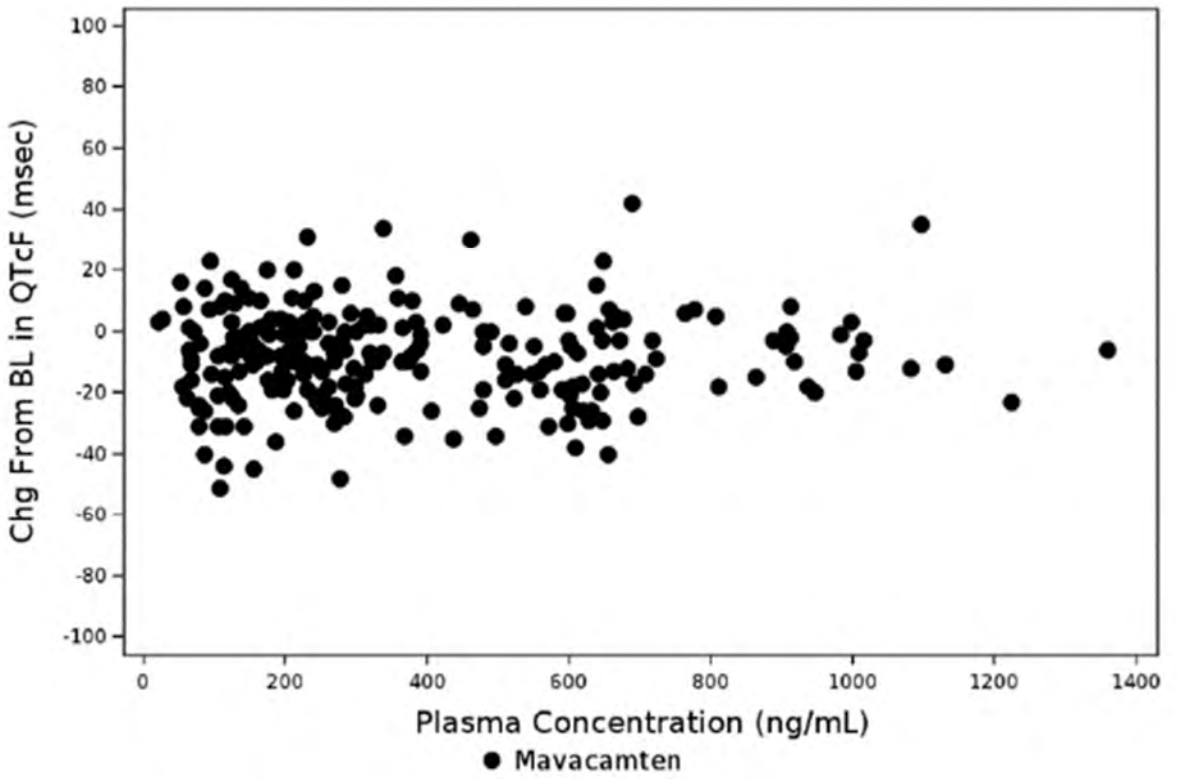
国内第 3 相試験（CV027004）

線形混合効果モデルを用いて、血漿中 mavacamten 濃度-QTcF 間隔の関係の傾き及び 95% CI を推定した。血漿中 mavacamten 濃度及び性別を固定効果、被験者を変量効果とした。

血漿中 mavacamten 濃度-QTcF 回帰分析では、濃度依存的な QTcF 間隔の延長は認められなかった［傾き－0.0003 ms/ng/mL（95% CI：－0.0058～0.0052）］（CV027004 Primary CSR Table 14.3.4.2.3.1）。

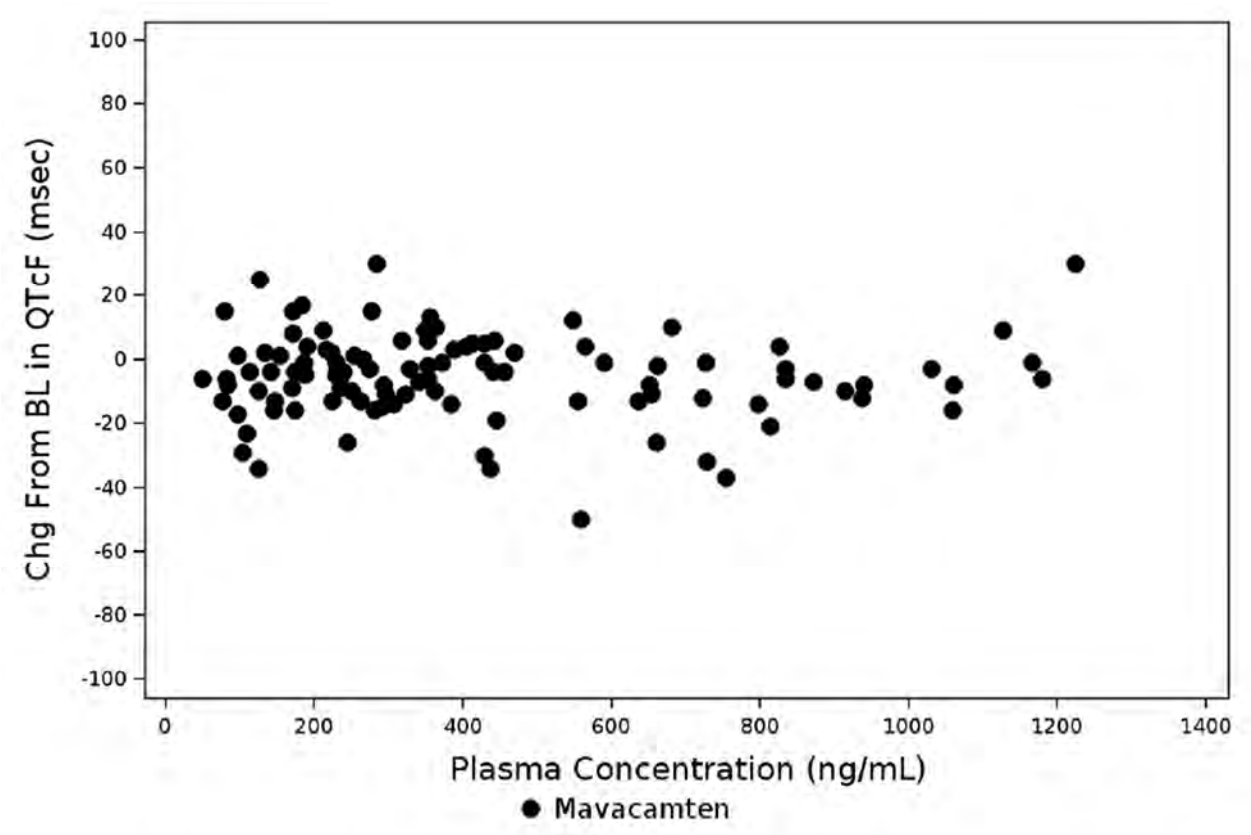
血漿中 mavacamten 濃度（投与前／投与後）と QTcF 間隔のベースラインからの変化量の関係を示す散布図を、それぞれ Figure 2.1.6.3-2 及び Figure 2.1.6.3-3 に示した。散布図から、血漿中 mavacamten 濃度の増加に伴い QTcF 間隔のベースラインからの変化量が増加する傾向は認められなかった。

Figure 2.1.6.3-2: CV027004: Scatter Plot of Change from Baseline of QTcF vs. Pre-dose Mavacamten Plasma Concentration (Safety Analysis Population)



Abbreviations: BL = baseline; Chg = change; msec = millisecond; LLOQ = lower limit of quantitation; QTcF = QT interval with Fridericia correction; ULOQ = upper limit of quantitation
Include all post-baseline data up to week 30 for time-matched (by nominal visits and timepoint of pre-dose) concentration and change from baseline in QTcF.
For values below the LLOQ, 1/2 LLOQ is imputed but 0 is imputed at pre-dose timepoint.
For values above the ULOQ, ULOQ + 1 unit of significant digit is imputed.
The data considered as inappropriate is flagged and excluded.
Not include the data at early termination, follow-up, and unscheduled visits.
Source: CV027004 Primary CSR Figure 14.3.2.1

Figure 2.1.6.3-3: CV027004: Scatter Plot of Change from Baseline of QTcF vs. Post-dose Mavacamten Plasma Concentration (Safety Analysis Population)



Abbreviations: BL = baseline; Chg = change; msec = millisecond; LLOQ = lower limit of quantitation; QTcF = QT interval with Fridericia correction; ULOQ = upper limit of quantitation
Include all post-baseline data up to week 30 for time-matched (by nominal visits and timepoint of post-dose) concentration and change from baseline in QTcF.
For values below the LLOQ, 1/2 LLOQ is imputed but 0 is imputed at pre-dose timepoint.
For values above the ULOQ, ULOQ + 1 unit of significant digit is imputed.
The data considered as inappropriate is flagged and excluded.
Not include the data at early termination, follow-up, and unscheduled visits.
Source: CV027004 Primary CSR Figure 14.3.2.2

2.1.6.3.2.5 失神又は失神寸前の状態

失神又は失神寸前状態は、不整脈に起因する可能性があり、QTc 間隔延長と関連があるため、mavacamten の影響を評価することとした。

本項では、1.1.2.3.1 項 6)に示した事前に規定した失神又は失神寸前の状態の 1) 狭義（narrow）及び 2) 広義（broad）の定義に基づき、それぞれの発現状況を示した。

1) 失神又は失神寸前の状態（narrow）

海外第 3 相試験（MYK-461-005）

失神又は失神寸前の状態（narrow）の発現割合は、群間で同程度であった［mavacamten 群 6.5%（8 例）、プラセボ群 5.5%（7 例）、以下同順］。mavacamten 群では、失神（5.7%）が最も多く認めら

れたが、プラセボ群では失神寸前状態（3.9%）が最も多かった。（Table 2.1.6.3-14）。グレード 3 以上の失神又は失神寸前の状態（narrow）の発現割合は、プラセボ群と比較して mavacamten 群で高かった（2.4%、0.8%）（ISS Table 30.1）。

グレード 3 の重篤な失神が mavacamten 群で 3 例、プラセボ群で 1 例に認められた（ISS Listing 11.4）。失神寸前の状態はいずれも非重篤であり、グレード 1 又は 2 であった。mavacamten 群で重篤な失神が認められた 3 例中 2 例は、失神の既往歴を有していた（ISS Listing 4.1）。また、これらの被験者の失神発現時の安静時 LVOT 圧較差及び VLVOT は高い傾向にあり、血漿中 mavacamten は 32.4 ng/mL～445 ng/mL と低かった（ISS Listing 29、Listing 22.4）。

mavacamten 群で失神又は失神寸前の状態（narrow）を発現した被験者の大部分は治験薬の投与を継続した。mavacamten 群の 1 例は、治験薬の投与を中断した後、失神が再発したため投与中止に至り、回復したものの試験を中止した（ISS Listing 11.4、Listing 7.1）。

統合解析（All-Mava oHCM）

失神又は失神寸前の状態（narrow）の発現割合は、全グレードで 5.8%（15 例）、グレード 3 以上で 1.2%（3 例）であった（Table 2.1.6.3-14、ISS Table 30.1）。MYK-461-005 試験で重篤な失神を発現した被験者を除き、いずれの事象も非重篤かつグレード 1 又は 2 であり、治験薬の投与中止又は投与中断に至った事象はなかった。1 例は MYK-461-007 試験の期間中にグレード 2 の失神を 2 件発現した（ISS Listing 34）。

長期継続投与試験で失神が発現した被験者は 2 例であり、このうち 1 例では非重篤な失神（グレード 2）が 2 日間隔で 2 件発現したが、治験薬の投与は継続された（MYK-461-007 Interim Adhoc Report Listing 16.2.7.1）。本被験者はビソプロロールを併用しており、初回の失神の約 3 週間前に併用を開始し、2 回目の失神の約 1 週間後に併用を中止していた。失神は回復し、再発しなかった。失神の回復後、血漿中薬物トラフ濃度が 1000 ng/mL 以上に上昇し、治験薬投与中断の基準に該当したため投与を中断した（ISS Listing 3.3、Listing 6.1、Listing 22.4）。

国内第 3 相試験（CV027004）

Week 30 までに失神又は失神寸前の状態（narrow）を発現した被験者はいなかった（Table 2.1.6.3-2）。

2) 失神又は失神寸前の状態（broad）

海外第 3 相試験（MYK-461-005）

失神又は失神寸前の状態（broad）の発現割合は、プラセボ群と比較して mavacamten 群で高かった［mavacamten 群 24.4%（30 例）、プラセボ群 19.5%（25 例）、以下同順］。mavacamten 群で最も発現割合が高かった有害事象は浮動性めまい（21.1%）であり、次いで失神（5.7%）、失神寸前状態（1.6%）であった。大部分はグレード 1 又は 2 であり、グレード 3 以上の事象は失神（2.4%）及び浮動性めまい（0.8%）のみであった。

浮動性めまいの発現割合はプラセボ群と比較して mavacamten 群で高く（21.1%、13.3%）、失神又は失神寸前の状態（broad）の発現割合の群間差に影響したが、浮動性めまいは全て非重篤であり、大部分がグレード 1 又は 2 であった（ISS Table 2.1.6.3-11、Table 30.1）。

統合解析（All-Mava oHCM）

失神又は失神寸前の状態（broad）の発現割合は、全グレードで 22.3%（58 例）、グレード 3 以上で 1.5%（4 例）であった。最も発現割合の高かった事象は浮動性めまい（20.0%）であり、グレード 3

以上の事象は失神（1.2%）及び浮動性めまい（0.4%）であった（ISS Table 2.1.6.3-11、Table 30.1）。MYK-461-005 試験以外で認められた重篤な有害事象は、長期継続試験で認められた浮動性めまい（グレード 1）のみであり、本被験者は治験薬の投与を継続し、試験期間中に回復した。

Table 2.1.6.3-14: ISS: Adverse Events by Events of Clinical Interest (ECI): Synscope / Pre Synscope (Safety Analysis Population)

ECI Category Prefererd Term	MYK-461-005 Mavacamten (N = 123) n (%)	MYK-461-005 Placebo (N = 128) n (%)	All-Mava oHCM (N = 260) n (%)
失神又は失神寸前の状態（narrow）	8 (6.5)	7 (5.5)	15 (5.8)
失神	7 (5.7)	2 (1.6)	9 (3.5)
失神寸前の状態	2 (1.6)	5 (3.9)	8 (3.1)
失神又は失神寸前の状態（broad）	30 (24.4)	25 (19.5)	58 (22.3)
浮動性めまい	26 (21.1)	17 (13.3)	52 (20.0)
失神	7 (5.7)	2 (1.6)	9 (3.5)
失神寸前の状態	2 (1.6)	5 (3.9)	8 (3.1)
低血圧	1 (0.8)	3 (2.3)	2 (0.8)
起立性低血圧	1 (0.8)	0	2 (0.8)

Adverse Events were coded using MedDRA, Version 23.0. ECI categories are defined in Appendix B of the ISS SAP. Adjudicated event outcomes are summarized separately.
Preferred terms are listed in descending order of frequency by Mavacamten, then by Placebo, then by All-Mava.
All-Mava oHCM included: MYK-461-004, MYK-461-005, MYK-461-007 EXPLORER-LTE cohort, MYK-461-008
Source: ISS Table 30.1

国内第 3 相試験（CV027004）

失神又は失神寸前の状態（broad）は 1 例（浮動性めまい）に認められた（CV027004 Primary CSR Table 14.3.2.4.1.1）。本事象は軽度かつ非重篤であり、処置なく消失した。また、治験薬は用量を変更することなく、投与が継続された（CV027004 Primary CSR Appendix 16.2.7.1.11）。

2.1.6.3.2.6 低血圧

モジュール 2.7.2、2.1 項に示したとおり、臨床薬理試験（MYK-461-001）の最高用量コホート（144 mg 単回投与）の 1 例に重篤な低血圧 3 件が発現したことから、mavacamten の低血圧への影響を評価することとした。なお、本被験者の最高血漿中 mavacamten 濃度は 2280 ng/mL であり、低血圧の発現から 7 時間後までに相対的低血圧はベースライン値に回復した。

本項では、1) 事前に規定した定義（1.1.2.3.1 項 6)）に基づく低血圧、2) バイタルサインの結果を示した。

1) 事前に規定した定義基づく低血圧

海外第 3 相試験（MYK-461-005）

低血圧の発現割合は、群間で同程度であった［mavacamten 群 1.6%（2 例）、プラセボ群 2.3%（3 例）、以下同順］。いずれの事象も非重篤で、グレード 1 又は 2 であった（ISS Table 30.1）。

統合解析（All-Mava oHCM）

低血圧の発現割合は 1.5%（4 例）であった。いずれの事象も非重篤で、グレード 1 又は 2 であった（ISS Table 30.1）。

Table 2.1.6.3-15: ISS: Adverse Events by Events of Clinical Interest (ECI): Hypotension (Safety Analysis Population)

	MYK-461-005		All-Mava
ECI Category Prefererd Term	Mavacamten (N = 123) n (%)	Placebo (N = 128) n (%)	oHCM (N = 260) n (%)
低血圧	2 (1.6)	3 (2.3)	4 (1.5)
低血圧	1 (0.8)	3 (2.3)	2 (0.8)
起立性低血圧	1 (0.8)	0	2 (0.8)

Adverse Events were coded using MedDRA, Version 23.0. ECI categories are defined in Appendix B of the ISS SAP.
Adjudicated event outcomes are summarized separately.
Preferred terms are listed in descending order of frequency by Mavacamten, then by Placebo, then by All-Mava.
All-Mava oHCM included: MYK-461-004, MYK-461-005, MYK-461-007 EXPLORER-LTE cohort, MYK-461-008
Source: ISS Table 30.1

国内第 3 相試験（CV027004）

Week 30 までに、低血圧は認められなかった（Table 2.1.6.3-2）。

海外第 3 相試験（MYK-461-017）

低血圧は二重盲検期に mavacamten 群の 2 例に発現した。いずれの事象も非重篤で、軽度または中等度であった（MYK-461-017 Primary CSR Listing 16.4.1）。長期投与期で新たに発現した低血圧はなかった。

2) バイタルサイン

海外第 3 相試験（MYK-461-005）

ベースライン後の SBP 及び DBP の最低値［平均値（SD）］は、群間で同程度であった［SBP：mavacamten 群 114.58 (11.899) mmHg、プラセボ群 112.73（11.841）mmHg、以下同順；DBP：68.02（10.551） mmHg、66.46（7.948）mmHg］。

ベースラインからの SBP 及び DBP の最低値への変化量［平均値（SD）］も、群間で同程度であり、極端な SBP 及び DBP（平均値）の低下は認められなかった［SBP：-13.80（14.042）mmHg、-15.67（13.383）mmHg；DBP：-7.46（9.603） mmHg、-9.64（8.711） mmHg］（ISS Table 38.1）。

統合解析（All-Mava oHCM）

ベースライン後の SBP 及び DBP［平均値（SD）］の最低値への変化量から、極端な低下は認められなかった［SBP：- 16.78 （17.424） mmHg；DBP：-9.35（10.184） mmHg］（ISS Table 38.1）。

国内第 3 相試験（CV027004）

Week 30 時点の SBP 及び DBP の平均値（SD）は、それぞれ 127.7（17.85） mmHg、75.7（12.52） mmHg であった（CV027004 Primary CSR Table 14.3.4.3.1）。

ベースラインから Week 30 までの SBP 及び DBP の変化量［平均値（SD）］はそれぞれ－0.6（14.94） mmHg、3.2（9.79）mmHg であり、SBP 及び DBP（平均値）の大幅な低下は認められなかった。

海外第 3 相試験（MYK-461-017）

二重盲検期

Week 16 時点の SBP 及び DBP の平均値（SD）は、群間で同程度であった［SBP：mavacamten 群 130.1 (17.55) mmHg、プラセボ群 127.4（15.39）mmHg、以下同順；DBP：78.4（8.58） mmHg、74.3（9.45） mmHg］。

ベースラインから Week 16 までの SBP 及び DBP の変化量［平均値（SD）］も、群間で同程度であり、SBP 及び DBP（平均値）の大幅な低下は認められなかった［SBP：-0.4（15.03）mmHg、-3.0（17.36）mmHg；DBP：4.5（11.47） mmHg、0.5（9.55） mmHg］（MYK-461-017 Primary CSR Table 14.3.5）。

長期投与期

mavacamten の投与後 68 週までの各測定時点で、SBP 及び DBP の平均値（SD）の大幅な低下は認められなかった（MYK-461-017 Primary CSR Table 14.3.5.1）。

2.1.6.3.3 腎機能異常に関連する事象

本項では、1) 事前に規定した定義（1.1.2.3.1 項 6)）に基づく腎機能異常に関連する事象及び 2) 腎機能に関連する臨床検査値の結果を示した。

1) 事前に規定した定義に基づく腎機能異常に関連する事象

海外第 3 相試験（MYK-461-005）

腎機能異常に関連する事象は、mavacamten 群で認められた急性腎障害 1 例のみであり、プラセボ群にはみられなかった（Table 2.1.6.3-16）。本被験者は急性腎障害を 2 件発現したが、いずれもグレード 1 又は 2、非重篤であり、治験薬との関連なしと判定された。これらの事象は、便秘、腹痛、腹痛による頻回心室応答を伴う心房細動と同時に発現した。本被験者（30 代男性）の心房細動等の臨床経過は 2.1.6.2.1 項に示した。

統合解析（All-Mava oHCM）

腎機能異常に関連する事象は 5 例（1.9%）に認められ、その内訳は急性腎障害 4 例、腎不全 1 例であった。いずれの事象も、治験薬との関連なしと判定され、データカットオフ日時点で消失又は軽快していた（ISS Listing 34）。MYK-461-007 試験 EXPLORER-LTE コホートで急性腎障害を発現した

被験者は 3 例であり、このうち 2 例では、グレード 3 かつ重篤な事象がみられた。2 例中 1 例は治験薬を用量の変更なく継続し、1 例は投与を中断した（ISS Listing 7.1）。

Table 2.1.6.3-16: ISS: Adverse Events by Events of Clinical Interest (ECI): Renal Events (Safety Analysis Population)

ECI Category Prefererd Term	MYK-461-005 Mavacamten (N = 123) n (%)	MYK-461-005 Placebo (N = 128) n (%)	All-Mava oHCM (N = 260) n (%)
腎機能異常に関連する事象	1 (0.8)	0	5 (1.9)
急性腎障害	1 (0.8)	0	4 (1.5)
腎不全	0	0	1 (0.4)

Adverse Events were coded using MedDRA, Version 23.0. ECI categories are defined in Appendix B of the ISS SAP. Adjudicated event outcomes are summarized separately.
Preferred terms are listed in descending order of frequency by Mavacamten, then by Placebo, then by All-Mava.
All-Mava oHCM included: MYK-461-004, MYK-461-005, MYK-461-007 EXPLORER-LTE cohort, MYK-461-008
Source: ISS Table 30.1

国内第 3 相試験

Week 30 までに、腎機能異常に関連する事象は認められなかった（Table 2.1.6.3-2）。

2) 腎機能に関連する臨床検査値

海外第 3 相試験（MYK-461-005）

クレアチニン値がベースラインの低値又は正常値から高値に変動した被験者は少なかったものの、その割合はプラセボ群と比較して mavacamten 群で高かった［mavacamten 群 3.3%（4 例）、プラセボ群 0.8%（1 例）、以下同順］（ISS Table 35.1）。しかし、ベースライン後のクレアチニンの最高値［平均値（SD）］は群間で同程度であった［0.93（0.245）mg/dL、0.96（0.264）mg/dL］。

また、ベースラインから CrCl の最低値及び BUN の最高値［平均値（SD）］までの変化量は群間で同程度であった［CrCl：－6.50（13.469）mL/min、－ 7.49（13.329）mL/min、BUN：1.81（3.405）mg/dL、2.87（3.586）mg/dL］（ISS Table 33.1）。

統合解析（All-Mava oHCM）

クレアチニン値がベースラインの低値又は正常値から高値に変動した被験者の割合は、2.3%（6 例）であり、ベースライン後のクレアチニンの最高値［平均値（SD）］は 0.95（0.258）であった。

ベースラインから CrCl の最低値及び BUN の最高値までの変化量も MYK-461-005 試験と同様であり、臨床的に重要な変動は認められなかった［CrCl：－8.89（16.628）mL/min、BUN：2.89（4.138）mg/dL］（ISS Table 33.1、Table 35.1）。

国内第 3 相試験（CV027004）

Week 30 時点で、クレアチニン値がベースラインの低値又は正常値から高値に変動した被験者はいなかった。また、Week 30 時点の BUN のベースラインからの変化量［平均値（SD）］は－0.9

（3.01） mg/dL であり、臨床的に重要な変動は認められなかった（CV027004 Primary CSR、Table 14.3.4.1.1.4、Table 14.3.4.1.2.2）。

海外第 3 相試験（MYK-461-017）

二重盲検期

Week 16 時点で、クレアチニン値がベースラインの低値又は正常値から高値に変動した被験者は少なく、その割合は群間で同程度であった［mavacamten 群 3.6%（2 例）、プラセボ群 1.8%（1 例）、以下同順］。

また、ベースラインから Week 16 までの BUN の変化量［平均値（SD）］は群間で同程度であった［−0.159（1.5999）mmol/dL、0.060（1.1768）mmol/L］（MYK-461-017 Primary CSR、Table 14.3.4.6、Table 14.3.4.2）。

長期投与期

mavacamten の投与後 80 週までの各測定時点で、各群ともにクレアチニン及び BUN の平均値に大きな変動はなかった（MYK-461-017 Primary CSR Table 14.3.4.2.1）。

2.1.6.3.4 肝機能異常に関連する事象

本項では、1) 事前に規定した定義（1.1.2.3.1 項 6)）に基づく肝機能異常に関連する事象及び 2) 肝機能に関連する臨床検査値の結果を示した。

1) 事前に規定した定義に基づく肝機能異常に関連する事象

海外第 3 相試験（MYK-461-005）

肝機能異常に関連する事象の発現割合は群間で同程度であった［mavacamten 群 3.3%（4 例）、プラセボ群 3.1%（4 例）］（Table 2.1.6.3-17）。いずれの事象も非重篤であり、グレード 3 以上の事象は認められなかった。

mavacamten 群で最も発現割合が高かった事象は、トランスアミナーゼ異常を示す事象［アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加及びアラニンアミノトランスフェラーゼ増加（各 1.6%、2 例）］であり、次いで脂肪肝及び肝損傷（各 1 例）が認められた。肝損傷がみられた被験者は、便秘、腹痛、腹痛による頻回心室応答を伴う心房細動、並びに心房細動に対する左心房アブレーション処置の合併症として医原性心房中隔欠損症及び心原性ショックを発現し、これらの複雑な臨床経過に関連して 2 件の肝損傷を発現した。本被験者（30 代男性）の心房細動等の臨床経過を 2.1.6.2.1.1 項に示した。

統合解析（All-Mava oHCM）

肝機能異常に関連する事象の発現割合は、3.5%（9 例）であり、MYK-461-005 試験で肝機能異常に関連する事象を発現した被験者に加え、5 例に肝機能異常に関連する事象が認められた。グレード 3 の事象は非重篤な AST 増加（1 例）のみであった。本被験者は非重篤なグレード 3 の胆管閉塞を発現し、その後重篤なグレード 4 の胆管細胞癌が認められた。

Table 2.1.6.3-17: ISS: Adverse Events by Events of Clinical Interest (ECI): Hepatic Events (Safety Analysis Population)

ECI Category Prefererd Term	MYK-461-005 Mavacamten (N = 123) n (%)	MYK-461-005 Placebo (N = 128) n (%)	All-Mava oHCM (N = 260) n (%)
肝機能異常に関連する事象	4 (3.3)	4 (3.1)	9 (3.5)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	2 (1.6)	0	3 (1.2)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	2 (1.6)	0	2 (0.8)
脂肪肝	1 (0.8)	0	2 (0.8)
肝損傷	1 (0.8)	0	1 (0.4)
血中ビリルビン増加	0	1 (0.8)	1 (0.4)
肝酵素上昇	0	1 (0.8)	1 (0.4)
肝機能検査異常	0	1 (0.8)	0
トランスアミナーゼ上昇	0	1 (0.8)	0
肝細胞損傷	0	0	1 (0.4)
脂肪性肝炎	0	0	1 (0.4)

Adverse Events were coded using MedDRA, Version 23.0. ECI categories are defined in Appendix B of the ISS SAP.
Adjudicated event outcomes are summarized separately.
Preferred terms are listed in descending order of frequency by Mavacamten, then by Placebo, then by All-Mava.
All-Mava oHCM included: MYK-461-004, MYK-461-005, MYK-461-007 EXPLORER-LTE cohort, MYK-461-008
Source: ISS Table 30.1

国内第 3 相試験（CV027004）

Week 30 までに、肝機能異常に関連する事象は認められなかった（Table 2.1.6.3-2）。

2) 肝機能に関連する臨床検査値

肝機能に関連する臨床検査値の注目すべき異常値の定義及び解析方法は 1.1.2.3.3 項に示した。

海外第 3 相試験（MYK-461-005）

いずれの群でも、1.1.2.3.2 項に示した治験薬投与の中断又は中止に関する肝毒性の基準及び 1.1.2.3.3 項に示した Hy's Law の定義に該当した被験者は認められなかった（Table 2.1.6.3-18、MYK-461-005 Table 14.3.4.3.1）。

注目すべき異常値のうち、AST 及び ALT の ULN の 3 倍を超える増加、又は ALP の ULN の 1.5 倍を超える増加が認められた被験者はいずれの群にもいなかった。TBL の ULN の 1.5 倍を超える増加（2 倍を含む）が認められた被験者の割合は、群間で同程度であった［mavacamten 群 2.4%（3 例）、プラセボ群 3.2%（4 例）］。

また、各群ともに肝機能検査値（AST、ALT、ALP、TBL）のベースラインから最高値の平均変化量は小さく、臨床的に意味のある変動は認められなかった（ISS Table 33.1）。AST、ALT 及び TBL はベースラインでは低値又は正常値であり、高値に変動した被験者の割合は、群間で同程度であった［AST：mavacamten 群 10.6%（13/123 例）、プラセボ群 7.8%（10/128 例）、以下同順；ALT：17.9%（22/123 例）、14.1%（18/128 例）、TBL: 3.3%（4/123 例）、3.9%（5/128 例）］。ALP がベースラインでは低値又は正常値であり、高値に変動した被験者の割合は、プラセボ群と比較して mavacamten 群で高かった［4.1%（5/123 例）、1.6%（2/128 例）。mavacamten 群でみられた ALP の最高値は 172.0 U/L であり、顕著な高値は認められなかった（ISS Table 35.1）。

統合解析（All-Mava oHCM）

1.1.2.3.2 項に示した治験薬投与の中断又は中止に関する肝毒性の基準及び 1.1.2.3.3 項に示した Hy's Law の定義にに該当した被験者は認められなかった（Table 2.1.6.3-18、ISS Table 37.1、MYK-461-005 Table 14.3.4.3.1、MYK-461-004 CSR Table 14.3.4.3.A 及び Table 14.3.4.3.B、MYK-461-007 Interim Adhoc Report Table 14.3.3.5、Listing 16.2.8.5、Figure 14.3.1、MYK-461-008 Interim Adhoc Report Table 14.3.2.5）。TBL 及び ALT のピーク値の相関は ISS Figure 1.1 に示した。

肝機能検査値（AST、ALT、ALP、TBL）で注目すべき異常値が認められた被験者は少なく、AST 及び ALT の ULN の 3 倍を超える増加、並びに ALP の ULN の 1.5 倍を超える増加は各 1 例（0.4%）のみに認められた。TBL の ULN の 1.5 倍を超える増加（2 倍を含む）は 10 例（3.8%）に認められた。

上述の注目すべき異常値が認められた被験者は概ね、ベースライン時点からこれらの検査値が高値であった（Listing 20）。

Table 2.1.6.3-18: ISS: Summary of Elevated Liver Laboratory Tests (Safety Analysis Population)

	MYK-461-005		All-Mava oHCM N = 260
	Mavacamten N = 123 n (%)	Placebo N = 128 n (%)	
ALT[a]			
> 3×ULN	0	0	1 (0.4)
> 5×ULN	0	0	0
> 10×ULN	0	0	0
> 20×ULN	0	0	0
AST			
> 3×ULN	0	0	1 (0.4)
> 5×ULN	0	0	0
> 10×ULN	0	0	0
> 20×ULN	0	0	0
ALP > 1.5×ULN	0	0	1 (0.4)

Table 2.1.6.3-18: ISS: Summary of Elevated Liver Laboratory Tests (Safety Analysis Population)

	MYK-461-005		All-Mava oHCM N = 260
	Mavacamten N = 123 n (%)	Placebo N = 128 n (%)	
TBL			
> 1.5×ULN	1 (0.8)	2 (1.6)	5 (1.9)
> 2×ULN	2 (1.6)	2 (1.6)	5 (1.9)
Possible Hy's Law Cases[b]	0	0	0

Abbreviations: ALP = alkaline phosphatase, ALT = alanine aminotransferase, AST = aspartate aminotransferase, TBL = total bilirubin

[a] A subject is only counted once under the maximum elevation category (> 3 × ULN, > 5 × ULN, > 10 × ULN, > 20 × ULN, etc.)

[b] Potential Hy's law cases will be presented based on the number of participants with elevated ALT/AST (> 3 × ULN) and elevated TBL (> 2 × ULN) where transaminase elevation coincides with or precedes TBL elevation

All-Mava oHCM included: MYK-461-004, MYK-461-005, MYK-461-007 EXPLORER-LTE cohort, MYK-461-008
Source: ISS Table 37.1

国内第 3 相試験（CV027004）

Week 30 までに、1.1.2.3.2 項に示した治験薬投与の中断又は中止に関する肝毒性の基準及び 1.1.2.3.3 項に示した Hy's Law の定義に該当した被験者は認められなかった（CV027004 Primary CSR Table 14.3.4.1.3）。TBL 及び ALT のピーク値の相関は CV027004 Primary CSR Figure 14.3.1.1 に示した。

肝機能検査値（AST、ALT、ALP、TBL）で注目すべき異常値が認められた被験者は 1 例（2.6%）のみであり、ULN の 1.5 倍を超える ALP の増加が認められた（CV027004 Primary CSR Table 14.3.4.1.3）。

海外第 3 相試験（MYK-461-017）

二重盲検期及び長期投与期のいずれの期間でも、1.1.2.3.2 項に示した治験薬投与の中断又は中止に関する肝毒性の基準及び 1.1.2.3.3 項に示した Hy's Law の定義に該当した被験者は認められなかった（MYK-461-017 Primary CSR、Table 14.3.4.9、Table 14.3.4.9.1）。

二重盲検期

肝機能検査値（AST、ALT、ALP、TBL）の注目すべき異常値として、いずれの群でも、AST 及び ALT の ULN の 3 倍を超える増加、又は ALP の ULN の 1.5 倍を超える増加が認められた被験者はいなかった。TBL の ULN の 1.5 倍を超える増加が認められたが、その被験者の割合は群間で同程度であった［mavacamten 群 1.8%（1 例）、プラセボ群 3.6%（2 例）］（MYK-461-017 Primary CSR、Table 14.3.4.9）。

長期投与期

肝機能検査値（AST、ALT、ALP、TBL）の注目すべき異常値として、いずれの群でも、データカットオフ日までに AST 及び ALT の ULN の 3 倍を超える増加、又は ALP の ULN の 1.5 倍を超える増

加が認められた被験者はいなかった。二重盲検期以降、mavacamten 移行例の 1 例で、新たに TBL の ULN の 1.5 倍を超える増加が認められた（MYK-461-017 Primary CSR、Table 14.3.4.9.1）。

2.1.6.3.5 転倒に関連する事象

mavacamten の投与による重大な後遺症の可能性を検討するため、潜在的に後遺症につながる事象及び重篤な後遺症である可能性のある事象を評価することとした。本項では、事前に規定した定義（1.1.2.3.1 項 6)）に基づき、転倒に関連する事象の発現状況を示した。

潜在的に後遺症につながる事象として、浮動性めまい、失神又は失神寸前の状態（narrow）、協調運動および平衡障害を集計し、重篤な後遺症である可能性のある事象（転倒および損傷を示す事象）として転倒、事故および損傷を集計した。

海外第 3 相試験（MYK-461-005）

転倒に関連する事象のうち、浮動性めまい、転倒、事故および損傷の発現割合は、プラセボ群と比較して mavacamten 群で高く、失神又は失神寸前の状態（narrow）、協調運動および平衡障害の発現割合は群間で同程度であった（Table 2.1.6.3-19）。転倒に関連する事象の大部分は非重篤かつグレード 1 又は 2 であった。

統合解析（All-Mava oHCM）

All-Mava oHCM で認められた転倒に関連する事象はそれぞれ、浮動性めまい（22.3%）、失神又は失神寸前の状態（narrow）（5.8%）、協調運動および平衡障害（1.5%）、転倒（5.0%）及び事故および損傷（16.5%）であった。いずれの事象も LVEF 低下（50%未満）及び血漿中薬物トラフ濃度の上昇（1000 ng/mL 以上）と関連しなかった。

Table 2.1.6.3-19: ISS: Adverse Events by Events of Clinical Interest (ECI): Fall-related Events (Safety Analysis Population)

ECI Subcategory Prefererd Term	MYK-461-005 Mavacamten (N = 123) n (%)	MYK-461-005 Placebo (N = 128) n (%)	All-Mava oHCM (N = 260) n (%)
Potential Contributing Factors			
浮動性めまい	29 (23.6)	18 (14.1)	58 (22.3)
浮動性めまい	26 (21.1)	17 (13.3)	52 (20.0)
体位性めまい	4 (3.3)	1 (0.8)	8 (3.1)
労作性めまい	2 (1.6)	0	3 (1.2)
失神又は失神寸前の状態（narrow）	8 (6.5)	7 (5.5)	15 (5.8)
失神	7 (5.7)	2 (1.6)	9 (3.5)
失神寸前の状態	2 (1.6)	5 (3.9)	8 (3.1)
協調運動および平衡障害	1 (0.8)	0	4 (1.5)

Table 2.1.6.3-19: ISS: Adverse Events by Events of Clinical Interest (ECI): Fall-related Events (Safety Analysis Population)

ECI Subcategory Prefererd Term	MYK-461-005 Mavacamten (N = 123) n (%)	MYK-461-005 Placebo (N = 128) n (%)	All-Mava oHCM (N = 260) n (%)
平衡障害	1 (0.8)	0	4 (1.5)
All Falls, Accidents, and Injuries			
転倒	5 (4.1)	3 (2.3)	13 (5.0)
転倒	5 (4.1)	3 (2.3)	13 (5.0)
事故および損傷	13 (10.6)	10 (7.8)	43 (16.5)
転倒	5 (4.1)	3 (2.3)	13 (5.0)
挫傷	4 (3.3)	4 (3.1)	7 (2.7)
靭帯捻挫	2 (1.6)	0	5 (1.9)
四肢損傷	1 (0.8)	2 (1.6)	1 (0.4)
胸部損傷	1 (0.8)	1 (0.8)	1 (0.4)
前腕骨折	1 (0.8)	0	2 (0.8)
顔面骨骨折	1 (0.8)	0	1 (0.4)
損傷	1 (0.8)	0	1 (0.4)
肝損傷	1 (0.8)	0	1 (0.4)
皮膚裂傷	0	2 (1.6)	3 (1.2)
サンバーン	0	1 (0.8)	0
肉離れ	0	0	3 (1.2)
剥離骨折	0	0	2 (0.8)
関節損傷	0	0	2 (0.8)
膀胱損傷	0	0	1 (0.4)
眼挫傷	0	0	1 (0.4)
足骨折	0	0	1 (0.4)
股関節部骨折	0	0	1 (0.4)
上腕骨骨折	0	0	1 (0.4)
靭帯損傷	0	0	1 (0.4)
腰椎骨折	0	0	1 (0.4)
筋断裂	0	0	1 (0.4)
肋骨骨折	0	0	1 (0.4)

Table 2.1.6.3-19: ISS: Adverse Events by Events of Clinical Interest (ECI): Fall-related Events (Safety Analysis Population)

ECI Subcategory Prefererd Term	MYK-461-005 Mavacamten (N = 123) n (%)	MYK-461-005 Placebo (N = 128) n (%)	All-Mava oHCM (N = 260) n (%)
交通事故	0	0	1 (0.4)
脊椎圧迫骨折	0	0	1 (0.4)
歯牙破折	0	0	1 (0.4)
外傷性骨折	0	0	1 (0.4)
事故および損傷 (SAEs only)	2 (1.6)	0	4 (1.5)
挫傷	1 (0.8)	0	1 (0.4)
前腕骨折	1 (0.8)	0	1 (0.4)
股関節部骨折	0	0	1 (0.4)
腰椎骨折	0	0	1 (0.4)
脊椎圧迫骨折	0	0	1 (0.4)

Adverse Events were coded using MedDRA, Version 23.0. ECI categories are defined in Appendix B of the ISS SAP. Adjudicated event outcomes are summarized separately.
Preferred terms are listed in descending order of frequency by Mavacamten, then by Placebo, then by All-Mava.
All-Mava oHCM included: MYK-461-004, MYK-461-005, MYK-461-007 EXPLORER-LTE cohort, MYK-461-008
Source: ISS Table 30.1

国内第 3 相試験（CV027004）

Week 30 までに認められた転倒に関連する事象は、事故および損傷（4 例、10.5%）及び浮動性めまい（1 例、2.6%）であった。いずれの事象も治験薬の投与中断基準である LVEF 低下（50%未満）及び血漿中薬物トラフ濃度の上昇（1000 ng/mL 以上）と関連しなかった。また、いずれの事象も非重篤かつ軽度又は中等度であり、治験薬との関連なしと判定された。

Table 2.1.6.3-20: CV027004: Adverse Events by Events of Clinical Interest (ECI): Fall-related Events (Safety Analysis Population)

ECI Categories n(%) ECI Subcategories n(%) Preferred Term n(%)	Mavacamten N = 38
浮動性めまい、失神又は失神寸前の状態及び転倒に関連する事象	5 (13.2)
浮動性めまい	1 (2.6)
浮動性めまい	1 (2.6)
失神又は失神寸前の状態（narrow）	0
転倒	0
協調運動および平衡障害	0

ECI Categories n(%) ECI Subcategories n(%) Preferred Term n(%)	Mavacamten N = 38
事故および損傷	4 (10.5)
挫傷	1 (2.6)
損傷	1 (2.6)
膝蓋骨骨折	1 (2.6)
脊椎圧迫骨折	1 (2.6)

MedDRA: 26.1
Participants are counted only once at each category
Includes events with an onset date up to the date administered at Week 30 visit or the last dose date, whichever occurs first.
Source: CV0270004 Primary CSR Table 14.3.2.4.1.1

2.1.6.3.6 消化器系異常に関連する事象

本項では、1.1.2.3.1 項 6)に示した、事前に規定した消化器系異常に関連する事象の発現状況を示した。

海外第 3 相試験（MYK-461-005）

消化器系異常に関連する事象の発現割合は、プラセボ群と比較して mavacamten 群で低かった［mavacamten 群 9.8%（12 例）、プラセボ群 14.8%（19 例）］（Table 2.1.6.3-21）。いずれの事象もグレード 1 又は 2 であり、大部分が非重篤であった（ISS Listing 34）。

統合解析（All-Mava oHCM）

消化器系異常に関連する事象の発現割合は、18.8%であった。最も発現割合の高かった事象は下痢及び悪心（各 5.8%、15 例）であり、次いで便秘（4.2%、11 例）であった。大部分がグレード 1 又は 2 であり、非重篤であった（ISS Listing 34）。

Table 2.1.6.3-21: ISS: Adverse Events by Events of Clinical Interest (ECI): Gastrointestinal Events (Safety Analysis Population)

ECI Category Prefererd Term	MYK-461-005 Mavacamten (N = 123) n (%)	MYK-461-005 Placebo (N = 128) n (%)	All-Mava oHCM (N = 260) n (%)
消化器系異常に関連する事象	12 (9.8)	19 (14.8)	49 (18.8)
下痢	5 (4.1)	7 (5.5)	15 (5.8)
悪心	4 (3.3)	4 (3.1)	15 (5.8)
嘔吐	3 (2.4)	3 (2.3)	9 (3.5)
便秘	2 (1.6)	2 (1.6)	11 (4.2)
上腹部痛	2 (1.6)	2 (1.6)	4 (1.5)
非心臓性胸痛	1 (0.8)	3 (2.3)	2 (0.8)

Table 2.1.6.3-21: ISS: Adverse Events by Events of Clinical Interest (ECI): Gastrointestinal Events (Safety Analysis Population)

ECI Category Prefererd Term	MYK-461-005 Mavacamten (N = 123) n (%)	MYK-461-005 Placebo (N = 128) n (%)	All-Mava oHCM (N = 260) n (%)
腹痛	1 (0.8)	0	5 (1.9)
腹部圧痛	1 (0.8)	0	1 (0.4)
腹部膨満	0	3 (2.3)	1 (0.4)
心窩部不快感	0	1 (0.8)	0
鼓腸	0	1 (0.8)	0
腹部不快感	0	0	6 (2.3)
排便回数増加	0	0	2 (0.8)
下腹部痛	0	0	1 (0.4)

Adverse Events were coded using MedDRA, Version 23.0. ECI categories are defined in Appendix B of the ISS SAP. Adjudicated event outcomes are summarized separately.
Preferred terms are listed in descending order of frequency by Mavacamten, then by Placebo, then by All-Mava.
All-Mava oHCM included: MYK-461-004, MYK-461-005, MYK-461-007 EXPLORER-LTE cohort, MYK-461-008
Source: ISS Table 30.1

国内第 3 相試験（CV027004）

Week 30 までに、消化器系異常に関連する事象が 1 例（便秘）に認められた（CV027004 Primary CSR Table 14.3.2.4.1.1）。

2.1.6.3.7 横紋筋融解症およびミオパチー

いずれの試験でも、1.1.2.3.1 項 6)に示した事前に規定した定義に基づく横紋筋融解症およびミオパチーは認められなかった。本項では、横紋筋融解症およびミオパチーに関連する臨床検査値の結果を示した。

海外第 3 相試験（MYK-461-005）

各群ともに、クレアチンキナーゼのベースラインから最高値への変化量［中央値（範囲）］は小さく、臨床的に意味のある変動は認められなかった［mavacamten 群 −2.00（−202.0～1123.0）U/L、プラセボ群 20.00（−99.0～1150.0）U/L、以下同順］（ISS Table 33.1）。クレアチンキナーゼの最高値［中央値（範囲）］は群間で同程度であった［100.00（34.0～1214.0）U/L、127.50（45.0～1381.0） U/L］。

統合解析（All-Mava oHCM）

クレアチンキナーゼのベースラインから最高値への変化量［中央値（範囲）］は 8.00（−252.0～2059.0）U/L と小さく、臨床的に意味のある変動は認められなかった。クレアチンキナーゼの最高値［中央値（範囲）］は 110.00（28.0～2153.0）U/L であった。

国内第 3 相試験（CV027004）

Week 30 時点で、クレアチンキナーゼのベースラインからの変化量［中央値（範囲）］は－15.0（－ 155～120）U/L と小さく、臨床的に意味のある変動は認められなかった（CV027004 Primary CSR、Table 14.3.4.1.1.3）。

海外第 3 相試験（MYK-461-017）

二重盲検期

Week 16 時点で、各群ともにクレアチンキナーゼのベースラインからの変化量［中央値（範囲）］は小さく、臨床的に意味のある変動は認められなかった［mavacamten 群 －17.00（－498～454） U/L、プラセボ群 2.0（－1683～547）U/L］（MYK-461-017 Primary CSR Table14.3.4.2）。

長期投与期

mavacamten の投与後 80 週までの各測定時点で、各群ともにクレアチンキナーゼの中央値に大きな変動はなく、ベースラインからの変化量（中央値）の増加は認められなかった（MYK-461-017 Primary CSR Table14.3.4.2.1）。

2.1.6.3.8 自己免疫疾患

本項では、1.1.2.3.1 項 6)に示した事前に規定した定義に基づき、自己免疫疾患の発現状況を示した。

海外第 3 相試験（MYK-461-005）

自己免疫疾患はいずれの群も 1 例のみに発現し、mavacamten 群ではグレード 3 の重篤な全身性エリテマトーデス、プラセボ群ではグレード 3 の重篤な関節リウマチが認められた（Table 2.1.6.3-22）。いずれ事象も治験薬との関連なしと判断された（ISS Listing 34）。

統合解析（All-Mava oHCM）

自己免疫疾患は、MYK-461-005 試験 mavacamten 群の 1 例に加え、1 例に慢性胃炎が発現した（Table 2.1.6.3-22）。MYK-461-005 試験で全身性エリテマトーデスを発現した被験者は、MYK-461-007 試験で再度グレード 3 の重篤な全身性エリテマトーデスを発現し、治験薬の投与中止に至った。本被験者（50 代女性）の臨床経過を 2.1.6.2.1 項に示した。全身性エリテマトーデス及び慢性胃炎は治験薬との関連なしと判定された。

Table 2.1.6.3-22: ISS: Adverse Events by Events of Clinical Interest (ECI): Autoimmune Disorder (Safety Analysis Population)

	MYK-461-005		All-Mava
ECI Category Prefererd Term	Mavacamten (N = 123) n (%)	Placebo (N = 128) n (%)	oHCM (N = 260) n (%)
自己免疫疾患	1 (0.8)	1 (0.8)	2 (0.8)
全身性エリテマトーデス	1 (0.8)	0	1 (0.4)
関節リウマチ	0	1 (0.8)	0
慢性胃炎	0	0	1 (0.4)

Adverse Events were coded using MedDRA, Version 23.0. ECI categories are defined in Appendix B of the ISS SAP.
Adjudicated event outcomes are summarized separately.
Preferred terms are listed in descending order of frequency by Mavacamten, then by Placebo, then by All-Mava.
All-Mava oHCM included: MYK-461-004, MYK-461-005, MYK-461-007 EXPLORER-LTE cohort, MYK-461-008
Source: ISS Table 30.1

2.1.6.3.9 過敏症

本項では、1.1.2.3.1 項 6)に示した事前に規定した定義に基づき、過敏症の発現状況を示した。

海外第 3 相試験（MYK-461-005）

過敏症の発現割合は、プラセボ群と比較して mavacamten 群で低かった［mavacamten 群 7.3%（9 例）、プラセボ群 11.7%（15 例）］（Table 2.1.6.3-23）。いずれの事象も非重篤であり、グレード 1 又は 2 であった。mavacamten 群で認められた事象は、いずれも治験薬との関連なしと判定され、治験薬の投与を継続した（ISS Listing 34）。

統合解析（All-Mava oHCM）

過敏症の発現割合は 12.7%（33 例）であり、最も発現割合の高かった事象は発疹（4.2%、11 例）であった。大部分の事象は非重篤かつグレード 1 又は 2 であったが、1 例にグレード 3 の重篤なアナフィラキシーショックが認められた。本被験者は肺炎による入院中、アジスロマイシンの 2 回目の投与後に本事象を発現した。本被験者は、治験実施医療機関での複数回の心エコー検査のデータ入力エラーにより mavacamten の血漿中濃度が 1000 ng/mL を超えており、同じ入院中にグレード 3 の重篤な心不全により治験薬の投与を中止した。

治験薬との関連ありと判断された過敏症及び治験薬の投与中断、中止に至った事象はなかった（ISS Listing 34）。

Table 2.1.6.3-23: ISS: Adverse Events by Events of Clinical Interest (ECI): Hypersensitivity (Safety Analysis Population)

ECI Category Prefererd Term	MYK-461-005 Mavacamten (N = 123) n (%)	MYK-461-005 Placebo (N = 128) n (%)	All-Mava oHCM (N = 260) n (%)
過敏症	9 (7.3)	15 (11.7)	33 (12.7)
医療機器アレルギー	2 (1.6)	3 (2.3)	2 (0.8)
斑状丘疹状皮疹	2 (1.6)	0	2 (0.8)
接触皮膚炎	1 (0.8)	3 (2.3)	4 (1.5)
医療機器使用部位発疹	1 (0.8)	2 (1.6)	1 (0.4)
発疹	1 (0.8)	0	11 (4.2)
アレルギー性鼻炎	1 (0.8)	0	2 (0.8)
造影剤アレルギー	1 (0.8)	0	1 (0.4)
過敏症	1 (0.8)	0	1 (0.4)
そう痒性皮疹	0	2 (1.6)	1 (0.4)

ECI Category Prefererd Term	MYK-461-005 Mavacamten (N = 123) n (%)	MYK-461-005 Placebo (N = 128) n (%)	All-Mava oHCM (N = 260) n (%)
アトピー性皮膚炎	0	2 (1.6)	0
顔面腫脹	0	2 (1.6)	0
皮膚炎	0	1 (0.8)	1 (0.4)
アレルギー性皮膚炎	0	1 (0.8)	1 (0.4)
斑状皮疹	0	1 (0.8)	1 (0.4)
ヘパリン起因性血小板減少症	0	1 (0.8)	0
蕁麻疹	0	1 (0.8)	0
適用部位発疹	0	0	2 (0.8)
湿疹	0	0	2 (0.8)
アナフィラキシーショック	0	0	1 (0.4)
血管浮腫	0	0	1 (0.4)
アレルギー性結膜炎	0	0	1 (0.4)
薬疹	0	0	1 (0.4)
貨幣状湿疹	0	0	1 (0.4)
眼のアレルギー	0	0	1 (0.4)
日光蕁麻疹	0	0	1 (0.4)

Adverse Events were coded using MedDRA, Version 23.0. ECI categories are defined in Appendix B of the ISS SAP. Adjudicated event outcomes are summarized separately.
Preferred terms are listed in descending order of frequency by Mavacamten, then by Placebo, then by All-Mava.
All-Mava oHCM included: MYK-461-004, MYK-461-005, MYK-461-007 EXPLORER-LTE cohort, MYK-461-008
Source: ISS Table 30.1

国内第 3 相試験（CV027004）

過敏症は 7 例（18.4%）に認められ、2 例以上に発現した事象は接触皮膚炎（2 例、5.3%）であった。いずれの事象も非重篤かつ、軽度又は中等度であり、治験薬との関連なしと判定された。いずれの被験者も治験薬の投与を継続した（CV027004 Primary CSR、Appendix 16.2.7.1.11）。

Table 2.1.6.3-24: CV027004: Adverse Events by Events of Clinical Interest (ECI): Hypersensitivity (Safety Analysis Population)

ECI Category Prefererd Term	Mavacamten (N = 38) n (%)
過敏症	7 (18.4)
接触皮膚炎	2 (5.3)
皮膚炎	1 (2.6)
湿疹	1 (2.6)
医療機器使用部位皮膚炎	1 (2.6)
斑状丘疹状皮疹	1 (2.6)
蕁麻疹	1 (2.6)

MedDRA: 26.1
Participants are counted only once at each category
Includes events with an onset date up to the date administered at Week 30 visit or the last dose date, whichever occurs first.
Source: CV027004 Primary CSR Table 14.3.2.4.1.1

2.2 個別有害事象の文章による説明

MYK-461-017 試験で mavacamten を投与した被験者に発現したすべての死亡に至った有害事象及び治験薬との関連ありと判定された重篤な有害事象の叙述は、モジュール 2.7.6 Appendix 2 に示した。MYK-461-005 試験、CV027004 試験では、mavacamten を投与した被験者に死亡及び治験薬と関連ありと判定された重篤な有害事象は報告されなかった（2.1.3 項、2.1.4 項）。

安全性の評価対象としたその他の試験で報告された死亡及び重篤な有害事象の叙述は、各治験総括報告書に示した。

3 臨床検査値の評価

3.1 血液学的検査

3.1.1 海外第 3 相試験（MYK-461-005）

各群ともに、ANC、ヘモグロビン、白血球数及び血小板数の平均値のベースラインから最高値又は最低値までの変化量から、臨床的に意味のある変動は認められなかった（ISS Table 34.1）。これらの血液学的検査値が、異常値（高値又は低値）に変動した被験者の割合は、群間で同程度であった（ISS Table 36.1）。

3.1.2 統合解析（All-Mava oHCM）

MYK-461-005 試験と同様に、ANC、ヘモグロビン、白血球数及び血小板数の平均値のベースラインから最高値又は最低値までの変化量から、臨床的に意味のある変動は認められなかった（ISS Table 34.1）。

3.1.3 国内第 3 相試験（CV027004）

ベースライン時点の血液学的検査値（ANC、ヘモグロビン、白血球数および血小板数）の平均値は正常範囲内であり、各測定時点の平均値は Week 30 まで安定して推移した（CV027004 Primary CSR Table 14.3.4.1.1.1、Table 14.3.4.1.1.2）。これらの血液学的検査値がベースラインの正常値から異常値（低値又は高値）に変動した被験者は、ANC で 2 例、ヘモグロビン及び白血球数で各 1 例であった（CV027004 Primary CSR Table 14.3.4.1.2.1）。

3.1.4 海外第 3 相試験（MYK-461-017）

二重盲検期

Week 16 までの血液学的検査値（ANC、ヘモグロビン、白血球数および血小板数）の変化量（平均値）はいずれの群でも小さく、各測定時点時点の平均値は Week 16 まで安定して推移した（MYK-461-017 Primary CSR Table 14.3.4.1）。

長期投与期

mavacamten の投与後 80 週までの各測定時点で、血液学的検査値（ANC、ヘモグロビン、白血球数および血小板数）の平均値はいずれの群でも大きな変動がなく、安定して推移した（MYK-461-017 Primary CSR Table 14.3.4.1.1）。

3.2 血液生化学的検査

腎機能及び肝機能、横紋筋融解症／ミオパチーに関連する臨床検査値（クレアチニン、CrCl、BUN、AST、ALT、ALP、TBL 及びクレアチンキナーゼ）の結果は 2.1.6.3.3 項、2.1.6.3.4 項及び 2.1.6.3.7 項にそれぞれ示した。

3.2.1 海外第 3 相試験（MYK-461-005）

その他の血液生化学検査項目（アルブミン、カルシウム、グルコース、マグネシウム、カリウム及びナトリウム）のベースラインから最高値又は最低値までの変化量は、各群ともに同程度であり、臨床的に重要な変動は認められなかった（ISS Table 33.1）。ベースラインからベースライン後に異常値（高値又は低値）に変動した被験者の割合に群間差は認められず、臨床的に重要な安全性所見は認められなかった（ISS Table 35.1）。

3.2.2 統合解析（All-Mava oHCM）

MYK-461-005 試験と同様に、その他の血液生化学検査項目（アルブミン、カルシウム、グルコース、マグネシウム、カリウム及びナトリウム）のベースラインから最高値又は最低値までの変化量から、臨床的に重要な変動は認められなかった（ISS Table 33.1）。

3.2.3 国内第 3 相試験（CV027004）

ベースライン時点のその他の血液生化学項目（ナトリウム、カリウム、クロール、重炭酸、カルシウム、マグネシウム、蛋白及びアルブミン）の平均値は正常範囲内であり、各測定時点の平均値は Week 30 まで安定して推移した（CV027004 Primary CSR、Table 14.3.4.1.1.3、Table 14.3.4.1.1.4、Table

14.3.4.1.2.2）。グルコースの平均値は、ベースライン、Week 30 ともに正常範囲より高値であったものの、mavacamten 投与後の大きな変動は認められなかった（ベースライン 6.14 mmol/L、Week 30 6.16 mmol/L；基準値 3.9 mmol/L～5.6 mmol/L）。

3.2.4 海外第 3 相試験（MYK-461-017）

二重盲検期

いずれの群でも、直接ビリルビン及び間接ビリルビン［TBL 高値を示した被験者（全体集団の 5%未満）でのみ測定］を除き、Week 16 までの全ての生化学検査値（平均値）は正常範囲内であり、安定して推移した（MYK-461-017 Primary CSR Table 14.3.4.2）。

長期投与期

mavacamten 継続例のコレステロール並びに、上述の直接ビリルビン及び間接ビリルビンを除き、いずれの群でも、mavacamten の投与後 80 週までの各測定時点で、全ての生化学検査値（平均値）は正常範囲内であり、安定して推移した（MYK-461-017 Primary CSR Table 14.3.4.2.1）。コレステロールは、mavacamten の投与後 56 週及び 80 週でわずかに正常範囲より高かったものの、ベースラインからの大きな変動は認められなかった。

3.3 心臓バイオマーカー

海外第 3 相試験（MYK-461-005、MYK-461-017）、国内第 3 相試験（CV027004）、海外長期継続投与試験（MYK-461-007、MYK-461-008）では、心室負荷（左室壁応力）を反映するバイオマーカーである NT-proBNP を測定した。また、海外第 3 相試験（MYK-461-005、MYK-461-017）、国内第 3 相試験（CV027004）では心筋障害のバイオマーカーである心筋トロポニンを測定した。これらの心臓バイオマーカーの結果を、モジュール 2.7.3、3.2 項に試験毎に示した。また、NT-proBNP の曝露-反応解析の結果は、モジュール 2.7.2、3.7.1 項に示した。

いずれの心臓バイオマーカーもベースライン又は対照群と比較して低下が認められ、mavacamten の安全性の懸念は認められなかった。

4 バイタルサイン、身体的所見及び安全性に関連する他の観察項目

本項では、バイタルサイン、心電図及び ICD 療法の結果を示した。低血圧の評価に関連する SBP、DBP の結果は 2.1.6.3.2.6 項に示した。心電図の QTcF 間隔の結果は 1.3 項及び 2.1.6.3.2.4 項に示した。

4.1 バイタルサイン

4.1.1 海外第 3 相試験（MYK-461-005）

ベースライン後の呼吸数、心拍数、体温、体重及び BMI の最低値及び最高値（平均値）は、群間で同程度であり、臨床的に意味のある変動は認められなかった。これらのバイタルサインの、ベースラインから最高値又は最低値への変化量（平均値）は群間で同程度であった（ISS Table 38.1）。

4.1.2 統合解析（All-Mava oHCM）

呼吸数、心拍数、体温、体重及び BMI の、ベースラインから最低値及び最高値への変化量（平均値）に、臨床的に意味のある変動は認められなかった。

4.1.3 国内第 3 相試験（CV027004）

心拍数の平均値に、臨床的に意味のある変動は認められなかった（CV027004 Primary CSR Table 14.3.4.3.1）。

4.1.4 海外第 3 相試験（MYK-461-017）

二重盲検期

Week 16 時点の呼吸数、心拍数、体温、体重及び BMI の平均値は群間で同程度であり、臨床的に意味のある変動は認められなかった（MYK-461-017 Primay CSR、Table 14.3.5）。これらのバイタルサインの Week 16 までの変化量（平均値）は、群間で同程度であった。

長期投与期

mavacamten の投与後 68 週までの各測定時点で、心拍数、体温、体重及び BMI の平均値はいずれの群でも大きな変動はなく、安定して推移した（MYK-461-017 Primary CSR Table 14.3.5.1）。

4.2 心臓検査

4.2.1 12 誘導心電図

4.2.1.1 海外第 3 相試験（MYK-461-005）

試験期間を通して、いずれの投与群でも HCM で予想される心電図の異常所見が認められた（MYK-461-005 CSR Listing 16.2.8.5.3）。

心電図パラメータ（心拍数、PR 間隔及び QRS 幅）のベースライン後の最低値及び最高値（平均値）までの変化量は群間で同程度であり、臨床的に重要な変動は認められなかった（ISS Table 40.1）。

4.2.1.2 統合解析（All-Mava oHCM）

MYK-461-005 試験と同様に、心電図パラメータ（心拍数、PR 間隔及び QRS 幅）のベースラインから最高値又は最低値までの変化量から、臨床的に重要な変動は認められなかった（ISS Table 40.1）。

4.2.1.3 国内第 3 相試験（CV027004）

心電図パラメータ（心拍数、PR 間隔及び QRS 幅）の平均値はベースラインから Week 30 まで安定して推移した（Table 14.3.4.2.2.1）。

4.2.1.4 海外第 3 相試験（MYK-461-017）

二重盲検期、長期投与期のいずれでも、各群ともに心電図の異常所見が認められたが、HCM で予想されるものであった（MYK-461-017 Primary CSR Listing 16.5.14）。各評価時点の心電図パラメータ（心拍数、PR 間隔、QRS 幅）の平均値はベースラインから mavacamten の投与後 16 週及び 68 週まで安定しており、いずれの投与群でも特筆すべき変動は認められなかった（MYK-461-017 Primary CSR Table 14.3.3.1、Table 14.3.3.1.3.1）。

4.2.2 心エコー検査

本項では、MYK-461-005 試験及び All-Mava oHCM の LVEF の結果を示す。LVEF の投与中止、中断基準に該当した被験者及び、LVEF が 30%以下に低下した被験者の概要はそれぞれ 1.3 項及び 2.1.6.1.1 項に示した。

4.2.2.1 海外第 3 相試験（MYK-461-005）

ベースラインの LVEF の平均値（SD）は群間で同程度であった［mavacamten 群 74.11%（5.845%）、プラセボ群 74.17%（5.903%）、以下同順］（ISS Table 42.1）。

安静時 LVEF のベースライン後の最低値までの絶対的変化量及び相対的変化量［平均値（SD）］は、プラセボ群と比較して mavacamten 群で大きかったが、その差は測定値の標準偏差の範囲内であった

［絶対変化量：－10.65%（7.733%）、－6.23% （5.788%）、相対変化量：－14.08%（9.533%）、－ 8.10%（7.670%）］。ベースライン後に認められた LVEF の最低値［平均値（SD）］は、プラセボ群と比較して mavacamten 群で低かった［63.47% (7.170%)、67.94% (5.550%)］。

mavacamten 群で最も LVEF の絶対変化量が大きかった被験者では、－57.02%の低下が認められ、グレード 2 の重篤なストレス心筋症を発現した（ISS Listing 7.1）。本被験者のベースライン時の LVEF は 80.63%であった（ISS Listing 38）。

4.2.2.2 統合解析（All-Mava oHCM）

安静時 LVEF のベースライン後の最低値までの絶対的変化量及び相対的変化量［平均値（SD）］は、－15.48%（9.167%）及び－20.72%（11.727%）であり、LVEF 低下の変化量が大きくなる傾向が認められた。

4.2.3 植込み型除細動器（ICD）療法

海外第 3 相試験（MYK-461-005）

ICD によるショック治療は、mavcamten 群の 1 例のみに認められた。

本試験の規定来院ではショック治療は認められなかったが、mavacamten 群の 1 例で、EOT の 26 日後に、ICD の不具合により不適切なショックが送出され、重篤な有害事象として報告された（MYK-461-005 CSR Listing 16.2.7.2）。本事象は、CEAC によって不適切なショック治療と判定された。

国内第 3 相試験（CV027004）

ICD を装着していた被験者はおらず、ショック治療は報告されなかった（CV027004 Primary CSR、Table 14.1.4.3、Appendix 16.2.8.6）

海外第 3 相試験（MYK-461-017）

<u>二重盲検期</u>

ICD によるショック治療を受けた被験者は報告されなかった（MYK-461-017 Primary CSR Table 16.4.10）。

<u>長期投与期</u>

ICD によるショック治療は、mavacamten 継続例の 1 例（0.9%）に 1 件報告された（MYK-461-017 Primary CSR Table 16.4.11）。本被験者では、右心室のリードの損傷・断線により不適切なショックが送出された。本試験では、心室性頻脈性不整脈又は蘇生された心停止が報告された被験者はいなかった。

5 特別な患者集団及び状況下における安全性

5.1 内因性要因

1.1.2.2 項及び 1.1.2.3.1 項 7)に示したとおり、本項の性別、年齢別、腎機能別の部分集団解析は、nHCM 患者を含む以下の統合解析並びに、CV027004 試験及び MYK-461-017 試験の結果をもとに提示した

- MYK-461-005 試験, MYK-461-006 試験併合データ
  - RCT-Mava 群：MYK-461-005 試験及び MYK-461-006 試験の mavacamten 群の被験者
  - RCT-Placebo 群：MYK-461-005 試験及び MYK-461-006 試験のプラセボ群の被験者
- All-Mava oHCM, nHCM：MYK-461-005 試験及び MYK-461-006 試験の mavacamten 群、MYK-461-007 試験 EXPLORER-LTE コホート及び MAVERICK-LTE コホート、MYK-461-008 試験、並びに MYK-461-004 試験の被験者

5.1.1 性別

5.1.1.1 MYK-461-005 試験, MYK-461-006 試験併合データ

有害事象及び重篤な有害事象の発現割合は、RCT-Mava 群では、女性と比較して男性で高かったが、RCT-Placebo 群では女性と比較して男性で低かった（Table 5.1.1.2-1、ISS Table 15.3.2.1、Table 15.3.2.2）。RCT-Mava 群で、女性と比較して男性で発現割合が 10%以上高かった事象は、呼吸困難（男性 18.8%、女性 7.8%、以下同順）及び心房細動（14.1%、1.3%）であった。RCT-Placebo 群では、呼吸困難及び心房細動の発現割合は男性と比較して女性で高かった。一方、RCT-Mava 群で男性と比較して女性で発現割合が 10%以上高かった事象は認められなかった。

RCT-Mava 群では、グレード 3 以上、並びに治験薬の投与中断及び投与中止に至った有害事象の発現割合に部分集団間で大きな違いは認められなかった（ISS Table 19.3.2.1、Table 20.3.2.1、Table 21.3.2.1）。

5.1.1.2 All-Mava oHCM, nHCM

有害事象の発現割合に、性別で大きな違いは認められなかった（Table 5.1.1.2-1）。性別の部分集団間で発現割合に 10%以上の差がみられた有害事象はなかった。

グレード 3 以上及び重篤な有害事象の発現割合は、大部分が 2%未満であり、部分集団間で顕著な差は認められなかった（ISS Table 15.3.2、Table 19.3.2）。治験薬の投与中断に至った有害事象の発現割合は、女性と比較して男性で高かった（12.8%、3.7%）が、3 例以上に認められた事象は駆出率減少（7 例、いずれも男性）のみであり、心房細動の発現割合は部分集団間で同程度であった（各 1 例）（ISS Table 21.3.2）。また、投与中止に至った有害事象の発現割合は部分集団間で同程度であった（6.1%、4.5%）（ISS Table 20.3.2）。

Table 5.1.1.2-1: ISS: Subject Incidence of Treatment-Emergent Adverse Events Occurring in ≥ 10% of Either Male or Female Subjects by Preferred Term (Safety Analysis Population)

	RCT-Mava oHCM and nHCM		RCT-Placebo oHCM and nHCM		All-Mava oHCM and nHCM	
Preferred Term	**Male (N = 85)**	**Female (N = 77)**	**Male (N = 89)**	**Female (N = 58)**	**Male (N = 180)**	**Female (N = 134)**
Subjects with at least one TEAE	78 (91.8)	65 (84.4)	65 (73.0)	52 (89.7)	165 (91.7)	126 (94.0)
浮動性めまい	19 (22.4)	14 (18.2)	11 (12.4)	7 (12.1)	34 (18.9)	28 (20.9)
呼吸困難	16 (18.8)	6 (7.8)	4 (4.5)	12 (20.7)	27 (15.0)	15 (11.2)
心房細動	12 (14.1)	1 (1.3)	4 (4.5)	7 (12.1)	28 (15.6)	10 (7.5)
上咽頭炎	11 (12.9)	8 (10.4)	13 (14.6)	8 (13.8)	27 (15.0)	20 (14.9)
頭痛	10 (11.8)	8 (10.4)	7 (7.9)	4 (6.9)	25 (13.9)	21 (15.7)
上気道感染	10 (11.8)	4 (5.2)	5 (5.6)	1 (1.7)	19 (10.6)	13 (9.7)
動悸	6 (7.1)	7 (9.1)	3 (3.4)	10 (17.2)	14 (7.8)	14 (10.4)
疲労	6 (7.1)	6 (7.8)	2 (2.2)	8 (13.8)	30 (16.7)	19 (14.2)
咳嗽	5 (5.9)	7 (9.1)	3 (3.4)	1 (1.7)	9 (5.0)	15 (11.2)
高血圧	3 (3.5)	3 (3.9)	2 (2.2)	2 (3.4)	16 (8.9)	19 (14.2)
背部痛	2 (2.4)	10 (13.0)	5 (5.6)	3 (5.2)	10 (5.6)	20 (14.9)
悪心	1 (1.2)	7 (9.1)	2 (2.2)	4 (6.9)	6 (3.3)	15 (11.2)
尿路感染	1 (1.2)	6 (7.8)	1 (1.1)	4 (6.9)	4 (2.2)	15 (11.2)

nHCM = non-obstructive hypertrophic cardiomyopathy; oHCM = obstructive hypertrophic cardiomyopathy; RCT = randomized controlled trial.
If the number of incidences (proportions) are the same, preferred terms are listed in descending order of the frequencies by prioritizing the following categories from left: [1] RCT-Mava oHCM and nHCM arm Male, [2] RCT-Mava oHCM and nHCM arm Female, [3] RCT-Placebo oHCM and nHCM arm Male, [4] RCT-Placebo oHCM and nHCM arm Female, [5] All-Mava oHCM and nHCM arm Male, [6] All-Mava oHCM and nHCM arm Female.
RCT-Mava Only included: Mavacamten arm of MYK-461-005 and MYK-461-006., RCT-Placebo Only included: Placebo arm of MYK-461-005 and MYK-461-006., All-Mava oHCM and nHCM included: MYK-461-004, MYK-461-005, MYK-461-007, MYK-461-008, and MYK-461-006.
Adverse Events were coded using MedDRA, Version 23.0.
Source: ISS Tables 11.3.2, 11.3.2.1, 11.3.2.2

5.1.1.3 海外第 3 相試験（MYK-461-017）

長期投与期に認められた有害事象の発現割合は、いずれの群でも性別で大きな違いは認められなかった（モジュール 5.3.5.4-5 Table 1.1、Table 1.2）。mavacamten 継続例で、女性と比較して男性で発現割合が 10%以上高かった有害事象は、疲労（男性 20.7%、女性 7.4%、以下同順）、関節痛及び浮動性めまい（各 13.8%、3.7%）、並びに体位性めまい（10.3%、0%）であり、男性と比較して女性で発現割合が 10%以上高かった有害事象は、尿路感染（0%、11.1%）であった。

mavacamten 移行例では、いずれの事象の発現割合も、性別の部分集団で同程度であった。各事象を発現した被験者数が 1～5 例と少ないため、発現した事象の解釈には留意する必要がある。

5.1.2 年齢

5.1.2.1 MYK-461-005 試験, MYK-461-006 試験 併合データ

年齢区分に群間で大きな偏りはなかった。いずれの群でも、50 歳未満の被験者が少ないため、結果の解釈に留意する必要がある。

有害事象の発現割合は、RCT-Mava 群では年齢別で大きな違いは認められなかったが、RCT-Placebo 群では 65 歳以上の集団で発現割合が高い傾向がみられた（Table 5.1.2.2-1）。RCT-Mava 群では、65 歳以上の集団で、いずれかの年齢が低い集団（50 歳未満、50～64 歳）と比較して 10%以上発現割合が高かった有害事象はなかった。また、50 歳未満の集団で、いずれかの年齢が高い集団と比較して 10%以上発現割合が高かった有害事象は上気道感染のみであった。

RCT-Mava 群で認められたグレード 3 以上、重篤、治験薬の投与中止及び投与中断に至った有害事象の発現割合に、部分集団間で大きな違いは認められなかった（ISS Table 19.3.1.1、Table 15.3.1.1、Table 20.3.1.1、Table 21.3.1.1）。

5.1.2.2 All-Mava oHCM, nHCM

有害事象の発現割合に、年齢別で大きな違いは認められなかった（Table 5.1.2.2-1）。65 歳以上の集団で、いずれかの年齢が低い集団（50 歳未満、50～64 歳）と比較して 10%以上発現割合が高かった有害事象は、浮動性めまい及び高血圧のみであった。

グレード 3 以上の有害事象の発現割合は年齢別で同程度であった。グレード 3 以上の有害事象のうち、65 歳以上の集団で、いずれかの年齢が低い集団と比較して発現割合が 2%以上高かった事象は心不全のみであったが、重篤な心不全の発現割合は年齢別で同程度であった（ISS Table 15.3.1、Table 18.3.1）。

重篤な有害事象の発現割合は、年齢別で同程度であった。重篤な有害事象のうち、65 歳以上の集団でいずれかの年齢が低い集団と比較して発現割合が 2%以上高かった事象、並びに、50 歳未満の集団でいずれかの年齢が高い集団と比較して発現割合が 2%以上高かった事象はなかった（ISS Table 15.3.1）。

治験薬の投与中断及び中止に至った有害事象の発現割合は、年齢別で同程度であった（ISS Table 20.3.1、Table 21.3.1）。

また、75 歳以上の被験者の 90.9%（20 例）に有害事象が発現したが、グレード 3 以上の事象は 2 例（9.1%）のみに認められた（ISS Table 8.3.6）。75 歳以上の被験者数は 22 例と少なかったため、発現した事象の解釈はには留意する必要があるものの、特筆すべき安全性上の懸念は認められなかった。

Table 5.1.2.2-1: ISS: Subject Incidence of Treatment-Emergent Adverse Events Occurring in ≥ 10% of subjects in any Age Category by Preferred Term (Safety Analysis Population)

	RCT-Mava oHCM and nHCM			RCT-Placebo oHCM and nHCM			All-Mava oHCM and nHCM		
Preferred Term	**<50 years (N = 40)**	**50-64 years (N = 67)**	**>=65 years (N = 55)**	**<50 years (N = 32)**	**50-64 years (N = 69)**	**>=65 years (N = 46)**	**<50 years (N = 71)**	**50-64 years (N = 131)**	**>=65 years (N = 112)**
Subjects with at least one TEAE	35 (87.5)	60 (89.6)	48 (87.3)	25 (78.1)	51 (73.9)	41 (89.1)	64 (90.1)	122 (93.1)	105 (93.8)
浮動性めまい	7 (17.5)	13 (19.4)	13 (23.6)	5 (15.6)	9 (13.0)	4 (8.7)	10 (14.1)	24 (18.3)	28 (25.0)
呼吸困難	5 (12.5)	8 (11.9)	9 (16.4)	4 (12.5)	9 (13.0)	3 (6.5)	9 (12.7)	17 (13.0)	16 (14.3)
頭痛	2 (5.0)	8 (11.9)	8 (14.5)	1 (3.1)	8 (11.6)	2 (4.3)	8 (11.3)	19 (14.5)	19 (17.0)
心房細動	4 (10.0)	2 (3.0)	7 (12.7)	1 (3.1)	4 (5.8)	6 (13.0)	10 (14.1)	12 (9.2)	16 (14.3)
疲労	3 (7.5)	2 (3.0)	7 (12.7)	2 (6.3)	3 (4.3)	5 (10.9)	11 (15.5)	15 (11.5)	23 (20.5)
上咽頭炎	6 (15.0)	7 (10.4)	6 (10.9)	3 (9.4)	7 (10.1)	11 (23.9)	12 (16.9)	22 (16.8)	13 (11.6)
動悸	3 (7.5)	4 (6.0)	6 (10.9)	4 (12.5)	8 (11.6)	1 (2.2)	7 (9.9)	11 (8.4)	10 (8.9)
背部痛	5 (12.5)	3 (4.5)	4 (7.3)	2 (6.3)	4 (5.8)	2 (4.3)	8 (11.3)	9 (6.9)	13 (11.6)
高血圧	2 (5.0)	1 (1.5)	3 (5.5)	0	3 (4.3)	1 (2.2)	4 (5.6)	10 (7.6)	21 (18.8)
末梢性浮腫	1 (2.5)	4 (6.0)	2 (3.6)	0	1 (1.4)	2 (4.3)	2 (2.8)	6 (4.6)	12 (10.7)
関節痛	4 (10.0)	1 (1.5)	2 (3.6)	0	2 (2.9)	0	6 (8.5)	2 (1.5)	11 (9.8)
上気道感染	6 (15.0)	7 (10.4)	1 (1.8)	3 (9.4)	2 (2.9)	1 (2.2)	11 (15.5)	12 (9.2)	9 (8.0)

nHCM = non-obstructive hypertrophic cardiomyopathy; oHCM = obstructive hypertrophic cardiomyopathy; RCT = randomized controlled trial.
If the number of incidences (proportions) are the same, preferred terms are listed in descending order of the frequencies by prioritizing the following categories: [1] RCT-Mava oHCM and nHCM arm >=65 years, [2] RCT-Mava oHCM and nHCM arm 50-64 years, [3] RCT-Mava oHCM and nHCM arm <50 years, [4] RCT-Placebo oHCM and nHCM arm >=65 years, [5] RCT-Placebo oHCM and nHCM arm 50-64 years, [6] RCT-Placebo oHCM and nHCM arm <50 years, [7] All-Mava oHCM and nHCM arm >=65 years, [8] All-Mava oHCM and nHCM arm 50-64 years, [9] All-Mava oHCM and nHCM arm <50 years.
RCT-Mava Only included: Mavacamten arm of MYK-461-005 and MYK-461-006. RCT-Placebo Only included: Placebo arm of MYK-461-005 and MYK-461-006., All-Mava oHCM and nHCM included: MYK-461-004, MYK-461-005, MYK-461-007, MYK-461-008, and MYK-461-006. Adverse Events were coded using MedDRA, Version 23.0. Source: ISS Tables 11.3.1, 11.3.1.1, 11.3.1.2

5.1.2.3 海外第 3 相試験（MYK-461-017）

各群の年齢区分ごとの被験者数に大きな偏りはなかったものの、いずれの群でも、50 歳未満の被験者が少ないため、結果の解釈に注意する必要がある。

長期投与期に認められた有害事象の発現割合は、いずれの群でも 65 歳以上の被験者と比較して、65 歳未満の集団で高かった（mavacamten 継続例：50 歳未満 100.0%、50～64 歳 95.0%、65 歳以上 75.0%、以下同順；mavacamten 移行例：100.0%、59.3%、52.6%）（モジュール 5.3.5.4-5 Table 1.3、Table 1.4）。

65 歳以上の集団で、いずれかの年齢の低い集団と比較して 10%以上発現割合が高い事象は、mavacamten 継続例では発疹（0%、5.0%、12.5%）、mavacamten 移行例では高血圧（16.7%、0%、10.5%）並びに、心房細動及び駆出率減少（0%、0%、10.5%）であった。

50 歳未満の集団では被験者数が計 18 例と少なかったため、発現した事象の解釈には留意する必要がある。50 歳未満の集団で 2 例以上に発現した事象のうち、いずれかの年齢の高い集団と比較して 10%以上発現割合が高かった事象は、mavacamten 継続例では、疲労（25.0%、5.0%、16.7%）、動悸（16.7%、15.0%、0%）、徐脈（16.7%、10.0%、0%）、浮動性めまい（16.7%、5.0%、8.3%）、接触性皮膚炎（16.7%、5.0%、0%）及びうつ病（16.7%、0%、0%）であり、mavacamten 移行例では、頭痛（33.3%、7.4%、5.3%）であった。

5.1.3 腎機能

5.1.3.1 MYK-461-005 試験, MYK-461-006 試験 併合データ

有害事象の発現割合は、RCT-Mava 群では腎機能別で大きな違いは認められず、RCT-Placebo 群では腎機能が正常又は軽度の腎機能障害を有する被験者（Grade 1 及び 2）と比較して、腎機能が低下した被験者（Grade 3a 及び 3b）で発現割合が高い傾向がみられた（Table 5.1.3.2-1）。いずれの群でも、腎機能が低下した被験者は少なかったため、個別の事象の解釈には留意する必要がある。RCT-Mava 群の腎機能が低下した被験者で 2 例以上に発現した事象のうち、腎機能が正常又は軽度の腎機能障害を有する被験者と比較して、10%以上発現割合が高かった事象は動悸（Grade 1 及び 2：7.2%、Grade 3a 及び 3b：20.0%）のみであった。動悸は RCT-Placebo 群でも同様に、腎機能が低下した被験者で発現割合が高かった。

グレード 3 以上、重篤、治験薬の投与中止及び投与中断に至った有害事象を発現した被験者は少なかった（ISS Table 19.3.5.1、Table 19.3.5.2、Table 15.3.5.1、Table 15.3.5.2、Table 20.3.5.1、Table 20.3.5.2、Table 21.3.5.1、Table 21.3.5.2）。

5.1.3.2 All-Mava oHCM, nHCM

有害事象の発現割合に、腎機能別で大きな違いは認められなかった（Table 5.1.3.2-1）。腎機能が正常又は軽度の腎機能障害を有する被験者（Grade 1 及び 2）と比較して、腎機能が低下した被験者

（Grade 3a 及び 3b）で発現割合が 10%以上高かった有害事象は、心房細動（Grade 1 及び 2：11.4%、Grade 3a 及び 3b：23.8%、以下同順）及び高血圧（10.0%、23.8%）であった。腎機能が低下した集団では、65 歳以上の高齢の被験者が多かったため、加齢に関連して増加する心房細動及び高血圧の発現割合が高かったと考えられた。

グレード 3 以上、重篤、治験薬の投与中止及び投与中断に至った有害事象を発現した被験者は少なかったため、個別の事象の解釈には留意する必要がある（ISS Table 19.3.5、Table 15.3.5、Table 20.3.5、Table 21.3.5）。

Table 5.1.3.2-1: ISS: Subject Incidence of Treatment-Emergent Adverse Events Occurring in ≥ 15% of subjects in any CKD stage by Preferred Term (Safety Analysis Population)

	RCT-Mava oHCM and nHCM		RCT-Placebo oHCM and nHCM		All-Mava oHCM and nHCM	
Preferred Term	**G1 and G2 (CrCl >=60 mL/min) (N = 152)**	**G3a and G3b (CrCl 30-<60 mL/min) (N = 10)**	**G1 and G2 (CrCl >=60 mL/min) (N = 138)**	**G3a and G3b (CrCl 30-<60 mL/min) (N = 9)**	**G1 and G2 (CrCl >=60 mL/min) (N = 289)**	**G3a and G3b (CrCl 30-<60 mL/min) (N = 21)**
Subjects with at least one TEAE	135 (88.8)	8 (80.0)	108 (78.3)	9 (100)	268 (92.7)	19 (90.5)
頭痛	16 (10.5)	2 (20.0)	10 (7.2)	1 (11.1)	42 (14.5)	3 (14.3)
動悸	11 (7.2)	2 (20.0)	12 (8.7)	1 (11.1)	26 (9.0)	2 (9.5)
浮動性めまい	32 (21.1)	1 (10.0)	16 (11.6)	2 (22.2)	60 (20.8)	1 (4.8)
心房細動	12 (7.9)	1 (10.0)	9 (6.5)	2 (22.2)	33 (11.4)	5 (23.8)
高血圧	5 (3.3)	1 (10.0)	3 (2.2)	1 (11.1)	29 (10.0)	5 (23.8)
上咽頭炎	19 (12.5)	0	21 (15.2)	0	47 (16.3)	0
疲労	12 (7.9)	0	9 (6.5)	1 (11.1)	46 (15.9)	2 (9.5)
筋骨格系胸痛	8 (5.3)	0	4 (2.9)	2 (22.2)	11 (3.8)	0
非心臓性胸痛	1 (0.7)	0	1 (0.7)	2 (22.2)	2 (0.7)	0

G = grade; nHCM = non-obstructive hypertrophic cardiomyopathy; oHCM = obstructive hypertrophic cardiomyopathy; RCT = randomized controlled trial.
If the number of incidences (proportions) are the same, preferred terms are listed in descending order of the frequencies by prioritizing the following categories: [1] RCT-Mava oHCM and nHCM arm G3a and G3b (30-<60 mL/min), [2] RCT-Mava oHCM and nHCM arm G1 and G2 (>=60 mL/min), [3] RCT-Placebo oHCM and nHCM arm G3a and G3b (30-<60 mL/min), [4] RCT-Placebo oHCM and nHCM arm G1 and G2 (>=60 mL/min), [5] All-Mava oHCM and nHCM arm G3a and G3b (30-<60 mL/min), [6] All-Mava oHCM and nHCM arm G1 and G2 (>=60 mL/min).
RCT-Mava Only included: Mavacamten arm of MYK-461-005 and MYK-461-006., RCT-Placebo Only included: Placebo arm of MYK-461-005 and MYK-461-006
All-Mava oHCM and nHCM included: MYK-461-004, MYK-461-005, MYK-461-007, MYK-461-008, and MYK-461-006.
Adverse Events were coded using MedDRA, Version 23.0.
Subjects with missing baseline CKD stage are not presented.
Source: ISS Tables 11.3.5, 11.3.5.1, 11.3.5.2

5.1.4 CYP2C19 表現型

mavacamten は主に CYP2C19 及び CYP3A4 により代謝されるため、CYP2C19 PM では mavacamten の血漿中濃度が上昇する可能性があることから、CYP2C19 PM の安全性を検討した。

5.1.4.1 統合解析（All-Mava oHCM）

All-Mava oHCM 全体で、CYP2C19 PM は 6 例であり、その内訳は MYK-461-005 試験の 5 例（mavacamten 群 2 例、プラセボ群 3 例）、MYK-461-004 試験の 1 例であった。このうち、MYK-461-005 試験の 3 例（mavacamten 群 1 例、プラセボ群 2 例）及び MYK-461-004 試験の 1 例が長期継続投与試験に移行し、mavacamten の投与を受けた。6 例中 1 例は MYK-461-005 試験でプラセボ群に割り付けられ、長期継続投与試験に移行しなかったため、mavacamten の投与を受けなかった（ISS Listing 2.1）。

CYP2C19 PM の mavacamten の最高投与量は、いずれも 5 mg（5 例）であった（ISS Listing 2.1、Listing 3.3）。

親試験（MYK-461-005 試験及び MYK-461-004 試験）で mavacamten の投与を受けた 3 例は、全例が治験薬を中止することなく、投与を完了した。いずれの被験者でも血漿中薬物トラフ濃度の 1000 ng/mL 以上への増加は認められず、3 例中 2 例では、試験期間中に LVEF の低下（50%未満）及び QTcF 間隔の延長（500 ms 超）も認められなかった。1 例は、親試験の治験薬投与完了時に LVEF が 50%未満となり、追跡調査期間中に心房細動に対するアブレーション処置の合併症として、医原性心房中隔欠損症及び心原性ショックを伴う複雑な事象が発現したため、長期継続投与試験に移行しなかった。なお、本被験者で認められた全ての重篤な有害事象は、上述の事象を含め試験期間中に消失又は消失（後遺症あり）となり、mavacamten との関連なしと判定された（ISS Listing 24.3、Listing 25.1、Listing 26、Listing 7.1、Listing 2.1、Listing 22 及び Listing 22.4）。

MYK-461-005 試験でプラセボ群に割り付けられ、その後 MYK-461-007 試験で mavacamten の投与を受けた被験者は 2 例であった。いずれの被験者でも、治験薬の投与中断基準に該当する事象［LVEF の低下（50%未満）、QTcF 間隔の延長並びに、血漿中薬物トラフ濃度の上昇（1000 ng/mL 以上）］は認められなかった。また、重篤な有害事象は発現しなかった（ISS Listing 7.1）。

5.1.4.2 国内第 3 相試験（CV027004）

本試験で治験薬を投与された CYP2C19 PM は 8 例（21.1%）であり、IM は 16 例（42.1%）、NM は 14 例（36.8%）であった（CV027004 Primary CSR、Table 14.1.4.1）。CYP2C19 PM の mavacamten の最高投与量（Week 30 まで）は、5 mg（5 例）、2.5 mg（3 例）であった（CV027004 Primary CSR、Appendix 16.2.4.2、Appendix 16.2.5.1.2）。

CYP2C19 PM のうち、Week 30 までに投与中断基準に該当した被験者は 3 例おり、LVEF の低下（50%未満）が 1 例、血漿中薬物トラフ濃度の上昇（1000 ng/mL 以上）が 2 例であった。LVEF の低

下はWeek 24に、血漿中薬物トラフ濃度の上昇はいずれもWeek 18に認められた（Table 1.3.2.3-1）。いずれの被験者も投与中断時に mavacamten 5 mg を投与しており、投与中断後 2.5 mg に減量して再開し、Week 30 時点で投与を継続している。いずれの被験者もこれらの投与中断基準に該当した際、有害事象を発現しなかった（CV027004 Primary CSR Listing 16.2.7.1.6）。

5.1.4.3 海外第 3 相試験（MYK-461-017）

mavacamten 群で CYP2C19 PM は 2 例であり、プラセボ群では該当する被験者はいなかった（MYK-461-017 Primary CSR Adhoc Listing 16.1.20）。CYP2C19 PM の mavacamten の最高投与量は、それぞれ 5 mg 及び 15 mg（各 1 例）であった（MYK-461-017 Primary CSR Listing 16.2.2）。いずれの被験者でも LVEF の低下（50%未満）は認められなかった（MYK-461-017 Primary CSR Listing 16.2.2、Adhoc Listing 16.1.20）。また、データカットオフ日までに、血漿中 mavacamnte 濃度は 1000 ng/mL を超えなかった（MYK-461-017 Primary CSR Table 14.6.4）。

5.2 外因性要因

5.2.1 β 遮断薬の併用

MYK-461-005 試験、MYK-461-007 試験及び MYK-461-008 試験では、β 遮断薬又は非ジヒドロピリジン系 Ca 拮抗薬（ベラパミル又はジルチアゼム）のいずれか単剤の併用が許可されていた。MYK-461-004 試験の Part B では、β 遮断薬の併用が許容されており、Part A では禁止されていた。

5.2.1.1 海外第 3 相試験（MYK-461-005）

ベースライン時に β 遮断薬を併用していた被験者は、mavacamten 群で 76.4%（94 例）、プラセボ群で 74.2%（95 例）であった（ISS Table 2.1）。

有害事象の発現割合は、いずれの群でも β 遮断薬の併用の有無別で大きな違いは認められなかった（Table 5.2.1.2-1）。mavacamten 群の β 遮断薬を併用した被験者で、β 遮断薬を併用していない被験者と比較して、発現割合が 10%以上高かった有害事象は、頭痛であった。一方、β 遮断薬を併用していない被験者で、β 遮断薬を併用した被験者と比較して、発現割合が 10%以上高かった有害事象は、胃食道逆流性疾患であった。

mavacamten 群でグレード 3 以上、重篤、治験薬の投与中止及び投与中断に至った有害事象を発現した被験者は少なかったものの、部分集団間の発現割合に大きな違いは認められなかった（ISS Table 19.4.1、Table 15.4.1、Table 20.1.1、Table 21.4.1）。

5.2.1.2 統合解析（All-Mava oHCM）

ベースライン時に β 遮断薬を併用していた被験者は 192 例（73.8%）であった。有害事象の発現割合に、β 遮断薬の併用の有無別で大きな違いは認められなかった（Table 5.2.1.2-1）。いずれかの部分集団で 10%以上発現割合が高かった事象は認められなかった。

グレード 3 以上、重篤、治験薬の投与中止及び投与中断に至った有害事象を発現した被験者は少なかったものの、部分集団間で大きな違いは認められなかった（ISS Table 15.4.1、Table 19.4.1、Table 42.1.1、Table 42.1.2）。

また、ベースライン時の LVEF の平均値（SD）は、ベースライン時の β 遮断薬の併用の有無にかかわらず同程度であった［β 遮断薬有：LVEF 73.99%（5.376%）、無：72.45%（6.936%）、以下同順］（ISS Table 42.1.1、Table 42.1.2）。さらに、β 遮断薬を使用していなかった被験者と比較して、β 遮断薬を使用していた被験者では、ベースライン後の LVEF の最低値［平均値（SD）］が高く［59.05%（7.603%）、55.44%（9.934%）］、LVEF の変化量が小さかった。ベースラインから最低値までの絶対変化量、相対的変化量［平均値（SD）］はともに、β 遮断薬を併用していなかった被験者と比較して、β 遮断薬を併用していた被験者で小さかった［絶対的変化量：-14.94%（8.071%）、-17.00%（11.569%）、相対的変化量： -19.96%（10.310%）、-22.88%（14.907%）］。また、β 遮断薬を併用していた被験者では、併用していなかった被験者と比較して、ベースライン後に LVEF が 50%未満となった被験者の割合が低かった（8.9%、22.1%）（ISS Table 41.4.1、Table 41.4.2）。

Table 5.2.1.2-1: ISS: Subject Incidence of Treatment-Emergent Adverse Events Occurring in ≥ 10% of subjects in any by Beta-blocker Usage by Prefered Term (Safety Analysis Population)

	MYK-461-005				All-Mava oHCM	
	Mavacamten		Placebo			
Preferred Term	Beta Blocker Usage = Y (N = 94)	Beta Blocker Usage = N (N = 29)	Beta Blocker Usage = Y (N = 95)	Beta Blocker Usage = N (N = 33)	Beta Blocker Usage = Y (N = 192)	Beta Blocker Usage = N (N = 68)
Subjects with at least one TEAE	82 (87.2)	26 (89.7)	77 (81.1)	27 (81.8)	178 (92.7)	62 (91.2)
浮動性めまい	19 (20.2)	7 (24.1)	12 (12.6)	5 (15.2)	36 (18.8)	16 (23.5)
呼吸困難	15 (16.0)	3 (10.3)	7 (7.4)	6 (18.2)	22 (11.5)	11 (16.2)
頭痛	14 (14.9)	1 (3.4)	6 (6.3)	4 (12.1)	28 (14.6)	12 (17.6)
上咽頭炎	12 (12.8)	3 (10.3)	14 (14.7)	5 (15.2)	28 (14.6)	8 (11.8)
心房細動	9 (9.6)	1 (3.4)	8 (8.4)	2 (6.1)	26 (13.5)	9 (13.2)
背部痛	9 (9.6)	1 (3.4)	6 (6.3)	2 (6.1)	21 (10.9)	4 (5.9)
咳嗽	7 (7.4)	3 (10.3)	1 (1.1)	3 (9.1)	11 (5.7)	6 (8.8)
上気道感染	6 (6.4)	4 (13.8)	6 (6.3)	0	15 (7.8)	8 (11.8)
疲労	6 (6.4)	1 (3.4)	3 (3.2)	4 (12.1)	26 (13.5)	11 (16.2)
関節痛	4 (4.3)	3 (10.3)	1 (1.1)	1 (3.0)	13 (6.8)	5 (7.4)
高血圧	4 (4.3)	2 (6.9)	3 (3.2)	1 (3.0)	24 (12.5)	10 (14.7)
胃食道逆流性疾患	3 (3.2)	4 (13.8)	3 (3.2)	0	5 (2.6)	7 (10.3)
胸部不快感	3 (3.2)	1 (3.4)	2 (2.1)	4 (12.1)	4 (2.1)	1 (1.5)

oHCM = obstructive hypertrophic cardiomyopathy; RCT = randomized controlled trial.

If the number of incidences (proportions) are the same, preferred terms are listed in descending order of the frequencies by prioritizing the following categories from left: [1] MYK-461-005 Mavacamten arm Beta Blocker Usage = Y, [2] MYK-461-005 Mavacamten arm Beta Blocker Usage = N, [3] Placebo arm Beta Blocker Usage = Y, [4] Placebo arm Beta Blocker Usage = N, [5] All-Mava oHCM arm Beta Blocker Usage = Y, [6] All-Mava oHCM arm Beta Blocker Usage = N. Adverse Events were coded using MedDRA, Version 23.0.

All-Mava oHCM included: MYK-461-004, MYK-461-005, MYK-461-007 EXPLORER-LTE cohort, MYK-461-008.

Source: ISS Tables 11.2.1, 11.2.2, 11.2.3

5.2.2 ジソピラミドの併用

MYK-461-005 試験及び CV027004 試験では、ジソピラミドの併用は禁止されていたが、MYK-461-017 試験では許容された。

5.2.2.1 海外第 3 相試験（MYK-461-017）

ベースライン時点でジソピラミドを併用していた被験者は、mavacamten 群（mavacamten 継続例）では 25.0%（14 例）、プラセボ群（mavacamten 移行例）では 14.3%（8 例）であった（MYK-461-017 Primary CSR Table 14.1.2）。

有害事象の発現割合は、mavacamten 継続例ではジソピラミドの併用の有無別で大きな違いは認められなかった。一方、mavacamten 移行例ではジソピラミドを併用していない被験者で有害事象の発現割合が高かった（Table 5.2.2.1-1）。ジソピラミドを併用していた被験者数が少なかったため、個別の事象の解釈には留意する必要がある。

また本試験では、ベースライン時点で陰性変力作用を有する薬剤（β 遮断薬、Ca 拮抗薬及びジソピラミド）を複数併用していた被験者も多かった。併用していた薬剤は、β 遮断薬 ＋ Ca 拮抗薬（16 例、14.3%）、β 遮断薬 ＋ ジソピラミド（15 例、13.4%）、Ca 拮抗薬 ＋ ジソピラミド（3 例、2.7%）、β 遮断薬 ＋ Ca 拮抗薬 ＋ ジソピラミド（3 例、2.7%）であった（MYK-461-017 Primary CSR Table 14.1.2）。二重盲検期では、これらの併用薬別の部分集団間で、例数は少ないものの、有害事象の発現割合に群間の大きな違いは認められなかった。また、長期投与期でも、新たな安全性の懸念は認められなかった（MYK-461-017 Primary CSR 8.2.7.2 項及び 8.3.7.2 項）。

また、2.1.6.3.2.4 項に示したとおり、ジソピラミドを併用していた被験者で QTcF 間隔の顕著な延長は認められなかった。

Table 5.2.2.1-1: MYK-461-017: Subject Incidence of Treatment-Emergent Adverse Events Occurring in ≥ 10% With and Without Disopyramide Use by Preferred Term (Safety Analysis Population) [Long-Term Follow-Up]

	Previous Mavacamten[a] (N = 56) n (%)		Previous Placebo[b] (N = 52) n (%)	
Preferred Term	With Diso Use (N = 14) n (%)	Without Diso Use (N = 42) n (%)	With Diso Use (N = 8) n (%)	Without Diso Use (N = 44) n (%)
Total Number of TEAEs	54	185	18	90
Number of Subjects with at Least One TEAE	13 (92.9)	36 (85.7)	3 (37.5)	29 (65.9)
疲労	4 (28.6)	4 (9.5)	1 (12.5)	1 (2.3)
関節痛	2 (14.3)	3 (7.1)	0	2 (4.5)
ＣＯＶＩＤ－１９	2 (14.3)	2 (4.8)	0	2 (4.5)

Table 5.2.2.1-1: MYK-461-017: Subject Incidence of Treatment-Emergent Adverse Events Occurring in ≥ 10% With and Without Disopyramide Use by Preferred Term (Safety Analysis Population) [Long-Term Follow-Up]

	Previous Mavacamten[a] (N = 56) n (%)		Previous Placebo[b] (N = 52) n (%)	
Preferred Term	With Diso Use (N = 14) n (%)	Without Diso Use (N = 42) n (%)	With Diso Use (N = 8) n (%)	Without Diso Use (N = 44) n (%)
発疹	2 (14.3)	2 (4.8)	0	0
脱毛症	2 (14.3)	1 (2.4)	0	0
下痢	2 (14.3)	0	0	0
頭痛	0	3 (7.1)	1 (12.5)	4 (9.1)
浮動性めまい	1 (7.1)	4 (9.5)	1 (12.5)	3 (6.8)
労作性呼吸困難	1 (7.1)	2 (4.8)	1 (12.5)	3 (6.8)
呼吸困難	1 (7.1)	3 (7.1)	1 (12.5)	2 (4.5)
高血圧	1 (7.1)	3 (7.1)	1 (12.5)	2 (4.5)
駆出率減少	0	3 (7.1)	1 (12.5)	1 (2.3)
胃食道逆流性疾患	1 (7.1)	0	1 (12.5)	1 (2.3)
動悸	1 (7.1)	4 (9.5)	1 (12.5)	1 (2.3)
狭心症	0	2 (4.8)	1 (12.5)	0
喘息	0	1 (2.4)	1 (12.5)	0
左脚ブロック	0	0	1 (12.5)	0
消化不良	0	1 (2.4)	1 (12.5)	0
心電図Ｔ波逆転	0	0	1 (12.5)	0
片頭痛	0	1 (2.4)	1 (12.5)	0
心突然死	0	0	1 (12.5)	0
失神	1 (7.1)	0	1 (12.5)	0
上気道感染	1 (7.1)	1 (2.4)	1 (12.5)	0

Abbreviations: COVID-19 = coronavirus disease 2019; Diso = Disopyramide.
Adverse Events were coded using MedDRA, Version 24.0.
Note: At each level of subject summarization, a subject is counted only once if the subject reported one or more events. Long-Term Follow-Up data was collected from Day 1 of mavacamten treatment until the last dose date + 56 days for previous mavacamten group and since the first dose date of mavacamten until the last dose date + 56 days (by data cutoff date for both groups).

[a] Data collected from the first dose of mavacamten treatment until the last dose date + 56 days
[b] Data collected from the start of mavacamten treatment at Week 16 until the last dose date + 56 days
Source: モジュール 5.3.5.4-5 Table 1.7, Table 1.8

5.3 薬物相互作用

本項では、mavacamtenの陰性変力作用を有する薬剤との併用時の安全性、CYP2C19及びCYP3A4の阻害剤／誘導剤との薬物相互作用、並びにCYPの阻害／誘導、CYP3A4の誘導、トランスポーターの阻害の検討結果をそれぞれ要約した。薬物相互作用の結果の詳細は、モジュール2.7.2、3.4項に示した。

5.3.1 陰性変力作用を有する薬剤

モジュール2.7.2、3.4.9項に示したとおり、mavacamtenの作用機序に基づくと、β遮断薬、非ジヒドロピリジン系Ca拮抗薬、ジソピラミドなどの陰性変力作用を有する薬剤をmavacamtenと併用した場合に、LVEFに対するPD-DDIが予測された。しかし、反応の個人差が大きいことから、正式なPD-DDIを評価する臨床試験は実施していない。MYK-461-005試験のmavacamten群では、LVEFのベースラインからWeek 30までの絶対変化量は平均−4%（7.7%）と小さく、心エコー検査に基づく漸増レジメンにより安定した。陰性変力作用を有する薬剤を併用した正式なPD-DDI試験を実施した場合も、mavacamtenの投与時の心エコー検査に基づく漸増レジメンを考慮すると、用量調整に関する有用な情報は得られないと考えられた。

本項では、oHCM患者を対象とした安全性を評価する臨床試験の結果から、陰性変力作用を有する薬剤とmavacamtenの併用時の安全性について示す。

<u>臨床試験での陰性変力作用を有する薬剤との併用時の安全性：</u>

統合解析（All-Mava oHCM）に含まれた海外臨床試験のうちMYK-461-005試験、MYK-461-007試験及びMYK-461-008試験、並びに国内第3相CV027004試験では、スクリーニングの14日以上前からβ遮断薬又は非ジヒドロピリジン系Ca拮抗薬（ベラパミル又はジルチアゼム）のいずれかを一定用量で服用している場合に限り、併用を可とし、両剤ともの併用は不可とした。MYK-461-004試験Part Bではβ遮断薬のみ併用可（一定用量で服用している場合）とし、Part Aでは併用不可とした。また、ジソピラミドは使用不可とした。一方、MYK-461-017試験では、スクリーニングの14日以上前からβ遮断薬、非ジヒドロピリジン系Ca拮抗薬（ベラパミル又はジルチアゼム）、ジソピラミドの単剤又は併用療法の最大耐用量を一定に服用している場合に限り、併用可とした。

ベースライン時点でβ遮断薬、非ジヒドロピリジン系Ca拮抗薬（ベラパミル、ジルチアゼム）、ジソピラミドを併用していた被験者の割合は以下のとおりであった（ISS Table 2.1、MYK-461-005 CSR Table 14.1.6、CV027004 Table 14.1.4.1、MYK-461-017 Primary CSR Table 14.1.2）。

- MYK-461-005試験（N = 251）：β遮断薬75.3%（189例）、Ca拮抗薬16.7%（42例）
- All-Mava oHCM（N = 260）：β遮断薬73.8%（192例）、Ca拮抗薬15.0%（39例）
- CV027004試験（N = 38）：β遮断薬89.5%（34例）、Ca拮抗薬：7.9%（3例）
- MYK-461-017試験（N = 112）：β遮断薬75.9%（85例）、Ca拮抗薬34.8%（39例）、ジソピラミド19.6%（19例）

また、5.2.2.1 項に示したとおり、MYK-461-017 試験でβ遮断薬、非ジヒドロピリジン系 Ca 拮抗薬、ジソピラミドのうち 2 剤を併用していた被験者は 30.4%であり、3 剤を併用していた被験者は 2.7%であった。

MYK-461-005 試験及び All-Mava oHCM では、5.2.1 項に示したとおり、β遮断薬の併用の有無別で有害事象の発現割合に大きな違いは認められなかった。LVEF のベースラインから最低値までの絶対変化量（平均値）は、β遮断薬を併用していなかった被験者と比較して、β遮断薬を併用していた被験者で小さかった。また、β遮断薬を併用していた被験者では、併用していなかった被験者と比較して LVEF が 50%未満となった被験者の割合が低かった。

また、MYK-461-017 試験では、5.2.2.1 項に示したとおり、ジソピラミドの併用の有無別で有害事象の発現割合に大きな違いは認められなかった（mavacamten 継続例）、若しくは併用している被験者で発現割合が低かった（mavacamten 移行例）。また、mavacamten とジソピラミドの併用による QTcF 間隔の顕著な延長は認められなかった。

以上より、mavacamten を陰性変力作用薬（β遮断薬、非ジヒドロピリジン系 Ca 拮抗薬、ジソピラミド）と併用した場合に、新たな安全性の懸念は認められなかった。さらに、mavacamten をβ遮断薬、非ジヒドロピリジン系 Ca 拮抗薬（ベラパミル、ジルチアゼム）、ジソピラミドのうち 2 剤又は 3 剤を併用していた被験者の部分集団間でも、有害事象の発現傾向は大きく変わらなかった（5.2.2.1 項）。

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

5.3.2 CYP2C19 及び CYP3A4 の阻害剤／誘導剤

mavacamten は主に CYP2C19 及び CYP3A4 により代謝されるため、CYP2C19 の阻害剤／誘導剤及び、CYP3A4 の阻害剤／誘導剤は、mavacamten のクリアランスに影響を及ぼし、血漿中濃度を上昇又は低下させる可能性がある。以下に概要を示した。なお、MYK-461-005 試験、CV027004 試験、MYK-461-007 試験、MYK-461-008 試験、MYK-461-017 試験では中程度又は強い CYP2C19 阻害剤及び強い CYP3A4 阻害剤は併用禁止薬に指定されていたため、使用されなかった。

CYP2C19／CYP3A4 阻害剤

mavacamten と弱い、中程度又は強い CYP2C19 阻害剤、並びに中程度又は強い CYP3A4 阻害剤の併用時には、mavacamten の血漿中濃度が上昇する可能性がある。

mavacamten の AUC(INF)は CYP2C19 の NM よりも PM の方が高いため、強い CYP2C19 阻害薬を併用投与した際にも mavacamten の曝露量が増加すると考えられた。また、mavacamten と弱い

CYP2C19 阻害剤（オメプラゾール）又は中程度の CYP3A4 阻害剤（ベラパミル）を併用した結果、mavacamten の血漿中濃度が上昇した。さらに、モデル解析を行い、弱い、中程度及び強い CYP3A4 及び／又は CYP2C19 阻害の影響を評価した。結果の詳細はモジュール 2.7.2、3.4.3 項～3.4.5 項に示した。

CYP2C19／CYP3A4 誘導剤

mavacamten と強い CYP2C19／CYP3A4 誘導剤、強い CYP3A4 誘導剤の併用時には、mavacamten の血漿中濃度が低下する可能性がある。

モデル解析により、強い CYP2C19／CYP3A4 誘導剤（リファンピシン）及び強い CYP3A4 誘導剤（カルバマゼピン）が mavacamten を代謝する主要酵素経路に与える影響を検討した結果、mavacamten の曝露量が減少すると予測された。結果の詳細はモジュール 2.7.2、3.4.6 項～3.4.7 項に示した。

5.3.3 その他の薬剤

CYP3A4 の誘導

臨床 DDI 試験の結果、mavacamten は CYP3A4 の基質であるミダゾラムとの併用により、治療用量で臨床的に重要な CYP3A4 の誘導を引き起こさなかった。また、mavacamten を経口避妊薬であり CYP3A4 の基質であるエチニルエストラジオール（エストロゲン）及びノルエチンドロン（プロゲスチン含有ホルモン避妊薬）と併用した際、CYP3A4 が誘導された場合に予想される曝露量の減少はみられず、避妊効果への影響はないと考えられた。したがって、これらの薬剤との間に薬物動態学的相互作用はなく、mavacamten は CYP3A4 を誘導しないことが示唆された。結果の詳細は、モジュール 2.7.2、2.11 項及び 2.5 項に示した。

その他の CYP の阻害／誘導

in vitro 試験、臨床 DDI 試験及びモデルシミュレーションの結果から、mavacamten の CYP 阻害／誘導を介した DDI が臨床で認められる可能性は低いと考えられた。結果の詳細はモジュール 2.6.4、7.1.1 項～7.1.3 項及びモジュール 2.7.2、2.11 項、2.5 項、3.4.8 項に示した。

トランスポーターの阻害

in vitro 試験の結果から、mavacamten は治療濃度で主要な排出トランスポーター（P-gp、BCRP、BSEP、MATE 1 及び MATE2-K）並びに主要な取込みトランスポーター（OATP、OCT 及び OAT）を阻害しなかった。したがって、これらトランスポーター阻害を介した DDI を引き起こす可能性が低いことが示唆された。結果の詳細は、モジュール 2.6.4、7.2 項に示した。

5.4 妊娠及び授乳時の使用

本項では、妊娠及び授乳時の使用に関連する臨床試験及び非臨床試験の結果を示した。なお、特に注目すべき有害事象としての妊娠の結果は 2.1.6.1 項に示した。

5.4.1 妊娠時の使用

妊娠中の女性に対する mavacamten の安全性を検討する臨床試験は実施していない。また、mavacamten の oHCM 患者を対象とした臨床試験では、妊娠中の女性患者を組み入れ対象外とした。各試験のデータカットオフ日時点で、これらの試験に参加した女性被験者で妊娠は報告されていない。海外第 3 相 MYK-461-005 試験では、プラセボ群の男性被験者で 1 例、女性パートナーの妊娠が報告されたが、帝王切開により正常な男児を出産した（MYK-461-005 CSR 11.6 項、11.15 項）。

さらに、男性の精液中の mavacamten により母体への mavacamten の曝露が引き起こされる可能性を鑑み、MYK-461-003 試験では健康男性被験者を対象に、父体の精液への曝露を介した胚・胎児毒性のリスクを評価した。mavacamten 18.5 mg 1 日 1 回を 28 日間投与した男性被験者 4 例の精液中の mavacamten 濃度を測定した結果、精液又はその他の体液から移行した mavacamten による催奇形性のリスクは低いと考えられた（MYK-461-003 CSR 9.5.1.1 項、11.4.1.1 項、モジュール 4.2.3.7.7-1 NC-17-0026 Risk of embryofetal toxicity due to paternal drug exposure）。

ラット及びウサギを用いた mavacamten の生殖発生毒性試験では、ヒトの臨床最大曝露量と同程度の母体曝露量で胎児の発生異常が認められた。妊娠ラットでは、最高用量（1.5 mg/kg/day）群で、mavacamten に関連した着床後胚損失率の増加、平均胎児体重の減少及び胎児奇形（内臓及び骨格異常）が認められた。内臓（心臓）異常として、胎児 1 例に全内臓逆位（胸部及び腹部）、及び他の 1 例に心室中隔欠損を伴う右房室弁欠損が認められた。骨格異常としては、主に胸骨分節癒合の発現率が高かった。妊娠ラットでは、発生異常が認められた用量で母動物毒性は認められなかった。ウサギでは、mavacamten 1.2 mg/kg/day 以上の用量で母動物毒性が認められた。また、胎児の発生異常として口蓋裂、大血管奇形（肺動脈幹及び大動脈弓の拡張）及び胸骨分節癒合の発現頻度増加が認められた（モジュール 2.6.6、6 項）。

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

5.4.2 授乳中の使用

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

5.5 過量投与

特に注目すべき有害事象としての過量投与（症候性過量投与）の結果は 2.1.6.1.2 項に示した。国内第 3 相試験（CV027004）では過量投与は認められなかった。

本項では、過量投与のさらなる精査のために事前に規定した有害事象（1.1.2.3.1 項 6)）の発現状況及びその他の安全性データを症状の有無にかかわらず示した。また、海外第 2/3 相長期継続投与試験（MYK-461-007）で IXRS の入力エラーにより本来より高い用量の治験薬を投与された被験者の概要を示した。さらに、臨床薬理試験で高用量の mavacamten を投与した被験者の安全性の概要及び、ソルビトール含有活性炭を投与したときの mavacamten の PK に及ぼす影響を要約した。

5.5.1 統合解析（All-Mava oHCM）

海外第 2/3 相長期継続投与試験（MYK-461-007 試験 EXPLORER-LTE コホート）では、1 例に非重篤なグレード 1 の偶発的過量投与が認められた。被験者は誤って治験薬を 12 時間以内に 2 回以上服用した。本過量投与に関連する有害事象は報告されなかった（ISS Listing 7.1）。

2.1.6.1.2 項に示した通り、MYK-461-005 試験では、返却されたカプセル数に基づく過量投与が報告された被験者数は、mavacamten 群（18 例、14.6%）と比較してプラセボ群（29 例、22.7%）で多かった。All-Mava oHCM では、43 例（16.5%）でカプセル数に基づく過量投与が報告された。大部分の被験者では過量投与に関連した有害事象は報告されず、All-Mava oHCM（MYK-461-007 EXPLORER-LTE コホート）の 1 例（0.4%）のみ症候性であった（ISS Table 23.1）。本被験者は重篤な心不全を発現し、治験薬の投与中止に至った（ISS Listing 33、Listing 33.1）。本被験者は、5.5.2 項に示した心エコーデータの IXRS への入力エラーにより、本来より高い用量の mavacamten が投与され、血漿中薬物トラフ濃度の 1000ng/mL 以上への上昇が認められた。心不全は 7 日後に加療により

回復し、LVEF は mavacamten の投与中止後に 50%以上に回復した。本被験者（70 代男性）の臨床経過の概要を、2.1.6.2.1.2 項及び MYK-461-007 Interim-2 CSR Narrative に示した。

なお、返却カプセル数に基づく過量投与の報告は、カプセル数を確認した来院時の遡及的記憶に基づくため、実際には過量投与が発生していない可能性がある。本過量投与が報告された被験者の中には、治験薬を紛失した可能性がある被験者及び過量投与の記憶がない被験者も複数含まれていた（ISS Listing 33）。

5.5.2 海外第 2/3 相長期継続投与試験（MYK-461-007）：IXRS への入力エラー

海外第 2/3 相長期継続投与試験（MYK-461-007）は、親試験（海外第 3 相 MYK-461-005 試験）と並行して実施されたため、用量盲検試験としてデザインされており、臨床的な指標に基づく用量調節法の安全性及び有用性を評価した。治験担当医師、治験実施医療機関のスタッフ、薬剤師及び被験者に対し、用量は盲検化されていた。

本試験では、治験実施医療機関のスタッフの不注意により誤った心エコー結果（LVOT 圧較差及び LVEF 値）が IXRS に入力され、mavacamten の用量決定に影響した結果、3 つの医療機関の 4 例で、本来投与されるべき用量より高い用量の mavacamten が投与された。4 例中 3 例では、血漿中薬物トラフ濃度の上昇（1000 ng/mL 以上）及び／又は有害事象が認められた。うち 2 例（60 代男性、70 代男性）は心不全を発現したが、試験期間中に回復した（2.1.6.2.1.2 項）。また、1 例は試験期間中に血漿中薬物トラフ濃度の上昇及び有害事象のいずれも発現しなかった。これらの被験者の詳細は MYK-461-007 Interim-2 CSR 10.3.1.1.1 項に示した。

なお、実臨床では盲検下で IXRS の入力を介した用量調節は行わず、直接患者の情報（心エコー結果、身体検査、臨床症状等）に基づいて用量が決定されるため、本逸脱と同様に予定と異なる用量の mavacamten が投与される可能性は低い。

5.5.3 臨床薬理試験（MYK-461-001、MYK-461-003）

mavacamten の過量投与の影響を検討するため、過量投与ではないものの、臨床薬理試験の試験デザイン上治療用量を超える高用量の mavacamten を投与された被験者の安全性の結果を要約した。

- 単回漸増投与試験である MYK-461-001 試験では、最高用量コホート（144 mg）の 1 例で mavacamten の最高血漿中濃度が 2200 ng/mL を超え、3 件（血管迷走神経性反応、低血圧及び 37.9 秒間持続する心静止）の重篤な有害事象が発現し、15 秒間の意識消失が認められた（モジュール 2.7.2、2.1 項）。本被験者では投与 2 時間後（Tmax 付近）に、LVEF の低下［Day 1（投与前）：66.94%、投与 2 時間後：45.46%（最低値）、以下同順］、SBP の低下（110 mmHg、95 mmHg）及び心拍数増加（52、70）がみられた。LVEF の低下は可逆的であり、投与 4 時間後には 50.08%に、投与 6 時間後には 60.26%に、投与 24 時間後には 63.76%に回復した（MYK-461-001 CSR 12.3.2 項、Appendix 16.2.6.4 及び Appendix 16.2.8.9）。
- 反復漸増投与試験である MYK-461-003 試験では、最高用量コホート（25 mg QD、最長 25 日間）の 3 例が LVEF 低下（ベースラインから 20%を超える低下）の投与中止基準に該当し、

mavacamten の投与を早期に中止した。これらの被験者の LVEF は、ベースラインから 20%以上低下していた（モジュール 2.7.2、2.3 項、MYK-461-003 CSR）。

上述のとおり、MYK-461-001 試験及び MYK-461-003 試験で治療用量を超える高用量の mavacamten を投与された一部の被験者では可逆的な駆出率減少認められた。したがって、mavacamten の過量投与は、正常範囲を下回る可逆的な LVEF 低下（収縮機能障害）につながる可能性が高いと考えられる。

5.5.4 ソルビトール含有活性炭

活性炭は経口薬物の過量投与に対して一般的に使用されており、その作用機序は消化管内の薬物を活性炭に直接吸着させるものである。CV027043 試験では、mavacamten の投与後にソルビトール含有活性炭を投与したときの mavacamten の PK に及ぼす影響を評価するため、健康被験者を対象に mavacamten の投与後 2 時間と 6 時間に活性炭を投与した。本試験の結果から、mavacamten 投与後の比較的早期（投与後 2 時間）に活性炭を投与した場合には mavacamten の曝露量を減少させるが、mavacamten 投与後の経過時間が長くなるにつれて活性炭の効果は得られなくなると考えられた。CV027043 試験の詳細はモジュール 2.7.2、2.13 項及び 3.4.10 項に示した。

5.5.5 結論

上述した臨床試験で認められた過量投与及び、臨床薬理試験で高用量の mavacamten を投与した被験者の有害事象の発現状況から、mavacamten の過量投与は、正常範囲を下回る可逆的な LVEF 低下（収縮機能障害）につながる可能性がある。

mavacamten の過量投与が認められた場合、mavacamten の投与を中止し、バイタルサイン及び LVEF の綿密なモニタリング、並びに患者の臨床状態の管理など、血行動態を維持するための処置（例：強心薬の投与）を行うことが推奨される。また、mavacamten の吸収を抑制するために活性炭の早期投与を考慮することで、曝露量を減少させる可能性がある。

5.6 投薬過誤

本項では、投薬過誤のさらなる精査のために事前に規定した有害事象（1.1.2.3.1 項 6)）の発現状況及びその他の安全性データを示した。

All-Mava oHCM では、海外第 2/3 相長期継続投与試験（MYK-461-007 試験 EXPLORER-LTE コホート）の 1 例に非重篤なグレード 1 の偶発的過量投与が認められた。本過量投与の詳細は 5.5.1 項に示した。

また、MYK-461-007 試験では、mavacamten を投与されていた男性被験者の 10 ヵ月齢の乳児が、mavacamten 45 mg（15 mg カプセル 3 個）を誤って服用し、心停止ののち死亡に至った。本件に関して入手できた情報は限定的であるが、BMS は治験担当医師及び規制当局に迅速に本件を報告した。

5.7 薬物乱用

mavacamten はその薬理的作用機序から、薬物乱用又は薬物依存を引き起こす可能性はないと考えられる。mavacamten の臨床プログラムの中で、薬物乱用を示唆する結果は得られていない。

5.8 離脱症状及び反跳現象

離脱症状及び反跳現象の可能性を評価するため、MYK-461-005 試験（MYK-461-007 試験の親試験）及び MYK-461-004 試験（MYK-461-008 試験の親試験）の治験薬の投与完了後、追跡調査期間中に発現した有害事象を解析し、MYK-461-005 試験及び、統合解析（All-Mava oHCM）［親試験 2 試験（MYK-461-005 及び MYK-461-004）］ごとに提示した（Table 5.8.2-1）。なお、All-Mava oHCM の追跡調査期間中に発現した有害事象の中に、継続中の長期継続投与試験（MYK-461-007、MYK-461-008）で発現した事象は含まれていない。

追跡調査期間の評価を受けた被験者数は、MYK-461-005 試験の mavacamten 群では 119/123 例、プラセボ群では 125/128 例、All-Mava oHCM では 138/260 例であった（Table 5.8.2-1）。親試験を完了した被験者数は、MYK-461-005 試験の mavacamten 群では 88/123 例（71.5%）、プラセボ群では 90/128 例（70.3%）、MYK-461004 試験の Part A では 9/13 例（69.2%）、Part B では 10/12 例（83.3%）であった（MYK-461-005 CSR Table 14.1.1、MYK-461-004 Table 14.1.1.A、Table 14.1.1.B）。また、MYK-461-005 試験及び MYK-461-004 試験の追跡調査期間はそれぞれ、56 日間（8 週間）及び 28 日間（4 週間）であった。

5.8.1 海外第 3 相試験（MYK-461-005）

追跡調査期間の有害事象の発現割合は、プラセボ群と比較して mavacamten 群で高かった（mavacamten 群 39.5%、プラセボ群 30.4%、以下同順）。

追跡調査期間中に、mavacamten 群で最も多く発現した有害事象は呼吸困難（11.8%、2.4%）であり、次いで浮動性めまい（6.7%、1.6%）であった。mavacamten 群で、プラセボ群と比較して 2 例以上多く発現した有害事象は、呼吸困難［14 例（11.8%）、3 例（2.4%）］、浮動性めまい［8 例（6.7%）、2 例（1.6%）］、失神、挫傷［各 3 例（2.5%）、各 0 例］、末梢性浮腫、発熱、咳嗽［各 2 例（1.7%）、各 0 例］であった。プラセボ群と比較して 2 例以上多く発現した有害事象は、mavacamten 群の失神 1 例（重篤、グレード 3）を除き、全て非重篤であり、グレード 1 又は 2 であった（ISS Listing 32）。

5.8.2 統合解析（All-Mava oHCM）

All-Mava oHCM（MYK-461-005 試験及び MYK-461-004 試験）では、約 3 分の 1 の被験者（38.4%）が追跡調査期間に有害事象を発現した。MYK-461-004 試験で追跡期間に認められた有害事象は狭心症、挫傷及び疲労（各 1 例）であり、いずれも非重篤かつグレード 1 であった（ISS Listing 32）。

前述のとおり、追跡調査期間中に mavacamten 群でプラセボ群と比較して発現割合の高かった事象の大部分は、非重篤かつ低グレードであったことから、管理可能であると考えられた。MYK-461-005 試験の mavacamten 群では、追跡調査期間中に失神が 3 例に認められた。しかし、一般的に LVOT 圧較差の高い oHCM 患者では、失神が認められる傾向がある[2]。これらの被験者では、mavacamten の投与終了後に左室流出路の閉塞が再発し、失神につながった可能性がある。したがって、失神は基礎疾患の再発又は再燃であると考えられた。

Table 5.8.2-1: ISS:TEAEs by PT in ≥ 2 Subjects in Any Group during follow-up after completion of the planned treatment (Safety Analysis Population)

	MYK-461-005				All-Mava oHCM (N = 260)	
	Mavacamten (N = 123)		Placebo (N = 128)			
Preferred Term	**All Grades**	**Grade >=3**	**All Grades**	**Grade >=3**	**All Grades**	**Grade >=3**
Subjects who reached follow-up in at least one study	119	119	125	125	138	138
Subjects with at least one TEAE that occurred during follow-up	47 (39.5)	5 (4.2)	38 (30.4)	2 (1.6)	53 (38.4)	5 (3.6)
呼吸困難	14 (11.8)	0	3 (2.4)	0	14 (10.1)	0
浮動性めまい	8 (6.7)	0	2 (1.6)	0	8 (5.8)	0
心房細動	3 (2.5)	2 (1.7)	4 (3.2)	1 (0.8)	3 (2.2)	2 (1.4)
失神	3 (2.5)	1 (0.8)	0	0	3 (2.2)	1 (0.7)
狭心症	3 (2.5)	0	2 (1.6)	0	4 (2.9)	0
挫傷	3 (2.5)	0	0	0	4 (2.9)	0
上咽頭炎	2 (1.7)	0	4 (3.2)	0	2 (1.4)	0
疲労	2 (1.7)	0	3 (2.4)	0	3 (2.2)	0
胸部不快感	2 (1.7)	0	2 (1.6)	0	2 (1.4)	0
回転性めまい	2 (1.7)	0	1 (0.8)	0	2 (1.4)	0
嘔吐	2 (1.7)	0	1 (0.8)	0	2 (1.4)	0
関節痛	2 (1.7)	0	1 (0.8)	0	2 (1.4)	0
末梢性浮腫	2 (1.7)	0	0	0	2 (1.4)	0
発熱	2 (1.7)	0	0	0	2 (1.4)	0
咳嗽	2 (1.7)	0	0	0	2 (1.4)	0
背部痛	1 (0.8)	0	2 (1.6)	0	1 (0.7)	0
頭痛	1 (0.8)	0	1 (0.8)	0	2 (1.4)	0
無力症	1 (0.8)	0	0	0	2 (1.4)	0

Table 5.8.2-1: ISS:TEAEs by PT in ≥ 2 Subjects in Any Group during follow-up after completion of the planned treatment (Safety Analysis Population)

	MYK-461-005				All-Mava oHCM (N = 260)	
	Mavacamten (N = 123)		Placebo (N = 128)			
Preferred Term	**All Grades**	**Grade >=3**	**All Grades**	**Grade >=3**	**All Grades**	**Grade >=3**
労作性呼吸困難	1 (0.8)	0	0	0	2 (1.4)	0
失神寸前の状態	1 (0.8)	0	0	0	2 (1.4)	0
副鼻腔炎	1 (0.8)	0	0	0	2 (1.4)	0
動悸	0	0	2 (1.6)	0	0	0
肺炎	0	0	2 (1.6)	0	0	0
血尿	0	0	2 (1.6)	0	0	0
心室性頻脈	0	0	1 (0.8)	1 (0.8)	2 (1.4)	0

Follow-up is from last dose through 56 days after last dose.
Preferred terms are listed in descending order of frequency by Mavacamten, then by Placebo, then byAll Mava oHCM.
Studies included: 461-004, 461-005. Adverse Events were coded using MedDRA, Version 23.0.
The planned treatment period is defined per protocol as 12 weeks for study MYK-461-004 and 30 weeks for study MYK-461-005. Studies MYK-
461-007 and MYK-461-008 do not have a protocol-defined treatment period and are excluded from the analysis.
Percentages are based on subjects who reached followup in at least one study within a treatment group.
Source: ISS Table 26.1

5.9 自動車運転及び機械操作に対する影響又は精神機能の障害

自動車運転及び機械操作に対する mavacamten の影響を検討した試験は実施されていない。ただし、mavacamten が中枢神経系に及ぼす影響の安全性薬理評価の結果（M2.6.2、5.3 項）からは、中枢神経系に対する直接的な影響はない、あるいは、ごくわずかであると考えられた。

本項では、転倒に関連する事象、低血圧、及び精神機能障害に関連する事象の発現状況から、自動車運転及び機械操作に対する影響及び精神機能の障害について評価した。

転倒に関連する事象

mavacamten の投与による重大な後遺症の可能性を検討するため、重大な後遺症である可能性のある事象（転倒及び事故および損傷）、及び潜在的に後遺症につながる事象［浮動性めまい、失神又は失神寸前の状態（narrow）、協調運動および平衡障害］を以下のとおり評価した。結果の詳細は 2.1.6.3.5 項に示した。

- 重大な後遺症である可能性のある事象（転倒及び事故および損傷）が報告された被験者はいたものの、大部分が非重篤かつグレード 1 又は 2 であった。
  - 海外第 3 相試験（MYK-461-005）では、重篤な事故および損傷は mavacamten 群の 2 例に認められた。2 例中 1 例は、グレード 1 の重篤な挫傷（肩及び上腕の挫傷）を発現した（ISS

Listing 11.5）。本被験者は Day 42 に運転中に自動車事故に遭い、一晩入院した。事故前に先行した症状及び兆候は認められなかった。また、本入院は CEAC により非 CV 入院と判定されており、不整脈が影響したと考えられる所見も報告されていない（MYK-461-005 CSR 14.2.1 項）。

- 潜在的に後遺症につながる事象のうち、失神又は失神寸前の状態（narrow）の発現割合は MYK-461-005 試験では群間で同程度であった。グレード 3 の重篤な失神が mavacamten 群の 3 例で認められたものの、2.1.6.3.2.5 項 1)に示したとおり大部分の被験者が失神の既往歴を有しており、失神発現時の安静時 LVOT 圧較差及び VLVOT は高い傾向にあったこと、並びに血漿中 mavacamten 濃度は低かったことから、mavacamten が失神を引き起こした可能性は低いと考えられた。いずれの事象も治験薬との関連なしと判定された。統合解析（All-Mava oHCM）では、失神又は失神寸前の状態（narrow）の発現割合は、5.8%（15 例）であり、MYK-461-005 試験で重篤な失神を発現した被験者を除き、いずれの事象も非重篤かつグレード 1 又は 2 であり、治験薬の投与中止又は投与中断に至った事象は認められなかった。
- 潜在的に後遺症につながる事象のうち、浮動性めまい（PT：浮動性めまい、労作性めまい及び体位性めまい）の発現割合は、MYK-461-005 試験ではプラセボ群と比較して mavacamten 群で高かったものの、全て非重篤かつ、大部分がグレード 1 又は 2 であった。All-Mava oHCM 全体で、上述の浮動性めまいはいずれも、LVEF 低下（50%未満）及び血漿中薬物トラフ濃度の上昇（1000 ng/mL 以上）と関連しなかった（2.1.6.3.5 項）。
- 国内第 3 相試験（CV027004）で、Week 30 までに認められた転倒に関連する事象は、事故及び損傷（4 例、10.5%）及び浮動性めまい（1 例、2.6%）であった。いずれの事象も投与中断基準である LVEF 低下（50%未満）及び血漿中薬物トラフ濃度の上昇（1000 ng/mL 以上）と関連しなかった。また、いずれの事象も非重篤かつ軽度又は中等度であり、治験薬との関連なしと判定された。
- 海外第 3 相試験（MYK-461-017）では、疲労の発現割合が高かった（Table 2.1.2.2-4、Table 2.1.2.2-5）。転倒及び事故および損傷は、いずれも治験薬との関連なしと判定された。二重盲検期間中に報告された交通事故は mavacamten 群の 1 例のみであった（MYK-461-017 Primary CSR Table 16.4.8、Table 16.4.9）。

低血圧

2.1.6.3.2.6 項に示したとおり、治療用量の範囲内で mavacamten の投与による低血圧の発現割合の増加、血圧の大幅な低下は認められなかった。

精神機能の障害

mavacamten による精神機能の障害を評価するため、追加解析を実施し、以下のとおり SOC「神経系障害」及び「精神障害」の有害事象に対し、個別に評価した。注目した事象を以下に記載した。

- 海外第 3 相試験（MYK-461-005）では、注意力障害（非重篤、グレード 1）が 2 例（mavacamten 群、プラセボ群 各 1 例）に認められた。いずれの事象も治験薬との関連ありと判定され、処置なく消失した。さらに、錯乱状態及び記憶障害の併発（いずれも非重篤、グレード 1）が

mavacamten 群の 1 例に認められ、いずれの事象も治験薬との関連なしと判定されたが、処置なく同日に消失した（ISS Listing 7.1）。

- 国内第 3 相試験（CV027004）では、SOC「精神障害」は認められず、「神経系障害」では浮動性めまい、頭痛及び片頭痛が各 1 例に報告された。いずれも軽度かつ非重篤であり、治験薬との関連なしと判定された（CV027004 Primary CSR Table 14.3.1.1.1.1）。

以上より、mavacamten が自動車運転及び機械操作に及ぼす影響は少ないことが示唆された。ただし、mavacamten を投与された被験者では、浮動性めまいが発現する可能性があり、自動車の運転等危険を伴う機械操作に影響を及ぼす可能性がある。したがって、浮動性めまいの症状が認められた場合には、自動車の運転等の危険を伴う機械の操作に従事しないよう注意する必要がある。

5.10 24 週間隔の心エコー検査

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

海外第 2/3 相長期継続投与試験（MYK-461-007）では、被験者は Week 156 まで 12 週に 1 回来院していたが、治験実施計画書の改訂（第 4 版）により、EXPLORER-LTE コホート（MYK-461-005 試験から移行した被験者）は、Week 156 以降は 6 ヵ月に 1 回来院するよう変更となった。各来院の間は 3 ヵ月間隔で電話連絡を行った。

本項では、Interim-3 CSR（データカットオフ日：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）の結果を用い、mavacamten の用量が安定した被験者に対して心エコー検査の間隔を変更（12 週間隔から 24 週間隔）することが LVEF の低下（50%未満）及び有害事象の発現割合に影響を及ぼすか評価した。本試験の mavacamten の長期投与に対する評価は 5.11.2 項に別途示した。

EXPLORER-LTE コホートの被験者の大部分［184/231 例（79.7%）］は、Week 156（追跡期間約 3 年間）まで mavacamten の投与を完了しており、94 例（40.7%）が Week 180 に到達以降、24 週間隔で来院した（MYK-461-007 Interim-3 CSR、Table 14.1.5.7）。試験を中止したのは、19 例（8.2%）のみであった（MYK-461-007 Interim-3 CSR、Table 14.1.1.3）。

LVEF の低下（50%未満）

mavacamten の投与中断基準である LVEF の低下（50%未満）は 20 例に 22 件認められた。LVEF 低下（50%未満）に該当した被験者の一覧を Table 7.3-1 に示した。また、LVEF の低下（50%未満）が認められた各被験者の臨床経過は、モジュール 5.3.5.4-1 MYK-461-007 Interim-3 CSR Adhoc Narrative に示した。以下に、LVEF 低下（50%未満）の概要を示す。

- LVEF 低下（50%未満）の大部分（16/22 件）は、LVEF 40%以上（範囲：40%～48%）であり、30%未満への低下は認められなかった。

- LVEF 低下（50%未満）の 22 件中 13 件は、mavacamten の投与開始後又は用量変更後に認められた。その他の 9 件は、投与開始又は用量変更から 27 週間を超えて発現し、大部分（8/9 件）の LVEF 低下は心房細動、感染症などの併発疾患と関連していた。
- LVEF 低下（50%未満）の大部分（17/22 件）は、LVEF 低下につながった可能性のある有害事象が同時期に認められた。11 件は心房細動又は心房粗動であり、うち 10 件は被験者が心房細動の既往歴を有していた。特に、mavacamten の維持用量に達した時期（投与開始又は用量変更から 6 ヵ月以降）に発現した LVEF 低下（50%未満）の大部分（8/10 件）は、併発疾患（心房細動、感染症など）に関連していた。したがって、これらの被験者に対して心エコー検査の頻度を変更したことにより、転帰（LVEF 低下の有無）が変化した可能性は低い。また、LVEF 低下（50%未満）の大部分は、原因となった事象の消失後に回復した。
- LVEF 低下（50%未満）の 22 件中 5 件は無症候性、又は LVEF 低下の原因となりうる有害事象が認められなかった。これらの LVEF 低下の大部分（4/5 件）は、mavacamten の用量変更後 27 週間以内に発現し、特に用量漸増期間の前後の多く発現した。これらの被験者の LVEF は 40%以上（40%～48%）であった。その他の 1 例は、用量変更の 96.9 週後に LVEF 低下が認められた。
- 24 週間隔の心エコー検査に変更された Week 156 以降に LVEF の 50%未満又は 40%未満への低下が認められた被験者はいなかった（Table 5.10.1-1）。
- 大部分の被験者では、LVEF 低下（50%未満）は心不全と関連していなかった。心不全による入院に至った被験者の大部分は LVEF の低下（50%未満）を伴っておらず、LVEF の低下につながる収縮機能障害がみられなかったことを示唆している。

有害事象

- 有害事象、重篤な有害事象及び臨床的に注目すべき事象の総曝露期間で調整した発現率（100 人年あたり）は、LVEF 低下（50%未満）と同様に mavacamten の投与開始後に最も高く、時間の経過とともに徐々に一定となった（モジュール 5.3.5.4-1 MYK-461-007 Interim-3 CSR Adhoc Table 14.3.2.4.6.10、Adhoc Table 14.3.2.4.6.15、Adhoc Table 14.3.2.4.6.6）。
- 用量変更後の期間も同様であり、Week 24 以降に用量変更がなかった被験者では、Week 24 以降に報告された臨床的に注目すべき事象は少なく、総曝露期間で調整した発現率（100 人年あたり）は 6～12 ヵ月以内に一定となった（モジュール 5.3.5.4-1 MYK-461-007 Interim-3 CSR Adhoc Table 14.3.2.4.6.13）。

心エコー検査間隔の変更前後の比較

Day 1 から Week 156 までの期間（全ての被験者が 12 週間隔で心エコー検査を受けた）と、Day 1 から Week 204 来院までの期間（Week 156 以降は 24 週間隔で心エコー検査を受けた）を比較したとき、mavacamten 投与時の有害事象の発現状況に違いは認められなかった（Table 5.10.1-2）。また、Week 144 以降に投与中断基準に該当した LVEF の低下（50%未満）は認められなかった（Table 7.3-1）。

なお、Week 156 以降、ほぼ全ての被験者が維持用量で mavacamten を投与されており、Week 156 から Week 180 の期間に、用量調節をした被験者は、増量が 2 例、減量が 1 例の計 3 例のみであった（MYK-461-007 Interim-3 CSR、Table 14.1.5.7）。

Week 180 に達した被験者（N＝94）を対象に、Day 1 から Week 156 までの期間と Day 1 から Week 204 までの期間を比較した結果、心不全（0.71 から 0.58）、駆出率減少（1.79 から 1.47）、心房細動（4.03 から 3.35）の総曝露期間で調整した発現率（100 人年あたり）が低下した。

同様の心不全、駆出率減少、心房細動の発現率（100 人年）の低下は、全体集団（N＝231）でも認められた（モジュール 5.3.5.4-1 MYK-461-007 Interim-3 CSR Adhoc Table 14.3.2.4.6.6）。さらに、同一被験者で 2 回以上発現した有害事象の件数を考慮した場合、Day 1 から Week 156 までの期間と Day 1 から Week 180 までの期間を比較した曝露期間で調整した有害事象の発現件数（100 人年あたり）は 58.46 から 56.21 に低下した（モジュール 5.3.5.4-1 MYK-461-007 Interim-3 CSR Adhoc Table 14.3.2.4.6.10）。

QTcF 間隔延長

臨床的に重要な QTcF 間隔のベースラインからの延長は認められなかった。2.1.6.3.2.4 項、2)に示した MYK-461-005 試験、MYK-461-017 試験及び CV027004 試験と同様に血漿中濃度の上昇に伴う QTcF 間隔の延長は認められなかった（MYK-461-007 Interim-3 CSR、8.8 項）。

結論

MYK-461-007 試験では、156 週間（約 3 年間）の投与後に来院頻度（心エコー検査の頻度）を 12 週間隔から 24 週間隔へ変更した。上述の結果から、LVEF の低下（50%未満）は、mavacamten の投与開始又は用量変更の直後に多く発現しており、維持用量に達した後は、24 週間隔の心エコー検査により安全に管理できることが示唆された。

Table 7.3-1 に示すように、LVEF の低下（50%未満）の 22 件のうち 13 件は、mavacamten の投与開始又は用量変更の直後に認められた。投与開始又は用量変更から 27 週間を超えて発現した LVEF の低下（50%未満）は 9 件であり、その大部分（9 件中 8 件）は併発疾患（心房細動／心房粗動、感染症など）と関連しており、大部分の被験者で LVEF の低下に関連する加療や処置が必要な症状が認められていた。したがって、実臨床では併発疾患に関連した症状の悪化に対し、加療のために来院が早められる可能性があり、必ずしも頻回の定期的な心エコーによる評価は必要ないと考えられる。さらに、心不全の発現頻度は低く、おおむね LVEF 低下とは関連していなかった。

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

Table 5.10.1-1: MYK-461-007 Interim-3: Categorical Site-read Resting LVEF On-treatment Results by Time Period - EXPLORER-LTE Cohort (Safety Population)

	Day 1–Week 24 (N = 231)		Day 1–Week 60 (N = 231)		Day 1–Week 108 (N = 231)		Day 1–Week 156 (N = 231)	
	n (%)	Event Count	n (%)	Event Count	n (%)	Event Count	n (%)	Event Count
LVEF < 50%	6 (2.6)	6	13 (5.6)	14	15 (6.5)	17	20 (8.7)	22
LVEF < 40%	1 (0.4)	1	3 (1.3)	3	5 (2.2)	5	6 (2.6)	6
LVEF < 30%	0	0	0	0	0	0	0	0

	Day 1–Week 204 (N = 231)		Day 1–Week 252 (N = 231)		Day 1–EOS (N = 231)	
	n (%)	Event Count	n (%)	Event Count	n (%)	Event Count
LVEF < 50%	20 (8.7)	22	20 (8.7)	22	20 (8.7)	22
LVEF < 40%	6 (2.6)	6	6 (2.6)	6	6 (2.6)	6
LVEF < 30%	0	0	0	0	0	0

n is the number of subjects with events and event count is the number of LVEF events in the respective time period. Events from each enrollment period are included.
For subjects with less than 56 days between enrollment periods, events contribute to the time period based on initial dosing.
Source: MYK-461-007 Interim-3 CSR Table 14.2.4.5

Table 5.10.1-2: MYK-461-007 Interim-3: Exposure-Adjusted Incidence Rate of AEs by Events of Clinical Interest and Special Situations by Time Period - EXPLORER-LTE Cohort (Safety Analysis Population) - Subjects Reaching Week 180

	Day 1～Day 156 (N = 94)			Day 1～Day 204 (N = 94)		
ECI Category ECI Subcategories Prefered Term	**n**	**100 人年**	**総曝露期間で調整した発現率（100 人年あたり）**	**n**	**100 人年**	**総曝露期間で調整した発現率（100 人年あたり）**
Subjects with at least one ECI	67	155.6	43.05	69	172.4	40.03
心血管イベント						
主要心血管イベント（MACE-SMQ/MACE-adjudicated）	4	283.3	1.41	4	344.4	1.16
急性心筋梗塞	1	288.0	0.35	1	350.5	0.29
一過性黒内障	1	287.5	0.35	1	350.1	0.29
大脳動脈塞栓症	1	286.8	0.35	1	349.2	0.29
虚血性脳卒中	1	287.3	0.35	1	349.8	0.29
心房細動および心房粗動	11	272.9	4.03	12	328.4	3.65
心房細動	11	272.9	4.03	11	328.5	3.35
心房粗動	2	286.4	0.70	3	347.7	0.86
心不全	7	274.3	2.55	7	332.5	2.11
駆出率減少	5	279.7	1.79	5	339.3	1.47
心不全	2	283.3	0.71	2	344.9	0.58
失神又は失神寸前の状態（narrow）	7	276.0	2.54	7	334.8	2.09
失神寸前の状態	5	279.3	1.79	5	339.4	1.47
失神	2	285.5	0.70	2	347.1	0.58

	Day 1～Day 156 (N = 94)			Day 1～Day 204 (N = 94)		
ECI Category **ECI Subcategories** **Prefered Term**	**n**	**100 人年**	**総曝露期間で調整した発現率（100 人年あたり）**	**n**	**100 人年**	**総曝露期間で調整した発現率（100 人年あたり）**
失神又は失神寸前の状態（broad）	20	256.2	7.81	21	305.5	6.87
浮動性めまい	17	261.0	6.51	18	312.2	5.76
失神寸前の状態	5	279.3	1.79	5	339.4	1.47
失神	2	285.5	0.70	2	347.1	0.58

Source: モジュール 5.3.5.4-1 MYK-461-007 Interim-3 CSR Adhoc Table 14.3.2.4.6.7

5.11 長期投与

5.11.1 統合解析（All-Mava oHCM）

本項では、mavacamten の長期投与時の安全性を検討するため、1 試験の中で累積投与期間が 1 年を超えた被験者の、投与 1 年以降に発現した有害事象を評価した。なお、親試験と長期継続投与試験の合計ではなく、1 試験での累積投与期間が 1 年を超えた被験者を対象としたため、長期継続投与試験（MYK-461-007 試験及び MYK-461-008 試験）の被験者のみが対象となった。

All-Mava oHCM の 260 例のうち、1 試験の中での累積曝露期間が 1 年を超えた被験者は 207 例であった（Table 5.11.1-1）。このうち、12 ヵ月、18 ヵ月、24 ヵ月超の治験薬の投与を完了した被験者の割合はそれぞれ 100%、51.7%、15.5%であった。治験薬の曝露期間の中央値（範囲）は 18.23 ヵ月（12.0～39.8 ヵ月）であった（ISS Table 3.1.1）。

1 試験の中で累積投与期間が 1 年を超えた被験者の、投与 1 年以降の有害事象の発現状況を Table 5.11.1-1 に示した。本剤の累積投与期間が 1 年を超えた被験者で最も多く発現した事象は、高血圧（8 例、3.9%）であり、次いで心房細動（7 例、3.4%）であった。投与 1 年以降に発現した事象の大部分は、グレード 1 又は 2 であった。

上述の結果から、mavacamten を長期投与した際にも、安全性に新たな懸念は認められなかった。

Table 5.11.1-1: ISS: Incidence of Adverse Events Occurring in ≥ 2 Subjects for Subjects with > 1 Year of Cumulative Mavacamten Treatment in the Same Study (Safety Analysis Population)

Preferred Term	All-Mava oHCM N = 260 n (%)	
Subjects with > 1 year of exposure in the same study	207	
At least 1 AE occurring after > 1 year of exposure	101 (48.8)	
	All Grades	**Grade ≥ 3**
高血圧	8 (3.9)	0
心房細動	7 (3.4)	1 (0.5)
背部痛	6 (2.9)	0
浮動性めまい	6 (2.9)	0
疲労	6 (2.9)	0
上咽頭炎	6 (2.9)	0
関節痛	6 (2.9)	0
コロナウイルス感染	5 (2.4)	0

Table 5.11.1-1: ISS: Incidence of Adverse Events Occurring in ≥ 2 Subjects for Subjects with > 1 Year of Cumulative Mavacamten Treatment in the Same Study (Safety Analysis Population)

Preferred Term	All-Mava oHCM N = 260 n (%)	
頭痛	5 (2.4)	0
コロナウイルス検査陽性	4 (1.9)	0
下痢	4 (1.9)	0
末梢性浮腫	4 (1.9)	0
腎結石症	4 (1.9)	0

Adverse Events were coded using MedDRA, Version 23.0.
Continuous exposure is defined as exposure to study drug within a single study and enrollment period (if multiple enrollments in one study).
Source: ISS Table 24.3.1

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

24 週間隔の心エコー検査の安全性を検討した結果は 5.10 項に示した。

曝露期間

Interim-3 CSR のデータカットオフ時点の mavacamten の曝露期間［平均値（SD）］は、168.146（40.139）週であり、Interim-2 CSR のデータカットオフ時点［31.809（19.0926）週］と比較して 3 年程度、ISS のデータカットオフ時点［71.599（22.6305）週］と比較して 2 年程度長かった（MYK-461-007 Interim-3 CSR Table 14.1.5.1、Interim-2 CSR Table 14.1.2.4.1、Interim Adhoc Report Table 14.1.2.4.1）。

投与中断期間を除いた治験薬の曝露期間［平均値（SD）］は 167.029（40.031）週であり、投与中断期間を考慮しなかった場合と大きく変わらなかった。

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

有害事象

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

- 有害事象の総曝露期間で調整した発現率（100 人年あたり）は、Interim-2 CSR のデータカットオフ時点と比較して、Interim-3 CSR のデータカットオフ時点で低下し（Interim-2：232.63、Interim-

3：194.25、以下同順）、重篤な有害事象でも同様の傾向が認められた（13.42、9.69）。臨床的に注目すべき事象も同様であり（51.92、40.88）、大部分のカテゴリーが Interim-2 CSR のデータカットオフ時点と比較して同程度又は低下した（モジュール 5.3.5.4-1 MYK-461-007 Interim-3 CSR Adhoc Table 14.3.2.4.6.3、Adhoc Table 14.3.2.4.6.4、Adhoc Table 14.3.2.4.6.5）。

- SOC「心臓障害」の総曝露期間で調整した発現率（100 人年あたり）は 22.74 から 17.29 に低下した。心不全、駆出率減少、心房細動等の発現率（100 人年あたり）も同様に、以下のとおり低下した（MYK-461-007 Interim-3 CSR、Table 14.3.2.4.6.1、モジュール 5.3.5.4-1 Adhoc Table 14.3.2.4.6.3）。
  - 心不全（3.64 から 1.92）
  - 駆出率減少（2.19 から 1.78）
  - 心房細動（8.15 から 4.82）
    - 心房細動を発現した被験者（33 例）の半数程度は、心房細動の既往歴を有していた（MYK-461-007 Interim-3 CSR Appendix 16.2.7.1、Appendix 16.2.4.2）。
    - 心房細動を発現した被験者のうち、約半数以上は非重篤（19/33 例）であり、大部分が mavacamten との関連なし（27/33 例）と判定された（MYK-461-007 Interim-3 CSR Table 14.3.2.4.3、Table 14.3.2.4.4）。

上述のとおり、mavacamten の曝露期間の延長により、有害事象、重篤な有害事象及び臨床的に注目すべき事象の発現率（100 人年）の増加は認められなかった。mavacamten の長期投与時に認められた安全性プロファイルから、新たな安全性の懸念は認められなかった。ALT、AST 及び TBL が Hy's Law の定義に該当した被験者が 1 例認められたが、本被験者の臨床検査値の変動は治験薬との関連なしと判定された（MYK-461-007 Interim-3 CSR Figure 14.3.4.1）。本カットオフ時点のその他の安全性の結果はモジュール 2.7.6、3.6.2.12.3 項及び MYK-461-007 Interim-3 CSR に示した。

5.11.3 国内第 3 相試験（CV027004）

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

6 市販後データ

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

20[redacted]月に、市販後データから原発性心移植不全（PT：移植不全）のシグナルが検出されたため、利用可能なデータが検証された。報告された原発性心移植の詳細を 6.1 項に示した。臨床試験、市販

後データ、文献のレビュー結果に基づくと、心臓の大手術を受ける mavacamten 投与患者と収縮機能障害及び心不全のリスク増加との間に明らかな相関はなかった（モジュール 5.3.6.1 PBRER Appendix 4）。しかし、データが限られており、関連性を完全に除外することはできないため、心臓の大手術を受ける際に収縮機能障害による心不全リスクが高まる恐れがあることを保守的に添付文書上で注意喚起することとした。

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

6.1 心臓手術

市販後データより、mavacamten を投与した 30 代の女性で、心臓移植後に急性原発性心移植不全が認められた。本患者は、MYBPC3 変異を伴う HCM（NYHA III 度、重度の LVOTO 有）を有しており、中隔心筋切除術の既往があった。mavacamten 5 mg 1 日 1 回の投与を開始し、25 日間投与を継続した後、LVOTO は改善し、LVEF が 50%超で維持された。しかし、重度の拡張機能障害が持続していたため、mavacamten の最終投与から約 24 時間後に OHT を受けた。手術後同日中に、本患者は強心薬及び ECMO 治療を必要とする急性原発性心移植不全を発症した。ECMO は左片麻痺を伴う重大な中大脳動脈性脳卒中を合併した。心臓移植の 3 日後に、脳卒中は持続していたが、ECMO は抜去され、さらに 2 日後に移植心臓の心機能は正常と判定された。

本患者は、mavacamten の肝クリアランスを促進するためにリファンピシン（600 mg QD）の単回投与を受けた。しかし、リファンピシンの反復投与による肝クリアランスの誘導には、少なくとも 7 日間以上を要するため、単回投与による mavacamten の曝露量への影響は限定的であったと予想される。リファンピシン（900 mg BID）の反復投与時の mavacamten の曝露量減少を検討したシミュレーションでは、健康被験者の場合 24 時間後（リファンピシン 900 mg を 2 回投与）に mavacamten の曝露量は約 7%のみ減少し、7 日間投与を継続した場合に約 28%減少することが示された（モジュール 5.3.3.5-8、PBPK Report Addendum）。

BMS は、提供された情報から原発性心移植不全を mavacamten との関連ないらしいと判定した。OHT を受ける約 24 時間前まで、mavacamten は 24 日間投与されていたため、新たに移植された心臓に mavacamten の陰性変力作用が働いた可能性は否定できない。しかし、mavacamten の半減期は比較的長い（CYP2C19 NM：6～9 日、CYP2C19 PM：最長 23 日）ことを考慮すると、患者の心機能が改善した時期（手術後 3～5 日）は、mavacamten が十分に除去されておらず、収縮機能に影響している時期であったと考えられる。したがって、空気塞栓症など他の要因により原発性心移植不全が生じた可能性がある。OHT を受けた患者では、原発性心移植不全はまれな事象ではなく、重症度によるものの、その発現割合は 3.5%～20.5%である[3]。本患者は OHT まで高用量のβ遮断薬（メトプロロール 200 mg BID）を服用しており、原発性心移植不全の交絡因子であると考えられる。

報告者は原発性心移植不全を mavacamten との関連ありと評価した。しかし、外部専門家である移植心臓専門医は、原発性心移植不全と mavacamten が関連した可能性は否定できないものの、低いと判断した。本患者は、心肺バイパスから離脱した際に比較的高用量の強心薬が投与されていたため、移植片機能不全が術中から認められたことが示唆されると述べた。さらに専門家は、mavacamten の薬物動態及び作用機序から、mavacamten が短期間の同種移植片機能不全の一因となった可能性は低いと判断した。本患者の比較的短い期間での心機能の回復は、空気塞栓症後の心筋の改善と一致しているため、半減期の長い mavacamten の作用ではなく、空気塞栓症又は不完全な脱気が心筋機能不全の一因であった可能性が高いと考えた。

7 付録

7.1 統合解析（All-Mava oHCM）：投与中断基準（LVEF 50%未満）該当被験者

Table 7.1-1: ISS: Mavacamten-Treated Subjects with Protocol-Specified Criteria for LVEF Reduction Sorted by Lowest Qualifying LVEF Value (Safety Analysis Population)

Qualifying LVEF	Study Day	Protocol-Specified Criterion	Mava Plasma Conc. (ng/mL)	Symptomatic Status Based on Concurrent AEs/SAEs (all concurrent AEs/SAEs are listed)	
All-Mava oHCM (mavacamten-treated subjects with oHCM)					
LVEF 34.8% central	RCT SD57	LVEF < 50%	<700	yes	ストレス心筋症（重篤）
LVEF 35% local (LVEF 30.7% central)	extension SD425	LVEF < 50%	826	yes	心房粗動、駆出率減少
LVEF 39% local (LVEF 39.7% central)	extension SD406	LVEF < 50%	1010	yes	無力症（継続中）
LVEF 41% local (LVEF 35.6% central)	extension SD378	LVEF < 50%	<700	no	なし
LVEF 43% local (LVEF 46.9% central)	extension SD339	LVEF < 50%	878	yes	心房細動（SD304-SD378）
LVEF 48.7% local (LVEF 53.4% central)	extension SD367	LVEF < 50%	(142 on SD385 early termination)	yes	駆出率減少（SD339-SD385）
LVEF 43.3% central	RCT SD129	LVEF < 50%	807	no	なし
LVEF 43.9% local (LVEF 54.2% central) [a]	extension SD218	LVEF < 50%	<700	no	なし
LVEF 44% local (LVEF 48.3% central) [b]	extension SD118	LVEF < 50%	884	yes	心房細動
LVEF 48% local (LVEF 45.4 % central)				yes	無力症、心房粗動

Table 7.1-1: ISS: Mavacamten-Treated Subjects with Protocol-Specified Criteria for LVEF Reduction Sorted by Lowest Qualifying LVEF Value (Safety Analysis Population)

Qualifying LVEF	Study Day	Protocol-Specified Criterion	Mava Plasma Conc. (ng/mL)	Symptomatic Status Based on Concurrent AEs/SAEs (all concurrent AEs/SAEs are listed)	
	extension SD300	LVEF < 50%	907 SD258 and 149 SD 320		
LVEF 44.7% central	RCT SD128	LVEF < 50%	560	no	RCT：光線過敏性反応[c] extension：駆出率減少
LVEF 48% local (LVEF 52.0% central)	extension SD121	LVEF < 50%	671		
LVEF 45% local (LVEF 39.6% central)[b]	extension SD122	LVEF < 50%	1150	no	駆出率減少
LVEF 45% local (LVEF 40.9% central)	extension SD47	LVEF < 50%	<700	yes	心房細動、急性腎障害、駆出率減少、脳性ナトリウム利尿ペプチド前駆体N端フラグメント増加（本事象はLVEF低下時には消失）
LVEF 45% local (LVEF 51.9% central)	extension SD253	LVEF < 50%	95.8	no	高血圧
LVEF 47.7% local (LVEF 35.9% central)	extension SD260	LVEF < 50%	651	yes	心房細動（SD153から継続中）、 駆出率減少（SD260-SD288）
LVEF 48% local (LVEF 37.4% central)	extension SD166	LVEF < 50%	988	no	心房細動（D124-D127及びD134-D135）
LVEF 42% local (LVEF 52.4% central)	extension SD182	LVEF < 50%	960	no	
LVEF 48.5% central	RCT SD211	LVEF < 50%	708	no	上咽頭炎[c]、発疹[c]
LVEF 48.9% central	RCT SD214	LVEF < 50%	782	yes	心房細動、甲状腺機能低下症、蛋白尿[c]

Table 7.1-1: ISS: Mavacamten-Treated Subjects with Protocol-Specified Criteria for LVEF Reduction Sorted by Lowest Qualifying LVEF Value (Safety Analysis Population)

Qualifying LVEF	Study Day	Protocol-Specified Criterion	Mava Plasma Conc. (ng/mL)	Symptomatic Status Based on Concurrent AEs/SAEs (all concurrent AEs/SAEs are listed)	
LVEF 49.2% central	RCT SD212	LVEF < 50%	658 (SD 213)	no	RCT：脂肪肝[c]、単径ヘルニア[c]
LVEF 45% local (LVEF 54.3% central)	extension SD246	LVEF < 50%	595	no	extensiton：駆出率減少、咳嗽
LVEF 49.2% central	RCT SD146	LVEF < 50%	99.1	yes	ストレス心筋症（重篤）、胃食道逆流性疾患[c]
LVEF 49.3% central	RCT SD218	LVEF < 50%	364	yes[d]	心房細動、末梢性浮腫、胸痛、胃食道逆流性疾患[c]、口腔カンジダ症[c]

Data for different individual subjects are denoted by lines between rows.
Only LVEF values that met protocol-specified criteria (central read or local site read) are included in this table.
One subject with central-read LVEF < 50% is not included in this table since the protocol-specified cohort threshold was based on site-read LVEF.

a This subject also met protocol-specified criteria based on safety threshold for LVEF < 50% while receiving placebo in the parent study.
b This subject also had a separate central-read LVEF < 50% that did not meet the protocol-specified cohort threshold (which was based on site-read LVEF).
c Concurrent AE (based on AE start and end dates) but not considered to be a symptom of the reduced LVEF according to Sponsor assessment.
d This subject also had a Grade 3 SAE of infection (verbatim reported term: infection of unknown origin) with onset SD190 and resolution SD201 that was not concurrent with the LVEF measurement on SD218 but may have contributed to the observed LVEF reduction.

Source: ISS Listing 20.6, ISS Listing 11.1, ISS Listing 22.4

7.2 国内第 3 相試験（CV27004）：CYP2C19 表現型別の有害事象

主要解析（Week 30）時点の有害事象の発現割合は CYP2C19 PM で 75.0%であり、IM（56.3%）及び NM（64.3%）と比較して高かったものの、全て軽度又は中等度であり、治験薬の投与中止又は中断に至る事象はなかった。いずれの事象も治験薬との関連なしと判定された。

Table 7.2-1: CV027004: Overall Safety Summary by CYP2C19 Phenotype(Safety Analysis Population) : Primary data-cutoff

	Mavacamten N = 38		
Safety Parameter n (%)	Poor N = 8	Intermediate N = 16	Normal N = 14
TEAE	6 (75.0)	9 (56.3)	9 (64.3)
Serious TEAE	2 (25.0)	1 (6.3)	0
Any Drug-Related TEAE	0	1 (6.3)	0
Any Drug-Related Serious TEAE	0	0	0
TEAE leading to any Drug Interruption	0	2 (12.5)	0
TEAE leading to any Drug Discontinuation	0	0	0
TEAE leading to Death	0	0	0

TE: Treatment-emergent
A participant is counted only once at each category. Includes events with an onset date up to the date administered at Week 30 visit or the last dose date, whichever occurs first.
Source: モジュール 5.3.5.4-8 CV027004 Adhoc Table 1.2

Week 54 のデータカットオフ日時点の有害事象の発現割合は CYP2C19 PM で 87.5%であり、IM（75.0%）及び NM（64.3%）と比較して高かったものの、全て軽度又は中等度であり、治験薬の投与中止に至る事象はなかった。いずれの事象も治験薬との関連なしと判定された。

Table 7.2-2: CV027004: Overall Safety Summary by CYP2C19 Phenotype up to First 12 Months (Safety Analysis Population) : Week 54 data-cutoff

	Mavacamten N = 38		
Safety Parameter n (%)	Poor N = 8	Intermediate N = 16	Normal N = 14
TEAE	7 (87.5)	12 (75.0)	9 (64.3)
Serious TEAE	3 (37.5)	2 (12.5)	1 (7.1)
Any Drug-Related TEAE	0	1 (6.3)	0
Any Drug-Related Serious TEAE	0	0	0

Table 7.2-2: CV027004: Overall Safety Summary by CYP2C19 Phenotype up to First 12 Months (Safety Analysis Population) : Week 54 data-cutoff

	Mavacamten N = 38		
Safety Parameter n (%)	**Poor N = 8**	**Intermediate N = 16**	**Normal N = 14**
TEAE leading to any Drug Interruption	1 (12.5)	2 (12.5)	0
TEAE leading to any Drug Discontinuation	0	0	0
TEAE leading to Death	0	0	0

TE: Treatment-emergent
A participant is counted only once at each category. Includes events with an onset date up to the date administered at Week 54 visit or the last dose date, whichever occurs first.
Source: モジュール 5.3.5.4-8 CV027004 Adhoc Table 1.2.2

7.3 海外第 2/3 相長期継続投与試験（MYK-461-007 EXPLORER-LTE コホート）；Interim-3 CSR：投与中断基準（LVEF 50%未満）該当被験者

Table 7.3-1: MYK-461-007 Interim-3：Subjects from EXPLORER-LTE study with LVEF < 50% (site-read echocardiography)

No.	LVEF 低下がみられた来院（週）	LVEF	LVEF 低下時の用量	発現までの期間 [a,b]（週）	既往歴、併発した有害事象の概要	投与中止（はい／いいえ）
1-1	4	36	5	4.43	心房細動及び除細動の既往歴を有する（抗凝固薬投与中）。 試験来院時に認められた駆出率減少の有害事象により、投与中断に至った。当該被験者には QTcF 間隔延長、息切れの悪化及び下肢の浮腫の有害事象が発現中であった。mavacamten 投与は再開された。	いいえ
1-2	72	41	2.5	63.14	心不全、心房細動及び 4 回の除細動、僧帽弁閉鎖不全、大動脈弁閉鎖不全、房室ブロックの既往歴を有しており、併用薬には、アミオダロン、ベラパミル、利尿薬、抗凝固薬が含まれた。QTc 延長により、投与中止に至った。 被験者は Day 541 に試験を早期中止し、その後再登録された。 駆出率減少の有害事象は、Week 72 に発現した心房細動の有害事象とともに報告された。 治験実施計画書に従い、mavacamten の投与を中止した。	はい
2-1	16	44	15	5.00	発作性心房細動及び植込み型除細動器（ICD）の既往歴を有しており、併用薬はアミオダロン、抗凝固薬であった。被験者には投与中断に至った駆出率（EF）低下のエピソードが 2 回認められた。 左室駆出率（LVEF）低下の初回エピソード（44%）は、規定来院（Day 118）時に認められ、心房細動に関連していた。被験者は除細動を受け（Day 134）、mavacamten 投与は中断された。有害事象は mavacamten と関連なしと判断された。Mavacamten 投与は再開された。注）規定外来院で 2 回目の発作性心房細動と心房粗動が認められ、その時点の LVEF は 48%であった。（No. 2-2）	いいえ
2-2	42.01	48	10	20.71	発作性心房細動及び ICD の既往歴を有しており、併用薬はアミオダロン、抗凝固薬であった。被験者には投与中断に至った EF 低下のエピソードが 2 回認められた。	いいえ

No.	LVEF 低下がみられた来院（週）	LVEF	LVEF 低下時の用量	発現までの期間 [a,b]（週）	既往歴、併発した有害事象の概要	投与中止（はい／いいえ）
					LVEF 44%の初回エピソード（No. 2-1）は、規定来院（Day 118）時に認められた。発作性心房細動及び心房粗動の 2 回目のエピソードは、規定外来院（Day 300）時に認められ、LVEF は 48%であった。有害事象は mavacamten と関連なしと判断された。Mavacamten 投与は再開された。	
3	48.01	41	10	5.14	頻脈、上室性頻拍及び非持続性心室性頻拍（NSVT）に対する耳介アブレーションの既往歴を有する。心房細動の既往歴はない。ステージ 1 の子宮内膜がん［20[redacted] 年 [redacted] 月から 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日（Day 343）］の有害事象が報告され、mavacamten の用量変更はなかった。有害事象の消失後約 1 ヵ月以内に無症候性の LVEF 低下が発現し、規定外来院時に LVEF は 55%に回復した。	いいえ
4	4.02	45	5	6.71	心房細動、NSVT、ICD の既往歴を有しており、mavacamten 5 mg の投与を受けていた。Week 4 の来院で頻脈性（RVR）の心房細動が認められ、LVEF は 67%であった。被験者は入院し、その後 1 日間投与を中断した。1 週間後、被験者は発作性心房細動の再発、体液貯留、急性腎障害のため再入院し、LVEF は 17.1%（Day 38）及び 25%（Day 40）であり、投与中止に至った。入院後、規定外来院、その後の Week 8 来院時の LVEF は 45%であった。試験の早期中止時及び試験終了時来院に治験実施医療機関で測定した LVEF は、それぞれ 50%及び 65%であった。	はい
5	138.01	34.6	5	7.71	心房細動、高血圧、胸痛の既往歴を有していた。来院時、被験者に LVEF 低下を伴う心房細動が認められた。電気的除細動が成功した後、治験実施計画書に従い 1 段階低い用量で mavacamten 投与を再開した。再開用量で治験を継続中である。	いいえ
6	16	48	10	8.29	呼吸困難増悪及び脂質異常症の既往歴を有していた。心不全の既往歴はなかった。駆出率減少は、来院時に両下肢、手の痙攣とともに報告された。	いいえ

No.	LVEF 低下がみられた来院（週）	LVEF	LVEF 低下時の用量	発現までの期間 [a,b]（週）	既往歴、併発した有害事象の概要	投与中止（はい／いいえ）
7[c]	16	45	10	9.14	全身性高血圧症の既往歴を有していた。駆出率減少の有害事象は、インフルエンザ／感冒の有害事象とともに来院時に報告された。その後、駆出率減少は回復した。	いいえ
8	54.01	39	10	9.14	高血圧及び脂質異常症の既往歴を有していた。来院時に EF 低下とあわせて、発現中の 2 件の無力症（軽度／中等度）の有害事象が認められた。	いいえ
9	108	38	10	14.14	高血圧の既往歴を有しており、Week 96（Day 666）以降 10 mg の投与を受けていた。被験者は心不全のために他院に入院した（Day 755 から Day 756）。LVEF は報告されなかった。治験実施医療機関で投与中断に至った LVEF の低下（38%）が認められた Week 108 の来院（Day 764）まで 10 mg を継続していた。報告された有害事象は、左室の血栓（中等度、治験薬と関連なし）、中等度の僧帽弁閉鎖不全症、中等度の三尖弁閉鎖不全症、中等度の肺高血圧症及び重度の駆出率減少であった。これらの有害事象は回復し、mavacamten 投与を 5 mg で再開した。	いいえ
10	36	47.7	10	15.43	心房細動の既往歴を有しており、mavacamten 漸増投与中（Day 153）に選択的電気的除細動を受けた。LVEF が 47.7%であったため、Week 36（Day 260）に投与を中断した。被験者は心房細動冷凍アブレーションのため待機入院（Day 286）（心房細動としてコード化された）し、冷凍アブレーションは成功した。 被験者は Day －24 に再スクリーニングされ、mavacamten の投与を受けている。	いいえ
11	24	48	10	15.86	心房細動、ICD（メトプロロール、アミオダロン投与中）の既往歴を有しており、Week 8 以降、一定用量の mavacamten の投与を受けていた。Week 18（Day 126）に、被験者は電話によるフォローアップ来院にて以下の症状を訴え、ICD 質問項目により RVR の心房細動が判明した。さらに新規発症の心房細動及び発作性心房細動（Day 124 及び Day 134）の 2 件の有害事象、並びに除細動（Day 127、Day 135）が報告された。Week 24（Day 165）の LVEF は 48%であった。被験者は頻脈による左室機能不全を有しており、おそらくアルコール摂取に関連	はい

No.	LVEF 低下がみられた来院（週）	LVEF	LVEF 低下時の用量	発現までの期間 [a,b]（週）	既往歴、併発した有害事象の概要	投与中止（はい／いいえ）
					していると判断された。Day 182 の規定外フォローアップ来院時に、治験実施医療機関で測定した LVEF は 42%であり、投与中止に至った。 投与中止後の EF は 60%であった。	
12	36	45	10	27	10 mg の mavacamten の投与を受けていた Day 246 に、無症候性の駆出率減少（45%）が認められ、投与を中断した。投与中断に先立ち、規定来院時に呼吸困難（Day 218 から Day 223）の有害事象が認められていた。被験者は mavacamten 投与を 5 mg で再開した。	いいえ
13[c]	48	43	10	30.29	心不全の既往歴を有しており、心房細動の既往歴はなかった。Week 48 の来院時に、心房細動及び駆出率減少［LVEF の低下（43%）、Day 339］の有害事象が報告され、投与中断に至った。 その後、電気的除細動が行われた（Day 378）。10 日前の規定外のフォローアップ来院時の LVEF は 48.7%であり、投与中止に至った。被験者はその後再スクリーニングされ、mavacamten の投与を受けている。	はい 再登録
14	36	45	2.5	32.14	高血圧に対する薬物治療歴を有している（アムロジピン投与中）。被験者は、一定用量の mavacamten 2.5 mg の投与を受けていた Day 253 に、LVEF の低下（50%未満）により投与を中断した。高血圧増悪の有害事象（Day 92 から Day 253）が報告された。心不全の有害事象は認められなかった。最低用量投与中に LVEF の低下が認められたため中止基準に該当し、被験者は Day 362 に試験を早期中止した。	はい
15	144	45	5	34.71	心房細動の既往歴を有する。被験者は、Week 144 にみられた継続中の心房細動（心房細動の増悪：Day 1008 から Day 1032）の有害事象に関連した LVEF の低下（50%未満）により、投与を中断した。心房細動に対しアミオダロンが開始され、投与中である。 次の規定外来院時の LVEF は 58%であり、mavacamten 投与を再開した。	いいえ
16	60	35	10	53.14	心房細動／心房粗動の既往歴はなかった。被験者は Week 8 以降、10 mg の一定用量で投与を受けていた。Day 341 から Day 358 に心房	はい

No.	LVEF 低下がみられた来院（週）	LVEF	LVEF 低下時の用量	発現までの期間 [a,b]（週）	既往歴、併発した有害事象の概要	投与中止（はい／いいえ）
					粗動の有害事象が新規発現し、除細動が実施された（Day 358）。Week 60 の来院時（Day 425）に駆出率減少［LVEF の低下（50%未満）］がみられ、同日に対応する有害事象の心房粗動が報告された。駆出率減少は投与中断後に消失した。その後被験者は同意撤回し、早期中止した。	
17	108	30	15	75.14	心房細動の既往歴を有していた。駆出率減少発現前に報告された有害事象には、心房細動、甲状腺機能低下症、疲労、寝汗が含まれた。来院時に LVEF の低下（50%未満）が心房細動と同時に認められ、投与中断に至った（Day 1487）。電気的除細動が実施された。被験者は、RVR を伴う心房細動の管理計画の待機期間中、治験薬を中断している。mavacamten 投与中断の 8 日前にアミオダロンが開始された。	いいえ
18	144	40	15	88.14	心不全の既往歴を有しており、尿路性敗血症の重篤な有害事象（Day 1009 から Day 1037）に対し抗生物質を投与中であった。被験者は Week 144 まで mavacamten 15 mg の一定用量で投与を受けていた。Week 144 に治験実施医療機関で LVEF の低下（40%）が認められ、投与中断に至った。規定外のフォローアップ来院時（Day 1073）に治験実施医療機関で確認された LVEF は 65%であり、mavacamten は 10 mg で投与再開された。	いいえ
19	120	48	5	88.86	心不全の既往歴を有していた。Week 120（Day 827）の来院時、LVEF は 48%で、関連する有害事象として壁運動スコア指数異常及び浮動性めまいの新規発現がみられた。併用療法として診断用経皮的冠動脈インターベンションが行われ、冠動脈閉塞は認められなかった。	いいえ
20	120	46	10	96.86	無症候性の LVEF 低下が発現した Week 120（Day 839）まで、一定用量の mavacamten の投与を受けていた。Week 120 以前より感冒／咽頭炎の有害事象が発現していた（Day 816 から Day 828）。被験者は投与中断後、5 mg で投与再開した。	いいえ

a 発現までの期間 = 当該用量の投与開始日からイベント発現までの期間
b 特に明記されている場合を除き、最終投与日はイベント発現日の前日
c 臨床経過の詳細は MYK-461-007 Interim-3 CSR 14.2 項に示した。
Source: MYK-461-007 Interim-3 CSR

8 参考文献

[1] Templin C, Ghadri JR, Diekmann J, et al. Clinical Features and Outcomes of Takotsubo (Stress) Cardiomyopathy. N Engl J Med. 2015; 373: 929-38.

[2] Tsutsui H, Kitaoka H, et al. Japanese Circulation Society and the Japanese Heart Failure Society Joint Working Group. JCS 2018 Guideline on Diagnosis and Treatment of Cardiomyopathies. [cited 2024 June 04] https://www.j-circ.or.jp/cms/wp-content/uploads/2018/08/JCS2018_tsutsui_kitaoka.pdf

[3] Buchan TA, Moayedi Y, Truby LK, et al. Incidence and impact of primary graft dysfunction in adult heart transplant recipients : A systematic review and meta-analysis. J Heart Lung Transplant. 2021; 40: 642-51.

1 参考文献

引用した参考文献は、各モジュールの参考文献の項にそれぞれ記載した。

1 生物薬剤学試験

1.1 MYK-461-014 試験（参考資料：モジュール 5.3.1.2-1）

1.1.1 試験の標題

The Relative Bioavailability of the Intended Commercial Capsule Formulation vs. the Initial Capsule Formulation of Mavacamten and the Effect of Food on Its Pharmacokinetics

1.1.2 治験実施施設及び地域

米国 1 施設

1.1.3 試験期間

試験開始日（最初の被験者の登録日）：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日

試験終了日（最後の被験者の試験完了日）：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日

1.1.4 試験の相

第 1 相

1.1.5 目的

1.1.5.1 主要目的

- 健康被験者を対象として、mavacamten（開発コード：BMS-986427 又は MYK-461）の初期カプセル剤（Capsule 1）及び市販予定カプセル剤（Capsule 2）の相対的バイオアベイラビリティ（BA）を評価する
- 健康被験者を対象として、mavacamten の Capsule 2 を投与したときの薬物動態（PK）に及ぼす食事の影響を評価する

1.1.5.2 副次目的

健康被験者を対象として、mavacamten 15 mg を単回経口投与したときの安全性を評価する。

1.1.6 試験デザイン

本試験は、健康男性又は女性を対象とした、単施設、オープンラベル、無作為化、3 群 3 期クロスオーバー試験であった。プレスクリーニング期間中に被験者は CYP2C19 表現型検査を受けた。同意説明文書に署名し、適格と判断された被験者は、第 1 期の最初の治験薬投与前日に 3 つの投与順序（ABC、BCA 又は CAB）のいずれかに 1：1：1 の比で組み入れられ、各期に mavacamten 15 mg が単回投与された。投与 A では空腹時に Capsule 1、投与 B では空腹時に Capsule 2 及び投与 C では高脂肪食を摂取後に Capsule 2 を投与した。

被験者は各期の Day -1（投与前日）から Day 4 まで治験実施医療機関に入院し、Day 1 に mavacamten の投与を受けた。血漿中 mavacamten 濃度の評価用に、投与前、投与後 0.5、1、1.5、2、3、4、8、

12、24、48及び72時間に血液検体を経時的に採取した。各期の間には35日以上の休薬期間を設け、被験者は休薬期間中に追加の PK 血液検体採取及び安全性評価のために週 1 回来院した。第 3 期の来院完了後の治験終了来院時に最終の PK 血液検体採取及び安全性評価を行った。

本試験は、プレスクリーニング及びスクリーニング（最長 60 日間）並びに投与期（各期 5 日間、計 3 期の入院及び最長 141 日間の外来）で構成された。

1.1.7 被験者数（計画時及び解析時）

計画時：最大 24 例

解析時：安全性解析対象集団として 24 例

1.1.8 対象集団（選択基準及び除外基準の概要）

本試験では、スクリーニング時点の年齢が 18 歳以上 60 歳以下、BMI が 18 kg/m^2 以上 30 kg/m^2 以下であり、CYP2C19 の normal metabolizer（*1/*1）、rapid metabolizer（*1/*17）又は ultra-rapid metabolizer（*17/*17）である健康男性又は女性を対象とした。

1.1.9 治験薬及び投与方法

1.1.9.1 被験薬、用法及び用量、投与期間

mavacamten 15 mg の Capsule 1 及び Capsule 2 を単回経口投与した。

1.1.9.2 対照薬、用法及び用量、投与期間

該当なし

1.1.10 主な評価項目

1.1.10.1 薬物動態

主要評価項目

- 投与 0 時間から無限時間までの血漿中濃度時間曲線下面積［AUC(INF)］
- 最高血漿中濃度（Cmax）

副次評価項目

- 投与 0 時間から濃度測定可能最終時点までの血漿中濃度時間曲線下面積［AUC(last)］
- 最高血漿中濃度到達時間（Tmax）
- 経口クリアランス（CL/F）
- 見かけの分布容積（Vz/F）
- 半減期（T1/2）
- AUC(INF)に対する外挿部分の割合（%AUCextrap）

1.1.10.2 安全性

- 有害事象
- 臨床検査値
- バイタルサイン
- 身体検査所見
- 心電図

1.1.11 統計手法

1.1.11.1 被験者数の設定

健康被験者を対象とした過去の試験に基づき、変動係数（CV）を [redacted]%、真の幾何平均値の比（GMR）を [redacted] と仮定した。2 つの片側検定手順に基づき評価するとき、[redacted] 例の被験者数（各群 [redacted] 例）で GMR が [redacted] の範囲内に含まれることを示す検出力は [redacted]%であった。脱落を考慮して、合計 24 例（各群 8 例）を登録することとした。

1.1.11.2 解析対象集団

各解析対象集団の定義を以下に示す。

- PK 解析対象集団：mavacamten が少なくとも 1 回投与され、評価可能な PK パラメータが得られた被験者
- 安全性解析対象集団：mavacamten が少なくとも 1 回投与された全ての被験者

1.1.11.3 薬物動態

薬物動態の解析は PK 解析対象集団を対象に実施した。PK パラメータを一覧にするとともに、平均値、幾何平均、標準偏差（SD）、CV、幾何変動係数（CV%）、最小値、中央値、最大値及び被験者数で要約した。

食後及び空腹時に Capsule 2 を投与したときの PK パラメータの最小二乗幾何平均値比（GLSMR、食後／空腹時）及び両側 90%信頼区間（CI）を算出した。

Capsule 1 及び Capsule 2 を投与したときの PK パラメータの GLSMR（Capsule 2/Capsule 1）及び 90% CI を算出した。

1.1.11.4 安全性

安全性の解析は安全性解析対象集団を対象に実施した。有害事象は ICH 国際医薬用語集（MedDRA）Version 22.0 を用いてコード化した。有害事象は、器官別大分類（SOC）別、基本語（PT）別、重症度別、治験薬との関連別及び投与期別に要約した。生命を脅かす有害事象、重篤な有害事象、投与中止に至った有害事象及び特に注目すべき有害事象［過量投与、妊娠、左室駆出率（LVEF）30%以下への低下］を一覧にした。

臨床検査データ（血液学的検査、血液生化学検査及び尿検査）、バイタルサイン、身体検査所見及び心電図パラメータは記述統計量を用いて来院別に評価した。安全性に関する臨床検査データ及びバイタルサインは、ベースラインからの変化を評価した。臨床検査値及びバイタルサイン値が基準範囲外であった被験者を一覧にした。身体所見及び心電図の異常値を一覧にした。併用薬がある場合は要約した。

1.1.12 結果

1.1.12.1 被験者の内訳、ベースライン及び人口統計学的特性

1.1.12.1.1 被験者の内訳

本試験に組み入れられた 24 例のうち 22 例（91.7%）が試験を完了した。中止した 2 例（8.3%）はいずれも追跡不能であった（MYK-461-014 CSR Table 14.1.1）。

1.1.12.1.2 解析対象集団

本試験に組み入れられた 24 例全員を PK 解析対象集団及び安全性解析対象集団とした（MYK-461-014 CSR Table 14.1.2）。

1.1.12.1.3 ベースラインの人口統計学的特性及び疾患特性

14 例（58.3%）が女性、10 例（41.7%）が男性であった。年齢の平均値（SD）は 37.9（11.36）歳、BMI は 19.9～29.3 kg/m^2 であった。過半数の被験者が白人（13 例、54.2%）であり、非ヒスパニック／ラテン系（20 例、83.3%）であった（MYK-461-014 CSR Table 14.1.3）。

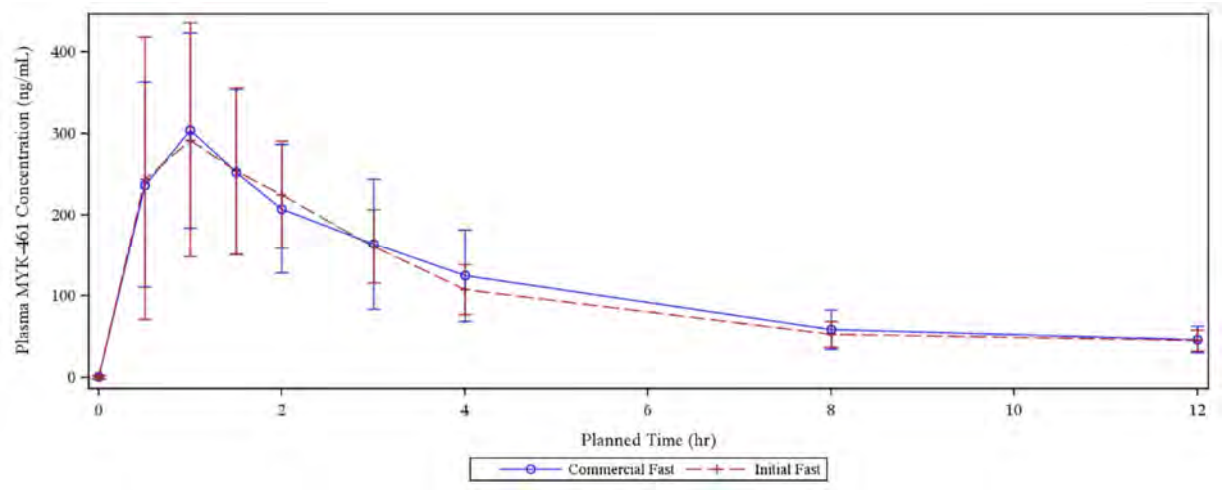
1.1.12.2 薬物動態

Capsule 1 及び Capsule 2 の相対的 BA

Capsule 1 及び Capsule 2 を空腹時に単回経口投与したときの血漿中 mavacamten 濃度推移、PK パラメータ及びこれらのカプセル剤の相対的 BA を、それぞれ Figure 1.1.12.2-1、Table 1.1.12.2-1 及び Table 1.1.12.2-2 に示す。

いずれも mavacamten 15 mg を含む、Capsule 1 及び Capsule 2 を投与したときの Cmax、AUC(last)及び AUC(INF)の GLSMR（Capsule 2/Capsule 1）並びにその 90% CI は、生物学的同等性の基準である 80.0%～125.0%の範囲内であった。

Figure 1.1.12.2-1: **Arithmetic Mean Concentration-Time Profiles in Linear Scale Comparing MYK-461 as the Intended Commercial Capsule Formulation (Capsule 2) versus the Initial Capsule Formulation (Capsule 1) in the Fasted State (Pharmacokinetic Population)**



Source: MYK-461-014 CSR Figure 14.2.2.1

Table 1.1.12.2-1: **Key Pharmacokinetic Parameters Comparing the MYK-461 Intended Commercial Capsule Formulation (Capsule 2) versus the MYK-461 Initial Capsule Formulation (Capsule 1) in Fasted State (Pharmacokinetic Population)**

Parameter (Unit)	15 mg MYK-461 Capsule 1 Fasted (N = 24)	15 mg MYK-461 Capsule 2 Fasted (N = 23)
Cmax (ng/mL)	337.5 (38.3)	341.1 (28.0)
Tmax (h)	1.010 (0.49, 3.00)	1.010 (0.50, 3.01)
AUC(last) (ng･h/mL)	9790 (40.7)	10240 (43.8)
AUC(INF) (ng･h/mL)	10240 (46.9)	10690 (48.4)
%AUCextrap (%)	1.857 (182.1)	2.217 (155.0)
Vz/F (L)	284.2 (29.4)	278.4 (33.8)
T1/2 (h)	134.4 (45.2)	137.5 (46.3)
CL/F(L/h)	1.466 (46.9)	1.403 (48.4)

%AUCextrap = percentage of AUC(INF) calculated by extrapolation; AUC = area under the concentration time curve; AUC(INF) = AUC from time 0 to infinity; AUC(last) = AUC calculated to the last observable concentration; CL/F = apparent oral clearance; Cmax = maximum observed concentration; CV = coefficient of variation; N = number of subjects studied; T1/2 = half-life; Tmax = time to reach Cmax; Vz/F = apparent volume of distribution.

For all parameters except Tmax, geometric mean (geometric CV%) were provided. For Tmax, median (range) was provided.

Source: MYK-461-014 CSR Table 14.2.1.2

Table 1.1.12.2-2: Relative Bioavailability of the MYK-461 Intended Commercial Capsule Formulation (Capsule 2) versus the Initial Capsule Formulation (Capsule 1) in Fasted State (Pharmacokinetic Population)

Parameter	15 mg MYK-461 Capsule 2			15 mg MYK-461 Capsule 1			15 mg MYK-461 Capsule 2 / Capsule 1		
	N[a]	GLSM	95% CI	N[a]	GLSM	95% CI	N[b]	GLSMR(%)	90% CI
Cmax (ng/mL)	23	340.28	(286.31, 404.42)	24	337.45	(285.01, 399.55)	23	100.84	(83.60, 121.63)
AUC(last) (ng･h/mL)	23	10353.56	(8719.32, 12294.10)	24	9790.40	(8248.02, 11621.20)	23	105.75	(101.10, 110.61)
AUC(INF) (ng･h/mL)	23	10815.41	(8925.67, 13105.24)	24	10235.15	(8449.88, 12397.61)	23	105.67	(100.74, 110.84)

AUC = area under the concentration time curve; AUC(INF) = AUC from time 0 to infinity; AUC(last) = AUC calculated to the last observable concentration; CI = confidence interval; Cmax = maximum observed concentration; GLSM = geometric least squares mean; GLSMR = GLSM ratio.

a N: Number of observations in each formulation.

b N: Number of observations used in statistical analysis for comparison of commercial capsule formulation vs initial capsule formulation.

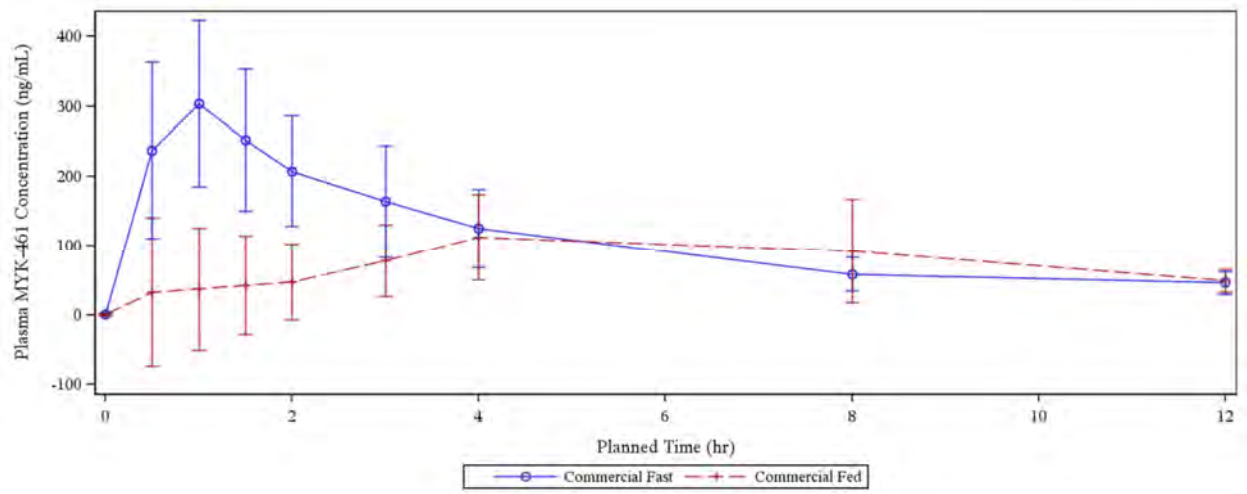
Source: MYK-461-014 CSR Table 14.2.2

Capsule 2 を投与したときの PK に及ぼす食事の影響

Capsule 2 を空腹時及び食後に単回経口投与したときの血漿中 mavacamten 濃度推移、PK パラメータ及びPKに及ぼす食事の影響を評価した結果を、それぞれFigure 1.1.12.2-2、Table 1.1.12.2-3及びTable 1.1.12.2-4 に示す。

空腹時に mavacamten を投与したときに比べ、食後に投与したときの Tmax は遅延し、Cmax は約 50%低下した。一方、AUC(INF)の減少は 12.3%であり、全体的な BA は食後投与により臨床的に重要な影響を受けなかった。定常状態における投与 0 時間から投与 24 時間後までの AUC［AUC(0-24h)］は単回投与後の AUC(INF)に相当し、平均血漿中濃度は AUC(0-24h)/24 であるため、定常状態における平均曝露量は 12.3%減少すると想定された。本試験結果は、錠剤を用いた反復用量漸増投与試験（MYK-461-003）で予備的に検討した食事の影響と同様であった。

Figure 1.1.12.2-2: Arithmetic Mean Concentration-Time Profiles in Linear Scales Comparing MYK-461 as the Intended Commercial Capsule Formulation (Capsule 2) in the Fasted versus Fed States (Pharmacokinetic Population)



Source: MYK-461-014 CSR Figure 14.2.2.3

Table 1.1.12.2-3: Key Pharmacokinetic Parameters of MYK-461 as the Intended Commercial Capsule Formulation (Capsule 2) in Fasted States versus Fed State (Pharmacokinetic Population)

Parameter (Unit)	15 mg MYK-461 Capsule 2 Fasted (N = 23)	15 mg MYK-461 Capsule 2 Fed (N = 23)
Cmax (ng/mL)	341.1 (28.0)	153.0 (56.0)
Tmax (h)	1.010 (0.50, 3.01)	4.010 (0.51, 8.06)
AUC(last) (ng･h/mL)	10240 (43.8)	9014 (44.4)
AUC(INF) (ng･h/mL)	10690 (48.4)	9395 (49.5)
%AUCextrap	2.217 (155.0)	2.003 (148.5)
Vz/F (L)	278.4 (33.8)	306.7 (28.3)
T1/2 (h)	137.5 (46.3)	133.2 (45.5)
CL/F(L/h)	1.403 (48.4)	1.597 (49.5)

%AUCextrap = percentage of AUC(INF) calculated by extrapolation; AUC = area under the concentration time curve; AUC(INF) = AUC from time 0 to infinity; AUC(last) = AUC calculated to the last observable concentration; CL/F = apparent oral clearance; Cmax = maximum observed concentration; CV = coefficient of variation; N = number of subjects studied; T1/2 = half-life; Tmax = time to reach Cmax; Vz/F = apparent volume of distribution.

For all parameters except Tmax, geometric mean (geometric CV%) were provided. For Tmax, median (range) was provided.

Source: MYK-461-014 CSR Table 14.2.1.2

Table 1.1.12.2-4: Food Effect on Pharmacokinetics of the MYK-461 Intended Commercial Capsule Formulation (Capsule 2) (Pharmacokinetic Population)

Parameter	15 mg MYK-461 Capsule 2 (Fed)			15 mg MYK-461 Capsule 2 (Fasted)			15 mg MYK-461 Capsule 2 (Fed/Fasted)		
	N[a]	GLSM	95% CI	N[a]	GLSM	95% CI	N[b]	GLSMR(%)	90% CI
Cmax (ng/mL)	23	152.29	(128.13, 181.00)	23	340.28	(286.31, 404.42)	23	44.75	(37.04, 54.08)
AUC(last) (ng･h/mL)	23	9097.54	(7661.55, 10802.67)	23	10353.56	(8719.32, 12294.10)	23	87.87	(84.01, 91.91)
AUC(INF) (ng･h/mL)	23	9488.56	(7830.66, 11497.48)	23	10815.41	(8925.67, 13105.24)	23	87.73	(83.64, 92.03)

AUC = area under the concentration time curve; AUC(INF) = AUC from time 0 to infinity; AUC(last) = AUC calculated to the last observable concentration; CI = confidence interval; Cmax = maximum observed concentration; GLSM = geometric least squares mean; GLSMR = GLSM ratio.

a N: Number of observations in each condition.

b N: Number of observations used in statistical analysis for comparison of commercial formulation (Fed) vs commercial formulation (Fasted).

Source: MYK-461-014 CSR Table 14.2.3

1.1.12.3 安全性

有害事象

本試験に組み入れられた 24 例のうち、13 例（54.2%）の被験者で計 25 件の有害事象が報告された。このうち、3 例（12.5%）7 件の有害事象は治験薬との関連ありと判定された（MYK-461-014 CSR Table 14.3.1.1）。これらの有害事象の重症度はいずれも軽度であり、治験終了までに回復した（MYK-461-014 CSR Table 14.3.1.3）。

全体で治験薬との関連ありと判定された有害事象（SOC/PT）は、胃腸障害／悪心及び神経障害／頭痛が各 2 例（8.3%）、胃腸障害／嘔吐が 1 例（4.2%）であった（MYK-461-014 CSR Table 14.3.1.4）。

有害事象及び治験薬との関連ありと判定された有害事象は、3 投与期で類似していた（MYK-461-014 CSR Table 14.3.1.2 及び Table 14.3.1.4）。

本試験では、重篤な有害事象、死亡、投与中止に至った有害事象及び特に注目すべき有害事象は報告されなかった（MYK-461-014 CSR Table 14.3.1.1）。

心電図

本試験に組み入れられた全ての被験者で、臨床的に重要な心電図所見及び心電図の変化に関連する有害事象は報告されなかった（MYK-461-014 CSR Listing 16.2.9.2.3 及び Listing 16.2.7.1）。

試験期間中に全ての被験者で 500 msec 以上の Fridericia の式で補正した QT（QTcF）間隔は認められなかった。3 投与期を通じて、QTcF 間隔のベースラインからのばらつきが認められたが、変化はわずかであった（MYK-461-014 CSR Table 14.3.6.2）。

バイタルサイン

収縮期及び拡張期血圧のベースラインからの平均変化量は、3 投与期を通じてわずかであった。心拍数に一貫した変化は認められなかった（MYK-461-014 CSR Table 14.3.6.1）。

臨床検査

本試験に組み入れられた全ての被験者で、臨床的に重要な臨床検査値の異常は報告されなかった（MYK-461-014 CSR Table 14.3.4.1）。

1.2 CV0271052 試験（参考資料：モジュール 5.3.1.2-2）

1.2.1 試験の標題

An Open-label, Randomized, Single-dose, Three-way Crossover Study to Establish Bioequivalence of 5 mg Mavacamten Capsule 1 and 5 × 1 mg Mavacamten Capsule 2 to 5 mg Mavacamten Capsule 2 in Healthy Participants

1.2.2 治験実施施設及び地域

米国 3 施設

1.2.3 試験期間

試験開始日（最初の被験者のスクリーニング日）：2023 年 1 月 [redacted] 日

試験終了日（最後の被験者の最終来院日）：2023 年 7 月 [redacted] 日

1.2.4 試験の相

第 1 相

1.2.5 目的

1.2.5.1 主要目的

健康被験者を対象として、mavacamten（開発コード：BMS-986427 又は MYK-461）5 mg カプセル（Capsule 1）× 1（以下、Treatment A とする）、5 mg カプセル（Capsule 2）× 1（以下、Treatment B とする）又は 1 mg カプセル（Capsule 2）× 5（以下、Treatment C とする）を単回経口投与したときの、Treatment A 及び B 並びに Treatment C 及び B の生物学的同等性（BE）を評価する。

1.2.5.2 副次目的

- Treatment A、B 又は C で mavacamten を単回経口投与したときの薬物動態（PK）を評価する
- Treatment A、B 又は C で mavacamten を単回経口投与したときの安全性及び忍容性を評価する

1.2.6 試験デザイン

本試験は、健康被験者を対象として mavacamten の Treatment A、B 又は C を単回経口投与したときの、Treatment A 及び B 並びに Treatment C 及び B の BE を評価する、オープンラベル、多施設共同、無作為化、3 処置、6 系列、3 期クロスオーバー試験であった。

スクリーニング期間中に CYP2C19 遺伝子型検査を含む適格性を評価した。適格性が確認された被験者は投与順が異なる 6 群のいずれかに組み入れられ、各投与期の Day -1 に治験実施医療機関に入院し、Day 1 に mavacamten の Treatment A、B 又は C が投与され、Day 4 に退院した。その後約 5 週間の間に計 5 回来院した。

本試験は、スクリーニング期（4 週間）及び 3 つの投与期（各約 5 週間）で構成された（最長約 19 週間）。

1.2.7 被験者数（計画時及び解析時）

計画時：96 例（各群 16 例）

解析時：PK 解析対象集団として 96 例（各群 16 例）

1.2.8 対象集団（選択基準及び除外基準の概要）

本試験では、スクリーニング時点の年齢が 18 歳以上 60 歳以下、BMI が 18 kg/m^2 以上 32 kg/m^2 以下であり、CYP2C19 の normal metabolizer（*1/*1）、rapid metabolizer（*1/*17）又は ultrarapid metabolizer（*17/*17）である健康男性又は女性を対象とした。

1.2.9 治験薬及び投与方法

1.2.9.1 被験薬、用法及び用量、投与期間

- Treatment A：mavacamten 5 mg カプセル（Capsule 1）× 1
- Treatment B：mavacamten 5 mg カプセル（Capsule 2）× 1
- Treatment C：mavacamten 1 mg カプセル（Capsule 2）× 5

1.2.9.2 対照薬、用法及び用量、投与期間

該当なし

1.2.10 主な評価項目

1.2.10.1 薬物動態

血漿中 mavacamten 濃度の評価用に、各投与期とも mavacamten 投与後 35（± 2）日間血液検体を採取した。PK パラメータは、最高血漿中濃度（Cmax）、投与 0 時間から濃度測定可能最終時点までの血漿中濃度時間曲線下面積［AUC(last)］、投与 0 時間から無限時間までの血漿中濃度時間曲線下面積［AUC(INF)］、投与 0 時間から投与 72 時間後までの血漿中濃度時間曲線下面積［AUC(0-72h)］、最高血漿中濃度到達時間（Tmax）、半減期（T1/2）、見かけの終末相消失速度定数（λz）、AUC(INF)に対する外挿部分の割合（%AUCextrap）、平均滞留時間（MRT）、経口クリアランス（CL/F）及び見かけの分布容積（Vz/F）であった。

1.2.10.2 安全性

安全性は、有害事象、身体所見、バイタルサイン、心電図及び臨床検査値により評価した。

1.2.11 統計手法

1.2.11.1 被験者数の設定

Cmax、AUC(last)及び AUC(INF)はいずれも対数正規分布し、変動係数（%CV）は[redacted]%、真の幾何平均値の比（GMR）は[redacted] と仮定し、3 処置、6 系列、3 期クロスオーバー試験で合計[redacted] 例（各群[redacted] 例）としたとき、これらの PK パラメータの GMR の 90%信頼区間（CI）が 0.80～1.25 の範囲内に含まれることを示す検出力は[redacted]%であった。[redacted]脱落を考慮し、96 例の被験者を登録することとした。

1.2.11.2 解析対象集団

各解析対象集団の定義を以下に示す。

- PK 解析対象集団：mavacamten が少なくとも 1 回投与され、評価可能な濃度-時間データが得られた全ての被験者
- PK パラメータ解析対象集団：mavacamten が少なくとも 1 回投与され、評価可能な PK パラメータが算出できた全ての被験者
- 安全性解析対象集団：mavacamten が少なくとも 1 回投与された全ての被験者

1.2.11.3 薬物動態

PK パラメータは、ノンコンパートメント解析を用いて血漿中濃度-実時間データから算出した。また、PK 解析対象集団を対象として被験者別の一覧を作成するとともに、PK パラメータ解析対象集団を対象として統計解析を行い、Treatment 別に要約統計量を示した。T1/2 は平均値及び標準偏差（SD）、Tmax は中央値、最小値及び最大値並びにその他の PK パラメータはいずれも幾何平均値及び%CV を示した。なお、試験実施計画書から逸脱した被験者及び PK に影響を及ぼすと推定される有害事象を発現した被験者は、PK パラメータ解析対象集団から除外した。

Treatment A、B 又は C で mavacamten を投与したときの対数変換後の Cmax、AUC(last)及び AUC(INF)を混合効果モデルで解析し、Treatment A 及び B 並びに Treatment C 及び B の BE を評価した。これらの PK パラメータの GMR の 90% CI が 0.80～1.25 の範囲内に含まれる場合に各 Treatment は生物学的に同等と判定した。Treatment B に対する Treatment A 又は Treatment B に対する Treatment C の組合せのいずれかで BE が示されなかった場合には、多重検定を考慮した Bonferroni 補正を行った上で解析を実施した。これらの PK パラメータの GMR の 95% CI が 0.80～1.25 の範囲内に含まれる場合に 2 つの Treatment は生物学的に同等と判定した。

1.2.11.4 安全性

安全性の解析は安全性解析対象集団を対象に実施した。有害事象は ICH 国際医薬用語集（MedDRA）Version 26.0 を用いてコード化した。

有害事象、バイタルサイン、身体所見、心電図及び臨床検査値を含む全ての安全性評価項目は、適宜、要約した。

1.2.12 結果

1.2.12.1 被験者の内訳、ベースライン及び人口統計学的特性

被験者 96 例のうち 83 例（86.5%）が試験を完了し、13 例（13.5%）が試験を中止した。中止理由は、試験手順不遵守が 6 例（6.3%）、追跡不能が 2 例（2.1%）並びに治験薬との関連なしと判定された有害事象（歯感染）、治験担当医師判断（COVID-19 感染による隔離困難）、尿中薬物検査陽性、マリファナ検査陽性及び被験者意思によるものが各 1 例（各 1.0%）であった（CV0271052 CSR Table 14.1.1.2）。被験者は白人（76 例、79.2%）、黒人／アフリカ系アメリカ人（18 例、18.8%）及びアジア人（2 例、2.1%）であり、ヒスパニック／ラテン系（55 例、57.3%）及び非ヒスパニック／ラテン系（41 例、42.7%）であった。年齢（平均値）は 40.1 歳であった。男性は 57 例（59.4%）、女性は 39 例（40.6%）であった（CV0271052 CSR Table 14.1.3.1）。

1.2.12.2 薬物動態

mavacamten の Treatment A、B 又は C を単回経口投与したときの血漿中 mavacamten 濃度推移及び PK パラメータの要約を、それぞれ Figure 1.2.12.2-1 及び Table 1.2.12.2-1 に示した。いずれの投与においても Tmax（中央値）は 1～1.5 時間と mavacamten は速やかに吸収され、T1/2（平均値）は約 7 日であった。Vz/F（幾何平均値）は 343～347 L、CL/F は 1.52～1.59 L/h であった。

BE を Treatment B に対する Treatment A 並びに Treatment B に対する Treatment C の組合せで Cmax、AUC(last)及び AUC(INF)の GMR の 90% CI で評価したところ、0.80～1.25 の範囲内に含まれたのが Treatment B に対する Treatment A の組合せのみであったため（Table 1.2.12.2-2）、多重検定を考慮した Bonferroni 補正により p 値を調整し（p = 0.05）、Treatment 間の各 PK パラメータの GMR の 95% CI により評価した。

Bonferroni 補正後の PK パラメータの BE の評価結果を Table 1.2.12.2-3 に示した。

Treatment B に対する Treatment A では、AUC(last)、AUC(INF)及び Cmax の GMR（95% CI）は、それぞれ 1.052（0.907, 1.221）、0.981（0.950, 1.014）及び 1.076（0.935, 1.239）であった。全ての PK パラメータで 95% CI が 0.80～1.25 の範囲内であり、BE が示された。

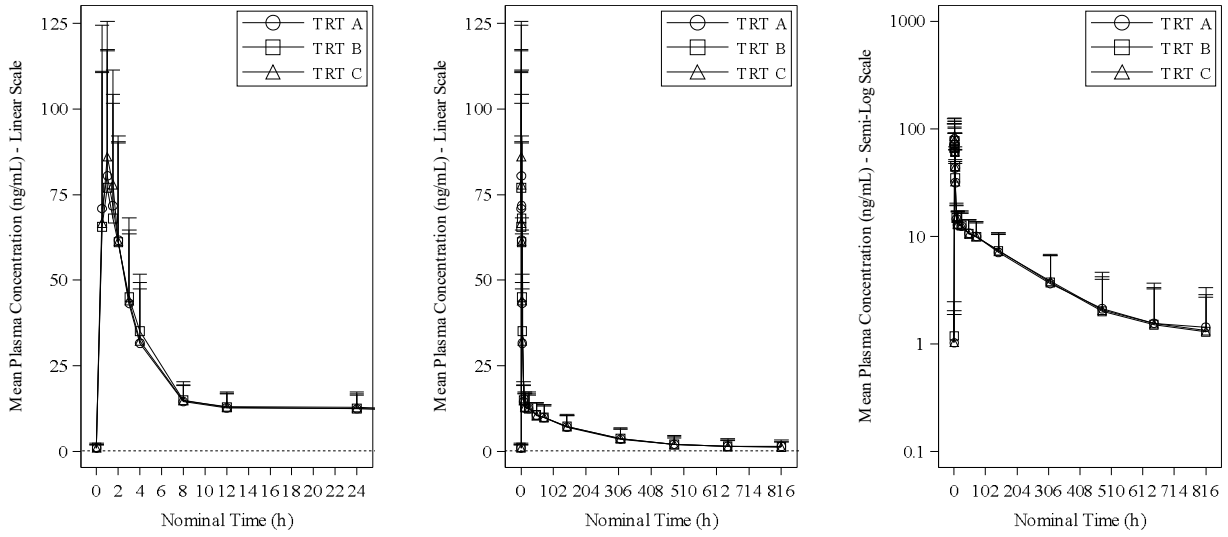
一方、Treatment B に対する Treatment C では、AUC(last)、AUC(INF)及び Cmax の GMR（95% CI）は、それぞれ 1.130（0.974, 1.312）、1.020（0.987, 1.053）及び 1.109（0.964, 1.275）であり、AUC(INF)は類似していたが、Treatment C の AUC(last)及び Cmax は Treatment B に比べ、それぞれ 13%及び 11%増加した。

第 3 投与期に Treatment B を投与された 1 例の被験者（CYP2C19 normal metabolizer *1/*1）は、評価可能な濃度-時間データが少なく、また、測定された血漿中 mavacamten 濃度が他の投与期に比べ非

常に低かったため、本被験者の全データを除外して、感度分析を実施した（Table 1.2.12.2-4）。その結果、Treatment B に対する Treatment A の AUC(last)、AUC(INF)及び Cmax の GMR（90% CI）は、それぞれ 0.986（0.961, 1.012）、0.981（0.955, 1.008）及び 1.022（0.944, 1.106）であり、Treatment B に対する Treatment C の AUC(last)、AUC(INF)及び Cmax の GMR（90% CI）は、それぞれ 1.021（0.995, 1.047）、1.020（0.992, 1.048）及び 1.039（0.960, 1.124）であった。いずれも 90% CI は 0.80～1.25 の範囲内であり、BE の評価基準を満たした。

感度分析の結果から、主解析で Treatment B 及び C の組合せで BE の評価基準の上限を超えた要因は、第 3 投与期に Treatment B を投与された 1 例の被験者で明らかな外れ値を示したためと推察された。したがって、Treatment A 及び C を投与したときの PK は、いずれも Treatment B を投与したときと類似していることが示唆された。

Figure 1.2.12.2-1: Mean (+SD) BMS-986427 Plasma Concentration (ng/mL) vs. Time (Evaluable Pharmacokinetic Population)



TRT A = 5 mg mavacamten capsule 1; TRT B = 5 mg mavacamten capsule 2; TRT C = 5 × 1 mg mavacamten capsule 2.

lower limit of quantification (LLOQ) = 0.2 ng/mL; <LLOQ values were treated as 'missing' for the calculation of mean and SD values.

Source: CV0271052 CSR Figure 14.4.2.3

Table 1.2.12.2-1: Summary Statistics of BMS-986427 Pharmacokinetic Parameters (Evaluable Pharmacokinetic Population)

Parameter / Statistic	Treatment			Treatment Ratio		Treatment Difference	
	A	B	C	A / B	C / B	A - B	C - B
Cmax (ng/mL)							
Geo, Mean [N]	96.4 [88]	88.7 [87]	99.1 [87]	1.01 [82]	1.12 [83]	-	-
(Geo.%CV)	(44)	(81)	(40)	(50)	(93)	-	-
AUC(last) (h*ng/mL)							
Geo, Mean [N]	2981 [88]	2678 [86]	3057 [85]	0.992 [82]	1.13 [81]	-	-
(Geo.%CV)	(54)	(135)	(52)	(17)	(120)	-	-
AUC(INF) (h*ng/mL)							
Geo, Mean [N]	3184 [88]	3144 [85]	3285 [85]	0.987 [82]	1.02 [80]	-	-
(Geo.%CV)	(62)	(60)	(59)	(19)	(16)	-	-
AUC(0-72h) (h*ng/mL)							
Geo, Mean [N]	984 [88]	993 [86]	995 [86]	0.990 [82]	0.999 [81]	-	-
(Geo.%CV)	(32)	(31)	(30)	(13)	(12)	-	-
Tmax (h)							
Median [N]	1.00 [88]	1.50 [87]	1.00 [87]	-	-	0.000 [82]	-0.433 [83]
(Min - Max)	(0.500 – 4.00)	(0.500 – 4.00)	(0.500 – 4.00)	-	-	(-3.000 – 2.50)	(-3.500 – 3.50)
T1/2 (h)							
Mean [N]	172 [88]	169 [85]	177 [85]	1.02 [82]	1.04 [80]	-	-
(SD)	(98.0)	(97.5)	(102.9)	(0.204)	(0.208)	-	-
CL/F (L/h)							
Geo, Mean [N]	1.57 [88]	1.59 [85]	1.52 [85]	1.01 [82]	0.984 [80]	-	-
(%CV)	(62)	(60)	(59)	(19)	(16)	-	-
Vz/F (L)							
Geo, Mean [N]	347 [88]	343 [85]	343 [85]	1.01 [82]	1.00 [80]	-	-
(%CV)	(35)	(40)	(31)	(23)	(22)	-	-

AUC = area under the concentration time curve; AUC(INF) = AUC from time zero to infinity; AUC(0-72h) = AUC from time zero to 72 hours; AUC(last) = AUC calculated to the last observable concentration; CL/F = apparent oral clearance; Cmax = maximum observed concentration; N = number of subjects with valid observations; T1/2 = half-life; Tmax = time to reach Cmax; Vz/F = apparent volume of distribution.

Treatment A = 5 mg mavacamten capsule 1; Treatment B = 5 mg mavacamten capsule 2; Treatment C = 5 × 1 mg mavacamten capsule 2.

Source: CV0271052 CSR Table 14.4.2.3

Table 1.2.12.2-2: Statistical Analysis of BMS-986427 (Evaluable Pharmacokinetic Population)

Treatment and Comparison	N	On Original Scale	
		Adjusted Geo. Mean	90% CI
AUC(last) (ng*h/mL)			
TRT A vs TRT B	82	1.052	(0.929, 1.192)
TRT C vs TRT B	81	1.130	(0.998, 1.280)
AUC(INF) (ng*h/mL)			
TRT A vs TRT B	82	0.981	(0.955, 1.008)
TRT C vs TRT B	80	1.020	(0.992, 1.048)
Cmax (ng/mL)			
TRT A vs TRT B	82	1.076	(0.957, 1.211)
TRT C vs TRT B	83	1.109	(0.986, 1.246)

AUC = area under the concentration time curve; AUC(INF) = AUC from time zero to infinity; AUC(last) = AUC calculated to the last observable concentration; Cmax = maximum observed concentration; N = number of subjects with valid observations.

TRT A = 5 mg mavacamten capsule 1; TRT B = 5 mg mavacamten capsule 2; TRT C = 5 × 1 mg mavacamten capsule 2.

Source: CV0271052 CSR Table 14.4.2.7

Table 1.2.12.2-3: Bioequivalence Assessment of BMS-986427 PK Parameters after Bonferroni Correction (Evaluable Pharmacokinetic Population)

Treatment and Comparison	N	On Original Scale	
		Adjusted Geo. Mean	95% CI
AUC(last) (ng*h/mL)			
TRT A vs TRT B	82	1.052	(0.907, 1.221)
TRT C vs TRT B	81	1.130	(0.974, 1.312)
AUC(INF) (ng*h/mL)			
TRT A vs TRT B	82	0.981	(0.950, 1.014)
TRT C vs TRT B	80	1.020	(0.987, 1.053)
Cmax (ng/mL)			
TRT A vs TRT B	82	1.076	(0.935, 1.239)
TRT C vs TRT B	83	1.109	(0.964, 1.275)

AUC = area under the concentration time curve; AUC(INF) = AUC from time zero to infinity; AUC(last) = AUC calculated to the last observable concentration; Cmax = maximum observed concentration; N = number of subjects with valid observations.

TRT A = 5 mg mavacamten capsule 1; TRT B = 5 mg mavacamten capsule 2; TRT C = 5 × 1 mg mavacamten capsule 2.

Source: CV0271052 CSR Table 14.4.2.7.1

Table 1.2.12.2-4: Bioequivalence Assessment of BMS-986427 PK Parameters Excluding Outlier (Evaluable Pharmacokinetic Population)

Treatment and Comparison	N	On Original Scale	
		Adjusted Geo. Mean	90% CI
AUC(last) (ng*h/mL)			
TRT A vs TRT B	82	0.986	(0.961, 1.012)
TRT C vs TRT B	80	1.021	(0.995, 1.047)
AUC(INF) (ng*h/mL)			
TRT A vs TRT B	82	0.981	(0.955, 1.008)
TRT C vs TRT B	80	1.020	(0.992, 1.048)
Cmax (ng/mL)			
TRT A vs TRT B	82	1.022	(0.944, 1.106)
TRT C vs TRT B	82	1.039	(0.960, 1.124)

AUC = area under the concentration time curve; AUC(INF) = AUC from time zero to infinity; AUC(last) = AUC calculated to the last observable concentration; Cmax = maximum observed concentration; N = number of subjects with valid observations.

TRT A = 5 mg mavacamten capsule 1; TRT B = 5 mg mavacamten capsule 2; TRT C = 5 × 1 mg mavacamten capsule 2.

Source: CV0271052 CSR Table 14.4.2.7.2

1.2.12.3 安全性

Teratment A で 19 例（21.1%）、Treatment B で 16 例（17.8%）及び Treatment C で 23 例（25.6%）に少なくとも 1 件の有害事象が認められた。Treatment 間で有害事象が発現した被験者の割合に明らかな違いは認められなかった（CV0271052 CSR Table 14.3.1.1）。

最も多く認められた器官別大分類別の有害事象は、神経系障害（17 例、17.7%）、胃腸障害（10 例、10.4%）、筋骨格系および結合組織障害（9 例、9.4%）、感染症および寄生虫症（7 例、7.3%）及び傷害、中毒および処置合併症（6 例、6.3%）であった（CV0271052 CSR Table 14.3.1.1）。

有害事象の重症度はほとんどの事象（83 件中 77 件、92.8%）で軽度であった。Treatment A で 1 件の中等度の有害事象（関節痛）が 1 例（1.1%）、Treatment B で 2 件の中等度の有害事象（関節痛及び靭帯捻挫）が各 1 例（1.1%）並びに Treatment C で 1 件の重度の有害事象（関節滲出液）が 1 例（1.1%）及び 2 件の中等度の有害事象（四肢痛及び上気道感染）が各 1 例（1.1%）で報告された（CV0271052 CSR Table 14.3.1.2）。

治験薬と関連ありと判定された有害事象は、Treatment A で疲労及び食欲亢進の 2 例（2.2%）、Treatment B で頭痛及び疲労の 2 例（2.2%）並びに Treatment C で疲労の 1 例（1.1%）であった（CV0271052 CSR Table 14.3.1.3）。

死亡は認められなかった。Treatment C で重篤な有害事象（関節滲出液）が 1 例（1.1%）で認められたが、治験薬との関連なしと判定された。Treatment C で有害事象（歯感染、第 1 投与期、Day 17 に発現）のため 1 例（1.1%）が試験を中止した（CV0271052 CSR Appendix 16.2.7.2, Appendix 16.2.7.3, Appendix 16.2.7.4）。

全体として、mavacamten の Treatment A、B 及び C を単回経口投与したときの安全性及び忍容性は良好であった。

1.3 CV0271090 試験（参考資料：モジュール 5.3.1.2-3）

1.3.1 試験の標題

An Open-label, Randomized, Single-dose, 2-way Crossover Study to Establish Bioequivalence of 1 × 15-mg Mavacamten Capsule to 3 × 5-mg Mavacamten Capsules in Healthy Participants

1.3.2 治験実施施設及び地域

米国 2 施設

1.3.3 試験期間

試験開始日（最初の被験者のスクリーニング日）：2023 年 2 月 ■ 日

試験終了日（最後の被験者の最終来院日）：2023 年 8 月 ■ 日

1.3.4 試験の相

第 1 相

1.3.5 目的

1.3.5.1 主要目的

健康被験者を対象として、mavacamten（開発コード：BMS-986427 又は MYK-461）15 mg カプセル × 1（以下、Treatment A とする）又は 5 mg カプセル × 3（以下、Treatment B とする）を単回経口投与したときの生物学的同等性（BE）を評価する。

1.3.5.2 副次目的

- Treatment A 又は B で mavacamten を単回経口投与したときの薬物動態（PK）を評価する
- Treatment A 又は B で mavacamten を単回経口投与したときの安全性及び忍容性を評価する

1.3.6 試験デザイン

本試験は、健康被験者を対象として mavacamten の Treatment A 又は B を単回経口投与したときの BE を評価する、オープンラベル、多施設共同、無作為化、2 処置、2 系列、2 期クロスオーバー試験であった。

スクリーニング期間中に CYP2C19 遺伝子型検査を含む適格性を評価した。適格性が確認された被験者は投与順が異なる 2 群のいずれかに組み入れられ、各投与期の Day -1 に治験実施医療機関に入院し、Day 1 に mavacamten の Treatment A 又は B が投与され、Day 4 に退院した。その後約 6 週間の間に計 6 回来院した。

本試験は、スクリーニング期（4 週間）及び 2 つの投与期（各約 6 週間）で構成された（最長約 16 週間）。

1.3.7　被験者数（計画時及び解析時）

計画時：84 例（各群 42 例）

解析時：PK 解析対象集団として 84 例（各群 42 例）

1.3.8　対象集団（選択基準及び除外基準の概要）

本試験では、スクリーニング時点の年齢が 18 歳以上 60 歳以下、BMI が 18 kg/m^2 以上 32 kg/m^2 以下であり、CYP2C19 の normal metabolizer（*1/*1）、rapid metabolizer（*1/*17）又は ultrarapid metabolizer（*17/*17）である健康男性又は女性を対象とした。

1.3.9　治験薬及び投与方法

1.3.9.1　被験薬、用法及び用量、投与期間

- Treatment A：mavacamten 15 mg カプセル × 1
- Treatment B：mavacamten 5 mg カプセル × 3

1.3.9.2　対照薬、用法及び用量、投与期間

該当なし

1.3.10　主な評価項目

1.3.10.1　薬物動態

血漿中 mavacamten 濃度の評価用に、第 1 投与期は mavacamten 投与後 40 日間及び第 2 投与期は mavacamten 投与後 40（+ 5）日間血液検体を採取した。PK パラメータは、最高血漿中濃度（Cmax）、投与 0 時間から濃度測定可能最終時点までの血漿中濃度時間曲線下面積［AUC(last)］、投与 0 時間から無限時間までの血漿中濃度時間曲線下面積［AUC(INF)］、投与 0 時間から投与 72 時間後までの血漿中濃度時間曲線下面積［AUC(0-72h)］、最高血漿中濃度到達時間（Tmax）、半減期（T1/2）、見かけの終末相消失速度定数（λz）、AUC(INF)に対する外挿部分の割合（%AUCextrap）、平均滞留時間（MRT）、経口クリアランス（CL/F）及び見かけの分布容積（Vz/F）であった。

1.3.10.2　安全性

安全性は、有害事象、バイタルサイン、心電図、身体検査所見及び臨床検査値により評価した。

1.3.11　統計手法

1.3.11.1　被験者数の設定

Cmax、AUC(last)、AUC(INF)及び AUC(0-72h)はいずれも対数正規分布し、変動係数（%CV）は[redacted]%、真の幾何平均値の比（GMR）は[redacted] であると仮定し、2 処置、2 系列、2 期クロスオーバー試験で合計[redacted] 例（各群[redacted] 例）としたとき、これらの PK パラメータの GMR の 90%信頼区間（CI）が 0.80～1.25 の範囲内に含まれることを示す検出力は[redacted]%であった。少なくとも[redacted] 例（各群[redacted] 例）の評価可能な被験者が得られるよう、約 84 例の被験者（各群 42 例）を登録することとした。

1.3.11.2 解析対象集団

各解析対象集団の定義を以下に示す。

- PK 解析対象集団：mavacamten が少なくとも 1 回投与され、評価可能な濃度-時間データが得られた全ての被験者
- PK パラメータ解析対象集団：PK 解析対象集団のサブ解析集団であり、少なくとも 1 つの評価可能な PK パラメータが算出できた全ての被験者
- 安全性解析対象集団：mavacamten が少なくとも 1 回投与された全ての被験者

1.3.11.3 薬物動態

PK パラメータは、ノンコンパートメント解析を用いて血漿中濃度-実時間データから算出した。また、PK 解析対象集団を対象として被験者別の一覧を作成するとともに、PK パラメータ解析対象集団を対象として統計解析を行い、Treatment 別に要約統計量を示した。T1/2 は平均値及び標準偏差（SD）、Tmax は中央値、最小値及び最大値並びにその他の PK パラメータは幾何平均値及び%CV を示した。なお、試験実施計画書から逸脱した被験者及び PK に影響を及ぼすと推定される有害事象を発現した被験者は、PK パラメータ解析対象集団から除外した。

Treatment A 又は B で mavacamten を投与したときの対数変換後の Cmax、AUC(last)、AUC(INF)及び AUC(0-72h)を投与群、投与期及び Treatment を固定効果、投与群内の被験者を変量効果とした分散分析（ANOVA）を用いて解析し、Treatment A 及び B の BE を評価した。これらの PK パラメータの GMR の 90% CI が 0.80～1.25 の範囲内に含まれる場合に 2 つの Treatment は生物学的に同等であると判定した。

1.3.11.4 安全性

安全性の解析は安全性解析対象集団を対象に実施した。有害事象は ICH 国際医薬用語集（MedDRA）Version 26.0 を用いてコード化した。有害事象は、器官別大分類（SOC）別、基本語（PT）別及び Treatment 別に一覧にするとともに要約した。

死亡又は投与中止に至った有害事象、バイタルサイン、臨床検査値、身体検査所見の異常、心電図及び心電図データの異常は一覧にした。

1.3.12 結果

1.3.12.1 被験者の内訳、ベースライン及び人口統計学的特性

被験者 84 例のうち 74 例（88.1%）が試験を完了し、10 例（11.9%）が試験を中止した。中止理由は、被験者の申し出による試験からの離脱が 3 例（3.6%）、追跡不能が 2 例（2.4%）、COVID-19 関連の有害事象、薬物検査陽性（第 1 投与期、Day 14）、コチニン検査陽性（第 1 投与期、Day 40）、テトラヒドロカンナビル検査陽性（第 2 投与期、Day 14）並びに非来院（第 1 投与期、Day 35）及びその後の同意撤回が各 1 例（各 1.2%）であった（CV0271090 CSR Table 14.1.1.2）。

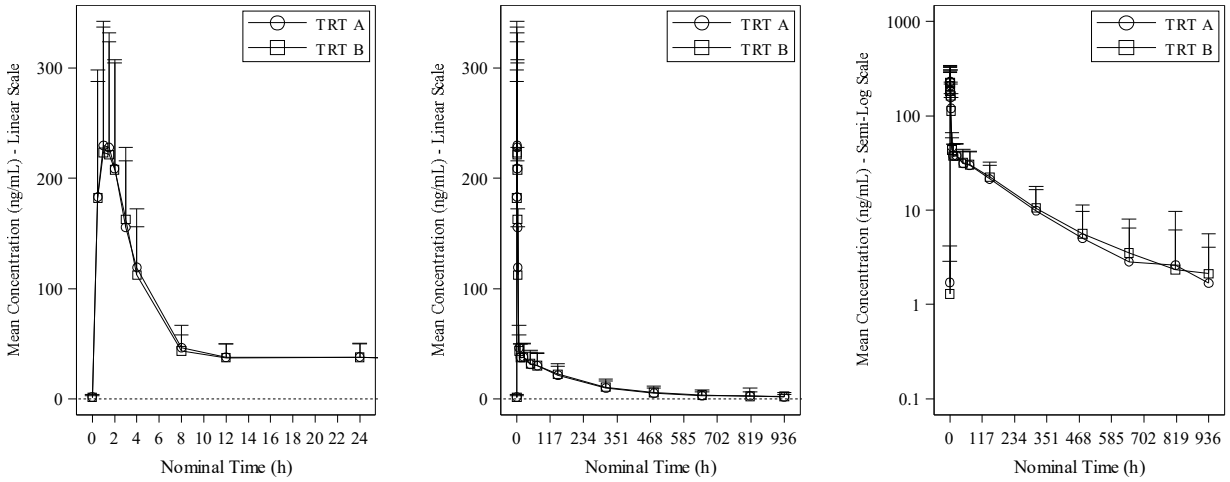
ほとんどの被験者が白人（71 例、84.5%）であり、非ヒスパニック／ラテン系（41 例、48.8%）及びヒスパニック／ラテン系（42 例、50.0%）であった。年齢（平均値）は 36.2 歳であった。男性は 46 例（54.8%）、女性は 38 例（45.2%）であった（CV0271090 CSR Table 14.1.3.1）。

1.3.12.2 薬物動態

mavacamten の Treatment A 又は B を単回経口投与したときの血漿中 mavacamten 濃度推移及び PK パラメータの要約を、それぞれ Figure 1.3.12.2-1 及び Table 1.3.12.2-1 に示した。mavacamten の Treatment A 又は B を単回経口投与したとき、いずれも Tmax（中央値）1.50 時間と速やかに吸収され、T1/2（平均値）は約 7 日であった。Vz/F（幾何平均値）は 333～338 L、CL/F は 1.57～1.62 L/h であった。AUC 及び Cmax の GMR はいずれも約 1 であり、Treatment A 及び B で類似していた。

BE 評価を実施した結果を Table 1.3.12.2-2 に示した。AUC(last)、AUC(INF)、AUC(0-72h)及び Cmax の GMR（90% CI）は、それぞれ 1.005（0.979, 1.031）、1.007（0.981, 1.034）、1.011（0.990, 1.032）及び 1.023（0.949, 1.104）であった。全ての PK パラメータで 90% CI が 0.80～1.25 の範囲内であり、Treatment A 及び B の BE が示された。

Figure 1.3.12.2-1: Mean (+SD) BMS-986427 Plasma Concentration Profile vs. Time (Evaluable Pharmacokinetic Population)



TRT A = 1 × 15 mg mavacamten capsule; TRT B = 3 × 5 mg mavacamten capsules.
Dotted line in linear plots represents lower limit of quantification (LLOQ).
LLOQ = 0.2 ng/mL; <LLOQ values were treated as 'missing' for the calculation of mean and SD values.
Source: CV0271090 CSR Figure 14.4.2.3

Table 1.3.12.2-1: Summary Statistics of BMS-986427 Pharmacokinetic Parameters (Evaluable Pharmacokinetic Population)

Parameter Statistic	Treatment		Treatment Ratio	Treatment Difference
	A	B	A / B	A - B
Cmax (ng/mL)				
Geo, Mean [N]	286 [77]	283 [77]	1.02 [73]	
(Geo.%CV)	(39)	(38)	(41)	
AUC(last) (h*ng/mL)				
Geo, Mean [N]	9004 [77]	9257 [77]	1.00 [73]	
(Geo.%CV)	(45)	(51)	(14)	
AUC(INF) (h*ng/mL)				
Geo, Mean [N]	9249 [77]	9575 [77]	1.01 [73]	
(Geo.%CV)	(48)	(55)	(11)	
AUC(0-72h) (h*ng/mL)				
Geo, Mean [N]	3038 [77]	3006 [77]	1.01 [73]	
(Geo.%CV)	(31)	(31)	(11)	
Tmax (h)				
Median [N]	1.50 [77]	1.50 [77]		0.000 [73]
(Min-Max)	(0.500 – 4.05)	(0.500 – 3.08)		(-2.083 – 3.50)
T1/2 (h)				
Mean [N]	155 [77]	166 [77]	1.01 [73]	
(SD)	(72.0)	(93.5)	(0.198)	
CL/F (L/h)				
Geo, Mean [N]	1.62 [77]	1.57 [77]	0.994 [73]	
(%CV)	(48)	(55)	(14)	
Vz/F (L)				
Geo, Mean [N]	333 [77]	338 [77]	0.987 [73]	
(%CV)	(33)	(35)	(19)	

AUC = area under the concentration time curve; AUC(INF) = AUC from time zero to infinity; AUC(0-72h) = AUC from time zero to 72 hours; AUC(last) = AUC calculated to the last observable concentration; CL/F = apparent oral clearance; Cmax = maximum observed concentration; N = number of subjects with valid observations; T1/2 = half-life; Tmax = time to reach Cmax; Vz/F = apparent volume of distribution.

Treatment A = 1 × 15 mg mavacamten capsule; Treatment B = 3 × 5 mg mavacamten capsules.

Source: CV0271090 CSR Table 14.4.2.3

Table 1.3.12.2-2: Bioequivalence Assesment of BMS-986427 (pooled sites data) (Evaluable Pharmacokinetic Population)

Analyte = BMS-986427 Parameter (unit)	Geometric Mean Ratio (90% CI) [N] TRT A vs. TRT B
Cmax (ng/mL)	1.023 (0.949, 1.104) [77]
AUC(INF) (h*ng/mL)	1.007 (0.981, 1.034) [77]
AUC(last) (h*ng/mL)	1.005 (0.979, 1.031) [77]
AUC(0-72h) (h*ng/mL)	1.011 (0.990, 1.032) [77]

AUC = area under the concentration time curve; AUC(INF) = AUC from time zero to infinity; AUC(0-72h) = AUC from time zero to 72 hours; AUC(last) = AUC calculated to the last observable concentration; Cmax = maximum observed concentration; N = number of subjects with valid observations.

TRT A = 1 × 15 mg mavacamten capsule; TRT B = 3 × 5 mg mavacamten capsules.

Source: CV0271090 CSR Table 14.4.2.7

1.3.12.3 安全性

Treatment A で 19 例（24.1%）及び Treatment B で 23 例（28.4%）、計 36 例（42.9%）に少なくとも 1 件の有害事象が認められた。Treatment 間で有害事象が発現した被験者数に明らかな違いは認められなかった。最も多く認められた有害事象は頭痛（5 例、6.0%）であり、Treatment A で 3 例（3.8%）及び Treatment B で 2 例（2.5%）であった。その他の有害事象の発現例数はいずれも全体で 5 例未満であった（CV0271090 CSR Table 14.3.1.1）。

治験薬との関連ありと判定された有害事象は、Treatment A で 2 例（2.5%）（頭痛、悪心及び浮動性めまい並びに尿中赤血球の各 1 例）及び Treatment B で 3 例（3.7%）（動悸及び胸部不快感、丘疹並びに疲労の各 1 例）であった（CV0271090 CSR Table 14.3.1.3、Listing 16.2.7.1）。

軽度の有害事象が 26 例（31.0%）及び中等度の有害事象が 10 例（11.9%）で報告された。重度の有害事象は認められなかった。Treatment 間で有害事象の重症度に明らかな違いは認められなかった。試験期間を通して、死亡及び重篤な有害事象は報告されなかった（CV0271090 CSR Table 14.3.1.2 及び Appendix 16.2.7.2、Appendix 16.2.7.3）。

身体検査所見の異常が 24 例（28.6%）で報告された（CV0271090 CSR Appendix 16.2.8.4.1）。

有害事象に関連した臨床検査値の異常が 5 例（6.0%）で報告された（CV0271090 CSR Appendix 16.2.7.1、Appendix 16.2.8.1.3）。

心電図及びバイタルサインに関連した有害事象は報告されなかった（CV0271090 CSR Table 14.3.4.2.1、Table 14.3.4.3.2）。

有害事象（COVID-19）により 1 例（1.2%）が第 1 投与期で試験を中止した（CV0271090 CSR Table 14.1.1.2）。

全体として、健康成人被験者に Treatment A 及び B を投与したときの安全性プロファイルは類似していた。

2 ヒト生体試料を用いた薬物動態関連の試験

該当なし

3 臨床薬物動態（PK）試験

3.1 MYK-461-002 試験（参考資料：モジュール 5.3.3.1-1）

3.1.1 試験の標題

Safety, Tolerability, Preliminary Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of Single Ascending Oral Doses of MYK-461 in Healthy Volunteers

3.1.2 治験実施施設及び地域

英国 1 施設

3.1.3 試験期間

試験開始日（最初の被験者の登録日）：2015 年 1 月 ■ 日

試験終了日（最後の被験者の試験完了日）：2015 年 7 月 ■ 日

3.1.4 試験の相

第 1 相

3.1.5 目的

3.1.5.1 主要目的

健康被験者に mavacamten（開発コード：BMS-986427 又は MYK-461）を単回経口投与したときの安全性及び忍容性を予備的に評価する。

3.1.5.2 副次目的

健康被験者に mavacamten を単回経口投与したときの mavacamten 及びそのエナンチオマーである MYK-460 のヒト薬物動態（PK）を予備的に評価する。

3.1.5.3 探索的目的

- 健康被験者に mavacamten を投与したときの心電図に対する潜在的な影響を評価する
- 健康被験者での mavacamten の臨床薬力学（PD）［経胸壁心エコー検査（TTE）により測定した左室駆出率（LVEF）（Simpson 法を用いて算出）のベースラインからの変化量］を評価する
- 健康被験者での mavacamten の尿中 PK（及び、可能な場合は代謝物の尿中及び血漿中 PK）を評価する
- 健康被験者に mavacamten を投与したときの骨格筋活動の指標として等尺性握力の潜在的な変化を評価する
- 臨床的に意味のある評価項目を用いた将来の研究により決定される有効性又は安全性関連パラメータの遺伝的バイオマーカー、並びに血中バイオマーカー（例：疾患活動性、代謝経路、有効性又は安全性指標に関連するナトリウム利尿ペプチド又はプロテオーム解析による血中タンパク質）について探索的に検討する

3.1.6 試験デザイン

本試験は、健康被験者を対象としたランダム化、二重盲検、プラセボ対照、逐次コホート、単回漸増（経口）投与試験であった。

投与開始前 28 日以内にスクリーニングを行い、適格基準を満たした被験者を各コホート 8 例ずつ登録し、mavacamten 群又はプラセボ群に 3:1 の比でランダムに割り付けた。

被験者は Day -1 から Day 5 まで治験実施医療機関に入院し、Day 7、10、14、21 及び 28 に安全性の追跡調査のため再度来院した。各被験者に対し、Day 1 に mavacamten 又はプラセボを単回経口投与した。最初のコホートでは、投与後 0.25、0.5、1、1.5、2、3、4、6、8、12、24、48、72 及び 96 時間並びに Day 7、10、14、21 及び 28（又は早期中止時）に血漿中 mavacamten 濃度測定用の血液検体を連続的に採取した。以降のコホートでは血液検体の採取時間に関して若干の変更を加えた。尿検査では、投与後 0～8 時間と、投与後 8 時間 1 分～24 時間の 2 回に分けて蓄尿を行った。TTE 及び握力評価は、スクリーニング時並びに Day 1、2、3、5、10、14 及び 28 に実施した。全被験者で Day 1 から治験終了時まで安全性モニタリングを行った。治験終了時評価は Day 28 又は早期中止時に実施した。

mavacamten の開始用量は 1.0 mg であった。開始用量を超える用量及び予定用量の調節については、ヒトでのデータを取得・精査した上で安全性評価委員会が決定した。各用量レベルでセンチネル投与を採用し、最初の 2 例（mavacamten 群及びプラセボ群の各 1 例）で投与後 48 時間にわたり安全性の追跡調査を実施してから、以降の被験者に対し投与を行うこととした。

3.1.7 被験者数（計画時及び解析時）

計画時：最大 64 例［各コホート 8 例（mavacamten 群 6 例、プラセボ群 2 例）］

解析時：安全性解析対象集団として 6 コホート、合計 48 例［各コホート 8 例（mavacamten 群 6 例、プラセボ群 2 例）］

3.1.8 対象集団（選択基準及び除外基準の概要）

本試験では、18～55 歳で、BMI が 18～30 kg/m^2 であり、LVEF が 55%以上の健康男性及び女性を対象とした。授乳中又は妊娠可能な女性は除外した。女性パートナー（閉経後の者を含む）がいる男性被験者は、試験期間中及び治験薬の最終投与後 3 ヵ月まで効果の高い避妊法を使用することとした。

3.1.9 治験薬及び投与方法

3.1.9.1 被験薬、用法及び用量、投与期間

mavacamten 1 mg、2 mg、6 mg、12 mg、24 mg 又は 48 mg を含有する懸濁液をシリンジにより単回経口投与した。6 mg 以上の用量は、15 分間隔で 8 回に分けて投与した。

3.1.9.2 対照薬、用法及び用量、投与期間

プラセボを単回経口投与した。

3.1.10 主な評価項目

3.1.10.1 安全性

- 有害事象
- 臨床検査値
- バイタルサイン
- 12 誘導心電図
- ホルター心電図
- 連続テレメトリー式心電図
- 身体所見

3.1.10.2 薬物動態

- 投与後 0.25、0.5、1、1.5、2、3、4、6 及び 8 時間の血漿中 mavacamten 濃度
- 投与後 0～8 時間及び投与後 8 時間 1 分～24 時間の尿中 mavacamten 濃度
- 投与 0 時間から濃度測定可能最終時点までの血漿中濃度時間曲線下面積［AUC(last)］
- 投与 0 時間から投与 24 時間後までの血漿中濃度時間曲線下面積［AUC(0-24h)］
- 投与 0 時間から無限時間までの血漿中濃度時間曲線下面積［AUC(INF)］
- AUC(INF)に対する外挿部分の割合（%AUCextrap）
- 最高血漿中濃度（Cmax）
- 最高血漿中濃度到達時間（Tmax）
- 消失速度定数（Kel）
- 半減期（T1/2）
- 経口投与後の平均通過時間［MTT(INF)］
- 投与 0 時間から投与 24 時間後までの累積尿中排泄量［Ae(0-24h)］
- 累積尿中排泄率（Ae%）
- 腎クリアランス（CLr）

3.1.10.3 薬力学

以下の TTE パラメータを評価した。

- LVEF
- 左室流出路速度時間積分値（LVOT-VTI）
- 左室内径短縮率（LVFS）

また、骨格筋活動の指標として等尺性握力も評価した。

3.1.11 統計手法

3.1.11.1 被験者数の設定

本試験では、評価可能な健康被験者を最大 64 例［各コホート 8 例（mavacamten 群 6 例、プラセボ群 2 例）］登録する計画とした。この被験者数は、忍容性及び安全性パラメータ並びに Cmax を含む PK プロファイルを評価する上で適切な例数として設定した。

3.1.11.2 解析対象集団

各解析対象集団の定義を以下に示す。

- 安全性解析対象集団：ランダム化され、治験薬（mavacamten 又はプラセボ）をその投与量に関わらず投与された被験者
- PK 解析対象集団：ランダム化された被験者のうち、治験薬をその投与量に関わらず投与され、検出可能なレベルの PK データを有する被験者
- TTE 解析対象集団：ランダム化された被験者のうち、治験薬をその投与量に関わらず投与され、TTE データが得られた被験者
- 握力解析対象集団：ランダム化された被験者のうち、治験薬をその投与量に関わらず投与され、握力データが得られた被験者

3.1.11.3 薬物動態

PK 解析は PK 解析対象集団を対象に実施した。PK データは投与群別に要約し、プラセボ群については全コホートの被験者のデータを統合した。

mavacamten 及びそのエナンチオマーである MYK-460 の血漿中濃度-時間データを被験者ごとに示した。血漿中 mavacamten 及び MYK-460 の PK パラメータについて要約統計量［被験者数、算術平均値、標準偏差（SD）、変動係数（CV%）、中央値、最小値及び最大値］を算出した。さらに、Cmax、AUC(last)、AUC(0-24h)、AUC(INF)及び%AUCextrap について幾何平均値及び幾何 CV%を算出した。

3.1.11.4 薬力学

PD 解析は TTE 解析対象集団及び握力解析対象集団を対象に実施した。LVEF は、TTE 測定値に基づき、Simpson 法を用いて算出した。LVEF、LVOT-VTI 及び LVFS について記述統計量を算出した。正式な統計学的検定は行わなかった。投与開始時間と用量の関係に着目し、各パラメータのベースラインからの平均変化率をプラセボ群と比較した。血漿中 mavacamten 濃度と LVEF 又は LVFS の関係について、時点及び用量別に回帰分析を実施した。本解析では、血漿中 mavacamten 濃度を独立変数、TTE パラメータ（LVEF 又は LVFS）のベースラインからの変化量を従属変数とした。握力及びそのベースラインからの変化量については、記述統計量を算出した。

3.1.11.5 安全性

安全性評価項目の解析は安全性解析対象集団を対象に実施した。安全性データは記述統計量及び被験者ごとの測定値を用いて解析した。正式な統計学的検定は行わなかった。有害事象は ICH 国際医薬用語集（MedDRA）Version 17.0 を用いてコード化した。

3.1.12 結果

3.1.12.1 被験者の内訳、ベースライン及び人口統計学的特性

3.1.12.1.1 被験者の内訳

本試験では、48 例が組み入れられ、36 例（各コホート 6 例）に mavacamten、12 例（各コホート 2 例）にプラセボが投与された。全被験者が本試験を完了した（MYK-461-002 CSR Table 14.1.1）。

3.1.12.1.2 解析対象集団

36 例全員を PK 解析対象集団として、PK パラメータを算出し、一覧表に示した。このうち 1 例は既定よりも少ない投与量が投与されたため PK 解析対象集団から除外され、PK の統計解析には 35 例が含まれた。また、48 例全員を TTE 解析対象集団、握力解析対象集団及び安全性解析対象集団とした（MYK-461-002 CSR Section 11.1 及び Listing 16.2.3）。

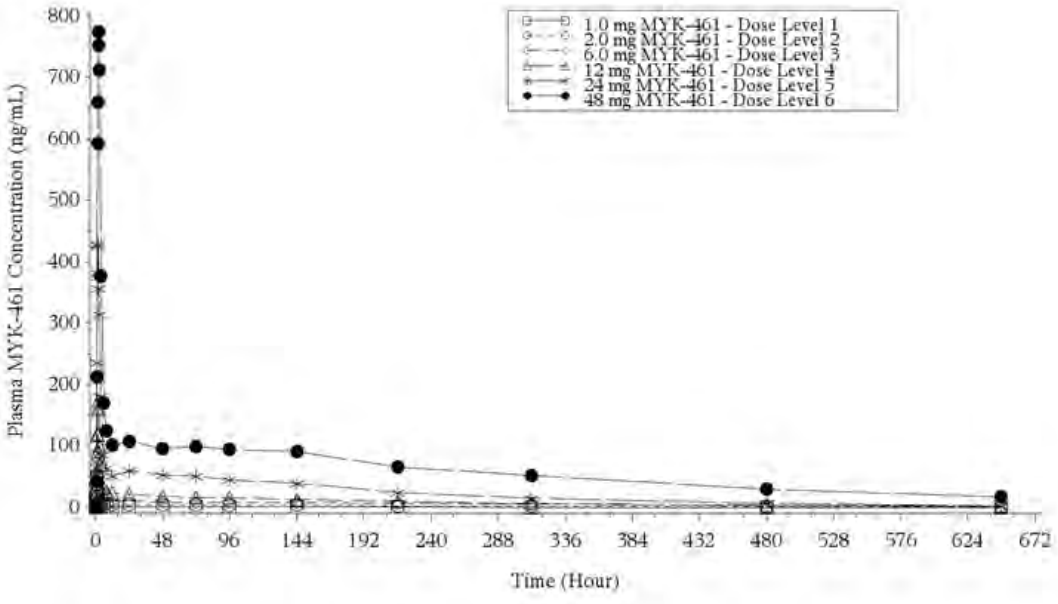
3.1.12.1.3 ベースラインの人口統計学的特性及び疾患特性

全被験者が男性であった。被験者のほとんどが白人であり、その割合は mavacamten 群で 78%、プラセボ群で 67%であった。ヒスパニック／ラテン系は mavacamten 12 mg 群の 1 例のみであった。年齢の平均値（標準偏差）は mavacamten 群で 32.0（9.60）歳、プラセボ群で 34.7（8.05）歳であった（MYK-461-002 CSR Table 14.1.2）。

3.1.12.2 薬物動態

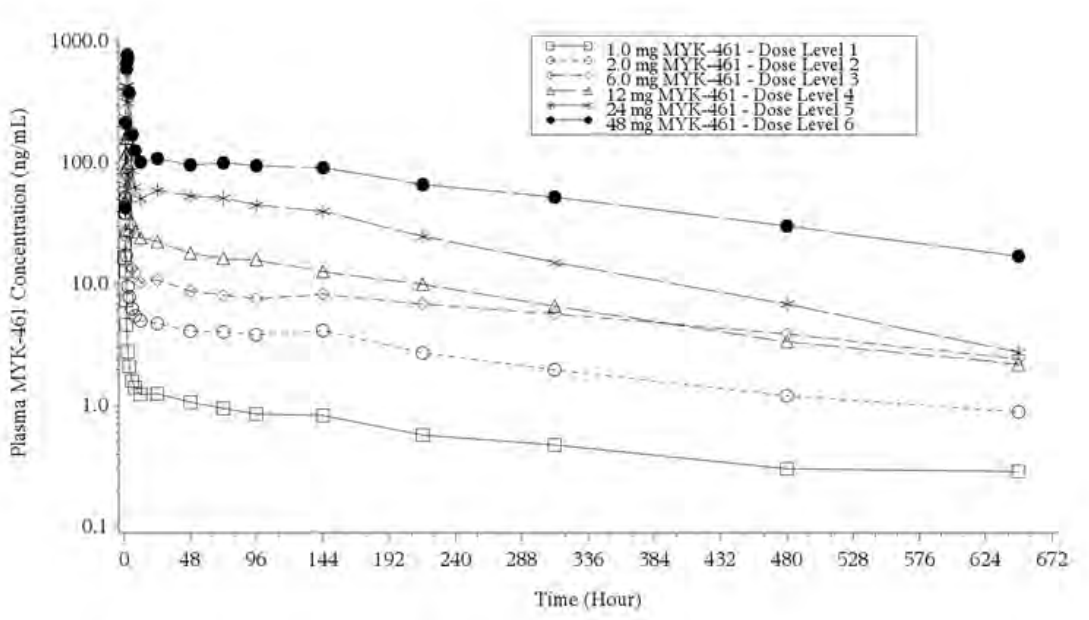
mavacamten 投与後の血漿中 mavacamten 濃度推移を Figure 3.1.12.2-1（線形スケール）及び Figure 3.1.12.2-2（片対数スケール）に、血漿中 mavacamten の PK パラメータを Table 3.1.12.2-1 に示した。

Figure 3.1.12.2-1: Mean Plasma MYK-461 Concentration Versus Time Following Administration of MYK-461 (Linear Scale), All Cohorts (PK Analysis Population)



PK = pharmacokinetic.
Source: MYK-461-002 CSR Figure 14.2.3.2

Figure 3.1.12.2-2: Mean Plasma MYK-461 Concentration Versus Time Following Administration of MYK-461 (Semilogarithmic Scale), All Cohorts (PK Analysis Population)



PK = pharmacokinetic.
Source: MYK-461-002 CSR Figure 14.2.3.3

Table 3.1.12.2-1: Pharmacokinetic Parameters for Plasma MYK-461, All Cohorts (PK Analysis Population)

PK Parameter	Cohort 1 1 mg (N = 6)	Cohort 2 2 mg (N = 6)	Cohort 3 6 mg* (N = 6)	Cohort 4 12 mg* (N = 6)	Cohort 5 24 mg* (N = 5)	Cohort 6 48 mg* (N = 6)
			Geometric mean (Geometric CV%)			
AUC(last) (ng·hr/mL)	296.34 (51.8)	1368.3 (58.6)	3245.2 (71.7)	5332.8 (46.9)	14555 (30.2)	32990 (86.0)
AUC(0-24h) (ng·hr/mL)	54.510 (30.1)	180.88 (40.5)	415.29 (31.1)	916.39 (25.3)	2323.2 (22.5)	4218.8 (36.9)
AUC(INF) (ng·hr/mL)	321.89 (55.0)	1492.9 (66.2)	3771.2 (93.7)	5716.8 (56.2)	15158 (30.2)	36654 (94.3)
Cmax (ng/mL)	20.88 (57.2)	62.04 (46.5)	101.3 (48.3)	204.2 (47.5)	491.7 (29.8)	893.9 (36.4)
			Mean (SD)			
%AUCextrap (%)	7.801 (5.3711)	8.172 (6.2038)	13.02 (12.840)	6.379 (8.3655)	3.942 (2.8037)	9.878 (5.1589)
Kel (1/hr)	0.006164 (0.0030637)	0.004257 (0.0014443)	0.003603 (0.0012774)	0.005313 (0.0019599)	0.005302 (0.0018025)	0.004215 (0.0020612)
T1/2 (hr)	141.5 (75.736)	177.2 (53.943)	221.3 (104.70)	153.5 (78.463)	141.4 (40.273)	186.6 (56.048)
MTT(INF) (hr)	201.5 (97.534)	256.0 (77.202)	319,6 (175.04)	217.1 (112.24)	188.0 (40.461)	271.0 (80.740)
			Median (min, max)			
Tmax (hr)	0.5000 (0.250, 1.00)	0.6250 (0.250, 0.750)	2.250 (1.00, 2.50)	2.000 (1.00, 4.00)	2.000 (1.50, 3.00)	2.125 (1.50, 3.00)

* Administered in divided doses (8 aliquots 15 minutes apart)

%AUCextrap = percentage of AUC(INF) calculated by extrapolation; AUC = area under the concentration-time curve; AUC(0-24h) = AUC from time zero to 24 hours; AUC(INF) = AUC from time zero to infinity; AUC(last) = AUC calculated to the last observable concentration; Cmax = maximum observed concentration; CV = coefficient of variation; Kel = apparent first-order terminal elimination rate constant; MTT(INF) = mean transit time following oral administration; PK = pharmacokinetic; SD = standard deviation; T1/2 = half-life; Tmax = time of maximum observed concentration.

Source: MYK-461-002 CSR Tables 14.2.1.2.1, 14.2.1.2.2, 14.2.1.2.3, 14.2.1.2.4, 14.2.1.2.5, 14.2.1.2.6

Cmax、AUC(0-24h)及び AUC(last)の平均値に基づく mavacamten の曝露量は、用量の増加に伴って増加した。Cmax の幾何平均値は、20.88 ng/mL（コホート 1、1 mg）から 893.9 ng/mL（コホート 6、48 mg）の範囲であった。AUC(last)の幾何平均値は、296.34 ng·hr/mL（コホート 1、1 mg）から

32990 ng·hr/mL（コホート 6、48 mg）の範囲であった。Tmax の中央値は、単回投与を行った最初の 2 コホートでは約 0.5～0.6 時間であり、15 分間隔で 8 回に分けて投与を行ったコホート（コホート 3、4、5 及び 6）では約 2 時間であった。T1/2 の平均値は約 6～9 日であった。曝露量の被験者間のばらつきは中程度であり、AUC(0-24h)の幾何 CV%は約 23%～41%、Cmax の幾何 CV%は約 30%～48%（ただし、コホート 1 では約 57%）であった。

mavacamten のエナンチオマーである MYK-460 は、最も高用量の 2 コホート［コホート 5（24 mg）及びコホート 6（48 mg）］の血漿中からのみ検出された。これらの 2 コホートでは、MYK-460 の曝露量について用量依存性が認められ、投与後 2.5 又は 3.0 時間にピークに到達した後、速やかに消失した。T1/2 の平均値は約 1.8～2.6 時間であった（MYK-461-002 CSR Table 14.2.2.2.1 及び Table 14.2.2.2.2）。

mavacamten 未変化体の尿中回収量は用量依存的に増加し、投与量の約 0.3%が回収された。CLr は約 26～40 mL/hr であった（MYK-461-002 CSR Table 14.2.1.4.1～Table 14.2.1.4.6）。

3.1.12.3 薬力学

mavacamten 12 mg 以上で PD 効果が認められた。12 mg、24 mg 及び 48 mg の単回投与後、LVEF、LVOT-VTI、LVFS 及び一回拍出量は用量依存的に減少した。最大効果は Tmax 又は Tmax 付近で認められ、これらのパラメータの平均値は 48 時間以内にベースラインの水準に戻った（MYK-461-002 CSR Table 14.2.5.2.1 ～ Table 14.2.5.2.7 、 Table 14.2.5.8.1 ～ Table 14.2.5.8.7 、 Table 14.2.5.10.1 ～ Table 14.2.5.10.7 及び Table 14.2.5.12.1～Table 14.2.5.12.7）。血漿中 mavacamten 濃度と PD 効果（LVEF、LVOT-VTI 及び LVFS）の間に明らかな用量依存性が認められた（MYK-461-002 CSR Figure 14.2.7.3、Figure 14.2.7.6 及び Figure 14.2.7.7）。

mavacamten投与後、二腔像と四腔像の二断面から算出された左室拡張末期容積（LVEDV）の平均値は減少し、二腔像と四腔像の二断面から算出された左室収縮末期容積（LVESV）及び等容弛緩時間（IVRT）の平均値は増加したが、用量依存性は認められなかった（MYK-461-002 CSR Table 14.2.5.4.1 ～ Table 14.2.5.4.7 、 Table 14.2.5.6.1 ～ Table 14.2.5.6.7 及び Table 14.2.5.14.1 ～ Table 14.2.5.14.7）。血漿中 mavacamten 濃度の増加に伴い、LVEDV 及び LVESV は減少し、IVRT は増加した（MYK-461-002 CSR Figure 14.2.7.4、Figure 14.2.7.5 及び Figure 14.2.7.9）。

握力について臨床的に意味のある所見又は傾向は認められなかった（MYK-461-002 CSR Table 14.3.5.16）。

3.1.12.4 安全性

有害事象は mavacamten 群の 44%及びプラセボ群の 75%の被験者に認められた。mavacamten の用量増加に伴って有害事象の発現頻度が上昇する傾向は認められず、最も低用量のコホートで有害事象の発現頻度が最も高かった。治験薬との関連ありと判定された有害事象は、mavacamten 群の 11%及びプラセボ群の 42%の被験者に認められ、6 mg を超える用量では認められなかった。死亡、重篤な

有害事象及び有害事象による試験中止はいずれも認められなかった（MYK-461-002 CSR Table 14.3.1.1、Table 14.3.1.3、Table 14.3.2.1 及び Table 14.3.2.3）。

mavacamten 群で最も多く認められた有害事象は、浮動性めまい、接触性皮膚炎及び頭痛であった。これらの事象を発現した被験者はいずれも低用量（6 mg 以下）で mavacamten の投与を受けていた（MYK-461-002 CSR Table 14.3.1.1）。ほとんどの有害事象の重症度は軽度であり、重度の有害事象は認められなかった（MYK-461-002 CSR Table 14.3.1.3）。

中等度の有害事象は mavacamten 群の 3 例（8%）及びプラセボ群の 2 例（17%）に認められた。これらの中等度の有害事象はいずれも治験薬との関連なしと判定された（MYK-461-002 CSR Table 14.3.1.3）。

臨床検査値、バイタルサイン、12 誘導心電図、テレメトリー式心電図及びホルター心電図に関して臨床的に意味のある所見又は傾向は認められなかった。mavacamten 濃度と、Fridericia の式を用いて心拍数で補正した QT 間隔の間に相関は認められなかった（MYK-461-002 CSR Figure 14.2.7.2）。

3.2 MYK-461-003 試験（参考資料：モジュール 5.3.3.1-2）

3.2.1 試験の標題

A Phase 1, Double-blind, Randomized, Placebo-controlled, Ascending Multiple Oral Dose Study to Evaluate Safety, Tolerability, Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of MYK-461 in Healthy Volunteers

3.2.2 治験実施施設及び地域

オーストラリア 1 施設

3.2.3 試験期間

試験開始日（最初の被験者の登録日）：2015 年 7 月 ■ 日

試験終了日（最後の被験者の試験完了日）：2016 年 7 月 ■ 日

3.2.4 試験の相

第 1 相

3.2.5 目的

3.2.5.1 主要目的

健康被験者に mavacamten（開発コード：BMS-986427 又は MYK-461）を反復経口投与したときの安全性及び忍容性を評価する。

3.2.5.2 副次目的

- mavacamten を反復経口投与したときの mavacamten 及びそのエナンチオマーである MYK-460 の血漿中薬物動態（PK）プロファイルを評価する
- mavacamten を反復経口投与したときの mavacamten の薬力学（PD）プロファイルを評価する
- mavacamten と、心筋収縮性に関する心エコーPD パラメータの間の曝露-反応（E-R）関係を評価する
- mavacamten を単回経口投与したときの mavacamten 及びそのエナンチオマーである MYK-460 の PK プロファイルに対する高カロリー・高脂肪食の影響を評価する

3.2.5.3 探索的目的

- 有効性及び／又は安全性について適切な PK/PD モデルを用いて、更なる PK/PD 関係を探索する
- mavacamten を反復経口投与したときの mavacamten 及びそのエナンチオマーである MYK-460 の尿中 PK プロファイルを評価する
- mavacamten が最高酸素摂取量（pVO_2）に及ぼす影響を評価する
- 潜在的バイオマーカーを探索する

3.2.6　試験デザイン

本試験は、健康被験者を対象としたランダム化、二重盲検、プラセボ対照、逐次コホート、反復経口投与、用量漸増試験であった。コホート 4 以降では食事の影響も評価した。投与開始前 56 日以内にスクリーニングを行い、適格基準を満たした被験者を各コホート 12 例ずつ登録し、mavacamten 群又はプラセボ群に 5:1 の比でランダムに割り付けた。被験者は Day -1 から Day 32 まで入院し、Day 35、49 及び 63 に安全性の追跡調査のため再度来院した。コホート 4 及び 5 の被験者は、Day 28 の約 100～200 日後に、血漿中 PK 評価用の血液検体の採取、安静時経胸壁心エコー検査（TTE）及び有害事象の評価のため再度来院した。安静時 TTE の結果がベースラインの水準［左室駆出率（LVEF）及び左室内径短縮率（LVFS）が Day 1 の投与前の± 5%］に戻っていない場合、検査結果通知後 1 ヵ月以内に再度来院することとした。

3.2.7　被験者数（計画時及び解析時）

計画時：約 48 例［各コホート 12 例（mavacamten 群 10 例、プラセボ群 2 例）］

解析時：安全性解析対象集団として 5 コホート、合計 60 例［各コホート 12 例（mavacamten 群 10 例、プラセボ群 2 例）］

3.2.8　対象集団（選択基準及び除外基準の概要）

本試験では、18～55 歳で、BMI が 18～30 kg/m^2 であり、LVEF が 55%以上の健康男性及び女性を対象とした。妊娠中又は授乳中の女性は除外した。性交渉のある男性被験者及び女性被験者は、治験薬の投与開始日から最終投与後 3 ヵ月まで許可された避妊法を使用することとした。

3.2.9　治験薬及び投与方法

3.2.9.1　被験薬、用法及び用量、投与期間

mavacamten 0.25 mg、1.0 mg 又は 2.5 mg を含有する錠剤を用いて、1 mg 1 日 2 回（BID）、3 mg BID、12.5 mg 1 日 1 回（QD）、18.5 mg QD 又は 25 mg QD を 28 日間経口投与した（ただし、25 mg を投与した被験者では Day 25 に投与を中止した）。

コホート 1～3 では絶食下で投与を行った。コホート 4 以降の被験者は、夜間 10 時間以上の絶食後、高脂肪（総摂取カロリーの約 50%）かつ高カロリー（約 800～1000 kcal）の食事を Day 2 の投与前に摂取した。被験者は mavacamten の投与 30 分前に食事を開始し、30 分以内に食べ終えた。mavacamtenn の投与は、食事を開始してから 30 分後に行った。

3.2.9.2　対照薬、用法及び用量、投与期間

プラセボ錠 BID 又は QD を 28 日間経口投与した。

3.2.10 主な評価項目

3.2.10.1 安全性

- 有害事象
- 臨床検査値
- バイタルサイン
- 12 誘導心電図
- ホルター心電図
- 併用薬の使用状況
- 握力
- 身体所見

3.2.10.2 薬物動態

- Day 1～28 の投与後 0.25、0.5、1、1.5、2、3、4、6、8、12 及び 24 時間並びに Day 35、49 及び 63 の血漿中 mavacamten 濃度
- 投与 0 時間から濃度測定可能最終時点までの血漿中濃度時間曲線下面積［AUC(last)］
- 投与 0 時間から投与 24 時間後までの血漿中濃度時間曲線下面積［AUC(0-24h)］
- 投与 0 時間から無限時間までの血漿中濃度時間曲線下面積［AUC(INF)］
- 最高血漿中濃度（Cmax）
- 最低血漿中濃度（Cmin）
- 最高血漿中濃度到達時間（Tmax）
- 見かけの終末相消失速度定数（λz）
- 半減期（T1/2）
- AUC(INF)に対する外挿部分の割合（%AUCextrap）
- 経口クリアランス（CL/F）
- 定常状態の経口クリアランス（CL/Fss）
- 終末相の見かけの分布容積（Vz/F）
- 終末相の見かけの定常状態分布容積（Vz/Fss）
- 累積係数（AI）
- Day 27 の累積尿中排泄量（Ae）
- Day 27 の時間 t1 から時間 t2 までの累積尿中排泄量［Ae(t1-t2)］
- Day 27 の投与 0 時間から投与 24 時間後までの累積尿中排泄率［Ae%(0-24h)］
- Day 28 の累積精液中排泄量

3.2.10.3 薬力学

- 安静時及び運動負荷後の LVEF（2 次元及び 3 次元心エコー法により測定）
- 左室流出路速度時間積分値（LVOT-VTI）
- Global longitudinal strain（GLS）
- pVO_2

3.2.11 統計手法

3.2.11.1 被験者数の設定

mavacamten の安全性、忍容性及び PK プロファイルを評価する上で十分な被験者数として、4 コホートで約 48 例［各コホート 12 例（mavacamten 群 10 例、プラセボ群 2 例）］の健康被験者に投与を行う計画とした。追加で最大 2 コホート（各 12 例）を設定してもよいこととした。1 コホートあたり 10 例に mavacamten を投与したとき、真の発現頻度が 20%の有害事象を 89%の確率で検出可能と考えた。4 コホート全体で 40 例に mavacamten を投与したとき、真の発現頻度が 5%の有害事象を 87%の確率で検出可能と考えた。

3.2.11.2 解析対象集団

各解析対象集団の定義を以下に示す。

- 安全性解析対象集団：ランダム化され、治験薬（mavacamten 又はプラセボ）をその投与量に関わらず投与された健康被験者
- PK 解析対象集団：ランダム化された被験者のうち、治験薬（mavacamten）をその投与量に関わらず投与され、検出可能なレベルの PK データを有する健康被験者
- TTE 解析対象集団：ランダム化された被験者のうち、治験薬（mavacamten 又はプラセボ）をその投与量に関わらず投与され、TTE データが得られた健康被験者

3.2.11.3 薬物動態

PK/PD 解析には PK 解析対象集団を用いた。治験実施計画書に従って、PD 解析にも PK 解析対象集団を用い、その場合の解析対象集団は PD 解析対象集団として扱った。Day 1 及び 2（食事の影響を評価したコホート 4 以降）又は Day 28 の投与後 2 時間以内に嘔吐した被験者は PK 解析対象集団から除外した。これらの被験者は PK データの一覧表にのみ示した。濃度データに欠測がある被験者は、残りのデータから PK パラメータを適切に導出できる場合に限り、PK 解析対象集団に含めた。プラセボ群の被験者は PK 解析対象集団から除外し、PK データに関する図表及び一覧表には含めなかった。

PK パラメータについて、濃度-時間プロファイル、用量比例性、定常状態到達時間、AI、time-invariance ratio［Day 1 の AUC(INF)に対する Day 28 の 1 投与間隔の血漿中濃度時間曲線下面積の幾何平均値の比］及び食事の影響を評価した。

3.2.11.4 薬力学

TTE 解析は TTE 解析対象集団を用いて実施した。PD パラメータについて、記述統計量の算出、反復測定混合効果モデルの適用及び E-R 解析を行った。

3.2.11.5 安全性

安全性及び曝露状況の解析は、安全性解析対象集団を対象に実施した。安全性データは一覧表及び要約表に示した。記述統計量を用いて安全性データを評価した。正式な統計学的検定は行わなかった。有害事象は ICH 国際医薬用語集（MedDRA）Version 18.1 を用いてコード化した。

3.2.12 結果

3.2.12.1 被験者の内訳、ベースライン及び人口統計学的特性

3.2.12.1.1 被験者の内訳

本試験では、60 例が組み入れられ、50 例（各コホート 10 例）に mavacamten（1 mg BID、3 mg BID、12.5 mg QD、18.5 mg QD 又は 25 mg QD）が投与され、10 例（各コホート 2 例）にプラセボが投与された。9 例（mavacamten 25 mg を投与した被験者 3 例、mavacamten 1 mg、12.5 mg 及び 18.5 mg を投与した被験者各 2 例）が本試験を中止した。中止理由は、被験者による同意撤回が 4 例、治験担当医師の判断が 1 例、その他の理由が 4 例であった（MYK-461-003 CSR Listing 16.2.4.2）。

mavacamten 25 mg を投与した被験者では、3 例に過剰な LVEF 低下（20%超）が認められたため、治験担当医師の判断により、Day 25 に mavacamten 25 mg を投与した全被験者に対し投与を中止した。これを受け、以降の用量漸増は中止し、次コホートでは代わりに低用量（18.5 mg）での評価を行った。

3.2.12.1.2 解析対象集団

60 例全員を安全性解析対象集団及び TTE 解析対象集団とし、mavacamten が投与された 50 例全例を PK 解析対象集団とした（MYK-461-003 CSR Table 14.1.1.1）。

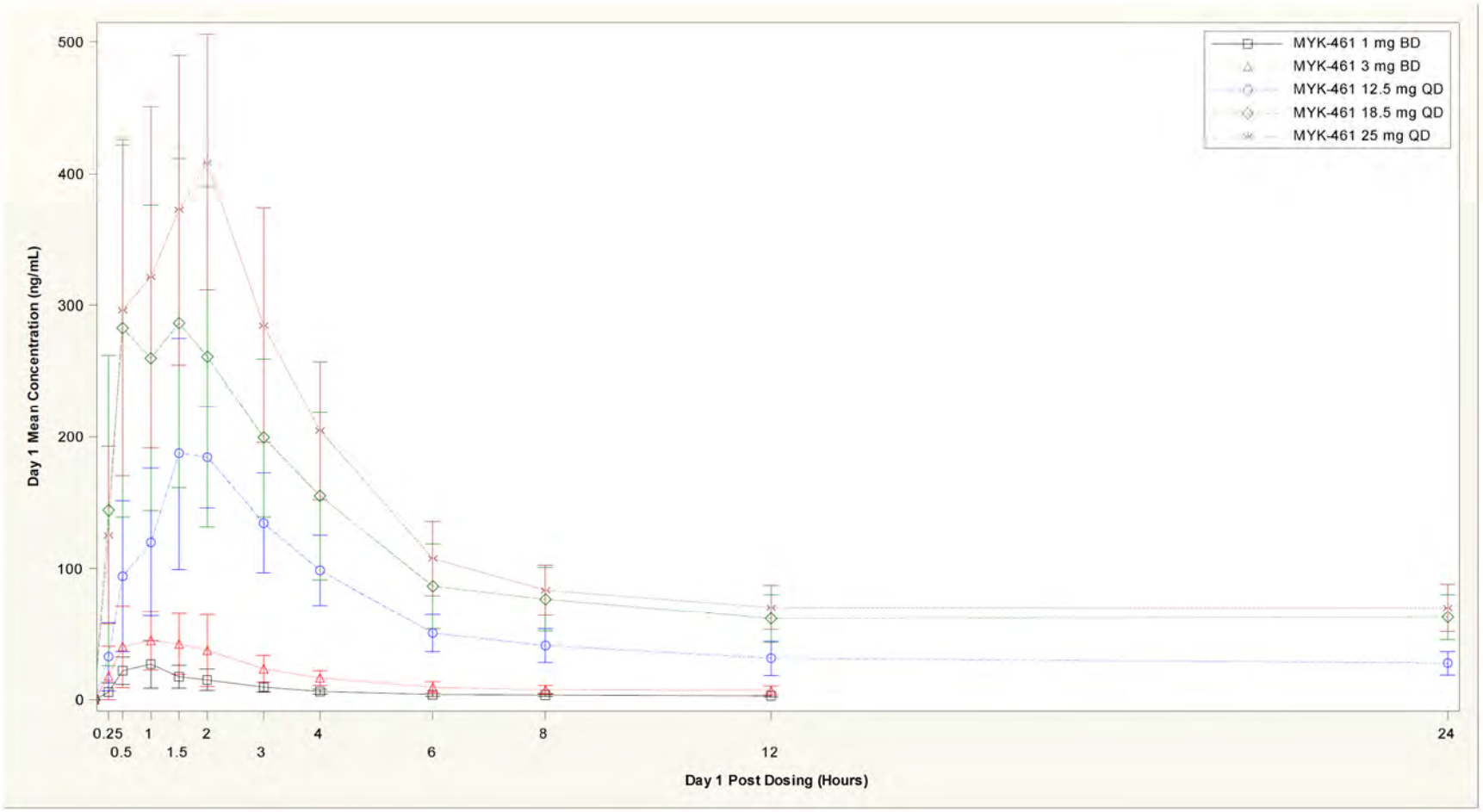
3.2.12.1.3 ベースラインの人口統計学的特性及び疾患特性

男性の割合（78.33%）が女性の割合（21.67%）より高かった。この傾向は全コホートで一貫して認められた。被験者の大部分が白人（76.67%）で非ヒスパニック／非ラテン系（95.00%）であった。年齢の平均値［標準偏差（SD）］は 28.16（4.568）歳であり、体重の平均値（SD）は 74.15（11.873）kg、BMI の平均値（SD）は 23.79（2.628）kg/m^2 であった。全体として、人口統計学的特性及びベースライン特性は投与群間で均衡していた（MYK-461-003 CSR Table 14.1.1.2）。

3.2.12.2 薬物動態

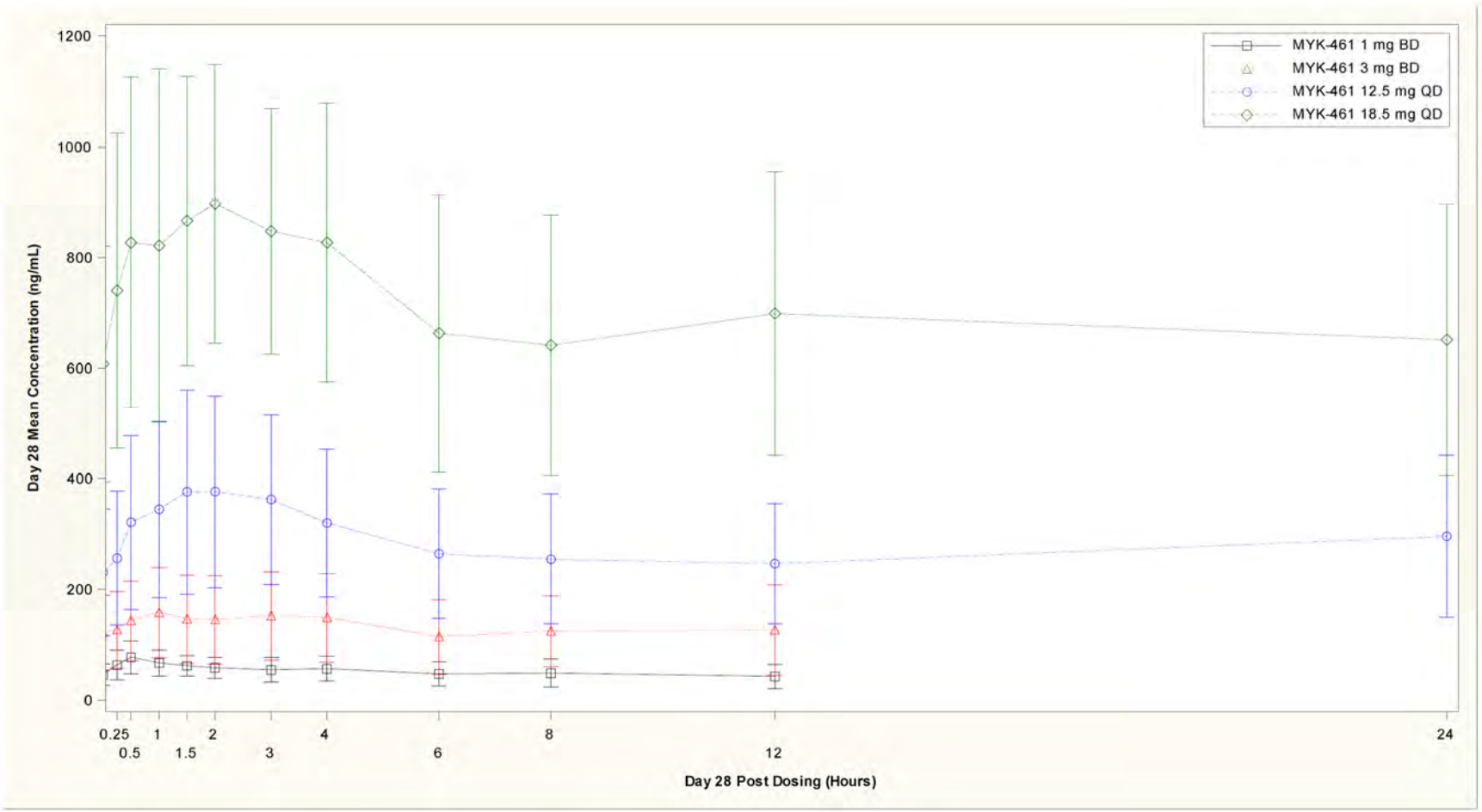
mavacamten 投与後の血漿中 mavacamten 濃度推移を Figure 3.2.12.2-1（Day 1）及び Figure 3.2.12.2-2（Day 28）に、血漿中 mavacamten の PK パラメータを Table 3.2.12.2-1 に示した。

Figure 3.2.12.2-1: Day 1 Mean (SD) Plasma Concentrations of MYK-461 Versus Time by Dose Level (Linear Scale) (PK Analysis Population)



BD = twice daily; PK = pharmacokinetic; QD = once daily; SD = standard deviation.
Source: MYK-461-003 CSR Figure 14.2.1.1a

Figure 3.2.12.2-2: Day 28 Mean (SD) Plasma Concentrations of MYK-461 Versus Time by Dose Level (Linear Scale) (PK Analysis Population)



BD = twice daily; PK = pharmacokinetic; QD = once daily; SD = standard deviation.
Source: MYK-461-003 CSR Figure 14.2.1.1a

Table 3.2.12.2-1: Plasma Pharmacokinetic Parameters of MYK-461 for Day 1 and Day 28 (PK Analysis Population)

Parameter (Units)	Mavacamten 1 mg BID (N = 10)		Mavacamten 3 mg BID (N = 10)		Mavacamten 12.5 mg QD (N = 10)		Mavacamten 18.5 mg QD (N = 10)		Mavacamten 25 mg QD (N = 10)	
Study Day	Day 1	Day 28	Day 1	Day 28	Day 1	Day 28	Day 1	Day 28	Day 1	Day 28[a]
	Geometric Mean (Geometric CV%)									
AUC(0-12h) (h*ng/mL)	81.10 (30.96)	577.43 (40.45)	176.62 (42.91)	1387.28 (57.77)	NA	NA	NA	NA	NA	NA
AUC(0-24h) (h*ng/mL)	NA	NA	NA	NA	1194.67 (30.80)	6184.49 (44.66)	2220.42 (25.84)	15818.53 (41.83)	2747.72 (20.38)	NA
Cmax (ng/mL)	29.00 (58.01)	76.02 (31.66)	52.85 (62.76)	159.08 (50.54)	208.05 (27.06)	411.97 (39.68)	362.16 (31.19)	943.51 (27.77)	450.92 (20.34)	NA
Cmin (ng/mL)	NA	37.53 (43.49)	NA	90.83 (60.85)	NA	204.00 (51.18)	NA	530.86 (42.10)	NA	NA
CL/F (mL/h)	8171.46 (39.79)	NA	11830.38 (52.91)	NA	5761.69 (43.99)	NA	4842.27 (37.59)	NA	4979.11 (41.82)	NA
CL/Fss (mL/h)	NA	1731.82 (40.45)	NA	2162.50 (57.77)	NA	2021.19 (44.66)	NA	1169.51 (41.83)	NA	NA
Vz/F (mL)	114271.96 (27.96)	NA	119715.21 (45.63)	NA	206379.88 (25.79)	NA	117657.43 (44.88)	NA	148097.62 (47.48)	NA
Vz/Fss (L)	NA	47304.01 (49.30)	NA	135118.99 (177.40)	NA	129065.20 (57.11)	NA	138020.58 (58.22)	NA	NA
	Mean (SD)									
T1/2 (h)[b]	10.37 (3.96)	26.59 (34.59)	8.17 (4.57)	105.63 (173.34)	25.96 (7.22)	49.21 (19.52)	20.43 (15.69)	91.78 (54.82)	26.43 (19.10)	NA
	Median (Min, Max)									
Tmax (h)	1.00 (0.50, 3.00)	0.50 (0.50, 1.50)	1.00 (0.50, 2.00)	1.75 (0.50, 8.00)	1.54 (1.50, 3.00)	2.00 (0.50, 24.00)	1.50 (0.50, 3.00)	2.00 (0.50, 4.00)	1.75 (0.50, 2.00)	NA

AUC = area under the concentration-time curve; AUC(0-12h) = AUC from time zero to 12 hours; AUC(0-24h) = AUC from time zero to 24 hours; BID = twice daily; CL/F = apparent oral clearance; CL/Fss = apparent oral clearance at steady-state; Cmax = maximum observed concentration; Cmin = minimum observed concentration; CV = coefficient of variation; Max = maximum; Min = minimum; PK = pharmacokinetic; QD = once daily; SD = standard deviation; T1/2 = half-life; Tmax = time of maximum observed concentration; Vz/F = apparent volume of distribution; Vz/Fss = apparent steady-state volume of distribution at the terminal phase.

a MYK-461 dosing was discontinued on Day 25 in the 25 mg group.

b Half-life reported for Day 1 is the T1/2 of the distribution phase (not the elimination phase), due to the dosing interval being significantly shorter than the elimination T1/2.

Source: MYK-461-003 CSR Table 14.2.2.1

mavacamten 12.5 mg 以上で、Cmax、Cmin 及び血漿中濃度時間曲線下面積の平均値はいずれも用量比例性をやや上回る増加を示した。血漿中 mavacamten 濃度は反復投与期間を通じて増加し、AI は全用量群で 5.27～7.85 の範囲であり、time-invariance ratio は 2.88～5.47 の範囲であった（MYK-461-003 CSR Table 14.2.9.1 及び Table 14.2.10.1）。いずれの用量群でも Day 63（投与終了 35 日後）まで mavacamten が検出された。高脂肪・高カロリー食を摂取したとき、空腹時と比較して、PK に対する臨床的に意味のある食事の影響は認められなかった（MYK-461-003 CSR Additional Analysis 7 及び Additional Analysis 7b）。mavacamten のエナンチオマーである MYK-460 はごくわずかに血漿中から検出され、尿中及び精液中からは検出されなかった（MYK-461-003 CSR Table 14.2.1.2、Table 14.2.4.2 及び Table 14.2.6.2）。したがって、mavacamten の異性体相互変換は比較的まれにしか起こらないことが示された。

3.2.12.3　薬力学

mavacamten 群では、プラセボ群と比較して、安静時及び運動負荷後の LVEF、LVOT-VTI 及び LVFS は、用量依存的かつ時間依存的な減少を示した。一方、GLS、左室拡張末期容積（LVEDV）、左室拡張末期径（LVEDD）及び左室収縮末期径（LVESD）は、用量依存的かつ時間依存的な増加を示した。投与終了後、LVEF、LVOT-VTI 及び GLS はベースラインの水準に戻ったが、mavacamten 18.5 mg を投与した被験者及び 25 mg を投与した被験者では、LVFS、LVEDV、LVEDD 及び LVESD の変化幅は徐々に縮小したものの、ベースラインの水準をわずかに上回る変化が Day 63 まで持続的に認められた。長期追跡調査（Day 28 の約 100～200 日後）のため再度来院した被験者は限られた（18.5 mg を投与した被験者 4 例、25 mg を投与した被験者 2 例）が、これらの被験者では PD パラメータの値がさらにベースラインの水準に近づいていた。PD パラメータの変化は 18.5 mg 及び 25 mg を投与した被験者で最も顕著であった。pVO_2 については、いずれの用量及び時点でも特筆すべき傾向は認められなかった（MYK-461-003 CSR Table 14.2.12.1、Table 14.2.12.2、Table 14.2.12.3、Additional Table 5 及び Table 6）。

3.2.12.4　安全性

有害事象は mavacamten 群の 72.0%及びプラセボ群の 60.0%の被験者に認められた。有害事象の重症度はいずれも軽度又は中等度であった。重篤な有害事象は認められなかった。mavacamten の用量増加に伴って有害事象の発現頻度が上昇する傾向は認められなかった（MYK-461-003 CSR Table 14.3.3.1）。ただし、mavacamten 25 mg を投与した被験者 3 例では LVEF 低下が認められ、このうち 1 例では非特異的 T 波変化を伴っていた。

最も多く認められた有害事象は、上気道感染、頭痛、浮動性めまい、下痢、眼乾燥、駆出率減少、筋力低下、失神寸前の状態及び発疹であった。頭痛及び浮動性めまいは、mavacamten 群（それぞれ 16.0%及び 12.0%）でプラセボ群（それぞれ 10.0%及び 0%）より高頻度に認められたが、mavacamten

の用量増加に伴って両事象の発現頻度が上昇する傾向は認められなかった（MYK-461-003 CSR Table 14.3.3.2）。

治験薬との関連ありと判定された有害事象の発現頻度は、mavacamten 群（34.0%）とプラセボ群（30.0%）で同程度であった。治験薬との関連ありと判定された有害事象で比較的よくみられた事象は、頭痛、浮動性めまい、駆出率減少及び嗜眠であった（MYK-461-003 CSR Table 14.3.3.4）。

投与中止に至った有害事象は、mavacamten 12.5 mg を投与した被験者 2 例に認められ、それぞれ腹痛及び下痢であった（MYK-461-003 CSR Table 14.3.3.6）。

本試験中に死亡及び重篤な有害事象は認められなかった（MYK-461-003 CSR Table 14.3.3.5）。

用量依存的かつ時間依存的な心拍数の増加が認められた（MYK-461-003 CSR Figure 14.6.1.1 及び Table 14.3.2.2）。Bazett の式で補正した QT 間隔及び Fridericia の式で補正した QT（QTcF）間隔の異常が認められた被験者の割合は、プラセボ群と比較して、mavacamten 18.5 mg 及び 25 mg を投与した被験者で高かった。QTcF 間隔について、濃度依存的なわずかな延長が認められた（MYK-461-003 CSR Table 14.3.2.4、Figure 14.6.1.5、Figure 14.6.1.6 及び Figure 14.6.1.9）。

臨床検査値（MYK-461-003 CSR Table 14.3.4.1～Table 14.3.4.3 及び Listing 16.2.8.1～Listing 16.2.8.5）、バイタルサイン（MYK-461-003 CSR Table 14.3.2.1 及び Listing 16.2.9.1）、身体所見（MYK-461-003 CSR Listing 16.2.9.2）及び握力（MYK-461-003 CSR Table 14.3.5.1 及び Listing 16.2.9.5）に関して臨床的に意味のある所見又は傾向は認められなかった。

3.3 MYK-461-013 試験（参考資料：モジュール 5.3.3.1-3）

3.3.1 試験の標題

An Open-label, Single Dose, Mass-Balance Study to Assess the Absorption, Metabolism, and Excretion of [^{14}C]-Mavacamten in Healthy Males

3.3.2 治験実施施設及び地域

米国 1 施設

3.3.3 試験期間

試験開始日（最初の被験者の同意取得日）：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日

試験終了日（最後の被験者の最終来院日）：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日

3.3.4 試験の相

第 1 相

3.3.5 目的

3.3.5.1 主要目的

- 健康被験者を対象として、[14C]-mavacamten（開発コード：BMS-986427 又は MYK-461 の 14C 標識体）を単回経口投与したときの総放射能のマスバランスを評価する
- [14C]-mavacamten を単回経口投与したときの総放射能の排出経路及び排出速度を評価する
- [14C]-mavacamten を単回経口投与したときの mavacamten 及び総放射能の薬物動態（PK）パラメータを決定する

3.3.5.2 副次目的

- mavacamten の血漿中及び尿中並びに可能であるならば糞便中の代謝物を同定する（代謝プロファイル）
- 健康被験者を対象として、[14C]-mavacamten を単回経口投与したときの安全性及び忍容性を評価する

3.3.6 試験デザイン

本試験は、健康男性を対象とした、単施設、オープンラベル、単回投与、マスバランス試験であった。プレスクリーニング期間中に被験者は CYP2C19 表現型検査を受けた。

被験者は Day -1 から少なくとも Day 22 まで治験実施医療機関に入院し、Day 1 に[^{14}C]-mavacamten 25 mg（総放射能：約 500 μCi）を単回経口投与された。mavacamten 濃度及び総放射能濃度の測定並びに代謝物のプロファイリング及び同定のために血液及び尿を採取した。総放射能濃度の測定並びに代謝物のプロファイリング及び濃度測定のために糞便を採取した。

血漿中放射能濃度が 2 回連続で定量下限未満かつ放射能の回収率が投与放射能の 90%以上又は 24 時間の累積尿及び糞便中の放射能の回収率が 3 日連続で投与放射能の 1%以下となった被験者は退院が許可された。Day 22 までにこれらの退院基準を満たさなかった被験者は基準を満たすまで、最長 Day 30 まで入院を継続した。Day 30 までに退院基準を満たさなかった被験者は退院後、Day 40（± 2 日）及び 47（± 2 日）に来院し放射能測定のための追加検体を採取された。

3.3.7 被験者数（計画時及び解析時）

計画時：6 例

解析時：安全性解析対象集団として 6 例

3.3.8 対象集団（選択基準及び除外基準の概要）

本試験では、スクリーニング時点の年齢が 18 歳以上 55 歳以下、BMI が 19 kg/m^2 以上 32 kg/m^2 以下であり、CYP2C19 の normal metabolizer（*1/*1）又は extensive metabolizer（*1/*17）、CYP2C9 の normal metabolizer（*1/*1）又はその他の表現型多型である健康男性を対象とした。

3.3.9 治験薬及び投与方法

3.3.9.1 被験薬、用法及び用量、投与期間

mavacamten 溶液（25 mg：約 500 μCi の[^{14}C]-mavacamten を含む）を単回経口投与した。

3.3.9.2 対照薬、用法及び用量、投与期間

該当なし

3.3.10 主な評価項目

3.3.10.1 薬物動態

血漿中 mavacamten 濃度並びに血液中及び血漿中総放射能濃度を用いて、下記に示す PK パラメータをノンコンパートメント解析により算出した。また、尿中 mavacamten 濃度並びに尿中及び糞便中総放射能濃度を用いて、Ae（累積排泄量）、Fe（累積排泄率）及び CLr（腎クリアランス：mavacamten のみ）を算出した。

Parameter	Definition
AUC(last)	投与 0 時間から濃度測定可能最終時点までの血漿中及び血液中濃度時間曲線下面積
AUC(INF)	投与 0 時間から無限時間までの血漿中及び血液中濃度時間曲線下面積
%AUCextrap	AUC(INF)に対する外挿部分の割合
Cmax	最高血漿中及び血液中濃度
Tmax	最高血漿中及び血液中濃度到達時間

Parameter	Definition
Tlast	血漿中及び血液中濃度測定可能最終時点
T1/2	半減期
CL/F	経口クリアランス（mavacamten のみ）
Vz/F	見かけの分布容積（mavacamten のみ）
AUC(INF) Plasma MYK-461/ Total Radioactivity Ratio	血漿中総放射能の AUC(INF)に対する血漿中 MYK-461 の AUC(INF)の比
AUC(INF) Blood/Plasma Ratio	血漿中総放射能の AUC(INF)に対する血液中総放射能の AUC(INF)の比

3.3.10.2 安全性

有害事象、臨床検査値、心電図、バイタルサイン並びに身体所見により評価した。

3.3.11 統計手法

3.3.11.1 被験者数の設定

本試験では統計学的な被験者数設定は行っていない。少なくとも 4 例が本試験を完了できるよう、6 例の被験者の登録を計画した。本例数はマスバランス試験では一般的であり、本試験の目的を達成するには十分であると考えられた。

3.3.11.2 解析対象集団

各解析対象集団の定義を以下に示す。

- PK 解析対象集団：[^{14}C]-mavacamten が投与され、評価可能な PK データが得られた被験者
- 安全性解析対象集団：[^{14}C]-mavacamten が投与された全ての被験者

3.3.11.3 薬物動態

薬物動態の解析は PK 解析対象集団を対象に実施した。PK の結果は評価項目の一覧及び要約統計量で評価した。ただし、Tmax の中央値の 2 倍以内の時間に嘔吐した被験者のデータは要約統計量の算出から除いた。

3.3.11.4 安全性

安全性の解析は安全性解析対象集団を対象に実施した。安全性の結果は評価項目の一覧及び要約統計量で評価した。有害事象は ICH 国際医薬用語集（MedDRA）Version 22.0 を用いてコード化した。

3.3.12 結果

3.3.12.1 被験者の内訳、ベースライン及び人口統計学的特性

3.3.12.1.1 被験者の内訳

本試験に組み入れられた全ての被験者（6 例、100%）が試験を完了した（MYK-461-013 CSR Table 14.1-1）。

3.3.12.1.2 解析対象集団

6 例全員を PK 解析対象集団及び安全性解析対象集団とした（MYK-461-013 CSR Listing 16.2.3-1）。

3.3.12.1.3 ベースラインの人口統計学的特性及び疾患特性

全ての被験者が男性（6 例、100%）で、年齢の平均値［標準偏差（SD）］は 33（6.1）歳、BMI は 26.3（4.07） kg/m^2 であった。被験者は、黒人／アフリカ系アメリカ人（3 例、50.0%）又は白人（3 例、50.0%）であった。ほとんどの被験者は非ヒスパニック／ラテン系（5 例、83.3%）で、1 例（16.7%）がヒスパニック／ラテン系であった（MYK-461-013 CSR Table 14.1-2）。

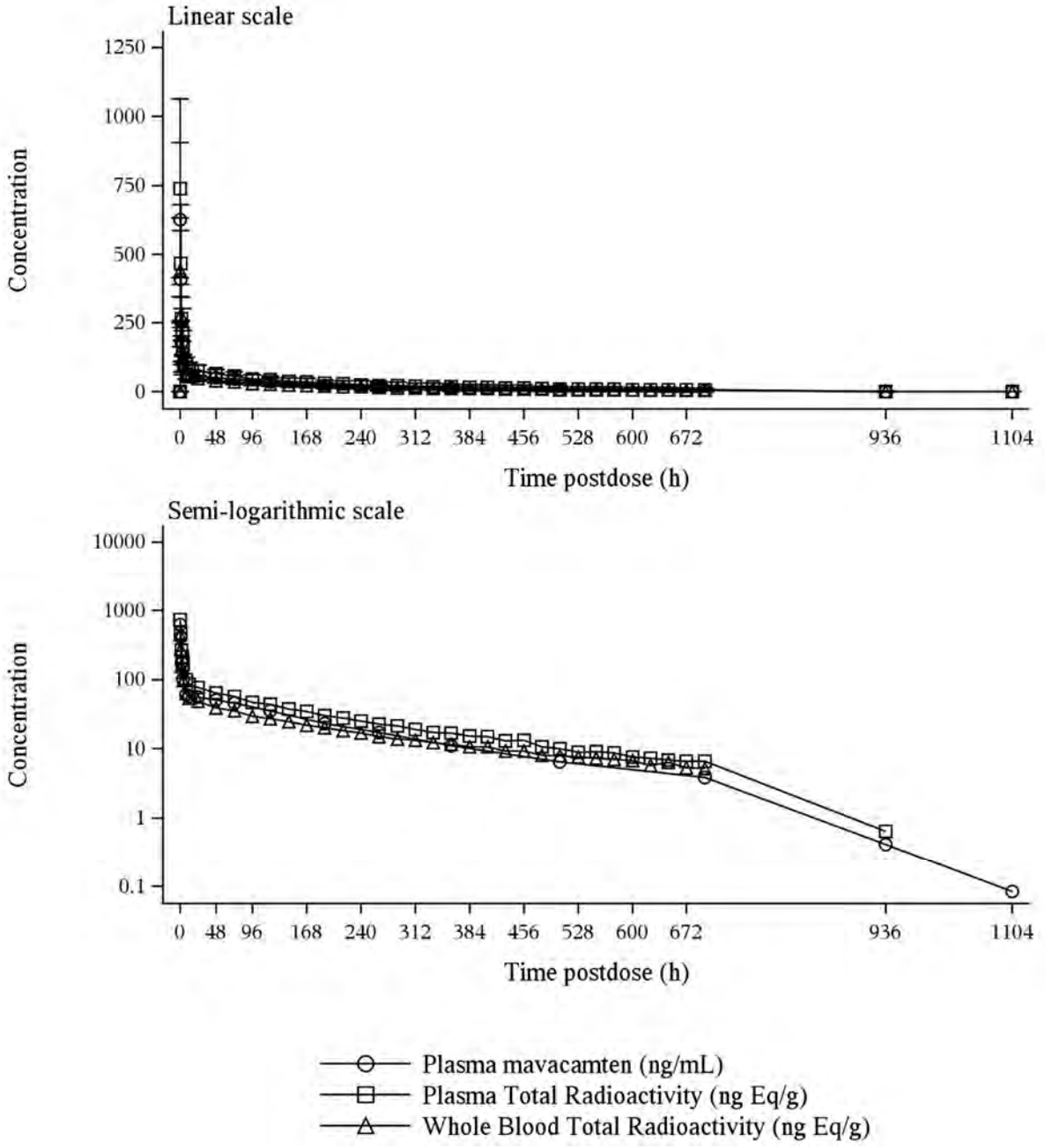
3.3.12.2 薬物動態

血漿中 mavacamten 並びに血漿中及び血液中総放射能の PK

[^{14}C]-mavacamten を単回経口投与したときの血漿中 mavacamten 濃度並びに血漿中及びに血液中総放射能濃度推移及び PK パラメータを、それぞれ Figure 3.3.12.2-1 及び Table 3.3.12.2-1 に示す。

mavacamten は投与後速やかに全身循環に吸収され、血漿中 mavacamten の Tmax（中央値）は 0.5 時間、T1/2（平均値）は 159 時間であった。血漿中及び血液中総放射能の Tmax（中央値）はいずれも 0.5 時間、T1/2（平均値）は、それぞれ 191 時間及び 231 時間であった。AUC(INF) Plasma mavacamten/Total Radioactivity Ratio は 0.691、AUC(INF) Blood/Plasma Ratio は 0.705 であった。

Figure 3.3.12.2-1: Arithmetic Mean (± SD) Concentration Profiles of MYK-461 in Plasma (ng/mL) and Total Radioactivity in Plasma and Whole Blood (ng Eq/g) （Pharmacokinetic Population）



Source: MYK-461-013 CSR Figure 14.2.1-1 (linear scale, mean ± SD, semi-logarithmic scale, mean)

Table 3.3.12.2-1: Summary of the Pharmacokinetic Parameters for Plasma MYK-461 and Plasma and Whole Blood Total Radioactivity Following Single Oral Doses (Pharmacokinetic Population)

Parameter	Plasma MYK-461 (N = 6)	Plasma Total Radioactivity (N = 6)	Whole Blood Total Radioactivity (N = 6)
AUC(last) (h*ng Eq/g)	NA	18200 (41.6)	12000 (38.5)
AUC(last) (h*ng/mL)	13000 (49.0)	NA	NA
AUC(INF) (h*ng Eq/g)	NA	19200 (45.4)	13600 (39.8)
AUC(INF) (h*ng/mL)	13300 (53.1)	NA	NA
%AUCextrap (%)	2.26 (3.43)	5.46 (3.21)	11.5 (2.79)
Cmax (ng Eq/g)	NA	741 (37.7)	441 (38.1)
Cmax (ng/mL)	628 (38.1)	NA	NA
Tmax (h)	0.50 (0.50, 2.00)	0.50 (0.50, 2.00)	0.50 (0.50, 2.00)
Tlast (h)	940.97 (200.21)	832.34 (211.22)	756.17 (171.97)
T1/2 (h)	159 (79.5)	191 (77.9)	231 (74.7)
CL/F (L/h)	1.95 (53.1)	NA	NA
Vz/F (L)	411 (26.1)	NA	NA
AUC(INF) Blood/ Plasma Ratio	NA	NA	0.705 (6.0)
AUC(INF) Plasma MYK-461/ Total Radioactivity Ratio	NA	0.691 (7.3)	NA

%AUCextrap = percentage of AUC(INF) calculated by extrapolation; AUC = area under the concentration time curve; AUC(INF) = AUC from time zero to infinity; AUC(INF) Blood/Plasma Ratio = AUC(INF) of whole blood total radioactivity to AUC(INF) of plasma total radioactivity; AUC(INF) Plasma MYK-461/Total Radioactivity Ratio = AUC(INF) of plasma MYK-461 relative to AUC(INF) of plasma total radioactivity; AUC(last) = AUC calculated to the last observable concentration; CL/F = apparent oral clearance; Cmax = maximum observed concentration; CV = coefficient of variation; N = number of subjects studied; NA = not applicable; SD = standard deviation; T1/2 = half-

life; Tlast = time of last observed quantifiable concentration; Tmax = time to reach Cmax; Vz/F = apparent volume of distribution.

Note: Geometric mean (geometric CV%) data are presented unless otherwise indicated. Median (minimum, maximum) is presented for Tmax. Arithmetic mean (SD) results are presented for %AUCextrap, Tlast and T1/2.

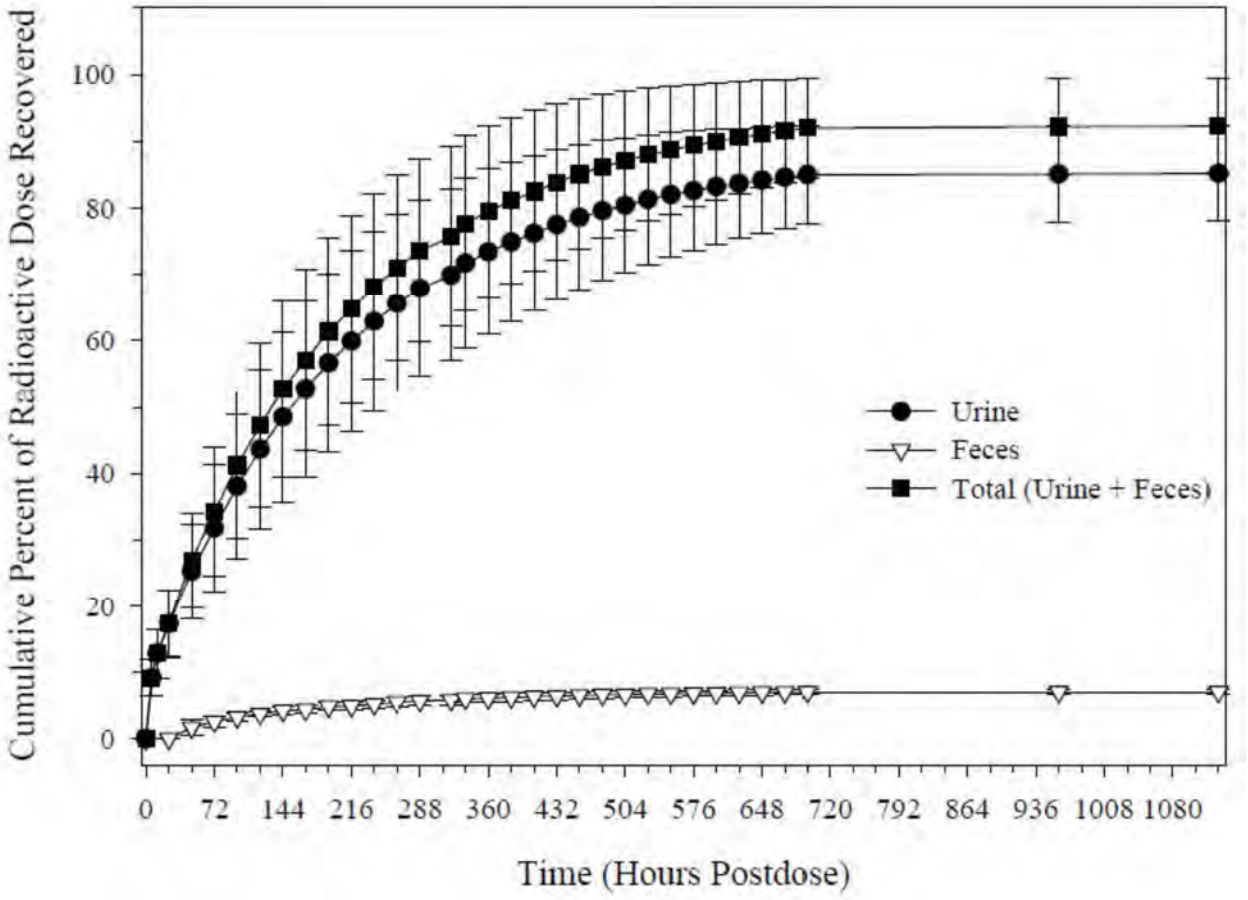
Source: MYK-461-013 CSR Tables 14.2.1-1, 14.2.1-2, 14.2.1-3

mavacamten 及び総放射能の尿中及び糞便中排泄

[^{14}C]-mavacamten を単回経口投与したときの尿中及び糞便中への総放射能の累積排泄率推移並びに投与後 47 日までの尿中及び糞便中への累積排泄量及び累積排泄率を、それぞれ Figure 3.3.12.2-2 及び Table 3.3.12.2-2 に示す。

[^{14}C]-mavacamten を単回経口投与したときの投与後 1128 時間（47 日）までの尿中及び糞便中への総放射能の累積排泄率は、それぞれ投与放射能の 85.2%及び 7.02%、合計約 92%であった。尿中への mavacamten の排泄率は投与量の 2.57%であり大部分は代謝物由来であった。

Figure 3.3.12.2-2: Mean (± SD) Cumulative Percent of Radioactive Dose Recovered in Urine and Feces at Specified Intervals Following a Single Oral Dose of MYK-461 （Pharmacokinetic Population）



Source: MYK-461-013 CSR Figure 2

Table 3.3.12.2-2: Summary of the Recovery of MYK-461 in Urine and Total Radioactivity in Urine and Feces Within 47 Days of MYK-461 Administration (Pharmacokinetic Population)

Analyte (Matrix)	Ae	Fe
	(mg or mg equivalents)	(%)
MYK-461 (Urine)	0.666	2.57
Total Radioactivity (Urine)	22.1	85.2
Total Radioactivity (Feces)	1.82	7.02

Arithmetic mean data are presented

Ae = amount of MYK-461 excreted in urine or total radioactivity excreted in urine or feces; Fe = percent of MYK-461 recovered in urine or total radioactivity recovered in urine or feces.

Source: MYK-461-013 CSR Table 9

代謝物

[^{14}C]-mavacamtenを単回経口投与したときの血漿中、尿中及び糞便中には、未変化体（mavacamten）及び構造が同定された 10 種の代謝物が認められた。他に 29 種の代謝物が検出されたが、構造決定には至らなかった（MYK-461-013 CSR Table 10）。[^{14}C]-mavacamtenの主要な代謝経路は酸化であり、その他、加水分解及び酸化的 *N*-脱アルキル化が関与していた。二次的な代謝経路として、脱水素化、脱水化、メチル化、グルクロン酸抱合及びグリシン抱合が関与していた。

3.3.12.3 安全性

本試験に登録された6例のうち、5例（83.3%）の被験者で計20件の有害事象が報告された。いずれも重症度は軽度であり、3 例（50.0%）に発現した 5 件の有害事象は治験薬との関連ありと判定された。投与中止に至った有害事象は認められず、いずれも治験終了までに回復した。試験期間中に死亡、重篤な有害事象及び重要な有害事象は認められなかった（MYK-461-013 CSR Table 14.3.1-1）。

臨床検査値（MYK-461-013 CSR Table 14.3.4.1-1～Table 14.3.4.1-3 及び Listing 16.2.8-2～Listing 16.2.8-4）、バイタルサイン（MYK-461-013 CSR Table 14.3.4.2-1、Table 14.3.4.2-2、Listing 16.2.8-5 及び Listing 16.2.8-6）、心電図（MYK-461-013 CSR Table 14.3.4.3-1、Table 14.3.4.3-2 及び Listing 16.2.8-7～Listing 16.2.8-9）及び身体検査所見（MYK-461-013 CSR Listing 16.2.8-10 及び Listing 16.2.8-11）に臨床的に重要なベースラインからの変化は認められなかった。

3.4 MYK-461-001 試験（参考資料：モジュール 5.3.3.2-1）

3.4.1 試験の標題

Safety, Tolerability, Preliminary Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of Single Ascending Oral Doses of MYK-461 in Patient Volunteers with Hypertrophic Cardiomyopathy

3.4.2 治験実施施設及び地域

米国 6 施設

3.4.3 試験期間

試験開始日（最初の被験者の登録日）：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日

試験終了日（最後の被験者の試験完了日）：2016 年 3 月[redacted] 日

3.4.4 試験の相

第 1 相

3.4.5 目的

3.4.5.1 主要目的

臨床的に安定した肥大型心筋症（HCM）患者を対象に、mavacamten（開発コード：BMS-986427 又は MYK-461）を単回経口投与したときの安全性及び忍容性を予備的に検討する。

3.4.5.2 副次目的

臨床的に安定した HCM 患者を対象に、mavacamten を単回経口投与したときの mavacamten 及びそのエナンチオマーである MYK-460 のヒト薬物動態（PK）を予備的に検討する。

3.4.5.3 探索的目的

- 臨床的に安定した HCM 患者を対象に、mavacamten の投与が心電図に及ぼす潜在的影響を検討する
- 臨床的に安定した HCM 患者を対象に、mavacamten の臨床薬力学（PD）［経胸壁心エコー検査（TTE）により測定した左室駆出率（LVEF）（Simpson 法を用いて算出）及び左室流出路速度時間積分値（LVOT-VTI）のベースラインからの変化量］を検討する
- 臨床的に安定した HCM 患者を対象に、mavacamten の尿中 PK（及び、可能な場合は代謝物の尿中及び血漿中 PK）を検討する
- 臨床的に安定した HCM 患者を対象に、mavacamten を投与したときの骨格筋活動の指標としての等尺性握力の潜在的な変化を検討する
- 臨床的に意味のある評価項目を用いた将来の研究により決定される有効性又は安全性関連パラメータの遺伝的バイオマーカー、並びに血中バイオマーカー（例：疾患活動性、代謝経路、有

効性又は安全性指標に関連するナトリウム利尿ペプチド又はプロテオーム解析による血中タンパク質）について探索的に検討する

3.4.6 試験デザイン

本試験は、ニューヨーク心臓協会（NYHA）心機能分類が I 度、II 度又は III 度であり、18～65 歳の臨床的に安定した HCM 患者を対象としたオープンラベル、逐次コホート、単回漸増（経口）投与試験であった。

被験者を 3 つのコホート（それぞれ mavacamten 48 mg、96 mg 及び 144 mg）のいずれかに組み入れ、非盲検で mavacamten を単回投与（8 分割し、0.5 mL ずつ 15 分ごとに投与）した。安全性評価委員会が用量漸増を決定する際の参考とするため、これらの被験者の安全性及び薬理データを、同時に実施した健康被験者を対象とした単回漸増投与試験（MYK-461-002 試験）から得られたデータと併せてレビューした。

3.4.7 被験者数（計画時及び解析時）

計画時：最大 16 例（各コホート 4 例以上）

解析時：安全性解析対象集団として 15 例（コホート 1：4 例、コホート 2：6 例、コホート 3：5 例）

3.4.8 対象集団（選択基準及び除外基準の概要）

LVEF が 60%以上で、HCM と診断された 18～65 歳の男性及び女性を対象とした。コホート 1 の被験者の NYHA 心機能分類は I 度又は II 度、コホート 2 及び 3 の被験者の NYHA 心機能分類は I 度、II 度又は III 度であることとした。妊娠中又は授乳中の女性は試験から除外した。妊娠可能な女性被験者及び女性パートナーがいる男性被験者は、試験期間中及び治験薬の最終投与後 3 ヵ月まで効果の高い避妊法を使用することとした。

3.4.9 治験薬及び投与方法

3.4.9.1 被験薬、用法及び用量、投与期間

mavacamten は薬局又は調剤施設で調製し、懸濁液として経口投与用シリンジを介して投与した。コホート 1、2 及び 3 ではそれぞれ mavacamten 48 mg、96 mg 及び 144 mg を単回投与（8 分割し、15 分ごとに投与）した。

3.4.9.2 対照薬、用法及び用量、投与期間

該当なし

3.4.10 主な評価項目

3.4.10.1 安全性

安全性は有害事象、臨床検査値、バイタルサイン、12 誘導及びホルター心電図、連続的テレメトリー式心電図、並びに身体所見により評価した。

なお、治験薬の初回投与前に発現していなかった事象、又は治験薬の初回投与前から既に発現し、治験薬投与後に重症度又は発現頻度が増加した事象を試験治療下で発現した有害事象（以下、有害事象）と定義した。

3.4.10.2 薬物動態

血漿中 PK パラメータは、投与 0 時間から濃度測定可能最終時点までの血漿中濃度時間曲線下面積（AUC）［AUC(last)］、投与 0 時間から投与 24 時間後までの AUC［AUC(0-24h)］、投与 0 時間から無限時間までの AUC［AUC(INF)］、最高血漿中濃度（Cmax）、最高血漿中濃度到達時間（Tmax）、消失速度定数（Kel）、半減期（T1/2）及び平均通過時間（MTT）であった。

尿中 PK パラメータには、投与 0 時間から投与 24 時間後までの尿中排泄量、尿量、尿中濃度、各採尿期間での尿中排泄量、累積尿中排泄量、尿中排泄率及び腎クリアランスが含まれた。

3.4.10.3 薬力学

TTE パラメータには、LVEF、LVOT-VTI、左室内径短縮率、左室拡張末期容積、左室収縮末期容積及び左室一回拍出量が含まれた。また、骨格筋活動の指標として等尺性握力を評価した。

3.4.11 統計手法

3.4.11.1 被験者数の設定

全体の被験者数及び各コホートの被験者数は、安全性を評価し、Cmax を含む PK プロファイルを検討するために適切な数として設定した。最大 16 例の HCM 患者を組み入れる計画とした。

3.4.11.2 解析対象集団

各解析対象集団の定義を以下に示す。

- 安全性解析対象集団：本試験に組み入れられ、治験薬を投与された被験者
- PK 解析対象集団：本試験に組み入れられ、治験薬を投与された被験者のうち、PK データが測定できた被験者
- PD 解析対象集団：本試験に組み入れられ、治験薬を投与された被験者のうち、LVEF、左室内径短縮率又は LVOT-VTI のベースライン値及び 1 つ以上のベースライン後の値が得られた被験者
- 握力解析対象集団：本試験に組み入れられ、治験薬を投与された被験者のうち、握力のベースライン値及び 1 つ以上のベースライン後の値が得られた被験者

3.4.11.3 安全性

安全性の解析は安全性解析対象集団を対象に実施した。安全性データは記述統計量を用いて示した。正式な統計学的検定は実施しなかった。有害事象は、ICH 国際医薬用語集（MedDRA）の Version 17.1 を用いて、器官別大分類、基本語別にコード化し、要約表及び一覧表を作成した。

3.4.11.4 薬物動態

薬物動態の解析は PK 解析対象集団を対象に実施した。mavacamten 及び MYK-460 の血漿中及び尿中 PK パラメータについて記述統計量を算出した。AUC は線形補間による線形台形法を用いて算出した。Cmax は血漿中濃度データから直接求めた。Tmax は解析ソフトウェアを用いて算出した。Kel は 3 点以上のデータを用いた直線回帰により算出した。T1/2 は 0.693/Kel として算出した。MTT は（投与 0 時間から無限時間までの 1 次モーメント時間曲線下面積）/AUC(INF)として算出した。

3.4.11.5 薬力学

TTE パラメータ及び握力データは、記述統計量を用いて示した。

3.4.12 結果

3.4.12.1 被験者の内訳、ベースライン及び人口統計学的特性

3.4.12.1.1 被験者の内訳

全体で 15 例が組み入れられ、mavacamten 48 mg（コホート 1）、96 mg（コホート 2）及び 144 mg（コホート 3）の用量でそれぞれ 4 例、6 例及び 5 例に投与された。mavacamten 96 mg を投与した被験者の 1 例が追跡不能により試験を中止した（MYK-461-001 CSR Table 14.1.1）。

3.4.12.1.2 解析対象集団

15 例全員を PK 解析対象集団、PD 解析対象集団、握力解析対象集団及び安全性解析対象集団とした。ただし、2 例は PK 解析での記述統計量の算出から除外した（MYK-461-001 CSR Section 11.1 及び Section 11.4.1.1）。

3.4.12.1.3 ベースラインの人口統計学的特性及び疾患特性

男性（53%）と女性（47%）の割合は同程度であった。被験者は全て白人で、大部分（80%）が非ヒスパニック／非ラテン系であった。年齢の平均値［標準偏差（SD）］は 43.7（14.78）歳、体重の平均値（SD）は 87.95（20.408）kg であった（MYK-461-001 CSR Table 14.1.2）。

3.4.12.2 安全性

有害事象はコホート全体で 12 例（80%）に認められた。大部分の有害事象は重症度が軽度又は中等度であった。mavacamten の用量増加に伴い有害事象の発現割合が増加する傾向は認められなかった（MYK-461-001 CSR Table 14.3.1.1 及び Table 14.3.1.3）。

比較的よくみられた有害事象は、頭痛（3 例、20%）、消化不良、悪心、浮動性めまい及び疲労（各 2 例、13%）であった。その他の有害事象はいずれもコホート全体で 1 例に報告された（MYK-461-001 CSR Table 14.3.1.1）。

治験薬との関連ありと判定された有害事象は 4 例（27%）に認められた。2 例以上に認められた治験薬との関連ありと判定された有害事象は、浮動性めまいのみであった（MYK-461-001 CSR Table 14.3.1.3）。

mavacamten 144 mg を投与した被験者の 1 例に、血管迷走神経性反応、低血圧及び心静止の 3 件の重篤な有害事象を伴う 1 つのエピソードが認められた。これらは予測できない事象であったが、治験薬との因果関係は関連あり（possibly related）と判定された。これらの重篤な有害事象は消失し、被験者は後遺症なく回復した（MYK-461-001 CSR Table 14.3.2.1）。

死亡及び試験中止に至った有害事象は認められなかった（MYK-461-001 CSR Table 14.3.2.1 及び Table 14.3.2.3）。

クレアチンホスホキナーゼの高値（Day 28 で 1063 U/L、基準値範囲：30～200 U/L）が認められた mavacamten 96 mg を投与した被験者の 1 例（MYK-461-001 CSR Table 14.3.4.1.4）を除き、臨床検査値、バイタルサイン又は身体所見の結果に、臨床的に重要な所見又は傾向は認められなかった（MYK-461-001 CSR Section 12.4 及び Section 12.5）。

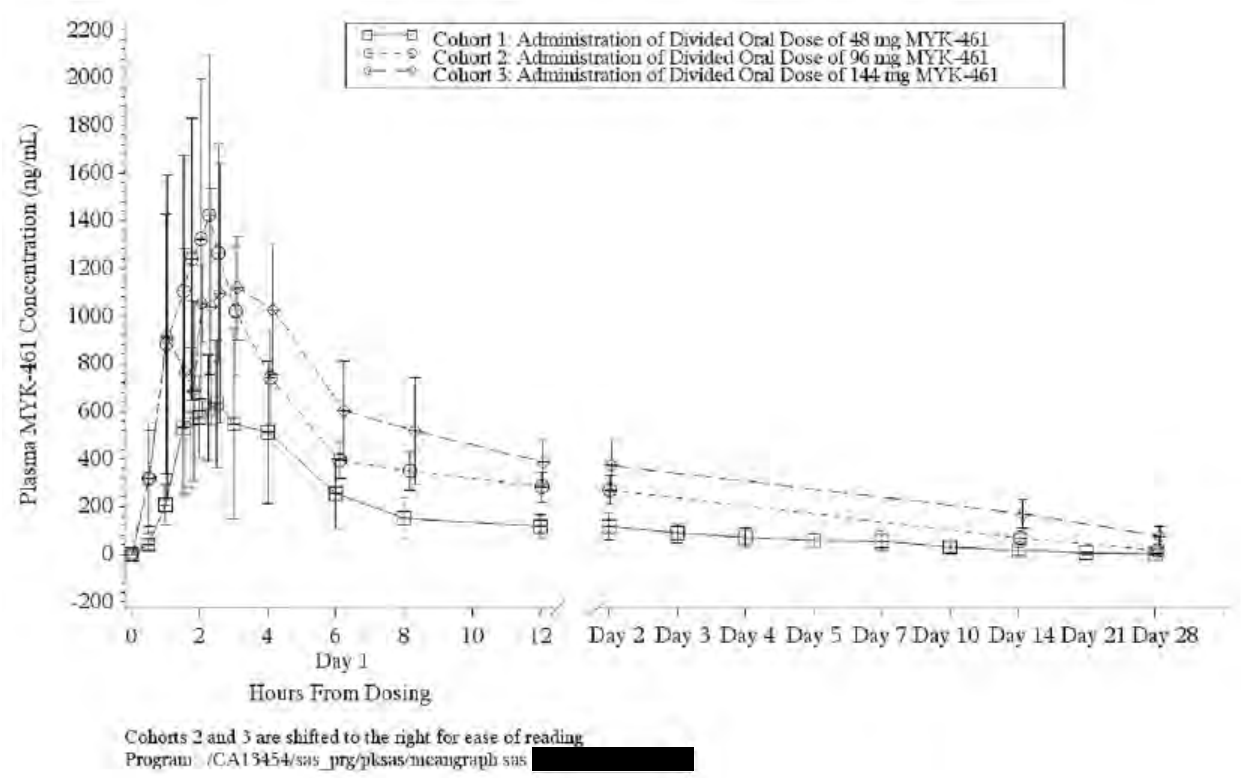
mavacamten 投与後の QTcF 間隔は全般的に短縮したが、その変化はわずかであり、投与量に関連するパターンは認められず（MYK-461-001 CSR Table 14.3.5.6）、心電図の結果に臨床的に重要な所見又は傾向は認められなかった（MYK-461-001 CSR Section 12.5.2）

3.4.12.3　　薬物動態

mavacamten を 48 mg、96 mg 及び 144 mg の用量で単回投与（8 分割し、15 分ごとに投与）したときの mavacamten の血漿中濃度-時間推移を Figure 3.4.12.3-1 に、MYK-460 の血漿中濃度-時間推移を Figure 3.4.12.3-2 に示した。

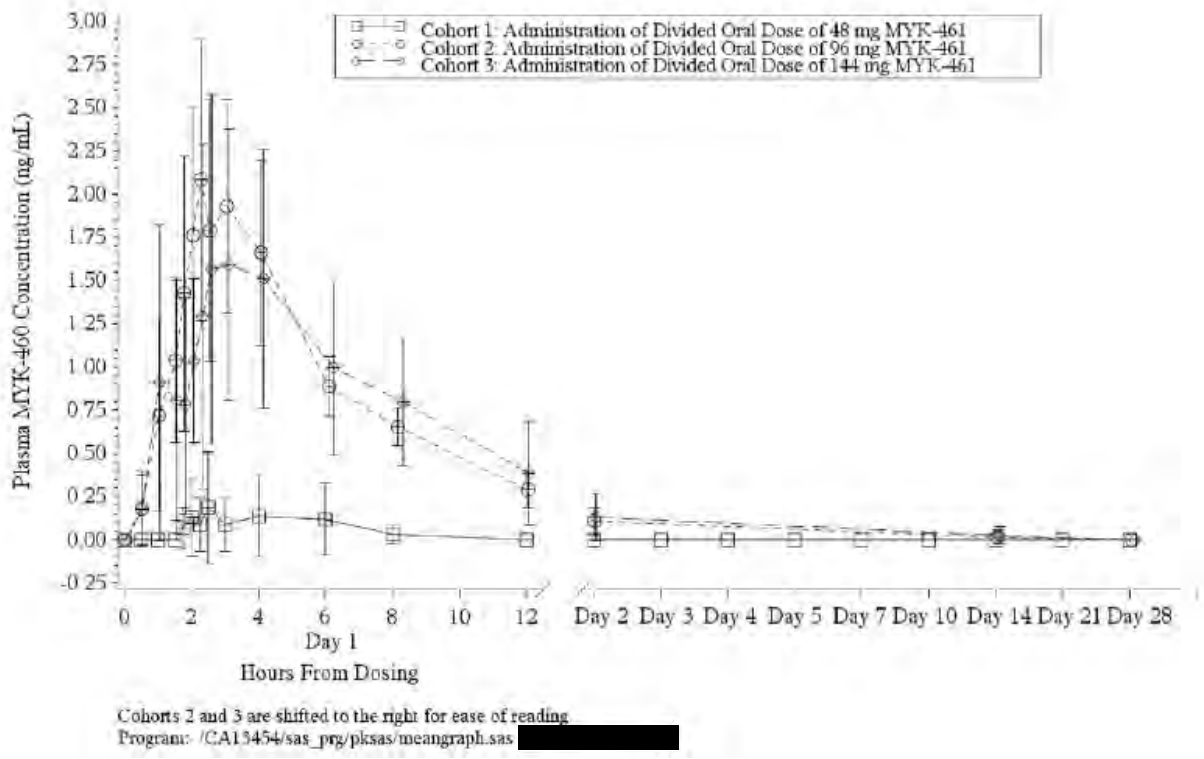
血漿中 PK プロファイルは速やかな吸収及び分布を示し、mavacamten 及びエナンチオマーである MYK-460 の平均血漿中濃度はいずれも 2.25～3 時間で最高値に達し、その後は長い消失相を示して低下した（ただし、Cmax 及び Tmax の結果は、治験薬の分割投与を考慮して解釈すべきである）。

Figure 3.4.12.3-1: Mean (SD) Plasma MYK-461 Concentrations Versus Time Following Administration of Divided Oral Dose of 48 to 144 mg MYK-461 (Cohorts 1-3) - Linear Scale (PK Analysis Population)



Source: MYK-461-001 CSR Figure 14.2.3.1

Figure 3.4.12.3-2: **Mean (SD) Plasma MYK-460 Concentrations Versus Time Following Administration of Divided Oral Dose of 48 to 144 mg MYK-461 (Cohorts 1-3) - Linear Scale (PK Analysis Population)**



Source: MYK-461-001 CSR Figure 14.2.4.1

mavacamten の血漿中 PK パラメータを Table 3.4.12.3-1 に、MYK-460 の血漿中 PK パラメータを Table 3.4.12.3-2 に示した。

全般的に、mavacamten 及び MYK-460 の AUC はいずれも、Cmax が高くなるほど大きくなった。

mavacamten を 96 mg 及び 144 mg の用量で投与したときの mavacamten の Cmax は、48 mg 投与時と比較して約 2 倍に増加した。曝露量［AUC(INF)］の平均値は、48 mg 投与時と比較して、96 mg 及び 144 mg 投与時にそれぞれ約 4 倍及び約 7 倍増加し、用量比を上回る増加を示した。しかしながら、48 mg 投与時のデータを有する被験者数が少ない（n = 3）ことから、用量と曝露量との関係について正確に評価することはできなかった。いずれの用量でも Tmax の中央値は約 2 時間であった。終末相の T1/2 の平均値は、48 mg、96 mg 及び 144 mg 投与時でそれぞれ 88.15 時間、157.2 時間及び 252.6 時間であった。MTT の平均値も用量の増加に伴って延長し、48 mg 投与時の 123.8 時間から、96 mg 及び 144 mg 投与時のそれぞれ 170.2 時間及び 316.2 時間まで延長した（Table 3.4.12.3-1）。

MYK-460 の血漿中濃度は、mavacamten 48 mg を投与した被験者（コホート 1）では 1 例のみで測定可能（投与後 1.75～6 時間）であった（MYK-461-001 CSR Table 14.2.2.1）。mavacamten 48 mg 投与後の MYK-460 の血漿中 PK パラメータは、当該被験者についてのみ算出したため、記述統計量は算出しなかった。mavacamten 96 mg 及び 144 mg 投与後（コホート 2 及び 3）の MYK-460 の血漿中 PK パラメータは類似していた（Table 3.4.12.3-2）。

Table 3.4.12.3-1: Summary of Plasma MYK-461 Pharmacokinetic Parameters (PK Analysis Population)

Pharmacokinetic Parameter	Cohort 1 48 mg		Cohort 2 96 mg		Cohort 3 144 mg	
	Value	n	Value	n	Value	n
AUC(last) (ng*hr/mL)[a]	18390 (66.5)	3	74020 (15.6)	6	135000 (38.5)	4
AUC(0-24h) (ng*hr/mL)[a]	4403 (51.3)	3	9863 (23.6)	6	12010 (34.9)	4
AUC(INF) (ng*hr/mL)[a]	18500 (67.3)	3	79650 (15.7)	6	147600 (43.3)	3
Cmax (ng/mL)[a]	657.3 (43.5)	3	1481 (39.1)	6	1393 (37.0)	4
Tmax (hr)[c]	2.500 (1.48, 3.00)	3	2.125 (1.52, 3.00)	6	2.125 (0.983, 2.50)	4
Kel (1/hr)[b]	0.008061 ± 0.001497	3	0.004570 ± 0.000942	6	0.002755 ± 0.000217	3
T1/2 (hr)[b]	88.15 ± 17.514	3	157.2 ± 32.408	6	252.6 ± 19.428	3
MTT (hr)[b]	123.8 ± 31.315	3	170.2 ± 44.726	6	316.2 ± 26.271	3

AUC = area under the concentration-time curve; AUC(0-24h) = area under the concentration-time curve from time zero to 24 hours; AUC(INF) = area under the concentration-time curve from time zero to infinity; AUC(last) = area under the concentration-time curve calculated to the last observable concentration; Cmax = maximum observed concentration; CV = coefficient of variation; Kel = apparent first-order terminal elimination rate constant; MTT = mean transit time; SD = standard deviation; T1/2 = half-life; Tmax = time of maximum observed concentration.

Note: Doses were divided into 8 aliquots of 0.5 mL, administered every 15 minutes.

a Presented as geometric mean (geometric CV%)

b Presented as mean ± SD

c Presented as median (minimum, maximum)

Source: MYK-461-001 CSR Tables 14.2.1.1.4, 14.2.1.1.5, 14.2.1.1.6

Table 3.4.12.3-2: Summary of Plasma MYK-460 Pharmacokinetic Parameters (PK Analysis Population)

Pharmacokinetic Parameter	Cohort 1 48 mg		Cohort 2 96 mg		Cohort 3 144 mg	
	Value	n	Value	n	Value	n
AUC(last) (ng*hr/mL)[a]	2.060 (.)	3	16.66 (93.0)	6	14.94 (255.2)	4
AUC(0-24h) (ng*hr/mL)[a]	2.260 (.)	1	13.00 (34.4)	6	11.36 (102.6)	4
AUC(INF) (ng*hr/mL)[a]	. (.)	0	13.26 (42.6)	5	16.18 (10.5)	2
Cmax (ng/mL)[a]	0.5590 (.)	3	2.142 (37.6)	6	1.646 (68.6)	4
Tmax (hr)[c]	2.500 (2.50, 2.50)	1	2.267 (2.00, 4.03)	6	2.750 (0.983, 4.00)	4
Kel (1/hr)[b]	. ± .	0	0.1463 ± 0.063078	5	0.1298 ± 0.028795	2
T1/2 (hr)[b]	. ± .	0	5.241 ± 1.4762	5	5.476 ± 1.2149	2
MTT (hr)[b]	. ± .	0	7.501 ± 0.97948	5	8.283 ± 0.52004	2

AUC = area under the concentration-time curve; AUC(0-24h) = area under the concentration-time curve from time zero to 24 hours; AUC(INF) = area under the concentration-time curve from time zero to infinity; AUC(last) = area under the concentration-time curve calculated to the last observable concentration; Cmax = maximum observed concentration; CV = coefficient of variation; Kel = apparent first-order terminal elimination rate constant; MTT = mean transit time; SD = standard deviation; T1/2 = half-life; Tmax = time of maximum observed concentration.

Note: Doses were divided into 8 aliquots of 0.5 mL, administered every 15 minutes.

a Presented as geometric mean (geometric CV%)

b Presented as mean ± SD

c Presented as median (minimum, maximum)

= value missing or not reportable.

Source: MYK-461-001 CSR Tables 14.2.2.4, 14.2.2.5, 14.2.2.6

mavacamten の尿中 PK パラメータを Table 3.4.12.3-3 に示した。

mavacamten を 96 mg 及び 144 mg の用量で投与したときの未変化体の尿中排泄量は同程度であり、48 mg 投与時の 3 倍であった。腎クリアランスの平均値は 37.54～47.93 mL/hr、尿中排泄率の平均値は 0.32%～0.45%の範囲であり、全用量で同程度であった。

Table 3.4.12.3-3: Summary of Urine MYK 461 Pharmacokinetic Parameters (PK Analysis Population)

Pharmacokinetic Parameter	Cohort 1 48 mg (N = 3)	Cohort 2 96 mg (N = 6)	Cohort 3 144 mg (N = 4)
CumAe (µg)	152.02 ± 75.7235	435.73 ± 335.544	458.45 ± 103.782
%Dose Excreted	0.32 ± 0.158	0.45 ± 0.350	0.32 ± 0.072
CLr (mL/hr)	37.54 ± 23.088	47.93 ± 48.647	38.29 ± 9.063

CLr = renal clearance; CumAe = cumulative amount of drug excreted into the urine; SD = standard deviation.
Values are presented as mean ± SD.
Note: Doses were divided into 8 aliquots of 0.5 mL, administered every 15 minutes.
Source: MYK-461-001 CSR Tables 14.2.1.2.1, 14.2.1.2.2, 14.2.1.2.3

3.4.12.4 薬力学

mavacamten を投与した結果、LVEF、LVOT-VTI、左室内径短縮率及び左室一回拍出量の減少、並びに左室拡張末期容積及び左室収縮末期容積の増加など、解析した TTE パラメータ全体に時間及び用量依存的な変化が認められた。変化の程度は概ね mavacamten の用量の増加に伴って増大し、Tmax 付近（分割投与開始後 2～3 時間）で最大の変化が認められた。これらの TTE パラメータの変化は急速に現れたが、mavacamten の用量が大きいほどより持続的であった。低用量コホートでは、TTE パラメータの値は投与 6 時間後又は Day 2 までにベースライン値付近に戻った。mavacamten 144 mg を投与した被験者では、Day 2 に LVEF 及び LVOT-VTI のわずかな減少が持続していたが、Day 14（次の評価時点）までにベースライン値付近に戻った（MYK-461-001 CSR Section 11.4.2.1）。

また、mavacamten 投与により Bazett の式で補正した QT（QTcB）間隔に濃度依存的な延長が認められたが、Fridericia の式で補正した QT（QTcF）間隔には mavacamten による影響は認められなかった（MYK-461-001 CSR Section 11.4.4.2）。

3.5 MYK-461-015 試験（参考資料：モジュール 5.3.3.3-1）

3.5.1 試験の標題

A Phase 1, Open-label, Nonrandomized, Single Dose Study to Investigate the Pharmacokinetics, Safety, and Tolerability of Mavacamten in Participants with Varying Degrees of Hepatic Impairment Compared to Participants with Normal Hepatic Function

3.5.2 治験実施施設及び地域

米国 2 施設

3.5.3 試験期間

試験開始日（最初の被験者の同意取得日）：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日

試験終了日（治験実施計画書で規定した日）：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日

3.5.4 試験の相

第 1 相

3.5.5 目的

3.5.5.1 主要目的

軽度及び中等度の肝機能障害が mavacamten（開発コード：BMS-986427 又は MYK-461）を単回経口投与したときの血漿中薬物動態（PK）に及ぼす影響を、正常肝機能と比較して評価する。

3.5.5.2 副次目的

- 軽度及び中等度の肝機能障害が mavacamten を単回経口投与したときの尿中 PK に及ぼす影響を、正常肝機能と比較して評価する
- 肝機能が正常な被験者、並びに軽度及び中等度の肝機能障害を有する被験者を対象に、mavacamten を単回経口投与したときの安全性を評価する

3.5.6 試験デザイン

本試験は、程度の異なる肝機能を有する被験者からなる 3 つのコホートを対象として mavacamten を単回経口投与する第 1 相、多施設共同、オープンラベル、非ランダム化、並行群間試験であった。

被験者の組入れは軽度の肝機能障害を有する被験者及びその対照被験者から開始した。軽度の肝機能障害を有する被験者 4 例以上及びその対照被験者から少なくとも投与後 72 時間までの PK データが得られた時点で、治験依頼者が決定した用量レベルで中等度の肝機能障害を有する被験者及びその対照被験者の組入れを開始した。

- 軽度肝機能障害コホート：軽度肝機能障害（Child-Pugh 分類 A）を有する被験者
- 中等度肝機能障害コホート：中等度肝機能障害（Child-Pugh 分類 B）を有する被験者

- 正常肝機能コホート：性別、年齢（± 10 歳）及び BMI（± 20%）をマッチングさせた、正常な肝機能を有する対照被験者
  正常肝機能コホートの被験者は、CYP2C19 表現型も肝機能コホートレベルでマッチングさせた。肝機能コホートレベルでのマッチングでは、正常な肝機能を有する対照被験者 1 例を異なるコホートからの肝機能障害を有する被験者 2 例とマッチングさせた場合があるが、1 つのコホートから 2 例以上とはマッチングさせなかった。全てのコホートが mavacamten 25 mg を投与された場合のみ、肝機能障害を有する被験者 2 例とのマッチングを許可した。

被験者のスクリーニングは治験薬投与前 35 日以内に実施した。同意説明文書に署名し、適格基準を満たした被験者は、投与前日（Day -1）に治験実施医療機関に入院した。投与日（Day 1）は、被験者は一晩（10 時間以上）絶食後に mavacamten の投与を受けた。血漿中 mavacamten 濃度測定用に経時的に血液検体を採取し、尿中 mavacamten 濃度測定用に尿検体を採取した。

被験者は Day 14 まで治験実施医療機関に入院した。治験実施医療機関で血液検体を採取し、治験薬投与前及び投与後の様々な時点での血漿中 mavacamten 濃度を測定した。投与後 312 時間（すなわち、治験実施医療機関への入院期間中）まで、規定された期間ごとに蓄尿した。追加の血液検体は、Day 21（± 2 日）、Day 28（± 2 日）及び Day 35（± 2 日）の外来受診時に採取した。最後の血液検体は Day 42（± 2 日）の追跡調査来院時に採取した。

3.5.7 被験者数（計画時及び解析時）

計画時：最大 32 例（軽度肝機能障害コホート及び中等度肝機能障害コホート：それぞれ最大 8 例、正常肝機能コホート：最大 16 例）

解析時：PK 解析対象集団として 27 例（軽度肝機能障害コホート：8 例、中等度肝機能障害コホート：8 例、正常肝機能コホート：11 例）

3.5.8 対象集団（選択基準及び除外基準の概要）

スクリーニング時の年齢が 18 歳以上 75 歳以下で、体重が 50 kg 以上、BMI が 18 kg/m^2 以上 40 kg/m^2 以下の男性及び女性を対象とした。被験者は CYP2C19 の表現型が*1/*1［normal metabolizer（NM）］又は*1/*17［rapid metabolizer（RM）］であることとした。軽度肝機能障害コホート及び中等度肝機能障害コホートにはそれぞれ Child-Pugh 分類に基づく軽度及び中等度の肝機能障害を有する被験者、正常肝機能コホートには正常な肝機能を有する健康被験者を組み入れた。

3.5.9 治験薬及び投与方法

3.5.9.1 被験薬、用法及び用量、投与期間

軽度肝機能障害コホート、中等度肝機能障害コホート及び正常肝機能コホートでは、10 時間以上の絶食後に、いずれも mavacamten 25 mg（10 mg カプセル及び 15 mg カプセル）を単回経口投与した。

3.5.9.2 対照薬、用法及び用量、投与期間

該当なし

3.5.10 主な評価項目

3.5.10.1 薬物動態

治験実施医療機関への入院期間中の様々な時点及び追跡調査来院時までの特定の外来受診時に、血漿中 mavacamten 濃度測定用の血液検体を採取した。

可能な場合、血漿中 mavacamten 濃度から以下の PK パラメータを算出した。

- 投与 0 時間から無限時間までの血漿中濃度時間曲線下面積（AUC）［AUC(INF)］
- 投与 0 時間から投与 72 時間後までの AUC［AUC(0-72h)］
- 投与 0 時間から投与 312 時間後までの AUC［AUC(0-312h)］
- 投与 0 時間から濃度測定可能最終時点までの AUC［AUC(last)］
- AUC(INF)に対する外挿部分の割合（%AUCextrap）
- 最高血漿中濃度（Cmax）
- 最高血漿中濃度到達時間（Tmax）
- 濃度測定可能最終時点（Tlast）
- 半減期（T1/2）
- 経口クリアランス（CL/F）
- 見かけの分布容積（Vz/F）

可能な場合、尿中 mavacamten 濃度から以下の PK パラメータを算出した。

- 蓄尿間隔ごとの尿中排泄量
- 投与 0 時間から投与 312 時間後までの累積尿中排泄量［Ae(0-312h)］
- 蓄尿間隔ごとの尿中排泄率
- 投与 0 時間から投与 312 時間後までの累積尿中排泄率［Ae(0-312h)%］
- 腎クリアランス（CLr）

また、血漿中の非結合型 mavacamten に関する追加の PK パラメータを被験者ごとに算出した。これらの非結合型パラメータは、2 回測定した蛋白結合率の平均値を用いて算出した。

- 非結合型 mavacamten の投与 0 時間から濃度測定可能最終時点までの AUC［AUC(last),u］
- 非結合型 mavacamten の投与 0 時間から投与 72 時間後までの AUC
- 非結合型 mavacamten の投与 0 時間から投与 312 時間後までの AUC
- 非結合型 mavacamten の投与 0 時間から無限時間までの AUC［AUC(INF),u］
- 非結合型 mavacamten の最高血漿中濃度（Cmax,u）

- 非結合型 mavacamten の経口クリアランス
- 非結合型 mavacamten の見かけの分布容積

3.5.10.2 安全性

安全性評価項目には、有害事象の発現割合及び重症度、既往歴、臨床検査値、12 誘導心電図、バイタルサイン並びに身体所見が含まれた。

なお、治験薬の初回投与前に発現していなかった事象、又は治験薬の初回投与前から既に発現し、治験薬投与後に重症度又は発現頻度が増加した事象を試験治療下で発現した有害事象（以下、有害事象）と定義した。

3.5.11 統計手法

3.5.11.1 被験者数の設定

本試験には最大 32 例（軽度肝機能障害コホート及び中等度肝機能障害コホート：それぞれ最大 8 例、正常肝機能コホート：最大 16 例）を組み入れる計画であった。この被験者数は、1 コホートあたり 8 例で適切な評価を行うことができるという、これまでの肝機能障害患者を対象とした試験の知識及び経験に基づくものであり、正式な統計学的算出による被験者数の設定は行わなかった。

3.5.11.2 解析対象集団

各解析対象集団の定義を以下に示す。

- 全被験者集団：同意説明文書に署名し、本試験に組み入れられた全ての被験者のうち、治験実施計画書に従って本試験での評価がデータベースに記録された被験者
- PK 解析対象集団：治験薬を投与された全ての被験者のうち、評価可能な PK パラメータが得られた被験者
- 安全性解析対象集団：PK パラメータが得られたかどうかに関わらず、治験薬を投与された全ての被験者

3.5.11.3 薬物動態

全ての PK 解析は PK 解析対象集団を対象に実施した。PK パラメータはノンコンパートメント解析により算出し、肝機能コホート別に記述統計量を示した。血漿蛋白結合データは一覧表に示し、肝機能コホート別に要約した。PK パラメータ［AUC(INF)、AUC(last)及び Cmax］について、幾何平均比（軽度肝機能障害コホート vs. 正常肝機能コホート及び中等度肝機能障害コホート vs. 正常肝機能コホート）とその両側 90%信頼区間（CI）を算出した。

3.5.11.4 安全性

安全性評価項目は安全性解析対象集団を対象に解析し、データの一覧及び記述統計量を示した。正式な統計学的解析は実施しなかった。有害事象は、ICH 国際医薬用語集（MedDRA）の Version 22.0 を用いて、器官別大分類、基本語別にコード化した。

3.5.12 結果

3.5.12.1 被験者の内訳、ベースライン及び人口統計学的特性

3.5.12.1.1 被験者の内訳

本試験には 27 例（軽度肝機能障害コホート：8 例、中等度肝機能障害コホート：8 例、正常肝機能コホート：11 例）が組み入れられた。正常肝機能コホートの 11 例中 5 例は、軽度及び中等度肝機能障害コホートの両方の被験者とマッチングさせた。

25 例が治験実施計画書に従って本試験を完了した。中等度肝機能障害コホートでは 2 例が試験を中止した。中止理由の内訳は、同意撤回及び治験薬との関連のない重篤な有害事象による死亡（各 1 例）であった（MYK-461-015 CSR Table 14.1-1）。

3.5.12.1.2 解析対象集団

軽度肝機能障害コホート、中等度肝機能障害コホート及び正常肝機能コホートの 27 例全員を PK 解析対象集団及び安全性解析対象集団とした（MYK-461-015 CSR Listing 16.2.3-1）。

3.5.12.1.3 ベースラインの人口統計学的特性及び疾患特性

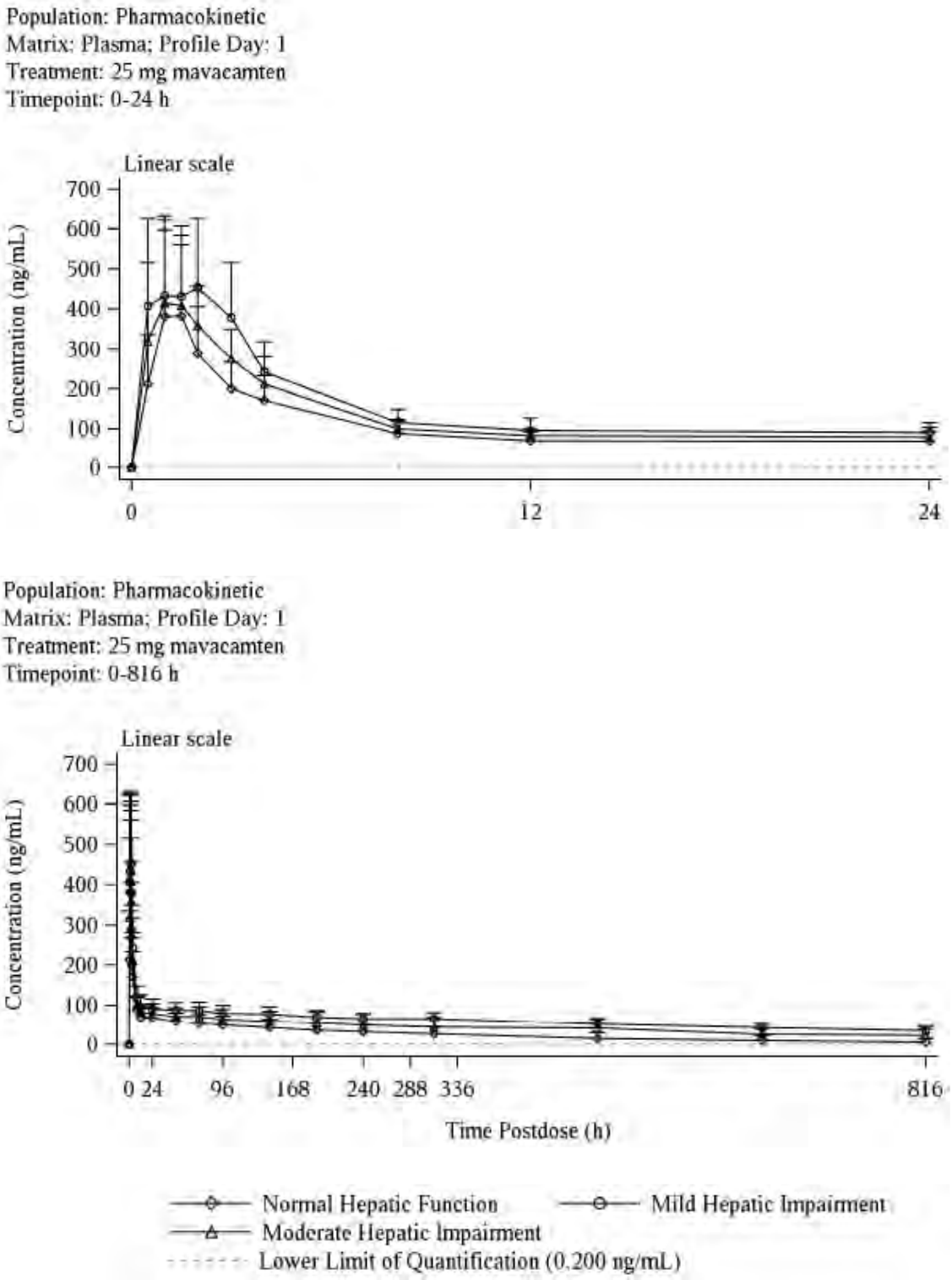
試験全体で、被験者の年齢の平均値［標準偏差（SD）］は 59.2（7.97）歳であり、多くは男性（59.3%）であった。被験者は全て、CYP2C19 の表現型が*1/*1 の NM（55.6%）又は*1/*17 の RM（44.4%）であった。軽度肝機能障害コホートと中等度肝機能障害コホートの間で NM 及び RM の割合に大きな差はなかった（MYK-461-015 CSR Table 14.1-2）。

3.5.12.2 薬物動態

軽度の肝機能障害を有する被験者、中等度の肝機能障害を有する被験者及び正常な肝機能を有する健康被験者を対象に、mavacamten を 25 mg の用量で単回経口投与したときの投与後 24 時間及び 816 時間までの mavacamten の血漿中濃度-時間推移を Figure 3.5.12.2-1 に示した。

全ての肝機能コホートで、mavacamten の血漿中濃度-時間推移は速やかな吸収相により特徴づけられた（Tmax の中央値は 1.25～1.50 時間）。Cmax に到達した後、血漿中濃度は概して長い終末相 T1/2 を伴う二相性の推移を示して低下した。

Figure 3.5.12.2-1: Arithmetic Mean (+SD) Plasma Concentration-time Profiles for Mavacamten (24 and 816 Hours Postdose) (PK Analysis Population)



Source: MYK-461-015 CSR Figure 14.2.1-1.1

mavacamten の血漿中 PK パラメータを Table 3.5.12.2-1 に、PK パラメータ［AUC(INF)、AUC(last)及び Cmax］の統計解析を Table 3.5.12.2-2（軽度肝機能障害コホート vs. マッチングした正常肝機能コホート）及び Table 3.5.12.2-3（中等度肝機能障害コホート vs. マッチングした正常肝機能コホート）に示した。

肝機能障害を有する被験者では肝クリアランスが低下することと一致して、軽度～中等度の肝機能障害を有する被験者では、正常な肝機能を有する対照被験者と比較して、曝露量に中程度の増加が認められた。マッチングした正常肝機能コホートと比較した場合の AUC(last)の幾何平均比から、軽度肝機能障害コホートで 3.24 倍、中等度肝機能障害コホートで 1.87 倍の変化が示された。ただし、幾何平均比の 90% CI（それぞれ 2.25～4.68 及び 1.03～3.39）は大きく重複していた。AUC(INF)についても同様の結果が得られた。

クリアランスの低下と一致して、T1/2 の幾何平均は、軽度及び中等度肝機能障害コホート（それぞれ 634 時間及び 420 時間）の方がマッチングした正常肝機能コホート（それぞれ 171 時間及び 189 時間）に比べてはるかに長かった。

軽度又は中等度肝機能障害コホートとマッチングした正常肝機能コホートとの Cmax の差は 10%の範囲内であり、臨床的に重要なものではなく、分布容積及び吸収速度に大きな変化がないことと一致していた。また、全コホートで Tmax の中央値（1.25～1.50 時間）が類似していたことから、吸収速度に差はないことが示唆された。

血漿中蛋白結合率はいずれの肝機能コホートでも約 97%～98%であった（MYK-461-015 CSR Table 14.2.1-5）。したがって、非結合型曝露量（AUC(last),u、AUC(INF),u 及び Cmax,u）のコホート間差は、総曝露量のコホート間差を反映していた（MYK-461-015 CSR Table 14.2.1-2）。

Table 3.5.12.2-1: Summary of Pharmacokinetic Parameters of Mavacamten in Plasma (PK Analysis Population)

Matrix: Plasma
Treatment: 25 mg mavacamten

Parameter	Normal Hepatic Function Mild Impairment matched (N = 8)*	Mild Hepatic Impairment (N = 8)	Normal Hepatic Function Moderate Impairment matched (N = 8)*	Moderate Hepatic Impairment (N = 8)
AUC(INF) (h*ng/mL)	18200 (67.0) [8]	71000 (11.8) [4]	19700 (85.4) [8]	32800 (104.4) [4]
AUC(0-72h) (h*ng/mL)	5350 (29.0) [8]	7730 (19.8) [8]	5070 (39.0) [8]	6720 (22.5) [7]
AUC(0-312h) (h*ng/mL)	12900 (43.8) [8]	24600 (19.5) [8]	13000 (56.6) [8]	18800 (40.2) [7]
AUC(last) (h*ng/mL)	17500 (60.2) [8]	56600 (19.5) [8]	18700 (77.3) [8]	35000 (66.3) [7]
%AUCextrap (%)	1.45 (240.9) [8]	22.7 (20.8) [4]	2.05 (263.9) [8]	6.66 (486.6) [4]
Cmax (ng/mL)	534 (35.6) [8]	596 (23.1) [8]	426 (46.5) [8]	468 (30.7) [8]
Tmax (h)	1.50 (1.00-4.00) [8]	1.50 (0.517-3.00) [8]	1.50 (0.500-4.00) [8]	1.25 (0.500-3.00) [8]
Tlast (h)	984 (816-987) [8]	986 (984-2160) [8]	984 (816-985) [8]	984 (816-985) [7]
T1/2 (h)	171 (45.7) [8]	634 (28.5) [8]	189 (48.6) [8]	420 (80.5) [7]
CL/F (L/h)	1.38 (67.0) [8]	0.352 (11.8) [4]	1.27 (85.4) [8]	0.761 (104.4) [4]
Vz/F (L)	339 (30.9) [8]	288 (16.7) [4]	347 (42.0) [8]	296 (37.0) [4]

%AUCextrap = percentage of AUC(INF) calculated by extrapolation; AUC(0-72h) = area under the concentration-time curve from time zero to 72 hours; AUC(0-312h) = area under the concentration-time curve from time zero to 312 hours; AUC(INF) = area under the concentration-time curve from time zero to infinity; AUC(last) = area under the concentration-time curve calculated to the last observable concentration; Cmax = maximum observed concentration; CL/F = apparent oral clearance; CV = coefficient of variation; T1/2 = half-life; Tlast = time of last observed quantifiable concentration; Tmax = time of maximum observed concentration; Vz/F = apparent volume of distribution.

* There were 5 subjects matched to both a mild and moderate hepatic impaired subject, therefore their data is represented in both Normal Hepatic Function groups

Geometric mean (CV%) [n] statistics presented; for Tmax and Tlast, median (min-max) [n] statistics presented.

Source: MYK-461-015 CSR Table 14.2.1-2

Table 3.5.12.2-2: Statistical Analysis of Plasma Pharmacokinetic Parameters for Mild Hepatic Impairment versus Normal Hepatic Function (PK Analysis Population)

Population: Pharmacokinetic
Matrix: Plasma
Treatment: 25 mg mavacamten

Parameter	Hepatic Function	n	Geometric Least Squares Mean	Ratio of Geometric Least Squares Means (Test:Reference)	90% CI for the Ratio (Test:Reference) Lower	Upper	P-value
AUC(last) (h*ng/mL)	Mild Hepatic Impairment (Test)	8	56600	3.24	2.25	4.68	<.0001
	Normal Hepatic Function Mild Impairment matched (Reference)	8	17500				
AUC(INF) (h*ng/mL)	Mild Hepatic Impairment (Test)	4	71000	3.91	2.21	6.91	0.0015
	Normal Hepatic Function Mild Impairment matched (Reference)	8	18200				
Cmax (ng/mL)	Mild Hepatic Impairment (Test)	8	596	1.12	0.863	1.45	0.4647
	Normal Hepatic Function Mild Impairment matched (Reference)	8	534				

ANOVA = analysis of variance; AUC(INF) = area under the concentration-time curve from time zero to infinity; AUC(last) = area under the concentration-time curve calculated to the last observable concentration; CI = confidence interval; Cmax = maximum observed concentration.

Data were analyzed using an ANOVA

Source: MYK-461-015 CSR Table 14.2.1-6

Table 3.5.12.2-3: Statistical Analysis of Plasma Pharmacokinetic Parameters for Moderate Hepatic Impairment versus Normal Hepatic Function (PK Analysis Population)

Population: Pharmacokinetic
Matrix: Plasma
Treatment: 25 mg mavacamten

Parameter	Hepatic Function	n	Geometric Least Squares Mean	Ratio of Geometric Least Squares Means (Test:Reference)	90% CI for the Ratio (Test:Reference) Lower	Upper	P-value
AUC(last) (h*ng/mL)	Moderate Hepatic Impairment (Test)	7	35000	1.87	1.03	3.39	0.0840
	Normal Hepatic Function Moderate Impairment matched (Reference)	8	18700				
AUC(INF) (h*ng/mL)	Moderate Hepatic Impairment (Test)	4	32800	1.67	0.704	3.96	0.3070
	Normal Hepatic Function Moderate Impairment matched (Reference)	8	19700				
Cmax (ng/mL)	Moderate Hepatic Impairment (Test)	8	468	1.10	0.788	1.53	0.6236
	Normal Hepatic Function Moderate Impairment matched (Reference)	8	426				

ANOVA = analysis of variance; AUC(INF) = area under the concentration-time curve from time zero to infinity; AUC(last) = area under the concentration-time curve calculated to the last observable concentration; CI = confidence interval; Cmax = maximum observed concentration.

Data were analyzed using an ANOVA

Source: MYK-461-015 CSR Table 14.2.1-6

mavacamten の尿中 PK パラメータを Table 3.5.12.2-4 に示した。

いずれの肝機能コホートでも、尿中に回収された未変化体は投与量の 3%未満であり、腎クリアランスは 0.0275～0.0352 L/h と非常に低かった。

Table 3.5.12.2-4: Summary of Excretion Parameters of Mavacamten (PK Analysis Population)

Matrix: Urine
Treatment: 25 mg mavacamten

Parameter	Normal Hepatic Function Mild Impairment matched (N = 8)*	Mild Hepatic Impairment (N = 8)	Normal Hepatic Function Moderate Impairment matched (N = 8)*	Moderate Hepatic Impairment (N = 8)
Ae(0-312h) (mg)	0.393 (43.3) [8]	0.678 (27.4) [8]	0.459 (52.1) [8]	0.611 (53.5) [7]
Ae(0-312h)% (%)	1.57 (43.3) [8]	2.71 (27.4) [8]	1.84 (52.1) [8]	2.44 (53.5) [7]
CLr (L/h)	0.0305 (38.2) [8]	0.0275 (22.0) [8]	0.0352 (47.2) [8]	0.0324 (39.5) [7]

Ae(0-312h) = cumulative amount of drug excreted into the urine from time zero to 312 hours; Ae(0-312h)% = % of drug excreted into the urine from time zero to 312 hours; CLr = renal clearance; CV = coefficient of variation.

* There were 5 subjects matched to both a mild and moderate hepatic impaired subject, therefore their data is represented in both Normal Hepatic Function groups

Geometric mean (CV) [n] statistics presented.

Source: MYK-461-015 CSR Tables 14.2.1-2, 14.2.1-4

3.5.12.3 安全性

正常な肝機能を有する被験者並びに軽度又は中等度の肝機能障害を有する被験者での mavacamten 25 mg の忍容性は良好であった。

27 例中 6 例（22.2%）に計 9 件の有害事象が報告された。内訳は、正常肝機能コホート 1 例（9.1%）に 1 件、軽度肝機能障害コホート 2 例（25.0%）に 2 件、中等度肝機能障害コホート 3 例（37.5%）に 6 件であった。ほとんどの有害事象の重症度は軽度又は中等度であったが、中等度肝機能障害コホートでは死亡に至った有害事象が 1 件認められた。当該事象は治験薬投与の 40 日 13 時間 50 分後に発現した虚血性脳卒中であり、治験担当医師により治験薬との関連なしと判定された（MYK-461-015 CSR Table 14.3.1-1、Listing 16.2.7-1.1 及び Section 14.4）。正常肝機能コホートの被験者に認められた 1 件の軽度の有害事象（動悸）は、治験担当医師により治験薬との関連ありと判定された（MYK-461-015 CSR Table 14.3.1-3）。死亡に至った有害事象を除き、有害事象による試験中止例はなく、有害事象は全て試験終了時までに回復した。試験期間中に、その他の重篤な有害事象及び重要な有害事象は認められなかった（MYK-461-015 CSR Listing 16.2.7-1.1）。

本試験期間中、個々の被験者の臨床検査値（MYK-461-015 CSR Table 14.3.2-1.2～Table 14.3.2-4.2、Listing 16.2.8-1.1～Listing 16.2.8-4.1 及び Listing 16.2.8-1.2～Listing 16.2.8-4.2）、バイタルサイン（MYK-461-015 CSR Table 14.3.3-2、Listing 16.2.8-5）、心電図（MYK-461-015 CSR Table 14.3.4-1 及び Table 14.3.4-2、Listing 16.2.8-7.1 及び Listing 16.2.8-7.2）及び身体検査所見（MYK-461-015 CSR Listing 16.2.8-6 及び Listing 16.2.8-8）に臨床的に重要なベースラインからの変化は認められなかった。

3.6 MYK-461-012 試験（参考資料：モジュール 5.3.3.3-2）

3.6.1 試験の標題

An Open-label Study of the Pharmakokinetics of Single-Dose Mavacamten in Healthy Adults Who Are Normal or Poor CYP2C19 Metabolizers Based on Genotype

3.6.2 治験実施施設及び地域

米国 1 施設

3.6.3 試験期間

試験開始日（最初の被験者の登録日）：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日

試験終了日（最後の被験者の試験完了日）：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日

3.6.4 試験の相

第 1 相

3.6.5 目的

3.6.5.1 主要目的

CYP2C19 の normal metabolizer（NM）及び poor metabolizer（PM）である健康被験者を対象として、mavacamten（開発コード：BMS-986427 又は MYK-461）を単回投与したときの薬物動態（PK）を評価する。

3.6.5.2 副次目的

CYP2C19 の NM 及び PM である健康被験者を対象として、mavacamten を単回投与したときの安全性を評価する。

3.6.6 試験デザイン

本試験は、CYP2C19 の表現型に基づく NM 及び PM である被験者を対象とし、mavacamten を単回投与したときの PK を評価する、単施設、オープンラベル、並行群間試験であった。プレスクリーニング期間中に同意を取得した被験者の CYP2C19 表現型を同定した。表現型の組入れ基準を満たし、スクリーニング期間中に追加の同意を取得し適格性が確認された被験者は、コホート 1（NM）又はコホート 2（PM）に割り付けられ、Day -1（投与前日）から Day 3（投与後 48 時間）まで治験実施医療機関に入院した。Day 1 に mavacamten 15 mg を単回経口投与し、血漿中 mavacamten 濃度の評価用に、mavacamten 投与前、投与後 0.5、1、1.5、2、3、4、8、12、24 及び 48 時間に血液検体を採取した。被験者は Day 7、10、14、21、28、35 及び 45 に来院し、追加の血液検体を採取した。最後の血液検体は治験終了時（Day 60）に採取した。また、入院期間中に尿及び便検体を採取した。

本試験は、プレスクリーニング期（最長 150 日間）、スクリーニング期（30 日間）及び投与期［最長 68 日間（入院：4 日間、外来：最長 64 日間）］で構成された。

3.6.7 被験者数（計画時及び解析時）

計画時：16 例（NM：8 例、PM：8 例）

解析時：安全性解析対象集団として 16 例（NM：8 例、PM：8 例）

3.6.8 対象集団（選択基準及び除外基準の概要）

本試験では、スクリーニング時点の年齢が 18 歳以上 60 歳以下で、BMI が 18 kg/m^2 以上 30 kg/m^2 以下であり、CYP2C19 の NM（*1/*1）又は PM（*2/*2、*3/*3 又は*2/*3）である健康男性又は女性を対象とした。

3.6.9 治験薬及び投与方法

3.6.9.1 被験薬、用法及び用量、投与期間

mavacamten カプセル（15 mg）を単回経口投与した。

3.6.9.2 対照薬、用法及び用量、投与期間

該当なし

3.6.10 主な評価項目

3.6.10.1 薬物動態

主要な PK パラメータは、投与 0 時間から無限時間までの血漿中濃度時間曲線下面積［AUC(INF)］、投与 0 時間から濃度測定可能最終時点までの血漿中濃度時間曲線下面積［AUC(last)］、最高血漿中濃度（Cmax）及び半減期（T1/2）であった。

3.6.10.2 安全性

有害事象、臨床検査値、バイタルサイン、心電図及び身体検査所見により評価した。

3.6.11 統計手法

3.6.11.1 被験者数の設定

本試験では統計学的な被験者数設定は行っていない。本試験の目的に鑑みて、最大 16 例（各コホート 8 例）は適切と考えられた。

3.6.11.2 解析対象集団

各解析対象集団の定義を以下に示す。

- PK 解析対象集団：治験薬投与に関連する重大な逸脱がなく、評価可能な PK パラメータが算出できた被験者

- 安全性解析対象集団：治験薬が投与された全ての被験者

3.6.11.3 薬物動態

薬物動態の解析は PK 解析対象集団を対象に実施した。個々の被験者の血漿中 mavacamten 濃度の一覧、線形プロット及び片対数プロットを作成した。コホート別に血漿中 mavacamten 濃度を要約し、線形プロット及び片対数プロットを作成した。血漿中 mavacamten の PK パラメータは、ノンコンパートメント解析を用いて濃度-時間データから算出した。PK パラメータは一覧を作成し、コホート別に記述統計量［算術平均値、幾何平均値（GM）、標準偏差（SD）、変動係数、最小値、中央値、最大値及び被験者数］を用いて要約した。

3.6.11.4 安全性

安全性の解析は安全性解析対象集団を対象に実施した。安全性の結果はコホート別に記述統計量で評価した。有害事象は ICH 国際医薬用語集（MedDRA）Version 21.1 を用いてコード化した。

3.6.12 結果

3.6.12.1 被験者の内訳、ベースライン及び人口統計学的特性

3.6.12.1.1 被験者の内訳

本試験に組み入れられた全ての被験者（16 例、100%）が試験を完了した（MYK-461-012 CSR Table 14.1.1）。

3.6.12.1.2 解析対象集団

16 例全員を PK 解析対象集団及び安全性解析対象集団とした（MYK-461-012 CSR Table 14.1.2）。

3.6.12.1.3 ベースラインの人口統計学的特性及び疾患特性

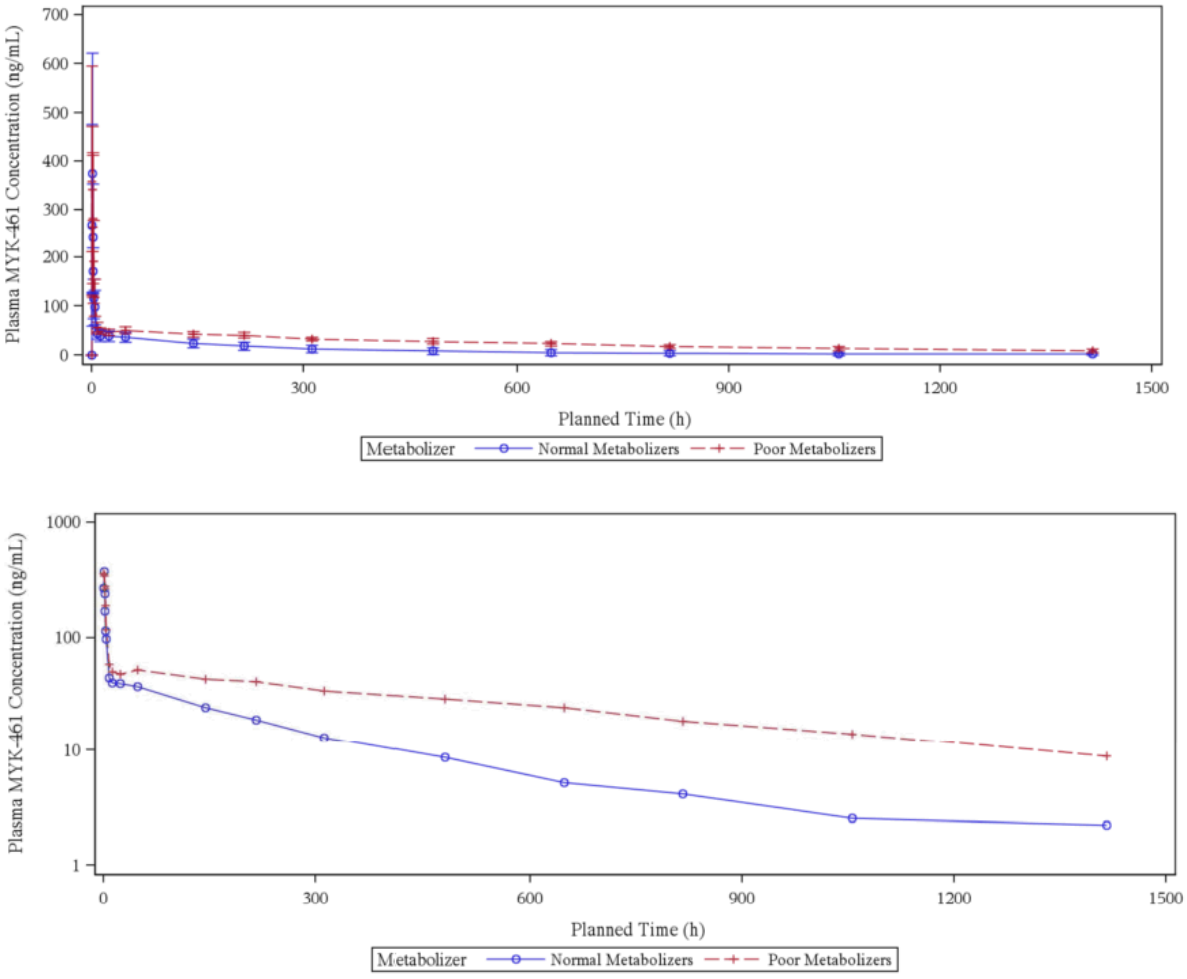
全ての被験者が非ヒスパニック／ラテン系（100%）であった。コホート 1 では男性（50.0%）及び女性（50.0%）の割合は等しく、年齢の平均値（SD）は 41.0（10.20）歳であった。コホート 2 では男性（75.0%）の割合が女性（25.0%）に比べ高く、年齢は 40.3（10.07）歳であった（MYK-461-012 CSR Table 14.1.3）。

3.6.12.2 薬物動態

CYP2C19 の表現型に基づく NM 及び PM である被験者に mavacamten を単回投与したときの PK に及ぼす表現型多型の影響を、Cmax 及び AUC を統計学的に比較することにより評価した。血漿中 mavacamten 濃度推移、PK パラメータ及び PK パラメータの比較結果を、それぞれ Figure 3.6.12.2-1、Table 3.6.12.2-1 及び Table 3.6.12.2-2 に示す。

血漿中 mavacamten は NM に比べ PM で緩やかに消失した。PM の AUC(last)、AUC(INF)及び Cmax は、それぞれ NM の 2.91 倍、3.41 倍及び 1.47 倍であった。PM の T1/2（GM）は 552.8 時間（約 23 日）であり、NM の 192.7 時間（約 8 日）に比べ長かった。

Figure 3.6.12.2-1: Mean Profiles for MYK-461 Plasma Concentration-Time Data with CYP 2C19 Normal and Poor Metabolizer (Pharmacokinetic Population)



Source: MYK-461-012 CSR Figure 14.2.2.1 (linear scale, mean ± SD), Figure 14.2.2.2 (semi-logarithmic scale, mean)

Table 3.6.12.2-1: Summary of Pharmacokinetic Parameters of MYK-461 CYP 2C19 Normal and Poor Metabolizers (Pharmacokinetic Population)

Parameter (Unit)	Statistic	Normal Metabolizers N = 8	Poor Metabolizers N = 8
Cmax (ng/mL)	n	8	8
	Mean	396.8	508.8
	CV%	55.8	27.3
	GM	333.2	489.9
	gCV%	75.3	31.4
AUC(last) (h･ng/mL)	n	8	8
	Mean	13410	35580
	CV%	50.8	13.0
	GM	12120	35310
	gCV%	49.4	13.6
Tmax (h)	n	8	8
	Minimum	0.50	0.50
	Median	1.000	0.750
	Maximum	4.00	3.00
AUC(INF) (h･ng/mL)	n	8	8
	Mean	14130	43520
	CV%	56.7	18.3
	GM	12530	42800
	gCV%	53.8	20.3
%AUCextrap	n	8	8
	Mean	3.190	17.25
	CV%	137.6	41.8
	GM	1.424	14.92
	gCV%	226.4	78.0
T1/2 (h)	n	8	8
	Mean	220.5	571.6
	CV%	59.2	24.5
	GM	192.7	552.8
	gCV%	58.6	30.1
CL/F (mL/h)	n	8	8
	Mean	1321	357.1
	CV%	42.7	22.1

Table 3.6.12.2-1: Summary of Pharmacokinetic Parameters of MYK-461 CYP 2C19 Normal and Poor Metabolizers (Pharmacokinetic Population)

Parameter (Unit)	Statistic	Normal Metabolizers N = 8	Poor Metabolizers N = 8
	GM	1197	350.5
	gCV%	53.8	20.3
Vz/F (mL)	n	8	8
	Mean	347400	282300
	CV%	31.1	14.9
	GM	332600	279500
	gCV%	32.8	15.2

%AUCextrap = percentage of AUC(INF) calculated by extrapolation; AUC(INF) = area under the concentration-time curve from time 0 to infinity; AUC(last) = area under the concentration-time curve calculated to the last observable concentration; CL/F = apparent oral clearance; Cmax = maximum observed concentration; CV% = coefficient of variation; gCV% = geometoric coefficient of variation; GM = geometric mean; n = number of participants in each parameter; N = number of participants in the Pharmacokinetic Population; T1/2 = half-life; Tmax = time to reach Cmax; Vz/F = apparent volume of distribution.

Source: MYK-461-012 CSR Table 14.2.1.2

Table 3.6.12.2-2: Statistical Comparison of Normal Metabolizer and Poor Metabolizer (Pharmacokinetic Population)

Pharmacokinetic Parameter	Normal Metabolizers			Poor Metabolizers			Poor / Normal Metabolizer	
	n	GM	95% CI	n	GM	95% CI	GMR	90% CI
AUC(last) (h·ng/mL)	8	12123.32	(9340.58, 15735.09)	8	35305.52	(27201.64, 45823.72)	2.91	(2.15, 3.94)
AUC(INF) (h·ng/mL)	8	12534.60	(9368.93, 16769.92)	8	42801.44	(31991.75, 57263.63)	3.41	(2.44, 4.79)
Cmax (ng/mL)	8	333.21	(224.45, 494.67)	8	489.89	(329.99, 727.28)	1.47	(0.93, 2.33)

AUC(INF) = area under the concentration-time curve from time 0 to infinity; AUC(last) = area under the concentration-time curve calculated to the last observable concentration; CI = confidence interval; Cmax = maximum observed concentration; GM = geometric mean; GMR = geometric mean ratio; n: number of observation in each metabolizer group.

Analysis of variance model: log-transformed pharmacokinetic parameters = metabolizer group.

GM, GMR, and their CIs (90% CI) are shown on the original scale of measurement.

Source: MYK-461-012 CSR Table 14.2.2

3.6.12.3 安全性

全体で、NM の 3 例（37.5%）に 7 件、PM の 4 例（50.0%）に 5 件の有害事象が発現した。試験期間中に重篤な有害事象、死亡又は投与中止に至った有害事象は報告されなかった。有害事象の重症度は全て軽度であった。治験薬と関連ありと判定された有害事象が発現した被験者は、NM 及び PM ともに各 2 例（25.0%）であった（MYK-461-012 CSR Table 14.3.1.1）。臨床検査値（MYK-461-012 CSR Table 14.3.5.1～Table 14.3.5.3 及び Listing 16.2.8.1～Listing 16.2.8.4）、バイタルサイン（MYK-461-012 CSR Table 14.3.6.1 及び Listing 16.2.9.1）及び心電図（MYK-461-012 CSR Table 14.3.6.2 及び Listing 16.2.9.2.1～16.2.9.2.3）に臨床的に重要な所見は認められなかった。安全性の結果は、NM 及び PM で同様であった。全体として、安全性上の懸念は認められず、全被験者で mavacamten の忍容性は良好であった。

3.7 MYK-461-011 試験（評価資料：モジュール 5.3.3.3-3）

3.7.1 試験の標題

Open-label Study of the Pharmacokinetics of MYK-461 in Healthy Japanese and Caucasian Subjects

3.7.2 治験実施施設及び地域

米国 1 施設

3.7.3 試験期間

試験開始日（最初の被験者の同意取得日）：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日

試験終了日（最後の被験者の最終来院日）：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日

3.7.4 試験の相

第 1 相

3.7.5 目的

3.7.5.1 主要目的

日本人及び白人健康被験者に mavacamten（開発コード：BMS-986427 又は MYK-461）を単回投与したときの薬物動態（PK）を評価する。

3.7.5.2 副次目的

日本人及び白人健康被験者に mavacamten を単回投与したときの安全性及び忍容性を評価する。

3.7.6 試験デザイン

本試験は、日本人及び白人健康被験者を対象として mavacamten を単回投与する単施設、前向き、オープンラベル、並行群間、PK 試験であった。

同意説明文書に署名し、適格基準を満たした日本人健康男性又は女性は連続した 3 つのコホート（コホート 1～3）に、白人健康男性又は女性は 1 つのコホート（コホート 4）に組み入れられ、治験実施医療機関に入院し、mavacamten の単回投与を受けた。被験者は Day -1（mavacamten 投与前日）から Day 3（mavacamten 投与後 48 時間）まで治験実施医療機関に入院した。mavacamten の血漿中濃度測定用に mavacamten 投与前、投与後 0.5、1、1.5、2、3、4、8、12、24 及び 48 時間に治験実施医療機関で血液検体を採取した。追加の血液検体は、Day 7、10、14、21 及び 28 の外来受診時に採取した。また、Day 42（±5 日）の最終来院時にも血液検体を採取した。

3.7.7 被験者数（計画時及び解析時）

計画時：約 28 例（日本人被験者：20 例、白人被験者：8 例）

解析時：PK 解析対象集団及び安全性解析対象集団として 28 例（日本人被験者：20 例、白人被験者：8 例）

3.7.8 対象集団（選択基準及び除外基準の概要）

本試験では、スクリーニング時点の年齢が 18 歳以上 60 歳以下、BMI が 18 kg/m^2 以上 30 kg/m^2 以下であり、CYP2C19 extensive metabolizer（EM）又は intermediate metabolizer（IM）である日本人及び白人健康男性又は女性を対象とした。コホート 1 及び 2（それぞれ 5 mg 及び 15 mg）では CYP2C19 EM（IM を含む）を、コホート 3 及び 4（25 mg）では CYP2C19 EM（IM を除く）を組み入れた。また、妊娠中又は授乳中の女性は試験から除外した。性交渉がある女性被験者及び女性パートナーがいる男性被験者は、スクリーニングから治験薬の最終投与後 3 ヵ月まで効果の高い避妊法を使用することとした。

3.7.9 治験薬及び投与方法

3.7.9.1 被験薬、用法及び用量、投与期間

コホート 1、2 及び 3 ではそれぞれ mavacamten 5 mg、15 mg 及び 25 mg、コホート 4 では mavacamten 25 mg を単回投与した。

3.7.9.2 対照薬、用法及び用量、投与期間

該当なし

3.7.10 評価項目

3.7.10.1 薬物動態

- 投与 0 時間から無限時間までの血漿中濃度時間曲線下面積［AUC(INF)］、投与 0 時間から濃度測定可能最終時点までの濃度時間曲線下面積［AUC(last)］
- 最高血漿中濃度（Cmax）
- 半減期（T1/2）

3.7.10.2 安全性

- 有害事象
- 身体所見
- 心電図パラメータ
- バイタルサイン
- 血液学的及び血液生化学的検査を含む臨床検査値

なお、治験薬の初回投与前に発現していなかった事象、又は治験薬の初回投与前から既に発現し、治験薬投与後に重症度又は発現頻度が増加した事象を試験治療下で発現した有害事象（以下、有害事象）と定義した。

3.7.11 統計手法

3.7.11.1 被験者数の設定

本試験では、評価可能な健康被験者約 28 例（コホート 1：日本人被験者 4 例、コホート 2：日本人被験者 8 例、コホート 3：日本人被験者 8 例、コホート 4：白人被験者 8 例）を登録する計画とした。4 コホートの被験者数はいずれも同様の先行試験に基づいて設定した。なお、これらの被験者数は統計学的又は検出力の算出に基づくものではなかった。

3.7.11.2 解析対象集団

各解析対象集団の定義を以下に示す。

- PK 解析対象集団：治験薬投与に関連する重要な逸脱がなかった被験者のうち、PK パラメータが利用可能で評価可能であった全ての被験者
- 安全性解析対象集団：投与量に関わらず、治験薬を投与された全ての被験者

3.7.11.3 薬物動態

PK パラメータの算出方法

PK パラメータは、適切にバリデートされたソフトウェアを用いてノンコンパートメント解析により濃度-時間データから算出した。

薬物動態解析

PK 解析対象集団を対象に、PK データのノンコンパートメント解析及びパラメータの算出を行った。

規定時間外に採取した PK 検体の取扱いについては、規定採取時点別の要約統計量及び図からは除外したが、実際の採取時間の算出及び実際の採取時点に基づく要約には全てを含めた。

要約統計量［被験者数、算術平均値、標準偏差（SD）、中央値、最小値、最大値、変動係数（CV%）、幾何平均値及び幾何 CV%］を用いて示した。

3.7.11.4 安全性

安全性評価項目は安全性解析対象集団を対象に解析した。安全性は、有害事象、臨床検査値、バイタルサイン、12 誘導心電図及び身体所見の異常所見により評価し、安全性データは用量群別に要約した。有害事象は ICH 国際医薬用語集（MedDRA）Version 19.0 を用いてコード化した。

3.7.12 結果

3.7.12.1 被験者の内訳、ベースライン及び人口統計学的特性

3.7.12.1.1 被験者の内訳

本試験では、28 例（コホート 1：4 例、コホート 2：8 例、コホート 3：8 例、コホート 4：8 例）が組み入れられ、全員に計画されたとおりの治験薬が投与された。コホート 1～3 には日本人被験者、

コホート 4 には白人被験者を組み入れた。登録された 28 例全員が本試験を完了した（MYK-461-011 CSR Table 14.1.1 及び Listing 16.2.1.1）。

3.7.12.1.2 解析対象集団

28 例全員を PK 解析対象集団及び安全性解析対象集団とした（MYK-461-011 CSR Table 14.1.2）。

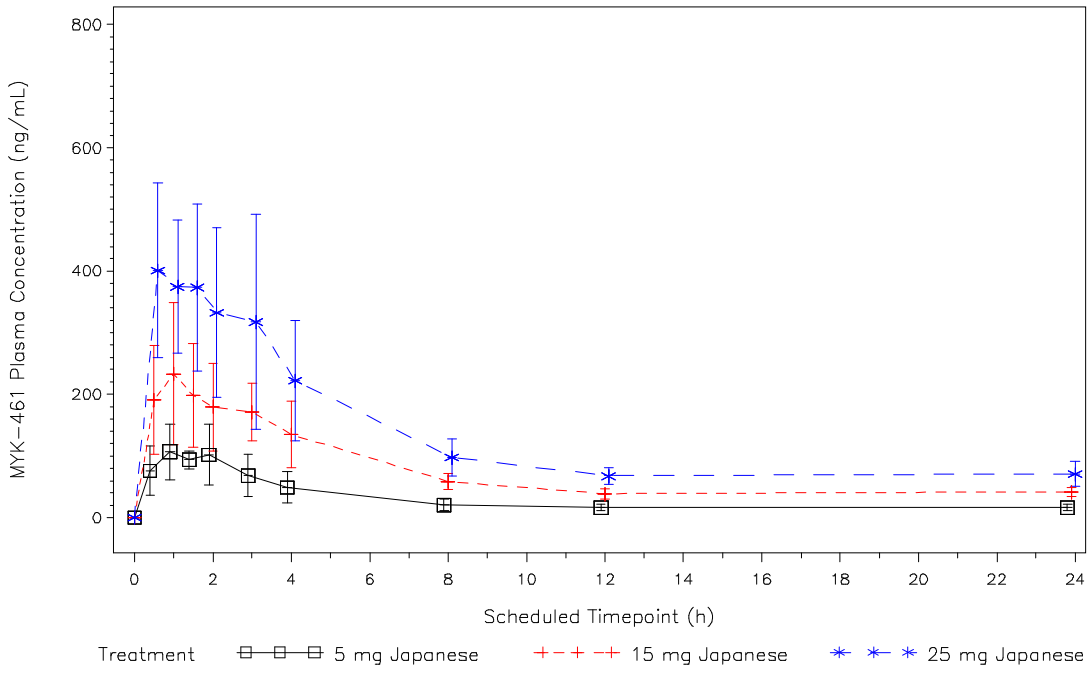
3.7.12.1.3 ベースラインの人口統計学的特性及び疾患特性

治験薬が投与された被験者は、平均年齢（SD）43.9（8.83）歳の日本人（男性：9 例、女性：11 例）及び白人（男性：4 例、女性：4 例）であった。年齢及び性別の分布は投与コホート間で均衡していたが、平均体重は白人被験者と比較して日本人被験者で約 10 kg 軽かった。CYP2C19 EM の被験者が 28 例（ultra-rapid metabolizer 2 例、rapid metabolizer 1 例、intermediate metabolizer 12 例、normal metabolizer 13 例）であった（MYK-461-011 CSR Table 14.1.3.1）。なお、CYP2C19 EM は intermediate metabolizer、rapid metabolizer、ultra-rapid metabolizer 及び normal metabolizer を含むものとした（MYK-461-011 CSR Listing 16.2.4.6）。

3.7.12.2 薬物動態

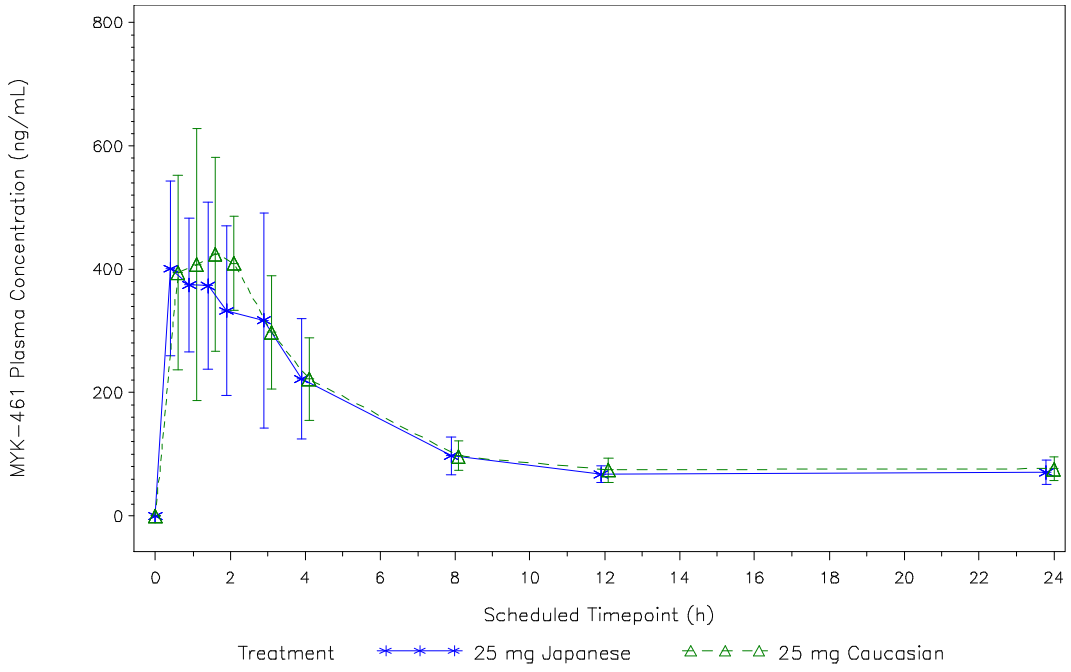
mavacamten 投与後 24 時間までの日本人被験者の用量別（5 mg、15 mg 及び 25 mg）の血漿中薬物濃度推移を Figure 3.7.12.2-1、日本人被験者及び白人被験者の 25 mg 投与時の血漿中薬物濃度推移を Figure 3.7.12.2-2 に示した。

Figure 3.7.12.2-1: Mean ± SD MYK-461 Plasma Concentration-Time Data through 24 Hours for Japanese Subjects - Linear Scale (Pharmacokinetic Population)



Source: MYK-461-011 CSR Figure 14.2.1.2.1.1

Figure 3.7.12.2-2: Mean ± SD MYK-461 Plasma Concentration - Time Data through 24 Hours for Japanese and Caucasian Subjects - Linear Scale (Pharmacokinetic Population)



Source: MYK-461-011 CSR Figure 14.2.1.2.3.1

mavacamten 25 mg 投与後の PK パラメータは、日本人被験者と白人被験者で極めて類似していた（Table 3.7.12.2-1）。mavacamten 25 mg 単回投与後の AUC(INF)の幾何平均値［幾何変動係数（gCV%）］は、日本人被験者で 17370 h*ng/mL（34.0）、白人被験者で 19280 h*ng/mL（53.2）であった。AUC(last)の幾何平均値（gCV%）は、日本人被験者で 16890 h*ng/mL（30.8）、白人被験者で 18820 h*ng/mL（49.6）であった。Cmax の幾何平均値（gCV%）は、日本人被験者で 504.0 ng/mL（18.3）、白人被験者で 515.8 ng/mL（28.6）であった。最高血漿中濃度到達時間（Tmax）の中央値は日本人及び白人被験者ともに 1.500 時間であった。T1/2 の幾何平均値（gCV%）は、日本人被験者で 141.4 時間（43.1）、白人被験者で 143.8 時間（42.3）であった。経口クリアランス（CL/F）及び見かけの分布容積（Vz/F）の幾何平均値（gCV%）は、日本人被験者でそれぞれ 1439 mL/h（34.0）及び 293500 mL（33.3）、白人被験者でそれぞれ 1297 mL/h（53.2）及び 268900 mL（25.5）であった。以上より、日本人被験者と白人被験者の PK に重要な違いは認められなかった。Cmax の CV%は、日本人被験者で 18.5%、白人被験者で 30.1%、AUC(INF)の CV%は、日本人被験者で 36.3%、白人被験者で 58.1%であり、被験者間のばらつきは日本人被験者の方が白人被験者よりも小さかった。

Table 3.7.12.2-1: Summary of MYK-461 Plasma PK Parameters by Treatment and Race (Pharmacokinetic Population)

Parameter	Statistic	5 mg Japanese N=4	15 mg Japanese N=8	25 mg Japanese N=8	25 mg Caucasian N=8
Cmax (ng/mL)	Mean	142.5	293.9	511.4	534.6
	CV%	14.9	19.5	18.5	30.1
	GM	141.3	289.0	504.0	515.8
	gCV%	15.5	19.8	18.3	28.6
Tmax (h)	Minimum	1.00	0.50	0.50	0.50
	Median	1.500	1.000	1.500	1.500
	Maximum	2.00	4.00	3.00	2.00
AUC(last) (h*ng/mL)	Mean	6070	15040	17580	20890
	CV%	27.0	22.2	31.0	52.9
	GM	5897	14660	16890	18820
	gCV%	28.8	25.4	30.8	49.6
AUC(INF) (h*ng/mL)	Mean	6458	15880	18270	21760
	CV%	26.6	24.3	36.3	58.1
	GM	6277	15410	17370	19280
	gCV%	28.7	27.4	34.0	53.2
AUC(0-48h) (h*ng/mL)	Mean	1127	2694	4629	4947
	CV%	27.8	16.2	25.3	23.7
	GM	1098	2658	4498	4830
	gCV%	26.7	18.4	26.2	23.5
T1/2 (h)	Mean	222.2	221.5	153.8	155.7
	CV%	24.6	23.0	50.5	48.2
	GM	216.3	216.3	141.4	143.8
	gCV%	28.6	23.9	43.1	42.3
CL/F (mL/h)	Mean	821.3	1006	1505	1425
	CV%	29.5	29.2	30.6	40.6
	GM	796.6	973.1	1439	1297
	gCV%	28.7	27.4	34.0	53.2

Table 3.7.12.2-1: Summary of MYK-461 Plasma PK Parameters by Treatment and Race (Pharmacokinetic Population)

Parameter	Statistic	5 mg Japanese N=4	15 mg Japanese N=8	25 mg Japanese N=8	25 mg Caucasian N=8
Vz/F (mL)	Mean	251200	310900	306800	276600
	CV%	16.4	26.0	30.8	26.1
	GM	248600	303600	293500	268900
	gCV%	17.3	22.2	33.3	25.5

AUC = area under the concentration time curve; AUC(0-48h) = AUC from time zero to 48 hours; AUC(INF) = AUC from time zero to infinity; AUC(last) = AUC calculated to the last observable concentration; CL/F = apparent oral clearance; Cmax = maximum observed concentration; CV = coefficient of variation; GM = geometric means; Tmax = time of maximum concentration; T1/2 = half-life; Vz/F = apparent volume of distribution.

Source: MYK-461-011 CSR Table 14.2.2.1

白人被験者に対する日本人被験者の Cmax、AUC(last)及び AUC(INF)の幾何平均比の点推定値は、それぞれ 0.9770、0.8973 及び 0.9010 であった（Table 3.7.12.2-2）。白人被験者に対する日本人被験者の Cmax、AUC(last)及び AUC(INF)の幾何平均比の 90%信頼区間は、それぞれ 0.7934～1.203、0.6342～1.269、及び 0.6205～1.308 であった。以上より、日本人被験者と白人被験者の PK に重要な違いは認められなかった。

Table 3.7.12.2-2: Race Effect on PK for MYK-461 25 mg (Pharmacokinetic Population)

	Japanese		Caucasian		Japanese/Caucasian	
Parameter	GM	95% CI	GM	95% CI	GMR	90% CI
Cmax (ng/mL)	504.0	(421.3, 602.9)	515.8	(431.2, 617.1)	0.9770	(0.7934, 1.203)
AUC(last) (h*ng/mL)	16890	(12530, 22770)	18820	(13960, 25380)	0.8973	(0.6342, 1.269)
AUC(INF) (h*ng/mL)	17370	(12600, 23950)	19280	(13990, 26590)	0.9010	(0.6205, 1.308)

AUC = area under the concentration time curve (from 0 to infinity, and to the last measurable concentration); AUC(INF) = AUC from time zero to infinity; AUC(last) = AUC calculated to the last observable concentration; CI = confidence interval; Cmax = maximum observed concentration.

N = 8 for both races.

ANOVA model: log-transformed PK parameters = race. Geometric means (GM), ratio of geometric means (GMR), and their confidence intervals (CI) are shown on the original scale of measurement.

Source: MYK-461-011 CSR Table 14.2.4.1

Tmax の中央値は 1.000～1.500 時間であり、mavacamten は速やかに吸収された。日本人被験者の曝露量［Cmax、AUC(last)及びAUC(INF)］は、5 mg と 15 mg との間でほぼ用量比例性を示したが、15 mg と 25 mg との間では用量反応性が認められなかった（白人被験者は 1 用量のみの投与であったため、用量比例性を評価しなかった）。CL/F は、25 mg 群と比較して 5 mg 群及び 15 mg 群で低く、これは 5 mg 群及び 15 mg 群の全被験者が CYP2C19 の機能喪失型アレルを 1 つ有するヘテロ接合体（*2/*1 又は*3/*1）であったのに対し、25 mg 群の日本人（及び白人）被験者はほとんどが野生型（*1/*1）であったためと考えられる。

尿中に排泄される未変化体は全ての用量で 1.5%未満であった。25 mg 投与後の尿中 PK パラメータに日本人被験者と白人被験者との間で差は認められなかった。

3.7.12.3　　安全性

有害事象が 4 件報告され、このうち 1 件（頭痛）が治験薬との関連ありと判定された［コホート 2（15 mg）、日本人被験者］。治験薬との関連なしと判定された有害事象は、上気道感染、ウイルス性上気道感染及び感覚鈍麻（各 1 件）であった（MYK-461-011 CSR Table 14.3.1.2 及び Table 14.3.1.4）。

有害事象の重症度はいずれも軽度であった（MYK-461-011 CSR Table 14.3.1.1）。

本試験では、死亡、重篤な有害事象、並びに中等度及び重度と判定された有害事象は認められなかった（MYK-461-011 CSR Table 14.3.1.1 及び Table 14.3.2.1）。臨床検査（MYK-461-011 CSR Table 14.3.4.1 、 Table 14.3.5.1.1 ～ Table 14.3.5.1.3 、 Table 14.3.5.2.1 、 Table 14.3.5.2.2 及び Listing 16.2.8.1.1～Listing 16.2.8.1.3）、身体所見（MYK-461-011 CSR Listing 16.2.8.4）、バイタルサイン（MYK-461-011 CSR Table 14.3.6.1 及び Listing 16.2.8.2）又は心電図（MYK-461-011 CSR Table 14.3.6.2.1、Table 14.3.6.2.2 及び Listing 16.2.8.3）の結果に関連する有害事象は認められなかった。

全体として、本試験での mavacamten の忍容性は良好であった。

3.8 MYK-461-009 試験（参考資料：モジュール 5.3.3.4-1）

3.8.1 試験の標題

An Open-label Drug Interaction Study to Assess the Effects of Verapamil on MYK-461 Pharmacokinetics in Healthy Subjects

3.8.2 治験実施施設及び地域

米国 1 施設

3.8.3 試験期間

試験開始日（最初の被験者の同意取得日）：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日

試験終了日（最後の被験者の最終来院日）：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日

3.8.4 試験の相

第 1 相

3.8.5 目的

3.8.5.1 主要目的

中程度の CYP3A4 阻害薬であるベラパミルが mavacamten（開発コード：BMS-986427 又は MYK-461）の薬物動態（PK）に及ぼす影響を評価する。

3.8.5.2 副次目的

- CYP2C19 poor metabolizer（PM）を対象として、mavacamten を単独又はベラパミルとの併用で投与したときの mavacamten の PK を評価する
- 健康被験者を対象として、mavacamten を単独又はベラパミルとの併用で単回経口投与したときの安全性及び忍容性を評価する

3.8.6 試験デザイン

本試験は、健康被験者を対象に mavacamten を単独又はベラパミルとの併用で投与したときの mavacamten の PK を評価する単施設、オープンラベル、並行群間試験であった。

同意文書に署名し、適格基準を満たした健康男性及び女性を、mavacamten 25 mg を単回投与する群（単独投与群）又はベラパミル 240 mg との併用で mavacamten 25 mg を単回投与する群（併用投与群）に 1:1 の比で割り付けた。

治験実施計画書では当初 24 例の健康被験者を組み入れる計画としていたが、スクリーニング期間中に確認された CYP2C19 PM の 2 例（1 例はアジア系）も追加で本試験に組み入れた。

いずれの投与群でも、被験者は Day -1（治験薬の投与前日）から mavacamten の投与後 48 時間（Day 3）まで治験実施医療機関に入院した。治験実施医療機関で mavacamten 濃度測定用の血液検

体を、投与直前、投与後 0.5、1、2、3、4、8、12、24 及び 48 時間に採取した。さらに、追加の血液検体を、Day 7、10、14、21 及び 28 の外来受診時に採取した。最終来院は Day 42（± 5 日）に実施した。

3.8.7 被験者数（計画時及び解析時）

計画時：約 24 例（各投与群 12 例）

解析時：組入れ集団として 26 例（単独投与群 12 例、併用投与群 14 例）、安全性解析対象集団及び PK 解析対象集団として 25 例（単独投与群 12 例、併用投与群 13 例）

3.8.8 対象集団（選択基準及び除外基準の概要）

本試験では、スクリーニング来院時に 18～60 歳で、BMI が 18～30 kg/m^2 の健康男性及び女性を対象とした。各群に CYP2C19 PM（*2/*2、*2/*3、*3/*3）の被験者を 2～3 例ずつ組み入れることとし、残りは extensive metabolizer（EM）［ultra-rapid metabolizer（*17/*17）、rapid metabolizer（*1/*17）、normal metabolizer（*1/*1）又は intermediate metabolizer（*1/*2、*1/*3、*17/*2、*17/*3）］とした。妊娠中又は授乳中の女性は除外した。性交渉のある女性被験者及び女性パートナー（閉経後の者を含む）がいる男性被験者は、スクリーニング来院日から治験薬の最終投与後 3 ヵ月まで効果の高い避妊法を使用することとした。

3.8.9 治験薬及び投与方法

3.8.9.1 被験薬、用法及び用量、投与期間

単独投与群では、mavacamten 25 mg（20 mg 即放錠 1 錠＋5 mg 即放錠 1 錠）を Day 1 に単回経口投与した。

併用投与群では、mavacamten 25 mg（20 mg 即放錠 1 錠＋5 mg 即放錠 1 錠）を Day 1 に単回投与するとともに、ベラパミル 240 mg 徐放錠を Day 1～28 に 1 日 1 回経口投与した。

3.8.9.2 対照薬、用法及び用量、投与期間

該当なし

3.8.10 主な評価項目

3.8.10.1 薬物動態

- 投与 0 時間から無限時間までの血漿中濃度時間曲線下面積［AUC(INF)］
- 投与 0 時間から濃度測定可能最終時点までの血漿中濃度時間曲線下面積［AUC(last)］
- 最高血漿中濃度（Cmax）
- 最高血漿中濃度到達時間（Tmax）
- 半減期（T1/2）

3.8.10.2 安全性

- 有害事象
- 身体所見
- 心電図パラメータ
- バイタルサイン（収縮期血圧、拡張期血圧及び心拍数を含む）
- 臨床検査値（血液生化学検査及び血液学的検査を含む）

3.8.11 統計手法

3.8.11.1 被験者数の設定

本試験では、評価可能な健康被験者を約 24 例登録する計画とした。mavacamten の PK の真の標準偏差（SD）を [redacted]、単独投与群に対する併用投与群の用量比の観察値を [redacted] と想定した場合、合計 24 例（各投与群 12 例）から、推定される上記用量比の最大誤差は [redacted]%であった。また、この場合に得られる 90%信頼区間（CI）は、[redacted] と推定された。

3.8.11.2 解析対象集団

各解析対象集団の定義を以下に示す。

- PK 解析対象集団：組み入れられた被験者のうち、治験薬投与に関する重要な逸脱がなく、PK パラメータが利用可能かつ解釈可能であった全ての被験者
- 安全性解析対象集団：組み入れられ、投与量に関わらず治験薬（mavacamten 又はベラパミル）を投与された被験者

3.8.11.3 薬物動態

PK パラメータの算出方法

PK パラメータは、適切にバリデートされたソフトウェアを用いてノンコンパートメント解析により濃度-時間データから算出した。

PK 解析

PK 解析対象集団を対象に、PK データのノンコンパートメント解析及びパラメータの算出を行った。

規定時間外に採取した PK 検体は、規定採取時点別の要約統計量及び図から除外したが、実際の採取時間の算出及び実際の採取時点に基づく要約には全て含めた。

PK 解析の結果は、要約統計量［被験者数、算術平均値、SD、中央値、最小値、最大値、変動係数（CV%）、幾何平均値及び幾何 CV%］を用いて示した。

3.8.11.4 安全性

安全性評価項目の解析は安全性解析対象集団を用いて実施した。安全性は、有害事象、臨床検査値、バイタルサイン、12 誘導心電図及び身体所見の異常所見により評価した。有害事象は ICH 国際医薬用語集（MedDRA）Version 19.0 を用いてコード化した。

3.8.12 結果

3.8.12.1 被験者の内訳、ベースライン及び人口統計学的特性

3.8.12.1.1 被験者の内訳

本試験では、26 例が組み入れられ、12 例が単独投与群、14 例が併用投与群に割り付けられた。Day 1 の投与前にベラパミル投与に関する同意を撤回した併用投与群の 1 例を除く 25 例（単独投与群 12 例、併用投与群 13 例）に治験薬が投与された。併用投与群の 1 例が Day 2 に有害事象により本試験を中止した。24 例（単独投与群 12 例、併用投与群 12 例）が本試験を完了した（MYK-461-009 CSR Table 14.1.1 及び Listing 16.2.1.1）。

3.8.12.1.2 解析対象集団

25 例（単独投与群 12 例、併用投与群 13 例）を PK 解析対象集団及び安全性解析対象集団とした（MYK-461-009 CSR Table 14.1.2）。

3.8.12.1.3 ベースラインの人口統計学的特性及び疾患特性

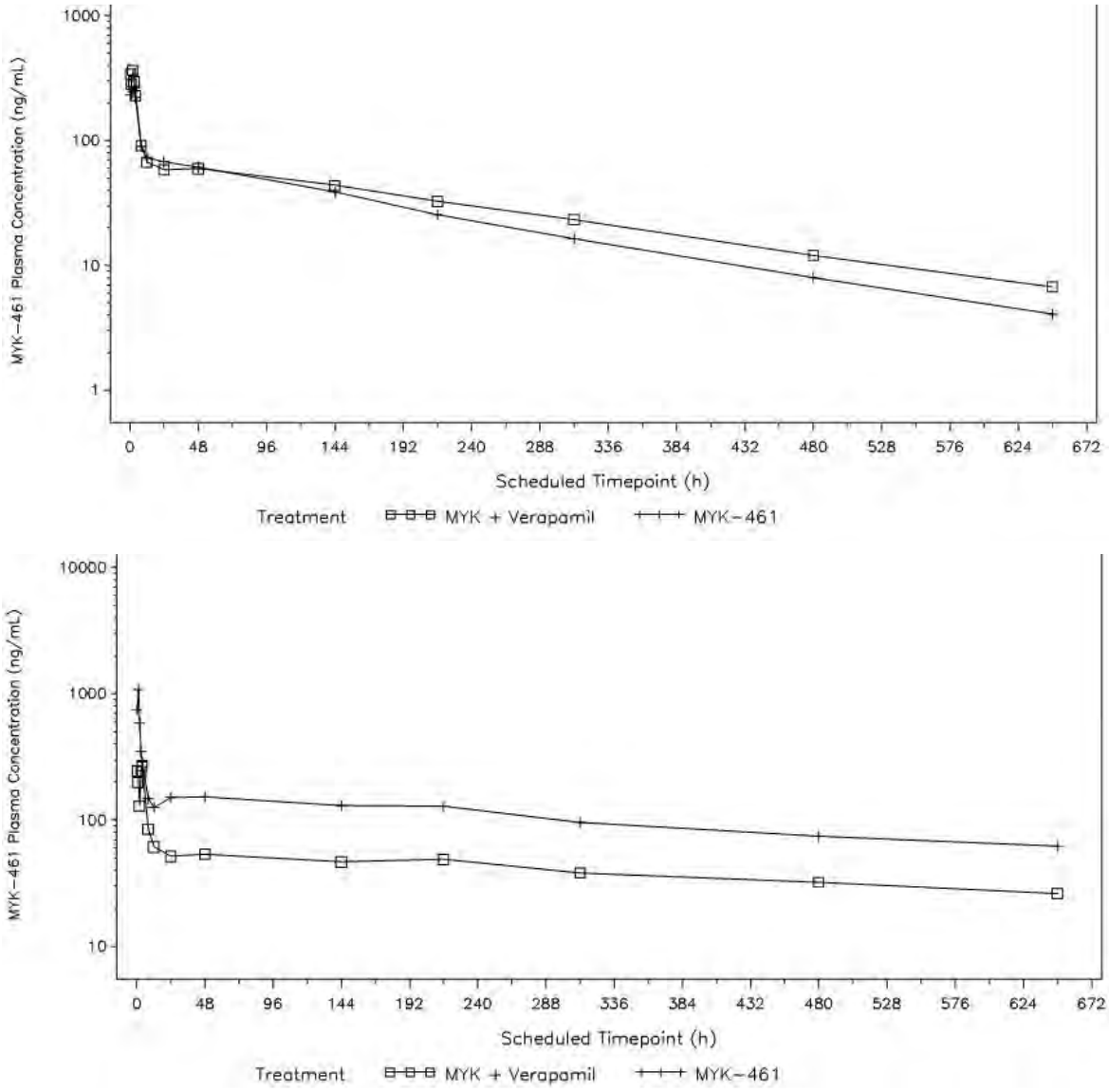
被験者は、白人、アジア人又はハワイ先住民／他の太平洋諸島系であり、男性が 14 例、女性が 11 例であった。平均年齢（SD）は 39.0（10.63）歳であった（MYK-461-009 CSR Table 14.1.3.1）。

CYP2C19 EM の被験者は 22 例（単独投与群 11 例、併用投与群 11 例）、CYP2C19 PM の被験者は 3 例（単独投与群 1 例、併用投与群 2 例）であった（MYK-461-009 CSR Table 11-2 及び Listing 16.2.4.6）。

3.8.12.2 薬物動態

mavacamten を単独又はベラパミルとの併用で投与したときの血漿中 mavacamten 濃度推移を Figure 3.8.12.2-1 に示した。また、CYP2C19 EM の被験者での血漿中 mavacamten の PK パラメータの要約及び統計学的解析結果をそれぞれ Table 3.8.12.2-1 及び Table 3.8.12.2-2 に示した。

Figure 3.8.12.2-1: Mean Profiles for MYK-461 Plasma Concentration-Time Data With and Without Co-administration of Verapamil (Top = CYP2C19 EM; Bottom = CYP2C19 PM; Semi-logarithmic Scale) (Pharmacokinetic Population)



CYP = cytochrome P450; EM =extensive metabolizer; PM = poor metabolizer.
EM treatment MYK-461+Verapamil N=11 vs MYK-461 N=11.
PM treatment MYK-461+Verapamil N=2 vs MYK-461 N=1
Source: MYK-461-009 CSR Figure 14.2.1.2.2

Table 3.8.12.2-1: Summary of Pharmacokinetic Parameters of MYK-461 for CYP 2C19 EM by Treatment (Pharmacokinetic Population)

Parameter (Unit)	Statistic	MYK-461 (N = 12)	MYK-461+ Verapamil (N = 13)
Cmax (ng/mL)	n	11	11
	Arithmetic Mean	357.8	503.8
	Arithmetic CV%	36.7	39.2
	Geometric Mean	332.4	475.1
	Geometric CV%	44.6	35.6
Tmax (h)	n	11	11
	Minimum	0.50	0.48
	Median	2.000	1.000
	Maximum	4.00	4.02
AUC(last) (h*ng/mL)	n	11	10
	Arithmetic Mean	16100	18800
	Arithmetic CV%	32.8	36.8
	Geometric Mean	15300	17660
	Geometric CV%	35.1	38.9
AUC(INF) (h*ng/mL)	n	11	10
	Arithmetic Mean	17220	20740
	Arithmetic CV%	37.5	39.5
	Geometric Mean	16140	19260
	Geometric CV%	39.7	42.9
T1/2 (h)	n	11	10
	Arithmetic Mean	146.4	173.3
	Arithmetic CV%	36.0	29.6
	Geometric Mean	138.4	165.2
	Geometric CV%	35.9	35.7
CL/F (mL/h)	n	11	10
	Arithmetic Mean	1657	1400
	Arithmetic CV%	39.8	40.4
	Geometric Mean	1549	1298
	Geometric CV%	39.7	42.9
Vz/F (mL)	n	11	10
	Arithmetic Mean	314900	323600
	Arithmetic CV%	19.6	32.0

Table 3.8.12.2-1: Summary of Pharmacokinetic Parameters of MYK-461 for CYP 2C19 EM by Treatment (Pharmacokinetic Population)

Parameter (Unit)	Statistic	MYK-461 (N = 12)	MYK-461+ Verapamil (N = 13)
	Geometric Mean	309400	309300
	Geometric CV%	20.1	32.5

AUC = area under the concentration-time curve; AUC(INF) = AUC from time zero to infinity; AUC(last) = AUC calculated to the last observable concentration; CL/F = apparent oral clearance; Cmax = maximum observed concentration; CV% = coefficient of variation; CYP = cytochrome P450; EM =extensive metabolizer; n = number of subjects in each parameter (EM only); N = number of subjects included in the pharmacokinetic population for each treatment (overall study population); T1/2 = half-life; Tmax = time of maximum observed concentration; Vz/F = apparent volume of distribution.

One subject had valid Cmax and Tmax values; however, other parameters were not valid due to early termination.

Source: MYK-461-009 CSR Table 14.2.2.2

Table 3.8.12.2-2: Statistical Analysis of MYK-461 Pharmacokinetic Parameters for CYP 2C19 EM (Pharmacokinetic Population)

	MYK-461 + Verapamil			MYK-461			MYK-461 + Verapamil/ MYK-461	
Parameter	N	GM	95% CI	N	GM	95% CI	GMR	90% CI
AUC(last) (h*ng/mL)	10	17412.984	(13524.186, 22419.982)	11	15350.168	(12170.445, 19360.643)	1.134	(0.852,1.510)
AUC(INF) (h*ng/mL)	10[a]	18758.792	(14212.250, 24759.786)	11	16235.248	(12582.062, 20949.131)	1.155	(0.844,1.582)
Cmax (ng/mL)	11	497.038	(394.819, 625.721)	11	327.477	(261.134, 410.676)	1.518	(1.160,1.985)
T1/2 (h)	10[a]	153.202	(124.612, 188.353)	11	140.833	(116.498, 170.252)	1.088	(0.861,1.374)

AE = adverse event; ANOVA = analysis of variance; AUC = area under the concentration-time curve; AUC(INF) = AUC from time zero to infinity; AUC(last) = AUC calculated to the last observable concentration; CI = confidence interval; Cmax = maximum observed concentration; EM =extensive metabolizer; GM = geometric mean; GMR = geometric mean ratio; N = number of subjects in the analysis; T1/2 = half-life.

[a] AUC(INF) and AUC(last) values for one subject were excluded (subject was withdrawn from the study on Day 2 due to an AE).

ANOVA model included treatment and sex as fixed effect and subject as random effect.

Source: MYK-461-009 CSR Table 14.2.2.3

CYP2C19 EM の被験者では、いずれの投与群でも投与後 0.48～4.02 時間（中央値：1～2 時間）で血漿中 mavacamten 濃度が Cmax に到達した。血漿中 mavacamten 濃度推移は、速やかな消失を示す初期相と長い終末相からなり、T1/2 の平均値は 146.4～173.3 時間であった。

CYP2C19 EM の被験者を対象として、単独投与群と併用投与群の Cmax 及び血漿中濃度時間曲線下面積（AUC）の統計学的比較により、ベラパミル反復投与が mavacamten 単回投与時の PK に及ぼす影響を評価した。

mavacamten の総曝露量［AUC(last)及び AUC(INF)］の幾何平均値は投与群間で同程度であり、併用投与群では単独投与群と比較してそれぞれ 13.4%及び 15.5%高かった。併用投与群のピーク曝露量（Cmax）の幾何平均値は、単独投与群と比較して 51.8%高かった。

T1/2 の幾何平均値は投与群間で近似しており、併用投与群では単独投与群と比較して 8.8%長かった。総曝露量（AUC）及び T1/2 の幾何平均値の比の 90% CI は 1.0 を含んでおり、併用投与群と単独投与群で統計学的に有意な差は認められなかった。

CYP2C19 PM の 3 例（単独投与群 1 例、併用投与群 2 例）では広範囲の曝露量が示され、単独投与群の 1 例での曝露量が本試験の全被験者の中で最も高かった。併用投与群の 2 例での AUC は、単独投与群の 1 例と比較してそれぞれ約 40%及び約 70%低かった（MYK-461-009 CSR Listing 16.2.6.1）。CYP2C19 PM の被験者でベラパミルが mavacamten の PK に影響を及ぼすことを示す結果は認められなかったが、被験者数が少数であるため、結論には注意が必要である。

3.8.12.3　　安全性

有害事象は 10 例（単独投与群 4 例、併用投与群 6 例）に認められ、治験薬との関連ありと判定された有害事象は 6 例（単独投与群 3 例、併用投与群 3 例）に認められた（MYK-461-009 CSR Table 14.3.1.1）。

有害事象の重症度はほとんどの事象で軽度であった。ただし、併用投与群の 1 例（CYP2C19 EM）では中等度の有害事象（失神寸前の状態、治験薬との関連あり）が発現し、本事象により治験中止に至った（MYK-461-009 CSR Table 14.3.1.3、Table 14.3.1.4 及び Appendix 16.3.1）。なお、本被験者の心電図の結果では、Fridericia の式で補正した QT 間隔の延長を含む、ベースラインからの臨床的に重要な変化は認められなかった（MYK-461-009 CSR Listing 16.2.8.3）。

最も多く認められた器官別大分類別の有害事象は、「胃腸障害」及び「神経系障害」であった。「胃腸障害」の有害事象は合計 4 例に認められ、内訳は、治験薬との関連ありと判定された有害事象が 2 例［単独投与群 1 例（軽度の下痢）、併用投与群 1 例（軽度の嘔吐）］、治験薬との関連なしと判定された有害事象が 2 例であった。「神経系障害」の有害事象は合計 4 例に認められ、内訳は、治験薬との関連ありと判定された有害事象が 2 例［単独投与群 1 例（軽度の浮動性めまい）、

併用投与群 1 例（中等度の失神寸前の状態）］、治験薬との関連なしと判定された有害事象が 2 例であった（MYK-461-009 CSR Table 14.3.1.3 及び Table 14.3.1.4）。

本試験中に死亡、重篤な有害事象及び重度の有害事象はいずれも認められなかった（MYK-461-009 CSR Table 14.3.1.1 ）。臨床検査値（MYK-461-009 CSR Table 14.3.4.1 、 Table 14.3.5.1.1 ～ Table 14.3.5.1.3、Table 14.3.5.2.1、Table 14.3.5.2.2 及び Listing 16.2.8.1.1～Listing 16.2.8.1.3）、身体所見（MYK-461-009 CSR Listing 16.2.8.4）、バイタルサイン（MYK-461-009 CSR Table 14.3.6.1 及び Listing 16.2.8.2）及び心電図（MYK-461-009 CSR Table 14.3.6.2.1、Table 14.3.6.2.2 及び Listing 16.2.8.3）に関する有害事象はいずれも報告されなかった。

3.9 MYK-461-018 試験（参考資料：モジュール 5.3.3.4-2）

3.9.1 試験の標題

An Open-label Drug Interaction Study to Assess the Effect of the Proton Pump Inhibitor Omeprazole, a CYP2C19 Inhibitor, on Mavacamten (MYK-461) Pharmacokinetics in Healthy Participants

3.9.2 治験実施施設及び地域

米国 1 施設

3.9.3 試験期間

試験開始日（最初の被験者のスクリーニング日）：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日

試験終了日（最後の被験者の最終来院日）：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日

3.9.4 試験の相

第 1 相

3.9.5 目的

3.9.5.1 主要目的

健康被験者を対象として、mavacamten（開発コード：BMS-986427 又は MYK-461）15 mg を単回投与したときの薬物動態（PK）に及ぼす CYP2C19 阻害薬であるオメプラゾールの影響を評価する。

3.9.5.2 副次目的

健康被験者を対象として、mavacamten を単独投与及びオメプラゾールと併用投与したときの安全性及び忍容性を評価する。

3.9.6 試験デザイン

本試験は、健康男性又は女性を対象とした、mavacamten の PK に対するオメプラゾールの影響を評価する、単施設、前向き、オープンラベル、並行群間試験であった。mavacamten の半減期（T1/2）は長いため（6～9 日）、薬物相互作用試験で一般的に用いられるクロスオーバー試験ではなく並行群間試験とした。プレスクリーニング期間中に被験者は CYP2C19 表現型検査を受けた。表現型検査に基づき適格性が確認された被験者に対して 28 日間のスクリーニング期間を設定し、適格と判断された被験者は治験実施医療機関に入院した。

健康被験者を体重（± 10 kg）及び表現型分布で合わせ、1：1 の比で mavacamten 15 mg を単回投与する単独投与コホート又はオメプラゾール併用投与下で mavacamten 15 mg を単回投与する併用投与コホートに組み入れた。両コホートの被験者は Day -4（mavacamten 投与の 4 日前）から Day 4（mavacamten 投与から 4 日目）まで治験実施医療機関に入院した。併用投与コホートの被験者は、Day -3 から Day 28 まで（31 日間）オメプラゾールを 1 日 1 回 20 mg 投与された。両コホートとも血

漿中 mavacamten 濃度の評価用に、mavacamten 投与前、投与後 0.5、1、1.5、2、3、4、8、12、24、48、72 時間並びに Day 7（± 1 日）、10（± 1 日）、14（± 2 日）、21（± 2 日）、28（± 2 日）及び治験終了時［Day 45（± 5 日）］に血液検体を採取した。併用投与コホートでは、血漿中オメプラゾール濃度の評価用に Day 1、2、3 及び 4 のオメプラゾール投与後 1 時間並びに Day 7（± 1 日）、10（± 1 日）、14（± 2 日）、21（± 2 日）及び 28（± 2 日）に血液検体を採取した。

3.9.7 被験者数（計画時及び解析時）

計画時：最大 50 例

解析時：安全性解析対象集団として 29 例（単独投与コホート：15 例、併用投与コホート：14 例）

被験者の登録は COVID-19 に関わる制限のため、20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日で中断された。利用可能な全てのデータを用いた予備的な PK 解析により本試験の目的は達成されていることが明らかになり、追加の被験者登録は不要と判断し試験を中止した。

3.9.8 対象集団（選択基準及び除外基準の概要）

本試験では、スクリーニング時点の年齢が 18 歳以上 60 歳以下、BMI が 18 kg/m^2 以上 30 kg/m^2 以下であり、CYP2C19 の normal metabolizer（NM：*1/*1）又は rapid metabolizer（RM：*1/*17）である健康男性又は女性を対象とした。

3.9.9 治験薬及び投与方法

3.9.9.1 被験薬、用法及び用量、投与期間

単独投与コホート：Day 1 に mavacamten カプセル（15 mg）を単回経口投与した。

併用投与コホート：Day 1 に mavacamten カプセル（15 mg）を単回経口投与した。Day -3 から Day 28 まで（31 日間）オメプラゾールカプセル（20 mg）を 1 日 1 回反復経口投与した。なお、服薬遵守のため、Day -3 から Day 4（7 日間）の入院期間に加え、来院日の Day 7、10、14、21 及び 28 には治験実施医療機関で投与された。

3.9.9.2 対照薬、用法及び用量、投与期間

該当なし

3.9.10 主な評価項目

3.9.10.1 薬物動態

主要な PK パラメータは、投与 0 時間から無限時間までの血漿中濃度時間曲線下面積［AUC(INF)］、投与 0 時間から濃度測定可能最終時点までの血漿中濃度時間曲線下面積［AUC(last)］及び最高血漿中濃度（Cmax）であった。また、所定時間における血漿中オメプラゾール濃度を評価した。

3.9.10.2　安全性

有害事象、バイタルサイン、身体所見、心電図及び臨床検査値により評価した。

3.9.11　統計手法

3.9.11.1　被験者数の設定

真の幾何平均値の比（GMR）を[redacted]とし、完了例数が[redacted]例（コホートあたり[redacted]例）のときにGMRが[redacted]の範囲内にある場合の検出力は[redacted]%であった。脱落を考慮して、最大50例（コホートあたり25例）を登録することとした。

3.9.11.2　解析対象集団

各解析対象集団の定義を以下に示す。

- PK解析対象集団：治験薬が少なくとも1回投与され、評価可能なPKパラメータが算出できた被験者
- 安全性解析対象集団：治験薬又はオメプラゾールが少なくとも1回投与された全ての被験者

3.9.11.3　薬物動態

薬物動態の解析はPK解析対象集団を対象に実施した。血漿中mavacamtenのPKパラメータは、ノンコンパートメント解析を用いて血漿中濃度データから算出した。血漿中mavacamten濃度及びPKパラメータ並びに血漿中オメプラゾール濃度は記述統計量を用いて要約した。単独投与コホート及び併用投与コホートのmavacamtenのPKを比較するため、コホート及び表現型を固定効果、体重を合わせた被験者を変量効果とした線形分散分析モデルを用いて、主要PKパラメータ［Cmax、AUC(INF)及びAUC(last)］のGMR及びその90%信頼区間を算出した。

3.9.11.4　安全性

安全性の解析は安全性解析対象集団を対象に実施した。安全性の結果は有害事象、臨床検査値、バイタルサイン及び心電図パラメータで評価した。有害事象はICH国際医薬用語集（MedDRA）Version 22.1を用いてコード化した。

3.9.12　結果

3.9.12.1　被験者の内訳、ベースライン及び人口統計学的特性

3.9.12.1.1　被験者の内訳

本試験に組み入れられた29例のうち27例（93.1%）が試験を完了した。併用投与コホートの2例が「その他」の理由で試験を中止した（MYK-461-018 CSR Table 14.1.1.1）。

3.9.12.1.2 解析対象集団

28 例を PK 解析対象集団とし、29 例全員を安全性解析対象集団とした（MYK-461-018 CSR Table 14.1.1.2）。

3.9.12.1.3 ベースラインの人口統計学的特性及び疾患特性

29 例のほとんどが男性（69.0%）で、年齢の平均値［標準偏差（SD）］は 40.0（12.69）歳、BMI は 19.4～29.9 kg/m^2 であった。被験者の大半は白人（48.3%）又は黒人／アフリカ系アメリカ人（31.0%）であり、非ヒスパニック／ラテン系（72.4%）であった。人種及び民族を除き、ほとんどの特性について両コホートで不均衡はなかった。単独投与コホートでは黒人／アフリカ系アメリカ人が多く、併用投与コホートでは白人及びヒスパニック／ラテン系が多かった。CYP2C19 の NM 及び RM の分布は両コホートで同様であった（MYK-461-018 CSR Table 14.1.2.1）。

3.9.12.2 薬物動態

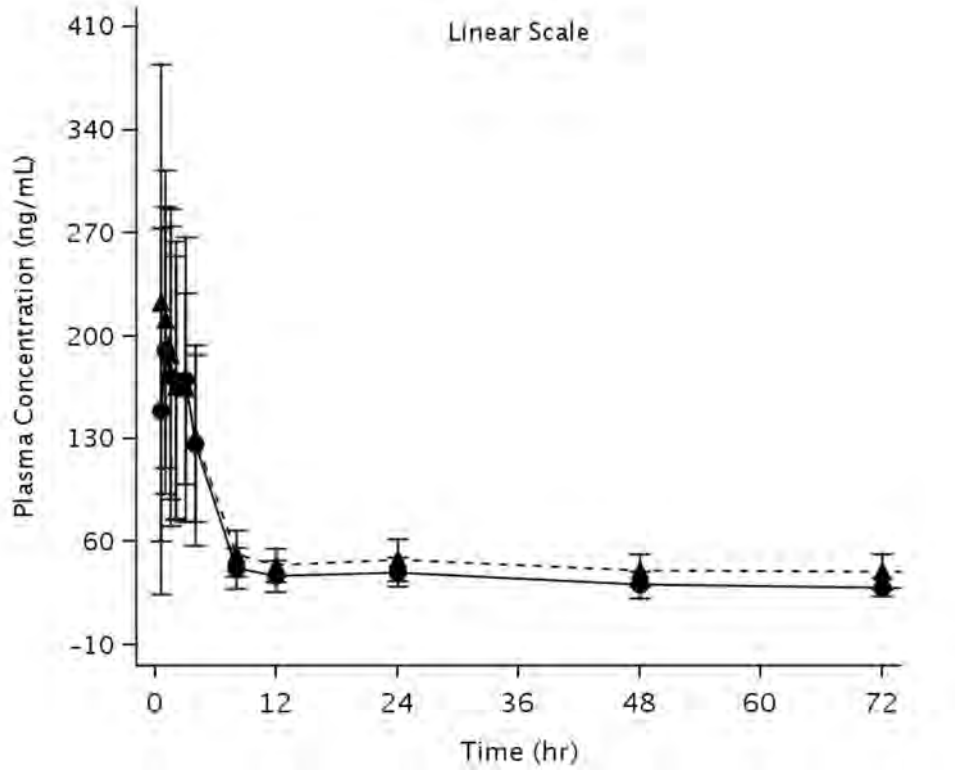
mavacamten を単独投与及びオメプラゾールと併用投与したときの、血漿中 mavacamten 濃度推移、PK パラメータ及び両コホートの PK パラメータの比較結果を、それぞれ Figure 3.9.12.2-1、Table 3.9.12.2-1 及び Table 3.9.12.2-2 に示す。

オメプラゾールの併用により mavacamten の曝露量（AUC）は約 50%増加した。一方、Cmax、最高血漿中濃度到達時間（Tmax）及び T1/2 など、他の PK パラメータに大きな影響は認められなかった。

本試験で得られた mavacamten の曝露量及び T1/2 は、これまでに実施された CYP2C19 の NM 及び RM での試験結果と一致していた。本試験の単独投与コホート及び併用投与コホートの CYP2C19 表現型分布及び mavacamten の曝露量に影響を及ぼすことが知られている体重分布は、いずれも同様であった。

オメプラゾールと併用投与したときの mavacamten の AUC の増加は、弱い～中程度の CYP2C19 の阻害剤であるオメプラゾールにより CYP2C19 活性が低下したためと考えられた。また、Cmax は変化しなかったことから、オメプラゾールは mavacamten の吸収速度には影響を及ぼさないと考えられた。

Figure 3.9.12.2-1: Arithmetic Mean (±SD) MYK-461 Plasma Concentration-Time Data by Treatment Group (Pharmacokinetic Population)



●：MYK-461 alone

▲：MYK-461 + Omeprazole

Source: MYK-461-018 CSR Figure 14.1.3.1

Table 3.9.12.2-1: Summary of MYK-461 Key Pharmacokinetic Parameters by Treatment Cohort (Pharmacokinetic Population)

Parameter (unit)	MYK-461 Alone N = 15	MYK-461 + Omeprazole N = 13
Cmax (ng/mL) (CV%)	284.1 (35.7)	279.8 (40.1)
Tmax (h) (min, max)	2.09 (0.49, 4.08)	2.02 (0.50, 4.02)
AUC(INF) (ng･h/mL) (CV%)	8377 (35.7)	14110 (34.7)
AUC(last) (ng･h/mL) (CV%)	8206 (34.9)	13910 (33.3)
T1/2 (h) (CV%)	137.3 (39.1)	148.5 (34.3)
CL/F (L/h) (CV%)	1.791 (35.7)	1.063 (34.7)

AUC = area under the concentration time curve; AUC(INF) = AUC from time 0 to infinity; AUC(last) = AUC calculated to the last observable concentration; CL/F = apparent oral clearance; Cmax = maximum observed concentration; T1/2 = half-life; Tmax = time to reach Cmax.

For all parameters except Tmax, geometric mean (geometric CV%) were provided. For Tmax, median (range) was provided.

Source: MYK-461-018 CSR Table 14.2.2.1

Table 3.9.12.2-2: MYK-461 Exposure After a Single 15 mg Dose With and Without the Coadministration of Omeprazole 20 mg for 31 Days (Pharmacokinetic Population)

Parameter	MYK-461 Alone			MYK-461 + Omeprazole			MYK-461 + Omeprazole / MYK-461 Alone	
	N[a]	GM	95% CI	N[a]	GM	95% CI	GMR	90% CI
Cmax (ng/mL)	12	293.80	(232.63, 371.05)	12	289.46	(229.20, 365.58)	0.99	(0.75, 1.30)
AUC(INF) (ng･h/mL)	11	9566.76	(7757.40, 11798.13)	11	14170.16	(11490.16, 17475.24)	1.48	(1.16, 1.88)
AUC(last) (ng･h/mL)	12	8729.29	(7088.91, 10749.26)	12	13823.88	(11226.14, 17022.74)	1.58	(1.24, 2.02)

AUC = area under the concentration time curve; AUC(INF) = AUC from time 0 to infinity; AUC(last) = AUC calculated to the last observable concentration; CI = confidence interval; Cmax = maximum observed concentration; GM = geometric mean; GMR = geometric mean ratio.

a N: number of observations used in the model.
Mixed model: DDI is based on ANOVA models with cohort group and genotype stratification as fixed effects and weight-matched pairs as a random effect.

GM, GMR, and their CI are shown on the original scale of measurement.

Three subjects in the Mavacamten Alone Cohort and 1 subject in Mavacamten + Omeprazole Cohort did not have weight matched pair for analysis and were removed from statistical analysis.

One subject in the Mavacamten + Omeprazole Cohort had 'Lambda_z interval < 1.5 half-lives. Extrapolated area > 30%' for AUC(INF) (ng·h/mL), so the subject and its weight matched pair subject for the parameter AUC(INF) (ng·h/mL) are excluded from analysis.
Source: MYK-461-018 CSR Table 14.2.3.1

3.9.12.3 安全性

mavacamten を単独投与及びオメプラゾールと併用投与したときの忍容性は良好であった。全体で、併用投与コホートの 2 例（6.9%）に計 3 件の有害事象（疲労、頭痛、皮膚裂傷）が発現した。3 件とも重症度は軽度であり、いずれも治験薬と関連なしと判定された。試験期間中に重篤な有害事象、重度の有害事象、投与中止に至った有害事象及び死亡は認められなかった（MYK-461-018 CSR Table 14.3.1.1、Table 14.3.1.2、Table 14.3.1.3、Table 14.3.1.4 及び Table 14.3.1.5）。

治験期間中、治験担当医師により治験実施医療機関に入院させる必要はないが、身体活動に起因すると判断された無症候性クレアチンキナーゼ上昇が認められた 1 例（MYK-461-018 CSR Listing 16.2.8.2）を除き、バイタルサイン（MYK-461-018 CSR Table 14.3.6.1、Listing 16.2.9.1）、身体検査所見（MYK-461-018 CSR Listing 16.2.9.3）及び臨床検査値（MYK-461-018 CSR Table 14.3.5.1～Table 14.3.5.3、Listing 16.2.8.1～Listing 16.2.8.3）に臨床的に重要な所見は認められなかった。

臨床的に重要な心電図所見は報告されず、500 msec 以上の Fridericia の式で補正した QT（QTcF）間隔は認められなかった。QTcF 間隔のベースラインからのばらつきが認められたが、変化はわずかであった（MYK-461-018 CSR Table 14.3.6.2）。

3.10 MYK-461-016 試験（参考資料：モジュール 5.3.3.4-3）

3.10.1 試験の標題

The Effect of Mavacamten on the Pharmacokinetics of the CYP3A4 Substrate, Midazolam, in Healthy Participants

3.10.2 治験実施施設及び地域

米国 1 施設

3.10.3 試験期間

試験開始日（最初の被験者のスクリーニング日）：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日

試験終了日（最後の被験者の最終来院日）：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日

3.10.4 試験の相

第 1 相

3.10.5 目的

3.10.5.1 主要目的

健康被験者を対象として、mavacamten（開発コード：BMS-986427 又は MYK-461）の 16 日間の投与が、CYP3A4 基質であるミダゾラムの曝露量に及ぼす影響を評価する。

3.10.5.2 副次目的

健康被験者を対象として、ミダゾラム単回投与と併用して mavacamten を反復投与したときの安全性及び忍容性を評価する。

3.10.6 試験デザイン

本試験は、健康被験者を対象とした単施設、オープンラベル、固定投与順序、薬物相互作用試験であった。

同意文書に署名し、スクリーニング期（最長 28 日間）で適格性が確認された被験者は、ミダゾラムの 1 回目の投与の前日（Day -1）から Day 18 まで治験実施医療機関に入院した。投与期は 3 期（計 17 日間）で構成され、第 1 期では Day 1（mavacamten 投与前日）にミダゾラム 5 mg を投与し、第 2 期では Day 2 及び 3 に mavacamten 25 mg、Day 4～16 に mavacamten 15 mg を投与し、第 3 期では Day 17 に mavacamten 15 mg 及びミダゾラム 5 mg を投与した。薬物濃度測定用の血液検体を連続的に採取した。治験終了来院／早期終了来院は Day 45（± 5 日）に実施した。

3.10.7 被験者数（計画時及び解析時）

計画時：最大 14 例

解析時：安全性解析対象集団及び薬物動態（PK）解析対象集団として 13 例

3.10.8　対象集団（選択基準及び除外基準の概要）

本試験では、スクリーニング来院時に 18～60 歳で、BMI が 18～30 kg/m^2 であり、中央検査機関で判定された CYP2C19 の代謝活性が normal metabolizer（NM）（*1/*1）、rapid metabolizer（RM）（*1/*17）又は ultrarapid metabolizer（*17/*17）の健康男性及び女性を対象とした。妊娠中又は授乳中の女性は除外した。男性パートナーとの性交渉がある女性被験者は、スクリーニング来院日から治験薬の最終投与後 3 ヵ月まで効果の高い避妊法を使用することとした。

3.10.9　治験薬及び投与方法

3.10.9.1　被験薬、用法及び用量、投与期間

mavacamten：Day 2 から Day 17 まで 1 日 1 回 16 日間反復経口投与した。Day 2 及び 3 に mavacamten 25 mg（15 mg カプセル＋10 mg カプセル）を、Day 4～17 に mavacamten 15 mg カプセルを投与した。

ミダゾラム：5 mg カプセルを Day 1 及び 17 に単回経口投与した。Day 17 ではミダゾラムを mavacamten と同時に投与した。

3.10.9.2　対照薬、用法及び用量、投与期間

該当なし

3.10.10　主な評価項目

3.10.10.1　薬物動態

<u>ミダゾラム及び 1'-ヒドロキシミダゾラム</u>

- 投与 0 時間から無限時間までの血漿中濃度時間曲線下面積［AUC(INF)］
- 最高血漿中濃度（Cmax）
- 投与 0 時間から濃度測定可能最終時点までの血漿中濃度時間曲線下面積［AUC(last)］
- AUC(INF)に対する外挿部分の割合（%AUCextrap）
- 半減期（T1/2）
- 最高血漿中濃度到達時間（Tmax）

<u>mavacamten</u>

- Day 2、7、10、13、15、16 及び 17 の投与前の血漿中 mavacamten 濃度
- Day 17 の投与 0 時間から投与 24 時間後までの血漿中濃度時間曲線下面積［AUC(0-24h)］
- 定常状態の最高血漿中濃度（Cmaxss）
- 定常状態の最高血漿中濃度到達時間（Tmaxss）

3.10.10.2　安全性

- 有害事象
- バイタルサイン
- 身体所見
- 心電図パラメータ
- 臨床検査値（血液生化学検査及び血液学的検査を含む）

3.10.11　統計手法

3.10.11.1　被験者数の設定

過去の類似した試験に基づいて、血漿中濃度時間曲線下面積（AUC）及び Cmax の幾何平均値の真の比を [redacted]、変動係数（CV）を [redacted]%と想定した場合、被験者数を [redacted] 例とすることで、AUC 及び Cmax の幾何平均値の比の両側 90%信頼区間（CI）が [redacted] の範囲内に入る確率は [redacted]%であった。脱落を考慮し、最大 14 例を組み入れる計画とした。

3.10.11.2　解析対象集団

各解析対象集団の定義を以下に示す。

- All Enrolled 集団：ミダゾラム又は mavacamten の投与を受けたかに関わらず、本試験に組み入れられた全ての被験者
- PK 解析対象集団：ミダゾラムを 1 回以上投与され、PK パラメータが利用可能かつ解釈可能であった全ての被験者
- 安全性解析対象集団：PK パラメータが利用可能であるかに関わらず、ミダゾラム又は mavacamten を 1 回以上投与された全ての被験者

3.10.11.3　薬物動態

PK 解析は PK 解析対象集団を用いて実施した。ミダゾラム、1'-ヒドロキシミダゾラム及び mavacamten の血漿中濃度は時点別に要約し、PK パラメータは記述統計量［算術平均値、幾何平均値、標準偏差（SD）、標準誤差、CV%、最小値、中央値、最大値、被験者数］を用いて要約した。統計学的解析により、ミダゾラム＋mavacamten 併用投与とミダゾラム単独投与を比較した。ミダゾラムの PK パラメータ［Cmax、AUC(INF)及び AUC(last)］の対数変換値について、ミダゾラム単独投与に対するミダゾラム＋mavacamten 併用投与の幾何平均値の比とその 90% CI を算出した。本解析には、投与を固定効果、被験者を変量効果とする混合効果分散分析（ANOVA）モデルを用いた。同じ解析を 1'-ヒドロキシミダゾラムの PK パラメータに対しても実施した。

3.10.11.4 安全性

安全性の解析は安全性解析対象集団を用いて実施した。安全性及び忍容性は、有害事象及びその他の安全性評価項目（バイタルサイン、心電図、臨床検査値など）により評価し、必要に応じて要約統計量を提示した。有害事象は ICH 国際医薬用語集（MedDRA）Version 23.0 を用いてコード化した。

3.10.12 結果

3.10.12.1 被験者の内訳、ベースライン及び人口統計学的特性

3.10.12.1.1 被験者の内訳

本試験では、13 例が組み入れられ、同意を撤回し、治験を中止した 1 例を除く 12 例（92.3%）が試験を完了した（MYK-461-016 CSR Table 14.1.1.1）。

3.10.12.1.2 解析対象集団

本試験に組み入れられた 13 例全員を PK 解析対象集団及び安全性解析対象集団とした（MYK-461-016 CSR Table 14.1.1.2）。

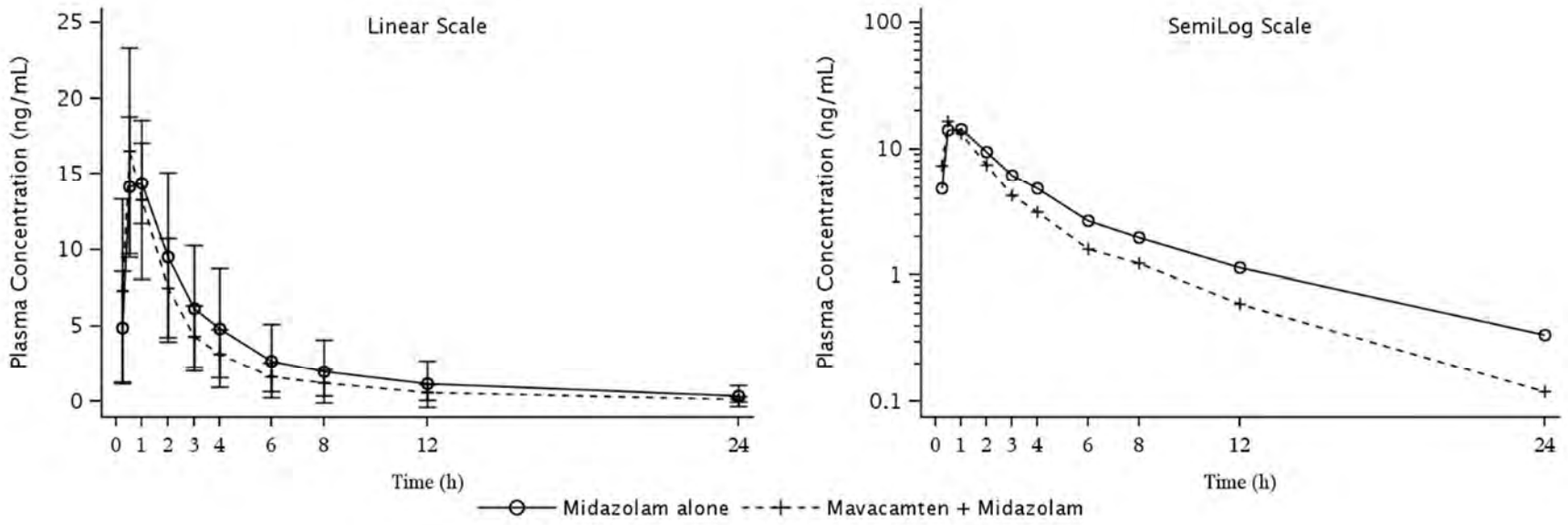
3.10.12.1.3 ベースラインの人口統計学的特性及び疾患特性

本試験に組み入れられた 13 例のうち 7 例（53.8%）が男性であり、平均年齢（SD）は 34.0（9.0）歳、BMI は 19.5～28.4 kg/m^2 の範囲であった。被験者のほとんどが白人（53.8%）又は黒人／アフリカ系アメリカ人（30.8%）であり、非ヒスパニック／非ラテン系（76.9%）であった。8 例が CYP2C19 NM（*1/*1）、5 例が CYP2C19 RM（*1/*17）であった（MYK-461-016 CSR Table 14.1.2.1）。

3.10.12.2 薬物動態

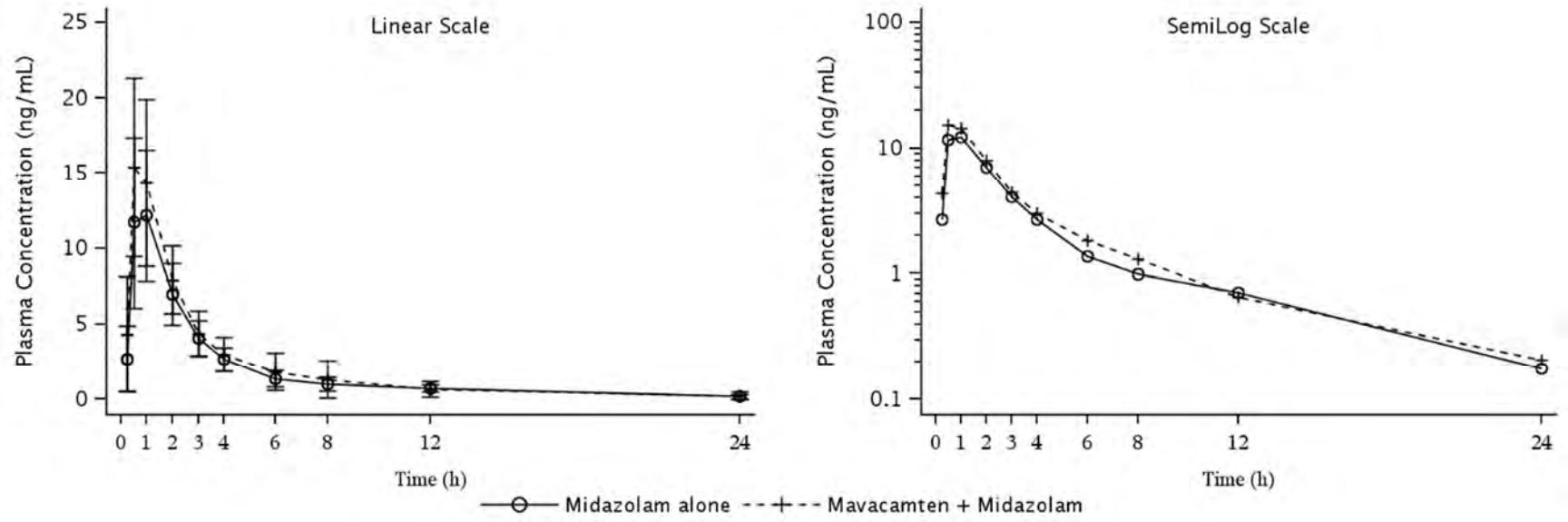
ミダゾラムを単独又は mavacamten との併用で投与したときの血漿中ミダゾラム濃度推移を Figure 3.10.12.2-1 に、血漿中 1'-ヒドロキシミダゾラム濃度推移を Figure 3.10.12.2-2 に示した。また、血漿中ミダゾラム及び 1'-ヒドロキシミダゾラムの PK パラメータの要約をそれぞれ Table 3.10.12.2-1 及び Table 3.10.12.2-2 に示した。

Figure 3.10.12.2-1: Arithmetic Mean (± SD) Midazolam Plasma Concentration-Time Data With and Without MYK-461 (Linear Scale and Semilogarithmic Scale; Pharmacokinetic Population)



SD = standard deviation.
Source: MYK-461-016 CSR Figure 14.1.3.1

Figure 3.10.12.2-2: Arithmetic Mean (± SD) 1'-Hydroxymidazolam Plasma Concentration-Time Data With and Without MYK-461 (Linear Scale and Semilogarithmic Scale; Pharmacokinetic Population)



SD = standard deviation.
Source: MYK-461-016 CSR Figure 14.1.3.2

Table 3.10.12.2-1: Summary of Key Midazolam Pharmacokinetic Parameters (Pharmacokinetic Population)

Parameter (Unit)[a]	Midazolam Alone	N	Midazolam + Mavacamten	N
Cmax (ng/mL) (CV%)	16.59 (21.9)	13	15.45 (43.3)	12
Tmax (h) (min, max)	0.53 (0.48, 2.1)	13	0.51 (0.50, 1.0)	12
AUC(INF) (ng·h/mL) (CV%)	55.28 (62.4)	13	48.84 (47.1)	9[b]
AUC(last) (ng·h/mL) (CV%)	51.00 (55.7)	13	39.51 (55.1)	12
T1/2 (h) (CV%)	5.28 (39.3)	13	4.84 (34.4)	9[b]

AUC = area under the concentration-time curve; AUC(INF) = AUC from time zero to infinity; AUC(last) = AUC calculated to the last observable concentration; Cmax = maximum observed concentration; CV = coefficient of variation; T1/2 = half-life; Tmax = time of maximum observed concentration.

a For all parameters except Tmax, geometric mean (geometric CV%) are provided. For Tmax, median (range) is provided.

b Two subjects were excluded from the analysis for AUC(INF) (ng·h/mL) as 'Adjusted R2 < 0.8'. A third subject was excluded because the elimination phase could not be characterized for midazolam + mavacamten treatment. For the same reasons, T1/2 could not be calculated for these subjects.

Source: MYK-461-016 CSR Table 14.2.2.1

Table 3.10.12.2-2: Summary of Key 1'-Hydroxymidazolam Pharmacokinetic Parameters (Pharmacokinetic Population)

Parameter (Unit)[a]	Midazolam Alone	N	Midazolam + Mavacamten	N
Cmax (ng/mL) (CV%)	12.66 (47.3)	13	16.18 (37.2)	12
Tmax (h) (min, max)	1.00 (0.50, 2.08)	13	0.51 (0.50, 1.0)	12
AUC(INF) (ng·h/mL) (CV%)	41.47 (24.1)	10[b]	47.76 (36.3)	7[b]
AUC(last) (ng·h/mL) (CV%)	38.63 (22.2)	13	43.25 (38.6)	12
T1/2 (h) (CV%)	6.48 (24.7)	10[b]	5.22 (29.9)	7[b]

AUC = area under the concentration-time curve; AUC(INF) = AUC from time zero to infinity; AUC(last) = AUC calculated to the last observable concentration; Cmax = maximum observed concentration; CV = coefficient of variation; T1/2 = half-life; Tmax = time of maximum observed concentration.

a For all parameters except Tmax, geometric mean (geometric CV%) are provided. For Tmax, median (range) is provided.

b Three subjects in the Midazolam Alone treatment and 5 subjects in the Midazolam + Mavacamten treatment groups were excluded from the analysis for AUC(INF) (ng·h/mL) as 'Adjusted R2 < 0.8' and/or '%AUCextrap was > 30%'. For the same reasons, T1/2 could not be calculated for these subjects.

Source: MYK-461-016 CSR Table 14.2.2.2

Table 3.10.12.2-3: Midazolam and 1'-Hydroxymidazolam Exposure After a Single 5 mg Dose With and Without Coadministration of MYK-461 for 16 Days (Pharmacokinetic Population)

	Midazolam Alone			Midazolam + Mavacamten			Midazolam + Mavacamten/ Midazolam Alone		
Parameter	**N**	**GM**	**95% CI**	**N**	**GM**	**95% CI**	**N**	**GMR**	**90% CI**
Midazolam									
Cmax (ng/mL)	13	16.59	(13.75, 20.02)	12	15.47	(12.72, 18.81)	12	0.93	(0.77, 1.13)
AUC(INF) (ng·h/mL)	13	55.28	(40.44, 75.57)	9	47.83	(33.97, 67.34)	9	0.87	(0.68, 1.10)
AUC(last) (ng·h/mL)	13	51.00	(37.71, 68.95)	12	38.89	(28.57, 52.93)	12	0.76	(0.61, 0.95)
1'-Hydroxymidazolam									
Cmax (ng/mL)	13	12.66	(10.01, 16.02)	12	16.25	(12.72, 20.77)	12	1.28	(1.00, 1.65)
AUC(INF) (ng·h/mL)	10	40.06	(33.89, 47.37)	7	48.24	(40.24, 57.83)	7	1.20	(1.04, 1.39)
AUC(last) (ng·h/mL)	13	38.63	(32.41, 46.03)	12	42.89	(35.80, 51.37)	12	1.11	(0.96, 1.29)

AUC = area under the concentration-time curve; AUC(INF) = AUC from time zero to infinity; AUC(last) = AUC calculated to the last observable concentration; CI = confidence interval; Cmax = maximum observed concentration; GM = geometric mean; GMR = geometric mean ratio.

Source: MYK-461-016 CSR Tables 14.2.3.1, 14.2.3.2

mavacamten の 16 日間併用投与がミダゾラムの主要な PK パラメータに及ぼす影響を ANOVA モデルにより解析した。ミダゾラムを単独又は mavacamten との併用で投与したときのミダゾラム及び 1'-ヒドロキシミダゾラムの Cmax、AUC(INF)及び AUC(last)について、最小二乗幾何平均値とその 95% CI、並びにミダゾラム単独投与に対するミダゾラム＋mavacamten 併用投与の幾何平均値の比とその 90% CI を Table 3.10.12.2-3 に示した。ミダゾラム＋mavacamten 併用投与により、ミダゾラムの Cmax、AUC(INF)及び AUC(last)の幾何平均値はそれぞれ 7%、13%及び 24%減少した。1'-ヒドロキシミダゾラムの AUC(INF)及び AUC(last)の幾何平均値はそれぞれ 20%及び 11%増加した。以上の結果から、mavacamten は臨床的に意味のある程度の CYP3A4 誘導作用を示さず、CYP3A4 によって代謝される薬物の PK に対して著しい影響は及ぼさないと考えられた。

なお、3 例ではミダゾラム＋mavacamten 併用投与時の消失速度定数を統計解析計画書の規定どおりに求めることができなかった。このため、ミダゾラム＋mavacamten 併用投与時のミダゾラムの AUC(INF)を算出できたのは 9 例のみであった。

mavacamten のトラフ濃度の幾何平均値（CV%）は、Day 17 に 314.3 ng/mL（50.3%）に到達した（MYK-461-016 CSR Table 14.2.2.4）。この値は、海外第 3 相 EXPLORER-HCM 試験での結果［Week 18 の幾何平均値（CV%）：342 ng/mL（45%）］と同水準であった。

3.10.12.3 安全性

本試験での mavacamten の忍容性は良好であった。ほとんどの有害事象の重症度は軽度であり、1 例のみが第 2 期に中等度の有害事象を発現した（MYK-461-016 CSR Table 14.3.1.1）。最も多く認められた器官別大分類別の有害事象は、「胃腸障害」及び「神経系障害」であった。「胃腸障害」の有害事象は合計 4 例（30.8%）に認められ、第 2 期で 4 例、第 3 期で 1 例に発現した。「神経系障害」の有害事象は合計 3 例（23.1%）に認められ、第 1 期で 2 例、第 3 期で 1 例に発現した（MYK-461-016 CSR Table 14.3.1.3）。

本試験中に重篤な有害事象、重度の有害事象、投与中止に至った有害事象及び死亡はいずれも認められなかった（MYK-461-016 CSR Table 14.3.1.1）。

バイタルサイン（MYK-461-016 CSR Table 14.3.6.1 及び Listing 16.2.9.1）、身体所見（MYK-461-016 CSR Listing 16.2.9.3）及び臨床検査値（MYK-461-016 CSR Table 14.3.5.1 ～ Table 14.3.5.3 及び Listing 16.2.8.1～Listing 16.2.8.3）について臨床的に意味のある異常は認められなかった。

臨床的に意味のある心電図所見は報告されなかった（MYK-461-016 CSR Table 14.3.6.2 及び Listing 16.2.9.2）。

3.11 MYK-461-010 試験（評価資料：モジュール 5.3.3.4-4）

3.11.1 試験の標題

An Open-label Pharmacokinetic Drug-Drug Interaction Study Between Mavacamten and Estrogen- and Progestin-based Hormonal Contraception in Healthy Women

3.11.2 治験実施施設及び地域

米国 1 施設

3.11.3 試験期間

試験開始日（最初の被験者の同意取得日）：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日

試験終了日（最後の被験者の最終来院日）：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日

3.11.4 試験の相

第 1 相

3.11.5 目的

3.11.5.1 主要目的

mavacamten（開発コード：BMS-986427 又は MYK-461）の反復投与が、ホルモン避妊薬としてエチニルエストラジオール（EE）35 µg／ノルエチンドロン（NOR）1 mg を単回経口投与したときの薬物動態（PK）に及ぼす影響を評価する。

3.11.5.2 副次目的

健康女性を対象として、エストロゲン及びプロゲスチンを含むホルモン避妊薬の単回投与と併用して mavacamten を反復投与したときの安全性及び忍容性を評価する。

3.11.6 試験デザイン

本試験は、エストロゲン及びプロゲスチンを含む経口ホルモン避妊薬（EE 35 µg/NOR 1 mg）の単独投与及び CYP3A4 誘導作用を有する可能性がある mavacamten との併用投与を評価する単施設、前向き、オープンラベル、2 期、1 系列、クロスオーバー試験であった。同意文書に署名し、適格基準を満たした閉経前又は閉経後の健康女性 12 例に EE 35 µg/NOR 1 mg を経口投与した。経口ホルモン避妊薬の投与は 2 つの投与期で逐次的に行い、第 1 期では単独で単回投与、第 2 期では mavacamten の 15 日間投与後に単回投与した。

第 1 期：被験者は、EE/NOR 投与前日の夜（Day −1）から Day 4 まで治験実施医療機関に入院した。Day 1 に EE 35 µg/NOR 1 mg を経口投与した。PK プロファイル評価用の血液検体は、投与前、投与後 0.5、1、1.5、2、3、4、6、8、12、24、36、48、60 及び 72 時間（Day 1～4）に採取した。投与後 72 時間（Day 4）の血液検体を採取後、被験者は退院した。

第 2 期：第 1 期の EE/NOR 投与から 7～10 日後に開始した。被験者は、mavacamten 初回投与前日の夜（Day −1）から Day 18 まで治験実施医療機関に入院した。Day 1 に mavacamten 25 mg を負荷投与し、Day 2 に Day 1 と同じ mavacamten 25 mg で 2 回目の負荷投与を行った。その後、Day 3 から Day 17 まで mavacamten 15 mg を 1 日 1 回投与した。mavacamten の投与回数は合計 17 回であった。Day 15 では、15 回目の mavacamten 投与とともに EE 35 µg/NOR 1 mg を単回投与した。EE 及び NOR の PK プロファイル評価用の血液検体は、第 2 期の EE/NOR 投与前、投与後 0.5、1、1.5、2、3、4、6、8、12、24、36、48、60 及び 72 時間（Day 15～18）に採取した。mavacamten の PK プロファイル評価用の血液検体は、Day 1 及び 15 の mavacamten の投与前、投与後 0.5、1、1.5、2、3、4、6、8、12 及び 24 時間と、Day 16 及び 17 の投与前に採取した。EE/NOR 投与後 72 時間（Day 18）の血液検体を採取後、被験者は退院した。

治験終了来院は、mavacamten の最終投与から 35 日（± 5 日）後（第 2 期の Day 47～57）に実施した。

試験期間は最長約 13 週間であり、スクリーニング期（最長 4 週間）と投与期／治験終了来院（約 9 週間）から構成された。

3.11.7　被験者数（計画時及び解析時）

計画時：12 例

解析時：安全性解析対象集団及び PK 解析対象集団として 13 例

3.11.8　対象集団（選択基準及び除外基準の概要）

本試験では、スクリーニング来院時に 18～60 歳で、BMI が 18～30 kg/m^2 であり、CYP2C19 extensive metabolizer［ultra-rapid metabolizer（*17/*17）、rapid metabolizer（*1/*17）、normal metabolizer（*1/*1）又は intermediate metabolizer（*1/*2、*1/*3、*17/*2、*17/*3）］の閉経前又は閉経後の健康女性を対象とした。妊娠中又は授乳中の女性は除外した。性交渉がある女性被験者は、スクリーニング来院日から治験薬の最終投与後 3 ヵ月まで許可された避妊法を使用することとした。

3.11.9　治験薬及び投与方法

3.11.9.1　被験薬、用法及び用量、投与期間

mavacamten：Day 1 及び 2 に mavacamten 25 mg（20 mg 即放錠 1 錠＋5 mg 即放錠 1 錠）を経口投与し、Day 3～17 に 15 mg（10 mg 即放錠 1 錠＋5 mg 即放錠 1 錠）を 1 日 1 回経口投与した。投与期間は合計 17 日間であった。

経口ホルモン避妊薬：EE 35 µg/NOR 1 mg を含有する Ortho-Novum®錠 1 錠を第 1 期の Day 1 及び第 2 期の Day 15 に単回経口投与した。

3.11.9.2　対照薬、用法及び用量、投与期間

該当なし

3.11.10 主な評価項目

3.11.10.1 薬物動態

- EE 及び NOR：第 1 期及び第 2 期での投与 0 時間から無限時間までの血漿中濃度時間曲線下面積［AUC(INF)］及び投与 0 時間から濃度測定可能最終時点までの血漿中濃度時間曲線下面積［AUC(last)］
- EE 及び NOR：第 1 期及び第 2 期での最高血漿中濃度（Cmax）
- EE 及び NOR：第 1 期及び第 2 期での半減期（T1/2）
- mavacamten：Day 1 及び 15 の投与 0 時間から投与 24 時間後までの血漿中濃度時間曲線下面積［AUC(0-24h)］、Cmax 及び T1/2 並びに Day 15～17 のトラフ濃度

3.11.10.2 薬理遺伝学

- CYP2C19 表現型多型

3.11.10.3 安全性

- 有害事象
- 身体所見
- 心電図パラメータ
- バイタルサイン
- 臨床検査値（血液生化学検査及び血液学的検査を含む）

3.11.11 統計手法

3.11.11.1 被験者数の設定

本試験では、評価可能な健康女性を約 12 例登録する計画とした。この被験者数は、過去の類似した試験での前例にならったものであり、正式な統計学的算出による被験者数の設定は行わなかった。

3.11.11.2 解析対象集団

各解析対象集団の定義を以下に示す。

- PK 解析対象集団：治験薬投与に関連する重要な逸脱（投与直後の嘔吐など）がなく、PK パラメータが利用可能かつ解釈可能であった全ての被験者
- 安全性解析対象集団：投与量に関わらず治験薬を投与された全ての被験者

3.11.11.3 薬物動態

PK 解析は PK 解析対象集団を用いて実施した。一部の時点で欠測があった被験者も本集団に含めた。以下の解析を EE と NOR について個別に実施した。

EE/NOR 単独投与及び EE/NOR＋mavacamten 併用投与の EE 及び NOR の PK パラメータは記述統計量［被験者数、平均値、標準偏差（SD）、中央値、最小値及び最大値］を用いて要約した。

EE/NOR 単独投与に対する EE/NOR＋mavacamten 併用投与の AUC(INF)、AUC(last)、Cmax 及び T1/2 の比について、被験者別の一覧を作成するとともに、記述統計量を用いて要約した。

EE/NOR の AUC(INF)、AUC(last)及び Cmax を対数変換し、これらのパラメータを以下の線形モデルにより解析した。

- Log(パラメータ) = 投与 + 誤差

本解析では、SAS®の PROC MIXED を用いて、投与を固定効果、被験者を共変量とする線形モデルを当てはめ、被験者ブロックについては投与に対応する分散と共分散の無構造化 2×2 行列を指定した。モデルが収束しない場合は他の分散共分散行列構造を選択することとした。

AUC(INF)、AUC(last)、Cmax 及び T1/2 について、線形混合効果モデルから導出した対数変換値に基づく投与間の平均値の差の推定値及び 90%信頼区間（CI）を逆対数変換することで、EE/NOR 単独投与に対する EE/NOR＋mavacamten 併用投与の幾何平均値の比の推定値及びその 90% CI を求めた。

mavacamten の Day 1 及び 15 の AUC(0-24h)及び Cmax 並びに Day 15～17 のトラフ濃度について、被験者別の一覧を作成した。

3.11.11.4 薬理遺伝学

CYP2C19 表現型多型について一覧を作成した。PK 濃度及びパラメータは CYP2C19 表現型多型に基づいて要約した。

3.11.11.5 薬力学

Fridericia の式で補正した QT（QTcF）間隔及び Bazett の式で補正した QT（QTcB）間隔について、ベースラインからの変化量の要約統計量及び平均値の 95% CI を表に示した。QTcF 間隔と QTcB 間隔で個別に、ベースラインからの変化量について、時間を一致させた mavacamten 濃度を固定効果、被験者を変量効果とする混合モデルを適用した。ベースラインの QTcF 間隔／QTcB 間隔を固定効果に含めた。これらの混合モデルから導出された最小二乗平均値及びその両側 95% CI を表に示した。

QTcF 間隔及び QTcB 間隔のベースラインからの変化量について濃度反応関係を解析した。濃度反応関係は、Day 1 及び 15 の投与後の血漿中 mavacamten 濃度（時間を一致させた濃度）を用いて被験者ごとにグラフで示した。

投与後 24 時間までの QTcF 間隔／QTcB 間隔のベースラインからの変化量及び生データについて、SD を示すエラーバーとともに平均値を時点ごとにプロットし、Day 1 と Day 15 の結果を重ねて表示した。

3.11.11.6 安全性

安全性の解析は安全性解析対象集団を用いて実施した。有害事象の集計期間は、EE/NOR については第 1 期の初回投与から第 2 期の初回投与直前までとし、mavacamten については第 2 期の初回投与

から治験終了来院までとした。これらの期間外で発現した有害事象は安全性解析に含めなかった。安全性は、有害事象、臨床検査値、バイタルサイン、身体所見及び心電図パラメータの記述統計量（要約表）及び被験者ごとのデータに基づいて評価した。有害事象は ICH 国際医薬用語集（MedDRA）Version 20.0 を用いてコード化した。

3.11.12 結果

3.11.12.1 被験者の内訳、ベースライン及び人口統計学的特性

3.11.12.1.1 被験者の内訳

本試験では、13 例が組み入れられ、全例に治験薬が投与された。第 2 期の Day 8 に同意を撤回し、治験を中止した 1 例を除き、12 例が本試験を完了した（MYK-461-010 CSR Table 14.1.1）。

3.11.12.1.2 解析対象集団

13 例全員を PK 解析対象集団及び安全性解析対象集団とした（MYK-461-010 CSR Table 14.1.2）。

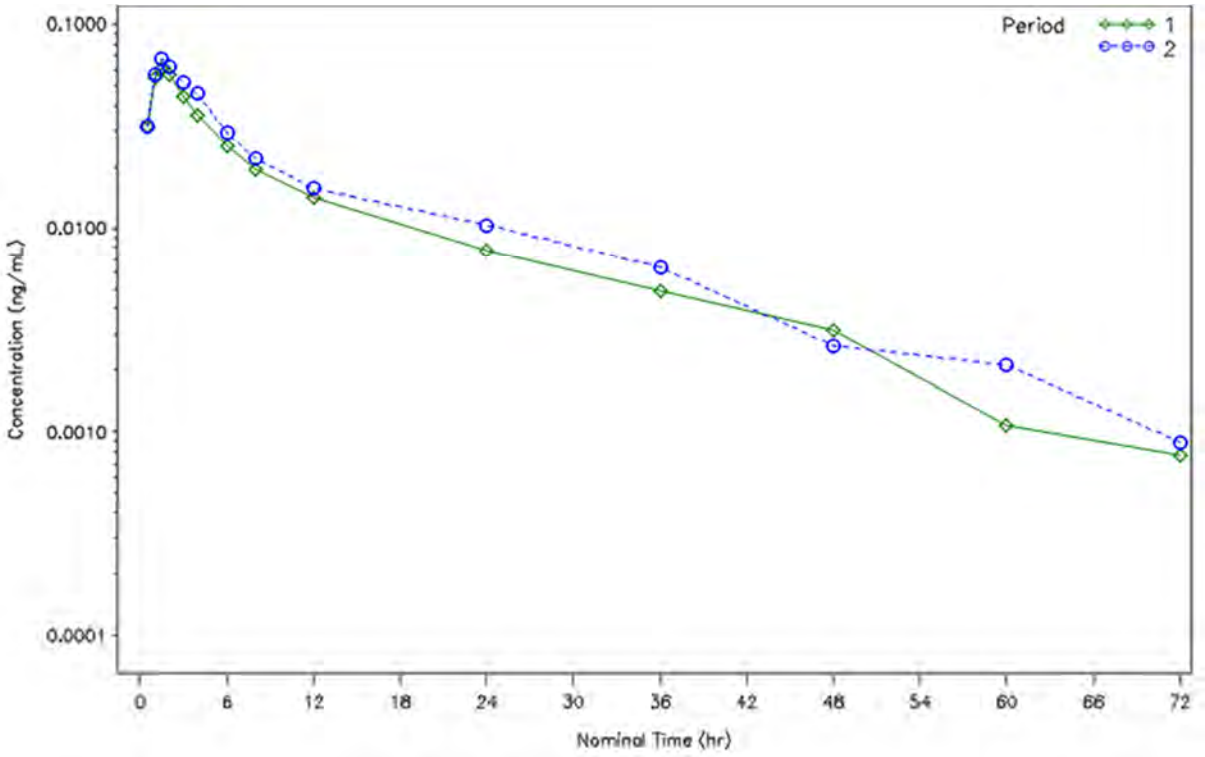
3.11.12.1.3 ベースラインの人口統計学的特性及び疾患特性

本試験の被験者は、ヒスパニック／ラテン系［6 例（46.2%）］又は非ヒスパニック／非ラテン系［7 例（53.8%）］であった。全例［13 例（100%）］が女性であり、平均年齢（SD）は 38.9（9.65）歳であった（MYK-461-010 CSR Table 14.1.3.1）。

3.11.12.2 薬物動態

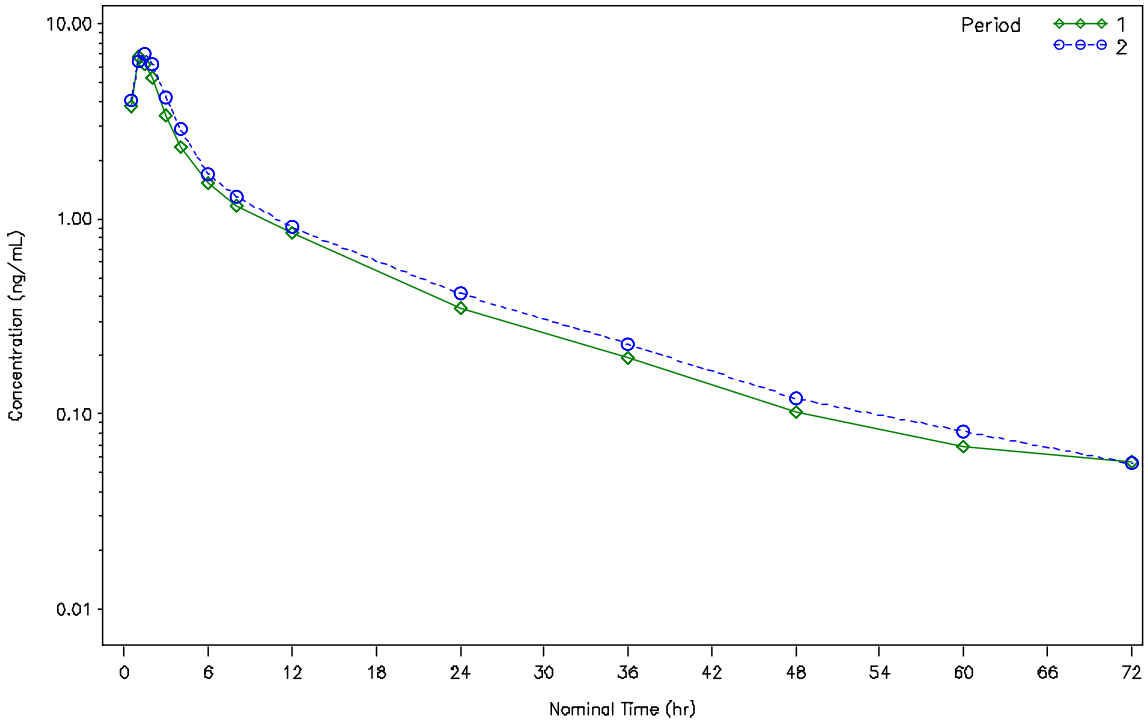
EE/NOR を単独又は mavacamten との併用で投与したときの血漿中 EE 濃度推移を Figure 3.11.12.2-1 に、血漿中 NOR 濃度推移を Figure 3.11.12.2-2 に示した。また、血漿中 EE 及び NOR の PK パラメータの要約及び統計学的解析結果をそれぞれ Table 3.11.12.2-1 及び Table 3.11.12.2-2 に示した。

Figure 3.11.12.2-1: Mean Profiles for Ethinyl Estradiol Plasma Concentration-Time Data Alone and With Co-administration of MYK-461 – Semi-logarithmic scale (Pharmacokinetic Population)



Period 1: ethinyl estradiol 35 µg + norethindrone 1 mg; N = 13.
Period 2: ethinyl estradiol 35 µg + norethindrone 1 mg + mavacamten 15 mg; N = 12.
Source: MYK-461-010 CSR Figure 14.2.1.4

Figure 3.11.12.2-2: Mean Profiles for Norethindrone Plasma Concentration-Time Data Alone and With Co-administration of MYK-461 – Semi-logarithmic scale (Pharmacokinetic Population)



Period 1: ethinyl estradiol 35 µg + norethindrone 1 mg; N = 13.
Period 2: ethinyl estradiol 35 µg + norethindrone 1 mg + mavacamten 15 mg; N = 12.
Source: MYK-461-010 CSR Figure 14.2.2.4

Table 3.11.12.2-1: Summary of Ethinyl Estradiol and Norethindrone Pharmacokinetic Parameters Alone and Administered With MYK-461 by Treatment (Pharmacokinetic Population)

		Period 1	Period 2	Period 1	Period 2
		Ethinyl estradiol	Ethinyl estradiol /mavacamten	Norethindrone	Norethindrone /mavacamten
Parameter	**Statistic**	**N = 13**	**N = 13**	**N = 13**	**N = 13**
Cmax (ng/mL)	n	13	12	13	12
	aMean	0.06488	0.06815	7.222	7.928
	CV%	26.3	30.0	36.0	23.9
	gMean	0.06276	0.06550	6.745	7.706
	gCV%	27.6	29.9	42.2	26.1
Tmax (h)	n	13	12	13	12
	Minimum	0.500	1.00	1.00	1.00
	Median	1.500	1.500	1.000	1.500
	Maximum	2.00	4.00	2.00	2.02
AUC(last) (h*ng/mL)	n	13	12	13	12
	aMean	0.6239	0.7383	39.15	44.40
	CV%	42.9	44.0	32.0	33.1
	gMean	0.5783	0.6892	36.88	41.32
	gCV%	41.4	38.0	40.4	46.8
AUC(INF) (h*ng/mL)	n	13	12	13	12
	aMean	0.7251	0.8500	40.37	45.51
	CV%	40.9	43.5	31.1	32.1
	gMean	0.6738	0.7961	38.17	42.60
	gCV%	41.4	36.6	38.9	44.1
T1/2 (h)	n	13	12	13	12
	aMean	23.57	19.74	11.71	11.79
	CV%	101.6	29.0	23.0	21.3
	gMean	18.71	19.03	11.42	11.52
	gCV%	66.1	28.7	23.9	23.3

aMean = arithmetic mean; AUC = area under the concentration-time curve; AUC(INF) = AUC from time zero to infinity; AUC(last) = AUC calculated to the last observable concentration; Cmax = maximum observed concentration; CV% = coefficient of variation; gCV% = geometric CV%; gMean = geometric mean; n = number of subjects with data for each parameter; N = number of subjects included in the pharmacokinetic population for each treatment (overall study population); T1/2 = half-life; Tmax = time of maximum observed concentration.

Source: MYK-461-010 CSR Tables 14.2.2.1, 14.2.2.2

Table 3.11.12.2-2: Statistical Analysis of Ethinyl Estradiol and Norethindrone Pharmacokinetic Parameters Following Administration of Ethinyl Estradiol + Norethindrone Alone or With MYK-461 (Pharmacokinetic Population)

	Ethinyl estradiol			Ethinyl estradiol + mavacamten			Ethinyl estradiol + mavacamten /Ethinyl estradiol	
Parameter	**N[a]**	**GM**	**95% CI**	**N**	**GM**	**95% CI**	**GMR**	**90% CI**
AUC(last) (h*ng/mL)	12	0.5661	(0.4424, 0.7244)	12	0.6892	(0.5386, 0.8819)	1.22	(1.13, 1.31)
AUC(INF) (h*ng/mL)	12	0.6628	(0.5194, 0.8457)	12	0.7961	(0.6239, 1.016)	1.20	(1.08, 1.33)
Cmax (ng/mL)	12	0.06247	(0.05204, 0.07498)	12	0.06550	(0.05456, 0.07862)	1.05	(0.945, 1.16)
T1/2 (h)	12	19.20	(14.13, 26.08)	12	19.03	(14.01, 25.85)	0.991	(0.717, 1.37)

	Norethindrone			Norethindrone + mavacamten			Norethindrone + mavacamten /Norethindrone	
Parameter	**N[a]**	**GM**	**95% CI**	**N**	**GM**	**95% CI**	**GMR**	**90% CI**
AUC(last) (h*ng/mL)	12	36.72	(28.02, 48.12)	12	41.32	(31.53, 54.14)	1.13	(1.02, 1.25)
AUC(INF) (h*ng/mL)	12	38.03	(29.36, 49.26)	12	42.60	(32.89, 55.18)	1.12	(1.01, 1.24)
Cmax (ng/mL)	12	6.739	(5.397, 8.416)	12	7.706	(6.171, 9.623)	1.14	(0.979, 1.33)
T1/2 (h)	12	11.38	(9.780, 13.24)	12	11.52	(9.905, 13.41)	1.01	(0.930, 1.10)

AUC = area under the concentration-time curve; AUC(INF) = AUC from time zero to infinity; AUC(last) = AUC calculated to the last observable concentration; CI = confidence interval; Cmax = maximum observed concentration; GM = geometric mean; GMR = geometric mean ratio; PK = pharmacokinetic; T1/2 = half-life.

a Number of observations, include only subjects with parameter observed in both periods.
Model: log transformed PK parameter = period (fixed) and subject (random). GMs, GMRs, and their CIs are shown on the original scale of measurement.

Source: MYK-461-010 CSR Tables 14.2.3.1, 14.2.3.2

本試験では、健康女性被験者を対象として、mavacamten 及び経口避妊薬の併用投与を評価した。EE 35 µg/NOR 1 mg を含む経口避妊薬と併用して mavacamten 15 mg を 1 日 1 回投与したとき、EE 又は NOR の PK パラメータに対する影響はほとんど又は全く認められず、曝露量に重要な差をもたらさないことが示された。ただし、EE の AUC(INF)及び AUC(last)の幾何平均値（mavacamten 併用時にそれぞれ 20%及び 22%増加）及び NOR の AUC(INF)及び AUC(last)の幾何平均値（mavacamten 併用

時にそれぞれ 12%及び 13%増加）についてわずかな増加が認められ、CYP 誘導薬で想定された減少は認められなかった。

経口避妊薬と mavacamten の併用投与は概ね安全と考えられ、経口避妊薬の効果に対する影響は想定されていない。

Day 15～17 の mavacamten トラフ濃度から、血漿中 mavacamten 濃度が Day 15 までに定常状態に達したことが示された（MYK-461-010 CSR Figure 14.2.4）。さらに、Day 15 の mavacamten の曝露量は、治療域と考えられる用量の範囲内であった（MYK-461-010 CSR Table 14.2.2.3）。以上より、臨床的に意義のある濃度で、mavacamten が CYP 誘導を介して EE 又は NOR 濃度に影響を及ぼす可能性は排除された。

3.11.12.3 薬力学

Day 1 では QTcF 間隔の平均値はベースラインからわずかに減少し、Day 15 ではわずかに増加した。変化幅は Day 1 と 15 でほぼ同程度であった（MYK-461-010 CSR Figure 14.2.5.1.2）。血漿中 mavacamten 濃度と QTcF 間隔のベースラインからの変化量の関係については、個々のデータが著しくオーバーラップしており、明らかな濃度依存的変化は示されなかった（MYK-461-010 CSR Figure 14.2.5.1.1）。

3.11.12.4 安全性

第 1 期では、13 例中 1 例（7.7%）に 1 件の有害事象が認められた。第 2 期では、13 例中 8 例（61.5%）に 20 件の有害事象が認められた。有害事象の重症度はいずれも軽度であった（MYK-461-010 CSR Table 14.3.1.1）。

最も多く認められた器官別大分類別の有害事象は、「神経系障害」及び「胃腸障害」であった。「神経系障害」の有害事象は合計 4 例に 6 件（浮動性めまい 3 件、頭痛 2 件、注意力障害 1 件）認められ、いずれも mavacamten との関連ありと判定された。「胃腸障害」の有害事象は合計 3 例に 5 件（悪心 2 件、嘔吐 1 件、腹痛 1 件、下痢 1 件）認められ、悪心及び嘔吐は mavacamten との関連あり、腹痛及び下痢は治験薬との関連なしと判定された。EE/NOR との関連ありと判定された有害事象は報告されなかった（MYK-461-010 CSR Table 14.3.1.2、Table 14.3.1.4 及び Listing 16.2.7.1）。

本試験中に死亡、重篤な有害事象及び中等度又は重度の有害事象はいずれも認められなかった。

治験中止に至った有害事象はいずれの被験者でも認められなかった（MYK-461-010 CSR Table 14.3.1.1）。

臨床検査値（MYK-461-010 CSRTable 14.3.4、Table 14.3.5.1～Table 14.3.5.3 及び Listing 16.2.8.1.1～Listing 16.2.8.1.3）、バイタルサイン（MYK-461-010 CSR Table 14.3.6.1 及び Listing 16.2.9.1）、身体所見（MYK-461-010 CSR Listing 16.2.9.3）及び心電図（MYK-461-010 CSR Table 14.3.6.2、Listing 16.2.9.2.1 及び Listing 16.2.9.2.2）について臨床的に意味のある異常は認められなかった。

3.12 CV027043 試験（参考資料：モジュール 5.3.3.4-5）

3.12.1 試験の標題

An Open-label Study to Evaluate the Effect of Activated Charcoal with Sorbitol on the Pharmacokinetics of Mavacamten in Healthy Participants

3.12.2 治験実施施設及び地域

米国 1 施設

3.12.3 試験期間

試験開始日（最初の被験者のスクリーニング日）：2022 年 4 月 ■ 日

試験終了日（最後の被験者の試験完了日）：2022 年 9 月 ■ 日

3.12.4 試験の相

第 1 相

3.12.5 目的

3.12.5.1 主要目的

健康被験者を対象として、mavacamten（開発コード：BMS-986427 又は MYK-461）の投与後 2 又は 6 時間に活性炭及びソルビトールを投与したときの mavacamten の薬物動態（PK）に及ぼす影響を評価する。

3.12.5.2 副次目的

- mavacamten を単独投与又は活性炭及びソルビトールと併用投与したときの安全性及び忍容性を評価する
- mavacamten を単独投与又は mavacamten の投与後 2 又は 6 時間に活性炭及びソルビトールを投与したときの mavacamten の PK を評価する

3.12.6 試験デザイン

本試験は、健康被験者を対象として mavacamten を単回投与したときの PK に対する活性炭及びソルビトールの影響を評価する、単施設、オープンラベル、無作為化、並行群間試験であった。スクリーニング期間中に CYP2C19 表現型検査を含む適格性を評価した。適格性が確認された被験者は、Day -1 に治験実施医療機関に入院し、3.15.9.1 項に示す 3 つの投与コホート（コホート A、B 及び C）に 1：1：1 の比で組み入れられた。

各投与コホートへの組入れは、Day 1 の mavacamten 投与直前に行った。被験者は Day 4 に退院し、その後約 6 週間の間に計 7 回来院した。

本試験は、スクリーニング期（5 週間）及び投与期（約 7 週間）で構成された（最長約 12 週間）。

3.12.7 被験者数（計画時及び解析時）

計画時：42 例

解析時：安全性解析対象集団として 45 例（各コホート 15 例）

3.12.8 対象集団（選択基準及び除外基準の概要）

本試験では、スクリーニング時点の年齢が 18 歳以上 60 歳以下、BMI が 18 kg/m^2 以上 30 kg/m^2 以下であり、CYP2C19 の normal metabolizer（NM：*1/*1）、intermediate metabolizer（IM：*1/*2、*1/*3、*2/*17）又は rapid metabolizer（RM：*1/*17）である健康男性又は女性を対象とした。

3.12.9 治験薬及び投与方法

3.12.9.1 被験薬、用法及び用量、投与期間

- コホート A：mavacamten 15 mg を単回経口投与した
- コホート B：mavacamten 15 mg を単回経口投与し、2 時間後に活性炭（50 g）及びソルビトール（52 g）を単回経口投与した
- コホート C：mavacamten 15 mg を単回経口投与し、6 時間後に活性炭（50 g）及びソルビトール（52 g）を単回経口投与した

3.12.9.2 対照薬、用法及び用量、投与期間

該当なし

3.12.10 主な評価項目

3.12.10.1 薬物動態

血漿中 mavacamten 濃度の評価用に、mavacamten 投与後 45（± 2）日間血液検体を採取した。PK パラメータは、最高血漿中濃度（Cmax）、最高血漿中濃度到達時間（Tmax）、投与 0 時間から投与 72 時間後までの血漿中濃度時間曲線下面積［AUC(0-72h)］、投与 0 時間から濃度測定可能最終時点までの血漿中濃度時間曲線下面積［AUC(last)］、投与 0 時間から無限時間までの血漿中濃度時間曲線下面積［AUC(INF)］、半減期（T1/2）、経口クリアランス（CL/F）、見かけの分布容積（Vz/F）、投与後 24 時間の血漿中濃度（C24）及び AUC(INF)に対する外挿部分の割合（%AUCextrap）であった。

3.12.10.2 安全性

安全性は、有害事象、臨床検査値、バイタルサイン、心電図及び身体所見により評価した。

3.12.11　統計手法

3.12.11.1　被験者数の設定

本試験の完了被験者が約 [redacted] 例となるよう約 42 例を組み入れる計画とした。各コホートで評価可能な被験者が [redacted] 例の場合、

- Cmax の幾何平均値の比（GMR）の 90%信頼区間（CI）が [redacted] の範囲内となる確率は [redacted]%であった
- AUC(INF)の GMR の 90% CI が [redacted] の範囲内となる確率は [redacted]%であった

これらの解析では、Cmax 及び AUC(INF)はいずれも対数正規分布し、個体間変動係数は、それぞれ [redacted] 及び [redacted] であると仮定した。

3.12.11.2　解析対象集団

各解析対象集団の定義を以下に示す。

- PK 解析対象集団：mavacamten が少なくとも 1 回投与され、評価可能な濃度-時間データが得られた被験者
- PK パラメータ解析対象集団：PK 解析対象集団のサブ解析集団であり、mavacamten が少なくとも 1 回投与され、評価可能な PK パラメータが算出できた被験者
- 安全性解析対象集団：mavacamten 又は活性炭及びソルビトールが少なくとも 1 回投与された全ての被験者

3.12.11.3　薬物動態

PK パラメータは、ノンコンパートメント解析を用いて血漿中濃度データから算出した。また、PK 解析対象集団を対象として被験者別の一覧を作成するとともに、PK パラメータ解析対象集団を対象として統計解析を行い、コホート別に要約統計量を示した。

mavacamten の PK に及ぼす活性炭及びソルビトールの影響を評価するため、対数変換した AUC(INF)、AUC(last)及び Cmax を目的変数とし、コホート［mavacamten 単独投与（コホート A）、mavacamten 投与後 2 時間に活性炭及びソルビトールを投与（コホート B）、mavacamten 投与後 6 時間に活性炭及びソルビトールを投与（コホート C）］を固定効果とした分散分析を用いて解析した。

3.12.11.4　安全性

安全性の解析は安全性解析対象集団を対象に実施した。有害事象は ICH 国際医薬用語集（MedDRA）Version 25.0 を用いてコード化した。なお、治験薬の初回投与から最終投与又は最終来院後 30 日までに報告された事象を試験治療下で発現した有害事象（以下、有害事象）と定義した。有害事象は、器官別大分類（SOC）別及び基本語（PT）別に一覧にするとともに要約した。

臨床検査値、バイタルサイン及び心電図パラメータ及びこれらのベースラインからの変化は被験者ごとに一覧にするとともに、コホート及び時点ごとに要約した。臨床検査値異常は基準値とともに

被験者ごとに一覧にした。心電図は治験担当医師により評価され、異常が認められた場合は臨床的な重要性を判定して被験者ごとに一覧にした。

3.12.12 結果

3.12.12.1 被験者の内訳、ベースライン及び人口統計学的特性

3.12.12.1.1 被験者の内訳

被験者 45 例のうち 37 例（82.2%）が試験を完了した。8 例（17.8%）が試験を中止し、そのうち 7 例（15.6%）の中止理由は治験薬との関連なしと判定された COVID-19 関連の有害事象によるものであった（CV027043 CSR Table 14.1.3）。

3.12.12.1.2 解析対象集団

45 例を PK 解析対象集団及び安全性解析対象集団とした（CV027043 CSR Section 5.2）。

3.12.12.1.3 ベースラインの人口統計学的特性及び疾患特性

ほとんどの被験者が白人（27 例、60.0%）又は黒人／アフリカ系アメリカ人（15 例、33.3%）であり、年齢の平均値（標準偏差）は 36.6 歳（10.20 歳）であった。男性は 21 例（46.7%）、女性は 24 例（53.3%）であった。CYP2C19 の NM が 22 例（48.9%）、IM が 13 例（28.9%）及び RM が 10 例（22.2%）であった（CV027043 CSR Table 14.1.4.1）。

3.12.12.2 薬物動態

mavacamten を単独投与（コホート A）並びに mavacamten の投与後 2 時間（コホート B）又は 6 時間（コホート C）に活性炭及びソルビトールを投与したときの血漿中 mavacamten 濃度推移、PK パラメータ及び分散分析解析の結果を、それぞれ Figure 3.12.12.2-1、Table 3.12.12.2-1 及び Table 3.12.12.2-2 に示した。

コホート A 及び C の Cmax（幾何平均値）はそれぞれ 299 及び 309 ng/mL、Tmax（中央値）はそれぞれ 1.50 及び 1.00 時間、T1/2（平均値）はそれぞれ 8.64 及び 8.84 日であり、両コホートの PK プロファイルは類似していた。コホート B の Tmax（1.50 時間）はコホート A 及び C と同様であったが、Cmax は両コホートに比べ若干低めであった（267 ng/mL）。コホート B の T1/2（5.60 日）はコホート A 及び C に比べ約 3 日短かった。

コホート B の mavacamten の曝露量［AUC(last)及び AUC(INF)］はコホート A に比べ約 32%～34%減少した。コホート A に対するコホート B の AUC(last)及び AUC(INF)の最小二乗幾何平均値（GLSM）の比は、それぞれ 0.678 及び 0.658 であり、90% CI の上限は、いずれも 1 を下回った。

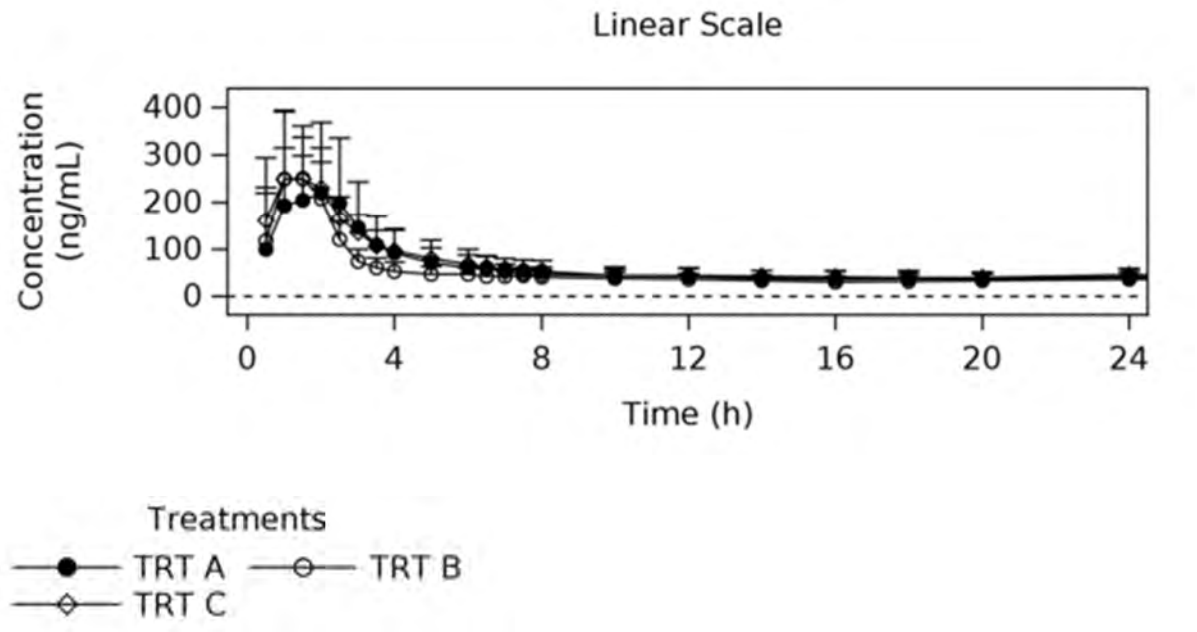
コホート A 及び C の mavacamten の曝露量に有意な差は認められなかった。コホート A に対するコホート C の AUC(last)及び AUC(INF)の GLSM の比はいずれも 1.137 であり、90% CI はいずれも 1 を

含んでいた。個体間変動が大きかった理由として、本試験は並行群間試験であったためと考えられる。両コホートで消失相での PK プロファイルは類似していた。

本試験により、mavacamten 投与後の早い時間（投与後 2 時間）に活性炭を投与したときの mavacamten の曝露量は減少し、遅い時間（投与後 6 時間）に活性炭を投与したときの曝露量は減少しないことが示された。mavacamten 投与後 2 時間に活性炭を投与したときの T1/2 は、投与後 6 時間に投与したときに比べ約 3 日短くなったが、有意な差は認められなかった。mavacamten の曝露に及ぼす活性炭の作用機序の詳細は不明であるが、胆汁中に排泄された mavacamten の再吸収が活性炭により阻害された可能性が考えられる。

mavacamten 単独投与に対する mavacamten 投与後 2 時間に活性炭を投与したときの Cmax（平均値）の GLSM の比は 0.893、また、90% CI に 1 が含まれたことから、Cmax に及ぼす活性炭の影響は限定的であると考えられた。Tmax（中央値）は 3 コホート間で類似しており、活性炭投与による影響を受けなかった。Cmax 及び Tmax への活性炭の影響が限定的であった要因として、活性炭を投与したときには既に Tmax に達していたためと考えられた。

Figure 3.12.12.2-1: Mean MYK-461 Plasma Concentration Profile Versus Time (Pharmacokinetic Population)



TRT A = 15 mg mavacamten
TRT B = 15 mg mavacamten + 50 g activated charcoal with sorbitol administered 2 hours after the mavacamten dose
TRT C = 15 mg mavacamten + 50 g activated charcoal with sorbitol administered 6 hours after the mavacamten dose
Source: CV027043 CSR Figure 14.2.1.1

Table 3.12.12.2-1: Summary of MYK-461 Plasma Pharmacokinetic Parameters (Pharmacokinetic Population)

Parameter Statistic	TRT A	TRT B	TRT C
Cmax (ng/mL)			
Geo, Mean [N]	299 [15]	267 [14]	309 [15]
(%CV)	(51.3)	(61.2)	(30.7)
Tmax (h)			
Median [N]	1.50 [15]	1.50 [14]	1.00 [15]
(Min-Max)	(0.500 – 4.00)	(1.00 – 6.07)	(0.500 – 3.00)
Tlast (h)			
Median [N]	817 [15]	732 [14]	1060 [15]
(Min-Max)	(479 – 1060)	(72.0 – 1060)	(215 – 1060)
%AUCextrap (%)			
Geo, Mean [N]	2.05 [13]	1.35 [12]	2.52 [14]
(%CV)	(179.1)	(102.2)	(156.6)
AUC(last) (h*ng/mL)			
Geo, Mean [N]	10900 [13]	7410 [12]	12400 [14]
(%CV)	(60.2)	(54.4)	(45.9)
AUC(INF) (h*ng/mL)			
Geo, Mean [N]	11500 [13]	7560 [12]	13100 [14]
(%CV)	(65.2)	(56.3)	(51.7)
AUC(0-72h) (h*ng/mL)			
Geo, Mean [N]	2840 [15]	2450 [14]	3300 [15]
(%CV)	(43.3)	(50.7)	(25.7)
C24 (ng/mL)			
Geo, Mean [N]	37.6 [15]	33.4 [14]	44.2 [15]
(%CV)	(45.0)	(52.9)	(25.1)
T1/2 (day)			
Mean [N]	8.64 [13]	5.60 [12]	8.84 [14]
(SD)	(6.19)	(2.69)	(4.89)
CL/F (L/h)			
Geo, Mean [N]	1.30 [13]	1.98 [12]	1.15 [14]
(%CV)	(65.2)	(56.3)	(51.7)
Vz/F (L)			
Geo, Mean [N]	333 [13]	356 [12]	310 [14]
(%CV)	(42.3)	(31.8)	(32.3)

%AUCextrap = percentage of AUC(INF) calculated by extrapolation; AUC(0-72h) = area under the concentration-time curve from time zero to 72 hours; AUC(INF) = area under the concentration-time curve from time zero to infinity; AUC(last) = area under the concentration-time curve calculated to the last observable concentration; C24 = concentration at 24 hours; CL/F = apparent oral clearance; Cmax = maximum observed concentration; N = number of

subjects with valid observations; T1/2 = half-life; Tlast = time of last observed quantifiable concentration; Tmax = time of maximum observed concentration; Vz/F = apparent volume of distribution.

TRT A = 15 mg mavacamten

TRT B = 15 mg mavacamten + 50 g activated charcoal with sorbitol administered 2 hours after the mavacamten dose

TRT C = 15 mg mavacamten + 50 g activated charcoal with sorbitol administered 6 hours after the mavacamten dose

Source: CV027043 CSR Table 14.2.2.1

Table 3.12.12.2-2: Statistical Analysis of MYK-461 Pharmacokinetic Parameters (Pharmacokinetic Population)

PK parameter	Treatment (N)	GLSM (90% CI)	Comparison (Test vs Reference)	Test vs Reference Ratio of GLSMs (90% CI)	CV%
AUC(last) (h*ng/mL)	A (13)	10900 (8640, 13800)	B vs A	0.678 (0.483, 0.952)	53.5
	B (12)	7410 (5800, 9460)	C vs A	1.137 (0.821, 1.576)	
	C (14)	12400 (9910, 15600)	C vs B	1.677 (1.202, 2.339)	
AUC(INF) (h*ng/mL)	A (13)	11500 (8950, 14800)	B vs A	0.658 (0.458, 0.945)	57.8
	B (12)	7560 (5820, 9830)	C vs A	1.137 (0.802, 1.611)	
	C (14)	13100 (10300, 16700)	C vs B	1.728 (1.210, 2.468)	
AUC(0-72h) (h*ng/mL)	A (15)	2840 (2400, 3370)	B vs A	0.861 (0.674, 1.100)	40.7
	B (14)	2450 (2050, 2920)	C vs A	1.161 (0.913, 1.477)	
	C (15)	3300 (2780, 3910)	C vs B	1.348 (1.056, 1.722)	
Cmax (ng/mL)	A (15)	299 (245, 366)	B vs A	0.893 (0.670, 1.190)	48.5
	B (14)	267 (217, 329)	C vs A	1.032 (0.778. 1.369)	
	C (15)	309 (253, 377)	C vs B	1.156 (0.867, 1.541)	

AUC(0-72h) = area under the concentration-time curve from time zero to 72 hours; AUC(INF) = area under the concentration-time curve from time zero to infinity; AUC(last) = area under the concentration-time curve calculated to the last observable concentration; CI = confidence interval; Cmax = maximum observed concentration; CV = coefficient of variation; GLSM = geometric least squares mean; N = number of subjects with valid observations.

Treatment A = 15 mg mavacamten

Treatment B = 15 mg mavacamten + 50 g activated charcoal with sorbitol administered 2 hours after the mavacamten dose

Treatment C = 15 mg mavacamten + 50 g activated charcoal with sorbitol administered 6 hours after the mavacamten dose

The GLSMs, ratios of GLSMs, and corresponding CIs were obtained by taking the exponential of the least square means (LSMs), differences in LSMs, and corresponding CIs on the natural log (ln) scale.

Source: CV027043 CSR Table 14.2.3.1

3.12.12.3 安全性

健康被験者を対象に mavacamten 15 mg を単独投与並びに mavacamten の投与後 2 又は 6 時間に活性炭及びソルビトールと併用投与したときの安全性及び忍容性は良好であった。

有害事象は全体で 20 例（44.4%）に認められた。コホート A、B 及び C の発現割合は、それぞれ 7 例（46.7%）、7 例（46.7%）及び 6 例（40.0%）であり、コホート間で同程度であった。最も高頻度に発現した有害事象は COVID-19（7 例、15.6%）及び頭痛（6 例、13.3%）で、これらは全てのコホートで高頻度に発現した（CV027043 CSR Table 14.3.1.1）。全ての有害事象の重症度は軽度であり（CV027043 CSR Table 14.3.1.5）、口腔咽頭痛及び COVID-19 の各 1 件を除き、いずれも治療なしで回復した。

全体で治験薬との関連ありと判定された有害事象は 9 例（20.0%）に 12 件認められ、そのうち 9 件は mavacamten と関連あり、3 件は mavacamten 及び活性炭の併用投与との関連ありと判定された。各コホートの治験薬との関連ありと判定された有害事象の発現割合は、いずれも 3 例（20.0%）であった。そのうち、2 例以上で発現した事象は頭痛及び嘔吐であった（CV027043 CSR Table 14.3.1.4 及び Table 14.3.1.6）。

死亡及び重篤な有害事象は認められなかった（CV027043 CSR Table 14.3.2.1 及び Table 14.3.2.2）。

COVID-19 により 7 例が試験を中止した。COVID-19 に関連する有害事象はいずれも治験薬との関連なしと判定された（CV027043 CSR Table 14.3.2.3）。治療としてイブプロフェンを投与された 1 例を除き、いずれも試験終了までに加療なしで回復した。

臨床検査値（CV027043 CSR Table 14.3.4.1.1 及び Table 14.3.4.1.2、Appendix 16.2.8.1.1、Appendix 16.2.8.1.2、Appendix 16.2.8.1.5 及び Appendix 16.2.8.1.6）、心電図（CV027043 CSR Table 14.3.4.2.1、Appendix 16.2.8.2.1 ～ Appendix 16.2.8.2.3）、バイタルサイン（CV027043 CSR Table 14.3.4.3.1、Appendix 16.2.8.3.1）及び身体所見（CV027043 CSR Appendix 16.2.8.4.1）の結果に、臨床的に重要な所見は認められなかった。

4 臨床薬力学（PD）試験

該当なし

5 有効性及び安全性試験

5.1 MYK-461-005 試験（評価資料：モジュール 5.3.5.1-1）

5.1.1 試験の標題

A Randomized, Double-blind, Placebo-controlled Clinical Study to Evaluate Mavacamten (MYK-461) in Adults with Symptomatic Obstructive Hypertrophic Cardiomyopathy

5.1.2 治験実施施設及び地域

68 施設（欧州 31 施設、米国 29 施設、イスラエル 6 施設及び英国 2 施設）

5.1.3 試験期間

試験開始日（最初の被験者のスクリーニング日）：2018 年 5 月 ■ 日

試験終了日（最後の被験者の最終来院日）：2020 年 5 月 6 日

5.1.4 試験の相

第 3 相

5.1.5 目的

5.1.5.1 主要目的

- 症候性閉塞性肥大型心筋症（oHCM）患者を対象に、mavacamten（開発コード：BMS-986427 又は MYK-461）を 30 週間投与したときの運動耐容能及び臨床症状からなる臨床反応を指標とし、本剤のプラセボに対する有効性を検証する

5.1.5.2 副次目的

- mavacamten を 30 週間投与したときの症状及び心エコードプラ法で測定した左室流出路閉塞（LVOTO）を指標とし、本剤の有効性をプラセボと比較する
- mavacamten を 30 週間投与したときの運動耐容能、臨床症状及び患者報告アウトカム（PRO）を指標とし、本剤の有効性をプラセボと比較する
- mavacamten の安全性及び忍容性を検討する
- mavacamten の薬物動態（PK）特性を検討する

5.1.5.3 探索的目的

- mavacamten を 30 週間投与したときの本剤の影響を、以下の指標をもとに検討する
  - LVOTO
  - 疾患バイオマーカー
  - PRO を用いて評価した症状、健康関連 Quality of Life（HRQoL）及び活動性
  - 心臓モニタリング装置（ホルター心電計）を用いて評価した心拍リズムのパターン
  - 加速度センサー式活動量計を用いて評価した身体活動量
  - 肥大型心筋症（HCM）リスク予測モデルを用いて評価した心突然死（SCD）のリスク

5.1.5.4 心臓磁気共鳴画像法（CMR）サブスタディの目的

特定の治験実施医療機関でサブスタディを実施し、CMR による評価を行った。サブスタディの概要も本要約に含めた。

- CMR を用いて評価した心筋重量及び心構造に対する mavacamten の効果を検討する

5.1.6 試験デザイン

本試験は、症候性 oHCM 患者を対象として mavacamten の有効性、安全性及び忍容性をプラセボと比較することを目的とした第 3 相、二重盲検、ランダム化、多施設共同、並行群間、国際共同試験である。試験デザインの概略を Figure 5.1.6-1 に示す。

本試験はスクリーニング期、二重盲検期、追跡調査期から構成された。Day 1 に約 220 例の適格被験者を mavacamten 群又はプラセボ群に 1:1 の比でランダム割り付けする計画とした。ランダム化の層別因子は、ニューヨーク心臓協会（NYHA）心機能分類（II 度、III 度）、β遮断薬の併用（有、無）、試験中に使用する運動負荷方法（トレッドミル、自転車）、及び CMR サブスタディへの同意（有、無）とした。治験薬を 1 日 1 回 30 週間投与し、投与終了後 8 週間、追跡調査した。

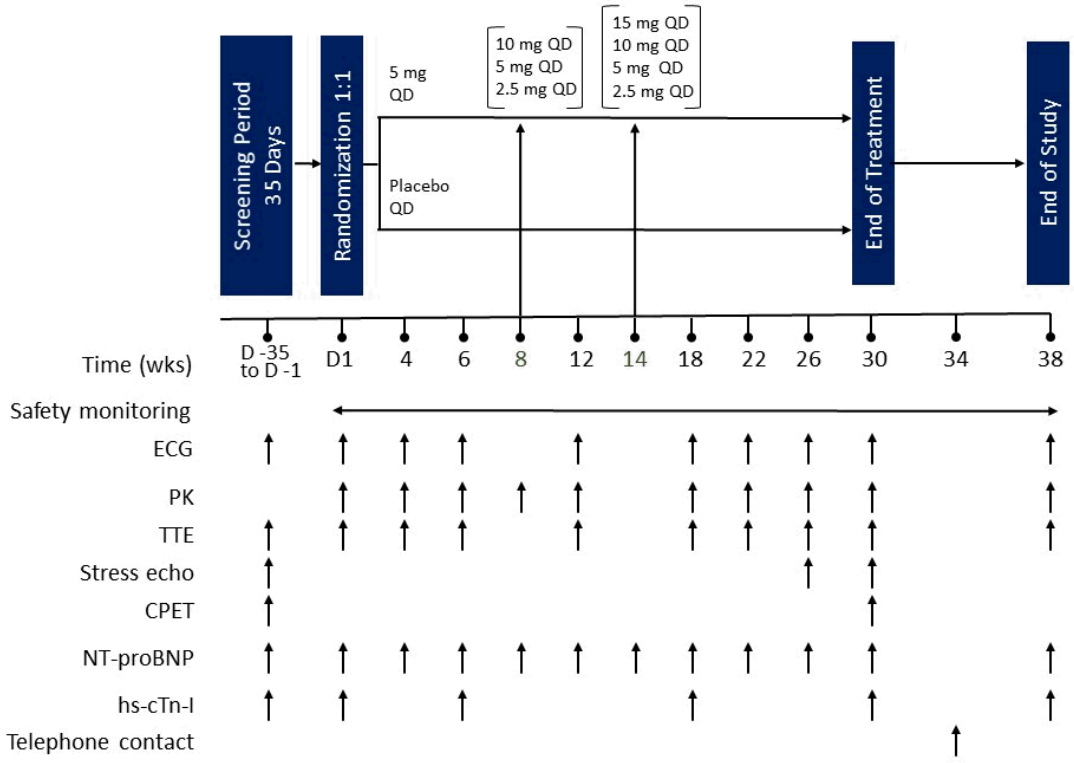
特定の治験実施医療機関では、適格性基準を満たし、追加の同意を取得した最大 80 例の被験者を CMR サブスタディに組み入れる計画とした。CMR サブスタディに参加した被験者は、通常の試験評価に加えて、Day 1 及び Week 30 に CMR 評価を受けた。

なお、CMR サブスタディに同意した被験者数が 35 例と少なかったため、解析時にはサブスタディへの同意の有無は層別因子に含められなかった。

評価バイアスを最小化するため、経胸壁心エコー検査は、治験担当医師及び治験協力者とは別の認定を受けた心エコー検査技師（以下、エコー担当者）が実施した。検査結果は治験に関わる医療従事者及び治験依頼者に対して盲検化された。また、エコー担当者に対しても、割り付けられた投与群は盲検化された。

さらに、治験薬の用量調節基準に用いられる心エコー、PK データ及び心電図の結果は、中央判定機関により判定され、この判定結果に基づき、双方向応答システム（IXRS）を介して盲検下で治験薬の用量調節及び投与中断を実施した。バイアスを最小化するため、治験薬の減量又は投与中断のための追加来院は、ランダムに選択されたプラセボ群の被験者にも指示された。

Figure 5.1.6-1: MYK-461-005: Study Design



CPET = cardiopulmonary exercise testing; hs-cTn-I = high-sensitivity cardiac troponin-I; D = day; ECG = electrocardiogram; NT-proBNP = N-terminal pro brain natriuretic peptide; PK = pharmacokinetics; QD = once daily; stress echo = postexercise stress echocardiogram; TTE = transthoracic echocardiography; wks = weeks
Source: MYK-461-005 CSR Figure 1

5.1.7 被験者数（計画時及び解析時）

計画時：220 例（mavacamten 群及びプラセボ群：各 110 例）

解析時：Intention to treat（ITT）集団として 251 例（mavacamten 群：123 例、プラセボ群：128 例）

CMR サブスタディ

計画時：80 例（mavacamten 群及びプラセボ群：各 40 例）

解析時：35 例（mavacamten 群：17 例、プラセボ群：18 例）

5.1.8 対象集団（選択基準及び除外基準の概要）

主な選択基準

- スクリーニング時点の年齢が 18 歳以上の男性及び女性（妊婦又は授乳婦は除く）

- 体重が 45 kg 超
- 以下の基準を満たす oHCM 患者［米国心臓病学会財団（ACCF）／米国医師会（AMA）、及び欧州心臓病学会（ESC）の最新のガイドラインに基づき診断］
  - 左室壁厚が 15 mm 以上、又は HCM の家族歴がある場合は 13 mm 以上
  - 安静時、バルサルバ負荷後又は運動負荷後の左室流出路（LVOT）最大圧較差が 50 mmHg 以上
  - 原因不明の左室肥大が認められ、心室腔は拡張しておらず、その他の心疾患（高血圧、大動脈狭窄等）が認められない
- 安静時の左室駆出率（LVEF）が 55%以上
- バルサルバ負荷後の LVOT 圧較差（VLVOT）が 30 mmHg 以上である患者
- NYHA 心機能分類が II 度又は III 度の患者
- 安静時酸素飽和度が 90%以上

上述のいずれの基準も、スクリーニング時の各検査等から判定した。なお、左室壁厚、LVOT（最大）圧較差、LVEF は中央判定機関で評価した心エコー検査結果に基づき判断した。

主な除外基準

- スクリーニング前 6 ヵ月以内に、失神又は運動時に持続性の心室性頻脈性不整脈の既往を有する患者
- スクリーニング時の ECG 評価（治験担当医師判定）により、発作性又は間欠性の心房細動の所見が認められた患者
- 持続性若しくは永続性の心房細動を有し、スクリーニング前 4 週間以上にわたり抗凝固療法を受けていない、又は、スクリーニング前 6 ヵ月以内に適切に心拍数がコントロールされていない患者（ただし、抗凝固療法を受けており、心拍数が適切にコントロールされている持続性又は永続性の心房細動を有する患者は組入れ可とした。）
- スクリーニング前 14 日以内に、ジソピラミド若しくは ranolazine を服用している、β 遮断薬とカルシウム拮抗薬（ベラパミル、ジルチアゼムのいずれか）を併用している、又は試験期間中に上記いずれかの治療を予定している患者
- スクリーニング前 6 ヵ月以内の侵襲的中隔縮小治療（SRT）［外科的筋切除術又は経皮的アルコール中隔焼灼術（ASA）］が成功している、又は試験期間中にこれらの治療のいずれかを受ける予定がある患者（なお、スクリーニングの 6 ヵ月超以前に筋切除術又は経皮的 ASA を受けた患者は、LVOT 圧較差に関する適格性基準を満たした場合、組入れ可とした。）
- スクリーニング時の Fridericia の式で補正した QT（QTcF）間隔が 500 msec を越える患者、又は治験担当医師が被験者の安全性にリスクが生じると判断したその他の心電図異常（例：Mobitz II 型第 2 度房室ブロック）が認められる患者

CMR サブスタディの除外基準

本試験に登録された被験者のうち、以下の基準に該当しない患者。

- 植込み型除細動器（ICD）又はペースメーカーを装着した患者

- 心房細動を有する患者

5.1.9 治験薬及び投与方法

5.1.9.1 被験薬、用法及び用量、投与期間

mavacamten 1 カプセル（2.5 mg、5 mg、10 mg 又は 15 mg）を、1 日 1 回 30 週間経口投与した。

用量調節基準

mavacamten の開始用量は 5 mg とし、減量基準に合致しない限り Week 8 まで本用量での投与を継続した。ただし、Week 4 の血漿中薬物トラフ濃度又は安静時 LVEF が減量基準に該当した場合、Week 6 に 2.5 mg に 1 段階減量した（MYK-461-005 CSR 7.4.3 項）。さらに Week 8 及び Week 14 で、それぞれ Week 6 及び Week 12 の血漿中薬物トラフ濃度、心エコーで判定された VLVOT 圧較差又は安静時 LVEF に基づく用量調節基準に従い、mavacamten の用量を 1 段階増量又は 1 段階減量した。

安全性の観点から、Week 8 の血漿中薬物トラフ濃度が減量基準に該当した場合、2 週間後に規定外で来院し、用量を 1 段階減量した。Week 14 以降の来院では用量増量はせず、Week 18、Week 22 又は Week 26 の血漿中薬物トラフ濃度又は安静時 LVEF が減量基準に該当した場合は、2 週間後に規定外で来院し、用量を 1 段階減量した。

2.5 mg から 1 段階減量する場合、盲検下でプラセボに変更した。

投与中断基準

安全性確保のための予防措置として、以下のいずれかの基準に該当した場合、2 週間後に規定外で来院し、投与を一時中断した。

- 安静時 LVEF が 50%未満に低下する
- 血漿中薬物トラフ濃度が 1000 ng/mL 以上に上昇する
- QRS 幅が狭い場合（120 ms 未満）、QTcF 間隔がベースラインから 15%延長又は QTcF 間隔 520 ms 以上のうち、少ない方に該当する
- QRS 幅が広い場合（120 ms 以上）、QTcF 間隔がベースラインから 15%延長又は QTcF 間隔 550 ms 以上のうち、少ない方に該当する

投与中断 2 週間後に規定外で来院し、心電図、血漿中薬物濃度の測定、及び心エコーを受けた。各検査値が上述の投与中断基準に該当しなかった場合、中断前の用量から 1 段階減量した用量で治験薬を再開した。

なお、用量の増減及び投与中断は、中央判定された結果（安静時LVEF、PKデータ及びQTcF間隔）に基づき、盲検下で中央登録の IXRS により伝達された。

主な投与中止基準

治験実施医療機関で測定した安静時 LVEF が 30%以下に低下した場合、治験薬の投与を永続的に中止した。

5.1.9.2 対照薬、用法及び用量、投与期間

プラセボ 1 カプセルを、1 日 1 回 30 週間経口投与した。

5.1.10 主な評価項目

5.1.10.1 有効性

主要評価項目

Week 30 での臨床反応（複合評価項目）：以下のいずれかを達成した場合と定義した。

- 心肺運動負荷試験（CPET）で測定された最高酸素摂取量（pVO_2）の 1.5 mL/kg/min 以上増加、かつ NYHA 心機能分類の 1 度以上の改善
- pVO_2 の 3.0 mL/kg/min 以上の増加、かつ NYHA 心機能分類の悪化なし

副次評価項目

- Week 30 の運動負荷後の LVOT 最大圧較差のベースラインからの変化量
- Week 30 の pVO_2 のベースラインからの変化量
- Week 30 の NYHA 心機能分類がベースラインから 1 度以上改善した被験者の割合
- Week 30 までの Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire（KCCQ）-23 臨床要約スコア（CSS）のベースラインからの変化量
- Week 30 までの Hypertrophic Cardiomyopathy Symptom Questionnaire（HCMSQ）shortness of breath（SoB）ドメインスコアのベースラインからの変化量

探索的評価項目

- Week 30 の運動負荷後の LVOT 最大圧較差が 50 mmHg 未満となった被験者の割合
- Week 30 の運動負荷後の LVOT 最大圧較差が 30 mmHg 未満となった被験者の割合
- Week 30 までの心臓構造（左室壁厚）並びに収縮機能及び拡張機能の心エコー指標のベースラインからの変化
- Week 30 までのヒト脳性ナトリウム利尿ペプチド前駆体 N 端フラグメント（NT-proBNP）のベースラインからの経時的変化
- Week 30 までの高感度心筋トロポニン I のベースラインからの変化量

CMR サブスタディの主要評価項目

- Week 30 の左室心筋重量係数（LVMI）のベースラインからの変化量

CMR サブスタディの探索的評価項目

- Week 30 の心筋線維化、細胞肥大、左房容積及び機能、左室壁厚、並びに左室機能のベースラインからの変化量

5.1.10.2 安全性

- 主要心血管イベント（MACE）（死亡、脳卒中、急性心筋梗塞）の発現割合
- 入院の発現割合［心血管（CV）イベント及び非 CV イベントによる入院］
- 心不全イベントの発現割合（心不全による入院及び救急治療室／外来受診を含む）
- 心房細動および心房粗動の発現割合（スクリーニング以降の新規及び再発）
- 失神及び痙攣発作の発現割合
- 試験治療下で発現した有害事象、試験治療下で発現した重篤な有害事象、並びに臨床検査値異常（NT-proBNP の変化を含む）の発現割合及び重症度

なお、治験薬の初回投与から最終投与後 56 日（Week 38）までに報告された事象を試験治療下で発現した有害事象（以下、有害事象）と定義した。

<u>器官別又は症候群別の有害事象</u>

特に注目すべき有害事象、イベント判定された有害事象、臨床的に注目すべき事象を規定し、カテゴリーごとに要約した。定義の詳細を以下に示す。

- 特に注目すべき有害事象は、症候性過量投与、LVEF の低下（30%以下）及び妊娠（胚・胎児毒性）とした。これらの事象は事前に規定され、発現時には追加で情報を収集した。過量投与は、予定より多いカプセル数の治験薬を服用することと定義した。
- イベント判定された有害事象は、死亡、脳卒中、急性心筋梗塞、CV イベント及び非 CV イベントによる全ての入院、心不全、心房細動および心房粗動、ICD 治療、蘇生された心停止及び心室性頻脈性不整脈であり、事前に規定された。これらの事象は独立した臨床イベント判定委員会（CEAC）により、盲検下で評価された。CEAC は心血管系疾患の専門家で構成され、これらの事象の臨床経過及び診断に関する盲検化された原資料を審査し、心血管イベントを判定した。また、全ての入院を原資料に基づいて審査し、CV イベントによる入院又は非 CV イベントによる入院に分類した。
- 臨床的に注目すべき事象は、以下の MedDRA 基本語（PT）若しくは高位語（HLT）、又は MedDRA 標準検索式（SMQ）に該当する事象と定義した。これらの事象は、mavacamten の薬理作用、非臨床試験及び臨床試験の結果、並びに規制上重要な事象に基づいて選択し、定義された。臨床的に注目すべき事象は、定義（MYK-461-005 CSR Appendix 16.1.9）に基づきグループ化して示した。
  - 心血管イベント
    - ♦ 心不全
    - ♦ 心房細動および心房粗動
    - ♦ QTc 間隔延長
    - ♦ 失神又は失神寸前の状態（narrow）：PT 別の失神又は失神寸前の状態
    - ♦ 失神又は失神寸前の状態（broad）：PT 別の失神、失神寸前の状態、起立血圧低下、浮動性めまい、転倒発作、低血圧、意識消失及び起立性低血圧

- 浮動性めまい、失神又は失神寸前の状態及び転倒に関連する事象
  - ♦ 浮動性めまい
  - ♦ 失神又は失神寸前の状態（narrow）
  - ♦ 転倒
  - ♦ 痙攣発作：器官別大分類（SOC）「神経系障害」の事象を評価し、特定した。
  - ♦ 事故及び損傷

  なお、事故及び損傷は、個別の事象の精査により、事故及び損傷の中から転倒を伴う事象を見つけるために設定された。
- 肝機能異常に関連する事象
- 横紋筋融解症及びミオパチー
- 自己免疫疾患

5.1.10.3 薬物動態

- mavacamten の血漿中濃度推移
- 母集団薬物動態解析法を用いた PK パラメータ

5.1.11 統計手法

5.1.11.1 被験者数の設定

目標被験者数は約 220 例（mavacamten 群、プラセボ群、各投与群 110 例）とした。

これらは、主要評価項目である pVO_2 及び NYHA 心機能分類の改善に対し、プラセボと比較した mavacamten の優越性を十分な検出力で示すために、必要な被験者数として設定された。主要評価項目を達成したと考える mavacamten 群とプラセボ群の真の臨床的に意味のある差は 25%であると仮定して、検出力を算出した。

第 2 相試験である MYK-461-004（PIONEER-HCM）試験では、mavacamten の 1 日 1 回 12 週間の投与後に、oHCM 患者の約 50%が本試験の主要評価項目と同じ臨床反応を達成した。MYK-461-004 試験の結果から、本試験で 30 週間の治験薬投与後に、mavacamten 群の 50%及びプラセボ群の 25%が主要複合評価項目を達成すると仮定すると、各群の被験者数を 110 例としたとき、両側 5%の統計学的有意水準で 96%の検出力が得られる。

5.1.11.2 解析対象集団

各解析対象集団の定義を以下に示す。

- ITT 集団：ランダム化された全ての被験者とし、ITT の原則に従い、被験者をランダム化時に割り付けられた投与群に従って解析した。
- 安全性解析対象集団：ランダム化され、治験薬を 1 回以上投与された被験者
- PK 解析対象集団：ランダム化され、治験薬を 1 回以上投与された被験者のうち、1 回以上血漿中薬物濃度を測定できた被験者

- CMR 評価可能集団：CMR サブスタディに同意し、Day 1 と Week 30 の両方で CMR を評価できた被験者

5.1.11.3　有効性

有効性の結果は、主に ITT 集団を対象として示した。主要評価項目の解析では、群間差の推定値及び正規近似に基づく 95%信頼区間（CI）を算出した。治験薬の投与を早期に中止した被験者又は 30 週間の投与期間終了時に複合評価項目を評価できなかった被験者をノンレスポンダーとみなした。カテゴリカルデータに対する Cochran-Mantel-Haenszel（CMH）検定を用い、群間差の統計学的有意性を評価した。感度分析として、カイ二乗検定を用いた非層別解析を行った。

5 つの副次評価項目は、5.1.10.1 項に示した順で逐次的に検定した。全ての連続変数に対し、ベースライン及びベースライン後の評価時点、並びにベースラインからの変化量の記述統計量を示した。群間比較は、連続変数に対して共分散分析（ANCOVA）又は反復測定混合モデル、及びカテゴリカルデータに対して CMH 検定を行った。主要評価項目の有意性が示された場合に、有効性の各副次評価項目を順次検定することとした。全ての評価項目を両側有意水準 0.05 で検定した。

探索的評価項目は投与群別及び来院別に要約した。群間平均差の推定値及び奏効割合の差、並びにそれらの 95% CI（正規近似）を示した。

5.1.11.4　安全性

安全性の結果は、安全性解析対象集団を対象として示した。安全性データは投与群別に要約し、治験薬の初回投与から最終投与後 56 日（8 週間）までに収集したデータ（すなわち、試験治療下で発現した事象）を含めた。mavacamten 群とプラセボ群との発現割合を比較するため治験薬投与期間（Day 1 から Week 30 まで）の安全性データも示した。投与前の有害事象（すなわち、同意取得から治験薬の初回投与までに発現した事象）も収集した。有害事象は ICH 国際医薬用語集（MedDRA）Version 21.0 を用いてコード化した。

5.1.11.5　薬物動態

PK 解析及び PK/PD 解析は、PK 解析対象集団を対象として示した。mavacamten の血漿中薬物濃度を投与群別に要約し、運動負荷後の LVOT 圧較差、LVEF、pVO_2 及び NT-proBNP のベースラインからの変化量と mavacamten の血漿中薬物濃度の関係を評価した。

5.1.12　結果

5.1.12.1　被験者の内訳、ベースライン及び人口統計学的特性

5.1.12.1.1　被験者の内訳

被験者の内訳を Table 5.1.12.1-1 に示す。

スクリーニングされた 429 例のうち 251 例が、ランダム化され（mavacamten 群 123 例、プラセボ群 128 例、以下同順）、全員に治験薬が投与された。うち 5 例は、ランダム化後にスクリーニング脱落基準に該当していたことが判明した。

ランダム化された 251 例のうち、治験薬の投与を完了した被験者は 244 例（119 例、125 例）であり、その割合は各群同程度であった（96.7%、97.7%）。治験薬の投与を中止した被験者は mavacamten 群で 4 例、プラセボ群で 3 例であった。中止理由は、有害事象（2 例、0 例）、その他（1 例、1 例）、同意撤回（1 例、1 例）及び死亡（0 例、1 例）であり、各群で偏りはみられなかった。

新型コロナウイルス感染症（COVID-19）の影響により、Week 38 に施設訪問ができず電話での安全性評価を実施した被験者は mavacamten 群で 31 例、プラセボ群で 36 例であった。これらの被験者は、集計上は治験中止とされ、Other に分類された。これらの被験者を含めれば、本剤群で 119 例（96.7%）、プラセボ群で 126 例（98.4%）が試験を完了した。治験を中止した被験者は 6 例（4 例、2 例）であり、その中止理由の内訳は有害事象（2 例、0 例）、同意撤回（1 例、1 例）、追跡不能（1 例、0 例）及び死亡（0 例、1 例）であった。

Table 5.1.12.1-1: MYK-461-005: Subject Disposition (ITT Population)

	Mavacamten (N = 123)	Placebo (N = 128)	Overall (N = 251)
Total Number of Subjects, n (%)			
Randomized	123 (100.0)	128 (100.0)	251 (100.0)
Treated	123 (100.0)	128 (100.0)	251 (100.0)
Completed Treatment	119 (96.7)	125 (97.7)	244 (97.2)
Completed Study	88 (71.5)	90 (70.3)	178 (70.9)
Discontinued Treatment[a]	4 (3.3)	3 (2.3)	7 (2.8)
Adverse Event	2 (1.6)	0	2 (0.8)
Death	0	1 (0.8)	1 (0.4)
Other	1 (0.8)	1 (0.8)	2 (0.8)
Withdrawal by Subject	1 (0.8)	1 (0.8)	2 (0.8)
Discontinued Study	35 (28.5)	38 (29.7)	73 (29.1)
Adverse Event	2 (1.6)	0	2 (0.8)
Death	0	1 (0.8)	1 (0.4)
Lost to Follow-Up	1 (0.8)	0	1 (0.4)
Other[b]	31 (25.2)	36 (28.1)	67 (26.7)
Withdrawal by Subject	1 (0.8)	1 (0.8)	2 (0.8)

Percentages are based on the number of subjects in the ITT Population.
ITT = intent to treat.

[a] Subjects may have discontinued treatment and remain on study.

[b] In the contex of COVID-19, 67subjects who completed telephone visits at Week 38 rather than onsite visits were categorized as "Other" but did complete the study, for a total of 178 + 67 = 245 subjects who completed the study (97.6%).
Source: MYK-461-005 CSR Table 14.1.1

5.1.12.1.2　解析対象集団

解析対象集団を Table 5.1.12.1-2 に示した。

ランダム化された 251 例を ITT 集団とした。全ての被験者が治験薬の投与を受け、安全性解析対象集団に含まれた。

Table 5.1.12.1-2:　MYK-461-005: Analysis Populations (ITT Population)

Analysis Population	Mavacamten (N = 123)	Placebo (N = 128)	Overall (N = 251)
ITT Population[a]	123 (100.0)	128 (100.0)	251 (100.0)
Safety Population[b]	123 (100.0)	128 (100.0)	251 (100.0)
PK Population[c]	123 (100.0)	0	123 (49.0)
CMR Substudy Population[d]	17 (13.8)	18 (14.1)	35 (13.9)

CMR = cardiac magnetic resonance imaging; ITT = intention to treat; PK = pharmacokinetics

[a] The ITT Population is defined as all randomized subjects regardless of whether they receive study drug or not. Subjects are analyzed by randomized treatment assignment.
[b] The Safety Population is defined as all randomized subjects who received at least 1 dose of study drug (mavacamten or placebo). Subjects are analyzed by actual treatment received.
[c] The PK Population is defined as all randomized subjects who receive at least 1 dose of mavacamten and have at least 1 detectable mavacamten plasma concentration.
[d] The CMR Substudy Population is defined as all subjects who consent to participate in the CMR substudy and have CMR scans available at both Day 1 and Week 30. Subjects are analyzed by randomized treatment assignment.
Source: MYK-461-005 CSR Table 14.1.1

5.1.12.1.3　ベースラインの人口統計学的特性及び疾患特性

ベースラインの人口統計学的特性及び疾患特性に、mavacamten 群とプラセボ群の間の不均衡は認められなかった（Table 5.1.12.1-3）。

試験全体で、平均年齢は 58.5 歳であり、多くは男性（59.4%）であった。女性の割合はプラセボ群と比較して、mavacamten 群で高かった（mavacamten 群 46.3%、プラセボ群 35.2%）。全体の心拍数の平均値［標準偏差（SD）］は 63（10.3）bpm、収縮期及び拡張期血圧の平均値（SD）はそれぞれ 128.4（15.35）mmHg、75.8（10.30）mmHg であった。

β 遮断薬及びカルシウム拮抗薬（ベラパミル又はジルチアゼム）が多くの被験者で使用されていた（それぞれ 75.3%及び 16.7%）。心房細動を併発している、又は既往を有する被験者数は、プラセボ群と比較して、mavacamten 群で少なかった［mavacamten 群：12 例（9.8%）、プラセボ群：23 例

（18.0%）］（MYK-461-005 CSR Table 14.1.7.1）。CYP2C19 poor metabolizer（PM）［mavacamten 群 1.6%（2 例）、プラセボ群 2.3%（3 例）、以下同順］、SRT 歴［11 例（8.9%）、8 例（6.3%）］、ICD 又はペースメーカーの留置歴［27 例（22.0%）、29 例（22.7%）］及び HCM 家族歴［33 例（26.8%）、36 例（28.1%）］を有する被験者数ではいずれも、投与群間の不均衡は認められなかった。

ベースライン時の NYHA 心機能分類は、全体の大部分の被験者（72.9%）が II 度であった。また、pVO_2 及び主要な心エコーパラメータのベースライン値に、投与群間の不均衡は認められなかった（Table 5.1.12.1-4）。oHCM の特徴のとおり、被験者全体で心肥大及び収縮性亢進が認められ、LVOT 圧較差の平均値は、安静時は約 50 mmHg であったが、運動負荷後は約 85 mmHg に上昇した。さらに、多くの被験者で、僧帽弁収縮期前方運動（SAM）、僧帽弁逆流（MR）、及び心房拡大が認められた。NT-proBNP 値の中央値は、プラセボ群と比較して mavacamten 群で高く（783.5 ng/L、648.0 ng/L）、高感度心筋トロポニン I 値の中央値には投与群間の不均衡は認められなかった（10.55 ng/L、10.00 ng/L）（Table 5.1.12.1-3）。

Table 5.1.12.1-3: MYK-461-005: Subject Demographics and Baseline Characteristics (ITT Population)

Demographics and Baseline Characteristics	Mavacamten (N = 123)	Placebo (N = 128)	Overall (N = 251)
Age (Years)			
Mean (SD)	58.5 (12.17)	58.5 (11.75)	58.5 (11.93)
Median	60.0	60.0	60.0
Min, Max	26, 82	18, 81	18, 82
Age, n (%)			
<= 49	27 (22.0)	25 (19.5)	52 (20.7)
50 - 64	51 (41.5)	63 (49.2)	114 (45.4)
>= 65	45 (36.6)	40 (31.3)	85 (33.9)
Sex, n (%)			
Male	66 (53.7)	83 (64.8)	149 (59.4)
Female	57 (46.3)	45 (35.2)	102 (40.6)
Race, n (%)			
White	115 (93.5)	114 (89.1)	229 (91.2)
Black or African American	1 (0.8)	5 (3.9)	6 (2.4)
American Indian or Alaska Native	0	1 (0.8)	1 (0.4)
Asian	4 (3.3)	2 (1.6)	6 (2.4)
Unknown	3 (2.4)	6 (4.7)	9 (3.6)
Weight (kg)			

Table 5.1.12.1-3: MYK-461-005: Subject Demographics and Baseline Characteristics (ITT Population)

Demographics and Baseline Characteristics	Mavacamten (N = 123)	Placebo (N = 128)	Overall (N = 251)
Mean (SD)	85.53 (16.611)	85.75 (18.817)	85.64 (17.735)
Median	83.50	84.40	84.00
Min, Max	52.0, 148.2	46.0, 156.1	46.0, 156.1
BSA (m^2)			
Mean (SD)	1.96 (0.23)	1.97 (0.24)	1.97 (0.23)
Median	1.957	2.000	1.984
Min, Max	1.49, 2.67	1.37, 2.74	1.37, 2.74
Heart Rate (beats/min)			
Mean (SD)	63 (10.1)	62 (10.6)	63 (10.3)
Median	62.0	61.0	62.0
Min, Max	41, 108	41, 90	41, 108
Mean (SD) Blood Pressure (mmHg)			
Systolic	128.4 (16.18)	128.4 (14.57)	128.4 (15.35)
Diastolic	75.5 (10.76)	76.1 (9.87)	75.8 (10.30)
CYP2C19 Metabolizer Phenotype, n (%)			
Normal	48 (39.0)	44 (34.4)	92 (36.7)
Rapid	27 (22.0)	32 (25.0)	59 (23.5)
Ultrarapid	4 (3.3)	3 (2.3)	7 (2.8)
Intermediate	31 (25.2)	33 (25.8)	64 (25.5)
Poor	2 (1.6)	3 (2.3)	5 (2.0)
Not Poor	3 (2.4)	1 (0.8)	4 (1.6)
Missing	8 (6.5)	12 (9.4)	20 (8.0)
Duration of oHCM (Years)			
Mean (SD)	7.04 (7.194)	7.35 (6.597)	7.20 (6.884)
Median	4.42	6.27	5.52
Min, Max	0.2, 49.3	0.2, 34.4	0.2, 49.3
NYHA class			
II	88 (71.5)	95 (74.2)	183 (72.9)
III	35 (28.5)	33 (25.8)	68 (27.1)
Background HCM Therapy			
Beta-Blocker	94 (76.4)	95 (74.2)	189 (75.3)

Table 5.1.12.1-3: MYK-461-005: Subject Demographics and Baseline Characteristics (ITT Population)

Demographics and Baseline Characteristics	Mavacamten (N = 123)	Placebo (N = 128)	Overall (N = 251)
Calcium Channel Blocker[a]	25 (20.3)	17 (13.3)	42 (16.7)
Neither Beta-Blocker nor Calcium Channel Blocker	4 (3.3)	16 (12.5)	20 (8.0)
The following surgeries or procedures	35 (28.5)	34 (26.6)	69 (27.5)
Septal Reduction Therapy	11 (8.9)	8 (6.3)	19 (7.6)
Alcohol Septal Ablation	10 (8.1)	6 (4.7)	16 (6.4)
Myectomy	1 (0.8)	2 (1.6)	3 (1.2)
ICD and/or Pacemaker	27 (22.0)	29 (22.7)	56 (22.3)
Family history of HCM	33 (26.8)	36 (28.1)	69 (27.5)
Baseline NT-proBNP (ng/L)			
N	120	126	246
Geometric Mean (%CV)	777.379 (136.35)	615.658 (108.44)	nc
Mean (SD)	1515.6 (2066.39)	1050.1 (1138.74)	1277.2 (1670.31)
Median	783.5	648.0	709.5
Q1, Q3	373.0, 1759.5	354.0, 1360.0	366.0, 1610.0
Min, Max	52, 11420	18, 6067	18, 11420
Baseline hs-cTn-I (ng/L)			
N	120	119	
Geometric Mean (%CV)	12.510 (207.75)	12.450 (372.80)	nc
Mean (SD)	25.15 (52.259)	45.76 (170.611)	nc
Median	10.55	10.00	nc
Q1, Q3	5.00, 23.55	5.00, 22.00	nc
Min, Max	5.0, 463.9	5.0, 1395.0	nc

%CV = percent coefficient of variation; BSA = body surface area; HCM = hypertrophic cardiomyopathy; hs-cTn-I = high-sensitivity cardiac troponin-I; ICD = implantable cardioverter-defibrillator; Max = maximum; Min = minimum; nc = value not calculated; NT-proBNP = N-terminal pro brain natriuretic peptide; NYHA = New York Heart Association; Q1, Q3 = first quartile, third quartile; SD = standard deviation.
BSA = 0.007184 * Height(cm)**0.725 * Weight(kg)**0.425.
Baseline is defined as the last nonmissing measurement prior to the first dose.
n is the number of subjects with nonmissing data

[a] Includes verapamil, verapamil hydrochloride, diltiazem, and dilitiazem hydrochloride
Source: MYK-461-005 CSR Tables 14.1.6, 14.1.1, 14.1.7.2, 14.2.2.13, 14.2.1.7.3

Table 5.1.12.1-4: MYK-461-005: Baseline Peak Oxygen Consumption and Key Echocardiography Parameters (ITT Population)

	Mavacamten (N = 123)		Placebo (N = 128)	
Parameter	n	Mean (SD)	n	Mean (SD)
pVO_2 (mL/kg/min)	123	18.93 (4.858)	128	19.90 (4.909)
ECHO Parameters				
Resting LVEF (%)	123	74 .115 (5.8451)	128	74.168 (5.9032)
LVOT Gradient (mmHg)				
Resting	123	51.705 (29.4353)	128	51.079 (31.9480)
Valsalva	123	72.351 (31.7177)	128	73.916 (32.0178)
Postexercise	122	85.665 (34.2674)	127	84.348 (35.7274)
LV Wall Thickness (mm)				
Septal	121	16.827 (2.5471)	127	16.700 (2.8155)
Posterior	118	11.680 (2.4042)	124	11.391 (2.4054)
Maximum	123	19.82 (3.728)	128	19.66 (3.318)
LV Mass Index (g/m^2)	117	112.199 (27.2306)	123	109.944 (26.0748)
LAVI (mL/m^2)	122	40.305 (12.0994)	128	40.555 (13.8358)
SAM of Mitral Valve (yes), n (%)	119	97 (81.51)	126	102 (80.95)
MR (yes), n (%)	120	117 (97.50)	125	124 (99.20)

ECHO = echocardiogram; LAVI = left atrial volume index; LV = left ventricular; LVEF = left ventricular ejection fraction; LVOT = left ventricular outflow tract; MR = mitral regurgitation; pVO_2 = peak oxygen consumption; SAM = systolic anterior motion
Source: MYK-461-005 CSR Tables 14.1.6, 14.2.2.4, 14.2.2.5, 14.2.2.6

5.1.12.2 有効性

5.1.12.2.1 主要複合評価項目

Week 30 で「CPET で測定された pVO_2 の 1.5 mL/kg/min 以上増加、かつ NYHA 心機能分類の 1 度以上の改善」又は「pVO_2 の 3.0 mL/kg/min 以上の増加、かつ NYHA 心機能分類の悪化なし」のいずれかを達成した被験者の割合は、プラセボ群と比較して、mavacamten 群で有意に高かった［群間差（mavacamten 群 - プラセボ群、以下同様）（95% CI）：19.4%（8.67%～30.13%）、オッズ比（95% CI）：2.74（1.508～5.445)、p = 0.0005）］（Table 5.1.12.2-1）。層別化因子を考慮しない解析でも、同様であった（nominal p = 0.0005）。

「pVO_2 の 3.0 mL/kg/min 以上の増加」及び「NYHA 心機能分類の 1 度以上の改善」の両方を達成した被験者の割合は、プラセボ群と比較して mavacamten 群で高く（mavacamten 群 20.3%、プラセボ群 7.8%）、群間差（95% CI）は 12.5%（4.02%～21.01%）であった。

Table 5.1.12.2-1: MYK-461-005: Composite Functional Endpoint at Week 30 (ITT Population)

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

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

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

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

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

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

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

Source: MYK-461-005 CSR Table 14.2.1.1

5.1.12.2.2　副次評価項目

副次評価項目の結果を Table 5.1.12.2-2 に要約した。

ベースライン時点の運動負荷後の LVOT 最大圧較差、pVO_2、KCCQ-23 CSS 及び HCMSQ SoB ドメインスコアはいずれも投与群間で同程度であった。

Week 30 までの運動負荷後の LVOT 最大圧較差のベースラインからの変化量［平均値（SD）］は、mavacamten 群で- 47.2（40.31）mmHg、プラセボ群で- 10.4（29.59）mmHg であった。変化量の群間差（mavacamten 群 - プラセボ群、以下同様）（95% CI）は、- 35.6（- 43.15～ - 28.06）mmHg であり、mavacamten の投与により運動負荷後の LVOT 最大圧較差が有意に改善した（$p < 0.0001$）。

その他の副次評価項目である Week 30 までの pVO_2、KCCQ-23 CSS 及び HCMSQ SoB ドメインスコアのベースラインからの変化量は以下のとおりであり、いずれもプラセボ群と比較して、mavacamten 群で有意に改善した。

- Week 30 の pVO_2 のベースラインからの変化量［平均値（SD）］は mavacamten 群で 1.40 （3.115） mL/kg/min、プラセボ群で- 0.05（3.017）mL/kg/min であり、変化量の群間差（95% CI）は、1.35（0.580～2.116）mL/kg/min であった（$p = 0.0006$）。
- Week 30 の KCCQ-23 CSS のベースラインからの変化量［平均値（SD）］は、mavacamten 群で 13.6（14.42）、プラセボ群で 4.2（13.68）であり、変化量の群間差（95% CI）は、9.1（5.46～12.66）であった（$p < 0.0001$）。
- Week 30 の HCMSQ SoB ドメインスコアのベースラインからの変化量［平均値（SD）］は、mavacamten 群で- 2.82（2.678）、プラセボ群で- 0.85（2.412）であり、変化量の群間差（95% CI）は、- 1.80（- 2.402～ - 1.196）であった（$p < 0.0001$）。

また、非層別解析でも同様の結果が得られた。

Table 5.1.12.2-2: MYK-461-005: Between-Group Comparisons in Changes from Baseline in Continuous Secondary Endpoints (ITT Population)

Endpoint	Mavacamten (N = 123)	Placebo (N = 128)
Change from Baseline to Week 30 in Postexercise LVOT Peak Gradient (mmHg)	n = 117	n =122
Mean (SD)	-47.2 (40.31)	-10.4 (29.59)
LS Mean Difference Mavacamten vs Placebo (95% CI)[a]	-35.6 (-43.15, -28.06)	
P-value	< 0.0001	
Baseline	n = 122	n = 127
Mean (SD)	85.7 (34.27)	84.3 (35.73)
Week 30	n = 118	n = 123
Mean (SD)	38.1 (32.09)	73.4 (34.87)

Table 5.1.12.2-2: MYK-461-005: Between-Group Comparisons in Changes from Baseline in Continuous Secondary Endpoints (ITT Population)

Endpoint	Mavacamten (N = 123)	Placebo (N = 128)
Change from Baseline to Week 30 in pVO_2 (mL/kg/min)	n = 120	n = 125
Mean (SD)	1.40 (3.115)	-0.05 (3.017)
LS Mean Difference Mavacamten vs Placebo (95% CI)[a]	1.35 (0.580, 2.116)	
P-value	0.0006	
Baseline	n = 123	n = 128
Mean (SD)	18.93 (4.858)	19.90 (4.909)
Week 30	n = 120	n = 125
Mean (SD)	20.35 (5.358)	19.85 (5.403)
Change from Baseline to Week 30 in KCCQ-23 CSS	n = 92	n = 88
Mean (SD)	13.6 (14.42)	4.2 (13.68)
LS Mean Difference Mavacamten vs Placebo (95% CI)[b]	9.1 (5.46, 12.66)	
P-value	< 0.0001	
Baseline	n = 99	n = 97
Mean (SD)	71.1 (16.33)	70.6 (19.08)
Week 30	n = 108	n = 113
Mean (SD)	82.0 (16.45)	73.0 (20.25)
Change from Baseline to Week 30 in HCMSQ SoB Domain Score	n = 85	n = 86
Mean (SD)	-2.82 (2.678)	-0.85 (2.412)
LS Mean Difference Mavacamten vs Placebo (95% CI)[b]	-1.80 (-2.402, -1.196)	
P-value	< 0.0001	
Baseline	n = 108	n = 109
Mean (SD)	4.86 (2.479)	4.50 (3.243)
Week 30	n = 92	n = 97
Mean (SD)	2.02 (2.590)	3.69 (3.018)

HCMSQ SoB domain score = Hypertrophic Cardiomyopathy Symptom Questionnaire shortness of breath domain score; KCCQ-23 CSS = Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire (23-item version) clinical summary score; LS = least squares; LVOT = left ventricular outflow tract

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

[b] Based on Mixed Model for Repeated Measurements with data up to Week 30 which includes baseline value, treatment group, visit, interaction between treatment group and visit, and the 3 stratification factors (beta-blocker use, NYHA class, exercise type based on IXRS) as fixed effect, and subject as random effect.
Source: MYK-461-005 CSR Tables 14.2.1.2, 14.2.1.3, 14.2.1.5, 14.2.1.6

Week 30 で NYHA 心機能分類がベースラインから 1 度以上改善した被験者の割合は、プラセボ群と比較して mavacamten 群で有意に高く、その差は 2 倍以上であった（mavacamten 群 65.0%、プラセボ群 31.3%）（層別解析 $p < 0.0001$、非層別解析 nominal $p < 0.0001$）（Table 5.1.12.2-3）。

Table 5.1.12.2-3: MYK-461-005: Proportion of Subjects with Improvement ≥ 1 NYHA Class from Baseline to Week 30 (ITT Population)

	Mavacamten (N = 123)	Placebo (N = 128)	Mavacamten vs. Placebo (95% CI)[a]
Improved by ≥ 1 NYHA Class from Baseline to Week 30[b], n (%)	80 (65.0)	40 (31.3)	33.8 (22.15, 45.43)
Stratified Analysis[c] Odds Ratio (95% CI) p-value			4.28 (2.453, 7.997) < 0.0001
Unstratified Analysis[d] Odds Ratio (95% CI) nominal p-value			4.09 (2.418, 6.928) < 0.0001

NYHA = New York Heart Association

[a] The 95% CIs of the response differences between the mavacamten and placebo groups are based on normal approximation
[b] Missing NYHA class at Week 30 was imputed using available NYHA at Week 26. After imputation, subjects whose response status at Week 30 was still missing were classified as nonresponders.
[c] The analysis was stratified on NYHA class, beta-blocker use, and exercise type (based on IXRS). Odds ratio is estimated using Cochran-Mantel-Haenszel method. Odds ratio > 1 indicates better outcome when comparing to placebo. P-value and 95% CI are derived using exact method.
[d] Unstratified analysis is performed as sensitivity analysis. P-value and 95% CI is derived from Pearson's Chi-square test.
Source: MYK-461-005 CSR Table 14.2.1.4

5.1.12.2.3　探索的評価項目

1)　運動負荷後の LVOT 最大圧較差: 50 mmHg 未満又は 30 mmHg 未満

Week 30 の運動負荷後の LVOT 最大圧較差が 50 mmHg 未満又は 30 mmHg 未満であった被験者の割合を Table 5.1.12.2-4 に示した。

ベースラインの運動負荷後の LVOT 最大圧較差が 50 mmHg 以上の被験者のうち、Week 30 で 50 mmHg 未満を達成した被験者の割合は mavacamten 群で 74.3%（75/101 例）、プラセボ群で 20.8%（22/106 例）であり、群間差（mavacamten 群 - プラセボ群、以下同様）（95%CI）は 53.5%（42.0%～65.0%）であった。また、ベースラインの運動負荷後の LVOT 最大圧較差が 30 mmHg 以上の被験者のうち、Week 30 で 30 mmHg 未満を達成した被験者の割合は、mavacamten 群で 56.6%（64/113

例）、プラセボ群で 7.0%（8/114 例）であり、群間差（95%CI）は 49.6%（39.3%～59.9%）であった。完全奏効（安静時、バルサルバ負荷後及び運動負荷後の全ての LVOT 圧較差が 30 mmHg 未満、かつ NYHA 心機能分類 I 度を達成）した被験者の割合は、mavacamten 群で 27.4%（32/117 例）、プラセボ群で 0.8%（1/126 例）であり、群間差（95%CI）は 26.6%（18.3%～34.8%）であった。

Table 5.1.12.2-4: MYK-461-005: Comparison Between the Mavacamten and Placebo Groups in Categorical Exploratory Endpoints at Week 30 (ITT Population)

	Mavacamten		Placebo		Mavacamten vs. Placebo
Exploratory Endpoint	**n/nonmissing**	**(%)**	**n/nonmissing**	**(%)**	**Difference (95% CI)**
Post-exercise LVOT Peak Gradient < 50 mmHg[a]	75/101	74.3	22/106	20.8	53.5 (42.0, 65.0)
Post-exercise LVOT Peak Gradient < 30 mmHg[b]	64/113	56.6	8/114	7.0	49.6 (39.3, 59.9)
Complete Response[c]	32/117	27.4	1/126	0.8	26.6 (18.3, 34.8)
Absence of SAM[d]	76/94	80.9	33/97	34.0	46.8 (34.5, 59.2)
Absence of MR[e]	10/111	9.0	0/120	0.0	9.0 (3.7, 14.3)

LVOT = left ventricular outflow tract; MR = mitral regurgitation; NYHA = New York Heart Association; SAM=systolic anterior motion
95% CI is based on normal approximation.

[a] The proportion of subjects post-exercise LVOT peak gradient < 50 mmHg at Week 30 was based on the subset of subjects with LVOT gradient ≥ 50 mmHg at baseline.
[b] The proportion of subjects post-exercise LVOT peak gradient < 30 mmHg at Week 30 was based on the subset of subjects with LVOT gradient ≥ 30 mmHg at baseline.
[c] Complete response is defined as NYHA Class I and LVOT peak gradient < 30 mmHg for all 3 types of gradients (rest, Valsalva, and post exercise). The denominator is the number of subjects with sufficient information available to determine a complete response.
[d] The proportion of subjects with absence of SAM was based on the subset of subjects with presence of SAM at baseline.
[e] The proportion of subjects with absence of MR was based on the subset of subjects with presence of MR at baseline.
Source: MYK-461-005 CSR Table 14.2.1.7.2

2) LVEF 及び LVOT 最大圧較差

Week 30 までの LVEF のベースラインからの変化量［平均値（SD）］は mavacamten 群で- 3.899%（7.7001%）、プラセボ群で- 0.005%（6.8008%）であった。LVEF の平均値は投与期間中、プラセボ群と比較して、mavacamten 群で低値で推移した（Table 5.1.12.2-5、MYK-461-005 CSR Table 14.2.2.5）。

Week 30 までの LVOT 最大圧較差のベースラインからの変化量は以下のとおりであり、いずれもプラセボ群と比較して mavacamten 群で改善が認められた（Table 5.1.12.2-5）。

- Week 30 の安静時及びバルサルバ負荷後の LVOT 最大圧較差のベースラインからの変化量［平均値（SD）］は、mavacamten 群で- 38.625（29.5256）mmHg 及び- 49.103（34.3727）mmHg、プラセボ群で- 5.503（27.9387）mmHg 及び- 12.130（30.9683）mmHg であった。mavacamten 群では、安静時 LVOT 圧較差の平均値（SD）は、ベースラインの 51.705（29.4353）mmHg から Week 4 に 25.662（23.2491）mmHg、Week 12 で 16.391（14.1222）mmHg まで速やかに低下した後、Week 30 まで持続した。mavacamten 群のバルサルバ負荷後の LVOT 圧較差［平均値（SD）］も同様に、ベースラインの 72.351（31.7177）mmHg から Week 4 に 40.997（27.3648）mmHg、Week 12 に 27.972（22.1561）mmHg まで速やかに低下した後、Week 30 まで持続した。プラセボ群の安静時及びバルサルバ負荷後の LVOT 最大圧較差は、大きな変化なく推移した（MYK-461-005 CSR Table 14.2.2.5）。
- Week 30 の運動負荷後の LVOT 最大圧較差のベースラインからの変化量［平均値（SD）］は、mavacamten 群では- 47.247（40.3129）mmHg、プラセボ群で- 10.421（29.5877）mmHg であった。mavacamten 群ではベースライン時点で 85.665（34.2674）mmHg であったのに対し、Week 30 では 38.145 （32.0862）mmHg まで低下し、SRT を検討する閾値である 50 mmHg を下回った（MYK-461-005 CSR Table 14.2.2.5）。

Week 38（治験薬最終投与から 8 週間後）の LVEF の平均値（SD）は mavacamten 群で 74.271%（6.7336%）、プラセボ群で 73.753%（6.2650%）であり、いずれの投与群もベースラインと同程度になった（MYK-461-005 CSR Table 14.2.2.5）。mavcacamten 群の被験者では、Week 38 の安静時及びバルサルバ負荷後の LVOT 最大圧較差はベースラインと同程度まで増加した。なお、Week 38 は COVID-19 感染拡大の影響により来院できない被験者がいたため、心エコー評価を受けた被験者数が少なかったことに留意する必要がある。

Table 5.1.12.2-5: MYK-461-005: Changes from Baseline in LVEF and LVOT Peak Gradients (ITT Population)

Endpoint	Mavacamten (N = 123)	Placebo (N = 128)
Change from Baseline to Week 30 in LVEF (%)		
Baseline	n = 123	n = 128
Mean (SD)	74.115 (5.8451)	74.168 (5.9032)
Week 30	n = 114	n = 119
Mean (SD)	70.150 (7.4862)	74.185 (6.2131)
Change from Baseline at Week 30	n = 114	n = 119
Mean (SD)	-3.899 (7.7001)	-0.005 (6.8008)
95% CI	-5.3281, -2.4705	-1.2396, 1.2295

Table 5.1.12.2-5: MYK-461-005: Changes from Baseline in LVEF and LVOT Peak Gradients (ITT Population)

Endpoint	Mavacamten (N = 123)	Placebo (N = 128)
Change from Baseline to Week 30 in Resting LVOT Peak Gradient (mmHg)		
Baseline	n = 123	n = 128
Mean (SD)	51.705 (29.4353)	51.079 (31.9480)
Week 30	n = 117	n = 123
Mean (SD)	14.077 (15.4050)	45.926 (30.3500)
Change from Baseline at Week 30	n = 117	n = 123
Mean (SD)	-38.625 (29.5256)	-5.503 (27.9387)
95% CI	-44.0319, -33.2191	-10.4901, -0.5163
Change from Baseline to Week 30 in Valsalva LVOT Peak Gradient (mmHg)		
Baseline	n = 123	n = 128
Mean (SD)	72.351 (31.7177)	73.916 (32.0178)
Week 30	n = 117	n = 124
Mean (SD)	24.750 (24.0561)	62.708 (32.9845)
Change from Baseline at Week 30	n = 117	n = 124
Mean (SD)	-49.103 (34.3727)	-12.130 (30.9683)
95% CI	-55.3973, -42.8094	-17.6344, -6.6246
Change from Baseline to Week 30 in Postexercise LVOT Peak Gradient (mmHg)		
Baseline	n = 122	n = 127
Mean (SD)	85.665 (34.2674)	84.348 (35.7274)
Week 30	n = 118	n = 123
Mean (SD)	38.145 (32.0862)	73.384 (34.8669)
Change from Baseline at Week 30	n = 117	n = 122
Mean (SD)	-47.247 (40.3129)	-10.421 (29.5877)
95% CI	-54.6289, -39.8656	-15.7239, -5.1173

LVEF = left ventricular ejection fraction; LVOT = left ventricular outflow tract
95% CIs were based on normal approximation.
Source: MYK-461-005 CSR Table 14.2.2.5

3) NT-proBNP 及び高感度心筋トロポニン I

Week 30 までの NT-proBNP 及び高感度心筋トロポニン I のベースラインからの変動を Table 5.1.12.2-6 に要約した。

mavacamten 群では、プラセボ群と比較して、ベースラインから Week 30 の間に NT-proBNP が大きく低下した。Week 30 の NT-pro BNP の対ベースラインの幾何平均値の比（95% CI）は、対プラセボ群で 0.202（0.1693～0.2410）であった（Table 5.1.12.2-6）。

Mavacamten 群の NT-proBNP の中央値は、ベースラインの 783.50 ng/L から Week 4 の 242.00 ng/L まで急速に低下し、Week 30 まで持続した。プラセボ群では、Week 30 の NT-pro BNP のベースラインからの変化量［中央値（Q1、Q3）］は- 5.00（- 169.00、192.00）ng/L であり、Week 30 まで大きな変化なく推移した（MYK-461-005 CSR Table 14.2.2.7）。上述の経時的変化は、LVOT 圧較差の推移と一致していた（MYK-461-005 CSR Table 14.2.2.5）。なお、Week 38（治験薬最終投与から 8 週間後）の NT-proBNP は、ベースラインと同程度であった。

mavacamten 群では、プラセボ群と比較して、ベースラインから Week 30 の間に高感度心筋トロポニン I が大きく低下した。Week 30 の高感度心筋トロポニン I の対ベースラインの幾何平均値の比（95% CI）は、対プラセボ群で 0.589（0.5004～0.6934）であった（Table 5.1.12.2-6）。

mavacamten 群の高感度心筋トロポニン I の中央値は、ベースラインの 10.55 ng/L から Week 18 に 5.00 ng/L まで低下し、その後 Week 30 まで持続した。プラセボ群では、Week 30 の高感度心筋トロポニン I のベースラインからの変化量［中央値（Q1、Q3）］は 0.00（- 0.90、1.70）ng/L であり、Week 30 まで大きな変化なく推移した（MYK-461-005 CSR Table 14.2.2.13）。なお、Week 38（治験薬最終投与から 8 週間後）の高感度心筋トロポニン I は、ベースラインと同程度であった。

Table 5.1.12.2-6: MYK-461-005: Between-Group Comparisons of Changes from Baseline in NT-proBNP at Week 30 (ITT Population)

Serum Concentration (ng/L)	Baseline Geometric Mean (CV%)		Week 30 Ratio to Baseline (Geometric Mean [%CV])				Mava vs. Placebo Proportion of Week 30 Geometric Mean Ratio (95% CI)
	Mava	Placebo	n	Mava	n	Placebo	
NT-proBNP	777.379 (136.35)	615.658 (108.44)	116	0.204 (266.91)	121	1.024 (55.80)	0.202 (0.1693, 0.2410)
hs-cTn-I	12.510 (207.75)	12.450 (372.80)	114	0.584 (49.17)	111	0.993 (143.34)	0.589 (0.5004, 0.6934)

%CV = percent coefficient of variation; hs-cTn-I = high-sensitivity cardiac troponin-I; Mava = Mavacamten Arm; NT-proBNP = N-terminal pro brain natriuretic peptide
The proportion of the Week 30-to-baseline geometric mean ratio between the mavacamten and placebo groups, the corresponding 95% CI.
Source: MYK-461-005 CSR Table 14.2.1.7.3

5.1.12.2.4 CMR サブスタディ

Week 30 の CMR パラメータのベースラインからの変化量を Table 5.1.12.2-7 に要約した。

主要評価項目

Week 30 の LVMI のベースラインからの変化量は、プラセボ群と比較して mavacamten 群で大きかった。LVMI［平均値（SD）］は、mavacamten 群で- 17.378（12.0433）g/m^2、プラセボ群で- 1.556 （7.3547） g/m^2 低下し、群間差（mavacamten 群 - プラセボ群）（95% CI）は-15.823 （- 22.6408～ - 9.0046）g/m^2 であった。

探索的評価項目

Week 30 の最大壁厚のベースラインからの変化量は、プラセボ群と比較して mavacamten 群で大きかった。最大壁厚［平均値（SD）］は、mavacamten 群で- 2.436（2.5409）mm、プラセボ群で- 0.041 （1.8757）mm 減少し、変化量の群間差（mavacamten 群 - プラセボ群、以下同様）（95% CI）は- 2.396（- 3.9256～ - 0.8662）mm であった。

左房容積係数（LAVI）は、プラセボ群では変化がなかったのに対し、mavacamten 群では低下した。Week 30 の LAVI のベースラインからの変化量の群間差は、最大 LAVI（95% CI）で- 10.296（- 16.0116～ - 4.5794）mL/m^2、最小 LAVI（95% CI）で- 8.776（- 15.0655～ - 2.4858）mL/m^2 であった。さらに、心筋肥大を示す心筋重量係数も同様に、プラセボ群では変化がなかったのに対し、mavacamten 群では低下した。Week 30 の心筋重量係数のベースラインからの変化量の群間差（95% CI）は- 13.114（- 18.7278～ - 7.5010）g/m^2 であった。

また、左室収縮終末期容積係数（LVESVI）はプラセボ群と比較して、mavacamten 群で増加した。Week 30 のベースラインからの変化量の群間差（95% CI）は、3.502（0.6356～ 6.3689）mL/m^2 であった。一方で、負荷に依存しない左室ポンプ予備能である心筋収縮分画（MCF）［一回拍出量／左室（SV/LV）心筋容積比］及び収縮分画（SV/LV 重量比）は、ベースラインから Week 30 まで大きく変わらなかった。Week 30 の MCF のベースラインからの変化量［平均値（SD）］は mavacamten 群で 2.439%（12.7877%）、プラセボ群で 0.029%（6.5972%）であった。

Week 30 の、繊維化の指標であるガドリニウム遅延造影（LGE）6SD 及び細胞外容積分画（ECVF）はベースラインから Week 30 まで大きく変わらなかった。Week 30 の LGE 6SD 及び ECVF のベースラインからの変化量の群間差（95% CI）は、それぞれ 0.854（- 0.2705 ～ 1.9775） g 及び 0.022 （- 0.0139～0.0582）であった。

Table 5.1.12.2-7: MYK-461-005: Between-Group Comparisons in Changes from Baseline at Week 30 in CMR Parameters (CMR Substudy Population)

CMR Parameter	Mavacamten (N = 17)	Placebo (N = 18)	Mavacamten vs Placebo Mean Diff. (95% CI)
LV Mass Index (g/m^2), mean (SD)			
Baseline	94.544 (29.6315)	101.038 (21.8831)	
Change from Baseline at Week 30	-17.378 (12.0433)	-1.556 (7.3547)	-15.823 (-22.6408, -9.0046)
Absolute Myocardial Mass Index (g/m^2), mean (SD)	n = 16	n = 18	
Baseline	65.705 (20.6825)	68.711 (14.6195)	
Change from Baseline at Week 30	-14.148 (9.4741)	-1.033 (6.4723)	-13.114 (-18.7278, -7.5010)
Global LV Maximum Wall Thickness (mm), mean (SD)			
Baseline	17.947 (4.3384)	19.014 (3.9167)	
Change from Baseline at Week 30	-2.436 (2.5409)	-0.041 (1.8757)	-2.396 (-3.9256, -0.8662)
LVEF (%), mean (SD)			
Baseline	77.893 (6.5578)	79.064 (4.3646)	
Change from Baseline at Week 30	-6.617 (6.2996)	-0.264 (5.0889)	-6.353 (-10.2802, - 2.4251)
MCF (%), mean (SD)[a]			
Baseline	60.972 (17.9207)	60.066 (17.2885)	
Change from Baseline at Week 30	2.439 (12.7877)	0.029 (6.5972)	2.410 (-4.5291, 9.3492)
LVEDVI (mL/m^2), mean (SD)			
Baseline	66.108 (14.6284)	71.176 (17.5046)	
Change from Baseline at Week 30	-4.215 (10.0721)	-0.717 (6.7952)	-3.498 (-9.3759, 2.3798)
LVESVI (mL/m^2), mean (SD)			
Baseline	14.471 (4.9121)	14.909 (5.0045)	
Change from Baseline at Week 30	3.590 (5.1544)	0.088 (2.9476)	3.502 (0.6356, 6.3689)
LVSV (mL), mean SD			
Baseline	106.311 (29.6318)	114.535 (35.2046)	

Table 5.1.12.2-7: MYK-461-005: Between-Group Comparisons in Changes from Baseline at Week 30 in CMR Parameters (CMR Substudy Population)

CMR Parameter	Mavacamten (N = 17)	Placebo (N = 18)	Mavacamten vs Placebo Mean Diff. (95% CI)
Change from Baseline at Week 30	-15.775 (17.1039)	-2.324 (13.1945)	-13.451 (-23.9211, -2.9818)
LVSVI (mL/m^2), mean SD			
Baseline	51.638 (12.5873)	56.265 (14.1045)	
Change from Baseline at Week 30	-7.805 (8.9907)	-0.805 (6.9160)	-7.000 (-12.4970, -1.5024)
Contractile Fraction, mean (SD)[b]			
Baseline	0.581 (0.1707)	0.572 (0.1647)	
Change from Baseline at Week 30	0.023 (0.1218)	0.000 (0.0628)	0.023 (-0.0431, 0.0890)
Cardiac Output (L/min), mean (SD)			
Baseline	6.074 (1.5979)	6.717 (3.0242)	
Change from Baseline at Week 30	-0.494 (0.9146)	0.268 (1.1112)	-0.762 (-1.4641, -0.0596)
LAVI Maximum (mL/m^2), mean (SD)			
Baseline	51.843 (13.0980)	72.593 (28.5071)	
Change from Baseline at Week 30	-10.678 (10.6243)	-0.382 (5.2659)	-10.296 (-16.0116, -4.5794)
LAVI Minimum (mL/m^2), mean (SD)			
Baseline	28.906 (12.1209)	44.657 (22.8506)	
Change from Baseline at Week 30	-7.428 (11.1178)	1.348 (6.7730)	-8.776 (-15.0655, -2.4858)
Global Mass of LGE 6SD (g), mean (SD)			
Baseline	1.346 (3.3468)	2.357 (3.0676)	
Change from Baseline at Week 30	0.291 (1.1911)	-0.563 (1.9385)	0.854 (-0.2705, 1.9775)
Global Mass of LGE 6SD (%)			
Baseline	0.933 (2.0886)	1.448 (1.8513)	
Change from Baseline at Week 30	0.428 (1.3697)	-0.330 (1.1128)	0.758 (-0.1139, 1.6298)

Table 5.1.12.2-7: MYK-461-005: Between-Group Comparisons in Changes from Baseline at Week 30 in CMR Parameters (CMR Substudy Population)

CMR Parameter	Mavacamten (N = 17)	Placebo (N = 18)	Mavacamten vs Placebo Mean Diff. (95% CI)
Global Average ECVF, mean (SD)	n = 16	n = 18	
Baseline	0.306 (0.0611)	0.318 (0.0532)	
Change from Baseline at Week 30	0.023 (0.0669)	0.000 (0.0323)	0.022 (-0.0139, 0.0582)

6SD = 6 standard deviations; ECVF = extracellular volume fraction; LAVI = left atrial volume index; LGE = late gadolinium enhancement; LV = left ventricular; LVEDVI = left ventricular end diastolic volume index; LVEF = left ventricular ejection fraction; LVESVI = left ventricular end systolic volume index; LVSVI = left ventricular stroke volume index; MCF = myocardial contraction fraction
Baseline was defined as the last nonmissing measurement prior to the first dose of study drug.
Change from baseline was calculated as postbaseline value minus baseline value.

[a] MCF was calculated as SV/LV myocardial volume.
[b] Contractile fraction was calculated as SV/LV mass ratio.
Source: MYK-461-005 CSR Table 14.2.2.14

5.1.12.3 安全性

5.1.12.3.1 曝露状況

治験薬の曝露期間［平均値（SD）］は、投与群間で同程度であった［mavacamten 群 30.1（3.37）週、プラセボ群 30.1（2.43）週］（MYK-461-005 CSR Table 14.1.12.1）。

mavacamten 群の各評価時点の投与量を Table 5.1.12.3-1 に示した。

mavacamten 群の全ての被験者が Day 1 に 5 mg で治験薬の投与を開始した。用量調節基準に従って、Week 8 又は Week 14 で 10 mg に増量し、以降 10 mg を継続した被験者は 40 例（32.5%）であった（MYK-461-005 CSR Listing 16.2.5.1）。Week 8 に 5 mg から 10 mg に増量し、Week 14 に 10 mg から 15 mg に増量し、以降 15 mg を継続した被験者は 13 例（10.6%）であった。治験薬投与期間中に 2.5 mg に減量した被験者は 7 例（5.7%）であり、うち 1 例（0.8%）は Week 26 でプラセボに変更された。血漿中薬物トラフ濃度の減量基準に該当した被験者の概要は 5.1.12.4 項に示した。

Table 5.1.12.3-1: MYK-461-005 CSR: Summary of Dose Levels Over Time (Safety Population)

Mavacamten Daily Dose	Day 1	Mavacamten (N = 123)							
		Study Week							
		4	6	8	12	14	18	22	26
0 mg	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.8)
2.5 mg	0	0	0	2 (1.6)	2 (1.6)	2 (1.6)	4 (3.3)	7 (5.7)	6 (4.9)
5 mg	123 (100.0)	121 (98.4)	117 (95.1)	70 (56.9)	70 (56.9)	56 (45.5)	56 (45.5)	56 (45.5)	60 (48.8)
10 mg	0	0	0	49 (39.8)	49 (39.8)	47 (38.2)	47 (38.2)	40 (32.5)	40 (32.5)
15 mg	0	0	0	0	0	14 (11.4)	14 (11.4)	13 (10.6)	13 (10.6)
Missing	0	2 (1.6)	6 (4.9)	2 (1.6)	2 (1.6)	4 (3.3)	2 (1.6)	7 (5.7)	3 (2.4)

Only doses at scheduled visits are summarized.
Missing dose data were due to early treatment termination, drug interruption, no study drug dispensed on the scheduled visit, or pill counts indicated no pills had been taken from the bottle.
Source: MYK-461-005 CSR Table 14.1.12.2

5.1.12.3.2　治験実施計画書で規定した基準による治験薬の投与中止、投与中断

投与中止基準（LVEF 30%以下）

いずれの投与群でも、治験薬の投与中止基準である LVEF が 30%以下に該当した被験者はいなかった（MYK-461-005 CSR Table 14.3.2.6）。

投与中断基準（LVEF 50%未満、QTcF 間隔延長、血漿中薬物トラフ濃度）

- 治験薬投与期間中に LVEF が 50%未満に低下した被験者数は、プラセボ群と比較して、mavacamten 群で多かった［mavacamten 群 7 例（5.7%）、プラセボ群 2 例（1.6%）、以下同順］（MYK461-005 CSR 10.2.1 項）。mavacamten 群の 7 例中 4 例は無症候性であったが、3 例は LVEF の低下より前又は同時点でストレス心筋症、心房細動及び感染症（各 1 例）を発現しており、これらの事象が LVEF の低下につながった可能性があった。血漿中薬物濃度は、7 例中 3 例では 700 ng/mL 超～1000 ng/mL 未満の範囲に増加していたが、4 例は 700 ng/mL 以下であった。血漿中薬物濃度の増加が LVEF の変動に先行するとは限らず、50%未満の低下につながる明らかな血漿中薬物濃度の閾値は特定されなかった。Week 30 以前に投与中断基準に該当した被験者は 3 例であり、全例が治験薬を再開した。
- 治験薬投与期間中に、QTcF 間隔に基づく投与中断基準に該当した被験者数は、投与群間で同程度であった（3 例、3 例）（MYK-461-005 CSR 10.2.2 項）。QTcF 間隔延長が認められた時点の血漿中薬物濃度は 700 ng/mL 未満であった。また、これらの QTcF 間隔延長は悪性不整脈を伴わな

かった。mavacamten 群の 3 例では、QTcF 間隔がベースラインから増加したが、事前に規定した閾値（520 ms）を超えなかった。また、全ての被験者が治験薬を再開した。

- 血漿中薬物トラフ濃度（1000 ng/mL 以上）の投与中断基準に該当した被験者はいなかった。

5.1.12.3.3　有害事象

1)　有害事象の概要

試験期間中に認められた有害事象の概要を Table 5.1.12.3-2 に示す。

Table 5.1.12.3-2:　MYK-461-005: Overall Summary of Adverse Events (Safety Population)

	Mavacamten (N = 123) n (%)	Placebo (N = 128) n (%)
Total Number of TEAEs	536	495
Subjects with any:		
TEAEs	108 (87.8)	104 (81.3)
Serious TEAEs	14 (11.4)	12 (9.4)
Study Drug-Related TEAEs	19 (15.4)	18 (14.1)
Study Drug-Related Serious TEAEs	0	1 (0.8)
Treatment Interruption due to TEAEs	3 (2.4)	6 (4.7)
Treatment Discontinuation due to TEAEs[a]	2 (1.6)	0
Study Discontinuation due to TEAEs	2 (1.6)	1 (0.8)
TEAEs Leading to Death	0	1 (0.8)

TEAE = treatment-emergent adverse event.
For each class of TEAEs, a subject is counted only once if the subject reported 1 or more events.
A TEAE is any AE that occurred after the first dose of study drug through the last dose of study drug + 56 days.
The relatedness of a TEAE to study drug was determined by the investigator and collected in the eCRF.
The subject with a TEAE leading to sudden death was counted as 'discontinued the study' but not counted as 'discontinued treatment' because the action on the study drug was reported as 'not applicable' in the eCRF.

[a] The 2 subjects who discontinued study drug due to TEAEs also discontinued the study.
Source: MYK-461-005 CSR Table 14.3.1.1.1

2)　比較的よくみられる有害事象

試験期間中に認められた全ての有害事象の表を Appendix 1 に示す。

有害事象の発現割合はプラセボ群（81.3%）と比較して、mavacamten 群（87.8%）で高かった。比較的よくみられた有害事象（いずれかの投与群で発現割合 10%以上）は、浮動性めまい（mavacamten 群 21.1%、プラセボ群 13.3%、以下同順）、呼吸困難（14.6%、10.2%）、上咽頭炎（12.2%、14.8%）、頭痛（12.2%、7.8%）であった。浮動性めまい及び呼吸困難は HCM でよくみられる症状である。プラセボ群と比較して、mavacamten 群で 5%以上発現割合が高い有害事象は、浮動性めまい（21.1%、13.3%）と咳嗽（8.1%、3.1%）であった（MYK-461-005 CSR Table 14.3.1.2.1）。

なお、治験薬投与期間（Day 1 から Week 30 まで）に認められた有害事象の発現割合も同様に、プラセボ群（78.9%）と比較して、mavacamten 群（87.8%）で高かった（MYK-461-005 CSR Ad Hoc Table 14.3.2.3.2）。

3) 治験薬との関連ありと判定された有害事象（副作用）

試験期間中に認められた治験薬との関連ありと判定された有害事象の表を Appendix 2 に示す。

治験薬との関連ありと判定された有害事象の発現割合は、投与群間で同程度であり、大部分が HCM に関連する事象であった（mavacamten 群 15.4%、プラセボ群 14.1%）（MYK-461-005 CSR Table 14.3.1.4）。いずれかの投与群で 2%以上に認められた事象は、浮動性めまい（mavacamten 群 4.1%、プラセボ群 2.3%、以下同順）、頭痛（3.3%、1.6%）であった。

4) 重症度別の有害事象

試験期間中に認められた有害事象のうち、大部分の重症度は軽度（mavacamten 群 73.1%、プラセボ群 72.1%、以下同順）又は中等度（22.8%、23.0%）であった。重度の有害事象の発現割合は投与群間で同程度であった（8.9%、10.2%）（MYK-461-005 CSR Table 14.3.1.2.3）。いずれかの投与群で 2 例以上に認められた重度の有害事象は、心房細動（3 例、4 例）及び失神（3 例、1 例）であり、いずれも HCM に関連する事象であった。

5.1.12.3.4　死亡及び重篤な有害事象

1) 死亡

mavacamten 群では死亡は認められなかったが、プラセボ群で 1 例に突然死が報告された（MYK-461-005 CSR Table 14.1.2）。本被験者は 5 年前から oHCM を有しており、NYHA 心機能分類 III 度と診断されていた。Day 157 に突然死が認められ、治験薬の最終投与は事象発現の 1 日前であった。事象発現 10 日前の心臓検査結果及び試験期間中のその他の臨床安全性データからは、突発死の原因は認められなかった（MYK-461-005 CSR Listing 16.2.8.5.1）。本事象は治験薬との関連ありと判定された（MYK-461-005 CSR Listing 16.2.7.1.4）。

2) 重篤な有害事象

重篤な有害事象の発現割合は投与群間で同程度であり［mavacamten 群 11.4%（14 例）、プラセボ群 9.4%（12 例）、以下同順］、大部分が SOC「心臓障害」に該当する事象であった（MYK-461-005 CSR Table 14.3.2.1.1）。mavacamten 群で 2 例以上に認められた重篤な有害事象は、心房細動（3 例、5 例）、失神（3 例、1 例）、ストレス心筋症（2 例、0 例）であった。プラセボ群の突然死を除き、全ての重篤な有害事象が治験薬との関連なしと判定された（MYK-461-005 CSR Listing 16.2.7.1.2）。

なお、治験薬投与期間（Day 1 から Week 30 まで）に認められた重篤な有害事象の発現割合も、投与群間で同程度であった［8.1%（10 例）、8.6%（11 例）］（MYK-461-005 CSR Ad Hoc Table 14.3.2.3.3）。

5.1.12.3.5　重要な有害事象

1)　投与中止に至った有害事象

治験薬の投与中止に至った有害事象の発現割合は低く、mavacamten 群の 1.6%（2 例）で認められ、プラセボ群ではみられなかった。投与中止に至った有害事象は以下のとおりであった（MYK-461-005 CSR Listing 16.2.7.1.3 及び Listing 16.2.5.1）。

- 失神（重篤、治験薬との関連なし）：Day 68 に重篤な失神が発現したため治験薬を一時中断し、Day 70 に再開したが、Day 89 に重篤な失神が再発したため、治験薬の投与及び試験の中止に至った。治験担当医師により、いずれも oHCM による事象と判定され、治験薬との関連なしと判定された。
- 心房細動（非重篤、治験薬との関連あり）：Day 32 に心房細動が発現し、Day 45 に心房細動に起因する関節腫脹及び浮動性めまいが認められたため、Day 45 に治験薬を一時中断した。Day 53 に心房細動が消失したため、Day 64 に治験薬を再開したが、Day 139 に発現した心房細動により治験薬の投与を中止した。治験薬の最終投与は Day 142 であり、心房細動は Day 152 に回復した。本事象は治験薬との関連ありと判定された。

2)　投与中断に至った有害事象

投与中断に至った有害事象の発現割合は、プラセボ群と比較して mavacamten 群で低かった［mavacamten 群 2.5%（3 例）、プラセボ群 4.7%（6 例）、以下同順］（MYK-461-005 CSR Listing 16.2.7.1.3 及び Listing 16.2.5.1）。mavacamten 群で認められた投与中断に至った有害事象は以下のとおりであった。

- 失神（重篤、治験薬との関連なし）：1) 投与中止に至った有害事象を参照。
- 心房細動（非重篤、治験薬との関連なし）：1) 投与中止に至った有害事象を参照。
- 耳鳴（非重篤、治験薬との関連なし）：Day 1 に耳鳴が発現し、Day 7 に治験薬を一時中断したが、Day 11 に投与を再開した。

プラセボ群の投与中断に至った有害事象は、嘔吐、ウイルス性胃炎、顔面麻痺、頭痛及び腱付着部症であり、いずれも非重篤と判定された（MYK-461-005 CSR Listing 16.2.7.1.3）。

なお、投与中断基準に該当した被験者の概要は 5.1.12.3.2 項に示した。

5.1.12.3.6　器官別又は症候群別の有害事象

1)　特に注目すべき有害事象

特に注目すべき有害事象の発現状況は以下のとおりであった（Table 5.1.12.3-3）。

- 過量投与は mavacamten 群の 18 例（14.6%）、プラセボ群の 29 例（22.7%）に認められた（MYK-461-005 CSR Table 14.3.2.6 及び Listing 16.2.7.3）。いずれも無症候性であり、有害事象を伴わなかった。
- 規定来院時の心エコー検査で LVEF が 30%以下となった被験者はいなかった。

- Mavacamten 群で妊娠した被験者はいなかった。男性被験者のパートナーの妊娠が 1 件報告され、Week 39 に出産に至ったが、出生児の先天異常は報告されなかった。なお治験終了時、新生児は 6 ヵ月齢に達していなかった。

Table 5.1.12.3-3: MYK-461-005: Summary of Treatment Emergent Adverse Events of Special Interest (Safety Population)

Crieria	Mavacamten (N = 123) n(%)	Placebo (N = 128) n(%)
Subjects Who with Any Protocol-Defined AESI	18 (14.6)	29 (22.7)
Overdose	18 (14.6)	29 (22.7)
Symptomatic	0	0
Site-read LVEF at Rest <= 30%	0	0
Symptomatic	0	0

AESI = Adverse Events of Special Interest; LVEF = left ventricular ejection fraction; TEAE = treatment-emergent adverse event.
A TEAE is any AE that occurred after the first dose of study drug through the last dose of study drug + 56 days.
Source: MYK-461-005 CSR Table 14.3.2.6

2) イベント判定された有害事象

CEAC によりイベント判定された事象を以下に示す。

Week 30 まで（投与期間中）の MACE（心筋梗塞、脳卒中、死亡、心不全による入院）の発現割合は mavacamten 群とプラセボ群で同程度であった［mavacamten 群 2.4%（3 例）、プラセボ群 2.3%（3 例）、以下同順］。その内訳は、mavacamten 群で心筋梗塞 3 例、プラセボ群で心筋梗塞、死亡、心不全による入院が各 1 例であった（MYK-461-005 CSR Listing 16.2.7.2）。

Week 30 までの CV イベント及び非 CV イベントによる入院の件数はいずれも、mavacamten 群とプラセボ群で同程度であった（CV イベントによる入院：6 件、7 件／非 CV イベントによる入院：5 件、6 件）。mavacamten 群の CV イベントによる入院の内訳は心房細動および心房粗動、失神、並びにストレス心筋症（各 2 例、2 件）であり、非 CV イベントによる入院の内訳は失神、前腕骨折、挫傷、憩室炎及び感染症（各 1 例、1 件）であった。

3) 臨床的に注目すべき事象

臨床的に注目すべき事象の発現状況は以下のとおりであった（Table 5.1.12.3-4）。なお、本試験では横紋筋融解症及びミオパチーは認められなかった。

(1)　心血管イベント

- 心不全（SMQ-narrow）の発現割合は、プラセボ群と比較して、mavacamten 群で低かった［2.4%（3 例）、3.9%（5 例）］。
- LVEF 低下の有害事象は報告されなかった。しかし、被験者の安全性確保のための予防措置として、安静時 LVEF が 50%未満に低下した場合、治験薬を一時中断するよう事前に投与中断基準に設定していた。Week 30 までに mavacamten 群で 7 例（5.7%）、プラセボ群で 2 例（1.6%）の被験者で、LVEF が 50%未満に低下した。投与中断基準に該当した被験者の概要は 5.1.12.3.2 項に示した。
- 心房細動（PT）の発現割合は、mavacamten 群とプラセボ群で同程度であった（mavacamten 群 8.1%、プラセボ群 7.8%、以下同順）。心房細動の大部分は非重篤であり、治験薬と関連なしと判定され、治験薬の投与量を変更せず消失した（MYK-461-005 CSR Listing 16.2.7.1.3）。mavacamten 群の 1 例に非重篤で重度の心房細動が認められ、治験薬の投与を中止した（1) 投与中止に至った有害事象を参照）。心房粗動（PT）はプラセボ群の 1 例に認められ、mavacamten 群では報告されなかった。
- 心電図 QT 延長（PT）の有害事象は、プラセボ群の 1 例で 2 件認められたが、mavacamten 群では報告されなかった。いずれも他の有害事象は伴わず、試験期間中に回復した（MYK-461-005 CSR Listing 16.2.7.1.1）。安全性確保の予防措置として、QTcF 間隔延長を治験薬の投与中断基準に設定していた。投与中断基準に該当した被験者の概要は 5.1.12.3.2 項に示した。
- 失神又は失神寸前の状態（Narrow）及び（Broad）の発現割合は、いずれもプラセボ群と比較して、mavacamten 群でわずかに高かった［Narrow: mavacamten 群 6.5%（8 例）、プラセボ群 5.5%（7 例）及び、Broad: mavacamten 群 24.4%（30 例）、プラセボ群 19.5%（25 例）］。mavacamten 群では、治験薬投与期間中（Day 1 から Week 30 まで）に 5 例（4.1%）で失神又は失神寸前の状態が認められた。うち 4 例には、失神、失神寸前の状態又は浮動性めまいの既往歴があった。また、4 例が事象発現時に β 遮断薬を併用していた（MYK-461-005 CSR Listing 16.2.4.3.1）。mavacamten 群で認められた失神及び失神寸前状態はいずれも、治験薬との関連なしと判定された（MYK-461-005 CSR Table 14.3.1.4）。

(2)　浮動性めまい、失神又は失神寸前の状態及び転倒に関連する事象

- 浮動性めまいの発現割合は、プラセボ群と比較して mavacamten 群で高かった［mavacamten 群: 29 例（23.6%）、プラセボ群: 18 例（14.1%）、以下同順］。mavacamten 群の 1 例では、重度な事象と判定されたが、いずれの投与群でも重篤な事象は認められなかった。治験薬との関連ありと判定された浮動性めまいは mavacamten 群で 5 例、プラセボ群で 3 例に認められた（MYK-461-005 CSR Table 14.3.1.3）。
- 失神又は失神寸前の状態（Narrow）の発現状況は 3) (1) 心血管イベントに示した。
- 転倒の発現割合は、投与群間で同程度であった［mavacamten 群 4.1%（5 例）、プラセボ群 2.3%（3 例）、以下同順］。mavacamten 群の 5 例は、β 遮断薬を併用しており、うち 2 例には、浮動性めまいの既往歴があった（MYK-461-005 CSR Listing 16.2.4.3.1 及び Listing 16.2.4.2.1）。いずれの事象も治験薬との関連なしと判定された。転倒は全て非重篤であり、いずれも後遺症なく消失した（MYK-461-005 CSR Listing 16.2.7.1.1）。

(3) 肝機能異常に関連する事象

mavacamten 群の 2 例（1.6%）及びプラセボ群の 1 例（0.8%）に SOC「肝胆道系障害」に該当する TEAE が計 4 件発現した。mavacamten 群で認められた事象はいずれも治験薬との関連なしと判定された（MYK-461-005 CSR 11.8.2 項及び Listing 16.2.7.1.1）。また、治験薬投与期間中（Day 1 から Week 30 まで）、mavacamten 群の 2 例（1.6%）に SOC「臨床検査」のアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ（AST）増加及びアラニンアミノトランスフェラーゼ（ALT）増加、プラセボ群の4例（3.1%）に血中ビリルビン増加、肝酵素上昇、肝機能検査異常及びトランスアミナーゼ上昇（各 1 例）が認められた（MYK-461-005 CSR Table 14.3.1.2.1）。

(4) 自己免疫疾患

自己免疫疾患の発現割合は、投与群間で同程度であった。mavacamten 群で 1 例（全身性エリテマトーデス）、プラセボ群で 1 例（関節リウマチ）に自己免疫疾患が認められ、いずれも重篤であり、治験薬との関連なしと判定された。いずれも試験終了時点で継続中であった（MYK-461-005 CSR Listing 16.2.7.1.1）。

Table 5.1.12.3-4: MYK-461-005: Treatment-Emergent Adverse Events by ECI (Events of Clinical Interest) (Safety Population)

ECI Categories ECI Subcategories	Mavacamten (N = 123) n(%)	Placebo (N = 128) n(%)
Total Number of Treatment-Emergent Adverse Events for ECI	103	93
Number of Subjects with at Least One Treatment-Emergent Adverse Event for ECI	53 (43.1)	47 (36.7)
Cardiovascular event		
Atrial fibrillation	10 (8.1)	10 (7.8)
Syncope/Presyncope [narrow]	8 (6.5)	7 (5.5)
Syncope/Presyncope [broad]	30 (24.4)	25 (19.5)
Cardiac failure	3 (2.4)	5 (3.9)
QTc prolongation	0	1 (0.8)
Hepatic events	4 (3.3)	4 (3.1)
Dizziness, syncope/presyncope, and fall-related AEs		
Dizziness	29 (23.6)	18 (14.1)
Syncope/Presyncope [narrow]	8 (6.5)	7 (5.5)
Fall	5 (4.1)	3 (2.3)
Accidents and injuries	13 (10.6)	10 (7.8)

Table 5.1.12.3-4: MYK-461-005: Treatment-Emergent Adverse Events by ECI (Events of Clinical Interest) (Safety Population)

ECI Categories ECI Subcategories	Mavacamten (N = 123) n(%)	Placebo (N = 128) n(%)
Autoimmune disorders	1 (0.8)	1 (0.8)
Rhabdomyolysis/myopathy	0	0

Note: n=number of subjects reporting at least one TEAE in that category. At each level of subject summarization, a subject is counted only once if the subject reported one or more events.
TEAEs is defined as any AE happened after the first dose of study drug and before the last dose + 56 days.
Source: MYK-461-005 CSR Table 14.3.1.3

5.1.12.3.7　臨床検査

1)　血液学的検査、血液生化学検査、尿検査

血液学的及び血液生化学検査項目の平均値は、いずれの投与群でも基準範囲内であり、Week 38 まで安定して推移した。また、いずれの投与群でも顕著あるいは持続的な尿検査異常は認められなかった（MYK-461-005 CSR Table 14.3.4.1.1、Table 14.3.4.2.1、Table 14.3.4.1.2、Table 14.3.4.2.2、Table 14.3.4.1.3、Listing 16.2.8.1.3）。

2)　薬物性肝障害

肝障害は ALT、AST、アルカリホスファターゼ（ALP）及び総ビリルビン（TBL）の上昇により評価した（MYK-461-005 CSR Table 14.3.4.3.1）。いずれの投与群でも、ALT が基準値上限（ULN）の 3 倍超、AST が ULN の 3 倍超又は ALP が ULN の 1.5 倍超に該当した被験者はいなかった。また、Hy's Law に該当する被験者はいなかった。

TBL が ULN の 2 倍超となった被験者は、mavacamten 群及びプラセボ群で各 2 例認められた（MYK-461-005 CSR Figure 14.3.4）。

3)　腎機能

mavacamten 群の Week 30 及び Week 38 の血清クレアチニン値は、ベースラインと大きく変わらず、顕著な腎機能の低下は認められなかった。ベースラインから Week 30 及び Week 38 までの変化量［中央値（範囲）］は、それぞれ 0.00（- 0.3～0.2）mg/dL、0.00（- 0.4～0.3）mg/dL であった。

本試験では、軽度及び中等度［推算糸球体濾過量（eGFR）30～59 mL/min/1.73m^2］の慢性腎臓病を有する患者は組み入れ可能であった。mavacamten 群では 14 例がベースライン時にステージ 3 の慢性腎臓病を有しており、8 例が Week 38 に再度 eGFR を測定された。いずれの被験者でも腎機能障害の進行は認められなかった。また、いずれの被験者も血漿中薬物濃度は 700 ng/mL 未満であった（MYK-461-005 CSR Listing 16.2.8.1.1 及び Listing 16.2.5.4）。

5.1.12.3.8 その他の安全性評価項目

1) ECG

試験期間を通して、いずれの投与群でも HCM で予想される ECG 異常が認められた。心電図パラメータ（心拍数、PR 間隔及び QRS 幅）はベースラインから Week 30 まで安定しており、いずれの投与群でも特筆すべき変動は認められなかった。

ベースラインの QTcF 間隔は投与群間で同程度であった。いずれの投与群でも、治験薬投与後に、QTcF 間隔の延長はみられず、Week 30 の QTcF 間隔のベースラインからの変化量［平均値（SD）］は、mavacamten 群で- 9.1（23.52）ms、プラセボ群で- 4.4（23.79）ms であり、ベースラインと比較して QTcF 間隔が低下した（MYK-461-005 CSR Table 14.3.4.4.1）。

ベースライン以降に QTcF 間隔が 450 ms を超えた被験者の割合は、プラセボ群と比較して、mavacamten 群で低かった（mavacamten 群 52.8%、プラセボ群 56.3%、以下同順）。QTcF 間隔の最大値が 500 ms を超えた被験者数も同様に、プラセボ群と比較して、mavacamten 群で少なかった［3 例（2.4%）、7 例（5.5%）］（MYK-461-005 CSR Table 14.3.4.5.1）。

5.1.12.4 薬物動態

開始用量を 5 mg とした mavacamten 1 日 1 回投与の忍容性は良好であった。30 週間の投与期間中の血漿中薬物トラフ濃度は、大部分の被験者で 700 ng/mL 以下であり、全ての被験者で 1000 ng/mL 未満であった（Table 5.1.12.4-1）。Week 38（治験薬最終投与 8 週後）の血漿中薬物濃度は定量下限値未満から 153 ng/mL の範囲に低下しており、mavacamten の半減期と一致していた（MYK-461-005 CSR Listing 16.2.5.4）。なお、血漿中薬物トラフ濃度（1000 ng/mL 以上）の投与中断基準に該当した被験者はいなかった（5.1.12.3.2 項）。

Table 5.1.12.4-1: MYK-461-005: Mavacamten Plasma Trough Concentrations by Visit (PK Population)

Mavacamten Trough Concentration (ng/mL)	Mavacamten Group (N = 123)								
	Study Week, n (%)								
	4	6	8	12	18	22	26	30	38
< 350	95 (77.2%)	94 (76.4%)	83 (67.5%)	63 (51.2%)	50 (40.7%)	56 (45.5%)	57 (46.3%)	51 (41.5%)	84 (68.3)
≥ 350 to ≤ 700	14 (11.4%)	26 (21.1%)	32 (26.0%)	49 (39.8%)	60 (48.8%)	60 (48.8%)	60 (48.8%)	66 (53.7%)	0
> 700 to < 1000	0	1 (0.8%)	0	3 (2.4%)	7 (5.7%)	4 (3.3%)	2 (1.6%)	2 (1.6%)	0
≥ 1000	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Missing	14 (11.4%)	2 (1.6%)	8 (6.5%)	8 (6.5%)	6 (4.9%)	3 (2.4%)	4 (3.3%)	4 (3.3%)	39 (31.7%)

Data presented are based on the predose PK samples collected at each visit. In cases that subjects took their daily dose of study drug prior to PK assessments at the study visit, samples were considered post dose and were excluded from the summary.
Source: MYK-461-005 CSR Table 14.2.6.2

減量基準

mavacamten 群では、血漿中薬物濃度の 700 ng/mL を超える上昇が、17 例（13.8%）で 20 件認められた（範囲：703～844 ng/mL）。これらの上昇と、CYP2C19 の遺伝子型（PM）との間に相関は認められなかった（MYK461-005 CSR 10.3 項）。17 例中 3 例は、同時に LVEF の 50%未満への低下がみられたため治験薬を投与中断し、13 例は減量基準に従って治験薬を減量した。1 例は減量に至らなかった。Week 26 以前に血漿中薬物濃度が上昇した被験者では、治験薬の減量後に 700 ng/mL 未満に低下し、全ての被験者が治験薬の投与を完了した。

5.2 MYK-461-017 試験（評価資料：モジュール 5.3.5.1-2）

5.2.1 試験の標題

A Randomized, Double-blind, Placebo-controlled Study to Evaluate Mavacamten in Adults with Symptomatic Obstructive Hypertrophic Cardiomyopathy Who Are Eligible for Septal Reduction Therapy

5.2.2 治験実施施設及び地域

米国 19 施設

5.2.3 試験期間

試験開始日（最初の被験者の割付け日）：2020 年 7 月 [redacted] 日

データカットオフ日（最後の被験者が Week 16 の評価を完了した時点）：20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日

5.2.4 試験の相

第 3 相

5.2.5 目的及び評価項目

本試験の目的及び評価項目を Table 5.2.5-1 に示す。

Table 5.2.5-1: MYK-461-017: Objectives and Endpoints

目的	評価項目
主要	
• 2011 年 ACCF/AHA ガイドラインの SRT の適応となる基準に適格で、SRT が推奨される症候性 oHCM 患者を対象に、mavacamten を 16 週間投与したときの SRT の必要性に対する mavacamten の効果を評価する	• 複合評価項目：以下のいずれかを満たす場合と定義した – Week 16 以前に SRT の実施が決定されること – Week 16 で 2011 年 ACCF/AHA ガイドラインの SRT の適応となる基準に適格であること
副次	
• mavacamten を 16 週間投与したときの血行動態パラメータに対する効果を評価する	• Week 16 の運動負荷後の LVOT 圧較差のベースラインからの変化量
• mavacamten を 16 週間投与したときの被験者の症状に対する効果を評価する	• Week 16 の NYHA 心機能分類がベースラインから 1 度以上改善した被験者の割合 • Week 16 までの KCCQ-23 CSS のベースラインからの変化量

Table 5.2.5-1: MYK-461-017: Objectives and Endpoints

目的	評価項目
• mavacamten を 16 週間投与したときの心臓バイオマーカーに対する効果を評価する	• Week 16 までの NT-proBNP 及び心筋トロポニン I のベースラインからの変化量
探索的	
• mavacamten を 32 週間、56 週間、80 週間及び 128 週間投与したときの SRT の必要性に対する長期継続投与期間中の mavacamten の効果を評価する [a]	• Week 32、Week 56、Week 80 及び Week 128 での治験担当医師による複合評価項目：以下のいずれかを満たす場合と定義した – SRT の実施が決定されること – 2011 年 ACCF/AHA ガイドラインの SRT の適応となる基準に適格であること
• mavacamten を 16 週間、32 週間、56 週間、80 週間及び 128 週間投与したときの治験担当医師の判断による SRT の必要性に対する mavacamten の効果を評価する [b]	• Week 16、Week 32、Week 56、Week 80 及び Week 128 での治験担当医師による複合評価項目：以下のいずれかを満たす場合と定義した – SRT の実施が決定されること – 症例報告書に基づき、2011 年 ACCF/AHA ガイドラインの SRT の適応となる基準に適格であると評価されること
• mavacamten を 16 週間投与したときの血行動態パラメータ及び心臓バイオマーカー、活動量及び QOL に対する効果を評価する	• Week 16 までの安静時及びバルサルバ負荷後の LVOT 圧較差、LVFP、左房サイズ、心臓バイオマーカー、加速度センサー式活動量計を用いて評価した身体活動量並びに EQ-5D-5L のベースラインからの変化量
• mavacamten を 128 週まで投与したとき被験者の症状、血行動態パラメータ、心臓バイオマーカー、活動量及び QOL に対する長期的な効果を評価する	• Week 128 までに NYHA 心機能分類がベースラインから 1 度以上改善した被験者の割合並びに Week 128 までの KCCQ-23（OSS、TSS、その他ドメイン）、LVOT 圧較差、LVEF、LVFP、左房サイズ、心臓バイオマーカー、加速度センサー式活動量計を用いて評価した身体活動量及び EQ-5D-5L のベースラインからの変化量
• 心疾患治療薬の種類及び用量に対する影響を評価する	• ベースラインから Week 16 まで、Week 16 から Week 32 まで及び Week 32 から Week 128 までの HCM に対する標準的な心疾患治療薬の変更

Table 5.2.5-1: MYK-461-017: Objectives and Endpoints

目的	評価項目
安全性	
• 試験期間中の mavacamten の安全性を評価する	• 経胸壁心エコー検査による LVEF が 50%未満となった被験者の割合 • 試験治療下で発現した有害事象、試験治療下で発現した重篤な有害事象及び臨床検査値異常の発現割合並びに重症度 • SRT を受けた患者で、SRT 処置前後に発現した重篤な有害事象の発現割合 • MACE（死亡、脳卒中、急性心筋梗塞、心不全による入院）の発現割合 • 入院（CV イベント及び非 CV イベントによる入院）の発現割合 • 心不全イベント（心不全による入院及び救急治療室／外来受診、心不全治療薬の増量を含む）の発現割合 • 心房細動および心房粗動（スクリーニング以降の新規及び再発）の発現割合 • ICD 療法及び蘇生された心停止の発現割合 • 心室性頻脈性不整脈（心室性頻脈、心室細動、トルサード ド ポアントを含む）の発現割合 • 特に注目すべき有害事象（症候性過量投与、妊娠、LVEF 30%以下への低下）の発現割合
PK	
• Mavacamten の血漿中濃度の推移を評価する	• Mavacamten の血漿中濃度

ACCF = 米国心臓病学会財団、AHA = 米国心臓協会、CSS = 臨床要約スコア、CV = 心血管、EQ-5D-5L = EuroQol 5-dimensions 5-level、HCM = 肥大型心筋症、ICD = 植込み型除細動器、KCCQ = Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire、LVEF = 左室駆出率、LVFP = 左室充満圧、LVOT = 左室流出路、MACE = 主要心血管イベント、NT-proBNP = ヒト脳性ナトリウム利尿ペプチド前駆体 N 端フラグメント、NYHA = ニューヨーク心臓協会、oHCM = 閉塞性肥大型心筋症、OSS = 総症状スコア、PK = 薬物動態、QOL = quality of life、SRT = 中隔縮小治療、TSS = 総合症状スコア

[a] SRT assessment completed for Week 32 only and in partial completed state.
[b] Results for Week 16 and Week 32 included.
Source: MYK-461-017 Primary CSR Table 2-1

5.2.6 試験デザイン

本試験は、2011 年米国心臓病学会財団（ACCF）／米国心臓協会（AHA）ガイドラインの中隔縮小治療（SRT）の適応となる基準に適格で、スクリーニング前 12 ヵ月以内に SRT が推奨された 18 歳以上の症候性閉塞性肥大型心筋症（oHCM）患者を対象とした、第3相、ランダム化、二重盲検、プラセボ対照比較試験である。

本試験は二重盲検期（Day 1～Week 16）、実薬投与期（Week 16～Week 32）及び長期継続投与期（Week 32～Week 128）の 3 期で構成された。

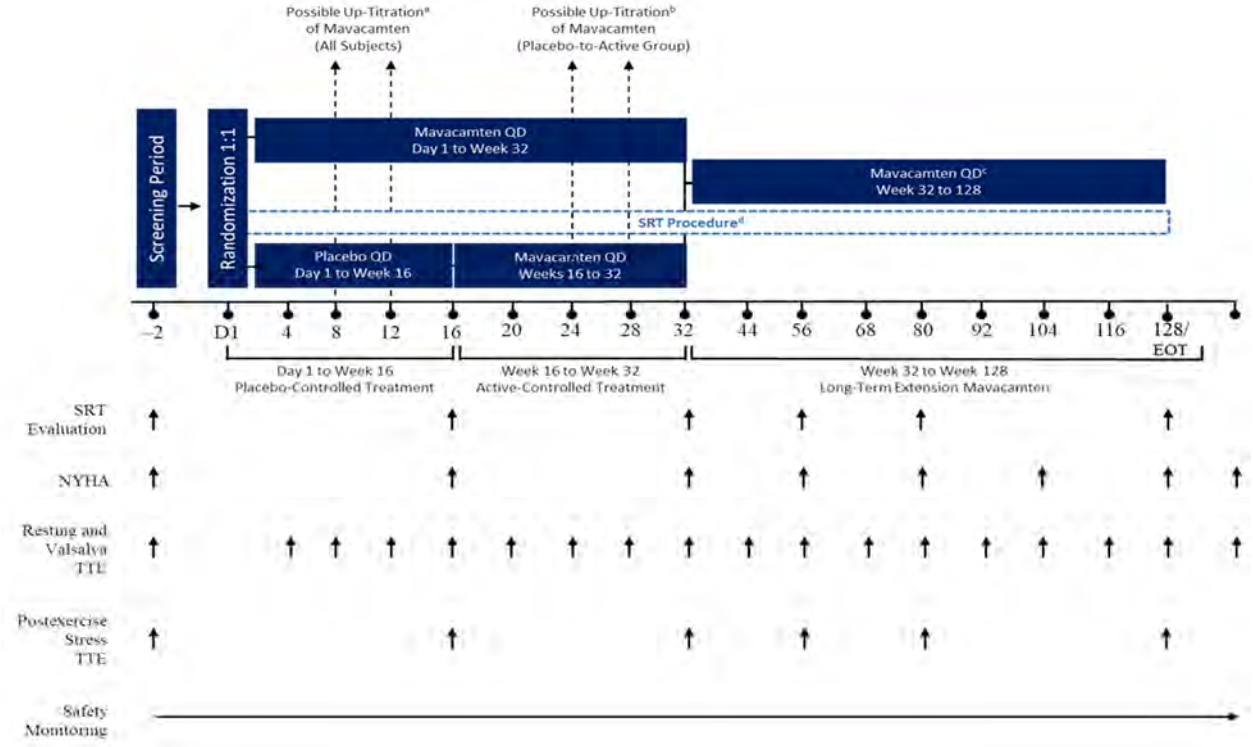
二重盲検期では、Day 1 に適格被験者を mavacamten（開発コード：BMS-986427 又は MYK-461）群（開始用量 5 mg）又はプラセボ群に 1：1 の比でランダムに割り付け、mavacamten 又はプラセボを盲検下で 1 日 1 回 16 週間投与した。ランダム化の層別因子は、推奨される SRT の種類［外科的筋切除術、アルコール中隔焼灼術（ASA）］及びニューヨーク心臓協会（NYHA）心機能分類（II 度、III 度～IV 度）とした。実薬投与期では、mavacamten 群の被験者は Week 16 で投与されていた用量の mavacamten を継続し、プラセボ群の被験者は mavacamten を 5 mg（盲検用量）から開始して 16 週間投与された。長期継続投与期では、Week 32 の評価後 Week 128 まで、全ての被験者が mavacamten（盲検用量）の投与を継続した。

本試験では、mavacamten の用量は最大用量を 15 mg として、中央判定機関（Day 1～Week 32）又は治験実施医療機関（Week 32 以降）で評価した経胸壁心エコー検査に基づく左室駆出率（LVEF）及びバルサルバ負荷後の左室流出路（VLVOT）圧較差に従い調節した。二重盲検期では治験薬の割付け及び用量、実薬投与期及び長期継続投与期では用量の盲検性が維持された。

Week 16、Week 32、Week 56、Week 80 及び Week 128 に治験担当医師は被験者を再評価し、ガイドラインに基づき SRT の必要性を決定する。被験者は、SRT の実施を受け入れるか、治験薬の投与を継続するかを治験担当医師からの説明後 48 時間以内に決める。試験中のいずれの時点でも、被験者は治験薬の投与を中止し、6 週間以上のウォッシュアウト期間後に SRT が実施可能な医療機関で施術を受けることができる。SRT 実施のため治験薬の投与を中止する被験者は、最終評価を受けた。

中央判定機関で評価した心エコー検査並びに中央検査機関で実施した心臓バイオマーカー［ヒト脳性ナトリウム利尿ペプチド前駆体 N 端フラグメント（NT-proBNP）、心筋トロポニン I、心筋トロポニン T］の測定結果は、Day 1～Week 32 まで治験担当医師、治験実施医療機関及び治験依頼者に対して盲検化された（治験依頼者に対しては、本データカットオフのトップラインの結果を得た時点で盲検が解除された）。全ての被験者に対し、双方向応答システム（IXRS）を介して治験薬の用量を調節することで、盲検性が維持された。

Figure 5.2.6-1: MYK-461-017: Study Design Schematic



EOS = end of study; EOT = end of treatment; NYHA = New York Heart Association (functional classification); QD = once daily; SRT = septal reduction therapy; TTE = transthoracic echocardiogram.

[a] During the placebo-controlled dosing period (Day 1 to Week 16) subjects will be evaluated for possible downtitration at Week 4 and up-titration at Weeks 8 and 12 by independent assessment of TTE by the echocardiography core laboratory and according to dose-titration guidelines. Dose may be down-titrated for safety at any time.

[b] Subjects in the placebo-to-active group, who begin dosing with mavacamten at Week 16, will be evaluated for possible down-titration at Week 20 and up-titration at Weeks 24 and 28. Dose may be down-titrated for safety at any time.

[c] During the long-term extension (LTE) dosing period (Weeks 32 to 128), mavacamten dose may be up-titrated at any scheduled visit after Week 32 if the site-read LVOT gradient with Valsalva maneuver is ≥ 30 mmHg and LVEF is ≥ 50%. All dose increases during LTE dosing must be approved by the MyoKardia or CRO medical monitor before they are implemented. Subjects who have their mavacamten dose increased during the LTE period will attend an unscheduled study visit 4 weeks after the dose increase and then resume the regular study visit schedule. Dose may be down-titrated for safety at any time.

[d] At any time during the study, subjects may withdraw from study drug and proceed with SRT at a recognized HCM center after a recommended study drug washout period ≥ 6 weeks. Subjects who discontinue study drug to undergo SRT will undergo EOT assessments within 14 days and will have a telephone follow-up with the study site to assess adverse events 8 weeks after treatment discontinuation (or prior to SRT, whichever is earlier). Discontinuation due to opting for SRT that occurs before Week 32 will require TTEs to be read by the core lab in a blinded fashion. Subjects will be followed every 24 weeks from the date of SRT to Week 128.

Source: MYK-461-017 Primary CSR Appendix 16.1.1 Figure 1

5.2.7 被験者数（計画時及び解析時）

計画時：約 100 例（mavacamten 群及びプラセボ群：各 50 例）

解析時：Intention-to-treat（ITT）集団として 112 例（mavacamten 群及びプラセボ群：各 56 例）

5.2.8 対象集団（選択基準及び除外基準の概要）

主な選択基準

- スクリーニング時の年齢が 18 歳以上の男性及び女性
- スクリーニング時の体重が 45 kg 超の患者
- 最新の 2011 年 ACCF/AHA ガイドラインの診断基準に基づき oHCM［最大中隔壁厚が 15 mm 以上又は肥大型心筋症（HCM）の家族歴がある場合は 13 mm 以上］と診断され、侵襲的 SRT 治療に関する以下の推奨事項を満たす患者
  - 臨床基準：最大用量での薬物療法を受けたにも関わらず、重度の呼吸困難又は胸痛が認められる（NYHA 心機能分類は III 度又は IV 度）又は労作性失神若しくは失神寸前の状態が認められる NYHA 心機能分類 II 度の患者
  - 血行動態基準：安静時又は誘発時（すなわち、バルサルバ負荷後又は運動負荷後）の左室流出路（LVOT）圧較差が 50 mmHg 以上で、15 mm 以上の中隔肥大（HCM の家族歴を有する場合は 13 mm 以上）を伴う患者
  - 解剖学的基準：治験担当医師が、SRT を安全かつ効果的に実施するのに十分であると判断した標的前壁側中隔厚がある患者
- スクリーニング前 12 ヵ月以内に SRT が推奨された又は積極的に検討されており、SRT を受ける意思がある患者
- スクリーニング時に中央判定機関で評価した心エコー検査による LVEF が 60%以上であった患者

主な除外基準

- 修復術又はその他の心腔内手術が必要な乳頭筋又は僧帽弁を有する患者（ただし、SRT 処置中に僧帽弁修復の必要性が判明した場合は被験者の追跡調査を継続する）
- β 遮断薬、カルシウム拮抗薬又はジソピラミドの投与を受けている場合、スクリーニング前 14 日以内にこれらの薬剤の用量を調節した又は Week 16 までにレジメンの変更が予想される患者
- 治験担当医師による心電図（ECG）評価に基づき、スクリーニング時に発作性又は間欠性の心房細動が認められた患者
- 持続性若しくは永続性の心房細動を有し、スクリーニング前 4 週以上にわたり抗凝固療法を受けていない、又はスクリーニング前 6 ヵ月以内に心拍数が適切にコントロールされていない患者
- SRT（外科的筋切除術又は ASA）による治療歴がある患者。ただし、被験者に最適ではない又は失敗した ASA の治療歴があり、スクリーニング前に治験実施医療機関で ASA の心エコー画像を読影していない場合は、治験依頼者のメディカルモニターと協議した上で被験者を組み入れることとした。

5.2.9　治験薬及び投与方法

5.2.9.1　被験薬、用法及び用量、投与期間

mavacamten 1 カプセル（2.5 mg、5 mg、10 mg 又は 15 mg）を、mavacamten 群では 32 週間 1 日 1 回経口投与した。mavacamten の開始用量は 5 mg とし、用量調節基準に抵触しない限り本用量での投与を継続した。長期継続投与期に移行した被験者では、最長 Week 128 まで投与する。

5.2.9.2　対照薬、用法及び用量、投与期間

プラセボ 1 カプセルを 1 日 1 回 16 週間経口投与した。その後、mavacamten を 5 mg から開始し、Week 32 まで用量調節基準に抵触しない限り本用量での投与を継続した。長期継続投与期に移行した被験者では、最長 Week 128 まで投与する。

5.2.9.3　被験薬の投与

用量調節基準

mavacamten の用量は、最大用量を 15 mg として、中央判定機関で評価した経胸壁心エコー検査による LVEF 及び VLVOT 圧較差に従い調節した。mavacamten 群では Week 4、プラセボ群では Week 20 に VLVOT 圧較差が 30 mmHg 未満であった場合、2.5 mg に 1 段階減量した。また、mavacamten 群では Week 8 及び Week 12、プラセボ群では Week 24 及び Week 28 に LVEF が 50%以上かつ VLVOT 圧較差が 30 mmHg 以上であった場合、それぞれ 1 段階増量した。Week 32～Week 128 の規定来院でも同様に、治験実施医療機関で測定した LVEF 及び VLVOT 圧較差に基づく用量調節基準に従い、mavacamten の用量を 1 段階増量又は減量した（MYK-461-017 Primary CSR 3.4.4 項）。

投与中断基準

用量調節の評価時に、中央判定機関で評価した心エコー検査による LVEF が 30%超 50%未満に低下していた場合、治験担当医師は追跡調査を実施するまで mavacamten の投与を 2～4 週間中断した。追跡調査時に LVEF が 50%以上に回復した場合、中断前の用量から 1 段階減量した用量で mavacamten の投与を再開できた。ただし、中断前の用量が 2.5 mg の場合は 1 回のみ同用量での再開が許容され、中断前にプラセボを投与されていた場合はプラセボで再開することとした。

主な投与中止基準

- mavacamten 2.5 mg の投与時に LVEF が 50%未満となり投与を中断し、2.5 mg で再開したものの LVEF が再度 50%未満に低下した場合
- LVEF が 30%以下に低下した場合。被験者は治験薬の投与中止後 14 日以内に来院し、臨床的に安定し、LVEF がベースライン時の値近くに回復するまで、定期的な追跡調査を受ける

5.2.10 主な評価項目

5.2.10.1 有効性

評価項目は 5.2.5 項に示した。

5.2.10.2 安全性

評価項目は 5.2.5 項に示した。

二重盲検期では、Day 1 から Week 16 までに発現又は悪化した有害事象を治験薬投与期間中に発現した有害事象と定義した。長期投与期では、mavacamten の初回投与（mavacamten 継続例では Day 1、mavacamten 移行例では Week 16）から mavacamten の最終投与後 56 日目までに発現又は悪化した事象を試験治療下で発現した有害事象（以下、有害事象）と定義した。

<u>器官別又は症候群別の有害事象</u>

特に注目すべき有害事象、イベント判定された有害事象、臨床的に注目すべき事象を規定し、カテゴリーごとに要約した。定義の詳細を以下に示す。

- 特に注目すべき有害事象は、症候性過量投与、LVEF の低下（30%以下）及び妊娠とした。これらの事象は事前に規定され、発現時には追加で情報を収集した。過量投与は、予定より多いカプセル数の治験薬を服用することと定義した。
- 臨床的に注目すべき事象は、以下の MedDRA 基本語（PT）、下層語（LLT）若しくは高位語（HLT）、又は MedDRA 標準検索式（SMQ）に該当する事象と定義した。これらの事象は、mavacamten の薬理作用、非臨床試験及び臨床試験の結果、並びに規制上重要な事象に基づいて選択し、定義された。臨床的に注目すべき事象は、定義（MYK-461-017 Primary CSR Appendix 10）に基づきグループ化して示した。
  - 心血管イベント
    - MACE（死亡、脳卒中、急性心筋梗塞、心不全による入院）
    - 心房細動
    - 心不全及び LVEF 低下
    - 心室性頻脈性不整脈
    - 失神又は失神寸前の状態（narrow）：PT 別の失神又は失神寸前の状態
    - 失神又は失神寸前の状態（broad）：PT 別の失神、失神寸前の状態、浮動性めまい、低血圧
    - 低血圧
    - QTc 間隔延長
  - 腎機能異常に関連する事象
  - 肝機能異常に関連する事象
  - 重症皮膚副作用
  - 浮動性めまい及び転倒に関連する事象
    - 浮動性めまい

- ♦ 失神又は失神寸前の状態（narrow）
- ♦ 転倒
- ♦ 痙攣発作：器官別大分類（SOC）「神経系障害」の事象を評価し、特定した
- ♦ 事故及び損傷

なお、事故及び損傷は、個別の事象の精査により、事故及び損傷の中から転倒を伴う事象を見つけるために設定された。

- 消化器系異常に関連する事象
- 横紋筋融解症及びミオパチー
- 自己免疫疾患
- 過敏症

5.2.10.3 薬物動態

評価項目は 5.2.5 項に示した。

5.2.11 統計手法

本書に示した評価項目に対する解析手法のみを以下に示す。

5.2.11.1 被験者数の設定

目標被験者数は約 100 例（mavacamten 群、プラセボ群各 50 例）とした。これらは、Week 16 の治験薬の投与終了時に SRT の必要性を低下させる上で、プラセボに対する mavacamten の優越性を示すために十分な検出力を示す被験者数として設定された。

検出力は、主要評価項目の基準に該当した mavacamten 群とプラセボ群の臨床的に意味のある相対的減少率を 50%と仮定して算出された。Week 16 の治験薬の投与終了までに主要評価項目の基準に該当した被験者の割合は、mavacamten 群が 35%、プラセボ群が 70%と仮定した。各投与群の被験者数を 50 例とする場合、両側 5%の有意水準で 95%の検出力が得られる。SRT を受けた被験者、早期中止した被験者、死亡した被験者又は 16 週間の二重盲検期終了時に SRT の必要性を評価できなかった被験者は、SRT の適応となる基準に適格であると判断された。

5.2.11.2 解析対象集団

各解析対象集団の定義を以下に示す。

- ITT 集団：ランダム化された全ての被験者とし、ITT の原則に従い、被験者をランダム化時に割り付けられた投与群に従って解析した
- 安全性解析対象集団：ランダム化され、治験薬を 1 回以上投与された全ての被験者
- 薬物動態（PK）解析対象集団：ランダム化され、mavacamten を 1 回以上投与された被験者のうち、mavacamten の血漿中濃度が 1 回以上測定できた全ての被験者

5.2.11.3 有効性

有効性の結果は、ITT 集団を対象として示した。mavacamten 群とプラセボ群を比較する有効性評価項目には、推奨される SRT の種類（外科的筋切除術、ASA）及び NYHA 心機能分類（II 度、III 度～IV 度）で層別化した Cochran-Mantel-Haenszel（CMH）検定を用いる計画であった。なお、層別因子として設定していた NYHA 心機能分類は、ASA が推奨される層で II 度の被験者が 1 例のみであったため、事前に規定した方法（MYK-461-017 Primary CSR Appendix 16.1.11）に従い、層別化から除外された。群間差（プラセボ群 - mavacamten 群）の点推定値及びその 95%信頼区間（CI）を算出した。

Week 16 より前に試験を早期中止若しくは追跡不能となった場合、又は欠測となったその他の場合（例：来院しなかった、心エコー画像の質が不十分であった、その他事務的な理由）は SRT の適応となる基準に適格として補完し、主要評価項目の基準に該当したものとした。投与中止、心疾患治療薬の変更など欠測に至らなかった中間事象は、ITT の原則に従い、全てのデータを解析に含めた。

ベースラインの LVOT 最大圧較差を層別因子として CMH 検定に追加し、感度分析を実施した。tipping point analysis を実施し、欠測値の影響及び主要評価項目の結果の頑健性を評価した。

副次評価項目は、多重性を制御するため、5.2.5 項に示す順で逐次的に検定した。また、記述統計量を用いて各来院時別、投与群別に要約した。Week 16 の運動負荷後の LVOT 圧較差のベースラインからの変化量は、投与群、層別因子及びベースライン値を含む共分散分析（ANCOVA）モデルを用いて解析した。Week 16 の NYHA 心機能分類がベースラインから 1 度以上改善した被験者の割合は、主要評価項目と同じ方法を用いて解析した。ベースラインから Week 16 までの NT-proBNP、心筋トロポニン I 及び Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire（KCCQ）-23 臨床要約スコア（CSS）の変化量は、経時データに対する投与群、層別因子、ベースライン値、来院及び来院と治験薬投与の交互作用を含む混合効果モデルを用いて解析した。

LVOT 圧較差の欠測データは、共変量として層別因子及びベースラインの LVOT 圧較差を含めたプラセボ被験者のみで構成される回帰モデルにより、多重代入法を用いて補完した。NYHA 心機能分類の欠測値はノンレスポンダーとして補完した。すなわち、Week 16 の NYHA 心機能分類データが欠測していた被験者は、ベースラインからの改善なしとみなした。KCCQ-23 CSS、NT-proBNP 及び心筋トロポニン I の欠測値は、完全条件付指定（FCS）回帰モデルにより、多重代入法を用いて補完した。投与中止、心疾患治療薬の変更など欠測に至らなかった中間事象は、ITT の原則に従い、全てのデータを解析に含めた。

探索的評価項目は、記述統計量を用いて各来院時の投与群別に要約した。mavacamten 群とプラセボ群で比較した項目では、群間平均差の点推定値及びその 95% CI を算出した。なお、探索的解析では欠測値を補完しなかった。

5.2.11.4　安全性

安全性評価項目は、安全性解析対象集団を用いて記述的に要約した。安全性の解析結果は、二重盲検期及び長期投与期に分けて示した。二重盲検期の有害事象は、治験薬投与期間中に発現した有害事象（Day 1 から Week 16 までに発現又は悪化した事象）を要約した。長期投与期の有害事象は、試験治療下で発現した有害事象［二重盲検期から継続して実薬投与期でも mavacamten を投与された被験者（以降、mavacamten 継続例）では Day 1、二重盲検期でプラセボの投与を完了し、Week 16 から mavacamten を投与された被験者（以降、mavacamten 移行例）では Week 16 から mavacamten の最終投与後 56 日目までに発現又は悪化した事象］を要約した。有害事象は全て、ICH 国際医薬用語集（MedDRA）Version 24.0 を用いて器官別大分類（SOC）及び基本語（PT）に紐づけた。

5.2.11.5　薬物動態

mavacamten の血漿中濃度は、PK 解析対象集団を対象として解析した。mavacamten の血漿中濃度は、記述統計量及び血漿中トラフ濃度カテゴリー（350 ng/mL 未満、350 ng/mL 以上 700 ng/mL 以下、700 ng/mL 超 1000 ng/mL 未満、1000 ng/mL 以上）を用いて要約した。

5.2.11.6　中間解析

中間解析は、プラセボに対する mavacamten の有効性及び安全性を評価するため、最初の 50 例が Week 16 に来院を完了した時点又は Week 16 以前に試験を中止した時点で実施した。本解析は、独立した統計学的データ解析センターが評価し、独立データモニタリング委員会（IDCM）が監査した。中間解析の結果に基づき、IDCM は治験デザインを変更せずに試験を継続できると判断した。

5.2.12　結果

5.2.12.1　被験者の内訳、ベースライン及び人口統計学的特性

5.2.12.1.1　被験者の内訳

<u>二重盲検期</u>

二重盲検期の被験者の内訳を Table 5.2.12.1-1 に示す。

112 例（mavacamten 群、プラセボ群各 56 例、以下同順）がランダム化され、このうち、プラセボ群 1 例を除く 111 例に治験薬が 1 回以上投与された。

ランダム化された 112 例のうち、110 例（56 例、54 例）が Week 16 の来院を完了した。Week 16 までにプラセボ群の 2 例が試験を中止し、その理由は、1 例が除外基準（中等度～重度の大動脈狭窄）に抵触したため、もう 1 例が初回投与前に同意を撤回したためであった。また、Week 16 までに 5 例（2 例、3 例）が治験薬の投与を中止した。理由の内訳は、SRT の実施が 4 例（各群 2 例）、治験実施計画書からの逸脱が 1 例（プラセボ群）であった。全体で二重盲検期での治験薬の投与を完了したのは、これら 5 例を除く 106 例（54 例、52 例）であった。

Table 5.2.12.1-1: MYK-461-017: Subject Disposition - Double-blind Period (ITT Population)

	Mavacamten (N = 56) n(%)	Placebo (N = 56) n(%)	Overall (N = 112) n(%)
Total Number of Subjects			
Randomized	56 (100.0)	56 (100.0)	112 (100.0)
Treated	56 (100.0)	55 (98.2)	111 (99.1)
Discontinued Treatment during the DB Period[a]	2 (3.6)	3 (5.4)	5 (4.5)
Proceeding With SRT	2 (3.6)	2 (3.6)	4 (3.6)
Protocol Violation	0	1 (1.8)	1 (0.9)
Discontinued Study during the DB Period[b]	0	2 (3.6)	2 (1.8)
Other	0	1 (1.8)	1 (0.9)
Withdrawal By Subject	0	1 (1.8)	1 (0.9)

Note: Percentages are based on N, number of subjects in the ITT Population.
DB = double-blind; ITT = intent to treat; SRT = septal reduction therapy.

[a] Subjects who terminated study drug before the start of the active-control period.
[b] Subjects who terminated the study before the start of the active-control period.
Source: MYK-461-017 Primary CSR Table 14.1.1.1

長期投与期

長期投与期の被験者の内訳を Table 5.2.12.1-2 に示す。

Week 16 の来院を完了した被験者（mavacamten 群 56 例、プラセボ群 54 例）から、二重盲検期で治験薬の投与を完了できなかった各群 2 例を除き、54 例が mavacamten 継続例、52 例が mavacamten 移行例として長期投与期に進んだ。mavacamten 継続例 54 例は二重盲検期から継続して mavacamten の投与を受け、mavacamten 移行例 52 例は Week 16 から mavacamten の投与を開始した。Week 16 以降データカットオフ日までに 3 例［被験者による同意の撤回 1 例（mavacamten継続例 1 例、mavacamten 移行例 0 例、以下同順）、死亡 1 例（0 例、1 例）、その他 1 例（0 例、1 例）］が試験を中止した。また、9 例（2 例、7 例）が mavacamten の投与を中止した。主な理由は、SRT の実施が 4 例（1 例、3 例）、mavacamten の投与中止基準の抵触が 2 例（0 例、2 例）、被験者による同意の撤回が 2 例（1 例、1 例）であった（Table 5.2.12.1-2 及び MYK-461-017 Primary CSR Listing 16.1.1）。

Table 5.2.12.1-2: MYK-461-017: Overall Subject Disposition and Analysis Populations - Long-term Follow-up Period (ITT Population)

	Mavacamten (N = 56) n(%)	Placebo (N = 56) n(%)	Overall (N = 112) n(%)
Total Number of Subjects			
Randomized	56 (100.0)	56 (100.0)	112 (100.0)
Treated	56 (100.0)	55 (98.2)	111 (99.1)
Completed Treatment	0	0	0
Completed Study	0	0	0
Discontinued Treatment	4 (7.1)	10 (17.9)	14 (12.5)
Permanent Stopping Criteria Met	0	2 (3.6)	2 (1.8)
Physician Decision	0	1 (1.8)	1 (0.9)
Proceeding With SRT	3 (5.4)	5 (8.9)	8 (7.1)
Protocol Violation	0	1 (1.8)	1 (0.9)
Withdrawal By Subject	1 (1.8)	1 (1.8)	2 (1.8)
Discontinued Study	1 (1.8)	4 (7.1)	5 (4.5)
Death	0	1 (1.8)	1 (0.9)
Other	0	2 (3.6)	2 (1.8)
Withdrawal By Subject	1 (1.8)	1 (1.8)	2 (1.8)

ITT = intention to treat; LTFU = long-term follow-up; PK = pharmacokinetic; SRT = septal reduction therapy.

Note: Percentages are based on N, number of subjects in the ITT Population.
ITT population is defined as all randomized subjects, regardless of whether they receive study drug, with analyses conducted according to randomized treatment assignment.
Safety Analysis population is defined as all randomized subjects who receive at least 1 dose of study drug with analyses conducted by actual treatment received.
The PK Analysis population is defined as all randomized subjects who receive at least 1 dose of mavacamten and have at least 1 detectable mavacamten plasma drug concentration.
Source: MYK-461-017 Primary CSR Table 14.1.1

5.2.12.1.2 解析対象集団

データカットオフ時点の解析対象集団を Table 5.2.12.1-3 に示す。

ランダム化された 112 例を ITT 集団とした。このうち、初回投与前に同意を撤回したプラセボ群 1 例を除く 111 例を安全性解析対象集団とした。PK 解析対象集団に含まれるプラセボ群の 46 例は、データカットオフ時点までに Week 16 の mavacamten の投与を開始し、実薬投与期に移行した。

Table 5.2.12.1-3: MYK-461-017: Analysis Populations at the Data Cutoff (■-■■-20■)

Analysis Populations	Mavacamten	Placebo	Total
Randomized Population	56	56	112
ITT Population	56	56	112
Safety Population	56	55	111
LTE Population	56	52	108
PK Analysis Population	56	46	102

ITT = intent to treat; PK = pharmacokinetic.
Source: MYK-461-017 Primary CSR Table 14.1.1

5.2.12.1.3 ベースライン及び人口統計学的特性

ベースラインの人口統計学的特性は、mavacamten 群とプラセボ群との間で概ね均衡していた（Table 5.2.12.1-4）。

被験者全体の平均年齢は 60.3 歳であり、男女比は均衡していた。罹患期間の中央値（最大値～最小値）は 5.44（0.1～61.6）年であった。

ベースラインの NYHA 心機能分類は、大部分の被験者（92.0%）で III 度であった。

ベースラインでは、約半数の被験者（45.5%）が β 遮断薬を単剤で使用していた。被験者の 15.2%はカルシウム拮抗薬を単剤で使用していた。全体で被験者の 33.0%が HCM に対する薬剤の併用療法を受けており、14.3%が β 遮断薬とカルシウム拮抗薬を併用していた。また、被験者の 19.7%はジソピラミドを単剤で使用、又は β 遮断薬とカルシウム拮抗薬のいずれか一方若しくは両方と併用していた。

ベースラインの NT-proBNP の中央値は、プラセボ群と比較して mavacamten 群でわずかに低かった（mavacamten 群 724.000 ng/L、プラセボ群 743.500 ng/L、以下同順）。心筋トロポニン I は、プラセボ群と比較して mavacamten 群で高かった（17.300 ng/L、12.945 ng/L）。

CYP2C19 Metabolizer の各フェノタイプを有する被験者の割合は、投与群間で同程度であった。全体として、大部分の被験者（78.6%）は、Rapid Metabolizer、Normal Metabolizer 又は Intermediate Metabolizer のいずれかに該当した。Poor Metabolizer は mavacamten 群の 2 例であった。

Table 5.2.12.1-4: MYK-461-017: Demographics and Baseline Characteristics Summary (ITT Population)

	Mavacamten (N = 56)	Placebo (N = 56)	Overall (N = 112)
Age (Years)[a]			
Mean (SD)	59.8 (14.18)	60.9 (10.55)	60.3 (12.45)
Median	63.0	62.0	62.0
Min, Max	22, 84	36, 82	22, 84
Age, n (%)			
≤ 49	12 (21.4)	7 (12.5)	19 (17.0)
50 to 64	20 (35.7)	28 (50.0)	48 (42.9)
≥ 65	24 (42.9)	21 (37.5)	45 (40.2)
Sex, n (%)			
Male	29 (51.8)	28 (50.0)	57 (50.9)
Female	27 (48.2)	28 (50.0)	55 (49.1)
Race, n (%)			
Asian	2 (3.6)	0	2 (1.8)
American Indian or Alaska Native	0	1 (1.8)	1 (0.9)
Black or African American	3 (5.4)	0	3 (2.7)
Native Hawaiian or Other Pacific Islander	0	0	0
White	48 (85.7)	52 (92.9)	100 (89.3)
Unknown	3 (5.4)	3 (5.4)	6 (5.4)
Baseline Weight (kg)[a]			
Mean (SD)	83.78 (14.936)	90.96 (20.752)	87.37 (18.355)
Median	82.45	89.80	84.50
Min, Max	55.8, 136.0	47.7, 143.3	47.7, 143.3
Baseline BSA (m^2)[a]			
Mean (SD)	1.942 (0.1943)	2.002 (0.2651)	1.972 (0.2333)
Median	1.939	1.978	1.967
Min, Max	1.46, 2.50	1.38, 2.54	1.38, 2.54
Baseline Heart Rate (beats/min)[a]			
Mean (SD)	64.1 (10.33)	63.0 (9.77)	63.6 (10.02)
Median	63.0	62.0	62.5
Min, Max	45, 93	46, 94	45, 94

Table 5.2.12.1-4: MYK-461-017: Demographics and Baseline Characteristics Summary (ITT Population)

	Mavacamten (N = 56)	Placebo (N = 56)	Overall (N = 112)
Baseline Systolic Blood pressure (mmHg)[a]			
Mean (SD)	130.4 (16.52)	131.2 (16.63)	130.8 (16.50)
Median	127.0	131.0	129.5
Min, Max	93, 168	90, 178	90, 178
Baseline Diastolic Blood pressure (mmHg)[a]			
Mean (SD)	74.0 (10.52)	74.2 (8.85)	74.1 (9.68)
Median	75.0	76.0	75.0
Min, Max	56, 109	49, 90	49, 109
Duration of oHCM disease (Years)[a]			
Mean	7.51 (9.396)	6.65 (7.377)	7.08 (8.420)
Median	5.53	5.40	5.44
Min, Max	0.5, 61.6	0.1, 41.0	0.1, 61.6
Background SOC HCM Therapy, n (%)			
Beta-Blocker Monotherapy	26 (46.4)	25 (44.6)	51 (45.5)
Calcium Channel Blocker Monotherapy	7 (12.5)	10 (17.9)	17 (15.2)
Disopyramide Monotherapy	0	1 (1.8)	1 (0.9)
Beta-Blocker + Calcium Channel Blocker	6 (10.7)	10 (17.9)	16 (14.3)
Beta-Blocker + Disopyramide	11 (19.6)	4 (7.1)	15 (13.4)
Calcium Channel Blocker + Disopyramide	1 (1.8)	2 (3.6)	3 (2.7)
Beta-Blocker + Calcium Channel Blocker + Disopyramide	2 (3.6)	1 (1.8)	3 (2.7)
No SOC HCM Medication	3 (5.4)	3 (5.4)	6 (5.4)
Baseline NT-proBNP (ng/L)[a]			
Median (Q1, Q3)	724.000 (290.500, 1913.000)	743.500 (274.500, 1196.000)	742.500 (287.500, 1439.500)
Baseline Cardiac Troponin I (ng/L)[a]			
Median (Q1, Q3)	17.300 (7.045, 31.565)	12.945 (6.060, 26.035)	14.685 (6.385, 27.295)

Table 5.2.12.1-4: MYK-461-017: Demographics and Baseline Characteristics Summary (ITT Population)

	Mavacamten (N = 56)	Placebo (N = 56)	Overall (N = 112)
Baseline Cardiac Troponin T (µg/L)[a]			
Median (Q1, Q3)	0.014 (0.010, 0.020)	0.011 (0.008, 0.020)	0.013 (0.009, 0.020)
NYHA Class (CRF), n (%)			
II	4 (7.1)	4 (7.1)	8 (7.1)
III	51 (91.1)	52 (92.9)	103 (92.0)
IV	1 (1.8)	0	1 (0.9)
Baseline KCCQ CSS Score[a]			
Mean (SD)	69.54 (16.330)	65.56 (19.917)	67.55 (18.240)
Median	70.31	63.28	68.23
Min, Max	34.9, 99.0	14.6, 95.8	14.6, 99.0
Baseline LV Max Wall thickness (cm)[a]			
Mean (SD)	2.02 (0.330)	1.95 (0.283)	1.99 (0.308)
Median	1.96	1.86	1.91
Min, Max	1.5, 2.9	1.5, 2.6	1.5, 2.9
CYP2C19 Metabolizer Phenotypes, n (%)			
Ultrarapid Metabolizer	1 (1.8)	0	1 (0.9)
Rapid Metabolizer	15 (26.8)	17 (30.4)	32 (28.6)
Normal Metabolizer	19 (33.9)	12 (21.4)	31 (27.7)
Intermediate Metabolizer	11 (19.6)	14 (25.0)	25 (22.3)
Not Poor Metabolizer	0	1 (1.8)	1 (0.9)
Poor Metabolizer	2 (3.6)	0	2 (1.8)
Unknown	0	1 (1.8)	1 (0.9)
Missing[b]	8 (14.3)	11 (19.6)	19 (17.0)

Note: BMI = (body weight in kilograms)/(height in meters). BSA = 0.007184 * Height(cm).725 * Weight(kg).425. Baseline is defined as last non-missing measurement prior to the first dose. For subject randomized but not treated, the date of randomization was used to define the baseline value.
BMI = body mass index; BSA = body surface area; CRF = case report form; CV = coefficient of variation; HCM = hypertrophic cardiomyopathy; ITT = intent to treat; LV = left ventricular; Max = maximum; Min = minimum; NT-proBNP = N-terminal pro brain natriuretic peptide; NYHA = New York Heart Association; oHCM = obstructive hypertrophic cardiomyopathy; Q1, Q3 = first quartile, third quartile; SD = standard deviation; SOC = standard of care; VUS = variant of uncertain significance.

[a] n is the number of subjects with non-missing data.
[b] HCM genome and CYP phenotype testing was optional and a separate ICF form was signed if subject consented to these tests.
Source: MYK-461-017 Primary CSR Table 14.1.2

5.2.12.2 有効性

5.2.12.2.1 二重盲検期

5.2.12.2.1.1 主要複合評価項目

主要評価項目の基準に該当した被験者の割合を Table 5.2.12.2-1 に示す。

主要評価項目の基準「Week 16 以前に SRT の実施が決定されること」又は「Week 16 で 2011 年 ACCF/AHA ガイドラインの SRT の適応となる基準に適格であること」のいずれかに該当した被験者の割合は、mavacamten 群で 17.9%（10 例）、プラセボ群で 76.8%（43 例）であった。群間差（プラセボ群 - mavacamten 群）（95% CI）は 58.93%（43.989%～73.868%）であり、mavacamten のプラセボに対する優越性が確認された（$p < 0.0001$）。

Week 16 以前に SRT の実施が決定された被験者は mavacamten 群、プラセボ群で各 2 例（3.6%）であった。Week 16 で 2011 年 ACCF/AHA ガイドラインの SRT の適応となる基準に適格であったが、SRT を実施しなかった被験者は、mavacamten 群で 8 例（14.3%）及びプラセボ群で 39 例（69.6%）であった。SRT の適応となる基準に適格であった mavacamten 群の 8 例は、全例が長期投与期も試験を継続した。

なお、プラセボ群の 2 例（3.6%）は、SRT の適応となる基準を評価できなかったが、主要評価項目の基準に該当したものとして補完された。

Table 5.2.12.2-1: MYK-461-017: Proportion of Subjects Meeting the Primary Endpoint at Week 16 (ITT Population)

Parameters	Mavacamten (N = 56)	Placebo (N = 56)
Number of subjects meeting the primary endpoint[a], n (%)	10 (17.9)	43 (76.8)
Number of subjects decided to proceed with SRT prior to or at Week 16, n (%)	2 (3.6)	2 (3.6)
Number of subjects SRT Eligible based on the Guideline Criteria[b] at week 16 and did not decide to proceed with SRT, n (%)	8 (14.3)	39 (69.6)
Number of subjects whose SRT status not evaluable and did not decide to proceed with SRT, n (%)	0	2 (3.6)
	Diff [Placebo vs Mavacamten] (95% CI) Stratified Analysis[c]	
Proportion Difference (95% CI)	58.93 (43.989, 73.868)	
p-value	<0.0001	

ACCF = American College of Cardiology Foundation; AHA = American Heart Association; ASA = alcohol septal ablation; CI = confidence interval; CMH = Cochran-Mantel-Haenszel; HCM = hypertrophic cardiomyopathy; ITT = intent to treat; SAP = statistical analysis plan; SRT = septal reduction therapy.

[a] Meeting the primary endpoint is defined as either decided to proceed with SRT or was eligible for SRT per protocol specified guideline at week 16. Subjects with missing primary endpoint assessments were classified as meeting the primary endpoint (did not improve).
[b] The guideline criteria are based on the 2011 ACCF/AHA HCM clinical and hemodynamic criteria.
[c] CMH method stratified by Type of SRT recommended (myectomy vs. alcohol septal). NYHA class is removed from the stratification due to only one subject in the Class II and ASA stratum, which follows the SAP pre-specified rule in section 8. Proportion difference (placebo-mava) is estimated using the CMH method.
Source: MYK-461-017 Primary CSR Table 14.2.1.1

5.2.12.2.1.2 副次評価項目

副次評価項目（運動負荷後の LVOT 圧較差、NYHA 心機能分類、KCCQ-23 CSS、NT-proBNP 及び心筋トロポニン I のベースラインから Week 16 までの変化量）の結果を Table 5.2.12.2-2 に要約する。

副次評価項目はいずれも、プラセボ群と比較して mavacamten 群で有意に改善した（$p < 0.0001$）。

- Week 16 の運動負荷後の LVOT 圧較差のベースラインからの変化量［平均値（SD）］は、mavacamten 群で-39.1（36.51）mmHg、プラセボ群で-1.8（28.82）mmHg であり、群間差［（mavacamten 群 - プラセボ群）（95% CI）、以下同様］は-37.2（-48.08～-26.24）mmHg であった（MYK-461-017 Primary CSR Figure 14.4.8）。
- Week 16 の NYHA 心機能分類がベースラインから 1 度以上改善した被験者の割合［平均値（SD）］は、mavacamten 群で 35 例（62.5%）、プラセボ群で 12 例（21.4%）であり、被験者の割合の群間差は 41.07%（24.481%～57.662%）であった（MYK-461-017 Primary CSR Adhoc Figure 14.4.32）。
- Week 16 までの KCCQ-23 CSS のベースラインからの変化量［平均値（SD）］は、mavacamten 群で 10.4（16.06）、プラセボ群で 1.8（12.01）であり、変化量の群間差は 9.45（4.868～14.041）であった（MYK-461-017 Primary CSR Figure 14.4.2）。
- Week 16 までの NT-proBNP のベースラインからの変化量［幾何平均値の比（%CV）］は、mavacamten 群で 0.35（83.677）ng/L、プラセボ群で 1.13（57.809）ng/L であり、変化量の群間差は 0.33（0.266～0.421）ng/L であった（MYK-461-017 Primary CSR Figure 14.4.4）。
- Week 16 までの心筋トロポニン I のベースラインからの変化量［幾何平均値の比（%CV）］は、mavacamten 群で 0.50（100.992）ng/L、プラセボ群で 1.03（85.716）ng/L であり、変化量の群間差は 0.53（0.406, 0.700）ng/L であった（MYK-461-017 Primary CSR Figure 14.4.5）。

Table 5.2.12.2-2: MYK-461-017: Secondary Efficacy Endpoints (ITT Population)

Secondary Endpoints	Mavacamten (N = 55)	Placebo (N = 53)	Mavacamten vs Placebo Difference (95% CI) p-value
Post-exercise LVOT peak gradient (mmHg), mean (SD) change from baseline at Week 16[a]	-39.1 (36.51)	-1.8 (28.82)	LS mean of treatment difference: -37.2 (-48.08, -26.24) <0.0001
NYHA improved ≥ 1 Class at Week 16[b], n (%)	35 (62.5)	12 (21.4)	Stratified analysis proportion difference: 41.07 (24.481, 57.662) <0.0001
KCCQ-23 CSS, mean (SD) change from baseline at Week 16[c]	10.4 (16.06)	1.8 (12.01)	LS mean of treatment difference: 9.45 (4.868, 14.041) <0.0001
NT-proBNP (ng/L), geometric mean ratio to baseline at Week 16[c] (%CV)	0.35 (83.677)	1.13 (57.809)	Model Based Proportion of Geometric Mean Ratio: 0.33 (0.266, 0.421) <0.0001
hs-cTn-I (ng/L), geometric mean ratio to baseline at Week 16[c] (%CV)	0.50 (100.992)	1.03 (85.716)	Model Based Proportion of Geometric Mean Ratio: 0.53 (0.406, 0.700) <0.0001

ANCOVA = analysis of covariance; ASA = alcohol septal ablation; CI = confidence interval; CMH = Cochran-Mantel-Haenszel; CSS = clinical summary score; hs-cTn-I = high-sensitivity cardiac troponin-I; ITT = intent to treat; KCCQ = Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire; LS = least square; LVOT = left ventricular outflow tract; MMRM = mixed model with repeated measure; NT-proBNP = N-terminal pro brain natriuretic peptide; NYHA = New York Heart Association; SAP = statistical analysis plan; SD = standard deviation; SRT = septal reduction therapy.

[a] ANCOVA model including treatment group as main effect, baseline value of LVOT and the stratification factors (NYHA class, SRT type) as covariates. Missing data was imputed using a placebo-based multiple imputation method via a regression model; the estimates derived from imputed datasets were combined using Rubin's method.

[b] CMH method stratified by Type of SRT recommended (myectomy vs. alcohol septal). NYHA class is removed from the stratification due to only one subject in the Class II and ASA stratum, which follows the SAP pre-specified rule in section 8. Proportion difference (mava-placebo) is estimated using the CMH method.

[c] MMRM including treatment group, stratification factors, baseline value, visit, visit and treatment interaction. Missing data was imputed using a placebo-based multiple imputation method.

Source: MYK-461-017 Primary CSR Tables 14.2.1.2, 14.2.1.3, 14.2.1.4, 14.2.1.5, 14.2.1.6

5.2.12.2.2　長期投与期

長期の有効性は、mavacamten の総投与期間（長期投与期とする）に基づき要約した。

データカットオフ時点で、mavacamten が 16 週間以上投与されたのは 89 例であり、mavacamten 継続例は 56 例、mavacamten 移行例は 33 例であった（MYK-461-017 Primary CSR Tables 14.2.14）。このうち、mavacamten 継続例の 38 例は 32 週間、mavacamten 移行例の 33 例は 16 週間 mavacamten を投与され、Week 32 の評価を完了した（MYK-461-017 Primary CSR Table 14.2.14.1）。

mavacamten 移行例では、Week 32 で SRT の実施が決定された被験者は 2 例（6.1%）、2011 年 ACCF/AHA ガイドラインの SRT の適応となる基準に適格であった被験者は 3 例（9.1%）であった（MYK-461-017 Primary CSR Table 14.2.14）。mavacamten 移行例は Week 16 から mavacamten を投与されたが、上記に該当する被験者数は二重盲検期の mavacamten 群（2 例、8 例）と同程度であった。mavacamten 継続例では、Week 32 で SRT の実施が決定された被験者及び SRT の適応となる基準に適格であった被験者は各 2 例（5.3%）であった（MYK-461-017 Primary CSR Table 14.2.14.1）。

mavacamten 継続例では、Week 16 で SRT の適応となる基準に適格であった 8 例のうち 7 例で、Week 32 にも SRT の適応となる基準の必要性を判定できた。この 7 例のうち、Week 32 で SRT の適応となる基準に不適格となった被験者は 6 例、適格のままであった被験者は 1 例であった。一方、Week 16 で SRT の適応となる基準に不適格であった 46 例のうち 30 例で、Week 32 にも SRT の適応となる基準の必要性を判定できた。この 30 例のうち、Week 32 で SRT の適応となる基準に不適格のままであった被験者は 27 例（90%）、適格、評価不能及び SRT を実施した被験者は各 1 例であった（Table 5.2.12.2-3）。

Table 5.2.12.2-3: MYK-461-017: Summary of Week 32 SRT Status by Week 16 SRT Status in Previous Mavacamten Subjects who reached Week 32 (ITT Population)

		Week 32 Status n(%)			
Week 16 Status	**N**	**Proceed with SRT**	**SRT Eligible**	**SRT Not Eligible**	**Not Evaluable**
Proceed With SRT	1	1 (100.0)	0	0	0
SRT Eligible	7	0	1 (14.3)	6 (85.7)	0
Not SRT Eligible	30	1 (3.3)	1 (3.3)	27 (90.0)	1 (3.3)
Not Evaluable	0	0	0	0	0
Total	38	2 (5.3)	2 (5.3)	33 (86.8)	1 (2.6)

ITT = intent to treat; SRT = septal reduction therapy.
Source: MYK-461-017 Primary CSR Adhoc Table 14.2.17

5.2.12.3 安全性

5.2.12.3.1 曝露状況

二重盲検期

二重盲検期の各時点での mavacamten の投与量を Table 5.2.12.3-1 に示す。

試験を中止したプラセボ群 2 例及び Week 16 より前に SRT を実施した 4 例（mavacamten 群、プラセボ群各 2 例）を除く全ての被験者が 16 週間の二重盲検期の投与を完了した（Table 5.2.12.1-1）。治験薬の曝露期間の平均値（SD）は、投与群間で同程度であった［mavacamten 群 16.95（2.134）週、プラセボ群 16.49（2.846）週］（MYK-461-017 Primary CSR Table 14.1.5.1）。

Day 1 に mavacamten 群の全ての被験者が mavacamten 1 日 1 回 5 mg の投与を開始した。二重盲検期を通して mavacamten 5 mg の投与を継続したのは 12 例（21.4%）であった。

Week 4 に mavacamten 群の 24 例（42.9%）が 2.5 mg に減量した。このうち、9 例が Week 8 以降、3 例が Week 12 以降に開始用量の 5 mg まで増量した（MYK-461-017 Primary CSR Listing 16.2.2）。12 例（21.4%）は、残りの二重盲検期を 2.5 mg で投与を継続した。

17 例（30.4%）は Week 8 又は Week 12 に 5 mg から 10 mg に増量し、残りの二重盲検期を 10 mg で投与を継続した。10 例（17.9%）は、Week 8 に 5 mg から 10 mg、Week 12 に 10 mg から 15 mg に増量し、残りの二重盲検期を 15 mg で投与を継続した（MYK-461-017 Primary CSR Listing 16.2.2）。

Table 5.2.12.3-1: MYK-461-017: Summary of Mavacamten Dose Levels During the Double-blind Period (Safety Analysis Population)

	Mavacamten Group N = 56				
		Study Week, n (%)			
Mavacamten Daily Dose	Day 1	4	8	12	16
2.5 mg	0	24 (42.9)	15 (26.8)	12 (21.4)	12 (21.4)
5 mg	56 (100.0)	31 (55.4)	17 (30.4)	12 (21.4)	12 (21.4)
10 mg	0	0	23 (41.1)	19 (33.9)	17 (30.4)
15 mg	0	0	0	12 (21.4)	10 (17.9)
Missing	0	1 (1.8)	1 (1.8)	1 (1.8)	5 (8.9)

Note: Only the dose level observed at scheduled visits are summarized. Unscheduled visits are not shown. The missing dose data at a visit are due to (1) early treatment termination; (2) drug interruption; (3) no bottle dispensed on the scheduled visit but on an unscheduled visit; or (4) pill counts indicated no pills taken from the bottle. (5) subjects that have not reached that visit yet.
Source: MYK-461-017 Primary CSR Table 14.1.5.4

長期投与期

長期投与期（Week 56 まで）の各時点での mavacamten の投与量を Table 5.2.12.3-2 に示す。mavacamten 継続例では Day 1、mavacamten 移行例では Week 16 を起点とし、データカットオフ日までの mavacamten の曝露期間を要約した。

長期投与期に mavacamten が投与された全ての被験者（108 例）の治験薬の曝露期間の中央値（最大値～最小値）は、mavacamten 継続例で 41.79（2.9～79.1）週、mavacamten 移行例で 21.43（0.1～59.6）週であった（MYK-461-017 Primary CSR Table 14.1.5.2）。データカットオフ時点で、mavacamten 継続例の 66.1%、mavacamten 移行例の 30.8%が mavacamten の Week 32 までの投与を完了していた（MYK-461-017 Primary CSR Adhoc Table 14.1.5.6）。

mavacamten 継続例は Day 1、mavacamten 移行例は Week 16 から mavacamten の投与を 1 日 1 回 5 mg から開始した。mavacamten 投与開始後 16 週まで mavacamten 5 mg の投与を継続したのは 19 例（17.6%）（mavacamten 継続例 12 例、mavacamten 移行例 7 例、以下同順）であった。mavacamten 投与開始後 56 週の投薬情報が得られたのは 14 例（12 例、2 例）であり、2.5 mg が 1 例（1 例、0 例）、5 mg が 4 例（3 例、1 例）、10 mg が 4 例（4 例、0 例）及び 15 mg が 5 例（4 例、1 例）であった。

mavacamten 投与開始後 4 週目に 42 例（24 例、18 例）が 2.5 mg に減量した。このうち、19 例（9 例、10 例）が mavacamten 投与開始後 8 週、7 例（3 例、4 例）は mavacamten の投与開始後 16 週に開始用量の 5 mg まで増量した。12 例（12 例、0 例）は mavacamten 投与開始後 20 週まで 2.5 mg で投与を継続した。

39 例（23 例、16 例）は mavacamten 投与開始後 8 週に 5 mg から 10 mg、17 例（12 例、5 例）は mavacamten 投与開始後 12 週に 10 mg から 15 mg に増量した。

Table 5.2.12.3-2: MYK-461-017: Summary of Mavacamten Dose Levels During the 56 Weeks of Treatment (Safety Analysis Population)

	Overall Mavacamten Group N = 108										
		Weeks of Mavacamten Exposure, n (%)									
Mavacamten Daily Dose	**Day 1**	**4**	**8**	**12**	**16**	**20**	**24**	**28**	**32**	**44**	**56**
2.5 mg	0	42 (38.9)	23 (21.3)	17 (15.7)	16 (14.8)	12 (11.1)	11 (10.2)	11 (10.2)	12 (11.1)	7 (6.5)	1 (0.9)
5 mg	108 (100.0)	54 (50.0)	29 (26.9)	21 (19.4)	19 (17.6)	8 (7.4)	10 (9.3)	9 (8.3)	12 (11.1)	6 (5.6)	4 (3.7)
10 mg	0	0	39 (36.1)	33 (30.6)	30 (27.8)	15 (13.9)	13 (12.0)	11 (10.2)	19 (17.6)	12 (11.1)	4 (3.7)
15 mg	0	0	0	17 (15.7)	12 (11.1)	9 (8.3)	7 (6.5)	6 (5.6)	8 (7.4)	6 (5.6)	5 (4.6)
Missing	0	12 (11.1)	17 (15.7)	20 (18.5)	31 (28.7)	64 (59.3)	67 (62.0)	71 (65.7)	57 (52.8)	77 (71.3)	94 (87.0)

Note: Only the dose level observed at scheduled visits are summarized. Unscheduled visits are not shown.
The missing dose data at a visit are due to (1) early treatment termination; (2) drug interruption; (3) no bottle dispensed on the scheduled visit but on an unscheduled visit; or (4) pill counts indicated no pills taken from the bottle; (5) subjects that have not reached that visit yet.
Source: MYK-461-017 Primary CSR Table 14.1.5.5

5.2.12.3.2 治験実施計画書で規定した基準による治験薬の投与中止、投与中断

二重盲検期

いずれの投与群でも、治験薬の投与中止に至った有害事象は発現しなかった。

Week 16 に mavacamten 群 2 例（3.6%）の安静時 LVEF が 50%未満となり、投与中断基準に抵触した。いずれの被験者もその後 LVEF が 50%を超えるまでに回復し、Week 20 に 1 段階減量した用量で mavacamten の投与を再開した（MYK-461-017 Primary CSR Listing 16.2.1、Listing 16.2.2 及び Listing 16.6.1）。LVEF 30%以下への低下による治験薬の投与中止は認められなかった。

長期投与期

実薬投与期（Week 16～Week 32）に mavacamten 継続例の 2 例（3.6%）で安静時 LVEF 50%が未満となり、投与中断基準に抵触した。いずれの被験者も Week 24 に 1 段階減量した用量で mavacamten の投与を再開した（MYK-461-017 Primary CSR Listing 16.2.1 及び Listing 16.6.1）。LVEF が 30%以下に低下した被験者の詳細は、5.2.12.3.5 項 1)を参照のこと。

5.2.12.3.3 有害事象

長期投与期の解析では、ベースライン値には mavacamten 継続例及び mavacamten 移行例のいずれも mavacamten 初回投与前に直近で収集又は評価されたデータを用いた。

1) 有害事象の概要

全ての安全性データには、二重盲検期の安全性解析対象集団及び長期投与期のデータカットオフ時点までの中間解析結果を含めた。

二重盲検期では、ベースラインから Week 16 までの全ての安全性評価項目を mavacamten 群とプラセボ群とで比較した。二重盲検期間中に死亡は認められなかった。

長期の安全性は、mavacamten の総投与期間（長期投与期とする）に基づき要約した。したがって、mavacamten 継続例では Day 1 以降、mavacamten 移行例では Week 16 以降に発現した事象を集計した。

二重盲検期及び長期投与期に認められた有害事象の概要を Table 5.2.12.3-3 に示す。

Table 5.2.12.3-3: MYK-461-017: Overall Adverse Event Summary (Safety Analysis Population)

	Double-Blind		Long-Term Follow-Up	
	Mavacamten N = 56 n (%)	Placebo N = 55 n (%)	Previous Mavacamten (N = 56) n (%)	Previous Placebo (N = 52) n (%)
Number of Subjects with:				
At least 1 AE leading to death	0	0	0	1 (1.9)
At least 1 on treatment SAE	3 (5.4)	1 (1.8)	5 (8.9)	4 (7.7)
At least 1 study drug-related AE	9 (16.1)	9 (16.4)	10 (17.9)	7 (13.5)
At least 1 AE leading to study discontinuation	0	0	0	1 (1.9)
At least 1 AE leading to permanent treatment discontinuation	0	0	0	2 (3.8)
At least 1 AE leading to drug interruptions	4 (7.1)	1 (1.8)	5 (8.9)	0
Adverse Events				
At least 1 on treatment AE	41 (73.2)	34 (61.8)	49 (87.5)	32 (61.5)
Adverse Events of Special Interest				
At least 1 on treatment AESI	0	0	0	2 (3.8)
Adverse Events of Clinical Interest				
At least 1 on treatment AECI	24 (42.9)	12 (21.8)	29 (51.8)	13 (25.0)
Other Adverse Events of Interest				
At least 1 on treatment OAEI	0	5 (9.1)	1 (1.8)	0

AE = adverse event; AECI = adverse event of clinical interest; AESI = adverse event of special interest; OAEI = other adverse event of interest; SAE = serious adverse event; SRT = septal reduction therapy.
Source: MYK-461-017 Primary CSR Tables 14.3.2.10, 14.3.2.10.1, 14.3.2.7, 14.3.2.7.1, 14.3.2.6, 14.3.2.6.1, 14.3.2.11, 14.3.2.11.1, 14.3.2.1, 14.3.2.1.1, 14.3.2.11.2, 14.3.2.11.3, 14.3.2.2, 14.3.2.2.1, 14.3.2.12, 14.3.2.12.1, 16.4.8, 16.4.9, 16.4.10, 16.4.11

2) 比較的よくみられる有害事象

試験期間中に発現した全ての有害事象を Appendix 3（二重盲検期）及び Appendix 4（長期投与期）、いずれかの投与群で発現割合が 5%以上であった有害事象を Table 5.2.12.3-4 に示す。

<u>二重盲検期</u>

有害事象の発現割合は、プラセボ群と比較して mavacamten 群で高かった（mavacamten 群 73.2%、プラセボ群 61.8%）。比較的よくみられた有害事象（発現割合が 5%以上）は、mavacamten 群では疲労（8.9%）、心房細動、悪心、浮動性めまい、呼吸困難及び発疹（各 7.1%）並びに尿路感染及び高血

圧（各 5.4%）、プラセボ群では心室性頻脈及び頭痛（各 9.1%）並びに浮動性めまい及び呼吸困難（各 5.5%）であった。

長期投与期

有害事象の発現割合は、mavacamten 継続例で 87.5%（49 例）、mavacamten 移行例で 61.5%（32 例）に認められ、多くの被験者が 1 件以上の有害事象を発現した。また、死亡に至った有害事象が mavacamten 移行例の 1 例（1.9%）に認められた。比較的よくみられた有害事象（全体の発現割合が 5%以上）は、mavacamten 継続例では疲労（14.3%）、心房細動、動悸、悪心、関節痛及び浮動性めまい（各 8.9%）、徐脈、胸痛、COVID-19、呼吸困難、発疹及び高血圧（各 7.1%）並びに便秘、尿路感染、駆出率減少、SARS-CoV-2 検査陽性、頭痛、体位性めまい、労作性呼吸困難、脱毛症及び接触皮膚炎（各 5.4%）、mavacamten 移行例では頭痛（9.6%）、浮動性めまい及び労作性呼吸困難（各 7.7%）並びに呼吸困難及び高血圧（各 5.8%）であった。

Table 5.2.12.3-4: MYK-461-017: Common Adverse Events Reported for ≥ 5% of Subjects in Any Treatment Group (Safety Analysis Population)

System Organ Class Preferred Term	Double-Blind		Long-Term Follow-Up	
	Mavacamten N = 56 n (%)	Placebo N = 55 n (%)	Previous Mavacamten (N = 56) n (%)	Previous Placebo (N = 52) n (%)
Common AEs in ≥ 5% of subjects in any treatment group				
At least 1 on treatment AE	41 (73.2)	34 (61.8)	49 (87.5)	32 (61.5)
Cardiac disorders	10 (17.9)	6 (10.9)	14 (25.0)	4 (7.7)
Atrial fibrillation	4 (7.1)	0	5 (8.9)	2 (3.8)
Palpitations	2 (3.6)	2 (3.6)	5 (8.9)	2 (3.8)
Bradycardia	2 (3.6)	0	4 (7.1)	0
Ventricular tachycardia	0	5 (9.1)	0	0
Gastrointestinal disorders	12 (21.4)	7 (12.7)	17 (30.4)	5 (9.6)
Nausea	4 (7.1)	1 (1.8)	5 (8.9)	0
Constipation	2 (3.6)	2 (3.6)	3 (5.4)	2 (3.8)
General disorders and administration site conditions	9 (16.1)	6 (10.9)	16 (28.6)	6 (11.5)
Fatigue	5 (8.9)	2 (3.6)	8 (14.3)	2 (3.8)
Chest pain	0	1 (1.8)	4 (7.1)	0
Infections and infestations	6 (10.7)	8 (14.5)	14 (25.0)	9 (17.3)
Urinary tract infection	3 (5.4)	1 (1.8)	3 (5.4)	2 (3.8)
COVID-19	2 (3.6)	2 (3.6)	4 (7.1)	2 (3.8)
Investigations	11 (19.6)	9 (16.4)	15 (26.8)	4 (7.7)

Table 5.2.12.3-4: MYK-461-017: Common Adverse Events Reported for ≥ 5% of Subjects in Any Treatment Group (Safety Analysis Population)

System Organ Class Preferred Term	Double-Blind		Long-Term Follow-Up	
	Mavacamten N = 56 n (%)	Placebo N = 55 n (%)	Previous Mavacamten (N = 56) n (%)	Previous Placebo (N = 52) n (%)
Ejection fraction decreased	2 (3.6)	0	3 (5.4)	2 (3.8)
SARS-CoV-2 test positive	1 (1.8)	1 (1.8)	3 (5.4)	1 (1.9)
Musculoskeletal and connective tissue disorders	11 (19.6)	4 (7.3)	15 (26.8)	4 (7.7)
Arthralgia	2 (3.6)	0	5 (8.9)	2 (3.8)
Nervous system disorders	10 (17.9)	9 (16.4)	17 (30.4)	9 (17.3)
Dizziness	4 (7.1)	3 (5.5)	5 (8.9)	4 (7.7)
Headache	2 (3.6)	5 (9.1)	3 (5.4)	5 (9.6)
Dizziness postural	1 (1.8)	0	3 (5.4)	0
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	6 (10.7)	5 (9.1)	12 (21.4)	8 (15.4)
Dyspnoea	4 (7.1)	3 (5.5)	4 (7.1)	3 (5.8)
Dyspnoea exertional	1 (1.8)	2 (3.6)	3 (5.4)	4 (7.7)
Skin and subcutaneous tissue disorders	9 (16.1)	5 (9.1)	14 (25.0)	2 (3.8)
Rash	4 (7.1)	0	4 (7.1)	0
Alopecia	2 (3.6)	0	3 (5.4)	0
Dermatitis contact	2 (3.6)	0	3 (5.4)	1 (1.9)
Vascular disorders	6 (10.7)	3 (5.5)	7 (12.5)	5 (9.6)
Hypertension	3 (5.4)	2 (3.6)	4 (7.1)	3 (5.8)

Source: MYK-461-017 Primary CSR Tables 14.3.2.2, 14.3.2.2.1

3) 副作用

治験薬との関連ありと判定された有害事象を Appendix 5（二重盲検期）及び Appendix 6（長期投与期）に示す。

<u>二重盲検期</u>

治験薬との関連ありと判定された有害事象の発現割合は、投与群間で同程度であった（mavacamten 群 16.1%、プラセボ群 16.4%）。発現割合が 2%以上であった事象は、mavacamten 群では悪心、疲労及び駆出率減少（各 3.6%）、プラセボ群では頭痛（3.6%）であった（MYK-461-017 Primary CSR Table 14.3.2.6）。

長期投与期

治験薬との関連ありと判定された有害事象の発現割合は、mavacamten 継続例で 17.9%、mavacamten 移行例で 13.5%であった。2%以上に認められた事象は、mavacamten 継続例では疲労及び駆出率減少（各 5.4%）、悪心及び平衡障害（各 3.6%）、mavacamten 移行例では労作性呼吸困難（7.7%）、駆出率減少（3.8%）であった（MYK-461-017 Primary CSR Table 14.3.2.6.1）。

4) 重症度別の有害事象

二重盲検期

有害事象の重症度は、大部分が軽度（mavacamten 群 64.8%、プラセボ群 67.4%、以下同順）又は中等度（32.8%、30.5%）であった。重度の有害事象は、mavacamten 群で 3 例に計 3 件（疲労、COVID-19、呼吸困難）、プラセボ群で 1 例に計 2 件（背部痛、大動脈瘤）認められた（MYK-461-017 Primary CSR Table 14.3.2.4）。

長期投与期

有害事象の重症度は、大部分が軽度（mavacamten 継続例 64.0%、mavacamten 移行例 55.6%、以下同順）又は中等度（32.2%、41.7%）であった。重度以上の有害事象は、mavacamten 継続例の 4 例に計 9 件（心房細動、大腸穿孔、腸壁気腫症、疲労、COVID-19、クロストリジウム・ディフィシレ感染、呼吸困難、喘息、急性呼吸不全）認められ、2 例以上に発現した事象はなかった。このうち、急性呼吸不全は生命を脅かす事象と判定された。また、重度以上の有害事象は、mavacamten 移行例の 2 例に計 3 件（胃食道逆流性疾患、心突然死、労作性呼吸困難）認められ、このうち 1 例は心突然死により死亡に至った（MYK-461-017 Primary CSR Table 14.3.2.4.1、Listing 16.4.1）。

5.2.12.3.4　死亡及び重篤な有害事象

1) 死亡

二重盲検期

いずれの投与群でも死亡は認められなかった（MYK-461-017 Primary CSR Table 14.3.2.10）。

長期投与期

mavacamten 移行例の 1 例で、Week 56 に心突然死が報告された（MYK-461-017 Primary CSR Table 14.3.2.10.1、Listing 16.4.1）。本被験者は、スクリーニング時に NYHA 心機能分類 III 度と診断され、心エコー検査による LVEF が 69%、安静時 LVOT 圧較差が 18.54 mmHg、VLVOT 圧較差が 80.17 mmHg、運動負荷後の LVOT 圧較差が 23.79 mmHg 及び NT-proBNP が 885 ng/L であった。スクリーニング時に労作性呼吸困難が確認されたが、動悸、疲労又は胸痛は認められなかった。本被験者はプラセボの投与から開始して、Week 16 に mavacamten 5 mg の投与を開始し、Week 28 に 10 mg に増量された。Week 32 での NYHA 心機能分類は II 度、心エコー検査による LVEF は 57%（LVOT 圧較差は 6.1 mmHg）及び NT-proBNP は 877 ng/L であった。Week 56 に治験実施医療機関で測定した

LVEF が 30%に低下し（中央判定機関で評価した心エコー検査による LVEF は 50%超）、安静時及びバルサルバ負荷後の LVOT 圧較差が 0 mmHg 及び NT-proBNP が 4431 ng/L となり、mavacamten の投与を中止した。最終投与は中止前日であった。本被験者は最終投与（Day 392）から 3 日目にかびアレルギーに起因する軽度の喘息と診断され、最終投与後 5 日目に心突然死により死亡した。本事象は MACE として報告された他、治験薬との関連ありと判定された（MYK-461-017 Primary CSR 8.3.1 項）。剖検の結果、冠動脈アテローム硬化症、肺線維症及び肺炎も認められた。

2)　重篤な有害事象

二重盲検期

重篤な有害事象の発現割合は、プラセボ群と比較して mavacamten 群で高かった［mavacamten 群 5.4%（56 例中 3 例）、プラセボ群 1.8%（55 例中 1 例）］（MYK-461-017 Primary CSR Table 14.3.2.8）。事象の内訳は、mavacamten 群で心房細動が 2 例、COVID-19 が 1 例、プラセボ群でアルコール中毒が 1 例であった。このうち、mavacamten 群の心房細動 1 例は治験薬との関連ありと判定された（MYK-461-017 Primary CSR Table 14.3.2.9）。

長期投与期

重篤な有害事象の発現割合は、mavacamten 継続例で 8.9%（56 例中 5 例）、mavacamten 移行例で 7.7%（52 例中 4 例）であった。事象の内訳は、mavacamten 継続例で心房細動が 3 例、大腸穿孔、腸壁気腫症、COVID-19、クロストリジウム・ディフィシレ感染、急性呼吸不全及び肺塞栓症が各 1 例、mavacamten 移行例でうっ血性心不全、胃食道逆流性疾患、心突然死、転倒、腎結石症及び末梢静脈疾患が各 1 例であった（MYK-461-017 Primary CSR Table 14.3.2.8.1）。このうち、mavacamten 継続例の 1 例に認められた急性呼吸不全は SRT 処置後の合併症であり、当該被験者は処置の約 3 週間前に mavacamten の投与を中止していた。

治験薬との関連ありと判定された重篤な有害事象は、mavacamten 継続例で心房細動（1 例）、mavacamten 移行例でうっ血性心不全及び心突然死（各 1 例）であった。心房細動及びうっ血性心不全は回復した（MYK-461-017 Primary CSR Table 14.3.2.9.1、Listing 16.4.2）。心突然死の詳細は、5.2.12.3.4 項 1)を参照のこと。

5.2.12.3.5　重要な有害事象

1)　投与中止に至った有害事象

二重盲検期

いずれの投与群でも、治験薬の投与中止に至った有害事象は認められなかった（MYK-461-017 Primary CSR Table 14.3.2.11）。

長期投与期

治験薬の投与中止に至った有害事象は、mavacamten 移行例 2 例（3.8%）に認められた。いずれの事象も駆出率減少（LVEF が 30%以下に低下）であった（MYK-461-017 Primary CSR Table 14.3.2.11.1）。投与中止に至った有害事象の詳細は以下のとおりであった（MYK-461-017 Primary CSR Listing 16.1.1、Listing 16.4.5）。

- 駆出率減少（非重篤、治験薬との関連あり）：Day 392 に mavacamten の投与中止基準（LVEF が 30%以下に低下）に抵触したため、治験薬の投与を中止した。Day 393 に駆出率減少が発現し、その後も未回復であった。本事象は治験薬との関連ありと判定された。当該被験者は Day 397 に発現した心突然死により死亡に至り、治験を中止した（5.2.12.3.4 項 1)を参照）。
- 駆出率減少（非重篤、治験薬との関連あり）：Day 230 に駆出率減少が発現した。同日、mavacamten の投与中止基準（LVEF が 30%以下に低下）に抵触したため、治験薬の投与を中止した。本事象は Day 234 に回復した。本事象は治験薬との関連ありと判定された。

2) 投与中断に至った有害事象

二重盲検期

治験薬の投与中断に至った有害事象は、mavacamten 群で 4 例（7.1%）、プラセボ群で 1 例（1.8%）に認められた（MYK-461-017 Primary CSR Table 14.3.2.11.2）。mavacamten 群では、駆出率減少が 2 例、心房細動、動悸、疲労及び呼吸困難が各 1 例、プラセボ群では、浮動性めまい及び呼吸困難が各 1 例に認められた。COVID-19 により治験薬の投与を中断した被験者はいなかった（MYK-461-017 Primary CSR Table 14.3.2.18）。

長期投与期

治験薬の投与中断に至った有害事象は、mavacamten 継続例の 5 例（8.9%）に認められ、駆出率減少 3 例、心房細動、動悸、疲労及び呼吸困難各 1 例であった（MYK-461-017 CSR Table 14.3.2.11.3）。

5.2.12.3.6　器官別又は症候群別の有害事象

1) 特に注目すべき有害事象

二重盲検期

特に注目すべき有害事象（症候性過量投与、妊娠、LVEF 30%以下への低下）は認められなかった（MYK-461-017 Primary CSR Table 14.3.2.12、Table 14.3.2.13）。

長期投与期

特に注目すべき有害事象は、mavacamten 移行例の 2 例（3.8%）に認められ、駆出率減少（心エコー検査による LVEF が 30%以下）であった（MYK-461-017 Primary CSR Table 14.3.2.12.1）。症候性過量投与（MYK-461-017 Primary CSR Table 14.3.2.13.1）及び妊娠は認められなかった（MYK-461-017 Primary CSR Table 14.3.2.12.1）。

2) 臨床的に注目すべき事象

二重盲検期

二重盲検期に発現した臨床的に注目すべき事象の概要を Table 5.2.12.3-5 に示す。

臨床的に注目すべき事象は、mavacamten 群の 24 例（42.9%）に 43 件、プラセボ群の 12 例（21.8%）に 19 件報告された。

Table 5.2.12.3-5: MYK-461-017: Treatment-Emergent Adverse Events of Clinical Interest - Double-blind Period (Safety Analysis Population)

ECI Categories	Mavacamten (N=56) n (%)	Placebo (N=55) n (%)
Total Number of Treatment-Emergent Adverse Events for ECI	43	19
Number of Subjects with at Least One Treatment-Emergent Adverse Event for ECI	24 (42.9)	12 (21.8)
Cardiovascular: MACE	0	0
Cardiovascular: Atrial Fibrillation	5 (8.9)	0
Cardiovascular: Cardiac Failure and Decreased LVEF	2 (3.6)	0
Cardiovascular: Ventricular Arrhythmias	0	5 (9.1)
Cardiovascular: Syncope/Presyncope [broad]	7 (12.5)	3 (5.5)
Cardiovascular: Syncope/Presyncope [narrow]	1 (1.8)	0
Cardiovascular: Hypotension and BP	2 (3.6)	0
Cardiovascular: QTc Prolongation	1 (1.8)	0
Renal: Acute Renal Failure	0	0
Hepatic: Drug-induced Liver Injury	1 (1.8)	0
Severe Cutaneous Adverse Reactions	0	0
Gastrointestinal Events	10 (17.9)	5 (9.1)
Rhabdomyolysis/Myopathy	0	0
Autoimmune Disorders	1 (1.8)	0
Hypersensitivity (Including Anaphylaxis)	6 (10.7)	3 (5.5)
Dizziness, Syncope/Presyncope, and Fall	9 (16.1)	3 (5.5)
Dizziness	5 (8.9)	3 (5.5)
Syncope/Presyncope [narrow]	1 (1.8)	0
Fall	1 (1.8)	0
Coordination and Balance Disturbances	1 (1.8)	0
Accidents and Injuries	3 (5.4)	0

Note: n=number of subjects reporting at least one TEAE in that category. At each level of subject summarization, a subject is counted only once if the subject reported one or more events. TEAEs is defined as any AE happened after the first dose of study drug and before the last dose + 56 days.
Source: MYK-461-017 Primary CSR Table 16.4.8

(1) 心血管イベント

- 主要心血管イベント
  いずれの投与群でも MACE は認められなかった。
- 入院
  入院は mavacamten 群 5 例（8.9%）、プラセボ群 1 例（1.8%）に認められた。このうち、CV イベントによる入院は mavacamten 群の 3 例に認められ、その理由は、重篤な有害事象（いずれも心房細動）2 例、待機入院 1 例であった（MYK-461-017 Primary CSR Table 14.3.2.15、Listing 16.4.2）。mavacamten群の1例は、心房細動により2回入院した（MYK-461-017 Primary CSR 8.2.2 項）。
- 心不全、LVEF 低下、収縮期障害
  駆出率減少は mavacamten 群の 2 例（3.6%）に認められた。いずれも治験実施計画書で定義された LVEF の 50%未満への低下に該当し、無症候性かつ心不全の随伴徴候は認められなかった（MYK-461-017 Primary CSR Table 14.3.2.16）。
- 不整脈（心房細動、心房粗動、心室性頻脈性不整脈）
  心房細動は mavacamten 群の 4 例（7.1%）に認められ、心房粗動及び心室性頻脈性不整脈は認められなかった。このうち 3 例は、心房細動の既往歴を有する再発心房細動であった（MYK-461-017 Primary CSR Table 14.3.2.17、Listing 16.4.12）。
- QTcF 間隔延長、痙攣発作
  先行試験では、QTcF 間隔のベースラインが 500 ms 未満であることを登録の要件としていたが、本試験では除外基準に含めなかった。また、先行試験では QTcF 間隔延長が投与中断基準として用いられていたが、本試験では投与中断基準として取り扱わなかった。
  心電図 QT 延長（PT）の有害事象は、mavacamten 群の 1 例に認められた。本事象は非重篤であり、治験薬の用量を変更することなく回復した（MYK-461-017 Primary CSR Listing 16.4.1）。
  試験期間中に観察された QTcF 間隔の変動の詳細は 5.2.12.3.8 項 1)を参照のこと。
- 失神又は失神寸前状態
  失神及び失神寸前状態は mavacamten 群の 1 例（1.8%）に認められた。全て非重篤の事象であり、治験薬の用量を変更することなく回復した（MYK-461-017 Primary CSR Listing 16.4.1）。
- 低血圧
  低血圧は mavacamten 群の 2 例（3.6%）に認められた。全て非重篤の事象であり、治験薬の用量を変更することなく回復した（MYK-461-017 Primary CSR Listing 16.4.1）。

(2) 腎機能異常に関連する事象

いずれの投与群でも腎機能異常に関連する事象は認められなかった。

(3) 肝機能異常に関連する事象

血中ビリルビン増加が mavacamten 群の 1 例（1.8%）に認められた。本事象は非重篤であり、治験薬の用量を変更することなく回復した（MYK-461-017 Primary CSR Listing 16.4.1）。

(4) 重症皮膚副作用

いずれの投与群でも重症皮膚副作用は認められなかった。

(5) 浮動性めまい及び転倒に関連した有害事象

mavacamten 群で浮動性めまいが 4 例（7.1%）、体位性めまいが 1 例（1.8%）、プラセボ群で浮動性めまいが 3 例（5.5%）に認められた。このうち、治験薬との関連ありと判定された事象は mavacamten 群の浮動性めまい 1 例であり、未回復であった。また、治験薬との関連なしと判定された事象では、mavacamten 群の浮動性めまい及び体位性めまい各 1 例並びにプラセボ群 3 例が回復し、mavacamten 群 2 例が未回復であった。全て非重篤の事象であった（MYK-461-017 Primary CSR Listing 16.4.1）。

転倒は mavacamten 群の 1 例（1.8%）に認められた。本事象は非重篤であり、治験薬の用量を変更することなく回復した（MYK-461-017 Primary CSR Listing 16.4.1）。

(6) 消化器系異常に関連する事象

mavacamten 群で悪心が 4 例（7.1%）、便秘及び下痢が各 2 例（3.6%）、腹部不快感、腹痛及び嘔吐が各 1 例（1.8%）、プラセボ群で便秘及び下痢が各 2 例（3.6%）、鼓腸、悪心、非心臓性胸痛が各 1 例（1.8%）認められた。このうち、治験薬との関連ありと判定された事象は、mavacamten 群では悪心 2 例、腹部不快感及び嘔吐各 1 例、プラセボ群では下痢及び悪心各 1 例であり、プラセボ群の下痢（未回復）を除き、いずれも治験薬の用量を変更することなく回復した。全て非重篤の事象であった（MYK-461-017 Primary CSR Listing 16.4.1）。

(7) 横紋筋融解症及びミオパチー

いずれの投与群でも横紋筋融解症及びミオパチーは認められなかった。

(8) 自己免疫疾患

関節リウマチが mavacamten 群の 1 例（1.8%）に認められた。本事象は非重篤であり、治験薬の用量を変更することなく軽快した（MYK-461-017 Primary CSR Listing 16.4.1）。

(9) 過敏症

mavacamten 群で発疹が 4 例（7.1%）、接触皮膚炎が 2 例（3.6%）、プラセボ群で適用部位皮膚炎、湿疹及び蕁麻疹各 1 例（1.9%）に認められた。いずれも治験薬の用量を変更することなく回復又は軽快した。全て非重篤の事象であった（MYK-461-017 Primary CSR Listing 16.4.1）。

長期投与期

長期投与期に発現した臨床的に注目すべき事象の概要を Table 5.2.12.3-6 に示す。

臨床的に注目すべき事象は、mavacamten 継続例の 29 例（51.8%）に 58 件、mavacamten 移行例の 13 例（25.0%）に 25 件報告された。

Table 5.2.12.3-6: MYK-461-017: Treatment-Emergent Adverse Events of Clinical Interest - Long-term Follow-up Period (Safety Analysis Population)

ECI Categories ECI Subcategories	Previous Mavacamten (N=56) n (%)	Previous Placebo (N=52) n (%)	Total Mavacamten (N=108) n (%)
Total Number of Treatment-Emergent Adverse Events for ECI	58	25	83
Number of Subjects with at Least One Treatment-Emergent Adverse Event for ECI	29 (51.8)	13 (25.0)	42 (38.9)
Cardiovascular: MACE	0	2 (3.8)	2 (1.9)
Cardiovascular: Atrial Fibrillation	5 (8.9)	2 (3.8)	7 (6.5)
Cardiovascular: Cardiac Failure and Decreased LVEF	4 (7.1)	2 (3.8)	6 (5.6)
Cardiovascular: Ventricular Arrhythmias	0	0	0
Cardiovascular: Syncope/Presyncope [broad]	7 (12.5)	5 (9.6)	12 (11.1)
Cardiovascular: Syncope/Presyncope [narrow]	1 (1.8)	1 (1.9)	2 (1.9)
Cardiovascular: Hypotension and BP	2 (3.6)	0	2 (1.9)
Cardiovascular: QTc Prolongation	1 (1.8)	0	1 (0.9)
Renal: Acute Renal Failure	0	1 (1.9)	1 (0.9)
Hepatic: Drug-induced Liver Injury	1 (1.8)	0	1 (0.9)
Severe Cutaneous Adverse Reactions	0	0	0
Gastrointestinal Events	11 (19.6)	2 (3.8)	13 (12.0)
Rhabdomyolysis/Myopathy	0	0	0
Autoimmune Disorders	1 (1.8)	0	1 (0.9)
Hypersensitivity (Including Anaphylaxis)	7 (12.5)	4 (7.7)	11 (10.2)
Dizziness, Syncope/Presyncope, and Fall	16 (28.6)	8 (15.4)	24 (22.2)
Dizziness	9 (16.1)	5 (9.6)	14 (13.0)
Syncope/Presyncope [narrow]	1 (1.8)	1 (1.9)	2 (1.9)
Fall	2 (3.6)	1 (1.9)	3 (2.8)
Coordination and Balance Disturbances	2 (3.6)	0	2 (1.9)
Accidents and Injuries	6 (10.7)	2 (3.8)	8 (7.4)

Note: At each level of subject summarization, a subject is counted only once if the subject reported one or more of same events. During the LTE period, adverse event summary includes TEAEs occurred since the first dose of

mavacamten treatment for both groups. TEAE is defined as AEs that occurred or worsened since the first dose date of mavacamten to the last dose date + 56 days.
Source: MYK-461-017 Primary CSR Table 16.4.9

(1) 心血管イベント

- 主要心血管イベント
  mavacamten 継続例で MACE は認められなかった。mavacamten 移行例では、心突然死及びうっ血性心不全が各 1 例（1.9%）に認められた。心突然死は、LVEF が 30%に低下したため治験薬の投与を中止した後に発現した。うっ血性心不全は発現後に入院が必要となり、Week 30 前後の LVEF は 30%未満に低下した。いずれの事象も重篤で、治験薬との関連ありと判定された。うっ血性心不全は試験期間中に回復した（MYK-461-017 Primary CSR Listing 16.4.1、Listing 16.3.2）。
- 入院
  入院は mavacamten 継続例 9 例（16.1%）、mavacamten 移行例 4 例（7.7%）に認められた。このうち、CV イベントによる入院は mavacamten 継続例 4 例及び mavacamten 移行例 1 例に認められ、その理由は、重篤な有害事象 3 例（mavacamten 継続例で心房細動が 2 例、mavacamten 移行例でうっ血性心不全が 1 例）、待機入院及び SRT 実施 各 1 例であった（MYK-461-017 Primary CSR Table 14.3.2.15.1、Listing 16.4.2）。
- LVEF 低下、心不全、収縮期障害
  mavacamten 継続例では駆出率減少 3 例（5.4%）及び心不全 1 例（1.8%）、mavacamten 移行例では駆出率減少 2 例（3.8%）及びうっ血性心不全 1 例（1.9%）が認められた。mavacamten 継続例の 1 例で LVEF 低下により治験薬の投与を中断したが、治験担当医師により有害事象と判定されなかった（MYK-461-017 Primary CSR Table 14.3.2.16.1、Listing 16.4.3）。
- 不整脈（心房細動、心房粗動、心室性頻脈性不整脈）
  心房細動は mavacamten 継続例の 5 例（8.9%）、mavacamten 移行例の 2 例（3.8%）に認められた。このうち mavacamten 継続例の 3 例、mavacamten 移行例の 1 例は、心房細動の既往歴を有する再発心房細動であった。試験期間を通して心房粗動及び心室性頻脈性不整脈は認められなかった（MYK-461-017 Primary CSR Table 14.3.2.17.1、Listing 16.4.12）。
- QTcF 間隔延長、痙攣発作
  心電図 QT 延長（PT）の有害事象は、mavacamten 継続例 1 例（1.8%）に認められた。長期投与期に新たに発現した事象はなかった（MYK-461-017 Primary CSR Listing 16.4.1）。
  試験期間中に観察された QTcF 間隔の変動の詳細は 5.2.12.3.8 項 1)を参照のこと。
- 失神又は失神寸前状態
  mavacamten 継続例で失神及び失神寸前状態が 1 例（1.8%）、mavacamten 移行例で失神が 1 例（1.9%）に認められた。mavacamten 移行例の失神 1 例は、治験薬との関連ありと判定された。全て非重篤の事象であり、治験薬の用量を変更することなく回復した（MYK-461-017 Primary CSR Listing 16.4.1）。

- 低血圧
  低血圧は mavacamten 継続例の 2 例（3.6%）に認められた。長期投与期に新たに発現した事象はなかった（MYK-461-017 Primary CSR Listing 16.4.1）。

(2) 腎機能異常に関連する事象

mavacamten 移行例で急性腎障害が 1 例（1.9%）に認められた。本事象は投与中止基準に抵触し治験薬の投与を中止した後に発現した。非重篤であり、発現した翌日に回復した（MYK-461-017 Primary CSR Listing 16.4.1）。

(3) 肝機能異常に関連する事象

血中ビリルビン増加が mavacamten 継続例の 1 例（1.8%）に認められた。長期投与期に新たに発現した事象はなかった（MYK-461-017 Primary CSR Listing 16.4.1）。

(4) 重症皮膚副作用

いずれの投与群でも重症皮膚副作用は認められなかった。

(5) 浮動性めまい及び転倒に関連した有害事象

mavacamten 継続例で浮動性めまいが 5 例（8.9%）、体位性めまいが 3 例（5.4%）、労作性めまいが 1 例（1.8%）、mavacamten 移行例で浮動性めまいが 4 例（7.7%）、労作性めまいが 1 例（1.9%）に認められた。このうち、治験薬との関連ありと判定された事象は mavacamten 継続例及び mavacamten 移行例の浮動性めまい各 1 例であり、転帰はそれぞれ未回復及び回復であった。また、治験薬との関連なしと判定された事象では、mavacamten 継続例の浮動性めまい 2 例並びに体位性めまい及び労作性めまい各 1 例、mavacamten 移行例の浮動性めまい 1 例が未回復で、その他は回復した。全て非重篤の事象であった（MYK-461-017 Primary CSR Listing 16.4.1）。

転倒は mavacamten 継続例の 2 例（3.6%）、mavacamten 移行例の 1 例（1.9%）に認められた。全て非重篤の事象であり、治験薬の用量を変更することなく回復した（MYK-461-017 Primary CSR Listing 16.4.1）。

(6) 消化器系異常に関連する事象

mavacamten 継続例で悪心が 5 例（8.9%）、便秘が 3 例（5.4%）、下痢が 2 例（3.6%）、腹部不快感、腹痛及び嘔吐が各 1 例（1.8%）、mavacamten 移行例で便秘が 2 例（3.6%）認められた。このうち、治験薬との関連ありと判定された事象は、mavacamten 継続例では悪心 2 例、腹部不快感及び嘔吐各 1 例、mavacamten 移行例では便秘 1 例であった。治験薬との関連ありと判定されたこれらの事象は、未回復であった mavacamten 移行例の便秘を除き、治験薬の用量を変更することなく回復した。全て非重篤の事象であった（MYK-461-017 Primary CSR Listing 16.4.1）。

(7) 横紋筋融解症及びミオパチー

いずれの投与群でも横紋筋融解症及びミオパチーは認められなかった。

(8) 自己免疫疾患

Rheumatoid arthritis が mavacamten 継続例の 1 例（1.8%）に認められた。長期投与期に新たに発現した事象はなかった（MYK-461-017 Primary CSR Listing 16.4.1）。

(9) 過敏症

mavacamten 継続例で発疹が 4 例（7.1%）、接触皮膚炎が 3 例（5.4%）及び適用部位発疹が 1 例（1.8%）、mavacamten 移行例でアレルギー性結膜炎、接触皮膚炎、湿疹及び過敏症が各 1 例（1.9%）に認められた。治験薬との関連ありと判定された事象はなかった。いずれも治験薬の用量を変更することなく回復又は軽快した。全て非重篤の事象であった（MYK-461-017 Primary CSR Listing 16.4.1）。

5.2.12.3.7 臨床検査

1) 血液学的検査、血液生化学検査、尿検査

二重盲検期

全体として、血液学的検査値の平均値はいずれの投与群でも大きな変動はなく、Week 16 まで安定して推移した（MYK-461-017 Primary CSR 8.2.8.1 項）。血液生化学検査値の平均値は、被験者の 5%未満でしか測定できなかった間接ビリルビンを除き、概ね基準範囲内、望ましい値（コレステロール、血糖、糸球体ろ過量）又は予測値（閉経後の女性の卵胞刺激ホルモン）であり、Week 16 まで安定して推移した（MYK-461-017 Primary CSR 8.2.8.2 項）。

ベースライン及び Week 16 の尿 pH 及び比重は概ね基準範囲内であった（MYK-461-017 Primary CSR 8.2.8.4 項）。

長期投与期

全体として、いずれの投与群でも血液学的検査値及び凝固検査値、血液生化学検査値は基準範囲内であり、Week 80 まで安定して推移した（MYK-461-017 Primary CSR Table 14.3.4.1.1、Table 14.3.4.4.1、Table 14.3.4.2.1）。

顕著又は持続的な尿検査値異常は認められなかった（MYK-461-017 Primary CSR Table 14.3.4.3.1 及び Listing 16.5.3）。

2) 薬物性肝障害

肝障害は ALT、AST、アルカリホスファターゼ（ALP）及び総ビリルビン（TBL）の上昇により評価した。

二重盲検期及び長期投与期

いずれの投与群でも、ALT が基準値上限（ULN）の 3 倍超、AST が ULN の 3 倍超又は ALP が ULN の 1.5 倍超に該当した被験者はいなかった。肝酵素検査の評価では、トランスアミナーゼ上昇が TBL 上昇と併発又は先行して発現する（すなわち、Hy's Law に該当する可能性がある）場合に、薬物性肝障害の基準（ALT 又は AST が ULN の 3 倍超かつビリルビンが ULN の 2 倍超）に抵触する被験者はいなかった（MYK-461-017 Primary CSR Table 14.3.4.9、Table 14.3.4.9.1）。

5.2.12.3.8　その他の安全性評価項目

1)　ECG

二重盲検期

試験期間を通して、いずれの投与群でも、認められた ECG 異常は HCM で予想されるものであった。心電図パラメータ（心拍数、PR 間隔、QRS 幅）の平均値はベースラインから Week 16 まで安定しており、いずれの投与群でも特筆すべき変動は認められなかった（MYK-461-017 Primary CSR Table 14.3.3.1）。

ベースラインで QTcF 間隔が 450 ms を超えた被験者の割合は投与群間で同程度であり（mavacamten 群 46.4%、プラセボ群 47.3%、以下同順）、QTcF 間隔が 500 ms を超えたのは mavacamten 群の 2 例（3.6%）のみであった（MYK-461-017 Primary CSR Table 14.3.3.2）。このうち 1 例は、QTcF 間隔を延長させることが知られているジソピラミドを試験開始前から使用しており、試験期間中の QTcF 間隔は 500 ms 未満であった（430～464 ms）。もう 1 例は、ベースラインの QTcF 間隔は 524 ms、二重盲検期間中の最大 QTcF 間隔は 530 ms であった。いずれの被験者も植込み型除細動器（ICD）又はペースメーカーを装着していなかった（MYK-461-017 Primary CSR Listing 16.5.15、Listing 16.1.10）。

ベースライン後に QTcF 間隔が 450 ms を超えた被験者の割合は、プラセボ群と比較して mavacamten 群で低かった（51.8%、61.8%）。QTcF 間隔がベースラインから最大で 60 ms 超増大したのは、mavacamten 群の 2 例（3.6%）であり、いずれの被験者も QTcF 間隔がベースラインから最大で 15%増加していた（MYK-461-017 Primary CSR Table 14.3.3.2）。1 例はペースメーカーを装着しており、QTcF 間隔はベースラインで 423 ms、Week 4 で 487 ms 及び Week 16 で 477 ms であった。もう 1 例には心房細動の既往歴があり、QTcF 間隔はベースラインで 390 ms、心房細動に対する除細動後の Week 16 で 452 ms であった（MYK-461-017 Primary CSR Listing 16.1.10.2、Listing 16.5.13、Listing 16.1.9）。

mavacamten 群 14 例、プラセボ群 8 例がジソピラミドによる HCM の標準的治療を受けていた（MYK-461-017 Primary CSR Table 14.1.4.2）。ジソピラミドの投与を受けていた mavacamten 群では、ベースラインの QTcF 間隔は 423～514 ms、二重盲検期の QTcF 間隔の最大値は 432～509 ms であった。ジソピラミドの投与を受けていたプラセボ群では、ベースラインの QTcF 間隔は 427～479 ms、二重盲検期の QTcF 間隔の最大値は 454～518 ms であった。mavacamten とジソピラミドとの間に QTcF 間隔

延長に関する薬物相互作用の安全性上の懸念はなかった（MYK-461-017 Primary CSR Listing 16.1.10.2、Listing 16.5.13）。

長期投与期

試験期間を通して、いずれの投与群でも、認められた ECG 異常は HCM で予想されるものであった。心電図パラメータ（心拍数、PR 間隔、QRS 幅）はベースラインから Week 68 まで安定しており、特筆すべき変動は認められなかった（MYK-461-017 Primary CSR Table 14.3.3.1.3）。

ベースラインで QTcF 間隔が 500 ms を超えた被験者の割合は、mavacamten 継続例で 3.6%、mavacamten 移行例で 3.8%であった（MYK-461-017 Primary CSR Table 14.3.3.2.1）。ベースライン後に最大 QTcF 間隔が 500 msec を超えた被験者の割合は、mavacamten 継続例で 8.9%、mavacamten 移行例で 3.8%であった（MYK-461-017 Primary CSR Listing 16.5.15、Listing 16.4.1）。

ベースライン後に QTcF 間隔が 450 ms を超えた被験者の割合は、mavacamten 継続例で 60.7%、mavacamten 移行例で 42.3%であった。QTcF 間隔がベースラインから最大で 30 ms 超増大した被験者の割合は、mavacamten 継続例で 12.5%、mavacamten 移行例で 13.5%であった（MYK-461-017 Primary CSR Table 14.3.3.2.1）。

mavacamten 継続例 14 例、mavacamten 移行例 8 例がジソピラミドによる HCM の標準的治療を受けていた。mavacamten 継続例では、ジソピラミドと mavacamten の併用による QTcF 間隔の延長は認められなかった。mavacamten 移行例では、最大 QTcF 間隔が 536 ms が 1 例に認められたが、ベースラインの QTcF 間隔は 473 ms であった（MYK-461-017 Primary CSR Listing 16.5.15）。残る mavacamten 移行例 7 例では、ジソピラミドと mavacamten の併用による QTcF 間隔の延長は認められなかった。mavacamten とジソピラミドとの間に QTcF 間隔の延長に関する薬物相互作用の安全性上の懸念はなかった（MYK-461-017 Primary CSR Listing 16.1.10.2、Listing 16.5.15、Listing 16.5.13）。

5.2.12.4 薬物動態

二重盲検期の 16 週間を通して、血漿中薬物トラフ濃度は mavacamten 群の大部分の被験者（91.0%以上）で 700 ng/mL 以下であった。Week 16 の血漿中薬物トラフ濃度は、被験者の 33.9%で 350 ng/mL～700 ng/mL であった。Week 12 及び Week 16 で血漿中薬物トラフ濃度が 1000 ng/mL 以上に上昇したのは各 1 例（1.8%）であった（Table 5.2.12.4-1）。

Table 5.2.12.4-1: MYK-461-017: Distribution of Mavacamten Trough Concentration Over Time during the Double-Blind Period

Mavacamten Trough Concentration (ng/mL)	Mavacamten Group N = 56			
	Study Week, n (%)			
	4	8	12	16
< 200	36 (64.3)	39 (69.6)	29 (51.8)	19 (33.9)
≥ 200-≤350	13 (23.2)	10 (17.9)	13 (23.2)	13 (23.2)
>350-≤700	6 (10.7)	6 (10.7)	11 (19.6)	19 (33.9)
> 700-< 1000	0	0	0	2 (3.6)
≥ 1000	0	0	1 (1.8)	1 (1.8)
Missing	1 (1.8)	1 (1.8)	2 (3.6)	2 (3.6)

Note: Missing Concentrations may be due to 1) Missing Record 2) PK Sample was not collected
Source: MYK-461-017 Primary CSR Table 14.4.2.1

PK データが得られた大部分の被験者では、実薬投与期（Week 16～Week 32）及び長期継続投与期（Week 44～Week 56）を通して、血漿中薬物トラフ濃度が 700 ng/mL 以下であった（Table 5.2.12.4-2）。

- PK データが得られた mavacamten 移行例の 12.7%では、Week 20、Week 24 及び Week 28 で治験実施計画書に規定された用量調節を行った後、Week 32 まで血漿中薬物トラフ濃度が 350 ng/mL～700 ng/mL で推移した。
- PK データが得られた mavacamten 移行例の 5.9%は、Week 32 及び Week 44 で治験実施計画書に規定された用量調節を行った後、Week 56 まで血漿中薬物トラフ濃度が 350 ng/mL～700 ng/mL で推移した。

Table 5.2.12.4-2: Distribution of Mavacamten Trough Concentration by Weeks of Exposure from Double-Blind, Active-Controlled, and Long-Term Extension Periods

Mavacamten Trough Concentration (ng/mL)	Overall Mavacamten Group N = 102									
	Weeks of Mavacamten Exposure, n (%)									
	4	8	12	16	20	24	28	32	44	56
< 350	90 (88.2)	79 (77.5)	67 (65.7)	49 (48.0)	31 (30.4)	30 (29.4)	29 (28.4)	36 (35.3)	23 (22.5)	7 (6.9)
350 to 700	9 (8.8)	13 (12.7)	19 (18.6)	28 (27.5)	16 (15.7)	11 (10.8)	11 (10.8)	13 (12.7)	13 (12.7)	6 (5.9)
> 700 to < 1000	0	0	2 (2.0)	5 (4.9)	0	1 (1.0)	1 (1.0)	3 (2.9)	0	0
≥ 1000	0	0	2 (2.0)	2 (2.0)	1 (1.0)	0	0	1 (1.0)	0	0
Missing	3 (2.9)	10 (9.8)	12 (11.8)	18 (17.6)	54 (52.9)	60 (58.8)	61 (59.8)	49 (48.0)	66 (64.7)	89 (87.3)

Note: Missing Concentrations may be due to 1) Missing Record 2) PK Sample was not collected, 3) Subjects that have not reached that visit yet
Source: MYK-461-017 Primary CSR Table 14.4.2

5.3 MYK-461-006 試験（参考資料：モジュール 5.3.5.1-3）

5.3.1 試験の標題

A Randomized, Double-blind, Placebo-controlled, Concentration-guided, Exploratory Study of Mavacamten (MYK-461) in Patients with Symptomatic Non-obstructive Hypertrophic Cardiomyopathy (nHCM) and Preserved Left Ventricular Ejection Fraction

5.3.2 治験実施施設及び地域

米国 26 施設

5.3.3 試験期間

試験開始日（最初の被験者のスクリーニング日）：2018 年 3 月 [redacted] 日

試験終了日（最後の被験者の最終来院日）：2020 年 1 月 7 日

5.3.4 試験の相

第 2 相

5.3.5 目的

5.3.5.1 主要目的

症候性非閉塞性肥大型心筋症（nHCM）患者を対象に、mavacamten（開発コード：BMS-986427 又は MYK-461）を 16 週間投与したときの安全性及び忍容性を評価する。

5.3.5.2 探索的目的

- mavacamten を 16 週間投与したときの最高酸素摂取量（pVO_2）を指標とし、運動耐容能に及ぼす効果を評価する
- mavacamten の濃度と薬力学（PD）反応との関係（例：心エコーによる拡張機能及び収縮機能の測定）を評価する
- mavacamten を 16 週間投与したときの症状及び Quality of Life（QOL）に対する効果を評価する
- mavacamten を 16 週間投与したときの循環血中のヒト脳性ナトリウム利尿ペプチド前駆体 N 端フラグメント（NT-proBNP）に対する効果を評価する
- mavacamten を 16 週間投与したときの身体活動量に及ぼす効果を、加速度センサー式活動量計を用いて評価する
- mavacamten を 16 週間投与後約 8 週間中止したときの mavacamten の効果の可逆性を評価する

5.3.5.3 薬物動態

mavacamten の薬物動態（PK）特性を検討する。

5.3.6　試験デザイン

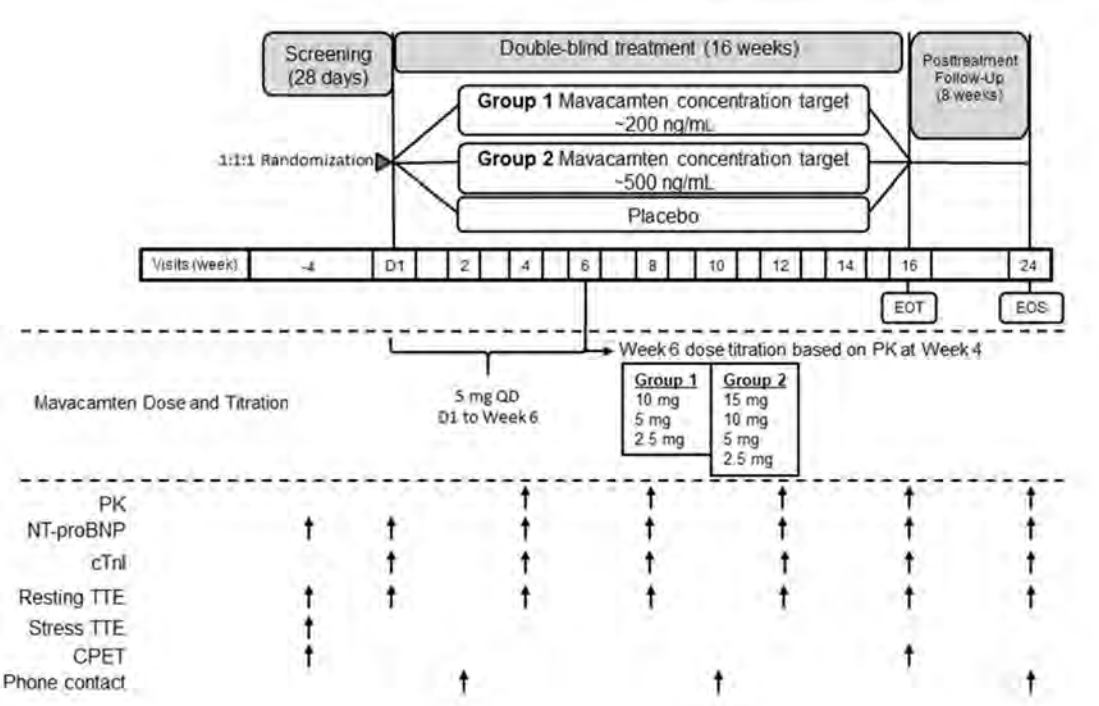
本試験は、症候性 nHCM 患者を対象とした第 2 相、多施設共同、ランダム化、二重盲検、プラセボ対照探索試験である。試験デザインの概略を Figure 5.3.6-1 に示す。

本試験はスクリーニング期（28 日間）、二重盲検期（Day 1 から Week 16）、追跡調査期（Week 16 から Week 24）から構成された。Day 1 に適格被験者を mavacamten（目標トラフ濃度を約 200 ng/mL 又は約 500 ng/mL とする実薬群 2 群）又はプラセボに 1:1:1 の比でランダムに割り付ける計画とした。ランダム化の層別因子は、β 遮断薬の併用（有、無）及び運動負荷方法（トレッドミル、自転車）とした。治験薬を 1 日 1 回 16 週間投与し、投与終了後 8 週間追跡調査した。

実薬群の開始用量は、いずれも mavacamten 5 mg を 1 日 1 回とし、Week 4 の血漿中薬物濃度に基づき、Week 6 に目標トラフ濃度に到達するように用量を調節した。

本文書内では、mavacamten の目標トラフ濃度が約 200 ng/mL の投与群を 200 ng/mL 群、約 500 ng/mL の投与群を 500 ng/mL 群、mavacamten を投与された被験者全体を mavacamten 群と表記した。

Figure 5.3.6-1:　MYK-461-006: Study Schema



CPET = cardiopulmonary exercise testing; cTnI = cardiac troponin I; D = day; EOS = end of study; EOT = end of treatment; NT-proBNP = N-terminal pro brain natriuretic peptide; PK = pharmacokinetics; QD = once daily; TTE = transthoracic echocardiogram.
Study drug stopping criteria included LVEF ≤ 45%, mavacamten plasma concentration ≥ 1000 ng/mL, and Fridericia-corrected QT interval (QTcF) ≥ 500 ms.
Source: MYK-461-006 CSR Figure 1

5.3.7 被験者数（計画時及び解析時）

計画時：60 例（200 ng/mL 群、500 ng/mL 群及びプラセボ群：各 20 例）

解析時：Intention to treat（ITT）集団として 59 例（200 ng/mL 群：19 例、500 ng/mL 群：21 例、プラセボ群：19 例）

5.3.8 対象集団（選択基準及び除外基準の概要）

主な選択基準

- スクリーニング時点の年齢が 18 歳以上の男性及び女性（妊婦又は授乳婦は除く）
- 体重が 45 kg 超
- 以下の基準を少なくとも 1 つ満たす nHCM 患者［米国心臓病学会財団（ACCF）／米国心臓協会（AHA）及び欧州心臓病学会（ESC）の最新のガイドラインに基づき診断］
  - 左室壁厚が 15 mm 以上
  - 肥大型心筋症（HCM）の家族歴がある場合は、左室壁厚が 13 mm 以上
- 左室駆出率（LVEF）が 55%以上
- 安静時、バルサルバ負荷後、運動負荷後の左室流出路（LVOT）最大圧較差が 30 mmHg 未満である患者
- 心腔内圧較差が存在し、LVOT 圧較差から明確に測定できる場合は、安静時、バルサルバ負荷後、運動負荷後の心腔内最大圧較差が 30 mmHg 未満
- ニューヨーク心臓協会（NYHA）心機能分類が II 度又は III 度の患者
- 安静時 NT-proBNP 高値［300 pg/mL（ng/L）超］

上述のいずれの基準も、スクリーニング時の各検査等から判定した。なお、左室壁厚、LVOT（最大）圧較差、LVEF は中央判定機関で評価した心エコー検査結果に基づき判断した。

主な除外基準

- 左室肥大を伴うファブリー病、アミロイドーシス又はヌーナン症候群等、nHCM と類似した心肥大の原因となる浸潤性又は蓄積障害を有する患者
- スクリーニング前 6 ヵ月以内に、失神又は運動時に持続性の心室性頻脈性不整脈の既往を有する患者
- スクリーニング時の心電図評価（治験担当医師判定）により、発作性又は間欠性の心房細動の所見が認められた患者
- 持続性若しくは永続性の心房細動を有し、スクリーニング前 4 週間以上にわたり抗凝固療法を受けていない、又は、スクリーニング前 6 ヵ月以内に適切に心拍数がコントロールされていない患者（ただし、抗凝固療法を受けており、心拍数が適切にコントロールされている持続性又は永続性の心房細動を有する患者は組入れ可とした）
- スクリーニング前 14 日以内に、ジソピラミド若しくは ranolazine を服用している、又は試験期間中にジソピラミド若しくは ranolazine の治療を予定している患者

- β 遮断薬、ベラパミル又はジルチアゼムを併用している場合、スクリーニング前 14 日以内に用量調節をした患者
- β 遮断薬とベラパミル又は β 遮断薬とジルチアゼムを併用している、又は試験期間中に併用を予定している患者
- スクリーニング前 6 ヵ月以内に侵襲的中隔縮小治療（SRT）（外科的筋切除術又は経皮的アルコール中隔焼灼術）を受けた患者（SRT の治療歴がある場合、スクリーニング時に壁厚の診断基準及び他の全ての適格性基準を満たしていなければならない）
- 安静時又は運動負荷後の LVOT 又は心腔内圧較差が 30 mmHg 超の情報が記録されている患者（ただし、その後 SRT を受けた患者は組入れ可とした）
- Fridericia の式で補正した QT（QTcF）間隔が 480 msec を越える患者、又は治験担当医師が被験者の安全性にリスクが生じると判断したその他の心電図異常（例：Mobitz II 型第 2 度房室ブロック）が認められる患者

5.3.9 治験薬及び投与方法

5.3.9.1 被験薬、用法及び用量、投与期間

mavacamten 1 カプセル（2.5 mg、5 mg、10 mg 又は 15 mg）を、1 日 1 回 16 週間経口投与した。

用量調節基準

mavacamten の開始用量は 5 mg とし、Day 1～Week 6 まで 1 日 1 回経口投与した。Week 6 の来院時に、Week 4 の血漿中薬物濃度に基づき、血漿中薬物トラフ濃度の平均値が 200 ng/mL 群の被験者では約 200 ng/mL（推定 90%の被験者が 122～429 ng/mL の範囲）、500 ng/mL 群の被験者では約 500 ng/mL（推定 90%の被験者が 281～659 ng/mL の範囲）に到達するように mavacamten の用量を調節した（Table 5.3.9.1-1）。Week 6～Week 16 までは、上記に従い調節された用量の mavacamten 1 カプセル（2.5 mg、5 mg、10 mg 又は 15 mg）で 1 日 1 回経口投与した。

Table 5.3.9.1-1: MYK-461-006: Mavacamten Dose Titration Guideline

Mavacamten Group	Mavacamten Concentration at Week 4	At Week 6
200 ng/mL	> 450 ng/mL	Decrease to 2.5 mg
	≥ 110 ng/mL to ≤ 450 ng/mL	Remain at 5 mg
	< 110 ng/mL	Increase to 10 mg
500 ng/mL	> 450 ng/mL	Decrease to 2.5 mg
	≥ 300 ng/mL to ≤ 450 ng/mL	Remain at 5 mg
	≥ 175 ng/mL to < 300 ng/mL	Increase to 10 mg
	< 175 ng/mL	Increase to 15 mg

Subjects in the placebo group had the same assessments as those in the mavacamten group.
Source: MYK-461-006 CSR Table 3

主な投与中止基準

以下のいずれかの基準に該当した場合、治験薬の投与を永続的に中止した。

- 安静時 LVEF が 45%以下に低下する
- 血漿中薬物濃度が 1000 ng/mL 以上に上昇する
- QTcF 間隔が 500 ms 以上

5.3.9.2 対照薬、用法及び用量、投与期間

プラセボ 1 カプセルを、1 日 1 回 16 週間経口投与した。

5.3.10 主な評価項目

5.3.10.1 安全性

- 試験治療下で発現した有害事象、特に注目すべき有害事象、並びに試験治療下で発現した重篤な有害事象の発現割合及び重症度
- 臨床検査値異常の発現割合
- バイタルサインのベースラインからの変化量

なお、治験薬の初回投与から最終投与後 56 日（Week 24）までに報告された事象を、試験治療下で発現した有害事象（以下、有害事象）と定義した。

器官別又は症候群別の有害事象

特に注目すべき有害事象を規定し、カテゴリーごとに要約した。特に注目すべき有害事象は、過量投与、LVEF の低下（30%以下）（治験実施医療機関で実施した心エコー検査により判定）及び妊娠とした。これらの事象は事前に規定され、発現時には追加で情報を収集した。過量投与とは、予定より 1 カプセル以上多い量の治験薬を服用すること、又は服用した可能性があることと定義した。

5.3.10.2 有効性

- Week 16 の pVO_2 のベースラインからの変化量
- Week 16 の NYHA 心機能分類のベースラインからの変化
- Week 16 までの収縮機能（例：LVEF）の心エコー指標のベースラインからの変化
- Week 16 までの拡張機能［例：中隔側及び側壁側の拡張早期僧帽弁輪最大運動速度（e'）、e' に対する拡張早期最大血流速度（E）の比（E/e'）、心房収縮期最大血流速度に対する拡張早期最大血流速度の比（E/A）、肺動脈収縮期圧、左房径］の心エコー指標のベースラインからの変化
- Week 16 の加速度センサー式活動量計を用いて評価した 1 日歩数のベースラインからの変化量
- Week 16 の安静時（運動負荷前）及び最大運動負荷後の NT-proBNP のベースラインからの変化量
- Week 16 での臨床反応（複合評価項目）：以下のいずれかを達成した場合と定義した
  - 心肺運動負荷試験（CPET）で測定された pVO_2 の 1.5 mL/kg/min 以上の増加、かつ NYHA 心機能分類の 1 度以上の改善

– pVO_2 の 3.0 mL/kg/min 以上の増加、かつ NYHA 心機能分類の悪化なし

- Week 16 までの Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire（KCCQ）スコアのベースラインからの変化量
- Week 16 までの EuroQol 5-dimensions 5-level（EQ-5D-5L）スコアのベースラインからの変化量
- Week 16 までの Hypertrophic Cardiomyopathy Symptom Questionnaire（HCMSQ）スコアのベースラインからの変化量
- Week 16 までの患者による改善度の全般的印象評価尺度（PGIC）及び患者による重症度の全般的印象評価尺度（PGIS）質問票スコアのベースラインからの変化量
- Week 16 から Week 24 までの収縮機能（例：LVEF）の心エコー指標のベースラインからの変化
- Week 16 から Week 24 までの拡張機能（e'、E/e'、E/A、肺動脈収縮期圧、左房径）の心エコー指標の変化
- Week 16 から Week 24 までの NYHA 心機能分類、KCCQ スコア、EQ-5D-5L スコア、HCMSQ スコア、並びに PGIC 及び PGIS 質問票スコアの変化量
- Week 16 から Week 24 までの安静時 NT-proBNP の変化量

5.3.10.3 薬物動態

mavacamten の血漿中濃度

5.3.11 統計手法

5.3.11.1 被験者数の設定

目標被験者数は、今後実施予定の試験での適切なエフェクトサイズを推定するとともに、ばらつきに関する推定値が得られる十分な被験者数として、約 60 例（200 ng/mL 群、500 ng/mL 群、プラセボ群：各 20 例）と設定した。

5.3.11.2 解析対象集団

各解析対象集団の定義を以下に示す。

- ITT 集団：治験薬投与の有無を問わず、ランダム化された全ての被験者
- 安全性解析対象集団：ランダム化され、治験薬を 1 回以上投与された被験者
- PK 解析対象集団：ランダム化され、治験薬を 1 回以上投与された被験者のうち、1 回以上血漿中薬物濃度を測定できた被験者
- PK/PD 解析対象集団：ランダム化され、治験薬を 1 回以上投与された被験者のうち、1 回以上血漿中薬物濃度を測定され、ベースライン後の PD データが得られた全ての被験者（ベースライン後の PD データの評価時点は、血漿中薬物濃度の評価時点と 1 つ以上一致していることとした）

5.3.11.3 有効性

有効性の結果は、ITT 集団を対象として示した。有効性評価項目の解析では、ベースライン及びベースライン後の評価時点、ベースラインからの変化量、並びに Week 16 から Week 24 までの変化量の記述統計量を示し、必要に応じて群間差の推定値及び 95%信頼区間（CI）を算出した。

臨床反応（複合評価項目）について、以下のいずれかを達成した被験者数及び割合を示した。

- CPET で測定された pVO_2 の 1.5 mL/kg/min 以上の増加、かつ NYHA 心機能分類の 1 度以上の改善
- pVO_2 の 3.0 mL/kg/min 以上の増加、かつ NYHA 心機能分類で悪化なし

主要解析では、pVO_2、PD 反応並びに臨床的徴候及び症状に対する mavacamten の有効性を評価するため、必要に応じて、層別及び非層別 Wilcoxon-Mann-Whitney（van Elteren）検定、調整済み Cochran-Mantel-Hanszel 検定、並びに未調整のカイ二乗検定を用いて、注目するパラメータのベースラインから Week 16 までの変化量について実薬群（200 ng/mL 群、500 ng/mL 群、mavacamten 群）とプラセボ群を比較した。

5.3.11.4 安全性

安全性の結果は、安全性解析対象集団を対象として提示した。安全性データは投与群別に要約し、治験薬の初回投与日から治験薬の最終投与後 56 日（8 週間）までに収集したデータ（すなわち、試験治療下で発現した事象）を含めた。有害事象は ICH 国際医薬用語集（MedDRA）Version 21.0 を用いてコード化した。

5.3.11.5 薬物動態

mavacamten の血漿中濃度は、PK 解析対象集団を対象として投与群別に示した。血漿中薬物濃度と LVEF、pVO_2、心筋トロポニン I（cTnI）及び NT-proBNP のベースラインからの変化量との関係は、PK/PD 解析対象集団を対象として示した。

5.3.12 結果

5.3.12.1 被験者の内訳、ベースライン及び人口統計学的特性

5.3.12.1.1 被験者の内訳

被験者の内訳を Table 5.3.12.1-1 に示す。

スクリーニングされた 157 例のうち、59 例［mavacamten 群 40 例（200 ng/mL 群 19 例、500 ng/mL 群 21 例）、プラセボ群 19 例］がランダム化された。うち 58 例がランダム化後に治験薬を 1 回以上投与され、1 例（200 ng/mL 群）は心房粗動により、治験薬の投与前に試験を中止した（MYK-461-006 CSR Listing 16.2.8.1）。

16 週間の治験薬投与を完了した被験者は 53 例［mavacamten 群 34 例（200 ng/mL 群 16 例、500 ng/mL 群 18 例）、プラセボ群 19 例］であった。治験薬の投与を中止した被験者は、mavacamten 群で 5 例（200 ng/mL 群 2 例、500 ng/mL 群 3 例）であり、中止理由は有害事象又は治験実施計画書に規定された中止基準に該当したためであった。

ランダム化された 59 例中 58 例は、Week 24 までの試験を完了した。

Table 5.3.12.1-1: MYK-461-006: Subject Disposition (ITT Population)

	Mavacamten			
	[200 ng/mL] (N = 19)	[500 ng/mL] (N = 21)	Placebo (N = 19)	Overall (N = 59)
Total Number of Subjects, n (%)				
Randomized	19	21	19	59
Not Dosed	1	0	0	1
Completed Treatment	16	18	19	53
Completed Study	18	21	19	58
Discontinued Treatment	2 (10.5)	3 (14.3)	0	5 (8.5)
Adverse Event	0	1 (4.8)	0	1 (1.7)
Heart Failure Related to Systolic Dysfunction	0	1 (4.8)	0	1 (1.7)
Stopping Criteria Met	2 (10.5)	1 (4.8)	0	3 (5.1)
Discontinued Study	1 (5.3)	0	0	1 (1.7)
Adverse Event	1 (5.3)	0	0	1 (1.7)

ITT = intention to treat
Percentages are based on the ITT Population.
For the subject who was randomized but not treated, the date of randomization was used as the baseline value.
Source: MYK-461-006 CSR Table 14.1.1.3

5.3.12.1.2 解析対象集団

解析対象集団を Table 5.3.12.1-2 に示した。

ランダム化された 59 例を ITT 集団とした。58 例が治験薬の投与を受け、安全性解析対象集団に含まれた。39 例が PK 解析対象集団及び PK/PD 解析対象集団に含まれた。

Table 5.3.12.1-2: MYK-461-006: Analysis Populations (ITT Population)

	Mavacamten			
Analysis Population	[200 ng/mL] (N = 19)	[500 ng/mL] (N = 21)	Placebo (N = 19)	Overall (N = 59)
ITT Population, n (%)	19 (100.0)	21 (100.0)	19 (100.0)	59 (100.0)
Safety Population, n (%)	18 (94.7)	21 (100.0)	19 (100.0)	58 (98.3)
PK Analysis Population, n (%)	18 (94.7)	21 (100.0)	0	39 (66.1)
PK/PD Analysis Population, n (%)	18 (94.7)	21 (100.0)	0	39 (66.1)

ITT = intention to treat; PD = pharmacodynamics; PK = pharmacokinetics
Source: MYK-461-006 CSR Table 14.1.1.3

5.3.12.1.3　ベースラインの人口統計学的特性及び疾患特性

試験全体で、平均年齢（SD）は 53.9（15.70）歳であり、多くは女性（57.6%）であった。女性の割合は mavacamten 群と比較して、プラセボ群で高かった（mavacamten 群 52.5%、プラセボ群 68.4%）（Table 5.3.12.1-3）。心拍数の平均値［標準偏差（SD）］は mavacamten 群で 64.4（10.17）bpm、プラセボ群で 66.6（11.33）bpm、収縮期血圧の平均値（SD）は mavacamten 群で 123.4（15.82）mmHg、プラセボ群で 116.9（13.88）mmHg 及び拡張期血圧の平均値（SD）は mavacamten 群で 73.5（10.29）mmHg、プラセボ群で 71.0（8.58）mmHg であった（MYK-461-006 CSR Table 14.3.5）。

ベースライン時の NYHA 心機能分類は、大部分の被験者（78.0%）が II 度であり、III 度であった被験者の割合は、プラセボ群と比較して mavacamten 群で低かった（mavacamten 群 17.5%、プラセボ群 31.6%）。

本試験では、スクリーニング時点で NT-proBNP 高値（300 ng/L 超）の被験者を組み入れた［基準値上限（ULN）＝125 ng/L］。ベースライン時の NT-proBNP の中央値は、プラセボ群（967.0 ng/L）と比較して mavacamten 群（712.5 ng/L）で低かった。全体の NT-proBNP の中央値は、747.0 ng/L であった。ベースライン時の NT-proBNP が全体の中央値を上回る場合は「高値」、下回る場合は「低値」に分類した結果、ベースライン時の NT-proBNP が高値であった被験者の割合は、プラセボ群と比較して mavacamten 群で低かった（mavacamten 群 45.0%、プラセボ群 63.2%）。

ベースライン時に cTnI が検出されなかった被験者の割合は、mavacamten 群で 25.0%、プラセボ群で 42.1%であった。cTnI が検出された被験者のうち、cTnI 高値（0.03 ng/mL 超、基準集団の 99 パーセンタイル超）が認められた被験者の割合は、mavacamten 群（32.5%）とプラセボ群（31.6%）で同程度であり、これは進行中の心筋障害があることを意味していた。

β 遮断薬が多くの被験者で使用されていた（62.7%）。カルシウム拮抗薬（ベラパミル又はジルチアゼム）は 22.0%の被験者で使用されており、カルシウム拮抗薬を使用している被験者の割合はプラセボ群と比較して、mavacamten 群で高かった（mavacamten 群 25.0%、プラセボ群 15.8%）。16.9%の被験者はベースライン時に β 遮断薬及びカルシウム拮抗薬のいずれも使用していなかった。

CYP2C19 normal metabolizer の割合は 37.3%、rapid metabolizer は 28.8%、intermediate metabolizer は 22.0%であった。rapid metabolizer の割合は、500 ng/mL 群（23.8%）及びプラセボ群（21.1%）と比較して、200 ng/mL 群（42.1%）で高かった。

HCM の家族歴を有する被験者の割合は、mavacamten 群で 46.2%、プラセボ群で 42.1%であり、投与群間で同程度であった。50 歳未満の近親者に心突然死の既往歴がある被験者の割合は、mavacamten 群と比較してプラセボ群で高かった（mavacamten 群 17.9%、プラセボ群 31.6%、以下同順）。心房細動を併発している、又は既往を有する被験者の割合は、mavacamten 群と比較してプラセボ群で高かった（33.3%、52.6%）。植込み型除細動器（ICD）又はペースメーカー留置歴を有する被験者の割合は、mavacamten 群とプラセボ群で同程度であった（61.5%、68.4%）。しかし、SRT 歴（筋切除

術）を有する被験者の割合は、mavacamten 群と比較してプラセボ群で高かった（5.1%、31.6%）（MYK-461-006 CSR Table 14.1.4.3）。

mavacamten 群と比較してプラセボ群で NYHA 心機能分類が III 度の被験者の割合、NT-proBNP 及び $E/e'_{average}$ が高く、ベースラインの疾患特性に投与群間で不均衡が認められたことから、プラセボ群の疾患負荷は mavacamten 群と比較してやや大きかった可能性が示唆された。

Table 5.3.12.1-3: MYK-461-006: Subject Demographics and Baseline Characteristics (ITT Population)

	Mavacamten				
	[200 ng/mL] (N = 19)	**[500 ng/mL] (N = 21)**	**Total (N = 40)**	**Placebo (N = 19)**	**Overall (N = 59)**
Age (years)					
n	19	21	40	19	59
Mean (SD)	58.3 (13.66)	50.0 (14.66)	54.0 (14.62)	53.8 (18.20)	53.9 (15.70)
Median	58.0	51.0	55.5	59.0	56.0
Q1, Q3	49.0, 67.0	43.0, 60.0	46.0, 65.5	40.0, 69.0	45.0, 66.0
Min, Max	35, 90	18, 73	18, 90	19, 77	18, 90
Age, n (%)					
<= 49	5 (26.3)	8 (38.1)	13 (32.5)	7 (36.8)	20 (33.9)
50 - 64	6 (31.6)	10 (47.6)	16 (40.0)	6 (31.6)	22 (37.3)
>= 65	8 (42.1)	3 (14.3)	11 (27.5)	6 (31.6)	17 (28.8)
Sex, n (%)					
Male	10 (52.6)	9 (42.9)	19 (47.5)	6 (31.6)	25 (42.4)
Female	9 (47.4)	12 (57.1)	21 (52.5)	13 (68.4)	34 (57.6)
Race, n (%)					
Asian	1 (5.3)	0	1 (2.5)	0	1 (1.7)
Black or African American	1 (5.3)	1 (4.8)	2 (5.0)	0	2 (3.4)
White	17 (89.5)	18 (85.7)	35 (87.5)	17 (89.5)	52 (88.1)
Unknown	0	2 (9.5)	2 (5.0)	2 (10.5)	4 (6.8)
Baseline Weight (kg)					
n	19	21	40	19	59
Mean (SD)	85.08 (19.646)	84.29 (15.838)	84.67 (17.520)	84.69 (17.184)	84.67 (17.263)
Median	84.60	85.30	84.70	81.60	84.60
Q1, Q3	71.10, 98.10	70.40, 97.10	70.40, 97.55	70.10, 98.00	70.40, 98.00
Min, Max	59.0, 138.8	58.1, 108.4	58.1, 138.8	61.5, 126.1	58.1, 138.8

Table 5.3.12.1-3: MYK-461-006: Subject Demographics and Baseline Characteristics (ITT Population)

	Mavacamten				
	[200 ng/mL] (N = 19)	[500 ng/mL] (N = 21)	Total (N = 40)	Placebo (N = 19)	Overall (N = 59)
Baseline BSA (m^2)					
n	19	21	40	19	59
Mean (SD)	1.97 (0.266)	1.94 (0.210)	1.95 (0.236)	1.91 (0.228)	1.94 (0.232)
Median	1.95	1.96	1.95	1.87	1.94
Q1, Q3	1.80, 2.12	1.79, 2.08	1.80, 2.11	1.73, 2.11	1.78, 2.11
Min, Max	1.6, 2.6	1.6, 2.3	1.6, 2.6	1.6, 2.5	1.6, 2.6
CYP2C19 Metabolizer Phenotype, n (%)					
Normal	7 (36.8)	7 (33.3)	14 (35.0)	8 (42.1)	22 (37.3)
Rapid	8 (42.1)	5 (23.8)	13 (32.5)	4 (21.1)	17 (28.8)
Intermediate	3 (15.8)	5 (23.8)	8 (20.0)	5 (26.3)	13 (22.0)
Missing	1 (5.3)	4 (19.0)	5 (12.5)	2 (10.5)	7 (11.9)
NYHA Class, n (%)					
Class II	15 (78.9)	18 (85.7)	33 (82.5)	13 (68.4)	46 (78.0)
Class III	4 (21.1)	3 (14.3)	7 (17.5)	6 (31.6)	13 (22.0)
Baseline NT-proBNP (ng/L)					
n	19	21	40	19	59
Mean (SD)	1160.7 (859.02)	933.3 (719.41)	1041.3 (786.90)	1164.1 (817.70)	1080.8 (791.97)
Median	1003.0	680.0	712.5	967.0	747.0
Q1, Q3	381.0, 1521.0	554.0, 1066.0	546.5, 1369.5	632.0, 1944.0	554.0, 1386.0
Min, Max	197, 3414	183, 3496	183, 3496	242, 2832	183, 3496
Baseline NT-proBNP[a], n (%)					
High	11 (57.9)	7 (33.3)	18 (45.0)	12 (63.2)	30 (50.8)
Low	8 (42.1)	14 (66.7)	22 (55.0)	7 (36.8)	29 (49.2)
cTnI, n (%)					
Elevated	6 (31.6)	7 (33.3)	13 (32.5)	6 (31.6)	19 (32.2)
Detectable but Not Elevated	6 (31.6)	10 (47.6)	16 (40.0)	5 (26.3)	21 (35.6)
Undetectable	6 (31.6)	4 (19.0)	10 (25.0)	8 (42.1)	18 (30.5)
Missing	1 (5.3)	0	1 (2.5)	0	1 (1.7)

Table 5.3.12.1-3: MYK-461-006: Subject Demographics and Baseline Characteristics (ITT Population)

	Mavacamten				
	[200 ng/mL] (N = 19)	[500 ng/mL] (N = 21)	Total (N = 40)	Placebo (N = 19)	Overall (N = 59)
E/e'$_{average}$[b]					
n	18	21	39	19	—
Mean (SD)	13.93 (5.355)	14.20 (7.689)	14.08 (6.630)	18.52 (9.898)	—
Median	13.00	11.70	12.00	15.20	—
Q1, Q3	10.10, 19.40	10.30, 15.50	10.10, 17.90	9.90, 30.00	—
Min, Max	6.4, 24.0	6.0, 36.4	6.0, 36.4	6.3, 36.8	—
95% CI	11.265, 16.591	10.705, 17.705	11.928, 16.226	13.751, 23.292	—
Beta Blocker[c], n (%)					
Yes	12 (63.2)	13 (61.9)	25 (62.5)	12 (63.2)	37 (62.7)
No	7 (36.8)	8 (38.1)	15 (37.5)	7 (36.8)	22 (37.3)
Calcium Channel Blocker, n (%)					
Yes	5 (26.3)	5 (23.8)	10 (25.0)	3 (15.8)	13 (22.0)
No	14 (73.7)	16 (76.2)	30 (75.0)	16 (84.2)	46 (78.0)
Neither Beta Blocker nor Calcium Channel Blocker, n (%)	3 (15.8)	3 (14.3)	6 (15.0)	4 (21.1)	10 (16.9)
Exercise Testing[c], n (%)					
Bicycle	2 (10.5)	4 (19.0)	6 (15.0)	5 (26.3)	11 (18.6)
Treadmill	16 (84.2)	17 (81.0)	33 (82.5)	14 (73.7)	47 (79.7)
Missing	1 (5.3)	0	1 (2.5)	0	1 (1.7)

BSA = body surface area; cTnI = cardiac troponin I; CYP = cytochrome P450; ITT = intention to treat; NT-proBNP = N-terminal pro brain natriuretic peptide; NYHA = New York Heart Association; Q1, Q3 = first quartile, third quartile; SD = standard deviation

BSA = 0.007184 * HTDRV**0.725 * WTDRV**0.425 using baseline weight (WTDRV) and baseline height (HTDRV).

Baseline is defined as the last nonmissing measurement prior to the first dose of study drug. For subject randomized but not treated, the date of randomization was used to define the baseline value.

All assessments are summarized by analysis visits per statistical analysis plan.

[a] To define high/low, the median of the study population was used as the cutoff.

[b] Baseline E/e'$_{average}$ values are summarized in MYK-461-006 CSR Table 14.2.4.1.1.1. Overall study population values were not calculated.

[c] Based on actual stratification.

Source: MYK-461-006 CSR Ad Hoc Table 8.1, Table 14.2.4.1.1.1

5.3.12.2　有効性

16 週間の mavacamten 又はプラセボ投与後に最も群間差が大きかった有効性評価項目は、心臓バイオマーカーである NT-proBNP 及び cTnI の改善（低下）であった。NT-proBNP は Week 16 までに低下し、ベースラインからの変化量｛中央値［第 1 四分位数（Q1）、第 3 四分位数（Q3）］｝は、プラセボ群と比較して mavacamten 群で大きかった［mavacamten 群 - 300.0（- 526.0、- 137.0）ng/L、プラセボ群 - 83.5（- 164.0、163.0）ng/L］。ベースラインからの変化量［平均値（SD）］は、mavacamten 群で- 516.0（778.82）ng/L、プラセボ群で- 120.0（453.43）ng/L であり、群間差は- 396.0（95% CI：- 730.81～ - 61.19）ng/L であった。Week 4 の NT-proBNP のベースラインからの変化率［中央値（Q1、Q3）］は、mavacamten 群で- 30.826%（- 64.900%、- 11.176%）であった。Week 16 のベースラインからの変化率［中央値（Q1、Q3）］は- 48.074%（- 72.199%、- 15.043%）であり、Week 16 まで低下は持続した。Week 24（治験薬最終投与から 8 週間後）の NT-proBNP はベースラインと同程度であった（MYK-461-006 CSR Table 14.2.4.2.1）。

Week 16 の cTnI のベースラインからの変化量［中央値（Q1、Q3）］は、プラセボ群と比較して mavacamten 群で大きかった［mavacamten 群 - 0.010（- 0.020、0.000）ng/mL、プラセボ群 0.000（0.000、0.005）ng/mL］。ベースラインからの変化量［平均値（SD）］は、mavacamten 群で- 0.045（0.1475） ng/mL、プラセボ群で- 0.010（0.0293）ng/mL であり、群間差は- 0.035（95% CI：- 0.0857～0.0160） ng/mL であった。Week 24（治験薬最終投与から 8 週間後）の cTnI はベースラインと同程度であった（MYK-461-006 CSR Table 14.2.4.3.1）。

mavacamten 群では、Week 4 の NT-proBNP のベースラインからの変化量と Week 16 の cTnI のベースラインからの変化量との間に有意な正の相関が認められたが（$R^2 = 0.2029$）、プラセボ群では認められなかった（MYK-461-006 CSR 9.5.3 項）。

全体として、ITT 集団（Week 16 に mavacamten の投与を受けていなかった mavacamten 群の 6 例を含む）では、pVO_2、NYHA 心機能分類、又は有効性に関連する拡張期の心エコーパラメータのベースラインから Week 16 までの変化量に顕著な群間差は認められず、いずれのパラメータも変化量は小さかった。Week 24（治験薬最終投与から 8 週間後）のパラメータは、いずれもベースラインと同程度であった（MYK-461-006 CSR Table 14.2.1、Table 14.2.2.2、Table 14.2.4.1.2、Table 14.2.4.1.1.1）。

Week 16 に機能的複合評価項目（CPET で測定された pVO_2 の 1.5 mL/kg/min 以上の増加、かつ NYHA 心機能分類の 1 度以上の改善、又は pVO_2 の 3.0 mL/kg/min 以上の増加、かつ NYHA 心機能分類の悪化なし）を達成した被験者の割合は、mavacamten 群とプラセボ群で同程度であった（mavacamten 群 22.5%、プラセボ群 21.2%）（MYK-461-006 CSR Table 14.2.3）。ITT 集団では、機能的複合評価項目を達成した被験者の割合に明らかな群間差は認められなかったが、ベースライン時に cTnI 又は E/e’（非侵襲的心エコーで測定した左室充満圧）の高値を認めた高リスク被験者が、ITT 集団全体と比較して、mavacamten 投与により大きなベネフィットが得られるかどうかを評価するため、探索的な部分集団解析（事後解析）を実施した。その結果、ベースライン時に cTnI 高値［基準集団の 99 パー

センタイル超（0.03 ng/L 超）］又は E/e'$_{average}$ 高値（14 超）が認められた被験者の部分集団（mavacamten 群 21 例、プラセボ群 12 例）のうち、機能的複合評価項目を達成した被験者の割合は、mavacamten 群では 33.3%であり、プラセボ群では認められなかった（MYK-461-006 CSR Ad hoc Table 24.4）。

mavacamten 群では、CPET（pVO_2）、心エコー検査（E/e'、左室心筋重量係数、左房容積係数）、NYHA 心機能分類、心臓バイオマーカー（NT-proBNP、cTnI）及び患者報告アウトカム（KCCQ-23 全般スコア及び臨床要約スコア）のベースラインからの変化量について部分集団解析を実施した結果、ベースラインの cTnI が 0.03 ng/mL 超であった被験者（13 例）では 0.03 ng/mL 以下の被験者（27 例）と比較して、また、ベースラインの E/e'$_{average}$ が 14 超の被験者（14 例）では他の全被験者（26 例）と比較して概ね大きく、良好な傾向を示した。また、ベースライン時の cTnI が 0.03 ng/mL 超又はベースライン時の E/e'$_{average}$ が 14 超であった被験者では、これらのパラメータのベースラインから Week 16 までの変化量（平均値）の群間差は大きく、プラセボ群と比較して mavacamten 群で有益な傾向がみられた（MYK-461-006 CSR Ad hoc Table 5.1.1、Table 5.2.1）。

mavacamten 投与により、心臓バイオマーカーである NT-proBNP 及び cTnI は低下し、拡張機能の改善（e'及び E/e'）と一致する心エコー測定値の変化が認められたことから、mavacamten 投与により、nHCM 患者の壁応力、心筋障害及び拡張機能が改善する可能性が示唆された。また、ベースライン時に cTnI 又は E/e'の高値が認められた部分集団の機能的複合評価項目の結果から、これらの nHCM 患者は、mavacamten 投与により、より大きなベネフィットを得られたことが示唆された。

5.3.12.3　安全性

5.3.12.3.1　曝露状況

治験薬の曝露期間［平均値（SD）］は、mavacamten 群で 16.022（1.7678）週であり、200 ng/mL 群で 16.198（1.9379）週、500 ng/mL 群で 15.871（1.6412）週であった（MYK-461-006 CSR Table 14.1.5）。なお、各被験者の用量は 5.3.12.4 項を参照。

5.3.12.3.2　治験実施計画書で規定した基準による治験薬の投与中止

LVEF が 45%以下に低下した被験者又は血漿中薬物濃度が 1000 ng/mL 以上に増加した被験者は mavacamten 群では 4 例（LVEF が 45%以下に低下：3 例、血漿中薬物濃度が 1000 ng/mL 以上に増加：2 例）であり、プラセボ群ではいなかった（MYK-461-006 CSR Table 14.6）。QTcF 間隔が 500 ms 超に延長した被験者はいなかった（5.3.12.3.8 項）。なお、収縮機能障害により投与中止に至った被験者 1 例は、Day 91（追跡調査期間）に QTcF 間隔が 500 ms に延長した（MYK-461-006 CSR Listing 16.2.14）。

5.3.12.3.3　有害事象

1)　有害事象の概要

試験期間中に認められた有害事象の概要を Table 5.3.12.3-1 に示す。

Table 5.3.12.3-1:　MYK-461-006: Overall Summary of Treatment-Emergent Adverse Events (Safety Population)

	Mavacamten			
	[200 ng/mL] (N = 18)	[500 ng/mL] (N = 21)	Total (N = 39)	Placebo (N = 19)
Total Number of TEAEs	66	73	139	41
Subjects with any TEAEs, n (%)	16 (88.9)	19 (90.5)	35 (89.7)	13 (68.4)
Subjects with Study Drug Related TEAEs	5 (27.8)	8 (38.1)	13 (33.3)	1 (5.3)
Subjects with Serious TEAEs	2 (11.1)	2 (9.5)	4 (10.3)	4 (21.1)
Subjects with Study Drug Related Serious TEAEs	0	1 (4.8)	1 (2.6)	0
Subjects with Treatment Interruption due to TEAEs	1 (5.6)	1 (4.8)	2 (5.1)	0
Subjects with Treatment Discontinuation due to TEAEs	1 (5.6)	2 (9.5)	3 (7.7)	0
Subjects with Study Discontinuation due to TEAEs	0	0	0	0
Subjects with TEAEs Leading to Death	0	0	0	0

TEAE = treatment-emergent adverse event.
At each level of subject summarization, a subject is counted only once if the subject reported 1 or more TEAEs.
To define TEAEs the period from the first administration of study drug to the last administration of study drug + 56 days was used.
If relatedness of an AE is missing, the AE is reported as 'Related'.
Source: MYK-461-006 CSR Table 14.3.2.1

2)　比較的よくみられる有害事象

全体として、有害事象の発現割合はプラセボ群（68.4%）と比較して mavacamten 群（89.7%）で高かった。比較的よくみられた有害事象（各投与群で上位 3 事象）は、浮動性めまい［mavacamten 群 7 例（17.9%）、プラセボ群 1 例（5.3%）、以下同順］、動悸［6 例（15.4%）、3 例（15.8%）］、疲労［5 例（12.8%）、3 例（15.8%）］、呼吸困難［4 例（10.3%）、3 例（15.8%）］であり、いずれも HCM で比較的よくみられる症状であった。プラセボ群と比較して、mavacamten 群で 10%以上発現割合が高い有害事象は、浮動性めまい［7 例（17.9%）、1 例（5.3%）］、便秘及び上気道感染［各 4 例（10.3%）、各 0 例］であった（MYK-461-006 CSR Table 14.3.2.2）。

3) 治験薬との関連ありと判定された有害事象（副作用）

治験薬との関連ありと判定された有害事象は、mavacamten群で13例（33.3%）に24件、プラセボ群で1例（5.3%）に2件報告された。いずれかの投与群で2例以上に認められた事象は、浮動性めまい［mavacamten群3例（7.7%）、プラセボ群0例、以下同順］、動悸［2例（5.1%）、1例（5.3%）］、心不全、駆出率減少、頭痛及び呼吸困難［各2例（5.1%）、各0例］であった（MYK-461-006 CSR Table 14.3.2.3）。

4) 重症度別の有害事象

有害事象の重症度は投与群間で不均衡は認められなかった。少なくとも1件の有害事象を発現した被験者で大部分の重症度は軽度（mavacamten群48.7%、プラセボ群36.8%、以下同順）又は中等度（35.9%、26.3%）であった。重度の有害事象の発現はまれであった（5.1%、5.3%）（MYK-461-006 CSR Table 14.3.2.4）。生命を脅かす又は死亡に至った有害事象は報告されなかった。

重度の有害事象は3例に認められ、mavacamten群（500 ng/mL群）では2例（5.1%）に4件（心房細動、心不全、収縮機能障害）、プラセボ群では1例（5.3%）に1件（心房細動）発現した。重度の有害事象は、いずれもSOC「心臓障害」に該当する事象であった。

5.3.12.3.4 死亡及び重篤な有害事象

1) 死亡

試験期間中に死亡は認められなかった（MYK-461-006 CSR Table 14.1.7）。

2) 重篤な有害事象

重篤な有害事象の発現割合はいずれの投与群でも低く、mavacamten群では10.3%（4例、6件）、プラセボ群では21.1%（4例、4件）に認められた（MYK-461-006 CSR Table 14.3.2.6）。

いずれかの投与群で2例以上に報告された重篤な有害事象は、心房細動［mavacamten群（500 ng/mL群）2例、プラセボ群1例］のみであり、治験薬との関連なしと判定された（MYK-461-006 CSR Listing 16.2.8.2）。

5.3.12.3.5 重要な有害事象

1) 投与中止に至った有害事象

治験薬の投与中止に至った有害事象はmavacamten群の3例（7.7%）に認められ、いずれも心機能に関する事象であった（MYK-461-006 CSR Table 14.3.2.8）。治験薬投与中止に至った有害事象は以下のとおりであった（MYK-461-006 CSR Listing 16.2.8.3及びListing 16.2.4.1）。

- 心房細動（重篤、治験薬との関連なし）及び収縮機能障害（重篤、治験薬との関連あり）：Day 81に心房細動及び収縮機能障害が発現し、投与中止基準に該当したため、Day 84に治験薬の投与を中止した。心房細動はDay 113に回復した。収縮機能障害はDay 140に回復した。

- 駆出率減少（非重篤、治験薬との関連あり）：Day 83 に駆出率減少が発現し、Day 84 に治験薬の投与を中止した。本事象は Day 106 に回復した。
- 駆出率減少（非重篤、治験薬との関連あり）：Day 63 に駆出率減少が発現し、Day 73 に治験薬の投与を中止した。本事象はデータカットオフ時点で未回復であった。

5.3.12.3.6　器官別又は症候群別の有害事象

1)　特に注目すべき有害事象

特に注目すべき有害事象の発現状況は以下のとおりであった（Table 5.3.12.3-2）。

- 過量投与は mavacamten 群の 2 例に報告された。このうち 200 ng/mL 群の 1 例はジルチアゼムと誤って治験薬を 1 カプセル多く服用した。500 ng/mL 群の 1 例は誤って治験薬を 1 カプセル多く服用した。いずれも無症候性であり、有害事象を発現しなかった。
- 試験期間中に LVEF が 30%以下に低下した被験者はいなかった。
- 試験期間中に妊娠した被験者はいなかった（MYK-461-006 CSR Listing 16.2.9.4）。

Table 5.3.12.3-2:　Summary of Treatment Emergent Adverse Events of Special Interest (Safety Population)

	Mavacamten			
	[200 ng/mL] (N = 18)	[500 ng/mL] (N = 21)	Placebo (N = 19)	Overall (N = 58)
Subjects Who with Any Protocol-Defined AESI, n (%)	1 (5.6)	1 (4.8)	0	2 (3.4)
Site-read LVEF at Rest <= 30%	0	0	0	0
Symptomatic	0	0	0	0
Overdose	1 (5.6)	1 (4.8)	0	2 (3.4)
Symptomatic	0	0	0	0

Note: AESI = adverse event of special interest; LVEF = left ventricular ejection fraction.
Pregnancies are summarized based on the safety database and not presented in this table. Refer to listing for any AEs associated with an AESI.
Source: MYK-461-006 CSR Table 14.3.2.5

5.3.12.3.7　臨床検査

1)　血液学的検査、血液生化学検査、尿検査

血液学的及び血液生化学検査値の中央値は基準範囲内であり、ベースラインから Week 24 まで安定して推移し、いずれの投与群でも大きな変動は認められなかった。尿検査項目と関連する有害事象は認められなかった（MYK-461-006 CSR 11.6.1 項、11.6.2 項、11.6.3 項）。

2)　薬物性肝障害

肝障害はアラニンアミノトランスフェラーゼ（ALT）、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ（AST）、アルカリホスファターゼ（ALP）及び総ビリルビン（TBL）の上昇により評価した

（MYK-461-006 CSR Table 14.3.4.7）。いずれの投与群でも、ALT が ULN の 3 倍超、AST が ULN の 3 倍超又は ALP が ULN の 1.5 倍超に該当した被験者はいなかった。また、Hy's Law に該当する被験者はいなかった。

TBL が ULN の 2 倍超となった被験者は、mavacamten 群（500 ng/mL 群）の 1 例であった（MYK-461-006 CSR Figure 14.3.3）。

3) 腎機能

本試験では、推算糸球体濾過量 30 mL/min/1.73m^2 以上の患者の組入れが可能であったが、腎機能障害を示す臨床検査値の変動は認められなかった（MYK-461-006 CSR 11.11 項）。

5.3.12.3.8 その他の安全性評価項目

1) 心電図

心電図パラメータはベースラインから Week 24 まで安定して推移し、いずれの投与群でも大きな変動は認められなかった。

ベースライン後に QTcF 間隔が 450 ms を超えた被験者の割合は、mavacamten 群とプラセボ群で同程度であった（mavacamten 群 53.8%、プラセボ群 52.6%、以下同順）。ベースライン後に QTcF 間隔が 480 ms を超えた被験者の割合は、プラセボ群と比較して mavacamten 群で低かった（17.9%、26.3%）。いずれの投与群でも、ベースライン後に QTcF 間隔が 500 ms を超えた被験者はいなかった（MYK-461-006 CSR Table 14.3.3.2）。

2) バイタルサイン

バイタルサインは、いずれの投与群でもベースラインからの大きな変動は認められなかった（MYK-461-006 CSR Table 14.3.5 及び Listing 16.2.11）。

5.3.12.4 薬物動態

Day 1 から Week 24 までの 200 ng/mL 群及び 500 ng/mL 群の血漿中薬物濃度推移を Figure 5.3.12-1 に示す。

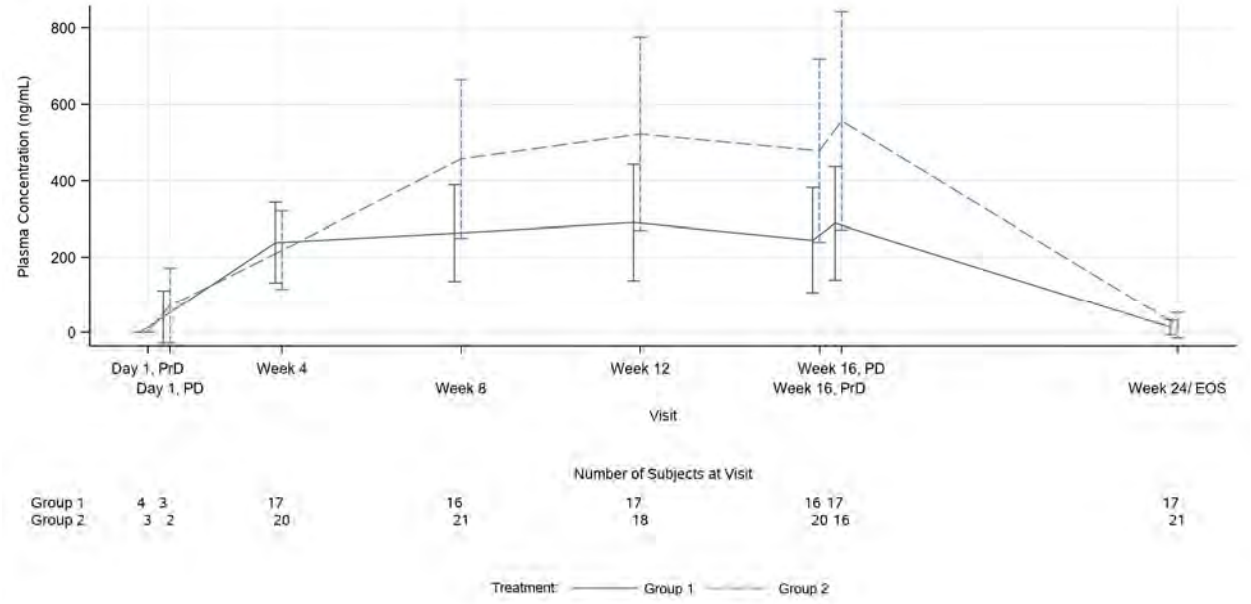
mavacamten 5 mg を 1 日 1 回 4 週間投与したときの血漿中薬物濃度の平均値（SD）は、200 ng/mL 群で 237.347（106.0000）ng/mL、500 ng/mL 群で 217.180（103.2402）ng/mL であり、血漿中薬物濃度は 200 ng/mL 群と 500 ng/mL 群で同程度であった（MYK-461-006 CSR Table 14.4）。

Week 4 の血漿中薬物濃度に基づき、Week 6 に 200 ng/mL 群の 2 例（10.5%）及び 500 ng/mL 群の 17 例（81.0%）が用量調節基準に従って増量した。PK 解析対象集団に含まれた 200 ng/mL 群の 18 例のうち、1 例が 2.5 mg 1 日 1 回に減量し、15 例が 5 mg を継続し、2 例が 10 mg に増量した。PK 解析対象集団に含まれた 500 ng/mL 群の 21 例のうち、4 例が 5 mg 1 日 1 回の投与を継続し、9 例が 10 mg に増量し、8 例が 15 mg に増量した（MYK-461-006 CSR Listing 16.2.4.3）。

Week 12（増量から 6 週間後）の血漿中薬物濃度の平均値（SD）は、200 ng/mL 群で 289.824（152.9184）ng/mL、500 ng/mL 群で 522.367（253.1069）ng/mL であり、両群ともに維持された。Week 24（治験薬投与終了から 8 週間後）の血漿中薬物濃度の平均値（SD）は、200 ng/mL 群で 13.002（19.3497）ng/mL、500 ng/mL 群で 18.280（34.0113）ng/mL であり、血漿中薬物濃度は大幅に低下した。

Week 4 の血漿中薬物濃度が 450 ng/mL を超えた（474 ng/mL）200 ng/mL 群の 1 例は、治験薬の減量後に 450 ng/mL 未満に低下し、治験薬の投与を完了した（MYK-461-006 CSR Listing 16.2.4.3、Listing 16.2.16）。

Figure 5.3.12-1: MYK-461-006: Mean (SD) Mavacamten Plasma Concentrations Over Time (PK Population)



EOS = end of study, PD = postdose, PK = pharmacokinetic(s), PrD = predose,
Group 1 has target concentration of 200 ng/mL, and Group 2 has target concentration of 500 ng/mL.
Day 1 predose and postdose was removed in protocol Amendment 1.
Bars indicate standard deviation.
Source: MYK-461-006 CSR Figure 14.3.1.1

5.4 CV027004 試験（主要解析時点）（評価資料：モジュール 5.3.5.2-1）

5.4.1 試験の標題

A Phase 3, Open-label, Single Arm, Clinical Study to Evaluate Efficacy, Safety and Tolerability of Mavacamten in Adults with Symptomatic Obstructive Hypertrophic Cardiomyopathy (HORIZON-HCM)

5.4.2 治験実施施設及び地域

日本 19 施設

5.4.3 試験期間

試験開始日（最初の被験者のスクリーニング日）：2022 年 8 月 19 日

データカットオフ日（主要解析時点：全ての被験者が Week 30 の来院を完了又は治験薬の投与を早期中止した時点）：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日

5.4.4 試験の相

第 3 相

5.4.5 目的

本試験の目的及び評価項目を Table 5.4.5-1 に示す。

Table 5.4.5-1 目的及び評価項目

目的	評価項目
主要	
• mavacamten を 30 週間投与したときの心エコードプラ法で測定した運動負荷後の LVOT 最大圧較差に対する効果を評価する	• Week 30 までの運動負荷後の LVOT 最大圧較差のベースラインからの変化量
副次	
• mavacamten を 30 週間投与したときの健康状態に対する効果を評価する	• Week 30 までの KCCQ CSS のベースラインからの変化量
• mavacamten を 30 週間投与したときの症状に対する効果を評価する	• Week 30 までの NYHA 心機能分類がベースラインから 1 度以上改善した被験者の割合
• mavacamten を 30 週間投与したときの心臓バイオマーカーに対する効果を評価する	• Week 30 までの NT-proBNP のベースラインからの変化量 • Week 30 までの心筋トロポニンのベースラインからの変化量

Table 5.4.5-1　　目的及び評価項目

目的	評価項目
探索的	
• mavacamtenを30週間投与したときの心機能及び心構造に対する効果を心エコー検査により評価する	• Week 30 に運動負荷後の LVOT 最大圧較差が50 mmHg未満となった被験者の割合 • Week 30 に運動負荷後の LVOT 最大圧較差が30 mmHg未満となった被験者の割合 • Week 30 までの運動負荷後の LVOT 最大圧較差がベースラインから低下した被験者の割合 • Week 30 に完全奏効（安静時、バルサルバ負荷後及び運動負荷後の全ての LVOT 圧較差が30 mmHg未満、かつNYHA心機能分類I度を達成）した被験者の割合 • Week 30 までの心構造、収縮機能及び拡張機能の心エコー指標のベースラインからの変化
• mavacamtenを30週間投与したときの心機能及び心構造に対する効果をCMRにより評価する	• Week 30までのLVMIのベースラインからの変化量 • Week 30 までの心筋線維化のベースラインからの変化 • Week 30 までの細胞肥大、心臓構造、収縮機能及び拡張機能のベースラインからの変化
• mavacamtenを30週間投与したときの健康状態に対する効果を評価する	• Week 30までの KCCQ TSS及びOSSのベースラインからの変化量
• mavacamtenを30週間投与したときの探索的バイオマーカーに対する効果を評価する	• Week 30までの PRO-C6、心血管リスク及びその他の探索的バイオマーカーのベースラインからの変化
• mavacamtenを30週間投与したときのCPETにより測定された運動耐容能に対する効果を評価する	• Week 30までの CPETにより測定した pVO_2 のベースラインからの変化量
• 治験薬投与中止／終了時（Week 138）までの症状、心エコー及びCMRパラメータ、心臓及び探索的バイオマーカー、並びに KCCQ スコアに対する mavacamten の長期的効果を評価する	• 治験薬投与中止／終了時（Week 138）までのNYHA心機能分類、心エコー及びCMRパラメータ、心臓及び探索的バイオマーカー、並びにKCCQスコアのベースラインからの変化

Table 5.4.5-1　　目的及び評価項目

目的	評価項目
安全性	
• 主要解析のための投与期間中及び治験終了時までの mavacamten の安全性及び忍容性を評価する	• TTE で判定された LVEF 50%未満の発現割合 • 試験治療下で発現した有害事象及び試験治療下で発現した重篤な有害事象の発現割合及び重症度 • MACE（心血管死、非致死性脳卒中、非致死性心筋梗塞、心不全による入院）の発現割合 • 入院の発現割合（CV イベント及び非 CV イベントによる入院） • 心不全イベントの発現割合（心不全による入院及び救急治療室／外来受診を含む） • 心房細動および心房粗動の発現割合（スクリーニング以降の新規及び再発） • 適切な ICD 治療及び蘇生された心停止の発現割合 • 心室性頻脈性不整脈の発現割合（心室性頻脈、心室細動及びトルサード ド ポアントを含む） • 特に注目すべき有害事象の発現割合［症候性過量投与、妊娠、LVEF の低下（30%以下）］の発現割合
薬物動態	
• mavacamten の PK 特性を検討する • mavacamten の有効性及び安全性に関する E-R 関係を検討する	• mavacamten の血漿中濃度推移 • 母集団薬物動態解析法を用いた PKパラメータ • mavacamten 曝露による LVOT 圧較差及び LVEF の変化

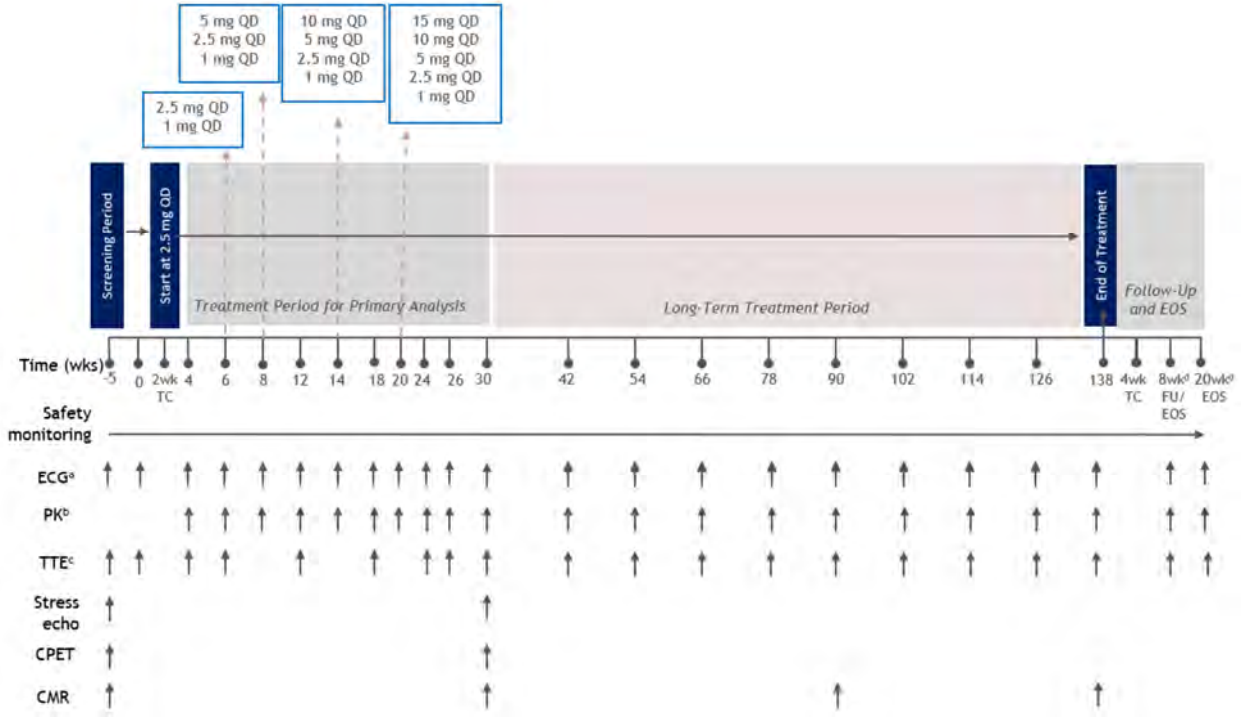
CMR = 心臓磁気共鳴画像、CPET = 心肺運動負荷試験、CSS = 臨床要約スコア、CV = 心血管、E-R = 曝露-反応、ICD = 植込み型除細動器、KCCQ = Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire、LVEF = 左室駆出率、LVMI = 左室心筋重量係数、LVOT = 左室流出路、MACE = 主要心血管イベント、NT-proBNP = ヒト脳性ナトリウム利尿ペプチド前駆体 N 端フラグメント、NYHA = ニューヨーク心臓協会、OSS = 総症状スコア、PK = 薬物動態、PRO-C6 = C 末端プロペプチド、pVO_2 = 最高酸素摂取量、TSS = 総合症状スコア、TTE = 経胸壁心エコー検査
Source: CV027004 Primary CSR Table X

5.4.6 試験デザイン

本試験は、症候性閉塞性肥大型心筋症（oHCM）の日本人患者を対象に、mavacamten（開発コード：BMS-986427又はMYK-461）の有効性、安全性及び忍容性を評価することを目的とした第3相、オープンラベル、単群試験である。試験デザインの概略を Figure 5.4.6-1 に示す。

本治験はスクリーニング期（5 週間）、投与期［主要解析のための投与期（以下、主要評価期：Day 1～Week 30）］及び長期投与期（Week 30～138）、追跡調査期［8 週間、CYP2C19 poor metabolizer（PM）の場合は 20 週間］で構成された。スクリーニング時の評価で適格と判断された被験者を本試験に登録し、Day 1 に治験薬を投与した。また、本試験では、心臓磁気共鳴画像（CMR）及び心肺運動負荷試験（CPET）の評価に適格な治験実施医療機関及び被験者に限定し、CPET 及び CMR を実施した。

Figure 5.4.6-1: CV027004: Study Design



CMR = cardiac magnetic resonance imaging; CPET = cardiopulmonary exercise testing; CYP = cytochrome P450; ECG = electrocardiogram; EOS = end of study; FU = follow-up; PK = pharmacokinetics; PM = poor metabolizer; QD = once daily; stress echo = post exercise stress echocardiography; TC = telephone call; Time 0 = Day 1 (start of Treatment Period for Primary Analysis); TTE = transthoracic echocardiogram; wks = weeks.

[a] In addition to pre-dose ECG, post-dose ECG is to be performed around Tmax (0.5 to 3 hours post-dose) at Day 1, and Weeks 8, 14, and 20.

[b] Pre-dose PK samples will be collected from Week 4 through EOS, except Weeks 8, 14, and 20. Post-dose PK samples will be collected around Tmax (0.5 to 3 hours post-dose) at Weeks 8, 14, and 20.

[c] Resting and Valsalva TTE.

[d] Follow-up or EOS visit at Week 8 for all participants, and at Week 20 if CYP 2C19 PM.

Source: CV027004 Primary CSR Figure 3.1-1

5.4.7 被験者数（計画時及び解析時）

計画時：約 30 例

解析時：Intention to treat（ITT）集団として 38 例

5.4.8 対象集団（選択基準及び除外基準の概要）

主な選択基準

- 同意説明文書に署名した時点の年齢が 18 歳以上
- スクリーニング時点の体重が 35 kg 超
- 以下の基準（中央判定機関の心エコー判定）を全て満たす oHCM 患者（米国心臓病学会財団（ACCF）／米国心臓協会（AHA）、欧州心臓病学会（ESC）及び日本循環器学会の最新のガイドラインに基づき診断）
  - 原因不明の左室肥大が認められ、心室腔は拡張しておらず、その他の心疾患（高血圧、大動脈狭窄等）又は全身疾患が認められず、最大左室壁厚が 15 mm 以上［又は肥大型心筋症（HCM）の家族歴がある場合は 13 mm 以上］であることが確認されている
  - スクリーニング時の経胸壁心エコー検査（TTE）で安静時、バルサルバ負荷後又は運動負荷後の左室流出路（LVOT）最大圧較差が 50 mmHg 以上
  - スクリーニング時の TTE でバルサルバ負荷後の左室流出路（VLVOT）圧較差が 30 mmHg 以上
- スクリーニング時の TTE（中央判定機関の心エコー判定）で安静時の左室駆出率（LVEF）が 60%以上
- スクリーニング時のニューヨーク心臓協会（NYHA）心機能分類が II 度又は III 度の患者

主な除外基準

- 左室肥大を伴うファブリー病、アミロイドーシス又はヌーナン症候群等、oHCM と類似した心肥大の原因となる浸潤性又は蓄積障害を有する患者
- スクリーニング前 6 ヵ月以内に、失神又は運動時に持続性の心室性頻脈性不整脈の既往を有する患者
- スクリーニング時の心電図評価（治験担当医師判定）により、発作性の心房細動の所見が認められた患者
- 持続性若しくは永続性の心房細動を有し、スクリーニング前 4 週間以上にわたり抗凝固療法を受けていない、又は、スクリーニング前 6 ヵ月以内に適切に心拍数がコントロールされていない患者（ただし、抗凝固療法を受けており、心拍数が適切にコントロールされている持続性又は永続性の心房細動を有する患者は組入れ可とした）
- スクリーニング前 6 ヵ月以内の侵襲的中隔縮小治療（SRT）［外科的筋切除術又は経皮的アルコール中隔焼灼術（ASA）］に成功した、又は試験期間中にこれらの治療のいずれかを予定している患者（なお、スクリーニングの 6 ヵ月超以前に筋切除術又は経皮的 ASA の治療歴が不成功であった場合、LVOT 圧較差に関する適格性基準を満たしていなければならない）

- スクリーニング前 2 ヵ月以内に植込み型除細動器（ICD）を留置した、又は試験期間中に ICD の留置を予定している患者
- スクリーニング評価前 14 日以内にシベンゾリン、ジソピラミド若しくは ranolazine を服用している、又は試験期間中にこれらの薬剤の併用を予定している患者
- スクリーニング評価前 14 日以内に β 遮断薬とベラパミル若しくは β 遮断薬とジルチアゼムを併用している、又は試験期間中にこれらの薬剤の併用を予定している患者（β 遮断薬とジヒドロピリジン系カルシウム拮抗薬の併用は組入れ可とした）
- QRS 幅が 120 ms 未満の場合は Fridericia の式で補正した QT（QTcF）間隔が 500 ms 超若しくは QRS 幅が 120 ms 以上の場合は QTcF 間隔が 520 ms 超である患者、又は左脚ブロック若しくは治験担当医師が被験者の安全性にリスクが生じると判断したその他の心電図（ECG）異常（例：Mobitz II 型第 2 度房室ブロック）が認められる患者

5.4.9 治験薬及び投与方法

5.4.9.1 被験薬、用法及び用量、投与期間

mavacamten 1 カプセル（1 mg、2.5 mg、5 mg、10 mg 又は 15 mg）を、1 日 1 回 138 週間経口投与した。

用量調節基準

主要評価期（Day 1～Week 30）

mavacamten の開始用量は、2.5 mg とした。

Week 4 の VLVOT 圧較差が 30 mmHg 未満で LVEF が 50%以上（中央判定機関の TTE 判定）であった場合、Week 6 に 1 mg に減量した。

Week 6、12 及び 18 の VLVOT 圧較差及び LVEF（中央判定機関の TTE 判定）に基づく用量調節基準に従い、それぞれ Week 8、14 及び 20 で mavacamten の用量を調節（増量、減量又は用量変更なし）した。用量増量は、LVEF が 55%以上かつ VLVOT 圧較差が 30 mmHg 以上の場合に行うこととした。安全性の観点から、試験期間のいずれの時点でも、治験依頼者のメディカルモニターと協議した上で、治験担当医師の臨床判断により、用量を 1 段階減量又は投与を中止することができた。

用量増量は一段階ずつ行い、一度の機会につき 2 段階以上の増量（例：2.5 mg から 10 mg）は不可とした。

長期投与期（Week 30～Week 138）

Week 30 以降の評価来院の間隔は 12 週に 1 回とした。Week 30 以降のいずれかの来院時に、治験実施医療機関の判定による VLVOT 圧較差が 30 mmHg 以上かつ安静時 LVEF が 55%以上であった場合は、メディカルモニターと協議の上、最大 15 mg まで 1 段階ずつ増量してもよいこととした。用量調節は、来院日に、VLVOT 圧較差及び LVEF（治験実施医療機関の TTE 判定）に基づいて行った。

長期投与期中のいずれの時点でも、メディカルモニターと協議した上で、治験担当医師の臨床判断により、減量又は投与を中止することができた。

投与中断基準

以下のいずれかの基準に該当した場合、投与を一時中断した。

- 安静時 LVEF が 50%未満に低下（主要評価期では中央判定機関の心エコー判定、長期投与期では治験実施医療機関の心エコー判定）
- 血漿中薬物トラフ濃度が 1000 ng/mL 以上に上昇
- QRS 幅が 120 ms 未満の場合、QTcF 間隔のベースラインからの変化率（増加）が 15%又は QTcF 間隔が 520 ms 以上のいずれかに該当
- QRS 幅が 120 ms 以上の場合、QTcF 間隔のベースラインからの変化率（増加）が 15%又は QTcF 間隔が 550 ms 以上のいずれかに該当

主要評価期（Day 1～Week 30）

投与中断から 2～4 週間後の追跡調査来院時に、心電図、血漿中薬物濃度評価及び TTE を実施し、その 2 週間後（投与中断 4～6 週間後）に規定来院／規定外来院を実施した。中央判定機関の判定による各検査値が上述の投与中断基準に該当しなかった場合、投与中断から 6 週間後に、中断前の用量から 1 段階減量した用量で治験薬の投与を再開した。

長期投与期（Week 30～Week 138）

一時中断の理由が LVEF が 50%未満のみであった場合、1 回目の追跡調査来院時（投与中断から 2～4 週間後）に TTE を実施することとし、QTcF 間隔及び血漿中薬物濃度の測定は不要とした。この来院時に治験実施医療機関の判定による LVEF が 50%以上であった場合、投与中断前の用量から 1 段階減量した用量で治験薬を再開した。治験実施医療機関の判定による LVEF が 50%未満であった場合は、その 2 週間後（投与中断から 4～6 週間後）に 2 回目の追跡調査来院を計画し、この来院時に LVEF が 50%以上であった場合は、投与中断前の用量から 1 段階減量した用量で治験薬の投与を再開した。

一時中断の理由が LVEF が 50%未満のみ以外であった場合、1 回目の追跡調査来院時（投与中断から 2～4 週間後）に、心電図、血漿中薬物濃度評価及び TTE を実施し、その 2 週間後（投与中断から 4～6 週間後）に規定外来院を実施した。治験実施医療機関の判定による各検査値が上述の投与中断基準に該当しなかった場合、投与中断前の用量から 1 段階減量した用量で治験薬の投与を再開した。

用量調節は全て双方向応答システム（IXRS）を用いて実施した。治験の最初の Week 30 までは中央判定機関で評価した心エコー検査結果に基づき調節し、Week 30 以降は治験実施医療機関で評価した心エコー検査結果に基づき調節した。

主な投与中止基準

治験実施医療機関の判定による LVEF が 30%以下に低下した場合、治験薬の投与を永続的に中止した。

5.4.9.2　対照薬、用法及び用量、投与期間

該当なし

5.4.10　主な評価項目

5.4.10.1　有効性

評価項目は 5.4.5 項に示した。

5.4.10.2　安全性

評価項目は 5.4.5 項に示した。

なお、本結果の要約では、治験薬の初回投与から最終投与又は Week 30 のいずれか早い時点までに報告された事象を治験薬の投与期中に発現した有害事象（以下、有害事象）と定義した。

器官別又は症候群別の有害事象

特に注目すべき有害事象、臨床的に注目すべき事象を規定し、カテゴリーごとに要約した。定義の詳細を以下に示す。

- 特に注目すべき有害事象は、症候性過量投与、妊娠及び LVEF の低下（30%以下）とした。これらの事象は事前に規定され、発現時には追加で情報を収集した。過量投与は、予定より多いカプセル数の治験薬を服用することと定義した。
- 臨床的に注目すべき事象を以下に示した。主要心血管イベント（MACE）の特定では、独立したイベント判定を実施しなかった。MACE に該当する可能性のある有害事象の一覧を、個別に指定した ICH 国際医薬用語集（MedDRA）検索式［心不全及び LVEF 低下の MedDRA 標準検索式（SMQ）（narrow）、心血管死及び入院に関連した全ての有害事象］を対象に作成し、メディカルモニター及び安全性担当医師がレビューし、判定することとした。
  - 心血管イベント
    - ♦ 心不全
    - ♦ 心房細動および心房粗動
    - ♦ 心室性頻脈性不整脈
    - ♦ QTc 間隔延長
    - ♦ 失神又は失神寸前の状態（narrow）：基本語（PT）別の失神又は失神寸前の状態
    - ♦ 失神又は失神寸前の状態（broad）：PT 別の失神、失神寸前の状態、起立血圧低下、浮動性めまい、転倒発作、低血圧、意識消失及び起立性低血圧
    - ♦ 低血圧

- 腎機能異常に関連する事象
- 肝機能異常に関連する事象
- 重症皮膚副作用
- 浮動性めまい、失神又は失神寸前の状態及び転倒に関連する事象
  - 浮動性めまい
  - 失神又は失神寸前の状態（narrow）
  - 転倒
  - 事故及び損傷
  - 協調運動および平衡障害
- 消化器系異常に関連する事象
- 横紋筋融解症及びミオパチー
- 自己免疫疾患
- 過敏症

5.4.10.3 薬物動態

評価項目は 5.4.5 項に示した。

5.4.11 統計手法

5.4.11.1 被験者数の設定

約 30 例の被験者が mavacamten の投与を受ける計画とした。

本試験と EXPLORER-HCM 試験の結果の類似性を判定するために、以下の 2 つの基準を検討した。

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

主要評価項目である Week 30 の運動負荷後の LVOT 最大圧較差のベースラインからの変化量の平均値［標準偏差（SD）］を- 40（45）mmHg と仮定すると、被験者数を 30 例としたとき、平均変化量が- 27 mmHg 以下となる確率は約 94%となる。平均変化量（SD）が、- 27（45）mmHg の場合、95% CI は（- 43～ - 11）mmHg となる。

5.4.11.2 解析対象集団

各解析対象集団の定義を以下に示す。

- ITT 集団：スクリーニングを通過又は治験薬を割り当てられた全ての被験者
- 治験実施計画書に適合した対象集団：治験薬を割り当てられた患者のうち、重大なプロトコル違反のない被験者
- 安全性解析対象集団：治験薬を 1 回以上投与された全ての被験者

- 薬物動態（PK）解析対象集団：治験薬を 1 回以上投与された被験者のうち、1 回以上血漿中薬物濃度を測定できた被験者
- CMR 評価可能集団：治験薬を 1 回以上投与された被験者のうち、CMR を評価できた被験者
- CPET 評価可能集団：治験薬を 1 回以上投与された被験者のうち、CPET を評価できた被験者

5.4.11.3 中間解析

全ての被験者が Week 30 の来院を完了した又は Week 30 以前に治験薬の投与を中止した時点で、主要解析を実施し、30 週間の mavacamten 投与の有効性及び安全性を評価した。

また、全ての被験者が Week 54 の来院を完了した又は Week 54 以前に治験薬の投与を中止した時点で、追加解析を実施し、12 ヵ月間の mavacamten 投与の有効性及び安全性を評価する計画とした。最終解析は、全ての被験者が治験終了時来院を完了した時点で実施することとした。

なお、正式な中間解析は実施しない計画とした。

5.4.11.4 有効性

有効性の結果は、主に ITT 集団を対象として示した。全ての有効性評価項目について要約統計量を示した。欠測データの補完は行わなかった。主要評価項目及び副次評価項目の欠測データが想定よりも多い場合（例：10%）、データの補完を検討することとした。

<u>有効性の主要評価項目の解析</u>

有効性の主要評価項目である Week 30 の運動負荷後の LVOT 最大圧較差のベースラインからの変化量を要約し、95% CI とともに示した。

<u>有効性の副次評価項目及び探索的評価項目の解析</u>

有効性の副次評価項目及び探索的評価項目の全般的な解析ルールを以下に示す。

- ベースラインからの変化量に関する評価項目は、平均値、SD、最小値、中央値、最大値及び 95% CI 等の要約統計量を用いて要約した。副次評価項目及び探索的評価項目に対し、正式な統計学的検定は行わなかった。
- カテゴリー変数の評価項目の割合（達成割合等）は、被験者数及び被験者の割合とその 95% CI を用いて要約し、正式な統計学的検定は行わなかった。

5.4.11.5 安全性

安全性の結果は、安全性解析対象集団を対象として示した。安全性データは、要約統計量を用いて解析した。主要解析及び追加解析（12 ヵ月間投与時点）では、治験薬の初回投与から、最終投与又は Week 30（主要解析）及び、最終投与又は Week 54（追加解析）のいずれか早い時点までに認められた有害事象をそれぞれ要約して示す計画とした。有害事象は MedDRA Version 26.1 を用いてコード化した。

5.4.11.6 薬物動態

mavacamtenの血漿中濃度は、PK解析対象集団を対象として要約統計量を用いて要約した。さらに、母集団薬物動態解析及び曝露-反応（E-R）解析を実施した。

5.4.12 結果

5.4.12.1 被験者の内訳、ベースライン及び人口統計学的特性

5.4.12.1.1 被験者の内訳

主要評価期の被験者の内訳を Table 5.4.12.1-1 に示す。

43 例が組み入れられ、38 例に治験薬が投与された。38 例中 36 例が主要評価期（Week 30）の評価を完了し、2 例が治験薬の投与を中止した。2 例の中止理由はそれぞれ同意撤回及びその他（QTcF 間隔延長の基準に該当）であった（CV027004 Primary CSR Appendix 16.2.1.3.1）。

Table 5.4.12.1-1: CV027004: Subject Disposition (ITT Population)

	Mavacamten (N = 38)
Total Number of Subjects, n (%)	
Treated[a]	38 (100.0)
Completed Treatment	36 (94.7)
Discontinued Treatment	2 (5.3)
Withdrawal by Subject	1 (2.6)
Other	1 (2.6)

Percentages are based on N.

[a] represents the number of participants who receive at least one dose of study drug during the trial.
Source: CV027004 Primary CSR Table 14.1.1.3.1

5.4.12.1.2 解析対象集団

解析対象集団を Table 5.4.12.1-2 に示した。

38 例を ITT に含め、治験実施計画書からの重大な逸脱が認められた 7 例を除く 31 例を PPS に含めた（CV027004 Primary CSR Table 14.1.2.1）。また、治験薬が 1 回以上投与され、CMR、CPET 評価に適格な被験者それぞれ 17 例を CMR、CPET の解析対象とした。

Table 5.4.12.1-2: CV027004: Analysis Populations Summary (Enrolled Population)

Population	**Total**
Enrolled	43
Treated	38

Table 5.4.12.1-2: CV027004: Analysis Populations Summary (Enrolled Population)

Population	Total
ITT Population	38
Per Protocol Population	31
Safety Analysis Population	38
PK Analysis Populataion	38
CMR Analysis Population	17
CPET Analysis Population	17

Ineligibility for CMR/CPET includes the case where a site is incapable of performing the assessments or patient does not qualify for these assessments.
Source: CV027004 Primary CSR Table 14.1.1.5

5.4.12.1.3 ベースラインの人口統計学的特性及び疾患特性

ベースライン時の人口統計学的特性及び疾患特性を Table 5.4.12.1-3 及び Table 5.4.12.1-4 に示す。

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

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

Table 5.4.12.1-3: CV027004: Demographics and Baseline Characteristics Summary (ITT Population)

	Mavacamten (N = 38)
Age (Years)	
Mean (SD)	64.8 (10.95)
Median (Min, Max)	66.0 (33, 79)
Age, n (%)	
≤ 49	3 (7.9)
50 - 64	14 (36.8)
≥ 65	21 (55.3)
Sex, n (%)	
Male	13 (34.2)
Female	25 (65.8)

Table 5.4.12.1-3: CV027004: Demographics and Baseline Characteristics Summary (ITT Population)

	Mavacamten (N = 38)
Race, n (%)	
Japanese	38 (100.0)
Weight (kg)	
Mean (SD)	66.92 (14.563)
Median (Min, Max)	68.25 (40.0, 101.7)
Baseline BSA (m^2)	
Mean (SD)	1.695 (0.2017)
Median (Min, Max)	1.692 (1.30, 2.09)
CYP2C19 Metabolizer Phenotype, n (%)	
Normal	14 (36.8)
Intermediate	16 (42.1)
Poor	8 (21.1)
Duration of oHCM (Years)	
Mean (SD)	5.343 (5.3423)
Median (Min, Max)	3.4 (0.2, 23.3)
NYHA class, n (%)	
II	33 (86.8)
III	5 (13.2)
Background HCM Therapy, n (%)	
Beta-Blocker	34 (89.5)
Calcium Channel Blocker	3 (7.9)
Neither Beta-Blocker nor Calcium Channel Blocker	2 (5.3)
Family history of HCM, n (%)	3 (7.9)
Baseline NT-proBNP (ng/L)	
Median (Min, Max)	783.5 (52, 11420)
Baseline hs-cTn-I (ng/L)	
Median (Min, Max)	10.55 (5.0, 463.9)
Baseline hs-cTn-T (ng/L)	
Median (Min, Max)	12.50 (3.0, 34.5)

HCM = hypertrophic cardiomyopathy; hs-cTn-I = high-sensitivity cardiac troponin-I; min, max = minimum, maximum; nc = value not calculated; NT-proBNP = N terminal pro b type natriuretic peptide; NYHA = New York Heart Association; SD = standard deviation.
Baseline is defined as the last nonmissing measurement prior to the first dose.
n is the number of subjects with nonmissing data

Percentages are based on N.
Calcium channel blocker includes verapamil, verapamil hydrochloride, diltiazem, and diltiazem hydrochloride.
A generic name may appear in multiple therapeutic classes to represent overall medication use.
A subject is counted only once at the anatomic class, therapeutic class, and generic name.
Includes medications for HCM used during primary analysis treatment period, which are ones with a stop date on or after the first dose (or, still ongoing at the database lock for primary analysis) also with a start date on or before the end date of this period.
Source: CV027004 Primary CSR Tables 14.1.3.1, 14.1.4.1, 14.1.4.3, Appendix 16.2.4.2

Table 5.4.12.1-4: CV027004: Baseline Efficacy Parameters Summary (ITT Population)

	Mavacamten (N = 38)	
Parameter	n	Mean (SD)
pVO_2 (mL/kg/min)	17	16.60 (4.627)
ECHO Parameters		
Resting LVEF (%)	38	77.80 (5.137)
LVOT Gradient (mmHg)		
Resting	38	73.6377 (34.22589)
Valsalva	38	91.4486 (32.11094)
Postexercise	38	85.1360 (29.23700)
LV Wall Thickness (mm)		
Septal	38	18.94 (2.500)
Posterior	38	12.51 (2.350)
Maximum	38	20.88 (2.005)
LV Mass Index (g/m^2)	38	133.368 (26.5215)
LAVI (mL/m^2)	38	42.853 (14.6403)
SAM of Mitral Valve (yes), n (%)	38	35 (92.1)
MR, n (%)		
Moderate or greater	38	16 (42.1)
Trace/Mild	38	20 (52.6)
None	38	2 (5.3)

ECHO = echocardiogram; pVO2 = peak oxygen consumption; LAVI = left atrial volume index; LV = left ventricular; LVOT = left ventricular outflow tract; MR = mitral regurgitation; SAM = systolic anterior motion
Percentages are based on N.
Calcium channel blocker includes verapamil, verapamil hydrochloride, diltiazem, and diltiazem hydrochloride.
Normal approximation is used for 95% CI.
Baseline is defined as last non-missing measurement prior to the first dose.
Source: CV027004 Primary CSR Table 14.1.4.1, Table 14.2.8.1, Table 14.2.12.1

5.4.12.2 有効性

5.4.12.2.1 主要評価項目

Week 30 の運動負荷後の LVOT 最大圧較差のベースラインからの変化量［平均値（SD）］は - 60.6963（31.55674） mmHg であり（95%CI：-71.5364、-49.8562）、運動負荷後の LVOT 圧較差は、ベースラインに比べ低下（改善）した。また、本試験と MYK-461-005 試験の類似性を判定するために事前に設定していた 2 つの基準（5.4.11.1 項）を達成した。

運動負荷後の LVOT 最大圧較差［平均値（SD）］は、ベースラインの 85.1360（29.23700） mmHg から、Week 30 で 28.3617（26.45671） mmHg に低下した（Table 5.4.12.2-1）。

PPS（N = 31）では、Week 30 の運動負荷後の LVOT 最大圧較差のベースラインからの変化量［平均値（SD）］は- 63.7577（33.08000） mmHg であり（95%CI：-76.5848、-50.9306）、主要解析と同様の結果が得られた（CV027004 primary CSR Table 14.2.1.2）。

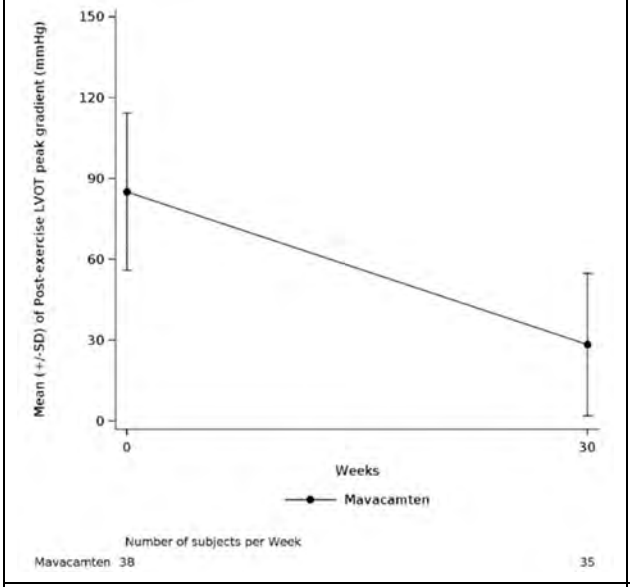
Table 5.4.12.2-1: CV027004: Changes from Baseline in Post-exercise LVOT Peak Gradient (mmHg) at Week 30 (Primary analysis) (ITT Population)

	Mavacamten (N = 38)
Change from Baseline to Week 30 in Postexercise LVOT Peak Gradient (mmHg)	
Mean (SD)	-60.6963 (31.55674)
95%CI	-71.5364, -49.8562
Baseline	
Mean (SD)	85.1360 (29.23700)
Week 30	
Mean (SD)	28.3617 (26.45671)

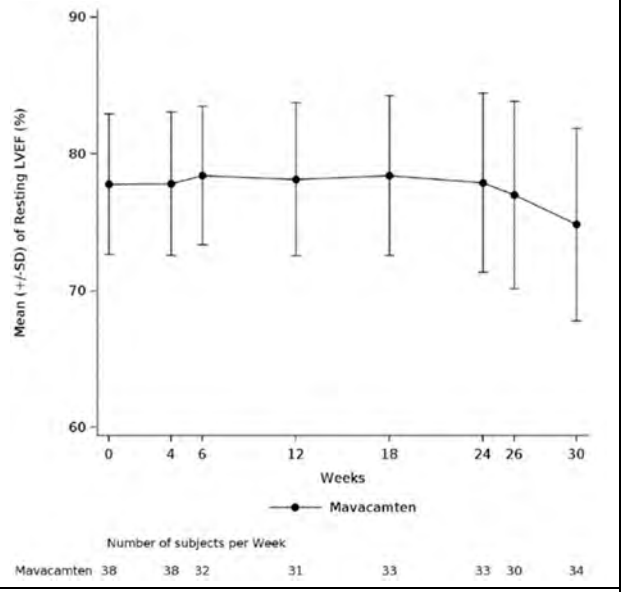
The summary of change from baseline at post-baseline visit is based on the subjects with non-missing value at both baseline and corresponding post-baseline visit. Normal approximation is used for 95% CI.
Source: CV027004 Primary CSR Table 14.2.1.1

Figure 5.4.12.2-1: CV027004: Mean (SD) Values in Post-exercise LVOT Peak Gradient, LVEF, and Resting and Valsalva LVOT Peak Gradient by Treatment Group and Visit (ITT Population)

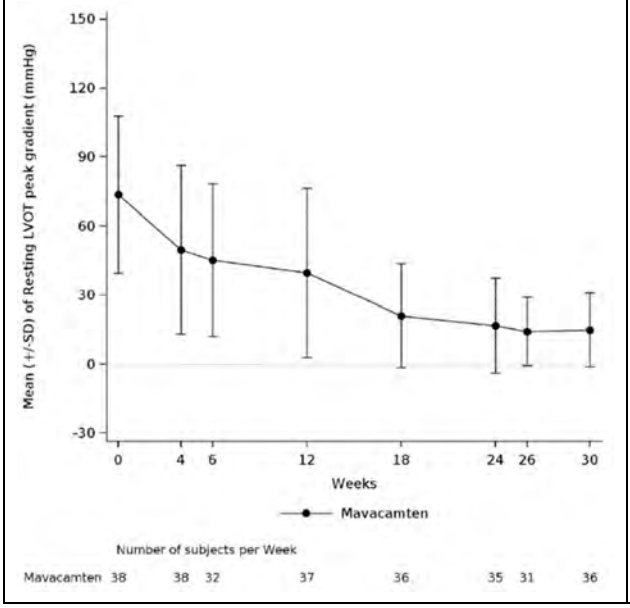
A. Mean (SD) Post-exercise LVOT Gradient (mmHg)



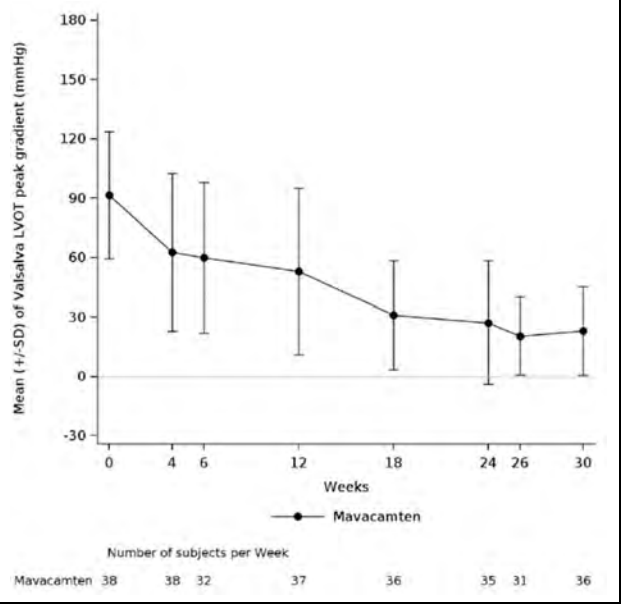
B. Mean (SD) LVEF (%)



C. Mean (SD) Resting LVOT Gradient (mmHg)



D. Mean (SD) Valsalva LVOT Gradient (mmHg)



LVEF = left ventricular ejection fraction; LVOT = left ventricular outflow tract
Source: CV027004 Primary CSR Figures 14.2.5.1.1, 14.2.6.1, 14.2.6.2, 14.2.6.3

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

ベースライン及び Week 30 の運動負荷後の LVOT 最大圧較差の評価可能な被験者（N = 35）を対象に、Week 30 の運動負荷後の LVOT 最大圧較差が 50 mmHg 未満及び 30 mmHg 未満の被験者の割合をそれぞれ評価した。運動負荷後の LVOT 最大圧較差が 50 mmHg 未満の被験者数はベースラインで 4 例であり、Week 30 で 31 例（88.6%）に増加した。大部分の被験者が、SRT を検討する基準の一つである LVOT 最大圧較差 ≥ 50 mmHg を下回った。運動負荷後の LVOT 最大圧較差が 30 mmHg 未満の被験者数はベースラインで 1 例であり、Week 30 で 25 例（71.4%）に増加した（CV027004 primary CSR Table 14.2.5.1、Appendix 16.2.6.1.1.1）。Week 30 に完全奏効（安静時、バルサルバ法及び運動負荷後のすべての測定で LVOT 最大圧較差が 30 mmHg 未満かつ NYHA 心機能分類 I 度を達成）した被験者の割合は、37.1%（13/35 例）であった（CV027004 primary CSR Table 14.2.5.1）。

5.4.12.2.2 副次評価項目

1) NYHA 心機能分類

Week 30 に NYHA 心機能分類がベースラインから 1 度以上改善した被験者の割合は 63.2%（24/38 例）であった（CV027004 primary CSR Table 14.2.4.1）。

NYHA 心機能分類別の被験者の割合を Table 5.4.12.2-2 に示す。

ベースラインの NYHA 心機能分類は II 度が 86.8%、III 度が 13.2%であった。NYHA 心機能分類が I 度に改善した被験者の割合は、Week 12 で 23.7%（9 例）、Week 20 で 31.6%（12 例）、Week 30 で 57.9%（22 例）と増加した。

NYHA 心機能分類が III 度の被験者の割合は、ベースライン（13.2%）から Week 4 で 5.3%（2 例）、Week 6 で 2.6%（1 例）に低下し、Week 12 以降には該当被験者はいなかった。

Week 30 で NYHA 心機能分類がベースラインから不変であった被験者の割合は 31.6%（12 例）であった。また、NYHA 心機能分類がベースラインと比べ悪化した被験者はいなかった（CV027004 primary CSR Table 14.2.4.2）。

Table 5.4.12.2-2: CV027004: NYHA Functional Classification Shift from Baseline at Week 30 (ITT Population)

	Mavacamten (N = 38)		
Time Point	**Class II**	**Class III**	**Total**
Baseline (n, %)	33 (86.8)	5 (13.2)	38 (100.0)
Week 30 (n, %)[a]			
Class I	19 (50.0)	3 (7.9)	22 (57.9)
Class II	12 (31.6)	2 (5.3)	14 (36.8)
Class III	0	0	0
Class IV	0	0	0
Missing	2 (5.3)	0	2 (5.3)

NYHA = New York Heart Association.
Baseline is defined as last non-missing measurement prior to the first dose.
[a] The missing NYHA class at Week 30 is imputed using available NYHA at week 26.
Source: CV027004 Primary CSR Table 14.2.4.2

2) KCCQ-23 CSS

Week 30 の KCCQ-23 CSS のベースラインからの変化量［平均値（SD）］は 9.766（16.8588）であり、KCCQ-23 CSS はベースラインに比べ改善した（Table 5.4.12.2-3）。

Table 5.4.12.2-3: CV027004: Changes from Baseline in KCCQ Clinical Summary Score by Visit (ITT Population)

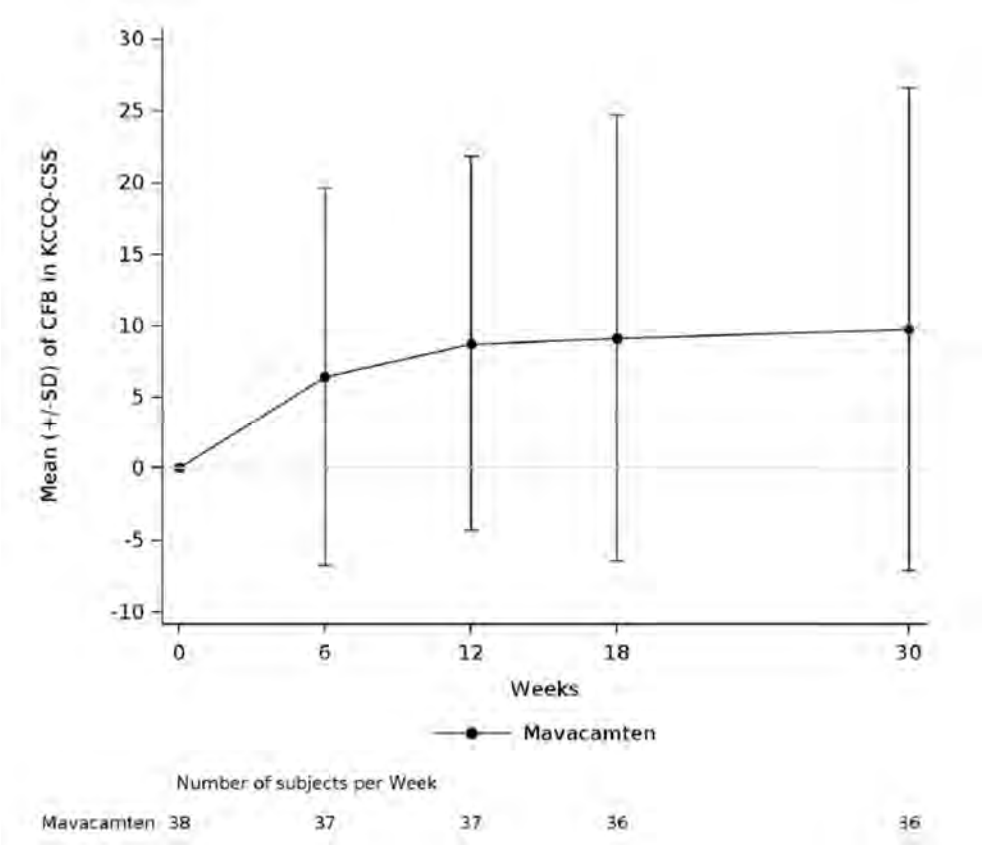
Endpoint	**Mavacamten (N = 38)**
Change from Baseline to Week 30 in KCCQ-23 CSS	
Mean (SD)	9.766 (16.8588)
Baseline	
Mean (SD)	79.093 (20.8159)
Week 30	
Mean (SD)	88.869 (16.8586)

Normal approximation is used for 95% CI.
KCCQ is 23-item Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire.
Source: CV027004 Primary CSR Table 14.2.2.1

ベースラインの KCCQ-23 CSS［平均値（SD）］は、79.093（20.8159）であった。KCCQ-23 CSS（平均値）は、治験薬投与開始後、Week 6、Week 12 でそれぞれ 85.704（18.5401）、88.012（16.1605）

と経時的に増加（改善）した後、Week 30 までその増加（改善）が維持された（CV027004 Primary CSR Table 14.2.2.1）。

Figure 5.4.12.2-2: CV027004: Mean (SD) Change from Baseline in KCCQ 23-Clinical Summary Score Over Time (ITT Population)



KCCQ is 23-item Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire. CFB = change from baseline
Source: CV027004 Primary CSR Figure 14.2.1

3) 心臓バイオマーカー（NT-pro BNP、心筋トロポニン I、T）

Week 30 の NT-pro BNP、心筋トロポニン I 及び心筋トロポニン T の対ベースライン比の幾何平均値（%CV）はそれぞれ 0.180（156.9）、0.323（61.3）、0.546（35.5）であり、いずれの心臓バイオマーカーもベースラインに比べ改善した。

Table 5.4.12.2-4: CV027004: Changes from Baseline in Cardiac Biomarkers at Week 30 (ITT Population)

Serum Concentration (ng/L)	Baseline Geometric Mean (%CV)		Week 30 Ratio to Baseline (Geometric Mean [%CV])	
	n	Mavacamten	n	Mavacamten
NT-proBNP	38	966.748 (95.8)	36	0.180 (156.9)
hs-cTn-I	38	18.375 (129.1)	36	0.323 (61.3)
Troponin T	38	12.683 (52.0)	36	0.546 (35.5)

%CV = percent coefficient of variation; hs-cTn-I = high-sensitivity cardiac troponin-I; NT-proBNP = N terminal pro b type natriuretic peptide
Normal approximation is used for 95% CI.
The test results below the lower limit of quantification (LLOQ) were imputed with half of the LLOQ.
Source: CV027004 Primary CSR Tables 14.2.3.1.1, 14.2.3.1.2, 14.2.3.1.3

いずれの心臓バイオマーカーも、治験薬投与開始後、速やかに低下（改善）し、おおむね Week 30 まで低下（改善）が持続した（Figure 5.4.12.2-3）。

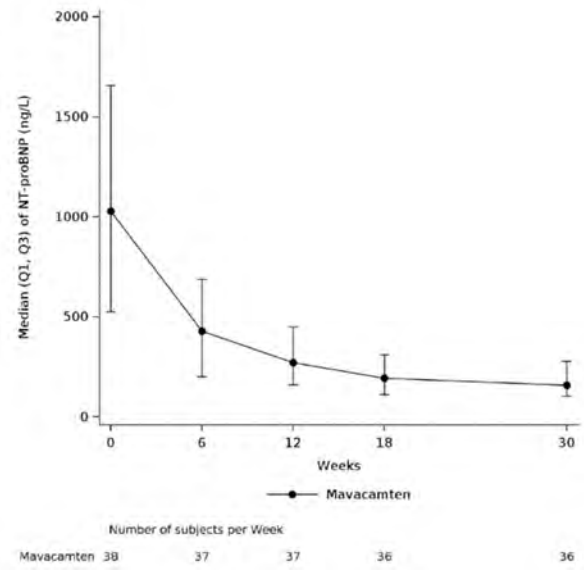
ベースラインの NT-pro BNP（中央値）は 1029.0 ng/L であった。NT-pro BNP（中央値）は治験薬投与開始後、速やかに低下し（Week 6：428.0 ng/L）、Week 30 まで経時的に低下した（Week 18：192.5 ng/L、Week 30：159.0 ng/L）。Week 30 の NT-pro BNP のベースラインからの変化量［中央値（Q1、Q3）］は- 738.0（- 1515.5、- 299.5） ng/L であった（CV027004 Primary CSR Table 14.2.3.1.1）。

ベースラインの心臓トロポニン I（中央値）は 16.605 ng/L であった。心臓トロポニン I（中央値）は治験薬投与開始後、速やかに低下し（Week 6：8.810 ng/L）、その後大きな変動なく Week 30 まで経時的に低下した（5.400 ng/L）。Week 30 の心筋トロポニン I のベースラインからの変化量［中央値（Q1、Q3）］は、- 10.920（- 14.375、- 6.190） ng/L であった（CV027004 Primary CSR Table 14.2.3.1.2）。

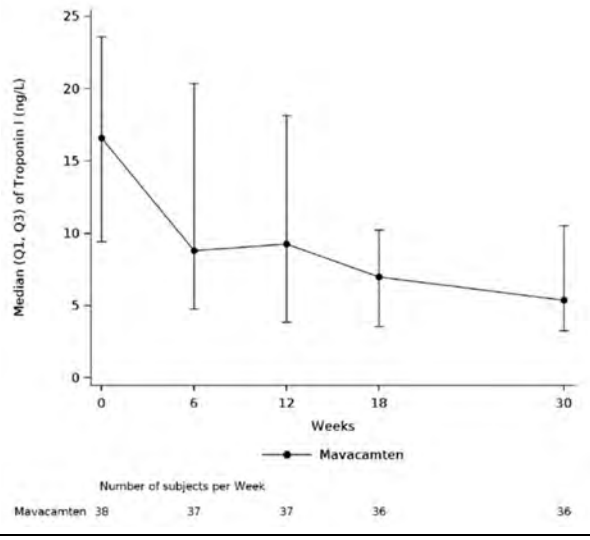
ベースラインの心臓トロポニン T（中央値）は 12.50 ng/L であった。心臓トロポニン T（中央値）は治験薬投与開始後、速やかに低下し（Week 6：9.40 ng/L）、Week 30 まで経時的に低下した（7.30 ng/L）。Week 30 の心筋トロポニン T のベースラインからの変化量［中央値（Q1、Q3）］は、- 4.95（- 8.10、- 3.60） ng/L であった（CV027004 Primary CSR Table 14.2.3.1.3）。

Figure 5.4.12.2-3: CV027004: Longitudinal Plot of Median (Q1, Q3) of Absolute Values in NT-proBNP (ng/L), Troponin I (ng/L) and Troponin T (ng/L) (ITT Population)

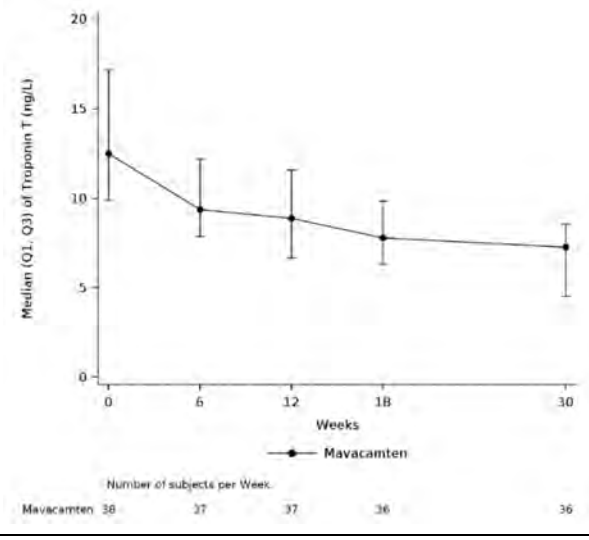
NT-pro BNP



Troponin I



Troponin T



NT-proBNP = N terminal pro b type natriuretic peptide
The test results below the lower limit of quantification (LLOQ) were imputed with half of the LLOQ.
Source: CV027004 Primary CSR Figures 14.2.2.1, 14.2.2.2, 14.2.2.3

5.4.12.2.3 探索的評価項目

1) 安静時及びバルサルバ負荷後の LVOT 最大圧較差

安静時の LVOT 最大圧較差

ベースラインの安静時の LVOT 最大圧較差（平均値）は 73.6377 mmHg であった（Table 5.4.12.1-4）。

安静時の LVOT 最大圧較差（平均値）は治験薬投与開始後、速やかに低下し（Week 4：49.7287 mmHg）、Week 4 以降 Week 24 まで経時的に低下し、Week 30 までその低下が維持された（15.0009 mmHg）（Figure 5.4.12.2-1、CV027004 Primary CSR Table 14.2.8.1）。

Week 30 の安静時の LVOT 最大圧較差のベースラインからの変化量［平均値（SD）］は- 61.0636（35.05978） mmHg であった（CV027004 Primary CSR Table 14.2.8.1）。

バルサルバ負荷後の LVOT 最大圧較差

ベースラインのバルサルバ負荷後の LVOT 最大圧較差（平均値）は 91.4486 mmHg であった（Table 5.4.12.1-4）。

バルサルバ負荷後の LVOT 最大圧較差（平均値）は治験薬投与開始後、速やかに低下し（Week 4：62.6826 mmHg）、Week 4 以降 Week 26 まで経時的に低下し、Week 30 までその低下が維持された（23.0439 mmHg）（Figure 5.4.12.2-1、CV027004 Primary CSR Table 14.2.8.1）。

Week 30 のバルサルバ負荷後の LVOT 最大圧較差のベースラインからの変化量［平均値（SD）］は- 70.6026（37.32395） mmHg であった（CV027004 Primary CSR Table 14.2.8.1）。

2) LVEF

ベースラインの安静時の LVEF（平均値）は 77.80%であった（Table 5.4.12.1-4）。

安静時の LVEF（平均値）は治験薬投与開始後、Week 26 までベースラインと同程度に推移し、Week 30 にわずかに低下したものの（74.86%）、いずれの評価時点でも 70%以上を維持した（Figure 5.4.12.2-1、CV027004 Primary CSR Table 14.2.8.1）。

Week 30 の安静時の LVEF のベースラインからの変化量［平均値（SD）］は- 2.86（8.726）%であった（CV027004 Primary CSR Table 14.2.8.1）。

3) 左室容積及び心拍出量

Week 30 の LVESVI（平均値）は、ベースラインと比べわずかに増加し、mavacamten の収縮能に対する作用と一致していた。Week 30 の LVEDVI（平均値）は、ベースラインと比べ特段の変化はなく、左室の 1 回拍出量の低下に寄与した。

Table 5.4.12.2-5: CV027004: Changes from Baseline at Week 30 in Measures of Left Ventricular Volumes and Cardiac Output (ITT Population)

Resting TTE Parameter	n	Mavacamten (N = 38)
LVESVI (mL/m^2), mean (SD)		
Baseline	38	7.037 (2.0172)
Change from Baseline at Week 30	34	1.056 (2.7085)
95% CI		0.111, 2.001
LVEDVI (mL/m^2), mean (SD)		
Baseline	38	32.212 (7.6076)
Change from Baseline at Week 30	34	0.163 (5.7147)
95% CI		-1.831, 2.157
LVSV (mL), mean (SD)		
Baseline	38	43.04 (13.858)
Change from Baseline at Week 30	34	-1.86 (10.215)
95% CI		-5.42, 1.71
Heart Rate (beats/min), mean (SD)		
Baseline	38	64.8 (10.33)
Change from Baseline at Week 30	36	3.8 (10.02)
95% CI		0.4, 7.2
Cardiac Output (L/min), mean (SD)		
Baseline	38	2.7831 (1.04104)
Change from Baseline at Week 30	34	0.0219 (0.79570)
95% CI		-0.2557, 0.2996

LVESVI = left ventricular end systolic volume index; LVEDVI = left ventricular end diastolic volume index; LVSV = left ventricular stroke volume
Normal approximation is used for 95% CI.
Baseline is defined as last non-missing measurement prior to the first dose.
The unit of cardiac output is properly 'L/min'.
Source: CV027004 Primary CSR Table 14.2.8.1

4) MR 及び SAM

MR

ベースラインで 16 例が中等度以上の MR を合併していたが、Week 30 で 5 例（31.3%）に減少した（Table 5.4.12.1-4、CV027004 Primary CSR Table 14.2.7.1）。

僧帽弁の SAM

ベースラインで 35 例が僧帽弁の SAM を合併していたが、Week 30 で 6 例（17.1%）に減少した（Table 5.4.12.1-4、CV027004 Primary CSR Table 14.2.6.1）。

5) 拡張機能

Week 30 の E/e' lateral 及び E/e' septal（平均値）は、いずれもベースラインに比べ低下し、mavacamten 投与による左室充満圧の低下が示唆された（Table 5.4.12.2-6）。

Table 5.4.12.2-6: CV027004: Changes from Baseline at Week 30 in Doppler Measures of Diastolic Function (ITT Population)

Resting TTE Parameter	n	Mavacamten (N = 38)
$E/e'_{lateral}$, mean (SD) (cm/sec)		
Baseline	37	17.65 (7.755)
Change from Baseline at Week 30	34	-4.76 (6.070)
95% CI		-6.87, -2.64
E/e'_{septal}, mean (SD) (cm/sec)		
Baseline	37	21.21 (7.798)
Change from Baseline at Week 30	32	-6.08 (6.175)
95% CI		-8.30, -3.85

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

6) 心臓の構造

Week 30 の LAVI（平均値）は、ベースラインと比べ低下し、改善傾向が認められた。その他の心臓の構造に関連するパラメータも、ベースラインと比べ低下し、mavacamten 投与による改善傾向が示唆された（Table 5.4.12.2-7）。

Table 5.4.12.2-7: CV027004: Changes from Baseline at Week 30 in Measures of Cardiac Structure (ITT Population)

	Mavacamten (N = 38)	
Resting TTE Parameter	n	Mean (SD)
LAVI (mL/m^2)		
Baseline	38	42.853 (14.6403)
Change from Baseline at Week 30	34	-3.433 (10.7080)
95% CI		-7.169, 0.303

Resting TTE Parameter	Mavacamten (N = 38) n	Mavacamten (N = 38) Mean (SD)
Interventricular Septal Thickness (mm)		
Baseline	38	18.94 (2.500)
Change from Baseline at Week 30	34	-0.83 (2.432)
95% CI		-1.68, 0.02
Posterior Wall Thickness (mm)		
Baseline	38	12.51 (2.350)
Change from Baseline at Week 30	36	-0.96 (1.975)
95% CI		-1.63, -0.29
LVMI (g/m^2)		
Baseline	38	133.368 (26.5215)
Change from Baseline at Week 30	34	-13.189 (19.9904)
95% CI		-20.164, -6.214

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

7) pVO_2

本試験では、CPETの評価に適格な治験実施医療機関及び被験者に対しCPETを実施した（5.4.6項）。

Week 30（N=15）のpVO_2のベースラインからの変化量［平均値（SD）］は0.83（2.540）mL/kg/minであり、ベースラインに比べpVO_2が増加（改善）した（Table 5.4.12.2-8）。

Table 5.4.12.2-8: CV027004: Changes from Baseline in Cardiopulmonary Exercise Testing (CPET) parameters by Visit (CPET Analysis Population)

Time Point/Statistics	n	Mavacamten (N = 17)
Change from Baseline to Week 30 in pVO_2 (mL/kg/min)		
Mean (SD)	15	0.83 (2.540)
95%CI		-0.57, 2.24
Baseline		
Mean (SD)	17	16.60 (4.627)
Week 30		
Mean (SD)	15	18.00 (4.269)

Normal approximation is used for 95% CI.
Source: CV027004 Primary CSR Table 14.2.12.1

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

8) CMR パラメータ

本試験では、CMR の評価に適格な治験実施医療機関及び被験者に対し、CMR を検査した（5.4.6 項）。CMR パラメータの測定結果を Table 5.4.12.2-9 に示す。

Week 30 の LVMI のベースラインからの変化量［平均値（SD）］は、- 18.196（11.1771） g/m^2 であり、ベースラインに比べ LVMI が低下（改善）した。

ベースラインの LVEF（平均値）は 72.8%であり、過剰収縮の状態であった。Week 30 の LVEF（平均値）は、ベースラインに比べわずかに低下し、mavacamten の作用機序を反映する結果であった（ベースラインからの平均変化量：- 5.418%、以下同様）。一方、負荷に依存しない左室収縮機能の指標である MCF は、Week 30 でベースラインと比べて増加し（11.068%）、収縮機能は維持された。

Week 30 の LVESVI は、ベースラインと比べわずかに増加し（1.358 mL/m^2）、一回拍出量の低下に寄与した。

Week 30 の左房容積はベースラインと比べて減少した（LAVI 最大値：- 16.694 g/m^2、LAVI 最小値：- 12.278 g/m^2）。

ベースラインの LGE 6SD の量及び割合（いずれも平均値）は、わずかであり、線維化の兆候はほとんど確認されなかった。Week 30 の LGE 6SD の量及び割合ともに、ベースラインと比べて大きな変化はなかった。

Table 5.4.12.2-9: CV027004: Changes from Baseline at Week 30 in CMR Parameters (CMR Analysis Population)

CMR Parameter	Mavacamten (N = 17)
LVMI (g/m^2), mean (SD)	
Baseline	64.146 (19.3233)
Change from Baseline at Week 30	-18.196 (11.1771)
95%CI	-23.943, -12.449
Global LV Maximum Wall Thickness (mm), mean (SD)	
Baseline	17.970 (2.7379)

Table 5.4.12.2-9: CV027004: Changes from Baseline at Week 30 in CMR Parameters (CMR Analysis Population)

CMR Parameter	Mavacamten (N = 17)
Change from Baseline at Week 30	-2.725 (1.7847)
95%CI	-3.642, -1.807
LVEF (%), mean (SD)	
Baseline	72.835 (6.9649)
Change from Baseline at Week 30	-5.418 (10.0735)
95%CI	-10.598, -0.239
MCF (%), mean (SD)[a]	
Baseline	98.259 (38.8480)
Change from Baseline at Week 30	11.068 (22.6225)
95%CI	-0.563, 22.700
LVEDVI (mL/m^2), mean (SD)	
Baseline	75.271 (16.2348)
Change from Baseline at Week 30	-8.967 (10.7701)
95%CI	-14.505, -3.430
LVESVI (mL/m^2), mean (SD)	
Baseline	20.295 (6.5008)
Change from Baseline at Week 30	1.358 (6.2090)
95%CI	-1.835, 4.550
LVSV (mL), mean (SD)	
Baseline	91.172 (22.6820)
Change from Baseline at Week 30	-17.114 (19.0320)
95%CI	-26.899, -7.329
LVSVI (mL/m^2), mean (SD)	
Baseline	54.976 (13.4786)
Change from Baseline at Week 30	-10.326 (11.8716)
95%CI	-16.430, -4.222
Cardiac Output (L/min), mean (SD)	
Baseline	5.795109 (1.4843084)
Change from Baseline at Week 30	-0.976068 (1.5634713)
95%CI	-1.779931, -0.172205
LAVI Maximum (mL/m^2), mean (SD)	
Baseline	52.499 (22.7549)

Table 5.4.12.2-9: CV027004: Changes from Baseline at Week 30 in CMR Parameters (CMR Analysis Population)

CMR Parameter	Mavacamten (N = 17)
Change from Baseline at Week 30	-16.694 (18.2769)
95%CI	-26.433, -6.955
LAVI Minimum (mL/m^2), mean (SD)	
Baseline	31.726 (18.2130)
Change from Baseline at Week 30	-12.278 (15.1091)
95%CI	-20.329, -4.227
Global Mass of LGE 6SD (g), mean (SD)	
Baseline	2.693 (4.0828)
Change from Baseline at Week 30	-0.396 (1.0754)
95%CI	-1.295, 0.503
Global Mass of LGE 6SD (%), mean (SD)	
Baseline	2.156 (2.9180)
Change from Baseline at Week 30	-0.110 (0.7046)
95%CI	-0.699, 0.479

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

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

5.4.12.3 安全性

5.4.12.3.1 曝露状況

治験薬の曝露期間［平均値（SD）］は、29.068（4.8155）週であった（CV027004 Primary CSR Table 14.1.5.1.1）。

投与中断期間を除いた治験薬の曝露期間［平均値（SD）］は 28.383（4.9347）週であり、投与中断期間を考慮しなかった場合と大きく変わらなかった。

治験薬の 1 日平均投与量（SD）は 4.514（2.4035）mg であった。Week 30 時点の mavacamten の投与量は、5 mg 及び 10 mg が最も多く［各 10 例（26.3%）］、次いで 2.5 mg［6 例（15.8%）］、1 mg

［5 例（13.2%）］、15 mg［4 例（10.5%）］であった（Table 5.4.12.3-1、CV027004 Primary CSR Table 14.1.5.1.1）。また、2 例は Week 30 までに投与中止、1 例は休薬中であったため、計 3 例（7.9%）には Week 30 時点で治験薬が投与されていなかった。Week 30 までの最高投与量は、15 mg が 5 例、10 mg が 12 例、5 mg が 11 例、2.5 mg が 10 例であり、被験者ごとで用量は異なっていた（CV027004 Primary CSR、Appendix 16.2.5.1.2）。

Table 5.4.12.3-1:　CV027004：Summary of Dose Levels Over Time - Safety Analysis Population

	Mavacamten (N = 38)					
	1 mg	2.5 mg	5 mg	10 mg	15 mg	Missing
DAY 1	0	38 (100.0)	0	0	0	0
WEEK 4	0	38 (100.0)	0	0	0	0
WEEK 6	11 (28.9)	26 (68.4)	0	0	0	1 (2.6)
WEEK 8	11 (28.9)	2 (5.3)	24 (63.2)	0	0	1 (2.6)
WEEK 12	11 (28.9)	2 (5.3)	24 (63.2)	0	0	1 (2.6)
WEEK 14	7 (18.4)	3 (7.9)	13 (34.2)	13 (34.2)	0	2 (5.3)
WEEK 18	7 (18.4)	3 (7.9)	13 (34.2)	13 (34.2)	0	2 (5.3)
WEEK 20	5 (13.2)	3 (7.9)	9 (23.7)	11 (28.9)	5 (13.2)	5 (13.2)
WEEK 24	5 (13.2)	5 (13.2)	10 (26.3)	11 (28.9)	5 (13.2)	2 (5.3)
WEEK 26	5 (13.2)	5 (13.2)	9 (23.7)	10 (26.3)	4 (10.5)	5 (13.2)
WEEK 30	5 (13.2)	6 (15.8)	10 (26.3)	10 (26.3)	4 (10.5)	3 (7.9)

Percentages are based on N.
The missing dose data at a visit are due to early treatment termination and drug interruption. Also, the following reasons provided on the CRF are also possible; (1) adverse event; (2) per protocol; (3) physician decision; (4) subject refused; (5) out of study medication; (6) subject forgot; (7) other.
Even participants who did not enter long-term treatment period are included in this table as missing after Week 42 visit.
Participants who entered the long-term treatment period but did not reach the specified Week before the data cutoff date are considered as missing.
The dose level at the visit date for each scheduled visit is summarized.
Source: CV027004 Primary CSR Table 14.1.5.3

5.4.12.3.2　治験実施計画書で規定した基準による治験薬の投与中止、投与中断

投与中止基準（LVEF 30%以下）

Week 30 までに、LVEF 30%以下の投与中止基準に該当した被験者はいなかった（CV027004 Primary CSR Table 14.3.2.4.2.1）。

投与中断基準（LVEF 50%未満、QTcF 間隔延長、血漿中薬物トラフ濃度）

- LVEF 50%未満の投与中断基準に該当した被験者は 1 例であった（CV027004 Primary CSR Appendix 16.2.6.1.1.1）。本被験者は Day 1 時点で LVEF 68.3%であり、Week 24（mavacamten 5 mg 投与中）に 46.1%に低下した。治験薬の投与中断後の追加来院時に LVEF が 50.1%に回復したため、2.5 mg に 1 段階減量して治験薬を再開し、Week 30 時点で投与を継続している（CV027004 Primary CSR Appendix 16.2.6.1.1.1、Appendix 16.2.4.2）。
  本被験者は、投与期間中に有害事象を発現せず、その他の投与中断基準にも該当しなかった（CV027004 Primary CSR Appendix 16.2.7.1.1、Appendix 16.2.5.1.2）。
- Week 30 までに、QTcF 間隔延長の投与中断基準に該当した被験者は 1 例であり、QTcF 間隔が 520 ms 以上であった（CV027004 Primary CSR Appendix 16.2.8.2.2.1）。本被験者は、Day 1（投与前）の QTcF 間隔が 500 ms 超であった（507 ms）。Week 12 に 521 ms となり、最低用量の mavacamten 1 mg を投与していたため、投与を中止した。投与中止後、QTcF 間隔は 520 ms 未満に回復した（485 ms）（CV027004 Primary CSR Appendix 16.2.8.2.2.1）。
  本被験者は、投与期間中に有害事象を発現せず、その他の投与中断基準にも該当しなかった（CV027004 Primary CSR Appendix 16.2.7.1.1、Appendix 16.2.5.1.2）。
- Week 30 までに、血漿中薬物トラフ濃度上昇（1000 ng/mL 以上）の投与中断基準に該当した被験者は 6 例であり（範囲：1009 ng/mL～1224 ng/mL）、このうち 5 例が投与中断に至った（CV027004 Primary CSR Appendix 16.2.6.2.1、Appendix 16.2.5.1.2）。これらの全ての被験者で、試験期間中の LVEF は 50%以上であり、概ね安定して推移した（CV027004 Primary CSR Appendix 16.2.6.1.1.1）。また、本投与中断基準に該当した際、有害事象は発現しなかった（CV027004 Primary CSR Appendix 16.2.7.1.6）。投与中断後、血漿中薬物トラフ濃度が 1000 ng/mL 未満に低下したため、投与を中断した 5 例中 3 例が、1 段階減量して治験薬の投与を再開し、Week 30 時点で投与を継続している。その他の 2 例は Week 30 以降に投与を再開した（CV027004 Primary CSR Appendix 16.2.5.1.2、Appendix 16.2.6.2.1）。
- 上述の血漿中 mavamcanten 濃度が 1000 ng/mL に上昇したものの、投与中断に至らなかった 1 例は、CV027004 Primary CSR 4.6.2 項に示した IXRS のシステムエラーにより投与中断の指示が出されず、治験薬の投与が誤って継続された。Week 26 の血漿中 mavacamten 濃度は 1000 ng/mL 以上であったものの、Week 30 の血漿中 mavacamten 濃度は 998 ng/mL に低下し、その他の投与中断基準［LVEF 低下（50%以下）、QTcF 間隔延長］にも該当しなかったため、Week 30 時点で mavacamten の投与を継続している。本被験者は試験期間中有害事象を発現しておらず、加療のための薬剤の変更、追加も受けていなかった（CV027004 Primary CSR Appendix 16.2.7.1.1、Appendix 16.2.5.1.2、Appendix 16.2.5.3.1、Appendix 16.2.6.1.1.1、Appendix 16.2.8.2.1）。

5.4.12.3.3　有害事象

1)　有害事象の概要

有害事象の発現割合は、63.2%（24/38 例）であり、半数以上の被験者が 1 件以上の有害事象を発現した（Table 5.4.12.3-2）。重篤な有害事象は 3 例（7.9%）、治験薬の投与中断に至った有害事象は 2

例（5.3%）にみられた。治験薬の投与中止に至った有害事象及び死亡に至った有害事象は認められなかった。

Table 5.4.12.3-2: CV027004: Overall Summary of On-Treatment Adverse Events (Safety Analysis Population)

	Mavacamten (N = 38) n(%)
Subjects with any TEAEs	24 (63.2)
Subjects with Serious TEAEs	3 (7.9)
Subjects with Study Drug-Related TEAEs	1 (2.6)
Subjects with Study Drug-Related Serious TEAEs	0
Subjects with Treatment Interruption due to TEAEs	2 (5.3)
Subjects with Treatment Discontinuation due to TEAEs	0
Subjects with TEAEs Leading to Death	0

MedDRA: 26.1
A participant is counted only once at each category.
Includes events with an onset date up to the date administered at Week 30 visit or the last dose date, whichever occurs first.
Source: CV027004 Primary CSR Table 14.3.1.1

2) 比較的よくみられる有害事象

Week 30 までに認められた全ての有害事象の表を Appendix 7-1 に示す。

Week 30 までに発現した有害事象のうち、発現割合が最も高かった事象は、COVID-19（15.8%）であり、次いで心房細動及び発熱（各 7.9%）であった（CV027004 Primary CSR Table 14.3.1.1.2.1）。

なお、投与中止した 2 例の被験者で、投与中止後に発現した有害事象は COVID-19（1 例）のみであった（CV027004 Primary CSR、Appendix 16.2.7.1.1）。

3) 治験薬との関連ありと判定された有害事象（副作用）

Week 30 までに認められた治験薬との関連ありと判定された有害事象は、動悸（1 例、2.6%）のみであった（CV027004 Primary CSR Table 14.3.1.1.4.1）。

4) 重症度別の有害事象

有害事象の重症度は、いずれも軽度（14 例、36.8%）又は中等度（10 例、26.3%）であり、重度の事象は発現しなかった（CV027004 Primary CSR Table 14.3.1.1.3.1）。

5.4.12.3.4 死亡及び重篤な有害事象

1) 死亡

Week 30 までに死亡は認められなかった（CV027004 Primary CSR Table 14.3.1.1）。

2) 重篤な有害事象

重篤な有害事象の発現割合は 7.9%（3 例）であった。発現した事象は黄斑浮腫、胆管炎及び肩回旋筋腱板症候群（各 1 例）であり、いずれも Week 30 のカットオフ日までに消失、又は軽快した（CV027004 Primary CSR Table 14.3.2.2.1.1、Appendix 16.2.7.1.3）。いずれの事象も治験薬との関連なしと判定され、また治験薬の投与中止に至らなかった（CV027004 Primary CSR Appendix 16.2.7.1.3）。胆管炎を発現した 1 例は投与中断に至ったものの、その翌日に投与を再開した（CV027004 Primary CSR Appendix 16.2.5.1.2）。いずれの被験者も Week 30 時点で来院を継続している（CV027004 Primary CSR Appendix 16.2.1.3.1）。

5.4.12.3.5 重要な有害事象

1) 投与中止に至った有害事象

Week 30 までに、治験薬の投与中止に至った有害事象は認められなかった（CV027004 Primary CSR Table 14.3.2.3.1）。

2) 投与中断に至った有害事象

治験薬の投与中断に至った有害事象の発現割合は 5.3%（2 例）であった（CV027004 Primary CSR Table 14.1.5.2.1）。発現した事象は胆管炎、動悸（各 1 例）であり、いずれの事象も軽度又は中等度、かつ試験期間中に消失した（Listing 16.2.7.1.6）。また、全ての被験者が治験薬の投与を再開した（Listing 16.2.5.1.2）。

5.4.12.3.6 器官別又は症候群別の有害事象

1) 特に注目すべき有害事象

- Week 30 までに、LVEF が 30%以下に低下した被験者はいなかった（CV027004 Primary CSR Table 14.3.2.4.2.1）。
- Week 30 までに、症候性過量投与は認められなかった（CV027004 Primary CSR Table 14.3.2.4.2.1）。
- Week 30 までに妊娠は認められなかった（CV0270004 Primary CSR Table 14.3.2.4.2.1）。

2) イベント判定された有害事象

Week 30 までに、MACE と特定された事象（心血管死、非致死性脳卒中、非致死性心筋梗塞、心不全による入院）は認められなかった（Table 5.4.12.3-3）。スクリーニング時点で急性心不全が 1 例認められたものの、mavacamten の投与開始前であった。

スクリーニング時点で急性心不全が認められた 1 例を除き、CV イベントによる入院は認められなかった。Week 30 までに入院が認められた被験者は 3 例（7.9%）であり、入院に至った事象の内訳は胆管炎、肩回旋筋腱板症候群及び黄斑浮腫各 1 例であった（CV027004 Primary CSR Appendix 16.2.7.1.12）。

3) 臨床的に注目すべき事象

臨床的に注目すべき事象のうち 2 例以上に認められた事象は、過敏症（7 例、18.4%）、心房細動および心房粗動（3 例、7.9%）、事故および損傷（4 例、10.5%）であった（Table 5.4.12.3-3）。いずれのカテゴリーの事象も、軽度又は中等度かつ非重篤であり、治験薬との関連なしと判定された。また、いずれの被験者も治験薬の投与を継続した（CV027004 Primary CSR Appendix 16.2.7.1.11）。

Table 5.4.12.3-3: CV027004: Treatment-Emergent Adverse Events of Clinical Interest (Safety Analysis Population)

ECI Categories **ECI Subcategories**	**Mavacamten (N=38) n (%)**
Total Number of Treatment-Emergent Adverse Events for ECI	16
Number of Subjects with at Least One Treatment-Emergent Adverse Event for ECI	12 (31.6)
心血管イベント	
主要心血管イベント（MACE-SMQ）	0
心房細動および心房粗動	3 (7.9)
心不全	0
心室性頻脈性不整脈	0
失神又は失神寸前の状態（broad）	1 (2.6)
失神又は失神寸前の状態（narrow）	0
低血圧	0
QTc 間隔延長	0
腎機能異常に関連する事象	0
肝機能異常に関連する事象	0
重症皮膚副作用	0
消化器系異常に関連する事象	1 (2.6)
横紋筋融解症およびミオパチー	0
自己免疫疾患	0
過敏症	7 (18.4)
転倒に関連する事象	5 (13.2)
浮動性めまい	1 (2.6)
失神又は失神寸前の状態（narrow）	0
転倒	0
協調運動および平衡障害	0

Table 5.4.12.3-3: CV027004: Treatment-Emergent Adverse Events of Clinical Interest (Safety Analysis Population)

ECI Categories ECI Subcategories	Mavacamten (N=38) n (%)
事故および損傷	4 (10.5)

MedDRA: 26.1
Participants are counted only once at each category
Includes events with an onset date up to the date administered at Week 30 visit or the last dose date, whichever occurs first.
Source: CV027004 Primary CSR Table 14.3.2.4.1.1

(1) 心血管イベント

- 心不全
  Week 30 までに、心不全は認められなかった。
- 不整脈（心房細動、心房粗動、心室性頻脈性不整脈）
  Week 30 までに心房細動が 3 例（7.9%）に認められた。いずれの事象も軽度又は中等度かつ非重篤であり、治験薬の投与を中断した被験者はいなかった（CV027004 Primary CSR Appendix 16.2.7.1.11）。3 例中 1 例は心房細動の既往歴を有していた（CV027004 Primary CSR Appendix 16.2.4.3）。
  Week 30 までに心房粗動及び心室性頻脈性不整脈は認められなかった。
- QTc 間隔延長
  Week 30 までに、心電図 QTc 間隔延長は認められなかった。
- 失神又は失神寸前状態
  失神又は失神寸前の状態（broad）は 1 例（浮動性めまい）に認められた。本事象は軽度かつ非重篤であり、処置なく消失した。また、治験薬は用量を変更することなく、投与が継続された（CV027004 Primary CSR Appendix 16.2.7.1.11）。
  Week 30 までに失神又は失神寸前の状態（narrow）を発現した被験者はいなかった。
- 低血圧
  Week 30 までに、低血圧は認められなかった。

(2) 腎機能異常に関連する事象

Week 30 までに、腎機能異常に関連する事象は認められなかった。

(3) 肝機能異常に関連する事象

Week 30 までに、肝機能異常に関連する事象は認められなかった。

(4) 重症皮膚副作用

Week 30 までに、重症皮膚副作用は認められなかった。

(5) 浮動性めまい、失神又は失神寸前の状態及び転倒に関連する事象

Week 30 までに認められた転倒に関連する事象は、事故および損傷（4 例、10.5%）及び浮動性めまい（1 例、2.6%）であった。いずれの事象も治験薬の投与中断基準である LVEF 低下（50%未満）及び血漿中薬物トラフ濃度の上昇（1000 ng/mL 以上）と関連しなかった。また、いずれの事象も非重篤かつ軽度又は中等度であり、治験薬との関連なしと判定された。

(6) 消化器系異常に関連する事象

Week 30 までに、消化器系異常に関連する事象が 1 例（便秘）に認められた。

(7) 横紋筋融解症及びミオパチー

Week 30 時点で、クレアチンキナーゼのベースラインからの変化量［中央値（範囲）］は- 15.0（- 155～120）U/L と小さく、臨床的に意味のある変動は認められなかった（CV027004 Primary CSR Table 14.3.4.1.1.3）。

(8) 自己免疫疾患

Week 30 までに、自己免疫疾患は認められなかった。

(9) 過敏症

過敏症は 7 例（18.4%）に認められ、2 例以上に発現した事象は接触皮膚炎（2 例、5.3%）であった。いずれの事象も非重篤かつ、軽度又は中等度であり、治験薬との関連なしと判定された。いずれの被験者も治験薬の投与を継続した（CV027004 Primary CSR Table 14.3.2.4.1.1、Appendix 16.2.7.1.11）。

5.4.12.3.7 臨床検査

1) 血液学的検査、血液生化学検査、尿検査

ベースライン時点の血液学的検査値（ANC、ヘモグロビン、白血球数及び血小板数）の平均値は正常範囲内であり、各測定時点の平均値は Week 30 まで安定して推移した（CV027004 Primary CSR Table 14.3.4.1.1.1、Table 14.3.4.1.1.2）。これらの血液学的検査値がベースラインの正常値から異常値（低値又は高値）に変動した被験者は、ANC で 2 例、ヘモグロビン及び白血球数で各 1 例であった（CV027004 Primary CSR Table 14.3.4.1.2.1）。

ベースライン時点のその他の血液生化学項目（ナトリウム、カリウム、クロール、重炭酸、カルシウム、マグネシウム、蛋白及びアルブミン）の平均値は正常範囲内であり、各測定時点の平均値は Week 30 まで安定して推移した（CV027004 Primary CSR Table 14.3.4.1.1.3、Table 14.3.4.1.1.4、Table 14.3.4.1.2.2）。グルコースの平均値は、ベースライン、Week 30 ともに正常範囲より高値であったものの、mavacamten 投与後の大きな変動は認められなかった（ベースライン：6.14 mmol/L、Week 30：6.16 mmol/L；基準値 3.9～5.6 mmol/L）（CV027004 Primary CSR Appendix 16.2.8.1.1.3）。

2) 腎機能

Week 30 時点で、クレアチニン値がベースラインの低値又は正常値から高値に変動した被験者はいなかった。また、Week 30 時点の BUN のベースラインからの変化量［平均値（SD）］は- 0.9（3.01） mg/dL であり、臨床的に重要な変動は認められなかった（CV027004 Primary CSR Table 14.3.4.1.1.4、Table 14.3.4.1.2.2）。

3) 薬物性肝障害

Week 30 までに、治験薬投与の中断又は中止に関する肝毒性の基準及び Hy's Law の定義（CV027004 Primary CSR Appendix 16.1.1）に該当した被験者は認められなかった（CV027004 Primary CSR Table 14.3.4.1.3）。TBL 及び ALT のピーク値の相関は CV027004 Primary CSR Figure 14.3.1.1 に示した。

肝機能検査値（AST、ALT、ALP、TBL）で注目すべき異常値が認められた被験者は 1 例（2.6%）のみであり、ULN の 1.5 倍を超える ALP の増加が認められた（CV027004 Primary CSR Table 14.3.4.1.3）。

5.4.12.3.8 その他の安全性評価項目

1) ECG

心電図パラメータ（心拍数、PR 間隔及び QRS 幅）の平均値はベースラインから Week 30 まで安定して推移した（CV027004 Primary CSR Table 14.3.4.2.2.1）。

Week 30 までに、ベースライン後の QTcF 間隔の最大値が 450 ms を超えた被験者は 26 例（68.4%）であり、500 ms を超えた被験者は 2 例（5.3%）であった。mavacamten の投与開始以降に、ベースライン後の QTcF 間隔が 520 ms を超えた被験者は 1 例（2.6%）であり、550 ms を超えた被験者はいなかった（CV027004 Primary CSR Table 14.3.4.2.1.1）。

mavacamten の投与開始以降に、QTcF 間隔のベースラインからの変化量が 30 ms を超えた被験者は 4 例（10.5%）であった。ICD 又はペースメーカーを装着した被験者はいなかった。QTcF 間隔のベースラインからの変化量が 60 ms を超えた被験者及び、ベースラインからの最大変化率が 15%を超えた被験者はいなかった（CV027004 Primary CSR Table 14.3.4.2.1.1、Table 14.3.4.2.1.4）。

ベースラインの QRS 間隔が 120 ms 未満であった被験者のうち、ベースラインからの QTcF 間隔の最大変化量が 30 ms 超であった被験者は 4 例（12.9%）であり、60 ms 超の被験者はいなかった。ベースラインからの QRS 間隔が 120 ms 以上であった被験者では、ベースラインからの最大変化量が 30 ms 超又は 60 ms 超であった被験者はいなかった（CV027004 Primary CSR Table 14.3.4.2.1.10、Table 14.3.4.2.1.13）。

また、血漿中 mavacamten 濃度-QTcF 回帰分析では、濃度依存的な QTcF 間隔の延長は認められなかった［傾き - 0.0003 ms/ng/mL （95% CI : - 0.0058 ～ 0.0052 ）］（CV027004 Primary CSR Table 14.3.4.2.3.1）。

5.4.12.4 薬物動態

Week 30 までの mavacamten の投与期間で、大部分の被験者（71%）の血漿中薬物トラフ濃度は 700 ng/mL 以下であった。血漿中薬物トラフ濃度が 1000 ng/mL 以上であった被験者は 6 例であった。これらの血漿中薬物トラフ濃度（1000 ng/mL 以上）の投与中断基準に該当した被験者の概要は 5.4.12.3.2 項に示した。Week 30 時点の血漿中薬物トラフ濃度は、約半数の被験者（44.7%）で 350 ng/mL～700 ng/mL であり、26.3%の被験者で 350 ng/mL 未満であった。

5.5 CV027004 試験（追加解析時点）（評価資料：モジュール 5.3.5.2-1）

本項では、CV027004 試験で、全ての被験者が Week 54 の来院を完了した又は Week 54 以前に治験薬の投与を中止した時点で実施した有効性及び安全性の追加解析の結果を中心に要約する。試験の標題、治験実施施設及び地域、試験の相、目的、試験デザイン、被験者数（計画時及び解析時）、対象集団（選択基準及び除外基準の概要）、治験薬及び投与方法並びに統計手法は 5.4 項に示した。

5.5.1 試験期間

試験開始日（最初の被験者のスクリーニング日）：2022 年 8 月 19 日

データカットオフ日（追加解析時点：全ての被験者が Week 54 の来院を完了又は治験薬の投与を早期中止した時点）：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日

5.5.2 主な評価項目

5.5.2.1 有効性

評価項目は 5.4.5 項に示した。

本結果の要約では、NYHA 心機能分類、KCCQ-23 CSS、心臓バイオマーカー（NT-proBNP、心筋トロポニン I、T）及び心エコー検査の Week 54 までの結果を示す。

5.5.2.2 安全性

評価項目は 5.4.5 項に示した。

なお、本結果の要約では、治験薬の初回投与から最終投与又は Week 54 のいずれか早い時点までに報告された事象を治験薬の投与期中に発現した有害事象（以下、有害事象）と定義した。特に注目すべき有害事象、臨床的に注目すべき事象の定義は 5.4.10.2 項に示した。有害事象は MedDRA Version 27.0 を用いてコード化した。

5.5.3 結果

5.5.3.1 被験者の内訳、ベースライン及び人口統計学的特性

Week 54 までに治験薬投与を中止した被験者は Week 30 までに中止した 2 例のみであり、Week 30 以降に治験薬投与を中止した被験者はいなかった（CV027004 CSR Addendum Table 14.1.1.3.2）。被験者の内訳、解析対象集団、ベースラインの人口統計学的特性及び疾患特性は 5.4.12.1 項を参照のこと。

5.5.3.2　有効性

5.5.3.2.1　NYHA 心機能分類、KCCQ-23 CSS 及び心臓バイオマーカー

1)　NYHA 心機能分類

Week 54 に NYHA 心機能分類がベースラインから 1 度以上改善した被験者の割合は 65.8%（25/38 例）であった（CV027004 CSR Addendum Table 14.2.4.1）。

NYHA 心機能分類別の被験者の割合を Table 5.5.3.2-1 に示す。

ベースラインの NYHA 心機能分類は II 度が 86.8%、III 度が 13.2%であった。Week 54 で NYHA 心機能分類が I 度に改善した被験者の割合は、57.9%（22 例）であった。

NYHA 心機能分類が III 度の被験者の割合は、ベースライン（13.2%）から Week 4 で 5.3%（2 例）、Week 6 で 2.6%（1 例）に低下し、Week 12 以降 Week 54 まで該当被験者はいなかった（CV027004 CSR Addendum Table 14.2.4.2）。

Week 54 で NYHA 心機能分類がベースラインから不変であった被験者の割合は 28.9%（11 例）であった。また、Week 54 で NYHA 心機能分類がベースラインと比べ悪化した被験者はいなかった。

Table 5.5.3.2-1:　CV027004: NYHA Functional Classification Shift from Baseline at Week 54 (ITT Population)

	Mavacamten (N = 38)		
Time Point	**Class II**	**Class III**	**Total**
Baseline (n, %)	33 (86.8)	5 (13.2)	38 (100.0)
Week 54 (n, %)			
Class I	20 (52.6)	2 (5.3)	22 (57.9)
Class II	11 (28.9)	3 (7.9)	14 (36.8)
Class III	0	0	0
Class IV	0	0	0
Missing	2 (5.3)	0	2 (5.3)

NYHA = New York Heart Association.
Baseline is defined as last non-missing measurement prior to the first dose.
Source: CV027004 CSR Addendum Table 14.2.4.2

2)　KCCQ-23 CSS

Week 54 の KCCQ-23 CSS のベースラインからの変化量［平均値（SD）］は 10.972（17.0952）であり、Week 30 で認められた KCCQ-23 CSS のベースラインからの改善［9.766（16.8588）］が Week 54 まで維持された（Table 5.5.3.2-2）。

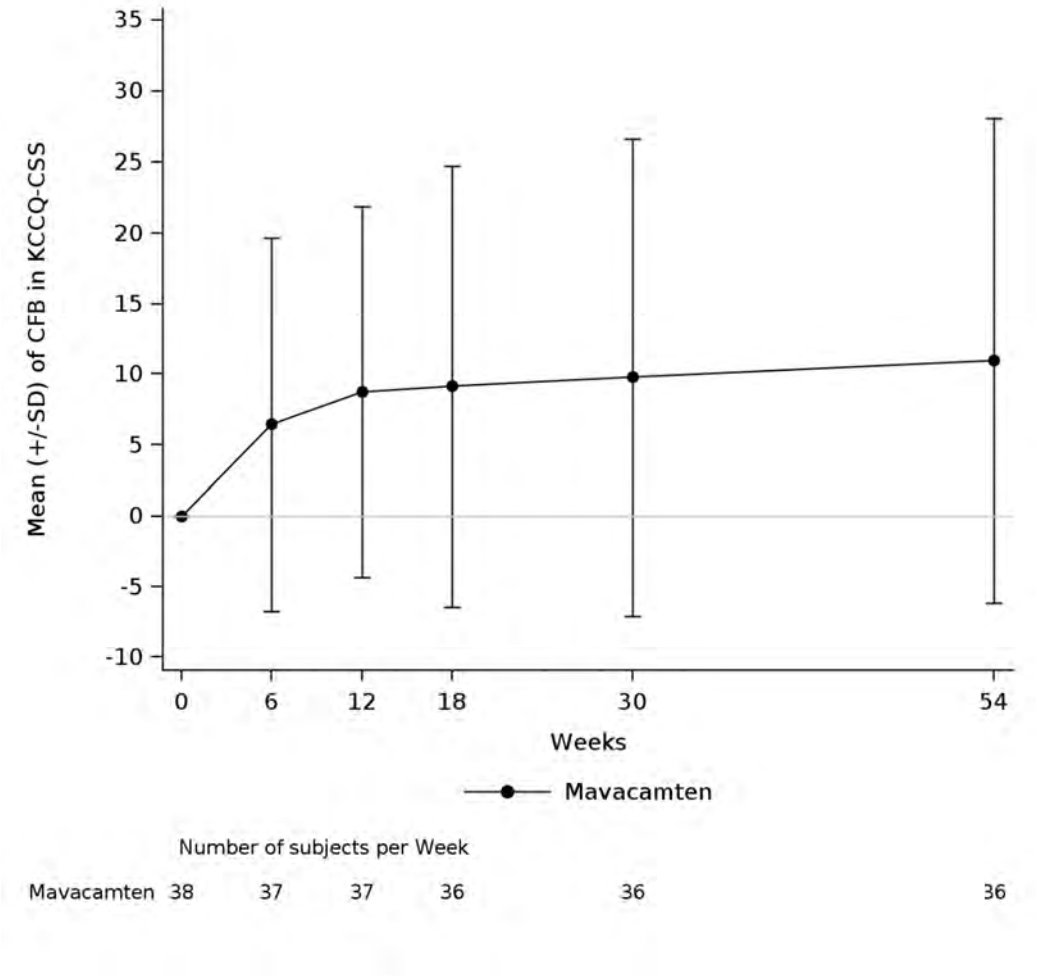
Table 5.5.3.2-2: CV027004: Changes from Baseline in KCCQ Clinical Summary Score at Week 54 (ITT Population)

Endpoint	Mavacamten (N = 38)
Change from Baseline to Week 54 in KCCQ-23 CSS	
Mean (SD)	10.972 (17.0952)
Baseline	
Mean (SD)	79.093 (20.8159)
Week 54	
Mean (SD)	90.075 (18.4374)

Normal approximation is used for 95% CI.
KCCQ is 23-item Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire.
Source: CV027004 CSR Addendum Table 14.2.2.1

ベースラインのKCCQ-23 CSS［平均値（SD）］は、79.093（20.8159）であった。KCCQ-23 CSS［平均値（SD）］は治験薬投与開始後、Week 6、Week 12 でそれぞれ 85.704（18.5401）、88.012（16.1605）と経時的に改善した後、Week 54［90.075（18.4374）］までその増加（改善）が維持された（CV027004 CSR Addendum Table 14.2.2.1）。

Figure 5.5.3.2-1: CV027004: Mean (SD) Change from Baseline in KCCQ 23-Clinical Summary Score Over Time (ITT Population)



KCCQ is 23-item Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire. CFB = change from baseline
Source: CV027004 CSR Addendum Figure 14.2.1

3) 心臓バイオマーカー（NT-proBNP、心筋トロポニン I、T）

Week 54 の NT-proBNP、心筋トロポニン I 及び心筋トロポニン T の対ベースライン比の幾何平均値（%CV）はそれぞれ 0.132（111.7）、0.309（72.6）、0.587（44.1）であり、いずれの心臓バイオマーカーにおいても、Week 30 で認められたベースラインからの改善［0.180（156.9）、0.323（61.3）、0.546（35.5）］が Week 54 まで維持された。

Table 5.5.3.2-3: CV027004: Changes from Baseline in Cardiac Biomarkers at Week 54 (ITT Population)

Serum Concentration (ng/L)	Baseline Geometric Mean (%CV)		Week 54 Ratio to Baseline (Geometric Mean [%CV])	
	n	Mavacamten	n	Mavacamten
NT-proBNP	38	966.748 (95.8)	36	0.132 (111.7)
hs-cTn-I	38	18.375 (129.1)	36	0.309 (72.6)
Troponin T	38	12.683 (52.0)	36	0.587 (44.1)

%CV = percent coefficient of variation; hs-cTn-I = high-sensitivity cardiac troponin-I; NT-proBNP = N terminal pro b type natriuretic peptide
Normal approximation is used for 95% CI.
The test results below the lower limit of quantification (LLOQ) were imputed with half of the LLOQ.
Source: CV027004 CSR Addendum Tables 14.2.3.1.1, 14.2.3.1.2, 14.2.3.1.3

いずれの心臓バイオマーカーも、治験薬投与開始後、速やかに低下（改善）し、おおむね Week 54 まで低下（改善）が持続した（Figure 5.5.3.2-2）。

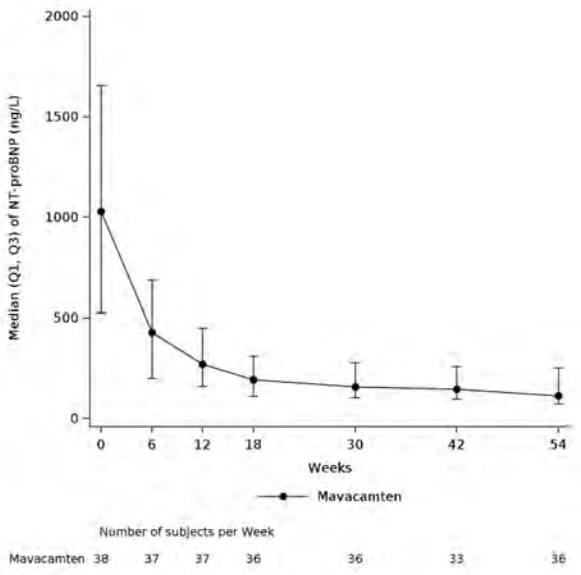
ベースラインの NT-proBNP（中央値）は 1029.0 ng/L であった。NT-proBNP（中央値）は治験薬投与開始後、速やかに低下した（Week 6：428.0 ng/L）。Week 6 以降 Week 30 にかけて経時的に低下し（Week 30：159.0 ng/L）、その低下は Week 54 まで維持された（Week 54：114.0 ng/L）。Week 54 の NT-proBNP のベースラインからの変化量［中央値（Q1、Q3）］は- 808.5（- 1528.0、- 374.5） ng/L であった（CV027004 CSR Addendum Table 14.2.3.1.1）。

ベースラインの心臓トロポニン I（中央値）は 16.605 ng/L であった。心臓トロポニン I（中央値）は治験薬投与開始後、速やかに低下した（Week 6：8.810 ng/L）。Week 6 以降 Week 30 にかけて大きな変動なく経時的に低下し（Week 30：5.400 ng/L）、その低下は Week 54 まで維持された（Week 54：4.850 ng/L）。Week 54 の心筋トロポニン I のベースラインからの変化量［中央値（Q1、Q3）］は、- 10.985（- 13.870、- 7.100） ng/L であった（CV027004 CSR Addendum Table 14.2.3.1.2）。

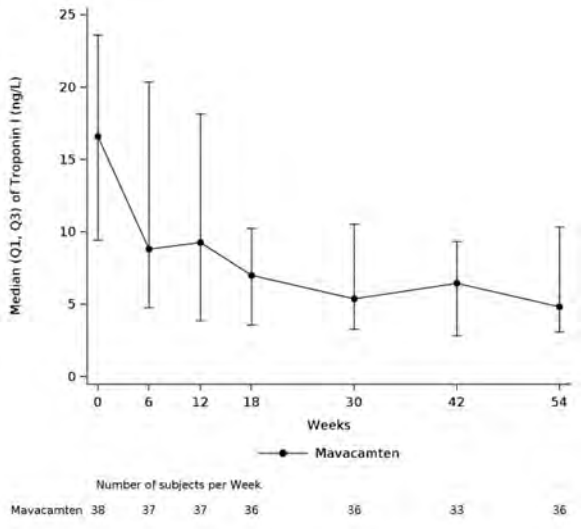
ベースラインの心臓トロポニン T（中央値）は 12.50 ng/L であった。心臓トロポニン T（中央値）は治験薬投与開始後、速やかに低下した（Week 6：9.40 ng/L）。Week 6 以降 Week 30 にかけて経時的に低下し（Week 30：7.30 ng/L）、その低下は Week 54 まで維持された（Week 54：7.45 ng/L）。Week 54 の心筋トロポニン T のベースラインからの変化量［中央値（Q1、Q3）］は、- 4.75（- 6.95、- 3.55） ng/L であった（CV027004 CSR Addendum Table 14.2.3.1.3）。

Figure 5.5.3.2-2: CV027004: Longitudinal Plot of Median (Q1, Q3) of Absolute Values in NT-proBNP (ng/L), Troponin I (ng/L), and Troponin T (ng/L) (ITT Population)

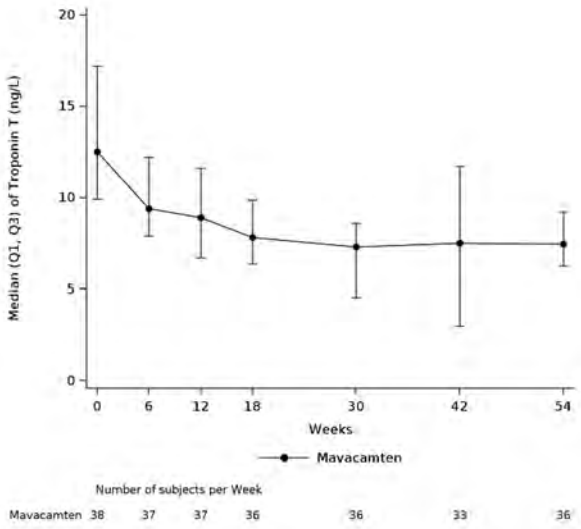
NT-proBNP



Troponin I



Troponin T



NT-proBNP = N terminal pro b type natriuretic peptide
The test results below the lower limit of quantification (LLOQ) were imputed with half of the LLOQ.
Source: CV027004 CSR Addendum Figures 14.2.2.1, 14.2.2.2, 14.2.2.3

5.5.3.2.2 心エコー検査

1) 安静時及びバルサルバ負荷後の LVOT 最大圧較差

安静時の LVOT 最大圧較差

ベースラインの安静時の LVOT 最大圧較差（平均値）は 73.6377 mmHg であった（Table 5.4.12.1-4）。

安静時の LVOT 最大圧較差（平均値）は治験薬投与開始後、速やかに低下した（Week 4：49.7287 mmHg）。Week 4 以降 Week 24 まで経時的に低下し（Week 24：16.7955 mmHg）、Week 54 までその低下が維持された（Week 54：14.8397 mmHg）（Figure 5.5.3.2-3、CV027004 CSR Addendum Table 14.2.8.1）。

Week 54 の安静時の LVOT 最大圧較差のベースラインからの変化量［平均値（SD）］は- 61.2248（33.50305） mmHg であり、Week 30 で認められた改善［- 61.0636（35.05978） mmHg］が Week 54 まで維持された（CV027004 CSR Addendum Table 14.2.8.1）。

バルサルバ負荷後の LVOT 最大圧較差

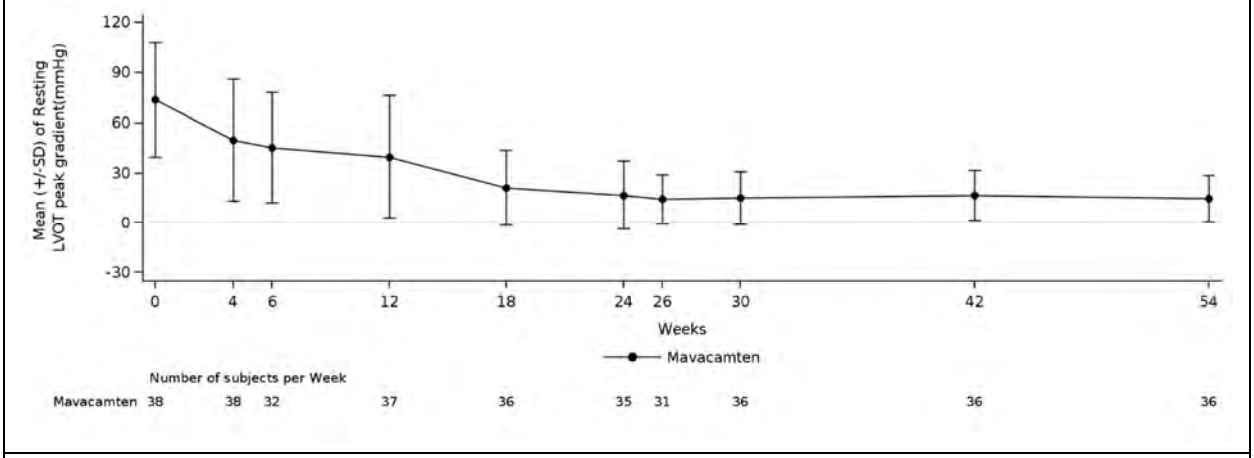
ベースラインのバルサルバ負荷後の LVOT 最大圧較差（平均値）は 91.4486 mmHg であった（Table 5.4.12.1-4）。

バルサルバ負荷後の LVOT 最大圧較差（平均値）は治験薬投与開始後、速やかに低下し（Week 4：62.6826 mmHg）、Week 4 以降 Week 26 まで経時的に低下し（Week 26：20.5288 mmHg）、Week 54 までその低下が維持された（Week 54：22.2572 mmHg）。（Figure 5.5.3.2-3、CV027004 CSR Addendum Table 14.2.8.1）。

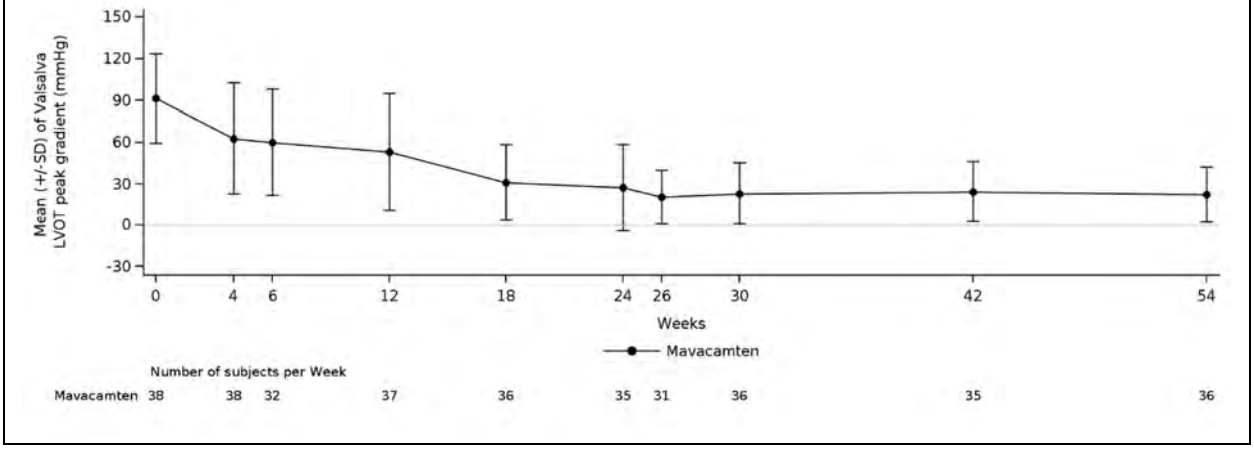
Week 54 のバルサルバ負荷後の LVOT 最大圧較差のベースラインからの変化量［平均値（SD）］は- 71.3893（34.55966） mmHg であり、Week 30 で認められた改善［- 70.6026（37.32395） mmHg］が Week 54 まで維持された（CV027004 CSR Addendum Table 14.2.8.1）。

Figure 5.5.3.2-3: CV027004: Mean (SD) of Absolute Values in Resting and Valsalva LVOT Peak Gradient by Visit (ITT Population)

A. Mean (SD) Resting LVOT Gradient (mmHg)



B. Mean (SD) Valsalva LVOT Gradient (mmHg)



LVOT = left ventricular outflow tract
Source: CV027004 CSR Addendum Figures 14.2.6.1, 14.2.6.2

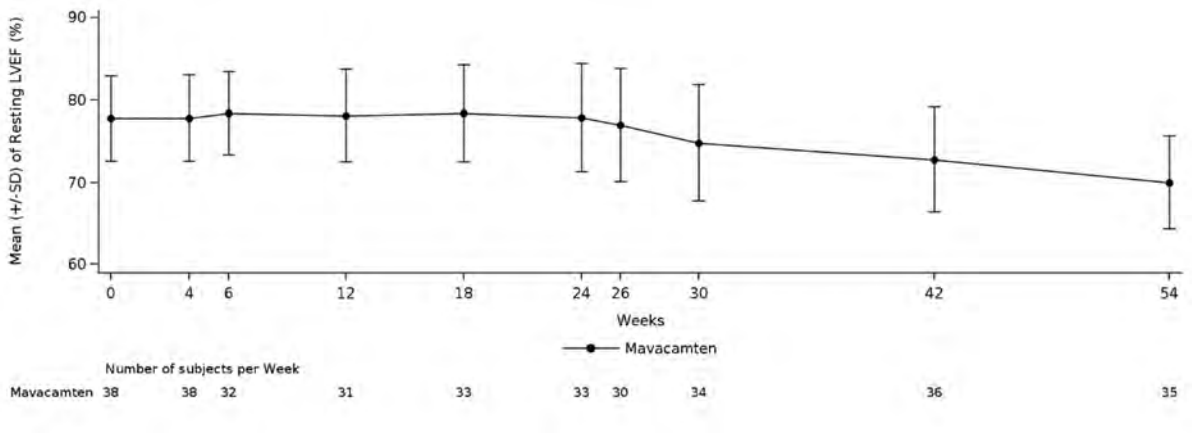
2) LVEF

ベースラインの安静時の LVEF（平均値）は 77.80%であった（Table 5.4.12.1-4）。

安静時の LVEF（平均値）は治験薬投与開始後、Week 26 までベースラインと同程度に推移し、Week 30 以降 Week 54 までにわずかな低下がみられた（Week 30：74.86%、Week 54：70.00%）ものの、いずれの評価時点でも 70%以上を維持した（Figure 5.5.3.2-4、CV027004 CSR Addendum Table 14.2.8.1）。

安静時の LVEF のベースラインからの変化量［平均値（SD）］は Week 30 で- 2.86（8.726）%、Week 54 で- 7.98（7.122）%であった（CV027004 CSR Addendum Table 14.2.8.1）。

Figure 5.5.3.2-4: CV027004: Mean (SD) of Absolute Values in Resting LVEF by Visit (ITT Population)



LVEF = left ventricular ejection fraction
Source: CV027004 CSR Addendum Figures 14.2.6.3

3) 左室容積及び心拍出量

Week 54 の LVESVI（平均値）は、Week 30 時点と同様にベースラインと比べわずかに増加しており、mavacamten の収縮能に対する作用と一致していた。Week 54 の LVEDVI（平均値）も、Week 30 と同様にベースラインと比べ特段の変化はなく、左室の 1 回拍出量の低下に寄与した。

Table 5.5.3.2-4: CV027004: Changes from Baseline at Week 54 in Measures of Left Ventricular Volumes and Cardiac Output (ITT Population)

Resting TTE Parameter	n	Mavacamten (N = 38)
LVESVI (mL/m^2), mean (SD)		
Baseline	38	7.037 (2.0172)
Change from Baseline at Week 54	35	3.223 (3.2322)
95% CI		2.112, 4.333
LVEDVI (mL/m^2), mean (SD)		
Baseline	38	32.212 (7.6076)
Change from Baseline at Week 54	35	1.355 (7.5242)
95% CI		-1.230, 3.940
LVSV (mL), mean (SD)		
Baseline	38	43.04 (13.858)
Change from Baseline at Week 54	35	-3.60 (11.176)
95% CI		-7.44, 0.24
Heart Rate (beats/min), mean (SD)		
Baseline	38	64.8 (10.33)
Change from Baseline at Week 54	36	3.3 (7.29)
95% CI		0.8, 5.7
Cardiac Output (L/min), mean (SD)		
Baseline	38	2.7831 (1.04104)
Change from Baseline at Week 54	35	-0.1295 (0.73646)
95% CI		-0.3825, 0.1234

LVESVI = left ventricular end systolic volume index; LVEDVI = left ventricular end diastolic volume index; LVSV = left ventricular stroke volume
Normal approximation is used for 95% CI.
Baseline is defined as last non-missing measurement prior to the first dose.
The unit of cardiac output is properly 'L/min'.
Source: CV027004 CSR Addendum Table 14.2.8.1

5.5.3.3 安全性

5.5.3.3.1 曝露状況

治験薬の曝露期間［平均値（SD）］は、51.880（10.2134）週であった（CV027004 CSR Addendum Table 14.1.5.1.2）。

投与中断期間を除いた治験薬の曝露期間［平均値（SD）］は 50.759（10.1429）週であり、投与中断期間を考慮しなかった場合と大きく変わらなかった。

治験薬の 1 日平均投与量（SD）は 5.207（3.1676）mg であった。Week 54 時点の mavacamten の投与量は、5 mg が最も多く［14 例（36.8%）］、次いで 10 mg［9 例（23.7%）］、2.5 mg［6 例（15.8%）］、15 mg［4 例（10.5%）］、1 mg［3 例（7.9%）］であった（Table 5.5.3.3-1、CV027004 CSR Addendum Table 14.1.5.1.2）。Week 30 時点で休薬していた 1 例は、治験薬の投与を再開しており、Week 30 より前に投与中止された 2 例のみ、Week 54 時点で治験薬が投与されていなかった。Week 30 以降 Week 54 までの期間に用量調節した被験者は、増量が 4 例、減量が 4 例であった（CV027004 CSR Addendum Appendix 16.2.5.1.2）。

Table 5.5.3.3-1:　CV027004：Summary of Dose Levels Over Time (Safety Analysis Population)

	Mavacamten (N = 38)					
	1 mg	2.5 mg	5 mg	10 mg	15 mg	Missing
DAY 1	0	38 (100.0)	0	0	0	0
WEEK 4	0	38 (100.0)	0	0	0	0
WEEK 6	11 (28.9)	26 (68.4)	0	0	0	1 (2.6)
WEEK 8	11 (28.9)	2 (5.3)	24 (63.2)	0	0	1 (2.6)
WEEK 12	11 (28.9)	2 (5.3)	24 (63.2)	0	0	1 (2.6)
WEEK 14	7 (18.4)	3 (7.9)	13 (34.2)	13 (34.2)	0	2 (5.3)
WEEK 18	7 (18.4)	3 (7.9)	13 (34.2)	13 (34.2)	0	2 (5.3)
WEEK 20	5 (13.2)	3 (7.9)	9 (23.7)	11 (28.9)	5 (13.2)	5 (13.2)
WEEK 24	5 (13.2)	5 (13.2)	10 (26.3)	11 (28.9)	5 (13.2)	2 (5.3)
WEEK 26	5 (13.2)	5 (13.2)	9 (23.7)	10 (26.3)	4 (10.5)	5 (13.2)
WEEK 30	5 (13.2)	6 (15.8)	10 (26.3)	10 (26.3)	4 (10.5)	3 (7.9)
WEEK 42	3 (7.9)	8 (21.1)	12 (31.6)	9 (23.7)	4 (10.5)	2 (5.3)
WEEK 54	3 (7.9)	6 (15.8)	14 (36.8)	9 (23.7)	4 (10.5)	2 (5.3)

Percentages are based on N.
The missing dose data at a visit are due to early treatment termination and drug interruption. Also, the following reasons provided on the CRF are also possible; (1) adverse event; (2) per protocol; (3) physician decision; (4) subject refused; (5) out of study medication; (6) subject forgot; (7) other.
Even participants who did not enter long-term treatment period are included in this table as missing after Week 42 visit.
The dose level at the visit date for each scheduled visit is summarized.
Source: CV027004 CSR Addendum Table 14.1.5.3

5.5.3.3.2　治験実施計画書で規定した基準による治験薬の投与中止、投与中断

投与中止基準（LVEF 30%以下）

Week 54 までに、LVEF 30%以下の投与中止基準に該当した被験者はいなかった（CV027004 CSR Addendum Table 14.3.2.4.2.2）。

投与中断基準（LVEF 50%未満、QTcF 間隔延長、血漿中薬物トラフ濃度）

Week 54 までに投与中断基準に該当した被験者は 10 例であった。このうち、Week 30 以降 Week 54 までの期間に投与中断基準に該当した被験者は 3 例であり、いずれも血漿中薬物トラフ濃度上昇（1000 ng/mL 以上）の投与中断基準に該当した（CV027004 CSR Addendum Appendix 16.2.6.1.1.1、Addendum Appendix 16.2.6.2.1、Addendum Appendix 16.2.5.1.2）。各投与中断基準に該当した被験者について以下に示す。

- Week 54 までに LVEF 50%未満の投与中断基準に該当した被験者及び QTcF 間隔延長の投与中断基準に該当した被験者は各 1 例で、このうち、QTcF 間隔延長の投与中断基準に該当した被験者は Week 30 までに投与を中止した（CV027004 CSR Addendum Appendix 16.2.6.1.1.1、Appendix 16.2.5.1.2）。これらの被験者の詳細は 5.4.12.3.2 項を参照のこと。なお、いずれの被験者も、投与期間中に有害事象を発現しなかった（CV027004 CSR Addendum Appendix 16.2.7.1.1）。
- Week 54 までに、血漿中薬物トラフ濃度上昇（1000 ng/mL 以上）の投与中断基準に該当した被験者は 9 例であり（範囲：1004 ng/mL～1359 ng/mL）、このうち 8 例が投与中断に至った（CV027004 CSR Addendum Appendix 16.2.6.2.1、Appendix 16.2.5.1.2）。これら 8 例の被験者で、試験期間中の LVEF は 50%以上であり、概ね安定して推移した（CV027004 CSR Addendum Appendix 16.2.6.1.1.1）。また、本投与中断基準に該当した際、有害事象は発現しなかった（CV027004 CSR Addendum Appendix 16.2.7.1.6）。投与を中断した 8 例はいずれも、投与中断後、血漿中薬物トラフ濃度が 1000 ng/mL 未満に低下したため、1 段階減量して治験薬の投与を再開し、Week 54 時点で投与を継続している。
- 上述の血漿中 mavamcanten 濃度が 1000 ng/mL に上昇したものの、投与中断に至らなかった 1 例は、CV027004 Primary CSR 4.6.2 項に示した IXRS のシステムエラーにより投与中断の指示が出されず、治験薬の投与が誤って継続された。Week 26 の血漿中 mavacamten 濃度は 1000 ng/mL 以上であったものの、Week 30 の血漿中 mavacamten 濃度は 998 ng/mL に低下し、その他の投与中断基準［LVEF 低下（50%以下）、QTcF 間隔延長］にも該当しなかったため、mavacamten の投与を継続した。また、本被験者は Week 54 の血漿中 mavacamten 濃度が 1000 ng/mL 以上であり、Week 54 時点の評価後に治験薬の投与を中断した。本被験者は、試験期間中の LVEF が 50%以上であり、Week 54 まで有害事象を発現せず、加療のための薬剤の変更、追加も受けていなかった（CV027004 CSR Addendum Appendix 16.2.6.2.1、Appendix 16.2.6.1.1.1、Appendix 16.2.8.2.1、Appendix 16.2.5.1.2、Section 6.2.1、Appendix 16.2.7.1.1、Appendix 16.2.5.3.3）。

5.5.3.3.3　有害事象

1) 有害事象の概要

Week 54 までに報告された有害事象の発現割合は 73.7%（28/38 例）であり、Week 30 以降 Week 54 までの期間に新たに 4 例で有害事象が発現した。Week 54 までに、重篤な有害事象は 6 例（15.8%）、治験薬の投与中断に至った有害事象は 3 例（7.9%）にみられ、治験薬の投与中止に至った有害事象及び死亡に至った有害事象は認められなかった（Table 5.5.3.3-2、Table 5.4.12.3-2、CV027004 CSR Addendum Table 14.3.1.1.2.2）。

Table 5.5.3.3-2:　CV027004: Overall Summary of On-Treatment Adverse Events (Safety Analysis Population)

	Mavacamten (N = 38) n (%)
Subjects with any TEAEs	28 (73.7)
Subjects with Serious TEAEs	6 (15.8)

	Mavacamten (N = 38) n (%)
Subjects with Study Drug-Related TEAEs	1 (2.6)
Subjects with Study Drug-Related Serious TEAEs	0
Subjects with Treatment Interruption due to TEAEs	3 (7.9)
Subjects with Treatment Discontinuation due to TEAEs	0
Subjects with TEAEs Leading to Death	0

MedDRA: 27.0
A participant is counted only once at each category.
Includes events with an onset date up to the date administered at Week 54 visit or the last dose date, whichever occurs first.
Source: CV027004 CSR Addendum Table 14.3.1.2

2) 比較的よくみられる有害事象

Week 54 までに認められた全ての有害事象の表を Appendix 7-2 に示す。

Week 54 までに発現した有害事象のうち、発現割合が最も高かった事象は、COVID-19（23.7%）であり、次いで上咽頭炎（15.8%）、心房細動、発熱及び高血圧（各 7.9%）であった（CV027004 CSR Addendum Table 14.3.1.1.2.2）。

なお、治験薬の投与を中止した 2 例の被験者で、投与中止後に発現した有害事象は COVID-19（1 例）のみであった（CV027004 CSR Addendum Appendix 16.2.7.1.1）。

3) 治験薬との関連ありと判定された有害事象（副作用）

Week 54 までに認められた治験薬との関連ありと判定された有害事象は、Week 30 までに報告された動悸（1 例、2.6%）のみであった（CV027004 CSR Addendum Table 14.3.1.1.4.2）。

4) 重症度別の有害事象

有害事象の重症度は、いずれも軽度又は中等度（各 14 例、36.8%）であり、重度の事象は発現しなかった（CV027004 CSR Addendum Table 14.3.1.1.3.2）。

5.5.3.3.4 死亡及び重篤な有害事象

1) 死亡

Week 54 までに死亡は認められなかった（CV027004 CSR Addendum Table 14.3.1.2）。

2) 重篤な有害事象

重篤な有害事象の発現割合は 15.8%（6 例）であった。発現した事象は COVID-19、心房細動、結腸膿瘍、黄斑浮腫、胆管炎、急性胆嚢炎、肩回旋筋腱板症候群及び脳出血（各 1 例）であり、このうち胆管炎と急性胆嚢炎、心房細動と脳出血はそれぞれ同一被験者で発現していた。心房細動及び脳

出血を除き、いずれも Week 54 のカットオフ日までに消失又は軽快した（CV027004 CSR Addendum Table 14.3.2.2.1.2、Appendix 16.2.7.1.3）。心房細動及び脳出血は Week 54 のカットオフ時点で未消失であった。いずれの事象も治験薬との関連なしと判定され、また治験薬の投与中止に至らなかった（CV027004 CSR Addendum Appendix 16.2.7.1.3）。胆管炎及び脳出血を発現した被験者（各 1 例）では投与中断に至ったものの、それぞれ発現の翌日及び 3 日後に投与を再開した（CV027004 CSR Addendum Appendix 16.2.5.1.2）。いずれの被験者も Week 54 時点で来院を継続している（CV027004 CSR Addendum Appendix 16.2.1.3.2）。

5.5.3.3.5　重要な有害事象

1) 投与中止に至った有害事象

Week 54 までに、治験薬の投与中止に至った有害事象は認められなかった（CV027004 CSR Addendum Table 14.3.2.3.2）。

2) 投与中断に至った有害事象

治験薬の投与中断に至った有害事象の発現割合は 7.9%（3 例）であった（CV027004 CSR Addendum Table 14.3.1.2、Table 14.1.5.2.2）。発現した事象は胆管炎、脳出血、動悸（各 1 例）であり、いずれの事象も軽度又は中等度であった。Week 54 のカットオフ時点で脳出血は未消失、胆管炎及び動悸は消失していた（CV027004 CSR Addendum Appendix 16.2.7.1.6）。また、全ての被験者が治験薬の投与を再開した（CV027004 CSR Addendum Appendix 16.2.5.1.2）。

5.5.3.3.6　器官別又は症候群別の有害事象

1) 特に注目すべき有害事象

- Week 54 までに、LVEF が 30%以下に低下した被験者はいなかった（CV027004 CSR Addendum Table 14.3.2.4.2.2）。
- Week 54 までに、症候性過量投与は認められなかった（CV027004 CSR Addendum Table 14.3.2.4.2.2）。
- Week 54 までに妊娠は認められなかった（CV0270004 CSR Addendum Table 14.3.2.4.2.2）。

2) イベント判定された有害事象

Week 54 までに、MACE と特定された事象（心血管死、非致死性脳卒中、非致死性心筋梗塞、心不全による入院）は 1 例で認められ、発現した事象は脳出血であった（Table 5.5.3.3-3）。脳出血は中等度、重篤であり、治験薬との関連なしと判定された。本被験者は脳出血により治験薬の投与中断に至ったが、発現の 3 日後に再開した。Week 54 のカットオフ時点で脳出血の転帰は未消失であった（CV027004 CSR Addendum Appendix 16.2.7.1.8）。なお、本被験者の臨床経過は、CV027004 CSR Addendum Appendix 14.3.3 を参照。

CV イベントによる入院は、上述の脳出血を発現した 1 例のみで、この被験者には心房細動も認められた。Week 54 までに入院が認められた被験者は 6 例（15.8%）であり、認められた事象は、先述の

脳出血及び心房細動 1 例の他、COVID-19、結腸膿瘍、黄斑浮腫及び肩回旋筋腱板症候群 各 1 例、胆管炎及び急性胆嚢炎 1 例であった（CV027004 CSR Addendum Appendix 16.2.7.1.12）。

3) 臨床的に注目すべき事象

臨床的に注目すべき事象のうち 2 例以上に認められた事象は、過敏症（7 例、18.4%）、心房細動および心房粗動（3 例、7.9%）、消化器系異常に関連する事象（2 例、5.3%）、事故および損傷（5 例、13.2%）であった（Table 5.5.3.3-3）。いずれのカテゴリーの事象も、軽度又は中等度であり、治験薬との関連なしと判定された。MACE と特定された脳出血を発現した被験者を除き、いずれの被験者も治験薬の投与を継続した（CV027004 CSR Addendum Appendix 16.2.7.1.11）。

Table 5.5.3.3-3: CV027004: Treatment-Emergent Adverse Events of Clinical Interest (Safety Analysis Population)

ECI Categories ECI Subcategories	Mavacamten (N=38) n (%)
Total Number of Treatment-Emergent Adverse Events for ECI	24
Number of Subjects with at Least One Treatment-Emergent Adverse Event for ECI	14 (36.8)
心血管イベント	
主要心血管イベント（MACE-SMQ）	1 (2.6)
心房細動および心房粗動	3 (7.9)
心不全	0
心室性頻脈性不整脈	0
失神又は失神寸前の状態（broad）	1 (2.6)
失神又は失神寸前の状態（narrow）	0
低血圧	0
QTc 間隔延長	0
腎機能異常に関連する事象	0
肝機能異常に関連する事象	0
重症皮膚副作用	0
消化器系異常に関連する事象	2 (5.3)
横紋筋融解症およびミオパチー	0
自己免疫疾患	0
過敏症	7 (18.4)
浮動性めまい、失神又は失神寸前の状態及び転倒に関連する事象	6 (15.8)
浮動性めまい	1 (2.6)

Table 5.5.3.3-3: CV027004: Treatment-Emergent Adverse Events of Clinical Interest (Safety Analysis Population)

ECI Categories ECI Subcategories	Mavacamten (N=38) n (%)
失神又は失神寸前の状態（narrow）	0
転倒	0
協調運動および平衡障害	0
事故および損傷	5 (13.2)

MedDRA: 27.0
Participants are counted only once at each category.
Includes events with an onset date up to the date administered at Week 54 visit or the last dose date, whichever occurs first.
Source: CV027004 CSR Addendum Table 14.3.2.4.1.2

(1) 心血管イベント

- 心不全
  Week 54 までに、心不全は認められなかった。
- 不整脈（心房細動、心房粗動、心室性頻脈性不整脈）
  Week 54 までに心房細動が 3 例（7.9%）に認められた。3 例中 1 例では Week 30 までに 1 件（軽度、非重篤）、Week 30 以降に 1 件（中等度、重篤）の心房細動を発現し、Week 30 以降に発現した心房細動により入院に至った（CV027004 CSR Addendum Appendix 16.2.7.1.1、Appendix 16.2.7.1.12）。いずれの事象も治験薬との関連なしと判定され、治験薬は用量を変更することなく、投与を継続された。Week 54 のカットオフ時点で心房細動の転帰は未消失であった。本被験者は心房細動の既往歴を有していた（CV027004 Primary CSR Appendix 16.2.4.3）。その他の 2 例に発現した心房細動はいずれも軽度又は中等度かつ非重篤であり、治験薬との関連なしと判定され、治験薬の投与中断に至らなかった（CV027004 CSR Addendum Appendix 16.2.7.1.11）。
  Week 54 までに心房粗動及び心室性頻脈性不整脈は認められなかった。
- QTc 間隔延長
  Week 54 までに、心電図 QTc 間隔延長は認められなかった。
- 失神又は失神寸前状態
  失神又は失神寸前の状態（broad）は 1 例（浮動性めまい）に認められた。本事象は軽度かつ非重篤であり、処置なく消失した。また、治験薬は用量を変更することなく、投与が継続された（CV027004 CSR Addendum Appendix 16.2.7.1.11）。
  Week 54 までに失神又は失神寸前の状態（narrow）を発現した被験者はいなかった。
- 低血圧
  Week 54 までに、低血圧は認められなかった。

(2) 腎機能異常に関連する事象

Week 54 までに、腎機能異常に関連する事象は認められなかった。

(3) 肝機能異常に関連する事象

Week 54 までに、肝機能異常に関連する事象は認められなかった。

(4) 重症皮膚副作用

Week 54 までに、重症皮膚副作用は認められなかった。

(5) 浮動性めまい、失神又は失神寸前の状態及び転倒に関連する事象

Week 54 までに認められた転倒に関連する事象は、事故および損傷（5 例、13.2%）及び浮動性めまい（1 例、2.6%）であった。いずれの事象も治験薬の投与中断基準である LVEF 低下（50%未満）及び血漿中薬物トラフ濃度の上昇（1000 ng/mL 以上）と関連しなかった。また、いずれの事象も非重篤かつ、軽度又は中等度であり、治験薬との関連なしと判定された（CV027004 CSR Addendum Table 14.3.2.4.1.2、Appendix 16.2.7.1.11）。

(6) 消化器系異常に関連する事象

Week 54 までに、消化器系異常に関連する事象は 2 例（5.3%）に認められ、発現した事象は腹痛（2 例）及び便秘（1 例）であった。いずれの事象も非重篤かつ軽度であり、治験薬との関連なしと判定された。いずれの被験者も治験薬の投与を継続した（CV027004 CSR Addendum Table 14.3.2.4.1.2、Appendix 16.2.7.1.11）。

(7) 横紋筋融解症及びミオパチー

Week 54 時点で、クレアチンキナーゼのベースラインからの変化量［中央値（範囲）］は- 22.0（- 242～38）U/L と小さく、臨床的に意味のある変動は認められなかった（CV027004 CSR Addendum Table 14.3.4.1.1.3）。

(8) 自己免疫疾患

Week 54 までに、自己免疫疾患は認められなかった。

(9) 過敏症

Week 54 までに、過敏症は 7 例（18.4%）に認められ、2 例以上に発現した事象は接触皮膚炎（2 例、5.3%）であった。いずれの事象も非重篤かつ、軽度又は中等度であり、治験薬との関連なしと判定された。いずれの被験者も治験薬の投与を継続した（CV027004 CSR Addendum Table 14.3.2.4.1.2、Appendix 16.2.7.1.11）。

5.5.3.3.7 臨床検査

1) 血液学的検査、血液生化学検査、尿検査

ベースライン時点の血液学的検査値（ANC、ヘモグロビン、白血球数及び血小板数）の平均値は正常範囲内であり、各測定時点の平均値は Week 54 まで安定して推移した（CV027004 CSR Addendum Table 14.3.4.1.1.1、Table 14.3.4.1.1.2）。これらの血液学的検査値が Week 54 時点でベースラインの正常値から異常値（低値又は高値）に変動した被験者は、ヘモグロビンで4例、白血球数で2例、ANC で 1 例であった（CV027004 CSR Addendum Table 14.3.4.1.2.1）。

ベースライン時点のその他の血液生化学項目（ナトリウム、カリウム、クロール、重炭酸、カルシウム、マグネシウム、蛋白及びアルブミン）の平均値は正常範囲内であり、各測定時点の平均値は Week 54 まで安定して推移した（CV027004 CSR Addendum Table 14.3.4.1.1.3、Table 14.3.4.1.1.4、Table 14.3.4.1.2.2）。グルコースの平均値は、ベースライン、Week 54 ともに正常範囲より高値であったものの、mavacamten 投与後の大きな変動は認められなかった（ベースライン：6.14 mmol/L、Week 54：6.22 mmol/L；基準値 3.9～5.6 mmol/L）（CV027004 CSR Addendum Appendix 16.2.8.1.1.3、Table 14.3.4.1.1.3）。

2) 腎機能

Week 54 時点で、クレアチニン値がベースラインの低値又は正常値から高値に変動した被験者は 1 例を除いていなかった。また、Week 54 時点の BUN のベースラインからの変化量［平均値（SD）］は - 1.7（3.14） mg/dL であり、臨床的に重要な変動は認められなかった（CV027004 CSR Addendum Table 14.3.4.1.1.3、Table 14.3.4.1.1.4、Table 14.3.4.1.2.2）。

3) 薬物性肝障害

Week 54 までに、治験薬投与の中断又は中止に関する肝毒性の基準及び Hy's Law の定義（CV027004 Primary CSR Appendix 16.1.1）に該当した被験者は認められなかった（CV027004 CSR Addendum Table 14.3.4.1.3）。

肝機能検査値（AST、ALT、ALP、TBL）で注目すべき異常値が認められた被験者は 1 例（2.6%）のみであり、ULN の 1.5 倍を超える ALP の増加が認められた（CV027004 CSR Addendum Table 14.3.4.1.3）。

5.5.3.3.8 その他の安全性評価項目

1) ECG

心電図パラメータ（心拍数、PR 間隔及び QRS 幅）の平均値はベースラインから Week 54 まで安定して推移した（CV027004 CSR Addendum Table 14.3.4.2.2.1）。

ベースラインの QTcF 間隔［平均値（SD）］は 451.0（25.93）ms であり、Week 54 時点では 440.2 （23.85）ms であった。ベースラインから Week 54 までの QTcF 間隔のベースラインからの変

化量［平均値（SD）］は、- 9.6（13.41）ms であり、Week 30 以降 Week 54 までに、新たな臨床的に意義のある QTcF 間隔の変動は認められなかった（CV027004 CSR Addendum Table 14.3.4.2.2.1）。

Week 54 までに、ベースライン後の QTcF 間隔の最大値が 450 ms を超えた被験者は 26 例（68.4%）であり、500 ms を超えた被験者は 2 例（5.3%）であった。mavacamten の投与開始以降に、ベースライン後の QTcF 間隔が 520 ms を超えた被験者は 1 例（2.6%）であり、550 ms を超えた被験者はいなかった（CV027004 CSR Addendum Table 14.3.4.2.1.2）。

mavacamten の投与開始以降に、QTcF 間隔のベースラインからの変化量が 30 ms を超えた被験者は 4 例（10.5%）であった。ICD 又はペースメーカーを装着した被験者はいなかった。QTcF 間隔のベースラインからの変化量が 60 ms を超えた被験者及びベースラインからの最大変化率が 15%を超えた被験者はいなかった（CV027004 CSR Addendum Table 14.3.4.2.1.2、Table 14.3.4.2.1.5）。

ベースラインの QRS 間隔が 120 ms 未満であった被験者のうち、ベースラインからの QTcF 間隔の最大変化量が 30 ms 超であった被験者は 4 例（12.9%）であり、60 ms 超の被験者はいなかった。ベースラインからの QRS 間隔が 120 ms 以上であった被験者では、ベースラインからの最大変化量が 30 ms 超又は 60 ms 超であった被験者はいなかった（CV027004 CSR Addendum Table 14.3.4.2.1.11、Table 14.3.4.2.1.14）。

2) バイタルサイン

ベースラインの収縮期及び拡張期血圧の平均値（SD）は、それぞれ 129.5（20.64） mmHg、72.7 （11.60） mmHg であり、Week 54 時点では、それぞれ 130.1 （16.56） mmHg、75.9 （11.28） mmHg であった。ベースラインから Week 54 までの収縮期及び拡張期血圧の変化量［平均値（SD）］はそれぞれ 1.8（17.53） mmHg、3.4（13.09） mmHg であり、Week 30 以降 Week 54 までに、収縮期及び拡張期血圧（平均値）の大幅な変動は認められなかった（CV027004 CSR Addendum Table 14.3.4.3.1）。

6 有効性及び安全性試験

6.1 MYK-461-004 試験（評価資料：モジュール 5.3.5.2-2）

6.1.1 試験の標題

A Phase 2 Open-label Pilot Study to Evaluate Efficacy, Pharmacokinetics, Pharmacodynamics, Safety, and Tolerability of MYK-461 in Subjects With Symptomatic Hypertrophic Cardiomyopathy and Left Ventricular Outflow Tract Obstruction (PIONEER-HCM)

6.1.2 治験実施施設及び地域

7 施設（米国）

6.1.3 試験期間

試験開始日（最初の被験者の登録日）：2016 年[redacted] 月[redacted] 日

試験終了日（データカットオフ日）：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日

6.1.4 試験の相

第 2 相

6.1.5 目的

6.1.5.1 主要目的

症候性で左室流出路閉塞（LVOTO）を有する肥大型心筋症（HCM）患者［以下、症候性閉塞性肥大型心筋症（oHCM）患者］を対象に、mavacamten（開発コード：BMS-986427 又は MYK-461）を 12 週間投与したときの運動負荷後の左室流出路（LVOT）最大圧較差の低下に対する効果を評価する

6.1.5.2 副次目的

- 症候性 oHCM 患者を対象に、運動負荷後の LVOT 最大圧較差が 30 mmHg 未満を達成した被験者の割合を評価する
- 症候性 oHCM 患者を対象に、mavacamten を 12 週間投与したときの呼吸困難症状スコア、最高酸素摂取量（pVO_2）及び換気効率［分時換気量（VE）／二酸化炭素産生量（VCO_2）］に対する効果を評価する
- 症候性 oHCM 患者を対象に、mavacamten の薬物動態（PK）を評価する
- 症候性 oHCM 患者を対象に、種々の心エコー画像検査項目に基づき mavacamten の薬力学（PD）を評価する
- 症候性 oHCM 患者を対象に、mavacamten の安全性及び忍容性を評価する
- 症候性 oHCM 患者を対象に、mavacamten 投与後に 4 週間ウォッシュアウトした際の有効性への影響（可逆性）を評価する

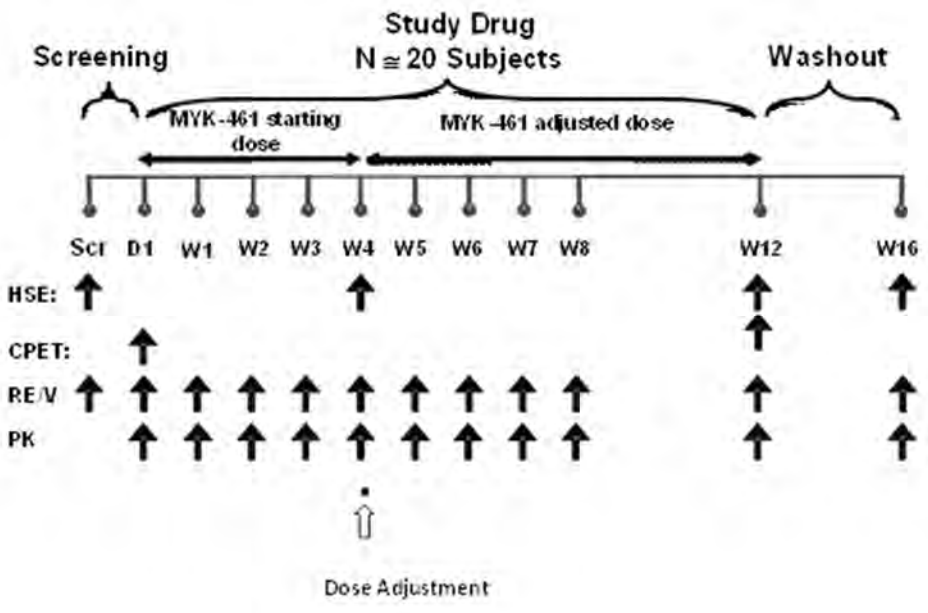
6.1.5.3　探索的目的

- 症候性 oHCM 患者を対象に、運動負荷後の LVOT 最大圧較差が 10 mmHg 未満を達成した被験者の割合を評価する
- 症候性 oHCM 患者を対象に、mavacamten を 12 週間投与したときのニューヨーク心臓協会（NYHA）心機能分類、ヒト脳性ナトリウム利尿ペプチド前駆体 N 端フラグメント（NT-proBNP）及び Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire（KCCQ）総症状スコア（OSS）に対する効果を評価する
- 症候性 oHCM 患者を対象に、mavacamten を投与したときの光学バイオセンサーを用いて評価した動脈脈波形態に対する効果を評価する
- 症候性 oHCM 患者を対象に、mavacamten を投与したときの心臓モニタリング用皮膚パッチを用いて評価した心拍数及び心調律に対する効果を評価する

6.1.6　試験デザイン

本試験は、症候性 oHCM 患者を対象として mavacamten の有効性、PK、PD、安全性及び忍容性を評価することを目的とした第 2 相、オープンラベル、パイロット、Proof of concept 試験であった。本試験は治療期（12 週間）とウォッシュアウト期（4 週間）から構成された。試験デザインの概略を Figure 6.1.6-1 に示す。

Figure 6.1.6-1:　MYK-461-004: Study Schema



CPET = cardiopulmonary exercise testing, D = day, HSE = hemodynamic stress echocardiography, PK = pharmacokinetics, RE/V = resting echocardiography/Valsalva, W = week
Source: MYK-461-004 CSR Figure 1

パート A

パート A は、mavacamten の用量範囲を探索し、より低い濃度での PK/PD 特性を得るようデザインされた。β 遮断薬、非ジヒドロピリジン系カルシウム拮抗薬又はジソピラミドを含む oHCM に対する前治療薬は、スクリーニングの 14 日以上前に中止した。

パート B

パート B は、用量反応性を明らかにし、最小有効用量を決定するようデザインされた。用量を変更しない場合に限り、β 遮断薬の併用を可とした。非ジヒドロピリジン系カルシウム拮抗薬又はジソピラミドを含む oHCM に対する前治療薬は、スクリーニングの 14 日以上前に中止した。

6.1.7　被験者数（計画時及び解析時）

計画時：約 20 例（パート A：10 例、パート B：10 例）

解析時：有効性解析対象集団として 21 例（パート A：11 例、パート B：10 例）

6.1.8　対象集団（選択基準及び除外基準の概要）

主な選択基準

- スクリーニング時点の年齢が 18～70 歳の男性及び女性
- oHCM（非拡張型の左室肥大が認められ、全身性又は他の既知の原因がない）と診断され、初回診断時の左室壁厚が 15 mm 以上、又は HCM の家族歴がある場合は 13 mm 以上である患者
- スクリーニング時の BMI が 18～37 kg/m^2 である患者
- 治験実施医療機関の心エコー検査により、スクリーニング時の左室駆出率（LVEF）が 55%以上と確認された患者
- 治験実施医療機関の心エコー検査により、スクリーニング時の安静時 LVOT 圧較差が 30 mmHg 以上、かつ運動負荷後の LVOT 最大圧較差が 50 mmHg 以上と確認された患者
- NYHA 心機能分類が II 度以上で、治験担当医師により LVOTO に起因すると判断された患者

主な除外基準

- 持続性の心室性頻脈性不整脈の既往を有する患者
- 過去 6 ヵ月以内に運動による失神の既往を有する患者
- スクリーニング時に持続性の心房細動若しくは心房細動の所見が認められた患者、又はスクリーニング前 1 年以内に発作性心房細動（安静時の心拍数が 100 bpm 超）の既往を有する患者
- Fridericia の式で補正した QT（QTcF）間隔が 500 ms を超える患者、又は治験担当医師が被験者の安全性にリスクが生じると判断したその他の心電図（ECG）異常（例：第 2 度房室ブロック II 型）が認められる患者
- 臨床経過中のいずれかの時点での左室収縮機能障害（LVEF が 45%未満）の既往を有する患者

- パート A：β 遮断薬、非ジヒドロピリジン系カルシウム拮抗薬又はジソピラミドによる治療を継続する必要があると治験担当医師が判断した患者（これらの薬剤のいずれかを使用しているが、投与を安全に中止できると治験担当医師が判断した被験者は、スクリーニングの 14 日以上前に当該薬剤の投与を中止した場合は組入れ可とした）
- パート B：非ジヒドロピリジン系カルシウム拮抗薬若しくはジソピラミドによる治療を継続する必要があると治験担当医師が判断した患者（これらの薬剤のいずれかを使用しているが、投与を安全に中止できると治験担当医師が判断した被験者は、スクリーニングの 14 日以上前に当該薬剤の投与を中止した場合は組入れ可とした）、ドキソルビシン（又は類似薬）などの心毒性を有する薬剤による前治療歴がある患者、又は陰性変力作用を有する抗不整脈薬（例：フレカイニド、プロパフェノンなど）による治療を現在受けている患者

6.1.9　治験薬及び投与方法

6.1.9.1　被験薬、用法及び用量、投与期間

mavacamten 錠（2 mg、5 mg、10 mg 又は 20 mg）を、1 日 1 回 12 週間経口投与した。

用量調節基準

パート A

mavacamten の開始用量は、体重 60 kg 以下の被験者では 10 mg、体重 60 kg 超の被験者では 15 mg とした。Week 4（Day 28）終了時に各被験者の LVEF を評価し、LVEF のベースラインからの低下率に関する事前に規定した基準（Table 6.1.9.1-1）に基づき、治験担当医師と治験依頼者のメディカルモニターが協議の上、各被験者の治験薬の用量を増量、減量又は維持した。Week 2 での mavacamten の血漿中濃度が 750 ng/mL を超えた場合、LVEF データに関わらず、Week 4 での用量の増量は不可とした。ただし、このような場合でも、LVEF データに基づく用量の減量は可能とした。以降、当該被験者のモニタリング結果及び治験担当医師とメディカルモニターの協議により減量する場合を除き、Week 5（Day 29）から Week 12 まで同用量を投与した。

Table 6.1.9.1-1:　MYK-461-004: Part A Week 4 Dose Adjustment Criteria

Percent Decrease from Baseline in LVEF at the End of Week 4 (Day 28)	Action for Mavacamten Dose Week 5-Week 12
< 10	dose increased by 10 mg
≥ 10 and < 15	dose increased by 5 mg
≥ 15 and < 20	no change in dose
≥ 20	dose decreased by 5 mg

LVEF = left ventricular ejection fraction.
Source: MYK-461-004 CSR Table 2

パート B

mavacamten の開始用量は 2 mg とした。Week 4（Day 28）終了時に、経胸壁心エコー検査（TTE）から得られた各被験者の安静時（非誘発性）の LVOT 最大瞬時圧較差及び LVEF について評価した。安静時 LVOT 圧較差のベースラインからの低下率に関する事前に規定した基準（Table 6.1.9.1-2）に基づき、治験担当医師とメディカルモニターが協議の上、各被験者の治験薬の用量を 5 mg に増量又は維持した。Week 2 での mavacamten の血漿中濃度が 300 ng/mL を超えた場合、用量の増量は不可とした。以降、当該被験者には Week 5（Day 29）から Week 12 まで同用量を投与した。

Table 6.1.9.1-2: MYK-461-004: Part B Week 4 Dose Adjustment Criteria

Percent Decrease from Day 1 in Resting TTE Instantaneous Peak LVOT Gradient at the End of Week 4 (Day 28)	Action for Mavacamten Dose Week 5-Week 12[a]
< 50%	dose increased to 5 mg
≥ 50%	no change in dose

LVOT = left ventricular outflow tract; TTE = transthoracic echocardiogram.
a No dose increase allowed if plasma concentration of mavacamten > 300 ng/mL at Week 2.
Source: MYK-461-004 CSR Table 3

6.1.9.2 対照薬、用法及び用量、投与期間

該当なし

6.1.10 主な評価項目

6.1.10.1 有効性

主要評価項目

Week 12 の運動負荷後の LVOT 最大圧較差のベースラインからの変化量

副次評価項目

- 運動負荷後の LVOT 最大圧較差が 30 mmHg 未満となった被験者の割合
- Week 12 の呼吸困難症状スコアのベースラインからの変化量
- Week 12 の pVO_2 及び VE/VCO_2 のベースラインからの変化量
- Week 12 の LVEF［2 次元（2D）］のベースラインからの変化量
- Week 16 の運動負荷後の LVOT 最大圧較差の Week 12 からの変化量

探索的評価項目

- Week 12 の NYHA 心機能分類のベースラインからの変化量
- Week 12 の NT-proBNP のベースラインからの変化量

6.1.10.2 安全性

- 試験治療下で発現した有害事象及び重篤な有害事象の発現割合
- ECG パラメータのベースラインからの変化量
- 臨床検査値及びバイタルサインのベースラインからの変化量

なお、治験薬の初回投与から最終投与後 28 日までに報告された事象を試験治療下で発現した有害事象（以下、有害事象）と定義した。

6.1.10.3 薬物動態

mavacamten の血漿中 PK プロファイル

6.1.11 統計手法

6.1.11.1 被験者数の設定

目標被験者数は約 20 例（治験薬投与例数として、パート A 及び B にそれぞれ約 10 例）であった。

各群において、mavacamten の投与を受けた 10 例では、投与群内での運動負荷後の LVOT 最大圧較差のベースラインからの変化量 30 mmHg を 80%の確率で検出でき、変化量 50 mmHg を 99%超の確率で検出できる。この計算では、片側有意水準を 0.05、共通の標準偏差（SD）を 35 mmHg と仮定した。

6.1.11.2 解析対象集団

各解析対象集団の定義を以下に示す。

- All Enrolled 集団：同意文書に署名した全ての被験者
- 有効性解析対象集団：治験薬を 1 回以上投与され、ベースライン値及び 1 つ以上のベースライン後の値を含む主要評価項目又は副次評価項目データが得られた全ての被験者
- 安全性解析対象集団：治験薬を 1 回以上投与された全ての被験者
- PK 解析対象集団：治験薬を 1 回以上投与され、血漿中薬物濃度が 1 回以上測定できた全ての被験者
- PK/ECG 解析対象集団：治験薬を 1 回以上投与され、治験薬投与前の血漿中薬物濃度及び ECG データが測定できた全ての被験者

6.1.11.3 有効性

全ての有効性の解析は有効性解析対象集団を対象として実施した。

主要評価項目の解析では、ベースライン値は治験薬初回投与前の最終測定値とした。主要評価項目は各時点で要約統計量を算出して提示した。また、ベースライン（スクリーニング時）から Week 16（治験終了時）までの利用可能な全てのデータについて、経時データに対する混合効果モデルを用いて解析し、各時点での最小二乗平均値及び標準誤差を推定した。ベースラインと

Week 12 の最小二乗平均値の差とその両側 90%信頼区間を示した。また、Wilcoxon 検定を用いて両側有意水準 0.10 で統計学的有意性を評価した。

副次評価項目及び探索的評価項目は各時点で要約した。また、連続変数の評価項目は主要評価項目と同一の混合効果モデルを用いて解析した。

6.1.11.4 安全性

安全性の解析は全て、安全性解析対象集団を対象として実施した。有害事象は ICH 国際医薬用語集（MedDRA）Version 19.0 を用いてコード化した。

6.1.11.5 薬物動態

mavacamten の血漿中濃度は、PK 解析対象集団を対象として記述統計量を用いて要約した。

6.1.12 結果

6.1.12.1 被験者の内訳、ベースライン及び人口統計学的特性

6.1.12.1.1 被験者の内訳

被験者の内訳を Table 6.1.12.1-1 に示した。

パート A

本試験に 13 例が組み入れられ、11 例に治験薬が投与された。11 例中 9 例が本試験を完了し、2 例が同意撤回により本試験を中止した。2 例中 1 例は治験薬の投与を中止し、残りの 1 例は治験薬投与の完了後に試験を中止した（MYK-461-004 CSR Listing 16.2.1.A）。

パート B

本試験に 12 例が組み入れられ、10 例に治験薬が投与された。10 例全員が本試験を完了した（MYK-461-004 CSR Listing 16.2.1.B）。

Table 6.1.12.1-1: MYK-461-004: Disposition of Subjects (Enrolled Set)

	Part A Total (N = 13)	Part B Total (N = 12)
Disposition	**n (%)**	**n (%)**
Total Number of Subjects Enrolled	13 (100)	12 (100)
Screen Failures	2 (15.4)	2 (16.7)
Completed Study	9 (69.2)	10 (83.3)
Discontinued Study	2 (15.4)	0
Primary Reason for Discontinuation from Study "Withdrawal by Subject"	2 (15.4)	0
Safety Set	11 (84.6)	10 (83.3)
Efficacy Set	11 (84.6)	10 (83.3)
PK Set	11 (84.6)	10 (83.3)
PK/ECG Set	11 (84.6)	10 (83.3)

ECG = electrocardiogram, PK = pharmacokinetics.
Source: MYK-461-004 CSR Tables 14.1.1.A, 14.1.1.B.

6.1.12.1.2 解析対象集団

本試験に組み入れられた 25 例のうち 21 例に治験薬が投与され、21 例全員が安全性解析対象集団、有効性解析対象集団、PK 解析対象集団及び PK/ECG 解析対象集団に含まれた（Table 6.1.12.1-1）。

6.1.12.1.3 ベースラインの人口統計学的特性及び疾患特性

パート A

被験者の平均年齢（SD）は 55.8（15.70）歳であり、男性の割合（63.6%）は女性の割合（36.4%）よりも高かった。心拍数の平均値（SD）は 82.2（9.30）bpm であった。収縮期及び拡張期血圧の平均値（SD）はそれぞれ 123.6（9.59）mmHg 及び 69.5（11.06）mmHg であった。CYP2C19 poor metabolizer は認められなかった（Table 6.1.12.1-2）。

心房細動の既往を有する被験者は 1 例認められた（MYK-461-004 CSR Table 14.1.3.A）。

ベースライン時の NYHA 心機能分類は、被験者の 64%が II 度、36%が III 度であった。LVOT 圧較差の平均値は、安静時は 60.371 mmHg であったが、運動負荷後は 102.778 mmHg に上昇した。11 例全員に僧帽弁収縮期前方運動（SAM）が認められた。NT-proBNP の平均値は 929.6 pg/mL であった（Table 6.1.12.1-3）。

パート B

被験者の平均年齢（SD）は 58.1（13.06）歳であり、男性と女性の割合は等しかった（50.0%）。心拍数の平均値（SD）は 68.0（7.27）bpm であった。収縮期及び拡張期血圧の平均値（SD）はそれぞれ 125.0（17.36）mmHg 及び 74.2（11.38）mmHg であった。CYP2C19 poor metabolizer は 1 例認められた（Table 6.1.12.1-2）。

10 例中 9 例は組入れ前から β 遮断薬（メトプロロール）を服用しており、治験期間中も継続して服用した。スクリーニングから心肺運動負荷試験（CPET）までの間に用量を変更した被験者はいなかった（MYK-461-004 CSR 11.2.3 項）。心房細動の既往を有する被験者は認められなかった（MYK-461-004 CSR Table 14.1.3.B）。

ベースライン時の NYHA 心機能分類は II 度及び III 度が被験者の各 50%であった。LVOT 圧較差の平均値は、安静時は 86.428 mmHg、運動負荷後は 85.856 mmHg であった。10 例全員に SAM が認められた。NT-proBNP の平均値は 1833.7 pg/mL であった（Table 6.1.12.1-3）。

Table 6.1.12.1-2: MYK-461-004: Summary of Demographic Characteristics (Safety Set)

	Part A Total (N = 11)	**Part B Total (N = 10)**
Disposition	**n (%)**	**n (%)**
Age (Years)		
n	11	10
mean (SD)	55.8 (15.70)	58.1 (13.06)
median	65.0	62.5
min/max	22, 70	26, 67
Age Categories (Years) n (%)		
≤ 65	6 (54.5)	7 (70.0)
> 65	5 (45.5)	3 (30.0)
Sex, n (%)		
Male	7 (63.6)	5 (50.0)
Female	4 (36.4)	5 (50.0)
Race, n (%)		
Black or African American	0	1 (10.0)
White	11 (100)	9 (90.0)

Table 6.1.12.1-2: MYK-461-004: Summary of Demographic Characteristics (Safety Set)

	Part A Total (N = 11)	Part B Total (N = 10)
Disposition	**n (%)**	**n (%)**
Baseline Weight (kg)		
n	11	10
Mean (SD)	90.65 (11.64)	95.56 (16.04)
Median	87.63	98.13
Min, Max	70.5, 111.2	63.6, 116.5
Heart Rate (beats/min)		
n	11	10
Mean (SD)	82.2 (9.30)	68.0 (7.27)
Median	85.0	68.5
Min, Max	69, 95	55, 81
Systolic Blood Pressure (mmHg)		
n	11	10
Mean (SD)	123.6 (9.59)	125.0 (17.36)
Median	125.0	123.0
Min, Max	108, 137	107, 157
Diastolic Blood Pressure (mmHg)		
n	11	10
Mean (SD)	69.5 (11.06)	74.2 (11.38)
Median	71.0	77.0
Min, Max	51, 86	53, 89
CYP2C19 Metabolizer Phenotype, n (%)		
Ultrarapid metabolizer	3 (27.3)	3 (30.0)
Extensive metabolizer	5 (45.5)	5 (50.0)
Intermediate metabolizer	3 (27.3)	0 (0.0)
Poor metabolizer	0 (0.0)	1 (10.0)
Missing	0 (0.0)	1 (10.0)
Concomitant β-blocker	0	9 (90.0)

β-blocker = beta blocker; CYP = cytochrome P450; FSH = follicle-stimulating hormone; SD = standard deviation.
Baseline = the last non-missing measurement prior to dosing.
Source: MYK-461-004 CSR Tables 14.1.2.A, 14.1.2.B, 14.2.1.13.A, 14.2.1.13.B, 14.3.6.A, 14.3.6.B and Listings 16.2.4.1.A, 16.2.4.1.B, 16.2.13.A, 16.2.13.B.

Table 6.1.12.1-3: MYK-461-004: Baseline Subject Characteristics (Efficacy Set)

	Part A (N)	Part B (N)
NYHA Class, % by Class	64 Class II; 36 Class III (11)	50 Class II; 50 Class III (10)
Resting LVEF (%), Mean ± SD	70.10 ± 7.048 (11)	74.51 ± 4.804 (10)
Post-Exercise LVEF (%), Mean ± SD	76.24 ± 7.761 (11)	76.37 ± 7.812 (9)
Resting LVOT Gradient (mmHg), Mean ± SD	60.371 ± 28.2262 (11)	86.428 ± 62.9660 (10)
Valsalva LVOT Gradient (mmHg), Mean ± SD	97.28 ± 32.07 (11)	99.77 ± 64.71 (10)
Post-Exercise LVOT Gradient (mmHg), Mean ± SD	102.778 ± 50.0824 (9)	85.856 ± 43.0985 (9)
SAM of Mitral Valve, N (%)	11 (100) (11)	10 (100) (10)
Peak VO_2 (mL/kg/min), Mean ± SD	20.709 ± 7.4424 (11)	19.436 ± 4.5911 (10)
NT-proBNP (pg/mL), Mean ± SD	929.6 ± 647.18 (11)	1833.7 ± 3209.12 (9)
Dyspnea Score, Mean ± SD	4.9 ± 1.58 (11)	4.0 ± 2.58 (10)
KCCQ OSS, Mean ± SD	64.90 ± 16.241 (11)	60.86 ± 26.332 (10)

KCCQ OSS = Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire Overall Summary Score, LVEF = left ventricular ejection fraction, LVOT = left ventricular outflow tract, NT-proBNP = N-terminal pro brain natriuretic peptide, NYHA = New York Heart Association, SAM = systolic anterior motion, SD = standard deviation, VO_2 = oxygen consumption.
Source: MYK-461-004 CSR Tables 14.2.1.1.A, 14.2.1.1.B, 14.2.1.2.A, 14.2.1.2.B, 14.2.1.4.A, 14.2.1.4.B, 14.2.1.5.A, 14.2.1.5.B, 14.2.1.7.A, 14.2.1.7.B, 14.2.1.11.A, 14.2.1.11.B, 14.2.1.12.A, 14.2.1.12.B, 11.9.A, 11.9.B, and Listings 16.2.6.3.A, 16.2.6.3.B, 16.2.6.5.A, 16.2.6.5.B.

6.1.12.2 有効性

6.1.12.2.1 主要評価項目

本試験の主要評価項目は、Week 12 の運動負荷後の LVOT 最大圧較差のベースラインからの変化量であった。運動負荷後の LVOT 最大圧較差、並びに安静時及びバルサルバ負荷後の LVOT 圧較差に対する mavacamten の効果を Table 6.1.12.2-1 に示した。

パート A

運動負荷後の LVOT 最大圧較差［平均値（SD）、以下同様］は、ベースラインの 102.78（50.08） mmHg から Week 12 の 18.91（12.90）mmHg まで低下した。Week 12 の運動負荷後の LVOT 最大圧較差のベースラインからの変化量は- 89.51（58.39）mmHg であり、ベースラインからの低下は統計学的に有意であった（p = 0.0078）。

安静時及びバルサルバ負荷後の LVOT 圧較差にも、同様の低下が認められた。

パート B

運動負荷後の LVOT 最大圧較差は、ベースラインの 85.86（43.10）mmHg から Week 12 の 63.46（25.88）mmHg まで低下した。Week 12 の運動負荷後の LVOT 最大圧較差のベースラインからの変化量は- 25.03（28.72） mmHg であり、ベースラインからの低下は統計学的に有意であった（p = 0.0195）。

安静時及びバルサルバ負荷後の LVOT 圧較差にも、同様の低下が認められた。

Table 6.1.12.2-1: MYK-461-004: Left Ventricular Outflow Tract Gradient (Efficacy Set)

	Part A			Part B		
	Baseline (N)	**Week 12 (N)**	**Mean Change (p-value)**	**Baseline (N)**	**Week 12 (N)**	**Mean Change (p-value)**
Post-exercise peak LVOT Gradient (mmHg), Mean ± SD	102.78 ± 50.08 (9)	18.91 ± 12.90 (10)	-89.51 ± 58.39 (p = 0.0078)	85.86 ± 43.10 (9)	63.46 ± 25.88 (10)	-25.03 ±28.72 (p = 0.0195)
Resting LVOT Gradient (mmHg), Mean ± SD	60.37 ± 28.23 (11)	13.52 ± 24.57 (10)	-47.83 ± 34.13 (p = 0.0059)	86.43 ± 62.97 (10)	37.97 ± 31.50 (10)	-48.46 ± 48.03 (p = 0.0039)
Valsalva LVOT Gradient (mmHg), Mean ± SD	97.28 ± 32.07 (11)	15.76 ± 27.54 (10)	-84.72 ± 40.61 (p = 0.0020)	99.77 ± 64.71 (10)	52.70 ± 36.05 (10)	-47.07 ± 48.91 (p = 0.0020)

LVOT = left ventricular outflow tract, SD = standard deviation.
Note: The p-values are from Wilcoxon Signed-Rank tests evaluating the distribution of within-subject 12-week changes from baseline around a null of zero.
Source: MYK-461-004 CSR Tables 11.2.A, 11.2.B, 11.3.A, 11.3.B, 11.9.A, 11.9.B.

6.1.12.2.2　副次評価項目

1)　運動負荷後の LVOT 最大圧較差が 30 mmHg 未満となった被験者の割合

パート A

運動負荷後の LVOT 最大圧較差が 30 mmHg 未満又は 10 mmHg 未満となった被験者の割合を Table 6.1.12.2-2 に示した。

運動負荷後の LVOT 最大圧較差が 30 mmHg 未満となった被験者の割合は、Week 12 で 72.7%（11 例中 8 例）であった。

パート B

いずれの時点でも、運動負荷後の LVOT 最大圧較差が 30 mmHg 未満となった被験者は認められなかった（MYK-461-004 CSR Table 14.2.1.3.B）。

Table 6.1.12.2-2:　MYK-461-004: Post-Exercise Peak LVOT gradient, Part A (Efficacy Set)

	Week 4 (N = 11)			Week 12 (N = 11)			Week 16 (N = 11)		
	Yes	No	Missing	Yes	No	Missing	Yes	No	Missing
< 30 mmHg	7 (63.6%)	4 (36.4%)	0 (0%)	8 (72.7%)	3 (27.3%)	0 (0%)	3 (27.3%)	8 (72.7%)	0 (0%)
< 10 mmHg	1 (9.1%)	10 (90.0%)	0 (0%)	2 (18.2%)	9 (81.8%)	0 (0%)	1 (9.1%)	10 (90.1%)	0 (0%)

LVOT = left ventricular outflow tract.
Source: MYK-461-004 CSR Table 14.2.1.3.A

2)　Week 12 の呼吸困難症状スコアのベースラインからの変化量

Week 12 の呼吸困難症状スコアのベースラインからの変化量を Table 6.1.12.2-3 に示した。

パート A

呼吸困難症状スコア［平均値（SD）、以下同様］は、ベースラインの 4.9（1.58）から Week 12 の 1.7（1.77）まで低下した。Week 12 の呼吸困難症状スコアのベースラインからの変化量は- 3.1（1.37）であった。

パート B

呼吸困難症状スコアはベースラインの 4.0（2.58）から Week 12 の 1.0（0.67）まで低下した。Week 12 の呼吸困難症状スコアのベースラインからの変化量は- 3.0（2.79）であった。

Table 6.1.12.2-3: MYK-461-004: Change in Dyspnea Score at Baseline and Week 12 (Efficacy Set)

	Part A			Part B		
	Baseline (N)	**Week 12 (N)**	**Mean Change (p-value)**	**Baseline (N)**	**Week 12 (N)**	**Mean Change (p-value)**
Dyspnea Score, Mean ± SD	4.9 ± 1.58 (11)	1.7 ± 1.77 (10)	-3.1 ± 1.37 (p = 0.0020)	4.0 ± 2.58 (10)	1.0 ± 0.67 (10)	-3.0 ± 2.79 (p = 0.0078)

SD = standard deviation.
Note: The p-values are from Wilcoxon Signed-Rank tests, evaluating the distribution of within-subject 12-week changes from baseline around a null of zero.
Source: MYK-461-004 CSR Tables 14.2.1.4.A, 14.2.1.4.B, 12.2.A, 12.2.B

3) Week 12 の pVO_2 及び VE/VCO_2 のベースラインからの変化量

運動耐容能に対する mavacamten の効果を Table 6.1.12.2-4 に示した。Week 12 の CPET パラメータ（pVO_2 及び VE/VCO_2 を含む）にはベースラインからの改善が認められた。

パート A

pVO_2［平均値（SD）、以下同様］は、ベースラインの 20.71（7.44）mL/kg/min から Week 12 の 24.61（8.78）mL/kg/min まで増加した。Week 12 の pVO_2 のベースラインからの変化量は 3.54（3.25）mL/kg/min であった。

VE/VCO_2 は、ベースラインの 32.21（5.44）から Week 12 の 30.31（6.10）まで減少した。Week 12 の VE/VCO_2 のベースラインからの変化量は- 2.19（5.46）であった。

パート B

pVO_2 は、ベースラインの 19.44（4.59）mL/kg/min から Week 12 の 21.11（4.22）mL/kg/min まで増加した。Week 12 の pVO_2 のベースラインからの変化量は 1.67（2.30）mL/kg/min であった。

VE/VCO_2 は、ベースラインの 32.31（4.38）から Week 12 の 29.84（4.93）まで減少した。Week 12 の VE/VCO_2 のベースラインからの変化量は- 2.47（2.53）であった。

Table 6.1.12.2-4: MYK-461-004: Effect of Mavacamten on Exercise Capacity (Efficacy Set)

	Part A			Part B		
	Baseline (N)	**Week 12 (N)**	**Mean Change (p-value)**	**Baseline (N)**	**Week 12 (N)**	**Mean Change (p-value)**
pVO_2 (mL/kg/min), Mean ± SD	20.71 ± 7.44 (11)	24.61 ± 8.78 (10)	3.54 ± 3.25 (p = 0.0039)	19.44 ± 4.59 (10)	21.11 ± 4.22 (10)	1.67 ± 2.30 (p = 0.1211)
VE/VCO_2, Mean ± SD	32.21 ± 5.44 (11)	30.31 ± 6.10 (10)	-2.19 ± 5.46 (p = 0.1641)	32.31 ± 4.38 (10)	29.84 ± 4.93 (10)	-2.47 ± 2.53 (p = 0.0137)
Circulatory Power ($mmHg \cdot mLO_2 \cdot kg^{-1} \cdot min^{-1}$), Mean ± SD	3276.0 ± 1535.1 (11)	4399.9 ± 2040.3 (10)	1075.0 ± 931.87 (p = 0.0098)	2944.3 ± 1422.0 (10)	3445.1 ± 1658.8 (10)	500.81 ± 680.39 (p = 0.0645)
Ventilatory Power (mmHg), Mean ± SD	4.95 ± 1.28 (11)	5.90 ± 1.48 (10)	1.01 ± 1.61 (p = 0.1309)	4.71 ± 1.91 (10)	5.58 ± 2.49 (10)	0.88 ± 1.07 (p = 0.0371)
Peak Workload (Watts), Mean ± SD	7.50 ± 2.57 (11)	8.20 ± 2.45 (10)	0.50 ± 0.71 (p = 0.1250)	6.80 ± 1.64 (10)	7.65 ± 2.29 (10)	0.85 ± 1.11 (p = 0.0781)

pVO_2 = peak oxygen consumption, SD = standard deviation, VCO_2 = carbon dioxide production, VE = minute ventilation.
Note: The p-values are from Wilcoxon Signed-Rank tests, evaluating the distribution of within-subject 12-week changes from baseline around a null of zero.
Source: MYK-461-004 CSR Tables 10.1.A, 10.1.B, 10.2.A, 10.2.B, 10.3.A, 10.3.B, 10.4.A, 10.4.B, 10.6.A, 10.6.B

4) Week 12 の LVEF（2D）のベースラインからの変化量

2D 心エコー検査により評価した LVEF に対する mavacamten の効果を Table 6.1.12.2-5 に示した。

パート A

安静時の LVEF［平均値（SD）、以下同様］はベースラインの 70.10（7.05）%から Week 12 の 54.70（9.92）%まで低下した。Week 12 の安静時の LVEF のベースラインからの変化量は- 14.61（11.81）%であった。

パート B

安静時の LVEF はベースラインの 74.51（4.80）%から Week 12 の 69.01（6.04）%まで低下した。Week 12 の安静時の LVEF のベースラインからの変化量は- 5.50（6.00）%であった。

Table 6.1.12.2-5: MYK-461-004: Effect of Mavacamten on Left Ventricular Ejection Fraction (Efficacy Set)

	Part A			Part B		
	Baseline (N)	**Week 12 (N)**	**Mean Change (p-value)**	**Baseline (N)**	**Week 12 (N)**	**Mean Change (p-value)**
Resting LVEF (%), Mean ± SD	70.10 ± 7.05 (11)	54.70 ± 9.92 (10)	-14.61 ± 11.81 (p = 0.0039)	74.51 ± 4.80 (10)	69.01 ± 6.04 (10)	-5.50 ± 6.00 (p = 0.0020)
Post-exercise LVEF (%), Mean ± SD	76.24 ± 7.76 (11)	59.63 ± 21.92 (4)	-16.63 ± 21.71 (p = 0.3750)	76.37 ± 7.81 (9)	72.06 ± 2.92 (9)	-4.31 ± 6.59 (p = 0.0977)

LVEF = left ventricular ejection fraction, SD = standard deviation.
Note: The p-values are from Wilcoxon Signed-Rank tests, evaluating the distribution of within-subject 12-week changes from baseline around a null of zero.
Source: MYK-461-004 CSR Tables 11.6.1.A, 11.6.1.B, 11.6.2.A, 11.6.2.B

5) Week 16 の運動負荷後の LVOT 最大圧較差の Week 12 からの変化量

mavacamten を 12 週間投与した後に 4 週間のウォッシュアウト期を設け、mavacamten の有効性に対する影響（可逆性）を評価した。ベースライン、Week 12 及び 16 の運動負荷後の LVOT 最大圧較差を Table 6.1.12.2-6 に示した。

パート A

運動負荷後の LVOT 最大圧較差［平均値（SD）、以下同様］は、Week 12［18.906（12.9043）mmHg］に比べ、Week 16 で上昇した［55.216（40.8379）mmHg］が、ベースライン値［102.778（50.0824）mmHg］を超えるものではなかった。なお、Week 16 で血漿中 mavacamten 濃度は検出可能であった（MYK-461-004 CSR Table 14.2.2.1.A）。

パート B

運動負荷後の LVOT 最大圧較差は、ベースライン［85.856（43.0985）mmHg］から緩やかに低下し、Week 12 では 63.458（25.8787）mmHg であった。Week 16 の運動負荷後の LVOT 最大圧較差は 84.076（28.3813）mmHg であり、ベースラインと同程度に戻った。

Table 6.1.12.2-6: MYK-461-004: Change in LVOT Gradient from Week 12 to Week 16 (Efficacy Set)

	Part A			Part B		
	Baseline (N)	**Week 12 (N)**	**Week 16 (N)**	**Baseline (N)**	**Week 12 (N)**	**Week 16 (N)**
Post-exercise peak LVOT Gradient (mmHg), Mean ± SD	102.778 ± 50.0824 (9)	18.906 ± 12.9043 (10)	55.216 ± 40.8379 (8)	85.856 ± 43.0985 (9)	63.458 ± 25.8787 (10)	84.076 ± 28.3813 (10)

LVOT = left ventricular outflow tract, SD = standard deviation.
Source: MYK-461-004 CSR Tables 14.2.1.1.A, 14.2.1.1.B

6.1.12.2.3 探索的評価項目

1) Week 12 の NYHA 心機能分類のベースラインからの変化量

パート A

NYHA 心機能分類［平均値（SD）、以下同様］はベースラインの 2.4（0.50）から Week 12 の 1.4（0.70）に改善した。Week 12 の NYHA 心機能分類のベースラインからの変化量は- 0.9（0.74）であった（MYK-461-004 CSR Table 12.1.A）。NYHA 心機能分類は Week 12 までに 11 例中 5 例で 1 度改善し、2 例で 2 度改善し、3 例では変化が認められなかった。残りの 1 例は試験を中止したため Week 12 に評価できなかったが、早期中止時及び追跡調査時の NYHA 心機能分類に変化は認められなかった（MYK-461-004 CSR Listing 16.2.6.5.A）。

パート B

NYHA 心機能分類はベースラインの 2.5（0.53）から Week 12 の 1.5（0.71）に改善した。Week 12 の NYHA 心機能分類のベースラインからの変化量は- 1.0（0.47）であった（MYK-461-004 CSR Table 12.1.B）。NYHA 心機能分類は Week 12 までに 10 例中 8 例で 1 度改善し、1 例で 2 度改善し、1 例では変化が認められなかった（MYK-461-004 CSR Listing 16.2.6.5.B）。

2) Week 12 の NT-proBNP のベースラインからの変化量

パート A

NT-proBNP［平均値（SD）、以下同様］はベースラインの 929.64（647.18）pg/mL から Week 12 の 454.40（551.34）pg/mL に低下した。Week 12 の NT-proBNP のベースラインからの変化量は- 458.9（722.24）pg/mL であった（MYK-461-004 CSR Table 14.1.A）。

パート B

NT-proBNP はベースラインの 1833.7（3209.1）pg/mL から Week 12 の 826.40（1063.3）pg/mL に低下した。Week 12 の NT-proBNP のベースラインからの変化量は- 1195（2770.2）pg/mL であった（MYK-461-004 CSR Table 14.1.B）。

6.1.12.3 安全性

6.1.12.3.1 曝露状況

パート A

治験薬の曝露期間［平均値（SD）］は 79.27（18.012）日であった（MYK-461-004 CSR Table 14.1.5.A）。

11 例中 10 例は Day 1 に 15 mg で治験薬の投与を開始し、残りの 1 例は 10 mg で治験薬の投与を開始した。15 mg で治験薬の投与を開始した 10 例のうち、1 例は Week 3 に有害事象により投与を中止し（6.1.12.3.4 項）、3 例は Week 4 で 20 mg に増量し、2 例はそれぞれ Week 6 及び Week 8 で 10 mg に減量した。Week 4 で 20 mg に増量した 3 例中 2 例は以降 20 mg を継続したが、残りの 1 例は Week 6 で 15 mg に減量した。その他の被験者は開始用量と同用量で治験薬の投与を継続した（MYK-461-004 CSR Listing 16.2.5.1.1.A 及び Table 6.1.12.4-1）。

パート B

治験薬の曝露期間［平均値（SD）］は 85.10（0.568）日であった（MYK-461-004 CSR Table 14.1.5.B）。

全 10 例が Day 1 に 2 mg で治験薬の投与を開始した。4 例は Week 5 で 5 mg に増量し、残りの 6 例は正しくは Week 5 に用量調節すべきところを Week 4 で 5 mg に増量した（MYK-461-004 CSR Listing 16.2.5.1.1B 及び Table 6.1.12.4-2）。これは 1 つの治験実施医療機関による治験実施計画書の誤った解釈によるものであり、治験実施計画書からの重大な逸脱として記録された。

6.1.12.3.2 有害事象

1) 有害事象の概要

試験期間中に認められた有害事象の概要を Table 6.1.12.3-1 に示す。

Table 6.1.12.3-1: MYK-461-004: Overall Treatment-Emergent Adverse Events (Safety Set)

Event Type	Part A (N = 11) n (%)	Part B (N = 10) n (%)
Any Treatment-Emergent Adverse Event	10 (90.9)	10 (100)
Any Serious Treatment-Emergent Adverse Event	1 (9.1)	0
Any Mavacamten-Related Treatment-Emergent Adverse Event	9 (81.8)	2 (20.0)
Any Mavacamten-Related Treatment-Emergent Serious Adverse Event	1 (9.1)	0
Any Treatment-Emergent Adverse Event Leading To Treatment Interruption	2 (18.2)	0
Any Treatment-Emergent Adverse Event Leading To Treatment Discontinuation	1 (9.1)	0
Any Treatment-Emergent Adverse Event Leading To Study Discontinuation	0	0
Any Adverse Event Leading To Death	0	0

Source: MYK-461-004 CSR Tables 14.3.1.1.A, 14.3.1.1.B

2) 比較的よくみられる有害事象

試験期間中に認められた全ての有害事象の表を Appendix 8 及び 9 に示す。

パート A

有害事象は 10 例（90.9%）に発現した。比較的よくみられた有害事象（発現割合 20%超）は、心房細動、駆出率減少及び頭痛［各 3 例（27.3%）］であった（MYK-461-004 CSR Table 14.3.1.2.1.A）。

パート B

有害事象は 10 例全員（100%）に発現した。比較的よくみられた有害事象は、心室性頻脈［4 例（40.0%）］及び浮動性めまい［3 例（30.0%）］であった（MYK-461-004 CSR Table 14.3.1.2.1.B）。

3) 治験薬との関連ありと判定された有害事象（副作用）

試験期間中に認められた治験薬との関連ありと判定された有害事象の表を Appendix 10 及び 11 に示す。

パート A

治験薬との関連ありと判定された有害事象は 9 例（81.8%）に発現した。2 例以上に認められた治験薬との関連ありと判定された有害事象は、駆出率減少［3 例（27.3%）］及び心房細動［2 例（18.2%）］であった（MYK-461-004 CSR Table 14.3.1.3.1.A）。

パート B

治験薬との関連ありと判定された有害事象は 2 例（20.0%）に発現し、その内訳は心房細動及び疲労（各 1 例）であった（MYK-461-004 CSR Table 14.3.1.3.1.B）。

4) 重症度別の有害事象

パート A

ほとんどの有害事象の重症度は軽度又は中等度であった。重度の有害事象は心房細動（1 例）のみであった（MYK-461-004 CSR Table 14.3.1.4.A）。

パート B

有害事象の重症度は全て軽度又は中等度であった（MYK-461-004 CSR Table 14.3.1.4.B）。

6.1.12.3.3 死亡及び重篤な有害事象

1) 死亡

本試験中に死亡は認められなかった（MYK-461-004 CSR Listing 16.2.8.4.A 及び Listing 16.2.8.4.B）。

2) 重篤な有害事象

パート A

重篤な有害事象は 1 例（9.1%）に発現した。本事象（心房細動）は治験薬との関連ありと判定され、予期せぬ重篤な有害反応の疑い（SUSAR）として報告された（MYK-461-004 CSR Table 14.3.1.5.1.A）。

パート B

重篤な有害事象は認められなかった（MYK-461-004 CSR Table 14.3.1.5.1.B）。

6.1.12.3.4 重要な有害事象

1) 投与中止に至った有害事象

パート A

投与中止に至った有害事象は 1 例（9.1%）に 4 件認められた（MYK-461-004 CSR Listing 16.2.8.2.A）。投与中止に至った有害事象は以下のとおりであった。

- 心不全（非重篤、治験薬との関連あり）：Day 23 に心不全が発現した。
- 末梢性浮腫（非重篤、治験薬との関連あり）：Day 23 に末梢性浮腫（手の浮腫）が発現した。
- 末梢性浮腫（非重篤、治験薬との関連あり）：Day 23 に末梢性浮腫（足部浮腫）が発現した。
- 呼吸困難（非重篤、治験薬との関連あり）：Day 23 に呼吸困難が発現した。

当該被験者は Day 25 に治験薬の最終投与を受けた後、投与を中止した（MYK-461-004 CSR Listing 16.2.1.A）。

パート B

投与中止に至った有害事象は認められなかった（MYK-461-004 CSR Listing 16.2.8.2.B）。

2) 投与中断に至った有害事象

パート A

投与中断に至った有害事象は 2 例（18.2%）に 3 件認められた（MYK-461-004 CSR Listing 16.2.8.1.A）。投与中断に至った有害事象は以下のとおりであった。

- 食中毒（非重篤、治験薬との関連なし）：Day 59 に発現し、2 日後に回復した。
- 疲労（非重篤、治験薬との関連なし）：Day 37 に発現し、10 日後に回復した。
- 心室性期外収縮（非重篤、治験薬との関連なし）：Day 37 に発現し、10 日後に回復した。

パート B

投与中断に至った有害事象は認められなかった（MYK-461-004 CSR Listing 16.2.8.1.B）。

6.1.12.3.5　臨床検査

血液学的及び血液生化学検査、尿検査のいずれの項目でも、それらの平均値に臨床的に意味のある経時的変化は認められなかった（MYK-461-004 CSR Table 14.3.4.1.A、Table 14.3.4.1.B、Table 14.3.4.2.A 及び Table 14.3.4.2.B）。本試験で薬物性肝障害（DILI）は検出されなかった（MYK-461-004 CSR Table 14.3.4.3.A 及び Table 14.3.4.3.B）。

6.1.12.3.6　その他の安全性評価項目

1) バイタルサイン

本試験では、バイタルサインに臨床的に重要な変化は認められなかった（MYK-461-004 CSR Table 14.3.6.A 及び Table 14.3.6.B）。

2) ECG

パート A

QTcF 間隔［平均値（SD）、以下同様］は、ベースラインで 448.5（23.30）ms、Week 12 で 437.4（30.76）ms であり、ベースラインと Week 12 で同程度であった（MYK-461-004 CSR Table 14.3.5.1.A）。

QTcF 間隔のベースラインからの変化量が 30 ms を超えた被験者は 3 例認められたが、QTcF 間隔のベースラインからの変化量が 60 ms を超えた被験者はいなかった。また、QTcF 間隔が 480 ms を超えた被験者は 3 例認められた（MYK-461-004 CSR Table 14.3.5.2.A）。これらの QTcF 間隔の延長はいずれも散発的なものであり、持続しなかった（MYK-461-004 CSR Listing 16.2.12.1.A）。

パート B

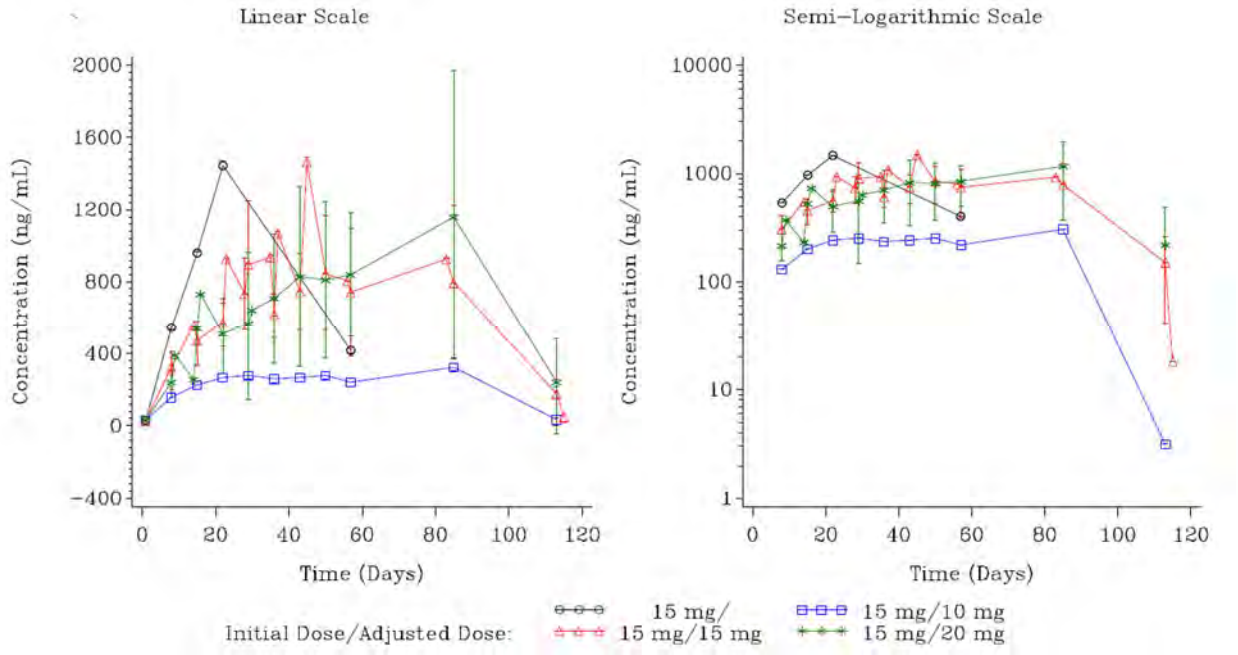
QTcF 間隔はベースラインで 453.0（15.21）ms、Week 12 で 444.8（14.84）ms であり、ベースラインと Week 12 で同程度であった（MYK-461-004 CSR Table 14.3.5.1.B）。

QTcF 間隔のベースラインからの変化量が 30 ms を超えた被験者はいなかった。また、QTcF 間隔が 480 ms を超えた被験者は 2 例認められた（MYK-461-004 CSR Table 14.3.5.2.B）。これらの QTcF 間隔の延長は散発的なものであり、持続しなかった（MYK-461-004 CSR Listing 16.2.12.1.B）。

6.1.12.4 薬物動態

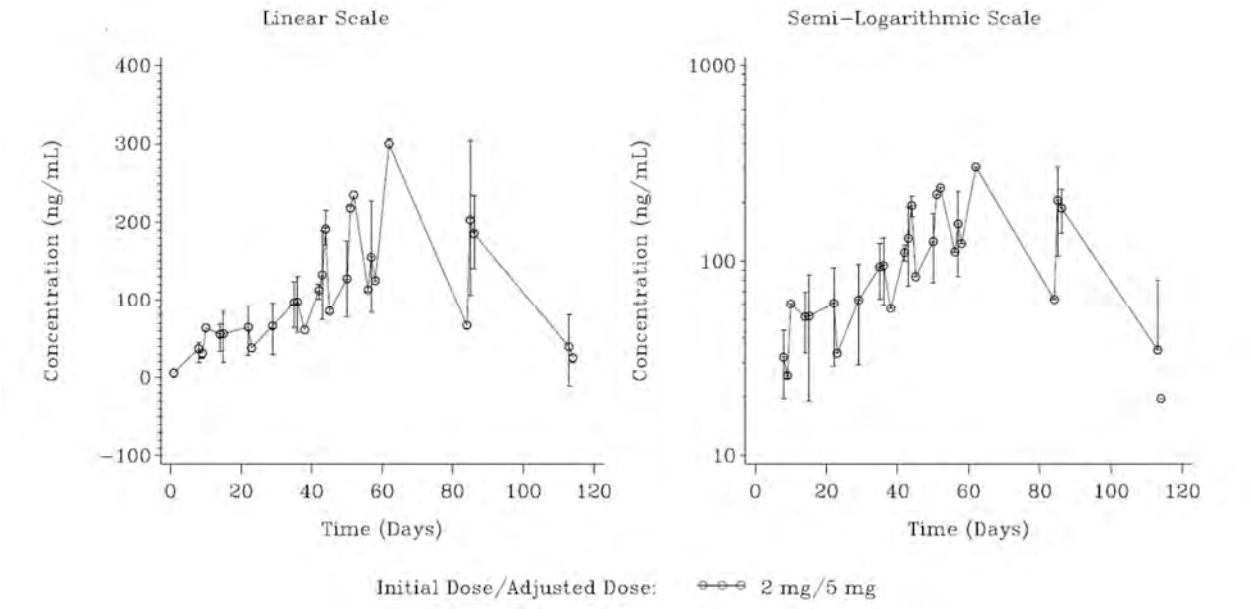
mavacamten の血漿中濃度は過去の臨床試験で観察された結果と一貫していた（Figure 6.1.12-1 及び Figure 6.1.12-2）。

Figure 6.1.12-1: MYK-461-004: Part A, Mean (±SD) Plasma Concentrations of Mavacamten versus Time by Dose Level (PK Set)



Abbreviations: PK = pharmacokinetic; SD = standard deviation.
Source: MYK-461-004 CSR Figure 14.2.1.1.A

Figure 6.1.12-2: MYK-461-004: Part B, Mean (±SD) Plasma Concentrations of Mavacamten versus Time by Dose Level (PK Set)



Abbreviations: PK = pharmacokinetic; SD = standard deviation.
Source: MYK-461-004 CSR Figure 14.2.1.1.B

有効性パラメータは、過去の臨床試験で認められた 6～9 日の血漿中半減期を反映して、mavacamten の投与中止後にベースライン値に戻った（Table 6.1.12.2-6）。

薬理遺伝学的解析結果から、CYP2C19 遺伝子型と血漿中濃度レベルとの関連性が示唆された（Table 6.1.12.4-1 及び Table 6.1.12.4-2）。

Table 6.1.12.4-1: MYK-461-004: Part A, CYP2C19 Genotype and Mavacamten plasma concentrations (ng/ml) (PK Set)

Subject Number	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
CYP2C19 Genotype	*1/*2B	*1/*2B	*2A/*17	*1/*1	*1/*1	*1/*1	*1/*17	*1/*1	*1/*1	*1/*17	*1/*17
Predicted Phenotype	IM	IM	IM	EM	EM	EM	UM	EM	EM	UM	UM
Week 1	228	534	327	379	458	173	258	372	251	131	180
Week 2	438	968	413	486	646	232	528	730	548	201	310
Week 3	547	1470	624	578	935	259	638	598	695	243	370
Week 4	613	1410 (ET)	1050	590	1320	267	845	636	874	255	623
Week 5	630	825	776	492	1080	305	1000	809	945	235	543

Week 6	674		809	685	1490	369	1360	760	1070	243	485
Week 7	865		754	655	1330	392	1260	777	1060	255	417
Week 8	707	401	608	673	1330	449	1080	1000	805	219	383
Week 12	744		651	733	1500	437	2020	1060	931	305	344
Week 16	84.3		ND	18.3	297	12.3	515	130	171	3.17	51.3

Abbreviations: CYP = Cytochrome P450; EM = extensive metabolizer; ET = early termination; IM =intermediate metabolizer; ND = not done; PK = pharmacokinetic; UM = ultrarapid metabolizer.
Red text indicates blood collection post drug administration.
Dose legend: 10 mg, 15 mg, 20 mg;
Source: MYK-461-004 CSR Appendices 16.2.13.A, 16.2.7.1.A, 16.2.5.1.1.A

Table 6.1.12.4-2: MYK-461-004: Part B, CYP2C19 Genotype and Mavacamten plasma concentrations (ng/ml) (PK Set)

	[redacted]									
CYP2C19 Genotype	*1/*17	*1/*17	*1/*1	*1/*1	*1/*1	*1/*1	*1/*1	*17/*17	*2A/*9	ND
Predicted Phenotype	UM	UM	EM	EM	EM	EM	EM	UM	PM	
Week 1	22.1	26.4	51.4	30.8	60.2	20.2	37.8	25.2	42.5	19.2
Week 2	39.0	34.4	122	52.7	64.1	22.8	54.5	30.4	73.6	26.8
Week 3	45.1	52.6	115	53.9	102	25.6	62.1	33.4	ND	30.0
Week 4	45.9	50.6	95.2	59.9	125	22.4	68.8	38.7	98.7	25.4
Week 5	57.3	85.3	146	101	127	53.7	118	69.4	97.0	55.0
Week 6	83.2	104	181	157	209	63.3	181	118	177	77.8
Week 7	112	127	207	134	239	63.9	179	125	221	68.3
Week 8	124	112	230	137	306	66.7	193	121	255	88.2
Week 12	130	143	236	171	309	63.5	221	154	358	92.9
Week 16	9.09	16.6	28.7	6.82	109	3.76	17.8	19.7	119	2.29

Abbreviations: CYP = Cytochrome P450; EM = extensive metabolizer; ND = not done; PK = pharmacokinetic; PM = poor metabolizer; UM = ultrarapid-metabolizer.
Dose legend: 2 mg, 5 mg.
Source: MYK-461-004 CSR Appendices 16.2.13 B, 16.2.7.1.B, 16.2.5.1.1.B

6.2　MYK-461-007 試験（評価資料：モジュール 5.3.5.2-3）

本試験は、第 3 相検証試験（MYK-461-005 試験）及び第 2 相探索試験（MYK-461-006 試験）を完了した被験者の移行例を対象とした長期継続投与試験である。本項では、本承認申請の目標適応症である症候性閉塞性肥大型心筋症（oHCM）患者を対象とした MYK-461-005 試験の移行例を組み入れた EXPLORER-LTE コホートの試験計画及び結果を中心に要約する。症候性非閉塞性肥大型心筋症（nHCM）患者を対象とした MYK-461-006 試験の移行例を組み入れた MAVERICK-LTE コホートの詳細は本試験の治験総括報告書（モジュール 5.3.5.2-3）に示した。

6.2.1　試験の標題

A Long-term Safety Extension Study of Mavacamten (MYK-461) in Adults with Hypertrophic Cardiomyopathy Who Have Completed the MAVERICK-HCM (MYK-461-006) or EXPLORER-HCM (MYK-461-005) Trials (MYK-461-007; MAVA-LTE)

6.2.2　治験実施施設及び地域

66 施設［米国 29 施設、欧州（ベルギー、チェコ共和国、デンマーク、フランス、ドイツ、イタリア、オランダ、ポーランド、ポルトガル、スペイン、英国）及び中東（イスラエル）37 施設］

6.2.3　試験期間

試験開始日（最初の被験者の登録日）：2018 年[redacted] 月[redacted] 日

データカットオフ日：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日

6.2.4　試験の相

第 2/3 相

6.2.5　目的

Table 6.2.5-1　目的及び評価項目

目的	評価項目
主要	
• oHCM を対象とした EXPLORER-HCM（MYK-461-005）試験又は nHCM を対象とした MAVERICK-HCM（MYK-461-006）試験のいずれかに登録された HCM 患者を対象に、mavacamten（開発コード：BMS-986427 又は MYK-461）の長期安全性及び忍容性を評価する	• MACE（心血管死、脳卒中、急性心筋梗塞）の発現割合 • 入院の発現割合（CV イベント及び非 CV イベントによる入院） • 心不全イベントの発現割合（心不全による入院及び救急治療室／外来受診を含む） • 心房細動及び心房粗動の発現割合（スクリーニング以降の新規発現） • ICD 治療及び蘇生された心停止の発現割合

Table 6.2.5-1　　目的及び評価項目

目的	評価項目
	• 心室性頻脈性不整脈の発現割合（心室性頻脈及び心室細動を含む） • QT 間隔延長に関連する可能性のある有害事象の発現割合（トルサード ド ポアント、心血管死又は突然死、持続性心室性頻脈、心室細動及び心室粗動、失神及び痙攣発作） • 試験治療下で発現した有害事象、試験治療下で発現した重篤な有害事象、並びに臨床検査値異常の発現割合及び重症度
副次	
• 症状及び心エコーで測定した心機能に対する mavacamten の長期有効性を評価する	• 収縮機能（例：LVEF）及び拡張機能（例： e'、E/e'、E/A、肺動脈収縮期圧又は左房径）の心エコー指標のベースラインからの経時的変化 • NYHA 心機能分類のベースラインからの経時的変化 • NT-proBNP のベースラインからの経時的変化 • 心臓移植の頻度
• 心エコードプラ法で測定した LVOTO を評価する（EXPLORER-LTE コホートのみ）	• 安静時及びバルサルバ負荷後の LVOT 圧較差のベースラインからの変化量（EXPLORER-LTE コホート）
探索的	
• PRO を用いて mavacamten の長期有効性を評価する（EXPLORER-LTE コホートのみ）	• HCMSQ スコアで評価した患者報告による HCM の重症度のベースラインからの変化量（EXPLORER-LTE コホート） • EQ-5D-5L スコアで評価した健康状態のベースラインからの変化量（EXPLORER-LTE コホート）
• mavacamten の PK 特性を検討する	• mavacamten の血漿中濃度推移

CV = 心血管、e' = 中隔側及び側壁側の拡張早期僧帽弁輪最大運動速度、E/A = 心房収縮期最大血流速度に対する拡張早期最大血流速度の比、E/e' = 中隔側及び側壁側の拡張早期僧帽弁輪最大運動速度に対する拡張早期最大血流速度の比、EQ-5D-5L = EuroQol 5-dimensions 5-level、HCM = 肥大型心筋症、HCMSQ = Hypertrophic Cardiomyopathy Symptom Questionnaire、ICD = 植込み型除細動器、LTE = 長期継続投与、LVEF = 左室駆出率、LVOT = 左室流出路、LVOTO = 左室流出路閉塞、MACE = 主要心血管イベント、nHCM = 非閉塞性肥大型心筋症、NT-proBNP = ヒト脳性ナトリウム利尿ペプチド前駆体 N 端フラグメント、NYHA = ニューヨーク心臓協会、oHCM = 閉塞性肥大型心筋症、PK = 薬物動態、PRO = 患者報告アウトカム
Source: MYK-461-007 Interim-3 CSR Table 2-1

6.2.6　試験デザイン

本試験は、第 3 相 MYK-461-005 試験を完了した症候性 oHCM 患者（EXPLORER-LTE コホート）及び第 2 相 MYK-461-006 試験を完了した症候性 nHCM 患者（MAVERICK-LTE コホート）を対象として、mavacamten の長期安全性及び忍容性を評価する多施設共同、用量盲検、継続投与試験であり、現在実施中である。本書では、中間解析の結果を示す。EXPLORER-LTE コホートの試験デザインの概略を Figure 6.2.6-1 に示す。

親試験（MYK-461-005 試験、MYK-461-006 試験）から本長期継続投与試験への登録は並行して行い、親試験のデータ固定日前に完了した。治験実施計画書に従い、新型コロナウイルス感染症（COVID-19）等の理由により評価を完了できなかったために本試験を中止した被験者は再登録できることとした。

本試験の治験実施計画書の[redacted]版では、スクリーニング期を 4 週間、投与期を 104 週間（Day 1～Week 104）及び追跡期間を 8 週間（Week 105～Week 113）と規定していた。その後の治験実施計画書の改訂で投与期間を延長し、評価のための来院スケジュールを変更した。治験実施計画書第 [redacted] 版では、投与期間を 252 週間（5 年間）に延長した。治験実施計画書第 [redacted] 版では、Week 156 以降の評価来院の間隔を 12 週に 1 回から 24 週に 1 回に変更した。なお、被験者は親試験（MYK-461-005 試験）で mavacamten 又はプラセボを 30 週間投与され、その後、本継続投与試験で mavacamten の投与を再開するまでの約 0.4～14.9 ヵ月間は mavacamten の投与を受けていなかった。

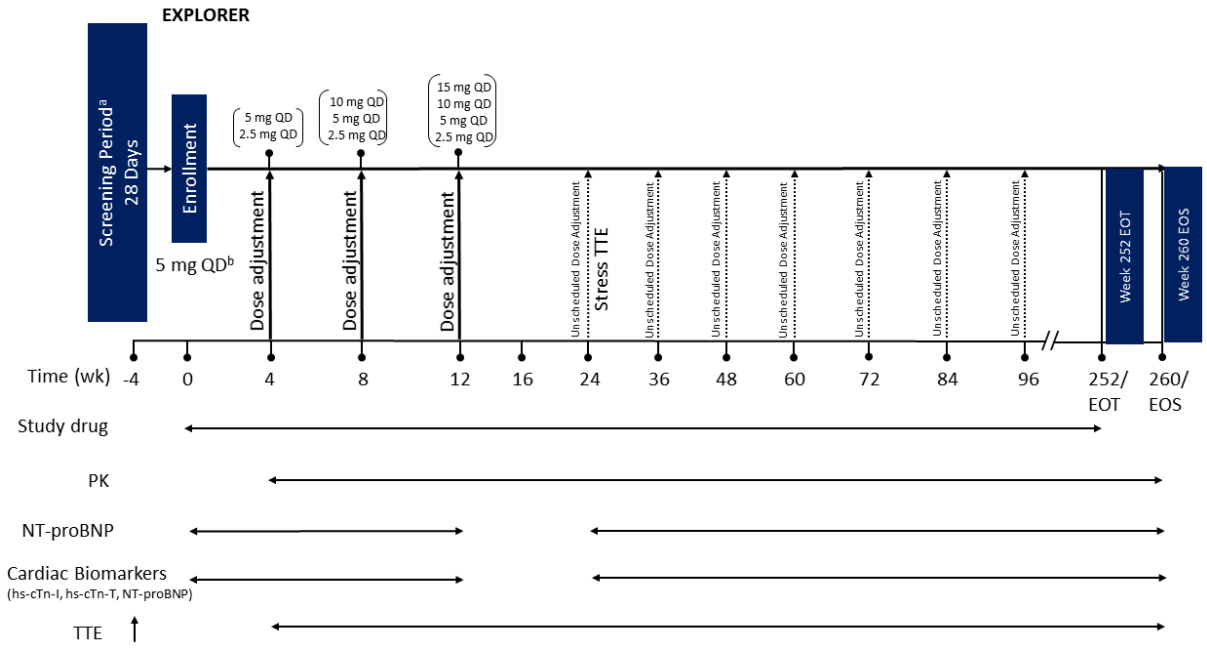
被験者は mavacamten カプセル（2.5 mg、5 mg、10 mg 又は 15 mg）を、1 日 1 回経口投与された。親試験（MYK-461-005 試験）で割り付けられた治験薬（実薬又はプラセボ）の盲検性は、親試験の盲検性が解除されるまで維持された。親試験での開鍵後、治験依頼者に対し盲検性を解除したが、実施医療機関及び被験者に対しては用量盲検下で試験を実施中である。また、mavacamten の用量調節は、実施医療機関で判定された心エコーデータ（VLVOT 圧較差及び LVEF）に基づき、IXRS を介して二重盲検下で実施した。

EXPLORER-LTE コホートではランダム化は行わずに、親試験の投与群に関わらず、5 mg 1 日 1 回で mavacamten の投与を開始した。

Week 4、Week 8 及び Week 12 の用量調節は、治験実施医療機関の心エコー検査で判定されたバルサルバ負荷後の左室流出路（VLVOT）圧較差及び左室駆出率（LVEF）に基づいて行った。なお、この治験実施医療機関で実施した心エコー検査の結果は、治験担当医師に対して盲検化されなかった。運動負荷後の圧較差を評価するため、Week 24 に治験実施医療機関でストレス心エコーを実施し、治験担当医師は更なる用量調節の要否を検討した。Week 24 より後のいずれかの来院時に、治験実施医療機関の判定による VLVOT 圧較差が 30 mmHg 超かつ LVEF が 50%以上であった場合は、治験依頼者のメディカルモニターと協議した上で増量可とした。

薬理効果が過剰であった場合、治験担当医師の臨床的判断に基づき、治験実施計画書の規定に従って随時、減量又は中断できることとした。有害事象又は重篤な有害事象等が発現した場合、治験担当医師は治験薬の投与中断を検討することとした。治験薬の投与を中断した場合は、2～4 週間後に規定外来院を実施し、安全性の懸念がないと判断されてから、可能な限り速やかに再開することとした。安全性の懸念が消失しない又は安定しない場合、治験担当医師は永続的に治験薬の投与を中止してもよいこととした。

Figure 6.2.6-1:　　MYK-461-007 (EXPLORER-LTE Cohort): Study Schema



Abbreviations: EOT/ET = end of treatment/early termination; EOS = end of study; LTE = long-term extension; NT-proBNP = N-terminal pro brain natriuretic peptide; PK = pharmacokinetics; QD = once daily; TTE = transthoracic echocardiography (resting and with Valsalva maneuver); wks = weeks

a Assessments from the EXPLORER-HCM Week 38 (EOS) visit served as screening assessments, if the subject began screening into MAVA-LTE within 28 days of the Week 38 visit.
b Subjects received mavacamten immediate-release capsules at a starting dose of 5 mg QD, unless otherwise noted in Section 7 of Protocol Amendment [redacted].

Notes: Subjects who prematurely discontinued the study attended an ET visit and returned to the study site 8 weeks later for an EOS visit.Subjects who completed 252 weeks of mavacamten treatment and did not rollover onto commercially available mavacamten attended an EOT visit and returned to the study site 8 weeks later for an EOS visit.
Subjects who rolled over onto commercially available mavacamten at any time were contacted 8 weeks later by telephone for an EOS follow-up to assess AEs, concomitant medications, and pregnancy (as applicable).
Telephone assessments were conducted at Weeks 18, 30, 42, 54, 66, 78, 90, 102, 114, 126, 138, 150, 168, 192, 216, and 240. The telephone assessment windows were ± 7 days for Weeks 18-150 and ± 14 days for Weeks 168-240.
For all females of childbearing potential, a pregnancy test was taken every 4 weeks at home, at the site, or at a local lab when no clinic visit is scheduled.
Source: MYK-461-007 Interim-3 CSR Figure 3.1-1

6.2.7 被験者数（計画時及び解析時）

計画時：約 250 例

解析時（データカットオフ時点）：Intention to treat（ITT）集団として 231 例

6.2.8 対象集団（選択基準及び除外基準の概要）

主な選択基準

- 本試験の同意説明文書に署名してから 90 日以内に、親試験の治験終了時来院を完了している者（治験終了時来院が同意説明文書に署名してから 90 日を超えた被験者は、メディカルモニターの承認を得て本治験に組み入れられた）（親試験又は本試験を中止した患者は組入れ可とした）
- スクリーニング時点又は Day 1（治験薬投与前）の体重が 45 kg 超
- スクリーニング時の経胸壁心エコー検査で安静時の LVEF が 50%以上であった患者（中央判定機関の心エコー判定）

主な除外基準

- 持続性若しくは永続性の心房細動を有し、スクリーニング前 4 週間以上にわたり抗凝固療法を受けていない、又は、適切に心拍数がコントロールされていない患者（ただし、抗凝固療法を受けており、心拍数が適切にコントロールされている持続性又は永続性の心房細動を有する患者は組入れ可とした）
- 親試験の治験終了時来院から本試験のスクリーニング来院までに、失神又は運動時に持続性の心室性頻脈性不整脈の既往を有する患者
- スクリーニング前 14 日以内に、ジソピラミド若しくは ranolazine を服用している、又は試験期間中にジソピラミド若しくは ranolazine による治療を予定している患者
- β 遮断薬とベラパミル若しくは β 遮断薬とジルチアゼムを併用している、又は試験期間中に併用を予定している患者

6.2.9 治験薬及び投与方法

6.2.9.1 被験薬、用法及び用量、投与期間

mavacamten 1 カプセル（2.5 mg、5 mg、10 mg 又は 15 mg）を、1 日 1 回 252 週間経口投与することとした。

1) 用量調節基準

mavacamten の開始用量は、親試験での投与群（mavacamten 群又はプラセボ群）に関わらず、5 mg であった。ただし、親試験で 5 mg を投与されていた被験者の治験薬投与中止／終了時の血漿中薬物トラフ濃度が 700 ng/mL 超であった場合、2.5 mg で mavacamten の投与を開始した。

Week 4、Week 8 及び Week 12 の用量調節は、治験実施医療機関の心エコー検査で判定された VLVOT 圧較差及び安静時 LVEF に基づき、以下のアルゴリズムを用いて行った。

- いかなる状況でも、増量する際は LVEF が 50%以上であること
- Week 4 の評価時
  - VLVOT 圧較差が 30 mmHg 以下の場合、2.5 mg に減量
  - VLVOT 圧較差が 30 mmHg 超の場合、5 mg のまま投与量変更せず
- Week 8 の評価時
  - VLVOT 圧較差が 30 mmHg 以下の場合、投与量変更せず
  - VLVOT 圧較差が 30 mmHg 超の場合、1 段階増量（2.5 mg から 5 mg 又は 5 mg から 10 mg に増量）
- Week 12 の評価時
  - VLVOT 圧較差が 30 mmHg 以下の場合、投与量変更せず
  - VLVOT 圧較差が 30 mmHg 超の場合、1 段階増量（2.5 mg から 5 mg、5 mg から 10 mg、又は 10 mg から 15 mg に増量）
- Week 24 のストレス心エコー検査時
  - 運動負荷後の左室流出路（LVOT）圧較差が 50 mmHg 未満の場合、投与量変更せず
  - 運動負荷後の LVOT 圧較差が 50 mmHg 以上の場合、メディカルモニターと協議の上、1 段階増量可（2.5 mg から 5 mg、5 mg から 10 mg、又は 10 mg から 15 mg に増量）とした。Week 24 に用量を調節した場合、安全性確認のため、28 日後（±7 日）の追跡調査来院で LVEF を含むバルサルバ負荷後及び安静時心エコー検査を実施することとした。その後、治験担当医師の判断で運動負荷後の LVOT 圧較差の評価を再度実施した。

Week 24 より後の来院時に、治験実施医療機関で判定された VLVOT 圧較差が 30 mmHg 超かつ LVEF が 50%以上であった場合、メディカルモニターと協議の上、最大 15 mg まで増量可とした。Week 24 より後に用量を調節した場合、約 28 日（±7 日）後に規定外来院を実施し、安全性確認のため、安静時心エコー検査を実施することとした。その後、運動負荷後の LVOT 圧較差評価の再実施は、治験担当医師の判断に従うこととした。

2) 投与中断基準

安静時 LVEF が 50%未満に低下（治験実施医療機関の心エコー判定）した場合、治験薬の投与を一時中断した。なお、治験実施計画書第[redacted]版以降は、過度の QTcF 間隔延長及び血漿中薬物トラフ濃度の上昇を治験薬の投与中断基準とはしなかった。

投与中断から 4～6 週間後の追跡調査来院時に心エコー検査を実施し、安静時 LVEF が 50%以上であった場合、中断前の用量から 1 段階減量した用量で治験薬を再開した。

3)　主な投与中止基準

投与中断から 4～6 週間後の追跡調査来院時に安静時 LVEF が 50%未満であった場合、及び最低用量の 2.5 mg を投与中に減量が必要となった場合、治験薬の投与を永続的に中止した。

6.2.9.2　対照薬、用法及び用量、投与期間

該当なし

6.2.10　主な評価項目

6.2.10.1　有効性及び薬力学

評価項目は 6.2.5 項に示した。

6.2.10.2　安全性

評価項目は 6.2.5 項に示した。

なお、治験薬の初回投与から最終投与後 56 日までに報告された事象を試験治療下で発現した有害事象（以下、有害事象）と定義した。

<u>器官別又は症候群別の有害事象</u>

特に注目すべき有害事象、イベント判定された有害事象、臨床的に注目すべき事象を規定し、カテゴリーごとに要約した。定義の詳細を以下に示す。

- 特に注目すべき有害事象は、症候性過量投与、妊娠、LVEF の低下（30%以下）（治験実施医療機関で測定した心エコー検査により判定）とした。これらの事象は事前に規定され、発現時には追加で情報を収集した。過量投与は、予定より多いカプセル数の治験薬を服用することと定義した。
- イベント判定された有害事象は、心血管死、脳卒中、急性心筋梗塞、心血管（CV）イベント及び非 CV イベントによる全ての入院、心不全イベント、心房細動及び心房粗動、植込み型除細動器（ICD）治療、蘇生された心停止、心室性頻脈性不整脈及び QT 間隔延長に関連する可能性のある有害事象（トルサード ド ポアント、心血管死又は突然死、持続性心室性頻脈、心室細動及び心室粗動、失神及び痙攣発作）であり、事前に規定された。臨床イベント判定委員会（CEAC）は心血管系疾患の専門家及び脳卒中内科医で構成され、これらの事象の臨床経過及び診断に関する盲検化された原資料を審査し、心血管イベントを判定した。また、全ての入院を原資料に基づいて審査し、CV イベント又は非 CV イベントによる入院に分類した。
- 臨床的に注目すべき事象は、以下の MedDRA 基本語（PT）若しくは高位語（HLT）、又は MedDRA 標準検索式（SMQ）に該当する事象と定義した。これらの事象は、mavacamten の薬理作用、非臨床試験及び臨床試験の結果、並びに規制上重要な事象に基づいて選択し、定義された。臨床的に注目すべき事象は、定義（MYK-461-007 Interim-2 CSR Appendix 16.1.9）に基づきグループ化して示した。

- 心血管イベント
  - 主要心血管イベント（MACE-SMQ）
  - 心房細動及び心房粗動
  - 心不全
  - 失神又は失神寸前の状態（narrow）：PT 別の失神又は失神寸前の状態
  - 失神又は失神寸前の状態（broad）：PT 別の失神、失神寸前の状態、起立血圧低下、浮動性めまい、転倒発作、低血圧、意識消失及び起立性低血圧
  - 低血圧：PT 別の起立血圧低下、低血圧、起立性低血圧
  - QTc 間隔延長
- 腎機能異常に関連する事象
- 肝機能異常に関連する事象
- 重症皮膚副作用
- 転倒に関連する事象
  - 浮動性めまい
  - 失神又は失神寸前の状態（narrow）
  - 協調運動及び平衡障害
  - 転倒
  - 事故及び損傷
- 消化器系異常に関連する事象
- 横紋筋融解症及びミオパチー
- 自己免疫疾患
- 過敏症

6.2.10.3 薬物動態

評価項目は 6.2.5 項に示した。

6.2.10.4 探索的

評価項目は 6.2.5 項に示した。

6.2.11 統計手法

6.2.11.1 被験者数の設定

全体として、本試験では観察的及び記述的な解析手法を用いるため、正式な被験者数の算出は行わなかった。目標被験者数は MYK-461-005 試験を完了した oHCM 患者を最大 250 例とした。

6.2.11.2 解析対象集団

本試験で用いた各解析対象集団の定義を以下に示す。

- ITT 集団：治験薬投与の有無を問わず、ランダム化された全ての被験者
- 安全性解析対象集団：ランダム化され、治験薬を 1 回以上投与された被験者
- PK 解析対象集団：ランダム化され、治験薬を 1 回以上投与された被験者のうち、1 回以上血漿中薬物濃度を測定できた被験者

本試験で用いたコホートの定義を以下に示す。

- EXPLORER-LTE コホート：親試験の MYK-461-005 試験に登録された被験者

6.2.11.3 有効性及び薬力学

有効性及び薬力学の結果は、ITT 集団又は PK 解析対象集団を対象として示した。

連続変数の要約統計量には、被験者数、平均値、標準偏差（SD）、中央値、最小値、最大値を含めた。カテゴリカルデータは、頻度数及び割合を用いて要約した。なお、継続試験である本試験のベースラインは、最初の投与日又はそれ以前に観測された最後のデータのうち観測日が特定できたものと定義した。また、被験者が親試験の最終来院の完了後 28 日以内に本試験に組み入れられた場合、親試験の最終来院時のデータを本試験のスクリーニング及びベースラインとして利用してもよいこととした。

全般的に、欠測値の補完は行わなかった。例外として、定量下限値（LLOQ）未満と報告された薬物動態及びトロポニン I の値については、特に明記しない限り LLOQ/2 として補完した。開始日又は開始月が欠測している場合はその月の 1 日又はその年の最初の月、終了日又は終了月が欠測している場合はその月の最後の日又はその年の最後の月を用いて補完した。

6.2.11.4 薬物動態

薬物動態（PK）の結果は、PK 解析対象集団を対象として示した。血漿中薬物濃度を測定し、記述統計量を用いて要約した。

6.2.11.5 安全性

安全性の結果は、安全性解析対象集団を対象として示した。安全性の解析結果は記述的に要約し、統計学的仮説検定は計画しなかった。治験薬の初回投与から最終投与後 56 日までに収集したデータ（すなわち、試験治療下で発現した事象）を含めた。有害事象は ICH 国際医薬用語集（MedDRA）Version 26.0 を用いてコード化した。

6.2.12 結果

6.2.12.1 被験者の内訳、ベースライン及び人口統計学的特性

6.2.12.1.1 被験者の内訳

被験者の内訳を Table 6.2.12.1-1 に示す。

データカットオフ日時点で、親試験の MYK-461-005 試験を完了した 244 例のうち 235 例（96.3%）が本試験のスクリーニングを受け、231 例が EXPLORER-LTE コホートに登録された。4 例はスクリーニング不適格となった。

登録された 231 例のうち、115 例（49.8%）は親試験で mavacamten 群、116 例（50.2%）は親試験でプラセボ群であり、EXPLORER-LTE コホート全例に治験薬が投与された。データカットオフ日時点で、231 例中 212 例が試験を継続し、19 例が試験を中止した。主な中止理由は、有害事象及び死亡（各 5 例、2.2%）であった。

データカットオフ日時点で、211 例が治験薬の投与を継続していた。

COVID-19 の影響により、治験薬を投与されていた 24 例（10.4%）は試験を中断し、治験薬の投与を中止した（MYK-461-007 Interim-3 CSR Table 14.1.1.5）。治験薬の投与中止期間の平均値（SD）は 115.8（69.3）日であった。24 例全例が試験に再登録された。再登録された被験者のベースラインデータには、人口統計学的特性で初回スクリーニング（初回登録時）、有効性の評価項目で 2 回目のスクリーニング（再登録時）のデータを用いた。

安全性の評価では、登録時期によらず、治験薬の初回投与後に発現したすべての事象を要約した。

Table 6.2.12.1-1: MYK-461-007: Subject Disposition (ITT Population)

	EXPLORER-LTE Cohort Total n (%)
Total Number of Subjects	
Screened	235
Screen Failed	4
Enrolled	231 (100.0)
Enrolled 1 time	202 (87.4)
Enrolled 2 times	28 (12.1)
Enrolled 3 times	1 (0.4)
Subjects from Placebo Arm in Parent Study	116 (50.2)
Discontinued Treatment (Pre-Pandemic Enrollment Period)	45 (19.5)
Adverse Event	10 (4.3)

Table 6.2.12.1-1: MYK-461-007: Subject Disposition (ITT Population)

	EXPLORER-LTE Cohort Total n (%)
Death	3 (1.3)
Lost To Follow-Up	1 (0.4)
Stopping Criteria Met	5 (2.2)
Titration Interruption	24 (10.4)
Withdrawal by Subject	2 (0.9)
Discontinued Treatment (Re-Enrollment Period)	5 (2.2)
Adverse Event	2 (0.9)
Stopping Criteria Met	2 (0.9)
Withdrawal by Subject	1 (0.4)
Discontinued Treatment (Re-Enrollment Period 2)	0
Discontinued Study	19 (8.2)
Adverse Event	5 (2.2)
Death	5 (2.2)
Lost To Follow-Up	1 (0.4)
Withdrawal by Subject	4 (1.7)
Stopping Criteria Met	3 (1.3)
Other	1 (0.4)

Abbreviations: ITT = intention to treat; LTE = long-term extension
Source: MYK-461-007 Interim-3 CSR Tables 14.1.1.2, 14.1.1.3

6.2.12.1.2 解析対象集団

解析対象集団を Table 6.2.12.1-2 に示した。

231 例全員を ITT 集団、安全性解析対象集団及び PK 解析対象集団とした。

Table 6.2.12.1-2: MYK-461-007: Prespecified Analysis Data Sets

Data Set	EXPLORER-LTE Cohort N
ITT Population[a]	231
Safety Population[b]	231
PK Population[c]	231

Abbreviations: ITT = intention to treat; LTE = long-term extension ; PK = pharmacokinetics

a ITT Population is defined as all randomized participants regardless of whether they received study drug, with analyses conducted according to the randomized treatment assignment.

b Safety Population is defined as all randomized participants who receive at least 1 dose of study drug, with analyses conducted by actual treatment received.
c The PK Population is defined as all randomized participants who receive at least 1 dose of study drug and have at least 1 evaluable mavacamten plasma drug concentration.
Source: MYK-461-007 Interim-3 CSR Table 14.1.1.3

6.2.12.1.3　ベースラインの人口統計学的特性及び疾患特性

1)　ベースラインの人口統計学的特性

EXPLORER-LTE コホートでは、平均年齢（SD）は 60.0（11.9）歳であり、多くは男性（60.6%）であった（Table 6.2.12.1-3）。心拍数の平均値［標準偏差（SD）］は 63.8（11.00）bpm、収縮期及び拡張期血圧の平均値（SD）はそれぞれ 128.2（15.4）mmHg、76.6（10.0）mmHg であった（MYK-461-007 Interim-3 CSR Table 14.3.4.3.1）。

β 遮断薬は大部分の被験者（76.2%）で使用されており、カルシウム拮抗薬（ベラパミル又はジルチアゼム）は 16.5%の被験者で使用されていた（Table 6.2.12.1-3）。心房細動を併発している、又は既往を有する被験者数は 41 例（17.7%）であった（MYK-461-007 Interim-3 CSR Table 14.1.4.1）。CYP2C19 poor metabolizer（PM）である被験者は 3 例（1.3%）のみであった（Table 6.2.12.1-3）。

Table 6.2.12.1-3:　MYK-461-007: Summary of Demographics at Baseline (ITT Population)

	EXPLORER-LTE Cohort N = 231
Age (years)	
n	231
Mean (SD)	60.0 (11.9)
Median	61.0
Min, Max	19, 83
Age, n (%)	
≤ 49	41 (17.7)
50 to 64	104 (45.0)
≥ 65	86 (37.2)
Sex, n (%)	
Male	140 (60.6)
Female	91 (39.4)
Race, n (%)	
American Indian, Alaska Native	1 (0.4)
Asian	4 (1.7)
Black, African American	7 (3.0)
White	217 (93.9)

Table 6.2.12.1-3: MYK-461-007: Summary of Demographics at Baseline (ITT Population)

	EXPLORER-LTE Cohort N = 231
Unknown	2 (0.9)
Weight (kg)	
Mean (SD)	86.37 (17.66)
Min, Max	46.0, 159.7
BSA(m^2)	
n	229
Mean (SD)	1.98 (0.23)
Min, Max	1.4, 2.8
Beta Blocker Use at Baseline n (%)[a]	
Yes	176 (76.2)
No	55 (23.8)
Calcium Channel Blocker Status[b]	
Yes	38 (16.5)
No	193 (83.5)
Neither Beta Blocker nor Calcium Channel Blocker	17 (7.4)
CYP2C19 Metabolizer Phenotypes n (%)[c]	
Normal	86 (37.2)
Rapid	53 (22.9)
Ultrarapid	7 (3.0)
Intermediate	59 (25.5)
Poor	3 (1.3)
Not poor	4 (1.7)
Missing	19 (8.2)

Abbreviations: BSA = body surface area; CYP = cytochrome P450; ITT = intention to treat; LTE = long-term extension; Max = maximum; Min = minimum; SD = standard deviation
Baseline was defined as last non-missing measurement prior to the first dose.

a Derived from concomitant medication data in the extension study.
b Calcium channel blocker was limited to diltiazem and verapamil.
c CYP was collected in parent study.
Source: MYK-461-007 Interim-3 CSR Table 14.1.3.1

2) ベースラインの疾患特性

ベースラインの LVEF は高値［平均値（SD）：74.0072（5.9268）%］であり、被験者の多くに左室の収縮性亢進が認められ、生理的な誘発によって閉塞がより顕著に認められた（LVOT 圧較差の平

均値は、安静時 48.3304 mmHg からバルサルバ負荷後 69.4634 mmHg に上昇）。ベースライン時のニューヨーク心臓協会（NYHA）心機能分類は、大部分の被験者（65.8%）が II 度であった。ベースライン時のヒト脳性ナトリウム利尿ペプチド前駆体 N 端フラグメント（NT-proBNP）の中央値（Q1、Q3）は 766.00（323.00、1593.00）ng/L であった（Table 6.2.12.1-4）。

Table 6.2.12.1-4: MYK-461-007: Summary of Baseline Disease Characteristics (ITT Population)

Disease Characteristics[a]	EXPLORER-LTE Cohort N = 231
LVEF, % (resting)	
N	230
Mean (SD)	74.0072 (5.9268)
Median	74.5735
Q1, Q3	70.6360, 78.0790
Min, Max	53.874, 86.027
LVOT gradient, mmHg (resting)	
N	231
Mean (SD)	48.3304 (31.8570)
Median	43.0340
Q1, Q3	19.7140, 72.5900
Min, Max	4.752, 161.290
LVOT gradient, mmHg (Valsalva)	
N	228
Mean (SD)	69.4634 (33.2773)
Median	68.2280
Q1, Q3	44.3560, 93.8970
Min, Max	9.242, 172.660
NYHA Class at Baseline, n (%)	
Class I	14 (6.1)
Class II	152 (65.8)
Class III	65 (28.1)
Class IV	0
NT-proBNP, ng/mL	
N	230
Mean (SD)	1306.28 (1829.40)
Geometric mean (%CV)	690.94 (177.76)
Median	766.00

Table 6.2.12.1-4: MYK-461-007: Summary of Baseline Disease Characteristics (ITT Population)

Disease Characteristics[a]	EXPLORER-LTE Cohort N = 231
Q1, Q3	323.00, 1593.00
Min, Max	12.0, 14383.0
95% CI	1068.60, 1543.96

Abbreviations: CV = coefficient of variation; ITT = intention to treat; LTE = long-term extension; LVEF = left ventricular ejection fraction; LVOT = left ventricular outflow tract; Max = maximum; Min = minimum; NT-proBNP = N-terminal pro brain natriuretic peptide; NYHA = New York Heart Association; Q = quartile; SD = standard deviation
a Baseline echocardiograms were read at the central laboratory only.
Source: MYK-461-007 Interim-3 CSR Tables 14.1.3.1, 14.2.3.1

6.2.12.2 有効性

6.2.12.2.1 心エコー検査

1) 安静時及びバルサバ負荷後の LVOT 最大圧較差

治験実施医療機関及び中央判定機関で判定された安静時及びバルサルバ負荷後の LVOT 圧較差並びにベースラインからの変化量を Table 6.2.12.2-1 に示す。

治験実施医療機関及び中央判定機関で判定された安静時及びバルサルバ負荷後の LVOT 圧較差は、いずれも Week 4 から速やかに改善（ベースラインから低下）し、Week 180 まで低下が維持された（MYK-461-007 Interim-3 CSR Figure 14.2.1.1.1）。

Week 16（用量調節後の追跡調査来院時）の VLVOT 圧較差のベースラインからの変化量［平均値（SD）］は、中央判定機関の判定では-38.5735（38.4410）mmHg とベースラインから低下した。以上より、臨床的な指標に基づく用量調節は LVOT 圧較差の低下に有効であることが示された。

Week 180 までの各評価時点で、VLVOT圧較差の平均値はベースラインから低下し、LVOT圧較差に対する mavacamten の効果は Week 180 まで持続することが示された。

治験実施医療機関と中央判定機関の VLVOT 圧較差の測定値は概ね一致しており、同じ用量で調節される結果となった。

Table 6.2.12.2-1: MYK-461-007 (EXPLORER-LTE Cohort): Baseline and Change from Baseline in LVOT Gradient (at Rest and during Valsalva) by Study Visit (Site- and Central-Read Echocardiograms, ITT Population)

Study Visit	LVOT Gradient (mmHg) N = 231			
	Resting		Valsalva	
	Site-read	Central-read	Site-read	Central-read
Baseline[a,b]				
n	NA	231	NA	229
Mean (SD)	NA	48.2633 (31.9626)	NA	69.0221 (33.1885)
Week 4				
n	221	220	221	218
Mean (SD)	21.042 (21.457)	22.5048 (20.2582)	42.811 (33.390)	39.6212 (29.4137)
Change from Baseline Week 4				
n	NA	220	NA	217
Mean (SD)	NA	-25.8405 (28.8619)	NA	-29.4042 (34.0611)
Week 8				
n	225	223	225	223
Mean (SD)	23.685 (24.127)	23.6735 (20.5510)	47.422 (34.721)	43.3811 (30.0136)
Change from Baseline Week 8				
n	NA	223	NA	223
Mean (SD)	NA	-24.6278 (28.2747)	NA	-25.6156 (33.4093)
Week 12				
n	199	199	199	199
Mean (SD)	16.310 (15.027)	18.3150 (14.8523)	34.843 (27.936)	32.8769 (21.9451)
Change from Baseline Week 12				
n	NA	199	NA	197
Mean (SD)	NA	-27.3800 (31.3261)	NA	-34.1230 (34.3231)
Week 16				
n	219	220	218	220
Mean (SD)	15.324 (17.141)	17.3069 (17.7759)	31.185 (28.243)	30.0654 (24.6002)
Change from Baseline Week 16				
n	NA	220	NA	218
Mean (SD)	NA	-30.4189 (33.9879)	NA	-38.5735 (38.4410)
Week 24				
n	224	224	224	224
Mean (SD)	15.687 (16.871)	16.8537 (15.4600)	32.409 (30.572)	29.8860 (23.8547)

Table 6.2.12.2-1: MYK-461-007 (EXPLORER-LTE Cohort): Baseline and Change from Baseline in LVOT Gradient (at Rest and during Valsalva) by Study Visit (Site- and Central-Read Echocardiograms, ITT Population)

Study Visit	LVOT Gradient (mmHg) N = 231			
	Resting		Valsalva	
	Site-read	Central-read	Site-read	Central-read
Change from Baseline Week 24				
n	NA	224	NA	222
Mean (SD)	NA	-29.7841 (31.5047)	NA	-37.1466 (36.4871)
Week 48				
n	223	224	223	224
Mean (SD)	11.405 (10.884)	12.8323 (10.1622)	23.006 (21.039)	23.6579 (19.4141)
Change from Baseline Week 48				
n	NA	224	NA	222
Mean (SD)	NA	-34.6612 (32.4037)	NA	-44.1426 (36.0287)
Week 72				
n	217	218	217	218
Mean (SD)	10.019 (7.757)	11.9335 (9.0634)	21.168 (19.077)	21.6757 (18.4996)
Change from Baseline Week 72				
n	NA	218	NA	216
Mean (SD)	NA	-36.0560 (32.7331)	NA	-46.9560 (37.4415)
Week 96				
n	214	213	213	215
Mean (SD)	9.982 (9.378)	11.5657 (10.8450)	17.876 (16.898)	18.4874 (16.2774)
Change from Baseline Week 96				
n	NA	213	NA	213
Mean (SD)	NA	-36.0799 (32.5064)	NA	-49.9614 (37.2247)
Week 120				
n	210	209	210	208
Mean (SD)	9.200 (7.865)	10.6129 (8.1130)	17.800 (20.402)	17.2270 (14.7296)
Change from Baseline Week 120				
n	NA	209	NA	206
Mean (SD)	NA	-37.0961 (32.7233)	NA	-51.5118 (36.1342)

Table 6.2.12.2-1: MYK-461-007 (EXPLORER-LTE Cohort): Baseline and Change from Baseline in LVOT Gradient (at Rest and during Valsalva) by Study Visit (Site- and Central-Read Echocardiograms, ITT Population)

Study Visit	LVOT Gradient (mmHg) N = 231			
	Resting		Valsalva	
	Site-read	Central-read	Site-read	Central-read
Week 156				
n	186	187	185	186
Mean (SD)	9.161 (7.800)	9.2969 (6.8914)	15.868 (17.317)	15.5819 (16.0395)
Change from Baseline Week 156				
n	NA	187	NA	184
Mean (SD)	NA	-40.2230 (32.8073)	NA	-55.3388 (37.2952)
Week 180				
n	94	94	94	93
Mean (SD)	7.030 (3.202)	7.6963 (3.5273)	14.317 (18.690)	12.8124 (9.6293)
Change from Baseline Week 180				
n	NA	94	NA	91
Mean (SD)	NA	-40.3408 (32.7485)	NA	-55.2551 (33.7495)

Abbreviations: ITT = intention to treat; LTE = long-term extension; LVOT = left ventricular outflow tract; NA = not applicable; SD = standard deviation

a Baseline was defined as last non-missing measurement prior to the first dose.
b Baseline was not collected for site-read measures.
Source: MYK-461-007 Interim-3 CSR Tables 14.2.1.2, 14.2.1.3.1

2) 運動負荷後の LVOT 最大圧較差

治験実施医療機関及び中央判定機関で判定された、Week 24 の運動負荷後の LVOT 圧較差を Table 6.2.12.2-2 に示す。

Week 24 の運動負荷後の LVOT 圧較差の平均値（SD）は、治験実施医療機関の判定では 47.913（41.807）mmHg、中央判定機関の判定では 42.1339（32.1277）mmHg であり、中隔縮小治療（SRT）を検討する閾値である 50 mmHg を下回った。

Week 24 に治験実施医療機関で判定された運動負荷後の LVOT 圧較差は、大部分の被験者［136/216 例（63.0%）］で 50 mmHg 未満であり（MYK-461-007 Interim-3 CSR Table 14.2.1.5.5）、中央判定機関による判定結果と概ね一致していた（MYK-461-007 Interim-3 CSR Table 14.2.4.3）。

Week 24 に治験実施医療機関で判定された運動負荷後の LVOT 圧較差が 50 mmHg 以上であった 80 例のうち、35 例（43.8%）が用量を 1 段階増量した（MYK-461-007 Interim-3 CSR Appendix 16.2.6.1.6）。

Table 6.2.12.2-2: MYK-461-007 (EXPLORER-LTE Cohort): LVOT Gradient Post-Exercise at Week 24 (Site- and Central-Read Echocardiograms, ITT Population)

	LVOT (mmHg) N = 231	
	Site-read	**Central-read**
Week 24		
n	216	214
Mean (SD)	47.913 (41.807)	42.1339 (32.1277)
Q1, Q3	16.500, 70.000	16.1600, 62.7260
95% CI	42.31, 53.52	37.80, 46.46

Abbreviations: CI = confidence interval, ITT = intention to treat; LTE = long-term extension; LVOT = left ventricular outflow tract; Q = quartile; SAP = statistical analysis plan; SD = standard deviation
All assessments are summarized by analysis visits per SAP.
95% CI is calculated for the mean and based on normal approximation.
Source: MYK-461-007 Interim-3 CSR Tables 14.2.1.5.1, 14.2.1.5.2

3) 安静時の LVEF

治験実施医療機関及び中央判定機関で判定された安静時の LVEF 及びベースラインからの変化量を Table 6.2.12.2-3 に示す。なお、ベースラインの LVEF は中央判定機関でのみ評価した。そのため、ベースラインからの変化量はすべて中央判定機関による評価結果を示した。

ベースライン時の安静時の LVEF の平均値（SD）は、中央判定機関による判定では 73.9008%（5.8393%）であった。mavacamten の既知の作用機序と一致して、mavacamten 投与により安静時の LVEF の平均値は Week 4 にわずかに低下した。安静時の LVEF は Week 16 で 67.1152%（8.5137%）に低下後、Week 180 まで 60%台を安定して推移した。

治験実施医療機関で判定された安静時の LVEF の平均値は、各評価時点の中央判定機関の測定値と概ね一致していたことから、mavacamten を投与された被験者の左室収縮機能は、治験実施医療機関で判定された LVEF に基づき管理が可能であることが示唆された。

Table 6.2.12.2-3: MYK-461-007 (EXPLORER-LTE Cohort): LVEF and Absolute Change from Baseline by Study Visit (Site- and Central-Read Echocardiograms, ITT Population)

Study Visit	LVEF (%) N = 231		
	Site-Read	**Central-Read**	
	LVEF (%)	**LVEF (%)**	**Absolute Change from Baseline**
Baseline[a,b], n	NA	230	NA
Mean (SD)	NA	73.9008 (5.8393)	NA

Table 6.2.12.2-3: MYK-461-007 (EXPLORER-LTE Cohort): LVEF and Absolute Change from Baseline by Study Visit (Site- and Central-Read Echocardiograms, ITT Population)

Study Visit	LVEF (%) N = 231		
	Site-Read	Central-Read	
	LVEF (%)	LVEF (%)	Absolute Change from Baseline
Week 4, n	221	213	212
Mean (SD)	65.090 (6.259)	70.0035 (6.9258)	-3.8351 (6.8897)
Week 8, n	225	217	216
Mean (SD)	65.664 (6.436)	70.7316 (7.0310)	-3.1856 (6.8481)
Week 12, n	199	196	195
Mean (SD)	64.907 (6.155)	69.4137 (7.7462)	-4.6214 (7.6583)
Week 24, n	224	220	220
Mean (SD)	64.838 (6.355)	66.5693 (8.3261)	-7.2728 (8.7599)
Week 48, n	223	212	211
Mean (SD)	64.363 (6.088)	66.7232 (7.2066)	-7.2996 (8.3246)
Week 72, n	217	198	198
Mean (SD)	63.795 (6.111)	65.5894 (7.6749)	-8.5153 (8.5434)
Week 96, n	214	196	195
Mean (SD)	63.922 (5.586)	65.7510 (7.5823)	-8.2730 (8.5608)
Week 120, n	210	183	183
Mean (SD)	63.132 (5.650)	65.2577 (7.3648)	-8.8461 (8.0451)
Week 156, n	186	175	175
Mean (SD)	63.454 (5.125)	64.7902 (7.2663)	-9.5514 (8.3084)
Week 180, n	94	93	93
Mean (SD)	63.004 (5.096)	63.8682 (7.1624)	-10.9999 (8.9275)

Abbreviations: ITT = intention to treat; LTE = long-term extension; LVEF = left ventricular ejection fraction; NA = not applicable; SAP = statistical analysis plan; SD = standard deviation

a Baseline was defined as last non-missing measurement prior to the first dose.
b Baseline was not collected for site-read measures.
All assessments are summarized by analysis visits per SAP.
Source: MYK-461-007 Interim-3 CSR Tables 14.2.1.2, 14.2.1.3.1

4) 治験実施医療機関及び中央判定機関で判定された心エコー検査結果の比較

治験実施医療機関及び中央判定機関による運動負荷後の LVOT 圧較差（50 mmHg 以上又は 50 mmHg 未満）の判定結果の比較を Table 6.2.12.2-4 に示す。

全体として、治験実施医療機関と中央判定機関による運動負荷後の LVOT 圧較差の判定結果は90.9%で一致していたが、19 例で 19 件の判定結果が異なっていた。19 例中 14 例は、治験実施医療機関で判定した運動負荷後の LVOT 圧較差が 50 mmHg 以上であったのに対し、中央判定機関で判定した運動負荷後の LVOT 圧較差は 50 mmHg 未満であった。このうち 4 例が、治験実施医療機関の判定結果に基づき、Week 24 に用量を増量したが、中央判定機関の判定結果は、それぞれ 40.45 mmHg、38.192 mmHg 、 34.34 mmHg 、 39.942 mmHg であった（MYK-461-007 Interim-3 CSR Appendix 16.2.6.1.12 及び Appendix 16.2.5.2）。4 例はいずれも投与中断となる事象、及び治験薬との関連ありと判定された有害事象は認められず、増量して治験薬の投与が継続された（MYK-461-007 Interim-3 CSR Appendix 16.2.6.1.6、Appendix 16.2.7.1）。19 例のうち残りの 5 例は、治験実施医療機関で判定した運動負荷後の LVOT 圧較差が 50 mmHg 未満であったのに対し、中央判定機関で判定した運動負荷後の LVOT 圧較差は 50 mmHg 以上であった。

Table 6.2.12.2-4: MYK-461-007 (EXPLORER-LTE Cohort): Differences in Site- and Central-Read Echocardiograms for Post-Exercise LVOT Gradient ≥ 50 or < 50 mmHg at Week 24 and Overall (ITT Population)

Site-Read Echocardiogram Study Visit	Central-Read Echocardiogram		
	≥ 50 mmHg n (%)	**< 50 mmHg n (%)**	**Total n (%)**
Week 24 Visit			
≥ 50 (mmHg)	63 (30.6)	14 (6.8)	77
< 50 (mmHg)	5 (2.4)	124 (60.2)	129
Total number of assessments	68	138	206
Week 36 Visit			
≥ 50 (mmHg)	0	0	0
< 50 (mmHg)	0	1 (100.0)	1
Total number of assessments	0	1	1
Week 48 Visit			
≥ 50 (mmHg)	0	0	0
< 50 (mmHg)	0	1 (100.0)	1
Total number of assessments	0	1	1
Week 60 Visit			
≥ 50 (mmHg)	0	0	0
< 50 (mmHg)	0	1 (100.0)	1
Total number of assessments	0	1	1
Discrepant Results	-	-	19 (9.1)
Total number of subjects	-	-	207
Subjects with discrepant results	-	-	19 (9.2)

Abbreviations: ITT = intention to treat; LTE = long-term extension; LVOT = left ventricular outflow tract
The discrepancy rate is defined as the sum of the discordant readings divided by the total number of readings where both central-read and site-read data are available.
A subject may contribute more than one event.
Source: MYK-461-007 Interim-3 CSR Table 14.2.4.3

治験実施医療機関及び中央判定機関による LVEF（50%以上又は 50%未満）の判定結果の比較を Table 6.2.12.2-5 に示す。

全体として、治験実施医療機関と中央判定機関による LVEF の判定結果は 98.7%で一致していた。治験薬投与期間中、32 例で 45 件の判定結果が異なっていた。6 件（6 例に各 1 件）は、治験実施医療機関で判定した LVEF が 50%未満であったのに対し、中央判定機関で判定した LVEF は 50%以上であった。このうち 3 例が治験実施医療機関の判定結果に基づき、治験薬の投与中断後、減量して再開し、3 例が治験薬の投与中断後、投与を永続的に中止した。残りの 39 件（17 例に各 1 件、6 例に各 2 件、2 例に各 3 件、1 例に 4 件）は、治験実施医療機関で判定した LVEF が 50%以上であったのに対し、中央判定機関で判定した LVEF は 50%未満であった（MYK-461-007 Interim-3 CSR Appendix 16.2.6.1.9 及び Appendix 16.2.5.2）。

Table 6.2.12.2-5: MYK-461-007 (EXPLORER-LTE Cohort): Differences in LVEF ≥ 50% or < 50% for Site-Read and Central-Read Echocardiograms by Overall (ITT Population)

Site-Read Echocardiogram Study Visit	Central-Read Echocardiogram		
	≥ 50% n (%)	< 50% n (%)	Total n (%)
Overall			
Total number of assessments			3460
Discrepant results			45 (1.3)
≥ 50%		39 (1.1)	
< 50%	6 (0.2)		
Total number of subjects			231
Subjects with discrepant reading			32 (13.9)

Abbreviations: ITT = intention to treat; LTE = long-term extension; LVEF = left ventricular ejection fraction
The discrepancy rate is defined as the sum of the discordant reads divided by the total number of reads where both central-read and site-read data are available.
A subject may contribute more than one event.
Qualitative reads may be considered for subjects with missing quantitative results.
Source: MYK-461-007 Interim-3 CSR Table 14.2.4.1

5)　運動負荷後の LVEF

Week 24 の安静時及び運動負荷後の LVEF を Table 6.2.12.2-6 に示す。

探索的に運動負荷後の左心室の反応を評価した。安静時及び運動負荷後に左室機能評価を受けた被験者は 151 例であった。Week 24 の LVEF の平均値（SD）は、安静時の 67.0192%（8.2240%）から運動負荷後に 73.4825%（7.4863%）に上昇した。同様に、Week 24 の左室一回拍出量（LVSV）も運動負荷により、安静時から 13.049%（17.438%）上昇した。

Table 6.2.12.2-6:　MYK-461-007 (EXPLORER-LTE Cohort): Resting and Post-Exercise LVEF at Week 24 (Central-Read Echocardiogram, ITT Population)

	N = 231			
Echocardiogram Parameter	**Baseline**	**Week 24 Resting**	**Week 24 Post-exercise**	**Absolute Percent Change of Week 24 Post-exercise from Week 24 Resting**
N[a]	151	151	151	151
LVEF (%), Mean (SD)	73.5388 (5.4383)	67.0192 (8.2240)	73.4825 (7.4863)	10.4099 (10.9015)
95% CI	72.66, 74.41	65.70, 68.34	72.28, 74.69	8.66, 12.16
LVSV (mL), Mean (SD)	51.992 (14.312)	46.209 (12.258)	51.587 (13.333)	13.049 (17.438)
95% CI	49.69, 54.29	44.24, 48.18	49.44, 53.73	10.24, 15.85

Abbreviations: CI = confidence interval; ITT = intention to treat; LTE = long-term extension; LVEF = left ventricular ejection fraction; LVSV = left ventricular stroke volume; SD = standard deviation

a Only subjects with non-missing value of both resting and post exercise parameter at Week 24 are included. Baseline is defined as last non-missing measurement prior to the first dose.
95% CI is calculated for the mean and based on normal approximation.
Source: MYK-461-007 Interim-3 CSR Table 14.2.1.5.3

6)　収縮期前方運動（SAM）及び僧帽弁逆流（MR）

欠測がなかった被験者における SAM 及び MR の有無を Table 6.2.12.2-7 に示す。

ベースライン時及び Week 24 に評価を受けた 221 例のうち、Week 24 に SAM を有していた被験者の割合は 33.9%であり、ベースライン（77.4%）から減少した。ベースライン時及び Week 48 に評価を受けた 220 例のうち、Week 48 に SAM を有していた被験者の割合は 19.5%であり、ベースライン（77.3%）から減少した。

ベースライン時及び Week 24 に評価を受けた 222 例のうち、Week 24 に MR を有していた被験者の割合は 82.9%であり、ベースライン（93.2%）から減少した。ベースライン時及び Week 48 に評価を受けた 219 例のうち、Week 48 に MR を有していた被験者の割合は 74.0%であり、ベースライン（93.2%）から減少した。

Table 6.2.12.2-7: MYK-461-007 (EXPLORER-LTE Cohort): Systolic Anterior Motion and Mitral Regurgitation for Subjects with Non-Missing Assessments (Central-Read Echocardiogram, ITT Population)

Echocardiographic Parameter	Study Visit			
	Week 24 N= 231 n (%)		Week 48 N= 231 n (%)	
	Baseline	Week 24	Baseline	Week 48
SAM, n	221	221	220	220
Yes, n (%)	171 (77.4)	75 (33.9)	170 (77.3)	43 (19.5)
No, n (%)	50 (22.6)	146 (66.1)	50 (22.7)	177 (80.5)
MR, n	222	222	219	219
Yes, n (%)	207 (93.2)	184 (82.9)	204 (93.2)	162 (74.0)
No, n (%)	15 (6.8)	38 (17.1)	15 (6.8)	57 (26.0)

Abbreviations: ITT = intention to treat; LTE = long-term extension; MR = mitral regurgitation; SAM = systolic anterior motion
Percentages for 'Yes' and 'No' are based on all non-missing data for each visit.
Last enrollment period was presented for subjects who enrolled more than once into the study.
Source: MYK-461-007 Interim-3 CSR Tables 14.2.1.6.1, 14.2.1.6.2

7) 拡張機能及び左房径

拡張機能に関連するドプラパラメータ及び左房容積係数（LAVI）並びにベースラインからの変化量を Table 6.2.12.2-8 に示す。

各パラメータは良好な経時的変化を示した。中隔側及び側壁側の E/e'は、ベースラインから Week 24 にかけて低下し、左室充満圧の低下と一貫していた。LAVI［平均値（SD）］はベースラインから Week 24 にかけて低下し［-5.0407 mL/m^2（8.6462 mL/m^2）］、拡張機能パラメータで認められた有益な傾向と一致していた。これらの改善（低下）は、Week 180 まで持続した。

Table 6.2.12.2-8: MYK-461-007 (EXPLORER-LTE Cohort): Baseline and Change from Baseline in Measures of Left Atrial Size and Diastolic Function by Study Visit (Central-Read Echocardiogram, ITT Population)

Resting Echocardiographic Parameter	N = 224			
	n	Actual	n	Change from Baseline
E/e´(septal), mean (SD)				
Baseline	225	20.233 (7.947)		NA
Week 4	211	17.597 (6.275)	205	-2.516 (5.715)
95% CI		16.75, 18.45		-3.30, -1.73

Table 6.2.12.2-8: MYK-461-007 (EXPLORER-LTE Cohort): Baseline and Change from Baseline in Measures of Left Atrial Size and Diastolic Function by Study Visit (Central-Read Echocardiogram, ITT Population)

Resting Echocardiographic Parameter	N = 224			
	n	Actual	n	Change from Baseline
Week 8	213	17.737 (7.024)	207	-2.419 (5.553)
95% CI		16.79, 18.69		-3.18, -1.66
Week 12	191	16.921 (6.404)	186	-2.762 (6.027)
95% CI		16.01, 17.84		-3.63, -1.89
Week 24	217	16.884 (6.867)	212	-3.025 (5.857)
95% CI		15.97, 17.80		-3.82, -2.23
Week 48	212	15.854 (6.185)	206	-4.232 (6.697)
95% CI		15.02, 16.69		-5.15, -3.31
Week 72	209	16.019 (5.913)	204	-3.991 (6.221)
95% CI		15.21, 16.83		-4.85, -3.13
Week 96	201	16.079 (6.182)	197	-4.034 (6.742)
95% CI		15.22, 16.94		-4.98, -3.09
Week 120	202	15.667 (6.087)	197	-4.389 (6.697)
95% CI		14.82, 16.51		-5.33, -3.45
Week 156	178	15.586 (5.703)	174	-4.635 (6.791)
95% CI		14.74, 16.43		-5.65, -3.62
Week 180	89	15.475 (6.822)	88	-5.345 (7.580)
95% CI		14.04, 16.91		-6.95, -3.74
E/e´(lateral), mean (SD)				
Baseline	224	14.78 (7.35)		NA
Week 4	8	10.98 (4.19)	8	-2.84 (6.13)
95% CI		7.47, 14.48		-7.96, 2.29
Week 8	4	8.88 (1.64)	4	-2.45 (2.50)
95% CI		6.27, 11.48		-6.43, 1.53
Week 12	2	14.50 (6.79)	2	2.25 (2.47)
95% CI		-46.49, 75.49		-19.99, 24.49
Week 24	214	11.63 (5.43)	208	-3.02 (5.44)
95% CI		10.90, 12.36		-3.77, -2.28
Week 48	209	11.13 (4.64)	204	-3.29 (5.27)
95% CI		10.50, 11.77		-4.02, -2.57
Week 72	204	11.56 (5.03)	198	-3.26 (6.68)
95% CI		10.87, 12.26		-4.20, -2.33

Table 6.2.12.2-8: MYK-461-007 (EXPLORER-LTE Cohort): Baseline and Change from Baseline in Measures of Left Atrial Size and Diastolic Function by Study Visit (Central-Read Echocardiogram, ITT Population)

Resting Echocardiographic Parameter	N = 224			
	n	Actual	n	Change from Baseline
Week 96	201	11.47 (4.81)	195	-3.08 (5.25)
95% CI		10.80, 12.14		-3.82, -2.34
Week 120	197	11.36 (5.77)	191	-3.21 (5.42)
95% CI		10.55, 12.17		-3.98, -2.44
Week 156	11	10.65 (3.70)	11	-4.24 (6.12)
95% CI		8.17, 13.14		-8.35, -0.13
Week 180	90	10.92 (6.20)	88	-5.09 (6.60)
95% CI		9.62, 12.22		-6.49, -3.69
LAVI (mL/m^2), mean (SD)				
Baseline	227	38.3102 (13.0022)		NA
Week 4	5	31.0414 (11.4278)	5	-4.2479 (4.7101)
95% CI		16.85, 45.23		-10.10, 1.60
Week 8	4	42.1404 (4.1950)	4	-2.8846 (12.3352)
95% CI		35.47, 48.82		-22.51, 16.74
Week 12	2	40.3649 (20.9442)	2	-8.7884 (12.0279)
95% CI		-147.81, 228.54		-116.85, 99.28
Week 24	218	33.2491 (12.8988)	215	-5.0407 (8.6462)
95% CI		31.53, 34.97		-6.20, -3.88
Week 48	216	31.9591 (11.6439)	213	-6.6381 (8.9635)
95% CI		30.40, 33.52		-7.85, -5.43
Week 72	214	32.5618 (12.1364)	211	-5.8603 (9.2416)
95% CI		30.93, 34.20		-7.11, -4.61
Week 96	211	32.3399 (11.0881)	208	-5.8164 (10.1149)
95% CI		30.84, 33.84		-7.20, -4.43
Week 120	204	33.0678 (11.3113)	201	-5.0088 (10.0156)
95% CI		31.51, 34.63		-6.40, -3.62
Week 156	16	33.6077(12.4072)	15	-7.1196 (9.5436)
95% CI		27.00, 40.22		-12.40, -1.83
Week 180	64	33.5788 (12.7916)	62	-5.5462 (9.6705)
95% CI		30.38, 36.77		-8.00, -3.09

Abbreviations: CI = confidence interval; E/e' = ratio of peak velocity of early diastolic transmitral flow (E) to peak velocity of early diastolic septal and lateral mitral annular motion (e'); ITT = intention to treat; LAVI = left atrial volume index; LTE = long-term extension; SAP = statistical analysis plan; SD = standard deviation

Baseline is defined as last non-missing measurement prior to the first dose.
All assessments are summarized by analysis visits per SAP.
95% CI is calculated for the mean and based on normal approximation.
Source: MYK-461-007 Interim-3 CSR Table 14.2.1.2

6.2.12.2.2 NYHA 心機能分類の変化

NYHA 心機能分類のベースラインからの変化を Table 6.2.12.2-9 に示す。Week 12 に被験者の過半数（58.5%）で NYHA 心機能分類の改善が認められ、改善は Week 180 まで持続した（MYK-461-007 Interim-3 CSR Table 14.2.2.1）。

Week 12 でNYHA心機能分類がベースラインから1度以上改善した被験者は195例中114例（58.5%）、2 度改善（ベースライン時は III 度、Week 12 は I 度）した被験者は 57 例中 11 例であった。Week 12 に NYHA 心機能分類がベースラインから悪化した被験者は 7 例であり、このうち I 度から II 度に悪化した被験者は 2 例、I 度から III 度に悪化した被験者は 1 例、II 度から III 度に悪化した被験者は 4 例であった。残りの 74 例は、ベースラインから Week 12 までNYHA心機能分類は変動しなかった。

Week 48 でNYHA心機能分類がベースラインから1度以上改善した被験者は224例中148例（66.1%）、2 度改善（ベースライン時は III 度、Week 48 は I 度）した被験者は 64 例中 17 例であった。Week 48 に NYHA 心機能分類がベースラインから悪化した被験者は 3 例であり、このうち I 度から II 度に悪化した被験者は 1 例、II 度から III 度に悪化した被験者は 2 例であった。残りの 73 例は、ベースラインから Week 48 まで NYHA 心機能分類は変動しなかった。

Week 180 でNYHA心機能分類がベースラインから1度以上改善した被験者は95例中74例（77.9%）、2 度改善（ベースライン時は III 度、Week 48 は I 度）した被験者は 27 例中 10 例であった。Week 180 に NYHA 心機能分類がベースラインから悪化した被験者は 1 例であり、II 度から III 度に悪化した。残りの 20 例は、ベースラインから Week 180 まで NYHA 心機能分類は変動しなかった。

Table 6.2.12.2-9: MYK-461-007 (EXPLORER-LTE Cohort): Shift in NYHA Function Classification by Study Visit (ITT Population)

Study Visit	EXPLORER-LTE Cohort N = 231 Baseline n (%)			
	Class I	Class II	Class III	Total
Week 12				
Class I	10 (5.1)	67 (34.4)	11 (5.6)	88 (45.1)
Class II	2 (1.0)	54 (27.7)	36 (18.5)	92 (47.2)
Class III	1 (0.5)	4 (2.1)	10 (5.1)	15 (7.7)
Class IV	0	0	0	0
Total	13 (6.7)	125 (64.1)	57 (29.2)	195 (100.0)

Table 6.2.12.2-9: MYK-461-007 (EXPLORER-LTE Cohort): Shift in NYHA Function Classification by Study Visit (ITT Population)

Study Visit	EXPLORER-LTE Cohort N = 231 Baseline n (%)			
	Class I	**Class II**	**Class III**	**Total**
Week 48				
Class I	13 (5.8)	93 (41.5)	17 (7.6)	123 (54.9)
Class II	1 (0.4)	51 (22.8)	38 (17.0)	90 (40.2)
Class III	0	2 (0.9)	9 (4.0)	11 (4.9)
Class IV	0	0	0	0
Total	14 (6.3)	146 (65.2)	64 (28.6)	224 (100.0)
Week 120				
Class I	8 (3.8)	92 (44.0)	21 (10.0)	121 (57.9)
Class II	1 (0.5)	46 (22.0)	35 (16.7)	82 (39.2)
Class III	0	2 (1.0)	4 (1.9)	6 (2.9)
Class IV	0	0	0	0
Total	9 (4.3)	140 (67.0)	60 (28.7)	209 (100.0)
Week 156				
Class I	6 (3.2)	72 (38.5)	22 (11.8)	100 (53.5)
Class II	3 (1.6)	47 (25.1)	31 (16.6)	81 (43.3)
Class III	0	2 (1.1)	4 (2.1)	6 (3.2)
Class IV	0	0	0	0
Total	9 (4.8)	121 (64.7)	57 (30.5)	187 (100.0)
Week 180				
Class I	4 (4.2)	49 (51.6)	10 (10.5)	63 (66.3)
Class II	0	14 (14.7)	15 (15.8)	29 (30.5)
Class III	0	1 (1.1)	2 (2.1)	3 (3.2)
Class IV	0	0	0	0
Total	4 (4.2)	64 (67.4)	27 (28.4)	95 (100.0)

Abbreviations: ITT = intention to treat; LTE = long-term extension; NYHA = New York Heart Association; SAP = statistical analysis plan
Baseline is defined as last non-missing measurement prior to the first dose.
All assessments are summarized by analysis visits per SAP.
Percentages are based on number of subjects with non-missing data.
Source: MYK-461-007 Interim-3 CSR Table 14.2.2.5.2

6.2.12.2.3 NT-proBNP の推移

NT-proBNP のベースラインからの変化及びベースラインに対する各時点の NT-proBNP の比を Table 6.2.12.2-10 に示す。

NT-proBNP は、mavacamten の投与開始から Week 4 までに速やかに低下し、mavacamten の効果は Week 180 まで持続した。Week 180 の NT-proBNP は 75%超の被験者でベースラインと比べて 75%以上低下し、これらの被験者に心臓壁応力の低下が示された（MYK-461-007 Interim-3 CSR Table 14.2.3.4）。

Table 6.2.12.2-10: MYK-461-007 (EXPLORER-LTE Cohort): NT-proBNP Change from Baseline by Study Visit (ITT Population)

Study Visit	Absolute Value (ng/mL)	Ratio to Baseline
Baseline, n	230	
Geometric Mean (CV%)	690.94 (177.76)	NA
Median (Q1, Q3)	766.00 (323.00, 1593.00)	NA
Week 4, n	217	217
Geometric Mean (CV%)	239.69 (171.31)	0.35 (78.92)
Median (Q1, Q3)	232.00 (113.00, 490.00)	0.38 (0.21, 0.54)
Week 8	216	215
Geometric Mean (CV%)	251.23 (197.14)	0.36 (86.48)
Median (Q1, Q3)	240.00 (112.50, 568.50)	0.38 (0.22, 0.58)
Week 12, n	197	196
Geometric Mean (CV%)	213.36 (179.31)	0.32 (112.60)
Median (Q1, Q3)	184.00 (110.00, 478.00)	0.35 (0.17, 0.60)
Week 24, n	217	216
Geometric Mean (CV%)	205.19 (183.38)	0.30 (141.58)
Median (Q1, Q3)	185.00 (86.00, 478.00)	0.35 (0.15, 0.60)
Week 48, n	215	214
Geometric Mean (CV%)	167.48 (143.06)	0.25 (145.03)
Median (Q1, Q3)	157.00 (76.00, 316.00)	0.28 (0.12, 0.49)
Week 72, n	198	197
Geometric Mean (CV%)	161.86 (149.01)	0.22 (164.31)
Median (Q1, Q3)	156.50 (77.00, 306.00)	0.21 (0.09, 0.49)
Week 96, n	210	209
Geometric Mean (CV%)	143.05 (164.75)	0.21 (159.37)
Median (Q1, Q3)	127.00 (61.00, 318.00)	0.20 (0.10, 0.48)

Table 6.2.12.2-10: MYK-461-007 (EXPLORER-LTE Cohort): NT-proBNP Change from Baseline by Study Visit (ITT Population)

Study Visit	Absolute Value (ng/mL)	Ratio to Baseline
Week 120, n	204	203
Geometric Mean (CV%)	150.79 (160.41)	0.22 (143.31)
Median (Q1, Q3)	149.50 (71.00, 279.00)	0.23 (0.10, 0.48)
Week 156, n	180	179
Geometric Mean (CV%)	166.17 (160.28)	0.22 (185.35)
Median (Q1, Q3)	157.00 (77.00, 305.00)	0.24 (0.09, 0.50)
Week 180, n	89	88
Geometric Mean (CV%)	134.19 (158.91)	0.18 (171.51)
Median (Q1, Q3)	118.00 (58.00, 304.00)	0.19 (0.07, 0.42)

Abbreviations: CV = coefficient of variation; ITT = intention to -treat; LTE = long-term extension; NT-proBNP = N-terminal pro brain natriuretic peptide; Q = quartile; SAP = statistical analysis plan
Baseline is defined as last non-missing measurement prior to the first dose.
All assessments are summarized by analysis visits per SAP.
Only pre-exercise assessments are presented.
Source: MYK-461-007 Interim-3 CSR Table 14.2.3.1

6.2.12.3 安全性

6.2.12.3.1 曝露状況

試験期間の平均値（SD）は 167.416（38.129）週間、mavacamten の 1 日投与量は 7.134（3.951）mg であり、全体の曝露期間は 744.40 人年であった。治験薬の投与中断で調整した曝露期間と同程度（739.46 人年）であったことから、治験薬投与の遵守状況は良好であり、治験薬の投与中断は比較的少ない又は中断期間が短かったことが示された。全ての被験者で、治験薬の投与遵守率が 80%以上であった［平均値（SD）：98.766%（3.268%）］（MYK-461-007 Interim-3 CSR Table 14.1.5.1）。

EXPLORER-LTE コホートの全ての被験者が Day 1 に 5 mg で治験薬の投与を開始し、231 例中 230 例が Week 4 の来院を完了した（Table 6.2.12.3-1）。治験実施計画書に規定された用量調節基準（治験実施医療機関の心エコー検査で判定された VLVOT 圧較差が 30 mmHg 以下）に従って、Week 4 に 108 例（47.0%）が 5 mg から 2.5 mg に減量した。Week 8 に 91 例（39.6%）が 10 mg に増量し、Week 12 に 42 例（18.4%）が 15 mg に増量した。

EXPLORER-LTE コホートの 231 例のうち、データカットオフ日までに 185 例が Week 156、99 例が Week 180、28 例が Week 204 の来院を実施した。

Table 6.2.12.3-1: MYK-461-007 (EXPLORER-LTE Cohort): Mavacamten Dose by Study Visit (Safety Population)

Daily Dose	Study Visit, n (%)						
	Day 1 N = 231	**Week 4 N = 230**	**Week 8 N = 230**	**Week 12 N = 228**	**Week 16 N = 225**	**Week 24 N = 225**	**Week 36 N = 225**
2.5 mg	0	108 (47.0)	111 (48.3)	110 (48.2)	105 (46.7)	75 (33.3)	65 (28.9)
5 mg	231 (100.0)	116 (50.4)	25 (10.9)	16 (7.0)	21 (9.3)	51 (22.7)	56 (24.9)
10 mg	0	3 (1.3)	91 (39.6)	59 (25.9)	53 (23.6)	59 (26.2)	63 (28.0)
15 mg	0	0	1 (0.4)	42 (18.4)	41 (18.2)	39 (17.3)	37 (16.4)
Missing	0	3 (1.3)	2 (0.9)	1 (0.4)	5 (2.2)	1 (0.4)	4 (1.8)
Daily Dose	**Week 48 N = 224**	**Week 60 N = 222**	**Week 72 N = 219**	**Week 84 N = 217**	**Week 96 N = 215**	**Week 108 N = 211**	**Week 120 N = 210**
2.5 mg	64 (28.6)	61 (27.5)	57 (26.0)	54 (24.9)	54 (25.1)	52 (24.6)	50 (23.8)
5 mg	57 (25.4)	60 (27.0)	59 (26.9)	58 (26.7)	55 (25.6)	53 (25.1)	54 (25.7)
10 mg	66 (29.5)	63 (28.4)	64 (29.2)	67 (30.9)	66 (30.7)	66 (31.3)	65 (31.0)
15 mg	35 (15.6)	35 (15.8)	37 (16.9)	36 (16.6)	38 (17.7)	36 (17.1)	37 (17.6)
Missing	2 (0.9)	3 (1.4)	2 (0.9)	2 (0.9)	2 (0.9)	4 (1.9)	4 (1.9)
Daily Dose	**Week 132 N = 207**	**Week 144 N = 202**	**Week 156 N = 185**	**Week 180 N = 99**	**Week 204 N = 28**	**Week 228 N = 1**	
2.5 mg	52 (25.1)	50 (24.8)	44 (23.8)	24 (24.2)	6 (21.4)	0	
5 mg	52 (25.1)	52 (25.7)	50 (27.0)	30 (30.3)	10 (35.7)	1 (100.0)	
10 mg	65 (31.4)	61 (30.2)	56 (30.3)	28 (28.3)	7 (25.0)	0	
15 mg	37 (17.9)	36 (17.8)	34 (18.4)	12 (12.1)	5 (17.9)	0	
Missing	1 (0.5)	3 (1.5)	1 (0.5)	5 (5.1)	0	0	

N = the number of subjects with a visit scheduled.
Percentages are based on subjects that had each scheduled visit.
Missing displays the number of subjects that had visit scheduled but missing dose at the visit.
Last enrollment period was presented for subjects who enrolled more than once into the study.
Source: MYK-461-007 Interim-3 CSR Table 14.1.5.3.1

6.2.12.3.2　治験実施計画書で規定した基準による治験薬の投与中止、投与中断

データカットオフ日時点で、治験薬投与中に治験実施医療機関の判定により安静時 LVEF が 50%未満（範囲：30%～48%）に低下し、投与中断基準に該当した被験者は 20 例（8.7%）であった。LVEF 低下の治験薬の投与中断基準に該当した 20 例のうち、5 例が治験薬の投与を中止し、14 例が治験薬の中断後、減量して再開した。14 例中 2 例は、それぞれ 2 回、LVEF の 50%未満への低下が認められ、このうち 1 例は 2 回とも治験薬を減量して再開し、1 例は 1 回目に減量して再開し、2 回目に治験薬の投与を中止した。残りの 1 例は、LVEF が 50%未満に低下した際、既に治験薬の投与を中止していた（MYK-461-007 Interim-3 CSR Table 14.2.4.5、Appendix 16.2.6.1.14 及び Appendix 16.2.5.2）。

6.2.12.3.3　有害事象

1)　有害事象の概要

試験期間中に EXPLORER-LTE コホートで認められた有害事象の概要を Table 6.2.12.3-2 に示す。

Table 6.2.12.3-2:　MYK-461-007: Overall Treatment-Emergent Adverse Events Summary (Safety Population)

	EXPLORER-LTE Cohort N = 231
Total number of events	
TEAEs	1870
SAEs	117
Study Drug Related TEAEs	128
Study Drug Related SAEs	10
Subjects with any	n (%)
TEAE	228 (98.7)
SAEs	63 (27.3)
Study Drug Related TEAEs	54 (23.4)
Study Drug Related SAEs	10 (4.3)
Treatment Interruption Due to TEAEs	36 (15.6)
Treatment Discontinuation Due to TEAEs	13 (5.6)
Study Discontinuation Due to TEAEs[a, b]	9 (3.9)
TEAE Leading to Death	5 (2.2)

Abbreviations: LTE = long-term extension; SAEs = serious adverse events; TEAEs = treatment-emergent adverse events

a One subject with AE leading to study discontinuation did not permanently discontinue the study per disposition.
b Subjects with TEAE leading to study discontinuation may have reasons other than Adverse Event entered as reason for study discontinuation under disposition (eg. Death, Stopping Criteria Met, or Other).
MedDRA Version: 26.0.
If relatedness of an adverse event was missing, the AE was reported as 'Related'.
Treatment-Emergent Adverse Event is defined as the period from the first administration of study drug to the last administration of study drug + 56 days.

Source: MYK-461-007 Interim-3 CSR Table 14.3.1.1

比較的よくみられる有害事象

試験期間中に EXPLORER-LTE コホートで認められた全ての有害事象の表を Appendix 12 に示す。

有害事象は 228 例（98.7%）に 1870 件報告された（Table 6.2.12.3-2）。最も多く認められた有害事象は、COVID-19（92 例、39.8%）であり、次いで浮動性めまい（41 例、17.7%）、上咽頭炎及び高血圧（36 例、15.6%）、心房細動（33 例、14.3%）、疲労（29 例、12.6%）、背部痛及び関節痛（各 24 例、10.4%）、頭痛及び呼吸困難（各 23 例、10.0%）であった（MYK-461-007 Interim-3 CSR Table 14.3.1.1.1）。

治験薬との関連ありと判定された有害事象（副作用）

試験期間中に EXPLORER-LTE コホートで認められた治験薬との関連ありと判定された有害事象の表を Appendix 13 に示す。

治験薬との関連ありと判定された有害事象は 54 例（23.4%）に 128 件報告された（Table 6.2.12.3-2）。最も多く認められた治験薬との関連ありと判定された有害事象は、駆出率減少（12 例、5.2%）であり、次いで心房細動（6 例、2.6%）、第一度房室ブロック、疲労及び呼吸困難（各 5 例、2.2%）であった（MYK-461-007 Interim-3 CSR Table 14.3.1.1.2）。

重症度別の有害事象

ほとんどの有害事象は重症度が軽度又は中等度（1789/1870 件、95.7%）であり、重度の有害事象は 77 件（4.1%）認められた（MYK-461-007 Interim-3 CSR Table 14.3.1.1.4）。重度の有害事象は 39 例（16.9%）に報告され、2 例以上に発現した重度の有害事象は、心房細動（7 例、3.0%）、駆出率減少（5 例、2.2%）、心不全及び尿路感染（各 3 例、1.3%）、急性腎障害、急性心筋梗塞、心房粗動、肺炎及び尿管結石症（各 2 例、0.9%）であった。死亡に至った有害事象は 5 例（2.2%）に認められた（6.2.12.3.4 項）。

6.2.12.3.4 死亡及び重篤な有害事象

死亡

死亡は 5 例（2.2%）に報告され（Table 6.2.12.3-2）、いずれも治験薬との関連なしと判定された。4 例に発現した死亡に至った有害事象は、急性心筋梗塞、心停止、脳出血及び細菌性心内膜炎（各 1 例）であった。1 例は複数の有害事象（胆管拡張、胆管炎、急性胆嚢炎及び肝転移）により死亡した（MYK-461-007 Interim-3 CSR Table 14.3.2.1.1、Appendix 16.2.7.2）。

その他の重篤な有害事象

全体として、重篤な有害事象は 63 例（27.3%）に 117 件認められた（Table 6.2.12.3-2）。心臓関連の重篤な有害事象は 24 例（10.4%）に報告され、その内訳は心房細動（14 例、6.1%）、心不全（5 例、2.2%）、急性心筋梗塞（3 例、1.3%）、心房粗動（2 例、0.9%）、狭心症、不整脈、心停止、伝導障害、冠動脈疾患、心臓内血栓、左室機能不全及び心嚢液貯留（1 例、0.4%）（MYK-461-007 Interim-3 CSR Table 14.3.2.2.1）。治験薬との関連ありと判定された重篤な有害事象は、10 例（4.3%）に認められた。

6.2.12.3.5 重要な有害事象

投与中止に至った有害事象

治験薬の投与中止に至った有害事象は 13 例（5.6%）に認められた（Table 6.2.12.3-2）。最も多く認められた治験薬の投与中止に至った有害事象は、駆出率減少（3 例、1.3%）であり、次いで急性心筋梗塞（2 例、0.9%）であった（MYK-461-007 Interim-3 CSR Table 14.3.2.3.2）。

6.2.12.3.6 器官別又は症候群別の有害事象

特に注目すべき有害事象

注目すべき有害事象として、症候性過量投与、妊娠、LVEF の低下（30%以下）（治験実施医療機関で測定した心エコー検査により判定）を治験実施計画書に規定した。特に注目すべき有害事象の発現状況は以下のとおりであった（Table 6.2.12.3-3）。

- 過量投与は 43 例（18.6%）に報告された。うち 3 例（1.3%）は症候性であった。
- LVEF の低下（30%未満）は 1 例（0.4%）に報告され、症候性であった。
- 妊娠した被験者はいなかった。男性被験者のパートナーの妊娠が 1 件報告され、帝王切開により健康な満期児を出産した。

Table 6.2.12.3-3: MYK-461-007: Summary of AESIs (Safety Population)

Criteria	EXPLORER-LTE Cohort N = 231 n (%)
Total Number of AESI	69
Subjects with Any Protocol-Defined AESI	44 (19.0)
LVEF at Rest ≤ 30%	1 (0.4)
Symptomatic	1 (0.4)
Overdose	43 (18.6)
Symptomatic	3 (1.3)
Frequency of AESI in a Single Subject	

Table 6.2.12.3-3: MYK-461-007: Summary of AESIs (Safety Population)

Criteria	EXPLORER-LTE Cohort N = 231 n (%)
LVEF at Rest ≤ 30%	
1	1 (0.4)
Overdose	
1	24 (10.4)
2	14 (6.1)
3	4 (1.7)
4	1 (0.4)

Abbreviations: AESI = adverse event of special interest; LTE = long-term extension; LVEF = Left Ventricular Ejection Fraction
MedDRA Version: 26.0.
Treatment-Emergent Adverse Event is defined as the period from the first administration of study drug to the last administration of study drug + 56 days.
n = number of subjects reporting at least one Treatment-Emergent Adverse Event in that category.
Source: MYK-461-007 Interim-3 CSR Table 14.3.2.4.5 (Total number of AESI); Table 14.3.2.4.1

<u>イベント判定された有害事象</u>

CEAC によりイベント判定された事象を以下に示す。

イベント判定された有害事象は、63 例に 114 件発現した。そのうち 4 件［急性心筋梗塞、心停止、脳出血及び細菌性心内膜炎（各 1 例）］は心血管死、94 件は入院の定義に該当した。94 件の入院のうち、54 件は非 CV イベントによる入院、40 件は CV イベントによる入院であった（MYK-461-007 Interim-3 CSR Table 14.3.2.4.5 及び Appendix 16.2.7.6.1）。

<u>臨床的に注目すべき事象</u>

臨床的に注目すべき事象の発現状況は以下のとおりであった（Table 6.2.12.3-4）。

EXPLORER-LTE コホートでは、臨床的に注目すべき事象が 161 例（69.7%）に報告された。最も多く報告された臨床的に注目すべき事象は、浮動性めまい（41 例、17.7%）であり、次いで心房細動（33 例、14.3%）、下痢（16 例、6.9%）、心不全（14 例、6.1%）であった。MACE は 12 例（5.2%）に認められた。

治験薬との関連ありと判定された、心血管関連の臨床的に注目すべき事象は 28 例（12.1%）に認められ、内訳は、駆出率減少（12 例）、心房細動（6 例）、浮動性めまい（4 例）、失神寸前の状態、心不全、心電図 QT 延長（各 3 例）、心房粗動（2 例）、心室性頻脈（1 例）であった。治験薬との関連ありと判定された MACE は認められなかった（MYK-461-007 Interim-3 CSR Table 14.3.2.4.3）。

最も多く報告された心血管関連の重篤な臨床的に注目すべき事象は、心房細動（14 例、6.1%）であり、次いで心不全及び駆出率減少（各 5 例、2.2%）（MYK-461-007 Interim-3 CSR Table 14.3.2.4.4）であった。

Table 6.2.12.3-4: MYK-461-007: TEAEs Resulting by Events of Clinical Interest (ECI) in ≥ 2 Subjects (Safety Population)

ECI Categories Preferred Term	EXPLORER-LTE Cohort N = 231 n (%)
Total Number of TEAEs for ECI	433
Number of Subjects with at Least One TEAE for ECI	161 (69.7)
心血管イベント：MACE-SMQ	12 (5.2)
急性心筋梗塞	3 (1.3)
心血管イベント：心房細動および心房粗動	38 (16.5)
心房細動	33 (14.3)
心房粗動	9 (3.9)
心血管イベント：失神又は失神寸前の状態（broad）	49 (21.2)
浮動性めまい	41 (17.7)
失神寸前の状態	10 (4.3)
失神	4 (1.7)
低血圧	2 (0.9)
心血管イベント：失神又は失神寸前の状態（narrow）	14 (6.1)
失神寸前の状態	10 (4.3)
失神	4 (1.7)
心血管イベント：心不全	27 (11.7)
駆出率減少	13 (5.6)
心不全	14 (6.1)
心血管イベント：QTc 間隔延長	3 (1.3)
心電図 QT 延長	3 (1.3)
腎機能異常に関連する事象	4 (1.7)
急性腎障害	3 (1.3)
肝機能異常に関連する事象	5 (2.2)
脂肪肝	2 (0.9)

Table 6.2.12.3-4: MYK-461-007: TEAEs Resulting by Events of Clinical Interest (ECI) in ≥ 2 Subjects (Safety Population)

ECI Categories Preferred Term	EXPLORER-LTE Cohort N = 231 n (%)
心血管イベント：心室性頻脈性不整脈	14 (6.1)
心室性頻脈	10 (4.3)
心室性期外収縮	4 (1.7)
心血管イベント：低血圧	2 (0.9)
低血圧	2 (0.9)
消化器系異常に関連する事象	50 (21.6)
下痢	16 (6.9)
便秘	12 (5.2)
悪心	10 (4.3)
腹痛	6 (2.6)
嘔吐	7 (3.0)
腹部不快感	6 (2.6)
腹部膨満	3 (1.3)
上腹部痛	6 (2.6)
非心臓性胸痛	5 (2.2)
排便回数増加	2 (0.9)
転倒に関連する事象	90 (39.0)
事故および損傷	52 (22.5)
転倒	11 (4.8)
挫傷	5 (2.2)
皮膚裂傷	6 (2.6)
靭帯捻挫	5 (2.2)
足骨折	5 (2.2)
四肢損傷	4 (1.7)
肉離れ	4 (1.7)
交通事故	4 (1.7)
頭部損傷	2 (0.9)
関節損傷	3 (1.3)
肋骨骨折	3 (1.3)

Table 6.2.12.3-4: MYK-461-007: TEAEs Resulting by Events of Clinical Interest (ECI) in ≥ 2 Subjects (Safety Population)

ECI Categories Preferred Term	EXPLORER-LTE Cohort N = 231 n (%)
歯牙破折	3 (1.3)
剥離骨折	2 (0.9)
顔面骨骨折	2 (0.9)
筋断裂	2 (0.9)
外傷性骨折	2 (0.9)
浮動性めまい	43 (18.6)
浮動性めまい	41 (17.7)
体位性めまい	2 (0.9)
転倒	11 (4.8)
転倒	11 (4.8)
失神又は失神寸前の状態（narrow）	14 (6.1)
失神寸前の状態	10 (4.3)
失神	4 (1.7)
協調運動及び平衡障害	5 (2.2)
平衡障害	3 (1.3)
眼振	2 (0.9)
過敏症	26 (11.3)
発疹	9 (3.9)
湿疹	3 (1.3)
アレルギー性皮膚炎	2 (0.9)

Abbreviations: AE = adverse event; BP = blood pressure; ECI = events of clinical interest; LTE = long-term extension; LVEF = left ventricular ejection fraction; MACE = major adverse cardiovascular events; QTc = corrected QT interval; TEAE = treatment-emergent adverse event.
MedDRA Version: 26.0.
Treatment-Emergent Adverse Event is defined as the period from the first administration of study drug to the last administration of study drug + 56 days.
n = number of subjects reporting at least one TEAE in that category.
At each level of summarization, a subject was counted only once if the subject reported one or more events.
Percentages are based on the number of patients in each treatment group.
Source: MYK-461-007 Interim-3 CSR Table 14.3.2.4.2

その他の重要な注目すべき事象

特に注目すべき有害事象及び臨床的に注目すべき事象と判定された事象に加え、心室性頻脈性不整脈、ICD 治療及び蘇生された心停止の事象も注目すべき事象として治験実施計画書に規定された。

ICD 治療を受けた被験者の 9 例にベースライン時の非持続性心室頻拍（NSVT）、32 例にベースライン以降の NSVT が報告された（MYK-461-007 Interim-3 CSR Table 14.3.4.1.6）。

データカットオフ日までに、心停止の事象が 1 例に報告された（MYK-461-007 Interim-3 CSR Table 14.3.2.1.1）。

6.2.12.3.7　臨床検査

COVID-19 の影響により治験実施医療機関への来院ではなく電話連絡により評価を実施したため、臨床検査値の評価被験者数は減少した。

1)　血液学的検査、血液生化学検査、尿検査

血液学的検査の中央値に臨床的に意味のある変動は認められず、基準範囲外の値が単発的に認められたものの、持続しなかった。EXPLORER-LTE コホートの 5 例に貧血が発現した。血液生化学検査の中央値では、観察期間中に臨床的に意味のある又は持続的な臨床検査値の変動は認められなかった。尿検査では、mavacamten と関連した変動を示唆する結果は認められなかった（MYK-461-007 Interim-3 CSR 8.7.1 項、8.7.2 項及び 8.7.3 項）。

2)　薬物性肝障害

- 総ビリルビン（TBL）が ULN の 1.5 倍超に上昇した被験者は 6 例（2.6%）、2 倍超に上昇した被験者は 5 例（2.2%）であった（MYK-461-007 Interim-3 CSR Table 14.3.4.1.5）。
- ALT が ULN の 3 倍超に上昇した被験者は 3 例（1.3%）、10 倍超に上昇した被験者は 1 例（0.4%）であった。
- AST が ULN の 3 倍超に上昇した被験者は 1 例（0.4%）、10 倍超に上昇した被験者は 1 例（0.4%）であった。
- 観察期間中に ALP が ULN の 1.5 倍超に上昇した被験者は 4 例（1.7%）であった。

ALT、AST 及び TBL 値が Hy's Law の定義（ALT 又は AST が ULN の 3 倍超、かつ同時に又は後発して TBL が ULN の 2 倍超に上昇）に基づいた、潜在的な薬物性肝障害（DILI）の定義に該当した被験者は 1 例（0.4%）であった（MYK-461-007 Interim-3 CSR Figure 14.3.4.1）。これらの変動は治験薬との関連なしと判定された。

3)　腎機能

Week 180 までの血清クレアチニン値の中央値は、ベースライン（0.800 mg/dL）と大きく変わらず、評価被験者数が 90 例以上の評価時点ではいずれも 0.800 mg/dL であった（MYK-461-007 Interim-3 CSR Table 14.3.4.1.2）。

観察期間中に急性腎障害が 3 例、慢性腎臓病の悪化が 1 例に認められた。このうち 2 例に発現した急性腎障害は重篤と判定された。いずれの事象も治験薬との関連なしと判定され、転帰は回復であった（MYK-461-007 Interim-3 CSR Appendix 16.2.7.1）。

6.2.12.3.8 その他の安全性評価項目

1) 心電図

全体として、臨床的に重要なベースラインからの QTcF 間隔の延長はみられなかった（MYK-461-007 Interim-3 CSR Table 14.3.4.2.1）。

QTcF 間隔が 450 ms を超えた被験者は 130 例（56.3%）、このうち 500 ms を超えた被験者は 9 例（3.9%）であった。QTcF 間隔の最大値がベースラインから 30 ms 以上延長した被験者は 57 例（24.7%）であり、60 ms 以上延長した被験者は 9 例（3.9%）であった（MYK-461-007 Interim-3 CSR Table 14.3.4.2.2）。QTcF 間隔が 500 ms を超えた被験者のうち、有害事象として、2 例に QTcF 間隔延長が報告され、治験薬との関連ありと判定された。また、1 例に心房細動が報告され、治験薬との関連なしと判定された（MYK-461-007 Interim-3 CSR Appendix 16.2.7.1 及び Appendix 16.2.8.2.4）。

2) バイタルサイン

全体として、バイタルサインに臨床的に意味のある変動は認められなかった（MYK-461-007 Interim-3 CSR Table 14.3.4.3.1）。基準範囲外の値が単発的に認められ、持続しなかった（MYK-461-007 Interim-3 CSR Appendix 16.2.8.3 及び Appendix 16.2.8.4）。バイタルサインに関連した有害事象は認められなかった。

6.2.12.4 薬物動態／薬力学

Week 4～Week 260 までの期間、血漿中薬物トラフ濃度は大部分の被験者で 700 ng/mL 以下であった（Table 6.2.12.4-1）。

Table 6.2.12.4-1: MYK-461-007 (EXPLORER-LTE Cohort): Distribution of Pre-Dose Mavacamten Plasma Concentration Over Time (PK Population)

Mavacamten Ctrough category (ng/mL)	Study Visit – EXPLORER-LTE Cohort							
	Wk 4 N = 225 n (%)	Wk 8 N = 225 n (%)	Wk 12 N = 224 n (%)	Wk 16 N = 223 n (%)	Wk 24 N = 222 n (%)	Wk 36 N = 224 n (%)	Wk 48 N = 221 n (%)	Wk 60 N = 217 n (%)
< 350	194 (86.2)	200 (88.9)	163 (72.8)	145 (65.0)	144 (64.9)	135 (60.3)	122 (55.2)	122 (56.2)
≥ 350 to ≤ 700	30 (13.3)	24 (10.7)	50 (22.3)	58 (26.0)	61 (27.5)	74 (33.0)	79 (35.7)	77 (35.5)
> 700 to < 1000	1 (0.4)	1 (0.4)	11 (4.9)	17 (7.6)	14 (6.3)	13 (5.8)	17 (7.7)	17 (7.8)
≥ 1000	0	0	0	3 (1.3)	3 (1.4)	2 (0.9)	1 (0.5)	0
Missing	0	0	0	0	0	0	2 (0.9)	1 (0.5)

Table 6.2.12.4-1: MYK-461-007 (EXPLORER-LTE Cohort): Distribution of Pre-Dose Mavacamten Plasma Concentration Over Time (PK Population)

	Wk 72 N = 217 n (%)	Wk 84 N = 217 n (%)	Wk 96 N = 212 n (%)	Wk 108 N = 208 n (%)	Wk 120 N = 208 n (%)	Wk 132 N = 204 n (%)	Wk 144 N = 201 n (%)	Wk 156 N = 184 n (%)
< 350	111 (51.2)	111 (51.2)	108 (50.9)	95 (45.7)	98 (47.1)	96 (47.1)	92 (45.8)	88 (47.8)
≥ 350 to ≤ 700	88 (40.6)	84 (38.7)	82 (38.7)	88 (42.3)	91 (43.8)	92 (45.1)	91 (45.3)	81 (44.0)
> 700 to < 1000	16 (7.4)	21 (9.7)	22 (10.4)	23 (11.1)	18 (8.7)	14 (6.9)	17 (8.5)	14 (7.6)
≥ 1000	1 (0.5)	0	0	2 (1.0)	1 (0.5)	2 (1.0)	1 (0.5)	1 (0.5)
Missing	1 (0.5)	1 (0.5)	0	0	0	0	0	0

	Wk 180 N = 95 n (%)	Wk 204 N = 28 n (%)	Wk 252/EOT/ET N = 9 n (%)	Wk 260/EOS N = 4 n (%)
< 350	43 (45.3)	11 (39.3)	6 (66.7)	3 (75.0)
≥ 350 to ≤ 700	46 (48.4)	13 (46.4)	1 (11.1)	0
> 700 to < 1000	6 (6.3)	3 (10.7)	0	0
≥ 1000	0	0	0	0
Missing	0	1 (3.6)	2 (22.2)	1 (25.0)

Abbreviations: EOS = end of study; EOT/ET = end of treatment/early termination; LTE = long-term extension; PK = pharmacokinetics, Wk = Week
Percentages are based on the number of subjects with non-missing data.
Day 1 pre-dose and post-dose was removed in Amendment [redacted].
Last enrollment period is presented for subjects who enrolled more than once into the study.
Source: MYK-461-007 Interim-3 CSR Table 14.4.1.3

6.3 MYK-461-008 試験（評価資料：モジュール 5.3.5.2-4）

6.3.1 試験の標題

An Open-label Extension Study of Mavacamten (MYK-461) in Adults with Symptomatic Obstructive Hypertrophic Cardiomyopathy Previously Enrolled in Study MYK-461-004 (PIONEER-HCM)

6.3.2 治験実施施設及び地域

4 施設（米国）

6.3.3 試験期間

試験開始日（最初の被験者の登録日）：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日

データカットオフ日：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日

6.3.4 試験の相

第 2 相

6.3.5 目的

6.3.5.1 主要目的

症候性閉塞性肥大型心筋症（oHCM）患者を対象に、mavacamten（開発コード：BMS-986427 又は MYK-461）の長期安全性及び忍容性を評価する

6.3.5.2 副次目的

- 症候性 oHCM 患者を対象に、以下の項目に対する mavacamten の長期的効果を評価する：
  - 左室流出路閉塞（LVOTO）
  - 心機能
  - oHCM の症状
- 母集団薬物動態解析のために、症候性 oHCM 患者に mavacamten を投与したときの mavacamten の血漿中濃度を測定する

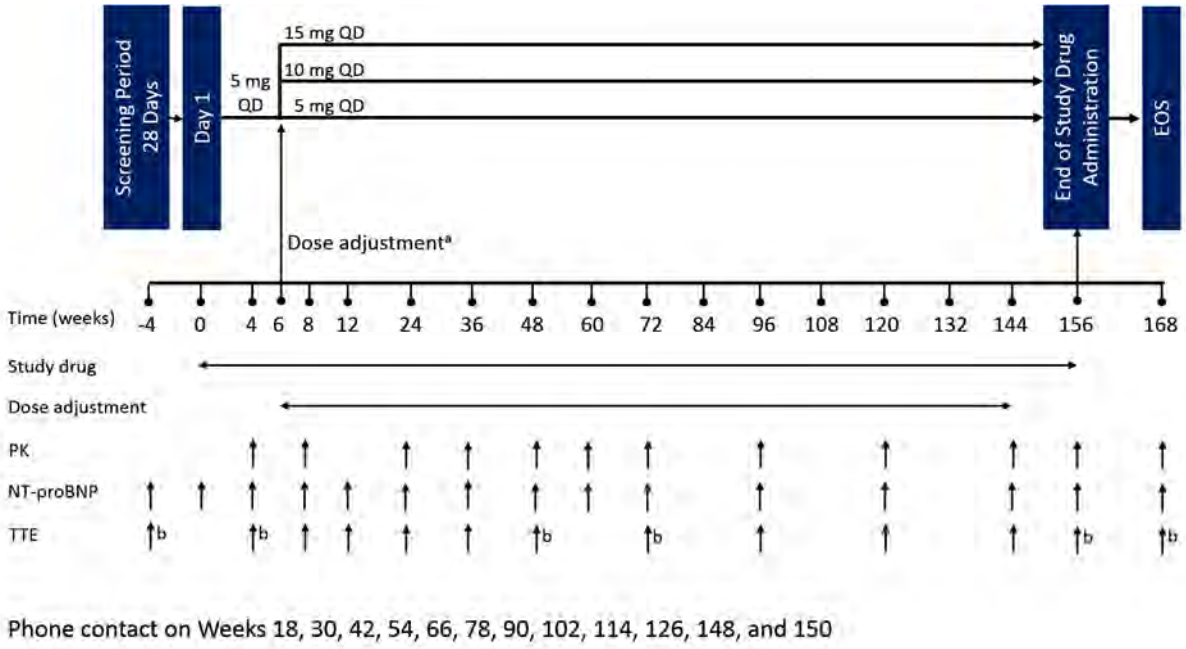
6.3.6 試験デザイン

本試験は oHCM 患者を対象として mavacamten の長期安全性及び忍容性を評価することを目的とした現在実施中の第 2 相、多施設共同、オープンラベル、継続投与試験である。本書では、中間解析の結果を示す。試験デザインの概略を Figure 6.3.6-1 に示す。

本試験は、スクリーニング期間（28 日間：Day - 28～Day - 1）、投与期間（156 週間：Day 1～Week 156）及び追跡調査期間（12 週間：Week 157～Week 168）から構成された。治験の対象集団には、親試験（MYK-461-004 試験）を完了した患者が含まれた。被験者は親試験で mavacamten を 12

週間投与され、その後、本継続投与試験で mavacamten の投与を再開するまでの約 7～18 ヵ月間は mavacamten の投与を受けていなかった。

Figure 6.3.6-1: MYK-461-008: Study Schema



EOS = end of study; NT-proBNP = N-terminal pro brain natriuretic peptide; PK = pharmacokinetic blood sample taken; QD = once daily; TTE = transthoracic echocardiogram.
Note: Dose reduction rule applies at all time.
Note: For all women of childbearing potential, a pregnancy test was required every 4 weeks at home when no clinic visit was scheduled.

a Dose adjustment to individual targeted dose: dose calculated to achieve mavacamten plasma concentration of 250 to 500 ng/mL in each subject. Dose adjustment could also take place beyond Week 6 based on results of TTE/stress echocardiogram and PK evaluation and based upon the opinion of the Investigator in conjunction with the MyoKardia Medical Monitor. Dose adjustments beyond the previous Target Dose could only be exceeded for each given subject following discussion between the Investigator and the sponsor's Medical Monitor. Lower doses are permissible.
b Includes a stress TTE at baseline, Weeks 4, 48, 72, 156/ET, and 168/EOS. These are in addition to resting and post-Valsalva TTEs at all visits indicated with a vertical arrow.

Source: MYK-461-008 Interim CSR Figure 1

6.3.7 被験者数（計画時及び解析時）

計画時：最大 20 例

解析時：安全性解析対象集団として 13 例

6.3.8 対象集団（選択基準及び除外基準の概要）

主な選択基準

- 親試験を完了した患者

- スクリーニング時点の体重が 45 kg 超である患者
- スクリーニング時点の臨床検査値（血液生化学検査及び血液学的検査）が基準範囲内（中央検査機関の基準範囲に従う）である患者
  ただし、基準範囲外の臨床検査値が認められた場合でも、以下の基準を全て満たす場合は登録可能とした：
  - 基準範囲外の臨床検査値が治験担当医師により臨床的に重要ではないと判断された
  - アラニンアミノトランスフェラーゼ（ALT）又はアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ（AST）の値が基準値上限（ULN）の 3 倍未満である
  - 体表面積補正した推算糸球体濾過量（eGFR）が 30 mL/min/1.73 m^2 以上である
- 女性被験者は、妊娠中又は授乳中ではなく、性的活動性がある場合は、スクリーニング時から治験薬の最終投与 3 ヵ月後まで効果の高い避妊法を使用することに同意した患者

主な除外基準

- Fridericia の式で補正した QT（QTcF）間隔が 500 ms を超える患者、又は治験担当医師が被験者の安全性にリスクが生じると判断したその他の心電図（ECG）異常（例：第 2 度房室ブロック II 型）が認められる患者
- 親試験への登録以降に以下の疾患を発症した患者
  - 閉塞性冠動脈疾患（1 本以上の動脈で 70%を超える狭窄）又は既知の中等度若しくは重度の大動脈弁狭窄症
  - 治験担当医師若しくは治験依頼者のメディカルモニターが被験者の安全性にリスクをもたらす、又は治験の評価、手順若しくは完了を妨げると判断した急性又は重篤な併存疾患（例：重大な感染症又は血液、腎臓、代謝、消化器若しくは内分泌の機能障害）
  - 臨床的に重大な悪性腫瘍

6.3.9 治験薬及び投与方法

6.3.9.1 被験薬、用法及び用量、投与期間

mavacamten 1 カプセル（5 mg、10 mg 又は 15 mg）を、1 日 1 回経口投与した。投与期間は最長 3 年間（156 週間）とした。

用量調節基準

<u>増量</u>

親試験で測定された mavacamten の血漿中濃度から各被験者の mavacamten の薬物動態（PK）パラメータが既知であったため、mavacamten の血漿中濃度を 250～500 ng/mL に維持することを目標として、被験者ごとの mavacamten の目標用量を算出した。安全性を最大限に確保するため、mavacamten の開始用量は全被験者で 5 mg とした。目標用量が開始用量の 5 mg を上回る場合は、Week 4 に測定した

左室流出路（LVOT）圧較差、左室駆出率（LVEF）及びmavacamtenの血漿中濃度に基づき、Week 6で目標用量に増量した。

Week 4での評価結果が以下の基準のいずれかに該当する場合、Week 6での用量増量は実施しなかった。

- LVEFが55%未満
- 運動負荷後のLVOT圧較差が30 mmHg未満
- mavacamtenの血漿中トラフ濃度が350 ng/mL超
- 治験担当医師が現在の用量レベルを維持することを決定した

Week 6以降の増量は、治験担当医師とメディカルモニターとの協議後に許可された。同様に、治験担当医師とメディカルモニターが合意した場合、目標用量を超えて増量可能とした。

減量

治験担当医師が過度の薬理学的反応を疑った場合はいつでも用量を減量することができた。中央判定機関の検査結果で以下のいずれかが認められた場合、治験実施医療機関は被験者に対して、治験薬投与を一時的に中断し、規定外来院（投与を中断した時点から2～4週以内）として治験実施医療機関に来院するよう通知した。

- mavacamtenの血漿中濃度が1000 ng/mL以上
- LVEFが45%未満
- QTcF間隔が以下のいずれかに該当する：
  - ベースラインから15%の延長
  - QRS幅が120 ms未満の場合はQTcF間隔が520 ms以上、QRS幅が120 ms以上の場合はQTcF間隔が550 ms以上

規定外来院時の評価でLVEFが55%以上かつQTcF間隔が500 ms未満であった場合、以下の用量で治験薬の投与を再開した。

- 5 mgで投与を受けていた被験者は同一用量を維持する
- 10 mgで投与を受けていた被験者は5 mgに減量する
- 15 mgで投与を受けていた被験者は10 mgに減量する

規定外来院時の評価で基準範囲外の値が依然として認められた場合、治験薬の投与を永続的に中止し、被験者に早期中止時及び治験終了時の追跡調査来院を完了するよう推奨した。

また、メディカルモニターとの協議により、治験担当医師が臨床的に適切と判断した場合にも減量が可能であったが、これは被験者が治験薬の投与（10 mg又は15 mgの1日1回投与）を24週間以上にわたって一定用量で継続している場合に限られた。この場合、減量後4～8週（± 7日）で追跡調査来院を実施した。

主な投与中止基準

以下のいずれかの理由に該当する場合、被験者への治験薬投与を永続的に中止した。

- 収縮機能障害に関連する心不全
- 中隔縮小治療（SRT）の実施

投与中断基準

投与中断基準は「用量調節基準（減量）」の項に示した。

6.3.9.2 対照薬、用法及び用量、投与期間

該当なし

6.3.10 主な評価項目

6.3.10.1 有効性

心エコー検査により、血行動態、拡張機能及び収縮機能、心臓の構造、並びに心不全関連症状の変化を評価した。有効性の指標には以下が含まれた。

- 心エコー検査による安静時、バルサルバ負荷後及び運動負荷後の LVOT 圧較差の実測値及びベースラインからの変化量
- ニューヨーク心臓協会（NYHA）心機能分類の経時的変化
  - ベースラインからの変化及び NYHA 心機能分類の改善又は悪化を示すシフトテーブル
- Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire（KCCQ）スコアの測定値及びベースラインからの変化量
  - 総合症状スコア、臨床症状スコア、全般スコア
- 血清中ヒト脳性ナトリウム利尿ペプチド前駆体 N 端フラグメント（NT-proBNP）濃度の経時的変化
  - 実測値及びベースラインからの変化量の要約統計量
- SRT の実施頻度

心エコー検査は、安静時及びバルサルバ負荷後（LVOT 圧較差のみ）に実施した。特定の来院時には、4 時間絶食後の安静時心エコー検査後に、症候限界性運動負荷試験（運動負荷心エコー検査）を実施した。心エコー検査により LVOT 圧較差を測定し、心室と心房の構造と機能を評価した。oHCM 関連症状の変化は、NYHA 心機能分類及び KCCQ を用いて評価した。試験期間を通して、心室の壁応力のマーカーである血清中 NT-proBNP 濃度をモニターした。NT-proBNP 濃度測定用の採血はスクリーニング時、Week 4、48 及び 72 の運動負荷心エコー検査前に実施した。

有効性及び安全性評価のための心エコー画像は、中央判定機関で判読した。

6.3.10.2 安全性

- 試験治療下で発現した有害事象及び重篤な有害事象の発現割合及び重症度
- 以下の有害事象の発現割合
  - 心血管死
  - 突然死
  - CV イベントによる入院
  - 収縮機能障害による心不全（LVEF が 50%未満の症候性心不全と定義）
  - 心筋梗塞
  - 心室性頻脈性不整脈（心室性頻脈、心室細動、心室粗動、トルサード ド ポアント）
  - 失神
  - 痙攣発作
  - 脳卒中
- 心エコー検査により測定した LVEF の低下（45%以下）の発現割合
- QT 間隔及び QTcF 間隔の経時的変化

なお、治験薬の初回投与から最終投与後 56 日までに報告された事象を試験治療下で発現した有害事象（以下、有害事象）と定義した。

安全性の指標として、肝酵素値［潜在的な薬物性肝障害（DILI）］及び特に注目すべき有害事象［LVEF の低下（30%以下）、症候性過量投与及び妊娠と定義］についても各来院時にモニタリングした。

6.3.10.3 薬物動態

mavacamten の血漿中濃度を PK の評価項目とした。mavacamten の血漿中濃度測定用の血液検体は、スクリーニング時、Day 1 及び Week 6 の来院を除く全ての来院時に採取した。採血は治験薬投与前に実施し、各採血時刻を記録した。

6.3.11 統計手法

6.3.11.1 被験者数の設定

統計学的観点による被験者数の算出は実施しなかった。

6.3.11.2 解析対象集団

各解析対象集団の定義を以下に示す。

- 安全性解析対象集団：本試験で治験薬を 1 回以上投与された全ての被験者
- PK 解析対象集団：本試験で治験薬を 1 回以上投与された被験者のうち、評価可能な血漿中薬物濃度が 1 つ以上得られた全ての被験者

- PK/薬力学（PD）解析対象集団：本試験で治験薬を 1 回以上投与された被験者のうち、評価可能な血漿中薬物濃度が 1 つ以上得られ、評価可能な血漿中 mavacamten 濃度と時間的に一致するベースライン後の PD 評価が 1 つ以上得られた全ての被験者

6.3.11.3 有効性

全ての有効性の解析は安全性解析対象集団を対象として実施した。

本オープンラベル継続投与試験では統計学的仮説検定は計画しなかった。

原則、ベースラインは本試験の初回投与日又はそれ以前の最後の非欠測値と定義した。来院別に、データの要約表を示した。連続変数の要約統計量には、被験者数、平均値、標準偏差（SD）又は標準誤差、中央値、範囲（最小値、最大値）及び四分位範囲（Q1、Q3）を含めた。カテゴリカルデータは頻度数及び割合を用いて要約した。順序変数については表を作成した。安全性及び PK の解析でも同様にデータを集計した。

有効性データは治験実施計画書に事前に規定した来院別に要約し、規定外来院での評価結果は一覧表のみに示した。

全般的に、欠測値の補完は行わなかった。例外として、定量下限値（LLOQ）未満と報告された値については、特に明記しない限り LLOQ/2 として補完した。特に明記しない限り、開始日が欠測している場合はその月の 1 日、終了日が欠測している場合はその月の最後の日を用いて補完した。

6.3.11.4 安全性

全ての安全性の解析は安全性解析対象集団を対象として実施した。安全性データは治験実施計画書に事前に規定した来院別に要約し、規定外来院での評価結果は一覧表のみに示した。有害事象は ICH 国際医薬用語集（MedDRA）Version 21.0 を用いてコード化した。

6.3.11.5 薬物動態

PK の結果は、PK 解析対象集団を対象として示した。血漿中薬物濃度を測定し、記述統計量を用いて要約した。

6.3.12 結果

6.3.12.1 被験者の内訳、ベースライン及び人口統計学的特性

6.3.12.1.1 被験者の内訳

被験者の内訳を Table 6.3.12.1-1 に示した。

親試験を完了し、本試験に適格であった 13 例がスクリーニングされ、投与期に移行した。13 例全員に治験薬が投与された。中間解析時点までに、12 例が Week 96 の来院を、11 例が Week 108 の来院を、6 例が Week 120 の来院を完了した。12 例が進行中の本試験を継続中であり、1 例が有害事象のため治験を中止した（MYK-461-008 Interim CSR Listing 16.2.1.1）。当該被験者は Day 175（Week 25）

に治験薬の最終投与を受け、Day 182 に重篤な有害事象（胆管細胞癌）のため治験を中止した（治験終了来院は Day 265）（MYK-461-008 Interim CSR Listing 16.2.5.1 及び Listing 16.2.7.3）。

Table 6.3.12.1-1: MYK-461-008: Subject Disposition (Safety Population)

	N=13 n (%)
No. of Subjects who received study drug	13 (100.0)
No. of Subjects who discontinued study	1 (7.7)
Reason for discontinuation	
IMP stopping criteria[a]	0
Investigator request	0
Subject request	0
Adverse event	1 (7.7)

IMP = investigational medicinal product.

a IMP stopping criteria: if any 1 of the following conditions occurred, study treatment was to have been stopped: resting LVEF < 45%; mavacamten plasma concentration ≥ 1000 ng/mL; QRS < 120 ms and smallest of (QTcF ≥ 520 ms or QTcF 15% increase from baseline), or QRS ≥ 120 ms and smallest of (QTcF ≥ 550 ms or QTcF 15% increase from baseline)

Source: MYK-461-008 Interim CSR Tables 14.1.1.2, 14.1.1.3

6.3.12.1.2 解析対象集団

解析対象集団を Table 6.3.12.1-2 に示した。

13 例全員を安全性解析対象集団、PK 解析対象集団及び PK/PD 解析対象集団に含めた。

Table 6.3.12.1-2: MYK-461-008: Prespecified Analysis Data Sets (Safety Population)

Data Set	N=13 n (%)
Safety Population[a]	13 (100.0)
PK Population[b]	13 (100.0)
PK/PD Population[c]	13 (100.0)

a Safety Population was defined as all subjects who received at least 1 dose of study drug in Study MYK-461-008.

b The PK Population was defined as all subjects who had at least 1 dose of study drug in Study MYK-461-008 and 1 evaluable mavacamten plasma drug measurement.

c PK/PD Population was defined as all subjects who received at least 1 dose of study drug in Study MYK-461-008, had at least 1 evaluable mavacamten plasma drug measurement, and had postbaseline PD data, for data point coincided temporally with an evaluable mavacamten plasma drug concentration (ie, blood draw for plasma level occurred at same Study Visit as PD assessment).

Source: MYK-461-008 Interim CSR Table 14.1.1.2

6.3.12.1.3 ベースラインの人口統計学的特性及び疾患特性

被験者の平均年齢（SD）は 57.8（13.27）歳であり、多くが男性（69.2%）であった。心拍数の平均値（SD）は 62.1（9.49）bpm であった。収縮期及び拡張期血圧の平均値（SD）はそれぞれ 123.2（10.90）mmHg 及び 72.6（7.09）mmHg であった（Table 6.3.12.1-3）。

NT-proBNP 値の中央値（最小値、最大値）は 594.0（110、7736）ng/L であった。ほぼ全員［12 例（92.3%）］が β 遮断薬を服用しており、非ジヒドロピリジン系カルシウム拮抗薬を服用していた被験者はいなかった（Table 6.3.12.1-4）。体位性めまいの有害事象により β 遮断薬の用量を調節した 1 例を除き、スクリーニング時に β 遮断薬を服用していた全ての被験者は、観察期間を通じて一定の用量で β 遮断薬を服用した（MYK-461-008 Interim CSR Listing 16.2.4.5）。12 例（92.3%）が NYHA 心機能分類 II 度であった（Table 6.3.12.1-4）。

被験者の 1/4 未満［3 例（23.1%）］が HCM の家族歴を有し、1 例（7.7%）が 50 歳未満での心突然死による家族の死亡歴を有していた。ほぼ全員［12 例（92.3%）］が継続中の息切れ症状を有し、7 例（53.8%）が継続中の疲労症状を有していた。SRT 歴を有する被験者はいなかった。植込み型除細動器又はペースメーカーの留置歴を有する被験者は 5 例（38.5%）であった。心房細動の既往歴を有する被験者は 3 例（23.1%）であり、そのうち 1 例（7.7%）では心房細動が継続中であった。非持続性心室性頻脈の既往歴を有する被験者は 3 例（23.1%）、持続性心室性頻脈の既往歴を有する被験者は 2 例（15.4%）であった（Table 6.3.12.1-5）。

Table 6.3.12.1-3: MYK-461-008: Summary of Demographics at Baseline (Safety Population)

	Mavacamten N = 13
Age (years)	
Mean (SD)	57.8 (13.27)
Median	62.0
Min, Max	27, 72
Age, n (%)	
≤49	4 (30.8)
50 – 64	3 (23.1)
≥65	6 (46.2)
Sex, n (%)	
Male	9 (69.2)
Female	4 (30.8)
Race, n (%)	
White	12 (92.3)
Black or African American	1 (7.7)

Table 6.3.12.1-3: MYK-461-008: Summary of Demographics at Baseline (Safety Population)

	Mavacamten N = 13
Weight (kg)	
Mean (SD)	95.28 (14.436)
Median	96.30
Min, Max	66.2, 115.0
Body Surface Area (m^2)	
Mean (SD)	2.11 (0.167)
Median	2.11
Min, Max	1.7, 2.3
Heart Rate (beats/min)	
Mean (SD)	62.1 (9.49)
Median	60.0
Min, Max	45, 79
Systolic Blood Pressure (mmHg)	
Mean (SD)	123.2 (10.90)
Median	126.0
Min, Max	108, 143
Diastolic Blood Pressure (mmHg)	
Mean (SD)	72.6 (7.09)
Median	73.0
Min, Max	56, 84

Max = Maximum; Min = minimum; SD = standard deviation.
Source: MYK-461-008 Interim CSR Tables 14.1.3, 14.3.3.1, 14.3.5

Table 6.3.12.1-4: MYK-461-008: Summary of Baseline Characteristics (Safety Population)

	Mavacamten N = 13
Duration of oHCM disease (yrs)	
Mean (SD)	9.30 (6.332)
Median	5.83
Min, Max	3.0, 20.8
NT-proBNP (ng/L)	
Mean (SD)	1660.2 (2331.11)
Median	594.0
Min, Max	110, 7736
Q1, Q3	351.0, 1168.0
KCCQ OSS	
Mean (SD)	72.476 (18.9986)
Median	80.729
Min, Max	31.25, 90.63
Q1, Q3	67.708, 86.458
Background Therapy, n (%)	
Beta Blockers	12 (92.3)
Calcium Channel Blockers	0
NYHA Class, n (%)	
Class II	12 (92.3)
Class III	1 (7.7)

KCCQ = Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire; Max = Maximum; Min = minimum; NT-proBNP = N-terminal pro brain natriuretic peptide; NYHA = New York Heart Association; oHCM = obstructive hypertrophic cardiomyopathy; OSS = overall summary score; Q1 = first quartile; Q3 = third quartile; SD = standard deviation; yrs = years.
Source: MYK-461-008 Interim CSR Tables 14.1.3, 14.2.3, 14.2.4

Table 6.3.12.1-5: MYK-461-008: Hypertrophic Cardiomyopathy History (Safety Population)

	Mavacamten N = 13 n (%)
Subjects with family history of HCM	3 (23.1)
Subjects with family history of sudden cardiac death at age < 50 years	1 (7.7)
Subjects experienced any of the following symptoms in the past 12 months	13 (100.0)
Chest Pain	4 (30.8)
Ongoing	4 (30.8)
Fatigue	7 (53.8)
Ongoing	7 (53.8)
Palpitations	6 (46.2)
Ongoing	5 (38.5)
Shortness of Breath	12 (92.3)
Ongoing	12 (92.3)
Subjects experienced any of the following cardiac rhythm events in the past	7 (53.8)
Atrial Fibrillation	3 (23.1)
Ongoing	1 (7.7)
Non-Sustained Ventricular Tachycardia	3 (23.1)
Ongoing	0
Sustained Ventricular Tachycardia	2 (15.4)
Ongoing	0
Subjects who have had Septal Reduction Therapy	0
Subjects who have had Myectomy	0
Subjects who have had Alcohol Septal Ablation	0
Subjects who have had an implanted cardioverter defibrillator and/or pacemaker[a]	5 (38.5)

HCM = hypertrophic cardiomyopathy.

a Subjects had one procedure in this category

Source: MYK-461-008 Interim CSR Table 14.1.4.3

6.3.12.2 有効性

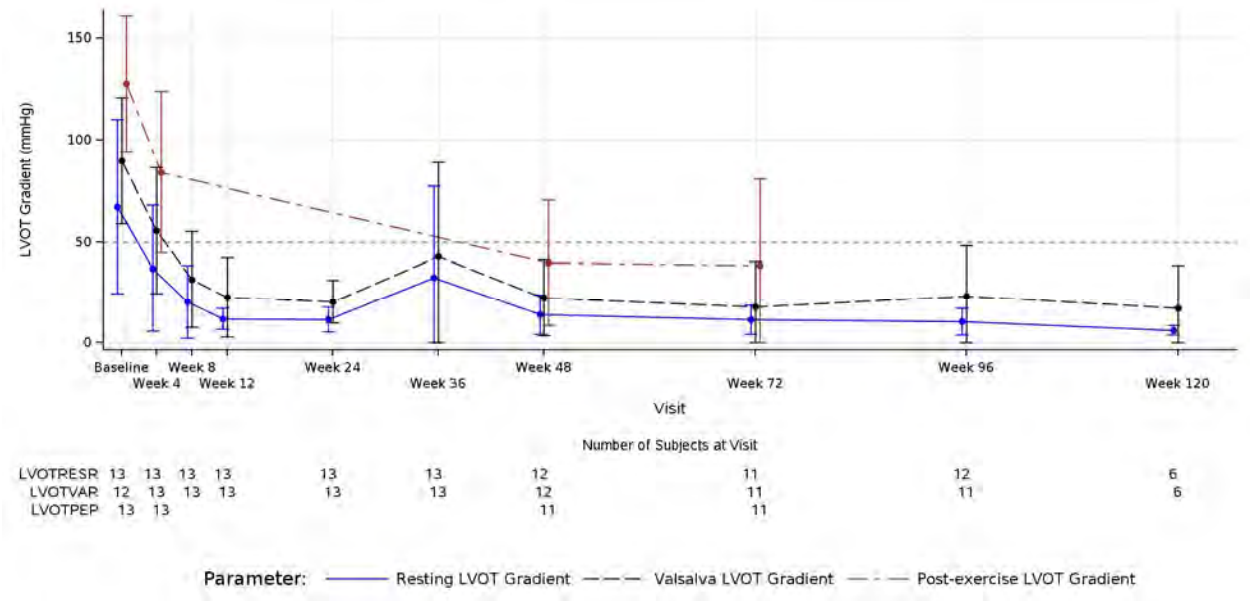
6.3.12.2.1 LVOT 圧較差

安静時、バルサルバ負荷後及び運動負荷後の LVOT 圧較差の経時的推移を Figure 6.3.12-1 に示した。

いずれの検査条件（安静時、バルサルバ負荷後及び運動負荷後）でも、Week 4（Day 1 以降の最初の来院）でLVOT圧較差が顕著に低下した。安静時及びバルサルバ負荷後のLVOT圧較差はWeek 12まで持続的に改善した。Week 12 までの LVOT 圧較差のベースラインからの変化量［平均値（SD）］

は、安静時で- 55.452（42.2388）mmHg、バルサルバ負荷後で- 66.076（33.6321）mmHg であり、LVOT 圧較差の低下は Week 96 まで維持された。また、Week 120 までの評価を完了した 6 例では、LVOT 圧較差の低下は Week 120 まで維持された（MYK-461-008 Interim CSR Table 14.2.1.1）。

Figure 6.3.12-1: MYK-461-008: Mean LVOT Gradient over Time (Safety Population)



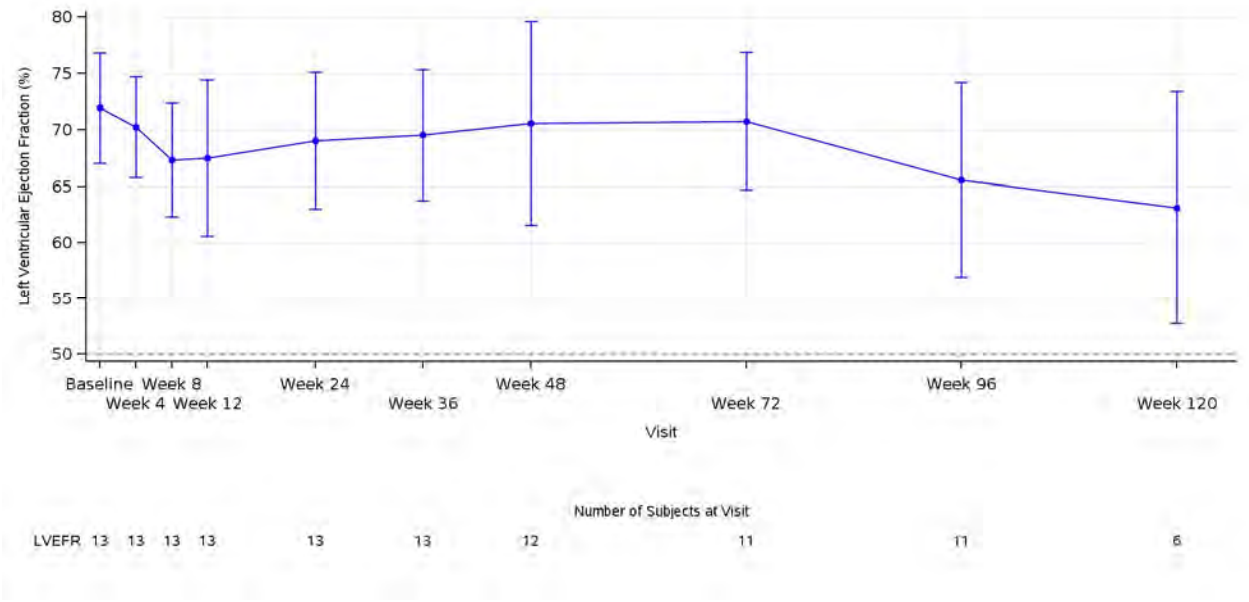
Note: One subject discontinued treatment on Day 175 and early terminated from the study on Day 182; the subject's end-of-study visit occurred on Day 265 (90 days after the subject's last dose of study drug), within the visit window of Week 36. This subject's Week 36 data is included in the Week 36 summary data, when the subject had been off study drug for 90 days.
Twelve (12) subjects remain in the study; 6 of whom had completed Week 120 assessment by the [redacted] 20[redacted] data cut-off date for this interim analysis.
Bars represent standard deviation of the mean.
Source: MYK-461-008 Interim CSR Figure 14.2.1.1

6.3.12.2.2 収縮機能：LVEF

安静時の LVEF の経時的推移を Figure 6.3.12-2 に示した。

LVEF の平均値（SD）はベースラインで 71.967%（4.8985%）、Week 96 で 65.567%（8.6389%）であり、Week 96 の LVEF のベースラインからの変化量の平均値（SD）は- 6.316%（8.2740%）であった。LVEF は観察期間を通じて全被験者で 50%超に維持された（MYK-461-008 Interim CSR Table 14.2.1.1）。

Figure 6.3.12-2: MYK-461-008: Resting Mean LVEF over Time (Safety Population)



Note: One subject early terminated from the study (Day 182); 12 remain in the study, 6 of whom completed the Week 120 assessment at the data cut-off date for this interim analysis.
Source: MYK-461-008 Interim CSR Figure 14.2.1.8

6.3.12.2.3 拡張機能：拡張早期僧帽弁輪最大運動速度に対する拡張早期最大血流速度の比（E/e'）（側壁側）

安静時の E/e’（側壁側）［平均値（SD）、以下同様］はベースラインで 12.75（2.880）、Week 96 で 10.46（2.029）であった。Week 96 の安静時の E/e’（側壁側）のベースラインからの変化量は- 2.51（2.671）であり、左室充満圧はわずかに低下した（MYK-461-008 Interim CSR Table 14.2.1.1）。

6.3.12.2.4 心臓の構造

安静時の心エコー検査による左室心筋重量係数（LVMI）［平均値（SD）、以下同様］は、ベースラインの 105.137（26.5354）g/m^2 から Week 96 の 93.818（18.2719）g/m^2 に低下した。Week 96 の LVMI のベースラインからの変化量は- 10.488（20.5915）g/m^2 であった。LVMI は観察期間を通してベースライン以下に維持された（MYK-461-008 Interim CSR Table 14.2.1.1）。

最大壁厚は、ベースラインで 20.89（2.100）mm、Week 96 で 19.97（2.825）mm であった。Week 96 の最大壁厚のベースラインからの変化量は- 0.81（3.140）mm であり、減少が認められたものの肥大症と定義される範囲内に留まった（MYK-461-008 Interim CSR Table 14.2.1.1）。

左房容積係数（LAVI）は、ベースラインの 41.764（16.4996）mL/m^2 から Week 96 の 27.854（7.1011）mL/m^2 に低下した。Week 96 の LAVI のベースラインからの変化量は- 14.261

（16.3924）mL/m^2 であった。LAVI の全般的な低下は、治験薬投与後の最初の評価時点（Week 4 来院）から認められ、観察期間を通して維持された（MYK-461-008 Interim CSR Table 14.2.1.1）。

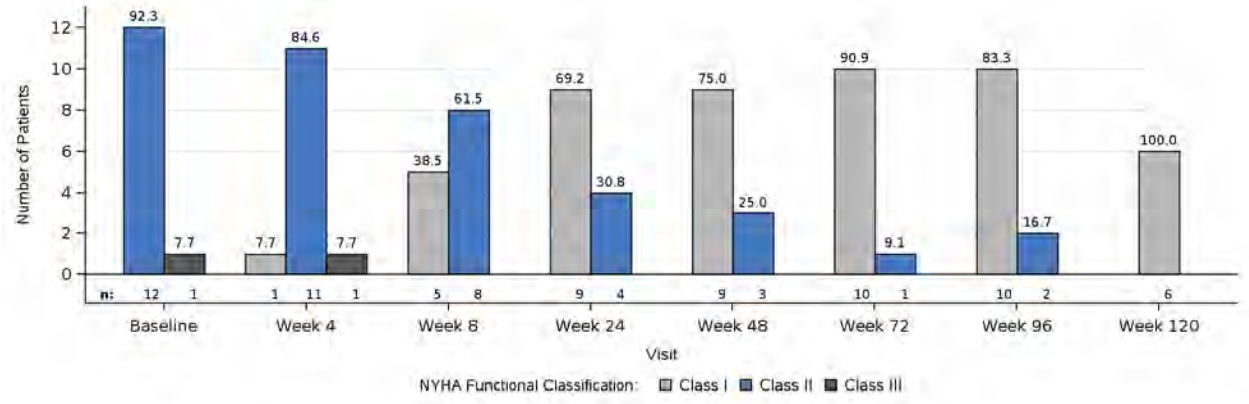
ベースライン時の心エコー検査では、僧帽弁収縮期前方運動（SAM）が 12 例（92.3%）、僧帽弁逆流が 13 例（100%）に認められた。Week 96 に評価を受けた 12 例のうち、SAM が認められた被験者は 3 例（25.0%）であったが、僧帽弁逆流は 12 例全員（100.0%）で継続していた（MYK-461-008 Interim CSR Table 14.2.1.1）。

6.3.12.2.5 oHCM 症状の変化：NYHA 心機能分類及び KCCQ スコア

来院別の NYHA 心機能分類を Figure 6.3.12-3 に示した。

ベースライン時の NYHA 心機能分類は、12 例（92.3%）が II 度、1 例（7.7%）が III 度であった。Week 96 で NYHA 心機能分類にベースラインから 1 度の改善が認められた被験者は 9 例（69.2%）、2 度の改善が認められた被験者は 1 例（7.7%）、ベースラインから不変であった被験者は 2 例（15.4%）であった（MYK-461-008 Interim CSR Table 14.2.2.1 及び Table 14.2.2.2）。

Figure 6.3.12-3: MYK-461-008: NYHA Classification by Study Visit (Safety Population)



NYHA = New York Heart Association
Note: Values above the bars represent percent of subjects (%) based on N = 13. One subject early terminated from the study after Week 24; all remaining 12 subjects completed assessment through Week 96 assessments and 6 subjects completed assessments through Week 120 at the data cut-off date for this interim analysis ([redacted] 20[redacted]).
Source: MYK-461-008 Interim CSR Figure 14.2.2.

ベースライン時の KCCQ スコアの平均値は、各複合カテゴリー（総合症状スコア、臨床症状スコア及び全般スコア）間で概ね類似していた。いずれの複合カテゴリーでも KCCQ スコアの平均値は経時的に増加し、全てのドメインで oHCM 症状の改善が示された（MYK-461-008 Interim CSR Table 14.2.4）。

6.3.12.2.6 NT-proBNP

NT-proBNP［中央値（最小値、最大値）、以下同様］はベースラインの 594.0（110、7736）ng/L から Week 4 の 113.0（17、2515）ng/L に急速に低下し、この低下は少なくとも Week 96 まで維持された。Week 96 の NT-proBNP は 109.0（22、489）ng/L であり、ベースラインからの変化量は- 463.0（- 7548、- 81）ng/L であった（MYK-461-008 Interim CSR Table 14.2.3）。

NT-proBNP には顕著な低下が認められ、ベースライン時に高値であった被験者の多くが基準範囲内（ULN：125 ng/L）又はそれに近い値に回復した（MYK-461-008 Interim CSR Listing 16.2.8.4）。

6.3.12.2.7 SRT の実施頻度

ベースライン時に SRT 歴を有する被験者はいなかった（Table 6.3.12.1-5）。本試験の観察期間中に SRT を受けた被験者はいなかった（MYK-461-008 Interim CSR Listing 16.2.4.8）。

6.3.12.3 安全性

6.3.12.3.1 曝露状況

治験薬の曝露期間［平均値（SD）］は 112.703（27.6507）週であった（MYK-461-008 Interim CSR Table 14.1.6）。

全ての被験者が Day 1 に 5 mg で治験薬の投与を開始した。事前に設定した目標用量に基づき、Week 6 に 6 例が 10 mg に、3 例が 15 mg に増量した。10 mg に増量した 1 例は、新型コロナウイルス感染症のパンデミックにより治験実施医療機関への来院が困難な状況となったため、Day 533～Day 551 の 18 日間、治験薬投与を中断した。その後、当該被験者は中断前と同一の用量レベルで投与を再開した（MYK-461-008 Interim CSR Listing 16.2.5.1）。

6.3.12.3.2 治験実施計画書で規定した基準による治験薬の投与中止、投与中断

治験実施計画書で規定した治験薬の投与中断基準に該当した被験者はいなかった（MYK-461-008 Interim CSR Table 14.1.1.3）。また、本試験で報告された投与中止に至った有害事象はアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加（1 例）であり、治験実施計画書で規定した治験薬の投与中止基準に該当した被験者はいなかった（MYK-461-008 Interim CSR Table 14.1.1.2 及び Table 14.3.1.5）。

6.3.12.3.3 有害事象

1) 有害事象の概要

試験期間中に認められた有害事象の概要を Table 6.3.12.3-1 に示した。

Table 6.3.12.3-1: MYK-461-008: Overview of Subjects with Treatment-Emergent Adverse Events (Safety Population)

	Mavacamten N = 13
Total Number of TEAEs	103
Number of subjects with any	**n (%)**
TEAE	13 (100.0)
Serious TEAE	3 (23.1)
Study drug-related TEAE	3 (23.1)
Study drug-related serious TEAE	0 (0)
Treatment interruption due to a TEAE	0 (0)
Treatment discontinuation due to a TEAE	1 (7.7)
Study discontinuation due to a TEAE	1 (7.7)
TEAE leading to death	0 (0)

TEAE = treatment-emergent adverse events
Source: MYK-461-008 Interim CSR Table 14.3.1.1

2) 比較的よくみられる有害事象

試験期間中に認められた全ての有害事象の表を Appendix 14 に示す。

有害事象は 13 例全員（100.0%）に認められた。比較的よくみられた有害事象（3 例以上に発現した事象）は、疲労、上咽頭炎及び上気道感染［各 4 例（30.8%）］、並びに体位性めまい及び呼吸困難［各 3 例（23.1%）］であった（MYK-461-008 Interim CSR Table 14.3.1.2）。

3) 治験薬との関連ありと判定された有害事象（副作用）

試験期間中に認められた治験薬との関連ありと判定された有害事象の表を Appendix 15 に示す。

治験薬との関連ありと判定された有害事象は 3 例（23.1%）に 7 件認められた（疲労、浮動性めまい、労作性めまい、嗜眠及び呼吸困難）。2 例以上に認められた治験薬との関連ありと判定された有害事象は、疲労［2 例（15.4%）］のみであった（MYK-461-008 Interim CSR Table 14.3.1.4）。

4) 重症度別の有害事象

有害事象の重症度は、治験担当医師が「軽度」、「中等度」、「重度」、「生命を脅かす」又は「致死的」のいずれかで判定した。軽度の有害事象は 2 例（15.4%）に、中等度の有害事象は 7 例（53.8%）に、重度の有害事象は 3 例（23.1%）に、生命を脅かす有害事象は 1 例（7.7%）に認められた。重度と判定された有害事象は 3 例に 7 件認められたが、2 例以上に認められた事象はなかった。生命を脅かすと判定された有害事象は胆管細胞癌（1 例）であった。重度及び生命を脅かすと

判定された有害事象は、いずれも治験薬との関連なしと判定された（MYK-461-008 Interim CSR Table 14.3.1.3）。

6.3.12.3.4 死亡及び重篤な有害事象

1) 死亡

本試験中に死亡は認められなかった（MYK-461-008 Interim CSR Table 14.3.1.7）。

2) 重篤な有害事象

重篤な有害事象は 3 例（23.1%）に 4 件報告された（腰椎骨折、脊椎圧迫骨折、胆管細胞癌及び腰髄神経根障害）。治験担当医師により治験薬との関連ありと判定された重篤な有害事象はなかった。被験者 1 例が重篤な有害事象（胆管細胞癌）により試験を中止した（MYK-461-008 Interim CSR Table 14.3.1.8 及び Table 14.3.1.6）。

6.3.12.3.5 重要な有害事象

1) 投与中止に至った有害事象

投与中止に至った有害事象は 1 例（7.7%）に認められた。当該被験者は、Day 174 にアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加が発現したため、Day 175 に治験薬の投与を中止した。本事象は非重篤で重度の有害事象であり、治験薬との関連なしと判定された（MYK-461-008 Interim CSR Table 14.3.1.5 及び Listing 16.2.7.3）。

なお、当該被験者は潰瘍性大腸炎の既往歴を有しており、治験薬の投与を中止した後、重篤な有害事象（胆管細胞癌）により試験を中止した（MYK-461-008 Interim CSR Table 14.3.1.6 及び Listing 16.2.4.2）。

2) 投与中断に至った有害事象

投与中断に至った有害事象は認められなかった（MYK-461-008 Interim CSR Listing 16.2.5.1）。

6.3.12.3.6 器官別又は症候群別の有害事象

1) 特に注目すべき有害事象

特に注目すべき有害事象［LVEF の低下（30%以下）、症候性過量投与及び妊娠］は認められなかった（MYK-461-008 Interim CSR Table 14.3.1.9）。

2) その他の重要な有害事象

安全性評価項目として治験実施計画書に規定した事象［有害事象の発現割合及び重症度、心エコー検査により測定した LVEF の低下（45%以下）、並びに QT 間隔及び QTcF 間隔の経時的変化を除く］のうち、心室性頻脈のみが 1 例（7.7%）に報告された（MYK-461-008 Interim CSR Table 14.3.1.2）。

6.3.12.3.7　臨床検査

1)　血液学的検査及び血液生化学検査

ベースラインからの改善が認められた NT-proBNP を除き、血液学的検査及び血液生化学検査のいずれの項目の平均値にも、臨床的に意味のある又は持続的な変化は認められなかった（MYK-461-008 Interim CSR Table 14.3.2.1 及び Table 14.3.2.3）。

胆管細胞癌が認められた 1 例では、Day 174 に AST が ULN の 5 倍超となった。本事象はアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加の有害事象として報告され、当該被験者は Day 175 に治験薬の投与を中止した（MYK-461-008 Interim CSR Listing 16.2.7.3）。

2)　薬物性肝障害

肝障害は ALT、AST、アルカリホスファターゼ（ALP）及び総ビリルビン（TBL）の上昇により評価した。本試験では潜在的な DILI の基準に該当する肝酵素上昇が認められた被験者はいなかった。また、Hy's Law の基準（ALT 又は AST が ULN の 3 倍超かつ TBL が ULN の 2 倍超）に該当する肝機能検査異常が認められた被験者もいなかった（MYK-461-008 Interim CSR Table 14.3.2.5）。

6.3.12.3.8　その他の安全性評価項目

1)　バイタルサイン

バイタルサインの評価では、臨床的に意味のあるベースラインからの変化は認められなかった（MYK-461-008 Interim CSR Table 14.3.5）。

2)　ECG

<u>QTcF 間隔の変化量</u>

全体として、QTcF 間隔には短縮傾向が認められた。QTcF 間隔のベースラインからの変化量（平均値及び中央値）は、ほとんどの時点で負の値となった（MYK-461-008 Interim CSR Table 14.3.3.1）。

Week 120 を除く全ての時点で、一部の被験者に QTcF 間隔のわずかな延長が認められた。QTcF 間隔が 450 ms を超えた被験者は 9 例（69.2%）認められたが、QTcF 間隔が 480 ms を超えた被験者はいなかった。QTcF 間隔のベースラインからの変化量が 30 ms を超えた被験者は 2 例（15.4%）認められたが、QTcF 間隔のベースラインからの変化量が 60 ms を超えた被験者はいなかった（MYK-461-008 Interim CSR Table 14.3.3.2）。

<u>QTcF 間隔の変化量と mavacamten の血漿中濃度との関係</u>

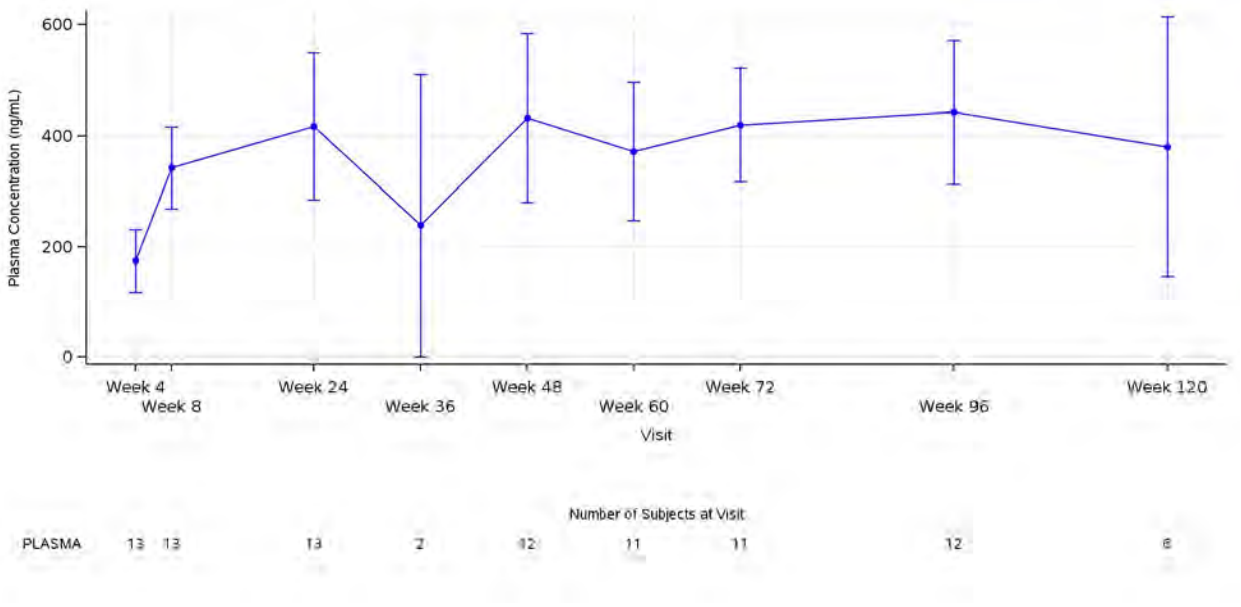
QTcF 間隔の変化量と mavacamten の血漿中濃度との関係について散布図を用いて検討した結果、血漿中濃度が 450 ng/mL 以上のほとんどの被験者では Week 48、72 又は 96 の QTcF 間隔に短縮が認められた（MYK-461-008 Interim CSR Figure 14.2.4.6）。被験者数は非常に少なかったが、線形混合効果モデルを用いた解析により、血漿中濃度の上昇に伴う QTcF 間隔の短縮が示唆された［傾きの推定値：- 0.0319（95%信頼区間：- 0.0503、- 0.0135）］（MYK-461-008 Interim CSR Table 14.3.3.3）。

6.3.12.4 薬物動態

Week 4 より後の時点では、Week 36（Day 175 に治験薬投与を中止した 1 例に起因する血漿中濃度に大きなばらつきが認められた）を除き、mavacamten の平均血漿中濃度は目標範囲内（250～500 ng/mL）に維持された（Figure 6.3.12-4）。血漿中濃度の個別値はいずれも、全ての評価時点で事前に規定した投与中断基準である 1000 ng/mL を十分に下回っていた（記録された最大値は 669 ng/mL であった）（MYK-461-008 Interim CSR Table 14.2.5）。

mavacamten の血漿中濃度と安静時 LVOT 圧較差との関係について検討した結果、少数の例外を除き、血漿中濃度が 250 ng/mL を上回ると安静時 LVOT 圧較差は 30 mmHg 未満となることが示された（MYK-461-008 Interim CSR Figure 14.2.4.1）。

Figure 6.3.12-4: MYK-461-008: Mean Mavacamten Plasma Concentrations Over Time (PK Analysis Population)



Note: One subject discontinued treatment on Day 175 and early terminated from the study on Day 182; the subject's end-of-study visit occurred on Day 265 (90 days after the subject's last dose of study drug), within the visit window of Week 36. This subject's Week 36 data is included in the Week 36 summary data, when the subject had been off study drug for 90 days.
Source: MYK-461-008 Interim CSR Figure 14.2.1.14

APPENDIX 1 MYK-461-005試験：全ての有害事象（安全性解析対象集団）

System Organ Class Preferred Term	Mavacamten(N = 123) n (%)	Placebo (N = 128) n (%)
Total Number of Treatment-Emergent Adverse Events	536	495
Number of Subjects with at Least One Treatment-Emergent Adverse Event	108 (87.8)	104 (81.3)
血液およびリンパ系障害	5 (4.1)	6 (4.7)
貧血	3 (2.4)	3 (2.3)
白血球減少症	1 (0.8)	1 (0.8)
ヘパリン起因性血小板減少症	0	1 (0.8)
白血球増加症	1 (0.8)	0
リンパ節症	0	1 (0.8)
汎血球減少症	1 (0.8)	0
心臓障害	30 (24.4)	34 (26.6)
心房細動	10 (8.1)	10 (7.8)
動悸	7 (5.7)	10 (7.8)
狭心症	3 (2.4)	7 (5.5)
心不全	3 (2.4)	3 (2.3)
心室性頻脈	2 (1.6)	2 (1.6)
徐脈	1 (0.8)	1 (0.8)
急性心不全	0	2 (1.6)
心粗動	2 (1.6)	0
洞性徐脈	0	2 (1.6)
ストレス心筋症	2 (1.6)	0
心室性期外収縮	1 (0.8)	1 (0.8)
心房粗動	0	1 (0.8)

Note: Except events summarization row, at each level of summarization, a subject is counted only once if the subject reported one or more events.
AE terms are mapped to the appropriate preferred term (PT) according to MedDRA, Version 21.0.
TEAEs is defined as any AE happened after the first dose of study drug and before the last dose + 56 days.

MedDRA/J V21.0
Source: MYK-461-005 CSR Table 14.3.1.2.1

APPENDIX 1 MYK-461-005試験：全ての有害事象（安全性解析対象集団）

System Organ Class Preferred Term	Mavacamten(N = 123) n (%)	Placebo (N = 128) n (%)
心房頻脈	0	1 (0.8)
房室ブロック	0	1 (0.8)
完全房室ブロック	0	1 (0.8)
第二度房室ブロック	1 (0.8)	0
左脚ブロック	0	1 (0.8)
右脚ブロック	0	1 (0.8)
うっ血性心不全	0	1 (0.8)

Note: Except events summarization row, at each level of summarization, a subject is counted only once if the subject reported one or more events.
AE terms are mapped to the appropriate preferred term (PT) according to MedDRA, Version 21.0.
TEAEs is defined as any AE happened after the first dose of study drug and before the last dose + 56 days.

MedDRA/J V21.0
Source: MYK-461-005 CSR Table 14.3.1.2.1

APPENDIX 1 MYK-461-005試験：全ての有害事象（安全性解析対象集団）

System Organ Class Preferred Term	Mavacamten(N = 123) n (%)	Placebo (N = 128) n (%)
心原性ショック	1 (0.8)	0
心嚢液貯留	1 (0.8)	0
洞性頻脈	1 (0.8)	0
収縮機能障害	1 (0.8)	0
三尖弁閉鎖不全症	1 (0.8)	0
先天性、家族性および遺伝性障害	1 (0.8)	1 (0.8)
心房中隔欠損症	1 (0.8)	0
角膜ジストロフィー	0	1 (0.8)
耳および迷路障害	8 (6.5)	3 (2.3)
耳鳴	3 (2.4)	1 (0.8)
回転性めまい	3 (2.4)	1 (0.8)
耳垢栓塞	1 (0.8)	0
内耳障害	0	1 (0.8)
頭位性回転性めまい	1 (0.8)	0
内分泌障害	2 (1.6)	0
副甲状腺機能亢進症	1 (0.8)	0
甲状腺機能低下症	1 (0.8)	0
眼障害	7 (5.7)	6 (4.7)
一過性黒内障	1 (0.8)	1 (0.8)
眼瞼痙攣	0	1 (0.8)
一過性失明	1 (0.8)	0

Note: Except events summarization row, at each level of summarization, a subject is counted only once if the subject reported one or more events.
AE terms are mapped to the appropriate preferred term (PT) according to MedDRA, Version 21.0.
TEAEs is defined as any AE happened after the first dose of study drug and before the last dose + 56 days.

MedDRA/J V21.0
Source: MYK-461-005 CSR Table 14.3.1.2.1

APPENDIX 1 MYK-461-005試験：全ての有害事象（安全性解析対象集団）

System Organ Class Preferred Term	Mavacamten(N = 123) n (%)	Placebo (N = 128) n (%)
白内障	0	1 (0.8)
霰粒腫	1 (0.8)	0
複視	1 (0.8)	0
眼そう痒症	1 (0.8)	0
眼瞼そう痒症	1 (0.8)	0
眼充血	0	1 (0.8)
光視症	0	1 (0.8)
視力障害	0	1 (0.8)
硝子体剥離	1 (0.8)	0

Note: Except events summarization row, at each level of summarization, a subject is counted only once if the subject reported one or more events.
AE terms are mapped to the appropriate preferred term (PT) according to MedDRA, Version 21.0.
TEAEs is defined as any AE happened after the first dose of study drug and before the last dose + 56 days.

MedDRA/J V21.0
Source: MYK-461-005 CSR Table 14.3.1.2.1

APPENDIX 1 MYK-461-005試験：全ての有害事象（安全性解析対象集団）

System Organ Class Preferred Term	Mavacamten(N = 123) n (%)	Placebo (N = 128) n (%)
硝子体浮遊物	1 (0.8)	0
胃腸障害	26 (21.1)	26 (20.3)
下痢	5 (4.1)	7 (5.5)
胃食道逆流性疾患	7 (5.7)	3 (2.3)
悪心	4 (3.3)	4 (3.1)
消化不良	4 (3.3)	2 (1.6)
嘔吐	3 (2.4)	3 (2.3)
上腹部痛	2 (1.6)	2 (1.6)
便秘	2 (1.6)	2 (1.6)
腹部膨満	0	3 (2.3)
齲歯	0	2 (1.6)
口内乾燥	1 (0.8)	1 (0.8)
歯肉不快感	1 (0.8)	1 (0.8)
口の錯感覚	1 (0.8)	1 (0.8)
歯痛	1 (0.8)	1 (0.8)
腹部ヘルニア	0	1 (0.8)
腹痛	1 (0.8)	0
腹部圧痛	1 (0.8)	0
痔瘻	0	1 (0.8)
潰瘍性大腸炎	0	1 (0.8)
横隔膜ヘルニア	0	1 (0.8)
心窩部不快感	0	1 (0.8)
鼓腸	0	1 (0.8)

Note: Except events summarization row, at each level of summarization, a subject is counted only once if the subject reported one or more events.
AE terms are mapped to the appropriate preferred term (PT) according to MedDRA, Version 21.0.
TEAEs is defined as any AE happened after the first dose of study drug and before the last dose + 56 days.

MedDRA/J V21.0
Source: MYK-461-005 CSR Table 14.3.1.2.1

APPENDIX 1 MYK-461-005試験：全ての有害事象（安全性解析対象集団）

System Organ Class Preferred Term	Mavacamten(N = 123) n (%)	Placebo (N = 128) n (%)
食中毒	1 (0.8)	0
歯肉出血	0	1 (0.8)
痔核	0	1 (0.8)
鼠径ヘルニア	1 (0.8)	0
大腸ポリープ	0	1 (0.8)
直腸出血	1 (0.8)	0
流涎過多	1 (0.8)	0
一般・全身障害および投与部位の状態	29 (23.6)	28 (21.9)
疲労	7 (5.7)	7 (5.5)

Note: Except events summarization row, at each level of summarization, a subject is counted only once if the subject reported one or more events.
AE terms are mapped to the appropriate preferred term (PT) according to MedDRA, Version 21.0.
TEAEs is defined as any AE happened after the first dose of study drug and before the last dose + 56 days.

MedDRA/J V21.0
Source: MYK-461-005 CSR Table 14.3.1.2.1

APPENDIX 1 MYK-461-005試験：全ての有害事象（安全性解析対象集団）

System Organ Class Preferred Term	Mavacamten(N = 123) n (%)	Placebo (N = 128) n (%)
胸部不快感	4 (3.3)	6 (4.7)
末梢性浮腫	6 (4.9)	3 (2.3)
末梢腫脹	4 (3.3)	4 (3.1)
無力症	5 (4.1)	1 (0.8)
発熱	5 (4.1)	1 (0.8)
医療機器使用部位刺激感	2 (1.6)	2 (1.6)
非心臓性胸痛	1 (0.8)	3 (2.3)
医療機器使用部位発疹	1 (0.8)	2 (1.6)
胸痛	1 (0.8)	1 (0.8)
冷感	0	2 (1.6)
インフルエンザ様疾患	1 (0.8)	1 (0.8)
悪寒	1 (0.8)	0
医療機器関連血栓症	0	1 (0.8)
運動耐性低下	0	1 (0.8)
異常感	0	1 (0.8)
全身健康状態低下	0	1 (0.8)
全身性浮腫	1 (0.8)	0
倦怠感	0	1 (0.8)
医療機器使用部位そう痒感	1 (0.8)	0
粘膜浮腫	0	1 (0.8)
疼痛	0	1 (0.8)
苦悶感	1 (0.8)	0
突然死	0	1 (0.8)
血管穿刺部位内出血	0	1 (0.8)

Note: Except events summarization row, at each level of summarization, a subject is counted only once if the subject reported one or more events.
AE terms are mapped to the appropriate preferred term (PT) according to MedDRA, Version 21.0.
TEAEs is defined as any AE happened after the first dose of study drug and before the last dose + 56 days.

MedDRA/J V21.0
Source: MYK-461-005 CSR Table 14.3.1.2.1

APPENDIX 1 MYK-461-005試験：全ての有害事象（安全性解析対象集団）

System Organ Class Preferred Term	Mavacamten(N = 123) n (%)	Placebo (N = 128) n (%)
血管穿刺部位そう痒感	1 (0.8)	0
肝胆道系障害	2 (1.6)	1 (0.8)
急性胆嚢炎	0	1 (0.8)
脂肪肝	1 (0.8)	0
肝損傷	1 (0.8)	0
免疫系障害	4 (3.3)	3 (2.3)
医療機器アレルギー	2 (1.6)	3 (2.3)
造影剤アレルギー	1 (0.8)	0
過敏症	1 (0.8)	0

Note: Except events summarization row, at each level of summarization, a subject is counted only once if the subject reported one or more events.
AE terms are mapped to the appropriate preferred term (PT) according to MedDRA, Version 21.0.
TEAEs is defined as any AE happened after the first dose of study drug and before the last dose + 56 days.

MedDRA/J V21.0
Source: MYK-461-005 CSR Table 14.3.1.2.1

APPENDIX 1 MYK-461-005試験：全ての有害事象（安全性解析対象集団）

System Organ Class Preferred Term	Mavacamten(N = 123) n (%)	Placebo (N = 128) n (%)
腎移植拒絶反応	0	1 (0.8)
季節性アレルギー	0	1 (0.8)
感染症および寄生虫症	48 (39.0)	51 (39.8)
上咽頭炎	15 (12.2)	19 (14.8)
上気道感染	10 (8.1)	6 (4.7)
尿路感染	6 (4.9)	5 (3.9)
気管支炎	5 (4.1)	3 (2.3)
インフルエンザ	3 (2.4)	4 (3.1)
副鼻腔炎	3 (2.4)	3 (2.3)
肺炎	1 (0.8)	4 (3.1)
胃腸炎	1 (0.8)	3 (2.3)
膀胱炎	3 (2.4)	0
急性副鼻腔炎	2 (1.6)	0
憩室炎	1 (0.8)	1 (0.8)
ウイルス性胃腸炎	0	2 (1.6)
口腔ヘルペス	1 (0.8)	1 (0.8)
細菌性大腸炎	1 (0.8)	0
蜂巣炎	0	1 (0.8)
結膜炎	1 (0.8)	0
感染性下痢	0	1 (0.8)
心内膜炎	1 (0.8)	0
ウイルス性胃炎	0	1 (0.8)
帯状疱疹	0	1 (0.8)

Note: Except events summarization row, at each level of summarization, a subject is counted only once if the subject reported one or more events.
AE terms are mapped to the appropriate preferred term (PT) according to MedDRA, Version 21.0.
TEAEs is defined as any AE happened after the first dose of study drug and before the last dose + 56 days.

MedDRA/J V21.0
Source: MYK-461-005 CSR Table 14.3.1.2.1

APPENDIX 1 MYK-461-005試験：全ての有害事象（安全性解析対象集団）

System Organ Class Preferred Term	Mavacamten(N = 123) n (%)	Placebo (N = 128) n (%)
麦粒腫	0	1 (0.8)
感染	1 (0.8)	0
限局性感染	0	1 (0.8)
下気道感染	0	1 (0.8)
口腔カンジダ症	1 (0.8)	0
口腔真菌感染	1 (0.8)	0
外耳炎	0	1 (0.8)
爪囲炎	1 (0.8)	0
歯周炎	0	1 (0.8)
咽頭炎	1 (0.8)	0
気道感染	0	1 (0.8)

Note: Except events summarization row, at each level of summarization, a subject is counted only once if the subject reported one or more events.
AE terms are mapped to the appropriate preferred term (PT) according to MedDRA, Version 21.0.
TEAEs is defined as any AE happened after the first dose of study drug and before the last dose + 56 days.

MedDRA/J V21.0
Source: MYK-461-005 CSR Table 14.3.1.2.1

APPENDIX 1 MYK-461-005試験：全ての有害事象（安全性解析対象集団）

System Organ Class Preferred Term	Mavacamten(N = 123) n (%)	Placebo (N = 128) n (%)
細菌性副鼻腔炎	0	1 (0.8)
レンサ球菌性尿路感染	1 (0.8)	0
全身性ウイルス感染	1 (0.8)	0
扁桃炎	0	1 (0.8)
気管炎	1 (0.8)	0
ウイルス感染	0	1 (0.8)
ウイルス性咽頭炎	0	1 (0.8)
ウイルス性上気道感染	0	1 (0.8)
外陰部腟カンジダ症	1 (0.8)	0
外陰腟真菌感染	1 (0.8)	0
外陰腟炎	1 (0.8)	0
傷害、中毒および処置合併症	14 (11.4)	12 (9.4)
挫傷	4 (3.3)	4 (3.1)
転倒	5 (4.1)	3 (2.3)
四肢損傷	1 (0.8)	2 (1.6)
胸部損傷	1 (0.8)	1 (0.8)
裂傷	0	2 (1.6)
靱帯捻挫	2 (1.6)	0
処置による疼痛	1 (0.8)	1 (0.8)
節足動物咬傷	1 (0.8)	0
顔面骨骨折	1 (0.8)	0
前腕骨折	1 (0.8)	0
損傷	1 (0.8)	0

Note: Except events summarization row, at each level of summarization, a subject is counted only once if the subject reported one or more events.
AE terms are mapped to the appropriate preferred term (PT) according to MedDRA, Version 21.0.
TEAEs is defined as any AE happened after the first dose of study drug and before the last dose + 56 days.

MedDRA/J V21.0
Source: MYK-461-005 CSR Table 14.3.1.2.1

APPENDIX 1 MYK-461-005試験：全ての有害事象（安全性解析対象集団）

System Organ Class Preferred Term	Mavacamten(N = 123) n (%)	Placebo (N = 128) n (%)
脳振盪後症候群	1 (0.8)	0
外傷後疼痛	1 (0.8)	0
皮膚擦過傷	1 (0.8)	0
皮下血腫	0	1 (0.8)
サンバーン	0	1 (0.8)
臨床検査	8 (6.5)	14 (10.9)
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	2 (1.6)	2 (1.6)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	2 (1.6)	0
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	2 (1.6)	0

Note: Except events summarization row, at each level of summarization, a subject is counted only once if the subject reported one or more events.
AE terms are mapped to the appropriate preferred term (PT) according to MedDRA, Version 21.0.
TEAEs is defined as any AE happened after the first dose of study drug and before the last dose + 56 days.

MedDRA/J V21.0
Source: MYK-461-005 CSR Table 14.3.1.2.1

APPENDIX 1 MYK-461-005試験：全ての有害事象（安全性解析対象集団）

System Organ Class Preferred Term	Mavacamten(N = 123) n (%)	Placebo (N = 128) n (%)
血圧上昇	1 (0.8)	1 (0.8)
血中尿酸増加	1 (0.8)	1 (0.8)
活性化部分トロンボプラスチン時間延長	1 (0.8)	0
血中ビリルビン増加	0	1 (0.8)
体温上昇	1 (0.8)	0
心雑音	1 (0.8)	0
心電図QT延長	0	1 (0.8)
心拍数増加	0	1 (0.8)
心拍数不整	0	1 (0.8)
肝酵素上昇	0	1 (0.8)
肝機能検査異常	0	1 (0.8)
便潜血陽性	0	1 (0.8)
前立腺特異性抗原増加	0	1 (0.8)
トランスアミナーゼ上昇	0	1 (0.8)
尿中白血球エステラーゼ	0	1 (0.8)
頚静脈圧上昇	1 (0.8)	0
体重減少	0	1 (0.8)
体重増加	0	1 (0.8)
代謝および栄養障害	6 (4.9)	7 (5.5)
糖尿病	1 (0.8)	2 (1.6)
痛風	3 (2.4)	0
食欲減退	1 (0.8)	1 (0.8)
ビタミンD欠乏	2 (1.6)	0

Note: Except events summarization row, at each level of summarization, a subject is counted only once if the subject reported one or more events.
AE terms are mapped to the appropriate preferred term (PT) according to MedDRA, Version 21.0.
TEAEs is defined as any AE happened after the first dose of study drug and before the last dose + 56 days.

MedDRA/J V21.0
Source: MYK-461-005 CSR Table 14.3.1.2.1

APPENDIX 1 MYK-461-005試験：全ての有害事象（安全性解析対象集団）

System Organ Class Preferred Term	Mavacamten(N = 123) n (%)	Placebo (N = 128) n (%)
脱水	0	1 (0.8)
脂質異常症	0	1 (0.8)
高カリウム血症	0	1 (0.8)
低カリウム血症	0	1 (0.8)
筋骨格系および結合組織障害	40 (32.5)	29 (22.7)
背部痛	10 (8.1)	8 (6.3)
筋骨格系胸痛	6 (4.9)	6 (4.7)
筋骨格痛	4 (3.3)	6 (4.7)

Note: Except events summarization row, at each level of summarization, a subject is counted only once if the subject reported one or more events.
AE terms are mapped to the appropriate preferred term (PT) according to MedDRA, Version 21.0.
TEAEs is defined as any AE happened after the first dose of study drug and before the last dose + 56 days.

MedDRA/J V21.0
Source: MYK-461-005 CSR Table 14.3.1.2.1

APPENDIX 1 MYK-461-005試験：全ての有害事象（安全性解析対象集団）

System Organ Class Preferred Term	Mavacamten(N = 123) n (%)	Placebo (N = 128) n (%)
関節痛	7 (5.7)	2 (1.6)
筋痙縮	4 (3.3)	2 (1.6)
四肢痛	2 (1.6)	3 (2.3)
関節腫脹	2 (1.6)	2 (1.6)
筋肉痛	2 (1.6)	2 (1.6)
筋力低下	1 (0.8)	2 (1.6)
関節炎	0	2 (1.6)
滑液包炎	2 (1.6)	0
側腹部痛	2 (1.6)	0
肩回旋筋腱板症候群	2 (1.6)	0
腱付着部症	0	1 (0.8)
筋肉疲労	1 (0.8)	0
頚部痛	1 (0.8)	0
変形性関節症	1 (0.8)	0
骨硬化症	1 (0.8)	0
顎痛	0	1 (0.8)
関節リウマチ	0	1 (0.8)
全身性エリテマトーデス	1 (0.8)	0
腱障害	1 (0.8)	0
腱炎	0	1 (0.8)
弾発指	1 (0.8)	0
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	2 (1.6)	3 (2.3)
前立腺癌	0	2 (1.6)

Note: Except events summarization row, at each level of summarization, a subject is counted only once if the subject reported one or more events.
AE terms are mapped to the appropriate preferred term (PT) according to MedDRA, Version 21.0.
TEAEs is defined as any AE happened after the first dose of study drug and before the last dose + 56 days.

MedDRA/J V21.0
Source: MYK-461-005 CSR Table 14.3.1.2.1

APPENDIX 1 MYK-461-005試験：全ての有害事象（安全性解析対象集団）

System Organ Class Preferred Term	Mavacamten(N = 123) n (%)	Placebo (N = 128) n (%)
基底細胞癌	1 (0.8)	0
真珠腫	0	1 (0.8)
扁平上皮癌	1 (0.8)	0
神経系障害	46 (37.4)	36 (28.1)
浮動性めまい	26 (21.1)	17 (13.3)
頭痛	15 (12.2)	10 (7.8)
失神	7 (5.7)	2 (1.6)
失神寸前の状態	2 (1.6)	5 (3.9)
体位性めまい	4 (3.3)	1 (0.8)

Note: Except events summarization row, at each level of summarization, a subject is counted only once if the subject reported one or more events.
AE terms are mapped to the appropriate preferred term (PT) according to MedDRA, Version 21.0.
TEAEs is defined as any AE happened after the first dose of study drug and before the last dose + 56 days.

MedDRA/J V21.0
Source: MYK-461-005 CSR Table 14.3.1.2.1

APPENDIX 1 MYK-461-005試験：全ての有害事象（安全性解析対象集団）

System Organ Class Preferred Term	Mavacamten(N = 123) n (%)	Placebo (N = 128) n (%)
味覚異常	2 (1.6)	1 (0.8)
感覚鈍麻	2 (1.6)	1 (0.8)
注意力障害	1 (0.8)	1 (0.8)
労作性めまい	2 (1.6)	0
片頭痛	1 (0.8)	1 (0.8)
前兆を伴う片頭痛	1 (0.8)	1 (0.8)
錯感覚	2 (1.6)	0
傾眠	2 (1.6)	0
健忘	0	1 (0.8)
平衡障害	1 (0.8)	0
てんかん	0	1 (0.8)
顔面麻痺	0	1 (0.8)
顔面痙攣	0	1 (0.8)
認知障害発作	0	1 (0.8)
頭部不快感	0	1 (0.8)
知覚過敏	1 (0.8)	0
過眠症	0	1 (0.8)
虚血性脳卒中	1 (0.8)	0
記憶障害	1 (0.8)	0
神経圧迫	1 (0.8)	0
神経痛	0	1 (0.8)
神経炎	0	1 (0.8)
後頭神経痛	1 (0.8)	0
多発ニューロパチー	0	1 (0.8)

Note: Except events summarization row, at each level of summarization, a subject is counted only once if the subject reported one or more events.
AE terms are mapped to the appropriate preferred term (PT) according to MedDRA, Version 21.0.
TEAEs is defined as any AE happened after the first dose of study drug and before the last dose + 56 days.

MedDRA/J V21.0
Source: MYK-461-005 CSR Table 14.3.1.2.1

APPENDIX 1 MYK-461-005試験：全ての有害事象（安全性解析対象集団）

System Organ Class Preferred Term	Mavacamten(N = 123) n (%)	Placebo (N = 128) n (%)
睡眠の質低下	1 (0.8)	0
坐骨神経痛	1 (0.8)	0
副鼻腔炎に伴う頭痛	1 (0.8)	0
緊張性頭痛	0	1 (0.8)
一過性脳虚血発作	0	1 (0.8)
視野欠損	1 (0.8)	0
製品の問題	1 (0.8)	0
医療機器による不適切なショック伝達	1 (0.8)	0

Note: Except events summarization row, at each level of summarization, a subject is counted only once if the subject reported one or more events.
AE terms are mapped to the appropriate preferred term (PT) according to MedDRA, Version 21.0.
TEAEs is defined as any AE happened after the first dose of study drug and before the last dose + 56 days.

MedDRA/J V21.0
Source: MYK-461-005 CSR Table 14.3.1.2.1

APPENDIX 1 MYK-461-005試験：全ての有害事象（安全性解析対象集団）

System Organ Class Preferred Term	Mavacamten(N = 123) n (%)	Placebo (N = 128) n (%)
精神障害	11 (8.9)	5 (3.9)
不眠症	3 (2.4)	2 (1.6)
不安	3 (2.4)	1 (0.8)
錯乱状態	2 (1.6)	1 (0.8)
閉所恐怖症	1 (0.8)	1 (0.8)
譫妄	1 (0.8)	0
抑うつ気分	1 (0.8)	0
うつ病	0	1 (0.8)
神経過敏	1 (0.8)	0
ストレス	0	1 (0.8)
腎および尿路障害	4 (3.3)	4 (3.1)
血尿	1 (0.8)	2 (1.6)
急性腎障害	1 (0.8)	0
着色尿	1 (0.8)	0
腎結石症	1 (0.8)	0
頻尿	0	1 (0.8)
多尿	1 (0.8)	0
蛋白尿	1 (0.8)	0
腎仙痛	0	1 (0.8)
尿閉	1 (0.8)	0
生殖系および乳房障害	1 (0.8)	5 (3.9)
勃起不全	0	2 (1.6)

Note: Except events summarization row, at each level of summarization, a subject is counted only once if the subject reported one or more events.
AE terms are mapped to the appropriate preferred term (PT) according to MedDRA, Version 21.0.
TEAEs is defined as any AE happened after the first dose of study drug and before the last dose + 56 days.

MedDRA/J V21.0
Source: MYK-461-005 CSR Table 14.3.1.2.1

APPENDIX 1 MYK-461-005試験：全ての有害事象（安全性解析対象集団）

System Organ Class Preferred Term	Mavacamten(N = 123) n (%)	Placebo (N = 128) n (%)
良性前立腺肥大症	1 (0.8)	0
乳房腫脹	0	1 (0.8)
子宮内膜肥厚	0	1 (0.8)
閉経後出血	0	1 (0.8)
膣出血	0	1 (0.8)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	36 (29.3)	26 (20.3)
呼吸困難	18 (14.6)	13 (10.2)
咳嗽	10 (8.1)	4 (3.1)
口腔咽頭痛	3 (2.4)	3 (2.3)
労作性呼吸困難	2 (1.6)	3 (2.3)

Note: Except events summarization row, at each level of summarization, a subject is counted only once if the subject reported one or more events.
AE terms are mapped to the appropriate preferred term (PT) according to MedDRA, Version 21.0.
TEAEs is defined as any AE happened after the first dose of study drug and before the last dose + 56 days.

MedDRA/J V21.0
Source: MYK-461-005 CSR Table 14.3.1.2.1

APPENDIX 1 MYK-461-005試験：全ての有害事象（安全性解析対象集団）

System Organ Class Preferred Term	Mavacamten(N = 123) n (%)	Placebo (N = 128) n (%)
鼻出血	2 (1.6)	3 (2.3)
鼻漏	4 (3.3)	0
発声障害	1 (0.8)	2 (1.6)
鼻閉	1 (0.8)	1 (0.8)
起坐呼吸	1 (0.8)	1 (0.8)
副鼻腔不快感	0	2 (1.6)
湿性咳嗽	0	2 (1.6)
睡眠時無呼吸症候群	2 (1.6)	0
喘息	0	1 (0.8)
気管支拡張症	0	1 (0.8)
慢性閉塞性肺疾患	0	1 (0.8)
鼻乾燥	1 (0.8)	0
夜間呼吸困難	1 (0.8)	0
肺高血圧症	0	1 (0.8)
肺腫瘤	1 (0.8)	0
アレルギー性鼻炎	1 (0.8)	0
いびき	1 (0.8)	0
咽喉刺激感	1 (0.8)	0
声帯ポリープ	0	1 (0.8)
皮膚および皮下組織障害	10 (8.1)	15 (11.7)
接触皮膚炎	1 (0.8)	3 (2.3)
脱毛症	2 (1.6)	1 (0.8)
多汗症	1 (0.8)	2 (1.6)

Note: Except events summarization row, at each level of summarization, a subject is counted only once if the subject reported one or more events.
AE terms are mapped to the appropriate preferred term (PT) according to MedDRA, Version 21.0.
TEAEs is defined as any AE happened after the first dose of study drug and before the last dose + 56 days.

MedDRA/J V21.0
Source: MYK-461-005 CSR Table 14.3.1.2.1

APPENDIX 1 MYK-461-005試験：全ての有害事象（安全性解析対象集団）

System Organ Class Preferred Term	Mavacamten(N = 123) n (%)	Placebo (N = 128) n (%)
アトピー性皮膚炎	0	2 (1.6)
斑状丘疹状皮疹	2 (1.6)	0
そう痒性皮疹	0	2 (1.6)
顔面腫脹	0	2 (1.6)
光線角化症	0	1 (0.8)
皮膚炎	0	1 (0.8)
アレルギー性皮膚炎	0	1 (0.8)
紅斑	1 (0.8)	0
毛髪成長異常	0	1 (0.8)
光線過敏性反応	1 (0.8)	0
全身性そう痒症	1 (0.8)	0

Note: Except events summarization row, at each level of summarization, a subject is counted only once if the subject reported one or more events.
AE terms are mapped to the appropriate preferred term (PT) according to MedDRA, Version 21.0.
TEAEs is defined as any AE happened after the first dose of study drug and before the last dose + 56 days.

MedDRA/J V21.0
Source: MYK-461-005 CSR Table 14.3.1.2.1

APPENDIX 1 MYK-461-005試験：全ての有害事象（安全性解析対象集団）

System Organ Class Preferred Term	Mavacamten(N = 123) n (%)	Placebo (N = 128) n (%)
乾癬	1 (0.8)	0
発疹	1 (0.8)	0
斑状皮疹	0	1 (0.8)
皮膚刺激	0	1 (0.8)
蕁麻疹	0	1 (0.8)
血管障害	13 (10.6)	10 (7.8)
高血圧	6 (4.9)	4 (3.1)
低血圧	1 (0.8)	3 (2.3)
潮紅	2 (1.6)	0
出血性静脈瘤	0	1 (0.8)
血圧変動	1 (0.8)	0
コントロール不良の血圧	1 (0.8)	0
血腫	0	1 (0.8)
起立性低血圧	1 (0.8)	0
末梢静脈疾患	0	1 (0.8)
血栓性静脈炎	1 (0.8)	0
静脈瘤	1 (0.8)	0

Note: Except events summarization row, at each level of summarization, a subject is counted only once if the subject reported one or more events.
AE terms are mapped to the appropriate preferred term (PT) according to MedDRA, Version 21.0.
TEAEs is defined as any AE happened after the first dose of study drug and before the last dose + 56 days.

MedDRA/J V21.0
Source: MYK-461-005 CSR Table 14.3.1.2.1

APPENDIX 2 MYK-461-005試験：治験薬と関連のある有害事象（安全性解析対象集団）

System Organ Class Preferred Term	Mavacamten(N = 123) n (%)	Placebo (N = 128) n (%)
Total Number of Study Drug Related Treatment-Emergent Adverse Events	48	35
Number of Subjects with at Least One Study Drug Related Treatment-Emergent Adverse Event	19 (15.4)	18 (14.1)
心臓障害	4 (3.3)	6 (4.7)
心房細動	2 (1.6)	2 (1.6)
動悸	1 (0.8)	2 (1.6)
心室性頻脈	1 (0.8)	1 (0.8)
房室ブロック	0	1 (0.8)
心室性期外収縮	0	1 (0.8)
耳および迷路障害	0	1 (0.8)
耳鳴	0	1 (0.8)
胃腸障害	3 (2.4)	1 (0.8)
下痢	1 (0.8)	0
口内乾燥	1 (0.8)	0
胃食道逆流性疾患	1 (0.8)	0
口の錯感覚	0	1 (0.8)
一般・全身障害および投与部位の状態	4 (3.3)	2 (1.6)
末梢性浮腫	1 (0.8)	1 (0.8)
無力症	1 (0.8)	0
悪寒	1 (0.8)	0

Note: Except events summarization row, at each level of summarization, a subject is counted only once if the subject reported one or more events.
AE terms are mapped to the appropriate preferred term (PT) according to MedDRA, Version 21.0.
TEAEs is defined as any AE happened after the first dose of study drug and before the last dose + 56 days.
The relatedness is determined by the investigator and collected in the CRF.

MedDRA/J V21.0
Source: MYK-461-005 CSR Table 14.3.1.4

APPENDIX 2 MYK-461-005試験：治験薬と関連のある有害事象（安全性解析対象集団）

System Organ Class Preferred Term	Mavacamten(N = 123) n (%)	Placebo (N = 128) n (%)
医療機器使用部位刺激感	1 (0.8)	0
突然死	0	1 (0.8)

Note: Except events summarization row, at each level of summarization, a subject is counted only once if the subject reported one or more events.
AE terms are mapped to the appropriate preferred term (PT) according to MedDRA, Version 21.0.
TEAEs is defined as any AE happened after the first dose of study drug and before the last dose + 56 days.
The relatedness is determined by the investigator and collected in the CRF.

MedDRA/J V21.0
Source: MYK-461-005 CSR Table 14.3.1.4

APPENDIX 2 MYK-461-005試験：治験薬と関連のある有害事象（安全性解析対象集団）

System Organ Class Preferred Term	Mavacamten(N = 123) n (%)	Placebo (N = 128) n (%)
傷害、中毒および処置合併症	0	1 (0.8)
転倒	0	1 (0.8)
臨床検査	1 (0.8)	3 (2.3)
血中ビリルビン増加	0	1 (0.8)
血中尿酸増加	0	1 (0.8)
心電図QT延長	0	1 (0.8)
頚静脈圧上昇	1 (0.8)	0
代謝および栄養障害	1 (0.8)	1 (0.8)
食欲減退	1 (0.8)	0
低カリウム血症	0	1 (0.8)
筋骨格系および結合組織障害	2 (1.6)	1 (0.8)
腱付着部症	0	1 (0.8)
関節腫脹	1 (0.8)	0
筋力低下	1 (0.8)	0
神経系障害	8 (6.5)	7 (5.5)
浮動性めまい	5 (4.1)	3 (2.3)
頭痛	4 (3.3)	2 (1.6)
注意力障害	1 (0.8)	1 (0.8)
味覚異常	1 (0.8)	1 (0.8)
失神寸前の状態	0	2 (1.6)
感覚鈍麻	0	1 (0.8)

Note: Except events summarization row, at each level of summarization, a subject is counted only once if the subject reported one or more events.
AE terms are mapped to the appropriate preferred term (PT) according to MedDRA, Version 21.0.
TEAEs is defined as any AE happened after the first dose of study drug and before the last dose + 56 days.
The relatedness is determined by the investigator and collected in the CRF.

MedDRA/J V21.0
Source: MYK-461-005 CSR Table 14.3.1.4

APPENDIX 2 MYK-461-005試験：治験薬と関連のある有害事象（安全性解析対象集団）

System Organ Class Preferred Term	Mavacamten(N = 123) n (%)	Placebo (N = 128) n (%)
傾眠	1 (0.8)	0
視野欠損	1 (0.8)	0
精神障害	2 (1.6)	0
不眠症	2 (1.6)	0

Note: Except events summarization row, at each level of summarization, a subject is counted only once if the subject reported one or more events.
AE terms are mapped to the appropriate preferred term (PT) according to MedDRA, Version 21.0.
TEAEs is defined as any AE happened after the first dose of study drug and before the last dose + 56 days.
The relatedness is determined by the investigator and collected in the CRF.

MedDRA/J V21.0
Source: MYK-461-005 CSR Table 14.3.1.4

APPENDIX 2 MYK-461-005試験：治験薬と関連のある有害事象（安全性解析対象集団）

System Organ Class Preferred Term	Mavacamten(N = 123) n (%)	Placebo (N = 128) n (%)
腎および尿路障害	0	1 (0.8)
血尿	0	1 (0.8)
生殖系および乳房障害	0	1 (0.8)
勃起不全	0	1 (0.8)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	3 (2.4)	1 (0.8)
呼吸困難	2 (1.6)	1 (0.8)
咳嗽	1 (0.8)	0
鼻乾燥	1 (0.8)	0
皮膚および皮下組織障害	1 (0.8)	2 (1.6)
脱毛症	0	1 (0.8)
アトピー性皮膚炎	0	1 (0.8)
多汗症	0	1 (0.8)
光線過敏性反応	1 (0.8)	0
血管障害	1 (0.8)	0
低血圧	1 (0.8)	0

Note: Except events summarization row, at each level of summarization, a subject is counted only once if the subject reported one or more events.
AE terms are mapped to the appropriate preferred term (PT) according to MedDRA, Version 21.0.
TEAEs is defined as any AE happened after the first dose of study drug and before the last dose + 56 days.
The relatedness is determined by the investigator and collected in the CRF.

MedDRA/J V21.0
Source: MYK-461-005 CSR Table 14.3.1.4

APPENDIX 3　　MYK-461-017試験：全ての有害事象（二重盲検期；安全性解析対象集団）

System Organ Class Preferred Term	Mavacamten(N = 56) n (%)	Placebo(N = 55) n (%)
Total Number of On-Treatment Adverse Events	125	95
Number of Subjects with at Least One On-Treatment Adverse Event	41 (73.2)	34 (61.8)
血液およびリンパ系障害	2 (3.6)	2 (3.6)
貧血	1 (1.8)	0
正球性貧血	1 (1.8)	1 (1.8)
鉄欠乏性貧血	0	1 (1.8)
心臓障害	10 (17.9)	6 (10.9)
心房細動	4 (7.1)	0
徐脈	2 (3.6)	0
動悸	2 (3.6)	2 (3.6)
狭心症	1 (1.8)	0
第二度房室ブロック	1 (1.8)	0
心室性頻脈	0	5 (9.1)

Note: At each level of subject summarization, a subject is counted only once if the subject reported one or more events. On-treatment AE is defined as AE started or worsened from the first dose date of the double-blind period up to the first dose of the LTE period or the last dose of the double blind period, if subjects did not start the LTE period.

MedDRA/J V24.0
Source: MYK-461-017 Primary CSR Table 14.3.2.2

APPENDIX 3　　MYK-461-017試験：全ての有害事象（二重盲検期；安全性解析対象集団）

System Organ Class Preferred Term	Mavacamten(N = 56) n (%)	Placebo(N = 55) n (%)
先天性、家族性および遺伝性障害	1 (1.8)	0
角膜ジストロフィー	1 (1.8)	0
耳および迷路障害	0	1 (1.8)
乗物酔い	0	1 (1.8)
眼障害	2 (3.6)	2 (3.6)
閉塞隅角緑内障	1 (1.8)	0
核性白内障	1 (1.8)	0
羞明	1 (1.8)	0
視野欠損	0	1 (1.8)
硝子体剥離	0	1 (1.8)
胃腸障害	12 (21.4)	7 (12.7)
悪心	4 (7.1)	1 (1.8)
便秘	2 (3.6)	2 (3.6)
下痢	2 (3.6)	2 (3.6)
腹部不快感	1 (1.8)	0
腹痛	1 (1.8)	0
口内乾燥	1 (1.8)	1 (1.8)

Note: At each level of subject summarization, a subject is counted only once if the subject reported one or more events. On-treatment AE is defined as AE started or worsened from the first dose date of the double-blind period up to the first dose of the LTE period or the last dose of the double blind period, if subjects did not start the LTE period.

MedDRA/J V24.0
Source: MYK-461-017 Primary CSR Table 14.3.2.2

APPENDIX 3　　MYK-461-017試験：全ての有害事象（二重盲検期；安全性解析対象集団）

System Organ Class Preferred Term	Mavacamten(N = 56) n (%)	Placebo(N = 55) n (%)
消化不良	1 (1.8)	0
食道出血	1 (1.8)	0
嘔吐	1 (1.8)	0
齲歯	0	1 (1.8)
鼓腸	0	1 (1.8)
胃潰瘍	0	1 (1.8)
一般・全身障害および投与部位の状態	9 (16.1)	6 (10.9)
疲労	5 (8.9)	2 (3.6)
胸部不快感	1 (1.8)	2 (3.6)
異常感	1 (1.8)	0
倦怠感	1 (1.8)	0
末梢性浮腫	1 (1.8)	1 (1.8)
発熱	1 (1.8)	0
適用部位皮膚炎	0	1 (1.8)
胸痛	0	1 (1.8)
不快感	0	1 (1.8)
非心臓性胸痛	0	1 (1.8)
感染症および寄生虫症	6 (10.7)	8 (14.5)
尿路感染	3 (5.4)	1 (1.8)

Note: At each level of subject summarization, a subject is counted only once if the subject reported one or more events. On-treatment AE is defined as AE started or worsened from the first dose date of the double-blind period up to the first dose of the LTE period or the last dose of the double blind period, if subjects did not start the LTE period.

MedDRA/J V24.0
Source: MYK-461-017 Primary CSR Table 14.3.2.2

APPENDIX 3　　MYK-461-017試験：全ての有害事象（二重盲検期；安全性解析対象集団）

System Organ Class Preferred Term	Mavacamten(N = 56) n (%)	Placebo(N = 55) n (%)
COVID－19	2 (3.6)	2 (3.6)
RSウイルス気管支炎	1 (1.8)	0
気管支炎	0	1 (1.8)
皮膚真菌感染	0	1 (1.8)
歯肉炎	0	1 (1.8)
上咽頭炎	0	1 (1.8)
爪囲炎	0	1 (1.8)
副鼻腔炎	0	1 (1.8)
歯感染	0	1 (1.8)
気管炎	0	1 (1.8)
傷害、中毒および処置合併症	4 (7.1)	2 (3.6)
挫傷	1 (1.8)	0
転倒	1 (1.8)	0
手骨折	1 (1.8)	0
処置後便秘	1 (1.8)	0
処置による疼痛	1 (1.8)	0
交通事故	1 (1.8)	0
アルコール中毒	0	1 (1.8)
ワクチン接種合併症	0	1 (1.8)

Note: At each level of subject summarization, a subject is counted only once if the subject reported one or more events. On-treatment AE is defined as AE started or worsened from the first dose date of the double-blind period up to the first dose of the LTE period or the last dose of the double blind period, if subjects did not start the LTE period.

MedDRA/J V24.0
Source: MYK-461-017 Primary CSR Table 14.3.2.2

APPENDIX 3　　MYK-461-017試験：全ての有害事象（二重盲検期；安全性解析対象集団）

System Organ Class Preferred Term	Mavacamten(N = 56) n (%)	Placebo(N = 55) n (%)
臨床検査	11 (19.6)	9 (16.4)
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	2 (3.6)	2 (3.6)
血圧上昇	2 (3.6)	0
駆出率減少	2 (3.6)	0
血中ビリルビン増加	1 (1.8)	0
血中コレステロール増加	1 (1.8)	0
収縮期血圧上昇	1 (1.8)	0
血中ナトリウム増加	1 (1.8)	0
心電図QT延長	1 (1.8)	0
リパーゼ増加	1 (1.8)	1 (1.8)
呼吸数増加	1 (1.8)	0
SARS－CoV－2検査陽性	1 (1.8)	1 (1.8)
アミラーゼ増加	0	1 (1.8)
血中ブドウ糖増加	0	1 (1.8)
拡張期血圧上昇	0	1 (1.8)
尿中ブドウ糖陽性	0	1 (1.8)
グリコヘモグロビン増加	0	1 (1.8)

Note: At each level of subject summarization, a subject is counted only once if the subject reported one or more events. On-treatment AE is defined as AE started or worsened from the first dose date of the double-blind period up to the first dose of the LTE period or the last dose of the double blind period, if subjects did not start the LTE period.

MedDRA/J V24.0
Source: MYK-461-017 Primary CSR Table 14.3.2.2

APPENDIX 3　　MYK-461-017試験：全ての有害事象（二重盲検期；安全性解析対象集団）

System Organ Class Preferred Term	Mavacamten(N = 56) n (%)	Placebo(N = 55) n (%)
体重増加	0	1 (1.8)
代謝および栄養障害	4 (7.1)	3 (5.5)
異常体重減少	1 (1.8)	0
痛風	1 (1.8)	0
高コレステロール血症	1 (1.8)	0
血液量減少症	1 (1.8)	0
糖尿病	0	1 (1.8)
脂質異常症	0	1 (1.8)
2型糖尿病	0	1 (1.8)
筋骨格系および結合組織障害	11 (19.6)	4 (7.3)
関節痛	2 (3.6)	0
四肢不快感	2 (3.6)	0
筋力低下	2 (3.6)	1 (1.8)
四肢痛	2 (3.6)	1 (1.8)
側腹部痛	1 (1.8)	0
筋痙縮	1 (1.8)	0
変形性関節症	1 (1.8)	0
関節リウマチ	1 (1.8)	0

Note: At each level of subject summarization, a subject is counted only once if the subject reported one or more events. On-treatment AE is defined as AE started or worsened from the first dose date of the double-blind period up to the first dose of the LTE period or the last dose of the double blind period, if subjects did not start the LTE period.

MedDRA/J V24.0
Source: MYK-461-017 Primary CSR Table 14.3.2.2

APPENDIX 3　　MYK-461-017試験：全ての有害事象（二重盲検期；安全性解析対象集団）

System Organ Class Preferred Term	Mavacamten(N = 56) n (%)	Placebo(N = 55) n (%)
背部痛	0	2 (3.6)
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	1 (1.8)	0
基底細胞癌	1 (1.8)	0
神経系障害	10 (17.9)	9 (16.4)
浮動性めまい	4 (7.1)	3 (5.5)
頭痛	2 (3.6)	5 (9.1)
平衡障害	1 (1.8)	0
体位性めまい	1 (1.8)	0
錯感覚	1 (1.8)	0
失神寸前の状態	1 (1.8)	0
失神	1 (1.8)	0
味覚不全	0	1 (1.8)
副鼻腔炎に伴う頭痛	0	1 (1.8)
精神障害	2 (3.6)	4 (7.3)
異常な夢	1 (1.8)	1 (1.8)
不眠症	1 (1.8)	0
感情障害	0	1 (1.8)

Note: At each level of subject summarization, a subject is counted only once if the subject reported one or more events. On-treatment AE is defined as AE started or worsened from the first dose date of the double-blind period up to the first dose of the LTE period or the last dose of the double blind period, if subjects did not start the LTE period.

MedDRA/J V24.0
Source: MYK-461-017 Primary CSR Table 14.3.2.2

APPENDIX 3　　MYK-461-017試験：全ての有害事象（二重盲検期；安全性解析対象集団）

System Organ Class Preferred Term	Mavacamten(N = 56) n (%)	Placebo(N = 55) n (%)
アルコール症	0	1 (1.8)
うつ病	0	1 (1.8)
睡眠障害	0	1 (1.8)
腎および尿路障害	2 (3.6)	0
頻尿	1 (1.8)	0
蛋白尿	1 (1.8)	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害	6 (10.7)	5 (9.1)
呼吸困難	4 (7.1)	3 (5.5)
咳嗽	1 (1.8)	0
労作性呼吸困難	1 (1.8)	2 (3.6)
喘鳴	0	1 (1.8)
皮膚および皮下組織障害	9 (16.1)	5 (9.1)
発疹	4 (7.1)	0
脱毛症	2 (3.6)	0
接触皮膚炎	2 (3.6)	0
皮膚病変	1 (1.8)	0
うっ滞性皮膚炎	1 (1.8)	1 (1.8)

Note: At each level of subject summarization, a subject is counted only once if the subject reported one or more events. On-treatment AE is defined as AE started or worsened from the first dose date of the double-blind period up to the first dose of the LTE period or the last dose of the double blind period, if subjects did not start the LTE period.

MedDRA/J V24.0
Source: MYK-461-017 Primary CSR Table 14.3.2.2

APPENDIX 3　　MYK-461-017試験：全ての有害事象（二重盲検期；安全性解析対象集団）

System Organ Class Preferred Term	Mavacamten(N = 56) n (%)	Placebo(N = 55) n (%)
湿疹	0	1 (1.8)
爪破損	0	1 (1.8)
皮膚潰瘍	0	1 (1.8)
蕁麻疹	0	1 (1.8)
血管障害	6 (10.7)	3 (5.5)
高血圧	3 (5.4)	2 (3.6)
低血圧	2 (3.6)	0
末梢冷感	1 (1.8)	0
末梢静脈疾患	1 (1.8)	0
大動脈瘤	0	1 (1.8)

Note: At each level of subject summarization, a subject is counted only once if the subject reported one or more events. On-treatment AE is defined as AE started or worsened from the first dose date of the double-blind period up to the first dose of the LTE period or the last dose of the double blind period, if subjects did not start the LTE period.

MedDRA/J V24.0
Source: MYK-461-017 Primary CSR Table 14.3.2.2

APPENDIX 4　　MYK-461-017試験：全ての有害事象（長期投与期；安全性解析対象集団）

System Organ Class Preferred Term	Previous Mavacamten (N = 56) n (%)	Previous Placebo (N = 52) n (%)	Total Mavacamten (N = 108) n (%)
Total Number of Treatment-Emergent Adverse Events	239	108	347
Number of Subjects with at Least One Treatment-Emergent Adverse Event	49 (87.5)	32 (61.5)	81 (75.0)
血液およびリンパ系障害	2 (3.6)	0	2 (1.9)
貧血	1 (1.8)	0	1 (0.9)
正球性貧血	1 (1.8)	0	1 (0.9)
心臓障害	14 (25.0)	4 (7.7)	18 (16.7)
心房細動	5 (8.9)	2 (3.8)	7 (6.5)
動悸	5 (8.9)	2 (3.8)	7 (6.5)
徐脈	4 (7.1)	0	4 (3.7)
狭心症	2 (3.6)	1 (1.9)	3 (2.8)
第二度房室ブロック	1 (1.8)	0	1 (0.9)
心不全	1 (1.8)	0	1 (0.9)
洞停止	1 (1.8)	1 (1.9)	2 (1.9)

During the LTE period, adverse event summary includes TEAEs occurred since the first dose of mavacamten treatment for both groups. TEAE is defined as AEs that occurred or worsened since the first dose date of mavacamten to the last dose date + 56 days.
Note: At each level of subject summarization, a subject is counted only once if the subject reported one or more of same events.

MedDRA/J V24.0
Source: MYK-461-017 Primary CSR Table 14.3.2.2.1

APPENDIX 4　　MYK-461-017試験：全ての有害事象（長期投与期；安全性解析対象集団）

System Organ Class Preferred Term	Previous Mavacamten (N = 56) n (%)	Previous Placebo (N = 52) n (%)	Total Mavacamten (N = 108) n (%)
洞性不整脈	1 (1.8)	0	1 (0.9)
上室性頻脈	1 (1.8)	1 (1.9)	2 (1.9)
左脚ブロック	0	1 (1.9)	1 (0.9)
うっ血性心不全	0	1 (1.9)	1 (0.9)
先天性、家族性および遺伝性障害	1 (1.8)	0	1 (0.9)
角膜ジストロフィー	1 (1.8)	0	1 (0.9)
耳および迷路障害	0	1 (1.9)	1 (0.9)
回転性めまい	0	1 (1.9)	1 (0.9)
眼障害	2 (3.6)	2 (3.8)	4 (3.7)
閉塞隅角緑内障	1 (1.8)	0	1 (0.9)
核性白内障	1 (1.8)	0	1 (0.9)
羞明	1 (1.8)	0	1 (0.9)
アレルギー性結膜炎	0	1 (1.9)	1 (0.9)
硝子体剥離	0	1 (1.9)	1 (0.9)
胃腸障害	17 (30.4)	5 (9.6)	22 (20.4)
悪心	5 (8.9)	0	5 (4.6)
便秘	3 (5.4)	2 (3.8)	5 (4.6)

During the LTE period, adverse event summary includes TEAEs occurred since the first dose of mavacamten treatment for both groups. TEAE is defined as AEs that occurred or worsened since the first dose date of mavacamten to the last dose date + 56 days.
Note: At each level of subject summarization, a subject is counted only once if the subject reported one or more of same events.

MedDRA/J V24.0
Source: MYK-461-017 Primary CSR Table 14.3.2.2.1

APPENDIX 4　　MYK-461-017試験：全ての有害事象（長期投与期；安全性解析対象集団）

System Organ Class Preferred Term	Previous Mavacamten (N = 56) n (%)	Previous Placebo (N = 52) n (%)	Total Mavacamten (N = 108) n (%)
下痢	2 (3.6)	0	2 (1.9)
腹部不快感	1 (1.8)	0	1 (0.9)
腹痛	1 (1.8)	0	1 (0.9)
憩室	1 (1.8)	0	1 (0.9)
口内乾燥	1 (1.8)	0	1 (0.9)
消化不良	1 (1.8)	1 (1.9)	2 (1.9)
胃食道逆流性疾患	1 (1.8)	2 (3.8)	3 (2.8)
歯肉出血	1 (1.8)	0	1 (0.9)
痔出血	1 (1.8)	0	1 (0.9)
大腸穿孔	1 (1.8)	0	1 (0.9)
食道出血	1 (1.8)	0	1 (0.9)
腸壁気腫症	1 (1.8)	0	1 (0.9)
臍ヘルニア	1 (1.8)	0	1 (0.9)
嘔吐	1 (1.8)	0	1 (0.9)
胃炎	0	1 (1.9)	1 (0.9)
血栓性痔核	0	1 (1.9)	1 (0.9)
裂孔ヘルニア	0	1 (1.9)	1 (0.9)
一般・全身障害および投与部位の状態	16 (28.6)	6 (11.5)	22 (20.4)
疲労	8 (14.3)	2 (3.8)	10 (9.3)

During the LTE period, adverse event summary includes TEAEs occurred since the first dose of mavacamten treatment for both groups. TEAE is defined as AEs that occurred or worsened since the first dose date of mavacamten to the last dose date + 56 days.
Note: At each level of subject summarization, a subject is counted only once if the subject reported one or more of same events.

MedDRA/J V24.0
Source: MYK-461-017 Primary CSR Table 14.3.2.2.1

APPENDIX 4　　MYK-461-017試験：全ての有害事象（長期投与期；安全性解析対象集団）

System Organ Class Preferred Term	Previous Mavacamten (N = 56) n (%)	Previous Placebo (N = 52) n (%)	Total Mavacamten (N = 108) n (%)
胸痛	4 (7.1)	0	4 (3.7)
胸部不快感	2 (3.6)	0	2 (1.9)
適用部位そう痒感	1 (1.8)	0	1 (0.9)
適用部位発疹	1 (1.8)	0	1 (0.9)
異常感	1 (1.8)	0	1 (0.9)
インフルエンザ様疾患	1 (1.8)	0	1 (0.9)
倦怠感	1 (1.8)	0	1 (0.9)
末梢性浮腫	1 (1.8)	1 (1.9)	2 (1.9)
発熱	1 (1.8)	0	1 (0.9)
無力症	0	1 (1.9)	1 (0.9)
薬物不耐性	0	2 (3.8)	2 (1.9)
心突然死	0	1 (1.9)	1 (0.9)
肝胆道系障害	0	1 (1.9)	1 (0.9)
胆嚢炎	0	1 (1.9)	1 (0.9)
免疫系障害	0	1 (1.9)	1 (0.9)
過敏症	0	1 (1.9)	1 (0.9)
感染症および寄生虫症	14 (25.0)	9 (17.3)	23 (21.3)

During the LTE period, adverse event summary includes TEAEs occurred since the first dose of mavacamten treatment for both groups. TEAE is defined as AEs that occurred or worsened since the first dose date of mavacamten to the last dose date + 56 days.
Note: At each level of subject summarization, a subject is counted only once if the subject reported one or more of same events.

MedDRA/J V24.0
Source: MYK-461-017 Primary CSR Table 14.3.2.2.1

APPENDIX 4　　MYK-461-017試験：全ての有害事象（長期投与期；安全性解析対象集団）

System Organ Class Preferred Term	Previous Mavacamten (N = 56) n (%)	Previous Placebo (N = 52) n (%)	Total Mavacamten (N = 108) n (%)
COVID－19	4 (7.1)	2 (3.8)	6 (5.6)
尿路感染	3 (5.4)	2 (3.8)	5 (4.6)

During the LTE period, adverse event summary includes TEAEs occurred since the first dose of mavacamten treatment for both groups. TEAE is defined as AEs that occurred or worsened since the first dose date of mavacamten to the last dose date + 56 days.
Note: At each level of subject summarization, a subject is counted only once if the subject reported one or more of same events.

MedDRA/J V24.0
Source: MYK-461-017 Primary CSR Table 14.3.2.2.1

APPENDIX 4　　MYK-461-017試験：全ての有害事象（長期投与期；安全性解析対象集団）

System Organ Class Preferred Term	Previous Mavacamten (N = 56) n (%)	Previous Placebo (N = 52) n (%)	Total Mavacamten (N = 108) n (%)
上気道感染	2 (3.6)	1 (1.9)	3 (2.8)
細菌性気管支炎	1 (1.8)	0	1 (0.9)
クロストリジウム・ディフィシレ感染	1 (1.8)	0	1 (0.9)
憩室炎	1 (1.8)	0	1 (0.9)
せつ	1 (1.8)	0	1 (0.9)
食道カンジダ症	1 (1.8)	0	1 (0.9)
レンサ球菌性咽頭炎	1 (1.8)	0	1 (0.9)
肺炎	1 (1.8)	0	1 (0.9)
RSウイルス気管支炎	1 (1.8)	0	1 (0.9)
副鼻腔炎	1 (1.8)	0	1 (0.9)
ウイルス性上気道感染	1 (1.8)	0	1 (0.9)
気管支炎	0	1 (1.9)	1 (0.9)
蜂巣炎	0	1 (1.9)	1 (0.9)
インフルエンザ	0	1 (1.9)	1 (0.9)
歯感染	0	2 (3.8)	2 (1.9)

During the LTE period, adverse event summary includes TEAEs occurred since the first dose of mavacamten treatment for both groups. TEAE is defined as AEs that occurred or worsened since the first dose date of mavacamten to the last dose date + 56 days.
Note: At each level of subject summarization, a subject is counted only once if the subject reported one or more of same events.

MedDRA/J V24.0
Source: MYK-461-017 Primary CSR Table 14.3.2.2.1

APPENDIX 4　　MYK-461-017試験：全ての有害事象（長期投与期；安全性解析対象集団）

System Organ Class Preferred Term	Previous Mavacamten (N = 56) n (%)	Previous Placebo (N = 52) n (%)	Total Mavacamten (N = 108) n (%)
傷害、中毒および処置合併症	9 (16.1)	5 (9.6)	14 (13.0)
転倒	2 (3.6)	1 (1.9)	3 (2.8)
処置による疼痛	2 (3.6)	1 (1.9)	3 (2.8)
鎖骨骨折	1 (1.8)	0	1 (0.9)
挫傷	1 (1.8)	0	1 (0.9)
手骨折	1 (1.8)	0	1 (0.9)
靭帯捻挫	1 (1.8)	0	1 (0.9)
処置後便秘	1 (1.8)	0	1 (0.9)
術後高血圧	1 (1.8)	0	1 (0.9)
交通事故	1 (1.8)	0	1 (0.9)
ワクチン接種合併症	1 (1.8)	0	1 (0.9)
節足動物咬傷	0	2 (3.8)	2 (1.9)
角膜擦過傷	0	1 (1.9)	1 (0.9)
臨床検査	15 (26.8)	4 (7.7)	19 (17.6)
駆出率減少	3 (5.4)	2 (3.8)	5 (4.6)
SARS－CoV－2検査陽性	3 (5.4)	1 (1.9)	4 (3.7)
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	2 (3.6)	0	2 (1.9)
血圧上昇	2 (3.6)	0	2 (1.9)
血中ビリルビン増加	1 (1.8)	0	1 (0.9)
血中コレステロール増加	1 (1.8)	0	1 (0.9)

During the LTE period, adverse event summary includes TEAEs occurred since the first dose of mavacamten treatment for both groups. TEAE is defined as AEs that occurred or worsened since the first dose date of mavacamten to the last dose date + 56 days.
Note: At each level of subject summarization, a subject is counted only once if the subject reported one or more of same events.

MedDRA/J V24.0
Source: MYK-461-017 Primary CSR Table 14.3.2.2.1

APPENDIX 4　　MYK-461-017試験：全ての有害事象（長期投与期；安全性解析対象集団）

System Organ Class Preferred Term	Previous Mavacamten (N = 56) n (%)	Previous Placebo (N = 52) n (%)	Total Mavacamten (N = 108) n (%)
収縮期血圧上昇	1 (1.8)	0	1 (0.9)
血中ナトリウム増加	1 (1.8)	0	1 (0.9)
血中尿酸増加	1 (1.8)	0	1 (0.9)
コロナウイルス検査陽性	1 (1.8)	0	1 (0.9)
心電図QT延長	1 (1.8)	0	1 (0.9)
リパーゼ増加	1 (1.8)	0	1 (0.9)
呼吸数増加	1 (1.8)	0	1 (0.9)
呼吸音異常	0	1 (1.9)	1 (0.9)
心電図T波逆転	0	1 (1.9)	1 (0.9)
酸素飽和度低下	0	1 (1.9)	1 (0.9)
体重増加	0	1 (1.9)	1 (0.9)
代謝および栄養障害	6 (10.7)	6 (11.5)	12 (11.1)
異常体重減少	1 (1.8)	0	1 (0.9)
痛風	1 (1.8)	2 (3.8)	3 (2.8)
高コレステロール血症	1 (1.8)	0	1 (0.9)
高脂血症	1 (1.8)	2 (3.8)	3 (2.8)
血液量減少症	1 (1.8)	0	1 (0.9)
ビタミンD欠乏	1 (1.8)	0	1 (0.9)

During the LTE period, adverse event summary includes TEAEs occurred since the first dose of mavacamten treatment for both groups. TEAE is defined as AEs that occurred or worsened since the first dose date of mavacamten to the last dose date + 56 days.
Note: At each level of subject summarization, a subject is counted only once if the subject reported one or more of same events.

MedDRA/J V24.0
Source: MYK-461-017 Primary CSR Table 14.3.2.2.1

APPENDIX 4　　MYK-461-017試験：全ての有害事象（長期投与期；安全性解析対象集団）

System Organ Class Preferred Term	Previous Mavacamten (N = 56) n (%)	Previous Placebo (N = 52) n (%)	Total Mavacamten (N = 108) n (%)
脂質異常症	0	1 (1.9)	1 (0.9)

During the LTE period, adverse event summary includes TEAEs occurred since the first dose of mavacamten treatment for both groups. TEAE is defined as AEs that occurred or worsened since the first dose date of mavacamten to the last dose date + 56 days.
Note: At each level of subject summarization, a subject is counted only once if the subject reported one or more of same events.

MedDRA/J V24.0
Source: MYK-461-017 Primary CSR Table 14.3.2.2.1

APPENDIX 4　　MYK-461-017試験：全ての有害事象（長期投与期；安全性解析対象集団）

System Organ Class Preferred Term	Previous Mavacamten (N = 56) n (%)	Previous Placebo (N = 52) n (%)	Total Mavacamten (N = 108) n (%)
低カリウム血症	0	1 (1.9)	1 (0.9)
ビタミンB12欠乏	0	1 (1.9)	1 (0.9)
筋骨格系および結合組織障害	15 (26.8)	4 (7.7)	19 (17.6)
関節痛	5 (8.9)	2 (3.8)	7 (6.5)
四肢不快感	2 (3.6)	0	2 (1.9)
筋痙縮	2 (3.6)	0	2 (1.9)
筋力低下	2 (3.6)	2 (3.8)	4 (3.7)
四肢痛	2 (3.6)	0	2 (1.9)
背部痛	1 (1.8)	0	1 (0.9)
側腹部痛	1 (1.8)	0	1 (0.9)
筋肉痛	1 (1.8)	0	1 (0.9)
頚部痛	1 (1.8)	0	1 (0.9)
変形性関節症	1 (1.8)	0	1 (0.9)
骨粗鬆症	1 (1.8)	0	1 (0.9)
関節リウマチ	1 (1.8)	0	1 (0.9)
肩回旋筋腱板症候群	1 (1.8)	0	1 (0.9)

During the LTE period, adverse event summary includes TEAEs occurred since the first dose of mavacamten treatment for both groups. TEAE is defined as AEs that occurred or worsened since the first dose date of mavacamten to the last dose date + 56 days.
Note: At each level of subject summarization, a subject is counted only once if the subject reported one or more of same events.

MedDRA/J V24.0
Source: MYK-461-017 Primary CSR Table 14.3.2.2.1

APPENDIX 4　　MYK-461-017試験：全ての有害事象（長期投与期；安全性解析対象集団）

System Organ Class Preferred Term	Previous Mavacamten (N = 56) n (%)	Previous Placebo (N = 52) n (%)	Total Mavacamten (N = 108) n (%)
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	2 (3.6)	0	2 (1.9)
基底細胞癌	1 (1.8)	0	1 (0.9)
メラノサイト性母斑	1 (1.8)	0	1 (0.9)
神経系障害	17 (30.4)	9 (17.3)	26 (24.1)
浮動性めまい	5 (8.9)	4 (7.7)	9 (8.3)
体位性めまい	3 (5.4)	0	3 (2.8)
頭痛	3 (5.4)	5 (9.6)	8 (7.4)
平衡障害	2 (3.6)	0	2 (1.9)
灼熱感	1 (1.8)	0	1 (0.9)
労作性めまい	1 (1.8)	1 (1.9)	2 (1.9)
感覚鈍麻	1 (1.8)	1 (1.9)	2 (1.9)
片頭痛	1 (1.8)	1 (1.9)	2 (1.9)
ミオクローヌス	1 (1.8)	0	1 (0.9)
錯感覚	1 (1.8)	0	1 (0.9)
失神寸前の状態	1 (1.8)	0	1 (0.9)
坐骨神経痛	1 (1.8)	0	1 (0.9)
失神	1 (1.8)	1 (1.9)	2 (1.9)
精神障害	6 (10.7)	0	6 (5.6)
不安	2 (3.6)	0	2 (1.9)
うつ病	2 (3.6)	0	2 (1.9)
不眠症	2 (3.6)	0	2 (1.9)

During the LTE period, adverse event summary includes TEAEs occurred since the first dose of mavacamten treatment for both groups. TEAE is defined as AEs that occurred or worsened since the first dose date of mavacamten to the last dose date + 56 days.
Note: At each level of subject summarization, a subject is counted only once if the subject reported one or more of same events.

MedDRA/J V24.0
Source: MYK-461-017 Primary CSR Table 14.3.2.2.1

APPENDIX 4　　MYK-461-017試験：全ての有害事象（長期投与期；安全性解析対象集団）

System Organ Class Preferred Term	Previous Mavacamten (N = 56) n (%)	Previous Placebo (N = 52) n (%)	Total Mavacamten (N = 108) n (%)
異常な夢	1 (1.8)	0	1 (0.9)
腎および尿路障害	5 (8.9)	2 (3.8)	7 (6.5)
腎結石症	2 (3.6)	1 (1.9)	3 (2.8)
血尿	1 (1.8)	0	1 (0.9)
頻尿	1 (1.8)	0	1 (0.9)
蛋白尿	1 (1.8)	0	1 (0.9)
急性腎障害	0	1 (1.9)	1 (0.9)
水腎症	0	1 (1.9)	1 (0.9)
生殖系および乳房障害	1 (1.8)	1 (1.9)	2 (1.9)
前立腺腫大	1 (1.8)	0	1 (0.9)
良性前立腺肥大症	0	1 (1.9)	1 (0.9)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	12 (21.4)	8 (15.4)	20 (18.5)
呼吸困難	4 (7.1)	3 (5.8)	7 (6.5)
労作性呼吸困難	3 (5.4)	4 (7.7)	7 (6.5)
急性呼吸不全	1 (1.8)	0	1 (0.9)
喘息	1 (1.8)	1 (1.9)	2 (1.9)

During the LTE period, adverse event summary includes TEAEs occurred since the first dose of mavacamten treatment for both groups. TEAE is defined as AEs that occurred or worsened since the first dose date of mavacamten to the last dose date + 56 days.
Note: At each level of subject summarization, a subject is counted only once if the subject reported one or more of same events.

MedDRA/J V24.0
Source: MYK-461-017 Primary CSR Table 14.3.2.2.1

APPENDIX 4　　MYK-461-017試験：全ての有害事象（長期投与期；安全性解析対象集団）

System Organ Class Preferred Term	Previous Mavacamten (N = 56) n (%)	Previous Placebo (N = 52) n (%)	Total Mavacamten (N = 108) n (%)
慢性閉塞性肺疾患	1 (1.8)	0	1 (0.9)
咳嗽	1 (1.8)	2 (3.8)	3 (2.8)
安静時呼吸困難	1 (1.8)	1 (1.9)	2 (1.9)
鼻出血	1 (1.8)	0	1 (0.9)
口腔咽頭痛	1 (1.8)	1 (1.9)	2 (1.9)
肺塞栓症	1 (1.8)	0	1 (0.9)
発作性夜間呼吸困難	0	1 (1.9)	1 (0.9)
起坐呼吸	0	1 (1.9)	1 (0.9)
ラ音	0	1 (1.9)	1 (0.9)
皮膚および皮下組織障害	14 (25.0)	2 (3.8)	16 (14.8)
発疹	4 (7.1)	0	4 (3.7)
脱毛症	3 (5.4)	0	3 (2.8)
接触皮膚炎	3 (5.4)	1 (1.9)	4 (3.7)
光線角化症	1 (1.8)	0	1 (0.9)
そう痒症	1 (1.8)	0	1 (0.9)
酒さ	1 (1.8)	0	1 (0.9)
脂漏性皮膚炎	1 (1.8)	0	1 (0.9)
皮膚病変	1 (1.8)	0	1 (0.9)
うっ滞性皮膚炎	1 (1.8)	0	1 (0.9)

During the LTE period, adverse event summary includes TEAEs occurred since the first dose of mavacamten treatment for both groups. TEAE is defined as AEs that occurred or worsened since the first dose date of mavacamten to the last dose date + 56 days.
Note: At each level of subject summarization, a subject is counted only once if the subject reported one or more of same events.

MedDRA/J V24.0
Source: MYK-461-017 Primary CSR Table 14.3.2.2.1

APPENDIX 4　　MYK-461-017試験：全ての有害事象（長期投与期；安全性解析対象集団）

System Organ Class Preferred Term	Previous Mavacamten (N = 56) n (%)	Previous Placebo (N = 52) n (%)	Total Mavacamten (N = 108) n (%)
湿疹	0	1 (1.9)	1 (0.9)

During the LTE period, adverse event summary includes TEAEs occurred since the first dose of mavacamten treatment for both groups. TEAE is defined as AEs that occurred or worsened since the first dose date of mavacamten to the last dose date + 56 days.
Note: At each level of subject summarization, a subject is counted only once if the subject reported one or more of same events.

MedDRA/J V24.0
Source: MYK-461-017 Primary CSR Table 14.3.2.2.1

APPENDIX 4　　MYK-461-017試験：全ての有害事象（長期投与期；安全性解析対象集団）

System Organ Class Preferred Term	Previous Mavacamten (N = 56) n (%)	Previous Placebo (N = 52) n (%)	Total Mavacamten (N = 108) n (%)
網状皮斑	0	1 (1.9)	1 (0.9)
血管障害	7 (12.5)	5 (9.6)	12 (11.1)
高血圧	4 (7.1)	3 (5.8)	7 (6.5)
低血圧	2 (3.6)	0	2 (1.9)
末梢冷感	1 (1.8)	0	1 (0.9)
末梢静脈疾患	1 (1.8)	1 (1.9)	2 (1.9)
コントロール不良の血圧	0	1 (1.9)	1 (0.9)

During the LTE period, adverse event summary includes TEAEs occurred since the first dose of mavacamten treatment for both groups. TEAE is defined as AEs that occurred or worsened since the first dose date of mavacamten to the last dose date + 56 days.
Note: At each level of subject summarization, a subject is counted only once if the subject reported one or more of same events.

MedDRA/J V24.0
Source: MYK-461-017 Primary CSR Table 14.3.2.2.1

APPENDIX 5　　MYK-461-017試験：治験薬と関連のある有害事象（二重盲検期；安全性解析対象集団）

System Organ Class Preferred Term	Mavacamten(N = 56) n (%)	Placebo(N = 55) n (%)
Total Number of Study Drug Related On-Treatment Adverse Events	17	13
Number of Subjects with at Least One Study Drug Related On-Treatment Adverse Event	9 (16.1)	9 (16.4)
血液およびリンパ系障害	0	1 (1.8)
正球性貧血	0	1 (1.8)
心臓障害	2 (3.6)	0
心房細動	1 (1.8)	0
動悸	1 (1.8)	0
胃腸障害	3 (5.4)	2 (3.6)
悪心	2 (3.6)	1 (1.8)
腹部不快感	1 (1.8)	0
嘔吐	1 (1.8)	0
下痢	0	1 (1.8)

Note: At each level of subject summarization, a subject is counted only once if the subject reported one or more events.
On-treatment AE is defined as AE started or worsened from the first dose date of the double-blind period up to the first dose of the LTE period or the last dose of the double blind period, if subjects did not start the LTE period.
The relatedness is determined by investigator and collected in the CRF. If relatedness of an Adverse Event is missing, the AE is reported as 'Related'.

MedDRA/J V24.0
Source: MYK-461-017 Primary CSR Table 14.3.2.6

APPENDIX 5　　MYK-461-017試験：治験薬と関連のある有害事象（二重盲検期；安全性解析対象集団）

System Organ Class Preferred Term	Mavacamten(N = 56) n (%)	Placebo(N = 55) n (%)
一般・全身障害および投与部位の状態	3 (5.4)	1 (1.8)
疲労	2 (3.6)	1 (1.8)
末梢性浮腫	1 (1.8)	0
不快感	0	1 (1.8)
臨床検査	2 (3.6)	1 (1.8)
駆出率減少	2 (3.6)	0
グリコヘモグロビン増加	0	1 (1.8)
筋骨格系および結合組織障害	2 (3.6)	1 (1.8)
四肢不快感	1 (1.8)	0
筋力低下	1 (1.8)	1 (1.8)
神経系障害	2 (3.6)	3 (5.5)
平衡障害	1 (1.8)	0
浮動性めまい	1 (1.8)	0
味覚不全	0	1 (1.8)
頭痛	0	2 (3.6)

Note: At each level of subject summarization, a subject is counted only once if the subject reported one or more events.
On-treatment AE is defined as AE started or worsened from the first dose date of the double-blind period up to the first dose of the LTE period or the last dose of the double blind period, if subjects did not start the LTE period.
The relatedness is determined by investigator and collected in the CRF. If relatedness of an Adverse Event is missing, the AE is reported as 'Related'.

MedDRA/J V24.0
Source: MYK-461-017 Primary CSR Table 14.3.2.6

APPENDIX 5　　MYK-461-017試験：治験薬と関連のある有害事象（二重盲検期；安全性解析対象集団）

System Organ Class Preferred Term	Mavacamten(N = 56) n (%)	Placebo(N = 55) n (%)
精神障害	0	2 (3.6)
異常な夢	0	1 (1.8)
睡眠障害	0	1 (1.8)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	1 (1.8)	0
呼吸困難	1 (1.8)	0
血管障害	1 (1.8)	0
低血圧	1 (1.8)	0

Note: At each level of subject summarization, a subject is counted only once if the subject reported one or more events.
On-treatment AE is defined as AE started or worsened from the first dose date of the double-blind period up to the first dose of the LTE period or the last dose of the double blind period, if subjects did not start the LTE period.
The relatedness is determined by investigator and collected in the CRF. If relatedness of an Adverse Event is missing, the AE is reported as 'Related'.

MedDRA/J V24.0
Source: MYK-461-017 Primary CSR Table 14.3.2.6

APPENDIX 6　　MYK-461-017試験：治験薬と関連のある有害事象（長期投与期；安全性解析対象集団）

System Organ Class Preferred Term	Previous Mavacamten (N = 56) n (%)	Previous Placebo (N = 52) n (%)	Total Mavacamten (N = 108) n (%)
Total Number of Study Drug Related Treatment-Emergent Adverse Events	26	30	56
Number of Subjects with at Least One Study Drug Related Treatment-Emergent Adverse Event	10 (17.9)	7 (13.5)	17 (15.7)
心臓障害	3 (5.4)	1 (1.9)	4 (3.7)
狭心症	1 (1.8)	0	1 (0.9)
心房細動	1 (1.8)	1 (1.9)	2 (1.9)
動悸	1 (1.8)	0	1 (0.9)
うっ血性心不全	0	1 (1.9)	1 (0.9)
胃腸障害	3 (5.4)	2 (3.8)	5 (4.6)
悪心	2 (3.6)	0	2 (1.9)
腹部不快感	1 (1.8)	0	1 (0.9)
嘔吐	1 (1.8)	0	1 (0.9)
便秘	0	1 (1.9)	1 (0.9)

During the LTE period, adverse event summary includes TEAEs occurred since the first dose of mavacamten treatment for both groups. TEAE is defined as AEs that occurred or worsened since the first dose date of mavacamten to the last dose date + 56 days.
Note: At each level of subject summarization, a subject is counted only once if the subject reported one or more of same events.
The relatedness is determined by investigator and collected in the CRF. If relatedness of an Adverse Event is missing, the AE is reported as 'Related'.

MedDRA/J V24.0
Source: MYK-461-017 Primary CSR Table 14.3.2.6.1

APPENDIX 6　　MYK-461-017試験：治験薬と関連のある有害事象（長期投与期；安全性解析対象集団）

System Organ Class Preferred Term	Previous Mavacamten (N = 56) n (%)	Previous Placebo (N = 52) n (%)	Total Mavacamten (N = 108) n (%)
胃炎	0	1 (1.9)	1 (0.9)
胃食道逆流性疾患	0	1 (1.9)	1 (0.9)
裂孔ヘルニア	0	1 (1.9)	1 (0.9)
一般・全身障害および投与部位の状態	4 (7.1)	2 (3.8)	6 (5.6)
疲労	3 (5.4)	1 (1.9)	4 (3.7)
末梢性浮腫	1 (1.8)	1 (1.9)	2 (1.9)
心突然死	0	1 (1.9)	1 (0.9)
臨床検査	3 (5.4)	2 (3.8)	5 (4.6)
駆出率減少	3 (5.4)	2 (3.8)	5 (4.6)
酸素飽和度低下	0	1 (1.9)	1 (0.9)
体重増加	0	1 (1.9)	1 (0.9)
筋骨格系および結合組織障害	2 (3.6)	1 (1.9)	3 (2.8)
四肢不快感	1 (1.8)	0	1 (0.9)
筋力低下	1 (1.8)	1 (1.9)	2 (1.9)

During the LTE period, adverse event summary includes TEAEs occurred since the first dose of mavacamten treatment for both groups. TEAE is defined as AEs that occurred or worsened since the first dose date of mavacamten to the last dose date + 56 days.
Note: At each level of subject summarization, a subject is counted only once if the subject reported one or more of same events.
The relatedness is determined by investigator and collected in the CRF. If relatedness of an Adverse Event is missing, the AE is reported as 'Related'.

MedDRA/J V24.0
Source: MYK-461-017 Primary CSR Table 14.3.2.6.1

APPENDIX 6　　MYK-461-017試験：治験薬と関連のある有害事象（長期投与期；安全性解析対象集団）

System Organ Class Preferred Term	Previous Mavacamten (N = 56) n (%)	Previous Placebo (N = 52) n (%)	Total Mavacamten (N = 108) n (%)
神経系障害	3 (5.4)	2 (3.8)	5 (4.6)
平衡障害	2 (3.6)	0	2 (1.9)
浮動性めまい	1 (1.8)	1 (1.9)	2 (1.9)
頭痛	1 (1.8)	0	1 (0.9)
失神	0	1 (1.9)	1 (0.9)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	1 (1.8)	4 (7.7)	5 (4.6)
呼吸困難	1 (1.8)	1 (1.9)	2 (1.9)
咳嗽	0	1 (1.9)	1 (0.9)
安静時呼吸困難	0	1 (1.9)	1 (0.9)
労作性呼吸困難	0	4 (7.7)	4 (3.7)
発作性夜間呼吸困難	0	1 (1.9)	1 (0.9)
起坐呼吸	0	1 (1.9)	1 (0.9)
皮膚および皮下組織障害	1 (1.8)	0	1 (0.9)
脱毛症	1 (1.8)	0	1 (0.9)

During the LTE period, adverse event summary includes TEAEs occurred since the first dose of mavacamten treatment for both groups. TEAE is defined as AEs that occurred or worsened since the first dose date of mavacamten to the last dose date + 56 days.
Note: At each level of subject summarization, a subject is counted only once if the subject reported one or more of same events.
The relatedness is determined by investigator and collected in the CRF. If relatedness of an Adverse Event is missing, the AE is reported as 'Related'.

MedDRA/J V24.0
Source: MYK-461-017 Primary CSR Table 14.3.2.6.1

APPENDIX 6　　MYK-461-017試験：治験薬と関連のある有害事象（長期投与期；安全性解析対象集団）

System Organ Class Preferred Term	Previous Mavacamten (N = 56) n (%)	Previous Placebo (N = 52) n (%)	Total Mavacamten (N = 108) n (%)
血管障害	1 (1.8)	1 (1.9)	2 (1.9)
低血圧	1 (1.8)	0	1 (0.9)
高血圧	0	1 (1.9)	1 (0.9)

During the LTE period, adverse event summary includes TEAEs occurred since the first dose of mavacamten treatment for both groups. TEAE is defined as AEs that occurred or worsened since the first dose date of mavacamten to the last dose date + 56 days.
Note: At each level of subject summarization, a subject is counted only once if the subject reported one or more of same events.
The relatedness is determined by investigator and collected in the CRF. If relatedness of an Adverse Event is missing, the AE is reported as 'Related'.

MedDRA/J V24.0
Source: MYK-461-017 Primary CSR Table 14.3.2.6.1

APPENDIX 7-1　　CV027004試験：全ての有害事象（Week 30時点、安全性解析対象集団）

System Organ Class n(%) Preferred Term n(%)	Mavacamten N = 38
TOTAL SUBJECTS WITH AN EVENT	24 (63.2)
感染症および寄生虫症	12 (31.6)
ＣＯＶＩＤ－１９	6 (15.8)
気管支炎	2 (5.3)
上咽頭炎	2 (5.3)
ネコ引っかき病	1 (2.6)
膀胱炎	1 (2.6)
咽頭炎	1 (2.6)
一般・全身障害および投与部位の状態	7 (18.4)
発熱	3 (7.9)
倦怠感	2 (5.3)
医療機器使用部位皮膚炎	1 (2.6)
末梢性浮腫	1 (2.6)
ワクチン接種部位疼痛	1 (2.6)
傷害、中毒および処置合併症	6 (15.8)
節足動物咬傷	1 (2.6)
節足動物刺傷	1 (2.6)
凍瘡	1 (2.6)
挫傷	1 (2.6)
免疫反応	1 (2.6)
損傷	1 (2.6)
膝蓋骨骨折	1 (2.6)
脊椎圧迫骨折	1 (2.6)
皮膚および皮下組織障害	6 (15.8)
接触皮膚炎	2 (5.3)
皮膚炎	1 (2.6)
湿疹	1 (2.6)
斑状丘疹状皮疹	1 (2.6)

System Organ Class n(%) Preferred Term n(%)	Mavacamten N = 38
蕁麻疹	1 (2.6)
心臓障害	4 (10.5)
心房細動	3 (7.9)
動悸	2 (5.3)
筋骨格系および結合組織障害	4 (10.5)
関節痛	1 (2.6)
関節炎	1 (2.6)
関節周囲炎	1 (2.6)
肩回旋筋腱板症候群	1 (2.6)
胃腸障害	2 (5.3)
便秘	1 (2.6)
大腸ポリープ	1 (2.6)
代謝および栄養障害	2 (5.3)
食欲減退	1 (2.6)
脱水	1 (2.6)
神経系障害	2 (5.3)
浮動性めまい	1 (2.6)
頭痛	1 (2.6)
片頭痛	1 (2.6)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	2 (5.3)
喘息	1 (2.6)
慢性気管支炎	1 (2.6)
血管障害	2 (5.3)
高血圧	2 (5.3)
血液およびリンパ系障害	1 (2.6)
鉄欠乏性貧血	1 (2.6)
眼障害	1 (2.6)
黄斑浮腫	1 (2.6)
肝胆道系障害	1 (2.6)
胆管炎	1 (2.6)

System Organ Class n(%) Preferred Term n(%)	Mavacamten N = 38
腎および尿路障害	1 (2.6)
頻尿	1 (2.6)

MedDRA: 26.1
Participants are counted only once at System Organ Class (SOC) and Preferred Term (PT).
Includes events with an onset date up to the date administered at Week 30 visit or the last dose date, whichever occurs first.

MedDRA/J v26.1
Source: CV027004 Primary CSR Table 14.3.1.1.1.1

APPENDIX 7-2　　CV027004試験：全ての有害事象（Week 54時点、安全性解析対象集団）

System Organ Class n(%) Preferred Term n(%)	Mavacamten N = 38
TOTAL SUBJECTS WITH AN EVENT	28 (73.7)
感染症および寄生虫症	17 (44.7)
ＣＯＶＩＤ－１９	9 (23.7)
上咽頭炎	6 (15.8)
気管支炎	2 (5.3)
ネコ引っかき病	1 (2.6)
結腸膿瘍	1 (2.6)
膀胱炎	1 (2.6)
憩室炎	1 (2.6)
咽頭炎	1 (2.6)
上気道感染	1 (2.6)
一般・全身障害および投与部位の状態	7 (18.4)
発熱	3 (7.9)
倦怠感	2 (5.3)
医療機器使用部位皮膚炎	1 (2.6)
末梢性浮腫	1 (2.6)
ワクチン接種部位疼痛	1 (2.6)
傷害、中毒および処置合併症	7 (18.4)
節足動物咬傷	1 (2.6)
節足動物刺傷	1 (2.6)
凍瘡	1 (2.6)
挫傷	1 (2.6)
頭部損傷	1 (2.6)
免疫反応	1 (2.6)
損傷	1 (2.6)
膝蓋骨骨折	1 (2.6)
脊椎圧迫骨折	1 (2.6)

System Organ Class n(%) Preferred Term n(%)	Mavacamten N = 38
筋骨格系および結合組織障害	6 (15.8)
関節痛	2 (5.3)
関節炎	1 (2.6)
腰部脊柱管狭窄症	1 (2.6)
筋痙縮	1 (2.6)
関節周囲炎	1 (2.6)
肩回旋筋腱板症候群	1 (2.6)
皮膚および皮下組織障害	6 (15.8)
接触皮膚炎	2 (5.3)
皮膚炎	1 (2.6)
湿疹	1 (2.6)
斑状丘疹状皮疹	1 (2.6)
蕁麻疹	1 (2.6)
心臓障害	4 (10.5)
心房細動	3 (7.9)
動悸	2 (5.3)
眼障害	4 (10.5)
白内障	2 (5.3)
黄斑浮腫	1 (2.6)
新生血管加齢黄斑変性	1 (2.6)
代謝および栄養障害	4 (10.5)
食欲減退	2 (5.3)
脱水	1 (2.6)
脂質異常症	1 (2.6)
胃腸障害	3 (7.9)
腹痛	2 (5.3)
便秘	1 (2.6)
胃食道逆流性疾患	1 (2.6)
大腸ポリープ	1 (2.6)
神経系障害	3 (7.9)
自律神経失調	1 (2.6)

System Organ Class n(%) Preferred Term n(%)	Mavacamten N = 38
脳出血	1 (2.6)
浮動性めまい	1 (2.6)
頭痛	1 (2.6)
片頭痛	1 (2.6)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	3 (7.9)
喘息	1 (2.6)
慢性気管支炎	1 (2.6)
睡眠時無呼吸症候群	1 (2.6)
血管障害	3 (7.9)
高血圧	3 (7.9)
血液およびリンパ系障害	1 (2.6)
鉄欠乏性貧血	1 (2.6)
肝胆道系障害	1 (2.6)
胆管炎	1 (2.6)
急性胆嚢炎	1 (2.6)
免疫系障害	1 (2.6)
季節性アレルギー	1 (2.6)
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	1 (2.6)
浸潤性乳管癌	1 (2.6)
腎および尿路障害	1 (2.6)
頻尿	1 (2.6)

MedDRA: 27.0
Participants are counted only once at System Organ Class (SOC) and Preferred Term (PT).
Includes events with an onset date up to the date administered at Week 54 visit or the last dose date, whichever occurs first.

MedDRA/J v27.0
Source: CV027004 CSR Addendum Table 14.3.1.1.1.2

APPENDIX 8 MYK-461-004試験（パートA）：全ての有害事象（安全性解析対象集団）

System Organ Class Preferred Term	10mg/10mg(N=1) n (%)	15mg/15mg(N=6) n (%)	15mg/20mg(N=3) n (%)	Total(N=11) n (%)
NUMBER OF SUBJECTS WITH AT LEAST ONE TREATMENT-EMERGENT ADVERSE EVENT	0	6 (100)	3 (100)	10 (90.9)
心臓障害	0	3 (50.0)	3 (100)	7 (63.6)
心房細動	0	1 (16.7)	1 (33.3)	3 (27.3)
心不全	0	0	0	1 (9.1)
心粗動	0	1 (16.7)	0	1 (9.1)
動悸	0	1 (16.7)	0	1 (9.1)
頻脈	0	1 (16.7)	0	1 (9.1)
心室性期外収縮	0	0	1 (33.3)	1 (9.1)
心室性頻脈	0	0	1 (33.3)	1 (9.1)
胃腸障害	0	4 (66.7)	1 (33.3)	6 (54.5)
腹部不快感	0	0	1 (33.3)	1 (9.1)
食中毒	0	1 (16.7)	0	1 (9.1)
胃潰瘍	0	0	0	1 (9.1)
悪心	0	2 (33.3)	0	2 (18.2)
レッチング	0	1 (16.7)	0	1 (9.1)
嘔吐	0	1 (16.7)	0	1 (9.1)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	0	1 (16.7)	3 (100)	5 (45.5)
咳嗽	0	1 (16.7)	0	1 (9.1)
呼吸困難	0	0	0	1 (9.1)
労作性呼吸困難	0	0	2 (66.7)	2 (18.2)
鼻漏	0	0	1 (33.3)	1 (9.1)

Note: At each level of subject summarization, a subject is counted once if the subject reported one or more events.
Adverse Events were coded using MedDRA, Version 19.0.
Subject [redacted] terminated treatment prior to Week 4 dose adjustment and is presented in Total column only.
Source Data: Listing 16.2.8.1.A, 16.2.8.2.A, 16.2.8.3.A

MedDRA/J V19.0
Source: MYK-461-004 CSR Table 14.3.1.2.1.A

APPENDIX 8 MYK-461-004試験（パートA）：全ての有害事象（安全性解析対象集団）

System Organ Class Preferred Term	10mg/10mg(N=1) n (%)	15mg/15mg(N=6) n (%)	15mg/20mg(N=3) n (%)	Total(N=11) n (%)
副鼻腔うっ血	0	0	1 (33.3)	1 (9.1)
咽喉刺激感	0	0	1 (33.3)	1 (9.1)
上気道咳症候群	0	1 (16.7)	0	1 (9.1)
一般・全身障害および投与部位の状態	0	1 (16.7)	2 (66.7)	4 (36.4)
適用部位紅斑	0	1 (16.7)	0	1 (9.1)
無力症	0	1 (16.7)	0	1 (9.1)
悪寒	0	1 (16.7)	0	1 (9.1)
疲労	0	0	2 (66.7)	2 (18.2)
異常感	0	0	1 (33.3)	1 (9.1)
末梢性浮腫	0	0	0	1 (9.1)
臨床検査	0	3 (50.0)	1 (33.3)	4 (36.4)
血中クレアチンホスホキナーゼ異常	0	0	1 (33.3)	1 (9.1)
脳性ナトリウム利尿ペプチド増加	0	1 (16.7)	0	1 (9.1)
駆出率減少	0	3 (50.0)	0	3 (27.3)
心拍数不整	0	0	1 (33.3)	1 (9.1)
神経系障害	0	3 (50.0)	1 (33.3)	4 (36.4)
浮動性めまい	0	1 (16.7)	0	1 (9.1)
頭痛	0	3 (50.0)	0	3 (27.3)
振戦	0	0	1 (33.3)	1 (9.1)

Note: At each level of subject summarization, a subject is counted once if the subject reported one or more events.
Adverse Events were coded using MedDRA, Version 19.0.
Subject [redacted] terminated treatment prior to Week 4 dose adjustment and is presented in Total column only.
Source Data: Listing 16.2.8.1.A, 16.2.8.2.A, 16.2.8.3.A

MedDRA/J V19.0
Source: MYK-461-004 CSR Table 14.3.1.2.1.A

APPENDIX 8 MYK-461-004試験（パートA）：全ての有害事象（安全性解析対象集団）

System Organ Class Preferred Term	10mg/10mg(N=1) n (%)	15mg/15mg(N=6) n (%)	15mg/20mg(N=3) n (%)	Total(N=11) n (%)
感染症および寄生虫症	0	3 (50.0)	0	3 (27.3)
上気道感染	0	2 (33.3)	0	2 (18.2)
尿路感染	0	2 (33.3)	0	2 (18.2)
皮膚および皮下組織障害	0	1 (16.7)	1 (33.3)	2 (18.2)
冷汗	0	0	1 (33.3)	1 (9.1)
皮膚炎	0	0	1 (33.3)	1 (9.1)
発疹	0	1 (16.7)	1 (33.3)	2 (18.2)
眼障害	0	0	1 (33.3)	1 (9.1)
視力障害	0	0	1 (33.3)	1 (9.1)
傷害、中毒および処置合併症	0	1 (16.7)	0	1 (9.1)
転倒	0	1 (16.7)	0	1 (9.1)
筋骨格系および結合組織障害	0	0	1 (33.3)	1 (9.1)
筋力低下	0	0	1 (33.3)	1 (9.1)
筋肉痛	0	0	1 (33.3)	1 (9.1)
精神障害	0	0	1 (33.3)	1 (9.1)
不安	0	0	1 (33.3)	1 (9.1)
血管障害	0	1 (16.7)	0	1 (9.1)
高血圧	0	1 (16.7)	0	1 (9.1)

Note: At each level of subject summarization, a subject is counted once if the subject reported one or more events.
Adverse Events were coded using MedDRA, Version 19.0.
Subject [redacted] terminated treatment prior to Week 4 dose adjustment and is presented in Total column only.
Source Data: Listing 16.2.8.1.A, 16.2.8.2.A, 16.2.8.3.A

MedDRA/J V19.0
Source: MYK-461-004 CSR Table 14.3.1.2.1.A

APPENDIX 9 MYK-461-004試験（パートB）：全ての有害事象（安全性解析対象集団）

System Organ Class Preferred Term	2mg/5mg(N=10) n (%)	Total(N=10) n (%)
NUMBER OF SUBJECTS WITH AT LEAST ONE TREATMENT-EMERGENT ADVERSE EVENT	10 (100)	10 (100)
心臓障害	7 (70.0)	7 (70.0)
狭心症	2 (20.0)	2 (20.0)
心房細動	1 (10.0)	1 (10.0)
心室性頻脈	4 (40.0)	4 (40.0)
神経系障害	5 (50.0)	5 (50.0)
浮動性めまい	3 (30.0)	3 (30.0)
頭痛	2 (20.0)	2 (20.0)
過眠症	1 (10.0)	1 (10.0)
反射減弱	1 (10.0)	1 (10.0)
錯感覚	1 (10.0)	1 (10.0)
失神寸前の状態	1 (10.0)	1 (10.0)
一般・全身障害および投与部位の状態	4 (40.0)	4 (40.0)
適用部位発疹	2 (20.0)	2 (20.0)
無力症	1 (10.0)	1 (10.0)
疲労	2 (20.0)	2 (20.0)
末梢腫脹	1 (10.0)	1 (10.0)
感染症および寄生虫症	4 (40.0)	4 (40.0)
鼻咽頭炎	1 (10.0)	1 (10.0)
副鼻腔炎	1 (10.0)	1 (10.0)
歯感染	1 (10.0)	1 (10.0)

Note: At each level of subject summarization, a subject is counted once if the subject reported one or more events.
Adverse Events were coded using MedDRA, Version 19.0.
Source Data: Listing 16.2.8.1.B, 16.2.8.2.B, 16.2.8.3.B

MedDRA/J V19.0
Source: MYK-461-004 CSR Table 14.3.1.2.1.B

APPENDIX 9 MYK-461-004試験（パートB）：全ての有害事象（安全性解析対象集団）

System Organ Class Preferred Term	2mg/5mg(N=10) n (%)	Total(N=10) n (%)
上気道感染	2 (20.0)	2 (20.0)
傷害、中毒および処置合併症	4 (40.0)	4 (40.0)
挫傷	1 (10.0)	1 (10.0)
転倒	1 (10.0)	1 (10.0)
熱疲労	1 (10.0)	1 (10.0)
裂傷	1 (10.0)	1 (10.0)
肉離れ	1 (10.0)	1 (10.0)
肋骨骨折	1 (10.0)	1 (10.0)
胃腸障害	2 (20.0)	2 (20.0)
便秘	1 (10.0)	1 (10.0)
下痢	1 (10.0)	1 (10.0)
胃炎	1 (10.0)	1 (10.0)
臨床検査	2 (20.0)	2 (20.0)
血中ビリルビン増加	1 (10.0)	1 (10.0)
血中カルシウム減少	1 (10.0)	1 (10.0)
脳性ナトリウム利尿ペプチド増加	1 (10.0)	1 (10.0)
心拍数不整	1 (10.0)	1 (10.0)
筋骨格系および結合組織障害	2 (20.0)	2 (20.0)
関節腫脹	1 (10.0)	1 (10.0)
四肢痛	1 (10.0)	1 (10.0)

Note: At each level of subject summarization, a subject is counted once if the subject reported one or more events.
Adverse Events were coded using MedDRA, Version 19.0.
Source Data: Listing 16.2.8.1.B, 16.2.8.2.B, 16.2.8.3.B

MedDRA/J V19.0
Source: MYK-461-004 CSR Table 14.3.1.2.1.B

APPENDIX 9 MYK-461-004試験（パートB）：全ての有害事象（安全性解析対象集団）

System Organ Class Preferred Term	2mg/5mg(N=10) n (%)	Total(N=10) n (%)
生殖系および乳房障害	2 (20.0)	2 (20.0)
乳房腫瘤	1 (10.0)	1 (10.0)
乳房痛	1 (10.0)	1 (10.0)
腟分泌物	1 (10.0)	1 (10.0)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	2 (20.0)	2 (20.0)
咳嗽	1 (10.0)	1 (10.0)
口腔咽頭痛	1 (10.0)	1 (10.0)
湿性咳嗽	1 (10.0)	1 (10.0)
鼻漏	1 (10.0)	1 (10.0)
咽喉刺激感	1 (10.0)	1 (10.0)
精神障害	1 (10.0)	1 (10.0)
不眠症	1 (10.0)	1 (10.0)
皮膚および皮下組織障害	1 (10.0)	1 (10.0)
接触性皮膚炎	1 (10.0)	1 (10.0)
血管障害	1 (10.0)	1 (10.0)
高血圧	1 (10.0)	1 (10.0)

Note: At each level of subject summarization, a subject is counted once if the subject reported one or more events.
Adverse Events were coded using MedDRA, Version 19.0.
Source Data: Listing 16.2.8.1.B, 16.2.8.2.B, 16.2.8.3.B

MedDRA/J V19.0
Source: MYK-461-004 CSR Table 14.3.1.2.1.B

APPENDIX 10 MYK-461-004試験（パートA）：治験薬と関連のある有害事象（安全性解析対象集団）

System Organ Class Preferred Term Relationship	10mg/10mg(N=1) n (%)	15mg/15mg(N=6) n (%)	15mg/20mg(N=3) n (%)	Total(N=11) n (%)
NUMBER OF SUBJECTS WITH AT LEAST ONE TREATMENT-EMERGENT ADVERSE EVENT	0	6 (100)	3 (100)	10 (90.9)
NOT RELATED	0	0	0	0
UNLIKELY	0	0	1 (33.3)	1 (9.1)
POSSIBLE	0	2 (33.3)	2 (66.7)	5 (45.5)
PROBABLE	0	1 (16.7)	0	1 (9.1)
DEFINITE	0	3 (50.0)	0	3 (27.3)
心臓障害	0	3 (50.0)	3 (100)	7 (63.6)
NOT RELATED	0	0	1 (33.3)	1 (9.1)
UNLIKELY	0	1 (16.7)	1 (33.3)	2 (18.2)
POSSIBLE	0	1 (16.7)	1 (33.3)	3 (27.3)
PROBABLE	0	0	0	0
DEFINITE	0	1 (16.7)	0	1 (9.1)
心房細動	0	1 (16.7)	1 (33.3)	3 (27.3)
NOT RELATED	0	0	0	0
UNLIKELY	0	1 (16.7)	0	1 (9.1)
POSSIBLE	0	0	1 (33.3)	2 (18.2)
PROBABLE	0	0	0	0
DEFINITE	0	0	0	0

Note: At each level of subject summarization, a subject is counted once for the most related event if the subject reported one or more events.
If the relationship of an AE is missing, the AE is reported as "Definite".
Adverse Events were coded using MedDRA, Version 19.0.
Subject [redacted] terminated treatment prior to Week 4 dose adjustment and is presented in Total column only.
Source Data: Listing 16.2.8.1.A, 16.2.8.2.A, 16.2.8.3.A

MedDRA/J V19.0
Source: MYK-461-004 CSR Table 14.3.1.3.1.A

APPENDIX 10 MYK-461-004試験（パートA）：治験薬と関連のある有害事象（安全性解析対象集団）

System Organ Class Preferred Term Relationship	10mg/10mg(N=1) n (%)	15mg/15mg(N=6) n (%)	15mg/20mg(N=3) n (%)	Total(N=11) n (%)
心不全	0	0	0	1 (9.1)
NOT RELATED	0	0	0	0
UNLIKELY	0	0	0	0
POSSIBLE	0	0	0	1 (9.1)
PROBABLE	0	0	0	0
DEFINITE	0	0	0	0
心粗動	0	1 (16.7)	0	1 (9.1)
NOT RELATED	0	0	0	0
UNLIKELY	0	0	0	0
POSSIBLE	0	1 (16.7)	0	1 (9.1)
PROBABLE	0	0	0	0
DEFINITE	0	0	0	0
動悸	0	1 (16.7)	0	1 (9.1)
NOT RELATED	0	0	0	0
UNLIKELY	0	0	0	0
POSSIBLE	0	1 (16.7)	0	1 (9.1)
PROBABLE	0	0	0	0
DEFINITE	0	0	0	0
頻脈	0	1 (16.7)	0	1 (9.1)
NOT RELATED	0	0	0	0
UNLIKELY	0	0	0	0
POSSIBLE	0	0	0	0
PROBABLE	0	0	0	0
DEFINITE	0	1 (16.7)	0	1 (9.1)

Note: At each level of subject summarization, a subject is counted once for the most related event if the subject reported one or more events.
If the relationship of an AE is missing, the AE is reported as "Definite".
Adverse Events were coded using MedDRA, Version 19.0.
Subject [redacted] terminated treatment prior to Week 4 dose adjustment and is presented in Total column only.
Source Data: Listing 16.2.8.1.A, 16.2.8.2.A, 16.2.8.3.A

MedDRA/J V19.0
Source: MYK-461-004 CSR Table 14.3.1.3.1.A

APPENDIX 10 MYK-461-004試験（パートA）：治験薬と関連のある有害事象（安全性解析対象集団）

System Organ Class Preferred Term Relationship	10mg/10mg(N=1) n (%)	15mg/15mg(N=6) n (%)	15mg/20mg(N=3) n (%)	Total(N=11) n (%)
心室性期外収縮	0	0	1 (33.3)	1 (9.1)
NOT RELATED	0	0	0	0
UNLIKELY	0	0	1 (33.3)	1 (9.1)
POSSIBLE	0	0	0	0
PROBABLE	0	0	0	0
DEFINITE	0	0	0	0
心室性頻脈	0	0	1 (33.3)	1 (9.1)
NOT RELATED	0	0	1 (33.3)	1 (9.1)
UNLIKELY	0	0	0	0
POSSIBLE	0	0	0	0
PROBABLE	0	0	0	0
DEFINITE	0	0	0	0
胃腸障害	0	4 (66.7)	1 (33.3)	6 (54.5)
NOT RELATED	0	1 (16.7)	0	2 (18.2)
UNLIKELY	0	2 (33.3)	1 (33.3)	3 (27.3)
POSSIBLE	0	1 (16.7)	0	1 (9.1)
PROBABLE	0	0	0	0
DEFINITE	0	0	0	0
腹部不快感	0	0	1 (33.3)	1 (9.1)
NOT RELATED	0	0	0	0
UNLIKELY	0	0	1 (33.3)	1 (9.1)
POSSIBLE	0	0	0	0
PROBABLE	0	0	0	0
DEFINITE	0	0	0	0

Note: At each level of subject summarization, a subject is counted once for the most related event if the subject reported one or more events.
If the relationship of an AE is missing, the AE is reported as "Definite".
Adverse Events were coded using MedDRA, Version 19.0.
Subject [redacted] terminated treatment prior to Week 4 dose adjustment and is presented in Total column only.
Source Data: Listing 16.2.8.1.A, 16.2.8.2.A, 16.2.8.3.A

MedDRA/J V19.0
Source: MYK-461-004 CSR Table 14.3.1.3.1.A

APPENDIX 10 MYK-461-004試験（パートA）：治験薬と関連のある有害事象（安全性解析対象集団）

System Organ Class Preferred Term Relationship	10mg/10mg(N=1) n (%)	15mg/15mg(N=6) n (%)	15mg/20mg(N=3) n (%)	Total(N=11) n (%)
食中毒	0	1 (16.7)	0	1 (9.1)
NOT RELATED	0	0	0	0
UNLIKELY	0	1 (16.7)	0	1 (9.1)
POSSIBLE	0	0	0	0
PROBABLE	0	0	0	0
DEFINITE	0	0	0	0
胃潰瘍	0	0	0	1 (9.1)
NOT RELATED	0	0	0	1 (9.1)
UNLIKELY	0	0	0	0
POSSIBLE	0	0	0	0
PROBABLE	0	0	0	0
DEFINITE	0	0	0	0
悪心	0	2 (33.3)	0	2 (18.2)
NOT RELATED	0	1 (16.7)	0	1 (9.1)
UNLIKELY	0	0	0	0
POSSIBLE	0	1 (16.7)	0	1 (9.1)
PROBABLE	0	0	0	0
DEFINITE	0	0	0	0
レッチング	0	1 (16.7)	0	1 (9.1)
NOT RELATED	0	0	0	0
UNLIKELY	0	1 (16.7)	0	1 (9.1)
POSSIBLE	0	0	0	0
PROBABLE	0	0	0	0
DEFINITE	0	0	0	0

Note: At each level of subject summarization, a subject is counted once for the most related event if the subject reported one or more events.
If the relationship of an AE is missing, the AE is reported as "Definite".
Adverse Events were coded using MedDRA, Version 19.0.
Subject [redacted] terminated treatment prior to Week 4 dose adjustment and is presented in Total column only.
Source Data: Listing 16.2.8.1.A, 16.2.8.2.A, 16.2.8.3.A

MedDRA/J V19.0
Source: MYK-461-004 CSR Table 14.3.1.3.1.A

APPENDIX 10 MYK-461-004試験（パートA）：治験薬と関連のある有害事象（安全性解析対象集団）

System Organ Class Preferred Term Relationship	10mg/10mg(N=1) n (%)	15mg/15mg(N=6) n (%)	15mg/20mg(N=3) n (%)	Total(N=11) n (%)
嘔吐	0	1 (16.7)	0	1 (9.1)
NOT RELATED	0	0	0	0
UNLIKELY	0	0	0	0
POSSIBLE	0	1 (16.7)	0	1 (9.1)
PROBABLE	0	0	0	0
DEFINITE	0	0	0	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害	0	1 (16.7)	3 (100)	5 (45.5)
NOT RELATED	0	1 (16.7)	2 (66.7)	3 (27.3)
UNLIKELY	0	0	0	0
POSSIBLE	0	0	1 (33.3)	2 (18.2)
PROBABLE	0	0	0	0
DEFINITE	0	0	0	0
咳嗽	0	1 (16.7)	0	1 (9.1)
NOT RELATED	0	1 (16.7)	0	1 (9.1)
UNLIKELY	0	0	0	0
POSSIBLE	0	0	0	0
PROBABLE	0	0	0	0
DEFINITE	0	0	0	0

Note: At each level of subject summarization, a subject is counted once for the most related event if the subject reported one or more events.
If the relationship of an AE is missing, the AE is reported as "Definite".
Adverse Events were coded using MedDRA, Version 19.0.
Subject [redacted] terminated treatment prior to Week 4 dose adjustment and is presented in Total column only.
Source Data: Listing 16.2.8.1.A, 16.2.8.2.A, 16.2.8.3.A

MedDRA/J V19.0
Source: MYK-461-004 CSR Table 14.3.1.3.1.A

APPENDIX 10 MYK-461-004試験（パートA）：治験薬と関連のある有害事象（安全性解析対象集団）

System Organ Class Preferred Term Relationship	10mg/10mg(N=1) n (%)	15mg/15mg(N=6) n (%)	15mg/20mg(N=3) n (%)	Total(N=11) n (%)
呼吸困難	0	0	0	1 (9.1)
NOT RELATED	0	0	0	0
UNLIKELY	0	0	0	0
POSSIBLE	0	0	0	1 (9.1)
PROBABLE	0	0	0	0
DEFINITE	0	0	0	0
労作性呼吸困難	0	0	2 (66.7)	2 (18.2)
NOT RELATED	0	0	1 (33.3)	1 (9.1)
UNLIKELY	0	0	0	0
POSSIBLE	0	0	1 (33.3)	1 (9.1)
PROBABLE	0	0	0	0
DEFINITE	0	0	0	0
鼻漏	0	0	1 (33.3)	1 (9.1)
NOT RELATED	0	0	1 (33.3)	1 (9.1)
UNLIKELY	0	0	0	0
POSSIBLE	0	0	0	0
PROBABLE	0	0	0	0
DEFINITE	0	0	0	0
副鼻腔うっ血	0	0	1 (33.3)	1 (9.1)
NOT RELATED	0	0	1 (33.3)	1 (9.1)
UNLIKELY	0	0	0	0
POSSIBLE	0	0	0	0
PROBABLE	0	0	0	0
DEFINITE	0	0	0	0

Note: At each level of subject summarization, a subject is counted once for the most related event if the subject reported one or more events.
If the relationship of an AE is missing, the AE is reported as "Definite".
Adverse Events were coded using MedDRA, Version 19.0.
Subject [redacted] terminated treatment prior to Week 4 dose adjustment and is presented in Total column only.
Source Data: Listing 16.2.8.1.A, 16.2.8.2.A, 16.2.8.3.A

MedDRA/J V19.0
Source: MYK-461-004 CSR Table 14.3.1.3.1.A

APPENDIX 10 MYK-461-004試験（パートA）：治験薬と関連のある有害事象（安全性解析対象集団）

System Organ Class Preferred Term Relationship	10mg/10mg(N=1) n (%)	15mg/15mg(N=6) n (%)	15mg/20mg(N=3) n (%)	Total(N=11) n (%)
咽喉刺激感	0	0	1 (33.3)	1 (9.1)
NOT RELATED	0	0	1 (33.3)	1 (9.1)
UNLIKELY	0	0	0	0
POSSIBLE	0	0	0	0
PROBABLE	0	0	0	0
DEFINITE	0	0	0	0
上気道咳症候群	0	1 (16.7)	0	1 (9.1)
NOT RELATED	0	1 (16.7)	0	1 (9.1)
UNLIKELY	0	0	0	0
POSSIBLE	0	0	0	0
PROBABLE	0	0	0	0
DEFINITE	0	0	0	0
一般・全身障害および投与部位の状態	0	1 (16.7)	2 (66.7)	4 (36.4)
NOT RELATED	0	1 (16.7)	0	1 (9.1)
UNLIKELY	0	0	2 (66.7)	2 (18.2)
POSSIBLE	0	0	0	1 (9.1)
PROBABLE	0	0	0	0
DEFINITE	0	0	0	0

Note: At each level of subject summarization, a subject is counted once for the most related event if the subject reported one or more events.
If the relationship of an AE is missing, the AE is reported as "Definite".
Adverse Events were coded using MedDRA, Version 19.0.
Subject [redacted] terminated treatment prior to Week 4 dose adjustment and is presented in Total column only.
Source Data: Listing 16.2.8.1.A, 16.2.8.2.A, 16.2.8.3.A

MedDRA/J V19.0
Source: MYK-461-004 CSR Table 14.3.1.3.1.A

APPENDIX 10 MYK-461-004試験（パートA）：治験薬と関連のある有害事象（安全性解析対象集団）

System Organ Class Preferred Term Relationship	10mg/10mg(N=1) n (%)	15mg/15mg(N=6) n (%)	15mg/20mg(N=3) n (%)	Total(N=11) n (%)
適用部位紅斑	0	1 (16.7)	0	1 (9.1)
NOT RELATED	0	1 (16.7)	0	1 (9.1)
UNLIKELY	0	0	0	0
POSSIBLE	0	0	0	0
PROBABLE	0	0	0	0
DEFINITE	0	0	0	0
無力症	0	1 (16.7)	0	1 (9.1)
NOT RELATED	0	1 (16.7)	0	1 (9.1)
UNLIKELY	0	0	0	0
POSSIBLE	0	0	0	0
PROBABLE	0	0	0	0
DEFINITE	0	0	0	0
悪寒	0	1 (16.7)	0	1 (9.1)
NOT RELATED	0	1 (16.7)	0	1 (9.1)
UNLIKELY	0	0	0	0
POSSIBLE	0	0	0	0
PROBABLE	0	0	0	0
DEFINITE	0	0	0	0

Note: At each level of subject summarization, a subject is counted once for the most related event if the subject reported one or more events.
If the relationship of an AE is missing, the AE is reported as "Definite".
Adverse Events were coded using MedDRA, Version 19.0.
Subject [redacted] terminated treatment prior to Week 4 dose adjustment and is presented in Total column only.
Source Data: Listing 16.2.8.1.A, 16.2.8.2.A, 16.2.8.3.A

MedDRA/J V19.0
Source: MYK-461-004 CSR Table 14.3.1.3.1.A

APPENDIX 10 MYK-461-004試験（パートA）：治験薬と関連のある有害事象（安全性解析対象集団）

System Organ Class Preferred Term Relationship	10mg/10mg(N=1) n (%)	15mg/15mg(N=6) n (%)	15mg/20mg(N=3) n (%)	Total(N=11) n (%)
疲労	0	0	2 (66.7)	2 (18.2)
NOT RELATED	0	0	0	0
UNLIKELY	0	0	2 (66.7)	2 (18.2)
POSSIBLE	0	0	0	0
PROBABLE	0	0	0	0
DEFINITE	0	0	0	0
異常感	0	0	1 (33.3)	1 (9.1)
NOT RELATED	0	0	0	0
UNLIKELY	0	0	1 (33.3)	1 (9.1)
POSSIBLE	0	0	0	0
PROBABLE	0	0	0	0
DEFINITE	0	0	0	0
末梢性浮腫	0	0	0	1 (9.1)
NOT RELATED	0	0	0	0
UNLIKELY	0	0	0	0
POSSIBLE	0	0	0	1 (9.1)
PROBABLE	0	0	0	0
DEFINITE	0	0	0	0

Note: At each level of subject summarization, a subject is counted once for the most related event if the subject reported one or more events.
If the relationship of an AE is missing, the AE is reported as "Definite".
Adverse Events were coded using MedDRA, Version 19.0.
Subject [redacted] terminated treatment prior to Week 4 dose adjustment and is presented in Total column only.
Source Data: Listing 16.2.8.1.A, 16.2.8.2.A, 16.2.8.3.A

MedDRA/J V19.0
Source: MYK-461-004 CSR Table 14.3.1.3.1.A

APPENDIX 10 MYK-461-004試験（パートA）：治験薬と関連のある有害事象（安全性解析対象集団）

System Organ Class Preferred Term Relationship	10mg/10mg(N=1) n (%)	15mg/15mg(N=6) n (%)	15mg/20mg(N=3) n (%)	Total(N=11) n (%)
臨床検査	0	3 (50.0)	1 (33.3)	4 (36.4)
NOT RELATED	0	0	0	0
UNLIKELY	0	0	0	0
POSSIBLE	0	0	1 (33.3)	1 (9.1)
PROBABLE	0	0	0	0
DEFINITE	0	3 (50.0)	0	3 (27.3)
血中クレアチンホスホキナーゼ異常	0	0	1 (33.3)	1 (9.1)
NOT RELATED	0	0	0	0
UNLIKELY	0	0	0	0
POSSIBLE	0	0	1 (33.3)	1 (9.1)
PROBABLE	0	0	0	0
DEFINITE	0	0	0	0
脳性ナトリウム利尿ペプチド増加	0	1 (16.7)	0	1 (9.1)
NOT RELATED	0	0	0	0
UNLIKELY	0	0	0	0
POSSIBLE	0	0	0	0
PROBABLE	0	0	0	0
DEFINITE	0	1 (16.7)	0	1 (9.1)
駆出率減少	0	3 (50.0)	0	3 (27.3)
NOT RELATED	0	0	0	0
UNLIKELY	0	0	0	0
POSSIBLE	0	0	0	0
PROBABLE	0	0	0	0
DEFINITE	0	3 (50.0)	0	3 (27.3)

Note: At each level of subject summarization, a subject is counted once for the most related event if the subject reported one or more events.
If the relationship of an AE is missing, the AE is reported as "Definite".
Adverse Events were coded using MedDRA, Version 19.0.
Subject [redacted] terminated treatment prior to Week 4 dose adjustment and is presented in Total column only.
Source Data: Listing 16.2.8.1.A, 16.2.8.2.A, 16.2.8.3.A

MedDRA/J V19.0
Source: MYK-461-004 CSR Table 14.3.1.3.1.A

APPENDIX 10 MYK-461-004試験（パートA）：治験薬と関連のある有害事象（安全性解析対象集団）

System Organ Class Preferred Term Relationship	10mg/10mg(N=1) n (%)	15mg/15mg(N=6) n (%)	15mg/20mg(N=3) n (%)	Total(N=11) n (%)
心拍数不整	0	0	1 (33.3)	1 (9.1)
NOT RELATED	0	0	0	0
UNLIKELY	0	0	0	0
POSSIBLE	0	0	1 (33.3)	1 (9.1)
PROBABLE	0	0	0	0
DEFINITE	0	0	0	0
神経系障害	0	3 (50.0)	1 (33.3)	4 (36.4)
NOT RELATED	0	2 (33.3)	0	2 (18.2)
UNLIKELY	0	0	1 (33.3)	1 (9.1)
POSSIBLE	0	1 (16.7)	0	1 (9.1)
PROBABLE	0	0	0	0
DEFINITE	0	0	0	0
浮動性めまい	0	1 (16.7)	0	1 (9.1)
NOT RELATED	0	1 (16.7)	0	1 (9.1)
UNLIKELY	0	0	0	0
POSSIBLE	0	0	0	0
PROBABLE	0	0	0	0
DEFINITE	0	0	0	0
頭痛	0	3 (50.0)	0	3 (27.3)
NOT RELATED	0	2 (33.3)	0	2 (18.2)
UNLIKELY	0	0	0	0
POSSIBLE	0	1 (16.7)	0	1 (9.1)
PROBABLE	0	0	0	0
DEFINITE	0	0	0	0

Note: At each level of subject summarization, a subject is counted once for the most related event if the subject reported one or more events.
If the relationship of an AE is missing, the AE is reported as "Definite".
Adverse Events were coded using MedDRA, Version 19.0.
Subject [redacted] terminated treatment prior to Week 4 dose adjustment and is presented in Total column only.
Source Data: Listing 16.2.8.1.A, 16.2.8.2.A, 16.2.8.3.A

MedDRA/J V19.0
Source: MYK-461-004 CSR Table 14.3.1.3.1.A

APPENDIX 10 MYK-461-004試験（パートA）：治験薬と関連のある有害事象（安全性解析対象集団）

System Organ Class Preferred Term Relationship	10mg/10mg(N=1) n (%)	15mg/15mg(N=6) n (%)	15mg/20mg(N=3) n (%)	Total(N=11) n (%)
振戦	0	0	1 (33.3)	1 (9.1)
NOT RELATED	0	0	0	0
UNLIKELY	0	0	1 (33.3)	1 (9.1)
POSSIBLE	0	0	0	0
PROBABLE	0	0	0	0
DEFINITE	0	0	0	0
感染症および寄生虫症	0	3 (50.0)	0	3 (27.3)
NOT RELATED	0	3 (50.0)	0	3 (27.3)
UNLIKELY	0	0	0	0
POSSIBLE	0	0	0	0
PROBABLE	0	0	0	0
DEFINITE	0	0	0	0
上気道感染	0	2 (33.3)	0	2 (18.2)
NOT RELATED	0	2 (33.3)	0	2 (18.2)
UNLIKELY	0	0	0	0
POSSIBLE	0	0	0	0
PROBABLE	0	0	0	0
DEFINITE	0	0	0	0
尿路感染	0	2 (33.3)	0	2 (18.2)
NOT RELATED	0	2 (33.3)	0	2 (18.2)
UNLIKELY	0	0	0	0
POSSIBLE	0	0	0	0
PROBABLE	0	0	0	0
DEFINITE	0	0	0	0

Note: At each level of subject summarization, a subject is counted once for the most related event if the subject reported one or more events.
If the relationship of an AE is missing, the AE is reported as "Definite".
Adverse Events were coded using MedDRA, Version 19.0.
Subject [redacted] terminated treatment prior to Week 4 dose adjustment and is presented in Total column only.
Source Data: Listing 16.2.8.1.A, 16.2.8.2.A, 16.2.8.3.A

MedDRA/J V19.0
Source: MYK-461-004 CSR Table 14.3.1.3.1.A

APPENDIX 10 MYK-461-004試験（パートA）：治験薬と関連のある有害事象（安全性解析対象集団）

System Organ Class Preferred Term Relationship	10mg/10mg(N=1) n (%)	15mg/15mg(N=6) n (%)	15mg/20mg(N=3) n (%)	Total(N=11) n (%)
皮膚および皮下組織障害	0	1 (16.7)	1 (33.3)	2 (18.2)
NOT RELATED	0	0	1 (33.3)	1 (9.1)
UNLIKELY	0	1 (16.7)	0	1 (9.1)
POSSIBLE	0	0	0	0
PROBABLE	0	0	0	0
DEFINITE	0	0	0	0
冷汗	0	0	1 (33.3)	1 (9.1)
NOT RELATED	0	0	1 (33.3)	1 (9.1)
UNLIKELY	0	0	0	0
POSSIBLE	0	0	0	0
PROBABLE	0	0	0	0
DEFINITE	0	0	0	0
皮膚炎	0	0	1 (33.3)	1 (9.1)
NOT RELATED	0	0	1 (33.3)	1 (9.1)
UNLIKELY	0	0	0	0
POSSIBLE	0	0	0	0
PROBABLE	0	0	0	0
DEFINITE	0	0	0	0
発疹	0	1 (16.7)	1 (33.3)	2 (18.2)
NOT RELATED	0	0	1 (33.3)	1 (9.1)
UNLIKELY	0	1 (16.7)	0	1 (9.1)
POSSIBLE	0	0	0	0
PROBABLE	0	0	0	0
DEFINITE	0	0	0	0

Note: At each level of subject summarization, a subject is counted once for the most related event if the subject reported one or more events.
If the relationship of an AE is missing, the AE is reported as "Definite".
Adverse Events were coded using MedDRA, Version 19.0.
Subject [redacted] terminated treatment prior to Week 4 dose adjustment and is presented in Total column only.
Source Data: Listing 16.2.8.1.A, 16.2.8.2.A, 16.2.8.3.A

MedDRA/J V19.0
Source: MYK-461-004 CSR Table 14.3.1.3.1.A

APPENDIX 10 MYK-461-004試験（パートA）：治験薬と関連のある有害事象（安全性解析対象集団）

System Organ Class Preferred Term Relationship	10mg/10mg(N=1) n (%)	15mg/15mg(N=6) n (%)	15mg/20mg(N=3) n (%)	Total(N=11) n (%)
眼障害	0	0	1 (33.3)	1 (9.1)
NOT RELATED	0	0	0	0
UNLIKELY	0	0	1 (33.3)	1 (9.1)
POSSIBLE	0	0	0	0
PROBABLE	0	0	0	0
DEFINITE	0	0	0	0
視力障害	0	0	1 (33.3)	1 (9.1)
NOT RELATED	0	0	0	0
UNLIKELY	0	0	1 (33.3)	1 (9.1)
POSSIBLE	0	0	0	0
PROBABLE	0	0	0	0
DEFINITE	0	0	0	0
傷害、中毒および処置合併症	0	1 (16.7)	0	1 (9.1)
NOT RELATED	0	1 (16.7)	0	1 (9.1)
UNLIKELY	0	0	0	0
POSSIBLE	0	0	0	0
PROBABLE	0	0	0	0
DEFINITE	0	0	0	0
転倒	0	1 (16.7)	0	1 (9.1)
NOT RELATED	0	1 (16.7)	0	1 (9.1)
UNLIKELY	0	0	0	0
POSSIBLE	0	0	0	0
PROBABLE	0	0	0	0
DEFINITE	0	0	0	0

Note: At each level of subject summarization, a subject is counted once for the most related event if the subject reported one or more events.
If the relationship of an AE is missing, the AE is reported as "Definite".
Adverse Events were coded using MedDRA, Version 19.0.
Subject [redacted] terminated treatment prior to Week 4 dose adjustment and is presented in Total column only.
Source Data: Listing 16.2.8.1.A, 16.2.8.2.A, 16.2.8.3.A

MedDRA/J V19.0
Source: MYK-461-004 CSR Table 14.3.1.3.1.A

APPENDIX 10 MYK-461-004試験（パートA）：治験薬と関連のある有害事象（安全性解析対象集団）

System Organ Class Preferred Term Relationship	10mg/10mg(N=1) n (%)	15mg/15mg(N=6) n (%)	15mg/20mg(N=3) n (%)	Total(N=11) n (%)
筋骨格系および結合組織障害	0	0	1 (33.3)	1 (9.1)
NOT RELATED	0	0	0	0
UNLIKELY	0	0	1 (33.3)	1 (9.1)
POSSIBLE	0	0	0	0
PROBABLE	0	0	0	0
DEFINITE	0	0	0	0
筋力低下	0	0	1 (33.3)	1 (9.1)
NOT RELATED	0	0	0	0
UNLIKELY	0	0	1 (33.3)	1 (9.1)
POSSIBLE	0	0	0	0
PROBABLE	0	0	0	0
DEFINITE	0	0	0	0
筋肉痛	0	0	1 (33.3)	1 (9.1)
NOT RELATED	0	0	1 (33.3)	1 (9.1)
UNLIKELY	0	0	0	0
POSSIBLE	0	0	0	0
PROBABLE	0	0	0	0
DEFINITE	0	0	0	0
精神障害	0	0	1 (33.3)	1 (9.1)
NOT RELATED	0	0	0	0
UNLIKELY	0	0	0	0
POSSIBLE	0	0	1 (33.3)	1 (9.1)
PROBABLE	0	0	0	0
DEFINITE	0	0	0	0

Note: At each level of subject summarization, a subject is counted once for the most related event if the subject reported one or more events.
If the relationship of an AE is missing, the AE is reported as "Definite".
Adverse Events were coded using MedDRA, Version 19.0.
Subject [redacted] terminated treatment prior to Week 4 dose adjustment and is presented in Total column only.
Source Data: Listing 16.2.8.1.A, 16.2.8.2.A, 16.2.8.3.A

MedDRA/J V19.0
Source: MYK-461-004 CSR Table 14.3.1.3.1.A

APPENDIX 10 MYK-461-004試験（パートA）：治験薬と関連のある有害事象（安全性解析対象集団）

System Organ Class Preferred Term Relationship	10mg/10mg(N=1) n (%)	15mg/15mg(N=6) n (%)	15mg/20mg(N=3) n (%)	Total(N=11) n (%)
不安	0	0	1 (33.3)	1 (9.1)
NOT RELATED	0	0	0	0
UNLIKELY	0	0	0	0
POSSIBLE	0	0	1 (33.3)	1 (9.1)
PROBABLE	0	0	0	0
DEFINITE	0	0	0	0
血管障害	0	1 (16.7)	0	1 (9.1)
NOT RELATED	0	0	0	0
UNLIKELY	0	0	0	0
POSSIBLE	0	0	0	0
PROBABLE	0	1 (16.7)	0	1 (9.1)
DEFINITE	0	0	0	0
高血圧	0	1 (16.7)	0	1 (9.1)
NOT RELATED	0	0	0	0
UNLIKELY	0	0	0	0
POSSIBLE	0	0	0	0
PROBABLE	0	1 (16.7)	0	1 (9.1)
DEFINITE	0	0	0	0

Note: At each level of subject summarization, a subject is counted once for the most related event if the subject reported one or more events.
If the relationship of an AE is missing, the AE is reported as "Definite".
Adverse Events were coded using MedDRA, Version 19.0.
Subject [redacted] terminated treatment prior to Week 4 dose adjustment and is presented in Total column only.
Source Data: Listing 16.2.8.1.A, 16.2.8.2.A, 16.2.8.3.A

MedDRA/J V19.0
Source: MYK-461-004 CSR Table 14.3.1.3.1.A

APPENDIX 11 MYK-461-004試験（パートB）：治験薬と関連のある有害事象（安全性解析対象集団）

System Organ Class Preferred Term Relationship	2mg/5mg(N=10) n (%)	Total(N=10) n (%)
NUMBER OF SUBJECTS WITH AT LEAST ONE TREATMENT-EMERGENT ADVERSE EVENT	10 (100)	10 (100)
NOT RELATED	2 (20.0)	2 (20.0)
UNLIKELY	6 (60.0)	6 (60.0)
POSSIBLE	2 (20.0)	2 (20.0)
PROBABLE	0	0
DEFINITE	0	0
心臓障害	7 (70.0)	7 (70.0)
NOT RELATED	1 (10.0)	1 (10.0)
UNLIKELY	5 (50.0)	5 (50.0)
POSSIBLE	1 (10.0)	1 (10.0)
PROBABLE	0	0
DEFINITE	0	0
狭心症	2 (20.0)	2 (20.0)
NOT RELATED	1 (10.0)	1 (10.0)
UNLIKELY	1 (10.0)	1 (10.0)
POSSIBLE	0	0
PROBABLE	0	0
DEFINITE	0	0
心房細動	1 (10.0)	1 (10.0)
NOT RELATED	0	0
UNLIKELY	0	0
POSSIBLE	1 (10.0)	1 (10.0)
PROBABLE	0	0
DEFINITE	0	0

Note: At each level of subject summarization, a subject is counted once for the most related event if the subject reported one or more events.
If the relationship of an AE is missing, the AE is reported as "Definite".
Adverse Events were coded using MedDRA, Version 19.0.
Source Data: Listing 16.2.8.1.B, 16.2.8.2.B, 16.2.8.3.B

MedDRA/J V19.0
Source: MYK-461-004 CSR Table 14.3.1.3.1.B

APPENDIX 11 MYK-461-004試験（パートB）：治験薬と関連のある有害事象（安全性解析対象集団）

System Organ Class Preferred Term Relationship	2mg/5mg(N=10) n (%)	Total(N=10) n (%)
心室性頻脈	4 (40.0)	4 (40.0)
NOT RELATED	0	0
UNLIKELY	4 (40.0)	4 (40.0)
POSSIBLE	0	0
PROBABLE	0	0
DEFINITE	0	0
神経系障害	5 (50.0)	5 (50.0)
NOT RELATED	3 (30.0)	3 (30.0)
UNLIKELY	2 (20.0)	2 (20.0)
POSSIBLE	0	0
PROBABLE	0	0
DEFINITE	0	0
浮動性めまい	3 (30.0)	3 (30.0)
NOT RELATED	1 (10.0)	1 (10.0)
UNLIKELY	2 (20.0)	2 (20.0)
POSSIBLE	0	0
PROBABLE	0	0
DEFINITE	0	0
頭痛	2 (20.0)	2 (20.0)
NOT RELATED	2 (20.0)	2 (20.0)
UNLIKELY	0	0
POSSIBLE	0	0
PROBABLE	0	0
DEFINITE	0	0

Note: At each level of subject summarization, a subject is counted once for the most related event if the subject reported one or more events.
If the relationship of an AE is missing, the AE is reported as "Definite".
Adverse Events were coded using MedDRA, Version 19.0.
Source Data: Listing 16.2.8.1.B, 16.2.8.2.B, 16.2.8.3.B

MedDRA/J V19.0
Source: MYK-461-004 CSR Table 14.3.1.3.1.B

APPENDIX 11 MYK-461-004試験（パートB）：治験薬と関連のある有害事象（安全性解析対象集団）

System Organ Class Preferred Term Relationship	2mg/5mg(N=10) n (%)	Total(N=10) n (%)
過眠症	1 (10.0)	1 (10.0)
NOT RELATED	1 (10.0)	1 (10.0)
UNLIKELY	0	0
POSSIBLE	0	0
PROBABLE	0	0
DEFINITE	0	0
反射減弱	1 (10.0)	1 (10.0)
NOT RELATED	0	0
UNLIKELY	1 (10.0)	1 (10.0)
POSSIBLE	0	0
PROBABLE	0	0
DEFINITE	0	0
錯感覚	1 (10.0)	1 (10.0)
NOT RELATED	1 (10.0)	1 (10.0)
UNLIKELY	0	0
POSSIBLE	0	0
PROBABLE	0	0
DEFINITE	0	0
失神寸前の状態	1 (10.0)	1 (10.0)
NOT RELATED	1 (10.0)	1 (10.0)
UNLIKELY	0	0
POSSIBLE	0	0
PROBABLE	0	0
DEFINITE	0	0

Note: At each level of subject summarization, a subject is counted once for the most related event if the subject reported one or more events.
If the relationship of an AE is missing, the AE is reported as "Definite".
Adverse Events were coded using MedDRA, Version 19.0.
Source Data: Listing 16.2.8.1.B, 16.2.8.2.B, 16.2.8.3.B

MedDRA/J V19.0
Source: MYK-461-004 CSR Table 14.3.1.3.1.B

APPENDIX 11 MYK-461-004試験（パートB）：治験薬と関連のある有害事象（安全性解析対象集団）

System Organ Class Preferred Term Relationship	2mg/5mg(N=10) n (%)	Total(N=10) n (%)
一般・全身障害および投与部位の状態	4 (40.0)	4 (40.0)
NOT RELATED	3 (30.0)	3 (30.0)
UNLIKELY	0	0
POSSIBLE	1 (10.0)	1 (10.0)
PROBABLE	0	0
DEFINITE	0	0
適用部位発疹	2 (20.0)	2 (20.0)
NOT RELATED	2 (20.0)	2 (20.0)
UNLIKELY	0	0
POSSIBLE	0	0
PROBABLE	0	0
DEFINITE	0	0
無力症	1 (10.0)	1 (10.0)
NOT RELATED	1 (10.0)	1 (10.0)
UNLIKELY	0	0
POSSIBLE	0	0
PROBABLE	0	0
DEFINITE	0	0
疲労	2 (20.0)	2 (20.0)
NOT RELATED	1 (10.0)	1 (10.0)
UNLIKELY	0	0
POSSIBLE	1 (10.0)	1 (10.0)
PROBABLE	0	0
DEFINITE	0	0

Note: At each level of subject summarization, a subject is counted once for the most related event if the subject reported one or more events.
If the relationship of an AE is missing, the AE is reported as "Definite".
Adverse Events were coded using MedDRA, Version 19.0.
Source Data: Listing 16.2.8.1.B, 16.2.8.2.B, 16.2.8.3.B

MedDRA/J V19.0
Source: MYK-461-004 CSR Table 14.3.1.3.1.B

APPENDIX 11 MYK-461-004試験（パートB）：治験薬と関連のある有害事象（安全性解析対象集団）

System Organ Class Preferred Term Relationship	2mg/5mg(N=10) n (%)	Total(N=10) n (%)
末梢腫脹	1 (10.0)	1 (10.0)
NOT RELATED	1 (10.0)	1 (10.0)
UNLIKELY	0	0
POSSIBLE	0	0
PROBABLE	0	0
DEFINITE	0	0
感染症および寄生虫症	4 (40.0)	4 (40.0)
NOT RELATED	4 (40.0)	4 (40.0)
UNLIKELY	0	0
POSSIBLE	0	0
PROBABLE	0	0
DEFINITE	0	0
鼻咽頭炎	1 (10.0)	1 (10.0)
NOT RELATED	1 (10.0)	1 (10.0)
UNLIKELY	0	0
POSSIBLE	0	0
PROBABLE	0	0
DEFINITE	0	0

Note: At each level of subject summarization, a subject is counted once for the most related event if the subject reported one or more events.
If the relationship of an AE is missing, the AE is reported as "Definite".
Adverse Events were coded using MedDRA, Version 19.0.
Source Data: Listing 16.2.8.1.B, 16.2.8.2.B, 16.2.8.3.B

MedDRA/J V19.0
Source: MYK-461-004 CSR Table 14.3.1.3.1.B

APPENDIX 11 MYK-461-004試験（パートB）：治験薬と関連のある有害事象（安全性解析対象集団）

System Organ Class Preferred Term Relationship	2mg/5mg(N=10) n (%)	Total(N=10) n (%)
副鼻腔炎	1 (10.0)	1 (10.0)
NOT RELATED	1 (10.0)	1 (10.0)
UNLIKELY	0	0
POSSIBLE	0	0
PROBABLE	0	0
DEFINITE	0	0
歯感染	1 (10.0)	1 (10.0)
NOT RELATED	1 (10.0)	1 (10.0)
UNLIKELY	0	0
POSSIBLE	0	0
PROBABLE	0	0
DEFINITE	0	0
上気道感染	2 (20.0)	2 (20.0)
NOT RELATED	2 (20.0)	2 (20.0)
UNLIKELY	0	0
POSSIBLE	0	0
PROBABLE	0	0
DEFINITE	0	0
傷害、中毒および処置合併症	4 (40.0)	4 (40.0)
NOT RELATED	4 (40.0)	4 (40.0)
UNLIKELY	0	0
POSSIBLE	0	0
PROBABLE	0	0
DEFINITE	0	0

Note: At each level of subject summarization, a subject is counted once for the most related event if the subject reported one or more events.
If the relationship of an AE is missing, the AE is reported as "Definite".
Adverse Events were coded using MedDRA, Version 19.0.
Source Data: Listing 16.2.8.1.B, 16.2.8.2.B, 16.2.8.3.B

MedDRA/J V19.0
Source: MYK-461-004 CSR Table 14.3.1.3.1.B

APPENDIX 11 MYK-461-004試験（パートB）：治験薬と関連のある有害事象（安全性解析対象集団）

System Organ Class Preferred Term Relationship	2mg/5mg(N=10) n (%)	Total(N=10) n (%)
挫傷	1 (10.0)	1 (10.0)
NOT RELATED	1 (10.0)	1 (10.0)
UNLIKELY	0	0
POSSIBLE	0	0
PROBABLE	0	0
DEFINITE	0	0
転倒	1 (10.0)	1 (10.0)
NOT RELATED	1 (10.0)	1 (10.0)
UNLIKELY	0	0
POSSIBLE	0	0
PROBABLE	0	0
DEFINITE	0	0
熱疲労	1 (10.0)	1 (10.0)
NOT RELATED	1 (10.0)	1 (10.0)
UNLIKELY	0	0
POSSIBLE	0	0
PROBABLE	0	0
DEFINITE	0	0
裂傷	1 (10.0)	1 (10.0)
NOT RELATED	1 (10.0)	1 (10.0)
UNLIKELY	0	0
POSSIBLE	0	0
PROBABLE	0	0
DEFINITE	0	0

Note: At each level of subject summarization, a subject is counted once for the most related event if the subject reported one or more events.
If the relationship of an AE is missing, the AE is reported as "Definite".
Adverse Events were coded using MedDRA, Version 19.0.
Source Data: Listing 16.2.8.1.B, 16.2.8.2.B, 16.2.8.3.B

MedDRA/J V19.0
Source: MYK-461-004 CSR Table 14.3.1.3.1.B

APPENDIX 11 MYK-461-004試験（パートB）：治験薬と関連のある有害事象（安全性解析対象集団）

System Organ Class Preferred Term Relationship	2mg/5mg(N=10) n (%)	Total(N=10) n (%)
肉離れ	1 (10.0)	1 (10.0)
NOT RELATED	1 (10.0)	1 (10.0)
UNLIKELY	0	0
POSSIBLE	0	0
PROBABLE	0	0
DEFINITE	0	0
肋骨骨折	1 (10.0)	1 (10.0)
NOT RELATED	1 (10.0)	1 (10.0)
UNLIKELY	0	0
POSSIBLE	0	0
PROBABLE	0	0
DEFINITE	0	0
胃腸障害	2 (20.0)	2 (20.0)
NOT RELATED	1 (10.0)	1 (10.0)
UNLIKELY	1 (10.0)	1 (10.0)
POSSIBLE	0	0
PROBABLE	0	0
DEFINITE	0	0
便秘	1 (10.0)	1 (10.0)
NOT RELATED	1 (10.0)	1 (10.0)
UNLIKELY	0	0
POSSIBLE	0	0
PROBABLE	0	0
DEFINITE	0	0

Note: At each level of subject summarization, a subject is counted once for the most related event if the subject reported one or more events.
If the relationship of an AE is missing, the AE is reported as "Definite".
Adverse Events were coded using MedDRA, Version 19.0.
Source Data: Listing 16.2.8.1.B, 16.2.8.2.B, 16.2.8.3.B

MedDRA/J V19.0
Source: MYK-461-004 CSR Table 14.3.1.3.1.B

APPENDIX 11 MYK-461-004試験（パートB）：治験薬と関連のある有害事象（安全性解析対象集団）

System Organ Class Preferred Term Relationship	2mg/5mg(N=10) n (%)	Total(N=10) n (%)
下痢	1 (10.0)	1 (10.0)
NOT RELATED	0	0
UNLIKELY	1 (10.0)	1 (10.0)
POSSIBLE	0	0
PROBABLE	0	0
DEFINITE	0	0
胃炎	1 (10.0)	1 (10.0)
NOT RELATED	0	0
UNLIKELY	1 (10.0)	1 (10.0)
POSSIBLE	0	0
PROBABLE	0	0
DEFINITE	0	0
臨床検査	2 (20.0)	2 (20.0)
NOT RELATED	1 (10.0)	1 (10.0)
UNLIKELY	1 (10.0)	1 (10.0)
POSSIBLE	0	0
PROBABLE	0	0
DEFINITE	0	0
血中ビリルビン増加	1 (10.0)	1 (10.0)
NOT RELATED	1 (10.0)	1 (10.0)
UNLIKELY	0	0
POSSIBLE	0	0
PROBABLE	0	0
DEFINITE	0	0

Note: At each level of subject summarization, a subject is counted once for the most related event if the subject reported one or more events.
If the relationship of an AE is missing, the AE is reported as "Definite".
Adverse Events were coded using MedDRA, Version 19.0.
Source Data: Listing 16.2.8.1.B, 16.2.8.2.B, 16.2.8.3.B

MedDRA/J V19.0
Source: MYK-461-004 CSR Table 14.3.1.3.1.B

APPENDIX 11 MYK-461-004試験（パートB）：治験薬と関連のある有害事象（安全性解析対象集団）

System Organ Class Preferred Term Relationship	2mg/5mg(N=10) n (%)	Total(N=10) n (%)
血中カルシウム減少	1 (10.0)	1 (10.0)
NOT RELATED	1 (10.0)	1 (10.0)
UNLIKELY	0	0
POSSIBLE	0	0
PROBABLE	0	0
DEFINITE	0	0
脳性ナトリウム利尿ペプチド増加	1 (10.0)	1 (10.0)
NOT RELATED	1 (10.0)	1 (10.0)
UNLIKELY	0	0
POSSIBLE	0	0
PROBABLE	0	0
DEFINITE	0	0
心拍数不整	1 (10.0)	1 (10.0)
NOT RELATED	0	0
UNLIKELY	1 (10.0)	1 (10.0)
POSSIBLE	0	0
PROBABLE	0	0
DEFINITE	0	0

Note: At each level of subject summarization, a subject is counted once for the most related event if the subject reported one or more events.
If the relationship of an AE is missing, the AE is reported as "Definite".
Adverse Events were coded using MedDRA, Version 19.0.
Source Data: Listing 16.2.8.1.B, 16.2.8.2.B, 16.2.8.3.B

MedDRA/J V19.0
Source: MYK-461-004 CSR Table 14.3.1.3.1.B

APPENDIX 11 MYK-461-004試験（パートB）：治験薬と関連のある有害事象（安全性解析対象集団）

System Organ Class Preferred Term Relationship	2mg/5mg(N=10) n (%)	Total(N=10) n (%)
筋骨格系および結合組織障害	2 (20.0)	2 (20.0)
NOT RELATED	2 (20.0)	2 (20.0)
UNLIKELY	0	0
POSSIBLE	0	0
PROBABLE	0	0
DEFINITE	0	0
関節腫脹	1 (10.0)	1 (10.0)
NOT RELATED	1 (10.0)	1 (10.0)
UNLIKELY	0	0
POSSIBLE	0	0
PROBABLE	0	0
DEFINITE	0	0
四肢痛	1 (10.0)	1 (10.0)
NOT RELATED	1 (10.0)	1 (10.0)
UNLIKELY	0	0
POSSIBLE	0	0
PROBABLE	0	0
DEFINITE	0	0
生殖系および乳房障害	2 (20.0)	2 (20.0)
NOT RELATED	2 (20.0)	2 (20.0)
UNLIKELY	0	0
POSSIBLE	0	0
PROBABLE	0	0
DEFINITE	0	0

Note: At each level of subject summarization, a subject is counted once for the most related event if the subject reported one or more events.
If the relationship of an AE is missing, the AE is reported as "Definite".
Adverse Events were coded using MedDRA, Version 19.0.
Source Data: Listing 16.2.8.1.B, 16.2.8.2.B, 16.2.8.3.B

MedDRA/J V19.0
Source: MYK-461-004 CSR Table 14.3.1.3.1.B

APPENDIX 11 MYK-461-004試験（パートB）：治験薬と関連のある有害事象（安全性解析対象集団）

System Organ Class Preferred Term Relationship	2mg/5mg(N=10) n (%)	Total(N=10) n (%)
乳房腫瘤	1 (10.0)	1 (10.0)
NOT RELATED	1 (10.0)	1 (10.0)
UNLIKELY	0	0
POSSIBLE	0	0
PROBABLE	0	0
DEFINITE	0	0
乳房痛	1 (10.0)	1 (10.0)
NOT RELATED	1 (10.0)	1 (10.0)
UNLIKELY	0	0
POSSIBLE	0	0
PROBABLE	0	0
DEFINITE	0	0
膣分泌物	1 (10.0)	1 (10.0)
NOT RELATED	1 (10.0)	1 (10.0)
UNLIKELY	0	0
POSSIBLE	0	0
PROBABLE	0	0
DEFINITE	0	0

Note: At each level of subject summarization, a subject is counted once for the most related event if the subject reported one or more events.
If the relationship of an AE is missing, the AE is reported as "Definite".
Adverse Events were coded using MedDRA, Version 19.0.
Source Data: Listing 16.2.8.1.B, 16.2.8.2.B, 16.2.8.3.B

MedDRA/J V19.0
Source: MYK-461-004 CSR Table 14.3.1.3.1.B

APPENDIX 11 MYK-461-004試験（パートB）：治験薬と関連のある有害事象（安全性解析対象集団）

System Organ Class Preferred Term Relationship	2mg/5mg(N=10) n (%)	Total(N=10) n (%)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	2 (20.0)	2 (20.0)
NOT RELATED	1 (10.0)	1 (10.0)
UNLIKELY	1 (10.0)	1 (10.0)
POSSIBLE	0	0
PROBABLE	0	0
DEFINITE	0	0
咳嗽	1 (10.0)	1 (10.0)
NOT RELATED	0	0
UNLIKELY	1 (10.0)	1 (10.0)
POSSIBLE	0	0
PROBABLE	0	0
DEFINITE	0	0
口腔咽頭痛	1 (10.0)	1 (10.0)
NOT RELATED	1 (10.0)	1 (10.0)
UNLIKELY	0	0
POSSIBLE	0	0
PROBABLE	0	0
DEFINITE	0	0
湿性咳嗽	1 (10.0)	1 (10.0)
NOT RELATED	1 (10.0)	1 (10.0)
UNLIKELY	0	0
POSSIBLE	0	0
PROBABLE	0	0
DEFINITE	0	0

Note: At each level of subject summarization, a subject is counted once for the most related event if the subject reported one or more events.
If the relationship of an AE is missing, the AE is reported as "Definite".
Adverse Events were coded using MedDRA, Version 19.0.
Source Data: Listing 16.2.8.1.B, 16.2.8.2.B, 16.2.8.3.B

MedDRA/J V19.0
Source: MYK-461-004 CSR Table 14.3.1.3.1.B

APPENDIX 11 MYK-461-004試験（パートB）：治験薬と関連のある有害事象（安全性解析対象集団）

System Organ Class Preferred Term Relationship	2mg/5mg(N=10) n (%)	Total(N=10) n (%)
鼻漏	1 (10.0)	1 (10.0)
NOT RELATED	0	0
UNLIKELY	1 (10.0)	1 (10.0)
POSSIBLE	0	0
PROBABLE	0	0
DEFINITE	0	0
咽喉刺激感	1 (10.0)	1 (10.0)
NOT RELATED	1 (10.0)	1 (10.0)
UNLIKELY	0	0
POSSIBLE	0	0
PROBABLE	0	0
DEFINITE	0	0
精神障害	1 (10.0)	1 (10.0)
NOT RELATED	1 (10.0)	1 (10.0)
UNLIKELY	0	0
POSSIBLE	0	0
PROBABLE	0	0
DEFINITE	0	0
不眠症	1 (10.0)	1 (10.0)
NOT RELATED	1 (10.0)	1 (10.0)
UNLIKELY	0	0
POSSIBLE	0	0
PROBABLE	0	0
DEFINITE	0	0

Note: At each level of subject summarization, a subject is counted once for the most related event if the subject reported one or more events.
If the relationship of an AE is missing, the AE is reported as "Definite".
Adverse Events were coded using MedDRA, Version 19.0.
Source Data: Listing 16.2.8.1.B, 16.2.8.2.B, 16.2.8.3.B

MedDRA/J V19.0
Source: MYK-461-004 CSR Table 14.3.1.3.1.B

APPENDIX 11 MYK-461-004試験（パートB）：治験薬と関連のある有害事象（安全性解析対象集団）

System Organ Class Preferred Term Relationship	2mg/5mg(N=10) n (%)	Total(N=10) n (%)
皮膚および皮下組織障害	1 (10.0)	1 (10.0)
NOT RELATED	1 (10.0)	1 (10.0)
UNLIKELY	0	0
POSSIBLE	0	0
PROBABLE	0	0
DEFINITE	0	0
接触性皮膚炎	1 (10.0)	1 (10.0)
NOT RELATED	1 (10.0)	1 (10.0)
UNLIKELY	0	0
POSSIBLE	0	0
PROBABLE	0	0
DEFINITE	0	0
血管障害	1 (10.0)	1 (10.0)
NOT RELATED	1 (10.0)	1 (10.0)
UNLIKELY	0	0
POSSIBLE	0	0
PROBABLE	0	0
DEFINITE	0	0
高血圧	1 (10.0)	1 (10.0)
NOT RELATED	1 (10.0)	1 (10.0)
UNLIKELY	0	0
POSSIBLE	0	0
PROBABLE	0	0
DEFINITE	0	0

Note: At each level of subject summarization, a subject is counted once for the most related event if the subject reported one or more events.
If the relationship of an AE is missing, the AE is reported as "Definite".
Adverse Events were coded using MedDRA, Version 19.0.
Source Data: Listing 16.2.8.1.B, 16.2.8.2.B, 16.2.8.3.B

MedDRA/J V19.0
Source: MYK-461-004 CSR Table 14.3.1.3.1.B

APPENDIX 12　　MYK-461-007試験：全ての有害事象（安全性解析対象集団）

System Organ Class (%) Preferred Term (%)	MAVERICK-LTE 200 ng/mL (N = 20)	MAVERICK-LTE 500 ng/mL (N = 24)	MAVERICK-LTE Total (N = 44)	EXPLORER-LTE Active (N = 231)	Overall (N = 275)
TOTAL NUMBER OF TEAEs	156	208	364	1870	2234
SUBJECTS WITH AT LEAST ONE TEAEs	20 (100.0)	24 (100.0)	44 (100.0)	228 (98.7)	272 (98.9)
感染症および寄生虫症	10 (50.0)	14 (58.3)	24 (54.5)	167 (72.3)	191 (69.5)
ＣＯＶＩＤ－１９	5 (25.0)	6 (25.0)	11 (25.0)	92 (39.8)	103 (37.5)
上咽頭炎	1 (5.0)	6 (25.0)	7 (15.9)	36 (15.6)	43 (15.6)
尿路感染	3 (15.0)	3 (12.5)	6 (13.6)	20 (8.7)	26 (9.5)
上気道感染	3 (15.0)	5 (20.8)	8 (18.2)	16 (6.9)	24 (8.7)
インフルエンザ	1 (5.0)	2 (8.3)	3 (6.8)	17 (7.4)	20 (7.3)
副鼻腔炎	2 (10.0)	1 (4.2)	3 (6.8)	12 (5.2)	15 (5.5)
気管支炎	0	1 (4.2)	1 (2.3)	9 (3.9)	10 (3.6)
肺炎	1 (5.0)	0	1 (2.3)	8 (3.5)	9 (3.3)
蜂巣炎	0	2 (8.3)	2 (4.5)	4 (1.7)	6 (2.2)
帯状疱疹	1 (5.0)	1 (4.2)	2 (4.5)	4 (1.7)	6 (2.2)
歯膿瘍	0	1 (4.2)	1 (2.3)	5 (2.2)	6 (2.2)
膀胱炎	0	0	0	5 (2.2)	5 (1.8)
気道感染	1 (5.0)	0	1 (2.3)	4 (1.7)	5 (1.8)
歯感染	0	1 (4.2)	1 (2.3)	4 (1.7)	5 (1.8)
胃腸炎	0	0	0	4 (1.7)	4 (1.5)
咽頭炎	0	0	0	3 (1.3)	3 (1.1)
ウイルス感染	0	0	0	3 (1.3)	3 (1.1)
慢性副鼻腔炎	0	0	0	2 (0.9)	2 (0.7)
ＣＯＶＩＤ－１９肺炎	0	0	0	2 (0.9)	2 (0.7)
憩室炎	0	0	0	2 (0.9)	2 (0.7)
耳感染	0	0	0	2 (0.9)	2 (0.7)
眼感染	0	0	0	2 (0.9)	2 (0.7)
皮膚真菌感染	0	0	0	2 (0.9)	2 (0.7)
ウイルス性胃腸炎	0	0	0	2 (0.9)	2 (0.7)
消化管感染	1 (5.0)	0	1 (2.3)	1 (0.4)	2 (0.7)
ヘリコバクター感染	0	0	0	2 (0.9)	2 (0.7)

System Organ Class (%) Preferred Term (%)	MAVERICK-LTE 200 ng/mL (N = 20)	MAVERICK-LTE 500 ng/mL (N = 24)	MAVERICK-LTE Total (N = 44)	EXPLORER-LTE Active (N = 231)	Overall (N = 275)
爪真菌症	0	0	0	2 (0.9)	2 (0.7)
口腔ヘルペス	1 (5.0)	0	1 (2.3)	1 (0.4)	2 (0.7)
急性ＣＯＶＩＤ－１９後症候群	0	1 (4.2)	1 (2.3)	1 (0.4)	2 (0.7)
根管感染	0	0	0	2 (0.9)	2 (0.7)
扁桃炎	0	0	0	2 (0.9)	2 (0.7)
細菌性尿路感染	0	0	0	2 (0.9)	2 (0.7)
外陰腟真菌感染	0	0	0	2 (0.9)	2 (0.7)
創傷感染	1 (5.0)	0	1 (2.3)	1 (0.4)	2 (0.7)
四肢膿瘍	0	0	0	1 (0.4)	1 (0.4)
虫垂炎	0	0	0	1 (0.4)	1 (0.4)
細菌性食中毒	0	0	0	1 (0.4)	1 (0.4)
細菌性腟症	1 (5.0)	0	1 (2.3)	0	1 (0.4)
体部白癬	0	0	0	1 (0.4)	1 (0.4)
ボレリア感染	0	0	0	1 (0.4)	1 (0.4)
細気管支炎	0	0	0	1 (0.4)	1 (0.4)
細菌性気管支炎	0	0	0	1 (0.4)	1 (0.4)
カンピロバクター感染	0	0	0	1 (0.4)	1 (0.4)
細菌性結膜炎	0	0	0	1 (0.4)	1 (0.4)
ウイルス性結膜炎	0	0	0	1 (0.4)	1 (0.4)
コロナウイルス感染	0	0	0	1 (0.4)	1 (0.4)
サイトメガロウイルス感染	0	0	0	1 (0.4)	1 (0.4)
医療機器関連感染	0	0	0	1 (0.4)	1 (0.4)
赤痢	0	0	0	1 (0.4)	1 (0.4)
真菌性耳感染	1 (5.0)	0	1 (2.3)	0	1 (0.4)
ブドウ球菌性耳感染	1 (5.0)	0	1 (2.3)	0	1 (0.4)
細菌性心内膜炎	0	0	0	1 (0.4)	1 (0.4)
毛包炎	0	0	0	1 (0.4)	1 (0.4)
骨折感染	0	0	0	1 (0.4)	1 (0.4)
真菌感染	1 (5.0)	0	1 (2.3)	0	1 (0.4)
ノロウイルス性胃腸炎	0	0	0	1 (0.4)	1 (0.4)
消化管内細菌過剰増殖	0	0	0	1 (0.4)	1 (0.4)

System Organ Class (%) Preferred Term (%)	MAVERICK-LTE 200 ng/mL (N = 20)	MAVERICK-LTE 500 ng/mL (N = 24)	MAVERICK-LTE Total (N = 44)	EXPLORER-LTE Active (N = 231)	Overall (N = 275)
真菌性性器感染	0	0	0	1 (0.4)	1 (0.4)
麦粒腫	0	0	0	1 (0.4)	1 (0.4)
感染性嚢腫	0	0	0	1 (0.4)	1 (0.4)
感染	0	0	0	1 (0.4)	1 (0.4)
伝染性単核症	0	0	0	1 (0.4)	1 (0.4)
腎感染	0	0	0	1 (0.4)	1 (0.4)
下気道感染	0	0	0	1 (0.4)	1 (0.4)
ライム病	1 (5.0)	0	1 (2.3)	0	1 (0.4)
鼻膿瘍	0	0	0	1 (0.4)	1 (0.4)
食道カンジダ症	0	0	0	1 (0.4)	1 (0.4)
精巣炎	0	0	0	1 (0.4)	1 (0.4)
骨髄炎	0	0	0	1 (0.4)	1 (0.4)
外耳炎	0	0	0	1 (0.4)	1 (0.4)
直腸周囲膿瘍	0	0	0	1 (0.4)	1 (0.4)
レンサ球菌性咽頭炎	0	0	0	1 (0.4)	1 (0.4)
細菌性肺炎	0	0	0	1 (0.4)	1 (0.4)
術後創感染	0	0	0	1 (0.4)	1 (0.4)
腎盂腎炎	0	0	0	1 (0.4)	1 (0.4)
ＲＳウイルス感染	0	0	0	1 (0.4)	1 (0.4)
皮膚カンジダ	0	0	0	1 (0.4)	1 (0.4)
軟部組織感染	0	0	0	1 (0.4)	1 (0.4)
白癬感染	0	0	0	1 (0.4)	1 (0.4)
癜風	0	0	0	1 (0.4)	1 (0.4)
尿路性敗血症	0	0	0	1 (0.4)	1 (0.4)
ウイルス性上気道感染	1 (5.0)	0	1 (2.3)	0	1 (0.4)
心臓障害	8 (40.0)	16 (66.7)	24 (54.5)	97 (42.0)	121 (44.0)
心房細動	4 (20.0)	2 (8.3)	6 (13.6)	33 (14.3)	39 (14.2)
動悸	1 (5.0)	4 (16.7)	5 (11.4)	16 (6.9)	21 (7.6)
心不全	1 (5.0)	1 (4.2)	2 (4.5)	14 (6.1)	16 (5.8)
心室性頻脈	1 (5.0)	5 (20.8)	6 (13.6)	10 (4.3)	16 (5.8)
狭心症	2 (10.0)	2 (8.3)	4 (9.1)	9 (3.9)	13 (4.7)

System Organ Class (%) Preferred Term (%)	MAVERICK-LTE 200 ng/mL (N = 20)	MAVERICK-LTE 500 ng/mL (N = 24)	MAVERICK-LTE Total (N = 44)	EXPLORER-LTE Active (N = 231)	Overall (N = 275)
心房粗動	1 (5.0)	1 (4.2)	2 (4.5)	9 (3.9)	11 (4.0)
第一度房室ブロック	0	0	0	5 (2.2)	5 (1.8)
頻脈	0	0	0	5 (2.2)	5 (1.8)
期外収縮	0	0	0	4 (1.7)	4 (1.5)
上室性頻脈	0	1 (4.2)	1 (2.3)	3 (1.3)	4 (1.5)
心室性期外収縮	0	0	0	4 (1.7)	4 (1.5)
急性心筋梗塞	0	0	0	3 (1.3)	3 (1.1)
冠動脈硬化症	0	0	0	3 (1.3)	3 (1.1)
心粗動	0	1 (4.2)	1 (2.3)	2 (0.9)	3 (1.1)
洞性頻脈	0	0	0	3 (1.3)	3 (1.1)
心房頻脈	0	0	0	2 (0.9)	2 (0.7)
徐脈	0	1 (4.2)	1 (2.3)	1 (0.4)	2 (0.7)
右脚ブロック	0	0	0	2 (0.9)	2 (0.7)
うっ血性心不全	0	1 (4.2)	1 (2.3)	1 (0.4)	2 (0.7)
冠動脈疾患	1 (5.0)	0	1 (2.3)	1 (0.4)	2 (0.7)
僧帽弁閉鎖不全症	0	0	0	2 (0.9)	2 (0.7)
洞性徐脈	1 (5.0)	0	1 (2.3)	1 (0.4)	2 (0.7)
不安定狭心症	0	0	0	1 (0.4)	1 (0.4)
不整脈	0	0	0	1 (0.4)	1 (0.4)
心房血栓症	0	0	0	1 (0.4)	1 (0.4)
第二度房室ブロック	0	0	0	1 (0.4)	1 (0.4)
左脚ブロック	0	0	0	1 (0.4)	1 (0.4)
心臓瘤	0	1 (4.2)	1 (2.3)	0	1 (0.4)
心停止	0	0	0	1 (0.4)	1 (0.4)
慢性心不全	0	0	0	1 (0.4)	1 (0.4)
伝導障害	0	0	0	1 (0.4)	1 (0.4)
心臓内血栓	0	0	0	1 (0.4)	1 (0.4)
左室機能不全	0	0	0	1 (0.4)	1 (0.4)
心嚢液貯留	0	0	0	1 (0.4)	1 (0.4)
上室性期外収縮	0	0	0	1 (0.4)	1 (0.4)
収縮機能障害	0	1 (4.2)	1 (2.3)	0	1 (0.4)

System Organ Class (%) Preferred Term (%)	MAVERICK-LTE 200 ng/mL (N = 20)	MAVERICK-LTE 500 ng/mL (N = 24)	MAVERICK-LTE Total (N = 44)	EXPLORER-LTE Active (N = 231)	Overall (N = 275)
頻脈性不整脈	0	0	0	1 (0.4)	1 (0.4)
三尖弁閉鎖不全症	0	0	0	1 (0.4)	1 (0.4)
筋骨格系および結合組織障害	5 (25.0)	15 (62.5)	20 (45.5)	90 (39.0)	110 (40.0)
背部痛	3 (15.0)	4 (16.7)	7 (15.9)	24 (10.4)	31 (11.3)
関節痛	0	3 (12.5)	3 (6.8)	24 (10.4)	27 (9.8)
四肢痛	0	3 (12.5)	3 (6.8)	17 (7.4)	20 (7.3)
変形性関節症	1 (5.0)	0	1 (2.3)	10 (4.3)	11 (4.0)
筋痙縮	1 (5.0)	1 (4.2)	2 (4.5)	8 (3.5)	10 (3.6)
筋肉痛	0	1 (4.2)	1 (2.3)	8 (3.5)	9 (3.3)
筋力低下	0	2 (8.3)	2 (4.5)	5 (2.2)	7 (2.5)
頚部痛	0	1 (4.2)	1 (2.3)	6 (2.6)	7 (2.5)
腱炎	1 (5.0)	1 (4.2)	2 (4.5)	3 (1.3)	5 (1.8)
足変形	0	2 (8.3)	2 (4.5)	2 (0.9)	4 (1.5)
滑液包炎	0	0	0	3 (1.3)	3 (1.1)
単径部痛	0	1 (4.2)	1 (2.3)	2 (0.9)	3 (1.1)
関節腫脹	0	1 (4.2)	1 (2.3)	2 (0.9)	3 (1.1)
筋骨格系胸痛	0	1 (4.2)	1 (2.3)	2 (0.9)	3 (1.1)
骨粗鬆症	0	0	0	3 (1.3)	3 (1.1)
足底筋膜炎	0	2 (8.3)	2 (4.5)	1 (0.4)	3 (1.1)
肩回旋筋腱板症候群	0	0	0	3 (1.3)	3 (1.1)
四肢不快感	1 (5.0)	0	1 (2.3)	1 (0.4)	2 (0.7)
筋拘縮	0	0	0	2 (0.9)	2 (0.7)
筋骨格痛	0	0	0	2 (0.9)	2 (0.7)
腱障害	0	0	0	2 (0.9)	2 (0.7)
弾発指	0	1 (4.2)	1 (2.3)	1 (0.4)	2 (0.7)
骨病変	0	0	0	1 (0.4)	1 (0.4)
指炎	0	0	0	1 (0.4)	1 (0.4)
腱付着部症	0	0	0	1 (0.4)	1 (0.4)
外骨腫	1 (5.0)	0	1 (2.3)	0	1 (0.4)
痛風性関節炎	0	0	0	1 (0.4)	1 (0.4)
出血性関節症	0	0	0	1 (0.4)	1 (0.4)

System Organ Class (%) Preferred Term (%)	MAVERICK-LTE 200 ng/mL (N = 20)	MAVERICK-LTE 500 ng/mL (N = 24)	MAVERICK-LTE Total (N = 44)	EXPLORER-LTE Active (N = 231)	Overall (N = 275)
椎間板変性症	0	0	0	1 (0.4)	1 (0.4)
椎間板障害	0	0	0	1 (0.4)	1 (0.4)
椎間板突出	0	0	0	1 (0.4)	1 (0.4)
関節滲出液	0	1 (4.2)	1 (2.3)	0	1 (0.4)
靭帯障害	0	0	0	1 (0.4)	1 (0.4)
運動性低下	1 (5.0)	0	1 (2.3)	0	1 (0.4)
筋肉疲労	0	0	0	1 (0.4)	1 (0.4)
筋腫脹	0	0	0	1 (0.4)	1 (0.4)
筋骨格硬直	0	0	0	1 (0.4)	1 (0.4)
関節リウマチ	0	0	0	1 (0.4)	1 (0.4)
変形性脊椎症	0	0	0	1 (0.4)	1 (0.4)
脊椎痛	0	0	0	1 (0.4)	1 (0.4)
脊椎すべり症	0	0	0	1 (0.4)	1 (0.4)
滑液嚢腫	0	0	0	1 (0.4)	1 (0.4)
全身性エリテマトーデス	0	0	0	1 (0.4)	1 (0.4)
腱痛	0	1 (4.2)	1 (2.3)	0	1 (0.4)
腱鞘炎	0	0	0	1 (0.4)	1 (0.4)
神経系障害	5 (25.0)	10 (41.7)	15 (34.1)	92 (39.8)	107 (38.9)
浮動性めまい	2 (10.0)	4 (16.7)	6 (13.6)	41 (17.7)	47 (17.1)
頭痛	2 (10.0)	3 (12.5)	5 (11.4)	23 (10.0)	28 (10.2)
失神寸前の状態	0	1 (4.2)	1 (2.3)	10 (4.3)	11 (4.0)
坐骨神経痛	0	0	0	6 (2.6)	6 (2.2)
平衡障害	1 (5.0)	1 (4.2)	2 (4.5)	3 (1.3)	5 (1.8)
錯感覚	0	0	0	5 (2.2)	5 (1.8)
手根管症候群	2 (10.0)	2 (8.3)	4 (9.1)	0	4 (1.5)
体位性めまい	1 (5.0)	1 (4.2)	2 (4.5)	2 (0.9)	4 (1.5)
片頭痛	0	1 (4.2)	1 (2.3)	3 (1.3)	4 (1.5)
失神	0	0	0	4 (1.7)	4 (1.5)
感覚鈍麻	0	0	0	3 (1.3)	3 (1.1)
記憶障害	0	0	0	3 (1.3)	3 (1.1)
味覚消失	0	0	0	2 (0.9)	2 (0.7)

System Organ Class (%) Preferred Term (%)	MAVERICK-LTE 200 ng/mL (N = 20)	MAVERICK-LTE 500 ng/mL (N = 24)	MAVERICK-LTE Total (N = 44)	EXPLORER-LTE Active (N = 231)	Overall (N = 275)
健忘	0	1 (4.2)	1 (2.3)	1 (0.4)	2 (0.7)
眼振	0	0	0	2 (0.9)	2 (0.7)
緊張性頭痛	0	0	0	2 (0.9)	2 (0.7)
振戦	0	0	0	2 (0.9)	2 (0.7)
無嗅覚	0	0	0	1 (0.4)	1 (0.4)
自律神経異常反射	0	0	0	1 (0.4)	1 (0.4)
ベル麻痺	0	0	0	1 (0.4)	1 (0.4)
腕神経叢障害	1 (5.0)	0	1 (2.3)	0	1 (0.4)
脳浮腫	0	0	0	1 (0.4)	1 (0.4)
脳幹卒中	0	0	0	1 (0.4)	1 (0.4)
頚動脈硬化症	0	0	0	1 (0.4)	1 (0.4)
頚動脈狭窄	0	0	0	1 (0.4)	1 (0.4)
大脳動脈塞栓症	0	0	0	1 (0.4)	1 (0.4)
脳出血	0	0	0	1 (0.4)	1 (0.4)
認知症	0	0	0	1 (0.4)	1 (0.4)
注意力障害	0	0	0	1 (0.4)	1 (0.4)
構語障害	0	0	0	1 (0.4)	1 (0.4)
本態性振戦	0	0	0	1 (0.4)	1 (0.4)
微細運動機能障害	0	0	0	1 (0.4)	1 (0.4)
頭部不快感	0	0	0	1 (0.4)	1 (0.4)
半盲	0	0	0	1 (0.4)	1 (0.4)
過眠症	0	0	0	1 (0.4)	1 (0.4)
筋緊張低下	0	0	0	1 (0.4)	1 (0.4)
虚血性脳卒中	0	0	0	1 (0.4)	1 (0.4)
嗜眠	0	1 (4.2)	1 (2.3)	0	1 (0.4)
意識消失	0	0	0	1 (0.4)	1 (0.4)
背部異常感覚	0	1 (4.2)	1 (2.3)	0	1 (0.4)
パーキンソニズム	0	0	0	1 (0.4)	1 (0.4)
感覚消失	0	0	0	1 (0.4)	1 (0.4)
言語緩慢	0	0	0	1 (0.4)	1 (0.4)
突発的睡眠	0	0	0	1 (0.4)	1 (0.4)

System Organ Class (%) Preferred Term (%)	MAVERICK-LTE 200 ng/mL (N = 20)	MAVERICK-LTE 500 ng/mL (N = 24)	MAVERICK-LTE Total (N = 44)	EXPLORER-LTE Active (N = 231)	Overall (N = 275)
一過性脳虚血発作	0	0	0	1 (0.4)	1 (0.4)
一般・全身障害および投与部位の状態	10 (50.0)	12 (50.0)	22 (50.0)	79 (34.2)	101 (36.7)
疲労	2 (10.0)	7 (29.2)	9 (20.5)	29 (12.6)	38 (13.8)
末梢性浮腫	2 (10.0)	0	2 (4.5)	16 (6.9)	18 (6.5)
無力症	0	0	0	9 (3.9)	9 (3.3)
末梢腫脹	0	2 (8.3)	2 (4.5)	7 (3.0)	9 (3.3)
ワクチン接種部位疼痛	1 (5.0)	0	1 (2.3)	5 (2.2)	6 (2.2)
胸部不快感	2 (10.0)	0	2 (4.5)	3 (1.3)	5 (1.8)
非心臓性胸痛	0	0	0	5 (2.2)	5 (1.8)
インフルエンザ様疾患	0	0	0	4 (1.7)	4 (1.5)
発熱	0	0	0	4 (1.7)	4 (1.5)
医薬品副作用	0	0	0	3 (1.3)	3 (1.1)
倦怠感	0	0	0	3 (1.3)	3 (1.1)
胸痛	0	0	0	2 (0.9)	2 (0.7)
不快感	1 (5.0)	0	1 (2.3)	1 (0.4)	2 (0.7)
運動耐性低下	1 (5.0)	0	1 (2.3)	1 (0.4)	2 (0.7)
埋込み部位疼痛	0	1 (4.2)	1 (2.3)	1 (0.4)	2 (0.7)
カテーテル留置部位疼痛	0	1 (4.2)	1 (2.3)	0	1 (0.4)
悪寒	0	0	0	1 (0.4)	1 (0.4)
医療機器関連合併症	1 (5.0)	0	1 (2.3)	0	1 (0.4)
嚢胞	1 (5.0)	0	1 (2.3)	0	1 (0.4)
薬物不耐性	0	1 (4.2)	1 (2.3)	0	1 (0.4)
冷感	0	0	0	1 (0.4)	1 (0.4)
熱感	0	0	0	1 (0.4)	1 (0.4)
歩行障害	0	0	0	1 (0.4)	1 (0.4)
埋込み部位腫脹	0	0	0	1 (0.4)	1 (0.4)
炎症	0	0	0	1 (0.4)	1 (0.4)
注射部位疼痛	0	1 (4.2)	1 (2.3)	0	1 (0.4)
医療機器使用部位不快感	0	0	0	1 (0.4)	1 (0.4)
医療機器使用部位湿疹	0	0	0	1 (0.4)	1 (0.4)
医療機器使用部位紅斑	0	0	0	1 (0.4)	1 (0.4)

System Organ Class (%) Preferred Term (%)	MAVERICK-LTE 200 ng/mL (N = 20)	MAVERICK-LTE 500 ng/mL (N = 24)	MAVERICK-LTE Total (N = 44)	EXPLORER-LTE Active (N = 231)	Overall (N = 275)
医療機器使用部位発疹	0	1 (4.2)	1 (2.3)	0	1 (0.4)
恥骨上痛	0	0	0	1 (0.4)	1 (0.4)
血管穿刺部位血腫	0	0	0	1 (0.4)	1 (0.4)
胃腸障害	9 (45.0)	5 (20.8)	14 (31.8)	83 (35.9)	97 (35.3)
下痢	1 (5.0)	1 (4.2)	2 (4.5)	16 (6.9)	18 (6.5)
便秘	1 (5.0)	0	1 (2.3)	12 (5.2)	13 (4.7)
悪心	2 (10.0)	1 (4.2)	3 (6.8)	10 (4.3)	13 (4.7)
胃食道逆流性疾患	1 (5.0)	0	1 (2.3)	11 (4.8)	12 (4.4)
腹痛	3 (15.0)	2 (8.3)	5 (11.4)	6 (2.6)	11 (4.0)
消化不良	2 (10.0)	0	2 (4.5)	6 (2.6)	8 (2.9)
嘔吐	0	0	0	7 (3.0)	7 (2.5)
腹部不快感	0	0	0	6 (2.6)	6 (2.2)
腹部膨満	1 (5.0)	2 (8.3)	3 (6.8)	3 (1.3)	6 (2.2)
上腹部痛	0	0	0	6 (2.6)	6 (2.2)
胃炎	0	0	0	5 (2.2)	5 (1.8)
痔出血	0	0	0	4 (1.7)	4 (1.5)
痔核	0	0	0	4 (1.7)	4 (1.5)
裂孔ヘルニア	0	0	0	4 (1.7)	4 (1.5)
鼠径ヘルニア	0	0	0	4 (1.7)	4 (1.5)
嚥下障害	0	0	0	3 (1.3)	3 (1.1)
大腸ポリープ	0	0	0	3 (1.3)	3 (1.1)
下腹部痛	1 (5.0)	0	1 (2.3)	1 (0.4)	2 (0.7)
大腸炎	0	0	0	2 (0.9)	2 (0.7)
腸憩室	0	0	0	2 (0.9)	2 (0.7)
食中毒	0	0	0	2 (0.9)	2 (0.7)
排便回数増加	0	0	0	2 (0.9)	2 (0.7)
過敏性腸症候群	0	0	0	2 (0.9)	2 (0.7)
歯痛	0	0	0	2 (0.9)	2 (0.7)
腹部ヘルニア	0	0	0	1 (0.4)	1 (0.4)
腹部硬直	0	0	0	1 (0.4)	1 (0.4)
裂肛	0	0	0	1 (0.4)	1 (0.4)

System Organ Class (%) Preferred Term (%)	MAVERICK-LTE 200 ng/mL (N = 20)	MAVERICK-LTE 500 ng/mL (N = 24)	MAVERICK-LTE Total (N = 44)	EXPLORER-LTE Active (N = 231)	Overall (N = 275)
痔瘻	0	1 (4.2)	1 (2.3)	0	1 (0.4)
肛門ポリープ	0	0	0	1 (0.4)	1 (0.4)
慢性胃炎	0	0	0	1 (0.4)	1 (0.4)
齲歯	0	0	0	1 (0.4)	1 (0.4)
憩室	0	0	0	1 (0.4)	1 (0.4)
口内乾燥	0	0	0	1 (0.4)	1 (0.4)
変色便	0	0	0	1 (0.4)	1 (0.4)
鼓腸	0	0	0	1 (0.4)	1 (0.4)
胃潰瘍	0	0	0	1 (0.4)	1 (0.4)
びらん性胃炎	0	0	0	1 (0.4)	1 (0.4)
胃腸出血	0	0	0	1 (0.4)	1 (0.4)
歯肉肥厚	0	0	0	1 (0.4)	1 (0.4)
閉塞性臍径ヘルニア	1 (5.0)	0	1 (2.3)	0	1 (0.4)
腸管穿孔	0	0	0	1 (0.4)	1 (0.4)
腸管ポリープ	0	0	0	1 (0.4)	1 (0.4)
口腔内潰瘍形成	1 (5.0)	0	1 (2.3)	0	1 (0.4)
嚥下痛	0	0	0	1 (0.4)	1 (0.4)
口腔障害	0	0	0	1 (0.4)	1 (0.4)
膵炎	0	0	0	1 (0.4)	1 (0.4)
直腸出血	0	0	0	1 (0.4)	1 (0.4)
直腸しぶり	0	0	0	1 (0.4)	1 (0.4)
後腹膜血腫	0	0	0	1 (0.4)	1 (0.4)
唾液腺障害	0	0	0	1 (0.4)	1 (0.4)
歯の障害	0	0	0	1 (0.4)	1 (0.4)
傷害、中毒および処置合併症	6 (30.0)	8 (33.3)	14 (31.8)	65 (28.1)	79 (28.7)
転倒	4 (20.0)	1 (4.2)	5 (11.4)	11 (4.8)	16 (5.8)
ワクチン接種合併症	0	1 (4.2)	1 (2.3)	8 (3.5)	9 (3.3)
挫傷	2 (10.0)	0	2 (4.5)	5 (2.2)	7 (2.5)
皮膚裂傷	0	1 (4.2)	1 (2.3)	6 (2.6)	7 (2.5)
靭帯捻挫	0	1 (4.2)	1 (2.3)	5 (2.2)	6 (2.2)
足骨折	0	0	0	5 (2.2)	5 (1.8)

System Organ Class (%) Preferred Term (%)	MAVERICK-LTE 200 ng/mL (N = 20)	MAVERICK-LTE 500 ng/mL (N = 24)	MAVERICK-LTE Total (N = 44)	EXPLORER-LTE Active (N = 231)	Overall (N = 275)
節足動物咬傷	0	2 (8.3)	2 (4.5)	2 (0.9)	4 (1.5)
四肢損傷	0	0	0	4 (1.7)	4 (1.5)
肉離れ	0	0	0	4 (1.7)	4 (1.5)
交通事故	0	0	0	4 (1.7)	4 (1.5)
節足動物刺傷	0	2 (8.3)	2 (4.5)	1 (0.4)	3 (1.1)
頭部損傷	1 (5.0)	0	1 (2.3)	2 (0.9)	3 (1.1)
関節損傷	0	0	0	3 (1.3)	3 (1.1)
処置による疼痛	2 (10.0)	0	2 (4.5)	1 (0.4)	3 (1.1)
肋骨骨折	0	0	0	3 (1.3)	3 (1.1)
歯牙破折	0	0	0	3 (1.3)	3 (1.1)
動物咬傷	0	0	0	2 (0.9)	2 (0.7)
剥離骨折	0	0	0	2 (0.9)	2 (0.7)
顔面骨骨折	0	0	0	2 (0.9)	2 (0.7)
上腕骨骨折	1 (5.0)	0	1 (2.3)	1 (0.4)	2 (0.7)
筋断裂	0	0	0	2 (0.9)	2 (0.7)
外傷性骨折	0	0	0	2 (0.9)	2 (0.7)
手首関節骨折	0	1 (4.2)	1 (2.3)	1 (0.4)	2 (0.7)
偶発的過量投与	0	0	0	1 (0.4)	1 (0.4)
足関節部骨折	1 (5.0)	0	1 (2.3)	0	1 (0.4)
背部損傷	1 (5.0)	0	1 (2.3)	0	1 (0.4)
咬刺傷	0	0	0	1 (0.4)	1 (0.4)
一酸化炭素中毒	0	0	0	1 (0.4)	1 (0.4)
凍瘡	0	0	0	1 (0.4)	1 (0.4)
鎖骨骨折	0	0	0	1 (0.4)	1 (0.4)
脳振盪	0	0	0	1 (0.4)	1 (0.4)
耳部損傷	0	0	0	1 (0.4)	1 (0.4)
眼挫傷	0	0	0	1 (0.4)	1 (0.4)
大腿骨骨折	0	0	0	1 (0.4)	1 (0.4)
前腕骨折	0	0	0	1 (0.4)	1 (0.4)
異物誤飲	0	0	0	1 (0.4)	1 (0.4)
手骨折	0	0	0	1 (0.4)	1 (0.4)

System Organ Class (%) Preferred Term (%)	MAVERICK-LTE 200 ng/mL (N = 20)	MAVERICK-LTE 500 ng/mL (N = 24)	MAVERICK-LTE Total (N = 44)	EXPLORER-LTE Active (N = 231)	Overall (N = 275)
熱疲労	0	0	0	1 (0.4)	1 (0.4)
股関節部骨折	0	0	0	1 (0.4)	1 (0.4)
靭帯損傷	0	0	0	1 (0.4)	1 (0.4)
半月板損傷	0	1 (4.2)	1 (2.3)	0	1 (0.4)
筋挫傷	0	0	0	1 (0.4)	1 (0.4)
処置後合併症	0	0	0	1 (0.4)	1 (0.4)
処置後出血	0	1 (4.2)	1 (2.3)	0	1 (0.4)
瘢痕	0	0	0	1 (0.4)	1 (0.4)
サンバーン	0	1 (4.2)	1 (2.3)	0	1 (0.4)
熱傷	0	0	0	1 (0.4)	1 (0.4)
尿路系処置合併症	0	0	0	1 (0.4)	1 (0.4)
創傷	0	0	0	1 (0.4)	1 (0.4)
創合併症	0	0	0	1 (0.4)	1 (0.4)
創傷出血	0	0	0	1 (0.4)	1 (0.4)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	4 (20.0)	10 (41.7)	14 (31.8)	56 (24.2)	70 (25.5)
呼吸困難	3 (15.0)	3 (12.5)	6 (13.6)	23 (10.0)	29 (10.5)
咳嗽	2 (10.0)	4 (16.7)	6 (13.6)	8 (3.5)	14 (5.1)
労作性呼吸困難	1 (5.0)	2 (8.3)	3 (6.8)	11 (4.8)	14 (5.1)
口腔咽頭痛	2 (10.0)	2 (8.3)	4 (9.1)	7 (3.0)	11 (4.0)
鼻閉	0	2 (8.3)	2 (4.5)	1 (0.4)	3 (1.1)
閉塞性睡眠時無呼吸症候群	0	0	0	3 (1.3)	3 (1.1)
失声症	0	0	0	2 (0.9)	2 (0.7)
発作性夜間呼吸困難	0	1 (4.2)	1 (2.3)	1 (0.4)	2 (0.7)
喀血	1 (5.0)	0	1 (2.3)	1 (0.4)	2 (0.7)
湿性咳嗽	0	1 (4.2)	1 (2.3)	1 (0.4)	2 (0.7)
睡眠時無呼吸症候群	0	0	0	2 (0.9)	2 (0.7)
喘息	0	0	0	1 (0.4)	1 (0.4)
慢性閉塞性肺疾患	0	0	0	1 (0.4)	1 (0.4)
肺気腫	0	0	0	1 (0.4)	1 (0.4)
肺陰影	0	0	0	1 (0.4)	1 (0.4)
呼吸時疼痛	0	0	0	1 (0.4)	1 (0.4)

System Organ Class (%) Preferred Term (%)	MAVERICK-LTE 200 ng/mL (N = 20)	MAVERICK-LTE 500 ng/mL (N = 24)	MAVERICK-LTE Total (N = 44)	EXPLORER-LTE Active (N = 231)	Overall (N = 275)
咽頭紅斑	0	0	0	1 (0.4)	1 (0.4)
肺塞栓症	0	0	0	1 (0.4)	1 (0.4)
肺高血圧症	0	0	0	1 (0.4)	1 (0.4)
肺腫瘤	0	0	0	1 (0.4)	1 (0.4)
肺水腫	0	1 (4.2)	1 (2.3)	0	1 (0.4)
呼吸障害	0	0	0	1 (0.4)	1 (0.4)
気道うっ血	0	0	0	1 (0.4)	1 (0.4)
アレルギー性鼻炎	0	0	0	1 (0.4)	1 (0.4)
鼻漏	0	0	0	1 (0.4)	1 (0.4)
副鼻腔うっ血	0	0	0	1 (0.4)	1 (0.4)
副鼻腔ポリープ	0	0	0	1 (0.4)	1 (0.4)
咽喉病変	1 (5.0)	0	1 (2.3)	0	1 (0.4)
上気道うっ血	0	0	0	1 (0.4)	1 (0.4)
上気道咳症候群	0	1 (4.2)	1 (2.3)	0	1 (0.4)
喘鳴	0	0	0	1 (0.4)	1 (0.4)
臨床検査	7 (35.0)	8 (33.3)	15 (34.1)	47 (20.3)	62 (22.5)
駆出率減少	2 (10.0)	2 (8.3)	4 (9.1)	13 (5.6)	17 (6.2)
脳性ナトリウム利尿ペプチド前駆体N端フラグメント増加	1 (5.0)	0	1 (2.3)	8 (3.5)	9 (3.3)
ＳＡＲＳ－ＣｏＶ－２検査陽性	3 (15.0)	1 (4.2)	4 (9.1)	5 (2.2)	9 (3.3)
血圧上昇	1 (5.0)	1 (4.2)	2 (4.5)	2 (0.9)	4 (1.5)
心電図ＱＴ延長	0	0	0	3 (1.3)	3 (1.1)
心拍数増加	0	0	0	3 (1.3)	3 (1.1)
体重増加	0	0	0	3 (1.3)	3 (1.1)
肝酵素上昇	0	1 (4.2)	1 (2.3)	1 (0.4)	2 (0.7)
赤血球検査異常	1 (5.0)	1 (4.2)	2 (4.5)	0	2 (0.7)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	0	0	0	1 (0.4)	1 (0.4)
抗凝固薬濃度治療量以上	0	1 (4.2)	1 (2.3)	0	1 (0.4)
血中コレステロール増加	0	0	0	1 (0.4)	1 (0.4)
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	0	1 (4.2)	1 (2.3)	0	1 (0.4)
血中クレアチニン増加	0	0	0	1 (0.4)	1 (0.4)

System Organ Class (%) Preferred Term (%)	MAVERICK-LTE 200 ng/mL (N = 20)	MAVERICK-LTE 500 ng/mL (N = 24)	MAVERICK-LTE Total (N = 44)	EXPLORER-LTE Active (N = 231)	Overall (N = 275)
血圧低下	0	0	0	1 (0.4)	1 (0.4)
血中ナトリウム増加	0	0	0	1 (0.4)	1 (0.4)
血中尿酸増加	0	0	0	1 (0.4)	1 (0.4)
心雑音	0	0	0	1 (0.4)	1 (0.4)
頚動脈雑音	0	0	0	1 (0.4)	1 (0.4)
頚動脈脈拍異常	0	1 (4.2)	1 (2.3)	0	1 (0.4)
心エコー図異常	0	0	0	1 (0.4)	1 (0.4)
駆出率異常	0	0	0	1 (0.4)	1 (0.4)
好酸球数増加	0	0	0	1 (0.4)	1 (0.4)
検査結果偽陽性	0	1 (4.2)	1 (2.3)	0	1 (0.4)
ヘマトクリット増加	0	1 (4.2)	1 (2.3)	0	1 (0.4)
ヘモグロビン増加	0	1 (4.2)	1 (2.3)	0	1 (0.4)
低比重リポ蛋白増加	0	0	0	1 (0.4)	1 (0.4)
便潜血	0	0	0	1 (0.4)	1 (0.4)
血小板数減少	0	0	0	1 (0.4)	1 (0.4)
尿中アルブミン／クレアチニン比増加	0	0	0	1 (0.4)	1 (0.4)
ビタミンＢ１２減少	0	0	0	1 (0.4)	1 (0.4)
ビタミンD減少	0	0	0	1 (0.4)	1 (0.4)
壁運動スコア指数異常	0	0	0	1 (0.4)	1 (0.4)
体重減少	0	0	0	1 (0.4)	1 (0.4)
代謝および栄養障害	2 (10.0)	3 (12.5)	5 (11.4)	53 (22.9)	58 (21.1)
痛風	0	2 (8.3)	2 (4.5)	8 (3.5)	10 (3.6)
２型糖尿病	0	0	0	7 (3.0)	7 (2.5)
ビタミンD欠乏	0	0	0	6 (2.6)	6 (2.2)
高コレステロール血症	0	0	0	5 (2.2)	5 (1.8)
低カリウム血症	0	0	0	5 (2.2)	5 (1.8)
糖尿病	0	0	0	4 (1.7)	4 (1.5)
脂質異常症	0	0	0	4 (1.7)	4 (1.5)
高脂血症	0	0	0	4 (1.7)	4 (1.5)
食欲減退	1 (5.0)	0	1 (2.3)	1 (0.4)	2 (0.7)
脱水	0	0	0	2 (0.9)	2 (0.7)

System Organ Class (%) Preferred Term (%)	MAVERICK-LTE 200 ng/mL (N = 20)	MAVERICK-LTE 500 ng/mL (N = 24)	MAVERICK-LTE Total (N = 44)	EXPLORER-LTE Active (N = 231)	Overall (N = 275)
耐糖能障害	0	1 (4.2)	1 (2.3)	1 (0.4)	2 (0.7)
高カリウム血症	0	0	0	2 (0.9)	2 (0.7)
高尿酸血症	0	0	0	2 (0.9)	2 (0.7)
低ナトリウム血症	1 (5.0)	0	1 (2.3)	1 (0.4)	2 (0.7)
肥満	1 (5.0)	0	1 (2.3)	1 (0.4)	2 (0.7)
異常体重減少	0	0	0	1 (0.4)	1 (0.4)
葉酸欠乏	0	0	0	1 (0.4)	1 (0.4)
高フェリチン血症	0	0	0	1 (0.4)	1 (0.4)
高トリグリセリド血症	0	0	0	1 (0.4)	1 (0.4)
低カルシウム血症	0	0	0	1 (0.4)	1 (0.4)
低血糖	0	0	0	1 (0.4)	1 (0.4)
鉄欠乏	0	0	0	1 (0.4)	1 (0.4)
ラクトース不耐性	0	0	0	1 (0.4)	1 (0.4)
栄養障害	0	0	0	1 (0.4)	1 (0.4)
セレニウム欠乏	0	0	0	1 (0.4)	1 (0.4)
ビタミンＢ１２欠乏	0	0	0	1 (0.4)	1 (0.4)
血管障害	3 (15.0)	0	3 (6.8)	49 (21.2)	52 (18.9)
高血圧	1 (5.0)	0	1 (2.3)	36 (15.6)	37 (13.5)
血腫	2 (10.0)	0	2 (4.5)	1 (0.4)	3 (1.1)
潮紅	0	0	0	2 (0.9)	2 (0.7)
低血圧	0	0	0	2 (0.9)	2 (0.7)
大動脈瘤	0	0	0	1 (0.4)	1 (0.4)
大動脈硬化症	0	0	0	1 (0.4)	1 (0.4)
動脈硬化症	0	0	0	1 (0.4)	1 (0.4)
血圧変動	0	0	0	1 (0.4)	1 (0.4)
コントロール不良の血圧	0	0	0	1 (0.4)	1 (0.4)
深部静脈血栓症	0	0	0	1 (0.4)	1 (0.4)
ほてり	0	0	0	1 (0.4)	1 (0.4)
末梢動脈閉塞性疾患	0	0	0	1 (0.4)	1 (0.4)
末梢冷感	0	0	0	1 (0.4)	1 (0.4)
末梢静脈疾患	0	0	0	1 (0.4)	1 (0.4)

System Organ Class (%) Preferred Term (%)	MAVERICK-LTE 200 ng/mL (N = 20)	MAVERICK-LTE 500 ng/mL (N = 24)	MAVERICK-LTE Total (N = 44)	EXPLORER-LTE Active (N = 231)	Overall (N = 275)
レイノー現象	0	0	0	1 (0.4)	1 (0.4)
血栓性静脈炎	0	0	0	1 (0.4)	1 (0.4)
静脈瘤	0	0	0	1 (0.4)	1 (0.4)
皮膚および皮下組織障害	3 (15.0)	6 (25.0)	9 (20.5)	40 (17.3)	49 (17.8)
発疹	0	0	0	9 (3.9)	9 (3.3)
脱毛症	0	2 (8.3)	2 (4.5)	4 (1.7)	6 (2.2)
湿疹	0	0	0	3 (1.3)	3 (1.1)
紅斑	1 (5.0)	0	1 (2.3)	2 (0.9)	3 (1.1)
そう痒症	0	0	0	3 (1.3)	3 (1.1)
脂漏性皮膚炎	0	1 (4.2)	1 (2.3)	2 (0.9)	3 (1.1)
光線角化症	0	1 (4.2)	1 (2.3)	1 (0.4)	2 (0.7)
皮膚嚢腫	0	0	0	2 (0.9)	2 (0.7)
アレルギー性皮膚炎	0	0	0	2 (0.9)	2 (0.7)
多汗症	1 (5.0)	0	1 (2.3)	1 (0.4)	2 (0.7)
寝汗	0	0	0	2 (0.9)	2 (0.7)
前癌性皮膚病変	0	0	0	2 (0.9)	2 (0.7)
そう痒性皮疹	1 (5.0)	0	1 (2.3)	1 (0.4)	2 (0.7)
皮膚刺激	0	1 (4.2)	1 (2.3)	1 (0.4)	2 (0.7)
皮膚病変	0	0	0	2 (0.9)	2 (0.7)
蕁麻疹	1 (5.0)	0	1 (2.3)	1 (0.4)	2 (0.7)
ざ瘡	0	0	0	1 (0.4)	1 (0.4)
円形脱毛症	0	0	0	1 (0.4)	1 (0.4)
血管浮腫	0	0	0	1 (0.4)	1 (0.4)
アトピー性皮膚炎	0	0	0	1 (0.4)	1 (0.4)
薬疹	0	0	0	1 (0.4)	1 (0.4)
皮膚乾燥	0	0	0	1 (0.4)	1 (0.4)
環状肉芽腫	0	0	0	1 (0.4)	1 (0.4)
陥入爪	0	0	0	1 (0.4)	1 (0.4)
ケロイド瘢痕	0	1 (4.2)	1 (2.3)	0	1 (0.4)
黒子	0	1 (4.2)	1 (2.3)	0	1 (0.4)
硬化性苔癬	0	0	0	1 (0.4)	1 (0.4)

System Organ Class (%) Preferred Term (%)	MAVERICK-LTE 200 ng/mL (N = 20)	MAVERICK-LTE 500 ng/mL (N = 24)	MAVERICK-LTE Total (N = 44)	EXPLORER-LTE Active (N = 231)	Overall (N = 275)
爪の障害	0	0	0	1 (0.4)	1 (0.4)
丘疹	0	0	0	1 (0.4)	1 (0.4)
乾癬	0	1 (4.2)	1 (2.3)	0	1 (0.4)
紫斑	0	0	0	1 (0.4)	1 (0.4)
紅斑性皮疹	0	0	0	1 (0.4)	1 (0.4)
斑状皮疹	0	0	0	1 (0.4)	1 (0.4)
小水疱性皮疹	0	0	0	1 (0.4)	1 (0.4)
鼻瘤	0	0	0	1 (0.4)	1 (0.4)
酒さ	0	1 (4.2)	1 (2.3)	0	1 (0.4)
皮膚変色	0	0	0	1 (0.4)	1 (0.4)
皮膚腫瘤	0	1 (4.2)	1 (2.3)	0	1 (0.4)
皮膚臭異常	0	0	0	1 (0.4)	1 (0.4)
日光蕁麻疹	0	0	0	1 (0.4)	1 (0.4)
眼障害	2 (10.0)	2 (8.3)	4 (9.1)	32 (13.9)	36 (13.1)
白内障	0	0	0	6 (2.6)	6 (2.2)
結膜出血	0	1 (4.2)	1 (2.3)	2 (0.9)	3 (1.1)
眼そう痒症	1 (5.0)	0	1 (2.3)	2 (0.9)	3 (1.1)
ドライアイ	1 (5.0)	0	1 (2.3)	1 (0.4)	2 (0.7)
眼瞼嚢胞	0	0	0	2 (0.9)	2 (0.7)
霧視	0	0	0	2 (0.9)	2 (0.7)
視力障害	0	0	0	2 (0.9)	2 (0.7)
一過性黒内障	0	0	0	1 (0.4)	1 (0.4)
一過性失明	0	0	0	1 (0.4)	1 (0.4)
霰粒腫	0	0	0	1 (0.4)	1 (0.4)
アレルギー性結膜炎	0	0	0	1 (0.4)	1 (0.4)
角膜浮腫	0	0	0	1 (0.4)	1 (0.4)
複視	0	0	0	1 (0.4)	1 (0.4)
眼の炎症	0	0	0	1 (0.4)	1 (0.4)
眼瞼下垂	0	0	0	1 (0.4)	1 (0.4)
緑内障	0	0	0	1 (0.4)	1 (0.4)
黄斑円孔	0	0	0	1 (0.4)	1 (0.4)

System Organ Class (%) Preferred Term (%)	MAVERICK-LTE 200 ng/mL (N = 20)	MAVERICK-LTE 500 ng/mL (N = 24)	MAVERICK-LTE Total (N = 44)	EXPLORER-LTE Active (N = 231)	Overall (N = 275)
近視	0	1 (4.2)	1 (2.3)	0	1 (0.4)
眼充血	0	0	0	1 (0.4)	1 (0.4)
高眼圧症	0	0	0	1 (0.4)	1 (0.4)
光視症	0	0	0	1 (0.4)	1 (0.4)
翼状片	0	0	0	1 (0.4)	1 (0.4)
網膜動脈閉塞	0	0	0	1 (0.4)	1 (0.4)
潰瘍性角膜炎	0	0	0	1 (0.4)	1 (0.4)
視力低下	0	0	0	1 (0.4)	1 (0.4)
硝子体網膜牽引症候群	0	0	0	1 (0.4)	1 (0.4)
硝子体浮遊物	0	0	0	1 (0.4)	1 (0.4)
腎および尿路障害	1 (5.0)	2 (8.3)	3 (6.8)	33 (14.3)	36 (13.1)
腎結石症	0	0	0	11 (4.8)	11 (4.0)
血尿	0	1 (4.2)	1 (2.3)	4 (1.7)	5 (1.8)
急性腎障害	0	0	0	3 (1.3)	3 (1.1)
夜間頻尿	0	0	0	3 (1.3)	3 (1.1)
腎嚢胞	0	0	0	3 (1.3)	3 (1.1)
尿管結石症	0	0	0	3 (1.3)	3 (1.1)
頻尿	0	0	0	2 (0.9)	2 (0.7)
尿閉	0	0	0	2 (0.9)	2 (0.7)
膀胱壁肥厚	0	0	0	1 (0.4)	1 (0.4)
膀胱結石	0	1 (4.2)	1 (2.3)	0	1 (0.4)
慢性腎臓病	0	0	0	1 (0.4)	1 (0.4)
排尿困難	0	0	0	1 (0.4)	1 (0.4)
水腎症	0	0	0	1 (0.4)	1 (0.4)
緊張性膀胱	0	0	0	1 (0.4)	1 (0.4)
下部尿路症状	1 (5.0)	0	1 (2.3)	0	1 (0.4)
腎炎	0	1 (4.2)	1 (2.3)	0	1 (0.4)
蛋白尿	0	0	0	1 (0.4)	1 (0.4)
腎不全	0	0	0	1 (0.4)	1 (0.4)
腎血腫	0	0	0	1 (0.4)	1 (0.4)
尿異常	0	0	0	1 (0.4)	1 (0.4)

System Organ Class (%) Preferred Term (%)	MAVERICK-LTE 200 ng/mL (N = 20)	MAVERICK-LTE 500 ng/mL (N = 24)	MAVERICK-LTE Total (N = 44)	EXPLORER-LTE Active (N = 231)	Overall (N = 275)
精神障害	1 (5.0)	3 (12.5)	4 (9.1)	27 (11.7)	31 (11.3)
不安	1 (5.0)	2 (8.3)	3 (6.8)	12 (5.2)	15 (5.5)
うつ病	0	0	0	5 (2.2)	5 (1.8)
不眠症	0	0	0	5 (2.2)	5 (1.8)
混合性不安抑うつ障害	0	0	0	2 (0.9)	2 (0.7)
悪夢	0	0	0	2 (0.9)	2 (0.7)
異常な夢	0	0	0	1 (0.4)	1 (0.4)
感情障害	0	0	0	1 (0.4)	1 (0.4)
注意欠如・多動性障害	0	1 (4.2)	1 (2.3)	0	1 (0.4)
精神緩慢	0	0	0	1 (0.4)	1 (0.4)
心血管身体症状症	0	0	0	1 (0.4)	1 (0.4)
閉所恐怖症	0	0	0	1 (0.4)	1 (0.4)
パニック発作	0	0	0	1 (0.4)	1 (0.4)
睡眠の質低下	0	0	0	1 (0.4)	1 (0.4)
精神病性障害	0	0	0	1 (0.4)	1 (0.4)
睡眠障害	0	0	0	1 (0.4)	1 (0.4)
ストレス	0	0	0	1 (0.4)	1 (0.4)
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	1 (5.0)	1 (4.2)	2 (4.5)	18 (7.8)	20 (7.3)
脂漏性角化症	0	1 (4.2)	1 (2.3)	3 (1.3)	4 (1.5)
基底細胞癌	0	0	0	2 (0.9)	2 (0.7)
甲状腺の良性新生物	0	0	0	2 (0.9)	2 (0.7)
前立腺癌	0	0	0	2 (0.9)	2 (0.7)
聴神経腫	0	0	0	1 (0.4)	1 (0.4)
膵腺癌	0	0	0	1 (0.4)	1 (0.4)
副腎腺腫	0	0	0	1 (0.4)	1 (0.4)
膀胱の良性新生物	0	0	0	1 (0.4)	1 (0.4)
尿道の良性新生物	1 (5.0)	0	1 (2.3)	0	1 (0.4)
卵巣良性腫瘍	0	0	0	1 (0.4)	1 (0.4)
腎臓の良性新生物	0	0	0	1 (0.4)	1 (0.4)
膀胱癌	0	0	0	1 (0.4)	1 (0.4)

System Organ Class (%) Preferred Term (%)	MAVERICK-LTE 200 ng/mL (N = 20)	MAVERICK-LTE 500 ng/mL (N = 24)	MAVERICK-LTE Total (N = 44)	EXPLORER-LTE Active (N = 231)	Overall (N = 275)
子宮内膜癌第１期	0	0	0	1 (0.4)	1 (0.4)
皮膚血管腫	0	1 (4.2)	1 (2.3)	0	1 (0.4)
乳管内増殖性病変	0	0	0	1 (0.4)	1 (0.4)
メラノサイト性母斑	0	1 (4.2)	1 (2.3)	0	1 (0.4)
肝転移	0	0	0	1 (0.4)	1 (0.4)
扁平上皮癌	0	0	0	1 (0.4)	1 (0.4)
移行上皮癌	0	0	0	1 (0.4)	1 (0.4)
子宮癌	0	0	0	1 (0.4)	1 (0.4)
生殖系および乳房障害	2 (10.0)	1 (4.2)	3 (6.8)	17 (7.4)	20 (7.3)
良性前立腺肥大症	0	0	0	4 (1.7)	4 (1.5)
前立腺炎	0	0	0	3 (1.3)	3 (1.1)
乳房痛	0	0	0	2 (0.9)	2 (0.7)
卵巣嚢胞	0	0	0	2 (0.9)	2 (0.7)
閉経後出血	1 (5.0)	0	1 (2.3)	1 (0.4)	2 (0.7)
腟出血	2 (10.0)	0	2 (4.5)	0	2 (0.7)
萎縮性外陰腟炎	0	0	0	1 (0.4)	1 (0.4)
乳房圧痛	0	0	0	1 (0.4)	1 (0.4)
月経困難症	0	0	0	1 (0.4)	1 (0.4)
子宮内膜増殖症	0	0	0	1 (0.4)	1 (0.4)
子宮内膜症	0	0	0	1 (0.4)	1 (0.4)
卵巣嚢胞破裂	0	1 (4.2)	1 (2.3)	0	1 (0.4)
前立腺腫大	0	0	0	1 (0.4)	1 (0.4)
子宮ポリープ	1 (5.0)	0	1 (2.3)	0	1 (0.4)
腟分泌物	0	0	0	1 (0.4)	1 (0.4)
外陰腟そう痒症	0	0	0	1 (0.4)	1 (0.4)
耳および迷路障害	1 (5.0)	2 (8.3)	3 (6.8)	16 (6.9)	19 (6.9)
回転性めまい	0	2 (8.3)	2 (4.5)	9 (3.9)	11 (4.0)
耳痛	1 (5.0)	0	1 (2.3)	1 (0.4)	2 (0.7)
耳鳴	0	0	0	2 (0.9)	2 (0.7)
頭位性回転性めまい	0	0	0	2 (0.9)	2 (0.7)
片耳難聴	1 (5.0)	0	1 (2.3)	0	1 (0.4)

System Organ Class (%) Preferred Term (%)	MAVERICK-LTE 200 ng/mL (N = 20)	MAVERICK-LTE 500 ng/mL (N = 24)	MAVERICK-LTE Total (N = 44)	EXPLORER-LTE Active (N = 231)	Overall (N = 275)
耳垢分泌過多	0	0	0	1 (0.4)	1 (0.4)
メニエール病	0	0	0	1 (0.4)	1 (0.4)
血液およびリンパ系障害	2 (10.0)	0	2 (4.5)	11 (4.8)	13 (4.7)
貧血	1 (5.0)	0	1 (2.3)	5 (2.2)	6 (2.2)
赤血球増加症	1 (5.0)	0	1 (2.3)	2 (0.9)	3 (1.1)
大球性貧血	0	0	0	1 (0.4)	1 (0.4)
鉄欠乏性貧血	0	0	0	1 (0.4)	1 (0.4)
白血球増加症	0	0	0	1 (0.4)	1 (0.4)
リンパ球増加症	0	0	0	1 (0.4)	1 (0.4)
血小板減少症	0	0	0	1 (0.4)	1 (0.4)
肝胆道系障害	1 (5.0)	0	1 (2.3)	10 (4.3)	11 (4.0)
胆石症	0	0	0	3 (1.3)	3 (1.1)
胆嚢ポリープ	0	0	0	2 (0.9)	2 (0.7)
脂肪肝	0	0	0	2 (0.9)	2 (0.7)
胆管結石	0	0	0	1 (0.4)	1 (0.4)
胆管拡張	0	0	0	1 (0.4)	1 (0.4)
胆道閉塞	0	0	0	1 (0.4)	1 (0.4)
胆管炎	0	0	0	1 (0.4)	1 (0.4)
胆嚢炎	0	0	0	1 (0.4)	1 (0.4)
急性胆嚢炎	0	0	0	1 (0.4)	1 (0.4)
慢性胆嚢炎	0	0	0	1 (0.4)	1 (0.4)
肝細胞融解	0	0	0	1 (0.4)	1 (0.4)
非アルコール性脂肪性肝炎	1 (5.0)	0	1 (2.3)	0	1 (0.4)
脂肪性肝炎	0	0	0	1 (0.4)	1 (0.4)
内分泌障害	1 (5.0)	0	1 (2.3)	6 (2.6)	7 (2.5)
甲状腺機能低下症	0	0	0	4 (1.7)	4 (1.5)
抗利尿ホルモン不適合分泌	1 (5.0)	0	1 (2.3)	1 (0.4)	2 (0.7)
甲状腺腫瘤	0	0	0	1 (0.4)	1 (0.4)
免疫系障害	1 (5.0)	0	1 (2.3)	6 (2.6)	7 (2.5)
薬物過敏症	1 (5.0)	0	1 (2.3)	1 (0.4)	2 (0.7)
季節性アレルギー	0	0	0	2 (0.9)	2 (0.7)

System Organ Class (%) Preferred Term (%)	MAVERICK-LTE 200 ng/mL (N = 20)	MAVERICK-LTE 500 ng/mL (N = 24)	MAVERICK-LTE Total (N = 44)	EXPLORER-LTE Active (N = 231)	Overall (N = 275)
節足動物咬傷アレルギー	0	0	0	1 (0.4)	1 (0.4)
アナフィラキシーショック	0	0	0	1 (0.4)	1 (0.4)
粉塵アレルギー	0	0	0	1 (0.4)	1 (0.4)
製品の問題	1 (5.0)	2 (8.3)	3 (6.8)	2 (0.9)	5 (1.8)
医療機器動力源問題	0	1 (4.2)	1 (2.3)	2 (0.9)	3 (1.1)
医療機器による不適切なショック伝達	1 (5.0)	1 (4.2)	2 (4.5)	0	2 (0.7)
リードの位置ずれ	0	1 (4.2)	1 (2.3)	0	1 (0.4)
先天性、家族性および遺伝性障害	0	0	0	3 (1.3)	3 (1.1)
左室流出路閉塞	0	0	0	2 (0.9)	2 (0.7)
包茎	0	0	0	1 (0.4)	1 (0.4)
社会環境	0	1 (4.2)	1 (2.3)	0	1 (0.4)
パートナーの出産	0	1 (4.2)	1 (2.3)	0	1 (0.4)

MedDRA Version: 26.0.
Treatment-Emergent Adverse Event is defined as the period from the first administration of study drug to the last administration of study drug + 56 days.
n = number of subjects reporting at least one Treatment-Emergent Adverse Event in that category.
At each level of summarization, a subject is counted only once if the subject reported one or more events.
The results are presented in the descending order of incidences for overall column.

MedDRA/J v26.0
Source: MYK-461-007 Interim-3 CSR Table 14.3.1.1.1

APPENDIX 13　　MYK-461-007試験：治験薬と関連のある有害事象（安全性解析対象集団）

	MAVERICK-LTE			EXPLORER-LTE	Overall
System Organ Class (%) Preferred Term (%)	200 ng/mL (N = 20)	500 ng/mL (N = 24)	Total (N = 44)	Active (N = 231)	(N = 275)
TOTAL NUMBER OF STUDY DRUG RELATED TEAEs	4	25	29	128	157
SUBJECTS WITH AT LEAST ONE STUDY DRUG RELATED TEAEs	3 (15.0)	11 (45.8)	14 (31.8)	54 (23.4)	68 (24.7)
心臓障害	1 (5.0)	5 (20.8)	6 (13.6)	22 (9.5)	28 (10.2)
心房細動	1 (5.0)	0	1 (2.3)	6 (2.6)	7 (2.5)
第一度房室ブロック	0	0	0	5 (2.2)	5 (1.8)
心房粗動	0	1 (4.2)	1 (2.3)	2 (0.9)	3 (1.1)
心不全	0	0	0	3 (1.3)	3 (1.1)
動悸	0	2 (8.3)	2 (4.5)	1 (0.4)	3 (1.1)
徐脈	0	1 (4.2)	1 (2.3)	1 (0.4)	2 (0.7)
第二度房室ブロック	0	0	0	1 (0.4)	1 (0.4)
左脚ブロック	0	0	0	1 (0.4)	1 (0.4)
右脚ブロック	0	0	0	1 (0.4)	1 (0.4)
期外収縮	0	0	0	1 (0.4)	1 (0.4)
僧帽弁閉鎖不全症	0	0	0	1 (0.4)	1 (0.4)
洞性頻脈	0	0	0	1 (0.4)	1 (0.4)
収縮機能障害	0	1 (4.2)	1 (2.3)	0	1 (0.4)
頻脈	0	0	0	1 (0.4)	1 (0.4)
三尖弁閉鎖不全症	0	0	0	1 (0.4)	1 (0.4)
心室性頻脈	0	0	0	1 (0.4)	1 (0.4)
臨床検査	2 (10.0)	3 (12.5)	5 (11.4)	20 (8.7)	25 (9.1)
駆出率減少	1 (5.0)	2 (8.3)	3 (6.8)	12 (5.2)	15 (5.5)
心電図ＱＴ延長	0	0	0	3 (1.3)	3 (1.1)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	0	0	0	1 (0.4)	1 (0.4)
心雑音	0	0	0	1 (0.4)	1 (0.4)
駆出率異常	0	0	0	1 (0.4)	1 (0.4)
心拍数増加	0	0	0	1 (0.4)	1 (0.4)
肝酵素上昇	0	1 (4.2)	1 (2.3)	0	1 (0.4)

System Organ Class (%) Preferred Term (%)	MAVERICK-LTE 200 ng/mL (N = 20)	MAVERICK-LTE 500 ng/mL (N = 24)	MAVERICK-LTE Total (N = 44)	EXPLORER-LTE Active (N = 231)	Overall (N = 275)
脳性ナトリウム利尿ペプチド前駆体N端フラグメント増加	1 (5.0)	0	1 (2.3)	0	1 (0.4)
体重増加	0	0	0	1 (0.4)	1 (0.4)
一般・全身障害および投与部位の状態	0	3 (12.5)	3 (6.8)	11 (4.8)	14 (5.1)
疲労	0	3 (12.5)	3 (6.8)	5 (2.2)	8 (2.9)
末梢性浮腫	0	0	0	3 (1.3)	3 (1.1)
無力症	0	0	0	1 (0.4)	1 (0.4)
熱感	0	0	0	1 (0.4)	1 (0.4)
倦怠感	0	0	0	1 (0.4)	1 (0.4)
神経系障害	0	3 (12.5)	3 (6.8)	10 (4.3)	13 (4.7)
浮動性めまい	0	2 (8.3)	2 (4.5)	4 (1.7)	6 (2.2)
頭痛	0	1 (4.2)	1 (2.3)	4 (1.7)	5 (1.8)
失神寸前の状態	0	0	0	3 (1.3)	3 (1.1)
錯感覚	0	0	0	2 (0.9)	2 (0.7)
嗜眠	0	1 (4.2)	1 (2.3)	0	1 (0.4)
片頭痛	0	0	0	1 (0.4)	1 (0.4)
緊張性頭痛	0	0	0	1 (0.4)	1 (0.4)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	0	3 (12.5)	3 (6.8)	9 (3.9)	12 (4.4)
呼吸困難	0	0	0	5 (2.2)	5 (1.8)
労作性呼吸困難	0	2 (8.3)	2 (4.5)	3 (1.3)	5 (1.8)
発作性夜間呼吸困難	0	1 (4.2)	1 (2.3)	0	1 (0.4)
肺高血圧症	0	0	0	1 (0.4)	1 (0.4)
筋骨格系および結合組織障害	0	2 (8.3)	2 (4.5)	7 (3.0)	9 (3.3)
筋力低下	0	1 (4.2)	1 (2.3)	3 (1.3)	4 (1.5)
筋痙縮	0	0	0	2 (0.9)	2 (0.7)
関節腫脹	0	1 (4.2)	1 (2.3)	0	1 (0.4)
筋肉痛	0	0	0	1 (0.4)	1 (0.4)
四肢痛	0	0	0	1 (0.4)	1 (0.4)
皮膚および皮下組織障害	0	0	0	6 (2.6)	6 (2.2)
脱毛症	0	0	0	2 (0.9)	2 (0.7)
皮膚乾燥	0	0	0	1 (0.4)	1 (0.4)

System Organ Class (%) Preferred Term (%)	MAVERICK-LTE 200 ng/mL (N = 20)	MAVERICK-LTE 500 ng/mL (N = 24)	MAVERICK-LTE Total (N = 44)	EXPLORER-LTE Active (N = 231)	Overall (N = 275)
寝汗	0	0	0	1 (0.4)	1 (0.4)
小水疱性皮疹	0	0	0	1 (0.4)	1 (0.4)
皮膚変色	0	0	0	1 (0.4)	1 (0.4)
皮膚病変	0	0	0	1 (0.4)	1 (0.4)
胃腸障害	0	1 (4.2)	1 (2.3)	4 (1.7)	5 (1.8)
腹部膨満	0	1 (4.2)	1 (2.3)	0	1 (0.4)
便秘	0	0	0	1 (0.4)	1 (0.4)
消化不良	0	0	0	1 (0.4)	1 (0.4)
胃潰瘍	0	0	0	1 (0.4)	1 (0.4)
びらん性胃炎	0	0	0	1 (0.4)	1 (0.4)
悪心	0	0	0	1 (0.4)	1 (0.4)
血管障害	0	0	0	3 (1.3)	3 (1.1)
高血圧	0	0	0	2 (0.9)	2 (0.7)
ほてり	0	0	0	1 (0.4)	1 (0.4)
血液およびリンパ系障害	0	0	0	2 (0.9)	2 (0.7)
大球性貧血	0	0	0	1 (0.4)	1 (0.4)
リンパ球増加症	0	0	0	1 (0.4)	1 (0.4)
赤血球増加症	0	0	0	1 (0.4)	1 (0.4)
傷害、中毒および処置合併症	0	1 (4.2)	1 (2.3)	1 (0.4)	2 (0.7)
偶発的過量投与	0	0	0	1 (0.4)	1 (0.4)
転倒	0	1 (4.2)	1 (2.3)	0	1 (0.4)
精神障害	0	0	0	2 (0.9)	2 (0.7)
悪夢	0	0	0	2 (0.9)	2 (0.7)
先天性、家族性および遺伝性障害	0	0	0	1 (0.4)	1 (0.4)
左室流出路閉塞	0	0	0	1 (0.4)	1 (0.4)
免疫系障害	1 (5.0)	0	1 (2.3)	0	1 (0.4)
薬物過敏症	1 (5.0)	0	1 (2.3)	0	1 (0.4)
感染症および寄生虫症	0	0	0	1 (0.4)	1 (0.4)
ヘリコバクター感染	0	0	0	1 (0.4)	1 (0.4)
腎および尿路障害	0	0	0	1 (0.4)	1 (0.4)
急性腎障害	0	0	0	1 (0.4)	1 (0.4)

MedDRA Version: 26.0.
Treatment-Emergent Adverse Event is defined as the period from the first administration of study drug to the last administration of study drug + 56 days.
n = number of subjects reporting at least one Treatment-Emergent Adverse Event in that category.
At each level of summarization, a subject is counted only once if the subject reported one or more events.
The results are presented in the descending order of incidences for overall column.

MedDRA/J v26.0
Source: MYK-461-007 Interim-3 CSR Table 14.3.1.1.2

APPENDIX 14 MYK-461-008試験：全ての有害事象（安全性解析対象集団）

System Organ Class Preferred Term	Mavacamten (N = 13) n (%)
Total Number of Treatment-Emergent Adverse Events	103
Subjects with at Least One Treatment-Emergent Adverse Event	13 (100.0)
血液およびリンパ系障害	1 (7.7)
白血球増加症	1 (7.7)
心臓障害	1 (7.7)
心室性頻脈	1 (7.7)
耳および迷路障害	1 (7.7)
耳鳴	1 (7.7)
胃腸障害	5 (38.5)
腹部不快感	1 (7.7)
腹痛	1 (7.7)
上腹部痛	1 (7.7)
便秘	1 (7.7)
齲歯	1 (7.7)
下痢	1 (7.7)
消化不良	1 (7.7)
悪心	1 (7.7)
嘔吐	1 (7.7)
一般・全身障害および投与部位の状態	5 (38.5)
疲労	4 (30.8)

Note: At each level of summarization, a subject is counted only once if the subject reported one or more events. The results are presented in the descending order of incidence.
Safety Population is defined as all subjects who receive at least 1 dose of study drug in Study MYK-461-008.
AE terms are mapped to the appropriate preferred term (PT) according to MedDRA, Version 21.0.

MedDRA/J V21.0
Source: MYK-461-008 Interim CSR Table: 14.3.1.2

APPENDIX 14 MYK-461-008試験：全ての有害事象（安全性解析対象集団）

System Organ Class Preferred Term	Mavacamten (N = 13) n (%)
無力症	1 (7.7)
末梢性浮腫	1 (7.7)
肝胆道系障害	1 (7.7)
胆管閉塞	1 (7.7)
感染症および寄生虫症	9 (69.2)
上咽頭炎	4 (30.8)
上気道感染	4 (30.8)
気管支炎	1 (7.7)
喉頭炎	1 (7.7)
傷害、中毒および処置合併症	4 (30.8)
転倒	2 (15.4)
靱帯捻挫	1 (7.7)
腰椎骨折	1 (7.7)
処置後便秘	1 (7.7)
処置による低血圧	1 (7.7)
処置による疼痛	1 (7.7)
脊椎圧迫骨折	1 (7.7)
術後尿閉	1 (7.7)
臨床検査	4 (30.8)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	1 (7.7)
心雑音	1 (7.7)
トロポニン増加	1 (7.7)
ビタミンD減少	1 (7.7)

Note: At each level of summarization, a subject is counted only once if the subject reported one or more events. The results are presented in the descending order of incidence.
Safety Population is defined as all subjects who receive at least 1 dose of study drug in Study MYK-461-008.
AE terms are mapped to the appropriate preferred term (PT) according to MedDRA, Version 21.0.

MedDRA/J V21.0
Source: MYK-461-008 Interim CSR Table: 14.3.1.2

APPENDIX 14 MYK-461-008試験：全ての有害事象（安全性解析対象集団）

System Organ Class Preferred Term	Mavacamten (N = 13) n (%)
代謝および栄養障害	1 (7.7)
インスリン抵抗性	1 (7.7)
筋骨格系および結合組織障害	4 (30.8)
関節痛	2 (15.4)
背部痛	1 (7.7)
側腹部痛	1 (7.7)
筋骨格痛	1 (7.7)
四肢痛	1 (7.7)
腱痛	1 (7.7)
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	2 (15.4)
胆管細胞癌	1 (7.7)
大腸腺腫	1 (7.7)
神経系障害	10 (76.9)
体位性めまい	3 (23.1)
浮動性めまい	2 (15.4)
頭痛	2 (15.4)
嗜眠	2 (15.4)
錯感覚	2 (15.4)
群発頭痛	1 (7.7)
労作性めまい	1 (7.7)
顔面痙攣	1 (7.7)
腰髄神経根障害	1 (7.7)
坐骨神経痛	1 (7.7)

Note: At each level of summarization, a subject is counted only once if the subject reported one or more events. The results are presented in the descending order of incidence.
Safety Population is defined as all subjects who receive at least 1 dose of study drug in Study MYK-461-008.
AE terms are mapped to the appropriate preferred term (PT) according to MedDRA, Version 21.0.

MedDRA/J V21.0
Source: MYK-461-008 Interim CSR Table: 14.3.1.2

APPENDIX 14 MYK-461-008試験：全ての有害事象（安全性解析対象集団）

System Organ Class Preferred Term	Mavacamten (N = 13) n (%)
精神障害	2 (15.4)
うつ病	2 (15.4)
不眠症	1 (7.7)
腎および尿路障害	4 (30.8)
血尿	1 (7.7)
頻尿	1 (7.7)
尿管結石症	1 (7.7)
尿失禁	1 (7.7)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	6 (46.2)
呼吸困難	3 (23.1)
咳嗽	2 (15.4)
鼻閉	1 (7.7)
夜間呼吸困難	1 (7.7)
喘鳴	1 (7.7)
皮膚および皮下組織障害	2 (15.4)
接触皮膚炎	1 (7.7)
皮膚乾燥	1 (7.7)
皮膚疼痛	1 (7.7)
発疹	1 (7.7)
血管障害	3 (23.1)
高血圧	2 (15.4)
起立性低血圧	1 (7.7)

Note: At each level of summarization, a subject is counted only once if the subject reported one or more events. The results are presented in the descending order of incidence.
Safety Population is defined as all subjects who receive at least 1 dose of study drug in Study MYK-461-008.
AE terms are mapped to the appropriate preferred term (PT) according to MedDRA, Version 21.0.

MedDRA/J V21.0
Source: MYK-461-008 Interim CSR Table: 14.3.1.2

APPENDIX 15 MYK-461-008試験：治験薬と関連のある有害事象（安全性解析対象集団）

System Organ Class Preferred Term	Mavacamten (N = 13) n (%)
Total Number of Study Drug Related Treatment-Emergent Adverse Events	7
Subjects with at Least One Study Drug Related Treatment-Emergent Adverse Event	3 (23.1)
一般・全身障害および投与部位の状態	2 (15.4)
疲労	2 (15.4)
神経系障害	2 (15.4)
浮動性めまい	1 (7.7)
労作性めまい	1 (7.7)
嗜眠	1 (7.7)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	1 (7.7)
呼吸困難	1 (7.7)

Note: At each level of summarization, each subject is only counted once with worst relationship.
The results are presented in the descending order of incidences.
If the relationship of an AE is missing, the AE is reported as 'Related'.
Safety Population is defined as all subjects who receive at least 1 dose of study drug in Study MYK-461-008.
AE terms are mapped to the appropriate preferred term (PT) according to MedDRA, Version 21.0.

MedDRA/J V21.0
Source: MYK-461-008 Interim CSR Table: 14.3.1.4

APPENDIX 2 症例の叙述

本項では、評価資料とした臨床試験のうち、MYK-461-017 試験で mavacamten を投与した被験者に発現したすべての死亡に至った有害事象及び治験薬との関連ありと判定された重篤な有害事象を示す。

なお、MYK-461-005 試験及び CV027004 試験では、mavacamten を投与した被験者に死亡及び治験薬との関連ありと判定された重篤な有害事象は認められなかった。

1　死亡

1.1　MYK-461-017 試験

1.1.1　被験者 ID：CV027-006（MYK-461-017）-[redacted]

試験番号	MYK-461-017	**被験者番号**	CV027-006（MYK-461-017）-[redacted]
試験実施国	米国		
人口統計学的特性	8[redacted] 歳、非ヒスパニック／ラテン系、白人、女性		
治験薬	プラセボ、mavacamten（開発コード：BMS-986427 又は MYK-461）		
用法・用量 **（開始日、中止日）**	プラセボ［20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（Day 1）、20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（Week 16）］ mavacamten 5 mg［20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（Week 16）、20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（Week 28）］ mavacamten 10 mg［20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（Week 28）、20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（早期中止）］		
有害事象 **区分**	有害事象による死亡（Week 56） 死亡、重篤な有害事象		
原疾患に関連する既往歴	診断年：20[redacted] 年、推奨された中隔縮小治療（SRT）：筋切除術、ベースライン時のニューヨーク心臓協会（NYHA）心機能分類：III 度、肥大型心筋症（HCM）の家族歴：なし、HCM の併存症状：労作後の息切れ、アルコール中隔焼灼術歴あり		
全般的な既往歴	胃食道逆流性疾患（19[redacted] 年～継続中）、高血圧（19[redacted] 年～継続中）、関節炎（20[redacted] 年～継続中）、冠動脈疾患（20[redacted] 年～継続中）、アレルギー（20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日～継続中）、浮動性めまい（20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日～継続中）		
関連する併用薬	メクリジン（20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日～20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）、ピリドスチグミン（20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日～20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）、ベラパミル（20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日～20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）、ジソピラミド（20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日～20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）、クロニジン（20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日～20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）、トリアムテレン及びヒドロクロロチアジド（20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日～20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）、フルチカゾンフランカルボン酸エステル（20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日～20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）		

臨床に関する要約：

被験者[redacted] は 8[redacted] 歳女性であり、プラセボ群に割り付けられた。

Week 16 の左室駆出率（LVEF）は 73%、バルサルバ負荷後の左室流出路（VLVOT）圧較差は 53.55 mmHg、NYHA 心機能分類は III 度であった。被験者は試験の継続を選択し、mavacamten 5 mg の投与を開始した。

Week 20 の LVEF は 68%、VLVOT 圧較差は 53.29 mmHg であった。mavacamten の用量は 5 mg のままとした。

Week 24 の LVEF は 65%、VLVOT 圧較差は 11.7 mmHg であった。mavacamten の用量は 5 mg のままとした。

Week 28 の LVEF は 72%、VLVOT 圧較差は 51.99 mmHg であった。mavacamten の用量を 10 mg に増量した。

Week 32 の LVEF は 57%、VLVOT 圧較差は 6.1 mmHg であった。mavacamten の用量は 10 mg のままとし、Week 44 の来院時（LVEF 60%）まで 10 mg を継続した。試験開始以降、試験期間を通してベースライン時の呼吸困難の症状に臨床的な改善は認められなかった。しかし、左室流出路（LVOT）圧較差が改善したため、mavacamten の投与を継続した。

Week 56（20■ 年■ 月■ 日）の来院時、軽度の呼吸困難が持続していたが、ベースラインからの悪化はみられなかった。診察では、特筆すべきラ音又は低音性連続性ラ音はみられなかった。治験実施医療機関で測定した心エコー検査では、LVEF の顕著な低下（30%）が認められ、安静時及びバルサルバ負荷後の LVOT 圧較差は 0 mmHg であった。スクリーニングから Week 56 までに僧帽弁逆流の悪化が認められた。LVEF 30%は投与中止基準であったため、mavacamten の投与を中止し、2 週間後に追跡調査来院を計画した。mavacamten の最終投与日は、20■ 年■ 月■ 日（Week 56）であった。

なお、同じ心エコー像を用いた中央判定機関による心エコー判定では、LVEF は 51%であり、治験実施医療機関の判定との間に不一致がみられた。僧帽弁逆流は 3～4+に悪化した（スクリーニング時：1+、Week 44：2+）。収縮期前方運動（SAM）及び重大な LVOT 圧較差はみられなかった。僧帽弁尖の肥厚が認められ、僧帽弁輪石灰化はなかった。

20■ 年■ 月■ 日（Week 56）、自宅でカビが発見されたため、呼吸器科医が咳嗽、呼吸困難、及び疲労について評価した。その他の器官系の評価では特筆すべき点はなかった。血圧は 130/62 mmHg、脈拍数は 87 bpm であった。軽度の努力呼気性の喘鳴がみられ、軽度の喘息の症状と考えられた。ラ音又は低音性連続性ラ音及び呼吸窮迫は認められなかった。両下肢にわずかな浮腫が認められた。

その他の診察所見は正常であった。呼吸器科医は軽度の喘息と判断した。フルチカゾン吸入による治療が開始され、放射性アレルゲン吸着試験（RAST）及び肺機能検査（PFT）が推奨された。胸部 X 線検査は実施しなかった。軽度の喘息は、カビの曝露に続発した可能性があると呼吸器科医に評価され、治験担当医師により治験薬との関連なしと判定された。

20■ 年■ 月■ 日（Week 56）、治験コーディネーターは被験者と連絡を取り、体調は良好で元気に過ごしていると報告した。翌朝（20■ 年■ 月■ 日）、被験者は睡眠中に死亡していたことが判明した。治験責任医師は心突然死による死亡と診断した。剖検では、左室肥大を伴う心拡大、胸部上行大動脈拡張、及び中隔上部の瘢痕（過去のアルコール中隔焼灼術に起因する可能性あり）が認められた。冠動脈硬化が認められたが、狭窄は 50%未満で、検査時に基礎疾患である肺線維症を伴う肺硬度の増加が認められた。肺炎が認められたが、大葉性肺炎と線維症によるびまん性肺炎との鑑

別は極めて困難であった。心筋梗塞のエビデンスはなく、大動脈基部の拡張が認められたが、解離はなかった。（剖検の最終結果は治験担当医師に提供されていない。）

治験担当医師は、mavacamten 投与後に冠動脈灌流圧低下及び左室拡張期圧上昇を伴う左室機能不全により、心室性不整脈が発現しやすくなったと判断した。重度の僧帽弁逆流を伴う LVEF 低下と突然死との間に時間的関連性が認められたため、治験担当医師は本事象を心室細動に起因する心突然死と判定した。左室機能低下に加えて、肺線維症及び肺炎（新規発現）が死亡の一因になった可能性があった。駆出率低下は治験薬との関連ありと判定されたが、心突然死は基礎疾患の HCM に起因すると判定された。

2　治験薬と関連のあるその他の重篤な有害事象

2.1　MYK-461-017 試験

2.1.1　被験者 ID：CV027-006（MYK-461-017）-[redacted]

試験番号	MYK-461-017	**被験者番号**	CV027-006（MYK-461-017）-[redacted]
試験実施国	米国		
人口統計学的特性	8[redacted] 歳、非ヒスパニック／ラテン系、白人、男性		
治験薬	mavacamten（開発コード：BMS-986427 又は MYK-461）		
用法・用量 **（開始日、中止日）**	mavacamten 5 mg［20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（Day 1）、20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（Week 8）］ mavacamten 10 mg［20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（Week 8）、20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（Week 12）］ mavacamten 15 mg［20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（Week 12）、継続中］		
有害事象 **区分**	心房細動（中等度、治験薬との関連あり、Week 9） 重篤な有害事象		
原疾患に関連する既往歴	診断年：20[redacted] 年、推奨される中隔縮小治療（SRT）：アルコール中隔焼灼術、ベースライン時のニューヨーク心臓協会（NYHA）心機能分類：III 度、肥大型心筋症（HCM）の家族歴：なし、HCM の併存症状：労作後の息切れ、労作時の失神、発作性心房細動		
全般的な既往歴	高脂血症（20[redacted] 年～継続中）、本態性振戦（20[redacted] 年～継続中）、失神（20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日～20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）、冠動脈疾患（20[redacted] 年[redacted] 月～継続中）、ST 上昇型心筋梗塞（20[redacted] 年[redacted] 月～20[redacted] 年[redacted] 月）、左冠動脈前下行枝ステント留置術（20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日～20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）、収縮期心雑音（20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日～継続中）、心臓除細動を伴う心房粗動（20[redacted] 年[redacted] 月～20[redacted] 年[redacted] 月）、冠動脈造影（20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日～20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）、医原性徐脈（20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日～継続中）		
関連する併用薬	メトプロロール（metoprolol succinate）（19[redacted] 年～継続中）、カルバマゼピン（20[redacted] 年～継続中）、アトルバスタチン（20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日～継続中）、ニトログリセリン（20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日～継続中）、クロピドグレル（20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日～20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）、アピキサバン（20[redacted] 年[redacted] 月～継続中）、ニトログリセリン（20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日～20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）、メトプロロール酒石酸塩（20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日～20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）、ジルチアゼム静注用（20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日～20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）、アスピリン（20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日～20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）		

臨床に関する要約：

被験者[redacted] は 8[redacted] 歳男性であり、mavacamten 群に割り付けられた。

ベースライン時の左室駆出率（LVEF）は 74%、バルサルバ負荷後の左室流出路（VLVOT）圧較差は 74.29 mmHg、運動負荷後の左室流出路（LVOT）圧較差は 97.94 mmHg であった。

Week 4（20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）、LVEF は 74%、VLVOT 圧較差は 61.36 mmHg であった。mavacamten の用量は 5 mg のままとした。

Week 8（20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）、LVEF は 69%、VLVOT 圧較差は 78.42 mmHg であった。mavacamten の用量を 10 mg に増量した。

20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（Week 9）、胸痛を繰り返したため、被験者は救急外来を受診し、有害事象心房細動（心室頻拍を伴う心房細動の悪化）と診断された。救急外来でニトログリセリン、アスピリン（アセチルサリチル酸）、ジルチアゼムを投与された。被験者の症状、基準値上限までのトロポニン上昇（検査値不明）及び冠動脈疾患の既往歴のため、被験者は同日入院した。

20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（Week 9）、自然に心房細動が停止し、本事象は回復した。また、この時点で軽度の正球性貧血及び軽度の低血圧が持続していたが、いずれも軽度の有害事象と判断された。

被験者は心房細動、冠動脈疾患、高脂血症及び HCM の既往歴を有していたため、治験依頼者は心房細動を治験薬との関連なしと判定したが、治験担当医師は治験薬との関連ありと判定した。

2.1.2　被験者 ID：CV027-006（MYK-461-017）-[redacted]-[redacted]

試験番号	MYK-461-017	**被験者番号**	CV027-006（MYK-461-017）-[redacted]-[redacted]
試験実施国	米国		
人口統計学的特性	7[redacted] 歳、非ヒスパニック／ラテン系、白人、男性		
治験薬	プラセボ、mavacamten（開発コード：BMS-986427 又は MYK-461）		
用法・用量 **（開始日、中止日）**	プラセボ［20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（Day 1）、20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（Week 16）］ mavacamten 5 mg［20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（Week 16）、20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（Week 24）］ mavacamten 10 mg［20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（Week 24）、20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（Week 28）］ mavacamten 15 mg［20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（Week 28）、20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（早期中止）］		
有害事象 **区分**	心房細動（軽度、治験薬との関連あり、Week 28） 心房細動（中等度、治験薬との関連あり、Week 32） 駆出率減少（中等度、治験薬との関連あり、Week 33） うっ血性心不全（中等度、治験薬との関連あり、Week 33） 心房細動（軽度、治験薬との関連あり、Week 35） 重篤な有害事象、中止に至った有害事象		
原疾患に関連する既往歴	診断年：20[redacted] 年、推奨される中隔縮小治療（SRT）：筋切除術、ベースライン時のニューヨーク心臓協会（NYHA）心機能分類：III 度、肥大型心筋症（HCM）の家族歴：なし、HCM の併存症状：労作後の息切れ、疲労		

全般的な既往歴	僧帽弁逆流（20[redacted] 年～継続中）、潰瘍性大腸炎（20[redacted] 年～継続中）、慢性閉塞性肺疾患（20[redacted] 年～継続中）、喘息（20[redacted] 年～継続中）、慢性鼻炎（20[redacted] 年～継続中）、高血圧（20[redacted] 年～継続中）、大動脈弁閉鎖不全（20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日～継続中）
関連する併用薬	loratidine（19[redacted] 年～継続中）、ロペラミド塩酸塩（20[redacted] 年～継続中）、balasalazie（20[redacted] 年～継続中）、ロサルタン-ヒドロクロロチアジド（20[redacted] 年[redacted] 月～20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）、メトプロロール（metoprolol succinate）（20[redacted] 年[redacted] 月～20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）、Cardizem controlled delivery（CD）（20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日～20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）、アピキサバン（20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日～20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）、アミオダロン（20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日～20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）、フロセミド（20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日～20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）、スピロノラクトン（20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日～20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）、ヘパリン（20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日～20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）、バルサルタン（20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日～20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）、メトプロロール［metoprolol succinate extended release（ER）］（20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日～20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）、塩化カリウム ER（20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日～20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）、アミオダロン（20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日～20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）、塩化カリウム ER（20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日～20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）、トラセミド（20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日～20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）、アミオダロン（20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日～継続中）、アピキサバン（20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日～継続中）、アトルバスタチン（20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日～継続中）、ヘパリン点滴（20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日～20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）、スピロノラクトン（20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日～20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）、バルサルタン（20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日～20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）、ジルチアゼム（20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日～継続中）、メトプロロール（metoprolol succinate ER）（20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日～継続中）、トラセミド（20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日～20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）

臨床に関する要約：

被験者番号[redacted] は 7[redacted] 歳男性であり、プラセボ群に割り付けられた。

二重盲検期間中の左室駆出率（LVEF）は 61%～66%、バルサルバ負荷後の左室流出路（VLVOT）圧較差は 84.77～106.48 mmHg であった。

Week 16（20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）、被験者は試験の継続を選択し、mavacamten 5 mg の投与を受けた。

Week 20（20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）、LVEF は 63%、VLVOT 圧較差は 74.23 mmHg であった。mavacamten の用量は 5 mg のままとした。

Week 24（20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）の LVEF は 60%、VLVOT 圧較差は 60.75 mmHg であった。mavacamten の用量を 10 mg に増量した。

Week 28（20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）、LVEF は 55%、VLVOT 圧較差は 34.07 mmHg であり、mavacamten の用量を 15 mg に増量した。

また、20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（Week 28）、有害事象心房細動（心房細動の新規発現）と診断され、アピキサバン 5 mg 1 日 2 回（BID）の投与が開始され、専門医に紹介された。20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（Week 32）、規定外の心電図検査で心房細動の持続が確認され、外来で直流除細動を受けた。同日、有害事象は回復した。重症度は軽度であり、治験薬との関連ありと判定された。治験薬に対する処置は行われなかった。

20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（Week 32）、息切れの悪化、頭部ふらふら感及び疲労が発現し、心拍数の不整が認められた。20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（Week 32）、被験者は規定外来院し、頻拍及び LVEF 低下（30%）を伴う心房細動（持続性心房細動）が認められた。心房細動に対してアピキサバン及びアミオダロンの投与を開始した。同日、中止基準（LVEF 30%以下）に該当したため、治験薬の投与を中止した。20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（Week 33）、心臓除細動が施行され、翌日、心房細動は回復したと判断された。心房細動の重症度は中等度であり、治験薬との関連ありと判定された。

20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（Week 33）の治験薬投与終了来院時、うっ血性心不全が認められ、急性非代償性心不全のため入院した。利尿薬であるフロセミド、トラセミド及びスピロノラクトンが投与されたが、急性腎障害が発現したため、投与が中止された。心電図検査では、第 1 度房室ブロックを伴う洞調律、非特異的 T 波異常及び QT 間隔延長が認められた。左心カテーテル検査を実施し、閉塞性冠動脈疾患は確認されなかった。翌日の 20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（Week 33）の経胸壁心エコー検査（TTE）では、軽度の左室拡張、軽度の左室肥大、左右心室収縮機能低下、及び LVEF 32%が認められた。20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（Week 33）の心臓血管造影検査では、重大な拡張を伴う軽度の非閉塞性冠動脈疾患、右冠動脈中央部の 40%狭窄及び境界域の肺高血圧症が認められた。翌日、心臓磁気共鳴画像（CMR）検査を実施し、軽度～中等度の心室拡張、LVEF 26%、非対称性左室肥大、並びに基部側壁及び下壁の運動低下が認められた。右室のサイズ及び形は正常であり、重度の右室機能低下が認められた。重大な安静時の左室流出路（LVOT）加速血流及び重大な収縮期前方運動（SAM）は認められなかった。20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（Week 34）、急性うっ血性心不全は回復したと判断されたため、被験者は退院し、バルサルタン 40 mg BID の投与が開始された。

LVEF 低下は、入院に至ったうっ血性心不全の 3 日前に発現していたことから、駆出率減少と急性うっ血性心不全はそれぞれ独立した有害事象と判断された。両事象ともに mavacamten に関連する既知の事象であるため、治験担当医師により治験薬との関連ありと判定された。

治験薬の投与を中止していた 20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（Week 35）、心房細動（持続性心房細動）の有害事象が再発した。20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（Week 56）、本事象は回復した。重症度は軽度であり、治験薬との関連ありと判定された。アピキサバン 5 mg BID の投与は継続中であった。