

2025年3月作成（第1版）

日本標準商品分類番号 87219

医薬品インタビューフォーム

日本病院薬剤師会のIF記載要領 2018（2019年更新版）に準拠して作成

肥大型心筋症治療剤/選択的心筋ミオシン阻害剤
マバカムテンカプセルカムザイオス[®]カプセル 1mgカムザイオス[®]カプセル 2.5mgカムザイオス[®]カプセル 5mg

Camzyos capsules

剤形	硬カプセル剤
製剤の規制区分	劇薬 処方箋医薬品（注意－医師等の処方箋により使用すること）
規格・含量	カムザイオスカプセル 1mg：1カプセル中マバカムテン 1mg を含有 カムザイオスカプセル 2.5mg：1カプセル中マバカムテン 2.5mg を含有 カムザイオスカプセル 5mg：1カプセル中マバカムテン 5mg を含有
一般名	和名：マバカムテン（JAN） 洋名：Mavacamten（JAN）、mavacamten（INN）
製造販売承認年月日 薬価基準収載・ 販売開始年月日	製造販売承認年月日：2025年3月27日 薬価基準収載年月日：薬価基準未収載 販売開始年月日：
製造販売（輸入）・ 提携・販売会社名	製造販売元：ブリストル・マイヤーズ スクイブ株式会社
医薬情報担当者の連絡先	
問い合わせ窓口	ブリストル・マイヤーズ スクイブ株式会社 メディカル情報グループ TEL：0120-093-507 （9:00～17:30／土日祝日および当社休業日を除く） 医療関係者向けホームページ http://www.bmshealthcare.jp

本IFは2025年3月作成の電子化された添付文書の記載に基づき作成した。

最新の情報は、独立行政法人 医薬品医療機器総合機構の医薬品情報検索ページで確認してください。

医薬品インタビューフォーム利用の手引きの概要 – 日本病院薬剤師会 –

(2020年4月改訂)

1. 医薬品インタビューフォーム作成の経緯

医療用医薬品の基本的な要約情報として、医療用医薬品添付文書（以下、添付文書）がある。医療現場で医師・薬剤師等の医療従事者が日常業務に必要な医薬品の適正使用情報を活用する際には、添付文書に記載された情報を裏付ける更に詳細な情報が必要な場合があり、製薬企業の医薬情報担当者（以下、MR）等への情報の追加請求や質疑により情報を補完してきている。この際に必要な情報を網羅的に入手するための項目リストとして医薬品インタビューフォーム（以下、IFと略す）が誕生した。

1988年に日本病院薬剤師会（以下、日病薬）学術第2小委員会がIFの位置付け、IF記載様式、IF記載要領を策定し、その後1998年に日病薬学術第3小委員会が、2008年、2013年に日病薬医薬情報委員会がIF記載要領の改訂を行ってきた。

IF記載要領2008以降、IFはPDF等の電子的データとして提供することが原則となった。これにより、添付文書の主要な改訂があった場合に改訂の根拠データを追加したIFが速やかに提供されることとなった。最新版のIFは、医薬品医療機器総合機構（以下、PMDA）の医療用医薬品情報検索のページ（<http://www.pmda.go.jp/PmdaSearch/iyakuSearch/>）にて公開されている。日病薬では、2009年より新医薬品のIFの情報を検討する組織として「インタビューフォーム検討会」を設置し、個々のIFが添付文書を補完する適正使用情報として適切か審査・検討している。

2019年の添付文書記載要領の変更に合わせ、「IF記載要領2018」が公表され、今般「医療用医薬品の販売情報提供活動に関するガイドライン」に関連する情報整備のため、その更新版を策定した。

2. IFとは

IFは「添付文書等の情報を補完し、医師・薬剤師等の医療従事者にとって日常業務に必要な、医薬品の品質管理のための情報、処方設計のための情報、調剤のための情報、医薬品の適正使用のための情報、薬学的な患者ケアのための情報等が集約された総合的な個別の医薬品解説書として、日病薬が記載要領を策定し、薬剤師等のために当該医薬品の製造販売又は販売に携わる企業に作成及び提供を依頼している学術資料」と位置付けられる。

IFに記載する項目配列は日病薬が策定したIF記載要領に準拠し、一部の例外を除き承認の範囲内の情報が記載される。ただし、製薬企業の機密等に関わるもの及び利用者自らが評価・判断・提供すべき事項等はIFの記載事項とはならない。言い換えると、製薬企業から提供されたIFは、利用者自らが評価・判断・臨床適用するとともに、必要な補完をするものという認識を持つことを前提としている。

IFの提供は電子データを基本とし、製薬企業での製本は必須ではない。

3. I Fの利用にあたって

電子媒体のI Fは、PMDAの医療用医薬品情報検索のページに掲載場所が設定されている。

製薬企業は「医薬品インタビューフォーム作成の手引き」に従ってI Fを作成・提供するが、I Fの原点を踏まえ、医療現場に不足している情報やI F作成時に記載し難い情報等については製薬企業のMR等へのインタビューにより利用者自らが内容を充実させ、I Fの利用性を高める必要がある。また、随時改訂される使用上の注意等に関する事項に関しては、I Fが改訂されるまでの間は、製薬企業が提供する改訂内容を明らかにした文書等、あるいは各種の医薬品情報提供サービス等により薬剤師等自らが整備するとともに、I Fの使用にあたっては、最新の添付文書をPMDAの医薬品医療機器情報検索のページで確認する必要がある。

なお、適正使用や安全性の確保の点から記載されている「V.5. 臨床成績」や「XII. 参考資料」、「XIII. 備考」に関する項目等は承認を受けていない情報が含まれることがあり、その取り扱いには十分留意すべきである。

4. 利用に際しての留意点

I Fを日常業務において欠かすことができない医薬品情報源として活用していただきたい。

I Fは日病薬の要請を受けて、当該医薬品の製造販売又は販売に携わる企業が作成・提供する、医薬品適正使用のための学術資料であるとの位置づけだが、記載・表現には医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律の広告規則や販売情報提供活動ガイドライン、製薬協コード・オブ・プラクティス等の制約を一定程度受けざるを得ない。販売情報提供活動ガイドラインでは、未承認薬や承認外の用法等に関する情報提供について、製薬企業が医療従事者からの求めに応じて行うことは差し支えないとされており、MR等へのインタビューや自らの文献調査などにより、利用者自らがI Fの内容を充実させるべきものであることを認識しておかなければならない。製薬企業から得られる情報の科学的根拠を確認し、その客観性を見抜き、医療現場における適正使用を確保することは薬剤師の本務であり、I Fを利用して日常業務を更に価値あるものにしていただきたい。

目 次

I. 概要に関する項目	1	(2) 製剤の外観及び性状	6
1. 開発の経緯	1	(3) 識別コード	6
2. 製品の治療学的特性	1	(4) 製剤の物性	6
3. 製品の製剤学的特性	2	(5) その他	6
4. 適正使用に関して周知すべき特性	2	2. 製剤の組成	6
5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項	3	(1) 有効成分（活性成分）の含量 及び添加剤	6
(1) 承認条件	3	(2) 電解質等の濃度	6
(2) 流通・使用上の制限事項	3	(3) 熱量	7
6. RMPの概要	3	3. 添付溶解液の組成及び容量	7
II. 名称に関する項目	4	4. 力価	7
1. 販売名	4	5. 混入する可能性のある夾雑物	7
(1) 和名	4	6. 製剤の各種条件下における安定性	7
(2) 洋名	4	7. 調製法及び溶解後の安定性	8
(3) 名称の由来	4	8. 他剤との配合変化（物理化学的変化）	8
2. 一般名	4	9. 溶出性	8
(1) 和名（命名法）	4	10. 容器・包装	8
(2) 洋名（命名法）	4	(1) 注意が必要な容器・包装、外観が特殊な 容器・包装に関する情報	8
(3) ステム（stem）	4	(2) 包装	8
3. 構造式又は示性式	4	(3) 予備容量	8
4. 分子式及び分子量	4	(4) 容器の材質	8
5. 化学名（命名法）又は本質	4	11. 別途提供される資材類	8
6. 慣用名、別名、略号、記号番号	4	12. その他	8
III. 有効成分に関する項目	5	V. 治療に関する項目	9
1. 物理化学的性質	5	1. 効能又は効果	9
(1) 外観・性状	5	2. 効能又は効果に関連する注意	9
(2) 溶解性	5	3. 用法及び用量	9
(3) 吸湿性	5	(1) 用法及び用量の解説	9
(4) 融点（分解点）、沸点、凝固点	5	(2) 用法及び用量の設定経緯・根拠	9
(5) 酸塩基解離定数	5	4. 用法及び用量に関連する注意	10
(6) 分配係数	5	5. 臨床成績	15
(7) その他の主な示性値	5	(1) 臨床データパッケージ	15
2. 有効成分の各種条件下における安定性	5	(2) 臨床薬理試験	18
3. 有効成分の確認試験法、定量法	5	(3) 用量反応探索試験	20
IV. 製剤に関する項目	6	(4) 検証的試験	22
1. 剤形	6	(5) 患者・病態別試験	34
(1) 剤形の区別	6	(6) 治療的使用	34

(7) その他.....	34	(4) 代謝物の活性の有無及び活性比、 存在比率.....	48
VI. 薬効薬理に関する項目.....	35	7. 排泄.....	48
1. 薬理的に関連ある化合物又は化合物群.....	35	8. トランスポーターに関する情報.....	48
2. 薬理作用.....	35	9. 透析等による除去率.....	49
(1) 作用部位・作用機序.....	35	10. 特定の背景を有する患者.....	49
(2) 薬効を裏付ける試験成績.....	36	(1) 腎機能障害患者.....	49
(3) 作用発現時間・持続時間.....	40	(2) 肝機能障害患者.....	49
		(3) CYP2C19 表現型.....	50
VII. 薬物動態に関する項目.....	41	11. その他.....	50
1. 血中濃度の推移.....	41	VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目.....	51
(1) 治療上有効な血中濃度.....	41	1. 警告内容とその理由.....	51
(2) 臨床試験で確認された血中濃度.....	41	2. 禁忌内容とその理由.....	51
(3) 中毒域.....	42	3. 効能又は効果に関連する注意とその理由.....	51
(4) 食事・併用薬の影響.....	42	4. 用法及び用量に関連する注意とその理由.....	51
2. 薬物速度論的パラメータ.....	44	5. 重要な基本的注意とその理由.....	51
(1) 解析方法.....	44	6. 特定の背景を有する患者に関する注意.....	52
(2) 吸収速度定数.....	44	(1) 合併症・既往歴等のある患者.....	52
(3) 消失速度定数.....	44	(2) 腎機能障害患者.....	52
(4) クリアランス.....	44	(3) 肝機能障害患者.....	52
(5) 分布容積.....	45	(4) 生殖能を有する者.....	52
(6) その他.....	45	(5) 妊婦.....	53
3. 母集団（ポピュレーション）解析.....	45	(6) 授乳婦.....	53
(1) 解析方法.....	45	(7) 小児等.....	53
(2) パラメータ変動要因.....	45	(8) 高齢者.....	53
4. 吸収.....	45	7. 相互作用.....	54
5. 分布.....	46	(1) 併用禁忌とその理由.....	54
(1) 血液－脳関門通過性.....	46	(2) 併用注意とその理由.....	55
(2) 血液－胎盤関門通過性.....	46	8. 副作用.....	56
(3) 乳汁への移行性.....	46	(1) 重要な副作用と初期症状.....	56
(4) 髄液への移行性.....	46	(2) その他の副作用.....	56
(5) その他の組織への移行性.....	46	9. 臨床検査結果に及ぼす影響.....	58
(6) 血漿蛋白結合率.....	47	10. 過量投与.....	58
(7) 血球移行性.....	47	11. 適用上の注意.....	59
6. 代謝.....	47	12. その他の注意.....	59
(1) 代謝部位及び代謝経路.....	47	(1) 臨床使用に基づく情報.....	59
(2) 代謝に関与する酵素（CYP 等）の分子種、 寄与率.....	48	(2) 非臨床使用に基づく情報.....	59
(3) 初回通過効果の有無及びその割合.....	48		

IX. 非臨床試験に関する項目	60	2. 海外における臨床支援情報.....	71
1. 薬理試験	60	(1) 妊婦への投与に関する海外情報.....	71
(1) 薬効薬理試験	60	(2) 小児に関する海外情報.....	75
(2) 安全性薬理試験	60		
(3) その他の薬理試験.....	60	X III. 備考	76
2. 毒性試験	61	1. 調剤・服薬支援に際して臨床判断を	
(1) 単回投与毒性試験.....	61	行うにあたっての参考情報.....	76
(2) 反復投与毒性試験.....	62	2. その他の関連資料.....	76
(3) 遺伝毒性試験	63		
(4) がん原性試験	63		
(5) 生殖発生毒性試験.....	63		
(6) 局所刺激性試験	64		
(7) その他の特殊毒性.....	64		
X. 管理的事項に関する項目	65		
1. 規制区分	65		
2. 有効期間	65		
3. 包装状態での貯法.....	65		
4. 取扱い上の注意.....	65		
5. 患者向け資材.....	65		
6. 同一成分・同効薬.....	65		
7. 国際誕生年月日	65		
8. 製造販売承認年月日及び承認番号、			
薬価基準収載年月日、販売開始年月日	65		
9. 効能又は効果追加、用法及び			
用量変更追加等の年月日及び			
その内容	66		
10. 再審査結果、再評価結果公表年月日			
及びその内容.....	66		
11. 再審査期間	66		
12. 投薬期間制限に関する情報	66		
13. 各種コード	66		
14. 保険給付上の注意.....	66		
X I. 文献	67		
1. 引用文献	67		
2. その他の参考文献.....	68		
X II. 参考資料	69		
1. 主な外国での発売状況	69		

略語表

略語	英語表記	日本語表記
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
ALT	alanine aminotransferase	アラニンアミノトランスフェラーゼ
ANCOVA	analysis of covariance	共分散分析
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
ATP	adenosine triphosphate	アデノシン三リン酸
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 concentration-time curve from time 0 extrapolated to infinity	0時間から無限時間までの濃度時間曲線下面積
AUC(last)	area under the concentration-time curve from time 0 to the last measurable time point	0時間から濃度測定可能最終時間までの濃度時間曲線下面積
AUC(TAU)	area under the plasma concentration-time curve in one dosing interval	1投与間隔の血漿中濃度時間曲線下面積
BCRP	breast cancer resistance protein	乳癌耐性蛋白
BMI	body mass index	—
BSEP	bile salt export pump	胆汁酸塩輸送ポンプ
CI	confidence interval	信頼区間
CL/F	apparent oral clearance	見かけの経口クリアランス
C_{max}	maximum measured concentration	最高血漿中濃度
CMH	Cochran-Mantel-Haenszel	—
CO	cardiac output	心拍出量
CPET	cardiopulmonary exercise testing	心肺運動負荷試験
CSS	clinical summary score	臨床要約スコア
CT	pre ejection period	前駆出期
DBP	diastolic blood pressure	拡張期血圧
DDI	drug-drug interaction	薬物相互作用
dP/dt_{max}	peak rate of left ventricular pressure increase during systole	最大圧立ち上がり速度
dP/dt_{min}	peak rate of left ventricular pressure increase during diastole	最高圧下降速度
Ea	arterial elastance	動脈エラスタンス
ECG	electrocardiogram	心電図
EE	ethinyl estradiol	エチニルエストラジオール
Eed	end diastolic elastance	拡張末期エラスタンス
Ees	end systolic elastance	収縮末期エラスタンス
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
eGFR	estimated glomerular filtration rate	推算糸球体濾過量
ESC	European Society of Cardiology	欧州心臓病学会
gCV%	geometric coefficient of variation	幾何変動係数

略語	英語表記	日本語表記
GLS	global longitudinal strain	—
GLSM	geometric least squares mean	最小二乗幾何平均値
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	—
HEK293	human embryonic kidney cells 293	—
hERG	human ether-a-go-go related gene	ヒト急速活性型遅延整流カリウムチャネル遺伝子
HR	heart rate	心拍数
IC ₅₀	half maximal inhibitory concentration	50%阻害濃度
ICD	implantable cardioverter defibrillator	植込み型除細動器
IM	intermediate metabolizer	—
ITT	Intention to treat	—
KCCQ	Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire	—
LGE	late gadolinium enhancement	ガドリニウム遅延造影
LVEDD	left ventricular end diastolic diameter	左室拡張末期径
LVEDP	left ventricular end diastolic pressure	左室拡張末期圧
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
LVESP	left ventricular end systolic pressure	左室収縮末期圧
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
LVOTO	left ventricular outflow tract obstruction	左室流出路狭窄
LVOT-VTI	left ventricular outflow tract velocity time integral	左室流出路速度積分値
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
MATE	multidrug and toxin extrusion protein	多剤・毒性化合物排出蛋白
MBP	mean blood pressure	平均血圧
MET	metoprolol	メトプロロール
MTD	maximum tolerated dose	最大耐量
NM	normal metabolizer	—
NOAEL	no-observed-adverse-effect level	無毒性量
NOEL	no-observed-effect level	無作用量
NOR	norethindrone	ノルエチンドロン
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
NZW	New Zealand White	—
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
OSS	overall summary score	総症状スコア
PD	pharmacodynamic	薬力学

略語	英語表記	日本語表記
P-gp	P-glycoprotein	P糖蛋白
Pi	inorganic phosphate	無機リン酸
PK	pharmacokinetics	薬物動態
PM	poor metabolizer	—
PP	pulse pressure	脈圧
PRSW	preload recruitable stroke work	前負荷動員一回仕事量
PTSD	percutaneous myocardial septal ablation	経皮的な中隔心筋焼灼術
pVO ₂	peak oxygen consumption	最高酸素摂取量
QWBA	quantitative whole body autoradiography	定量的全身オートラジオグラフィー
QTcF	QTc interval using Fridericia's method	Fridericiaの式で補正したQT
RM	rapid metabolizer	—
SD	Sprague Dawley	—
SD	standard deviation	標準偏差
SEM	standard error of the mean	標準誤差
SoB	shortness of breath	息切れ
SRT	septal reduction therapy	中隔縮小治療
SRX	super relaxed	—
T _{1/2}	terminal half-life	消失半減期
tau	time constant of left ventricular pressure decay	左室圧減衰の時定数
tau _{1/2}	time constant of left ventricular pressure decay (halfmaximal)	—
TEAE	treatment-emergent adverse event	試験治療下で発現した有害事象
TK	toxicokinetics	トキシコキネティクス
T _{max}	time to reach C _{max}	最高血漿中濃度到達時間
ULN	upper limit of normal	基準値上限
UM	ultrapid metabolizer	—
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
VCO ₂	carbon dioxide production	二酸化炭素産生量
VE	minute ventilation	分時換気量
VEH	vehicle	媒体
V _{max}	estimated maximal velocity of contractile element shortening	推定収縮最大速度
%CV	percent coefficient of variation	—

I. 概要に関する項目

1. 開発の経緯

カムザイオスカプセル 1mg、同カプセル 2.5mg、同カプセル 5mg（一般名：マバカムテン、以下、本剤）は、MyoKardia 社 [現 Bristol Myers Squibb (BMS)] が創製した選択的心筋ミオシン阻害剤である。

心筋の収縮及び弛緩は、サルコメア内のアクチン及びミオシンのクロスブリッジ（架橋）形成に依存しており、ミオシンヘッドがアクチンと強く結合するクロスブリッジを形成し、エネルギーとしてアデノシン三リン酸（ATP）を消費して心筋を収縮させる。肥大型心筋症（HCM）のサルコメアでは、過剰な数のミオシンがクロスブリッジを形成する（動員される）ことにより心筋の過収縮が生じると考えられている¹⁾。

マバカムテンは、ミオシンとアクチンのクロスブリッジ形成を抑制することで²⁾、心筋の収縮力を減弱させ³⁾、心筋のエネルギー消費を抑制する新規作用機序を有する低分子化合物である。また、HCM の主要原因とされる心筋サルコメアの異常に直接的に作用することで、左室コンプライアンス（拡張機能障害）や左室流出路狭窄（LVOTO）を改善することが期待される⁴⁾。

海外では、症候性の閉塞性肥大型心筋症患者を対象とした海外臨床試験において、LVOTO の指標であり閉塞性肥大型心筋症の重要な治療目標の一つである左室流出路（LVOT）圧較差や HCM の症状及び健康状態の改善など、本剤の有効性が検証され、忍容可能な安全性が確認された。これらの結果を踏まえ、本剤は、米国及び欧州でそれぞれ 2022 年 4 月、2023 年 6 月に症候性閉塞性肥大型心筋症の治療薬として承認され、2024 年 11 月現在、51 の国又は地域で承認されている。本邦では、日本人の症候性閉塞性肥大型心筋症患者を対象とした臨床試験において、海外の臨床試験成績と、概ね同様の有効性の結果が得られ、日本人の安全性プロファイルに海外臨床試験と大きく異なるものはなく、日本人特有の安全性上の懸念は認められなかった。これらの国内臨床試験結果及び海外臨床試験成績に基づいて、効能又は効果を「閉塞性肥大型心筋症」として製造販売承認申請を行い、2025 年 3 月に承認を取得した。

なお、本剤は 2023 年 6 月に HCM に対する希少疾病用医薬品に指定された [指定番号 (R5 薬) 第 575 号] 。

2. 製品の治療学的特性

(1) マバカムテンは症候性の閉塞性肥大型心筋症に効能又は効果を有する選択的心筋ミオシン阻害剤で、肥大型心筋症の病態生理を標的とする低分子化合物である。

(2) マバカムテンは、ミオシンヘッドからの無機リン酸（Pi）放出の抑制及び super relaxed (SRX) 状態*のミオシンヘッドの増加を介してアデノシン三リン酸（ATP）加水分解サイクルを阻害することにより、肥大型心筋症における左室での心筋の過収縮を抑制し、閉塞性肥大型心筋症患者における拡張機能障害や LVOT 狭窄を改善する。

（「VI-2. 薬理作用」の項参照）

※：ATP の加水分解活性が高く、パワーストロークの段階に容易に進行できる状態⁵⁾。

(3) 投与開始前の心エコー検査で左室駆出率（LVEF）が 55%未満の患者には投与を開始しない。
1 日 1 回 2.5mg から経口投与を開始し、投与開始後も定期的に心エコー検査を行い患者の状

態に応じて適宜増減する。また、LVEF50%未満を指標として本剤を休薬又は中止する。

(「V-3. 用法及び用量」、「V-4. 用法及び用量に関連する注意」の項参照)

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

(「VIII-5. 重要な基本的注意とその理由」の項参照)

- (5) 閉塞性肥大型心筋症患者を対象とした海外第III相試験 (MYK-461-005) において、臨床的奏効 [「最高酸素摂取量 (pVO₂) 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「pVO₂ の 3.0 mL/kg/min 以上の増加、かつ NYHA 心機能分類の悪化なし」のいずれかを満たす] 割合はマバカムテン群で 36.6%、プラセボ群で 17.2% であり、群間に有意な差が認められたことから、マバカムテン群のプラセボ群に対する優越性が検証された。

同じく閉塞性肥大型心筋症患者を対象とした国内第III相試験 (CV027004) において、ベースラインから 30 週後までの運動負荷後 LVOT 圧較差の変化量の平均値 (標準偏差) は -60.7 (31.56) mmHg であり、運動負荷後 LVOT 圧較差はベースラインに比べて改善した。

(「V-5. 臨床成績」の項参照)

- (6) 海外第III相試験 (MYK-461-005) において、本剤投与 38 週後までに認められた副作用発現頻度は 15.4% (19/123 例) であった。主な副作用は、浮動性めまい 4.1% (5/123 例)、頭痛 3.3% (4/123 例)、心房細動、不眠症、呼吸困難 各 1.6% (2/123 例) であった。国内第III相試験 (CV027004) において、本剤投与 54 週後までの副作用発現頻度は 2.6% (1/38 例) であり、認められた副作用は動悸であった。

(「V-5. 臨床成績」の項参照)

- (7) 重大な副作用として、心不全 (頻度不明) があらわれることがある。

(「VIII-8. (1) 重大な副作用と初期症状」の項参照)

3. 製品の製剤学的特性

特になし

4. 適正使用に関して周知すべき特性

適正使用に関する資材、最適使用推進ガイドライン等	有無
医薬品リスク管理計画書 (RMP)	策定中
追加のリスク最小化活動として作成されている資材	策定中
最適使用推進ガイドライン	無
保険適用上の留意事項通知	無

2025 年 3 月 12 日時点

本剤は「肥大型心筋症」を予定効能・効果として、2023 年 6 月 22 日に厚生労働大臣により、希少疾病医薬品の指定 (指定番号: 第 575 号) を受けている。

5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項

(1) 承認条件

1. 医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。
2. 製造販売後、一定数の症例に係るデータが集積されるまでの間は、全症例を対象に使用成績調査を実施すること。

(2) 流通・使用上の制限事項

該当しない。

6. RMPの概要

現在、策定中である。

II. 名称に関する項目

1. 販売名

(1) 和名

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

(2) 洋名

Camzyos capsules 1mg
Camzyos capsules 2.5mg
Camzyos capsules 5mg

(3) 名称の由来

Camzyos の“-mzyos”は、myosin inhibitor (ミオシン阻害剤) の“myos-”に由来する。

2. 一般名

(1) 和名 (命名法)

マバカムテン (JAN)

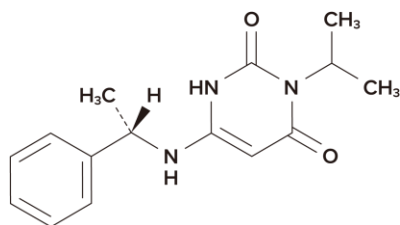
(2) 洋名 (命名法)

Mavacamten (JAN)、mavacamten (INN)

(3) ステム (stem)

不明

3. 構造式又は示性式



4. 分子式及び分子量

分子式: $C_{15}H_{19}N_3O_2$

分子量: 273.33

5. 化学名 (命名法) 又は本質

6-[[*(1S)*-1-フェニルエチル]アミノ]-3-(プロパン-2-イル)ピリミジン-2,4(*1H,3H*)-ジオン (JAN)

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

6. 慣用名、別名、略号、記号番号

BMS-986427、MYK-461

Ⅲ. 有効成分に関する項目

1. 物理化学的性質

(1) 外観・性状

白色～類白色の固体

(2) 溶解性

表Ⅲ-1 各種溶媒に対する溶解度

溶媒	溶解度 (mg/mL)
水	0.02
エタノール (99.5%)	12
2-プロパノール	11

表Ⅲ-2 各 pH の水に対する溶解度

pH	溶解度 (mg/mL)
pH 2	0.02
pH 4	0.02
pH 6	0.02
pH 8	0.02
pH 10	0.07

(3) 吸湿性

25°C、相対湿度 0～95%において、吸湿性は認められなかった。

(4) 融点 (分解点)、沸点、凝固点

約 250°C (分解)

(5) 酸塩基解離定数

pKa = 9.03 ± 0.09

(6) 分配係数

2.81 ± 0.14 (1-オクタノール/水、pH 7.4)

(7) その他の主な示性値

比旋光度 $[\alpha]_D^{24.6}$: -7.02 ± 0.20° (1mg/mL、N,N'-ジメチルホルムアミド)

2. 有効成分の各種条件下における安定性

表Ⅲ-3 有効成分の各種条件下における安定性

試験	保存条件	保存期間	保存形態	結果
長期保存試験	25°C/60%RH	60 ヶ月	二重のポリエチレン袋 /高密度ポリエチレン ドラム	規格内
加速試験	40°C/75%RH	6 ヶ月		規格内
苛酷試験	総照度：120 万 lx・hr 以上 総近紫外放射エネルギー：200W・hr/m ² 以上		シャーレ	規格内

測定項目：性状、純度試験、含量

3. 有効成分の確認試験法、定量法

確認試験法：赤外吸収スペクトル測定法、液体クロマトグラフィー、粉末 X 線回折測定法

定量法：液体クロマトグラフィー

IV. 製剤に関する項目

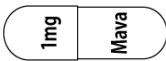
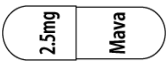
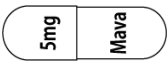
1. 剤形

(1) 剤形の区別

硬カプセル剤

(2) 製剤の外観及び性状

表IV-1 製剤の外観及び性状

販売名	カムザイオス カプセル1mg	カムザイオス カプセル2.5mg	カムザイオス カプセル5mg
色	ボディ：白色 キャップ：白色	ボディ：白色 キャップ：淡紫色	ボディ：白色 キャップ：黄色
剤形	硬カプセル剤	硬カプセル剤	硬カプセル剤
外形			
大きさ	2号カプセル	2号カプセル	2号カプセル
質量	約161mg	約161mg	約261mg
識別コード	Mava 1mg	Mava 2.5mg	Mava 5mg

(3) 識別コード

「IV. (2) 製剤の外観及び性状」の項参照

(4) 製剤の物性

該当資料なし

(5) その他

該当しない

2. 製剤の組成

(1) 有効成分（活性成分）の含量及び添加剤

表IV-2 成分一覧

販売名		カムザイオス カプセル1mg	カムザイオス カプセル2.5mg	カムザイオス カプセル5mg
有効成分		1カプセル中 マバカムテン 1mg	1カプセル中 マバカムテン 2.5mg	1カプセル中 マバカムテン 5mg
添加剤	内容物	含水二酸化ケイ素、D-マンニトール、ヒプロメロース、 クロスカルメロースナトリウム、ステアリン酸マグネシ ウム		
	カプセル本体	ゼラチン、酸化チ タン	ゼラチン、酸化チ タン、黒酸化鉄、 三酸化鉄	ゼラチン、酸化チ タン、黄色三二酸 化鉄

(2) 電解質等の濃度

該当しない

(3) 熱量

該当しない

3. 添付溶解液の組成及び容量

該当しない

4. 力価

該当しない

5. 混入する可能性のある夾雑物

該当しない

6. 製剤の各種条件下における安定性

表IV-3 製剤の各種条件下における安定性

試験	製剤	保存条件	保存期間	保存形態	結果						
長期保存試験	カムザイオス カプセル 1mg	25°C/60%RH	24 ヶ月	PTP 包装	規格内						
		5°C									
		30°C/65%RH									
		30°C/75%RH									
	カムザイオス カプセル 2.5mg	30°C/75%RH	36 ヶ月								
	カムザイオス カプセル 5mg	5°C	36 ヶ月								
加速試験	カムザイオス カプセル 1mg	40°C/75%RH	6 ヶ月	PTP 包装	規格内						
	カムザイオス カプセル 2.5mg										
	カムザイオス カプセル 5mg										
苛酷試験	カムザイオス カプセル 1mg カムザイオス カプセル 2.5mg カムザイオス カプセル 5mg	総照度：120 万 lx・hr 以上 総近紫外放射エネルギー： 200W・hr/m ² 以上		PTP 包装 シャーレ	規格内						
						温度 サイクル 試験	カムザイオス カプセル 1mg	-20°C (2 日間) /40°C/75%RH (2 日間)	3 サイクル	PTP 包装	規格内
							カムザイオス カプセル 2.5mg				
	湿度	カムザイオス カプセル 1mg	25°C/60%RH	12 ヶ月	シャーレ	規格内					
	温湿度	カムザイオス カプセル 1mg	40°C/75%RH	6 ヶ月	シャーレ	溶出の低下 が認められ、 3 ヶ月時点で 規格に適合 しなかった。					

測定項目：性状、含量、純度試験、水分、溶出性

7. 調製法及び溶解後の安定性

該当しない

8. 他剤との配合変化（物理化学的变化）

該当しない

9. 溶出性

日局溶出試験法パドル法により試験を行うとき、これに適合する。

10. 容器・包装

(1) 注意が必要な容器・包装、外観が特殊な容器・包装に関する情報

該当しない

(2) 包装

〈カムザイオスカプセル 1mg〉

30 カプセル [10 カプセル (PTP) × 3]

〈カムザイオスカプセル 2.5mg〉

30 カプセル [10 カプセル (PTP) × 3]

〈カムザイオスカプセル 5mg〉

30 カプセル [10 カプセル (PTP) × 3]

(3) 予備容量

該当しない

(4) 容器の材質

該当しない

11. 別途提供される資材類

「X-5. 患者向け資材」の項参照

12. その他

該当しない

V. 治療に関する項目

1. 効能又は効果

閉塞性肥大型心筋症

【解説】

本剤は閉塞性肥大型心筋症患者を対象とした海外臨床試験において有効性及び管理可能な安全性プロファイルが認められ、臨床上的有用性が示された。

また国内の臨床試験において海外検証試験との類似性が確認され、さらに日本人特有の安全性上の懸念は認められなかった。これらの臨床試験の結果に基づき、効能又は効果を設定した。

（「V-5. (4) 検証的試験」の項参照）

2. 効能又は効果に関連する注意

5. 効能又は効果に関連する注意

5.1 症候性の閉塞性肥大型心筋症患者に投与すること。

5.2 「17. 臨床成績」の項の内容を熟知し、臨床試験に組み入れられた患者の背景（前治療、併用薬、左室駆出率等）を十分理解した上で、最新のガイドライン等を参照し、適応患者を選択すること。[17.1.1-17.1.3 参照]

5.3 NYHA 心機能分類IV度の患者における有効性及び安全性は確立していない。

【解説】

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

5.2 患者ごとの投与の適否に係る判断は慎重に行う必要があることを考慮し設定した。

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

3. 用法及び用量

(1) 用法及び用量の解説

通常、成人にはマバカムテンとして 2.5mg を 1 日 1 回経口投与から開始し、患者の状態に応じて適宜増減する。ただし、最大投与量は 1 回 15mg とする。

(2) 用法及び用量の設定経緯・根拠

海外第Ⅲ相試験（MYK-461-005、MYK-461-007、MYK-461-017）では、開始用量として 5mg が用いられ、症候性の閉塞性肥大型心筋症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。国内第Ⅲ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 poor metabolizer (PM) の割合が高い日本人患者の安全性を確保するとともに、MYK-461-005 試験からの変更を最小限に抑えながら心エコーに基づく用量調節法を採用するため、開始用量を 2.5mg に設定した。結果、CV027004 試験でも MYK-461-005 試験と同様の有効性が認められた。海外第Ⅰ相

単回投与試験（MYK-461-011）でも、日本人と白人で薬物動態、安全性及び忍容性に大きな差は認められておらず、また、母集団薬物動態解析の結果、民族差（日本人／外国人）は有意な共変量ではなかった。CYP2C19 PM や低体重の患者では曝露量の増加が予想されるものの、個々の患者の安全性を確保するために、用法及び用量に関連する注意にて、用量調節の基準を設定している。さらに、海外臨床試験において CYP2C19 表現型に関わらず 5mg の用量で投与を開始した際、CYP2C19 PM 患者においても忍容可能な安全性プロファイルが確認された。以上より、製造販売承認申請時には日本人患者に対しても 5mg での治療開始が妥当と考えたが、製造販売承認申請の審査過程において、安全性の懸念等を考慮し、開始用量を 2.5mg に変更した。

本剤投与開始後、LVEF が 50%未満になった場合は、用法及び用量に関連する注意に記載されている基準に従い、本剤を休薬又は中止すること。

（「V-4. 用法及び用量に関連する注意」の項参照）

4. 用法及び用量に関連する注意

7. 用法及び用量に関連する注意

7.1 投与開始前に心エコー検査により左室駆出率（LVEF）を評価し、LVEF が 55%未満の患者には投与を開始しないこと。 [8.2 参照]

7.2 開始用量は 1 日 1 回 2.5mg とし、投与量調節時は下表を参考に 1 段階ずつ増量又は減量を行うこと。ただし、最小投与量は 1 日 1 回 1mg、最大投与量は 1 日 1 回 15mg とすること。

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

7.3 投与開始 4 週間後、心エコー検査によりバルサルバ負荷後の左室流出路（バルサルバ LVOT）圧較差及び LVEF を確認した上で、7.4 項に示す用量調節基準に従い 1 段階減量又は用量維持を判断すること。 [7.4、8.2 参照]

7.4 投与開始 12 週間以降は、少なくとも 12 週間ごとに心エコー検査によりバルサルバ LVOT 圧較差及び LVEF を確認した上で、以下の用量調節基準に従い 1 段階増量又は用量維持を判断すること。増量は 12 週間以上の間隔で行うこととし、増量した場合は、4 週間後に心エコー検査を実施し、LVEF が 50%未満にならない限り増量後の用量を維持する。患者が維持用量に達したと判断された場合（12 週間ごとの心エコー検査で 2 回連続してバルサルバ LVOT 圧較差が 30mmHg 未満かつ LVEF が 55%以上の場合）、心エコー検査の実施の間隔は最大で 24 週間とすることができる。 [7.3、8.2 参照]

用量調節基準

	心エコー検査	投与量の調節
投与開始 4週間後	バルサルバLVOT圧較差が20mmHg未満かつ LVEFが50%以上	1段階減量
	バルサルバLVOT圧較差が20mmHg以上かつ LVEFが50%以上	維持
投与開始 12週間以降	バルサルバLVOT圧較差が30mmHg以上かつ LVEFが55%以上	1段階増量
	バルサルバLVOT圧較差にかかわらず、LVEFが 50%以上、55%未満	維持
	バルサルバLVOT圧較差が30mmHg未満かつ LVEFが55%以上	

7.5 本剤投与開始後、LVEF が 50%未満になった場合は、以下の基準に従い、本剤を休薬又は中止すること。

休薬及び中止基準

休薬基準	LVEFが50%未満の場合、LVEFが50%以上に回復するまで少なくとも4週間休薬する。 LVEFが50%以上に回復した後、休薬時より1段階減量して投与を再開する。ただし、1mg投与中に休薬した場合は1mgで投与を再開する。 投与再開から4週間後及び12週間後にLVEFを確認する。
中止基準	1mg投与中にLVEFが50%未満により休薬し、1mgでの投与再開から4週間後にLVEFが50%未満になった場合、投与を中止する。

7.6 本剤投与中に強い若しくは中程度の CYP2C19 阻害剤、又は中程度若しくは弱い CYP3A4 阻害剤の投与を開始又は増量する場合は用量を1段階減量（1mgを投与中の場合は休薬）し、4週間後にLVEFを確認すること。[10.2参照]

7.7 本剤投与中に強い若しくは中程度の CYP2C19 誘導剤、又は強い、中程度若しくは弱い CYP3A4 誘導剤の投与を中止又は減量する場合は用量を1段階減量（1mgを投与中の場合は休薬）し、4週間後にLVEFを確認すること。[10.2参照]

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

【解説】

7.1 本剤はLVEFを低下させ、収縮機能障害による心不全を引き起こすおそれがある。このようなリスクを回避するため、投与開始前の心エコー検査にてLVEFが55%未満の患者には投与を開始しないこととした。

7.2、7.3、7.4

用法及び用量は、心エコー検査で測定した臨床反応（LVEF及びバルサルバLVOT圧較差）を指標とし用量調節を行うこととした。用量調節基準の設定根拠を以下に示した。
<用量調節基準>

MYK-461-005試験では、血漿中薬物トラフ濃度及び心エコー検査で測定した臨床反応（LVEF及びバルサルバLVOT圧較差）を基準に用量調節を行い、概して良好な忍容性が示された。また、本試験結果より、心エコー検査による臨床反応（LVEF及びバルサルバLVOT圧較差）の評価は、血漿中薬物濃度の評価よりも薬力学の個体間差を考慮した用量決定に適していると判断された。

この結果をもとにMYK-461-007試験では、心エコー検査により判定した臨床反応のみを指標とする用量調節の基準に変更されたが、これまでに観察された本剤の治療上の有益性及び忍容性はMYK-461-005試験の結果と一致していた。なお、当該試験で、バルサルバLVOT圧較差30mmHg以下を早期減量基準としていたが、4週時に減量された患者を対象に、その後12週時の増量基準への該当の有無を検証した結果、患者の安全性を確保しながら、治療中の不必要な投与量の変動を抑えるためには、バルサルバLVOT圧較差20mmHg未満とするのが適切であると判断された。また母集団薬物動態/曝露-反応の検討結果からも、バルサルバLVOT圧較差20mmHg未満を早期減量基準とすることで良好なリスク・ベネフィットプロファイルが得られることが示唆された。これらの結果より、治療開始4週後の減量の閾値としてバルサルバLVOT圧較差20mmHg未満を用いることで、早期の有効性反応から、忍容性の評価を可能にし、治療初期の大部分の患者において投与量を最適化することが可能になると考えられた。

一方漸増時の LVEF 基準である LVEF55%以上は CV027004 試験で用いられていた基準であり、海外の臨床試験で用いられた基準 (LVEF50%以上) よりも保守的な基準であった。これは増量に伴い予測される心筋収縮能への影響に備えるために設定された値であり、増量基準として妥当であると考えられた。

<心エコー検査の間隔>

用法及び用量での心エコー検査の間隔は、リスク低減のため臨床試験に比べ、より長く緩やかな用量漸増期間、及び投与開始後早期の用量減量の機会を設定した。この様なより保守的な用量調節方法は、臨床試験と比較して LVEF が 50%未満となる患者の割合を減少させると予測される。したがって、曝露量の増加により LVEF が低下する可能性がある CYP2C19 PM や低い体重の患者に対しても安全性を確保することを目的に設定した。

また、治療開始 12 週間以降の 12 週ごとの心エコー検査による評価や、用量を増量する場合、増量の 4 週間後と 12 週間後 (すなわち、増量 4 週間後の心エコー評価から 8 週間後) に心エコー評価を行い、増量に対する臨床反応を評価することについて、母集団薬物動態/曝露 - 反応の検討結果により、この様な改善を行った心エコー検査間隔によって良好なリスク・ベネフィットプロファイルが示された。

MYK-461-007 試験の EXPLORER-LTE コホート (親試験である MYK-461-005 試験から移行した患者) では、156 週 (約 3 年) 以降の心エコー検査の頻度を 12 週間隔から 24 週間隔に変更した。この変更が LVEF の低下 (50%未満) 及び有害事象の発現割合に影響を及ぼすか評価した結果、本剤投与時の有害事象の発現状況に違いは認められなかった。また、144 週以降に LVEF の低下 (50%未満) は認められず、156 週以降、ほぼ全ての患者が維持用量で本剤を投与されていた。LVEF の低下 (50%未満) は、本剤の投与開始又は用量変更の直後に多く発現しており、維持用量に達した以降は、24 週間隔の心エコー検査より収縮機能障害のリスクは安全に管理できることが示唆された。この結果より、患者が維持用量に達したと判断された場合 (12 週ごとの心エコー検査で 2 回連続してバルサルバ LVOT 圧較差が 30mmHg 未満かつ LVEF が 55%以上の場合)、心エコー検査実施の間隔は最大で 24 週間とすることができるとした。

7.5 LVEF50%未満は、臨床試験でも用いられた休薬及び中止の基準である。長期継続投与試験 (MYK-461-007) において、LVEF50%未満の低下は、治験実施医療機関での心エコー評価によって確実に検出され、休薬後に回復し可逆的であったことが確認されている。また国内第 III 相試験 (CV027004) では、LVEF50%未満に該当した患者は 1 例 (2.6%) であったが有害事象の発現は認められなかった。これらの結果より、医療機関にて心エコー検査により LVEF を測定することは休薬の判断を行うための適切な方法であり、LVEF50%未満という休薬基準は妥当であると考え設定した。なお投与中止基準は、患者の安全性確保のために設定した。

7.6 生理学的薬物速度論モデルを用いたシミュレーションによって、CYP2C19 阻害剤の投与によりマバカムテンの曝露量が軽度から中程度増加することが予測された。本剤の投与中に強い若しくは中程度の CYP2C19 阻害剤を投与開始又は増量する場合、マバカムテンの曝露量が増加すると想定されることを踏まえ、本剤の用量を減量することとした。また、本剤の投与中に中程度若しくは弱い CYP3A4 阻害剤を投与開始又は増量する場合、CYP2C19 PM 患者での曝露量の増加の程度は、CYP2C19 PM 以外の

患者が中程度の CYP3A4 阻害剤を併用した際の曝露量の増加の程度 (1.16 倍) よりも大きい可能性が否定できないことを考慮し、本剤の用量を減量することとした。そのため、本剤の投与中に強い若しくは中程度の CYP2C19 阻害剤、又は中程度若しくは弱い CYP3A4 阻害剤を投与開始又は増量する場合は、本剤の用量 1 段階減量 (1mg を投与中の場合は休薬) し、その 4 週間後に LVEF を確認し、患者の状態を慎重に観察することとした。

7.7 本剤の投与中に CYP2C19 又は CYP3A4 誘導剤を中止又は減量する場合、各 CYP 阻害剤を投与開始又は増量する場合と同程度までマバカムテンの曝露量が増加する可能性がある。各 CYP 誘導剤の中止後、マバカムテンの曝露量は定常状態に戻るまで徐々に増加すると考えられ、その間患者の状態を注意深く観察することが重要である。そのため、本剤の投与中に強い若しくは中程度の CYP2C19 誘導剤、又は強い、中程度若しくは弱い CYP3A4 誘導剤の投与を中止又は減量する場合は、本剤の用量を 1 段階減量 (1mg を投与中の場合は休薬) し、4 週間後に LVEF を確認し、患者の状態を慎重に観察することとした。

7.8 本剤の開発プログラムでは、臨床症状の改善は概ね投与期間中 4~6 ヶ月間継続し、その後は横ばいとなっている。また、7.4 項において、「患者が維持用量に達したと判断された場合 (12 週間ごとの心エコー検査で 2 回連続してバルサルバ LVOT 圧較差が 30mmHg 未満かつ LVEF が 55%以上の場合)、心エコー検査の実施の間隔は最大で 24 週間とすることができる。」と設定している。以上より実臨床の面からの合理性も踏まえ、治療反応が得られない場合に本剤の投与継続の可否を検討する期間として、最大耐用量に達した後 6 ヶ月間と設定した。

【参考情報：「7. 用法及び用量に関連する注意」の補足情報】

図1 投与開始期の用量調節

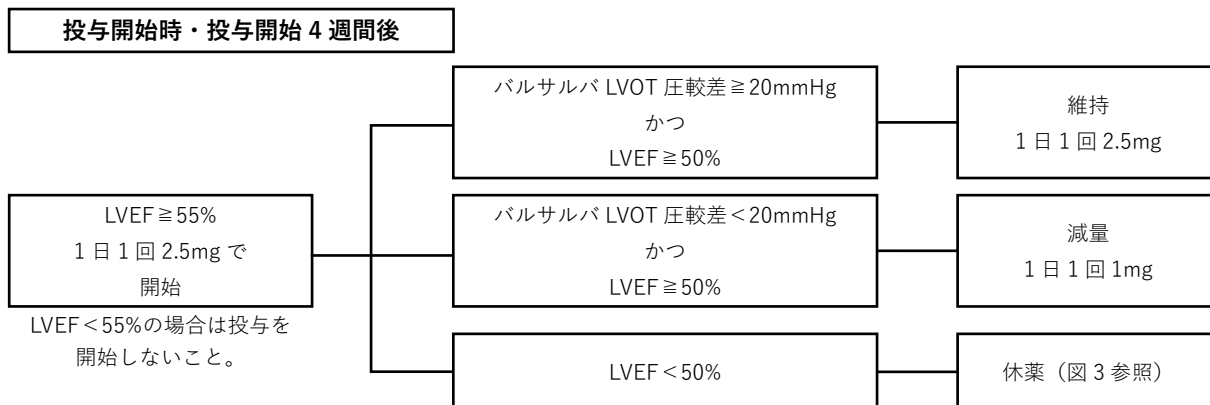


図2 治療継続期の用量調節

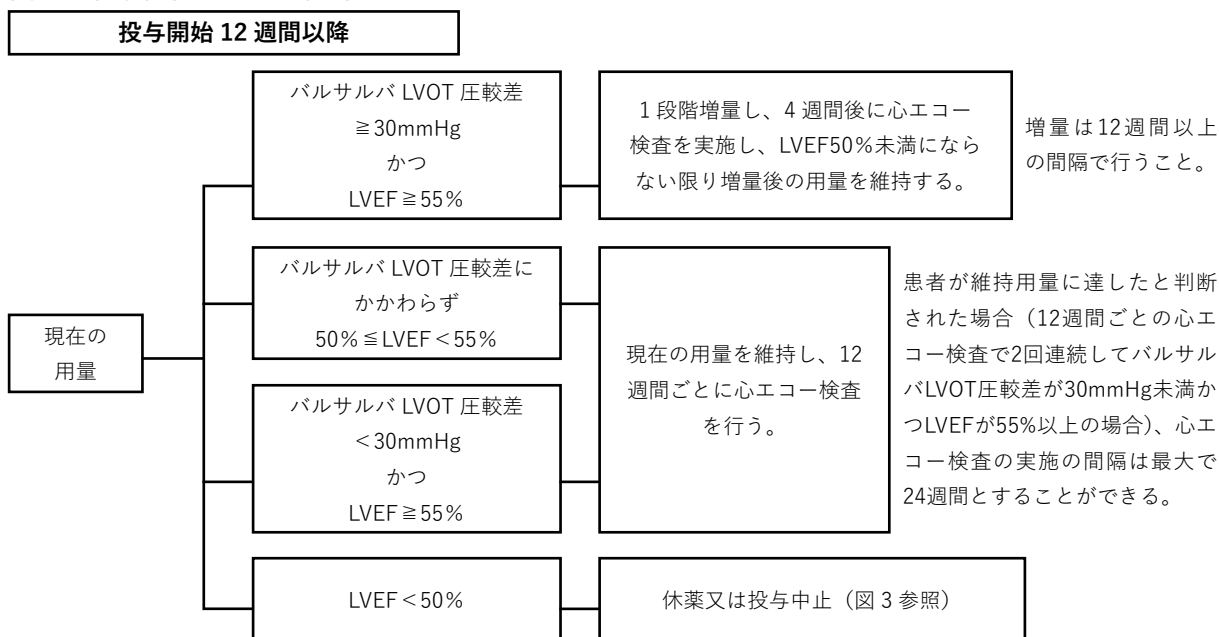
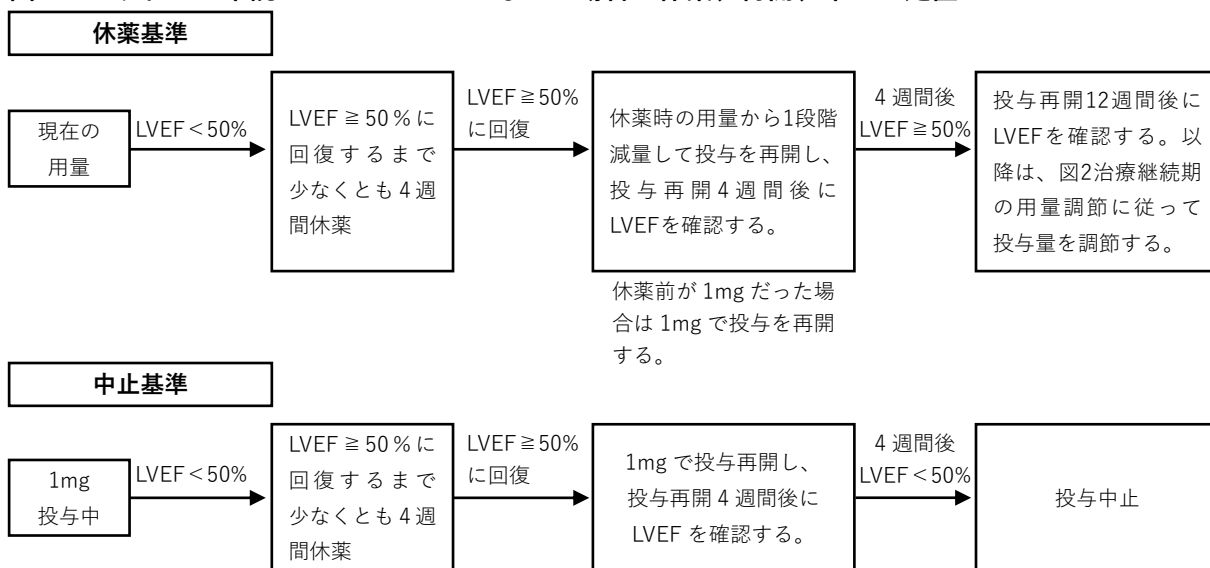


図3 いずれかの来院でLVEF < 50%になった場合の休薬、再開、中止の処置



5. 臨床成績

(1) 臨床データパッケージ

試験	試験デザイン	対象	目的	用法・用量 投与期間、投与経路	資料 区分
海外 第Ⅰ相試験 MYK-461-011	単施設、非盲検、前向き、並行群間、PK試験	健康成人男女 28例（うち日本人20例）	PK/安全性	マバカムテン5mg、15mg、 25mgのいずれかを単回経口 投与	評価
海外 第Ⅱ相試験 MYK-461-004	多施設共同、非盲検、 探索、Proof of concept試験	閉塞性肥大型心 筋症患者21例	有効性/安全性 /PK/薬力学 (PD)	マバカムテン2mg、5mg、 10mg、20mgのいずれかを1日 1回、12週間、経口投与	評価
国内 第Ⅲ相試験 CV027004	多施設共同、非盲検、非 対照試験	日本人閉塞性肥 大型心筋症患者 38例	有効性/安全性 /PK	マバカムテン1mg、2.5mg、 5mg、10mg、15mgのいずれか を1日1回、138週間、経口投与	評価
海外 第Ⅲ相試験 MYK-461-005	多施設共同、無作為 化、二重盲検、プラセ ボ対照、並行群間比較 試験	閉塞性肥大型心 筋症患者 251例	有効性/安全性 /PK	マバカムテン2.5mg、5mg、 10mg、15mgのいずれか又は プラセボを1日1回、30週間、 経口投与	評価
海外 第Ⅲ相試験 MYK-461-017	多施設共同、無作為 化、二重盲検、プラセ ボ対照比較試験	閉塞性肥大型心 筋症患者112例	有効性/安全性 /PK	マバカムテン2.5mg、5mg、 10mg、15mgのいずれか又は プラセボを1日1回、128週間、 経口投与	評価
海外 第Ⅱ/Ⅲ相試験 MYK-461-007*	多施設共同、用量盲 検、継続投与試験	MYK-461-005 試験からの移行 患者（閉塞性肥 大型心筋患者 ） 231例	長期安全性/有 効性	マバカムテン2.5mg、5mg、 10mg、15mgのいずれかを1日 1回、252週間、経口投与	評価
海外 第Ⅱ相試験 MYK-461-008	多施設共同、非盲検、 継続投与試験	閉塞性肥大型心 筋症患者13例	長期安全性/有 効性/PK	マバカムテン5mg、10mg、 15mgのいずれかを1日1回、 156週間、経口投与	評価
海外 第Ⅰ相試験 MYK-461-001	非盲検、逐次コホー ト、単回漸増投与試験	臨床的に安定し ているHCM患 者男女15例	安全性/PK/PD （予備的評価）	マバカムテン48mg、96mg、 144mgのいずれか単回経口投 与 いずれも8分割し15分ごとに 投与	参考
海外 第Ⅰ相試験 MYK-461-002	無作為化、二重盲検、 逐次コホート、プラセ ボ対照、単回漸増投与 試験	健康成人男女 48例	安全性/PK/PD （予備的評価）	マバカムテン1mg、2mg、6mg、 12mg、24mg、48mgのいずれか 又はプラセボを単回経口投 与、6mg以上の用量は8分割し 15分ごとに投与	参考
海外 第Ⅰ相試験 MYK-461-003	無作為化、二重盲検、 逐次コホート、プラセ ボ対照、反復投与、用 量漸増試験	健康成人男女 60例	安全性/忍容性 /PK/PD	マバカムテン1mg、3mgのい ずれか1日2回、12.5mg、18.5mg、 25mgのいずれか1日1回を28 日間、経口投与 又はプラセボ1日1回若しくは 1日2回を28日間、経口投与	参考
海外 第Ⅰ相試験 MYK-461-009	単施設、非盲検、無作 為化、並行群間試験	健康成人男女 26例	PK/安全性	マバカムテン25mgを1日目に 単回経口投与 又は、マバカムテン25mgを1 日目に単回経口投与後、ベラ パミル240mg徐放錠を1日1 回、28日間、経口投与	参考
海外 第Ⅰ相試験 MYK-461-010	単施設、非盲検、2期、 1系列、クロスオー バー試験	健康女性13例	PK/安全性	マバカムテン25mg、15mgを 計17回、経口投与 マバカムテンの併用又は非併 用下において、避妊薬（エチ ニルエストラジオール（EE）35 μg及びノルエチンドロン （NOR）1mg）を単回経口投与	参考
海外 第Ⅰ相試験 MYK-461-012	単施設、非盲検、並行 群間試験	健康成人男女 16例（CYP2C19 NM又はPM）	PK/安全性	マバカムテン15mgを単回経 口投与	参考

試験	試験デザイン	対象	目的	用法・用量 投与期間、投与経路	資料 区分
海外 第Ⅰ相試験 MYK-461-013	単施設、非盲検、マス バランス試験	健康成人男性6 例	PK/安全性	¹⁴ C標識マバカムテン25mg (総放射能：約500μCi)を単 回経口投与	参考
海外 第Ⅰ相試験 MYK-461-014	単施設、非盲検、無作 為化、3群3期クロス オーバー試験	健康成人男女 24例	相対的バイオア ベイラビリティ /食事の影響	マバカムテンカプセル15mg を単回経口投与	参考
海外 第Ⅰ相試験 MYK-461-015	多施設共同、非盲検、 非無作為化、並行群間 試験	肝機能正常者、 軽度及び中等度 肝機能障害者男 女27例	PK/安全性	マバカムテン25mgを単回経 口投与	参考
海外 第Ⅰ相試験 MYK-461-016	単施設、非盲検、固定 投与順序、薬物相互 作用試験	健康成人男女 13例	PK/安全性	ミタゾラム5mgカプセルの単 回投与後、マバカムテン 25mg1日1回を2日間、15mg1 日1回を13日間反復投与し、 17日目にマバカムテン15mg とミタゾラム5mgを単回投与	参考
海外 第Ⅰ相試験 MYK-461-018	単施設、前向き、非盲 検、並行群間、薬物相 互作用試験	健康成人男女 29例	PK/安全性	オメプラゾール20mg併用下 及び非併用下で、マバカムテ ン15mgを単回経口投与	参考
海外 第Ⅰ相試験 CV027043	単施設、非盲検、無作 為化、並行群間比較試 験	健康成人男女 45例	PK/安全性	マバカムテン15mg又はマバ カムテン投与後ソルピトール 含有活性炭50gを2時間後若 しくは6時間後に単回経口投 与	参考
海外 第Ⅰ相試験 CV0271090	多施設共同、非盲検、 無作為化、2期、2処置、 2系列クロスオーバー 試験	健康成人男女 84例	生物学的同等性 /PK/安全性	マバカムテン15mg×1カプセル (15mg)、5mg×3カプセル (15mg)のいずれかを単回経 口投与	参考
海外 第Ⅰ相試験 CV0271052	多施設共同、非盲検、 無作為化、3期、3処置、 6系列クロスオーバー 試験	健康成人男女 96例	生物学的同等性 /PK/安全性	マバカムテン5mg×1カプセル (5mg)、1mg×5カプセル (5mg)のいずれかを単回経 口投与	参考
海外 第Ⅱ相試験 MYK-461-006	多施設共同、無作為 化、二重盲検、プラセ ボ対照、探索試験	非閉塞性肥大型 心筋症患者59 例	有効性/安全性 /PK	マバカムテン2.5mg、5mg、 10mg、15mgのいずれか又は プラセボを1日1回、16週間、 経口投与	参考

NM：normal metabolizer

※：MYK-461-007 試験のうち、EXPLORER-LTE コホートの試験計画及び結果を提示している。

承認された 効能又は効果 ：閉塞性肥大型心筋症					
用法及び用量 ：通常、成人にはマバカムテンとして2.5mgを1日1回経口投与から開始し、患者の状態に応じて適宜増減する。ただし、最大投与量は1回15mgとする。					
用法及び用量に関連する注意（抜粋） ：7.2 開始用量は1日1回2.5mgとし、投与量調節時は下表を参考に1段階ずつ増量又は減量を行うこと。ただし、最小投与量は1日1回1mg、最大投与量は1日1回15mgとすること。					
段階	1	2	3	4	5
投与量	1mg	2.5mg	5mg	10mg	15mg

表 臨床試験における有効性評価項目の説明又は定義⁶⁾

最高酸素摂取量 (pVO ₂)	心肺運動負荷試験 (CPET) で測定する最大運動負荷時の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。

	<p>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。</p> <p>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。</p>
LVOT圧較差	<p>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。閉塞性肥大型心筋症患者では、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。</p> <p>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。</p>
LVSV	<p>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。</p>
心拍出量	<p>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。</p>
LVEF	<p>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、左室一回拍出量（LVSV）を左室拡張末期容積（LVEDV）で除して算出される（LVSV/LVEDV）。</p>
E/e'	<p>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⁷⁾。</p>
中隔縮小治療（SRT）	<p>SRTは、LVOTOの原因である肥大型心筋を縮小させることを目的とした閉塞性肥大型心筋症に対する非薬物治療であり、外科的中隔心筋切除術と経皮的な中隔心筋焼灼術（PTSMA）〔別名：アルコール中隔焼灼術（ASA）〕がある。</p>
LGE	<p>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。</p>
Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire (KCCQ) -23	<p>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〔臨床要約スコア（clinical summary score：CSS）及び総症状スコア（overall summary score：OSS）〕が算出される。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。</p>
Hypertrophic Cardiomyopathy Symptom Questionnaire (HCMSQ)	<p>HCMSQは、HCM患者の重要な臨床症状〔息切れ（shortness of breath：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。</p>
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）	<p>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⁸⁾。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⁹⁾。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¹⁰⁾。なお、臨床試験では中央測定の結果を用い、評価した。</p>
心筋トロポニン（I、T）	<p>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。</p> <p>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心血管イベントの発現リスクが高かった^{11),12),13)}。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。</p> <p>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、ガドリニウム遅延造影（LGE）を有するHCM患者で高かった^{11),12)}。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¹³⁾。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¹³⁾。なお、臨床試験では中央測定の結果を用い、評価した。</p>

(2) 臨床薬理試験

1) 忍容性試験

海外第 I 相試験 (MYK-461-001、予備的検討) ¹⁴⁾

LVEF が 60%以上、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 15 例を 3 コホートに登録し、マバカムテン 48mg (n=4)、96mg (n=6)、144mg (n=5) の経口懸濁液をそれぞれに 8 分割して 15 分間隔で投与した結果、マバカムテンは 96mg までの用量で良好な忍容性を示した。144mg を投与した 1 例に 3 件 (血管迷走神経性反応、低血圧、37.9 秒間持続する心静止) の重篤な有害事象が発現し、15 秒間の意識消失がみられた。この被験者の最高血漿中濃度 (C_{max}) は 2280ng/mL であり、重篤な有害事象は消失して被験者は後遺症なく回復し、翌日退院した。

海外第 I 相試験 (MYK-461-002、予備的検討) ¹⁵⁾

LVEF が 55%以上で 18～55 歳の健康成人 48 例を、8 例ずつ 6 つのコホートに登録し、3:1 の割合でマバカムテン群又はプラセボ群にランダムに割り付け、それぞれマバカムテン 1mg、2mg、6mg、12mg、24mg、48mg 又はプラセボの経口懸濁液を単回投与 (6mg 以上は 8 分割して 15 分間隔で投与) した結果、安全性所見は、マバカムテン群とプラセボ群で類似しており、マバカムテンの忍容性は検討したすべての用量で良好であった。

海外第 I 相試験 (MYK-461-003) ¹⁶⁾

LVEF55%以上、18～55 歳の健康成人 60 例を、12 例ずつ 5 つのコホートに登録し、5:1 の割合でマバカムテン群又はプラセボ群にランダムに割り付け、錠剤として 1mg、3mg のいずれかを 1 日 2 回、又は 12.5mg、18.5mg、25mg のいずれかを 1 日 1 回、28 日間投与した。その結果、12.5mg コホートの 2 例が、試験治療下で発現した有害事象 (TEAE)、腹痛及び下痢により治験薬の投与を中止したものの、マバカムテンは 18.5mg までの用量で良好な忍容性を示した。25mg を投与した 3 例に、TEAE として LVEF 低下 (ベースラインから 20%を超える低下) が認められたため、投与 25 日時に早期中止された。LVEF 低下を除き、マバカムテンの用量と 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。

(薬物動態の結果は「VII-1. (2) 臨床試験で確認された血中濃度」、「VII-4. 吸収」の項参照)

承認された用法及び用量：通常、成人にはマバカムテンとして 2.5mg を 1 日 1 回経口投与から開始し、患者の状態に応じて適宜増減する。ただし、最大投与量は 1 回 15mg とする。

用法及び用量に関連する注意 (抜粋)：7.2 開始用量は 1 日 1 回 2.5mg とし、投与量調節時は下表を参考に 1 段階ずつ増量又は減量を行うこと。ただし、最小投与量は 1 日 1 回 1mg、最大投与量は 1 日 1 回 15mg とすること。

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

2) 薬力学的試験：健康被験者での心エコー評価指標及び pVO₂ に対する作用

海外第 I 相試験 (MYK-461-003) ¹⁶⁾

LVEF55%以上、18~55歳の健康成人60例を、12例ずつ5つのコホートに登録し、5:1の割合でマバカムテン又はプラセボ群にランダムに割り付け、錠剤として1mg、3mgのいずれかを1日2回、又は12.5mg、18.5mg、25mgのいずれかを1日1回、28日間投与した。

マバカムテン群では、プラセボ群と比較して、安静時及び運動負荷後のLVEF、左室流出路速度積分値(LVOT-VTI)及び左室内径短縮率(LVFS)は、用量依存かつ時間依存的な減少を示した。一方、global longitudinal strain (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、マバカムテン18.5mgを投与した被験者及び25mg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Day63まで持続的に認められた。長期追跡調査(Day28の約100~200日後)のため再度来院した被験者は限られた(18.5mgを投与した被験者4例、25mg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18.5mg及び25mgを投与した被験者で最も顕著であった。pVO₂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。

(安全性の結果は「V-5. (3) 用量反応探索試験」の項参照)

3) 心電図 [Fridericia の式で補正した QT (QTcF)] に及ぼす影響

QTcF 間隔に対する薬物濃度 - 反応性解析 ¹⁷⁾

本解析には、海外臨床試験9試験(MYK-461-002、MYK-461-003、MYK-461-010、MYK-461-014、MYK-461-004、MYK-461-005、MYK-461-006、MYK-461-007、MYK-461-008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、閉塞性肥大型心筋症患者285例、非閉塞性肥大型心筋症患者57例を含む460例のQTcF間隔及び血漿中マバカムテン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)、閉塞性肥大型心筋症患者で442ms、非閉塞性肥大型心筋症患者で444msであり、健康被験者よりもHCM患者で顕著に延長していた。

マバカムテン投与により、健康被験者ではQTcF間隔は濃度依存的な延長が認められた。一方ベースラインでQTcF間隔の延長がみられる閉塞性及び非閉塞性のHCM患者では、マバカムテンの濃度上昇に伴いわずかにQTcF間隔の短縮がみられたものの、正常範囲内で良好に維持された。

承認された用法及び用量：通常、成人にはマバカムテンとして2.5mgを1日1回経口投与から開始し、患者の状態に応じて適宜増減する。ただし、最大投与量は1回15mgとする。

用法及び用量に関連する注意(抜粋)：7.2 開始用量は1日1回2.5mgとし、投与量調節時は下表を参考に1段階ずつ増量又は減量を行うこと。ただし、最小投与量は1日1回1mg、最大投与量は1日1回15mgとすること。

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

(3) 用量反応探索試験

海外第II相試験 (MYK-461-004) ¹⁸⁾,¹⁹⁾

目的：閉塞性肥大型心筋症患者を対象にマバカムテンを12週間投与したときの、運動負荷後のLVOT圧較差の低下に対する効果を評価する。

試験デザイン	多施設共同、非盲検、Proof of concept 探索試験
対象	症候性でLVOTOを有するHCM（閉塞性肥大型心筋症）の患者21例
主な選択基準	<ul style="list-style-type: none"> ・18歳以上70歳以下、BMI (body mass index) が18~37kg/m²、LVEFが55%以上の男女 ・閉塞性肥大型心筋症（全身性又は他の心疾患などの明らかな原因がない非拡張型の左室肥大）と診断され、初回診断時の左室壁厚が15mm以上（HCMの家族歴がある場合は13mm以上）である患者 ・安静時LVOT圧較差が30mmHg以上、かつ運動負荷後のLVOT圧較差が50mmHg以上である患者 ・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	<ul style="list-style-type: none"> ・持続性の心室性頻脈性不整脈の既往、過去6ヵ月以内の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又は心房細動の所見が認められた患者、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100bpm超）の既往を有する患者 ・QTcF間隔が500msを超える患者、又は治験担当医師が患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）異常が認められる患者
試験方法	<p>マバカムテン錠（2mg、5mg、10mg、20mgのいずれか）を、1日1回、12週間経口投与した。本試験は、パートA（用量探索パート）及びパートB（最小有効用量決定パート）に分かれて実施した。</p> <p>パートA：マバカムテンの用量範囲の探索：</p> <ul style="list-style-type: none"> ・開始用量は体重60kg以下で10mg、60kg超で15mgとし、投与4週時におけるLVEFのベースラインからの低下率に関する基準に基づいて用量を調節した（10%未満の低下で10mg増量、10%以上15%未満の低下で5mg増量、15%以上20%未満の低下で用量維持、20%以上の低下で5mg減量）。 ・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閉塞性肥大型心筋症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。 <p>パートB：用量反応性の確認、最小有効用量の決定：</p> <ul style="list-style-type: none"> ・開始用量は2mgとし、投与4週時における安静時LVOT圧較差のベースラインからの低下率に関する基準に基づいて用量を調節した（50%未満の低下で5mgへの増量、50%以上の低下で用量維持）。 ・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閉塞性肥大型心筋症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。
主要評価項目	マバカムテン投与12週後の運動負荷後のLVOT圧較差のベースラインからの変化量
副次評価項目	<ul style="list-style-type: none"> ・運動負荷後のLVOT圧較差が30mmHg未満となった患者の割合 ・投与12週後の呼吸困難症状スコアのベースラインからの変化量 ・投与12週後のpVO₂及び二酸化炭素産生量に対する分時換気量の比（VE/VCO₂）のベースラインからの変化量 ・投与12週後のLVEFのベースラインからの変化量 ・投与16週後の運動負荷後のLVOT圧較差の投与12週時からの変化量
安全性評価項目	有害事象、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

結 果	<p>パート A に 13 例、パート B に 12 例が組み入れられ、それぞれ 11 例、10 例にマバカムテンが投与された。パート A の 9 例（試験を完了しなかった 2 例中 1 例はマバカムテンの投与を中止、残りの 1 例は投与完了後に試験を中止した）、パート B の 10 例全例が試験を完了した。</p> <p>有効性 主要評価項目 ベースラインから投与 12 週後までの運動負荷後の LVOT 圧較差の変化量</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th rowspan="2"></th> <th colspan="3">パート A</th> <th colspan="3">パート B</th> </tr> <tr> <th>ベースライン (n)</th> <th>投与12週後 (n)</th> <th>平均変化量 (p値)</th> <th>ベースライン (n)</th> <th>投与12週後 (n)</th> <th>平均変化量 (p値)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>運動負荷後のLVOT圧較差 (mmHg)</td> <td>102.78</td> <td>18.91</td> <td>-89.51</td> <td>85.86</td> <td>63.46</td> <td>-25.03</td> </tr> <tr> <td>平均値±SD</td> <td>±50.08 (9)</td> <td>±12.90 (10)</td> <td>±58.39 (p=0.0078)</td> <td>±43.10 (9)</td> <td>±25.88 (10)</td> <td>±28.72 (p=0.0195)</td> </tr> </tbody> </table> <p>wilcoxon の符号付順位検定 SD：標準偏差</p> <p>副次評価項目 ・運動負荷後の LVOT 圧較差が 30mmHg 未満となった患者の割合 <パート A> 運動負荷後の LVOT 圧較差が 30 mmHg 未満となった患者の割合は、投与 12 週後 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 圧較差が 30mmHg 未満となった患者は認められなかった。</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th rowspan="2"></th> <th rowspan="2"></th> <th colspan="3">パート A</th> <th colspan="3">パート B</th> </tr> <tr> <th>ベースライン (n)</th> <th>投与12週後 (n)</th> <th>平均変化量 (p値)</th> <th>ベースライン (n)</th> <th>投与12週後 (n)</th> <th>平均変化量 (p値)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>投与12週の呼吸困難症状スコアのベースラインからの変化量</td> <td>呼吸困難症状スコア</td> <td>4.9±1.58 (11)</td> <td>1.7±1.77 (10)</td> <td>-3.1±1.37 (p=0.0020)</td> <td>4.0±2.58 (10)</td> <td>1.0±0.67 (10)</td> <td>-3.0±2.79 (p=0.0078)</td> </tr> <tr> <td>投与12週のpVO₂及びVE/VCO₂のベースラインからの変化量</td> <td>pVO₂ (mL/kg/min)</td> <td>20.71±7.44 (11)</td> <td>24.61±8.78 (10)</td> <td>3.54±3.25 (p=0.0039)</td> <td>19.44±4.59 (10)</td> <td>21.11±4.22 (10)</td> <td>1.67±2.30 (p=0.1211)</td> </tr> <tr> <td></td> <td>VE/VCO₂</td> <td>32.21±5.44 (11)</td> <td>30.31±6.10 (10)</td> <td>-2.19±5.46 (p=0.1641)</td> <td>32.31±4.38 (10)</td> <td>29.84±4.93 (10)</td> <td>-2.47±2.53 (p=0.0137)</td> </tr> <tr> <td>投与12週のLVEFのベースラインからの変化量</td> <td>安静時LVEF (%)</td> <td>70.10±7.05 (11)</td> <td>54.70±9.92 (10)</td> <td>-14.61±11.81 (p=0.0039)</td> <td>74.51±4.80 (10)</td> <td>69.01±6.04 (10)</td> <td>-5.50±6.00 (p=0.0020)</td> </tr> </tbody> </table> <p>p 値 (wilcoxon の符号付順位検定) は名目上の p 値である。</p> <p>・投与 12 週後から投与 16 週後までの運動負荷後の LVOT 圧較差の変化量</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th rowspan="2"></th> <th colspan="3">パート A</th> <th colspan="3">パート B</th> </tr> <tr> <th>ベースライン (n)</th> <th>投与12週後 (n)</th> <th>投与16週後 (n)</th> <th>ベースライン (n)</th> <th>投与12週後 (n)</th> <th>投与16週後 (n)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>運動負荷後のLVOT圧較差 (mmHg)</td> <td>102.778</td> <td>18.906</td> <td>55.216</td> <td>85.856</td> <td>63.458</td> <td>84.076</td> </tr> <tr> <td>平均値±SD</td> <td>±50.0824 (9)</td> <td>±12.9043 (10)</td> <td>±40.8379 (8)</td> <td>±43.0985 (9)</td> <td>±25.8787 (10)</td> <td>±28.3813 (10)</td> </tr> </tbody> </table> <p>安全性 パート A において、副作用は 9 例 (81.8%) に発現し、主なものは駆出率減少 3 例 (27.3%)、心房細動 2 例 (18.2%) であった。重篤な副作用 (心房細動) が 1 例 (9.1%) に認められた。投与中止に至った副作用は 1 例 (9.1%) に 4 件認められた。その内訳は心不全、末梢性浮腫 (手及び足部)、呼吸困難で、いずれも非重篤で、投与 23 日時に発現した。 パート B において、副作用は 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。重篤な有害事象や投与中止に至った有害事象は認められなかった。 試験全体を通して死亡は認められなかった。</p>								パート A			パート B			ベースライン (n)	投与12週後 (n)	平均変化量 (p値)	ベースライン (n)	投与12週後 (n)	平均変化量 (p値)	運動負荷後のLVOT圧較差 (mmHg)	102.78	18.91	-89.51	85.86	63.46	-25.03	平均値±SD	±50.08 (9)	±12.90 (10)	±58.39 (p=0.0078)	±43.10 (9)	±25.88 (10)	±28.72 (p=0.0195)			パート A			パート B			ベースライン (n)	投与12週後 (n)	平均変化量 (p値)	ベースライン (n)	投与12週後 (n)	平均変化量 (p値)	投与12週の呼吸困難症状スコアのベースラインからの変化量	呼吸困難症状スコア	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)	投与12週のpVO ₂ 及びVE/VCO ₂ のベースラインからの変化量	pVO ₂ (mL/kg/min)	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	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)	投与12週のLVEFのベースラインからの変化量	安静時LVEF (%)	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)		パート A			パート B			ベースライン (n)	投与12週後 (n)	投与16週後 (n)	ベースライン (n)	投与12週後 (n)	投与16週後 (n)	運動負荷後のLVOT圧較差 (mmHg)	102.778	18.906	55.216	85.856	63.458	84.076	平均値±SD	±50.0824 (9)	±12.9043 (10)	±40.8379 (8)	±43.0985 (9)	±25.8787 (10)	±28.3813 (10)
		パート A			パート B																																																																																																						
		ベースライン (n)	投与12週後 (n)	平均変化量 (p値)	ベースライン (n)	投与12週後 (n)	平均変化量 (p値)																																																																																																				
	運動負荷後のLVOT圧較差 (mmHg)	102.78	18.91	-89.51	85.86	63.46	-25.03																																																																																																				
	平均値±SD	±50.08 (9)	±12.90 (10)	±58.39 (p=0.0078)	±43.10 (9)	±25.88 (10)	±28.72 (p=0.0195)																																																																																																				
			パート A			パート B																																																																																																					
			ベースライン (n)	投与12週後 (n)	平均変化量 (p値)	ベースライン (n)	投与12週後 (n)	平均変化量 (p値)																																																																																																			
	投与12週の呼吸困難症状スコアのベースラインからの変化量	呼吸困難症状スコア	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)																																																																																																			
	投与12週のpVO ₂ 及びVE/VCO ₂ のベースラインからの変化量	pVO ₂ (mL/kg/min)	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	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)																																																																																																			
投与12週のLVEFのベースラインからの変化量	安静時LVEF (%)	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)																																																																																																				
	パート A			パート B																																																																																																							
	ベースライン (n)	投与12週後 (n)	投与16週後 (n)	ベースライン (n)	投与12週後 (n)	投与16週後 (n)																																																																																																					
運動負荷後のLVOT圧較差 (mmHg)	102.778	18.906	55.216	85.856	63.458	84.076																																																																																																					
平均値±SD	±50.0824 (9)	±12.9043 (10)	±40.8379 (8)	±43.0985 (9)	±25.8787 (10)	±28.3813 (10)																																																																																																					

承認された用法及び用量：通常、成人にはマバカムテンとして2.5mgを1日1回経口投与から開始し、患者の状態に応じて適宜増減する。ただし、最大投与量は1回15mgとする。

用法及び用量に関連する注意（抜粋）：7.2 開始用量は1日1回2.5mgとし、投与量調節時は下表を参考に1段階ずつ増量又は減量を行うこと。ただし、最小投与量は1日1回1mg、最大投与量は1日1回15mgとすること。

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

(4) 検証的試験

1) 有効性検証試験

国内第Ⅲ相試験 (CV027004/HORIZON-HCM 試験) ²⁰⁾,²¹⁾,²²⁾

目的:日本人の閉塞性肥大型心筋症患者を対象に、本剤を30週間投与したときの有効性、安全性及び忍容性並びに本剤の長期的影響を評価する

試験デザイン	多施設共同、非盲検、非対照試験
対象	日本人閉塞性肥大型心筋症患者 38 例
主な選択基準	<ul style="list-style-type: none">・ 18 歳以上で、体重が 35kg を超える男女・ 以下の基準（中央判定機関の心エコー判定）を全て満たす閉塞性肥大型心筋症患者 [ACCF/ AHA、欧州心臓病学会 (ESC)、及び日本循環器学会の最新ガイドラインに基づき診断]<ul style="list-style-type: none">- 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 15mm 以上（HCM の家族歴がある場合は 13mm 以上）であることが確認されている- スクリーニング時の安静時、バルサルバ又は運動負荷後の LVOT 圧較差が 50mmHg 以上- スクリーニング時のバルサルバ LVOT 圧較差が 30mmHg 以上・ スクリーニング時の安静時 LVEF が 60%以上、NYHA 心機能分類がⅡ度又はⅢ度
主な除外基準	<ul style="list-style-type: none">・ 閉塞性肥大型心筋症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 ヶ月以内に、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 ヶ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・ スクリーニング前 6 ヶ月以内の SRT に成功した、又は試験期間中に予定している患者・ スクリーニング前 2 ヶ月以内に植込み型除細動器 (ICD) を留置した、又は試験期間中に留置を予定している患者・ スクリーニング前 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・ QTcF 間隔が 500ms 超 (QRS 幅 < 120ms の場合)、若しくは 520ms 超 (QRS 幅 \geq 120ms) である患者、又は左脚ブロック、若しくは治験担当医師が患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のある患者
試験方法	<p>本剤（マバカムテン 1 カプセル：1mg、2.5mg、5mg、10mg 又は 15mg）を、1 日 1 回経口投与した。なお、投与期間は、主要解析のための主要評価期（1 日目～30 週）及び長期投与期（30～138 週）に分かれる。本剤の開始用量は 2.5mg とし、主要解析時点である投与 30 週までは、2～6 週間の間隔で実施した心エコー検査の結果（バルサルバ LVOT 圧較差、LVEF）に基づき、1～15mg の範囲で用量調節した。30 週後の評価来院は 12 週に 1 回とし、30 週以降のいずれかの来院時にバルサルバ LVOT 圧較差及び LVEF に基づき、用量調節した。</p> <p>以下のいずれかの基準に該当した場合、本剤の投与を一時中断し、LVEF が 30%以下に低下した場合、本剤の投与を永続的に中止した。</p> <ul style="list-style-type: none">・ 安静時 LVEF が 50%未満に低下・ 血漿中薬物トラフ濃度が 1000ng/mL 以上に上昇・ QTcF 延長
主要評価項目	ベースラインから投与 30 週後までの運動負荷後 LVOT 圧較差の変化量

副次評価項目	<ul style="list-style-type: none"> ・ 投与 30 週後に NYHA 心機能分類がベースラインから I 度以上改善した患者の割合 ・ ベースラインから投与 30 週後までの KCCQ-23 CSS の変化量 ・ ベースラインから投与 30 週後までの NT-proBNP の変化量 ・ ベースラインから投与 30 週後までの心筋トロポニンの変化量 																																					
安全性評価項目	有害事象、LVEF50%未満、主要心血管イベント（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）、特に注目すべき有害事象 [症候性過量投与、妊娠、LVEF の低下（30%以下）] の発現割合等																																					
統計手法	有効性の結果は主に Intention to treat (ITT) 集団（スクリーニングを通過又は本剤を割り当てられたすべての患者）を対象とし、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いものとした。 安全性の結果は安全性解析対象集団（本剤を 1 回以上投与された全ての患者）を対象として、要約統計量を示した。																																					
結果	<p>本剤の 1 日平均投与量 (SD) は 4.5 (2.4) mg であった。投与 30 週後の本剤の投与量は、5mg 及び 10mg が最も多く [各 10 例 (26.3%)], 次いで 2.5mg [6 例 (15.8%)], 1mg [5 例 (13.2%)], 15mg [4 例 (10.5%)] であった。また、投与 54 週後の本剤の投与量は、5mg が最も多く [14 例 (36.8%)], 次いで 10mg [9 例 (23.7%)], 2.5mg [6 例 (15.8%)], 15mg [4 例 (10.5%)], 1mg [3 例 (7.9%)] であった。</p> <p>本剤初回投与前 35 日間に前治療として β 遮断薬又は Ca 拮抗薬のいずれかが投与されていた患者割合は、94.7%であった。また、試験期間中に併用薬として β 遮断薬又は Ca 拮抗薬のいずれかが投与されていた患者割合は、94.7% (β 遮断薬 89.5%、Ca 拮抗薬 7.9%) であった。</p> <p>有効性 主要評価項目 ベースラインから投与 30 週後までの運動負荷後 LVOT 圧較差の変化量 (n=38)</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>ベースライン値 (mmHg) 平均値[SD] (例数)</th> <th>投与 30 週後の測定値 (mmHg) 平均値[SD] (例数)</th> <th>ベースラインからの 変化量 (mmHg) 平均値[SD] (95%CI)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>運動負荷後 LVOT 圧較差(mmHg)</td> <td>85.1 [29.24] (38)</td> <td>28.4 [26.46] (35)</td> <td>-60.7 [31.56] (-71.54, -49.86)</td> </tr> </tbody> </table> <p>ベースライン及び投与 30 週後両方の測定値を有する患者に基づく変化量 SD：標準偏差、CI：信頼区間</p> <p>副次評価項目 投与 30 週後に NYHA 心機能分類がベースラインから I 度以上改善した患者の割合は 63.2% (24/38 例) であった。(n=38)</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>時点</th> <th>II 度</th> <th>III 度</th> <th>合計</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>ベースライン, n (%)</td> <td>33 (86.8)</td> <td>5 (13.2)</td> <td>38 (100.0)</td> </tr> <tr> <td rowspan="5">30週^a, n (%)</td> <td>I 度</td> <td>19 (50.0)</td> <td>3 (7.9)</td> <td>22 (57.9)</td> </tr> <tr> <td>II 度</td> <td>12 (31.6)</td> <td>2 (5.3)</td> <td>14 (36.8)</td> </tr> <tr> <td>III 度</td> <td>0</td> <td>0</td> <td>0</td> </tr> <tr> <td>IV 度</td> <td>0</td> <td>0</td> <td>0</td> </tr> <tr> <td>不明</td> <td>2 (5.3)</td> <td>0</td> <td>2 (5.3)</td> </tr> </tbody> </table> <p>ベースラインは初回投与前の最後の測定値とした。 a：投与 30 週後における NYHA 心機能分類の欠損値は、26 週時点で利用可能な値を代入した。 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、本剤投与開始後、6 週後、12 週後でそれぞれ 85.70 (18.54)、88.01 (16.16) と経時的に増加 (改善) した後、30 週までその増加 (改善) が維持された。 ベースラインから投与 30 週の 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。</p>		ベースライン値 (mmHg) 平均値[SD] (例数)	投与 30 週後の測定値 (mmHg) 平均値[SD] (例数)	ベースラインからの 変化量 (mmHg) 平均値[SD] (95%CI)	運動負荷後 LVOT 圧較差(mmHg)	85.1 [29.24] (38)	28.4 [26.46] (35)	-60.7 [31.56] (-71.54, -49.86)	時点	II 度	III 度	合計	ベースライン, n (%)	33 (86.8)	5 (13.2)	38 (100.0)	30週 ^a , n (%)	I 度	19 (50.0)	3 (7.9)	22 (57.9)	II 度	12 (31.6)	2 (5.3)	14 (36.8)	III 度	0	0	0	IV 度	0	0	0	不明	2 (5.3)	0	2 (5.3)
	ベースライン値 (mmHg) 平均値[SD] (例数)	投与 30 週後の測定値 (mmHg) 平均値[SD] (例数)	ベースラインからの 変化量 (mmHg) 平均値[SD] (95%CI)																																			
運動負荷後 LVOT 圧較差(mmHg)	85.1 [29.24] (38)	28.4 [26.46] (35)	-60.7 [31.56] (-71.54, -49.86)																																			
時点	II 度	III 度	合計																																			
ベースライン, n (%)	33 (86.8)	5 (13.2)	38 (100.0)																																			
30週 ^a , n (%)	I 度	19 (50.0)	3 (7.9)	22 (57.9)																																		
	II 度	12 (31.6)	2 (5.3)	14 (36.8)																																		
	III 度	0	0	0																																		
	IV 度	0	0	0																																		
	不明	2 (5.3)	0	2 (5.3)																																		

安全性	<p>投与 54 週後までの副作用発現頻度は 2.6% (1/38 例、動悸) であった。重篤な副作用は認められなかった。有害事象発現頻度は 73.7% (28 例) であり、30 週後から 54 週後までの間に新たに 4 例で有害事象が発現した。重篤な有害事象発現頻度は 15.8% (6 例) であり、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) であった。</p> <p>本剤の投与中断に至った有害事象発現頻度は 7.9% (3 例) であり、発現した事象は、胆管炎、脳出血、動悸 (各 1 例) であった。54 週後までに MACE と特定された事象は 1 例で認められ、発現した事象は脳出血であった。症候性過量投与、妊娠、LVEF の低下 (30%以下) は、認められなかった。</p> <p>LVEF50%未滿並びに QTcF 延長による投与中断は各 1 例、血漿中薬物トラフ濃度 1000ng/mL 以上による投与中断は 8 例であった。また、投与中止に至った LVEF30%未滿、有害事象、及び死亡は認められなかった。</p>
------------	---

承認された**用法及び用量**：通常、成人にはマバカムテンとして 2.5mg を 1 日 1 回経口投与から開始し、患者の状態に応じて適宜増減する。ただし、最大投与量は 1 回 15mg とする。

用法及び用量に関連する注意 (抜粋)：7.2 開始用量は 1 日 1 回 2.5mg とし、投与量調節時は下表を参考に 1 段階ずつ増量又は減量を行うこと。ただし、最小投与量は 1 日 1 回 1mg、最大投与量は 1 日 1 回 15mg とすること。

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

海外第 III 相試験 (MYK-461-005/EXPLORER-HCM 試験) (海外データ)^{23), 24)}

目的：閉塞性肥大型心筋症患者を対象に、本剤の有効性を検証、安全性及び忍容性を検討する。

試験デザイン	多施設共同、無作為化、二重盲検、プラセボ対照、並行群間比較試験
対象	閉塞性肥大型心筋症患者 251 例 (プラセボ群 128 例、マバカムテン群 123 例)
主な選択基準	<ul style="list-style-type: none"> スクリーニング時 18 歳以上で体重が 45 kg を超える男女 (妊婦及び授乳婦を除く) 以下の基準 (中央判定機関の心エコー判定) を全て満たす閉塞性肥大型心筋症患者 (ACCF/AHA、及び ESC の最新ガイドラインに基づき診断) <ul style="list-style-type: none"> 左室壁厚が 15mm 以上、又は HCM の家族歴がある場合は 13mm 以上 安静時、バルサルバ又は運動負荷後 LVOT 圧較差が 50mmHg 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 スクリーニング時の安静時 LVEF が 55% 以上 NYHA 心機能分類が II 度又は III 度 スクリーニング時のバルサルバ LVOT 圧較差が 30mmHg 以上 安静時酸素飽和度が 90% 以上
主な除外基準	<ul style="list-style-type: none"> スクリーニング前 6 ヶ月以内に、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 ヶ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 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 スクリーニング前 6 ヶ月以内の SRT に成功した、又は試験期間中に予定している患者 スクリーニング時の QTcF 間隔が 500ms 超である患者、若しくは治験担当医師が患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

試験方法	<p>本剤（マバカムテン 1 カプセル：2.5mg、5mg、10mg 又は 15mg）またはプラセボを、1 日 1 回 30 週間経口投与した。</p> <p>本剤の開始用量は 5mg とし、2～6 週間の間隔で実施した心エコー検査の結果（バルサルバ LVOT 圧較差、LVEF）及び血漿中薬物トラフ濃度に基づく基準に従い、2.5～15mg の範囲で用量調節した。</p> <p>以下のいずれかの基準に該当した場合、本剤又はプラセボの投与を一時中断し、安静時 LVEF が 30% 以下に低下した場合、投与を永続的に中止した。</p> <ul style="list-style-type: none"> ・安静時 LVEF が 50% 未満に低下 ・血漿中薬物トラフ濃度が 1000ng/mL 以上に上昇 ・補正 QT (QTcF) 延長 																		
主要評価項目	<p>投与 30 週後における臨床的奏効（「pVO₂ の 1.5mL/kg/min 以上の増加、かつ NYHA 心機能分類の I 度以上の改善」又は「pVO₂ の 3.0mL/kg/min 以上の増加、かつ NYHA 心機能分類の悪化なし」のいずれかを満たす）割合</p>																		
副次評価項目	<ul style="list-style-type: none"> ・ベースラインから投与 30 週後までの運動負荷後 LVOT 圧較差変化量 ・ベースラインから投与 30 週後までの pVO₂ 変化量 ・投与 30 週後における NYHA 心機能分類がベースラインから I 度以上改善した患者の割合 ・ベースラインから投与 30 週後までの KCCQ-23 CSS の変化 ・ベースラインから投与 30 週後までの HCMSQ-SoB) ドメインスコアの変化量 																		
安全性評価項目	<p>有害事象、MACE（死亡、脳卒中、急性心筋梗塞）入院、心不全、心房細動及び心房粗動、失神及び痙攣発作、臨床検査値異常（NT-proBNP の変化を含む）の発現割合等</p>																		
統計手法	<p>有効性の結果は主に ITT 集団（無作為化された全ての患者）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%CI を算出した。投与を早期に中止した患者又は 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患者をノンレスポonder とみなした。</p> <p>カテゴリ変数の群間差の検定には Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) 検定を用いた。5 つの副次評価項目は、上述の表に示した順で逐次的に検定した。</p> <p>群間比較は、連続変数では共分散分析 (ANCOVA) 又は反復測定混合モデル、カテゴリ変数では CMH 検定を用いた。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。</p> <p>安全性の結果は、安全性解析対象集団（ランダム化され、本剤又はプラセボを 1 回以上投与された患者）を対象として示した。安全性データは投与群別に要約し、試験治療下（初回投与から最終投与後 56 日まで）で発現した事象を含めた。</p>																		
結果	<p>本剤群の全ての患者が 5mg で投与を開始した。治療終了時の本剤の投与量は 5mg がもっとも多く（60 例、48.8%）、次いで 10mg（40 例、32.5%）、15mg（13 例、10.6%）であった。投与期間中に 2.5mg に減量した患者は 7 例（5.7%）であった。</p> <p>本剤初回投与前 30 日間に前治療として β 遮断薬又は Ca 拮抗薬のいずれかが投与されていた患者割合は、本剤群で 96.7%であった。また、試験期間中に併用薬として β 遮断薬又は Ca 拮抗薬のいずれかが投与されていた患者割合は、本剤群で 96.7%（β 遮断薬 76.4%、Ca 拮抗薬 20.3%）であった。</p> <p>有効性 主要評価項目 投与 30 週の複合エンドポイント-ITT</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>評価項目</th> <th>本剤群 n=123</th> <th>プラセボ群 n=128</th> <th>プラセボとの差 (95%CI)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>臨床的奏効^aを達成した割合 % (例数)</td> <td>36.6 (45)</td> <td>17.2 (22)</td> <td>19.4 (8.67, 30.13) p=0.0005^b</td> </tr> <tr> <td>pVO₂ の 1.5mL/kg/min 以上の増加かつ NYHA 心機能分類の I 度以上の改善, % (例数)</td> <td>33.3 (41)</td> <td>14.1 (18)</td> <td>—</td> </tr> <tr> <td>pVO₂ の 3.0mL/kg/min 以上の増加かつ NYHA 心機能分類の悪化なし, % (例数)</td> <td>23.6 (29)</td> <td>10.9 (14)</td> <td>—</td> </tr> </tbody> </table> <p>a: 投与 30 週後の pVO₂ が欠測の患者は奏効なしとして取り扱った。投与 30 週後の pVO₂ は測定されているが NYHA 心機能分類が欠測の場合は、投与 26 週時の NYHA 心機能分類の結果で補完し、補完後も欠測の場合は奏効なしとして取り扱った。</p> <p>b: NYHA 心機能分類 (II 度/III 度)、β 遮断薬の使用 (有/無)、運動負荷方法 (トレッドミル/自転車エルゴメーター) を層別因子とした Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) 検定、有意水準 5% (両側)</p>			評価項目	本剤群 n=123	プラセボ群 n=128	プラセボとの差 (95%CI)	臨床的奏効 ^a を達成した割合 % (例数)	36.6 (45)	17.2 (22)	19.4 (8.67, 30.13) p=0.0005 ^b	pVO ₂ の 1.5mL/kg/min 以上の増加かつ NYHA 心機能分類の I 度以上の改善, % (例数)	33.3 (41)	14.1 (18)	—	pVO ₂ の 3.0mL/kg/min 以上の増加かつ NYHA 心機能分類の悪化なし, % (例数)	23.6 (29)	10.9 (14)	—
評価項目	本剤群 n=123	プラセボ群 n=128	プラセボとの差 (95%CI)																
臨床的奏効 ^a を達成した割合 % (例数)	36.6 (45)	17.2 (22)	19.4 (8.67, 30.13) p=0.0005 ^b																
pVO ₂ の 1.5mL/kg/min 以上の増加かつ NYHA 心機能分類の I 度以上の改善, % (例数)	33.3 (41)	14.1 (18)	—																
pVO ₂ の 3.0mL/kg/min 以上の増加かつ NYHA 心機能分類の悪化なし, % (例数)	23.6 (29)	10.9 (14)	—																

副次評価項目			
副次評価項目の結果要約-ITT			
評価項目	本剤群 n=123	プラセボ群 n=128	プラセボとの群間差 (95%CI)
ベースラインから投与30週後までの運動負荷後LVOT圧較差変化量 (mmHg) 平均値 (SD)	-47.2 (40.31) (n=117)	-10.4 (29.59) (n=122)	-35.6 (-43.15, -28.06) ^b
ベースラインから投与30週後までのpVO ₂ 変化量 (mL/kg/min) 平均値 (SD)	1.40 (3.115) (n=120)	-0.05 (3.017) (n=125)	1.35 (0.58, 2.12) ^b
投与30 週後にNYHA心機能分類がベースラインからⅠ度以上改善した例数 ^a , n (%)	80 (65.0) (n=123)	40 (31.3) (n=128)	33.8 (22.15, 45.43)
ベースラインから投与30週後までのKCCQ-23 CSS変化量 平均値 (SD)	13.6 (14.42) (n=92)	4.2 (13.68) (n=88)	9.1 (5.46, 12.66)
ベースラインから投与30週後までのHCMSQ-SoBスコア変化量 平均値 (SD)	-2.82 (2.678) (n=85)	-0.85 (2.412) (n=86)	-1.80 (-2.402, -1.196)

a: 投与 30 週の欠測値は投与 26 週の値にて補完した。補完後も投与 30 週の値が欠測の症例はノンレスポUNDERとした。

b: 最小二乗平均値 (投与群、ベースライン値、NYHA 心機能分類 (Ⅱ度/Ⅲ度)、β遮断剤の使用 (有/無)、運動負荷法 (トレッドミル/自転車エルゴメーター) を共変量とした共分散分析

安全性

投与 38 週後までに認められた副作用発現頻度は本剤群 15.4% (19/123 例)、プラセボ群 14.1% (18/128 例) であった。主な副作用は、浮動性めまい (本剤群 4.1%、プラセボ群 2.3%)、頭痛 (それぞれ 3.3%、1.6%) 心房細動 (それぞれ 1.6%)、不眠症 (それぞれ 1.6%、0%)、呼吸困難 (それぞれ 1.6%、0.8%) であった。

投与期間中に LVEF が 50%未満に低下した患者は、本剤群 7 例 (5.7%) (30 週以内に投与中断に該当したのは 3 例であり、残りの 4 例は治療終了時)、プラセボ群 2 例 (1.6%) であり、QTcF 間隔に基づく投与中断基準に該当した患者数は、投与群間で同程度であった (各群 3 例)。血漿中薬物トラフ濃度 (1000ng/mL 以上) の投与中断基準に該当した患者はいなかった。いずれの投与群でも、投与中止基準である LVEF が 30%以下に該当した患者はいなかった。投与中止に至った有害事象は本剤群で 1.6% (2/123 例) に認められ、失神 (重篤、本剤との関連なし)、心房細動 (非重篤、本剤との関連あり) であった。本試験のプラセボ群では投与中止に至った有害事象は認められなかった。

本試験の本剤群で死亡は認められなかった。プラセボ群で 1 例 (突然死) に死亡が認められ治療薬との関連が認められた。

承認された**用法及び用量**：通常、成人にはマバカムテンとして2.5mgを1日1回経口投与から開始し、患者の状態に応じて適宜増減する。ただし、最大投与量は1回15mgとする。

用法及び用量に関連する注意 (抜粋)：7.2 開始用量は1日1回2.5mgとし、投与量調節時は下表を参考に1段階ずつ増量又は減量を行うこと。ただし、最小投与量は1日1回1mg、最大投与量は1日1回15 mg とすること。

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

海外第Ⅲ相試験（MYK-461-017/VALOR-HCM 試験）（海外データ）^{25),26)}

目的：中隔縮小治療（SRT）適応となる閉塞性肥大型心筋症患者を対象に、本剤を16週間投与したときの有効性、安全性及び忍容性並びに本剤の長期的影響を評価する。

試験デザイン	多施設共同、無作為化、二重盲検、プラセボ対照、並行群間比較試験
対象	SRTの適応がある閉塞性肥大型心筋症患者112例（プラセボ群56例、マバカムテン群56例）
主な選択基準	<ul style="list-style-type: none"> ・ 18歳以上で体重が45kgを超える男女 ・ 2011年ACCF/AHAガイドラインの診断基準に基づき閉塞性肥大型心筋症（最大中隔壁厚が15mm以上又はHCMの家族歴がある場合は13mm以上）と診断され、侵襲的SRT治療に関する以下の基準を満たす患者 <ul style="list-style-type: none"> - 臨床基準：最適な薬物療法を受けたにもかかわらず、重度の呼吸困難又は胸痛が認められる（通常NYHA心機能分類Ⅲ度又はⅣ度）又は労作性失神若しくは失神寸前の状態が認められる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、バルサルバ又は運動負荷後）LVOT圧較差が50mmHg以上で、15mm以上の中隔肥大を伴う患者 - 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
主な除外基準	<ul style="list-style-type: none"> ・ 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 ・ 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日以内にこれらの用量調節をした、又は投与16週までにレジメンの変更が予想される患者 ・ スクリーニング時に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 ・ SRTによる治療歴がある患者
試験方法	<p>本試験は二重盲検期（1日目～16週）、実薬投与期（16週～32週）及び長期継続投与期（32週～128週）の3期で構成された。</p> <p>本剤群では、マバカムテン1カプセル（2.5mg、5mg、10mg又は15mg）を1日1回32週間経口投与した。プラセボ群ではプラセボを1日1回16週間経口投与し、その後16週間は本剤に切り替え1日1回経口投与した。長期継続投与期では、本剤1日1回を最長128週まで継続投与した。</p> <p>本剤の開始用量は5mgとし、4週又は12週間の間隔で実施した心エコー検査の結果（バルサルバLVOT圧較差及びLVEF）に基づき、2.5～15mgの範囲で用量調節した。</p> <p>用量調節の評価時に、LVEFが30%超50%未満に低下していた場合に投与を一時中断した。また、本剤2.5mgの投与時にLVEFが50%未満となり投与を中断し2.5mgで再開したもののLVEFが再度50%未満に低下した場合またはLVEFが30%以下に低下した場合には投与中止と判断した。</p>
主要評価項目	<p>SRTの必要性（複合評価項目：以下のいずれかを満たす場合と定義）</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 投与16週後以前にSRTの実施が決定されること ・ 投与16週後時点においてACCF/AHAガイドライン（2011年）のSRTの適応となる基準に該当すること
副次評価項目	<ul style="list-style-type: none"> ・ ベースラインから投与16週後までの運動負荷後LVOT圧較差変化量 ・ 投与16週後にNYHA心機能分類がベースラインからⅠ度以上改善した患者の割合 ・ ベースラインから投与16週後までのKCCQ-23CSS変化量 ・ ベースラインから投与16週後までのNT-proBNP及び心筋トロポニンⅠ変化量

安 全 性 評 価 項 目	有害事象、重篤な有害事象、MACE（死亡、脳卒中、急性心筋梗塞、心不全による入院）などの心血管イベント、特に注目すべき有害事象〔症候性過量投与、LVEFの低下（30%以下）及び妊娠〕等																				
統 計 手 法	<p>有効性の結果は ITT 集団（ランダム化された全ての患者）を対象として示し、群間比較には推奨される SRT の種類（外科的中隔心筋切除術、ASA）及び NYHA 心機能分類（II 度、III 度～IV 度）で層別化した CMH 検定を用いることとした。</p> <p>16 週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。</p> <p>副次評価項目は、多重性の制御のため、上述の表に示した順で逐次的に検定した。運動負荷後 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 ANCOVA モデル、NT-proBNP、心筋トロポニン I 及び KCCQ-23 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、来院及び来院と本剤又はプラセボ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。NYHA 心機能分類が改善した患者の割合は、主要評価項目と同じ方法で解析した。</p> <p>安全性評価項目は、安全性解析対象集団（ランダム化され、本剤またはプラセボを 1 回以上投与された全ての患者）を用いて記述的に要約し、二重盲検期及び長期継続投与期に分けて結果を示した。</p>																				
結 果	<p>本剤群の全ての患者が 5mg で投与を開始した（二重盲検期）。16 週後時点で本剤の投与量は 10mg がもっとも多く（17 例、30.4%）、次いで 2.5mg 又は 5mg（各 12 例、21.4%）、15mg（10 例、17.9%）であった。</p> <p>本剤初回投与前 30 日間に前治療として β 遮断薬又は Ca 拮抗薬が投与されていた患者割合は、本剤群でそれぞれ 80.4%、28.6%であった。また、試験期間中に併用薬として β 遮断薬、Ca 拮抗薬又は Na 遮断薬が投与されていた患者割合は、本剤群でそれぞれ 80.4%、28.6%及び 25.0%であった。</p> <p>有効性 主要評価項目（二重盲検期） 投与 16 週時の複合エンドポイント-ITT</p> <table border="1" data-bbox="411 1346 1394 1854"> <thead> <tr> <th>評価項目</th> <th>本剤群 n=56</th> <th>プラセボ群 n=56</th> <th>プラセボとの差 (95%CI) ^b</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>主要評価項目^a, % (例数)</td> <td>17.9 (10)</td> <td>76.8 (43)</td> <td>58.93 (43.99, 73.87) p<0.0001^c</td> </tr> <tr> <td>投与 16 週後までに SRT 実施が決定された患者の 割合% (例数)</td> <td>3.6 (2)</td> <td>3.6 (2)</td> <td>—</td> </tr> <tr> <td>投与 16 週後時点において ACCF/AHAガイドラインの SRTの適応となる基準に 該当した患者の割合% (例数)</td> <td>14.3 (8)</td> <td>69.6 (39)</td> <td>—</td> </tr> <tr> <td>SRT適応基準の評価ができず、 SRT実施を決定しなかった 患者の割合% (例数)</td> <td>0</td> <td>3.6 (2)</td> <td>—</td> </tr> </tbody> </table> <p>a: 投与 16 週後より前の早期中止又は追跡不能等により主要評価項目が評価できなかった患者は、主要評価項目の要件（投与 16 週後時点において ACCF/AHA ガイドライン（2011 年）の SRT の適応となる基準に該当）を満たした患者として取り扱った。</p> <p>b: SRT の種類（中隔心筋切除術／経皮的の中隔心筋焼灼術）を層別因子とした Mantel-Haenszel 法</p> <p>c: SRT の種類（中隔心筋切除術／経皮的の中隔心筋焼灼術）を層別因子とした CMH 検定、有意水準 5%（両側）</p>	評価項目	本剤群 n=56	プラセボ群 n=56	プラセボとの差 (95%CI) ^b	主要評価項目 ^a , % (例数)	17.9 (10)	76.8 (43)	58.93 (43.99, 73.87) p<0.0001 ^c	投与 16 週後までに SRT 実施が決定された患者の 割合% (例数)	3.6 (2)	3.6 (2)	—	投与 16 週後時点において ACCF/AHAガイドラインの SRTの適応となる基準に 該当した患者の割合% (例数)	14.3 (8)	69.6 (39)	—	SRT適応基準の評価ができず、 SRT実施を決定しなかった 患者の割合% (例数)	0	3.6 (2)	—
評価項目	本剤群 n=56	プラセボ群 n=56	プラセボとの差 (95%CI) ^b																		
主要評価項目 ^a , % (例数)	17.9 (10)	76.8 (43)	58.93 (43.99, 73.87) p<0.0001 ^c																		
投与 16 週後までに SRT 実施が決定された患者の 割合% (例数)	3.6 (2)	3.6 (2)	—																		
投与 16 週後時点において ACCF/AHAガイドラインの SRTの適応となる基準に 該当した患者の割合% (例数)	14.3 (8)	69.6 (39)	—																		
SRT適応基準の評価ができず、 SRT実施を決定しなかった 患者の割合% (例数)	0	3.6 (2)	—																		

副次評価項目			
副次評価項目の結果要約-ITT			
評価項目	本剤群 n=55	プラセボ群 n=53	プラセボとの差 (95%CI)
投与16週後にNYHA心機能分類がベースラインから1度以上改善した例数 ^a , n (%)	35 (62.5)	12 (21.4)	41.07 (24.48, 57.66)
ベースラインから投与16週後までの運動負荷後LVOT圧較差変化量 (mmHg) ^b , 平均値 (SD)	-39.1 (36.51)	-1.8 (28.82)	-37.2 (-48.08, -26.24)
ベースラインから投与16週後までのKCCQ-23 CSS変化量 ^b , 平均値 (SD)	10.4 (16.06)	1.8 (12.01)	9.45 (4.868, 14.041)
ベースラインから投与16週後までのNT-proBNPの変化量, 幾何平均比 (%CV) ^b	0.35 (83.677)	1.13 (57.809)	0.33 (0.266, 0.421)
ベースラインから投与16週後までの心筋トロポニンIの変化量, 幾何平均比 (%CV) ^b	0.50 (100.992)	1.03 (85.716)	0.53 (0.406, 0.700)

a: 投与16週のデータが欠測の場合は、改善しなかったものとして扱った。
b: 欠測値はプラセボに基づく多重補完法で扱った。

安全性

二重盲検期

二重盲検期における副作用発現頻度は本剤群 16.1% (9/56 例)、プラセボ群 16.4% (9/55 例) であった。2%以上に認められた主な副作用は、本剤群では悪心、疲労、駆出率減少 (各 3.6%)、プラセボ群では頭痛 (3.6%) であった。

いずれの投与群でも MACE 並びに特に注目すべき有害事象は認められなかった。心房細動は本剤群の 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。16 週時に本剤群 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。LVEF 30%以下への低下による投与中止は認められなかった。

本試験のいずれの群においても、投与中止に至った有害事象、死亡は認められなかった。

長期継続投与期 (中間解析時)

中間解析は、プラセボに対する本剤の有効性及び安全性を評価するため、最初の 50 例が投与 16 週に来院を完了した時点又は投与 16 週以前に試験を中止した時点で実施した。本剤を投与された患者の長期投与時 (本剤群の二重盲検期を含む) の副作用発現頻度は、15.7% (17/108 例) [本剤継続例 17.9% (10/56 例)、本剤移行例 13.5% (7/52 例)] であった (中間解析時)。主な副作用は、駆出率減少 4.6% (5/108 例)、疲労、労作性呼吸困難 各 3.7% (4/108 例)、心房細動、悪心、末梢性浮腫、筋力低下、平衡障害、浮動性めまい、呼吸困難 各 1.9% (2/108 例) であった。症候性過量投与及び妊娠は認められなかった。

実薬投与期に本剤継続例の 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。投与中止に至った有害事象は本剤移行例 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、本剤との関連ありと判断された。本剤移行例の 1 例で死亡 (心突然死) が認められ、本剤との関連ありと判定された。

承認された**用法及び用量**：通常、成人にはマバカムテンとして2.5mgを1日1回経口投与から開始し、患者の状態に応じて適宜増減する。ただし、最大投与量は1回15mgとする。

用法及び用量に関連する注意 (抜粋)：7.2 開始用量は1日1回2.5mgとし、投与量調節時は下表を参考に1段階ずつ増量又は減量を行うこと。ただし、最小投与量は1日1回1mg、最大投与量は1日1回15mgとすること。

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

2) 安全性試験

海外第Ⅱ/Ⅲ相試験（MYK-461-007 試験/MAVA-LTE 試験）（海外データ）^{27),28)}

目的：閉塞性肥大型心筋症患者を対象とした海外第Ⅲ相試験（MYK-461-005）又は非閉塞性肥大型心筋症患者を対象とした海外第Ⅱ相試験（MYK-461-006）のいずれかに登録された HCM 患者を対象に、本剤長期継続投与の長期安全性と忍容性を評価する。なお本項目では、承認された適応症である閉塞性肥大型心筋症患者を対象とした海外第Ⅲ相試験（MYK-461-005）の移行例を組み入れた EXPLORER-LTE コホートの試験について記載する。

試験デザイン	多施設共同、用量盲検、継続投与試験
対象	海外第Ⅲ相試験（MYK-461-005）を完了した閉塞性肥大型心筋症患者 231 例
主な選択基準	<ul style="list-style-type: none"> ・ 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（MYK-461-005 試験）の治験終了時来院を完了している ・ スクリーニング時点又は 1 日目（本剤投与前）の体重が 45kg を超える ・ 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
主な除外基準	<ul style="list-style-type: none"> ・ 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 ・ 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、又は試験期間中にこれらの薬剤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
試験方法	<p>本剤（マバカムテン 1 カプセル：2.5mg、5mg、10mg 又は 15mg）を 1 日 1 回 252 週間経口投与することとした。</p> <p>開始用量は親試験における投与量や本剤投与中止/終了時の血漿中薬物トラフ濃度に基づき、2.5mg 又は 5mg とした。治験実施医療機関の心エコー検査によるバルサルバ LVOT 圧較差及び安静時 LVEF に基づく基準に従って用量調節した。</p> <p>安静時 LVEF が 50%未満に低下した場合、本剤の投与を一時中断し、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 2.5mg を投与中に減量が必要となった場合、本剤の投与を永続的に中止した。</p>
主要評価項目	<ul style="list-style-type: none"> ・ 以下項目の発現割合 MACE（心血管死、脳卒中、急性心筋梗塞）、入院、心不全イベント、心房細動及び心房粗動、ICD 治療及び蘇生された心停止、心室性頻脈性不整脈、QT 間隔延長に関連する可能性のある有害事象 ・ 有害事象、重篤な有害事象、臨床検査値異常等
副次評価項目	<ul style="list-style-type: none"> ・ 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 ・ 安静時及びバルサルバ LVOT 圧較差のベースラインからの変化量
結果	<p>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 156 週、99 例が 180 週、28 例が 204 週の来院を実施した。EXPLORER-LTE コホートの全ての患者が 5mg で本剤の投与を開始し、規定された用量調節基準（心エコー検査で判定されたバルサルバ LVOT 圧較差 30mmHg 以下）に従って、4 週時に 108 例（47.0%）が 5mg から 2.5mg に減量した。8 週時に 91 例（39.6%）が 10mg に増量し、12 週時に 42 例（18.4%）が 15mg に増量した。</p>

安全性

解析時（データカットオフ時点）：ITT 集団として 231 例

主要評価項目

試験期間中、副作用は 54 例（23.4%）に 128 件報告された。最も多く認められた副作用は、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。

心血管関連の臨床的に注目すべき副作用は 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。本剤との関連ありと判定された MACE は認められなかった。

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。

試験期間中の有害事象発現頻度は、98.7%（228/231 例）であった。主な有害事象は COVID-19（92 例、39.8%）、浮動性めまい（41 例、17.7%）、上咽頭炎及び高血圧（36 例、15.6%）などであった。重篤な有害事象は 63 例（27.3%）に認められ、そのうち心臓関連は 24 例（10.4%）で、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%）などであった。

データカットオフ日時点で、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患者は 20 例（8.7%）であった。これら 20 例のうち、5 例が本剤の投与を中止し、14 例が投与中断後、減量して再開した。残りの 1 例は、LVEF が 50%未満に低下した際、既に投与を中止していた。

本剤の投与中止に至った有害事象は 13 例（5.6%）に認められ、2 例以上に認められた主な事象は駆出率減少（3 例、1.3%）、急性心筋梗塞（2 例、0.9%）であった。死亡は 5 例（2.2%）に報告され、いずれも本剤との関連なしと判定された。その内訳は急性心筋梗塞、心停止、脳出血、細菌性心内膜炎が各 1 例、複数の有害事象（胆管拡張、胆管炎、急性胆嚢炎及び肝転移）1 例であった。

有効性

副次評価項目

ベースラインの安静時 LVEF [平均値 (SD)] は、74.0 (5.8) %であった。

安静時 LVEF（中央判定機関評価）は投与 4 週時で 70.0 (6.9) %に低下したが、投与開始後のいずれの時点でも 63%以上を維持し、最も低下した 180 週時 (n=93) の 63.9 (7.2) %を含め、いずれの評価時点でも 50%を下回ることにはなかった。

ベースラインから投与 180 週時までの $E/e'_{lateral}$ 及び E/e'_{septal} （各 n=88）の変化量 [平均値 (SD)] はそれぞれ -5.09 (6.60) cm/秒、-5.345 (7.580) cm/秒であり、いずれもベースラインから低下していた。

ベースラインの NYHA 心機能分類は、II 度が 64.9%、III 度が 29.0%であり、本剤投与 12 週時で過半数（58.5%）が I 度以上改善した。48 週以降もその改善は維持されており、180 週 (n=95) で NYHA 心機能分類がベースラインから I 度改善した患者は 67.4%、II 度改善した患者は 10.5%であった。一方、180 週で悪化した患者数は I 度悪化の 1 例であった。

ベースラインの NT-proBNP 中央値（四分位範囲）は 766.0 (323.0, 1593.0) ng/L であった。投与開始後、NT-proBNP は投与 4 週の時点で低下し、180 週までその低下が維持された。ベースラインからの変化量の中央値（四分位範囲）は、投与 4 週時 (n=217) で -407.0 (-1073.0, -162.0) ng/L、投与 36 週時 (n=218) で -487.0 (-1137.0, -149.0) ng/L、投与 180 週時 (n=88) で -562.0 (-1162.5, -209.0) ng/L であった。

ベースラインの安静時 LVOT 圧較差 [平均値 (SD)] は、48.3 (32.0) mmHg であり、本剤投与後 4 週時に速やかな低下 [22.5 (20.3) mmHg] を示した後、ベースラインからの変化量は、投与 180 週 (n=94) で -40.3 (32.7) mmHg と、低下が維持された。

ベースラインのバルサルバ LVOT 圧較差 [平均値 (SD)] は、69.0 (33.2) mmHg であり、本剤投与後 4 週時に速やかな低下 [39.6 (29.4) mmHg] を示した後、ベースラインからの変化量は、投与 180 週 (n=93) で -55.3 (33.7) mmHg と、低下が維持された。

承認された**用法及び用量**：通常、成人にはマバカムテンとして 2.5mg を 1 日 1 回経口投与から開始し、患者の状態に応じて適宜増減する。ただし、最大投与量は 1 回 15mg とする。

用法及び用量に関連する注意（抜粋）：7.2 開始用量は 1 日 1 回 2.5mg とし、投与量調節時は下表を参考に 1 段階ずつ増量又は減量を行うこと。ただし、最小投与量は 1 日 1 回 1mg、最大投与量は 1 日 1 回 15mg とすること。

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

海外第Ⅱ相試験（MYK-461-008/PIIONEER-OLE 試験）（海外データ）²⁹⁾

目的：閉塞性肥大型心筋症患者を対象に、本剤長期継続投与の長期安全性及び忍容性を評価する。

試験デザイン	多施設共同、非盲検、継続投与試験
対象	海外第Ⅱ相試験（MYK-461-004）を完了した閉塞性肥大型心筋症患者 13 例
主な選択基準	<ul style="list-style-type: none"> ・ MYK-461-004 試験を完了した患者 ・ スクリーニング時点の体重が 45kg を超えており、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 ・ スクリーニング時点の臨床検査値が基準範囲外の場合、以下の基準をすべて満たす患者 <ul style="list-style-type: none"> - 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 - 体表面積補正した推算糸球体濾過量（eGFR）が 30mL/min/1.73m² 以上 ・ 妊娠中又は授乳中ではなく、スクリーニング時から本剤の最終投与 3 ヶ月後まで効果の高い避妊法を使用することに同意した女性患者
主な除外基準	<ul style="list-style-type: none"> ・ QTcF 間隔が 500ms を超える、又は治験担当医師が患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が認められる患者 ・ MYK-461-004 試験への登録以降に以下の疾患を発症した患者 <ul style="list-style-type: none"> - 閉塞性冠動脈疾患又は既知の中等度若しくは重度の大動脈弁狭窄症 - 患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された急性又は重篤な併存疾患 - 臨床的に重大な悪性腫瘍
試験方法	<p>本剤（マバカムテン 1 カプセル：5mg、10mg 又は 15mg）を 1 日 1 回、最長 156 週間経口投与とした。</p> <p>開始用量は 5mg とし、血漿中濃度を 250～500ng/mL に維持することを目標に、各患者の心エコー検査（LVOT 圧較差及び LVEF）、QTcF 間隔及び血漿中薬物濃度に基づく基準に従って用量調節した。</p> <p>以下のいずれかの基準に該当した場合、本剤の投与を一時中断した。</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 安静時 LVEF が 45% 未満 ・ 血漿中薬物トラフ濃度が 1000ng/mL 以上 ・ QTcF 延長 <p>収縮機能障害に関連する心不全又は SRT の実施のいずれかに該当した場合、本剤の投与を永続的に中止した。</p>
主要評価項目	<ul style="list-style-type: none"> ・ 有害事象、重篤な有害事象 ・ 以下の有害事象の発現割合： <ul style="list-style-type: none"> 心血管死、突然死、心血管イベントによる入院、収縮機能障害による心不全（LVEF50% 未満の症候性心不全）、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
副次評価項目	<ul style="list-style-type: none"> ・ 安静時、バルサルバ及び運動負荷後 LVOT 圧較差の実測値及びベースラインからの変化量 ・ NYHA 心機能分類の経時的変化 ・ KCCQ スコアの測定値及びベースラインからの変化量 ・ NT-proBNP 濃度の経時的変化 ・ SRT 実施頻度

結 果	<p>全ての患者が 5mg で本剤の投与を開始した。事前に設定した目標用量に基づき、6 週時に 6 例が 10mg に、3 例が 15mg に増量した。</p> <p>安全性 主要評価項目</p> <p>試験期間中の副作用発現頻度は、23.1% (3/13 例) であり、その内訳は疲労、浮動性めまい、労作性めまい、嗜眠及び呼吸困難であった。重篤な副作用は認められなかった。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。</p> <p>試験期間中の有害事象の発現頻度は 100% (13/13 例) であった。主な有害事象は疲労、上咽頭炎及び上気道感染 [それぞれ 30.8% (各 4 例)]、体位性めまい及び呼吸困難 [それぞれ 23.1% (各 3 例)] などであった。重篤な有害事象の発現頻度は 23.1% (3 例) に 4 件であり、その内訳は腰椎骨折、脊椎圧迫骨折、胆管細胞癌、腰髄神経根障害であった。事前に規定した本剤の投与中断基準に該当した患者はいなかった。また、本試験において、投与中止に至った副作用、死亡は認められなかった。</p> <p>有効性 副次評価項目</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>評価項目</th> <th>ベースライン値 平均 (SD)</th> <th>ベースラインからの変化量 平均 (SD)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>安静時LVOT圧較差、mmHg</td> <td>67.3 (42.8)</td> <td>120週時 (n=12) : -57.5 (46.1)</td> </tr> <tr> <td>バルサルバLVOT圧較差、mmHg</td> <td>90.0 (30.7)</td> <td>120週時 (n=12) : -69.0 (35.8)</td> </tr> <tr> <td>運動負荷後LVOT最圧較差、mmHg</td> <td>127.5 (33.4)</td> <td>156週時 (n=9) : -92.8 (41.3)</td> </tr> </tbody> </table> <p>ベースラインの NYHA 心機能分類は、II 度が 92.3%、III 度が 7.7% であり、I 度以上改善した患者は投与 8 週時で約半数 (46.2%) であった。96 週 (n=12) でベースラインから I 度改善した患者は 9 例 (69.2%)、II 度改善した患者は 1 例 (7.7%) であり、過半数以上で臨床症状の改善が維持された。</p> <p>ベースラインの KCCQ-23 CSS [平均値 (SD)] は 75.7 (17.4) であり、投与 4 週時 (初回評価日) で 82.5 (16.1) に増加し、8 週時で 87.2 (12.0) にさらに増加した。ベースラインからの変化量 [平均値 (SD)] は投与 8 週時で 11.5 (15.5) と臨床的に意味のある差 (10) を上回った。96 週 (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、患者評価に基づく健康状態の改善が 2 年間の本剤投与で継続された。</p> <p>NT-proBNP [中央値 (四分位範囲)] はベースラインの 594.0 (110, 7736) ng/L から 4 週時の 113.0 (17, 2515) ng/L に速やかに低下し、この低下は少なくとも 96 週まで維持された。96 週時の 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。また、本試験の観察期間中に SRT を受けた患者はいなかった。</p>	評価項目	ベースライン値 平均 (SD)	ベースラインからの変化量 平均 (SD)	安静時LVOT圧較差、mmHg	67.3 (42.8)	120週時 (n=12) : -57.5 (46.1)	バルサルバLVOT圧較差、mmHg	90.0 (30.7)	120週時 (n=12) : -69.0 (35.8)	運動負荷後LVOT最圧較差、mmHg	127.5 (33.4)	156週時 (n=9) : -92.8 (41.3)
評価項目	ベースライン値 平均 (SD)	ベースラインからの変化量 平均 (SD)											
安静時LVOT圧較差、mmHg	67.3 (42.8)	120週時 (n=12) : -57.5 (46.1)											
バルサルバLVOT圧較差、mmHg	90.0 (30.7)	120週時 (n=12) : -69.0 (35.8)											
運動負荷後LVOT最圧較差、mmHg	127.5 (33.4)	156週時 (n=9) : -92.8 (41.3)											

承認された**用法及び用量**：通常、成人にはマバカムテンとして2.5mgを1日1回経口投与から開始し、患者の状態に応じて適宜増減する。ただし、最大投与量は1回15mgとする。

用法及び用量に関連する注意 (抜粋)：7.2 開始用量は1日1回2.5mgとし、投与量調節時は下表を参考に1段階ずつ増量又は減量を行うこと。ただし、最小投与量は1日1回1mg、最大投与量は1日1回15mgとすること。

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

(5) 患者・病態別試験

該当資料なし

(6) 治療的使用

**1) 使用成績調査（一般使用成績調査、特定使用成績調査、使用成績比較調査）、
製造販売後データベース調査、製造販売後臨床試験の内容**

長期使用に関する特定使用成績調査（実施計画中）：

症候性の閉塞性肥大型心筋症患者を対象とし、製造販売後の使用実態下での長期使用における本剤の安全性及び有効性を検討する。

2) 承認条件として実施予定の内容又は実施した調査・試験の概要

該当しない。

(7) その他

該当しない

VI. 薬効薬理に関する項目

1. 薬理的に関連ある化合物又は化合物群

なし

2. 薬理作用

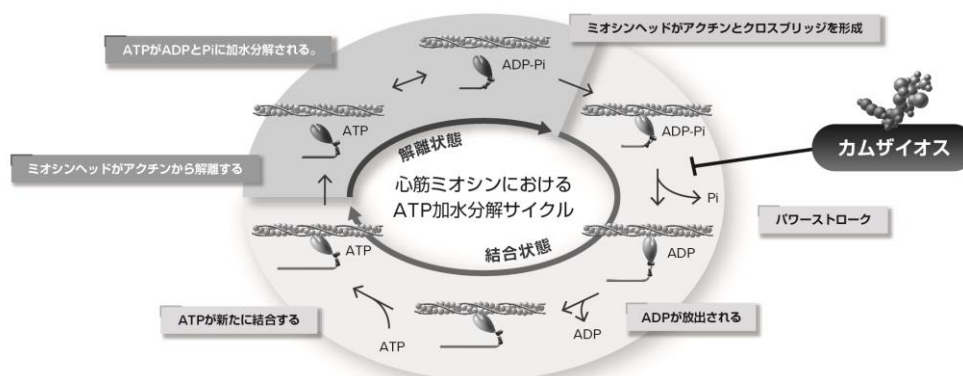
(1) 作用部位・作用機序

肥大型心筋症（HCM）は左室の肥大、拡張障害及び収縮の亢進を特徴とする原発性の心筋疾患であり、一般的に心筋の基本的な収縮装置であるサルコメアの疾患と考えられている¹⁾。

心筋サルコメアはミオシン複合体を主要成分とするミオシンフィラメント及びアクチンを主要成分とするアクチンフィラメントから構成される。心筋ミオシン複合体は、アデノシン三リン酸（ATP）の加水分解酵素活性を有するミオシン重鎖を含み、ATP 加水分解サイクルを介してサルコメアを収縮させ、力を発生させる^{1) ,5)}。ATP 加水分解サイクルでは、ATP がミオシン頭部（ミオシンヘッド）に結合するとアデノシン二リン酸（ADP）と無機リン酸（Pi）に加水分解される。Pi が放出されるとミオシンヘッドがアクチンに強く結合してクロスブリッジを形成し、アクチンフィラメントを牽引するパワーstrokeが生じて力を発生する。Pi は心筋の収縮の重要な決定因子である^{5) ,30)}。また、ATP 加水分解サイクルにおいてミオシンヘッドに ADP 及び Pi が結合した状態は、ATP 加水分解サイクルの進行が速く、パワーstrokeの段階へと容易に進行できる状態であり、disordered relaxed (DRX) 状態と呼ばれる。DRX 状態の一部は構造の変化を伴って、ATP 加水分解サイクルの進行が遅く、パワーstrokeへと容易に進行できないsuper relaxed (SRX)⁵⁾ 状態に移行することが知られている^{5) ,31)}。HCM のサルコメアでは、過剰な数のミオシンがクロスブリッジを形成する（動員される）ことにより、心筋の過収縮が生じると考えられている¹⁾。

本剤は心筋ミオシン選択的かつ可逆的なアロステリック阻害剤である。本剤は、ミオシンヘッドからの Pi 放出の抑制及び SRX 状態のミオシンヘッドの増加を介して ATP 加水分解サイクルを阻害することにより、肥大型心筋症における左室での心筋の過収縮を抑制し、閉塞性肥大型心筋症患者における拡張機能障害や LVOT 狭窄を改善する。

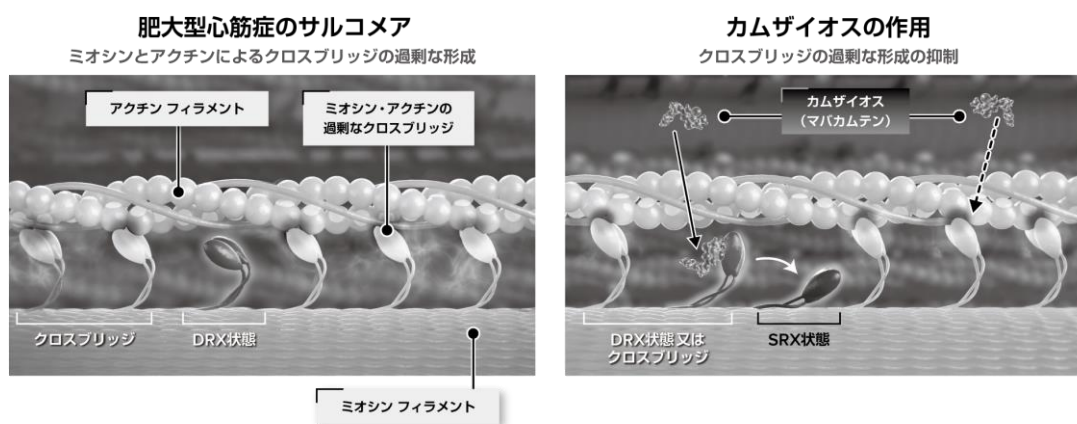
図VI-1 ATP 加水分解サイクルにおけるマバカムテンの作用^{5) ,30)}



Barrick SK, et al : J Biol chem. 2021 ; 297 : 101297.より作図

[Figure ([https://www.jbc.org/article/S0021-9258\(21\)01103-0/fulltext](https://www.jbc.org/article/S0021-9258(21)01103-0/fulltext))/CCBY]

図VI-2 肥大型心筋症の心筋サルコメアにおけるミオシンフィラメントとアクチンフィラメントによるクロスブリッジの過剰な形成とカムザイオスの作用



(2) 薬効を裏付ける試験成績

1) 精製ウシ心筋ミオシンにおける Pi 放出に対する作用 (*in vitro*)³²⁾

マバカムテンは、精製ウシ心筋ミオシンヘッドにおいて ATP 加水分解サイクルの律速段階の一つである Pi 放出の速度を $0.46 \pm 0.15 \mu\text{M}$ の 50% 阻害濃度 (IC_{50}) [平均値 ± 標準誤差 (SEM)] で阻害した ($n=3$)。

【方法】

精製ウシ心筋ミオシンヘッドにおいて、蛍光標識 Pi 結合タンパク質を用いて、Pi 放出速度を測定した。

2) ヒト心筋線維における SRX への影響 (*in vitro*)³³⁾

マバカムテンは野生型ヒト心筋線維における SRX 状態の割合を $25 \pm 2\%$ から $46 \pm 3\%$ に増加させた ($p \leq 0.0001$)。また、HCM 患者から摘出したヒト心筋線維 (MYH7 R663H 変異型) における SRX 状態の割合は媒体では $18 \pm 4\%$ であったが、マバカムテンにより $40 \pm 8\%$ ($p \leq 0.05$) に回復した。

【方法】

非損傷ドナー心臓 (野生型) ($n=9$) 又は HCM 患者 (MYH7 R663H 変異型) ($n=4$) から採取したヒト心筋組織由来の心筋線維を媒体又は $50 \mu\text{M}$ のマバカムテンで処理して蛍光色素 2' (or 3')-O-(N-ethylanthraniloyl) (mant) 標識-ヌクレオチド放出解析にて SRX 状態の割合への影響を評価した。

3) ヒト心筋ミオシンにおける ATP 加水分解サイクルに対する作用 (*in vitro*)³²⁾

マバカムテンは、遺伝子組換えミオシンヘッド単独の系、アクトミオシン系 (遺伝子組換えミオシンヘッド及びアクチン)、アクトミオシン及び制御因子からなる系 (遺伝子組換えミオシンヘッド、アクチン、Tn 及びトロポミオシン) 並びに除膜した筋原線維系において、野生型のヒト心筋ミオシンでの ATP 加水分解サイクルを $0.52 \sim 0.73 \mu\text{M}$ の 50% 阻害濃度 (IC_{50}) で阻害した。

ミオシン重鎖 (MYH7) に HCM の病因性変異 (R403Q、R453C、R719W、R723G、G741R) を有するヒト心筋ミオシンにおいてもアクトミオシン系での同サイクルを $0.65 \sim 1.31 \mu\text{M}$ の IC_{50} で阻害した。

表VI-1 野生型及び HCM 病因性変異型のヒト心筋ミオシンでの ATP 加水分解サイクルに対するマバカムテンの阻害活性

野生型、変異型ヒトミオシン (MYH7)	IC ₅₀ 値 ± SD (μ M)
野生型	0.91 ± 0.05
R403Q	0.71 ± 0.01
R453C	1.02 ± 0.02
R719W	1.31 ± 0.51
R723G	1.04 ± 0.06
G741R	0.65 ± 0.03

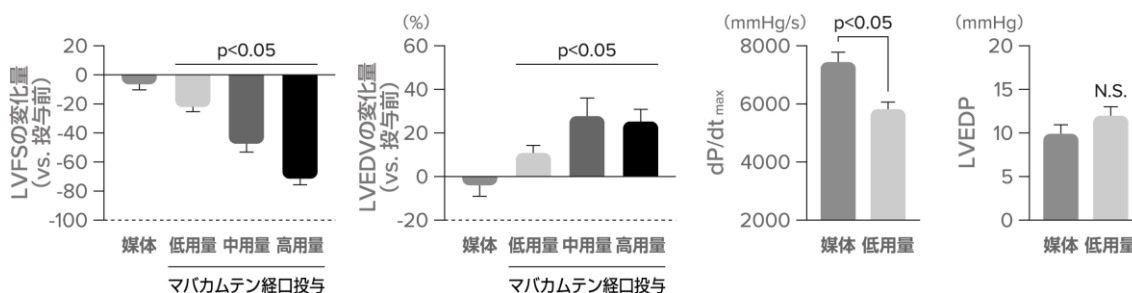
【方法】

ヒト心筋由来の精製又は遺伝子組換えミオシンヘッド単独の系、アクトミオシン系（精製又は遺伝子組換えミオシンヘッド及びアクチン）、アクトミオシン及び制御因子からなる系（精製又は遺伝子組換えミオシンヘッド、アクチン、Tn 及びトロポミオシン）並びに除膜した筋原線維系において、ADP 依存性の酵素を使用して ADP の生成から ATP 加水分解サイクルの進行速度を測定し、定常状態における ATP 加水分解サイクルに対するマバカムテンの作用を評価した (n ≥ 3)。

4) 麻酔正常ラットにおける心機能及び血行動態への影響 (*in vivo*)³⁴⁾

マバカムテン投与により、心エコー検査での心拍数 (HR) は顕著に変化しなかった (マバカムテン投与群で投与前と比較して +5 ± 2 ~ +16 ± 3% vs 媒体投与群で +3 ± 3%)。また、左室短縮率 (LVFS) は用量依存的に低下し、左室拡張末期容積 (LVEDV) はいずれの用量でも増加した。カテーテルを用いた侵襲的な左室血行動態の評価では、媒体対照群と比較して最大圧立ち上がり速度 (dP/dt_{max}) が顕著に低下しているにもかかわらず、左室拡張末期圧 (LVEDP) は変化しなかった (図参照)。

図VI-3 麻酔ラットにおける心機能 (心エコー) 及び左室血行動態 (カテーテル) の評価



平均値 ± 標準誤差 (SEM)

事後検定を伴う一元配置分散分析又は対応のない t 検定

N.S.: not significant

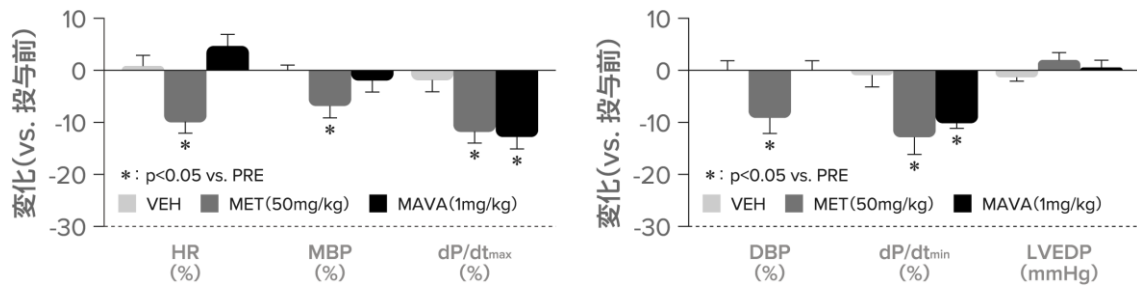
【方法】

麻酔雄性正常ラット (SD: Sprague Dawley) に媒体 (n=8) 又はマバカムテン [低用量: 1 又は 2mg/kg (各 n=7 又は 5)、中用量: 4mg/kg (n=7) 及び高用量: 8 又は 10mg/kg (各 n=6 又は 7)] を単回経口投与し、心エコー検査にて投与前及び投与 3 時間後の心機能 (心拍数、LVFS、LVEDV) を測定した。また麻酔雄性正常ラットに媒体 (n=7) 又はマバカムテン [低用量: 1 又は 2mg/kg (各 n=8)] を単回経口投与し、カテーテルを用いて侵襲的に左室血行動態 (dP/dt_{max}、LVEDP) を評価した。

5) 覚醒正常ラットにおける全身及び左室血行動態への影響 (*in vivo*)³⁴⁾

マバカムテン投与により、dP/dt_{max} 及び最高圧下降速度 (dP/dt_{min}) は抑制されたものの、LVEDP、HR、拡張期血圧 (DBP)、平均血圧 (MBP) は変動しなかった。一方、心臓選択的 β 遮断薬であるメトプロロール*投与では dP/dt_{max} が抑制され、MBP 及び HR も低下した。

図VI-4 覚醒ラットにおける全身及び左室血行動態の評価



平均値 ± SEM

事後検定を伴う二元配置分散分析

VEH：媒体、MET：メトプロロール、MAVA：マバカムテン

【方法】

テレメトリー機器を装着した覚醒雄性正常ラット (SD) に媒体 (n=11) 又はマバカムテン [1 又は 2mg/kg (それぞれ n=6 又は 5)]、若しくはβ遮断薬メトプロロール 50mg/kg (n=6) を単回経口投与し、全身及び左室血行動態に及ぼす影響を評価した。

※：本邦におけるメトプロロールの適応は、「軽症～中等症の本態性高血圧症/狭心症/頻脈性不整脈」(2025年3月現在)であり、本剤の「閉塞性肥大型心筋症」とは異なる

6) 覚醒正常イヌにおける左室圧及び容積並びに全身血行動態への影響 (*in vivo*)³⁴⁾

マバカムテン投与により、LVEFのほか、負荷に依存しない指標である前負荷動員一回仕事量 (PRSW)、dP/dt_{max} 推定収縮最大速度 (V_{max})、収縮末期エラストランス (Ees) が低下し、顕著な収縮機能の低下が示された。また左室収縮末期容積 (LVESV) は増加し、左室収縮末期圧 (LVESP) 及び心拍出量 (CO) は変化しなかった。拡張期では LVEDV が増加して顕著な前負荷の増加が示されたが、LVEDP 及び拡張末期エラストランス (Eed) の推定値は変化しなかった。マバカムテン投与により MBP は変動せず全身血行動態に顕著な作用を及ぼさないことが示されたが、脈圧は低下した。

β遮断薬メトプロロールの単回経口投与により、マバカムテン投与と同程度に PRSW の低下を誘導した集団では、LVEDV のわずかな増加に加え、Eed 及び LVEDP の統計学的有意な増加がみられた。

表VI-2 テレメトリー機器を装着した覚醒正常イヌの血行動態及び左室機能における
マバカムテン及びメトプロロールの単回経口投与による作用

	マバカムテン (1.5mg/kg, n=8)			メトプロロール (2mg/kg, n=6)		
	投与前	投与後	変化量	投与前	投与後	変化量
MBP (mmHg)	107±6	109±5	+3±4%	103±6	99±5	-4±1% ↓
PP (mmHg)	43±3	31±3	-27±4% ↓	39±4	36±4	-8±4%
LVEDP (mmHg)	6±1	7±1	+1±1	6±0	10±1	+4±1 ↑
LVESP (mmHg)	122±6	114±8	-6±3%	115±6	111±5	-3±1%
dP/dt _{max} (mmHg/s)	3190±231	2342±282	-28±3% ↓	3088±391	2345±189	-22±4% ↓
dP/dt _{min} (mmHg/s)	-2944±202	-2297±275	-24±5% ↓	-2976±229	-2661±189	-10±1% ↓
V _{max} (s ⁻¹)	61±5	52±4	-13±5% ↓	58±2	47±1	-18±3% ↓
tau _{1/2} (ms)	19.2±1.2	24.6±1.3	+30±5% ↑	17.1±0.8	20.2±0.9	+19±4% ↑
LVEDV (mL)	27.0±0.7	30.8±0.8	+14±2% ↑	27.7±0.4	28.7±0.4	+3±1% ↑
LVESV (mL)	9.3±0.7	16.4±1.2	+79±14% ↑	9.5±1.2	12.5±1.2	+35±8% ↑
LVEF (%)	66±2	47±3	-28±5% ↓	66±4	56±4	-14±2% ↓
CO (L/min)	1.7±0.1	1.7±0.1	+3±7%	2.0±0.1	1.5±0.0	-25±3% ↓
Ea (mmHg/mL)	6.0±0.3	7.6±0.4	+28±10% ↑	5.7±0.4	6.3±0.4	+9±3% ↑
Ees (mmHg/mL)	9.8±0.8	6.6±0.6	-32±4% ↓	9.4±0.2	6.4±0.4	-32±4% ↓
Eed (mmHg/mL)	2.0±0.2	2.2±0.3	+12±4%	1.8±0.1	2.5±0.1	+37±5% ↑
PRSW (mmHg)	98±7	64±5	-35±2% ↓	101±2	69±3	-31±4% ↓

↑ ↓ : p<0.05 (vs. 投与前、対応のない t 検定)

平均値 ± SEM

PP : 脈圧、tau : 左室圧減衰の時定数、Ea : 動脈エラストランス

【方法】

テレメトリー機器を装着した覚醒雄性正常イヌ（ビーグル）にマバカムテン [1.5mg/kg (n=8)]、メトプロロール 2mg/kg (n=6) のいずれかを単回経口投与し、左室圧及び容積を評価した。

※ : 本邦におけるメトプロロールの適応は、「軽症～中等症の本態性高血圧症/狭心症/頻脈性不整脈」(2025年3月現在)であり、本剤の「閉塞性肥大型心筋症」とは異なる

7) 覚醒正常イヌでの心筋の収縮機能抑制における作用機序 (*in vivo*)³⁴⁾

マバカムテンの経口投与により、収縮機能の指標である LVEF 及び CO は、投与前値と比較して低下した。収縮速度に関連する指標である dP/dt_{max} も低下し、前駆出期 (CT) も延長した。また、変力性に関連する指標である Ees 及び PRSW もマバカムテンの経口投与により低下した。

マバカムテンの単回静脈内投与によっても、投与 1 時間後に投与前値と比較して、LVEF の低下に伴う dP/dt_{max} の低下がみられた。

表VI-3 覚醒正常イヌにおけるマバカムテンの単回投与による心機能、収縮速度及び変力性の変化

心臓に対する作用		1.5mg/kg経口投与 (投与3時間後) (n=16)	1.2mg/kg静脈内投与 (投与1時間後) (n=4)
心機能	LVEF	-35±4% ↓	-20±2% ↓
	CO	-6±7%	-6±6%
収縮速度	dP/dt _{max}	-27±2% ↓	-25±2% ↓
	CT	+25±3% ↑	適用なし
変力性	Ees	-31±3% ↓	適用なし
	PRSW	-33±2% ↓	適用なし

↑ ↓ : p < 0.05 (vs. 投与前、対応のない t 検定)

平均値 ± SEM

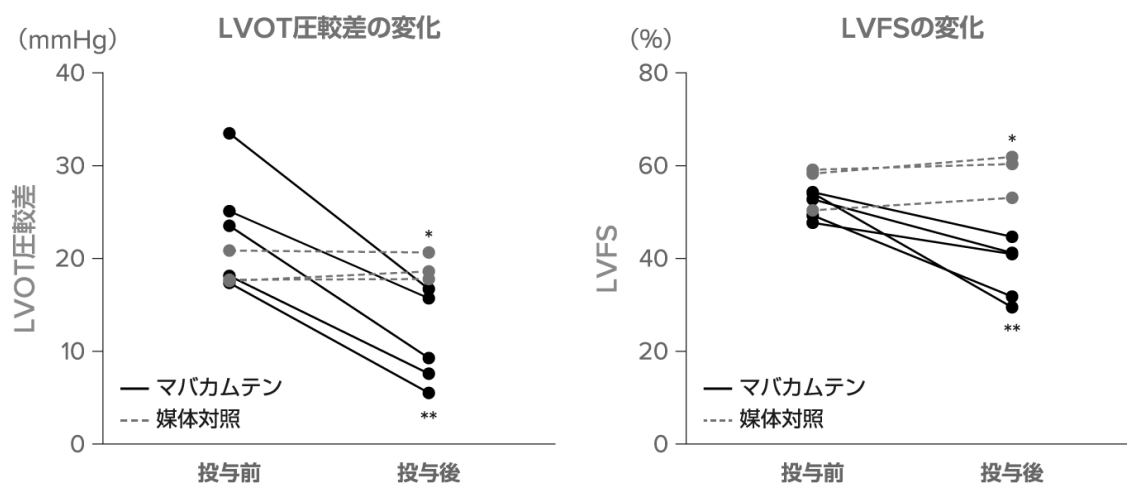
【方法】

テレメトリー機器を装着した雄性覚醒正常イヌ（ビーグル）に、マバカムテン [1.5mg/kg (n=8)] を単回経口投与した。また、β遮断薬又はL型カルシウムチャネル拮抗薬の反復投与により軽度の心抑制を誘発させテレメトリー機器を装着した雄性覚醒正常イヌ(各 n=4)にもマバカムテンを同用量で単回経口投与した。これらの試験のデータを統合し(計 n=16)、心機能、収縮速度及び変力性を評価した。また、マバカムテン [1.2 mg/kg (n=4)] を単回静脈内投与し、心機能及び収縮速度を評価した。

8) HCM 自然発生モデルネコにおける LVOT 圧較差に対する作用 (*in vivo*)^{35), 36)}

マバカムテンの静脈内投与により、LVFS 及び LVOT 圧較差はいずれも曝露量依存的かつ統計学的有意に低下し、僧帽弁の収縮期前方運動が抑制された。

図VI-5 HCM 自然発生モデルネコにおけるマバカムテンによる作用



左 : *p=0.038 (vs 媒体対照群)、対応のない t 検定 ; **p=0.0007 (vs 投与前)、対応のある t 検定

右 : *p=0.03 (vs 媒体対照群)、対応のない t 検定 ; **p=0.01 (vs 投与前)、対応のある t 検定

[Figure (<https://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0168407>)/ CCBY]

【方法】

β アドレナリン受容体作動薬投与により LVOT 狭窄を誘導した HCM 自然発生ネコ (閉塞性肥大型心筋症モデル) に低用量 (0.12 及び 0.15mg/kg/h) 及び高用量 (0.3 及び 0.36mg/kg/h) のマバカムテンを 0.3、0.12、0.36 及び 0.15mg/kg/h の順で連続的に静脈内投与し (n=5、媒体対照群 n=3)、血液試料の採取と心エコー測定を実施した。

(3) 作用発現時間・持続時間

該当資料なし

VII. 薬物動態に関する項目

1. 血中濃度の推移

(1) 治療上有効な血中濃度

該当資料なし

(2) 臨床試験で確認された血中濃度

1) 単回投与試験（海外第 I 相試験 MYK-461-011）（日本人）³⁷⁾

日本人健康被験者 20 例にマバカムテン 5、15 又は 25mg を空腹時単回投与したときのマバカムテンの薬物動態パラメータは下表のとおりであった。

表VII-1 単回経口投与時のマバカムテンの薬物動態パラメータ

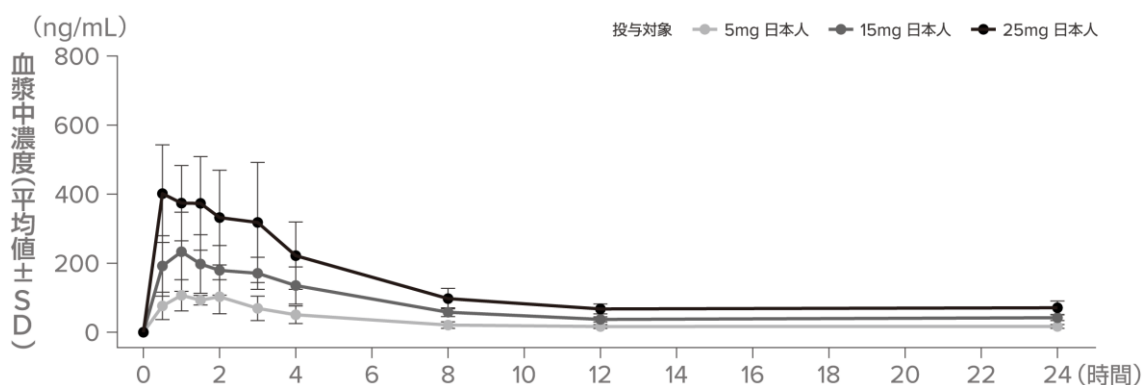
投与量 (例数)	C _{max} (ng/mL)	T _{max} (h)	AUC(last) (ng・h/mL)	AUC(INF) (ng・h/mL)	T _{1/2} (h)
5mg (4例)	141.3 (15.5)	1.50 (1.00, 2.00)	5897 (28.8)	6277 (28.7)	216.3 (28.6)
15mg (8例)	289.0 (19.8)	1.00 (0.50, 4.00)	14660 (25.4)	15410 (27.4)	216.3 (23.9)
25mg (8例)	504.0 (18.3)	1.50 (0.50, 3.00)	16890 (30.8)	17370 (34.0)	141.4 (43.1)

C_{max}、AUC(last)、AUC(INF)、T_{1/2}：幾何平均値（幾何変動係数：gCV%）、T_{max}：中央値（範囲）

T_{max}：最高血漿中濃度到達時間、AUC(last)：0 時間から濃度測定可能最終時間までの濃度時間曲線下面積、

AUC(INF)：0 時間から無限時間までの濃度時間曲線下面積、T_{1/2}：消失半減期

図VII-1 単回経口投与時のマバカムテンの血漿中濃度推移



2) 反復投与（海外第 I 相試験 MYK-461-003）（外国人データ）¹⁶⁾

健康被験者 40 例にマバカムテン 1mg 1 日 2 回、3mg 1 日 2 回、12.5mg 1 日 1 回、18.5mg 1 日 1 回のいずれかを空腹時^{*}28 日間反復投与したときの、マバカムテンの薬物動態パラメータは下表のとおりであった。

※：18.5mg 1 日 1 回投与群の投与 2 日目を除く。

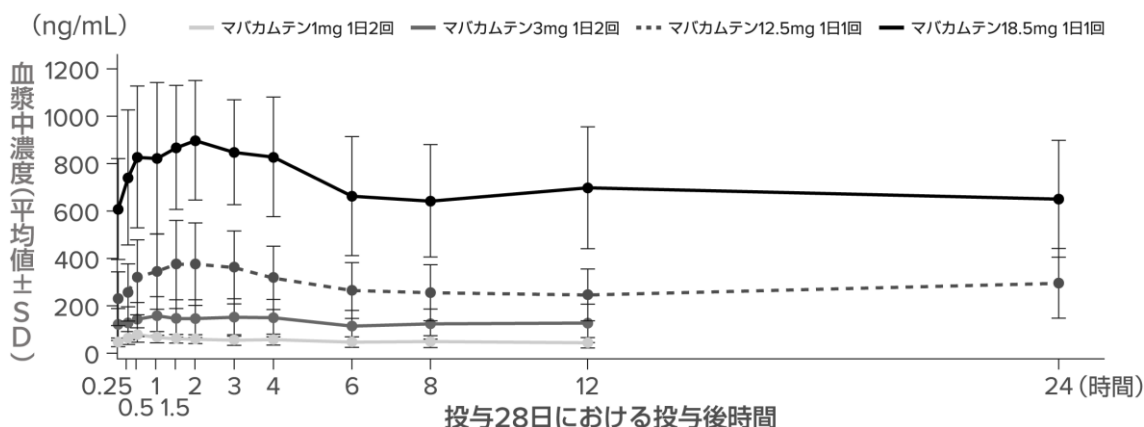
表VII-2 反復経口投与時のマバカムテンの薬物動態パラメータ

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

C_{max}、AUC(TAU)、T_{1/2}：幾何平均値（幾何変動係数：gCV%）、T_{max}：中央値（範囲）

a マバカムテンの投与間隔が消失相の半減期よりも大幅に短いため、投与1日目の半減期は消失相ではなく分布相におけるものである。

図VII-2 反復経口投与時のマバカムテンの血漿中濃度推移



(3) 中毒域

該当資料なし

(4) 食事・併用薬の影響

1) 食事の影響（外国人データ）^{38), 39)}

健康被験者 23 例にマバカムテン 15mg を高脂肪食摂取後に単回経口投与したとき、T_{max} は空腹時投与で 1 時間であったのに対し食後投与では 4 時間であり、C_{max} が 50% 減少したことから高脂肪食の影響により吸収の遅延が生じることが示唆された。一方空腹時投与と比較して食後投与では 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対して臨床的に重要な影響は示されなかった。

承認された用法及び用量：通常、成人にはマバカムテンとして2.5mgを1日1回経口投与から開始し、患者の状態に応じて適宜増減する。ただし、最大投与量は1回15mgとする。

表VII-3 本剤 15mg を空腹時及び高脂肪食摂取後に単回経口投与したときの薬物動態パラメータ

	食後		空腹時		食後/空腹時比	
	n ^a	GLSM (95% CI)	n ^a	GLSM (95% CI)	n ^b	GMR (90% CI)
AUC(INF) (ng·h/mL)	23	9489 (7831, 11,497)	23	10,815 (8926, 13,105)	23	0.877 (0.836, 0.920)
AUC(0-T) (ng·h/mL)	23	9098 (7662, 10,803)	23	10,354 (8719, 12,294)	23	0.879 (0.840, 0.919)
C _{max} (ng/mL)	23	152 (128, 181)	23	340 (286, 404)	23	0.448 (0.370, 0.541)

a 観測された例数、b 解析された例数

AUC(0-T)：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、GMR：最小二乗幾何平均値の比、GLSM：最小二乗幾何平均値

2) 併用薬の影響（外国人データ）

マバカムテンに対する併用薬の影響

① オメプラゾール（海外第 I 相試験：MYK-461-018）^{40), 41)}

健康被験者 29 例を対象に、マバカムテン（15mg 単回経口投与）と弱い CYP2C19 阻害薬であるオメプラゾール（20mg 1 日 1 回、31 日間投与）を併用投与（n=14）したとき、単独投与（非併用時）（n=15）と比べて、AUC(INF)が 48%、AUC(0-T)が 58% 増加したが、C_{max} に変化はなかった。

② ベラパミル（海外第 I 相試験：MYK-461-009）^{41), 42)}

CYP2C19 の poor metabolizer (PM) を含む健康被験者 26 例を、マバカムテン（25mg 単回経口投与）単独投与群又は、マバカムテン（25mg 単回経口投与）と中程度の CYP3A4 阻害薬であるベラパミル（240mg 1 日 1 回 28 日間投与）併用投与群に 1：1 の比率で割り付けた。CYP2C19 の normal metabolizer (NM) 及び intermediate metabolizer (IM) 被験者では、マバカムテンの単独投与（非併用）時よりも、ベラパミル併用時の方が、AUC(INF)、AUC(0-T)並びに C_{max} は、それぞれ 16%、13%、52% 高かった。

表VII-4 併用薬の存在下におけるマバカムテンの薬物動態パラメータの変化（外国人データ）

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

(「VIII-7. (2) 併用注意とその理由」の項参照)

承認された用法及び用量：通常、成人にはマバカムテンとして2.5mgを1日1回経口投与から開始し、患者の状態に応じて適宜増減する。ただし、最大投与量は1回15mgとする。

併用薬に対するマバカムテンの影響

①ミダゾラム（海外第Ⅰ相試験：MYK-461-016）⁴³⁾

・健康被験者 13 例を対象に、CYP3A4 の基質であるミダゾラム（5mg 1 日目、17 日目単回投与）とマバカムテン（25mg 2 及び 3 日目、15mg 4 から 17 日目投与）を投与した。マバカムテン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 C_{max} で 7%と、臨床的に意義のあるものではないと考えられた。

②エチニルエストラジオール (EE) + ノルエチンドロン (NOR)（海外第Ⅰ相試験：MYK-461-010）⁴⁴⁾

・健康女性 13 例を対象に、ホルモン避妊薬である EE+NOR（それぞれ 35 μ g、1mg 単回経口投与）とマバカムテン（25mg 又は 15mg 合計 17 回反復投与）との併用により、AUC(INF)及び AUC(0-T)は EE では 20%及び 22%、NOR では 12%及び 13%増加し、マバカムテンにより 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、EE 及び NOR とマバカムテンの薬物動態学的相互作用はないことが示された。

表VII-5 マバカムテン存在下における併用薬の薬物動態パラメータの変化

併用薬	併用薬投与量	マバカムテン投与量	幾何平均比 (90%信頼区間) 併用/非併用	
			C_{max}	AUC (INF)
ミダゾラム (CYP3A4基質)	5mg単回	25mg 1日1回2日間 投与後、15mg 1日1回	0.93 (0.77, 1.13)	0.87 (0.68, 1.10)
EE (CYP3A4基質)	35 μ g単回	25mg 1日1回2日間 投与後、15mg 1日1回	1.05 (0.945, 1.16)	1.20 (1.08, 1.33)
NOR (CYP3A4基質)	1mg単回	25mg 1日1回2日間 投与後、15mg 1日1回	1.14 (0.979, 1.33)	1.12 (1.01, 1.24)

2. 薬物速度論的パラメータ

(1) 解析方法

海外第Ⅰ相試験で算出した薬物動態パラメータはノンコンパートメント解析を用いて解析した。

(2) 吸収速度定数

該当資料なし

(3) 消失速度定数

該当資料なし

(4) クリアランス³⁷⁾

海外第Ⅰ相試験（MYK-461-011）にて、日本人 8 例にマバカムテン 25mg を空腹時単回投与したときの見かけの経口クリアランス (CL/F) の幾何平均値 (gCV%) は、1439mL/h (34.0) であった。

承認された用法及び用量：通常、成人にはマバカムテンとして2.5mgを1日1回経口投与から開始し患者の状態に応じて適宜増減する。ただし、最大投与量は1回15mgとする。

(5) 分布容積³⁷⁾

海外第Ⅰ相試験 (MYK-461-011) にて、日本人 8 例にマバカムテン 25mg を空腹時単回投与したときの見かけの分布容積 (V_z/F) の幾何平均値 (gCV%) は、293500mL (33.3) であった。

(6) その他

該当資料なし

3. 母集団 (ポピュレーション) 解析

(1) 解析方法^{45), 46)}

ラグタイムと一次吸収を含む 2-コンパートメントモデル

(2) パラメータ変動要因^{45), 46)}

母集団薬物動態解析は、臨床試験 12 試験 [MYK-461-002~012 試験、MYK-461-014 試験] に参加した健康被験者、閉塞性及び非閉塞性肥大型心筋症患者 497 例から得られた 9,251 時点の血漿中濃度データを対象とした。

解析対象集団の主な人口統計学的特性は男性 59.8%、年齢 18~82 歳、BMI 15.3~51.9kg/m²、体重 44.9~160kg であり、腎機能については eGFR 29.5~148mL/min/1.73m² 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%、rapid metabolizer (RM) 19.1%及び ultrarapid metabolizer (UM) 3.2%であった。設定された標準被験者 [男性閉塞性肥大型心筋症患者、84kg、CYP2C19 NM (野生型*1/*1)、eGFR 95mL/min/1.73m² で併用薬を使用せずマバカムテン 5mg1 日 1 回投与を 30 週間受けた被験者] において、マバカムテンの吸収は速やかで (T_{max} 中央値: 1 時間)、見かけのクリアランスは低く (CL/F 中央値: 0.922L/h)、終末相 T_{1/2} は長く (T_{1/2} 中央値: 213 時間)、分布容積は大きい [見かけの中央コンパートメント分布容積 (V₂/F) + 見かけの末梢コンパートメント分布容積 (V₃/F) 中央値: 約 257L] ことが示された。

4. 吸収

<外国人データ>

健康被験者 23 例にマバカムテン 15mg を高脂肪食摂取後に単回経口投与したとき、T_{max} は空腹時投与で 1 時間であったのに対し食後投与では 4 時間であり、高脂肪食により吸収の遅延が生じた。空腹時投与と比較して食後投与では AUC(INF)が 12.3%、C_{max} が 50% 減少した³⁸⁾。(海外第Ⅰ相試験: MYK-461-014)

健康被験者 6 例に ¹⁴C 標識マバカムテン 25mg を単回経口投与したとき、マバカムテンは経口投与後速やかに吸収され、経口バイオアベイラビリティは臨床用量範囲内で約 85%と推定された⁴⁷⁾。(海外第Ⅰ相試験: MYK-461-013)

承認された**用法及び用量**: 通常、成人にはマバカムテンとして2.5mgを1日1回経口投与から開始し患者の状態に応じて適宜増減する。ただし、最大投与量は1回15mgとする。

5. 分布

(1) 血液－脳関門通過性

該当資料なし

<参考情報：ラット>⁴⁸⁾

雄性有色ラット (Long-Evans) (n=9) 及び雄性白色ラット (SD: Sprague Dawley) (n=5) に ¹⁴C 標識マバカムテンを 1mg/kg (187 μCi/kg) の用量で単回経口投与し、定量的全身オートラジオグラフィ (QWBA) 法で評価したところ、血液脳関門により保護されている中枢神経系組織 (小脳、大脳、脳髄室及び脊髄) における放射能濃度は低く、脊髄以外の組織で投与後 720 時間に定量下限未満となった。

(2) 血液－胎盤関門通過性

該当資料なし

<参考：ウサギ>⁴⁹⁾

妊娠ウサギ (New Zealand White) にマバカムテンを 0.6、1.2 及び 2mg/kg/日の用量で妊娠 6～12 日の 7 日間、1 日 1 回反復経口投与し、妊娠 12 日の投与後 24 時間に血漿、胚、胚体外組織 (胚膜、胎盤及び羊水) を採取してマバカムテン濃度を測定した結果、いずれの投与群においても血漿、胚、胚体外組織中でマバカムテンが検出され、血漿中濃度に対する胚中濃度の比は 0.09～0.15 であったことから、マバカムテンが血液－胎盤関門を通過して、胎児へ移行することが示唆された。

(3) 乳汁への移行性

該当資料なし

(4) 髄液への移行性

該当資料なし

(5) その他の組織への移行性

精液<外国人データ>^{16), 50)}

マバカムテン 18.5mg 又は 25mg 1 日 1 回を 24～28 日間反復経口投与された健康男性それぞれ 4 例、6 例から精液検体を採取し、精液中マバカムテン濃度を測定したところ、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、マバカムテンを 24～28 日間 1 日 1 回投与したとき、健康男性の精液に移行するマバカムテンの量は少ないことが示された。(海外第 I 相試験: MYK-461-003)

<参考：ラット>⁴⁸⁾

組織分布について、雄性有色ラット (Long-Evans) (n=9) 及び雄性白色ラット (SD) (n=5) に ¹⁴C 標識マバカムテンを 1 mg/kg (187 μCi/kg) の用量で単回経口投与し、QWBA 法で評価したところ、¹⁴C 標識マバカムテンは単回経口投与後、有色ラット及び白色ラットのいずれにおいても投与放射能は速やかに吸収され、広範な組織に分布した。有色ラットの大部分の組織において、投与後 0.5 時間に放射能濃度のピークが認められ、心筋、横隔膜、肝臓、唾液腺、骨格筋及び食道で高値を示した。次いで、動脈壁、胃粘膜、小腸、腎臓、分泌腺及び皮質骨に近接する一部の骨格筋でも ¹⁴C 標識マバカムテン由来の放射能が認められた。白色ラットにおける分布傾向は有色ラットに類似していた。また、有色ラットにおいて、¹⁴C 標識マバカムテン由来の放射能は眼球のメラニン含有組織中でも低濃度に認められた。白色ラットにおけるブドウ膜中濃度のピークが有色ラットと比較して約 1/2 であったことから、マバカムテンはメラニンに対する親和性を示さないか、ほとんど示さないことが示唆された。

承認された**用法及び用量**：通常、成人にはマバカムテンとして2.5mgを1日1回経口投与から開始し患者の状態に応じて適宜増減する。ただし、最大投与量は1回15mgとする。

(6) 血漿蛋白結合率

<外国人データ>⁵¹⁾

MYK-461-015 試験において、蛋白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) 被験者での平均血漿蛋白結合率は 97%~98%であった。

<In vitro>⁵²⁾

¹⁴C 標識マバカムテンの血漿蛋白結合についてヒト血漿を用いて、0.2、1.0 及び 10 μM の濃度で評価したところ、濃度依存的な影響は認められず血漿蛋白結合率は 93.1%であった。

(7) 血球移行性⁵³⁾

<In vitro>

マバカムテンの血漿中濃度に対する血中濃度の比は 0.79 であった。

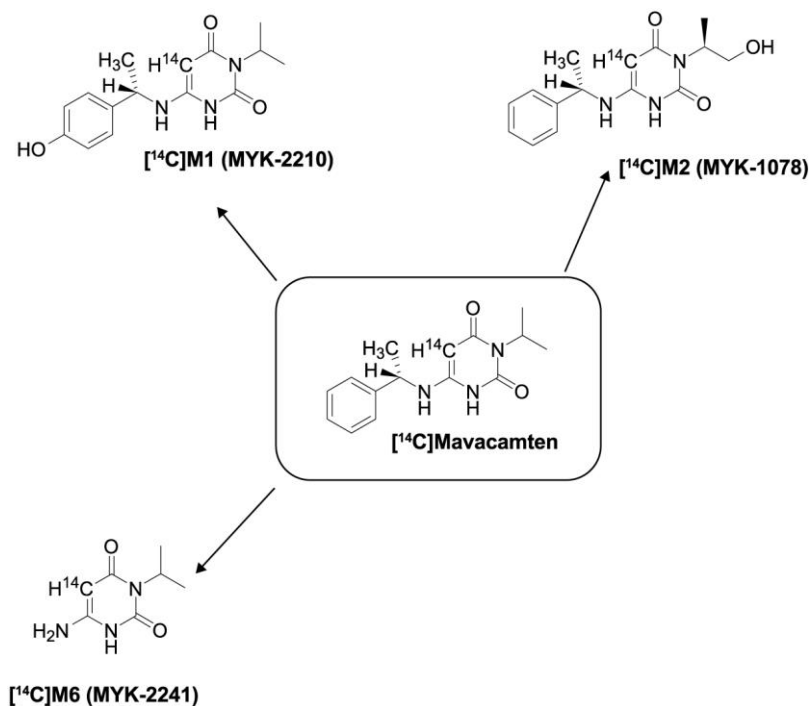
6. 代謝

(1) 代謝部位及び代謝経路^{54), 55)}

マバカムテンの代謝には、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。健康被験者に ¹⁴C 標識マバカムテン 25mg 単回経口投与後 11 日間までの血漿中総放射能曝露量における未変化体の割合は 70.1%であった。ヒト血漿中に 3 種類の代謝物が検出されたが、いずれもヒト血漿中総放射能の 4%未満であった。また、ヒト特有の代謝物は検出されなかった。

図VII-3 ヒト肝細胞における ¹⁴C 標識マバカムテンの推定代謝経路



承認された用法及び用量：通常、成人にはマバカムテンとして2.5mgを1日1回経口投与から開始し患者の状態に応じて適宜増減する。ただし、最大投与量は1回15mgとする。

(2) 代謝に関与する酵素 (CYP 等) の分子種、寄与率⁵⁶⁾

ヒト肝ミクロソーム、ヒト組換え CYP 及び CYP 阻害薬を用いてマバカムテンの代謝に寄与する CYP 分子種を同定したところ、主に CYP2C19、CYP3A4、CYP3A5 による代謝が認められた。またヒト肝細胞で検出された代謝物の生成に寄与する CYP について検討したところ、CYP2C19、CYP3A4/5、CYP2C9 の寄与が示された。

代謝に対する各種 CYP の寄与率として、当該酵素でマバカムテンが代謝される割合 (fm: fraction metabolized) を推定したところ、CYP2C19、CYP3A4 及び CYP2C9 の fm はそれぞれ 74.3%、18.0% 及び 7.6% であった (*in vitro* データ)。

(3) 初回通過効果の有無及びその割合

該当資料なし

<参考: ラット>⁵⁷⁾

雄性ラット (SD) (各群 n=3) に門脈及び大腿静脈にカニューレを挿入し、マバカムテンを 2 mg/kg の用量で経口投与後 24 時間にわたりカニューレより採血した結果、消化管上皮細胞通過中における消化管内代謝を免れた薬物の割合 (Fg) 及び肝臓における初回通過代謝を免れた割合 (Fh) はそれぞれ 0.902 及び 0.857 であった。

(4) 代謝物の活性の有無及び活性比、存在比率⁴⁷⁾

代謝物の活性に関するデータはない

¹⁴C 標識マバカムテン 25mg 単回経口投与後の総放射能に対する代謝物の寄与はヒドロキシ代謝物 (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マバカムテンよりわずかに長く、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。

7. 排泄 (外国人データ)^{47), 58)}

健康被験者に ¹⁴C 標識マバカムテン 25mg 単回経口投与後 47 日間で、総放射能の 7.02% が糞便中から、85.2% が尿中から回収された。尿中で検出された未変化体は 2.57% であった。また、糞便中で検出された未変化体は 1% であった。

8. トランスポーターに関する情報 (*in vitro*)⁵⁹⁾

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

承認された用法及び用量：通常、成人にはマバカムテンとして 2.5mg を 1 日 1 回経口投与から開始し患者の状態に応じて適宜増減する。ただし、最大投与量は 1 回 15mg とする。

9. 透析等による除去率

該当資料なし

10. 特定の背景を有する患者

(1) 腎機能障害患者（外国人データ）^{45), 60)}

母集団薬物動態解析の結果、eGFR が 45、75、95mL/min/1.73m² の被験者で曝露量に差は認められなかった。

eGFR 値が 29.5~145mL/min/1.73m² の範囲で構成される母集団薬物動態解析の結果、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。しかし eGFR の中央値が 75mL/min/1.73m² 及び 45mL/min/1.73m² の被験者での定常状態における曝露量の中央値は、標準被験者（eGFR 中央値：95mL/min/1.73m²）と比較してそれぞれ 1.05 倍及び 1.17 倍の増加であった。

（「VIII-6. (2) 腎機能障害患者」の項参照）

(2) 肝機能障害患者（外国人データ）⁵¹⁾

軽度又は中等度（Child-Pugh 分類 A 又は B）の肝機能障害被験者及び肝機能正常被験者にマバカムテン 25mg を単回経口投与したところ、肝機能正常被験者と比較して、AUC (last) は軽度肝機能障害被験者で 3.24 倍、中等度肝機能障害被験者で 1.87 倍に増加し、C_{max} はそれぞれ 1.12 倍、1.10 倍に増加した。肝機能による C_{max} への影響は認められなかった。軽度から中等度の肝機能障害患者では、投与開始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、本剤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本剤の薬物動態に及ぼす影響については検討していない。

表VII-6 肝機能障害の程度別のマバカムテンの薬物動態パラメータの変化

	正常		軽度		軽度/正常
	n	GLSM	n	GLSM	GMR (90%信頼区間)
AUC(INF)(ng・h/mL)	8	18200	4	71000	3.91 (2.21, 6.91)
AUC(last)(ng・h/mL)	8	17500	8	56600	3.24 (2.25, 4.68)
C _{max} (ng/mL)	8	534	8	596	1.12 (0.863, 1.45)
	正常		中等度		中等度/正常
	n	GLSM	n	GLSM	GMR (90%信頼区間)
AUC(INF)(ng・h/mL)	8	19700	4	32800	1.67 (0.704, 3.96)
AUC(last)(ng・h/mL)	8	18700	7	35000	1.87 (1.03, 3.39)
C _{max} (ng/mL)	8	426	8	468	1.10 (0.788, 1.53)

AUC(last)：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-T) と同義]、GMR：最小二乗幾何平均値の比、GLSM：最小二乗幾何平均値

（「VIII-6. (3) 肝機能障害患者」の項参照）

(3) CYP2C19 表現型 (外国人データ) ⁶¹⁾

CYP2C19 の NM 又は PM の健康被験者 (各 8 例) にマバカムテン 15mg を単回経口投与したところ、NM と比較して、PM では AUC (INF) が 3.41 倍、 C_{max} が 1.47 倍に増加した。半減期の幾何平均値は、PM で約 23 日 (552.8 時間)、NM で約 8 日 (192.7 時間) であった。

表VII-7 NM 又は PM の健康成人に単回投与したときの薬物動態パラメータ

	NM		PM		PM/NM
	n	GLSM (95%信頼区間)	n	GLSM (95%信頼区間)	GMR (90%信頼区間)
AUC(INF) (ng·h/mL)	8	12535 (9369, 16770)	8	42801 (31992, 57264)	3.41 (2.44, 4.79)
AUC(0-T) (ng·h/mL)	8	12123 (9341, 15735)	8	35306 (27202, 45824)	2.91 (2.15, 3.94)
C_{max} (ng/mL)	8	333 (225, 495)	8	490 (330, 727)	1.47 (0.93, 2.33)

AUC(0-T)：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、GMR：最小二乗幾何平均値の比、GLSM：最小二乗幾何平均値

(「VIII-6. (3) 肝機能障害患者」の項参照)

11. その他

該当資料なし

承認された用法及び用量：通常、成人にはマバカムテンとして2.5mgを1日1回経口投与から開始し患者の状態に応じて適宜増減する。ただし、最大投与量は1回15mgとする。

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

1. 警告内容とその理由

設定されていない

2. 禁忌内容とその理由

2. 禁忌（次の患者には投与しないこと）

2.1 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

2.2 妊婦又は妊娠している可能性のある女性 [9.5 参照]

2.3 イトラコナゾール、クラリスロマイシン含有製剤、ポリコナゾール、ポサコナゾール、リトナビル含有製剤、コビシスタット含有製剤、セリチニブ、エンシトレルビルフマル酸、ロナファルニブ、ジョサマイシン、ミフェプリストン・ミソプロストールを投与中の患者 [10.1 参照]

2.4 重度の肝機能障害（Child-Pugh 分類 C）のある患者 [9.3.1 参照]

【解説】

2.1 一般的な注意事項として、本剤の成分に対する過敏症の既往歴のある患者を禁忌として設定した。

2.2 非臨床試験（ラット及びウサギ）において、胚致死作用及び催奇形性が認められており、妊婦には投与すべきではないことから設定した。

2.3 本剤の薬物相互作用に関する臨床試験成績等から、CYP3A4 阻害剤と併用した場合、本剤の血中濃度を上昇させる可能性がある。これらの薬剤は CYP3A4 を強く阻害し、副作用が強くあらわれるおそれがあることから設定した。

2.4 重度の肝機能障害患者を対象とした有効性及び安全性を指標とした臨床試験は実施していないが、本剤は主に肝臓で代謝され、本剤の血中濃度が上昇し、副作用が強くあらわれるおそれがあることから設定した。

3. 効能又は効果に関連する注意とその理由

「V-2. 効能又は効果に関連する注意」を参照すること。

4. 用法及び用量に関連する注意とその理由

「V-4. 用法及び用量に関連する注意」を参照すること。

5. 重要な基本的注意とその理由

8. 重要な基本的注意

8.1 本剤は、肥大型心筋症の診断及び治療に十分な知識及び経験を持つ医師のもとで使用すること。

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

【解説】

8.1 本剤の適切な用量調節と心不全のリスク管理を徹底するため、適正使用の観点より設定した。

8.2 本剤投与により収縮機能障害による心不全を引き起こすおそれがあり、定期的に心エコー検査を行う必要があることから設定した。

6. 特定の背景を有する患者に関する注意

(1) 合併症・既往歴等のある患者

9. 特定の背景を有する患者に関する注意

9.1 合併症・既往歴等のある患者

9.1.1 収縮機能障害による心不全のリスクが高まるおそれがある患者

- (1) 不整脈（心房細動又はその他のコントロール不良の頻脈性不整脈を含む）等の重篤な合併症のある患者 [8.2、11.1.1 参照]
- (2) 心臓手術（例：冠動脈バイパス術、弁膜症手術、心筋切除術、心臓移植）を受ける患者 [8.2、11.1.1 参照]

【解説】

9.1.1 不整脈等の重篤な合併症のある患者や心臓手術を受ける患者は、収縮機能障害による心不全のリスクが高まるおそれがあることから設定した。

(2) 腎機能障害患者

設定されていない

(3) 肝機能障害患者

9.3 肝機能障害患者

9.3.1 重度の肝機能障害（Child-Pugh 分類 C）のある患者

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

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

本剤の血中濃度が上昇する可能性がある。 [16.6.2 参照]

【解説】

9.3.1 安全性を指標とした臨床試験は実施していないが、本剤は主に肝臓で代謝され、本剤の血中濃度が上昇し、副作用が強くあらわれるおそれがあることから設定した。

9.3.2 軽度及び中等度の肝機能障害患者を対象とした臨床試験成績より、肝機能障害のある患者では本剤の血中濃度が上昇する可能性があることから設定した。

(4) 生殖能を有する者

9.4 生殖能を有する者

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

【解説】

非臨床試験（ラット及びウサギ）において、胚致死作用及び催奇形性が認められており、妊娠する可能性のある女性には本剤の投与中及び最終投与後 4 ヶ月間（CYP2C19 Poor Metabolizer におけるマバカムテン消失半減期の 5 倍に相当する期間）にわたって、適切に避妊を実施する必要があることから設定した。（「IX-2. (5)生殖発生毒性試験」の項参照）

(5) 妊婦

9.5 妊婦

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

【解説】

非臨床試験（ラット及びウサギ）において、胚致死作用及び催奇形性が認められており、妊婦には投与すべきではないことから設定した。（「IX-2. (5) 生殖発生毒性試験」の項参照）

(6) 授乳婦

9.6 授乳婦

授乳しないことが望ましい。本剤は乳汁中に移行する可能性がある。

【解説】

本剤又はその代謝物の乳汁移行性については検討されていないが、マバカムテンの物理化学的性質及びタンパク結合率等から、乳汁中に移行する可能性がある。母乳を介した新生児又は乳児に対する本剤の影響は不明であり、否定できないことから設定した。

(7) 小児等

9.7 小児等

小児等を対象とした臨床試験は実施していない。

【解説】

国内において評価された小児等を対象とした臨床試験はないことから設定した。

(8) 高齢者

設定されていない

7. 相互作用

10. 相互作用

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

(1) 併用禁忌とその理由

10.1 併用禁忌（併用しないこと）

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
イトラコナゾール（イトリゾール） クラリスロマイシン含有製剤（クラリス、クラリシッド、ポノサップ、ラベキュア） ポリコナゾール（ブイフェンド） ポサコナゾール（ノクサフィル） リトナビル含有製剤（カレトラ、ノービア、パキロビッド） コビススタット含有製剤（シムツェザ、ゲンボイヤ、プレジコピックス） セリチニブ（ジカディア） エンシトレルビル フマル酸（ゾコーバ） ロナファルニブ（ゾキンヴィ） ジョサマイシン（ジョサマイ） ミフェプリストン・ミソプロストール（メフィーゴ） [2.3 参照]	本剤の副作用が増強され、収縮機能障害による心不全のリスクが高まるおそれがある。	これらの薬剤が CYP3A4 を強力に阻害することにより、本剤の血中濃度が上昇する可能性がある。

【解説】

本剤の薬物相互作用に関する臨床試験成績等から、CYP3A4 阻害剤と併用した場合、本剤の血中濃度を上昇させる可能性がある。これらの薬剤は CYP3A4 を強く阻害し、副作用が強くあらわれるおそれがあることから設定した。

(2) 併用注意とその理由

10.2 併用注意（併用に注意すること）		
薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
強い又は中程度の CYP2C19 阻害剤 フルコナゾール フルボキサミン チクロピジン等 [7.6、8.2 参照]	本剤の副作用が増強され、収縮機能障害による心不全のリスクが高まるおそれがある。	これらの薬剤が CYP2C19 を阻害することにより、本剤の血中濃度が上昇する可能性がある。
弱い CYP2C19 阻害剤 オメプラゾール等 [8.2、16.7.1 参照]	本剤の副作用が増強され、収縮機能障害による心不全のリスクが高まるおそれがある。 本剤投与中にこれらの薬剤の投与を開始又は増量する場合は、本剤の減量を考慮するとともに、患者の状態を慎重に観察すること。	これらの薬剤が CYP2C19 を阻害することにより、本剤の血中濃度が上昇する可能性がある。
中程度又は弱い CYP3A4 阻害剤 ベラパミル ジルチアゼム エリスロマイシン グレープフルーツジュース等 [7.6、8.2、16.7.1 参照]	本剤の副作用が増強され、収縮機能障害による心不全のリスクが高まるおそれがある。	これらの薬剤が CYP3A4 を阻害することにより、本剤の血中濃度が上昇する可能性がある。
強い又は中程度の CYP2C19 誘導剤 アパルタミド等 [7.7、8.2 参照]	本剤の有効性が減弱するおそれがある。 本剤と併用中にこれらの薬剤の投与を中止又は減量すると収縮機能障害による心不全のリスクが高まるおそれがある。	これらの薬剤が CYP2C19 を誘導することにより、本剤の血中濃度が低下する可能性がある。
強い、中程度又は弱い CYP3A4 誘導剤 リファンピシン カルバマゼピン フェニトイン ダブラフェニブ エンザルタミド ミトタン セイヨウオトギリソウ (St. John's Wort: セント・ジョーンズ・ワート) 含有食品等 [7.7、8.2 参照]	本剤の有効性が減弱するおそれがある。 本剤と併用中にこれらの薬剤の投与を中止又は減量すると収縮機能障害による心不全のリスクが高まるおそれがある。	これらの薬剤が CYP3A4 を誘導することにより、本剤の血中濃度が低下する可能性がある。
β遮断薬 ビソプロロール メトプロロール等 非ジヒドロピリジン系カルシウム拮抗薬 ベラパミル ジルチアゼム	これらの薬剤と併用する場合、患者の状態を慎重に観察しながら投与すること。特に本剤とβ遮断薬及び非ジヒドロピリジン系カルシウム拮抗薬との併用の場合には注意すること。本剤投与中にこれらの薬剤の投与を開始又は増量する場合は、薬剤の投与量及び患者の状態が安定するまで心エコー検査による LVEF のモニタリング等を定期的実施し、患者の状態を慎重に観察しながら投与すること。	相加的に陰性変力作用を増強させ、左室収縮力を過度に低下させる可能性がある。
クラス IA 抗不整脈薬 ジソピラミド シベンゾリン等	これらの薬剤と併用する場合、患者の状態を慎重に観察しながら投与すること。本剤投与中にこれらの薬剤の投与を開始又は増量する場合は、薬剤の投与量及び患者の状態が安定するまで心エコー検査による LVEF のモニタリング等を定期的実施し、患者の状態を慎重に観察しながら投与すること。	相加的に陰性変力作用を増強させ、左室収縮力を過度に低下させる可能性がある。

【解説】

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

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

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

β遮断薬、非ジヒドロピリジン系カルシウム拮抗薬、クラス IA 抗不整脈薬等の陰性変力作用を有する薬剤と併用した場合、相加的に陰性変力作用が増強される可能性があることから設定した。

（「VII-1. (4) 2 併用薬の影響」の項参照）

8. 副作用

11. 副作用

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

(1) 重大な副作用と初期症状

11.1 重大な副作用

11.1.1 心不全（頻度不明）

収縮機能障害により心不全を起こすことがある。ヒト脳性ナトリウム利尿ペプチド前駆体 N 端フラグメント（NT-proBNP）の上昇が見られた場合、又は呼吸困難、胸痛、疲労、動悸、下肢浮腫等が発現又は増悪した場合は、速やかに心機能の評価を行い、休薬又は中止等適切な処置を行うこと。 [8.2、9.1.1 参照]

【解説】

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

(2) その他の副作用

11.2 その他の副作用

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

【解説】

下記臨床試験データを併合した集計で1%以上に認められた有害事象を記載した。

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

< 参考情報 >

国内第Ⅲ相試験（CV027004）の副作用発現状況

安全性評価対象例数	38例	副作用発現例数	1例	副作用発現頻度	2.6%
-----------	-----	---------	----	---------	------

器官別大分類（SOC）/ 基本語（PT）	発現例数 （%）
心臓障害	(2.6)
動悸	1 (2.6)

副作用名は、MedDRA ver. 27.0 を使用して読み替え、基本語で示した。

海外第Ⅲ相試験（MYK-461-005）の副作用発現状況

安全性評価対象例数	123例	副作用発現例数	19例	副作用発現頻度	15.4%
-----------	------	---------	-----	---------	-------

器官別大分類（SOC）/ 基本語（PT）	発現例数 （%）
心臓障害	4 (3.3)
心房細動	2 (1.6)
動悸	1 (0.8)
心室性頻脈	1 (0.8)
胃腸障害	3 (2.4)
下痢	1 (0.8)
口内乾燥	1 (0.8)
胃食道逆流性疾患	1 (0.8)
一般・全身障害および投与部位の状態	4 (3.3)
末梢性浮腫	1 (0.8)
無力症	1 (0.8)
悪寒	1 (0.8)
医療機器使用部位刺激感	1 (0.8)
臨床検査	1 (0.8)
頸静脈圧上昇	1 (0.8)
代謝および栄養障害	1 (0.8)
食欲減退	1 (0.8)
筋骨格系および結合組織障害	2 (1.6)

器官別大分類（SOC）/ 基本語（PT）	発現例数 （%）
関節腫脹	1 (0.8)
筋力低下	1 (0.8)
神経系障害	8 (6.5)
浮動性めまい	5 (4.1)
頭痛	4 (3.3)
注意力障害	1 (0.8)
味覚異常	1 (0.8)
傾眠	1 (0.8)
視野欠損	1 (0.8)
精神障害	2 (1.6)
不眠症	2 (1.6)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	3 (2.4)
呼吸困難	2 (1.6)
咳嗽	1 (0.8)
鼻乾燥	1 (0.8)
皮膚および皮下組織障害	1 (0.8)
光線過敏性反応	1 (0.8)
血管障害	1 (0.8)
低血圧	1 (0.8)

副作用名は、MedDRA ver. 21.0 を使用して読み替え、基本語で示した。

海外第Ⅲ相試験（MYK-461-017）の副作用発現状況【二重盲検期】

安全性評価対象例数	56例	副作用発現例数	9例	副作用発現頻度	16.1%
-----------	-----	---------	----	---------	-------

器官別大分類（SOC）/ 基本語（PT）	発現例数 （%）
心臓障害	2 (3.6)
心房細動	1 (1.8)
動悸	1 (1.8)
胃腸障害	3 (5.4)
悪心	2 (3.6)
腹部不快感	1 (1.8)
嘔吐	1 (1.8)
一般・全身障害および投与部位の状態	3 (5.4)
疲労	2 (3.6)
末梢性浮腫	1 (1.8)
臨床検査	2 (3.6)

器官別大分類（SOC）/ 基本語（PT）	発現例数 （%）
駆出率減少	2 (3.6)
筋骨格系および結合組織障害	2 (3.6)
四肢不快感	1 (1.8)
筋力低下	1 (1.8)
神経系障害	2 (3.6)
平衡障害	1 (1.8)
浮動性めまい	1 (1.8)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	1 (1.8)
呼吸困難	1 (1.8)
血管障害	1 (1.8)
低血圧	1 (1.8)

海外第Ⅲ相試験（MYK-461-017）の副作用発現状況【長期継続投与期】

マバカムテン継続例	安全性評価 対象例数	56例	副作用 発現例数	10例	副作用 発現頻度	17.9%
マバカムテン移行例 ^{注)}		52例		7例		13.5%

器官別大分類（SOC）/基本語（PT）	発現例数（％）	
	マバカムテン継続例	マバカムテン移行例 ^{注)}
心臓障害	3 (5.4)	1 (1.9)
狭心症	1 (1.8)	0
心房細動	1 (1.8)	1 (1.9)
動悸	1 (1.8)	0
うっ血性心不全	0	1 (1.9)
胃腸障害	3 (5.4)	2 (3.8)
悪心	2 (3.6)	0
腹部不快感	1 (1.8)	0
嘔吐	1 (1.8)	0
便秘	0	1 (1.9)
胃炎	0	1 (1.9)
胃食道逆流性疾患	0	1 (1.9)
裂孔ヘルニア	0	1 (1.9)
一般・全身障害および投与部位の状態	4 (7.1)	2 (3.8)
疲労	3 (5.4)	1 (1.9)
末梢性浮腫	1 (1.8)	1 (1.9)
心突然死	0	1 (1.9)
臨床検査	3 (5.4)	2 (3.8)
駆出率減少	3 (5.4)	2 (3.8)
酸素飽和度低下	0	1 (1.9)
体重増加	0	1 (1.9)
筋骨格系および結合組織障害	2 (3.6)	1 (1.9)
四肢不快感	1 (1.8)	0
筋力低下	1 (1.8)	1 (1.9)
神経系障害	3 (5.4)	2 (3.8)
平衡障害	2 (3.6)	0
浮動性めまい	1 (1.8)	1 (1.9)
頭痛	1 (1.8)	0
失神	0	1 (1.9)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	1 (1.8)	4 (7.7)
呼吸困難	1 (1.8)	1 (1.9)
咳嗽	0	1 (1.9)
安静時呼吸困難	0	1 (1.9)
労作性呼吸困難	0	4 (7.7)
発作性夜間呼吸困難	0	1 (1.9)
起坐呼吸	0	1 (1.9)
皮膚および皮下組織障害	1 (1.8)	0
脱毛症	1 (1.8)	0
血管障害	1 (1.8)	1 (1.9)
低血圧	1 (1.8)	0
高血圧	0	1 (1.9)

注) プラセボを16週間投与し、その後マバカムテンを投与した。

副作用名は、MedDRA ver. 24.0 を使用して読み替え、基本語で示した。

9. 臨床検査結果に及ぼす影響

設定されていない

10. 過量投与

設定されていない

11. 適用上の注意

14. 適用上の注意

14.1 薬剤交付時の注意

14.1.1 本剤は嘔まずに水とともに服用させること。

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

【解説】

14.1.1 本剤の取り扱いについて注意事項を記載した。適宜患者に指導すること。

14.1.2 PTP 包装の誤飲事故防止のため、「新記載要領に基づく医療用医薬品添付文書等の作成にあたっての Q & A について」（平成 31 年 1 月 17 日付け日薬連発第 54 号日本製薬団体連合会安全性委員会通知）No.44 に則り、設定した。

12. その他の注意

(1) 臨床使用に基づく情報

該当しない

(2) 非臨床使用に基づく情報

該当しない

IX. 非臨床試験に関する項目

1. 薬理試験

(1) 薬効薬理試験

「VI. 薬効薬理に関する項目」の項参照

(2) 安全性薬理試験⁶²⁾

表 マバカムテンの安全性薬理試験

	試験項目	動物種と系統	投与量（投与経路）	主な結果
中枢神経系	機能観察総合評価・運動活動性評価	正常雄性ラット（SD：Sprague Dawley）（1群 n=8）	媒体（0.5%メチルセルロース）又はマバカムテン（1、3、10mg/kg）（単回経口投与）	いずれの用量でも、機能観察総合評価、運動活動性の評価において中枢神経系への影響は認められなかった。
心血管系	hERG イオンチャンネルに対する影響	hERG イオンチャンネルを安定発現させた HEK293 細胞株（各群 n=3 又は 4）	10、60 μM での短時間（5.5 分未満）処理（ <i>in vitro</i> ）	hERG イオンチャンネル電流は、いずれの濃度においても媒体対照と比較して統計学的有意に阻害された（10 μM：-5.0%、60 μM：-9.6%、p<0.05、一元配置分散分析後の Dunnett 検定）。
	全身血行動態（MBP 及び HR）、心電図（RR、PR、QRS 及び QT 間隔）	テレメトリー機器及び呼吸記録用バンドを装着した正常雄性イヌ（ビーグル）（各群 n=4）	媒体（0.5%メチルセルロース）又はマバカムテン（1、3、10mg/kg）（単回経口投与）	最高用量 10mg/kg まで心血管系への有害な影響は認められなかった。
呼吸系	一回換気量、呼吸数及び分時換気量	テレメトリー機器及び呼吸記録用バンドを装着した正常雄性イヌ（ビーグル）（各群 n=4）	媒体（0.5%メチルセルロース）又はマバカムテン（1、3、10mg/kg）（単回経口投与）	最高用量 10mg/kg まで呼吸系への有害な影響は認められなかった。

(3) その他の薬理試験

電気生理学的評価（参考情報）（*in vitro*、*in silico* 並びに正常なイヌ及びラットを用いた *in vivo* 試験）⁶³⁾

In vitro の評価では、マバカムテンは hERG イオンチャンネルとの顕著な相互作用を示さなかった。*In vitro* 及び *in silico* の電気生理学的解析において、マバカムテンによるリエントリー性不整脈及び Torsade de pointes (TdP) の傾向はみられなかった。*In vivo* での正常動物を用いた試験では、7 日間以上の長期投与により顕著に心機能が低下する条件で、主に J 波及び T 波のピーク間 (JT_p) 間隔の延長による心拍数で補正された QT (QT_c) 間隔の軽度かつ可逆的な延長が認められた。イヌ反復経口投与毒性試験における QT_c 間隔の変化は、持続的な左室機能抑制に伴ってみられ、休薬期に回復した。さらに、ラットでの 7 日間反復経口投与試験により、このような QT_c 間隔延長は主に一過性外向きカリウムチャンネル電流 (I_{to}) 及び ATP 依存性カリウム電流 (I_{KATP}) による早期再分極電流の抑制を介していることが示された。

ヒトのキナーゼ、酵素、受容体に対する標的外作用及び細胞傷害性 (*in vitro* 試験) ⁶⁴⁾

143 種の標的外タンパク質に対する作用の有無を評価したところ、10 μ M のマバカムテンによる顕著な作用 (50%以上の活性化阻害) は認められなかった。

13 種類の細胞株を用いた細胞傷害性試験で、マバカムテン (0.1、0.3、1、3、10、30 μ M) の 48 時間処理による細胞傷害性は認められなかった。

HepG2 細胞を用いた試験では、10 μ M までの 72 時間処理により細胞膜透過性のわずかな増加が認められたが、50%活性化濃度 (AC₅₀) は 10 μ M 超であった。細胞数、核面積及び DNA 構造並びにミトコンドリアの大きさ及び膜電位において媒体対照と比較した変化はみられず、細胞傷害性及びチトクローム C 放出も認められなかった。

血管収縮に及ぼす作用 (参考情報) (*in vitro* 及び正常イヌを用いた *in vivo* 試験) ⁶⁴⁾

In vitro 試験において、マバカムテンはニワトリ由来の平滑筋ミオシンを阻害せず、血管平滑筋の収縮性に作用しないことが示唆された。

テレメトリー機器を装着した正常イヌ (ビーグル) を用いた *in vivo* 試験において、マバカムテン 1.5 mg/kg の単回経口投与により投与前値と比較して LVEF の減少、PP の低下が示されたが、MBP 及び CO は顕著に変化しなかった。これにより、全身血管抵抗は維持されていることが示唆された。

覚醒正常イヌ (ビーグル) を用いた心血管系及び呼吸系に及ぼす影響の評価でも、血管収縮に対する直接的な作用は示されなかった。

骨格筋に及ぼす作用 (参考情報) (*in vivo*) ⁶⁴⁾

マバカムテンは心筋と共通のアイソフォームである骨格筋遅筋のミオシンに対しても生化学的阻害作用を有するため、覚醒マウス及びラットの骨格筋機能に対する影響を評価した。

雄性正常マウス (C57/BL6) (n=4) にマバカムテンを 1.25 mg/kg/日 を目標用量として飲水投与し、各動物の日ごとの運動量としてケージホイールでの走行時間及び距離を記録したところ、走行時間及び距離のいずれにおいてもマバカムテン投与群と媒体対照群で統計学的有意な差は認められなかった。

また雄性正常ラット (SD) (n=8) にマバカムテン (1、3、10 mg/kg) を単回経口投与し、前肢及び後肢握力並びに自発運動量に及ぼす影響を評価した。結果、評価したいずれの用量でも、マバカムテンに関連した機能パラメータの変化は認められなかった。

以上より、薬力学的作用 (20%超の心機能抑制) がみられる曝露量でのマバカムテン投与が、骨格筋機能に影響しないことが示された。

2. 毒性試験

(1) 単回投与毒性試験 ⁶⁵⁾

動物種	性別 (n/群)	経口投与量 (mg/kg/日)	概略の致死量 (mg/kg/日)
イヌ (ビーグル)	雌雄 (1)	1.5、4.5、7.0、30	> 30

(2) 反復投与毒性試験⁶⁶⁾

動物種 性別 (n/群)	投与期間 投与回数	経口投与量 (mg/kg/日)	無毒性量 (mg/kg/日) [臨床曝露比] ^a	主な所見
マウス (CByB6F1) 雌雄 (10)	1 週間 1 日 1 回	5、6.1、7	決定され なかった	5mg/kg/日以上：心臓重量の増加、心臓・ 肺・脾臓の病理組織学的所見 6.1mg/kg/日以上：一般状態の変化及び 臨床病理学的変化 7mg/kg/日：体重及び摂餌量減少
ラット (SD： Sprague- Dawley) 雌雄 (10)	最長 2 週間 1 日 1 回	1.0、3.0、 10.0	1.0	1.0 及び 3.0mg/kg/日：軽微な体重増加 抑制 3.0mg/kg/日：心臓重量の増加 (雌) 3.0mg/kg/日以上：心臓及び肝臓 (雄) の 病理組織学的所見 10mg/kg/日：死亡、顕著な体重減少、心 臓の大型化 (雄)、肝臓の変色 (雌雄)、 肝臓 (雌) の病理組織学的所見
ラット(SD) 雌雄 (20)	6 週間 1 日 1 回	0.3、1.0、3.0	1.0	0.3 及び 1.0mg/kg/日：所見なし 3.0mg/kg/日：死亡、心肥大 (雌)、心筋 変性、腱索の軟骨化生・骨化生、心内膜 の変性及び炎症、弁膜の炎症性細胞浸潤 及び炎症
ラット(SD) 雌雄 (20)	3 ヶ月間 1 日 1 回	0.3、 1.0/0.6 ^b 、 2.0/1.2 ^b	決定され なかった	0.3 及び 1.0mg/kg/日：ごく軽微～中等 度の心室拡張 2.0mg/kg/日：ごく軽微～中等度並びに 顕著な心室拡張、死亡 (雄)、心房及び 心耳の中等度の拡張 (雄)
ラット(SD) 雌雄 (20)	26 週間 1 日 1 回	0.3、0.6、1.2	0.3 [0.1]	0.3mg/kg/日：所見なし 0.6mg/kg/日以上：骨及び軟骨化生 (雌) 1.2mg/kg/日：死亡、心エコー像の変化、 心臓重量の増加、骨及び軟骨化生 (雌雄)
イヌ (ビーグル) 雌雄 (4)	28 日間 1 日 1 回	0.4、1.3、4.0	1.3	0.4 及び 1.3mg/kg/日：所見なし 4.0mg/kg/日：死亡、状態の悪化、急性間 質性肺疾患、副腎皮質の好中球浸潤
イヌ (ビーグル) 雌雄 (8)	6 週間 1 日 1 回	0.1、0.3、 1.0、3.0	0.3	0.1 及び 0.3mg/kg/日：所見なし 1.0mg/kg/日以上：死亡、赤血球量の変 化、心不全、肺浮腫、心臓・肺・リンパ 節及び胸腺の病理組織学的変化 3.0mg/kg/日：死亡、脳浮腫、脾臓のアポ トーシス、前立腺の腺房萎縮
イヌ (ビーグル) 雌雄 (8)	3 ヶ月間 1 日 1 回	0.06、0.18、 0.30、0.45	0.30	0.06、0.18 及び 0.30 mg/kg/日：所見なし 0.45mg/kg/日：死亡 (雄)、左室及び右 室拡張 (雌雄)、単核細胞浸潤 (雄)、 胸膜中皮の肥大・過形成 (雄)、NT- proBNP 増加 (雄)
イヌ (ビーグル) 雌雄 (8)	39 週間 1 日 1 回	0.06、0.18、 0.30、0.45	0.18 [0.3]	0.06mg/kg/日：所見なし 0.18mg/kg/日：QTcF 延長 (雄) 0.30mg/kg/日：QTcF 延長 (雄)、左室 拡張末期容積 (LVEDV) 及び左室収縮末 期容積 (LVESV) の顕著な増加 (雄)、 LVEF の顕著な低下 (雄) 0.45mg/kg/日：QTcF 延長 (雌)、QRS 時 間延長 (雌)、LVEDV 及び LVESV の顕著 な増加 (雌)、LVEF の顕著な低下 (雌)

a：海外第Ⅲ相試験 (MYK-461-005/EXPLORER-HCM 試験) におけるヒト 1 日最大推奨曝露量 (16800 ng・
h/mL) を用いて算出

b：15 日目又は 12 日目より減量後の用量で投与

(3) 遺伝毒性試験^{67), 68)}

In vitro 試験として、細菌を用いた復帰突然変異試験、ヒト末梢血リンパ球を用いた小核試験を実施した。*In vivo* 試験として、雄ラットの骨髄による小核試験を実施した。いずれの試験においても評価は陰性であり、マバカムテンのヒトにおける変異原性リスクは低いことが示された。

(4) がん原性試験⁶⁹⁾

マウス (Tg-rasH2) を用いた 6 ヶ月間経口投与がん原性試験 (用量: 0.5 (雌雄)、1 (雌雄)、2 (雄)、3 (雌) mg/kg/日) 並びにラット (SD) を用いた 2 年間経口投与がん原性試験 (用量: 0.1、0.3、0.6mg/kg/日) のいずれの試験においても、マバカムテンのがん原性は認められなかった。

(5) 生殖発生毒性試験

1) 受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験⁷⁰⁾

<雌雄ラット (SD): マバカムテン 0.3、0.6、1.2mg/kg/日投与>

マバカムテンを交配前 (雄 28 日間、雌 15 日間)、交配期間、交配後及び妊娠期間に 1 日 1 回投与した雌雄ラットにおける忍容性は良好であった。雌雄いずれにおいても、マバカムテンに関連した死亡、一般状態の変化、剖検所見、交配及び受胎能の変化は認められず、雄における生殖器重量並びに精子の運動能、形態、数及び密度、雌における性周期、卵巣及び子宮検査の所見にも影響は認められなかった。受胎能及び着床までの初期胚発生における雌雄親動物の無毒性量 (NOAEL) は 1.2mg/kg/日と推定された。

2) 胚・胎児発生に関する試験

<妊娠ラット: マバカムテン 1.0、1.5、2.0mg/kg/日投与>⁷¹⁾

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

<妊娠ラット: マバカムテン 0.3、0.75、1.5mg/kg/日投与>⁷²⁾

マバカムテンを 12 日間 (妊娠 6~17 日) 経口投与した結果、1.5mg/kg/日の用量で、着床後胚損失率の増加、胎児成長の変化 (平均胎児体重の減少及び胎児の骨化の軽微な遅延)、内臓異常 (全内臓逆位 1 例を含む胎児 2 例の心臓奇形) 及び骨格異常 (主に胸骨分節癒合) の発現頻度増加といった胚・胎児毒性が認められた。

これより、母動物に関する無作用量 (NOEL) は 1.5mg/kg/日、胚・胎児発生に関する NOEL は 0.75mg/kg/日と推定された。

<雌ウサギ (NZW: New Zealand White): マバカムテン 1、3、10mg/kg/日投与>⁷³⁾

マバカムテンを 14 日間経口投与した結果、3mg/kg/日以上での用量で死亡が認められ、10mg/kg/日群の生存例では一般状態の変化 (横臥位及び自発運動の低下) が認められた。1mg/kg/日群では毒性所見は認められず、良好な忍容性が認められた。

<妊娠ウサギ (NZW): マバカムテン 0.7、1.5、2.0mg/kg/日投与>⁷⁴⁾

マバカムテンを妊娠 6~19 日に経口投与した結果、1.5mg/kg/日以上での用量で母動物毒性 (1.5mg/kg/日群で軽微な体重増加量減少、2.0mg/kg/日群で一過性の体重減少及びご

く軽微～中等度の摂餌量減少)が認められた。したがって、体重への影響に基づき、本試験におけるマバカムテンの最大耐量 (MTD) は 2.0mg/kg/日と推定された。

<妊娠ウサギ (NZW) : マバカムテン 0.6、1.2、2.0mg/kg/日投与>⁷⁵⁾

マバカムテンを妊娠 6～19 日に経口投与した結果、1.2mg/kg/日以上用量で母動物毒性 (用量依存的な体重、体重増加量及び摂餌量の減少)、外表異常 (口蓋裂) が認められた。2.0mg/kg/日群で原因不明の早期死亡が認められ、心臓の心室拡張が認められたものの関連する心不全の病理組織学的所見は認められなかった。また大血管奇形 (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。胚・胎児生存率及び胎児体重にマバカムテンに関連した影響は認められなかった。これより、本試験における母動物及び胚・胎児発生に関する NOEL は 0.6mg/kg/日と推定された。

3) 出生前及び出生後の発生並びに母体の機能に関する試験⁷⁶⁾

<妊娠ラット : マバカムテン 0.3、0.75、1.5mg/kg/日投与>

試験を通して、いずれの用量でもマバカムテンによる有害作用は認められなかった。

これより、F1 親動物毒性、F1 生殖毒性及び F2 胚毒性に関する NOAEL は、1.5mg/kg/日と推定された。

(6) 局所刺激性試験⁷⁷⁾

本剤は経口投与のため、局所刺激性は評価していない。

(7) その他の特殊毒性⁷⁸⁾

不純物及び分解物の毒性試験 (ラット)

不純物添加又は非添加のマバカムテンを 0.3 mg/kg/日 の用量で 1 日 1 回 3 ヶ月間経口投与した雌雄ラット (SD) における忍容性は良好であった。マバカムテンに関連した変化は、雌のみで体重、体重増加量及び摂餌量の増加が認められ、対照群と比較して副腎、心臓及び脾臓の器官重量が増加した。これらの変化は、不純物の添加・非添加に関わらず同程度であったことから、不純物に関連した変化ではなく、マバカムテンに関連した変化であることが示唆された。

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

X. 管理的事項に関する項目

1. 規制区分

製剤：劇薬、処方箋医薬品 注意－医師等の処方箋により使用すること
有効成分：該当しない

2. 有効期間

有効期間：24 箇月（1mg）、36 箇月（2.5mg 及び 5mg）

3. 包装状態での貯法

貯法：室温保存

4. 取扱い上の注意

該当しない

5. 患者向け資材

患者向医薬品ガイド：あり

くすりのしおり：あり

その他の患者向け資材：あり

・現在、RMP を策定中。

「I. 4. 適正使用に関して周知すべき特性」、「X III. 2. その他の関連資料」の項参照

6. 同一成分・同効薬

同一成分・同効薬：該当しない

7. 国際誕生年月日

2022 年 4 月 28 日（米国）

8. 製造販売承認年月日及び承認番号、薬価基準収載年月日、販売開始年月日

販売名	製造販売承認年月日	承認番号	薬価基準収載年月日	販売開始年月日
カムザイオス カプセル1mg	2025年3月27日	30700AMX00077000		
カムザイオス カプセル 2.5mg	2025年3月27日	30700AMX00076000		
カムザイオス カプセル5mg	2025年3月27日	30700AMX00075000		

9. 効能又は効果追加、用法及び用量変更追加等の年月日及びその内容

該当しない

10. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容

該当しない

11. 再審査期間

10年（2025年3月27日～2035年3月26日）

12. 投薬期間制限に関する情報

該当しない

13. 各種コード

販売名	包装	厚生労働省薬価基準収載 医薬品コード（YJコード）	HOT（9桁） 番号	レセプト電算処理 システム用コード
カムザイオス カプセル1mg	30カプセル [10カプセル (PTP) × 3]			
カムザイオス カプセル 2.5mg	30カプセル [10カプセル (PTP) × 3]			
カムザイオス カプセル5mg	30カプセル [10カプセル (PTP) × 3]			

14. 保険給付上の注意

該当しない

X I . 文 献

1. 引用文献

- 1) Nag S, et al. : Sci Adv. 2023 ; 9 : eabo7622 (PMID : 37506209)
- 2) Kawas RF, et al. : J Biol Chem. 2017 ; 292 : 16571-16577 (PMID : 28808052)
- 3) Green, EM, et al. : Science. 2016 ; 351 : 617-621 (PMID : 26912705)
- 4) 社内資料：起原又は発見の経緯及び開発の経緯 (2025年3月27日承認、CTD 1.5.1)
- 5) Barrick SK, et al. : J Biol Chem. 2021 ; 297 : 101297 (PMID : 34634306)
- 6) 社内資料：有効性評価項目 (2025年3月27日承認、CTD 2.7.3.1.2.1)
- 7) Ho CY, et al. : Circulation. 2006 ; 113 : e396-e398 (PMID : 16534017)
- 8) Geske JB, et al. : J Am Coll Cardiol. 2013 ; 61 : 2456-2460 (PMID : 23602778)
- 9) Cunningham JW, et al. : J Am Coll Cardiol. 2020 ; 76 : 2417-2418 (PMID : 33183516)
- 10) Gronda E, et al. : Heart Fail Rev. 2020 ; 25 : 295-303 (PMID : 31410756)
- 11) Kubo T, et al. : J Am Coll Cardiol. 2013 ; 62 : 1252-1259 (PMID : 23623916)
- 12) Moreno V, et al. : J Card Fail. 2010 ; 16 : 950-956 (PMID : 21111984)
- 13) Kubo T, et al. : ESC Heart Fail. 2020 ; 7 : 3593-3600 (PMID : 33047518)
- 14) 社内資料：海外第Ⅰ相試験 (MYK-461-001) (2025年3月27日承認、CTD 2.7.2.2.1)
- 15) 社内資料：海外第Ⅰ相試験 (MYK-461-002) (2025年3月27日承認、CTD 2.7.2.2.2)
- 16) 社内資料：海外第Ⅰ相試験 (MYK-461-003) (2025年3月27日承認、CTD 2.7.6.3.2)
- 17) 社内資料：QTc解析 (2025年3月27日承認、CTD2.7.2.3.6)
- 18) 社内資料：海外第Ⅱ相試験 (MYK-461-004) (2025年3月27日承認、CTD 2.7.6.6.1)
- 19) Heitner SB, et al. : Ann Intern Med. 2019 ; 170 : 741-748 (PMID : 31035291)
- 20) 社内資料：国内第Ⅲ相試験 (CV027004/HORIZON-HCM) (主要解析時点) (2025年3月27日承認、CTD 2.7.6.5.4)
- 21) 社内資料：国内第Ⅲ相試験 (CV027004/HORIZON-HCM) (追加解析時点) (2025年3月27日承認、CTD 2.7.6.5.5)
- 22) Kitaoka H, et al. : Circ J. 2024 ; 89 : 130-138 (PMID : 39505542)
- 23) 社内資料：海外第Ⅲ相試験 (MYK-461-005/EXPLORER-HCM) (2025年3月27日承認、CTD 2.7.6.5.1)
- 24) Olivetto I, et al. : Lancet. 2020 ; 396 : 759-769 (PMID : 32871100)
- 25) 社内資料：海外第Ⅲ相試験 (MYK-461-017/VALOR-HCM) (2025年3月27日承認、CTD 2.7.6.5.2)
- 26) Desai MY, et al. : J Am Coll Cardiol. 2022 ; 80 : 95-108 (PMID : 35798455)
- 27) 社内資料：海外第Ⅱ/Ⅲ相試験 (MYK-461-007) (2025年3月27日承認、CTD 2.7.6.6.2)
- 28) Garcia-Pavia P, et al. : Eur Heart J. 2024 ; 45 : 5071-5083 (PMID : 39217450)
- 29) 社内資料：海外第Ⅱ相試験 (MYK-461-008) (2025年3月27日承認、CTD 2.7.6.6.3)
- 30) 社内資料：ミオシン複合体とアクチンによるATP加水分解サイクル(2025年3月27日承認、CTD 2.6.2.2.2)
- 31) 社内資料：ミオシンヘッドにおける状態変化 (2025年3月27日承認、CTD 2.6.2.2.3)
- 32) 社内資料：In vitro 薬効薬理試験 (2025年3月27日承認、CTD 2.6.2.3.1)
- 33) Anderson RL, et al. : Proc Natl Acad Sci U S A. 2018 ; 115 : E8143-E8152 (PMID : 30104387)
- 34) 社内資料：In vivo 薬効薬理試験 (2025年3月27日承認、CTD 2.6.2.3.2)
- 35) 社内資料：In vivo 薬効薬理試験 (2025年3月27日承認、CTD 2.6.2.3.3)
- 36) Stern JA, et al. : PLoS One. 2016 ; 11 : e0168407 (PMID : 27973580)
- 37) 社内資料：海外第Ⅰ相試験 (MYK-461-011) (2025年3月27日承認、CTD 2.7.6.3.7)
- 38) 社内資料：海外第Ⅰ相試験 (MYK-461-014) (2025年3月27日承認、CTD 2.7.1.2.1)
- 39) 社内資料：食事の影響 (2025年3月27日承認、CTD 2.7.2.3.4.1)
- 40) 社内資料：海外第Ⅰ相試験 (MYK-461-018) (2025年3月27日承認、CTD 2.7.2.2.12)
- 41) Perera V, et al. : Clin Pharmacol Drug Dev. 2023 ; 12 : 1241-1251 (PMID : 37771180)
- 42) 社内資料：海外第Ⅰ相試験 (MYK-461-009) (2025年3月27日承認、CTD 2.7.2.2.4)
- 43) 社内資料：海外第Ⅰ相試験 (MYK-461-016) (2025年3月27日承認、CTD 2.7.2.2.11)
- 44) 社内資料：海外第Ⅰ相試験 (MYK-461-010) (2025年3月27日承認、CTD 2.7.2.2.5)
- 45) 社内資料：母集団薬物動態解析 (2025年3月27日承認、CTD 2.7.2.3.5)
- 46) Chang P, et al. : CPT Pharmacometrics Syst Pharmacol. 2024 ; 13 : 1462-1475 (PMID : 39136278)
- 47) 社内資料：海外第Ⅰ相試験 (MYK-461-013) (2025年3月27日承認、CTD 2.7.2.2.8)

- 48) 社内資料：ラットにおける組織分布（2025年3月27日承認、CTD 2.6.4.4.1）
- 49) 社内資料：胎盤通過性（2025年3月27日承認、CTD 2.6.4.4.5）
- 50) 社内資料：分布（2025年3月27日承認、CTD 2.7.2.3.2.2）
- 51) 社内資料：海外第Ⅰ相試験（MYK-461-015）（2025年3月27日承認、CTD 2.7.2.2.10）
- 52) 社内資料：血漿蛋白結合（2025年3月27日承認、CTD 2.6.4.4.3）
- 53) 社内資料：血球移行性（2025年3月27日承認、CTD 2.6.4.4.4）
- 54) 社内資料：代謝及び排泄（2025年3月27日承認、CTD 2.7.2.3.2.3）
- 55) 社内資料：各動物種における in vitro 代謝の比較（2025年3月27日承認、CTD 2.6.4.5.2）
- 56) 社内資料：CYP 分子種の同定（2025年3月27日承認、CTD 2.6.4.5.3）
- 57) 社内資料：ラットにおける初回通過代謝の評価（2025年3月27日承認、CTD 2.6.4.5.5）
- 58) 米国添付文書（2024年4月改訂）
- 59) 社内資料：薬物動態試験の概要 まとめ（2025年3月27日承認、CTD 2.6.4.1）
- 60) 社内資料：腎機能障害（2025年3月27日承認、CTD 2.7.2.3.3.5）
- 61) 社内資料：海外第Ⅰ相試験（MYK-461-012）（2025年3月27日承認、CTD 2.7.2.2.7）
- 62) 社内資料：安全性薬理試験（2025年3月27日承認、CTD 2.6.2.5）
- 63) 社内資料：電気生理学的評価（2025年3月27日承認、CTD 2.6.2.5.4）
- 64) 社内資料：副次的薬理試験（2025年3月27日承認、CTD 2.6.2.4）
- 65) 社内資料：単回投与毒性試験（2025年3月27日承認、CTD 2.6.6.2）
- 66) 社内資料：反復投与毒性試験（2025年3月27日承認、CTD 2.6.6.3）
- 67) 社内資料：遺伝毒性試験及びがん原性試験（2025年3月27日承認、CTD 2.4.5.3）
- 68) 社内資料：遺伝毒性試験（2025年3月27日承認、CTD 2.6.6.4）
- 69) 社内資料：がん原性試験（2025年3月27日承認、CTD 2.6.6.5）
- 70) 社内資料：ラット受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験（2025年3月27日承認、CTD 2.6.6.6.1.1）
- 71) 社内資料：ラット胚・胎児発生に関する経口投与用量設定試験（2025年3月27日承認、CTD 2.6.6.6.2.1）
- 72) 社内資料：ラット胚・胎児発生に関する経口投与試験（2025年3月27日承認、CTD 2.6.6.6.2.2）
- 73) 社内資料：非妊娠ウサギ探索的 14 日間反復経口投与忍容性試験（2025年3月27日承認、CTD 2.6.6.6.2.3）
- 74) 社内資料：ウサギ胚・胎児発生に関する経口投与用量設定試験（2025年3月27日承認、CTD 2.6.6.6.2.4）
- 75) 社内資料：ウサギ胚・胎児発生に関する経口投与試験（2025年3月27日承認、CTD 2.6.6.6.2.5）
- 76) 社内資料：ラットの出生前及び出生後の発生並びに母体の機能に関する経口投与試験（2025年3月27日承認、CTD 2.6.6.6.3.1）
- 77) 社内資料：局所刺激性試験（2025年3月27日承認、CTD 2.6.6.7）
- 78) 社内資料：その他の毒性（2025年3月27日承認、CTD 2.6.6.8）

2. その他の参考文献

該当資料なし

X II . 参考資料

1. 主な外国での発売状況

本剤は、米国で 2022 年 4 月に症候性閉塞性肥大型心筋症の治療薬として承認され、2024 年 11 月時点で 51 以上の国又は地域で症候性閉塞性肥大型心筋症の適応で承認されている。

米国における承認状況（2025 年 3 月時点）

会社名	Bristol-Myers Squibb Company
販売名	CAMZYOS® (mavacamten) capsules for oral use
剤形・規格	CAMZYOS is available as capsules imprinted with the strength and “Mava” in the following strengths: <ul style="list-style-type: none"> ・ 2.5 mg - light purple cap ・ 5 mg - yellow cap ・ 10 mg - pink cap ・ 15 mg - gray cap
承認年	2022
効能又は効果	CAMZYOS® は、ニューヨーク心臓協会（NYHA）心機能分類II-IIIの症候性閉塞性肥大型心筋症（HCM）を有する成人患者の身体活動能力及び症状を改善するための治療を適応とする。
用法及び用量	<p>2.1投与開始、投与の維持及び休薬</p> <p>妊娠可能な女性が妊娠していないこと及び有効な避妊法を使用していることを確認すること [警告及び使用上の注意（5.4）参照]。</p> <p>LVEFが55%未満の患者では、CAMZYOSの投与開始又は増量は推奨されない。推奨開始用量は食事に関係なく5 mg1日1回経口投与である。その後の増量投与の許容用量は、2.5 mg、5 mg、10 mg又は15 mg1日1回経口投与である。最大推奨用量は15 mg1日1回経口投与である。</p> <p>患者はCAMZYOS服用中に心不全を発症することがある。LVEF 50%以上の維持、心不全症状を回避するため、定期的にLVEF及びバルサルバ左室流出路（LVOT）圧較差を評価し、適切なバルサルバLVOT圧較差にするため、慎重に増量すべきである（Figure 1及びFigure 2参照）。</p> <p>連日投与では、薬物濃度が定常状態に到達し、治療効果が得られるまでに数週間を要する。</p> <p>また、代謝における遺伝的多様性、薬物相互作用により曝露量に大きな差が生じる可能性がある [警告、禁忌（4）、警告及び使用上の注意（5.2）、薬物相互作用（7.1）及び臨床薬理（12.3）参照]。</p> <p>CAMZYOSを投与開始又は増量する際は、最初にLVEFを考慮し、次にバルサルバLVOT圧較差及び患者の臨床状態を考慮して、適切なCAMZYOS投与の指針とする。適切なCAMZYOS投与及びモニタリングスケジュールについては、開始（Figure1）及び維持（Figure2）のアルゴリズムに従う。</p> <p>CAMZYOS服用中にLVEFが50%未満の場合は、投与を休薬すること。CAMZYOSの休薬、再開又は中止に関するガイダンスについては、休薬のアルゴリズム（Figure3）に従う。2.5 mgで休薬した場合は、2.5 mgで再開するか、永続的に中止する。</p> <p>収縮機能を障害する可能性のある合併症（例：重篤な感染症）又は不整脈（例：心房細動又はその他のコントロール不良の頻脈性不整脈）がある時は、増量を延期する。合併症を有する患者は、CAMZYOSの休薬を考慮すること [警告及び使用上の注意（5.1）参照]。</p>

CAMZYOS (mavacamten) 米国添付文書（2024 年 4 月）

https://packageinserts.bms.com/pi/pi_camzyos.pdf

欧州(European Union:EU)における承認状況 (2025年3月時点)

会社名	Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG
販売名	CAMZYOS 2.5 mg hard capsules CAMZYOS 5 mg hard capsules CAMZYOS 10 mg hard capsules CAMZYOS 15 mg hard capsules
剤形・規格	<u>CAMZYOS 2.5 mg hard capsules</u> Each hard capsule contains 2.5 mg of mavacamten. <u>CAMZYOS 5 mg hard capsules</u> Each hard capsule contains 5 mg of mavacamten. <u>CAMZYOS 10 mg hard capsules</u> Each hard capsule contains 10 mg of mavacamten. <u>CAMZYOS 15 mg hard capsules</u> Each hard capsule contains 15 mg of mavacamten. For the full list of excipients, see section 6.1.
承認年	2023
効能又は効果	CAMZYOSは、成人患者における症候性（ニューヨーク心臓協会、NYHA心機能分類II-III）閉塞性肥大型心筋症（oHCM）の治療を適応とする（5.1項参照）。
用法及び用量	治療は心筋症患者の管理に熟練した医師の監督下で開始すべきである。投与開始前に、心エコー検査により患者の左室駆出率（LVEF）を評価する（4.4項参照）。 LVEFが55%未満の場合、治療を開始すべきではない。 妊娠可能な女性は、投与開始前の妊娠検査が陰性でなければならない（4.4項及び4.6項参照）。 適切なマバカムテンの用量を決定するために、患者のチトクロムP450（CYP）2C19（CYP2C19）の遺伝子型を決定する必要がある。CYP2C19のpoor metabolizerの遺伝子型を有する患者は、マバカムテンの曝露量が増加し（最大3倍）、normal metabolizerに比べて収縮機能障害のリスクが増大する可能性がある（4.4項及び5.2項参照）。CYP2C19の遺伝子型が確定する前に投与を開始する場合は、CYP2C19の遺伝子型が確定するまでpoor metabolizerに対する投与指示（Figure 1及びTable 1を参照）に従うこと。 用量 用量範囲は2.5 mg～15 mg（2.5 mg、5 mg、10 mg又は15 mgのいずれか）である。 <i>CYP2C19poor metabolizer</i> 遺伝子型 推奨開始用量は2.5 mg1日1回経口投与である。最高用量は1日1回5 mgとする。投与開始の4週間後及び8週間後に、バルサルバ左室流出路（LVOT）圧較差を用いて患者の早期臨床反応を評価すること（Figure 1参照）。 <i>CYP2C19intermediate、normal、rapid</i> 及び <i>ultra-rapid metabolizer</i> 遺伝子型 推奨開始用量は5 mg1日1回経口投与である。最大投与量は1日1回15 mgとする。投与開始から4週間後及び8週間後に、バルサルバLVOT圧較差により患者の早期臨床反応を評価すること（Figure 2参照）。 個別化した維持用量が得られ、LVEFが55%以上の場合は、6ヵ月ごとに患者を評価すべきである。バルサルバLVOT圧較差にかかわらずLVEFが50～55%の患者は、3ヵ月ごとに患者を評価すべきである（Figure 3参照）。いずれかの来院時に患者のLVEFが50%未満であった場合、4週間、LVEFが50%以上に戻るまで投与を休薬する（Figure 4参照）。 収縮機能を損なう可能性がある重篤な感染症や不整脈（心房細動やその他のコントロール不良の頻脈性不整脈を含む）などの合併症がある患者では、LVEFの評価が推奨され、合併症が回復するまで増量は推奨されない（4.4項参照）。 最大耐容用量を4～6ヵ月投与しても反応（例：症状、生活の質、運動耐容能、LVOT圧較差の改善なし）が得られない患者については、投与の中止を検討すること。

CAMZYOS (mavacamten) 欧州製品概要 (2024年12月)

<https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/camzyos>

本邦における効能又は効果、用法及び用量は以下のとおりである。国内の承認内容の範囲で本剤を使用すること。

<p>4. 効能又は効果 閉塞性肥大型心筋症</p> <p>6. 用法及び用量 通常、成人にはマバカムテンとして2.5mgを1日1回経口投与から開始し、患者の状態に応じて適宜増減する。ただし、最大投与量は1回15mgとする。</p>
--

2. 海外における臨床支援情報

(1) 妊婦への投与に関する海外情報

オーストラリア添付文書

分類	カテゴリー
オーストラリア分類 (An Australian categorisation of risk of drug use in pregnancy)	D (2024年10月)

<参考：オーストラリアの分類の概要>

Category D

Drugs which have caused, are suspected to have caused or may be expected to cause, an increased incidence of human fetal malformations or irreversible damage. These drugs may also have adverse pharmacological effects. Accompanying texts should be consulted for further details.

米国添付文書（2024年4月）における妊婦・授乳婦の記載は以下のとおりである。

8 USE IN SPECIFIC POPULATIONS

8.1 Pregnancy

Risk Summary

Based on animal data, CAMZYOS may cause fetal harm when administered to a pregnant female. There are no human data on the use of CAMZYOS during pregnancy to evaluate for a drug-associated risk of major birth defects, miscarriage, or other adverse maternal or fetal outcomes. The underlying maternal condition during pregnancy poses a risk to the mother and fetus (*see Clinical Considerations*). Advise pregnant females about the potential risk to the fetus with maternal exposure to CAMZYOS during pregnancy.

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

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

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

Clinical Considerations

Disease-Associated Maternal and Embryo-Fetal Risk

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

Data

Animal Data

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

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

In a pre/postnatal development study, mavacamten was administered orally to pregnant rats (0.3, to 1.5 mg/kg/day) from gestation Day 6 to lactation/post-partum Day 20. No adverse effects were observed in the dams or offspring exposed daily from before birth (in utero) through lactation. The no-observed-adverse-effect level (NOAEL) was 1.5 mg/kg/day (the highest dosage level tested), with similar exposure (AUC) as in humans at the MRHD.

8.2 Lactation

Risk Summary

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

8.3 Females and Males of Reproductive Potential

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

Pregnancy Testing

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

Contraception

Females

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

欧州製品概要 (SmPC) (2024年12月) の概要における妊婦・授乳婦の記載は以下のとおりである。

4.6 Fertility, pregnancy and lactation

Women of childbearing potential / Contraception in females

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

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

Pregnancy

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

Breast-feeding

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

Fertility

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

本邦における「妊婦、授乳婦に関する注意」は以下のとおりである。

9. 特定の背景を有する患者に関する注意

9.4 生殖能を有する者

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

9.5 妊婦

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

9.6 授乳婦

授乳しないことが望ましい。本剤は乳汁中に移行する可能性がある。

(2) 小児に関する海外情報

米国添付文書における小児の記載は以下のとおりである。

出典	記載内容
米国添付文書 (2024年4月)	8.4 Pediatric Use The safety and effectiveness of CAMZYOS have not been established in pediatric patients

欧州製品概要 (SmPC) の概要における小児の記載は以下のとおりである。

出典	記載内容
欧州製品概要 (2024年12月)	<u>Paediatric population</u> The safety and efficacy of mavacamten in children and adolescents below 18 years have not been established. No data are available. Mavacamten should not be used in children less than 12 years because of potential safety concerns.

本邦における「小児に関する注意」は以下のとおりである。

9. 特定の背景を有する患者に関する注意

9.7 小児等

小児等を対象とした臨床試験は実施していない。

X III. 備考

1. 調剤・服薬支援に際して臨床判断を行うにあたっての参考情報

該当資料なし

2. その他の関連資料

- ・医療従事者向け資材：適正使用ガイド
- ・医療従事者向け製品サイト（URL：<https://www.camzyos.bmshealthcare.jp>）
- ・RMP 資材：策定中
- ・患者向け製品サイト（URL：<https://www.camzyos.jp>）

ブリストル・マイヤーズ スクイブ 株式会社

MI/CZ/25-03/001