

의약품 품목허가 보고서

접수일자	2022-06-28	접수번호	20220099066 20220099126 20220099136 20220099149	
신청구분	의약품-회귀 (1. 화학구조 또는 본질조성이 전혀 새로운 신물질 의약품)			
신청인 (회사명)	(유)한국비엠에스제약			
제품명	캄지오스캡슐2.5밀리그램(마바캄텐) 캄지오스캡슐5밀리그램(마바캄텐) 캄지오스캡슐10밀리그램(마바캄텐) 캄지오스캡슐15밀리그램(마바캄텐)			
주성분명 (원료의약품등록 번호)	마바캄텐 (회귀의약품으로 DMF등록 면제)			
제조/수입 품목	<input type="checkbox"/> 제조	<input checked="" type="checkbox"/> 수입	전문/일반 <input checked="" type="checkbox"/> 전문	<input type="checkbox"/> 일반
제형/함량	1) 캄지오스캡슐2.5밀리그램(마바캄텐) - 1캡슐(161mg) 중 마바캄텐(미분화) 2.5mg 2) 캄지오스캡슐5밀리그램(마바캄텐) - 1캡슐(261mg) 중 마바캄텐(미분화) 5mg 3) 캄지오스캡슐10밀리그램(마바캄텐) - 1캡슐(221mg) 중 마바캄텐(미분화) 10mg 4) 캄지오스캡슐15밀리그램(마바캄텐) - 1캡슐(301mg) 중 마바캄텐(미분화) 15mg			
최종 허가 사항	허가일자	2023.05.23.		
	효능·효과	붙임 참조		
	용법·용량	붙임 참조		
	사용상의 주의사항	붙임 참조		
	저장방법 및 사용기간	붙임 참조		
	제조원	붙임 참조		
	허가조건	붙임 참조		
국외 허가현황	<ul style="list-style-type: none"> • 미국('22.4.28.) 허가, Bristol Myers Squibb - CAMZYOS®(mavacamten) capsules, 2.5mg, 5mg, 10mg, 15mg • 캐나다 : CAMZYOS(mavacamten) capsules 2022.11.8. 허가 			

허가부서	허가총괄담당관	허가담당자	강다정 주무관, 이겨래 사무관, 김은주 과장
심사부서	순환신경계약품과 의약품안전평가과 첨단의약품품질심사과	심사담당자	(안유) 김송이 주무관, 도원임 연구관, 오호정 과장, 박윤주 부장 (위해성관리계획) 김보라 심사원, 박선임 사무관, 이인선 사무관(과장 직무대리) (기시) 홍윤미 주무관, 강나루 연구관, 박상애 과장
GMP* 평가부서	의약품품질과	GMP 담당자	이영재 심사원, 정수경 주무관, 김춘래 과장

* 의약품 제조 및 품질관리 실시상황 평가에 필요한 자료

1. 허가·심사 개요 (「의약품등의 안전에 관한 규칙」 제4조제1항 관련)

1.1 안전성·유효성 및 기준 및 시험방법 심사결과 <붙임 1 참조>

1.2 최종 허가사항

○ 효능·효과

증상성(NYHA class II-III) 폐색성 비대성 심근병증 성인 환자의 운동 기능 및 증상 개선을 위한 치료

○ 용법·용량

1. 이 약 투여시 고려사항

이 약은 비대성 심근병증을 치료 경험이 있는 의사의 감독 하에 투여해야 한다.

이 약의 용량은 환자의 임상적 상태 및 반응에 대한 심초음파 평가를 기반으로 개별화되어야 한다.

일반적으로 이 약은 베타차단제 또는 다른 비디히드로피리딘 칼슘 채널 차단제와 병용하여 투여할 수 있으나, 이러한 약물들을 병용투여하는 환자 또는 다른 음성 수축(negative inotropic) 작용이 있는 약물과 병용투여는 권장되지 않는다.

투여 시작 전 검사

임신할 가능성이 있는 여성은 임신 및 효과적인 피임법 사용 여부를 확인해야 한다.

이 약의 투여 시작 전, 심초음파를 통한 좌심실 박출률(left ventricular ejection fraction, LVEF)을 평가한다. LVEF < 55%인 환자에서는 이 약 투여를 시작하지 않는다.

투여 중 모니터링

증상성 폐색성 비대성 심근병증(obstructive hypertrophic cardiomyopathy, oHCM) 환자의 증상, 심초음파 평가를 이용하여 LVEF 및 발살바 법(Valsalva maneuver)에 의한 좌심실 유출로(left ventricular outflow tract, LVOT) 기울기 (gradient)를 정기적으로 모니터링하는 것이 중요하다.

개별화된 유지 용량에 도달하면, 환자는 12주마다 평가되어야 한다.

어떤 방문에서든 환자의 LVEF가 < 50% 이면, 치료는 최소 4주간 중단해야 한다. 임상 상태가 변하거나 중대한 감염과 같은 질환이 동반되는 경우 또는 부정맥(심방 세동 또는 기타 조절되지 않는 빈맥성 부정맥 포함)이 동반되는 환자들은 LVEF 평가하고, 이 약 투여 중단을 고려한다.

2. 권장 용량 및 용량 조절

치료 시작(투여 후 첫 12주 동안)

이 약의 권장 시작 용량은 식이와 관계없이 1일 1회 5mg 경구 투여이다.

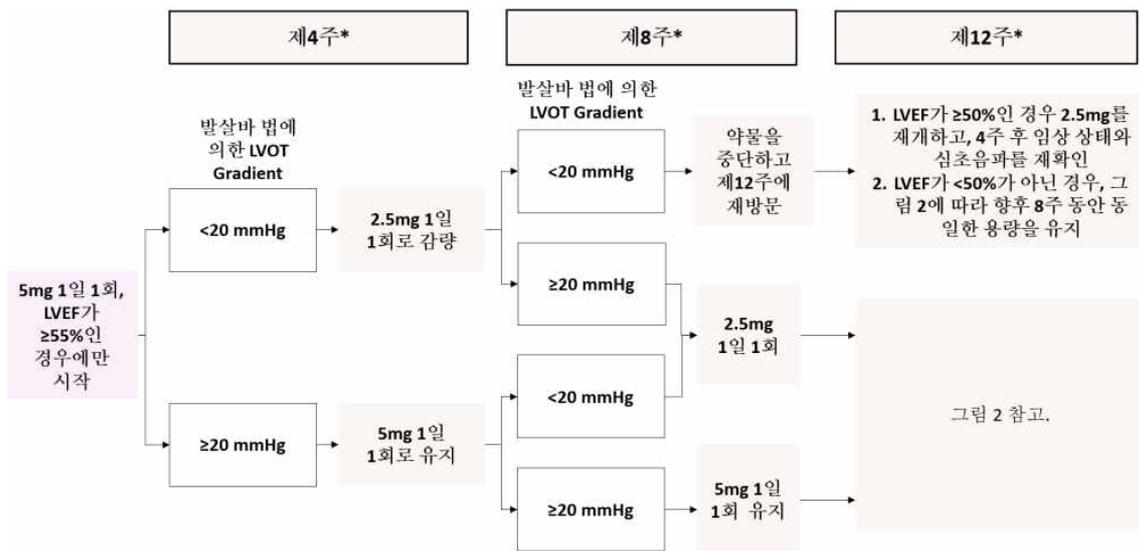
이 약은 물과 함께 통째로 삼켜 복용한다. 캡슐을 열거나, 부수거나 또는 씹어서 복용하지 않는다.

이 약 투여 시작 후 4주에 환자의 초기 임상 반응에 대하여 평가하여야 한다.

발살바 법에 의한 LVOT gradient가 < 20 mmHg이면, 용량을 1일 1회 2.5 mg으로 감량해야 한다. 그렇지 않으면 1일 1회 5 mg을 유지한다.

이후 후속 방문은 투여 시작 후 8주 및 12주에 진행하고, 필요한 경우 용량을 조절한다(그림 1).

그림 1. 투여 시작



*내원 시 LVEF가 <50%인 경우 치료를 중단하고, LVEF가 ≥50%가 될 경우 4주 후 치료를 재개합니다. 그림3 참고.

치료 유지(투여 시작 후 12주부터)

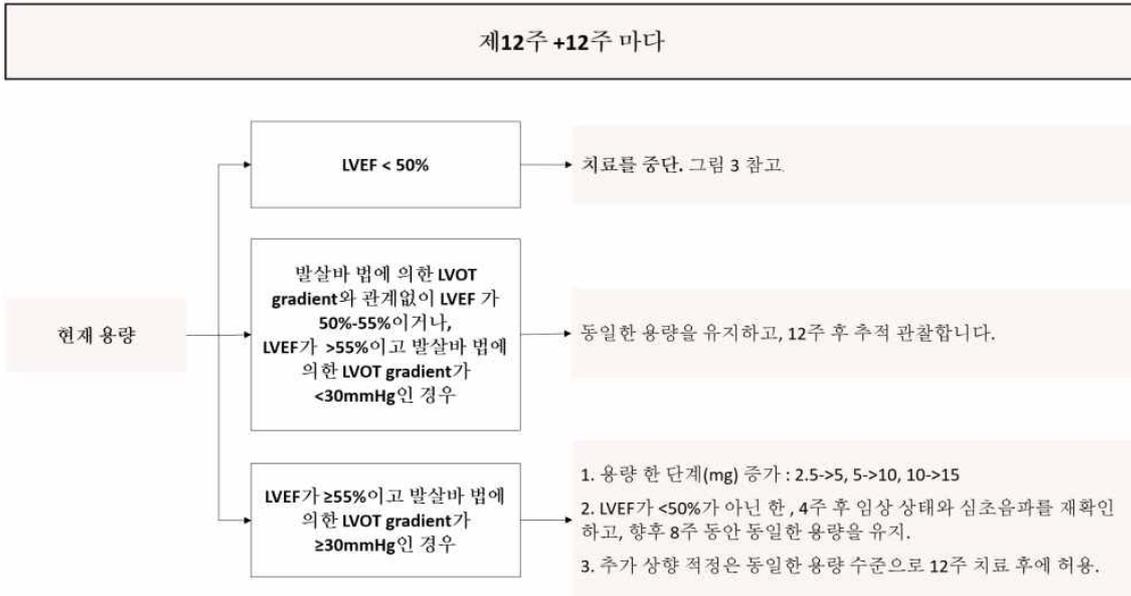
환자의 개별화된 이 약의 1일 용량은 2.5, 5, 10 또는 15 mg이다.

투여 시작 12주 이후에는 심초음파를 통한 LVEF 및 LVOT gradient 평가를 포함

하여 이 약에 대한 환자의 반응을 12주마다 계속 모니터링해야 한다.

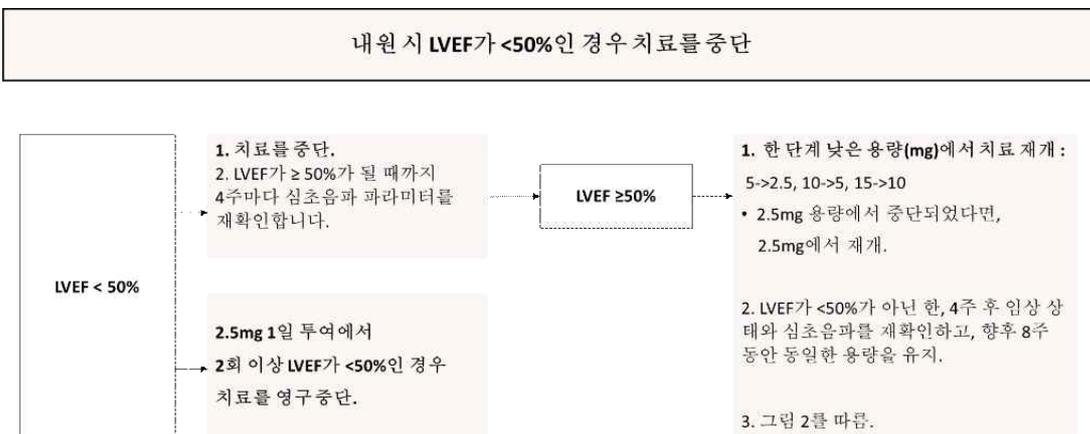
증상성 폐색성 비대성 심근병증 증상이 지속되고 발살바 법에 의한 LVOT gradient ≥ 30 mmHg인 경우, LVEF $\geq 55\%$ 인 환자들에서 단계적으로 용량 증량을 고려할 수 있다(그림 2).

그림 2. 투여 유지



LVEF < 50% 이면, 투여는 중단되어야 한다. 투여 중단 이후 환자를 신중하게 모니터링하여 치료를 재개할 수 있는지 결정해야 한다(그림 3).

그림 3. LVEF < 50%로 인한 치료 중단 이후



투여를 잊었거나 투여가 지연된 경우

투여를 잊은 경우, 가능한 한 빨리 투여해야 하며, 다음에 계획된 용량은 다음 날

평소 투여하던 시간에 투여해야 한다. 같은 날 2회 용량을 투여해서는 안 된다.

3. 병용 약물

중등도 ~ 강력한 CYP2C19 저해제 또는 강력한 CYP3A4 저해제

이 약과 중등도 ~ 강력한 CYP2C19 저해제 또는 강력한 CYP3A4 저해제의 병용 투여는 금기이다. 이 약을 특정 시토크롬(cytochrome) P450 저해제와 병용투여시 수축기 기능 장애로 인한 심부전의 위험성이 증가될 수 있다.

약한 CYP2C19 또는 중등도 CYP3A4 저해제

약한 CYP2C19 또는 중등도 CYP3A4 저해제를 안정적으로 투여하고 있는 환자에서 이 약의 권장 시작 용량은 5 mg이다.

약한 CYP2C19 또는 중등도 CYP3A4 저해제 투여를 시작한 환자에서 이 약은 한 단계 감량하여 투여한다(예: 15 → 10 mg, 10 → 5 mg, 또는 5 → 2.5 mg). 저해제 투여 시작 후 4주 시점에 임상적 상태 및 심초음파 평가가 필요하며, 저해제 투여 시작 후 12주까지 이 약의 용량을 증량하지 않는다.

이 약 2.5mg을 안정적으로 투여하는 환자에서 더 낮은 용량으로 감량할 수 없으므로, 약한 CYP2C19 및 중등도 CYP3A4 저해제 병용투여 시작은 피한다.

○ 사용상의 주의사항

첨부 참조

○ 저장방법 및 사용기간

기밀용기, 실온(1~30℃)보관, 제조일로부터 24개월

○ 제조원

- 전공정위탁제조(제조의뢰자): Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG, Plaza 254, Blanchardstown Corporate Park 2, Dublin 15, D15 T867, Ireland
- 일부공정위탁제조(제조자): Patheon Inc., 2100 Syntex Court, Mississauga, Ontario L5N 7K9, Canada (완제의약품 제조)
- 일부공정위탁제조(제조자): AndersonBrecon Inc., 4545 Assembly Drive, Rockford, IL 61109, USA (포장)

1.3 원료의약품등록(DMF) 사항

- 희귀의약품에 해당하여 DMF등록 면제

1.4 허가조건 (해당하는 경우)

- (재심사)

1. 「약사법」 제42조 및 「의약품등의 안전에 관한 규칙」 제22조제1항제2호가목에 의한 재심사 대상 의약품임
 - 재심사기간 : 2023.05.23. ~ 2027.05.22.(4년)
 - 재심사신청기간 : 2027.05.23. ~ 2027.08.22.
2. 「신약 등의 재심사 기준」(식품의약품안전처고시)을 준수할 것

- (시판 후 임상시험) 해당사항 없음

- (위해성 관리계획) 위해성관리계획을 승인받은 대로 실시하고 그 결과를 관련 규정에 따라 정기적으로 보고할 것 <붙임 2 참조>

- 만일 정당한 사유 없이 상기 조건을 이행하지 아니할 경우에는 본 품목허가를 취소할 수 있음

1.5 개량신약 지정 여부 (해당하는 경우)

- 해당사항 없음

1.6 중앙약사심의위원회 자문 결과 (해당하는 경우)

- 해당사항 없음

1.7 사전검토 (해당하는 경우)

- 해당사항 없음

1.8 검토이력

구 분	품목허가	기준및시험방법 관련 자료	안전성·유효성 관련 자료	제조및품질관리 기준 관련 자료	원료의약품등록 관련 자료
신청일자	22.06.28.				해당없음
보완요청 일자		22.08.29.	22.08.29.	22.09.29.	
보완접수 일자		23.02.27.	23.02.27.	23.03.27.	
최종처리 일자	23.05.23.				

[붙임 1] 안전성·유효성 및 기준 및 시험방법 심사 결과

[붙임 2] 위해성 관리 계획 요약

[첨 부] 사용상의 주의사항

- 1) 장기보존시험 또는 가속시험자료
- 2) 가혹시험자료
4. 독성에 관한 자료
 - 가. 단회투여독성시험자료
 - 나. 반복투여독성시험자료
 - 다. 유전독성시험자료
 - 라. 생식발생독성시험자료
 - 마. 발암성시험자료
 - 바. 기타독성시험자료
5. 약리작용에 관한 자료
 - 가. 효력시험자료
 - 나. 일반약리시험자료 또는 안전성약리시험자료
 - 다. 흡수, 분포, 대사 및 배설시험자료
 - 라. 약물상호작용 등에 관한 자료
6. 임상시험성적에 관한 자료
 - 가. 임상시험자료집
7. 외국의 사용현황 등에 관한 자료
8. 국내 유사제품과의 비교검토 및 당해 의약품등의 특성에 관한 자료

[심사자 종합의견]

- 신청사는 마바캄텐의 성인의 증상성 폐색성 비대성 심근병증(oHCM, obstructive hypertrophic cardiomyopathy)에 대하여 희귀의약품 품목허가를 신청하였음
- 비임상시험자료 : 약리작용에 관한 자료 및 독성시험자료를 제출함. 독성시험자료로 랫드 6개월 및 비글견 9개월 반복투여독성시험, 유전독성시험, 발암성시험, 생식발생독성시험 자료 등을 제출하였음

[약리작용]

- 마바캄텐은 선택적, 알로스테릭, 가역적 심장 마이오신 저해제로, 힘을 생성하는 수축 상태(on actin)에 들어갈 수 있는 마이오신 헤드 수를 조절하여 힘 생성(수축기) 및 잔류(이완기) 시 교차 결합 형성 가능성을 감소시킴. 또한 마바캄텐은 전체 마이오신 군의 에너지를 보존하지만, 재사용될 수 있는 매우 이완된 상태로 전환시킴. 비대성 심근병증은 과도한 교차 결합 형성 및 매우 이완된 상태의 마이오신 조절 장애가 특징적으로 나타나며, 이는 과도한 수축, 이완 장애, 과도한 에너지 소비 및 심근벽 스트레스를 유발할 수 있음. 비대성 심근병증 환자에서 마바캄텐을 통한 마이오신 저해는 심근의 과도한 수축을 완화시킬 수 있으며, 심근 이완, 동적 LVOT 폐쇄를 감소시키고, 심장 충만압 및 심장 구조, NT-proBNP 포함한 심장 생체표지자 및 운동 기능(최대 산소 섭취량(pVO₂)으로 평가)을 개선시킴

[독성자료]

- 마바캄텐의 독성은 랫드 및 개에 대하여 각각 최대 6개월 및 9개월간 평가되었는데, 주요 독성으로 수축 기능 감소 및 심장 확장의 심초음파 결과, 심부전으로 인한 사망 및 수축 감소에 따른 심장 비대에 의한 것으로 보이는 심장 중량 증가(랫드)등이 나타났으며, 이는 마바캄텐 작용 기전 및 1차 약리 활성과 일치하였음. 그 외 랫드에서 심장 골화생 및 개에서의 QTc 연장이 나타났음. 랫드와 개에서 최대무독성용량(NOAEL)에서의 혈장 노출(AUC)은 각각 사람에서의 최대 임상 권장용량(MRHD)에 비해 약 0.1배, 0.3배 었음
- 복귀돌연변이 시험(Ames test), 사람 림프구를 이용한 체외 염색체 이상 시험 및 랫드 생체내 소핵시험에서 마바캄텐의 유전독성이 확인되지 않았음
- RasH2 형질 전환 마우스에서 수컷 2mg/kg, 암컷 3mg/kg으로 투여시 발암성은 확인되지 않았으며, 마우스에서 노출(AUC)는 사람에서 최대 임상 권장용량(MRHD) 대비 최대 3배 높았음. 2년간의 랫드 시험에서 마바캄텐의 최대 용량에서 발암성은 확인되지 않았음
- 수태능 시험에서, 최대 1.2mg/kg까지 경구투여시 수컷 및 암컷 랫드에서의 교미 및 수태능에 대한 영향 또는 차산자의 생존 및 수태능에 미치는 영향은 확인되지 않았음. 마바캄텐 최고 용량에서의 혈장 노출(AUC)은 사람에서의 최대 임상 권장용량(MRHD)에 비해 약 0.8 배였음. 기관 형성 기간 중 임신한 랫드에게 마바캄텐을 경구 투여하였을 때, 고용량군(1.5mg/kg/day)에서 태자 평균 체중 감소, 착상 후 소실 및 태자에서의 내장과 골격 기형 증가가 관찰되었다. 내장 기형(1건의 전내장 역위증을 포함하여, 태자에서의 심장 기형) 및 골격 기형(주로 흉골 융합)의 발생률 증가가 관찰되었음. 랫드에서 배태자 발달에 대한 영향이 나타나지 않은 0.75mg/kg/day 용량에서 혈장 노출(AUC)은 사람의 최대 임상 권장용량(MRHD)에 비해 약 0.3배로 낮음. 기관 형성 기간 중 임신한 토끼에게 마바캄텐을 경구

투여하였을 때, 1.2 mg/kg/day 이상의 용량에서에서의 내장과 골격 기형이 증가하였음. 고용량인 2.0mg/kg/day군의 4개의 한배자손으로부터 4마리 태자에서 대혈관 기형(폐동맥 및/또는 대동맥궁의 확장)의 내장 기형이 나타났다. 2.0 mg/kg/day군에서 높은 흉골 융합 발생률의 골격 기형이 나타났다(10개의 한배자손으로부터 38마리 태자). 또한 임신한 토끼 중 9%에서 마바캄텐을 고용량으로 10~12일 투여후 심장으로 인한 사망(심부전에 대한 현미경 소견은 확인되지 않았으나, 경증의 양측 심실확장 관찰됨)이 보고되었음. 토끼에서 배태자 발달에 대한 영향이 나타나지 않은 0.6mg/kg/day 용량에서 혈장 노출(AUC)은 사람의 최대 임상 권장용량(MRHD)에 비해 약 0.4배로 낮음.

- 마바캄텐은 태반을 통과하고 배아 및 배아의 조직에서 검출되었음. 토끼 태자는 모체 노출의 0.15배에 노출된 것으로 예상되었음. 임신 전 및 재태기간 동안 마바캄텐에 지속적으로 노출되면 배아 조직에 마바캄텐이 축적되는지는 알려져 있지 않음. 마바캄텐이 모유로 이행하는 지 알려져 있지 않음
- ⇒ 생식발생독성시험결과, 사람에서 안전역 추정시 각각 0.3배, 0.4배였고, 사람에서 최대 권장용량에서의 노출과 유사한 노출수준에서 최기형성이 관찰되었음. 임신한 여성에 대해 마바캄텐 투여경험은 없으며, 비임상시험결과 등을 고려할 때 임신 중 마바캄텐 노출로 인해 태아에 바람직하지 않은 영향이 나타날 가능성을 배제할 수 없으므로, 임부에서 마바캄텐 투여하지 않도록 투여금기로 제한 필요

● 임상시험성적에 관한 자료 :

ADME

- 마바캄텐의 경구 투여시 신속하게 흡수되며(t_{max} 는 1 시간), 임상 용량 범위내에서 경구 생체이용률은 약 85%로 예상됨. 마바캄텐의 노출은 2 ~ 48 mg 사이에서 거의 용량에 비례하여 증가하였다. 마바캄텐의 노출은 2 ~ 48 mg 사이에서 거의 용량에 비례하여 증가하였음. 1일 1회 반복투여 시 축적은 AUC_{0-24h}는 약 7배, C_{max}는 2-2.6배였음
- 마바캄텐은 CYP 2C19 대사 활성 상태에 따라 가변적인 말단 소실 반감기를 나타냄(정상 대사자(normal metabolizers, NMs)인 경우 6-9일, 대사 저하자(PMs)인 경우 23일).
- 마바캄텐 15mg을 고지방, 고칼로리 식이와 함께 투여시 흡수를 3시간 지연시키고(t_{max} 중 양값 식후 4 시간), C_{max} 및 AUC_T는 각각 55%, 12% 감소시켰음
- 마바캄텐은 주로 CYP 2C19 (74%), CYP 3A4 (18%), 및 CYP 2C9 (8%)을 통해 광범위하게 대사됨. 사람의 혈장에서 3개의 대사체가 검출되었음. 이들 대사체는 마바캄텐의 전체 활성에 미치는 영향이 경미하거나 영향이 없을 것으로 사료됨
- 단회 25 mg 용량의 ¹⁴C 표지 마바캄텐 투여 후, 총 방사능의 7% 및 85%가 각각 대변 및 소변으로 회수되었음. 미변화체는 대변 및 소변에서 투여된 용량의 약 1% 및 3%였음
- CYP 2C19 대사 저하자에서 마바캄텐 15mg 단회투여 시 C_{max} 및 AUC_{inf}는 정상 대사자(NMs)에 비해 각각 47% 및 241% 증가되었으며, 평균 반감기가 연장되었음(각각 23일, 6-9일). CYP2C19 대사 저하자의 비율은 코카시안에서 약 2%, 아시아인에서 약 18%로 알려져 있음
- 65세 이상 고령자 및 젊은 시험대상자(18세 이상 및 65세 미만) 간 약동학, 유효성 및 안전성 측면에서 유의한 차이는 확인되지 않았으므로, 65세 이상 고령자에서 용량조절은 필요하지 않음

- 경증(Child-Pugh A) 및 중등도(Child-Pugh B) 간장애 환자에서 마바캄텐 단회투여 약동학 시험 결과, 정상 간기능을 가진 시험대상자와 비교할 때, 이 약의 노출이 각각 3.24배 및 1.87배 증가하였음. C_{max} 에 대한 간 기능의 영향은 없었으며, 흡수율 및/또는 분포 용적에 변화도 나타나지 않았음. 중증 간장애(Child-Pugh C) 환자에서는 연구되지 않았으므로, 이 약 투여는 권장되지 않음
- 마바캄텐 용량의 3%가 모체로 소변으로 배설됨. 신장애 환자에 대한 단독 시험이 진행되지 않았으나, 집단 약동학 분석에서 eGFR 45 mL/min/1.73m²인 시험대상자에서 eGFR 95 mL/min/1.73m²인 시험대상자 대비 항정 상태 노출(중앙값)의 1.17배 증가가 추정됨. 중증 신장애 환자에서는 연구되지 않았으므로 이 약 투여시 주의가 필요함.

약물 상호작용

- (중등도~강력한 CYP2C19 저해제 및 강력한 CYP3A4 저해제) 마바캄텐을 중등도 ~ 강력한 저해제 또는 강력한 CYP3A4 저해제와 병용투여시 CYP2C19 유전형/표현형에 따른 일부 환자에서 마바캄텐의 노출이 증가될 우려가 있으며, 이로 인해 수축기 기능 장애로 인한 심부전의 위험성이 증가될 가능성이 있음. 이에, 마바캄텐을 중등도 ~ 강력한 저해제 또는 강력한 CYP3A4 저해제와 병용투여하지 않도록 금기로 설정 필요
- (약한 CYP2C19 또는 중등도 CYP3A4 저해제) 마바캄텐을 약한 CYP2C19 또는 중등도 CYP3A4 저해제와 병용투여시 마바캄텐의 노출이 증가될 우려가 있으며 이로 인해 약물이 상반응이 발생할 가능성이 있음. 이에, 해당 약물 투여를 시작하는 환자에서는 마바캄텐은 용량을 한 단계 감량하여 투여하고, 투여 시작후 4주 사점에 임상적 상태 및 심초음파 평가를 하고, 투여 12주 동안은 용량 조절을 하지 않도록 권고함. 아울러, 해당 약물을 안정적으로 투여하고 있는 환자에서는 마바캄텐 용량 조절 없이 5mg 용량으로 시작할 수 있으나, 지속적으로 모니터링 및 용량 조절 필요
- (중등도 ~ 강력한 CYP2C19 또는 CYP3A4 유도제) 제 또는 중등도 ~ 강력한 병용투여 환자) 마바캄텐을 중등도 ~ 강력한 CYP2C19 유도제 또는 중등도 ~ 강력한 CYP3A4 유도제 병용투여시 마바캄텐의 노출 감소되어 치료효과가 낮게 나타날 가능성이 있으므로 병용투여를 하지 않도록 제한 필요.

제3상 임상시험

- 증상성(NYHA class II 및 III) 폐색성 비대성 심근병증(oHCM) 환자 대상 제3상 임상시험에서 마바캄텐 추가 투여시 위약군 대비 일차평가변수인 최대 산소섭취량 및 NYHA 단계의 호전에 대한 유효성 개선이 확인되었음(각각 37% vs 17%, p=0.0005). 이차 평가변수인 운동 후 LVOT 최대 gradient, pVO₂의 변화, NYHA class 개선을 나타낸 환자의 비율, 캔자스 대학 심근병증 설문지(KCCQ-23) 임상 요약 점수(CSS), 및 비대성 심근병증 증상 설문지(HCMSQ) 호흡 곤란(SoB) 영역 점수에서 베이스라인부터 제30주까지의 변화를 평가한 결과, 마바캄텐을 투여한 환자들에서 위약군에 비해 더 큰 개선을 나타내었음.
- 신청 효능효과 및 용법용량 : 증상성(NYHA class II-III) 폐색성 비대성 심근병증 성인 환자를 대상으로 한 핵심 임상시험 등을 근거로 운동 기능 및 증상 개선을 위한 치료 목적으로 마바캄텐 투여는 타당함. 다만, 이 약은 투여 시작 전 LVEF < 55%인 환자는 투여를 시작하지 않으며, 투여 시작 12주 동안은 4주마다 방문 및 그 이후 매 12주마다 방문하여 LVEF, LVOT gradient 등을 정기적인 모니터링 및 용량 조절이 필요함

[약어 및 정의]

- SCD : sudden cardiac death
- LVOT : Left Ventricular Outflow Tract

1. 기원 또는 발견 및 개발경위에 관한 자료

1.1. 제품정보

- 제품명 : 캄지오스캡슐(마바캄텐)
 - 증상이 있는 폐쇄 비후성 심근증(oHCM)이 있는 성인의 치료제로 계열 최초의, 심장 마이오신에 대한 매우 선택적인 소분자 억제제
- 코드명 : Myokardia [MYK]-461, Bristol-Myers Squibb [BMS]-986427
- 약리작용에 따른 분류: 선택적, 알로스테릭, 가역적 심장 마이오신 저해제
 - 마바캄텐은 힘의 생성 상태로 들어갈 수 있는 마이오신 헤드 수를 조절하며, 따라서 힘을 생성하는 수축기 및 잔류 이완기 교차 결합 형성 가능성을 감소시킴(또는 HCM에서는 정상화킴). 마바캄텐은 또한 전체 마이오신 군의 에너지를 보존하지만, 모집이 가능한 (recruitable), 매우 이완된 상태로 이동시킴
 - 과도한 교차 결합 형성 및 마이오신의 매우 이완된 상태의 조절 장애는 HCM의 역학적 특징으로, 이는 과수축, 이완장애, 과도한 에너지 소비 및 심근 벽 스트레스를 유발할 수 있음. HCM 환자들에서, 마바캄텐을 이용한 마이오신 억제는 수축성을 정상화시키며, 동적 LVOT 폐쇄를 감소시키고, 심장 충전압 및 심장 스트레스의 생체 표지자를 개선시켜, 증상 및 운동 능력을 개선시킴
- 신청 효능효과 : 성인의 증상성 폐색성 비대성 심근병증의 치료

1.2. 기원 및 개발경위

- **(마바캄텐 개발 근거)** 마바캄텐(Myokardia [MYK]-461, Bristol-Myers Squibb [BMS]-986427)은 새로운 저분자의 선택적, 알로스테릭 심장 마이오신의 억제제로, 증상이 있는(NYHA Class II-III) 폐색성 비대성 심근병증(oHCM) 성인 환자의 치료제로 개발되었음. 마바캄텐은 표적 활성화(target activity)을 위해 필요한 하나의 비대칭 중심(chiral center)를 가짐. 비활성 거울상 이성질체는 제조 과정에서 선택적으로 제거되며, 독성시험에 사용된 동물종 및 사람에서 단회 및 반복 투여시 생체 변환에 의해 생성되지 않음.
- 마바캄텐은 새로운 계열의 치료제이며, 과수축, 이완기 장애, 좌심실 유출로(LVOT) 폐쇄, 비대 및 진행성 심기능 장애로 이어지는 심장 메커니즘에 영향을 미침으로써 폐색성 비대성 심근병증(oHCM) 질환의 병태생리를 표적으로 개발된 최초의 치료제임.
- 마바캄텐은 심장 마이오신을 직접적으로 표적하여 약리작용을 나타냄. 마바캄텐은 마이오신에 결합하여 마이오신의 약하게 결합된(off-actin) 상태를 안정화시키며, 마이오신과 액틴의 결합을 가역적으로 억제하여 수축에 필요한 동력(power stroke)을 감소시킴. 마바캄텐은 이완기 이완(diastolic relaxation)에 중요한 단계인 마이오신이 액틴으로부터 분리되는 능력을 방해하지 않음.

- 마바캄텐은 마이오신의 골격형(skeletal forms)에 비해 심장형에 선택적이며, 평활근 마이오신에 대해서는 비활성임. 근절(sarcomeric) 유전자 변이의 존재에 관계없이 마바캄텐은 과수축성 심장에서 마이오신 단백질의 기능을 정상화시킴(Anderson 2018).
- 마바캄텐에 의한 마이오신 억제는 oHCM 환자들에서 근절 수축성을 감소시키고, 이완기 이완을 촉진하여 LV compliance (이완기 기능 장애의 근본적 결함)를 개선시키고, 동적 LVOT 폐쇄를 감소시키며, 이를 통해 이 약의 잠재적인 임상적 유익성의 기전적 근거를 제시함. 신청사는 품목허가를 뒷받침하기 위하여 치료적 확증 시험(MYK-461-005) 1건을 포함한 임상자료를 제출하였으며, 임상자료에서 마바캄텐이 운동 기능, NYHA functional class 및 환자가 보고하는 건강상태의 개선시킨다는 것을 보여줌

1.3. 신청 적응증 개요 및 치료법

- 현재 치료법 : 폐색성 비대성 심근병증에 대해 허가된 질환 특이적 요법 또는 근절 표적 요법은 없으며, 현행 가이드라인에서는 약물을 통한 증상 관리를 위하여 베타 차단제, 디히드로피리딘계 외의 칼슘 채널 차단제, 디소피라미드를 포함한 음성 변력 작용제(negative inotropic agent)의 사용을 권장함

1.4. 신청품목과 관련된 중요한 안전성 쟁점

- 증상성 폐색성 비대성 심근병증 환자 251명을 대상으로 한 임상시험에서 마바캄텐 투여군에서 약물중단을 야기한 약물이상반응은 각 1명에서 실신(0.8%), 심방세동(0.8%)였으며, 주로 보고되는 약물이상반응은 어지러움(17.1%), 심장 부전(1.6%), 수축성 기능장애(6.5%) 등이었음

1.5. 신청품목의 허가신청 전 민원이력에 관한 사항

- 희귀의약품 지정(식약처 공고 제2022-205호, 2022.05.04.)

연번	성분명(제형)	대상질환
319	마바캄텐(경구제)	성인의 증상성 폐색성 비대성 심근병증의 치료

2. 구조결정·물리화학적 성질 및 생물학적 성질에 관한 자료(품질에 관한 자료)

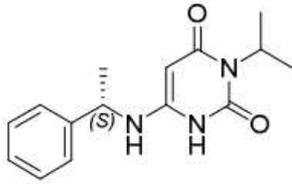
2.1. 원료의약품(Drug substance)

2.1.1. 일반정보

○ 마바캄텐

- 명칭: Mavacamten
- 일반명: 6-{{[(1S)-1-phenylethyl]amino}-3-(propan-2-yl)pyrimidine-2,4(1H,3H)-dione

- 분자식: C₁₅H₁₉N₃O₂ (273.33)
- 구조식:



2.1.2 원료의약품 시험항목

■ 성상 ■ 확인시험 시성치 (<input type="checkbox"/> pH <input type="checkbox"/> 비선광도 <input type="checkbox"/> 굴절률 <input type="checkbox"/> 용점 <input type="checkbox"/> 기타) 순도시험 (■ 유연물질 ■ 잔류용매시험 <input type="checkbox"/> 중금속 <input type="checkbox"/> 기타) ■ 건조감량/강열감량/수분 ■ 강열잔분/회분/산불용성회분 <input type="checkbox"/> 특수시험 ■ 기타시험 ■ 정량법 <input type="checkbox"/> 표준품/시약·시액 *시험항목이 설정된 경우 ■로 기재한다

2.2. 완제의약품(Drug product)

2.2.1. 첨가제의 종류 (주사제, 점안제, 안연고제, 점이제에 해당하는 경우)

- 해당 없음

2.2.2. 완제의약품 시험항목

■ 성상 ■ 확인시험 시성치 (<input type="checkbox"/> pH <input type="checkbox"/> 비중 <input type="checkbox"/> 기타) 순도시험 (■ 유연물질 <input type="checkbox"/> 잔류용매 <input type="checkbox"/> 기타) ■ 건조감량/수분 <input type="checkbox"/> 특수시험 <input type="checkbox"/> 기타시험 ■ 함량시험 <input type="checkbox"/> 표준품/시약·시액 *시험항목이 설정된 경우 ■로 기재한다.
제제시험 ■ 봉해/용출시험 ■ 질량(용량)편차/제제균일성시험 <input type="checkbox"/> 입도시험/입자도시험 <input type="checkbox"/> 금속성이물시험 <input type="checkbox"/> 단위분무량시험/단위분무당함량시험 <input type="checkbox"/> 무균시험 <input type="checkbox"/> 미생물한도시험 <input type="checkbox"/> 불용성미립자시험 <input type="checkbox"/> 불용성이물시험 <input type="checkbox"/> 알코올수시험 <input type="checkbox"/> 엔도독신/발열성물질시험 <input type="checkbox"/> 점착력시험 <input type="checkbox"/> 형상시험 <input type="checkbox"/> 기타시험 *시험항목이 설정된 경우 ■로 기재한다.

* 특수시험 : 안전성시험, 항원성시험, 히스타민시험, 소화력시험

* 기타시험 : 미생물한도시험, 원료의 입자도시험 등

3. 안정성에 관한 자료

3.1. 원료의약품의 안정성

시험종류	시험조건	용기형태/재질	결과
장기보존시험	25°C/60% RH	이중 LDPE 백/ HDPE 용기	기준 내 적합함
가속시험	40°C/75% RH		기준 내 적합함

가혹시험	온도, 습도, 광선, 산, 중성, 염기, 산화	노출	광선, 산, 산화조건에서 원료의약품 분해되며, 온도, 습도, 중성, 염기 조건에서 상대적으로 안정함
------	---------------------------	----	---

3.2. 완제의약품의 안정성

시험종류	시험조건	용기형태/재질	결과
장기보존시험	30°C/75% RH	블리스터 (PVC/Aclar + Alu)	기준 내 적합함
가속시험	40°C/75% RH		기준 내 적합함
가혹시험	온도, 습도, 광선	노출	온도/습도 동시 노출 시 분해되며, 광선, 온도 조건에서 상대적으로 안정함

3.3. 신청사항 및 외국의 허가현황

- 기밀용기, 실온(1~30 °C)보관
- 제조일로부터 24개월

3.4. 안정성에 대한 심사자 의견

- 장기보존, 가속 조건의 안정성 시험 결과 유의적인 변화 없이 기준 내 적합함.
- 제출된 근거자료에 따라 신청 저장방법 및 사용기간 타당함.

4. 독성에 관한 자료

4.1. 독성시험자료 개요

시험 종류	종 및 계통	투여 방법	투여 기간	용량 (mg/kg/day)	GLP 준수	결과	study #
단회 투여	개 (Beagle)	경구, gavage	단회	1.5, 4.5, 7.0, 30	X	• 개략의 치사량 : 30mg/kg	***3-1168
반복 투여 독성	개 (Beagle)	경구, gavage	28일	0.0, 0.4, 1.3 , 4.0* *최대 14일 투여후 생존 개체 안락사	X	• NOAEL : 1.3 mg/kg	**13-1261
	개 (Beagle) (M:F 4+2:4+2)	경구, gavage	6주	0, 0.1, 0.3 , 1, 3 *1, 3mg/kg 투여 조기 중단	O	• NOAEL : 0.3 mg/kg	14-3222
	개 (Beagle) (M:F 4+2:4+2)	경구, gavage	90일+ 8/11*주 (회복)	0, 0.06, 0.18, 0.3 , 0.45* *73일후 투여 중단	O	• NOAEL : 0.3 mg/kg	TXC-1550
	개 (Beagle)	경구, gavage	39주+ 17주 (회복)	0, 0.06, 0.18 , 0.3(M)/0.45(F)	O	• NOAEL : 0.18 mg/kg	8334142
	랫드 (SD)	경구, gavage	14일	0, 1, 3, 10* * 조기 중단	X	-	**13-1045
	랫드 (SD)	경구, gavage	6주	0, 0.3, 1 , 3	O	• NOAEL : 1 mg/kg	14-2402

시험 종류	종 및 계통	투여 방법	투여 기간	용량 (mg/kg/day)	GLP 준수	결과	study #
	랫드 (SD)	경구, gavage	90일 +4주 (회복)	0, 0.3, 1/0.6, 2/1.2	O	• NOAEL : not determined	TXC-1549
	랫드 (SD)	경구, gavage	26주 +3개월 (회복)	0, <u>0.3</u> , 0.6, 1.2	O	• NOAEL : 0.3 mg/kg/day	8334141
	마우스 (CByB6F1)	경구, gavage	7일	0, 6, 7*, 8* *actual conc. 6.1, 7mg/kg	X	• NOAEL : not determined	8367438
	마우스 (Tg.RasH2) (M:F =12+12/30)	경구, gavage	1개월	0, 2, 4, 6	O	• NOAEL : 4mg/kg(M), 6/5mg/kg(F)	8368215
	토끼 (NZW)	경구, gavage	14일	0, 1, 3, 10	X	-	***1306
유전 독성	Salmonella typhimurium (TA98, TA100, TA1535, TA1537) E. coli WP2uvrA (pKM101)	In vitro	72hr	MYK-461 ±S9: 0, 5, 15, 50, 150, 500, 1500, 5000 µg/plate *S9 mix from rats w/phenobarbital & 5,6-benzoflavone to stimulate mixed-function oxidases in the liver	O	Negative	***0370
	Salmonella typhimurium (TA98, TA100, TA102, TA1535, TA1537)	In vitro	72hr	MYK-460 (enantiomer) ±S9: 0, 5, 16, 50, 160, 500, 1600, 5000 µg/plate *Liver S-9 fraction from Arochlor 1254 induced rats	O	Negative	8426936
	Human peripheral blood lymphocytes	In vitro	3hr cS9 (~270 µg/mL), 20hr-S9 (~50 µg/mL)	MYK-461 3 hours - S9: 0, 10, 190, 270 µg/mL (~1mM) 3 hours + S9: 0, 100, 190, 230 µg/mL 20 hours - S9: 0, 5, 30, 50 µg/mL	O	Negative	0372
		In vitro	3+17hr ±S9	MYK-460 (enantiomer)	O	Negative	8426937

시험 종류	종 및 계통	투여 방법	투여 기간	용량 (mg/kg/day)	GLP 준수	결과	study #	
			(~220 µg/mL), 20+0hr -S9 (~160 µg/mL)	3+17hr -S9: 0, 120, 160, 220µg/mL 3+17hr +S9: 0, 60, 120, 160 µg/mL 20+0hr -S9: 10, 25, 40, 80 µg/mL				
	랫드 (SD)	경구, gavage	2일	0, 1, 3, 8	0	Negative	14-2420	
발암성	마우스 (RasH2 Transgenic)	경구, gavage	6개월	Males: 0, 0.5, 1, 2 Females: 0, 0.5, 1, 3	0	발암성 확인되지 않았음	8383637	
	랫드 (SD)	경구, gavage	2년	0, 0.1, 0.3, 0.6	0	발암성 확인되지 않았음	8384612	
생식 및 발생 독성	SegI 랫드 (SD)	경구, gavage	임컷: pre mating -15~GD 7 수컷: pre mating -28D~ (50-52D)	0, 0.3, 0.6, 1.2	0	• NOAEL 1.2mg/kg/day * (Fertility & Early Embryonic Development)	20095223	
	Seg II	랫드 (SD)	경구, gavage	GD 6-17	0, 0.3, 0.75 , 1.5	0	• 모체 NOAEL : 1.5mg/kg/day • 발달 NOEL : 0.75mg/kg/day	TER0690
		토끼 (New Zealand White)	경구, gavage	GD 6-19	0, 0.6, 1.2, 2	0	• NOAEL 0.6mg/kg/day (maternal, & developmental toxicity)	TER0689
	SegIII 랫드 (SD)	경구, gavage	GD 6-LD 20	0, 0.3, 0.75, 1.5	0	• F ₀ , F ₁ NOAEL 1.5mg/kg/day*	NC-18-0037	

4.3. 독성에 대한 심사자 의견

- 마바캄텐의 독성시험 자료로 반복투여 독성시험 자료(랫드 최대 6개월, 개 최대 9개월 투여), 유전독성시험자료, 발암성시험자료, 생식발생독성시험자료 등이 제출되었음
- 마바캄텐의 독성은 랫드 및 개에 대하여 각각 최대 6개월 및 9개월간 평가되었는데, 주요 독성으로 수축 기능 감소 및 심장 확장의 심초음파 결과, 심부전으로 인한 사망 및 수축 감소에 따른 심장 비대에 의한 것으로 보이는 심장 중량 증가(랫드)등이 나타났으며, 이는 마

마바캄텐 작용 기전 및 1차 약리 활성과 일치하였음. 그 외 랫드에서 심장 골화생 및 개에서의 QTc 연장이 나타났음. 랫드와 개에서 최대무독성용량(NOAEL)에서의 혈장 노출(AUC)은 각각 사람에서의 최대 임상 권장용량(MRHD)에 비해 약 0.1배, 0.3배 였음

- 복귀돌연변이 시험(Ames test), 사람 림프구를 이용한 체외 염색체 이상 시험 및 랫드 생체 내 소핵시험에서 마바캄텐의 유전독성이 확인되지 않았음
- RasH2 형질 전환 마우스에서 수컷 2mg/kg, 암컷 3mg/kg으로 투여시 발암성은 확인되지 않았으며, 마우스에서 노출(AUC)는 사람에서 최대 임상 권장용량(MRHD) 대비 최대 3배 높았음. 2년간의 랫드 시험에서 마바캄텐의 최대 용량에서 발암성은 확인되지 않았으며, 랫드에서 노출은 사람에서 최대 임상권장용량(MRHD) 대비 0.2 배였음
- 수태능 시험에서, 최대 1.2mg/kg까지 경구투여시 수컷 및 암컷 랫드에서의 교미 및 수태능에 대한 영향 또는 차산자의 생존 및 수태능에 미치는 영향은 확인되지 않았음. 마바캄텐 최고 용량에서의 혈장 노출(AUC)은 사람에서의 최대 임상 권장용량(MRHD)에 비해 약 0.8배 였음. 기관 형성 기간 중 임신한 랫드에게 마바캄텐을 경구 투여하였을 때, 고용량군(1.5mg/kg/day)에서 태자 평균 체중 감소, 착상 후 소실 및 태자에서의 내장과 골격 기형 증가가 관찰되었다. 내장 기형(1건의 전내장 역위증을 포함하여, 태자에서의 심장 기형) 및 골격 기형(주로 흉골 융합)의 발생률 증가가 관찰되었음. 랫드에서 배태자 발달에 대한 영향이 나타나지 않은 0.75mg/kg/day 용량에서 혈장 노출(AUC)은 사람의 최대 임상 권장용량(MRHD)에 비해 약 0.3배로 낮음. 기관 형성 기간 중 임신한 토끼에게 마바캄텐을 경구 투여하였을 때, 1.2 mg/kg/day 이상의 용량에서에서의 내장과 골격 기형이 증가하였음. 고용량인 2.0mg/kg/day군의 4개의 한배자손으로부터 4마리 태자에서 대혈관 기형(폐동맥 및/또는 대동맥궁의 확장)의 내장 기형이 나타났음. 2.0 mg/kg/day군에서 높은 흉골 융합 발생률의 골격 기형이 나타났다(10개의 한배자손으로부터 38마리 태자). 또한 임신한 토끼 중 9%에서 마바캄텐을 고용량으로 10~12일 투여후 심장으로 인한 사망(심부전에 대한 현미경 소견은 확인되지 않았으나, 경증의 양측 심실확장 관찰됨)이 보고되었음. 토끼에서 배태자 발달에 대한 영향이 나타나지 않은 0.6mg/kg/day 용량에서 혈장 노출(AUC)은 사람의 최대 임상 권장용량(MRHD)에 비해 약 0.4배로 낮음.
- 마바캄텐은 태반을 통과하고 배아 및 배아의 조직에서 검출되었음. 토끼 태자는 모체 노출의 0.15배에 노출된 것으로 예상되었음. 임신 전 및 재태기간 동안 마바캄텐에 지속적으로 노출되면 배아 조직에 마바캄텐이 축적되는지는 알려져 있지 않음. 마바캄텐이 모유로 이행하는 지 알려져 있지 않음

5. 약리작용에 관한 자료

5.1. 약리작용시험 개요

- 효력시험자료, 안전성약리시험자료 및 ADME 제출

5.2. 효력시험

시험항목	세부 항목	투여 방법	시험 장소	Study no.
Biochemical Characterization of Mavacamten (MYK-461): A Small Molecule Inhibitor of Cardiac Myosin	In vitro	Buffer media	MyoKardia, CA (USA)	NC-14-0005
Effects of Mavacamten (MYK-461) In Loaded and Unloaded In-Vitro Motility Assays	In vitro	Buffer media	MyoKardia, CA (USA)	NC-20-0045
Effects of Mavacamten (MYK-461) On the Super-Relaxed State (SRX) of Cardiac Myosin	In vitro	Buffer media	MyoKardia, CA (USA)	NC-20-0046
Paired Effects of Mavacamten (MYK-461) on the Inorganic Phosphate Release and ATPase rates of Actin-Activated Bovine Cardiac Myosin Subfragment 1	In vitro	Buffer media	MyoKardia, CA (USA)	NC-20-0050
Acute Functional Effects of Mavacamten (MYK-461) in Primary Ventricular Myocytes from Healthy Rats	Ex vivo	Perfusion Buffer media	MyoKardia, CA (USA)	NC-14-0006
Biomechanical Effects of Mavacamten (MYK-461) in Skinned Ventricular Muscle Fibers from Healthy Animals	Ex vivo	Buffer media	MyoKardia, CA (USA)	NC-20-0048
Functional Effects of Mavacamten (MYK-461) in Human Induced Pluripotent Stem Cell Derived Cardiomyocytes (iPSC-CMs)	Ex vivo	Culture media	MyoKardia, CA (USA)	NC-20-0049
Effects of β -Adrenergic Receptor Stimulation with Isoproterenol (ISO) on the Mavacamten-Induced Functional Depression of Primary Ventricular Myocytes from Healthy Rats	Ex vivo	Perfusion Buffer media	MyoKardia, CA (USA)	NC-20-0052
Cardiac Effects of Mavacamten (MYK-461) in Isolated Langendorff-Perfused Rat Hearts: Effects of Stretch and β -Adrenergic Receptor Blockade	Ex vivo	Perfusion media	MyoKardia, CA (USA)	NC-20-0063
Biomechanical Effects of Mavacamten (MYK-461) in Skinned	Ex vivo	Buffer media	MyoKardia, CA	NC-20-0064

Ventricular Muscle Fibers with Pathogenic HCM mutations			(USA)	
Pharmacodynamic Study with Single Oral Administration of Mavacamten (MYK-461) to Male Sprague Dawley Rats	In vivo	PO (oral gavage)	MyoKardia, CA (USA)	NC-20-0055
Pharmacodynamic Study with Single Oral Administration of Mavacamten (MYK-461) to Male Mice	In vivo	PO (oral gavage)	MyoKardia, CA (USA)	NC-20-0056
Rescue of Depressed Left-Ventricular Systolic Performance Induced by a Single Dose Administration of Mavacamten (MYK-461) to Sprague Dawley Rats: Effects of Dobutamine and Levosimendan	In vivo	PO (oral gavage)	MyoKardia, CA (USA)	NC-20-0057
Acute/Chronic Effects of Mavacamten (MYK-461) on Cardiac Performance and Hemodynamics in Conscious Dogs	In vivo	IV and PO (oral gavage)	MyoKardia, CA (USA)	NC-20-0058
Cardiovascular Evaluation of Mavacamten (MYK-461) when Administered Orally to Conscious Beagle Dogs	In vivo	PO (oral gavage)	***	NC-20-0059
Acute and Chronic Effects of Myosin-Inhibition on Mouse Models of Thin-Filament Pathogenic Troponin Mutations	In vivo	PO (drinking water) and SQ	MyoKardia, CA (USA)	NC-20-0066

5.2.1. 일차 약리학시험

- 마바캄텐은 심장 미오신에 대한 다른 자리 입체성(allosteric), 선택적, 가역적 억제제임
 - 마바캄텐은 on-actin (힘 생성) 상태에 진입할 수 있는 미오신 헤드의 수를 조절하여 힘 생성(수축기) 가능성과 잔류(이완기) 교차-결합 생성 가능성을 감소시킴(비대성 심근병증에서는 정상화)
 - 마바캄텐은 전체 미오신 집단을 에너지-절약 SRX 상태로 전이시킴. 과도한 교차-결합 생성과 SRX 상태의 조절 이상은 비대성 심근병증 질환의 기계론적 특징임.
 - 마바캄텐은 심장근절에서 전체적인 ATP 전환 (활용)을 감소시키고 기계적인 스트레스에 대한 심장 근육필라멘트의 반응을 무력화하며, 잔류 교차-결합 감소를 통해 확장성 장력을 낮추고 이완을 가속화하는 동시에, 직접적인 심장근절-표적 음성 심근수축 작용을 촉발함
- In vivo에서 마바캄텐은 심장 수축 기능에 대해 확장기 충만을 개선함과 동시에, 용량-의존적 및 노출-의존적 감소를 촉발함. 비대성 심근병증에 관한 비임상 모델에서, 마바캄텐에 의한 미오신 표적성 억제로 인해 시험대상의 생존이 개선됨과 동시에 수축기 및 확장기 교란이 교정되고 동적인 좌심실 유출로(LVOT) 폐색이 제거되었으며 심장예비력이 향상되고 심근 스트레스의 감소, 심장 손상을 의미하는 생체표지자의 감소가 관찰되었음

5.3. 일반약리시험(또는 안전성약리시험)

시험항목	세부 항목	투여 방법	성별 및 숫자	투여량(mg/kg)/ 적용농도(mole)	GLP 여부	Study no.	시험결과
Cardiac(in vitro) hERG channel assay	HEK293 cell line	in vitro	-	10, 60 μ M	Y	NC-14-0061	10 μ M : 5.0% 60 μ M : 9.6% ※ weak inhibition
Cardiac(in vitro) Cardiac ion channel	HEK293 cell line	in vitro		MYK-461 MYK-1078 (metabolite) 30 μ M	N	NC-19-0035	cardiac ion channel inhibition - MYK-461 \leq 12.6% (all channels) - MYK-1078 \leq 8.9% (all channels) (4% hERG inhibition)
Cardiac(in vitro) Purkinje fibers	Rabbit Purkinje fibers	in vitro		MYK-461 MYK-1078 (metabolite) 0.3, 3, 10, 30 μ M	N	NC-19-0036, -0037	영향 없음
Cardiac (in vitro and in silico)	HEK293 cells, human ventricular myocytes			20min 또는 48hr MYK-461 MYK-1078 (metabolite) 0.3, 3, 10, 30 μ M	N	NC-20-0061	-이온 채널에 대한 영향 -APD 영향 : 0.3-30 μ M 용량 의존적으로 APD 단축 (APD90 -12 ~ -25%) MYK-1078 APD 연장 (APD90 +3.6 ~ +13.4 %)
Cardiovascular telemetry, repeated dose	비글견	경구, 캡슐, 반복	수컷 (n=4)	1.5mg/kg(D1, BID) 투여후, 0.3mg/kg (14일 QD)	N	NC-20-0060	확장말기 심실용적(EDV)와 관련된 QT, QTcF 연장 등 관찰됨
Cardiovascular telemetry, Respiratory acute	비글견	경구, gavage, 단회	수컷 (n=4/군)	1, 3, 10mg/kg	Y	NC-15-0007	3, 10mg/kg: 용량 의존적인 현저한 BP 감소 및 보상적인 심박수 증가(최대 1주 지속) 10mg/kg :QT/QTc interval 22msec 증가 호흡수 증가 및 1회 호흡량 감소
CNS	랫드 (SD)	경구, gavage, 단회	수컷 (n=8/군)	1, 3, 10mg/kg	Y	NC-15-0006	-10mg/kg: 체온 1 $^{\circ}$ C 감소 -체온 감소의 CNS에 대한 영향 확인되지 않음

5.4. 흡수 · 분포 · 대사 · 배설에 관한 시험

Type of Study/Description	Test System	Method of Administration	Study Number
Absorption			
Single Dose Pharmacokinetics of MYK-461 in Male Mice	C57/BL6 mouse plasma	Intravenous or oral gavage	NC-14-0015
Single Dose Pharmacokinetics of MYK-461 in Male Mice	129SvEv mouse plasma	Oral gavage	NC-14-0016
Single Dose Pharmacokinetics of MYK-461 in the Male Rat	Rat(SD) plasma	Intravenous or oral gavage	NC-14-0018
Summary of Single Oral Dose Pharmacokinetic Studies of MYK-461 to Male Sprague Dawley Rats to Assess Absorption	Rat(SD) plasma	Oral gavage	NC-14-0065
Single Dose Pharmacokinetics of MYK-461 in the Male Dog	dog(Beagle) plasma	Intravenous or oral gavage	NC-14-0024
Single Dose Pharmacokinetics of MYK-461 in the Male Monkey	Cynomolgus monkey plasma	Intravenous or oral gavage	NC-14-0028
Single Dose PK of MYK-461 in the Male Dog - Assess Form and Formulation	dog(Beagle) plasma	Oral gavage	NC-14-0025
Single Dose PK of MYK-461 in the Male Dog - Assess Form and Formulation	dog(Beagle) plasma	Oral gavage	NC-14-0064
Effect of Ad Libitum Food on the Absorption of MYK-461 in Rat	Rat(SD) plasma	Oral gavage	NC-14-0019
Effect of Ad Libitum Food on the Absorption of MYK-461 in Dogs	dog(Beagle) plasma	Oral gavage	NC-14-0026
Repeat Dose Toxicokinetics of MYK-461 in Male and Female Rat	Rat(SD) plasma	Oral gavage	14-2402
Repeat Dose Toxicokinetics of MYK-461 in Male and Female Rat	Rat(SD) plasma	Oral gavage	14-2402
Repeat Dose Toxicokinetics of MYK-461 in Male and Female Dog	dog(Beagle) plasma	Oral gavage	14-3222
Repeat Dose Toxicokinetics of MYK-461 in Pregnant Rats	Rat(SD) plasma	Oral gavage	TER0690
Repeat Dose Toxicokinetics of MYK-461 in Pregnant Rabbits	NZW rabbit plasma, embryonic tissues	Oral gavage	TER0689
Caco-2 Cell Permeability Assay	In vitro, Caco-2 cells	NA	NC-17-0022
Caco-2 Cell Permeability Assay	In vitro, Caco-2 cells	NA	NC-19-0016
Distribution			
Repeat Dose Exposures of MYK-461 in Male Mice	129SvEv mouse plasma	Oral gavage	NC-14-0016
Pharmacokinetics, Distribution, Metabolism, and Excretion of [14C]MYK-461 in Rats	Sprague Dawley rat plasma and tissues	Intravenous or oral gavage	NC-19-0007
Single and Repeat Dose PK of MYK-461	Rat(SD)	Oral gavage	NC-14-0023

in the Male Rat – Tissue Distribution Study	plasma and tissues		
Distribution of MYK-461 in Dogs	dog (Beagle) plasma and tissues	Oral gavage	SW13-1168
Plasma Protein Binding	In vitro, plasma	NA	NC-17-0016
Blood to Plasma Ratio	In vitro, blood	NA	NC-17-0016
Metabolism			
Metabolism profiling in vivo from rat [14C]MYK-461 study	Rat(SD) plasma and excreta	Intravenous or oral gavage	NC-20-0025
Single Dose Pharmacokinetics of MYK-461 in the Male Rat – Portal Vein Study	Rat(SD) plasma	Oral gavage	NC-14-0021
In vivo enantiomeric Ratio of MYK-461 in the Rat and Dog	Rat(SD)plasma, dog (Beagle) plasma	Oral gavage	14-2402, 14-3222
Metabolic Stability of [14C]MYK-461 in Liver Microsomes	l i v e r microsomes	In vitro	NC-17-0019
Metabolic Stability of MYK-461 in Hepatocytes	hepatocytes	In vitro,	NC-19-0021
Metabolism of [14C]MYK-461 by Liver Microsomes and Hepatocytes from Human and Preclinical Species	l i v e r microsomes, hepatocytes	In vitro	NC-17-0017
CYP Phenotyping of MYK-461	human liver microsomes	In vitro	NC-17-0018
Excretion			
Pharmacokinetics, Distribution, Metabolism, and Excretion of [14C]MYK-461 Following Oral or Intravenous Administration to Male Rats	Sprague Dawley rat, urine, bile, feces, expired air	Intravenous or oral gavage	NC-19-0007
Pharmacokinetics, Metabolism, and Excretion of [14C]MYK-461 Following Oral or Intravenous Administration to Rats	Sprague Dawley rat, urine, bile, feces	Intravenous or oral gavage	NC-19-0026
Pharmacokinetic Drug Interactions			
Inhibition of CYP450 Enzymes by MYK-461 in Human Liver Microsomes	human liver microsomes	In vitro	NC-17-0020
Inhibition of human Cytochrome P450 Enzymes	human liver microsomes	In vitro	NC-19-0019
Time-Dependent Inhibition of CYP450 Enzymes by MYK-461 in Human Microsomes	human liver microsomes	In vitro	
Evaluation of Mechanism –based inhibition of CYP2C19 and CYP2D6	human liver microsomes	In vitro	NC-19-0018
Evaluation of Induction Potential of Cytochrome P450 Isoforms by MYK-461 in Cultured Human Hepatocytes	primary human hepatocytes	NA	NC-19-0006
Evaluation of the Potential Induction Effect on CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19 and CYP3A4 Gene Expression	primary human hepatocytes	NA	NC-19-0012

Evaluation of the uptake of MYK-461 by Human Hepatocytes – Substrate Potential for Transporters	primary human hepatocytes	NA	NC-19-0014
Evaluation of MYK-461 as Inhibitor of Human Efflux Transporters P-gp, BCRP, BSEP, and Human Uptake Transporters OATP1B1, OATP1B3, OCT1 and OCT2	S9 vesicles and transfected cell lines	In vitro	NC-19-0017
Evaluation of MYK-461 as an inhibitor of human MATE1, MATE2-K Efflux Transporters and OAT1 and OAT3 uptake transporters	transfected cell lines	In vitro	NC-19-0015

5.4.1. 흡수 (CTD 4.2.2.2)

- 마우스, 랫드, 비글견, 원숭이에서 정맥주사 후 농도-시간 프로파일에서는 급속한 분포 단계와 느린 제거 단계로 구성된 biexponential에 따른 감소가 특징적으로 관찰됨. 마바캄텐의 제거율은 개에서 간 혈류의 2%이고, 마우스, 랫드, 원숭이에서는 간 혈류의 7-10% 범위였음. 소실 반감기($t_{1/2}$)는 비글견(130h)에서 원숭이(44.5h) 보다 좀 더 길었으며, 랫드 및 마우스에서 각각 11.2h, 7.02h으로 좀 더 짧은 편이었음. 항정상상태의 분포용적은 시험 동물종에서 3.81-10.6L/kg(체내 총 수분량 보다 큼)였음(원숭이 10.6L/kg, 비글견 7L/kg, 랫드 5L/kg, 마우스 3.8 L/kg)
- 마바캄텐 용액 또는 고분산 현탁액으로 경구투여시 절대 생체이용률은 시험된 모든 동물종에서 46%를 초과하였음. 경구투여시 마바캄텐은 0.3~0.7 시간 내에 최고혈중농도에 도달하였으며, 평균 소실 반감기($t_{1/2}$)는 마우스(4.18-6.40h), 랫드(8.2h)에서 원숭이(42.7h) 또는 비글견(46h)보다 좀 더 짧은 편이었음. 랫드에서 0.3-3 mg/kg 용량 범위로 단회 및 반복투여시 C_{max} 와 AUC_{0-24} 는 에서 대략 용량-비례적으로 증가하였음. 비글견의 경우, 제1일의 C_{max} 와 AUC_{0-24} 가 0.1-3 mg/kg/day 용량 범위에서는 용량 비례 미만으로 증가하였고, 6주 반복투여 후 0.1-0.3 mg/kg/day 용량 범위에서 전반적으로 용량 비례적으로 증가하였음
<표. 중간 단회 정맥투여후 마바캄텐의 약동학>

Study Number	NC-14-0015	NC-14-0018	NC-14-0024	NC-14-0028
Test Article	Mavacamten	Mavacamten	Mavacamten	Mavacamten
Species	C57/BL6 Mouse	Sprague Dawley Rat	Beagle Dog	Cynomolgus Monkey
No. of Animals / Sex (M/F)	27M	3M	3M	3M
Feeding Condition	Fasted	Fasted	Non-fasted	Non-fasted
Method of Administration	Intravenous bolus	Intravenous bolus	Intravenous bolus	Intravenous bolus
Dose (mg/kg)	1	1	0.25	0.25
Mean (%CV) PK Parameters				
C_{max} (ng/mL)	853	869 (101)	219 (52.2)	70.6 (24.0)
$AUC_{(0-\infty)}$ (ng·h/mL)	2180	2880 (9.1)	4210 (30.2) ^a	1520 (32.5)
$AUC_{(0-\infty)}/dose$	2180	2880	16840 ^a	6080
CL (mL/min/kg)	7.65	5.82 (8.70)	0.584 (20.1)	2.98 (36.0)
%Liver Blood Flow	8.5	10.6	1.9	6.8
V_{ss} (L/kg)	3.81	5.01 (14.5)	7.01 (38.2)	10.6 (20.2)
Fold over Total Body Water	5.3	7.5	11.6	15.3
$t_{1/2}$ (h)	7.02	11.2 (9.30)	130 (15.7)	44.5 (17.5)
a Represented by AUC_{0-168h} and $AUC_{0-168h}/dose$.				

<표. 중간 단회 경구투여후 마바캄텐의 약동학>

Study Number	NC-14-0015	NC-14-0016	NC-14-0018	NC-14-0024	NC-14-0028
Test Article	Mavacamten	Mavacamten	Mavacamten	Mavacamten	Mavacamten
Species	C57/BL6 Mouse	129SvEv Mouse	Sprague Dawley Rat	Beagle Dog	Cynomolgus Monkey
Feeding Condition	Fasted	Non-fasted	Fasted	Fasted	Non-fasted
Method of Administration	Oral gavage	Oral gavage	Oral gavage	Oral gavage	Oral gavage
Dose (mg/kg)	1	2.5	2	0.5	0.5
Mean (%CV) PK Parameters					
Tmax (h)	0.5	0.25	0.7 (43.3)	0.3 (0.0)	0.7 (43.3)
Cmax (ng/mL)	564	1120	522 (17.9)	186 (10.7)	63.0 (37.2)
AUC(0-∞) (ng·h/mL)	3170	16100	4310 (25.5)	7330 (10.0) ^a	1410 (32.9)
AUC(0-∞)/dose	3170	6440	2160 (25.5)	14700 (10.3) ^a	2820 (32.9)
t1/2 (h)	4.18	6.40	8.20 (12.5)	161 (46.0)	42.7 (14.3)
% Bioavailability	145	NC	74.8 (25.6)	87.1 (10.4)	46.5 (32.9)
a Presented as AUC _{0-168h} and AUC _{0-168h} /dose due to extensive extrapolation of terminal phase.					

5.4.2. 분포 (CTD 4.2.2.3)

- 마우스, 랫드, 개, 원숭이에서 [¹⁴C]mavacamten의 혈장 단백질결합 비율은 83.6%~96.9% 범위를 보였음. 사람에서 평균 혈장 단백질결합율은 93.1%였음.
- 마우스, 랫드, 개, 원숭이에서 혈액/혈장 농도 비(blood-to-plasma ratio)는 0.72±0.10(마우스) ~ 0.82±0.09(원숭이) 범위였음. 사람 혈액/혈장 농도비는 0.79 ± 0.12로 주로 혈장내 분배됨
- 수컷 착색(pigmented) 랫드와 비-착색 랫드에 [¹⁴C]mavacamten을 단회 경구투여시 한 후, [¹⁴C]mavacamten-유래 방사능은 신속히 흡수되어 조직과 장기로 광범위하게 분포하였음. 착색(pigmented) 랫드의 대부분의 조직에서 투여 0.5시간 후에 방사능활성 최고 농도가 관찰되었으며, 농도가 가장 높았던 조직은 심근, 간, 침샘, 골격근, 식도였음. 그 외 동맥벽, 위 점막, 소장, 신장, 분비선, 피질골(cortical bone)에 인접한 골격근의 일부 영역에도 분포하였음. 중추신경계 (소뇌, 대뇌, 연수, 척수)의 방사능활성 농도는 척수를 제외하면 낮았고 투여 후 720시간 경에 정량한계 미만(BLQ)으로 감소하였음. 비-착색 랫드에서의 분포 경향은 착색(pigmented) 랫드에서와 전반적으로 유사하였음. [¹⁴C]mavacamten-유래 방사능은 착색 랫드의 피부를 제외하고 눈의 멜라닌-함유 조직에서 선택적으로 낮았음.
- 개에서 단회 경구투여시 심근 또는 골격근(장지굴근[flexor digitorum longus, 비장근] 및 장지신근[extensor digitorum longus])에서 높은 농도로 분포는 것이 확인되었으며, 조직대 혈장 비율은 분포 확인시 10.1-30.1 였음

5.4.3. 대사 (CTD 4.2.2.4)

- 랫드에서 [¹⁴C]mavacamten 단회 경구 또는 정맥으로 투여한 후, 랫드 혈장에서 마바캄텐 미변화체가 가장 많이 보고되었음. 랫드의 소변 및 담즙에서 주로 보고되는 대사체는 M1, M2, M4, M8이었음. 모든 대사체는 AUC 기준으로 모체의 약 5% 미만이었음. 랫드 혈장에서 검출된 모든 대사체는 AUC 기준으로 모체의 5% 미만이었음

- 모든 시험종에서 간 마이크로솜 대사 실험에서, [¹⁴C] 마바캄텐의 대사체 비율은 낮은 편이었음. 총 13개의 대사체가 확인되었으나, 주요하게 확인되는 대사체는 M1, M2, M6, M12였음. 간세포 대사 시험에서 M1, M2, M6외에 추가적으로 4개의 대사체가 확인되었음.
- 사람 간 마이크로솜 및/또는 간 세포 배양 후 대사체 M1, M2, M3, M6, M7, M8, M9가 확인되었으며, 개별 비임상시험 동물종에서도 관찰되었음

<표. Metabolic Profile of [¹⁴C]Mavacamten Following 1-hr Incubation with Liver Microsomes Fortified with NADPH Across Species>

Radiolabel Component	MYK#	% of Radioactivity Relative to Total Radioactivity Detected in the Respective LC-Radiochromatograms				
		Mouse	Rat	Dog	Monkey	Human
Parent	MYK-461	92.6	93.0	97.7	94.5	96.1
M1	MYK-2210	1.44	3.46	0.770	0.530	0.850
M2	MYK-1078	0.540	0.470	0.320	2.10	0.820
M6	MYK-2241	1.88	2.13	0.640	1.92	1.35
M12	-	3.01	0.970	0.530	0.930	0.910
Unknown	-	0.510	ND	ND	ND	ND

<표. Metabolic Profile of [¹⁴C]Mavacamten Following 4-Hour Incubation with Hepatocyte Suspensions Across Species>

Component	% of Radioactivity Relative to Total Radioactivity Detected in the Respective LC-Radiochromatograms				
	Mouse	Rat	Dog	Monkey	Human
Parent	NC	80.4	99.6	89.0	96.9
M1		2.84	ND	1.76	0.78
M2		1.15	ND	2.71	0.94
M4		9.01	ND	ND	ND
M6		4.41	0.38	3.21	0.770
M10		0.790	ND	ND	ND
M11		ND	ND	1.30	ND
M13		ND	ND	2.04	ND
Unknown		1.42	0.00	0.00	0.630

- 마바캄텐 대사에 주로 CYP2C19(약 74%), CYP3A4(18%), CYP2C9(7.6%)가 관여함

CYP Enzyme	Abundance in pmol CYP/mg HLM protein (% of Total Abundance in Native HLM)	Metabolite Formation Scaling (pmol/min/mg HLM protein)							Contribution Based on fm (%)
		M1 MYK-2210	M2 MYK-1078	M5 MYK-1096	M6 MYK-2241	M8 MYK-1065	M9 MYK-2364	All Six Metabolites	
CYP 3A4	137 (31%)	38.8	86.2	36.9	121	44.9	31.5	293	18.0
CYP 2C9	73 (16%)	81.1	13.8	0.00	21.7	13.1	21.6	134	7.55
CYP 2C19	14 (3.2%)	8.59	1360	1.33	2.15	112	3.21	1352	74.3
CYP2J2	1.2 (0.27%)	0.35	1.31	0.12	0.17	2.08	0.18	3.82	0.21
Total	443.6	129	1460	38.4	145	172	56.5	1783	100

- 사람 간 마이크로솜을 이용한 in vitro 시험에서 마바캄텐 100 μM 농도로 처리한 결과, 마바캄텐은 CYP1A2, 2B6, 2C8, 2D6을 억제하지 않았고 치료적 농도 범위를 훨씬 상회하는 농도에서 CYP2C9, 2C19, 3A4에 대한 약한 억제제였음.

CYP Enzyme	Probe Substrate	Mavacamten IC50 (mM)
CYP1A2	phenacetin	no inhibition
CYP2B6	bupropion	no inhibition
CYP2C8	amodiaquine	no inhibition
CYP2C9	diclofenac	82.2
CYP2C19	S-mephenytoin	89.7
CYP2D6	dextromethorphan	no inhibition
CYP3A4/5	midazolam	activation
CYP3A4/5	testosterone	175

- In vitro 시험 결과는 마바캄텐이 CYP2B6, CYP3A4, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19를 유도할 가능성이 일부 존재함을 보여줌

<표 Induction of drug metabolizing enzymes CYP isoforms by MYK461>

마바캄텐 0.05-15 μM		CYP1A2		CYP2B6			CYP3A4		
Hepatocyte Lot No	Endpoint	EC50 (μM)	Emax	EC50 (μM)		Emax	EC50 (μM)		Emax
				Mean	SE	Mean	Mean	SE	Mean
***	mRNA	No induction		5.0	0.26	8.6	2.6	0.38	6.7
	Activity			4.4	0.35	7.8	0.87	0.074	4.1
****	mRNA			5.4	0.32	5.7	2.1	0.38	5.1
	Activity			3.2	0.31	3.6	-	-	-
***	mRNA			5.0	0.63	6.0	1.8	0.32	16
	Activity			3.6	0.40	4.6	1.8	0.63	5.9
***	Activity			-	-	-	1.4	0.16	9.6

<표 Induction of drug metabolizing enzymes CYP isoforms by MYK461>

CYP Enzyme	EC50 (μM)	Emax	Comments
CYP2C8	2.88	3.25-fold	Induction observed in 2 out of 3 donors
CYP2C9	4.47	2.14-fold	Induction observed in all 3 donors
CYP2C19	3.55	2.25-fold	Induction assessed in only 1 donor
CYP3A4	3.94	7.70-fold	Induction observed in all 3 donors

- 마바캄텐은 P-gp의 기질이 아니며 간 수송체인 OATP, OCT, NTCP의 기질도 아님. In vitro 실험에서 마바캄텐의 유효농도에서 주요 유출 수송체 (P-gp, BCRP, BSEP, MATE1, MATE2-K)의 억제제가 아니고 주요한 흡수 수송체 (OATP, OCT, OAT[유기음이온 수송체])의 억제제도 아니었음

5.4.4. 배설 (CTD 4.2.2.5)

- 랫드에 [¹⁴C]-마바캄텐을 단회 경구투여한 후, 총 평균 회수율은 96%였으며, 투여 48시간 후에 투여량의 약 77%가 회수되었음. 주된 배설경로는 투여량의 약 58%를 차지하는 대변이었으며, 뇨중 배설은 23%였음.
- 담관-삽관된 랫드에 [¹⁴C]-마바캄텐을 단회 정맥투여한 후, 총 평균 회수율은 투여 96시간에 투여된 방사능의 94%였으며, 48시간 후에는 약 70%였음. 담즙 중 배설량은 투여량의 41%를 차지하였으며, 소변과 대변에서 투여량의 각각 약 31%와 8%이 확인되었음

	% Total Recovery	% Dose in Feces	% Dose in Urine	% Dose in Expired Air	% Dose in Residual Carcass	% Dose in Other ^a
Bile duct intact (oral)	95.8±0.57	58.0±1.25	22.6±2.95	1.74±0.39	7.63±1.68	5.84±1.14
Bile duct-cannulated (iv)	94.0±0.33	7.59±1.82	31.0±14.0	41.1±16.4	7.91±2.37	6.31±1.88

5.5. 약리에 대한 심사자의견

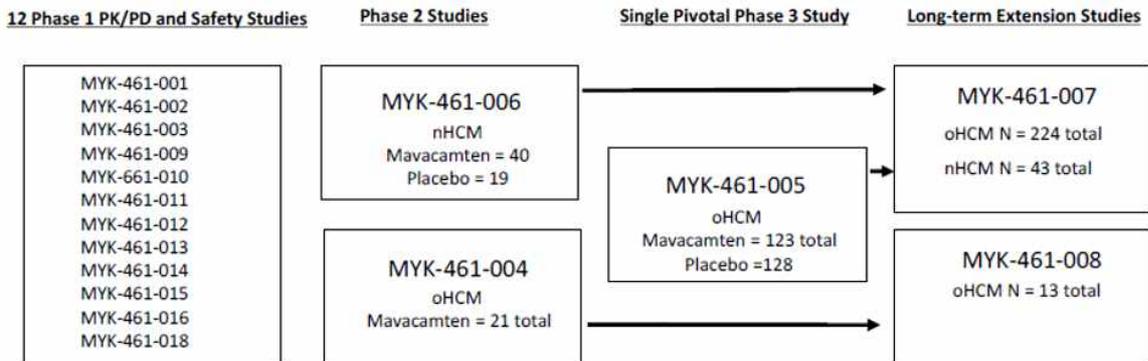
- 마바캄텐은 선택적, 알로스테릭, 가역적 심장 마이오신 저해제임. 마바캄텐은 힘을 생성하는 수축 상태(on actin)에 들어갈 수 있는 마이오신 헤드 수를 조절하여 힘 생성(수축기) 및 잔류(이완기) 시 교차 결합 형성 가능성을 감소시킴. 또한 마바캄텐은 전체 마이오신 군의 에너지를 보존하지만, 재사용될 수 있는 매우 이완된 상태로 전환시킴. 비대성 심근병증 환자에서는 과도한 교차 결합 형성 및 매우 이완된 상태의 마이오신 조절 장애가 특징적으로 나타나며, 이는 과도한 수축, 이완 장애, 과도한 에너지 소비 및 심근벽 스트레스를 유발할 수 있음.
 - 비대성 심근병증 환자에서 마바캄텐을 통한 마이오신 저해는 심근의 과도한 수축을 완화시킬 수 있으며, 심근 이완, 동적 LVOT 폐쇄를 감소시키고, 심장 충만압 및 심장 구조, NT-proBNP 포함한 심장 생체표지자 및 운동 기능(최대 산소 섭취량(pVO₂)으로 평가)을 개선시킴
- 마바캄텐은 청소율이 낮고 분포용적은 높은 약물로서 in vivo에서 말단 반감기가 길었음. In vitro에서 마바캄텐은 투과성이 매우 높은 약물로 확인되었고 P-gp 기질이 될 가능성은 낮았으며 단백질 결합률은 중간 정도였음. 마바캄텐은 시험된 동물종에서 높은 경구 생체이용률을 보였으며 작용기전에 연관된 조직과 장기를 포함하여 여러 장기와 조직에 광범위하게 분포하였음. 일차적으로 CYP가 매개하는 산화적 대사로 인해 제거됨. CYP 반응 표현형을 연구한 시험에 의하면 CYP2C19, CYP3A4, CYP2C9에 의한 대사 비율은 대략 각각 74%, 18%, 7.6%로 추정됨

6. 임상시험성적에 관한 자료

6.1. 임상시험자료의 신뢰성(GCP 준수)

- 임상시험성적자료 : 총 17건, 1상 12건, 2상 2건, 3상 3건(연장연구 2건 포함)
 - 핵심 임상시험 : 1건(MYK-461-005)
 - 장기 연장연구 : 2건(MYK-461-007 [MAVA-LTE], MYK-461-008 [PIONEER-OLE])

<임상개발 프로그램>



Note: Number of subjects treated in the ongoing Studies MYK-461-007 and MYK-461-008 is based on a 30-Oct-2020 data cut. All other studies shown in this figure are completed.

유효성 자료를 뒷받침하는 임상 제 2상 및 3상 시험

Type of Study	Study Number
Pivotal: Phase 3 Randomized, Double-blind, Placebo-control study	MYK-461-005
Supportive Phase 2 study	MYK-461-004
Ongoing Long-term extension studies	MYK-461-007 (EXPLORER-HCM cohort) and MYK-461-008
Total number of Phase 2 and 3 Clinical Studies	4

6.2. 임상시험자료집 개요

Study no.	Study Title	Study population	Dosing Regimen (All drug was administered by mouth)
Phase 1 Studies			
MYK-461-001	Safety, Tolerability, Preliminary Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of Single Ascending Oral Doses of MYK-461 in Patient Volunteers with Hypertrophic Cardiomyopathy	Adults with HCM n=15	Single dose, suspension 48, 96, and 144 mg in 8 aliquots every 15 minutes
MYK-461-002	Safety, Tolerability, Preliminary Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of Single Ascending Oral Doses of MYK-461 in Healthy Volunteers	Healthy adult males n=48	
MYK-461-003	A Phase 1, Double-blind, Randomized, Placebo-controlled, Ascending Multiple Oral Dose Study to Evaluate Safety, Tolerability, Pharmacokinetics and Pharmacokinetics of MYK-461 in Healthy Volunteers	Healthy adults n=60	
MYK-461-009	An Open-label Drug Interaction Study to Assess the Effects of Verapamil on MYK-461 Pharmacokinetics in Healthy Subjects	Healthy adults n=25	
MYK-461-010	An Open-label Pharmacokinetic Drug-Drug Interaction Study Between Mavacamten and Estrogen- and Progestin-based Hormonal Contraception in Healthy Women	Healthy adult females n=13	
MYK-461-011	Open-label Study of the Pharmacokinetics of MYK-461 in Healthy Japanese and Caucasian Subjects	Healthy Japanese and Caucasian adults N=28	
MYK-461-012	An Open-label Study of the Pharmacokinetics of Single-dose Mavacamten in Healthy Adults Who Are Normal or Poor CYP2C19 Metabolizers Based on Genotype	Healthy Asian adults, normal or poor CYP2C19 metabolizers N=16	

MYK-461-013	An Open-label, Single-dose, Mass-balance Study to Assess the Absorption, Metabolism, and Excretion of [14C]-Mavacamten in Healthy Males	Healthy adult males N=6	Single dose, capsule Mavacamten 15 mg [14C] labeled
MYK-461-014	The Relative Bioavailability of the Intended Commercial Capsule Formulation vs. the Initial Capsule Formulation of Mavacamten and the Effect of Food on its Pharmacokinetics	Healthy subjects N=24	
MYK-461-015	A Phase 1, Open-label, Nonrandomized, Single-dose Study to Investigate the Pharmacokinetics, Safety, and Tolerability of Mavacamten in Participants with Varying Degrees of Hepatic Impairment Compared to Participants with Normal Hepatic Function	Adult participants with normal and reduced (Child Pugh Class A and B) hepatic function N=27	Single dose, capsule Mavacamten 25 mg
MYK-461-016	The Effect of Mavacamten on the Pharmacokinetics of the CYP3A4 Substrate, Midazolam, in Healthy Participants	Healthy adults N=13	Multiple doses (16 days), capsule Midazolam 5 mg on Day 1 Mavacamten 25 mg on Days 2 and 3 Mavacamten 15 mg on Days 4-17 Midazolam 5 mg on Day 17
MYK-461-018	An Open-label Drug Interaction study to Assess the Effect of the Proton Pump Inhibitor Omeprazole, a CYP2C19 inhibitor, on Mavacamten (MYK-461) Pharmacokinetics in Healthy Participants	Healthy adults n=28	Single dose, capsule Mavacamten cohort: 15 mg on Day 1 Mavacamten + omeprazole cohort: omeprazole 20 mg daily from Day -3 to Day 28 and mavacamten 15 mg on Day 1
PHASE 2 STUDIES			
MYK-461-004	A Phase 2 Open-label Pilot Study to Evaluate Efficacy, Pharmacokinetics, Pharmacodynamics, Safety, and Tolerability of MYK-461 in Subjects with Symptomatic Hypertrophic Cardiomyopathy and Left Ventricular Outflow Tract Obstruction (PIONEER-HCM)	Adults with symptomatic oHCM Part A: n=11 Part B: n=10	Mavacamten tablet: 2, 5, 10, 15, or 20 mg once daily for 12 weeks Part A: Starting dose of 10 mg for subjects who weigh ≤ 60 kg and 15 mg for subjects who weigh > 60 kg Part B: Starting dose 2 mg Parts A and B may have had dose adjustments beginning Week 4
MYK-461-006	A Randomized, Double-blind, Placebo-controlled, Concentration-guided, Exploratory Study of Mavacamten (MYK-461) in Patients with Symptomatic Non-obstructive Hypertrophic Cardiomyopathy (nHCM) and Preserved Left Ventricular Ejection Fraction (MAVERICK-HCM)	Adults with symptomatic nHCM n=59 (mavacamten 40, placebo 19)	Mavacamten capsule: 2.5, 5, 10, or 15 mg QD, or placebo, adjusted for plasma drug levels, for 16 weeks The starting dose was mavacamten 5 mg once daily. At Week 6, doses were adjusted based on plasma concentrations at Week 4 to achieve target mavacamten concentrations

PHASE 3 STUDIES			
MYK-461-005	A Randomized, Double-blind, Placebo-controlled Clinical Study to Evaluate Mavacamten (MYK-461) in Adults with Symptomatic Obstructive Hypertrophic Cardiomyopathy (EXPLORER-HCM)	Adults with symptomatic oHCM n=251 (mavacamten 123, placebo 128)	Mavacamten capsule 2.5, 5, 10, or 15 mg or placebo once daily for 30 weeks The starting dose was mavacamten 5 mg once daily; dose adjustments at Weeks 6, 8, 10, 14, 20, 24, 28 (dose increase, dose decrease, no change) at Weeks 4, 6, 8, 12, 18, 20 and 24
LTE Studies			
MYK-461-007 (ongoing)	A Long-term Safety Extension Study of Mavacamten (MYK-461) in Adults with Hypertrophic Cardiomyopathy Who Have Completed the MAVERICK-HCM (MYK-461-006) or EXPLORER-HCM (MYK-461-005) Trials (MAVA-LTE)	Adults with symptomatic nHCM (n=43) or oHCM (n=224)	Mavacamten capsule 2.5, 5, 10, or 15 mg QD for up to 5 years
MYK-461-008 (ongoing)	An Open-label Extension Study of Mavacamten (MYK-461) in Adults with Symptomatic Obstructive Hypertrophic Cardiomyopathy Previously Enrolled in Study MYK-461-004 (PIONEER-HCM) (PIONEER-OLE)	Adults with symptomatic oHCM (n=13)	Mavacamten capsule 2.5, 5, 10, or 15 mg QD; 5 mg starting dose for up to 5 years

6.3. 생물약제학시험

- 임상시험에 사용된 마바캄텐 제형, 함량 및 용량
 - 핵심 임상시험(MYK-461-005)의 임상시험용의약품 : 캡슐1, 캡슐2*
 - 시판예정제제 : 핵심 임상시험의 시험약(캡슐2)와 동일함(젤라틴 캡슐 색상 및 각인만 상이함)
- 생물약제학시험 : 1건
 - 핵심 임상시험의 시험약 캡슐 1 및 캡슐 2의 생물학적동등성시험(식이영향 평가 포함)

단계	임상시험 (번호/ 저널명)	디자인	대상환자 (Enrolled/ Treated)	투여 용량	투여 기간	평가항목	결과																																																
1상																																																							
1상	[MYK-461-014] The relative Bioavailability of the intended commercial capsule formulation vs the initial capsule formulation of mavacamten and the effect of food on its pharmacokinetics 캡슐1, 2 상대생체이용률 비교 및 식이영향 · 목적 : 2가지 캡슐 제형의 상대이용률 비교 및 캡슐2의 식이영향 효과 평가 · 단일기관, 공개, 무작위배정, 3-way 교차시험 · 건강한 성인 남녀 24명 · 캡슐1, 2 마바캄텐 15mg A: 캡슐1 공복투여 B: 캡슐2 공복투여 C: 캡슐3 고지방 아침식사와 함께 투여 · 순서군 A-B-C, B-C-A, C-A-B					[약동학 평가결과] -캡슐1, 2 생물학적동등성 입증 -식으로 인해 tmax 지연(1시간→4시간), Cmax 50% 감소, AUCinf 12.6% 감소 표. 캡슐 1, 2(공복) 상대생체이용률	<table border="1"> <thead> <tr> <th>Parameter</th> <th colspan="2">N^a Capsule 2 GLSM</th> <th colspan="2">N^a Capsule 1 GLSM</th> <th>N^a</th> <th>GMR</th> <th>Ratio (90% CI)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>AUC_(INF) (h•ng/mL)</td> <td>23</td> <td>10814.97</td> <td>24</td> <td>10235.15</td> <td>23</td> <td>105.66</td> <td>(100.69, 110.88)</td> </tr> <tr> <td>Cmax (ng/mL)</td> <td>23</td> <td>340.42</td> <td>24</td> <td>337.45</td> <td>23</td> <td>100.88</td> <td>(88.02, 115.62)</td> </tr> </tbody> </table> 표. 공복 및 식후 상태의 건강한 시험대상자에서 측정된 PK <table border="1"> <thead> <tr> <th>Parameter</th> <th colspan="2">15 mg Mavacamten (Fed) N^a GLSM</th> <th colspan="2">15 mg Mavacamten (Fasted) GLSM</th> <th colspan="2">Ratio (Fed/Fasted) GMR</th> <th>Ratio (90% CI)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>AUC_(INF) (h•ng/mL)</td> <td>23</td> <td>9359</td> <td>10,702</td> <td></td> <td>0.875</td> <td></td> <td>(0.841,0.909)</td> </tr> <tr> <td>Cmax (ng/mL)</td> <td>23</td> <td>152</td> <td>342</td> <td></td> <td>0.443</td> <td></td> <td>(0.363,0.542)</td> </tr> </tbody> </table>	Parameter	N ^a Capsule 2 GLSM		N ^a Capsule 1 GLSM		N ^a	GMR	Ratio (90% CI)	AUC _(INF) (h•ng/mL)	23	10814.97	24	10235.15	23	105.66	(100.69, 110.88)	Cmax (ng/mL)	23	340.42	24	337.45	23	100.88	(88.02, 115.62)	Parameter	15 mg Mavacamten (Fed) N ^a GLSM		15 mg Mavacamten (Fasted) GLSM		Ratio (Fed/Fasted) GMR		Ratio (90% CI)	AUC _(INF) (h•ng/mL)	23	9359	10,702		0.875		(0.841,0.909)	Cmax (ng/mL)	23	152	342		0.443		(0.363,0.542)
Parameter	N ^a Capsule 2 GLSM		N ^a Capsule 1 GLSM		N ^a	GMR	Ratio (90% CI)																																																
AUC _(INF) (h•ng/mL)	23	10814.97	24	10235.15	23	105.66	(100.69, 110.88)																																																
Cmax (ng/mL)	23	340.42	24	337.45	23	100.88	(88.02, 115.62)																																																
Parameter	15 mg Mavacamten (Fed) N ^a GLSM		15 mg Mavacamten (Fasted) GLSM		Ratio (Fed/Fasted) GMR		Ratio (90% CI)																																																
AUC _(INF) (h•ng/mL)	23	9359	10,702		0.875		(0.841,0.909)																																																
Cmax (ng/mL)	23	152	342		0.443		(0.363,0.542)																																																

6.4. 임상약리시험

6.4.1. 건강한 사람(및/또는 환자)에서의 약동학시험(PK)과 최초 내약성

- 마바캄텐은 BCS Class 2 약물임 (낮은 용해도, 높은 투과도)
 - * 용해도 0.02mg/mL(pH 2~8), 수용성 용매에서 용해도 낮음
 - ** 1-200µM 농도에서 Caco-2 평균 겉보기 투과율 apical-to-basal $99.4-156 \times 10^{-7}$ cm/sec
- 경구투여시 절대 생체이용률은 약 85%였음. 마바캄텐 캡슐 15mg 공복 투여시 tmax는 1 시간으로 경구 투여시 즉시 흡수됨
- 마바캄텐 캡슐을 고지방, 고칼로리 식이후 투여시 공복에 비해 흡수가 지연되어 tmax가 4 시간이었음. 식이와 함께 투여시 Cmax 약 56%, AUC 약 12% 감소하였음
- 마바캄텐 겉보기 분포용적은 건강한 시험대상자에서 평균 114-206L, oHCM 환자에서 약 257-270L였음. 사람 혈장 단백결합율은 약 97-98%였음
- 마바캄텐은 주로 CYP2C19(74%), 3A4(18%), 2C9(7.6%)를 통해 광범위하게 다수의 대사체로 대사됨. 사람 혈장에서 주로 수산화 대사체인 M2(3.56%), M27(1.46%), M32(trace), M36(trace), M46(trace)가 확인되었음

- 비활성 enantiomer인 MYK-460의 혈장농도는 매우 낮았으며(마바캄텐 12.5mg 정상상태에서 19일에 투여후 1시간에 검출, 평균 1.030 ± 3.257 ng/mL), 마바캄텐과 생체내 전환 가능성 낮음을 시사함
- 25mg [14C] 마바캄텐 경구투여시 소변 및 대변에서 각각 총 방사능의 85%, 7%가 회수됨. 미변화체는 소변 및 대변에서 총 방사능의 각각 3%, 1%였음.
- 소실 반감기는 CYP2C19 genotyping에 따라 상이함(NM 6-9일, PM 23일)

6.4.2. 내인성 인자에 대한 PK

- 인종, 연령 및 성별 : 집단 약동학 분석에서 인종(백인, 아프리카계 미국인, 일본인), 연령 및 성별은 마바캄텐의 약동학에 임상적으로 유의한 영향을 미치지 않았음
 - CYP2C19 표현형 : 마바캄텐은 주로 CYP2C19에 의해 대사됨. CYP2C19 poor metabolizer에 의해 normal metabolizer에 비해 AUC_{inf} 3.4배, C_{max} 1.47배 증가 관찰됨, $t_{1/2}$ CYP2C19 유전형에 의존하며 UM 3일 NM 8일, PM에서 23일이었음
 - 간장애 환자 : 경증 간장애(Child-Pugh A) 및 중등증 간장애(Child-Pugh B) 환자에서 마바캄텐 단회투여시 정상 간기능 대상자에 비해 마바캄텐의 C_{max} 는 유사하였으나, AUC가 각각 약 3.2배, 약 1.8배 증가하였음. 중증 간장애 환자(Child-Pugh C)에 대해서는 연구되지 않았음
 - 신장애 환자 : 신장애 환자 대상 약동학 시험 실시되지 않았음. 마바캄텐의 약 3% 미만이 소변으로 미변화체로 배설됨. 집단 약동학 분석결과, 경증 및 중등증 신장애 환자에서 건강한 신기능 환자 대비 임상적으로 유의한 차이는 나타나지 않았음.* 중증 신장애 환자, ESRD, 투석중인 환자에 대해서는 연구되지 않았음
- * oHCM 환자에서의 GFR 95mL/min/1.73m²에 비해 75 mL/min/1.73m², 45 mL/min/1.73m²에서 1.05, 1.17 증가가 예상됨

6.4.3. 외인성 인자에 대한 PK

- **식이영향** : 마바캄텐은 신속하게 흡수되며, 고지방, 고칼로리식사와 함께 투여시 흡수가 지연됨(tmx 1→4hr). 식이와 함께 투여시 C_{max} 약 56%, AUC 약 12% 감소하였으나, 임상적으로 유의한 것으로 판단되지 않음

- **약물-약물 상호작용(DDI)**

1) 다른약물이 마바캄텐 미치는 영향

CYP 2C19 저해제가 마바캄텐에 미치는 영향

- 마바캄텐 15mg을 약한 CYP2C19 저해제 오메프라졸 (20 mg)과 병용투여한 결과, 마바캄텐 AUC_{inf}가 48% 증가하였으며, C_{max}에 대한 영향은 없었음.

CYP 3A4 저해제가 마바캄텐에 미치는 영향

- 마바캄텐 25mg을 중등도 CYP 3A4 저해제 베라과밀 서방형 제제(240mg)와 병용 투여한 결과 마바캄텐 AUC_{inf} 및 C_{max}가 각각 16% 및 52% 증가하였음
- 마바캄텐 15mg을 강력한 CYP 3A4 저해제인 이트라코나졸(200 mg)과 병용 투여에 대한 PBPK 모델링에 의해 AUC₀₋₂₄ 및 C_{max}가 최대 59% 및 40%까지 증가하는 것으로 예측됨

CYP 3A4 유도제가 마바캄텐에 미치는 영향

- 마바캄텐 15mg을 강력한 CYP2C19/3A4 유도제인 리팜핀과 병용투여시 PBPK 모델링에 의해 AUC_{0-t} 및 C_{max}가 최대 69% 및 4%까지 감소하는 것으로 예측됨

<PBPK modeling&simulation>

Inhibitor	CYP2C19 NMs		CYP2C19 PMs	
	C _{max} GMR (90% CI)	AUC _{(0-24)ss} GMR (90% CI)	C _{max} GMR (90% CI)	AUC _{(0-24)ss} GMR (90% CI)
Itraconazole	1.13 (1.11, 1.14)	1.23 (1.21, 1.25)	1.40 (1.37, 1.43)	1.59 (1.54, 1.64)

Inducer	CYP2C19 NMs		CYP2C19 PMs	
	C _{max} GMR (90% CI)	AUC _(0-T) GMR (90% CI)	C _{max} GMR (90% CI)	AUC _(0-T) GMR (90% CI)
Rifampin	0.93 (0.93, 0.94)	0.39 (0.37, 0.41)	0.96 (0.96, 0.97)	0.31 (0.29, 0.33)

2) 마바캄텐이 다른약물에 미치는 영향

- * 마바캄텐은 CYP2B6, 2C8, 2C9, 2C19, 3A4 유도제임, CYP1A2 유도효과는 없음(in vitro)
- * 마바캄텐은 CYP 1A2, 2B6, 2C8, 2D6, 2C9, 2C19, 또는 3A4의 저해제가 아님(in vitro)
- * 마바캄텐은 주요 유출(efflux) 수송체(P-gp, BCRP, BSEP, MATE1, MATE2 K)의 저해제가 아니며, 주요 흡수(uptake) 수송체(OATPs, OCTs, OATs)의 저해제가 아님(in vitro).

마바캄텐이 CYP 3A4 기질에 미치는 영향

- 마바캄텐 16일 병용투여(제1일과 2일에 25 mg 투여 후, 14일간 15 mg 투여) 결과, 미다졸람 혈장 농도가 감소하였음(AUC_{inf} 및 C_{max}가 각각 13% 및 7%).

6.4.4. 약력학시험(PD)

- QT 간격에 대한 영향 : 마카캄텐의 QT 간격에 대한 평가결과는 건강한 성인과 oHCM 환자에서 차이가 있음. 건강한 성인에서는 정상적인 심장 수축을 지속적인 감소를 통해 약간의 QTcF 연장이 나타나는 반면, oHCM 환자에서는 과수축을 정상화하여 약간의 농도-의존적 QTcF 단축(정상 수치로의 방향)이 관찰되었음
- 심장 수축을 감소시키는 음성 수축(negative inotropic) 작용제와 상호작용
 - 마바캄텐의 작용기전을 고려시 음성 수축 작용제와 병용투여시 LVEF에 대한 약력학적 상호작용을 예상할 수 있으나, 별도 약력학 상호작용 시험을 수행하지 않았음.
 - 핵심 임상시험(MYK-461-005)시험에서 약 92%(119/123명)의 환자가 베타차단제, non-dihydropyridine calcium 차단제 (베라파밀 또는 딜티아젬) 투여 받았음. 이 약과 다른 약물간 약력학적 상호작용 가능성에 대한 정보가 제한적이므로, 음성 수축 작용제투여를 시작하는 경우 또는 용량을 증가시키는 경우 안정적 용량 및 임상적 반응에 도달할 때 까지는 LVEF의 심초음파 모니터링이 실시되어야 함

6.5. 유효성 및 안전성

6.5.1. 유효성 · 안전성시험 개요

- 신청 적응증 임상시험 : 치료적 탐색 임상시험 3건(장기 연구 2건 포함) 및 제3상 1건
 - 제2상 1건, 제3상 1건, 장기 안전성 시험(중간 보고서) 2건

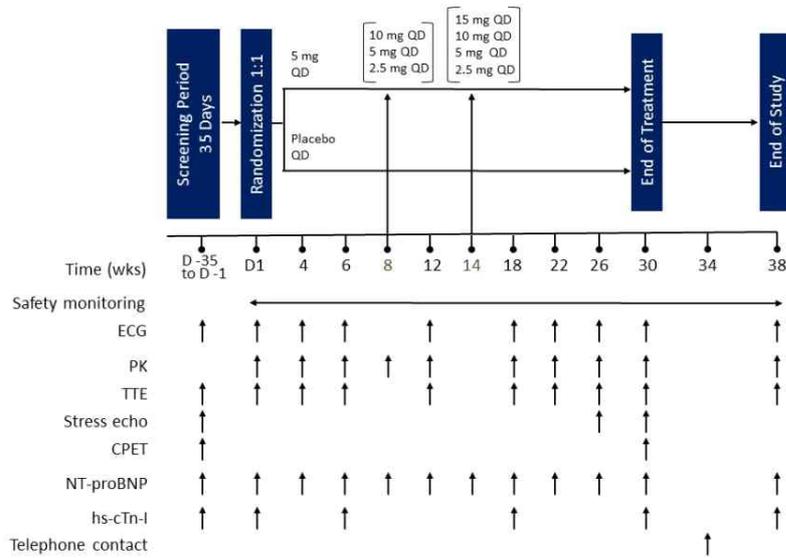
6.5.2. 핵심임상시험(Pivotal studies)

[MYK-461-005, EXPLORER-HCM]

A Randomized, Double-blind, Placebo-controlled Clinical Study to Evaluate Mavacamten (MYK-461) in Adults with Symptomatic Obstructive Hypertrophic Cardiomyopathy (EXPLORER-HCM) (2018.05.30.-2020.05.06.)

- 시험방법 : 이 약의 유효성은 증상성 NYHA class II 및 III 폐색성 비대성 심근병증 (oHCM)이 있으며, 좌심실 박출률 (LVEF) $\geq 55\%$ 이고, 휴식시 또는 자극시 LVOT 최대 gradient ≥ 50 mmHg인 251명의 성인 환자에 대한 제3상, 이중 눈가림, 무작위 배정, 위약 대조, 다기관, 다국가, 평행군 시험인 EXPLORER-HCM에서 평가되었음
 - 시험 시작시 안정적 용량의 병용 약물을 투여하고 있고, 용량 조절이 계획되지 않았다면 베타 차단제 또는 non-dihydropyridine calcium channel blockers (verapamil 또는 diltiazem) 병용이 허용되었음. 시험 중 disopyramide 또는 ranolazine 투여는 허용되지 않았음. CYP2C19 억제제(예: 오메프라졸, 에스오메프라졸), 강한 CYP 3A4 억제제, 또는 St. John's Wort 등은 임상시험기간중 허용되지 않았음
 - 베이스라인 NYHA 기능 분류(II 또는 III), 현재 베타 차단제 치료 여부, 최대 산소 소비량 (pVO₂) 평가에 사용된 에르고미터의 유형(트레드밀 또는 운동 자전거), 그리고 CMR 하위 연구에 대한 동의 여부에 따라 층화되었음
 - 환자들은 1:1의 비율로 무작위 배정되어 30주간 1일 1회 시작 용량 5 mg의 이 약 (n=123) 또는 위약(n=128)을 투여하였음. 이 용량은 환자의 반응 (발살바 법에서 LVOT gradient 감소)을 최적화하고, LVEF $\geq 50\%$ 를 유지하기 위해 정기적으로 조절되었음

Figure 1: MYK-461-005: Study Schema



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

Table 3: MYK-461-005: Criteria for Down-Titration of Mavacamten Dose

Time of Assessment	Resting LVEF ^{a,b} (%)	Mavacamten Plasma Trough Concentration (ng/mL) ^b	Time and Dose Reduction ^c
Week 4	≥ 50	> 700 to < 1000	Week 6: Reduce from 5 mg to 2.5 mg
Week 6			Week 8: Reduce to next lower dose • 5 mg to 2.5 mg • 2.5 mg to placebo
Week 8 ^c			2 Weeks later ^d : Reduce to next lower dose • 10 mg to 5 mg • 5 mg to 2.5 mg • 2.5 mg to placebo
Week 12			Week 14: Reduce to next lower dose • 10 mg to 5 mg • 5 mg to 2.5 mg • 2.5 mg to placebo
Weeks 18, 22, and 26			2 Weeks later: Reduce to next lower dose • 15 mg to 10 mg • 10 mg to 5 mg • 5 mg to 2.5 mg • 2.5 mg to placebo

LVEF = left ventricular ejection fraction
^a Resting LVEF < 50% triggered temporary discontinuation of study drug.
^b LVEF and trough PK were communicated directly to the interactive response system from the core laboratories so that the investigator, study site personnel, and sponsor remained blinded.
^c Dose reduction applied if PK criterion was met.
^d Transthoracic echocardiography was not performed at the Week 8 assessment. Therefore, dose reduction was based solely on plasma concentration value at that time.

Table 4: MYK-461-005: Criteria for Up-Titration or No Change in Mavacamten Dose at Week 8 and Week 14

Mavacamten Plasma Concentration and Valsalva Gradient at Week 6 or Week 12	Resting LVEF (%) ^a	Dose Titration ^b	At Week 8	At Week 14
PK < 350 ng/mL and Valsalva gradient ≥ 30 mmHg	≥ 50	Increase	5 mg to 10 mg	Increase from prior dose: • 5 mg to 10 mg • 10 mg to 15 mg
PK < 350 ng/mL and Valsalva gradient < 30 mmHg		No change	Continue prior dose: 2.5 mg or 5 mg	Continue prior dose: 2.5 mg, 5 mg, or 10 mg
PK ≥ 350 ng/mL and ≤ 700 ng/mL (regardless of Valsalva gradient)		No change	Continue prior dose: 2.5 mg or 5 mg	Continue prior dose: 2.5 mg, 5 mg, or 10 mg

LVEF = left ventricular ejection fraction; PK = pharmacokinetics (mavacamten plasma trough concentration)
^a Resting LVEF < 50% triggered temporary discontinuation of study drug.
^b Dose adjustments were communicated directly to the interactive response system based on Week 6 and Week 12 assessments, including measures of peak Valsalva gradient reported by the core laboratory so that blinding was maintained.

● 시험대상자 구성 :

n (%)	Mavacamten (N = 123)	Placebo (N = 128)
Number of Subjects Randomized/Enrolled	123 (100.0)	128 (100.0)
Completed Treatment	119 (96.7)	125 (97.7)
Completed Study	88 (71.5)	90 (70.3)
Discontinued Treatment	4 (3.3)	3 (2.3)
Adverse Event	2 (1.6) *심방세동, 실신	0
Death	0	1 (0.8)
Other	1 (0.8)	1 (0.8)
Withdrawal by Subject	1 (0.8)	1 (0.8)

Discontinued Study	35 (28.5)	38 (29.7)
Adverse Event	2 (1.6)	0
Death	0	1 (0.8)
Lost to Follow-Up	1 (0.8)	
Other a	31 (25.2)	36 (28.1)
Withdrawal by Subject	1 (0.8)	1 (0.8)
Safety Population	123 (100.0)	128 (100.0)
ITT Population	123 (100.0)	128 (100.0)
PK Population	123 (100.0)	0

a In study MYK-461-005, in the context of COVID-19, 67 subjects who completed telephone visits at Week 38 rather than onsite visits were categorized as "Other" but did complete the study, for a total of 178 + 67 = 245 subjects who completed the study (97.6%).

- 인구통계학적 자료 : 인구통계학적 및 등록시점의 질병 관련 특성이 전반적으로 마바캄텐 및 위약군에서 유사하였음. 시험대상자는 평균 59세 였으며, 주로 남성(59.4%), 백인(91.2%)이 좀 더 많은 비율을 차지하였음. BMI, 심박수, 혈압은 군간 유사하였음. 등록시점에 CYP2C19 normal metabolizer(36.7%), NYHA class II (72.9%), 베타 차단제요법(75.3%)을 받고 있는 환자가 좀 더 많은 비율을 차지 하였음. 등록시점의 NT-proBNP는 마바캄텐 투여군에서 위약군 대비 다소 높은 경향을 보였음
- 환자의 대부분 즉, 마바캄텐군 환자의 총 96%(베타 차단제 76%, 칼슘채널 차단제 20%) 및 위약군 환자의 87%(베타 차단제 74%, 칼슘채널 차단제 13%)가 배경 HCM 치료를 받았음.

n (%)	Mavacamten (N = 123)	Placebo (N = 128)
Age (years) Mean (SD) [Range]	58.5 (12.17) [26, 82]	58.5 (11.75) [18, 81]
Sex, n (%)		
Male	66 (53.7)	83 (64.8)
Female	57 (46.3)	45 (35.2)
Race, n (%)		
White	115 (93.5)	114 (89.1)
Black or African American	1 (0.8)	5 (3.9)
American Indian or Alaska Native	0	1 (0.8)
Asian	4 (3.3)	2 (1.6)
Unknown	3 (2.4)	6 (4.7)
Ethnicity, n (%)		
Hispanic or Latino	8 (6.5)	4 (3.1)
Not Hispanic or Latino	114 (92.7)	119 (93.0)
Not Reported	1 (0.8)	5 (3.9)
Body Mass Index (kg/m ²)		
Mean (SD)	29.7 (4.85)	29.2 (5.61)
Range	20.8, 51.9	15.9, 50.1
Heart Rate(beats/min), Mean(SD)	63 (10.1)	62 (10.6)
Blood Pressure (mmHg)		
Systolic	128.4 (16.2)	128.4 (14.6)
Diastolic	75.5 (10.8)	76.1 (9.9)
Duration of oHCM (years)		
Mean (SD)	7 (7.2)	7 (6.6)
Range	0.2, 49.3	0.2, 34.4
NYHA Class		
II	88 (71.5)	95 (74.2)
III	35 (28.5)	33 (25.8)

Background HCM Therapy		
Beta-Blocker	94 (76.4)	95 (74.2)
Calcium Channel Blocker a	25 (20.3)	17 (13.3)
Neither Beta- Blocker nor Calcium Channel Blocker	4 (3.3)	16 (12.5)
Baseline NT- proBNP (ng/L) Nb	120	126
Geometric Mean (%CV)	777 (136.4)	616 (108.4)
Median	784	648
Q1, Q3	373.0, 1759.5	354.0, 1360.0
Min; Max	52; 11,420	18; 6067

n (%)	Mavacamten (N = 123)		Placebo (N = 128)	
	n	Mean(SD)	n	Mean(SD)
pVO ₂ (mL/kg/min)	123	18.9 (4.9)	128	19.9 (4.9)
ECHO Parameters a				
Resting LVEF (%)	123	74 (5.8)	128	74 (5.9)
LVOT Gradient (mmHg)				
Valsalva	123	72 (31.7)	128	74 (32.0)
Post Exercise	122	86 (34.3)	127	84 (35.7)
LAVI (mL/m ²)	122	40 (12.1)	128	41 (13.8)
SAM of Mitral Valve (yes), n (%)	119	97 (81.5)	126	102 (81.0)

- 일차 복합 평가변수 : pVO₂에 의해 평가된 운동 능력 및 NYHA 기능 분류에 의해 평가된 증상에 있어서 제30주의 다음 중 어느 하나를 달성하는 복합 평가변수로 구성됨
 - 1) CPET에 의해 확인된 $\geq 1.5\text{mL/kg/min}$ 의 pVO₂ 개선 및 ≥ 1 NYHA class의 감소 또는
 - 2) $\geq 3.0\text{mL/kg/min}$ 의 pVO₂ 개선 및 NYHA class 악화 없음
- 주요 유효성 평가변수 통계분석방법 : 일차 유효성 분석에서, 군간 유의성을 검정하기 위해 범주형 자료에 대한 Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) test가 사용되었음. 민감도 분석으로 층화되지 않은 Chi-square test가 실시되었음
 - 이차 평가변수는 양측 알파 0.05에서 다음 순서로 순차적으로 각각 검정되었다:
 - 1) 운동 후 LVOT peak gradient의 베이스라인에서 제 30주까지의 변화
 - 2) CPET에 의해 확인된 pVO₂의 베이스라인에서 제 30주까지의 변화
 - 3) 제30주에 NYHA class가 베이스라인에 비해 1 class 이상 개선된 시험대상자 비율
 - 4) Kansas City 심근증 설문지 (23 item version) (KCCQ-23 CSS)에 의해 평가된 시험대상자가 보고한 건강 상태의 베이스라인에서 제 30주까지의 변화
 - 5) 비후성 심근증 증상 설문지 (HCMSQ) 호흡 곤란 (SoB) 영역 점수에 의해 평가된 HCM 증상의 시험대상자가 보고한 중증도의 베이스라인에서 제 30주까지의 변화
 - 범주형 이차 평가변수 (NYHA class에서 베이스라인에 비해 1 class 이상 개선된 시험대상자의 비율)는 CMH test를 사용하여 군간 차이를 평가하였음. 연속형 이차 평가변수의 군간 비교는 LVOT gradient 및 pVO₂에 대한 공분산분석 (ANCOVA)에 근거하였으며, KCCQ-23 CSS 및 HCMSQ SoB 영역 점수에 대한 반복 평가를 위한 혼합 모델 (MMRM)에 근거하였음
- 일차 유효성 평가결과 : 마바캄텐군에서 위약군에 비해 제30주에 복합 평가변수를 만족한 시험대상자 비율이 더 높았으며, 군간 차이는 19.4%로 통계적으로 유의한 차이를 보였음(각각 36.6% vs 17.2%, p=0.0005). 층화를 고려하지 않은 민감도 분석에서도 일관된 경향성 보였음

n (%)	Mavacamten N = 123	Placebo N = 128	Mavacamten vs Placebo (95%CI)
Achieved Composite Functional Endpoint	45 (36.6%)	22 (17.2%)	19.4 (8.67, 30.13)
Stratified Analysis Odds Ratio (95% CI)			2.74 (1.508, 5.445) p=0.0005
Unstratified Analysis Odds Ratio (95% CI)			2.78 (1.544, 5.003) p=0.0005
Proportion of subjects with ≥ 1.5 mL/kg/min in pVO ₂ and improvement ≥ 1 NYHA class,	41 (33.3%)	18 (14.1%)	19.3 (8.99, 29.55)
Proportion of subjects with ≥ 3 mL/kg/min in pVO ₂ and no worsening in NYHA class	29 (23.6%)	14 (10.9%)	12.6 (3.39, 21.89)

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

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

- 이차 유효성 평가결과 : 이차 유효성 평가변수인 LVOT peak gradient, pVO₂, KCCQ-23 CSS, HCMSQ SoB, NYHA class 1점 이상 개선을 보인 대상자 비율에 대해 마바캄텐군이 위약군에 비해 유의한 개선을 보였음

		Mavacamte N = 123	Placebo N = 128	Mavacamten vs Placebo (95%CI)	p-value
Post-exercise LVOT gradient change (mmHg)	Baseline	n	122	127	-35.6 [-43.2, -28.1] p<0.0001
		Mean(SD)	86 (34.3)	84 (35.7)	
	Week30	n	118	123	
		Mean(SD)	38 (32.1)	73 (34.9)	
pVO ₂ change (mL/kg/min)	Baseline	n	123	128	1.4 [0.59, 2.12] p=0.0006
		Mean(SD)	18.9 (4.9)	19.9 (4.9)	
	Week30	n	120	125	
		Mean(SD)	20.4 (5.4)	19.9 (5.4)	
Improved by ≥ 1 NYHA class from baseline to Week 30	Week30	n	123	128	33.8 [22.15, 45.43] p=0.0001
		%	80 (65.0)	40(31.1)	
KCCQ-CSS Change	Baseline	n	99	97	9.1 [5.46, 12.66] p<0.0001
		Mean(SD)	71.1 (16.3)	70.6 (19.1)	
	Week30	n	108	113	
		Mean(SD)	82.0 (16.5)	73.0 (20.3)	

HCMSQ-SoB Change	Baseline	n	108	109	-1.8 [-2.40, -1.20]	p=0.0001
		Mean(SD)	4.9 (2.5)	4.5 (3.2)		
	Week30	n	92	97		
		Mean(SD)	2.0 (2.6)	3.7 (3.0)		

- 탐색적 평가결과(심장 생체표지자로 NT-proBNP, cardiac troponin-I) :
 - 등록시점 대비 제30주 시점의 NT-proBNP의 변화량은 마바캄텐군에서 위약 대비 80% 더 감소했음(0.20[95%CI 0.17-0.24])
 - 등록시점 대비 제30주 시점의 cardiac troponin-I의 변화량은 마바캄텐군에서 위약 대비 41% 더 감소했음(0.59[95%CI 0.50-0.69])

Serum Concentration (ng/L)	Baseline Geometric Mean (CV%)				Week 30 Ratio to Baseline Geometric Mean(CV%)				Mavacamten vs. Placebo
	n	Mavacamten	n	Placebo	n	Mavacamten	n	Placebo	Proportion of Week 30 GMR (95% CI)
NT-proBNP	120	777.4 (136.34)	126	615.7 (108.43)	116	0.20 (266.91)	121	1.02 (55.80)	0.20 (0.17,0.24) p<0.0001
hs-cTn-I	120	12.5 (207.75)	119	12.5 (372.80)	114	0.58 (49.17)	111	0.99 (143.34)	0.59 (0.50,0.69) p<0.0001

- 하위군 분석결과 : 층화요인 및 인구통계학적 특성등에 따른 하위군 분석결과, 전체 치료효과와 동일하게 마바캄텐의 우호적인 경향을 보였음.
 - 요인 분석결과, 베타차단제 치료에 따라 유의한 차이를 보였으며(p=0.016), 베타 차단제를 투여하지 않은 환자에서 마바캄텐의 치료효과가 더 크게 나타나는 경향을 보였음.
- 이상반응 :
 - TEAEs : 마바캄텐군에서 위약군에 비해 약간 더 높은 비율로 보고되었음(87.8% vs. 81.3%) 대부분의 TEAEs는 경도 또는 중등도였으며, 가장 흔하게 보고된 TEAEs (≥ 10%)는 원인에 관계없이 mavacamten 군에서 현기증, 호흡 곤란, 두통, 및 비인두염이었음
 - 중대한 이상반응 : 마바캄텐 및 위약군에서 11.4% (14 명) 및 9.4% (12 명)였음
 - 사망 : 마바캄텐군에서 사망은 없었으며, 위약군에서 1건의 사망(돌연사)이 보고되었음
 - 영구중단 : 마바캄텐군에서 2명이 이상반응으로 인해 투여를 영구중단하였음(심방세동[관련됨, AE] 1명, 실신[관련없음, SAE] 1명), 두 이상반응 모두 회복되었음. 위약군에서는 TEAE로 인해 투여를 중단한 시험대상자가 없었음(단, 위약군에서 1명이 돌연사의 치명적 TEAE를 나타내었고, 사망으로 투여는 중단되었음)

6.5.3. 1개 이상의 시험에서 얻은 자료분석 보고서 - 안전성 통합 분석자료

- 안전성 통합 분석자료 : 제3상 임상시험, 안전성 통합 분석자료(5개 임상시험, 310명) 제시함
 - 안전성 통합 분석자료(N=310): MYK-461-005, 004, 007, 008, 006

n (%)	All-Mava combined N = 310	oHCM	
		RCT-Mava N = 123	RCT-Placebo N = 128
Duration of Exposure (Months)			
Mean (SD)	11.83 (7.36)	6.91 (0.782)	6.90 (0.576)
Median[Min, Max]	10.99[0.3, 32.5]	7.00[0.3, 9.3]	6.97[1.4, 7.7]
Adjusted Duration of Exposure (Months)^a			
Mean (SD)	11.71 (7.323)	6.83 (0.846)	6.83 (0.636)
Median[Min, Max]	10.94[0.3, 32.5]	7.00[0.3, 9.3]	6.97[1.4, 7.7]
Cumulative Duration of Exposure			
0-3 months	37 (11.9)	2 (1.6)	1 (0.8)
> 3 months	273 (88.1)	121 (98.4)	127 (99.2)
> 6 months	227 (73.2)	120 (97.6)	125 (97.7)
> 12 months	134 (43.2)	0	0
> 18 months	60 (19.4)	0	0
> 24 months	19 (6.1)	0	0
> 30 months	6 (1.9)	0	0

- 이상반응 : 통합분석에서 가장 흔하게 보고된 이상반응은 현기증 (15.5%), 비인두염 (13.5%), 피로 (12.3%), 호흡 곤란 (11.9%), 두통 (11.9%), 및 상기도 감염 (9.4%)였음.
- 이상반응으로 인해 투여 중단 : 통합분석군에서 10명 (oHCM 시험대상자 6명 및 nHCM 시험대상자 4명)은 AE로 인해 시험약 투여를 영구 중단하였으며, 투여 중단으로 이어진 AEs는 심방세동, 박출 계수 감소, 심부전(각 2명, 0.6%), 실신, 수축 부전, AST 상승, 호흡 곤란, 발작성 야간 호흡 곤란, 말초 부종, 및 SLE (각 1명, 0.3%)을 포함하였음

	All-Mava combined N = 310	oHCM	
		RCT-Mava N = 123	RCT-Placebo N = 128
At least 1 AE	254 (81.9)	108 (87.8)	104 (81.3)
Grade 3	32 (10.3)	11 (8.9)	13 (10.2)
Grade 4	2 (0.6)	1 (0.8)	0
Grade 5	1 (0.3)	0	1 (0.8)
Grade ≥ 3	35 (11.3)	12 (9.8)	14 (10.9)
SAE	42 (13.5)	14 (11.4)	12 (9.4)
ADR	67 (21.6)	19 (15.4)	18 (14.1)
AE leading to study discontinuation	5 (1.6)	2 (1.6)	1 (0.8)
AE leading to permanent treatment discontinuation	10 (3.2)	2 (1.6)	0
AE leading to drug interruptions	20 (6.5)	3 (2.4)	6 (4.7)
AE leading to death	1 (0.3)	0	1 (0.8)

표. Mavacamten-투여 시험대상자의 5% 이상에서 발생하고, 위약을 투여한 시험대상자에 비해 2% 이상 더 높은 발생률을 나타낸 대표 용어별 이상반응 발생률 (시험 MYK-461-005)

Preferred Term	RCT-Mava (N = 123)	RCT-Placebo (N = 128)
Dizziness	26 (21.1)	17 (13.3)
Dyspnoea	18 (14.6)	13 (10.2)
Headache	15 (12.2)	10 (7.8)

Upper respiratory tract infection	10 (8.1)	6 (4.7)
Cough	10 (8.1)	4 (3.1)
Gastroesophageal reflux disease	7 (5.7)	3 (2.3)
Arthralgia	7 (5.7)	2 (1.6)
Syncope	7 (5.7)	2 (1.6)

- 중대한 이상반응 : 통합분석에서 마바캄텐 투여군에서 가장 흔하게 보고된 중대한 이상반응은 심방세동이었습니다. 단, 치료적확증시험에서 보고된 심방세동은 위약군에서 (AEs, Grade ≥ 3 AEs, SAEs: 7.8%, 3.1%, 3.9%) mavacamten 군에 비해(AEs, Grade ≥ 3 AEs, SAEs: 8.1%, 2.4%, 2.4%) 더 흔하게 보고되었습니다.

표 이상에서 보고된 중대한 이상반응의 시험대상자 발생률

Preferred Term	All-Mava combined N = 310	oHCM	
		RCT-Mava N = 123	RCT-Placebo N = 128
At least 1 SAE	42 (13.5)	14 (11.4)	12 (9.4)
Atrial fibrillation	8 (2.6)	3 (2.4)	5 (3.9)
Syncope	3 (1.0)	3 (2.4)	1 (0.8)
Stress cardiomyopathy	2 (0.6)	2 (1.6)	0
Systolic dysfunction	2 (0.6)	1 (0.8)	0
Urinary tract infection	0	0	2 (1.6)

- 심혈관계 사건 발생률 :

표. 판정된 심혈관계 사건의 시험대상자 발생률

Adjudication Outcome, n %	RCT Study MYK-461-005 (oHCM)		LTE Study MYK-461-007		All Mava MYK-461-005 + MYK-461-007	
	Mava (N=123)	Placebo (N=128)	nHCM (N=43)	oHCM (N=224)	oHCM (N=235)	oHCM and nHCM (N=278)
MACE-adjudicated	5 (4.1)	3 (2.3)	0	5 (2.2)	9 (3.8)	9 (3.2)
CV death	0	1 (0.8)	0	1 (0.4)	1 (0.4)	1 (0.4)
Acute myocardial infarction	3 (2.4)	1 (0.8)	0	0	3 (1.3)	3 (1.1)
Heart Failure	3 (2.4)	1 (0.8)	0	4 (1.8)	6 (2.6)	6 (2.2)
Atrial fibrillation	4 (3.3)	5 (3.9)	0	2 (0.9)	6 (2.6)	6 (2.2)
CV hospitalization	8 (6.5)	5 (3.9)	1 (2.3)	9 (4.0)	16 (6.8)	17 (6.1)

6.5.6. 시판후 경험에 대한 보고서 (CTD 5.3.6)

- 해당사항 없음

6.6. 가교자료

- 희귀의약품으로 가교 대상 아님

6.7. 임상에 대한 심사자의견

ADME

- 마바캄텐의 경구 투여시 신속하게 흡수되며(t_{max} 는 1 시간), 임상 용량 범위내에서 경구 생체이용률은 약 85%로 예상됨. 마바캄텐의 노출은 2 ~ 48 mg 사이에서 거의 용량에 비례하여 증가하였다. 마바캄텐의 노출은 2 ~ 48 mg 사이에서 거의 용량에 비례하여 증가하였음. 1일 1회 반복투여 시 축적은 AUC_{0-24h}는 약 7배, C_{max}는 2-2.6배였음
- 마바캄텐은 CYP 2C19 대사 활성 상태에 따라 가변적인 말단 소실 반감기를 나타냄(정상 대사자(normal metabolizers, NMs)인 경우 6-9일, 대사 저하자(poor metabolizers, PMs)인 경우 23일).
- 마바캄텐 15mg을 고지방, 고칼로리 식이와 함께 투여시 흡수를 3시간 지연시키고(t_{max} 중앙값 식후 4 시간), C_{max} 및 AUC_T는 각각 55%, 12% 감소시켰음
- 임상시험에서 혈장 단백결합은 97~98%로 관찰되었음
- 마바캄텐은 주로 CYP 2C19 (74%), CYP 3A4 (18%), 및 CYP 2C9 (8%)을 통해 광범위하게 대사된다. 사람의 혈장에서 3개의 대사체가 검출되었음. 사람의 혈장에서 가장 많은 대사체인 MYK 1078의 노출은 마바캄텐 노출의 4% 미만이었고, 다른 2개의 대사체는 마바캄텐 노출의 3% 미만으로, 이들은 마바캄텐의 전체 활성에 미치는 영향이 경미하거나 영향이 없을 것으로 사료됨
- 단회 25 mg 용량의 ¹⁴C 표지 마바캄텐 투여 후, 총 방사능의 7% 및 85%가 각각 대변 및 소변으로 회수되었음. 미변화체는 대변 및 소변에서 투여된 용량의 약 1% 및 3%였음
- CYP 2C19 대사 저하자에서 마바캄텐 15mg 단회투여 시 C_{max} 및 AUC_{inf}는 정상 대사자(NMs)에 비해 각각 47% 및 241% 증가되었으며, 평균 반감기가 연장되었음(각각 23일, 6-9일). CYP2C19 대사 저하자의 비율은 코카시안에서 약 2%, 아시아인에서 약 18%로 알려져 있음
- 65세 이상 고령자 및 젊은 시험대상자(18세 이상 및 65세 미만) 간 약동학, 유효성 및 안전성 측면에서 유의한 차이는 확인되지 않았으므로, 65세 이상 고령자에서 용량조절은 필요하지 않음
- 경증(Child-Pugh A) 및 중등도(Child-Pugh B) 간장애 환자에서 마바캄텐 단회투여 약동학 시험 결과, 정상 간기능을 가진 시험대상자와 비교할 때, 이 약의 노출이 각각 3.24배 및 1.87배 증가하였음. C_{max}에 대한 간 기능의 영향은 없었으며, 흡수율 및/또는 분포 용적에 변화도 나타나지 않았음. 중증 간장애(Child-Pugh C) 환자에서는 연구되지 않았으므로, 이 약 투여는 권장되지 않음
- 마바캄텐 용량의 3%가 모체로 소변으로 배설됨. 신장애 환자에 대한 단독 시험이 진행되지 않았으나, 집단 약동학 분석에서 eGFR 45 mL/min/1.73m²인 시험대상자에서 eGFR 95 mL/min/1.73m²인 시험대상자 대비 항정 상태 노출(중앙값)의 1.17배 증가가 추정됨. 중증 신장애 환자에서는 연구되지 않았으므로 이 약 투여시 주의가 필요함.

약물 상호작용

- 약한 CYP2C19 저해제 CYP2C19 정상 대사자(NMs) 및 빠른 대사자(RMs)(예, *1/*17)에서, 이 약 15mg을 약한 CYP2C19 저해제인 오메프라졸 20mg 1일 1회와 병용투여한 결과, 마바캄텐의 AUC_{inf}가 48% 증가하였으며, C_{max}에 대한 영향은 없었음
- 중등도 CYP3A4 저해제 CYP2C19 중간 대사자(IMs)(예, *1/*2, *1/*3, *2/*17, *3/*17) 및 정상 대사자(NMs)에서, 이 약 25mg을 베라파밀 240mg 서방성 제제와 병용투여한 결과, 마바캄텐의 AUC_{inf} 및 C_{max}가 각각 16% 및 52% 증가하였다. CYP2C19 대사 저하자(PMs)에서, 이 약(15mg 1일 1회)과 딜티아젠펜 (60mg 1일 3회) 병용투여에 대한 시뮬레이션 결과, AUC₀₋₂₄ 및 C_{max}가 각각 55% 및 42%까지 증가할 것으로 추정됨
- 강력한 CYP3A4 저해제 CYP 2C19 대사 저하자(PMs)에서 이 약(15mg 1일 1회)과 강력한 CYP 3A4 저해제인 이트라코나졸 (200mg 1일 1회) 병용투여에 대한 시뮬레이션 결과, AUC_{TAU} 및 C_{max}가 각각 76% 및 54%까지 증가할 것으로 추정됨
- 강력한 CYP2C19 및 CYP3A4 유도제 : 이 약(15mg 1회)과 강력한 CYP2C19 및 CYP3A4 유도제인 리팜핀(1일 600mg) 병용투여에 대한 시뮬레이션 결과, CYP 2C19 정상 대사자(NMs)에서 AUC_{0-t} 및 C_{max}가 최대 60% 및 7% 감소하였고 CYP2C19 대사 저하자(PMs)에서 마바캄텐 AUC_{0-t} 및 C_{max}가 최대 69% 및 4% 감소하는 것으로 예측됨
- CYP3A4 기질 CYP 2C19 정상 대사자(NMs)에서 16일간 마바캄텐 (제1일과 2일에 25 mg 투여 후, 14일간 15 mg 투여)을 병용 투여한 결과, 미다졸람의 AUC_{inf} 및 C_{max}가 각각 13% 및 7%로 감소하였음. 건강한 여성에서 17일간 마바캄텐 (제1일과 2일에 25 mg 투여 후, 15일간 15 mg 투여)을 병용 투여한 결과, 전형적인 경구 피임약의 성분이며, CYP3A4에 대한 기질인 에티닐 에스트라디올 및 노르에틴드론에 대한 노출을 감소시키지 않았음
- CYP효소에 대한 마바캄텐의 영향 마바캄텐은 CYP1A2, CYP2B6, 또는 CYP2C8의 저해제가 아님. 마바캄텐은 임상적 치료 농도에서 CYP2D6, CYP2C9, CYP2C19, 또는 CYP3A4의 저해제가 아님. 마바캄텐은 CYP2B6의 기질임.
- 수송체에 대한 마바캄텐의 영향 마바캄텐은 치료 농도에서 주요 유출(efflux) 수송체(P-gp, BCRP, BSEP, MATE1, 또는 MATE2-K)의 저해제가 아니며, 주요 흡수(uptake) 수송체(유기 음이온 수송 폴리펩타이드[OATPs], 유기 양이온 수송체[OCTs], 또는 유기 음이온 수송체 [OATs])의 저해제가 아님

제3상 임상시험

- 증상성(NYHA class II 및 III) 폐색성 비대성 심근병증(oHCM) 환자 대상 제3상 임상시험에서 마바캄텐 추가 투여시 위약군 대비 일차평가변수인 최대 산소섭취량 및 NYHA 단계의 호전에 대한 유효성 개선이 확인되었음(각각 37% vs 17%, p=0.0005). 이차 평가변수인 운동 후 LVOT 최대 gradient, pVO₂의 변화, NYHA class 개선을 나타낸 환자의 비율, 캔자스 대학 심근병증 설문지(KCCQ-23) 임상 요약 점수(CSS), 및 비대성 심근병증 증상 설문지(HCMSQ) 호흡 곤란(SoB) 영역 점수에서 베이스라인부터 제30주까지의 변화를 평가한 결과, 마바캄텐을 투여한 환자들에서 위약군에 비해 더 큰 개선을 나타내었음.

7. 외국의 사용현황에 관한 자료

- 미국 : CAMZYOS(mavacamten) capsules for oral use, 2022.04.28. 허가
- 캐나다 : CAMZYOS(mavacamten) capsules 2022.11.8. 허가

8. 국내 유사제품과의 비교검토 및 당해 의약품등의 특성에 관한 자료

- 해당사항 없음

[붙임 2] 위해성 관리 계획 요약

□ 품목 개요

회사명	(유)한국비엠에스제약	허가일	23.05.23.
제품명	캄지오스캡슐 2.5, 5, 10, 15밀리그램 (마바캄텐)	위해성관리계획 번호 (버전, 날짜)	위해성관리계획 (v1.1, 2023.2.7.)
주성분 및 함량	마바캄텐 2.5, 5, 10, 15mg		
효능·효과	증상성(NYHA class II-III) 폐색성 비대성 심근병증 성인 환자의 운동 기능 및 증상 개선을 위한 치료		

□ 안전성 검토항목 및 조치계획

안전성 검토항목	의약품 감시계획	위해성 완화 조치방법*
1. 중요한 규명된 위해성		
· 증상성 LVEF <50%로 정의되는 수축성 기능 장애로 인한 심부전	일반적인 의약품 감시활동 시판후 조사(사용성적조사)	첨부문서 보건전문의료인지침 환자카드 및 환자지침
2. 중요한 잠재적 위해성		
· CYP 2C19 및 중등도 또는 강한 3A4 저해제와의 상호작용으로 인한 심부전 · 배태자 독성	일반적인 의약품 감시활동 시판후 조사(사용성적조사)	첨부문서 보건전문의료인지침 환자카드 및 환자지침
3. 중요한 부족정보		
· NYHA Class IV 환자 · 디소피라미드로 치료받는 환자 · β-차단제와 비-디히드로피리딘 칼슘 채널 차단제(베라파밀/덜티아젠펜) 병용요법으로 치료받는 환자 · 장기 안전성 · 모유수유 중 사용	일반적인 의약품 감시활동 시판후 조사(사용성적조사)	첨부문서

* 첨부문서, 환자용 사용설명서, 의·약사 등 전문가용 설명자료, 안전사용보장조치 (해당 의약품을 사용하는 환자에 대한 교육자료, 해당의약품을 진단·처방하는 의사 및 조제·복약지도 하는 약사에 대한 교육자료 등)

[첨부] 사용상의 주의사항

1. 경고

1) 심부전 위험성

이 약은 좌심실 박출률(left ventricular ejection fraction, LVEF)을 감소시키고, 수축기 기능 장애로 인한 심부전을 유발할 수 있다.

이 약 투여 시작 전 및 투여하는 동안 심초음파를 통한 LVEF 및 LVOT gradient의 정기적인 평가가 필요하다.

LVEF < 55%인 환자에서는 이 약 투여를 시작하지 않는다. 어떤 방문에서든 환자의 LVEF < 50%인 경우 또는 환자가 심부전 증상을 경험하거나 임상 상태가 악화되는 경우 이 약 투여를 중단한다.

시토크롬(cytochrome) P450 특정 저해제를 병용하거나 시토크롬 P450 특정 유도제 투여를 중단하는 경우 수축기 기능 장애로 인한 심부전의 위험성이 증가될 수 있다. 그러므로, 이 약은 다음 환자에서 투여금기이다.

- 중등도 ~ 강력한 CYP2C19 저해제 또는 강력한 CYP3A4 저해제
- 중등도 ~ 강력한 CYP2C19 유도제 또는 중등도 ~ 강력한 CYP3A4 유도제

수축기 기능장애로 인한 심부전 위험성으로 인해 이 약은 위해성 관리 계획에 따라 이 약 투여시 주의사항에 대하여 적절한 교육을 받은 의사에 의해 제한적으로 사용되어야 한다.

2) 배태자 독성

동물 시험에 근거할 때, 이 약은 태아에게 유해한 영향이 나타날 수 있으므로, 임부에게 투여해서는 안 된다.

임신 가능성이 있는 여성은 이 약 투여 시작 전에 임신하지 않았음을 확인하여야 한다.

이 약을 투여하는 동안 및 투여 종료 이후 최소 4개월까지 매우 효과적인 피임법을 사용하여 임신을 방지하여야 한다.

2. 다음 환자에는 투여하지 말 것

- 1) 이 약의 구성성분에 과민증이 있는 환자
- 2) 중등도 ~ 강력한 CYP2C19 저해제 또는 강력한 CYP3A4 저해제 병용투여 환자
- 3) 중등도 ~ 강력한 CYP2C19 유도제 또는 중등도 ~ 강력한 CYP3A4 유도제 병용투여 환자
- 4) 임부

3. 다음 환자에는 신중히 투여할 것

- 1) 약한 CYP2C19 또는 중등도 CYP3A4 저해제를 병용투여하는 환자

- 2) 중증 신장애 환자(eGFR < 30 mL/min/1.73m²)

이 약은 중증 신장애 환자에 대해 연구되지 않았으므로, 중증 신장애 환자에서 이 약 투여시 주의해야 한다.

- 3) 간장애 환자

경증(Child-Pugh A) 내지 중등도(Child-Pugh B) 간장애 환자에서 이 약의 노출이 증가될 수 있으므로, 투여시 주의가 필요하다.

중증 간장애(Child-Pugh C) 환자에서는 연구되지 않았으므로, 이 약 투여는 권장되지

않는다.

- 4) 베타차단제 및 다른 비디히드로피리딘 칼슘 채널 차단제를 병용투여하거나 다른 음성 수축(negative inotropic) 작용이 있는 약물 병용투여 환자
일반적으로 이 약은 베타차단제 또는 다른 비디히드로피리딘 칼슘 채널 차단제와 병용하여 투여할 수 있으나, 이러한 약물들을 병용투여하는 환자 또는 다른 음성 수축(negative inotropic) 작용이 있는 약물과 병용투여는 권장되지 않는다.

4. 이상반응

이 약의 안전성은 증상성 폐색성 비대성 심근병증 환자를 대상으로 한 이중 눈가림, 무작위배정, 위약 대조 제3상 임상시험(EXPLORER-HCM)에서 평가되었다. 이 시험에 참여한 251명의 성인 환자 중, 123명에게 이 약 2.5 mg, 5 mg, 10 mg 또는 15 mg을 매일 투여하였고, 128명은 위약을 투여하였다. 이 약을 투여한 환자들의 노출 기간(중앙값)은 30.4주였다(범위: 1.6 내지 40.3주).

시험대상자의 연령(중앙값)은 59세(26-82세)였고, 대상자의 36.1%가 65세 이상, 대상자의 6.5%가 75세 이상이었다. 대상자의 94%가 백인, 54%가 남성이었다.

이 약을 투여한 환자에서 가장 흔하게 보고된 이상반응은 어지러움 (17.1%) 및 두통(11.4%)이었다. 중대한 이상반응은 이 약 및 위약 투여군에서 각각 8.1%, 8.6%로 보고되었다. 이 약 투여군에서 스트레스성 심근병증 2건이 보고되었다. 실신은 이 약 투여군에서 2건 보고되었으며, 위약 투여군에서 1건이 보고되었다. 이 약 투여군에서 사망은 보고되지 않았다.

이 약 투여군 123명 중 2명(1.6%)이 투여를 중단하였고, 위약군에서는 중단한 환자가 없었다(0%). 이 약 투여군에서, 중단으로 이어진 이상반응은 각 1명에서의 실신(0.8%) 및 심방 세동(0.8%)이었다.

표 1. 치료적 확증 임상시험에서 이 약을 투여한 폐색성 비대성 심근병증 환자들 중 ≥ 5%로 보고되고, 위약보다 더 높은 발생율을 보이는 이상반응

n (%)	이 약 (N=123)	위약 (N=128)
심장계		
심방 세동	8 (6.5%)	9 (7.0%)
심계항진	7 (5.7%)	9 (7.0%)
감염		
비인두염	10 (8.1%)	6 (4.7%)
근골격계		
등허리 통증	9 (7.3%)	7 (5.5%)
신경계		
어지러움	21 (17.1%)	15 (11.7%)
두통	14 (11.4%)	10 (7.8%)
호흡기계		

기침	8 (6.5%)	4 (3.1%)
호흡 곤란	8 (6.5%)	10 (7.8%)

제3상 임상시험(EXPLORER-HCM)을 완료한 224명 환자를 대상으로 한 장기간 공개 연장 시험이 수행되었다. 평균 32주 투여한 결과, 가장 흔하게 보고된 이상반응은 피로 (6.7%), 심방세동 (4.9%), 두통 (4.9%), 호흡곤란 (4.5%) 및 어지러움 (4.0%) 등이었다. 시험대상자의 8.5% 환자가 중대한 이상반응(심부전 3건, 심방세동 2건 포함)을 경험하였다. 심부전 3건은 모두 회복되었다.

수축기 기능에 대한 영향

제3상 임상시험(EXPLORER-HCM)에서 이 약 투여군 7명 (5.7%) 및 위약군 2명 (1.6%)이 투여 중 LVEF < 50%의 가역적 감소를 나타내었다(LVEF 중앙값 48%: 범위 35-49%). 이 약을 투여 받은 7명 중 수축성 기능 장애가 심부전으로 이어진 환자는 없었다. 이 약 투여군 7명 중 3명과 위약 투여군 2명 중 1명에서, 이러한 감소는 다른 임상 증상 없이 관찰되었다. 이 약을 투여한 7명 모두 이 약 투여 중단 후 LVEF가 회복되었다.

5. 일반적 주의

1) 심부전

이 약은 LVEF를 감소시키고, 수축기 기능 장애로 인한 심부전을 유발하거나 심실 기능을 완전히 차단할 수 있다. 중대한 동반 질환(예: 중대한 감염) 또는 부정맥(심방세동 또는 기타 조절되지 않는 빈맥성 부정맥 포함)이 동반되는 환자들은 수축성 기능 장애 및 심부전이 나타날 위험성이 더 높다.

이 약 투여 전 및 투여하는 동안 환자의 임상 상태 및 LVEF를 정기적으로 평가하고, 이에 따라 이 약의 용량을 조절한다. 부정맥, 호흡곤란, 흉통, 피로, 두근거림, 다리 부종 또는 N-terminal-pro hormone B-type natriuretic peptide (NT-proBNP) 상승이 새로 나타나거나 악화되는 것은 심부전의 징후 및 증상일 수 있으며, 즉시 심기능을 평가해야 한다. 무증상의 LVEF 감소, 동반질환 및 부정맥이 있는 경우 용량 조절이 추가적으로 필요한지 검토한다.

LVEF < 55%인 환자에서는 이 약 투여를 시작하지 않는다.

심장 수축력을 감소시키는 약물과 병용투여

베라파밀 또는 딜티아젬을 베타차단제와 함께 투여하거나, 디소피라미드, 라놀라진 투여하고 있는 환자들에게 이 약의 병용투여는 피한다. 임상시험에서 해당 약물 및 병용 투여에 대해 연구되지 않았다. 베라파밀 또는 딜티아젬을 디소피라미드와 함께 투여하고 있는 폐색성 비대성 심근병증 환자에서 이 약을 병용 투여하는 경우 좌심실 수축기 기능 장애 및 심부전 증상이 나타날 수 있다.

2) 약물 상호작용으로 인한 심부전 또는 이 약에 대한 반응 상실 위험

이 약은 주로 CYP2C19에 의해 대사되며, 일부 CYP3A4에 의해 대사된다. 따라서 이러한 대사 효소에 영향을 주는 약물과 이 약을 병용투여 시 심부전 또는 이 약에 대한 반응

상실과 같은 생명을 위협하는 약물 상호작용을 유발할 수 있다.

이 약 투여 전 및 투여하는 동안 환자가 투여하고 있는 모든 품목에 대하여 의사에게 알리도록 하고, 일반의약품 포함하여 의약품(오메프라졸, 에스오메프라졸 또는 시메티딘 포함)과의 상호작용이 나타날 가능성에 대하여 환자에게 알려야 한다.

3) 수축기 기능장애로 인한 심부전 위험성으로 인해 위해성 관리 계획에 따라 이 약 투여시 주의사항에 대하여 적절한 교육을 받은 의사에 의해 제한적으로 투여되어야 한다.

4) 운전 및 기계 사용 능력에 대한 영향

이 약은 운전 및 기계 사용 능력에 경미한 영향을 미칠 수 있다. 이 약 투여 후 어지러움이 발생할 수 있다. 환자가 어지러움을 나타내는 경우 운전 또는 기계 사용을 하지 않도록 지도를 받아야 한다.

6. 상호작용

1) 다른 약물이 이 약에 미치는 영향

마바캄텐은 주로 CYP2C19에 의해 대사되며, 일부 CYP3A4에 의해 대사된다. 따라서 모든 CYP2C19 저해제/유도제 또는 중등도 ~ 강력한 CYP3A4 저해제/유도제는 이 약의 노출에 영향을 줄 수 있다.

표 2. 확립되거나 잠재적으로 중요한 약동학적 약물 상호작용
다른 약물이 이 약에 미치는 영향

병용약물	임상적 영향	예방 및 관리
중등도 ~ 강력한 CYP2C19 저해제 또는 강력한 CYP3A4 저해제	이 약을 중등도 ~ 강력한 CYP2C19 저해제 또는 강력한 CYP3A4 저해제와 병용투여 시 이 약의 노출이 증가되어 수축기 기능장애로 인한 심부전의 위험을 증가시킬 수 있다.	이 약과 중등도 ~ 강력한 CYP2C19 저해제 또는 강력한 CYP3A4 저해제의 병용투여는 금기이다.
중등도 ~ 강력한 CYP2C19 유도제 또는 중등도 ~ 강력한 CYP3A4 유도제	이 약을 중등도 ~ 강력한 CYP2C19 유도제 또는 중등도 ~ 강력한 CYP3A4 유도제와 병용투여 시 이 약의 노출이 감소되어 유효성이 낮게 나타날 수 있다. 해당 유도제 중단시 유도된 효소가 정상화됨에 따라 수축기 기능 장애로 인한 심부전의 위험성이 증가될 수 있다.	이 약과 중등도 ~ 강력한 CYP2C19 유도제 또는 중등도 ~ 강력한 CYP3A4 유도제의 병용투여는 금기이다.
약한 CYP2C19 또는 중등도 CYP3A4 저해제	이 약을 약한 CYP2C19 또는 중등도 CYP3A4 저해제와 병용투여 시 이 약의 노출이 증가되어 약물이상반응의 위험성이 증가될 수 있다.	약한 CYP2C19 또는 중등도 CYP3A4 저해제를 안정적으로 투여하고 있는 환자에서 이 약의 권장 시작 용량은 5 mg 이다. 약한 CYP2C19 또는 중등도 CYP3A4 저해제 투여를 시작한 환자에서 이 약은 한 단계 감량하여 투여한다(예: 15 → 10 mg, 10 → 5 mg, 또는 5 →

		<p>2.5 mg). 이 약 2.5mg을 안정적으로 투여하는 환자에서 더 낮은 용량으로 감량할 수 없으므로, 약한 CYP2C19 및 중등도 CYP3A4 저해제 병용투여 시작은 피한다.</p>
--	--	--

2) 이 약이 다른 약물에 미치는 영향

마바캄텐은 CYP3A4, CYP2C9 및 CYP2C19의 유도제이다. 이 약을 CYP3A4, CYP2C9 및 CYP2C19 기질 약물과 병용 투여시 해당 기질 약물의 혈중 농도가 감소되어 유효성이 감소될 수 있으므로, 병용투여시 면밀하게 관찰한다.

호르몬 피임제 : 프로게스틴 및 에티닐 에스트라디올은 CYP3A4 기질이다. 이 약과 병용 투여시 프로게스틴 및 에티닐 에스트라디올의 노출이 감소되어 피임 실패 또는 돌발성 출혈 증가가 나타날 수 있다. 이 약을 병용투여하는 동안 및 마지막 투여 후 4개월 동안은 CYP450 효소 유도에 의해 영향을 받지 않는 피임 방법을 사용하거나 비호르몬성 피임법 (예: 콘돔)을 추가하도록 지도해야 한다.

3) 기타 상호작용

심장 수축을 감소시키는 약물

심장 수축력을 감소시키는 다른 약물과 병용 투여시 추가적인 음성 수축 효과가 나타날 수 있다.

제3상 임상시험(EXPLORERHCM)에서, 이 약을 투여한 123명 중 119명의 환자가 베타 차단제(94명), 베라파밀(19명) 또는 딜티아젠프(6명) 병용 요법을 받았다. 이 약과 심장 수축을 감소시키는 다른 약물간 약력학적 상호작용 가능성에 대한 정보는 제한적이다. 이 약을 투여하는 환자에게 새로이 음성수축제 (negative inotrope) 투여를 시작하는 경우 또는 음성수축제의 용량을 증가시키는 경우, 안정적 용량 및 임상 반응에 도달할 때까지 심 초음파를 통한 LVEF 모니터링과 함께 면밀한 의학적 관찰이 필요하다.

7. 임부 및 수유부에 대한 투여

1) 임부

동물 자료에 근거할 때 이 약은 임부에게 투여시 태아에게 유해할 수 있으므로, 이 약은 임신 중 투여 금기이다. 이 약을 임신한 여성에게 투여한 자료는 없다.

임신할 가능성이 있는 여성에게 이 약을 투여하는 경우 태아에 대한 잠재적인 위험성을 알려야 하며, 이 약 투여 전, 투여 중 및 투여 중단 후 최소 4개월 이상 매우 효과적인 피임법을 사용하여 임신을 피하도록 지도해야 한다.

만약 이 약을 투여하는 동안 임신이 되는 경우 이 약 투여를 즉시 중단해야 한다.

2) 수유부

마바캄텐 또는 그 대사체가 사람의 유즙으로 이행되는지 여부는 알려지지 않았다. 이 약 치료의 유익성 및 위해성을 고려하여, 투여 중 및 마지막 투여 후 4개월간 수유를 중단

할 것인지 또는 투여를 중단할 것인지 여부를 결정해야 한다.

8. 소아에 대한 투여

18세 미만 소아 환자에서 이 약의 안전성 및 유효성은 확립되지 않았다.

9. 간장애 환자에 대한 투여

경증(Child-Pugh A) 내지 중등도(Child-Pugh B) 간장애 환자에서 용량 조절은 필요하지 않다. 정상 간기능을 가진 시험대상자와 비교할 때, 경증 내지 중등도 간장애 환자에서 이 약의 노출이 각각 3.24배 및 1.87배 증가하였으나, 권장용량 조절 및 모니터링 계획을 고려할 때, 추가적인 용량 조절은 필요하지 않다.

중증 간장애(Child-Pugh C) 환자에서는 연구되지 않았으므로, 이 약 투여는 권장되지 않는다.

10. 신장애 환자에 대한 투여

경증(eGFR 60 - <90 mL/min/1.73m²) 내지 중등도(eGFR 30 - <60 mL/min/1.73m²) 신장애 환자에 대한 용량 조절은 필요하지 않다. 이 약은 중증 신장애(eGFR < 30 mL/min/1.73m²) 환자에 대해 연구되지 않았으므로, 중증 신장애 환자에 대해서는 투여시 주의해야 한다.

11. 과량투여시의 처치

사람에게 이 약을 과량 투여한 경험은 제한적이다. 이 약 과량투여시 나타날 가능성이 높은 이상반응은 수축기 기능 장애이다.

이 약은 비대성 심근병증 환자에게 최대 144mg 용량으로 단회 투여되었다. 이 용량에서 혈관 미주신경 반응, 저혈압 및 무수축(38초간 지속)의 중대한 이상반응이 보고되었다. 건강한 시험대상자에게 최대 25일간 최대 25mg 용량이 투여되었다. 25mg 용량을 투여한 8명 중 3명에서 LVEF 20% 이상 감소가 나타났다.

15mg 캡슐 3개를 우발적으로 섭취한 후 영아 사망이 보고되었다.

과량 투여시 처치

이 약 과량 투여 시 이 약 투여 중단과 함께, 활력 징후 및 LVEF의 면밀한 모니터링을 포함한 혈액학적 상태를 유지하기 위한 의학적 보조 조치(예. 아드레날린 약물을 이용한 수축 보조요법 시작) 등을 고려할 수 있다. 이 약 과량 투여의 경우 흡수를 줄이기 위해 활성탄의 조기 투여가 고려될 수 있지만, 구체적으로 연구되지는 않았다.

12. 전문가를 위한 정보

1) 약리작용

마바캄텐은 선택적, 알로스테릭, 가역적 심장 마이오신 저해제다. 마바캄텐은 힘을 생성하는 수축 상태(on actin)에 들어갈 수 있는 마이오신 헤드 수를 조절하여 힘 생성(수축기) 및 잔류(이완기) 시 교차 결합 형성 가능성을 감소시킨다. 또한 마바캄텐은 전체 마이오신 군의 에너지를 보존하지만, 재사용될 수 있는 매우 이완된 상태로 전환시킨다. 비대성 심근병증 환자에서는 과도한 교차 결합 형성 및 매우 이완된 상태의 마이오신

조절 장애가 특징적으로 나타나며, 이는 과도한 수축, 이완 장애, 과도한 에너지 소비 및 심근벽 스트레스를 유발할 수 있다. 비대성 심근병증 환자에서 마바캄텐을 통한 마이오신 저해는 심근의 과도한 수축을 완화시킬 수 있으며, 심근 이완, 동적 LVOT 폐쇄를 감소시키고, 심장 충만압 및 심장 구조, NT-proBNP 포함한 심장 생체표지자 및 운동 기능(최대 산소 섭취량(pVO_2)으로 평가)을 개선시킨다.

2) 약력학적 정보

(1) LVEF

마바캄텐 투여로 좌심실 박출률이 감소될 수 있다. 제3상 임상시험(EXPLORER-HCM)에서 이 약 투여군 및 위약 투여군의 베이스라인 휴식기 LVEF는 평균 74%였다. 이 약 투여군 및 위약 투여군에서 베이스라인 대비 30주 시점의 LVEF 변화량은 각각 -4%, 0%였으며, 이 약 투여군에서의 결과는 마바캄텐의 작용기전에 따른 예상된 결과였다. 8주간 투여를 중단한 후 제38주 시점의 평균 LVEF는 두 투여군 모두 베이스라인과 유사하였다.

(2) LVOT 폐쇄

제3상 임상시험(EXPLORER-HCM)에서, 환자들은 평균 운동 후 휴식 및 발살바 LVOT gradient의 감소를 나타내었으며, 이는 전체 30주 임상시험 기간동안 지속되었다. 제30주에 휴식 및 발살바 LVOT gradients의 베이스라인으로부터의 평균 변화(표준편차)는 이 약 투여군에서 각각 -39 (29) mmHg, -49 (34) mmHg였고, 위약군에서 각각 -6 (28) mmHg, -12 (31) mmHg였으며, 이 약에 우호적으로 유의한 차이를 보였다.

LVOT gradient의 유의한 차이는 4주 시점에 관찰되었고, 치료기간 동안 유지되었다. 8주 휴약기 이후 38주 시점에 평균 LVOT gradient 평균은 두 투여군 모두 베이스라인과 유사하였다.

(3) 심장 구조

제3상 임상시험(EXPLORER-HCM)에서 심장 구조에 대한 심초음파 평가 결과, 좌심실 질량지수(left ventricular mass index, LVMI)는 베이스라인에 비해 이 약 투여군에서 -7.4 g/m^2 로 감소되었고, 위약 투여군에서 +9.0 g/m^2 로 증가되었다. 좌심방 용적지수(left atrial volume index, LAVI)의 평균 감소는 이 약 투여군에서 -7.5 mL/m^2 로 감소되었고, 위약 투여군에서는 -0.1 mL/m^2 로 변화가 없었다.

(4) 심장 생체표지자

제3상 임상시험(EXPLORER-HCM)에서, 심장 벽 스트레스의 생체표지자인 NT-proBNP가 베이스라인 대비 4주 시점에 783 ng/L에서 242 ng/L로 현저하게 감소하였으며, 투여 종료시까지 지속되었다. 30주 시점 NT-proBNP(중앙값)는 베이스라인 대비 위약 투여군에서 5 ng/L만 감소한 반면, 이 약 투여군에서 약물 투여와 관련하여 556 ng/L 감소가 나타났다.

(5) 심장 전기생리학

건강한 시험대상자를 대상으로 반복 투여, 용량 증량 제1상 임상시험에서 마바캄텐을 수축기 기능을 현저하게 저하시킬 수 있는 치료용량 보다 높은 용량(최대 28일까지 18.5 mg 및 25 mg 1일 1회 투여)으로 지속적으로 노출 시 QTc 간격 연장이 관찰되었다. 비대성 심근병증 환자에서 QT 간격이 본질적으로 연장될 수도 있는데, 이는 심실 조율기

또는 비대성 심근병증 환자군에서 흔히 사용되는 QT 연장 가능성이 있는 약물과 연관된 기저질환 때문일 수 있다. 마바캄텐을 투여받은 비대성 심근병증 환자를 대상으로 한 임상시험들을 기반으로 노출-반응 관계 분석시 치료적 노출 범위에서 농도 의존적 QTc 연장이 입증되지 않았다.

QT 간격을 연장시키는 약물과 이 약을 병용투여하거나 칼륨 채널의 변이로 긴 QT 간격을 나타내는 환자에서 이 약의 투여경험은 제한적이다.

3) 약동학적 정보

마바캄텐은 CYP 2C19 대사 활성 상태에 따라 가변적인 말단 소실 반감기를 나타낸다 (정상 대사자(normal metabolizers, NMs)인 경우 6-9일, 대사 저하자(poor metabolizers, PMs)인 경우 23일). 마바캄텐의 노출은 2 ~ 48 mg 사이에서 거의 용량에 비례하여 증가하였다. 마바캄텐 1일 1회 반복투여 시 축적은 AUC_{0-24h} 는 약 7배, C_{max} 는 2-2.6배였다.

(1) 흡수

마바캄텐의 경구 투여시 신속하게 흡수되며(t_{max} 는 1 시간), 임상 용량 범위내에서 경구 생체이용률은 약 85%로 예상된다. 마바캄텐의 노출은 2 ~ 48 mg 사이에서 거의 용량에 비례하여 증가하였다.

음식의 영향

마바캄텐 15mg을 고지방, 고칼로리 식이와 함께 투여시 흡수를 3시간 지연시키고(t_{max} 중앙값 식후 4 시간), C_{max} 및 AUC_T 는 각각 55%, 12% 감소시켰다. 이러한 감소는 임상적으로 유의한 것으로 판단되지 않는다. 이 약은 음식과 관계없이 투여될 수 있다.

(2) 분포

임상시험에서 마바캄텐의 혈장 단백결합은 97~98%로 관찰되었다.

18.5 mg (n=4) 또는 25 mg (n=6) 용량으로 최대 28일간 투여를 받은 남성 10명의 정액에서 측정된 마바캄텐에 근거하여, 평균 마바캄텐 정액 대 혈장 비는 각각 0.039 (0.0047) 및 0.044 (0.016)였다.

(3) 대사

마바캄텐은 주로 CYP 2C19 (74%), CYP 3A4 (18%) 및 CYP 2C9 (8%)을 통해 광범위하게 대사된다. 사람의 혈장에서 3개의 대사체가 검출되었다. 사람의 혈장에서 가장 많은 대사체인 MYK 1078의 노출은 마바캄텐 노출의 4% 미만이었고, 다른 2개의 대사체는 마바캄텐 노출의 3% 미만으로, 이들은 마바캄텐의 전체 활성에 미치는 영향이 경미하거나 영향이 없음을 시사한다.

(4) 배설

단회 25 mg 용량의 ^{14}C 표지 마바캄텐 투여 후, 총 방사능의 7% 및 85%가 각각 대변 및 소변으로 회수되었다. 미변화체는 대변 및 소변에서 투여된 용량의 약 1% 및 3%였다.

4) 특수 집단

(1) 고령자

65세 이상 고령자 및 젊은 시험대상자(18세 이상 및 65세 미만) 간 약동학, 유효성 및 안전성 측면에서 유의한 차이는 확인되지 않았다.

(2) 유전적 다형성

CYP 2C19 대사 저하자(PMs):

CYP 2C19 대사 저하자에서 마바캄텐 15mg 단회투여 시 C_{max} 및 AUC_{inf} 는 정상 대사자(NMs)에 비해 각각 47% 및 241% 증가되었으며, 평균 반감기가 연장되었다(각각 23일, 6-9일). CYP2C19 대사 저하자의 비율은 코카시안에서 약 2%, 아시아인에서 약 18%로 알려져 있다.

(3) 간장애 환자

경증(Child-Pugh A) 및 중등도(Child-Pugh B) 간장애 환자 뿐 아니라, 정상 간 기능을 가진 시험대상자에 대하여 마바캄텐 단회투여 약동학 시험이 수행되었다. 정상 간기능을 가진 시험대상자와 비교할 때, 경증 내지 중등도 간장애 환자에서 이 약의 노출이 각각 3.24배 및 1.87배 증가하였다. C_{max} 에 대한 간 기능의 영향은 없었으며, 흡수율 및/또는 분포 용적에 변화도 나타나지 않았다. 중증 간장애(Child-Pugh C) 환자에서는 연구되지 않았다.

(4) 신장애 환자

마바캄텐 용량의 3%가 모체로 소변으로 배설된다. 신장애 환자에 대한 단독 시험이 진행되지 않았으나, 집단 약동학 분석에서 $eGFR$ 45 mL/min/1.73m²인 시험대상자에서 $eGFR$ 95 mL/min/1.73m²인 시험대상자 대비 항정 상태 노출(중앙값)의 1.17배 증가가 추정된다.

(5) 약물 상호작용

① 약한 CYP2C19 저해제 : CYP2C19 정상 대사자(NMs) 및 빠른 대사자(rapid metabolizers, RMs)(예, *1/*17)에서, 이 약 15mg을 약한 CYP2C19 저해제인 오메프라졸 20mg 1일 1회와 병용투여한 결과, 마바캄텐의 AUC_{inf} 가 48% 증가하였으며, C_{max} 에 대한 영향은 없었다.

② 중등도 CYP3A4 저해제 : CYP2C19 중간 대사자(intermediate metabolizers, IMs)(예, *1/*2, *1/*3, *2/*17, *3/*17) 및 정상 대사자(NMs)에서, 이 약 25mg을 베라파밀 240mg 서방성 제제와 병용투여한 결과, 마바캄텐의 AUC_{inf} 및 C_{max} 가 각각 16% 및 52% 증가하였다. CYP2C19 대사 저하자(PMs)에서, 이 약(15mg 1일 1회)과 딜티아젬 (60mg 1일 3회) 병용투여에 대한 시뮬레이션 결과, AUC_{0-24} 및 C_{max} 가 각각 55% 및 42%까지 증가할 것으로 추정된다.

③ 강력한 CYP3A4 저해제 : CYP2C19 대사 저하자(PMs)에서 이 약(15mg 1일 1회)과 강력한 CYP3A4 저해제인 이트라코나졸 (200mg 1일 1회) 병용투여에 대한 시뮬레이션 결과, AUC_{TAU} 및 C_{max} 가 각각 76% 및 54%까지 증가할 것으로 추정된다.

④ 강력한 CYP2C19 및 CYP3A4 유도제 : 이 약(15mg 1회)과 강력한 CYP2C19 및 CYP3A4 유도제인 리팜핀(1일 600mg) 병용투여에 대한 시뮬레이션 결과, CYP2C19 정상 대사자(NMs)에서 AUC_{0-t} 및 C_{max} 가 최대 60% 및 7% 감소하였고 CYP2C19 대사 저하자(PMs)에서 마바캄텐 AUC_{0-t} 및 C_{max} 가 최대 69% 및 4% 감소하는 것으로 예측된다.

⑤ CYP3A4 기질 : CYP2C19 정상 대사자(NMs)에서 16일간 마바캄텐 (제1일과 2일에 25 mg 투여 후, 14일간 15 mg 투여)을 병용 투여한 결과, 미다졸람의 AUC_{inf} 및 C_{max} 가 각각 13% 및 7%로 감소하였다.

건강한 여성에서 17일간 마바캄텐 (제1일과 2일에 25 mg 투여 후, 15일간 15 mg 투여)을 병용 투여한 결과, 전형적인 경구 피임약의 성분이며, CYP3A4에 대한 기질인 에티닐 에스트라디올 및 노르에틴드론에 대한 노출을 감소시키지 않았다.

⑥ 시험관내(*In vitro*) 평가

CYP효소에 대한 마바캄텐의 영향

마바캄텐은 CYP1A2, CYP2B6 또는 CYP2C8의 저해제가 아니다. 마바캄텐은 임상적 치료 농도에서 CYP2D6, CYP2C9, CYP2C19 또는 CYP3A4의 저해제가 아니다. 마바캄텐은 CYP2B6의 기질이다.

수송체에 대한 마바캄텐의 영향

마바캄텐은 치료 농도에서 주요 유출(efflux) 수송체(P-gp, BCRP, BSEP, MATE1 또는 MATE2-K)의 저해제가 아니며, 주요 흡수(uptake) 수송체(유기 음이온 수송 폴리펩타이드 [OATPs], 유기 양이온 수송체[OCTs] 또는 유기 음이온 수송체[OATs])의 저해제가 아니다.

5) 임상시험 정보

폐색성 비대성 심근병증

이 약의 유효성은 증상성(NYHA class II 및 III) 폐색성 비대성 심근병증 (oHCM)이 있으며, 좌심실 박출률 (LVEF) $\geq 55\%$ 이고, 휴식시 또는 자극시 LVOT 최대 gradient ≥ 50 mmHg인 251명의 성인 환자에 대한 이중 눈가림, 무작위 배정, 위약 대조, 다기관, 다국가, 평행군, 제3상 임상시험(EXPLORER-HCM)에서 평가되었다. 환자의 대부분 즉, 이 약군 환자의 총 96%(베타 차단제 76%, 칼슘채널 차단제 20%) 및 위약군 환자의 87%(베타 차단제 74%, 칼슘채널 차단제 13%)가 비대성 심근병증 치료를 위한 배경요법을 투여 받았다.

환자들은 1:1의 비율로 무작위 배정되어 30주간 1일 1회 시작 용량 5 mg의 이 약 (n=123) 또는 위약 (n=128)을 투여하였다. 이 용량은 환자의 치료적 반응 (발살바 법에 의한 LVOT gradient 감소)을 최적화하고, LVEF $\geq 50\%$ 를 유지하기 위해 정기적으로 조절 되었으며, 이 약의 혈장 농도를 측정하여 추가 정보를 얻었다.

투여군 배정은 베이스라인의 질병 중증도(NYHA Class II 또는 III), 현재 베타 차단제 치료 여부, 최대 산소 소비량(pVO_2) 평가에 사용된 에르고미터의 유형(트레드밀 또는 운동 자전거), 및 CMR(cardiac magnetic resonance) 하위연구에 대한 동의 여부에 따라 층화 되었다. 베타차단제 및 칼슘 채널 차단제의 병용요법 또는 디소피라미드나 라놀라진의 배경요법을 받고 있는 환자들은 제외되었다. 파브리병, 아밀로이드증 또는 좌심실 비대가 있는 Noonan 증후군(Noonan syndrome)과 같은 폐색성 비대성 심근병증과 유사한 형태의 심장 비대를 일으키는 침윤성 또는 저장 장애가 있는 환자들도 제외되었다.

표 3과 4에 환자의 인구학 및 베이스라인 특성을 기술하였다.

표 3. 환자의 인구통계학적 정보

특성	이 약 N=123	위약 N=128
연령(세)		
평균(최소, 최대)	59 (26, 82)	59 (18, 81)
성별, n (%)		
남성	66 (54)	83 (65)
여성	57 (46)	45 (35)
평균 체질량지수, kg/m ² (SD)	30 (5)	29 (6)
평균 심박수, beats/min (SD)	63 (10)	62 (11)
평균 혈압, mmHg (SD)		
수축기	128 (16)	128 (15)
이완기	75 (11)	76 (10)
인종, n (%)		
아메리카 원주민 또는 알래스카 원주민	0 (0)	1 (1)
아시아인	4 (3)	2 (1)
흑인 또는 아프리카계 미국인	1 (1)	5 (4)
알려지지 않음	3 (2)	6 (5)
백인	115 (94)	114 (89)
민족		
히스패닉 또는 라틴계	8 (7)	4 (3)
히스패닉이나 라틴계가 아님	114 (93)	119 (93)

표 4. 베이스라인 질병 특성

특성	이 약 N=123	위약 N=128
NYHA 기능 분류, n (%)		
NYHA Class II	88 (72)	95 (74)
NYHA Class III	35 (28)	33 (26)
pVO ₂ , 분당 mL/kg	18.9 (4.9)	19.9 (4.9)
HCM 배경 요법, n (%)		
베타 차단제	94 (76)	95 (74)
비히드로피리딘계 칼슘채널 차단제*	25 (20)	17 (13)
심초음파 파라미터		
평균 심실 중격 두께, mm (SD)	17 (3)	17 (3)
승모판 수축기 전방 운동, n (%)	97 (82)	102 (81)
평균 LAVI (SD), mL/m ²	40 (12)	41 (14)
평균 LVEF (SD), (%)	74 (6)	74 (6)
발살바에 의한 평균 LVOT gradient, mmHg (SD)	72 (32)	74 (32)
운동 후 평균 LVOT gradient, mmHg (SD)	86 (34)	84 (36)
주요 심장 병력		
심방 세동, n (%)	12 (10)	23 (18)
삼입형 제세동기(ICD), n (%)	27 (22)	29 (23)
과거 침습성 격막 감소 요법, n (%)	11 (9)	8 (6)

HCM(hypertrophic cardiomyopathy), SD: Standard deviation

제 3 상 임상시험(EXPLORER-HCM)에서 환자의 81%(100/123 명)는 투여기간 종료시점에 5 mg 또는 10 mg 용량을 투여하고 있었으며, 환자의 49%(60/123 명)는 5mg 용량을 투여하고 있었다.

1차 평가변수

1차 평가변수는 pVO₂에 의해 평가된 운동 능력 및 NYHA 기능 분류에 의해 평가된 증상에 있어서 제30주의 통합적 변화로 구성되었으며, 이는 제30주 시점에 기저치 대비 pVO₂ ≥ 1.5 mL/kg/min의 개선 그리고 NYHA 분류 1 이상 개선 또는 pVO₂ ≥ 3.0 mL/kg/min의 개선 그리고 NYHA 분류에서 악화 없음으로 정의되었다.

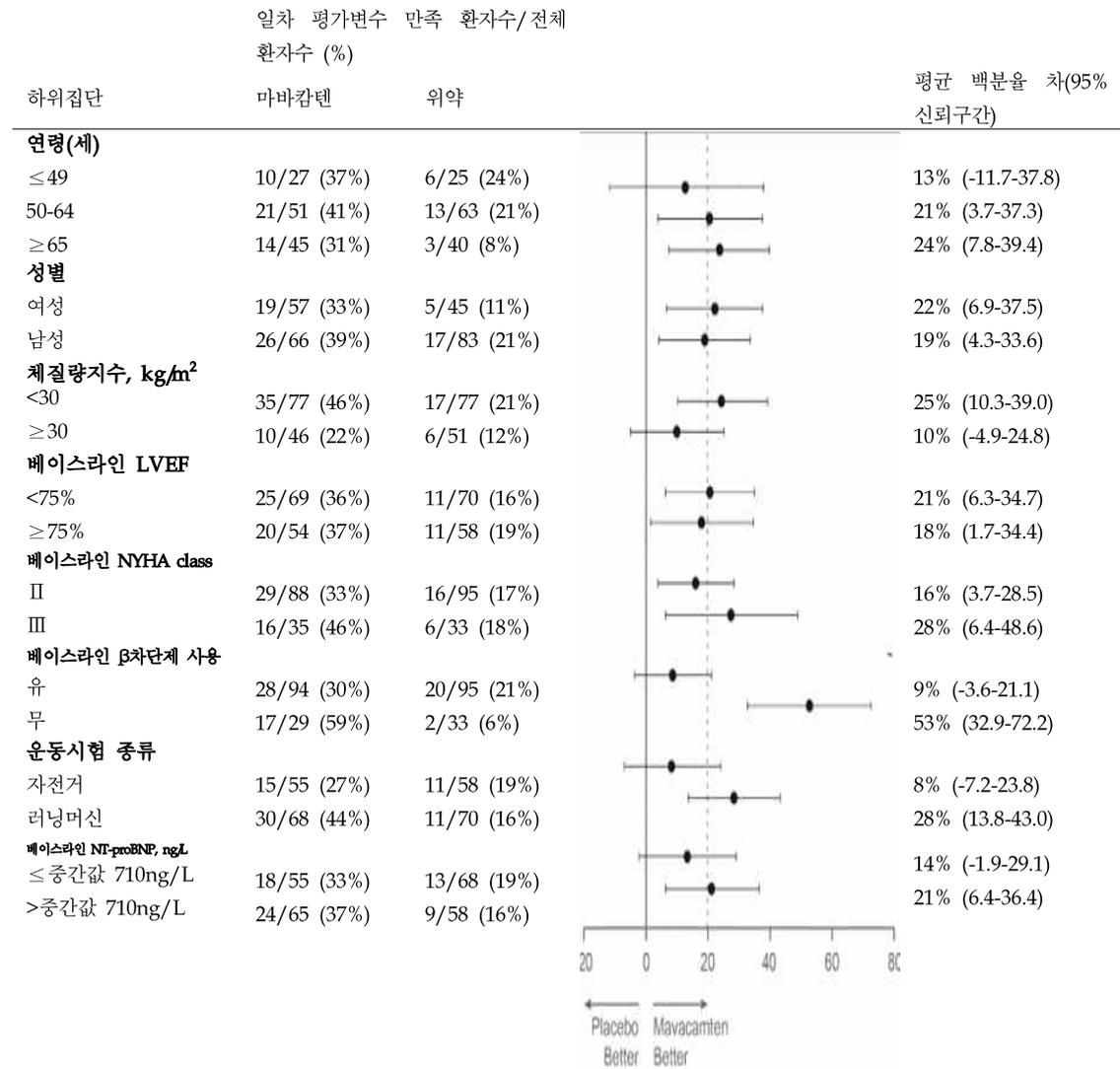
이 약 투여군에서 위약군에 비해 제30주에 이 1차 평가 변수를 만족한 환자 비율이 더 높았다(각각 37% vs 17%, p=0.0005) (표 5).

표 5. 1차 통합 평가변수 분석

	이 약 N = 123	위약 N = 128	투여군 간 차이 (95% CI)	p 값
제 30 주에 1 차 평가변수를 달성한 환자, n (%)	45 (37%)	22 (17%)	19 (8.67 - 30.13)	0.0005
제 30 주에 pVO ₂ 의 베이스라인으로부터의 변화가 ≥ 1.5 mL/kg/min 이고 NYHA Class 가 ≥ 1 개선된 환자, n (%)	41 (33%)	18 (14%)	19 (8.99 - 29.55)	
제 30 주에 pVO ₂ 의 베이스라인으로부터의 변화가 ≥ 3.0 mL/kg/min 이고, NYHA Class 가 악화되지 않은 환자, n (%)	29 (24%)	14 (11%)	13 (3.39 - 21.89)	

인구학적 특성, 베이스라인 질병 특성 및 베이스라인 병용 약물이 일차 평가변수에 미치는 영향에 대하여 하위분석결과, 마바캄텐에 우호적인 경향성을 보였다. 배경요법으로 베타 차단제 요법을 투여받은 환자에서 이 약의 치료효과는 베타차단제를 투여 받지 않은 환자 대비 낮은 편이지만(감소된 pVO₂ 개선) 다른 2차 평가변수 분석은(증상, LVOT 기울기) 베타차단제 사용과 관계없이 마바캄텐 치료가 환자에게 유익성을 줄 수 있다는 것을 알려 준다.

그림 1. 1차 통합 평가변수에 대한 하위분석결과



2차 평가변수

LVOT 폐쇄, 기능적 능력 및 건강 상태에 대한 이 약의 치료효과는 운동 후 LVOT 최대 gradient, pVO₂의 변화, NYHA class 개선을 나타낸 환자의 비율, 캔자스 대학 심근병증 설문지(Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire-23, KCCQ-23) 임상 요약 점수(CSS), 및 비대성 심근병증 증상 설문지(Hypertrophic Cardiomyopathy Symptom Questionnaire, HCMSQ) 호흡 곤란(SoB) 영역 점수에서 베이스라인부터 제30주까지의 변화에 의해 평가되었다. 제30주에, 이 약을 투여한 환자들은 모든 2차 평가변수들에 대하여 위약군에 비해 더 큰 개선을 나타내었다(표 6, 표 7).

표 6. 2차 평가변수의 분석

Secondary Endpoints	이 약 N=123	위약 N=128	투여군 간 차이 (95% CI)	p 값
제 30 주에 운동 후 LVOT 최대 gradient 의 베이스라인으로부터의 변화, mmHg, 평균 (SD)	-47 (40)	-10 (30)	-35 (-43, -28)	<0.0001
pVO ₂ 의 베이스라인에서 제 30 주까지의 변화, mL/kg/min 평균 (SD)	1.4 (3)	-0.05 (3)	1.4 (0.6, 2)	<0.0006
제 30 주에 NYHA class ≥ 1 개선을 나타낸 환자 N, (%)	80 (65%)	40(31%)	34 (22, 45)	<0.0001

표 7. 환자결과 보고방식의 2차 평가변수의 분석

Secondary Endpoints	베이스라인, 평균 (SD)		제 30 주 평균 (SD)		베이스라인에서 제 30 주까지의 변화 평균 (SD)		투여군 간 차이 (95% CI) p 값
	이 약	위약	이 약	위약	이 약	위약	
KCCQ-23 CSS [†]	N=99 71 (16)	N=97 71 (19)	N=108 82 (16)	N= 113 73 (20)	N=92 14 (14)	N=88 4 (14)	9 (5, 13) p<0.0001
H C M S Q SoB [‡]	N=108 4.9 (2.5)	N=109 4.5 (3.2)	N=92 2.0 (2.6)	N=97 3.7 (3.0)	N=85 -2.8 (2.7)	N=88 -0.9 (2.4)	-1.8 (-2.4, -1.2) p< 0.0001

[†] KCCQ-23 CSS 는 KCCQ-23 의 신체 한계 및 전체 증상 부담 점수로 구성된다. 임상 요약 점수는(CSS) 0 에서 100 까지의 범위이며, 점수가 높을수록 더 나은 건강 상태를 나타낸다.

‡ HCMSQ SoB 영역 점수는 호흡 곤란의 빈도와 중증도를 평가한다. HCMSQ 호흡 곤란 (SoB) 영역 점수의 범위는 0에서 18까지이며, 점수가 낮을수록 호흡 곤란이 덜하다는 것을 나타낸다.

그림 2. 베이스라인부터 30주까지 LVOT peak gradient 누적 분포의 변화

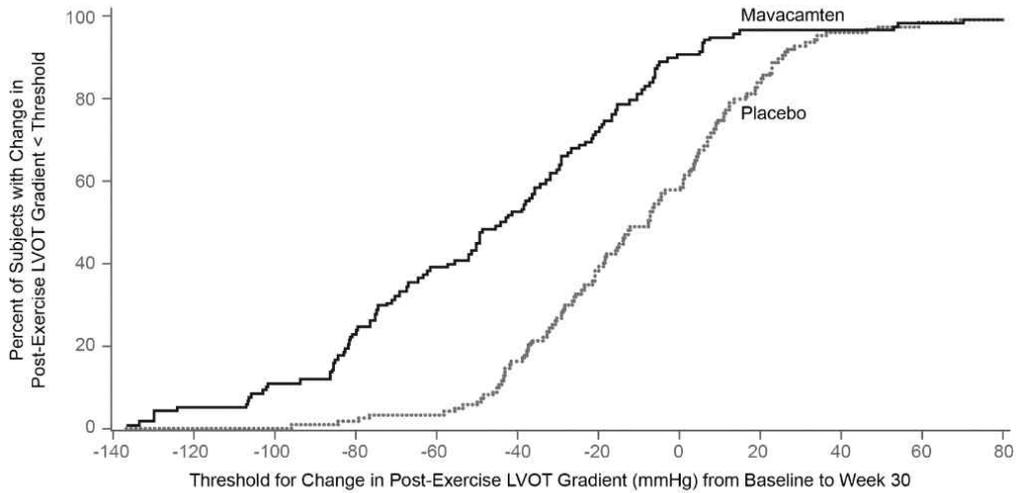
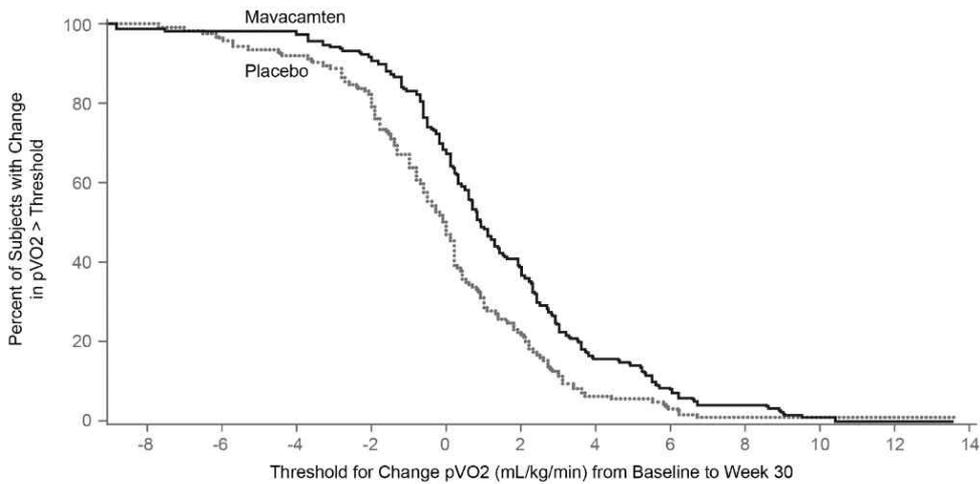
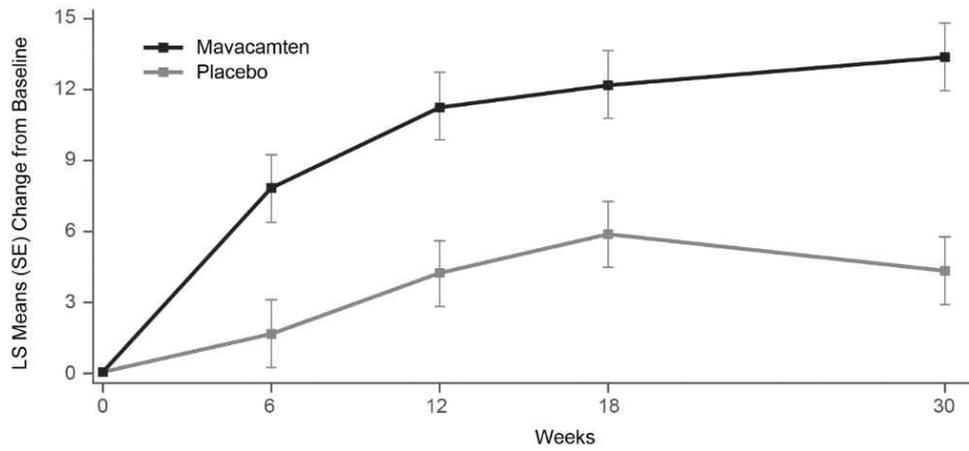


그림 3. 베이스라인부터 30주까지 pVO₂ 누적 분포의 변화



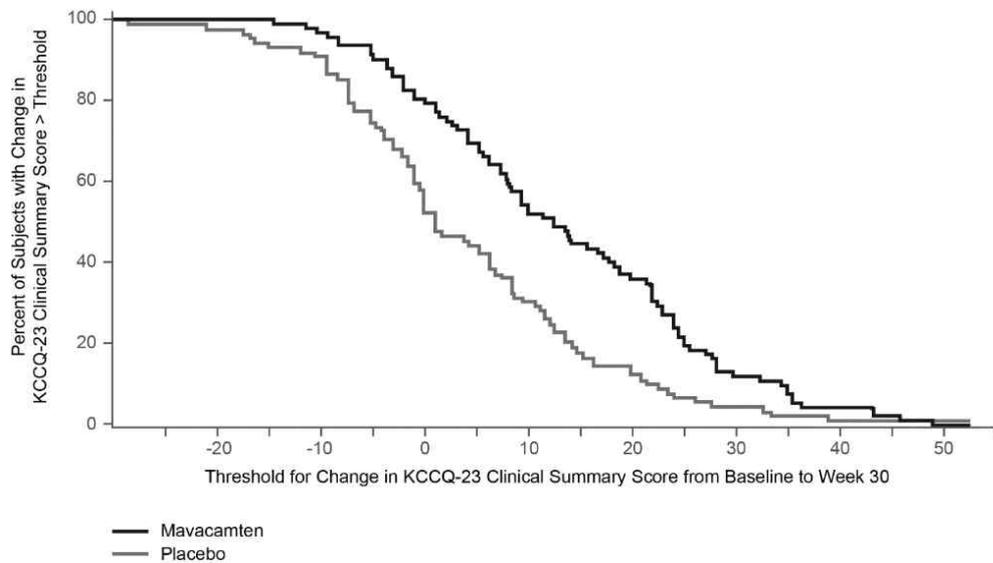
제30주에 KCCQ-23 CSS는 이 약이 위약에 비해 더 개선되었다. 제30주에 KCCQ-23 CSS에서 베이스라인 대비 평균 개선은 이 약 투여군에서 위약군에 비해 더 컸으며($p < 0.0001$), 이러한 영향은 6주부터 관찰되었다(그림 4).

그림 4. KCCQ-23 CSS: 시간의 경과에 따른 평균 베이스라인으로부터의 변화



베이스라인에서 제30주까지 KCCQ-23개선을 나타낸 환자 비율은 다양한 수준의 개선도에서 이 약 투여군에서 위약군에 비해 더 높았다(그림 5).

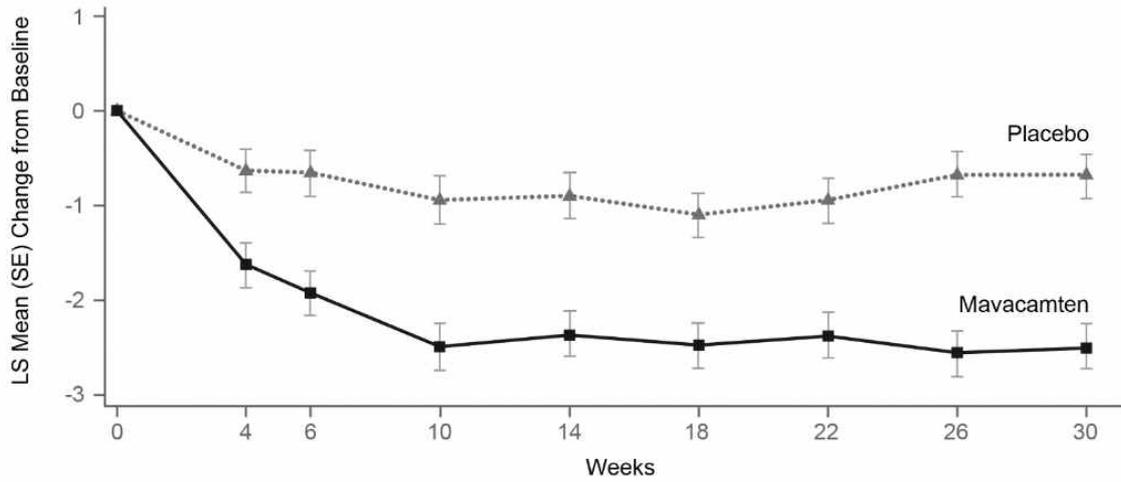
그림 5. KCCQ-23 CSS: 베이스라인에서 제30주까지 변화의 누적 분포



이 그림은 특정 수준의 반응을 나타낸 환자의 누적 비율을 나타낸다.

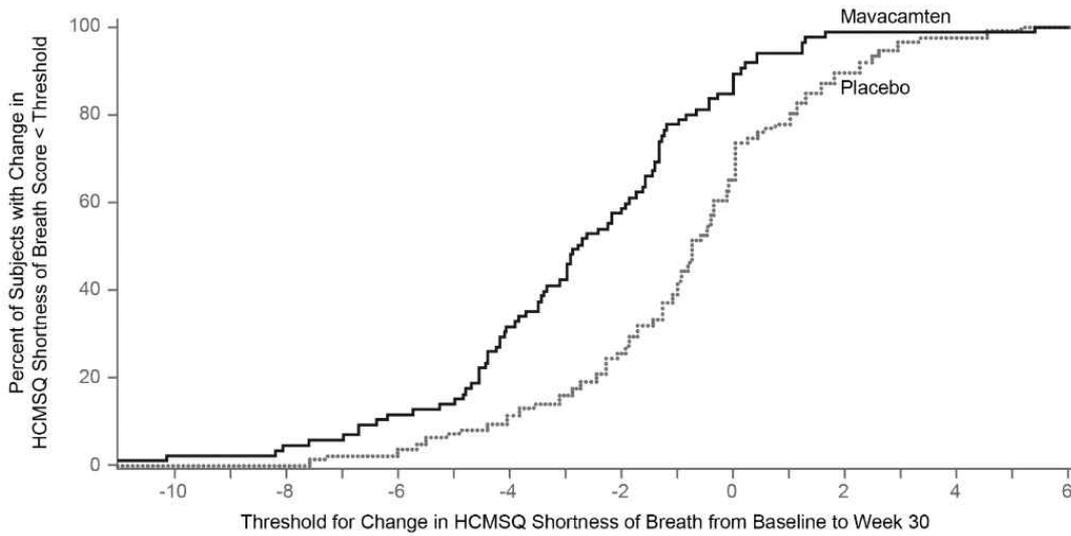
제30주에 HCMSQ SoB 영역은 마바캄텐군에서 위약군에 비해 더 개선되었다. 제30주에 HCMSQ SoB 영역의 베이스라인 대비 평균 개선은 마바캄텐군에서 위약군에 비해 더 컸으며 ($p < 0.0001$), 그 영향은 4주부터 관찰되었다 (그림 6).

그림 6. HCMSQ 호흡 곤란 영역: 시간의 경과에 따른 평균 베이스라인으로부터의 변화



베이스라인에서 제30주까지 HCMSQ SoB 개선을 나타낸 환자 비율은 다양한 수준의 개선도에서 이 약 투여군에서 위약군에 비해 더 높았다(그림 7).

그림 7. HCMSQ 호흡 곤란 영역: 베이스라인에서 제30주까지의 변화에 대한 누적 분포



이 그림은 특정 수준의 반응을 나타낸 환자의 누적 비율을 나타낸다.

6) 독성시험 정보

(1) 유전독성 및 발암성

RasH2 형질 전환 마우스에서 수컷 2mg/kg, 암컷 3mg/kg으로 투여시 발암성은 확인되지 않았으며, 마우스에서 노출(AUC)은 사람에서 최대 임상 권장용량(MRHD) 대비 최대 3배

높았다. 2년간의 랫드 시험에서 마바캄텐의 최대 용량에서 발암성은 확인되지 않았으며, 랫드에서 노출은 사람에서 최대 임상권장용량(MRHD) 대비 0.2배였다.

(2) 반복투여 독성

마바캄텐의 독성은 랫드 및 개에 대하여 각각 최대 6개월 및 9개월간 평가되었다. 수축 기능 감소 및 심장 확장의 심초음파 결과를 포함한 주요 독성, 심부전으로 인한 사망 및 랫드에서 수축 감소에 따른 심장 비대에 의한 것으로 보이는 심장 중량 증가는 마바캄텐 작용 기전 및 1차 약리 활성과 일치하였다. 기타 결과들은 랫드에서 심장 골화생 및 개에서의 QTc 연장이 포함되었다. 랫드와 개에서 최대무독성용량(NOAEL)에서의 혈장 노출(AUC)은 각각 사람에서의 최대 임상 권장용량(MRHD)에 비해 약 0.1배, 0.3배로 낮다.

(3) 생식발생독성

① 수태능

생식 독성 시험에서, 최대 1.2mg/kg까지 경구투여시 수컷 및 암컷 랫드에서의 교미 및 수태능에 대한 영향 또는 차산자의 생존 및 수태능에 미치는 영향은 확인되지 않았다. 마바캄텐 최고 용량에서의 혈장 노출(AUC)은 사람에서의 최대 임상 권장용량(MRHD)에 비해 약 0.8배였다.

② 배태자 발달

기관 형성 기간 중 임신한 랫드에게 마바캄텐을 경구 투여하였을 때, 고용량군(1.5mg/kg/day)에서 태자 평균 체중 감소, 착상 후 소실 및 태자에서의 내장과 골격 기형 증가가 관찰되었다. 내장 기형(1건의 전내장 역위증을 포함하여, 태자에서의 심장 기형) 및 골격 기형(주로 흉골 융합)의 발생률 증가가 관찰되었다. 랫드에서 배태자 발달에 대한 영향이 나타나지 않은 0.75mg/kg/day 용량에서 혈장 노출(AUC)은 사람의 최대 임상 권장용량(MRHD)에 비해 약 0.3배로 낮다.

기관 형성 기간 중 임신한 토끼에게 마바캄텐을 경구 투여하였을 때, 1.2mg/kg/day 이상의 용량에서 내장과 골격 기형이 증가하였다. 고용량인 2.0mg/kg/day군의 4개의 한배자손으로부터 4마리 태자에서 대혈관 기형(폐동맥 및/또는 대동맥궁의 확장)의 내장 기형이 나타났다. 2.0 mg/kg/day군에서 높은 흉골 융합 발생률의 골격 기형이 나타났다(10개의 한배자손으로부터 38마리 태자). 또한 임신한 토끼 중 9%에서 마바캄텐을 고용량으로 10~12일 투여후 심장으로 인한 사망(심부전에 대한 현미경 소견은 확인되지 않았으나, 경증의 양측 심실확장 관찰됨)이 보고되었다. 토끼에서 배태자 발달에 대한 영향이 나타나지 않은 0.6mg/kg/day 용량에서 혈장 노출(AUC)은 사람의 최대 임상 권장용량(MRHD)에 비해 약 0.4배로 낮다.

이러한 생식발생 독성결과는 마바캄텐의 노출 시기 및 기간과의 관련성이 명확하지는 않으나, 사람 배아 및 태자에 대한 잠재적 독성이 나타날 가능성을 시사한다. 마바캄텐은 태반을 통과하고 배아 및 배아외 조직에서 검출되었다. 토끼 태자는 모체 노출의 0.15배에 노출된 것으로 예상되었다. 임신 전 및 재태기간 동안 마바캄텐에 지속적으로 노출되면 배아 조직에 마바캄텐이 축적되는지는 알려져 있지 않다. 마바캄텐이 모유로 이행하는지 알려져 있지 않다.