



## Pharmacotherapy Today

### 폐색성 비대성 심근병증 치료제 - 마바캄텐(mavacamten)

저자 정다솜

가톨릭대학교 서울성모병원

약학정보원 학술자문위원

#### 개요

폐색성 비대성 심근병증(Obstructive hypertrophic cardiomyopathy, oHCM)은 좌심실 중격 비대 및 좌심실 유출로(Left Ventricular Outflow Tract, LVOT) 폐쇄를 특징으로 하는 비대성 심근병증의 한 형태로, 심근의 이완 기능 감소에 따라 호흡곤란, 심계항진, 흉통과 같은 심부전 증상과 심실 빈맥이나 심실세동으로 인한 급사를 야기할 수 있는 희귀질환이다.

기존 oHCM 환자 중 흉통 등의 증상이 있는 경우에는 베타 차단제나 칼슘 채널 차단제를 투여하고 있었으나, 최근에 심근 수축 단백질인 미오신을 표적으로 하는 새로운 기전의 약제, 마바캄텐(mavacamten)(제품명: 캄지오스™캡슐)이 등장하면서 해당 질환의 치료 지침에 변화가 생기고 있으며, 미국 심장학회 가이드라인에서도 베타 차단제 등 기존 치료에 불응성인 폐색성 비대성 심근병증 환자에서 해당 약제의 사용을 권고하고 있다.

본 리뷰에서는 폐색성 비대성 심근병증의 정의, 병태생리, 진단, 최신 치료 가이드라인과 함께 신약인 마바캄텐에 대한 정보를 제공하고자 한다.

#### 키워드

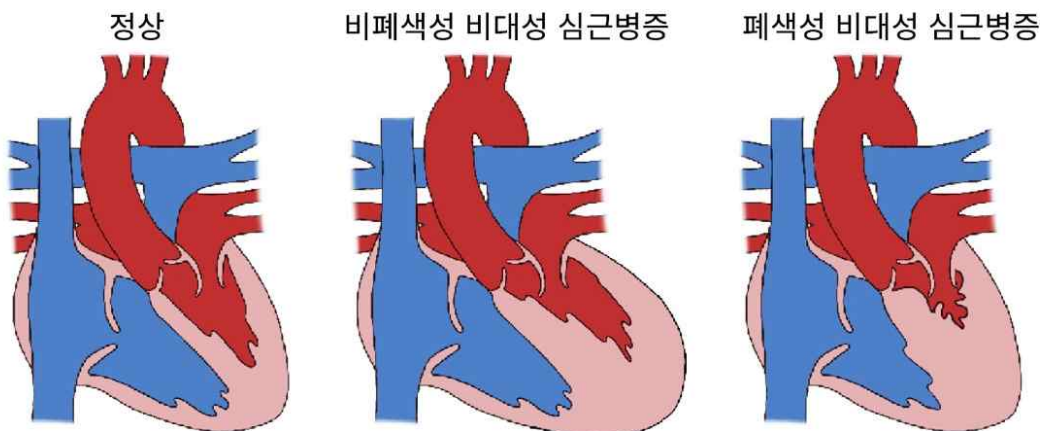
폐색성 비대성 심근병증, oHCM, mavacamten, 마바캄텐, 캄지오스캡슐

## | 폐색성 비대성 심근병증

### (1) 개요

#### ① 정의

비대성 심근병증은 심근의 유전성 질환이다. 특징적으로 좌심실의 벽이 주로 두꺼워지며, 좌심실 내에서도 비대칭적으로 심실중격이 비대해지는 경우(특발성 비대성 대동맥하협착)가 가장 흔하게 나타난다. 비대성 대동맥하협착이 있는 경우, 승모 판막염이 수축기에 비대해진 심실중격 쪽으로 움직이면서 심실 내에서 압력 차이가 형성되는데, 이를 폐색성 비대성 심근병증(Obstructive hypertrophic cardiomyopathy, oHCM)이라 한다.



좌심실 근육양이 증가하고 심근벽 두께가 두꺼워짐에 따라 좌심실 내경의 크기가 줄어들고, 좌심방은 크기가 늘어남

그림1. 폐색성 비대성 심근병증의 특징(출처: 질병관리청 희귀질환 헬프라인(helpline.kdca.go.kr))

#### ② 증상

비대성 심근병증에서는 심근 자체의 수축력은 증가되어 있으나, 이완 기능이 떨어져 있어 심실 내로 혈액이 유입되는 데 장애가 발생, 이로 인해 좌심방이 늘어나고, 폐정맥의 울혈이 발생하여 울혈성 심부전 증상이 발생할 수 있다. 폐색성 비대성 심근 임상 양상은 이환된 심실의 두께와 좌심실 유출로 또는 우심실 유출로의 협착 정도에 따라 무증상에서부터 심한 심부전의 증상까지 다양하게 나타날 수 있다.



일부 환자에서는 관상동맥이 심근 내로 이상 주행하는 것이 발견되며, 이러한 경우에는 수축기에 관상동맥 혈류가 감소하면서 심실 부정맥을 유발하여 급사의 원인이 되기도 한다.

표1. 비대성 심근병증 주요 증상 및 병태생리학적 원인

| 증상   | 병태생리학적 원인             |
|------|-----------------------|
| 호흡곤란 | 이완기 기능 장애, 좌심실 충만압 증가 |
| 협심증  | 관류 장애로 인한 심근 허혈       |
| 실신   | 좌심실 폐쇄, 부정맥           |
| 심계항진 | 심방세동 또는 심실빈맥          |

### ③ 원인

비대성 심근병증이 있는 소아의 50~60%는 가족력이 있다. 심장근육 단백질 유전자의 이상과 관련된 것으로 추정되며, 대부분 상염색체 우성으로 유전된다. 5-10%에서는 다양한 유전병, 신경 근육질환과 세포질 내 축적 질환 등이 원인이며, 30%에서는 기저 원인을 찾기 어렵다.

지난 20년 동안, 비대 심장근육병증의 발생에 20개의 서로 다른 심장근육 단백질의 450 가지 이상의 변이가 관여하는 것이 밝혀졌다. 표현형도 매우 다양하여 한 가족 간에도 침범 형태와 예후가 크게 다를 수 있다. 가장 흔한 원인은 14번 염색체의 MYH7(심장 베타 myosin heavy chain 7) 유전자의 변이로, 가족성 비대심장근육병증의 30~40%를 차지하고 심근세포나 심근섬유속의 이상 배열과 관련이 있다. 1번 염색체의 TNNT2(심장 troponin T) 유전자 변이는 특이하게 심근비후는 경미하지만 급사와 관련이 있다. 그 외에도 11번 염색체의 myosin binding protein C, 15번 염색체의 alpha tropomyosin 유전자의 변이 등이 원인으로 밝혀져 있다. 같은 유전자의 같은 종류의 변이에서도 임상 증상이나 예후가 다양하므로 유전자 검사가 판별검사로써 갖는 효용성에는 여전히 의문이 있으나, 임상 증상 발현 이전 소아기에 진단할 수 있다는 점에서 그 의의가 있다.



표2. 비대성 심근병증 관련 유전자

- ▷ Alpha and beta heavy chain: MYH7(beta-myosin heavy chain)
- ▷ Troponin T and I: TNNT2(troponinT), TNNI3(troponinI)
- ▷ Alpha tropomyosin: TPM1
- ▷ Myosin binding protein C: MYBPC3
- ▷ Alpha cardiac actin: ACTC1
- ▷ Myosin light chain: MYL2, MYL3
- ▷ Titin: TTN, TCAP

일부 환자에서는 다른 장기를 침범하는 전신 질환과 동반하여 비대성 심근병증이 발병하기도 한다. 또한, 비대성 심근병증은 고혈압이나 노화로 인해 시간이 지남에 따라 이차적으로 발생할 수도 있으며 당뇨병 또는 갑상선 질환에 의해서도 발생할 수 있다.

#### ④ 진단

심초음파 및 심장 자기공명영상 촬영으로 진단하게 되며, 성인의 경우 좌심실 벽의 두께가 15mm 이상(가족력 있는 경우 13mm 이상), 어린이의 경우 Z-score > 3 이상인 경우에 비대성 심근병증을 진단할 수 있다.

심초음파검사를 통해 비후된 심근의 범위와 두께를 확인할 수 있고, 좌심실 유출로의 압력차를 측정하고, 승모판막의 수축기 전방 운동과 승모판막 역류 정도, 좌심실의 이완 기능과 폐고혈압 정도를 평가할 수 있다. 심장 자기공명영상검사는 급사의 위험인자 중 하나인 심실 벽의 두께를 보다 정확하게 측정할 수 있고, 심근의 국소적인 비후정도 평가, 심첨부 심실류(LV apical aneurysm) 유무도 확인가능하다.

유전자 검사는 비대성 심근병증의 치료 방향을 결정하고 예후를 예측하는 데 도움이 된다.



## (2) 치료

### ① 약물치료

좌심실 유출로 폐쇄에 따른 증상 유무, 좌심실 수축기능 정도와 심방세동 등의 동반 질환에 따라 치료 방향을 계획할 수 있다. 좌심실 유출로 폐쇄를 동반한 비대성 심근병증의 약물치료는  $\beta$ -blocker를 1차 약으로 선택한다.  $\beta$ -blocker를 투약할 수 없는 금기증이 있거나 내약성이 좋지 않은 경우에는 verapamil, diltiazem과 같은 non-dihydropyridine (DHP) calcium channel blocker (CCB)를 선택할 수 있다. 혈관을 확장시키는 약제 (ACE inhibitor, angiotensin II receptor antagonist, DHP CCB 등)와 digoxin은 좌심실 유출로 폐쇄로 인한 증상을 악화시킬 수 있어 박출률 감소 심부전이 아닌 경우 중단을 고려한다. 체액이 증가되어 있으면서 좌심실 충만압이 높은 경우에는 저용량의 이뇨제로 수분을 조절할 수 있지만, 과도하게 체액이 손실되지 않도록 주의가 필요하다.

최근에 심근 수축 단백질인 미오신을 표적으로 하는 새로운 기전의 약제, 마바캄텐이 등장함에 따라 기존 치료에 불응성인 폐색성 비대성 심근병증 환자에서 해당 약제 사용이 권고된다는 내용이 최신 가이드라인에 추가되었다. 자세한 내용은 아래 그림과 표를 참고하도록 한다.

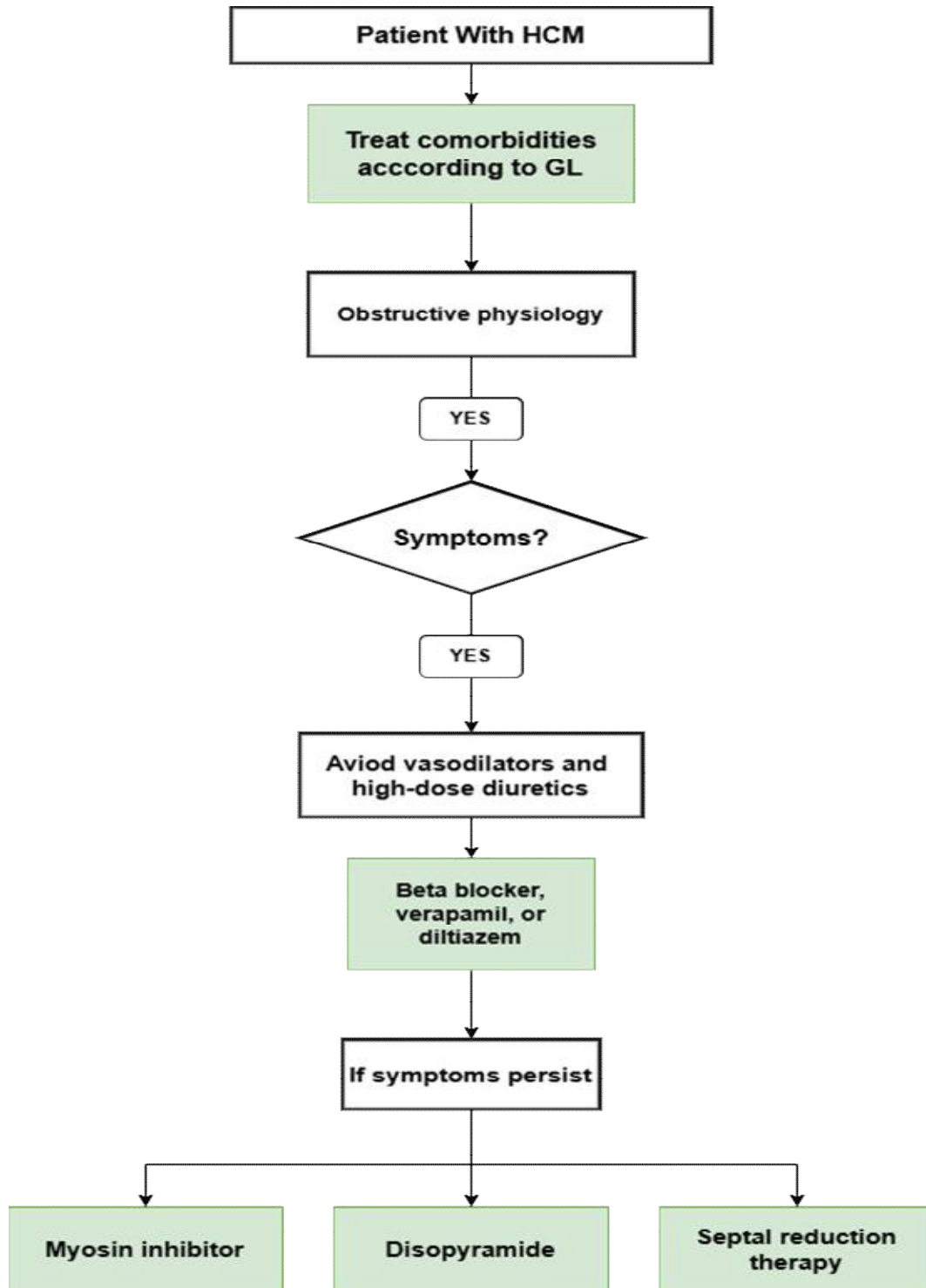


그림2. 비대성 심근병증 증상 관리(출처: 2024 AHA/ACC/AMSSM/HRS/PACES/SCMR Guideline)

표3. 2024 AHA/ACC/AMSSM/HRS/PACES/SCMR Guideline - 폐쇄성 비대성 심근병증의 약물 치료

| 분류               | 대표 약제 성분          | 권고 내용                                                                                                      | 권고등급-증거수준<br>(Class* - Level**) |
|------------------|-------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------|
| $\beta$ -blocker | Metoprolol        | 폐쇄성 비대성 심근병증의 1차 치료제                                                                                       | 1 - B-NR                        |
| Non-DHP CCB      | Verapamil         | $\beta$ -blocker에 불응성이거나 내약성 없는 경우 사용                                                                      | 1 - B-NR                        |
|                  | Diltiazem         |                                                                                                            | 1 - C-LD                        |
| 항부정맥제            | Disopyramide      | $\beta$ -blocker, Non-DHP CCB에 불응성인 경우 추가                                                                  | 1 - B-R                         |
| Myosin inhibitor | <b>Mavacamten</b> | $\beta$ -blocker, Non-DHP CCB에 불응성인 경우 추가                                                                  | 1 - B-R                         |
| 혈관 수축제           | Phenylephrine     | 수액 투여에 반응하지 않는 폐쇄성 고혈압 및 급성 저혈압인 경우, Phenylephrine IV(또는 이와 작용이 없는 기타 혈관 수축제) 단독 또는 $\beta$ -blocker 병용 투여 | 1 - C-LD                        |
| 경구 이뇨제           | -                 | 폐쇄성 고혈압과 지속적인 호흡곤란 있고 체적 과부하 및 좌심실 충만압이 높은 경우, 저용량 사용                                                      | 2 - C-EO                        |

\*Class: 1(Strong), 2(Weak)

\*\*Level: B-R(Moderate-Randomized), B-NR(Moderate-Nonrandomized), C-LD(Limited data), C-EO(Expert opinion)

## ② 비약물 치료

적절한 약물치료에도 심한 호흡곤란이 지속되면 심실중격 근육 절제술 혹은 알코올 절제술을 고려해야 하며, 유두근 이상, 승모판막 이상, 관상동맥질환, 대동맥판막 협착 등과 같이 수술이 필요한 심장병을 동반한 경우에는 심실중격 근육 절제술을 우선으로 고려한다. 심정지, 심실 빈맥, 또는 실신을 경험한 경우, 급사의 가족력이 있는 경우, 좌심실 벽의 두께가 30mm 이상인 경우 제세동기 삽입을 하여 급사를 예방할 수 있으며, 울혈성 심부전이 심한 경우에는 심장이식을 고려할 수도 있다.

## 마바캄텐(mavacamten) (제품명: 캄지오스™캡슐)

### (1) 개요

캄지오스™캡슐은 선택적 심근 미오신 억제제(selective cardiac myosin inhibitor)인 마바캄텐(mavacamten) 성분의 경구제로 폐쇄성 비대성 심근병증에 허가받은 유일한 약제이며, 2023년 5월 식품의약품안전처 승인을 받은 후 2023년 9월부터 시판된 전문의약품(희귀)이다.

# 팜리뷰 + PHARM REVIEW

©Copyright All Rights Reserved @ Korea Pharmaceutical Information Center



## ① 성분 및 함량, 제형

- mavacamten 2.5mg/T, 5mg/T, 10mg/T, 15mg/T
- 백색 내지 미백색 분말이 충전된 경질 캡슐

## ② 작용 기전: 선택적 심근 미오신 억제제(selective cardiac myosin inhibitor)

비대성 심근병증에서는 과도한 미오신-액틴 가교로 초래된 좌심실의 구조적 변화로 인해 심장의 수축력 증가, 심장의 이완 능력 손상이 나타나며 결과적으로 좌심실 벽이 두꺼워져 혈류가 막히거나 감소하게 되는데, 마바캄텐은 심장 미오신을 선택적으로 억제하여 미오신-액틴 가교를 감소시키는 기전의 약제이다.

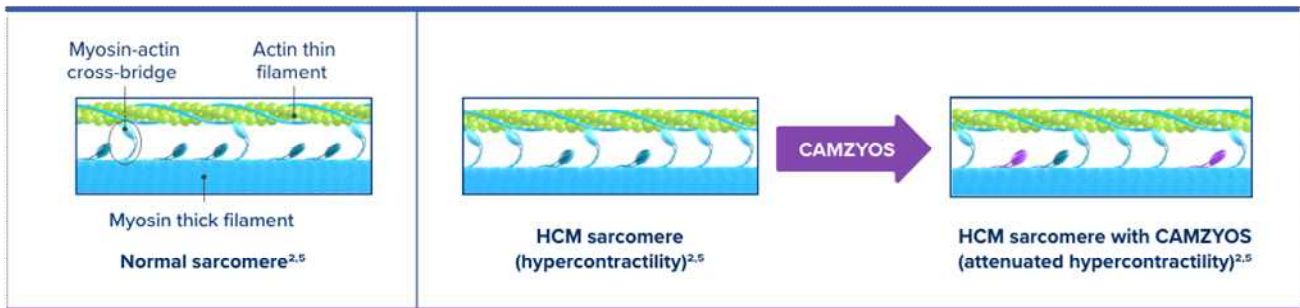


그림3. mavacamten 작용 기전(출처: 캄지오스캡슐 홈페이지(<https://www.camzyoshcp.com/>))

## ③ 적응증

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

## ④ 용법 및 용량

- 권장 시작 용량: 식사에 관계없이 1일 1회 5mg 경구 투여
- 좌심실 박출률(Left ventricular ejection fraction, LVEF)  $\geq 55\%$ 인 경우에만 투여 시작, LVEF  $<50\%$ 인 경우 최소 4주간 투여 중단
- 증상성 폐색성 비대성 심근병증 증상, LVEF 및 발살바 법(Valsalva maneuver)에 의한 좌심실 유출로(Left ventricular outflow tract, LVOT) gradient를 정기적으로



모니터링하여 용량 조절 및 투여 중단 여부 결정

- 병용 약물에 따른 용량 조절 내용은 '⑧ 상호작용' 내용 참고

## ⑤ 주요 이상 반응

어지러움(27%), LVEF 감소(6%), 실신(6%)

## ⑥ 금기

- 이 약의 구성성분에 과민증이 있는 환자
- 중등도~강력한 CYP2C19 저해제, 강력한 CYP3A4 저해제, 중등도~강력한 CYP2C19/CYP3A4 유도제 병용투여
- 임부 : 투여 금기(∴ 동물 자료 근거 시 태아에게 유해 가능)

## ⑦ 주의

- 심부전 위험성 : LVEF를 감소시키고 수축기 기능 장애로 인한 심부전 유발 가능
- 약한 CYP2C19 또는 중등도 CYP3A4 저해제 병용투여
- 중증 신장장애 환자(eGFR <30 ml/min/1.73m<sup>2</sup>) : 안전성 및 유효성 미확립
- 경증~중등도(Child-Pugh A~B) 간장애 환자 : 이 약의 노출이 증가될 수 있으므로, 투여 시 주의
- 중증 간장애(Child-Pugh C) 환자 : 투여 비권장
- $\beta$ -blocker, Non-DHP CCB 및 다른 negative inotropic 작용 약제 : 병용투여 비권장
- 어지러움 경험 시 운전 또는 기계 조작 주의
- 가임기 여성 : 투여 기간 ~ 투여 종료 후 최소 4개월 이상 피임
- 수유부 : 안전성 미확립(투여 기간~ 투여 종료 후 4개월간 수유 중단 또는 투여 중단 여부 결정 필요)
- 18세 미만 소아: 안전성 및 유효성 미확립

# 팜리뷰 + PHARM REVIEW

©Copyright All Rights Reserved @ Korea Pharmaceutical Information Center



## ⑧ 상호작용

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.

표4. 약물 상호작용 - 마바캄텐에 영향을 미치는 약물

| 병용 약물                                   | 임상적 영향        | 예방 및 관리                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |
|-----------------------------------------|---------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 중등도-강력한 CYP2C19 저해제, 강력한 CYP3A4 저해제     | 이 약의 혈중 농도 증가 | 병용투여 금기                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |
| 중등도-강력한 CYP2C19 유도제, 중등도-강력한 CYP3A4 유도제 | 이 약의 혈중 농도 감소 | 병용투여 금기                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |
| 약한 CYP2C19 저해제, 중등도 CYP3A4 저해제          | 이 약의 혈중 농도 증가 | <ul style="list-style-type: none"> <li>- 약한 CYP2C19/중등도 CYP3A4 저해제 투여 환자에서 이 약의 권장 시작 용량 : 5mg</li> <li>- 약한 CYP2C19/중등도 CYP3A4 저해제 투여 시작한 환자에서 이 약 한 단계 감량 투여 (예: 15 → 10mg, 10 → 5mg, 5 → 2.5mg)</li> <li>- 이 약 2.5mg 투여 환자의 경우, 더 낮은 용량으로 감량할 수 없으므로, 약한 CYP2C19 및 중등도 CYP3A4 저해제 병용투여 시작을 피하도록 함</li> </ul> |

- CYP3A4, CYP2C9 및 CYP2C19 기질 : 병용 약제의 혈중 농도 감소
- 호르몬 피임제(Progestin, ethinyl estradiol) : 병용 약제의 혈중 농도 감소로 피임 실패 또는 돌발성 출혈 증가 가능(투여 기간~투여 종료 후 4개월간 다른 피임방법 권고)
- 심장 수축 감소 약제 : 추가적인 음성 수축 효과 발생 가능, 모니터링 필요



## ⑨ 약동학

|    |                                                                                                                                                                                                            |
|----|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 흡수 | <ul style="list-style-type: none"> <li>- 경구 투여 시 신속하게 흡수(Tmax : 1시간), 생체이용률 약 85%</li> <li>- 음식에 의한 영향 : 고지방/고칼로리 식이와 함께 투여 시 흡수 3시간 지연, Cmax 55%, AUC 12% 감소되었으나 임상적으로 유의하지는 않아 음식과 관계없이 투여 가능</li> </ul> |
| 분포 | <ul style="list-style-type: none"> <li>- 혈장 단백결합 : 97~98%</li> </ul>                                                                                                                                       |
| 대사 | <ul style="list-style-type: none"> <li>- 주로 CYP 2C19(74%), CYP 3A4(18%), CYP 2C9(8%)을 통해 광범위하게 대사</li> </ul>                                                                                               |
| 배설 | <ul style="list-style-type: none"> <li>- 반감기 : (CYP2C19 normal metabolizers) 6~9일, (CYP2C19 poor metabolizers) 23일</li> <li>- 배설 : 소변(85%), 대변(7%)</li> </ul>                                              |

## ⑩ 유효성 및 안전성 관련 연구

성인 폐색성 심근병증 환자 대상 마바캄텐 5mg qd(n=123) vs. 위약(n=128) 30주 투여의 유효성 및 안전성 평가, 무작위배정, 이중맹검, 3상 연구(EXPLORER-HCM)

- 1차 평가변수(30주 시점 baseline 대비  $pVO_2 \geq 1.5 \text{ mL/kg/min}$ , NYHA class 1 이상 개선 또는  $pVO_2 \geq 3.0 \text{ mL/kg/min}$ , NYHA class 악화 없음) 달성 환자 비율은 각각 37%(n=45) vs. 17%(n=22), 투여군 간 차이 19%(95% CI 8.67-30.13;  $p=0.0005$ )로 마바캄텐군이 위약군 대비 유의하게 높았다.
- 2차 평가변수 중 baseline 대비 30주 차 운동 후 LVOT gradient 변화 평균값은 -47mmHg vs. -10mmHg, 투여군 간 차이 -35.6mmHg(95%CI -43.2~-28.1;  $p<0.0001$ )로 마바캄텐군에서 위약군 대비 유의하게 개선되었다.
- 흔하게 발생한 이상 반응은 어지러움(17.1%), 두통(11.4%)이었고, 중대한 이상 반응 발생률은 두 군간 유사하였다(8% vs. 9%).
- LVEF <50% 가역적 감소는 각각 7명 vs. 2명에서 나타났으나 심부전으로 이어진 환자는 없었고, 투여 중단 후 LVEF 회복되었다.

# 팜리뷰 + PHARM REVIEW

©Copyright All Rights Reserved @ Korea Pharmaceutical Information Center



## 약사 Point

- 마바캄텐은  $\beta$ -blocker, Non-DHP CCB 등 기존 치료에 불응성인 폐색성 비대성 심근병증 환자에서 사용할 수 있다.
- LVEF, LVOT gradient 검사 결과에 따라 투여 여부 결정 및 용량 조절이 필요한 약제이며, 중등도~강력한 CYP2C19 저해제, 강력한 CYP3A4 저해제, 중등도~강력한 CYP2C19 유도제, 중등도~강력한 CYP3A4 유도제 병용투여는 금기이다.
- LVEF를 감소시키고, 수축기 기능 장애로 인한 심부전을 유발하거나 심실 기능을 차단할 수 있으므로 주기적으로 모니터링을 하는 등 주의가 필요하며, 투여 후 어지러움이 발생할 수 있어 운전 및 기계 사용 시 주의해야 한다.

## 참고문헌

1. 질병관리청 희귀질환 헬프라인(helpline.kdca.go.kr)
2. 대한심부전학회(KSHF) 심부전 진료지침 2022년 개정판
3. 2024 AHA/ACC/AMSSM/HRS/PACES/SCMR Guideline for the Management of Hypertrophic Cardiomyopathy: A Report of the American Heart Association/American College of Cardiology Joint Committee on Clinical Practice Guidelines (Circulation. 2024;149:e1239-e1311)
4. 의약품안전나라(nedrug.mfds.go.kr)
5. Lexidrug™ (online.lexi.com)
6. Mavacamten for treatment of symptomatic obstructive hypertrophic cardiomyopathy (EXPLORER-HCM): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial (Lancet 2020;396(10253):759-769)

본 문서의 내용은 집필자의 개인적인 의견으로 (재)약학정보원의 공식적인 견해와는 무관함을 알려드립니다. 본 문서는 학술적인 목적으로 제작되었으며, 문서 내용의 도용·상업적 이용은 원칙적으로 금지하고 있습니다(마케팅 목적 활용 금지, 내용 변경 금지, 출처 표시).