

특성	이 약 (N=123)	위 약 (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 일라스카 원주민	0 (0)	1 (1)
아시아인	4 (3)	2 (1)
흑인 또는 아프리카계 미국인	1 (1)	5 (4)
알라차지 없음	3 (2)	6 (5)
백인	115 (94)	114 (89)
민족		
히스패닉 또는 라틴계	8 (7)	4 (3)
히스패닉이나 라틴계가 아님	114 (93)	119 (93)

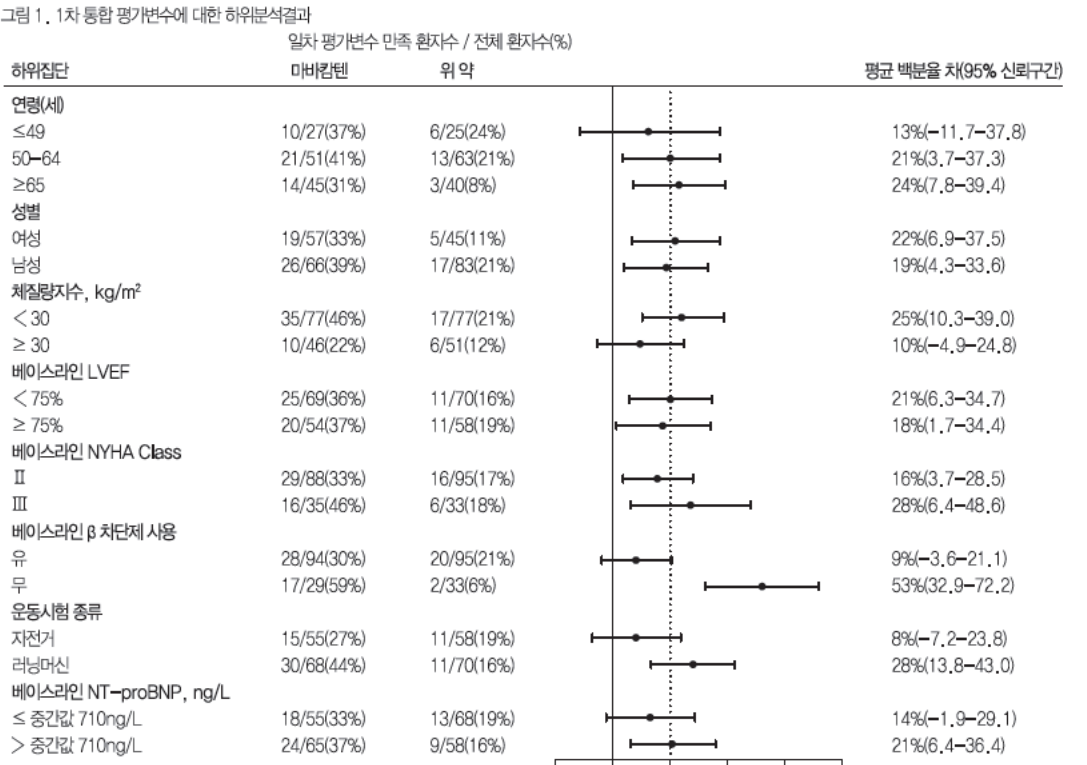
특성	이 약 (N=123)	위 약 (N=128)
NYHA 기능 분류, n (%)		
NYHA Class II	88 (72)	95 (74)
NYHA Class III	35 (28)	33 (26)
pVO ₂ , 분당 mL/kg	18.9 (4.9)	19.9 (4.9)
HCM 배경 요법, n (%)		
베타 차단제	94 (76)	95 (74)
비히드로피리딘계 칼슘채널 차단제 *	25 (20)	17 (13)
심조율파 파라미터		
평균 심실 충격 두께, mm (SD)	17 (3)	17 (3)
순환판 수축기 잔형 운동, n (%)	97 (82)	102 (81)
평균 LAVI (SD), mL/m ²	40 (12)	41 (14)
평균 LVEF (SD), (%)	74 (6)	74 (6)
발실비에 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)
심인형 제세동기(ICD), n (%)	27 (22)	29 (23)
과거 침습성 관막 간소 요법, n (%)	1 (6)	8 (6)
HCM(hypertrophic cardiomyopathy), SD: Standard deviation		

제3상 임상시험EXPLORER-HCM에서 환자의 81%(100/123명)는 투여기간 종료시점에 5 mg 또는 10 mg 용량을 투여하고 있었으며, 환자의 49%(60/123명)는 5mg 용량 을 투여하고 있었다.

1차 평가반수
1차 평가반수는 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 단계 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).

특성	이 약 N = 123	위약 N = 128	투여군 간 차이 (95% CI)	p값
제30주에 1차 평가변수를 달성한 환자, n (%)	45 (37%)	22 (17%)	19 (8, 67 – 30, 13)	0.0005
제30주에 pVO ₂ 의 베이스라인으로부터의 변화가 ≥ 1.5 mL/kg/min이고 NYHA Class가 ≥ 1 개선된 환자, n (%)	41 (33%)	18 (14%)	19 (8, 99 – 29, 55)	
제30주에 pVO ₂ 의 베이스라인으로부터의 변화가 ≥ 3.0 mL/kg/min이고, NYHA Class가 악화되지 않은 환자, n (%)	29 (24%)	14 (11%)	13 (3, 39 – 21, 89)	

인구학적 특성, 베이스라인 질병 특성 및 베이스라인 병용 약물이 1차 평가반수에 미치는 영향에 대하여 하위분석결과, 미바칼텐에 우수한 경향성을 보였다. 배경요법으로 베타차단제 요법을 투여받은 환자에서 이 약의 치료효과는 베타차단제를 투여 받지 않은 환자 대비 낮은 편이지만(간소된 pVO₂ 개선 다른 2차 평가변수 분석은(증상, LVOT 기율기) 베타차단제 사용과 관계없이 미바칼텐 치료가 환자에게 유익성을 줄 수 있다는 것을 알리겠다.



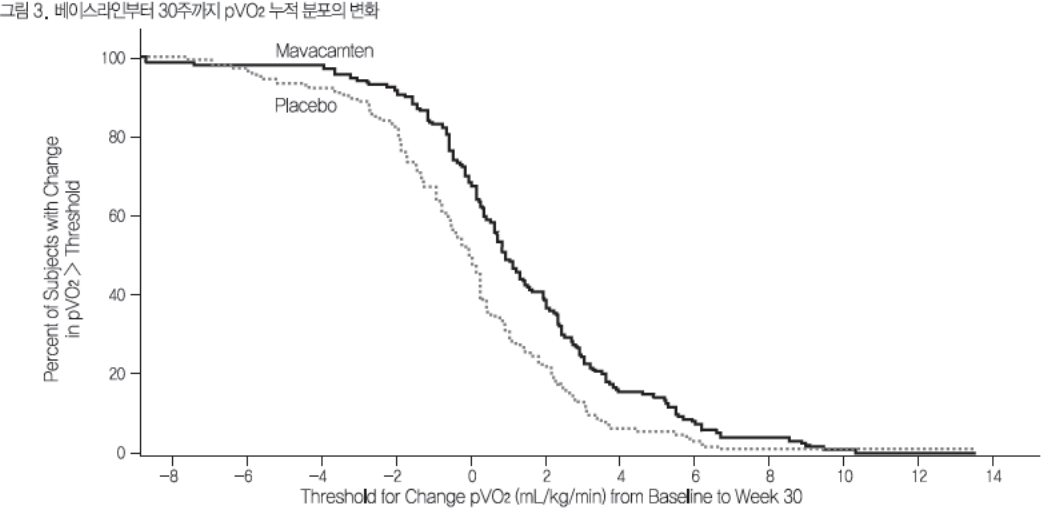
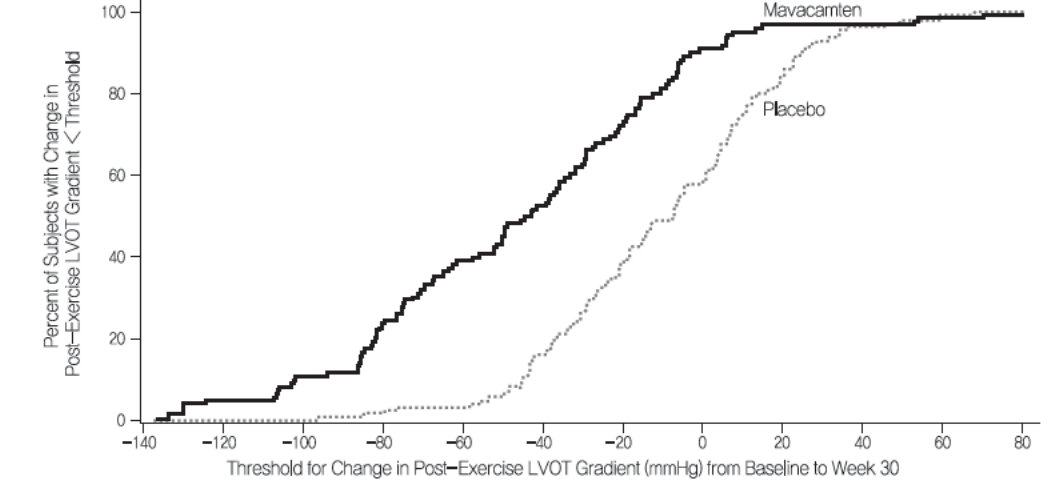
2차 평가반수
LVOT 폐쇄, 기능적 능력 및 건강 상태에 대한 이 약의 치료 효과는 운동 후 LVOT 최대 gradient, pVO₂의 변화, NYHA class 개선을 나타낸 환자의 비율, 캔자스 대학 심근병증 설문지(Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire–23, KCCQ–23) 임상 요약 잠수(CSS) 및 비대성 심근병증 증상 설문지(hypertrophic Cardiomyopathy Symptom Questionnaire, HCMSQ) 호흡 곤란(SoB) 영역 잠수에서 베이스라인부터 제 30주까지의 변화에 의해 평가되었다. 제30주에 이 약을 투여한 환자들은 모든 2차 평가변수들에 대하여 위약군에 비해 더 큰 개선을 나타내었다(표 6, 표 7).

Secondary Endpoints	이 약 N = 123	위약 N = 128	투여군 간 차이 (95% CI)	p값
제30주에 운동 후 LVOT 최대 gradient의 베이스라인으로부터의 변화, mmHg, 평균 (SD)	–47 (40)	–10 (30)	–35 (–43, –28)	(0.0001
pVO ₂ 의 베이스라인에서 제30주까지의 변화, mL/kg/min 평균 (SD)	1.4 (3)	–0.05 (3)	1.4 (0.6, 2)	(0.0006
제30주에 NYHA class ≥ 1 개선을 나타낸 환자 N, (%)	80 (65%)	40(31%)	34 (22, 45)	(0.0001

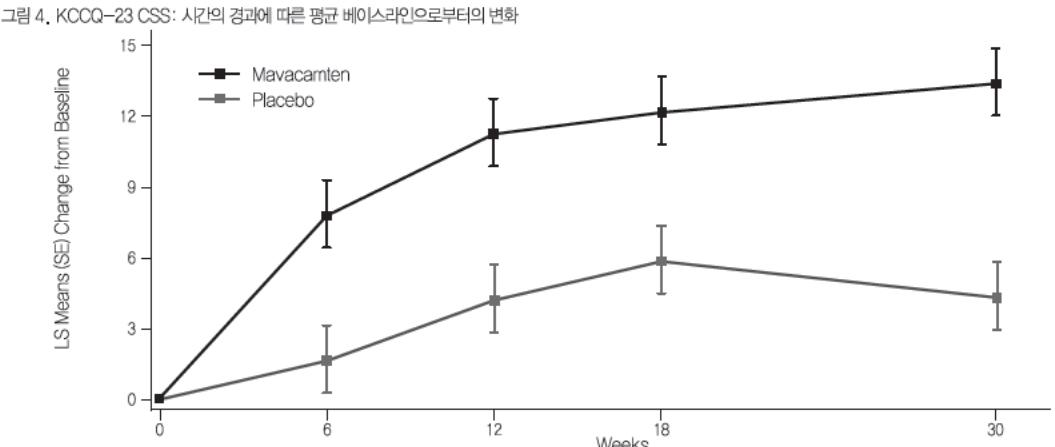
Secondary Endpoints	베이스라인, 평균 (SD)		제 30 주 평균 (SD)		베이스라인에서 제30주까지의 변화 평균 (SD)		투여군 간 차이 (95% CI) p값
	이 약	위 약	이 약	위 약	이 약	위 약	
KCCQ–23 CSS †	N=99 71 (16)	N=97 71 (19)	N=108 82 (16)	N=113 73 (20)	N=92 14 (14)	N=88 4 (14)	9 (5, 13) p(0.0001
HCMSQ SoB †	N=108 4.9 (2,5)	N=109 4.5 (3,2)	N=92 2.0 (2,6)	N=97 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 CSS는 KCCQ–23의 전체 한계 및 전체 증상 부담 점수로 구성된다. 임상 요약 잠수는(CSS)에서 100까지의 범위이며, 점수가 높을수록 더 나은 건강 상태를 나타낸다. † HCMSQ SoB 영역 잠수는 호흡 곤란의 빈도와 중증도를 평가한다. HCMSQ 호흡 곤란 (SoB) 영역 잠수의 범위는 0에서 18까지이며, 점수가 낮을수록 호흡 곤란이 덜하다는 것을 나타낸다.

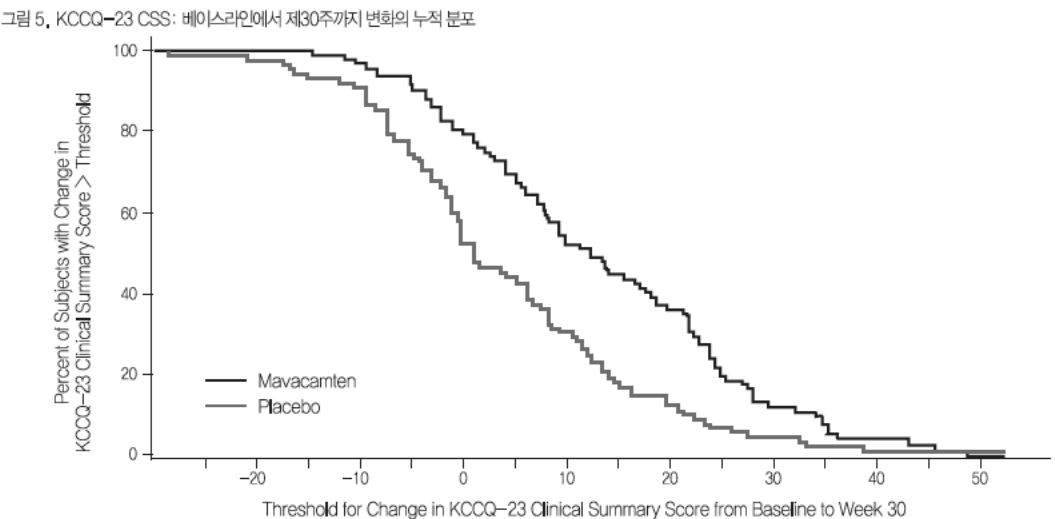
그림 2. 베이스라인부터 30주까지 LVOT peak gradient 누적 분포의 변화



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).

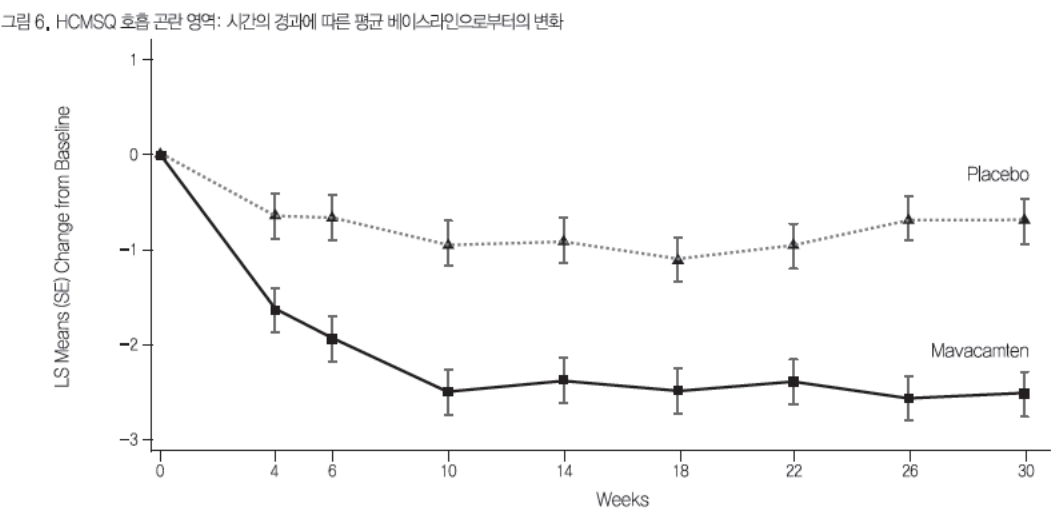


베이스라인에서 제30주까지 KCCQ–23개선을 나타낸 환자 비율은 다양한 수준의 개선도에서 이 약 투여군에서 위약군에 비해 더 높았다(그림 5).

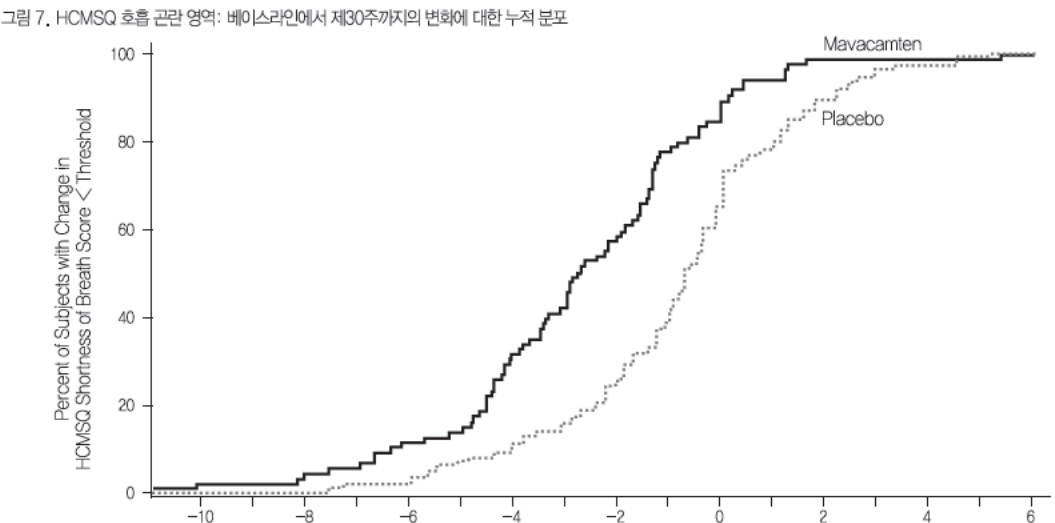


이 그림은 특정 수준의 반응을 나타낸 환자의 누적 비율을 나타낸다.

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



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



이 그림은 특정 수준의 반응을 나타낸 환자의 누적 비율을 나타낸다.

6) 독성시험 정보

- 유전독성 및 발암성
Pas-42 형질 전환 마우스에서 수컷 2mg/kg, 암컷 3mg/kg으로 투여시 발암성은 확인 되지 않았으며, 마우스에서 노출(AUC)은 사람에서 최대 임상 권장용량(M R=1D) 대비 최대 3배 높았다, 2년간의 랫드 시험에서 미바칼텐의 최대 용량에서 발암성은 확인 되지 않았으며, 랫드에서 노출은 사람에서 최대 임상권장용량(M R=1D) 대비 0.2배였다,
- 빈핵투여 독성
미바칼텐의 독성은 랫드 및 개에 대하여 각각 최대 6개월 및 9개월간 평가되었다. 수축 기능 감소 및 심장 확장의 심조율파 결과를 포함한 주요 독성, 심부전으로 인한 사망 및 랫드에서 수축 감소에 따른 심장 비대에 의한 것으로 보이는 심장 중량 증가는 미바칼텐 적용 기간 및 1차 약의 활성과 일치하였다. 기타 결과들은 랫드에서 심장 골화성 및 개에서의 QTc 연장이 포함되었다, 랫드의 개에서 최다투독성용량(10AEL)에서의 혈장 노출(AUC)은 각각 사람에서의 최대 임상 권장용량(MR=1D)에 비해 약 0.4배, 0.3배로 낮다,
- 생식발생독성
 - 수태능
생식 독성 시험에서, 최대 1.2mg/kg까지 경구투여시 수컷 및 암컷 랫드에서의 교미 및 수태능에 대한 영향 또는 자손자의 생존 및 수태능에 미치는 영향은 확인되지 않았다. 미바칼텐 최고 용량에서의 혈장 노출(AUC)은 사람에서의 최대 임상 권장용량(MR=1D)에 비해 약 0.8배였다,
 - 배태자 발달
기관 형성 기간 중 임신한 랫드에게 미바칼텐을 경구 투여하였을 때, 고용량군 (1.5mg/kg/day)에서 태자 평균 체중 감소, 착상 후 소실 및 태아에서의 내장과 골격 기형 증가가 관찰되었다. 내장 기형(1건의 전복장 역위전을 포함하여, 태아에서의 심장 기형 및 골격 기형주로 흉골 융합의 발생률 증가)가 관찰되었다. 랫드에서 배태자 발달에 대한 영향이 나타나지 않은 0.75mg/kg/day 용량에서 혈장 노출(AUC)은 사람의 최대 임상 권장용량(MR=1D)에 비해 약 0.3배로 낮다. 기관 형성 기간 중 임신한 토끼에게 미바칼텐을 경구 투여하였을 때, 1.2 mg/kg/day 이상의 용량에서 내장과 골격 기형이 증가하였다. 고용량인 2.0mg/kg/day군의 4개의 한배자손으로부터 40리 태아에서 대물관 기형(대중력 및/또는 대동맥궁의 확장의 내장 기형)이 나타났다. 2.0 mg/kg/day군에서 높은 흉골 융합 발생률과 골격 기형이 나타났다(10개의 한배자손으로부터 38리 태자). 또한 임신한 토끼 중 9%에서 미바칼텐을 고용량으로 10~12일 투여 후 상임으로 인한 사망(심부전에 대한 현미경 소견은 확인되지 않았으나, 경증의 양측 심실확장 과압혈)이 보고되었다. 토끼에서 배태자 발달에 대한 영향이 나타나지 않은 0.6mg/kg/day 용량에서 혈장 노출(AUC)은 사람의 최대 임상 권장용량(MR=1D)에 비해 약 0.4배로 낮다.

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

저장방법	기밀용기, 실온(1~30℃) 보관
포장단위	블리스터) 28캡슐 / 상자

제조의회사	Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG, 아일랜드 Plaza 254, Blanchardstown Corporate Park 2, Dublin 15, D15 T867, Ireland
제 조 자 (원 제의약품)	Patheon Inc., 캐나다 2100 Syntex Court, Mississauga, Ontario L5N 7K9, Canada
제 조 자 (포장)	AndersonBrecon Inc., 미국 4545 Assembly Drive, Rockford, IL 61109, USA
수 입 자	(유)한국비엠에스제약 서울특별시 강남구 테헤란로 504 4층 11월 12층 Tel:02-3404-1300
개정년월일: 2023년 12월 19일	

- * 의사 또는 약사의 지시에 따라 사용하십시오.
- * 본 약약품은 엄격한 품질관리를 필한 제품입니다. 만약 구입시 유효기한 또는 사용기한이 경과되었거나 변질, 변해 또는 오염되었거나 손상된 약약품은 구입한 병원/약국을 통하여 교환해 드립니다.
- * 이 첨부문서의 개정년월일 이후 변경된 내용은 식품의약품안전처 약약품통합정보시스템 약약품안전나라(<https://nedrug.mfds.go.kr>) 약약품 정보에서 확인하실 수 있습니다.
- * 약품을 용어 설명 및 기타 자세한 약약품들에 대한 문의는 02)3404-1300로 연락하십시오.
- * 약품을 사용 후 부작용 발생 시 한국약약품안전관리원(<https://karp.drugsafe.or.kr>)에 피해구제 신청을 할 수 있습니다.