[전문의약품]

캄지오스 ™ 캡슐(마바캄텐)
2.5mg, 5mg, 10mg, 15mg

[원료약품 및 그 분량] 1 캡슐 중

유효성분 : 2.5mg - 마바캄텐(미분화) (별규)	·····	2.5 mg
5mg - 마바캄텐(미분화) (별규)	·····	5.0 mg
10mg - 마바캄텐(미분화) (별규)	·····	10.0 mg
15mg - 마바캄텐(미분화) (별규)	·····	15.0 mg

첨가제 : 이산화규소, 만니톨, 히프로멜로오스, 크로스카멜로오스나트륨, 스테아르산마그네슘, 캡슐

[성상]

2.5mg - 이 약은 백색 내지 미백색의 분말이 충전된 상부 불투명한 밝은 자주색, 하부 불투명한 백색의 경질캡슐제로, 상부에는 "2.5mg", 하부에는 "Mava"가 인쇄되어 있다.
5mg - 이 약은 백색 내지 미백색의 분말이 충전된 상부 불투명한 노란색, 하부 불투명한 백색의 경질캡슐제로, 상부에는 "5mg", 하부에는 "Mava"가 인쇄되어 있다.
10mg - 이 약은 백색 내지 미백색의 분말이 충전된 상부 불투명한 분홍색, 하부 불투명한 백색의 경질캡슐제로, 상부에는 "10mg", 하부에는 "Mava"가 인쇄되어 있다.
15mg - 이 약은 백색 내지 미백색의 분말이 충전된 상부 불투명한 회색, 하부 불투명한 백색의 경질캡슐제로, 상부에는 "15mg", 하부에는 "Mava"가 인쇄되어 있다.

[사용기한] 제조일로부터 24 개월

[저장방법] 기밀용기, 실온(1~30℃) 보관

[포장단위] 블리스터) 28 캡슐/상자

※ 의사 또는 약사의 지시에 따라 사용하십시오.
※ 본 의약품은 엄격한 품질관리를 필한 제품입니다. 만약 구입시 유효기한 또는 사용기한이 경과되었거나 변질, 변패 또는 오염되었거나 손상된 의약품은 구입한 병원/약국을 통하여 교환해 드립니다.
※ 이 첨부문서의 개정연월일 이후 변경된 내용은 식품의약품안전처 의약품통합정보시스템 의약품안전나라(https://nedrug.mfds.go.kr)에서 확인하실 수 있습니다.
※ 의약품 용어 설명 및 기타 자세한 의약제품에 대한 문의는 02)3404-1300 으로 연락하십시오.
※ 부작용 발생 시 한국의약품안전관리원(https://karp.drugsafe.or.kr)에 의약품 부작용 피해구제 신청을 하실 수 있습니다.

제조의뢰자	Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG	Plaza 254, Blanchardstown Corporate Park 2, Dublin 15, D15 T867, 아일랜드
제조자 (완제의약품)	Patheon Inc.	2100 Syntex Court, Mississauga, Ontario L5N 7K9, 캐나다
제조자(포장)	AndersonBrecon Inc.	4545 Assembly Drive, Rockford, IL 61109, 미국
수입자	(유)한국비엠에스제약	서울시특별시 강남구 테헤란로 504 해성 1 빌딩 12 층

개정연월일 : 2025 년 09 월 22 일

효능효과

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

용법용량

1. 이 약 투여시 고려사항

이 약은 비대성 심근병증 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. 이 약을 시작하기 전 발살바 법에 의해 측정된 gradient가 정상 또는 거의 정상인 환자(약 30mmHg)는 운동 후 LVOT gradient의 평가가 고려되어야 한다.

개별화된 유지 용량에 도달할 때까지, 환자는 적어도 12주마다 평가되어야 한다. 개별화된 유지 용량에 도달한 이후에는 적어도 6개월 마다 LVEF와 발살바 법에 의한 LVOT가 평가되어야 한다.

어떤 방문에서든 환자의 LVEF가 < 50% 이면, 치료는 최소 4주간, 그리고 LVEF가 ≥50%가 될 때까지 중단해야 한다.

임상 상태가 변하거나 중대한 감염과 같은 질환이 동반되는 경우 또는 부정맥(심방세동 또는 기타 조절되지 않는 빈맥성 부정맥 포함)이 동반되는 환자들은 LVEF를 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.

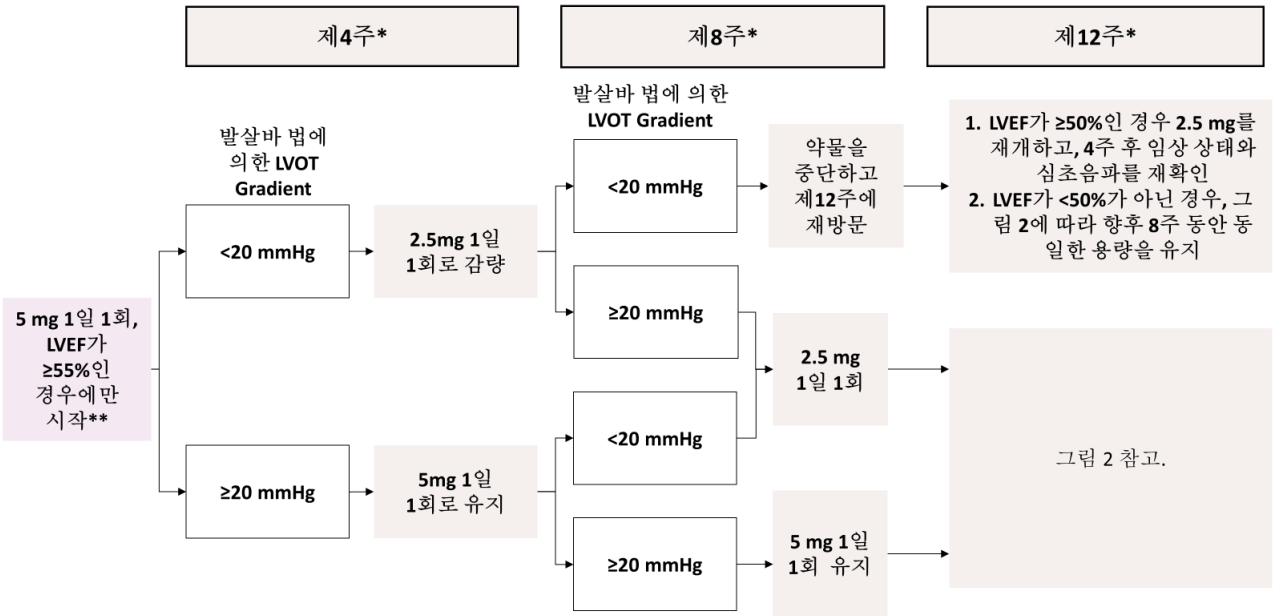
이 약은 물과 함께 통째로 삼켜 복용한다. 캡슐을 열거나, 부수거나 또는 씹어서 복용하지 않는다.

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



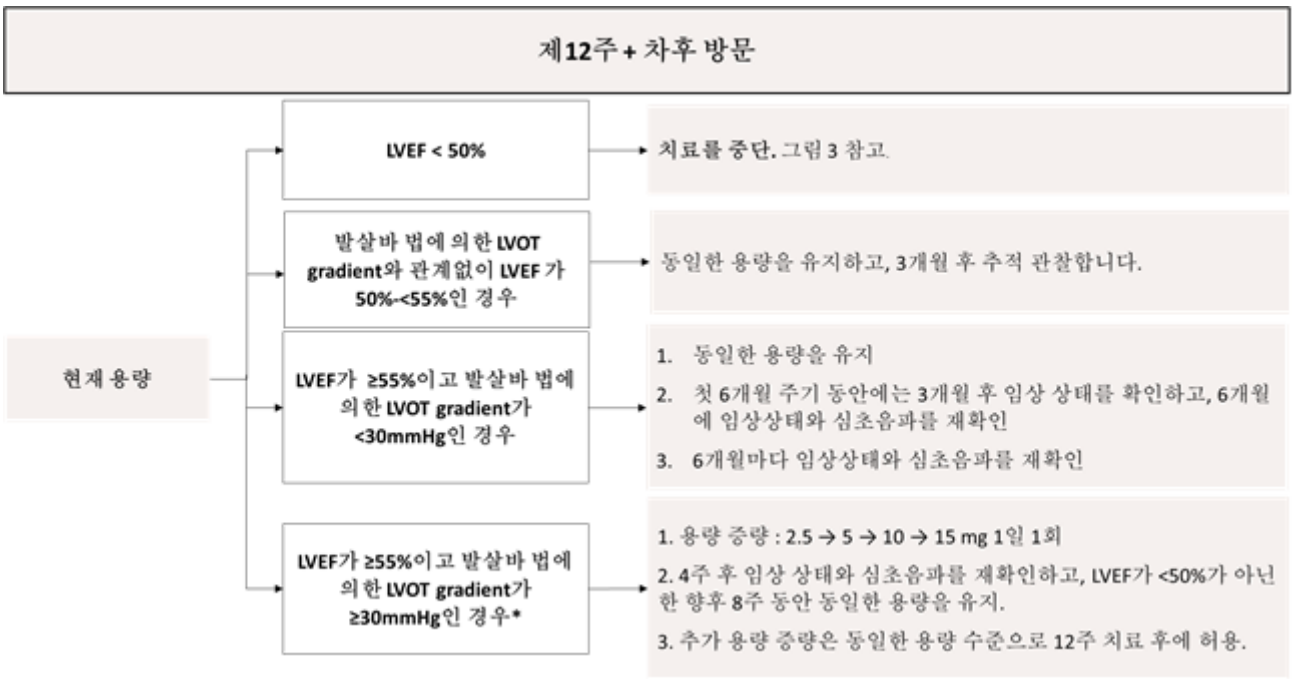
*내원 시 LVEF가 <50%인 경우 치료를 중단하고, LVEF가 ≥50%가 될 경우 4주 후 치료를 재개합니다. 그림3 참고.
** 중등도 CYP2C19 저해제 또는 강력한 CYP3A4 저해제를 안정적으로 투여하고 있는 환자에서 이 약을 시작하는 경우 용법용량 3. 병용 약물항을 참고

치료 유지(투여 시작 후 12주부터)

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

투여 시작 12주 이후에는 심초음파를 통한 LVEF 및 LVOT gradient 평가를 포함하여 이 약에 대한 환자의 반응을 아래의 규칙에 따라 계속 모니터링해야 한다(그림2).

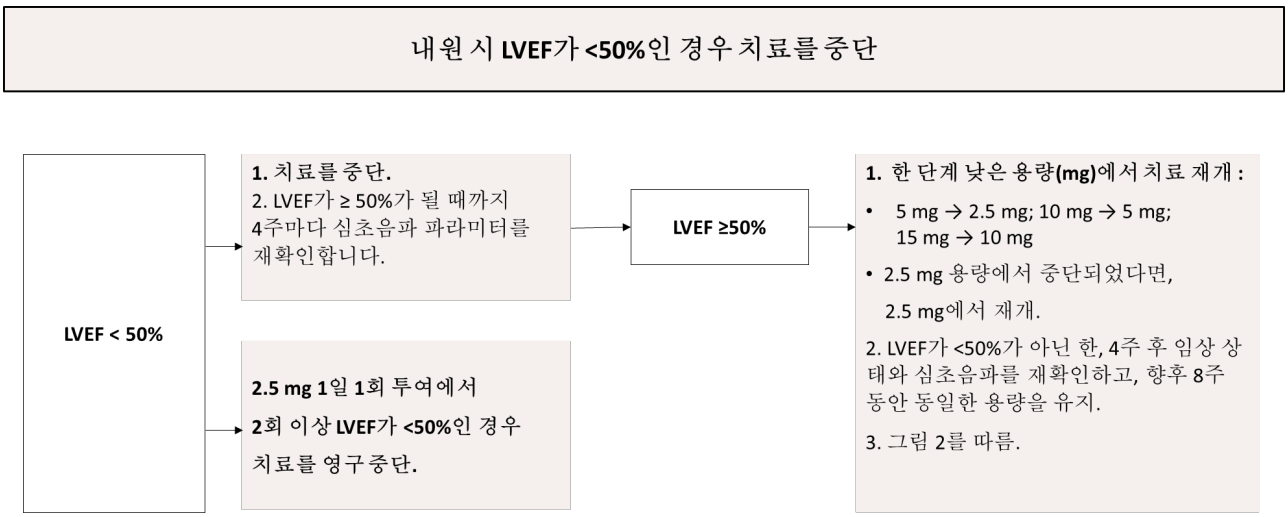
그림 2. 투여 유지



* 이 약을 시작하기 전 발살바 법에 의해 측정된 LVOT gradient가 정상 또는 거의 정상(약 30 mmHg)인 환자는 증상이 지속될 경우 LVEF ≥55%이고 운동 후 LVOT gradient ≥30 mmHg일 때, 한 단계 용량이 증가될 수 있다.

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

강력한 CYP2C19 저해제

이 약과 강력한 CYP2C19 저해제의 병용투여는 금기이다. 이 약을 특정 시토크롬(cytochrome) P450 저해제와 병용투여시 수축기 기능 장애로 인한 심부전의 위험성이 증가될 수 있다.

약한 ~ 중등도 CYP2C19 또는 중등도 ~ 강력한 CYP3A4 저해제

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

중등도 CYP2C19 저해제 또는 강력한 CYP3A4 저해제를 안정적으로 투여하는 환자에서는 이 약을 1일 1회 2.5mg 경구 투여로 시작한다. 투여 시작 4주 또는 8주 후에 발살바 법에 의한 LVOT gradient가 <20 mmHg 인 경우 이 약 치료를 중지한다. 4주 후 LVEF ≥50%인 경우 치료를 1일 1회 2.5mg로 재개할 수 있다. 투여 시작 12주 후 치료가 재개되면, 임상 상태, 발살바 법에 의한 LVOT gradient, LVEF를 4주 후에 재확인하고, LVEF <50%이 아닌 이상 다음 8주 동안 현재 용량을 유지한다.

약한 ~ 중등도 CYP2C19 또는 중등도~ 강력한 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 ~ 중등도 CYP2C19 또는 중등도 ~ 강력한 CYP3A4 저해제 병용투여 시작은 피한다.

중등도 CYP2C19 또는 강력한 CYP3A4 저해제와 장기간 동안 병용 후 저해제를 중단할 경우, 이 약의 증량이 필요할 수도 있다. 새로운 또는 악화된 증상을 모니터링한다.

약한 ~ 중등도 CYP2C19 저해제 또는 중등도 ~ 강력한 CYP3A4 저해제를 단기간(예. 1주) 사용하는 환자에서 저해제를 사용하는 기간 동안 마바캄텐을 중단한다. 저해제 투여가 중단되면 즉시 이전 용량으로 마바캄텐 투여가 재개될 수 있다.

사용상의주의사항

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.

- 강력한 CYP2C19 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) 강력한 CYP2C19 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 ~ 중등도 CYP2C19 또는 중등도 ~ 강력한 CYP3A4 저해제를 병용투여하는 환자

2) 중증 신장애 환자(eGFR < 30 mL/min/1.73m^2)

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 연장시험이 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.

환자에서 이 약의 안전성은 이중 눈가림, 무작위배정, 위약-대조 제3상 임상시험인 VALOR-HCM에서 추가로 평가되었다. 증상성 폐색성 비대성 심근병증을 가진 112 명의 환자 중 56 명은 이 약 2.5~15 mg을 매일 투여 받았고, 55명은 위약을 투여 받았다. 이 약을 투여 받은 환자에서 노출 기간의 중앙값은 17 주 (범위: 3-19 주)이었다.

VALOR-HCM에서 새로 확인된 이상반응은 없었다.

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 환자들 또는 주요 심장 수술을 받은 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 병용 투여는 권장되지 않는다. 임상시험에서 해당 약물 및 병용 투여에 대한 자료는 제한적이다. 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(6. 상호작용 참고).

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
강력한 CYP2C19 저해제	이 약을 강력한 CYP2C19 저해제와 병용투여 시 이 약의 노출이 증가되어 수축기 기능 장애로 인한 심부전의 위험을 증가시킬 수 있다.	이 약과 강력한 CYP2C19 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 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). 이 약 2.5mg을 안정적으로 투여하는 환자에서 더 낮은 용량으로 감량할 수 없으므로, 약한 CYP2C19 및 중등도 CYP3A4 저해제 병용투여 시작은 피한다. 약한 CYP2C19 저해제 또는 중등도 CYP3A4 저해제를 단기간(예. 1주) 사용하는 환자에서 저해제를 사용하는 기간 동안 마바캄텐을 중단한다. 저해제 투여가 중단되면 즉시 이전 용량으로 마바캄텐 투여가 재개될 수 있다.
중등도 CYP2C19 또는 강력한 CYP3A4 저해제	이 약을 중등도 CYP2C19 또는 강력한 CYP3A4 저해제와 병용투여 시 이 약의 노출이 증가되어 약물이상반응의 위험성이 증가될 수 있다. 중등도 CYP2C19 또는 강력한 CYP3A4 저해제와 장기간 동안 병용 후 저해제를 중단할 경우, 마바캄텐 노출이 감소될 수 있어, 이 약의 효과가 감소될 수 있다.	중등도 CYP2C19 또는 강력한 CYP3A4 저해제를 안정적으로 투여하고 있는 환자에서 이 약의 시작 용량은 2.5 mg 1일 1회 경구투여이다. 이 약을 투여받는 환자에서 중등도 CYP2C19 또는 강력한 CYP3A4 저해제 투여를 시작하고자 하는 환자는 이 약은 한 단계 감량하여 투여한다(예: 15 → 10 mg, 10 → 5 mg, 또는 5 → 2.5 mg). 이 약 2.5mg을 안정적으로 투여하는 환자에서 더 낮은 용량으로 감량할 수 없으므로, 중등도 CYP2C19 및 강력한 CYP3A4 저해제 병용투여 시작은 피한다. 중등도 CYP2C19 또는 강력한 CYP3A4 저해제와 장기간 동안 병용 후 저해제를 중단할 경우, 이 약의 증량이 필요할 수도 있다. 새로운 또는 악화된 증상을 모니터링한다. 중등도 CYP2C19 저해제 또는 강력한 CYP3A4 저해제를 단기간(예. 1주) 사용하는 환자에서 저해제를 사용하는 기간 동안 마바캄텐을 중단한다. 저해제 투여가 중단되

		면 즉시 이전 용량으로 마바캄텐 투여가 재개될 수 있다.

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 병용투여시 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(EXPLORER-HCM)에서, 이 약을 투여한 123명 중 119명의 환자가 베타 차단제(94명), 베라파밀(19명) 또는 딜티아젬(6명) 병용 요법을 받았다. VALOR-HCM 연구에서 무작위배정-대조 기간 동안 이 약을 투여 받은 56명의 환자 중 53명이 다음 약물(단독 또는 다른 치료와 병용)을 병용 투여 받았다: 베타 차단제(45명), 베라파밀 또는 딜티아젬(16명), 그리고/또는 디소피라미드(14명). 이중 눈가림 기간 이후 이 약을 투여 받은 환자를 포함한 전체 연구에서, 112명의 환자 중 37명(33%)이 복합 HCM 배경 요법과 병용하여 이 약물을 투여 받았다; 112명의 환자 중 22명(20%)이 단독요법 또는 다른 치료와 병용하여 디소피라미드를 투여 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 심초음파를 통한 LVEF 모니터링과 함께 면밀한 의학적 관찰이 필요하다. (5. 일반적주의 참고)

7. 임부 및 수유부에 대한 투여

1) 임부

동물 자료에 근거할 때 이 약은 임부에게 투여 시 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 중단할 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/1.73m^2) 내지 중등도(eGFR 30 - <60 mL/min/1.73m^2) 신장애 환자에 대한 용량 조절은 필요하지 않다. 이 약은 중증 신장애(eGFR < 30 mL/min/1.73m^2) 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 혈역학적 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 약용탄의 조기 투여가 고려될 수 있다.

공복의 건강한 시험대상자에서, 15mg 용량의 마바캄텐 섭취 후 2시간 뒤에 약용탄을 투여하였을 때, 마바캄텐 AUC와 반감기의 기하 평균 비율은 각각 0.658, 0.648로 감소되었다. 마바캄텐 투여 6시간 뒤 약용탄의 투여는 마바캄텐 흡수에 영향이 없었다.

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 폐색

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^2로 감소되었고, 위약 투여군에서 +9.0 g/m^2로 증가되었다. 좌심방 용적지수(left atrial volume index, LAVI)의 평균 감소는 이 약 투여군에서 -7.5 mL/m^2로 감소되었고, 위약 투여군에서는 -0.1 mL/m^2로 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_T는 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/1.73m^2인 시험대상자에서 eGFR 95 mL/min/1.73m^2인 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

(1) 폐색성 비대성 심근병증

EXPLORER-HCM 시험

이 약의 유효성은 증상성(NYHA class II 및 III) 폐색성 비대성 심근병증 (oHCM)이 있으며, 좌심실 박출률 (LVEF) ≥ 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 ≥ 50%를 유지하기 위해 정기적으로 조절되었으며, 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 층화되었다. 베타차단제 및 칼슘 채널 차단제의 병용요법 또는 디소피라미드나 라놀라진의 배경요법을 받고 있는 환자들은 제외되었다. 파브리병, 아밀로이드증 또는 좌심실 비대가 있는 누난 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)
삽입형 제세동기(ICD), n (%)	27 (22)	29 (23)
과거 침습성 격막 감소 요법, n (%)	11 (9)	8 (6)
HCM(hypertrophic cardiomyopathy), SD: Standard deviation		

제3상 임상시험(EXPLORER-HCM)에서 환자의 81%(100/123명)는 투여기간 종료시점에 5 mg 또는 10 mg 용량을 투여하고 있었으며, 환자의 49%(60/123명)는 5mg 용량을 투여하고 있었다.

1차 평가변수

1차 평가변수는 pVO_2에 의해 평가된 운동 능력 및 NYHA 기능 분류에 의해 평가된 증상에 있어서 제30주의 통합적 변화로 구성되었으며, 이는 제30주 시점에 기저치 대비 $pVO_2 \geq 1.5$ mL/kg/min의 개선 그리고 NYHA 분류 1 이상 개선 또는 $pVO_2 \geq 3.0$ mL/kg/min의 개선 그리고 NYHA 분류에서 악화 없음으로 정의되었다.

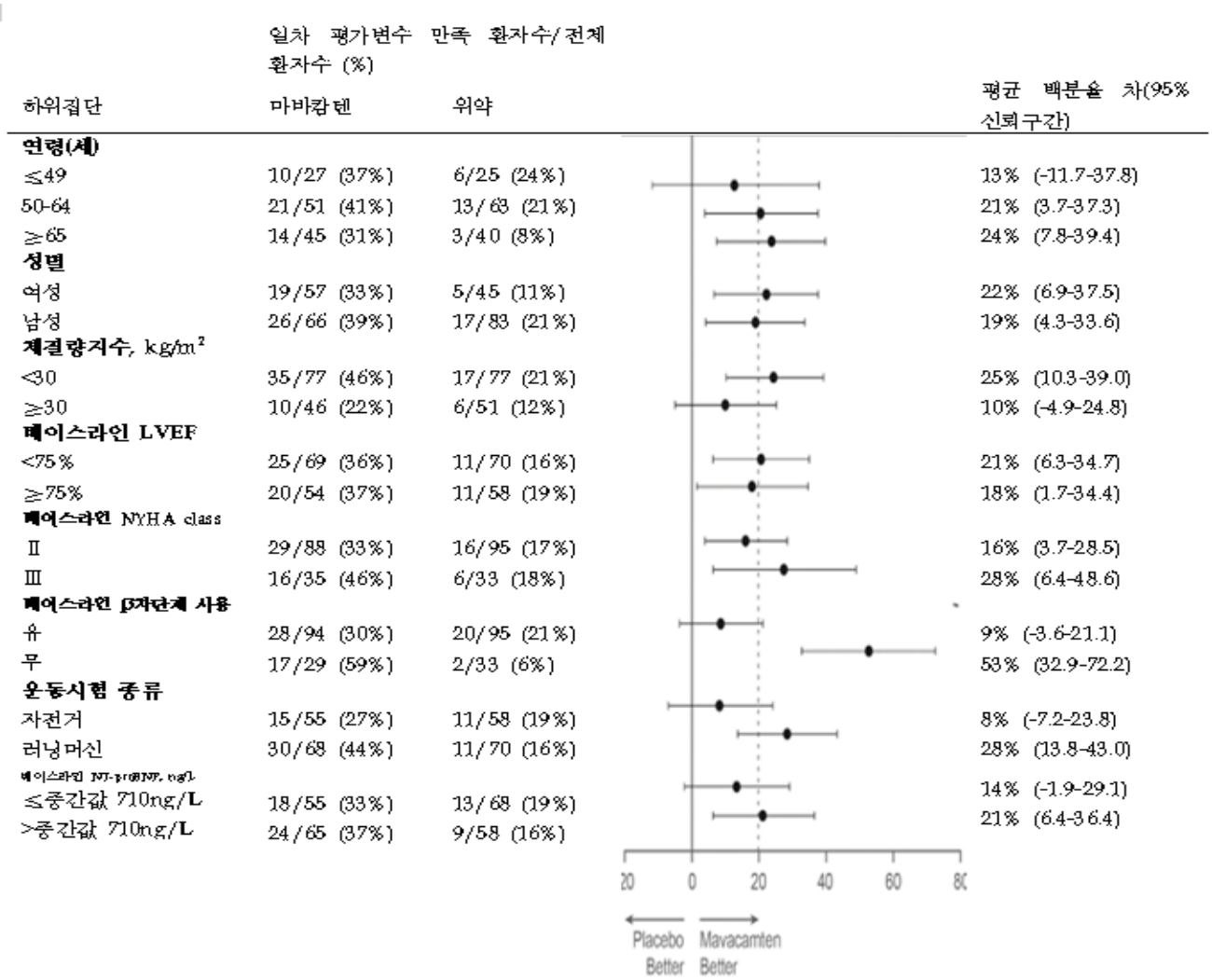
이 약 투여군에서 위약군에 비해 제30주에 이 1차 평가 변수를 만족한 환자 비율이 더 높았다(각각 37% vs 17%, p=0.0005) (표 5).

표 5. 1차 통합 평가변수 분석

	이 약 N = 123	위약 N = 128	투여군 간 차이 (95% CI)	p 값
제30주에 1차 평가변수를 달성한 환자, n (%)	45 (37%)	22 (17%)	19 (8.67-30.13)	0.0005
제30주에 pVO_2의 베이스라인으로부터의 변화가 ≥ 1.5 mL/kg/min이고 NYHA Class가 ≥ 1 개선된 환자, n (%)	41 (33%)	18 (14%)	19 (8.99 -29.55)	
제30주에 pVO_2의 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 일차 평가변수에 미치는 영향에 대하여 하위분석결과, 마바캄텐에 우호적인 경향성을 보였다. 배경요법으로 베타차단제 요법을 투여받은 환자에서 이약의 치료효과는 베타차단제를 투여 받지 않은 환자 대비 낮은 편이지만(감소된 pVO_2 개선) 다른 2차 평가변수 분석은(증상, LVOT 기울기) 베타차단제 사용과 관계없이 마바캄텐 치료가 환자에게 유익성을 줄 수 있다는 것을 알려준다.

그림 1. 1차 통합 평가변수에 대한 하위분석결과



2차 평가변수

LVOT 폐색, 기능적 능력 및 건강 상태에 대한 이 약의 치료효과는 운동 후 LVOT 최대 gradient, pVO_2의 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
제30주에 운동 후 LVOT 최대 gradient의 베이스라인으로부터의 변화, mmHg, 평균 (SD)	-47 (40)	-10 (30)	-35 (-43, -28)	<0.0001

pVO_2의 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

표 7. 환자결과 보고방식의 2차 평가변수의 분석

Secondary Endpoints	베이스라인, 평균 (SD)		제 30주 평균 (SD)		베이스라인에서 제30주까지의 변화 평균 (SD)		투여군 간 차이 (95% CI) p 값
	이 약	위약	이 약	위약	이 약	위약	
KCCQ-23 CSS†	N=99	N=97	N=108	N= 113	N=92	N=88	9 (5, 13) p<0.0001
	71 (16)	71 (19)	82 (16)	73 (20)	14 (14)	4 (14)	
HCMSQ SoB‡	N=108	N=109	N=92	N=97	N=85	N=88	-1.8 (-2.4, -1.2) p< 0.0001
	4.9 (2.5)	4.5 (3.2)	2.0 (2.6)	3.7 (3.0)	-2.8 (2.7)	-0.9 (2.4)	

† KCCQ-23 CSS는 KCCQ-23의 신체 한계 및 전체 증상 부담 점수로 구성된다. 임상 요약 점수는(CSS) 0에서 100까지의 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

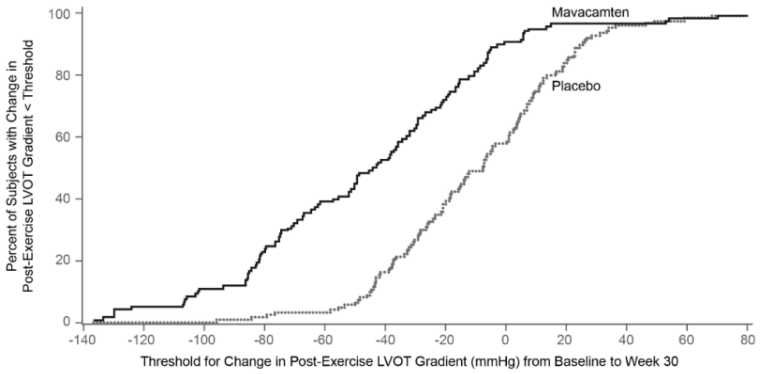
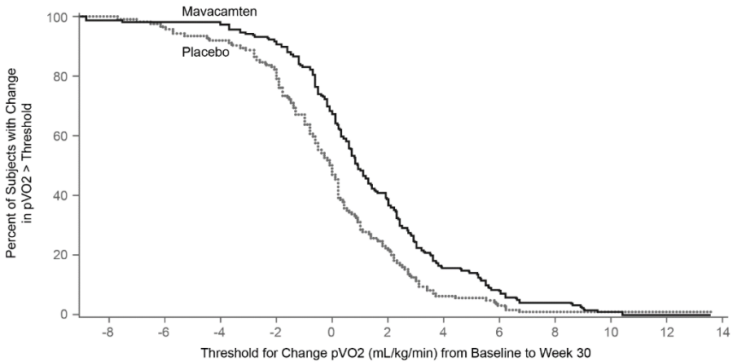
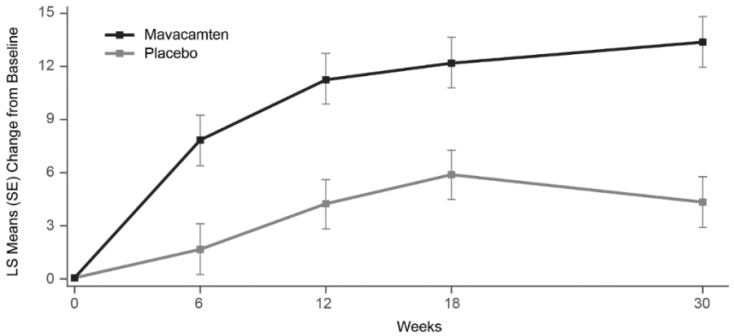


그림 3. 베이스라인부터 30주까지 pVO_2 누적 분포의 변화



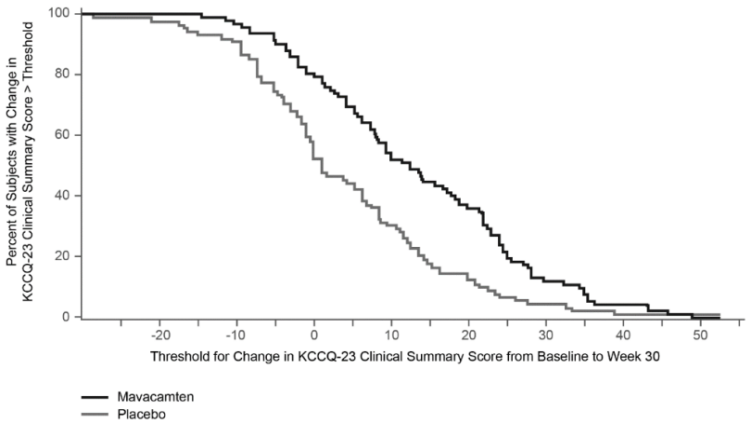
제30주에 KCCQ-23 CSS는 이 약이 위약에 비해 더 개선되었다. 제30주에 KCCQ-23 CSS에서 베이스라인 대비 평균 개선은 이 약 투여군에서 위약군에 비해 더 컸으며($p<0.0001$), 이러한 영향은 6주부터 관찰되었다(그림 4).

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).

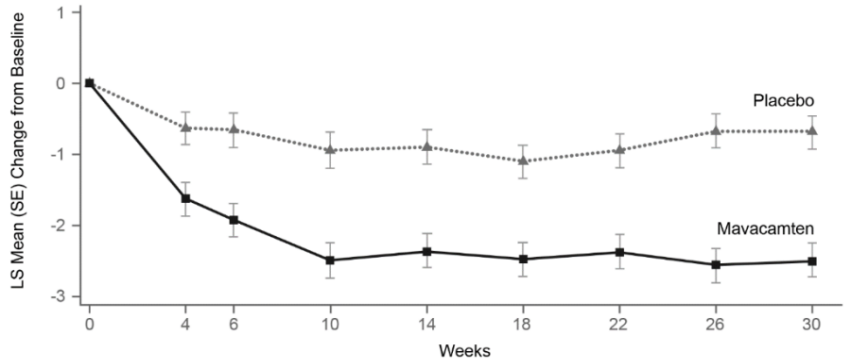
그림 5. KCCQ-23 CSS: 베이스라인에서 제30주까지 변화의 누적 분포



이 그림은 특정 수준의 반응을 나타낸 환자의 누적 비율을 나타낸다.

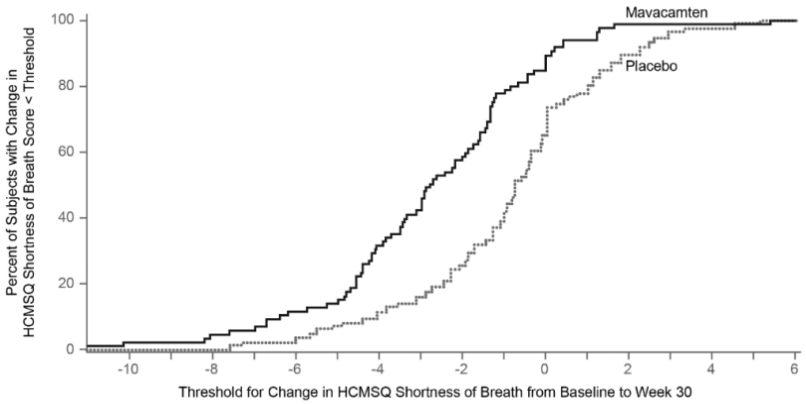
제30주에 HCMSQ SoB 영역은 마바캄텐군에서 위약군에 비해 더 개선되었다. 제30주에 HCMSQ SoB 영역의 베이스라인 대비 평균 개선은 마바캄텐군에서 위약군에 비해 더 컸으며($p<0.0001$), 그 영향은 4주부터 관찰되었다 (그림 6).

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.

VALOR-HCM

이 약의 유효성은 임상 3상, 이중 눈가림, 무작위배정, 16주 위약-대조 연구인 VALOR-HCM에서 112 명의 환자 (평균 연령 60.3세; 남성 50.9%; NYHA 3 등급 이상 92.9%)가 1:1로 이 약 또는 위약 투여군에 무작위 배정되어 평가되었다. 베이스라인에서 모든 환자는 증상성 폐색성 비대성 심근병증을 가지고 있었으며, 중격축소술(SRT)에 적합하였다.

심각한 증상성 약물-저항성 폐색성 비대성 심근병증을 가진 환자(베타 차단제, 칼슘 채널 차단제 및/또는 디소피라미드의 조합을 복용 중인 환자 33% 포함; 20%는 디소피라미드 단독 투여 또는 다른 약물과 병용하여 투여 중이었음)이며 NYHA III/IV 등급 또는 운동성 실신 또는 실신 직전의 상태를 가진 II 등급 환자가 포함되었다. 환자는 휴식 시 또는 자극 시 LVOT 최고 기울기가 50 mmHg 이상이고, LVEF가 60% 이상이어야 했다. 환자는 이전 12개월 이내에 SRT를 위해 의뢰되었거나 적극적으로 고려 중이어야 했으며, 적극적으로 시술 일정을 고려하고 있어야 했다.

환자는 16주 동안 이 약 (2.5, 5, 10, 또는 15 mg)또는 위약 캡슐을 1일 1회 투여 받았다. 용량 조절은 임상 심초음파 파라미터에 따라 이루어졌다.

1차 평가변수

이 약은 16주 시점에 1차 평가변수(16주 이전 또는 16주에 환자가 SRT를 진행하기로 결정했거나 SRT 적격성(LVOT gradient 50 mmHg 이상 및 NYHA III-IV 등급, 또는 운동성 실신 또는 실신 직전의 상태를 가진 II 등급)을 충족한 경우)을 만족한 환자의 비율을 줄이는 데 있어 위약보다 우월했다. (각각 18% 대 77%, p<0.0001; 표 8. 참고)

표 8. 16주 시점의 1차 평가변수

	이 약 N=56	위약 N=56	치료군 간 차이 (95% CI)	P 값
일차 유효성 복합 평가변수	10 (17.9)	43 (76.8)	58.9 (44.0, 73.9)	<0.0001
SRT를 진행하기로 결정한 환자	2 (3.6)	2 (3.6)		
가이드라인 기준에 따른 SRT-적격	8 (14.3)	39 (69.6)		
SRT 상태 평가 불가 (가이드라인 기준을 충족한 것으로 간주함)	0	2 (3.6)		

2차 평가변수

LVOT 폐색, 기능적 능력, 건강 상태 및 심장 바이오마커에 대한 이 약의 치료효과는 운동 후 LVOT 최대 기울기, pVO2의 변화, NYHA 클래스 개선을 나타낸 환자의 비율, KCCQ-23 CSS, NT-proBNP 및 심장 트로포

닌 I의 베이스라인부터 16주까지의 변화를 통해 평가되었다. VALOR-HCM 연구에서 2차 유효성 평가 항목의 계층적 검정은 이 약 투여군이 위약군에 비해 유의미한 개선을 보였음을 나타냈다. (표 9 참조)

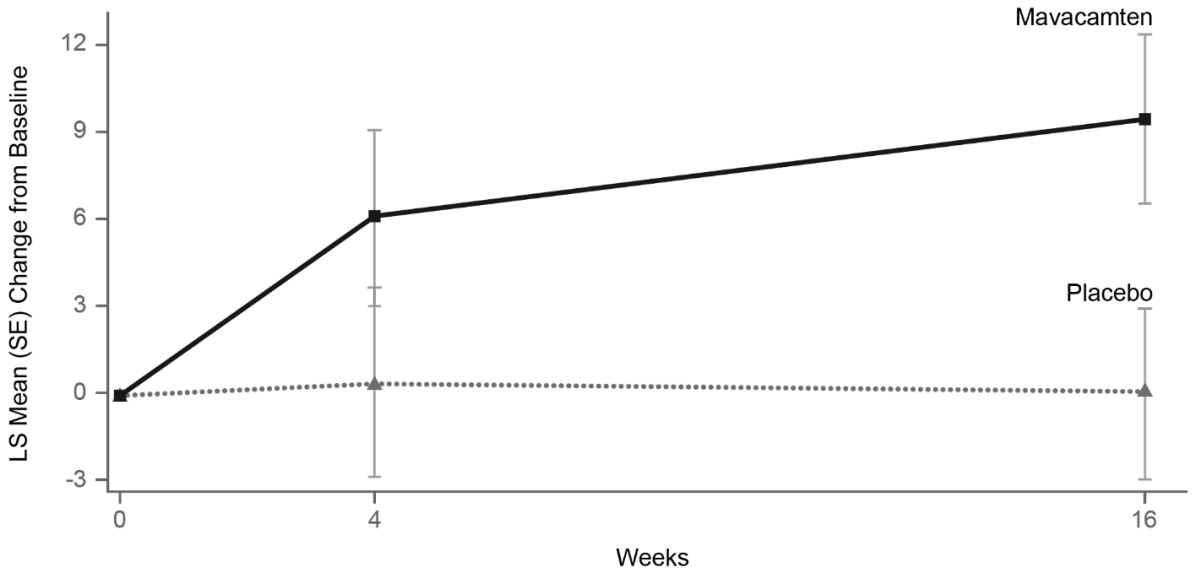
표 9. 16주 시점의 2차 평가변수의 베이스라인에서의 변화

	이 약 N=56	위약 N=56	차이 (95% CI)	p 값
운동 후 LVOT 기울기 (mmHg), mean (SD)	-39 (37)	-2 (29)	-38 (-49, -28)	<0.0001
NYHA 클래스가 1 이상 개선된 수 (%)	35 (63%)	12 (21%)	41 (25%, 58%)	<0.0001
KCCQ-23 CSS[+], 평균 (SD)	10 (16)	2 (12)	9 (5, 14)	<0.0001
KCCQ-23 TSS, 평균 (SD)	10 (16)	2 (14)	10 (5, 15)	
KCCQ-23 PL, 평균 (SD)	10 (19)	2 (17)	10 (5, 16)	
NT-proBNP (ng/L), 베이스라인 대비 기하 평균 비율	0.35	1.13 (n=53)	0.33 (0.27, 0.42)	<0.0001
심장 트로포닌 I (ng/L), 베이스라인 대비 기하 평균 비율	0.50	1.03 (n=53)	0.53 (0.40, 0.70)	<0.0001

+ KCCQ-23 CSS는 KCCQ-23의 총 증상 점수(TSS)와 신체 제한(PL) 점수에서 도출된다. CSS는 0에서 100까지 범위이며, 점수가 높을수록 증상 및/또는 신체 제한이 덜 심각함을 나타낸다. KCCQ-23 TSS와 KCCQ-23 PL은 VALOR-HCM 연구에서 탐색적 평가 항목이었다.

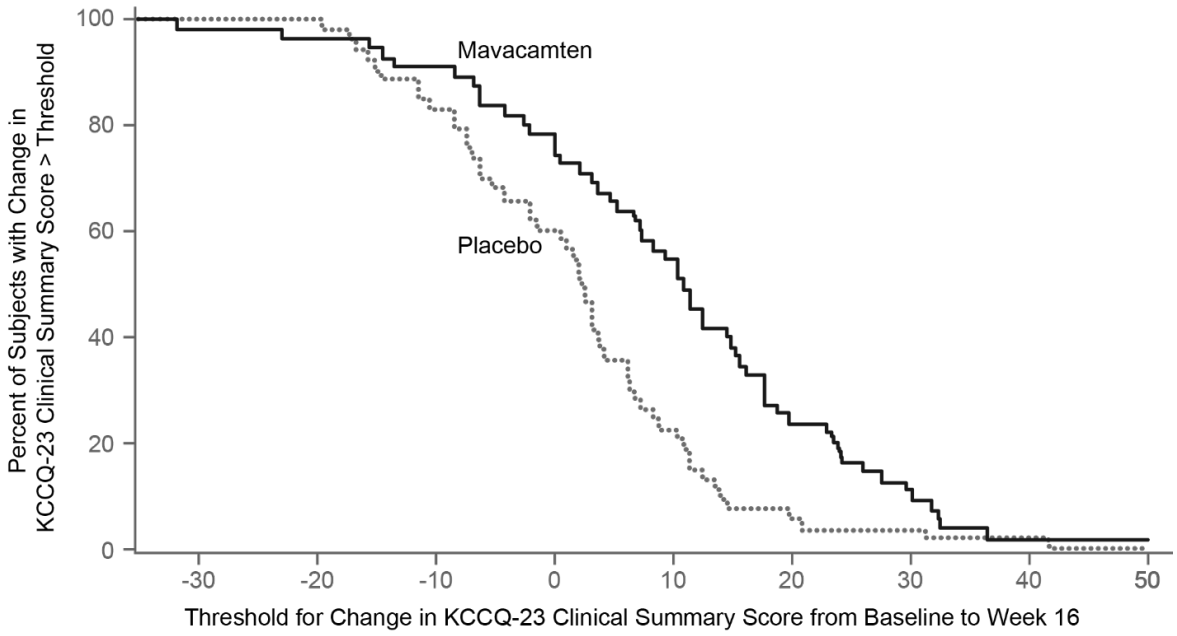
16주에 KCCQ-23 CSS는 이 약이 위약에 비해 더 개선되었다. 16주에 KCCQ-23 CSS의 베이스라인 대비 평균 개선은 위약군에 비해 이 약 투여군에서 더 컸으며(p<0.0001), 이러한 효과는 4주부터 관찰되었다. (그림 8 참고)

그림 8. KCCQ-23 임상 요약 점수: 시간의 경과에 따른 베이스라인으로부터의 변화 평균



16주까지 KCCQ-23 CSS가 개선된 환자의 비율은 다양한 수준의 개선도에서 이 약 투여군이 위약군에 비해 더 높았다.

그림 9. KCCQ-23 임상 요약 점수: 베이스라인에서 16주까지 변화의 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.