

(19)日本国特許庁(JP)

(12)公表特許公報(A)

(11)公表番号

特表2023-540485

(P2023-540485A)

(43)公表日 令和5年9月25日(2023.9.25)

(51)国際特許分類		F I		テーマコード (参考)	
A 6 1 K	45/06 (2006.01)	A 6 1 K	45/06	4 C 0 8 4	
A 6 1 K	31/513 (2006.01)	A 6 1 K	31/513	4 C 0 8 6	
A 6 1 K	31/165 (2006.01)	A 6 1 K	31/165	4 C 2 0 6	
A 6 1 K	31/138 (2006.01)	A 6 1 K	31/138		
A 6 1 K	31/353 (2006.01)	A 6 1 K	31/353		
		審査請求	未請求	予備審査請求	未請求 (全133頁) 最終頁に続く
(21)出願番号	特願2023-513628(P2023-513628)	(71)出願人	515352869		
(86)(22)出願日	令和3年8月26日(2021.8.26)		マイオカーディア, インク		
(85)翻訳文提出日	令和5年4月24日(2023.4.24)		アメリカ合衆国94005カリフォルニア州		
(86)国際出願番号	PCT/US2021/047711		ア州 ブリズベン、シエラ・ポイント・パークウェイ1000番		
(87)国際公開番号	WO2022/047004	(74)代理人	100145403		
(87)国際公開日	令和4年3月3日(2022.3.3)		弁理士 山尾 憲人		
(31)優先権主張番号	63/072,094	(74)代理人	100126778		
(32)優先日	令和2年8月28日(2020.8.28)		弁理士 品川 永敏		
(33)優先権主張国・地域又は機関	米国(US)	(74)代理人	100162695		
(81)指定国・地域	AP(BW,GH,GM,KE,LR,LS,MW,MZ,NA,RW,SD,SL,ST,SZ,TZ,UG,ZM,ZW),EA(AM,AZ,BY,KG,KZ,RU,TJ,TM),EP(AL,AT,BE,BG,CH,CY,CZ,DE,DK,EE,ES,FI,FR,GB,GR,HR,HU,IE,IS,IT,LT,LU,LV,MC,最終頁に続く	(74)代理人	弁理士 釜平 双美		
		(74)代理人	100156155		
		(74)代理人	弁理士 水原 正弘		
		(74)代理人	100162684		
			弁理士 呉 英燦		最終頁に続く

(54)【発明の名称】 ミオシンモジュレーターによる治療方法

(57)【要約】

治療有効量のミオシンモジュレーターまたはその薬学的に許容される塩を、それを必要とする対象に投与することを含む治療方法、及びそれらの治療に関連して有用である診断方法が、本明細書で開示される。ベータ遮断薬療法の非存在下で、または減量したベータ遮断薬療法とともに実施される治療もまた開示される。

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

心臓過収縮性、心臓弛緩障害、及び／または左室肥大を有する患者を治療する方法であって、前記患者がβ遮断薬療法を受けており、

前記患者がβ遮断薬療法も受けている第1の治療段階中に、治療有効量のみオシン阻害剤を前記患者に投与すること；及び

前記患者が（a）β遮断薬療法を受けていないか、または（b）減量したβ遮断薬療法を受けているかのいずれかである第2の治療段階中に、治療有効量のみオシン阻害剤を前記患者に投与し続けること、

を含む、方法。

10

【請求項 2】

前記患者が、前記第2の治療段階中にβ遮断薬療法を受けていない、請求項1に記載の方法。

【請求項 3】

前記患者が、前記第2の治療段階中に減量したβ遮断薬療法を受けている、請求項1に記載の方法。

【請求項 4】

前記減量したβ遮断薬療法が、少用量のβ遮断薬を含む、請求項3に記載の方法。

【請求項 5】

前記減量したβ遮断薬療法が、β遮断薬の低頻度投薬を含む、請求項3に記載の方法。

20

【請求項 6】

前記患者が前記みオシン阻害剤の治療上有効な定常状態に到達したときに、前記第1の治療段階から前記第2の治療段階に移行することを含む、請求項1に記載の方法。

【請求項 7】

前記定常状態が、有効性が顕著に変化しない用量に前記患者が到達したときに到達する、請求項6に記載の方法。

【請求項 8】

前記定常状態が、前記みオシン阻害剤の投与後、前記みオシン阻害剤の半減期の約4～5倍の期間で到達する、請求項6に記載の方法。

【請求項 9】

前記定常状態が、前記みオシン阻害剤の投与後、前記みオシン阻害剤の半減期の約4．5倍の期間で到達する、請求項6に記載の方法。

30

【請求項 10】

前記患者のバルサルバまたは運動後LVOT勾配が30mmHg未満で維持される用量に前記患者が到達したときに、前記患者が前記定常状態に到達する、請求項7に記載の方法。

【請求項 11】

前記患者のバルサルバまたは運動後LVOT勾配が30mmHg未満で維持され、かつ駆出率が50％を上回って維持される用量に前記患者が到達したときに、前記患者が前記定常状態に到達する、請求項10に記載の方法。

40

【請求項 12】

前記第1の治療段階が、約4週間～約28週間である、請求項1～11のいずれか1項に記載の方法。

【請求項 13】

前記第1の治療段階が、約24週間である、請求項12に記載の方法。

【請求項 14】

前記患者が30mmHg未満のバルサルバまたは運動後LVOT勾配に到達したときに、前記第1の治療段階から前記第2の治療段階に移行することを含む、請求項1に記載の方法。

【請求項 15】

50

前記患者が30mmHg未満のバルサルバまたは運動後LVOT勾配に到達し、かつ駆出率が50%を上回るときに、前記第1の治療段階から前記第2の治療段階に移行することを含む、請求項14に記載の方法。

【請求項16】

前記ミオシン阻害剤が、マバカムテンまたはその薬学的に許容される塩であり、前記患者が350～700ng/mLのマバカムテンのトラフ血漿中濃度に到達したときに、前記第1の治療段階から前記第2の治療段階に移行することを含む、請求項1に記載の方法。

【請求項17】

前記第1の治療段階が、約4週間～約28週間である、請求項1～5または14～16のいずれか1項に記載の方法。 10

【請求項18】

前記第1の治療段階が約4～6週間であり、前記定常状態の用量が1日あたり約5mgのマバカムテンである、請求項17に記載の方法。

【請求項19】

前記第1の治療段階が、約14週間である、請求項17に記載の方法。

【請求項20】

前記患者がβ遮断薬療法に起因する副作用を経験したときに、前記第1の治療段階から前記第2の治療段階に移行することを含む、請求項1に記載の方法。

【請求項21】

前記副作用が、疲労、起立性高血圧、勃起不全、またはそれらの任意の組み合わせである、請求項20に記載の方法。 20

【請求項22】

臨床医がβ遮断薬療法を中止するまたは前記β遮断薬療法の量を低減させる必要があると判断したときに、前記第1の治療段階から前記第2の治療段階に移行することを含む、請求項1に記載の方法。

【請求項23】

前記ミオシン阻害剤が、マバカムテンまたはその薬学的に許容される塩である、先行請求項のいずれかに記載の方法。

【請求項24】

前記患者が、肥大型心筋症（HCM）を有する、先行請求項のいずれかに記載の方法。 30

【請求項25】

前記患者が、閉塞性肥大型心筋症（oHCM）を有する、先行請求項のいずれかに記載の方法。

【請求項26】

前記患者が、非閉塞性肥大型心筋症（nHCM）を有する、先行請求項のいずれかに記載の方法。

【請求項27】

前記患者が、駆出率の保たれた心不全（HFpEF）を有する、先行請求項のいずれかに記載の方法。 40

【請求項28】

前記患者が、冠動脈疾患（CAD）、胸痛、狭心症、上室性不整脈、心房細動、うっ血性心不全、左室不全、ストレス心筋症、心臓高血圧、心室性頻脈（VT）、弁膜症、大動脈弁狭窄症、及び冠動脈性心疾患のうちの1つ以上に罹患していないか、またはそれらのいずれにも罹患していない、先行請求項のいずれかに記載の方法。

【請求項29】

前記患者が、心房細動に罹患していない、先行請求項のいずれかに記載の方法。

【請求項30】

前記患者が、冠動脈疾患（CAD）に罹患していない、先行請求項のいずれかに記載の方法。 50

【請求項 3 1】

前記β遮断薬療法が、アセブトロール、アテノロール、ベタキソロール、ビソプロロール、メトプロロール、ナドロール、ネビボロール、プロプラノロール、及びソタロールからなる群から選択される1つ以上のβ遮断薬の投与を含む、先行請求項のいずれかに記載の方法。

【請求項 3 2】

前記患者の最大運動能が増大及び／または最大化する、先行請求項のいずれかに記載の方法。

【請求項 3 3】

前記患者が、 pVO_2 の少なくとも約 2.2 mL/kg/分 の改善を達成する、先行請求項のいずれかに記載の方法。

10

【請求項 3 4】

前記患者が、(i) pVO_2 の少なくとも 1.5 mL/kg/分 の改善及び1度以上のNYHA分類の低減、または(ii) NYHA分類の悪化を伴わない pVO_2 の少なくとも 3.0 mL/kg/分 の改善を達成する、先行請求項のいずれかに記載の方法。

【請求項 3 5】

前記患者が、前記第1の治療段階の開始前に55%を超える駆出率を有する、先行請求項のいずれかに記載の方法。

【請求項 3 6】

前記患者が、前記第1の治療段階の開始前に14を超える E/e' を有する、先行請求項のいずれかに記載の方法。

20

【請求項 3 7】

前記患者が、前記第1の治療段階の開始前に、15mm以上または13mm以上の左室壁厚を有し、HCMの家族歴を有する、先行請求項のいずれかに記載の方法。

【請求項 3 8】

心臓過収縮性を有する前記患者が、前記第1の治療段階の開始前に、55%を超える駆出率、ならびにoHCM、HCM、及び／または心不全症状のエビデンスを有する、先行請求項のいずれかに記載の方法。

【請求項 3 9】

心臓過収縮性、心臓弛緩障害、及び／または左室肥大を有する患者を治療する方法であって、前記患者がβ遮断薬療法を受けており、

30

前記β遮断薬療法を中止すること、または前記β遮断薬療法の量を低減させること；及び

治療有効量のミオシン阻害剤を前記患者に投与すること、を含む、方法。

【請求項 4 0】

前記β遮断薬療法を中止することを含む、請求項39に記載の方法。

【請求項 4 1】

前記β遮断薬療法の量を低減させることを含む、請求項39に記載の方法。

【請求項 4 2】

前記β遮断薬療法の量を低減させることが、β遮断薬の用量を低減させることを含む、請求項41に記載の方法。

40

【請求項 4 3】

前記β遮断薬療法の量を低減させることが、β遮断薬の投薬頻度を低減させることを含む、請求項41に記載の方法。

【請求項 4 4】

前記ミオシン阻害剤が、マバカムテンまたはその薬学的に許容される塩である、請求項39～43のいずれか1項に記載の方法。

【請求項 4 5】

治療有効量のミオシン阻害剤を前記患者に投与することが、1日あたり5mgのマバカ

50

ムテンの開始用量を投与することを含む、請求項 44 に記載の方法。

【請求項 46】

前記 1 日あたり 5 mg のマバカムテンの開始用量が、前記患者のバルサルバまたは運動後 L V O T 勾配に基づいて調整または維持される、請求項 45 に記載の方法。

【請求項 47】

前記患者のバルサルバまたは運動後 L V O T 勾配が 30 mmHg 未満である場合、前記マバカムテンの開始用量が 2.5 mg に低減される、請求項 46 に記載の方法。

【請求項 48】

1 日あたり 5 mg のマバカムテン投与の 8 週間後に前記患者のバルサルバまたは運動後 L V O T 勾配が 30 mmHg 未満である場合、前記マバカムテンの開始用量が 2.5 mg に低減される、請求項 47 に記載の方法。

【請求項 49】

前記患者のバルサルバまたは運動後 L V O T 勾配が 30 mmHg 以上である場合、前記マバカムテンの開始用量が 10 mg に増加される、請求項 46 に記載の方法。

【請求項 50】

1 日あたり 5 mg のマバカムテン投与の 8 週間後に前記患者のバルサルバまたは運動後 L V O T 勾配が 30 mmHg 以上である場合、前記マバカムテンの開始用量が 10 mg に増加される、請求項 49 に記載の方法。

【請求項 51】

前記患者が、肥大型心筋症（HCM）を有する、請求項 39～50 のいずれか 1 項に記載の方法。

【請求項 52】

前記患者が、閉塞性肥大型心筋症（oHCM）を有する、請求項 51 に記載の方法。

【請求項 53】

前記患者が、非閉塞性肥大型心筋症（nHCM）を有する、請求項 51 に記載の方法。

【請求項 54】

前記患者が、駆出率の保たれた心不全（HFpEF）を有する、請求項 39～50 のいずれか 1 項に記載の方法。

【請求項 55】

前記患者が、冠動脈疾患（CAD）、胸痛、狭心症、上室性不整脈、心房細動、うっ血性心不全、左室不全、ストレス心筋症、心臓高血圧、心室性頻脈（VT）、弁膜症、大動脈弁狭窄症、及び冠動脈性心疾患のうちの 1 つ以上に罹患していないか、またはそれらのいずれにも罹患していない、請求項 39～54 のいずれか 1 項に記載の方法。

【請求項 56】

前記患者が、心房細動に罹患していない、請求項 55 に記載の方法。

【請求項 57】

前記患者が、冠動脈疾患（CAD）に罹患していない、請求項 55 または 56 に記載の方法。

【請求項 58】

前記β遮断薬療法が、アセブトロール、アテノロール、ベタキシソロール、ピソプロロール、メトプロロール、ナドロール、ネビボロール、プロプラノロール、及びソタロールからなる群から選択される 1 つ以上のβ遮断薬の投与を含む、請求項 39～57 のいずれか 1 項に記載の方法。

【請求項 59】

前記患者の最大運動能が増大及び／または最大化する、請求項 39～58 のいずれか 1 項に記載の方法。

【請求項 60】

前記患者が、pVO₂の少なくとも約 2.2 mL/kg/分の改善を達成する、請求項 39～59 のいずれか 1 項に記載の方法。

【請求項 61】

前記患者が、(i) pVO_2 の少なくとも 1.5 mL/kg/分 の改善及び 1 度以上の NYHA 分類の低減、または (ii) NYHA 分類の悪化を伴わない pVO_2 の少なくとも 3.0 mL/kg/分 の改善を達成する、請求項 39～60 のいずれか 1 項に記載の方法。

【請求項 62】

前記患者が、前記ミオシン阻害剤の投与前に 55% を超える駆出率を有する、請求項 39～61 のいずれか 1 項に記載の方法。

【請求項 63】

前記患者が、前記ミオシン阻害剤の投与前に 14 を超える E/e' を有する、請求項 39～62 のいずれか 1 項に記載の方法。

10

【請求項 64】

前記患者が、前記ミオシン阻害剤の投与前に、15 mm 以上または 13 mm 以上の左室壁厚を有し、HCM の家族歴を有する、請求項 39～63 のいずれか 1 項に記載の方法。

【請求項 65】

心臓過収縮性を有する前記患者が、前記第 1 の治療段階の開始前に、55% を超える駆出率、ならびに oHCM、HCM、及び／または心不全症状のエビデンスを有する、請求項 39～64 のいずれか 1 項に記載の方法。

【請求項 66】

心臓過収縮性、心臓弛緩障害、及び／または左室肥大を有する患者を治療する方法であって、前記患者が β 遮断薬療法を受けておらず、治療有効量のミオシン阻害剤を前記患者に投与することを含む、前記方法。

20

【請求項 67】

前記患者が、 β 遮断薬療法を受けたことがない、請求項 66 に記載の方法。

【請求項 68】

前記患者が、これまでに β 遮断薬療法を受けたことがあるが、前記ミオシン阻害剤の投与前の少なくとも 14 日間は β 遮断薬療法を受けていない、請求項 66 に記載の方法。

【請求項 69】

前記患者が、これまでに β 遮断薬療法を受けたことがあるが、前記ミオシン阻害剤の投与前の少なくとも 30 日間、少なくとも 60 日間、または少なくとも 90 日間は β 遮断薬療法を受けていない、請求項 66 に記載の方法。

30

【請求項 70】

前記患者が、運動選手であるか、または活動的な生活様式を有する、請求項 66～69 のいずれか 1 項に記載の方法。

【請求項 71】

前記ミオシン阻害剤が、マバカムテンまたはその薬学的に許容される塩である、請求項 66～70 のいずれか 1 項に記載の方法。

【請求項 72】

前記患者が、肥大型心筋症 (HCM) を有する、請求項 66～71 のいずれか 1 項に記載の方法。

【請求項 73】

40

前記患者が、閉塞性肥大型心筋症 (oHCM) を有する、請求項 72 に記載の方法。

【請求項 74】

前記患者が、非閉塞性肥大型心筋症 (nHCM) を有する、請求項 72 に記載の方法。

【請求項 75】

前記患者が、駆出率の保たれた心不全 (HFpEF) を有する、請求項 66～71 のいずれか 1 項に記載の方法。

【請求項 76】

前記患者が、冠動脈疾患 (CAD)、胸痛、狭心症、上室性不整脈、心房細動、うっ血性心不全、左室不全、ストレス心筋症、心臓高血圧、心室性頻脈 (VT)、弁膜症、大動脈弁狭窄症、及び冠動脈性心疾患のうちの 1 つ以上に罹患していないか、またはそれらの

50

いずれにも罹患していない、請求項 66～75 のいずれか 1 項に記載の方法。

【請求項 77】

前記患者が、心房細動に罹患していない、請求項 76 に記載の方法。

【請求項 78】

前記患者が、冠動脈疾患（CAD）に罹患していない、請求項 76 または 77 に記載の方法。

【請求項 79】

前記β遮断薬療法が、アセブトロール、アテノロール、ベタキシソロール、ビソプロロール、メトプロロール、ナドロール、ネビボロール、プロプラノロール、及びソタロールからなる群から選択される 1 つ以上のβ遮断薬の投与を含む、請求項 66～78 のいずれか 1 項に記載の方法。

10

【請求項 80】

前記患者の最大運動能が増大及び／または最大化する、請求項 66～79 のいずれか 1 項に記載の方法。

【請求項 81】

前記患者が、 pVO_2 の少なくとも約 $2.2 \text{ mL} / \text{kg} / \text{分}$ の改善を達成する、請求項 66～80 のいずれか 1 項に記載の方法。

【請求項 82】

前記患者が、(i) pVO_2 の少なくとも $1.5 \text{ mL} / \text{kg} / \text{分}$ の改善及び 1 度以上の NYHA 分類の低減、または (ii) NYHA 分類の悪化を伴わない pVO_2 の少なくとも $3.0 \text{ mL} / \text{kg} / \text{分}$ の改善を達成する、請求項 66～81 のいずれか 1 項に記載の方法。

20

【請求項 83】

前記患者が、前記ミオシン阻害剤の投与前に 55% を超える駆出率を有する、請求項 66～82 のいずれか 1 項に記載の方法。

【請求項 84】

前記患者が、前記ミオシン阻害剤の投与前に 14 を超える E/e' を有する、請求項 66～83 のいずれか 1 項に記載の方法。

【請求項 85】

前記患者が、前記ミオシン阻害剤の投与前に、15 mm 以上または 13 mm 以上の左室壁厚を有し、HCM の家族歴を有する、請求項 66～84 のいずれか 1 項に記載の方法。

30

【請求項 86】

心臓過収縮性を有する前記患者が、前記第 1 の治療段階の開始前に、55% を超える駆出率、ならびに oHCM、HCM、及び／または心不全症状のエビデンスを有する、請求項 66～85 のいずれか 1 項に記載の方法。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

関連出願の相互参照

本出願は、2020 年 8 月 28 日に提出された米国仮特許出願第 63 / 072, 094 号に対する優先権を主張するものであり、本仮特許出願の全ての内容は参照により本明細書に組み込まれる。

40

【0002】

本開示は、治療有効量のミオシンモジュレーターまたはその薬学的に許容される塩を、それを必要とする対象に投与することを含む治療方法、及びそれらの治療に関連して有用である診断方法に関する。本開示はまた、ベータ遮断薬療法の非存在下で実施される治療または減量したベータ遮断薬療法とともに実施される治療にも関する。

【背景技術】

【0003】

肥大型心筋症（HCM）は、心筋の過剰収縮及び左室充満能力の低減により衰弱性症状

50

及び心機能障害の発症に至る可能性がある慢性進行性疾患である。500人に1人がHCMに罹患すると推定されている。HCMの最も頻度の高い原因は、心筋節のタンパク質の変異である。HCM対象のおよそ3分の2では、左室流出路（LVOT）として知られる心臓から出る血液がたどる経路が、肥大した罹患筋により閉塞され、心臓から身体の残りの部分への血流が制限される（閉塞性HCM）。他の対象では、肥厚した心筋はLVOTを遮断せず、それらの疾患は、肥大及び硬化した心筋による拡張障害によって引き起こされる（非閉塞性HCM）。閉塞性または非閉塞性のHCM対象のいずれにおいても、労作により疲労または息切れが起こり、日常生活活動に取り組む対象の能力を妨げるおそれがある。HCMは、心房細動、卒中、心不全、及び心臓突然死のリスクの増加にも関連している。

10

【0004】

マバカムテンは、肥大型心筋症（HCM）の治療用に開発されている、心筋ミオシンの新規経口アロステリックモジュレーターである。この療法は、HCMの過剰収縮性、左室肥大、及びコンプライアンス低下の特性の根底にある過剰なミオシン-アクチン架橋の形成を阻害することにより、心筋収縮性を低減させることを目的とする。マバカムテンは、現在、閉塞性及び非閉塞性HCMの治療に関する複数の臨床試験で評価中である。EXPLORE-HCMとして知られるピボタル第3相臨床試験が、症候性閉塞性HCM被験者を対象に行われている。更に、MAVERICK-HCMとして知られる第2相臨床試験が、症候性非閉塞性HCM（nHCM）被験者を対象に行われており；また、第2相PIONEER試験の閉塞性HCM被験者に関するPIONEER非盲検継続試験、及びEXPLORE-HCMまたはMAVERICK-HCMのいずれかを完了した被験者を対象とした継続試験であるMAVA-LTEという2つの長期追跡調査試験も進行中である。マバカムテンは、臨床試験に進んだ最初のみオシン阻害剤である。

20

【0005】

マバカムテンを用いた臨床試験において、及び前臨床環境でマバカムテンと他のミオシン阻害剤とを用いて明らかになった知見により、ミオシン阻害剤をいかに有益に使用してHCM及び他の疾患の病態に影響を与えることができるかについての新たな洞察が本出願で提供される。

【発明の概要】

【0006】

本明細書では、心臓過収縮性、心臓弛緩障害、及び／または左室肥大を有する患者を治療する方法が提供され、患者はβ遮断薬療法を受けており、本方法は、

患者がβ遮断薬療法も受けている第1の治療段階中に、治療有効量のみオシン阻害剤を患者に投与すること；及び

患者が（a）β遮断薬療法を受けていないか、または（b）減量したβ遮断薬療法を受けているかのいずれかである第2の治療段階中に、治療有効量のみオシン阻害剤を患者に投与し続けること、を含む。

【0007】

いくつかの実施形態では、患者は、第2の治療段階中にβ遮断薬療法を受けていない。

【0008】

いくつかの実施形態では、患者は、第2の治療段階中に減量したβ遮断薬療法を受けている。いくつかの実施形態では、減量したβ遮断薬療法は、少用量のβ遮断薬を含む。いくつかの実施形態では、減量したβ遮断薬療法は、β遮断薬の低頻度投薬を含む。

40

【0009】

いくつかの実施形態では、本方法は、患者がミオシン阻害剤の治療上有効な定常状態に到達したときに、第1の治療段階から第2の治療段階に移行することを含む。

【0010】

いくつかの実施形態では、定常状態は、有効性が顕著に変化しない用量に患者が到達したときに到達する。いくつかの実施形態では、定常状態は、ミオシン阻害剤の投与後、ミオシン阻害剤の半減期の約4～5倍の期間で到達する。いくつかの実施形態では、定常状

50

態は、ミオシン阻害剤の投与後、ミオシン阻害剤の半減期の約 4 . 5 倍の期間で到達する。

【 0 0 1 1 】

いくつかの実施形態では、患者のバルサルバまたは運動後 L V O T 勾配が 3 0 mm H g 未満で維持される用量に患者が到達したときに、患者は定常状態に到達する。いくつかの実施形態では、患者のバルサルバまたは運動後 L V O T 勾配が 3 0 mm H g 未満で維持され、かつ駆出率が 5 0 % を上回って維持される用量に患者が到達したときに、患者は定常状態に到達する。

【 0 0 1 2 】

いくつかの実施形態では、第 1 の治療段階は、約 4 週間～約 2 8 週間である。いくつかの実施形態では、第 1 の治療段階は、約 2 4 週間である。

【 0 0 1 3 】

いくつかの実施形態では、本方法は、患者が 3 0 mm H g 未満のバルサルバまたは運動後 L V O T 勾配に到達したときに、第 1 の治療段階から第 2 の治療段階に移行することを含む。いくつかの実施形態では、本方法は、患者が 3 0 mm H g 未満のバルサルバまたは運動後 L V O T 勾配に到達し、かつ駆出率が 5 0 % を上回るときに、第 1 の治療段階から第 2 の治療段階に移行することを含む。

【 0 0 1 4 】

いくつかの実施形態では、ミオシン阻害剤は、マバカムテンまたはその薬学的に許容される塩であり、本方法は、患者が 3 5 0 ～ 7 0 0 n g / m L のマバカムテンのトラフ血漿中濃度に到達したときに、第 1 の治療段階から第 2 の治療段階に移行することを含む。

【 0 0 1 5 】

いくつかの実施形態では、第 1 の治療段階は、約 4 週間～約 2 8 週間である。いくつかの実施形態では、第 1 の治療段階は約 4 ～ 6 週間であり、定常状態の用量は 1 日あたり約 5 m g のマバカムテンである。いくつかの実施形態では、第 1 の治療段階は、約 1 4 週間である。

【 0 0 1 6 】

いくつかの実施形態では、本方法は、患者が β 遮断薬療法に起因する副作用を経験したときに、第 1 の治療段階から第 2 の治療段階に移行することを含む。いくつかの実施形態では、副作用は、疲労、起立性高血圧、勃起不全、またはそれらの任意の組み合わせである。

【 0 0 1 7 】

いくつかの実施形態では、本方法は、臨床医が β 遮断薬療法を中止するまたは β 遮断薬療法の量を低減させる必要があると判断したときに、第 1 の治療段階から第 2 の治療段階に移行することを含む。

【 0 0 1 8 】

いくつかの実施形態では、ミオシン阻害剤は、マバカムテンまたはその薬学的に許容される塩である。

【 0 0 1 9 】

いくつかの実施形態では、患者は、肥大型心筋症 (H C M) を有する。いくつかの実施形態では、患者は、閉塞性肥大型心筋症 (o H C M) を有する。いくつかの実施形態では、患者は、非閉塞性肥大型心筋症 (n H C M) を有する。いくつかの実施形態では、患者は、駆出率の保たれた心不全 (H F p E F) を有する。

【 0 0 2 0 】

いくつかの実施形態では、患者は、冠動脈疾患 (C A D) 、胸痛、狭心症、上室性不整脈、心房細動、うっ血性心不全、左室不全、ストレス心筋症、心臓高血圧、心室性頻脈 (V T) 、弁膜症、大動脈弁狭窄症、及び冠動脈性心疾患のうちの 1 つ以上に罹患していないか、またはそれらのいずれにも罹患していない。いくつかの実施形態では、患者は、心房細動に罹患していない。いくつかの実施形態では、患者は、冠動脈疾患 (C A D) に罹患していない。

10

20

30

40

50

【0021】

いくつかの実施形態では、 β 遮断薬療法は、アセブトロール、アテノロール、ベタキソロール、ピソプロロール、メトプロロール、ナドロール、ネビボロール、プロプラノロール、及びソタロールからなる群から選択される1つ以上の β 遮断薬の投与を含む。

【0022】

いくつかの実施形態では、患者の最大運動能が増大及び／または最大化する。いくつかの実施形態では、患者は、 pVO_2 の少なくとも約 2.2 mL/kg/分 の改善を達成する。いくつかの実施形態では、患者は、(i) pVO_2 の少なくとも 1.5 mL/kg/分 の改善及び1度以上のNYHA分類の低減、または(ii) NYHA分類の悪化を伴わない pVO_2 の少なくとも 3.0 mL/kg/分 の改善を達成する。

10

【0023】

いくつかの実施形態では、患者は、第1の治療段階の開始前に55%を超える駆出率を有する。いくつかの実施形態では、患者は、第1の治療段階の開始前に14を超える E/e' を有する。いくつかの実施形態では、患者は、第1の治療段階の開始前に、15mm以上または13mm以上の左室壁厚を有し、HCMの家族歴を有する。

【0024】

いくつかの実施形態では、心臓過収縮性を有する患者は、第1の治療段階の開始前に、55%を超える駆出率、ならびにoHCM、HCM、及び／または心不全症状のエビデンスを有する。

【0025】

本明細書ではまた、心臓過収縮性、心臓弛緩障害、及び／または左室肥大を有する患者を治療する方法も提供され、患者は β 遮断薬療法を受けており、本方法は、

β 遮断薬療法を中止すること、または β 遮断薬療法の量を低減させること；及び治療有効量のミオシン阻害剤を患者に投与すること、を含む。

20

【0026】

いくつかの実施形態では、本方法は、 β 遮断薬療法を中止することを含む。

【0027】

いくつかの実施形態では、本方法は、 β 遮断薬療法の量を低減させることを含む。いくつかの実施形態では、 β 遮断薬療法の量を低減させることは、 β 遮断薬の用量を低減させることを含む。いくつかの実施形態では、 β 遮断薬療法の量を低減させることは、 β 遮断薬の投薬頻度を低減させることを含む。

30

【0028】

いくつかの実施形態では、ミオシン阻害剤は、マバカムテンまたはその薬学的に許容される塩である。

【0029】

いくつかの実施形態では、治療有効量のミオシン阻害剤を患者に投与することは、1日あたり5mgのマバカムテンの開始用量を投与することを含む。いくつかの実施形態では、1日あたり5mgのマバカムテンの開始用量は、患者のバルサルバまたは運動後LVOT勾配に基づいて調整または維持される。いくつかの実施形態では、患者のバルサルバまたは運動後LVOT勾配が30mmHg未満である場合、マバカムテンの開始用量は2.5mgに低減される。いくつかの実施形態では、1日あたり5mgのマバカムテン投与の8週間後に患者のバルサルバまたは運動後LVOT勾配が30mmHg未満である場合、マバカムテンの開始用量は2.5mgに低減される。いくつかの実施形態では、患者のバルサルバまたは運動後LVOT勾配が30mmHg以上である場合、マバカムテンの開始用量は10mgに増加される。いくつかの実施形態では、1日あたり5mgのマバカムテン投与の8週間後に患者のバルサルバまたは運動後LVOT勾配が30mmHg以上である場合、マバカムテンの開始用量は10mgに増加される。

40

【0030】

いくつかの実施形態では、患者は、肥大型心筋症(HCM)を有する。いくつかの実施形態では、患者は、閉塞性肥大型心筋症(oHCM)を有する。いくつかの実施形態では

50

、患者は、非閉塞性肥大型心筋症（nHCM）を有する。いくつかの実施形態では、患者は、駆出率の保たれた心不全（HFpEF）を有する。

【0031】

いくつかの実施形態では、患者は、冠動脈疾患（CAD）、胸痛、狭心症、上室性不整脈、心房細動、うっ血性心不全、左室不全、ストレス心筋症、心臓高血圧、心室性頻脈（VT）、弁膜症、大動脈弁狭窄症、及び冠動脈性心疾患のうちの1つ以上に罹患していないか、またはそれらのいずれにも罹患していない。いくつかの実施形態では、患者は、心房細動に罹患していない。いくつかの実施形態では、患者は、冠動脈疾患（CAD）に罹患していない。

【0032】

いくつかの実施形態では、β遮断薬療法は、アセブトロール、アテノロール、ベタキソロール、ビソプロロール、メトプロロール、ナドロール、ネビボロール、プロプラノロール、及びソタロールからなる群から選択される1つ以上のβ遮断薬の投与を含む。

【0033】

いくつかの実施形態では、患者の最大運動能が増大及び／または最大化する。いくつかの実施形態では、患者は、 pVO_2 の少なくとも約 2.2 mL/kg/分 の改善を達成する。いくつかの実施形態では、患者は、（i） pVO_2 の少なくとも 1.5 mL/kg/分 の改善及び1度以上のNYHA分類の低減、または（ii）NYHA分類の悪化を伴わない pVO_2 の少なくとも 3.0 mL/kg/分 の改善を達成する。

【0034】

いくつかの実施形態では、患者は、ミオシン阻害剤の投与前に55%を超える駆出率を有する。いくつかの実施形態では、患者は、ミオシン阻害剤の投与前に14を超える E/e' を有する。いくつかの実施形態では、患者は、ミオシン阻害剤の投与前に、15mm以上または13mm以上の左室壁厚を有し、HCMの家族歴を有する。

【0035】

いくつかの実施形態では、心臓過収縮性を有する患者は、第1の治療段階の開始前に、55%を超える駆出率、ならびにoHCM、HCM、及び／または心不全症状のエビデンスを有する。

【0036】

本明細書ではまた、心臓過収縮性、心臓弛緩障害、及び／または左室肥大を有する患者を治療する方法が提供され、患者はβ遮断薬療法を受けておらず、本方法は、治療有効量のみオシン阻害剤を患者に投与することを含む。

【0037】

いくつかの実施形態では、患者は、β遮断薬療法を受けたことがない。

【0038】

いくつかの実施形態では、患者は、これまでにβ遮断薬療法を受けたことがあるが、ミオシン阻害剤の投与前の少なくとも14日間はβ遮断薬療法を受けていない。いくつかの実施形態では、患者は、これまでにβ遮断薬療法を受けたことがあるが、ミオシン阻害剤の投与前の少なくとも30日間、少なくとも60日間、または少なくとも90日間はβ遮断薬療法を受けていない。

【0039】

いくつかの実施形態では、患者は運動選手であるか、または活動的な生活様式を有する。

【0040】

いくつかの実施形態では、ミオシン阻害剤は、マバカムテンまたはその薬学的に許容される塩である。

【0041】

いくつかの実施形態では、患者は、肥大型心筋症（HCM）を有する。いくつかの実施形態では、患者は、閉塞性肥大型心筋症（oHCM）を有する。いくつかの実施形態では、患者は、非閉塞性肥大型心筋症（nHCM）を有する。いくつかの実施形態では、患者

10

20

30

40

50

は、駆出率の保たれた心不全（H F p E F）を有する。

【0042】

いくつかの実施形態では、患者は、冠動脈疾患（C A D）、胸痛、狭心症、上室性不整脈、心房細動、うっ血性心不全、左室不全、ストレス心筋症、心臓高血圧、心室性頻脈（V T）、弁膜症、大動脈弁狭窄症、及び冠動脈性心疾患のうちの1つ以上に罹患していないか、またはそれらのいずれにも罹患していない。いくつかの実施形態では、患者は、心房細動に罹患していない。いくつかの実施形態では、患者は、冠動脈疾患（C A D）に罹患していない。

【0043】

いくつかの実施形態では、β遮断薬療法は、アセブトロール、アテノロール、ベタキソロール、ビソプロロール、メトプロロール、ナドロール、ネビボロール、プロプラノロール、及びソタロールからなる群から選択される1つ以上のβ遮断薬の投与を含む。

10

【0044】

いくつかの実施形態では、患者の最大運動能が増大及び／または最大化する。いくつかの実施形態では、患者は、 pVO_2 の少なくとも約 2.2 mL/kg/分 の改善を達成する。いくつかの実施形態では、患者は、（i） pVO_2 の少なくとも 1.5 mL/kg/分 の改善及び1度以上のNYHA分類の低減、または（ii）NYHA分類の悪化を伴わない pVO_2 の少なくとも 3.0 mL/kg/分 の改善を達成する。

【0045】

いくつかの実施形態では、患者は、ミオシン阻害剤の投与前に55%を超える駆出率を有する。いくつかの実施形態では、患者は、ミオシン阻害剤の投与前に14を超える E/e' を有する。いくつかの実施形態では、患者は、ミオシン阻害剤の投与前に、15 mm以上または13 mm以上の左室壁厚を有し、HCMの家族歴を有する。

20

【0046】

いくつかの実施形態では、心臓過収縮性を有する患者は、第1の治療段階の開始前に、55%を超える駆出率、ならびにoHCM、HCM、及び／または心不全症状のエビデンスを有する。

【0047】

いくつかの実施形態では、本開示は、対象の疾患を治療するための方法であって、治療有効量のミオシンモジュレーターを、それを必要とする対象に投与することを含む方法を提供し、対象は、（1）心筋トロポニン高値及び／または（2）BNPもしくはproBNP高値を有する。更なる実施形態では、そのような対象は、正常収縮性または収縮期過収縮性を有する。いくつかの実施形態では、そのような対象は、52%以上または50%以上の左室駆出率（LVEF）を有する。

30

【0048】

いくつかの実施形態では、ミオシン阻害剤で治療される対象は、（1）心筋トロポニン高値及び／または（2）BNPもしくはproBNP高値を有し、そのような対象は、正常収縮性または収縮期過収縮性、ならびに（A）拡張機能障害もしくは充満圧上昇及び／または（B）左室肥大もしくは左房拡大を有する。

【0049】

いくつかの実施形態では、そのような対象は、52%以上または50%以上の左室駆出率（LVEF）を有する。いくつかの実施形態では、対象は、（1）拡張機能障害、（2）左室充満圧上昇、あるいは（3）左室肥大及び／または左房サイズの拡大のいずれかを有する。

40

【0050】

いくつかの実施形態では、ミオシンモジュレーターは、ミオシン阻害剤である。いくつかの実施形態では、ミオシン阻害剤は、本出願で具体的に特定されたミオシン阻害剤である。いくつかの実施形態では、ミオシン阻害剤は、マバカムテンまたはその薬学的に許容される塩である。

【0051】

50

いくつかの実施形態では、本開示は、対象の疾患を治療するための方法であって、治療有効量のみオシンモジュレーターまたは阻害剤を、それを必要とする対象に投与することを含む方法を提供し、対象は、心筋トロポニン I (c T n I) 高値または心筋トロポニン T (c T n T) 高値を有する。いくつかの実施形態では、心筋トロポニンは、c T n I である。いくつかの実施形態では、心筋トロポニンは、c T n T である。いくつかの実施形態では、心筋トロポニンは、高感度 c T n I (h s - c T n I) である。いくつかの実施形態では、心筋トロポニンは、高感度 c T n T (h s - c T n T) である。いくつかの実施形態では、ミオシン阻害剤は、マバカムテンまたはその薬学的に許容される塩である。

【0052】

いくつかの実施形態では、本開示は、対象の疾患を治療するための方法を提供し、対象は、心血管系疾患の症状に罹患している。

10

【0053】

いくつかの実施形態では、本開示は、対象の疾患を治療するための方法を提供し、対象は、息切れ、めまい、胸痛、失神、または日常生活活動の制限から選択される症状に罹患している。いくつかの実施形態では、日常生活活動の制限は、身の回りの手入れ、動作、または食事に対する制限からなる群から選択される。

【0054】

いくつかの実施形態では、本開示は、対象の疾患を治療するための方法であって、治療有効量のみオシンモジュレーターまたは阻害剤を、それを必要とする対象に投与することを含む方法を提供し、対象は、上昇した p r o - B N P または B N P レベルを有する。いくつかの実施形態では、ミオシン阻害剤は、マバカムテンまたはその薬学的に許容される塩である。

20

【0055】

いくつかの実施形態では、本開示は、対象の疾患を治療するための方法であって、治療有効量のみオシンモジュレーターまたは阻害剤を、それを必要とする対象に投与することを含む方法を提供し、対象は、(1) 心筋トロポニン I (c T n I) 高値または心筋トロポニン T (c T n T) 高値、及び (2) 上昇した p r o - B N P レベルを有する。いくつかの実施形態では、ミオシン阻害剤は、マバカムテンまたはその薬学的に許容される塩である。

【0056】

いくつかの実施形態では、本開示は、対象の疾患を治療するための方法であって、治療有効量のみオシンモジュレーターまたは阻害剤を、それを必要とする対象に投与することを含む方法を提供し、対象は、上昇した E / e ' を有する。いくつかの実施形態では、ミオシン阻害剤は、マバカムテンまたはその薬学的に許容される塩である。

30

【0057】

いくつかの実施形態では、本開示は、対象の疾患を治療するための方法であって、治療有効量のみオシンモジュレーターまたは阻害剤を、それを必要とする対象に投与することを含む方法を提供し、対象は、心筋トロポニン高値及び上昇した E / e ' を有する。いくつかの実施形態では、ミオシン阻害剤は、マバカムテンまたはその薬学的に許容される塩である。

40

【0058】

いくつかの実施形態では、本開示は、対象の疾患を治療するための方法であって、治療有効量のみオシンモジュレーターまたは阻害剤を、それを必要とする対象に投与することを含む方法を提供し、対象は、心筋トロポニン I (c T n I) 高値及び / または心筋トロポニン T (c T n T) 高値、及び / または上昇した p r o - B N P レベル、及び / または上昇した E / e ' を有する。いくつかの実施形態では、ミオシン阻害剤は、マバカムテンまたはその薬学的に許容される塩である。

【0059】

いくつかの実施形態では、本開示は、対象の疾患を治療するための方法であって、治療有効量のみオシンモジュレーターまたは阻害剤を、それを必要とする対象に投与すること

50

を含む方法を提供し、対象は、正常なまたは過収縮性の左室駆出率（LVEF）を有する。いくつかの実施形態では、ミオシン阻害剤は、マバカムテンまたはその薬学的に許容される塩である。

【0060】

いくつかの実施形態では、本開示は、対象の疾患を治療するための方法であって、治療有効量のミオシンモジュレーターまたは阻害剤を、それを必要とする対象に投与することを含む方法を提供し、対象は、（１）心筋トロポニンI（cTnI）高値または心筋トロポニンT（cTnT）高値、及び／または（２）上昇したpro-BNPレベル、及び／または（３）上昇したE/e'、及び／または（４）正常なもしくは過収縮性の左室駆出率（LVEF）を有する。いくつかの実施形態では、ミオシン阻害剤は、マバカムテンまたはその薬学的に許容される塩である。

10

【0061】

いくつかの実施形態では、本開示は、対象の疾患を治療するための方法であって、治療有効量のミオシンモジュレーターまたは阻害剤を、それを必要とする対象に投与することを含む方法を提供し、対象は、拡張機能障害、左室肥大（LVH）、狭心症、虚血、肥大型心筋症（HCM）、拘束型心筋症（RCM）、もしくは駆出率の保たれた心不全（HFpEF）に罹患しているか；または対象は、弁性大動脈弁狭窄症、LV収縮機能障害と拡張機能障害の混合型、特発性RV肥大、慢性腎疾患、大動脈弁閉鎖不全症、ファロー四徴症、僧帽弁狭窄症、もしくは急性冠症候群に罹患している。いくつかの実施形態では、ミオシン阻害剤は、マバカムテンまたはその薬学的に許容される塩である。

20

【0062】

いくつかの実施形態では、狭心症は、微小血管狭心症である。いくつかの実施形態では、LVHは、悪性LVHである。

【0063】

いくつかの実施形態では、本開示は、対象の疾患を治療するための方法であって、治療有効量のミオシンモジュレーターまたは阻害剤を、それを必要とする対象に投与することを含む方法を提供し、対象は、HCMと診断されている。いくつかの実施形態では、HCMは、閉塞性HCMである。いくつかの実施形態では、HCMは、非閉塞性HCMである。いくつかの実施形態では、ミオシン阻害剤は、マバカムテンまたはその薬学的に許容される塩である。

30

【0064】

いくつかの実施形態では、本開示は、対象の疾患を治療するための方法であって、治療有効量のミオシンモジュレーターまたは阻害剤を、それを必要とする対象に投与することを含む方法を提供し、対象は、HFpEFと診断されている。いくつかの実施形態では、ミオシン阻害剤は、マバカムテンまたはその薬学的に許容される塩である。

【0065】

いくつかの実施形態では、本開示は、対象の疾患を治療するための方法であって、治療有効量のミオシンモジュレーターまたは阻害剤を、それを必要とする対象に投与することを含む方法を提供し、対象は、oHCM、nHCM、HFpEF、左室肥大（LVH）、または狭心症を含む疾患に罹患しており、本方法は、

40

上昇した心筋トロポニンレベルについて対象を試験することを推奨するステップ；及び

対象が上昇した心筋トロポニンレベルを有する場合に治療有効量のミオシンモジュレーターまたは阻害剤を対象に投与するステップを含む。いくつかの実施形態では、ミオシン阻害剤は、マバカムテンまたはその薬学的に許容される塩である。

【0066】

いくつかの実施形態では、測定される心筋トロポニンは、cTnI、cTnT、hs-cTnI、またはhs-cTnTである。

【0067】

いくつかの実施形態では、本方法は、上昇したNT-proBNPまたはBNPレベルについて対象を試験することを推奨し、次いで上昇した心筋トロポニンレベル及び上昇し

50

た NT-proBNP または BNP レベルが観察された場合にミオシンモジュレーターまたは阻害剤を投与するステップを更に含む。

【0068】

いくつかの実施形態では、本方法は、上昇した E/e' について対象を評価することを推奨し、次いで上昇した心筋トロポニンレベル及び上昇した E/e' が観察された場合にミオシンモジュレーターまたは阻害剤を投与するステップを更に含む。

【0069】

いくつかの実施形態では、上昇した E/e' は、10 を超える。いくつかの実施形態では、上昇した E/e' は、13 を超える。いくつかの実施形態では、上昇した E/e' は、14 を超える。

【0070】

いくつかの実施形態では、本方法は、上昇した NT-proBNP または BNP レベルについて対象を試験することを推奨し、次いで (1) 上昇した NT-proBNP または BNP レベル及び (2) 上昇した E/e' が観察された場合にモジュレーターまたはミオシン阻害剤を投与するステップを更に含む。

【0071】

いくつかの実施形態では、本方法は、上昇した心筋トロポニンレベル（すなわち、cTnI もしくは cTnT）、及び／または上昇した NT-proBNP もしくは BNP レベル、及び／または上昇した E/e' について対象を試験することを推奨し、次いで上昇した心筋トロポニン、上昇した NT-proBNP もしくは BNP レベル、及び／または上昇した E/e' が観察された場合にミオシンモジュレーターまたは阻害剤を投与するステップを更に含む。

【0072】

いくつかの実施形態では、対象の疾患は、ニューヨーク心臓協会（NYHA）分類に従って診断される。いくつかの実施形態では、治療は、治療有効量のミオシンモジュレーターまたは阻害剤の投与前後の対象の NYHA 分類スコアを評価するステップを含み、ミオシンモジュレーターまたは阻害剤の投与後の NYHA スコアの低下は、対象の疾患程度の低減を示す。

【0073】

いくつかの実施形態では、治療は、対象が NYHA 分類の III 度から II 度に、または II 度から I 度に移行するまで、ミオシンモジュレーターまたは阻害剤を投与するステップを含む。いくつかの実施形態では、ミオシン阻害剤は、マバカムテンまたはその薬学的に許容される塩である。

【0074】

いくつかの実施形態では、治療有効量のミオシンモジュレーターまたは阻害剤の投与後の対象の NYHA 分類スコアは、III 度から II 度に、または II 度から I 度に低下する。

【0075】

いくつかの実施形態では、対象の疾患は、カンザスシティ心筋症質問票（KCCQ）スコアに従って診断される。

【0076】

いくつかの実施形態では、治療は、治療有効量のミオシンモジュレーターまたは阻害剤の投与前後の対象の KCCQ スコアを決定するステップを含み、ミオシンモジュレーターまたは阻害剤の投与後の KCCQ スコアの上昇は、対象の疾患程度の低減を示す。

【0077】

いくつかの実施形態では、対象は、治療有効量のミオシンモジュレーターまたは阻害剤の投与前後の運動中最大酸素消費量（ VO_2 ）について評価され、ミオシンモジュレーターまたは阻害剤の投与後の対象における最大酸素消費量の増加は、対象の HCM またはその少なくとも 1 つの症候構成要素もしくは状態の程度の低減を示す。いくつかの実施形態では、対象は、治療有効量のミオシンモジュレーターまたは阻害剤の投与前後の運動中 V

10

20

30

40

50

E / V C O₂ または V E / V C O₂ スロープについて評価される。いくつかの実施形態では、ミオシン阻害剤は、マバカムテンまたはその薬学的に許容される塩である。

【0078】

いくつかの実施形態では、治療有効量のミオシンモジュレーターまたは阻害剤の投与後、対象は、p V O₂ の改善を経験する。いくつかの実施形態では、対象は、N Y H A 分類の改善を経験する。いくつかの実施形態では、対象は、(i) p V O₂ の少なくとも 1 . 5 m L / k g / 分の改善及び 1 度以上の N Y H A 分類の低減、または (i i) N Y H A 分類の悪化を伴わない p V O₂ の少なくとも 3 . 0 m L / k g / 分の改善を経験する。いくつかの実施形態では、対象は、V E / V C O₂ または V E / V C O₂ スロープの改善を経験する。

10

【0079】

いくつかの実施形態では、対象は、主要心血管イベントのリスクの低減を経験する。いくつかの実施形態では、主要心血管イベントは、死亡、疾患の悪化による入院、及び心筋梗塞からなる群から選択される。いくつかの実施形態では、対象は、心筋トロポニン及び / または N T - p r o B N P もしくは B N P のレベル (複数可) の統計学的に有意な低減を経験する。

【0080】

いくつかの実施形態では、患者は、H C M を有すると診断されており、疾患を治療するための外科的介入または経皮的焼灼術に適格である。いくつかの実施形態では、H C M は、閉塞性 H C M である。いくつかの実施形態では、H C M は、非閉塞性 H C M である。

20

【0081】

いくつかの実施形態では、患者は、H F p E F を有すると診断されている。

【0082】

いくつかの実施形態では、治療される対象は、小児、青年、または成人である。いくつかの実施形態では、青年は、12 ~ 17 歳である。いくつかの実施形態では、小児は、5 ~ 11 歳である。

【0083】

いくつかの実施形態では、本開示は、心血管系疾患に起因する症状に罹患している対象の死亡率を低減させる方法を提供し、本方法は、治療有効開始量のミオシンモジュレーターまたは阻害剤を対象に投与して安定した所望の臨床状態を達成することと、続いてミオシンモジュレーターまたは阻害剤の減薬レジメンを投与して、所望の臨床状態を維持または改善することと、を含む。

30

【0084】

いくつかの実施形態では、心血管系疾患に起因する症状は、息切れ、めまい、胸痛、失神、疲労、または日常生活活動の制限である。いくつかの実施形態では、日常生活活動の制限は、身の回りの手入れ、動作、または食事に対する制限からなる群から選択される。いくつかの実施形態では、心血管系疾患は、o H C M、n H C M、H F p E F、L V H、または狭心症からなる群から選択される。いくつかの実施形態では、ミオシン阻害剤は、マバカムテンまたはその薬学的に許容される塩である。

【0085】

いくつかの実施形態では、主要心血管イベントは、死亡、疾患の悪化による入院、及び心筋梗塞からなる群から選択される。

40

【0086】

いくつかの実施形態では、減量した 1 日投薬レジメンは、対象のマバカムテンの血漿中レベルを維持するために必要とされるマバカムテンの量の約 3 分の 1、4 分の 1、または 5 分の 1 である。いくつかの実施形態では、マバカムテンの血漿中レベルは、200 ~ 750 n g / m L である。

【0087】

いくつかの実施形態では、減薬レジメンは、1 日あたり 5 m g 未満、1 日あたり 4 m g 以下、1 日あたり 3 m g 以下、1 日あたり 2 m g 以下、または 1 日あたり 1 m g 以下であ

50

る。いくつかの実施形態では、マバカムテンの治療有効開始量は、約 5 mg ～ 約 15 mg であり、減薬レジメンは、1 日あたり 5 mg 未満の mg / 日のマバカムテンである。

【0088】

いくつかの実施形態では、減薬レジメンは、対象に長期にわたり投与される。

【0089】

いくつかの実施形態では、本開示は、中隔縮小療法（SRT）後に対象を治療する方法であって、中隔縮小療法後に安定した所望の臨床状態を維持するためにミオシンモジュレーターまたは阻害剤の減薬レジメンを対象に投与することを含む、方法を提供する。いくつかの実施形態では、ミオシン阻害剤は、マバカムテンまたはその薬学的に許容される塩である。

10

【0090】

いくつかの実施形態では、減薬レジメンは、50 ～ 350 ng / mL の血漿中濃度を達成するためのマバカムテンの 1 日量、または 1 日あたり 5 mg 未満、1 日あたり 4 mg 以下、1 日あたり 3 mg 以下、1 日あたり 2.5 mg 以下、もしくは 1 日あたり 1 mg 以下である。

【0091】

いくつかの実施形態では、本開示は、HCM または LVH を発症するリスクのある対象において HCM または LVH を予防する方法であって、ミオシンモジュレーターまたは阻害剤を、リスクのある、それを必要とする対象に投与するステップを含む方法を提供し、対象は、上昇した心筋トロポニンレベルを有する。いくつかの実施形態では、リスクのある対象は、上昇した pro-BNP レベルを更に有する。いくつかの実施形態では、ミオシン阻害剤は、マバカムテンまたはその薬学的に許容される塩である。

20

【0092】

いくつかの実施形態では、本開示は、HCM または LVH を発症するリスクのある対象において HCM または LVH を予防する方法であって、HCM または LVH の発症を完全にまたは部分的に予防するために、低用量のミオシンモジュレーターまたは阻害剤を、それを必要とする対象に投与するステップを含む、方法を提供する。いくつかの実施形態では、ミオシンモジュレーターまたは阻害剤は、長期にわたり投与される。いくつかの実施形態では、ミオシン阻害剤は、マバカムテンまたはその薬学的に許容される塩である。いくつかの実施形態では、治療される対象は、小児、青年、または成人である。いくつかの実施形態では、対象は、息切れ、めまい、胸痛、失神、疲労、及び日常生活活動の制限を含む、HCM または LVH の症状を有する。

30

【0093】

いくつかの実施形態では、日常生活活動の制限は、身の回りの手入れ、動作、または食事に対する制限からなる群から選択される。いくつかの実施形態では、低用量のミオシンモジュレーターまたは阻害剤は、そのようなミオシン阻害剤が HCM 患者の LVOT 勾配を低減させるのに必要な量の 3 分の 1 ～ 5 分の 1 の量である。いくつかの実施形態では、ミオシン阻害剤は、マバカムテンまたはその薬学的に許容される塩である。

【0094】

いくつかの実施形態では、低用量のマバカムテンは、1 日あたり 5 mg 未満であるか、またはマバカムテンの血漿中濃度を 50 ～ 350 ng / mL に維持するための量である。いくつかの実施形態では、低用量のマバカムテンは、1 日あたり 1 mg、2 mg、2.5 mg、または 3 mg である。いくつかの実施形態では、ミオシンモジュレーターまたは阻害剤の投薬レジメンは、HCM または LVH 発症の初期段階で対象に投与される。

40

【0095】

いくつかの実施形態では、本開示は、ミオシンモジュレーターまたは阻害剤を含む治療後の心拍出量の低減に関連する対象における有害事象を低減させる方法であって、治療量のベータアドレナリン作動性アゴニストを対象に投与するステップを含む、方法を提供する。いくつかの実施形態では、ミオシン阻害剤は、マバカムテンまたはその薬学的に許容される塩である。

50

【0096】

いくつかの実施形態では、ベータアドレナリン作動性アゴニストは、ドブタミンまたはレボシメンタンである。いくつかの実施形態では、治療用量のベータアドレナリン作動性アゴニストは、約 $5\mu\text{g}/\text{kg}/\text{分}$ ～約 $10\mu\text{g}/\text{kg}/\text{分}$ のドブタミン注入である。いくつかの実施形態では、治療用量のベータアドレナリン作動性アゴニストは、約30分の期間にわたる約 $0.2\sim 0.4\mu\text{mol}/\text{kg}$ のレボシメンタンの注入である。

【0097】

いくつかの実施形態では、本方法は、静脈内容量補充 (intravenous volume supplementation) 及び／または動脈血管収縮剤を対象に投与する追加のステップを更に含む。いくつかの実施形態では、動脈血管収縮剤は、アドレナリン作動性アゴニストである。

10

【0098】

いくつかの実施形態では、本方法は、対象のマバカムテンの血漿中濃度をモニタリングし、測定された血漿中濃度に基づいて対象がマバカムテンの治療用量を超える量を投薬されたと判定することを更に含む。いくつかの実施形態では、本方法は、LVEFをモニタリング及び／またはNT-proBNPをモニタリングし、測定されたLVEF及び／またはNT-proBNPに基づいて、対象がマバカムテンの治療用量を超える量を投薬された（または投薬された可能性がある）と判定することを更に含む。いくつかの実施形態では、マバカムテンの治療用量を超える量は、対象において約 $1000\text{ng}/\text{mL}$ を超えるマバカムテンの血漿中濃度を生じさせるマバカムテンの用量である。

20

【0099】

いくつかの実施形態では、本開示は、oHCM及び15mm超の心室中隔 (IVS) 壁厚を有する対象の死亡率を低減させる方法であって、心室中隔 (IVS) 壁厚を15mm以下に低減させ、かつIVS壁厚を15mm以下で維持するために、治療有効量のマバカムテンを対象に投与することを含む、方法を提供する。

【0100】

いくつかの実施形態では、本開示は、oHCM及び15mm超の心室中隔 (IVS) 壁厚を有する対象の死亡率を低減させる方法であって、心室中隔 (IVS) 壁厚を15mm以下に低減させ、かつIVS壁厚を15mm以下で維持するために、治療有効量のマバカムテンを対象に投与することを含む、方法を提供する。

30

【0101】

いくつかの実施形態では、本開示は、oHCMを治療する方法であって、oHCMに罹患しており、かつ15mm以上の心室中隔 (IVS) 壁厚を有する対象に、対象のIVS壁厚が15mm以下に低減するまで $2\sim 15\text{mg QD}$ のマバカムテンを投与するステップを含む、方法を提供する。

【0102】

いくつかの実施形態では、本開示は、28週間超、または48週間超、マバカムテンで対象を治療するための方法（すなわち、長期の投薬を含み得る）を提供する。

【0103】

いくつかの実施形態では、本開示は、対象の疾患を治療するための方法であって、治療有効量のミオシンモジュレーターまたは阻害剤を、それを必要とする対象に投与することを含む方法を提供し、対象は、心筋トロポニン高値及び／または上昇した E/e' を有し、心筋トロポニンは、心筋トロポニンI (cTnI) または心筋トロポニンT (cTnT) である。いくつかの実施形態では、対象は、上昇したNT-proBNPまたはBNPレベルを更に有する。いくつかの実施形態では、対象は、上昇した E/e' を更に有する。

40

【0104】

いくつかの実施形態では、対象は、正常なまたは過収縮性の左室駆出率 (LVEF) を有する。いくつかの実施形態では、正常LVEFは、 $52\sim 74\%$ の間、またはいくつかの実施形態では、 $50\sim 74\%$ の間である。

【0105】

50

いくつかの実施形態では、対象は、拡張機能障害、左室肥大（LVH）、悪性LVH、狭心症、虚血、肥大型心筋症（HCM）、拘束型心筋症（RCM）、または駆出率の保たれた心不全（HFpEF）に罹患している。

【0106】

いくつかの実施形態では、対象は、弁性大動脈弁狭窄症、LV収縮機能障害と拡張機能障害の混合型、特発性RV肥大、慢性腎疾患、大動脈弁閉鎖不全症、ファロー四徴症、僧帽弁狭窄症、または急性冠症候群に罹患している。

【0107】

いくつかの実施形態では、ミオシンモジュレーターは、ミオシン阻害剤である。更なる実施形態では、ミオシン阻害剤は、マバカムテンまたはその薬学的に許容される塩である。

10

【0108】

いくつかの実施形態では、対象は、主要心血管イベントのリスクの低減を経験し、主要心血管イベントは、死亡、疾患の悪化による入院、及び心筋梗塞からなる群から選択される。

【0109】

いくつかの実施形態では、対象は、心筋トロポニン及び／またはNT-proBNPもしくはBNPのレベル（複数可）の統計学的に有意な低減を経験する。

【0110】

いくつかの実施形態では、本開示は、対象の疾患を治療するための方法であって、治療有効量のミオシンモジュレーターまたは阻害剤を、それを必要とする対象に投与することを含む方法を提供し、対象は、oHCM、nHCM、HFpEF、拡張機能障害、左室肥大（LVH）、悪性LVH、虚血、または狭心症を含む疾患に罹患しており、本方法は、上昇した心筋トロポニンレベル及び／または上昇したE/e'について対象を試験することを推奨するステップ；ならびに対象が上昇した心筋トロポニンレベル及び／または上昇したE/e'を有する場合に治療有効量のミオシンモジュレーターまたは阻害剤を対象に投与するステップを含む。

20

【0111】

いくつかの実施形態では、測定される心筋トロポニンは、cTnIまたはcTnTである。いくつかの実施形態では、本方法は、上昇したE/e'について対象を試験することを推奨し、次いで上昇した心筋トロポニンレベル及び上昇したE/e'が観察された場合にミオシンモジュレーターまたは阻害剤を投与するステップを更に含む。

30

【0112】

いくつかの実施形態では、本方法は、上昇したNT-proBNPまたはBNPについて対象を評価することを推奨し、次いで上昇した心筋トロポニンレベル、上昇したNT-proBNPまたはBNPレベル、及び上昇したE/e'が観察された場合にミオシンモジュレーターまたは阻害剤を投与するステップを更に含む。

【0113】

いくつかの実施形態では、本方法は、治療有効量のミオシンモジュレーターまたは阻害剤の投与前後の運動中の対象における最大酸素消費量 pVO_2 及び／または $VE/VC O_2$ もしくは $VE/VC O_2$ スロープを評価することを更に含む。いくつかの実施形態では、対象の最大酸素消費量（ pVO_2 ）が増加する。いくつかの実施形態では、対象の $VE/VC O_2$ または $VE/VC O_2$ スロープが改善する。いくつかの実施形態では、疾患は、HFpEF、閉塞性HCM、非閉塞性HCMである。

40

【0114】

いくつかの実施形態では、対象は、主要心血管イベントのリスクの低減を経験し、例えば、主要心血管イベントは、死亡、疾患の悪化による入院、及び心筋梗塞からなる群から選択される。いくつかの実施形態では、対象は、心筋トロポニン及び／またはNT-proBNPもしくはBNPのレベル（複数可）の統計学的に有意な低減を経験する。

【0115】

50

いくつかの実施形態では、本開示は、治療有効量のみオシンモジュレーターまたは阻害剤の投与後に、対象が、 pVO_2 の改善と、任意選択でNYHA分類の改善、例えば、(i) pVO_2 の少なくとも 1.5 mL/kg/分 の改善及び1度以上のNYHA分類の低減、または(ii) NYHA分類の悪化を伴わない pVO_2 の少なくとも 3.0 mL/kg/分 の改善を経験することを提供する。

【0116】

いくつかの実施形態では、本開示は、マバカムテンまたはその薬学的に許容される塩をHFpEFに罹患している対象に投与する方法であって、対象の第1のNT-proBNPまたはBNPレベルを測定すること；第1の治療期間中に、マバカムテンまたはその薬学的に許容される塩の第1の用量を対象に投与すること；対象の第2のNT-proBNPまたはBNPレベルを測定すること；第2のNT-proBNPまたはBNPレベルが第1のNT-proBNPまたはBNPレベルより少なくとも15～75%低くない場合、第2の治療期間中に、マバカムテンまたはその薬学的に許容される塩の第1の用量を超える第2の用量を投与すること；及び第2のNT-proBNPまたはBNPレベルが第1のNT-proBNPまたはBNPレベルより少なくとも15～75%低い場合、第2の治療期間中に、マバカムテンまたはその薬学的に許容される塩の第1の用量を投与すること、を含む方法を提供する。

【0117】

いくつかの実施形態では、本方法は、第2のNT-proBNPもしくはBNPレベルが第1のNT-proBNPもしくはBNPレベルより少なくとも40～60%低くない場合、第2の治療期間中に、マバカムテンもしくはその薬学的に許容される塩の第1の用量を超える第2の用量を投与すること；及び第2のNT-proBNPもしくはBNPレベルが第1のNT-proBNPもしくはBNPレベルより少なくとも40～60%低い場合、第2の治療期間中に、マバカムテンもしくはその薬学的に許容される塩の第1の用量を投与すること；または

第2のNT-proBNPもしくはBNPレベルが第1のNT-proBNPもしくはBNPレベルより少なくとも50%低くない場合、第2の治療期間中に、マバカムテンもしくはその薬学的に許容される塩の第1の用量を超える第2の用量を投与すること；及び第2のNT-proBNPもしくはBNPレベルが第1のNT-proBNPもしくはBNPレベルより少なくとも50%低い場合、第2の治療期間中に、マバカムテンもしくはその薬学的に許容される塩の第1の用量を投与すること、を更に含む。いくつかの実施形態では、第1のNT-proBNPまたはBNPレベルは、上昇したレベルである。

【0118】

いくつかの実施形態では、本方法は、対象の第1のLVEFを測定すること、及び第1のLVEF後かつ第1の治療期間の開始後に対象の第2のLVEFを測定することを更に含む。いくつかの実施形態では、本方法は、第1の治療期間の終了時、終了後、または終了前の4週間以内に第2のLVEFを測定することを更に含む。

【0119】

いくつかの実施形態では、第2のNT-proBNPまたはBNPレベルが第1のNT-proBNPまたはBNPレベルより少なくとも15～75%低くなく、かつ第2のLVEFが第1のLVEFよりも少なくとも10～20%低くない場合、第2の治療期間中に、マバカムテンまたはその薬学的に許容される塩の第1の用量を超える第2の用量を投与し；第2のNT-proBNPもしくはBNPレベルが第1のNT-proBNPもしくはBNPレベルより少なくとも15～75%低い場合、または第2のLVEFが第2のLVEFよりも少なくとも10～20%低い場合、第2の治療期間中に、マバカムテンまたはその薬学的に許容される塩の第1の用量を投与するか；あるいは

第2のNT-proBNPまたはBNPレベルが第1のNT-proBNPまたはBNPレベルより少なくとも40～60%低くなく、かつ第2のLVEFが第1のLVEFよりも少なくとも10～20%低くない場合、第2の治療期間中に、マバカムテンまたはその薬学的に許容される塩の第1の用量を超える第2の用量を投与し；第2のNT-pro

10

20

30

40

50

BNPもしくはBNPレベルが第1のNT-proBNPもしくはBNPレベルより少なくとも40～60%低い場合、または第2のLVEFが第2のLVEFよりも少なくとも10～20%低い場合、第2の治療期間中に、マバカムテンまたはその薬学的に許容される塩の第1の用量を投与するか；あるいは

第2のNT-proBNPまたはBNPレベルが第1のNT-proBNPまたはBNPレベルより少なくとも50%低くなく、かつ第2のLVEFが第1のLVEFよりも少なくとも15%低くない場合、第2の治療期間中に、マバカムテンまたはその薬学的に許容される塩の第1の用量を超える第2の用量を投与し；第2のNT-proBNPもしくはBNPレベルが第1のNT-proBNPもしくはBNPレベルより少なくとも50%低い場合、または第2のLVEFが第2のLVEFよりも少なくとも15%低い場合、第2の治療期間中に、マバカムテンまたはその薬学的に許容される塩の第1の用量を投与する。

10

【0120】

いくつかの実施形態では、第1のNT-proBNPまたはBNPレベルは、第1の治療期間前に測定される。いくつかの実施形態では、第1のNT-proBNPまたはBNPレベルは、第1の治療期間の直前、または2週間以内前に測定される。いくつかの実施形態では、第2のNT-proBNPまたはBNPレベルは、第1の治療期間中に測定される。いくつかの実施形態では、第2のNT-proBNPまたはBNPレベルは、第1の治療期間の終了時、または終了の4週間以内に測定される。

20

【0121】

いくつかの実施形態では、本開示は、マバカムテンまたはその薬学的に許容される塩を、HFpEFに罹患している対象に投与する方法であって、

対象の第1の心筋トロポニンレベルを測定すること；

第1の治療期間中に、マバカムテンまたはその薬学的に許容される塩の第1の用量を対象に投与すること；

対象の第2の心筋トロポニンレベルを測定すること；

第2の心筋トロポニンレベルが第1の心筋トロポニンレベルより少なくとも10～50%低くない場合、第2の治療期間中に、マバカムテンまたはその薬学的に許容される塩の第1の用量を超える第2の用量を投与すること；及び

第2の心筋トロポニンレベルが第1の心筋トロポニンレベルより少なくとも10～50%低い場合、第2の治療期間中に、マバカムテンまたはその薬学的に許容される塩の第1の用量を投与すること、を含む方法を提供する。

30

【0122】

いくつかの実施形態では、本方法は、

第2の心筋トロポニンレベルが第1の心筋トロポニンレベルより少なくとも20～40%低くない場合、第2の治療期間中に、マバカムテンまたはその薬学的に許容される塩の第1の用量を超える第2の用量を投与すること；及び

第2の心筋トロポニンレベルが第1の心筋トロポニンレベルより少なくとも20～40%低い場合、第2の治療期間中に、マバカムテンまたはその薬学的に許容される塩の第1の用量を投与すること、を更に含む。

40

【0123】

いくつかの実施形態では、本方法は、

第2の心筋トロポニンレベルが第1の心筋トロポニンレベルより少なくとも30%低くない場合、第2の治療期間中に、マバカムテンまたはその薬学的に許容される塩の第1の用量を超える第2の用量を投与すること；及び

第2の心筋トロポニンレベルが第1の心筋トロポニンレベルより少なくとも30%低い場合、第2の治療期間中に、マバカムテンまたはその薬学的に許容される塩の第1の用量を投与すること、を更に含む。

【0124】

いくつかの実施形態では、本方法は、対象の第1のLVEFを測定すること、及び第1

50

の L V E F 後かつ第 1 の治療期間の開始後に対象の第 2 の L V E F を測定することを更に含む。いくつかの実施形態では、本方法は、第 1 の治療期間の終了時、終了後、または終了前の 2 週間以内に第 2 の L V E F を測定することを更に含む。

【 0 1 2 5 】

いくつかの実施形態では、第 2 の心筋トロポニンレベルが第 1 の心筋トロポニンレベルより少なくとも 1 0 ～ 5 0 % 低くなく、かつ第 2 の L V E F が第 1 の L V E F よりも少なくとも 1 0 ～ 2 0 % 低くない場合、第 2 の治療期間中に、マバカムテンもしくはその薬学的に許容される塩の第 1 の用量を超える第 2 の用量を投与し；第 2 の心筋トロポニンレベルが第 1 の心筋トロポニンレベルより少なくとも 1 0 ～ 5 0 % 低い場合、または第 2 の L V E F が第 2 の L V E F よりも少なくとも 1 0 ～ 2 0 % 低い場合、第 2 の治療期間中に、マバカムテンもしくはその薬学的に許容される塩の第 1 の用量を投与するか、または

10

第 2 の心筋トロポニンレベルが第 1 の心筋トロポニンレベルより少なくとも 2 0 ～ 4 0 % 低くなく、かつ第 2 の L V E F が第 1 の L V E F よりも少なくとも 1 0 ～ 2 0 % 低くない場合、第 2 の治療期間中に、マバカムテンもしくはその薬学的に許容される塩の第 1 の用量を超える第 2 の用量を投与し；第 2 の心筋トロポニンレベルが第 1 の心筋トロポニンレベルより少なくとも 2 0 ～ 4 0 % 低い場合、または第 2 の L V E F が第 2 の L V E F よりも少なくとも 1 0 ～ 2 0 % 低い場合、第 2 の治療期間中に、マバカムテンもしくはその薬学的に許容される塩の第 1 の用量を投与するか、または

第 2 の心筋トロポニンレベルが第 1 の心筋トロポニンレベルより少なくとも 3 0 % 低くなく、かつ第 2 の L V E F が第 1 の L V E F よりも少なくとも 1 5 % 低くない場合、第 2 の治療期間中に、マバカムテンもしくはその薬学的に許容される塩の第 1 の用量を超える第 2 の用量を投与し；第 2 の心筋トロポニンレベルが第 1 の心筋トロポニンレベルより少なくとも 3 0 % 低い場合、または第 2 の L V E F が第 2 の L V E F よりも少なくとも 1 5 % 低い場合、第 2 の治療期間中に、マバカムテンもしくはその薬学的に許容される塩の第 1 の用量を投与する。

20

【 0 1 2 6 】

いくつかの実施形態では、本方法は、対象の第 1 の N T - p r o B N P または B N P レベルを測定すること、及び第 1 の N T - p r o B N P または B N P レベル後かつ第 1 の治療期間の開始後に対象の第 2 の N T - p r o B N P または B N P レベルを測定することを更に含む。いくつかの実施形態では、第 1 の治療期間の終了時、終了後、または終了前の 4 週間以内に第 2 の N T - p r o B N P または B N P レベルを測定する。

30

【 0 1 2 7 】

いくつかの実施形態では、本方法は、第 2 の心筋トロポニンレベルが第 1 の心筋トロポニンレベルより少なくとも 1 0 ～ 5 0 % 低くなく、かつ第 2 の N T - p r o B N P または B N P レベルが第 1 の N T - p r o B N P または B N P レベルより 2 0 ～ 6 0 % を超えて高くない場合、第 2 の治療期間中に、マバカムテンまたはその薬学的に許容される塩の第 1 の用量を超える第 2 の用量を投与すること；及び第 2 の心筋トロポニンレベルが第 1 の心筋トロポニンレベルより少なくとも 1 0 ～ 5 0 % 低いか、または第 2 の N T - p r o B N P もしくは B N P レベルが第 1 の N T - p r o B N P もしくは B N P レベルより 2 0 ～ 6 0 % を超えて高い場合、第 2 の治療期間中に、マバカムテンまたはその薬学的に許容される塩の第 1 の用量を投与すること、あるいは

40

第 2 の心筋トロポニンレベルが第 1 の心筋トロポニンレベルより少なくとも 2 0 ～ 4 0 % 低くなく、かつ第 2 の N T - p r o B N P または B N P レベルが第 1 の N T - p r o B N P または B N P レベルより 4 0 ～ 5 5 % を超えて高くない場合、第 2 の治療期間中に、マバカムテンまたはその薬学的に許容される塩の第 1 の用量を超える第 2 の用量を投与すること；及び第 2 の心筋トロポニンレベルが第 1 の心筋トロポニンレベルより少なくとも 2 0 ～ 4 0 % 低いか、または第 2 の N T - p r o B N P もしくは B N P レベルが第 1 の N T - p r o B N P もしくは B N P レベルより 4 0 ～ 5 5 % を超えて高い場合、第 2 の治療期間中に、マバカムテンまたはその薬学的に許容される塩の第 1 の用量を投与すること、あるいは

50

第2の心筋トロポニンレベルが第1の心筋トロポニンレベルより少なくとも30%低くなく、かつ第2のNT-proBNPまたはBNPレベルが第1のNT-proBNPまたはBNPレベルより50%を超えて高くない場合、第2の治療期間中に、マバカムテンまたはその薬学的に許容される塩の第1の用量を超える第2の用量を投与すること；及び第2の心筋トロポニンレベルが第1の心筋トロポニンレベルより少なくとも30%低い、または第2のNT-proBNPもしくはBNPレベルが第1のNT-proBNPもしくはBNPレベルより50%を超えて高い場合、第2の治療期間中に、マバカムテンまたはその薬学的に許容される塩の第1の用量を投与すること、を更に含む。

【0128】

いくつかの実施形態では、第1の心筋トロポニンレベルは、第1の治療期間前に測定される。いくつかの実施形態では、第1の心筋トロポニンレベルは、第1の治療期間の直前、または2週間以内前に測定される。いくつかの実施形態では、第2の心筋トロポニンレベルは、第1の治療期間中に測定される。いくつかの実施形態では、第2の心筋トロポニンレベルは、第1の治療期間の終了時、または終了の4週間以内に測定される。

【0129】

いくつかの実施形態では、第1の用量は、約1mg～約5mgである。いくつかの実施形態では、第1の用量は、約2.5mgである。いくつかの実施形態では、第2の用量は、約2.5mg～約10mgである。いくつかの実施形態では、第2の用量は、約5mgである。いくつかの実施形態では、第2の用量は、第1の用量の約1.5倍～約3倍である。いくつかの実施形態では、第2の用量は、第1の用量の約2倍である。

【0130】

いくつかの実施形態では、第1の用量は、第1の治療期間中に毎日投与される。いくつかの実施形態では、第1の治療期間は、少なくとも2週間、少なくとも4週間、少なくとも6週間、少なくとも8週間、少なくとも10週間、少なくとも12週間、4～20週間、10～16週間、または約14週間である。いくつかの実施形態では、第2の用量は、第2の治療期間中に毎日投与される。いくつかの実施形態では、第2の治療期間は、少なくとも2週間、少なくとも4週間、少なくとも6週間、少なくとも8週間、少なくとも10週間、または少なくとも12週間である。

【0131】

いくつかの実施形態では、対象は、以下のうちの1つ以上によって示される、心不全の以前の客観的エビデンスを有する：

肺うっ血のX線検査によるエビデンスを伴う心不全による過去の入院；

安静時または運動時の左室拡張末期圧または肺毛細血管楔入圧の上昇；

NT-proBNPまたはBNP高値；及び

ループ利尿薬による長期的治療を伴う、内側E/e'比 ≥ 15 または左房拡大の心エコーによるエビデンス。

【0132】

いくつかの実施形態では、心筋トロポニンは、心筋トロポニンI (cTnI) または心筋トロポニンT (cTnT)、高感度cTnI (hs-cTnI) である。いくつかの実施形態では、上昇したトロポニンレベルは、正常上限 (ULN) を上回る。いくつかの実施形態では、cTnTのULNは、約0.014ng/mLである。いくつかの実施形態では、cTnIのULNは、約47pg/mLである。

【0133】

いくつかの実施形態では、上昇したE/e'は、10を超える。いくつかの実施形態では、E/e'は、平均E/e'である。いくつかの実施形態では、上昇したE/e'は、13を超える。いくつかの実施形態では、上昇したE/e'は、14を超える。

【0134】

いくつかの実施形態では、上昇したBNPは、35pg/mLを超える。いくつかの実施形態では、上昇したNT-proBNPは、125pg/mLを超える。いくつかの実施形態では、上昇したNT-proBNPは、250pg/mLを超える。いくつかの実

10

20

30

40

50

施形態では、上昇したNT-proBNPは、300 pg/mLを超える。いくつかの実施形態では、上昇したT-proBNPは、450 pg/mLを超える。いくつかの実施形態では、対象は、NT-proBNPが125 pg/mLを超えている74歳以下である。いくつかの実施形態では、対象は、NT-proBNPが125 pg/mLを超えている75歳以上である。

【0135】

いくつかの実施形態では、対象は、拡張機能障害、充満圧上昇、左室充満圧上昇、左房拡大、維持された収縮機能、または収縮期の過収縮性に罹患している。

【0136】

いくつかの実施形態では、対象は、左室肥大(LVH)、悪性LVH、狭心症、虚血、肥大型心筋症(HCM)、または拘束型心筋症(RCM)に罹患している。

10

【0137】

いくつかの実施形態では、対象は、駆出率の保たれた心不全(HFpEF)に罹患している。

【0138】

いくつかの実施形態では、対象は、息切れ、疲労、動悸(心房細動)、胸痛及び不快感、めまい、失神、動悸、日常生活活動の制限、または浮腫に罹患している。

【0139】

いくつかの実施形態では、対象は、心筋拡張機能障害、LV充満圧上昇、左室壁肥大、左房拡大、正常収縮性もしくは過収縮性、心筋傷害及び線維症、または異常な心筋エネルギー特性に罹患している。

20

【0140】

いくつかの実施形態では、対象は、運動耐容能の低減、疲労、倦怠感、運動後の回復時間の増加、足首腫脹に罹患している。

【0141】

いくつかの実施形態では、対象は、正常なまたは過収縮性の左室駆出率(LVEF)を有する。いくつかの実施形態では、正常LVEFは、50~74%または52~74%の間である。

【0142】

いくつかの実施形態では、ミオシン阻害剤は、マバカムテンまたはその薬学的に許容される塩である。

30

【0143】

いくつかの実施形態では、対象は、主要心血管イベントのリスクの低減を経験し、例えば、主要心血管イベントは、死亡、疾患の悪化による入院、及び心筋梗塞からなる群から選択される。

【0144】

いくつかの実施形態では、本開示は、対象の疾患を治療するための方法であって、治療有効量のミオシン阻害剤を、それを必要とする対象に投与することを含む方法を提供し、対象は、52超のLVEF、ならびに心筋トロポニン高値、上昇したNT-proBNPまたはBNP、及び上昇したE/e'のうちの1つ以上を有する。

40

【0145】

いくつかの実施形態では、対象は、収縮機能を維持しているか、または正常収縮性もしくは収縮期の過収縮性を有している。いくつかの実施形態では、ミオシンモジュレーターまたは阻害剤で疾患を治療することにより、対象は長軸方向グローバルストレインの低減を経験する。いくつかの実施形態では、対象は、拡張機能障害を有する。

【0146】

いくつかの実施形態では、ミオシンモジュレーターまたは阻害剤で疾患を治療することにより、対象は左室充満圧の低減を経験する。いくつかの実施形態では、その低減は、平均E/e'の改善により特徴付けられる。いくつかの実施形態では、対象は、左室肥大または左房サイズの拡大を有する。いくつかの実施形態では、対象は、軽度左室肥大を有す

50

る。

【0147】

いくつかの実施形態では、ミオシンモジュレーターまたは阻害剤で疾患を治療することにより、対象は、左室重量、左室壁厚、心室中隔厚、または左室中隔厚の低減を経験する。いくつかの実施形態では、ミオシン阻害剤は、マバカムテンまたはその薬学的に許容される塩である。いくつかの実施形態では、治療有効量は、約2.5mg～約15mgである。いくつかの実施形態では、治療有効量は、1日あたり約2.5mg～約5mgである。いくつかの実施形態では、治療有効量は、1日あたり約5mg～約7.5mgである。いくつかの実施形態では、治療有効量は、1日あたり約7.5mg～約15mgである。

【0148】

いくつかの実施形態では、対象は、50%超のLVEF、ならびに心筋トロポニン高値、上昇したNT-proBNPまたはBNP、及び上昇したE/e'のうちの1つ以上を有し、ここで、心筋トロポニンは、心筋トロポニンT(cTnT)及び/または心筋cTnI及び/または高感度cTnI(hs-cTnI)であり、上昇したE/e'は10超もしくは13超であるか、またはE/e'は平均E/e'であり、BNPは35pg/mL超であり、NT-proBNPは125pg/mL超であるか、またはNT-proBNPは200もしくは300pg/mL超である。

【0149】

いくつかの実施形態では、本開示は、心エコー図(ECHO)、磁気共鳴イメージング(MRI)、コンピュータ断層撮影(CT)スキャン、または心臓カテーテルによって心疾患を測定するための方法を提供する。

【0150】

また、本明細書に開示されるのは、ミオシンモジュレーターを対象に投与することを含む、oHCMに罹患している対象を治療する方法であり、対象は、中隔縮小療法(SRT)に適格である。

【0151】

いくつかの実施形態では、治療は、治療有効量のミオシンモジュレーターを対象に投与することを含む。

【0152】

いくつかの実施形態では、治療は、対象がSRTを受ける可能性を減らす。いくつかの実施形態では、治療は、対象がSRTを受ける短期的な可能性を減らす。いくつかの実施形態では、治療は、対象がSRTを受ける必要性をなくす。

【0153】

いくつかの実施形態では、治療は、心室中隔(IVS)壁厚を低減させる。いくつかの実施形態では、治療は、IVS壁厚を少なくとも1mm、少なくとも2mm、少なくとも3mm、少なくとも4mm、または少なくとも5mm低減させる。いくつかの実施形態では、治療は、心室中隔(IVS)壁厚を治療を受ける前のIVS厚と比較して低減させる。いくつかの実施形態では、ミオシンモジュレーターの投与前に、対象は、13mm以上の心室中隔(IVS)壁厚を有しており、かつHCMの家族歴を有する。いくつかの実施形態では、ミオシンモジュレーターの投与前に、対象は、15mm以上の心室中隔(IVS)壁厚を有していた。

【0154】

いくつかの実施形態では、対象は、治療前に重度の呼吸困難または胸痛を有する。

【0155】

いくつかの実施形態では、対象は、治療前にNYHA I-II度もしくはIV度、または労作時症状を伴うNYHA I-II度と診断されている。いくつかの実施形態では、労作時症状は、労作誘発性失神または失神前状態である。

【0156】

いくつかの実施形態では、対象は、治療前に、中隔肥大を伴う安静時または誘発による

10

20

30

40

50

50 mmHg 以上の動的 L V O T 勾配を有する。いくつかの実施形態では、誘発は、バルサルバ手技または運動中に決定される。

【0157】

いくつかの実施形態では、対象は、治療前に 60 % 以上の L V E F を有する。

【0158】

いくつかの実施形態では、治療は、N Y H A 分類を改善させる。いくつかの実施形態では、N Y H A I I I 度から I I 度、または N Y H A I I 度から I 度である。いくつかの実施形態では、治療は、K C C Q を改善させる。

【0159】

いくつかの実施形態では、ミオシンモジュレーターは、ミオシン阻害剤である。

10

【0160】

いくつかの実施形態では、ミオシン阻害剤は、マバカムテンまたはその薬学的に許容される塩である。

【0161】

いくつかの実施形態では、治療有効量のマバカムテンまたはその薬学的に許容される塩は、約 2.5 mg ~ 約 15 mg である。いくつかの実施形態では、治療有効量は、1 日あたり約 5 mg ~ 約 7.5 mg、または 1 日あたり約 7.5 mg ~ 約 15 mg である。いくつかの実施形態では、治療有効量は、1 日あたり約 5 mg である。いくつかの実施形態では、治療有効量は、16 週間以上にわたり 1 日 1 回投与される。いくつかの実施形態では、治療有効量は、32 週間以上にわたり 1 日 1 回投与される。いくつかの実施形態では、治療有効量は、96 週間以上にわたり 1 日 1 回投与される。いくつかの実施形態では、治療有効量のマバカムテンまたはその薬学的に許容される塩は、16 週間以上にわたり 1 日あたり 5 mg である。

20

【0162】

いくつかの実施形態では、対象は、任意選択で、4 週目、8 週目、12 週目、または 16 週目に用量調整について評価される。いくつかの実施形態では、治療有効量のマバカムテンまたはその薬学的に許容される塩は、32 週間以上にわたり 1 日あたり 5 mg である。いくつかの実施形態では、対象は、任意選択で、4 週目、8 週目、12 週目、または 16 週目、20 週目、24 週目、28 週目、または 32 週目に用量調整について評価される。

30

【0163】

いくつかの実施形態では、治療有効量のマバカムテンまたはその薬学的に許容される塩は、96 週間以上にわたり 1 日あたり 5 mg である。いくつかの実施形態では、対象は、任意選択で、4 週目、8 週目、12 週目、または 16 週目、20 週目、24 週目、28 週目、または 32 週目、44 週目、56 週目、68 週目、80 週目、92 週目、104 週目、116 週目、または 128 週目に用量調整について評価される。

【0164】

いくつかの実施形態では、各用量調整は、用量を 1 日あたり 2.5 mg または 1 mg に低減させることを含む。いくつかの実施形態では、各用量調整は、用量を 1 日あたり 7.5 mg または 15 mg に増加させることを含む。

40

【0165】

いくつかの実施形態では、用量調整の評価は、バイタルサイン、体重、N Y H A 機能分類、有害事象、併用薬、身体検査、K C C Q、安静時バルサルバ、経胸壁心エコー、経胸壁心エコー図、運動後、加速度計、ホルターモニターの適用、シングル 12 誘導 E C G、P K 試料、血液化学及び凝固、心臓バイオマーカー、または探索的バイオマーカーのうちのいずれか 1 つ以上の評価を含む。

【0166】

いくつかの実施形態では、評価は、1 つ以上の心臓バイオマーカーの評価を含む。いくつかの実施形態では、1 つ以上の心臓バイオマーカーは、N T - p r o B N P または B N P を含む。いくつかの実施形態では、1 つ以上の心臓バイオマーカーは、心筋トロポニン

50

を含む。いくつかの実施形態では、心筋トロポニン₁は、心筋トロポニン₁（cTnI）または高感度cTnI（hs-cTnI）である。いくつかの実施形態では、心筋トロポニン₂は、心筋トロポニン₂（cTnT）または高感度cTnT（hs-cTnT）である。

【0167】

いくつかの実施形態では、バイタルサインは、体温、心拍数（HR）、呼吸数、または血圧を含む。

【0168】

いくつかの実施形態では、評価は、対象のLVOT勾配、左室駆出率（LVEF）、左室（LV）充満圧、または左房サイズの分析を含む。

【0169】

いくつかの実施形態では、評価は、プラセボで治療された対象と比較した、マバカムテンで治療された対象のベースラインから16週目までの変化量の評価を含む。いくつかの実施形態では、評価は、マバカムテンで治療された対象の、ベースラインから32週目までの変化量と比較したベースラインから16週目までの変化量の評価を含む。いくつかの実施形態では、評価は、プラセボで1週目から16週目まで治療され、その後マバカムテンで17週目から32週目まで治療された対象と比較した、マバカムテンで治療された対象のベースラインから32週目までの変化量の評価を含む。

【0170】

いくつかの実施形態では、評価は、対象のNYHA機能分類、KCCQ-23スコア、NT-proBNPもしくはBNP、心筋トロポニン₁、またはLVOT勾配の変化量の評価することである。いくつかの実施形態では、心筋トロポニン₁は、心筋トロポニン₁（cTnI）または高感度cTnI（hs-cTnI）である。いくつかの実施形態では、心筋トロポニン₂は、心筋トロポニン₂（cTnT）または高感度cTnT（hs-cTnT）である。

【0171】

いくつかの実施形態では、評価は、LVOT勾配及び／またはLVEFの分析を含む。いくつかの実施形態では、本方法は、対象のLVOT勾配が30mmHgを超え、かつ対象のLVEFが50%以上である場合、マバカムテンの用量を増加させることを含む。

【0172】

いくつかの実施形態では、対象は、SRTの適格性について、16週目、32週目、80週目、及び／または128週目に再評価される。いくつかの実施形態では、評価は、請求項1～33のいずれか1項に記載の方法が対象のSRTの必要性を減らすことを示す。いくつかの実施形態では、評価は、請求項1～33のいずれか1項に記載の方法が対象のSRTの必要性をなくすことを示す。

【0173】

いくつかの実施形態では、対象は、oHCMの標準治療による治療に抵抗性である。「抵抗性」とは、治療に応答しない対象の疾患（この場合はoHCM）を指す。一実施形態では、対象が治療後も依然として症候性であり（例えば、NYHA III度またはIV度）、50mmHg以上のLVOT勾配を有する場合、対象は抵抗性である。「標準治療」治療とは、医療分野の医療専門家によって一般的に使用され、許容されている疾患（この場合はoHCM）の治療を指す。一実施形態では、oHCMの標準治療は、ベータ遮断薬、カルシウムチャネル遮断薬、ジソピラミド、またはそれらの任意の組み合わせの投与を含む。いくつかの実施形態では、対象は、ベータ遮断薬、カルシウムチャネル遮断薬、ジソピラミド、またはそれらの任意の組み合わせによるoHCMの治療に抵抗性である。いくつかの実施形態では、対象は、ミオシン阻害剤、またはマバカムテンもしくはその薬学的に許容される塩による治療の前に、標準治療のoHCM療法により最大耐容の医学的治療に達しており、症候性のNYHA III度またはIV度のままであり、LVOT勾配が50mmHg以上である。いくつかの実施形態では、対象は、ミオシン阻害剤、またはマバカムテンもしくはその薬学的に許容される塩による治療の前に、ベータ遮断薬、カルシウムチャネル遮断薬、及び／またはジソピラミドにより最大耐容の医学的治療に達し

10

20

30

40

50

ており、症候性の NYHA III 度または IV 度のままであり、LVOT 勾配が 50 mmHg 以上である。

【0174】

いくつかの実施形態では、対象は、ミオシン阻害剤、またはマバカムテンもしくはその薬学的に許容される塩による治療の過程で、oHCM の標準治療による治療を含む補助療法を受ける。いくつかの実施形態では、対象は、ミオシン阻害剤、またはマバカムテンもしくはその薬学的に許容される塩による治療の過程で、ベータ遮断薬、カルシウムチャネル遮断薬、ジソピラミド、またはそれらの任意の組み合わせを含む補助療法を受ける。

【0175】

いくつかの実施形態では、SRT の可能性を減らすために治療されるべきである、oHCM を有する対象は、NYHA IV 度に分類されている。いくつかの実施形態では、oHCM は、症候性 oHCM である。いくつかの実施形態では、SRT の可能性を減らすために治療されるべきである、HCM を有する対象は、実施例 6 の選択基準及び除外基準を満たす。

【0176】

いくつかの実施形態では、本明細書では、症候性閉塞性 HCM と診断された患者の息切れを治療または軽減する方法が提供され、本方法は、治療有効量のマバカムテンまたはその薬学的に許容される塩を 21 週間超にわたり 1 日 1 回患者に投与することを含む。

【0177】

いくつかの実施形態では、息切れは、患者報告型質問票によって測定される。

【0178】

いくつかの実施形態では、質問票は、患者の息切れ症状に関する 2 つ以上の質問で構成される。

【0179】

いくつかの実施形態では、質問票は、HCM SQ-SOB である。

【0180】

いくつかの実施形態では、治療有効量は、1 日あたり約 2.5 mg ~ 約 15 mg である。

【0181】

いくつかの実施形態では、マバカムテンは、少なくとも 30 週間投与される。

【0182】

いくつかの実施形態では、患者は、50% を超える LVEF を有する。

【0183】

いくつかの実施形態では、治療有効量は、患者のマバカムテンのトラフ血漿中濃度を約 350 ~ 約 700 ng/mL にする。

【0184】

いくつかの実施形態では、治療有効量は、患者の運動後 LVOT 勾配を約 50 mmHg 未満または約 30 mmHg 未満にする。

【0185】

いくつかの実施形態では、本明細書では、症候性閉塞性 HCM と診断された患者の生活の質を増大させる方法が提供され、本方法は、治療有効量のマバカムテンまたはその薬学的に許容される塩を少なくとも 30 週間患者に投与することを含み、患者の生活の質の改善は、マバカムテンまたはその薬学的に許容される塩による治療前と比較した、患者の KCCQ スコアの少なくとも 6 ポイントの改善によって測定される。

【0186】

いくつかの実施形態では、KCCQ スコアは、KCCQ-CSS、KCCQ-OSS、または KCCQ-TSS のいずれか 1 つまたは全てを使用することに基づく。

【0187】

いくつかの実施形態では、生活の質の改善は、息切れの改善によって更に判断される。

【0188】

10

20

30

40

50

いくつかの実施形態では、息切れの改善は、2つ以上の質問で構成される質問票によって判定される。

【0189】

いくつかの実施形態では、息切れの改善は、HCMSEQ-SOBスコアによって判定される。

【0190】

いくつかの実施形態では、患者は、KCCQスコアの6ポイントの改善を達成する。

【0191】

いくつかの実施形態では、治療有効量は、1日あたり約2.5mg～約15mgである。

【0192】

いくつかの実施形態では、患者は、50%を超えるLVEFを有する。

【0193】

いくつかの実施形態では、治療有効量は、患者のマバカムテンのトラフ血漿中濃度を約350～約700ng/mLにする。

【0194】

いくつかの実施形態では、治療有効量は、患者の運動後LVOT勾配を約30mmHg未満または約50mmHg未満にする。

【0195】

いくつかの実施形態では、本明細書では、症候性閉塞性HCMの治療を必要とする患者においてそれを治療する方法であって、

マバカムテンまたはその薬学的に許容される塩を、1日あたり約2.5～約5mgの開始用量で患者に投与すること；及び

開始用量を1日あたり約2.5～約15mgの第2の用量へと用量設定すること、を含み、

患者が、以下：

・最大酸素消費量(pVO_2)の少なくとも1.5mL/kg/分の改善、及びNYHA機能分類の1度以上の低減；

・NYHA機能分類の悪化を伴わない pVO_2 の3.0mL/kg/分以上の改善；

・運動後LVOTの最大LVOT勾配の改善；

・NYHA機能分類の少なくとも1度の改善；

・ pVO_2 の改善；

・KCCQスコアの改善；

・HCMSEQスコアの改善；

・運動後LVOTの最大LVOT勾配が50mmHg未満；

・運動後LVOTの最大LVOT勾配が30mmHg未満；

・NT-proBNPレベルの改善；ならびに

・hs-cTnIレベルの改善、のうちの1つ以上を達成する、方法が提供される。

【0196】

いくつかの実施形態では、患者は、以下：

・EuroQol 5次元5レベル質問票スコアの改善；

・仕事の生産性及び活動障害に関する質問票スコアの改善；

・変化の患者全般印象度スコア及び患者全般印象度-重症度スコアの改善；

・1日の歩数及び他の加速度計パラメータの改善、のうちの1つ以上を達成する。

【0197】

いくつかの実施形態では、患者のマバカムテンのトラフ血漿中濃度が約350～約700ng/mLに到達するように開始用量を用量設定することを含む。

【0198】

いくつかの実施形態では、患者のマバカムテンのトラフ血漿中濃度が約350～約700ng/mLに到達するように、かつ患者のバルサルバLVOT勾配が約30mmHg未

10

20

30

40

50

満に到達するように、開始用量を用量設定することを含む。

【0199】

いくつかの実施形態では、開始用量は、1日あたり2.5または5mgである。

【0200】

いくつかの実施形態では、第2の用量は、1日あたり2.5、5、10、または15mgである。

【0201】

いくつかの実施形態では、マバカムテンは、少なくとも約30週間毎日投与される。

【0202】

いくつかの実施形態では、治療される患者は、(a) NYHA IIまたはNYHA IIIに分類されるoHCM、(b) 安静時、バルサルバ手技後、または運動後の心エコーによって評価される50mmHg超のLVOT最大勾配、及び(c) 55%超のLVEFを有する。

【0203】

いくつかの実施形態では、患者は、実施例7の表7.0に記載されている選択基準及び／または除外基準を満たす。

【0204】

いくつかの実施形態では、開始用量を1日あたり約2.5～約15mgの第2の用量へと用量設定することは、患者のバルサルバLVOT勾配が20mmHg未満である場合に開始用量を1日あたり2.5mgの第2の用量へと用量設定することを含む。

【0205】

いくつかの実施形態では、本明細書では、症候性閉塞性HCMの治療を必要とする患者においてそれを治療する方法であって、

マバカムテンまたはその薬学的に許容される塩を、1日あたり約2.5～約5mgの開始用量で患者に投与すること；

患者のバルサルバLVOT勾配が約30mmHg未満に到達するように開始用量を1日あたり約2.5～約15mgの第2の用量へと用量設定すること、を含み、

患者が、以下：

・最大酸素消費量(pVO_2)の少なくとも1.5mL/kg/分の改善、及びNYHA機能分類の1度以上の低減；

・NYHA機能分類の悪化を伴わない pVO_2 の3.0mL/kg/分以上の改善；

・運動後LVOTの最大LVOT勾配の改善；

・NYHA機能分類の少なくとも1度の改善；

・ pVO_2 の改善；

・KCCQスコアの改善；

・HCMSSQスコアの改善；

・運動後LVOTの最大LVOT勾配が50mmHg未満；

・運動後LVOTの最大LVOT勾配が30mmHg未満；

・NT-proBNPレベルの改善；

・hs-cTnIレベルの改善、のうちの1つ以上を達成する、方法が提供される。

【0206】

いくつかの実施形態では、患者は、以下：

・EuroQol 5次元5レベル質問票スコアの改善；

・仕事の生産性及び活動障害に関する質問票スコアの改善；

・変化の患者全般印象度スコア及び患者全般印象度－重症度スコアの改善；

・1日の歩数及び他の加速度計パラメータの改善、のうちの1つ以上を達成する。

【0207】

いくつかの実施形態では、患者のバルサルバLVOT勾配が約30mmHg未満に到達するように、かつ患者のマバカムテンのトラフ血漿中濃度が約350～約700ng/mLに到達するように、開始用量を用量設定することを含む。

【0208】

いくつかの実施形態では、開始用量は、1日あたり2.5または5mgである。

【0209】

いくつかの実施形態では、第2の用量は、1日あたり2.5、5、10、または15mgである。

【0210】

いくつかの実施形態では、マバカムテンは、少なくとも約30週間毎日投与される。

【0211】

いくつかの実施形態では、治療される患者は、実施例7の表7.0の選択基準を満たす。

10

【0212】

いくつかの実施形態では、治療される患者は、実施例7の表7.0の除外基準を満たす。

【0213】

いくつかの実施形態では、開始用量を1日あたり約2.5～約15mgの第2の用量へと用量設定することは、患者のバルサルバルVOT勾配が20mmHg未満である場合に開始用量を1日あたり2.5mgの第2の用量へと用量設定することを含む。

【0214】

いくつかの実施形態では、本明細書では、HCMの治療を必要とする患者においてそれを治療する方法であって、

20

(a) 治療有効量のマバカムテンまたはその薬学的に許容される塩を1日1回患者に投与するステップ；

(b) 患者の駆出率が閾値駆出率を下回った場合、マバカムテンまたはその薬学的に許容される塩の投与を一時的に中止するステップ；及び

(c) 治療有効量のマバカムテンまたはその薬学的に許容される塩を1日1回患者に投与することを再開するステップ、を含む方法が提供される。

【0215】

いくつかの実施形態では、閾値駆出率は、50%、52%、または55%である。いくつかの実施形態では、閾値駆出率は、50%である。

【0216】

いくつかの実施形態では、本方法のステップ(b)は、患者の駆出率が閾値駆出率を下回った場合に、マバカムテンまたはその薬学的に許容される塩の投与を約1～約8週間一時的に中止することを更に含む。

30

【0217】

いくつかの実施形態では、本方法のステップ(c)は、治療有効量のマバカムテンまたはその薬学的に許容される塩の患者への1日1回、少なくとも約4週間の投与を再開することを更に含む。

【0218】

いくつかの実施形態では、治療有効量は、1日あたり約2.5mg～約15mgである。

40

【0219】

いくつかの実施形態では、治療有効量は、患者のマバカムテンのトラフ血漿中濃度を約350～約700ng/mLにする。

【0220】

いくつかの実施形態では、治療有効量は、患者のバルサルバルVOT勾配を約30mmHg未満にする。

【0221】

いくつかの実施形態では、ステップ(c)に従って投与を再開した後、患者は、以下：

・最大酸素消費量(pVO₂)の少なくとも1.5mL/kg/分の改善、及びNYHA機能分類の1度以上の低減；

50

- ・ NYHA 機能分類の悪化を伴わない pVO_2 の $3.0 \text{ mL} / \text{kg} / \text{分}$ 以上の改善；
- ・ 運動後 L V O T の最大 L V O T 勾配の改善；
- ・ NYHA 機能分類の少なくとも 1 度の改善；
- ・ pVO_2 の改善；
- ・ KCCQ スコアの改善；
- ・ HCM S Q スコアの改善；
- ・ 運動後 L V O T の最大 L V O T 勾配が 50 mmHg 未満；
- ・ 運動後 L V O T の最大 L V O T 勾配が 30 mmHg 未満；
- ・ NT - p r o BNP レベルの改善；
- ・ h s - c T n I レベルの改善、のうちの 1 つ以上を達成する。

10

【0222】

いくつかの実施形態では、患者は、以下：

- ・ Euro Q o l 5 次元 5 レベル質問票スコアの改善；
- ・ 仕事の生産性及び活動障害に関する質問票スコアの改善；
- ・ 変化の患者全般印象度スコア及び患者全般印象度－重症度スコアの改善；
- ・ 1 日の歩数及び他の加速度計パラメータの改善、のうちの 1 つ以上を達成する。

【0223】

いくつかの実施形態では、患者は、運動後 L V O T の最大 L V O T 勾配の改善及び NYHA 機能分類の少なくとも 1 度の改善を達成する。

【0224】

20

いくつかの実施形態では、患者は、 50 mmHg 未満の運動後 L V O T の最大 L V O T 勾配及び NYHA 機能分類の少なくとも 1 度の改善を達成する。

【0225】

いくつかの実施形態では、患者は、 30 mmHg 未満の運動後 L V O T の最大 L V O T 勾配及び NYHA 機能分類の少なくとも 1 度の改善を達成する。

【図面の簡単な説明】

【0226】

【図 1 A】実施例 1 の被験者の平均 L V O T 勾配（安静時）のプロットである。

【図 1 B】実施例 1 の被験者の平均 L V O T 勾配（バルサルバ）のプロットである。

【図 1 C】実施例 1 の被験者の平均 L V O T 勾配（運動後）のプロットである。

30

【図 1 D】実施例 1 の被験者の平均 L V E F のプロットである。

【図 2 A】実施例 1 の試験における 48 週間後の NYHA 機能分類の変化を示す図表である。

【図 2 B】実施例 1 の試験における 48 週間後の KCCQ 全体サマリースコアの変化のプロットである。

【図 3 A】実施例 1 の試験における 48 週間にわたる中隔壁厚測定値のプロットである。

【図 3 B】実施例 1 の試験における 48 週間にわたる後壁厚測定値のプロットである。

【図 4】実施例 2 の試験スキームである。

【図 5】A は、MYK-581 対対照の EDP（拡張末期圧）のプロットである。B は、MYK-581 対対照の E_{ed} （スティフネス）のプロットである。C は、コンプライアンスの改善及び早期弛緩を示している、MYK-581 対対照の τ_{auw} 及び dP/dt 分の並列プロットを示す。

40

【図 6】A は、実施例 2 の試験の駆出率（EF）のプロットである。B は、実施例 2 の試験の左房（LA）容積のプロットである。C は、実施例 2 の試験の WT_d （左室全体の拡張期壁厚）のプロットである。D は、実施例 2 の試験の T_{1pre} のプロットである。E は、実施例 2 の試験の細胞外容積（ECV）のプロットである。F は、実施例 2 の試験の心拍出量（CO）のプロットである。G は、実施例 2 の試験の PV 大動脈のプロットである。H は、実施例 2 の試験の左室（LV）重量のプロットである。I は、実施例 2 の試験の駆出率（EF）のプロットである。

【図 7】実施例 3 の試験スキームである。

50

【図 8】実施例 3 の 24 週目までの NT-proBNP に関する幾何平均のプロットである。

【図 9】実施例 3 の cTnI が上昇していた亜集団における cTnI の 24 週目までの幾何平均のプロットである。

【図 10】実施例 3 の cTnI が上昇していた亜集団における、16 週目時点の cTnI のベースラインからの変化率の棒グラフである。

【図 11 A】実施例 3 の参加者による hs-cTnI の変化率の棒グラフである。

【図 11 B】実施例 3 の参加者による hs-cTnT の変化率の棒グラフである。

【図 12】4 週目時点のベースラインからの NT-proBNP の変化量と cTnI との関連を示すプロットを示す。

【図 13】実施例 3 の探索的機能複合評価項目の棒グラフである。

【図 14】様々な試験及び様々な治療群における NT-proBNP レベルと pVO₂ との相関関係を示す棒グラフである。

【図 15】実施例 6 の試験スキームである。

【図 16】実施例 7 の試験スキームである。

【図 17】実施例 7 の試験のサブグループ別の運動後 LVO₂ 勾配に対する治療効果のフォレストプロットである。

【図 18】実施例 7 の試験のサブグループ別の主要複合評価項目に対する治療効果のフォレストプロットである。

【図 19】非盲検継続試験への移行を示す実施例 1 の試験スキームである。

【図 20】実施例 1 の試験スキームであり、試験の投薬プロトコルを示している。

【図 21 A】マバカムテン (MYK-461) 及び MYK-581 の SRX 対濃度の図表である。

【図 21 B】DRX の ATP アーゼ速度対濃度の図表である。

【図 21 C】SRX の ATP アーゼ速度対濃度の図表である。

【発明を実施するための形態】

【0227】

定義

本発明の様々な実施形態及び態様が本明細書に示され記載されているが、そのような実施形態及び態様が単なる例示として提供されることは、当業者には明らかであろう。当業者には、本発明から逸脱することなく、多数の変形、変化、及び代用が想到されよう。本明細書に記載される本発明の実施形態に対する様々な代替手段が、本発明の実施において採用され得ることを理解されたい。

【0228】

本明細書で使用されるセクション見出しは、単に構成上の目的のためであり、記載される主題を限定するものと解釈されるべきではない。本出願において引用される全ての文書または文書の一部（特許、特許出願、論文、書籍、マニュアル及び専門書を含むが、これらに限定されない）は、あらゆる目的でその全体が参照により本明細書に明示的に組み込まれる。

【0229】

以下の文書は、その全体が参照により組み込まれる：

・ The American Society of Echocardiography, Recommendations for Cardiac Chamber Quantification in Adults: A Quick Reference Guide from the ASE Workflow and Lab Management Task Force, July 2018

・ Lang et al., Recommendations for Cardiac Chamber Quantification by Echocardiography in Adults: An Update from the American Society of Echocardiography and the E

10

20

30

40

50

European Association of Cardiovascular Imaging, Journal of the American Society of Echocardiography, January 2015

・Nagueh et al., Recommendations for the Evaluation of Left Ventricular Diastolic Function by Echocardiography: An Update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging, Journal of the American Society of Echocardiography, 2016; 29: 277-314

・Caballero et al., Echocardiographic reference ranges for normal cardiac Doppler data: results from the NORRE Study, European Heart Journal - Cardiovascular Imaging (2015) 16, 1031-1041

・Jozine M. ter Maaten et al., Connecting heart failure with preserved ejection fraction and renal dysfunction: the role of endothelial dysfunction and inflammation, European Journal of Heart Failure (2016) 18, 588-598

・ATS/ACCP Statement on Cardiopulmonary Exercise Testing, American Thoracic Society/American College of Chest Physicians, November 1, 2001

・Zaid et al., Pre- and Post-Operative Diastolic Dysfunction in Patients with Valvular Heart Disease, Journal of the American College of Cardiology, 2013, 62 (21), 1922-1930

・Gupta et al., Racial differences in circulating natriuretic peptide levels: the atherosclerosis risk in communities study, Journal of the American Heart Association, 2015; 4: e001831

・Eugene Braunwald, Cardiomyopathies: An Overview, Circ Res. 2017; 121: 711-721

・Towbin and Jefferies, Cardiomyopathies Due to Left Ventricular Noncompaction, Mitochondrial and Storage Diseases and Inborn Errors of Metabolism, Circ Res. 2017; 121: 838-854

・Cirino and Ho, Hypertrophic Cardiomyopathy Overview. 2008. In: Adam et al., eds., GeneReviews (登録商標), Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993-2020.

【0230】

別途定義しない限り、本明細書で使用される技術的用語及び科学的用語は、当業者によって一般的に理解されている意味と同じ意味を有する。例えば、Singleton e

10

20

30

40

50

t al., DICTIONARY OF MICROBIOLOGY AND MOLECULAR BIOLOGY, 2nd ed., J. Wiley & Sons (New York, NY 1994)、Sambrook et al., MOLECULAR CLONING, A LABORATORY MANUAL, Cold Springs Harbor Press (Cold Springs Harbor, NY 1989)を参照されたい。本明細書に記載のものと類似または同等である任意の方法、デバイス、及び材料を、本発明の実施の際に使用することができる。以下の定義は、本明細書で頻繁に用いられている特定の用語への理解を容易にするために示されており、本開示の範囲を限定するようには意図されていない。

【0231】

「a」または「an」という用語は、本明細書で使用される場合、1つ以上を意味する。

【0232】

「含む (comprise)」、「含む (include)」、及び「有する」という用語、ならびにこれらの派生語は、本明細書では、包括的で制限のない用語として互換的に使用される。例えば、「含む (comprising)」、「含む (including)」、または「有する」の使用は、含まれる (comprised)、有される、または含まれる (included) いかなる要素も、当該動詞を含む節の主語によって包含される唯一の要素ではないことを意味する。

【0233】

本明細書で使用される場合、「約」という用語は、指定の値と同様であると当業者が当然みなすであろう、その指定の値を含めた値の範囲を意味する。いくつかの実施形態では、「約」という用語は、当該技術分野において一般に許容される測定値を用いた標準偏差内を意味する。いくつかの実施形態では、「約」は、指定の値の $\pm 10\%$ に及ぶ範囲を意味する。いくつかの実施形態では、「約」は、指定の値を意味する。

【0234】

本明細書で使用される場合、「治療」もしくは「治療する」、または「一時的に和らげる」または「緩和する」または「低減させる」は、本明細書では互換的に使用される。これらの用語は、治療利益を含むがこれに限定されない、有益なまたは所望の結果を得るためのアプローチを指す。治療利益とは、治療が行われている根本的障害の根絶または緩和を意味する。また、治療利益は、対象が根本的障害にまだ苦しめられることがあっても、改善がその対象で観察されるような、根本的障害に関連する生理的症状のうちの1つ以上の根絶または緩和により達成される。治療には、組成物の投与により疾患の臨床症状の発症を遅くすること；疾患を抑制すること、すなわち、疾患の臨床症状の低減を生じさせること；疾患を阻害すること、すなわち、最初の症状の出現後に組成物の投与により臨床症状の発症を阻止すること；及び／または疾患を軽減すること、すなわち、最初の臨床症状の出現後に、組成物の投与により臨床症状の退行を生じさせることが含まれる。例えば、本明細書に記載されている特定の方法は、肥大型心筋症 (HCM) の発生もしくは進行を減少させるかもしくは低減させることによりHCMを治療するか、またはHCMの症状を減少させることによりHCMを治療する。HCMの症状、またはHCMを示す試験結果は、当業者に公知であるか、または当業者によって決定され得るものであり、それらには、限定されないが、息切れ（特に運動中）、胸痛（特に運動中）、卒倒（特に運動中または運動直後）、速い、ドキドキする、または激しく鼓動を打つ心拍の知覚、心房性及び心室性不整脈、心雑音、肥大型非拡張性左室、心筋肥厚、左室壁肥厚、左室流出路 (LVOT) 全体にわたる圧較差の上昇、ならびに運動後LVOT勾配の上昇が含まれ得る。

【0235】

「患者」または「対象」もしくは「それを必要とする対象」は、本明細書で提供される方法を使用することにより治療することができる疾患もしくは状態に罹患しているか、またはその疾患もしくは状態に罹患しやすい生物を指す。この用語は、必ずしも対象が特定の疾患と診断されたことを示すわけではなく、典型的には、医学的監視下にある個体を指

10

20

30

40

50

す。非限定的な例としては、ヒト、その他の哺乳類、ウシ、ラット、マウス、イヌ、ネコ、サル、ヤギ、ヒツジ、雌ウシ、シカ、及び他の非哺乳類動物が挙げられる。いくつかの実施形態では、患者、対象、またはそれを必要とする対象は、ヒトである。

【0236】

本明細書で使用される場合、本開示の化合物の「投与」は、任意の適切な製剤または投与経路（例えば、本明細書に記載のもの）を使用した、本明細書に記載の化合物またはそのプロドラッグもしくは他の薬学的に許容される誘導体の対象への送達を包含する。

【0237】

「薬学的に許容される」または「生理学的に許容される」とは、化合物、塩、組成物、剤形、及び他の材料であって、獣医学用またはヒト用医薬用途に適した医薬組成物の調製に有用であるものを指す。

10

【0238】

「有効量」とは、記載された目的の遂行（例えば、投与されたものに対する効果の達成、疾患の治療、酵素活性の低減、疾患または状態の1つ以上の症状の低減、細胞内のウイルス複製の低減）に十分な量のことである。「有効量」の一例は、疾患の症状（複数可）の治療または低減への寄与に十分な量であり、これは「治療有効量」とも呼ばれる場合がある。症状（複数可）の「低減」（及びこの語句の文法的等価物）は、症状（複数可）の重症度もしくは頻度の減少、または症状（複数可）の消失を意味する。有効性は、「～倍」の増加または減少として表すこともできる。例えば、治療有効量は、対照に対して少なくとも1.2倍、1.5倍、2倍、5倍、またはそれを上回る効果を有し得る。

20

【0239】

「トロポニン高値」または「上昇したトロポニンレベル」とは、健常参照集団の濃度の99パーセンタイルを超える、血液試料中の心筋トロポニン（cTn）複合体タンパク質の濃度を指す。正常上限（ULN）は、通常、個々のアッセイまたは検出アプローチによって最も正確に決定される。心筋トロポニンは、細いフィラメントに結合した三量体複合体（T:I:C）を形成する。本発明によれば、血液試料中で測定される複合体を構成するタンパク質成分中の心筋トロポニン複合体またはその変種は、心筋トロポニンI（cTnI）または心筋トロポニンT（cTnT）の検出によるものが好ましい。一実施形態では、血液試料は、血漿試料または血清試料である。一実施形態では、上昇したトロポニンレベルは、イムノアッセイによって検出される。

30

【0240】

別の実施形態では、上昇したcTnI濃度は、0.01 ng/mLを上回るか、0.03 ng/mLを上回るか、または0.4 ng/mLを上回る。別の実施形態では、イムノアッセイは、10 pg/mL未満または10 pg/mLの定量限界（LoQ）を有する。LoQは、バイアス $\leq$ 10%及び不正確さ $\leq$ 10%のCVで正確に定量可能な試料中の分析物の最小量を指す。別の実施形態では、イムノアッセイは、0.010 ng/mL以下の検出限界（LOD）を有し、変動係数（CV）の精度が10%である。別の実施形態では、上昇したトロポニンレベルは、正常上限（ULN）を上回っており、cTnTのULNは0.014 ng/mL、またはcTnIのULNは47 pg/mLである。別の実施形態では、cTnTの定量下限（LLOQ）は0.003 ng/mLであり、cTnIのLLOQは2.5 pg/mLである。一実施形態では、cTnTまたはcTnIアッセイの「高感度」は、cTnTについては0.003 ng/mLの定量下限（LLOQ）、cTnIについては2.5 pg/mLのLLOQをそれぞれ指す。

40

【0241】

脳性ナトリウム利尿ペプチド（BNP）は、脳で最初に同定されたナトリウム利尿ホルモンであるが、主に心臓、特に心室から放出される。108アミノ酸のプロホルモンproBNPの切断により、生物学的に活性な32アミノ酸のBNP、及び生物学的に不活性な76アミノ酸のN末端pro-BNP（NT-proBNP）が生成される。生物学的に活性なBNP、proBNP、及びNT-proBNPはそれぞれ血液中で測定することができる。BNPは、心室容積の拡大または圧過負荷によって引き起こされる筋細胞の

50

伸長に応答して放出される。

【0242】

「上昇したproBNPレベル」、「上昇したNT-proBNPレベル」、「pro-BNP高値」、及び「NT-ProBNP高値」は互換性があり、血液試料中のNT-proBNP型ナトリウム利尿ペプチド（NT-proBNP）の濃度、すなわち125pg/ml超を指す。いくつかの実施形態では、上昇したproBNPレベルは、300pg/ml超である。いくつかの実施形態では、上昇したproBNPレベルは、200pg/ml超である。いくつかの実施形態では、心房細動または粗動を有する対象の上昇したNT-proBNPは、750pg/ml超である。

【0243】

「上昇した調整済みNT-proBNPレベル」、「上昇した調整済みNT-proBNP」、または「上昇したpro-BNPの調整済みレベル」は、通常よりも高い、血液試料中のNT-proBNPの濃度を指す。いくつかの実施形態では、任意の特定のアッセイの正常上限（ULN）は、その製品規格中に提供されている。いくつかの実施形態では、そのようなULNは、125pg/mlである。ULNは、人種、ボディマス指数（BMI）、年齢、及び性別などの患者特性に基づいて変動し得る。例えば、アフリカ系米国人のULNは125pg/mlよりも低い場合がある。試験により、BMIとNT-proBNPレベルの間に逆相関関係があり得ることが示されている。高齢者のNT-proBNPのULNは、年齢とともに増加する傾向がある。他の試験では、80歳未満の健康女性のNT-proBNPレベルは、同年齢の健康男性よりも高い可能性があることが示されている。一部の試験では、心房細動患者は、より高いNT-proBNPレベル（例えば750超）を有する。いくつかの実施形態では、上昇したNT-proBNPレベルは、上昇した調整済みNT-proBNPレベルである。

【0244】

「上昇したBNPレベル」または「上昇したBNP」は、通常よりも高い、血液試料中の脳性ナトリウム利尿ペプチドの濃度を指す。いくつかの実施形態では、上昇したBNPは、所与のアッセイによって提供される正常上限よりも高い。正常上限（ULN）は、通常、個々のアッセイまたは検出アプローチによって最も正確に決定される。いくつかの実施形態では、上昇したBNPレベルは、100pg/ml超である。

【0245】

E/e' は、早期僧帽弁流入血流速度と僧帽弁輪拡張早期速度の比（ E/e' ）を指す。 E/e' は、左室充満圧上昇の心エコー図（ECHO）代理尺度である。 E/e' は、内側もしくは中隔の E/e' 比、側壁 E/e' 比、または平均 E/e' 比として測定及び算出することができる。いくつかの実施形態では、 E/e' は E/e' 平均である。上昇した E/e' は、正常上限よりも高い比率値を指す。一実施形態では、上昇した E/e' は、1.4超である。一実施形態では、上昇した E/e' は、 E/e' 平均が1.4超である。別の実施形態では、上昇した E/e' は、 E/e' 中隔が1.5超である。別の実施形態では、上昇した E/e' は、 E/e' 側壁が1.3超であり、または別の実施形態では、1.2超である。

【0246】

「望ましい臨床状態」とは、正常LVEF（52～74%）、正常LVOT（安静時勾配、バルサルバ勾配、または運動後勾配が<30mmHg）、正常心室中隔厚（IVS）（6～10mm）、正常LV後壁厚（6～10mm）、正常左室重量または重量係数、正常LAVI（16～34ml/m²）、正常側壁 E/e' （<8）、正常NT-proBNP（<125pg/ml）；正常KCCQ全体症状スコア；及び正常cTnIレベル（上昇したトロポニンレベルを下回る）からなる群から選択される尺度のいずれか1つまたは組み合わせによって測定される、より良好な臨床状態を指す。

【0247】

「安定した」とは、ある期間にわたり疾患の程度または重症度が減少も上昇もしていないという医師による決定を指す。

【0248】

10

20

30

40

50

「HCMまたはLVHを発症するリスクのある対象」とは、無症候性であるか、またはNYHA I度であり得る個体である。そのようなリスクのある個体は更に、上昇したトロポニンレベル、HCMもしくはLVH発症の素因、HCMもしくはLVHの症状、または初期LV肥大もしくはHCMの臨床的疑い、のいずれかまたは組み合わせを有する。一実施形態では、患者は、nHCMを発症するリスクがある。

【0249】

「HCMまたはLVH発症の素因」とは、(a)対象がHCMもしくはLVHに関連する変異を有する遺伝的素因、または(b)対象の家族にHCMもしくはLVHを発症した既往があるが、HCMもしくはLVHの遺伝的連鎖については不明である家族的素因、のいずれかに起因して、対象がHCMまたはLVHを発症する素因を指す。最も多くHCMを引き起こす8つの心筋節遺伝子(MYH7、MYBPC3、TNNT2、TNNI3、TPM1、ACTC、MLC2、及びMLC3)ならびにHCMに類似する状態を引き起こし、LVHも引き起こす2つのグリコーゲン代謝遺伝子(PRKAG2及びLAMP2と命名されている)がある。5つの遺伝子(MYH7、MYBPC3、TNNT2、TNNI3、及びTPM1)の解析により、HCMを有すると考えられる個体の50~60%に変異が発見され得る。別の3つの遺伝子(ACTC、MLC2、及びMLC3)を調査することにより、HCMを有する対象の更に5~10%で変異が検出され得る。全体として、現在のHCMの遺伝子検査では、HCMの診断が疑われる人の約55~70%で変異が検出され得る。

【0250】

「対象が中隔縮小療法(SRT)を受ける可能性を減らす」またはこれに類するものは、対象が治療を受けた場合に、治療をしない場合(例えばプラセボ)と比較して、対象がSRTを受ける可能性が臨床的に著しく減少することを指す。いくつかの実施形態では、対象が中隔縮小療法を受ける可能性の減少は、少なくとも5%、少なくとも10%、少なくとも15%、少なくとも20%、少なくとも25%、少なくとも30%、少なくとも40%、少なくとも50%、または少なくとも75%の減少である。一実施形態では、対象がSRTを受ける可能性を減らすことは、(1)SRTに進むことに対する患者の欲求が低減すること、及び／または(2)結果として生じたSRTガイドライン適格性の変化により、患者がSRTを受けるのにもはや適格ではなくなることを指す。

【0251】

「対象が中隔縮小療法(SRT)を受ける短期的な可能性を減らす」またはこれに類するものは、対象が治療を受けた場合に、治療をしない場合(例えばプラセボ)と比較して、対象が治療開始の1年以内にSRTを受ける可能性が臨床的に著しく減少することを指す。いくつかの実施形態では、対象が治療開始の1年以内に中隔縮小療法を受ける可能性の減少は、少なくとも5%、少なくとも10%、少なくとも15%、少なくとも20%、少なくとも25%、少なくとも30%、少なくとも40%、少なくとも50%、または少なくとも75%の減少である。いくつかの実施形態では、短期的な可能性は、16週間の治療後に評価される。いくつかの実施形態では、短期的な可能性は、32週間の治療後に評価される。いくつかの実施形態では、対象がSRTを受ける可能性の減少は、16週目から32週目までの期間にわたり維持される。

【0252】

本明細書で使用される場合、「少用量のβ遮断薬」とは、対応する投薬頻度の低減の有無を問わず、単回投与で個体に与えられる少量のβ遮断薬を指す。例えば、個体がこれまでに1日1回10mgのβ遮断薬を投薬されていた場合、少用量のβ遮断薬のいくつかの例は、1日1回1、3、5、7、または9mgであり、少用量のβ遮断薬の他のいくつかの例は、隔日1、3、5、7、または9mgである。

【0253】

本明細書で使用される場合、「β遮断薬の低頻度投薬」とは、単回投与で与えられるβ遮断薬の対応する減量の有無を問わず、個体に与えられるβ遮断薬の投与頻度が低いことを指す。例えば、個体がこれまでに1日1回10mgのβ遮断薬を投薬されていた場合、

β遮断薬の低頻度投薬のいくつかの例は、隔日10mgまたは週1回10mgであり、β遮断薬の低頻度投薬の他のいくつかの例は、隔日5mgまたは週1回5mgである。

【0254】

本明細書で使用される場合、「β遮断薬療法を受けている」とは、ミオシンモジュレーターまたはミオシン阻害剤（例えば、マバカムテン）による治療の開始前に1つ以上のβ遮断薬を投薬されている個体を指す。β遮断薬療法を受けている個体は、ミオシンモジュレーターまたはミオシン阻害剤による治療を開始する際に、同じβ遮断薬療法を継続してもよい。あるいは、個体は、ミオシンモジュレーターまたはミオシン阻害剤による治療を開始する際に、β遮断薬療法（但し、改変されたもの（例えば、より少用量またはより低頻度の投薬））を継続してもよい。また、別の選択肢として、個体は、ミオシンモジュレーターまたはミオシン阻害剤による治療を開始する際に、β遮断薬療法を中止してもよい。

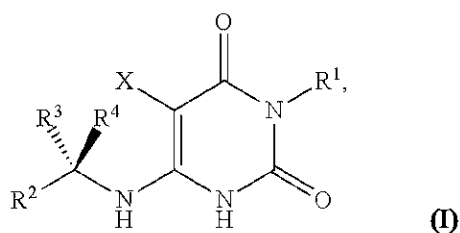
10

【0255】

ミオシン阻害剤

いくつかの実施形態では、ミオシン阻害剤は、式（I）：

【化1】



20

の化合物またはその薬学的に許容される塩であり、式中、

R¹は、C₁～8アルキル、C₃～8シクロアルキル、またはフェニルであり、R¹は、任意選択的に1つまたは2つのハロで置換されており；

R²は、任意選択的に1つまたは2つのハロで置換されているフェニルであり；

R³は、C₁～8アルキルまたはC₃～8シクロアルキルであり、ここで、各R³は、任意選択的にハロ、ヒドロキシル、またはC₁～2アルコキシで置換されており；

30

R⁴は、Hであり；

Xは、Hである。

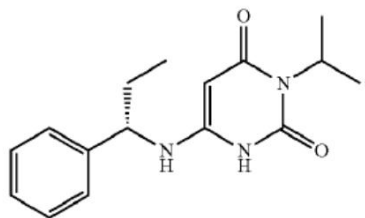
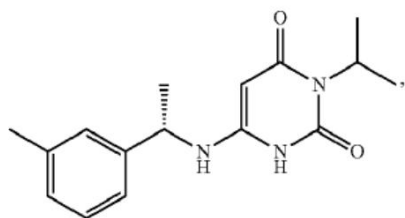
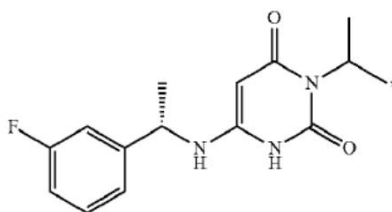
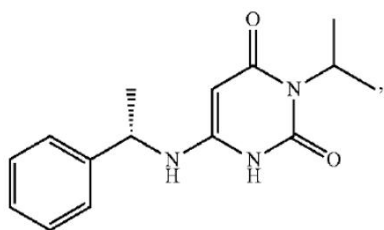
【0256】

いくつかの実施形態では、式（I）のミオシン阻害剤またはその薬学的に許容される塩は、

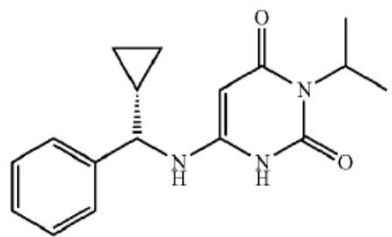
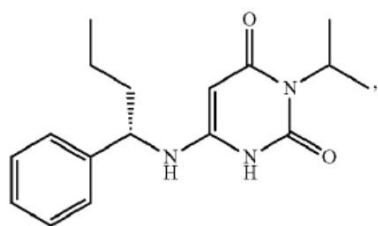
40

50

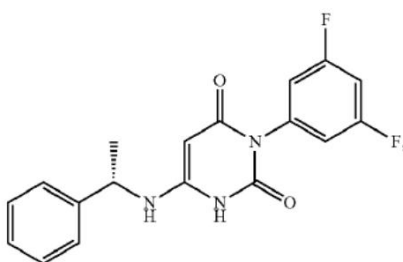
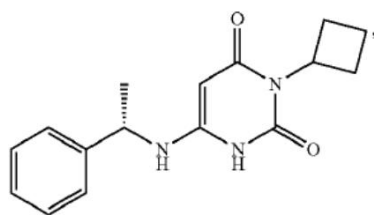
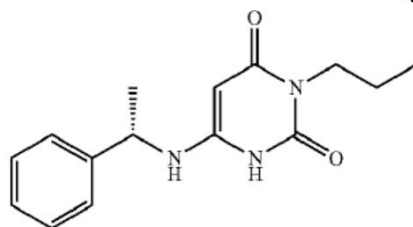
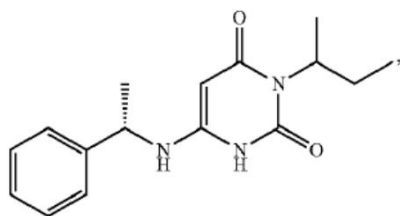
【化 2】



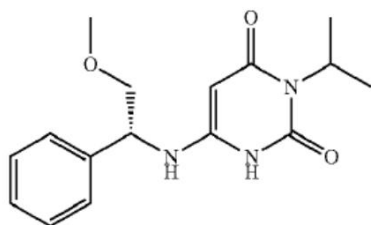
10



20



30



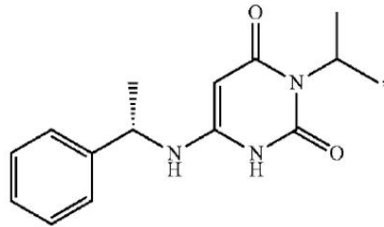
40

からなる群（I）から選択される。

【0257】

いくつかの実施形態では、式（I）のミオシン阻害剤は、以下の構造：

【化 3】



マバカムテン

10

を有するマバカムテンまたはその薬学的に許容される塩である。

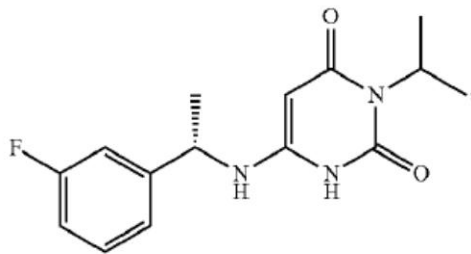
【0258】

マバカムテンは、MYK-461としても知られている。その化学名は、(S)-3-イソプロピル-6-((1-フェニルエチル)アミノ)ピリミジン-2,4(1H,3H)-ジオンまたは6-[[(1S)-1-フェニルエチル]アミノ]-3-プロパン-2-イル-1H-ピリミジン-2,4-ジオンである。

【0259】

いくつかの実施形態では、式(I)のミオシン阻害剤は、以下の構造：

【化 4】



MYK-581

20

を有するMYK-581またはその薬学的に許容される塩である。

30

【0260】

MYK-581の化学名は、(S)-6-((1-(3-フルオロフェニル)エチル)アミノ)-3-イソプロピルピリミジン-2,4(1H,3H)-ジオンである。

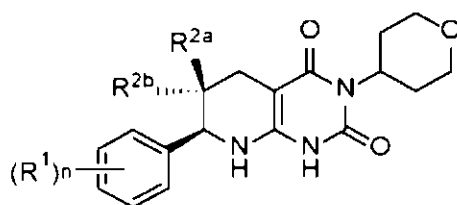
【0261】

群(I)の化合物、マバカムテン、もしくはMYK-581、またはそれらの薬学的に許容される塩を含む式(I)のミオシン阻害剤は、米国特許第9,181,200号(その全体があらゆる目的で参照により本明細書に組み込まれる)に記載の製造方法に従って得ることができる。

【0262】

いくつかの実施形態では、ミオシン阻害剤は、式(II)：

【化 5】



(II)

40

50

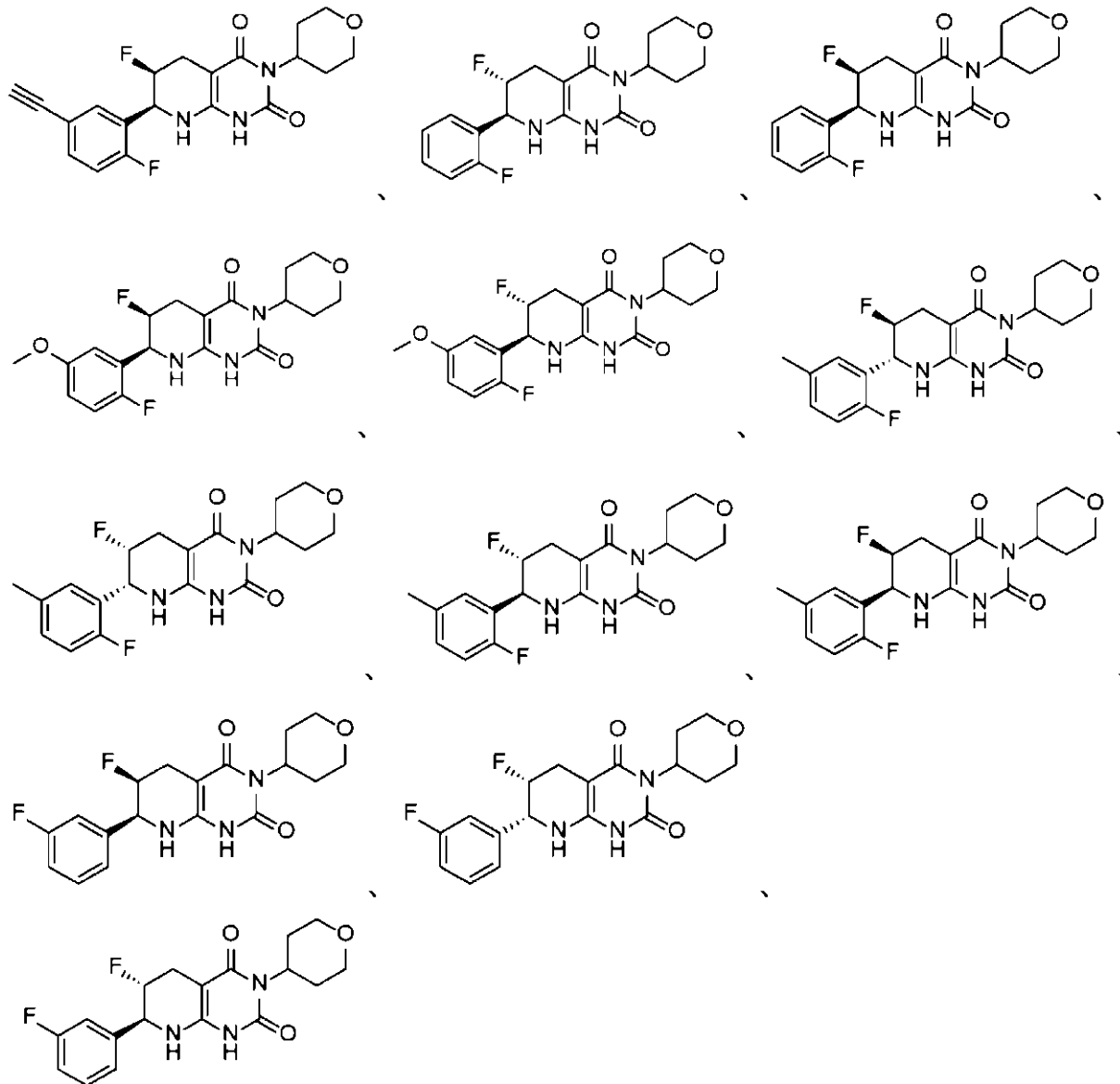
の化合物またはその薬学的に許容される塩であり、式中、

R^1 は、フルオロ、クロロ、 $C_1 \sim 4$ アルキル、 $C_1 \sim 4$ ハロアルキル、 $C_1 \sim 4$ アルコキシ、 $C_1 \sim 4$ ハロアルコキシ、または $C_2 \sim 4$ アルキニルであり、ここで、少なくとも 1 つの R^1 はフルオロであり； R^{2a} 及び R^{2b} の一方はフルオロであり、 R^{2a} 及び R^{2b} の他方は H である。

【0263】

いくつかの実施形態では、式 (II) のミオシン阻害剤またはその薬学的に許容される塩は、

【化 6】



からなる群 (II) から選択される。

【0264】

群 (II) の化合物、またはそれらの薬学的に許容される塩を含む式 (II) のミオシン阻害剤は、2019年10月29日に出願された国際出願第 PCT/US2019/058297 号 (その全体があらゆる目的で参照により本明細書に組み込まれる) に記載の製造方法に従って得ることができる。

【0265】

いくつかの実施形態では、ミオシン阻害剤は、式 (III) :

10

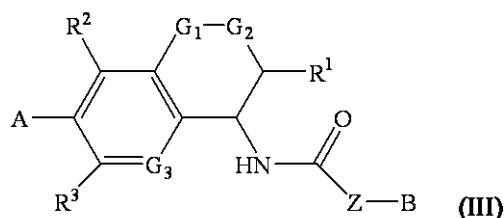
20

30

40

50

【化 7】



の化合物またはその薬学的に許容される塩であり、式中、

10

G_1 は、 $-CR^4R^5-$ または $-O-$ であり；

G_2 は、結合または $-CR^6R^7-$ であり；

G_3 は、 $-CR^8-$ または $-N-$ であり；

R^1 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^6 、 R^7 、及び R^8 は、それぞれ独立して、 H 、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、ハロ、またはヒドロキシルであり；

R^2 は、 H 、 $C_2 \sim C_6$ アルキル、ハロ、またはヒドロキシルであり；

Z は、結合、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $-O-$ 、 $-N(R^9)-$ 、 $-R^XO-$ 、 $-OR^Y$ 、または $-R^ZS-$ であり；

R^9 は、 H 、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、またはシクロアルキルであり；

A は、置換 C_2 アルキニル、非置換 C_2 アルキニル、置換フェニル、非置換フェニル、及び少なくとも 1 つの環状 N 原子を含む 5 員または 6 員のヘテロアリールからなる群から選択され、ここで、5 員または 6 員のヘテロアリールは、非置換であるかまたは 1 つ以上の R^{10} 置換基で置換されており；

20

各 R^{10} は、独立して、置換もしくは非置換 $C_1 \sim C_6$ アルキル、置換もしくは非置換 $C_2 \sim C_6$ アルケニル、置換もしくは非置換 $C_2 \sim C_6$ アルキニル、置換もしくは非置換シクロアルキル、置換もしくは非置換ヘテロシクロアルキル、または $C(O)OR^a$ であり；

B は、 H 、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、シクロアルキル、アリール、ヘテロシクロアルキル、及びヘテロアリールからなる群から選択され、ここで、 B の $C_1 \sim C_6$ アルキル、シクロアルキル、アリール、ヘテロシクロアルキル、またはヘテロアリールは、非置換であるか、または 1 つ以上の R^{11} 置換基で置換されており；

30

各 R^{11} は、置換または非置換ヘテロシクロアルキル、置換または非置換ヘテロアリール、置換または非置換シクロアルキル、置換または非置換アリール、非置換 $C_1 \sim C_6$ アルキル、1 つ以上の R^{12} 置換基で置換された $C_1 \sim C_6$ アルキル、置換または非置換 $C_2 \sim C_6$ アルケニル、置換または非置換 $C_2 \sim C_6$ アルキニル、ハロ、 $-OR^b$ 、 $-C(O)R^c$ 、 $-C(O)OR^d$ 、オキソ、及び $-NR^eR^f$ からなる群から独立して選択され；

各 R^{12} は、ハロ、 $-OR^b$ 、 $-C(O)R^g$ 、 $-C(O)OR^h$ 、及び $-C(O)NR^iR^j$ からなる群から独立して選択され；

各 R^a 、 R^b 、 R^c 、 R^d 、 R^e 、 R^f 、 R^g 、 R^h 、 R^i 、及び R^j は、独立して、 H または $C_1 \sim C_6$ アルキルであり；

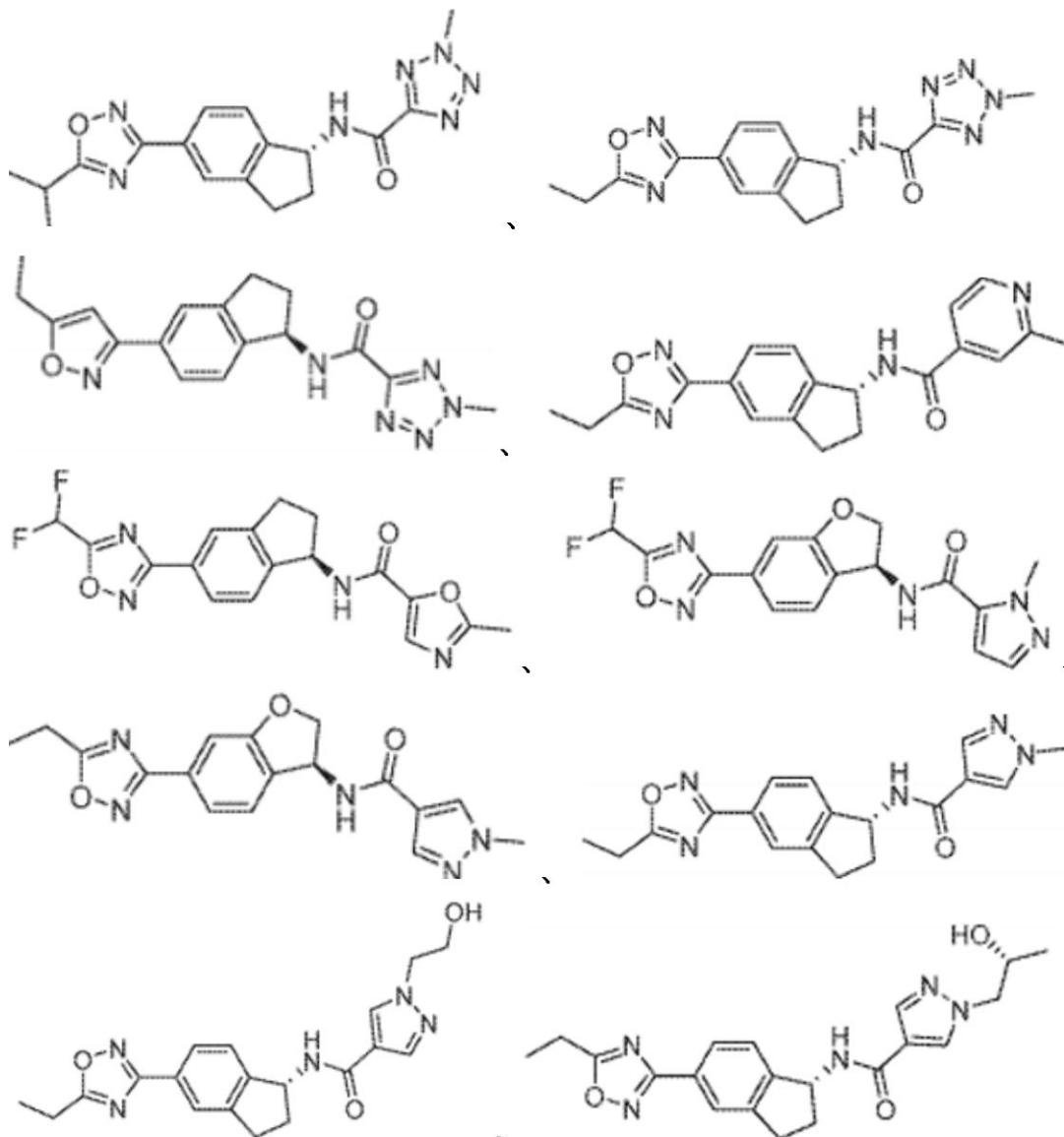
40

R^X 、 R^Y 、及び R^Z は、それぞれ $C_1 \sim C_6$ アルキルである。

【0266】

いくつかの実施形態では、式 (III) のミオシン阻害剤またはその薬学的に許容される塩は、

【化 8】



10

20

30

からなる群（ⅠⅠⅠ）から選択される。

【0267】

群（ⅠⅠⅠ）の化合物、またはそれらの薬学的に許容される塩を含む式（ⅠⅠⅠ）のミオシン阻害剤は、2019年7月25日に公開された国際出願第WO2019/144041号（その全体があらゆる目的で参照により本明細書に組み込まれる）に記載の製造方法に従って得ることができる。

【0268】

いくつかの実施形態では、ミオシン阻害剤は、WO2020/005887、WO2020/005888、WO2020/047447として公開されたPCT特許出願（その全体があらゆる目的で参照により本明細書に組み込まれる）に開示されている化合物を含む。

40

【0269】

いくつかの実施形態では、式（Ⅰ）、（ⅠⅠ）、（ⅠⅠⅠ）の化合物、及び／または群（Ⅰ）、（ⅠⅠ）、（ⅠⅠⅠ）の化合物、及び／またはマバカムテン、及び／またはMYK-581は、経口投与される。

【0270】

いくつかの実施形態では、式（Ⅰ）、（ⅠⅠ）、（ⅠⅠⅠ）の化合物、及び／または群（Ⅰ）、（ⅠⅠ）、（ⅠⅠⅠ）の化合物、及び／またはマバカムテン、及び／またはMY

50

K-581は、単位投薬量で投与される。

【0271】

いくつかの実施形態では、マバカムテン及び／またはMYK-581は、1mg、2mg、2.5mg、5mg、7.5mg、10mg、または15mgの1日投薬量で投与される。

【0272】

いくつかの実施形態では、マバカムテン及び／またはMYK-581は、1mg、2mg、2.5mg、5mg、7.5mg、10mg、または15mgの1日投薬量で、4週間、8週間、12週間、18週間、24週間、30週間、36週間、48週間、または56週間毎日投与される。

【0273】

いくつかの実施形態では、マバカムテン及び／またはMYK-581は、1日あたり2.5mgの開始治療投薬量で毎日投与され、特定の条件が満たされていれば、任意選択で1日あたり5mgに増加される。

【0274】

いくつかの実施形態では、マバカムテン及び／またはMYK-581は、1mg、2mg、2.5mg、5mg、7.5mg、10mg、または15mgの1日投薬量で、少なくとも1年、2年、3年、5年以上、または医師によって決定される限り、維持療法として長期にわたり毎日投与される。

【0275】

いくつかの実施形態では、マバカムテンを含む維持療法における1日投薬量は、7.5mg未満である。

【0276】

いくつかの実施形態では、マバカムテンを含む維持療法における1日投薬量は、5mg未満である。

【0277】

いくつかの実施形態では、マバカムテンを含む維持療法における1日投薬量は、2mg～2.5mgである。

【0278】

「維持療法」という用語は、一次治療の成功を助けるように設計された治療レジメンを指す。例えば、維持療法は、疾患の再発または進行の可能性を防止するか、遅延させるか、または低減させるために、一次治療後に心機能を完全にまたは部分的に回復した人々に対して行われ得る。維持療法は、対象の寿命までの長期間を含む、任意の期間にわたり提供され得る。維持療法は、一次治療後に提供されるか、または追加療法と併せて提供され得る。維持療法に使用される投薬量は変動する場合があります、一次治療に使用される投薬量と比較して低強度の投薬量を含む場合がある。

【0279】

「一次療法」という用語は、対象の心機能障害の診断に基づいて対象に施される開始治療を指す。

【0280】

いくつかの実施形態では、マバカムテン及び／またはMYK-581の開始治療の治療有効量は、約5mg、7.5mg、10mg、または15mgである。

【0281】

いくつかの実施形態では、5mg、7.5mg、10mg、または15mgの1日投薬量のマバカムテン及び／またはMYK-581の治療有効量は、運動後または安静時のLVOT勾配を30mmHg未満（例えば、約29、28、27、26、25、24、23、22、21、20、19、18、17、16、15、14、13、12、11、10、9、8、7、6、5mmHg）に低下させるのに十分である。運動（負荷）後のLVOT勾配は、当該技術分野で公知の任意の方法により測定することができる。

【0282】

10

20

30

40

50

いくつかの実施形態では、5 mg、7.5 mg、10 mg、または15 mgの1日投薬量のマバカムテン及び／またはMYK-581の治療有効量は、対象のニューヨーク心臓協会（NYHA）機能分類に従う悪化を改善、安定化、または遅延させるのに十分である。

【0283】

NYHA機能分類は、心不全症状の重症度を4つの機能分類のうちの1つに段階分けする。NYHA機能分類は、治療に対する応答の評価及び管理の指針に使用され得る重症度の標準的な説明を提供することから、臨床現場及び研究で広く使用されている。症状及び身体活動の重症度に基づいたNYHA機能分類は、以下の通りである：

- ・I度：身体活動に制限はない。通常身体活動で、過度の息切れ、疲労、または動悸が起こらない。

10

- ・II度：身体活動に軽度の制限がある。安静時には不快症状がないが、通常身体活動で過度の息切れ、疲労、または動悸が起きる。

- ・III度：身体活動に高度な制限がある。安静時には不快症状がないが、通常以下の身体活動で過度の息切れ、疲労、または動悸が起きる。

- ・IV度：いかなる身体活動を行うにも不快症状が伴う。安静時にも症状が存在し得る。いかなる身体活動を行っても不快症状が憎悪する。

【0284】

いくつかの実施形態では、式（I）、（II）、（III）の化合物、及び／または群（I）、（II）、（III）の化合物、及び／またはマバカムテン、及び／またはMYK-581の投与後、NYHA機能分類は、IV度からIII度、IV度からII度、またはIV度からI度に低減される。いくつかの実施形態では、NYHA機能分類は、III度からII度に低減される。いくつかの実施形態では、NYHA機能分類は、II度からI度に低減される。いくつかの実施形態では、NYHA機能分類は、II度からI度に低減される。

20

【0285】

いくつかの実施形態では、治療有効量の式（I）、（II）、（III）の化合物、及び／または群（I）、（II）、（III）の化合物、及び／またはマバカムテン、及び／またはMYK-581は、対象のニューヨーク心臓協会（NYHA）機能分類における悪化を改善、安定化、または遅延させる。

30

【0286】

いくつかの実施形態では、治療有効量の式（I）、（II）、（III）の化合物、及び／または群（I）、（II）、（III）の化合物、及び／またはマバカムテン、及び／またはMYK-581は、最大VO₂を改善させる。

【0287】

いくつかの実施形態では、治療有効量の式（I）、（II）、（III）の化合物、及び／または群（I）、（II）、（III）の化合物、及び／またはマバカムテン、及び／またはMYK-581は、VE/VCO₂またはVE/VCO₂スロープを改善させる。いくつかの実施形態では、対象は、34以上のVE/VCO₂を有する。いくつかの実施形態では、改善は、VE/VCO₂を34以下に低減させることを含む。

40

【0288】

いくつかの実施形態では、治療有効量の式（I）、（II）、（III）の化合物、及び／または群（I）、（II）、（III）の化合物、及び／またはマバカムテン、及び／またはMYK-581は、対象のNT-proBNPまたはBNPのレベルを（例えば、統計学的に有意な量またはパーセンテージで）低減させる。

【0289】

いくつかの実施形態では、治療有効量の式（I）、（II）、（III）の化合物、及び／または群（I）、（II）、（III）の化合物、及び／またはマバカムテン、及び／またはMYK-581は、対象の心筋トロポニン（例えば、cTnI、cTnT、hs-cTnI、またはhs-cTnT）のレベルを（例えば、統計学的に有意な量またはパ

50

ーセンテージで) 低減させる。

【0290】

いくつかの実施形態では、本明細書に記載されているようにミオシンモジュレーター (例えば、マバカムテン) で対象を治療する方法は、1つ以上の臨床評価項目、例えば、1つ以上の機能的評価項目または1つ以上のアウトカム評価項目の改善をもたらす。いくつかの実施形態では、改善された臨床評価項目は、息切れ (例えば、呼吸困難指数の変化によって測定される)、疲労 (例えば、最大 $\dot{V}O_2$ またはNYHA分類の変化によって測定される)、動悸 (例えば、心房細動の変化によって測定される)、胸部不快感、浮腫、及び早期死亡率、またはそれらの任意の組み合わせからなる群から選択される症状である。いくつかの実施形態では、改善された臨床評価項目は、最大 $\dot{V}O_2$ 、 $\dot{V}E/\dot{V}CO_2$ 、 $\dot{V}E/\dot{V}CO_2$ スロープ、6分間歩行試験、KCCQサブスコア、カナダ心臓血管学会胸痛スコア、及びシアトル狭心症スコア、またはそれらの任意の組み合わせからなる群から選択される機能的評価項目である。いくつかの実施形態では、改善された臨床評価項目は、死亡率の低減、入院または再入院の低減、主要心血管イベント (MACE) の低減、心房細動の低減、及び心房細動塞栓事象の低減、またはそれらの任意の組み合わせからなる群から選択されるアウトカム評価項目である。いくつかの実施形態では、改善は、パーセンテージまたは量のいずれかでのベースラインからの変化 (例えば、増加または減少) である。他の実施形態では、改善は、絶対閾値の達成である。

10

【0291】

いくつかの実施形態では、治療有効量の式 (I)、(II)、(III) の化合物、及び/または群 (I)、(II)、(III) の化合物、及び/またはマバカムテン、及び/またはMYK-581は、カンザスシティ心筋症質問票 (KCCQ) スコアに従う悪化を改善、安定化、または遅延させる。

20

【0292】

いくつかの実施形態では、治療有効量の式 (I)、(II)、(III) の化合物、及び/または群 (I)、(II)、(III) の化合物、及び/またはマバカムテン、及び/またはMYK-581は、例えば容積増加、すなわちLVEDV増加によるLV壁肥大を改善させる。

【0293】

KCCQは、対象自身の健康状態の知覚を単独で測定するために開発された23項目の自己記入式測定手段であり、心不全は2週間の想起期間内の対象の生活の質 (QOL) に影響を及ぼす。KCCQでは、全体サマリースコアは、身体機能、症状 (頻度及び重症度)、社会的機能、ならびに生活の質のドメインから導出することができる。スコアは0~100の範囲に変換され、スコアが高いほど健康状態が良好であることを反映する。

30

【0294】

いくつかの実施形態では、式 (II) または群 (II) の化合物の治療有効量は、LVO T勾配を30 mm/Hg未満に低減させるのに十分な1日投薬量である。減薬レジメンまたは低用量は、1日投薬量の2分の1~5分の1であり得る。

【0295】

いくつかの実施形態では、式 (III) または群 (III) の化合物の治療有効量は、LVO T勾配を30 mm/Hg未満に低減させるのに十分な1日投薬量である。減薬レジメンは、1日投薬量の2分の1~5分の1であり得る。

40

【0296】

HCM対象が有する症状及び徴候の一部としては、息切れ (特に運動中)、胸痛 (特に運動中)、卒倒 (特に運動中または運動直後)、速い、ドキドキする、または激しく鼓動を打つ心拍の知覚、及び心雑音が挙げられるが、これらに限定されない。

【0297】

HCMを有する個体は、左室流出路閉塞 (LVO T) の有無に基づいて細分化され得る。LVO T閉塞、すなわち閉塞性HCM (oHCM) の存在は、より重度の症状ならびに心不全及び心血管性死亡のリスクの増大と関連している。この対象サブセットにおける医

50

学的治療（ベータ遮断薬、カルシウムチャネル遮断薬、ジソピラミド）を支持するデータは限られており、持続的に症状のある対象は、侵襲的中隔縮小療法を紹介される場合がある。

【0298】

安静時または誘発時に流出路閉塞がない個体、すなわち非閉塞性HCM（nHCM）は、医療を受けているHCM対象のおよそ3分の1を占める。LVOT閉塞のない対象は、一般に呼吸困難及び／または狭心症を訴え、進行性心不全へと進行する可能性がある。nHCM対象の根底にある病態生理学は、拡張機能の障害及び充満圧の上昇を招く、過収縮性の硬直した心室である。

【0299】

非閉塞性HCM（nHCM）は、多くの場合、安静時、バルサルバ手技の最中もしくはその直後、または運動後の個体におけるLVOT全体にわたる30mmHg未満の圧較差を臨床的特徴とする。

【0300】

いくつかの実施形態では、nHCMを有する個体は、25mmHg未満、または20mmHg未満のLVOT圧較差を有する。

【0301】

いくつかの実施形態では、LVOT全体にわたる圧較差は、安静時に測定される。いくつかの実施形態では、個体のLVOT全体にわたる圧較差は、バルサルバ手技が実施されている最中またはその直後に測定される。いくつかの実施形態では、個体のLVOT全体にわたる圧較差は、運動後に測定される。

【0302】

現時点で、症候性nHCMを有する対象に対する米国食品医薬品局（FDA）が承認した内科的療法は存在せず、心臓移植を除いて利用可能な介入的選択肢は存在しない。したがって、nHCMを有する対象に対する新規療法が必要とされている。

【0303】

いくつかの実施形態では、本開示は、マバカムテンまたはその薬学的に許容される塩を、nHCMに罹患している対象に投与する方法を提供する。

【0304】

いくつかの実施形態では、本方法は、マバカムテンまたはその薬学的に許容される塩の初回用量を投与することを含む。初回用量は、約1mg～約10mg、例えば、約5mgであり得る。

【0305】

いくつかの実施形態では、初回用量は、より高い用量に漸増される。例えば、初回用量は、少なくとも4週間、少なくとも6週間、少なくとも8週間、6～14週間、8～12週間、または約10週間の初回治療期間にわたって投与され、続いて、より高い用量に漸増され得る。

【0306】

いくつかの実施形態では、nHCMに罹患している対象に投与される初回用量は、対象のNT-proBNPもしくはBNPレベルの測定、またはNT-proBNPもしくはBNPレベルの変化に基づいて、より高い用量に漸増される。

【0307】

いくつかの実施形態では、初回治療期間中の第1の用量による治療の間、NT-proBNPが少なくとも20～60%（例えば、少なくとも30～50%、または少なくとも40%）減少しなかった場合、初回用量は、より高い用量に漸増される。

【0308】

いくつかの実施形態では、初回治療期間中の第1の用量による治療の間、NT-proBNPが少なくとも20～60%（例えば、少なくとも30～50%、または少なくとも40%）減少せず、かつNT-proBNPが125～400pg/mLを超える、例えば300pg/mLを超える場合、初回用量は、より高い用量に漸増される。いくつかの

10

20

30

40

50

実施形態では、NT-proBNPまたはBNPレベルは、初回用量投与の6～10週間（例えば、約8週間）後に測定される。

【0309】

いくつかの実施形態では、NT-proBNPが40%以上減少した場合、治療は、漸増なしで、初回用量で継続される。いくつかの実施形態では、より高い用量は、約2.5mg～約20mg（例えば、約5mg～約15mg、または約10mg）である。

【0310】

いくつかの実施形態では、より高い用量または継続された初回用量は、第2の治療期間中にnHCMに罹患している対象に投与される。いくつかの実施形態では、第2の治療期間の用量は、対象のNT-proBNPもしくはBNPレベルの測定、またはNT-proBNPもしくはBNPレベルの変化に基づいて、より高い用量に漸増される。いくつかの実施形態では、初回及び第2の治療期間中の治療の間、NT-proBNPが少なくとも20～60%（例えば、少なくとも30～50%、または少なくとも40%）減少せず、かつNT-proBNPが125～400pg/mLを超える、例えば300pg/mLを超える場合、第2の治療期間の用量は、より高い用量に漸増される。

【0311】

いくつかの実施形態では、初回及び第2の治療期間中の治療後、NT-proBNPが400～600pg/mLを超え（例えば500pg/mLを超える）、かつNYHAが3度である場合、第2の治療期間の用量は、より高い用量に漸増される。

【0312】

いくつかの実施形態では、マバカムテンまたはその薬学的に許容される塩をnHCMに罹患している対象に投与する方法は、治療中にLVEFが減少する場合、例えば、LVEFがベースラインの80～90%未満（例えば、85%未満）、またはLVEFが55%未満である場合、初回用量の漸減を含み得る。いくつかの実施形態では、本方法は、NT-proBNPまたはBNPが治療中に増加する場合、例えば、増加が20～40%を超える（例えば、30%を超える）場合、初回用量の漸減を含み得る。

【0313】

拡張機能障害は、肥大型心筋症（HCM）、駆出率の保たれた心不全（HFpEF）、左室肥大（LVH）（能動的弛緩の障害及び心室スティフネスの障害の両方（糖尿病性HFpEF）を含む）を含むがこれらに限定されない、一連の疾患に存在するか、またはその重要な特徴である。拡張機能障害は、カテーテル処置などの侵襲的処置、E/e'、左房サイズ、及びBNPまたはNT-proBNPを含む1つ以上の手法及び測定法を使用して診断され得る。

【0314】

駆出率は、正常なまたは過収縮性の収縮機能の指標である。すなわち、駆出率は、正常なまたは過収縮性の収縮機能を有する対象で約52%または50%を超える。

【0315】

壁厚により特徴付けられるLVHは、心エコー図、心臓MRI、非侵襲的イメージング手法（例えば、組織ドプラーイメージング）及びE/e'を含む1つ以上の手法及び測定法を使用して診断され得る。

【0316】

拡張機能障害の治療を必要とする対象には、nHCM、LVH、またはHFpEFにより特徴付けられる患者集団からの対象が含まれる。拡張機能障害の治療を必要とする対象には、心エコーにより測定される左室スティフネスまたは心臓磁気共鳴により測定される左室スティフネスを呈する対象が含まれる。

【0317】

いくつかの実施形態では、拡張機能障害の治療を必要とする対象は、HFpEF患者集団からの対象である。いくつかの実施形態では、HFpEF患者集団からの対象は、HCMと診断されている。いくつかの実施形態では、HFpEF患者集団からの対象は、HCMと診断されていない。

10

20

30

40

50

【0318】

いくつかの実施形態では、H F p E Fを有する対象は、50%以上の駆出率を有し、かつ拡張機能異常のエビデンスを有する。拡張機能異常には、左室の弛緩、充満、拡張期伸展性、またはスティフネスの障害が含まれる。これらの特質は、心エコーを使用して測定することができる。いくつかの実施形態では、以下の心エコー値：中隔 $e' < 7 \text{ cm/秒}$ ；側壁 $e' < 10 \text{ cm/秒}$ 、平均 E/e' 比 > 14 ；L A容積係数 $> 34 \text{ mL/m}^2$ ；最大T R速度 $> 2.8 \text{ m/秒}$ のうちの少なくとも1つが満たされる場合、対象は拡張機能異常を有するとみなされる。いくつかの実施形態では、上記の値のうちの少なくとも3つが満たされる場合、対象は拡張機能異常を有するとみなされる。

【0319】

いくつかの実施形態では、拡張機能障害の治療を必要とする対象は、H C M患者集団からの対象である。いくつかの実施形態では、H C M患者集団からの対象は、H F p E Fと診断されている。いくつかの実施形態では、H C M患者集団からの対象は、H F p E Fと診断されていない。

【0320】

いくつかの実施形態では、拡張機能障害の治療を必要とする対象は、心エコーにより測定される左室スティフネスを呈する。対象は、以下の特性：僧帽弁 E/A 比 > 0.8 ；中隔 $e' < 7 \text{ cm/秒}$ ；側壁 $e' < 10 \text{ cm/秒}$ 、平均 $E/e' \geq 14$ ；L A容積係数 $> 34 \text{ mL/m}^2$ ；最大T R速度 $> 2.8 \text{ m/秒}$ のうちの少なくとも1つが満たされる場合、心エコーにより測定される左室スティフネスを有するとみなされる。いくつかの実施形態では、上記の値のうちの少なくとも3つが満たされる場合、対象は左室スティフネスを有するとみなされる。

【0321】

心エコーを用いた拡張機能障害診断のための更なる決定因子は、J A m S o c E c h o c a r d i o g r . 29 (4) : 277-314 (2016)に記載されており、その内容はあらゆる目的で本明細書に組み込まれる。

【0322】

いくつかの実施形態では、拡張機能障害の治療を必要とする対象は、心臓磁気共鳴により測定される左室スティフネスを呈する。心臓磁気共鳴は、最大充満速度、最大充満速度到達時間、及び最大拡張期ストレインレートを決定するために使用される。したがって、いくつかの実施形態では、対象は、以下の特性：異常な最大充満速度、最大充満速度到達時間、または最大拡張期ストレインレートのうちの少なくとも1つが満たされる場合、心臓磁気共鳴により測定される左室スティフネスを有する。

【0323】

いくつかの実施形態では、拡張機能障害の治療を必要とする対象は、拡張機能障害、左室肥大、左室流出路閉塞、左室壁厚（もしくは重量係数）の増加、心室中隔（I V S）壁厚の増加、心筋弾性の不良もしくは低減、拡張期左室弛緩の不良もしくは低減、左房圧の異常高値、 E/e' 比の低減、運動能もしくは運動耐容能の減少、最大酸素消費量（ VO_2 ）の減少、左室拡張期圧の上昇、またはそれらの任意の組み合わせに罹患している。

【0324】

いくつかの実施形態では、拡張機能障害の治療を必要とする対象は、N T - p r o B 型ナトリウム利尿ペプチド（N T - p r o B N P）高値、心筋トロポニンI高値から選択される少なくとも1つのバイオマーカーにより特徴付けられる肥大型心筋症（H C M）に罹患している。別の実施形態では、拡張機能障害の治療を必要とするH C M対象は、H C M発症の素因を有する。

【0325】

いくつかの実施形態では、拡張機能障害の治療を必要とする対象は、胸痛、呼吸困難、狭心症、失神、またはめまいに罹患している。

【0326】

いくつかの実施形態では、1日総用量は、個々の対象の要件に応じて調整される。例え

10

20

30

40

50

ば、1日総用量は、式（Ⅰ）、（ⅠⅠ）、（ⅠⅠⅠ）の化合物、及び／または群（Ⅰ）、（ⅠⅠ）、（ⅠⅠⅠ）の化合物、及び／またはマバカムテン、及び／またはMYK-581による療法を開始してから4～16週間後（例えば、4、5、6、7、8、8、10、11、12、13、14、15、16週間後、またはこれらの間の任意の日数後）に、対象の応答プロファイルに応じて調整され得る。いくつかの実施形態では、対象のニューヨーク心臓協会（NYHA）機能分類が低減する場合、1日総用量を減少させる。

【0327】

いくつかの実施形態では、対象のニューヨーク心臓協会（NYHA）機能分類が低減しないかまたは悪化しない場合、マバカムテンの1日総用量を増加させる。

【0328】

いくつかの実施形態では、1日総用量を調整するために使用される個々の対象の要件は、対象の安静時左室駆出率及び安静時左室流出路（LVOT）最大勾配である。非限定的な例として、いくつかの実施形態では、マバカムテンの1日総用量は5mgであり、当該用量を、対象の安静時左室駆出率（LVEF）が55%以上、かつ安静時左室流出路（LVOT）最大勾配が30mmHg以上である場合に増加させる。

【0329】

いくつかの実施形態では、対象の安静時左室駆出率（LVEF）が55%以上、かつ安静時左室流出路（LVOT）最大勾配が30mmHg超50mmHg未満である場合に、マバカムテンの1日総用量を7.5mgに増加させる。

【0330】

いくつかの実施形態では、対象の安静時左室駆出率（LVEF）が55%以上、かつ安静時左室流出路（LVOT）最大勾配が50mmHg以上である場合に、マバカムテンの1日総用量を10mgに増加させる。

【0331】

いくつかの実施形態では、治療有効量の式（Ⅰ）、（ⅠⅠ）、（ⅠⅠⅠ）の化合物、及び／または群（Ⅰ）、（ⅠⅠ）、（ⅠⅠⅠ）の化合物、及び／またはマバカムテン、及び／またはMYK-581は、対象の左室駆出率（LVEF）レベルに応じて調整することができる。

【0332】

いくつかの実施形態では、本明細書で提供される方法はまた、式（Ⅰ）、（ⅠⅠ）、（ⅠⅠⅠ）の化合物、及び／または群（Ⅰ）、（ⅠⅠ）、（ⅠⅠⅠ）の化合物、及び／またはマバカムテン、及び／またはMYK-581を投与する前に、対象の左室駆出率（LVEF）を測定し、それにより第1のLVEF値（ベースライン）を提供することを含む。

【0333】

いくつかの実施形態では、本明細書で提供される方法はまた、式（Ⅰ）、（ⅠⅠ）、（ⅠⅠⅠ）の化合物、及び／または群（Ⅰ）、（ⅠⅠ）、（ⅠⅠⅠ）の化合物、及び／またはマバカムテン、及び／またはMYK-581の模倣（imitation）から一定時間（例えば、1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23、24、25、26、27、または28日）後に対象のLVEFを測定し、それにより第2のLVEF値を提供すること、及び第1のLVEF値と比較した第2のLVEF値の変化率を算出することを含む。したがって、いくつかの実施形態では、1日総投薬量は、LVEFの変化率に応じて調整される。最適には、LVEFは正常範囲に維持される。

【0334】

いくつかの実施形態では、第2のLVEFは、式（Ⅰ）、（ⅠⅠ）、（ⅠⅠⅠ）の化合物、及び／または群（Ⅰ）、（ⅠⅠ）、（ⅠⅠⅠ）の化合物、及び／またはマバカムテン、及び／またはMYK-581の投与の4週間後に測定される。

【0335】

いくつかの実施形態では、治療有効量の式（Ⅰ）、（ⅠⅠ）、もしくは（ⅠⅠⅠ）の化合物、及び／または群（Ⅰ）、（ⅠⅠ）、もしくは（ⅠⅠⅠ）の化合物、及び／またはマ

10

20

30

40

50

バカムテン、及び／またはMYK-581は、対象の心筋トロポニンIレベルに応じて調整することができる。心筋トロポニンIレベルは、当業者に公知の方法のいずれかによって、または臨床的に検証済みのアッセイ、例えば、AbbottのARCHITECT Stat Troponin-I 2K41アッセイもしくはSiemensのAdvia Centur High Sensitivity Troponin I (TNIH) アッセイの手順説明に従って、測定することができる。心筋トロポニンTレベルは、当業者に公知の方法のいずれかによって、またはRocheのElecSys Troponin T hsアッセイの手順説明に従って測定することができる。BNPレベルは、当業者に公知の方法のいずれか1つによって、またはADVIA Centaur XPT/XP/CP Immunoassay Systemの手順説明に従って測定することができる。

10

【0336】

いくつかの実施形態では、治療有効量の式(I)、(II)、もしくは(III)の化合物、及び／または群(I)、(II)、もしくは(III)の化合物、及び／またはマバカムテン、及び／またはMYK-581は、対象のNT-proBNPまたはBNPレベルに応じて調整することができる。対象のNT-proBNPレベルは、当業者に公知の方法のいずれかによって、またはRocheのElecSys proBNPII Immunoassayの手順説明に従って測定することができる。

【0337】

いくつかの実施形態では、式(I)、(II)、もしくは(III)の化合物、及び／または群(I)、(II)、もしくは(III)の化合物、及び／またはマバカムテン、及び／またはMYK-581は、B型ナトリウム利尿ペプチド(BNP)高値、NT-proBNP高値、及び心筋トロポニンI高値から選択される少なくとも1つのバイオマーカーまたはそれらの組み合わせにより特徴付けられる肥大型心筋症(HCM)に罹患している対象に投与される。更に別の実施形態では、対象は、HCMを発症する素因を更に有する。

20

【0338】

いくつかの実施形態では、治療有効量は、式(I)、(II)、(III)の化合物、及び／または群(I)、(II)、(III)の化合物、及び／またはマバカムテン、及び／またはMYK-581の血漿中濃度に応じて調整することができる。

30

【0339】

いくつかの実施形態では、本方法はまた、式(I)、(II)、(III)の化合物、及び／または群(I)、(II)、(III)の化合物、及び／またはマバカムテン、及び／またはMYK-581の血漿中濃度を、化合物投与の少なくとも1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23、24、25、26、27、または28日後に測定することを含む。

【0340】

いくつかの実施形態では、治療有効量は、「トラフ」測定値に基づいて調整することができる。「トラフ」測定値(濃度または任意の薬力学的測定値のいずれか)とは、次の用量の直前に得られる測定値を指す。例えば、1日1回(QD)の投薬については、トラフ測定値は、対象が次の投薬量(典型的には錠剤またはカプセル)を服用する直前の、24時間ごとに見られる。薬物動態的理由により、これらの測定値は、評価を標準化して変動性を最小化するための方法として使用される。個体が、化合物のある特定の血漿中濃度を「達成及び維持」する場合、その個体のトラフ測定値は、最小基準レベルを下回ることも最大基準レベルを上回ることもない。

40

【0341】

医薬組成物

式(I)、(II)、(III)の化合物、及び／または群(I)、(II)、(III)の化合物、及び／またはマバカムテン、及び／またはMYK-581あるいはそれら

50

の薬学的に許容される塩の投与用の医薬組成物は、単位剤形で都合よく提示することができる。薬学及び薬物送達分野で公知の方法のいずれかによって調製することができる。全ての方法は、活性成分を1つ以上の補助成分を含有する担体と会合させるステップを含む。一般に、医薬組成物は、活性成分を液体担体もしくは微粉固体担体、またはそれらの両方と均一かつ密接に会合させ、次いで、必要に応じて生成物を所望の製剤に成形することにより調製される。医薬組成物中で、活性剤は、一般に、心筋収縮性に所望の効果をもたらす（すなわち、HCMにおける収縮期収縮性がしばしば超正常になるのを減少させ）、拡張期における左室弛緩を改善するのに十分な量で含まれる。このような弛緩の改善は、肥大型心筋症の症状及び拡張機能障害の他の病因を軽減し得る。医薬組成物はまた、冠血流量障害を引き起こす拡張機能障害の影響を緩和し、狭心症及び虚血性心疾患における補助薬剤として冠血流量障害を改善することができる。医薬組成物はまた、HCMの有害な左室リモデリングに対する利益、及び慢性的な容積過負荷または圧過負荷（例えば、心臓弁膜症または全身性高血圧症に由来するもの）に起因する左室肥大の他の原因に対する利益をもたらすことができる。

10

【0342】

式(I)、(II)、(III)の化合物、及び／または群(I)、(II)、(III)の化合物、及び／またはマバカムテン、及び／またはMYK-581あるいはそれらの薬学的に許容される塩を含有する医薬組成物は、経口使用に適した形態、例えば、錠剤、トローチ、ロゼンジ、水性または油性懸濁液、分散性粉末または顆粒、エマルション、硬質または軟質カプセル、シロップ、エリキシル、溶液、頬側パッチ、経口用ゲル、チューインガム、チュアブル錠、発泡粉末、及び発泡錠としての形態であり得る。経口使用が意図される組成物は、医薬組成物の製造に関する技術分野で公知の任意の方法に従って調製することができ、そのような組成物は、医薬的に洗練され味の良い調製物を提供するために、甘味剤、香味剤、着色剤、抗酸化剤、及び保存剤からなる群から選択される1つ以上の薬剤を含有してもよい。錠剤は、錠剤の製造に適した薬学的に許容される非毒性賦形剤との混合物中に活性成分を含有する。これらの賦形剤は、例えば、不活性希釈剤、例えば、セルロース、二酸化ケイ素、酸化アルミニウム、炭酸カルシウム、炭酸ナトリウム、グルコース、マンニトール、ソルビトール、ラクトース、リン酸カルシウム、またはリン酸ナトリウム；造粒剤及び崩壊剤、例えば、トウモロコシデンプン、またはアルギン酸；結合剤、例えば、PVP、セルロース、PEG、デンプン、ゼラチン、またはアラビアゴム、ならびに滑沢剤、例えば、ステアリン酸マグネシウム、ステアリン酸、またはタルクであり得る。錠剤は、コーティングされていなくてもよく、または胃腸管での分解及び吸収を遅延させることによって長期間にわたる持続作用をもたらすために、公知の手法により腸溶コーティングもしくは別の方法でコーティングされてもよい。例えば、モノステアリン酸グリセリルまたはジステアリン酸グリセリルなどの時間遅延材料を用いてもよい。それらはまた、制御放出用の浸透圧性治療錠剤を形成するためにコーティングされてもよい。

20

30

【0343】

経口使用向けの製剤は、活性成分が不活性固体希釈剤、例えば、炭酸カルシウム、リン酸カルシウム、もしくはカオリンと混合される硬質ゼラチンカプセルとして、または活性成分が水もしくは油媒体、例えば、ピーナッツ油、流動パラフィン、もしくはオリーブ油と混合される軟質ゼラチンカプセルとしても提示され得る。更に、エマルションは、油などの水不混和性成分を用いて調製し、モノジグリセリド、PEGエステルなどの界面活性剤を用いて安定化させることができる。

40

【0344】

いくつかの実施形態では、式(I)、(II)、(III)の化合物、及び／または群(I)、(II)、(III)の化合物、及び／またはマバカムテン、及び／またはMYK-581は、薬学的に許容される塩の形態で使用することができる。薬学的に許容される塩の例としては、無機塩基との塩、有機塩基との塩、無機酸との塩、有機酸との塩、及び塩基性または酸性アミノ酸との塩が挙げられる。

50

【0345】

医薬剤形

本開示は、マバカムテンまたはその薬学的に許容される塩の新規医薬剤形を含む。本明細書に記載の剤形は、対象への経口投与に適している。剤形は、カプセルまたは錠剤を含むがこれらに限定されない、経口投与に適した任意の形態であり得る。いくつかの実施形態では、本開示は、マバカムテンまたはその薬学的に許容される塩を1～25mg（例えば、1、1.5、2、2.5、3、3.5、4、4.5、5、6、7、7.5、8、9、10、11、12、12.5、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23、24、または25mg）含有する単一の単位投薬量のカプセルまたは錠剤形態を提供する。いくつかの実施形態では、単位投薬量中のマバカムテンの量は、約2～5mg、約5～10mg、約2.5mg、または約5mgである。いくつかの実施形態では、単一単位剤形は、カプセルである。いくつかの実施形態では、単一単位剤形は、錠剤である。

10

【0346】

併用療法

本開示は、ミオシン阻害剤の単剤療法及び併用療法の両方を提供する。併用療法では、本開示のミオシン阻害剤レジメンは、追加の療法レジメン、例えば、患者の心臓状態に対する標準治療（SOC）療法または関連する疾患もしくは障害を治療するのに有用な他の療法と組み合わせて使用される。追加の治療剤は、当該薬剤に一般的に使用される経路及び量で、または減量して投与することができ、ミオシン阻害剤と同時に、連続して、または並行して投与することができる。

20

【0347】

特定の実施形態では、ミオシン阻害剤は、別の治療剤、例えば、ベータ遮断薬、アンジオテンシン変換酵素（ACE）阻害剤、アンジオテンシン受容体アンタゴニスト（例えば、アンジオテンシンII受容体遮断薬）、アンジオテンシン受容体ネプリライシン阻害剤（ARNI）（例えば、サクビトリル／バルサルタン）、ミネラルコルチコイド受容体アンタゴニスト（例えば、アルドステロン阻害剤、例えば、エプレレノン、スピロノラクトン、もしくはカンレノンなどのカリウム保持性利尿薬）、コレステロール低下薬（例えば、スタチン）、中性エンドペプチダーゼ阻害剤（NEPi）、陽性変力薬（例えば、ジゴキシン、ピモベンダン、ドブタミンなどのベータアドレナリン作動性受容体アゴニスト、ミルリノンなどのホスホジエステラーゼ（PDE）-3阻害剤、もしくはレボシメندانなどのカルシウム感作剤）、カリウムもしくはマグネシウム、プロタンパク質転換酵素サブチリシンケキシン9型（PCSK9）阻害剤、血管拡張薬（例えば、カルシウムチャネル遮断薬、ホスホジエステラーゼ阻害剤、エンドセリン受容体アンタゴニスト、レニン阻害剤、もしくは平滑筋ミオシンモジュレーター）、利尿薬（例えば、フロセミド）、ワルファリン、RAAS阻害剤、不整脈薬、抗凝固剤、抗血栓剤、抗血小板剤、またはそれらの任意の組み合わせとともに投与される。

30

【0348】

好適なARBには、例えば、A-81988、A-81282、BIBR-363、BIBS39、BIBS-222、BMS-180560、BMS-184698、カンデサルタン、カンデサルタンシレキセチル、CGP-38560A、CGP-48369、CGP-49870、CGP-63170、CI-996、CV-11194、DA-2079、DE-3489、DMP-811、DuP-167、DuP-532、E-4177、エリサルタン、EMD-66397、EMD-73495、エプロサルタン、EXP-063、EXP-929、EXP-3174、EXP-6155、EXP-6803、EXP-7711、EXP-9270、FK-739、GA-0056、HN-65021、HR-720、ICID-6888、ICID-7155、ICID-8731、イルベサルタン、イソテオリン、KRI-1177、KT3-671、KW-3433、ロサルタン、LR-B／057、L-158809、L-158978、L-159282、L-159874、L-161177、L-162154、L-163017、L-

40

50

159689、L-162234、L-162441、L-163007、LR-B/081、LR B087、LY-285434、LY-302289、LY-315995、LY-235656、LY-301875、ME-3221、オルメサルタン、PD-150304、PD-123177、PD-123319、RG-13647、RWJ-38970、RWJ-46458、酢酸サララシン、S-8307、S-8308、SC-52458、サブリスルタン、サララシン、サルメシン、SL-91.0102、タソサルタン、テルミサルタン、UP-269-6、U-96849、U-97018、UP-275-22、WAY-126227、WK-1492.2K、YM-31472、WK-1360、X-6803、バルサルタン、XH-148、XR-510、YM-358、ZD-6888、ZD-7155、ZD-8731、及びゾラサルタンが含まれ得る。

10

【0349】

特定の実施形態では、追加の治療剤は、サクビトリル／バルサルタン（Entresto（登録商標））などのARNI、またはエンパグリフロジン（例えば、Jardiance（登録商標））、ダパグリフロジン（例えば、Farxiga（登録商標））、もしくはソタグリフロジンなどのナトリウム－グルコース共輸送体2阻害剤（SGLT2i）であり得る。

【0350】

更に別の実施形態では、ミオシン阻害剤で心不全の治療を受けている患者は、ARNI、ベータ遮断薬、及び／またはMRAによっても治療されている。

20

【0351】

一実施形態では、抗不整脈薬は、ジソピラミドである。

【0352】

何らかの有害な影響が発生した場合、患者はその有害な影響について治療され得る。例えば、ミオシン阻害剤治療による頭痛を経験している患者は、イブプロフェン及びアセトアミノフェンなどの鎮痛薬で治療され得る。

【実施例】

【0353】

略語：

AE	有害事象	30
AESI	特に注目すべき有害事象	
ALP	アルカリホスファターゼ	
ALT	アラニンアミノトランスフェラーゼ	
ASA	アルコール中隔焼灼術	
AST	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ	
BP	血圧	
CPEIT	心肺運動負荷試験	
CV	心血管	
DILI	薬剤誘発性肝損傷	
EC	倫理委員会（IRBまたはIECまたは同等のものを指す）	40
ECG	心電図	
ecRF	電子症例報告書	
EDC	電子データ収集システム	
EOS	試験終了	
ET	早期中止	
FDA	米国食品医薬品局	
FSH	卵胞刺激ホルモン	
GCP	医薬品の臨床試験に関する基準	
HCM	肥大型心筋症	
HR	心拍数	50

I U D	子宮内避妊器具	
I U S	子宮内システム	
I X R S	自動応答システム	
K C C Q	カンザスシティ心筋症質問票	
L V	左室	
L V E F	左室駆出率	
L V O T	左室流出路	
M A D	反復用量漸増	
M e d D R A	医薬規制用語集	
N T - p r o B N P	N末端プロb型ナトリウム利尿ペプチド	10
N Y H A	ニューヨーク心臓協会	
o H C M	閉塞性肥大型心筋症	
P D	薬力学 (的)	
P K	薬物動態学 (的)	
P M	低代謝型	
Q D	1日1回	
Q o L	生活の質	
Q T c	補正QT間隔	
Q T c F	F r i d e r i c i a 補正QT間隔	
S A D	単回用量漸増	20
S A E	重篤な有害事象	
S D	標準偏差	
S O C	器官別大分類	
S R T	中隔縮小療法	
S U S A R	予期せぬ重篤な副作用の疑い	
負荷エコー	負荷心エコー	
T B L	総ビリルビン	
T E A E	治療により発現した有害事象	
T T E	経胸壁心エコー、経胸壁心エコー図	
U L N	正常上限	30

【0354】

実施例1. マバカムテンのPIONEER-OLE試験の48週目の観察結果

閉塞性HCMの被験者に関する第2相 (P I O N E E R - H C M) 臨床試験では、マバカムテンは、左室流出路の閉塞を低減させるかまたは排除し、被験者の気分を改善し (ニューヨーク心臓協会分類及びカンザスシティ心筋症質問票で測定) 、被験者の心機能を改善した (心肺運動負荷試験により測定した最大VO₂に基づく) 。 Heitner, S B, et al., (2019年4月、オンライン) Ann. Intern. Med. 170 (11) : 741 - 748。

【0355】

以下に、(1) P I O N E E R - H C M 試験を既に完了した症候性 o H C M を有する成人を対象とした第2相非盲検多施設試験である P I O N E E R O L E 試験の試験デザイン、及び (2) P I O N E E R - O L E (現在試験進行中) においてマバカムテンで治療した被験者に関する、48週目時点の観察結果について説明する。

P I O N E E R - O L E 試験の目的：

(a) 主要目的：症候性閉塞性肥大型心筋症 (o H C M) を有する個体における、マバカムテンの長期的安全性及び忍容性を評価すること。

(b) 副次的目的：症候性 o H C M を有する個体における、左室流出路 (L V O T) 閉塞、機能的な能力、及び o H C M 症状に対するマバカムテンの長期的効果を評価すること。

(c) 薬物動態に関する目的：マバカムテンを投薬されている症候性 o H C M を有する個体において母集団薬物動態 (P K) 解析を実施すること。

【0356】

試験デザイン及び計画：

図19及び20に示すように試験をデザインした。全ての被験者は、5mg QDの用量で開始した。

【0357】

安全性を最大化するために、開始用量は全ての被験者に対して5mgである。4週目（±4日）に、血漿PK試料のために被験者を来院させ、薬物レベルを測定し、心エコーを行いLVOT勾配（安静時、バルサルバ手技後、及び運動後）ならびに左室駆出率（LVEF）を決定する。6週目（±7日）に、4週目の結果を評価して、PKモデリングに基づいておよそ250ng/mL～500ng/mLの定常状態のトラフ血漿中濃度を得るために用量を調整（すなわち、5、10、または15mg QDのマバカムテン）するために、被験者を来院させる。

10

【0358】

これらの血漿中濃度レベルは、一般にLVOT勾配の顕著な低減と関連しており、これらは左室駆出率（LVEF）を過度に低減させることなく、忍容性が良好である。

【0359】

適格被験者については、6週目以降のより後の時点での目標を超える用量の増加も可能であり得る。LVEF、PK、または医療モニターとの協議における治験責任医師の臨床的判断によって示された場合、6週目以降の用量減少も可能であり得る。被験者は、ベータ遮断薬またはカルシウムチャネル遮断薬のいずれかによる基礎療法を継続することができる。

20

【0360】

負荷心エコー図は、運動後LVOT勾配を評価し、更なる用量調整が必要か否かを判定するために、48週目及び72週目に実施される。

運動後LVOT勾配が50mmHg以上と測定される場合は、更なる用量調整が検討され得る。

【0361】

以下の基準の1つ以上を満たす場合、用量を増加させない：

(a) LVEFが<55%、及び／または

(b) 運動後LVOT勾配が<30mmHg、及び／または

(c) マバカムテンのトラフ血漿中濃度が>350ng/mL、及び／または

(d) 治験責任医師の臨床的判断で、用量の増加に正当性がない。

30

【0362】

用量低減規則：薬理学的効果が過剰である場合、治験責任医師の臨床的判断に基づいて、試験中のいずれの時点でも用量を低減または中止することができる。

【0363】

一時的中止：いずれかの来院から中央検査機関が報告した結果に、マバカムテン血漿中濃度が $\geq 1000\text{ ng/mL}$ 、またはLVEFが<45%（中央読影）、またはFridericia補正QT間隔（QTcF）が以下の基準を満たすことが示されている場合、試験施設／治験責任医師が被験者に更なる指示について通知する：

40

(a) QRSが狭い（<120ms）場合、一時的中止基準は、ベースラインQTcFからの15%の増加またはQTcF $\geq 520\text{ ms}$ のいずれか小さい方である、

(b) QRSが広い（ $\geq 120\text{ ms}$ ）場合、一時的中止基準は、ベースラインQTcFからの15%の増加またはQTcF $\geq 550\text{ ms}$ のいずれか小さい方である、

(c) 被験者が5mg、10mg、または15mgを服用している場合、試験薬を一時的に中止し、被験者は2～4週間後に予定外の来院（心電図[ECG]及びTTE評価を含む）を行う。

予定外の来院時にLVEF $\geq 55\%$ かつQTcF<500msの場合、試験薬を以下に示すようにより低い用量で再開する（前の用量→再開用量）。

(a) 5mg→5mgで再開、

50

- (b) 10 mg → 5 mg、
(c) 15 mg → 10 mg。

【0364】

臨床評価に基づいて治療を一時的に中止した5 mgの被験者は、5 mgでの用量の再導入を検討することができる。

【0365】

追跡調査来院時に、LVEF、血漿中薬物濃度、及び／またはQTcFが範囲外に留まっている場合、被験者は試験を中止する。

【0366】

6週目以降、8週目(±7日)、12週目(±7日)、及びその後12週間(±7日)ごとに更なる試験来院を行う。また、クリニック来院の間(18週目及びその後12週ごと)に被験者に電話連絡する。試験終了(EOS)来院は、試験薬の最終投与の12週間(±7日)後に行う。来院(ベースラインとして機能するスクリーニング来院を含む)には、バイタルサイン、対象となる身体検査、ECG、安全性臨床検査、N末端プロb型ナトリウム利尿ペプチド(NT-proBNP)、有害事象(AE)、ニューヨーク心臓協会(NYHA)機能分類、カンザスシティ心筋症質問票(KCCQ)スコア、及び併用薬の記録が含まれる。4週目、8週目、24週目、36週目、48週目、60週目、72週目、96週目、120週目、144週目、156週目／早期中止(ET)、及び168週目／EOSに、薬物濃度評価用の投薬前血液試料を得る。標準TTE(安静時及びバルサルバ後のLVOT勾配の評価を含むがこれに限定されない)を、ベースライン時、4週目、8週目、12週目、24週目、36週目、48週目、72週目、96週目、120週目、144週目、156週目／ET、及び168週目／EOSに実施する。更に、負荷心エコー図(運動後のLVOT勾配の評価を含む)も、ベースライン、4週目、48週目、72週目、156週目／ET、及び168週目／EOSに実施する。

【0367】

EOS手順の完了まで被験者を追跡調査する。重篤な有害事象(SAE)を含む全てのAEを、インフォームドコンセントの時点から168週目／EOS来院までの試験期間にわたり収集する。モニタリングが必要な重大な臨床的異常または臨床的に重大な臨床検査の異常がある場合、その異常がなくなるまで、またはその異常が治験責任医師の見解により安定しているとみなされるまで被験者を追跡調査する。

【0368】

被験者は、10 mgまたは15 mgの安定用量での治療を24週間以上受けた後、用量を低減させることができる。用量を低減させた被験者は、4～8週間(±7日)後に追跡調査来院を行う(TTE評価を含む8週目の評価を反映させるため)。追跡調査来院時の結果及び臨床症状に基づいて、後続の用量決定について判定する。潜在的な用量低減及び追跡調査のこのサイクルは、複数回繰り返すことができる(10または15 mgの安定用量での治療を少なくとも24週間受けた後)。

【0369】

試験期間：

試験期間は172週間である(スクリーニングに最大4週間、治療に156週間、及び12週間の治療後追跡調査)。治験実施計画書は、3年を超える延長を許可するように修正される場合がある。

【0370】

試験評価項目：

試験評価項目には、安全性、忍容性、及び個別化した投薬を使用した有効性に関する選択した尺度が含まれる。主要測定値には、LVOT勾配、LVEF、NT-proBNPが含まれる。

安全性評価項目には、以下が含まれる：

1. 治療により発現したAE及びSAEの頻度及び重症度、
2. 心血管(CV)死の頻度、

10

20

30

40

50

3. 突然死の頻度、
4. C V 入院の頻度、
5. 経口ループ利尿薬の開始または静脈内ループ利尿薬の投与を必要とする心不全の頻度、
6. 心筋梗塞の頻度、
7. 心室性不整脈（心室性頻脈、心室細動、心室粗動、トルサード・ド・ポワント）の頻度、
8. 失神の頻度、
9. 発作の頻度、
10. 卒中の頻度、
11. 心エコーで測定した L V E F $\leq 45\%$ の頻度、
12. 経時的 Q T 及び Q T c F 間隔。

有効性及び薬力学には、以下が含まれる：

1. 運動後、バルサルバ後、及び安静時の経時的 L V O T 勾配、
2. 経時的 N Y H A 機能分類、
3. 経時的 K C C Q スコア、
4. 経時的 N T - p r o B N P 、
5. 中隔縮小療法の頻度。

薬物動態評価項目には、以下が含まれる：

マバカムテンの経時的血漿中濃度及び母集団 P K 。

【表 1】

被験者のベースライン特性

特性	PIONEER-HCM n = 13	PIONEER-OLE N = 13
年齢（歳）、平均（SD）	56.5 (13.2)	57.8 (13.3)
男性、n（%）	9 (69.2)	
NYHA 機能分類、n（%）		
II 度	9 (69.2)	12 (92.3)
III 度	4 (30.8)	1 (7.7)
試験薬服用中の HCM の基礎療法、n		
メトプロロール	7 (53.8)	11 (84.6)
ビソプロロール	0	1 (7.7)
心エコーパラメータ		
安静時 LVEF（%）、平均（SD）	73.0 (5.6)	72.0 (4.9)
LVOT 勾配（mmHg）、平均（SD）		
安静時	69.7 (53.9)	67.3 (42.8)
バルサルバ	93.7 (55.6)	89.9 (30.7)
運動後	94.5 (45.0)	127.5 (33.4)
NT-pro BNP（pg/mL）、平均（SD）	1601 (2702)	1836 (2886)

【0371】

PIONEER-OLE 試験結果：

結果 1. PIONEER-OLE 48 週目の結果：症候性閉塞性 HCM を有する被験者 12 名を対象とした非盲検継続試験において 1 年間にわたり維持された安全性及び有効

性。

マバカムテンによる治療の48週目時点の被験者12名のデータは、12週間、24週間、及び36週間時点の読み取りにおける以前の安全性及び有効性の観察結果と一致していた。データの最重要部分には、継続的な安全性及び忍容性、ならびに左室流出路勾配（LVOT）の低減、NYHA機能分類の改善、ならびに複数のバイオマーカーの正常範囲方向への改善などの持続的な臨床的利益が含まれる。HCMの決定的特性である中隔壁厚の低減が初めて観察され、加えて、カンザスシティ心筋症質問票（KCCQ）により測定した被験者の生活の質の改善も報告された。

【0372】

本試験の48週目時点での被験者12名のデータは、継続的な安全性、LVOT勾配プロファイルの低減、及び正常LVEFを示している。マバカムテンは、1年間の治療期間にわたり忍容性が良好であった。48週間の期間にわたり、試験薬に起因する心臓関連の有害事象（AE）はなかった。現在まで、治療に起因する全ての有害事象は軽度または中等度であり一過性である。

【0373】

マバカムテン療法の最長期間は1.5年であった。AEによる用量変化はなかった。被験者3名に4件のSAEが生じたが、心血管系ではなく、試験薬との関連はなかった。試験薬との関連のない心血管AE（NSVT）が1件あった。64件のAEのうち、大半が軽度または中等度であり、一過性であった。被験者3名の8件のAEは、試験薬に関連している可能性があると思なされた（疲労、呼吸困難、めまい、嗜眠）。7件は軽度で、1件は中等度であった。被験者1名に3件の重度のAE及び1件の重篤なAEが生じたが、これらは無関係であった（潰瘍性大腸炎の既往を有する男性が、24週目の来院から4日後に上腹部痛、ASTの上昇（ULNの5倍超）、及び胆道閉塞を呈し、その後Klatskin型胆管癌と診断され、この被験者は、試験薬の投薬を中止し試験を早期終了した）。

【0374】

左室閉塞の尺度であるLVOT勾配は、複数の試験条件下、すなわち安静時、運動後、及びバルサルバ手技による誘発時の全ての時点において評価可能な来院を行った全ての被験者でベースラインから一貫して低減し、統計学的有意性は $p < 0.01$ であった。48週目に、全ての被験者の安静時LVOT勾配は、侵襲的介入のガイドラインに基づく閾値である50mmHgを下回り、被験者12名のうち11名は、閉塞性HCMが診断される閾値である30mmHgを下回った。バルサルバ手技を用いて及び運動後に採取した誘発勾配測定値も、48週目の2名を除く全ての被験者で50mmHgを下回った。図1A～1Cでは、安静時平均LVOT勾配は、ベースライン時で67.3mmHg（標準偏差[SD] 42.8）、48週目で14.0mmHg（SD 9.7）（平均変化量-52.7mmHg、 $P = 0.0005$ ）であった。同様の改善が、48週目のバルサルバLVOT勾配（平均変化量-66.0mmHg、 $P = 0.001$ ）及び運動後LVOT勾配（平均変化量-85.1mmHg、 $P = 0.001$ ）で見られた。患者5名が30mmHg未満の運動後LVOT勾配を達成した。LVEFのベースラインからの平均変化量は、48週目（1D）で-1.8%（ $P = 0.3013$ ）であった。LVEFは、試験全体を通じて全ての時点で、全ての患者において50%を上回って維持された。被験者1名は、重篤な有害事象による影響が残っていたため、48週目に負荷心エコー図を完成させることができなかった。左室駆出率（LVEF）は、評価の全ての時点で、12名の全被験者において正常（50%）を上回り続けた。図1Dを参照されたい。

【0375】

結果2. 症状負荷及び生活の質の両方の改善が、48週目にPIONEER-OLE被験者の間で観察された。

ベースライン時では、PIONEER-OLEに登録された被験者は、NYHA分類I度またはII度の症候性であった。NYHA分類を24週目及び48週目に測定したところ改善が示され、被験者12名のうち9名が無症候性状態（I度）に達した。図2A

10

20

30

40

50

を参照されたい。

心不全の健康状態及び日常生活活動へのその影響についての被験者の知覚を測定するために設計されたカンザスシティ心筋症質問票（KCCQ）の肯定的な結果も報告された。PIONEER-OLEでは、KCCQの平均スコアはベースライン時の74.1から48週目に87.3となった（スコアは0～100の範囲であり、スコアが高いほどより良好な状態を反映する）。KCCQの臨床的に重大な変化は、6以上と定義されている。図2Bを参照されたい。

図2Bでは、スコアは0～100の範囲である。スコアが高いほど良好な健康状態を反映する。

【0376】

結果3. エビデンスは、内部中隔壁厚及び左室充満の低減を含む、心構造に対する好ましい影響を示唆する

以下に示すように、マバカムテンにより、12、24、36、及び48週目に心室充満に関連するマーカーが改善された。この期間中、拡張早期（ e'_{lat} ）の間に僧帽弁輪速度が大幅に増加し、それに伴って E/e'_{lat} が低減した。左房（LA）容積が大幅に減少し、NT-proBNPのレベルが大幅に低減した。

- ・心壁応力の確立された循環血液マーカーであるNT-proBNPは、近正常範囲（125 pg/mL未満とみなされる）まで大幅に減少した。HCM被験者における $< 310 \text{ pg/mL}$ のNT-proBNPレベルは、レベルが $\geq 310 \text{ pg/mL}$ の被験者と比較した、心不全に関連する死亡または入院、末期疾患への進行、及び卒中の割合の75パーセントの低減と関連している。

- ・左室充満圧の心エコー測定値である E/e' は、平均ベースライン測定値の12.8から9.1に減少した。

- ・左房容積係数は、ベースライン平均値の 41 mL/m^2 から平均値 32 mL/m^2 へと、正常レベルに減少した。左房容積は左室充満圧の尺度であり、容積の増加は、HCM被験者の心房細動のリスクの増加と関連している可能性がある。

- ・心エコーで測定した心室中隔（IVS）厚の低減が、PIONEER-OLE被験者で観察された。全体として、PIONEER-OLE被験者は、ベースライン時の平均IVSが17 mmで試験を開始し、48週間のマバカムテン治療後に徐々に15 mmへと減少した。中隔縮小介入治療後のHCM被験者の試験は、HCM被験者のIVS低減が、LVOT勾配、機能的な能力、及び症状の改善に関連していることを示している。HCM被験者の心臓突然死のリスクは、壁厚が15 mmを上回って増加すると次第に増加することが観察されている。

【0377】

以下のデータは、心室中隔厚が、ミオシン阻害剤によって、後壁厚を変化させることなく12、24、36、及び48週目にヒトにおいて低減したことを初めて示す。バイオマーカー測定値、平均（SD）、心壁応力、拡張期、及び構造変化については、表1.1、表1.2、ならびに図3A及び3Bを参照されたい。

【0378】

NT-proBNPの血清レベルに有意な低減が見られた。48週目の血清NT-proBNPレベルの中央値は 136.5 pg/mL であり、ベースラインからの変化量が -472 pg/mL となった（ $P=0.0005$ ）。NT-proBNPレベルの中央値の同様の低減が60週目に見られた（ベースラインからの変化量 -481 pg/mL 、 $P=0.0005$ ）。探索的評価では、マバカムテンは心室充満に関連するマーカーを改善した。 e'_{lat} が有意に増加し（ベースラインからの平均変化量 1.6 cm/秒 、 $P=0.002$ ）、それに伴って E/e'_{lat} が低減した（ベースラインからの平均変化量 -3.4 、 $P=0.001$ ）。48週目にLA容積係数が有意に減少した（ベースラインからの平均変化量 -9.8 mL/m^2 、 $P=0.0269$ ）。僧帽弁の収縮期前方運動は、ベースライン時の患者の13名中12名に、及び48週目までに評価可能な12名の患者中4名に認められた。

10

20

30

40

50

【表 2】

表 1. 1

	正 常 範 囲	ベース ライン (N=13)	12 週 目 (N=13)	24 週 目 (N=13)	36 週 目 (N=12)	48 週 目 (N=12)	ベース ライン から 48 週 目 ま での 変 化 量
NT- proBNP (pg/mL) 、 中 央 値 (IQR)	<125	594	99	93	168	137	-472 (-2467, -157)**
e'lat (cm/ 秒)、平 均±SD	>12	6.4±1.3	8.4±2.3	7.9±2.2	8.7±2. 8	8.0±1. 6 (n=11)	1.6±1.1 *
E/e'側壁	<13	12.8 (±2.9)	9.8 (±2.5)	10.2 (±2.7)	8.5 (±2.3)	9.1 (±2.0) †	-3.4 (3.0)**
LA 容 積 係 数 (mL/m ²) 平 均 ±SD	16-34	40.9 (±16.4)	31.8 (±8.4)	30.8 (±8.0)	30.4 (±8.7)	31.5 (±6.9)	-9.8 (±13.5)*
IVS (mm)	6~ 10m m	16.7 (2.8)	16.0 (2.7)	15.8 (2.7)	15.4 (2.7)	15.3 (2.2)	-1.5 (2.6)
僧 帽 弁 の 収 縮 期 前 方 運 動 が 存 在 す る (はい/い いえ) n (%)	非 該 当	12 (92.3)	6 (46.2)	6 (46.2)	7 (58.3)	4 (33.3)	--

**p<0.01、*p<0.05、「†」=nは11である

マバカムテンは、48週間にわたって、後壁厚に顕著な変化のない心室中隔厚の低減（ベースラインからの平均変化量-1.2mm、P=0.1294）に関連していた。LV重量係数（ベースラインからの平均変化量-16.3g/m²、P=0.021）及びLV最大壁厚（ベースラインからの平均変化量-1.4mm、P=0.0259）の有意な低減も48週目に見られた。

10

20

30

40

50

【表 3】

表 1. 2

パラメータ	ベースライン N=13	12 週目 N=13	24 週目 N=13	36 週目 n=12	48 週目 n=12
心室中隔厚 (mm)					
平均±SD	16.6±2.9	15.9±2.7	15.8±2.7	15.4±2.7	15.5±2.0
ベースラインからの 変化量、平均±SD	-	-0.7±0.7	-0.7±1.1	-1.2±1.7	-1.2±2.3
P 値	-	0.0007	0.0215	0.0425	0.1294
LV 後壁厚 (mm)					
平均±SD	11.7±2.2	11.9±2.2	11.8±2.0	11.7±1.7	11.1±1.9
ベースラインからの 変化量、平均±SD	-	0.2±0.8	0.2±0.9	0.0±1.5	-0.5±1.9
P 値	-	0.3757	0.8394	0.8501	0.4697
LV 重量係数 (g/m ²)					
平均±SD	103.0±25.8	101.1±26.1	99.4±25.1	95.8±22.3	86.0±18.7
ベースラインからの 変化量、平均±SD	-	-1.9±8.0	-3.6±15.6	-6.4±17.5	-16.3±20.3
P 値	-	0.4548	0.2163	0.3013	0.0210
LV 最大壁厚 (mm)					
平均±SD	20.9±2.1	20.1±2.5	19.1±2.4	19.0±2.2	19.4±2.7
ベースラインからの 変化量、平均±SD	-	-0.8±2.0	-1.8±1.8	-1.8±1.9	-1.4±2.2
P 値	-	0.0596	0.0034	0.0054	0.0259

10

20

30

40

【0379】

実施例 2. 非閉塞性肥大型心筋症のミニプタ遺伝的モデルにおける MYK-581 の長期的効果：弛緩及び予備能の改善に関する *in vivo* エビデンス

概要：肥大型心筋症（HCM）は、心臓リモデリング、弛緩障害、及び労作不耐症を特徴とする遺伝性疾患である。マバカムテンでミオシンを直接減衰させると、収縮性を正常化し、閉塞性 HCM を有する被験者の運動能を改善して、持続的な症状軽減をもたらすことができる。しかしながら、マバカムテン及びその代用物 MYK-581 はまた、拡張期に残存する架橋を制限することにより弛緩を改善することができるため、閉塞の一時的軽減以外の心臓に関する利益を提供する可能性がある。本 *in vivo* 試験では、非閉塞

50

性HCMの遺伝的大型動物モデルにおけるMYK-581の長期的効果を評価した。

【0380】

方法：ヘテロ接合性MYH7 R403Q変異を有するクローン化幼年ユカタンミニブタを、時間対照 (time-control) ($n=10$) またはMYK-581を毎日 ($n=10$ 、PO) の2つのアームのうちの一方に無作為に割り当てた。ミニブタを少なくとも12週間治療し、以下の模式図1に示すように評価した。以下の模式図1に示すように、 6.4 ± 0.3 から 28.3 ± 1.1 kg ($P < 0.05$) の体重増加を考慮して、MYK-581の用量を徐々に増加させて (5、7.5、及び10 mg/日 PO) 治療した動物に投薬した。およそ14週間の治療後、LVの機能及び形状の評価、ならびに遅延ガドリニウム増強 (LGE) 及びT1マッピング手法 (細胞外容積 (ECV) 評価を含む) による心筋組成の評価のために、全てのブタの *in vivo* cMRイメージングを行った。更に、動物のサブセット (MYK: $n=6$ 、対照: $n=5$) に対して、心拍出量 (CO、熱希釈による)、負荷非依存性の収縮/拡張機能 (LVの圧容積関係による)、及び β -アドレナリン作動性 (β -AR) 心予備能 (5 μ g/kg/分のドブタミンIVによる) を含む、最終的な侵襲的血行動態評価も行った。図4を参照されたい。

10

【0381】

ミニブタモデルは、University of Iowa, Carver College of MedicineでのE. Green et alによる“A Minipig Genetic Model of Hypertrophic Cardiomyopathy Uncovers the Pathophysiological Mechanisms of Disease Evolution”という標題のプレゼンテーションで開示された方法に従って入手することができる。

20

【0382】

結果：

R403Q変異型ブタでは、MYK-581による治療は、COを維持しながら、EF (59 ± 2 対 $65 \pm 2\%$) とLV重量 (51 ± 4 対 66 ± 5 g) の両方を減少させた ($P < 0.05$)。治療したブタは、左房容積がより小さく (16 ± 1 対 29 ± 4 mL、 $P < 0.05$)、T1時間がより短く、かつECVがより小さく (27 ± 1 対 $32 \pm 2\%$ 、 $P < 0.05$)、このことは、LVの構造/コンプライアンスの改善を示唆している。実際、MYK群は、LV拡張末期圧 (9 ± 1 対 23 ± 4 mmHg) 及びスティフネス (1.3 ± 0.2 対 3.5 ± 0.3 mmHg/mL) がより低く ($P < 0.05$)、弛緩時定数はより速かった (45 ± 3 対 71 ± 5 ms、 $P < 0.05$)。治療はまた、 β -AR回拍出量の動員をレスキューした ($+15 \pm 4$ 対 $-14 \pm 6\%$ 、 $P < 0.05$)。

30

【0383】

結果1 長期間のMYK-581により拡張期が正常化した

a. 長期間のMYK-581により、拡張末期圧 (EDP) /スティフネス (E_{ed}) が維持された

- ・コンプライアンスの改善及び早期弛緩 (τ_{aw} 、 dP/dt)。

b. 長期間のMYK-581により、 β -AR心予備能がレスキューされた (ドブタミン曝露)：

40

- ・ $\uparrow$ SV (対照: $-14 \pm 6\%$ 対 MYK: $+15 \pm 4\%$ 、 $P < 0.05$)

- ・ $\uparrow$ CO (対照: $+26 \pm 2\%$ 対 MYK: $+60 \pm 8\%$ 、 $P < 0.05$)

【0384】

結果1は、負荷に応答する心筋の維持された能力を示している。これは、運動能を維持する潜在的能力を示唆している。図5A~Cも参照されたい。

【0385】

結果2 長期間のMYK-581により心臓表現型が正常化した

a. 長期間のMYK-581により、cMR及び熱希釈の両方による心拍出量が維持されながら、過収縮性が低減した

b. 長期間のMYK-581により、LA容積 (LA容積) が維持され、左室全体の平

50

均拡張期壁厚 (WTd) が鈍く増加し、LV重量が増加した (LV重量)

c. 長期間のMYK-581により、LV構造が維持された (T1及びECVが低減した)

d. 死亡率の改善 (傾向) : 試験 (およそ5ヶ月) 終了時に対照 : 40% に対しMYKは0%。

図6A~Iを参照されたい。

【0386】

マバカムテン代用物MYK-581による長期的なミオシンの直接減衰は、遺伝的HCMモデルにおける疾患に特徴的な心臓リモデリングを予防し、死亡率を低減させた。長期的治療により、HCMの既知の予後指標である左房サイズが低減すると同時に、拡張機能及び心予備能が改善した。これらの観察結果は、HCMを有する被験者における閉塞軽減以外の潜在的な有益な効果と、マバカムテンの早期及び長期投与が、心室肥大、心筋細胞の錯綜配列の発生を抑制し、肥大型遺伝子の発現を弱めることを示唆している。

10

【0387】

この長期のブタ試験から、30~140 ng/mLの総血漿中濃度が観察された。血漿タンパク結合の種差、及びMYK-581とマバカムテンの効力差を補正した後、ブタで観察されたレベルを、同等の効果があると予想される50~250 ng/mLの範囲のヒト血漿中濃度に変換する。マバカムテンのPKに対する本発明者らの理解から、次にこれを1~5 mg QDの範囲の用量に変換する。この用量は、ヒトにおける閉塞を軽減するために必要な用量のおよそ2分の1~5分の1である。

20

【0388】

MYK-581とマバカムテンとの比較試験は、これら2つの化合物がATPアーゼ阻害及び超弛緩状態 (SRX) の形成に関して同様に挙動することを示した。特に、ウシ心臓合成ミオシンフィラメントにおけるMYK-581及びマバカムテンの試験では、2つの化合物について、ある範囲の濃度にわたり同様のDRX ATPアーゼ速度及びSRX ATPアーゼ速度 (対照に対する割合として) が示された。図21A~Cを参照されたい。これらの類似性により、マバカムテンは、本実施例2のnHCMに関連する尺度に同様の利益を提供することが予期される。

【0389】

実施例3. MAVERICK-HCM試験 : 症候性非閉塞性肥大型心筋症 (nHCM) 及び維持された左室駆出率を有する被験者を対象とした、マバカムテンの無作為化二重盲検プラセボ対照、濃度基準 (concentration-guided) 試験、探索的試験

30

本試験は、症候性非閉塞性HCMの被験者を対象とした、16週間の治療にわたる一連の曝露の安全性及び忍容性を評価するために設計された第2相試験である。全ての試験被験者は、 ≥ 15 mmまたは ≥ 13 mmのいずれかの左室壁厚、HCMの家族歴、 $\geq 55\%$ のLVEF、II度またはIII度のNYHA分類、及び300 pg/mL超の安静時NT-proBNPレベルを有する非閉塞性HCMと診断される必要があった。年齢、体重、性別、病原性変異の状態、基礎療法のベータ遮断薬の使用、NYHA分類、及び運動能などのベースライン特性は、実薬アームとプラセボアームとの間でほぼ均等に分布していた。

40

試験目的 :

(a) 主要目的 : 症候性nHCMの個体におけるマバカムテンの16週間コースの安全性及び忍容性を評価すること。

(b) 探索的 :

1. 最大酸素摂取量 (VO₂) で測定した運動能に対するマバカムテンの16週間コースの効果を評価すること、

2. マバカムテン濃度と薬力学的応答 (例えば、拡張期及び収縮期機能の心エコー測定値) との関係を評価すること、

3. 症状及び生活の質に対するマバカムテンの16週間コースの効果を評価すること、

50

4. N末端プロb型ナトリウム利尿ペプチド (NT-proBNP) の循環レベルに対するマバカムテンの16週間コースの効果を評価すること、

5. 加速度計で測定した日常活動レベルに対するマバカムテンの16週間コースの効果を評価すること、

6. 16週間の治療コースをおよそ8週間中止した後の、マバカムテンの効果の可逆性を評価すること。

(c) 薬物動態に関する目的：マバカムテンの薬物動態 (PK) プロファイルを特徴付けること。

【0390】

方法：

本二重盲検試験には、nHCM (安静時または誘発時の左室流出路勾配 $<30\text{ mmHg}$)、NYHA II度またはIII度、及びLVEF $\geq 55\%$ を有する個体59名を登録した。2つの目標血漿中薬物濃度 (第1群：およそ 200 ng/mL 及び第2群：およそ 500 ng/mL) またはプラセボのうちの1つに、被験者を1:1:1で16週間無作為化し、その後8週間のウォッシュアウトを行った。マバカムテンの開始用量は1日5mgであり、血漿中薬物濃度に基づいて6週目に1段階の用量設定を行った。LVEF (LVEF $\leq 45\%$) を含む事前に規定した基準により、必要に応じて試験薬の中止が指導された。ベースライン時及び16週目に心肺運動負荷試験を実施し、運動能への影響を評価した。

【0391】

試験デザイン及び計画：

本試験は、症候性nHCMの被験者において、プラセボと比較したマバカムテンの2つの目標薬物濃度の安全性、忍容性、予備的有効性、PD、及びPKを評価するための試験である。試験スキームを図7に示す。

【0392】

症候性nHCMの被験者およそ60名を無作為化し、2つの目標薬物濃度のうちの1つ (第1群：およそ 200 ng/mL 、第2群：およそ 500 ng/mL) に到達するように用量設定したマバカムテンの16週間コースの用量またはプラセボを被験者に1日1回 (QD) 投薬する。用量調整はPKパラメータに基づく。評価には、安全性、最大酸素消費量の測定を伴う標準心肺運動負荷試験 (CPET)、左室駆出率 (LVEF) を評価するための心エコー、ならびに拡張機能、症状、生活の質、1日の歩数、ならびに安静時及び運動後のNT-proBNPのパラメータが含まれる。更に、被験者は肥大型心筋症の遺伝子型同定及び遺伝薬理学的サンプリングに同意する場合がある。

【0393】

同意し、HCMに関連することが知られている病原性変異を示す以前のHCM遺伝子型検査結果を有していた被験者については、データを臨床検査機関の原文書から提供することができ、かつ被験者がこの情報を共有することに同意した場合は、更なる遺伝子型評価は実施しなかった。未試験の被験者及びHCMに関連することが知られている病原性変異を示すHCM遺伝子型試験結果を有していない被験者は、HCM遺伝子型の評価のために1日目の投薬前に採血することに別途同意する場合がある。遺伝薬理学的評価に同意した被験者については、追加のDNA配列決定または他の遺伝子検査を通じて、臨床的に意味のある評価項目を使用し、今後の試験によって決定される有効性、安全性、PD、またはPKパラメータの遺伝子バイオマーカーを解析するために、投薬前に血液試料を収集した。

【0394】

ベースライン時及び試験の様々な時点で、心筋トロポニンIレベルを被験者の血漿及び血清試料で評価した (Abbott Architect Stat Troponin-Iアッセイ (参照：2K41))。ベースライン時及び試験の様々な時点で、心筋トロポニンTレベルを被験者の血漿及び血清試料で評価した (cobas e 801アナライザで実施するRoche Elecsys Troponin T hsアッセイ (参

10

20

30

40

50

照：08469873190))。cobase 801アナライザでRoche Elecsys proBNP I I アッセイ (参照：07027664190) を使用して、NT-proBNP レベルを血漿試料で評価した。

【0395】

主要選択基準：

1. スクリーニング時に18歳以上であり、スクリーニング時に体重が45 kgを超えていた、
2. 現行の米国心臓病学会財団／米国心臓協会及びヨーロッパ心臓病学会のガイドラインに整合し、
 - ・左室 (LV) 壁厚が ≥ 15 mm、または
 - ・LV 壁厚が ≥ 13 mmでHCMの家族歴が陽性、を伴うnHCM (全身性または他の既知の原因のない肥大性非拡張性左室) と診断されている、
3. LV 駆出率が $\geq 55\%$ 、
4. 安静時及びバルサルバ中及び運動後のLVOT最大勾配が < 30 mmHg、
5. 心エコー中央検査機関が判定した安静時及びバルサルバ中及び運動後の最大腔内勾配が < 30 mmHg、
6. ニューヨーク心臓協会 (NYHA) I I 度またはI I I 度の症状を有する、
7. 上昇した安静時NT-proBNP (> 300 pg/mL) を有する。

10

主要除外基準：

1. nHCMに類似する心肥大を引き起こす既知の浸潤性または蓄積性の障害 (例えば、LV 肥大を伴うファブリー病、アミロイドーシス、またはヌーナン症候群) を有していた、
2. 立位での運動負荷試験を妨げる何らかの医学的状態を有する、
3. 過去6ヶ月以内に運動による失神の既往または持続性心室性頻脈性不整脈の既往を有していた、
4. 任意の時点における蘇生した突然の心停止の既往を有していたか、または6ヶ月以内に植込み型除細動器 (ICD) の既知の適切な放電があった、
5. 発作性の間欠性心房細動を有し、心房細動が、スクリーニング時の被験者の心電図 (ECG) に関する治験責任医師の評価に基づいて存在した、
6. 持続的または永続的な心房細動を有し、スクリーニング前の少なくとも4週間抗凝固処置されていなかった、及び／または6ヶ月以内に適切に心拍数制御されていなかった、
7. 現在、ジソピラミドまたはラノラジンで治療されていた、
8. Fridericia補正QT間隔 (QTcF) が480 ms超、または被験者の安全性にリスクをもたらすと考えられる他の任意のECG異常、
9. ベータ遮断薬、ベラパミル、またはジルチアゼムを服用している被験者の場合、スクリーニング前14日未満内の任意の用量調整、
10. ベータ遮断薬とベラパミルの組み合わせ、またはベータ遮断薬とジルチアゼムの組み合わせによる現行治療または試験中に計画されている治療、
11. スクリーニング前の6ヶ月以内に、侵襲的中隔縮小術 (外科的筋切除術または経皮的アルコール中隔焼灼術) で治療されている、
12. 安静時または運動後の30 mmHgを超えるLVOTまたは腔内勾配の立証された既往 (その後中隔縮小療法で治療された場合を除く)、
13. 過去6ヶ月以内の閉塞性冠動脈疾患 (1本以上の心外膜冠動脈の70%を超える狭窄) または心筋梗塞が立証されている、
14. スクリーニング時に、既知の中等度または重度の大動脈弁狭窄症を有する、
15. 運動能または全身の動脈血酸素飽和度を制限する肺疾患を有する、
16. シトクロムP450 (CYP) 2C19阻害剤 (例えば、オメプラゾール)、強力なCYP 3A4阻害剤、またはセントジョーンズワートなどの禁止薬剤を現在服用しているか、またはスクリーニング前の14日以内に服用していた。

20

30

40

50

【0396】

試験治療：

濃度基準アプローチを使用して、どの用量のマバカムテンがnHCM被験者の拡張機能の改善をもたらすかを評価した。自動応答システムを介して、被験者を1：1：1の比率で2つの実薬治療群及び1つのマッチングプラセボの3群に無作為化した。

【0397】

試験の開始用量として5mg QDを使用した。実薬治療群の全ての被験者は、5mg QDで開始した。4週目の来院時に採取した血液試料中のマバカムテンの血漿中濃度について被験者を評価した。4週目に収集した血漿中濃度に基づいて6週目の来院時に盲検用量調整を導くために、PKモデリングを使用した。盲検を維持するために、プラセボ群の被験者に同じ評価を行った。試験薬は、2.5mg、5mg、10mg、及び15mgの利用可能な含量のマバカムテンカプセルで提供した。絶食条件下で、毎日ほぼ同じ時間に8オンスの水で薬物を服用するように被験者に指示した。

10

【0398】

第1群の被験者では、目標マバカムテン血漿中濃度200ng/mLが到達目標であった。目標濃度を達成するために、被験者の4週目の濃度が>450ng/mLであった場合、被験者の用量を2.5mg QDに減少させ、4週目の濃度が110~450ng/mLであった場合、用量は5mg QDで維持し、4週目の濃度が<110ng/mLであった場合、用量を10mg QDに増加させた。

【0399】

第2群の被験者では、目標マバカムテン血漿中濃度500ng/mLが到達目標であった。目標濃度を達成するために、被験者の4週目の濃度が>450ng/mLであった場合、被験者の用量を2.5mg QDに減少させ、4週目の濃度が300~450ng/mLであった場合、用量は5mg QDで維持し、4週目の濃度が175ng/mL以上300ng/mL未満であった場合、用量を10mg QDに増加させ、4週目の濃度が<175ng/mLであった場合、用量を15mg QDに増加させた。

20

【0400】

高血漿中濃度、収縮機能障害、QT延長、及びLVEF低下を含む有害事象(AE)について被験者をモニタリングした。以下の閾値：PK1000以上、QTcF 500、またはLVEF45%のいずれかに達した場合、被験者は薬物を中止した。具体的には、高血漿中濃度は、1000ng/mL以上の血漿中濃度として定義し、QT延長は、500ms以上のQTcFとして定義し、LVEF減少は、45%以下のLVEFとして定義した(30%以下のLVEFに対する重篤な有害事象(SAE)を含む)。

30

【0401】

有効性及び薬力学評価も行った。安静時経胸壁心エコーの測定を、4、8、12、及び16週目に行った。駆出率(2-D)及びLV内径短縮率を、拡張機能の測定を含むベースライン測定時に他の心エコーとともに解析した。運動後負荷心エコーも、被験者が実施した標準的な症候限界性運動負荷試験に続いて実施した。瞬間最大LVOT勾配を運動直後に評価した。心肺運動負荷試験(CPET)も実施した。標準トレッドミルまたは直立式自転車エルゴメータを使用して、CPETを1日目及び16週目に行った。予測心拍数に達するように、最大限に実施するように被験者に促した。作業課題の酸素摂取量(VO2)、二酸化炭素生成量(VCO2)、呼気量(VE)、VE/VO2、換気効率(VE/VCO2)、呼吸交換比、循環力、及び代謝当量を評価した。

40

【0402】

薬物動態評価も試験中に行った。マバカムテン血漿中濃度の評価用に、4、8、12、及び16週目に血液試料を収集した。16週目に、投薬前及び投薬後のPK血液試料を採取した。

【0403】

試験評価項目：

主要評価項目は、治療により発現した有害事象の頻度及び重症度である。副次的評価項

50

目には、拡張機能の心エコー測定値、NT-proBNPレベル、被験者報告型アウトカム、及びウェアラブル加速度計による身体活動が含まれる。

探索的目的：

1. 最大 $\dot{V}O_2$ のベースラインから16週目までの変化量、
2. 収縮機能（例えばLVEF）の心エコー測定値のベースラインから16週目までの変化量、
3. 拡張機能の心エコー測定値のベースラインから16週目までの変化量（拡張早期中隔側及び側壁側僧帽弁輪運動の最大速度 $[e']$ 、 e' に対する拡張早期僧帽弁流入血流の最大速度 $[E]$ の比 $[E/e']$ 、後期僧帽弁流入血流の最大速度 $[A]$ に対する E の比 $[E/A]$ 、肺動脈収縮期圧、左房サイズ）、
4. NYHA分類のベースラインから16週目までの変化量、
5. KCCQスコアのベースラインから16週目までの変化量、
6. EQ-5Dスコアのベースラインから16週目までの変化量、
7. HCMSSQスコアによって評価した、被験者が報告したHCM症状重症度のベースラインから16週目までの変化量、
8. PGIC及びPGIS質問票スコアによって評価した、知覚された症状重症度のベースラインから16週目までの変化量、
9. 安静時（運動前）及び最大運動後のNT-proBNPのベースラインから16週目までの変化量、
10. 加速度計による1日の歩数のベースラインから16週目までの変化量、
11. 拡張機能（ e' 、 E/e' 、 E/A 、肺動脈収縮期圧、左房サイズ）の心エコー測定値の16週目から24週目までの変化量、
12. NYHA分類、KCCQスコア、EQ-5Dスコア、HCMSSQスコア、ならびにPGIC及びPGIS質問票スコアの16週目から24週目までの変化量、
13. 安静時NT-proBNPの16週目から24週目までの変化量。

機能的複合評価項目も試験した。以下で説明する。

【0404】

結果：

参加者59名を、19/21/19で200 ng/mL/500 ng/mL/プラセボに無作為化した。ベースライン特性を表3.1に示す。参加者40名のcTnIレベルが検出可能であり、うち19名（32%）のcTnIが上昇していた（ >0.03 ng/mLまたは >99 パーセンタイル；参加者13名がマバカムテン、参加者6名がプラセボ）。cTnIが検出可能な参加者では、ベースラインの幾何平均cTnIレベルは、マバカムテン統合群で 0.03 ng/mL、プラセボで 0.05 ng/mLであった。ベースライン E/e' 平均は、参加者59名中25名（42.4%）で上昇していた（ >14 ）。

10

20

30

40

50

【表 4 - 1】

表 3. 1 : 人口統計学及びベースライン特性

特性	マバカムテン第 1 群 およそ 200ng/mL (n = 19)	マバカムテン第 2 群 およそ 500ng/mL (n = 21)	マバカムテン統合 (n = 40)	プラセボ (n = 19)
年齢、平均年齢 (SD)	58.3 (13.7)	50.0 (14.7)	54.0 (14.6)	53.8 (18.2)
女性、n (%)	9 (47.4)	12 (57.1)	21 (52.5)	13 (68.4)
人種、n (%)				
アジア人	1 (5.3)	0	1 (2.5)	0
黒人またはアフリカ系米国人	1 (5.3)	1 (4.8)	2 (5.0)	0
白人	17 (89.5)	18 (85.7)	35 (87.5)	17 (89.5)
不明	0	2 (9.5)	2 (5.0)	2 (10.5)
BMI、kg/m ² (SD)	28.8 (4.1)	29.8 (6.1)	29.3 (5.2)	31.0 (4.9)
任意選択の HCM 遺伝子型同定に同意、n (%)	14 (73.7)	14 (66.7)	28 (70.0)	12 (63.2)
病原性または病原性の可能性のある HCM 遺伝子変異、遺伝子検査を行った 40 名のうちの n (%)	7 (50.0)	7 (50.0)	14 (50.0)	8 (66.7)
NT-proBNP (pg/mL) 幾何平均 95% CI	889 747, 1575	763 606, 1261	821 790, 1293	914 770, 1558
cTnI (ng/mL) 幾何平均 95% CI	0.024 0, 0.503	0.023 0.016, 0.080	0.023 0, 0.253	0.020 0.013, 0.119
cTnI > 0.03 ng / mL、*n (%)	6 (31.6)	7 (33.3)	13 (32.5)	6 (31.6)
NYHA 分類、n (%)				
II 度	15 (78.9)	18 (85.7)	33 (82.5)	13 (68.4)
III 度	4 (21.1)	3 (14.3)	7 (17.5)	6 (31.6)
最大 VO ₂ (mL/kg/ 分)、平均 (SD)	19.5 (5.2)	21.0 (6.6)	20.4 (6.0)	17.9 (5.1)

10

20

30

40

50

【表 4 - 2】

最大 LV 壁厚 (mm)、平均 (SD)	20.9 (3.0)	20.4 (4.8)	20.6 (4.0)	18.8 (3.5)
LVEF、% (SD)	68.0 (5.2)	69.4 (5.8)	68.7 (5.5)	66.4 (7.7)
側壁 e' (cm/秒) 平均 (SD)	8.5 (3.8)	7.7 (2.6)	8.1 (3.2)	7.8 (3.6)
中隔 e' (cm/秒) 平均 (SD)	5.3 (2.0)	4.5 (1.6)	4.9 (1.8)	4.4 (1.7)
E/e' 平均、平均 (SD)	13.9 (5.4)	14.2 (7.7)	14.1 (6.6)	18.5 (9.9)
LVEDV (mL) 平 均 (SD)	59.5 (14.5)	58.5 (18.6)	58.9 (16.6)	60.5 (21.6)
LA 容積係数 (mL/m ²)、平均 (SD)	40.3 (16.1)	34.5 (8.9)	37.3 (13.0)	40.8 (15.2)
最大勾配 (mmHg)、平均 (SD)	8.1 (3.3)	9.4 (3.6)	8.8 (3.5)	7.8 (2.5)
HCM の基礎療法、n (%)				
ベータ遮断薬	12 (63.2)	13 (61.9)	25 (62.5)	12 (63.2)
カルシウムチャ ネル遮断薬	5 (26.3)	5 (23.8)	10 (25.0)	3 (15.8)
なし	3 (15.8)	3 (14.3)	6 (15.0)	4 (21.1)

*99パーセンタイル、BMI：ボディマス指数、IQR：四分位範囲、SD：標準偏差。

【0405】

主要試験目的は、nHCMを有する被験者の達成された安全性及び忍容性を実証することであった。有害事象（AE）の発生率は、プラセボ群よりもマバカムテン群の方が高かった。報告されたAE及び治療により発現したAE（TEAE）の大半は、重症度が軽度または中等度であり、可逆的であるかまたは自然消失した。重篤な有害事象（SAE）は、マバカムテンを投薬した被験者（10%）と比較して、プラセボアーム（21%）で2倍の頻度で発生した。治験実施計画書で定義された閾値である45%を下回る一過性の駆出率低減が、実薬アームの被験者5名で生じた。

【0406】

LVEFの全体的な変化は以下の通りであった：[平均変化率（SD）]：第1群 - 2.3%（5.3）、第2群 - 5.6%（9.7）、マバカムテン統合 - 4.1%（8.0）、プラセボ - 2.3%（4.9）。11～12週目での計画された心エコー評価において、実薬治療を受けている40名のうち5名の参加者（12.5%；第1群で2名、第2群で3名の参加者）で、LVEFが45%以下（38%～45%の範囲）に減少していることが明らかとなり、事前に規定した停止規則に従い試験薬中止に至った。6週目に、参加者5名のうち4名（第2群の3名及び第1群の1名）に、治験実施計画書で定義された、濃度を目標とした5mgから10mgへの用量漸増を行った。第5の参加者（参加者5、第1群）は5mgを維持した。

【0407】

治療企図集団では、バイオマーカーNT-proBNPの探索的評価項目において、16週目に実薬群とプラセボ群との間に統計学的有意差があり、そのレベルは、両方の治療

コホートにわたり、プラセボ群と比較してマバカムテンを投薬した被験者で顕著に低減した ($p = 0.004$)。16週目のNT-proBNP幾何平均は、マバカムテン統合群で53%減少(第1群で47%、第2群で58%)したのに対し、プラセボでは1%減少し、幾何平均の差はそれぞれ -435 pg/mL 及び -6 pg/mL であった(マバカムテン統合とプラセボとの間の差は $P = 0.0005$)。図8を参照されたい。マバカムテン統合群のNT-proBNPは、4週目から16週目までの全ての時点でプラセボよりも低かった。NT-proBNPの最初の低下は、両群に提供した毎日5mgの投薬で4週目に認められた。第2群の参加者は、8週目(6週目の用量設定後)にNT-proBNPの更なる減少を示し、用量依存的効果と一致していた。これらのより低いNT-proBNPレベルは、16週目まで維持され、薬物中止後の24週目にベースライン値まで増加した。NT-proBNPは、心壁応力の十分に確立されたバイオマーカーであり、上昇したNT-proBNPレベルは、心不全に関連する死亡または入院、末期疾患への進行、及び卒中のリスクが高いことに関連している。NT-proBNPは、CobasプラットフォームでElecSys ProBNP IIEイムノアッセイにより測定した。【0408】

10

罹患率及び死亡率のリスクが高いと考えられる心筋トロポニンが上昇している被験者では、症状、機能、心臓負荷のバイオマーカー、及び拡張期コンプライアンスの複数の評価項目にわたって、治療を受けた被験者において、プラセボよりも臨床的利益を示唆する有意な傾向が観察された。【0409】

20

更に、同様の傾向が、心臓充満圧が上昇している(E/e' で測定)被験者のサブグループで観察され、マバカムテンの標的化メカニズムに整合する左室圧の低減により改善が促進されたことが示唆された。【0410】

一貫した安全性プロファイルに加えて、本試験は、マバカムテン治療から恩恵を受けることができる拡張機能障害を有する被験者のプロファイルを特定できたことを証明している。米国では、300万人がHFpEFと呼ばれる拡張機能障害の疾患を有しており、これらの人々は、歴史的に単一群として扱われ、画一的な形で治療されてきた。MAVERICK試験のデータを使用して、これより、これらの被験者をサブタイプ化し(HCMを有する被験者とHCMのない被験者の両方)、「正確」かつ効率的な形でマバカムテンの開発を進めることができる。【0411】

30

上昇したトロポニンレベルを有する被験者の場合、いくつかのパラメータ(以下の表のアスタリスク付きのパラメータを参照されたい)、特に内側 E/e' 比(安静時)、平均 E/e' 比(安静時)、血清NT-proBNP、及び最大VO₂に関して、合算した治療群(第1群及び第2群)でプラセボと比較して数値の改善が観察された。以下の表3.2を参照されたい。上昇したトロポニンレベルは、HCMの明確な予後因子である心筋線維症の心臓磁気共鳴イメージングのエビデンスと連動している。

40

50

【表 5】

表 3. 2

評価項目	トロポニン上昇 MYK-461			その他		
	(N = 13) 平均	プラセボ (N = 6) 平均	平均差	MYK-461 (N = 27) 平均	プラセボ (N = 13) 平均	平均 差
最大 VO2 (mL/kg/分) *	1.475	-1.220	2.695	-0.530	1.277	-1.807
NYHA 分類*	-0.462	-0.200	-0.262	-0.417	-0.538	0.122
側壁 E/E'比、安静時*	-2.258	0.325	-2.583	-0.304	-1.650	1.346
内側 E/E'比、安静時*	-3.169	3.875	-7.044	-3.896	-3.900	0.004
平均 E/E'比、安静時*	-2.754	2.075	-4.829	-2.492	-2.767	0.275
LV 拡張末期容積係数 (mL/m2)、安静時	0.791	0.750	0.042	2.623	-0.709	3.332
LV 重量係数 (g/m2)、 安静時*	-6.639	-1.941	-4.698	-3.564	-7.886	4.322
LA 容積係数 (mL/m2)、安静時	0.899	-0.934	1.833	1.631	-0.767	2.398
血清 NT-proBNP (ng/L) *	-950.462	-166.400	-784.062	-280.667	-102.154	-178.513
血清トロポニン I (ng/mL)	-0.123	-0.040	-0.083	-0.003	0.001	-0.004
KCCQ 全体サマリ ースコア	6.410	4.514	1.896	2.210	6.705	-4.495
KCCQ 臨床サマリ ースコア*	6.891	-1.875	8.766	1.195	7.159	-5.964
1 日の加速度測定単 位の平均*	136328	-214019	350347	82413	-210744	293157

10

20

30

40

【0412】

更に、ベースライン時に心筋トロポニン I (cTnI) サブグループが上昇していたサブグループでは、cTnI レベルが、16週目にベースラインと比較して13名中11名(84.6%)の試験被験者で減少し、13名中2名(15.4%)は変化がなかった。13名中低減した11名の低減率は、12.5%~75.0%の範囲であった。治療した個体は、ベースラインからの心筋トロポニン I の30~80%の変化率を示す。16週目に試験薬を中止後、マバカムテン統合群のcTnI レベルは、24週目までにベースラインまで増加した。図9及び10を参照されたい。その治療は、NT-proBNP及びcTnIの顕著な用量依存的低減と関連しており、このことは、nHCM患者の心筋壁応力

50

及び心臓損傷の改善を示唆しており、また一般的には生理学的利益を示唆している。c T n I は A b b o t t S t a t A r c h i t e c t プラットフォームを使用して測定した。

【 0 4 1 3 】

治療企図（ITT）集団では、c T n I レベルも有意に減少した。16週目のc T n I 幾何平均は、マバカムテン統合群で34%減少したのに対し、プラセボでは4%増加し、幾何平均の差はそれぞれ -0.008 ng/mL 及び $+0.001 \text{ ng/mL}$ であった（ $P = 0.009$ ）。表3.3を参照されたい。16週目に試験薬を中止後、マバカムテン統合群のc T n I レベルは、24週目までにベースラインまで増加した。

【表6-1】

10

表3.3：ITT集団における有効性及び薬力学的パラメータの変化量

パラメータ、平均 (SD)	マバカムテン第1群 およそ 200ng/mL (n = 19)	マバカムテン第2群 およそ 500ng/mL (n = 21)	マバカムテン統合 (n = 40)	プラセボ (n = 19)
LVEF (%) 95% CI P 値	-2.30 (5.30) -5.03, 0.42 0.91	-5.61 (9.65) -10.13, -1.09 0.42	-4.09 (8.02) -6.77, -1.42 0.45	-2.31 (4.94) -4.85, 0.23 -
側壁 e' (cm/秒) 95% CI P 値	0.34 (2.57) -0.99, 1.66 0.66	1.46 (3.55) -0.20, 3.12 0.10	0.94 (3.15) -0.11, 1.99 0.35	0.32 (2.37) -0.94, 1.59 -
中隔 e' (cm/秒) 95% CI P 値	0.64 (1.63) -0.21, 1.48 0.79	1.60 (1.49) 0.92, 2.27 0.02	1.17 (1.61) 0.64, 1.69 0.14	0.41 (1.20) -0.23, 1.05 -
E/e' _{lat} 比 95% CI P 値	-0.71 (2.73) -2.12, 0.69 0.81	-1.13 (4.85) -3.40, 1.14 0.41	-0.94 (3.97) -2.26, 0.39 0.43	-1.16 (6.37) -4.55, 2.24 -
E/e' _{sep} 比 95% CI P 値	-1.42 (3.56) -3.25, 0.41 0.74	-5.45 (10.03) -10.0, -0.88 0.25	-3.65 (8.00) -6.28, -1.02 0.46	-1.96 (9.11) -6.81, 2.90 -
E/e' 平均比 95% CI P 値	-1.51 (2.44) -2.77, -0.26 0.72	-3.45 (6.78) -6.54, -0.36 0.28	-2.58 (5.33) -4.33, -0.83 0.50	-1.56 (6.449) -4.993, 1.880 -
LVEDV (mL) 95% CI P 値	1.15 (10.9) -4.45, 6.75 0.46	6.50 (13.5) 0.19, 12.8 0.12	4.04 (12.5) -0.12, 8.2 0.22	-0.35 (10.4) -5.68, 4.97 -
LA 容積 (係数) (mL/m ²) 95% CI P 値	0.25 (7.23) -3.47, 3.97 0.85	2.40 (9.13) -2.00, 6.80 0.88	1.39 (8.25) -1.40, 4.18 0.90	-0.82 (8.72) -5.30, 3.67 -
最大 VO ₂ (mL/kg/分) 95% CI P 値	0.36 (3.12) -1.44, 2.16 0.87	0.12 (3.76) -1.75, 1.99 0.67	0.22 (3.44) -1.02, 1.46 0.93	0.58 (2.39) -0.60, 1.77 -

20

30

40

50

【表 6 - 2】

NYHA 分類 95% CI P 値	-0.6 (0.7) -1.0, -0.2 0.42	-0.3 (0.6) -0.5, -0.3 0.51	-0.4 (0.7) -0.7, -0.2 0.95	-0.4 (0.6) -0.8, -0.1 -
NT-proBNP* (%) 幾何平均 P 値	-47.1 0.01	-57.9 0.001	-53.2 0.0005	-0.7 -
cTnI* (%) 幾何平均 P 値	-23.4 0.09	-41.0 0.003	-34.0 0.009	3.8 -
KCCQ 全体サマリー スコア 95% CI P 値	0.35 (8.71) -4.68, 5.38 0.52	6.24 (10.73) 1.22, 11.26 0.48	3.82 (10.24) 0.24, 7.39 >0.99	6.02 (17.63) -3.38, 15.42 -
KCCQ 臨床サマリー スコア 95% CI P 値	0.11 (7.67) -4.32, 4.54 0.96	5.66 (10.01) 0.97, 10.34 0.40	3.37 (9.41) 0.09, 6.66 0.47	4.34 (16.05) -4.22, 12.89 -

10

20

*変化率が表示されている。

【0414】

ADVIA Centaur XPTイムノアッセイシステム (Siemens) を使用して、高感度 cTnI (hs-cTnI) の事後解析をベースライン及び16週目の血清バンク試料で実施した。hs-cTnIの結果から、マバカムテン治療による cTnI の低減が確認された。図11Aを参照されたい。hs-cTnTの結果からも、心筋トロポニンレベルの低減傾向が確認された。図11Bを参照されたい。hs-cTnTアッセイもまた、ADVIA Centaur XPTイムノアッセイシステム (Siemens) を使用して、ベースライン及び16週目の血清バンク試料で実施した。

30

【0415】

マバカムテン統合群では、4週目の NT-proBNP の変化量と16週目の cTnI の変化量との間に統計学的に有意な相関があった ($r=0.45$ 、 $P=0.006$)。図12を参照されたい。プラセボ群では有意な相関は見られなかった ($r=-0.31$ 、 $P=0.212$)。

【0416】

ベースライン cTnI が上昇していた参加者における主要な有効性及び薬力学的パラメータのベースラインからの変化量を表3.4に示す。

40

【表 7】

表 3. 4 : ベースライン時に c T n I が上昇していたサブグループにおける有効性及び薬力学的パラメータのベースラインからの変化量

パラメータ	マバカムテン統合 (n = 13) 平均 (SD)	プラセボ (n = 6) 平均 (SD)	プラセボに対するマバカムテンの差、 平均 (95% CI)
最大 VO ₂ (mL/kg/分)	1.47 (3.05)	-1.22 (1.94)	2.70 (-0.48, 5.87)
NYHA 分類	-0.5 (0.8)	-0.2 (0.5)	-0.3 (-1.1, 0.5)
E/e' _{lat} 比	-2.3 (5.1)	0.3 (1.1)	-2.6 (-6.0, 0.8)
E/e' _{sep} 比	-3.2 (8.7)	3.9 (4.9)	-7.0 (-16.9, 2.8)
E/e' 平均比	-2.8 (6.6)	2.1 (3.0)	-4.8 (-12.2, 2.5)
LVEDVi (mL/m ²)	0.79 (7.69)	0.75 (8.43)	0.042 (-8.92, 9.00)
LA 容積係数	0.9 (11.1)	-0.9 (5.7)	1.8 (-9.5, 13.1)
NT-proBNP (ng/L)	-951 (1040)	-166 (496)	-784 (-1826, 258)
cTnI (ng/mL)	-0.12 (0.23)	-0.04 (0.04)	-0.083 (-0.23, 0.063)
KCCQ 全体サマリースコア	6.4 (11.2)	4.5 (11.3)	1.9 (-10.7, 14.5)
KCCQ 臨床サマリースコア	6.9 (9.7)	-1.9 (9.1)	8.8 (-1.9, 19.4)

c T n I の上昇は $> 0.03 \text{ ng/mL}$ (> 99 パーセンタイル) として定義した。

【0417】

探索的解析を実施して、拡張機能のエコーパラメータ (E/e' 、 e' 速度) 及び以下のよう
30
に定義する機能的複合評価項目に対する 16 週間のマバカムテン治療の影響を評価した：

1) pVO_2 の少なくとも 1.5 mL/kg/分 の改善及び 1 度以上の NYHA 分類の低減、または

2) NYHA 分類の悪化を伴わない pVO_2 の少なくとも 3.0 mL/kg/分 の改善。

ベースライン時及び 16 週目に、中央検査機関 (Cardio-metabolic Diagnostic Research Institute, Palo Alto, CA) が標準 CPET に基づく pVO_2 を決定した。ITT 集団では、治療群間で E/e' または e' の速度に大幅な変化は確認されなかった。ベースライン E/e' が上昇していた
40
参加者について、主要な有効性及び薬力学的パラメータのベースラインからの変化量を表 3.5 に示す。

10

20

30

40

50

【表 8】

表 3. 5 : ベースライン時に E/e' が上昇していたサブグループにおける有効性及び薬力学的パラメータのベースラインからの変化量

パラメータ	マバカムテン統合 (n = 14) 平均 (SD)	プラセボ (n = 11) 平均 (SD)	プラセボに対するマバカムテンの差 平均 (95% CI)
最大 VO_2 (mL/kg/分)	1.2 (3.5)	-0.7 (1.8)	1.9 (-0.7, 4.4)
NYHA 分類	-0.4 (0.8)	-0.4 (0.7)	0.0 (-0.6, 0.7)
E/e'_{lat} 比	-2.8 (4.8)	-2.4 (8.3)	-0.4 (-6.1, 5.3)
E/e'_{sep} 比	-8.7 (11.0)	-3.3 (12.0)	-5.4 (-15.5, 4.8)
E/e' 平均比	-6.4 (6.7)	-2.9 (8.3)	-3.6 (-10.1, 3.0)
LVEDVi (mL/m ²)	2.8 (7.0)	-1.1 (5.7)	3.9 (-1.7, 9.4)
LA 容積係数	2.8 (6.3)	-0.2 (9.2)	3.0 (-3.7, 9.8)
NT-proBNP (ng/L)	-656 (1103)	-301 (520)	-355 (-1060, 350)
cTnI (ng/mL)	-0.09 (0.23)	-0.02 (0.04)	-0.07 (-0.20, 0.07)
KCCQ 全体サマリースコア	4.7 (8.6)	4.4 (8.8)	0.4 (-7.4, 8.2)
KCCQ 臨床サマリースコア	4.6 (8.7)	0.5 (8.1)	4.1 (-3.5, 11.8)

【0418】

ITT 群における機能的複合評価項目を達成した参加者の割合に明確な差異は観察されなかった（参加者のうち、第 1 群が 16%、第 2 群が 29%、プラセボが 22% ($p > 0.05$)）。しかしながら、ベースライン時に cTnI が上昇していた (> 99 パーセントイル) または E/e' 平均が上昇していた (> 14) 参加者のサブグループ（参加者 21 名がマバカムテン、参加者 12 名がプラセボ）（「複合サブグループ」）を解析したところ、マバカムテンで治療された参加者のうち 33% は機能的複合評価項目を満たしたが、プラセボで治療された参加者でこれを達成する者はいなかった ($P = 0.03$)。図 13 及び表 3. 6 を参照されたい。したがって、より重度の疾患が発現している（ベースラインの E/e' 上昇及び／またはベースラインの cTnI 上昇によって反映される）参加者のこのサブセットの初期探索的解析では、マバカムテン療法は、 pVO_2 及び／または NYHA 分類の改善に関連していた。表 3. 4 及び 3. 5 のデータに基づくと、症状及び機能の複数のバイオマーカー及びパラメータにわたり（トロポニンが上昇していたサブグループ：最大 VO_2 、NYHA、 E/e' 、及び KCCQ；ならびに E/e' が上昇していたサブグループ：最大 VO_2 、 E/e' 、LVEDV、及び KCCQ を含む）、好ましい傾向があるように思われる。したがって、このサブグループは、マバカムテン療法から最も恩恵を受ける可能性がある。

10

20

30

40

50

【表 9】

表 3. 6 : 複合サブグループ (すなわち、ベースラインの c T n I が上昇しているかまたは E / e ' 平均が > 1 4 である) の機能的複合評価項目*

パラメータ	マバカムテン 第 1 群 およそ 200ng/mL (n = 9)	マバカムテン 第 2 群 およそ 500ng/mL (n = 12)	マバカムテ ン統合 (n = 21)	プラセボ (n = 12)
いずれかのタイプの 評価項目を満たし た、n (%)	3 (33.3)	4 (33.3)	7 (33.3)	0
95% CI	7.5, 70.1	9.9, 65.1	14.6, 57.0	0, 26.5
P 値	0.0456	0.0336	0.0287	-
タイプ 1、n (%)	1 (11.1)	1 (8.3)	2 (9.5)	0
95% CI	0.3, 48.3	0.2, 38.5	1.2, 30.4	0, 26.5
タイプ 2、n (%)	2 (22.2)	3 (25.0)	5 (23.8)	0
95% CI	2.8, 60.0	5.5, 57.2	8.2, 47.2	-

*機能的複合評価項目は、p V O 2 の 1. 5 m L / k g / 分以上の増加及び N Y H A 分類の 1 度以上の改善、または N Y H A 分類の悪化を伴わない p V O 2 の 3. 0 m L / k g / 分以上の増加であった。

N T - p r o B N P レベルと、M a v e r i c k の患者サブグループ (すなわち、トロポニンの上昇及び / または E / e ' の上昇) における臨床的利益のマーカーである p V O 2 との間に逆相関が観察された。図 1 4 を参照されたい。

【0 4 1 9】

実施例 4. マバカムテンの過剰投薬

i n v i t r o で成体ラットの単離心室筋細胞を用いた実験及び i n v i v o で麻酔したラットを用いた実験により、マバカムテンの薬理学的効果が β アドレナリン作動性アゴニスト (それぞれイソプロテレノール及びドブタミン) によって相殺され得ることが証明された。したがって、マバカムテンの臨床試験において、被験者がマバカムテンの投与に起因する心拍出量の低減に関連している可能性のある A E を経験した場合、治療用量の β アドレナリン作動性アゴニストの投与 (例えば、5 ~ 1 0 μ g / k g / 分のドブタミン注入) を検討すべきである。追加の補助手段、例えば、静脈内容量補充及び / または動脈血管収縮剤 (α アドレナリン作動性アゴニスト) の使用により、 β アドレナリン作動性アゴニストの使用を補完することができる。

【0 4 2 0】

方法：意識下の S p r a g u e - D a w l e y ラットのセットにおいて、陽性変力の誘発に対するマバカムテン誘発性心臓抑制の応答性を評価した。これらの動物において、M A V A の単回用量投与 (4 m g / k g、P O) の 3 時間後に、ドブタミン (+ D O B、1 0 μ g / k g / 分 I V を 1 0 分間、n = 7) またはレボシメンダン (+ L E V O、0. 3 μ m o l / k g I V を 3 0 超、n = 6) のいずれかで誘発して予備能を評価した。心臓の機能 / 形状を記録し、投薬前 (すなわち、ベースライン時) 及び投薬後 3 時間 (変力誘発前とその最中の両方) の、3 つの別々の時点 / 日で比較した。負荷条件のレボシメンダン誘発性変化を説明するために、L E V O で治療したラット (+ L E V O / F、3 0 m L / k g / 時で 0. 9 % N a C l I V) の急性前負荷の回復後に追加の心エコー検査を実施した。

【0 4 2 1】

これらの実験では、収縮期性能の指標である左室短縮率 (FS)、ならびにLV寸法／容積及び心拍数を、高周波トランスデューサ及び傍胸骨長軸経胸壁像 (Vevo 2100、Visual Sonic) を使用して測定した。FSは、収縮末期 (LVESd) と拡張末期 (LVEDd) 間の左室内寸／内径の拡張末期の標準化した変化として定義した (すなわち、 $FS = 100 \cdot [LVEDd - LVESd] / LVEDd$)。LV容積は、Teichholzモデル ($LVV = 7 \cdot [2.4 + LVid] - 1 \cdot LVid^3$) を想定して導出した。

【0422】

更に、心予備能に対するMAVA (1.5 mg/kg PO、経管栄養による) の作用を、完全に装着した (fully-instrumented) (LVPV群) 心機能が正常である意識下のイヌ (n=8) における急性β-AR誘発 (ドブタミン: 2、5、及び10 µg/kg/分 IV) によって評価した。これらの誘発を、通常的心臓生理学的条件下 (n=4) 及び選択的β-AR遮断剤 (+BB、メトプロロール 0.5 ± 0.1 mg/kg PO tid、n=4) またはL型Ca²⁺ + チャネル遮断剤 (+CCB、5 ± 1 mg/kg のベラパミル PO tid、n=4) のいずれかにより誘発された (軽度の) 随伴する心臓抑制下の両方の対照治療動物及びMAVA治療動物で投薬前／投薬後 (+3時間) に実施した。薬理学的遮断を、MAVA治療の7日前に確立した。最大反応及び用量反応の両方を定常状態で評価した。

【0423】

これらの実験を通して、アナログ信号をデジタルで取得し (1000 Hz)、データ取得／解析システム (IOX; EMKA Technologies) を用いて継続的に記録した。心拍数 (HR)、収縮末期圧 (ESP) 及び拡張末期圧 (EDP)、ならびに圧力上昇／下降の最大速度 (dP/dt_{max} 及び dP/dt_{min})、収縮性指数 (CI: dP/dt_{max} での dP/dt/P)、ならびに心筋弛緩の時定数 (tau_{1/2}: dP/dt_{min} から50%減衰する時間) を、LV圧信号から導出した。一方、収縮末期容積 (ESV) 及び拡張末期容積 (EDV) を、移植した心筋結晶から導出したLV容積信号から測定した。Teichholzモデルを想定してLV容積を導出し、1回拍出量 (SV = EDV - ESV)、駆出率 (EF = SV/EDV)、及び心拍出量 (CO = SV · HR) を算出した。動物のサブセットにおいて、移植した大動脈血流量プローブから得たデータからSV値及びCO値を検証した。各実験中、遠隔測定に基づくLV圧及び結晶から導出した容積信号を使用して、心臓前負荷の短時間の低減 (埋め込まれたカフの拡張による下大静脈の一過性閉塞) 中にLVの圧容積関係も評価した。前負荷動員一回仕事量のスロープ (PRSW; 一回仕事量対EDV) 及び収縮末期圧容積関係 (ESPVR; 収縮末期弾性、E_{es}) を、線形モデルを使用したソフトウェア (IOX; EMKA Technologies) によって導出し、負荷非依存変力指数として使用した。心室負荷を実効動脈弾性率 (E_a = ESP/SV) によって推定した。更に、拡張末期の機能的左室スティフネス (LV-b) を、線形の拡張末期圧容積関係 (EDPVR) のスロープとして推定し、一方でEDV/EDP比をLV伸展性の指標として使用した。

【0424】

ドブタミン (合成β-ARアゴニスト) 及びレボシメンダン (ホスホジエステラーゼ-3阻害剤) の両方が、治療用量を超えるマバカムテン (駆出率のおよそ50%の低減をもたらした) に曝露させた健常ラットの収縮機能の心エコーから導出した指標を成功裏にレスキューした／回復させた。長期的に装着した意識下のイヌにおいても、同様の観察結果が認められた。イヌにおいて、抑制を誘発したにもかかわらず、ドブタミンは、急性マバカムテン治療の前 (すなわち、対照条件) と治療下の両方で同程度の1回拍出量／心拍出量の動員を引き起こした。注目すべきことに、MAVAはdP/dt_{max} 及びCIのβ-ARによる上昇を鈍化させた。更に、これらの動物では、マバカムテンは収縮期動員を可能にしたのみならず、上記の心筋伸展性の改善と一致する観察結果である、任意の所与のdP/dt_{max} の増大におけるtau (及び／またはdP/dt_{min}、データは示さず) のβ-AR誘発性の加速をも強化した。

【0425】

実施例5．MYK-461-019試験：駆出率の保たれた心不全（HFpEF）ならびに心筋トロポニン-I及び／またはNT-proBNPの慢性的上昇を有する患者を対象としたマバカムテン（MYK-461）の探索的非盲検概念実証試験

本試験は、HFpEF（症候性）及びhs-cTnIまたはNT-proBNPのいずれかの上昇（選択／除外基準で定義の通り）と診断された、およそ35～40名の歩行可能な参加者を対象としたマバカムテンの投与に関する多施設探索的非盲検試験である。hs-cTnIの上昇（>99パーセンタイル）なしで試験に参加する参加者の数を、23名に制限する。参加者には、マバカムテンの26週間コースと、それに続く8週間のウォッシュアウト期間を与える。全ての参加者に、まず毎日2.5mgを経口投薬する。14週目に、一部の参加者の用量を、以下の試験治療のセクションで定義されているように、毎日5mgの経口に増加させることができる。

10

【0426】

試験治療：

本試験で使用するマバカムテンの用量は、2.5及び5mgである。14週目の用量調整は、12週目の来院時に測定したバイオマーカー（hs-cTnI及びNT-proBNP）ならびに左室駆出率（LVEF）に基づく。

【0427】

hs-cTnIが99パーセンタイル超で試験に参加する参加者については、以下の条件が満たされる場合、14週目に用量を5mgに増加させる：

20

1. hs-cTnI（12週目時点）が、利用可能な全ての治療前の値（プレスクリーニング、スクリーニング、及び1日目の投薬前）の平均と比較して少なくとも30%減少していない、かつ

2. 安静時LVEF（12週目時点）が15%以上減少していない（利用可能な全てのスクリーニング及び1日目の投薬前の安静時LVEFの平均からの相対的低減）、かつ

3. NT-proBNPが、利用可能な全てのスクリーニング及び1日目の投薬前の安静時測定値の平均から50%超増加していない。

中央検査機関が、技術的要因により12週目のエコーのLVEFの正確な定量的推定が不可能であると判断した場合、予定外の来院（14週目までに実施した場合）の反復エコーをこの目的に利用することができる。これが不可能である場合は、12週目のTTEからのLVEFの定性的評価を利用することができる。

30

【0428】

NT-proBNPが上昇しておりhs-cTnIが99パーセンタイル以下で試験に参加する参加者については、以下の条件が満たされる場合、14週目に用量を5mgに増加させる：

1. NT-proBNP（12週目時点）が、利用可能な全ての治療前の値（プレスクリーニング、スクリーニング、及び1日目の投薬前）の平均と比較して少なくとも50%減少していないかまたは少なくとも50%増加していない、かつ

2. 安静時LVEF（12週目時点）が15%以上減少していない（利用可能な全てのスクリーニング及び1日目の投薬前の安静時LVEFの平均からの相対的低減）

40

【0429】

また、LVEFを測定した全ての来院後に、LVEFに基づく一時的または永続的な治療中止の規定がある：

・現地の超音波検査者がLVEFが45%以下であると判定した場合：これらの状況下では、超音波検査者は、治験責任医師への通知に加えて、心エコー評価の資格のある少なくとも1名の他の専門家（治験責任医師であってもよい）とともに所見を精査及び再測定する必要がある。結果が現地で確認された場合（ $LVEF \leq 45\%$ ）、試験薬を永久に中止する。

・LVEFがベースライン（全てのスクリーニング／投薬前の値の平均）から20%減少（相対的低減）したか、またはLVEFが50%未満45%超であると中央エコー検査

50

機関が判定した場合、試験薬を2週間、一時的に中止する。LVEFの正確な推定にはTTEの質が不十分であると中央検査機関が判断した場合は、この目的のために予定外のTTEを繰り返し取得することを試みる必要がある。但し、これが不可能な場合、またはLVEFを依然として定量的に推定できない場合は、LVEFが50%未満である可能性があるか否かを中央TTE検査機関で定性的に判定する必要がある、またこの情報は投薬に利用される。

・現地の治験責任医師は、非試験TTEでLVEFが50%未満であると通知された場合、試験薬を一時的に中止し、中央TTE検査機関の精査用にTTE画像を取得する必要がある。LVEFがTTEで45%以下であると中央TTE検査機関が判定した場合、試験薬を永久に中止しなければならない。LVEFが50%未満45%超であると中央TTE検査機関が判定した場合：上記(2)の手順に従う必要がある。

10

【0430】

(2)に基づいて試験薬を一時的に中止した場合、反復TTEにより、参加者が次のTTEで一時的中止に至る基準を満たさなくなったことが実証されれば、2週間後に試験薬を再開することができる。再開時の用量は、一時的中止時の用量を問わず2.5mgとなる。参加者が試験薬を再開した後、2回目の一時的中止の基準を満たした場合、試験薬を永久に中止する。

【0431】

試験目的：

20

30

40

50

【表 10】

主要目的	・マバカムテンの26週間コースがhs-cTnIレベル（安静時及び運動後）に及ぼす効果を評価すること ・マバカムテンの26週間コースがNT-proBNPレベル（安静時及び運動後）に及ぼす効果を評価すること ・cTn及び／またはNT-proBNPの慢性的上昇を伴うHFpEFを有する個体におけるマバカムテンの26週間コースの安全性及び忍容性を評価すること	10
探索的目的	・最大VO₂及びVE／VCO₂スロープに対するマバカムテンの26週間コースの効果をCPEITによって評価すること ・拡張機能（運動あり及びなしの両方）に対するマバカムテンの26週間コースの効果をTTEによって評価すること ・収縮機能（運動あり及びなしの両方）に対するマバカムテンの26週間コースの効果をTTEによって評価すること ・加速度測定により測定した活動に対するマバカムテンの26週間コースの効果を評価すること ・NYHA分類に対するマバカムテンの26週間コースの効果を評価すること ・KCCQに対するマバカムテンの26週間コースの効果を評価すること ・シアトル狭心症質問票に対するマバカムテンの26週間コースの効果を評価すること	20
薬物動態に関する目的	・cTn及び／またはNT-proBNPの慢性的上昇を伴うHFpEFを有する個体におけるマバカムテンの薬物動態（PK）プロファイルを特徴付けること	30
CMRサブスタディの探索的目的（任意選択）	・心臓磁気共鳴（CMR）イメージングにより測定した左室重量係数に対するマバカムテンの26週間コースの効果を評価すること ・CMRにより測定した心筋灌流に対するマバカムテンの26週間コースの効果を評価すること	

【0432】

試験基準

【表 1 1 - 1】

選択基準	本試験に含めるため、各参加者は以下の基準を満たしている必要がある： 1. 試験手順を理解及び遵守し、試験に伴うリスクを理解し、最初の試験特有の手順の前に、連邦政府、現地、及び施設のガイドラインに従って書面によるインフォームドコンセントを提供することができる 2. スクリーニング時に50歳以上である 3. スクリーニング時の体重が45 kgを超えている 4. 以下の基準の1つ以上によって示される、心不全の以前の客観的エビデンス： ・肺うっ血のX線検査によるエビデンスを伴う心不全による過去の入院 ・安静時 ($\geq 15 \text{ mmHg}$) または運動時 ($\geq 25 \text{ mmHg}$) の左室拡張末期圧または肺毛細血管楔入圧の上昇 ・NT-proBNP高値 ($> 400 \text{ pg/mL}$) またはBNP高値 ($> 200 \text{ pg/mL}$)。この閾値を満たす適格な過去のNT-proBNPまたはBNPレベルがない場合、選択基準5の閾値を満たすNT-proBNPをスクリーニングすることにより、選択基準4が満たされる。 ・ループ利尿薬による長期的治療を伴う、内側E/e' 比 ≥ 15 または左房拡大の心エコーによるエビデンス 5. 以下のいずれかであること： ・スクリーニング時のhs-cTnIが99パーセンタイルを超える、または ・スクリーニング時のNT-proBNPが300 pg/mLを超える（心房細動もしくは心房粗動状態でない場合）、もしくは750 pg/mLを超える（心房細動もしくは心房粗動状態の場合）* * 23名以下の参加者が、スクリーニング時のhs-cTnIが99パーセンタイルを超えなくても試験に参加可能である 6. 心エコー中央検査機関が判定したスクリーニング来院時の左室駆出率が60%以上であり、過去に45%以下のLVEFがないことが立証されている。 7. 2次元イメージングによって左室重量係数の上昇が立証されている（女性の場合は $> 95 \text{ g/m}^2$、男性の場合は $> 115 \text{ g/m}^2$）。データの間中審査後の共同治験調整医師及びMyoKardiaの合意の後、適切と判断した場合は、組み入れのためのLVMI閾値を上昇させることができる。
------	---

10

20

30

40

50

【表 1 1 - 2】

	8. 心エコー中央検査機関が決定した、安静時経胸壁心エコー図のスクリーニングに適切な超音波窓を有しており、試験全体を通して高品質の経胸壁心エコー図を取得できる可能性が高い。 9. スクリーニング時にニューヨーク心臓協会（NYHA）ⅠⅠ度またはⅠⅠⅠ度の症状を有する 10. スクリーニング時に、安全性臨床検査パラメータ（化学、血液学、凝固、及び尿検査）が正常範囲内（中央検査機関の基準範囲による）である。但し、以下の基準を全て満たす場合は、安全性臨床検査パラメータが正常範囲外の参加者も含めることができる： ・ 治験責任医師により、正常範囲外の安全性臨床検査パラメータが臨床的に重要ではないとみなされる ・ アラニンアミノトランスフェラーゼまたはアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼの結果がある場合、その値は、検査機関の基準範囲の上限の3倍未満でなければならない ・ 体格で調整した推算糸球体濾過量が $45 \text{ mL} / \text{分} / 1.73 \text{ m}^2$ 以上である。 11. 女性の参加者は、妊娠中または授乳中であってはならず、また、性的活動がある場合は、スクリーニング来院から試験薬の最終用量後3ヶ月まで、以下の極めて有効な避妊法のうちの1つを使用しなければならない。 ・ 排卵抑制を伴う複合（エストロゲン及びプロゲステゲン含有）ホルモン避妊法、または経口、植込み型、もしくは注射用の投与経路による排卵抑制を伴うプロゲステゲン単独のホルモン避妊法 ・ 子宮内避妊器具（IUD） ・ 子宮内ホルモン放出システム（IUS） ・ 女性は不妊手術を受けてから6ヶ月経過しているか、または閉経から1年経過している。永久不妊法には、子宮摘出術、両側卵巢摘出術、両側卵管切除術、及び／またはスクリーニングの少なくとも6ヶ月前の立証された両側卵管閉塞術が含まれる。女性が閉経後とみなされるのは、全ての外因性ホルモン治療を中止してから少なくとも1年以上無月経であり、かつ卵胞刺激ホルモンレベルが閉経後範囲内にある場合である 男性パートナーも避妊法を使用しなければならない（例えば、バリア、コンドーム、または精管切除）
--	--

10

20

30

40

50

【表 1 1 - 3】

除外基準	以下の除外基準のいずれかを満たす参加者は、本試験に参加することができない： 1. 過去にマバカムテンを用いた臨床試験に参加した 2. マバカムテン製剤の成分のいずれかに対する過感受性 3. 任意の治験薬を参加者に投薬する臨床試験に、スクリーニング前の30日以内、またはそれぞれの消失半減期の5倍以内（いずれか長い方）に参加した（または治験デバイスを現在使用している） 4. L V肥大を伴うアミロイドーシス、ファブリー病、またはヌーナン症候群などの、H F p E F及び／または心肥大を引き起こす既知の浸潤性または蓄積性の障害を有するか、あるいは本試験のイメージング結果が共同主任治験責任医師による中央判定でアミロイドの疑いありとみなされるか、あるいはスクリーニング時に血清遊離軽鎖比が異常であるか、あるいは血清免疫固定法の結果が陽性である 5. 立位での運動負荷試験（負荷心エコー図用）を妨げる何らかの医学的状態を有する 6. 過去6ヶ月以内の失神の既往または過去6ヶ月以内の運動による持続性心室性頻脈の既往を有する 7. 任意の時点における蘇生した突然の心停止の既往を有しているか、またはスクリーニング前の6ヶ月以内に植込み型除細動器（I C D）の既知の適切な放電があった 8. 発作性の間欠性心房細動を有し、心房細動が、スクリーニング時の参加者の心電図（E C G）に関する治験責任医師の評価に基づいて存在する 9. 持続的または永続的な心房細動を有し、スクリーニング前の少なくとも4週間抗凝固処置されていない、及び／またはスクリーニング前の6ヶ月以内に適切に心拍数制御されていない（注：持続的または永続的な心房細動を有する患者で、抗凝固処置され適切に心拍数制御されている者は許可される） 10. ベータ遮断薬、ベラパミル、またはジルチアゼムを服用している参加者の場合、スクリーニング前14日未満内の任意の用量調整 11. ベータ遮断薬とベラパミルの組み合わせ、またはベータ遮断薬とジルチアゼムの組み合わせによる現行治療または試験中に計画されている治療、 12. F r i d e r i c i a 補正QT間隔（Q T c F）が> 500 m s、または参加者の安全性にリスクをもたらすと治験責任医師がみなす他の任意のE C G異常（例えば、I I型第2度房室ブロック） 13. 血管再生されていない既知の冠動脈疾患
------	---

10

20

30

40

50

【表 1 1 - 4】

	14. スクリーニング時に、既知の中等度または重度（治験責任医師の判断による）の大動脈弁狭窄症を有する 15. 任意の急性または重篤な併存状態（例えば、重大な感染症または血液、腎臓、代謝、胃腸、もしくは内分泌の機能障害）を有し、この状態が、治験責任医師の判断により、試験参加の早期終了を招く可能性があるか、または試験の有効性及び安全性評価の測定もしくは解釈を妨げる可能性がある 16. 重度の慢性閉塞性肺疾患（COPD）、もしくは在宅酸素、長期ネブライザー療法、長期経口ステロイド療法を必要とする他の重度の肺疾患を有しているか、または12ヶ月以内に肺代償不全により入院している 17. ヘモグロビンが$<10\text{ g/dL}$ 18. ボディマス指数が$\geq 45\text{ kg/m}^2$ 19. スクリーニング時にヒト免疫不全ウイルス、C型肝炎ウイルス、またはB型肝炎ウイルスによる感染症の血清学的検査で陽性である 20. スクリーニング時または無作為化時の活動性急性呼吸器感染症 21. スクリーニングから10年以内の臨床的に重大な悪性疾患の既往： ・非転移性の皮膚扁平上皮癌もしくは基底細胞癌治療に成功した参加者、または子宮頸部上皮内癌が適切に治療された参加者は、試験に含めることができる 22. 治験責任医師または医療モニターの見解により、参加者の安全性にリスクをもたらし得るか、または試験の評価、手順、もしくは完了を妨げ得る、他の任意の臨床的に重大な障害、状態、または疾患（上記で概説されているものは除く）の既往またはエビデンス 23. シトクロムP450（CYP）2C19阻害剤（例えば、オメプラゾール、エソメプラゾール）、強力なCYP 3A4阻害剤、またはセントジョーンズワートなどの禁止薬剤を現在服用しているか、またはスクリーニング前の14日以内に服用していた 24. ドキソルビシンまたは類似薬などの心臓毒性剤による前治療 25. 臨床施設への必要な来院回数を含めた試験要件に従うことができない 26. MyoKardiaの被雇用者または被雇用者の血縁者、治験責任医師または治験責任医師のスタッフもしくは家族	10
追加のCMRサブスタディの選択基準	1. MRIサブスタディへの参加に対する同意	20
追加のCMRサブスタディの除外基準	1. 現地の臨床実施計画書に基づくMRIに対する禁忌（ガドリニウム造影剤に対する禁忌を含む）	30

40

【0433】

試験評価項目：

50

【表 1 2】

主要評価項目	・ h s - c T n I のベースラインから 2 6 週目までの変化量 ・ N T - p r o B N P のベースラインから 2 6 週目までの変化量
探索的評価項目	・ 最大 V O ₂ のベースラインから 2 6 週目までの変化量 ・ V E / V C O ₂ スロープのベースラインから 2 6 週目までの変化量 ・ 安静時拡張機能 (e ' 、 E / e ' 、 E / A 、 肺動脈収縮期圧、左房サイズ) に関する T T E 測定値のベースラインから 2 6 週目までの変化量 ・ 運動負荷エコー時の拡張機能に関する T T E 測定値のベースラインから 2 6 週目までの変化量 ・ 収縮機能 (例えば L V E F) に関する T T E 測定値のベースラインから 2 6 週目までの変化量 ・ 運動負荷エコー時の収縮機能に関する T T E 測定値のベースラインから 2 6 週目までの変化量 ・ 加速度測定により測定した平均日常活動単位のベースラインから 2 6 週目までの変化量 ・ N Y H A 分類のベースラインから 2 6 週目までの変化量 ・ K C C Q スコアのベースラインから 2 6 週目までの変化量 ・ シアトル狭心症質問票スコアのベースラインから 2 6 週目までの変化量
探索的評価項目 - C M R サブスタディ	・ C M R による左室重量係数のベースラインから 2 6 週目までの変化量 ・ C M R による最大左室壁厚のベースラインから 2 6 週目までの変化量 ・ C M R による灌流のベースラインから 2 6 週目までの変化量
安全性評価項目	・ 治療により発現した有害事象、特に注目すべき有害事象 (L V E F 低減による永続的または一時的な治療中止)、及び重篤な有害事象の頻度及び重症度; 臨床検査値異常; バイタルサイン; ならびに心調律異常
薬物動態評価項目	・ マバカムテンの経時的血漿中濃度

【 0 4 3 4 】

実施例 6 . V A L O R 試験: 中隔縮小療法に適格である症候性閉塞性肥大型心筋症の成人を対象とした、マバカムテンを評価するための無作為化二重盲検プラセボ対照試験

本試験は、米国心臓病学会財団 (A C C F) / 米国心臓協会 (A H A) 及び / またはヨーロッパ心臓病学会 (E S C) のガイドライン (すなわち、ガイドライン) に基づいて中隔縮小療法 (S R T) に適格である、症候性閉塞性肥大型心筋症 (o H C M [H O C M としても知られる]) の被験者において実施される S R T 処置数の低減に対する、マバカムテン治療の効果を評価するための第 3 相試験である。本試験のデータは、症候性 o H C M の被験者を対象としたマバカムテンに関する完了済みの M Y K - 4 6 1 - 0 0 4 (P I O N E E R - H C M) 試験及び進行中の M Y K - 4 6 1 - 0 0 5 (E X P L O R E R - H C

M) 試験の結果を補完し、最大限の医学療法に抵抗性である重度の症状を有する o H C M 患者の集団へと、マバカムテンの利益を拡大する可能性がある。

【 0 4 3 5 】

試験の目的及び評価項目：

試験の主要目的、副次的目的、探索的目的、及び薬物動態（P K）に関する目的及びそれらの評価項目は以下の通りである：

【表 1 3 - 1】

目的	評価項目
主要	
S R Tを紹介された、o H C Mを有するガイドラインに適格である被験者のS R Tの必要性を低減させるマバカムテンの能力を評価すること。	主要評価項目は、以下の複合である： 1) S R Tを進めることを1 6 週目の前または1 6 週目に決定すること、及び2) 1 6 週目時点でS R Tガイドラインに適格であること（但し、被験者が辞退する）。
副次的	
S R T処置数の低減に関するマバカムテンの効果の持続性を評価すること。	評価項目は、マバカムテン群の被験者の1 6 週目と比較した、以下の3 2 週目のアウトカムの複合である： 1) S R Tを進めることを3 2 週目の前または3 2 週目に決定すること、及び2) 3 2 週目時点でS R Tガイドラインに適格であること（但し、被験者が辞退する）。
被験者の症状に対するマバカムテンの効果を評価すること	プラセボ群と比較した、マバカムテン群の以下のベースラインから1 6 週目までの変化量： ニューヨーク心臓協会（N Y H A）機能分類 カンザスシティ心筋症質問票 2 3 項目版（K C C Q - 2 3）
心臓バイオマーカーに対するマバカムテンの効果を評価すること	N末端プロ b 型ナトリウム利尿ペプチド（N T - p r o B N P）及び心筋トロポニンの、プラセボ群と比較したマバカムテン群のベースラインから1 6 週目までの変化量。
血行力学的パラメータに対するマバカムテンの効果を評価すること	左室流出路（L V O T）勾配の、プラセボ群と比較したマバカムテン群のベースラインから1 6 週目までの変化量。
探索的	
試験の最初の1 6 週間にプラセボが投薬されるように無作為化された被験者におけるS R Tの必要性を低減させるマバカムテンの能力を評価すること。	評価項目は、プラセボ→実薬群の被験者の1 6 週目と比較した、以下の3 2 週目のアウトカムの複合である： 1) S R Tを進めることを3 2 週目の前または3 2 週目に決定すること、及び2) 3 2 週目時点でS R Tガイドラインに適格であること、但し、被験者が辞退する。

10

20

30

40

50

【表 1 3 - 2】

症状及び血行力学的勾配を低減させるマバカムテンの能力を評価すること。	NYHA機能分類、KCCQ-23、及びLVOT勾配の解析を、以下について実施する： マバカムテン群における、ベースラインから32週目までの変化量と比較したベースラインから16週目までの変化量；プラセボ→実薬群と比較したマバカムテン群におけるベースラインから32週目までの変化量。
血行力学的パラメータ及び心臓バイオマーカーを低減させ、被験者の活動レベル及び生活の質を改善するマバカムテンの能力を評価すること。	左室駆出率（LVEF）、左室（LV）充満圧、左房サイズ、心臓バイオマーカー、加速度測定、及びEuroQol 5次元5レベル質問票の解析を、以下について実施する： プラセボ群と比較したマバカムテン群のベースラインから16週目までの変化量； マバカムテン群における、ベースラインから32週目までの変化量と比較したベースラインから16週目までの変化量； プラセボ→実薬群と比較したマバカムテン群におけるベースラインから32週目までの変化量。
心臓薬のタイプ及び用量に対するマバカムテンの効果を評価する	HCM標準治療の心臓薬のベースラインから16週目、16週目から32週目、32週目から128週目までの変化量。

10

20

30

40

50

【表 13-3】

安全性	
試験期間中のマバカムテンの安全性を評価すること。	経胸壁エコー（TTE）によって決定した用量設定後のLVEF<50%の発生率 治療により発現した有害事象（TEAE）、治療により発現した重篤な有害事象（SAE）、及び臨床検査値異常（NT-proBNPの傾向を含む）の発生率及び重症度； プラセボ服用被験者、及びSRTを受けている被験者と比較した、マバカムテン服用被験者におけるSAEの発生率； 主要な有害心臓イベント（MACE；死亡、卒中、急性心筋梗塞）の発生率； 入院の発生率（心血管〔CV〕イベント及び非CVイベントに起因するもの）； 心不全（HF）イベントの発生率（HFによる入院及び緊急の救急室／外来来院ならびにHF治療のエスカレーションを含む）； 心房細動／粗動の発生率（スクリーニングからの新規及び再発）； 植込み型除細動器（ICD）療法及び蘇生した心停止の発生率 心室性頻脈性不整脈の発生率（心室性頻脈、心室細動、及びトルサード・ド・ポワントを含む）； 特に注目すべき有害事象の発生率（AESI；症候性の過剰摂取、妊娠、LVEF≤30%）。
薬物動態	
マバカムテンの血漿中濃度を評価する	収集した治療中試料のマバカムテン血漿中濃度を要約する

10

20

30

【0436】

全般的デザイン：

本試験は、SRTのACCF/AHA及び／またはESCガイドライン基準（例えば、LVOT勾配が50mmHg以上かつNYHAがⅡⅢ度～Ⅳ度）を満たし、侵襲的処置を紹介されている、oHCMを有する18歳以上の男女を対象とした、第3相無作為化二重盲検プラセボ対照多施設試験である。スクリーニング評価の完了後、適格被験者を、マバカムテン治療群またはプラセボ治療群に1：1で無作為化する。推奨されるSRT処置のタイプ（筋切除術またはアルコール中隔焼灼術〔ASA〕）及びNYHA機能分類によって無作為化を層別化する。

40

【0437】

試験期間は、2週間のスクリーニング期間（-2週目）、128週間の治療、及び8週間の治療後の追跡調査来院（136週目）を含めて、最大138週間である。

【0438】

以下のように3つの投薬期間がある：

・プラセボ対照投薬期間（1日目～16週目）：二重盲検であるマバカムテンまたはプラセボを1日1回、16週間にわたり被験者に投薬する。

・実薬対照投薬期間（16週目～32週目）：マバカムテンを1日1回、16週間にわ

50

たり全ての被験者に投薬する。用量を盲検化する。

・長期継続（LTE）投薬期間（32週目～128週目）：マバカムテンを1日1回、96週間にわたり全ての被験者に投薬する。一次解析の完了後に治験依頼者が盲検解除を選択しない限り、用量の盲検化を維持する。

【0439】

試験手順及び治療：

・試験来院は、スクリーニング時、1日目、32週目まで4週間ごと、その後128週目（EOT）まで12週間ごと、及び136週目（試験終了）に行われる。来院は、1日目ならびに8、16、24、及び32週目に、その後128週目まで12週間ごとに、ならびに136週目に治験実施医療機関で行う必要がある。選択した施設では、試験来院は、治験依頼者が契約した有資格の在宅医療専門家とともに、4、12、20、及び28週目に被験者の自宅で行われる場合がある。任意の時点で試験薬を早期中止する（SRTを除く）被験者は、試験薬中止から14日以内に治療中止来院に参加し、その後24週間ごとに128週目まで追跡調査される。

10

・1日目に、自動応答システム（IXRS）を介して、適格被験者をマバカムテン群またはプラセボ群へと二重盲検的に無作為化する。推奨されるSRT処置のタイプ（筋切除術またはASA）及びNYHA機能分類によって無作為化を層別化する。被験者は、マバカムテン5mgまたはマッチングプラセボを経口で1日1回、16週間で開始し、その後用量調整の評価が行われる。

・16、32、80、及び128週目に、SRTの適格性について被験者を再評価する。治験責任医師は、被験者が最大限の医学療法を依然として受けていることを確認し、NYHA分類を決定して、電子症例報告書（eCRF）に情報を入力する。スクリーニング時にNYHAを評価する同じ治験責任医師が、16、32、80、及び128週目においてもNYHAを評価するようにあらゆる努力を払う必要がある。単独で、かつ治験責任医師に対して盲検化してTTEを実施し、安静時、誘発時、及び運動後のLVOT勾配を評価する。16週目及び32週目に中央心エコー検査機関でTTEを読影し、カテゴリカルなLVOT勾配の結果（ $< 50 \text{ mmHg}$ または $\geq 50 \text{ mmHg}$ ）を中央検査機関が試験施設に報告する。80週目及び128週目に、 $< 50 \text{ mmHg}$ または $\geq 50 \text{ mmHg}$ のLVOTを、施設で読影する心エコーによって決定する。NYHAの結果がeCRFに入力されるまで、LVOT勾配の結果に対する治験責任医師の盲検化を維持する。医学療法、NYHA機能分類、及びLVOTの結果は、被験者がSRTのACCF/AHA及び/またはESC適格基準を満たしているか否か（はいまたはいいえ）を判定する治験責任医師が審査する。治験責任医師は、被験者と推奨事項について話し合う。推奨事項がSRTを進めることである場合、被験者は、推奨されるHCMセンターでのSRTを予定して、試験薬の推奨ウォッシュアウト期間である6週間以上が経過した後に行うことができ、または被験者は推奨を辞退して試験薬を継続することができる。

20

30

・16週目の評価後、治療の継続を選択する（すなわち、SRTを行う決定をしない）マバカムテン治療群の被験者には、マバカムテンの1日1回の投薬を、16週目時点で投薬していた用量で更に16週間継続する。治療の継続を選択する（すなわち、SRTを行う決定をしない）プラセボ群の被験者には、1日1回、16週間にわたるマバカムテン5mgの投薬を開始し、その後、用量調整の評価を行う（プラセボ→実薬群）。実薬対照投薬期間中、マバカムテンの用量の盲検化を維持する。

40

・32週目の評価後、治療の継続を選択する（すなわち、SRTを行う決定をしない）全ての被験者（マバカムテン群及びプラセボ→実薬群）には、マバカムテンの毎日の投薬を、32週目時点で投薬していた用量で更に96週間、128週目（EOT）まで継続する。LTE投薬期間中、一次解析の完了後に治験依頼者が盲検解除を選択しない限り、マバカムテンの用量の盲検化を維持する。80週目及び128週目に、SRTの適格性について被験者を再評価する。

・試験中、中央心エコー検査機関でのTTE読影によるLVEF及びLVOTに基づいて、及び用量設定ガイドラインに従って、用量設定する場合がある。試験全体を通じて、

50

全ての用量調整を I X R S を介して盲検的に行う。

・プラセボ対照投薬期間中（1日目～16週目）、4週目に漸減の可能性について、ならびに8週目及び12週目に漸増の可能性について、全ての被験者を評価する。プラセボ群の被験者は用量設定について評価されるが、プラセボを継続する。

・実薬対照投薬期間中（16～32週目）、20週目に漸減の可能性について、ならびに24週目及び28週目に漸増の可能性について、16週目にマバカムテンの投薬を開始したプラセボ→実薬群の被験者を評価する。

・L T E 投薬期間中（32週目～128週目）、施設で読影するバルサルバ手技による L V O T 勾配が 30 mmHg 以上、かつ L V E F が 50 % 以上の場合、32週目以降の任意の予定された来院時にマバカムテンの用量を漸増させることができる。L T E 投薬中の全ての用量増加は、実施する前に医療モニターが承認する必要がある。L T E 期間中にマバカムテンの用量を増加させた被験者は、用量増加の4週間後に予定外の試験来院に参加し、その後、通常の試験来院スケジュールを再開する。

・安全のため、用量を常に漸減させることができる。試験全体を通じて安全性をモニタリングする。

・本試験の用量設定ガイドラインを表 6.0 に示す。

10

20

30

40

50

【表 1 4】

表 6. 0 用量設定ガイドライン

	LVEF $\geq$ 50%					
	マバカムテン群 1日目～16週目			プラセボ→実薬群 16日目～32週目		
	試験週			試験週		
	4	8	12	20	24	28
バルサルバ LVOT $\geq$ 30mmHg	5mg を維持	用量を増加 (2.5mg から 5mg、または 5mg から 10mg)	用量を増加 (2.5mg から 5mg、5mg から 10mg、または 10mg から 15mg)	5mg を維持	用量を増加 (2.5mg から 5mg、または 5mg から 10mg)	用量を増加 (2.5mg から 5mg、5mg から 10mg、または 10mg から 15mg)
バルサルバ LVOT<30mmHg	用量を減少 (5mg から 2.5mg)	用量の変更なし	用量の変更なし	用量を減少 (5mg から 2.5mg)	用量の変更なし	用量の変更なし
LVOT が適用不可	LVEF<50%					
	LVEF が 50%未満の場合は常に、追跡調査来院まで 2～4 週間マバカムテンを中止する。追跡調査時に LVEF が 50%以上の場合は、用量を 1 段階低下させて再開する (15mg から 10mg、10mg から 5mg、または 5mg から 2.5mg、2.5mg から 2.5mg の再試行) LVEF が再び 50%未満に低下した場合、マバカムテンを永久に中止する LVEF が 30%以下の場合は常に、マバカムテンを永久に中止する。					

【0 4 4 0】

試験スキーム：

試験スキームを図 1 5 に示す。

【0 4 4 1】

試験スキームの注記：

a プラセボ対照投薬期間中 (1日目～16週目)、心エコー中央検査機関による TTE の独立した評価によって、及び用量設定ガイドラインに従って、4週目に漸減の可能性について、ならびに 8週目及び 12週目に漸増の可能性について、被験者を評価する。安全のため、用量を常に漸減させることができる。

b 20週目に漸減の可能性について、ならびに 24週目及び 28週目に漸増の可能性に

ついて、16週目にマバカムテンの投薬を開始したプラセボ→実薬群の被験者を評価する。安全のため、用量を常に漸減させることができる。

c 長期継続 (LTE) 投薬期間中 (32週目～128週目)、施設で読影するバルサルバ手技によるLVOT勾配が30mmHg以上、かつLVEFが50%以上の場合、32週目以降の任意の予定された来院時にマバカムテンの用量を漸増させることができる。LTE投薬中の全ての用量増加は、実施する前にMyoKardia医療モニターが承認する必要がある。LTE期間中にマバカムテンの用量を増加させた被験者は、用量増加の4週間後に予定外の試験来院に参加し、その後、通常の試験来院スケジュールを再開する。安全のため、用量を常に漸減させることができる。

d 試験中のいずれの時点でも、被験者は試験薬を中止し、試験薬の推奨ウォッシュアウト期間である6週間以上が経過した後、認定されたHCMセンターでSRTを進めることができる。SRTを受けるために試験薬を中止した被験者は、14日以内にEOT評価を受け、治療中止の8週間後 (またはSRTの前のいずれか早い方) に有害事象の評価のために試験施設による電話追跡調査を受ける。SRTの日付から128週目まで、24週間ごとに被験者を追跡調査する。

【0442】

試験薬スケジュール：

1日目に、被験者へのマバカムテンまたはマッチングプラセボの1日1回、16週間の盲検投薬を開始する (プラセボ対照期間)。16週目の試験評価後、マバカムテン群の被験者はマバカムテンを継続し、プラセボ群の被験者には、16週目から32週目まで1日1回マバカムテンの投薬を開始する (実薬対照期間)。実薬対照期間中、マバカムテンの用量を盲検化する。16週目に始まり、試験の残りの期間にわたって、プラセボ群をプラセボ→実薬群と呼ぶ。32週目の評価後、全ての被験者は128週目まで1日1回のマバカムテンを継続する (LTE期間)。LTE期間中、一次解析の完了後に治験依頼者が盲検解除を選択しない限り、マバカムテンの用量の盲検化を維持する。

【0443】

評価基準：

有効性：主要評価項目は、1) 16週目の前または16週目にSRTを進めることを決定した被験者の数と、2) プラセボ群と比較した、16週目にSRTガイドラインに適格であるが辞退したマバカムテン群の被験者の数との複合である。

【0444】

安全性：安全性評価には、AE及び併用薬のモニタリング、安全性臨床検査評価、身体検査、バイタルサイン測定、TTE、心臓／活動モニタリング、ならびにECGが含まれる。

【0445】

SRTの評価：

スクリーニング時に、治験責任医師は、ACCF／AHA及び／またはESCガイドラインに基づいて被験者のNYHA機能分類及びSRTの適格性を確認する。試験中のいずれの時点でも、被験者は試験薬を中止し、試験薬の推奨ウォッシュアウト期間である6週間以上が経過した後、認定されたHCMセンターでSRTを進めることができる。SRTを受けるために試験薬を中止した被験者は、14日以内に治療終了 (EOT) 評価を受け、治療中止の8週間後 (またはSRTの前のいずれか早い方) に有害事象 (AE) の評価のために試験施設による電話追跡調査を受ける。SRTの日付から128週目まで、24週間ごとに被験者を追跡調査する。

【0446】

16、32、80、及び128週目に、最大限の医学療法、NYHA機能分類、及びTTEによって、SRTの適格性について被験者を再評価する。スクリーニング時にNYHAを評価する同じ治験責任医師が、16、32、80、及び128週目においてもNYHAを評価するようにあらゆる努力を払う必要がある。16週目及び32週目に、治験責任医師がNYHAの決定を行った後、中央心エコー検査機関が $<50\text{ mmHg}$ または ≥ 50

mmHg の L V O T を試験施設に知らせる。治験責任医師は、ガイドラインに基づいた S R T の推奨を行う（推奨するまたはしない）。被験者は、S R T の推奨を受け入れるか、または試験治療を継続するかを 48 時間以内に決定する必要がある。80 週目及び 128 週目に、 < 50 mmHg または ≥ 50 mmHg の L V O T を、施設で読影する心エコーによって決定する。

【0447】

被験者 50 名が 16 週目の試験来院を完了した後に、有効性の結果を評価するために中間解析を行う。

【0448】

選択基準：

(A) 試験手順を理解及び遵守し、試験に伴うリスクを理解し、何らかの試験特有の手順を開始する前に、連邦政府、現地、及び施設のガイドラインに従って書面によるインフォームドコンセントを提供することができる。

(B) スクリーニング時に 18 歳以上である。

(C) スクリーニング時に体重が 45 kg を超えている。

(D) 正確な T T E を可能とするのに適切な超音波窓（中央心エコー検査機関の操作マニュアルを参照）。

(E) 現行の A C C F / A H A 2011 及び / または E S C 2014 ガイドラインに整合する o H C M（最大中隔厚が ≥ 15 mm または ≥ 13 mm で、H C M の家族歴がある）と診断されており、侵襲的療法に関するそれらガイドラインの以下の推奨事項を満たす：

a. 臨床基準：忍容性が最大限である薬物療法にもかかわらず、重度の呼吸困難もしくは胸痛（N Y H A I I I 度もしくは I V 度）または労作誘発性失神もしくは失神前状態などの労作時症状を伴う I I 度、

b. 血行力学的基準：中隔肥大を伴う安静時または誘発（すなわち、バルサルバまたは運動）による 50 mmHg 以上の動的 L V O T 勾配（中央心エコー検査機関による読影）、及び

c. 解剖学的基準：個々のオペレータの判断で処置を安全かつ効果的に実施するのに十分な目標前中隔厚。

(F) S R T 処置について過去 12 ヶ月以内に紹介されたか、または積極的に検討中であり、S R T 処置を受ける意思がある。

(G) A S A を紹介されたかまたは検討された被験者は、オペレータが処置を実施するのに適切である冠動脈の解剖学的構造を有している必要がある。

(H) スクリーニング時に 90 % 以上の安静時酸素飽和度が立証されている。

(I) 中央心エコー検査機関の読影によって、スクリーニング時に L V E F ≥ 60 % が立証されている。

(J) 妊娠中または授乳中ではない女性被験者。

【0449】

除外基準：

1. 過去にマバカムテンを用いた臨床試験に参加した（過去のマバカムテン試験のスクリーニングに不合格であった個体は参加することができる）。

2. マバカムテン製剤の成分のいずれかに対する過感受性。

3. 任意の治験薬を被験者に投薬する臨床試験に、スクリーニング前の 30 日以内、またはそれぞれの消失半減期の少なくとも 5 倍以内（いずれか長い方）に参加した（または治験デバイスを現在使用している）。

4. o H C M に類似する心肥大を引き起こす既知の浸潤性または蓄積性の障害（例えば、L V 肥大を伴うファブリー病、アミロイドーシス、またはヌーナン症候群）。

5. 試験の最初の 32 週間中に計画された侵襲的処置。

6. 修復または他の任意の計画された心臓内処置が必要な乳頭筋または僧帽弁（但し、S R T 処置中に僧帽弁修復の必要性が判明した場合、被験者を引き続き試験で追跡調査する）。

7. ベータ遮断薬、カルシウムチャネル遮断薬、またはジソピラミドを服用している個体の場合、スクリーニングの14日前までにこれらの薬剤の用量を調整すること、または試験の最初の16週間にレジメンの変更が予想されること。

8. 立位での運動負荷試験を妨げる何らかの医学的状態。

9. 発作性の間欠性心房細動（心房細動が、被験者の心電図（ECG）に関する治験責任医師の評価に基づいてスクリーニング時に存在する）。

10. 持続的または永続的な心房細動（被験者は、スクリーニング前の4週間以上抗凝固処置されておらず、及び／またはスクリーニング前の6ヶ月以内に適切に心拍数制御されていない）。

11. 侵襲的中隔縮小術（外科的筋切除術または経皮的ASA）で過去に治療されている。

12. 試験の最初の32週間中に計画された植込み型ICDの留置またはパルス発生器の交換。

13. QRS間隔が120ms未満の場合は500ms超のFridericia補正によるQT間隔（QTcF）、または被験者が左脚ブロックを有する場合、QRSが120ms以上の場合は520ms超のQTcF。

14. 急性または重篤な併存状態（例えば、重大な感染症または血液、腎臓、代謝、胃腸、もしくは内分泌の機能障害）であって、治験責任医師の判断により、試験参加の早期終了を招く可能性があるか、または試験の有効性及び安全性評価の測定もしくは解釈を妨げる可能性があるもの

1. 運動能または全身の動脈血酸素飽和度を制限する肺疾患

2. スクリーニング前10年以内の悪性疾患の既往：

1. 非転移性の皮膚扁平上皮癌もしくは基底細胞癌治療に成功した被験者、または子宮頸部上皮内癌または非浸潤性乳管癌が適切に治療された被験者は、試験に含めることができる

2. スクリーニング前の10年超の間がんが認められない、他の悪性腫瘍を有する被験者は、試験に含めることができる

15. 治験責任医師の見解により、被験者の安全性にリスクをもたらし得るか、または試験の評価、手順、もしくは完了を妨げ得る、他の任意の臨床的に重大な障害、状態、または疾患の既往またはエビデンス。

16. 中央検査機関が評価した、スクリーニング時の正常範囲外（中央検査機関の基準範囲による）の安全性臨床検査パラメータ（化学、血液学、凝固、及び尿検査）。但し、以下の基準を全て満たす場合は、安全性臨床検査パラメータが正常範囲外の被験者も含めることができる：

a. 治験責任医師により、正常範囲外の安全性臨床検査パラメータが臨床的に重大ではないとみなされる

b. アラニンアミノトランスフェラーゼまたはアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼの結果がある場合、その値は、検査機関の基準範囲の上限の3倍未満でなければならない

c. 体格で調整した推算糸球体濾過量が30mL／分／1.73m²以上である。

17. スクリーニング時にヒト免疫不全ウイルス、C型肝炎ウイルス、またはB型肝炎ウイルスによる感染症の血清学的検査で陽性である（但し、免疫マーカーであるB型肝炎s抗体陽性を除く）。

18. ドキソルビンまたは類似薬などの心臓毒性剤による前治療。

19. 試験施設への必要な来院回数を含めた試験要件に従うことができない。

【0450】

試験評価のスケジュール

10

20

30

40

50

【表 15 - 1】

表 6. 1 試験評価のスケジュール (スクリーニングから 32 週目まで)

評価 ^{a, b}	スクリーニング (-14~-1 日目)	プラセボ対照投薬 1 日目～16 週目					実薬対照投薬 16 週目～32 週目			
		1 日目	4 週目 (+7 日)	8 週目 (+7 日)	12 週目 (+7 日)	16 週目 (+7 日)	20 週目 (+7 日)	24 週目 (+7 日)	28 週目 (+7 日)	32 週目 (+7 日)
インフォームド Consent	X									
病歴、手術歴、及び HCM の既往	X									
無作為化		X								
バイタルサイン ^c	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
体重	X					X				X
NYHA 機能分類 ^d	X					X				X
AE	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
併用薬	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
身体検査 ^e	X			X		X		X		X
KCCQ、EQ-5D-5L ^f	X					X				X
安静時及びバルサルバ TTE	X		X	X	X	X	X	X	X	X

10

20

30

40

50

【表 15 - 2】

運動後 負荷 TTE ^g	X					X				X
シング ル 12 誘 導 ECG ^h	X		X	X	X	X	X	X	X	X
ホルタ ーモニ ターの 適用 ⁱ	X				X				X	
加速度 計の提 供 ^j	X				X				X	
ICD の ダウン ロード	X ^k					X				X
PK 試料			X	X	X	X	X	X	X	X
肝炎 /HIV パ ネル	X									
任意選 択の HCM 遺 伝子型 同定 ^l	X									
任意選 択の薬 理遺伝 学 ^m	X									
血液化 学及び 凝固	X			X		X		X		X
血液学	X					X				X
心臓バ イオマ ーカー ⁿ	X			X		X		X		X

10

20

30

40

50

【表 15 - 3】

探索的 バイオ マーカー	X			X		X				X
血清妊 娠検査 または FSH ^o	X									
尿検査	X					X				X
尿妊娠 検査(β- hCG) ^p		X	X	X	X	X	X	X	X	X
試験薬 の交付 ^q		X	X	X	X	X	X	X	X	X
1日1 回の試 験薬		X	X	X	X	X	X	X	X	X
TTEに 基づく 用量調 整			X	X	X		X	X	X	
SRT評 価 ^r	X					X				X
試験薬 のコン プライ アンス			X	X	X	X	X	X	X	X

10

20

30

40

50

AE＝有害事象；β-hCG＝ベータヒト絨毛性ゴナドトロピン；ECG＝心電図；EQ-5D-5L＝EuroQol 5次元5レベル質問票；FSH＝卵胞刺激ホルモン；FU＝追跡調査；HCM＝肥大型心筋症；HIV＝ヒト免疫不全ウイルス；ICD＝植込み型除細動器；KCCQ-23＝カンザシティ心筋症質問票（23項目版）；NYHA＝ニューヨーク心臓協会；PK＝薬物動態；SRT＝中隔縮小療法；TTE＝経胸壁心エコー図

^a 4週目から、各試験来院には＋7日の枠がある。試験来院を行う枠内の日に関係なく、次の来院は1日目の来院日に基づく来院スケジュールを遵守する必要がある。試験来院は数日にわたって行われる場合がある。

^b 試験来院日に、試験評価が完了し試験スタッフが被験者に1日用量を服用するように指示するまで、試験薬の投薬を遅らせる必要がある。

【表 15 - 4】

- ° スクリーニング時、1日目、16週目、及び32週目の来院時に、体温、心拍数（HR）、呼吸数（RR）、及び血圧（BP）を含むバイタルサインを取得する。他の全ての来院では、バイタルサインにはHR、RR、及びBPのみが含まれる。
- ^d スクリーニング時、16週目、及び32週目に同じ治験責任医師がNYHA機能分類を評価するように、あらゆる努力を払う必要がある。
- ° スクリーニング時に、神経学的検査（粗大運動及び深部腱反射）、身長及び体重、ならびに以下の評価：全身の外観、皮膚、頭頸部、口腔、リンパ節、甲状腺、腹部、筋骨格系、心血管系、神経系、及び呼吸器系、を含む完全な身体検査を実施する。他の全ての現地来院時には簡易的な心肺身体検査を行う。
- ^f KCCQ-23及びEQ-5D-5Lの評価を収集する試験来院では、他のあらゆる手順の前にそれらを完了する必要がある。
- ^g 被験者は、スクリーニング時、16週目、及び32週目に、運動後負荷TTEの前に4時間以上絶食する必要がある。
- ^h シングル12誘導ECGは、スクリーニング時及び4週目から32週目までの全ての試験来院時の投薬前及び10分間の休息後に実施する。ECGが完了するたびに10秒の紙のECGを取得し、被験者の原資料中に保持する。
- ⁱ スクリーニング時、12週目、及び28週目の来院時にホルターモニターを装着させ、それぞれ1日目、16週目、及び32週目の来院時に回収する。被験者がホルターモニターに使用されている接着剤に対して副作用を示した場合、モニタリングの要件を免除する場合はある。
- ^j スクリーニング時、12週目、及び28週目の来院時に手首装着型加速度計を装着させ、それぞれ1日目、16週目、及び32週目の来院時に回収する。
- ^k ICDのダウンロードは、スクリーニング時または1日目の投薬前に実施することができる。
- ^l HCM遺伝子型同定には、別個の任意選択の同意書が必要である。既に被験者のHCM遺伝子型が同定されている場合は、被験者はその結果の提供に同意することができ、結果は電子症例報告書に取り込まれる。
- ^m 行われ得る薬理遺伝学解析のための血液試料の収集には、別個の任意選択の同意書が必要である。
- ⁿ スクリーニング時、16週目、及び32週目の運動後負荷TTEの前に、NT-proBNP及び心筋トロポニン用の血液試料を収集する。
- ° スクリーニング時のFSH検査は、閉経後の女性被験者に対して閉経後の状態を確認するためのものである。
- ^p 妊娠については、妊娠の可能性がある女性のみを評価する。結果が陽性であった場合は常に、血清妊娠検査を実施する必要がある。
- ^q 試験薬の交付は、用量設定に関するTTE評価の7日後まで行われる可能性がある。
- ^r 心肺運動負荷試験（CPET）が試験施設によるSRT評価の標準ケアとして使用される場合、SRTの評価にはCPETが含まれる場合があるが、必須ではない。

10

20

30

40

50

【表 16-1】

表 6. 2 試験評価のスケジュール（4 4 週目から 1 3 6 週目まで）

評価 ^{a, b}	LTE 投薬 (32 週目～128 週目)								136 週目 /EOS(+7d)	UV ^e
	44 週目 (+7d)	56 週目 (+7d)	68 週目 (+7d)	80 週目 (+7d)	92 週目 (+7d)	104 週目 (+7d)	116 週目 (+7d)	128 週目 /EOT ^{c, d} (+7d)		
バイタルサイン ^f	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
体重		X		X		X		X	X	X
NYHA 機能分類 ^g		X		X		X		X	X	X
AE	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
併用薬	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
身体検査 ^h	X		X		X		X	X	X	X
KCCQ、EQ-5D-5L ⁱ		X		X		X		X	X	
安静時及びバルサルバ TTE	X	X		X		X		X	X	X
運動後負荷 TTE ^j				X				X		
シングル 12 誘導 ECG ^k	X	X		X		X		X	X	X
ICD のダウンロード		X		X		X		X		X
PK 試料	X	X		X		X		X	X	X

10

20

30

40

50

【表 16-2】

血液化学及び凝固	X	X		X		X		X	X	X
血液学		X		X		X		X	X	X
心臓バイオマーカー	X	X		X		X		X	X	X
探索的バイオマーカー		X		X		X		X		
尿検査		X		X		X		X		X
尿妊娠検査(β -hCG) ¹	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
試験薬の交付	X	X	X	X	X	X	X			X ^m
1日1回の試験薬		X	X	X	X	X	X	X		
施設読影TTEに基づく用量調整 ^a	X	X	X	X	X	X	X			
SRT評価 ^o				X				X		
試験薬のコンプライアンス	X	X	X	X	X	X	X	X		X

AE＝有害事象； β -hCG＝ベータヒト絨毛性ゴナドトロピン；d＝日；ECG＝心電図；EOS＝試験終了；EOT＝治療終了；ICD＝植込み型除細動器；NYHA＝ニューヨーク心臓協会；PK＝薬物動態；TTE＝経胸壁心エコー図；UV＝予定外の来院

^a 4週目から、各試験来院には＋7日の枠がある。試験来院を行う枠内の日に関係なく、次の来院は1日目の来院日に基づく来院スケジュールを遵守する必要がある。試験来院は数日にわたって行われる場合がある。

10

20

30

40

50

【表 1 6 - 3】

- ^b 試験来院日に、試験評価が完了し試験スタッフが被験者に1日用量を服用するように指示するまで、試験薬の投薬を遅らせる必要がある。
- ^c 128週目より前に試験薬を永久に中止し、併用薬の評価及び臨床評価のために試験を継続する意思のない被験者には、試験薬中止から14日以内にEOT評価を行い、8週間後にEOS評価を行う。
- ^d 被験者が試験を早期中止した場合（例えば、同意の撤回）、医療モニターが連絡を受け、EOT評価を行う必要がある。
- ^e AE、新たなまたは増悪している症状、身体検査、バイタルサイン、臨床検査、ECG、及びTTEの評価のために、またSRT処置前に試験薬を中止した際に、予定外の来院を行う場合がある。予定外の来院から収集された全ての情報をeCRFに記録し、臨床データベースに含める。
- ^f 血圧、心拍数、及び呼吸数を評価する。
- ^g スクリーニング時、16週目、及び32週目にNYHA機能分類を評価した同じ治験責任医師が80週目及び128週目にもNYHA機能分類を評価するように、あらゆる努力を払う必要がある。
- ^h 簡易的な心肺身体検査を行う。
- ⁱ KCCQ-23及びEQ-5D-5Lの評価を収集する試験来院では、他のあらゆる手順の前にそれらを完了する必要がある。
- ^j 被験者は、運動後負荷TTEの前に4時間以上絶食する必要がある。
- ^k シングル12誘導ECGは、適用する場合、44週目～56週目、80週目、104週目、128週目、及び136週目、ならびに予定外の来院の投薬前及び10分間の休息後に実施する。ECGが完了するたびに10秒の紙のECGを取得し、被験者の原資料中に保持する。
- ^l 妊娠については、妊娠の可能性がある女性のみを評価する。結果が陽性であった場合は常に、血清妊娠検査を実施する必要がある。
- ^m 予定外の来院が一時的中止の追跡調査である場合、試験薬を交付する場合があります、試験薬を再導入する。
- ⁿ 施設で読影するバルサルバ手技によるLVOT勾配が30mmHg以上、かつLVEFが50%以上の場合、32週目以降の任意の予定された来院時にマバカムテンの用量を漸増させることができる。LTE投薬中の全ての用量増加は、実施する前にMyoKardia医療モニターが承認する必要がある。LTE期間中にマバカムテンの用量を増加させた被験者は、用量増加の4週間後に予定外の試験来院に参加し、その後、通常の試験来院スケジュールを再開する。
- ^o 心肺運動負荷試験（CPET）が試験施設によるSRT評価の標準ケアとして使用される場合、SRTの評価にはCPETが含まれる場合があるが、必須ではない。

10

20

30

40

50

【表 17】

表 6. 3 中隔縮小療法後の評価スケジュール

	SRT 後の週数			
評価 ^a	24 (±7 日)	48 (±7 日)	72 (±7 日)	96 (±7 日)
術後追跡調査 ^b	X			
バイタルサイン ^c	X	X	X	X
AE	X	X	X	X
併用薬	X	X	X	X
身体検査 ^d	X	X	X	X
安静時及びバルサルバ TTE	X	X	X	X
NYHA 機能分類	X	X	X	X
KCCQ-23 ^e	X	X	X	X
EQ-5D-5L ^e	X	X	X	X

AE＝有害事象；EQ-5D-5L＝EuroQol 5次元5レベル質問票；KCCQ-23＝カンザシティ心筋症質問票（23項目版）；NYHA＝ニューヨーク心臓協会；SRT＝中隔縮小療法；TTE＝経胸壁心エコー図

^a SRTを受けるために試験薬を中止した被験者は、14日以内に治療終了評価を受け、治療中止の8週間後（またはSRTの前のいずれか早い方）に有害事象の評価のために試験施設による電話追跡調査を受ける。SRTの日付から128週目まで、24週間ごとに被験者を追跡調査する。

^b SRT後の最初の追跡調査来院時に、次の情報を収集する必要がある：SRTの日付、処置のタイプ（筋切除術またはアルコール中隔焼灼術）、入院日、合併症、ペースメーカーの必要性、周術期有害事象

^c 血圧、心拍数、及び呼吸数を評価する。

^d 簡易的な心肺身体検査を行う。

^e 他のあらゆる手順の前に、KCCQ-23及びEQ-5D-5Lを完了する必要がある。

10

20

30

40

50

【表 18】

表 6. 4 試験薬中止後の評価スケジュール

評価 ^a	試験薬中止からの週数			
	24 (±7 日)	48 (±7 日)	72 (±7 日)	96 (±7 日)
AE	X	X	X	X
併用薬	X	X	X	X
バイタルサイン ^b	X	X	X	X
身体検査 ^c	X	X	X	X
シングルの誘導 ECG	X	X	X	X
ICD のダウンロード				
安静時及びバルサルバ TTE	X	X	X	X
NYHA 機能分類	X	X	X	X
KCCQ-23 ^d	X	X	X	X
EQ-5D-5L ^d	X	X	X	X
SRT 評価 ^e	X	X	X	X

AE＝有害事象；ECG＝心電図；EQ-5D-5L＝EuroQol 5次元5レベル質問票；ICD＝植込み型除細動器；KCCQ-23＝カンザスシティ心筋症質問票（23項目版）；NYHA＝ニューヨーク心臓協会；SRT＝中隔縮小療法；TTE＝経胸壁心エコー図

^a 128週目より前に治療を永久に中止した被験者には、試験薬中止から14日以内に治療終了評価を行い、その後128週目まで24週間ごとに追跡調査する。

^b 血圧、心拍数、及び呼吸数を評価する。

^c 簡易的な心肺身体検査を行う。

^d 他のあらゆる手順の前に、KCCQ-23及びEQ-5D-5Lを完了する必要がある。

^e 試験薬の中止後のSRTの評価は、NYHA機能分類、最大限の医学療法、ならびに安静時及びバルサルバTTEに基づく必要がある。運動後TTEは必要ではない。

【0451】

実施例 7. EXPLORER-HCM試験：症候性HCMの参加者を対象とした、マバカムテンの安全性、忍容性、及び有効性をプラセボと比較（1：1）して評価するための、第3相二重盲検無作為化プラセボ対照多施設国際並行群間試験

症候性HCMの参加者を対象とした、マバカムテンの安全性、忍容性、及び有効性をプラセボと比較（1：1）して評価するための、第3相二重盲検無作為化プラセボ対照多施設国際並行群間試験を行った。参加者251名を登録した（マバカムテンが123名、プラセボが128名）。参加者のサブセットは、選択された施設におけるCMRサブスタディに参加することに同意した。無作為化を、NYHA機能分類（IIまたはIII）、β遮断薬による現行治療（ありまたはなし）、試験中に使用予定のエルゴメータのタイプ（トレッドミルまたはエクササイズバイク）、及びCMRサブスタディへの同意（するまたはしない）に従って層別化した。

【0452】

試験目的：

試験目的は以下の通りであった：

10

20

30

40

50

【表 19】

主要目的	・症候性閉塞性肥大型心筋症（ $\circ$ HCM）の参加者の運動能及び臨床症状から構成される臨床反応に対する、マバカムテンの30週間コースとプラセボの効果を比較すること
副次的目的	・ドプラ心エコーによって決定した症状及び左室流出路（LVOT）閉塞に対する、マバカムテンの30週間コースとプラセボの効果を比較すること ・運動能、臨床症状、及び患者報告型アウトカムに対する、マバカムテンの30週間コースとプラセボの効果を個々に比較すること ・マバカムテンの安全性及び忍容性を評価すること ・マバカムテンの薬物動態（PK）特性を評価すること
探索的目的	・LVOT閉塞；疾患バイオマーカー；患者報告型アウトカム（PRO）により評価した症状、健康に関連した生活の質、及び作業活動；連続的な心調律モニタリングにより評価した心調律パターン；加速度計により評価した機能的な能力；ならびにHCMリスク予測モデルにより評価した心臓突然死のリスクに対する、マバカムテンの30週間コースの効果を評価すること
心臓磁気共鳴イメージングサブスタディの目的	・心臓磁気共鳴イメージング（CMR）により評価した心臓の重量及び構造に対するマバカムテンの効果を評価すること

【0453】

試験デザイン：

本試験には、以下のデザインに従って実施した3つの期間が含まれた。

【0454】

1) スクリーニング期間（-35日目～-1日目）：適格性を評価するために、1～2日間にわたり、参加者の様々な総合評価、心肺評価、臨床検査評価、症状評価、及びPRO評価を行う。主要なスクリーニング検査には、心電図（ECG）；安静時、バルサルバ手技下、及び運動後に行う経胸壁心エコー（TTE）；ならびに心肺運動負荷試験（CPET）が含まれる。35日間のスクリーニング枠内である限り、血液検査、ECG、及び／またはTTEのスクリーニング評価を繰り返すことができる。品質に起因して、また選択／除外の値をより良好に評価するために、中央検査機関が繰り返し提出することを要求する場合は、評価の繰り返しが許可される。スクリーニングに不合格である参加者については、スクリーニング不合格の理由（複数可）を考慮して、治験責任医師の裁量に基づいて再スクリーニングを検討することができる。再スクリーニング時は1回の試行を許可し、全ての手順を繰り返す必要がある。

【0455】

2) 二重盲検治療期間（1日目〔無作為化〕～30週目／治療終了〔EOT〕）：二重盲検治療期間には、各参加者の応答パラメータに基づいて各参加者への安全かつ有効な投薬を達成するように設計された2段階の用量設定スキームが含まれる。スクリーニング時に全ての適格基準を満たす参加者を、まず自動応答システムを介して1：1の比で無作為化し、マバカムテンの開始用量5mgまたはマッチングプラセボによる治療を1日1回（QD）行う。続いて、ECG、PK（トラフ血漿中濃度）、及びTTEを含む評価を、4週目から始まる7回の試験来院のそれぞれで実施し、中央検査機関が読影する。8週目及び14週目に、それぞれ6週目及び12週目の評価の結果に基づいて、また主に誘発時左

室流出路（L V O T）勾配の測定値に基づいて、用量を増加させるか、減少させるか、または変更なしにすることができ、用量は、目標血漿中濃度（P K）範囲及び臨床的忍容性（L V E F）により制限される。8週目に、用量を最大1日用量10mgに増加させることができ（すなわち、5mg Q Dから10mg Q Dへの増加）、14週目に、最大1日用量15mgに増加させることができる（すなわち、10mg Q Dから15mg Q Dへの増加）。用量の増加は段階的に行われるように設計されており、用量のスキップ（例えば、5mgから15mg）は禁止されている。

【0456】

30週目／E O Tに、参加者はC P E T及び運動後T T Eを完了する。30週目より前に永久に治療中止した参加者については、C P E T及び運動後T T Eを含めた早期中止（E T）来院を可能な限り早く行う必要がある。E T参加者には、30週目の来院を含めた残りの全ての試験来院及び評価を完了することも奨励する。

10

【0457】

3）治療後追跡調査期間（30週目／E O T～38週目／試験終了[E O S]）：30週目の二重盲検治療の終了時、参加者は34週目に電話連絡を受け、38週目にE O S来院のために施設に再来院する。E O S来院時に、特定の評価を繰り返す。この治療後追跡調査期間は、22週目以降に試験薬を投薬されている参加者のみに適用される。試験デザインを図16に示す。

【0458】

安全性モニタリング：

20

安全性モニタリングを以下の通り行った。

【0459】

二重盲検治療期間全体にわたる安全性を維持するため、臨床的忍容性及び安全性の初期評価のために、4週目から2～4週間ごとにクリニックへの来院を行う。クリニック来院には、臨床評価（症状、P R O評価、有害事象[A E]／重篤な有害事象[S A E]評価）、E C G、P K試料、T T E、及び臨床検査評価が含まれるが、これらに限定されない。試験施設の超音波検査者が実施する、無作為化後の予定された各来院時のT T Eの結果は、治験責任医師及び他の試験施設担当者に対して盲検化する必要がある。施設にて30%以下の左室駆出率（L V E F）が測定された場合は例外が生じる場合があり、直ちに治験責任医師に通知され、治験実施計画書内に記載の通り、試験薬は永久に中止される。

30

【0460】

4、6、8、12、18、22、及び26週目の評価は、治験実施計画書内に詳述されている事前に規定した基準に基づいて、必要に応じて用量低減または一時的な中止を指導するために使用する。二重盲検治療期間中にマバカムテンの用量が前の用量から減少した場合は常に、参加者は、更なる安全性の懸念または不耐性が生じない限り、低減された用量をE O T（30週目）まで継続する。

【0461】

選択された施設では、参加者はC M Rサブスタディに参加する選択肢を有する。およそ80名の参加者を登録する（治療群あたりおよそ40名）。参加者は、手順の主な試験スケジュールに加えて、1日目及び30週目（または各来院の5日前まで）にC M Rを受ける。

40

【0462】

試験治療：

投薬期間の最初の8週間に、マバカムテンの即時放出カプセル5mgまたはマッチングプラセボをQ Dで参加者に投薬し、4週目、6週目、及び8週目にトラフP K試料を採取した。4週目にトラフP Kが700ng/mL～1000ng/mLの場合、6週目に用量を2.5mgに減少させた。

【0463】

それ以外の場合、6週目の評価に基づいて8週目に、及び12週目の評価に基づいて14週目に用量を調整した（増加させるか、減少させるか、または変更しない）。8週目の

50

用量調整後の許容用量は、2.5 mg、5 mg、10 mg、またはプラセボであった。14週目の用量調整後の許容用量は、2.5 mg、5 mg、10 mg、15 mg、またはプラセボであった。

【0464】

安全性を高めるために、700 ng/mL < 8週目のPK < 1000 ng/mLの場合、2週間後（10週目）に予定外の来院を計画し用量を低減させた。14週目以降、安全性モニタリングのために30週目／EOTまで4週間ごとに評価を継続した。

【0465】

PK血漿中濃度が1000 ng/mL以上の場合は常に、試験薬を一時的に中止した。

【0466】

各参加者は最大43週間試験に参加した。スクリーニングに最大5週間、試験実施に38週間（±7日）であった。

【0467】

選択基準及び除外基準：

以下の選択基準及び除外基準を使用した。

10

20

30

40

50

【表 20 - 1】

表 7. 0	
選択基準	本試験に含めるため、各参加者は以下の基準を満たしている必要がある： 1. 試験手順を理解及び遵守し、試験に伴うリスクを理解し、最初の試験特有の手順の前に、連邦政府、現地、及び施設のガイドラインに従って書面によるインフォームドコンセントを提供することができる 2. スクリーニング時に 18 歳以上である 3. スクリーニング時の体重が 45 kg を超えている 4. 正確な TTE を可能とするのに適切な超音波窓を有する（心エコー施設の取扱マニュアルを参照） 5. 現行の米国心臓病学会財団／米国心臓協会及びヨーロッパ心臓病学会のガイドラインに整合する oHCM と診断されている、すなわち、以下の両方の基準（心エコー中央検査機関により立証される基準）を満たす： A. 他の心疾患（例えば、高血圧、大動脈弁狭窄症）または全身疾患が存在しない非拡張性の心室と、15 mm 以上（または 13 mm 以上で肥大型心筋症 [HCM] の家族歴が陽性である）の最大 LV 壁厚とを伴う、中央検査機関の解釈により判定された原因不明の左室（LV）肥大を有する、及び B. 安静時、バルサルバ手技後、または運動後の心エコーによる評価で、スクリーニング中に 50 mmHg 以上の LVOT 最大勾配を有する（心エコー中央検査機関の解釈により確認される） 6. 心エコー中央検査機関の安静時スクリーニング TTE の読影により、$LVEF \geq 55\%$ が立証されている 7. 心エコー中央検査機関が判定したスクリーニング TTE 時のバルサルバ手技による LVOT 勾配が 30 mmHg 以上である 8. スクリーニング時に NYHA 機能分類 II 度または III 度の症状を有する 9. スクリーニング時に 90% 以上の安静時酸素飽和度が立証されている 10. 立位での CPET が実施可能であり、かつスクリーニング時のガス交換比（RER）が中央での読影で 1.0 以上である；RER が 0.91 ～ 1.0 である場合、被験者において最大運動が達成されたと中央 CPET 検査機関が判定した場合に限り、参加者を登録することができる（最大以下の実施を許容する根拠は、[1] 収縮期血圧の減少、または [2] CPET Laboratory Manual に記載されている重度の狭心症のみである）

10

20

30

40

50

【表 20-2】

40

【表 20 - 3】

	9. 持続的または永続的な心房細動を有し、スクリーニング前の少なくとも4週間抗凝固処置されていない、及び／またはスクリーニング前の6ヶ月以内に適切に心拍数制御されていない（注：持続的または永続的な心房細動を有する患者で、抗凝固処置され適切に心拍数制御されている者は許可される） 10. ジソピラミドまたはラノラジンによる（スクリーニング前の14日以内の）現行治療または試験中に計画されている治療 11. β遮断薬とベラパミルの組み合わせ、またはβ遮断薬とジルチアゼムの組み合わせによる現行治療（スクリーニング前の14日以内）または試験中に計画されている治療 12. β遮断薬、ベラパミル、またはジルチアゼムを服用中の個体において、スクリーニングの14日前までにこれらの薬剤における任意の用量調整があった、または試験中にこれらの薬剤を用いた治療レジメンの変更が予想される 13. スクリーニング前の6ヶ月以内に侵襲的中隔縮小術（外科的筋切除術または経皮的アルコール中隔焼灼術 [ASA]）による治療に成功している、または試験中にこれらの治療のいずれかを受けることを計画している（注：スクリーニングの6ヶ月より前に筋切除術または経皮的ASA処置を実施した個体は、LVOT勾配基準についての試験適格基準が満たされている場合は、登録することができる） 14. スクリーニング前の2ヶ月以内のICD留置もしくはパルス発生器の交換、または試験中に計画された新たなICD留置（パルス発生器の交換は、試験中に必要な場合は許可される） 15. スクリーニング時のFridericia補正QT間隔（QTcF）が$>500\text{ms}$、または参加者の安全性にリスクをもたらすと治験責任医師がみなす他の任意のECG異常（例えば、II型第2度房室ブロック）を有する 16. 立証された閉塞性冠動脈疾患（1本以上の心外膜冠動脈の70%を超える狭窄）または心筋梗塞の既往を有する 17. スクリーニング時に、既知の中等度または重度（治験責任医師の判断による）の大動脈弁狭窄症を有する 18. 任意の急性または重篤な併存状態（例えば、重大な感染症または血液、腎臓、代謝、胃腸、もしくは内分泌の機能障害）を有し、この状態が、治験責任医師の判断により、試験参加の早期終了を招く可能性があるか、または試験の有効性及び安全性評価の測定もしくは解釈を妨げる可能性がある
--	--

10

20

30

40

50

【 0 4 6 8 】

試験評価項目：
以下の評価項目を試験に使用した。

【表 2 1 - 1】

主要有効性評価項目	以下の達成と定義された臨床反応：1) C P E Tにより決定した最大酸素消費量 (pVO_2) の少なくとも 1.5 mL/kg/分 の改善、及び NYHA機能分類の1度以上の低減、または2) NYHA機能分類の悪化を伴わない pVO_2 の 3.0 mL/kg/分 以上の改善。
副次的有効性評価項目	・運動後LVOT最大勾配のベースラインから30週目までの変化量 ・ベースラインから30週目までにNYHA機能分類が少なくとも1度改善した参加者の割合 ・C P E Tにより決定した、(pVO_2) のベースラインから30週目までの変化量 ・KCCQスコアにより評価した、参加者が報告した健康に関連した生活の質のベースラインから30週目までの変化量 ・HCM症状質問票スコア (HCMSQスコア) により評価した、患者が報告したHCM症状の重症度のベースラインから30週目までの変化量
探索的有效性評価項目	・30週目に運動後LVOT最大勾配 $< 50 \text{ mmHg}$ を達成した参加者の割合 ・30週目に運動後LVOT最大勾配 $< 30 \text{ mmHg}$ を達成した参加者の割合 ・心構造 (LV壁厚) 及び心機能 (収縮期及び拡張期パラメータ) の心エコー指標のベースラインから30週目までの変化量 ・N末端プロ b 型ナトリウム利尿ペプチド (NT-proBNP) の経時的濃度のベースラインから30週目までの変化量 ・以下の患者報告型評価項目のベースラインから30週目までの変化量： ○EuroQol 5次元5レベル質問票スコアにより評価した、知覚された健康状態/健康に関連した生活の質 ○仕事の生産性及び活動障害に関する質問票スコアにより評価した、仕事の生産性及び活動障害 ○変化の患者全般印象度スコア及び患者全般印象度－重症度スコアにより評価した、知覚された症状重症度 ・心調律パターンのベースラインから30週目までの変化量 ・1日の歩数及び他の加速度計パラメータのベースラインから30週目までの変化量 ・HCMリスク予測モデルのベースラインから30週目までの変化量 ・hs-心筋トロポニン-Iのベースラインから30週目までの変化量

10

20

30

40

50

【表 2 1 - 2】

安全性評価項目	・ 主要な有害心臓イベント（死亡、卒中、急性心筋梗塞）の発生率 ・ 入院の発生率（心血管（CV）及び非CVの両方） ・ 心不全（HF）イベントの発生率（HFによる入院及びHFによる緊急の救急室（ER）／外来（OP）来院を含む） ・ 心房細動／粗動の発生率（スクリーニングからの新規） ・ ICD療法及び蘇生した心停止の発生率 ・ 心室性頻脈性不整脈の発生率（心室性頻脈（VT）、心室細動（VF）、及びトルサード・ド・ポワントを含む） ・ 失神及び発作の発生率 ・ 治療により発現した有害事象（TEAE）、治療により発現したSAE、及び臨床検査値異常（NT-proBNPの傾向を含む）の頻度及び重症度
薬物動態評価項目	・ マバカムテンの経時的血漿中濃度 ・ 母集団PKアプローチを使用したPKパラメータ
CMRサブスタディ評価項目	主要評価項目 ・ LV重量係数のベースラインから30週目までの変化量 探索的評価項目 ・ 遅延ガドリニウム増強により測定した心筋線維症のベースラインから30週目までの変化量 ・ 細胞肥大、左房の容積及び機能、ならびにLV機能のベースラインから30週目までの変化量

10

20

【0469】

結果

有効性：

治療企図集団の患者123名のうち45名（36.6%）が、1）CPETにより決定した最大酸素消費量（ pVO_2 ）の少なくとも1.5 mL/kg/分の改善、及びNYHA機能分類の1度以上の低減、または2）NYHA機能分類の悪化を伴わない pVO_2 の3.0 mL/kg/分以上の改善（「複合機能応答」と呼ぶ）、の達成と定義された臨床反応の主要有効性評価項目を満たした。プラセボ群の患者128名のうち22名（17.2%）のみが主要有効性評価項目を満たした。マバカムテンは、主要有効性評価項目に対して統計学的に有意な利益をもたらした。主要有効性評価項目のデータを表7.1に示す。

30

40

50

【表 2 2】

表 7. 1－主要有効性評価項目の結果

主要評価項目	マバカムテン (n = 123)	プラセボ (n = 128)	マバカムテン 対プラセボ
いずれかのタイプの複合 機能応答を満たした*、n (%)	45 (36.6)	22 (17.2)	19.4
95% CI			(8.67, 30.13)
p 値			0.0005
応答タイプ1、n (%)	41 (33.3)	18 (14.1)	19.3
95% CI			(8.99, 29.55)
応答タイプ2、n (%)	29 (23.6)	14 (10.9)	12.6
95% CI			(3.39, 21.89)
pVO ₂ ≧ 3.0 かつ NYHA ≧ 1	25 (20.3)	10 (7.8)	12.5
95% CI			(4.02, 21.01)

*応答の定義：

タイプ1－pVO₂が≧1.5 ml/kg/分であり、かつNYHAが1度以上改善した
 タイプ2－pVO₂が≧3.0 ml/kg/分であり、かつNYHAが悪化していない

【0470】

副次的有効性評価項目のデータを表 7. 2 に示す。マバカムテンは、全ての副次的有効性評価項目に対して統計学的に有意な利益をもたらした。

【表 2 3】

表 7. 2－副次的有効性評価項目の結果

副次的評価項目 (ベースラインからの 変化量)	マバカムテ ン (n=123)	プラセボ (n=128)	マバカムテン対プ ラセボの差異 (95 % CI) p 値
運動後LVOT最大勾配 (mmHg)、平均 (SD)	-47.2 (40.3)	-10.7 (29.6)	-35.5 (-43.1, - 27.9) <0.0001
pVO2 (mL/kg/分)、 平均 (SD)	1.4 (3.1)	-0.05 (3.0)	1.35 (0.580, 2.116) 0.0006
NYHAが1度以上改善、 n (%)	80 (65)	40 (31.3)	33.8 (22.1, 45.4) <0.0001
KCCQ- CSS、平均 (SD)	13.6 (14.4)	4.2 (13.7)	9.1 (5.46, 12.66) <0.0001
KCCQ- OSS、平均 (SD)	14.87 (15.8)	5.45 (13.7)	9.12 (5.46, 12.80) <0.0001
KCCQ- 総症状スコア、平均 (S D)	12.44 (15.0)	4.79 (15.9)	7.60 (3.68, 11.52) 0.0002
HCMSQ- SoBスコア、平均 (SD)	-2.82 (2.7)	-0.85 (2.4)	-1.8 (-2.402, - 1.196) <0.0001

【0471】

カンザシティ心筋症質問票 (23 項目版) (KCCQ-23) は、患者の心血管系疾患またはその治療が、6つの異なるドメイン：症状／徴候、身体的制限、生活の質、社会的制限、自己効力感、及び症状安定性に及ぼす影響を、2週間の想起を用いて測定する患者報告型質問票である (Green et al, 2000)。個々のドメインに加えて、2つのサマリースコア、すなわち全体サマリースコア (OSS) (総症状、身体的制限、社会的制限、及び生活の質のスコアを含む) ならびに臨床サマリースコア (CSS) (総症状及び身体的制限のスケールの合算) を KCCQ-23 から算出することができる。スコアは 0～100 の範囲であり、スコアが高いほど良好な健康な状態を反映する。

【0472】

HCMSQスコアは、臨床現場でHCMの症状を評価するために適用される患者報告型アウトカムの測定手段 (質問票) であり、これは、HCMの症状を具体的に捉えて治療反

応を縦断的に評価するための診断を通知する。HCMSQ-SOBスコアは、HCMSQの質問1～6のサブスコアである。試験参加者は、スクリーニング時にハンドヘルド電子デバイスを受領し、トレーニングを受ける。スクリーニング中、参加者は最低7日間、毎日HCMSQを記入し、治療開始後の最初の6週間は毎日記入した。参加者は、10週目、14週目、18週目、22週目、26週目、30週目（EOT）、及び38週目（EOS）時点の前に、連続した7日間（1週間）の期間、ハンドヘルド電子デバイス上でHCMSQを毎日記入した。

【0473】

【表24-1】

HCMSQ質問票：

中心的症状	項目	質問	回答選択肢
息切れ	1	過去24時間に息切れがありましたか。	0 = 全くない 1 = 軽度 2 = 中等度 3 = 重度 4 = 極めて重度
	2	過去24時間に、ゆっくりとした歩行または料理などの軽い身体活動中に息切れがありましたか。	. = この活動をしようとしなかった 0 = 全くない 1 = 軽度 2 = 中等度 3 = 重度 4 = 極めて重度 5 = 息切れがひどくこの活動を行うことができない
	3	家の掃除または重い物を持ち上げるなどの適度な身体活動中に息切れがありましたか。	. = この活動をしようとしなかった 0 = 全くない 1 = 軽度 2 = 中等度 3 = 重度 4 = 極めて重度 5 = 息切れがひどくこの活動を行うことができない
	4 (削除)	過去24時間に、ジョギングまたはスポーツなどの激しい身体活動中に息切れがありましたか。	. = この活動をしようとしなかった 0 = 全くない 1 = 軽度 2 = 中等度 3 = 重度 4 = 極めて重度 5 = 息切れがひどくこの活動を行うことができない

10

20

30

40

50

【表 2 4 - 2】

	5 (削除)	過去 24 時間で最もひどかった息切れについて説明してください。	0 = 息切れなし 1 = 激しい身体活動中の息切れ 2 = 適度な身体活動中の息切れ 3 = 軽い身体活動中の息切れ 4 = 休息中の息切れ
	6	過去 24 時間にどのくらいの頻度で息切れがありましたか。	0 = 一度もない 1 = めったにない 2 = 時々 3 = たびたび 4 = ほとんど常に
倦怠感／疲労	7	過去 24 時間は疲れていましたか。	0 = 全く疲れていない 1 = 軽度 2 = 中等度 3 = 重度 4 = 極めて重度
心臓の動悸	8	過去 24 時間に、心拍が速くなったり、ドキドキ（動悸）したりしましたか。	0 = 全くない 1 = 軽度 2 = 中等度 3 = 重度 4 = 極めて重度
胸痛	9	過去 24 時間に胸痛がありましたか。	0 = 全くない 1 = 軽度 2 = 中等度 3 = 重度 4 = 極めて重度
めまい	10	過去 24 時間にめまいまたはふらつきがありましたか。	0 = 全くない 1 = 軽度 2 = 中等度 3 = 重度 4 = 極めて重度
失神	11	過去 24 時間に卒倒したかまたは意識を失いましたか。	1 = はい 0 = いいえ

【0 4 7 4】

マバカムテン服用患者の 6 5 % が、プラセボ服用の 2 1 % と比較して、NYHA I 度の状態を達成した。マバカムテン服用患者の 5 7 % が、プラセボ服用の 7 % と比較して、3 0 mmHg 未満の運動後 L V O T 最大勾配を達成した。マバカムテン服用患者の 2 7 % が、プラセボ服用の 1 % と比較して、完全奏効（NYHA 1 及び全ての L V O T 勾配が 3 0 mmHg 未満）を達成した。

【0 4 7 5】

主要探索的有効性評価項目のデータを表 7 . 3 に示す。マバカムテンは、主要探索的有効性評価項目の各々で、プラセボよりも統計学的に有意な改善を示した。

【表 2 5】

表 7. 3－主要探索的有効性評価項目の結果

探索的評価項目	マバカムテン n/評価可能 (%)	プラセボ n/評価可能 (%)	マバカムテン対プラセボの差異 (95% CI) p 値
運動後LVOT最大勾配が<50mmHg	75/101 (74.3)	22/106 (20.8)	53.5 (42.0, 65.0) <0.0001
運動後LVOT最大勾配が<30mmHg	64/113 (56.6)	8/113 (7.1)	49.6 (39.3, 59.8) <0.0001
完全奏効*	32/117 (27.4)	1/126 (0.8)	26.6 (18.3, 34.8) <0.0001
SAM (僧帽弁の収縮期前方運動) なし	76/94 (80.9)	33/97 (34.0)	46.9 (34.5, 59.2) <0.0001
MR (僧帽弁逆流) なし	10/111 (9.0)	0/120 (0.0)	9.0 (3.7, 14.3) 0.0006

*完全奏効はNYHA I 度及び全てのLVOT勾配が<30mmHgとして定義した

【0476】

主要バイオマーカーの結果のデータを表 7. 4 に示す。マバカムテンは、プラセボと比較してNT-proBNP レベル及びhs-cTnI レベルの統計学的に有意な減少を示した。

10

20

30

40

50

【表 26】

表 7. 4

バイオマーカー	マバカムテンのベースラインの幾何平均 (CV%)	プラセボのベースラインの幾何平均 (CV%)	マバカムテンのBLに対する30週目の比 (CV%)	プラセボのBLに対する30週目の比 (CV%)	マバカムテン対プラセボのモデルEst RR (95% CI) p 値
NT-proBNP (ng/L)	777.4 (136)	615.7 (108)	N=116 0.204 (266.9)	N=121 1.024 (55.8)	0.202 (0.169, 0.241) <0.0001
hs-cTnI (ng/L)	12.51 (208)	12.45 (373)	N=114 0.584 (49.2)	N=111 0.993 (143.3)	0.589 (0.500, 0.693) <0.0001

10

20

【0477】

試験集団のベースライン特性を表 7. 5 に示す。ベースライン特性は治療前に測定する。改善はベースラインに対して定義される。

30

40

50

【表 27】

表 7. 5-ベースライン特性

	マバカムテン (n = 123)	プラセボ (n = 128)
平均年齢、歳 (SD)	58.5 (12.2)	58.5 (11.8)
女性、n (%)	57 (46.3)	45 (35.2)
白色人種、n (%)	115 (93.5)	114 (89.1)
米国	53 (43.1)	55 (43.0)
米国以外	70 (56.9)	73 (57.0)
NYHA 分類、n (%)		
II 度	88 (71.5)	95 (74.2)
III 度	35 (28.5)	33 (25.8)
最大 VO ₂ (mL/kg/分)、平均 (SD)	18.93 (4.86)	19.90 (4.91)
NT-proBNP (pg/mL)、中央値(Q1, Q3)	783.5 (373, 1759)	648 (354, 1360)
基礎療法、n (%)		
ベータ遮断薬	94 (76)	95 (74)
カルシウムチャネル遮断薬	25 (20)	17 (13)
LVEF、% (SD)	74.1 (5.8)	74.2 (5.9)
安静時 LVOT 勾配 (mmHg)、平均 (SD)	51.7 (29.4)	51.1 (31.9)
バルサルバ LVOT 勾配 (mmHg)、平均 (SD)	72.3 (31.7)	73.9 (32.0)
運動後 LVOT 勾配 (mmHg)、平均 (SD)	85.7 (34.3)	84.7 (35.6)
心室中隔厚 (mm)、平均 (SD)	16.8 (2.5)	16.7 (2.8)
後壁厚 (mm)、平均 (SD)	11.7 (2.4)	11.4 (2.4)
側壁 e' (cm/秒)、平均 (SD)	6.3 (2.0)	6.6 (2.4)
中隔 e' (cm/秒)、平均 (SD)	4.6 (1.2)	4.8 (1.5)
E/e' 平均、平均 (SD)	19.1 (6.5)	19.3 (8.3)
LA 容積係数 (mL/m ²)、平均 (SD)	40.3 (12.1)	40.6 (13.8)

【0478】

基礎療法のβ遮断薬（複数可）投薬患者と非投薬患者のサブグループについても、データを調査した。大半のβ遮断薬（複数可）非投薬患者は、カルシウムチャネル遮断薬（複数可）を投薬されており、少数の患者はβ遮断薬（複数可）とカルシウムチャネル遮断薬（複数可）のいずれも投薬されていなかった。β遮断剤非併用患者では、主要評価項目に対するマバカムテン治療の効果は、β遮断薬（複数可）服用患者と比較して大きかった。

【0479】

β遮断薬（複数可）非投薬患者の場合、主要評価項目を満たしたマバカムテン服用患者（n = 29）の割合は、対応するプラセボ服用患者（n = 33）と比較して52.6%の

差で大きかった。β遮断薬（複数可）投薬患者の場合、主要評価項目を満たしたマバカムテン服用患者（ $n = 94$ ）の割合は、対応するプラセボ服用患者（ $n = 95$ ）と比較して8.7%の差で大きかった。運動時の平均最大心拍数は、β遮断薬（複数可）使用患者のサブグループ（ベースライン時に毎分119拍）の方が、β遮断薬（複数可）非使用患者（ベースライン時に毎分138拍）と比較して低い傾向があった。また、主要評価項目の構成要素である平均 pVO_2 は、ベースライン時にβ遮断薬サブグループの方が低く、30週目の pVO_2 の平均変化量も、β遮断薬（複数可）非使用サブグループ（ 2.2 mL/kg/分 ）と比較してβ遮断薬サブグループの方が低かった（ 1.1 mL/kg/分 ）。

【0480】

VE/VCO_2 スロープを含む、CPEETの心拍数非依存性パラメータは、β遮断薬の使用に関係なく、プラセボと比較してマバカムテンで改善を示した。30週目時点の VE/VCO_2 スロープのベースラインからの変化量は、β遮断薬サブグループで -2.5 、非β遮断薬サブグループで -2.5 であった。マバカムテン治療による少なくとも1度のNYHA分類の改善率もまた、β遮断薬（複数可）投薬患者と非投薬患者との間で類似していた（両方とも65%）。LVOT勾配の変化を含めた全ての副次的評価項目は、β遮断薬の使用に関係なく、全てのサブグループにわたってマバカムテンの一貫した利益を示した。

【0481】

全ての患者サブグループにわたって、マバカムテン療法の一貫した利益が観察された。図17及び18は、サブグループ別の運動後LVOT勾配及び主要複合評価項目に対する治療効果のフォレストプロットを示す。

【0482】

安全性：

中止が数件報告された。マバカムテン服用患者で一時的中止が8件報告され（全ての患者が用量5mgであった）、プラセボ服用患者で一時的中止が7件報告された。プラセボ服用で疾患関連突然死が1件発生した。他の疾患関連SAEは報告されなかった。永続的な治療中止が5件報告され、3件は有害事象によるものであり、そのうち2件はマバカムテン服用（心房細動、失神）、1件はプラセボ服用（突然死）であった。2件は被験者の自己中止（マバカムテンで1件、プラセボで1件）によるものであり、そのうち1件は患者が施設から離れたことによるものであり、もう1件は患者が試験薬の中止を決定したことによるものであった。

【0483】

マバカムテンは忍容性が良好であり、 $2.5 \sim 15\text{ mg}$ の範囲の用量でプラセボと一致する安全性プロファイルを示した。10名（8.1%）の被験者がマバカムテン服用で30週目までにSAEを経験した。プラセボ服用被験者の11名（8.6%）がAEを経験した。SAEの数はマバカムテン服用で12件であったのに対し、プラセボ服用では20件であった。重度のTEAEは、マバカムテン服用被験者の7名（5.7%）で発生したのに対し、プラセボ服用被験者では13名（10.2%）で発生した。心臓のSAEは、マバカムテン服用患者4名及びプラセボ服用患者4名で発生した。

【0484】

標準的な心エコー測定に基づく投薬アプローチは、一貫して良好に機能した。251名の参加者のうち5名が、駆出率低減に関連する一時的中止を経験した（マバカムテン3名、プラセボ2名）。用量変更後、全てのマバカムテン患者は試験に復帰し、試験を完了した。

【0485】

結論：

マバカムテンは、第3相EXPLORERピボタル試験の主要評価項目及び全ての副次的評価項目に対して頑健な治療効果を示し、統計学的に有意であった（全ての評価項目について $p \leq 0.0006$ ）。マバカムテン治療を受けた患者の大多数では、症状が減少し

10

20

30

40

50

、運動能が増大し、左室閉塞（患者の状態の決定的特性）が減少するかまたは消失した。

【0486】

EXPLORERピボタル試験のデータにより、統計学的に有意で臨床的に意味のある結果を達成するために安全に投薬されるマバカムテンの能力が確認される。マバカムテンによる治療は、症状及び心機能の両方に対するマバカムテンの効果を捉えるために設計された複合機能解析であるEXPLORER-HCMの主要評価項目に対して、プラセボと比較して統計学的に有意な利益をもたらした（ $p=0.0005$ ）。副次的評価項目もまた、プラセボと比較して統計学的に有意な改善を示した。

【0487】

マバカムテンは忍容性が良好であり、以前のマバカムテンの臨床試験と一致しプラセボと同程度である、安全性プロファイルを示した。プラセボアームの患者の間で、治療アームの患者よりも多くの重篤な有害事象（SAE）が発生した（20件対12件）。心臓のAEの総発生率は、実薬コホートとプラセボコホートで類似しており、マバカムテンの使用に直接起因するものではなかった。

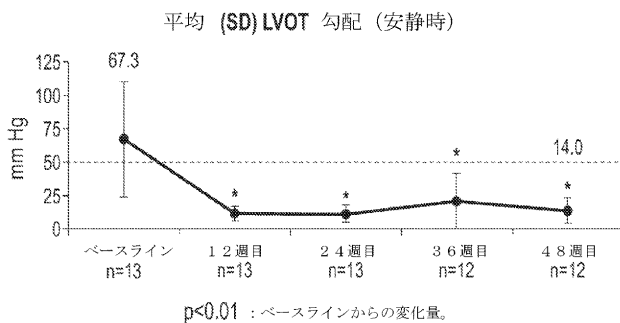
【0488】

長期継続：

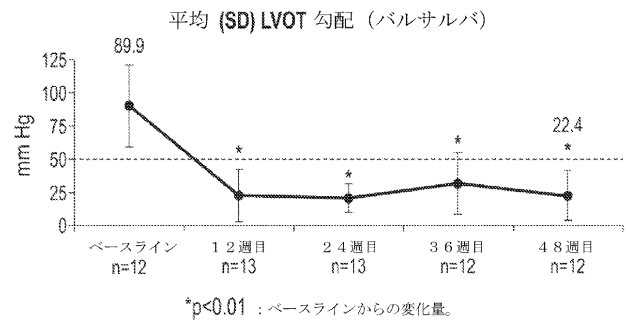
Explorer試験の完了後、長期継続試験の一環として参加者にマバカムテンを投薬することができる。参加者がスクリーニング前の少なくとも14日間安定した用量を服用中である場合、基礎療法の心筋症療法（例えば、ベータ遮断薬、ベラパミル、またはジルチアゼム）は継続試験中に許可される。ベータ遮断薬を含む基礎療法は、参加者が継続試験中にマバカムテン治療を24週間受けた後に調整または中止することができる。

【図面】

【図1A】



【図1B】



10

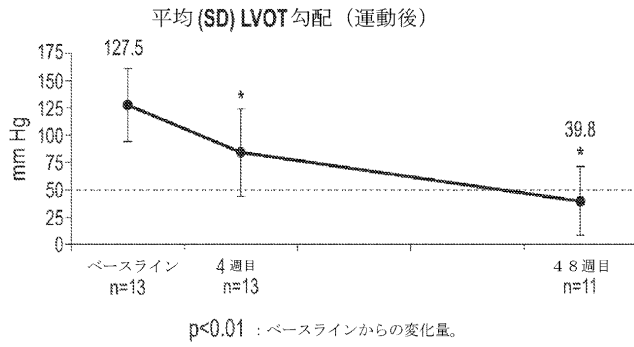
20

30

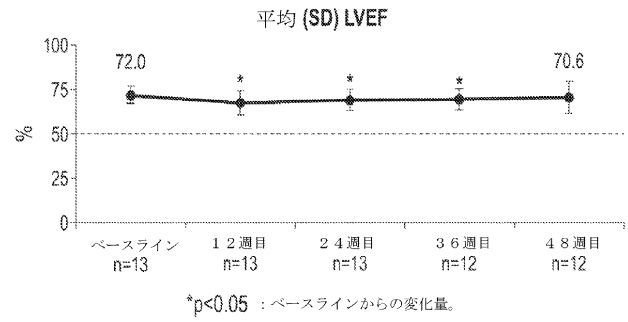
40

50

【図 1 C】

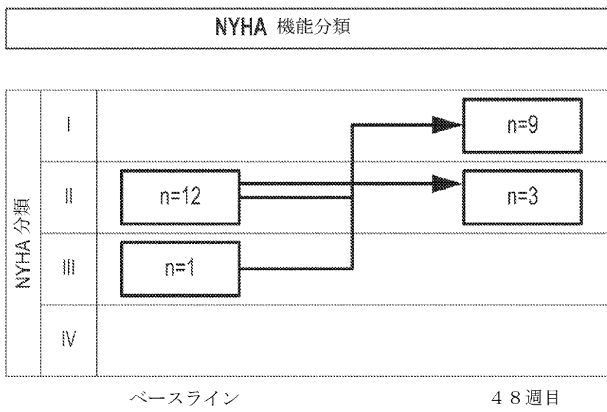


【図 1 D】

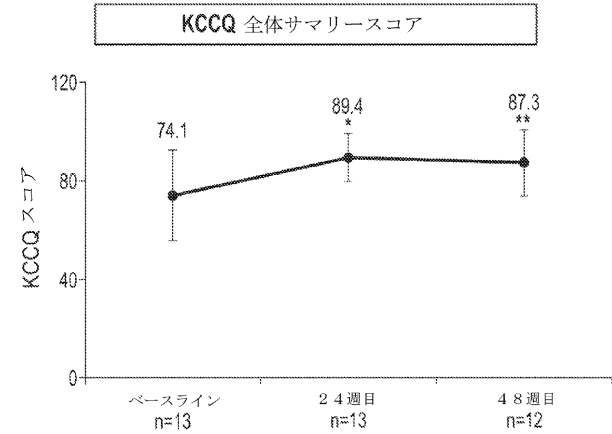


10

【図 2 A】

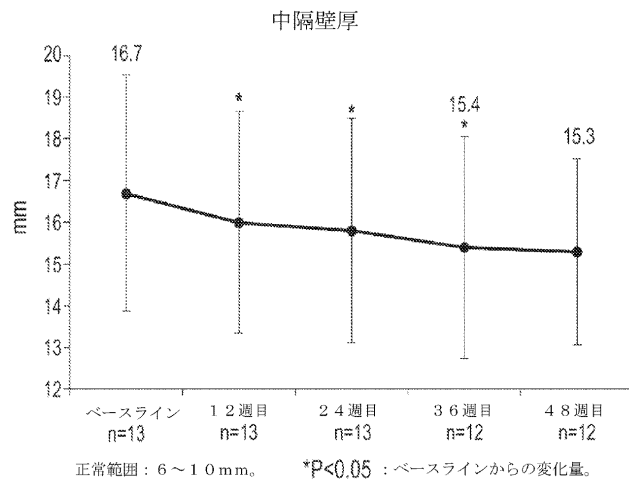


【図 2 B】

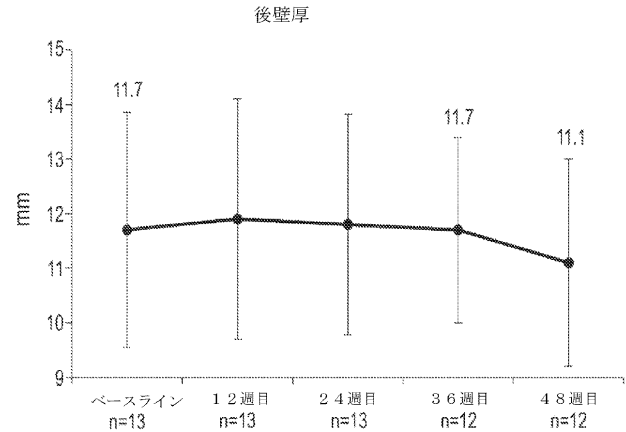


20

【図 3 A】



【図 3 B】



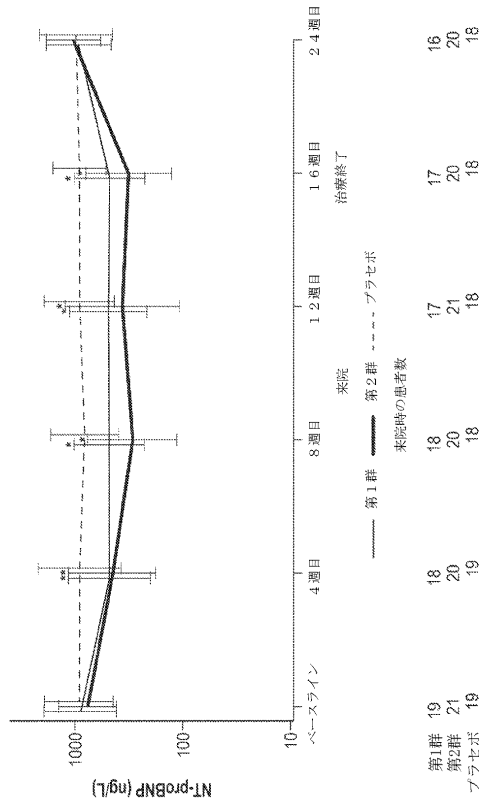
30

40

50

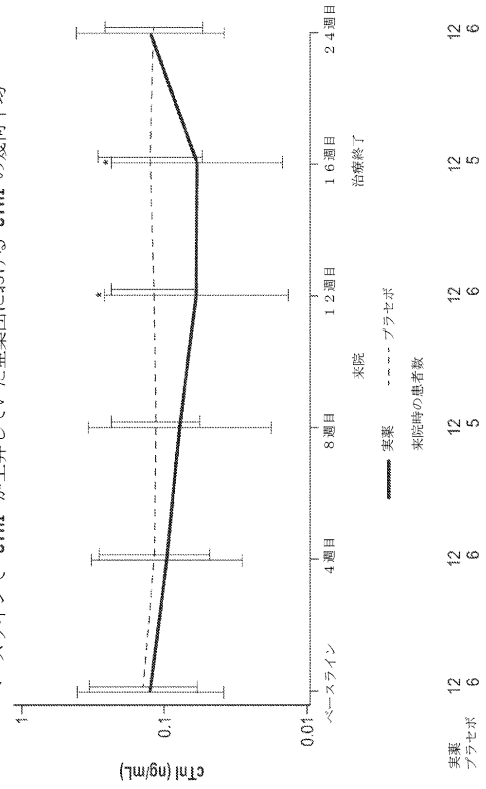
【図 8】

第1群及び第2群における24週目までのNT-ProBNPの幾何平均



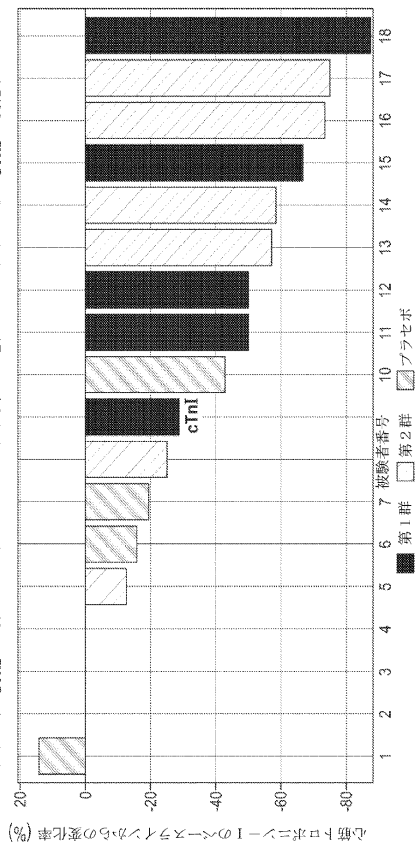
【図 9】

ベースラインでcTnIが上昇していた亜集団におけるcTnIの幾何平均



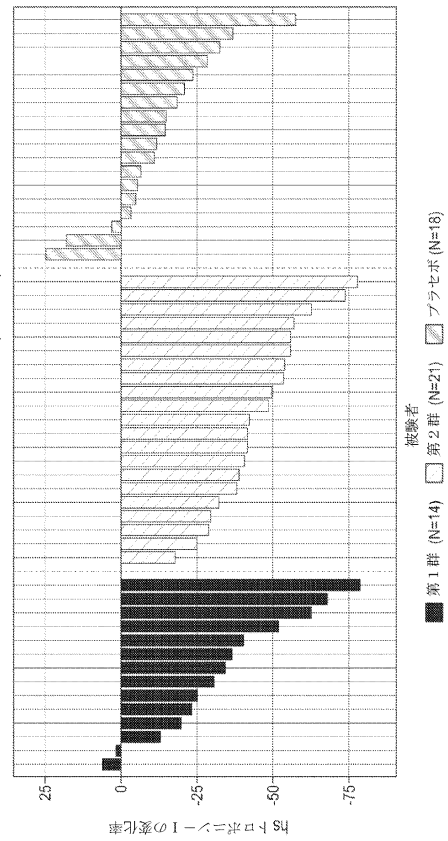
【図 10】

ベースライン時にcTnIが上昇していたサブグループにおける、16週目のベースラインからのcTnIの変化率

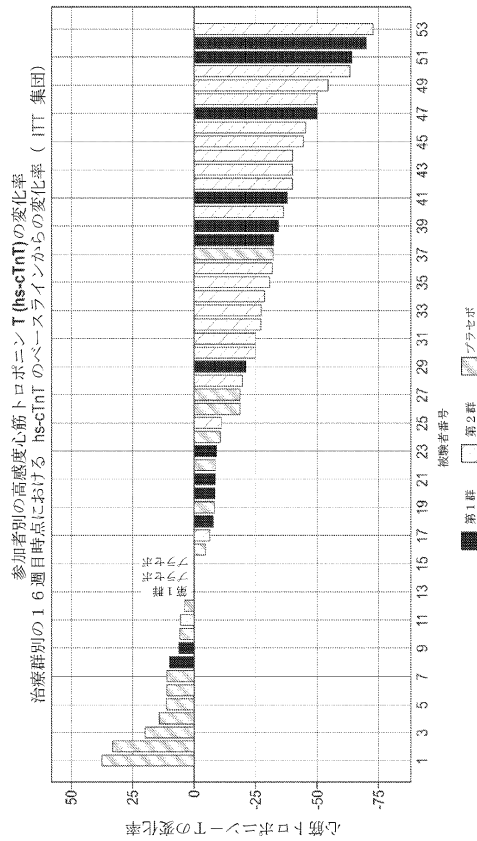


【図 11 A】

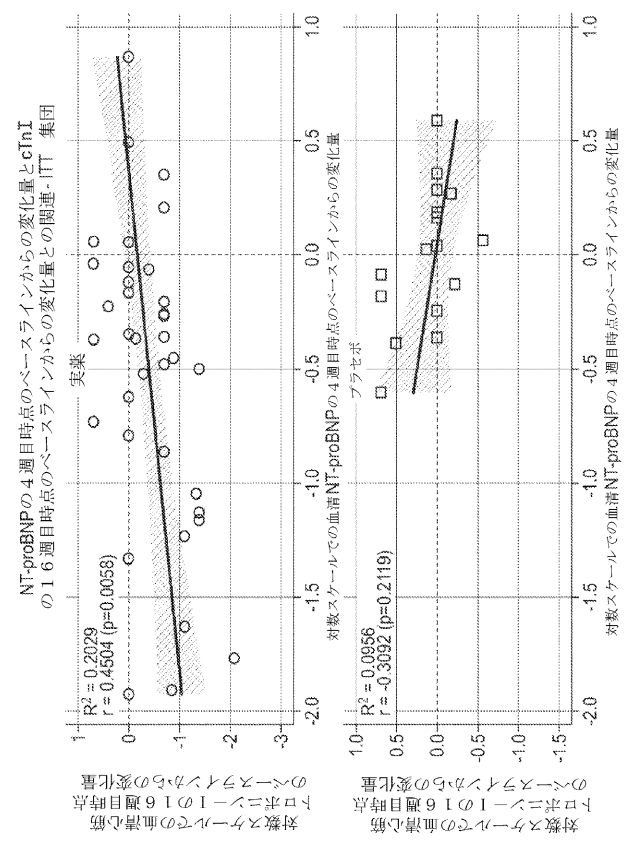
参加者別の高感度心筋トロポニン I (hs-cTnI) の変化率



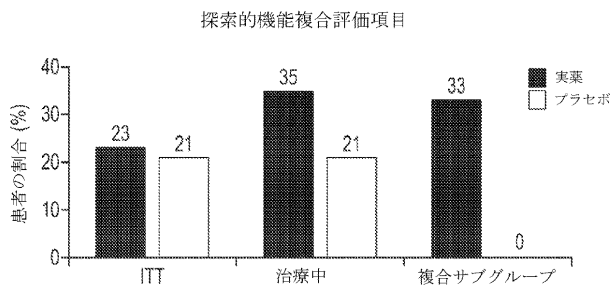
【図 1 1 B】



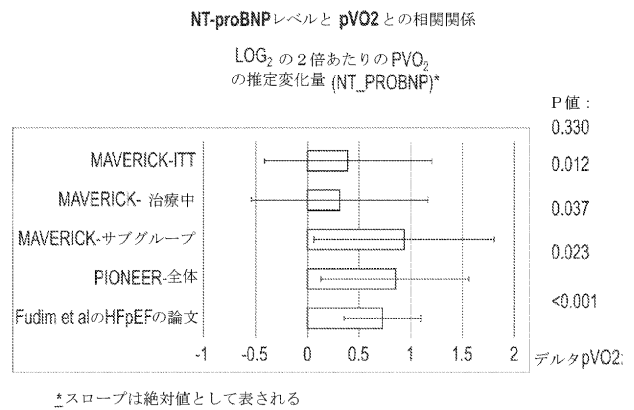
【図 1 2】



【図 1 3】



【図 1 4】



10

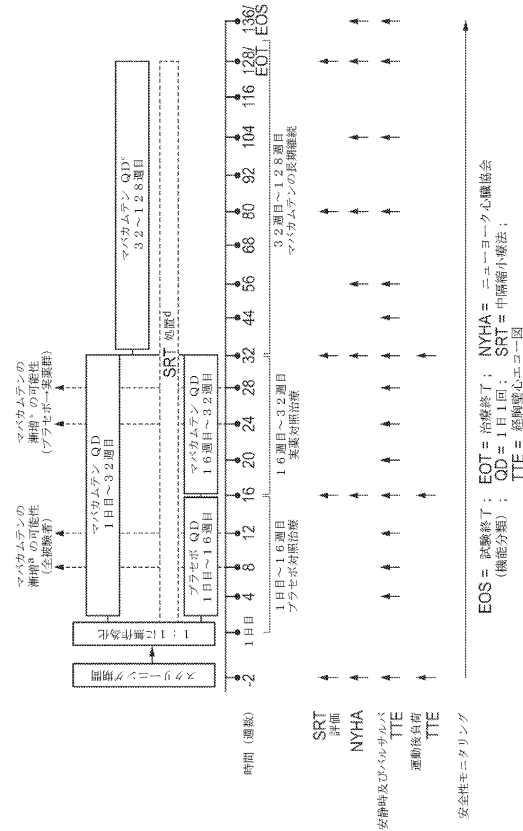
20

30

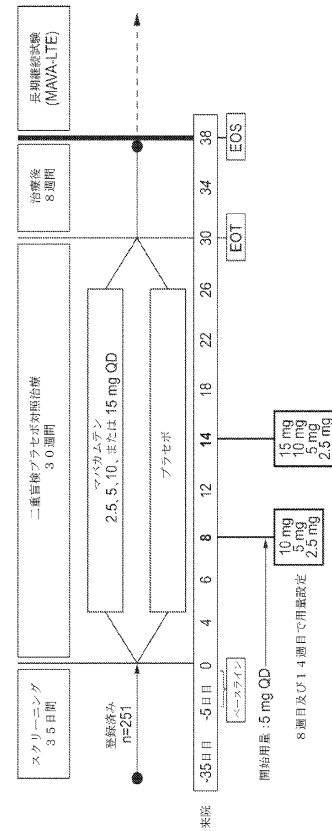
40

50

【図 15】

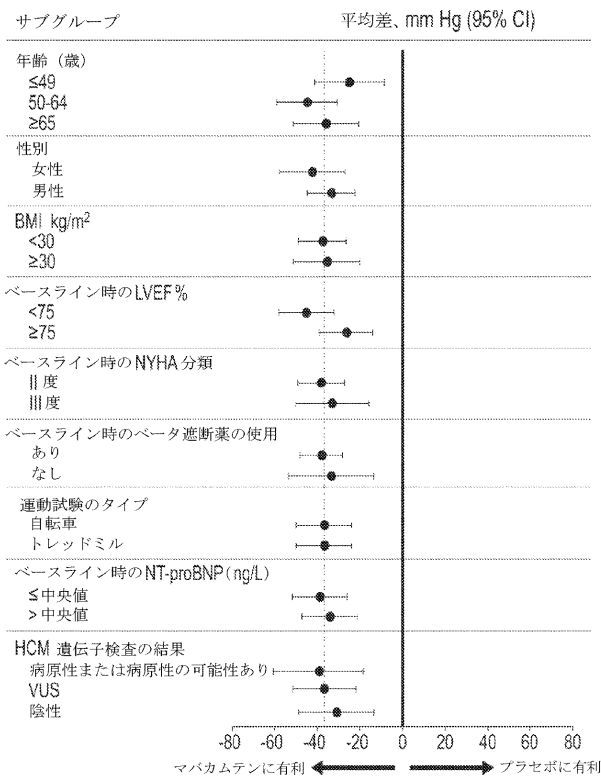


【図 16】



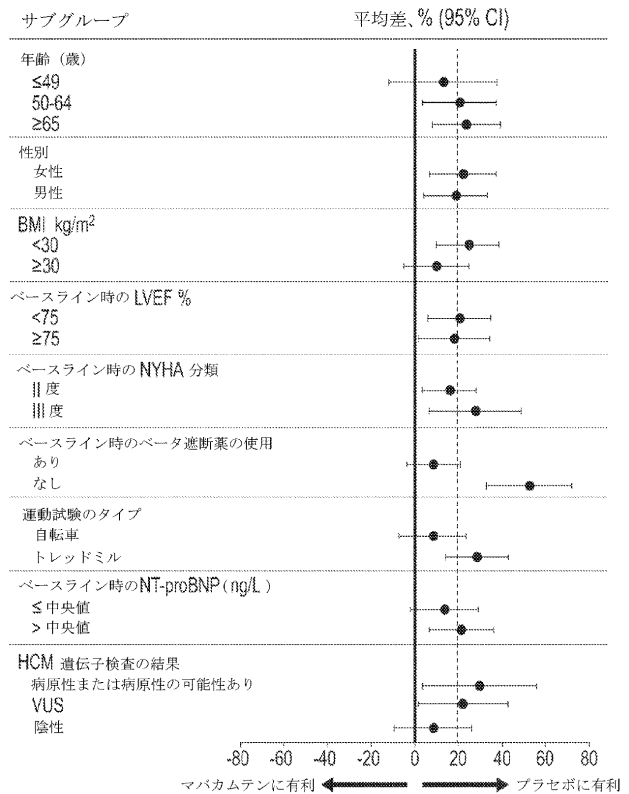
【図 17】

サブグループ別の運動後 LVOT 勾配に対する治療効果



【図 18】

サブグループ別の主要複合評価項目に対する治療効果



10

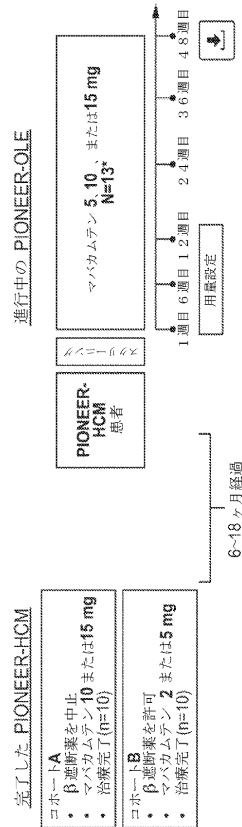
20

30

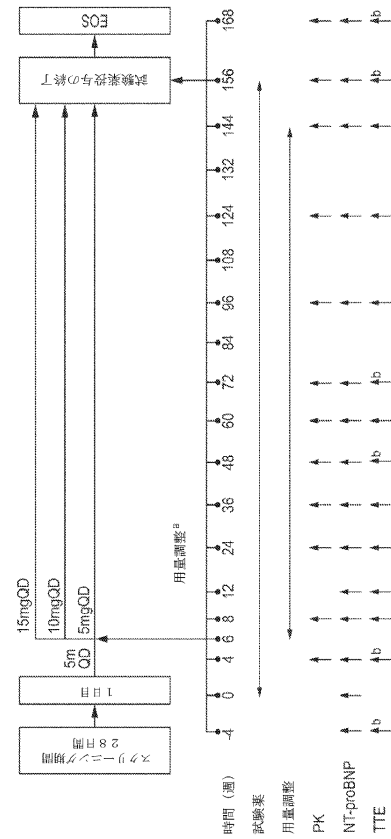
40

50

【図 19】

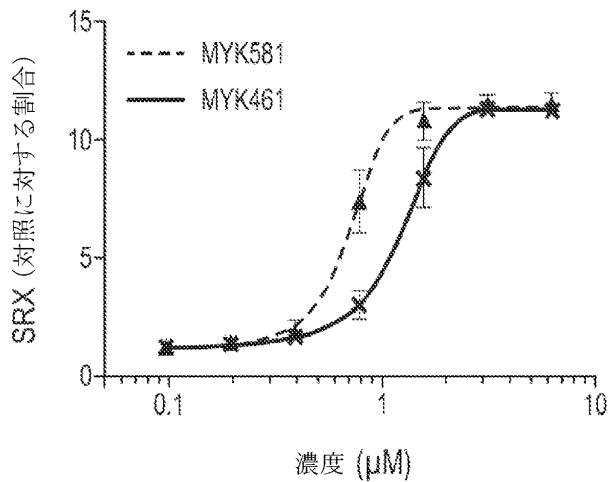


【図 20】



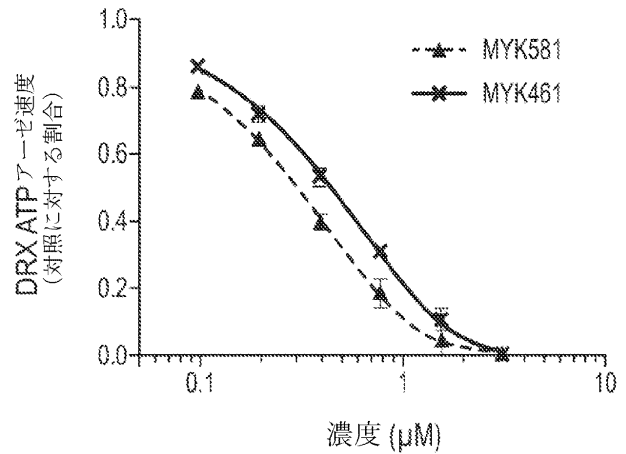
【図 21 A】

SRX・461 及び 581



【図 21 B】

DRX ATPアーゼ速度・461 及び 581



10

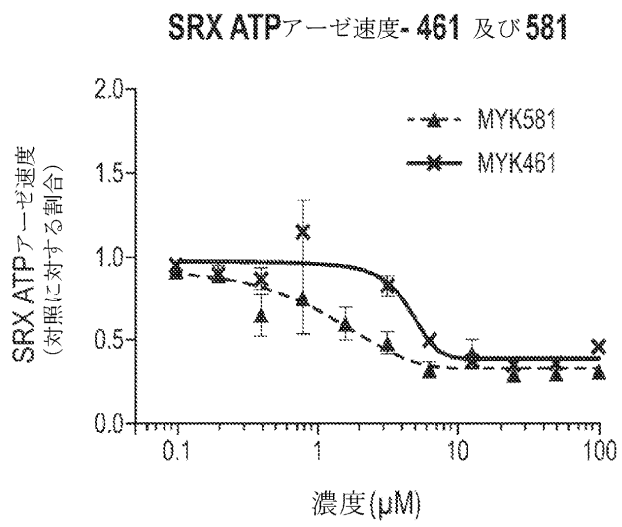
20

30

40

50

【図 2 1 C】



10

20

30

40

50

【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/US 21/47711

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

IPC - A61K 31/135; A61K 31/513; A61P 9/00; A61P 9/04 (2021.01)

CPC - A61K 31/135; A61K 31/513; A61P 9/00; A61P 9/04

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

See Search History document

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

See Search History document

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

See Search History document

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	US 2020/0054636 A1 (MYOKARDIA, INC.) 20 February 2020 (20.02.2020); para [0004], [0008], [0032]-[0033], [0047]-[0048], [0050], [0053], [0066], [0072]-[0073], [0075], [0077], [0082], [0084]-[0085], [0088], [0110], [0136], [0207], [0227], [0235], [0257]-[0258], [0283], [0304], [0324], [0335], [0342], [0353], [0413]-[0420], [0446]; claims 1, 9	1-22, 39-50, 66-70
A, P	WO 2021/092598 A1 (MYOKARDIA, INC.) 14 May 2021 (14.05.2021); see entire document	1-22, 39-50, 66-70
A, P	WO 2020/257609 A1 (MYOKARDIA, INC.) 24 December 2020 (24.12.2020); see entire document	1-22, 39-50, 66-70
A	WO 2020/151605 A1 (QINGDAO JIAO PHARMACEUTICAL TECHNOLOGY CO., LTD) 30 July 2020 (30.07.2020); see entire document	1-22, 39-50, 66-70
A	CN 110,698,415 A (SHANGHAI XIANXING PHARMACEUTICAL DEVELOPMENT CO., LTD.) 17 January 2020 (17.01.2020); see entire document	1-22, 39-50, 66-70

☐ Further documents are listed in the continuation of Box C.☐ See patent family annex.

* Special categories of cited documents:

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"D" document cited by the applicant in the international application

"E" earlier application or patent but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

25 October 2021

Date of mailing of the international search report

DEC 08 2021

Name and mailing address of the ISA/US

Mail Stop PCT, Attn: ISA/US, Commissioner for Patents

P.O. Box 1450, Alexandria, Virginia 22313-1450

Facsimile No. 571-273-8300

Authorized officer

Karl Rodriguez

Telephone No. PCT Helpdesk: 571-272-4300

Form PCT/ISA/210 (second sheet) (July 2019)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/US 21/47711

Box No. II Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 2 of first sheet)

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☐ Claims Nos.:
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:
2. ☐ Claims Nos.:
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:
3. ☒ Claims Nos.: 23-38, 51-65 and 71-86
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box No. III Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 3 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.
2. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying additional fees, this Authority did not invite payment of additional fees.
3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
4. ☐ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

Remark on Protest

- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest and, where applicable, the payment of a protest fee.
- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest but the applicable protest fee was not paid within the time limit specified in the invitation.
- ☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.

フロントページの続き

(51)国際特許分類

F I

テーマコード (参考)

A 6 1 K	31/18	(2006.01)	A 6 1 K	31/18
A 6 1 P	9/00	(2006.01)	A 6 1 P	9/00
A 6 1 P	9/04	(2006.01)	A 6 1 P	9/04

MK,MT,NL,NO,PL,PT,RO,RS,SE,SI,SK,SM,TR),OA(BF,BJ,CF,CG,CI,CM,GA,GN,GQ,GW,KM,ML,MR,N
E,SN,TD,TG),AE,AG,AL,AM,AO,AT,AU,AZ,BA,BB,BG,BH,BN,BR,BW,BY,BZ,CA,CH,CL,CN,CO,CR,CU,
CZ,DE,DJ,DK,DM,DO,DZ,EC,EE,EG,ES,FI,GB,GD,GE,GH,GM,GT,HN,HR,HU,ID,IL,IN,IR,IS,IT,JO,JP,K
E,KG,KH,KN,KP,KR,KW,KZ,LA,LC,LK,LR,LS,LU,LY,MA,MD,ME,MG,MK,MN,MW,MX,MY,MZ,NA,N
G,NI,NO,NZ,OM,PA,PE,PG,PH,PL,PT,QA,RO,RS,RU,RW,SA,SC,SD,SE,SG,SK,SL,ST,SV,SY,TH,TJ,TM,
TN,TR,TT,TZ,UA,UG,US,UZ,VC,VN,WS,ZA,ZM,ZW

(72)発明者 セーナート, エイミー

アメリカ合衆国 9 4 0 0 5 カリフォルニア州ブリスベン、シエラ・ポイント・パークウェイ 1 0
0 0

(72)発明者 エデルバーグ, ジェイ エム

アメリカ合衆国 9 4 0 0 5 カリフォルニア州ブリスベン、シエラ・ポイント・パークウェイ 1 0
0 0

F ターム (参考)

4C084	AA20 MA02 NA14 ZA361 ZA422 ZC412
4C086	AA01 AA02 BA08 BC43 MA04 NA05 ZA36 ZC51 ZC75
4C206	AA01 AA02 FA18 FA19 FA21 GA01 GA09 GA22 GA31 JA11
	MA04 NA05 ZA36 ZC51 ZC75