

心筋ミオシン阻害薬マバカムテンの作用機序と 肥大型心筋症への有効性・安全性

塚本 蔵¹⁾ 山本 恒久²⁾ 鳥越 万紀夫²⁾

要約

肥大型心筋症 (Hypertrophic CardioMyopathy : HCM) は、心筋での過剰なアクチン-ミオシン結合によって引き起こされるサルコメア機能障害であり、重篤な合併症を引き起こすこともある疾患である。これまで、閉塞性 HCM に対して β 遮断薬、カルシウム拮抗薬、ナトリウムチャンネル遮断薬が投与されてきたが、近年、心筋ミオシンに直接的に作用してサルコメアの過収縮を抑制する新規の閉塞性 HCM 治療薬マバカムテンが開発された。本総説では心筋収縮機構に着目して HCM の病態について概説するとともに、マバカムテンの作用機序とその臨床試験結果にもふれる。

はじめに

肥大型心筋症 (Hypertrophic CardioMyopathy : HCM) は、左室壁肥大を特徴とする慢性進行性の心筋疾患である。約 60% の患者が常染色体顕性遺伝に伴う家族歴を有し、そのうち約 40~60% の患者では、心筋の収縮単位であるサルコメアなど心筋構成タンパク質をコードする遺伝子の変異によって発症する^{1,2)}。症状としては胸部症状 (胸痛, 息切れ, 呼吸困難, 動悸など) と流出路狭窄に伴う症状 (立ちくらみ, 眼前暗黒感, 失神) を示す。また、症状が軽微であっても運動耐容能が低下していることがあり^{3,4)}、Quality of Life (QoL) に進行性の影響を

及ぼす。また心肥大による機能障害により心不全, 突然死, 心房細動などの不整脈を引き起こす場合があり, 慎重な経過観察が必要である⁵⁾。HCM は, 心室中隔の肥厚により左室流出路狭窄 (Left Ventricular Outflow Tract Obstruction : LVOTO) を生じる閉塞性肥大型心筋症 (Hypertrophic Obstructive CardioMyopathy : HOCM) と, LVOTO を伴わず心筋壁が肥厚する非閉塞性肥大型心筋症 (Hypertrophic Non-obstructive CardioMyopathy : HNCM) に大別される^{6~8)}。

現在, HOCM の薬物治療として, β 遮断薬, カルシウム拮抗薬, ナトリウムチャンネル遮断薬などが用いられている^{5,9)}。いずれの治療薬も症状のコントロールを目的としており, HCM の病態発症機序であるサルコメアの過収縮を引き起こす機構に直接的に作用するものではない。そのため, 運動耐容能や心臓構造への効果を検討したエビデンスが乏しいだけでなく, 副作用に対しても課題が指摘されている⁵⁾。

このような状況のなかで近年, HOCM の病態発症原因に直接的に作用する心筋ミオシン阻害薬マバカムテンが海外で承認された。そしてわが国でも 2025 年 3 月に承認され, ガイドラインでも引用されている¹⁰⁾。

本総説では初めに心筋収縮機構として想定されているアクチン-ミオシン結合とそのサイクルについて概説し, それが HCM の病態にどのように寄与しているのかを説明する。次に HCM の病因に対するマバカムテンの作用機序

Key words : アクチン-ミオシン結合, サルコメア, 心筋ミオシン阻害薬, 肥大型心筋症, マバカムテン

¹⁾兵庫医科大学医学部生化学講座 ²⁾ブリストル・マイヤーズ スクイブ株式会社

とともに、HOCM に対するマバカムテンの有効性と安全性について国内外の第Ⅲ相臨床試験の結果を紹介する。

I HCM の疫学と合併症

HCM は世界中で広く認められる疾患である^{11,12)}。厚生労働省が実施する診断群分類別包括評価制度 (DPC) 参加病院データを対象とした 2023 年の報告では、国内 HCM 患者数は 52,000 人 (およそ 1 万人に 4.2 人) であり¹³⁾、より広い保険者データ (後期高齢者医療制度、国保、健保) を対象とした 2025 年の報告では 2021 年の患者数はおよそ 14 万人 (およそ 1 万人に 11.1 人) と推定されている¹⁴⁾。

HCM は心不全、不整脈、脳卒中、突然死などの重篤な合併症を引き起こす可能性があるため、注意が必要である。国内では約 11~15% の HCM 患者に心不全の発現が報告されている^{15~17)}。不整脈の合併頻度は高く、心房細動を有する可能性は 25~40%^{13,18~21)}、非持続性心室頻拍を有する可能性は 28~40% である^{20,22,23)}。脳卒中は HCM 患者の 4~17%^{13,18,24)}、心臓突然死は HCM 患者の 2~6% で報告されており^{19,25)}、2002 年の国内の HCM 患者 2134 例を対象とした調査では、診断から 1 年間の全死因死亡率は 2.8% であった²⁶⁾。

II 心筋収縮の機構

1 サルコメア、アクチン-ミオシンの会合・解離サイクル

心臓組織は収縮機能をもつ心筋細胞で構成され、心筋細胞の収縮ユニットは筋原線維で、そして筋原線維はサルコメアで構成されている (図 1)^{27,28)}。サルコメアは心筋収縮の構造的かつ機能的な最小収縮単位であり、太いフィラメント (ミオシン重鎖とミオシン軽鎖) と細いフィラメント (アクチン、トロポミオシン、トロポニン複合体) で構成されている (図 1、赤枠内)^{27,29,30)}。ミオシン頭部へのアデノシン三リン酸 (ATP) の結合と加水分解の状態に応じて、ミオシン頭部とアクチンは弱い結合状態と強い

結合状態のサイクルを繰り返している (アクトミオシンの chemo-mechanical cycle) (図 2、右)^{31,32)}。ATP 加水分解 (ATPase) 活性により ATP がアデノシン二リン酸 (ADP) と無機リン酸 (Pi) に加水分解されると、ミオシン頭部は再びアクチンと緩やかに結合する。続いて、ミオシン頭部から Pi が放出されると弱い結合状態から強い結合状態へと移行し、ミオシン頭部からの ADP 放出に伴い、さらにミオシンアームの大きな動き (power stroke) が惹起される。power stroke が終わると、ただちに ATP がミオシン頭部に結合し、ミオシンがアクチンから解離することで強い結合状態から弱い結合状態へと移行する (図 2、右)。chemo-mechanical cycle のなかで、実際に張力発生に関与するのは強い結合状態のミオシンのみである。

2 細いフィラメントによる制御

トロポニンは、トロポニン C、トロポニン I、トロポニン T からなる複合体で、トロポミオシンに結合する。トロポミオシンは、ミオシン頭部のアクチンへの結合部位を覆うように巻き付いている²⁸⁾ (図 1、赤枠内)。収縮期には、まずナトリウムチャネルを介して膜が脱分極し、その後、L 型カルシウムチャネルが開いて細胞内に Ca^{2+} が流入する。流入した Ca^{2+} は筋小胞体のカルシウム放出チャネル (リアノジン受容体) を開き、多量の Ca^{2+} を筋小胞体から細胞内へ放出させる。その結果、細胞内 Ca^{2+} 濃度が上昇して Ca^{2+} がトロポニン C に結合すると、トロポミオシンで覆われていたアクチン上のミオシン結合部位が露出され、ミオシン頭部とアクチンが結合可能な状態となる (図 2、左)。一方、拡張期には細胞内 Ca^{2+} 濃度が低下して Ca^{2+} がトロポニン C から解離するため、再びミオシン結合部位が覆い隠され、ミオシン頭部とアクチンは結合できなくなる (図 2、左)。このように細いフィラメント (アクチン) では、 Ca^{2+} 依存的なアクチン上のミオシン結合部位開閉による心筋収縮・弛緩の制御が行われている。また、心臓は交感神経の支配を受けており、交感神経末端部から放出されるノルアドレナリンが

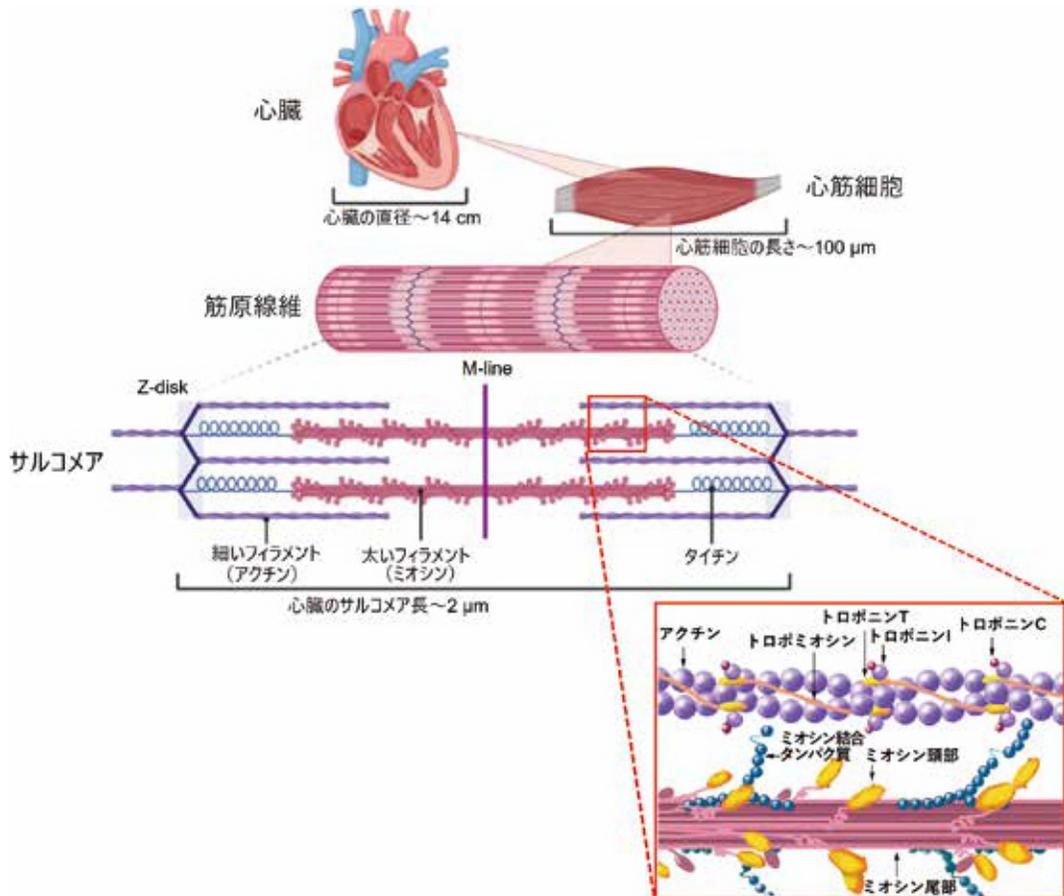


図1 心筋細胞とサルコメア^{27,28)}

(Tharp C, et al. 2020 J Clin Med 9(9) :2770 より改変 ©2021 The Author(s) This work is licensed under a Creative Commons Attribution 4.0 International License.) ([赤枠内] Tajsharghi, H, et al. 2008 Int J Mol Sci 9(7) : 1259-1275 より翻訳転載 ©2008 The Author(s) This work is licensed under a Creative Commons Attribution 3.0 International License.)

心筋の細胞膜に存在するβアドレナリン受容体を刺激し、その下流にあるプロテインキナーゼAによりカルシウムチャネル、リアノジン受容体がリン酸化されることで細胞内Ca²⁺濃度の上昇が示唆されており、この機構もCa²⁺依存的なアクチンによる制御に寄与していると考えられる³³⁾。

3 太いフィラメントによる制御

ミオシンの状態には、弛緩時のATPase活性により生化学的に定義されるdisordered-relaxed state (DRX) 状態, super-relaxed state

(SRX) 状態と^{34,35)}、構造学的な解析により定義されるON状態, OFF状態がある^{35,36)}。本総説では便宜上、これまで考えられてきたようにDRX状態=ON状態, SRX状態=OFF状態として記述するが、条件によってはDRX状態=ON状態, SRX状態=OFF状態ではない可能性が指摘されていることに注意されたい³⁷⁾。

SRX状態のミオシンダイマーは、頭部がたがいに折り畳まれることでATPase活性部位とアクチン結合部位が隠れるため、ATPase活性が強く抑制され、かつアクチンと結合できない

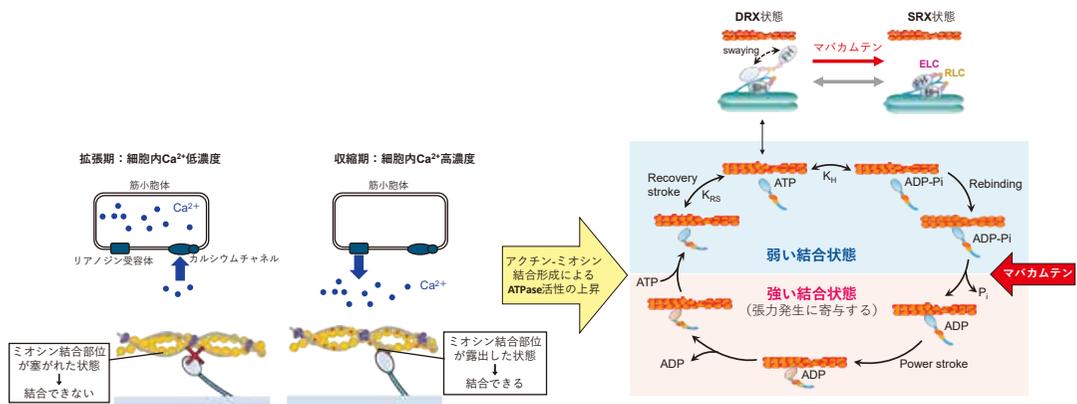


図2 心周期とアクチン-ミオシン結合・解離サイクルの関係性³²⁾

ADP: adenosine diphosphate, ATP: adenosine triphosphate, BH: blocked head, ELC: myosin essential light chain, FH: free head, Pi: リン酸, RLC: myosin regulatory light chain
 ([右]Tsukamoto O, et al. 2019 Int J Mol Sci 21(1): 226 より翻訳転載 ©2021 The Author(s) This work is licensed under a Creative Commons Attribution 4.0 International License.)

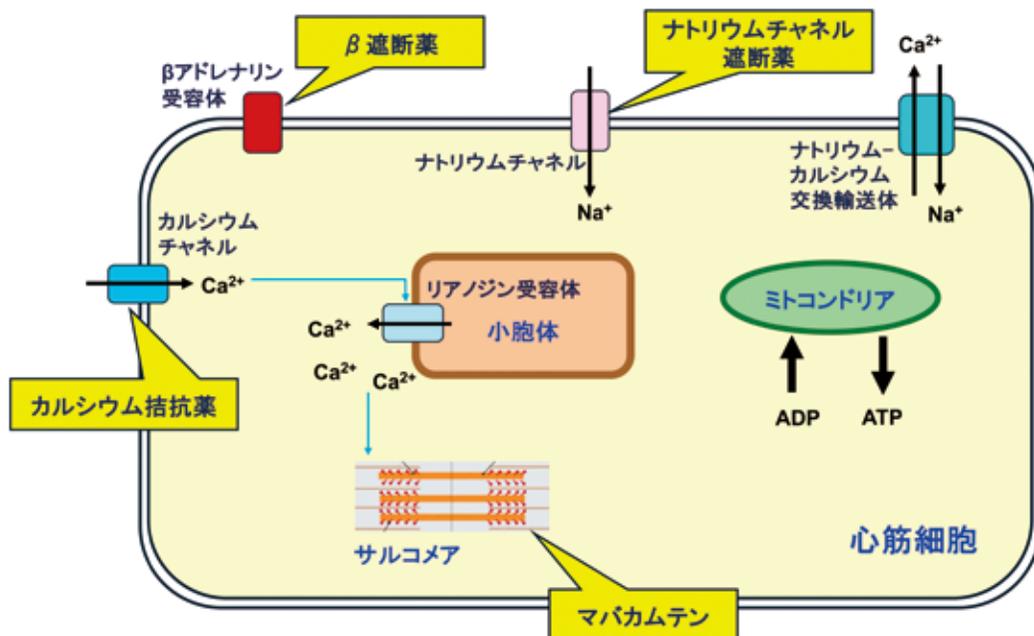


図3 HOCMの標準治療薬とその作用機序⁹⁾

(張力発生に関与できない)状態となっている。一方で、DRX状態のミオシンダイマーは頭部がフィラメントの間を揺らいでおり、ATPの加水分解やアクチンへの結合ができるため強い結合

状態に移行することが可能である(図2, 右)。このように太いフィラメント(ミオシン)では、SRX状態かDRX状態かによって、ATPase活性と細いフィラメントへの結合が制御されてい

る。細いフィラメントの制御と太いフィラメントの制御はたがいに独立しているが、心臓収縮期に細胞内 Ca^{2+} 濃度が上昇してアクチンのミオシン結合部位が開き、DRX 状態のミオシン頭部がその部位を介してアクチンと結合すると、ミオシンの ATPase 活性が 100 倍に上がることが報告されている³⁴⁾。

III HCM 病態におけるミオシンの状態

遺伝性 HCM のおもな病態は、心筋サルコメアタンパク質の変異に伴う心筋ミオシンの DRX/SRX 存在比の上昇（アクチンに結合できる状態のミオシンが相対的に増えること）により、アクチン-ミオシン結合数が増加することで引き起こされる心筋サルコメアの機能障害である。実際、サルコメア遺伝子変異を有する心筋では正常な心筋サルコメアと比較して、DRX 状態のミオシンが増加し、SRX 状態のミオシンが減少しているという報告があり^{36,38)}、過剰なアクチン-ミオシン結合により過剰収縮、心臓のエネルギー消費の増加、弛緩障害、左室コンプライアンス不良が引き起こされると考えられる^{36,39~43)}。おもな HCM の原因遺伝子である *MYH7*（ミオシン重鎖）と *MYBPC3*（ミオシン結合タンパク質）の変異は⁴⁴⁾、太いフィラメント上のミオシンの DRX/SRX 状態に影響を与えることが証明されてきている⁴⁵⁾。

IV HOCM に対する薬物治療

1 薬物治療

HOCM に対する治療薬には β 遮断薬、カルシウム拮抗薬、ナトリウムチャンネル遮断薬がある（図 3）^{5,9)}。 β 遮断薬は β アドレナリン受容体による細胞膜カルシウムチャンネルの活性化を抑制し、カルシウム拮抗薬も細胞膜カルシウムチャンネルによる Ca^{2+} の流入を抑制するため結果的に細胞内の Ca^{2+} 上昇を抑制する。ナトリウムチャンネル遮断薬は脱分極に寄与するナトリウムチャンネルを遮断することで細胞内 Na^+ 濃度が低下し、それによりナトリウム-カルシウム交換体が活性化され、 Ca^{2+} が細胞外にくみ出

されることで結果的に細胞内 Ca^{2+} 濃度が下がり収縮力低下として作用すると考えられている（図 3）。これらの治療薬はいずれも HCM の病態である心筋収縮機構の太いフィラメント（ミオシン）の制御に直接的に作用するものではなく、おもに細いフィラメントによる制御に作用すると考えられる。いずれの治療薬も臨床上一定の有効性は示されているが、心機能、心臓構造、運動耐容能の改善は不十分な場合がある^{46~51)}。 β 遮断薬、カルシウム拮抗薬、ナトリウムチャンネル遮断薬はそれぞれのイオンチャンネルに作用するが、刺激伝導系にも影響を与える。そのため、 β 遮断薬、カルシウム拮抗薬は徐脈、ナトリウムチャンネル遮断薬は QT 延長などの副作用が懸念される⁵⁾。このように HOCM に対する β 遮断薬、カルシウム拮抗薬、ナトリウムチャンネル遮断薬は心臓の過剰な収縮を抑える作用（陰性変力作用）や心拍数を抑える作用（陰性変時作用）により効果を発揮するが、同時に徐脈や QT 延長といった催不整脈作用の懸念から、実臨床では増量が困難なケースがある。

HCM 患者では症状が軽くても運動耐容能が低下しているという報告があり^{3,4)}、運動耐容能は予後予測因子である⁴⁾。運動耐容能は β 遮断薬では改善されず^{52,53)}、カルシウム拮抗薬、ナトリウムチャンネル遮断薬ではエビデンスが乏しい。さらに肥大した心筋壁肥厚など心臓構造の改善などについては β 遮断薬⁴⁷⁾、カルシウム拮抗薬⁴⁹⁾、ナトリウムチャンネル遮断薬⁴⁸⁾で報告があるが、その効果は限定的である。

2 マバカムテンの作用機序

マバカムテンは心筋ミオシン ATPase に対する選択的かつ可逆的なアロステリック阻害薬であり、HCM で認められる過剰な心筋収縮性を抑制する（図 2）^{36,54~56)}。既存の治療薬とは異なり、HCM の病態発現機序であるサルコメアの過収縮を標的とした最初の治療薬⁵⁷⁾であり、日本で初めて HOCM に対する適応を取得した内服薬である。また米国、EU、中国では日本に先んじてすでに承認されていた。

マバカムテンは心筋への高い選択性が示唆さ

れており、*in vitro*においてマバカムテンは、他の骨格筋原線維系（速筋、平滑筋）ミオシンと比べて心筋ミオシンに対して10倍以上の選択性を示した。50% inhibition concentration (IC₅₀)はヒト心筋ミオシンに対しては0.71 μM、ウシ心筋ミオシン、ウサギ速筋ミオシン、ニワトリ平滑筋ミオシンに対してはそれぞれ0.47 μM、5.85 μM、50 μM以上であった⁵⁶⁾。

マバカムテンは、chemo-mechanical cycleにおいて結果的に強い結合状態のミオシンを減少させるように作用する。作用点としてはこれまでの研究によりPi放出を阻害することで強い結合状態への移行を阻害する^{31,32,55)}こと、ミオシン頭部をSRX状態(OFF状態)に安定化させることでエネルギー節約型のSRX状態の存在比率を増加させる³⁶⁾ことが明らかになっている。そのため、過剰なアクチン-ミオシン結合が減少し、過剰収縮が減少することで、拡張能と左室コンプライアンスが改善する³¹⁾(図2, 右)。また、マウスの研究ではあるが心筋の錯綜配列を正常化し、線維化を抑制することも示唆されている⁵⁵⁾。

V マバカムテンの有効性と安全性

マバカムテンに対する有効性と安全性はこれまでもに3つの第Ⅲ相臨床試験で検証された。2つは海外で実施されたプラセボ対照試験であり(EXPLORER-HCM試験^{58,59)}、VALOR-HCM試験^{60,61)}、1つは国内で実施されたオープンラベル試験(HORIZON-HCM試験⁶²⁾である(表1)。また中国においてもプラセボ対照試験(EXPLORER-CN試験⁶³⁾が行われた。

有効性の評価では、マバカムテンの投与による運動耐容能の改善、New York Heart Association functional classification (NYHA)クラスの改善、患者QoLの改善、中隔縮小治療(septal reduction therapy: SRT)への移行の減少、バイオマーカーの改善が報告された。また超音波検査⁶⁴⁾と心臓MRI検査⁶⁵⁾にてLVOTO、心臓壁肥厚、左房容積、拡張機能障害等の改善が認められ、心臓構造への効果も示された。

安全性の評価では、海外で先行して実施された臨床試験^{58,59,61,66)}で忍容可能な安全性が確認された。国内で実施された臨床試験では、日本人の安全性プロファイルに海外臨床試験と大きく異なるものはなく、日本人特有の安全性上の懸念は認められなかった⁶²⁾。有害事象による治療中止はHORIZON-HCM試験⁶²⁾では0例、EXPLORER-HCM試験⁵⁸⁾ではマバカムテン群で2例、プラセボ群で1例、VALOR-HCM試験⁶¹⁾では両群で0例であった。また、左室駆出率(LVEF)の低下(50%未満)はHORIZON-HCM試験で1例、EXPLORER-HCM試験でマバカムテン群7例、プラセボ群2例、VALOR-HCM試験⁶¹⁾ではマバカムテン群2例に認められたが、すべての患者が休業により回復した。LVEFの平均値はどの試験でも低下したものの、the American Society of Echocardiography/European Association of Cardiovascular Imaging guidelinesに定められた標準範囲である52~74%の範囲内であった。定期的に行われた用量調節が過剰なLVEFの低下を防いだ可能性があり、適切なモニタリング、用量調節が重要であると考えられる。マバカムテンの長期の安全性と効果の持続性については米国での長期継続投与試験の結果^{67,68)}や実臨床でのエビデンス^{69~73)}が報告されており、マバカムテンの有効性の持続と安全性が継続して検証されている。

日本の心筋症治療ガイドライン(2018年改訂版)で推奨されているHCM治療薬はβ遮断薬やカルシウム拮抗薬などであり、心筋ミオシン阻害薬は言及されていないが⁵⁾、2025年3月に更新された心不全診療ガイドライン(2025年改訂版)ではマバカムテンがHOCM治療薬に追加され、β遮断薬あるいはカルシウム拮抗薬に加えて安静時および誘発性左室流出路閉塞に伴う症状の改善、運動耐容能の改善を目的とした使用で推奨(クラスI, エビデンスレベルB-R)されている¹⁰⁾。また2023年、2024年にそれぞれ改訂されたEuropean Society of Cardiology, American Heart AssociationのHCMガイドラインでも、有症状のHOCMに対する治療薬とし

表 1 HOCM 患者を対象としたマバカムテンの第Ⅲ相試験一覽

	HORIZON-HCM ⁽⁶²⁾	EXPLORER-HCM ^(58,59)	VALOR-HCM ^(60,61)
試験デザイン	非盲検非対照試験	ブラセボ対照無作為化二重盲検比較試験	ブラセボ対照無作為化二重盲検比較試験
地域	日本	13 カ国 (日本を含まない)	米国
対象疾患	閉塞性肥大型心筋症	閉塞性肥大型心筋症	中隔縮小治療 (SRT) の適応がある閉塞性肥大型心筋症
症例数	38 例	251 例 ・マバカムテン群: 123 例 ・ブラセボ群: 128 例	112 例 ・マバカムテン群: 56 例 ・ブラセボ群: 56 例
観察期間 (週)	30 (主要評価期間)	30	16
用量範囲 (用法)	1, 2.5, 5, 10, 15 mg (1 日 1 回)	2.5, 5, 10, 15 mg (1 日 1 回)	2.5, 5, 10, 15 mg (1 日 1 回)
おもな選択基準	<ul style="list-style-type: none"> ・NYHA 心機能分類Ⅱ度またはⅢ度 ・スクリーニング時の LVEF が 60% 以上 ・スクリーニング時のバルサルバ LVOT 圧較差が 30 mmHg 以上 ・スクリーニング時の安静時、バルサルバまたは運動負荷後の LVOT 圧較差が 50 mmHg 以上 	<ul style="list-style-type: none"> ・NYHA 心機能分類Ⅱ度またはⅢ度 ・スクリーニング時の LVEF が 55% 以上 ・スクリーニング時のバルサルバ LVOT 圧較差が 30 mmHg 以上 ・スクリーニング時の安静時、バルサルバまたは運動負荷後の LVOT 圧較差が 50 mmHg 以上 	<p>ACCF/AHA ガイドライン (2011 年) の診断基準に基づく、侵襲的 SRT 治療に関する以下の基準を満たす閉塞性肥大型心筋症患者</p> <ul style="list-style-type: none"> ・臨床基準・最適な薬物療法を受けたにもかかわらず、重度の呼吸困難もしくは胸痛が認められる (通常 NYHA 心機能分類Ⅲ度またはⅣ度)、または労作性失神もしくは失神寸前の状態が認められる ・血行動態基準: 安静時、バルサルバまたは運動負荷後の LVOT 圧較差が 50 mmHg 以上である ・解剖学的基準: 治療担当医師が、SRT を安全かつ効果的に実施するのに十分であると判断した標的隔壁中隔厚がある LVEF が 60% 以上
用量調節	2.5 mg より投与開始し、2~6 週間の間隔で実施した心エコー検査の結果 (バルサルバ LVOT 圧較差、LVEF) に基づき、用量調節した。	5 mg より投与開始し、2~6 週間の間隔で実施した心エコー検査の結果 (バルサルバ LVOT 圧較差、LVEF) および血漿中薬物トラフ濃度に基づく基準に従い、用量調節した。	5 mg より投与開始し、4 週または 12 週間隔で実施した心エコー検査の結果 (バルサルバ LVOT 圧較差、LVEF) に基づき、用量調節した。
おもな結果・主要評価項目	<p>ベースラインから 30 週後における運動負荷後 LVOT 圧較差の変化量</p> <p>運動負荷後 LVOT 圧較差変化量 (95% CI) -60.7 mmHg (-71.5, -49.9 mmHg)</p> <p>(ベースライン: 85.1 mmHg, 30 週後: 28.4 mmHg)</p>	<p>ベースラインから 30 週後における臨床的奏効 (「pVO₂ の 1.5 mL/kg/min 以上の増加、かつ NYHA 心機能分類の I 度以上の改善」または「pVO₂ の 3.0 mL/kg/min 以上の増加、かつ NYHA 心機能分類の悪化なし」のいずれかを満たす) 割合</p> <p>臨床的奏効を達成した割合</p> <ul style="list-style-type: none"> ・マバカムテン群: 45/123 例 (36.6%) ・ブラセボ群: 22/128 例 (17.2%) <p>(差: 19.4%, $p=0.0005$)</p>	<p>16 週までまたは 16 週時で SRT を行うことを決定、または 16 週時に SRT の基準に適合</p> <p>達成割合</p> <ul style="list-style-type: none"> ・マバカムテン群 10/56 例 (17.9%) ・ブラセボ群 43/56 例 (76.8%) <p>(差: 58.9%, $p<0.001$)</p> <p>SRT を行うことを決定 (試験薬投与中止)</p> <ul style="list-style-type: none"> ・マバカムテン群: 2/56 例 (3.6%) ・ブラセボ群: 2/56 例 (3.6%)

表 1 HOCM 患者を対象としたマバカムテンの第Ⅲ相試験一覽 (つづき)

	HORIZON-HCM ⁽⁶²⁾	EXPLORER-HCM ^(58,59)	VALOR-HCM ^(60,61)
おもな結果・ 副次評価項目	以下の項目において改善がみられた。 ベースラインから 30 週後における ・ NYHA 心機能分類の I 度以上の改善 ・ KCCQ-CSS, NT-proBNP, cTnI, cTnT の変化 量	以下の項目において改善がみられた。 ベースラインから 30 週後における ・ NYHA 心機能分類の I 度以上の改善 ・ 運動負荷後 LVOT 圧較差, KCCQ-CSS, HCM5Q-SoB, pVO ₂ の変化量	以下の項目において改善がみられた。 ベースラインから 30 週後における ・ NYHA 心機能分類の I 度以上の改善 ・ 運動負荷後 LVOT 圧較差, KCCQ-CSS, NT-proBNP, cTnI の変化量
おもな結果・ 安全性	有害事象：24 例 有害事象 (心血管関連)：4 例 5 件 重篤な有害事象：3 例 3 件 有害事象による中止：0 例 副作用：1 例 (動悸)	有害事象： ・ マバカムテン群：108 例 ・ プラセボ群：101 例 重篤な有害事象： ・ マバカムテン群：10 例 11 件 ・ プラセボ群：11 例 20 件 重篤な有害事象 (心血管関連)： ・ マバカムテン群：4 例 4 件 ・ プラセボ群：4 例 4 件 有害事象による中止： ・ マバカムテン群：2 例 (心房細動, 失神) ・ プラセボ群：1 例 (突然死)	有害事象： ・ マバカムテン群：41 例 ・ プラセボ群：34 例 重篤な有害事象： ・ マバカムテン群：3 例 4 件 ・ プラセボ群：1 例 1 件 重篤な有害事象 (心血管関連)： ・ マバカムテン群：2 件 ・ プラセボ群：なし 有害事象による中止： ・ 両群ともになし
試験で規定され た投与中絶/中 止基準	<投与中絶基準> LVEF 50%未満： ・ 1 例 (中絶) 投与中絶後に LVEF が 50%以上まで回復した。 血漿中薬剤濃度 1000 ng/mL 以上： ・ 5 例 (中絶) 投与中絶後に減量した用量で再開した。 過度の QTcF 延長： ・ 1 例 (中止) 最小用量の 1 mg で発現したため中止となった。 <投与中止基準> LVEF 30%以下： ・ なし	<投与中絶基準> LVEF 50%未満： ・ マバカムテン群 7 例 ・ プラセボ群 2 例 (いずれも中絶) 投与中絶後に LVEF が 50%以上に回復した。 血漿中薬剤濃度 1000 ng/mL 以上： ・ 両群ともになし 過度の QTcF 延長： ・ マバカムテン群 3 例 ・ プラセボ群 3 例 (いずれも中絶) 投与中止後治療を再開し試験を完了した	<投与中絶基準> LVEF 50%未満： ・ マバカムテン群 2 例 (中絶) 投与中絶後に LVEF が 50%以上に回復した。 <投与中止基準> LVEF 30%以下： ・ 両群ともになし

cTnI：心筋型トロポニン I, cTnT：心筋型トロポニン T, KCCQ (-CSS)：カンザスシナイ心筋症質問票 (臨床サマリースコア), LVEF：左室駆出率, LVOT：左室流出路, NT-proBNP 検査：慢性心不全リスク検査, NYHA：New York Heart Association functional classification, HOCM：閉塞性肥大型心筋症, pVO₂：混合静脈血酸素分圧, QTcF：補正 QT 時間, SRT：中隔縮小治療

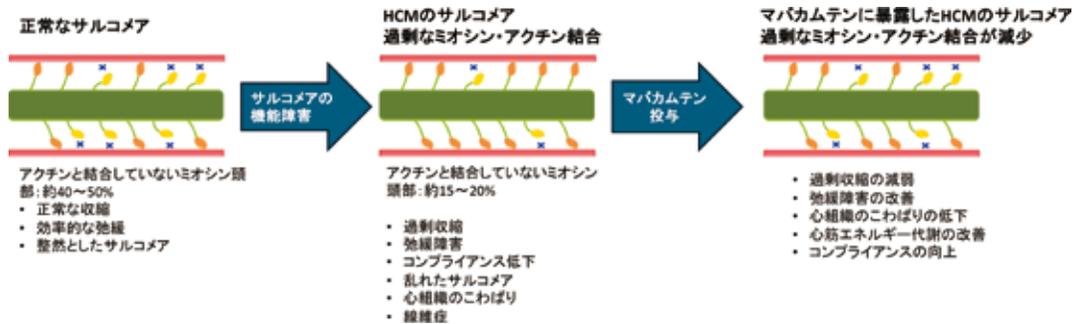


図4 HCM およびマバカムテン投与時のサルコメアの挙動

て心筋ミオシン阻害薬が追加されており、HOCM 患者に対するβ遮断薬またはカルシウム拮抗薬への追加療法として^{74,75)}、または他の薬物療法に不耐性の患者に対する単剤療法として⁷⁴⁾、心筋ミオシン阻害薬が推奨されている。

VI 今後の展望

マバカムテンは既存の治療薬と異なり、HCM の発症機序に直接的かつ選択的に作用して運動耐容能、心臓構造も改善する(図4)^{67,69~73)}。長期試験および実臨床下での中長期的なマバカムテン投与による効果の持続性と安全性も引き続き検証されている。また、マバカムテンには、長期的な有効性から予後の改善や心房細動の抑制効果などが期待されるが、これらを裏付ける直接的なデータは現時点では不十分であり、今後のさらなる検証がまたれる。

マバカムテンは肝代謝であり約74%がCYP2C19に、約18%がCYP3A4によって代謝されるが、日本人では15%の割合でCYP2C19 poor metabolizerが存在するとの報告がある⁷⁶⁾。そのため、CYP2C19、CYP3A4それぞれに対する阻害剤、誘導剤を併用する場合は、電子化された添付文書(電子添文)に従い適切にマバカムテンの用量調整を行う必要がある⁵⁴⁾。また、日本循環器学会より「マバカムテンの適正使用に関するステートメント 第1版(2025年)」が発出されている⁷⁷⁾。

マバカムテンは現在HOCMへの適応のみが承認されているが、症候性HNCMを対象とし

た検討も行われている。症候性HNCMを対象とした第Ⅱ相試験(MAVERICK-HCM試験)⁴⁰⁾は終了し、第Ⅲ相試験(ODYSSEY-HCM試験)⁷⁸⁾を実施中であるが、主要評価項目は達成されなかったことが公表されている。今後、ODYSSEY-HCM試験結果の詳細が発表される予定である。また、現在は臨床試験からのエビデンスを中心に議論が進められているが、今後は実臨床下でのデータの蓄積を行い、実臨床データに基づいた議論が必要と考えられる。

【利益相反】 塚本は開示すべき利益相反がない。山本、鳥越はブリストル・マイヤーズ スクイブ株式会社の社員である。

【謝辞】 本稿の作成にあたっては、著者の指示に基づいて、ブリストル・マイヤーズ スクイブ株式会社の首藤道子、Springer Health+の小山こころ(PhD, CMPP)、疋田紫が、writing supportを行った。これに関わる資金はブリストル・マイヤーズ スクイブ株式会社が提供した。

文 献

- 1) Elliott PM, Anastasakis A, Borger MA, Borggreffe M, Cecchi F, Charron P, et al. 2014 ESC Guidelines on diagnosis and management of hypertrophic cardiomyopathy: the Task Force for the Diagnosis and Management of Hypertrophic Cardiomyopathy of the European Society of Cardiology (ESC). Eur Heart J 2014;35:2733-79.
- 2) Ommen SR, Mital S, Burke MA, Day SM, Deswal A, Elliott P, et al. 2020 AHA/ACC Guideline for the Diagnosis and Treatment of Patients With Hypertrophic Cardiomyopathy: a Report of the American College of Cardiology/American Heart Association

- Joint Committee on Clinical Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol* 2020;76:e159–e240.
- 3) de la Morena Valenzuela G, Florenciano Sanchez R, Garcia Almagro FJ, Gonzalez Caballero E, Pascual Figal D, Soria Arcos F, et al. Functional assessment of patients with hypertrophic cardiomyopathy by maximal oxygen consumption (Article in Spanish). *Rev Esp Cardiol* 2003;56:865–72.
 - 4) Masri A, Pierson LM, Smedira NG, Agarwal S, Lytle BW, Naji P, et al. Predictors of long-term outcomes in patients with hypertrophic cardiomyopathy undergoing cardiopulmonary stress testing and echocardiography. *Am Heart J* 2015;169:684–92 e681.
 - 5) 筒井裕, 北岡裕. 心筋症診療ガイドライン (2018年改訂版). 循環器病ガイドラインシリーズ. 2019.
 - 6) Maron MS, Olivotto I, Zenovich AG, Link MS, Pandian NG, Kuvin JT, et al. Hypertrophic cardiomyopathy is predominantly a disease of left ventricular outflow tract obstruction. *Circulation* 2006;114:2232–9.
 - 7) Nagueh SF, Bierig SM, Budoff MJ, Desai M, Dilsizian V, Eidem B, et al. American Society of Echocardiography clinical recommendations for multimodality cardiovascular imaging of patients with hypertrophic cardiomyopathy: endorsed by the American Society of Nuclear Cardiology, Society for Cardiovascular Magnetic Resonance, and Society of Cardiovascular Computed Tomography. *J Am Soc Echocardiogr* 2011;24:473–98.
 - 8) Rangaraju A, Calambur N, Nallari P. Epidemiological and clinical analyses of hypertrophic cardiomyopathy. *Journal of Medical and Scientific Research* 2015;3:9–16.
 - 9) Palandri C, Santini L, Argiro A, Margara F, Doste R, Bueno-Orovio A, et al. Pharmacological management of hypertrophic cardiomyopathy: from bench to bedside. *Drugs* 2022;82:889–912.
 - 10) 加藤貴雄. 日本循環器学会/日本心不全学会編. 2025年改訂版心不全診療ガイドライン. 2025.
 - 11) Maron BJ, Ommen SR, Semsarian C, Spirito P, Olivotto I, Maron MS. Hypertrophic cardiomyopathy: present and future, with translation into contemporary cardiovascular medicine. *J Am Coll Cardiol* 2014;64:83–99.
 - 12) Hada Y, Sakamoto T, Amano K, Yamaguchi T, Takenaka K, Takahashi H, et al. Prevalence of hypertrophic cardiomyopathy in a population of adult Japanese workers as detected by echocardiographic screening. *Am J Cardiol* 1987;59:183–4.
 - 13) Terasaka N, Spanopoulos D, Miyagoshi H, Kubo T, Kitaoka H. Estimating the prevalence, clinical characteristics, and treatment patterns of hypertrophic cardiomyopathy in Japan: a nationwide medical claims database study. *J Cardiol* 2023;81:316–22.
 - 14) Ikeda Y, Yamamoto T, Torigoe M, Casaes Teixeira B, Laurent T. Prevalence, patient characteristics, and treatment of patients with hypertrophic cardiomyopathy: a Nationwide Payer Database Study. *Cardiol Ther* 2025;14:71–86.
 - 15) Enzan N, Matsushima S, Ide T, Kaku H, Tohyama T, Funakoshi K, et al. Clinical characteristics and contemporary management of patients with cardiomyopathies in Japan- Report from a National Registry of Clinical Personal Records. *Circ Rep* 2021;3:142–52.
 - 16) Minami Y, Haruki S, Kanbayashi K, Maeda R, Itani R, Hagiwara N. B-type natriuretic peptide and risk of sudden death in patients with hypertrophic cardiomyopathy. *Heart Rhythm* 2018;15:1484–90.
 - 17) Miyamoto Y, Kubo T, Ochi Y, Baba Y, Hirota T, Yamasaki N, et al. Clinical features of heart failure in patients with hypertrophic cardiomyopathy in a regional Japanese cohort- Results from the Kochi RYOMA Study. *Circ J* 2022;86:1934–40.
 - 18) Kitaoka H, Kubo T, Okawa M, Takenaka N, Sakamoto C, Baba Y, et al. Tissue doppler imaging and plasma BNP levels to assess the prognosis in patients with hypertrophic cardiomyopathy. *J Am Soc Echocardiogr* 2011;24:1020–5.
 - 19) Kubo T, Baba Y, Ochi Y, Hirota T, Yamasaki N, Kawai K, et al. Clinical significance of new-onset atrial fibrillation in patients with hypertrophic cardiomyopathy. *ESC Heart Fail* 2021;8:5022–30.
 - 20) Minami Y, Haruki S, Yashiro B, Suzuki T, Ashihara K, Hagiwara N. Enlarged left atrium and sudden death risk in hypertrophic cardiomyopathy patients with or without atrial fibrillation. *J Cardiol* 2016;68:478–84.
 - 21) Saito C, Minami Y, Arai K, Haruki S, Shirota S, Higuchi S, et al. Prognostic significance of the mitral L-wave in patients with hypertrophic cardiomyopathy. *Am J Cardiol* 2020;130:130–6.
 - 22) Higuchi S, Minami Y, Shoda M, Shirota S, Saito C, Haruki S, et al. Prognostic implication of first-degree atrioventricular block in patients with hypertrophic cardiomyopathy. *J Am Heart Assoc* 2020;9:e015064.
 - 23) Kubo T, Baba Y, Ochi Y, Takahashi A, Hirota T, Yamasaki N, et al. Sudden cardiac death-relevant events of hypertrophic cardiomyopathy in a regional Japanese cohort- Results from the Kochi RYOMA Study. *Circ Rep* 2020;2:433–9.
 - 24) Haruki S, Minami Y, Hagiwara N. Stroke and

- embolic events in hypertrophic cardiomyopathy: risk Stratification in Patients Without Atrial Fibrillation. *Stroke* 2016;47:936–942.
- 25) Kubo T, Kitaoka H, Yamanaka S, Hirota T, Baba Y, Hayashi K, et al. Significance of high-sensitivity cardiac troponin T in hypertrophic cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol* 2013;62:1252–9.
 - 26) Matsumori A, Furukawa Y, Hasegawa K, Sato Y, Nakagawa H, Morikawa Y, et al. Epidemiologic and clinical characteristics of cardiomyopathies in Japan: results from nationwide surveys. *Circ J* 2002;66:323–36.
 - 27) Tharp C, Mestroni L, Taylor M. Modifications of titin contribute to the progression of cardiomyopathy and represent a therapeutic target for treatment of heart failure. *J Clin Med* 2020;9:2770.
 - 28) Tajsharghi H. Thick and thin filament gene mutations in striated muscle diseases. *Int J Mol Sci* 2008;9:1259–75.
 - 29) Marieb EN. *Human Anatomy and Physiology*. 9th ed: Pearson; 2013.
 - 30) Trivedi DV, Adhikari AS, Sarkar SS, Ruppel KM, Spudich JA. Hypertrophic cardiomyopathy and the myosin mesa: viewing an old disease in a new light. *Biophys Rev* 2018;10:27–48.
 - 31) 塚本蔵. 直接的サルコメア制御剤による心筋症治療の展望. *循環器医* 2019;28:50–6.
 - 32) Tsukamoto O. Direct sarcomere modulators are promising new treatments for cardiomyopathies. *Int J Mol Sci* 2019;21:226.
 - 33) Wong YW, Haqqani H, Molenaar P. Roles of beta-adrenoceptor subtypes and therapeutics in human cardiovascular disease: heart failure, tachyarrhythmias and other cardiovascular disorders. *Handb Exp Pharmacol* 2024;285:247–95.
 - 34) Nag S, Trivedi DV. To lie or not to lie: Super-relaxing with myosins. *Elife* 2021;10:e63703.
 - 35) McNamara JW, Li A, Dos Remedios CG, Cooke R. The role of super-relaxed myosin in skeletal and cardiac muscle. *Biophys Rev* 2015;7:5–14.
 - 36) Anderson RL, Trivedi DV, Sarkar SS, Henze M, Ma W, Gong H et al. Deciphering the super relaxed state of human beta-cardiac myosin and the mode of action of mavacamten from myosin molecules to muscle fibers. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2018;115:E8143–52.
 - 37) Jani VP, Song T, Gao C, Gong H, Sadayappan S, Kass DA, et al. The structural OFF and ON states of myosin can be decoupled from the biochemical super- and disordered-relaxed states. *PNAS Nexus* 2024;3:39.
 - 38) Toepfer CN, Wakimoto H, Garfinkel AC, McDonough B, Liao D, Jiang J, et al. Hypertrophic cardiomyopathy mutations in MYBPC3 dysregulate myosin. *Sci Transl Med* 2019;11:eaat1199.
 - 39) Alamo L, Ware JS, Pinto A, Gillilan RE, Seidman JG, Seidman CE, et al. Effects of myosin variants on interacting-heads motif explain distinct hypertrophic and dilated cardiomyopathy phenotypes. *Elife* 2017; 6.
 - 40) Ho CY, Mealiffe ME, Bach RG, Bhattacharya M, Choudhury L, Edelberg JM, et al. Evaluation of mavacamten in symptomatic patients with nonobstructive hypertrophic cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol* 2020;75:2649–60.
 - 41) Nag S, Trivedi DV, Sarkar SS, Adhikari AS, Sunitha MS, Sutton S, et al. The myosin mesa and the basis of hypercontractility caused by hypertrophic cardiomyopathy mutations. *Nat Struct Mol Biol* 2017;24:525–33.
 - 42) Sequeira V, Bertero E, Maack C. Energetic drain driving hypertrophic cardiomyopathy. *FEBS Lett* 2019;593:1616–26.
 - 43) Spudich JA. Three perspectives on the molecular basis of hypercontractility caused by hypertrophic cardiomyopathy mutations. *Pflugers Arch* 2019;471:701–17.
 - 44) Marian AJ. Hypertrophic cardiomyopathy: from genetics to treatment. *Eur J Clin Invest* 2010;40:360–9.
 - 45) Schmid M, Toepfer CN. Cardiac myosin super relaxation (SRX): a perspective on fundamental biology, human disease and therapeutics. *Biol Open* 2021;10:bio057646.
 - 46) Dybro AM, Rasmussen TB, Nielsen RR, Andersen MJ, Jensen MK, Poulsen SH. Randomized trial of metoprolol in patients with obstructive hypertrophic cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol* 2021;78:2505–17.
 - 47) Li Y, Liu J, Cao Y, Han X, Shao G, Zhou X, et al. Predictive values of multiple non-invasive markers for myocardial fibrosis in hypertrophic cardiomyopathy patients with preserved ejection fraction. *Sci Rep* 2021;11:4297.
 - 48) Hamada M, Shigematsu Y, Ikeda S, Ohshima K, Ogimoto A. Impact of cibenzoline treatment on left ventricular remodelling and prognosis in hypertrophic obstructive cardiomyopathy. *ESC Heart Fail* 2021;8:4832–42.
 - 49) Hamada M, Shigematsu Y, Inaba S, Aono J, Ikeda S, Watanabe K, et al. Antiarrhythmic drug cibenzoline attenuates left ventricular pressure gradient and

- improves transmitral Doppler flow pattern in patients with hypertrophic obstructive cardiomyopathy caused by midventricular obstruction. *Circ J* 2005;69:940-5.
- 50) Toshima H, Koga Y, Nagata H, Toyomasu K, Itaya K, Matoba T. Comparable effects of oral diltiazem and verapamil in the treatment of hypertrophic cardiomyopathy. Double-blind crossover study. *Jpn Heart J* 1986;27:701-15.
 - 51) Losse B, Kuhn H, Loogen F, Schulte HD. Exercise performance in hypertrophic cardiomyopathies. *Eur Heart J* 1983;4 Suppl F:197-208.
 - 52) Sorajja P, Allison T, Hayes C, Nishimura RA, Lam CS, Ommen SR. Prognostic utility of metabolic exercise testing in minimally symptomatic patients with obstructive hypertrophic cardiomyopathy. *Am J Cardiol* 2012;109:1494-8.
 - 53) Magri D, Limongelli G, Re F, Agostoni P, Zachara E, Correale M, et al. Cardiopulmonary exercise test and sudden cardiac death risk in hypertrophic cardiomyopathy. *Heart* 2016;102:602-9.
 - 54) ブリストル・マイヤーズスクイブ株式会社. カムザイオス®カプセル添付文書第1版. 2025.
 - 55) Green EM, Wakimoto H, Anderson RL, Evanchik MJ, Gorham JM, Harrison BC, et al. A small-molecule inhibitor of sarcomere contractility suppresses hypertrophic cardiomyopathy in mice. *Science* 2016;351:617-21.
 - 56) Kawas RF, Anderson RL, Ingle SRB, Song Y, Sran AS, Rodriguez HM. A small-molecule modulator of cardiac myosin acts on multiple stages of the myosin chemomechanical cycle. *J Biol Chem* 2017;292:16571-7.
 - 57) Auguin D, Robert-Paganin J, Rety S, Kikuti C, David A, Theumer G, et al. Omecamtiv mecarbil and Mavacamten target the same myosin pocket despite opposite effects in heart contraction. *Nat Commun* 2024;15:4885.
 - 58) Olivotto I, Oreziak A, Barriaes-Villa R, Abraham TP, Masri A, Garcia-Pavia P, et al. Mavacamten for treatment of symptomatic obstructive hypertrophic cardiomyopathy (EXPLORER-HCM): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet* 2020;396:759-69.
 - 59) Ho CY, Olivotto I, Jacoby D, Lester SJ, Roe M, Wang A, et al. Study design and rationale of EXPLORER-HCM: evaluation of mavacamten in adults with symptomatic obstructive hypertrophic cardiomyopathy. *Circ Heart Fail* 2020;13:e006853.
 - 60) Desai MY, Wolski K, Owens A, Naidu SS, Geske JB, Smedira NG, et al. Study design and rationale of VALOR-HCM: evaluation of mavacamten in adults with symptomatic obstructive hypertrophic cardiomyopathy who are eligible for septal reduction therapy. *Am Heart J* 2021;239:80-9.
 - 61) Desai MY, Owens A, Geske JB, Wolski K, Naidu SS, Smedira NG, et al. Myosin inhibition in patients with obstructive hypertrophic cardiomyopathy referred for septal reduction therapy. *J Am Coll Cardiol* 2022;80:95-108.
 - 62) Kitaoka H, Ieda M, Ebato M, Kozuma K, Takayama M, Tanno K, et al. Phase 3 open-label study evaluating the efficacy and safety of mavacamten in Japanese adults with obstructive hypertrophic cardiomyopathy—The HORIZON-HCM Study. *Circ J* 2024;89:130-8.
 - 63) Tian Z, Li L, Li X, Wang J, Zhang Q, Li Z, et al. Effect of mavacamten on Chinese patients with symptomatic obstructive hypertrophic cardiomyopathy: the EXPLORER-CN Randomized Clinical Trial. *JAMA Cardiol* 2023;8:957-65.
 - 64) Hegde SM, Lester SJ, Solomon SD, Michels M, Elliott PM, Nagueh SF, et al. Effect of mavacamten on echocardiographic features in symptomatic patients with obstructive hypertrophic cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol* 2021;78:2518-32.
 - 65) Saberi S, Cardim N, Yamani M, Schulz-Menger J, Li W, Florea V, et al. Mavacamten favorably impacts cardiac structure in obstructive hypertrophic cardiomyopathy: EXPLORER-HCM Cardiac Magnetic Resonance Substudy Analysis. *Circulation* 2021;143:606-8.
 - 66) Desai MY, Owens A, Wolski K, Geske JB, Saberi S, Wang A, et al. Mavacamten in patients with hypertrophic cardiomyopathy referred for septal reduction: Week 56 results from the VALOR-HCM Randomized Clinical Trial. *JAMA Cardiol* 2023;8:968-77.
 - 67) Rader F, Oreziak A, Choudhury L, Saberi S, Fermin D, Wheeler MT, et al. Mavacamten treatment for symptomatic obstructive hypertrophic cardiomyopathy: interim results from the MAVA-LTE Study, EXPLORER-LTE Cohort. *JACC Heart Fail* 2024;12:164-77.
 - 68) Desai MY, Wolski K, Owens A, Geske JB, Saberi S, Wang A, et al. Mavacamten in patients with hypertrophic cardiomyopathy referred for septal reduction: week 128 results from VALOR-HCM. *Circulation* 2025;151:1378-90.
 - 69) Ramonfaur D, Gasperetti A, Blake VE, Rivers B, Kassamali AA, Kasper EK, et al. Eighteen-month real-world experience using mavacamten for treat-

- ment of obstructive hypertrophic cardiomyopathy in a racially diverse population. *J Am Heart Assoc* 2024;13:e034069.
- 70) Desai MY, Hajj-Ali A, Rutkowski K, Ospina S, Gaballa A, Emery M, et al. Real-world experience with mavacamten in obstructive hypertrophic cardiomyopathy: observations from a tertiary care center. *Prog Cardiovasc Dis* 2024;86:62-8.
- 71) Kim DS, Chu EL, Keamy-Minor EE, Paranjpe ID, Tang WL, O'Sullivan JW, et al. One-year real-world experience with mavacamten and its physiologic effects on obstructive hypertrophic cardiomyopathy. *Front Cardiovasc Med* 2024;11:1429230.
- 72) Reza N, Marzolf A, Hornsby N, Vann L, de Feria A, AT O. Real world experience of the use of mavacamten in patients with symptomatic obstructive hypertrophic cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol* 2023;81 (8, Supplement):322.
- 73) Chandrasekhar S, Cornelio C, Miranda A, Wu R. "Real-world" use of mavacamten use for obstructive hypertrophic cardiomyopathy in an academic center. *J Am Coll Cardiol* 2024;83 (13, Supplement):680.
- 74) Arbelo E, Protonotarios A, Gimeno JR, Arbustini E, Barriales-Villa R, Basso C, et al. 2023 ESC Guidelines for the management of cardiomyopathies. *Eur Heart J* 2023;44:3503-626.
- 75) Ommen SR, Ho CY, Asif IM, Balaji S, Burke MA, Day SM, et al. 2024 AHA/ACC/AMSSM/HRS/PACES/SCMR Guideline for the Management of Hypertrophic Cardiomyopathy: a report of the American Heart Association/American College of Cardiology Joint Committee on Clinical Practice Guidelines. *Circulation*. 2024;149:e1239-311.
- 76) Dorji PW, Tshering G, Na-Bangchang K. CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 and CYP3A5 polymorphisms in south-east and east Asian populations: a systematic review. *J Clin Pharm Ther* 2019;44:508-24.
- 77) 日本循環器学会. マバカムテンの適正使用に関するステートメント第1版 2025. https://www.j-circ.or.jp/cms/wp-content/uploads/2025/04/statement_on_proper_use_of_mavacamten.pdf. (2025年5月16日閲覧)
- 78) Desai MY, Nissen SE, Abraham T, Olivotto I, Garcia-Pavia P, Lopes RD, et al. Mavacamten in symptomatic nonobstructive hypertrophic cardiomyopathy: design, rationale, and baseline characteristics of ODYSSEY-HCM. *JACC Heart Fail* 2025;13: 358-70.

Mechanism of Action, Efficacy and Safety of Mavacamten, a Cardiac Myosin Inhibitor, in Hypertrophic Cardiomyopathy

Osamu Tsukamoto¹⁾, Tsunehisa Yamamoto²⁾ and Makio Torigoe²⁾

¹⁾Department of Biochemistry, Hyogo Medical University

²⁾Bristol-Meyers Squibb.

Hypertrophic cardiomyopathy (HCM) is a sarcomere dysfunction caused by excessive actin-myosin binding in the cardiac muscle, which leads to serious complications. The standard therapeutic agents for obstructive HCM include β -blockers, calcium channel blockers, and sodium channel blockers, while mavacamten has also been developed, which has a different mechanism of action and exerts direct effects on sarcomere hypercontraction, the etiology of HCM. This review outlines the pathology of HCM, focusing on the mechanism of myocardial contraction, and also covers the mechanism of action of mavacamten and its clinical study results.

<2025年5月28日 受稿>