



11960 Southwest 144th Street  
Miami, Florida 33186  
305-253-1916 ▼ Toll-Free: 888-253-5099  
www.noven.com

## PRESS RELEASE

### **NOVEN ANNOUNCES POSITIVE PHASE 3 DATA RESULTS FOR INVESTIGATIONAL LOW-DOSE NONHORMONAL THERAPY FOR THE TREATMENT OF VASOMOTOR SYMPTOMS ASSOCIATED WITH MENOPAUSE**

*Data from 12- and 24-Week Pivotal Studies Selected to Be Presented at The North American Menopause Society Annual Meeting*

**October 3, 2012/Miami, FL, New York, NY, and Orlando, FL:** Noven Pharmaceuticals, Inc., a wholly-owned subsidiary of Hisamitsu Pharmaceutical Co., Inc., today announced positive results from two multicenter, double-blind, randomized, placebo-controlled Phase 3 clinical studies evaluating low-dose mesylate salt of paroxetine (LDMP; 7.5 mg/day) for the treatment of moderate to severe vasomotor symptoms (VMS) associated with menopause. Menopausal VMS, which comprise hot flashes and night sweats, affect up to 80 percent of women experiencing menopause, and many women report them as the most bothersome symptoms related to the condition. The co-primary endpoints of the studies evaluated weekly reductions in the frequency and severity of VMS associated with menopause in patients taking LDMP versus placebo at Week 4 and Week 12. The 24-week study achieved statistical significance in all co-primary endpoints. The 12-week study also achieved statistical significance for all co-primary endpoints, except for severity of VMS symptoms at Week 12.

“If a patient is unable or unwilling to take hormone therapy, which is currently the only FDA-approved treatment option for menopausal hot flashes and night sweats, these symptoms often go untreated,” said James A. Simon, MD, CCD, NCMP, FACOG, clinical professor of obstetrics and gynecology at the George Washington University School of Medicine, Washington, D.C. and study investigator. “The approval of a nonhormonal therapy would be an important milestone to expand available options for women seeking treatment for VMS associated with menopause.”

Phase 3 data from 12-week and 24-week studies are being presented at the 23<sup>rd</sup> Annual Meeting of The North American Menopause Society on October 4 and 5, respectively. The 24-week study was one of four abstracts selected for oral presentation at the meeting’s Top Scoring Scientific Abstract Session.

“Women often report hot flashes as the most common symptom associated with menopause, yet, there has been a decline in the use of hormone therapy among women seeking treatment for menopausal VMS,” said Andrew M. Kaunitz, MD, professor and associate chair, department of obstetrics and gynecology, University of Florida College of Medicine, Jacksonville and study investigator. “LDMP was specifically developed for the treatment of menopausal VMS. It appears to be effective and well tolerated, and, if approved by the FDA, it could be the first nonhormonal option available for women.”

In August 2012, Noven Pharmaceuticals, Inc., submitted a New Drug Application to the Food and Drug Administration (FDA) for LDMP for the treatment of moderate to severe VMS associated with menopause.

**Safety and Efficacy of Low-dose Mesylate Salt of Paroxetine for the Treatment of Vasomotor Symptoms Associated with Menopause: A 24-Week, Randomized, Placebo-controlled Phase 3 Study: (Oral Presentation at the 23<sup>rd</sup> Annual Meeting of The North American Menopause Society – 11:30-11:45 a.m. ET – October 5, 2012 – Top Scoring Abstracts Session)**

This 24-week, multicenter, double-blind, randomized, placebo-controlled study of LDMP evaluated weekly reductions in the frequency and severity of moderate to severe VMS in 568 women age 40 and older with an average of more than 7 to 8 moderate to severe hot flashes daily or 50-60 moderate to severe hot flashes per week for at least 30 days prior to the study.

Women who met eligibility criteria were randomized to receive either 7.5 mg of LDMP or placebo once daily at bedtime for 24 weeks. Participants recorded the number and severity of hot flashes in electronic daily diaries. Co-primary endpoints were mean weekly changes in the frequency of moderate to severe VMS from baseline to Weeks 4 and 12 and mean weekly changes in severity of moderate to severe VMS from baseline to Weeks 4 and 12. A responder analysis was conducted to evaluate persistence of treatment benefit at Week 24, where a responder was defined as a subject with greater than or equal to a 50 percent reduction in VMS frequency from baseline to Week 24.

Results showed, at Week 4, that women taking LDMP had a mean weekly reduction from baseline of 28.9 fewer hot flashes, compared to a mean weekly reduction from baseline of 19.0 fewer hot flashes for placebo-treated patients ( $p < 0.0001$ ). At Week 12, results showed that women taking LDMP had a mean weekly reduction from baseline of 37.2 fewer hot flashes, compared to a mean weekly reduction from baseline of 27.6 fewer hot flashes for placebo-treated patients ( $p = 0.0001$ ).

Results also showed that mean weekly reductions in VMS severity were also significantly greater for LDMP than for placebo at Week 4 ( $-0.089$  and  $-0.056$ , respectively;  $p = 0.0452$ ) and at Week 12 ( $-0.123$  and  $-0.067$ , respectively;  $p = 0.0114$ ).

In addition, significantly more women treated with LDMP than placebo were responders at Week 24 (47.5 percent compared to 36.3 percent, respectively;  $p = 0.0066$ ), demonstrating persistence of treatment benefit.

Hot flash composite scores were also used to evaluate hot flash severity of moderate and severe menopausal VMS. Mean weekly reductions in VMS hot flash composite scores (moderate and severe) from baseline were significantly greater for LDMP than placebo at Week 4 ( $-76.08$  and  $-49.50$  respectively;  $p < 0.0001$ ) and at Week 12 ( $-97.73$  and  $-70.20$  respectively;  $p = 0.0001$ ).

The most commonly reported adverse events in the LDMP treatment group were nausea and bronchitis.

**Safety and Efficacy of Low-dose Mesylate Salt of Paroxetine for the Treatment of Vasomotor Symptoms Associated with Menopause: A 12-Week, Randomized, Placebo-controlled Phase 3 Study (Poster Presentation at the 23<sup>rd</sup> Annual Meeting of The North American Menopause Society – 6-7 p.m. ET – October 4, 2012)**

This 12-week, multicenter, double-blind, randomized, placebo-controlled study of LDMP evaluated weekly reductions in the frequency and severity of moderate to severe VMS in 606 women age 40 and older with an average of more than 7 to 8 moderate to severe hot flashes daily or 50-60 moderate to severe hot flashes per week for at least 30 days prior to the study.

Women who met eligibility criteria were randomized to receive either 7.5 mg of LDMP or placebo once daily at bedtime for 12 weeks. Participants recorded the number and severity of hot flashes in electronic daily diaries. Co-primary endpoints were mean weekly changes in the frequency of moderate to severe VMS from baseline to Weeks 4 and 12 and mean weekly changes in severity of moderate to severe VMS from baseline to Weeks 4 and 12.

Results showed, at Week 4, that women taking LDMP had a mean weekly reduction from baseline of 33.0 fewer hot flashes, compared to a mean weekly reduction from baseline of 23.5 fewer hot flashes for placebo-treated patients ( $p < 0.0001$ ). At Week 12, results showed that women taking LDMP had a mean weekly reduction from baseline of 43.5 fewer hot flashes, compared to a mean weekly reduction from baseline of 37.3 fewer hot flashes for placebo-treated patients ( $p = 0.0090$ ).

Results also showed that mean weekly reductions in VMS severity from baseline were significantly greater for LDMP than placebo at Week 4 ( $-0.09$  and  $-0.05$ , respectively;  $p = 0.0048$ ) but not at Week 12 ( $-0.10$  and  $-0.09$ , respectively;  $p = 0.2893$ ).

Hot flash composite scores were also used to evaluate hot flash severity of moderate and severe menopausal VMS. Mean weekly reductions in VMS hot flash composite scores (moderate and severe) from baseline were significantly greater for LDMP than placebo at Week 4 ( $-85.51$  and  $-60.83$  respectively;  $p < 0.0001$ ) and at Week 12 ( $-111.9$  and  $-96.85$  respectively;  $p = 0.0063$ ).

The most frequently reported adverse events in the LDMP group were dizziness and fatigue.

### **About Menopause**

Menopause is a natural part of every woman's life and is better understood and more openly discussed than it was years ago. The average age of a woman entering menopause is 51 years old. Menopause is typically confirmed when a woman has missed her menstrual periods for 12 consecutive months. During perimenopause, the transition period before a woman reaches menopause, estrogen levels gradually decline and periods may become irregular. The severity of symptoms associated with going through menopause varies from woman to woman. Symptoms associated with menopause include hot flashes, night sweats and vaginal dryness and atrophy, with hot flashes being the most common symptoms. Because the journey is unique for each woman, it is important for women going through menopause to have a thorough discussion about the transition with their doctors and determine if treatment is appropriate.

### **About LDMP**

LDMP, formerly referred to as *Mesafem*, is an oral low-dose nonhormonal therapy (7.5 mg once daily taken at bedtime) specifically developed by Noven for the treatment of moderate to severe VMS associated with menopause. More information about clinical trials involving LDMP can be found at [www.clinicaltrials.gov](http://www.clinicaltrials.gov). If approved by the FDA, LDMP may be a potential nonhormonal therapy option for women seeking treatment for VMS associated with menopause. Hormone replacement therapy is currently the only FDA-approved treatment for VMS. If patients are not appropriate for or not interested in initiating or continuing hormone therapy, these symptoms often go untreated.

### **About Noven**

Noven Pharmaceuticals, Inc. is a specialty pharmaceutical company engaged in the research, development, manufacturing, marketing and sale of prescription pharmaceutical products. Noven is committed to developing and offering products and technologies that meaningfully benefit patients, its customers and its industry partners. Noven is a stand-alone operating subsidiary of Japan-based Hisamitsu Pharmaceutical Co., Inc., and serves as Hisamitsu's U.S. growth platform in prescription pharmaceuticals. For more information about Noven, visit [www.noven.com](http://www.noven.com). For information about Hisamitsu, visit [www.hisamitsu.co.jp/english](http://www.hisamitsu.co.jp/english).

### **Contacts**

Joseph C. Jones  
Vice President – Corporate Affairs  
Noven Pharmaceuticals, Inc.  
305-253-1916

Samantha Schwarz  
Executive Director  
GolinHarris  
312-729-4370

## 【参考資料】

この資料は、Noven Pharmaceuticals, Inc. (以下、Noven 社) が 2012 年 10 月 3 日 (米国東部時間) に発表したプレスリリースを日本語に翻訳したもので、内容および解釈については英語が優先されます。

---

### 閉経に伴う血管運動症状の治療法として開発中の低用量非ホルモン療法に関し、第 III 相試験で有望な成績が得られたとノーベン社が発表

12 週間および 24 週間のピボタル試験からデータを抜粋、  
北米閉経学会年会にて発表

**2012 年 10 月 3 日フロリダ州マイアミ、ニューヨーク州ニューヨークおよびフロリダ州オーランド：** 久光製薬株式会社の 100% 子会社であるノーベン・ファーマシューティカルズ社は、本日、閉経に伴う中等度～高度の血管運動症状 (VMS) を治療するための低用量パロキセチンメシル酸塩 (LDMP、7.5 mg/日) を評価する 2 件の多施設共同、二重盲検、無作為化、第 III 相プラセボ対照比較試験で有望な成績が得られたと発表しました。閉経に伴う血管運動症状はのぼせや寝汗を含み、閉経を迎えた女性のうち 80% にのぼる女性がこれを経験し、多くの女性が閉経に伴う症状のなかで最も厄介なものと報告しています。試験では、LDMP を服用した患者とプラセボを服用した患者を対象に、4 週目および 12 週目に閉経に伴う血管運動症状の頻度および重症度の週単位の低下を評価し、これらを共同主要評価項目としました。24 週間試験では、いずれの評価項目でも統計学的な有意差が認められました。12 週間試験でも、12 週目の血管運動症状の重症度を除き、いずれの共同主要評価項目でも統計学的な有意差が認められました。

臨床濃度測定資格保有者、北米閉経学会公認閉経専門医、米国産科婦人科学会会員で、ワシントン D.C. のジョージ・ワシントン大学医学部産科婦人科臨床教授であり、本試験の治験責任医師である James A. Simon 医学博士は、「閉経に伴うのぼせや寝汗に対して FDA が承認した治療法としては、現在のところホルモン療法が唯一の選択肢ですが、患者がそれを受けられない場合や受けたくない場合には、このような症状が未治療のまま放置されることが多いのです」と言っています。さらに、「非ホルモン療法が承認されれば、閉経に伴う血管運動症状の治療を望む女性にとって、利用可能な選択肢が広がることになり、重要なマイルストーンとなります。」と続けています。

12 週間試験と 24 週間試験から得られた第 III 相試験のデータは、それぞれ 10 月 4 日と 5 日に第 23 回北米閉経学会年会で発表されます。24 週間試験は、本大会の「最高得点を獲得した科学論文摘要のセッション」で口演発表が行われる 4 つの摘要のうちの 1 つに選ばれました。

ジャクソンビルのフロリダ大学医学部産科婦人科教授兼副主任で、本試験の治験責任医師である Andrew M. Kaunitz 医学博士は、「閉経に伴い最もよく経験する症状としてのぼせを挙げる女性が多いのですが、閉経に伴う血管運動症状の治療を望む女性の間では、ホルモン療法の利用が減少傾向にあります」と言っています。さらに、「LDMP は閉経に伴う血管運動症状の治

療に特化して開発されました。有効性があり、忍容性に優れていると考えられ、FDA の承認が得られれば、女性にとって利用可能な最初の非ホルモン療法となるでしょう」と続けています。

2012 年 8 月、ノーベン・ファーマシューティカルズ社は、閉経に伴う中等度～高度の血管運動症状の治療薬として、米国食品医薬品局（FDA）に LDMP の新薬承認申請を提出しました。

閉経に伴う血管運動症状を治療するための低用量パロキセチンメシル酸塩の安全性および有効性—24 週間、無作為化、第 III 相プラセボ対照比較試験（第 23 回北米閉経学会年会での口演発表—2012 年 10 月 5 日午前 11 時 30 分～午前 11 時 45 分（東部時間）—「最高得点を獲得した論文摘要のセッション」）

この LDMP の 24 週間多施設共同、二重盲検、無作為化、プラセボ対照比較試験では、試験開始前の 30 日間以上にわたり、中等度～高度ののぼせを 1 日平均 7～8 回超または週平均 50～60 回超経験した 40 歳以上の女性 568 例を対象に、中等度～高度の血管運動症状の頻度および重症度の週単位の低下を評価しました。

適格基準を満たした女性を LDMP 7.5 mg またはプラセボのいずれかを 24 週間にわたり 1 日 1 回就寝時に服用するグループに無作為に割り付けました。参加者には、のぼせの回数および重症度を電子日誌に記録させました。共同主要評価項目は、4 週目および 12 週目における中等度～高度の血管運動症状の頻度の週単位でのベースラインからの平均変化量および 4 週目および 12 週目における中等度～高度の血管運動症状の重症度の週単位でのベースラインからの平均変化量としました。24 週目に血管運動症状の頻度がベースラインから 50%以上低下した被験者を反応者と定義し、24 週目における治療上の利益の持続を評価するために反応者分析を実施しました。

その結果、4 週目に、プラセボを投与された患者の週単位でのベースラインからの平均減少量がのぼせの 19.0 回減少であったのに対して、LDMP を服用した女性の週単位でのベースラインからの平均減少量はのぼせの 28.9 回減少でした ( $p<0.0001$ )。12 週目の成績は、プラセボを投与された患者の週単位でのベースラインからの平均減少量がのぼせの 27.6 回減少であったのに対して、LDMP を服用した女性の週単位でのベースラインからの平均減少量はのぼせの 37.2 回減少でした ( $p=0.0001$ )。

また、血管運動症状の重症度の週単位でのベースラインからの平均減少量（LDMP およびプラセボ）も、4 週目（それぞれ  $-0.089$  および  $-0.056$ 、 $p=0.0452$ ）および 12 週目（それぞれ  $-0.123$  および  $-0.067$ 、 $p=0.0114$ ）において、LDMP の方がプラセボよりも有意でした。

さらに、LDMP の投与を受けた女性の方がプラセボの投与を受けた女性より、24 週目での反応者において有意であり（それぞれ 47.5%対 36.3%、 $p=0.0066$ ）、治療上の利益が持続することが示されました。

のぼせ複合スコアを中等度から高度の閉経に伴う血管運動神経症状ののぼせの重症度を評価するために用いました。血管運動症状ののぼせ複合スコア（中等度および高度）の週単位でのベースラインからの平均減少量（LDMP およびプラセボ）は、4 週目（それぞれ  $-76.08$  および  $-49.50$ 、 $p<0.0001$ ）および 12 週目（それぞれ  $-97.73$  および  $-70.20$ 、 $p=0.0001$ ）において、LDMP の方がプラセボよりも有意でした。

LDMP 群で最もよくみられた有害事象は悪心と気管支炎でした。

閉経に伴う血管運動症状を治療するための低用量パロキセチンメシル酸塩の安全性および有効性—12週間、無作為化、第III相プラセボ対照比較試験（第23回北米閉経学会年会でのポスター発表—2012年10月4日午後6時～7時（東部時間））

このLDMPの12週間多施設共同、二重盲検、無作為化、プラセボ対照比較試験では、試験開始前の30日間以上にわたり、中等度～高度ののぼせを1日平均7～8回超または週平均50～60回超経験した40歳以上の女性606例を対象に、中等度～高度の血管運動症状の頻度および重症度の週単位の低下を評価しました。

適格基準を満たした女性をLDMP 7.5 mg またはプラセボのいずれかを12週間にわたり1日1回就寝時に服用するグループに無作為に割り付けました。参加者には、のぼせの回数および重症度を電子日誌に記録させました。共同主要評価項目は、4週目および12週目における中等度～高度の血管運動症状の頻度の週単位でのベースラインからの平均変化量や、4週目および12週目における中等度～高度の血管運動症状の重症度の週単位でのベースラインからの平均変化量としました。

その結果、4週目に、プラセボを投与された患者の週単位でのベースラインからの平均減少量がのぼせの23.5回減少であったのに対して、LDMPを服用した女性の週単位でのベースラインからの平均減少量はのぼせの33.0回減少でした（ $p<0.0001$ ）。12週目の成績は、プラセボを投与された患者の週単位でのベースラインからの平均減少量がのぼせの37.3回減少であったのに対して、LDMPを服用した女性の週単位でのベースラインからの平均減少量はのぼせの43.5回減少でした（ $p=0.0090$ ）。

また、血管運動症状の重症度の週単位でのベースラインからの平均減少量（LDMPおよびプラセボ）は、4週目（それぞれ $-0.09$  および $-0.05$ 、 $p=0.0048$ ）ではLDMPの方がプラセボよりも有意でしたが、12週目（それぞれ $-0.10$  および $-0.09$ 、 $p=0.2893$ ）ではそのような事実は認められませんでした。

のぼせ複合スコアを中等度から高度の閉経に伴う血管運動神経症状ののぼせの重症度を評価するために用いました。血管運動症状ののぼせ複合スコア（中等度および高度）の週単位でのベースラインからの平均減少量（LDMPおよびプラセボ）は、4週目（それぞれ $-85.51$  および $-60.83$ 、 $p<0.0001$ ）および12週目（それぞれ $-111.9$  および $-96.85$ 、 $p=0.0063$ ）において、LDMPの方がプラセボよりも有意でした。

LDMP群で最も頻度が高かった有害事象は浮動性めまいおよび疲労でした。

## 閉経について

閉経は、いずれの女性にとっても人生の中で自然に起こることであり、一昔前と比べて理解が進み、オープンに議論されるようになってきました。女性が閉経を迎える平均年齢は51歳です。閉経が確認される代表的な事象としては、女性に12ヵ月間連続して月経がみられない場合が挙げられます。女性が閉経を迎える前の移行期間である閉経周辺期には、エストロゲン濃度が徐々に低下し、月経期間が不規則になることがあります。閉経により発現する症状の程度は女性によってまちまちです。閉経に伴う症状としては、のぼせ、寝汗、膣の乾燥および萎縮が挙げられますが、のぼせが最もよくみられる症状です。その道程は女性ひとりひとりで異なるため、閉経経験中の女性はこの移行期について医師と十分に話し合い、治療を受けることが適切かどうかを決定することが重要です。

## LDMP について

LDMP (旧名称 *Mesafem*) は、閉経に伴う中等度～高度の血管運動症状の治療のためにノーベン社が独自に開発した経口低用量非ホルモン療法剤 (7.5 mg を 1 日 1 回就寝時に服用) です。LDMP の臨床試験に関する詳細情報は [clinicaltrials.gov](https://clinicaltrials.gov) をご参照ください。FDA の承認が得られれば、閉経に伴う血管運動症状の治療を望む女性にとって LDMP が非ホルモン療法の選択肢となる可能性があります。血管運動症状に対して FDA が承認した治療法としては、現在のところホルモン補充療法が唯一の治療法です。患者にホルモン療法の開始または継続に対する適格性がない場合や、患者がホルモン療法に関心を持たない場合には、このような症状が未治療のまま放置されることが多々ございます。

## ノーベン社について

ノーベン・ファーマシューティカルズ社は、医療用医薬品の研究、開発、製造、企画、販売に携わる専門製薬会社です。ノーベン社は患者や顧客、事業パートナーにとって重要な利益をもたらす製品および技術を開発、提供するため尽力しています。ノーベン社は日本の久光製薬の独立運営子会社であり、医療用医薬品事業において久光製薬グループが米国で成長する基盤としての役割を担っています。ノーベン社についての詳細情報は [www.noven.com](http://www.noven.com) をご覧ください。久光製薬についての詳細情報は [www.hisamitsu.co.jp/english](http://www.hisamitsu.co.jp/english) をご覧ください。

## お問い合わせ先

Joseph C. Jones  
Vice President – Corporate Affairs  
Noven Pharmaceuticals, Inc.  
電話 : +1-305-253-1916

Samantha Schwarz  
Executive Director  
GolinHarris  
電話 : +1-312-729-4370