

PRESS RELEASE

Noven Receives FDA Approval for Brisdelle™ (Paroxetine) Capsules, the First Nonhormonal Therapy for Vasomotor Symptoms Associated with Menopause

Brisdelle™ is the first and only FDA-approved nonhormonal therapy clinically proven to treat moderate to severe menopausal vasomotor symptoms

Miami, FL and New York, NY, June 28, 2013 - Noven Pharmaceuticals, Inc., today announced that the U.S. Food and Drug Administration (FDA) has approved Brisdelle™ low-dose paroxetine capsules, 7.5 mg/day, for the treatment of moderate to severe vasomotor symptoms (VMS) associated with menopause, commonly referred to as hot flashes and night sweats. Prior to the approval of Brisdelle™, hormone therapy was the only FDA-approved treatment for VMS. Many women are unable or unwilling to take hormone therapy to treat their VMS associated with menopause, often leaving symptoms untreated.

“Noven is proud to have developed Brisdelle™, the first and only FDA-approved nonhormonal option for the treatment of moderate to severe VMS, and to be the first company to offer both nonhormonal and hormonal treatment options for women with VMS,” said Jeffrey F. Eisenberg, Noven’s President and Chief Executive Officer. “We will commercialize Brisdelle™ in the U.S. through our Noven Therapeutics Women’s Health division and we estimate that Brisdelle™ will be available in U.S. pharmacies in November 2013.”

At the unique low dose of 7.5 mg of paroxetine as a mesylate salt, Brisdelle™ was specifically developed for and studied in women who experience hot flashes and night sweats associated with menopause. Brisdelle™ contains a lower dose of paroxetine than is indicated for any other condition.

“The FDA approval of Brisdelle™ addresses the unmet need for a clinically proven nonhormonal treatment option for hot flashes and night sweats,” said David Portman,* M.D., Director of the Columbus Center for Women’s Health Research and Brisdelle™ clinical trial investigator. “As a clinician, the comprehensive prescribing information and proven data for Brisdelle™ enable me to confidently offer women with moderate to severe VMS a nonhormonal option that is safe and effective.”

Brisdelle™ was clinically proven to reduce the frequency and severity of hot flashes and night sweats. Brisdelle™ was studied in one Phase 2 and two Phase 3 randomized, placebo-controlled trials in 1,276 women with VMS associated with menopause. The most common adverse reactions, defined as those experienced by at least 2 percent of patients taking Brisdelle™ compared to placebo were headache (6.3 vs. 4.8 percent), fatigue/malaise/lethargy (4.9 vs. 2.8 percent) and nausea/vomiting (4.3 vs. 2.3 percent). Of these commonly reported adverse reactions, nausea occurred primarily within the first four weeks of treatment and fatigue occurred primarily within the first week of treatment, and decreased in frequency with continued therapy. Brisdelle™ shares paroxetine warnings and precautions.

“The approval of Brisdelle™ is significant because it meaningfully expands the therapeutic options for the 24 million women in the U.S. affected by moderate to severe VMS, two-thirds of whom are not

currently treating these often debilitating symptoms,” said Joel Lippman, M.D., FACOG, Noven’s Executive Vice President – Product Development and Chief Medical Officer. “Noven has long focused on developing and offering therapies to address women’s menopausal health concerns, and we are pleased to address the diverse needs of this population.”

In clinical development, Brisdelle™ was referred to as low-dose mesylate salt of paroxetine (LDMP) and Mesafem.

To learn more about Brisdelle™, to register for updates, and for the full [Prescribing Information](#), including the Medication Guide, visit <http://www.Brisdelle.com> and read the Important Safety Information below.

INDICATION

BRISDELLE™ (Paroxetine) Capsules is a prescription medicine used to reduce moderate to severe hot flashes associated with menopause.

BRISDELLE contains a lower dose of paroxetine, a medicine also used to treat a number of psychiatric disorders. The lower dose of paroxetine in BRISDELLE has not been studied in any psychiatric conditions and BRISDELLE is not approved for any psychiatric uses.

IMPORTANT SAFETY INFORMATION

What is the most important information I should know about BRISDELLE?

Call your healthcare provider right away if you have any of the following symptoms, or go to the nearest emergency room:

Suicidal thoughts or actions:

- **BRISDELLE, and related antidepressant medicines, may increase suicidal thoughts or actions within the first few months of treatment.**
- Depression or other serious mental illnesses are the most important causes of suicidal thoughts or actions.
- Watch for these changes and call your healthcare provider right away if you notice:
 - New or sudden changes in mood, behavior, actions, thoughts, or feelings, especially if severe.
 - Pay particular attention to such changes when BRISDELLE is started.

Keep all follow-up visits with your healthcare provider and call between visits if you are worried about symptoms.

Serotonin Syndrome: Nervousness, hallucinations, coma, or other changes in mental status; coordination problems or small movements of the muscles that you cannot control; racing heartbeat, high or low blood pressure; sweating or fever; nausea, vomiting, or diarrhea; muscle rigidity; dizziness; flushing; tremors; seizures.

Reduced effectiveness of tamoxifen: Tamoxifen (a medicine used to treat breast cancer) may not work as well if it is taken at the same time as BRISDELLE. If you are taking tamoxifen, tell your healthcare provider before starting BRISDELLE.

Abnormal bleeding: BRISDELLE may increase your risk of bleeding or bruising, especially if you take the blood thinner warfarin, or non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs), like ibuprofen, naproxen, or aspirin.

Low salt (sodium) levels in the blood: Elderly people may be at greater risk for this. Symptoms may include: headache; weakness or feeling unsteady; confusion, problems concentrating or thinking or memory problems.

Bone Fractures: Women who take BRISDELLE may have a higher risk of bone fractures.

Manic episodes: Greatly increased energy; severe trouble sleeping; racing thoughts; reckless behavior; unusually grand ideas; excessive happiness or irritability; talking more or faster than usual.

Seizures or convulsions.

Restlessness: Women who take BRISDELLE may feel an inner restlessness, nervousness, or be unable to sit still or stand still especially when they start taking BRISDELLE.

Visual symptoms.

Who should not take BRISDELLE?

Do not take BRISDELLE if you:

- **Take a Monoamine Oxidase Inhibitor (MAOI)**, including the antibiotic linezolid. Unless directed to do so by your physician, do not take an MAOI within 14 days of stopping BRISDELLE and do not start BRISDELLE if you stopped taking an MAOI in the last 14 days. **People who take BRISDELLE close in time to an MAOI may have serious or life-threatening side effects.**
- **Take thioridazine or pimozide.** Do not take thioridazine or pimozide together with BRISDELLE because this can cause serious heart problems or sudden death.
- **Are pregnant.** BRISDELLE is not for pregnant women. Paroxetine can harm your unborn baby.

What should I tell my healthcare provider before starting BRISDELLE?

Before starting BRISDELLE, tell your healthcare provider if you:

- Have liver or kidney problems; bipolar disorder or mania; low sodium levels in your blood; glaucoma (high pressure in the eye); have or had seizures, convulsions, or bleeding problems; have any other medical conditions; **are breastfeeding or plan to breastfeed.**

Tell your healthcare provider about all the medicines that you take, including prescription and non-prescription medicines such as migraine headache medication (triptans), other antidepressants and antipsychotics, vitamins, and herbal supplements.

If you take BRISDELLE, you should not take any other medicines that contain paroxetine.

What should I avoid while taking BRISDELLE?

You should not drive, operate heavy machinery, or do other dangerous activities until you know how BRISDELLE affects you.

What are the most common side effects of BRISDELLE?

The most common possible side effects of BRISDELLE include: headache; tiredness; nausea and vomiting.

Tell your healthcare provider if you have any side effect that bothers you or does not go away. These are not all the possible side effects of BRISDELLE.

Please read the Medication Guide within the full Prescribing Information before taking BRISDELLE. **Call your doctor for medical advice about side effects. You may report side effects to the FDA at 1-800-FDA-1088.**

About Menopause

During perimenopause, the transition period before a woman reaches menopause, estrogen levels gradually decline and periods may become irregular. Natural menopause is typically confirmed when a woman has missed her menstrual periods for 12 consecutive months. The average age of a woman entering natural menopause is 51 years old. Some women may undergo surgical menopause, which can take place at any age. Surgical menopause occurs when both ovaries are surgically removed (called an oophorectomy), often along with the uterus (called a hysterectomy). Because ovaries are the body's main source of estrogen production, a woman enters menopause when they are removed. The severity of symptoms associated with menopause varies from woman to woman. Hot flashes and night sweats are the most common symptoms of menopause. 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 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, with a focus on treatment options for women experiencing menopausal vasomotor symptoms. 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. For information about Hisamitsu, visit www.hisamitsu.co.jp/english.

* David Portman, M.D., is a compensated consultant for Noven Pharmaceuticals, Inc. Statements attributed to Dr. Portman are his own opinions.

Contacts

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

Ashley Buford
Director
GolinHarris
212-373-6045

【参考資料】

この資料はノーベン・ファーマシューティカル社（以下、ノーベン社）が 2013 年 6 月 28 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。

ノーベン社は閉経に伴う血管運動症状に対する初の非ホルモン療法剤 **Brisdelle™**（パロキセチン）カプセルについて米国食品医薬品局から承認を取得

*Brisdelle™*は、閉経に伴う中等度から高度の血管運動症状の治療薬として臨床的に実証され、米国食品医薬品局に初めて唯一承認された非ホルモン療法剤です。

2013 年 6 月 28 日米国フロリダ州マイアミ市およびニューヨーク州ニューヨーク市・ノーベン社は、米国食品医薬品局（FDA）が、一般にほてりや寝汗と呼ばれる、閉経に伴う中等度から高度の血管運動症状（VMS）を治療するための **Brisdelle™** 低用量パロキセチンカプセル（7.5 mg/日）を承認したことについて本日発表しました。**Brisdelle™**が承認されるまで、VMS に対して FDA が承認した治療法はホルモン療法のみでした。多くの女性は閉経と関連した VMS の治療にホルモン療法を使用することができない、もしくは使用したくないと考えており、このような症状をしばしば未治療のままにしています。

ノーベン社の社長兼最高経営責任者である Jeffrey F. Eisenberg 氏は、「ノーベン社は、中等度から高度の VMS の治療薬として初めて唯一 FDA に承認された非ホルモン療法剤である **Brisdelle™**を開発したこと、そして、VMS を伴う女性に対する非ホルモン療法とホルモン療法の両方ともに初めて提供する企業であることを誇りに思います」と述べています。さらに、「我々はノーベン・セラピューティクス社のウィメンズヘルス部門を通じて、**Brisdelle™**を米国市場で上市し、2013 年 11 月には **Brisdelle™**を米国の薬局で入手可能となることを見込んでおります」と続けています。

Brisdelle™は、独自の低用量である 7.5 mg のパロキセチンメシル酸塩を含有し、閉経に伴うほてりや寝汗を経験する女性向けに特化して研究開発されました。**Brisdelle™**はその他のあらゆる症状に適する用量よりも低用量のパロキセチンを含有しています。

Columbus Center for Women's Health Research のセンター長で **Brisdelle™**臨床試験の治験医師である David Portman * 医学博士は、「**Brisdelle™**の FDA 承認は、ほてりや寝汗に対する臨床的に実証された非ホルモン療法剤といういまだ満たされないニーズに応えるものです」と述べています。更に、「**Brisdelle™**の総合的な処方情報と実証されたデータのおかげで、安全かつ有効な非ホルモン療法の選択肢を、中等度から高度の VMS に苦しむ女性に、医師として自信を持って提供することができます」と続けています。

Brisdelle™は、ほてりと寝汗の頻度および重症度を低減することが臨床的に実証されました。**Brisdelle™**は、閉経と関連のある VMS を呈する 1,276 名の女性を対象とし、第 II 相で 1 試験および第 III 相で 2 つの無作為化プラセボ対照試験が実施されました。最もよく見られた有害反応を、プラセボと比較して **Brisdelle™**を服用している患者の少なくとも 2%で生じた有害反応と定義し、頭痛（6.3%対 4.8%）、疲労・不定愁訴・倦怠感（4.9%対 2.8%）、悪心・嘔吐（4.3%対 2.3%）が見られました。これらの頻繁に報告された有害反応のうち、悪心は主とし

て治療開始から 4 週間以内に生じ、疲労は主として治療開始から 1 週間以内に生じ、治療の継続とともに頻度が減少しました。Brisdelle™の警告および使用上の注意はパロキセチンと同じです。

ノーベン社の製品開発担当上級バイスプレジデントで CMO の Joel S. Lippman 医学博士は、「米国では約 2,400 万人の閉経期の女性が中等度から高度の VMS に悩まされ、約 3 分の 2 は今のところ、頻回に見られるそのような消耗性症状に対して治療しておらず、Brisdelle™の承認はそのような女性達の治療の選択肢を有意義に広げる点で重要です」と述べています。さらに、「ノーベン社は閉経期の女性の健康問題に対処する治療法の開発と提供に長く尽力しており、これらの女性の様々なニーズにお応えできることは光栄です」と続けています。

Brisdelle™は、臨床開発段階では低用量パロキセチンメシル酸塩 (LDMP) および Mesafem と呼ばれていました。

Brisdelle™の詳細情報、更新内容の登録および投薬ガイドを含む処方情報全文については、<http://www.Brisdelle.com> をご覧いただくとともに、以下の重要な安全性情報をお読みください。

効能効果

Brisdelle™ (パロキセチン) カプセルは、閉経に伴う中等度から高度の血管運動症状の軽減に使用される処方箋薬です。

Brisdelle™は低用量のパロキセチンを含有しており、パロキセチンは様々な精神疾患治療にも使用される医薬品成分です。Brisdelle™における低用量パロキセチンは、いずれの精神疾患症状においても試験されておらず、また、Brisdelle™はいずれの精神疾患治療に対しても承認されておりません。

重要な安全性情報

自殺念慮又は自殺行為 (行動) :

- **BRISDELLE (パロキセチン) 及び関連抗鬱薬は、治療開始後最初の数ヵ月間に、自殺念慮又は自殺行為 (行動) を増加させる可能性があります。**
- 鬱病や他の深刻な精神疾患は、自殺念慮又は行為 (行動) の最も重要な原因です。
- これらの変化に注意し、もし気付いたら、直ちに医療機関 (医師) に連絡してください。
 - 気分、行為、行動、念慮、感情の新たな又は突然の変化が、特に、深刻な場合。
 - **BRISDELLE (パロキセチン) の服用を開始後は特に、このような変化に注意を払う。**

その後外来通院を続け、次の通院までに、心配な症状がある場合は、医療機関 (医師) に連絡してください。

セロトニン症候群：神経過敏、幻覚、昏睡、精神状態におけるその他の変化；筋肉強調運動障害、抑制できない筋肉に小さな動き；激しい動悸（心拍数の増加）；吐き気、嘔吐、下痢；筋肉の硬直、眩暈、顔の紅潮、震え、発作。

タモキシフェンの有効性低下：タモキシフェン（乳癌の治療に使用される薬）は、BRISDELLE（パロキセチン）と同時に服用すると、効果が十分に発揮されない場合があります。タモキシフェンを服用している場合は、BRISDELLE（パロキセチン）の服用を開始する前に、医療機関（医師）にその旨お伝えください。

異常出血：特に、抗凝血剤ワルファリン又はイブプロフェン、ナプロキセン、アスピリンなどの非ステロイド系抗炎症薬（NSAID）を服用している場合、BRISDELLE（パロキセチン）は、出血又はあざのリスクを増加させる可能性があります。

血中ナトリウム値の異常（低値）：高齢者は、このリスクが高まる可能性があります。症状には、頭痛、虚弱、感情（情緒）不安定、混乱、集中力又は思考力低下、記憶力低下が含まれます。

骨折：BRISDELLE（パロキセチン）を服用している女性は、骨折のリスクが高まる可能性があります。

躁病エピソード：活力増加、深刻な睡眠障害、思考の早まり、向こう見ずな行動、異常に大き過ぎる考え、極度の幸福感又は神経過敏、通常よりも多く又は早く話す。

発作又は痙攣

情動不安：BRISDELLE（パロキセチン）を服用する女性は、特に、服用開始時に、精神不安定、神経過敏を感じる、又は、じっと座ってられない、じっと立ってられない場合があります。

視覚症状

BRISDELLE（パロキセチン）を服用すべきではない人は？

下記の方は、BRISDELLE（パロキセチン）を服用しないでください。

- 抗生物質リネゾリドを含む、モノアミン酸化酵素阻害薬（MAOI）を服用している方。
医師の指示がない限り、BRISDELLE（パロキセチン）の服用を中止後 14 日以内に、モノアミン酸化酵素阻害薬（MAOI）を服用しないでください。また、MAOI の服用を停止したのが、過去 14 日間の場合は、BRISDELLE（パロキセチン）の服用を開始しないでください。BRISDELLE（パロキセチン）を MAOI と近い時期に服用すると、重篤な副作用又は生命にかかわる副作用が生じる場合があります。
- チオリダジン又はピモジドを服用している方。重大な心臓障害又は突然死を引き起こす場合があるため、チオリダジン又はピモジドを BRISDELLE（パロキセチン）と同時に服用しないでください。

- **妊娠している方**：BRISDELLE（パロキセチン）は、妊婦の方には服用しないでください。パロキセチンが胎児に害を及ぼす可能性があります。

BRISDELLE（パロキセチン）の服用を開始する前に、医師に伝えるべきことは？

下記の場合は、**BRISDELLE（パロキセチン）の服用を開始する前に、医師に伝えてください。**

- 肝臓又は腎臓疾患がある場合；双極性障害又は躁病、血中ナトリウム値の異常（低値）；緑内障（高眼圧症）；発作、痙攣、出血障害がある又はあった；他の病状がある；母乳を与えている又は母乳を与える予定がある。

片頭痛薬（トリプタン）、抗鬱薬及び抗精神病薬、ビタミン、ハーブ系サプリメントなどの処方薬及び非処方薬を含めた、服用中の全ての薬について、医師に伝えてください。

BRISDELLE（パロキセチン）を服用する場合、パロキセチンを含む他の薬を服用すべきではありません。

BRISDELLE（パロキセチン）の服用中に避けるべきことは？

BRISDELLE（パロキセチン）の服用により自身にどのような影響があるのかが分かるまで、運転、重機の操作、他の危険が活動を行うべきはありません。

BRISDELLE（パロキセチン）の最もよくある副作用は？

生じる可能性のある最も一般的な副作用には、頭痛、倦怠感、吐き気、嘔吐があります。

副作用に悩まされている又は副作用が消えない場合、医療機関（医師）に相談してください。これらの副作用は、BRISDELLE（パロキセチン）の服用によって生じる可能性のある副作用の全てではありません。

BRISDELLE（パロキセチン）を服用する前に、完全処方情報に含まれる患者向け医薬品ガイド（Medication Guide）をお読みください。

副作用に関しては、医師にご相談ください。**FDA に電話で（電話番号：1-800-FDA-1088）副作用について報告することができます。**

閉経について

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。12 ヶ月間連続して月経がみられない場合、一般的に自然閉経が確認されます。女性が自然閉経を迎える平均年齢は51歳です。外科的閉経を経験する女性もあり、この場合はあらゆる年齢で閉経が生じます。外科的閉経は左右の卵巣を手術で摘出（卵巣摘出術）した場合に生じ、しばしば子宮の摘出（子宮摘出術）を伴います。卵巣は体内の主要なエストロゲン産生源であるため、卵巣が摘出されると女性は閉経します。閉経に伴う症状の重症度は、女性によって様々です。ほてりと寝汗が閉経で最もよく見られる症状です。その経過は女性一人ひとり異なるため、閉経過程の女性は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。

ノーベン社について

ノーベン社は、医療用医薬品の研究、開発、製造、マーケティング、販売に携わる専門製薬会社です。ノーベン社は、閉経に伴う血管運動症状を経験している女性に向けた治療の選択肢を重視しつつ、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。また、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 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 をご覧ください。

* David Portman 医学博士は、ノーベン社の契約コンサルタントです。Portman 医師の発言は同氏自身の見解です。

お問い合わせ先

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

Ashley Buford
Director
GolinHarris
電話：+1-212-373-6045