

PRESS RELEASE

***Menopause* Publishes Pivotal Trial Results for Brisdelle™ (Paroxetine) Capsules,
an FDA-Approved Non-Hormonal Therapy
for Vasomotor Symptoms Associated with Menopause**

Miami, FL and New York, NY, September 18, 2013 – Noven Pharmaceuticals, Inc., today announced the publication of results from its two Phase 3 clinical studies in *Menopause*, the peer-reviewed, scientific journal of The North American Menopause Society. Brisdelle™, paroxetine capsules, 7.5 mg/day, was approved by the United States Food and Drug Administration in June 2013, for the treatment of moderate to severe vasomotor symptoms (VMS) associated with menopause, commonly referred to as hot flashes and night sweats. Brisdelle™ was specifically developed for and studied in women who experience moderate to severe VMS and is the first and only FDA-approved non-hormonal therapy clinically proven to treat moderate to severe VMS. Brisdelle™ will be available in pharmacies beginning November 2013.

“The publication of these data are timely and important because approximately 24 million women in the U.S. are affected by moderate to severe hot flashes and night sweats, yet two-thirds are not currently being treated,” said Joel Lippman, M.D., FACOG, Noven’s Executive Vice President – Product Development and Chief Medical Officer. “Prior to the approval of Brisdelle, physicians did not have a clinically proven and FDA-approved, non-hormonal treatment option to offer women.”

Menopause published the 12-week and the 24-week multicenter, double-blind, randomized, placebo-controlled Phase 3 clinical studies evaluating Brisdelle™ for the treatment of moderate to severe vasomotor symptoms (VMS) associated with menopause. The co-primary endpoints of the studies evaluated weekly reductions in the frequency and severity of VMS associated with menopause in patients taking Brisdelle™ versus placebo at Week 4 and Week 12. Persistence of treatment benefit was also evaluated at 24 weeks in the 24-week study.

Brisdelle™ was studied in one Phase 2 and two Phase 3 randomized, placebo-controlled trials in 1,276 women with moderate to severe VMS associated with menopause and clinically proven to reduce the frequency and severity of hot flashes and night sweats. 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). Brisdelle™ shares paroxetine warnings and precautions, including the Boxed Warning about Suicidal Thoughts or Behaviors, as it 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.

About the Studies

Effect of Treatment on VMS Frequency and Severity

In the 12-week study, mean weekly reductions in VMS frequency were significantly greater for Brisdelle™ than for placebo at Week 4 (–33.0 and –23.5, respectively; $p < 0.0001$) and at Week 12 (–

43.5 and -37.3, respectively; $p = 0.0090$). In the 24-week study, mean weekly reductions in VMS frequency were significantly greater for Brisdelle™ than for placebo at Week 4 (-28.9 and -19.0, respectively; $p < 0.0001$) and at Week 12 (-37.2 and -27.6, respectively; $p = 0.0001$).

In the 12-week study, mean weekly reductions in VMS severity from baseline were significantly greater for Brisdelle™ than for placebo at Week 4 (-0.09 and -0.05, respectively; $p = 0.0048$) but not at Week 12 (-0.10 and -0.09, respectively; $p = 0.2893$). In the 24-week study, mean weekly reductions in VMS severity were significantly greater for Brisdelle™ than for placebo at Week 4 (-0.09 and -0.06, respectively; $p = 0.0452$) and at Week 12 (-0.12 and -0.07, respectively; $p = 0.0114$).

To view the full study published online in *Menopause*, the peer-reviewed, scientific journal of The North American Menopause Society please click [here](#).

About Brisdelle™

Brisdelle™ (paroxetine capsules, 7.5 mg/day) was approved by the FDA in June 2013 for the treatment of moderate to severe VMS associated with menopause. In clinical development, Brisdelle™ was referred to as low-dose mesylate salt of paroxetine (LDMP). 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.

To learn more about Brisdelle™, to register for updates, and for the full [Prescribing Information](#), including the Medication Guide, visit 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.

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 9 月 18 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に対する FDA 承認の非ホルモン療法薬である Brisdelle™(パロキセチン) カプセルに関する主要試験結果をメノポーズ誌にて公表

2013 年 9 月 18 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、論文審査を伴う北米更年期学会(The North American Menopause Society)の科学雑誌であるメノポーズ誌において、第Ⅲ相における二つの臨床試験の結果を本日公表したことをお知らせします。2013 年 6 月、ほてり及び寝汗を主症状とする閉経に伴う中等度から高度の血管運動症状(VMS)の治療用として、Brisdelle™(パロキセチンカプセル) 7.5 mg/日が米国食品医薬品局(FDA)によって承認されました。Brisdelle™は特に中等度から高度の VMS を発現した女性を対象として開発及び試験されており、中等度から高度の VMS の治療に有用であることが臨床的に明らかにされている初めて且つ唯一の FDA 承認の非ホルモン療法薬です。Brisdelle™は 2013 年 11 月に発売されます。

「これらのデータの公表はタイムリーかつ重要であります。なぜなら、米国では約 2400 万人の女性が中等度から高度のほてりや寝汗に悩まされているのに、現在、その 3 分の 2 は治療を受けていないのです。」と、ノーベン社のエグゼクティブバイスプレジデント兼製品開発医学責任者であるジョエル・リップマン(医師、アメリカ産婦人科学会特別会員)は語っています。さらに、「Brisdelle の承認以前では、医師には女性へ提供するための、臨床的に明らかな FDA 承認の非ホルモン療法薬の選択肢がなかったのです。」とも語っています。

メノポーズ誌では、閉経に伴う中等度から高度の VMS の治療のための Brisdelle™を評価した 12 週間と 24 週間の多施設・二重盲検・無作為化・プラセボ対照の第Ⅲ相臨床試験が公表されています。この 2 試験に共通する主要評価項目として、Brisdelle™とプラセボを服用した患者を対象に、閉経に伴う VMS の頻度と重症度の 1 週間当たりの低下を 4 週及び 12 週時点で評価しています。24 週間の試験では、24 週時点で治療効果の持続性についても評価しています。

Brisdelle™は第Ⅱ相における一試験および第Ⅲ相における無作為化・プラセボ対照の二試験において閉経に伴う中等度から高度の VMS の女性 1,276 例において検討が行われ、ほてりや寝汗の頻度と重症度を低減することが臨床的に明らかにされています。プラセボとの比較で、Brisdelle™を服用した患者の少なくとも 2%で発現した反応と定義されている副作用で最も多く見られたのは、頭痛(6.3%対 4.8%)、疲労・不定愁訴・倦怠感(4.9%対 2.8%)及び悪心・嘔吐(4.3%対 2.3%)でした。Brisdelle™は、自殺念慮・自殺行為に関する警告欄も含めてパロキセチンの「警告」「使用上の注意」と共通する部分があります。Brisdelle™には、多くの精神疾患の治療にも使用されている薬剤である低用量のパロキセチンが含まれているからです。Brisdelle™に含まれる低用量のパロキセチンは精神疾患に関しては研究されておらず、Brisdelle™の精神疾患に対する使用は承認されていません。

2 試験について

VMS の頻度及び重症度に対する治療効果

12 週間の試験において、VMS の頻度の低下を示す 1 週間当たりの平均値に関し、Brisdelle™ はプラセボよりも 4 週(それぞれ-33.0 と-23.5 ; $p < 0.0001$)及び 12 週(それぞれ-43.5 と-37.3 ; $p = 0.0090$)時点で有意に大きく低下しました。24 週間の試験において、VMS の頻度の低下を示す 1 週間当たりの平均値に関し、Brisdelle™ はプラセボよりも 4 週(それぞれ-28.9 と-19.0 ; $p < 0.0001$)及び 12 週(それぞれ-37.2 and -27.6 ; $p = 0.0001$)時点で有意に大きく低下しました。12 週間の試験において、VMS の重症度のベースラインからの 1 週間当たりの平均的な低下に関し、4 週時点で Brisdelle™ はプラセボよりも有意差が認められましたが(それぞれ-0.09 と -0.05 ; $p = 0.0048$)、12 週時点では有意差が認められませんでした(それぞれ-0.10 と-0.09 ; $p = 0.2893$)。24 週間の試験において、VMS の重症度の 1 週間当たりの平均的な低下に関し、Brisdelle™ はプラセボよりも 4 週(それぞれ-0.09 と-0.06 ; $p = 0.0452$)及び 12 週(それぞれ-0.12 と-0.07 ; $p = 0.0114$)時点で有意差が認められました。

論文審査を伴う北米更年期学会の科学雑誌であるメノポーズ誌において、オンラインで公表されている全文を読むためには、[ここをクリックしてください](#)。

Brisdelle™ について

2013 年 6 月、閉経に伴う中等度から高度の VMS の治療用として、Brisdelle™ (パロキセチンカプセル、7.5 mg/日)が FDA によって承認されました。臨床開発では、Brisdelle™ はパロキセチンの低用量メシル酸塩(LDMP)と呼ばれていました。Brisdelle™ の承認以前では、ホルモン療法が唯一の FDA 承認の VMS に対する治療法でした。多くの女性たちが、閉経に伴う自らの VMS を治療するために、ホルモン療法を受けられないか、又は受けようとはせず、治療を受けていません。

Brisdelle™ についてさらに詳しく知りたい方、最新版の登録をしたい方、服用ガイドを含む処方情報の全文を入手したい方は、www.Brisdelle.com をご覧いただき、以下の重要な安全性情報をご一読ください。

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られません。

重要な安全性情報

BRISDELLE について知っておかなければならない最も重要な情報は？

以下の症状のいずれかがある場合には、医師へすぐに電話するか、一番近いエマージェンシールームに行ってください。

自殺念慮又は自殺行為（行動）：

- **BRISDELLE** 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** 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** 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** 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** 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** 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** 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 を服用すべきではない人は？

下記の方は、BRISDELLE 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 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 の服用を開始しないでください。**BRISDELLE 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 と同時に服用しないでください。**
- **妊娠している方**：BRISDELLE 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 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 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 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 の服用中に避けるべきことは？

BRISDELLE 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 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 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 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。

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