

# ASTELLAS INVESTOR MEETING

fezolinetant: 更年期症状改善への新たな挑戦



2017年12月14日

この資料に記載されている現在の計画、予想、戦略、想定に関する記述及びその他の過去の事実ではない記述は、アステラス製薬の業績等に関する将来の見通しです。これらの記述は経営陣の現在入手可能な情報に基づく見積りや想定によるものであり、既知及び未知のリスクと不確実な要素を含んでいます。様々な要因によって、これら将来の見通しは実際の結果と大きく異なる可能性があります。その要因としては、(i) 医薬品市場における事業環境の変化及び関係法規制の改正、(ii) 為替レートの変動、(iii) 新製品発売の遅延、(iv) 新製品及び既存品の販売活動において期待した成果を得られない可能性、(v) 競争力のある新薬を継続的に生み出すことができない可能性、(vi) 第三者による知的財産の侵害等がありますが、これらに限定されるものではありません。また、この資料に含まれている医薬品(開発中のものを含む)に関する情報は、宣伝広告、医学的アドバイスを目的としているものではありません。

# 本日の内容

3

I

## 血管運動神経症状 (VMS) と fezolinetant

Graeme Fraser, PhD

II

## マーケット概況

Jeffrey Kern

III

## 質疑応答

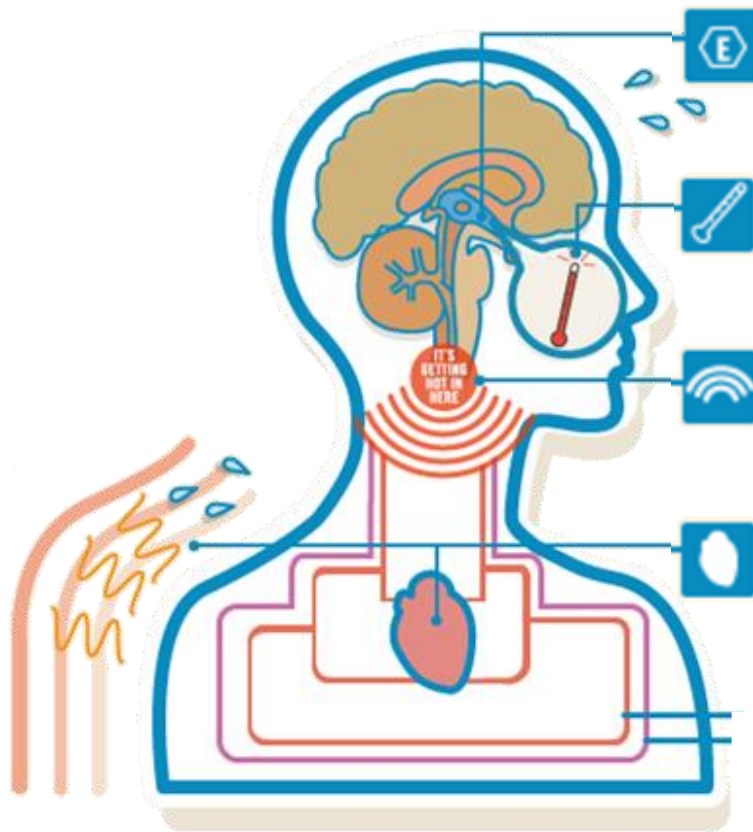
B. Zeiher, G. Fraser, J. Kern

# 血管運動神経症状 (VMS) と FEZOLINETANT

**Graeme Fraser, PhD**  
Chief Scientific Officer  
Ogeda SA

# 血管運動神経症状(VMS)の発症機序

- 血管運動神経症状は、主にホットフラッシュ及び寝汗からなる症状で、一般的に更年期に伴う生殖ホルモンの減少と関連しているが(例:MR-VMS)、良性又は悪性腫瘍の治療のために使用されるホルモン療法に対する反応で発症することもある



エストロゲンなどのホルモンの減少が  
視床下部に影響する



視床下部が混乱し、  
“身体が過熱している”と認識する



脳が応答し、身体を冷却するように  
指令を出す

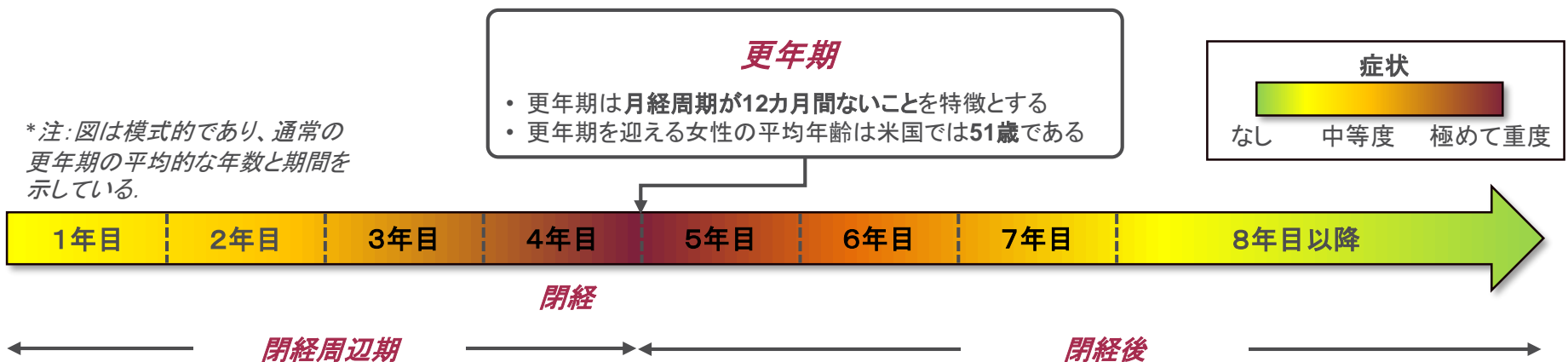


発汗を開始し、身体を冷却しようとする

# 更年期に伴うVMS (MR-VMS): 概要

## 血管運動神経症状には個人差がある:

- MR-VMS患者は一般に**40歳代半ばから60歳代半ば**の女性である
- 更年期女性の**最大80%**がVMSを経験する。有病率は地域ごとに異なる
- 2015年の研究によると、**血管運動神経症状の平均有病期間は7年である**
- 重症度には不快感から**衰弱**の範囲がある。VMSを患う女性の64%が“中等度から重度”の症状を経験している\*
- 1回のエピソード(症状の発現)は、30秒から**5分間**継続する。臨床試験には、1日に7回以上のホットフラッシュを発現する患者が組み入れられている
- 患者への影響: 不快感、睡眠不足、突然の／予期しない症状の発現による不安、集中力の欠如(仕事、レジャー活動)、抑うつ気分／社会性の低下



# MR-VMSを適応症として承認されている治療薬

## ガイドライン(米国、欧州)

米国(ACOG)と欧州(NICE)のガイドラインは、どちらも更年期に伴うVMSに対する最も有効な治療薬として、ホルモン補充療法(HRT)を推奨している

- ACOGは、HRTに対する反応性及びHRTに関連するリスクが個々で異なることを考慮し、最小有効用量及び最短の投与期間で個人に合わせた治療スキームで投与することを推奨している。一方、NICEは短期(最大5年)及び長期のベネフィットとリスクを患者と話し合うことのみを推奨している
- SSRI等の非ホルモン製剤は、HRTが禁忌又はHRTに懸念を有する患者に対する代替薬として推奨されている

承認されている治療選択肢*		VMS適応症	MR-VMSでの作用機序
ホルモン補充療法(HRT)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 子宮摘出を受けていない女性に対するエストロゲンと黄体ホルモンの併用</li> </ul>	あり	外因性エストロゲンを投与することにより、自然に減少する内因性エストロゲンのレベルを補充し、視床下部制御が回復することにより、体温調節機能が正常化する
	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 子宮を有する女性に対するバゼドキシフェンを併用する結合型エストロゲン</li> </ul>	あり	
抗うつ薬(SSRI)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• パロキセチンはVMSに対して承認されている唯一の非ホルモン製剤である;HRTが禁忌の患者に最も適している</li> </ul>	あり (米国のみ)	不明

\*MR-VMSを適応症として承認された治療



# WHI試験：女性のヘルスマーケットを変えた大規模長期試験


## Women's Health Initiative (WHI)<sup>1,2</sup>

- 1991年、WHIは閉経後女性の健康に関わる懸念点を明らかにすることを目的として米国で開始された
- 試験は、3つの臨床試験と1つの観察研究で構成された
- 50歳から79歳の約160,000名の女性が参加し、2002年に結果が公表された



## 結論：WHI ホルモン補充療法試験は、慢性疾患予防のためのホルモン補充療法の使用を推奨しない<sup>1,2</sup>

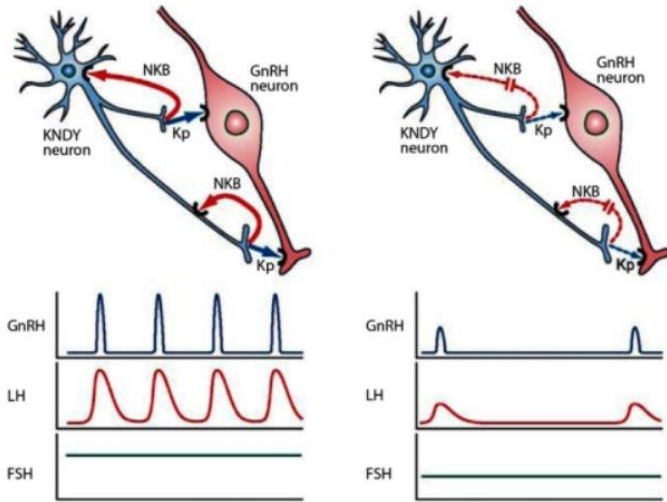
- ホルモン補充療法は、脳卒中(41%)、乳癌(26%)、冠動脈性心疾患(29%)、及び他の重篤な疾病のリスクを増加させた<sup>1</sup>
- ホルモン補充療法の試験は、予備的な結果から、当初予定していたよりも3年早く中止された<sup>3</sup>
- 試験はメディアの大きな注目を集め、ホルモン補充療法の処方が大きく減少した

 WHIの報告以降、ホルモン補充療法と同等の有効性を有し、かつ、WHIで報告されたような重大な安全性の懸念がない代替薬はこれまで創製及び販売されておらず、大きなアンメット・メディカルニーズが存在している



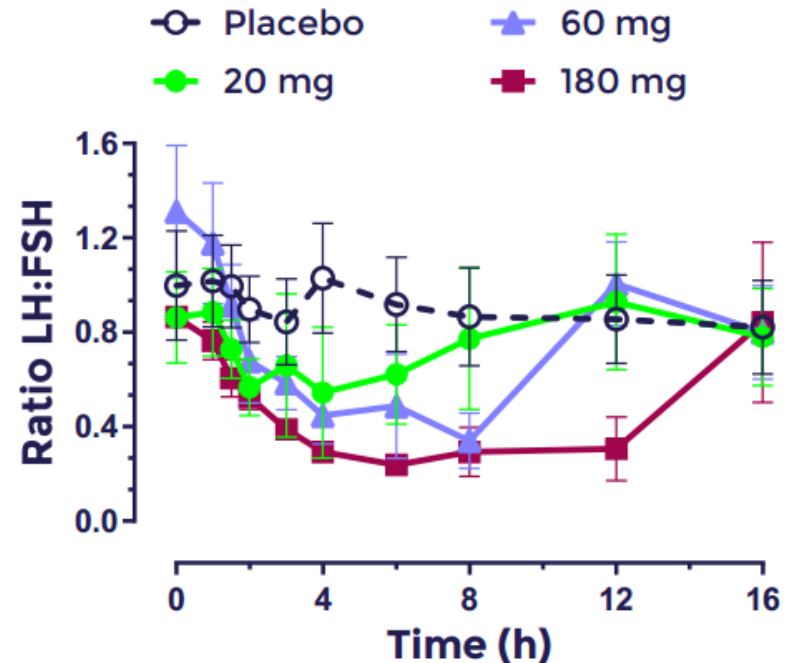
# FEZOLINETANT (ESN364): 作用機序

## 理論



- fezolinetantは、Neurokinin B (NKB) を阻害するNeurokinin-3 受容体拮抗薬
- 経口投与、中枢神経に浸透し視床下部で作用する
- ラットとサル動物モデルにおいて、LH (黄体化ホルモン)抑制に関する、*in vivo*での効果が確認されている

## 第 I 相試験: 薬理作用の証明



\* $p < 0.05$  at 4 hrs for all dose groups



## 重要な参考文献

### Mittleman-Smith *et al.*, *PNAS* 2012 & *Endocrinology* 2015

- KNDyや視索前野ニューロンに発現しているNeurokinin-3 受容体 (NK3R) は、卵巣を摘出したラットにおいて、熱の放出を調整する

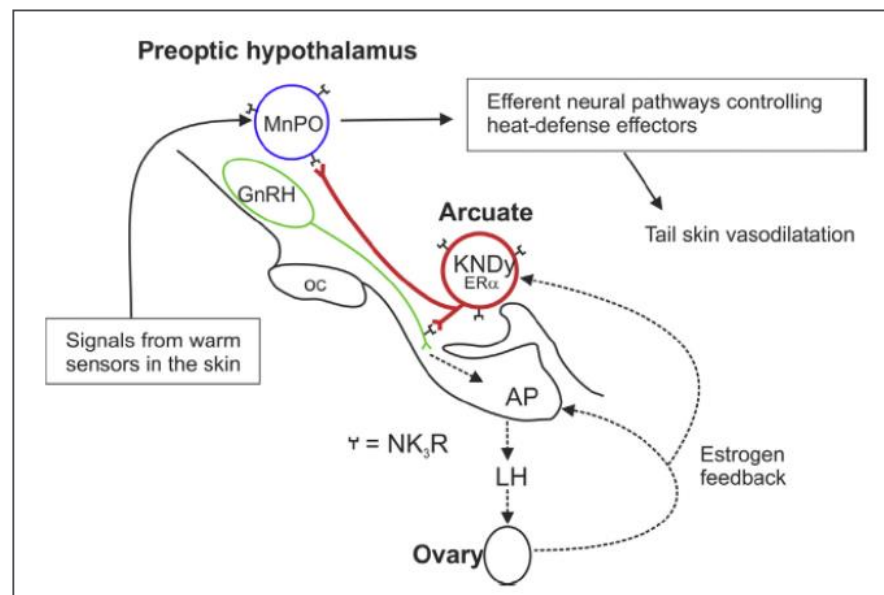
### Jayasena *et al.*, *SciRep* 2015

- Neurokinin B (NKB) は、閉経前の女性においてホットフラッシュを引き起こす

### Crandall *et al.*, *Menopause* 2017

- *Tacr3* ('NK3R') の遺伝的変異は更年期女性におけるホットフラッシュに関与している

### Rance *et al.* (2013) *Front Neuroendocrinol* 34:211



\* 図は著者の許可を得て使用

KNDy: Kisspeptin-NKB-Dynorphin  
LH: 黄体化ホルモン  
MnPO: 正中視索前核  
GnRH: 性腺刺激ホルモン放出ホルモン  
AP: 延髄最後野

## 第 I 相試験:

**ESN-364-CPK-101<sup>1</sup>** : 64名の健康成人男性及び女性を対象として、最大180 mgまで漸増する単回及び反復投与のfirst-in-human試験(男性では10日、女性では21日の投与)

- 有害事象 (TEAE) が数例報告された。悪心及び頭痛が、プラセボ群よりもfezolinetant 群で多く報告された。薬剤に関連のない重篤な有害事象が1例報告された (fezolinetant 群: 足部骨折 – 梯子からの転落)

**ESN-364-CPK-102** : 健康成人男性及び女性を対象とした、180 mgから900 mgの範囲での単回投与、及び最大720 mgの投与量での7日間の反復投与による最大耐量 (MTD) を検討する試験 (男性に対しては単回投与、女性では7日間の反復投与)

- 用量に伴うTEAE発生の増加 [頭痛、めまい及び(口周囲)異常感覚]
- 900 mgまで漸増した単回投与 (900mg単回投与=MTD) 及び720 mgまで漸増した反復投与での良好な忍容性
- すべての投与群において、臨床検査の全項目、バイタルサイン (立位でのバイタルサインを含む)、及び/又はECG検査で、臨床的に有意な変化はなかった。

# FEZOLINETANT: MR-VMS患者を対象としたPOC試験

12

## Study design

二重  
盲検

8

施設\*

12

投与期間  
(週)

80

患者数

2

投与群:  
90mg (BID) 対 プラセボ

ベースラインにおいて  
中等度から重度の  
VMSを週49回以上有  
する患者

## 評価項目

主要評価項目 (FDA ガイダンス\*\*)

- ホットフラッシュの頻度と重症度 (4週、12週)

副次評価項目

- 患者による質問表への回答:  
生活の質 (QoL)、睡眠、困窮度、生産性
- 安全性及び薬物動態 (PK)
- ホルモン値: LH, FSH, estradiol, SHBG

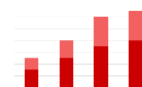
## Timing

ベースライン  
検体採取

PK/ホルモン値  
12週



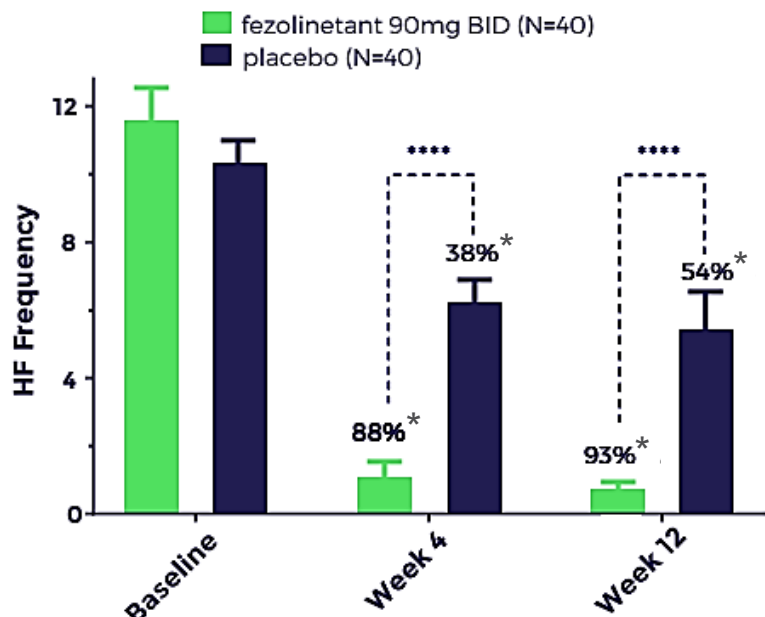
患者によるホットフラッシュの  
日々の報告 (週ごとのデータ編  
集)



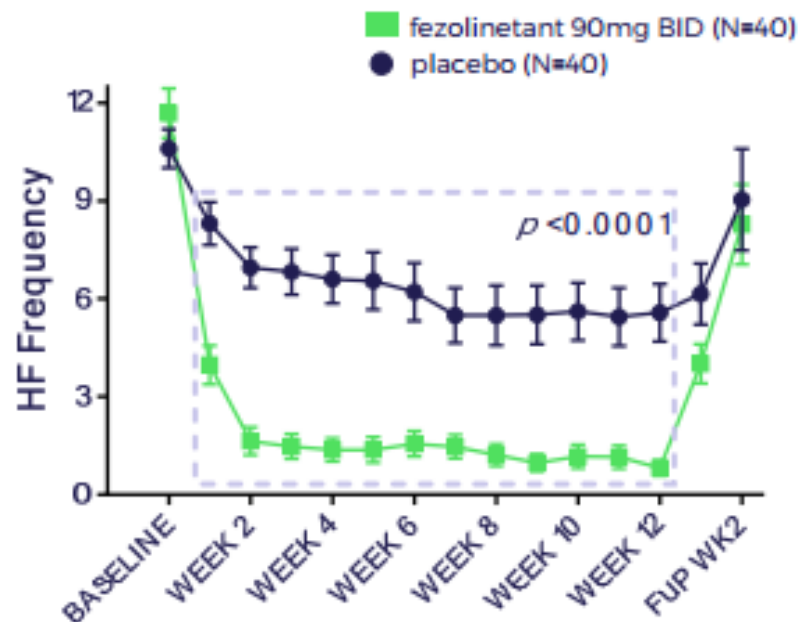
試験結果はENDO 2017にて  
発表<sup>1</sup>

# FEZOLINETANT: MR-VMS患者を対象としたPOC試験

## 1日あたりのホットフラッシュ頻度の平均（FDA ガイダンスに則って報告）



\*: ベースライン値から減少した割合(%)

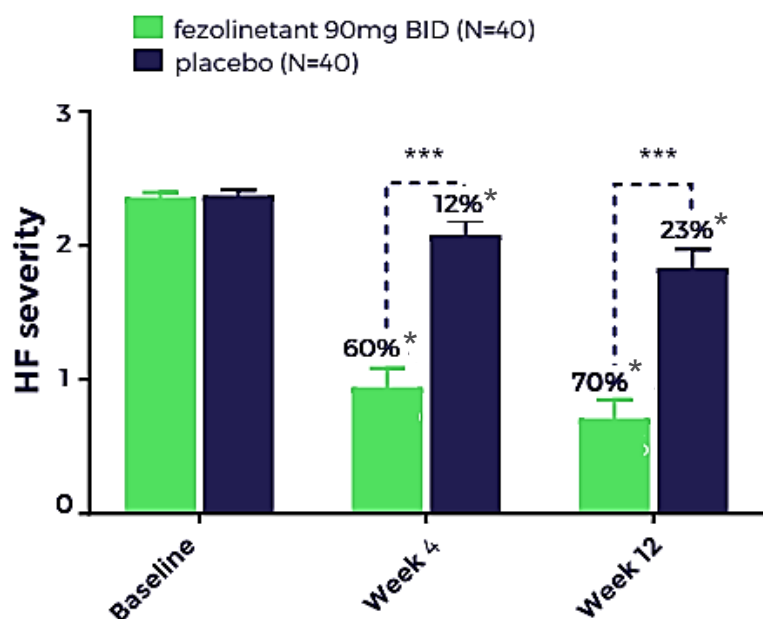


### 投与4週目:

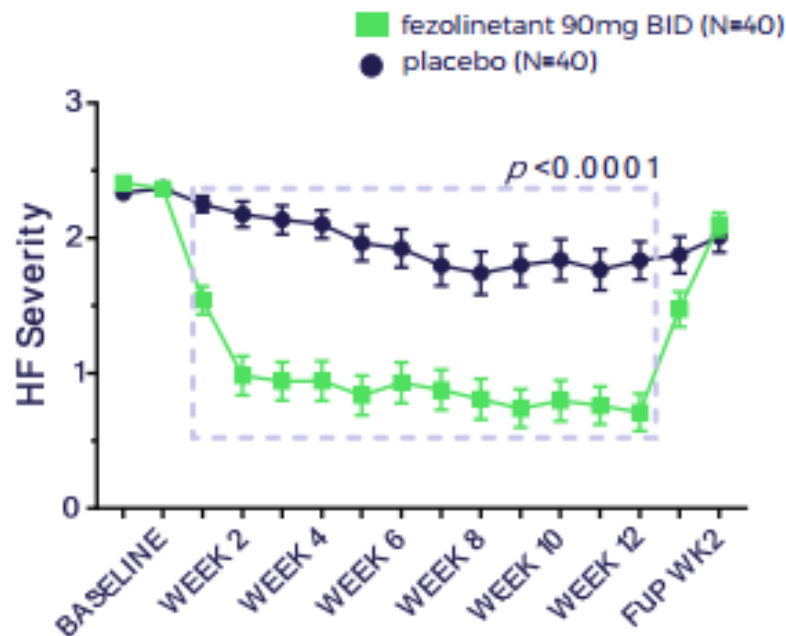
- fezolinetant群: 14/40例の患者でホットフラッシュの回数が0回になった
- プラセボ群: 2/40例の患者でホットフラッシュの回数が0回になった

# FEZOLINETANT: MR-VMS患者を対象としたPOC試験

ホットフラッシュの平均重症度（ホットフラッシュの頻度とは関わりなく評価）\*



\*: ベースライン値から減少した割合(%)

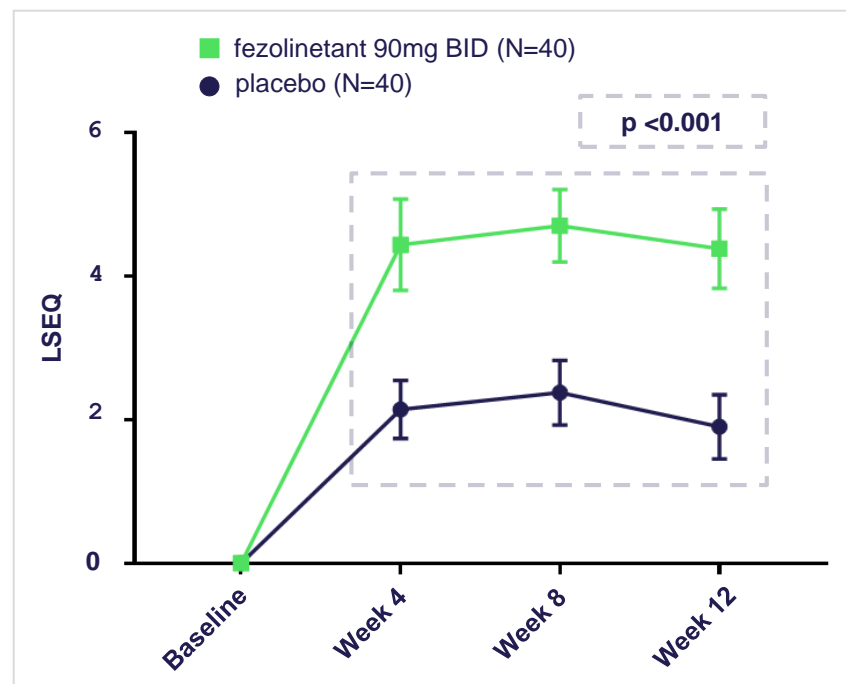


- 1 - 軽度: 発汗はなく、ほてりの感覚
- 2 - 中等度: 発汗を伴うほてり、活動を継続できる
- 3 - 重度: 発汗を伴うほてり、活動を続けられない

## 睡眠に関する評価: Leeds Sleep Evaluation Questionnaire (LSEQ)

- 入眠 (GTS)  
薬を服用した時の入眠と、薬を服用しなかった時の通常の入眠での違いは?  $p < 0.01$
- 睡眠の質 (QOS)  
薬を服用した時と、通常睡眠時での睡眠の質の違いは?  $p < 0.001$
- 睡眠からの目覚め (AFS)  
薬を服用した時の睡眠からの目覚めと、薬を服用しなかった時の通常睡眠からの目覚めとの違いは?  $p < 0.05$
- 目覚めた後の行動 (BFW)  
目覚めた時にどう感じましたか?  $p = 0.08$

### LSEQ: Quality of Sleep $\pm$ SEM



## 安全性データ: 有害事象プロファイル

以下の有害事象が発現した患者の総数:	プラセボ		fezolinetant 90 mg BID	
	n	%	n	%
1つ以上の治験下で発現した有害事象 (TEAE)	35	79.5	29	67.4
1つ以上の重篤なTEAE	1	2.3	0	0.0
1つ以上の軽度なTEAE	20	45.5	19	44.2
1つ以上の中等度のTEAE	15	34.1	10	23.3
1つ以上の治験薬投与を中止したTEAE	0	0.0	2	4.7
1つ以上の治験薬との関連が考えられるTEAE	11	25.0	13	30.2

- TEAEを報告した症例は、fezolinetant群よりもプラセボ群が多かった
- 治験薬との関連が考えられるTEAEは、fezolinetant群では13例 (30.2%)、プラセボ群では11例 (25.0%) 報告された
- 治験薬との関連が考えられるTEAEは、その多くが胃腸障害 (SOC) で、fezolinetant 群では6例 (14.0%) で報告があったが、プラセボ投与群では報告はなかった

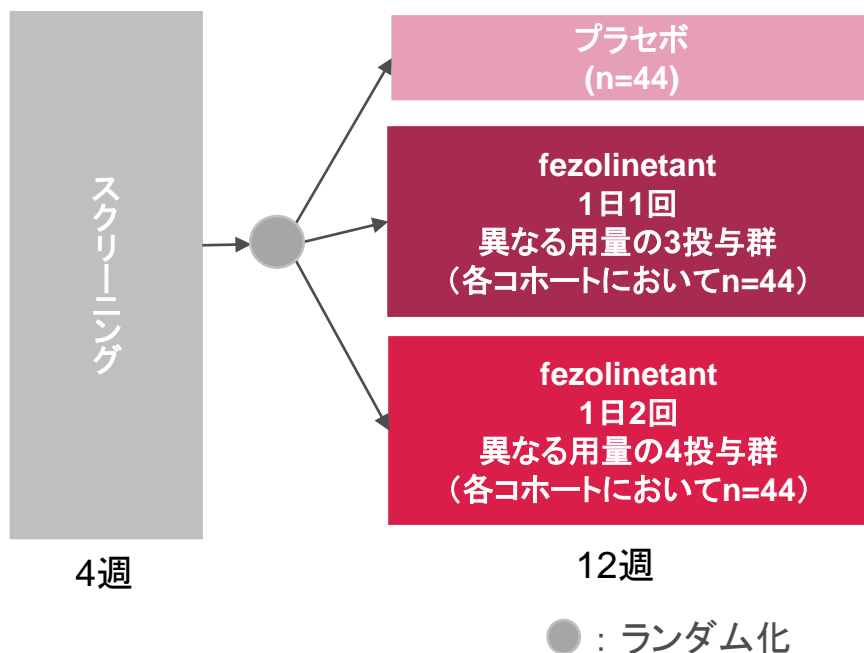


# FEZOLINETANT:MR-VMSを対象とした後期第Ⅱ相試験

## 対象患者

- 中等度から重度のVMSが少なくとも週50回以上ある閉経後の更年期女性 (n=352)

## 試験デザイン



## 主要評価項目 (co-primary)

- 中等度・重度ホットフラッシュの1日あたり平均回数におけるベースラインからの変化
  - 投与4週目まで
  - 投与12週目まで
- 中等度・重度ホットフラッシュの1日あたり重症度におけるベースラインからの変化
  - 投与4週目まで
  - 投与12週目まで

## 今後の予定

- 試験完了時期: 2018年8月\*

# マーケット概況

**JEFFREY KERN**

VP, MARKETING STRATEGY

ASTELLAS PHARMA US, INC.

# 更年期に伴う血管運動神経症状 (MR-VMS) : 米国における経緯とアンメット・メディカルニーズ

MR-VMSの治療には特徴的な経緯があり、医療ニーズが再び増加している

2001年以前、HRTがVMSの  
標準治療であった

- **ホルモン補充療法 (HRT)** は、VMSの治療薬として何十年にもわたって広く使用されていた
- 50年近くにわたり使用されている **Premarin®** はセグメント・リーダー；米国で最も多く処方された薬剤 (1998年)<sup>1</sup>
- 2000年までに、米国では女性コホートの 40 %がPremarin®/Prempro®\*\*を服用した

2001年、Women's Health  
Initiativeの研究結果がマー  
ケットを根本的に変えた

- HRTはVMSの治療に有効であるが、**乳癌、冠動脈性心疾患、脳卒中、及び静脈血栓塞栓症のリスクを増加させる**ことがWHIにより報告された
- 女性の多くが、**HRT禁忌、もしくはHRT及びそれに関連するリスクに懸念を有している**

VMS治療薬として、HRTの適  
切な代替治療薬はない

- **HRTの代替治療薬は限られており、積極的な研究も行われてこなかった**
- Brisdelle® (パロキセチン) が **唯一承認された非ホルモン補充療法**である
- 新たな非ホルモン補充療法の導入後も、依然としてアンメット・メディカルニーズは高い
- HRTを使用したくない患者は、ライフスタイルの変更や**代替治療薬に頼ることになるが、その治療効果が十分でないことを多くの患者が報告している**

# 既存治療薬及び開発中のプログラム

既存治療薬では高いアンメット・メディカルニーズが存在する  
fezolinetantは、MR-VMS治療におけるファーストインクラスの開発品

ホルモン補充療法 (HRT)							
既存治療薬	企業	製品	作用機序	開発品	企業	化合物	作用機序
	Pfizer	Premarin	conjugated estrogen		Mithra	estetrol	estrogen
		Duavee	SERM+Premarin			Ausio	AUS131
	Novo Nordisk	Activelle	progestogen+estrogen				
	Bayer	Climara	estradiol				
Teva	Cenestin	conjugated estrogen					
非ホルモン補充療法							
既存治療薬	企業	製品	作用機序	開発品	企業	化合物	作用機序
	Hisamitsu/ Noven	Brisdelle	SSRI		KaNDY	NT-814	NK1/3 antagonist
					Pherin	salubrin	Undisclosed
	QUE Oncology	Q-122	CXCR4 inhibition				
Tanabe Mitsubishi	MT-8554	Undisclosed					

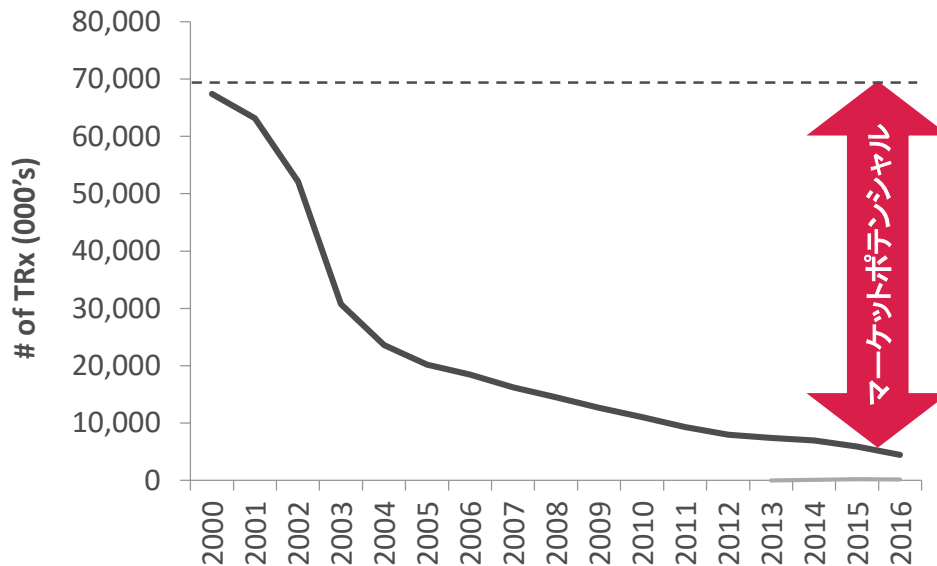
# 米国市場

HRT市場の急激な減少と患者数の増加は、アンメット・メディカルニーズとマーケットポテンシャルの拡大を示している

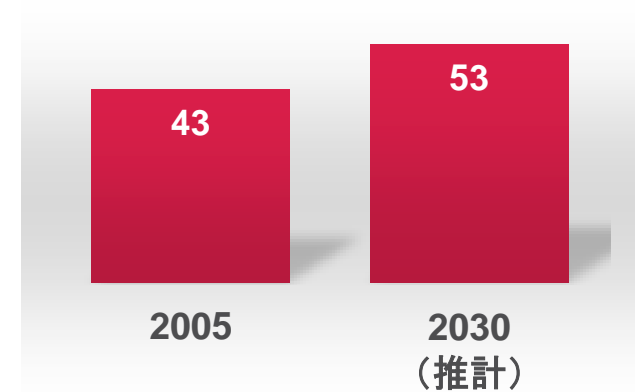


米国  
HRT年間総処方箋動向

2016年 MR-VMS市場: 約10億ドル<sup>1</sup>



女性人口、45-69歳<sup>2</sup>  
(百万人)



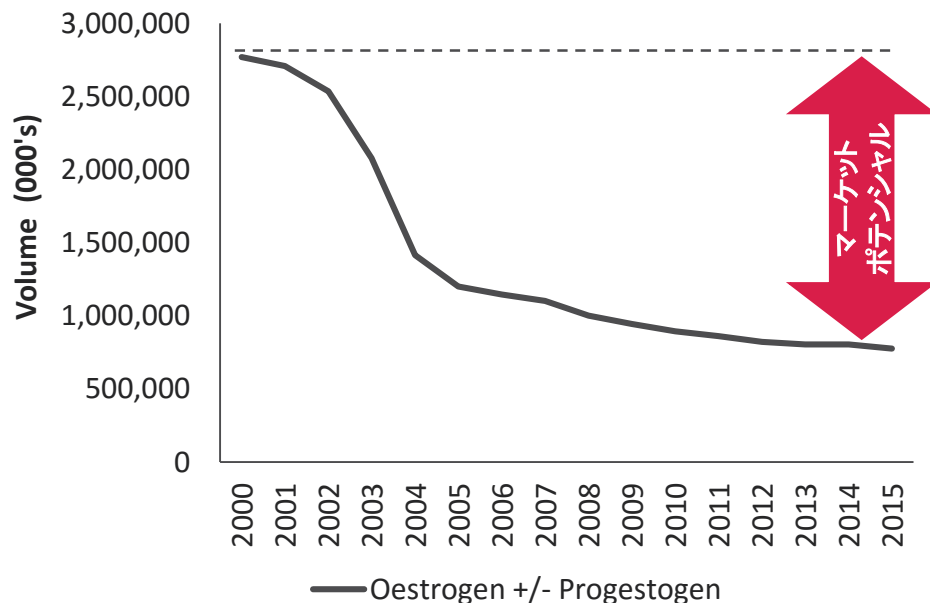
- 更年期の女性の約51%が中等度から重度のVMSを経験<sup>3</sup>

HRT市場の急激な減少と患者数の増加は、アンメット・メディカルニーズとマーケットポテンシャルの拡大を示している



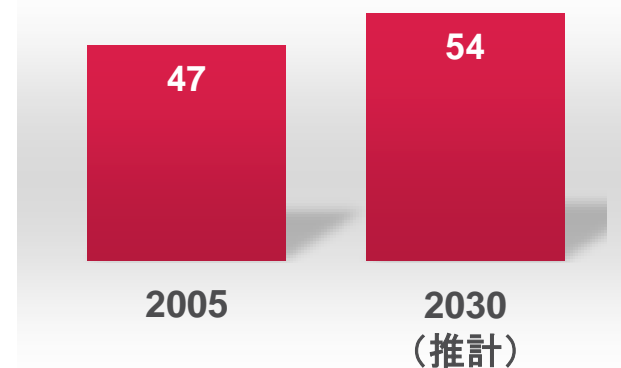
## EU5 HRT年間総物量動向

**2016年 MR-VMS市場: 約110百万ユーロ<sup>1</sup>**



## 女性人口、45-69歳<sup>2</sup>

EU5: フランス、スペイン、イタリア、ドイツ、イギリス (百万人)



- 更年期の女性の約40%が中等度から重度のVMSを経験<sup>3,4</sup>

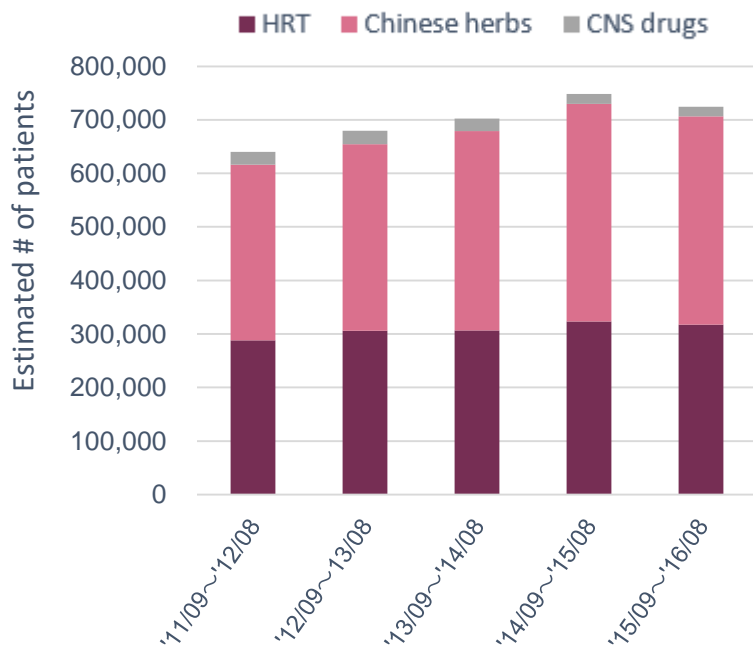


欧米と異なり、診断・治療されている患者の割合は限定的だが、新しい治療薬による潜在市場は存在している

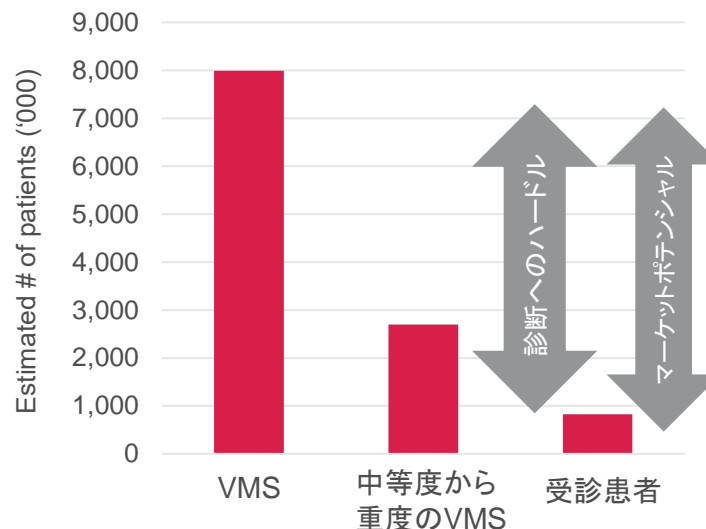
 **日本  
MR-VMS治療動向**

**2016年 HRT市場: 約50億円**

更年期症状を有する患者の推計値と治療薬の内訳



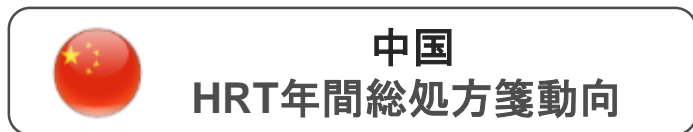
**日本におけるMR-VMS患者 (2016年) <sup>3,4,5</sup>**



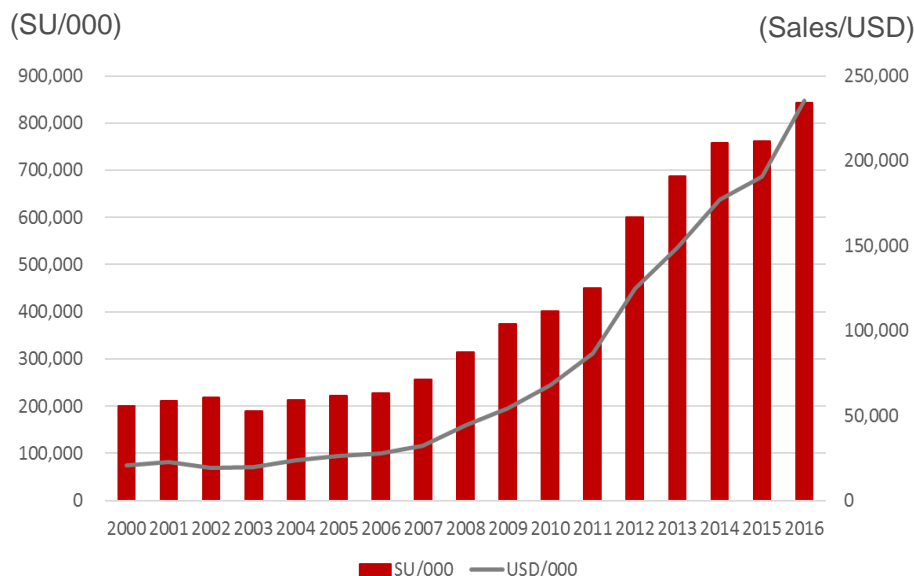
- 45-64歳の女性の人口:  
2005年: 18百万人、2030年予想: 17百万人<sup>4</sup>
- 45-64歳女性の約33%が中等度から重度のVMSを経験<sup>5</sup>



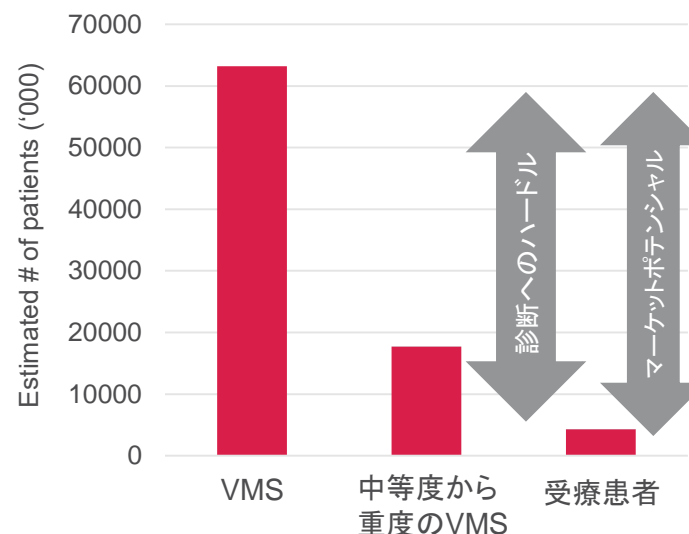
MR-VMS治療の認知度が低いため、中等度～重度のVMS患者の24%のみ治療されている。欧米と異なり、中国でのHRT市場は拡大傾向



## 2016年 MR-VMS市場: 約235百万ドル<sup>1</sup>



## 都市部でのMR-VMS患者 (2016年) <sup>1,2,3</sup>



- 都市部における40-64歳の女性の人口  
2005年: 77百万人、2030年予想: 183百万人<sup>4</sup>
- 都市部在住の女性(40～65歳)の12.7%が中等度から重度のVMSを経験<sup>3</sup>





# MR-VMS患者の視点からのアンメット・メディカルニーズ

世界中の患者が、イノベーションを持ち望んでいる



“誰かが暖房の温度を高めたようなものです。突然に大汗をかいて、びしょ濡れになります。症状はとても強く、そのせいで真夜中に目が覚めます”



“気を失いそうだと感じる時があります。体を冷やすために服を脱がなければなりません。ホットフラッシュのせいで人生が変わってしまいました”



“対応するのが困難です。なぜなら、2時間ごとに服を脱ぐために起きて、冷や汗をかくとまた服を着るので、実際には寝ることができないからです。最低な生活です”



“会話の最中に突然汗をかき始めます。これはとても恥ずかしいです。夜、寝るのが難しく、一日中、打ちのめされた気分です。けっして爽快な気分になれません。シャワーを浴びた直後です。そして、衣類はいつも濡れてしまいます”



“接客の仕事を行っている時に大汗をかいて、お客様に不思議そうな目で見られました”



“大汗をかくので、電車やバスなどの公共交通機関を使うのが心配です”



“医師の診察を受ける際に大汗をかきました。医師が‘雨でしたか？’と尋ねるので、恥ずかしくなりました”



“最低です；予測できません；何も分かりません”



“不安が続く状況です。いつ起きるか、起きたときに対応できるか、決して分かりません。様々な場面で問題を引き起こし、夜にくつろぐこともできません”

# 医師の視点からのアンメット・メディカル・ニーズ

同様に、医師は有効かつエビデンスのある非ホルモン補充療法を望んでいる



OB  
GYN

“個人的経験から、**VMSの影響は極めて大きい**が、**認識されていない**と言えます。最近、私が参加した会議で、ある男性が立ち上がりホットフラッシュは大したことではないと述べました。私はすぐに立ち上がり、‘ホットフラッシュを経験したことがないのに、そのようなこと言えない’と言いました”



GYN

“日本では、患者さんは**HRTは安全ではない**と考える傾向があり、使用することに否定的です”



GYN

“主に、家族又は職場での人間関係に影響を与えます。なぜなら、女性は**恥ずかしさや違和感を感じる**からです”



PCP

“性的関係ばかりでなく、患者さんの人間関係も低下させます。患者さんは外出を控え、エアコンのある家に閉じこもります。誰かと話をしている、ひどく汗をかくのを見られることは極めて**恥ずかしい**のです。**患者さんは自信をなくします**。眠れないことで患者さんはとても疲れます”



KOL

“**VMSの負荷は大きい**。患者さんの対応能力、生活の質、人間関係、仕事にも影響します；女性は**恥ずかしくて**、ホットフラッシュのときは公共の場所にいたくないと言います。また、負荷の多くをVMSによる**睡眠の質の低下**にたどることができます”



GYN

“女性はとくに夜間のホットフラッシュに苦しんでいます。眠ることができないのです。そして、夜に眠ることができなければ、日中に仕事をする事ができません。家事をこなすこともできないでしょう。**睡眠遮断はWHOリストにある拷問方法です**。長期に及ぶと極めて残酷です”



GYN

“漢方を好む患者さんがいます。漢方が良く効く患者さんもいますが、**医師はプラセボ効果に関連していると考えています**”



# OAB(過活動膀胱)フランチャイズとのシナジー

OAB領域とシナジーが期待できる専門医／開業医を通じた患者へのアクセス

米国における13年間のOAB領域での経験により;

- 患者に対する理解:

OAB: 40歳前後の女性が影響を受けはじめる  
VMS: 40代半ば～60代半ばの女性

- 医師に対する理解:

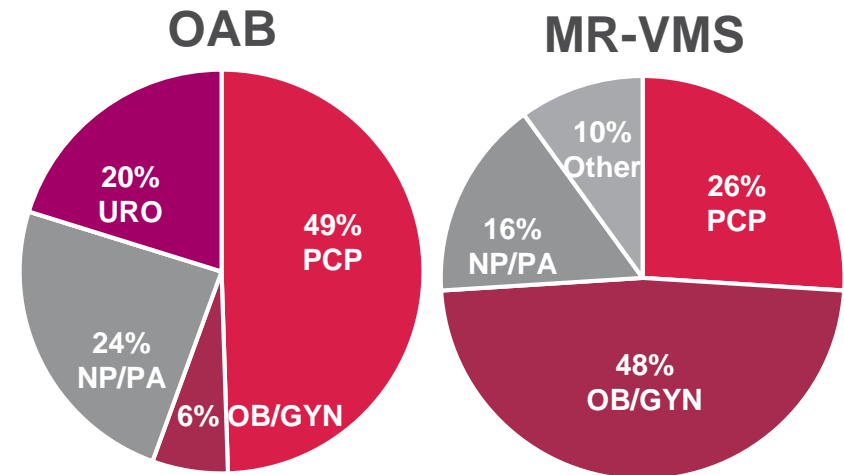
約400名のMRが、OABフランチャイズとして年間5万人を超える開業医、産婦人科医をカバー

- 市場に対する理解:

10名以上のOABフランチャイズマーケティング担当者

## OABフランチャイズとのシナジー 処方医(2016年)

(総処方箋に対する割合、処方数上位70%の医師)



# VMS治療の意思決定者：産婦人科医・開業医・患者

現在のVMS診断は患者の自己評価によるため、患者の関与が重要  
患者が治療選択における意思決定者となる

患者	産婦人科医	開業医
<p><b>意思決定者</b></p> <p>生活の質に与える大きな影響 (ホットフラッシュと夜間の発汗は、正常な日常生活の障害となり、ライフスタイルの変更を余儀なくされることもある)</p> <p>HRTの複雑なリスク／ベネフィット プロフィール</p> <p>漢方、一般用医薬品、その他代替治療薬の選択肢による症状の緩和は限定的</p> <p>診断と治療の決定は患者主導</p>	<p><b>専門処方医</b></p> <p>患者は毎年の定期検査で産婦人科医とMR-VMS症状について確認</p> <p>産婦人科医は患者に治療選択肢を提示</p> <p>治療の意思決定を患者に委ねる</p>	<p><b>処方医</b></p> <p>患者は更年期を通じ開業医を受診</p> <p>患者に治療選択肢を提示、または、産婦人科医に紹介</p> <p>治療の意思決定を患者に委ねる</p>

- 2001年以前、VMS治療選択肢としてのホルモン補充療法(HRT)は満足度が高く、多くの患者が使用していた
- WHIホルモン補充療法試験以降、患者と医師によるHRT使用のリスク・ベネフィットが再評価されたことにより治療パラダイムが変化した
- HRTに対する懸念はWHI試験後の急激なHRT市場の減少に象徴される
- 当社の調査によると、患者と医師の両者とも依然としてHRTに対する懸念を有しており、かつ既存の代替治療薬も医療ニーズを十分には満たしていない
- 新しい選択的NK3受容体拮抗薬であるfezolinetantは治療パラダイムを変える可能性を秘めている

**パラダイムシフトを起こす治療法を提供し、**  
科学の進歩を患者さんの価値に変える



## fezolinetantとMR-VMS

対象疾患	<ul style="list-style-type: none"><li>更年期に伴う血管運動神経症状 (MR-VMS)</li></ul>
作用機序	<ul style="list-style-type: none"><li>選択的NK3受容体拮抗薬</li><li>ファースト・イン・クラス</li><li>非臨床試験において、KNDyニューロンにおけるNK3受容体がMR-VMS治療の有効なターゲットとなることが報告されている</li></ul>
アンメット・メディカルニーズ	<ul style="list-style-type: none"><li>WHIホルモン補充療法試験によると、ホルモン補充療法は長期使用やがん既往歴のある患者への使用が推奨されない</li><li>非ホルモン補充療法 (SSRIなど) が認可された以降でも、なおアンメット・メディカルニーズは高く、医師や患者は代替治療薬を待ち望んでいる</li></ul>
既存の治療手段	<ul style="list-style-type: none"><li>ホルモン補充療法 (HRT)</li><li>抗うつ薬 (SSRIなど)</li><li>その他 (漢方など)</li></ul>
市場規模	<ul style="list-style-type: none"><li>現在入手可能なIMSデータによると<ul style="list-style-type: none"><li>米国: 約10億ドル</li><li>EU5: 約110百万ユーロ</li><li>日本: 約50億円 (HRTのみ)</li><li>中国: 約235百万ドル</li></ul></li><li>2001年のWHIホルモン療法試験以降、HRTの処方著しく減少した (米国、欧州)</li><li>日本と中国ではMR-VMSの診断、治療がされていない患者の割合が高い</li></ul>