

2023年3月14日

fezolinetant、第 III 相ピボタル試験(SKYLIGHT1™) 結果を Lancet 誌で発表

- VMS の頻度および重症度の有意な改善と QOL 向上 -

アステラス製薬株式会社(本社:東京、代表取締役社長 CEO:安川 健司、以下「アステラス製薬」)は、閉経に伴う中等度から重度の血管運動神経症状(顔のほてり・のぼせ等(ホットフラッシュ):Vasomotor Symptoms、以下「VMS」)に対する経口の非ホルモン治療薬として開発中の fezolinetant について、第 III 相ピボタル試験である SKYLIGHT1™ 試験の結果を医学専門誌の The Lancet(以下「Lancet 誌」)で発表しました¹。本試験のデータは、3月13日付のオンライン版に掲載されました。

本試験では、fezolinetant 30 mg および 45 mg を 1 日 1 回投与したいずれの群においても、4 つ全ての主要評価項目を達成し、プラセボ投与群と比較して、投与後 4 週時および 12 週時における中等度から重度の VMS の頻度および重症度がベースラインから統計学的に有意な改善を示しました。これらの改善は fezolinetant 投与後 1 週時から認められ、その効果は 52 週の投与期間中、維持されました。二重盲検期間中、fezolinetant 30 mg 投与群で 37%、45 mg 投与群で 43%、プラセボ投与群で 45%の患者において、治験薬投与下の有害事象(Treatment Emergent Adverse Events:TEAE)が報告されました。40 週の継続投与期間に示された fezolinetant の安全性プロファイルは、12 週のプラセボ対照期間と一致していました。52 週の試験期間中、最も多くみられた TEAE は頭痛と新型コロナウイルス感染症(COVID-19)でした。本試験の 12 週時における有効性と安全性のデータは、2022 年米国産婦人科学会(American College of Obstetricians and Gynecologists: ACOG)年次総会で初めて発表されました。

主な副次的評価項目は、睡眠障害を評価する患者報告アウトカム(Patient-Reported Outcomes Measurement Information System Sleep Disturbance – Short Form 8b: PROMIS SD SF 8b)で、総スコアのベースラインから 12 週時までの平均変化を評価しました。12 週時点でいずれの用量においても睡眠障害の改善が認められましたが、統計学的な有意差は示されませんでした。睡眠に関する別の指標(Patient Global Impression of Change in Sleep

Disturbance: PGI-C SD と Patient Global Impression of Severity in Sleep Disturbance: PGI-S SD)を用いた解析では、fezolinetant 30 mg および 45 mg 投与群において、4 週時および 12 週時でプラセボ投与群と比較して高い割合の患者で改善が報告されました。閉経期特有の生活の質(Quality of Life: QOL)に関する質問票 (Menopause-specific Quality of Life Questionnaire: MENQOL)^{2,3}を用いた解析では、4 週時および 12 週時において有意かつ臨床的に意義のある QOL の向上が認められ、52 週まで維持されました。

なお、Lancet 誌に加え、SKYLIGHT 2 試験および SKYLIGHT 4 試験の結果が、医学専門誌の The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism と Obstetrics & Gynecology にそれぞれ掲載されました^{4,5}。

fezolinetant は、選択的ニューロキニン 3(NK3)受容体拮抗薬で、閉経に伴う中等度から重度の VMS の治療薬として、米国や欧州、オーストラリアで承認申請中です。承認された場合、閉経に伴う VMS の頻度と重症度を軽減する、ファーストインクラスの非ホルモン治療薬となります。

アステラス製薬は、QOL に大きな影響を及ぼす VMS を有する患者さんに非ホルモン療法という新たな治療選択肢を提供するため、fezolinetant の開発を進めていきます。

以上

第 III 相 BRIGHT SKY™ プログラムについて

ビポタル試験である SKYLIGHT 1™(NCT04003155)、SKYLIGHT 2™(NCT04003142)は、中等度から重度の VMS を有する女性 1,000 人以上を対象とし、米国、カナダおよび欧州の 180 以上の施設で行われました。両試験は、投与後 12 週の二重盲検プラセボ対照期間に続いて、40 週の継続投与期間を設けています。また、長期安全性の評価を目的とする 52 週の二重盲検プラセボ対照試験である SKYLIGHT 4™(NCT04003389)は、米国、カナダ、欧州の 180 以上の施設で、VMS を有する 1,800 人以上の女性を対象に実施されました。

閉経に伴う血管運動神経症状(VMS)について

顔のほてり・のぼせ等のホットフラッシュや寝汗を特徴とする VMS は、閉経に伴う一般的な症状です^{6,7}。世界中で、40 歳から 64 歳の女性の半数以上が VMS を経験しており、米国では、閉経への移行中または移行後に女性の約 60%~80%がこれらの症状を経験しています^{8,9,10,11}。VMS は、女性の日常生活と全般的な QOL に対し、強い悪影響を与える可能性があります⁶。

fezolinetant について

fezolinetant は、閉経に伴う中等度から重度の VMS の治療のために開発中の経口の非ホルモン治療薬です。fezolinetant は、KNDy(キスペプチン/ニューロキニン/ダイノルフィン)ニューロンに結合するニューロキニン B(NKB)をブロックして、脳の体温調節中枢(視床下部)のニューロン活動を緩和し、閉経に伴う中等度から重度の VMS の頻度と重症度を軽減します^{12,13,14}。fezolinetant の安全性と有効性は現在検証中で、まだ確立されておらず、開発中の用途で承認を受けるあるいは市販される保証はありません。

アステラス製薬株式会社について

アステラス製薬は、世界 70 カ国以上で事業活動を展開している製薬企業です。最先端のバイオロジーやモダリティ／テクノロジーの組み合わせを駆使し、アンメットメディカルニーズの高い疾患に対する革新的な医薬品の創出に取り組んでいます(Focus Area アプローチ)。さらに、医療用医薬品(Rx)事業で培った強みをベースに、最先端の医療技術と異分野のパートナーの技術を融合した製品やサービス(Rx+®)の創出にも挑戦しています。アステラス製薬は、変化する医療の最先端に立ち、科学の進歩を患者さんの「価値」に変えていきます。アステラス製薬の詳細については、(<https://www.astellas.com/jp/>)をご覧ください。

注意事項

このプレスリリースに記載されている現在の計画、予想、戦略、想定に関する記述およ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、既知および未知のリスクと不確実な要素を含んでいます。さまざまな要因によって、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およ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)新製品およ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、このプレスリリース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。

お問い合わせ先:

アステラス製薬株式会社
コーポレートアドボカシー&リレーションズ部
TEL: 03-3244-3201

¹ Lederman S, Ottery F, Cano A et al. Fezolinetant for treatment of moderate-to-severe vasomotor symptoms associated with menopause (SKYLIGHT 1): a phase 3 randomised controlled study. *The Lancet*. March 13, 2023. doi:10.1016/S0140-6736(23)00085-5.

² Lewis JE, Hilditch JR, Wong CJ. Further psychometric property development of the Menopause-Specific Quality of Life questionnaire and development of a modified version, MENQOL-Intervention questionnaire. *Maturitas*. 2005; 50:209-221.

³ Hilditch JR, Lewis J, Peter A, et al. Reprint of a menopause-specific quality of life questionnaire: development and psychometric properties. *Maturitas*. 2008; 61: 107-121.

- ⁴ Johnson K, Martin N, Nappi R et al. Efficacy and Safety of Fezolinetant in Moderate-to-Severe Vasomotor Symptoms Associated With Menopause: A Phase 3 RCT. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2023; 00: 1-17.
- ⁵ Neal-Perry G, Cano A, Lederman S, et al. Safety of fezolinetant for vasomotor symptoms associated with menopause: a randomized controlled trial. *Obstetrics & Gynecology*. March 9, 2023. doi:10.1097/AOG.0000000000005114.
- ⁶ Utian WH. Psychosocial and socioeconomic burden of vasomotor symptoms in menopause: a comprehensive review. *Health Qual Life Outcomes*. 2005;3:47.
- ⁷ Jones RE, Lopez KH, eds. *Human Reproductive Biology*. 4th ed. Waltham, MA: Elsevier, 2014:120.
- ⁸ Makara-Studzinska MT, Krys-Noszczyk KM, Jakiel G. Epidemiology of the symptoms of menopause - an intercontinental review. *Przeegl Menopauzalny [Menopause Rev]*. 2014;13:203-211.
- ⁹ Gold EB, Colvin A, Avis N, et al. Longitudinal analysis of the association between vasomotor symptoms and race/ethnicity across the menopausal transition: study of women's health across the nation. *Am J Public Health*. 2006;96:1226-1235.
- ¹⁰ Freeman EW, Sammel MD, Sanders RJ. Risk of long-term hot flashes after natural menopause: evidence from the Penn Ovarian Aging Study cohort. *Menopause*. 2014;21:924-932.
- ¹¹ Williams RE, Kalilani L, DiBenedetti DB, et al. Frequency and severity of vasomotor symptoms among peri- and postmenopausal women in the United States. *Climacteric*. 2008;11:32-43.
- ¹² Depypere H, Timmerman D, Donders G, et al. Treatment of menopausal vasomotor symptoms with fezolinetant, a neurokinin 3 receptor antagonist: a phase 2a trial. *J Clin Endocrinol Metab*. 2019;104:5893-5905.
- ¹³ Fraser GL, Lederman S, Waldbaum A, et al. A phase 2b, randomized, placebo-controlled, double-blind, dose-ranging study of the neurokinin 3 receptor antagonist fezolinetant for vasomotor symptoms associated with menopause. *Menopause*. 2020;27:382-392.
- ¹⁴ Fraser GL, Hoveyda HR, Clarke IJ, et al. The NK3 receptor antagonist ESN364 interrupts pulsatile LH secretion and moderate levels of ovarian hormones throughout the menstrual cycle. *Endocrinology*. 2015;156:4214-4225.