

治験依頼者名：アステラス製薬株式会社		
商品名：未定		
有効成分名：ASP0456		

総括報告書 概要

試験の標題：ASP0456 第 II 相試験

－便秘型過敏性腸症候群患者を対象としたプラセボ対照二重盲検群間比較試験－

治験責任医師：■■■■■■■■■■ ■■■■■■■■■■ ■■■■■■■■■■ ■■■■■■■■■■ 他

治験実施施設：66 施設，日本

公表文献：未公表

試験期間：

試験開始日（最初の同意日）：2012 年 8 月 10 日

試験終了日（最終の評価日）：2013 年 12 月 7 日

開発のフェーズ：第 II 相

目的：Rome III 診断基準（2006 年改訂版 Rome III Committees 策定の基準）に準じた便秘型過敏性腸症候群（IBS-C）患者を対象に，ASP0456 0.0625 mg，0.125 mg，0.25 mg，0.5 mg 又はプラセボを 12 週間経口投与したときの，有効性，安全性，薬物動態の用量反応を検討する。

試験方法：本試験は，IBS-C 患者（目標被験者数：525 例）を対象とした多施設共同，二重盲検，群間比較試験として実施した。同意取得後，仮登録時の選択基準を満たし除外基準に抵触しない患者に対し，2 週間の排便習慣を観察した。その後，本登録時の選択基準を満たし除外基準に抵触しない患者に治験薬（ASP0456 0.0625 mg，0.125 mg，0.25 mg，0.5 mg あるいはプラセボのいずれか）を無作為に割り付け，1 日 1 回朝食前に 12 週間経口投与した。

被験者数（目標，登録及び解析対象）：

目標被験者数 525 例（1 群 105 例）

無作為化された患者数 559 例

Full Analysis Set（FAS）558 例

Per Protocol Set (PPS) 520 例

安全性解析対象集団 Safety Analysis Set (SAF) 559 例

薬物動態解析対象集団 Pharmacokinetic Analysis Set (PKAS) 559 例

診断及び主要な組み入れ基準：

選択基準（以下の基準をすべて満たす場合、本試験の対象とした。）

仮登録時

1. 仮登録前3カ月の間に、1カ月あたり3日以上にわたって腹痛や腹部不快感が繰り返し起こり、3項目〔(1) 排便によって症状が改善する、(2) 発症時に排便頻度の変化がある、(3) 発症時に便形状（外観）の変化がある〕のうち2項目以上があり、かつ仮登録前6カ月以上前から上記症状（IBS症状）があった患者
2. 仮登録前3カ月の間に、止痢剤、下剤、坐薬又は浣腸を使用していない排便のうち、兎糞状便又は硬便〔ブリストル便形状スケール（BSFS）タイプ1又は2〕が25%以上であり、かつ軟便（泥状便）又は水様便（BSFSタイプ6又は7）が25%未満であった患者
3. IBS症状発症後かつ仮登録前5年以内において、全大腸内視鏡検査又は注腸造影検査〔ただし、年齢（同意取得時）が50歳未満の場合、S状結腸内視鏡検査でも可とした〕が実施され、器質の変化がみられなかった患者（ただし、良性ポリープ及び大腸憩室は消化管通過に影響を与えないと判断される場合、又は医原性の軽度びらんは仮登録可とした）
4. 女性患者である場合、選択基準1に該当する腹痛や腹部不快感が月経時期以外にも発現した患者
5. 年齢（同意取得時）が20歳以上65歳未満の患者
6. 治験期間中にコンドームによる適切な避妊を実施できた患者
7. 被験者本人から文書による同意が得られた患者

本登録時

8. 排便習慣観察期の患者日誌において、SBM^a頻度のうち兎糞状便又は硬便（BSFSタイプ1又は2）の頻度が25%以上であった患者（ただし、排便習慣観察期の患者日誌において、SBM頻度が0の場合は本登録可とした）
9. 排便習慣観察期の患者日誌において、SBM頻度のそれぞれの週平均値（-14~-8日目と-7~-1日目における週平均値）が5回以下であった患者
10. 排便習慣観察期の患者日誌において、CSBM^b頻度のそれぞれの週平均値（-14~-8日目と-7~-1日目における週平均値）が3回未満であった患者
11. 排便習慣観察期の患者日誌において、腹痛・腹部不快感の重症度スコアの週平均値（下剤、坐薬、浣腸又は摘便の処置があった当日と翌日のデータは除く）が2.0以上であった患者
腹痛・腹部不快感の重症度スコア
1 = なし、2 = 弱い、3 = 中程度、4 = 強い、5 = 非常に強い

12. 排便習慣観察期の患者日誌において、記入すべき全項目を-14~-8日目と-7~-1日目について、それぞれ5日以上記入していた患者

a: 排便の当日又は前日に下剤、坐薬、浣腸又は摘便の処置がない排便

b: SBMのうち残便感がない排便

除外基準（以下の基準のいずれかに抵触する場合、本試験の対象としなかった。）

仮登録時

1. 胃、胆のう、小腸、あるいは大腸の外科的切除手術（ただし、虫垂炎、良性ポリープ切除は除く）の既往がある患者
2. 炎症性腸疾患（クローン病又は潰瘍性大腸炎）の既往がある、あるいは仮登録時に罹患していた患者
3. 虚血性大腸炎の既往がある、あるいは仮登録時に罹患していた患者
4. 感染性腸炎を仮登録時に罹患していた患者
5. 甲状腺機能亢進症、あるいは甲状腺機能低下症を仮登録時に罹患していた患者
6. その他、消化管通過あるいは大腸機能に影響すると考えられる疾患を仮登録時に罹患していた患者
7. 活動性の消化性潰瘍を仮登録時に罹患していた患者
8. 女性患者である場合、子宮内膜症あるいは子宮腺筋症を仮登録時に罹患していた患者
9. その他、IBS症状の腹痛や腹部不快感を適切に評価できないと考えられる疾患を仮登録時に罹患していた患者
10. 抑うつあるいは不安症状が高度であり、薬効評価に影響すると判断された患者
11. 同意取得前1年以内に薬物又はアルコール濫用の既往がある、あるいは仮登録時に濫用していた患者
12. 排便習慣観察期開始日3日前（-17日目）より併用禁止薬剤・療法・禁止検査を使用あるいは施行した、又はそれを予定していた患者（ただし、プロトコルどおり併用制限薬剤・療法を使用あるいは施行した患者は、仮登録可とした）
13. 悪性腫瘍の既往がある、あるいは仮登録時に罹患していた患者
14. 重篤な心血管系疾患、呼吸器系疾患、腎疾患、肝疾患、消化器系疾患（ただし、IBSを除く）、血液系疾患、神経・精神系疾患を仮登録時に罹患していた患者
15. 薬物アレルギーの既往がある患者
16. 女性患者である場合、妊娠又は妊娠している可能性がある患者、授乳中の患者、あるいは治験期間中に妊娠を希望する患者
17. ASP0456（Linaclotide及びMD-1100も含む）の投与歴のある患者
18. 同意取得前12週以内に、他の治験又は製造販売後臨床試験に参加中、あるいは参加した患者
19. 治験依頼者、本試験に関係するCRO、SMO又は実施医療機関に雇用されている患者
20. その他、治験責任医師又は治験分担医師が不適当と判断した患者

本登録時

21. 排便習慣観察期の患者日誌において、SBM 頻度のうち軟便（泥状便）（BSFS タイプ 6）が 2 回以上あった、あるいは水様便（BSFS タイプ 7）が 1 回以上あった患者
22. スクリーニング検査時に実施した甲状腺刺激ホルモン（TSH）、遊離トリヨードサイロニン（FT₃）及び遊離サイロキシシン（FT₄）のいずれかが基準範囲を逸脱し、かつスクリーニング検査時の結果より甲状腺機能亢進症、あるいは甲状腺機能低下症と判断された患者
23. 排便習慣観察期開始日 3 日前（-17 日目）より併用禁止薬剤・療法・禁止検査を使用あるいは施行した患者（ただし、プロトコルどおり併用制限薬剤・療法を使用あるいは施行した患者は、本登録可とした）
24. 本登録前日（-1 日目）から本登録日（1 日目）までに救済薬又は浣腸を使用した患者
25. スクリーニング検査時に実施した血圧、脈拍数、臨床検査及び 12 誘導心電図のいずれかが、「副作用の重篤度分類基準（治験実施計画書 付録 5. 副作用の重篤度分類基準参照）」のグレード 2 以上に該当し、かつそれが臨床的に問題ありと判断された患者
26. QT 解析実施機関によって解析されたスクリーニング検査時の 12 誘導心電図の QTc 間隔（Fridericia 補正）の平均値が 470 msec を超えた患者
27. 閉経前及び閉経後 2 年を経ていない女性患者である場合、スクリーニング検査時及び本登録日（1 日目）に実施した妊娠検査が陽性であった患者
28. その他、治験責任医師又は治験分担医師が不相当と判断した患者

被験薬、対照薬、用量及び投与方法、ロット番号：

被験薬

コード名：ASP0456

一般名：リナクロチド

治験薬及び含有量：

ASP0456 0.0625 mg 錠：1 錠中に ASP0456 として 0.0625 mg を含有するフィルムコーティング錠

ASP0456 0.125 mg 錠：1 錠中に ASP0456 として 0.125 mg を含有するフィルムコーティング錠

ASP0456 0.25 mg 錠：1 錠中に ASP0456 として 0.25 mg を含有するフィルムコーティング錠

ロット番号：■■■■■，■■■■■，■■■■■

対照薬

コード名：ASP0456 プラセボ錠

治験薬及び含有量：

ASP0456 0.0625 mg ・ 0.125 mg プラセボ錠：ASP0456 を含有しない、ASP0456 0.0625 mg 錠又は ASP0456 0.125 mg 錠と外観上識別不能なフィルムコーティング錠

ASP0456 0.25 mg プラセボ錠：ASP0456 を含有しない、ASP0456 0.25 mg 錠と外観上識別不能なフィルムコーティング錠

ロット番号：■■■■，■■■■，■■■■

用量及び投与方法

IBS-C 患者に対し、二重盲検下で以下の用量（1回用量）に従い、投与群ごとに治験薬3錠を水とともに朝食前1日1回12週間経口投与した。ただし、1日目は、本登録後、速やかに治験薬を投与するため、朝食前以外の治験薬投与も可とし、治験薬投与後30分まで食事を摂らないこととした。また、2日目以降は、飲み忘れ又は治験薬の服薬再開の場合、朝食前以外の治験薬投与も可とした。

投与群	治験薬
ASP0456 0.0625 mg 群	▲+□+□
ASP0456 0.125 mg 群	▼+□+□
ASP0456 0.25 mg 群	△+■+□
ASP0456 0.5 mg 群	△+■+■
プラセボ群	△+□+□

▲：ASP0456 0.0625 mg 錠，▼：ASP0456 0.125 mg 錠，△：ASP0456 0.0625 mg・0.125 mg プラセボ錠，
■：ASP0456 0.25 mg 錠，□：ASP0456 0.25 mg プラセボ錠
▲，▼，△及び■，□はそれぞれ外観上識別不能

治療期間（適切な場合は試験期間）：

排便習慣観察期 2 週間

治療期 12 週間

評価基準：

有効性評価項目：

主要評価項目：12 週間における IBS 症状の全般改善効果のレスポンド率^a

a：12 週のうち 6 週以上において週間レスポンド率を満たす患者とした。週間レスポンド率は、各週の評価時点で IBS 症状の全般改善効果のスコア（7 段階スコア：1~7）が 1 あるいは 2 であった患者とした。

副次評価項目：

12 週間における SBM のレスポンド率，12 週間における CSBM のレスポンド率，12 週間における便秘状態改善効果のレスポンド率，12 週間における腹痛・腹部不快感改善効果のレスポンド率，SBM 頻度の週平均値の変化量，CSBM 頻度の週平均値の変化量，便形状の週平均値の変化量，腹痛・腹部不快感の重症度スコアの週平均値の変化量，いきみの重症度スコアの週平均値の変化量，IBS-QOL 日本語版の全体得点及び下位尺度得点の変化量

薬物動態評価項目：

未変化体及び主要代謝物（MM-419447）の血漿中濃度

安全性評価項目：

バイタルサイン（坐位血圧・坐位脈拍数），有害事象，臨床検査〔血液学的検査，血液生化学検査，尿検査（定性）〕，12 誘導心電図，QT 評価，体重

統計手法：

有効性：

主要評価項目（12週間におけるIBS症状の全般改善効果のレスポンス率）について、プラセボ群とASP0456の各群でFisher exact検定を用いて対比較を行った。検定の有意水準は両側0.05とし、多重性はHochberg法を用いて調整した。

12週間におけるCSBMのレスポンス率について、プラセボ群とASP0456の各群でFisher exact検定を用いて対比較を行った。12週間におけるSBMのレスポンス率、12週間における便秘状態改善効果のレスポンス率、12週間における腹痛・腹部不快感改善効果のレスポンス率についても同様の解析を行った。CSBM頻度の週平均値の変化量について、投与群を因子、ベースラインを共変量とした共分散分析を用いて、プラセボ群との比較を行った。SBM頻度の週平均値の変化量、便形状の週平均値の変化量、腹痛・腹部不快感の重症度スコアの週平均値の変化量、いきみの重症度スコアの週平均値の変化量、IBS-QOL日本語版の全体得点及び下位尺度得点の変化量についても同様の解析を行った。

薬物動態：

薬物動態の解析ではPKASを解析対象集団とし、直前の服薬から採血までの実経過時間、未変化体及び主要代謝物MM-419447の血漿中濃度の一覧表を作成した。

安全性：

有害事象：有害事象の解析には、MedDRA/J (Version 12.1)の器官別大分類(SOC)と基本語(PT)の分類を用い、SOC別、PT別に有害事象及び治験薬との関連性が否定できない有害事象（以下、副作用）の例数及び割合を算出した。

臨床検査：計量値項目については、評価時期ごとに実測値及び変化量の要約統計量を算出し、計数値項目については、評価時点ごとに度数集計を行った。更に、患者内での臨床検査値の変化についてベースライン×各評価時点のクロス表を作成した。

バイタルサイン：坐位収縮期血圧、坐位拡張期血圧、坐位脈拍数について、評価時期ごとに実測値及び変化量の要約統計量を算出した。

12誘導心電図：判定結果について、評価時期ごとに度数集計を行った。更に、患者内での12誘導心電図の変化についてベースライン×各評価時点のクロス表を作成した。

QT評価：QT評価項目について、評価時期ごとに実測値及び変化量の要約統計量を算出、カテゴリー分類し、該当例数の度数集計を行った。

体重：評価時期ごとに実測値及び変化量の要約統計量を算出した。

結果の要約／結論：

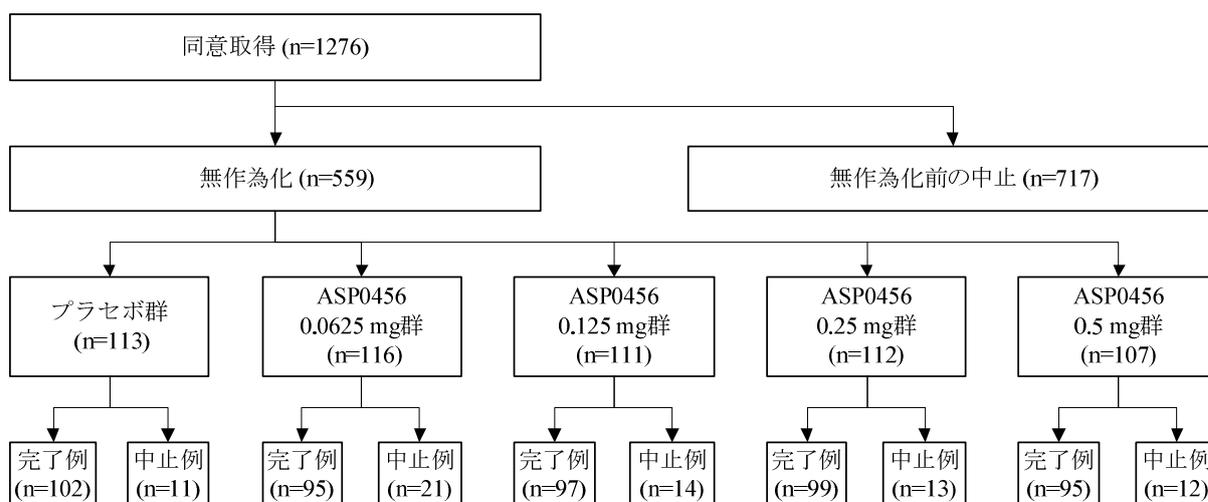
試験対象：

被験者の内訳及び解析対象集団

本試験では1276例から同意を取得し、同意取得した全例が2週間の排便習慣観察期を開始した。無作為化前の中止は717例であった。559例が無作為化され、プラセボ（プラセボ群）、ASP0456

0.0625 mg/日 (0.0625 mg 群), ASP0456 0.125 mg/日 (0.125 mg 群), ASP0456 0.25 mg/日 (0.25 mg 群), ASP0456 0.5 mg/日 (0.5 mg 群) に 1 : 1 : 1 : 1 : 1 の割合で割り付けられた。このうち、試験完了例はプラセボ群 102 例, 0.0625 mg 群 95 例, 0.125 mg 群 97 例, 0.25 mg 群 99 例, 0.5 mg 群 95 例であり、プラセボ群 11 例, 0.0625 mg 群 21 例, 0.125 mg 群 14 例, 0.25 mg 群 13 例, 0.5 mg 群 12 例が試験を中止した。【図 1】。中止理由では、「有害事象」や「原疾患の悪化又は効果不十分」が多かった【表 1】。

図 1 被験者の内訳



Source : Table 12.1.1.1, Table 12.1.1.2, Table 12.1.1.3

表 1 主な中止理由

	プラセボ群 (n=113)	ASP0456 投与群			
		0.0625 mg (n=116)	0.125 mg (n=111)	0.25 mg (n=112)	0.5 mg (n=107)
治療の中止	11 (9.7%)	21 (18.1%)	14 (12.6%)	13 (11.6%)	12 (11.2%)
有害事象	4 (3.5%)	5 (4.3%)	7 (6.3%)	3 (2.7%)	4 (3.7%)
同意の撤回	2 (1.8%)	4 (3.4%)	2 (1.8%)	0	2 (1.9%)
治験実施計画書からの逸脱	1 (0.9%)	3 (2.6%)	1 (0.9%)	2 (1.8%)	1 (0.9%)
原疾患の悪化又は効果不十分	4 (3.5%)	7 (6.0%)	4 (3.6%)	5 (4.5%)	4 (3.7%)
その他	0	2 (1.7%) ^a	0	3 (2.7%) ^b	1 (0.9%) ^c

例数 (割合)

a : 安全性確保のため 1 例, 妊娠のため 1 例 b : 妊娠の可能性があるため 1 例, 妊娠のため 1 例, 来院調整不可能 1 例 c : 安全性への影響の可能性を考慮した 1 例

Source : Table 12.1.1.3, 付録 13.2.1.2

解析対象集団

無作為化されたすべての患者が SAF 及び PKAS の対象となった。プラセボ群の 1 例は、治験薬投与開始後の有効性に関するデータがなかったため、FAS から除外された。PPS はプラセボ群 104 例、0.0625 mg 群 106 例、0.125 mg 群 104 例、0.25 mg 群 105 例、0.5 mg 群 101 例であった（表 2）。PPS 除外理由では各投与群とも、治験薬投与日数不足が最も多かった。

表 2 解析対象集団

	プラセボ群	ASP0456 投与群			
		0.0625 mg	0.125 mg	0.25 mg	0.5 mg
無作為化された症例	113	116	111	112	107
SAF	113 (100.0%)	116 (100.0%)	111 (100.0%)	112 (100.0%)	107 (100.0%)
FAS	112 (99.1%)	116 (100.0%)	111 (100.0%)	112 (100.0%)	107 (100.0%)
PPS	104 (92.0%)	106 (91.4%)	104 (93.7%)	105 (93.8%)	101 (94.4%)
PKAS	113 (100.0%)	116 (100.0%)	111 (100.0%)	112 (100.0%)	107 (100.0%)

例数（割合）

SAF : safety analysis set, FAS : full analysis set, PPS : per protocol set, PKAS : pharmacokinetics analysis set

Source : Table 12.1.1.2

人口統計学的及び他のベースラインの特性

FAS の人口統計学的及び他のベースラインの特性を表 3 及び表 4 に示す。

腹痛・腹部不快感の重症度スコアの週平均値で、統計的に有意な不均衡がみられ（ $P=0.049$ ，分散分析），0.125 mg 群及び 0.25 mg 群の平均値は，他の投与群よりも低かった。その他の項目では不均衡はみられなかった。

患者の平均年齢は 38.9～41.8 歳であり，性別では女性の割合が 88.4%～94.0%であった。罹病期間の各投与群の中央値は 120.0～192.0 カ月であった。

表 3 人口統計学的及び他のベースラインの特性 (1) : FAS

		プラセボ群 (n=112)	ASP0456 投与群				P 値
			0.0625 mg (n=116)	0.125 mg (n=111)	0.25 mg (n=112)	0.5 mg (n=107)	
年齢 (歳)	平均値 (SD)	41.6 (10.8)	41.5 (11.3)	41.7 (11.9)	41.8 (9.8)	38.9 (11.0)	0.253 ^b
	最小値, 最大値	20, 64	21, 64	20, 64	21, 64	20, 64	
	40 歳未満	44 (39.3%)	49 (42.2%)	48 (43.2%)	49 (43.8%)	54 (50.5%)	—
	40 歳以上	68 (60.7%)	67 (57.8%)	63 (56.8%)	63 (56.3%)	53 (49.5%)	
性別	男性	12 (10.7%)	7 (6.0%)	9 (8.1%)	13 (11.6%)	8 (7.5%)	0.554 ^a
	女性	100 (89.3%)	109 (94.0%)	102 (91.9%)	99 (88.4%)	99 (92.5%)	
身長 (cm) (スクリーニング時)	平均値 (SD)	159.89 (6.01)	160.34 (6.58)	159.24 (6.04)	160.18 (6.52)	159.04 (6.24)	0.449 ^b
	最小値, 最大値	143.0, 180.4	146.8, 183.2	145.9, 177.7	143.0, 178.0	145.5, 179.8	
体重 (kg) (スクリーニング時)	平均値 (SD)	54.82 (9.36)	54.52 (9.04)	54.16 (8.35)	55.10 (8.65)	54.11 (7.80)	0.902 ^b
	最小値, 最大値	41.0, 86.9	35.8, 83.8	39.0, 85.0	39.2, 80.4	41.9, 83.1	
	50 kg 未満	31 (27.7%)	37 (31.9%)	35 (31.5%)	34 (30.4%)	33 (30.8%)	—
	50 kg 以上	81 (72.3%)	79 (68.1%)	76 (68.5%)	78 (69.6%)	74 (69.2%)	
BMI (kg/m ²)	平均値 (SD)	21.40 (3.10)	21.16 (2.99)	21.30 (2.58)	21.45 (2.95)	21.37 (2.60)	0.954 ^b
	最小値, 最大値	16.1, 33.5	15.6, 30.5	16.4, 28.2	15.9, 31.0	16.1, 30.7	
	22 kg/m ² 未満	77 (68.8%)	77 (66.4%)	76 (68.5%)	73 (65.2%)	66 (61.7%)	—
	22 kg/m ² 以上	35 (31.3%)	39 (33.6%)	35 (31.5%)	39 (34.8%)	41 (38.3%)	
器質所見	なし	60 (53.6%)	65 (56.0%)	55 (49.5%)	65 (58.0%)	61 (57.0%)	0.725 ^a
	あり	52 (46.4%)	51 (44.0%)	56 (50.5%)	47 (42.0%)	46 (43.0%)	
罹病期間 (月)	n ^c	86	94	83	89	82	—
	平均値 (SD)	182.8 (128.9)	161.7 (128.7)	184.2 (142.8)	193.7 (134.2)	163.4 (126.2)	0.413 ^b
	中央値	138.0	120.0	120.0	192.0	120.0	
	最小値, 最大値	12, 480	7, 600	12, 600	7, 540	11, 480	
	120 カ月未満	27 (24.1%)	40 (34.5%)	27 (24.3%)	29 (25.9%)	34 (31.8%)	—
	120 カ月以上	59 (52.7%)	54 (46.6%)	56 (50.5%)	60 (53.6%)	48 (44.9%)	
	不明	26 (23.2%)	22 (19.0%)	28 (25.2%)	23 (20.5%)	25 (23.4%)	

例数 (割合)

BMI : body mass index

a : χ^2 検定 b : 分散分析 c : 例数が全体と異なる項目で記載した。

Source : Table 12.1.2.1.1

表 4 人口統計学的及び他のベースラインの特性 (2) : FAS

		プラセボ群 (n=112)	ASP0456 投与群				P 値
			0.0625 mg (n=116)	0.125 mg (n=111)	0.25 mg (n=112)	0.5 mg (n=107)	
CSBM 頻度	平均値 (SD)	0.38 (0.58)	0.31 (0.52)	0.40 (0.59)	0.38 (0.55)	0.34 (0.49)	0.788 ^a
	最小値, 最大値	0.0, 2.0	0.0, 2.0	0.0, 2.0	0.0, 2.0	0.0, 1.5	
	0	69 (61.6%)	76 (65.5%)	68 (61.3%)	67 (59.8%)	68 (63.6%)	—
	0 を超える	43 (38.4%)	40 (34.5%)	43 (38.7%)	45 (40.2%)	39 (36.4%)	
	データなし	0	0	0	0	0	
SBM 頻度	平均値 (SD)	2.80 (1.09)	2.65 (1.24)	2.78 (1.29)	2.71 (1.13)	2.80 (1.12)	0.833 ^a
	最小値, 最大値	0.0, 5.0	0.0, 5.0	0.0, 5.0	0.5, 5.0	0.0, 5.0	
	3 未満	56 (50.0%)	62 (53.4%)	45 (40.5%)	55 (49.1%)	52 (48.6%)	—
	3 以上	56 (50.0%)	54 (46.6%)	66 (59.5%)	57 (50.9%)	55 (51.4%)	
	データなし	0	0	0	0	0	
便形状の週平均値	n ^b	111	110	106	112	104	—
	平均値 (SD)	2.13 (0.71)	2.01 (0.77)	2.08 (0.72)	2.05 (0.73)	1.97 (0.69)	0.549 ^a
	最小値, 最大値	1.0, 3.8	1.0, 4.0	1.0, 4.0	1.0, 4.2	1.0, 3.5	
	3 未満	92 (82.9%)	95 (86.4%)	93 (87.7%)	97 (86.6%)	91 (87.5%)	—
	3 以上	19 (17.1%)	15 (13.6%)	13 (12.3%)	15 (13.4%)	13 (12.5%)	
	データなし	1	6	5	0	3	
腹痛・腹部不快感の重症度スコアの週平均値	平均値 (SD)	3.07 (0.69)	3.08 (0.66)	2.91 (0.64)	2.87 (0.64)	3.05 (0.69)	0.049 ^a
	最小値, 最大値	2.0, 5.0	2.0, 5.0	2.0, 5.0	2.0, 4.7	2.0, 4.7	
	3 未満	49 (43.8%)	49 (42.2%)	65 (58.6%)	65 (58.0%)	52 (48.6%)	—
	3 以上	63 (56.3%)	67 (57.8%)	46 (41.4%)	47 (42.0%)	55 (51.4%)	
	データなし	0	0	0	0	0	
いきみの重症度スコアの週平均値	n ^b	111	110	106	112	104	—
	平均値 (SD)	3.56 (0.69)	3.51 (0.66)	3.43 (0.68)	3.51 (0.74)	3.60 (0.73)	0.508 ^a
	最小値, 最大値	1.6, 5.0	2.0, 5.0	1.8, 5.0	1.5, 5.0	1.3, 5.0	
	3.5 未満	47 (42.3%)	51 (46.4%)	56 (52.8%)	56 (50.0%)	41 (39.4%)	—
	3.5 以上	64 (57.7%)	59 (53.6%)	50 (47.2%)	56 (50.0%)	63 (60.6%)	
	データなし	1	6	5	0	3	
IBS-QOL-J : 全体得点	平均値 (SD)	69.5 (15.9)	65.8 (17.9)	69.8 (15.7)	66.8 (17.5)	68.4 (19.2)	0.352 ^a
	最小値, 最大値	29, 99	29, 99	26, 97	17, 97	3, 96	
IBS-QOL-J : 憂うつ	平均値 (SD)	64.8 (18.8)	61.8 (21.5)	68.3 (17.8)	63.8 (19.7)	64.3 (24.0)	0.205 ^a
	最小値, 最大値	9, 100	13, 97	16, 100	3, 100	0, 97	
IBS-QOL-J : 活動制限	平均値 (SD)	68.0 (17.7)	63.3 (21.2)	68.6 (17.2)	64.2 (20.3)	67.6 (21.5)	0.142 ^a
	最小値, 最大値	25, 100	4, 96	32, 100	0, 100	0, 96	
IBS-QOL-J : ボディー・イメージ	平均値 (SD)	69.8 (20.5)	66.3 (20.1)	67.7 (19.6)	66.8 (21.5)	67.2 (19.5)	0.725 ^a
	最小値, 最大値	6, 100	25, 100	13, 100	0, 100	19, 94	
IBS-QOL-J : 健康に対する心配	平均値 (SD)	61.3 (21.1)	57.0 (23.0)	61.2 (21.7)	57.7 (22.3)	60.6 (24.4)	0.434 ^a
	最小値, 最大値	0, 100	0, 100	8, 100	8, 100	0, 100	
IBS-QOL-J : 食事回避	平均値 (SD)	58.9 (24.7)	54.7 (25.1)	57.4 (23.6)	58.5 (22.3)	57.5 (26.7)	0.739 ^a
	最小値, 最大値	0, 100	0, 100	0, 100	0, 100	0, 100	
IBS-QOL-J : 社会生活	平均値 (SD)	79.4 (16.1)	76.3 (18.6)	77.8 (17.5)	74.1 (19.1)	77.4 (19.8)	0.271 ^a
	最小値, 最大値	38, 100	31, 100	13, 100	13, 100	0, 100	
IBS-QOL-J : 性的問題	平均値 (SD)	84.5 (19.4)	82.3 (19.7)	83.1 (21.8)	82.8 (20.4)	85.0 (20.9)	0.840 ^a
	最小値, 最大値	25, 100	25, 100	0, 100	0, 100	0, 100	
IBS-QOL-J : 人間関係	平均値 (SD)	80.2 (18.4)	77.0 (20.2)	80.6 (19.4)	77.4 (19.8)	78.6 (22.1)	0.561 ^a
	最小値, 最大値	25, 100	25, 100	17, 100	0, 100	0, 100	

例数 (割合)

a : 分散分析 b : 例数が全体と異なる項目で記載した。

Source : Table 12.1.2.2.1

有効性の結果：

主要評価項目：

主要な解析

12 週間における IBS 症状の全般改善効果のレスポンド率

プラセボ群で 23.2%，0.0625 mg 群で 36.2%，0.125 mg 群で 38.7%，0.25 mg 群で 34.8%，0.5 mg 群で 38.3%であった。ASP0456 投与群では、プラセボ群と比べてレスポンド率が 11.6%～15.5% 高かったが、統計的に有意な差はみられなかった (Fisher exact 検定, Hochberg 法で多重性を調整)。また、ASP0456 投与群のレスポンド率は、いずれも同程度であった (表 5)。

表 5 12 週間における IBS 症状の全般改善効果のレスポンド率：FAS

	プラセボ群 (n=112)	ASP0456 投与群			
		0.0625 mg (n=116)	0.125 mg (n=111)	0.25 mg (n=112)	0.5 mg (n=107)
レスポンド率 (%)	26 (23.2)	42 (36.2)	43 (38.7)	39 (34.8)	41 (38.3)
95%CI (%)	(15.8, 32.1)	(27.5, 45.6)	(29.6, 48.5)	(26.1, 44.4)	(29.1, 48.2)
調整 P 値 ^a	—	0.077	0.056	0.077	0.057
プラセボ群との差 (%)	—	13.0	15.5	11.6	15.1
プラセボ群との差の 95%CI (%)	—	(0.4, 25.6)	(2.7, 28.4)	(-1.1, 24.3)	(2.1, 28.1)

例数 (割合)

a：Fisher exact 検定により算出したプラセボ群との対比較の P 値を Hochberg 法で多重性を調整した P 値。

Source：Table 12.3.1.1.1

副次的な解析

各月における IBS 症状の全般改善効果のレスポンド率では、1 カ月時点で、ASP0456 投与群のレスポンド率はプラセボ群と比べて 13.2%～17.6%高く、いずれの投与群でも統計的に有意な差がみられた。3 カ月時点では、0.125 mg 群及び 0.5 mg 群のレスポンド率はプラセボ群と比べてそれぞれ 17.4%及び 19.1%高く、統計的に有意な差がみられた (Fisher exact 検定) (表 6)。

各週における IBS 症状の全般改善効果のレスポンド率では、0.5 mg 群のレスポンド率は、4 週時及び 7 週時以外の 10 時点で、プラセボ群と比べて 10%以上高く、統計的に有意な差がみられた。0.0625 mg 群では 7 時点でプラセボ群と比べてレスポンド率が 10%以上高く、5 時点で統計的に有意な差がみられた。同様に 0.125 mg 群では 11 時点でプラセボ群と比べてレスポンド率が 10%以上高く、9 時点で統計的な有意差がみられ、0.25 mg 群では 6 時点でプラセボ群と比べてレスポンド率が 10%以上高く、6 時点で統計的な有意差がみられた (Fisher exact 検定) [Table 12.3.1.3.1]。IBS 症状の全般改善効果のレスポンド率では、いずれの投与群でも経時的に上昇する傾向がみられた [Figure 12.3.1.1]。また、ASP0456 投与群のレスポンド率は、プラセボ群と比べて 1 週時から高く、その効果は 12 週にわたり維持された。

表 6 各月における IBS 症状の全般改善効果のレスポンド率：FAS

		プラセボ群 (n=112)	ASP0456 投与群			
			0.0625 mg (n=116)	0.125 mg (n=111)	0.25 mg (n=112)	0.5 mg (n=107)
1 カ月	レスポンド率 (%)	19 (17.0)	35 (30.2)	37 (33.3)	34 (30.4)	37 (34.6)
	95%CI (%)	(10.5, 25.2)	(22.0, 39.4)	(24.7, 42.9)	(22.0, 39.8)	(25.6, 44.4)
	プラセボ群との対比較の P 値 ^a	—	0.020	0.005	0.027	0.003
	プラセボ群との差 (%)	—	13.2	16.4	13.4	17.6
	プラセボ群との差の 95%CI (%)	—	(1.5, 25.0)	(4.3, 28.5)	(1.5, 25.3)	(5.3, 29.9)
2 カ月	レスポンド率 (%)	34 (30.4)	45 (38.8)	47 (42.3)	45 (40.2)	43 (40.2)
	95%CI (%)	(22.0, 39.8)	(29.9, 48.3)	(33.0, 52.1)	(31.0, 49.9)	(30.8, 50.1)
	プラセボ群との対比較の P 値 ^a	—	0.211	0.071	0.162	0.157
	プラセボ群との差 (%)	—	8.4	12.0	9.8	9.8
	プラセボ群との差の 95%CI (%)	—	(-4.7, 21.6)	(-1.4, 25.4)	(-3.5, 23.2)	(-3.7, 23.3)
3 カ月	レスポンド率 (%)	33 (29.5)	45 (38.8)	52 (46.8)	42 (37.5)	52 (48.6)
	95%CI (%)	(21.2, 38.8)	(29.9, 48.3)	(37.3, 56.6)	(28.5, 47.1)	(38.8, 58.5)
	プラセボ群との対比較の P 値 ^a	—	0.163	0.009	0.257	0.005
	プラセボ群との差 (%)	—	9.3	17.4	8.0	19.1
	プラセボ群との差の 95%CI (%)	—	(-3.8, 22.5)	(3.9, 30.8)	(-5.2, 21.2)	(5.5, 32.7)

例数 (割合)

a : Fisher exact 検定により算出したプラセボ群との対比較の P 値。

Source : Table 12.3.1.2.1

副次評価項目：

12 週間における CSBM のレスポンド率、12 週間における SBM のレスポンド率、12 週間における便通状態改善効果のレスポンド率及び 12 週間における腹痛・腹部不快感改善効果のレスポンド率では、いずれの項目もプラセボ群と比べて ASP0456 投与群で高かった (表 7)。

CSBM のレスポンド率ではプラセボ群と比較して、0.25 mg 群で 11.6%、0.5 mg 群で 19.9% 高く、0.5mg 群では統計的に有意な差がみられた。また、プラセボ群との差に用量依存的な増加傾向がみられた。SBM のレスポンド率ではプラセボ群と比較して、ASP0456 投与群で 10.7%～16.1% 高く、0.125 mg 群、0.25 mg 群及び 0.5 mg 群では統計的に有意な差がみられた。また、プラセボ群との差は 0.125 mg 群までは用量依存的に増加し、0.25 mg 群以上でも同程度の差が維持された。便通状態改善効果のレスポンド率ではプラセボ群と比較して、ASP0456 投与群で 13.9%～20.0% 高く、すべての ASP0456 投与群で統計的に有意な差がみられた。また、プラセボ群との差は 0.125 mg 群までは用量依存的に増加し、0.25 mg 群以上でも同程度の差が維持された。腹痛・腹部不快感改善効果のレスポンド率ではプラセボ群と比較して、ASP0456 投与群で 10.7%～17.3% 高く、0.0625 mg 群、0.125 mg 群及び 0.5 mg 群では統計的に有意な差がみられた。また、プラセボ群との差は 0.125 mg 群までは用量依存的な増加傾向がみられた。

投与群ごとにみると、0.0625 mg 群では副次評価項目のうち 2 項目 (便通状態改善効果及び腹痛・腹部不快感改善効果のレスポンド率)、0.125 mg 群では 3 項目 (SBM、便通状態改善効果及び腹痛・腹部不快感改善効果のレスポンド率)、0.25 mg 群では 2 項目 (SBM 及び便通状態改善効果のレスポンド率)、0.5 mg 群ではすべての項目で、プラセボ群と比べてレスポンド率が 10% 以上高く、かつ統計的な有意差もみられた (いずれも Fisher exact 検定)。

表 7 12 週間における副次評価項目（CSBM, SBM, 便通状態改善効果及び腹痛・腹部不快感改善効果）のレスポンド率：FAS

	プラセボ群 (n=112)	ASP0456 投与群			
		0.0625 mg (n=116)	0.125 mg (n=111)	0.25 mg (n=112)	0.5 mg (n=107)
CSBM					
レスポンド率 (%)	29 (25.9)	40 (34.5)	36 (32.4)	42 (37.5)	49 (45.8)
95%CI (%)	(18.1, 35.0)	(25.9, 43.9)	(23.9, 42.0)	(28.5, 47.1)	(36.1, 55.7)
プラセボ群との対比較の P 値 ^a	—	0.194	0.305	0.084	0.003
プラセボ群との差 (%)	—	8.6	6.5	11.6	19.9
プラセボ群との差の 95%CI (%)	—	(-4.1, 21.3)	(-6.3, 19.3)	(-1.4, 24.6)	(6.5, 33.3)
SBM					
レスポンド率 (%)	71 (63.4)	86 (74.1)	88 (79.3)	89 (79.5)	82 (76.6)
95%CI (%)	(53.8, 72.3)	(65.2, 81.8)	(70.5, 86.4)	(70.8, 86.5)	(67.5, 84.3)
プラセボ群との対比較の P 値 ^a	—	0.088	0.012	0.012	0.039
プラセボ群との差 (%)	—	10.7	15.9	16.1	13.2
プラセボ群との差の 95%CI (%)	—	(-2.1, 23.6)	(3.3, 28.5)	(3.5, 28.6)	(0.3, 26.2)
便通状態改善効果					
レスポンド率 (%)	25 (22.3)	42 (36.2)	47 (42.3)	44 (39.3)	42 (39.3)
95%CI (%)	(15.0, 31.2)	(27.5, 45.6)	(33.0, 52.1)	(30.2, 49.0)	(30.0, 49.2)
プラセボ群との対比較の P 値 ^a	—	0.029	0.002	0.009	0.008
プラセボ群との差 (%)	—	13.9	20.0	17.0	16.9
プラセボ群との差の 95%CI (%)	—	(1.3, 26.4)	(7.1, 32.9)	(4.2, 29.7)	(4.0, 29.9)
腹痛・腹部不快感改善効果					
レスポンド率 (%)	21 (18.8)	37 (31.9)	40 (36.0)	33 (29.5)	35 (32.7)
95%CI (%)	(12.0, 27.2)	(23.6, 41.2)	(27.1, 45.7)	(21.2, 38.8)	(24.0, 42.5)
プラセボ群との対比較の P 値 ^a	—	0.033	0.004	0.085	0.020
プラセボ群との差 (%)	—	13.1	17.3	10.7	14.0
プラセボ群との差の 95%CI (%)	—	(1.1, 25.2)	(4.9, 29.7)	(-1.3, 22.7)	(1.6, 26.3)

例数 (割合)

a : Fisher exact 検定により算出したプラセボ群との対比較の P 値。

Source : Table 12.3.2.1.1, Table 12.3.2.2.1, Table 12.3.2.3.1, Table 12.3.2.4.1

12 週間における CSBM 頻度の週平均値の変化量では、プラセボ群との差の調整済み平均値は 0.66~1.24 であり、ASP0456 投与群はプラセボ群と比べて統計的に有意な差がみられた (共分散分析)。また、プラセボ群との差の調整済み平均値では、0.0625 mg 群から増加傾向がみられ、0.5 mg 群で 1 以上の差がみられた (表 8)。

表 8 12 週間における CSBM 頻度の週平均値の変化量 : FAS

	プラセボ群 (n=101)	ASP0456 投与群			
		0.0625 mg (n=98)	0.125 mg (n=99)	0.25 mg (n=102)	0.5 mg (n=96)
観察期の週平均値 (SD) ^a	0.38 (0.58)	0.31 (0.52)	0.40 (0.59)	0.38 (0.55)	0.34 (0.49)
治療期 12 週間での週平均値 (SD)	1.69 (1.64)	2.27 (2.08)	2.65 (2.82)	2.57 (2.18)	2.86 (2.66)
週平均値の変化量 (SD)	1.29 (1.54)	1.93 (1.97)	2.23 (2.66)	2.19 (2.10)	2.52 (2.59)
共分散分析 ^b					
プラセボ群との差の調整済み平均値 (95%CI)	—	0.66 (0.04, 1.27)	0.93 (0.32, 1.54)	0.90 (0.29, 1.51)	1.24 (0.63, 1.86)
プラセボ群との対比較の P 値	—	0.036	0.003	0.004	< 0.001

a : プラセボ群 n=112, 0.0625 mg 群 n=116, 0.125 mg 群 n=111, 0.25 mg 群 n=112, 0.5 mg 群 n=107 b : 変化量を応答, 投与群を因子, ベースラインを共変量とした。

Source : Table 12.3.2.5.1, Table 12.3.2.5.3

12 週間における SBM 頻度の週平均値の変化量では, プラセボ群との差の調整済み平均値は 0.96 ~ 1.48 であり, ASP0456 投与群でプラセボ群と比べて統計的に有意な差がみられた (共分散分析)。また, プラセボ群との差の調整済み平均値は, 0.125 mg 群以上で同程度の値であった **表 9**。

表 9 12 週間における SBM 頻度の週平均値の変化量 : FAS

	プラセボ群 (n=101)	ASP0456 投与群			
		0.0625 mg (n=98)	0.125 mg (n=99)	0.25 mg (n=102)	0.5 mg (n=96)
観察期の週平均値 (SD) ^a	2.80 (1.09)	2.65 (1.24)	2.78 (1.29)	2.71 (1.13)	2.80 (1.12)
治療期 12 週間での週平均値 (SD)	4.51 (1.72)	5.35 (2.25)	6.01 (3.19)	5.85 (3.20)	5.94 (2.35)
週平均値の変化量 (SD)	1.68 (1.48)	2.69 (2.21)	3.15 (3.16)	3.09 (3.07)	3.10 (2.24)
共分散分析 ^b					
プラセボ群との差の調整済み平均値 (95%CI)	—	0.96 (0.26, 1.65)	1.48 (0.79, 2.17)	1.39 (0.70, 2.08)	1.42 (0.73, 2.12)
プラセボ群との対比較の P 値	—	0.007	< 0.001	< 0.001	< 0.001

a : プラセボ群 n=112, 0.0625 mg 群 n=116, 0.125 mg 群 n=111, 0.25 mg 群 n=112, 0.5 mg 群 n=107 b : 変化量を応答, 投与群を因子, ベースラインを共変量とした。

Source : Table 12.3.2.6.1, Table 12.3.2.6.3

12 週間における便形状の週平均値の変化量では, 治療期 12 週間での週平均値は, 0.25 mg 群及び 0.5 mg 群では 4 以上であった。プラセボ群との差の調整済み平均値は 0.51 ~ 1.12 であり, ASP0456 投与群ではプラセボ群と比べて統計的に有意な差がみられた (共分散分析)。また, プラセボ群との差の調整済み平均値に用量依存的な増加傾向がみられた **表 10**。

表 10 12 週間における便形状の週平均値の変化量：FAS

	プラセボ群 (n=100)	ASP0456 投与群			
		0.0625 mg (n=93)	0.125 mg (n=96)	0.25 mg (n=102)	0.5 mg (n=94)
観察期の週平均値 (SD) ^a	2.13 (0.71)	2.01 (0.77)	2.08 (0.72)	2.05 (0.73)	1.97 (0.69)
治療期 12 週間での週平均値 (SD) ^b	3.13 (0.95)	3.60 (1.05)	3.74 (1.10)	4.04 (1.07)	4.17 (1.11)
週平均値の変化量 (SD)	1.01 (0.88)	1.54 (1.00)	1.62 (1.04)	1.95 (1.00)	2.18 (1.12)
共分散分析 ^c					
プラセボ群との差の調整済み平均値 (95%CI)	—	0.51 (0.24, 0.78)	0.61 (0.33, 0.88)	0.93 (0.66, 1.19)	1.12 (0.84, 1.39)
プラセボ群との対比較の P 値	—	< 0.001	< 0.001	< 0.001	< 0.001

a：プラセボ群 n=111, 0.0625 mg 群 n=110, 0.125 mg 群 n=106, 0.25 mg 群 n=112, 0.5 mg 群 n=104 b：プラセボ群 n=101, 0.0625 mg 群 n=98, 0.125 mg 群 n=99, 0.25 mg 群 n=102, 0.5 mg 群 n=96 c：変化量を応答，投与群を因子，ベースラインを共変量とした。

Source：Table 12.3.2.7.1, Table 12.3.2.7.3

12 週間における腹痛・腹部不快感の重症度スコアの週平均値の変化量では，プラセボ群との差の調整済み平均値は-0.14～-0.07 であり，統計的に有意な差はみられなかった **表 11**。

表 11 12 週間における腹痛・腹部不快感の重症度スコアの週平均値の変化量：FAS

	プラセボ群 (n=101)	ASP0456 投与群			
		0.0625 mg (n=98)	0.125 mg (n=99)	0.25 mg (n=102)	0.5 mg (n=96)
観察期の週平均値 (SD) ^a	3.07 (0.69)	3.08 (0.66)	2.91 (0.64)	2.87 (0.64)	3.05 (0.69)
治療期 12 週間での週平均値 (SD)	2.71 (0.69)	2.56 (0.70)	2.48 (0.67)	2.50 (0.70)	2.63 (0.77)
週平均値の変化量 (SD)	-0.38 (0.66)	-0.51 (0.67)	-0.43 (0.72)	-0.33 (0.73)	-0.43 (0.64)
共分散分析 ^b					
プラセボ群との差の調整済み平均 値 (95%CI)	—	-0.14 (-0.31, 0.03)	-0.13 (-0.30, 0.04)	-0.07 (-0.24, 0.10)	-0.07 (-0.24, 0.11)
プラセボ群との対比較の P 値	—	0.113	0.127	0.394	0.452

a：プラセボ群 n=112, 0.0625 mg 群 n=116, 0.125 mg 群 n=111, 0.25 mg 群 n=112, 0.5 mg 群 n=107 b：変化量を応答，投与群を因子，ベースラインを共変量とした。

Source：Table 12.3.2.8.1, Table 12.3.2.8.3

12 週間におけるいきみの重症度スコアの週平均値の変化量では，プラセボ群との差の調整済み平均値は-0.29～-0.41 であり，ASP0456 投与群ではプラセボ群と比べて統計的に有意な差がみられた (共分散分析)。また，ASP0456 投与群では，いきみの重症度スコアに用量依存的な低下傾向がみられた **表 12**。

表 12 12 週間におけるいきみの重症度スコアの週平均値の変化量 : FAS

	プラセボ群 (n=100)	ASP0456 投与群			
		0.0625 mg (n=93)	0.125 mg (n=96)	0.25 mg (n=102)	0.5 mg (n=94)
観察期の週平均値 (SD) ^a	3.56 (0.69)	3.51 (0.66)	3.43 (0.68)	3.51 (0.74)	3.60 (0.73)
治療期 12 週間での週平均値 (SD) ^b	2.89 (0.51)	2.59 (0.59)	2.48 (0.65)	2.53 (0.73)	2.51 (0.72)
週平均値の変化量 (SD)	-0.65 (0.68)	-0.90 (0.74)	-0.98 (0.81)	-0.93 (0.86)	-1.15 (0.80)
共分散分析 ^c					
プラセボ群との差の調整済み平均 値 (95%CI)	—	-0.29 (-0.46, -0.11)	-0.39 (-0.57, -0.22)	-0.34 (-0.51, -0.16)	-0.41 (-0.59, -0.24)
プラセボ群との対比較の P 値	—	0.001	< 0.001	< 0.001	< 0.001

a : プラセボ群 n=111, 0.0625 mg 群 n=110, 0.125 mg 群 n=106, 0.25 mg 群 n=112, 0.5 mg 群 n=104 b : プラセボ群 n=101, 0.0625 mg 群 n=98, 0.125 mg 群 n=99, 0.25 mg 群 n=102, 0.5 mg 群 n=96 c : 変化量を応答, 投与群を因子, ベースラインを共変量とした。

Source : Table 12.3.2.9.1, Table 12.3.2.9.3

最終時点における IBS-QOL 日本語版の全体得点の変化量では, プラセボ群との差の調整済み平均値は-0.2~1.4 であり, 統計的に有意な差はみられなかった [表 13]。また, 最終時点における IBS-QOL 日本語版の下位尺度得点の変化量も同様であり, 統計的に有意な差はみられなかった [Table12.3.2.10.2]。

表 13 最終時点における IBS-QOL 日本語版の全体得点の変化量 : FAS

	プラセボ群 (n=111)	ASP0456 投与群			
		0.0625 mg (n=115)	0.125 mg (n=108)	0.25 mg (n=111)	0.5 mg (n=106)
ベースラインの平均値 (SD) ^a	69.5 (15.9)	65.8 (17.9)	69.8 (15.7)	66.8 (17.5)	68.4 (19.2)
治療期最終時点の平均値 (SD)	84.2 (14.9)	82.3 (17.5)	85.1 (14.0)	82.6 (16.9)	85.3 (18.1)
平均値の変化量 (SD)	15.0 (14.6)	16.2 (15.5)	15.0 (15.2)	16.0 (17.7)	16.7 (15.0)
共分散分析 ^b					
プラセボ群との差の調整済み平均 値 (95%CI)	—	-0.2 (-3.8, 3.3)	0.4 (-3.2, 4.0)	-0.2 (-3.7, 3.4)	1.4 (-2.2, 5.0)
プラセボ群との対比較の P 値	—	0.899	0.824	0.933	0.439

a : プラセボ群 n=112, 0.0625 mg 群 n=116, 0.125 mg 群 n=111, 0.25 mg 群 n=112, 0.5 mg 群 n=107 b : 変化量を応答, 投与群を因子, ベースラインを共変量とした。

Source : Table 12.3.2.10.1

薬物動態の結果 :

ASP0456 の未変化体及び主要代謝物 MM-419447 の血漿中濃度は, ASP0456 を投与されたすべての患者で定量下限値未満であった。

安全性の結果：

有害事象

有害事象の発現割合は、プラセボ群（36.3%）及び0.0625 mg 群（33.6%）で同程度であり、これらの投与群に比べて0.125 mg 群（50.5%）、0.25 mg 群（41.1%）及び0.5 mg 群（46.7%）で高かった。程度別では、重度の有害事象がASP0456 投与群に3例みられたが、その他は中等度及び軽度であった。副作用の発現割合も、プラセボ群に比べてASP0456 投与群で高かった。重篤な有害事象はASP0456 投与群の8例にみられた。治験薬の投与中止に至った有害事象の発現割合は、各投与群で同程度であったが、治験薬の休薬に至った有害事象では0.125 mg 群、0.25 mg 群及び0.5 mg 群で高かった（表 14）。

表 14 有害事象の要約：SAF

	プラセボ群 (n=113)	ASP0456 投与群					合計 (n=446)
		0.0625 mg (n=116)	0.125 mg (n=111)	0.25 mg (n=112)	0.5 mg (n=107)		
有害事象	41 (36.3%)	39 (33.6%)	56 (50.5%)	46 (41.1%)	50 (46.7%)	191 (42.8%)	
軽度	37 (32.7%)	30 (25.9%)	47 (42.3%)	39 (34.8%)	43 (40.2%)	159 (35.7%)	
中等度	4 (3.5%)	9 (7.8%)	8 (7.2%)	6 (5.4%)	6 (5.6%)	29 (6.5%)	
重度	0	0	1 (0.9%)	1 (0.9%)	1 (0.9%)	3 (0.7%)	
副作用	12 (10.6%)	19 (16.4%)	26 (23.4%)	30 (26.8%)	21 (19.6%)	96 (21.5%)	
軽度	10 (8.8%)	15 (12.9%)	21 (18.9%)	25 (22.3%)	20 (18.7%)	81 (18.2%)	
中等度	2 (1.8%)	4 (3.4%)	5 (4.5%)	4 (3.6%)	0	13 (2.9%)	
重度	0	0	0	1 (0.9%)	1 (0.9%)	2 (0.4%)	
死亡	0	0	0	0	0	0	
重篤な有害事象	0	3 (2.6%)	2 (1.8%)	2 (1.8%)	1 (0.9%)	8 (1.8%)	
重篤な副作用	0	1 (0.9%)	0	1 (0.9%)	1 (0.9%)	3 (0.7%)	
治験薬の中止に至った有害事象	5 (4.4%)	7 (6.0%)	7 (6.3%)	3 (2.7%)	5 (4.7%)	22 (4.9%)	
治験薬の中止に至った副作用	3 (2.7%)	5 (4.3%)	5 (4.5%)	3 (2.7%)	3 (2.8%)	16 (3.6%)	
治験薬の休薬に至った有害事象	1 (0.9%)	3 (2.6%)	13 (11.7%)	16 (14.3%)	11 (10.3%)	43 (9.6%)	
治験薬の休薬に至った副作用	0	2 (1.7%)	12 (10.8%)	12 (10.7%)	8 (7.5%)	34 (7.6%)	

発現例数（割合）

Source：Table 12.6.1.1, Table 12.6.1.3.1, Table 12.6.1.3.2

いずれかの投与群で発現割合が2%以上であった有害事象を表 15 に、いずれかの投与群で発現割合が2%以上であった副作用を表 16 に示す。

ASP0456 投与群では、下痢が最も頻度の高い有害事象であり、その発現例数（割合）はプラセボ群で3/113 例（2.7%）、0.0625 mg 群で8/116 例（6.9%）、0.125 mg 群で17/111 例（15.3%）、0.25 mg 群20/112 例（17.9%）、0.5 mg 群で15/107 例（14.0%）であった。下痢の程度で中等度とされた例数は、ASP0456 投与群の7 例（1.6%）であり、他はすべて軽度であった。その他にプラセボ群に比べてASP0456 投与群で発現割合が高かった有害事象は、腹痛、インフルエンザ、血中トリグリセリド増加、白血球数減少であった。

副作用でも、ASP0456 投与群で最も発現割合が高かった事象は下痢であった。

表 15 いずれかの投与群で発現割合が2%以上の有害事象：SAF

MedDRA/J Version 12.1 器官別大分類 基本語	プラセボ群 (n=113)	ASP0456 投与群				
		0.0625 mg (n=116)	0.125 mg (n=111)	0.25 mg (n=112)	0.5 mg (n=107)	合計 (n=446)
全事象	41 (36.3%)	39 (33.6%)	56 (50.5%)	46 (41.1%)	50 (46.7%)	191 (42.8%)
胃腸障害	10 (8.8%)	13 (11.2%)	28 (25.2%)	24 (21.4%)	19 (17.8%)	84 (18.8%)
下痢	3 (2.7%)	8 (6.9%)	17 (15.3%)	20 (17.9%)	15 (14.0%)	60 (13.5%)
腹痛	1 (0.9%)	2 (1.7%)	4 (3.6%)	2 (1.8%)	2 (1.9%)	10 (2.2%)
感染症および寄生虫症	24 (21.2%)	15 (12.9%)	20 (18.0%)	15 (13.4%)	26 (24.3%)	76 (17.0%)
鼻咽頭炎	18 (15.9%)	9 (7.8%)	13 (11.7%)	10 (8.9%)	17 (15.9%)	49 (11.0%)
インフルエンザ	1 (0.9%)	1 (0.9%)	1 (0.9%)	2 (1.8%)	4 (3.7%)	8 (1.8%)
臨床検査	6 (5.3%)	9 (7.8%)	12 (10.8%)	7 (6.3%)	5 (4.7%)	33 (7.4%)
血中トリグリセリド増加	1 (0.9%)	0	4 (3.6%)	2 (1.8%)	1 (0.9%)	7 (1.6%)
白血球数減少	0	3 (2.6%)	0	0	0	3 (0.7%)
神経系障害	4 (3.5%)	1 (0.9%)	1 (0.9%)	1 (0.9%)	0	3 (0.7%)
頭痛	3 (2.7%)	1 (0.9%)	0	0	0	1 (0.2%)

発現例数（割合）

Source : Table 12.6.1.7.1

表 16 いずれかの投与群で発現割合が2%以上の副作用：SAF

MedDRA/J Version 12.1 器官別大分類 基本語	プラセボ群 (n=113)	ASP0456 投与群				
		0.0625 mg (n=116)	0.125 mg (n=111)	0.25 mg (n=112)	0.5 mg (n=107)	合計 (n=446)
全事象	12 (10.6%)	19 (16.4%)	26 (23.4%)	30 (26.8%)	21 (19.6%)	96 (21.5%)
胃腸障害	8 (7.1%)	11 (9.5%)	21 (18.9%)	24 (21.4%)	14 (13.1%)	70 (15.7%)
下痢	3 (2.7%)	7 (6.0%)	16 (14.4%)	20 (17.9%)	13 (12.1%)	56 (12.6%)
腹痛	1 (0.9%)	2 (1.7%)	4 (3.6%)	2 (1.8%)	1 (0.9%)	9 (2.0%)
臨床検査	4 (3.5%)	6 (5.2%)	7 (6.3%)	3 (2.7%)	2 (1.9%)	18 (4.0%)
白血球数減少	0	3 (2.6%)	0	0	0	3 (0.7%)

発現例数（割合）

Source : Table 12.6.1.7.2

死亡、その他の重篤な有害事象

本試験では、死亡例はみられなかった。重篤な有害事象は ASP0456 投与群の 8 例にみられた。治験薬との関連性が否定されなかった事象は、肝機能異常 2 例、憩室炎 1 例であった。このうち肝機能異常の 2 例では、追跡調査にて回復が確認された。憩室炎の 1 例は、薬剤治療及び療法の結果、事象発現から 18 日後に回復した（表 17）。

表 17 重篤な有害事象の一覧

被験者番号 年齢/性別	投与群 最終服薬日 ^a	有害事象名 基本語 ^b	発現日 ^a 消失日 ^a	程度	重篤/ 非重篤	転帰	治験薬との 関連性	治験薬の処置/ その他の処置
██████ ██████	0.0625 mg 群 62 日目	喘息	62 日目 —	中等度	重篤	軽快	否定できる	中止/ 薬剤治療, 療法
██████ ██████	0.0625 mg 群 20 日目	自然流産	28 日目 —	軽度	重篤	未回復 ^c	否定できる	該当せず/ なし
██████ ██████	0.0625 mg 群 17 日目	肝機能異常	15 日目 —	軽度	重篤	未回復 ^c	多分（おそらく） 関連あり	中止/ なし
██████ ██████	0.125 mg 群 11 日目	耳帯状疱疹	11 日目 —	中等度	重篤	未回復 ^c	否定できる	中止/ 薬剤治療
██████ ██████	0.125 mg 群 62 日目	ノロウイルス性 胃腸炎	58 日目 65 日目	重度	重篤	回復	否定できる	中止/ 薬剤治療
██████ ██████	0.25 mg 群 84 日目	意識消失	85 日目 85 日目	軽度	重篤	回復	否定できる	該当せず/ なし
██████ ██████	0.25 mg 群 84 日目	肝機能異常	91 日目 —	重度	重篤	未回復 ^c	関連あるかも しれない	該当せず/ なし
██████ ██████	0.5 mg 群 41 日目	憩室炎	39 日目 57 日目	重度	重篤	回復	関連あるかも しれない	中止/ 薬剤治療, 療法

a : 本登録日を 1 日目として算出した。 b : MedDRA/J Version 12.1 c : 追跡調査で回復を確認している。

Source : 付録 13.2.7.4

投与中止に至った有害事象及び休薬に至った有害事象

投与中止に至った有害事象のうち、最も頻度が高かった事象は下痢であり、ASP0456 投与群の 7/446 例（1.6%）にみられた。休薬に至った有害事象でも、下痢が最も頻度の高い事象であり、ASP0456 投与群の 34/446 例（7.6%）にみられた。

臨床検査

AST 及び ALT の基準値上限の 3 倍以上の上昇が 0.0625 mg 群の 1 例にみられ、AST 及び ALT の基準値上限の 3 倍以上かつ T-Bil の基準値上限の 2 倍以上の上昇が 0.25 mg 群の 1 例にみられた（いずれも重篤な有害事象）。いずれの事象も追跡調査にて回復が確認された。その他に、ALT の基準値上限の 3 倍以上の上昇が 0.25 mg 群の 1 例にみられたが、治験薬休薬後に回復が確認された。本事象は、非重篤、軽度と判断され、治験薬との関連性は否定された。

バイタルサイン

坐位血圧及び坐位脈拍数の変化では、臨床的に問題となるベースラインからの変化はみられなかった。

12 誘導心電図

0.25 mg 群及び 0.5 mg 群の各 1 例に、投与開始後に臨床的に重要な異常（T 波逆転、心室性期外収縮）がみられた。T 波逆転は、軽度と判定され、治験薬最終服薬日より 7 日経過後にみられていることから治験薬との関連性は否定できると判定された。心室性期外収縮は、投与開始前より

みられており、有害事象とは判断されなかった。その他には、臨床的に問題となるベースラインからの変化はみられなかった。

QT 評価

Bazett 式、Fridericia 式及び Framingham 式を用いて算出した QTc 間隔が、スクリーニング検査時に 480 msec を超えた患者はみられなかった。治験薬投与後に 480 msec を超えた患者は 1 例 (0.0625 mg 群) であり、500 msec を超えた患者はみられなかった。

また、これらの補正式で算出した QTc 間隔の変化量が、30 msec を超えた患者は、各投与群で 0～3 例みられたが、60 msec を超えた患者はみられなかった。

体重

臨床的に問題となるベースラインからの変化はみられなかった。

結論：

- FAS での 12 週間における IBS 症状の全般改善効果のレスポonder率では、ASP0456 投与群のレスポonder率は、プラセボ群と比べて 11.6%～15.5%高かったが、統計的に有意な差はみられなかった (Fisher exact 検定, Hochberg 法で多重性を調整)。ASP0456 投与群のレスポonder率は、いずれも同程度であった。
- 各月における IBS 症状の全般改善効果のレスポonder率では、1 カ月時点で、ASP0456 投与群のレスポonder率はプラセボ群と比べて 13.2%～17.6%高く、いずれの投与群でも統計的に有意な差がみられた。3 カ月時点では、0.125 mg 群及び 0.5 mg 群のレスポonder率はプラセボ群と比べてそれぞれ 17.4%及び 19.1%高く、統計的に有意な差がみられた (Fisher exact 検定)。
- 各週における IBS 症状の全般改善効果のレスポonder率では、0.5 mg 群のレスポonder率は、4 週時及び 7 週時以外の 10 時点で、プラセボ群と比べて 10%以上高く、統計的に有意な差がみられた。0.0625 mg 群では 7 時点でプラセボ群と比べてレスポonder率が 10%以上高く、5 時点で統計的に有意な差がみられた。同様に 0.125 mg 群では 11 時点でプラセボ群と比べてレスポonder率が 10%以上高く、9 時点で統計的な有意差がみられ、0.25 mg 群では 6 時点でプラセボ群と比べてレスポonder率が 10%以上高く、6 時点で統計的な有意差がみられた (Fisher exact 検定)。また、ASP0456 投与群のレスポonder率は、プラセボ群と比べて 1 週時から高く、その効果は 12 週にわたり維持された。
- 12 週間における CSBM, SBM, 便秘状態改善効果及び腹痛・腹部不快感改善効果のレスポonder率は、いずれの項目もプラセボ群と比べて ASP0456 投与群で高かった。投与群ごとにみると、0.0625 mg 群では副次評価項目のうち 2 項目 (便秘状態改善効果及び腹痛・腹部不快感改善効果のレスポonder率)、0.125 mg 群では 3 項目 (SBM, 便秘状態改善効果及び腹痛・腹部不快感改善効果のレスポonder率)、0.25 mg 群では 2 項目 (SBM 及び便秘状態改善効果の

レスポンド率), 0.5 mg 群ではすべての項目で, プラセボ群と比べてレスポンド率が 10% 以上高く, かつ統計的な有意差もみられた(いずれも Fisher exact 検定)。12 週間における CSBM のレスポンド率では, プラセボ群との差に用量依存的な増加傾向がみられた。

- 12 週間における CSBM 頻度の週平均値の変化量では, プラセボ群との差の調整済み平均値は 0.66~1.24 であり, SBM 頻度の週平均値の変化量では, プラセボ群との差の調整済み平均値は 0.96~1.48 であり, 便形状の週平均値の変化量では, プラセボ群との差の調整済み平均値は 0.51~1.12 であり, いきみの重症度スコアの週平均値の変化量では, プラセボ群との差の調整済み平均値は-0.29~-0.41 であった。いずれの項目でもプラセボ群と比較して ASP0456 投与群で統計的に有意な差がみられた(いずれも共分散分析)。また, CSBM 頻度の週平均値の変化量では, プラセボ群との差の調整済み平均値に 0.0625 mg 群から増加傾向がみられ, 0.5 mg 群で 1 以上の差がみられた。SBM 頻度の週平均値の変化量では, プラセボ群との差の調整済み平均値は 0.125 mg 群以上で同程度の値であった。便形状の週平均値の変化量では, プラセボ群との差の調整済み平均値に用量依存的な増加傾向がみられた。いきみの重症度スコアの週平均値の変化量では, プラセボ群との差の調整済み平均値に用量依存的な低下傾向がみられた。CSBM 頻度, SBM 頻度, 便形状及びいきみの週平均値の変化量は, 1 週時から効果がみられ, その効果は維持された。一方, 12 週間における腹痛・腹部不快の重症度スコアの週平均値の変化量及び最終時点における IBS-QOL 日本語版の全体得点及び下位尺度得点の変化量では, ASP0456 投与群とプラセボ群に, 統計的に有意な差はみられなかった。
- ASP0456 の未変化体及び主要代謝物 MM-419447 の血漿中濃度は, ASP0456 を投与されたすべての患者で定量下限値未満であった。
- 有害事象の発現割合は, プラセボ群 (36.3%) 及び 0.0625 mg 群 (33.6%) で同程度であり, これらの投与群に比べて 0.125 mg 群 (50.5%), 0.25 mg 群 (41.1%) 及び 0.5 mg 群 (46.7%) で高かった。副作用の発現割合も, プラセボ群に比べて ASP0456 投与群で高かった。
- ASP0456 投与群でみられた有害事象の程度では, 重度が 3 例, 中等度が 29 例, 軽度が 159 例であった。
- ASP0456 投与群でみられた有害事象で最も頻度の高い事象は下痢であり, その発現例数(割合)はプラセボ群で 3/113 例 (2.7%), 0.0625 mg 群で 8/116 例 (6.9%), 0.125 mg 群で 17/111 例 (15.3%), 0.25 mg 群で 20/112 例 (17.9%), 0.5 mg 群で 15/107 例 (14.0%) であった。下痢の重症度では, 7 例が中等度であったが, それ以外は軽度であった。下痢の発現時期では, いずれの ASP0456 投与群でも 15 日目までの発現が最も多かった。下痢の持続期間では, ASP0456 投与群では 4 日から 8 日までが最も多かった。
- 本試験では, 死亡例はみられなかった。
- 重篤な有害事象は ASP0456 投与群の 8 例にみられた。このうち, 肝機能異常が 2 例にみられたが, 他の事象はそれぞれ 1 例にみられた。治験薬との関連性が否定されなかった事象は, 肝機能異常 2 例, 憩室炎 1 例であった。このうち肝機能異常の 2 例では, 追跡調査にて回復が確認され, 憩室炎の 1 例では, 試験期間中に回復が確認された。

- 投与中止に至った有害事象のうち、最も頻度が高かった事象は下痢であり、ASP0456 投与群の 7 例(1.6%)にみられた。各投与群での発現割合は、プラセボ群で 0%、0.0625 mg 群で 0.9%、0.125 mg 群で 3.6%、0.25 mg 群で 1.8%、0.5 mg 群で 0%であり、用量依存的に増加する傾向はみられなかった。
- 休薬に至った有害事象でも、最も頻度の高い事象は下痢であり、ASP0456 投与群の 34 例(7.6%)にみられた。各投与群での発現割合は、プラセボ群で 0%、0.0625 mg 群で 1.7%、0.125 mg 群で 10.8%、0.25 mg 群で 10.7%、0.5 mg 群で 7.5%であった。
- 臨床検査値の平均値で臨床的に問題となるベースラインからの変化はみられなかった。
- いずれかの投与群で発現割合が 2%以上であった有害事象は、血中トリグリセリド増加及び白血球数減少であった。
- AST 及び ALT の基準値上限の 3 倍以上の上昇が 0.0625 mg 群の 1 例にみられ、AST 及び ALT の基準値上限の 3 倍以上かつ T-Bil の基準値上限の 2 倍以上の上昇が 0.25 mg 群の 1 例にみられた(いずれも重篤な有害事象)。いずれの事象も追跡調査にて回復が確認された。その他に、ALT の基準値上限の 3 倍以上の上昇が 0.25 mg 群の 1 例にみられたが、治験薬休薬後に回復が確認された。その他には臨床的に問題となる変化はみられなかった。
- 坐位血圧及び坐位脈拍数の変化を検討した結果、臨床的に問題となるベースラインからの変化はみられなかった。
- 12 誘導心電図及び QT 評価では、臨床的に問題となるベースラインからの変化はみられなかった。
- 体重では臨床的に問題となるベースラインからの変化はみられなかった。

改訂日：2016 年 2 月 3 日