

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 III 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並行群間比較試験
及び長期投与試験－

治験責任医師／治験調整医師：■■■■ ■■■■，他

治験実施施設：60 施設，日本

公表文献：未公表

試験期間：1.5 年

試験開始日（最初の同意日）：2014 年 10 月

試験終了日（最終の評価日）：2016 年 3 月

開発のフェーズ：第 III 相

目的：

第 I 期（二重盲検期）：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 0.5 mg あるいはプラセボを 12 週間経口投与し，有効性を検証するとともに安全性を検討する。

第 II 期（非盲検期）：第 I 期後，ASP0456 0.5 mg（0.25 mg への減量も可能）を 40 週間経口投与し，長期投与した際の安全性とともに有効性を検討する。

試験方法：IBS-C 患者を対象に，12 週間の第 I 期（二重盲検期）及び 40 週間の第 II 期（非盲検期）から成る合計 52 週間の試験として実施した。

第 I 期（二重盲検期）：IBS-C 患者（目標被験者数：480 例）を対象に，多施設共同，二重盲検，プラセボ対照，並行群間比較試験として実施した。同意取得後，仮登録の選択基準を満たし，かつ除外基準に該当しない被験者を仮登録し，2 週間の排便習慣観察期を開始した。2 週間の排便習慣観察期後に，本登録の選択基準を満たしかつ除外基準に該当しない被験者を，ASP0456 0.5 mg

あるいはプラセボのいずれかに 1:1 の割合でランダムに割り当て、朝食前に 1 日 1 回 12 週間経口投与した。

第 II 期（非盲検期）：第 I 期終了後に第 II 期への移行基準を満たした IBS-C 患者（目標被験者数：ASP0456 52 週投与完了例数として第 I 期と合わせ 100 例、減量例も含む）を対象に、多施設共同、非盲検、非対照試験として実施した。第 I 期終了後に、移行基準を満たした被験者に、ASP0456 0.5 mg を朝食前に 1 日 1 回 40 週間経口投与した。治療期 12 週時の来院日翌日以降で治療期 24 週時の来院時までの期間に減量基準に合致した被験者は、0.25 mg に減量することを可能とした。減量した被験者は、原則として試験終了まで減量後の用量を維持することとしたが、治験実施計画書に規定した変更手順に従い、通常用量（0.5 mg）への増量を可能とした。

被験者数（目標、登録及び解析対象）：

第 I 期：

目標被験者数：480 例（1 群 240 例）

ランダム化例数：500 例

解析対象例数：

Full Analysis Set（FAS）：500 例（プラセボ群 251 例、ASP0456 0.5 mg 群 249 例）

Per Protocol Set（PPS）：469 例（プラセボ群 235 例、ASP0456 0.5 mg 群 234 例）

安全性解析対象集団（Safety Analysis Set：SAF）：

500 例（プラセボ群 251 例、ASP0456 0.5 mg 群 249 例）

第 II 期：

目標被験者数：第 I 期と合算して ASP0456 52 週完了例数 100 例

第 II 期移行例数：324 例

解析対象例数：FAS：324 例（ASP0456 52 週投与例数 164 例）

SAF：324 例（ASP0456 52 週投与例数 164 例）

診断及び主要な組み入れ基準：

Rome III 診断基準に準じた IBS-C 患者

選択基準（以下の基準をすべて満たした場合、本試験の対象とした。）

仮登録

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あるいは腹部不快感が繰り返し起こり、これらが下記の 3 項目のうち 2 項目以上の特徴を持ち、かつ仮登録前 6 カ月以上前から上記症状（過敏性腸症候群、irritable bowel syndrome：IBS）があった患者

- ① 排便によって症状が改善する
- ② 有症状時に排便頻度の変化がある
- ③ 有症状時に便形状（外観）の変化がある

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（Bristol stool form scale：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する〕が実施され、器質的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する）
4. 女性患者である場合、選択基準1に該当する腹痛あるいは腹部不快感が月経時期以外にも発現する患者
5. 年齢（同意取得時）が20歳以上80歳未満の患者
6. 以下のいずれかに該当する患者

女性の場合

妊娠する可能性のある患者は、以下をすべて満たすこととした：

- 現在、妊娠していない又は妊娠している可能性がない患者、治験期間中及び治験薬の最終投与後の28日間に妊娠を希望せず、妊娠しないことに同意した患者
- スクリーニング検査時の妊娠検査で陰性の患者
- 治験期間中及び治験薬の最終投与後28日間に、コンドームによる避妊と、下記に定める方法から1つを選択し、避妊を実施できる患者
 - ・ リズム法（オギノ式）による避妊
 - ・ 承認された経口避妊薬を正しく服用することによる避妊
 - ・ Intrauterine device（IUD）あるいはIntrauterine system（IUS）のような子宮内器具による避妊
 - ・ ホルモン注入あるいは移植による避妊

妊娠する可能性のない患者は、以下のいずれかを満たすこととした：

- スクリーニング検査時に閉経している患者（2年以上月経がない）
- 外科的処置（子宮摘出、卵巣摘出、避妊手術）などを受け妊娠する可能性がないと治験責任医師又は治験分担医師に判断された患者

男性の場合

- 治験期間中にコンドームによる適切な避妊を実施できる患者
7. 女性患者である場合、治験期間、治験薬の最終投与後28日間に、授乳を行わないことに同意した患者
 8. 女性患者である場合、治験期間、治験薬の最終投与後28日間に、卵子提供を行わないことに同意した患者

9. 被験者本人から文書による同意が得られた患者[ASP0456 52 週投与完了例数(第I期と合算)として100例(減量例含む)が集積される見込みとなった場合、移行不可となることも含めて同意が得られた患者]

本登録

10. 排便習慣観察期の患者日誌において、自然排便(spontaneous bowel movement : SBM)頻度のうち兔糞状便又は硬便(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する)
11. 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
12. 排便習慣観察期の患者日誌において、完全自然排便(complete spontaneous bowel movement : CSBM)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
13. 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(5段階:1=なし, 2=弱い, 3=中程度, 4=強い, 5=非常に強い)の週平均値(-14~-1日目における週平均値とし、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
14. 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

除外基準(以下の基準のいずれかに該当する場合、本試験の対象としなかった。)

仮登録

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、あるいは現在罹患している患者
3. 虚血性大腸炎の既往がある、あるいは現在罹患している患者
4. 感染性腸炎を現在罹患している患者
5. 甲状腺機能亢進症、あるいは甲状腺機能低下症を現在罹患している患者
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現在罹患している患者
7. 活動性の消化性潰瘍を現在罹患している患者
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現在罹患している患者
9. その他、IBS症状の腹痛あるいは腹部不快感を適切に評価できないと考えられる疾患を現在罹患している患者
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る患者
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、あるいは現在濫用している患者

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る患者 (ただし, 治験実施計画書通り併用制限薬剤・療法を使用あるいは施行した患者は, 仮登録可とする)
13. 悪性腫瘍の既往がある, あるいは現在罹患している患者
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・精神系疾患を現在罹患している患者
15. 薬物アレルギーの既往がある患者
16. 過去に ASP0456 の治験に参加した患者, あるいは ASP0456 (linaclotide 及び MD-1100 も含む) の投与歴のある患者
17. 同意取得前 12 週以内に, 他の医療用医薬品・医療機器の治験又は製造販売後臨床試験に参加した患者, 又は現在参加している患者
18. 治験依頼者, 本試験に関係する医薬品開発業務受託機関, 治験施設支援機関又は実施医療機関に雇用されている患者
19. その他, 治験責任医師又は治験分担医師により不相当と判断された患者

本登録

20. 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
21. 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ニン (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
22. 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, 治験実施計画書通り併用制限薬剤・療法を使用あるいは施行した患者は, 本登録可とする)
23. 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
24. スクリーニング検査時に実施した血圧, 脈拍数及び臨床検査のいずれかの項目が, 「副作用の重篤度分類基準」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
25. 妊娠する可能性のない患者 (選択基準 6 に準ずる) 以外の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
26. その他, 治験責任医師又は治験分担医師により不相当と判断された患者

被験薬, 用量及び投与方法, ロット番号:

第 I 期:

- 被験薬: ASP0456 錠 0.25 mg (1 錠中に有効成分である ASP0456 を 0.25 mg 含有するフィルムコーティング錠)
- 用量及び投与方法: 0.5 mg 朝食前 1 日 1 回 12 週間経口投与

- 製造ロット番号：[REDACTED]

第Ⅱ期：

- 被験薬：ASP0456 錠 0.25 mg（1 錠中に有効成分である ASP0456 を 0.25 mg 含有するフィルムコーティング錠）
- 用量及び投与方法：0.5 mg 朝食前 1 日 1 回 40 週間経口投与
- 製造ロット番号：[REDACTED]， [REDACTED]， [REDACTED]， [REDACTED]

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：52 週間

第Ⅰ期（二重盲検期）：12 週間

第Ⅱ期（非盲検期）：40 週間

対照薬，用量及び投与方法，ロット番号：

第Ⅰ期：

- 対照薬：ASP0456 錠 0.25 mg プラセボ（ASP0456 錠 0.25 mg と外観上識別不能な有効成分を含有しないフィルムコーティング錠）
- 用量及び投与方法：朝食前 1 日 1 回 12 週間経口投与
- 製造ロット番号：[REDACTED]

第Ⅱ期：設定なし

評価基準：

有効性評価項目：

第Ⅰ期：

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及び 12 週間における CSBM のレスポンド率（co-primary endpoints）

副次評価項目：IBS 症状の全般改善効果の週間レスポンド率，CSBM の週間レスポンド率，12 週間における SBM のレスポンド率，SBM の週間レスポンド率，12 週間における便通状態改善効果のレスポンド率，便通状態改善効果の週間レスポンド率，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，腹痛・腹部不快感改善効果の週間レスポンド率，SBM 頻度の週平均値の変化量，CSBM 頻度の週平均値の変化量，初回投与開始 24 時間以内に SBM があつた被験者の割合，初回投与開始 24 時間以内に CSBM があつた被験者の割合，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，腹部膨満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（憂うつ，活動制限，ボディ・イメージ，健康に対する心配，食事回避，社会生活，性的問題及び人間関係）の変化量

第 II 期： IBS 症状の全般改善効果の週間レスポonder率，CSBM の週間レスポonder率，SBM の週間レスポonder率，便通状態改善効果の週間レスポonder率，腹痛・腹部不快感改善効果の週間レスポonder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，腹部膨満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

安全性評価項目：

有害事象，臨床検査値（血液学的検査，血液生化学検査，尿検査 [定性]），バイタルサイン（坐位血圧，坐位脈拍数），体重

統計手法：

有効性：

第 I 期：

主要評価項目：第 I 期終了時に，主解析として FAS に対し 12 週間における IBS 症状の全般改善効果のレスポonder率及び 12 週間における CSBM のレスポonder率に対して Fisher's exact 検定でプラセボと ASP0456 0.5 mg で比較を行った。検定の有意水準は両側 0.05 とした。それぞれの主要評価項目がいずれも統計学的有意であった場合に，プラセボ群に対する ASP0456 0.5 mg 群の優越性が示されたとすることとした。

副次評価項目：各評価項目のレスポonder率に対し，プラセボ群と ASP0456 群の差及びその 95% 信頼区間を算出し，Fisher's exact 検定を用いてプラセボ群と ASP0456 群との比較を行った。各評価項目の週平均値の変化量及び IBS-QOL 日本語版の全体得点及び下位尺度得点の変化量に対し，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共分散分析を行い，各投与群の調整済み平均値とその 95% 信頼区間，ASP0456 群－プラセボ群の調整済み平均値の差とその 95% 信頼区間を算出し，プラセボ群と ASP0456 群との比較を行った。

第 II 期：

各評価項目の週間レスポonder率に対し，レスポonder率及びその 95% 信頼区間を Clopper-Pearson 法を用いて投与群別に算出した。各評価項目の週平均値の変化量及び IBS-QOL 日本語版の全体得点及び下位尺度得点の変化量に対し，実測値及びベースラインからの変化量の要約統計量を算出した。

安全性：

第 I 期： 安全性解析対象集団に対し，投与群別に有害事象の発現の度数集計を行った。ICH 国際医薬用語集日本語版バージョン 17.0 (MedDRA/J v17.0) を用いて投与群別に器官別大分類別及び基本語別に有害事象の度数集計を行った。バイタルサイン，臨床検査値及び体重に対して，投与群別に要約統計量の算出及び度数集計を行った。第 I 期治験薬の初回投与から第 II 期治験薬の投与開始前までのデータを対象とした。

第 II 期：安全性解析対象集団に対し、第 I 期の投与群別に有害事象の発現の度数集計を行った。MedDRA/J v17.0 を用いて第 I 期の投与群別に器官別大分類別及び基本語別に有害事象の度数集計を行った。バイタルサイン、臨床検査値及び体重に対して、第 I 期の投与群別に要約統計量の算出及び度数集計を行った。

結果の要約／結論：

試験対象：

目標患者数 480 例に対し 1008 例から文書同意が取得され、このうち 508 例が治療期前に脱落した(図 1)。同意取得された 1008 例中 500 例がランダム化され、プラセボ(プラセボ群)及び ASP0456 0.5 mg (ASP0456 0.5 mg 群) に割り付けられた。ランダム化された 500 例はすべて第 I 期治験薬の投与を受けた(プラセボ群 251 例, ASP0456 0.5 mg 群 249 例)。プラセボ群 218 例, ASP0456 0.5 mg 群 222 例は第 I 期を完了した。第 I 期中止理由は、プラセボ群では患者による中止の申し出 (11 例)、ASP0456 0.5 mg 群では有害事象 (8 例) が最も多かった。第 I 期を完了した患者のうち、第 I 期プラセボ群の 160 例 (プラセボ+ASP0456 群)、第 I 期 ASP0456 0.5 mg 群の 164 例 (ASP0456 0.5 mg+ASP0456 群) の合計 324 例が文書同意後に第 II 期に移行した。第 II 期を完了した患者はプラセボ+ASP0456 群 126 例, ASP0456 0.5 mg+ASP0456 群 149 例であり、プラセボ+ASP0456 群 34 例, ASP0456 0.5 mg+ASP0456 群 15 例が試験を中止した。第 II 期中止理由は、プラセボ+ASP0456 群では患者による中止の申し出 (15 例) が最も多く、次いで有害事象 (11 例)、その他 (3 例) であった。ASP0456 0.5 mg+ASP0456 群では患者による中止の申し出 (7 例) が最も多く、次いで有害事象及びその他 (各 3 例) であった。第 II 期の 12 週時から 24 週時に減量基準に該当し 0.25 mg に減量した患者は、プラセボ+ASP0456 群 20 例, ASP0456 0.5 mg+ASP0456 群 7 例であった。減量後、通常用量の 0.5 mg に再増量した患者はいなかった。

ランダム化された 500 例 (プラセボ群 251 例, ASP0456 0.5 mg 群 249 例) は、すべて第 I 期の SAF 及び FAS に含まれた **表 1**。第 I 期治験薬の投与を受けたうち 31 例 (プラセボ群 16 例, ASP0456 0.5 mg 群 15 例) を PPS から除外した。第 II 期に移行した 324 例は、いずれも第 II 期の SAF 及び FAS に含まれた **表 2**。

人口統計学的特性及び他のベースラインの特性

女性の割合は、プラセボ群 90.4%、ASP0456 0.5 mg 群 85.1%であった **表 3**。平均年齢は両群とも約 42 歳、65 歳以上の患者はプラセボ群 6 例, ASP0456 0.5 mg 群 1 例であった。患者背景のうち、IBS-QOL 日本語版の人間関係のベースライン値にのみプラセボ群と ASP0456 0.5 mg 群で統計学的に有意な不均衡がみられた (P=0.034, t 検定)。患者背景全般に、結果の評価に影響を及ぼす可能性のある投与群間の明らかな不均衡はみられなかった。第 II 期移行例の患者背景に、第 I 期と比べ明らかな差はみられなかった。

有効性の結果：

第Ⅰ期

- 主要評価項目 (co-primary endpoints) に設定した 12 週間における IBS 症状の全般改善効果のレスポンス率及び 12 週間における CSBM のレスポンス率のいずれも ASP0456 0.5 mg 群のプラセボ群に対する統計学的に有意な差が認められ、優越性が検証された。
- 12 週間における IBS 症状の全般改善効果のレスポンス率は、プラセボ群で 17.5% (95%信頼区間：13.0%, 22.8%), ASP0456 0.5 mg 群で 33.7% (95%信頼区間：27.9%, 40.0%) であった (表 4)。プラセボ群に比べ ASP0456 0.5 mg 群でレスポンス率が 16.2% (95%信頼区間：8.3%, 24.1%) 高く、統計学的に有意な差がみられた ($P < 0.001$, Fisher's exact 検定)。
- 12 週間における CSBM のレスポンス率は、プラセボ群で 19.1% (95%信頼区間：14.4%, 24.5%), ASP0456 0.5 mg 群で 34.9% (95%信頼区間：29.0%, 41.2%) であった (表 5)。プラセボ群に比べ ASP0456 0.5 mg 群でレスポンス率が 15.8% (95%信頼区間：7.8%, 23.9%) 高く、統計学的に有意な差がみられた ($P < 0.001$, Fisher's exact 検定)。
- 副次評価項目に設定した以下の項目で効果が確認された。
 - 12 週間における SBM のレスポンス率 (表 6), 12 週間における便通状態改善効果のレスポンス率 (表 7), 12 週間における腹痛・腹部不快感のレスポンス率 (表 8), 初回投与 24 時間以内に SBM がみられた患者の割合及び初回投与 24 時間以内に CSBM がみられた患者の割合にプラセボ群と ASP0456 0.5 mg 群で統計学的に有意な差がみられ (いずれも $P < 0.001$, Fisher's exact 検定), プラセボ群に比べ ASP0456 0.5 mg 群で高かった。
 - IBS 症状の全般改善効果の週間レスポンス率, CSBM の週間レスポンス率, SBM の週間レスポンス率, 便通状態改善効果の週間レスポンス率及び腹痛・腹部不快感改善効果の週間レスポンス率は、投与開始後 12 週時までのすべての評価時点で、プラセボ群に比べ ASP0456 0.5 mg 群で高かった。
 - 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, いきみの重症度スコアの週平均値の変化量のすべての評価時点で、プラセボ群に比べ ASP0456 0.5 mg 群で大きな改善を示し、プラセボ群と ASP0456 0.5 mg 群で統計学的に有意な差がみられた ($P \leq 0.002$, 共分散分析)。腹痛・腹部不快感の重症度スコアの週平均値の変化量及び腹部膨満感の重症度スコアの週平均値の変化量のすべての評価時点で、プラセボ群に比べ ASP0456 0.5 mg 群で大きな改善を示し、半数以上の評価時点でプラセボ群と ASP0456 0.5 mg 群で統計学的に有意な差がみられた。
- 12 週間における IBS 症状の全般改善効果のレスポンス率を用いたサブグループ解析の結果、サブグループ間で一定の傾向がみられた因子はなかった。12 週間における CSBM のレスポンス率を用いたサブグループ解析の結果、ベースラインの CSBM 頻度及びベースラインの腹痛・腹部不快感の重症度スコアのサブグループ間で差がみられ、その他の因子では、サブグループ間で明らかな差はみられなかった。12 週間における IBS 症状の全般改善効果のレスポ

ンダー率及び12週間におけるCSBMのレスポンド率でともに一定の傾向がみられた因子はなかった。

- IBS-QOL日本語版の全体得点では、4週時で週平均値の変化量にプラセボ群とASP0456 0.5 mg群で統計学的に有意な差がみられ(P=0.022, 共分散分析), その他の評価時点で統計学的に有意な差はみられなかった。下位尺度得点では、ボディ・イメージ, 社会生活, 健康に対する心配及び食事回避で、週平均値の変化量にプラセボ群とASP0456 0.5 mg群で統計学的に有意な差がみられた評価時点があった。その他の下位尺度得点の週平均値の変化量では、統計学的に有意な差はみられなかった。

第II期

- IBS症状の全般改善効果の週間レスポンド率(図2), CSBMの週間レスポンド率(図3), SBMの週間レスポンド率(図4), 便秘状態改善効果の週間レスポンド率(図5), 腹痛・腹部不快感改善効果の週間レスポンド率(図6), 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, 腹部膨満感の重症度スコアの週平均値の変化量及びいきみの重症度スコアの週平均値の変化量で52週時まで効果が維持された。
- IBS-QOL日本語版の全体得点及び下位尺度得点の変化量は、52週時までおおむね増加する傾向がみられた。
- 0.25 mg減量例に、IBS症状の全般改善効果の週間レスポンド率及びCSBM頻度の週間レスポンド率がみられた。

安全性の結果：

第I期：IBS-C患者にASP0456 0.5 mgを1日1回、朝食前に12週間投与したときの安全性及び忍容性が確認された。安全性上の大きな問題点はみられなかった。

- 有害事象の発現割合は、プラセボ群25.9% (65/251例), ASP0456 0.5 mg群31.3% (78/249例)であり、プラセボ群に比べASP0456 0.5 mg群で高かった(表9)。副作用の発現割合は、プラセボ群5.2% (13/251例), ASP0456 0.5 mg群14.1% (35/249例)であり、プラセボ群に比べASP0456 0.5 mg群で高かった。
- 重度の有害事象はなかった。有害事象の大部分は軽度と判定された。
- ASP0456 0.5 mg群で発現割合が2%以上の有害事象は鼻咽頭炎(10.0%, 25/249例)及び下痢(9.6%, 24/249例)であり、下痢の発現割合はプラセボ群(0.4%, 1/251例)に比べASP0456 0.5 mg群で高かった(表10)。ASP0456 0.5 mg群でみられた発現割合が2%以上の副作用は下痢(9.2%, 23/249例)であり、下痢の発現割合はプラセボ群に比べASP0456 0.5 mg群で高かった。
- 死亡はなかった。

- 重篤な有害事象の発現割合は、プラセボ群 0.4% (1/251 例, 白血球数減少), ASP0456 0.5 mg 群 0.4% (1/249 例, 無力症, ██████████) であった。いずれも治験薬との関連性は否定できなかった (表 11)。
- 治験薬の投与中止に至った有害事象の発現割合は、プラセボ群 1.2% (3/251 例), ASP0456 0.5 mg 群 3.2% (8/249 例) であった (表 12)。ASP0456 0.5 mg 群では 8 例中 4 例が下痢のため治験薬の投与を中止した。
- 治験薬の休薬に至った有害事象の発現割合は、プラセボ群 2.8% (7/251 例), ASP0456 0.5 mg 群 9.2% (23/249 例) であり、プラセボ群に比べ ASP0456 0.5 mg 群で高かった。ASP0456 0.5 mg 群では 23 例中 20 例が下痢のため休薬した。
- 下痢の発現割合は、プラセボ群 0.4% (1/251 例), ASP0456 0.5 mg 群 9.6% (24/249 例) であり、プラセボ群に比べ ASP0456 0.5 mg 群で高かった。ASP0456 0.5 mg 群でみられた下痢のほとんどが軽度であり、多くが 8 日以内に回復した。
- 臨床検査値、バイタルサイン及び体重に、明らかな群間差及び臨床的に問題となるベースラインからの変動はみられなかった。
- サブグループ解析の結果、12 週時では、女性患者に比べ男性患者で有害事象の発現割合が高い傾向がみられた。12 週時では、有害事象の発現割合に及ぼす年齢の影響は明らかではなかった。

第 II 期 : IBS-C 患者に ASP0456 0.5 mg を 1 日 1 回, 朝食前に 52 週間投与したときの安全性及び忍容性が確認された。安全性上の重大な問題点はみられなかった。

- 有害事象の発現割合は 59.8% (98/164 例), 副作用の発現割合は 23.2% (38/164 例) であった (表 13)。
- 重度の有害事象はなく, ほとんどの有害事象は軽度と判定された。
- 発現割合が 5%以上の有害事象は, 鼻咽頭炎 (24.4%, 40/164 例) 及び下痢 (13.4%, 22/164 例) であった (表 14)。発現割合が 2%以上の副作用は, 下痢 (11.6%, 19/164 例) であった。
- 死亡はなかった。
- 重篤な有害事象は, プラセボ+ASP0456 群の 3 例 (熱中症, 大腸炎, 頸椎骨折, 各 1 例) にみられ, 大腸炎では治験薬との関連性は否定されなかった (表 11)。
- 治験薬の投与中止に至った有害事象の発現割合は 1.8% (3/164 例) であった (表 15)。
- 治験薬の休薬に至った有害事象の発現割合は 12.2% (20/164 例) であった。20 例中 17 例が下痢のため休薬した。
- 下痢の発現割合は, 13.4% (22/164 例) であった。程度別では軽度 11.0% (18/164 例), 中等度 2.4% (4/164 例) であり, ほとんどが軽度であった。多くが 8 日以内に回復した。
- 臨床検査値, バイタルサイン及び体重に, 臨床的に問題となるベースラインからの変動はみられなかった。
- 有害事象のサブグループ解析の結果, サブグループ間で有害事象の発現割合に大きな違いはみられなかった。

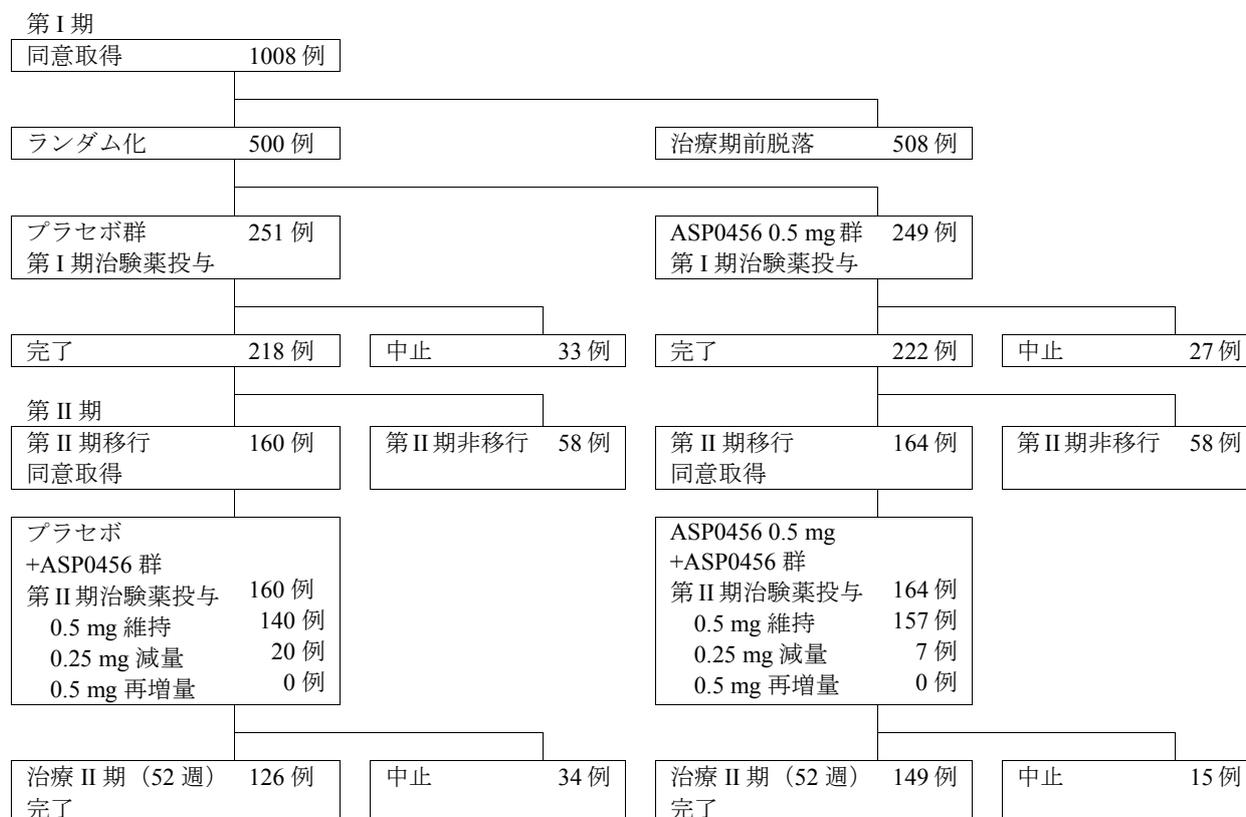
- 用量変更の有無別の有害事象の発現割合は 0.5 mg 維持例 58.0% (91/157 例), 0.25 mg 減量例 100.0% (7/7 例), 下痢の発現割合は 0.5 mg 維持例 10.2% (16/157 例), 0.25 mg 減量例 85.7% (6/7 例) であった。

結論：

主要評価項目 (co-primary endpoints) に設定した 12 週間における IBS 症状の全般改善効果のレスポンド率及び 12 週間における CSBM のレスポンド率のいずれも ASP0456 0.5 mg 群のプラセボ群に対する統計学的に有意な差が認められ、優越性が検証された。ASP0456 0.5 mg の IBS-C に対する効果は、投与開始から 52 週間にわたり維持された。また、ASP0456 0.5 mg を 1 日 1 回、朝食前に 52 週間投与したときの安全性に大きな問題はみられなかった。

報告書の日付： 2016 年 6 月 28 日

図 1 患者の内訳



Source : Table A12.1.1.1, Table A12.1.1.2, Table A12.1.1.3, Table A12.1.1.4, Table A12.1.1.6, Table C12.1.1.1, Table C12.1.1.2, Table C12.2.1.2.1, Table C12.2.1.2.2, Table C12.2.1.3.1

表 1 解析対象集団 (第 I 期) : ランダム化例

	プラセボ (N=251)	ASP0456 0.5 mg (N=249)	合計 (N=500)
ランダム化	251 (100.0%)	249 (100.0%)	500 (100.0%)
第 I 期試験薬投与例	251 (100.0%)	249 (100.0%)	500 (100.0%)
SAF ^a	251 (100.0%)	249 (100.0%)	500 (100.0%)
FAS ^b	251 (100.0%)	249 (100.0%)	500 (100.0%)
PPS ^c	235 (93.6%)	234 (94.0%)	469 (93.8%)

例数 (割合)

a : 第 I 期に試験薬が 1 回以上投与された患者。

b : ランダム化された患者のうち、第 I 期試験薬が 1 回以上投与され、治療期に有効性評価項目が 1 項目でも測定された患者。

c : FAS のうち以下の基準をすべて満たす患者。選択基準を満たす ; 除外基準に該当しない ; 試験薬が処方日より 42 日以上投与された (42 日未満であっても、主たる中止理由が「効果不十分」又は「原疾患の悪化」の場合は PPS 採用) ; 第 I 期の休薬を除いた服薬率が $5/7 \times 100\%$ 以上 ; 第 I 期に併用禁止薬剤・療法が使用されなかった ; 第 I 期に併用制限薬剤・療法が使用されなかった又は使用が条件の範囲内 ; 第 I 期に禁止検査が行われなかった。

Source : Table A12.1.1.2

表 2 解析対象集団（第Ⅱ期）：第Ⅱ期移行同意取得例

	プラセボ+ASP0456 (N=160)	ASP0456 0.5 mg+ASP0456 (N=164)	ASP0456 投与合計 (N=324)
第Ⅱ期移行例	160 (100.0%)	164 (100.0%)	324 (100.0%)
第Ⅱ期治験薬投与例	160 (100.0%)	164 (100.0%)	324 (100.0%)
SAF ^a	160 (100.0%)	164 (100.0%)	324 (100.0%)
FAS ^b	160 (100.0%)	164 (100.0%)	324 (100.0%)

例数（割合）

a：ASP0456 0.5 mg が 1 回以上投与された患者。

b：ASP0456 0.5 mg が 1 回以上投与され、ASP0456 0.5 mg の投与後に有効性評価項目が 1 項目でも測定されている患者。

Source：Table C12.1.1.1

表 3 患者背景：FAS（第Ⅰ期）

因子	統計量又はカテゴリ	プラセボ (N=251)	ASP0456 0.5 mg (N=249)	P 値
性別	男性	24 (9.6%)	37 (14.9%)	0.077 ^a
	女性	227 (90.4%)	212 (85.1%)	
年齢（歳）	平均値（標準偏差）	42.2 (11.3)	41.6 (10.7)	0.534 ^b
	最小値，最大値	20, 73	20, 65	
	65 歳未満	245 (97.6%)	248 (99.6%)	
	65 歳以上	6 (2.4%)	1 (0.4%)	
	40 歳未満	103 (41.0%)	104 (41.8%)	
	40 歳以上	148 (59.0%)	145 (58.2%)	
身長（スクリーニング時）（cm）	平均値（標準偏差）	159.64 (6.97)	160.79 (6.98)	0.065 ^b
	最小値，最大値	145.0, 188.0	144.4, 186.1	
体重（スクリーニング時）（kg）	平均値（標準偏差）	54.99 (9.12)	55.67 (10.23)	0.430 ^b
	最小値，最大値	34.5, 88.7	35.8, 102.4	
	50 kg 未満	85 (33.9%)	71 (28.5%)	
	50 kg 以上	166 (66.1%)	178 (71.5%)	
BMI (kg/m ²)	平均値（標準偏差）	21.55 (3.13)	21.47 (3.25)	0.774 ^b
	最小値，最大値	14.5, 36.4	15.5, 37.2	
	22 kg/m ² 未満	153 (61.0%)	152 (61.0%)	
	22 kg/m ² 以上	98 (39.0%)	97 (39.0%)	
器質所見の有無	なし	154 (61.4%)	139 (55.8%)	0.238 ^a
	あり	97 (38.6%)	110 (44.2%)	
罹患期間（月）	例数	249	244	0.965 ^b
	平均値（標準偏差）	191.6 (146.7)	191.0 (138.3)	
	最小値，最大値	9, 636	6, 540	
	120 カ月未満	83 (33.1%)	83 (33.3%)	
	120 カ月以上	166 (66.1%)	161 (64.7%)	
	不明	2 (0.8%)	5 (2.0%)	
合併症	あり	175 (69.7%)	178 (71.5%)	算出なし
CSBM 頻度（回）	平均値（標準偏差）	0.39 (0.55)	0.35 (0.56)	0.480 ^b
	最小値，最大値	0.0, 2.0	0.0, 2.0	
	0 回	150 (59.8%)	158 (63.5%)	
	1 回以上	101 (40.2%)	91 (36.5%)	

因子	統計量又はカテゴリ	プラセボ (N=251)	ASP0456 0.5 mg (N=249)	P 値
SBM 頻度 (回)	平均値 (標準偏差)	2.39 (1.19)	2.39 (1.11)	0.964 ^b
	最小値, 最大値	0.0, 5.0	0.0, 5.0	
	3 回未満	157 (62.5%)	154 (61.8%)	
	3 回以上	94 (37.5%)	95 (38.2%)	
便形状の週平均値	例数	233	241	0.711 ^b
	平均値 (標準偏差)	2.01 (0.73)	1.99 (0.70)	
	最小値, 最大値	1.0, 4.0	1.0, 4.3	
	3 未満	201 (86.3%)	212 (88.0%)	
	3 以上	32 (13.7%)	29 (12.0%)	
	欠測	18	8	
腹痛・腹部不快感の重症度スコアの週平均値	平均値 (標準偏差)	3.03 (0.67)	3.02 (0.72)	0.956 ^b
	最小値, 最大値	2.0, 5.0	2.0, 4.9	
	3 未満	122 (48.6%)	123 (49.4%)	
	3 以上	129 (51.4%)	126 (50.6%)	
腹部膨満感の重症度スコアの週平均値	平均値 (標準偏差)	3.11 (0.72)	3.07 (0.78)	0.593 ^b
	最小値, 最大値	1.1, 5.0	1.0, 4.9	
	3 未満	110 (43.8%)	114 (45.8%)	
	3 以上	141 (56.2%)	135 (54.2%)	
いきみの重症度スコアの週平均値	例数	233	241	0.537 ^b
	平均値 (標準偏差)	3.51 (0.74)	3.55 (0.72)	
	最小値, 最大値	1.6, 5.0	1.8, 5.0	
	3 未満	45 (19.3%)	44 (18.3%)	
	3 以上	188 (80.7%)	197 (81.7%)	
	欠測	18	8	
IBS-QOL-J : 全体得点	平均値 (標準偏差)	66.8 (19.1)	69.5 (17.1)	0.095 ^b
	最小値, 最大値	17, 100	11, 100	
IBS-QOL-J : 憂うつ	平均値 (標準偏差)	64.0 (21.7)	66.9 (19.6)	0.120 ^b
	最小値, 最大値	3, 100	6, 100	
IBS-QOL-J : 活動制限	平均値 (標準偏差)	65.8 (21.0)	67.9 (20.0)	0.241 ^b
	最小値, 最大値	11, 100	11, 100	
IBS-QOL-J : ボディ・イメージ	平均値 (標準偏差)	64.5 (23.6)	67.2 (22.0)	0.191 ^b
	最小値, 最大値	0, 100	0, 100	
IBS-QOL-J : 健康に対する心配	平均値 (標準偏差)	57.9 (24.2)	60.9 (22.3)	0.145 ^b
	最小値, 最大値	0, 100	0, 100	
IBS-QOL-J : 食事回避	平均値 (標準偏差)	55.2 (25.1)	59.1 (25.3)	0.080 ^b
	最小値, 最大値	0, 100	0, 100	
IBS-QOL-J : 社会生活	平均値 (標準偏差)	76.2 (19.8)	78.5 (17.6)	0.163 ^b
	最小値, 最大値	6, 100	6, 100	
IBS-QOL-J : 性的問題	平均値 (標準偏差)	83.2 (20.3)	84.0 (20.1)	0.651 ^b
	最小値, 最大値	0, 100	13, 100	
IBS-QOL-J : 人間関係	平均値 (標準偏差)	77.0 (20.9)	80.8 (19.0)	0.034 ^b
	最小値, 最大値	0, 100	8, 100	

例数 (割合) 又は統計量

IBS-QOL-J : IBS-QOL 日本語版

a : Fisher's exact 検定

b : t 検定

Source : Table A12.1.2.1.1, Table A12.1.2.2.1, Table A12.1.3.1

表 4 12 週間における IBS 全般改善効果レスポンス率 : FAS (第 I 期)

	プラセボ (N=251)	ASP0456 0.5 mg (N=249)
レスポンス率	44 (17.5%)	84 (33.7%)
95%信頼区間 ^a	(13.0%, 22.8%)	(27.9%, 40.0%)
プラセボとの比較の P 値 ^b	–	P<0.001
プラセボとの差	–	16.2%
プラセボとの差の 95%信頼区間 ^c	–	(8.3%, 24.1%)

a : Clopper-Pearson 法

b : Fisher's exact 検定

c : 正規近似 (連続修正あり)

Source : Table A12.3.1.1.1

表 5 12 週間における CSBM レスポンス率 : FAS (第 I 期)

	プラセボ (N=251)	ASP0456 0.5 mg (N=249)
レスポンス率	48 (19.1%)	87 (34.9%)
95%信頼区間 ^a	(14.4%, 24.5%)	(29.0%, 41.2%)
プラセボとの比較の P 値 ^b	–	P<0.001
プラセボとの差	–	15.8%
プラセボとの差の 95%信頼区間 ^c	–	(7.8%, 23.9%)

a : Clopper-Pearson 法

b : Fisher's exact 検定

c : 正規近似 (連続修正あり)

Source : Table A12.3.1.2.1

表 6 12 週間における SBM のレスポンス率 : FAS (第 I 期)

	プラセボ (N=251)	ASP0456 0.5 mg (N=249)
レスポンス率	145 (57.8%)	201 (80.7%)
95%信頼区間 ^a	(51.4%, 64.0%)	(75.3%, 85.4%)
プラセボとの比較の P 値 ^b	–	P<0.001
プラセボとの差	–	23.0%
プラセボとの差の 95%信頼区間 ^c	–	(14.7%, 31.2%)

a : Clopper-Pearson 法

b : Fisher's exact 検定

c : 正規近似 (連続修正あり)

Source : Table A12.3.2.3

表 7 12 週間における便通状態改善効果のレスポンス率 : FAS (第 I 期)

	プラセボ (N=251)	ASP0456 0.5 mg (N=249)
レスポンス率	46 (18.3%)	91 (36.5%)
95%信頼区間 ^a	(13.7%, 23.7%)	(30.6%, 42.9%)
プラセボとの比較の P 値 ^b	–	P<0.001
プラセボとの差	–	18.2%
プラセボとの差の 95%信頼区間 ^c	–	(10.2%, 26.3%)

a : Clopper-Pearson 法

b : Fisher's exact 検定

c : 正規近似 (連続修正あり)

Source : Table A12.3.2.5

表 8 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：FAS（第Ⅰ期）

	プラセボ (N=251)	ASP0456 0.5 mg (N=249)
レスポンス率	39 (15.5%)	73 (29.3%)
95%信頼区間 ^a	(11.3%, 20.6%)	(23.7%, 35.4%)
プラセボとの比較の P 値 ^b	—	P<0.001
プラセボとの差	—	13.8%
プラセボとの差の 95%信頼区間 ^c	—	(6.2%, 21.4%)

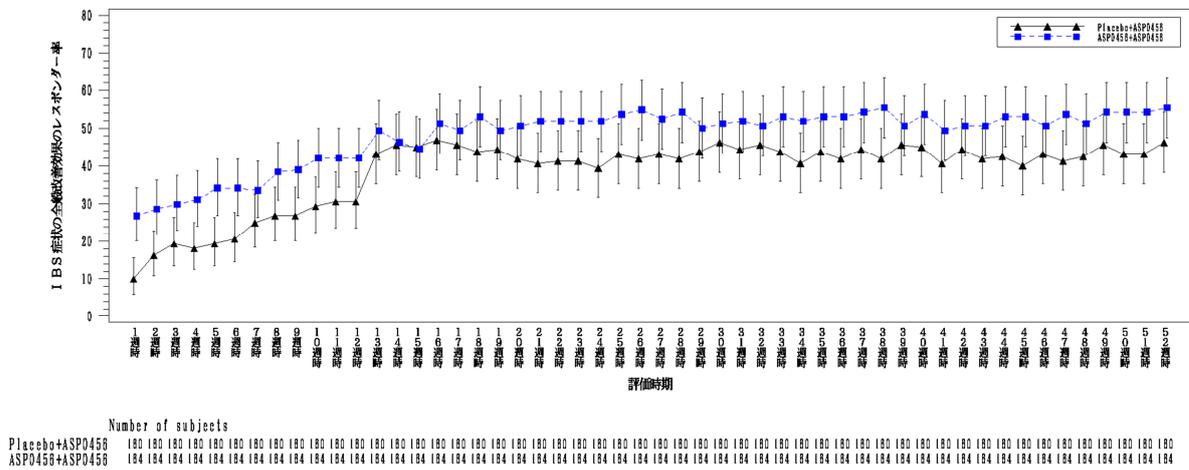
a : Clopper-Pearson 法

b : Fisher's exact 検定

c : 正規近似（連続修正あり）

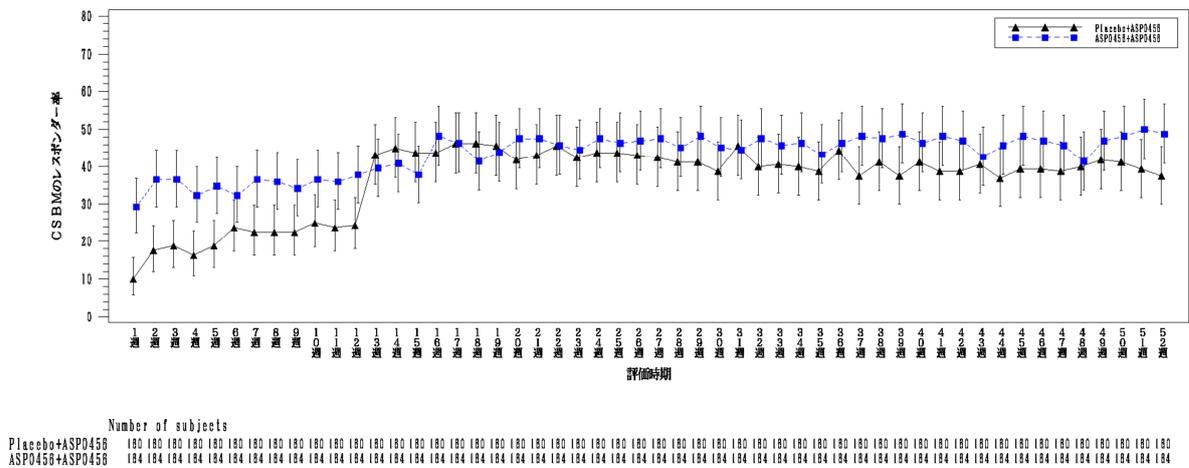
Source : Table A12.3.2.7

図 2 IBS 症状の全般改善効果のレスポンス率及びその 95%信頼区間：FAS（第Ⅱ期）



Source : Figure C12.3.1.1

図 3 CSBM のレスポンス率及びその 95%信頼区間：FAS（第Ⅱ期）



Source : Figure C12.3.1.2

表 11 重篤な有害事象一覧：SAF

患者番号	投与群	年齢/性別	MedDRA/J基本語	最終投与日(日)	発現日/消失日(日)	程度	転帰	治験薬との関連性	治験薬の処置
1	プラセボ	■	白血球数減少	31	14/- ^a	軽度	軽快	たぶん関連あり	中止
2	ASP0456	■	無力症	不明	51/- ^a	中等度	未回復	関連あるかもしれない	中止
3	プラセボ+ASP0456	■	熱中症	129	127/130 ^a (43/46) ^b	中等度	回復	否定できる	中止
4	プラセボ+ASP0456	■	大腸炎	256	256/274 ^a (172/190) ^b	中等度	回復	関連あるかもしれない	中止
5	プラセボ+ASP0456	■	頸椎骨折	180	182/262 ^a (95/175) ^b	中等度	回復	否定できる	中止

MedDRA/J v17.0

- : 臨床データベースにデータなし, a : 第 I 期治験薬初回投与日を基準日とする, b : 第 II 期治験薬 (ASP0456) 初回投与日を基準日とする

Source : Appendix A13.2.7.4, Appendix C13.2.7.4

表 12 治験薬の投与中止に至った有害事象：SAF (第 I 期)

器官別大分類/基本語 MedDRA/J v17.0	プラセボ (N=251)	ASP0456 0.5 mg (N=249)
全有害事象	3 (1.2%)	8 (3.2%)
血液およびリンパ系障害	1 (0.4%)	0
白血球減少症	1 (0.4%)	0
胃腸障害	0	6 (2.4%)
腹部膨満	0	1 (0.4%)
腹痛	0	1 (0.4%)
下痢	0	4 (1.6%)
一般・全身障害および投与部位の状態	0	1 (0.4%)
無力症	0	1 (0.4%)
肝胆道系障害	1 (0.4%)	0
肝機能異常	1 (0.4%)	0
感染症および寄生虫症	0	1 (0.4%)
鼻咽頭炎	0	1 (0.4%)
臨床検査	1 (0.4%)	0
白血球数減少	1 (0.4%)	0

発現例数 (発現割合)

Source : Table A12.6.1.9

表 13 有害事象の要約：SAF（第Ⅱ期）

	ASP0456 0.5 mg+ASP0456 (N=164)	ASP0456 投与合計 (N=324)
有害事象	98 (59.8%)	179 (55.2%)
副作用	38 (23.2%)	70 (21.6%)
有害事象発現件数	246	440
副作用発現件数	76	145
死亡	0	0
重篤な有害事象	0	3 (0.9%)
重篤な副作用	0	1 (0.3%)
治験薬の投与中止に至った有害事象	3 (1.8%)	13 (4.0%)
治験薬の投与中止に至った副作用	2 (1.2%)	8 (2.5%)
治験薬の休薬に至った有害事象	20 (12.2%)	39 (12.0%)
治験薬の休薬に至った副作用	16 (9.8%)	34 (10.5%)
有害事象の程度		
軽度	88 (53.7%)	160 (49.4%)
中等度	10 (6.1%)	19 (5.9%)
重度	0	0

発現例数（発現割合）又は発現件数

Source：Table C12.6.1.1.1, Table C12.6.1.5

表 14 発現割合が2%以上の有害事象：SAF（第Ⅱ期）

器官別大分類／基本語 MedDRA/J v17.0	ASP0456 0.5 mg+ASP0456 (N=164)	ASP0456 投与合計 (N=324)
全有害事象	98 (59.8%)	179 (55.2%)
胃腸障害	45 (27.4%)	78 (24.1%)
下痢	22 (13.4%)	47 (14.5%)
一般・全身障害および投与部位の状態	7 (4.3%)	15 (4.6%)
発熱	4 (2.4%)	8 (2.5%)
感染症および寄生虫症	54 (32.9%)	95 (29.3%)
膀胱炎	4 (2.4%)	6 (1.9%)
鼻咽頭炎	40 (24.4%)	63 (19.4%)
咽頭炎	4 (2.4%)	6 (1.9%)
筋骨格系および結合組織障害	9 (5.5%)	17 (5.2%)
背部痛	5 (3.0%)	8 (2.5%)

発現例数（発現割合）

Source：Table C12.6.1.13

表 15 治験薬の投与中止に至った有害事象：SAF（第II期）

器官別大分類／基本語 MedDRA/J v17.0	ASP0456 0.5 mg+ASP0456 (N=164)	ASP0456 投与合計 (N=324)
全有害事象	3 (1.8%)	13 (4.0%)
血液およびリンパ系障害	0	1 (0.3%)
リンパ節症	0	1 (0.3%)
内分泌障害	1 (0.6%)	1 (0.3%)
自己免疫性甲状腺炎	1 (0.6%)	1 (0.3%)
胃腸障害	0	3 (0.9%)
腹部膨満	0	1 (0.3%)
大腸炎	0	1 (0.3%)
血便排泄	0	1 (0.3%)
肝胆道系障害	0	1 (0.3%)
肝機能異常	0	1 (0.3%)
傷害、中毒および処置合併症	0	2 (0.6%)
頸椎骨折	0	1 (0.3%)
熱中症	0	1 (0.3%)
臨床検査	2 (1.2%)	2 (0.6%)
肝機能検査異常	1 (0.6%)	1 (0.3%)
白血球数減少	1 (0.6%)	1 (0.3%)
神経系障害	0	1 (0.3%)
頭痛	0	1 (0.3%)
腎および尿路障害	0	1 (0.3%)
尿閉	0	1 (0.3%)
皮膚および皮下組織障害	0	1 (0.3%)
蕁麻疹	0	1 (0.3%)

発現例数（発現割合）

Source：Table C12.6.1.9