

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－慢性便秘症（器質的疾患による便秘を除く）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－

治験責任医師／治験調整医師： ██████████ ████████ ████████ 他

治験実施施設：50 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）：2015 年 4 月

試験終了日（最終の評価日）：2015 年 10 月

開発のフェーズ：第 2 相

目的：Rome III の機能性便秘の診断基準（2006 年改訂版 Rome III Committees 策定の基準）に準じた慢性便秘症（器質的疾患による便秘を除く）患者を対象に ASP0456 0.0625, 0.125, 0.25, 0.5 mg あるいはプラセボを 2 週間経口投与し，有効性，安全性に基づき推奨用量を検討する。

試験方法：本試験は，慢性便秘症（器質的疾患による便秘を除く）患者を対象とした多施設共同，プラセボ対照，二重盲検，並行群間比較試験として実施した。同意取得後，仮登録の基準を満たす被験者に対して，2 週間の排便習慣観察期を開始した。排便習慣観察期後に，本登録の基準を満たす被験者に対して，ASP0456 0.0625 mg 群，0.125 mg 群，0.25 mg 群，0.5 mg 群あるいはプラセボ群のいずれかに無作為に割り付け，1 日 1 回朝食前に 2 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 350 例（1 群 70 例）

無作為化された被験者数 383 例

Full Analysis Set（FAS）382 例

Per Protocol Set (PPS) 376 例

安全性解析対象集団 Safety Analysis Set (SAF) 382 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 6 カ月以上前から自然排便^a（SBM）頻度が週に 3 回未満であった患者
a：排便の当日又は前日に下剤，坐薬，浣腸又は排便の処置がない排便
2. 仮登録 6 カ月以上前から以下の症状の 1 つ以上があった患者
 - (1) 排便の 25%以上にいきみがある
 - (2) 排便の 25%以上に兎糞状便又は硬便〔ブリストル便形状スケール（BSFS）タイプ 1 又は 2〕がある
 - (3) 排便の 25%以上に残便感がある
3. 仮登録 6 カ月以上前から下剤を使わないときに軟便（泥状便）又は水様便（BSFS タイプ 6 又は 7）になることは稀であった患者
4. 慢性便秘症の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こととした〕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こととした）
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，妊娠していない患者，試験期間中及び治験薬の最終投与後 28 日間に妊娠しないことに同意した患者
- 試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^bから 1 つを選択し，避妊を実施できる患者

b：方法は以下のとおり

- ・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
- ・IUD（Intrauterine device）あるいは IUS（Intrauterine system）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：

- 仮登録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）等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

試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. 女性の場合、試験期間中及び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ている患者
8. 女性の場合、試験期間中及び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ている患者
9. 試験に関連する手順（例：併用禁止薬の投与中止等）を開始する前に、各実施医療機関の治験審査委員会が承認した同意説明文書により、被験者本人から文書による同意が得られている患者

本登録時

10. 排便習慣観察期の患者日誌において、SBM 頻度の週平均値(-14~-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、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抵触する場合、本試験の対象としなかった。）

仮登録時

1. Rome III の過敏性腸症候群（IBS）の診断基準に合致した患者、すなわち仮登録前 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 6 カ月以上前から上記症状（IBS 症状）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. 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
3. 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
4. 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
5. 感染性腸炎を現在罹患している患者
6. 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
7. 明らかな機械的閉塞（ヘルニア等による腸閉塞）を有する患者
8. 巨大結腸あるいは巨大直腸を有する患者
9. 直腸肛門機能障害による便秘を現在罹患している患者
10. 薬物投与による便秘を現在罹患している患者
11. その他、器質的疾患による便秘を現在罹患している患者

12. 活動性の消化性潰瘍を現在罹患している患者
13. 女性の場合、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
14. 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
15. 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
16. 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、仮登録可とすることとした)
17. 悪性腫瘍の既往がある、あるいは現在罹患している患者
18. 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、慢性便秘症を除く)、血液系疾患、神経・精神系疾患を現在罹患している患者
19. 薬物アレルギーの既往がある患者
20. 過去にASP0456の治験に参加し治験薬の投与歴のある、あるいはASP0456(linaclotide及びMD-1100も含む)の投与歴のある患者
21. 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
22. 治験依頼者、本試験に関係する医薬品開発業務受託機関(CRO)、治験施設支援機関(SMO)又は実施医療機関に雇用されている患者
23. その他、治験責任医師又は治験分担医師により不適当と判断された患者

本登録時

24. 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
25. スクリーニング検査時に実施した甲状腺刺激ホルモン、遊離トリヨードサイロニン及び遊離サイロキシン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
26. 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、本登録可とすることとした)
27. 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
28. 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
29. 妊娠する可能性のない患者(選択基準6に準ずる)以外の女性の場合、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
30. その他、治験責任医師又は治験分担医師により不適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:

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 錠 0.0625 mg: ASP0456 として 0.0625 mg を含有するフィルムコーティング錠, ロット番号 [REDACTED]

ASP0456 錠 0.125 mg: ASP0456 として 0.125 mg を含有するフィルムコーティング錠, ロット番号 [REDACTED]

ASP0456 錠 0.25 mg: 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 [REDACTED]

対照薬

コード名: ASP0456 プラセボ錠

治験薬及び含有量:

ASP0456 錠 0.0625 mg プラセボ: ASP0456 を含有しない, ASP0456 錠 0.0625 mg 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 [REDACTED]

ASP0456 錠 0.125 mg プラセボ: ASP0456 を含有しない, ASP0456 錠 0.125 mg 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 [REDACTED]

ASP0456 錠 0.25 mg プラセボ: ASP0456 を含有しない, ASP0456 錠 0.25 mg 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 [REDACTED]

用量及び投与方法

各投与群に以下の用量 (1回用量) に従い, 4錠を水とともに二重盲検下に朝食前1日1回2週間経口投与した。ただし, 1日目では, 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するが, 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日目以降では, 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 錠 0.0625 mg | } | 外観上識別不能 |
| ▽ : ASP0456 錠 0.0625 mg プラセボ | | |
| ▲ : ASP0456 錠 0.125 mg | } | 外観上識別不能 |
| △ : ASP0456 錠 0.125 mg プラセボ | | |
| ■ : ASP0456 錠 0.25 mg | } | 外観上識別不能 |
| □ : ASP0456 錠 0.25 mg プラセボ | | |

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 2 週間

評価基準：

有効性評価項目：

主要評価項目

投与 1 週間における SBM 頻度の週平均値の変化量^a

a：排便習慣観察期の週平均値及び治療期 1 週間における週平均値より、ベースラインからの変化量として算出した。

副次評価項目：

- SBM 頻度の週平均値の変化量
- SBM の週間レスポンド率
- 初回投与開始 24 時間以内に SBM があつた被験者の割合
- 投与 1 週間における完全自然排便^b（CSBM）頻度の週平均値の変化量
- CSBM 頻度の週平均値の変化量
- CSBM の週間レスポンド率
- 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
- 腹部膨満感の重症度スコア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
- 慢性便秘症の症状の全般改善効果のスコア
- 慢性便秘症の症状の全般改善効果の週間レスポンド率
- 慢性便秘症の便通状態の改善効果のスコア
- 慢性便秘症の便通状態の改善効果の週間レスポンド率

- 慢性便秘症の腹部症状の改善効果のスコア
- 慢性便秘症の腹部症状の改善効果の週間レスポンス率
- IBS-QOL-J アキュート版の全体得点及び下位尺度得点の変化量

b : SBM のうち残便感がない排便

安全性評価項目 :

- 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)]
- 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 :

主要評価項目 (投与 1 週間における SBM 頻度の週平均値の変化量) の主要な解析は, 投与群を固定効果, ベースラインの SBM 頻度を共変量とした共分散分析モデルを用い, FAS を対象として実施した。下記の 4 の仮説について上記モデルを用いて, 高用量から順に各用量群とプラセボとの比較を行った。H₀₁ が棄却された場合には H₀₂ について比較を行い, 同様に高用量群に対しての帰無仮説が棄却された場合にのみ次の仮説について検定を行うとした閉手順により Type1 error について調整した。

帰無仮説 :

$$H_{01} : \mu_{\text{placebo}} = \mu_{0.5 \text{ mg}}$$

$$H_{02} : \mu_{\text{placebo}} = \mu_{0.25 \text{ mg}}$$

$$H_{03} : \mu_{\text{placebo}} = \mu_{0.125 \text{ mg}}$$

$$H_{04} : \mu_{\text{placebo}} = \mu_{0.0625 \text{ mg}}$$

対立仮説 :

$$H_{11} : \mu_{\text{placebo}} \neq \mu_{0.5 \text{ mg}}$$

$$H_{12} : \mu_{\text{placebo}} \neq \mu_{0.25 \text{ mg}}$$

$$H_{13} : \mu_{\text{placebo}} \neq \mu_{0.125 \text{ mg}}$$

$$H_{14} : \mu_{\text{placebo}} \neq \mu_{0.0625 \text{ mg}}$$

また, 各群に調整済み平均値に対しての 95%信頼区間及び各用量群とプラセボとの調整済み平均値の差についての 95%信頼区間を示した。

副次評価項目のうち変化量で示された項目の解析では, 変化量を応答, 投与群を因子, 各評価項目の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 ASP0456 の各群を比較した。レスポンス率で示された項目の解析では, Fisher's exact 検定を用いてプラセボ群と ASP0456 の

各群を比較した。スコアで示された項目の解析では Wilcoxon の順位和検定を用いてプラセボ群と ASP0456 の各群を比較した。

検定の有意水準は両側 0.05 とした。

安全性：

有害事象：有害事象の解析には、MedDRA/J (Version 17.1) 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、評価時期ごとに度数集計を行った。

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。

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。

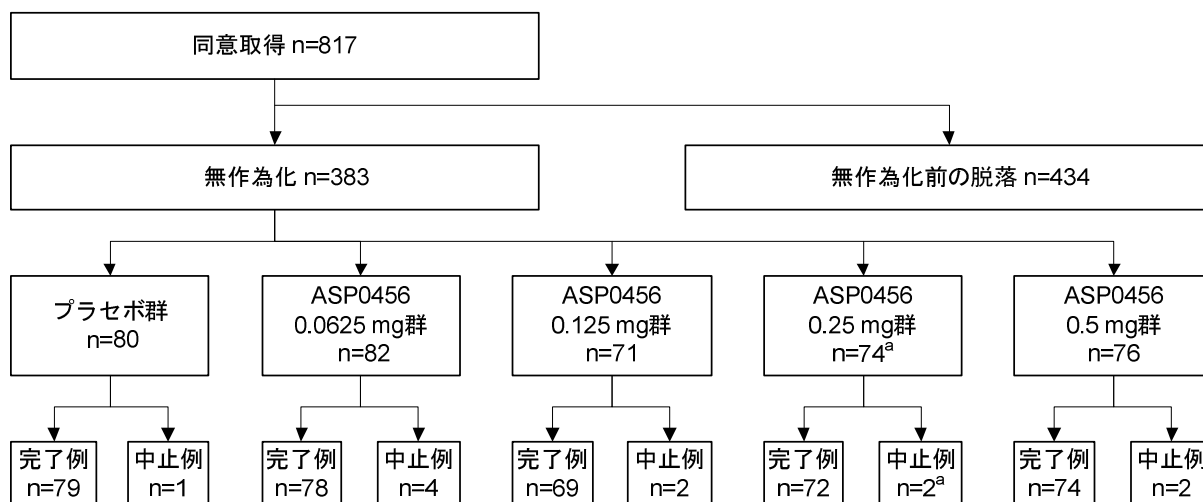
結果の要約／結論：

試験対象：

被験者の内訳

本試験では 817 例から同意を取得し、無作為化前の脱落は 434 例であった。383 例が無作為化され、プラセボ (プラセボ群)、ASP0456 0.0625 mg (0.0625 mg 群)、ASP0456 0.125 mg (0.125 mg 群)、ASP0456 0.25 mg (0.25 mg 群)、ASP0456 0.5 mg (0.5 mg 群) に 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 79 例、0.0625 mg 群 78 例、0.125 mg 群 69 例、0.25 mg 群 72 例、0.5 mg 群 74 例であり、プラセボ群 1 例、0.0625 mg 群 4 例、0.125 mg 群 2 例、0.25 mg 群 2 例、0.5 mg 群 2 例が試験を中止した (図 1)。中止例は各群で 1~4 例であった。中止理由を表 1 に示す。

図 1 被験者の内訳



a : 治験薬投与前の中止 1 例を含む。

Source : Table 12.1.1.1, Table 12.1.1.2, Table 12.1.1.3

表 1 試験の中止理由

	プラセボ群 n=80	ASP0456 群			
		0.0625 mg n=82	0.125 mg n=71	0.25 mg n=74	0.5 mg n=76
試験の中止	1 (1.3%)	4 (4.9%)	2 (2.8%)	2 (2.7%)	2 (2.6%)
有害事象	0	1 (1.2%)	1 (1.4%)	0	1 (1.3%)
効果不十分	1 (1.3%)	1 (1.2%)	0	0	1 (1.3%)
治験実施計画書からの逸脱	0	0	0	1 (1.4%)	0
被験者による中止の申し出	0	1 (1.2%)	1 (1.4%)	0	0
その他	0	1 (1.2%) ^a	0	1 (1.4%) ^b	0

例数 (割合)

a : 治験薬服用開始日の TBL が基準値上限の 2 倍を超えていたため。 b : 本登録時の AST, ALT が異常高値のため。

Source : Table 12.1.1.3, 付録 13.2.1.2

解析対象集団

無作為化された被験者のうち、治験薬が投与されなかった 0.25 mg 群 1 例を除いた被験者が SAF 及び FAS の対象となった。PPS はプラセボ群 80 例, 0.0625 mg 群 80 例, 0.125 mg 群 70 例, 0.25 mg 群 71 例, 0.5 mg 群 75 例であった [表 2](#)。

表 2 解析対象集団

	プラセボ群	ASP0456 群			
		0.0625 mg	0.125 mg	0.25 mg	0.5 mg
無作為化された被験者	80	82	71	74	76
治験薬投与例	80 (100.0%)	82 (100.0%)	71 (100.0%)	73 (98.6%)	76 (100.0%)
SAF	80 (100.0%)	82 (100.0%)	71 (100.0%)	73 (98.6%)	76 (100.0%)
FAS	80 (100.0%)	82 (100.0%)	71 (100.0%)	73 (98.6%)	76 (100.0%)
PPS	80 (100.0%)	80 (97.6%)	70 (98.6%)	71 (95.9%)	75 (98.7%)

例数 (割合)

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

Source : Table 12.1.1.2

人口統計学的特性及び有効性評価項目のベースライン値

FAS の人口統計学的特性及び有効性評価項目のベースライン値を表 3 及び表 4 に示す。

被験者の平均年齢は 41.1～42.3 歳であり、性別では女性の割合が 77.5%～90.2%であった。罹病期間の中央値は各群で 180.0～240.0 カ月であった。いずれの項目でも群間で不均衡はみられなかった。

表 3 人口統計学的特性 : FAS

		プラセボ群 n=80	ASP0456 群				P 値	
			0.0625 mg n=82	0.125 mg n=71	0.25 mg n=73	0.5 mg n=76		
性別	男性	18 (22.5%)	8 (9.8%)	13 (18.3%)	13 (17.8%)	12 (15.8%)	0.267 ^a	
	女性	62 (77.5%)	74 (90.2%)	58 (81.7%)	60 (82.2%)	64 (84.2%)		
年齢 (歳)	平均値 (SD)	41.1 (12.4)	42.3 (11.9)	41.2 (11.2)	42.1 (9.4)	41.4 (12.0)	0.943 ^b	
	最小値, 最大値	20, 75	20, 75	20, 70	22, 68	20, 67		
	分類 1	65 未満	78 (97.5%)	77 (93.9%)	70 (98.6%)	72 (98.6%)	73 (96.1%)	—
		65 以上	2 (2.5%)	5 (6.1%)	1 (1.4%)	1 (1.4%)	3 (3.9%)	
	分類 2	30 未満	21 (26.3%)	13 (15.9%)	12 (16.9%)	8 (11.0%)	13 (17.1%)	—
		30 以上 40 未満	12 (15.0%)	22 (26.8%)	21 (29.6%)	18 (24.7%)	18 (23.7%)	
		40 以上 50 未満	24 (30.0%)	27 (32.9%)	19 (26.8%)	32 (43.8%)	28 (36.8%)	
50 以上 60 未満		19 (23.8%)	15 (18.3%)	15 (21.1%)	14 (19.2%)	12 (15.8%)		
60 以上	4 (5.0%)	5 (6.1%)	4 (5.6%)	1 (1.4%)	5 (6.6%)			
身長 (スクリーニング時) (cm)	平均値 (SD)	161.07 (7.87)	160.30 (6.72)	161.52 (7.31)	161.30 (7.42)	160.75 (7.53)	0.859 ^b	
	最小値, 最大値	145.3, 180.7	147.6, 184.9	142.2, 184.5	145.8, 188.7	146.2, 183.5		
体重 (スクリーニング時) (kg)	平均値 (SD)	56.85 (9.89)	55.80 (9.57)	55.23 (9.22)	57.86 (11.07)	55.69 (9.35)	0.487 ^b	
	最小値, 最大値	40.3, 86.3	40.5, 88.2	36.6, 83.2	36.8, 101.3	39.1, 88.0		
	分類	55 未満	43 (53.8%)	46 (56.1%)	42 (59.2%)	31 (42.5%)	42 (55.3%)	—
BMI (kg/m ²)	55 以上	37 (46.3%)	36 (43.9%)	29 (40.8%)	42 (57.5%)	34 (44.7%)	—	
	平均値 (SD)	21.86 (3.07)	21.66 (3.04)	21.10 (2.63)	22.30 (4.63)	21.54 (3.25)	0.302 ^b	
	最小値, 最大値	15.3, 32.9	16.6, 30.2	15.0, 29.3	14.6, 47.7	16.0, 30.3		
分類	22 未満	48 (60.0%)	50 (61.0%)	50 (70.4%)	43 (58.9%)	50 (65.8%)	—	
22 以上	32 (40.0%)	32 (39.0%)	21 (29.6%)	30 (41.1%)	26 (34.2%)	—		
器質所見	なし	45 (56.3%)	46 (56.1%)	37 (52.1%)	39 (53.4%)	45 (59.2%)	0.923 ^a	
	あり	35 (43.8%)	36 (43.9%)	34 (47.9%)	34 (46.6%)	31 (40.8%)		
罹病期間 (月)	n ^c	79	82	71	73	75	—	
	平均値 (SD)	209.1 (144.6)	239.0 (150.6)	235.2 (150.3)	241.6 (139.1)	227.5 (153.1)	0.654 ^b	
	中央値	180.0	240.0	240.0	240.0	204.0		
	最小値, 最大値	7, 516	7, 720	8, 600	12, 576	12, 684		
	分類 1	240 未満	44 (55.0%)	37 (45.1%)	33 (46.5%)	32 (43.8%)	40 (52.6%)	—
		240 以上	35 (43.8%)	45 (54.9%)	38 (53.5%)	41 (56.2%)	35 (46.1%)	
	不明	1 (1.3%)	0	0	0	1 (1.3%)		
	分類 2	60 未満	8 (10.0%)	10 (12.2%)	9 (12.7%)	7 (9.6%)	9 (11.8%)	—
		60 以上 120 未満	16 (20.0%)	2 (2.4%)	6 (8.5%)	8 (11.0%)	7 (9.2%)	
		120 以上 240 未満	20 (25.0%)	25 (30.5%)	18 (25.4%)	17 (23.3%)	24 (31.6%)	
		240 以上 360 未満	18 (22.5%)	26 (31.7%)	20 (28.2%)	19 (26.0%)	13 (17.1%)	
360 以上		17 (21.3%)	19 (23.2%)	18 (25.4%)	22 (30.1%)	22 (28.9%)		
不明	1 (1.3%)	0	0	0	1 (1.3%)			

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ため記載した。

Source : Table 12.1.2.1.1

表 4 有効性評価項目のベースライン値 : FAS

		プラセボ群 n=80	ASP0456 群				P 値	
			0.0625 mg n=82	0.125 mg n=71	0.25 mg n=73	0.5 mg n=76		
CSBM 頻度 (回)	平均値 (SD)	0.67 (0.76)	0.58 (0.74)	0.63 (0.76)	0.49 (0.68)	0.73 (0.79)	0.337 ^a	
	最小値, 最大値	0.0, 2.5	0.0, 2.5	0.0, 2.5	0.0, 2.5	0.0, 2.5		
	分類	0	36 (45.0%)	42 (51.2%)	31 (43.7%)	41 (56.2%)	31 (40.8%)	—
	0 を超える	44 (55.0%)	40 (48.8%)	40 (56.3%)	32 (43.8%)	45 (59.2%)		
SBM 頻度 (回)	平均値 (SD)	1.72 (0.74)	1.71 (0.74)	1.75 (0.71)	1.69 (0.79)	1.81 (0.73)	0.883 ^a	
	最小値, 最大値	0.0, 2.5	0.0, 2.5	0.0, 2.5	0.0, 2.5	0.0, 2.5		
	分類	2 未満	36 (45.0%)	36 (43.9%)	32 (45.1%)	31 (42.5%)	28 (36.8%)	—
	2 以上	44 (55.0%)	46 (56.1%)	39 (54.9%)	42 (57.5%)	48 (63.2%)		
便形状の週平均値	n ^b	76	78	70	67	72	—	
	平均値 (SD)	2.85 (1.00)	2.81 (1.22)	2.78 (1.11)	2.47 (1.04)	2.49 (0.87)	0.068 ^a	
	最小値, 最大値	1.0, 5.0	1.0, 5.5	1.0, 5.3	1.0, 5.0	1.0, 4.6		
	分類	3 未満	36 (47.4%)	42 (53.8%)	37 (52.9%)	44 (65.7%)	46 (63.9%)	—
		3 以上	40 (52.6%)	36 (46.2%)	33 (47.1%)	23 (34.3%)	26 (36.1%)	
	データなし	4	4	1	6	4		
腹痛・腹部不快感の重症度スコアの週平均値	平均値 (SD)	1.89 (0.75)	2.09 (0.83)	1.77 (0.68)	1.95 (0.84)	1.90 (0.86)	0.166 ^a	
	最小値, 最大値	1.0, 4.4	1.0, 4.5	1.0, 3.3	1.0, 4.1	1.0, 4.6		
	分類	2 未満	47 (58.8%)	39 (47.6%)	44 (62.0%)	45 (61.6%)	45 (59.2%)	—
	2 以上	33 (41.3%)	43 (52.4%)	27 (38.0%)	28 (38.4%)	31 (40.8%)		
腹部膨満感の重症度スコアの週平均値	平均値 (SD)	2.08 (0.83)	2.26 (0.87)	2.04 (0.67)	2.08 (0.81)	2.09 (0.84)	0.462 ^a	
	最小値, 最大値	1.0, 4.5	1.0, 4.8	1.0, 3.7	1.0, 4.1	1.0, 4.6		
	分類	2 未満	36 (45.0%)	31 (37.8%)	31 (43.7%)	35 (47.9%)	36 (47.4%)	—
	2 以上	44 (55.0%)	51 (62.2%)	40 (56.3%)	38 (52.1%)	40 (52.6%)		
いきみの重症度スコアの週平均値	n ^b	76	78	70	67	72	—	
	平均値 (SD)	2.98 (0.82)	3.18 (1.02)	3.07 (0.93)	3.19 (0.76)	3.09 (0.96)	0.600 ^a	
	最小値, 最大値	1.5, 5.0	1.0, 5.0	1.0, 5.0	1.4, 5.0	1.2, 5.0		
	分類	3 未満	34 (44.7%)	30 (38.5%)	26 (37.1%)	22 (32.8%)	28 (38.9%)	—
		3 以上	42 (55.3%)	48 (61.5%)	44 (62.9%)	45 (67.2%)	44 (61.1%)	
	データなし	4	4	1	6	4		
IBS-QOL-J : 全体得点	平均値 (SD)	83.2 (15.4)	79.7 (16.1)	82.9 (15.6)	82.7 (14.1)	83.2 (14.5)	0.547 ^a	
	最小値, 最大値	33, 100	10, 100	31, 100	30, 100	46, 100		
IBS-QOL-J : 憂うつ	平均値 (SD)	82.0 (18.0)	78.5 (19.3)	83.5 (17.1)	81.7 (17.7)	83.0 (16.9)	0.438 ^a	
	最小値, 最大値	16, 100	3, 100	25, 100	25, 100	34, 100		
IBS-QOL-J : 活動制限	平均値 (SD)	83.4 (17.1)	78.6 (16.7)	83.5 (17.1)	82.5 (15.1)	82.0 (18.0)	0.352 ^a	
	最小値, 最大値	36, 100	11, 100	21, 100	14, 100	29, 100		
IBS-QOL-J : ボディイメージ	平均値 (SD)	77.9 (18.9)	76.2 (16.6)	80.8 (19.7)	80.4 (16.5)	80.2 (17.1)	0.430 ^a	
	最小値, 最大値	6, 100	25, 100	19, 100	38, 100	38, 100		
IBS-QOL-J : 健康に対する心配	平均値 (SD)	76.8 (22.2)	74.3 (22.5)	75.1 (22.3)	73.4 (21.5)	76.3 (21.7)	0.873 ^a	
	最小値, 最大値	17, 100	8, 100	25, 100	25, 100	0, 100		
IBS-QOL-J : 食事回避	平均値 (SD)	77.1 (20.6)	69.6 (21.9)	72.7 (25.7)	76.6 (22.0)	72.5 (25.1)	0.216 ^a	
	最小値, 最大値	25, 100	0, 100	0, 100	25, 100	0, 100		
IBS-QOL-J : 社会生活	平均値 (SD)	89.2 (13.6)	86.9 (16.2)	87.9 (15.8)	88.6 (13.8)	89.9 (11.2)	0.720 ^a	
	最小値, 最大値	38, 100	13, 100	38, 100	31, 100	50, 100		
IBS-QOL-J : 性的問題	平均値 (SD)	92.7 (13.3)	89.5 (20.8)	88.9 (21.6)	89.9 (15.5)	93.3 (13.0)	0.407 ^a	
	最小値, 最大値	50, 100	0, 100	0, 100	38, 100	38, 100		
IBS-QOL-J : 人間関係	平均値 (SD)	91.3 (14.1)	89.6 (15.8)	90.4 (12.4)	91.2 (13.4)	92.1 (11.7)	0.826 ^a	
	最小値, 最大値	50, 100	8, 100	42, 100	17, 100	58, 100		

例数 (割合)

a : 分散分析 b : 例数が全体と異なるため記載した。

Source : Table 12.1.2.2.1

有効性の結果：

主要評価項目：

主要な解析

投与 1 週間における SBM 頻度の週平均値の変化量

SBM 頻度の平均変化量は、プラセボ群で 1.91, 0.0625 mg 群で 3.89, 0.125 mg 群で 3.11, 0.25 mg 群で 3.87, 0.5 mg 群で 3.85 であった。プラセボ群との調整済み平均値の差は、0.0625 mg 群で 1.98, 0.125 mg 群で 1.20, 0.25 mg 群で 1.96, 0.5 mg 群で 1.95 であり、いずれも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, 0.125 mg 群で P=0.016, 他は P<0.001）。ASP0456 群間の比較では、プラセボ群との調整済み平均値の差は 0.125 mg 群で最も小さく、他の群では同様の値であった **表 5**。

表 5 SBM 頻度の週平均値の変化量（投与 1 週）：FAS

	プラセボ群 n=80	ASP0456 群			
		0.0625 mg n=82	0.125 mg n=70	0.25 mg n=72	0.5 mg n=76
ベースラインの平均値 (SD)	1.72 (0.74)	1.71 (0.74)	1.75 (0.71) ^c	1.69 (0.79) ^d	1.81 (0.73)
投与 1 週の平均値 (SD)	3.63 (2.12)	5.60 (3.21)	4.84 (2.97)	5.56 (3.00)	5.66 (3.99)
投与 1 週の平均変化量 (SD)	1.91 (1.96)	3.89 (3.25)	3.11 (2.90)	3.87 (2.90)	3.85 (3.84)
プラセボ群との調整済み平均値の差 (95% CI) ^a	—	1.98 (1.04, 2.92)	1.20 (0.23, 2.18)	1.96 (0.99, 2.93)	1.95 (0.99, 2.90)
P 値 ^{a,b}	—	<0.001	0.016	<0.001	<0.001

a：投与群を固定効果，ベースライン値を共変量とした共分散分析 b：閉手順により，高用量から順に各用量群とプラセボを比較 c：n=71, d：n=73

Source：Table 12.3.1.1.1, Table 12.3.2.1.4

副次的な解析

PPS を対象とした解析でも、投与 1 週間における SBM 頻度の平均変化量のプラセボ群との調整済み平均値の差は 1.20～1.89 であり、すべての ASP0456 群で統計的に有意な差がみられた（共分散分析, 0.125 mg 群で P=0.013, 他は P<0.001）。

投与群を固定効果とした分散分析モデルでの、プラセボに対する ASP0456 群の変化量の差(95% 信頼区間)は、0.0625 mg 群で 1.98 (1.05, 2.92), 0.125 mg 群で 1.20 (0.23, 2.18), 0.25 mg 群で 1.96 (0.99, 2.93), 0.5 mg 群で 1.94 (0.99, 2.90) であった。

副次評価項目：

SBM 頻度の週平均値の変化量

2 週時の SBM 頻度の平均変化量では、プラセボ群との調整済み平均値の差は 0.0625 mg 群で 1.94, 0.125 mg 群で 1.33, 0.25 mg 群で 2.20, 0.5 mg 群で 2.43 であり、いずれも統計的に有意な差がみられた（共分散分析, 0.125 mg 群で P=0.008, 他は P<0.001）。ASP0456 群間の比較では、プラセ

ボ群との調整済み平均値の差は1週時と同様に0.125 mg 群で最も小さかった。2週時では0.25 mg 群及び0.5 mg 群でプラセボ群との調整済み平均値の差は大きかった (表 6)。

表 6 SBM 頻度の週平均値の変化量 : FAS

		プラセボ群	ASP0456 群			
			0.0625 mg	0.125 mg	0.25 mg	0.5 mg
ベース ライン	n	80	82	71	73	76
	平均値 (SD)	1.72 (0.74)	1.71 (0.74)	1.75 (0.71)	1.69 (0.79)	1.81 (0.73)
1 週時	n	80	82	70	72	76
	平均値 (SD)	3.63 (2.12)	5.60 (3.21)	4.84 (2.97)	5.56 (3.00)	5.66 (3.99)
	平均変化量 (SD)	1.91 (1.96)	3.89 (3.25)	3.11 (2.90)	3.87 (2.90)	3.85 (3.84)
	プラセボ群との調整済み 平均値の差 (95% CI) ^a	—	1.98 (1.04, 2.92)	1.20 (0.23, 2.18)	1.96 (0.99, 2.93)	1.95 (0.99, 2.90)
	P 値 ^a	—	<0.001	0.016	<0.001	<0.001
2 週時	n	80	78	69	72	74
	平均値 (SD)	3.25 (1.91)	5.17 (3.37)	4.61 (2.89)	5.42 (3.62)	5.80 (3.69)
	平均変化量 (SD)	1.53 (1.78)	3.47 (3.38)	2.86 (2.78)	3.73 (3.41)	3.97 (3.62)
	プラセボ群との調整済み 平均値の差 (95% CI) ^a	—	1.94 (0.99, 2.90)	1.33 (0.34, 2.32)	2.20 (1.22, 3.18)	2.43 (1.46, 3.40)
	P 値 ^a	—	<0.001	0.008	<0.001	<0.001

a : 変化量を応答, 投与群を因子, ベースライン値を共変量とした共分散分析

Source : Table 12.3.2.1.1, Table 12.3.2.1.4

CSBM 頻度の週平均値の変化量 (投与 1 週間における CSBM 頻度の週平均値の変化量を含む)

1週時のCSBM頻度の平均変化量は、プラセボ群で1.12、0.0625 mg 群で2.15、0.125 mg 群で2.23、0.25 mg 群で2.49、0.5 mg 群で2.52であり、用量依存的に増加した。プラセボ群との調整済み平均値の差では0.0625 mg 群で1.06、0.125 mg 群で1.13、0.25 mg 群で1.43、0.5 mg 群で1.38であり、いずれも統計的に有意な差がみられた(共分散分析,それぞれP=0.014, P=0.011, P=0.001, P=0.002)。ASP0456群間の比較では、プラセボ群との調整済み平均値の差は0.25 mg 群で最も大きかった。2週時のCSBM頻度の平均変化量も、1週時と同様に0.5 mg 群ではそれ以下の群よりも大きかった。プラセボ群との調整済み平均値の差では0.0625 mg 群で1.38、0.125 mg 群で1.25、0.25 mg 群で1.36、0.5 mg 群で1.84であり、いずれも統計的に有意な差がみられた(共分散分析,それぞれP=0.003, P=0.008, P=0.003, P<0.001)。ASP0456群間の比較では、プラセボ群との調整済み平均値の差は0.5 mg 群で最も大きかった (表 7)。

表 7 CSBM 頻度の週平均値の変化量：FAS

		プラセボ群	ASP0456 群			
			0.0625 mg	0.125 mg	0.25 mg	0.5 mg
ベース ライン	n	80	82	71	73	76
	平均値 (SD)	0.67 (0.76)	0.58 (0.74)	0.63 (0.76)	0.49 (0.68)	0.73 (0.79)
1 週時	n	80	82	70	72	76
	平均値 (SD)	1.79 (2.17)	2.72 (2.80)	2.83 (2.80)	2.99 (2.86)	3.25 (3.64)
	平均変化量 (SD)	1.12 (1.92)	2.15 (2.59)	2.23 (2.68)	2.49 (2.74)	2.52 (3.48)
	プラセボ群との調整済み 平均値の差 (95% CI) ^a	—	1.06 (0.22, 1.89)	1.13 (0.26, 2.01)	1.43 (0.57, 2.30)	1.38 (0.53, 2.23)
	P 値 ^a	—	0.014	0.011	0.001	0.002
2 週時	n	80	78	69	72	74
	平均値 (SD)	1.68 (1.70)	2.97 (3.09)	2.86 (2.86)	2.85 (3.14)	3.61 (3.70)
	平均変化量 (SD)	1.01 (1.51)	2.38 (2.99)	2.25 (2.66)	2.35 (3.05)	2.86 (3.63)
	プラセボ群との調整済み 平均値の差 (95% CI) ^a	—	1.38 (0.49, 2.27)	1.25 (0.33, 2.17)	1.36 (0.45, 2.28)	1.84 (0.94, 2.75)
	P 値 ^a	—	0.003	0.008	0.003	<0.001

a：変化量を応答，投与群を因子，ベースライン値を共変量とした共分散分析

Source：Table 12.3.2.2.1, Table 12.3.2.2.4

便形状の週平均値の変化量

1 週時の便形状の平均変化量は，プラセボ群で 0.45，0.0625 mg 群で 1.12，0.125 mg 群で 1.36，0.25 mg 群で 1.62，0.5 mg 群で 1.84 であり，用量依存的に増加した。プラセボ群との調整済み平均値の差は，0.0625 mg 群で 0.65，0.125 mg 群で 0.91，0.25 mg 群で 0.99，0.5 mg 群で 1.23 であり，用量依存的に増加し，いずれも統計的に有意な差がみられた（共分散分析，0.0625 mg 群 P=0.001，他は P<0.001）。2 週時の便形状の平均変化量及びプラセボ群との調整済み平均値の差は，1 週時と同様に用量依存的に増加し，プラセボ群との調整済み平均値の差では，すべての ASP0456 群で統計的に有意な差がみられた（共分散分析，すべて P<0.001）**表 8**。

表 8 便形状の週平均値の変化量：FAS

		プラセボ群	ASP0456 群			
			0.0625 mg	0.125 mg	0.25 mg	0.5 mg
ベース ライン	n	76	78	70	67	72
	平均値 (SD)	2.85 (1.00)	2.81 (1.22)	2.78 (1.11)	2.47 (1.04)	2.49 (0.87)
1 週時	n	76	82	65	69	74
	平均値 (SD)	3.30 (1.33)	3.91 (1.31)	4.22 (1.30)	4.05 (1.58)	4.31 (1.42)
	n	76	78	64	65	71
	平均変化量 (SD)	0.45 (0.98)	1.12 (1.36)	1.36 (1.40)	1.62 (1.35)	1.84 (1.48)
	プラセボ群との調整済み 平均値の差 (95% CI) ^a	—	0.65 (0.26, 1.05)	0.91 (0.49, 1.32)	0.99 (0.58, 1.41)	1.23 (0.82, 1.63)
	P 値 ^a	—	0.001	<0.001	<0.001	<0.001
2 週時	n	73	76	66	67	71
	平均値 (SD)	3.39 (1.18)	4.05 (1.36)	4.30 (1.30)	4.14 (1.43)	4.30 (1.36)
	n	71	72	65	64	69
	平均変化量 (SD)	0.56 (0.85)	1.31 (1.31)	1.48 (1.43)	1.72 (1.50)	1.86 (1.44)
	プラセボ群との調整済み 平均値の差 (95% CI) ^a	—	0.72 (0.31, 1.12)	0.92 (0.50, 1.33)	0.97 (0.55, 1.39)	1.13 (0.72, 1.54)
	P 値 ^a	—	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001

a：変化量を応答，投与群を因子，ベースライン値を共変量とした共分散分析

Source：Table 12.3.2.3.1, Table 12.3.2.3.2

腹部膨満感の重症度スコアの週平均値の変化量

1 週時及び 2 週時の腹部膨満感の重症度スコアの週平均値の変化量では，ASP0456 群のプラセボ群との調整済み平均値の差は-0.09~0.00 であり，統計的に有意な差はみられなかった（共分散分析）[表 9](#)。

表 9 腹部膨満感の重症度スコアの週平均値の変化量：FAS

		プラセボ群	ASP0456 群			
			0.0625 mg	0.125 mg	0.25 mg	0.5 mg
ベース ライン	n	80	82	71	73	76
	平均値 (SD)	2.08 (0.83)	2.26 (0.87)	2.04 (0.67)	2.08 (0.81)	2.09 (0.84)
1 週時	n	80	82	70	72	76
	平均値 (SD)	2.11 (0.88)	2.24 (0.92)	2.08 (0.79)	2.05 (0.84)	2.02 (0.88)
	平均変化量 (SD)	0.02 (0.60)	-0.02 (0.69)	0.02 (0.65)	-0.04 (0.75)	-0.07 (0.67)
	プラセボ群との調整済み 平均値の差 (95% CI) ^a	—	0.00 (-0.19, 0.20)	-0.00 (-0.21, 0.20)	-0.06 (-0.26, 0.14)	-0.09 (-0.29, 0.11)
	P 値 ^a	—	0.966	0.963	0.555	0.377
2 週時	n	80	78	69	72	74
	平均値 (SD)	2.09 (0.81)	2.17 (0.91)	2.03 (0.81)	2.04 (0.87)	2.00 (0.75)
	平均変化量 (SD)	0.01 (0.63)	-0.13 (0.72)	-0.01 (0.73)	-0.05 (0.80)	-0.04 (0.77)
	プラセボ群との調整済み 平均値の差 (95% CI) ^a	—	-0.06 (-0.27, 0.15)	-0.04 (-0.26, 0.18)	-0.06 (-0.27, 0.16)	-0.07 (-0.28, 0.14)
	P 値 ^a	—	0.588	0.717	0.609	0.535

a：変化量を応答，投与群を因子，ベースライン値を共変量とした共分散分析

Source：Table 12.3.2.4.1, Table 12.3.2.4.2

腹痛・腹部不快感の重症度スコアの週平均値の変化量

1 週時及び2 週時の腹痛・腹部不快感の重症度スコアの週平均値の変化量では、ASP0456 群のプラセボ群との調整済み平均値の差は 0.01~0.08 であり、統計的に有意な差はみられなかった（共分散分析）**表 10**。

表 10 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	ASP0456 群			
			0.0625 mg	0.125 mg	0.25 mg	0.5 mg
ベースライン	n	80	82	71	73	76
	平均値 (SD)	1.89 (0.75)	2.09 (0.83)	1.77 (0.68)	1.95 (0.84)	1.90 (0.86)
1 週時	n	80	82	70	72	76
	平均値 (SD)	2.02 (0.83)	2.20 (0.91)	2.02 (0.80)	2.11 (0.74)	2.04 (0.87)
	平均変化量 (SD)	0.13 (0.58)	0.11 (0.80)	0.25 (0.68)	0.15 (0.77)	0.14 (0.60)
	プラセボ群との調整済み平均値の差 (95% CI) ^a	—	0.04 (-0.16, 0.24)	0.08 (-0.13, 0.28)	0.04 (-0.16, 0.25)	0.01 (-0.19, 0.21)
	P 値 ^a	—	0.667	0.465	0.689	0.931
2 週時	n	80	78	69	72	74
	平均値 (SD)	1.92 (0.83)	2.10 (0.89)	1.88 (0.80)	2.01 (0.80)	1.91 (0.73)
	平均変化量 (SD)	0.03 (0.55)	0.00 (0.75)	0.12 (0.76)	0.06 (0.88)	0.07 (0.71)
	プラセボ群との調整済み平均値の差 (95% CI) ^a	—	0.05 (-0.16, 0.26)	0.04 (-0.18, 0.25)	0.05 (-0.16, 0.27)	0.02 (-0.19, 0.23)
	P 値 ^a	—	0.611	0.735	0.617	0.875

a：変化量を応答、投与群を因子、ベースライン値を共変量とした共分散分析

Source：Table 12.3.2.5.1, Table 12.3.2.5.2

いきみの重症度スコアの週平均値の変化量

1 週時のいきみの重症度スコアの平均変化量は、プラセボ群で-0.25、0.0625 mg 群で-0.73、0.125 mg 群で-0.93、0.25 mg 群で-1.00、0.5 mg 群で-1.00 であり、0.25 mg 群及び0.5 mg 群ではそれ以下の群よりも大きかった。プラセボ群との調整済み平均値の差は、0.0625 mg 群で-0.36、0.125 mg 群で-0.63、0.25 mg 群で-0.62、0.5 mg 群で-0.71 であり、いずれも統計的に有意な差がみられた（共分散分析、0.0625 mg 群 P=0.006、他は P<0.001）。ASP0456 群間の比較では、プラセボ群との調整済み平均値の差は 0.5 mg 群で最も大きかった。2 週時のいきみの重症度スコアの平均変化量は、0.5 mg 群ではそれ以下の群よりも大きかった。プラセボ群との調整済み平均値の差は 0.0625 mg 群で-0.48、0.125 mg 群で-0.59、0.25 mg 群で-0.52、0.5 mg 群で-0.68 であり、いずれも統計的に有意な差がみられた（共分散分析、いずれも P<0.001）。ASP0456 群間の比較では、プラセボ群との調整済み平均値の差は 0.5 mg 群で最も大きかった **表 11**。

表 11 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	ASP0456 群			
			0.0625 mg	0.125 mg	0.25 mg	0.5 mg
ベースライン	n	76	78	70	67	72
	平均値 (SD)	2.98 (0.82)	3.18 (1.02)	3.07 (0.93)	3.19 (0.76)	3.09 (0.96)
1 週時	n	76	82	65	69	74
	平均値 (SD)	2.73 (0.95)	2.47 (0.97)	2.14 (0.87)	2.23 (0.81)	2.08 (0.82)
	n	76	78	64	65	71
	平均変化量 (SD)	-0.25 (0.81)	-0.73 (1.06)	-0.93 (0.99)	-1.00 (0.90)	-1.00 (1.03)
	プラセボ群との調整済み平均値の差 (95% CI) ^a	—	-0.36 (-0.62, -0.11)	-0.63 (-0.90, -0.35)	-0.62 (-0.89, -0.35)	-0.71 (-0.97, -0.45)
	P 値 ^a	—	0.006	<0.001	<0.001	<0.001
2 週時	n	73	76	66	67	71
	平均値 (SD)	2.62 (0.93)	2.25 (0.90)	2.09 (0.88)	2.23 (0.78)	2.01 (0.80)
	n	71	72	65	64	69
	平均変化量 (SD)	-0.35 (0.83)	-0.98 (1.12)	-1.01 (1.01)	-1.00 (0.98)	-1.04 (1.10)
	プラセボ群との調整済み平均値の差 (95% CI) ^a	—	-0.48 (-0.75, -0.22)	-0.59 (-0.86, -0.31)	-0.52 (-0.79, -0.24)	-0.68 (-0.95, -0.41)
	P 値 ^a	—	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001

a：変化量を応答，投与群を因子，ベースライン値を共変量とした共分散分析

Source：Table 12.3.2.6.1, Table 12.3.2.6.2

IBS-QOL-J アキュート版の全体得点の変化量

治療期最終時点の IBS-QOL-J アキュート版の全体得点の変化量では，ASP0456 群のプラセボ群との調整済み平均値の差は 0.9～2.1 であり，統計的に有意な差はみられなかった（共分散分析）

表 12。

表 12 IBS-QOL-J アキュート版の全体得点の変化量：FAS

		プラセボ群	ASP0456 群			
			0.0625 mg	0.125 mg	0.25 mg	0.5 mg
本登録日	n	80	82	71	73	76
	平均値 (SD)	83.2 (15.4)	79.7 (16.1)	82.9 (15.6)	82.7 (14.1)	83.2 (14.5)
治療期最終時点	n	80	80	70	73	75
	平均値 (SD)	88.6 (15.0)	87.6 (14.1)	90.9 (11.7)	90.1 (11.9)	90.4 (10.5)
	平均変化量 (SD)	5.4 (10.6)	8.0 (13.3)	7.3 (11.4)	7.5 (13.4)	7.2 (12.5)
	プラセボ群との調整済み平均値の差 (95% CI) ^a	—	0.9 (-2.2, 4.0)	2.1 (-1.2, 5.3)	1.8 (-1.4, 5.0)	1.8 (-1.4, 5.0)
	P 値 ^a	—	0.571	0.214	0.271	0.270

a：変化量を応答，投与群を因子，ベースライン値を共変量とした共分散分析

Source：Table 12.3.2.10.1, Table 12.3.2.10.2

SBM, CSBM, 慢性便秘症の症状の全般改善効果，便通状態の改善効果及び腹部症状の改善効果の週間レスポンス率

1 週時の SBM のレスポンス率は，プラセボ群 61.3%，0.0625 mg 群 79.3%，0.125 mg 群 74.6%，0.25 mg 群 79.5%，0.5 mg 群 77.6% であり，0.125 mg 群を除く用量でプラセボ群と比べて統計的に

有意な差がみられた (Fisher's exact 検定, 用量順に $P=0.016$, $P=0.085$, $P=0.021$, $P=0.037$)。2 週時のレスポンド率率は, プラセボ群 60.0%, 0.0625 mg 群 72.5%, 0.125 mg 群 71.4%, 0.25 mg 群 79.2%, 0.5 mg 群 82.7%であり, 0.25 mg 群及び 0.5 mg 群でプラセボ群と比べて統計的に有意な差がみられた (Fisher's exact 検定, 用量順に $P=0.132$, $P=0.170$, $P=0.014$, $P=0.002$) (表 13)。

1 週時の CSBM のレスポンド率率は, プラセボ群 25.0%, 0.0625 mg 群 43.9%, 0.125 mg 群 46.5%, 0.25 mg 群 49.3%, 0.5 mg 群 51.3%であり, いずれもプラセボ群と比べて統計的に有意な差がみられ (Fisher's exact 検定, それぞれ $P=0.013$, $P=0.007$, $P=0.002$, $P<0.001$), 用量依存的に増加する傾向があった。2 週時のレスポンド率率は, プラセボ群 32.5%, 0.0625 mg 群 45.0%, 0.125 mg 群 45.7%, 0.25 mg 群 43.1%, 0.5 mg 群 58.7%であり, 0.5 mg 群でプラセボ群と比べて統計的に有意な差がみられた (Fisher's exact 検定, 用量順に $P=0.144$, $P=0.130$, $P=0.185$, $P=0.001$) (表 13)。

1 週時の慢性便秘症の症状の全般改善効果のレスポンド率率は, プラセボ群 15.0%, 0.0625 mg 群 35.4%, 0.125 mg 群 37.1%, 0.25 mg 群 44.4%, 0.5 mg 群 35.5%であり, いずれもプラセボ群と比べて統計的に有意な差がみられた (Fisher's exact 検定, それぞれ $P=0.004$, $P=0.002$, $P<0.001$, $P=0.005$)。2 週時のレスポンド率率は, プラセボ群 26.6%, 0.0625 mg 群 48.7%, 0.125 mg 群 45.6%, 0.25 mg 群 47.2%, 0.5 mg 群 44.6%であり, いずれもプラセボ群と比べて統計的に有意な差がみられた (Fisher's exact 検定, それぞれ $P=0.005$, $P=0.024$, $P=0.011$, $P=0.027$) (表 13)。

1 週時の慢性便秘症の便通状態の改善効果のレスポンド率率は, プラセボ群 21.3%, 0.0625 mg 群 41.5%, 0.125 mg 群 40.0%, 0.25 mg 群 44.4%, 0.5 mg 群 38.2%であり, いずれもプラセボ群と比べて統計的に有意な差がみられた (Fisher's exact 検定, それぞれ $P=0.007$, $P=0.020$, $P=0.003$, $P=0.023$)。2 週時のレスポンド率率は, プラセボ群 22.8%, 0.0625 mg 群 56.4%, 0.125 mg 群 48.5%, 0.25 mg 群 50.0%, 0.5 mg 群 47.3%であり, いずれもプラセボ群と比べて統計的に有意な差がみられた (Fisher's exact 検定, それぞれ $P<0.001$, $P=0.002$, $P<0.001$, $P=0.002$) (表 13)。

1 週時の慢性便秘症の腹部症状の改善効果のレスポンド率率は, プラセボ群 6.3%, 0.0625 mg 群 18.3%, 0.125 mg 群 15.7%, 0.25 mg 群 29.2%, 0.5 mg 群 21.1%であり, 0.0625 mg 群, 0.25 mg 群及び 0.5 mg 群でプラセボ群と比べて統計的に有意な差がみられた (Fisher's exact 検定, 用量順に $P=0.030$, $P=0.069$, $P<0.001$, $P=0.009$)。2 週時のレスポンド率率は, プラセボ群 13.9%, 0.0625 mg 群 30.8%, 0.125 mg 群 30.9%, 0.25 mg 群 30.6%, 0.5 mg 群 27.0%であり, いずれもプラセボ群と比べて統計的に有意な差がみられた (Fisher's exact 検定, それぞれ $P=0.013$, $P=0.016$, $P=0.018$, $P=0.047$) (表 13)。

表 13 SBM, CSBM, 慢性便秘症の症状の全般改善効果, 便通状態の改善効果及び腹部症状の改善効果の週間レスポンス率 : FAS

		プラセボ群	ASP0456 群			
			0.0625 mg	0.125 mg	0.25 mg	0.5 mg
SBM						
1 週時	n	80	82	71	73	76
	レスポンス率 (%)	49 (61.3)	65 (79.3)	53 (74.6)	58 (79.5)	59 (77.6)
	95%CI (%) ^a	(49.7, 71.9)	(68.9, 87.4)	(62.9, 84.2)	(68.4, 88.0)	(66.6, 86.4)
	プラセボとの対比較の P 値 ^b	—	0.016	0.085	0.021	0.037
	プラセボとの差 (%)	—	18.0	13.4	18.2	16.4
	プラセボとの差の 95%CI (%) ^c	—	(3.0, 33.1)	(-2.6, 29.4)	(2.8, 33.6)	(0.9, 31.9)
2 週時	n	80	80	70	72	75
	レスポンス率 (%)	48 (60.0)	58 (72.5)	50 (71.4)	57 (79.2)	62 (82.7)
	95%CI (%) ^a	(48.4, 70.8)	(61.4, 81.9)	(59.4, 81.6)	(68.0, 87.8)	(72.2, 90.4)
	プラセボとの対比較の P 値 ^b	—	0.132	0.170	0.014	0.002
	プラセボとの差 (%)	—	12.5	11.4	19.2	22.7
	プラセボとの差の 95%CI (%) ^c	—	(-3.3, 28.3)	(-5.0, 27.8)	(3.6, 34.7)	(7.6, 37.7)
CSBM						
1 週時	n	80	82	71	73	76
	レスポンス率 (%)	20 (25.0)	36 (43.9)	33 (46.5)	36 (49.3)	39 (51.3)
	95%CI (%) ^a	(16.0, 35.9)	(33.0, 55.3)	(34.5, 58.7)	(37.4, 61.3)	(39.6, 63.0)
	プラセボとの対比較の P 値 ^b	—	0.013	0.007	0.002	<0.001
	プラセボとの差 (%)	—	18.9	21.5	24.3	26.3
	プラセボとの差の 95%CI (%) ^c	—	(3.3, 34.5)	(5.2, 37.8)	(8.1, 40.5)	(10.3, 42.3)
2 週時	n	80	80	70	72	75
	レスポンス率 (%)	26 (32.5)	36 (45.0)	32 (45.7)	31 (43.1)	44 (58.7)
	95%CI (%) ^a	(22.4, 43.9)	(33.8, 56.5)	(33.7, 58.1)	(31.4, 55.3)	(46.7, 69.9)
	プラセボとの対比較の P 値 ^b	—	0.144	0.130	0.185	0.001
	プラセボとの差 (%)	—	12.5	13.2	10.6	26.2
	プラセボとの差の 95%CI (%) ^c	—	(-3.7, 28.7)	(-3.7, 30.1)	(-6.1, 27.2)	(9.7, 42.6)
慢性便秘症の症状の全般改善効果						
1 週時	n	80	82	70	72	76
	レスポンス率 (%)	12 (15.0)	29 (35.4)	26 (37.1)	32 (44.4)	27 (35.5)
	95%CI (%) ^a	(8.0, 24.7)	(25.1, 46.7)	(25.9, 49.5)	(32.7, 56.6)	(24.9, 47.3)
	プラセボとの対比較の P 値 ^b	—	0.004	0.002	<0.001	0.005
	プラセボとの差 (%)	—	20.4	22.1	29.4	20.5
	プラセボとの差の 95%CI (%) ^c	—	(6.2, 34.6)	(7.0, 37.2)	(14.2, 44.7)	(5.9, 35.1)
2 週時	n	79	78	68	72	74
	レスポンス率 (%)	21 (26.6)	38 (48.7)	31 (45.6)	34 (47.2)	33 (44.6)
	95%CI (%) ^a	(17.3, 37.7)	(37.2, 60.3)	(33.5, 58.1)	(35.3, 59.3)	(33.0, 56.6)
	プラセボとの対比較の P 値 ^b	—	0.005	0.024	0.011	0.027
	プラセボとの差 (%)	—	22.1	19.0	20.6	18.0
	プラセボとの差の 95%CI (%) ^c	—	(6.1, 38.2)	(2.3, 35.7)	(4.2, 37.1)	(1.8, 34.3)

		プラセボ群	ASP0456 群			
			0.0625 mg	0.125 mg	0.25 mg	0.5 mg
慢性便秘症の便通状態の改善効果						
1 週時	n	80	82	70	72	76
	レスポnder (%)	17 (21.3)	34 (41.5)	28 (40.0)	32 (44.4)	29 (38.2)
	95%CI (%) ^a	(12.9, 31.8)	(30.7, 52.9)	(28.5, 52.4)	(32.7, 56.6)	(27.2, 50.0)
	プラセボとの対比較の P 値 ^b	—	0.007	0.020	0.003	0.023
	プラセボとの差 (%)	—	20.2	18.8	23.2	16.9
	プラセボとの差の 95%CI (%) ^c	—	(5.0, 35.4)	(2.8, 34.7)	(7.3, 39.1)	(1.5, 32.3)
2 週時	n	79	78	68	72	74
	レスポnder (%)	18 (22.8)	44 (56.4)	33 (48.5)	36 (50.0)	35 (47.3)
	95%CI (%) ^a	(14.1, 33.6)	(44.7, 67.6)	(36.2, 61.0)	(38.0, 62.0)	(35.6, 59.3)
	プラセボとの対比較の P 値 ^b	—	<0.001	0.002	<0.001	0.002
	プラセボとの差 (%)	—	33.6	25.7	27.2	24.5
	プラセボとの差の 95%CI (%) ^c	—	(18.0, 49.3)	(9.3, 42.2)	(11.1, 43.3)	(8.5, 40.5)
慢性便秘症の腹部症状の改善効果						
1 週時	n	80	82	70	72	76
	レスポnder (%)	5 (6.3)	15 (18.3)	11 (15.7)	21 (29.2)	16 (21.1)
	95%CI (%) ^a	(2.1, 14.0)	(10.6, 28.4)	(8.1, 26.4)	(19.0, 41.1)	(12.5, 31.9)
	プラセボとの対比較の P 値 ^b	—	0.030	0.069	<0.001	0.009
	プラセボとの差 (%)	—	12.0	9.5	22.9	14.8
	プラセボとの差の 95%CI (%) ^c	—	(0.9, 23.2)	(-1.9, 20.8)	(9.8, 36.0)	(2.9, 26.7)
2 週時	n	79	78	68	72	74
	レスポnder (%)	11 (13.9)	24 (30.8)	21 (30.9)	22 (30.6)	20 (27.0)
	95%CI (%) ^a	(7.2, 23.5)	(20.8, 42.2)	(20.2, 43.3)	(20.2, 42.5)	(17.4, 38.6)
	プラセボとの対比較の P 値 ^b	—	0.013	0.016	0.018	0.047
	プラセボとの差 (%)	—	16.8	17.0	16.6	13.1
	プラセボとの差の 95%CI (%) ^c	—	(2.8, 30.9)	(2.2, 31.7)	(2.2, 31.1)	(-0.9, 27.1)

例数 (割合)

a : Clopper-Pearson 法 b : Fisher's exact 検定 c : 正規近似 (連続修正あり)

Source : Table 12.3.2.1.2, Table 12.3.2.2.2, Table 12.3.2.7.2, Table 12.3.2.8.2, Table 12.3.2.9.2, Figure 12.3.3.1, Figure 12.3.4.1, Figure 12.3.5.1, Figure 12.3.6.1, Figure 12.3.7.1

初回投与開始 24 時間以内に SBM 又は CSBM があつた被験者の割合

初回投与開始 24 時間以内に SBM があつた被験者の割合は、プラセボ群で 55.0%、0.0625 mg 群で 79.3%、0.125 mg 群で 71.8%、0.25 mg 群で 67.1%、0.5 mg 群で 65.8%であり、0.0625 mg 群及び 0.125 mg 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 (Fisher's exact 検定, 用量順に P=0.001, P=0.043, P=0.138, P=0.192)。初回投与開始 24 時間以内に CSBM があつた被験者の割合は、プラセボ群で 30.0%、0.0625 mg 群で 48.8%、0.125 mg 群で 46.5%、0.25 mg 群で 41.1%、0.5 mg 群で 40.8%であり、0.0625 mg 群及び 0.125 mg 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。(Fisher's exact 検定, 用量順に P=0.016, P=0.044, P=0.177, P=0.182) (表 14)。

表 14 初回投与開始 24 時間以内に SBM 又は CSBM があつた被験者の割合 : FAS

	プラセボ群 n=80	ASP0456 群			
		0.0625 mg n=82	0.125 mg n=71	0.25 mg n=73	0.5 mg n=76
SBM					
初回投与開始 24 時間以内に SBM があつた被験者の割合 (%)	44 (55.0)	65 (79.3)	51 (71.8)	49 (67.1)	50 (65.8)
95% CI (%) ^a	(43.5, 66.2)	(68.9, 87.4)	(59.9, 81.9)	(55.1, 77.7)	(54.0, 76.3)
プラセボとの対比較の P 値 ^b	—	0.001	0.043	0.138	0.192
プラセボとの差 (%)	—	24.3	16.8	12.1	10.8
プラセボとの差の 95% CI (%) ^c	—	(9.0, 39.5)	(0.4, 33.3)	(-4.5, 28.8)	(-5.7, 27.3)
CSBM					
初回投与開始 24 時間以内に CSBM があつた被験者の割合 (%)	24 (30.0)	40 (48.8)	33 (46.5)	30 (41.1)	31 (40.8)
95% CI (%) ^a	(20.3, 41.3)	(37.6, 60.1)	(34.5, 58.7)	(29.7, 53.2)	(29.6, 52.7)
プラセボとの対比較の P 値 ^b	—	0.016	0.044	0.177	0.182
プラセボとの差 (%)	—	18.8	16.5	11.1	10.8
プラセボとの差の 95% CI (%) ^c	—	(2.8, 34.8)	(-0.2, 33.2)	(-5.3, 27.5)	(-5.4, 27.0)

例数 (割合)

a : Clopper-Pearson 法 b : Fisher's exact 検定 c : 正規近似 (連続修正あり)

Source : Table 12.3.2.1.3, Table 12.3.2.2.3

慢性便秘症の症状の全般改善効果, 便通状態の改善効果及び腹部症状の改善効果のスコア

1 週時の慢性便秘症の症状の全般改善効果のスコアでは, プラセボ群との差は 0.0625 mg 群で -0.37, 0.125 mg 群で -0.33, 0.25 mg 群で -0.58, 0.5 mg 群で -0.47 であり, いずれも統計的に有意な差がみられた (Wilcoxon の順位和検定, それぞれ P=0.006, P=0.035, P<0.001, P=0.001)。2 週時の慢性便秘症の症状の全般改善効果のスコアでは, プラセボ群との差は 0.0625 mg 群で -0.46, 0.125 mg 群で -0.34, 0.25 mg 群で -0.46, 0.5 mg 群で -0.48 であり, 0.0625 mg 群, 0.25 mg 群及び 0.5 mg 群で統計的に有意な差がみられた (Wilcoxon の順位和検定, 用量順に P=0.007, P=0.069, P=0.013, P=0.010) **表 15**。

1 週時の便通状態の改善効果のスコアでは, プラセボ群との差は 0.0625 mg 群で -0.43, 0.125 mg 群で -0.39, 0.25 mg 群で -0.62, 0.5 mg 群で -0.49 であり, いずれも統計的に有意な差がみられた (Wilcoxon の順位和検定, それぞれ P=0.003, P=0.018, P<0.001, P=0.002)。2 週時の便通状態の改善効果のスコアでは, プラセボ群との差は 0.0625 mg 群で -0.66, 0.125 mg 群で -0.52, 0.25 mg 群で -0.60, 0.5 mg 群で -0.61 であり, いずれも統計的に有意な差がみられた (Wilcoxon の順位和検定, 0.125 mg 群 P=0.003, 他は P<0.001) **表 15**。

1 週時の腹部症状の改善効果のスコアでは, プラセボ群との差は 0.0625 mg 群で -0.23, 0.125 mg 群で -0.10, 0.25 mg 群で -0.48, 0.5 mg 群で -0.26 であり, 0.25 mg 群で統計的に有意な差がみられた (Wilcoxon の順位和検定, 用量順に P=0.078, P=0.600, P=0.015, P=0.097)。2 週時の腹部症状の改善効果のスコアでは, プラセボ群との差は 0.0625 mg 群で -0.27, 0.125 mg 群で -0.20, 0.25 mg 群で -0.19, 0.5 mg 群で -0.26 であり, いずれも統計的に有意な差はみられなかった (Wilcoxon の順位和検定, それぞれ P=0.092, P=0.293, P=0.180, P=0.101) **表 15**。

表 15 慢性便秘症の症状の全般改善効果, 便通状態の改善効果及び腹部症状の改善効果のスコア : FAS

		プラセボ群	ASP0456 群			
			0.0625 mg	0.125 mg	0.25 mg	0.5 mg
全般改善効果						
1 週時	n	80	82	70	72	76
	平均値 (SD)	3.29 (0.83)	2.91 (1.15)	2.96 (1.16)	2.71 (1.05)	2.82 (1.12)
	プラセボとの差 (SD)	—	-0.37 (1.00)	-0.33 (1.00)	-0.58 (0.94)	-0.47 (0.98)
	プラセボとの差の 95%CI	—	(-0.68, -0.06)	(-0.65, -0.01)	(-0.88, -0.28)	(-0.78, -0.16)
	P 値 ^a	—	0.006	0.035	<0.001	0.001
2 週時	n	79	78	68	72	74
	平均値 (SD)	3.15 (1.06)	2.69 (1.10)	2.81 (1.16)	2.69 (1.19)	2.68 (1.09)
	プラセボとの差 (SD)	—	-0.46 (1.08)	-0.34 (1.11)	-0.46 (1.13)	-0.48 (1.07)
	プラセボとの差の 95%CI	—	(-0.80, -0.12)	(-0.71, 0.02)	(-0.82, -0.09)	(-0.82, -0.13)
	P 値 ^a	—	0.007	0.069	0.013	0.010
便通状態の改善効果						
1 週時	n	80	82	70	72	76
	平均値 (SD)	3.16 (0.92)	2.73 (1.14)	2.77 (1.11)	2.54 (0.92)	2.67 (1.11)
	プラセボとの差 (SD)	—	-0.43 (1.04)	-0.39 (1.01)	-0.62 (0.92)	-0.49 (1.02)
	プラセボとの差の 95%CI	—	(-0.75, -0.11)	(-0.72, -0.06)	(-0.92, -0.33)	(-0.81, -0.17)
	P 値 ^a	—	0.003	0.018	<0.001	0.002
2 週時	n	79	78	68	72	74
	平均値 (SD)	3.16 (1.03)	2.50 (1.10)	2.65 (1.06)	2.57 (1.02)	2.55 (1.06)
	プラセボとの差 (SD)	—	-0.66 (1.07)	-0.52 (1.05)	-0.60 (1.02)	-0.61 (1.05)
	プラセボとの差の 95%CI	—	(-1.00, -0.33)	(-0.86, -0.18)	(-0.93, -0.27)	(-0.94, -0.28)
	P 値 ^a	—	<0.001	0.003	<0.001	<0.001
腹部症状の改善効果						
1 週時	n	80	82	70	72	76
	平均値 (SD)	3.89 (0.93)	3.66 (1.25)	3.79 (1.39)	3.40 (1.37)	3.63 (1.24)
	プラセボとの差 (SD)	—	-0.23 (1.10)	-0.10 (1.17)	-0.48 (1.16)	-0.26 (1.09)
	プラセボとの差の 95%CI	—	(-0.57, 0.11)	(-0.48, 0.28)	(-0.86, -0.11)	(-0.60, 0.09)
	P 値 ^a	—	0.078	0.600	0.015	0.097
2 週時	n	79	78	68	72	74
	平均値 (SD)	3.61 (0.99)	3.33 (1.35)	3.41 (1.49)	3.42 (1.43)	3.35 (1.15)
	プラセボとの差 (SD)	—	-0.27 (1.19)	-0.20 (1.25)	-0.19 (1.22)	-0.26 (1.07)
	プラセボとの差の 95%CI	—	(-0.65, 0.10)	(-0.60, 0.21)	(-0.58, 0.20)	(-0.60, 0.09)
	P 値 ^a	—	0.092	0.293	0.180	0.101

a : Wilcoxon の順位和検定

Source : Table 12.3.2.7.1, Table 12.3.2.8.1, Table 12.3.2.9.1

安全性の結果：

有害事象

有害事象の発現割合は、プラセボ群で 3.8% (3/80 例), 0.0625 mg 群で 13.4% (11/82 例), 0.125 mg 群で 8.5% (6/71 例), 0.25 mg 群で 12.3% (9/73 例), 0.5 mg 群で 11.8% (9/76 例) であった。プラセボ群に比べて ASP0456 群で高く, ASP0456 群間の比較では 0.125 mg 群で最も低く, 他の群では同様の発現割合であった。有害事象の程度はいずれも軽度及び中等度であった。副作用の発現割合も, プラセボ群に比べて ASP0456 群で高かった。重篤な有害事象はプラセボ群及び 0.125 mg 群の各 1 例にみられた。治験薬の中止に至った有害事象はプラセボ群ではみられず, 0.25 mg 群以外の ASP0456 群で各 1 例にみられ, 治験薬の休薬に至った有害事象も ASP0456 群にみられた [表 16]。

表 16 有害事象の要約：SAF

	プラセボ群 n=80	ASP0456 群				合計 n=382
		0.0625 mg n=82	0.125 mg n=71	0.25 mg n=73	0.5 mg n=76	
有害事象	3 (3.8%)	11 (13.4%)	6 (8.5%)	9 (12.3%)	9 (11.8%)	38 (9.9%)
軽度	3 (3.8%)	10 (12.2%)	4 (5.6%)	8 (11.0%)	9 (11.8%)	34 (8.9%)
中等度	0	1 (1.2%)	2 (2.8%)	1 (1.4%)	0	4 (1.0%)
重度	0	0	0	0	0	0
副作用	1 (1.3%)	8 (9.8%)	4 (5.6%)	8 (11.0%)	5 (6.6%)	26 (6.8%)
軽度	1 (1.3%)	7 (8.5%)	2 (2.8%)	7 (9.6%)	5 (6.6%)	22 (5.8%)
中等度	0	1 (1.2%)	2 (2.8%)	1 (1.4%)	0	4 (1.0%)
重度	0	0	0	0	0	0
死亡	0	0	0	0	0	0
重篤な有害事象	1 (1.3%)	0	1 (1.4%)	0	0	2 (0.5%)
重篤な副作用	1 (1.3%)	0	1 (1.4%)	0	0	2 (0.5%)
治験薬の中止に至った有害事象	0	1 (1.2%)	1 (1.4%)	0	1 (1.3%)	3 (0.8%)
治験薬の中止に至った副作用	0	1 (1.2%)	1 (1.4%)	0	1 (1.3%)	3 (0.8%)
治験薬の休薬に至った有害事象	0	5 (6.1%)	2 (2.8%)	5 (6.8%)	2 (2.6%)	14 (3.7%)
治験薬の休薬に至った副作用	0	5 (6.1%)	2 (2.8%)	5 (6.8%)	2 (2.6%)	14 (3.7%)

発現例数 (割合)

Source : Table 12.6.1.1, Table 12.6.1.5, Table 12.6.1.6

すべての有害事象及び副作用を [表 17] 及び [表 18] に示す。ASP0456 群では, 下痢が最も頻度の高い有害事象であり, その発現割合はプラセボ群で 0% (0/80 例), 0.0625 mg 群で 7.3% (6/82 例), 0.125 mg 群で 4.2% (3/71 例), 0.25 mg 群で 8.2% (6/73 例), 0.5 mg 群で 3.9% (3/76 例) であった。ASP0456 の用量が増えても下痢の発現割合が増加することはなかった。下痢の程度で中等度とされた被験者は, 0.0625 mg 群で 1/82 例 (1.2%), 0.125 mg 群で 1/71 例 (1.4%) であり, 他はすべて軽度であった。

その他にいずれかの群で 2.0%以上に見られた有害事象は鼻咽頭炎であり, その発現割合はプラセボ群で 0% (0/80 例), 0.0625 mg 群で 0% (0/82 例), 0.125 mg 群で 2.8% (2/71 例), 0.25 mg 群で 1.4% (1/73 例), 0.5 mg 群で 2.6% (2/76 例) であった。

副作用でも, 最も発現割合が高かった事象は下痢であった。

表 17 すべての有害事象 : SAF

MedDRA/J Version 17.1 器官別大分類 基本語	プラセボ群 n=80	ASP0456 群				合計 n=382
		0.0625 mg n=82	0.125 mg n=71	0.25 mg n=73	0.5 mg n=76	
全事象	3 (3.8%)	11 (13.4%)	6 (8.5%)	9 (12.3%)	9 (11.8%)	38 (9.9%)
胃腸障害	1 (1.3%)	8 (9.8%)	4 (5.6%)	8 (11.0%)	3 (3.9%)	24 (6.3%)
腹痛	0	0	0	1 (1.4%)	0	1 (0.3%)
便意切迫	0	0	0	1 (1.4%)	0	1 (0.3%)
下痢	0	6 (7.3%)	3 (4.2%)	6 (8.2%)	3 (3.9%)	18 (4.7%)
胃炎	0	1 (1.2%)	0	0	0	1 (0.3%)
痔核	0	1 (1.2%)	0	0	0	1 (0.3%)
肛門出血	1 (1.3%)	0	0	0	0	1 (0.3%)
軟便	0	0	1 (1.4%)	0	0	1 (0.3%)
一般・全身障害および投与部位の状態	0	0	0	0	2 (2.6%)	2 (0.5%)
胸痛	0	0	0	0	1 (1.3%)	1 (0.3%)
発熱	0	0	0	0	1 (1.3%)	1 (0.3%)
肝胆道系障害	0	1 (1.2%)	0	0	0	1 (0.3%)
肝機能異常	0	1 (1.2%)	0	0	0	1 (0.3%)
感染症および寄生虫症	0	0	2 (2.8%)	1 (1.4%)	2 (2.6%)	5 (1.3%)
鼻咽頭炎	0	0	2 (2.8%)	1 (1.4%)	2 (2.6%)	5 (1.3%)
臨床検査	1 (1.3%)	2 (2.4%)	0	0	2 (2.6%)	5 (1.3%)
血中カリウム増加	1 (1.3%)	1 (1.2%)	0	0	1 (1.3%)	3 (0.8%)
血中尿素増加	0	1 (1.2%)	0	0	0	1 (0.3%)
白血球数減少	0	0	0	0	1 (1.3%)	1 (0.3%)
代謝および栄養障害	1 (1.3%)	0	0	0	0	1 (0.3%)
食欲減退	1 (1.3%)	0	0	0	0	1 (0.3%)
筋骨格系および結合組織障害	0	1 (1.2%)	0	0	1 (1.3%)	2 (0.5%)
筋痙縮	0	1 (1.2%)	0	0	0	1 (0.3%)
筋肉痛	0	0	0	0	1 (1.3%)	1 (0.3%)
神経系障害	1 (1.3%)	0	1 (1.4%)	0	0	2 (0.5%)
頭痛	1 (1.3%)	0	0	0	0	1 (0.3%)
失神	0	0	1 (1.4%)	0	0	1 (0.3%)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	0	1 (1.2%)	0	0	0	1 (0.3%)
上気道の炎症	0	1 (1.2%)	0	0	0	1 (0.3%)

発現例数 (割合)

Source : Table 12.6.1.2

表 18 すべての副作用：SAF

MedDRA/J Version 17.1 器官別大分類 基本語	プラセボ群 n=80	ASP0456 群				合計 n=382
		0.0625 mg n=82	0.125 mg n=71	0.25 mg n=73	0.5 mg n=76	
全事象	1 (1.3%)	8 (9.8%)	4 (5.6%)	8 (11.0%)	5 (6.6%)	26 (6.8%)
胃腸障害	0	7 (8.5%)	4 (5.6%)	8 (11.0%)	3 (3.9%)	22 (5.8%)
腹痛	0	0	0	1 (1.4%)	0	1 (0.3%)
便意切迫	0	0	0	1 (1.4%)	0	1 (0.3%)
下痢	0	6 (7.3%)	3 (4.2%)	6 (8.2%)	3 (3.9%)	18 (4.7%)
痔核	0	1 (1.2%)	0	0	0	1 (0.3%)
軟便	0	0	1 (1.4%)	0	0	1 (0.3%)
臨床検査	1 (1.3%)	0	0	0	2 (2.6%)	3 (0.8%)
血中カリウム増加	1 (1.3%)	0	0	0	1 (1.3%)	2 (0.5%)
白血球数減少	0	0	0	0	1 (1.3%)	1 (0.3%)
筋骨格系および結合組織障害	0	1 (1.2%)	0	0	0	1 (0.3%)
筋痙縮	0	1 (1.2%)	0	0	0	1 (0.3%)

発現例数（割合）

Source：Table 12.6.1.3

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。重篤な有害事象はプラセボ群及び0.125 mg 群の各1例にみられた。プラセボ群でみられた血中カリウム増加の程度は軽度であり、0.125 mg 群でみられた下痢は中等度であった。いずれの事象も治験薬との関連性が否定されなかった。いずれの重篤な有害事象も試験期間中及び追跡調査にて回復が確認された **表 19**。

表 19 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	転帰	治験薬との 関連性	治験薬の処置/ その他の処置
██████ ██/██	プラセボ群 14日目	血中カリウム増加	15日目 —	軽度	未回復 ^c	関連あるかもしれない	該当せず/なし
██████ ██/██	0.125 mg 群 3日目	下痢	3日目 5日目	中等度	回復	たぶん関連あり	中止/なし

a：本登録日を1日目として算出した。 b：MedDRA/J Version 17.1 c：18日目に「回復」を確認

Source：付録 13.2.7.4, 重篤な有害事象に関する報告書

投与中止に至った有害事象及び休薬に至った有害事象

治験薬の投与中止に至った有害事象はいずれも下痢であり、0.0625 mg 群、0.125 mg 群及び0.5 mg の各1例にみられた。

休薬に至った有害事象も、いずれも下痢であり、プラセボ群で0% (0/80例)、0.0625 mg 群で6.1% (5/82例)、0.125 mg 群で2.8% (2/71例)、0.25 mg 群で6.8% (5/73例)、0.5 mg 群で2.6% (2/76例)にみられた。

臨床検査

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。

臨床検査を SOC とする有害事象では、血中カリウム増加（プラセボ群，0.0625 mg 群，0.5 mg 群各 1 例），血中尿素増加（0.0625 mg 群 1 例），白血球数減少（0.5 mg 群 1 例）がみられた。

なお，0.25 mg 群の 1 例で AST 及び ALT に基準値上限の 10 倍以上の上昇がみられたが，本事象は治験薬投与前に発現しており有害事象と判断されなかった。

バイタルサイン

坐位血圧及び坐位脈拍数では，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

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：

- 有効性の主要評価項目である投与 1 週間における SBM 頻度の週平均値の変化量では，すべての ASP0456 群で，プラセボ群と比較して統計的に有意な差がみられた。副次評価項目である CSBM 頻度，便形状及びいきみの重症度スコアでは，用量依存的に増加する傾向又は減少する傾向がそれぞれみられた。
- 安全性では，下痢が最も頻度の高い有害事象であり，発現割合はプラセボ群に比べて ASP0456 群で高かったが，ASP0456 群間では用量に依存する傾向はみられなかった。下痢の程度では，中等度が 2 例で他は軽度であり，ASP0456 の用量が増えても下痢の程度が悪化することはなかった。臨床検査値，バイタルサイン及び体重でも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。

報告書の日付：2016 年 4 月 5 日