

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

総括報告書 概要

試験の標題：ASP0456 第3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及び非盲検非対照長期投与試験－

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

治験実施施設：39 施設，日本

公表文献：未公表

試験期間：約 1.5 年

試験開始日（最初の同意日）：2016 年 6 月

試験終了日（最終の評価日）：2017 年 11 月

開発のフェーズ：第3相

目的：

第Ⅰ期（二重盲検期）：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 0.5 mg あるいはプラセボを 4 週間経口投与し、有効性を検証及び検討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 52 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：

本試験は、スクリーニング検査期、排便習慣観察期、治療期から構成された。治療期は、4 週間の第Ⅰ期（二重盲検期）と 52 週間の第Ⅱ期（非盲検期）から構成され、第Ⅰ期は多施設共同、プラセボ対照、二重盲検、並行群間比較試験として、第Ⅱ期は多施設共同、非盲検、非対照、長期投与試験として実施した。

被験者本人から文書による同意を取得後、スクリーニング検査を実施し、仮登録後 4 週間以内に、2 週間の排便習慣観察期を開始した。排便習慣観察期後、本登録の基準を満たす被験者は、

第Ⅰ期を開始し ASP0456 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られた。第Ⅰ期完了後、移行基準を満たす被験者は、第Ⅱ期を開始することとした。第Ⅱ期では、治療期 4 週時の来院日翌日以降で治療期 12 週時の来院時までの期間、減量基準を満たす被験者は 0.25 mg へ減量することを可能とした。なお、減量を行った被験者は、減量後、通常時用量への変更手順に従い、治療期 12 週来院時までの期間、通常時用量に戻すことを可能とした。

被験者数（目標、登録及び解析対象）：

第Ⅰ期：

目標被験者数：治験薬投与例数として 1 群 85 例（2 群 170 例）

ランダム化例数：186 例

解析対象例数：

Full Analysis Set（FAS）：181 例（プラセボ群 89 例，ASP0456 0.5 mg 群 92 例）

Per Protocol Set（PPS）：176 例（プラセボ群 88 例，ASP0456 0.5 mg 群 88 例）

安全性解析対象集団（Safety Analysis Set：SAF）：

182 例（プラセボ群 90 例，ASP0456 0.5 mg 群 92 例）

第Ⅱ期：

目標被験者数：ASP0456 52 週投与完了例数として 100 例程度（減量例も含む）

第Ⅱ期 ASP0456 投与例：178 例

解析対象例数：

FAS：176 例（プラセボ+ASP0456 群 84 例，ASP0456 0.5 mg+ASP0456 群 92 例）

SAF：176 例（プラセボ+ASP0456 群 84 例，ASP0456 0.5 mg+ASP0456 群 92 例）

診断及び主要な組み入れ基準：

選択基準：以下の基準を全て満たす場合、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 SBM^a 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%以上にいきみがあった
 - (2) 排便の 25%以上に兔糞状便又は硬便 [ブリストル便形状スケール (BSFS) タイプ 1 又は 2] があった
 - (3) 排便の 25%以上に残便感があった
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した] が実施さ

れ、慢性便秘症の症状に影響を与えるような器質的変化がみられなかった患者（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仮登録可とした）

5. 年齢（同意取得時）が 20 歳以上 80 歳未満の患者
6. 女性患者の場合、以下のいずれかに該当する患者
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（1 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妊娠する可能性のある患者は、以下を全て満たすこととした：
 - 試験期間中及び治験薬の最終投与後の 28 日間に、妊娠しないことに同意した患者
 - 異性間の性交渉を伴う場合は、試験期間中及び治験薬の最終投与後の 28 日間に、下記に定める確立された避妊法^bから 2 種類の避妊法（少なくともうち 1 つはバリア法）をとることに同意した患者

b：確立された避妊法は以下のとおり

 - ・男性用あるいは女性用のコンドームによるバリア法による避妊
 - ・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
 - ・リズム法（オギノ式）による避妊
7. 女性患者の場合、試験期間中及び治験薬の最終投与後の 28 日間に、授乳を行わないことに同意した患者
8. 女性患者の場合、試験期間中及び治験薬の最終投与後の 28 日間に、卵子提供を行わないことに同意した患者
9. 男性患者とその配偶者／パートナーの間で妊娠の可能性がある場合は、試験期間中及び治験薬の最終投与後の 28 日間に、確立された避妊法^bから 2 種類の避妊法（少なくともうち 1 つはバリア法）をとることに同意した患者
10. 男性患者の場合、試験期間中及び治験薬の最終投与後の 28 日間に、精子提供を行わないことに同意した患者
11. 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た患者

本登録時

12. 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
13. 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。

仮登録時

1. Rome III の過敏性腸症候群（IBS）の診断基準を満たした患者、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した
 - (2) 有症状時に排便頻度の変化があった
 - (3) 有症状時に便形状（外観）の変化があった
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. 女性患者の場合、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）
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の試験に参加し治験薬の投与歴のある、あるいはASP0456（リナクロチド及びMD-1100も含む）の投与歴のある患者

21. 同意取得前 12 週間以内に、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、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
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（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
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
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：

第Ⅰ期：

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

用量及び投与方法：ASP0456 錠 0.25 mg 2 錠（1 日用量 0.5 mg）を 1 日 1 回朝食前投与

ロット番号：■■■■■

第Ⅱ期：

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

用量及び投与方法：ASP0456 錠 0.25 mg 2 錠（1 日用量 0.5 mg）を 1 日 1 回朝食前投与

ロット番号：■■■■■，■■■■■，■■■■■

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：56 週間

第Ⅰ期（二重盲検期）：4 週間

第Ⅱ期（非盲検期）：52週間

対照薬，用量及び投与方法，ロット番号：

第Ⅰ期：

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

用量及び投与方法：ASP0456錠 0.25 mg プラセボ 2錠を1日1回朝食前投与

ロット番号：15169B

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：投与1週間におけるSBM頻度の週平均値の変化量

副次評価項目：SBM頻度の週平均値の変化量，SBMのレスポonder率，初回投与開始24時間以内にSBMがあった被験者の割合，初回SBMまでの時間，CSBM頻度の週平均値の変化量，CSBMのレスポonder率，初回投与開始24時間以内にCSBMがあった被験者の割合，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レスポonder率，慢性便秘症の便通状態の改善効果のレスポonder率，慢性便秘症の腹部症状の改善効果のレスポonder率，IBS-QOL日本語版の全体得点及び下位尺度得点の変化量

第Ⅱ期：SBM頻度の週平均値の変化量，SBMの週間レスポonder率，CSBM頻度の週平均値の変化量，CSBMの週間レスポonder率，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週間レスポonder率，慢性便秘症の便通状態の改善効果の週間レスポonder率，慢性便秘症の腹部症状の改善効果の週間レスポonder率，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（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

探索的評価項目：

EQ-5D-5L日本語版のスコアの変化量

統計手法：

有効性：

第Ⅰ期：

主要評価項目：投与群を因子，ベースラインのSBM頻度を共変量とした共分散分析を用いて，ASP0456 0.5 mg 群とプラセボ群との比較を行った。主要な解析はFASに対して実施し，有意水準は両側0.05とした。また，各群に調整済み平均値に対しての95%信頼区間（95% CI）及びASP0456 0.5 mg 群とプラセボ群との調整済み平均値の差についての95% CIを示した。

副次評価項目：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，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 0.5 mg 群を比較した。また，投与群及び時点ごとに，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。各評価項目のレスポンド率に対し，Fisher's exact 検定を用いてプラセボ群とASP0456 0.5 mg 群を比較した。また，レスポンド率とその95% CIを算出した。初回投与開始24時間以内にSBM又はCSBMがあった被験者の割合に対し，該当する被験者の例数及び割合を算出し，Fisher's exact 検定を用いてプラセボ群とASP0456 0.5 mg 群を比較した。初回SBMまでの時間に対し，t検定を用いてプラセボ群とASP0456 0.5 mg 群を比較した。また，Kaplan-Meier法による累積達成率のプロットの作成，Log-rank検定，発現時間中央値及びその95% CIを算出した。

第Ⅰ期と第Ⅱ期を併せた解析：

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，各評価時期における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。各評価項目の週間レスポンド率に対し，各評価時期における週間レスポンド率とその95% CIを算出した。

安全性：

第Ⅰ期：SAFに対し，第Ⅰ期の投与群別に有害事象及び副作用について，例数及び割合を算出した。また，ICH国際医薬用語集日本語版（MedDRA/J）Version 19.0を用いて器官別大分類別，基本語別に，有害事象及び副作用の例数及び割合を算出した。バイタルサイン，臨床検査値及び体重に対して，計量値項目は，記述統計を用いて投与群及び時点ごとに，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。臨床検査値の計数値項目は，各評価時点で度数集計を行った。

第Ⅰ期と第Ⅱ期を併せた解析：ASP0456投与例に対し，ASP0456投与後に発現した有害事象及び副作用について，例数及び割合を算出した。また，MedDRA/Jバージョン19.0を用いて器官別大分類別，基本語別に，有害事象及び副作用の例数及び割合を算出した。バイタルサイン，臨床検査値及び体重に対して，計量値項目は，記述統計を用いて時点ごとに，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。臨床検査値の計数値項目は，各評価時点で度数集計を行った。

結果の要約／結論：

試験対象：

本試験では340例から同意を取得し、治療期前脱落は154例であった。186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。このうちプラセボ群84例、ASP0456 0.5 mg群81例が第I期を完了し、中止例はプラセボ群で7例、ASP0456 0.5 mg群で14例であった。第I期を完了した被験者のうち、第I期はプラセボ群で第II期からASP0456の投与を開始した84例（プラセボ+ASP0456群）、第I期ASP0456 0.5 mg群で第II期でもASP0456の投与を継続した81例（ASP0456 0.5 mg+ASP0456群）の合計165例が第II期に移行した。第II期を完了した被験者はプラセボ+ASP0456群69例、ASP0456 0.5 mg+ASP0456群65例であった。第I期と第II期を併せた解析では、ASP0456投与例のうちプラセボ+ASP0456群15例、ASP0456 0.5 mg+ASP0456群29例が試験を中止した（図1）。第I期のランダム化された被験者のうち、SAFはプラセボ群90例、ASP0456 0.5 mg群92例であった。FASはプラセボ群89例、ASP0456 0.5 mg群92例であった。PPSはプラセボ群88例、ASP0456 0.5 mg群88例であった（表1）。第I期及び第II期のASP0456投与例は178例であった。このうち2例がSAF及びFASから除外された（表2）。

人口統計学的特性及び他のベースラインの特性：

被験者の人口統計学的特性のうち、性別では女性の割合がプラセボ群で84.3%、ASP0456 0.5 mg群で80.4%であり、女性の割合が高かった。平均年齢はプラセボ群で43.5歳、ASP0456 0.5 mg群で42.0歳であった。罹患期間の中央値はプラセボ群で240.0カ月、ASP0456 0.5 mg群で192.0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）。有効性評価項目のベースライン値では、便形状の週平均値（SD）がプラセボ群で2.40（1.09）、ASP0456 0.5 mg群で2.74（1.08）であり群間で不均衡が認められた（t検定、 $P=0.042$ ）。その他の項目では、群間で不均衡はみられなかった（表4）。第I期及び第II期を併せた解析での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は第I期の合計と同様であった。

また、第II期では減量を可能としており、0.25 mgへ減量した被験者は合計で15例（プラセボ+ASP0456群で7例、ASP0456 0.5 mg+ASP0456群で8例）であり、再増量した被験者はいなかった。

有効性の結果：

第I期（二重盲検期）の解析

- 投与1週間におけるSBM頻度の週平均値の変化量（SD）は、プラセボ群で1.48（1.84）、ASP0456 0.5 mg群で4.02（3.82）であった。プラセボ群との調整済み平均値の差では、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、 $P<0.001$ ）（表5）。

- 投与1週間におけるSBM頻度の週平均値の変化量について、サブグループ解析を行った結果、BMIでは、22 kg/m²未満のサブグループで22 kg/m²以上に比べてプラセボ群との調整済み平均値の差が大きかった。また、ベースラインのSBM頻度では、2回以上のサブグループで2回未満に比べてプラセボ群との調整済み平均値の差が大きかった。その他の因子では、サブグループ間で大きな違いはみられなかった。
- SBM頻度、CSBM頻度、便形状及びいきみの重症度スコアの週平均値の変化量では、いずれも第I期（1週時～4週時及び第I期全体）でプラセボ群との調整済み平均値の差に、統計的に有意な差がみられた（共分散分析）[表 6](#) [表 7](#) [表 8](#) [表 9](#)。
- 第I期での腹部膨満感及び腹痛・腹部不快感の重症度スコアの週平均値の変化量では、統計的に有意な差はみられなかった（悪化方向での統計的な有意差は除く）（共分散分析）。
- 第I期最終でのIBS-QOL日本語版の全体得点の変化量では、ASP0456 0.5 mg群のプラセボ群との調整済み平均値の差（95% CI）は1.6（-0.9, 4.1）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 10](#)。IBS-QOL日本語版の下位尺度得点の変化量では、健康に対する心配の項目で4週時及び第I期最終のASP0456 0.5 mg群のプラセボ群との調整済み平均値の差（95% CI）は4.2（0.5, 7.9）及び4.1（0.4, 7.8）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）。また、食事回避の項目では第I期最終のASP0456 0.5 mg群のプラセボ群との調整済み平均値の差（95% CI）は4.7（0.1, 9.3）であり、統計的に有意な差がみられた（共分散分析）。他の項目では、統計的に有意な差はみられなかった（共分散分析）。
- 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レスポンド率では、全ての項目の第I期の全ての評価時点（1週時～4週時及び第I期全体）で、ASP0456 0.5 mg群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）[表 11](#)。
- 初回投与開始24時間以内にSBM又はCSBMがあった被験者の割合では、いずれもASP0456 0.5 mg群は、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）。
- 初回SBMの累積発現率では、ASP0456 0.5 mg群は、プラセボ群に比べて累積発現率が速やかに上昇し、2群間に統計的な有意差がみられた（Log-rank 検定）[図 2](#)。

第I期（二重盲検期）及び第II期（非盲検期）を併せた解析

- SBM頻度の週平均値の変化量は、ASP0456 0.5 mg+ASP0456群で1週時より効果がみられ、56週時までおおむね一定の値を示した。プラセボ+ASP0456群では、5週時（ASP0456投与後1週時）に上昇し、56週時までおおむね一定の値を示した [図 3](#)。
- CSBM頻度、便形状及びいきみの重症度スコアの週平均値の変化量は、ASP0456 0.5 mg+ASP0456群で1週時より効果がみられ、56週時までおおむね一定の値を示した。プラセボ+ASP0456群では、いずれもASP0456投与後に上昇し、56週時までおおむね一定の値を示した [図 4](#) [図 5](#) [図 6](#)。

- 腹部膨満感の重症度スコアの週平均値及び腹痛・腹部不快感の重症度スコアの週平均値の変化量は、ASP0456 0.5 mg+ASP0456 群で4週時まで徐々に低下し、その後12週時まで低下量の増加がみられ、それ以降56週時までおおむね一定の値を示した。
- SBMの週間レスポンド率、CSBMの週間レスポンド率、慢性便秘症の症状の全般改善効果の週間レスポンド率及び慢性便秘症の便通状態の改善効果の週間レスポンド率は、ASP0456 0.5 mg+ASP0456 群で1週時より効果がみられ、56週時までおおむね一定の値を示した。プラセボ+ASP0456 群では、いずれもASP0456 投与後に上昇し、56週時までおおむね一定の値を示した（図7 図8 図9 図10）。
- 慢性便秘症の腹部症状の改善効果の週間レスポンド率はASP0456 0.5 mg+ASP0456 群で9週時まで上昇し、その後は56週時までおおむね一定の値を示した。プラセボ+ASP0456 群では、4週時から6週時に上昇し、その後は56週時までおおむね一定の値を示した。
- 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、いずれの群でもベースラインからの上昇がみられた。

安全性の結果：

第I期（二重盲検期）の解析

- 有害事象の発現割合は、プラセボ群で14.4%（13/90例）、ASP0456 0.5 mg 群で28.3%（26/92例）であり、プラセボ群に比べてASP0456 0.5 mg 群で高かった。有害事象の程度はいずれも軽度又は中等度であった。副作用の発現割合は、プラセボ群で2.2%（2/90例）、ASP0456 0.5 mg 群で19.6%（18/92例）であり、プラセボ群に比べてASP0456 0.5 mg 群で高かった（表12）。
- 最も頻度の高い有害事象は下痢であり、ASP0456 0.5 mg 群で13.0%（12/92例）、プラセボ群で1.1%（1/90例）であった。その他に、いずれかの群で2.0%以上にみられた有害事象は鼻咽頭炎及び血中カリウム増加であった。鼻咽頭炎の発現割合はASP0456 0.5 mg 群で4.3%（4/92例）、プラセボ群で5.6%（5/90例）、血中カリウム増加の発現割合はASP0456 0.5 mg 群で2.2%（2/92例）、プラセボ群で1.1%（1/90例）、であった（表13）。最も頻度が高い副作用も下痢であった（ASP0456 0.5 mg 群で13.0%、プラセボ群で1.1%）（表14）。
- 死亡例及び重篤な有害事象はみられなかった。
- 治験薬の投与中止に至った有害事象は便秘（プラセボ群1例）及び下痢（ASP0456 0.5 mg 群3例）であった（表15）。いずれも治験薬との関連性は否定されなかった。治験薬の休薬に至った有害事象は、下痢（11例）、腹部不快感（1例）であり、いずれもASP0456 0.5 mg 群でみられた。
- 臨床検査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。また、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1例、ASP0456 0.5 mg 群2例）、尿中蛋白陽性（ASP0456 0.5 mg 群1例）がみられた。
- バイタルサイン及び体重では、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。

第Ⅰ期（二重盲検期）及び第Ⅱ期（非盲検期）を併せた解析

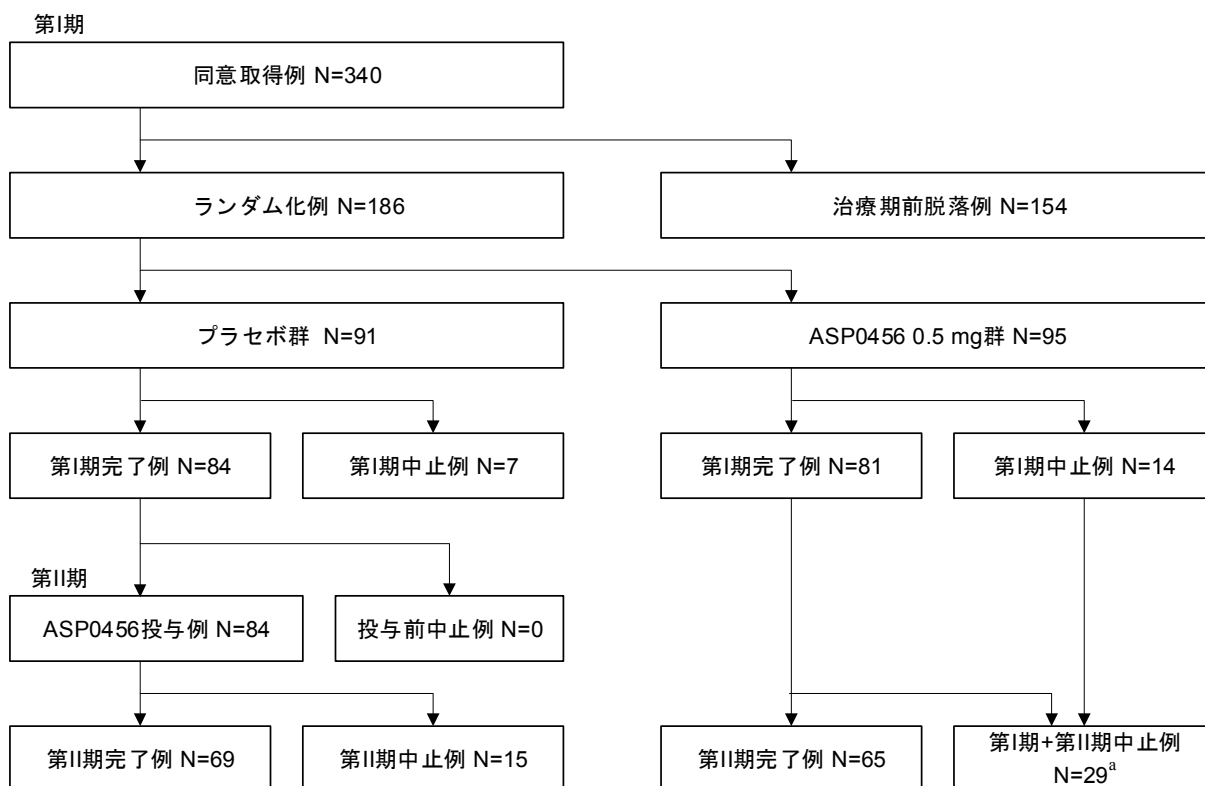
- 有害事象の発現割合は、64.8%（114/176例）であり（プラセボ+ASP0456群 63.1%，ASP0456 0.5 mg+ASP0456群 66.3%），有害事象の程度はいずれも軽度又は中等度であった。副作用の発現割合は、23.3%（41/176例）であった（プラセボ+ASP0456群 15.5%，ASP0456 0.5 mg+ASP0456群 30.4%）**表 16**。
- 3.0%以上にみられた有害事象とその発現割合は、鼻咽頭炎 23.9%（42/176例），下痢 15.9%（28/176例），胃腸炎 5.1%（9/176例），軟便 4.0%（7/176例），及び季節性アレルギー 3.4%（6/176例）であった**表 17**。また，3.0%以上にみられた副作用とその発現割合は，下痢 14.8%（26/176例）及び軟便 4.0%（7/176例）であった**表 18**。
- 死亡例はみられなかった。
- 重篤な有害事象は，浸潤性乳癌，腹痛（各1例，いずれもASP0456 0.5 mg+ASP0456群）であった。いずれも治験薬との関連性は否定された**表 19**。
- ASP0456の投与中止に至った有害事象は，下痢（3例），血中ビリルビン増加，血中カリウム増加，浸潤性乳癌，蕁麻疹（各1例）であり，いずれもASP0456 0.5 mg+ASP0456群でみられた**表 20**。休薬に至った有害事象のうち，2例以上の被験者にみられた事象は，下痢（25例），胃腸炎（4例），軟便（3例）及び鼻咽頭炎（2例）であった。また，減量に至った有害事象は軟便（3例）であり，プラセボ+ASP0456群の1例及びASP0456 0.5 mg+ASP0456群の2例にみられた。
- 臨床検査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。また，臨床検査をSOCとする有害事象が12例にみられ，最も多かった事象は血中カリウム増加（4例）であった。
- バイタルサイン及び体重では，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。

結論：

慢性便秘症患者（器質的疾患による便秘を除く）を対象としたASP0456 0.5 mgの投与1週間におけるSBM頻度の週平均値の変化量は，プラセボ群と比較して統計的に有意な差がみられ，優越性が検証された。ASP0456 0.5 mgの慢性便秘症に対する効果は52週にわたり維持された。また，ASP0456 0.5 mgを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：2018年2月14日

図 1 被験者の内訳



a : ASP0456 投与例 94 例からの中止例数を示す。

Source : Table A12.1.1.1, Table A12.1.1.2, Table A12.1.1.3, Table B12.1.1.2, Table B12.1.1.3, Table B12.1.1.4

表 1 解析対象集団（第 I 期）：ランダム化例

	プラセボ (N=91)	ASP0456 0.5 mg (N=95)	合計 (N=186)
ランダム化	91 (100.0%)	95 (100.0%)	186 (100.0%)
第 I 期治験薬投与例	91 (100.0%)	94 (98.9%)	185 (99.5%)
SAF	90 (98.9%)	92 (96.8%)	182 (97.8%)
FAS	89 (97.8%)	92 (96.8%)	181 (97.3%)
PPS	88 (96.7%)	88 (92.6%)	176 (94.6%)

例数（割合）

Source : Table A12.1.1.2

表 2 解析対象集団（第 I 期+第 II 期）：ASP0456 投与例

	プラセボ+ASP0456 (N=84)	ASP0456 0.5 mg+ASP0456 (N=94)	合計 (N=178)
ASP0456 投与例	84 (100.0%)	94 (100.0%)	178 (100.0%)
SAF	84 (100.0%)	92 (97.9%)	176 (98.9%)
FAS	84 (100.0%)	92 (97.9%)	176 (98.9%)

例数（割合）

Source : Table B12.1.1.3

表 3 人口統計学的特性（第 I 期）：FAS

		プラセボ (N=89)	ASP0456 0.5 mg (N=92)	合計 (N=181)	P 値	
性別	男性	14 (15.7%)	18 (19.6%)	32 (17.7%)	0.561 ^a	
	女性	75 (84.3%)	74 (80.4%)	149 (82.3%)		
年齢（歳）	平均値 (SD)	43.5 (11.5)	42.0 (12.2)	42.8 (11.8)	0.415 ^b	
	最小値, 最大値	20, 73	20, 74	20, 74		
	分類 1	65 未満	86 (96.6%)	88 (95.7%)	174 (96.1%)	-
		65 以上	3 (3.4%)	4 (4.3%)	7 (3.9%)	
	分類 2	30 未満	11 (12.4%)	18 (19.6%)	29 (16.0%)	-
		30 以上 40 未満	19 (21.3%)	18 (19.6%)	37 (20.4%)	
		40 以上 50 未満	36 (40.4%)	30 (32.6%)	66 (36.5%)	
50 以上 60 未満		16 (18.0%)	20 (21.7%)	36 (19.9%)		
60 以上	7 (7.9%)	6 (6.5%)	13 (7.2%)			
身長 (スクリーニング時) (cm)	平均値 (SD)	159.52 (7.05)	161.25 (6.88)	160.40 (7.00)	0.096 ^b	
	最小値, 最大値	144.8, 175.6	142.1, 177.4	142.1, 177.4		
体重 (スクリーニング時) (kg)	平均値 (SD)	55.56 (11.10)	57.30 (11.59)	56.44 (11.35)	0.304 ^b	
	最小値, 最大値	36.7, 85.2	36.5, 93.6	36.5, 93.6		
	分類	55 未満	50 (56.2%)	45 (48.9%)	95 (52.5%)	-
		55 以上	39 (43.8%)	47 (51.1%)	86 (47.5%)	
BMI (kg/m ²)	平均値 (SD)	21.74 (3.48)	21.93 (3.62)	21.84 (3.54)	0.708 ^b	
	最小値, 最大値	14.4, 31.7	14.9, 33.3	14.4, 33.3		
	分類	22 未満	51 (57.3%)	52 (56.5%)	103 (56.9%)	-
		22 以上	38 (42.7%)	40 (43.5%)	78 (43.1%)	
器質所見	なし	47 (52.8%)	51 (55.4%)	98 (54.1%)	0.766 ^a	
	あり	42 (47.2%)	41 (44.6%)	83 (45.9%)		
罹患期間（月）	平均値 (SD)	240.0 (153.3)	213.2 (141.8)	226.4 (147.8)	0.222 ^b	
	最小値, 最大値	12, 636	9, 600	9, 636		
	中央値	240.0	192.0	216.0		
	分類	60 未満	10 (11.2%)	13 (14.1%)	23 (12.7%)	-
		60 以上 120 未満	9 (10.1%)	9 (9.8%)	18 (9.9%)	
		120 以上 240 未満	25 (28.1%)	29 (31.5%)	54 (29.8%)	
		240 以上 360 未満	22 (24.7%)	23 (25.0%)	45 (24.9%)	
		360 以上	23 (25.8%)	18 (19.6%)	41 (22.7%)	
不明	0	0	0			
合併症	あり	66 (74.2%)	68 (73.9%)	134 (74.0%)	-	

例数（割合）

a : Fisher's exact 検定, b : t 検定

BMI : body mass index

Source : Table A12.1.2.1.1, Table A12.1.3.1

表 4 有効性評価項目のベースライン値（第I期）：FAS

		プラセボ (N=89)	ASP0456 0.5 mg (N=92)	合計 (N=181)	P 値 ^a	
CSBM 頻度 (回)	平均値 (SD)	0.63 (0.76)	0.60 (0.68)	0.62 (0.72)	0.808	
	最小値, 最大値	0.0, 2.5	0.0, 2.0	0.0, 2.5		
	分類	0	41 (46.1%)	42 (45.7%)	83 (45.9%)	-
	0 を超える	48 (53.9%)	50 (54.3%)	98 (54.1%)		
SBM 頻度 (回)	平均値 (SD)	1.74 (0.64)	1.68 (0.74)	1.71 (0.69)	0.555	
	最小値, 最大値	0.0, 2.5	0.0, 2.5	0.0, 2.5		
	分類	2.0 未満	37 (41.6%)	41 (44.6%)	78 (43.1%)	-
	2.0 以上	52 (58.4%)	51 (55.4%)	103 (56.9%)		
便形状の週平均値	N ^b	86	85	171	-	
	平均値 (SD)	2.40 (1.09)	2.74 (1.08)	2.57 (1.09)	0.042	
	最小値, 最大値	1.0, 5.5	1.0, 6.0	1.0, 6.0		
	分類	3 未満	60 (69.8%)	48 (56.5%)	108 (63.2%)	-
3 以上	26 (30.2%)	37 (43.5%)	63 (36.8%)			
腹痛・腹部不快感の重症度スコアの週平均値	平均値 (SD)	1.97 (0.85)	1.88 (0.79)	1.92 (0.82)	0.450	
	最小値, 最大値	1.0, 4.5	1.0, 4.4	1.0, 4.5		
	分類	2 未満	50 (56.2%)	53 (57.6%)	103 (56.9%)	-
	2 以上	39 (43.8%)	39 (42.4%)	78 (43.1%)		
腹部膨満感の重症度スコアの週平均値	平均値 (SD)	2.25 (0.84)	2.10 (0.81)	2.17 (0.82)	0.214	
	最小値, 最大値	1.0, 4.6	1.0, 4.9	1.0, 4.9		
	分類	2 未満	36 (40.4%)	45 (48.9%)	81 (44.8%)	-
	2 以上	53 (59.6%)	47 (51.1%)	100 (55.2%)		
いきみの重症度スコアの週平均値	N ^b	86	85	171	-	
	平均値 (SD)	3.25 (0.93)	3.01 (0.83)	3.13 (0.89)	0.070	
	最小値, 最大値	1.0, 5.0	1.0, 5.0	1.0, 5.0		
	分類	3 未満	27 (31.4%)	40 (47.1%)	67 (39.2%)	-
3 以上	59 (68.6%)	45 (52.9%)	104 (60.8%)			
IBS-QOL-J : 全体得点	平均値 (SD)	80.7 (14.9)	83.4 (13.5)	82.1 (14.2)	0.194	
	最小値, 最大値	29, 100	43, 100	29, 100		
IBS-QOL-J : 憂うつ	平均値 (SD)	80.1 (18.3)	82.0 (17.3)	81.0 (17.8)	0.472	
	最小値, 最大値	22, 100	22, 100	22, 100		
IBS-QOL-J : 活動制限	平均値 (SD)	80.1 (16.0)	82.4 (14.8)	81.3 (15.4)	0.313	
	最小値, 最大値	29, 100	32, 100	29, 100		
IBS-QOL-J : ボディ・イメージ	平均値 (SD)	76.9 (20.2)	82.1 (17.1)	79.6 (18.8)	0.061	
	最小値, 最大値	25, 100	31, 100	25, 100		
IBS-QOL-J : 健康に対する心配	平均値 (SD)	72.5 (20.6)	75.9 (19.9)	74.2 (20.3)	0.256	
	最小値, 最大値	17, 100	33, 100	17, 100		
IBS-QOL-J : 食事回避	平均値 (SD)	71.2 (23.0)	76.4 (20.1)	73.8 (21.7)	0.101	
	最小値, 最大値	0, 100	17, 100	0, 100		
IBS-QOL-J : 社会生活	平均値 (SD)	88.3 (13.9)	89.5 (13.4)	88.9 (13.7)	0.535	
	最小値, 最大値	38, 100	19, 100	19, 100		
IBS-QOL-J : 性的問題	平均値 (SD)	91.2 (14.9)	93.2 (12.1)	92.2 (13.5)	0.308	
	最小値, 最大値	25, 100	38, 100	25, 100		
IBS-QOL-J : 人間関係	平均値 (SD)	89.0 (17.1)	91.0 (13.5)	90.1 (15.4)	0.386	
	最小値, 最大値	25, 100	33, 100	25, 100		

例数 (割合)

a : t 検定, b : 例数が合計と異なるため記載した。

IBS-QOL-J : IBS-QOL 日本語版

Source : Table A12.1.2.2.1

表 5 投与 1 週間における SBM 頻度の週平均値の変化量（第 I 期）：FAS

	プラセボ (N=88)	ASP0456 0.5 mg (N=91)
ベースラインの平均値 (SD)	1.74 (0.64)	1.67 (0.75)
投与 1 週の平均値 (SD)	3.22 (1.78)	5.69 (3.92)
投与 1 週の平均変化量 (SD)	1.48 (1.84)	4.02 (3.82)
プラセボ群との調整済み平均値の差 (95% CI) ^a	–	2.53 (1.64, 3.42)
P 値 ^a	–	<0.001

a：ベースライン値を共変量，投与群を固定効果とするモデルを用いた共分散分析

Source：Table A12.3.1.1.1, Table A12.3.2.1.4, Table ADD02.1.1

表 6 SBM 頻度の週平均値の変化量（第 I 期）：FAS

		プラセボ	ASP0456 0.5 mg
ベースラ イン	N	89	92
	平均値 (SD)	1.74 (0.64)	1.68 (0.74)
1 週時	N	88	91
	平均値 (SD)	3.22 (1.78)	5.69 (3.92)
	平均変化量 (SD)	1.48 (1.84)	4.02 (3.82)
	プラセボ群との調整済み平均値の差 (95% CI) ^a	–	2.53 (1.64, 3.42)
	P 値 ^a	–	<0.001
2 週時	N	88	90
	平均値 (SD)	2.99 (1.65)	5.44 (3.46)
	平均変化量 (SD)	1.25 (1.68)	3.78 (3.54)
	プラセボ群との調整済み平均値の差 (95% CI) ^a	–	2.47 (1.66, 3.27)
	P 値 ^a	–	<0.001
3 週時	N	86	87
	平均値 (SD)	3.02 (1.72)	5.25 (3.21)
	平均変化量 (SD)	1.27 (1.71)	3.56 (3.31)
	プラセボ群との調整済み平均値の差 (95% CI) ^a	–	2.24 (1.46, 3.02)
	P 値 ^a	–	<0.001
4 週時	N	86	86
	平均値 (SD)	3.13 (1.61)	5.70 (3.47)
	平均変化量 (SD)	1.38 (1.63)	4.01 (3.53)
	プラセボ群との調整済み平均値の差 (95% CI) ^a	–	2.58 (1.77, 3.40)
	P 値 ^a	–	<0.001
第 I 期 ^b	N	86	87
	平均値 (SD)	3.12 (1.40)	5.52 (2.95)
	平均変化量 (SD)	1.36 (1.44)	3.83 (3.01)
	プラセボ群との調整済み平均値の差 (95% CI) ^a	–	2.41 (1.72, 3.11)
	P 値 ^a	–	<0.001

a：ベースライン値を共変量，投与群を固定効果とするモデルを用いた共分散分析，b：第 I 期（1 週時から 4 週時）を通じた解析を示す

Source：Table A12.3.2.1.1, Table A12.3.2.1.4

表 7 CSBM 頻度の週平均値の変化量（第 I 期）：FAS

		プラセボ	ASP0456 0.5 mg
ベースライン	N	89	92
	平均値 (SD)	0.63 (0.76)	0.60 (0.68)
1 週時	N	88	91
	平均値 (SD)	1.42 (1.44)	3.05 (2.95)
	平均変化量 (SD)	0.78 (1.28)	2.45 (2.81)
	プラセボ群との調整済み平均値の差 (95% CI) ^a	–	1.67 (1.02, 2.32)
	P 値 ^a	–	<0.001
2 週時	N	88	90
	平均値 (SD)	1.42 (1.45)	3.16 (2.93)
	平均変化量 (SD)	0.78 (1.29)	2.57 (2.91)
	プラセボ群との調整済み平均値の差 (95% CI) ^a	–	1.78 (1.11, 2.45)
	P 値 ^a	–	<0.001
3 週時	N	86	87
	平均値 (SD)	1.45 (1.53)	3.08 (2.82)
	平均変化量 (SD)	0.80 (1.30)	2.48 (2.85)
	プラセボ群との調整済み平均値の差 (95% CI) ^a	–	1.67 (1.00, 2.33)
	P 値 ^a	–	<0.001
4 週時	N	86	86
	平均値 (SD)	1.52 (1.68)	3.53 (3.28)
	平均変化量 (SD)	0.87 (1.56)	2.93 (3.32)
	プラセボ群との調整済み平均値の差 (95% CI) ^a	–	2.04 (1.26, 2.81)
	P 値 ^a	–	<0.001
第 I 期 ^b	N	86	87
	平均値 (SD)	1.47 (1.26)	3.20 (2.66)
	平均変化量 (SD)	0.82 (1.06)	2.60 (2.64)
	プラセボ群との調整済み平均値の差 (95% CI) ^a	–	1.77 (1.17, 2.38)
	P 値 ^a	–	<0.001

a: ベースライン値を共変量、投与群を固定効果とするモデルを用いた共分散分析, b: 第 I 期 (1 週時から 4 週時) を通じた解析を示す

Source : Table A12.3.2.2.1, Table A12.3.2.2.4

表 8 便形状の週平均値の変化量（第 I 期）：FAS

		プラセボ	ASP0456 0.5 mg
ベースライン	N	86	85
	平均値 (SD)	2.40 (1.09)	2.74 (1.08)
1 週時	N	87	90
	平均値 (SD)	2.78 (1.13)	4.11 (1.45)
	N	84	84
	平均変化量 (SD)	0.39 (1.24)	1.44 (1.61)
	プラセボ群との調整済み平均値の差 (95% CI) ^a	–	1.25 (0.87, 1.64)
P 値 ^a	–	<0.001	
2 週時	N	83	89
	平均値 (SD)	2.88 (1.19)	4.17 (1.43)
	N	81	82
	平均変化量 (SD)	0.48 (1.23)	1.48 (1.59)
	プラセボ群との調整済み平均値の差 (95% CI) ^a	–	1.22 (0.83, 1.62)
P 値 ^a	–	<0.001	
3 週時	N	82	86
	平均値 (SD)	2.89 (1.18)	4.36 (1.21)
	N	80	80
	平均変化量 (SD)	0.45 (1.21)	1.65 (1.47)
	プラセボ群との調整済み平均値の差 (95% CI) ^a	–	1.38 (1.02, 1.75)
P 値 ^a	–	<0.001	
4 週時	N	85	85
	平均値 (SD)	2.81 (1.17)	4.27 (1.38)
	N	83	80
	平均変化量 (SD)	0.40 (1.12)	1.57 (1.49)
	プラセボ群との調整済み平均値の差 (95% CI) ^a	–	1.34 (0.97, 1.71)
P 値 ^a	–	<0.001	
第 I 期 ^b	N	86	87
	平均値 (SD)	2.86 (0.99)	4.24 (1.23)
	N	84	81
	平均変化量 (SD)	0.43 (1.07)	1.56 (1.36)
	プラセボ群との調整済み平均値の差 (95% CI) ^a	–	1.30 (0.98, 1.62)
P 値 ^a	–	<0.001	

a: ベースライン値を共変量、投与群を固定効果とするモデルを用いた共分散分析, b: 第 I 期 (1 週時から 4 週時) を通した解析を示す

Source : Table A12.3.2.3.1, Table A12.3.2.3.2

表 9 いきみの重症度スコアの週平均値の変化量（第I期）：FAS

		プラセボ	ASP0456 0.5 mg
ベースライン	N	86	85
	平均値 (SD)	3.25 (0.93)	3.01 (0.83)
1 週時	N	87	90
	平均値 (SD)	2.88 (0.93)	2.29 (0.92)
	N	84	84
	平均変化量 (SD)	-0.39 (0.89)	-0.78 (1.02)
	プラセボ群との調整済み平均値の差 (95% CI) ^a	–	-0.51 (-0.77, -0.26)
P 値 ^a	–	<0.001	
2 週時	N	83	89
	平均値 (SD)	2.75 (0.96)	2.20 (0.92)
	N	81	82
	平均変化量 (SD)	-0.50 (0.89)	-0.81 (1.05)
	プラセボ群との調整済み平均値の差 (95% CI) ^a	–	-0.45 (-0.71, -0.18)
P 値 ^a	–	0.001	
3 週時	N	82	86
	平均値 (SD)	2.75 (1.03)	2.12 (0.79)
	N	80	80
	平均変化量 (SD)	-0.46 (0.97)	-0.87 (1.01)
	プラセボ群との調整済み平均値の差 (95% CI) ^a	–	-0.52 (-0.79, -0.26)
P 値 ^a	–	<0.001	
4 週時	N	85	85
	平均値 (SD)	2.79 (1.02)	2.07 (0.85)
	N	83	80
	平均変化量 (SD)	-0.47 (0.92)	-0.93 (1.02)
	プラセボ群との調整済み平均値の差 (95% CI) ^a	–	-0.59 (-0.85, -0.32)
P 値 ^a	–	<0.001	
第I期 ^b	N	86	87
	平均値 (SD)	2.78 (0.82)	2.17 (0.79)
	N	84	81
	平均変化量 (SD)	-0.47 (0.76)	-0.87 (0.93)
	プラセボ群との調整済み平均値の差 (95% CI) ^a	–	-0.51 (-0.73, -0.29)
P 値 ^a	–	<0.001	

a: ベースライン値を共変量、投与群を固定効果とするモデルを用いた共分散分析, b: 第I期 (1 週時から 4 週時) を通した解析を示す

Source : Table A12.3.2.6.1, Table A12.3.2.6.2

表 10 IBS-QOL 日本語版の全体得点の変化量（第 I 期）：FAS

		プラセボ	ASP0456 0.5 mg
ベースライン	N	89	92
	平均値 (SD)	80.7 (14.9)	83.4 (13.5)
4 週時	N	86	86
	平均値 (SD)	86.8 (13.7)	90.2 (11.4)
	平均変化量 (SD)	6.4 (8.6)	7.0 (10.3)
	プラセボ群との調整済み平均値の差 (95% CI) ^a	–	1.5 (-0.9, 4.0)
	P 値 ^a	–	0.222
第 I 期最終	N	88	88
	平均値 (SD)	86.5 (13.9)	89.8 (11.5)
	平均変化量 (SD)	6.0 (9.1)	6.8 (10.2)
	プラセボ群との調整済み平均値の差 (95% CI) ^a	–	1.6 (-0.9, 4.1)
	P 値 ^a	–	0.204

a：ベースライン値を共変量，投与群を固定効果とするモデルを用いた共分散分析

Source：Table A12.3.2.10.1, Table A12.3.2.10.2

表 11 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レスポンス率（第I期）: FAS

			プラセボ	ASP0456 0.5 mg
SBM	1 週時	レスポンス率 (%)	50/88 (56.8)	76/91 (83.5)
		95% CI (%) ^a	(45.8, 67.3)	(74.3, 90.5)
		プラセボとの対比較の P 値 ^b	–	<0.001
		プラセボとの差 (%) (95% CI) (%)	–	26.7 (12.7, 40.7)
	2 週時	レスポンス率 (%)	48/88 (54.5)	66/90 (73.3)
		95% CI (%) ^a	(43.6, 65.2)	(63.0, 82.1)
		プラセボとの対比較の P 値 ^b	–	0.012
		プラセボとの差 (%) (95% CI) (%)	–	18.8 (3.8, 33.8)
	3 週時	レスポンス率 (%)	42/86 (48.8)	70/87 (80.5)
		95% CI (%) ^a	(37.9, 59.9)	(70.6, 88.2)
		プラセボとの対比較の P 値 ^b	–	<0.001
		プラセボとの差 (%) (95% CI) (%)	–	31.6 (17.0, 46.2)
	4 週時	レスポンス率 (%)	45/86 (52.3)	65/86 (75.6)
		95% CI (%) ^a	(41.3, 63.2)	(65.1, 84.2)
		プラセボとの対比較の P 値 ^b	–	0.002
		プラセボとの差 (%) (95% CI) (%)	–	23.3 (8.2, 38.3)
第I期	レスポンス率 (%)	57/88 (64.8)	76/91 (83.5)	
	95% CI (%) ^a	(53.9, 74.7)	(74.3, 90.5)	
	プラセボとの対比較の P 値 ^b	–	0.006	
	プラセボとの差 (%) (95% CI) (%)	–	18.7 (5.1, 32.4)	
CSBM	1 週時	レスポンス率 (%)	23/88 (26.1)	48/91 (52.7)
		95% CI (%) ^a	(17.3, 36.6)	(42.0, 63.3)
		プラセボとの対比較の P 値 ^b	–	<0.001
		プラセボとの差 (%) (95% CI) (%)	–	26.6 (11.7, 41.5)
	2 週時	レスポンス率 (%)	19/88 (21.6)	46/90 (51.1)
		95% CI (%) ^a	(13.5, 31.6)	(40.3, 61.8)
		プラセボとの対比較の P 値 ^b	–	<0.001
		プラセボとの差 (%) (95% CI) (%)	–	29.5 (15.0, 44.1)
	3 週時	レスポンス率 (%)	20/86 (23.3)	44/87 (50.6)
		95% CI (%) ^a	(14.8, 33.6)	(39.6, 61.5)
		プラセボとの対比較の P 値 ^b	–	<0.001
		プラセボとの差 (%) (95% CI) (%)	–	27.3 (12.4, 42.3)
	4 週時	レスポンス率 (%)	17/86 (19.8)	45/86 (52.3)
		95% CI (%) ^a	(12.0, 29.8)	(41.3, 63.2)
		プラセボとの対比較の P 値 ^b	–	<0.001
		プラセボとの差 (%) (95% CI) (%)	–	32.6 (17.9, 47.2)
第I期	レスポンス率 (%)	24/88 (27.3)	51/91 (56.0)	
	95% CI (%) ^a	(18.3, 37.8)	(45.2, 66.4)	
	プラセボとの対比較の P 値 ^b	–	<0.001	
	プラセボとの差 (%) (95% CI) (%)	–	28.8 (13.8, 43.7)	

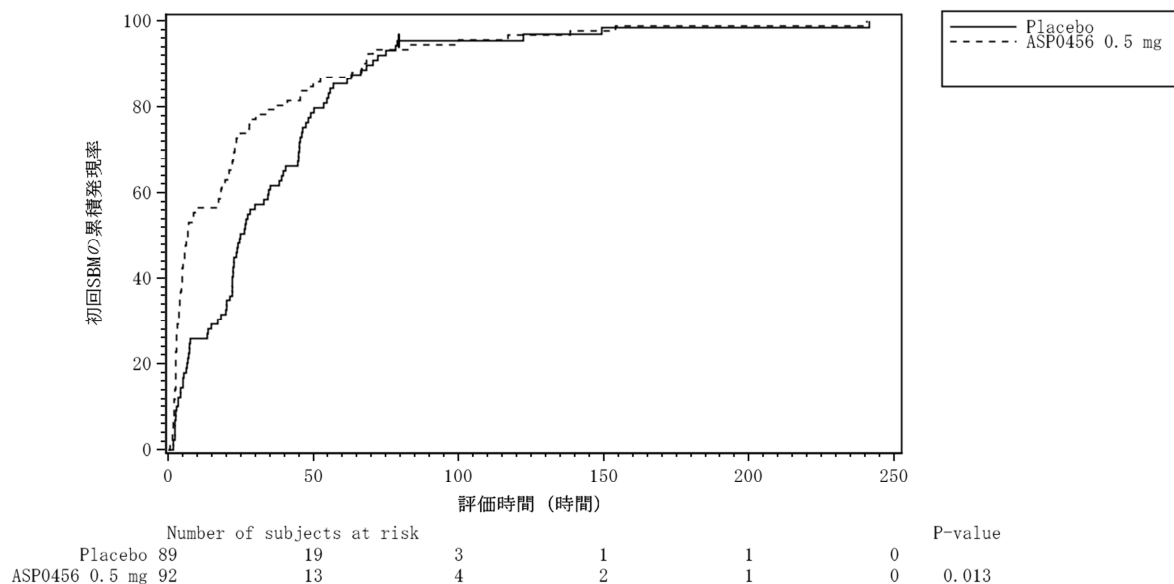
			プラセボ	ASP0456 0.5 mg
慢性便秘症の症状の全般改善効果	1 週時	レスポンド率 (%)	6/88 (6.8)	37/91 (40.7)
		95% CI (%) ^a	(2.5, 14.3)	(30.5, 51.5)
		プラセボとの対比較の P 値 ^b	–	<0.001
		プラセボとの差 (%) (95% CI) (%)	–	33.8 (21.3, 46.3)
	2 週時	レスポンド率 (%)	8/88 (9.1)	36/90 (40.0)
		95% CI (%) ^a	(4.0, 17.1)	(29.8, 50.9)
		プラセボとの対比較の P 値 ^b	–	<0.001
		プラセボとの差 (%) (95% CI) (%)	–	30.9 (18.0, 43.8)
	3 週時	レスポンド率 (%)	7/86 (8.1)	40/87 (46.0)
		95% CI (%) ^a	(3.3, 16.1)	(35.2, 57.0)
		プラセボとの対比較の P 値 ^b	–	<0.001
		プラセボとの差 (%) (95% CI) (%)	–	37.8 (24.7, 51.0)
	4 週時	レスポンド率 (%)	8/86 (9.3)	38/86 (44.2)
		95% CI (%) ^a	(4.1, 17.5)	(33.5, 55.3)
		プラセボとの対比較の P 値 ^b	–	<0.001
		プラセボとの差 (%) (95% CI) (%)	–	34.9 (21.6, 48.2)
	第 I 期	レスポンド率 (%)	8/88 (9.1)	44/91 (48.4)
		95% CI (%) ^a	(4.0, 17.1)	(37.7, 59.1)
		プラセボとの対比較の P 値 ^b	–	<0.001
		プラセボとの差 (%) (95% CI) (%)	–	39.3 (26.2, 52.3)
慢性便秘症の便通状態の改善効果	1 週時	レスポンド率 (%)	7/88 (8.0)	38/91 (41.8)
		95% CI (%) ^a	(3.3, 15.7)	(31.5, 52.6)
		プラセボとの対比較の P 値 ^b	–	<0.001
		プラセボとの差 (%) (95% CI) (%)	–	33.8 (21.1, 46.5)
	2 週時	レスポンド率 (%)	8/88 (9.1)	36/90 (40.0)
		95% CI (%) ^a	(4.0, 17.1)	(29.8, 50.9)
		プラセボとの対比較の P 値 ^b	–	<0.001
		プラセボとの差 (%) (95% CI) (%)	–	30.9 (18.0, 43.8)
	3 週時	レスポンド率 (%)	8/86 (9.3)	43/87 (49.4)
		95% CI (%) ^a	(4.1, 17.5)	(38.5, 60.4)
		プラセボとの対比較の P 値 ^b	–	<0.001
		プラセボとの差 (%) (95% CI) (%)	–	40.1 (26.8, 53.4)
	4 週時	レスポンド率 (%)	11/86 (12.8)	40/86 (46.5)
		95% CI (%) ^a	(6.6, 21.7)	(35.7, 57.6)
		プラセボとの対比較の P 値 ^b	–	<0.001
		プラセボとの差 (%) (95% CI) (%)	–	33.7 (19.9, 47.6)
	第 I 期	レスポンド率 (%)	10/88 (11.4)	43/91 (47.3)
		95% CI (%) ^a	(5.6, 19.9)	(36.7, 58.0)
		プラセボとの対比較の P 値 ^b	–	<0.001
		プラセボとの差 (%) (95% CI) (%)	–	35.9 (22.6, 49.2)

			プラセボ	ASP0456 0.5 mg
慢性便秘症の腹部症状の改善効果	1 週時	レスポンド率 (%)	3/88 (3.4)	23/91 (25.3)
		95% CI (%) ^a	(0.7, 9.6)	(16.7, 35.5)
		プラセボとの対比較の P 値 ^b	–	<0.001
		プラセボとの差 (%) (95% CI) (%)	–	21.9 (11.0, 32.7)
	2 週時	レスポンド率 (%)	5/88 (5.7)	22/90 (24.4)
		95% CI (%) ^a	(1.9, 12.8)	(16.0, 34.6)
		プラセボとの対比較の P 値 ^b	–	<0.001
		プラセボとの差 (%) (95% CI) (%)	–	18.8 (7.5, 30.0)
	3 週時	レスポンド率 (%)	5/86 (5.8)	26/87 (29.9)
		95% CI (%) ^a	(1.9, 13.0)	(20.5, 40.6)
		プラセボとの対比較の P 値 ^b	–	<0.001
		プラセボとの差 (%) (95% CI) (%)	–	24.1 (12.1, 36.0)
	4 週時	レスポンド率 (%)	10/86 (11.6)	31/86 (36.0)
		95% CI (%) ^a	(5.7, 20.3)	(26.0, 47.1)
		プラセボとの対比較の P 値 ^b	–	<0.001
		プラセボとの差 (%) (95% CI) (%)	–	24.4 (11.1, 37.8)
第 I 期	レスポンド率 (%)	5/88 (5.7)	30/91 (33.0)	
	95% CI (%) ^a	(1.9, 12.8)	(23.5, 43.6)	
	プラセボとの対比較の P 値 ^b	–	<0.001	
	プラセボとの差 (%) (95% CI) (%)	–	27.3 (15.4, 39.2)	

a : Clopper-Pearson 法, b : Fisher's exact 検定

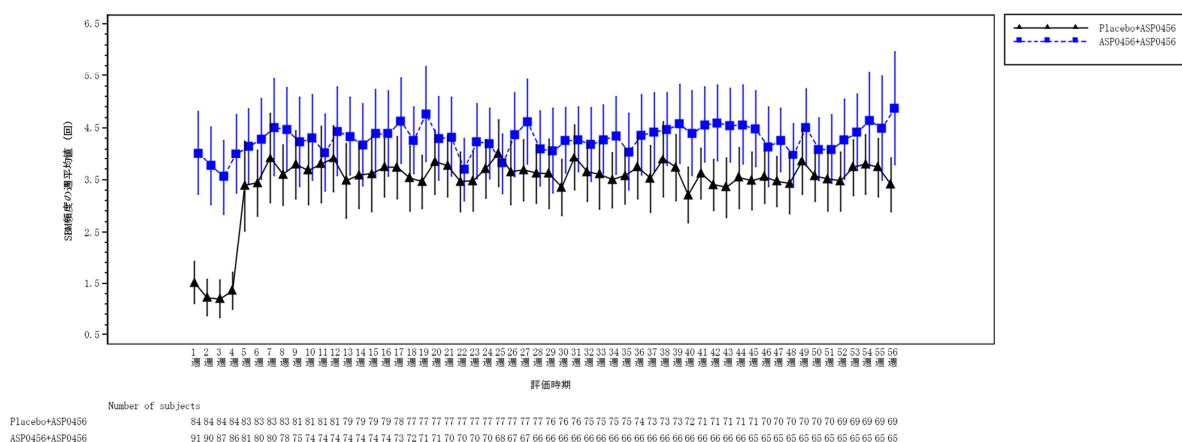
Source : Table A12.3.2.1.2, Table A12.3.2.2.2, Table A12.3.2.7.1, Table A12.3.2.8.1, Table A12.3.2.9.1

図 2 初回 SBM の累積発現率（第 I 期）：FAS



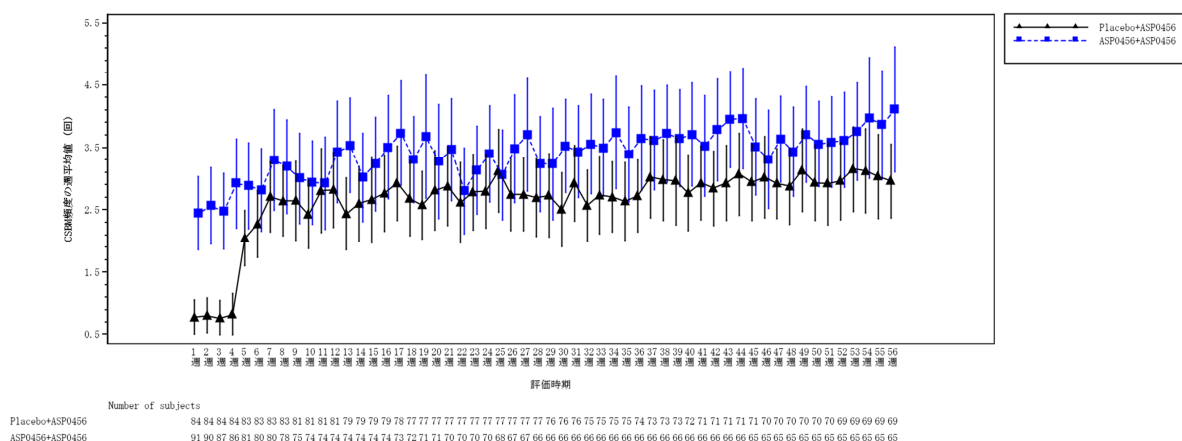
Source : Figure ADD01.1.1

図 3 SBM 頻度の週平均値の変化量（第Ⅰ期+第Ⅱ期）：FAS



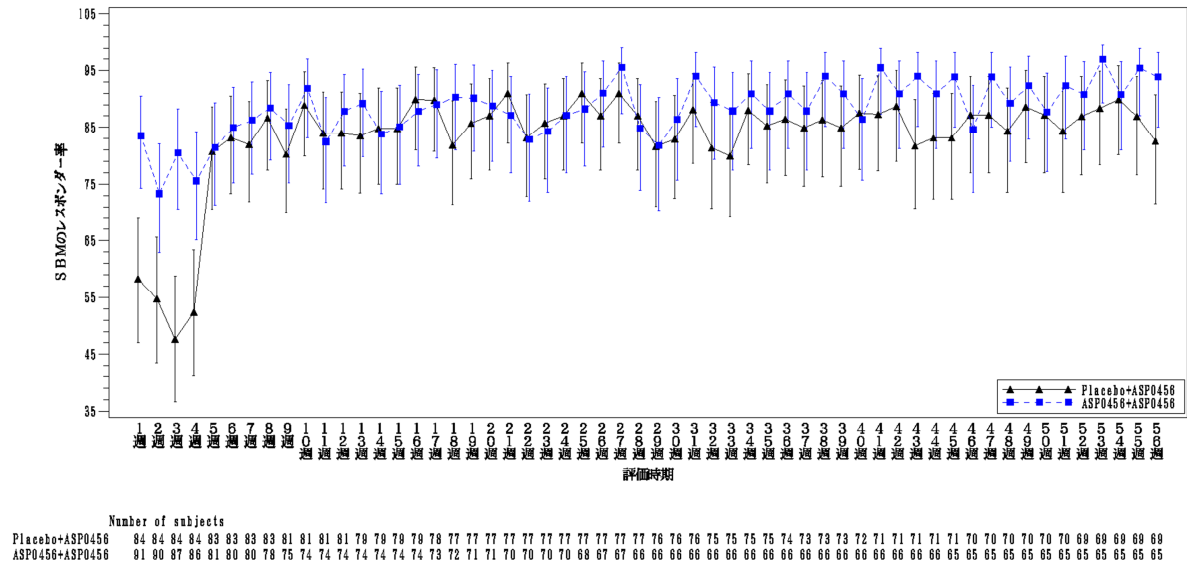
Source : Figure B12.3.1.2

図 4 CSBM 頻度の週平均値の変化量（第Ⅰ期+第Ⅱ期）：FAS



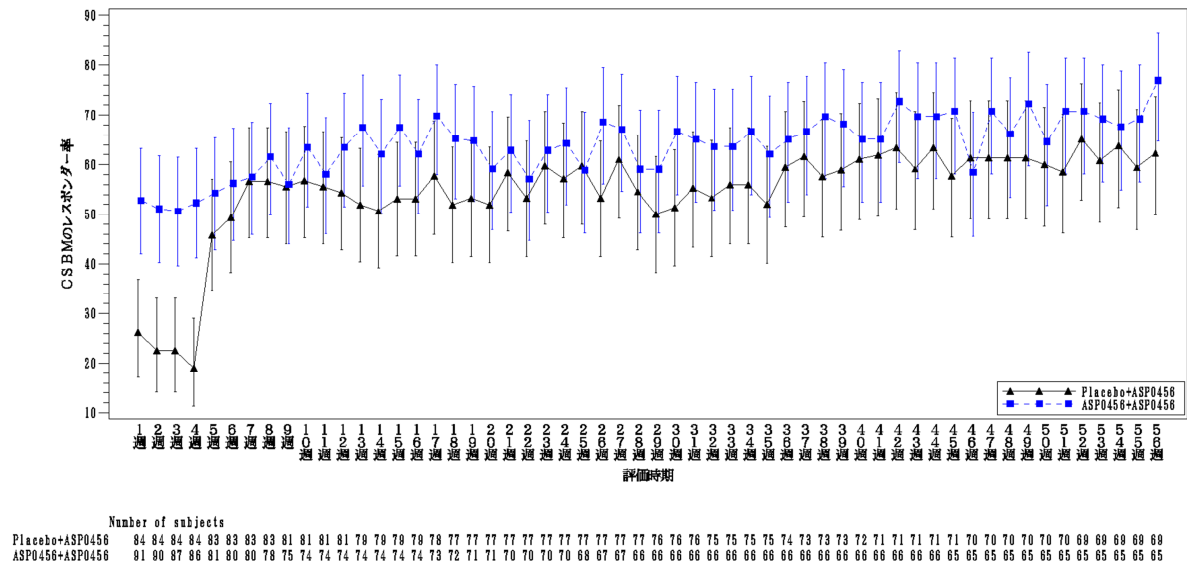
Source : Figure B12.3.1.2

図 7 SBM の週間レスポンド率及びその 95% CI（第 I 期+第 II 期）：FAS



Source : Figure B12.3.3.1

図 8 CSBM の週間レスポンド率及びその 95% CI（第 I 期+第 II 期）：FAS



Source : Figure B12.3.4.1

表 12 有害事象の要約（第Ⅰ期）：SAF

	プラセボ (N=90)	ASP0456 0.5 mg (N=92)	合計 (N=182)
有害事象	13 (14.4%)	26 (28.3%)	39 (21.4%)
軽度	12 (13.3%)	24 (26.1%)	36 (19.8%)
中等度	1 (1.1%)	2 (2.2%)	3 (1.6%)
重度	0	0	0
副作用	2 (2.2%)	18 (19.6%)	20 (11.0%)
軽度	2 (2.2%)	16 (17.4%)	18 (9.9%)
中等度	0	2 (2.2%)	2 (1.1%)
重度	0	0	0
死亡	0	0	0
重篤な有害事象	0	0	0
重篤な副作用	0	0	0
治験薬投与中止に至った有害事象	1 (1.1%)	3 (3.3%)	4 (2.2%)
治験薬投与中止に至った副作用	1 (1.1%)	3 (3.3%)	4 (2.2%)
休薬に至った有害事象	0	12 (13.0%)	12 (6.6%)
休薬に至った副作用	0	12 (13.0%)	12 (6.6%)

発現例数（割合）

Source : Table A12.6.1.1, Table A12.6.1.5, Table A12.6.1.6

表 13 いずれかの群で発現割合が 2.0%以上の有害事象（第Ⅰ期）：SAF

MedDRA/J v19.0 器官別大分類 基本語	プラセボ (N=90)	ASP0456 0.5 mg (N=92)	合計 (N=182)
全有害事象	13 (14.4%)	26 (28.3%)	39 (21.4%)
胃腸障害	4 (4.4%)	16 (17.4%)	20 (11.0%)
下痢	1 (1.1%)	12 (13.0%)	13 (7.1%)
感染症および寄生虫症	6 (6.7%)	6 (6.5%)	12 (6.6%)
鼻咽頭炎	5 (5.6%)	4 (4.3%)	9 (4.9%)
臨床検査	1 (1.1%)	3 (3.3%)	4 (2.2%)
血中カリウム増加	1 (1.1%)	2 (2.2%)	3 (1.6%)

発現例数（割合）

Source : Table A12.6.1.13

表 14 全ての副作用（第Ⅰ期）：SAF

MedDRA/J v19.0 器官別大分類 基本語	プラセボ (N=90)	ASP0456 0.5 mg (N=92)	合計 (N=182)
全副作用	2 (2.2%)	18 (19.6%)	20 (11.0%)
胃腸障害	2 (2.2%)	14 (15.2%)	16 (8.8%)
腹部不快感	0	1 (1.1%)	1 (0.5%)
腹痛	0	1 (1.1%)	1 (0.5%)
便秘	1 (1.1%)	0	1 (0.5%)
下痢	1 (1.1%)	12 (13.0%)	13 (7.1%)
臨床検査	0	3 (3.3%)	3 (1.6%)
血中カリウム増加	0	2 (2.2%)	2 (1.1%)
尿中蛋白陽性	0	1 (1.1%)	1 (0.5%)
精神障害	0	1 (1.1%)	1 (0.5%)
不眠症	0	1 (1.1%)	1 (0.5%)
皮膚および皮下組織障害	0	1 (1.1%)	1 (0.5%)
蕁麻疹	0	1 (1.1%)	1 (0.5%)

発現例数（割合）

Source : Table A12.6.1.3

表 15 投与中止に至った有害事象（第Ⅰ期）：SAF

MedDRA/J v19.0 器官別大分類 基本語	プラセボ (N=90)	ASP0456 0.5 mg (N=92)	合計 (N=182)
全事象	1 (1.1%)	3 (3.3%)	4 (2.2%)
胃腸障害	1 (1.1%)	3 (3.3%)	4 (2.2%)
便秘	1 (1.1%)	0	1 (0.5%)
下痢	0	3 (3.3%)	3 (1.6%)

発現例数（割合）

Source : Table A12.6.1.9

表 16 有害事象の要約（第Ⅰ期+第Ⅱ期）：SAF

	プラセボ +ASP0456 (N=84)	ASP0456 0.5 mg +ASP0456 (N=92)	合計 (N=176)
有害事象	53 (63.1%)	61 (66.3%)	114 (64.8%)
軽度	52 (61.9%)	51 (55.4%)	103 (58.5%)
中等度	1 (1.2%)	10 (10.9%)	11 (6.3%)
重度	0	0	0
副作用	13 (15.5%)	28 (30.4%)	41 (23.3%)
軽度	13 (15.5%)	25 (27.2%)	38 (21.6%)
中等度	0	3 (3.3%)	3 (1.7%)
重度	0	0	0
死亡	0	0	0
重篤な有害事象	0	2 (2.2%)	2 (1.1%)
重篤な副作用	0	0	0
治験薬投与中止に至った有害事象	0	7 (7.6%)	7 (4.0%)
治験薬投与中止に至った副作用	0	6 (6.5%)	6 (3.4%)
休薬に至った有害事象	13 (15.5%)	21 (22.8%)	34 (19.3%)
休薬に至った副作用	11 (13.1%)	17 (18.5%)	28 (15.9%)
減量に至った有害事象	1 (1.2%)	2 (2.2%)	3 (1.7%)
減量に至った副作用	1 (1.2%)	2 (2.2%)	3 (1.7%)

発現例数（割合）

Source : Table B12.6.1.1, Table B12.6.1.5, Table B12.6.1.6

表 17 いずれかの群で発現割合が 2.0%以上の有害事象（第Ⅰ期+第Ⅱ期）：SAF

MedDRA/J v19.0 器官別大分類 基本語	プラセボ +ASP0456 (N=84)	ASP0456 0.5mg +ASP0456 (N=92)	合計 (N=176)
全有害事象	53 (63.1%)	61 (66.3%)	114 (64.8%)
胃腸障害	14 (16.7%)	30 (32.6%)	44 (25.0%)
腹部不快感	0	2 (2.2%)	2 (1.1%)
腹痛	0	3 (3.3%)	3 (1.7%)
齲歯	0	3 (3.3%)	3 (1.7%)
下痢	11 (13.1%)	17 (18.5%)	28 (15.9%)
歯痛	0	2 (2.2%)	2 (1.1%)
軟便	3 (3.6%)	4 (4.3%)	7 (4.0%)
一般・全身障害および投与部位の状態	1 (1.2%)	3 (3.3%)	4 (2.3%)
胸痛	0	2 (2.2%)	2 (1.1%)
免疫系障害	2 (2.4%)	4 (4.3%)	6 (3.4%)
季節性アレルギー	2 (2.4%)	4 (4.3%)	6 (3.4%)
感染症および寄生虫症	32 (38.1%)	30 (32.6%)	62 (35.2%)
気管支炎	2 (2.4%)	1 (1.1%)	3 (1.7%)
胃腸炎	2 (2.4%)	7 (7.6%)	9 (5.1%)
インフルエンザ	2 (2.4%)	2 (2.2%)	4 (2.3%)
鼻咽頭炎	21 (25.0%)	21 (22.8%)	42 (23.9%)
咽頭炎	1 (1.2%)	3 (3.3%)	4 (2.3%)
口腔ヘルペス	2 (2.4%)	0	2 (1.1%)
傷害、中毒および処置合併症	6 (7.1%)	4 (4.3%)	10 (5.7%)
創傷	2 (2.4%)	0	2 (1.1%)
臨床検査	5 (6.0%)	7 (7.6%)	12 (6.8%)
血中カリウム増加	1 (1.2%)	3 (3.3%)	4 (2.3%)
尿中ブドウ糖陽性	0	2 (2.2%)	2 (1.1%)
筋骨格系および結合組織障害	6 (7.1%)	11 (12.0%)	17 (9.7%)
背部痛	2 (2.4%)	2 (2.2%)	4 (2.3%)
頸部痛	1 (1.2%)	2 (2.2%)	3 (1.7%)
筋骨格硬直	1 (1.2%)	3 (3.3%)	4 (2.3%)
神経系障害	2 (2.4%)	4 (4.3%)	6 (3.4%)
頭痛	2 (2.4%)	3 (3.3%)	5 (2.8%)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	3 (3.6%)	6 (6.5%)	9 (5.1%)
喘息	0	3 (3.3%)	3 (1.7%)
咳嗽	0	2 (2.2%)	2 (1.1%)
上気道の炎症	3 (3.6%)	1 (1.1%)	4 (2.3%)
皮膚および皮下組織障害	3 (3.6%)	8 (8.7%)	11 (6.3%)
アトピー性皮膚炎	2 (2.4%)	0	2 (1.1%)
湿疹	1 (1.2%)	2 (2.2%)	3 (1.7%)
蕁麻疹	0	2 (2.2%)	2 (1.1%)

発現例数（割合）

Source : Table B12.6.1.15

表 20 投与中止に至った有害事象（第Ⅰ期+第Ⅱ期）：SAF

MedDRA/J v19.0 器官別大分類 基本語	プラセボ +ASP0456 (N=84)	ASP0456 0.5 mg +ASP0456 (N=92)	合計 (N=176)
全事象	0	7 (7.6%)	7 (4.0%)
胃腸障害	0	3 (3.3%)	3 (1.7%)
下痢	0	3 (3.3%)	3 (1.7%)
臨床検査	0	2 (2.2%)	2 (1.1%)
血中ビリルビン増加	0	1 (1.1%)	1 (0.6%)
血中カリウム増加	0	1 (1.1%)	1 (0.6%)
良性、悪性および詳細不明の新生物 (嚢胞およびポリープを含む)	0	1 (1.1%)	1 (0.6%)
浸潤性乳癌	0	1 (1.1%)	1 (0.6%)
皮膚および皮下組織障害	0	1 (1.1%)	1 (0.6%)
蕁麻疹	0	1 (1.1%)	1 (0.6%)

発現例数（割合）

Source : Table B12.6.1.11