

2. 概要

治験依頼者名： アステラス製薬株式会社	各試験の要約表	(審査当局使用欄)
商品名：未定	申請資料中の該当箇所 分冊番号：未 定	
有効成分名：YM060 (塩酸ラモセトロン)	ページ：未 定	
治験の標題：YM060（錠） 第Ⅲ相試験 一下痢型過敏性腸症候群患者を対象とした多施設共同二重盲検群間比較試験ー		
プロトコル番号：060-CL-202		
治験責任医師名：付録 16.1.4 参照		
治験実施医療機関：付録 16.1.4 参照		
公表文献：未公表		
治験期間： (最初の被験者の同意日) 2004 年 8 月 25 日 (最後の被験者の最終検査日) 2005 年 7 月 4 日	開発のフェーズ：第Ⅲ相試験	
目的： 下痢型過敏性腸症候群（下痢型 IBS）患者を対象に IBS 症状の全般改善効果における YM060 5μg のプラセボに対する優越性を検証すると共に，安全性を評価する.		
試験方法：多施設共同二重盲検群間比較試験 下痢型 IBS 患者を対象とし，YM060（5μg，1 日 1 回）の反復経口投与による多施設共同，二重盲検並行群間比較試験として実施した．比較対照薬としてプラセボ（1 日 1 回）を用い，1 週間の観察期後，治療期移行基準を満たした被験者に対して YM060 あるいはプラセボを無作為に割り付け，12 週間投与した.		
被験者数（計画時及び解析時）： 計画時：460 例以上（1 群 230 例以上） 解析時：同意取得例：676 例，観察期前・観察期脱落例：137 例，治験薬投与例：539 例 FAS 解析対象例：537 例，PPS 解析対象例：516 例，安全性解析対象例：539 例		
診断及び主な組み入れ基準： 1. 仮登録時選択基準 以下の基準をすべて満たす下痢型 IBS 患者を対象とした. (1) Rome II 診断基準（1999 年改訂版 Committee on Functional Bowel Disorders and Functional Abdominal Pain 策定の基準）に準ずる患者 すなわち，下記の①～③の項目のうち，2 項目以上があてはまる腹痛あるいは腹部不快感が仮登録前の 3 カ月間に 3 週間以上 ^{注1)} あった患者 ① 排便により軽快する ② 症状の出現は排便回数の変化を伴う ③ 症状の出現は便形状（性状）の変化を伴う (2) Rome II 診断基準を参考として，下記の④～⑥の項目を 1 つ以上有し，かつ⑦～⑨の項目を有さない患者（下痢型患者分類） ④ 排便回数が 3 回／日以上 ⑤ 泥状便あるいは水様便（ブリストル便形状スケール ^{注2)} のタイプ 6，7) ⑥ 便意切迫感を有する ⑦ 排便の回数が 3 回／週末満		

治験依頼者名： アステラス製薬株式会社	各試験の要約表	(審査当局使用欄)
商品名：未定	申請資料中の該当箇所 分冊番号：未 定	
有効成分名：YM060 (塩酸ラモセトロン)	ページ：未 定	

⑧ 兎糞状便あるいは硬便（ブリストル便形状スケールのタイプ 1, 2）

⑨ 排便困難感を伴う

(3) IBS 症状発症後で、かつ症例仮登録前の 5 年以内に患者の年齢に応じて以下の検査が実施され、器質的変化が見られない患者（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、又は医原性及び下痢に伴う軽度びらんは仮登録可とする）

仮登録時 50 歳未満：S 状結腸内視鏡検査又は注腸造影検査

仮登録時 50 歳以上：全大腸内視鏡検査又は注腸造影検査

(4) 20 歳以上 64 歳以下の患者。

(5) 本人から文書同意を取得可能な患者。

注 1) 1 週間に 1 日でも症状が発現した週を有症状週とする。なお、3 週間は連続していても良い。

注 2) 付録 16.1.13 参照

2. 仮登録時除外基準

(1) 胃、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）の既往あるいは合併のある患者

(3) 虚血性大腸炎の既往あるいは合併のある患者

(4) 感染性腸炎を合併している患者

(5) 甲状腺機能亢進症及び甲状腺機能低下症を合併している患者

(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合併している患者

(7) 本試験の薬効評価に影響を及ぼすと考えられる薬剤を使用している患者（ただし、観察期開始までに 3 日以上 wash out が可能な場合、仮登録は可とする）

(8) 1 年以内に薬物又はアルコール濫用の既往がある、もしくは現在濫用している患者

(9) 悪性腫瘍の既往あるいは合併のある患者

(10) 抑うつあるいは不安障害が高度であり、薬効評価に影響すると判断される患者

(11) 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・精神系疾患を合併している患者

(12) 薬物アレルギーの既往がある患者

(13) 妊婦又は妊娠している可能性がある患者、授乳中の患者、あるいは治験期間中に妊娠を希望する女性患者

(14) 本治験開始前 6 カ月以内に他の治験薬の投与を受けた患者

(15) 過去に YM060 の治験薬を服薬した患者

(16) その他、治験責任（分担）医師が本治験の対象として不適当と判断した患者

治験依頼者名： アステラス製薬株式会社	各試験の要約表	(審査当局使用欄)
商品名：未定	申請資料中の該当箇所 分冊番号：未 定	
有効成分名：YM060 (塩酸ラモセトロン)	ページ：未 定	

3. 治療期移行時選択基準
 上記仮登録時の基準を満たす患者は文書同意取得後 1 週間の観察期を開始した。観察期終了時に以下の基準をすべて満たす患者について、引き続き治療期に移行するものとした。
 (1) 症例登録の 10 日前より本試験の薬効評価に影響を及ぼすと考えられる薬剤を使用していない患者（ただし、併用制限薬・療法については規定通りであれば併用可とする）
 (2) 観察期に患者日誌の全項目が 5 日以上記入されている患者
 (3) 観察期の腹痛・腹部不快感の平均スコアが 0.7 以上の患者
 腹痛・腹部不快感の重症度スコア
 0＝なし，1＝弱い，2＝中程度，3＝強い，4＝非常に強い
 (4) 観察期中の便形状（性状）にブリストル便形状スケールのタイプ 1，2 がなかった患者
 (5) 観察期の排便回数が 3 回／週以上の患者

4. 治療期移行時除外基準
 (1) 仮登録時に実施した臨床検査の結果より，重篤な疾患を合併していると判断される患者
 (2) 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）の検査値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る患者
 (3) hCG 検査の結果，妊娠の可能性がある患者（女性のみ）

治験薬，用量及び投与方法，ロット番号：

1. 治験薬
 YM060 5μg 錠：1 錠中に塩酸ラモセトロンを 5μg 含有する淡黄色のフィルムコーティング錠
 YM060 プラセボ錠：塩酸ラモセトロンを含有せず，YM060 錠と外観上識別不能な淡黄色のフィルムコーティング錠

2. 用量及び投与方法
 (1) 観察期：1 週間を設定し，治験薬の投与は行わなかった。
 (2) 治療期：投与期間は 12 週間とし，二重盲検下で，YM060 5μg 錠又は YM060 プラセボ錠のいずれか 1 錠を 1 日 1 回，原則として朝食前に経口投与した。

3. ロット番号 XXXXXXXXXX

治験実施計画書で規定された評価期間：
 観察期 1 週間
 治療期 12 週間

併用薬及び併用療法

1. 併用禁止薬
 本試験の薬効評価に影響を及ぼすと考えられる薬剤は，観察期を含む本治験期間中，使用を禁止した。なお，併用禁止薬を服薬中の患者の本試験への組み入れに際しては，文書同意取得後 3 日以上 wash out を行うこととした。

治験依頼者名： アステラス製薬株式会社	各試験の要約表	(審査当局使用欄)
商品名：未定	申請資料中の該当箇所 分冊番号：未 定	
有効成分名：YM060 (塩酸ラモセトロン)	ページ：未 定	

2. 検査に関する制限

本試験の薬効評価に影響を及ぼすと考えられる検査は観察期開始の 3 日前より有効性についての最終観察日まで実施を禁止した。

3. 併用制限薬・療法

下記の薬剤あるいは療法については、当該治験の観察期開始の 4 週間以上前より服薬あるいは施行し、治験期間中（観察期、治療期）を通じその内容を変更しない場合、併用することが出来ることとした。

- (1) 併用禁止薬以外の腸機能改善，あるいは鎮痛・鎮痙作用を有する生薬を含む漢方製剤
- (2) 抗うつ剤
- (3) 抗不安剤
- (4) γ-オリザノール
- (5) 自律神経調整剤
- (6) 整腸剤
- (7) 食事療法

4. 救済薬

治療期に 3 日間以上連続して排便がない場合、治験責任（分担）医師の判断により適切な時期に治験薬を休薬し、救済薬を 1 種類使用することとした。ただし、使用した救済薬によって排便がない場合、同薬剤の用量を増量するか他の救済薬を使用することとした。救済薬を使用しても排便がない場合、浣腸を使用することが出来ることとした。

救済薬の使用により排便があった場合は救済薬の使用を中止し、便形状（性状）が普通便（ブリストル便形状スケールタイプ 4）～水様便になった時点で治験薬の服薬を再開することとした。

また、本規定による救済薬の使用は 2 度までとし、3 度目に救済薬が必要となった場合は、当該被験者は治験を中止するものとした。なお、無排便状態が 3 日以上続き、その事象に対して複数回救済薬を使用した場合も、一連の処置と考え 1 度の使用と計算することとした。

5. 休薬規定

治験薬服薬後、便形状（性状）が兔糞便あるいは無排便の状態が 3 日以上続いた場合、本試験の治験責任（分担）医師に連絡し、治験責任（分担）医師の判断に従い、適切な時期に休薬することとした。

治験依頼者名： アステラス製薬株式会社	各試験の要約表	(審査当局使用欄)
商品名：未定	申請資料中の該当箇所 分冊番号：未 定	
有効成分名：YM060 (塩酸ラモセトロン)	ページ：未 定	

評価項目：

1. 治験スケジュール

	仮登録期	観察期	治 療 期					
			投与開始日	2 週時	4 週時	8 週時	12 週時	中止時
観察日	2週間以内	7 日間	1 日目	15 日目	29 日目	57 日目	85 日目	
文書同意取得	●							
症例仮登録時基準確認	●							
患者背景調査	●							
症例仮登録	●							
観察期有害事象		←→						
治療期移行基準確認			●					
症例登録			●					
臨床検査	●				●	●	●	●
治験薬服薬状況				●	●	●	●	●
QOL 調査			●				●	●
前治療，併用薬服薬状況	●	●	●	●	●	●	●	●
救済薬服薬状況				●	●	●	●	●
患者日誌および電話 データ入力		←→						
治療期有害事象			←→					

2. 有効性

(1) 主要評価項目

- ・ IBS 症状の全般改善効果（被験者による評価）

(2) 副次評価項目

- (1) 腹痛・腹部不快感改善効果（被験者による評価）
- (2) 便通状態改善効果（被験者による評価）
- (3) 腹痛・腹部不快感の重症度
- (4) 便形状（性状）
- (5) 排便回数
- (6) 便意切迫感の有無
- (7) 残便感の有無
- (8) QOL

3. 安全性

(1) 有害事象

有害事象とは治験薬投与開始後から治験薬投与が終了するまでに起こる，あらゆる好

治験依頼者名： アステラス製薬株式会社	各試験の要約表	(審査当局使用欄)
商品名：未定	申請資料中の該当箇所 分冊番号：未 定	
有効成分名：YM060 (塩酸ラモセトロン)	ページ：未 定	

ましくないあるいは意図しない徴候（臨床検査値の異常変動を含む）、症状又は病気のことであり、当該治験薬との因果関係の有無は問わないこととした。

ただし、観察期開始後（前治療薬の wash out を行った場合は wash out 開始後）から治験薬投与開始前までに起こる、あらゆる好ましくないあるいは意図しない徴候は観察期有害事象とし、調査することとした。

観察期有害事象については、その内容（事象名）、発現日、程度（ピーク時）、重篤度、処置、転帰、転帰確認日、処置・経過の詳細を症例報告書に記載することとした。

ただし、IBS の症状は周期的に変動することから、IBS の個別症状について悪化が見られた場合でも、中止の原因となった事象を除き有害事象としては取り扱わないこととした。

治験薬投与後に発現した有害事象、あるいは治験薬投与前に発現していたが治験薬投与後に悪化した有害事象については、有害事象の内容（事象名）、発現日、程度（ピーク時）、重篤度、処置（治験薬の投与、その他の処置）、転帰、転帰確認日、治験薬との関連性、処置・経過の詳細を症例報告書に記載した。ただし、IBS の症状は周期的に変動することから、IBS の個別症状について悪化が見られた場合でも、中止あるいは休薬の原因となった事象を除き有害事象としては取り扱わないこととした。

有害事象の程度の判定には「医薬品等の副作用の重篤度分類基準」（平成 4 年 6 月 29 日薬安第 80 号）のグレードを参考とし、この基準に規定されていない項目については、下記の【有害事象の程度の基準】を参考に判定し、症例報告書に記載した。

【有害事象の程度の基準】

軽 度：日常的活動が妨げられないもの
中等度：日常的活動が妨げられるもの
重 度：日常的活動が不能となるもの

有害事象については、下記の【治験薬との因果関係判定基準】に従い治験薬との関連性を判定し、症例報告書に記載した。

【治験薬との因果関係判定基準】

因果関係	判 定 基 準
①関連なし	治験薬投与と事象発現の時間的な順序関係が成立しない場合、あるいは、原疾患、合併症、併用薬、併用処置等、他の要因によると考えられる場合。
②関連ないともいえない	治験薬投与と事象発現の明らかに時間的な順序関係が成立し、原疾患、合併症、併用薬、併用処置等、他の要因によると推測できるが、治験薬による可能性も否定できない場合。
③多分関連あり	治験薬投与と事象発現の明らかに時間的な順序関係が成立し、且つ、原疾患、合併症、併用薬、併用処置等、治験薬以外の要因が、ほぼ除外される場合。
④明らかに関連あり	治験薬投与と事象発現の明らかに時間的な順序関係が成立し、例えば、下記のいずれかに該当する場合等 明らかに治験薬の薬理作用に基づく場合 再投与により、同様の所見を認める場合 等

治験依頼者名： アステラス製薬株式会社	各試験の要約表	(審査当局使用欄)
商品名：未定	申請資料中の該当箇所 分冊番号：未 定	
有効成分名：YM060 (塩酸ラモセトロン)	ページ：未 定	

上記②，③，④のいずれかに該当したものを「治験薬との関連性が否定できなかった有害事象（副作用）」と定義した。

治験薬との因果関係が否定できない場合，原則として正常あるいは治験薬投与前のレベルに回復するまで観察又は検査することとした（追跡調査）。ただし，正常あるいは治験薬投与前のレベルに回復しない場合でも，追跡調査の経過から，治験責任医師が当該被験者のその後の追跡調査について必要ないと判断し，その理由を症例報告書にコメントとして入手するとともに，その理由が被験者保護の立場から妥当と，治験依頼者の副作用委員会又は委員長が承認した段階で，追跡を終了することができることとした。

(2) 臨床検査

治験責任（分担）医師は，臨床検査についても治験薬との関連性は問わず，治療又は投与薬剤の用法・用量を変更したり，何らかの医学的処置が必要となるような，被験者にとって有害な検査値の異常変動を「医師が判断した臨床的に重要（有意）な異常」と定義し，これを有害事象として，内容，発現日，程度（ピーク時），重篤度，処置（治験薬継続，その他の処置），転帰，転帰確認日，治験薬との関連性，処置・経過の詳細を症例報告書に記載した。また，治験責任（分担）医師は上記以外にも，下記に該当するものは変動の有無・異常変動の有無について判定を行い，異常変動が「有」と判定した場合には，有害事象として取り扱うこととした。

治験薬投与前値が正常であった項目：治験薬投与後異常となった場合
 治験薬投与前値が異常であった項目：20%以上の悪化が見られた場合

治験責任（分担）医師が異常変動について，程度並びに治験薬との関連性を症例報告書に記載した。程度は前記【有害事象の程度の目安】の3段階にて判定し，治験薬との関連性は前記【治験薬との因果関係判定基準】の4段階にて判定した。関連なしと判断した場合にはその判断理由を症例報告書に記載した。また，関連性が否定できない（関連ないともいえない，多分関連あり，明らかに関連あり）臨床検査値異常変動を副作用として取り扱った。

統計手法：

1. 解析対象集団

(1) 有効性解析対象

1) FAS (Full Analysis Set)

治験薬を1回以上服薬し，有効性に関する評価項目（主要評価項目，副次評価項目を問わず）が投与後に1項目でも測定されている症例をFASとした。FASを主要な解析対象集団とした。

2) PPS (Per Protocol Set)

以下の基準を満たす症例をPPSとした。

- ① 選択基準に該当する症例
- ② 除外基準に抵触しない症例
- ③ 投与期間中，2週間以上の評価がなされている症例

治験依頼者名： アステラス製薬株式会社	各試験の要約表	(審査当局使用欄)
商品名：未定	申請資料中の該当箇所 分冊番号：未 定	
有効成分名：YM060 (塩酸ラモセトロン)	ページ：未 定	
④ 投与期間中の服薬日数が 5/7 以上の症例 なお、上記の基準を満たさない場合でも、症例検討において有効性評価に影響しないと判断された症例又は効果不十分により中止した症例^{*)}については PPS に含めることとした。 ^{*)} 原疾患の悪化又は治験薬の効果が認められず、治験続行が困難とされた症例 (2) 安全性解析対象 治験薬を 1 回以上服薬し、治験薬投与後に安全性に関する情報が得られている症例を安全性解析対象例とした。 2. 被験者背景の解析 人口統計学的変数、患者背景及びベースラインパラメータについて、投与群別に度数集計あるいは要約統計量を算出し、計数値については χ^2 検定、計量値については t 検定を行い、投与群間の不均衡を検討した（有意水準は両側 0.15 を目安とした）。 3. 有効性の解析 (1) 主要評価項目：IBS 症状の全般改善効果 主解析では最終時点（被験者により評価された投与終了前の 4 週間）における月間レスポnder^{*)}率（月間レスポnderであった症例の割合）及びその両側 95%信頼区間を用量群別に算出し、プラセボ群と YM060 5μg 群間で χ^2 検定を行った（有意水準：両側 0.05）。副次解析では、最終時点における月間レスポnder率及びその両側 95%信頼区間を性別に各々算出し、性別を層として Cochran-Mantel-Haenszel 検定を行った（有意水準：両側 0.05）。 ^{*)} 月間レスポnderの定義：1 カ月（4 週）のうち 2 週間以上で、スコアが 0 又は 1 であった被験者。ただし、評価可能な週が 2 週未満の場合は欠測として扱う。 (2) 副次評価項目 各投与群別に以下の副次解析を行った。なお、有意水準は両側 0.05 とし、信頼区間は両側 95%で表示した。 1) IBS 症状の全般改善効果 ・ 投与後 1 カ月、2 カ月、3 カ月、投与後 3 カ月間（投与後 1, 2, 3 カ月）、投与後 2 カ月間（投与後 1, 2, 3 カ月のうち 2 カ月）、投与前 2 カ月間（投与後 1, 2 カ月）、投与後期 2 カ月間（投与後 2, 3 カ月）におけるレスポnder率及び信頼区間を各々算出し、プラセボ群と YM060 5μg 群間で χ^2 検定を行った。 ・ 各週（1～12 週）ごとに、週間レスポnder^{*)}率及びその信頼区間を算出した。 ・ 週間及び月間レスポnder率の経時変化を GEE（Generalized Estimating Equations）を用いて検討した。 ^{*)} 週間レスポnderの定義：スコアが 0 又は 1 であった被験者		

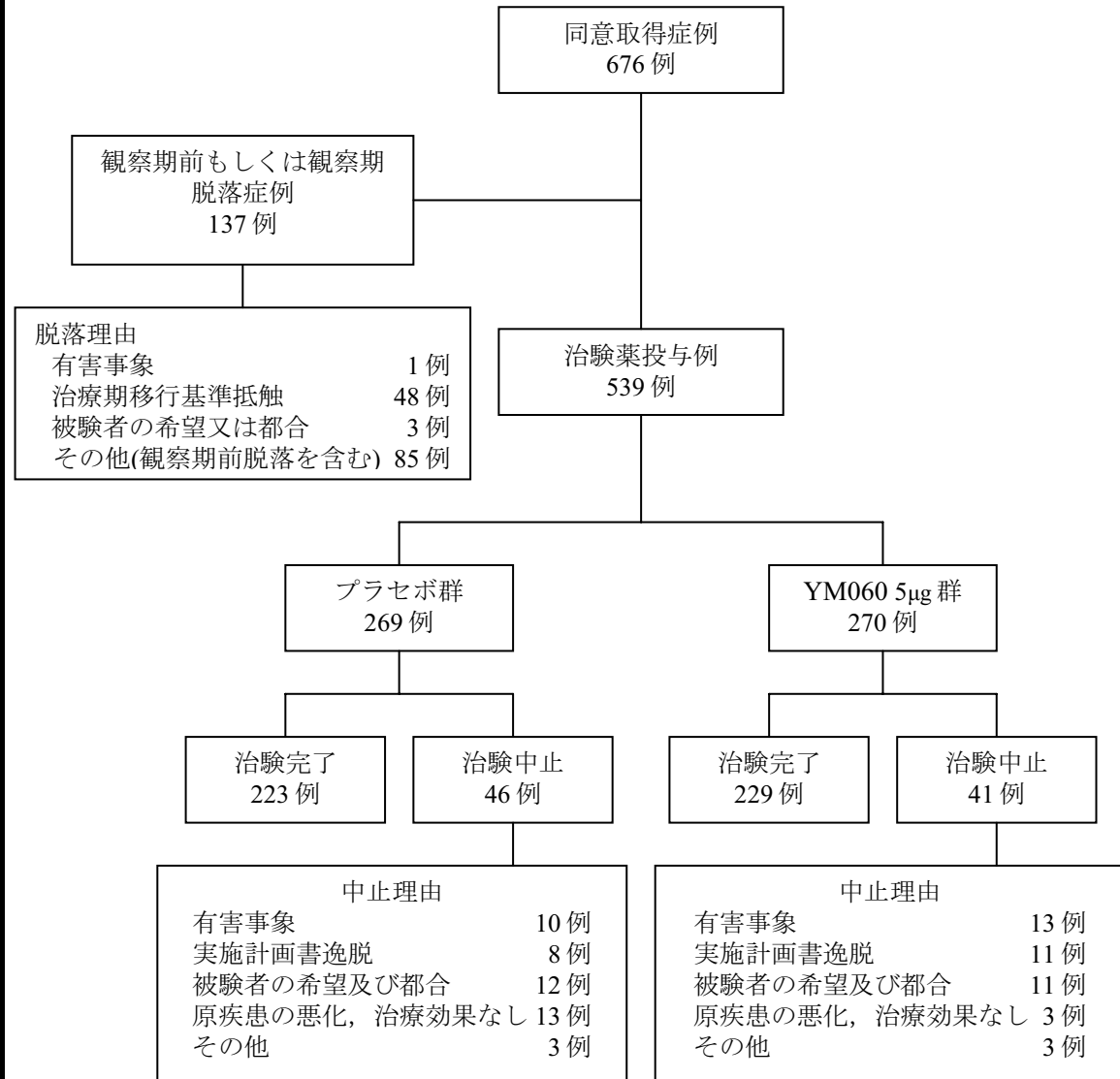
治験依頼者名： アステラス製薬株式会社	各試験の要約表	(審査当局使用欄)
商品名：未定	申請資料中の該当箇所 分冊番号：未 定	
有効成分名：YM060 (塩酸ラモセトロン)	ページ：未 定	
2) 腹痛・腹部不快感改善効果，便通状態改善効果 ・投与後 1 カ月，2 カ月，3 カ月，最終時点，投与後 3 カ月間，投与後 2 カ月間，投与前期 2 カ月間及び投与後期 2 カ月間におけるレスポnder率及びその信頼区間を各々算出し，プラセボ群と YM060 5μg 群間で χ^2 検定を行った． ・各週（1～12 週）の週間レスポnder率及びその信頼区間を算出した． ・週間及び月間レスポnder率の経時変化を GEE を用いて検討した． 3) 腹痛・腹部不快感の重症度 各週（観察期～12 週）のスコアの平均値を算出し，観察期平均値からの変化量の要約統計量を算出した．また，各週及び各月のスコアが 0（なし）であった日の度数，割合の平均値とその信頼区間を各々算出した． 4) 便形状（性状） ・各週（観察期～12 週）のブリストル便形状スケールの平均値を算出し，観察期平均値からの変化量の要約統計量を算出した．各週及び各月のブリストル便形状スケールが 4（正常）以下であった日の度数，割合の平均値とその信頼区間を各々算出した． 5) 排便回数 ・各週（観察期～12 週）の平均値を算出し，観察期平均値からの変化量及び変化率の要約統計量を算出した． 6) 便意切迫感の有無，残便感の有無 ・各週（観察期～12 週）及び各月（投与後 1，2，3 カ月）の便意切迫感及び残便感のなかった日の度数，割合の平均値とその信頼区間を各々算出した． 7) QOL（SF-36v2TM 日本語版） ・投与前，投与後における各下位尺度得点及び観察期からの変化量について要約統計量を算出し，投与後における各下位尺度得点及び観察期からの変化量について Wilcoxon 検定を行った． 4. 安全性の解析 有害事象及び関連性の否定できない有害事象（副作用）の発現率及びその両側 95%信頼区間を算出し，プラセボ群と YM060 5μg 群間で χ^2 検定を行った（有意水準：両側 0.05）．また、有害事象症状及び副作用症状について器官分類別及び症状別に度数集計を行った． 臨床検査値について，実測値の要約統計量あるいは仮登録時と各評価時点のクロス表を作成した．		

治験依頼者名： アステラス製薬株式会社	各試験の要約表	(審査当局使用欄)
商品名：未定	申請資料中の該当箇所 分冊番号：未 定	
有効成分名：YM060 (塩酸ラモセトロン)	ページ：未 定	

結果の要約及び結論

被験者の内訳

本治験への同意取得例数は 676 例であった。このうち、症例登録前の観察期前脱落あるいは観察期脱落の 137 例を除く、539 例が治療期に組み入れられ、割り付けが行われた。割り付けられた全例に治験薬が投与されたことから、539 症例を治験薬投与例とした。治験薬投与例の内訳はプラセボ群 269 例、YM060 5 μ g 群 270 例であった。



被験者の内訳

治験依頼者名： アステラス製薬株式会社	各試験の要約表	(審査当局使用欄)
商品名：未定	申請資料中の該当箇所 分冊番号：未 定	
有効成分名：YM060 (塩酸ラモセトロン)	ページ：未 定	

治験薬が割り付けられた 539 例すべてに治験薬が投与され、安全性の評価が実施されたことから、全 539 例（プラセボ群 269 例、YM060 5 μ g 群 270 例）を安全性解析対象例とした。FAS 解析対象例は 537 例（プラセボ群 268 例、YM060 5 μ g 群 269 例）、PPS 解析対象例は 516 例（プラセボ群 261 例、YM060 5 μ g 群 255 例）であった。なお、各解析対象集団において人口統計学的及び他の基準値（患者背景）を投与群別に集計し、投与群間の不均衡を検討した結果、統計的に有意な差が認められなかった。

解析対象集団の構成

解析対象集団	プラセボ	YM060 5 μ g	合計
治験薬投与例	269	270	539
安全性解析対象例	269	270	539
(安全性解析除外例)	0	0	0
FAS解析対象例	268	269	537
(FAS解析除外例)	1	1	2
PPS解析対象例	261	255	516
(PPS解析除外例)	8	15	23

有効性の結果

本項では、FAS 解析対象例における主要評価項目及び副次評価項目の結果を示した。

(1) 主要評価項目（IBS 症状の全般改善効果）

有効性の主要評価項目である IBS 症状の全般改善効果の最終時点の月間レスポンス率は、プラセボ群及び YM060 5 μ g 群でそれぞれ 26.79%及び 46.77%であった。投与群間の比較を χ^2 検定（有意水準：両側 0.05）を用いて行った結果、統計的に有意な差が認められたことから（ $p<0.001$ ）、YM060 5 μ g 群のプラセボ群に対する優越性が検証された。さらに、いずれの評価時期においても、YM060 5 μ g 群の月間レスポンス率はプラセボ群を上回り、投与群間で統計的に有意な差が認められた。

IBS 症状の全般改善効果の月間レスポンス率（FAS 解析対象例）

評価時期	投与群	合計	レスポンス率	両側 95%信頼区間	p 値 ¹⁾
最終時点	プラセボ	265	71(26.79%)	21.56～32.55	<0.001
	5 μ g	263	123(46.77%)	40.61～53.00	
1 カ月	プラセボ	265	46(17.36%)	13.00～22.47	<0.001
	5 μ g	263	93(35.36%)	29.59～41.47	
2 カ月	プラセボ	247	56(22.67%)	17.60～28.41	<0.001
	5 μ g	248	103(41.53%)	35.33～47.94	
3 カ月	プラセボ	233	65(27.90%)	22.24～34.13	<0.001
	5 μ g	238	115(48.32%)	41.82～54.86	

1) χ^2 検定（有意水準：両側 0.05）

治験依頼者名： アステラス製薬株式会社	各試験の要約表	(審査当局使用欄)
商品名：未定	申請資料中の該当箇所 分冊番号：未 定	
有効成分名：YM060 (塩酸ラモセトロン)	ページ：未 定	

(2) 副次評価項目

1) 腹痛・腹部不快感改善効果

腹痛・腹部不快感改善効果の最終時点の月間レスポonder率は、プラセボ群及び YM060 5 μ g 群でそれぞれ 33.21%及び 45.63%であった。投与群間の比較を χ^2 検定（有意水準：両側 0.05）を用いて行った結果、統計的に有意な差が認められた（ $p=0.005$ ）。さらに、いずれの評価時期においても、YM060 5 μ g 群の月間レスポonder率はプラセボ群を上回り、投与群間で統計的に有意な差が認められた。

腹痛・腹部不快感改善効果の月間レスポonder率（FAS 解析対象例）

評価時期	投与群	合計	レスポonder	両側 95%信頼区間	p 値 ¹⁾
最終時点	プラセボ	265	88(33.21%)	27.56～39.23	0.005
	5 μ g	263	120(45.63%)	39.50～51.86	
1 カ月	プラセボ	265	54(20.38%)	15.69～25.74	0.008
	5 μ g	263	81(30.80%)	25.27～36.76	
2 カ月	プラセボ	247	79(31.98%)	26.21～38.19	0.013
	5 μ g	248	107(43.15%)	36.89～49.56	
3 カ月	プラセボ	233	82(35.19%)	29.07～41.70	0.007
	5 μ g	238	114(47.90%)	41.40～54.45	

1) χ^2 検定（有意水準：両側 0.05）

2) 便秘状態改善効果

便秘状態改善効果の最終時点の月間レスポonder率は、プラセボ群及び YM060 5 μ g 群でそれぞれ 23.77%及び 43.73%であった。投与群間の比較を χ^2 検定（有意水準：両側 0.05）を用いて行った結果、統計的に有意な差が認められた（ $p<0.001$ ）。さらに、いずれの評価時期においても、YM060 5 μ g 群の月間レスポonder率はプラセボ群を上回り、投与群間で統計的に有意な差が認められた。

便秘状態改善効果の月間レスポonder率（FAS 解析対象例）

評価時期	投与群	合計	レスポonder	両側 95%信頼区間	p 値 ¹⁾
最終時点	プラセボ	265	63(23.77%)	18.78～29.37	<0.001
	5 μ g	263	115(43.73%)	37.64～49.95	
1 カ月	プラセボ	265	49(18.49%)	14.00～23.70	<0.001
	5 μ g	263	92(34.98%)	29.23～41.08	
2 カ月	プラセボ	247	59(23.89%)	18.71～29.70	<0.001
	5 μ g	248	105(42.34%)	36.11～48.75	
3 カ月	プラセボ	233	59(25.32%)	19.87～31.41	<0.001
	5 μ g	238	109(45.80%)	39.35～52.36	

1) χ^2 検定（有意水準：両側 0.05）

治験依頼者名： アステラス製薬株式会社	各試験の要約表	(審査当局使用欄)
商品名：未定	申請資料中の該当箇所 分冊番号：未 定	
有効成分名：YM060 (塩酸ラモセトロン)	ページ：未 定	

3) その他の IBS 症状

YM060 5 μ g 群は、その他の副次評価項目のうち、便形状、排便回数、便意切迫感及び残便感において改善傾向を認めた。

4) 性別による有効性の分析 (IBS 症状の全般改善効果)

IBS 症状の全般改善効果の月間レスポンド率について、Cochran-Mantel-Haenszel 検定 (有意水準：両側 0.05) により性別の影響を考慮した調整解析を行った。その結果、すべての時点の月間レスポンド率において、YM060 5 μ g 群とプラセボ群との間に統計的に有意な差が認められ (すべての時点： $p < 0.001$)、性別の影響を考慮しない解析と同様の結果を示した。

また、腹痛・腹部不快感改善効果及び便秘状態改善効果についても、同様の傾向が示された。

性別による IBS 症状の全般改善効果の月間レスポンド率 (FAS 解析対象例)

評価時期	性別	投与群	合計	レスポンド率	両側 95%信頼区間	p 値 ¹⁾
最終時点	男	プラセボ	223	54(24.22%)	18.75～30.38	<0.001
		5 μ g	211	99(46.92%)	40.03～53.89	
	女	プラセボ	42	17(40.48%)	25.63～56.72	
		5 μ g	52	24(46.15%)	32.23～60.53	
1 カ月	男	プラセボ	223	36(16.14%)	11.57～21.64	<0.001
		5 μ g	211	70(33.18%)	26.86～39.97	
	女	プラセボ	42	10(23.81%)	12.05～39.45	
		5 μ g	52	23(44.23%)	30.47～58.67	
2 カ月	男	プラセボ	208	44(21.15%)	15.81～27.34	<0.001
		5 μ g	204	78(38.24%)	31.54～45.28	
	女	プラセボ	39	12(30.77%)	17.02～47.57	
		5 μ g	44	25(56.82%)	41.03～71.65	
3 カ月	男	プラセボ	198	50(25.25%)	19.36～31.90	<0.001
		5 μ g	197	94(47.72%)	40.57～54.93	
	女	プラセボ	35	15(42.86%)	26.32～60.65	
		5 μ g	41	21(51.22%)	35.13～67.12	

1) Cochran- Mantel-Haenszel 検定(有意水準：両側 0.05)

5) PPS 解析対象例における有効性の解析

PPS 解析対象例においても、IBS 症状の全般改善効果、腹痛・腹部不快感改善効果及び便秘状態改善効果のすべてで、FAS 解析対象例と同様、YM060 5 μ g 群のプラセボ群に対する優越性が検証された。

治験依頼者名： アステラス製薬株式会社	各試験の要約表	(審査当局使用欄)
商品名：未定	申請資料中の該当箇所 分冊番号：未 定	
有効成分名：YM060 (塩酸ラモセトロン)	ページ：未 定	

安全性の結果：

有害事象の集計では Medical Dictionary for Regulatory Activities Terminology 8.0 (MedDRA8.0) の分類を用い，器官分類別の検討には MedDRA8.0 の System Organ Class (SOC)，症状別の検討には Preferred Terms (PT) を使用した。

有害事象の要約（安全性解析対象例）

項目	プラセボ	5 µg	p 値 ¹⁾
安全性解析対象例数	269	270	—
有害事象発現例数	141(52.42%)	163(60.37%)	0.076
治験薬との関連性が否定できない有害事象 (副作用) 発現例数	36(13.38%)	65(24.07%)	0.002
死亡例数	1(0.37%)	0(0.00%)	—
重篤な有害事象発現例数	6(2.23%)	0(0.00%)	—
重度な有害事象発現例数	3(1.12%)	0(0.00%)	—
投与中止を引き起こした有害事象発現例数	9(3.35%)	13(4.81%)	—
休薬を引き起こした有害事象発現例数	11(4.09%)	31(11.48%)	—
臨床検査値異常変動発現例数	37(13.75%)	43(15.93%)	—
治験薬との関連性が否定できない臨床検査 値異常変動発現例数	16(5.95%)	15(5.56%)	—

発現例数 (発現率)

1) χ^2 検定 (有意水準：両側 0.05)

治験依頼者名： アステラス製薬株式会社	各試験の要約表	(審査当局使用欄)
商品名：未定	申請資料中の該当箇所 分冊番号：未 定	
有効成分名：YM060 (塩酸ラモセトロン)	ページ：未 定	

(1) 有害事象

有害事象発現率はプラセボ群 52.42%及び YM060 5 μ g 群 60.37%であった。投与群間の比較を χ^2 検定(有意水準：両側 0.05)を用いて行った結果、統計的に有意な差は認められなかった($p=0.076$)。YM060 5 μ g 群において、発現率 2%以上の有害事象は、腹部膨満 4.44%、上腹部痛 2.59%、便秘 5.19%、固形便 7.41%、季節性アレルギー2.22%、鼻咽頭炎14.81%、アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加2.59%、血中ビリルビン増加2.22%、 γ -グルタミルトランスフェラーゼ増加 3.33%、白血球数増加 4.81%及び上気道の炎症 3.70%であった。これらの有害事象のうち、プラセボ群に比べて発現率が 1%以上高かった有害事象は腹部膨満、便秘、固形便、血中ビリルビン増加、白血球数増加及び上気道の炎症であった。なお、YM060 5 μ g 群において、重度と判定された有害事象は認められず、ほとんどが軽度であった。

有害事象発現率(発現率 2%以上) (安全性解析対象例)

症状	プラセボ ^a	5 μ g
安全性解析対象例数	269	270
全有害事象	141(52.42%)	163(60.37%)
胃腸障害	33(12.27%)	70(25.93%)
腹部膨満	4(1.49%)	12(4.44%)
上腹部痛	5(1.86%)	7(2.59%)
便秘	5(1.86%)	14(5.19%)
固形便	2(0.74%)	20(7.41%)
免疫系障害	4(1.49%)	6(2.22%)
季節性アレルギー	4(1.49%)	6(2.22%)
感染症および寄生虫症	72(26.77%)	53(19.63%)
鼻咽頭炎	54(20.07%)	40(14.81%)
臨床検査	37(13.75%)	43(15.93%)
アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加	8(2.97%)	7(2.59%)
血中ビリルビン増加	3(1.12%)	6(2.22%)
γ -グルタミルトランスフェラーゼ増加	10(3.72%)	9(3.33%)
白血球数増加	7(2.60%)	13(4.81%)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	12(4.46%)	16(5.93%)
上気道の炎症	6(2.23%)	10(3.70%)

発現例数(発現率)

治験依頼者名： アステラス製薬株式会社	各試験の要約表	(審査当局使用欄)
商品名：未定	申請資料中の該当箇所 分冊番号：未 定	
有効成分名：YM060 (塩酸ラモセトロン)	ページ：未 定	

(2) 治験薬との関連性が否定できない有害事象（副作用）

副作用発現率は、プラセボ群 13.38%及び YM060 5 μ g 群 24.07%であった。投与群間の比較を χ^2 検定（有意水準：両側 0.05）を用いて行った結果、統計的に有意な差が認められた（ $p=0.002$ ）。YM060 5 μ g 群において、発現率 1%以上の副作用は、腹部不快感 1.48%、腹部膨満 4.44%、便秘 4.44%、固形便 7.41%、肝機能異常 1.48%、血中ビリルビン増加 1.48%、白血球数減少 1.11%及び白血球数増加 1.11%であった。これらの副作用のうち、プラセボ群に比べて発現率が 1%以上高かった副作用は、腹部不快感、腹部膨満、便秘、固形便及び血中ビリルビン増加であった。なお、YM060 5 μ g 群において、重度と判定された副作用は認められず、ほとんどが軽度であった。

治験薬との関連性が否定できない有害事象（副作用）発現率 (発現率 1%以上) (安全性解析対象例)

症状	プラセボ	5 μ g
安全性解析対象例数	269	270
全副作用	36 (13.38%)	65 (24.07%)
胃腸障害	16(5.95%)	43(15.93%)
腹部不快感	1(0.37%)	4(1.48%)
腹部膨満	4(1.49%)	12(4.44%)
便秘	4(1.49%)	12(4.44%)
固形便	2(0.74%)	20(7.41%)
肝胆道系障害	2(0.74%)	4(1.48%)
肝機能異常	2(0.74%)	4(1.48%)
臨床検査	16(5.95%)	15(5.56%)
血中ビリルビン増加	1(0.37%)	4(1.48%)
白血球数減少	1(0.37%)	3(1.11%)
白血球数増加	3(1.12%)	3(1.11%)

発現例数（発現率）

(3) 重篤な有害事象

YM060 5 μ g 群において、重篤な有害事象は認めらなかった。プラセボ群で重篤な有害事象が 2.23%（6 例，18 件）に認められた。

(4) 重度な有害事象

YM060 5 μ g 群において、重度と判定された有害事象は認められず、ほとんどが軽度であった。

(5) 投与中止を引き起こした有害事象

投与中止を引き起こした有害事象発現率は、プラセボ群 3.35%及び YM060 5 μ g 群 4.81%であった。YM060 5 μ g 群において、投与中止を引き起こした主な有害事象は、便秘 1.11%及び固形便 1.11%であった。

治験依頼者名： アステラス製薬株式会社	各試験の要約表	(審査当局使用欄)
商品名：未定	申請資料中の該当箇所 分冊番号：未 定	
有効成分名：YM060 (塩酸ラモセトロン)	ページ：未 定	

(6) 休薬を引き起こした有害事象

休薬を引き起こした有害事象発現率は、プラセボ群 4.09%及び YM060 5μg 群 11.48%であった。YM060 5μg 群において、休薬を引き起こした主な有害事象は、便秘 4.44%及び固形便 6.30%であった。

(7) 臨床検査値異常変動

臨床検査値異常変動発現率は、プラセボ群 13.75%及び YM060 5μg 群 15.93%であった。YM060 5μg 群において、発現率 2%以上の臨床検査値異常変動の種類は、白血球数上昇 4.98%、AST(GOT)上昇 3.46%、ALT(GPT)上昇 4.62%、γ-GTP 上昇 5.36%及び総ビリルビン上昇 2.32%であった。また、YM060 5μg 群のみに見られた発現率 1%以上の臨床検査値異常変動の種類は、LDH 上昇 1.16%であった。これらの臨床検査値異常変動のうち、プラセボ群に比べて発現率が 1%以上高かったものは、白血球数上昇、AST(GOT)上昇、LDH 上昇及び総ビリルビン上昇であった。

治験依頼者名： アステラス製薬株式会社	各試験の要約表	(審査当局使用欄)
商品名：未定	申請資料中の該当箇所 分冊番号：未 定	
有効成分名：YM060 (塩酸ラモセトロン)	ページ：未 定	

臨床検査値異常変動種類別発現率（安全性解析対象例）（１）

臨床検査項目	投与群	変動種類	変動有り	解析対象例数
赤血球数	プラセボ	上昇	0(0.00%)	260
		下降	2(0.77%)	260
	5 µg	上昇	0(0.00%)	259
		下降	0(0.00%)	259
ヘモグロビン	プラセボ	上昇	0(0.00%)	259
		下降	2(0.77%)	259
	5 µg	上昇	0(0.00%)	259
		下降	1(0.39%)	259
ヘマトクリット	プラセボ	上昇	0(0.00%)	259
		下降	2(0.77%)	259
	5 µg	上昇	0(0.00%)	259
		下降	1(0.39%)	259
白血球数	プラセボ	上昇	7(2.69%)	260
		下降	2(0.77%)	260
	5 µg	上昇	13(4.98%)	261
		下降	3(1.15%)	261
血小板数	プラセボ	上昇	3(1.16%)	259
		下降	0(0.00%)	259
	5 µg	上昇	0(0.00%)	259
		下降	2(0.77%)	259
総蛋白	プラセボ	上昇	0(0.00%)	260
		下降	0(0.00%)	260
	5 µg	上昇	0(0.00%)	259
		下降	1(0.39%)	259
AST(GOT)	プラセボ	上昇	4(1.54%)	259
		下降	0(0.00%)	259
	5 µg	上昇	9(3.46%)	260
		下降	0(0.00%)	260
ALT(GPT)	プラセボ	上昇	12(4.63%)	259
		下降	0(0.00%)	259
	5 µg	上昇	12(4.62%)	260
		下降	0(0.00%)	260
γ -GTP	プラセボ	上昇	14(5.41%)	259
		下降	0(0.00%)	259
	5 µg	上昇	14(5.36%)	261
		下降	0(0.00%)	261

発現例数（発現率）

治験依頼者名： アステラス製薬株式会社	各試験の要約表	(審査当局使用欄)
商品名：未定	申請資料中の該当箇所 分冊番号：未 定	
有効成分名：YM060 (塩酸ラモセトロン)	ページ：未 定	

臨床検査値異常変動種類別発現率（安全性解析対象例）（2）

臨床検査項目	投与群	変動種類	変動有り	解析対象例数
ALP	プラセボ	上昇	8(3.09%)	259
		下降	0(0.00%)	259
	5 µg	上昇	4(1.53%)	262
		下降	0(0.00%)	262
LDH	プラセボ	上昇	0(0.00%)	259
		下降	0(0.00%)	259
	5 µg	上昇	3(1.16%)	259
		下降	0(0.00%)	259
総ビリルビン	プラセボ	上昇	3(1.15%)	260
		下降	0(0.00%)	260
	5 µg	上昇	6(2.32%)	259
		下降	1(0.39%)	259
総コレステロール	プラセボ	上昇	1(0.39%)	259
		下降	1(0.39%)	259
	5 µg	上昇	3(1.15%)	260
		下降	2(0.77%)	260
尿素窒素	プラセボ	上昇	0(0.00%)	259
		下降	0(0.00%)	259
	5 µg	上昇	0(0.00%)	260
		下降	0(0.00%)	260
クレアチニン	プラセボ	上昇	0(0.00%)	259
		下降	0(0.00%)	259
	5 µg	上昇	0(0.00%)	259
		下降	0(0.00%)	259

発現例数（発現率）

治験依頼者名： アステラス製薬株式会社	各試験の要約表	(審査当局使用欄)
商品名：未定	申請資料中の該当箇所 分冊番号：未 定	
有効成分名：YM060 (塩酸ラモセトロン)	ページ：未 定	

臨床検査値異常変動種類別発現率（安全性解析対象例）（3）

臨床検査項目	投与群	変動種類	変動有り	解析対象例数
ナトリウム	プラセボ	上昇	0(0.00%)	260
		下降	1(0.38%)	260
	5 µg	上昇	0(0.00%)	259
		下降	0(0.00%)	259
カリウム	プラセボ	上昇	1(0.39%)	259
		下降	0(0.00%)	259
	5 µg	上昇	1(0.39%)	259
		下降	2(0.77%)	259
クロール	プラセボ	上昇	0(0.00%)	260
		下降	1(0.38%)	260
	5 µg	上昇	0(0.00%)	259
		下降	0(0.00%)	259
尿蛋白定性	プラセボ	上昇	2(0.77%)	259
		下降	0(0.00%)	259
	5 µg	上昇	3(1.16%)	259
		下降	0(0.00%)	259
尿糖定性	プラセボ	上昇	4(1.54%)	259
		下降	0(0.00%)	259
	5 µg	上昇	3(1.16%)	259
		下降	0(0.00%)	259
尿ウロビリノーゲン定性	プラセボ	上昇	0(0.00%)	259
		下降	0(0.00%)	259
	5 µg	上昇	0(0.00%)	259
		下降	0(0.00%)	259

発現例数（発現率）

治験依頼者名： アステラス製薬株式会社	各試験の要約表	(審査当局使用欄)
商品名：未定	申請資料中の該当箇所 分冊番号：未 定	
有効成分名：YM060 (塩酸ラモセトロン)	ページ：未 定	

(8) 治験薬との関連性が否定できない臨床検査値異常変動

治験薬との関連性が否定できない臨床検査値異常変動発現率は、プラセボ群 5.95%及び YM060 5μg 群 5.56%であった。YM060 5μg 群において、発現率 1%以上の治験薬との関連性が否定できない臨床検査値異常変動の種類は、白血球数上昇 1.15%、白血球数下降 1.15%、AST(GOT)上昇 1.92%、ALT(GPT)上昇 2.31%、γ-GTP 上昇 2.30%及び総ビリルビン上昇 1.54%であった。また、YM060 5μg 群のみに見られた発現率 0.5%以上の臨床検査値異常変動の種類は、LDH 上昇 0.77%であった。これらの臨床検査値異常変動の種類のうち、プラセボ群に比べて発現率が 1%以上高かったものは、AST(GOT)上昇及び総ビリルビン上昇であった。

治験依頼者名： アステラス製薬株式会社	各試験の要約表	(審査当局使用欄)
商品名：未定	申請資料中の該当箇所 分冊番号：未 定	
有効成分名：YM060 (塩酸ラモセトロン)	ページ：未 定	

関連性が否定出来ない臨床検査値異常変動種類別発現率(安全性解析対象例)(1)

臨床検査項目	投与群	変動種類	変動有り	解析対象例数
赤血球数	プラセボ	上昇	0(0.00%)	260
		下降	0(0.00%)	260
	5 µg	上昇	0(0.00%)	259
		下降	0(0.00%)	259
ヘモグロビン	プラセボ	上昇	0(0.00%)	259
		下降	0(0.00%)	259
	5 µg	上昇	0(0.00%)	259
		下降	1(0.39%)	259
ヘマトクリット	プラセボ	上昇	0(0.00%)	259
		下降	0(0.00%)	259
	5 µg	上昇	0(0.00%)	259
		下降	1(0.39%)	259
白血球数	プラセボ	上昇	3(1.15%)	260
		下降	1(0.38%)	260
	5 µg	上昇	3(1.15%)	261
		下降	3(1.15%)	261
血小板数	プラセボ	上昇	2(0.77%)	259
		下降	0(0.00%)	259
	5 µg	上昇	0(0.00%)	259
		下降	1(0.39%)	259
総蛋白	プラセボ	上昇	0(0.00%)	260
		下降	0(0.00%)	260
	5 µg	上昇	0(0.00%)	259
		下降	0(0.00%)	259
AST(GOT)	プラセボ	上昇	2(0.77%)	259
		下降	0(0.00%)	259
	5 µg	上昇	5(1.92%)	260
		下降	0(0.00%)	260
ALT(GPT)	プラセボ	上昇	6(2.32%)	259
		下降	0(0.00%)	259
	5 µg	上昇	6(2.31%)	260
		下降	0(0.00%)	260
γ -GTP	プラセボ	上昇	5(1.93%)	259
		下降	0(0.00%)	259
	5 µg	上昇	6(2.30%)	261
		下降	0(0.00%)	261

発現例数 (発現率)

治験依頼者名： アステラス製薬株式会社	各試験の要約表	(審査当局使用欄)
商品名：未定	申請資料中の該当箇所 分冊番号：未 定	
有効成分名：YM060 (塩酸ラモセトロン)	ページ：未 定	

関連性が否定出来ない臨床検査値異常変動種類別発現率(安全性解析対象例)(2)

臨床検査項目	投与群	変動種類	変動有り	解析対象例数
ALP	プラセボ	上昇	2(0.77%)	259
		下降	0(0.00%)	259
	5 µg	上昇	1(0.38%)	262
		下降	0(0.00%)	262
LDH	プラセボ	上昇	0(0.00%)	259
		下降	0(0.00%)	259
	5 µg	上昇	2(0.77%)	259
		下降	0(0.00%)	259
総ビリルビン	プラセボ	上昇	1(0.38%)	260
		下降	0(0.00%)	260
	5 µg	上昇	4(1.54%)	259
		下降	0(0.00%)	259
総コレステロール	プラセボ	上昇	0(0.00%)	259
		下降	1(0.39%)	259
	5 µg	上昇	1(0.38%)	260
		下降	1(0.38%)	260
尿素窒素	プラセボ	上昇	0(0.00%)	259
		下降	0(0.00%)	259
	5 µg	上昇	0(0.00%)	260
		下降	0(0.00%)	260
クレアチニン	プラセボ	上昇	0(0.00%)	259
		下降	0(0.00%)	259
	5 µg	上昇	0(0.00%)	259
		下降	0(0.00%)	259

発現例数(発現率)

治験依頼者名： アステラス製薬株式会社	各試験の要約表	(審査当局使用欄)
商品名：未定	申請資料中の該当箇所 分冊番号：未 定	
有効成分名：YM060 (塩酸ラモセトロン)	ページ：未 定	

関連性を否定出来ない臨床検査値異常変動種類別発現率(安全性解析対象例)(3)

臨床検査項目	投与群	変動種類	変動有り	解析対象例数
ナトリウム	プラセボ	上昇	0(0.00%)	260
		下降	0(0.00%)	260
	5 µg	上昇	0(0.00%)	259
		下降	0(0.00%)	259
カリウム	プラセボ	上昇	1(0.39%)	259
		下降	0(0.00%)	259
	5 µg	上昇	0(0.00%)	259
		下降	0(0.00%)	259
クロール	プラセボ	上昇	0(0.00%)	260
		下降	0(0.00%)	260
	5 µg	上昇	0(0.00%)	259
		下降	0(0.00%)	259
尿蛋白定性	プラセボ	上昇	1(0.39%)	259
		下降	0(0.00%)	259
	5 µg	上昇	2(0.77%)	259
		下降	0(0.00%)	259
尿糖定性	プラセボ	上昇	1(0.39%)	259
		下降	0(0.00%)	259
	5 µg	上昇	1(0.39%)	259
		下降	0(0.00%)	259
尿ウロビリノーゲン定性	プラセボ	上昇	0(0.00%)	259
		下降	0(0.00%)	259
	5 µg	上昇	0(0.00%)	259
		下降	0(0.00%)	259

発現例数(発現率)

(8) 個々の臨床的に重要な臨床検査値異常変動

YM060 5µg 群でグレード3を示した臨床検査値異常は、カリウム 1.13%であった。プラセボ群でグレード3を示した臨床検査値異常は、赤血球数 0.38%、ヘモグロビン 0.38%、カリウム 0.38%であった。いずれの項目も、YM060 5µg 群で発現率が著しく増加することとはなかった。YM060 5µg 群において、重篤あるいは重度と判定された臨床検査値異常変動はなかった。

(9) バイタルサイン、身体的所見及び安全性に関連するその他の観察項目

YM060 5µg 群において特記すべき症例、事項はなかった。

治験依頼者名： アステラス製薬株式会社	各試験の要約表	(審査当局使用欄)
商品名：未定	申請資料中の該当箇所 分冊番号：未 定	
有効成分名：YM060 (塩酸ラモセトロン)	ページ：未 定	

結論

IBS は腹痛・腹部不快感、便通異常、便意切迫感、残便感など多くの症状が発現する「症候群」であることから、有効性においては個々の症状を評価するのではなく、症状全体の改善を評価することが臨床上重要とされている。そこで、本治験では、IBS 症状の全般改善効果を主要評価項目とし、腹痛・腹部不快感改善効果あるいは便通状態改善効果等の個々の症状に対する評価を副次評価項目として設定した。また、IBS の治療においては、自覚症状の改善が重要であることから、いずれの評価項目も、被験者自身が患者日誌を記入し、評価を行った。

YM060 5 μ g 群は、主要評価項目である IBS 症状の全般改善効果において、プラセボ群に比べて統計的に有意な改善を示し、優越性が検証された。同様に、副次評価項目である腹痛・腹部不快感改善効果及び便通状態改善効果においても、プラセボ群に比べて YM060 5 μ g 群で統計的に有意な改善が認められた。

Cochran-Mantel-Haenszel 検定を用いて性別の影響を考慮した調整解析を行ったところ、IBS 症状の全般改善効果、腹痛・腹部不快感改善効果及び便通状態改善効果のすべてで、性別の影響を考慮しない解析と同様の結果を示した。

一方、安全性において、YM060 5 μ g 群の有害事象発現率は、プラセボ群との間で統計的に有意な差を認めなかった。YM060 5 μ g 群において、重篤あるいは重度と判定された有害事象は認められず、ほとんどが軽度であった。

YM060 5 μ g 群の副作用発現率は、プラセボ群との間で統計的に有意な差を認めたが、YM060 5 μ g 群において、重篤あるいは重度と判定された副作用は認められず、ほとんどが軽度であった。

YM060 5 μ g 群の臨床検査値異常変動発現率及び治験薬との関連性が否定できない臨床検査値異常変動発現率は、プラセボ群と同程度であった。YM060 5 μ g 群において、重篤あるいは重度と判定された臨床検査値異常変動は認められず、ほとんどが軽度であった。YM060 5 μ g 群において、重篤あるいは重度と判定された治験薬との関連性が否定できない臨床検査値異常変動は認められず、すべてが軽度であった。

以上、下痢型 IBS 患者において、YM060 5 μ g の有効性及び安全性が確認された。

下痢 IBS 患者では、突発的な腹痛・腹部不快感や便通異常の出現により、行動制限を受け、社会的活動に支障をきたすことが報告されている。YM060 5 μ g は、腹痛・腹部不快感や便通状態に対し、本剤単独で改善効果を示し、その効果は 12 週間の投与期間中継続した。また、臨床的に問題となる有害事象を認めず、高い服薬率を示したことから、治療の継続が可能な安全な薬剤であると考えられた。

本邦において、現時点では下痢型 IBS の標準薬とみなし得るほど汎用されている薬剤はなく、本剤は新規メカニズム（選択的 5-HT₃ 受容体拮抗作用）を有する下痢型 IBS 治療薬として臨床的有用性が期待できる薬剤と考えられた。

報告書の日付：2005 年 11 月 22 日