

## 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：イリボー錠 2.5µg, 5µg	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) 長期投与試験		
プロトコル番号：060-CL-203		
治験責任医師名：16.1.4. 参照		
治験実施医療機関：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取得日) 2004年10月12日 (最後の被験者の最終検査日) 2006年3月30日	開発のフェーズ：第Ⅲ相試験	
<p>目的：</p> <p>下痢型過敏性腸症候群（下痢型 IBS）患者を対象に YM060 5 µg 1 日 1 回（5 週目より 2.5 µg 1 日 1 回に減量あるいは 10 µg 1 日 1 回に増量可能）を長期（最長 52 週間）に投与した時の有効性及び安全性を検討する。</p>		
<p>試験方法：非盲検・非比較試験</p> <p>本治験は下痢症状を主体とする IBS（下痢型 IBS）患者を対象に，YM060 の長期投与による有効性と安全性を多施設共同，非盲検・非比較試験にて検討した。</p> <p>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，投与期間は 28 週間以上（最長 52 週間）とし，通常用量として，YM060 5 µg を 1 日 1 回原則として朝食前に経口投与した。</p> <p>また，投与後 4 週時に減量基準あるいは増量基準を満たす被験者では，投与量をそれぞれ 2.5 µg の 1 日 1 回投与あるいは 10 µg の 1 日 1 回投与に変更することを可能とした。</p>		
<p>被験者数（計画時及び解析時）：</p> <p>計画時：250 例以上</p> <p>解析時：同意取得例：429 例，観察期前・観察期脱落例：87 例，治験薬投与例：342 例 安全性解析対象例：342 例，FAS 解析対象例：341 例，PPS 解析対象例：327 例 薬物動態解析対象：341 例</p>		
<p>診断及び主な組み入れ基準：</p> <p>1. 仮登録時選択基準</p> <p>以下の基準をすべて満たす下痢型 IBS 患者を対象とした。</p> <p>(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<sup>注1)</sup> あった患者</p> <p>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</p> <p>(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）</p> <p>4) 排便回数が 3 回/日以上</p>		

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：イリボー錠 2.5μg, 5μg	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	
<p>5) 泥状便あるいは水様便（ブリストル便形状スケール<sup>注2)</sup>のタイプ 6, 7)</p> <p>6) 便意切迫感を有する</p> <p>7) 排便の回数が3回/週未満</p> <p>8) 兔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)</p> <p>9) 排便困難感を伴う</p> <p>(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）</p> <p style="padding-left: 40px;">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</p> <p style="padding-left: 40px;">仮登録時 50 歳以上：全大腸内視鏡検査又は注腸造影検査</p> <p>(4) 20 歳以上 64 歳以下の患者</p> <p>(5) 本人から文書同意を取得可能な患者</p> <p style="padding-left: 40px;">注 1)：1 週間に 1 日でも症状が発現した週を有症状週とした。なお、3 週間は連続していても良い。</p> <p style="padding-left: 40px;">注 2)：16.1.13. 参照</p> <p><b>2. 仮登録時除外基準</b></p> <p>(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</p> <p>(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</p> <p>(3) 虚血性大腸炎の既往あるいは合併のある患者</p> <p>(4) 感染性腸炎を合併している患者</p> <p>(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</p> <p>(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</p> <p>(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）</p> <p>(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</p> <p>(9) 悪性腫瘍の既往あるいは合併のある患者</p> <p>(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</p> <p>(11) 重篤な<sup>注)</sup> 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</p> <p>(12) 薬物アレルギーの既往がある患者</p> <p>(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</p> <p>(14) 本治験開始前 12 週間以内に他の治験薬の投与を受けた患者</p> <p>(15) 過去 YM060 を服薬した患者</p> <p>(16) その他、治験責任医師又は治験分担医師が本治験の対象として不適当と判断される患者</p> <p style="padding-left: 40px;">注)「医薬品の副作用の重篤度分類基準について」—平成4年6月29日薬安第80号のグレード3を参考にした。</p>		

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：イリボー錠 2.5µg, 5µg	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被験者について、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及び検査を使用又は実施していない被験者（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被験者
- (3) 観察期の腹痛・腹部不快感の平均スコアが0.7以上の被験者  
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がなかった被験者
- (5) 観察期の排便回数が3回/週以上の被験者

### 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<sup>注)</sup>疾患を合併していると判断される被験者
- (2) 甲状腺刺激ホルモン（TSH）、遊離トリヨードサイロニン（FT<sub>3</sub>）及び遊離サイロキシニン（FT<sub>4</sub>）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被験者
- (3) hCG検査の結果、妊娠の可能性がある被験者（女性のみ）  
注)「医薬品の副作用の重篤度分類基準について」-平成4年6月29日薬安第80号のグレード3を参考にした。

### 治験薬、用量及び投与方法、ロット番号：

#### 1. 治験薬

YM060 5 µg 錠：1錠中に塩酸ラモセトロンを5 µg含有する淡黄色のフィルムコーティング錠

YM060 2.5 µg 錠：1錠中に塩酸ラモセトロンを2.5 µg含有する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週間とし、治験薬の投与は行わなかった。
- (2) 治療期：投与期間は28週間以上（最長52週間）とし、通常用量として、YM060 5 µgを1日1回原則として朝食前に経口投与した。また、治験薬投与開始4週間において、減量基準あるいは増量基準を満たす被験者では、投与量をそれぞれ2.5 µgの1日1回投与あるいは10 µgの1日1回投与に変更することを可能とした。

#### 3. 治験薬の増量・減量

本治験の投与量は、「5 µg 1回1錠1日1回朝食前服用」を通常用量とし、治験薬投与開始日から4週時に規定されたすべての検査が終了するまでは減量及び増量を行わないこととした。

- (1) 便通状態等に対する効果が過剰のためにIBS症状の全般改善効果が認められなかったと考えられる被験者に対して減量を行うこととした。

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：イリボー錠 2.5μg, 5μg	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	

減量基準：以下の基準をすべて満たす被験者。

- ・ 投与開始1カ月目(1~4週)でIBS症状の全般改善効果が認められなかった被験者(「IBS症状の全般改善効果」の月間ノンレスポonder)
- ・ 投与開始から4週までに無排便，プリストル便形状スケールのタイプ1あるいは2の便形状が3日以上連続した被験者  
又は，便秘，硬便，排便困難感，腹部膨満感等，本剤の薬理作用に基づくと考えられる有害事象が発現した被験者
- ・ 4週来院時に治験責任(分担)医師が治験薬の減量を必要と判断した被験者
- ・ 4週来院時に治験責任(分担)医師が安全性(4週来院時までの症状及び身体徴候)に問題がないと判断した被験者
- ・ 減量を希望する被験者

(2) 便通状態等に対する効果が不十分のために IBS 症状の全般改善効果が認められなかったと考えられる被験者に対して増量を行うこととした。

増量基準：以下の基準をすべて満たす被験者。

- ・ 投与開始1カ月目(1~4週)でIBS症状の全般改善効果が認められなかった被験者(「IBS症状の全般改善効果」の月間ノンレスポonder)
- ・ 4週目(22日目~28日目)の便形状にプリストル便形状スケールのタイプ4以下がない被験者
- ・ 4週来院時に治験責任(分担)医師が治験薬の増量を必要と判断した被験者
- ・ 4週来院時に治験責任(分担)医師が安全性(4週来院時までの症状及び身体徴候)に問題がないと判断した被験者
- ・ 増量を希望する被験者

(3) 用量の維持

減量あるいは増量を行った被験者について，治験責任(分担)医師が再度用量の変更を必要と判断し被験者も希望した場合，原則12週時に通常用量に戻すことができることとした。

4. ロット番号

5 μg ; ██████████

5 μg (増量時予備用) ; ██████████

2.5 μg ; ██████████

治験実施計画書で規定された評価期間：

観察期：7日間

治療期：28週間以上(最長52週間)

併用治療：

1. 併用禁止薬剤

本試験の薬効評価に影響を及ぼすと考えられる以下の薬剤は，観察期を含む本試験期間中，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：イリボー錠 2.5μg, 5μg	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	
<p>(1) Mg 塩又は Al 塩を含む制酸剤 (Ca のみを含む薬剤は可)</p> <p>(2) 消化管運動賦活剤・調律剤 (クエン酸モサプリド等)</p> <p>(3) 抗コリン薬及び鎮痙薬 (臭化ブチルスコポラミン等)</p> <p>(4) コリン作動薬 (塩酸ドネペジル等)</p> <p>(5) 過敏性腸症候群治療薬 (ポリカルボフィルカルシウム等)</p> <p>(6) 制吐剤 (塩酸オンダンセトロン等)</p> <p>(7) 漢方製剤 (桂枝加芍薬湯, 桂枝加芍薬大黃湯, 六君子湯, 大建中湯) 及びダイオウ末</p> <p>(8) プロスタグランディン製剤 (ミソプロストール等)</p> <p>(9) 止痢剤 (塩酸ロペラミド等)</p> <p>(10) 下剤, 浣腸 (センノシド, ビサコジル等 ただし, 救済薬の規定通りの使用は可)</p> <p>(11) マクロライド系抗生物質 (エリスロマイシン等)</p> <p>(12) その他消化管に影響を与える薬剤 (コレステラミン等)</p> <p>(13) 非麻薬性鎮痛薬 (オピオイド)</p> <p>(14) 麻薬及び麻薬性鎮咳薬 (リン酸コデイン等, 屯服使用あるいはリン酸コデイン等を含有する一般薬の常用量の使用は可とする)</p> <p>(15) 抗パーキンソン剤 (レボドパ等)</p> <p>(16) 抗精神病薬 (ハロペリドール等)</p> <p>(17) 抗そう薬 (炭酸リチウム)</p> <p>(18) 精神刺激剤 (塩酸メチルフェニデート等)</p> <p><b>2. 併用制限薬・療法</b></p> <p>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, 併用することができることとした. 薬剤あるいは療法を使用した場合には, 薬剤名あるいは療法名, 1 日投与量, 投与経路, 投与あるいは実施期間及び併用理由を症例報告書に記入することとした.</p> <p>(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</p> <p>(2) 抗うつ剤 (塩酸イミプラミン等)</p> <p>(3) 抗不安剤 (エチゾラム等)</p> <p>(4) γ-オリザノール</p> <p>(5) 自律神経調整剤 (トフィソパム)</p> <p>(6) 整腸剤 (ビフィズス菌等)</p> <p>(7) 食事療法</p> <p><b>3. 検査に関する制限</b></p> <p>本試験の薬効評価に影響を及ぼすと考えられる下記の検査は観察期開始の 3 日前より 12 週来院時まで実施を禁止した. また, 12 週来院時以降も可能な限り実施しないものとした.</p> <p>(1) 全大腸内視鏡検査</p> <p>(2) S 状結腸内視鏡検査</p> <p>(3) 下部消化管造影検査</p> <p>(4) 上部消化管造影検査</p>		

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：イリボー錠 2.5μg, 5μg	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. 救済薬規定及び救済薬

治療期に3日間以上連続して排便がない場合、被験者は治験責任(分担)医師に連絡することとした。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、下記の救済薬を1種類使用することとした。ただし、休薬を行う前及び休薬のみで便形状が普通便～水様便となった場合はこの限りではない。使用した救済薬によって排便がない場合、治験責任(分担)医師の判断により同薬剤の用量を増量するか他の救済薬を使用し、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できることとした。

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。

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。

- ・酸化マグネシウム：2 g
- ・硫酸マグネシウム：5 g～15 g
- ・硫酸ナトリウム：5 g～10 g
- ・ビサコジル(テレミンソフト<sup>®</sup>など)：10 mg
- ・ピコスルファートナトリウム(ラキソベロン<sup>®</sup>、ピコダルム<sup>®</sup>など)：5～7.5 mg
- ・センナエキス(アジャストA<sup>®</sup>など)：80 mg～240 mg
- ・センナ・センナジツ(アローゼン<sup>®</sup>など)：0.5 g～1.0 g
- ・センノシド(プルゼニド<sup>®</sup>、センノサイド<sup>®</sup>など)：12 mg～48 mg

#### 5. 休薬

##### (1) 治験薬の休薬・再服薬

13週目以降に休薬及び再服薬を可能とし、治験薬の休薬及び再服薬の基準は以下の通りとした。

症状寛解による休薬基準：以下の基準をすべて満たす被験者とした。

- 1) 直近の2カ月間以上連続して、月間でIBS症状の全般改善効果が認められた(「IBS症状の全般改善効果」の月間レスポンド)被験者
- 2) 治験責任(分担)医師により休薬が可能と判断され、かつ被験者が希望した場合  
ただし、症状寛解による休薬基準に従った休薬の開始は12週時から24週時のいずれかの来院時からとし、休薬中であっても28週目までは、本治験実施計画書に規定された有効性及び安全性の評価を行い、規定の通り来院するものとした。

再服薬基準：以下の基準をすべて満たす被験者とした。

- 1) 上記、症状寛解による休薬基準による休薬後、月間でIBS症状の全般改善効果が認められなくなった(「IBS症状の全般改善効果」の月間ノンレスポンド)被験者
- 2) 治験責任(分担)医師が再服薬が必要と判断し、被験者も希望した場合
- 3) 治験責任(分担)医師が安全性(前回来院時までの臨床検査、症状及び身体徴候)に問題がないと判断した被験者

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：イリボー錠 2.5μg, 5μg	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	

ただし、再服薬基準に従った服薬の再開は 16 週時から 24 週時のいずれかの来院時からとし、再服薬後は原則 12 週間継続して服薬するものとした。

#### (2) 安全性確保のための休薬規定

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。また、休薬後、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。

#### 6. 治験薬の継続（29 週目以降）

29 週目（8 カ月）以降の継続基準：以下の基準をすべて満たす被験者とした。

(1) 上記、症状寛解による休薬基準に従って休薬を行った被験者のうち、休薬直後の月間で IBS 症状の全般改善効果が認められなくなった（「IBS 症状の全般改善効果」の月間ノンレスポonder）被験者

又は、症状寛解による休薬基準に従った休薬を行わなかった被験者のうち、投与開始から 28 週までの間で 4 カ月以上、月間で IBS 症状の全般改善効果が認められた（「IBS 症状の全般改善効果」の月間レスポonder）被験者

(2) 治験責任（分担）医師が治験薬の継続を必要と判断し、被験者も希望した場合

(3) 治験責任（分担）医師が安全性（前回来院時までの臨床検査値、症状及び身体徴候）に問題がないと判断した被験者

ただし、28 週時点で、継続基準を満たさない被験者についても、再服薬中の被験者については再服薬後原則 12 週間継続して服薬するものとした。

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：イリボー錠 2.5μg, 5μg	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	4 週 時	8 週 時	12 週 時	16 週 時	20 週 時	24 週 時	28 週 時	32 週 時	36 週 時	40 週 時	44 週 時	48 週 時	52 週 時	中 止 時
観察日	2週間 以内	7日間	1 日 目	29 日 目	57 日 目	85 日 目	113 日 目	141 日 目	169 日 目	197 日 目	225 日 目	253 日 目	281 日 目	309 日 目	337 日 目	365 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	●			●	●	●		●		●			●			●	●
薬物動態				●		●				●						●	●
治験薬服薬状況				●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●
前治療, 併用薬服薬状況	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●
救済薬服薬状況				●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●
患者日誌及び 電話データ入力		←															→
治療期有害事象			←														→

2. 有効性

以下の項目について患者日誌を用いて被験者が評価した。

- (1) IBS 症状の全般改善効果
- (2) 腹痛・腹部不快感改善効果
- (3) 便通状態改善効果
- (4) 腹痛・腹部不快感の重症度
- (5) 便形状 (性状)
- (6) 排便回数
- (7) 便意切迫感の有無
- (8) 残便感の有無



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：イリボー錠 2.5μg, 5μg	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. 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、以下の【有害事象の程度の目安】を参考として判断し、症例報告書に記載した。

#### 【有害事象の程度の目安】

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：イリボー錠 2.5μg, 5μg	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」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、治験依頼者の安全性評価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) 臨床検査値

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「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、前記【有害事象の程度の目安】の3段階にて判定した。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、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が投与後に1項目でも測定されている症例をFAS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：イリボー錠 2.5μg, 5μg	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（症状寛解による休薬基準による休薬期間は含めない）

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<sup>\*)</sup>についてはPPSに含めることとした。

<sup>\*)</sup> 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。

## (3) 薬物動態解析対象

4, 12, 28, 52 週（あるいは中止時）のうち一時点以上の血漿中濃度データを有する症例を薬物動態解析対象例とした。

## 2. 被験者背景の解析

安全性、FAS 及び PPS 解析対象例に対し、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、度数集計あるいは要約統計量を算出した。

## 3. 有効性の解析

(1) IBS 症状の全般改善効果（毎週）

(2) 腹痛・腹部不快感改善効果（毎週）

(3) 便通状態改善効果（毎週）

- 各月（1～13カ月）の月間レスポonder率（月間レスポonderであった症例の割合）及びその両側95%信頼区間を各々算出した。

- 週間レスポonder率（1～52週の1週ごと）及びその両側95%信頼区間を算出した。

一月間レスポonder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取り扱う。

一週間レスポonderの定義：スコアが0又は1であった被験者。

(4) 腹痛・腹部不快感の重症度（各日、12週まで観察）

- 各週のスコアの平均値及び観察期平均値からの変化量の要約統計量を算出した。

- 各週及び各月ごとにスコアが0（なし）であった日の度数、割合及びその両側95%信頼区間を各々算出した。

(5) 便形状（性状）（各日、12週まで観察）

- 各週のスコアの平均値及び観察期平均値からの変化量の要約統計量を算出した。

- 各週及び各月ごとにブリストル便形状スケールのスコアが4（正常）以下であった日の割合の平均値とその両側95%信頼区間を各々算出した。

(6) 排便回数（各日、12週まで観察）

- 各週の平均値、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。

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：イリボー錠 2.5µg, 5µg	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	
<p>(7) 便意切迫感の有無 (各日, 12 週まで観察), 残便感の有無 (各日, 12 週まで観察)</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>各週及び各月ごとに便意切迫感, 残便感の無かった日の割合の平均値及びその両側 95% 信頼区間を各々算出した.</li> </ul> <p>(8) 性別による有効性の検討</p> <p>(9) 投与量変更による有効性の検討</p> <p>以下の集団について解析を行った.</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>治療期 5 週以降に投与量を 2.5 µg に減量した症例</li> <li>治療期 5 週以降に投与量を 10 µg に増量した症例</li> <li>治療期を通じて投与量を変更しなかった症例</li> </ol> <p>(10) 症状寛解により休薬した症例の検討</p> <p>以下の集団について解析を行った.</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>治療開始後 6 カ月以内に症状寛解による休薬基準に従って休薬した症例 <ul style="list-style-type: none"> <li>休薬後 1~3 カ月において症状が再燃した症例 (月間レスポonderによる) の累積率を算出し, 図示して休薬期間の経過について検討した.</li> </ul> </li> <li>治験開始後 6 カ月以内に症状寛解による休薬基準に従って休薬し, その後, 服薬を再開した症例 <ul style="list-style-type: none"> <li>服薬再開後 3 カ月間の月間レスポonder率を算出し, 再服薬した際の有効性について検討した.</li> </ul> </li> </ol> <p><b>4. 安全性の解析</b></p> <p>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%信頼区間を算出した. 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い, 発現率を算出した. 同様に時期別にも集計を行った.</p> <p>臨床検査値について, 実測値の要約統計量を算出, あるいは仮登録時と各評価時点のクロス表を作成した.</p> <p><b>5. 薬物動態の解析</b></p> <p>評価時期 (4, 12, 28 及び 52 週) ごとに, 服薬状況 (増量, 減量及び休薬・再服薬等) に応じた血漿中未変化体濃度測定値の一覧表を作成した. また, 評価時期及び症例ごとに平均血漿中未変化体濃度, トラフレベル等の薬物動態パラメータを推定し, 群別, 評価時期別の推定値のケースプロット及び平均プロットを作成して, 評価時期による薬剤曝露の変化を検討した.</p>		

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：イリボー錠 2.5μg, 5μg	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	

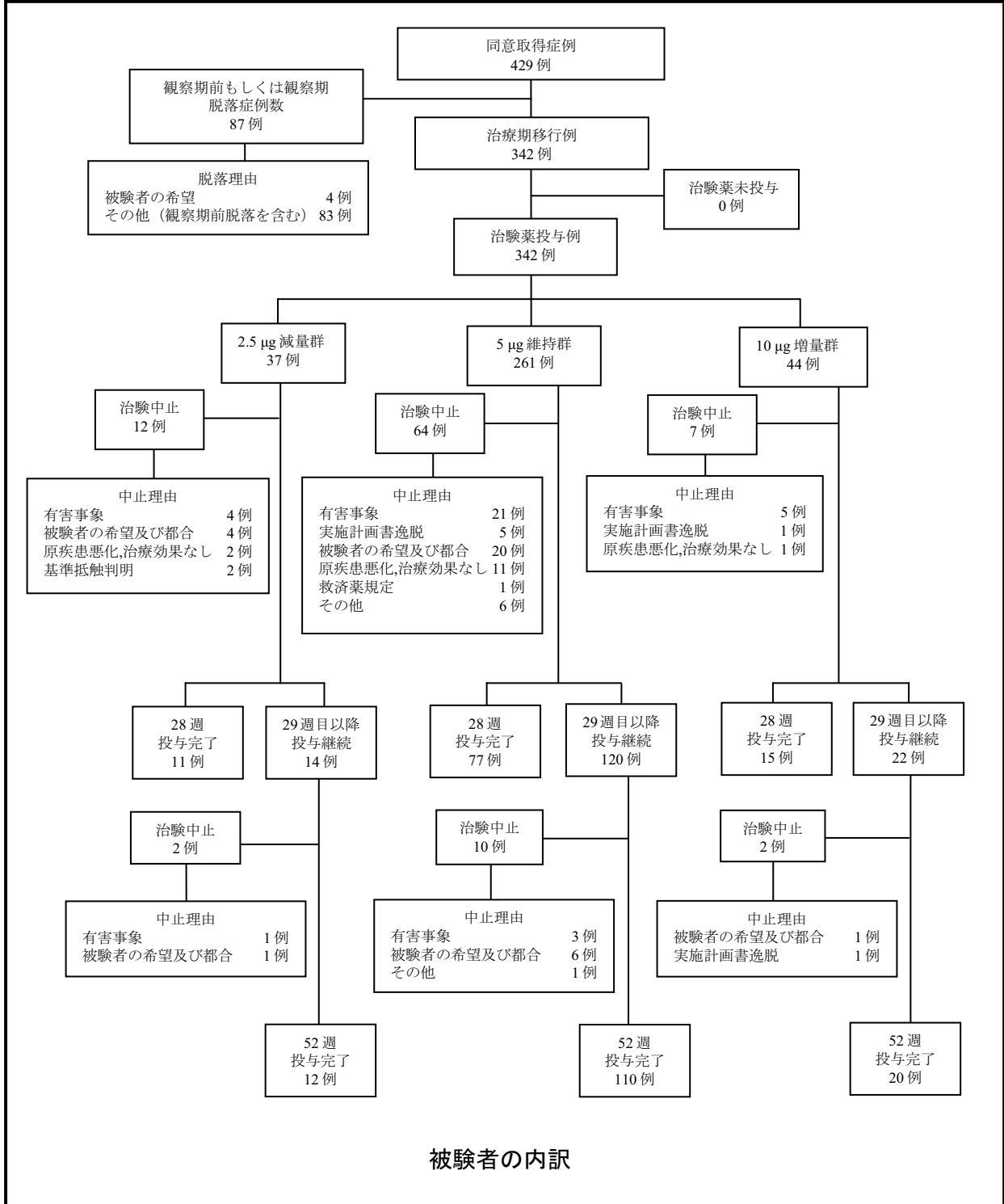
**結果の要約及び結論：**

**被験者の内訳**

本治験への同意取得例数は 429 例であった。このうち、症例登録前の観察期前もしくは観察期脱落の 87 例を除く 342 例が治療期に組み入れられた。組み入れられた全症例に治験薬が投与された。

いずれの症例も治験薬は 5 μg で開始された。5 μg で維持した症例 (5 μg 維持群) は 261 例であり、4 週時に 2.5 μg へ減量した症例 (2.5 μg 減量群) は 37 例、10 μg へ増量した症例 (10 μg 増量群) は 44 例であった。なお、4 週時前 (5 μg 投与期) に中止した症例は 5 μg 維持群に含めて集計した。また、2.5 μg 減量後あるいは 10 μg 増量後に 5 μg へ再度投与量を変更した症例は、それぞれ 2.5 μg 減量群、10 μg 増量群に含めて集計することとした。

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：イリボー錠 2.5μg, 5μg	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：イリボー錠 2.5µg, 5µg	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	

治験薬が投与された症例は 342 例であり、治験薬が投与された全例を安全性解析対象例とした。FAS 解析対象例は、投与後の有効性データがなかった 1 例を除く 341 例 (2.5 µg 減量群 37 例, 5 µg 維持群 260 例, 10 µg 増量群 44 例) であり、PPS 解析対象例は 327 例 (2.5 µg 減量群 34 例, 5 µg 維持群 251 例, 10 µg 増量群 42 例) であった。また、薬物動態解析対象例は 341 例 (2.5 µg 減量群 37 例, 5 µg 維持群 260 例, 10 µg 増量群 44 例) であった。

### 解析対象集団の構成

解析対象集団	2.5 µg 減量群	5 µg 維持群	10 µg 増量群	全用量群
治験薬投与例	37	261	44	342
安全性解析対象例 (安全性解析除外例)	37 0	261 0	44 0	342 0
FAS 解析対象例 (FAS 解析除外例)	37 0	260 1	44 0	341 1
PPS 解析対象例 (PPS 解析除外例)	34 3	251 10	42 2	327 15
薬物動態解析対象例 (薬物動態解析除外例)	37 0	260 1	44 0	341 1

### 投与量変更 (治験薬投与例)

用量の変更	症例数 (%)		解析上の取り扱い
投与例数	342		全用量群
用量変更なし (5 µg のみ投与)	261(76.32%)		5 µg 維持群
用量変更あり 計	81(23.68%)		
①5 µg → 2.5 µg	37(10.82%)	37(10.82%)	2.5 µg 減量群
②5 µg → 2.5 µg → 5 µg	0(0.00%)		
③5 µg → 10 µg	42(12.28%)	44(12.87%)	10 µg 増量群
④5 µg → 10 µg → 5 µg	2(0.58%)		

5 µg 維持群は 4 週増減量検討時前中止例を含む

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：イリボー錠 2.5μg, 5μg	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	

### 有効性の結果

本項では、FAS 解析対象例における有効性評価項目の結果を示した。

#### (1) IBS 症状の全般改善効果

初回評価の1カ月目における IBS 症状の全般改善効果の月間レスポンド率は 28.82% であり、投与後早期より改善効果が認められた。2 カ月目以降、月間レスポンド率及びレスポンド率になった症例数は増加しながら推移し、7 カ月目の月間レスポンド率は 73.63% であった。また、以下のような 29 週目 (8 カ月目) 以降の継続基準を設定したことにより、7 カ月目までで症状寛解が認められた被験者が、引き続き投与を継続している。継続投与移行例における 8 カ月目以降の月間レスポンド率は、すべての評価時点で 95% 以上の高い値を維持しており、効果の持続が認められた。なお、13 カ月目の月間レスポンド率は 97.92% であった。

29 週目 (8 カ月目) 以降の継続基準：以下の基準をすべて満たす被験者とした。

(1) 上記、症状寛解による休薬基準に従って休薬を行った被験者のうち、休薬直後の月間で IBS 症状の全般改善効果が認められなくなった (「IBS 症状の全般改善効果」の月間ノンレスポンド) 被験者

又は、症状寛解による休薬基準に従った休薬を行わなかった被験者のうち、投与開始から 28 週までの間で 4 カ月以上、月間で IBS 症状の全般改善効果が認められた (「IBS 症状の全般改善効果」の月間レスポンド) 被験者

(2) 治験責任 (分担) 医師が治験薬の継続を必要と判断し、被験者も希望した場合

(3) 治験責任 (分担) 医師が安全性 (前回来院時までの臨床検査値、症状及び身体徴候) に問題がないと判断した被験者

ただし、28 週時点で、継続基準を満たさない被験者についても、再服薬中の被験者については再服薬後原則 12 週間継続して服薬するものとした。

### 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	1 カ月	2 カ月	3 カ月	4 カ月	5 カ月	6 カ月	7 カ月
例数	340	319	302	298	291	281	273
レスポンド率	98(28.82%)	126(39.50%)	144(47.68%)	169(56.71%)	182(62.54%)	195(69.40%)	201(73.63%)
両側 95% 信頼区間	24.06~33.96	34.10~45.10	41.93~53.48	50.87~62.41	56.70~68.12	63.64~74.73	67.98~78.75

評価時期	8 カ月	9 カ月	10 カ月	11 カ月	12 カ月	13 カ月
例数	156	155	153	152	148	144
レスポンド率	149(95.51%)	149(96.13%)	147(96.08%)	145(95.39%)	143(96.62%)	141(97.92%)
両側 95% 信頼区間	90.97~98.18	91.77~98.57	91.66~98.55	90.74~98.13	92.29~98.89	94.03~99.57



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：イリボー錠 2.5μg, 5μg	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

初回評価の1カ月目における腹痛・腹部不快感改善効果の月間レスポonder率は30.59%であり、投与後早期より改善効果が認められた。2カ月目以降、月間レスポonder率及びレスポonderになった症例数は増加しながら推移し、7カ月目の月間レスポonder率は72.89%であった。また、継続投与移行例における8カ月目以降の月間レスポonder率は、すべての評価時点で90%以上の高い値を維持しており、効果の持続が認められた。なお、13カ月目の月間レスポonder率は93.75%であった。

#### 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	1 カ月	2 カ月	3 カ月	4 カ月	5 カ月	6 カ月	7 カ月
例数	340	319	302	298	291	281	273
レスポonder	104(30.59%)	132(41.38%)	149(49.34%)	169(56.71%)	171(58.76%)	194(69.04%)	199(72.89%)
両側 95%信頼区間	25.73~35.79	35.92~47.00	43.56~55.12	50.87~62.41	52.87~64.48	63.28~74.40	67.21~78.08

評価時期	8 カ月	9 カ月	10 カ月	11 カ月	12 カ月	13 カ月
例数	156	155	153	152	148	144
レスポonder	144(92.31%)	144(92.90%)	143(93.46%)	146(96.05%)	143(96.62%)	135(93.75%)
両側 95%信頼区間	86.95~95.96	87.66~96.40	88.31~96.82	91.61~98.54	92.29~98.89	88.47~97.10

### (3) 便秘状態改善効果

初回評価の1カ月目における便秘状態改善効果の月間レスポonder率は30.00%であり、投与後早期より改善効果が認められた。2カ月目以降、月間レスポonder率及びレスポonderになった症例数は増加しながら推移し、7カ月目の月間レスポonder率は67.40%であった。また、継続投与移行例における8カ月目以降の月間レスポonder率は、ほとんどの評価時点で90%以上の高い値を維持しており、効果の持続が認められた。なお、13カ月目の月間レスポonder率は93.06%であった。

#### 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	1 カ月	2 カ月	3 カ月	4 カ月	5 カ月	6 カ月	7 カ月
例数	340	319	302	298	291	281	273
レスポonder	102(30.00%)	114(35.74%)	134(44.37%)	160(53.69%)	172(59.11%)	182(64.77%)	184(67.40%)
両側 95%信頼区間	25.17~35.18	30.48~41.27	38.68~50.17	47.85~59.46	53.22~64.81	58.87~70.35	61.49~72.93

評価時期	8 カ月	9 カ月	10 カ月	11 カ月	12 カ月	13 カ月
例数	156	155	153	152	148	144
レスポonder	140(89.74%)	139(89.68%)	139(90.85%)	137(90.13%)	137(92.57%)	134(93.06%)
両側 95%信頼区間	83.88~94.02	83.78~93.98	85.12~94.91	84.25~94.37	87.09~96.23	87.60~96.62

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：イリボー錠 2.5μg, 5μg	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) その他の IBS 症状

腹痛・腹部不快感の重症度，便形状（性状），排便回数，便意切迫感及び残便感については，12 週までの評価を行い，いずれの評価項目も改善傾向が認められた。

#### (5) 性別による有効性の分析（IBS 症状の全般改善効果）

初回評価の 1 カ月目における IBS 症状の全般改善効果の月間レスポンド率は，男性及び女性でそれぞれ 25.46%及び 42.03%であった。2 カ月目以降，月間レスポンド率及びレスポンドになった症例数は男性，女性のいずれにおいても増加しながら推移し，7 カ月目の月間レスポンド率は男性及び女性でそれぞれ 71.04%及び 84.62%であった。また，継続投与移行例における 8 カ月目以降の月間レスポンド率は，ほとんどの評価時点で男性で 95%以上及び女性で 100%であり，効果の持続が認められた。13 カ月目の月間レスポンド率は，男性及び女性でそれぞれ 97.37%及び 100.00%であった。なお，女性の月間レスポンド率は，すべての評価時期で男性に比べて高かった。

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：イリボー錠 2.5μg, 5μg	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	

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)

性別	評価時期	合計	レスポンド率	両側 95%信頼区間
男性	1 カ月	271	69(25.46%)	20.38~31.08
	2 カ月	256	89(34.77%)	28.94~40.95
	3 カ月	243	107(44.03%)	37.69~50.52
	4 カ月	239	130(54.39%)	47.85~60.83
	5 カ月	234	140(59.83%)	53.24~66.16
	6 カ月	227	153(67.40%)	60.88~73.46
	7 カ月	221	157(71.04%)	64.58~76.93
	8 カ月	121	115(95.04%)	89.52~98.16
	9 カ月	120	114(95.00%)	89.43~98.14
	10 カ月	120	114(95.00%)	89.43~98.14
	11 カ月	120	113(94.17%)	88.35~97.62
	12 カ月	117	112(95.73%)	90.31~98.60
	13 カ月	114	111(97.37%)	92.50~99.45
女性	1 カ月	69	29(42.03%)	30.24~54.52
	2 カ月	63	37(58.73%)	45.62~70.99
	3 カ月	59	37(62.71%)	49.15~74.96
	4 カ月	59	39(66.10%)	52.61~77.92
	5 カ月	57	42(73.68%)	60.34~84.46
	6 カ月	54	42(77.78%)	64.40~87.96
	7 カ月	52	44(84.62%)	71.92~93.12
	8 カ月	35	34(97.14%)	85.08~99.93
	9 カ月	35	35(100.00%)	90.00~100.00
	10 カ月	33	33(100.00%)	89.42~100.00
	11 カ月	32	32(100.00%)	89.11~100.00
	12 カ月	31	31(100.00%)	88.78~100.00
	13 カ月	30	30(100.00%)	88.43~100.00

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：イリボー錠 2.5μg, 5μg	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) 投与群別の有効性の分析 (IBS 症状の全般改善効果)**

初回評価の 1 カ月目 (5 μg 投与期) における IBS 症状の全般改善効果の月間レスポonder率は、2.5 μg 減量群、5 μg 維持群及び 10 μg 増量群でそれぞれ 0.00%、37.84%及び 0.00%であった。増減量後の最初の評価時である 2 カ月目の月間レスポonder率は、2.5 μg 減量群、5 μg 維持群及び 10 μg 増量群でそれぞれ 47.22%、41.25%及び 23.26%と改善効果が認められた。また、3 カ月目以降の月間レスポonder率及びレスポonderになった症例数は、いずれの群においても増加しながら推移し、7 カ月目の月間レスポonder率は 2.5 μg 減量群、5 μg 維持群及び 10 μg 増量群でそれぞれ 75.00%、73.43%及び 73.68%であった。継続投与移行例における 8 カ月目以降の月間レスポonder率は、2.5 μg 減量群ではすべての評価時点で 100.00%、5 μg 維持群ではほとんどの評価時点で 95%以上、10 μg 増量群ではすべての評価時点で 95%以上であり、いずれの投与群も効果の持続が認められた。なお、13 カ月目の月間レスポonder率は、2.5 μg 減量群、5 μg 維持群及び 10 μg 増量群でそれぞれ 100.00%、98.21%及び 95.00%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：イリボー錠 2.5μg, 5μg	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	

(7) 投与群別の有効性の分析 (腹痛・腹部不快感改善効果)

初回評価の1カ月目(5 μg 投与期)における腹痛・腹部不快感改善効果の月間レスポンド率は、2.5 μg 減量群、5 μg 維持群及び10 μg 増量群でそれぞれ21.62%、36.29%及び4.55%であった。増減量後の最初の評価時である2カ月目の月間レスポンド率は、2.5 μg 減量群、5 μg 維持群及び10 μg 増量群でそれぞれ44.44%、43.75%及び25.58%と改善効果が認められた。また、3カ月目以降の月間レスポンド率及びレスポンドになった症例数は、いずれの群においても増加しながら推移し、7カ月目の月間レスポンド率は2.5 μg 減量群、5 μg 維持群及び10 μg 増量群でそれぞれ67.86%、72.95%及び76.32%であった。継続投与移行例における8カ月目以降の月間レスポンド率は2.5 μg 減量群ではほとんどの評価時点で80%以上、5 μg 維持群ではすべての評価時点で90%以上、10 μg 増量群ではほとんどの評価時点で95%以上であり、いずれの投与群も効果の持続が認められた。なお、13カ月目の月間レスポンド率は、2.5 μg 減量群、5 μg 維持群及び10 μg 増量群でそれぞれ83.33%、95.54%及び90.00%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：イリボー錠 2.5µg, 5µg	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) 投与群別の有効性の分析（便通状態改善効果）**

初回評価の1カ月目（5 µg 投与期）における便通状態改善効果の月間レスポonder率は、2.5 µg 減量群、5 µg 維持群及び10 µg 増量群でそれぞれ18.92%、36.29%及び2.27%であった。増減量後の最初の評価時である2カ月目の月間レスポonder率は、2.5 µg 減量群、5 µg 維持群及び10 µg 増量群それぞれ41.67%、38.33%及び16.28%と改善効果が認められた。また、3カ月目以降の月間レスポonder率及びレスポonderになった症例数は、いずれの群においても増加しながら推移し、7カ月目の月間レスポonder率は2.5 µg 減量群、5 µg 維持群及び10 µg 増量群でそれぞれ71.43%、68.60%及び57.89%であった。継続投与移行例における8カ月目以降の月間レスポonder率は、ほとんどの評価時点で2.5 µg 減量群では100%、5 µg 維持群では90%以上、10 µg 増量群では85%以上であり、いずれの投与群も効果の持続が認められた。なお、13カ月目の月間レスポonder率は、2.5 µg 減量群、5 µg 維持群及び10 µg 増量群でそれぞれ100.00%、92.86%及び90.00%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：イリボー錠 2.5μg, 5μg	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	

**投与群別の便通状態改善効果の月間レスポンド率 (FAS 解析対象例)**

投与群	評価時期	1 カ月	2 カ月	3 カ月	4 カ月	5 カ月	6 カ月	7 カ月
2.5 μg 減量群	例数	37	36	31	31	29	29	28
	レスポンド率	7(18.92%)	15(41.67%)	11(35.48%)	16(51.61%)	21(72.41%)	19(65.52%)	20(71.43%)
	95%信頼区間下限	7.96	25.51	19.23	33.06	52.76	45.67	51.33
	95%信頼区間上限	35.16	59.24	54.63	69.85	87.27	82.06	86.78
5 μg 維持群	例数	259	240	229	225	221	213	207
	レスポンド率	94(36.29%)	92(38.33%)	111(48.47%)	122(54.22%)	129(58.37%)	139(65.26%)	142(68.60%)
	95%信頼区間下限	30.43	32.15	41.84	47.47	51.57	58.45	61.80
	95%信頼区間上限	42.47	44.81	55.15	60.86	64.94	71.63	74.86
10 μg 増量群	例数	44	43	42	42	41	39	38
	レスポンド率	1(2.27%)	7(16.28%)	12(28.57%)	22(52.38%)	22(53.66%)	24(61.54%)	22(57.89%)
	95%信頼区間下限	0.06	6.81	15.72	36.42	37.42	44.62	40.82
	95%信頼区間上限	12.02	30.70	44.58	68.00	69.34	76.64	73.69

投与群	評価時期	8 カ月	9 カ月	10 カ月	11 カ月	12 カ月	13 カ月
2.5 μg 減量群	例数	14	14	14	13	12	12
	レスポンド率	14(100.00%)	14(100.00%)	14(100.00%)	12(92.31%)	12(100.00%)	12(100.00%)
	95%信頼区間下限	76.84	76.84	76.84	63.97	73.54	73.54
	95%信頼区間上限	100.00	100.00	100.00	99.81	100.00	100.00
5 μg 維持群	例数	120	119	117	117	115	112
	レスポンド率	107(89.17%)	108(90.76%)	106(90.60%)	106(90.60%)	106(92.17%)	104(92.86%)
	95%信頼区間下限	82.19	84.06	83.80	83.80	85.66	86.41
	95%信頼区間上限	94.10	95.29	95.21	95.21	96.36	96.87
10 μg 増量群	例数	22	22	22	22	21	20
	レスポンド率	19(86.36%)	17(77.27%)	19(86.36%)	19(86.36%)	19(90.48%)	18(90.00%)
	95%信頼区間下限	65.09	54.63	65.09	65.09	69.62	68.30
	95%信頼区間上限	97.09	92.18	97.09	97.09	98.83	98.77

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：イリボー錠 2.5µg, 5µg	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	

#### (9) 症状寛解による休薬症例の分析

症状寛解により休薬した症例は 19 例であった。このうち、休薬後 3 カ月間で症状が再燃した症例（ノンレスポンドーになった症例）は 12 例であり、12 例中 10 例が治験薬の投与を再開した。投与再開後 1 カ月でレスポンドーになった症例は 10 例中 8 例であった。

#### (10) 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の評価項目で、FAS 解析対象例と同様の改善効果を示した。

#### 薬物動態の結果：

下痢型 IBS 患者を対象に、YM060 5 µg（4 週時に 2.5 µg に減量もしくは 10 µg に増量可能）を長期投与（52 週間）したときの血漿中未変化体濃度の変動を検討した。血漿中未変化体濃度のサンプリングは、投与開始後 4, 12, 28, 52 週時（あるいは中止時）に行った。なお、血漿中未変化体濃度の要約統計量は、直前の服薬から 12～36 時間経過したデータから算出した。

治験薬が投与され、4, 12, 28, 52 週あるいは中止時のうち、1 時点以上の血漿中未変化体濃度データを有する 341 例を薬物動態解析対象例とした。

4 週時（5 µg 投与期）の平均血漿中未変化体濃度は 3.6 pg/mL であった。12 週時の平均血漿中未変化体濃度は、2.5 µg 減量群 1.8 pg/mL、5 µg 維持群 4.8 pg/mL 及び 10 µg 増量群 8.7 pg/mL であった。28 週時の平均血漿中未変化体濃度は、2.5 µg 減量群 2.8 pg/mL、5 µg 維持群 6.5 pg/mL 及び 10 µg 増量群 8.3 pg/mL であった。52 週時の平均血漿中未変化体濃度は、2.5 µg 減量群 1.7 pg/mL、5 µg 維持群 4.2 pg/mL 及び 10 µg 増量群 3.7 pg/mL であった。

投与量 1 µg あたりに換算したときの平均血漿中未変化体濃度は、4 週時 0.7 pg/mL、12 週時 0.9 pg/mL、28 週時 1.2 pg/mL 及び 52 週時 0.8 pg/mL であった。

投与量 1 µg あたりの血漿中未変化体濃度を各評価時期間で比較すると、4 週時に対する 12, 28 及び 52 週時の GMR (95%CI) は、それぞれ 1.082 (0.902～1.298)、1.305 (1.081～1.575) 及び 1.064 (0.840～1.348)、12 週時に対する 28 及び 52 週時の GMR (95%CI) は、それぞれ 1.206 (1.001～1.453) 及び 0.984 (0.778～1.244)、28 週時に対する 52 週時の GMR (95%CI) は 0.815 (0.642～1.036) であり、長期投与により濃度に大きな変化は認められなかった。

以上、5 µg を 52 週投与したとき、血漿中未変化体濃度に顕著な変化は認められなかった。

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：イリボー錠 2.5µg, 5µg	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 (MedDRA 8.0) の分類を用い、器官分類別の検討には MedDRA 8.0 の System Organ Class (SOC) , 症状別の検討には Preferred Term (PT) を使用した。

**有害事象の要約 (安全性解析対象例)**

項目	全用量群	投与群		
		2.5 µg 減量群	5 µg 維持群	10 µg 増量群
安全性解析対象例数	342	37	261	44
有害事象発現例数	294(85.96%)	36(97.30%)	219(83.91%)	39(88.64%)
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	118(34.50%)	30(81.08%)	78(29.89%)	10(22.73%)
死亡例数	1(0.29%)	0(0.00%)	1(0.38%)	0(0.00%)
重篤な有害事象発現例数	12(3.51%)	2(5.41%)	7(2.68%)	3(6.82%)
重度な有害事象発現例数	7(2.05%)	0(0.00%)	6(2.30%)	1(2.27%)
投与中止を引き起こした有害事象発現例数	39(11.40%)	6(16.22%)	27(10.34%)	6(13.64%)
休薬を引き起こした有害事象発現例数	70(20.47%)	18(48.65%)	48(18.39%)	4(9.09%)
臨床検査値異常変動発現例数	108(31.58%)	13(35.14%)	73(27.97%)	22(50.00%)
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	21(6.14%)	3(8.11%)	16(6.13%)	2(4.55%)

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：イリボー錠 2.5μg, 5μg	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**

有害事象の発現率は 85.96%であった。

全用量群において、発現率 2%以上の有害事象は、腹部膨満 6.73%、腹痛 3.51%、上腹部痛 5.85%、便秘 8.48%、下痢 3.51%、固形便 8.19%、胃炎 2.05%、痔核 2.05%、悪心 2.63%、嘔吐 2.34%、急性気管支炎 2.05%、インフルエンザ 3.80%、鼻咽頭炎 34.21%、上気道感染 2.05%、アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加 3.80%、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加 3.51%、血中コレステロール増加 2.05%、γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加 11.40%、尿中ブドウ糖陽性 3.22%、白血球数増加 6.73%、尿中蛋白陽性 2.63%、血中アルカリホスファターゼ増加 3.51%、背部痛 5.26%、頭痛 5.26%、上気道の炎症 4.68%及び湿疹 2.05%であった。

また、投与群別の有害事象の発現率は、2.5 μg 減量群 97.30%、5 μg 維持群 83.91%及び 10 μg 増量群 88.64%であった。

4週までの 5 μg 投与期における投与群別の有害事象の発現率は、2.5 μg 減量群 78.38%、5 μg 維持群 28.74%及び 10 μg 増量群 31.82%であり、2.5 μg 減量群は 5 μg 投与期において高い有害事象の発現率を示した。2.5 μg 減量群の 5 μg 投与期において、発現率 5%以上の有害事象は、腹部膨満、便秘及び固形便であった。

増減量後の 5 週以降における投与群別の有害事象の発現率は、2.5 μg 減量群 75.68%、5 μg 維持群 79.05%及び 10 μg 増量群 88.64%であり、4 週までの有害事象の発現率に比べて、5 週以降の有害事象の発現率は、5 μg 維持群及び 10 μg 増量群では増加し、2.5 μg 減量群ではわずかに減少した。2.5 μg 減量群の 5 μg 投与期に発現率が高かった腹部膨満、便秘及び固形便は、減量することにより発現率が減少した。また、10 μg 増量群においては、5 週以降にアラニン・アミノトランスフェラーゼ増加、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加及び γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加の発現率が増加し、これらの事象の発現率は 2.5 μg 減量群及び 5 μg 維持群に比べて 5%以上高かった。なお、腹部膨満、腹痛、便秘及び固形便の発現率は、増量によって著しく上昇することはなかった。

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：イリボー錠 2.5µg, 5µg	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	

**有害事象発現率（発現率2%以上）（安全性解析対象例）**

症状	2.5 µg 減量群	5 µg 維持群	10 µg 増量群	全用量群
<b>安全性解析対象例</b>	37	261	44	342
<b>全有害事象</b>	36(97.30%)	219(83.91%)	39(88.64%)	294(85.96%)
<b>胃腸障害</b>	30(81.08%)	105(40.23%)	16(36.36%)	151(44.15%)
腹部膨満	10(27.03%)	12(4.60%)	1(2.27%)	23(6.73%)
腹痛	0(0.00%)	10(3.83%)	2(4.55%)	12(3.51%)
上腹部痛	1(2.70%)	14(5.36%)	5(11.36%)	20(5.85%)
便秘	7(18.92%)	21(8.05%)	1(2.27%)	29(8.48%)
下痢	1(2.70%)	8(3.07%)	3(6.82%)	12(3.51%)
固形便	13(35.14%)	14(5.36%)	1(2.27%)	28(8.19%)
胃炎	1(2.70%)	6(2.30%)	0(0.00%)	7(2.05%)
痔核	2(5.41%)	3(1.15%)	2(4.55%)	7(2.05%)
悪心	1(2.70%)	6(2.30%)	2(4.55%)	9(2.63%)
嘔吐	2(5.41%)	5(1.92%)	1(2.27%)	8(2.34%)
<b>感染症および寄生虫症</b>	17(45.95%)	130(49.81%)	21(47.73%)	168(49.12%)
急性気管支炎	0(0.00%)	5(1.92%)	2(4.55%)	7(2.05%)
インフルエンザ	2(5.41%)	10(3.83%)	1(2.27%)	13(3.80%)
鼻咽頭炎	11(29.73%)	90(34.48%)	16(36.36%)	117(34.21%)
上気道感染	1(2.70%)	6(2.30%)	0(0.00%)	7(2.05%)
<b>臨床検査</b>	13(35.14%)	73(27.97%)	22(50.00%)	108(31.58%)
アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加	1(2.70%)	7(2.68%)	5(11.36%)	13(3.80%)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	1(2.70%)	7(2.68%)	4(9.09%)	12(3.51%)
血中コレステロール増加	1(2.70%)	3(1.15%)	3(6.82%)	7(2.05%)
γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	2(5.41%)	25(9.58%)	12(27.27%)	39(11.40%)
尿中ブドウ糖陽性	0(0.00%)	8(3.07%)	3(6.82%)	11(3.22%)
白血球数増加	3(8.11%)	15(5.75%)	5(11.36%)	23(6.73%)
尿中蛋白陽性	0(0.00%)	8(3.07%)	1(2.27%)	9(2.63%)
血中アルカリホスファターゼ増加	3(8.11%)	6(2.30%)	3(6.82%)	12(3.51%)
<b>筋骨格系および結合組織障害</b>	2(5.41%)	32(12.26%)	4(9.09%)	38(11.11%)
背部痛	0(0.00%)	17(6.51%)	1(2.27%)	18(5.26%)
<b>神経系障害</b>	2(5.41%)	24(9.20%)	6(13.64%)	32(9.36%)
頭痛	2(5.41%)	14(5.36%)	2(4.55%)	18(5.26%)
<b>呼吸器、胸部および縦隔障害</b>	4(10.81%)	23(8.81%)	8(18.18%)	35(10.23%)
上気道の炎症	2(5.41%)	11(4.21%)	3(6.82%)	16(4.68%)
<b>皮膚および皮下組織障害</b>	2(5.41%)	20(7.66%)	5(11.36%)	27(7.89%)
湿疹	1(2.70%)	4(1.53%)	2(4.55%)	7(2.05%)

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：イリボー錠 2.5µg, 5µg	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	

**投与期間別の有害事象発現率（発現率2%以上）（安全性解析対象例）**

症状	0-4 週 (5 µg 投与期)				5-52 週			
	2.5 µg 減量群	5 µg 維持群	10 µg 増量群	全用量群	2.5 µg 減量群	5 µg 維持群	10 µg 増量群	全用量群
<b>安全性解析対象例数</b>	37	261	44	342	37	253	44	334
<b>全有害事象</b>	29(78.38%)	75(28.74%)	14(31.82%)	118(34.50%)	28(75.68%)	200(79.05%)	39(88.64%)	267(79.94%)
<b>胃腸障害</b>	28(75.68%)	35(13.41%)	3(6.82%)	66(19.30%)	9(24.32%)	81(32.02%)	15(34.09%)	105(31.44%)
腹部膨満	10(27.03%)	8(3.07%)	0(0.00%)	18(5.26%)	1(2.70%)	4(1.58%)	1(2.27%)	6(1.80%)
腹痛	0(0.00%)	2(0.77%)	0(0.00%)	2(0.58%)	0(0.00%)	8(3.16%)	2(4.55%)	10(2.99%)
上腹部痛	0(0.00%)	2(0.77%)	1(2.27%)	3(0.88%)	1(2.70%)	12(4.74%)	4(9.09%)	17(5.09%)
便秘	7(18.92%)	6(2.30%)	0(0.00%)	13(3.80%)	1(2.70%)	19(7.51%)	1(2.27%)	21(6.29%)
下痢	0(0.00%)	0(0.00%)	0(0.00%)	0(0.00%)	1(2.70%)	8(3.16%)	3(6.82%)	12(3.59%)
固形便	13(35.14%)	8(3.07%)	0(0.00%)	21(6.14%)	3(8.11%)	8(3.16%)	1(2.27%)	12(3.59%)
胃炎	0(0.00%)	0(0.00%)	0(0.00%)	0(0.00%)	1(2.70%)	6(2.37%)	0(0.00%)	7(2.10%)
痔核	1(2.70%)	0(0.00%)	0(0.00%)	1(0.29%)	1(2.70%)	3(1.19%)	2(4.55%)	6(1.80%)
悪心	0(0.00%)	2(0.77%)	0(0.00%)	2(0.58%)	1(2.70%)	4(1.58%)	2(4.55%)	7(2.10%)
嘔吐	0(0.00%)	0(0.00%)	0(0.00%)	0(0.00%)	2(5.41%)	5(1.98%)	1(2.27%)	8(2.40%)
<b>感染症および寄生虫症</b>	1(2.70%)	31(11.88%)	7(15.91%)	39(11.40%)	17(45.95%)	114(45.06%)	18(40.91%)	149(44.61%)
急性気管支炎	0(0.00%)	1(0.38%)	2(4.55%)	3(0.88%)	0(0.00%)	5(1.98%)	2(4.55%)	7(2.10%)
インフルエンザ	0(0.00%)	7(2.68%)	1(2.27%)	8(2.34%)	2(5.41%)	3(1.19%)	0(0.00%)	5(1.50%)
鼻咽頭炎	1(2.70%)	17(6.51%)	3(6.82%)	21(6.14%)	11(29.73%)	80(31.62%)	14(31.82%)	105(31.44%)
上気道感染	0(0.00%)	1(0.38%)	0(0.00%)	1(0.29%)	1(2.70%)	5(1.98%)	0(0.00%)	6(1.80%)
<b>臨床検査</b>	0(0.00%)	5(1.92%)	2(4.55%)	7(2.05%)	13(35.14%)	70(27.67%)	22(50.00%)	105(31.44%)
アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加	0(0.00%)	0(0.00%)	0(0.00%)	0(0.00%)	1(2.70%)	7(2.77%)	5(11.36%)	13(3.89%)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	0(0.00%)	0(0.00%)	0(0.00%)	0(0.00%)	1(2.70%)	7(2.77%)	4(9.09%)	12(3.59%)
血中コレステロール増加	0(0.00%)	0(0.00%)	0(0.00%)	0(0.00%)	1(2.70%)	3(1.19%)	3(6.82%)	7(2.10%)
γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	0(0.00%)	1(0.38%)	0(0.00%)	1(0.29%)	2(5.41%)	24(9.49%)	12(27.27%)	38(11.38%)
尿中ブドウ糖陽性	0(0.00%)	1(0.38%)	1(2.27%)	2(0.58%)	0(0.00%)	8(3.16%)	2(4.55%)	10(2.99%)
白血球数増加	0(0.00%)	2(0.77%)	1(2.27%)	3(0.88%)	3(8.11%)	13(5.14%)	5(11.36%)	21(6.29%)
尿中蛋白陽性	0(0.00%)	0(0.00%)	0(0.00%)	0(0.00%)	0(0.00%)	8(3.16%)	1(2.27%)	9(2.69%)
血中アルカリホスファターゼ増加	0(0.00%)	1(0.38%)	0(0.00%)	1(0.29%)	3(8.11%)	5(1.98%)	3(6.82%)	11(3.29%)
<b>筋骨格系および結合組織障害</b>	0(0.00%)	2(0.77%)	0(0.00%)	2(0.58%)	2(5.41%)	30(11.86%)	4(9.09%)	36(10.78%)
背部痛	0(0.00%)	0(0.00%)	0(0.00%)	0(0.00%)	0(0.00%)	17(6.72%)	1(2.27%)	18(5.39%)
<b>神経系障害</b>	0(0.00%)	5(1.92%)	1(2.27%)	6(1.75%)	2(5.41%)	20(7.91%)	5(11.36%)	27(8.08%)
頭痛	0(0.00%)	3(1.15%)	0(0.00%)	3(0.88%)	2(5.41%)	12(4.74%)	2(4.55%)	16(4.79%)
<b>呼吸器、胸郭および縦隔障害</b>	1(2.70%)	3(1.15%)	3(6.82%)	7(2.05%)	3(8.11%)	21(8.30%)	5(11.36%)	29(8.68%)
上気道の炎症	1(2.70%)	2(0.77%)	2(4.55%)	5(1.46%)	1(2.70%)	10(3.95%)	1(2.27%)	12(3.59%)
<b>皮膚および皮下組織障害</b>	0(0.00%)	4(1.53%)	1(2.27%)	5(1.46%)	2(5.41%)	18(7.11%)	4(9.09%)	24(7.19%)
湿疹	0(0.00%)	1(0.38%)	1(2.27%)	2(0.58%)	1(2.70%)	4(1.58%)	1(2.27%)	6(1.80%)

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：イリボー錠 2.5μg, 5μg	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) 程度別の有害事象

程度別の有害事象の発現率は、重度 2.05%、中等度 16.08%及び軽度 67.84%であり、ほとんどの有害事象が軽度であった。

有害事象の程度別発現率（発現率 2%以上）（安全性解析対象例）

症状	程度別発現率			全用量群 (n=342)
	軽度	中等度	重度	
<b>全有害事象</b>	232(67.84%)	55(16.08%)	7(2.05%)	294(85.96%)
<b>胃腸障害</b>	125(36.55%)	25(7.31%)	1(0.29%)	151(44.15%)
腹部膨満	21(6.14%)	2(0.58%)	0(0.00%)	23(6.73%)
腹痛	7(2.05%)	5(1.46%)	0(0.00%)	12(3.51%)
上腹部痛	19(5.56%)	1(0.29%)	0(0.00%)	20(5.85%)
便秘	25(7.31%)	4(1.17%)	0(0.00%)	29(8.48%)
下痢	11(3.22%)	1(0.29%)	0(0.00%)	12(3.51%)
固形便	26(7.60%)	2(0.58%)	0(0.00%)	28(8.19%)
胃炎	6(1.75%)	1(0.29%)	0(0.00%)	7(2.05%)
痔核	7(2.05%)	0(0.00%)	0(0.00%)	7(2.05%)
悪心	9(2.63%)	0(0.00%)	0(0.00%)	9(2.63%)
嘔吐	8(2.34%)	0(0.00%)	0(0.00%)	8(2.34%)
<b>感染症および寄生虫症</b>	152(44.44%)	15(4.39%)	1(0.29%)	168(49.12%)
急性気管支炎	5(1.46%)	2(0.58%)	0(0.00%)	7(2.05%)
インフルエンザ	9(2.63%)	4(1.17%)	0(0.00%)	13(3.80%)
鼻咽頭炎	115(33.63%)	2(0.58%)	0(0.00%)	117(34.21%)
上気道感染	7(2.05%)	0(0.00%)	0(0.00%)	7(2.05%)
<b>臨床検査</b>	103(30.12%)	5(1.46%)	0(0.00%)	108(31.58%)
アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加	13(3.80%)	0(0.00%)	0(0.00%)	13(3.80%)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	12(3.51%)	0(0.00%)	0(0.00%)	12(3.51%)
血中コレステロール増加	7(2.05%)	0(0.00%)	0(0.00%)	7(2.05%)
γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	39(11.40%)	0(0.00%)	0(0.00%)	39(11.40%)
尿中ブドウ糖陽性	9(2.63%)	2(0.58%)	0(0.00%)	11(3.22%)
白血球数増加	22(6.43%)	1(0.29%)	0(0.00%)	23(6.73%)
尿中蛋白陽性	8(2.34%)	1(0.29%)	0(0.00%)	9(2.63%)
血中アルカリホスファターゼ増加	12(3.51%)	0(0.00%)	0(0.00%)	12(3.51%)
<b>筋骨格系および結合組織障害</b>	31(9.06%)	7(2.05%)	0(0.00%)	38(11.11%)
背部痛	14(4.09%)	4(1.17%)	0(0.00%)	18(5.26%)
<b>神経系障害</b>	31(9.06%)	1(0.29%)	0(0.00%)	32(9.36%)
頭痛	18(5.26%)	0(0.00%)	0(0.00%)	18(5.26%)
<b>呼吸器、胸郭および縦隔障害</b>	33(9.65%)	2(0.58%)	0(0.00%)	35(10.23%)
上気道の炎症	16(4.68%)	0(0.00%)	0(0.00%)	16(4.68%)
<b>皮膚および皮下組織障害</b>	26(7.60%)	1(0.29%)	0(0.00%)	27(7.89%)
湿疹	7(2.05%)	0(0.00%)	0(0.00%)	7(2.05%)

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：イリボー錠 2.5µg, 5µg	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) 治験薬との関連性が否定できない有害事象（副作用）

副作用の発現率は34.50%であった。

全用量群において発現率1%以上の副作用は、腹部膨満6.73%、腹痛1.75%、上腹部痛1.75%、便秘8.19%、固形便8.19%、悪心1.17%、排便障害1.17%、アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加1.46%、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加1.17%、γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加2.05%及び血中アルカリホスファターゼ増加1.17%であった。

また、投与群別の副作用の発現率は、2.5 µg 減量群 81.08%、5 µg 維持群 29.89%及び10 µg 増量群 22.73%であった。

4週までの5 µg 投与期における投与群別の副作用の発現率は、2.5 µg 減量群 75.68%、5 µg 維持群 11.49%及び10 µg 増量群 0.00%であり、2.5 µg 減量群は5 µg 投与期において高い副作用の発現率を示した。2.5 µg 減量群の5 µg 投与期において、発現率5%以上の副作用は、腹部膨満、便秘及び固形便であった。

増減量後の5週以降における投与群別の副作用の発現率は、2.5 µg 減量群 27.03%、5 µg 維持群 22.92%及び10 µg 増量群 22.73%であり、4週までの発現率に比べて、2.5 µg 減量群では減少し、5 µg 維持群及び10 µg 増量群では増加した。2.5 µg 減量群の5 µg 投与期に発現率が高かった腹部膨満、便秘及び固形便は、減量することにより発現率が減少した。また、2.5 µg 減量群及び5 µg 維持群に比べて、10 µg 増量群で5週以降に発現率が著しく上昇した副作用は認められなかった。

### 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	2.5 µg 減量群	5 µg 維持群	10 µg 増量群	全用量群
<b>安全性解析対象例</b>	37	261	44	342
<b>全副作用</b>	30(81.08%)	78(29.89%)	10(22.73%)	118(34.50%)
<b>胃腸障害</b>	30(81.08%)	60(22.99%)	8(18.18%)	98(28.65%)
腹部膨満	10(27.03%)	12(4.60%)	1(2.27%)	23(6.73%)
腹痛	0(0.00%)	6(2.30%)	0(0.00%)	6(1.75%)
上腹部痛	1(2.70%)	3(1.15%)	2(4.55%)	6(1.75%)
便秘	7(18.92%)	20(7.66%)	1(2.27%)	28(8.19%)
固形便	13(35.14%)	14(5.36%)	1(2.27%)	28(8.19%)
悪心	0(0.00%)	3(1.15%)	1(2.27%)	4(1.17%)
排便障害	1(2.70%)	2(0.77%)	1(2.27%)	4(1.17%)
<b>臨床検査</b>	3(8.11%)	16(6.13%)	2(4.55%)	21(6.14%)
アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加	0(0.00%)	4(1.53%)	1(2.27%)	5(1.46%)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	1(2.70%)	2(0.77%)	1(2.27%)	4(1.17%)
γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	0(0.00%)	6(2.30%)	1(2.27%)	7(2.05%)
血中アルカリホスファターゼ増加	1(2.70%)	3(1.15%)	0(0.00%)	4(1.17%)

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：イリボー錠 2.5µg, 5µg	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	

**投与期間別の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	0-4 週 (5 µg 投与期)				5-52 週			
	2.5 µg 減量群	5 µg 維持群	10 µg 増量群	全用量群	2.5 µg 減量群	5 µg 維持群	10 µg 増量群	全用量群
<b>安全性解析対象例数</b>	37	261	44	342	37	253	44	334
<b>全副作用</b>	28(75.68%)	30(11.49%)	0(0.00%)	58(16.96%)	10(27.03%)	58(22.92%)	10(22.73%)	78(23.35%)
<b>胃腸障害</b>	28(75.68%)	28(10.73%)	0(0.00%)	56(16.37%)	7(18.92%)	38(15.02%)	8(18.18%)	53(15.87%)
腹部膨満	10(27.03%)	8(3.07%)	0(0.00%)	18(5.26%)	1(2.70%)	4(1.58%)	1(2.27%)	6(1.80%)
腹痛	0(0.00%)	1(0.38%)	0(0.00%)	1(0.29%)	0(0.00%)	5(1.98%)	0(0.00%)	5(1.50%)
上腹部痛	0(0.00%)	1(0.38%)	0(0.00%)	1(0.29%)	1(2.70%)	2(0.79%)	2(4.55%)	5(1.50%)
便秘	7(18.92%)	6(2.30%)	0(0.00%)	13(3.80%)	1(2.70%)	18(7.11%)	1(2.27%)	20(5.99%)
固形便	13(35.14%)	8(3.07%)	0(0.00%)	21(6.14%)	3(8.11%)	8(3.16%)	1(2.27%)	12(3.59%)
悪心	0(0.00%)	2(0.77%)	0(0.00%)	2(0.58%)	0(0.00%)	1(0.40%)	1(2.27%)	2(0.60%)
排便障害	1(2.70%)	2(0.77%)	0(0.00%)	3(0.88%)	0(0.00%)	0(0.00%)	1(2.27%)	1(0.30%)
<b>臨床検査</b>	0(0.00%)	1(0.38%)	0(0.00%)	1(0.29%)	3(8.11%)	15(5.93%)	2(4.55%)	20(5.99%)
アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加	0(0.00%)	0(0.00%)	0(0.00%)	0(0.00%)	0(0.00%)	4(1.58%)	1(2.27%)	5(1.50%)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	0(0.00%)	0(0.00%)	0(0.00%)	0(0.00%)	1(2.70%)	2(0.79%)	1(2.27%)	4(1.20%)
γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	0(0.00%)	0(0.00%)	0(0.00%)	0(0.00%)	0(0.00%)	6(2.37%)	1(2.27%)	7(2.10%)
血中アルカリホスファターゼ増加	0(0.00%)	0(0.00%)	0(0.00%)	0(0.00%)	1(2.70%)	3(1.19%)	0(0.00%)	4(1.20%)

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：イリボー錠 2.5µg, 5µg	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) 投与時期ごとの有害事象

投与時期（4週間隔）ごとの有害事象の発現率について、長期投与に伴い発現率が著しく上昇する有害事象は認められなかった。

#### (5) 重篤な有害事象

死亡例が 5 µg 維持群で 1 例に認められた（頚椎骨折）。

重篤な有害事象の発現率は 3.51%（12 例 12 件）であった。個々の重篤な有害事象は、メニエール病、腸炎、ヘルニア、ウイルス性髄膜炎、腎盂腎炎、薬物毒性、頚椎骨折（死亡）、挫傷、膀胱新生物、卵巣新生物、尿管結石及び排尿困難であり、いずれの事象も 1 例 1 件の発現であった。このうち、治験薬との関連性が否定されない重篤な有害事象は腸炎のみであった。

#### (6) 重度な有害事象

程度別の有害事象の発現率は、重度 2.05%、中等度 16.08%、軽度 67.84%であり、ほとんどの有害事象は軽度であった。

#### (7) 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の発現率は 11.40%であり、投与中止を引き起こした個々の有害事象の発現率はいずれも 1%未満であった。また、投与群別の投与中止を引き起こした有害事象は、2.5 µg 減量群 16.22%、5 µg 維持群 10.34%及び 10 µg 増量群 13.64%であり、投与群間に著しい差はみられなかった。

#### (8) 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の発現率は 20.47%であり、全用量群において発現率 1%以上の休薬を引き起こした有害事象は、腹部膨満 2.63%、便秘 6.73%及び固形便 6.43%及び鼻咽頭炎 2.05%であった。また、投与群別の休薬を引き起こした有害事象の発現率は、2.5 µg 減量群 48.65%、5 µg 維持群 18.39%及び 10 µg 増量群 9.09%であり、2.5 µg 減量群で高い発現率を示した。2.5 µg 減量群において発現率 5%以上の休薬を引き起こした有害事象は、腹部膨満、便秘及び固形便であった。

#### (9) 臨床検査値異常変動

臨床検査値異常変動発現率は 31.58%であった。全用量群において発現率 2%以上の臨床検査値異常変動の種類は、白血球数上昇 7.12%、AST (GOT) 上昇 5.04%、ALT (GPT) 上昇 5.93%、γ-GTP 上昇 13.06%、ALP 上昇 4.15%、総コレステロール上昇 2.07%、尿蛋白陽性 2.67%及び尿糖陽性 3.86%であった。

投与群別の臨床検査値異常変動発現率は、2.5 µg 減量群 35.14%、5 µg 維持群 27.97%及び 10 µg 増量群 50.00%であった。2.5 µg 減量群及び 5 µg 維持群に比べて、10 µg 増量群で発現率が 5%以上高かった臨床検査値異常変動は、AST (GOT) 上昇、ALT (GPT) 上昇及び γ-GTP 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：イリボー錠 2.5µg, 5µg	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) (その1)

臨床検査項目			2.5 µg 減量群	5 µg 維持群	10 µg 増量群	全用量群
血液学的検査	赤血球数	上昇	0(0.00%)	0(0.00%)	0(0.00%)	0(0.00%)
		下降	0(0.00%)	2(0.78%)	0(0.00%)	2(0.60%)
		評価例数	36	256	44	336
	ヘモグロビン	上昇	0(0.00%)	0(0.00%)	0(0.00%)	0(0.00%)
		下降	0(0.00%)	3(1.17%)	0(0.00%)	3(0.89%)
		評価例数	36	256	44	336
	ヘマトクリット	上昇	0(0.00%)	0(0.00%)	0(0.00%)	0(0.00%)
		下降	0(0.00%)	3(1.17%)	0(0.00%)	3(0.89%)
		評価例数	36	256	44	336
	白血球数	上昇	3(8.33%)	16(6.23%)	5(11.36%)	24(7.12%)
		下降	0(0.00%)	2(0.78%)	1(2.27%)	3(0.89%)
		評価例数	36	257	44	337
血小板数	上昇	0(0.00%)	0(0.00%)	1(2.27%)	1(0.29%)	
	下降	1(2.70%)	1(0.39%)	1(2.27%)	3(0.88%)	
	評価例数	37	258	44	339	
血液生化学検査	総蛋白	上昇	0(0.00%)	0(0.00%)	0(0.00%)	0(0.00%)
		下降	2(5.41%)	2(0.78%)	0(0.00%)	4(1.19%)
		評価例数	37	256	44	337
	AST(GOT)	上昇	1(2.70%)	9(3.52%)	7(15.91%)	17(5.04%)
		下降	0(0.00%)	0(0.00%)	0(0.00%)	0(0.00%)
		評価例数	37	256	44	337
	ALT(GPT)	上昇	1(2.70%)	11(4.30%)	8(18.18%)	20(5.93%)
		下降	0(0.00%)	0(0.00%)	0(0.00%)	0(0.00%)
		評価例数	37	256	44	337
	γ-GTP	上昇	2(5.41%)	28(10.94%)	14(31.82%)	44(13.06%)
		下降	0(0.00%)	0(0.00%)	0(0.00%)	0(0.00%)
		評価例数	37	256	44	337
	ALP	上昇	3(8.11%)	8(3.13%)	3(6.82%)	14(4.15%)
		下降	0(0.00%)	0(0.00%)	0(0.00%)	0(0.00%)
		評価例数	37	256	44	337

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：イリボー錠 2.5µg, 5µg	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）（その2）**

臨床検査項目			2.5 µg 減量群	5 µg 維持群	10 µg 増量群	全用量群
血液生化学検査	LDH	上昇	0(0.00%)	4(1.56%)	1(2.27%)	5(1.48%)
		下降	0(0.00%)	0(0.00%)	0(0.00%)	0(0.00%)
		評価例数	37	256	44	337
	総ビリルビン	上昇	1(2.70%)	2(0.78%)	1(2.27%)	4(1.19%)
		下降	0(0.00%)	0(0.00%)	0(0.00%)	0(0.00%)
		評価例数	37	256	44	337
	総コレステロール	上昇	1(2.70%)	3(1.17%)	3(6.82%)	7(2.07%)
		下降	0(0.00%)	0(0.00%)	0(0.00%)	0(0.00%)
		評価例数	37	257	44	338
	尿素窒素	上昇	0(0.00%)	1(0.39%)	0(0.00%)	1(0.30%)
		下降	1(2.70%)	0(0.00%)	1(2.27%)	2(0.59%)
		評価例数	37	257	44	338
	クレアチニン	上昇	1(2.70%)	2(0.78%)	0(0.00%)	3(0.89%)
		下降	0(0.00%)	1(0.39%)	0(0.00%)	1(0.30%)
		評価例数	37	256	44	337
	ナトリウム	上昇	0(0.00%)	0(0.00%)	0(0.00%)	0(0.00%)
		下降	0(0.00%)	0(0.00%)	0(0.00%)	0(0.00%)
		評価例数	37	256	44	337
カリウム	上昇	0(0.00%)	2(0.78%)	1(2.27%)	3(0.89%)	
	下降	0(0.00%)	1(0.39%)	1(2.27%)	2(0.59%)	
	評価例数	37	256	44	337	
クロール	上昇	0(0.00%)	0(0.00%)	0(0.00%)	0(0.00%)	
	下降	0(0.00%)	0(0.00%)	0(0.00%)	0(0.00%)	
	評価例数	37	256	44	337	
尿検査	尿蛋白定性	上昇	0(0.00%)	8(3.13%)	1(2.27%)	9(2.67%)
		下降	0(0.00%)	0(0.00%)	0(0.00%)	0(0.00%)
		評価例数	37	256	44	337
	尿糖定性	上昇	1(2.70%)	9(3.52%)	3(6.82%)	13(3.86%)
		下降	0(0.00%)	0(0.00%)	0(0.00%)	0(0.00%)
		評価例数	37	256	44	337
	尿ウロビリノーゲン定性	上昇	0(0.00%)	0(0.00%)	0(0.00%)	0(0.00%)
		下降	0(0.00%)	0(0.00%)	0(0.00%)	0(0.00%)
		評価例数	37	256	44	337

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：イリボー錠 2.5µg, 5µg	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	

**(10) 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 6.14%であった。全用量群において発現率 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、AST (GOT) 上昇 1.19%、ALT (GPT) 上昇 1.48%、γ-GTP 上昇 2.08%及び ALP 上昇 1.19%であった。

投与群別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発現率は、2.5 µg 減量群 8.11%、5 µg 維持群 6.13%及び 10 µg 増量群 4.55%であった。2.5 µg 減量群及び 5 µg 維持群に比べて、10 µg 増量群で発現率が著しく上昇し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なかった。

**治験薬との関連性が否定できない臨床検査値異常変動種類別発現率  
(安全性解析対象例) (その 1)**

臨床検査項目			2.5 µg 減量群	5 µg 維持群	10 µg 増量群	全用量群
血液学的検査	赤血球数	上昇	0(0.00%)	0(0.00%)	0(0.00%)	0(0.00%)
		下降	0(0.00%)	2(0.78%)	0(0.00%)	2(0.60%)
		評価例数	36	256	44	336
	ヘモグロビン	上昇	0(0.00%)	0(0.00%)	0(0.00%)	0(0.00%)
		下降	0(0.00%)	2(0.78%)	0(0.00%)	2(0.60%)
		評価例数	36	256	44	336
	ヘマトクリット	上昇	0(0.00%)	0(0.00%)	0(0.00%)	0(0.00%)
		下降	0(0.00%)	2(0.78%)	0(0.00%)	2(0.60%)
		評価例数	36	256	44	336
	白血球数	上昇	0(0.00%)	2(0.78%)	0(0.00%)	2(0.59%)
		下降	0(0.00%)	1(0.39%)	0(0.00%)	1(0.30%)
		評価例数	36	257	44	337
血小板数	上昇	0(0.00%)	0(0.00%)	0(0.00%)	0(0.00%)	
	下降	0(0.00%)	1(0.39%)	0(0.00%)	1(0.29%)	
	評価例数	37	258	44	339	
血液生化学検査	総蛋白	上昇	0(0.00%)	0(0.00%)	0(0.00%)	0(0.00%)
		下降	0(0.00%)	1(0.39%)	0(0.00%)	1(0.30%)
		評価例数	37	256	44	337
	AST(GOT)	上昇	1(2.70%)	2(0.78%)	1(2.27%)	4(1.19%)
		下降	0(0.00%)	0(0.00%)	0(0.00%)	0(0.00%)
		評価例数	37	256	44	337
	ALT(GPT)	上昇	0(0.00%)	4(1.56%)	1(2.27%)	5(1.48%)
		下降	0(0.00%)	0(0.00%)	0(0.00%)	0(0.00%)
		評価例数	37	256	44	337
	γ-GTP	上昇	0(0.00%)	6(2.34%)	1(2.27%)	7(2.08%)
		下降	0(0.00%)	0(0.00%)	0(0.00%)	0(0.00%)
		評価例数	37	256	44	337

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：イリボー錠 2.5μg, 5μg	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	

**治験薬との関連性が否定でき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) (その2)**

臨床検査項目		2.5 μg 減量群	5 μg 維持群	10 μg 増量群	全用量群	
血液生化学検査	ALP	上昇	1(2.70%)	3(1.17%)	0(0.00%)	4(1.19%)
		下降	0(0.00%)	0(0.00%)	0(0.00%)	0(0.00%)
		評価例数	37	256	44	337
	LDH	上昇	0(0.00%)	1(0.39%)	0(0.00%)	1(0.30%)
		下降	0(0.00%)	0(0.00%)	0(0.00%)	0(0.00%)
		評価例数	37	256	44	337
	総ビリルビン	上昇	1(2.70%)	2(0.78%)	0(0.00%)	3(0.89%)
		下降	0(0.00%)	0(0.00%)	0(0.00%)	0(0.00%)
		評価例数	37	256	44	337
	総コレステロール	上昇	0(0.00%)	0(0.00%)	0(0.00%)	0(0.00%)
		下降	0(0.00%)	0(0.00%)	0(0.00%)	0(0.00%)
		評価例数	37	257	44	338
	尿素窒素	上昇	0(0.00%)	0(0.00%)	0(0.00%)	0(0.00%)
		下降	0(0.00%)	0(0.00%)	0(0.00%)	0(0.00%)
		評価例数	37	257	44	338
	クレアチニン	上昇	0(0.00%)	1(0.39%)	0(0.00%)	1(0.30%)
		下降	0(0.00%)	0(0.00%)	0(0.00%)	0(0.00%)
		評価例数	37	256	44	337
	ナトリウム	上昇	0(0.00%)	0(0.00%)	0(0.00%)	0(0.00%)
		下降	0(0.00%)	0(0.00%)	0(0.00%)	0(0.00%)
評価例数		37	256	44	337	
カリウム	上昇	0(0.00%)	0(0.00%)	0(0.00%)	0(0.00%)	
	下降	0(0.00%)	0(0.00%)	0(0.00%)	0(0.00%)	
	評価例数	37	256	44	337	
クロール	上昇	0(0.00%)	0(0.00%)	0(0.00%)	0(0.00%)	
	下降	0(0.00%)	0(0.00%)	0(0.00%)	0(0.00%)	
	評価例数	37	256	44	337	
尿検査	尿蛋白定性	上昇	0(0.00%)	0(0.00%)	0(0.00%)	0(0.00%)
		下降	0(0.00%)	0(0.00%)	0(0.00%)	0(0.00%)
		評価例数	37	256	44	337
	尿糖定性	上昇	0(0.00%)	0(0.00%)	1(2.27%)	1(0.30%)
		下降	0(0.00%)	0(0.00%)	0(0.00%)	0(0.00%)
		評価例数	37	256	44	337
	尿ウロビリノーゲン定性	上昇	0(0.00%)	0(0.00%)	0(0.00%)	0(0.00%)
		下降	0(0.00%)	0(0.00%)	0(0.00%)	0(0.00%)
		評価例数	37	256	44	337

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：イリボー錠 2.5µg, 5µg	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	

**(11) 個々の臨床的に重要な臨床検査値異常**

グレード3を示した臨床検査値異常の発現率は、カリウム0.89%であり、溶血によりカリウム値が上昇した症例2例及び仮登録時から高いカリウム値を示していた症例1例の合計3例であった。

**結論：**

本治験では、下痢型IBS患者を対象に、YM060を長期投与したときの安全性及び有効性を検討することを目的とした。

IBSは罹患期間が長く、慢性的疾患の側面を有する。一方、寛解、増悪を繰り返し、寛解期では症状がほとんどなく、薬剤による治療を必要としない場合も多い。従って、本治験では、症状に応じた用量の変更や休薬を可能とした。

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は、いずれも投与後早期より改善効果が認められ、治験薬投与期間中、その効果は増加しながら推移した。8カ月目以降の継続投与移行例では、効果の持続が認められ、13カ月目においても高い改善効果を示した。また、5µgから投与を開始し便秘状態等に対する効果が過剰のために改善効果が認められなかった被験者においては、2.5µgに減量することにより、適切な効果が得られることが示された。一方、便秘状態等に対する効果が不十分のために改善効果が認められなかった被験者においては、10µgへ増量することにより、適切な効果が得られることが示された。また、症状寛解時には休薬し、症状再燃時には再服薬することで、症状に応じた治療のコントロールが可能であることも示唆された。

一方、安全性において、有害事象の発現率は85.96%、副作用の発現率は34.50%であったが、そのほとんどが軽度であり、重篤あるいは重度と判定された有害事象及び副作用の発現率は低かった。また、いずれの事象においても長期投与に伴う発現率の著しい上昇は認められなかった。2.5µg減量群の5µg投与期に腹部膨満、便秘及び固形便の発現率が高かったが、減量することにより発現率は減少した。また、10µg増量群においては、5週以降にアラニン・アミノトランスフェラーゼ増加、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加及びγ-グルタミルトランスフェラーゼ増加の発現率が増加し、2.5µg減量群及び5µg維持群に比べて高い発現率を示したが、腹部膨満、腹痛、便秘及び固形便の発現率は増量によって著しく上昇することはなかった。

臨床検査値異常変動発現率は31.58%であり、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6.14%であった。2.5µg減量群及び5µg維持群に比べて、10µg増量群で発現率が高かった臨床検査値異常変動は、AST(GOT)上昇、ALT(GPT)上昇及びγ-GTP上昇であったが、治験薬との関連性が否定できない異常変動の発現率は低かった。

薬物動態解析では、YM060 5µgの52週投与により血漿中未変化体濃度に顕著な変化は認められなかった。

YM060は、IBS症状全体の改善を包括的に評価したIBS症状の全般改善効果において、長期間効果を持続させた。また、個々の下痢型IBS症状を評価した腹痛・腹部不快感改善効果や便秘

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：イリボー錠 2.5μg, 5μg	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	
<p>通状態改善効果に対しても効果を持続させた。安全性においては、ほとんどの有害事象が軽度であり、長期投与に伴う発現率の遅発的な上昇も認められなかった。いずれの投与群においても、多くの症例が 28 週以上の投与がされており、長期投与した際の忍容性に問題ないことが示された。</p> <p>以上、下痢型 IBS 患者に対して、YM060 2.5 μg, 5 μg 及び 10 μg の長期投与における有効性及び安全性が確認され、IBS 患者に対して継続的な治療が可能な安全な薬剤であると考えられた。</p>		
報告書の日付：2006 年 8 月 23 日		