目次

2.7.1　生物薬剤学試験及び関連する分析法----------2
2.7.1.1　背景及び概観----------3
2.7.1.2　個々の試験結果の要約----------9
2.7.1.3　全試験を通しての結果の比較と解析----------9
2.7.1.4　付録----------10

図表リスト

表 2.7.1-1　略号一覧----------2
表 2.7.1-2　用語の定義----------2
表 2.7.1-3　各臨床試験で使用した BBI-4000 ゲル剤----------3
表 2.7.1-4　DM20 製剤の処方----------4
表 2.7.1-5　IPM1 製剤の処方----------4
表 2.7.1-6　IPM2 製剤の処方----------4
表 2.7.1-7　BBI-4000 及び代謝物 BBI-4010 の血漿中濃度測定法のバリデーション結果（日本）----------5
表 2.7.1-8　BBI-4000 及び代謝物 BBI-4010 の尿中濃度測定法のバリデーション結果（日本）----------6
表 2.7.1-9　BBI-4000 及び代謝物 BBI-4010 の血漿中濃度測定法のバリデーション結果（アメリカ）----------7
表 2.7.1-10　BBI-4000 及び代謝物 BBI-4010 の尿中濃度測定法のバリデーション結果（アメリカ）----------8
表 2.7.1-11　投与 14 日目の血漿中 BBI-4000 濃度の薬物動態パラメータ----------9
表 2.7.1-12　製剤間の薬物動態を比較検討した臨床薬理試験の要約----------10

2.7.1　生物薬剤学試験及び関連する分析法

本項で使用した略号を表 2.7.1-1 に、用語の定義を表 2.7.1-2 に示す。

表 2.7.1-1　略号一覧

略号	省略していない表現
AUC	Area under the plasma concentration-time curve（血漿中濃度–時間曲線下面積）
AUC_{0-24}	投与後 0 時間から 24 時間までの AUC
C_{avg}	Average plasma concentration（平均血漿中濃度）
C_{max}	Maximum plasma concentration（最高血漿中濃度）
C_{min}	Minimum plasma concentration（最低血漿中濃度）
DB20	[redacted]（[redacted]）
% Fluctuation	Peak-trough fluctuation（ピークトラフ値変動）
IPM	Isopropyl myristate（ミリスチン酸イソプロピル）
LC / MS / MS	Liquid chromatography-tandem mass spectrometry （液体クロマトグラフィータンデム質量分析）
$t_{1/2}$	Elimination half-life（消失半減期）
T_{max}	Maximum concentration time（最高血漿中濃度到達時間）

表 2.7.1-2　用語の定義

用語	定義
BBI-4000	開発記号及び有効成分（ソフピロニウム臭化物）を示す
BBI-4000 ゲル剤 BBI-4000 gel	BBI-4000 のゲル製剤、申請製剤の総称
DB20 製剤	BBI-4000 ゲル剤の 1 つ。[redacted]添加物 DB20 を含む処方
IPM1 製剤	BBI-4000 ゲル剤の 1 つ [redacted]を IPM に置き換えた処方
IPM2 製剤	BBI-4000 ゲル剤の 1 つ。IPM1 製剤から[redacted]をした処方（[redacted]）。申請製剤の処方
代謝物 BBI-4010	BBI-4000 の代謝物の種類の 1 つ

2.7.1.1　背景及び概観

1.　臨床試験で使用した BBI-4000 ゲル剤

BBI-4000 の臨床試験に使用した製剤は 3 種類（3.2.P.2.2 項）である。各臨床試験で使用した製剤を表 2.7.1-3 に示す。

表 2.7.1-3　各臨床試験で使用した BBI-4000 ゲル剤

製剤	試験番号	実施国	試験区分 目的	被験者*	製剤処方中の BBI-4000 濃度	添付資料 番号
DB20 製剤	BBI-4000-01	日本	臨床薬理試験（第 I 相） 皮膚刺激性	健康人	15.0% 10.0% 5.0% 0.0%	5.3.3.1-1
	BBI-4000-CL-202	アメリカ	探索的試験（第 II 相） 有効性・安全性	患者	15.0% 0.0%	5.3.5.4-1
IPM1 製剤	BBI-4000-03	日本	臨床薬理試験（第 I 相） 薬物動態	患者	15.0% 10.0% 5.0% 0.0%	5.3.3.2-1
	BBI-4000-CL-104	アメリカ	臨床薬理試験（第 I 相） 薬物相互作用	健康人	15.0%	5.3.3.4-1
	BBI-4000-CL-105	アメリカ	臨床薬理試験（第 I 相） 小児薬物動態	患者	15.0%	5.3.3.2-4
	BBI-4000-CL-106	アメリカ	臨床薬理試験（第 I 相） 心臓安全性	健康人	15.0% 0.0%	5.3.4.1-1
IPM1 製剤 IPM2 製剤	BBI-4000-05	日本	臨床薬理試験（第 I 相） 薬物動態	患者	15.0%	5.3.3.2-2
IPM2 製剤	BBI-4000-04	日本	用量設定試験（第 II 相） 有効性・安全性	患者	15.0% 10.0% 5.0% 0.0%	5.3.5.1-1
	BBI-4000-06	日本	検証的試験（第 III 相） 有効性・安全性	患者	5.0% 0.0%	5.3.5.1-2
	BBI-4000-07	日本	長期投与試験（第 III 相） 有効性・安全性	患者	5.0%	5.3.5.2-1
	BBI-4000-08	日本	臨床薬理試験（第 I 相） 薬物動態	患者	5.0%	5.3.3.2-3

* 対象患者：BBI-4000-CL-202 試験は原発性手掌多汗症患者。その他の試験は原発性腋窩多汗症患者

アメリカで原発性手掌多汗症患者を対象として実施した探索的試験（BBI-4000-CL-202 試験）及び日本で健康人を対象として実施した臨床薬理試験（BBI-4000-01 試験）に使用した製剤である「DB20 製剤」の製剤処方を表 2.7.1-4 に示す。

DB20 製剤は添加剤として[redacted], DB20）を添加した製剤であり、[redacted]ことから、物理的安定性を向上させるため、Brickell Biotech 社にて種々の処方検討を実施した。その結果、[redacted]として[redacted]ミリスチン酸イソプロピル（Isopropyl myristate, IPM ）を選定した。IPM を添加した製剤である「IPM1 製剤」を用いて、日本で原発性腋窩多汗症患者を対象に臨床薬理試験（BBI-4000-03 試験）を実施した。アメリカでは、IPM1 製剤を用いて薬物相互作用（BBI-4000-CL-104 試験）、小児薬物動態（BBI-4000-CL-105 試験）及び心臓安全性（BBI-4000-CL-106 試験）を検討する臨床薬理試験を実施した。IPM1 製剤の処方を表 2.7.1-5 に示す。

IPM1 製剤の 60℃、1 ヵ月間における安定性試験を実施した結果、[redacted]が確認された。当該処方の[redacted]を向上させるため、IPM1 製剤中の[redacted]含有する処方が[redacted]を示した。この「IPM2 製剤」を用いて、日本で原発性腋窩多汗症患者を対象に用量設定試験（BBI-4000-04 試験）、検証的試験（BBI-4000-06 試験）、長期投与試験（BBI-4000-07 試験）及び臨床薬理試験（BBI-4000-08 試験）を実施した。IPM2 製剤の処方を表 2.7.1-6 に示す。

BBI-4000 ゲル剤は塗布部位で作用して効果を発現する外用剤であることから、バイオアベイラビリティ及び溶出特性について検討しなかった。臨床開発過程で IPM1 製剤から IPM2 製剤に変更したが、[redacted]の処方変更であり、[redacted]は必要ないと判断した。ただし、原発性腋窩多汗症患者を対象として両製剤を腋窩に塗布したときの BBI-4000 の血中動態、局所忍容性及び安全性を比較検討する臨床薬理試験（BBI-4000-05 試験）を実施した。

表 2.7.1-4　DM20 製剤の処方

成分	分量（%）			
BBI-4000	0.0	5.0	10.0	15.0
[redacted]				

Source：3.2.P.2.2.1、表 3.2.P.2.2-1 より改変

表 2.7.1-5　IPM1 製剤の処方

成分	分量（%）			
BBI-4000	0.0	5.0	10.0	15.0
[redacted]				

Source：3.2.P.2.2.1、表 3.2.P.2.2-2 より改変

表 2.7.1-6　IPM2 製剤の処方

成分	分量（%）			
BBI-4000	0.0	5.0	10.0	15.0
ヘキシレングリコール				
ミリスチン酸イソプロピル				
ヒドロキシプロピルセルロース				
無水クエン酸				
無水エタノール				

Source：3.2.P.2.2.1、表 3.2.P.2.2-3 より改変

2.　臨床試験に用いた分析法

日本で実施した BBI-4000-03 試験、BBI-4000-05 試験及び BBI-4000-08 試験において、BBI-4000 及び代謝物 BBI-4010 の血漿中濃度を測定した。BBI-4000-03 試験では、BBI-4000 及び代謝物 BBI-4010 の尿中濃度も測定した。

アメリカで実施した BBI-4000-CL-104 試験、BBI-4000-CL-105 試験及び BBI-4000-CL-106 試験において、BBI-4000 及び代謝物 BBI-4010 の血漿中濃度を測定した。BBI-4000-CL-104 試験では、BBI-4000 及び代謝物 BBI-4010 の尿中濃度も測定した。

それぞれの血漿中濃度及び尿中濃度は LC / MS / MS 法により測定した。分析法バリデーション試験の評価項目、評価方法及び評価基準はガイドライン [1)、2)]に従った。

本項では、各臨床試験において、生体試料中の測定対象物質の濃度測定に適用した分析法の概観とその成績特性について記述した。

(1)　日本で実施した臨床試験の BBI-4000 及び代謝物 BBI-4010 の血漿中濃度測定法

原発性腋窩多汗症患者を対象として実施した BBI-4000-03 試験、BBI-4000-05 試験及び BBI-4000-08 試験において、BBI-4000 及び代謝物 BBI-4010 の血漿中濃度を測定した。BBI-4000 の定量下限は 0.05 ng/mL、BBI-4010 の定量下限は 0.1 ng/mL であった。本測定法は実試料の測定に十分な精度及び真度を有し、測定対象物質に特異的な測定法であることを確認した。BBI-4000 及び代謝物 BBI-4010 の血漿中濃度測定法のバリデーション結果を表 2.7.1-7 に示す。

表 2.7.1-7　BBI-4000 及び代謝物 BBI-4010 の血漿中濃度測定法のバリデーション結果（日本）

測定施設		[redacted]	
適用した臨床試験（添付資料番号）		BBI-4000-03（5.3.3.2-1）、BBI-4000-05（5.3.3.2-2）、BBI-4000-08（5.3.3.2-3）	
測定方法		LC / MS / MS 法	
測定試料		血漿	
測定対象		BBI-4000	BBI-4010
定量濃度範囲（ng/mL）		0.05～10	0.1～20
分析単位内再現性	真度（%）	定量下限濃度：110.2	定量下限濃度：102.0
		その他：106.0～112.0	その他：96.7～101.3
	精度 CV（%）	定量下限濃度：5.3	定量下限濃度：12.7
		その他：0.8～5.9	その他：3.4～6.7
分析単位間再現性	真度（%）	定量下限濃度：104.6	定量下限濃度：102.0
		その他：105.5～106.0	その他：100.7～104.0
	精度 CV（%）	定量下限濃度：6.9	定量下限濃度：8.8
		その他：2.8～7.4	その他：6.7～7.8
試験番号		AL-6386-G	
添付資料番号		5.3.1.4-1	

真度（%）　＝ 測定値の平均値 / 理論値 × 100
精度（%）＝ (標準偏差 / 測定値の平均値) × 100
Source：5.3.1.4-1 Table 3~6 より改変

(2)　日本で実施した臨床試験の BBI-4000 及び代謝物 BBI-4010 の尿中濃度測定法

原発性腋窩多汗症患者を対象として実施した BBI-4000-03 試験において、BBI-4000 及び代謝物 BBI-4010 の尿中濃度を LC / MS / MS 法により測定した。BBI-4000 の定量下限は 0.05 ng/mL、BBI-4010 の定量下限は 0.1 ng/mL であった。本測定法は実試料の測定に十分な精度及び真度を有し、測定対象物質に特異的な測定法であることを確認した。BBI-4000 及び代謝物 BBI-4010 の尿中濃度測定法のバリデーション結果を表 2.7.1-8 に示す。

表 2.7.1-8　BBI-4000 及び代謝物 BBI-4010 の尿中濃度測定法のバリデーション結果（日本）

測定施設		科研製薬株式会社	
適用した臨床試験（添付資料番号）		BBI-4000-03（5.3.3.2-1）	
測定方法		LC / MS / MS 法	
測定試料		尿	
測定対象		BBI-4000	BBI-4010
定量濃度範囲（ng/mL）		0.05～10	0.1～20
分析単位内再現性	真度（%）	定量下限濃度：104.4	定量下限濃度：110.0
		その他：101.5～103.9	その他：101.0～102.0
	精度（%）	定量下限濃度：7.9	定量下限濃度：8.2
		その他：1.3～5.3	その他：1.7～5.2
分析単位間再現性	真度（%）	定量下限濃度：106.0	定量下限濃度：106.0
		その他：102.1～104.7	その他：100.0～102.7
	精度（%）	定量下限濃度：7.5	定量下限濃度：8.5
		その他：2.5～9.6	その他：3.9～4.0
試験番号		M160101	
添付資料番号		5.3.1.4-2	

真度（%）　＝ 定量値 / 理論値×100
精度（%）　＝ 標準偏差 / 平均値×100
Source：5.3.1.4-2 Table 1 より改変

(3) アメリカで実施した臨床試験の BBI-4000 及び代謝物 BBI-4010 の血漿中濃度測定法

小児の原発性腋窩多汗症患者を対象として実施した BBI-4000-CL-105 試験、健康人を対象として実施した BBI-4000-CL-104 試験及び BBI-4000-CL-106 試験において、BBI-4000 及び代謝物 BBI-4010 の血漿中濃度を測定した。BBI-4000 及び BBI-4010 の定量下限は 0.05 ng/mL であった。本測定法は実試料の測定に十分な精度及び真度を有し、測定対象物質に特異的な測定法であることを確認した。BBI-4000 及び代謝物 BBI-4010 の血漿中濃度測定法のバリデーション結果を表 2.7.1-9 に示す。

表 2.7.1-9　BBI-4000 及び代謝物 BBI-4010 の血漿中濃度測定法のバリデーション結果（アメリカ）

測定施設		[redacted]	
適用した臨床試験（添付資料番号）		BBI-4000-CL-104（5.3.3.4-1）、BBI-4000-CL-105（5.3.3.2-4）、BBI-4000-CL-106（5.3.4.1-1）	
測定方法		LC / MS / MS 法	
測定試料		血漿	
測定対象		BBI-4000	BBI-4010
定量濃度範囲（ng/mL）		0.05～25	0.05～25
分析単位内再現性	真度（% Bias）	定量下限濃度：10.2	定量下限濃度：13.2
		その他：-0.8～2.7	その他：-14.0～-4.8
	精度（% CV）	定量下限濃度：3.6	定量下限濃度：17.6
		その他：1.3～4.0	その他：1.6～14.0
分析単位間再現性	真度（% Bias）	定量下限濃度：5.6	定量下限濃度：4.6
		その他：0.4～1.3	その他：-8.6～-6.4
	精度（% CV）	定量下限濃度：6.6	定量下限濃度：17.4
		その他：3.0～5.2	その他：2.9～10.6
試験番号		AV17-BBI4000-01	
添付資料番号		5.3.1.4-3	

% Bias = {(experimental value - theoretical value) / theoretical value} x 100
% CV = Coefficient of variation x 100
Source：5.3.1.4-3 Table 1-1、Table 3-3、Table 3-4 より改変

(4) アメリカで実施した臨床試験の BBI-4000 及び代謝物 BBI-4010 の尿中濃度測定法

健康人を対象として実施した BBI-4000-CL-104 試験において、BBI-4000 及び代謝物 BBI-4010 の尿中濃度を LC / MS / MS 法により測定した。BBI-4000 の定量下限は 0.05 ng/mL、BBI-4010 の定量下限は 0.1 ng/mL であった。本測定法は実試料の測定に十分な精度及び真度を有し、測定対象物質に特異的な測定法であることを確認した。BBI-4000 及び代謝物 BBI-4010 の尿中濃度測定法のバリデーション結果を表 2.7.1-10 に示す。

表 2.7.1-10　BBI-4000 及び代謝物 BBI-4010 の尿中濃度測定法のバリデーション結果（アメリカ）

測定施設		[redacted]	
適用した臨床試験（添付資料番号）		BBI-4000-CL-104（5.3.3.4-1）	
測定方法		LC / MS / MS 法	
測定試料		尿	
測定対象		BBI-4000	BBI-4010
定量濃度範囲（ng/mL）		0.05～25	0.1～50
分析単位内再現性	真度（% Bias）	定量下限濃度：-14.8	定量下限濃度：5.0
		その他：-9.3～-5.5	その他：-13.3～-8.4
	精度（% CV）	定量下限濃度：3.1	定量下限濃度：9.6
		その他：2.4～4.6	その他：3.1～6.0
分析単位間再現性	真度（% Bias）	定量下限濃度：-11.4	定量下限濃度：4.0
		その他：-8.0～-4.8	その他：-10.0～-6.3
	精度（% CV）	定量下限濃度：7.5	定量下限濃度：9.6
		その他：3.6～5.2	その他：3.4～7.0
試験番号		AV17-BBI4000-02	
添付資料番号		5.3.1.4-4	

% Bias = {(experimental value - theoretical value) / theoretical value} x 100
% CV = Coefficient of variation x 100
Source：5.3.1.4-4 Table 1-1、Table 3-3、Table 3-4 より改変

2.7.1.2　個々の試験結果の要約

1.　臨床薬理試験（BBI-4000-05）　資料番号: 5.3.3.2-2

原発性腋窩多汗症患者を対象に BBI-4000 gel 15%（IPM1 製剤又は IPM2 製剤）を 1 日 1 回 14 日間、腋窩に塗布したときの BBI-4000 の血中動態を無作為化、二重盲検並行群間比較試験により検討した。また、両製剤の局所忍容性、安全性を検討した。投与 14 日目の BBI-4000 の薬物動態パラメータを表 2.7.1-11 及び表 2.7.1-12 に示す。

BBI-4000 の C_{max} 及び AUC_{0-24} の平均値は、IPM1 製剤群で 0.123 ng/mL 及び 1.28 ng· h/mL、IPM2 製剤群で 1.35 ng/mL 及び 17.3 ng· h/mL であり、IPM1 製剤群に比べて IPM2 製剤群で C_{max} 及び AUC_{0-24} が高かった。ただし、BBI-4000 の血漿中濃度は、各被験者のばらつきが大きかった。以上より、腋窩に投与した IPM2 製剤は IPM1 製剤より経皮吸収しやすい可能性が示唆された。

有害事象の発現割合は、IPM1 製剤群 8.3%（1/12 名）、IPM2 製剤群 16.7%（2/12 名）であった。いずれの有害事象も軽度であり、重篤な有害事象はなかった。なお、バイタルサイン、12 誘導心電図及び局所忍容性のすべての項目で、有害事象と判定されたものはなかった。

表 2.7.1-11　投与 14 日目の血漿中 BBI-4000 濃度の薬物動態パラメータ

パラメータ	IPM1 製剤		IPM2 製剤	
	平均値	標準偏差	平均値	標準偏差
C_{max} (ng/mL)	0.123	0.235	1.35	1.97
AUC_{0-24} (ng·h/mL)	1.28	2.50	17.3	27.5
被験者数	11		12	

Source：5.3.3.2-2 Table 11.4.1-1、Table 14.2-5～Table 14.2-6 より改変

2.7.1.3　全試験を通しての結果の比較と解析

BBI-4000 の IPM2 製剤は IPM1 製剤の[redacted]を向上させるために処方変更した製剤である。IPM1 製剤から IPM2 製剤への変更は [redacted]の処方変更であることから、[redacted]は実施しなかった。

原発性腋窩多汗症患者を対象に IPM1 製剤又は IPM2 製剤を腋窩に塗布したときの BBI-4000 の血中動態及び安全性を検討した。その結果、IPM2 製剤は IPM1 製剤より経皮吸収しやすい可能性が示唆された。有害事象の発現割合は、IPM1 製剤群に比べて IPM2 製剤群で高かった。ただし、いずれの有害事象も軽度であり、IPM2 製剤を用いて BBI-4000 の開発を継続することに問題はないと判断した。

以上より、製剤の[redacted]と安全性のバランスを勘案して IPM2 製剤を最終製剤の候補とした。なお、本剤の原発性腋窩多汗症患者に対する有効性、安全性評価において重要と考えられる用量設定試験（BBI-4000-04 試験）、検証的試験（BBI-4000-06 試験）及び長期投与試験（BBI-4000-07 試験）では、いずれも IPM2 製剤を使用した。

2.7.1.4　付録

表 2.7.1-12　製剤間の薬物動態を比較検討した臨床薬理試験の要約

試験番号	目的	デザイン	治験薬、用量、製剤 投与経路 [ロット番号]	被験者の種類 被験者数（男/女） 平均年齢、範囲（歳）	BBI-4000 の薬物動態パラメータの平均値±標準偏差*							添付資料番号
					C_{max} (ng/mL)	C_{min} (ng/mL)	T_{max} (h)	AUC_{0-24} (ng·h/mL)	$t_{1/2}$ (h)	C_{avg} (ng/mL)	% Fluctuation (%)	
BBI-4000-05	IPM1 製剤と IPM2 製剤の薬物動態の比較検討	無作為化、二重盲検、並行群間比較、14 日間反復投与	BBI-4000 gel 15% IPM1 製剤 経皮投与 [redacted]	原発性腋窩多汗症患者 11 名（7/4） 37.0、23～51	0.123 ±0.235	0.00842 ±0.02792	NC	1.28 ±2.50	NC	0.0536 ±0.1043	351.9 ±951.5	5.3.3.2-2
			BBI-4000gel 15% IPM2 製剤 経皮投与 [redacted]	原発性腋窩多汗症患者 12 名（8/4） 39.8、22～58	1.35 ±1.97	0.351 ±0.719	4.25 ±4.89	17.3 ±27.5	NC	0.723 ±1.146	118.7 ±122.5	

* 投与 14 日目の結果
NC: Not calculated
Source：5.3.3.2-2 Table 11.4.1-1、Table 14.1-1、Table 14.2-5～Table 14.2-6 より改変

目次

2.7.2　臨床薬理の概要 ----- 3
2.7.2.1　背景及び概観 ----- 6
2.7.2.2　個々の試験結果の要約 ----- 8
2.7.2.3　全試験を通じての結果の比較と解析 ----- 32
2.7.2.4　特別な試験 ----- 35
2.7.2.5　付録 ----- 36

図表リスト

表 2.7.2-1　略号一覧 ----- 3
表 2.7.2-2　用語の定義 ----- 4
表 2.7.2-3　BBI-4000 及び代謝物の構造 ----- 5
表 2.7.2-4　ヒト生体試料を用いた非臨床試験 ----- 6
表 2.7.2-5　薬物動態の評価に用いた国内で実施した臨床薬理試験（評価資料） ----- 7
表 2.7.2-6　薬物動態の評価に用いた海外で実施した臨床薬理試験（評価資料） ----- 7
表 2.7.2-7　^{14}C-BBI-4000 及び BBI-4010 の *in vitro* 血漿タンパク結合率 ----- 8
表 2.7.2-8　^{14}C-BBI-4000 の *in vitro* 血球移行率 ----- 8
表 2.7.2-9　ヒト肝ミクロソームに ^{14}C-BBI-4000 を反応させたときの BBI-4000 及びその代謝物の割合 ----- 10
表 2.7.2-10　ヒト肝ミクロソーム又はヒト CYP 発現系酵素に ^{14}C-BBI-4000 を反応させたときの代謝活性 ----- 11
表 2.7.2-11　ヒト肝ミクロソームに ^{14}C-BBI-4000 及び各 CYP 選択的阻害剤を添加したときの代謝阻害率 ----- 12
表 2.7.2-12　CYP 酵素活性に対する BBI-4000 の阻害作用 ----- 13
表 2.7.2-13　CYP 酵素活性に対する BBI-4010 の阻害作用 ----- 13
表 2.7.2-14　凍結ヒト肝細胞を用いた *in vitro* 薬物代謝酵素誘導試験 ----- 14
表 2.7.2-15　ヒトトランスポーターの典型基質及び阻害剤 ----- 14
表 2.7.2-16　ヒトトランスポーターに対する BBI-4000 及び BBI-4010 の阻害作用 ----- 15
表 2.7.2-17　OCT1、OCT2、MATE1 及び MATE2-K の ^{14}C-BBI-4000 の輸送に関する速度論的パラメータ ----- 15
表 2.7.2-18　血漿中 BBI-4000 濃度の薬物動態パラメータ ----- 16
表 2.7.2-19　血漿中 BBI-4010 濃度の薬物動態パラメータ ----- 17
表 2.7.2-20　BBI-4000 及び BBI-4010 の尿中排泄率 ----- 17
表 2.7.2-21　BBI-4000 及び代謝物 BBI-4010 の血漿中濃度の薬物動態パラメータ ----- 18
表 2.7.2-22　BBI-4000 の血漿中の薬物動態パラメータ ----- 19
表 2.7.2-23　BBI-4010 の血漿中の薬物動態パラメータ ----- 19
表 2.7.2-24　血漿中 BBI-4000 濃度の要約（薬物動態解析対象集団） ----- 20
表 2.7.2-25　血漿中 BBI-4010 濃度の要約（薬物動態解析対象集団） ----- 21
表 2.7.2-26　BBI-4000 及び BBI-4010 の薬物動態パラメータ（薬物動態解析対象集団） ----- 21

表 2.7.2-27　BBI-4000 gel 15%を単独又はパロキセチン塩酸塩 20 mg と併用塗布したときの血漿中 BBI-4000 の薬物動態パラメータの比較 ---------- 22
表 2.7.2-28　BBI-4000 gel 15%を単独又はパロキセチン塩酸塩 20 mg と併用塗布したときの血漿中 BBI-4010 の薬物動態パラメータの比較 ---------- 23
表 2.7.2-29　BBI-4000 gel 15%を単独又はシメチジン 800 mg と併用塗布したときの血漿中 BBI-4000 の薬物動態パラメータの比較 ---------- 24
表 2.7.2-30　BBI-4000 gel 15%を単独又はイトラコナゾール 200 mg と併用塗布したときの血漿中 BBI-4000 の薬物動態パラメータの比較 ---------- 24
表 2.7.2-31　BBI-4000 gel 15%を単独又はシメチジン 800 mg と併用塗布したときの尿中 BBI-4000 の排泄パラメータの比較---------- 24
表 2.7.2-32　BBI-4000 gel 15%を単独又はシメチジン 800 mg と併用塗布したときの尿中 BBI-4010 の排泄パラメータの比較---------- 24
表 2.7.2-33　基剤補正平均 ΔHR（ΔΔHR）の経時的変化（QT/QTc 解析対象集団）-------- 26
表 2.7.2-34　ベースラインからの QTcF の変化量（ΔQTcF）の経時的推移（QT/QTc 解析対象集団） ---------- 27
表 2.7.2-35　基剤補正平均 ΔQTcF（ΔΔQTcF）の経時的推移（QT/QTc 解析対象集団） -- 28
表 2.7.2-36　基剤で補正したベースラインからの QTcF（ΔΔQTcF）の感度分析結果（QT/QTc 解析対象集団） ---------- 28
表 2.7.2-37　治療 ST 群の ΔΔQTcF と血漿中 BBI-4000 の濃度の回帰分析（PK/QTc 解析対象集団） ---------- 29
表 2.7.2-38　治療 ST 群及び治療 T 群の BBI-4000 の PK パラメータ（評価可能な薬物動態解析集団） ---------- 30
表 2.7.2-39　治療 ST 群及び治療 T 群の BBI-4010 の PK パラメータ（評価可能な薬物動態解析集団---------- 31

図 2.7.2-1　マウス、ラット、ウサギ、イヌ、ミニブタ及びヒトの BBI-4000 の推定代謝経路（*in vitro*）----------9
図 2.7.2-2　血漿中 BBI-4000 濃度に対する ΔΔQTcF の実測値及び線形混合効果モデルによる予測値（PK/QTc 解析対象集団） ---------- 29

2.7.2　臨床薬理の概要

本項で用いた略号を表 2.7.2-1、用語の定義を表 2.7.2-2 に示す。また、BBI-4000 及び in vitro 代謝物の構造を表 2.7.2-3 に示す。

表 2.7.2-1　略号一覧

略号	省略していない表現
Ae	Cumulative amount of drug excreted in urine（尿中排泄率）
Ae_{0-48}	投与後 0 時間から 48 時間までの Ae
ANOVA	Analysis of variance（分散分析）
AUC	Area under the plasma concentration-time curve（血漿中濃度–時間曲線下面積）
AUC_{0-24}	投与後 0 時間から 24 時間までの AUC
AUC_{0-inf}	投与後 0 時間から無限時間までの AUC
AUC_{0-last}	投与後 0 時間から最終測定時点までの AUC
AUC_{0-t}	投与後 0 時間から血漿中濃度が測定可能な時点までの AUC
AUC_{tau}	1 投与間隔における AUC
BCRP	Breast cancer resistance protein（乳がん耐性タンパク質）
BSEP	Bile-salt export pump（胆汁酸トランスポーター）
C_{avg}	Average plasma concentration（平均血漿中濃度）
C_{max}	Maximum plasma concentration（最高血漿中濃度）
C_{min}	Minimum plasma concentration（最低血漿中濃度）
CI	Confidence interval（信頼区間）
CL_r	Renal clearance（腎クリアランス）
CPMA	Cyclopentyl-mandelic acid（シクロペンチルマンデル酸）
CV	Coefficient of variation（変動係数）
CYP	Cytochrome P450（チトクローム P450）
DB20	[redacted]
DMSO	Dimethyl sulfoxide（ジメチルスルホキシド）
% Fluctuation	Peak-trough fluctuation（ピークトラフ値変動）
GMR	Ratios of the geometric LSMs（幾何平均の比）
HEK293 細胞	Human embryonic kidney 293 cells（ヒト胎児由来の腎細胞株）
HPLC	High performance liquid chromatography（高速液体クロマトグラフィー）
HR	Heart rate（心拍数）
IC_{50}	50% Inhibitory concentration（50%阻害濃度）
IPM	Isopropyl myristate（ミリスチン酸イソプロピル）
K_i	Inhibition constant（阻害定数）
K_I	Apparent inactivation constant（見かけの阻害定数）
k_{inact}	Maximum inactivation rate constant（最大不活化速度定数）
K_m	Michaelis constant（ミカエリス定数）
LC-FTMS	Liquid chromatography - fourier transform mass spectrometry（液体クロマトグラフィーーフーリエ変換質量分析）
LC/MS/MS	Liquid chromatography-tandem mass spectrometry（液体クロマトグラフィーータンデム質量分析）
LLC-PK1 細胞	Pig kidney epithelial cells（ブタ腎臓由来上皮細胞）
LSM	Least-squares means（最小二乗平均）
MATE	Multidrug and toxin extrusion
MDR	Multidrug resistance protein（多剤耐性タンパク質：P 糖タンパク質）
mRNA	Messenger ribonucleic acid（メッセンジャーRNA）
NADPH	Nicotinamide adenine dinucleotide phosphate（ニコチンアミドアデニンジヌクレオチドリン酸）
OAT	Organic anion transporter（有機アニオン輸送トランスポーター）
OATP	Organic anion transporting polypeptide（有機アニオン輸送ポリペプチド）
OCT	Organic cation transporter（有機カチオン輸送トランスポーター）

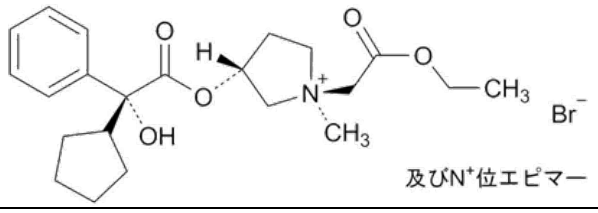
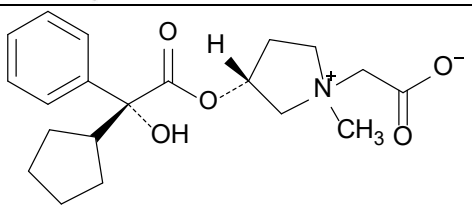
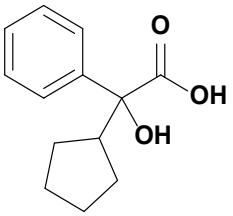
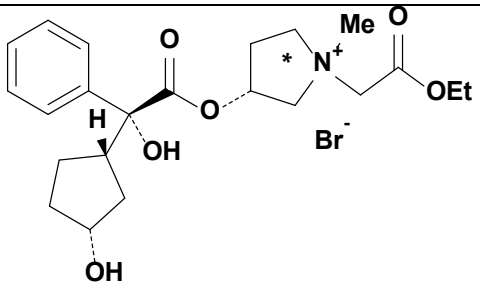
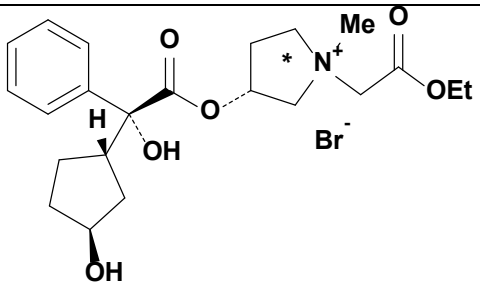
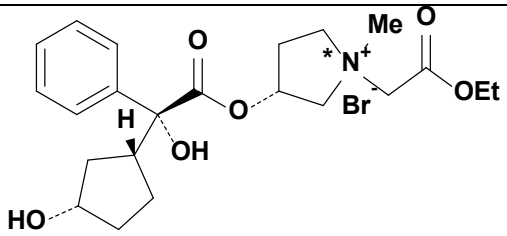
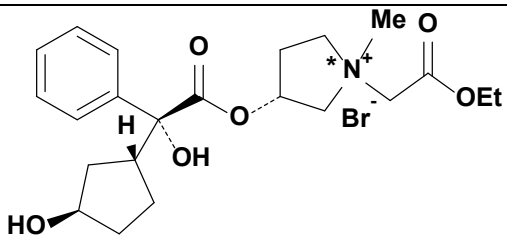
表 2.7.2-1　略号一覧（続き）

略号	省略していない表現
S_2 細胞	Mouse renal proximal tubular cells (second portion)（マウス腎近位尿細管由来細胞）
$t_{1/2}$	Elimination half-life period（消失半減期）
T_{max}	Maximum concentration time（最高血漿中濃度到達時間）
V_{max}	Maximum velocity（最大反応速度）

表 2.7.2-2　用語の定義

用語	定義
BBI-4000	開発記号及び有効成分（ソフピロニウム臭化物）を示す
BBI-4000 ゲル剤 BBI-4000 gel	BBI-4000 のゲル製剤、申請製剤の総称
DB20 製剤	BBI-4000 ゲル剤の 1 つ。[redacted]添加物 DB20 を含む処方
IPM1 製剤	BBI-4000 ゲル剤の 1 つ [redacted]を IPM に置き換えた処方
IPM2 製剤	BBI-4000 ゲル剤の 1 つ。IPM1 製剤から[redacted]をした処方（[redacted]）。申請製剤の処方
S-12229x	主に CYP 酵素によって生成される BBI-4000 の加水分解化合物
カットオフ C_{max}	臨床薬物相互作用試験が必要になると判断される臨床血漿中濃度
ベシクル	トランスポーターを発現した細胞膜から調製した反転膜小胞
代謝物 BBI-4010	BBI-4000 の代謝物の種類の 1 つ
治療 M 群	BBI-4000-CL-106 試験で、モキシフロキサシン 400 mg を単回経口投与する群
治療 P 群	BBI-4000-CL-106 試験で、治療 ST 群と同じ 12 回分の BBI-4000 gel 0%を塗布する群（BBI-4000 の塗布量：0 mg）
治療 ST 群	BBI-4000-CL-106 試験で、腋窩多汗症の海外の臨床推奨用量として想定している用量の 6 倍量の BBI-4000 gel 15%を塗布する群（BBI-4000 の塗布量：約 1038 mg）
治療 T 群	BBI-4000-CL-106 試験で、腋窩多汗症の海外の臨床推奨用量として想定している用量の BBI-4000 gel 15%及び BBI-4000 gel 0%を、治療 ST 群と同じ 12 回塗布する群（BBI-4000 の塗布量：約 173 mg）

表 2.7.2-3　BBI-4000 及び代謝物の構造

化合物名	構造
BBI-4000	
BBI-4010	
CPMA	
S-122294	
S-122295	
S-122296	
S-122297	

2.7.2.1　背景及び概観

1.　ヒト生体試料を用いた非臨床試験

ヒト生体試料を用いた *in vitro* 試験の一覧を表 2.7.2-4 に示す。

BBI-4000 の薬物動態を明らかにするため、血漿タンパク結合、血球への移行、*in vitro* での代謝及び代謝に係わる CYP 分子種を評価した。また、臨床での薬物相互作用の可能性を *in vitro* で評価した。

表 2.7.2-4　ヒト生体試料を用いた非臨床試験

試験項目	試験番号	試験内容	生体試料	添付資料番号
分布	M[redacted]0106	血漿タンパク結合	ヒト血漿	4.2.2.3-2
	[redacted]68-[redacted]	血球移行性	ヒト新鮮血液	4.2.2.3-3
代謝	M[redacted]0105	*in vitro* 代謝	凍結ヒト肝細胞、ヒト肝ミクロソーム、ヒト肝 S9 及びヒト皮膚 S9	4.2.2.4-6
	[redacted]71-[redacted]	*in vitro* 加水分解検討	ヒト肝 S9、ヒト皮膚 S9 及びヒト血漿	4.2.2.4-7
	[redacted]70-[redacted]	ヒト CYP 分子種の同定	ヒト肝ミクロソーム ヒト CYP 発現系酵素	4.2.2.4-8
薬物相互作用	[redacted]69-[redacted]	CYP 酵素活性に対する *in vitro* 阻害作用	ヒト肝ミクロソーム	4.2.2.6-1
	[redacted]59-[redacted]	*in vitro* 薬物代謝酵素の誘導	凍結ヒト肝細胞	4.2.2.6-3
	[redacted]60-[redacted]	トランスポーターに対する阻害作用 トランスポーターでの基質認識性	ヒトトランスポーター発現細胞及びベシクル	4.2.2.6-4

2.　臨床試験

BBI-4000 gel の薬物動態の評価に用いた国内で実施した臨床薬理試験（評価資料）の一覧を表 2.7.2-5、海外で実施した臨床薬理試験（評価資料）の一覧を表 2.7.2-6 に示す。

薬物動態の検討に先立ち、BBI-4000 gel（DB20 製剤）の皮膚刺激性及び安全性を検討する目的で、日本人の健康成人を対象とした臨床薬理試験（BBI-4000-01）を実施した。本試験は、群内対照（プラセボ、陰性対照、陽性対照）、盲検化（被験者、パッチテスト判定委員）単回貼付パッチテストにより実施し、試験結果を 2.7.6.1 に示した（添付資料番号：5.3.3.1-1）。

BBI-4000-01 試験の終了後、製剤を DB20 製剤から IPM1 製剤に変更した。国内第 I 相試験（BBI-4000-03）では、原発性腋窩多汗症患者を対象として BBI-4000 gel（IPM1 製剤）を反復塗布したときの薬物動態を検討した。更に、BBI-4000-03 試験の終了後に製剤処方を変更したため、BBI-4000-03 試験で使用した IPM1 製剤と、それ以降の試験（BBI-4000-04、BBI-4000-06、BBI-4000-07 及び BBI-4000-08）で使用する IPM2 製剤の血中動態を比較するため、原発性腋窩多汗症患者を対象とした国内第 I 相試験（BBI-4000-05）を実施した。また、IPM2 製剤での定常状態到達時期及び蓄積性を検討するため、原発性腋窩多汗症患者を対象とした国内第 I 相試験（BBI-4000-08）を実施した。

海外では、小児の薬物動態を検討するため、小児の原発性腋窩多汗症患者を対象とした海外第 I 相試験（BBI-4000-CL-105）を実施した。また、薬物相互作用を検討するため、健康成人を対象とした海外第 I 相試験（BBI-4000-CL-104）を実施した。更に、心臓安全性を検討するため、健康成人を対象とした海外第 I 相試験（BBI-4000-CL-106）を実施した。なお、いずれの試験も IPM1 製剤を使用した。

表 2.7.2-5　薬物動態の評価に用いた国内で実施した臨床薬理試験（評価資料）

試験区分 実施国	試験番号 目的	試験デザイン	対象 被験者数*1	投与期間	用量用法*2	添付資料 番号
第 I 相 日本	BBI-4000-03 薬物動態	基剤対照 無作為化 二重盲検（被験者及び実施医療機関関係者）	原発性腋窩多汗症患者 24 名	28 日間	BBI-4000 gel 5%、10%、15%又は 0%を両腋窩に 1 日 1 回、ポンプ 1 押し分ずつを就寝前に塗布	5.3.3.2-1
	BBI-4000-05 薬物動態	無作為化 二重盲検（被験者及び実施医療機関関係者）	原発性腋窩多汗症患者 23 名	14 日間	BBI-4000 gel 15%（IPM1 製剤）又は BBI-4000 gel 15%（IPM2 製剤）を両腋窩に 1 日 1 回、ポンプ 1 押し分ずつを就寝前に塗布	5.3.3.2-2
	BBI-4000-08 薬物動態	非盲検 非対照	原発性腋窩多汗症患者 25 名	8～10 週間	BBI-4000 gel 5%を両腋窩に 1 日 1 回、ポンプ 1 押し分ずつを午前中に塗布	5.3.3.2-3

*1 血漿中薬物濃度測定集団の被験者数
*2 BBI-4000 gel は、BBI-4000-03 試験では IPM1 製剤、BBI-4000-08 試験では IPM2 製剤を使用

表 2.7.2-6　薬物動態の評価に用いた海外で実施した臨床薬理試験（評価資料）

試験区分 実施国	試験番号 目的	試験 デザイン	対象 被験者数*1	投与期間	用量用法*2	添付資料 番号
第 I 相 アメリカ	BBI-4000-CL-105 小児薬物動態	非盲検 非対照	原発性腋窩多汗症患者 25 名	7 日間	BBI-4000 gel 15%を両腋窩に 1 日 1 回、ポンプ 1 押し分ずつを朝に塗布	5.3.3.2-4
	BBI-4000-CL-104 薬物相互作用	非盲検 2 パート	健康成人 パート 1 24 名 パート 2 24 名	単回	パート 1 処置 A：BBI-4000 gel 15%を両腋窩にポンプ 1 押し分ずつ塗布 処置 B：パロキセチン塩酸塩 20 mg を 1 日 1 回 12 日間空腹時に経口投与し、11 日目に BBI-4000 gel 15%を両腋窩にポンプ 1 押し分ずつ塗布 パート 2 処置 C：BBI-4000 gel 15%を両腋窩にポンプ 1 押し分ずつ塗布 処置 D：シメチジン 400 mg を 1 日 2 回 5 日間空腹時に経口投与し、4 日目に BBI-4000 gel 15%を両腋窩にポンプ 1 押し分ずつ塗布 処置 E：イトラコナゾール 200 mg を 1 日 1 回 7 日間食後に経口投与し、6 日目に BBI-4000 gel 15%を両腋窩にポンプ 1 押し分ずつ塗布	5.3.3.4-1
	BBI-4000-CL-106 心臓安全性	実薬対照 無作為化 二重盲検 4 期クロスオーバー	健康成人 60 名	単回	ST 群：BBI-4000 gel 15%を両腋窩及び両上腕外側にポンプ 1 押し分ずつ、両大腿部内側にポンプ 2 押し分ずつ並びに腹部にポンプ 4 押し分を塗布 P 群：BBI-4000 gel 0%を両腋窩及び両上腕外側にポンプ 1 押し分ずつ、両大腿部内側にポンプ 2 押し分ずつ並びに腹部にポンプ 4 押し分を塗布 T 群：BBI-4000 gel 15%を両腋窩にポンプ 1 押し分ずつ、BBI-4000 gel 0%を両上腕外側にポンプ 1 押し分ずつ、両大腿部内側にポンプ 2 押し分ずつ並びに腹部にポンプ 4 押し分を塗布 M 群：モキシフロキサシン 400 mg を単回経口投与	5.3.4.1-1

*1 薬物動態解析対象集団の被験者数
*2 BBI-4000 gel は IPM1 製剤を使用

2.7.2.2　個々の試験結果の要約

1.　ヒト生体試料を用いた試験

(1)　*In vitro* 血漿タンパク結合試験（添付資料番号：4.2.2.3-2）

マウス、ラット、ウサギ、ミニブタ及びヒトの血漿を用いて、^{14}C-BBI-4000 及び BBI-4010 の *in vitro* 血漿タンパク結合率を限外ろ過法により算出した。

ヒトの血漿タンパク結合率は、^{14}C-BBI-4000 が 34.8%～37.8%、BBI-4010 が 2.3%～3.7%であり、濃度による変化は認められなかった（表 2.7.2-7）。

表 2.7.2-7　^{14}C-BBI-4000 及び BBI-4010 の *in vitro* 血漿タンパク結合率

被験物質	濃度 (ng/mL)	タンパク結合率(%)				
		マウス	ラット	ウサギ	ミニブタ	ヒト
^{14}C-BBI-4000	20 [1)]	39.1 ± 1.9	34.2 ± 0.8	30.8 ± 1.4	31.5 ± 3.7	37.8 ± 1.0
	200 [1)]	36.3 ± 0.5	30.3 ± 0.6	23.5 ± 1.2	28.5 ± 1.5	36.2 ± 1.0
	2000 [1)]	38.5 ± 0.1	32.2 ± 0.8	26.2 ± 0.1	29.7 ± 0.6	34.8 ± 0.3
BBI-4010	20	6.7 ± 1.3	1.8 ± 2.4	4.3 ± 1.7	0.0 ± 0.0	3.7 ± 3.3
	200	2.0 ± 2.8	4.8 ± 4.2	0.0 ± 0.0	0.0 ± 0.0	2.3 ± 3.2
	2000	7.8 ± 1.5	6.2 ± 1.5	11.2 ± 1.5	0.1 ± 0.2	2.5 ± 1.0

各値は 3 例の算術平均値±標準偏差を示す
1) フリー体濃度
Source：4.2.2.3-2 Table 7、Table 10 より改変

(2)　血球移行性試験（添付資料番号：4.2.2.3-3）

マウス、ラット、ウサギ、ミニブタ及びヒトの新鮮血液を用いて、^{14}C-BBI-4000 の *in vitro* 血球移行率を算出した。

ヒトの ^{14}C-BBI-4000 の血球移行率は、3.0%～5.3%であり、濃度による変化は認められなかった（表 2.7.2-8）。

表 2.7.2-8　^{14}C-BBI-4000 の *in vitro* 血球移行率

^{14}C-BBI-4000 濃度 (ng/mL) [1)]	血球移行率(%)				
	マウス	ラット	ウサギ	ミニブタ	ヒト
20	9.6 ± 0.8	9.7 ± 1.1	12.3 ± 1.7	2.2 ± 1.5	4.7 ± 1.7
200	8.5 ± 1.5	11.6 ± 3.1	6.6 ± 1.0	5.6 ± 2.8	5.3 ± 1.6
2000	4.7 ± 0.2	4.5 ± 0.2	7.1 ± 1.7	0.0 ± 0.0	3.0 ± 0.9

各値は 3 例の算術平均値±標準偏差を示す
1) フリー体濃度
Source：4.2.2.3-3 Table 5 より改変

(3)　*In vitro* 代謝試験（添付資料番号：4.2.2.4-6）

^{14}C-BBI-4000 を凍結肝細胞（ラット、ミニブタ及びヒト）、肝ミクロソーム（マウス、ラット、ウサギ、イヌ、ミニブタ及びヒト）、肝 S9（ラット及びヒト）及び皮膚 S9（ラット及びヒト）を用いて *in vitro* で代謝させ、代謝反応物を LC-FTMS 及びラジオ HPLC で分析して評価した。

ヒトに特異的な代謝物はなかった。主代謝物は BBI-4010 であり、検出された代謝物は、加水分解による脱エチル化、加水分解によるシクロペンチルマンデル酸（CPMA）の生成、CYP による水酸化及び水酸化体の脱水による不飽和化の 4 種類の反応の組み合わせで生成すると推定された。推定される代謝経路を図 2.7.2-1 に示した。また、ラット

及びヒト皮膚 S9 では CYP 等による代謝物は検出されなかったことから、BBI-4000 は皮膚中の CYP 等で代謝されないと推定された。

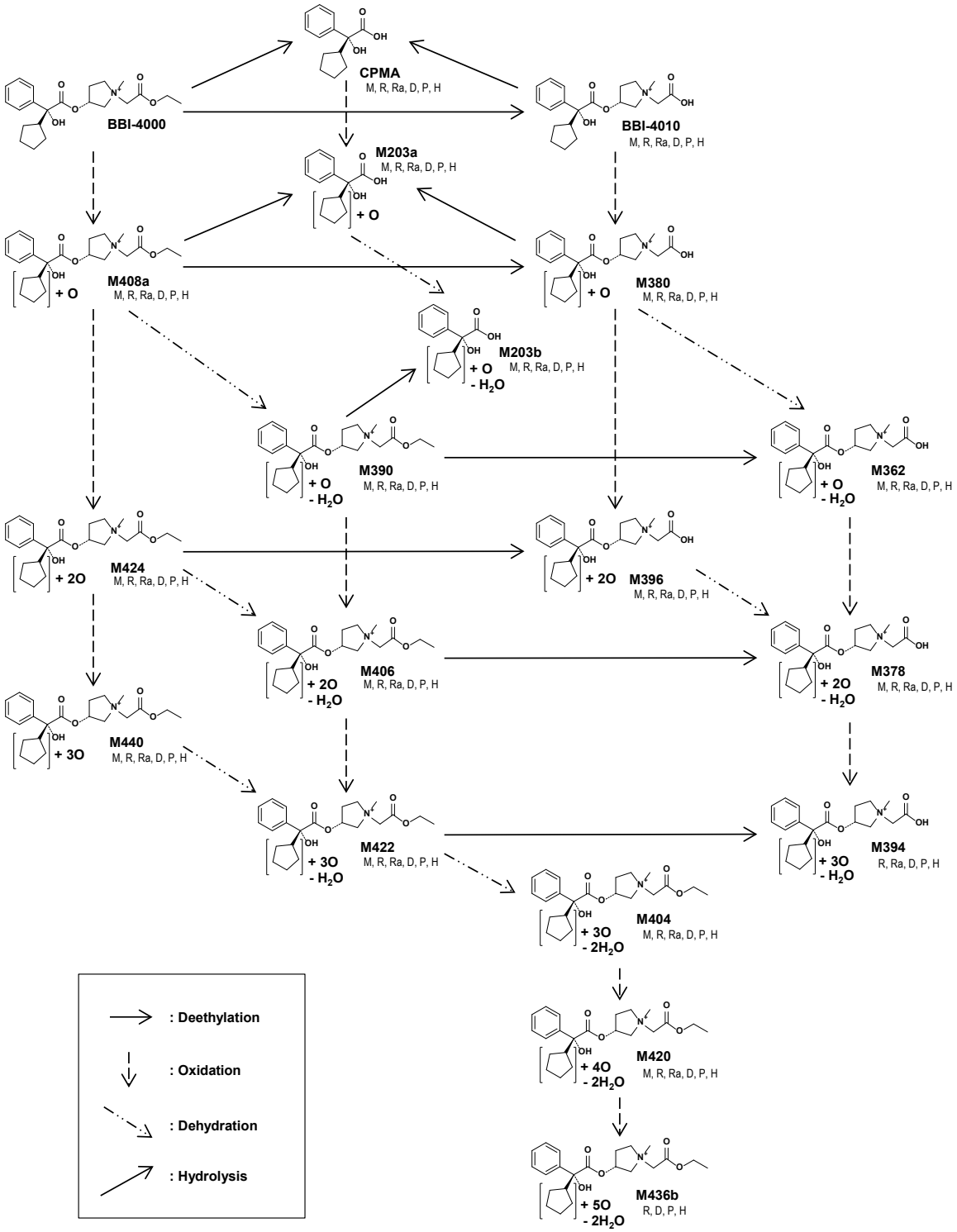


図 2.7.2-1　マウス、ラット、ウサギ、イヌ、ミニブタ及びヒトの BBI-4000 の推定代謝経路（*in vitro*）

M：マウス、R：ラット、Ra：ウサギ、D：イヌ、P：ミニブタ、H：ヒト
Source：4.2.2.4-6 Fig 141 より改変

(4)　*In vitro* 加水分解反応に関する検討（添付資料番号：4.2.2.4-7）

^{14}C-BBI-4000 をヒト肝 S9、ヒト皮膚 S9 及びヒト血漿と反応させ、^{14}C-BBI-4000、BBI-4010 及び CPMA が生成する割合を検討した。

反応液中で ^{14}C-BBI-4000 の割合は経時的に減少し、120 分間反応させたときの反応群及びコントロール群（加熱処理した酵素源）の ^{14}C-BBI-4000、BBI-4010 及び CPMA の割合は、それぞれ 70.3%～73.7%、14.5%～19.8%及び 0.5%～0.8%であった。各反応群とコントロール群による差はなく、タンパク質濃度による差も認められなかったことから、^{14}C-BBI-4000 から BBI-4010 及び CPMA が生成する加水分解反応は、ヒトでは主に非酵素的に進行することが示された。

(5)　ヒト CYP 分子種の同定試験（添付資料番号：4.2.2.4-8）

1)　ヒト肝ミクロソーム及びヒト CYP 発現系酵素を用いた代謝の検討

ヒト肝ミクロソーム及びヒト CYP 発現系酵素に ^{14}C-BBI-4000 を添加して反応させ、^{14}C-BBI-4000 の代謝に関与する CYP 分子種を確認した。

ヒト肝ミクロソームを用いて代謝プロファイルを確認した結果、BBI-4010 を除く 4 種の代謝物（1 水酸化体）は、NADPH 非存在下ではいずれも検出されなかったことから、NADPH 依存的に生成する代謝物であると考えられた（表 2.7.2-9）。^{14}C-BBI-4000 はヒト CYP 発現系 CYP2D6 及び CYP3A4 で代謝され、その他の CYP 分子種ではほとんど代謝されなかった（表 2.7.2-10）。

表 2.7.2-9　ヒト肝ミクロソームに ^{14}C-BBI-4000 を反応させたときの BBI-4000 及びその代謝物の割合

NADPH	% of total peak area						4 種代謝物 1) 合計割合(%)
	BBI-4000	BBI-4010	S-122294	S-122295	S-122296	S-122297	
+	50.2	6.9	4.7	7.6	2.7	16.7	31.7
-	81.7	13.6	ND	ND	ND	ND	ND

反応温度：37℃
^{14}C-BBI-4000 濃度：12.5 μmol/L
ND：Not detected
1) S-122294、S-122295、S-122296 及び S-122297
Source：4.2.2.4-8 Table 2 より改変

表 2.7.2-10　ヒト肝ミクロソーム又はヒト CYP 発現系酵素に ^{14}C-BBI-4000 を反応させたときの代謝活性

酵素	代謝物生成量 (pmol/mL)	代謝活性	
		ヒト肝ミクロソーム (pmol/min/mg protein)	ヒト CYP 発現系酵素 (pmol/min/pmol P450)
ヒト肝ミクロソーム	3910	65.2	-
CYP1A2	0.00	-	NC
CYP2B6	12.3	-	0.00205
CYP2C8	24.7	-	0.00412
CYP2C9	0.00	-	NC
CYP2C19	24.7	-	0.00412
CYP2D6	2700	-	0.450
CYP3A4	1800	-	0.300
CYP3A5	111	-	0.0185
Control	12.3	-	0.00205

反応温度：37℃
^{14}C-BBI-4000 濃度：12.5 μmol/L
ヒト肝ミクロソーム：1 mg protein/mL
CYP 濃度：100 pmol/mL
NC：Not calculated
-：Not determined
Source：4.2.2.4-8 Table 4 より改変

2)　ヒト肝ミクロソーム及び CYP 選択的阻害剤を用いた代謝に関与する分子種の同定

ヒト肝ミクロソームに ^{14}C-BBI-4000 を添加して反応させ、各 CYP 分子種の選択的阻害剤を添加したときの 4 種の代謝物（1 水酸化体）の生成量を求めた。阻害剤添加の有無から代謝阻害率を算出し、代謝に関与する分子種を同定した。

代謝阻害率を算出した結果、CYP2B6、CYP2D6 及び CYP3A4/5 の選択的阻害剤で、^{14}C-BBI-4000 の代謝に対する阻害が認められた。ただし、CYP2B6 は、選択的阻害剤として使用した Sertraline が高濃度（IC_{50} 値：1.8～16 μmol/L）でヒト肝ミクロソーム中の CYP2D6 及び CYP3A の典型的基質の代謝も阻害することが報告されていることから [1)]、CYP2B6 の ^{14}C-BBI-4000 の代謝への関与はほとんどなく、ヒト CYP 発現系酵素で BBI-4000 の代謝が認められた CYP2D6 及び CYP3A4 による ^{14}C-BBI-4000 の代謝が Sertraline により阻害されたと考えられた（表 2.7.2-11）。

表 2.7.2-11　ヒト肝ミクロソームに ^{14}C-BBI-4000 及び各 CYP 選択的阻害剤を添加したときの代謝阻害率

酵素	阻害剤	阻害剤濃度(μmol/L)	代謝阻害率(%)
CYP1A2	α-Naphthoflavone	0.1	0.0
		1	3.4
CYP2B6	Sertraline	10	22.2
		100	78.9
CYP2C8	Montelukast	0.1	1.3
		1	0.0
CYP2C9	Sulfaphenazole	0.3	0.0
		3	0.0
CYP2C19	S-(+)-N-3-Benzylnirvanol	0.5	0.0
		5	3.4
CYP2D6	Quinidine	0.05	11.1
		0.1	19.8
		0.5	40.9
		1	48.9
		5	60.2
CYP3A4/5	Ketoconazole	0.01	1.2
		0.02	1.8
		0.1	10.0
		0.2	21.1
		1	35.6

^{14}C-BBI-4000 濃度：6.25 μmol/L
Source：4.2.2.4-8 Table 24 より改変

(6)　CYP 阻害試験（添付資料番号：4.2.2.6-1）

ヒト肝ミクロソームに BBI-4000 又は BBI-4010 と CYP 分子種に対する特異的基質を添加して反応させ、CYP 酵素活性に対する BBI-4000 及び BBI-4010 の直接阻害作用並びに時間依存的阻害作用を評価した。生成した代謝物濃度を LC/MS/MS 法により測定し、IC_{50} を算出した。直接阻害を示した CYP 分子種は、阻害様式を検討し阻害定数（K_i）を算出した。時間依存的阻害を示した CYP 分子種は、時間依存的阻害パラメータ［最大不活化速度定数（k_{inact}）及び見かけの阻害定数（K_I）］を算出した。

プレインキュベーション 0 分間での BBI-4000 の IC_{50} 値は、CYP2D6 では 44.4 μmol/L、CYP3A（Midazolam）では 77.8 μmol/L であり、BBI-4000 は CYP2D6 及び CYP3A に対して直接阻害を示し、阻害様式はいずれも競合阻害であった（表 2.7.2-12）。BBI-4010 は、すべての分子種で 100 μmol/L まで直接阻害を示さなかった（表 2.7.2-13）。

プレインキュベーション 30 分間での BBI-4000 の IC_{50} 値は、CYP3A（Testosterone）では 50.7 μmol/L、CYP3A（Midazolam）では 24.9 μmol/L であり、BBI-4000 は CYP3A に対する時間依存的阻害を示した（表 2.7.2-12）。BBI-4010 は、すべての分子種で 100 μmol/L まで時間依存的阻害を示さなかった（表 2.7.2-13）。

表 2.7.2-12　CYP 酵素活性に対する BBI-4000 の阻害作用

CYP 分子種	プレインキュベーション		Direct inhibitor parameter		Time-dependent inhibitor parameter	
	0 分間	30 分間				
	IC_{50} (μmol/L)	IC_{50} (μmol/L)	K_i (μmol/L)	阻害様式	k_{inact} (min^{-1})	K_I (μmol/L)
1A2	> 100	> 100	-	-	-	-
2B6	> 100	> 100	-	-	-	-
2C8	> 100	> 100	-	-	-	-
2C9	> 100	> 100	-	-	-	-
2C19	> 100	> 100	-	-	-	-
2D6	44.4	> 100	19.6	競合	-	-
3A (testosterone)	> 100	50.7	-	-	0.0445	86.2
3A (midazolam)	77.8	24.9	47.2	競合	0.0335	83.8

-：実施せず
プレインキュベーション 0 分間の評価に用いた BBI-4000 の最高濃度で活性残存率が 50%以下の場合、IC_{50} を算出した
プレインキュベーション 30 分間での IC_{50} に対して、0 分間での IC_{50} の比が 2 より大きい場合、又はプレインキュベーション 0 分間での活性残存率と 30 分間での活性残存率の差が 20%以上である場合、時間依存性阻害ありとした
Source：4.2.2.6-1 Table 24 より改変

表 2.7.2-13　CYP 酵素活性に対する BBI-4010 の阻害作用

CYP 分子種	プレインキュベーション		Direct inhibitor parameter		Time-dependent inhibitor parameter	
	0 分間	30 分間				
	IC_{50} (μmol/L)	IC_{50} (μmol/L)	K_i (μmol/L)	阻害様式	k_{inact} (min^{-1})	K_I (μmol/L)
1A2	> 100	> 100	-	-	-	-
2B6	> 100	> 100	-	-	-	-
2C8	> 100	> 100	-	-	-	-
2C9	> 100	> 100	-	-	-	-
2C19	> 100	> 100	-	-	-	-
2D6	> 100	> 100	-	-	-	-
3A (testosterone)	> 100	> 100	-	-	-	-
3A (midazolam)	> 100	> 100	-	-	-	-

–：実施せず
プレインキュベーション 0 分間の評価に用いた BBI-4010 の最高濃度で活性残存率が 50%以下の場合、IC_{50} を算出した
プレインキュベーション 30 分間での IC_{50} に対して、0 分間での IC_{50} の比が 2 より大きい場合、又はプレインキュベーション 0 分間での活性残存率と 30 分間での活性残存率の差が 20%以上である場合、時間依存性阻害ありとした
Source：4.2.2.6-1 Table 25 より改変

(7)　*In vitro* 薬物代謝酵素誘導試験（添付資料番号：4.2.2.6-3）

凍結ヒト肝細胞（3 ロット：No.1、No.2 及び No.3）に BBI-4000 又は BBI-4010 を添加して反応させ、CYP1A2、CYP2B6 及び CYP3A4 の mRNA 発現量を測定することで、ヒト薬物代謝酵素に対する BBI-4000 及び BBI-4010 の誘導作用を評価した。

BBI-4000 では、溶媒コントロールを処理したときの mRNA レベルに対する CYP1A2、CYP2B6 及び CYP3A4 の mRNA レベルの比（mRNA の誘導倍率）は、3 ロットすべてで、いずれの濃度でも 2 倍以下であった。BBI-4010 では、1 ロット（100 μmol/L）で、CYP2B6 及び CYP3A4 の mRNA の誘導倍率がそれぞれ溶媒コントロールの 2.75 倍及び 2.24 倍で

あったが、他の 2 ロットの CYP1A2、CYP2B6 及び CYP3A4 の mRNA 誘導倍率はすべて 2 倍以下であり、BBI-4010 濃度依存的な mRNA 発現量の変化も認められなかった（表 2.7.2-14）。以上より、BBI-4000 及び BBI-4010 は CYP1A2、CYP2B6 及び CYP3A4 に対する誘導能がないと考えられた。

表 2.7.2-14　凍結ヒト肝細胞を用いた *in vitro* 薬物代謝酵素誘導試験

被験物質	濃度 (μmol/L)	誘導倍率								
		CYP1A2			CYP2B6			CYP3A4		
		No.1	No.2	No.3	No.1	No.2	No.3	No.1	No.2	No.3
溶媒コントロール	0.1% DMSO	1.00	1.00	1.00	1.00	1.00	1.00	1.00	1.00	1.00
BBI-4000	0.1	1.04	1.00	1.19	0.965	0.905	1.21	0.877	1.02	1.22
	1	0.845	1.06	1.16	0.825	1.01	1.60	0.809	1.08	1.32
	10	0.892	1.07	0.794	0.970	1.40	0.847	0.889	1.15	0.846
	100	0.881	1.47	0.721	0.935	1.75	0.944	0.821	1.57	0.873
BBI-4010	0.1	0.876	1.54	0.768	0.740	1.80	0.887	0.796	1.46	0.816
	1	1.04	1.02	1.05	0.970	1.21	1.14	0.914	1.00	0.967
	10	1.16	1.17	1.43	1.00	1.45	1.66	1.06	1.04	1.53
	100	0.990	1.58	1.18	0.930	2.75	1.32	0.969	2.24	1.41
Flumazenil（陰性対照）	1	1.05	0.311	1.22	0.970	0.279	1.19	1.02	0.274	1.20
	3	1.26	0.322	1.05	0.895	0.287	1.08	1.22	0.264	0.923
	10	2.35	0.417	1.28	2.22	0.331	1.32	2.22	0.322	1.23
	30	2.74	0.991	1.55	2.46	0.761	1.54	2.67	0.914	1.32
陽性対照	-	43.5	18.2	71.6	5.40	3.04	16.9	24.3	7.73	23.5

陽性対照：CYP1A2 (Omeprazole : 50 μmol/L)、CYP2B6 (Phenobarbital sodium salt : 1 mmol/L)及び CYP3A4 (Rifampicin : 10 μmol/L)
Source：4.2.2.6-3 Table 12 より改変

(8)　ヒトトランスポーターに対する阻害作用（添付資料番号：4.2.2.6-4）

ヒトトランスポーターの典型基質に対する BBI-4000 及び BBI-4010（1～100 μmol/L）の阻害作用を、ヒトトランスポーター発現細胞又はベシクルを用いて検討した（表 2.7.2-15）。

BBI-4000 は OCT1、OCT2 及び MATE1 に対して阻害作用を示し、それぞれの IC_{50} 値は 2.56 μmol/L、4.36 μmol/L 及び 26.4 μmol/L であった。BBI-4000 は、その他のヒトトランスポーター（MDR1、BCRP、OAT1、OAT3、OATP1B1、OATP1B3、MATE2-K 及び BSEP）に対して 100 μmol/L まで阻害作用を示さなかった。BBI-4010 は、本試験で検討したヒトトランスポーターに対して 100 μmol/L まで阻害作用を示さなかった（表 2.7.2-16）。

表 2.7.2-15　ヒトトランスポーターの典型基質及び阻害剤

トランスポーター	細胞	典型基質	阻害剤
MDR1	LLC-PK1 細胞	ジゴキシン	ベラパミル
BCRP		プラゾシン	Ko143
OAT1	S_2 細胞	パラアミノ馬尿酸	プロベネシド
OAT3		エストロン-3-硫酸	
OATP1B1	HEK293 細胞	エストラジオール 17β-D-グルクロン酸抱合体	リファンピシン
OATP1B3			
OCT1		メトホルミン	キニジン
OCT2			
MATE1			シメチジン
MATE2-K			
BSEP	ベシクル	タウロコール酸	シクロスポリン A

Source：4.2.2.6-4 「4. 試験方法」より作成

表 2.7.2-16　ヒトトランスポーターに対する BBI-4000 及び BBI-4010 の阻害作用

トランスポーター	IC_{50} (μmol/L)	
	BBI-4000	BBI-4010
MDR1	> 100	> 100
BCRP	> 100	> 100
OAT1	> 100	> 100
OAT3	> 100	> 100
OCT1	2.56	> 100
OCT2	4.36	> 100
OATP1B1	> 100	> 100
OATP1B3	> 100	> 100
MATE1	26.4	> 100
MATE2-K	> 100	> 100
BSEP	> 100	> 100

Source：4.2.2.6-4 Table 7、Table 8、Table 9、Table 10、Table 11、Table 12、Table 13、Table 14、Table 15、Table 16、Table 17 より改変

(9)　ヒトトランスポーターの基質認識性（添付資料番号：4.2.2.6-4）

ヒトトランスポーターに対する BBI-4000 の基質認識性を、トランスポーター発現細胞又はベシクルを用いて ^{14}C-BBI-4000 の経細胞輸送活性、時間及び濃度依存的取込みを測定することで検討した（表 2.7.2-15）。

BBI-4000 は OCT1、OCT2、MATE1 及び MATE2-K の基質であると考えられた。それぞれの K_m 値及び V_{max} は OCT1（K_m：16.6 μmol/L、V_{max}：1166 pmol/mg protein/min）、OCT2（K_m：0.899 μmol/L、V_{max}：24.5 pmol/mg protein/min）、MATE1（K_m：23.7 μmol/L、V_{max}：838 pmol/mg protein/min）及び MATE2-K（K_m：115 μmol/L、V_{max}：476 pmol/mg protein/min）であった（表 2.7.2-17）。一方、BBI-4000 は、MDR1、BCRP、OAT1、OAT3、OATP1B1、OATP1B3 及び BSEP の基質にならないと考えられた。

表 2.7.2-17　OCT1、OCT2、MATE1 及び MATE2-K の ^{14}C-BBI-4000 の輸送に関する速度論的パラメータ

トランスポーター	K_m (μmol/L)	V_{max} (pmol/mg protein/min)
OCT1	16.6	1166
OCT2	0.899	24.5
MATE1	23.7	838
MATE2-K	115	476

Source：4.2.2.6-4 Table 33、Table 34、Table 35、Table 36 より改変

2.　臨床試験

(1)　国内第 I 相試験（BBI-4000-03）（添付資料番号：5.3.3.2-1）

原発性腋窩多汗症患者を対象として、BBI-4000 gel 0%、5%、10%又は 15%（IPM1 製剤）を 1 日 1 回就寝前に 28 日間、両腋窩にポンプ 1 押し分ずつ塗布したときの薬物動態を検討した。治験薬を投与した 24 名（0%群 6 名、5%群 6 名、10%群 6 名、15%群 6 名）のうち、5%群 1 名が有害事象（霧視）により投与 29 日目前（投与期間は 25 日間）に中止した。治験薬の使用率の平均値は 15%群で 99.5%、その他の投与群で 100%であった。

ベースラインの血漿中 BBI-4000 濃度の T_{max} の平均値は、すべての投与群で約 1 時間、C_{max} の平均値は 5%群、10%群及び 15%群の順に、それぞれ 0.499 ng/mL、1.39 ng/mL 及び 3.99 ng/mL、AUC_{0-24} の平均値は同様の順に、それぞれ 2.17 ng· h/mL、3.81 ng· h/mL 及び 23.2 ng· h/mL であり、用量が多い群ほど C_{max} は高く、AUC_{0-24} は大きかった（表 2.7.2-18）。投与 15 日目及び投与 29 日目では、血漿中 BBI-4000 濃度の T_{max} の平均値は約 1～4 時間であり、用量が多い群ほど C_{max} は高く、AUC_{0-24} は大きい傾向がみられた（表 2.7.2-18）。15%群の投与 29 日目での BBI-4000 及び BBI-4010 の C_{max} の平均値はそれぞれ 11.0 ng/mL 及び 4.30 ng/mL、AUC_{0-24} の平均値はそれぞれ 61.0 ng· h/mL 及び 40.2 ng· h/mL、T_{max} の平均値はそれぞれ 3.33 時間及び 4.33 時間であった（表 2.7.2-18 及び表 2.7.2-19）。BBI-4000 及び BBI-4010 の尿中排泄率は、すべての投与群及び投与日で 0.5%以下であった（表 2.7.2-20）。ただし、本試験で算出した尿中排泄率は、BBI-4000 がすべて体内に吸収されたと仮定したときの排泄率であるため、吸収された BBI-4000 に対する尿中排泄率は不明である。

血漿中及び尿中の代謝物を検索した結果、血漿中及び尿中ともに主代謝物は BBI-4010 であり、その割合は血漿及び尿でそれぞれ 20.01%及び 31.79%であった。その他の代謝物の割合はすべて 10%未満であった。

表 2.7.2-18　血漿中 BBI-4000 濃度の薬物動態パラメータ

投与群	薬物動態パラメータ	ベースライン			投与 15 日目			投与 29 日目		
		平均値	標準偏差	n	平均値	標準偏差	n	平均値	標準偏差	n
5%群	C_{max} (ng/mL)	0.499	0.842	6	2.09	2.83	6	0.451	0.407	5
	AUC_{0-24} (ng·h/mL)	2.17	4.50	6	19.7	32.3	6	5.58	6.43	5
	T_{max} (h)	1.33	0.58	3	2.50	2.74	6	1.00	0.71	5
	$t_{1/2}$ (h)	NC	NC	1	17.65	9.23	4	16.88	14.19	5
10%群	C_{max} (ng/mL)	1.39	2.41	6	2.04	3.79	6	3.52	7.60	6
	AUC_{0-24} (ng·h/mL)	3.81	5.85	6	16.6	29.8	6	20.9	43.3	6
	T_{max} (h)	1.00	0.00	3	4.25	5.19	4	1.20	0.45	5
	$t_{1/2}$ (h)	13.16	6.37	3	NC	NC	2	9.51	4.12	3
15%群	C_{max} (ng/mL)	3.99	6.08	6	6.80	5.71	6	11.0	10.3	6
	AUC_{0-24} (ng·h/mL)	23.2	33.9	6	51.6	56.9	6	61.0	60.7	6
	T_{max} (h)	1.00	0.00	5	1.67	1.21	6	3.33	4.27	6
	$t_{1/2}$ (h)	11.42	4.47	3	12.52	4.27	6	10.76	4.19	5

C_{max}、AUC_{0-24}：定量下限値に 0 を代入して統計量を算出
NC：Not calculated
T_{max}、$t_{1/2}$：各群 6 名中 3 名以上又は 5 名中 2 名以上で算出可能な場合に表示、それ以外の場合 NC を表示
Source：5.3.3.2-1 表 11.4.4-5 より改変

表 2.7.2-19　血漿中 BBI-4010 濃度の薬物動態パラメータ

投与群	薬物動態パラメータ	ベースライン			投与 15 日目			投与 29 日目		
		平均値	標準偏差	n	平均値	標準偏差	n	平均値	標準偏差	n
5%群	C_{max} (ng/mL)	0.0462	0.1131	6	0.464	0.736	6	0.184	0.411	5
	AUC_{0-24} (ng·h/mL)	0.575	1.408	6	7.21	11.88	6	2.62	5.35	5
	T_{max} (h)	NC	NC	1	6.25	3.50	4	NC	NC	1
	$t_{1/2}$ (h)	NC	NC	0	NC	NC	1	NC	NC	1
10%群	C_{max} (ng/mL)	0.0778	0.1351	6	0.398	0.769	6	0.960	2.255	6
	AUC_{0-24} (ng·h/mL)	0.383	0.788	6	6.04	11.69	6	12.4	29.9	6
	T_{max} (h)	NC	NC	2	7.33	5.03	3	NC	NC	2
	$t_{1/2}$ (h)	NC	NC	1	NC	NC	0	NC	NC	1
15%群	C_{max} (ng/mL)	0.388	0.597	6	1.25	1.78	6	4.30	4.74	6
	AUC_{0-24} (ng·h/mL)	5.98	8.69	6	17.2	24.5	6	40.2	45.0	6
	T_{max} (h)	6.67	2.31	3	5.00	4.15	6	4.33	3.88	6
	$t_{1/2}$ (h)	NC	NC	1	NC	NC	2	11.66	6.25	5

C_{max}、AUC_{0-24}：定量下限値に 0 を代入して統計量を算出
NC：Not calculated
T_{max}、$t_{1/2}$：各群 6 名中 3 名以上又は 5 名中 2 名以上で算出可能な場合に表示、それ以外の場合 NC を表示
Source：5.3.3.2-1 表 11.4.4-6 より改変

表 2.7.2-20　BBI-4000 及び BBI-4010 の尿中排泄率

投与群	投与日	BBI-4000			BBI-4010			合計 1)		
		平均値	標準偏差	n	平均値	標準偏差	n	平均値	標準偏差	n
5%群	ベースライン	0.0	0.1	6	0.0	0.1	6	0.1	0.2	6
	投与 15 日目	0.3	0.4	6	0.3	0.4	6	0.6	0.7	6
	投与 29 日目	0.1	0.1	5	0.1	0.2	5	0.2	0.3	5
10%群	ベースライン	0.0	0.1	6	0.0	0.0	6	0.0	0.1	6
	投与 15 日目	0.1	0.2	6	0.1	0.2	6	0.3	0.5	6
	投与 29 日目	0.1	0.3	6	0.2	0.4	6	0.3	0.7	6
15%群	ベースライン	0.1	0.1	6	0.1	0.1	6	0.2	0.2	6
	投与 15 日目	0.3	0.2	6	0.2	0.2	6	0.4	0.4	6
	投与 29 日目	0.3	0.3	6	0.5	0.5	6	0.8	0.8	6

単位：%
各投与日の尿中排泄量を 1 日あたりの投与量で除して算出した
1) BBI-4000 と BBI-4010 を合計した尿中排泄率
Source：5.3.3.2-1、表 11.4.4-7

(2)　国内第 I 相試験（BBI-4000-05）（添付資料番号：5.3.3.2-2）

原発性腋窩多汗症患者を対象として、BBI-4000 gel 15%（IPM1 製剤又は IPM2 製剤）を 1 日 1 回就寝前に 14 日間、両腋窩にポンプ 1 押し分ずつ塗布したときの両製剤による BBI-4000 の血漿中の薬物動態パラメータを比較した。治験薬を投与した 24 名（IPM1 製剤群 12 名、IPM2 製剤群 12 名）のうち、IPM1 製剤群 1 名が被験者の都合で来院が不可能になったため投与 14 日目前（投与期間は 13 日間）に中止した。

BBI-4000 の C_{max} の平均値±標準偏差は、IPM1 製剤及び IPM2 製剤の順に、それぞれ 0.123 ± 0.235 ng/mL 及び 1.35 ± 1.97 ng/mL、AUC_{0-24} の平均値±標準偏差は、同様の順に、それぞれ 1.28 ± 2.50 ng·h/mL 及び 17.3 ± 27.5 ng·h/mL であった。IPM1 製剤群に比べて IPM2 製剤群で C_{max} は高く、AUC_{0-24} は大きかった。なお、BBI-4010 も同様の結果であった（表 2.7.2-21）。

IPM2 製剤は IPM1 製剤より BBI-4000 が経皮吸収されやすい可能性が示唆された。ただし、BBI-4000 及び BBI-4010 の血漿中濃度は、被験者間の変動が大きいため、明確な結果は得られなかった。

表 2.7.2-21　BBI-4000 及び代謝物 BBI-4010 の血漿中濃度の薬物動態パラメータ

Parameters	BBI-4000				BBI-4010			
	IPM1		IPM2		IPM1		IPM2	
	Mean	SD	Mean	SD	Mean	SD	Mean	SD
C_{max} (ng/mL)	0.123	0.235	1.35	1.97	0.0145	0.0482	0.404	0.711
C_{min} (ng/mL)	0.00842	0.02792	0.351	0.719	0.00	0.00	0.185	0.441
T_{max} (h)	NC	NC	4.25	4.89	NC	NC	NC	NC
AUC_{0-last} (ng·h/mL)	1.28	2.50	17.3	27.5	0.112	0.371	6.62	12.58
AUC_{tau} (ng·h/mL)	1.28	2.50	17.3	27.5	0.173	0.573	6.62	12.58
AUC_{0-24} (ng·h/mL)	1.28	2.50	17.3	27.5	0.173	0.573	6.62	12.58
$t_{1/2}$ (h)	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC
C_{avg} (ng/mL)	0.0536	0.1043	0.723	1.146	0.00719	0.02385	0.276	0.526
% Fluctuation (%)	351.9	951.5	118.7	122.5	18.4	61.0	67.6	82.9
Number of statistics	11		12		11		12	

NC: Not calculated
Mean：算術平均値
Source：5.3.3.2-2 Table 11.4.1-1、Table 14.2-5、Table 14.2.6、Table 14.2.7、Table 14.2-8 より改変

(3)　国内第 I 相試験（BBI-4000-08）（添付資料番号：5.3.3.2-3）

原発性腋窩多汗症患者を対象として、BBI-4000 gel 5%（IPM2 製剤）を 1 日 1 回午前中に、両腋窩にポンプ 1 押し分ずつ塗布したときの血漿中 BBI-4000 濃度及び AUC_{0-24} の推移から定常状態を確認することで、蓄積性を検討した。定常状態の到達が想定される投与 2 週目以降の AUC_{0-24} の平均値の最低 3 点に継続的な増加が認められないことを確認するため、投与期間は 6 週間以上、最長 12 週間を設定した。治験依頼者は、投与 6 週目までの血漿中 BBI-4000 の AUC_{0-24} 等の結果から BBI-4000 の体内への蓄積性はないと判断し、その時点で治験を早期中止した。治験薬を投与した 25 名すべての被験者が治験スケジュールを完了した。投与 6 週目までの時期別の治験薬使用率は 93%～100%の範囲であり、血漿中薬物濃度の測定日にはすべての被験者が治験薬を塗布した。

BBI-4000 の C_{max} の平均値±標準偏差は、ベースライン、投与 2 週目、投与 4 週目及び投与 6 週目の順に、それぞれ 0.0542 ± 0.104 ng/mL、0.173 ± 0.269 ng/mL、0.140 ± 0.297 ng/mL 及び 0.0978 ± 0.166 ng/mL であり、AUC_{0-24} の平均値±標準偏差は、同様の順に、それぞれ 0.254 ± 0.488 ng·h/mL、2.21 ± 3.74 ng·h/mL、1.59 ± 3.95 ng·h/mL 及び 0.867 ± 1.83 ng·h/mL であった（表 2.7.2-22）。被験者間の変動が大きいものの、各平均値は投与 2 週目に最大値を示し、それ以降に継続的な増加が認められなかったため、投与 2 週目には定常状態に達していると考えた。なお、代謝物 BBI-4010 も BBI-4000 と同様の結果であった（表 2.7.2-23）。

表 2.7.2-22　血漿中 BBI-4000 の薬物動態パラメータ

Parameters	ベースライン			Week 2			Week 4			Week 6		
	n	Mean	SD	n	Mean	SD	n	Mean	SD	n	Mean	SD
C_{max} (ng/mL)	25	0.0542	0.104	25	0.173	0.269	25	0.140	0.297	25	0.0978	0.166
T_{max} (h)	7	4.43	8.64	12	3.58	2.15	11	2.73	1.79	11	2.55	1.97
AUC_{0-24} (ng·h/mL)	25	0.254	0.488	25	2.21	3.74	25	1.59	3.95	25	0.867	1.83

Mean：算術平均値
Source：5.3.3.2-3 Table 11.4.4-1、Table 14.4-3PK より改変

表 2.7.2-23　血漿中 BBI-4010 の薬物動態パラメータ

Parameters	ベースライン			Week 2			Week 4			Week 6		
	n	Mean	SD	n	Mean	SD	n	Mean	SD	n	Mean	SD
C_{max} (ng/mL)	25	0.000	0.000	25	0.0352	0.0865	25	0.0175	0.0678	25	0.0190	0.0528
T_{max} (h)	0	-	-	4	4.50	3.00	2	6.00	0.00	3	5.33	1.15
AUC_{0-24} (ng·h/mL)	25	0.000	0.000	25	0.444	1.10	25	0.275	1.14	25	0.180	0.575

Mean：算術平均値
Source：5.3.3.2-3 Table 11.4.4-2、Table 14.4-4PK より改変

(4)　海外第 I 相試験（BBI-4000-CL-105）（添付資料番号：5.3.3.2-4）

腋窩多汗症を有する 9 歳以上 17 歳未満を対象として、BBI-4000 gel 15%（IPM1 製剤）を 1 日 1 回朝に 7 日間、両腋窩にポンプ 1 押し分ずつ塗布したときの血漿中 BBI-4000 及び BBI-4010 濃度を測定することで、薬物動態を評価した。治験薬を投与した 25 名すべての被験者が、治験スケジュールを完了した。24 名が治験実施計画書に従い治験薬を 6～8 日間塗布し、1 名は 9 日間塗布した。なお、治験薬の使用量が外れ値であった 2 名及び測定不能であった 2 名の計 4 名を除き、治験薬のボトルの重量から算出した結果、使用した BBI-4000 の量は 0.38～1.86 g（想定 1.22 g）の範囲であった。また、被験者の身長の範囲は 120.7～193.0 cm、中央値は 161 cm であり、被験者の体重の範囲は 30.9～130.6 kg、中央値は 56 kg であった。

治験薬を投与した 25 名のうち、血漿中に BBI-4000 及び BBI-4010 が検出された被験者は、それぞれ 11 名及び 5 名であった。BBI-4000 及び BBI-4010 が定量可能であった被験者では、薬物動態プロファイルは一貫性がなく変動的であり、局所塗布による全身吸収はわずかで、蓄積性は認められなかった（表 2.7.2-24 及び表 2.7.2-25）。初回投与後 24 時間での BBI-4000 及び BBI-4010 の薬物動態パラメータの平均値は、それぞれ AUC_{0-t} が 14.609 h·ng/mL 及び 4.938 h·ng/mL、C_{max} が 1.3038 ng/mL 及び 0.33370 ng/mL であった（表 2.7.2-26）。

表 2.7.2-24　血漿中 BBI-4000 濃度の要約（薬物動態解析対象集団）

	Overall (N=25)					
		Day 1				Day 8
	Pre dose	1 (h)	4 (h)	8 (h)	24 (h)	24 (h)
n	25	24	25	25	24	25
Mean	0.00000	1.03658	0.97932	0.73706	0.28225	0.10049
SD	0.000000	2.906331	2.773252	1.678429	0.862171	0.294697
GM	0.00000	0.90372	0.92532	0.86483	0.92299	0.69992
Geometric CV%	100.00000	312.48273	298.76312	356.18120	188.28411	337.68165
Median	0.00000	0.00000	0.00000	0.00000	0.00000	0.00000
Min, Max	0.0000, 0.0000	0.0000, 13.7000	0.0000, 12.1000	0.0000, 5.4700	0.0000, 3.6500	0.0000, 1.3400
CV%	NA	280.4	283.2	227.7	305.5	293.3

Unit: ng/mL
Abbreviations: CV% = Coefficient of Variation (%), GM = Geometric Mean, NA = Not Applicable, SD = Standard Deviation.
Note: CV% = SD/Mean * 100. Geometric CV% = [sqrt{exp(variance for log transformed data)-1}]*100.
Values < LLOQ were imputed as 0.
Source：5.3.3.2-4 Table 14.4.1.1、Listing 16.2.8.6 より改変

表 2.7.2-25　血漿中 BBI-4010 濃度の要約（薬物動態解析対象集団）

	Overall (N=25)					
		Day 1				Day 8
	Pre dose	1 (h)	4 (h)	8 (h)	24 (h)	24 (h)
n	25	24	25	25	24	25
Mean	0.00000	0.09446	0.25300	0.26450	0.16171	0.07491
SD	0.000000	0.388150	0.884844	0.747621	0.547107	0.238366
GM	0.00000	0.89066	0.95737	0.91925	0.90577	0.73063
Geometric CV%	100.00000	177.45518	176.44621	209.97074	174.88838	302.20098
Median	0.00000	0.00000	0.00000	0.00000	0.00000	0.00000
Min, Max	0.0000, 0.0000	0.0000, 1.9000	0.0000, 4.1700	0.0000, 3.0300	0.0000, 2.5700	0.0000, 1.1200
CV%	NA	410.9	349.7	282.7	338.3	318.2

Unit: ng/mL
Abbreviations: CV% = Coefficient of Variation (%), GM = Geometric Mean, NA = Not Applicable, SD = Standard Deviation.
Note: CV% = SD/Mean * 100. Geometric CV% = [sqrt{exp(variance for log transformed data)-1}]*100.
Values < LLOQ were considered as missing.
Source：5.3.3.2-4 Table 14.4.1.2、Listing 16.2.8.7 より改変

表 2.7.2-26　BBI-4000 及び BBI-4010 の薬物動態パラメータ（薬物動態解析対象集団）

Parameter		BBI-4000 (N=25)	BBI-4010 (N=25)
AUC to Last Nonzero Conc (h·ng/mL)	n	25	25
	Mean (SD)	14.609 (34.9569)	4.938 (15.0324)
	GM	2.019	1.512
	Geometric CV%	246.360	240.298
	Median	0.000	0.000
	Min, Max	0.00, 138.28	0.00, 69.18
	CV%	239.3	304.4
Last Nonzero Conc (ng/mL)	n	25	25
	Mean (SD)	0.36786 (0.890980)	0.15754 (0.535993)
	GM	0.61095	0.81113
	Geometric CV%	572.08347	249.52112
	Median	0.00000	0.00000
	Min, Max	0.0000, 3.6500	0.0000, 2.5700
	CV%	242.2	340.2
C_{max} (ng/mL)	n	25	25
	Mean (SD)	1.3038 (3.16485)	0.33370 (0.942314)
	GM	0.9622	0.97098
	Geometric CV%	320.1191	199.68537
	Median	0.0000	0.0000
	Min, Max	0.000, 13.700	0.0000, 4.1700
	CV%	242.7	282.4
T_{max} (h)	n	11	5
	Median	4.000	8.017
	Min, Max	0.92, 23.12	3.92, 23.12
Time of Last Nonzero Conc (h)	n	11	5
	Median	8.000	23.133
	Min, Max	1.00, 24.92	7.83, 24.92

Abbreviations: CV% = coefficient of variation (%); GM = geometric mean; SD = standard deviation.
Note: All PK parameters have been calculated using plasma concentration values until Day 2/Visit 3.
CV% = SD/Mean * 100. Geometric CV% = [sqrt{exp(variance for log transformed data)-1}]*100.
Source：5.3.3.2-4 Table 11-1、Table 14.4.1.3、Table 14.4.1.4 より改変

(5)　海外第 I 相試験（BBI-4000-CL-104）（添付資料番号：5.3.3.4-1）

健康成人を対象として、BBI-4000 gel 15%（IPM1 製剤）を両腋窩に単回塗布し、パート 1 ではパロキセチン塩酸塩（CYP2D6 阻害薬）、パート 2 ではシメチジン（OCT2/MATE1/MATE2-K 阻害薬）又はイトラコナゾール（CYP3A4 阻害薬）を併用したときの血漿中 BBI-4000 及び BBI-4010 濃度を測定し、血漿中の薬物動態を検討した。各パートで 24 名の被験者を組み入れ、すべての被験者 48 名が試験を完了した。薬物動態は、定量可能な濃度を連続して 3 つ以上有する「評価可能な薬物動態解析対象集団」で解析し、解析対象被験者数は、パート 1 で BBI-4000 が 20 名及び BBI-4010 が 10 名、パート 2 で BBI-4000 が 17 名及び BBI-4010 が 8 名であった。

1)　パート 1

処置 A（1 期）として、BBI-4000 gel 15%を 0.67 mL（BBI-4000 として 86.5 mg）ずつ各腋窩に単回塗布した。その後、処置 B（2 期）として、パロキセチン塩酸塩 20 mg を 1 日 1 回 12 日間空腹時に経口投与し、11 日目に BBI-4000 gel 15%を 0.67 mL ずつ各腋窩に単回塗布した。処置 A 及び処置 B の血漿中 BBI-4000 濃度について、薬物動態パラメータの比較結果を表 2.7.2-27 に示した。また、血漿中 BBI-4010 濃度について、薬物動態パラメータの比較結果を表 2.7.2-28 に示した。

血漿中 BBI-4000 濃度について、処置 A に対する処置 B の GMR は、$AUC_{0\text{-}t}$ が 250.03%、$AUC_{0\text{-}inf}$ が 236.33%及び C_{max} が 211.50%であった。すなわち、BBI-4000 gel 15%の単独塗布と比較してパロキセチン塩酸塩 20 mg との併用塗布により、BBI-4000 の $AUC_{0\text{-}t}$ は約 150%、$AUC_{0\text{-}inf}$ は約 136%及び C_{max} は約 112%増加した。また、血漿中 BBI-4010 濃度について、処置 A に対する処置 B の GMR は、$AUC_{0\text{-}t}$ が 128.85%、$AUC_{0\text{-}inf}$ が 140.36%及び C_{max} が 132.89%であった。すなわち、BBI-4000 gel 15%の単独塗布と比較してパロキセチン塩酸塩 20 mg との併用塗布により、BBI-4010 の $AUC_{0\text{-}t}$ は約 29%、$AUC_{0\text{-}inf}$ は約 40%及び C_{max} は約 33%増加した。

表 2.7.2-27　BBI-4000 gel 15%を単独又はパロキセチン塩酸塩 20 mg と併用塗布したときの血漿中 BBI-4000 の薬物動態パラメータの比較（評価可能な薬物動態解析対象集団）

	処置 B (Test)		処置 A (Reference)				
Parameter	Geometric LSM	n	Geometric LSM	n	GMR (%)	90% Confidence Interval	Intra-subject CV%
$AUC_{0\text{-}t}$ (ng·hr/mL)	5.154	17	2.061	11	250.03	130.01 - 480.83	99.59
$AUC_{0\text{-}inf}$ (ng·hr/mL)	15.34	6	6.489	6	236.33	107.97 - 517.33	86.69
C_{max} (ng/mL)	0.7630	17	0.3607	11	211.50	109.27 - 409.35	120.60

Geometric least-squares means (LSMs) are calculated by exponentiating the LSMs from the ANOVA.
Geometric Mean Ratio (GMR) = 100 × (test / reference)
Intra-subject %CV = 100 × [square root {exp (MSE)-1}], where MSE = Residual variance from ANOVA.
Source：5.3.3.4-1 Table 11-6、Table 14.2.1.6 より改変

表 2.7.2-28　BBI-4000 gel 15%を単独又はパロキセチン塩酸塩 20 mg と併用塗布したときの血漿中 BBI-4010 の薬物動態パラメータの比較（評価可能な薬物動態解析対象集団）

	処置 B (Test)		処置 A (Reference)				
Parameter	Geometric LSM	n	Geometric LSM	n	GMR (%)	90% Confidence Interval	Intra-subject CV%
$AUC_{0\text{-}t}$ (ng·hr/mL)	1.744	10	1.354	3	128.85	36.75 - 451.72	144.33
$AUC_{0\text{-}inf}$ (ng·hr/mL)	4.464	4	3.180	2	140.36	46.99 - 419.26	64.88
C_{max} (ng/mL)	0.1916	10	0.1441	3	132.89	66.74 - 264.60	63.57

Geometric least-squares means (LSMs) are calculated by exponentiating the LSMs from the ANOVA.
Geometric Mean Ratio (GMR) = 100 × (test / reference)
Intra-subject %CV = 100 × [square root {exp (MSE)-1}], where MSE = Residual variance from ANOVA.
Source：5.3.3.4-1 Table 11-13、Table 14.2.2.6 より改変

2)　パート 2

被験者を 1：1 の比で 2 つの順序（処置 CDE 又は処置 DCE）のうちの 1 つに無作為化して実施した。

- 処置 C（1 期又は 2 期）

1 日目に、BBI-4000 gel 15%をポンプ 1 押し分（0.67 mL、BBI-4000 として 86.5 mg）ずつ両腋窩に単回塗布

- 処置 D（1 期又は 2 期）

シメチジン 400 mg を 1 日 2 回 5 日間（1 日目から 5 日目まで）空腹時に経口投与し、4 日目に BBI-4000 gel 15%をポンプ 1 押し分（0.67 mL、BBI-4000 として 86.5 mg）ずつ両腋窩に単回塗布

- 処置 E（3 期）

イトラコナゾール 200 mg を、1 日 1 回 7 日間（1 日目から 7 日目まで）食後に経口投与し、6 日目に BBI-4000 gel 15%をポンプ 1 押し分（0.67 mL、BBI-4000 として 86.5 mg）ずつ両腋窩に単回塗布

処置 C、処置 D 及び処置 E の血漿中 BBI-4000 濃度について、薬物動態パラメータの比較結果を表 2.7.2-29 及び表 2.7.2-30 に示した。血漿中 BBI-4000 濃度について、処置 C に対する処置 D の GMR は、$AUC_{0\text{-}t}$ が 62.71%及び C_{max} が 41.11%であり、処置 C に対する処置 E の GMR は、$AUC_{0\text{-}t}$ が 12.97%及び C_{max} が 8.89%であった。すなわち、BBI-4000 gel 15%の単独塗布と比較してシメチジン 800 mg との併用塗布により、BBI-4000 の $AUC_{0\text{-}t}$ は約 37%及び C_{max} は約 59%減少し、イトラコナゾールとの併用塗布により、BBI-4000 の $AUC_{0\text{-}t}$ は約 87%及び C_{max} は約 91%減少した。なお、血漿中 BBI-4010 濃度は、データが不十分で薬物動態パラメータのサンプルサイズが小さいため、正式な統計解析である ANOVA は実施しなかった。

尿中排泄パラメータの比較結果として、尿中 BBI-4000 の結果を表 2.7.2-31、尿中 BBI-4010 の結果を表 2.7.2-32 に示した。尿中 BBI-4000 濃度について、処置 C に対する処置 D の GMR は、$Ae_{0\text{-}48}$ が 50.18%及び CL_r が 135.20%であった。すなわち、BBI-4000 gel 15%の単独塗布と比較してシメチジン 800 mg との併用塗布により、BBI-4000 の $Ae_{0\text{-}48}$ は約 50%減少し、CL_r は約 35%増加した。尿中 BBI-4010 濃度について、処置 C に対する処置 D の GMR は、$Ae_{0\text{-}48}$ が 65.55%であった。すなわち、BBI-4000 gel 15%の単独塗布と比較してシメチジン 800 mg との併用塗布により、BBI-4010 の $Ae_{0\text{-}48}$ は約 34%減少した。

表 2.7.2-29　BBI-4000 gel 15%を単独又はシメチジン 800 mg と併用塗布したときの血漿中 BBI-4000 の薬物動態パラメータの比較（評価可能な薬物動態解析対象集団）

	処置 D (Test)		処置 C (Reference)				
Parameter	Geometric LSM	n	Geometric LSM	n	GMR (%)	90% Confidence Interval	Intra-subject CV%
$AUC_{0\text{-}t}$ (ng·hr/mL)	6.633	6	10.58	9	62.71	21.81 - 180.35	59.68
C_{max} (ng/mL)	0.9205	6	2.239	9	41.11	8.62 - 196.00	141.64

Geometric least-squares means (LSMs) are calculated by exponentiating the LSMs from the ANOVA.
Geometric Mean Ratio (GMR) = 100 × (test / reference)
Intra-subject %CV = 100 × [square root {exp (MSE)-1}], where MSE = Residual variance from ANOVA.
Source：5.3.3.4-1 Table 11-7、Table 14.2.1.14 より改変

表 2.7.2-30　BBI-4000 gel 15%を単独又はイトラコナゾール 200 mg と併用塗布したときの血漿中 BBI-4000 の薬物動態パラメータの比較（評価可能な薬物動態解析対象集団）

	処置 E (Test)		処置 C (Reference)				
Parameter	Geometric LSM	n	Geometric LSM	n	GMR (%)	90% Confidence Interval	Intra-subject CV%
$AUC_{0\text{-}t}$ (ng·hr/mL)	1.171	10	9.030	9	12.97	3.92 - 42.96	134.09
$AUC_{0\text{-}inf}$ (ng·hr/mL)	5.356	5	31.45	5	17.03	4.59 - 63.14	48.85
C_{max} (ng/mL)	0.1817	10	2.044	9	8.89	4.93 - 16.05	38.82

Geometric least-squares means (LSMs) are calculated by exponentiating the LSMs from the ANOVA.
Geometric Mean Ratio (GMR) = 100 × (test / reference)
Intra-subject %CV = 100 × [square root {exp (MSE)-1}], where MSE = Residual variance from ANOVA.
Source：5.3.3.4-1 Table 11-10、Table 14.2.1.17 より改変

表 2.7.2-31　BBI-4000 gel 15%を単独又はシメチジン 800 mg と併用塗布したときの尿中 BBI-4000 の排泄パラメータの比較（薬物動態解析対象集団）

	処置 D (Test)		処置 C (Reference)				
Parameter	Geometric LSM	n	Geometric LSM	n	GMR (%)	90% Confidence Interval	Intra-subject CV%
$Ae_{0\text{-}48}$ (μg)	5.564	24	11.09	23	50.18	24.50 - 102.80	255.01
CL_r (L/hr)	7.497	4	5.546	5	135.20	111.97 - 163.24	7.89

Geometric least-squares means (LSMs) are calculated by exponentiating the LSMs from the ANOVA.
Geometric Mean Ratio (GMR) = 100 × (test / reference)
Intra-subject %CV = 100 × [square root {exp (MSE)-1}], where MSE = Residual variance from ANOVA.
For CLr, due to no data for Treatment D, sequence CDE, only data from sequence DCE was analyzed.
Source：5.3.3.4-1 Table 11-15、Table 14.2.6.3 より改変

表 2.7.2-32　BBI-4000 gel 15%を単独又はシメチジン 800 mg と併用塗布したときの尿中 BBI-4010 の排泄パラメータの比較（薬物動態解析対象集団）

	処置 D (Test)		処置 C (Reference)				
Parameter	Geometric LSM	n	Geometric LSM	n	GMR (%)	90% Confidence Interval	Intra-subject CV%
$Ae_{0\text{-}48}$ (μg)	3.519	24	5.369	23	65.55	32.74 - 131.23	236.20

Geometric least-squares means (LSMs) are calculated by exponentiating the LSMs from the ANOVA.
Geometric Mean Ratio (GMR) = 100 × (test / reference)
Intra-subject %CV = 100 × [square root {exp (MSE)-1}], where MSE = Residual variance from ANOVA.
Source：5.3.3.4-1 Table 11-17、Table 14.2.7.3 より改変

(6)　海外第 I 相試験（BBI-4000-CL-106）（添付資料番号：5.3.4.1-1）

健康成人を対象として、腋窩多汗症の海外の臨床推奨用量として想定している用量の 6 倍量の BBI-4000 gel 15%（IPM1 製剤）を単回で腋窩、上腕外側、大腿部内側及び腹部に塗布したときの QT/QTc 間隔に及ぼす影響を評価した。また、血漿中 BBI-4000 及び BBI-4010 濃度を測定し、薬物動態を評価した。ラテン方格法に基づき作成した治療群（治療 ST 群、治療 P 群、治療 T 群及び治療 M 群）の順序に従い（4 期、12 通り）、被験者は各治療を 1 回受けた（各期 1 回）。治験薬を投与した 60 名のうち、58 名が治験を完了した。完了しなかった 2 名のうち、1 名は 3 期（治療 T 群）の-1 日目に個人的な理由で中止し、もう 1 名は 4 期（治療 M 群）の 1 日目の投与前に有害事象（心電図 QT 延長）により中止した。各治療群の構成を以下に示す。

- 治療 ST 群：腋窩多汗症の海外の臨床推奨用量として想定している用量の 6 倍量の BBI-4000 gel 15%を 12 回分塗布（BBI-4000 の塗布量：約 1038 mg）
  - ・1 回分の BBI-4000 gel 15%を各腋窩に塗布（約 173 mg 塗布）
  - ・1 回分の BBI-4000 gel 15%を各上腕外側に塗布（約 173 mg 塗布）
  - ・2 回分の BBI-4000 gel 15%を各大腿部内側に塗布（約 346 mg 塗布）
  - ・4 回分の BBI-4000 gel 15%を腹部に塗布（約 346 mg 塗布）
- 治療 P 群：治療 ST 群と同じ 12 回分の BBI-4000 gel 0%を塗布（BBI-4000 の塗布量：0 mg）
  - ・1 回分の BBI-4000 gel 0%を各腋窩に塗布
  - ・1 回分の BBI-4000 gel 0%を各上腕外側に塗布
  - ・2 回分の BBI-4000 gel 0%を各大腿部内側に塗布
  - ・4 回分の BBI-4000 gel 0%を腹部に塗布
- 治療 T 群：腋窩多汗症の海外の臨床推奨用量として想定している用量の BBI-4000 gel 15%及び BBI-4000 gel 0%を、治療 ST 群と同じ 12 回塗布（BBI-4000 の塗布量：約 173 mg）。
  - ・1 回分の BBI-4000 gel 15%を各腋窩に塗布（約 173 mg 塗布）
  - ・1 回分の BBI-4000 gel 0%を各上腕外側に塗布
  - ・2 回分の BBI-4000 gel 0%を各大腿部内側に塗布
  - ・4 回分の BBI-4000 gel 0%を腹部に塗布
- 治療 M 群：モキシフロキサシン 400 mg を単回経口投与

1)　心臓力学的評価

A)　心拍数への影響

BBI-4000 は心拍数に臨床的に意義のある影響を及ぼさなかった。

治療 ST 群及び治療 T 群の基剤補正平均 ΔHR（ΔΔHR）は、すべての時点で負の値であり、ΔΔHR の最大の負の値は、治療 T 群の投与後 8 時間で-4.8 bpm（90%信頼区間：-6.61～-2.97 bpm）、治療 ST 群の投与後 10.5 時間で-5.8 bpm（90%信頼区間：-7.73～-3.94 bpm）であった（表 2.7.2-33）。

表 2.7.2-33　基剤補正平均 ΔHR（ΔΔHR）の経時的変化（QT/QTc 解析対象集団）

Parameter	Time point	Statistics	治療 T 群	治療 ST 群	治療 M 群
ΔΔHR (bpm)	0.5 h Post-dose	LS Mean	-0.3	-0.3	1.5
		SE	0.66	0.65	0.66
		90%CI	(-1.36; 0.81)	(-1.35; 0.81)	(0.36; 2.54)
	1 h Post-dose	LS Mean	-1.6	-1.2	2.4
		SE	0.71	0.70	0.71
		90%CI	(-2.73; -0.39)	(-2.39; -0.06)	(1.26; 3.62)
	2 h Post-dose	LS Mean	-1.8	-2.5	1.0
		SE	0.79	0.78	0.79
		90%CI	(-3.08; -0.48)	(-3.76; -1.17)	(-0.32; 2.30)
	3 h Post-dose	LS Mean	-2.0	-3.2	0.6
		SE	0.81	0.81	0.82
		90%CI	(-3.39; -0.71)	(-4.53; -1.86)	(-0.73; 1.96)
	4 h Post-dose	LS Mean	-2.9	-3.4	-0.5
		SE	0.83	0.83	0.83
		90%CI	(-4.28; -1.54)	(-4.77; -2.04)	(-1.84; 0.92)
	6 h Post-dose	LS Mean	-3.0	-5.1	-1.9
		SE	1.08	1.07	1.08
		90%CI	(-4.79; -1.23)	(-6.83; -3.29)	(-3.66; -0.09)
	8 h Post-dose	LS Mean	-4.8	-5.5	-1.2
		SE	1.10	1.09	1.11
		90%CI	(-6.61; -2.97)	(-7.32; -3.71)	(-2.99; 0.66)
	9 h Post-dose	LS Mean	-4.0	-4.7	-0.2
		SE	0.98	0.98	0.99
		90%CI	(-5.58; -2.33)	(-6.28; -3.05)	(-1.84; 1.42)
	10.5 h Post-dose	LS Mean	-2.6	-5.8	-1.8
		SE	1.15	1.15	1.16
		90%CI	(-4.55; -0.74)	(-7.73; -3.94)	(-3.68; 0.14)
	12 h Post-dose	LS Mean	-2.5	-5.2	-1.0
		SE	1.19	1.18	1.19
		90%CI	(-4.42; -0.49)	(-7.11; -3.20)	(-2.98; 0.96)
	16 h Post-dose	LS Mean	-1.8	-2.7	-1.6
		SE	1.24	1.23	1.25
		90%CI	(-3.86; 0.24)	(-4.77; -0.69)	(-3.64; 0.47)
	24 h Post-dose	LS Mean	-2.1	-2.5	-2.3
		SE	0.85	0.85	0.86
		90%CI	(-3.48; -0.69)	(-3.91; -1.11)	(-3.72; -0.89)

Source: 5.3.4.1-1 付録 16.2.9.1 の Cardiac Safety Report の Table 14.1.4.2 より改変

B)　QTc 間隔への影響

BBI-4000 は QTc 間隔に臨床的に意義のある影響を及ぼさなかった。

治療 ST 群及び治療 T 群のベースラインからの QTcF 平均変化量（ΔQTcF）は、すべての時点で治療 P 群と同様に推移した（表 2.7.2-34）。また、基剤補正平均 ΔQTcF（ΔΔQTcF）は、治療 ST 群の投与後 10.5 時間の-3.5 msec から治療 T 群の投与後 1 時間の+3.3 msec の範囲であった（表 2.7.2-35）。

一方、治療 M 群の ΔΔQTcF は、投与後 1、2 及び 3 時間での 95%信頼区間の下限がいずれも 10 msec を超えており、P 値は Hochberg 手順を使用することにより調整された α（0.05、0.025 及び 0.016）よりも小さかった（表 2.7.2-36）。感度分析は、治療 M 群に対する反応によって確認された。

表 2.7.2-34 ベースラインからの QTcF の変化量（ΔQTcF）の経時的推移（QT/QTc 解析対象集団）

Parameter	Time point	Statistics	治療 T 群	治療 ST 群	治療 M 群	治療 P 群
ΔQTcF (msec)	0.5 h Post-dose	n	59	60	58	60
		LS Mean	0.0	0.1	5.2	-0.6
		SE	0.66	0.66	0.67	0.66
		90%CI	(-1.06; 1.12)	(-0.99; 1.17)	(4.07; 6.27)	(-1.63; 0.53)
	1 h Post-dose	n	59	60	58	60
		LS Mean	0.9	-1.5	12.2	-2.3
		SE	0.62	0.62	0.63	0.62
		90%CI	(-0.11; 1.96)	(-2.54; -0.49)	(11.16; 13.25)	(-3.36; -1.31)
	2 h Post-dose	n	59	60	58	60
		LS Mean	0.4	-1.9	13.5	-0.9
		SE	0.63	0.63	0.64	0.63
		90%CI	(-0.60; 1,49)	(-2.92; -0.85)	(12.44; 14.54)	(-1.94; 0.13)
	3 h Post-dose	n	59	60	58	60
		LS Mean	1.4	0.2	15.6	1.3
		SE	0.78	0.77	0.78	0.77
		90%CI	(0.15; 2.72)	(-1.10; 1.44)	(14.30; 16.88)	(-0.02; 2.52)
	4 h Post-dose	n	59	60	58	60
		LS Mean	2.9	1.5	15.6	2.7
		SE	0.71	0.70	0.71	0.70
		90%CI	(1.69; 4.02)	(0.33; 2.64)	(14.44; 16.79)	(1.58; 3.89)
	6 h Post-dose	n	59	60	58	60
		LS Mean	-3.2	-3.6	7.6	-2.0
		SE	0.97	0.96	0.98	0.96
		90%CI	(-4.78; -1.57)	(-5.19; -2.00)	(6.01; 9.25)	(-3.62; -0.43)
	8 h Post-dose	n	58	60	57	59
		LS Mean	-4.9	-5.7	6.8	-2.9
		SE	0.90	0.89	0.91	0.89
		90%CI	(-6.34; -3.37)	(-7.15; -4.21)	(5.31; 8.31)	(-4.42; -1.46)
	9 h Post-dose	n	58	60	57	59
		LS Mean	-3.9	-6.3	6.6	-3.2
		SE	0.96	0.95	0.97	0.95
		90%CI	(-5.45; -2.28)	(-7.83; -4.71)	(4.98; 8.17)	(-4.82; -1.67)
	10.5 h Post-dose	n	59	60	58	60
		LS Mean	-0.9	-4.5	4.7	-1.0
		SE	1.06	1.05	1.07	1.05
		90%CI	(-2.70; 0.80)	(-6.27; -2.80)	(2.98; 6.51)	(-2.72; 0.75)
	12 h Post-dose	n	59	60	58	59
		LS Mean	-2.9	-4.3	3.8	-3.7
		SE	0.92	0.92	0.93	0.92
		90%CI	(-4.44; -1.39)	(-5.85; -2.82)	(2.28; 5.36)	(-5.23; -2.20)
	16 h Post-dose	n	58	60	58	60
		LS Mean	0.9	1.3	8.5	2.0
		SE	1.01	1.00	1.01	1.00
		90%CI	(-0.78; 2.56)	(-0.35; 2.95)	(6.81; 10.16)	(0.37; 3.66)
	24 h Post-dose	n	59	58	56	60
		LS Mean	-1.9	-0.7	3.2	-0.4
		SE	0.73	0.74	0.75	0.73
		90%CI	(-3.16; -0.73)	(-1.92; 0.52)	(1.91; 4.39)	(-1.60; 0.81)

Source: 5.3.4.1-1 付録 16.2.9.1 の Cardiac Safety Report の Table 14.1.3.1 より改変

表 2.7.2-35　基剤補正平均 ΔQTcF（ΔΔQTcF）の経時的推移（QT/QTc 解析対象集団）

Parameter	Time point	Statistics	治療 T 群	治療 ST 群	治療 M 群
ΔΔQTcF (msec)	0.5 h Post-dose	LS Mean	0.6	0.6	5.7
		SE	0.93	0.93	0.94
		90%CI	(-0.96; 2.12)	(-0.89; 2.17)	(4.18; 7.27)
	1 h Post-dose	LS Mean	3.3	0.8	14.5
		SE	0.88	0.88	0.88
		90%CI	(1.81; 4.71)	(-0.63; 2.27)	(13.08; 16.00)
	2 h Post-dose	LS Mean	1.3	-1.0	14.4
		SE	0.89	0.89	0.89
		90%CI	(-0.12; 2.82)	(-2.44; 0.49)	(12.92; 15.87)
	3 h Post-dose	LS Mean	0.2	-1.1	14.3
		SE	1.09	1.09	1.10
		90%CI	(-1.62; 1.99)	(-2.88; 0.72)	(12.53; 16.15)
	4 h Post-dose	LS Mean	0.1	-1.3	12.9
		SE	0.99	0.99	1.00
		90%CI	(-1.52; 1.76)	(-2.89; 0.38)	(11.23; 14.53)
	6 h Post-dose	LS Mean	-1.1	-1.6	9.7
		SE	1.37	1.36	1.37
		90%CI	(-3.41; 1.11)	(-3.82; 0.68)	(7.39; 11.93)
	8 h Post-dose	LS Mean	-1.9	-2.7	9.8
		SE	1.27	1.26	1.27
		90%CI	(-4.01; 0.18)	(-4.83; -0.66)	(7.65; 11.86)
	9 h Post-dose	LS Mean	-0.6	-3.0	9.8
		SE	1.35	1.34	1.36
		90%CI	(-2.85; 1.61)	(-5.24; -0.81)	(7.58; 12.06)
	10.5 h Post-dose	LS Mean	0.0	-3.5	5.7
		SE	1.49	1.48	1.50
		90%CI	(-2.43; 2.50)	(-6.00; -1.09)	(3.26; 8.20)
	12 h Post-dose	LS Mean	0.8	-0.6	7.5
		SE	1.30	1.30	1.31
		90%CI	(-1.35; 2.95)	(-2.76; 1.52)	(5.37; 9.69)
	16 h Post-dose	LS Mean	-1.1	-0.7	6.5
		SE	1.42	1.41	1.42
		90%CI	(-3.47; 1.22)	(-3.04; 1.61)	(4.12; 8.82)
	24 h Post-dose	LS Mean	-1.5	-0.3	3.5
		SE	1.03	1.04	1.05
		90%CI	(-3.26; 0.16)	(-2.02; 1.41)	(1.82; 5.28)

Source: 5.3.4.1-1 付録 16.2.9.1 の Cardiac Safety Report の Table 14.1.4.1.1 より改変

表 2.7.2-36　基剤で補正したベースラインからの QTcF（ΔΔQTcF）の感度分析結果（QT/QTc 解析対象集団）

		Moxifloxacin		
Parameter	Time	LSMean	1 Sided 95% CI lower bound	P Value
ΔΔQTcF (msec)	1h	14.54	13.08	<0.0001
	2h	14.40	12.92	<0.0001
	3h	14.34	12.53	<0.0001

Source: 5.3.4.4-1 Table 11-6、付録 16.2.9.1 の Cardiac Safety Report の Table 14.1.4.1.2

C)　血漿中薬物濃度と QTc 間隔の関連

治療 ST 群のデータを用いて、血漿中 BBI-4000 濃度と基剤で補正した QTcF の変化量（ΔΔQTcF）との関係を線形混合効果モデルで解析した（図 2.7.2-2）。図中の実線及び網掛けの範囲は、線形混合効果モデルで予測される ΔΔQTcF の平均値と 90%信頼区間を示しており、血漿中 BBI-4000 濃度と ΔΔQTcF には弱い負の相関がみられた（回帰係数：

-0.23 ms/ng/mL、p = 0.083、90%信頼区間：-0.452～-0.012）（表 2.7.2-37）。

表 2.7.2-37　治療 ST 群の ΔΔQTcF と血漿中 BBI-4000 の濃度の回帰分析（PK/QTc 解析対象集団）

Parameter	回帰係数	SE	df	t 値	p 値	90%信頼区間
Intercept (msec)	-0.42	0.6356	70.0	-0.66	0.5117	-1.479, 0.640
BBI-4000 Slope (msec per ng/mL)	-0.23	0.1337	678.0	-1.74	0.0827	-0.452, -0.012
Centered Baseline Effect (msec)	-0.060	0.0354	59.9	-1.68	0.0975	-0.1186, -0.0005

用語：df, degree of freedom（自由度）
Source: 5.3.4.4-1 付録 16.2.9.1 の Cardiac Safety Report の Table 14.1.9.1 より改変

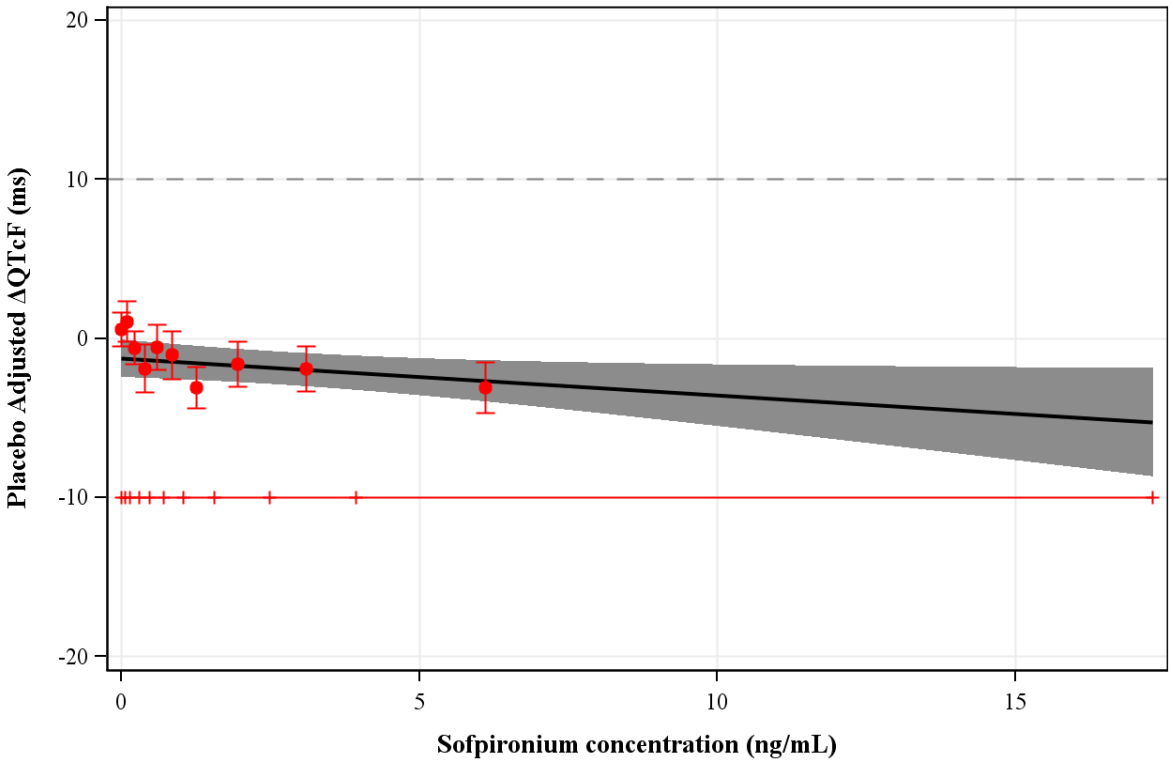


図 2.7.2-2　血漿中 BBI-4000 濃度に対する ΔΔQTcF の実測値及び線形混合効果モデルによる予測値（PK/QTc 解析対象集団）

用語：Sofpironium = BBI-4000
Source: 5.3.4.1-1 Figure 11-3、付録 16.2.9.1 の Cardiac Safety Report の Figure 14.2.9.1.1 より改変

D)　心臓伝導への影響（PR 及び QRS 間隔）

BBI-4000 gel 15%は、PR 及び QRS 間隔に対して臨床的に意義のある変化を認めず、心臓伝導に対する臨床的に意義のある影響を及ぼさなかった。

2)　薬物動態

A)　BBI-4000

評価可能な薬物動態解析対象集団では、治療 ST 群で BBI-4000 の $AUC_{0\text{-}t}$、$AUC_{0\text{-}inf}$及び C_{max} の幾何平均値は、それぞれ 21.81 ng·hr/mL、29.62 ng·hr/mL 及び 2.427 ng/mL であり、治療 T 群では、それぞれ 6.110 ng·hr/mL、13.75 ng·hr/mL 及び 0.7607 ng/mL であった。

治療 ST 群は治療 T 群と比べて、$AUC_{0\text{-}t}$ 及び $AUC_{0\text{-}inf}$ はそれぞれ 3.6 倍及び 2.2 倍、C_{max} は 3.2 倍であった。治療 ST 群の T_{max} の中央値は 8.005 時間であり、治療 T 群の 4.000 時間と比べて約 4 時間延長した（表 2.7.2-38）。なお、治療 T 群では BBI-4000 濃度が 3 回以上連続で測定可能であった被験者は 56 名中 35 名であり、7 名はすべての時点で検出限界未満であった。

表 2.7.2-38　治療 ST 群及び治療 T 群の血漿中 BBI-4000 の PK パラメータ（評価可能な薬物動態解析集団）

Pharmacokinetic Parameters	治療 ST 群	治療 T 群*
$AUC_{0\text{-}t}$ (ng·hr/mL)	21.81 (161.0), 25.71 (0.280, 130) [n=60]	6.110 (301.8), 5.626 (0346, 156) [n=35]
$AUC_{0\text{-}inf}$ (ng·hr/mL)	29.62 (103.5), 33.55 (3.63, 136) [n=50]	13.75 (177.2) 10.13 (3,44, 154) [n=16]
$AUC_{\%extrap}$ (%)	10.75 (63.0), 11.51 (3.46, 30.5) [n=50]	14.82 (123.0) 18.84 (2.37, 53.2) [n=16]
C_{max} (ng/mL)	2.427 (169.8), 2.825 (0.0959, 17.3) [n=60]	0.7606 (292.2) 0.5350 (0.124, 22.5) [n=35]
T_{max} (hr)	8.005 (3.02, 16.01) [n=60]	4.000 (1.00, 16.00) [n=35]
Kel (1/hr)	0.1045 ± 0.029825 [n=50]	0.1268 ± 0.15787 [n=16]
$t_{1/2}$ (hr)	7.148 ± 1.9589 [n=50]	10.686 ± 6.8350 [n=16]
CL/F (L/hr)	42400 ± 43128 [n=50]	17210 ± 14250 [n=16]
V_z/F (L)	450500 ± 535150 [n=50]	233100 ± 254400 [n=16]

AUC 及び C_{max} は幾何平均（幾何 CV%）、中央値（最小値、最大値）[n]の順に示した。
T_{max} は中央値（最小値、最大値）[n]の順に示した。
他のパラメータは算術平均±SD [n]の順に示した。
*Subjects 1025 (Period 1) and 1045 (Period 4) were excluded from the descriptive statistics due to predose concentrations being greater than 5% of their corresponding C_{max} for that period.
Subject 1022 was administered an incorrect dose for Treatment T in Period 4 and was therefore excluded from descriptive statistics.
Source: 5.3.4.1-1 Table11-7、Table 14.2.1.3、Table 14.2.1.4 より改変

B)　BBI-4010

評価可能な薬物動態解析対象集団では、治療 ST 群で BBI-4010 の $AUC_{0\text{-}t}$、$AUC_{0\text{-}inf}$ 及び C_{max} の幾何平均値は、それぞれ 7.378 ng·hr/mL、11.93 ng·hr/mL 及び 0.6167 ng/mL であり、治療 T 群では、それぞれ 3.391 ng·hr/mL、6.959 ng·hr/mL 及び 0.2729 ng/mL であった。治療 ST 群は治療 T 群と比べて、$AUC_{0\text{-}t}$ 及び $AUC_{0\text{-}inf}$ はそれぞれ 2.2 倍及び 1.7 倍、C_{max} は 2.3 倍であった。両治療群の T_{max} の中央値は、9.003 時間であった（表 2.7.2-39）。なお、治療 T 群の薬物動態解析集団数（BBI-4010 濃度が 3 回以上連続で測定可能であった被験者数）は 58 名中 19 名であった。また、35 名はすべての時点で検出限界未満であった。

表 2.7.2-39　治療 ST 群及び治療 T 群の血漿中 BBI-4010 の PK パラメータ（評価可能な薬物動態解析集団）

Pharmacokinetic Parameters	治療 ST 群	治療 T 群*
AUC_{0-t} (ng·hr/mL)	7.378 (122.5) 8.044 (0.308, 52.3) [n=58]	3.391 (198.6) 2.570 (0.588, 58.9) [n=19]
AUC_{0-inf} (ng·hr/mL)	11.93 (89.4) 12.20 (2.00, 57.2) [n=40]	6.959 (152.8) 10.55 (0.980, 33.8) [n=9]
$AUC_{\%extrap}$ (%)	25.04 (52.8) 26.40 (8.54, 71.2) [n=40]	37.80 (46.9) 37.48 (22.1, 67.5) [n=9]
C_{max} (ng/mL)	0.6167 (113.3) 0.6100 (0.0672, 4.75) [n=58]	0.2729 (158.8) 0.2480 (0.0702, 3.64) [n=19]
T_{max} (hr)	9.003 (6.01, 16.01) [n=58]	9.003 (2.00, 24.04) [n=19]
Kel (1/hr)	0.07664 ± 0.025051 [n=40]	0.06847 ± 0.050123 [n=9]
$t_{1/2}$ (hr)	10.517 ± 5.3485 [n=40]	16.977 ± 11.8397 [n=9]

AUC 及び C_{max} は幾何平均（幾何 CV%）、中央値（最小値、最大値）[n]の順に示した。
T_{max} は中央値（最小値、最大値）[n]の順に示した。
他のパラメータは算術平均±SD [n]の順に示した。
*Subjects 1025 (Period 1) and 1045 (Period 4) were excluded from the descriptive statistics due to predose concentrations being greater than 5% of their corresponding C_{max} for that period.
Subject 1022 was administered an incorrect dose for Treatment T in Period 4 and was therefore excluded from descriptive statistics.
Source: 5.3.4.1-1 Table11-8、Table 14.2.2.3、Table 14.2.2.4 より改変

C)　モキシフロキサシン

治療 M 群では、投与後 0.5 時間にはおおむね血漿中モキシフロキサシン濃度が検出され、投与後 2 時間でピークに達した。すべての被験者で投与後 24 時間まで、血漿中モキシフロキサシン濃度が測定可能であった。

2.7.2.3 全試験を通じての結果の比較と解析

1. 薬物動態

(1) 吸収

原発性腋窩多汗症患者を対象とした国内第 I 相試験（BBI-4000-03）で、BBI-4000 gel 5%、10%及び 15%（IPM1 製剤）を 1 日 1 回、28 日間塗布したときの薬物動態を検討した。その結果、ベースラインの血漿中 BBI-4000 濃度の T_{max} の平均値は、すべての投与群で約 1 時間、C_{max} の平均値は 5%群、10%群及び 15%群の順に、それぞれ 0.499 ng/mL、1.39 ng/mL 及び 3.99 ng/mL、$AUC_{0\text{-}24}$ の平均値は同様の順に、それぞれ 2.17 ng·h/mL、3.81 ng·h/mL 及び 23.2 ng·h/mL であり、用量が多い群ほど C_{max} は高く、$AUC_{0\text{-}24}$ は大きかった。投与 15 日目及び投与 29 日目では、血漿中 BBI-4000 濃度の T_{max} の平均値は約 1～4 時間であり、ベースラインと同様に用量が多い群ほど C_{max} は高く $AUC_{0\text{-}24}$ は大きい傾向がみられた。15%群の投与 29 日目での BBI-4000 及び BBI-4010 の C_{max} の平均値はそれぞれ 11.0 ng/mL 及び 4.30 ng/mL、$AUC_{0\text{-}24}$ の平均値はそれぞれ 61.0 ng·h/mL 及び 40.2 ng·h/mL、T_{max} の平均値はそれぞれ 3.33 時間及び 4.33 時間であった。

国内第 I 相試験（BBI-4000-05）では、BBI-4000 gel 15%を用いて IPM1 製剤と IPM2 製剤の BBI-4000 の血漿中の薬物動態パラメータを比較した。その結果、IPM2 製剤は IPM1 製剤より BBI-4000 が経皮吸収されやすい可能性が示唆された。ただし、血漿中濃度は被験者間の変動が大きいため、明確な結果は得られなかった。

BBI-4000 の定常状態及び蓄積性を検討するために実施した国内第 I 相試験（BBI-4000-08）の結果、BBI-4000 gel 5%（IPM2 製剤）を 1 日 1 回塗布したときの血漿中 BBI-4000 濃度及び $AUC_{0\text{-}24}$ の推移から、投与 2 週目には定常状態に達し、蓄積性はないと判断した。なお、投与 2 週目の血漿中 BBI-4000 の C_{max} の平均値±標準偏差は 0.173 ± 0.269 ng/mL、$AUC_{0\text{-}24}$ の平均値±標準偏差は、2.21 ± 3.74 ng·h/mL であり、全身曝露はわずかであった。

なお、海外第 I 相試験（BBI-4000-CL-106）では、BBI-4000 gel 15%（IPM1 製剤）を用いて薬物動態を検討した結果、治療 ST 群での BBI-4000 の $AUC_{0\text{-}t}$、$AUC_{0\text{-}inf}$ 及び C_{max} の幾何平均値は、それぞれ 21.81 ng·hr/mL、29.62 ng·hr/mL 及び 2.427 ng/mL であり、治療 T 群では、それぞれ 6.110 ng·hr/mL、13.75 ng·hr/mL 及び 0.7607 ng/mL であった。治療 ST 群は治療 T 群と比べて、BBI-4000 の $AUC_{0\text{-}t}$ 及び $AUC_{0\text{-}inf}$ はそれぞれ 3.6 倍及び 2.2 倍、C_{max} が 3.2 倍であった。しかしながら、治療 T 群では BBI-4000 濃度が 3 回以上連続で測定可能であった被験者は 56 名中 35 名であり、7 名はすべての時点で検出限界未満であったため、実際には治療 ST 群は治療 T 群と比べさらに曝露が多いと考えられる。

以上より、試験間や被験者間の変動が大きいものの、国内の臨床推奨用量と考えている BBI-4000 gel 5%（IPM2 製剤）を腋窩に塗布したときの全身曝露はわずかで、投与 2 週目には定常状態に達し、蓄積性はないと考えられた。

(2) 分布

ヒトの血漿タンパク結合率は、^{14}C-BBI-4000 が 34.8%～37.8%、BBI-4010 が 2.3%～3.7%、^{14}C-BBI-4000 の血球移行率は、3.0%～5.3%であり、いずれも濃度による変化は認められなかった。

(3)　代謝

国内第 I 相試験（BBI-4000-03）及び *in vitro* 試験の結果から、ヒトに特異的な代謝物は存在せず、主代謝物は加水分解により生成する BBI-4010 であることが明らかとなった。その他の代謝物の割合は、すべて 10%未満であった。BBI-4000 は皮膚中の CYP 等で代謝されないと推定され、BBI-4010 及び CPMA が生成する加水分解反応は主に非酵素的に進行し、BBI-4000 の肝臓での代謝には CYP2D6 及び CYP3A4 が関与することが明らかとなった。国内第 I 相試験（BBI-4000-03）では、*in vitro* 試験とほぼ同じ種類の代謝物が検出され、*in vitro* で検出された代謝物の他に、グリシン抱合体が検出された［5.3.3.2-1 付録 16.2.5 最終報告書「原発性腋窩多汗症患者を対象とした BBI-4000 の反復塗布による臨床薬理試験（第 I 相）（治験実施計画書番号：BBI-4000-03）における血漿及び尿中代謝物検索」］。新たに検出されたこれらの第 I 相代謝物は、5 ステップ以上の代謝反応で生成したと推定される逐次代謝物であった。以上より、BBI-4000 の主代謝物は BBI-4010 であり、その他の代謝物は、加水分解による脱エチル化、加水分解による CPMA の生成、CYP 等による水酸化及び水酸化体の脱水による不飽和化並びにグリシン抱合の 5 種類の反応の組み合わせで生成すると推定された。

また、ヒトで認められた BBI-4000 の代謝物について、総曝露量に対する割合を算出し、ヒトに対するラットの曝露量を比較した。その結果、BBI-4000 に関連するすべての物質の曝露量に対する割合が 10%を超え、かつ、ヒトでの曝露量がラットの曝露量の 2 倍以上であると推定された代謝物は存在しなかった。［5.3.3.2-1 付録 16.2.5 最終報告書「BBI-4000 をラットに 26 週間反復皮下投与及びヒトに 4 週間反復塗布後の血漿中代謝物の曝露量評価」］。そのため、ヒトで認められた BBI-4000 の代謝物について、非臨床安全性試験で評価する必要はないと判断した。

(4)　排泄

国内第 I 相試験（BBI-4000-03）での BBI-4000 及び BBI-4010 の尿中排泄率は、すべての投与群で 0.5%以下であった。ただし、本試験で算出した尿中排泄率は、BBI-4000 がすべて体内に吸収されたと仮定したときの排泄率であるため、吸収された BBI-4000 に対する尿中排泄率は不明である。また、BBI-4000 と同程度の BBI-4010 が尿中に排泄されたことから、BBI-4000 の消失には腎クリアランス以外の寄与もあると考えられた。

2.　小児での薬物動態

海外第 I 相試験（BBI-4000-CL-105）では、9 歳以上 17 歳未満の原発性腋窩多汗症患者を対象として、BBI-4000 gel 15%（IPM1 製剤）を 1 日 1 回朝に 7 日間、両腋窩にポンプ 1 押し分ずつ塗布したときの薬物動態を評価した。本試験では、被験者ごとに使用した治験薬の量及び身長／体重のばらつきが大きかった。治験薬を投与した 25 名のうち、血漿中に BBI-4000 及び BBI-4010 が検出された被験者は、それぞれ 11 名及び 5 名であった。局所塗布による全身吸収はわずかで、蓄積性は認められなかった。初回投与後 24 時間での BBI-4000 及び BBI-4010 の薬物動態パラメータの平均値は、それぞれ $AUC_{0\text{-}t}$ が 14.609 ng·h/mL 及び 4.938 ng·h/mL、C_{max} が 1.3038 ng/mL 及び 0.33370 ng/mL であった。

なお、成人の原発性腋窩多汗症患者を対象として実施した国内第 I 相試験（BBI-4000-03）では、BBI-4000 gel 15%（IPM1 製剤）のベースラインでの BBI-4000 及び BBI-4010 の薬物動態パラメータの平均値は、それぞれ $AUC_{0\text{-}24}$ が 23.2 ng·h/mL 及び 5.98 ng·h/mL、C_{max}

が 3.99 ng/mL 及び 0.388 ng/mL であった。

以上より、本試験は血漿中濃度の被験者間の変動の大きさに加え、治験薬の使用量及び被験者背景のばらつきも大きかった。そのため、試験結果の解釈には注意する必要があり、試験結果の比較には限界があるものの、小児の全身曝露は成人と同程度であると推測された。

3. 薬物相互作用

ヒト CYP 分子種（1A2、2B6、2C8、2C9、2C19、2D6 及び 3A）に対する BBI-4000 の阻害作用について、ヒト肝ミクロソームを用いて評価した結果、BBI-4000 は CYP2D6 及び CYP3A に対する阻害作用を認めた。そのため、「医薬品開発と適正な情報提供のための薬物相互作用ガイドライン」[2)]で、BBI-4000 の CYP2D6 及び CYP3A の阻害作用を検討する臨床薬物相互作用試験が必要とされる血漿中 BBI-4000 濃度のカットオフ C_{max} 値（総濃度 = 非結合型濃度 + 結合型濃度）を推定した。その結果、血漿中 BBI-4000 濃度のカットオフ C_{max} 値は、CYP2D6 に対する可逆的阻害では 235 ng/mL（Basic model）、CYP3A に対する可逆的及び時間依存的阻害ではそれぞれ 90.6 ng/mL（Testosterone）及び 117 ng/mL（Midazolam）（Mechanistic static model）であった（2.6.4.7.2）。一方、国内第 I 相試験（BBI-4000-03、BBI-4000-05 及び BBI-4000-08 試験）の結果、臨床推奨用量と想定している BBI-4000 gel 5%（IPM1 製剤）での C_{max} の最大値は 7.42 ng/mL であった（BBI-4000-03 試験の投与 15 日目）［5.3.3.2-1 付録 16.2.5 最終報告書「原発性腋窩多汗症患者を対象とした BBI-4000 の反復塗布による臨床薬理試験（第 I 相）（治験実施計画書番号:BBI-4000-03）」における血漿中 BBI-4000 及び代謝物 BBI-4010 濃度測定 Table 11］。したがって、血漿中 BBI-4000 濃度の C_{max} と推定したカットオフ値との間には乖離があることから、BBI-4000 gel 5%（IPM2 製剤）を投与したときに CYP2D6 及び CYP3A4 による代謝が阻害される可能性は低いと考えた。また、その他の分子種に対して 100 µmol/L まで阻害作用は認められなかったことから、これらの分子種を阻害することによる薬物相互作用の可能性は低いと考えられた。

BBI-4000 の代謝には CYP2D6 及び CYP3A4 が関与するため、海外第 I 相試験（BBI-4000-CL-104）では、健康成人を対象としてパロキセチン塩酸塩（CYP2D6 阻害薬）又はイトラコナゾール（CYP3A4 阻害薬）を併用したときの BBI-4000 の薬物動態を検討した。BBI-4000 gel 15%の単独塗布に対し、パロキセチン塩酸塩を併用したときの BBI-4000 の AUC_{0-t}、AUC_{0-inf} 及び C_{max} の幾何平均比（90%信頼区間）は、それぞれ 250.03%（130.01% - 480.83%）、236.33%（107.97% - 517.33%）及び 211.50%（109.27% - 409.35%）であった。また、BBI-4000 gel 15%の単独塗布に対し、イトラコナゾールを併用したときの BBI-4000 の AUC_{0-t}、AUC_{0-inf} 及び C_{max} の幾何平均比（90%信頼区間）は、それぞれ 12.97%（3.92% - 42.96%）、17.03%（4.59% - 63.14%）及び 8.89%（4.93% - 16.05%）であった。いずれも「医薬品開発と適正な情報提供のための薬物相互作用ガイドライン」[2)]の相互作用はないと判断する基準には該当しなかった。ただし、いずれの検討でも血漿中 BBI-4000 濃度の被験者間の変動が大きく、多くの検体の測定値が定量下限未満であったため、薬物動態の解析結果から薬物相互作用が臨床上の安全性に与える影響を判断することは困難であると考えた。

各種ヒト CYP 分子種（1A2、2B6 及び 3A4）に対する BBI-4000 の誘導作用について、凍結ヒト肝細胞を用いて評価した結果、誘導作用は認められなかったことから、酵素誘

導を介した薬物相互作用の可能性は低いと考えられた。

ヒトトランスポーターの典型基質に対する BBI-4000 の阻害作用を、ヒトトランスポーター発現細胞又はベシクルを用いて検討した結果、BBI-4000 は OCT1、OCT2 及び MATE1 に対して阻害作用を示し、それぞれの IC_{50} 値は 2.56 µmol/L、4.36 µmol/L 及び 26.4 µmol/L であった。これらの IC_{50} のうち、「医薬品開発と適正な情報提供のための薬物相互作用ガイドライン」[2)]で、臨床薬物相互作用試験を検討する対象となっていない OCT1 を除いて、最も低値を示した OCT2 の IC_{50} 値（4.36 µmol/L）は、臨床推奨用量と想定している BBI-4000 gel 5%（IPM1 製剤）での C_{max} の最大値（7.42 ng/mL）に、非結合型分率（0.652）を乗じ、モル換算した値（12.4 nmol/L）の約 350 倍であった（2.6.4.9.5）。そのため、BBI-4000 gel 5%（IPM2 製剤）を投与したときに OCT2 及び MATE1 による排泄が阻害される可能性は低いと考えた。また、その他のヒトトランスポーター（MDR1、BCRP、OAT1、OAT3、OATP1B1、OATP1B3、MATE2-K 及び BSEP）に対して、100 µmol/L まで阻害作用を示さなかったことから、これらのヒトトランスポーターを阻害することによる薬物相互作用の可能性は低いと考えられた。

BBI-4000 は OCT1、OCT2、MATE1 及び MATE2-K の基質と考えられたため、海外第 I 相試験（BBI-4000-CL-104）では、健康成人を対象としてシメチジン（OCT2/MATE1/MATE2-K 阻害薬）を併用したときの BBI-4000 の薬物動態を検討した。BBI-4000 gel 15%の単独塗布に対し、シメチジン 800 mg を併用したときの BBI-4000 の $AUC_{0\text{-}t}$ 及び C_{max} の幾何平均比（90%信頼区間）は、それぞれ 62.71%（21.81% - 180.35%）及び 41.11%（8.62% - 196.00%）であり、「医薬品開発と適正な情報提供のための薬物相互作用ガイドライン」[2)]の相互作用はないと判断する基準には該当しなかった。ただし、いずれの検討でも血漿中 BBI-4000 濃度の被験者間の変動が大きく、多くの検体の測定値が定量下限未満であったため、薬物動態の解析結果から薬物相互作用が臨床上の安全性に与える影響を判断することは困難であると考えた。

4. QT/QTc に関する評価

海外第 I 相試験（BBI-4000-CL-106）で実施した QT/QTc 評価の結果、BBI-4000 gel 15%（IPM1 製剤）は、HR 及び QTcF 間隔に臨床的に意義のある影響を及ぼさなかった。基剤で補正したベースラインからの QTcF の平均変化量（ΔΔQTcF）は、治療 ST 群の投与後 10.5 時間の-3.5 msec から治療 T 群の投与後 1 時間の+3.3 msec の範囲であった。90%信頼区間の上限はすべての時点で 10 msec 未満であったため、10 msec を超える ΔΔQTcF への影響は除外できた。C-QTc 分析の結果、血漿中 BBI-4000 濃度と ΔΔQTcF には弱い負の相関がみられた（回帰係数 : -0.23 ms/ng/mL、p = 0.083、90%信頼区間 : -0.452～-0.012）。この結果は、時点別分析の結果と一致しており、QT 効果は血漿中濃度が観察された範囲内で除外することができると考えた。また、BBI-4000 gel 15%（IPM1 製剤）は心臓伝導、すなわち PR 間隔及び QRS 間隔に対しても臨床的に意義のある影響を及ぼさなかった。

2.7.2.4 特別な試験

該当なし

2.7.2.5 付録

なし

目次

2.7.3　臨床的有効性の概要----3
2.7.3.1　背景及び概観----3
2.7.3.2　個々の試験結果の要約----14
2.7.3.3　全試験を通しての結果の比較と解析----16
2.7.3.4　推奨用法・用量に関する臨床情報の解析----33
2.7.3.5　効果の持続、耐薬性----34
2.7.3.6　付録----35

図表リスト

表 2.7.3-1　略号一覧---- 3
表 2.7.3-2　用語の定義---- 3
表 2.7.3-3　有効性を評価した臨床試験の概略---- 4
表 2.7.3-4　有効性評価項目の一覧---- 6
表 2.7.3-5　HDSS による自覚症状分類---- 8
表 2.7.3-6　診断基準---- 9
表 2.7.3-7　有効性の指標に関する組入れ基準----10
表 2.7.3-8　各試験の評価時点----12
表 2.7.3-9　主な組入れ基準----17
表 2.7.3-10　主な除外基準----17
表 2.7.3-11　人口統計学的及び他の基準値の特性（FAS）----18
表 2.7.3-12　同意取得した被験者数と組入れ前に脱落した被験者数----19
表 2.7.3-13　組入れ後に中止した被験者数と中止理由----19
表 2.7.3-14　治療終了時の HDSS が 1 又は 2 であり、治療終了時の両腋窩合計発汗重量のベースラインとの比が 0.5 以下の被験者の割合（FAS）----21
表 2.7.3-15　HDSS が 1 又は 2 の被験者の割合（FAS）----21
表 2.7.3-16　長期投与時の HDSS が 1 又は 2 の被験者の割合（FAS）----22
表 2.7.3-17　両腋窩合計発汗重量のベースラインとの比が 0.5 以下の被験者の割合（FAS）----23
表 2.7.3-18　両腋窩合計発汗重量のベースラインからの変化量（FAS）----24
表 2.7.3-19　DLQI（腋窩多汗症用）スコアのベースラインからの変化量（FAS）----25
表 2.7.3-20　長期投与時の DLQI（腋窩多汗症用）スコアのベースラインからの変化量（FAS）----25
表 2.7.3-21　HDSM-Ax スコアのベースラインからの変化量（FAS）----26
表 2.7.3-22　長期投与時の HDSM-Ax スコアのベースラインからの変化量（FAS）--27
表 2.7.3-23　年齢の部分集団の主な解析結果（BBI-4000-06 試験、FAS）----28
表 2.7.3-24　性別の部分集団の主な解析結果（BBI-4000-06 試験、FAS）----28
表 2.7.3-25　ベースラインの両腋窩合計発汗重量の部分集団の主な解析結果（BBI-4000-06 試験、FAS）----29
表 2.7.3-26　ベースラインの HDSS の部分集団の主な解析結果（BBI-4000-06 試験、FAS）----30

表 2.7.3-27 治験薬を塗布した時間帯の部分集団の主な解析結果（BBI-4000-07 試験、FAS） ---------- 30
表 2.7.3-28 併用薬又は併用療法の種類ごとの移行後 52 週目の HDSS が 1 又は 2 であり、両腋窩合計発汗重量が BBI-4000-06 試験のベースライン 3 の 0.5 以下の被験者の割合（BBI-4000-07 試験、FAS） ---------- 32
表 2.7.3-29 16 歳未満の被験者の主な有効性データ（BBI-4000-06 試験、FAS） ----- 33
表 2.7.3-30 16 歳未満の被験者の長期投与時の HDSS（BBI-4000-07 試験、FAS） --- 33

2.7.3　臨床的有効性の概要

本項で用いた略号を表 2.7.3-1、用語の定義を表 2.7.3-2 に示す。

表 2.7.3-1　略号一覧

略号	省略していない表現
AUC	Area under the plasma concentration-time curve（血漿中濃度–時間曲線下面積）
AUC_{0-24}	投与後 0 時間から 24 時間までの AUC
CDLQI	Children's dermatology life quality index（皮膚の状態に関するアンケートの小児版）
C_{max}	Maximum plasma concentration（最高血漿中濃度）
CYP	Cytochrome P450（チトクローム P450）
DLQI	Dermatology life quality index（皮膚の状態に関するアンケート）
FAS	Full analysis set（最大の解析対象集団）
HDSM-Ax	Hyperhidrosis disease severity measure-axillary（多汗症重症度尺度-腋窩）
HDSS	Hyperhidrosis disease severity scale（多汗症疾患重症度評価尺度）
ICH	International council for harmonisation of technical requirements for pharmaceuticals for human use（医薬品規制調和国際会議）
OTC 医薬品	Over the counter 医薬品（一般用医薬品）
PD	Pharmacodynamics
PK	Pharmacokinetics
PPS	Per protocol set（治験実施計画書適合集団）
QOL	Quality of life（生活の質）

表 2.7.3-2　用語の定義

用語	定義
BBI-4000 ゲル剤 BBI-4000 gel	BBI-4000 のゲル製剤、申請製剤の総称
DLQI（腋窩多汗症用）	腋窩の発汗による QOL への影響を評価するため、DLQI©の文言を一部改変したもの
DLQI（腋窩多汗症用）スコア	DLQI（腋窩多汗症用）の 10 項目の質問に対する回答を得点化し合計したもの
HDSM-Ax スコア	HDSM-Ax の 14 項目の質問のうち、No.1～No.3 の 11 項目の質問に対する回答の平均値
DB20 製剤	BBI-4000 ゲル剤の 1 つ。[redacted] DB20 を含む処方
IPM1 製剤	BBI-4000 ゲル剤の 1 つ。[redacted]を IPM に置き換えた処方
IPM2 製剤	BBI-4000 ゲル剤の 1 つ。IPM1 製剤から[redacted]をした製剤（[redacted]）。申請製剤の処方

2.7.3.1　背景及び概観

原発性腋窩多汗症に対する有効性を評価した臨床試験の概要を表 2.7.3-3 に示す。原発性腋窩多汗症に対する BBI-4000 gel の主要な有効性評価は、用量設定試験（BBI-4000-04 試験）及び検証的試験（BBI-4000-06 試験）の 2 試験に基づいて行った。また、非盲検・非対照の長期投与試験（BBI-4000-07 試験）で長期投与時の有効性を検討した。

表 2.7.3-3　有効性を評価した臨床試験の概略

試験番号 試験区分 目的 実施国	デザイン	対象被験者	投与部位 投与方法/投与期間	治験薬	有効性 解析対象 被験者数 （FAS[1)]）	有効性の 主要評価項目	資料番号 評価/参考
BBI-4000-03 臨床薬理試験 薬物動態 日本	無作為化 基剤対照 二重盲検（被験者、実施医療機関関係者） 並行群間比較 単施設	原発性 腋窩多汗症患者	両腋窩 1 日 1 回就寝前に、28 日間塗布	BBI-4000 gel 0% BBI-4000 gel 5% BBI-4000 gel 10% BBI-4000 gel 15% （IPM1 製剤）	6 名 6 名 6 名 6 名	有効性の主要評価項目は設定していない	5.3.3.2-1 評価
BBI-4000-04 用量設定試験 有効性・安全性 日本	無作為化 基剤対照 二重盲検 並行群間比較 多施設共同	原発性 腋窩多汗症患者	両腋窩 1 日 1 回就寝前に、6 週間塗布	BBI-4000 gel 0% BBI-4000 gel 5% BBI-4000 gel 10% BBI-4000 gel 15% （IPM2 製剤）	52 名 52 名 51 名 52 名	治療終了時の両腋窩合計発汗重量のベースラインとの比が 0.5 以下の被験者の割合	5.3.5.1-1 評価
BBI-4000-06 検証的試験 有効性・安全性 日本	無作為化 基剤対照 二重盲検 並行群間比較 多施設共同	原発性 腋窩多汗症患者	両腋窩 1 日 1 回就寝前に、6 週間塗布	BBI-4000 gel 0% BBI-4000 gel 5% （IPM2 製剤）	140 名 141 名	治療終了時の HDSS が 1 又は 2 であり、治療終了時の両腋窩合計発汗重量のベースラインとの比が 0.5 以下の被験者の割合	5.3.5.1-2 評価
BBI-4000-07 長期投与試験 安全性・有効性 日本	非対照 非盲検 多施設共同	原発性 腋窩多汗症患者	両腋窩 1 日 1 回就寝前に、52 週間塗布	BBI-4000 gel 5% （IPM2 製剤）	185 名	有効性の主要評価項目は設定していない	5.3.5.2-2 評価
BBI-4000-08 臨床薬理試験 薬物動態 日本	単群 非盲検 単施設	原発性 腋窩多汗症患者	両腋窩 1 日 1 回午前中に、8～10 週間塗布	BBI-4000 gel 5% （IPM2 製剤）	25 名	有効性の主要評価項目は設定していない	5.3.3.2-3 評価

1) BBI-4000-08 試験では FAS を定義していないため、有効性解析対象集団の被験者数を表示

1. 治験デザイン

(1) 臨床薬理試験（BBI-4000-03 試験）

日本人の原発性腋窩多汗症患者を対象とした無作為化、基剤対照、二重盲検（被験者、実施医療機関関係者）、並行群間比較の単施設試験により、BBI-4000 gel 0%、BBI-4000 gel 5%、BBI-4000 gel 10%又は BBI-4000 gel 15%を 1 日 1 回就寝前に 28 日間、腋窩に塗布したときの薬物動態、局所忍容性及び安全性を検討し、有効性を探索的に検討した。治療群の割付け構成比は、BBI-4000 0%群 : BBI-4000 5%群 : BBI-4000 10%群 : BBI-4000 15%群 = 1 : 1 : 1 : 1 とした。

(2) 用量設定試験（BBI-4000-04 試験）

日本人の原発性腋窩多汗症患者を対象とした無作為化、基剤対照、二重盲検、並行群間比較の多施設共同試験により、BBI-4000 gel 0%、BBI-4000 gel 5%、BBI-4000 gel 10%又は BBI-4000 gel 15%を 1 日 1 回就寝前に 6 週間、腋窩に塗布したときの有効性、安全性及び用量反応関係を検討した。ベースライン及び治療終了時には有効性の観察時点をそれぞれ 3 時点設定し、3 時点の中央値を主な有効性の評価に用いた。無作為化は、有効性評価指標のベースライン値の大きさが有効性評価に影響を及ぼすと考え、「ベースラインの両腋窩の合計発汗重量」及び「ベースラインの Hyperhidrosis disease severity scale（HDSS）」について治療群間の被験者数の均衡を維持するため、これら 2 項目を要因とした最小化法による動的割付けとした。各要因のカテゴリーは、「ベースラインの両腋窩の合計発汗重量」は「100 mg 以上 300 mg 未満」、「300 mg 以上 600 mg 未満」、「600 mg 以上 1000 mg 未満」、「1000 mg 以上」の 4 カテゴリー、「ベースラインの HDSS」には「3」、「4」の 2 カテゴリーとした。治療群の割付け構成比は、BBI-4000 0%群 : BBI-4000 5%群 : BBI-4000 10%群 : BBI-4000 15%群 = 1 : 1 : 1 : 1 とした。

(3) 検証的試験（BBI-4000-06 試験）

日本人の原発性腋窩多汗症患者を対象とした無作為化、基剤対照、二重盲検、並行群間比較の多施設共同試験により、BBI-4000 gel 5%を 1 日 1 回就寝前に 6 週間、腋窩に塗布したときの有効性について、BBI-4000 gel 0%に対する優越性を検証し、安全性を検討した。ベースライン及び治療終了時には有効性の観察時点をそれぞれ 3 時点設定し、3 時点の中央値を主な有効性の評価に用いた。無作為化は、有効性評価に影響を及ぼすと考えられる要因に対して治療群間の被験者数の均衡を維持するため、「性別」、「ベースラインの両腋窩の合計発汗重量」及び「ベースラインの HDSS」を要因とした最小化法による動的割付けとした。このうち、男女間の差が有効性評価に影響を及ぼす可能性を考え、「性別」を検証的試験（BBI-4000-06 試験）で新たに要因に設定した。各要因のカテゴリーは、「性別」は「女性」、「男性」の 2 カテゴリー、「ベースラインの両腋窩の合計発汗重量」は「100 mg 以上 400 mg 未満」、「400 mg 以上」の 2 カテゴリー、「ベースラインの HDSS」は「3」、「4」の 2 カテゴリーとした。「ベースラインの両腋窩の合計発汗重量」のカテゴリーは、発汗重量の大きい被験者での不均衡が有効性評価に影響すると考え、用量設定試験（BBI-4000-04 試験）の結果を踏まえて「400 mg 以上」を設定した。治療群の割付け構成比は、BBI-4000 0%群: BBI-4000 5%群= 1 : 1 とした。

(4) 長期投与試験（BBI-4000-07 試験）

日本人の原発性腋窩多汗症患者を対象とした非盲検、非対照の多施設共同試験により、BBI-4000 gel 5%を 1 日 1 回就寝前に 52 週間、腋窩に塗布したときの安全性及び有効性を検討した。対象は先行する検証的試験（BBI-4000-06 試験）から移行する患者（コホート 1）及び BBI-4000-07 試験のみに参加する患者（コホート 2）を設定した。ただし、組み入れた患者はすべてコホート 1 であった。52 週間投与時の安全性及び有効性を推定するために 24 週間投与時のデータで中間解析を計画した。

(5) 臨床薬理試験（BBI-4000-08 試験）

日本人の原発性腋窩多汗症患者を対象とした単群、非盲検の単施設試験により、BBI-4000 gel 5%を 1 日 1 回午前中に最長で 12 週間、腋窩に塗布したときの BBI-4000 の定常状態を確認し、蓄積性を検討することを主目的とし、副次的に安全性及び有効性を検討した。また、主目的である定常状態を確認し、蓄積性がないと判断した時点で治験を早期に中止する計画とした。投与 6 週目までの薬物動態のデータで主目的を達成したと判断し、治験を早期中止した。安全性及び有効性は、早期中止を決定した時点までに収集した投与 8 週目までのデータで検討した。

2. 有効性評価項目

各試験での有効性評価項目の一覧を表 2.7.3-4 に示す。

表 2.7.3-4　有効性評価項目の一覧

評価項目		03[1)]	04[2)]	06[3)]	07[4)]	08[5)]
発汗重量	ベースラインとの比が 0.5 以下の被験者の割合	○	◎	○	○	
	ベースラインからの変化量	○	○	○	○	
	ベースラインとの比	○	○			
HDSS	ベースラインと比べて 1 段階以上改善した被験者の割合	○	○			
	ベースラインと比べて 2 段階以上改善した被験者の割合	○	○			
	1 又は 2 の被験者の割合	○	○	○	○	○
HDSM-Ax	ベースラインからの変化量	○	○	○	○	○
	ベースラインと比べて 1.0 点以上改善した被験者の割合	○	○			
	ベースラインと比べて 1.5 点以上改善した被験者の割合			○	○	○
	ベースラインと比べて 2.0 点以上改善した被験者の割合	○	○			
DLQI（腋窩多汗症用）	ベースラインからの変化量	○	○	○	○	
2 つの指標による評価項目	HDSS が 1 又は 2 であり、両腋窩合計発汗重量のベースラインとの比が 0.5 以下の被験者の割合		△	◎	○	
	HDSS がベースラインと比べて 2 段階以上改善し、両腋窩合計発汗重量のベースラインとの比が 0.5 以下の被験者の割合		○			
	HDSM-Ax スコアがベースラインと比べて 1.0 点以上改善し、両腋窩合計発汗重量のベースラインとの比が 0.5 以下の被験者の割合		○			
	HDSM-Ax スコアがベースラインと比べて 2.0 点以上改善し、両腋窩合計発汗重量のベースラインとの比が 0.5 以下の被験者の割合		○			

◎主要評価項目、○副次的評価項目、△盲検解除後に新たに計画した評価項目
1) 臨床薬理試験（BBI-4000-03 試験）
2) 用量設定試験（BBI-4000-04 試験）
3) 検証的試験（BBI-4000-06 試験）
4) 長期投与試験（BBI-4000-07 試験）
5) 臨床薬理試験（BBI-4000-08 試験）

(1) 臨床薬理試験（BBI-4000-03 試験）

主要評価項目は設定せず、各評価項目を副次的評価項目に設定した。

(2) 用量設定試験（BBI-4000-04 試験）

主要評価項目には、BBI-4000 gel の薬理作用である発汗抑制を客観的かつ定量的に評価するため「治療終了時の両腋窩合計発汗重量のベースラインとの比が 0.5 以下の被験者の割合」を設定した。なお、A 型ボツリヌス毒素（ボトックス®注用 50 単位）の皮内投与の国内試験（第 III 相試験）でも同項目を主要評価項目に設定している [1)]。

副次的評価項目は、発汗重量の変化、自覚症状の改善及び QOL の改善を評価するため、主に以下の項目を設定した。

発汗重量の変化：「ベースラインからの変化量」及び「ベースラインとの比」

自覚症状の改善：「HDSS が 1 又は 2 の被験者の割合」及び補足的評価のため「Hyperhidrosis disease severity measure-axillary（HDSM-Ax）スコアのベースラインからの変化量」

QOL の改善：「治療終了時の Dermatology life quality index （DLQI）（腋窩多汗症用）スコアのベースラインからの変化量」

また、盲検解除後の解析結果及び独立行政法人医薬品医療機器総合機構との医薬品第Ⅱ相試験終了後相談を踏まえて、検証的試験（BBI-4000-06 試験）で主要評価項目と設定した「治療終了時の HDSS が 1 又は 2 であり、治療終了時の両腋窩合計発汗重量のベースラインとの比が 0.5 以下の被験者の割合」を盲検解除後に新たに解析した。

(3) 検証的試験（BBI-4000-06 試験）

独立行政法人医薬品医療機器総合機構の助言を受ける前には、用量設定試験（BBI-4000-04 試験）の結果を踏まえて「治療終了時の HDSS が 1 又は 2 の被験者の割合」を主要評価項目に設定することを計画していた。HDSS は多汗症による患者の日常生活への影響に基づいて自覚症状を評価する指標であり、カナダの多汗症専門医で構成する Hyperhidrosis Advisory Committee が作成したガイドライン [2)]で、HDSS が 1 又は 2 に推移することが治療の成功であると記載されていることから、同項目で臨床的意義のある自覚症状の改善を評価可能と考えた。その後、医薬品第Ⅱ相試験終了後相談にて、HDSS による自覚症状の評価及び発汗重量による客観的な評価の両者が重要と再考し、検証的試験（BBI-4000-06 試験）の主要評価項目を「治療終了時の HDSS が 1 又は 2 であり、治療終了時の両腋窩合計発汗重量のベースラインとの比が 0.5 以下の被験者の割合」と設定することに独立行政法人医薬品医療機器総合機構と合意した。

主な副次的評価項目には、用量設定試験（BBI-4000-04 試験）での評価項目のうち重要と考えられる以下の項目を設定した。

・発汗重量の変化：「治療終了時の両腋窩合計発汗重量のベースラインとの比が 0.5 以下の被験者の割合」及び「治療終了時の両腋窩合計発汗重量のベースラインからの変化量」

・自覚症状の改善：「治療終了時の HDSS が 1 又は 2 の被験者の割合」及び補足的評価のため「治療終了時の HDSM-Ax スコアのベースラインからの変化量」

・QOL の改善：「治療終了時の DLQI（腋窩多汗症用）スコアのベースラインからの変化量」

(4) 長期投与試験（BBI-4000-07 試験）

主要評価項目は設定せず、検証的試験（BBI-4000-06 試験）で設定した有効性評価項目を副次的評価項目に設定した。

(5) 臨床薬理試験（BBI-4000-08 試験）

主要評価項目は設定せず、検証的試験（BBI-4000-06 試験）で設定した有効性評価項目のうち被験者への負担が比較的少ないと考えた自覚症状の改善を評価するため、HDSS 及び HDSM-Ax を副次的評価項目に設定した。

3. 有効性評価に用いた指標

有効性評価に用いた指標は以下のとおりである。

(1) HDSS

HDSS は原発性局所多汗症の重症度を自覚症状により 4 段階で分類する指標であり（表 2.7.3-5）、原発性局所多汗症診療ガイドライン [3)]に記載されている。3 及び 4 が重症の指標である。

表 2.7.3-5　HDSS による自覚症状分類

重症度	自覚症状
1	発汗は全く気にならず、日常生活に全く支障がない
2	発汗は我慢できるが、日常生活に時々支障がある
3	発汗はほとんど我慢できず、日常生活に頻繁に支障がある
4	発汗は我慢できず、日常生活に常に支障がある

治験責任（分担）医師は、重症度のスコアとそれぞれの自覚症状が記載された調査票を被験者に交付し、被験者は 1～4 の状態のうち最もよくあてはまるものを調査票に記載した。検証的試験（BBI-4000-06 試験）及び長期投与試験（BBI-4000-07 試験）で同意取得時の年齢が満 16 歳未満の被験者には小児用の調査票を使用した。小児用には漢字に読み仮名を振り、「発汗」、「支障」、「頻繁」の意味を説明する注釈を追加した。

(2) 発汗重量

発汗重量の測定は原発性局所多汗症診療ガイドライン [3)]に従い、診断の確定及び各種治療法の効果判定に用いられている重量計測法を採用した。測定者はあらかじめトレーニングを受けた治験責任（分担）医師又は治験協力者とし、すべての測定者は測定方法を統一するために治験依頼者が作成した手順書に従って測定した。

測定環境は室温が 20℃～28℃、湿度が 20%～80%とし、安静時に測定した。わき毛が測定に与える影響を考慮して、わき毛の長さが 1 mm 以上の被験者はわき毛を 1 mm 未満に剃毛した。測定者は定性ろ紙を蓋付きシャーレに入れ、電子はかりで定性ろ紙と蓋付きシャーレの合計重量を計測し、この数値を測定前重量とした。被験者の左右の各腋窩に定性ろ紙を 5 分間挟んだ後に定性ろ紙と蓋つきシャーレの合計重量を計測し、この数値を測定後重量とした。測定後重量から測定前重量を引いた値を各腋窩の発汗重量、各

腋窩の発汗重量の合計を両腋窩合計発汗重量とした。

(3) DLQI（腋窩多汗症用）

DLQI は皮膚科領域の疾患で最も広く利用される QOL 評価の一つである [4]。罹患部位を被験者が正しく認識するため DLQI の質問紙の「皮膚」を「わきの下」、「皮膚の状態」を「わきの汗」等、用語を変更した DLQI（腋窩多汗症用）にて QOL を評価した。DLQI を特定の罹患部位に限定し、改変して使用する方法は臨床研究等で実績がある。検証的試験（BBI-4000-06 試験）及び長期投与試験（BBI-4000-07 試験）では、同意取得時の年齢が 12 歳以上 16 歳未満の被験者に対して小児用の DLQI である Children's dermatology life quality index（CDLQI）の質問紙の「皮膚」を「わきの下」、「皮膚の問題」を「わきの汗の問題」等、用語を変更した CDLQI（腋窩多汗症用）を用いた。

(4) HDSM-Ax

HDSM-Ax は、Brickell Biotech 社が FDA ガイダンス [5]に準拠して新規に開発した指標であり、HDSS と同様に原発性腋窩多汗症の自覚症状を被験者が評価する指標である。14 の質問で構成され、そのうち 11 の質問に対する回答の平均値を HDSM-Ax スコアとして有効性の評価に用いる。英語版の HDSM-Ax を日本語に翻訳し、言語学的バリデーションを実施した。有効性を評価したすべての試験では、自覚症状の改善を補足的に評価するために HDSM-Ax を使用した。検証的試験（BBI-4000-06 試験）及び長期投与試験（BBI-4000-07 試験）では、12 歳以上 16 歳未満の被験者に対して日本語版の HDSM-Ax の表現の一部を平易化した HDSM-Ax（小児用）を用いた。

4. 対象

(1) 診断基準

有効性を評価したすべての試験では、原発性腋窩多汗症患者を組み入れるために、原発性局所多汗症診療ガイドライン [3]に記載のある Hornberger らの診断基準に準じて表 2.7.3-6 の診断基準を満たす患者を対象とした。

表 2.7.3-6　診断基準

1	以下の 6 項目のうち 2 項目以上に該当 (1) 最初に症状がでたのが 25 歳以下である (2) 左右対称性に発汗がみられる (3) 睡眠中は発汗が止まっている (4) 1 週間に 1 回以上多汗のエピソードがある (5) 家族歴がみられる (6) 過剰な発汗により日常生活に支障をきたす
2	自覚症状が 6 ヵ月以上持続

(2) 有効性の指標に関する組み入れ基準

有効性の指標に関する組入れ基準を表 2.7.3-7 に示す。用量設定試験（BBI-4000-04 試験）と検証的試験（BBI-4000-06 試験）では同一の基準を用いた。

表 2.7.3-7　有効性の指標に関する組入れ基準

指標	組入れ基準	03[1)]	04[2)]	06[3)]	08[4)]
HDSS	スクリーニング日及びベースラインの各時点での HDSS が 3 又は 4	○			
	ベースライン 1～3 の各時点での HDSS が 3 又は 4		○	○	
	スクリーニング時の HDSS が 3 又は 4				○
発汗重量	【治験実施計画書　第 01.00 版】 ・スクリーニング日及びベースラインの各時点での発汗重量が各腋窩で 50 mg 以上（それぞれの時点で 3 回測定したうちの 1 回以上が該当する） ・スクリーニング日及びベースラインの各時点で測定した各腋窩の発汗重量がすべて 300 mg 未満 【治験実施計画書　第 02.00 版】 ・スクリーニング日での発汗重量が目安として各腋窩で 20 mg 以上（3 回測定したうちの 1 回以上が該当する） ・スクリーニング日で測定した各腋窩の発汗重量がすべて 300 mg 未満	○			
	ベースライン 1～3 の 3 時点のうちいずれかの 2 時点で、5 分間の各腋窩の発汗重量がともに 50 mg 以上		○	○	
HDSM-Ax	ベースライン 1～3 の各時点での HDSM-Ax スコアが 2 以上		○	○	

1) 臨床薬理試験（BBI-4000-03 試験）
2) 用量設定試験（BBI-4000-04 試験）
3) 検証的試験（BBI-4000-06 試験）
4) 臨床薬理試験（BBI-4000-08 試験）

治療を要する原発性腋窩多汗症患者を対象とするために、すべての試験で HDSS が 3 又は 4 であることを組入れ基準に設定した。

臨床薬理試験（BBI-4000-03 試験）では、スクリーニング日及びベースラインの各時点での発汗重量が各腋窩で 50 mg 以上であることを組入れ基準に設定し試験を開始したが、スクリーニングした患者の平均的な発汗重量値を参考に開始後に各腋窩で 20 mg 以上を目安とするよう基準を変更した。また、同試験ではいずれの群でもスクリーニング日に比べてベースラインでの発汗重量が小さかった。これより、発汗重量は日によって変動が大きい指標であり、治療を要する患者であっても 50 mg を下回る場合があることが分かった。そこで、被験者ごとの発汗重量のばらつきを考慮し、用量設定試験（BBI-4000-04 試験）及び検証的試験（BBI-4000-06 試験）では、ベースラインで治験薬投与開始以前の 9 日間で異なる 3 日（3 時点）の観察日（ベースライン 1～3）を設け、3 時点のうちいずれかの 2 時点で各腋窩の発汗重量がともに 50 mg 以上の患者を組入れ基準に設定した。また、HDSM-Ax の評価に必要なベースライン値を得るために、ベースライン 1～3 の各時点での HDSM-Ax スコアが 2 以上を組入れ基準に設定した。

長期投与試験（BBI-4000-07 試験）の主な組入れ基準は、コホート 1 では先行する検証的試験（BBI-4000-06 試験）で 6 週間の投与期間を完了した患者とした。コホート 2 では検証的試験（BBI-4000-06 試験）に準じて選択基準を設定したが、コホート 1 で目標被験者数を満たしたため、コホート 2 の被験者は組み入れなかった。

5.　対照薬

原発性腋窩多汗症に適応を有する外用薬が存在しないため対照薬にプラセボを採用した。プラセボは外観上識別不能な基剤とした。なお、長期投与試験（BBI-4000-07 試験）の主目的は 52 週間投与したときの安全性を検討することであり、臨床薬理試験（BBI-4000-08 試験）の主目的は血漿中 BBI-4000 濃度の定常状態を確認し、蓄積性を検討することであったため対照薬は設定しなかった。

6. 用法・用量

BBI-4000 gel は腋窩に塗布し、局所で作用する薬剤であるため PK/PD を検討しておらず、1 日あたりの使用回数を推定することは困難であった。そのため、患者の利便性の観点から 1 日 1 回の投与として、臨床薬理試験（BBI-4000-03 試験）を実施し、この試験で有効性を示唆する結果が得られたため、用量設定試験（BBI-4000-04 試験）及び検証的試験（BBI-4000-06 試験）でも同様に 1 日 1 回の塗布とした。塗布のタイミングは、就寝中は副交感神経が優位となり発汗量が減少するため、発汗による治験薬流出を抑えることができると考え、就寝前とした。

一般的な外用薬と同様に治験薬が患部に十分に行きわたる量を塗布することで有効性が期待できると考え塗布量を設定した。薬物動態の検討を主目的とした臨床薬理試験（BBI-4000-03 試験）及び臨床薬理試験（BBI-4000-08 試験）、用量反応関係を検討した用量設定試験（BBI-4000-04 試験）では塗布量を統一するため各腋窩 1 回当たりポンプ 1 押し分とし、検証的試験（BBI-4000-06 試験）及び長期投与試験（BBI-4000-07 試験）では実際の使用状況を考慮して適量とした。

被験薬の濃度は、臨床薬理試験（BBI-4000-03 試験）では臨床製剤として製造可能な最高用量である 15%を上限に、0%（基剤）、5%、10%、15%を設定した。用量設定試験（BBI-4000-04 試験）では臨床薬理試験（BBI-4000-03 試験）と同様に 0%（基剤）、5%、10%、15%を設定し、用量反応関係を検討した。用量設定試験（BBI-4000-04 試験）では、BBI-4000 gel 0%に対する BBI-4000 gel 5%、10%及び 15%の有効性が示唆され、いずれの用量でも有効性は大きく異ならなかった。安全性の評価では、塗布部位の有害事象の発現割合は 5%群、10%群、15%群で大きな違いはみられなかったが、抗コリン作用による有害事象は 5%群に対して、10%群、15%群で発現割合が高かった。また、臨床薬理試験（BBI-4000-03 試験）では、用量が高い群ほど反復投与時の BBI-4000 の C_{max} 及び $AUC_{0\text{-}24}$ が高く、全身性の副作用が発現するリスクも高用量群が大きいと考えた。これより、用量設定試験（BBI-4000-04 試験）で有効性が示唆され、全身性の副作用が発現するリスクが最も低いと考えられた 5%が臨床用量として適切と判断し、検証的試験（BBI-4000-06 試験）、長期投与試験（BBI-4000-07 試験）及び臨床薬理試験（BBI-4000-08 試験）の用量に設定した。

7. 試験期間

各試験にスクリーニング期、前観察期、治療期及びフォローアップ期を設けた。治療期に 1 日 1 回治験薬を投与した。各期に設定した評価時点を表 2.7.3-8 に示す。

臨床薬理試験（BBI-4000-03 試験）では、投与期間を 28 日間に設定し、29 日目に有効性を示唆する結果が得られた。用量設定試験（BBI-4000-04 試験）では 4 週以降の安全性を検討するために投与期間を 6 週間に設定した。用量設定試験（BBI-4000-04 試験）の結果、6 週間の治療終了時に有効性を示唆する結果が得られ、特段の安全性の懸念はなかった。これより、6 週間の投与期間が有効性を検証するために必要であると考え、用量設定試験（BBI-4000-04 試験）と同様に検証的試験（BBI-4000-06 試験）でも投与期間を 6 週間に設定した。長期投与試験（BBI-4000-07 試験）では ICH-E1 ガイドラインを参考に投与期間を 52 週間とし、長期投与時の安全性及び有効性を検討することを計画した。臨床薬理試験（BBI-4000-08 試験）では投与期間を最長で 12 週間とし、主目的である BBI-4000 の定常状態を確認し、蓄積性がないと判断した時点で、治療を早期中止する計画とし、

治療終了時までの有効性を副次的に検討した。

表 2.7.3-8　各試験の評価時点

試験番号	スクリーニング期	前観察期	治療期	フォローアップ期
BBI-4000-03	スクリーニング日	ベースライン（投与開始日）	投与 8 日目 投与 15 日目 投与 22 日目 投与 29 日目	事後検査日
BBI-4000-04 BBI-4000-06	スクリーニング	ベースライン 1 ベースライン 2 ベースライン 3（投与開始日）	投与 2 週目 投与 4 週目 投与 6 週目 1 投与 6 週目 2 投与 6 週目 3	事後検査日
BBI-4000-07 コホート 1	-	移行日（投与開始日）	移行後 2 週目 移行後 4 週目 移行後 6 週目 移行後 8 週目 移行後 12 週目 移行後 16 週目 移行後 20 週目 移行後 24 週目 移行後 28 週目 移行後 32 週目 移行後 36 週目 移行後 40 週目 移行後 44 週目 移行後 48 週目 移行後 52 週目	事後検査日
BBI-4000-08	スクリーニング	ベースライン（投与開始日）	投与 2 週目 投与 4 週目 投与 6 週目	事後検査日

8.　統計解析

(1)　解析対象集団

臨床薬理試験（BBI-4000-03 試験）、用量設定試験（BBI-4000-04 試験）、検証的試験（BBI-4000-06 試験）及び長期投与試験（BBI-4000-07 試験）で有効性の解析に対する主たる解析対象集団は FAS とした。FAS は、登録された被験者から、重大な GCP の不遵守の対象となった被験者、治験薬を 1 回も塗布していない被験者、治験薬投与後の有効性評価項目のデータが全くない被験者、対象疾患ではないことが発覚した被験者を除いた集団と定義した。臨床薬理試験（BBI-4000-08 試験）では FAS を定義していないため、有効性解析対象集団を対象として有効性を解析した。

(2)　欠測の取り扱い

用量設定試験（BBI-4000-04 試験）では、測定データの欠測値を補完しない計画とした。臨床薬理試験（BBI-4000-03 試験）では、「投与 29 日目の両腋窩の合計発汗重量のベースラインとの比が 0.5 以下の被験者の割合」の解析で、投与 29 日目のデータを欠測した被験者を同比が 0.5 より大きい被験者（基準未達）とした。なお、測定データの欠測値は補完しない計画とした。検証的試験（BBI-4000-06 試験）では、主要評価項目である「治療終了時の HDSS が 1 又は 2 であり、治療終了時の両腋窩合計発汗重量のベースラインとの比が 0.5 以下の被験者の割合」等、基準を満たした被験者の割合に関する解析で、治療

終了時のデータを欠測した被験者を基準未達とした。なお、測定データの欠測値は補完しない計画とした。長期投与試験（BBI-4000-07 試験）及び臨床薬理試験（BBI-4000-08 試験）では、基準を満たした被験者の割合に関する解析で各評価時点のデータを欠測した被験者を基準未達とし、測定データの欠測値は補完しない計画とした。

(3) ベースライン値及び治療終了時の値

用量設定試験（BBI-4000-04 試験）及び検証的試験（BBI-4000-06 試験）で、発汗重量、HDSS 及び HDSM-Ax スコアのベースラインの値はベースライン 1～3 の中央値とし、治療終了時の値は投与 6 週目 1～3 の中央値とした。中央値を採用することで被験者ごとの発汗重量のばらつきが抑えられ、有効性を適切に評価可能と考えた。発汗重量に合わせて HDSS 及び HDSM-Ax スコアも同様の方法を採用した。ベースライン 1～3 及び投与 6 週目 1～3 の期間は、被験者の負担を考慮した最短の期間としていずれも 9 日間とした。

長期投与試験（BBI-4000-07 試験）では、コホート 1 のみを組み入れ、有効性評価に用いるベースライン値は検証的試験（BBI-4000-06 試験）のベースライン 3 の値とした。

(4) 投与群

長期投与試験（BBI-4000-07 試験）では、以下の 2 群に分けて解析した。コホート 2 の被験者は組み入れなかったため、コホート 2 群に対する解析は実施しなかった。

・コホート 1（0%/5%）群：BBI-4000-06 試験で 0%群だった被験者
・コホート 1（5%/5%）群：BBI-4000-06 試験で 5%群だった被験者

(5) 統計解析方法

用量設定試験（BBI-4000-04 試験）、検証的試験（BBI-4000-06 試験）及び長期投与試験（BBI-4000-07 試験）での有効性の主要評価項目及び主な副次的評価項目の統計解析方法を以下に示す。統計学的検定は、両側、有意水準 5%で解釈し、信頼区間の信頼係数は 95%とした。

1) 治療終了時の HDSS が 1 又は 2 であり、治療終了時の両腋窩合計発汗重量のベースラインとの比が 0.5 以下の被験者の割合

用量設定試験（BBI-4000-04 試験）では盲検解除後に新たに解析を計画した。検証的試験（BBI-4000-06 試験）では主要評価項目に設定した。用量設定試験（BBI-4000-04 試験）及び検証的試験（BBI-4000-06 試験）では、投与群間の割合の差の信頼区間を示し、カイ 2 乗検定を行った。長期投与試験（BBI-4000-07 試験）では投与群別の割合及び信頼区間を示した。

2) 治療終了時の両腋窩合計発汗重量のベースラインとの比が 0.5 以下の被験者の割合

用量設定試験（BBI-4000-04 試験）では主要評価項目に、検証的試験（BBI-4000-06 試験）及び長期投与試験（BBI-4000-07 試験）では副次的評価項目に設定した。用量設定試験（BBI-4000-04 試験）では、閉検定手順のルールに従い投与群間の割合の差の信頼区間を示し、Score 検定を行った。検証的試験（BBI-4000-06 試験）では、投与群間の割合の差の信頼区間を示し、カイ 2 乗検定を行った。長期投与試験（BBI-4000-07 試験）では投与群別の割合及び信頼区間を示した。

3)　治療終了時の両腋窩合計発汗重量のベースラインからの変化量

用量設定試験（BBI-4000-04 試験）、検証的試験（BBI-4000-06 試験）及び長期投与試験（BBI-4000-07 試験）では副次的評価項目に設定した。用量設定試験（BBI-4000-04 試験）では投与群間の平均の差の信頼区間を示し Student の t 検定を行った。検証的試験（BBI-4000-06 試験）ではベースラインを共変量とした共分散分析を行った。長期投与試験（BBI-4000-07 試験）では投与群別の要約統計量を示した。

4)　治療終了時の HDSS が 1 又は 2 の被験者の割合

用量設定試験（BBI-4000-04 試験）、検証的試験（BBI-4000-06 試験）及び長期投与試験（BBI-4000-07 試験）では副次的評価項目に設定した。用量設定試験（BBI-4000-04 試験）及び検証的試験（BBI-4000-06 試験）では投与群間の割合の差の信頼区間を示し、カイ 2 乗検定を行った。長期投与試験（BBI-4000-07 試験）では投与群別の割合及び信頼区間を示した。

5)　治療終了時の HDSM-Ax スコアのベースラインからの変化量

用量設定試験（BBI-4000-04 試験）、検証的試験（BBI-4000-06 試験）及び長期投与試験（BBI-4000-07 試験）では副次的評価項目に設定した。用量設定試験（BBI-4000-04 試験）及び検証的試験（BBI-4000-06 試験）では投与群間の平均の差の信頼区間を示し、Student の t 検定を行った。長期投与試験（BBI-4000-07 試験）では投与群別の要約統計量を示した。

6)　投与 6 週目 3 の DLQI（腋窩多汗症用）スコアのベースラインからの変化量

用量設定試験（BBI-4000-04 試験）、検証的試験（BBI-4000-06 試験）及び長期投与試験（BBI-4000-07 試験）では副次的評価項目に設定した。用量設定試験（BBI-4000-04 試験）及び検証的試験（BBI-4000-06 試験）では投与群間の平均の差の信頼区間を示し、Student の t 検定を行った。長期投与試験（BBI-4000-07 試験）では投与群別の要約統計量を示した。

2.7.3.2　個々の試験結果の要約

1.　臨床薬理試験（BBI-4000-03 試験）：資料番号：5.3.3.2-1

原発性腋窩多汗症患者を対象とした無作為化二重盲検並行群間比較により、BBI-4000 gel 0%、BBI-4000 gel 5%、BBI-4000 gel 10%又は BBI-4000 gel 15%を 1 日 1 回就寝前に 28 日間、腋窩に塗布したときの薬物動態、局所忍容性、安全性を検討し、有効性を探索した。

治験薬を割り付けられた被験者 24 名（0%群 6 名、5%群 6 名、10%群 6 名、15%群 6 名）を FAS とし、FAS を主たる解析対象集団とした。29 日目の両腋窩の合計発汗重量のベースラインとの比が 0.5 以下の被験者は、0%群 2/6 名、5%群 1/6 名、10%群 1/6 名、15%群 1/6 名であった。投与 29 日目の HDSS がベースラインと比較して 2 段階以上改善した被験者は、0%群 0/6 名、5%群 0/5 名、10%群 1/6 名、15%群 2/6 名で、15%群で最も多く BBI-4000 gel の有効性が示唆された。

2. 用量設定試験（BBI-4000-04 試験）：資料番号：5.3.5.1-1

原発性腋窩多汗症患者を対象とした無作為化、基剤対照、二重盲検、並行群間比較の多施設共同試験により、BBI-4000 gel 0%、BBI-4000 gel 5%、BBI-4000 gel 10%又は BBI-4000 gel 15%を 1 日 1 回就寝前に 6 週間、腋窩に塗布したときの有効性及び安全性を検討し、用量反応関係を検討した。

治験薬が割り付けられた被験者 207 名（0%群 52 名、5%群 52 名、10%群 51 名、15%群 52 名）を FAS とし、FAS を主たる解析対象集団とした。主要評価項目である「治療終了時の両腋窩合計発汗重量のベースラインとの比が 0.5 以下の被験者の割合」は、0%群 61.5%（32/52 名）、5%群 76.9%（40/52 名）、10%群 76.5%（39/51 名）、15%群 73.1%（38/52 名）であり、0%群に比べて実薬群で同被験者の割合が高かったが、0%群と 15%群に統計学的な有意差は認められず（P=0.104、Score の片側検定）、閉検定手順を採用したため、0%群と 5%群及び 10%群の検定は実施しなかった。ただし、盲検解除後に新たに計画した解析で、検証的試験（BBI-4000-06 試験）の主要評価項目に設定した「治療終了時の HDSS が 1 又は 2 であり、治療終了時の両腋窩合計発汗重量のベースラインとの比が 0.5 以下の被験者の割合」は、0%群 42.3%（22/52 名）、5%群 63.5%（33/52 名）、10%群 60.8%（31/51 名）、15%群 65.4%（34/52 名）であり、0%群に比べて実薬群で同被験者の割合が高く、5%群及び 15%群で統計学的な有意差が認められた（0%群対 5%群：p=0.030、0%群対 15%群：p=0.018。ただし、多重性考慮せず）。そのため、結果の解釈には限界があるものの、5%以上の濃度での有効性が示唆された。

3. 検証的試験（BBI-4000-06 試験）：資料番号：5.3.5.1-2

原発性腋窩多汗症患者を対象とした無作為化、基剤対照、二重盲検、並行群間比較の多施設共同試験により、BBI-4000 gel 5%を 1 日 1 回就寝前に 6 週間、腋窩に塗布したときの BBI-4000 gel 0%に対する優越性を検証し、安全性を検討した。

治験薬が割り付けられた被験者 281 名（0%群：140 名、5%群：141 名）を FAS とし、FAS を主たる解析対象集団とした。主要評価項目である「治療終了時の HDSS が 1 又は 2 であり、治療終了時の両腋窩合計発汗重量のベースラインとの比が 0.5 以下の被験者の割合」は、0%群 36.4%（51/140 名）、5%群 53.9%（76/141 名）であり、0%群より 5%群で統計学的に有意に高く（投与群間差：17.5%、95%信頼区間：6.02～28.93、カイ 2 乗検定：p = 0.003）、BBI-4000 gel 5%の有効性が検証された。

4. 長期投与試験（BBI-4000-07 試験）：資料番号：5.3.5.2-2

原発性腋窩多汗症患者を対象とした非盲検、非対照の多施設共同試験により、BBI-4000 gel 5%を 1 日 1 回就寝前に 52 週間、腋窩に塗布したときの安全性を主に検討する試験であり、有効性も検討した。移行後 24 週目の来院日までに得られたデータを対象に中間解析を実施した。検証的試験（BBI-4000-06 試験）で 6 週間の投与期間を終了した被験者 279 名のうち 185 名を組み入れ、同試験で 0%群であった 94 名（0%/5%群）、5%群であった 91 名（5%/5%群）を FAS とし、FAS を主たる解析対象集団とした。移行後 52 週目の HDSS が 1 又は 2 であり、両腋窩合計発汗重量が BBI-4000-06 試験のベースライン 3 の 0.5 以下の被験者の割合は、0%/5%群 57.4%（54/94 名）、5%/5%群 58.2%（53/91 名）であった。また、HDSS が 1 又は 2 の被験者の割合は、移行後 52 週目では 0%/5%群 76.6%（72/94 名）、5%/5%群 71.4%（65/91 名）であり、移行後 6 週目以降おおむね同様の割合

で推移した。本治験は、非盲検非対照試験であるため、結果の解釈には限界があるものの、BBI-4000 gel を 52 週間投与したときの有効性が示唆された。

5. 臨床薬理試験（BBI-4000-08 試験）：資料番号：5.3.3.2-3

原発性腋窩多汗症患者を対象とした単群、非盲検の単施設試験により、BBI-4000 gel 5%を 1 日 1 回午前中に最長で 12 週間、腋窩に塗布したときの薬物動態を検討し、副次的に有効性を検討した。主目的である薬物動態の検討終了に伴って、12 週間に至る前に治験を早期中止した。組み入れた 25 名すべての被験者を有効性の解析対象とした。HDSS スコアが 1 又は 2 の被験者数とその割合は投与 6 週目で 44.0%（11/25 名）であり、単群の試験で有効性の推定には限界があるものの有効性が示唆された。

2.7.3.3 全試験を通しての結果の比較と解析

2.7.3.3.1 試験対象集団

1. 対象の選択基準

長期投与試験（BBI-4000-07 試験）を除く各試験の主な組入れ基準を表 2.7.3-9 に、除外基準を表 2.7.3-10 に示す。長期投与試験（BBI-4000-07 試験）では先行する検証的試験（BBI-4000-06 試験）で 6 週間の投与期間を完了した患者を組み入れた。診断基準及び除外する疾患・症状はすべての試験で同一であった。年齢は、臨床薬理試験（BBI-4000-03 試験）及び臨床薬理試験（BBI-4000-08 試験）では 20 歳以上 65 歳未満、用量設定試験（BBI-4000-04 試験）では 18 歳以上 65 歳未満、検証的試験（BBI-4000-06 試験）では 12 歳以上を組入れ基準に設定した。前治療は、臨床薬理試験（BBI-4000-03 試験）では全身に作用する CYP 阻害剤又は CYP の基質となる薬剤を制限し、用量設定試験（BBI-4000-04 試験）では、全身に作用する CYP2D6 又は CYP3A4 の阻害剤あるいは CYP2D6 又は CYP3A の基質となる薬剤を制限したが、検証的試験（BBI-4000-06 試験）及び臨床薬理試験（BBI-4000-08 試験）では制限しなかった。また、臨床薬理試験（BBI-4000-03 試験）及び用量設定試験（BBI-4000-04 試験）では腋窩に対するボツリヌス毒素治療を制限したが、検証的試験（BBI-4000-06 試験）及び臨床薬理試験（BBI-4000-08 試験）では腋窩に限定せずボツリヌス毒素治療全般を制限した。なお、前治療を制限した薬剤又は療法の治験中の併用を禁止した。

表 2.7.3-9　主な組入れ基準

項目	組入れ基準	03[1)]	04[2)]	06[3)]	08[4)]
年齢	20 歳以上 65 歳未満	○			○
	18 歳以上 65 歳未満		○		
	12 歳以上			○	
診断	以下の 6 項目のうち 2 項目以上に該当 (1) 最初に症状がでたのが 25 歳以下である (2) 左右対称性に発汗がみられる (3) 睡眠中は発汗が止まっている (4) 1 週間に 1 回以上多汗のエピソードがある (5) 家族歴がみられる (6) 過剰な発汗により日常生活に支障をきたす	○	○	○	○
	自覚症状が 6 ヵ月以上持続	○	○	○	○
HDSS	スクリーニング日及びベースラインの各時点での HDSS が 3 又は 4	○			
	ベースライン 1～3 の各時点での HDSS が 3 又は 4		○	○	
	スクリーニング時の HDSS が 3 又は 4				○
発汗重量	スクリーニング日での発汗重量が目安として各腋窩で 20 mg 以上（それぞれの時点で 3 回測定したうちの 1 回以上が該当する）	○			
	スクリーニング日で測定した各腋窩の発汗重量がすべて 300 mg 未満	○			
	ベースライン 1～3 の 3 時点のうちいずれかの 2 時点で、5 分間の各腋窩の発汗重量がともに 50 mg 以上		○	○	
HDSM-Ax	ベースライン 1～3 の各時点での HDSM-Ax スコアが 2 以上		○	○	

1) 臨床薬理試験（BBI-4000-03 試験）
2) 用量設定試験（BBI-4000-04 試験）
3) 検証的試験（BBI-4000-06 試験）
4) 臨床薬理試験（BBI-4000-08 試験）

表 2.7.3-10　主な除外基準

項目	除外基準	03[1)]	04[2)]	06[3)]	08[4)]
疾患・症状	続発性多汗症	○	○	○	○
	閉経により多汗症状が開始又は悪化	○	○	○	○
	胸部交感神経遮断術の適応となる	○	○	○	○
	腋窩及び腋窩付近に多汗症以外の所見がある	○	○	○	○
前治療（7 日間）	収れん剤が配合された、制汗作用を有する OTC 医薬品、医薬部外品又は化粧品	○	○	○	○
	多汗症の症状を緩和する目的で使用する漢方薬		○	○	○
	全身に作用する CYP 阻害剤又は CYP の基質となる薬剤	○			
	全身に作用する CYP2D6 又は CYP3A4 の阻害剤あるいは CYP2D6 又は CYP3A の基質となる薬剤		○		
前治療（30 日間）	全身性又は局所性の抗コリン薬	○	○	○	○
	経口コリン作動薬、セロトニン作動薬、β 遮断薬、α アドレナリン作動薬、ドパミン部分作動薬又は三環系抗うつ薬	○	○	○	○
	塩化アルミニウム製剤又は海外で多汗症の適応をもつ薬剤	○	○	○	○
	イオントフォレーシス	○	○	○	○
前治療（9 ヵ月間）	腋窩へのボツリヌス毒素治療		○		
	ボツリヌス毒素治療			○	○
前治療（1 年間）	腋窩へのボツリヌス毒素治療	○			
	腋窩への脱毛（レーザー脱毛、光脱毛等）	○			
前治療（時期不問）	腋窩への脱毛以外のレーザー療法、手術療法又は胸部交感神経遮断術	○	○	○	○

前治療にカッコ内の制限期間を設けた
1) 臨床薬理試験（BBI-4000-03 試験）
2) 用量設定試験（BBI-4000-04 試験）
3) 検証的試験（BBI-4000-06 試験）
4) 臨床薬理試験（BBI-4000-08 試験）

2. 人口統計学的及び他の基準値の特性

各試験の主な人口統計学的及び他の基準値の特性を表 2.7.3-11 に示す。性別は、臨床薬理試験（BBI-4000-03 試験）及び臨床薬理試験（BBI-4000-08 試験）では男性の割合が高く、用量設定試験（BBI-4000-04 試験）、検証的試験（BBI-4000-06 試験）及び長期投与試験（BBI-4000-07 試験）では女性の割合が高かった。特に、検証的試験（BBI-4000-06 試験）及び長期投与試験（BBI-4000-07 試験）で女性の割合が高く、70.1%（197/281 名）及び 73.0%（135/185 名）であった。年齢の中央値はすべての試験で同様であった。ベースラインの HDSS の分布はすべての試験で同様であった。ベースラインの両腋窩合計発汗重量の平均値及びベースラインの DLQI スコアの平均値は臨床薬理試験（BBI-4000-03 試験）で小さく、その他の試験では同様であった。ベースラインの HDSM-Ax スコアの平均値は臨床薬理試験（BBI-4000-03 試験）及び臨床薬理試験（BBI-4000-08 試験）で小さく、その他の試験では同様であった。

以上のように、主要な有効性評価の根拠とした用量設定試験（BBI-4000-04 試験）と検証的試験（BBI-4000-06 試験）で人口統計学的及び他の基準値の特性は類似していた。なお、各試験の投与群別の主な人口統計学的及び他の基準値の特性は 2.7.6 項に示す。

表 2.7.3-11　人口統計学的及び他の基準値の特性（FAS）

試験番号		BBI-4000-03	BBI-4000-04	BBI-4000-06	BBI-4000-07	BBI-4000-08
被験者数（名）		24	207	281	185	25
性別	男性	19 (79.2%)	83 (40.1%)	84 (29.9%)	50 (27.0%)	14 (56.0%)
	女性	5 (20.8%)	124 (59.9%)	197 (70.1%)	135 (73.0%)	11 (44.0%)
年齢（歳）	平均値	35.3	37.9	35.8	37.7	36.6
	標準偏差	12.07	11.55	12.93	13.41	11.05
	中央値	31.5	38.0	35.0	38.0	37.0
	最小値	21	18	13	13	20
	最大値	61	64	72	72	59
ベースラインの HDSS	3	18 (75.0%)	139 (67.1%)	189 (67.3%)	116 (62.7%)	18 (72.0%)
	4	6 (25.0%)	68 (32.9%)	92 (32.7%)	69 (37.3%)	7 (28.0%)
ベースラインの両腋窩合計発汗重量（mg）	平均値	39.6	221.8	227.1	199.0	-
	標準偏差	41.22	134.31	149.02	158.62	-
	中央値	27.0	176.0	183.0	152.0	-
	最小値	7	100	102	0	-
	最大値	195	813	1083	837	-
ベースラインの DLQI スコア	平均値	8.4	12.4	11.3	11.5	-
	標準偏差	4.20	4.95	4.71	4.88	-
	中央値	8.0	12.0	11.0	11.0	-
	最小値	0	0	0	0	-
	最大値	17	25	26	26	-
ベースラインの HDSM-Ax スコア	平均値	2.41	3.05	3.05	3.09	2.24
	標準偏差	0.796	0.534	0.543	0.538	0.976
	中央値	2.41	3.00	3.09	3.09	2.18
	最小値	0.5	2.0	2.0	2.0	0.5
	最大値	3.5	4.0	4.0	4.0	4.0

Source: 5.3.3.2-1 表 14.1-1、表 14.1-2、表 14.1-4、表 14.1-5、表 14.1-6 より改変
5.3.5.1-1 Table 14.1-1 より改変
5.3.5.1-2 Table 14.1-1F より改変
5.3.5.2-2 Table 14.1-1F より改変
5.3.3.2-3 Table 14.1-1 より改変

3. 脱落又は中止した被験者

各試験で組入れ前に脱落した被験者数及び脱落理由を表 2.7.3-12 に示す。先行試験から

継続する被験者を組み入れた長期投与試験（BBI-4000-07 試験）を除き、選択基準抵触又はスクリーニング不適格で脱落する被験者が多かった。

表 2.7.3-12　同意取得した被験者数と組入れ前に脱落した被験者数

試験番号	BBI-4000-03	BBI-4000-04	BBI-4000-06	BBI-4000-07	BBI-4000-08
同意取得した被験者数（名）	92	382	517	185	73
組入れた被験者数（名）	24	207	281	185	25
組入れなかった被験者数（名）	68	175	236	0	48
選択基準抵触又はスクリーニング不適格	67	175	236	0	12
被験者充足	1	0	0	0	28
再検査未実施	0	0	0	0	7
検査終了前に辞退	0	0	0	0	1

Source: 5.3.3.2-1 図 10.1-1、表 14.0-1、付録 16.2.1 より改変
5.3.5.1-1 Figure 10.1-1、Table 14.0-1、Table 14.0-2 より改変
5.3.5.1-2 Figure 10.1-1、Table 14.0-1 より改変
5.3.5.2-2 Figure 10.1-1、Table 14.0-1 より改変
5.3.3.2-3 Figure 10.1-1、Table 14.0-1 より改変

各試験で組入れ後に治験を中止した被験者数及び中止理由を表 2.7.3-13 に示す。臨床薬理試験（BBI-4000-03 試験）、用量設定試験（BBI-4000-04 試験）及び検証的試験（BBI-4000-06 試験）で中止した被験者は各群で 0 名又は 1 名であった。長期投与試験（BBI-4000-07 試験）で中止した被験者は 0%/5%群で 8/94 名、5%/5%群で 16/91 名であった。中止理由に特段の傾向はなかった。臨床薬理試験（BBI-4000-08 試験）では、組み入れたすべての被験者が治験の目的達成のため早期中止し、その他の理由で中止した被験者はいなかった。

表 2.7.3-13　組入れ後に中止した被験者数と中止理由

試験番号	BBI-4000-03				BBI-4000-04				BBI-4000-06		BBI-4000-07		BBI-4000-08
投与群	0%群	5%群	10%群	15%群	0%群	5%群	10%群	15%群	0%群	5%群	0%/5%群	5%/5%群	5%群
被験者数（名）	6	6	6	6	52	52	51	52	140	141	94	91	25
中止した被験者数（名）	0	1	0	0	0	1	0	1	1	1	8	16	25
同意撤回	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0
有害事象	0	1	0	0	0	0	0	0	0	1	2	5	0
来院不可能	0	0	0	0	0	1	0	1	0	0	5	8	0
妊娠	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	1	2	0
治験の目的達成	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	25

Source: 5.3.3.2-1 表 14.0-1、付録 16.2.1 より改変
5.3.5.1-1 Table 14.0-1、Table 14.0-2 より改変
5.3.5.1-2 Table 14.0-1 より改変
5.3.5.2-2 Table 14.0-1 より改変
5.3.3.2-3 Table 14.0-1 より改変

4.　試験対象集団と市販後に使用が予想される患者集団との差

市販後に BBI-4000 gel の使用が予想される患者は、原発性腋窩多汗症と診断され、治療を要する患者全般である。治験では、原発性局所多汗症診療ガイドライン [3)]に記載のある診断基準に基づいて原発性腋窩多汗症と診断された患者を対象とし、治療を要する患者を組み入れるため、HDSS が 3 以上を組み入れ基準に設定した。また、診断の確定及び有効性評価のため、原発性局所多汗症診療ガイドライン [3)]に記載のある重量計測法にて、5 分間の各腋窩の発汗重量がともに 50 mg 以上の患者を組み入れた。したがって、治

験の対象患者集団と市販後に使用が予想される患者集団はおおむね同じである。

疫学調査によると、本邦では 15 歳～54 歳で原発性腋窩多汗症の有病率が高い[6)]。試験対象集団の年齢の中央値は、用量設定試験（BBI-4000-04 試験）で 38.0 歳、検証的試験（BBI-4000-06 試験）で 35.0 歳であり、試験対象集団と市販後に使用が予想される患者集団とで年齢は大きく異ならないと考えた。また、本邦での原発性腋窩多汗症患者の有病率は男性が 6.60 %、女性が 4.72 %と男性が女性より高い[6)]。一方で、用量設定試験（BBI-4000-04 試験）及び検証的試験（BBI-4000-06 試験）で組み入れた被験者の男女比は、約 4 : 6 及び 3 : 7 で男性より女性が多かった。

2.7.3.3.2　　全有効性試験の結果の比較検討

検証的試験（BBI-4000-06 試験）での主要評価項目及び主な副次的評価項目について、各試験の結果を比較検討した。

1. 治療終了時の HDSS が 1 又は 2 であり、治療終了時の両腋窩合計発汗重量のベースラインとの比が 0.5 以下の被験者の割合（主要評価項目）

用量設定試験（BBI-4000-04 試験）、検証的試験（BBI-4000-06 試験）及び長期投与試験（BBI-4000-07 試験）での同被験者の割合を表 2.7.3-14 に示す。なお、用量設定試験（BBI-4000-04 試験）では盲検解除後にこの解析を新たに計画した。用量設定試験（BBI-4000-04 試験）では、0%群 42.3%（22/52 名）、5%群 63.5%（33/52 名）、10%群 60.8%（31/51 名）及び 15%群 65.4%（34/52 名）であり、5%群以上の群でおおむね同様であった。0%群より、5%群は 21.2%（95%信頼区間：2.00～38.26）、10%群は 18.5%（95%信頼区間：-0.76～35.89）、15%群は 23.1%（95%信頼区間：3.93～39.99）高く、5%群及び 15%群では 0%群との間に統計学的な有意差がみられた（5%群：p=0.030、15%群：p=0.018。ただし、多重性考慮せず）。検証的試験（BBI-4000-06 試験）では、0%群 36.4%（51/140 名）及び 5%群 53.9%（76/141 名）であり、0%群より 5%群が 17.5%（95%信頼区間：6.02～28.93）高く、投与群間に統計学的な有意差がみられた（カイ 2 乗検定：p = 0.003）。長期投与試験（BBI-4000-07 試験）では、0%/5%群 57.4%（54/94 名）及び 5%/5%群 58.2%（53/91 名）であった。なお、臨床薬理試験（BBI-4000-03 試験）及び臨床薬理試験（BBI-4000-08 試験）では同被験者の割合を評価項目に設定しなかった。

表 2.7.3-14　治療終了時の HDSS が 1 又は 2 であり、治療終了時の両腋窩合計発汗重量のベースラインとの比が 0.5 以下の被験者の割合（FAS）

試験番号	評価時点 投与期間	投与群	被験者の割合	群間差（95%信頼区間）	P 値	検定
BBI-4000-04	治療終了時 6 週間	0%群	42.3%（22/52 名）	-	-	カイ 2 乗検定
		5%群	63.5%（33/52 名）	21.2%（2.00～38.26）	0.030	
		10%群	60.8%（31/51 名）	18.5%（-0.76～35.89）	0.060	
		15%群	65.4%（34/52 名）	23.1%（3.93～39.99）	0.018	
BBI-4000-06	治療終了時 6 週間	0%群	36.4%（51/140 名）	-	-	カイ 2 乗検定
		5%群	53.9%（76/141 名）	17.5%（6.02～28.93）	0.003	
BBI-4000-07[1)]	移行後 52 週目 52 週間	0%/5%群	57.4%（54/94 名）	-	-	-[2)]
		5%/5%群	58.2%（53/91 名）	-[2)]	-[2)]	

1) ベースラインは検証的試験（BBI-4000-06 試験）のベースライン 3
2) 算出せず
Source: 5.3.5.1-1 Table 14.2-21
5.3.5.1-2 Table 11.4.1-1 及び Table 14.2-1F
5.3.5.2-2 Table 14.2-1F

2. HDSS が 1 又は 2 の被験者の割合（副次的評価項目）

臨床薬理試験（BBI-4000-03 試験）、用量設定試験（BBI-4000-04 試験）、検証的試験（BBI-4000-06 試験）及び臨床薬理試験（BBI-4000-08 試験）での同被験者の割合を表 2.7.3-15 に示す。同被験者の割合は、用量設定試験（BBI-4000-04 試験）では、0%群より 5%以上の群で高かった。検証的試験（BBI-4000-06 試験）でも 0%群より 5%群で高く、統計学的な有意差が認められた。

表 2.7.3-15　HDSS が 1 又は 2 の被験者の割合（FAS）

試験番号	評価時点 投与期間	投与群	被験者の割合	群間差（95%信頼区間）	P 値	検定
BBI-4000-03	29 日目 28 日間	0%群	0.0%（0/6 名）	-	-	-[1)]
		5%群	40.0%（2/5 名）	-[1)]	-[1)]	
		10%群	83.3%（5/6 名）	-[1)]	-[1)]	
		15%群	50.0%（3/6 名）	-[1)]	-[1)]	
BBI-4000-04	治療終了時 6 週間	0%群	59.6%（31/52 名）	-	-	カイ 2 乗検定
		5%群	82.7%（43/52 名）	23.1%（5.65～38.77）	0.009	
		10%群	72.5%（37/51 名）	12.9%（-5.28～29.97）	0.165	
		15%群	84.6%（44/52 名）	25.0%（7.77～40.43）	0.004	
BBI-4000-06	治療終了時 6 週間	0%群	47.9%（67/140 名）	-	-	カイ 2 乗検定
		5%群	60.3%（85/141 名）	12.4%（0.86～23.99）	0.036	
BBI-4000-08	6 週目 6 週間	5%群	44.0%（11/25 名）	-	-	-

1) 算出せず
Source: 5.3.3.2-1 表 14.2-10 より改変
5.3.5.1-1 Table 14.2-12 より改変
5.3.5.1-2 Table 14.2-6F より改変
5.3.3.2-3 Table 14.2-2 より改変

長期投与試験（BBI-4000-07 試験）での各評価時点の同被験者の割合を表 2.7.3-16 に示す。同被験者の割合は、移行後 2 週目で 0%/5%群 67.0%（63/94 名）、5%/5%群 71.4%（65/91

名）であり、移行後 6 週目では 0%/5%群 83.0%（78/94 名）、5%/5%群 85.7%（78/91 名）、移行後 24 週目では 0%/5%群 87.2%（82/94 名）、5%/5%群 83.5%（76/91 名）、移行後 52 週目では 0%/5%群 76.6%（72/94 名）、5%/5%群 71.4%（65/91 名）であり、両群ともに移行後 6 週目までは増加し、以降はおおむね同様の割合で推移した。

表 2.7.3-16　長期投与時の HDSS が 1 又は 2 の被験者の割合（FAS）

試験番号	評価時点	0%/5%群	5%/5%群	合計
BBI-4000-07	移行後 2 週目	67.0%（63/94 名）	71.4%（65/91 名）	69.2%（128/185 名）
	移行後 4 週目	79.8%（75/94 名）	76.9%（70/91 名）	78.4%（145/185 名）
	移行後 6 週目	83.0%（78/94 名）	85.7%（78/91 名）	84.3%（156/185 名）
	移行後 8 週目	81.9%（77/94 名）	78.0%（71/91 名）	80.0%（148/185 名）
	移行後 12 週目	89.4%（84/94 名）	83.5%（76/91 名）	86.5%（160/185 名）
	移行後 16 週目	90.4%（85/94 名）	84.6%（77/91 名）	87.6%（162/185 名）
	移行後 20 週目	89.4%（84/94 名）	86.8%（79/91 名）	88.1%（163/185 名）
	移行後 24 週目	87.2%（82/94 名）	83.5%（76/91 名）	85.4%（158/185 名）
	移行後 28 週目	88.3%（83/94 名）	86.8%（79/91 名）	87.6%（162/185 名）
	移行後 32 週目	85.1%（80/94 名）	83.5%（76/91 名）	84.3%（156/185 名）
	移行後 36 週目	83.0%（78/94 名）	74.7%（68/91 名）	78.9%（146/185 名）
	移行後 40 週目	79.8%（75/94 名）	75.8%（69/91 名）	77.8%（144/185 名）
	移行後 44 週目	81.9%（77/94 名）	69.2%（63/91 名）	75.7%（140/185 名）
	移行後 48 週目	80.9%（76/94 名）	71.4%（65/91 名）	76.2%（141/185 名）
	移行後 52 週目	76.6%（72/94 名）	71.4%（65/91 名）	74.1%（137/185 名）

Source: 5.3.5.2-2 Table 14.2-6F より改変

3. 両腋窩合計発汗重量のベースラインとの比が 0.5 以下の被験者の割合(副次的評価項目)

臨床薬理試験（BBI-4000-03 試験）での投与 29 日目の同被験者の割合、用量設定試験（BBI-4000-04 試験)、検証的試験（BBI-4000-06 試験）及び長期投与試験（BBI-4000-07 試験）での治療終了時の同被験者の割合を表 2.7.3-17 に示す。同被験者の割合は、用量設定試験（BBI-4000-04 試験）では 0%群より 5%以上の群で高かった。検証的試験（BBI-4000-06 試験）でも 0%群より 5%群で高く、統計学的な有意差が認められた。臨床薬理試験（BBI-4000-03 試験）では、各群間に特段の違いはなかった。この原因は、ベースライン値が小さかったためと考えた。長期投与試験（BBI-4000-07 試験）では群間に違いはなかった。なお、臨床薬理試験（BBI-4000-08 試験）では両腋窩合計発汗重量のベースラインとの比が 0.5 以下の被験者の割合を評価項目に設定しなかった。

表 2.7.3-17　両腋窩合計発汗重量のベースラインとの比が 0.5 以下の被験者の割合（FAS）

試験番号	評価時点 投与期間	投与群	被験者の割合	群間差（95%信頼区間）	P 値	検定
BBI-4000-03	29 日目 28 日間	0%群	33.3%（2/6 名）	-	-	-[1)]
		5%群	16.7%（1/6 名）	-[1)]	-[1)]	
		10%群	16.7%（1/6 名）	-[1)]	-[1)]	
		15%群	16.7%（1/6 名）	-[1)]	-[1)]	
BBI-4000-04	治療終了時 6 週間	0%群	61.5%（32/52 名）	-	-	Score の検定（片側、閉検定手順）
		5%群	76.9%（40/52 名）	15.4%（-2.34～31.87）	-	
		10%群	76.5%（39/51 名）	14.9%（-2.93～31.52）	-	
		15%群	73.1%（38/52 名）	11.5%（-6.39～28.49）	0.104	
BBI-4000-06	治療終了時 6 週間	0%群	66.4%（93/140 名）	-	-	カイ 2 乗検定
		5%群	77.3%（109/141 名）	10.9%（0.44～21.32）	0.042	
BBI-4000-07[2)]	移行後 52 週目 52 週間	0%/5%群	66.0%（62/94 名）	-	-	-[1)]
		5%/5%群	67.0%（61/91 名）	-[1)]	-[1)]	

1) 算出せず
2) ベースラインは検証的試験（BBI-4000-06 試験）のベースライン 3
Source: 5.3.3.2-1 表 14.2-3 より改変
5.3.5.1-1 Table 14.2-1 より改変
5.3.5.1-2 Table 14.2-3F より改変
5.3.5.2-2 Table 14.2-4F より改変

4. 両腋窩合計発汗重量のベースラインからの変化量（副次的評価項目）

臨床薬理試験（BBI-4000-03 試験）での 29 日目の両腋窩合計発汗重量のベースラインからの変化量、用量設定試験（BBI-4000-04 試験）、検証的試験（BBI-4000-06 試験）及び長期投与試験（BBI-4000-07 試験）での治療終了時の同変化量を表 2.7.3-18 に示す。同変化量の平均値は、用量設定試験（BBI-4000-04 試験）では、0%群より 5%群以上の群で小さかった。検証的試験（BBI-4000-06 試験）でも、0%群より 5%群で小さく、統計学的な有意差が認められた。臨床薬理試験（BBI-4000-03 試験）では、0%群より 10%群及び 15%群で大きく、効果を検出することができなかった。この原因は、ベースライン値が小さかったためと考えた。長期投与試験（BBI-4000-07 試験）では群間に違いはなかった。

なお、臨床薬理試験（BBI-4000-08 試験）では両腋窩合計発汗重量のベースラインからの変化量を評価項目に設定しなかった。

表 2.7.3-18　両腋窩合計発汗重量のベースラインからの変化量（FAS）

試験番号	評価時点 投与期間	投与群	被験者数	平均値 ± 標準偏差	群間差 （95%信頼区間）	P 値	検定
BBI-4000-03	29 日目 28 日間	0%群	6 名	-3.7 ± 56.70	-	-	-[1)]
		5%群	5 名	-5.2 ± 94.34	-[1)]	-[1)]	
		10%群	6 名	17.2 ± 32.55	-[1)]	-[1)]	
		15%群	6 名	21.8 ± 25.36	-[1)]	-[1)]	
BBI-4000-04	治療終了時 6 週間	0%群	52 名	-118.5 ± 118.45	-	-	Welch の t 検定
		5%群	52 名	-141.6 ± 105.36	-23.1（-66.74~20.49）	0.295	
		10%群	51 名	-129.6 ± 95.45	-11.1（-53.15～30.90）	0.600	
		15%群	52 名	-146.8 ± 88.70	-28.4（-69.12～12.37）	0.170	
BBI-4000-06	治療終了時 6 週間	0%群	139 名	-127.6 ± 121.05	-	-	ベースライン値を共変量とした共分散分析
		5%群	140 名	-157.6 ± 149.32	-28.9[2)]（-52.44～-5.45）	0.015	
BBI-4000-07[3)]	移行後 52 週目 52 週間	0%/5%群	85 名	-157.7 ± 178.08	-	-	-[1)]
		5%/5%群	75 名	-141.6 ± 168.47	-[1)]	-[1)]	

単位：mg
1) 算出せず
2) 最小二乗平均の投与群間差の推定値
3) ベースラインは検証的試験（BBI-4000-06 試験）のベースライン 3
Source: 5.3.3.2-1 表 14.2-4 より改変
5.3.5.1-1 Table 14.2-4 より改変
5.3.5.1-2 Table 14.2-4F より改変
5.3.5.2-2 Table 14.2-3F より改変

5. DLQI（腋窩多汗症用）スコアのベースラインからの変化量（副次的評価項目）

臨床薬理試験（BBI-4000-03 試験）での投与 29 日目の DLQI（腋窩多汗症用）スコアのベースラインからの変化量、用量設定試験（BBI-4000-04 試験）及び検証的試験（BBI-4000-06 試験）での投与 6 週目 3 の同変化量を表 2.7.3-19 に示す。臨床薬理試験（BBI-4000-03 試験）及び用量設定試験（BBI-4000-04 試験）では、同変化量の平均値は 0%群より 5%、10%群、15%群で小さかった。検証的試験（BBI-4000-06 試験）では、同変化量の平均値は 0%群より 5%群で小さく、統計学的な有意差が認められた。

なお、臨床薬理試験（BBI-4000-08 試験）では DLQI（腋窩多汗症用）スコアのベースラインからの変化量を評価項目に設定しなかった。

表 2.7.3-19　DLQI（腋窩多汗症用）スコアのベースラインからの変化量（FAS）

試験番号	評価時点 投与期間	投与群	被験者数	平均値 ± 標準偏差	群間差 （95%信頼区間）	P 値	検定
BBI-4000-03	29 日目 28 日間	0%群	6 名	-0.7 ± 3.20	-	-	-[1)]
		5%群	5 名	-2.6 ± 3.97	-[1)]	-[1)]	
		10%群	6 名	-2.3 ± 3.93	-[1)]	-[1)]	
		15%群	6 名	-4.8 ± 5.91	-[1)]	-[1)]	
BBI-4000-04	6 週 3 6 週間	0%群	51 名	-6.8 ± 5.15	-	-	Student の t 検定
		5%群	51 名	-8.5 ± 5.47	-1.7（-3.83~0.34）	0.100	
		10%群	50 名	-6.9 ± 5.94	-0.2（-2.35～2.04）	0.888	
		15%群	50 名	-8.0 ± 4.95	-1.2（-3.23～0.76）	0.222	
BBI-4000-06	6 週 3 6 週間	0%群	139 名	-4.5 ± 4.54	-	-	Student の t 検定
		5%群	139 名	-6.8 ± 4.94	-2.2（-3.36～-1.13）	<0.001	

1) 算出せず
Source: 5.3.3.2-1 表 14.2-40 より改変
5.3.5.1-1 Table 14.2-17 より改変
5.3.5.1-2 Table 14.2-10F より改変

長期投与試験（BBI-4000-07 試験）での各評価時点の DLQI（腋窩多汗症用）スコアのベースラインからの変化量を表 2.7.3-20 に示す。同変化量の平均値 ± 標準偏差は、移行後 4 週目で 0%/5%群-8.0 ± 4.51、5%/5%群-8.2 ± 4.87、移行後 24 週目で 0%/5%群-9.4 ± 4.63、5%/5%群-10.3 ± 5.10、移行後 52 週目で 0%/5%群-8.8 ± 4.65、5%/5%群-9.7 ± 5.08 であり、両群ともに投与期間を通じておおむね同様に推移した。

表 2.7.3-20　長期投与時の DLQI（腋窩多汗症用）スコアのベースラインからの変化量（FAS）

試験番号	評価時点	0%/5%群 被験者数 平均値 ± 標準偏差	5%/5%群 被験者数 平均値 ± 標準偏差	合計 被験者数 平均値 ± 標準偏差
BBI-4000-07	移行後 4 週目	94 名 -8.0 ± 4.51	89 名 -8.2 ± 4.87	183 名 -8.1 ± 4.67
	移行後 8 週目	93 名 -8.5 ± 4.62	86 名 -9.3 ± 4.96	179 名 -8.9 ± 4.79
	移行後 12 週目	94 名 -8.8 ± 4.75	85 名 -9.8 ± 4.94	179 名 -9.3 ± 4.85
	移行後 16 週目	91 名 -9.2 ± 4.72	85 名 -10.2 ± 5.25	176 名 -9.7 ± 5.00
	移行後 20 週目	91 名 -9.4 ± 4.82	85 名 -10.6 ± 5.02	176 名 -10.0 ± 4.95
	移行後 24 週目	90 名 -9.4 ± 4.63	86 名 -10.3 ± 5.10	176 名 -9.9 ± 4.87
	移行後 28 週目	90 名 -9.4 ± 4.80	85 名 -10.0 ± 5.22	175 名 -9.7 ± 5.01
	移行後 32 週目	89 名 -9.3 ± 4.73	83 名 -9.9 ± 5.06	172 名 -9.6 ± 4.89
	移行後 36 週目	87 名 -9.0 ± 4.64	80 名 -9.9 ± 4.98	167 名 -9.4 ± 4.81
	移行後 40 週目	85 名 -9.0 ± 4.62	78 名 -9.9 ± 5.16	163 名 -9.4 ± 4.89
	移行後 44 週目	87 名 -8.7 ± 4.87	76 名 -9.8 ± 4.97	163 名 -9.2 ± 4.93
	移行後 48 週目	86 名 -8.6 ± 4.86	76 名 -9.6 ± 5.07	162 名 -9.1 ± 4.97
	移行後 52 週目	85 名 -8.8 ± 4.65	75 名 -9.7 ± 5.08	160 名 -9.3 ± 4.86

Source: 5.3.5.2-2 Table 14.2-11F より改変

6. HDSM-Ax スコアのベースラインからの変化量（副次的評価項目）

臨床薬理試験（BBI-4000-03 試験）、用量設定試験（BBI-4000-04 試験）、検証的試験（BBI-4000-06 試験）及び臨床薬理試験（BBI-4000-08 試験）での HDSM-Ax スコアのベースラインからの変化量を表 2.7.3-21 に示す。

用量設定試験（BBI-4000-04 試験）では、同変化量の平均値は 0%群より 5%群、10%群、15%群で小さかった。検証的試験（BBI-4000-06 試験）では、同変化量の平均値は 0%群より 5%群で小さく、統計学的な有意差が認められた。

臨床薬理試験（BBI-4000-08 試験）では、5%群の投与 6 週目の同変化量の平均値はマイナスでありベースラインからの改善はみられたものの、用量設定試験（BBI-4000-04 試験）及び検証的試験（BBI-4000-06 試験）の治療終了時より小さかった。この原因は、臨床薬理試験（BBI-4000-08 試験）のベースラインの HDSM-Ax スコアの平均値が用量設定試験（BBI-4000-04 試験）及び検証的試験（BBI-4000-06 試験）より小さかったことであると考えた。

表 2.7.3-21　HDSM-Ax スコアのベースラインからの変化量（FAS）

試験番号	評価時点 投与期間	投与群	被験者数	平均値 ± 標準偏差	群間差（95%信頼区間）	P 値	検定
BBI-4000-03	29 日目 28 日間	0%群	6 名	-0.26 ± 0.601	-	-	-[1)]
		5%群	5 名	-1.25 ± 0.834	-[1)]	-[1)]	
		10%群	6 名	-0.98 ± 0.531	-[1)]	-[1)]	
		15%群	6 名	-1.35 ± 1.246	-[1)]	-[1)]	
BBI-4000-04	治療終了時 6 週間	0%群	52 名	-1.15 ± 0.991	-	-	Student の t 検定
		5%群	52 名	-1.51 ± 0.855	-0.36（-0.72～0.00）	0.051	
		10%群	51 名	-1.47 ± 0.913	-0.32（-0.70～0.05）	0.088	
		15%群	52 名	-1.68 ± 0.957	-0.54（-0.91～-0.16）	0.006	
BBI-4000-06	治療終了時 6 週目	0%群	139 名	-0.93 ± 0.902	-		Student の t 検定
		5%群	140 名	-1.41 ± 1.008	-0.48（-0.704～-0.253）	<0.001	
BBI-4000-08	6 週目 6 週間	5%群	25 名	-0.67 ± 0.911	-	-	

1) 算出せず

Source: 5.3.3.2-1 表 14.2-26 より改変
5.3.5.1-1 Table 14.2-14 より改変
5.3.5.1-2 Table 14.2-8F より改変
5.3.3.2-3 Table 14.2-4 より改変

長期投与試験（BBI-4000-07 試験）での各評価時点の HDSM-Ax スコアのベースラインからの変化量を表 2.7.3-22 に示す。同変化量の平均値 ± 標準偏差は、移行後 2 週目で 0%/5%群-1.56 ± 0.887、5%/5%群-1.63 ± 0.881、移行後 6 週目で 0%/5%群-1.93 ± 0.977、5%/5%群-1.92 ± 0.812、移行後 24 週目で 0%/5%群-2.38 ± 0.765、5%/5%群-2.26 ± 0.802、移行後 52 週目で 0%/5%群-2.13 ± 0.852、5%/5%群-2.07 ± 0.833 であり、両群ともに移行後 6 週目までは減少し、以降はおおむね同様に推移した。

表 2.7.3-22　長期投与時の HDSM-Ax スコアのベースラインからの変化量（FAS）

試験番号	評価時点	0%/5%群 被験者数 平均値 ± 標準偏差	5%/5%群 被験者数 平均値 ± 標準偏差	合計 被験者数 平均値 ± 標準偏差
BBI-4000-07	移行後 2 週目	91 名 -1.56 ± 0.887	90 名 -1.63 ± 0.881	181 名 -1.60 ± 0.882
	移行後 4 週目	94 名 -1.75 ± 0.919	89 名 -1.76 ± 0.801	183 名 -1.76 ± 0.862
	移行後 6 週目	93 名 -1.93 ± 0.977	90 名 -1.92 ± 0.812	183 名 -1.93 ± 0.897
	移行後 8 週目	93 名 -1.99 ± 0.899	86 名 -1.98 ± 0.801	179 名 -1.99 ± 0.851
	移行後 12 週目	94 名 -2.12 ± 0.816	85 名 -2.18 ± 0.860	179 名 -2.15 ± 0.836
	移行後 16 週目	91 名 -2.30 ± 0.831	85 名 -2.20 ± 0.843	176 名 -2.25 ± 0.836
	移行後 20 週目	91 名 -2.30 ± 0.838	85 名 -2.31 ± 0.810	176 名 -2.31 ± 0.822
	移行後 24 週目	90 名 -2.38 ± 0.765	86 名 -2.26 ± 0.802	176 名 -2.32 ± 0.783
	移行後 28 週目	90 名 -2.38 ± 0.781	85 名 -2.25 ± 0.803	175 名 -2.32 ± 0.792
	移行後 32 週目	89 名 -2.25 ± 0.872	83 名 -2.28 ± 0.746	172 名 -2.26 ± 0.811
	移行後 36 週目	87 名 -2.13 ± 0.879	80 名 -2.17 ± 0.847	167 名 -2.15 ± 0.862
	移行後 40 週目	85 名 -2.15 ± 0.882	78 名 -2.10 ± 0.896	163 名 -2.13 ± 0.886
	移行後 44 週目	87 名 -2.10 ± 0.947	76 名 -2.01 ± 0.886	163 名 -2.06 ± 0.917
	移行後 48 週目	86 名 -2.07 ± 0.948	76 名 -2.02 ± 0.853	162 名 -2.05 ± 0.902
	移行後 52 週目	85 名 -2.13 ± 0.852	75 名 -2.07 ± 0.833	160 名 -2.10 ± 0.841

Source: 5.3.5.2-2 Table 14.2-8F より改変

2.7.3.3.3　　部分集団における結果の比較

検証的試験（BBI-4000-06 試験）では、有効性評価に影響すると考えた「年齢」、「性別」、「ベースラインの両腋窩合計発汗重量」及び「ベースラインの HDSS」を因子とした部分集団解析を実施した。長期投与試験（BBI-4000-07 試験）では、有効性評価に影響する可能性のある「治験薬を塗布した時間帯」及び「併用薬又は併用療法」の影響を検討するため、各因子について部分集団解析を実施した。また、検証的試験（BBI-4000-06 試験）及び長期投与試験（BBI-4000-07 試験）では、小児における有効性を分析するために、16 歳未満の被験者の有効性結果を記述した。

1.　年齢

検証的試験（BBI-4000-06 試験）での年齢の部分集団解析の結果を表 2.7.3-23 に示す。小児及び高齢者での有効性を検討するため年齢を四分位点で分けた 4 集団で解析する計画とした。組入れた小児又は高齢者が少数であったため、年齢層が近い集団となった。

表 2.7.3-23　年齢の部分集団の主な解析結果（BBI-4000-06 試験、FAS）

	被験者数（名）		治療終了時の HDSS が 1 又は 2 であり、治療終了時の両腋窩合計発汗重量のベースラインとの比が 0.5 以下の被験者の割合			治療終了時の HDSS が 1 又は 2 の被験者の割合			治療終了時の両腋窩合計発汗重量のベースラインとの比が 0.5 以下の被験者の割合			治療終了時の両腋窩合計発汗重量の平均値	
カテゴリー	0%群	5%群	0%群	5%群	群間差	0%群	5%群	群間差	0%群	5%群	群間差	0%群	5%群
<25 歳	31	38	41.9%	47.4%	5.4%	45.2%	57.9%	12.7%	67.7%	73.7%	5.9%	110.4 mg	69.6 mg
25 歳<=, <35 歳	31	32	32.3%	43.8%	11.5%	45.2%	50.0%	4.8%	61.3%	68.8%	7.5%	108.1 mg[1)]	95.8 mg[2)]
35 歳<=, <45 歳	40	34	27.5%	55.9%	28.4%	40.0%	61.8%	21.8%	67.5%	79.4%	11.9%	100.4 mg	52.3 mg
45 歳<=	38	37	44.7%	67.6%	22.8%	60.5%	70.3%	9.7%	68.4%	86.5%	18.1%	80.9 mg	67.4 mg

1) 解析対象被験者数：30 名、2) 解析対象被験者数：31 名
Source: 5.3.5.1-2 Table 11.4.2.8-2 及び Table 14.2-13F~Tabl 14.2-16F より改変

主要評価項目である「治療終了時の HDSS が 1 又は 2 であり、治療終了時の両腋窩合計発汗重量のベースラインとの比が 0.5 以下の被験者の割合」は、いずれのカテゴリーでも 0%群より 5%群で高く、投与群間の差は 25 歳未満で 5.4%、25 歳以上 35 歳未満で 11.5%、35 歳以上 45 歳未満で 28.4%、45 歳以上で 22.8%であり、35 歳未満より 35 歳以上で割合が大きかった。「治療終了時の HDSS が 1 又は 2 の被験者の割合」はいずれのカテゴリーでも 0%群より 5%群で高かった。「治療終了時の両腋窩合計発汗重量のベースラインとの比が 0.5 以下の被験者の割合」は、いずれのカテゴリーでも 0%群より 5%群で高く、35 歳未満より 35 歳以上で割合が高かった。「治療終了時の両腋窩合計発汗重量の平均値」は、いずれのカテゴリーでも 0%群より 5%で小さかった。

以上、一部の評価項目で年齢のカテゴリー間に反応性の違いがみられたが、いずれの評価項目でもすべての年齢層で一貫して 0%群より 5%群で改善がみられた。

2.　性別

検証的試験（BBI-4000-06 試験）での性別の部分集団解析の結果を表 2.7.3-24 に示す。

表 2.7.3-24　性別の部分集団の主な解析結果（BBI-4000-06 試験、FAS）

	被験者数（名）		治療終了時の HDSS が 1 又は 2 であり、治療終了時の両腋窩合計発汗重量のベースラインとの比が 0.5 以下の被験者の割合			治療終了時の HDSS が 1 又は 2 の被験者の割合			治療終了時の両腋窩合計発汗重量のベースラインとの比が 0.5 以下の被験者の割合			治療終了時の両腋窩合計発汗重量の平均値	
カテゴリー	0%群	5%群	0%群	5%群	群間差	0%群	5%群	群間差	0%群	5%群	群間差	0%群	5%群
男性	41	43	39.0%	55.8%	16.8%	43.9%	65.1%	21.2%	70.7%	81.4%	10.7%	82.0 mg	76.2 mg
女性	99	98	35.4%	53.1%	17.7%	49.5%	58.2%	8.7%	64.6%	75.5%	10.9%	106.1 mg[1)]	68.1 mg[2)]

1) 解析対象被験者数：98 名、2) 解析対象被験者数：97 名
Source: 5.3.5.1-2 Table 11.4.2.8-3 及び Table 14.2-17F~Table 14.2-20F より改変

主要評価項目である「治療終了時の HDSS が 1 又は 2 であり、治療終了時の両腋窩合計発汗重量のベースラインとの比が 0.5 以下の被験者の割合」は、いずれのカテゴリーでも 0%群より 5%群で高く、投与群間の差は男性で 16.8%、女性で 17.7%であり、男女で同程度であった。「治療終了時の HDSS が 1 又は 2 の被験者の割合」はいずれのカテゴリーでも 0%群より 5%群で高く、投与群間の差は男性で大きかった。「治療終了時の両腋窩合計

発汗重量のベースラインとの比が 0.5 以下の被験者の割合」はいずれのカテゴリーでも 0%群より 5%群で高く、投与群間の差は男女で同程度であった。「治療終了時の両腋窩合計発汗重量の平均値」は、いずれのカテゴリーでも 0%群より 5%群で小さく、男性より女性で投与群間の差が大きかった。

以上、一部の評価項目で性別間に反応性の違いがみられたが、すべての評価項目で男女ともに 0%群より 5%群で改善がみられた。

3. ベースラインの両腋窩合計発汗重量

検証的試験（BBI-4000-06 試験）でのベースラインの両腋窩合計発汗重量の部分集団解析の結果を表 2.7.3-25 に示す。用量設定試験（BBI-4000-04 試験）の結果からベースラインの両腋窩合計発汗重量が 400 mg 以上を重度と定義し、発汗の程度が重度の患者での有効性を分析した。

表 2.7.3-25　ベースラインの両腋窩合計発汗重量の部分集団の主な解析結果（BBI-4000-06 試験、FAS）

	被験者数（名）		治療終了時の HDSS が 1 又は 2 であり、治療終了時の両腋窩合計発汗重量のベースラインとの比が 0.5 以下の被験者の割合			治療終了時の HDSS が 1 又は 2 の被験者の割合			治療終了時の両腋窩合計発汗重量のベースラインとの比が 0.5 以下の被験者の割合			治療終了時の両腋窩合計発汗重量の平均値	
カテゴリー	0%群	5%群	0%群	5%群	群間差	0%群	5%群	群間差	0%群	5%群	群間差	0%群	5%群
100 mg <=, < 400mg	130	128	39.2%	54.7%	15.5%	50.8%	61.7%	10.9%	67.7%	76.6%	8.9%	83.3 mg[1)]	60.7 mg[2)]
400 mg <=	10	13	0.0%	46.2%	46.2%	10.0%	46.2%	36.2%	50.0%	84.6%	34.6%	301.1 mg	167.7 mg

1) 解析対象被験者数：129 名、2) 解析対象被験者数：127 名
Source: 5.3.5.1-2 Table 11.4.2.8-4 及び Table 14.2-21F~Table 14.2-24F より改変

主要評価項目である「治療終了時の HDSS が 1 又は 2 であり、治療終了時の両腋窩合計発汗重量のベースラインとの比が 0.5 以下の被験者の割合」は、いずれのカテゴリーでも 0%群より 5%群で高く、投与群間の差は 100 mg 以上 400 mg 未満の集団で 15.5%、400 mg 以上の集団で 46.2%であり、400 mg 以上の集団で大きかった。「治療終了時の HDSS が 1 又は 2 の被験者の割合」及び「治療終了時の両腋窩合計発汗重量のベースラインとの比が 0.5 以下の被験者の割合」はいずれのカテゴリーでも 0%群より 5%群で高く、投与群間の差は 400 mg 以上の集団で大きかった。「治療終了時の両腋窩合計発汗重量の平均値」は、いずれのカテゴリーでも 0%群より 5%群で小さかった。

以上、ベースラインの両腋窩合計発汗重量が 400 mg 以上の被験者は少なかったが、いずれの評価項目でも 0%群より 5%群で改善がみられた。

4. ベースラインの HDSS

検証的試験（BBI-4000-06 試験）でのベースラインの両腋窩合計発汗重量の部分集団解析の結果を表 2.7.3-26 に示す。自覚症状に基づく原発性腋窩多汗症の重症度の違いが有効性評価に影響を及ぼすと考え、HDSS が 3 の集団と 4 の集団で解析した。

表 2.7.3-26　ベースラインの HDSS の部分集団の主な解析結果（BBI-4000-06 試験、FAS）

	被験者数（名）		治療終了時の HDSS が 1 又は 2 であり、治療終了時の両腋窩合計発汗重量のベースラインとの比が 0.5 以下の被験者の割合			治療終了時の HDSS が 1 又は 2 の被験者の割合			治療終了時の両腋窩合計発汗重量のベースラインとの比が 0.5 以下の被験者の割合			治療終了時の両腋窩合計発汗重量の平均値	
カテゴリー	0%群	5%群	0%群	5%群	群間差	0%群	5%群	群間差	0%群	5%群	群間差	0%群	5%群
3	94	95	40.4%	60.0%	19.6%	55.3%	66.3%	11.0%	63.8%	78.9%	15.1%	95.6 mg	62.2 mg[1)]
4	46	46	28.3%	41.3%	13.0%	32.6%	47.8%	15.2%	71.7%	73.9%	2.2%	106.1 mg[2)]	87.9 mg

1) 解析対象被験者数：94 名、2) 解析対象被験者数：45 名
Source: 5.3.5.1-2 Table 11.4.2.8-5 及び Table 14.2-25F~Table 14.2-28F より改変

主要評価項目である「治療終了時の HDSS が 1 又は 2 であり、治療終了時の両腋窩合計発汗重量のベースラインとの比が 0.5 以下の被験者の割合」は、いずれのカテゴリーでも 0%群より 5%群で高く、投与群間の差はベースラインの HDSS が 3 の集団で 19.6%、4 の集団で 13.0%であり、ベースラインの HDSS が 3 の集団で大きかった。「治療終了時の HDSS が 1 又は 2 の被験者の割合」はいずれのカテゴリーでも 0%群より 5%群で高く、投与群間の差はベースラインが 4 の集団で若干大きかった。「治療終了時の両腋窩合計発汗重量のベースラインとの比が 0.5 以下の被験者の割合」はいずれのカテゴリーでも 0%群より 5%群で高く、投与群間の差はベースラインの HDSS が 3 の集団で大きかった。「治療終了時の両腋窩合計発汗重量の平均値」は、いずれのカテゴリーでも 0%群より 5%で小さかった。

以上、一部の評価項目でベースラインの HDSS のカテゴリー間に反応性の違いがみられたが、いずれの評価項目でもベースラインの HDSS が 3 の集団と 4 の集団で一貫して 0%群より 5%群で改善がみられた。

5.　治験薬を塗布した時間帯

長期投与試験（BBI-4000-07 試験）での治験薬を塗布した時間帯の部分集団解析の結果を表 2.7.3-27 に示す。

表 2.7.3-27　治験薬を塗布した時間帯の部分集団の主な解析結果（BBI-4000-07 試験、FAS）

部分集団	カテゴリー	移行後 52 週目の HDSS が 1 又は 2 であり、両腋窩合計発汗重量が BBI-4000-06 試験のベースライン 3 の 0.5 以下の被験者の割合		
		0%/5%群	5%/5%群	合計
就寝前の塗布	すべての塗布が就寝前であった被験者	54.2%（26/48 名）	58.3%（21/36 名）	56.0%（47/84 名）
	就寝前以外の塗布があった被験者	60.9%（28/46 名）	58.2%（32/55 名）	59.4%（60/101 名）
継続的な就寝前以外の塗布	就寝前以外の塗布が全塗布日数の 50%以上	0.0%（0/1 名）	100.0%（1/1 名）	50.0%（1/2 名）
	就寝前以外の塗布が全塗布日数の 50%未満	58.1%（54/93 名）	57.8%（52/90 名）	57.9%（106/183 名）
一時的な就寝前以外の塗布	就寝前以外の塗布があり、全塗布日数の 50%未満	62.2%（28/45 名）	57.4%（31/54 名）	59.6%（59/99 名）
	上記に該当しない	53.1%（26/49 名）	59.5%（22/37 名）	55.8%（48/86 名）

Source: 5.3.5.2-2 Table 14.2-15F~Table 14.2-17F より改変

FAS の 185 名の被験者のうち、すべての塗布が就寝前であった被験者は 84 名、就寝前以外の塗布があった被験者は 101 名であった。移行後 52 週目の HDSS が 1 又は 2 であり、両腋窩合計発汗重量が BBI-4000-06 試験のベースライン 3 の 0.5 以下の被験者の割合は、すべての塗布が就寝前であった被験者で 56.0%（47/84 名）、就寝前以外の塗布があった被験者で 59.4%（60/101 名）であった。継続的に就寝前以外に塗布した被験者は 2 名で、同被験者の割合は、該当の集団で 50.0%（1/2 名）、非該当の集団で 57.9%（106/183 名）であった。一時的に就寝前以外に塗布した被験者は 99 名で、同被験者の割合は、該当の集団で 59.6%（59/99 名）、非該当の集団で 55.8%（48/86 名）であった。

以上、部分集団による反応性の違いはみられず、治験薬を塗布した時間帯が有効性に与える影響は認められなかった。

6.　併用薬又は併用療法

長期投与試験（BBI-4000-07 試験）で、併用薬又は併用療法の種類ごとに併用の有無の部分集団で移行後 52 週目の HDSS が 1 又は 2 であり、両腋窩合計発汗重量が BBI-4000-06 試験のベースライン 3 の 0.5 以下の被験者の割合を表 2.7.3-28 に示す。併用有の被験者が少なく十分な検討が困難であったが、原発性腋窩多汗症治療の第 1 選択である塩化アルミニウム製剤を併用した部分集団、第 2 選択であるボツリヌス毒素を併用した部分集団で有効性がみられたことから、これらの薬剤との併用は有効性に影響しないことが示唆された。

表 2.7.3-28　併用薬又は併用療法の種類ごとの移行後 52 週目の HDSS が 1 又は 2 であり、両腋窩合計発汗重量が BBI-4000-06 試験のベースライン 3 の 0.5 以下の被験者の割合（BBI-4000-07 試験、FAS）

併用薬又は併用療法	部分集団	カテゴリー	被験者の割合（%）
全身性及び局所性の抗コリン薬	併用の有無	・併用がある	51.4%（18/35 名）
		・併用がない	59.3%（89/150 名）
	評価に影響する可能性の有無	・移行後 52 週目の 30 日前以内に併用がある	0.0%（0/3 名）
		・移行後 52 週目の 30 日前以内に併用がない	58.8%（107/182 名）
経口コリン作動薬、セロトニン作動薬、β 遮断薬、α アドレナリン作動薬、ドパミン部分作動薬及び三環系抗うつ薬	併用の有無	・併用がある	50.0%（5/10 名）
		・併用がない	58.3%（102/175 名）
	評価に影響する可能性の有無	・移行後 52 週目の 30 日前以内に併用がある	100.0%（1/1 名）
		・移行後 52 週目の 30 日前以内に併用がない	57.6%（106/184 名）
塩化アルミニウム製剤及び海外で多汗症の適応をもつ薬剤	併用の有無	・併用がある	60.0%（6/10 名）
		・併用がない	57.7%（101/175 名）
	評価に影響する可能性の有無	・移行後 52 週目の 30 日前以内に併用がある	80.0%（4/5 名）
		・移行後 52 週目の 30 日前以内に併用がない	57.2%（103/180 名）
ボツリヌス毒素	併用の有無	・併用がある	85.7%（6/7 名）
		・併用がない	56.7%（101/178 名）
	評価に影響する可能性の有無	・移行後 52 週目の 9 ヵ月以内に腋窩に併用がある	100.0%（4/4 名）
		・移行後 52 週目の 9 ヵ月以内に腋窩に併用がない	56.9%（103/181 名）
収れん剤が配合された、制汗作用を有する OTC 医薬品、医薬部外品及び化粧品	併用の有無	・併用がある	55.6%（5/9 名）
		・併用がない	58.0%（102/176 名）
	評価に影響する可能性の有無	・移行後 52 週目の来院日の 7 日前以内に併用がある	40.0%（2/5 名）
		・移行後 52 週目の来院日の 7 日前以内に併用がない	58.3%（105/180 名）
多汗症の症状を緩和する目的で使用する漢方	併用の有無	・併用がある	該当者なし
		・併用がない	57.8%（107/185 名）
	評価に影響する可能性の有無	・移行後 52 週目の来院日の 7 日前以内に併用がある	該当者なし
		・移行後 52 週目の来院日の 7 日前以内に併用がない	57.8%（107/185 名）
腋窩へのレーザー療法、手術療法及び胸部交感神経遮断術	併用の有無	・併用がある	0.0%（0/1 名）
		・併用がない	58.2%（107/184 名）
	評価に影響する可能性の有無	・併用がある	0.0%（0/1 名）
		・併用がない	58.2%（107/184 名）

Source: 5.3.5.2-2 Table 14.2-18F~Table 14.2-31F より改変

7.　小児の有効性結果

16 歳未満の被験者を小児と定義し、検証的試験（BBI-4000-06 試験）での 16 歳未満の被験者の発汗重量及び HDSS の結果を表 2.7.3-29 に示す。16 歳未満の被験者は 0%群で 3 名、5%群で 4 名、合計 7 名であった。治験を中止した被験者はいなかった。

0%群では治療終了時の HDSS が 1 又は 2 の被験者はおらず、両腋窩発汗重量はいずれの被験者もベースラインに比べて治療終了時で小さかった。5%群では治療終了時の HDSS が 1 又は 2 の被験者は 2/4 名であり、両腋窩発汗重量はいずれの被験者もベースラインに比べ

て治療終了時で小さかった。5%群で治療終了時の HDSS が 1 又は 2 であり、治療終了時の両腋窩合計発汗重量のベースラインとの比が 0.5 以下の被験者は 2/4 名であった。

表 2.7.3-29　16 歳未満の被験者の主な有効性データ（BBI-4000-06 試験、FAS）

投与群	被験者識別コード	年齢	性別	評価項目	ベースライン	投与 2 週目	投与 4 週目	治療終了時
0%群	1020	13 歳	男性	HDSS	3	3	3	3
				両腋窩合計発汗重量	107 mg	138 mg	49 mg	17 mg
	1818	14 歳	女性	HDSS	3	3	3	3
				両腋窩合計発汗重量	159 mg	49 mg	56 mg	60 mg
	1826	13 歳	女性	HDSS	3	2	3	3
				両腋窩合計発汗重量	376 mg	126 mg	208 mg	151 mg
5%群	0814	14 歳	女性	HDSS	3	3	3	3
				両腋窩合計発汗重量	137 mg	31 mg	68 mg	98 mg
	1510	13 歳	男性	HDSS	3	1	2	2
				両腋窩合計発汗重量	210 mg	124 mg	75 mg	89 mg
	2104	14 歳	女性	HDSS	3	3	2	3
				両腋窩合計発汗重量	247 mg	44 mg	17 mg	96 mg
	2108	14 歳	男性	HDSS	3	2	2	2
				両腋窩合計発汗重量	165 mg	32 mg	40 mg	-1 mg

Source: 5.3.5.1-2 付録 16.2.4-1、付録 16.2.6-1、付録 16.2.6-2 より改変

長期投与試験（BBI-4000-07 試験）での 16 歳未満の被験者の HDSS の結果を表 2.7.3-30 に示す。16 歳未満の被験者は 0%/5%群で 1 名、5%/5%群で 1 名、合計 2 名であった。5%/5%群の 1 名が有害事象（散瞳）のため治験を中止した。0%/5%群の 1 名は、移行後 2 週目から移行後 20 週目まで 2 であり、移行後 24 週目以降はおおむね 1 であった。この被験者の両腋窩合計発汗重量は、検証的試験（BBI-4000-06 試験）のベースライン 3 で 79 mg、移行後 52 週目で 21 mg であった（Source: 5.3.5.2-2 付録 16.2.6-1）。5%/5%群の 1 名は移行後 2 週目の HDSS が 3 であり、移行後 4 週目及び移行後 6 週目の HDSS が 2 であった。

表 2.7.3-30　16 歳未満の被験者の長期投与時の HDSS（BBI-4000-07 試験、FAS）

投与群	被験者識別コード	年齢	性別	移行後の時点（週目）													
				2 週	4 週	6 週	8 週	12 週	16 週	20 週	24 週	28 週	32 週	36 週	40 週	44 週	48 週	52 週
0%/5%群	1020	13 歳	男性	2	2	2	2	2	2	2	1	2	1	1	1	2	1	1
5%/5%群	2104	14 歳	女性	3	2	2	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-

Source: 5.3.5.2-2 付録 16.2.4-1 及び付録 16.2.6-2 より改変

2.7.3.4　推奨用法・用量に関する臨床情報の解析

臨床薬理試験（BBI-4000-03 試験）では、原発性腋窩多汗症患者に BBI-4000 gel 0%、5%、10%又は 15%を 1 日 1 回就寝前に 28 日間、腋窩に塗布した。このとき、用量が高い群ほど血漿中 BBI-4000 の C_{max} 及び $AUC_{0\text{-}24}$ が高く（2.7.6.2）、全身の副作用の懸念が大きいと考えた。

用量設定試験（BBI-4000-04 試験）では、原発性腋窩多汗症患者に BBI-4000 gel 0%、5%、10%又は 15%を 1 日 1 回就寝前に 6 週間、腋窩に塗布した。このとき、主要評価項目では有効性を確認することはできなかったが、盲検解除後に新たに計画した「治療終了時の HDSS が 1 又は 2 であり、治療終了時の両腋窩合計発汗重量のベースラインとの比が 0.5 以

下の被験者の割合」の解析結果では、0%群に比べて 5%群及び 15%群で統計学的な有意差が認められ、同割合は 5%以上の群でおおむね同様であった。同試験で安全性に特筆すべき懸念事項はなかったが、抗コリン作用による有害事象の発現割合は 5%群と比較して、10%群及び 15%群で高かった。これより、原発性腋窩多汗症に対する有効性が期待され、安全性の懸念が最も小さいと考えられる BBI-4000 gel 5%が臨床用量として適切と考え（2.7.6.8）、推奨用量の適切性を検証的試験（BBI-4000-06 試験）で検証した。

検証的試験（BBI-4000-06 試験）では、原発性腋窩多汗症患者に BBI-4000 gel 0%又は 5%を 1 日 1 回就寝前に 6 週間、腋窩に適量を塗布した。このとき、主要評価項目「治療終了時の HDSS が 1 又は 2 であり、治療終了時の両腋窩合計発汗重量のベースラインとの比が 0.5 以下の被験者の割合」を達成した被験者の割合は、0%群より 5%群で統計学的に有意に高く、BBI-4000 gel 5%の有効性が検証された。また、すべての副次的評価項目で、一貫した有効性がみられた。安全性上のリスクは許容可能と考えられた（2.7.6.9）。

非対照試験である長期投与試験（BBI-4000-07 試験）では、移行後 52 週目の HDSS が 1 又は 2 であり、両腋窩合計発汗重量が BBI-4000-06 試験のベースライン 3 の 0.5 以下の被験者の割合は、0%/5%群 57.4%（54/94 名）、5%/5%群 58.2%（53/91 名）であり、検証的試験（BBI-4000-06 試験）の治療終了時の 5%群と同程度であった。また、HDSS が 1 又は 2 の被験者の割合は検証的試験（BBI-4000-06 試験）で有効性を検証した投与 6 週目に相当する移行後 6 週目から移行後 52 週までおおむね同様の割合で推移し、BBI-4000 gel 5%の長期投与時の有効性の持続が示唆された。また、部分集団解析では、治験薬を塗布した時間帯が有効性に与える影響は認められなかった。安全性上のリスクは許容可能と考えられた（2.7.6.10）。

非対照試験である臨床薬理試験（BBI-4000-08 試験）では、有効性の推定には限界があるものの、BBI-4000 gel 5%を 1 日 1 回午前中に腋窩に 6 週間塗布したときの有効性が示唆された（2.7.6.4）。

1 日 1 回の投与が患者の利便性の観点から適当であり、実際の使用状況から 1 回あたりの塗布量は適量とすることが妥当と考えた。検証的試験（BBI-4000-06 試験）で 1 日 1 回適量の投与による有効性を検証した。

以上より、BBI-4000 gel の推奨用量を 5%、推奨用法を「1 日 1 回、適量を患部に塗布する。」と設定することが妥当と判断した。

2.7.3.5 効果の持続、耐薬性

原発性腋窩多汗症患者を対象とした非対照非盲検の 52 週間の長期投与試験（BBI-4000-07 試験）で BBI-4000 gel 5%の長期有効性を検討した。先行する検証的試験（BBI-4000-06 試験）で 0%群であった被験者 94 名（0%/5%群）、5%群であった被験者 91 名（5%/5%群）を組み入れた。検証的試験（BBI-4000-06 試験）で主要評価項目に設定した「治療終了時の HDSS が 1 又は 2 であり、治療終了時の両腋窩合計発汗重量のベースラインとの比が 0.5 以下の被験者の割合」は 5%群で 53.9%（76/141 名）であった。長期投与試験は同様の評価項目を移行後 52 週目に評価し、移行後 52 週目の HDSS が 1 又は 2 であり、両腋窩合計発汗重量が BBI-4000-06 試験のベースライン 3 の 0.5 以下の被験者の割合は、0%/5%群 57.4%（54/94 名）、5%/5%群 58.2%（53/91 名）であり、検証的試験（BBI-4000-06 試験）の治療終了時の 5%群と同程度であった。また、移行後 52 週目の HDSS が 1 又は 2 の被験者の割合は、0%/5%群 76.6%（72/94 名）、5%/5%群 71.4%（65/91 名）であり、BBI-4000-06 試験で有

効性を検証した投与 6 週目に相当する移行後 6 週目以降おおむね同様の割合で推移した。以上より、長期投与試験（BBI-4000-07 試験）は、非盲検非対照試験であるため結果の解釈には限界があるものの、BBI-4000 gel 5%を 52 週間投与したときの有効性が示唆された。

2.7.3.6 付録

該当なし。

目次

2.7.4 臨床的安全性の概要----4
2.7.4.1 医薬品への曝露----5
2.7.4.1.1 総括的安全性評価計画及び安全性試験の記述----5
2.7.4.1.2 全般的な曝露状況----19
2.7.4.1.3 治験対象集団の人口統計学的特性及び他の基準値の特性----20
2.7.4.2 有害事象----28
2.7.4.2.1 有害事象の解析----28
2.7.4.2.2 個別有害事象の文章による説明----45
2.7.4.3 臨床検査値の評価----45
2.7.4.4 バイタルサイン、身体的所見及び安全性に関連する他の観察項目----46
2.7.4.5 特別な患者集団及び状況下における安全性----47
2.7.4.5.1 内因性要因----47
2.7.4.5.2 外因性要因----49
2.7.4.5.3 薬物相互作用----49
2.7.4.5.4 妊娠及び授乳時の使用----49
2.7.4.5.5 過量投与----49
2.7.4.5.6 薬物乱用----49
2.7.4.5.7 離脱症状及び反跳現象----49
2.7.4.5.8 自動車運転及び機械操作に対する影響又は精神機能の障害----49
2.7.4.6 市販後データ----50
2.7.4.7 付録----50

図表リスト

表 2.7.4-1　略号一覧----4
表 2.7.4-2　用語の定義----4
表 2.7.4-3　安全性を評価した試験の概要 ----6
表 2.7.4-4　治験薬との関連性の判定基準 ----11
表 2.7.4-5　重症度判定の基準----11
表 2.7.4-6　臨床検査項目 ---- 12
表 2.7.4-7　臨床検査項目の基準値一覧［BBI-4000-04 試験、BBI-4000-06 試験（成人）及び BBI-4000-07 試験（成人）］ ---- 13
表 2.7.4-8　臨床検査項目の基準値一覧［BBI-4000-06 試験及び BBI-4000-07 試験の小児］ ---- 14
表 2.7.4-9　局所忍容性---- 17
表 2.7.4-10　観察・調査期間 ---- 17
表 2.7.4-11　有害事象の集計に用いた MedDRA ---- 18
表 2.7.4-12　本項で提示した安全性データの一覧---- 18
表 2.7.4-13　安全性解析対象集団被験者数---- 19
表 2.7.4-14　治験薬投与期間（日） ---- 19
表 2.7.4-15　治験薬使用量（g） ---- 20
表 2.7.4-16　人口統計学的特性及び他の基準値の特性---- 21
表 2.7.4-17　有害事象及び副作用の発現割合---- 29
表 2.7.4-18　比較的よくみられる有害事象---- 31
表 2.7.4-19　比較的よくみられる副作用---- 34
表 2.7.4-20　全期間での有害事象及び副作用：発現時期の検討 ---- 35
表 2.7.4-21　全期間で発現割合が 2%以上の有害事象：発現時期の検討---- 36
表 2.7.4-22　全期間で発現割合が 2%以上の副作用：発現時期の検討---- 36
表 2.7.4-23　その他の重篤な有害事象一覧---- 37
表 2.7.4-24　中止理由となった有害事象---- 39
表 2.7.4-25　抗コリン作用による有害事象---- 40
表 2.7.4-26　治験薬使用の中断又は中止を指示された有害事象 ---- 41
表 2.7.4-27　塗布部位に発現した有害事象---- 44
表 2.7.4-28　塗布部位に発現した副作用---- 45
表 2.7.4-29　有害事象及び副作用に対する内因性要因の検討（性別） ---- 47
表 2.7.4-30　有害事象及び副作用に対する内因性要因の検討 （年齢：16 歳未満及び 20 歳未満） ---- 48
表 2.7.4-31　有害事象及び副作用に対する内因性要因の検討（年齢：四分位） ---- 48
表 2.7.4-32　有害事象の一覧（BBI-4000-04 試験） ---- 51
表 2.7.4-33　有害事象の一覧（BBI-4000-06 試験） ---- 53
表 2.7.4-34　有害事象の一覧（BBI-4000-07 試験） ---- 55
表 2.7.4-35　副作用の一覧（BBI-4000-04 試験） ---- 59
表 2.7.4-36　副作用の一覧（BBI-4000-06 試験） ---- 60
表 2.7.4-37　副作用の一覧（BBI-4000-07 試験） ---- 61

表 2.7.4-38　臨床検査値の基本統計量及び基準値範囲内からの逸脱状況（BBI-4000-04 試験） ---------- 62
表 2.7.4-39　臨床検査値の基本統計量及び基準値範囲内からの逸脱状況（BBI-4000-06 試験） ---------- 77
表 2.7.4-40　臨床検査値の基本統計量及び基準値範囲内からの逸脱状況（BBI-4000-06 試験） ----------106
表 2.7.4-41　臨床検査値の基本統計量及び基準値範囲内からの逸脱状況（BBI-4000-07 試験） ----------135
表 2.7.4-42　臨床検査値の基本統計量及び基準値範囲内からの逸脱状況（BBI-4000-07 試験） ----------280
表 2.7.4-43　臨床検査値の定性値集計（BBI-4000-04 試験） ----------424
表 2.7.4-44　臨床検査値の定性値集計（BBI-4000-06 試験） ----------427
表 2.7.4-45　臨床検査値の定性値集計（BBI-4000-07 試験） ----------432
表 2.7.4-46　臨床検査値の定性値クロステーブル（BBI-4000-04 試験） ----------457
表 2.7.4-47　臨床検査値の定性値クロステーブル（BBI-4000-06 試験） ----------467
表 2.7.4-48　臨床検査値の定性値クロステーブル（BBI-4000-07 試験） ----------470
表 2.7.4-49　臨床検査値の基準値範囲内からの逸脱状況の変化（BBI-4000-04 試験） ---506
表 2.7.4-50　臨床検査値の基準値範囲内からの逸脱状況の変化（BBI-4000-06 試験） ---521
表 2.7.4-51　臨床検査値の基準値範囲内からの逸脱状況の変化（BBI-4000-07 試験） ---532
表 2.7.4-52　バイタルサインの基本統計量（BBI-4000-04 試験） ----------631
表 2.7.4-53　バイタルサインの基本統計量（BBI-4000-06 試験） ----------635
表 2.7.4-54　バイタルサインの基本統計量（BBI-4000-07 試験） ----------643
表 2.7.4-55　局所忍容性の各スコアの被験者数及びその割合（BBI-4000-04 試験） ------663
表 2.7.4-56　局所忍容性のクロステーブル（BBI-4000-04 試験） ----------673
表 2.7.4-57　局所忍容性の基本統計量（BBI-4000-06 試験） ----------678
表 2.7.4-58　局所忍容性の基本統計量（BBI-4000-07 試験） ----------688

図 2.7.4-1　臨床検査値の散布図（BBI-4000-04 試験） ----------718
図 2.7.4-2　臨床検査値の散布図（BBI-4000-06 試験） ----------776
図 2.7.4-3　臨床検査値の散布図（BBI-4000-07 試験） ----------892
図 2.7.4-4　局所忍容性の推移図（BBI-4000-06 試験） ---------- 1646
図 2.7.4-5　局所忍容性の推移図（BBI-4000-07 試験） ---------- 1651

2.7.4　臨床的安全性の概要

本項で使用した略号を表 2.7.4-1 に、用語の定義を表 2.7.4-2 に示す。なお、臨床検査項目名は、本文中では略号を、表中では ICH 国際医薬用語集日本語版（MedDRA/J, Medical Dictionary for Regulatory Activities / J）基本語（PT, Preferred Term）を用いた。

表 2.7.4-1　略号一覧

略号	省略していない表現
A/G	アルブミン/グロブリン比
ALP	Alkaline phosphatase（アルカリホスファターゼ）
ALT（GPT）	Alanine aminotransferase（Glutamic pyruvic transaminase）［アラニンアミノトランスフェラーゼ（グルタミン酸ピルビン酸トランスアミナーゼ）］
AST（GOT）	Aspartate aminotransferase（Glutamic oxaloacetate transaminase）［アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ（グルタミン酸オキサロ酢酸トランスアミナーゼ）］
CK（CPK）	Creatine kinase（Creatine phosphokinase）［クレアチンキナーゼ（クレアチンホスホキナーゼ）］
DB20	[redacted]（[redacted]）
γ-GTP（γ-GT）	γ-Glutamyl transpeptidase（γ-Glutamyl transferase）［γ-グルタミルトランスペプチダーゼ（γ-グルタミルトランスフェラーゼ）］
ICH	International council for harmonisation of technical requirements for pharmaceuticals for human use（医薬品規制調和国際会議）
IPM	Isopropyl myristate（ミリスチン酸イソプロピル）
LD（LDH）	Lactate dehydrogenase（乳酸脱水素酵素）
MedDRA	Medical dictionary for regulatory activities（ICH 国際医薬用語集）
MedDRA/J	Medical dictionary for regulatory activities/J（ICH 国際医薬用語集日本語版）

表 2.7.4-2　用語の定義

用語	定義
一般所見	問診及び診察による、自覚症状及び他覚所見の調査
基本統計量	被験者数、平均値、標準偏差、中央値、最小値、最大値
中止時	治験責任（分担）医師が中止と判断した後で被験者が来院した日。中止と判断した日と同日もあり得る
投与開始日	治験薬の投与を開始する日
●日目	投与開始日を 1 日目とした日数
BBI-4000	開発記号及び有効成分（ソフピロニウム臭化物）を示す
BBI-4000 ゲル剤 BBI-4000 gel	BBI-4000 のゲル製剤、申請製剤の総称
DB20 製剤	BBI-4000 ゲル剤の 1 つ。[redacted] DB20 を含む処方
IPM1 製剤	BBI-4000 ゲル剤の 1 つ [redacted] を IPM に置き換えた処方
IPM2 製剤	BBI-4000 ゲル剤の 1 つ。IPM1 製剤から[redacted]をした処方（[redacted]）。申請製剤の処方

2.7.4.1 医薬品への曝露

2.7.4.1.1 総括的安全性評価計画及び安全性試験の記述

1. 安全性評価に用いた試験の概要

BBI-4000 の安全性を評価した試験の概要を表 2.7.4-3 に示す。

BBI-4000 の主要な安全性評価は、国内で原発性腋窩多汗症患者を対象に実施した用量設定試験（BBI-4000-04 試験）、検証的試験（BBI-4000-06 試験）及び長期投与試験（BBI-4000-07 試験）の 3 試験で行った。有害事象及び副作用の発現時期の検討では、投与期間が 52 週間である BBI-4000-07 試験と先行する BBI-4000-06 試験（投与期間 6 週間）の 5%群の安全性データを併合し解析した。また、臨床薬理試験（評価資料）及び原発性手掌多汗症患者を対象とした BBI-4000-CL-202 試験（参考資料）については、個々の試験成績に基づいて安全性を評価し、それらの試験の詳細及び成績を「2.7.6 個々の試験のまとめ」に記載した。

表 2.7.4-3　安全性を評価した試験の概要

試験番号 試験区分 目的 実施国	デザイン	対象被験者	用量用法	治験薬	安全性 解析対象 被験者数	安全性 観察・検査項目	資料番号 評価/参考
BBI-4000-01 臨床薬理試験 皮膚刺激性 日本	パッチテスト 群内対照（基剤、陰性対照、陽性対照） 盲検化（被験者、パッチテスト判定委員） 単施設	健康成人	背部皮膚（傍脊椎部）に治験薬 0.05 mL を滴下（パッチテストユニットのみの処置以外）したパッチテストユニットを単回貼付（48 時間貼付）	被験薬： BBI-4000 gel 5% BBI-4000 gel 10% BBI-4000 gel 15% （DB20 製剤） 対照薬： BBI-4000 gel 0%（基剤、DB20 製剤） 0.5%ラウリル硫酸ナトリウム液（陽性対照） 脱イオン水（日局精製水、陰性対照） パッチテストユニットのみ	28 名	治験薬による皮膚刺激性 テープによる皮膚刺激性 有害事象 臨床検査値（血液検査、生化学及び尿検査） バイタルサイン 12 誘導心電図	5.3.3.1-1 評価
BBI-4000-03 臨床薬理試験 薬物動態 日本	無作為化 基剤対照 二重盲検（被験者、実施医療機関関係者） 並行群間比較 単施設	原発性 腋窩多汗症患者	両腋窩に 1 日 1 回、ポンプ 1 押し分ずつを就寝前に 28 日間塗布	BBI-4000 gel 0% BBI-4000 gel 5% BBI-4000 gel 10% BBI-4000 gel 15% （IPM1 製剤）	6 名 6 名 6 名 6 名	有害事象 臨床検査値（血液検査、生化学及び尿検査） バイタルサイン 12 誘導心電図 局所忍容性（医師及び被験者）	5.3.3.2-1 評価
BBI-4000-05 臨床薬理試験 薬物動態 日本	無作為化 二重盲検（被験者、実施医療機関関係者） 並行群間比較 単施設	原発性 腋窩多汗症患者	両腋窩に 1 日 1 回、ポンプ 1 押し分ずつを就寝前に 14 日間塗布	BBI-4000 gel 15%（IPM1 製剤） BBI-4000 gel 15%（IPM2 製剤）	12 名 12 名	有害事象 臨床検査値（血液検査、生化学及び尿検査） バイタルサイン 12 誘導心電図 局所忍容性（医師及び被験者）	5.3.3.2-2 評価
BBI-4000-08 臨床薬理試験 薬物動態 日本	単群 非盲検 単施設	原発性 腋窩多汗症患者	両腋窩に 1 日 1 回午前中に、ポンプ 1 押し分ずつを 8～10 週間塗布	BBI-4000 gel 5%（IPM2 製剤）	25 名	有害事象 臨床検査値（血液検査、生化学及び尿検査） バイタルサイン 12 誘導心電図 局所忍容性（医師及び被験者） 眠気、めまい、眼の調節障害の有無	5.3.3.2-3 評価

1) BBI-4000-06 試験の 0%群から移行した群
2) BBI-4000-06 試験の 5%群から移行した群

表 2.7.4-3　安全性を評価した試験の概要（続き）

試験番号 試験区分 目的 実施国	デザイン	対象被験者	用量用法	治験薬	安全性 解析対象 被験者数	安全性 観察・検査項目	資料番号 評価/参考
BBI-4000-CL-105 臨床薬理試験 小児薬物動態 アメリカ	単群 非盲検 多施設共同	小児（9 歳以上、17 歳未満）の原発性腋窩多汗症患者	両腋窩に 1 日 1 回朝に、ポンプ 1 押し分ずつを 7 日間塗布	BBI-4000 gel 15%（IPM1 製剤）	25 名	有害事象 臨床検査値（血液検査、生化学及び尿検査） バイタルサイン 12 誘導心電図 局所忍容性	5.3.3.2-4 評価
BBI-4000-CL-104 臨床薬理試験 薬物相互作用 アメリカ	非盲検 2 パート ・パート 1：固定投与順序（処置 A、処置 B の順）の 2 期の試験 ・パート 2：3 期（処置 C、処置 D 及び処置 E）、2 投与順序（CDE 又は DCE）の無作為化試験	健康成人	パート 1 処置 A：1 日目に BBI-4000 gel 15%を両腋窩にポンプ 1 押し分ずつ単回塗布 処置 B：パロキセチン塩酸塩 20 mg を 1 日 1 回 12 日間（1 日目から 12 日目まで）空腹時に経口投与し、11 日目に BBI-4000 gel 15%を両腋窩にポンプ 1 押し分ずつ単回塗布 パート 2 処置 C：1 日目に BBI-4000 gel 15%を両腋窩にポンプ 1 押し分ずつ単回塗布 処置 D：シメチジン 400 mg を 1 日 2 回 5 日間（1 日目から 5 日目まで）、空腹時に経口投与し、4 日目に BBI-4000 gel 15%を両腋窩にポンプ 1 押し分ずつ単回塗布 処置 E：イトラコナゾール 200 mg を 1 日 1 回 7 日間（1 日目から 7 日目まで）食後に経口投与し、6 日目に BBI-4000 gel 15%をポンプ 1 押し分ずつ両腋窩に単回塗布	BBI-4000 gel 15%（IPM1 製剤） 対照投与での併用薬 ・パロキセチン塩酸塩 ・シメチジン ・イトラコナゾール	パート 1 ：24 名 パート 2 ：24 名	有害事象 臨床検査値（血液検査、生化学及び尿検査） バイタルサイン 12 誘導心電図 局所忍容性	5.3.3.4-1 評価

1) BBI-4000-06 試験の 0%群から移行した群
2) BBI-4000-06 試験の 5%群から移行した群

表 2.7.4-3　安全性を評価した試験の概要（続き）

試験番号 試験区分 目的 実施国	デザイン	対象被験者	用量用法	治験薬	安全性 解析対象 被験者数	安全性 観察・検査項目	資料番号 評価/参考
BBI-4000-CL-106 臨床薬理試験 心臓安全性 アメリカ	無作為化 基剤、実薬対照 二重盲検 4 期クロスオーバー 単施設	健康成人	ST 群：BBI-4000 gel 15%を両腋窩及び両上腕外側にポンプ 1 押し分ずつ、両大腿部にポンプ 2 押し分ずつ並びに腹部にポンプ 4 押し分を単回塗布 P 群：BBI-4000 gel 0%を両腋窩及び両上腕外側にポンプ 1 押し分ずつ、両大腿部にポンプ 2 押し分ずつ並びに腹部にポンプ 4 押し分を単回塗布 T 群：BBI-4000 gel 15%を両腋窩にポンプ 1 押し分ずつ、BBI-4000 gel 0%を両上腕外側にポンプ 1 押し分ずつ、両大腿部にポンプ 2 押し分ずつ並びに腹部にポンプ 4 押し分を単回塗布 M 群：モキシフロキサシン 400 mg を単回経口投与	BBI-4000 gel 0% BBI-4000 gel 15% （IPM1 製剤） 陽性対照：モキシフロキサシン	60 名	有害事象 臨床検査（血液検査、生化学及び尿検査） バイタルサイン 12 誘導心電図 局所忍容性	5.3.4.1-1 評価
BBI-4000-04 用量設定試験 有効性・安全性 日本	無作為化 基剤対照 二重盲検 並行群間比較 多施設共同	原発性 腋窩多汗症患者	両腋窩に 1 日 1 回、就寝前にポンプ 1 押し分ずつを 6 週間塗布	BBI-4000 gel 0% BBI-4000 gel 5% BBI-4000 gel 10% BBI-4000 gel 15% （IPM2 製剤）	52 名 52 名 51 名 52 名	有害事象 臨床検査値（血液検査、生化学及び尿検査） バイタルサイン 局所忍容性（医師及び被験者）	5.3.5.1-1 評価
BBI-4000-06 検証的試験 有効性・安全性 日本	無作為化 基剤対照 二重盲検 並行群間比較 多施設共同	原発性 腋窩多汗症患者	両腋窩に十分に行きわたるように適量を 1 日 1 回、就寝前に 6 週間塗布	BBI-4000 gel 0% BBI-4000 gel 5% （IPM2 製剤）	140 名 141 名	有害事象 臨床検査値（血液検査、生化学及び尿検査） バイタルサイン 局所忍容性（医師及び被験者）	5.3.5.1-2 評価

1) BBI-4000-06 試験の 0%群から移行した群
2) BBI-4000-06 試験の 5%群から移行した群

表 2.7.4-3　安全性を評価した試験の概要（続き）

試験番号 試験区分 目的 実施国	デザイン	対象被験者	用量用法	治験薬	安全性 解析対象 被験者数	安全性 観察・検査項目	資料番号 評価/参考
BBI-4000-07 長期投与試験 有効性・安全性 日本	非盲検 非対照 多施設共同	原発性 腋窩多汗症患者	両腋窩に十分に行きわたるように適量を 1 日 1 回、就寝前に 52 週間塗布	BBI-4000 gel 5%（IPM2 製剤）	0%/5%群 [1]：94 名、 5%/5%群 [2]：91 名	有害事象 臨床検査値（血液検査、生化学及び尿検査） バイタルサイン 局所忍容性（医師及び被験者）	5.3.5.2-2 評価
BBI-4000-CL-202 POC 試験 （原発性手掌多汗症） 有効性・安全性 アメリカ	無作為化 基剤対照 二重盲検 並行群間比較 多施設共同	原発性 手掌多汗症患者	両手掌に 1 日 1 回、就寝前にポンプ 1 押し分ずつを 28 日間塗布	BBI-4000 gel 0% BBI-4000 gel 15% （DB20 製剤）	25 名 24 名	有害事象 臨床検査値（血液検査、生化学及び尿検査） バイタルサイン 12 誘導心電図 局所忍容性（医師及び被験者）	5.3.5.4-1 参考

1) BBI-4000-06 試験の 0%群から移行した群
2) BBI-4000-06 試験の 5%群から移行した群

以下に、本項での主要な安全性評価に用いた BBI-4000-04 試験、BBI-4000-06 試験及び BBI-4000-07 試験の概要を示す。なお、いずれの試験でも治験薬を少なくとも 1 回投与した被験者を安全性解析対象集団とした。

(1) BBI-4000-04 試験

原発性腋窩多汗症患者を対象に、無作為化、基剤対照、二重盲検、並行群間比較、多施設共同デザインにより、両腋窩に BBI-4000 gel（0%、5%、10%及び 15%）を、1 日 1 回就寝前に 6 週間投与した際の有効性及び安全性を検討した。また、用量反応関係についても検討した。

本試験の対象患者の詳細は、2.7.6.8 項及び治験総括報告書（5.3.5.1-1）に示した。

(2) BBI-4000-06 試験

原発性腋窩多汗症患者を対象に、無作為化、基剤対照、二重盲検、並行群間比較、多施設共同デザインにより、両腋窩に BBI-4000 gel 5%を 1 日 1 回就寝前に 6 週間投与した際の有効性について BBI-4000 gel 0%に対する優越性を検証し、安全性を検討した。

本試験の対象患者の詳細は、2.7.6.9 項及び治験総括報告書（5.3.5.1-2）に示した。

(3) BBI-4000-07 試験

原発性腋窩多汗症患者を対象に、非対照、非盲検、多施設共同デザインにより、両腋窩に BBI-4000 gel 5%を 1 日 1 回就寝前に 52 週間投与した際の安全性及び有効性を検討した。本試験は先行する BBI-4000-06 試験から移行する患者を対象としたコホート 1 と本試験のみに参加する患者を対象としたコホート 2 から構成されていたが、組み入れられた被験者はすべてコホート 1 の被験者であった。また、コホート 1 は、BBI-4000-06 試験で 0%群だった被験者からなる 0%/5%群と、5%群だった被験者からなる 5%/5%群で解析した。

本試験の対象患者の詳細は、2.7.6.10 項及び治験総括報告書（5.3.5.2-2）に示した。

2. 臨床的安全性の評価方法

BBI-4000 の安全性を評価する上で主として用いた BBI-4000-04 試験、BBI-4000-06 試験及び BBI-4000-07 試験での安全性の評価方法を示す。

(1) 有害事象

すべての試験は、同一の定義及び評価方法で実施した。

1) 有害事象の定義

「有害事象とは、治験薬投与後に被験者に生じる、あらゆる好ましくない、あるいは意図しない徴候（臨床検査値の異常を含む）、症状又は病気のことで、治験薬との関連性は問わない」と定義した。なお、治験責任（分担）医師が症状や徴候がある疾患に起因するものと判断できる場合、その原疾患を有害事象とし、個別の症状や徴候は有害事象とはしないこととした（例：感冒に伴い、熱感や頭痛が発現した場合、感冒のみを有害事象とする）。

2) 有害事象の評価

A) 治験薬との関連性

治験薬との関連性は、「関連なし」又は「関連あり」の 2 段階で判定した。判定は、表 2.7.4-4 に示す基準に従って治験責任（分担）医師が行った。治験薬との関連性が「関連あり」のものを「副作用」とした。

表 2.7.4-4 治験薬との関連性の判定基準

関連なし	治験薬投与と事象発現の時間的な順序関係がない、あるいは原疾患、合併症、併用薬又は併用療法等、他の要因によると考えられる場合
関連あり	少なくとも治験薬によるものと評価できる合理的な可能性があり、因果関係を否定できない場合

B) 重症度

重症度は、「軽度」、「中等度」、「重度」の 3 段階で判定した。判定は、表 2.7.4-5 に示す基準に従って治験責任（分担）医師が行った。

表 2.7.4-5 重症度判定の基準

軽度	日常生活に支障がなく、容易に耐えうる程度
中等度	日常生活に支障を生じる程度
重度	日常生活を不可能にする程度

C) 重篤度

下記のいずれかに該当する有害事象を重篤とした。

1. 死に至るもの
2. 生命を脅かすもの
3. 治療のため入院又は入院期間の延長が必要であるもの
4. 永続的又は顕著な障害・機能不全に陥るもの
5. 先天異常・先天性欠損を来すもの
6. その他の医学的に重要な状態と判断される事象又は反応：即座に生命を脅かしたり死や入院には至らなくとも、患者を危機にさらしたり、上記 1.～5.のような結果に至らぬように処置を必要とするような重大な事象

D) 他の重要な有害事象

重篤な有害事象として報告されているもの以外で、以下の有害事象を他の重要な有害事象とした。

- 中止理由となった有害事象
- 抗コリン作用による有害事象（治験責任医師の見解も参考にして治験依頼者が抗コリン作用によるものと判断し、医学専門家と合意した事象）
- 治験薬使用の中断又は中止を指示された有害事象（「治験薬への処置」で「Drug Interrupted（休薬）」又は「Drug Withdrawn（中止）」が選択された有害事象）

(2) 一般所見

BBI-4000-04 試験及び BBI-4000-06 試験では、スクリーニング、ベースライン、投与 2 週目、投与 4 週目、投与 6 週目及び事後検査日に、BBI-4000-07 試験では BBI-4000-06 試験から移行後 2 週目以降すべての来院日に、治験責任（分担）医師は、診察等により自覚症状及び他覚所見を調査した。なお、自覚症状の調査方法は、治験責任（分担）医師の被験者への問診による自発報告とし､特定の症状を被験者に質問しないこととした。

治験責任（分担）医師が一般所見を調査し、BBI-4000-04 試験及び BBI-4000-06 試験では治験薬投与前にみられず、治験薬投与後に新たに発現した所見又は治験薬投与前にみられた所見が悪化したものを、BBI-4000-07 試験では組入れ時にみられず、組入れ後に新たに発現した所見又は組入れ時にみられた所見が悪化したものを有害事象とした。

(3) 臨床検査

1) 臨床検査項目

臨床検査項目を表 2.7.4-6 に示す。BBI-4000-04 試験及び BBI-4000-06 試験では、スクリーニング、投与 4 週目、投与 6 週目に、BBI-4000-07 試験では、BBI-4000-06 試験からの移行日から 4 週ごとの来院日（移行日には実施しない）に臨床検査のための採血及び採尿をした。検体は同一の臨床検査機関で測定した。

表 2.7.4-6　臨床検査項目

血液検査	白血球数、赤血球数、ヘモグロビン、ヘマトクリット、血小板数、 白血球像（好中球、リンパ球、単球、好酸球、好塩基球）
生化学検査	総蛋白、アルブミン、A/G、AST（GOT）、ALT（GPT）、LD（LDH）、 総ビリルビン、直接ビリルビン、ALP、γ-GTP（γ-GT）、CK（CPK）、 尿素窒素、クレアチニン、尿酸、ナトリウム、クロール、カリウム、 総コレステロール、中性脂肪
尿検査	蛋白定性、糖定性、潜血反応、ウロビリノーゲン定性、ケトン体定性

2) 異常値の定義

各臨床検査項目の基準値を表 2.7.4-7 及び表 2.7.4-8 に示す。基準値から逸脱した検査値を異常値と定義した。

表 2.7.4-7　臨床検査項目の基準値一覧

［BBI-4000-04 試験、BBI-4000-06 試験（成人）及び BBI-4000-07 試験（成人）］

検査項目		単位	男性	女性
白血球数		/μL	3900 - 9800	3500 - 9100
赤血球数		× 10^4/μL	427 - 570	376 - 500
ヘモグロビン		g/dL	13.5 - 17.6	11.3 - 15.2
ヘマトクリット		%	39.8 - 51.8	33.4 - 44.9
血小板数		× 10^4/μL	13.1 - 36.2	13.0 - 36.9
白血球像	好中球	%	40.0 - 74.0	
	リンパ球	%	18.0 - 59.0	
	単球	%	0.0 - 8.0	
	好酸球	%	0.0 - 6.0	
	好塩基球	%	0.0 - 2.0	
総蛋白		g/dL	6.7 - 8.3	
アルブミン		g/dL	BBI-4000-04 試験：4.0 - 5.0 BBI-4000-06 試験・BBI-4000-07 試験：3.8 - 5.2	
A/G		-	BBI-4000-04 試験：1.2 - 2.0 BBI-4000-06 試験・BBI-4000-07 試験：1.1 - 2.1	
AST（GOT）		U/L	10 - 40	
ALT（GPT）		U/L	5 - 40	
LD（LDH）		U/L	115 - 245	
総ビリルビン		mg/dL	0.3 - 1.2	
直接ビリルビン		mg/dL	0.4 以下	
ALP		U/L	115 - 359	
γ-GTP（γ-GT）		U/L	70 以下	30 以下
CK（CPK）		U/L	62 - 287	45 - 163
尿素窒素		mg/dL	8.0 - 22.0	
クレアチニン		mg/dL	0.61 - 1.04	0.47 - 0.79
尿酸		mg/dL	3.7 - 7.0	2.5 - 7.0
ナトリウム		mEq/L	136 - 147	
クロール		mEq/L	98 - 109	
カリウム		mEq/L	3.6 - 5.0	
総コレステロール		mg/dL	150 - 219	
中性脂肪		mg/dL	50 - 149	
蛋白定性		-	(-) - (+-)	
糖定性		-	(-) - (+-)	
潜血反応		-	(-)	
ウロビリノーゲン定性		-	(+-)	
ケトン体定性		-	(-)	

表 2.7.4-8　臨床検査項目の基準値一覧［BBI-4000-06 試験及び BBI-4000-07 試験の小児］

検査項目		単位	男性	女性
白血球数		/μL	12 歳：4000 - 10700 13 歳：3900 - 10200 14 歳：3900 - 10000 15 歳：3900 - 9800 16 歳：3800 - 9600 17 - 20 歳：3800 - 9500	12 歳：3800 - 10100 13 歳：3800 - 9700 14 歳：3800 - 9500 15 歳：3800 - 9400 16 - 20 歳：3700 - 9400
赤血球数		× 10^4/μL	12 歳：415 - 540 13 歳：418 - 545 14 歳：420 - 550 15 歳：425 - 560 16 歳：428 - 565 17 歳：430 - 570 18 歳：430 - 573 19 歳：430 - 575 20 歳：430 - 580	12 歳：407 - 510 13 歳：405 - 510 14 歳：402 - 510 15 歳：400 - 510 16 歳：395 - 508 17 歳：393 - 505 18 歳：390 - 500 19 歳：385 - 495 20 歳：380 - 490
ヘモグロビン		g/dL	12 歳：12.2 - 15.7 13 歳：12.3 - 16.0 14 歳：12.5 - 16.2 15 歳：12.6 - 16.5 16 歳：12.8 - 16.7 17 歳：13.0 - 16.8 18 歳：13.2 - 17.0 19 歳：13.4 - 17.1 20 歳：13.7 - 17.2	12 歳：11.9 - 14.9 13 歳：11.9 - 14.9 14 歳：11.9 - 14.9 15 歳：11.8 - 14.9 16 歳：11.8 - 14.8 17 歳：11.7 - 14.7 18 歳：11.6 - 14.6 19 歳：11.6 - 14.6 20 歳：11.5 - 14.6
ヘマトクリット		%	12 歳：35.8 - 45.0 13 歳：36.0 - 46.0 14 歳：36.3 - 47.0 15 歳：36.4 - 48.0 16 歳：36.6 - 48.5 17 歳：37.5 - 49.0 18 歳：38.0 - 49.5 19 歳：39.0 - 50.0 20 歳：40.0 - 51.0	12 歳：35.0 - 43.0 13 歳：35.0 - 43.0 14 歳：35.0 - 43.3 15 歳：35.0 - 43.6 16 歳：35.0 - 44.0 17 歳：35.0 - 44.0 18 歳：35.0 - 44.0 19 歳：35.0 - 44.0 20 歳：35.0 - 44.0
血小板数		× 10^4/μL	12 歳：18.0 - 44.0 13 歳：17.5 - 43.0 14 歳：17.0 - 42.0 15 歳：17.0 - 41.0 16 歳：17.0 - 40.0 17 歳：17.0 - 39.0 18 歳：16.5 - 38.0 19 歳：16.0 - 37.0 20 歳：16.0 - 37.0	
白血球像	好中球	%	40.0 - 74.0	
	リンパ球	%	18.0 - 59.0	
	単球	%	0.0 - 8.0	
	好酸球	%	0.0 - 6.0	
	好塩基球	%	0.0 - 2.0	
総蛋白		g/dL	12 歳：6.30 - 7.75 13 -20 歳：6.30 - 7.80	
アルブミン		g/dL	12 歳：3.77 - 4.73 13 歳：3.78 - 4.74 14 -15 歳：3.80 - 4.75 16 歳：3.80 - 4.76 17 歳：3.80 - 4.77 18 -20 歳：3.80 - 4.78	

表 2.7.4-8　臨床検査項目の基準値一覧［BBI-4000-06 試験及び BBI-4000-07 試験の小児］（続き）

検査項目	単位	男性	女性
A/G	-	1.1 - 2.1	
AST（GOT）	U/L	12 歳：15.0 - 31.0 13 歳：14.5 - 31.0 14 歳：14.0 - 30.0 15 歳：14.0 - 30.0 16 歳：14.0 - 30.0 17 歳：14.0 - 30.0 18 歳：14.0 - 30.0 19 歳：14.0 - 31.0 20 歳：14.0 - 32.0	12 歳：15.0 - 29.5 13 歳：14.0 - 29.0 14 歳：13.5 - 28.0 15 歳：13.0 - 28.0 16 歳：12.5 - 28.0 17 歳：12.0 - 28.0 18 歳：12.0 - 28.0 19 歳：12.0 - 27.5 20 歳：12.0 - 27.0
ALT（GPT）	U/L	12 歳：9.0 - 32.0 13 歳：9.0 - 33.0 14 歳：9.0 - 34.0 15 歳：9.0 - 35.0 16 歳：9.0 - 36.0 17 歳：9.0 - 37.0 18 歳：9.0 - 38.0 19 歳：9.0 - 39.0 20 歳：9.0 - 41.0	12 歳：9.0 - 28.0 13 歳：9.0 - 28.0 14 歳：9.0 - 28.5 15 歳：9.0 - 29.0 16 歳：9.0 - 29.5 17 歳：9.0 - 30.0 18 歳：9.0 - 30.5 19 歳：9.0 - 31.0 20 歳：9.0 - 32.0
LD（LDH）	U/L	12 歳：145 - 270 13 歳：140 - 265 14 歳：135 - 255 15 歳：130 - 250 16 歳：125 - 250 17 歳：123 - 250 18 -20 歳：120 - 250	
総ビリルビン	mg/dL	12 歳：0.25 - 1.10 13 歳：0.25 - 1.20 14 歳：0.25 - 1.25 15 歳：0.25 - 1.30 16 歳：0.25 - 1.35 17 -20 歳：0.25 - 1.40	
直接ビリルビン	mg/dL	0.4 以下	
ALP	U/L	12 歳：455 - 1500 13 歳：400 - 1450 14 歳：350 - 1350 15 歳：270 - 1200 16 歳：220 - 1050 17 歳：200 - 850 18 歳：170 - 660 19 歳：160 - 500 20 歳：150 - 410	12 歳：300 - 1380 13 歳：220 - 1250 14 歳：180 - 1120 15 歳：155 - 900 16 歳：130 - 730 17 歳：120 - 570 18 歳：120 - 430 19 歳：120 - 370 20 歳：120 - 340
γ-GTP（γ-GT）	U/L	12 歳：8.0 - 37.0 13 歳：8.5 - 40.0 14 歳：8.7 - 44.0 15 歳：9.0 - 48.0 16 歳：9.0 - 53.0 17 歳：9.0 - 57.0 18 歳：9.5 - 62.0 19 歳：10.0 - 68.0 20 歳：10.0 - 74.0	12 歳：8.0 - 34.0 13 歳：8.0 - 36.0 14 歳：8.0 - 38.0 15 歳：8.0 - 40.5 16 歳：8.0 - 43.0 17 歳：8.0 - 46.0 18 歳：8.0 - 48.5 19 歳：8.0 - 50.0 20 歳：8.0 - 52.0

表 2.7.4-8　臨床検査項目の基準値一覧［BBI-4000-06 試験及び BBI-4000-07 試験の小児］（続き）

検査項目	単位	男性	女性
CK（CPK）	U/L	12 歳：51 - 270 13 歳：51 - 270 14 歳：50 - 270 15 歳：50 - 275 16 歳：49 - 280 17 歳：49 - 275 18 歳：48 - 265 19 歳：48 - 250 20 歳：48 - 240	12 歳：45 - 210 13 歳：43 - 200 14 歳：42 - 190 15 歳：41 - 180 16 歳：40 - 180 17 歳：39 - 170 18 歳：38 - 170 19 歳：38 - 170 20 歳：37 - 160
尿素窒素	mg/dL	12 歳：6.8 - 19.2 13 歳：6.8 - 19.1 14 歳：6.8 - 19.0 15 歳：6.8 - 18.8 16 歳：6.8 - 18.7 17 -20 歳：6.8 - 18.6	
クレアチニン	mg/dL	12 歳：0.36 - 0.78 13 歳：0.38 - 0.85 14 歳：0.40 - 0.90 15 歳：0.42 - 0.95 16 歳：0.45 - 0.98 17 歳：0.48 - 1.00 18 -20 歳：0.50 - 1.00	12 歳：0.33 - 0.71 13 歳：0.34 - 0.73 14 歳：0.35 - 0.74 15 -20 歳：0.35 - 0.75
尿酸	mg/dL	12 歳：3.00 - 7.00 13 歳：3.20 - 7.30 14 歳：3.40 - 7.50 15 歳：3.60 - 7.60 16 歳：3.70 - 7.65 17 歳：3.80 - 7.70 18 歳：3.90 - 7.75 19 -20 歳：3.90 - 7.80	12 歳：2.85 - 6.25 13 歳：2.87 - 6.30 14 歳：2.90 - 6.32 15 歳：2.90 - 6.35 16 歳：2.90 - 6.40 17 歳：2.90 - 6.45 18 -20 歳：2.90 - 6.50
ナトリウム	mEq/L	138.0 - 144.0	
クロール	mEq/L	102.0 - 109.0	
カリウム	mEq/L	12 歳：3.60 - 4.70 13 歳：3.62 - 4.70 14 歳：3.68 - 4.70 15 -20 歳：3.70 - 4.70	
総コレステロール	mg/dL	12 -14 歳：125 - 230 15 歳：127 - 230 16 -20 歳：130 - 230	
中性脂肪	mg/dL	50 - 149	
蛋白定性	-	(-) - (+-)	
糖定性	-	(-) - (+-)	
潜血反応	-	(-)	
ウロビリノーゲン定性	-	(+-)	
ケトン体定性	-	(-)	

3)　臨床検査の有害事象

治験責任（分担）医師が、臨床検査値の推移等を基に医学的介入措置（治療のための薬剤の使用や治験の中止）が必要と判断した臨床検査値の異常を有害事象とした。また、その他、治験責任（分担）医師が臨床的に重要と判断した臨床検査値の異常を有害事象とした。

(4) 局所忍容性

BBI-4000-04 試験及び BBI-4000-06 試験ではベースライン、投与 2 週目、投与 4 週目、投与 6 週目及び事後検査日に、BBI-4000-07 試験では BBI-4000-06 試験から移行後 2 週目以降すべての来院日に、治験責任（分担）医師及び被験者が局所忍容性（乾燥、紅斑、鱗屑、灼熱感及びかゆみ）を評価した（表 2.7.4-9）。

治験責任（分担）医師が、医学的介入措置（治療のための薬剤の使用や治験の中止）が必要と判断した所見及び有害事象の定義に該当すると判断した所見を有害事象とした。

表 2.7.4-9　局所忍容性

乾燥（Dryness）、紅斑（Erythema）、鱗屑（Scaling）	治験責任（分担）医師による評価 0：なし、1：最低、2：軽度、3：中等度、4：重度
灼熱感（Burning）、かゆみ（Itching）	被験者による評価 0：なし、1：ごく軽度、2：軽度、3：中等度、4：重度

(5) バイタルサイン

BBI-4000-04 試験及び BBI-4000-06 試験ではスクリーニング、ベースライン、投与 2 週目、投与 4 週目、投与 6 週目及び事後検査日に、BBI-4000-07 試験ではすべての来院日に、収縮期血圧、拡張期血圧、脈拍数及び体温（腋窩）を測定した。

治験責任（分担）医師が、それまでの測定値の推移等を基に医学的介入措置（治療のための薬剤の使用や治験の中止）が必要と判断したバイタルサインの異常を有害事象とした。また、その他、治験責任（分担）医師が、臨床的に重要と判断したバイタルサインの異常を有害事象とした。

(6) 観察・調査期間

安全性に関する観察・調査期間を表 2.7.4-10 に示す。

表 2.7.4-10　観察・調査期間

試験番号	観察・調査期間				
	有害事象	一般所見	臨床検査	局所忍容性	バイタルサイン
BBI-4000-04 BBI-4000-06[1)]	事後検査日 （中止時）まで	事後検査日 （中止時）まで	投与 6 週目 （中止時）まで	事後検査日 （中止時）まで	事後検査日 （中止時）まで
BBI-4000-07	事後検査日 （中止時）まで	事後検査日 （中止時）まで	移行後 52 週目 （中止時）まで	事後検査日 （中止時）まで	事後検査日 （中止時）まで

1) BBI-4000-07 試験に移行した被験者は、投与 6 週目（中止時）まで

3. 臨床的安全性の解析

(1) 有害事象

有害事象の集計に際し、いずれの試験も MedDRA を使用した。また、有害事象の日本語への翻訳には、各試験で使用した MedDRA に対応する MedDRA/J を使用した。有害事象は、MedDRA/J 器官別大分類（SOC, System Organ Class）で分類し、PT で集計した。

主要な安全性評価に用いた BBI-4000-04 試験、BBI-4000-06 試験及び BBI-4000-07 試験での MedDRA 及び MedDRA/J の Ver.を表 2.7.4-11 に示す。

表 2.7.4-11　有害事象の集計に用いた MedDRA

試験番号	MedDRA	MedDRA/J
BBI-4000-04	MedDRA Ver. 20.1	MedDRA/J Ver. 20.1
BBI-4000-06、BBI-4000-07	MedDRA Ver. 21.1	MedDRA/J Ver. 21.1

(2) 安全性データの提示

本項で提示した安全性データの一覧を表 2.7.4-12 に示す。

表 2.7.4-12　本項で提示した安全性データの一覧

試験番号 / 項目	原発性腋窩多汗症患者対象試験				健康成人対象試験	
	BBI-4000 -04	BBI-4000 -06	BBI-4000 -07	BBI-4000 -08	BBI-4000 -CL-104	BBI-4000 -CL-106
治験薬の曝露状況	○	○	○	-	-	-
治験対象集団の人口統計学的特性及び他の基準値の特性	○	○	○	-	-	-
有害事象						
有害事象	○	○	○	-	-	-
副作用	○	○	○	-	-	-
重症度別	○	○	○	-	-	-
すべての有害事象及び副作用	○	○	○	-	-	-
比較的よくみられる有害事象及び副作用	-	○	○	-	-	-
発現時期（有害事象及び副作用）[1]	-	○	○	-	-	-
死亡	○	○	○	-	-	-
その他の重篤な有害事象	○	○	○	-	-	-
他の重要な有害事象						
中止理由となった有害事象	○	○	○	-	-	-
抗コリン作用による有害事象	○	○	○	-	-	-
治験薬使用の中断又は中止を指示された有害事象[2]	○	○	○	-	-	-
器官別又は症候群別有害事象の解析						
塗布部位の有害事象及び副作用	○	○	○	-	-	-
臨床検査	○	○	○	-	-	-
バイタルサイン	○	○	○	-	-	-
局所忍容性	○	○	○	-	-	-
特別な患者集団及び状況下における安全性						
内因性要因	-	○	-	-	-	-
外因性要因	-	-	-	-	-	-
薬物相互作用	-	-	-	-	○	-
妊娠及び授乳時の使用	-	○	○	-	-	-
過量投与	-	-	-	-	-	○
薬物乱用	-	-	-	-	-	-
離脱症状及び反跳現象	-	-	-	-	-	-
自動車運転及び機械操作に対する影響又は精神機能の障害	-	-	-	○	-	-

1) BBI-4000-06 試験と BBI-4000-07 試験の併合データ
2) 「治験薬への処置」で「Drug Interrupted（休薬）」又は「Drug Withdrawn（中止）」が選択された有害事象

2.7.4.1.2　　全般的な曝露状況

BBI-4000-04 試験、BBI-4000-06 試験及び BBI-4000-07 試験での曝露状況を示す。投与期間は、BBI-4000-04 試験及び BBI-4000-06 試験が 6 週間（42 日）、BBI-4000-07 試験が 52 週間（364 日）であった。また、1 回の投与量は、BBI-4000-04 試験では両腋窩にポンプ 1 押し分ずつ、BBI-4000-06 試験及び BBI-4000-07 試験では両腋窩に十分に行きわたるような適量であった。

なお、臨床薬理試験及び原発性手掌多汗症患者を対象とした BBI-4000-CL-202 試験の曝露状況については、各 2.7.6 項に示した。

1.　被験者の内訳

安全性解析対象集団被験者数を表 2.7.4-13 に示す。

表 2.7.4-13　安全性解析対象集団被験者数

投与群 / 試験番号	0%	5%	10%	15%	0% / 5%	5% / 5%	合計
BBI-4000-04	52	52	51	52	-	-	207
BBI-4000-06	140	141	-	-	-	-	281
BBI-4000-07	-	-	-	-	94	91	185

Source : BBI-4000-04 試験-5.3.5.1-1 Table 14.3.1-1 より改変、BBI-4000-06 試験-5.3.5.1-2 Table 14.0-5 より改変
BBI-4000-07 試験-5.3.5.2-2 Table 14.0-5 より改変

2.　治験薬の曝露

(1)　治験薬投与期間

治験薬の投与期間を表 2.7.4-14 に示す。

表 2.7.4-14　治験薬投与期間（日）

試験番号	BBI-4000-04				BBI-4000-06		BBI-4000-07	
投与群 / 項目	0%	5%	10%	15%	0%	5%	0% / 5%	5% / 5%
被験者数	52	52	51	52	140	141	94	91
平均値	44.0	43.9	44.4	44.1	43.8	43.6	349.4	333.3
標準偏差	1.57	1.89	1.68	1.75	1.78	3.00	49.57	78.03
中央値	44.0	44.0	45.0	44.5	44.0	44.0	362.0	361.0
最小値、最大値	40, 46	37, 46	38, 46	40, 46	36, 46	14, 47	109, 371	30, 370

Source : BBI-4000-04 試験-5.3.5.1-1 Table 14.3.1-2 より改変、BBI-4000-06 試験-5.3.5.1-2 Table 14.1-4 より改変
BBI-4000-07 試験-5.3.5.2-2 Table 14.1-4 より改変

(2)　治験薬使用量

BBI-4000-06 試験での治験薬使用量を表 2.7.4-15 に示す。なお、BBI-4000-04 試験及び BBI-4000-07 試験では治験薬使用量は算出していない。

表 2.7.4-15　治験薬使用量（g）

項目＼投与群	0%	5%
被験者数	140	140
平均値	38.44	42.10
標準偏差	10.392	10.109
中央値	38.60	43.95
最小値、最大値	11.5, 71.3	15.2, 67.6

Source：5.3.5.1-2 Table 14.1-4 より改変

2.7.4.1.3　治験対象集団の人口統計学的特性及び他の基準値の特性

BBI-4000-04 試験、BBI-4000-06 試験及び BBI-4000-07 試験での安全性解析対象集団の人口統計学的特性及び他の基準値の特性を表 2.7.4-16 に示す。

性別について、BBI-4000-04 試験では 5%群で男女が同数であったが、その他の投与群では女性の割合が高かった。BBI-4000-06 試験及び BBI-4000-07 試験ではいずれの投与群も女性の割合が高かった。

既往／合併症について、BBI-4000-04 試験では 5%群で他の投与群に比べて既往／合併症なしの割合が高かった。BBI-4000-06 試験では両群とも合併症ありの割合が高かった。

他の項目は、いずれの試験でも投与群間で大きな違いはなかった。

表 2.7.4-16 人口統計学的特性及び他の基準値の特性

試験番号	BBI-4000-04					BBI-4000-06			BBI-4000-07		
投与群 / 項目	0%	5%	10%	15%	合計	0%	5%	合計	0% / 5%	5% / 5%	合計
安全性解析対象被験者数	52	52	51	52	207	140	141	281	94	91	185
性別, n（%）											
男性	17 (32.7)	26 (50.0)	18 (35.3)	22 (42.3)	83 (40.1)	41 (29.3)	43 (30.5)	84 (29.9)	25 (26.6)	25 (27.5)	50 (27.0)
女性	35 (67.3)	26 (50.0)	33 (64.7)	30 (57.7)	124 (59.9)	99 (70.7)	98 (69.5)	197 (70.1)	69 (73.4)	66 (72.5)	135 (73.0)
年齢 [1]（歳）											
被験者数	52	52	51	52	207	140	141	281	94	91	185
平均値	40.1	35.8	36.4	39.2	37.9	36.1	35.6	35.8	38.2	37.2	37.7
標準偏差	11.37	11.04	10.92	12.57	11.55	12.44	13.44	12.93	12.64	14.21	13.41
中央値	42.5	35.0	37.0	39.5	38.0	36.0	35.0	35.0	39.0	36.0	38.0
最小値、最大値	19, 59	18, 54	20, 61	18, 64	18, 64	13, 72	13, 72	13, 72	13, 72	14, 72	13, 72
身長（cm）											
被験者数	52	52	51	52	207	140	141	281	94	91	185
平均値	164.3	165.8	164.1	164.6	164.7	162.8	163.5	163.1	162.7	162.7	162.7
標準偏差	8.84	8.76	7.86	8.65	8.51	7.48	7.77	7.62	7.66	7.90	7.76
中央値	164.5	166.5	163.0	164.0	164.0	162.0	163.0	162.0	162.0	162.0	162.0
最小値、最大値	144, 182	147, 182	147, 183	140, 182	140, 183	148, 183	147, 184	147, 184	148, 183	147, 181	147, 183
体重（kg）											
被験者数	52	52	51	52	207	140	141	281	94	91	185
平均値	58.5	62.6	56.7	59.8	59.4	58.2	57.7	57.9	58.2	57.9	58.1
標準偏差	10.79	11.81	9.38	10.88	10.89	10.77	11.03	10.88	11.18	10.94	11.03
中央値	58.0	62.0	56.0	56.0	57.0	56.0	56.0	56.0	56.0	56.0	56.0
最小値、最大値	40, 88	40, 90	41, 82	37, 90	37, 90	43, 97	36, 98	36, 98	42, 97	36, 96	36, 97

1) 同意取得時
2) BBI-4000-06 試験は、合併症のみ調査
Source：BBI-4000-04 試験-5.3.5.1-1 Table 14.1-3 より改変、BBI-4000-06 試験-5.3.5.1-2 Table 14.1-2 より改変、BBI-4000-07 試験-5.3.5.2-2 Table 14.1-2 より改変

表 2.7.4-16 人口統計学的特性及び他の基準値の特性（続き）

試験番号	BBI-4000-04					BBI-4000-06			BBI-4000-07		
項目＼投与群	0%	5%	10%	15%	合計	0%	5%	合計	0% / 5%	5% / 5%	合計
安全性解析対象被験者数	52	52	51	52	207	140	141	281	94	91	185
BMI（kg/m^2）											
被験者数	52	52	51	52	207	140	141	281	94	91	185
平均値	21.57	22.64	20.99	21.91	21.78	21.84	21.50	21.67	21.88	21.82	21.85
標準偏差	2.897	3.252	2.568	2.627	2.892	3.043	3.292	3.170	3.142	3.412	3.269
中央値	21.43	22.31	20.70	21.34	21.23	21.36	20.96	21.22	21.12	21.37	21.16
最小値、最大値	16.0, 29.4	16.8, 33.5	16.6, 30.5	17.4, 30.1	16.0, 33.5	16.0, 32.8	14.8, 34.2	14.8, 34.2	17.3, 32.4	14.8, 34.7	14.8, 34.7
既往/合併症 [2], n（%）											
有	31 (59.6)	17 (32.7)	29 (56.9)	23 (44.2)	100 (48.3)	89 (63.6)	92 (65.2)	181 (64.4)	-	-	-
無	21 (40.4)	35 (67.3)	22 (43.1)	29 (55.8)	107 (51.7)	51 (36.4)	49 (34.8)	100 (35.6)	-	-	-
罹病期間（月）											
被験者数	52	52	51	52	207	-	-	-	-	-	-
平均値	246.1	217.3	228.3	245.0	234.2	-	-	-	-	-	-
標準偏差	138.50	119.20	129.24	157.17	136.32	-	-	-	-	-	-
中央値	244.5	200.0	209.0	246.5	222.0	-	-	-	-	-	-
最小値、最大値	13, 556	40, 488	31, 520	8, 605	8, 605	-	-	-	-	-	-

1) 同意取得時
2) BBI-4000-06 試験は、合併症のみ調査
Source：BBI-4000-04 試験-5.3.5.1-1 Table 14.1-3 より改変、BBI-4000-06 試験-5.3.5.1-2 Table 14.1-2 より改変、BBI-4000-07 試験-5.3.5.2-2 Table 14.1-2 より改変

表 2.7.4-16 人口統計学的特性及び他の基準値の特性（続き）

試験番号	BBI-4000-04					BBI-4000-06			BBI-4000-07		
投与群 / 項目	0%	5%	10%	15%	合計	0%	5%	合計	0% / 5%	5% / 5%	合計
安全性解析対象被験者数	52	52	51	52	207	140	141	281	94	91	185
局所忍容性：乾燥, n (%)											
右腋窩 0-なし	52 (100.0)	52 (100.0)	51 (100.0)	52 (100.0)	207 (100.0)	-	-	-	-	-	-
1-最低	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	-	-	-	-	-	-
2-軽度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	-	-	-	-	-	-
3-中等度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	-	-	-	-	-	-
4-重度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	-	-	-	-	-	-
左腋窩 0-なし	52 (100.0)	52 (100.0)	51 (100.0)	52 (100.0)	207 (100.0)	-	-	-	-	-	-
1-最低	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	-	-	-	-	-	-
2-軽度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	-	-	-	-	-	-
3-中等度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	-	-	-	-	-	-
4-重度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	-	-	-	-	-	-
局所忍容性：紅斑, n (%)											
右腋窩 0-なし	52 (100.0)	51 (98.1)	51 (100.0)	50 (96.2)	204 (98.6)	-	-	-	-	-	-
1-最低	0 (0.0)	1 (1.9)	0 (0.0)	1 (1.9)	2 (1.0)	-	-	-	-	-	-
2-軽度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.9)	1 (0.5)	-	-	-	-	-	-
3-中等度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	-	-	-	-	-	-
4-重度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	-	-	-	-	-	-

1) 同意取得時
2) BBI-4000-06 試験は、合併症のみ調査
Source：BBI-4000-04 試験-5.3.5.1-1 Table 14.1-3 より改変、BBI-4000-06 試験-5.3.5.1-2 Table 14.1-2 より改変、BBI-4000-07 試験-5.3.5.2-2 Table 14.1-2 より改変

表 2.7.4-16 人口統計学的特性及び他の基準値の特性（続き）

試験番号	BBI-4000-04					BBI-4000-06			BBI-4000-07		
投与群 / 項目	0%	5%	10%	15%	合計	0%	5%	合計	0% / 5%	5% / 5%	合計
安全性解析対象被験者数	52	52	51	52	207	140	141	281	94	91	185
局所忍容性：紅斑, n (%)											
左腋窩 0-なし	52 (100.0)	52 (100.0)	51 (100.0)	50 (96.2)	205 (99.0)	-	-	-	-	-	-
1-最低	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	-	-	-	-	-	-
2-軽度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (3.8)	2 (1.0)	-	-	-	-	-	-
3-中等度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	-	-	-	-	-	-
4-重度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	-	-	-	-	-	-
局所忍容性：鱗屑, n (%)											
右腋窩 0-なし	52 (100.0)	52 (100.0)	51 (100.0)	52 (100.0)	207 (100.0)	-	-	-	-	-	-
1-最低	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	-	-	-	-	-	-
2-軽度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	-	-	-	-	-	-
3-中等度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	-	-	-	-	-	-
4-重度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	-	-	-	-	-	-
左腋窩 0-なし	52 (100.0)	52 (100.0)	51 (100.0)	52 (100.0)	207 (100.0)	-	-	-	-	-	-
1-最低	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	-	-	-	-	-	-
2-軽度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	-	-	-	-	-	-
3-中等度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	-	-	-	-	-	-
4-重度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	-	-	-	-	-	-

1) 同意取得時
2) BBI-4000-06 試験は、合併症のみ調査
Source：BBI-4000-04 試験-5.3.5.1-1 Table 14.1-3 より改変、BBI-4000-06 試験-5.3.5.1-2 Table 14.1-2 より改変、BBI-4000-07 試験-5.3.5.2-2 Table 14.1-2 より改変

表 2.7.4-16 人口統計学的特性及び他の基準値の特性（続き）

試験番号	BBI-4000-04					BBI-4000-06			BBI-4000-07		
投与群 / 項目	0%	5%	10%	15%	合計	0%	5%	合計	0% / 5%	5% / 5%	合計
安全性解析対象被験者数	52	52	51	52	207	140	141	281	94	91	185
局所忍容性：灼熱感, n (%)											
右腋窩 0-なし	45 (86.5)	50 (96.2)	45 (88.2)	48 (92.3)	188 (90.8)	-	-	-	-	-	-
1-ごく軽度	4 (7.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.9)	5 (2.4)	-	-	-	-	-	-
2-軽度	0 (0.0)	1 (1.9)	1 (2.0)	2 (3.8)	4 (1.9)	-	-	-	-	-	-
3-中等度	1 (1.9)	1 (1.9)	4 (7.8)	1 (1.9)	7 (3.4)	-	-	-	-	-	-
4-重度	2 (3.8)	0 (0.0)	1 (2.0)	0 (0.0)	3 (1.4)	-	-	-	-	-	-
左腋窩 0-なし	45 (86.5)	50 (96.2)	46 (90.2)	48 (92.3)	189 (91.3)	-	-	-	-	-	-
1-ごく軽度	4 (7.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.9)	5 (2.4)	-	-	-	-	-	-
2-軽度	0 (0.0)	2 (3.8)	0 (0.0)	2 (3.8)	4 (1.9)	-	-	-	-	-	-
3-中等度	1 (1.9)	0 (0.0)	4 (7.8)	1 (1.9)	6 (2.9)	-	-	-	-	-	-
4-重度	2 (3.8)	0 (0.0)	1 (2.0)	0 (0.0)	3 (1.4)	-	-	-	-	-	-
局所忍容性：かゆみ, n（%）											
右腋窩 0-なし	47 (90.4)	49 (94.2)	46 (90.2)	50 (96.2)	192 (92.8)	-	-	-	-	-	-
1-ごく軽度	5 (9.6)	1 (1.9)	1 (2.0)	1 (1.9)	8 (3.9)	-	-	-	-	-	-
2-軽度	0 (0.0)	1 (1.9)	2 (3.9)	0 (0.0)	3 (1.4)	-	-	-	-	-	-
3-中等度	0 (0.0)	1 (1.9)	2 (3.9)	1 (1.9)	4 (1.9)	-	-	-	-	-	-
4-重度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	-	-	-	-	-	-

1) 同意取得時
2) BBI-4000-06 試験は、合併症のみ調査
Source：BBI-4000-04 試験-5.3.5.1-1 Table 14.1-3 より改変、BBI-4000-06 試験-5.3.5.1-2 Table 14.1-2 より改変、BBI-4000-07 試験-5.3.5.2-2 Table 14.1-2 より改変

表 2.7.4-16　人口統計学的特性及び他の基準値の特性（続き）

試験番号	BBI-4000-04					BBI-4000-06			BBI-4000-07		
項目＼投与群	0%	5%	10%	15%	合計	0%	5%	合計	0% / 5%	5% / 5%	合計
安全性解析対象被験者数	52	52	51	52	207	140	141	281	94	91	185
局所忍容性：かゆみ, n（%）											
左腋窩　0-なし	48 (92.3)	50 (96.2)	46 (90.2)	50 (96.2)	194 (93.7)	-	-	-	-	-	-
1-ごく軽度	4 (7.7)	1 (1.9)	2 (3.9)	1 (1.9)	8 (3.9)	-	-	-	-	-	-
2-軽度	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (3.9)	1 (1.9)	3 (1.4)	-	-	-	-	-	-
3-中等度	0 (0.0)	1 (1.9)	1 (2.0)	0 (0.0)	2 (1.0)	-	-	-	-	-	-
4-重度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	-	-	-	-	-	-
局所忍容性：乾燥											
被験者数	-	-	-	-	-	140	141	281	-	-	-
平均値	-	-	-	-	-	0.0	0.0	0.0	-	-	-
標準偏差	-	-	-		-	0.00	0.08	0.06	-	-	-
中央値	-	-	-	-	-	0.0	0.0	0.0	-	-	-
最小値、最大値	-	-	-	-	-	0, 0	0, 1	0, 1	-	-	-
局所忍容性：紅斑											
被験者数	-	-	-	-	-	140	141	281	-	-	-
平均値	-	-	-	-	-	0.0	0.0	0.0	-	-	-
標準偏差	-	-	-		-	0.21	0.21	0.21	-	-	-
中央値	-	-	-	-	-	0.0	0.0	0.0	-	-	-
最小値、最大値	-	-	-	-	-	0, 2	0, 2	0, 2	-	-	-

1) 同意取得時
2) BBI-4000-06 試験は、合併症のみ調査
Source：BBI-4000-04 試験-5.3.5.1-1 Table 14.1-3 より改変、BBI-4000-06 試験-5.3.5.1-2 Table 14.1-2 より改変、BBI-4000-07 試験-5.3.5.2-2 Table 14.1-2 より改変

表 2.7.4-16 人口統計学的特性及び他の基準値の特性（続き）

試験番号	BBI-4000-04					BBI-4000-06			BBI-4000-07		
項目＼投与群	0%	5%	10%	15%	合計	0%	5%	合計	0% / 5%	5% / 5%	合計
安全性解析対象被験者数	52	52	51	52	207	140	141	281	94	91	185
局所忍容性：鱗屑											
被験者数	-	-	-	-	-	140	141	281	-	-	-
平均値	-	-	-	-	-	0.0	0.0	0.0	-	-	-
標準偏差	-	-	-		-	0.00	0.00	0.00	-	-	-
中央値	-	-	-	-	-	0.0	0.0	0.0	-	-	-
最小値、最大値	-	-	-	-	-	0, 0	0, 0	0, 0	-	-	-
局所忍容性：灼熱感											
被験者数	-	-	-	-	-	140	141	281	-	-	-
平均値	-	-	-	-	-	0.0	0.0	0.0	-	-	-
標準偏差	-	-	-		-	0.19	0.08	0.15	-	-	-
中央値	-	-	-	-	-	0.0	0.0	0.0	-	-	-
最小値、最大値	-	-	-	-	-	0, 2	0, 1	0, 2	-	-	-
局所忍容性：かゆみ											
被験者数	-	-	-	-	-	140	141	281	-	-	-
平均値	-	-	-	-	-	0.0	0.1	0.1	-	-	-
標準偏差	-	-	-		-	0.19	0.42	0.33	-	-	-
中央値	-	-	-	-	-	0.0	0.0	0.0	-	-	-
最小値、最大値	-	-	-	-	-	0, 1	0, 3	0, 3	-	-	-

1) 同意取得時
2) BBI-4000-06 試験は、合併症のみ調査
Source：BBI-4000-04 試験-5.3.5.1-1 Table 14.1-3 より改変、BBI-4000-06 試験-5.3.5.1-2 Table 14.1-2 より改変、BBI-4000-07 試験-5.3.5.2-2 Table 14.1-2 より改変

2.7.4.2 有害事象

2.7.4.2.1 有害事象の解析

BBI-4000-04 試験、BBI-4000-06 試験及び BBI-4000-07 試験の有害事象を解析した。

BBI-4000-04 試験は、治験薬投与後から事後検査日までに新たに発現した有害事象を集計・解析した。BBI-4000-06 試験は、治験薬投与後から、BBI-4000-07 試験へ移行する被験者に対しては投与 6 週目 3 まで、本治験で終了する被験者に対しては事後検査日までに新たに発現した有害事象を集計・解析した。また、BBI-4000-07 試験は、移行日から事後検査日までに新たに発現した有害事象を集計・解析した。

2.7.4.2.1.1 比較的よくみられる有害事象

1. 有害事象及び副作用の発現割合

BBI-4000-04 試験、BBI-4000-06 試験及び BBI-4000-07 試験での有害事象及び副作用の発現割合を表 2.7.4-17 に示す。

各試験の安全性評価期間中の有害事象発現割合は、BBI-4000-04 試験で 0%群 28.8%（15/52 名）、5%群 36.5%（19/52 名）、10%群 43.1%（22/51 名）、15%群 38.5%（20/52 名）、BBI-4000-06 試験で 0%群 30.7%（43/140 名）、5%群 44.0%（62/141 名）であり、両試験とも 0%群に比べて BBI-4000 を投与した群で高かった。副作用の発現割合も、0%群に比べて BBI-4000 を投与した群で高かった。BBI-4000-07 試験での有害事象発現割合は、0%/5%群 80.9%（76/94 名）、5%/5%群 83.5%（76/91 名）であった。いずれの試験も重症度はおおむね軽度であり、BBI-4000 を投与した群では重度の事象はなかった。

重篤な有害事象の発現割合は、BBI-4000-04 試験で 0%群 1.9%（1/52 名）、BBI-4000-06 試験で 0%群 1.4%（2/140 名）、BBI-4000-07 試験で 0%/5%群 2.1%（2/94 名）、5%/5%群 1.1%（1/91 名）であった。

塗布部位の有害事象発現割合は、BBI-4000-04 試験で 0%群 1.9%（1/52 名）、5%群 15.4%（8/52 名）、10%群 27.5%（14/51 名）、15%群 19.2%（10/52 名）、BBI-4000-06 試験で 0%群 5.0%（7/140 名）、5%群 21.3%（30/141 名）であった。両試験とも 0%群に比べて BBI-4000 を投与した群で高かった。塗布部位の副作用の発現割合も、0%群に比べて BBI-4000 を投与した群で高かった。BBI-4000-07 試験での塗布部位の有害事象発現割合は、0%/5%群 38.3%（36/94 名）、5%/5%群 50.5%（46/91 名）であった。

表 2.7.4-17　有害事象及び副作用の発現割合

試験番号	BBI-4000-04				BBI-4000-06		BBI-4000-07	
投与群 / 項目	0%	5%	10%	15%	0%	5%	0% / 5%	5% / 5%
安全性解析対象被験者数	52	52	51	52	140	141	94	91
有害事象 n (%) 95%信頼区間 [1)]	15 (28.8) 18.33, 42.27	19 (36.5) 24.80, 50.13	22 (43.1) 30.50, 56.73	20 (38.5) 26.47, 52.04	43 (30.7) 23.67, 38.79	62 (44.0) 36.05, 52.22	76 (80.9) 71.75, 87.53	76 (83.5) 74.57, 89.75
副作用 n (%) 95%信頼区間 [1)]	1 (1.9) 0.34, 10.12	10 (19.2) 10.80, 31.90	10 (19.6) 11.02, 32.46	10 (19.2) 10.80, 31.90	7 (5.0) 2.44, 9.96	23 (16.3) 11.12, 23.29	37 (39.4) 30.09, 49.47	41 (45.1) 35.24, 55.27
重症度別有害事象 n (%)								
軽度	14 (26.9)	19 (36.5)	22 (43.1)	19 (36.5)	38 (27.1)	60 (42.6)	71 (75.5)	69 (75.8)
中等度	1 (1.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.9)	4 (2.9)	2 (1.4)	5 (5.3)	7 (7.7)
重度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
死亡 n (%)								
関連性なし	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
関連性あり	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
重篤な有害事象 n (%)	1 (1.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (1.4)	0 (0.0)	2 (2.1)	1 (1.1)
重篤な副作用 n (%)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
塗布部位の有害事象 n (%) 95%信頼区間 [1)]	1 (1.9) 0.34, 10.12	8 (15.4) 8.01, 27.52	14 (27.5) 17.11, 40.95	10 (19.2) 10.80, 31.90	7 (5.0) 2.44, 9.96	30 (21.3) 15.33, 28.75	36 (38.3) 29.11, 48.40	46 (50.5) 40.46, 60.59
塗布部位の副作用 n (%) 95%信頼区間 [1)]	1 (1.9) 0.34, 10.12	8 (15.4) 8.01, 27.52	9 (17.6) 9.57, 30.25	8 (15.4) 8.01, 27.52	5 (3.6) 1.53, 8.09	22 (15.6) 10.54, 22.49	36 (38.3) 29.11, 48.40	38 (41.8) 32.16, 52.02

1) 下限, 上限

Source：BBI-4000-04 試験-5.3.5.1-1 Table 14.3.1-4、Table 14.3.1-5、Table 14.3.1-6、Table 14.3.1-11 より改変
BBI-4000-06 試験-5.3.5.1-2 Table 14.3.1-2、Table 14.3.1-3、Table 14.3.1-4、Table 14.3.2-1 より改変
BBI-4000-07 試験-5.3.5.2-2 Table 14.3.1-2、Table 14.3.1-3、Table 14.3.1-4、Table 14.3.2-1 より改変

2.　有害事象及び副作用の発現状況

本項では、BBI-4000-06 試験及び BBI-4000-07 試験のいずれかの投与群で発現割合が 2%以上の有害事象及び副作用を「比較的よくみられる有害事象・副作用」と定義し、それらの重症度別発現状況をそれぞれ表 2.7.4-18 及び表 2.7.4-19 に示す。なお、BBI-4000-04 試験は各投与群の被験者数が少なく、発現被験者数が 2 名の場合にその発現割合が 2%以上となることから算出しなかった。また、すべての有害事象を表 2.7.4-32～表 2.7.4-34（付録）に、すべての副作用を表 2.7.4-35～表 2.7.4-37（付録）に示す。

BBI-4000-06 試験で比較的よくみられる有害事象は、9 事象あった。このうち特に発現割合が高かった事象（いずれかの投与群の発現割合が 5%以上）は、上咽頭炎［0%群 5.7%（8/140 名）、5%群 14.2%（20/141 名）］、適用部位皮膚炎［0%群 2.1%（3/140 名）、5%群 8.5%（12/141 名）］、適用部位紅斑［0%群 0.7%（1/140 名）、5%群 5.7%（8/141 名）］であり、いずれも 0%群に比べて 5%群での発現割合が高かった。BBI-4000-07 試験で比較的よくみられる有害事象は 43 事象あった。このうち特に発現割合が高かった事象（いずれかの投与群の発現割合が 5%以上）は、適用部位皮膚炎［0%/5%群 25.5%（24/94 名）、5%/5%群 33.0%（30/91 名）］、上咽頭炎［0%/5%群 31.9%（30/94 名）、5%/5%群 23.1%（21/91 名）］、適用部位湿疹［0%/5%群 6.4%（6/94 名）、5%/5%群 9.9%（9/91 名）］、ざ瘡［0%/5%群 9.6%（9/94 名）、5%/5%群 8.8%（8/91 名）］、湿疹［0%/5%群 8.5%（8/94 名）、5%/5%

群 5.5%（5/91 名）］、適用部位紅斑［0%/5%群 6.4%（6/94 名）、5%/5%群 6.6%（6/91 名）］、接触皮膚炎［0%/5%群 3.2%（3/94 名）、5%/5%群 6.6%（6/91 名）］、汗疹［0%/5%群 6.4%（6/94 名）、5%/5%群 2.2%（2/91 名）］、インフルエンザ［0%/5%群 4.3%（4/94 名）、5%/5%群 5.5%（5/91 名）］、蕁麻疹［0%/5%群 5.3%（5/94 名）、5%/5%群 3.3%（3/91 名）］であった。

BBI-4000-06 試験で比較的よくみられる副作用は、適用部位皮膚炎［0%群 2.1%（3/140 名）、5%群 6.4%（9/141 名）］、適用部位紅斑［0%群 0.0%（0/140 名）、5%群 5.7%（8/141 名）］、適用部位そう痒感［0%群 0.0%（0/140 名）、5%群 2.1%（3/141 名）］であった。いずれも治験薬塗布部位に発現した事象であり、0%群に比べて 5%群での発現割合が高かった。BBI-4000-07 試験で比較的よくみられる副作用は、適用部位皮膚炎［0%/5%群 25.5%（24/94 名）、5%/5%群 29.7%（27/91 名）］、適用部位湿疹［0%/5%群 6.4%（6/94 名）、5%/5%群 7.7%（7/91 名）］、適用部位紅斑［0%/5%群 6.4%（6/94 名）、5%/5%群 5.5%（5/91 名）］、適用部位そう痒感［0%/5%群 3.2%（3/94 名）、5%/5%群 3.3%（3/91 名）］、散瞳［0%/5%群 1.1%（1/94 名）、5%/5%群 2.2%（2/91 名）］、適用部位乾燥［0%/5%群 2.1%（2/94 名）、5%/5%群 1.1%（1/91 名）］、適用部位刺激感［0%/5%群 2.1%（2/94 名）、5%/5%群 0.0%（0/91 名）］であった。

表 2.7.4-18 比較的よくみられる有害事象

試験番号	BBI-4000-06								BBI-4000-07							
投与群	0%				5%				0% / 5%				5% / 5%			
安全性解析対象集団	N=140				N=141				N=94				N=91			
SOC PT	n (%)	軽度	中等度	重度	n (%)	軽度	中等度	重度	n (%)	軽度	中等度	重度	n (%)	軽度	中等度	重度
有害事象発現 被験者数	43 (30.7)	38	4	1	62 (44.0)	60	2	0	76 (80.9)	71	5	0	76 (83.5)	69	7	0
感染症および寄生虫症																
上咽頭炎	8 (5.7)	8	0	0	20 (14.2)	19	1	0	30 (31.9)	30	0	0	21 (23.1)	21	0	0
足部白癬	0 (0.0)	0	0	0	3 (2.1)	3	0	0	1 (1.1)	1	0	0	1 (1.1)	1	0	0
インフルエンザ	-	-	-	-	-	-	-	-	4 (4.3)	3	1	0	5 (5.5)	4	1	0
上気道感染	-	-	-	-	-	-	-	-	0 (0.0)	0	0	0	3 (3.3)	3	0	0
膿疱性ざ瘡	-	-	-	-	-	-	-	-	2 (2.1)	2	0	0	1 (1.1)	1	0	0
膀胱炎	1 (0.7)	1	0	0	0 (0.0)	0	0	0	1 (1.1)	1	0	0	2 (2.2)	2	0	0
毛包炎	0 (0.0)	0	0	0	2 (1.4)	2	0	0	2 (2.1)	2	0	0	1 (1.1)	1	0	0
胃腸炎	0 (0.0)	0	0	0	1 (0.7)	1	0	0	4 (4.3)	4	0	0	1 (1.1)	1	0	0
単純ヘルペス	-	-	-	-	-	-	-	-	0 (0.0)	0	0	0	3 (3.3)	3	0	0
適用部位毛包炎	-	-	-	-	-	-	-	-	0 (0.0)	0	0	0	3 (3.3)	3	0	0
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）																
皮膚乳頭腫	1 (0.7)	1	0	0	0 (0.0)	0	0	0	1 (1.1)	1	0	0	4 (4.4)	4	0	0
免疫系障害																
季節性アレルギー	-	-	-	-	-	-	-	-	2 (2.1)	2	0	0	1 (1.1)	1	0	0
神経系障害																
頭痛	1 (0.7)	1	0	0	0 (0.0)	0	0	0	4 (4.3)	4	0	0	1 (1.1)	1	0	0
眼障害																
アレルギー性結膜炎	0 (0.0)	0	0	0	1 (0.7)	1	0	0	0 (0.0)	0	0	0	2 (2.2)	2	0	0
散瞳	0 (0.0)	0	0	0	1 (0.7)	1	0	0	1 (1.1)	1	0	0	2 (2.2)	1	1	0
血管障害																
高血圧	-	-	-	-	-	-	-	-	2 (2.1)	2	0	0	0 (0.0)	0	0	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害																
アレルギー性鼻炎	0 (0.0)	0	0	0	1 (0.7)	1	0	0	3 (3.2)	3	0	0	2 (2.2)	2	0	0

MedDRA/J Ver. 21.1
Source：BBI-4000-06 試験-5.3.5.1-2 Table 14.3.1-5J、Table 14.3.1-7J より改変、BBI-4000-07 試験- 5.3.5.2-2 Table 14.3.1-5J、Table 14.3.1-7J より改変

表 2.7.4-18 比較的よくみられる有害事象（続き）

試験番号	BBI-4000-06								BBI-4000-07							
投与群	0%				5%				0% / 5%				5% / 5%			
安全性解析対象集団	N=140				N=141				N=94				N=91			
SOC PT	n (%)	軽度	中等度	重度	n (%)	軽度	中等度	重度	n (%)	軽度	中等度	重度	n (%)	軽度	中等度	重度
有害事象発現 被験者数	43 (30.7)	38	4	1	62 (44.0)	60	2	0	76 (80.9)	71	5	0	76 (83.5)	69	7	0
胃腸障害																
上腹部痛	1 (0.7)	1	0	0	1 (0.7)	1	0	0	2 (2.1)	2	0	0	0 (0.0)	0	0	0
齲歯	0 (0.0)	0	0	0	1 (0.7)	1	0	0	3 (3.2)	3	0	0	3 (3.3)	2	1	0
下痢	0 (0.0)	0	0	0	1 (0.7)	1	0	0	4 (4.3)	4	0	0	0 (0.0)	0	0	0
皮膚および皮下組織障害																
ざ瘡	4 (2.9)	3	1	0	2 (1.4)	2	0	0	9 (9.6)	9	0	0	8 (8.8)	8	0	0
湿疹	5 (3.6)	5	0	0	6 (4.3)	6	0	0	8 (8.5)	8	0	0	5 (5.5)	5	0	0
汗疹	1 (0.7)	1	0	0	5 (3.5)	5	0	0	6 (6.4)	6	0	0	2 (2.2)	2	0	0
接触皮膚炎	-	-	-	-	-	-	-	-	3 (3.2)	3	0	0	6 (6.6)	6	0	0
皮脂欠乏性湿疹	0 (0.0)	0	0	0	1 (0.7)	1	0	0	3 (3.2)	3	0	0	4 (4.4)	4	0	0
そう痒症	-	-	-	-	-	-	-	-	3 (3.2)	3	0	0	1 (1.1)	1	0	0
脂漏性皮膚炎	-	-	-	-	-	-	-	-	3 (3.2)	3	0	0	1 (1.1)	1	0	0
蕁麻疹	0 (0.0)	0	0	0	1 (0.7)	0	1	0	5 (5.3)	4	1	0	3 (3.3)	3	0	0
皮脂欠乏症	-	-	-	-	-	-	-	-	0 (0.0)	0	0	0	3 (3.3)	3	0	0
皮膚嚢腫	1 (0.7)	1	0	0	0 (0.0)	0	0	0	1 (1.1)	1	0	0	2 (2.2)	2	0	0
過角化	0 (0.0)	0	0	0	1 (0.7)	1	0	0	2 (2.1)	2	0	0	1 (1.1)	1	0	0
慢性蕁麻疹	-	-	-	-	-	-	-	-	2 (2.1)	2	0	0	2 (2.2)	2	0	0
筋骨格系および結合組織障害																
椎間板突出	-	-	-	-	-	-	-	-	2 (2.1)	2	0	0	1 (1.1)	1	0	0
生殖系および乳房障害																
月経困難症	-	-	-	-	-	-	-	-	1 (1.1)	1	0	0	2 (2.2)	2	0	0

MedDRA/J Ver. 21.1

Source：BBI-4000-06 試験-5.3.5.1-2 Table 14.3.1-5J、Table 14.3.1-7J より改変、BBI-4000-07 試験- 5.3.5.2-2 Table 14.3.1-5J、Table 14.3.1-7J より改変

表 2.7.4-18　比較的よくみられる有害事象（続き）

試験番号	BBI-4000-06								BBI-4000-07							
投与群	0%				5%				0% / 5%				5% / 5%			
安全性解析対象集団	N=140				N=141				N=94				N=91			
SOC PT	n (%)	軽度	中等度	重度	n (%)	軽度	中等度	重度	n (%)	軽度	中等度	重度	n (%)	軽度	中等度	重度
有害事象発現 被験者数	43 (30.7)	38	4	1	62 (44.0)	60	2	0	76 (80.9)	71	5	0	76 (83.5)	69	7	0
一般・全身障害および投与部位の状態																
適用部位皮膚炎	3 (2.1)	3	0	0	12 (8.5)	12	0	0	24 (25.5)	24	0	0	30 (33.0)	30	0	0
適用部位紅斑	1 (0.7)	1	0	0	8 (5.7)	8	0	0	6 (6.4)	6	0	0	6 (6.6)	6	0	0
適用部位そう痒感	0 (0.0)	0	0	0	3 (2.1)	3	0	0	3 (3.2)	3	0	0	4 (4.4)	4	0	0
適用部位湿疹	1 (0.7)	1	0	0	3 (2.1)	3	0	0	6 (6.4)	6	0	0	9 (9.9)	6	3	0
適用部位刺激感	1 (0.7)	1	0	0	0 (0.0)	0	0	0	2 (2.1)	2	0	0	0 (0.0)	0	0	0
発熱	1 (0.7)	1	0	0	2 (1.4)	2	0	0	1 (1.1)	1	0	0	3 (3.3)	3	0	0
適用部位乾燥	-	-	-	-	-	-	-	-	2 (2.1)	2	0	0	1 (1.1)	1	0	0
臨床検査																
血中クレアチニン増加	-	-	-	-	-	-	-	-	0 (0.0)	0	0	0	2 (2.2)	2	0	0
傷害、中毒および処置合併症																
節足動物刺傷	1 (0.7)	1	0	0	0 (0.0)	0	0	0	1 (1.1)	1	0	0	2 (2.2)	2	0	0
靭帯捻挫	-	-	-	-	-	-	-	-	0 (0.0)	0	0	0	2 (2.2)	2	0	0

MedDRA/J Ver. 21.1
Source：BBI-4000-06 試験-5.3.5.1-2 Table 14.3.1-5J、Table 14.3.1-7J より改変、BBI-4000-07 試験- 5.3.5.2-2 Table 14.3.1-5J、Table 14.3.1-7J より改変

表 2.7.4-19 比較的よくみられる副作用

試験番号	BBI-4000-06								BBI-4000-07							
投与群	0%				5%				0% / 5%				5% / 5%			
安全性解析対象集団	N=140				N=141				N=94				N=91			
SOC PT	n (%)	軽度	中等度	重度	n (%)	軽度	中等度	重度	n (%)	軽度	中等度	重度	n (%)	軽度	中等度	重度
副作用発現 被験者数	7 (5.0)	7	0	0	23 (16.3)	23	0	0	37 (39.4)	36	1	0	41 (45.1)	37	4	0
眼障害																
散瞳	0 (0.0)	0	0	0	1 (0.7)	1	0	0	1 (1.1)	1	0	0	2 (2.2)	1	1	0
一般・全身障害および投与部位の状態																
適用部位皮膚炎	3 (2.1)	3	0	0	9 (6.4)	9	0	0	24 (25.5)	24	0	0	27 (29.7)	27	0	0
適用部位紅斑	0 (0.0)	0	0	0	8 (5.7)	8	0	0	6 (6.4)	6	0	0	5 (5.5)	5	0	0
適用部位そう痒感	0 (0.0)	0	0	0	3 (2.1)	3	0	0	3 (3.2)	3	0	0	3 (3.3)	3	0	0
適用部位刺激感	1 (0.7)	1	0	0	0 (0.0)	0	0	0	2 (2.1)	2	0	0	0 (0.0)	0	0	0
適用部位湿疹	1 (0.7)	1	0	0	2 (1.4)	2	0	0	6 (6.4)	6	0	0	7 (7.7)	5	2	0
適用部位乾燥	-	-	-	-	-	-	-	-	2 (2.1)	2	0	0	1 (1.1)	1	0	0

MedDRA/J Ver. 21.1
Source：BBI-4000-06 試験-5.3.5.1-2 Table 14.3.1-6J、Table 14.3.1-8J より改変、BBI-4000-07 試験- 5.3.5.2-2 Table 14.3.1-6J、Table 14.3.1-8J より改変

3. 有害事象及び副作用の発現時期

投与期間が 52 週間である BBI-4000-07 試験と先行する BBI-4000-06 試験（投与期間 6 週間）の 5%群の安全性データを併合し、91 日（13 週）ごとに分割して集計した有害事象及び副作用を表 2.7.4-20 に示す。BBI-4000-07 試験は、先行する BBI-4000-06 試験から継続しているため、0%/5%群は BBI-4000-06 試験からの移行日（投与 6 週目 3）、5%/5%群は BBI-4000-06 試験の投与開始日をベースラインとして集計した［よって、最長の投与期間は 58 週間（406 日）］。また、全期間を通していずれかの投与群で発現割合が 2%以上の有害事象及び副作用を表 2.7.4-21 及び表 2.7.4-22 に示す。

BBI-4000 gel 5%が投与されてから 91 日目未満までの期間で最も有害事象及び副作用の発現割合が高く、91 日目以降の単位期間当たりので発現割合は減少する傾向を示した。治験の中止に至った有害事象及び副作用、塗布部位の有害事象及び副作用、抗コリン作用による有害事象及び副作用も同様であった。いずれかの投与群で発現割合が 2%以上の有害事象及び副作用も同様に、91 日目未満までの期間で最も発現割合が高い事象が多く、長期投与に伴い単位期間当たりの発現割合が増加する傾向を示す事象はなかった。

表 2.7.4-20　全期間での有害事象及び副作用：発現時期の検討

項目＼発現時期	全期間	BL[1)] <= < 91 日	91 日 <= < 182 日	182 日 <= < 273 日	273 日 <= < 364 日	364 日 <=
安全性解析対象被験者数	235	235	183	176	172	163
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
有害事象	180 (76.6)	126 (53.6)	29 (15.8)	17 (9.7)	6 (3.5)	2 (1.2)
副作用	96 (40.9)	67 (28.5)	17 (9.3)	5 (2.8)	3 (1.7)	4 (2.5)
死亡	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
重篤な有害事象	3 (1.3)	0 (0.0)	2 (1.1)	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)
重篤な副作用	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
治験の中止に至った有害事象	8 (3.4)	5 (2.1)	1 (0.5)	1 (0.6)	1 (0.6)	0 (0.0)
治験の中止に至った副作用	7 (3.0)	4 (1.7)	1 (0.5)	1 (0.6)	1 (0.6)	0 (0.0)
塗布部位の有害事象	100 (42.6)	73 (31.1)	11 (6.0)	7 (4.0)	5 (2.9)	4 (2.5)
塗布部位の副作用	91 (38.7)	64 (27.2)	16 (8.7)	5 (2.8)	3 (1.7)	3 (1.8)
抗コリン作用による有害事象	17 (7.2)	5 (2.1)	8 (4.4)	3 (1.7)	0 (0.0)	1 (0.6)
抗コリン作用による副作用	8 (3.4)	4 (1.7)	3 (1.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.6)

同一被験者で異なる期間に同一の事象が発現した場合には最も早い時期で 1 名とカウントする。また、同一被験者で同一期間に複数の同一事象がある場合には 1 名とカウントする
1) ベースライン：BBI-4000 gel 5%の投与開始日
Source：5.3.5.3 Table 5.3.5.3-1 より改変

表 2.7.4-21　全期間で発現割合が 2%以上の有害事象：発現時期の検討

発現時期	全期間	BL[1)]<= < 91 日	91 日<= < 182 日	182 日<= < 273 日	273 日<= < 364 日	364 日<=
安全性解析対象 被験者数	235	235	183	176	172	163
SOC PT[2)]	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
感染症および寄生虫症						
毛包炎	5 (2.1)	3 (1.3)	1 (0.5)	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)
胃腸炎	6 (2.6)	1 (0.4)	0 (0.0)	4 (2.3)	0 (0.0)	1 (0.6)
インフルエンザ	9 (3.8)	0 (0.0)	8 (4.4)	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)
上咽頭炎	67 (28.5)	37 (15.7)	12 (6.6)	9 (5.1)	6 (3.5)	3 (1.8)
足部白癬	5 (2.1)	3 (1.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (1.2)	0 (0.0)
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）						
皮膚乳頭腫	5 (2.1)	1 (0.4)	3 (1.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.6)
神経系障害						
頭痛	5 (2.1)	0 (0.0)	2 (1.1)	3 (1.7)	0 (0.0)	0 (0.0)
呼吸器、胸郭および縦隔障害						
アレルギー性鼻炎	6 (2.6)	2 (0.9)	1 (0.5)	1 (0.6)	2 (1.2)	0 (0.0)
胃腸障害						
齲歯	7 (3.0)	2 (0.9)	2 (1.1)	0 (0.0)	3 (1.7)	0 (0.0)
下痢	5 (2.1)	1 (0.4)	1 (0.5)	1 (0.6)	2 (1.2)	0 (0.0)
皮膚および皮下組織障害						
ざ瘡	19 (8.1)	7 (3.0)	4 (2.2)	6 (3.4)	1 (0.6)	1 (0.6)
接触皮膚炎	9 (3.8)	2 (0.9)	1 (0.5)	4 (2.3)	2 (1.2)	0 (0.0)
湿疹	19 (8.1)	10 (4.3)	4 (2.2)	2 (1.1)	3 (1.7)	0 (0.0)
皮脂欠乏性湿疹	8 (3.4)	3 (1.3)	1 (0.5)	3 (1.7)	1 (0.6)	0 (0.0)
汗疹	12 (5.1)	7 (3.0)	0 (0.0)	1 (0.6)	4 (2.3)	0 (0.0)
蕁麻疹	9 (3.8)	5 (2.1)	1 (0.5)	1 (0.6)	1 (0.6)	1 (0.6)
一般・全身障害および投与部位の状態						
適用部位皮膚炎	63 (26.8)	37 (15.7)	13 (7.1)	6 (3.4)	4 (2.3)	3 (1.8)
適用部位紅斑	19 (8.1)	15 (6.4)	0 (0.0)	1 (0.6)	3 (1.7)	0 (0.0)
適用部位そう痒感	10 (4.3)	8 (3.4)	1 (0.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.6)
発熱	6 (2.6)	3 (1.3)	1 (0.5)	1 (0.6)	0 (0.0)	1 (0.6)
適用部位湿疹	17 (7.2)	10 (4.3)	3 (1.6)	0 (0.0)	3 (1.7)	1 (0.6)

MedDRA/J Ver. 21.1
1) ベースライン：BBI-4000 gel 5%の投与開始日
2) 同一被験者で異なる期間に同一の事象が発現した場合には最も早い時期で 1 名とカウントする。また、同一被験者で同一期間に複数の同一事象がある場合には 1 名とカウントする
Source：5.3.5.3 Table 5.3.5.3-2 より改変

表 2.7.4-22　全期間で発現割合が 2%以上の副作用：発現時期の検討

発現時期	全期間	BL[1)]<= < 91 日	91 日<= < 182 日	182 日<= < 273 日	273 日<= < 364 日	364 日<=
安全性解析対象 被験者数	235	235	183	176	172	163
SOC PT[2)]	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
一般・全身障害および投与部位の状態						
適用部位皮膚炎	59 (25.1)	35 (14.9)	13 (7.1)	5 (2.8)	3 (1.7)	3 (1.8)
適用部位紅斑	18 (7.7)	14 (6.0)	0 (0.0)	1 (0.6)	3 (1.7)	0 (0.0)
適用部位そう痒感	9 (3.8)	8 (3.4)	1 (0.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
適用部位湿疹	15 (6.4)	8 (3.4)	4 (2.2)	0 (0.0)	2 (1.2)	1 (0.6)

MedDRA/J Ver. 21.1
1) ベースライン：BBI-4000 gel 5%の投与開始日
2) 同一被験者で異なる期間に同一の事象が発現した場合には最も早い時期で 1 名とカウントする。また、同一被験者で同一期間に複数の同一事象がある場合には 1 名とカウントする
Source：5.3.5.3 Table 5.3.5.3-3 より改変

2.7.4.2.1.2　　死亡

BBI-4000-04 試験、BBI-4000-06 試験及び BBI-4000-07 試験で死亡した被験者はいなかった。なお、臨床薬理試験及び原発性手掌多汗症患者を対象とした BBI-4000-CL-202 試験でも死亡した被験者はいなかった。

2.7.4.2.1.3　　その他の重篤な有害事象

その他の重篤な有害事象を表 2.7.4-23 に示す。

その他の重篤な有害事象は、BBI-4000-04 試験で 0%群の 1 名、BBI-4000-06 試験で 0%群の 2 名、BBI-4000-07 試験で 0%/5%群の 2 名及び 5%/5%群の 1 名に発現した。その内訳は、0%群でみられた急性肝炎（中等度）、憩室炎（重度）及び IgA 腎症（中等度）、0%/5%群にみられた前立腺嚢胞（中等度）及び憩室炎（中等度）、5%/5%群にみられた斜視（軽度）であり、いずれも治験薬との関連性はなかった。なお、臨床薬理試験及び原発性手掌多汗症患者を対象とした BBI-4000-CL-202 試験ではその他の重篤な有害事象を発現した被験者はいなかった。

表 2.7.4-23　その他の重篤な有害事象一覧

投与群 被験者番号	年齢 1) 性別	PT	有害事象発現日 2)	持続期間 3)	関連性	重症度	重篤/非重篤	治験薬への処置	転帰
BBI-4000-04 試験									
0%群 0312	46 歳 男性	急性肝炎	47	-	なし	中等度	重篤	該当せず	未回復
BBI-4000-06 試験									
0%群 0402	68 歳 男性	憩室炎	31	-	なし	重度	重篤	投与量変更なし	軽快
		上咽頭炎	27	20	なし	軽度	非重篤	投与量変更なし	回復
0%群 1241	22 歳 男性	IgA 腎症	26	-	なし	中等度	重篤	投与量変更なし	未回復
BBI-4000-07 試験									
0%/5%群 0503	39 歳 男性	前立腺嚢胞	166	114	なし	中等度	重篤	投与量変更なし	回復
		上咽頭炎	110	8	なし	軽度	非重篤	投与量変更なし	回復
		高血圧	139	-	なし	軽度	非重篤	投与量変更なし	未回復
		排尿困難	166	114	あり	中等度	非重篤	投与量変更なし	回復
		血中クレアチンホスホキナーゼ増加	362	16	なし	軽度	非重篤	該当せず	回復

MedDRA/J Ver. 20.1（BBI-4000-04 試験）、MedDRA/J Ver. 21.1（BBI-4000-06 試験及び BBI-4000-07 試験）
1) 同意取得時
2) 発現日-投与開始日+1
3) 転帰日-発現日+1（転帰が回復の場合のみ記載）
Source：BBI-4000-04 試験-5.3.5.1-1 Table 14.3.2-1 及び付録 16.2.4 より改変
BBI-4000-06 試験-5.3.5.1-2 Table 14.3.1-17J、Table 14.3.2-2J、付録 16.2.4 より改変
BBI-4000-07 試験-5.3.5.2-2 Table 14.3.1-17J、Table 14.3.2-2J、付録 16.2.4 より改変

表 2.7.4-23　その他の重篤な有害事象一覧（続き）

投与群 被験者番号	年齢 [1] 性別	PT	有害事象発現日 [2]	持続期間 [3]	関連性	重症度	重篤/非重篤	治験薬への処置	転帰
BBI-4000-07 試験									
0%/5%群 1118	32 歳 女性	憩室炎	183	30	なし	中等度	重篤	投与量変更なし	回復
		湿疹	44	120	なし	軽度	非重篤	投与量変更なし	回復
		毛包炎	86	21	なし	軽度	非重篤	投与量変更なし	回復
		便秘	180	6	なし	軽度	非重篤	投与量変更なし	回復
		皮膚嚢腫	218	149	なし	軽度	非重篤	投与量変更なし	回復
5%/5%群 1224	19 歳 女性	斜視	51	90	なし	軽度	重篤	投与量変更なし	回復
		適用部位皮膚炎	18	313	あり	軽度	非重篤	投与量変更なし	回復
		皮脂欠乏症	65	61	なし	軽度	非重篤	投与量変更なし	回復
		インフルエンザ	114	5	なし	軽度	非重篤	投与量変更なし	回復

MedDRA/J Ver. 20.1（BBI-4000-04 試験）、MedDRA/J Ver. 21.1（BBI-4000-06 試験及び BBI-4000-07 試験）
1) 同意取得時
2) 発現日-投与開始日+1
3) 転帰日-発現日+1（転帰が回復の場合のみ記載）
Source：BBI-4000-04 試験-5.3.5.1-1 Table 14.3.2-1 及び付録 16.2.4 より改変
BBI-4000-06 試験-5.3.5.1-2 Table 14.3.1-17J、Table 14.3.2-2J、付録 16.2.4 より改変
BBI-4000-07 試験-5.3.5.2-2 Table 14.3.1-17J、Table 14.3.2-2J、付録 16.2.4 より改変

2.7.4.2.1.4　　その他の重要な有害事象

1.　中止理由となった有害事象

中止理由となった有害事象を表 2.7.4-24 に示す。

中止理由となった有害事象は、BBI-4000-06 試験で 5%群の 1 名、BBI-4000-07 試験で 0%/5%群の 2 名及び 5%/5%群の 5 名に発現した。その内訳は、5%群でみられた適用部位紅斑、0%/5%群でみられた散瞳、適用部位皮膚炎、5%/5%群で霧視、緑内障、適用部位湿疹、湿疹、散瞳であった。なお、被験者数は 5%/5%群の適用部位湿疹が 2 名で他の有害事象は各投与群 1 名であった。重症度はおおむね軽度であり、重度の事象はなかった。治験責任（分担）医師は、緑内障及び湿疹以外を副作用と判断した。BBI-4000-04 試験では、中止理由となった有害事象は発現しなかった。

表 2.7.4-24　中止理由となった有害事象

試験番号	投与群/被験者番号	PT	関連性	重症度	転帰
BBI-4000-06	5%群/ 0107	適用部位紅斑 2)	あり	軽度	未回復
BBI-4000-07	0%/5%群/ 1013	散瞳 1)	あり	軽度	回復
	0%/5%群/ 1502	適用部位皮膚炎 2)	あり	軽度	未回復
	5%/5%群/ 0507	適用部位湿疹 2)	あり	中等度	未回復
	5%/5%群/ 0711	霧視 1) 2)	あり	中等度	回復
	5%/5%群/ 1803	緑内障 2)	なし	軽度	未回復
	5%/5%群/ 2001	適用部位湿疹 2)	あり	軽度	軽快
		湿疹	なし	軽度	軽快
	5%/5%群/ 2104	散瞳 1) 2)	あり	中等度	回復

1) 抗コリン作用による有害事象と重複
2) 治験薬使用の中断又は中止を指示された有害事象と重複
Source：BBI-4000-06 試験-5.3.5.1-2 Table 14.3.2-3J より改変
BBI-4000-07 試験-5.3.5.2-2 Table 14.3.2-3J より改変

2.　抗コリン作用による有害事象

BBI-4000 gel の薬理作用に基づく抗コリン作用による有害事象及び副作用を評価した。なお､治験責任医師の見解も参考にして治験依頼者が抗コリン作用によるものと判断し、医学専門家と合意した事象を抗コリン作用による有害事象とした。BBI-4000-04 試験、BBI-4000-06 試験及び BBI-4000-07 試験での抗コリン作用による有害事象を表 2.7.4-25 に示す。

抗コリン作用による有害事象は、BBI-4000-04 試験で 0%群の 1 名、5%群の 1 名、10%群の 4 名、15%群の 4 名、BBI-4000-06 試験で 0%群の 2 名、5%群の 3 名、BBI-4000-07 試験で 0%/5%群の 8 名及び 5%/5%群の 7 名に発現した。BBI-4000-04 試験では抗コリン作用による有害事象は、5%群より 10%群及び 15%群で増加する傾向であった。内訳は、0%群でみられた頭痛（2 名）、霧視（1 名）、5%群でみられた口渇（3 名）、便秘（1 名）、散瞳（1 名）、10%群でみられた霧視（2 名）、便秘（2 名）、口渇（2 名）、傾眠（1 名）、15%群でみられた口渇（3 名）、排尿困難（1 名）、調節障害（1 名）、頻尿（1 名）、0%/5%群でみられた頭痛（4 名）、排尿困難（1 名）、散瞳（1 名）、便秘（1 名）、不眠症（1 名）、5%/5%群でみられた排尿困難、悪心、口内乾燥、霧視、頭痛、口渇（各 1 名）、散瞳（2 名）であった。重症度はおおむね軽度であり、重度の事象はなかった。治験責任（分担）医師は、0%群の頭痛 2 名、5%群の口渇及び便秘各 1 名、0%/5%群の頭痛 4 名、便秘 1 名及び不眠症 1 名、5%/5%群の悪心、頭痛及び口渇各 1 名以外の事象を副作用と判断した。抗コリン作用による有害事象を発現した被験者 30 名のうち、治験の中止又は治験薬使用の中断若しくは中止を必要とした被験者は 5 名であり、ほとんどの被験者が継続して治験薬を投与することが可能であった。

表 2.7.4-25　抗コリン作用による有害事象

試験番号	投与群/被験者番号	PT	関連性	重症度	転帰
BBI-4000-04	0%群/ 1053	頭痛	なし	軽度	回復
	5%群/ 0104	口渇	なし	軽度	軽快
	10%群/ 0329	霧視	あり	軽度	回復
	10%群/ 0609	霧視 [2)]	あり	軽度	回復
		便秘 [2)]	あり	軽度	回復
		口渇 [2)]	あり	軽度	回復
	10%群/ 0829	傾眠	あり	軽度	回復
	10%群/ 1036	便秘	あり	軽度	回復
		口渇	あり	軽度	回復
	15%群/ 0909	排尿困難	あり	軽度	回復
	15%群/ 1035	口渇	あり	軽度	回復
	15%群/ 1115	調節障害	あり	軽度	回復
		頻尿	あり	軽度	回復
		口渇	あり	軽度	回復
	15%群/ 1216	口渇	あり	軽度	回復
BBI-4000-06	0%群/ 0609	霧視	あり	軽度	回復
	0%群/ 1822	頭痛	なし	軽度	回復
	5%群/ 0710	便秘	なし	軽度	回復
	5%群/ 1227	口渇	あり	軽度	回復
	5%群/ 1246	口渇	あり	軽度	回復
		散瞳	あり	軽度	回復
BBI-4000-07	0%/5%群/ 0407	頭痛	なし	軽度	回復
		頭痛	なし	軽度	回復
		頭痛	なし	軽度	回復
		頭痛	なし	軽度	回復
		頭痛	なし	軽度	回復
		頭痛	なし	軽度	回復
		頭痛	なし	軽度	回復
		頭痛	なし	軽度	回復
		頭痛	なし	軽度	回復
		頭痛	なし	軽度	回復
	0%/5%群/ 0503	排尿困難	あり	中等度	回復
	0%/5%群/ 0813	頭痛	なし	軽度	回復
	0%/5%群/ 0832	頭痛	なし	軽度	回復
	0%/5%群/ 1013	散瞳	あり	軽度	回復
		散瞳 [1)]	あり	軽度	回復
	0%/5%群/ 1118	便秘	なし	軽度	回復
	0%/5%群/ 1906	頭痛	なし	軽度	回復
	0%/5%群/ 1928	不眠症	なし	軽度	軽快
	5%/5%群/ 0601	排尿困難 [2)]	あり	軽度	回復
	5%/5%群/ 0710	悪心	なし	軽度	回復
	5%/5%群/ 0711	口内乾燥 [2)]	あり	中等度	回復
		霧視 [1) 2)]	あり	中等度	回復
	5%/5%群/ 0910	頭痛	なし	軽度	回復
	5%/5%群/ 1608	散瞳	あり	軽度	回復
	5%/5%群/ 1704	口渇	なし	軽度	回復
	5%/5%群/ 2104	散瞳 [1) 2)]	あり	中等度	回復

1) 治験の中止理由となった有害事象と重複
2) 治験薬使用の中断又は中止を指示された有害事象と重複
MedDRA/J Ver. 20.1（BBI-4000-04 試験）、MedDRA/J Ver. 21.1（BBI-4000-06 試験及び BBI-4000-07 試験）
Source：BBI-4000-04 試験-5.3.5.1-1 Table 14.3.2-2 より改変
BBI-4000-06 試験-5.3.5.1-2 Table 14.3.2-3J より改変
BBI-4000-07 試験-5.3.5.2-2 Table 14.3.2-3J より改変

3. 治験薬使用の中断又は中止を指示された有害事象

治験薬使用の中断又は中止を指示された有害事象を表 2.7.4-26 に示す。

治験薬使用の中断又は中止を指示された有害事象は、BBI-4000-04 試験で 0%群の 1 名、5%群の 3 名、10%群の 5 名、15%群の 1 名、BBI-4000-06 試験で 5%群の 4 名、BBI-4000-07 試験で 0%/5%群の 22 名及び 5%/5%群の 21 名に発現した。その内訳は、0%群でみられた上咽頭炎（1 名）、5%群でみられた適用部位紅斑（5 名）、適用部位皮膚炎（2 名）、適用部位刺激感（1 名）、10%群でみられた適用部位膿疱（1 名）、霧視（1 名）、便秘（1 名）、口渇（1 名）、適用部位皮膚炎（3 名）、15%群でみられた適用部位毛包炎（1 名）、0%/5%群でみられた適用部位皮膚炎（17 名）、適用部位紅斑（6 名）、適用部位湿疹（1 名）及び適用部位刺激感（1 名）、5%/5%群でみられた適用部位皮膚炎（9 名）、適用部位湿疹（6 名）、適用部位そう痒感（2 名）、排尿困難（1 名）、口内乾燥（1 名）、霧視（1 名）、γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加（1 名）、緑内障（1 名）、散瞳（1 名）及び慢性蕁麻疹（1 名）であった。重症度はおおむね軽度であり、重度の事象はなかった。治験責任（分担）医師は、上咽頭炎 1 名、適用部位皮膚炎 2 名、適用部位湿疹 2 名、γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加 1 名、緑内障 1 名及び慢性蕁麻疹 1 名以外の事象を副作用と判断した。

表 2.7.4-26　治験薬使用の中断又は中止を指示された有害事象

試験番号	投与群/被験者番号	PT	関連性	重症度	治験薬使用の中断又は中止	転帰
BBI-4000-04	0%群/ 0324	上咽頭炎	なし	軽度	中断	回復
	5%群/ 0426	適用部位紅斑	あり	軽度	中断	回復
	5%群/ 0802	適用部位刺激感	あり	軽度	中断	回復
		適用部位紅斑	あり	軽度	中断	回復
	5%群/ 0813	適用部位皮膚炎	あり	軽度	中断	軽快
	10%群/ 0404	適用部位膿疱	あり	軽度	中断	回復
		適用部位膿疱	あり	軽度	中断	回復
	10%群/ 0609	霧視 [2)]	あり	軽度	中断	回復
		便秘 [2)]	あり	軽度	中断	回復
		口渇 [2)]	あり	軽度	中断	回復
	10%群/ 0726	適用部位皮膚炎	あり	軽度	中断	回復
	10%群/ 1029	適用部位皮膚炎	なし	軽度	中断	回復
	10%群/ 1230	適用部位皮膚炎	あり	軽度	中断	回復
	15%群/ 0728	適用部位毛包炎	あり	軽度	中断	回復
BBI-4000-06	5%群/ 0107	適用部位紅斑 [1)]	あり	軽度	中止	未回復
	5%群/ 1019	適用部位紅斑	あり	軽度	中断	回復
		適用部位紅斑	あり	軽度	中止	回復
	5%群/ 1124	適用部位皮膚炎	あり	軽度	中断	回復
	5%群/ 1504	適用部位紅斑	あり	軽度	中断	回復

1) 治験の中止理由となった有害事象と重複
2) 抗コリン作用による有害事象と重複
Source：BBI-4000-04 試験-5.3.5.1-1 Table 14.3.2-3 より改変
BBI-4000-06 試験-5.3.5.1-2 Table 14.3.2-3J より改変
BBI-4000-07 試験-5.3.5.2-2 Table 14.3.2-3J より改変

表 2.7.4-26　治験薬使用の中断又は中止を指示された有害事象（続き）

試験番号	投与群/被験者番号	PT	関連性	重症度	治験薬使用の中断又は中止	転帰
BBI-4000-07	0%/5%群/ 0101	適用部位紅斑	あり	軽度	中断	回復
		適用部位紅斑	あり	軽度	中断	回復
	0%/5%群/ 0301	適用部位皮膚炎	あり	軽度	中断	回復
	0%/5%群/ 0402	適用部位紅斑	あり	軽度	中断	回復
		適用部位紅斑	あり	軽度	中断	回復
	0%/5%群/ 0407	適用部位紅斑	あり	軽度	中断	未回復
	0%/5%群/ 0411	適用部位紅斑	あり	軽度	中断	回復
	0%/5%群/ 0602	適用部位皮膚炎	あり	軽度	中断	軽快
	0%/5%群/ 0603	適用部位皮膚炎	あり	軽度	中断	回復
		適用部位皮膚炎	あり	軽度	中断	回復
	0%/5%群/ 0605	適用部位皮膚炎	あり	軽度	中断	回復
		適用部位皮膚炎	あり	軽度	中断	回復
	0%/5%群/ 0905	適用部位皮膚炎	あり	軽度	中断	回復
		適用部位皮膚炎	あり	軽度	中断	回復
	0%/5%群/ 0909	適用部位湿疹	あり	軽度	中断	回復
	0%/5%群/ 1004	適用部位紅斑	あり	軽度	中断	回復
		適用部位刺激感	あり	軽度	中断	回復
		適用部位皮膚炎	あり	軽度	中断	回復
	0%/5%群/ 1008	適用部位皮膚炎	あり	軽度	中断	回復
	0%/5%群/ 1107	適用部位皮膚炎	あり	軽度	中断	回復
	0%/5%群/ 1220	適用部位皮膚炎	あり	軽度	中断	回復
	0%/5%群/ 1225	適用部位皮膚炎	あり	軽度	中断	回復
	0%/5%群/ 1229	適用部位皮膚炎	あり	軽度	中断	回復
	0%/5%群/ 1502	適用部位皮膚炎	あり	軽度	中断	回復
		適用部位皮膚炎 [1)]	あり	軽度	中止	未回復
	0%/5%群/ 1509	適用部位紅斑	あり	軽度	中断	回復
		適用部位紅斑	あり	軽度	中断	回復
		適用部位皮膚炎	あり	軽度	中断	回復
		適用部位皮膚炎	あり	軽度	中断	回復
	0%/5%群/ 1610	適用部位皮膚炎	あり	軽度	中断	回復
	0%/5%群/ 1612	適用部位皮膚炎	あり	軽度	中断	回復
	0%/5%群/ 1615	適用部位皮膚炎	あり	軽度	中断	回復
	0%/5%群/ 2220	適用部位皮膚炎	あり	軽度	中断	未回復
	5%/5%群/ 0507	適用部位湿疹 [1)]	あり	中等度	中止	未回復
	5%/5%群/ 0601	適用部位皮膚炎	あり	軽度	中断	回復
		排尿困難 [2)]	あり	軽度	中断	回復
	5%/5%群/ 0704	適用部位皮膚炎	あり	軽度	中断	回復
	5%/5%群/ 0711	口内乾燥 [2)]	あり	中等度	中断	回復
		霧視 [1) 2)]	あり	中等度	中断	回復
		適用部位そう痒感	あり	軽度	中断	回復
	5%/5%群/ 0803	適用部位湿疹	なし	中等度	中断	回復
	5%/5%群/ 0825	適用部位皮膚炎	あり	軽度	中断	回復
	5%/5%群/ 0910	適用部位皮膚炎	あり	軽度	中断	回復
		適用部位皮膚炎	あり	軽度	中断	回復
		適用部位皮膚炎	あり	軽度	中断	回復

1) 治験の中止理由となった有害事象と重複
2) 抗コリン作用による有害事象と重複
Source：BBI-4000-04 試験-5.3.5.1-1 Table 14.3.2-3 より改変
BBI-4000-06 試験-5.3.5.1-2 Table 14.3.2-3J より改変
BBI-4000-07 試験-5.3.5.2-2 Table 14.3.2-3J より改変

表 2.7.4-26　治験薬使用の中断又は中止を指示された有害事象（続き）

試験番号	投与群/被験者番号	PT	関連性	重症度	治験薬使用の中断又は中止	転帰
BBI-4000-07	5%/5%群/ 1001	適用部位そう痒感	あり	軽度	中断	回復
	5%/5%群/ 1404	γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	なし	軽度	中断	回復
	5%/5%群/ 1408	適用部位湿疹	あり	軽度	中断	回復
		適用部位湿疹	あり	軽度	中断	回復
	5%/5%群/ 1411	適用部位湿疹	なし	軽度	中断	回復
		適用部位湿疹	あり	軽度	中断	回復
	5%/5%群/ 1415	適用部位湿疹	あり	軽度	中断	回復
		適用部位湿疹	あり	軽度	中断	回復
	5%/5%群/ 1504	適用部位皮膚炎	あり	軽度	中断	回復
		適用部位皮膚炎	あり	軽度	中断	回復
		適用部位皮膚炎	あり	軽度	中断	回復
		適用部位皮膚炎	あり	軽度	中断	回復
		適用部位皮膚炎	あり	軽度	中断	回復
		適用部位皮膚炎	あり	軽度	中断	回復
		適用部位皮膚炎	あり	軽度	中断	回復
		適用部位皮膚炎	あり	軽度	中断	回復
	5%/5%群/ 1609	適用部位皮膚炎	あり	軽度	中断	回復
	5%/5%群/ 1611	適用部位皮膚炎	あり	軽度	中断	回復
	5%/5%群/ 1704	適用部位皮膚炎	あり	軽度	中断	回復
	5%/5%群/ 1803	緑内障 1)	なし	軽度	中止	未回復
	5%/5%群/ 2001	適用部位湿疹 1)	あり	軽度	中止	軽快
	5%/5%群/ 2104	散瞳 1) 2)	あり	中等度	中止	回復
	5%/5%群/ 2201	適用部位皮膚炎	なし	軽度	中断	回復
	5%/5%群/ 2209	慢性蕁麻疹	なし	軽度	中断	回復

1) 治験の中止理由となった有害事象と重複
2) 抗コリン作用による有害事象と重複
Source：BBI-4000-04 試験-5.3.5.1-1 Table 14.3.2-3 より改変
BBI-4000-06 試験-5.3.5.1-2 Table 14.3.2-3J より改変
BBI-4000-07 試験-5.3.5.2-2 Table 14.3.2-3J より改変

2.7.4.2.1.5　　器官別又は症候群別有害事象の解析

1.　塗布部位の有害事象及び副作用

本剤は両腋下に直接投与する外用剤であることから、塗布部位に発現した有害事象及び副作用を評価した。BBI-4000-04 試験、BBI-4000-06 試験及び BBI-4000-07 試験での塗布部位に発現した有害事象を表 2.7.4-27 に、副作用を表 2.7.4-28 に示す。

塗布部位の有害事象発現割合は、BBI-4000-04 試験で 0%群 1.9%（1/52 名）、5%群 15.4%（8/52 名）、10%群 27.5%（14/51 名）、15%群 19.2%（10/52 名）、BBI-4000-06 試験で 0%群 5.0%（7/140 名）、5%群 21.3%（30/141 名）であった。両試験とも 0%群に比べて BBI-4000 を投与した群で高かった。副作用の発現割合も、0%群に比べて BBI-4000 を投与した群で高かった。BBI-4000-07 試験での塗布部位の有害事象発現割合は、0%/5%群 38.3%（36/94 名）、5%/5%群 50.5%（46/91 名）であった。

いずれの試験でも、特に適用部位皮膚炎の有害事象発現割合が BBI-4000 を投与した群で高かった。副作用も同様であった。BBI-4000-07 試験の両群の適用部位皮膚炎と適用部位湿疹の有害事象発現割合が他の試験に比べて特に高く、投与期間が長いことによる影響と考えられた。

表 2.7.4-27　塗布部位に発現した有害事象

試験番号	BBI-4000-04				BBI-4000-06		BBI-4000-07	
投与群 安全性解析対象集団	0% N=52	5% N=52	10% N=51	15% N=52	0% N=140	5% N=141	0% / 5% N=94	5% / 5% N=91
SOC PT	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
合計	1 (1.9)	8 (15.4)	14 (27.5)	10 (19.2)	7 (5.0)	30 (21.3)	36 (38.3)	46 (50.5)
感染症および寄生虫症								
適用部位膿疱	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.0)	0 (0.0)	-	-	-	-
適用部位毛包炎	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.0)	2 (3.8)	-	-	0 (0.0)	3 (3.3)
皮膚および皮下組織障害								
湿疹	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.9)	-	-	-	-
汗疹	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	5 (3.5)	0 (0.0)	1 (1.1)
汗腺炎	-	-	-	-	1 (0.7)	0 (0.0)	-	-
蕁麻疹	-	-	-	-	0 (0.0)	1 (0.7)	-	-
間擦疹	-	-	-	-	-	-	1 (1.1)	0 (0.0)
ざ瘡	-	-	-	-	-	-	0 (0.0)	1 (1.1)
アトピー性皮膚炎	-	-	-	-	-	-	1 (1.1)	0 (0.0)
皮膚色素脱失	-	-	-	-	-	-	1 (1.1)	0 (0.0)
皮膚線条	-	-	-	-	-	-	1 (1.1)	0 (0.0)
慢性蕁麻疹	-	-	-	-	-	-	0 (0.0)	1 (1.1)
一般・全身障害および投与部位の状態								
適用部位皮膚炎	0 (0.0)	3 (5.8)	9 (17.6)	2 (3.8)	3 (2.1)	12 (8.5)	24 (25.5)	30 (33.0)
適用部位紅斑	0 (0.0)	3 (5.8)	1 (2.0)	3 (5.8)	1 (0.7)	8 (5.7)	6 (6.4)	6 (6.6)
適用部位刺激感	0 (0.0)	2 (3.8)	0 (0.0)	1 (1.9)	1 (0.7)	0 (0.0)	2 (2.1)	0 (0.0)
適用部位そう痒感	1 (1.9)	1 (1.9)	1 (2.0)	2 (3.8)	0 (0.0)	3 (2.1)	3 (3.2)	4 (4.4)
適用部位湿疹	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.9)	1 (0.7)	3 (2.1)	6 (6.4)	9 (9.9)
適用部位ざ瘡	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.9)	-	-	1 (1.1)	0 (0.0)
適用部位疼痛	-	-	-	-	-	-	1 (1.1)	1 (1.1)
適用部位乾燥	-	-	-	-	-	-	2 (2.1)	1 (1.1)
適用部位丘疹	-	-	-	-	-	-	1 (1.1)	0 (0.0)
傷害、中毒および処置合併症								
引っかき傷	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.0)	0 (0.0)	-	-	-	-
節足動物刺傷	-	-	-	-	-	-	0 (0.0)	1 (1.1)

MedDRA/J Ver. 20.1（BBI-4000-04 試験）、MedDRA/J Ver. 21.1（BBI-4000-06 試験及び BBI-4000-07 試験）
Source：BBI-4000-04 試験-5.3.5.1-1 Table 14.3.1-14 より改変
BBI-4000-06 試験-5.3.5.1-2 Table 14.3.1-9J より改変
BBI-4000-07 試験-5.3.5.2-2 Table 14.3.1-9J より改変

表 2.7.4-28　塗布部位に発現した副作用

試験番号	BBI-4000-04				BBI-4000-06		BBI-4000-07	
投与群 安全性解析対象集団	0% N=52	5% N=52	10% N=51	15% N=52	0% N=140	5% N=141	0% / 5% N=94	5% / 5% N=91
SOC PT	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
合計	1 (1.9)	8 (15.4)	9 (17.6)	8 (15.4)	5 (3.6)	22 (15.6)	36 (38.3)	38 (41.8)
感染症および寄生虫症								
適用部位膿疱	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.0)	0 (0.0)	-	-	-	-
適用部位毛包炎	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.9)	-	-	0 (0.0)	1 (1.1)
皮膚および皮下組織障害								
湿疹	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.9)	-	-	-	-
汗疹	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.7)	0 (0.0)	1 (1.1)
ざ瘡							0 (0.0)	1 (1.1)
皮膚色素脱失							1 (1.1)	0 (0.0)
皮膚線条							1 (1.1)	0 (0.0)
一般・全身障害および投与部位の状態								
適用部位皮膚炎	0 (0.0)	3 (5.8)	7 (13.7)	2 (3.8)	3 (2.1)	9 (6.4)	24 (25.5)	27 (29.7)
適用部位紅斑	0 (0.0)	3 (5.8)	0 (0.0)	3 (5.8)	0 (0.0)	8 (5.7)	6 (6.4)	5 (5.5)
適用部位刺激感	0 (0.0)	2 (3.8)	0 (0.0)	1 (1.9)	1 (0.7)	0 (0.0)	2 (2.1)	0 (0.0)
適用部位そう痒感	1 (1.9)	1 (1.9)	0 (0.0)	2 (3.8)	0 (0.0)	3 (2.1)	3 (3.2)	3 (3.3)
適用部位湿疹	-	-	-	-	1 (0.7)	2 (1.4)	6 (6.4)	7 (7.7)
適用部位疼痛	-	-	-	-	-	-	1 (1.1)	1 (1.1)
適用部位乾燥	-	-	-	-	-	-	2 (2.1)	1 (1.1)
適用部位丘疹	-	-	-	-	-	-	1 (1.1)	0 (0.0)
適用部位ざ瘡	-	-	-	-	-	-	1 (1.1)	0 (0.0)

MedDRA/J Ver. 20.1（BBI-4000-04 試験）、MedDRA/J Ver. 21.1（BBI-4000-06 試験及び BBI-4000-07 試験）
Source：BBI-4000-04 試験-5.3.5.1-1 Table 14.3.1-16 より改変
BBI-4000-06 試験-5.3.5.1-2 Table 14.3.1-10J より改変
BBI-4000-07 試験-5.3.5.2-2 Table 14.3.1-10J より改変

2.7.4.2.2　　個別有害事象の文章による説明

その他の重篤な有害事象及び他の重要な有害事象の叙述は、BBI-4000-04 試験については 5.3.5.1-1 の 14.3.3 章、BBI-4000-06 試験については 5.3.5.1-2 の 14.3.3 章、BBI-4000-07 試験については 5.3.5.2-2 の 14.3.3 章に示した。

2.7.4.3　臨床検査値の評価

各試験で治験薬投与前値及び投与後値を比較した。また、投与前値から投与後値への推移を比較した。

いずれの試験でも治験期間を通しての臨床検査値及び個々の患者の変化について、特記すべき変化はなかった。

- 臨床検査値の基本統計量及び基準値範囲内からの逸脱状況（低値、正常、高値）
  - BBI-4000-04 試験：表 2.7.4-38（付録）
  - BBI-4000-06 試験：表 2.7.4-39（付録）及び表 2.7.4-40（付録）
  - BBI-4000-07 試験：表 2.7.4-41（付録）及び表 2.7.4-42（付録）

- 臨床検査値の定性値集計
  - BBI-4000-04 試験：表 2.7.4-43（付録）
  - BBI-4000-06 試験：表 2.7.4-44（付録）
  - BBI-4000-07 試験：表 2.7.4-45（付録）
- 臨床検査値の散布図
  - BBI-4000-04 試験：図 2.7.4-1（付録）
  - BBI-4000-06 試験：図 2.7.4-2（付録）
  - BBI-4000-07 試験：図 2.7.4-3（付録）
- 臨床検査値の定性値クロステーブル
  - BBI-4000-04 試験：表 2.7.4-46（付録）
  - BBI-4000-06 試験：表 2.7.4-47（付録）
  - BBI-4000-07 試験：表 2.7.4-48（付録）
- 臨床検査値の基準値範囲内からの逸脱状況（低値、正常、高値）
  - BBI-4000-04 試験：表 2.7.4-49（付録）
  - BBI-4000-06 試験：表 2.7.4-50（付録）
  - BBI-4000-07 試験：表 2.7.4-51（付録）

2.7.4.4 バイタルサイン、身体的所見及び安全性に関連する他の観察項目

1. バイタルサイン

   各試験でのバイタルサインの基本統計量を以下のとおり付録に示す。

   いずれの試験でもバイタルサインの基本統計量に特記すべき変化はなかった。

- バイタルサインの基本統計量
  - BBI-4000-04 試験：表 2.7.4-52（付録）
  - BBI-4000-06 試験：表 2.7.4-53（付録）
  - BBI-4000-07 試験：表 2.7.4-54（付録）

2. 局所忍容性

   各試験での局所忍容性を以下のとおり付録に示す。

   治験期間を通しての局所忍容性について、乾燥、紅斑、鱗屑、灼熱感、かゆみを 0（なし）～4（重度）の 5 段階のスコアで評価した。BBI-4000-06 試験ではいずれの項目も投与 6 週目の平均値は 0%群に比べて 5%群で高かったが、中央値は両群ともに 0 であり、局所忍容性はおおむね良好であった。また、BBI-4000-07 試験でも移行後 52 週目の中央値は両群ともに 0 であり、局所忍容性はおおむね良好であった。

- 局所忍容性の各スコアの被験者数及びその割合
  - BBI-4000-04 試験：表 2.7.4-55（付録）
- 局所忍容性のクロステーブル
  - BBI-4000-04 試験：表 2.7.4-56（付録）
- 局所忍容性の基本統計量及び推移図
  - BBI-4000-06 試験：表 2.7.4-57（付録）及び図 2.7.4-4（付録）
  - BBI-4000-07 試験：表 2.7.4-58（付録）及び図 2.7.4-5（付録）

2.7.4.5 特別な患者集団及び状況下における安全性

2.7.4.5.1 内因性要因

BBI-4000 gel 5%の安全性に対する内因性要因の影響を検討するために、BBI-4000-06 試験で、性別及び年齢別での有害事象及び副作用の発現割合について評価した。

1. 性別

性別の有害事象及び副作用の発現割合を表 2.7.4-29 に示す。

5%群の有害事象の発現割合は、男性が 44.2%（19/43 名）、女性が 43.9%（43/98 名）であり、副作用の発現割合は、男性が 16.3%（7/43 名）、女性が 16.3%（16/98 名）であった。性別で有害事象及び副作用の発現割合に大きな違いはなかった。

表 2.7.4-29 有害事象及び副作用に対する内因性要因の検討（性別）

投与群	0%	5%
安全性解析対象集団	男性：n=41 女性：n=99	男性：n=43 女性：n=98
	n (%) [95% CI[1)]]	n (%) [95% CI[1)]]
有害事象		
男性	13 (31.7) [19.56, 46.98]	19 (44.2) [30.43, 58.89]
女性	30 (30.3) [22.13, 39.95]	43 (43.9) [34.47, 53.75]
副作用		
男性	2 (4.9) [1.35, 16.14]	7 (16.3) [8.12, 29.97]
女性	5 (5.1) [2.18, 11.28]	16 (16.3) [10.31, 24.89]

1) 下限, 上限
Source：5.3.5.1-2 Table 14.3.1-2 より改変

2. 年齢

(1) 16 歳未満及び 20 歳未満で区分

16 歳未満の小児被験者及び 20 歳未満の被験者の有害事象及び副作用の発現割合を表 2.7.4-30 に示す。

16 歳未満の被験者は 0%群 3 名、5%群 4 名であり、本集団を検討するには被験者数が少なかった。20 歳未満の被験者の有害事象の発現割合は、0%群 40.0%（4/10 名）、5%群 46.7%（7/15 名）であり、投与群間で大きな違いはなかった。20 歳未満と全体（表 2.7.4-17）を比較すると、有害事象の発現割合は同程度であった。副作用の発現割合は、0%群 0.0%（0/10 名）、5%群 13.3%（2/15 名）であり 5%群にのみ発現した。

表 2.7.4-30　有害事象及び副作用に対する内因性要因の検討
（年齢：16 歳未満及び 20 歳未満）

投与群	0%	5%
安全性解析対象集団	< 16 歳：n=3 < 20 歳：n=10	< 16 歳：n=4 < 20 歳：n=15
	n (%) [95% CI[1)]]	n (%) [95% CI[1)]]
有害事象		
< 16 歳	1 (33.3) [6.15, 79.23]	1 (25.0) [4.56, 69.94]
< 20 歳	4 (40.0) [16.82, 68.73]	7 (46.7) [24.81, 69.88]
副作用		
< 16 歳	0 (0.0) [0.00, 56.15]	1 (25.0) [4.56, 69.94]
< 20 歳	0 (0.0) [0.00, 27.75]	2 (13.3) [3.74, 37.88]

1) 下限，上限
年齢は同意取得時の年齢
Source：5.3.5.1-2 Table 14.3.1-2 より改変

(2) 四分位（25 歳未満、25 歳以上 35 歳未満、35 歳以上 45 歳未満、45 歳以上）で区分

年齢は、小児及び高齢者での安全性を検討するため安全性解析対象集団の同意取得時の年齢の四分位点で分けた 4 集団で解析する計画としたが、小児又は高齢者の被験者が少なかったため、25 歳未満、25 歳以上 35 歳未満、35 歳以上 45 歳未満、45 歳以上という年齢が近い集団となった。四分位で区分した被験者の有害事象及び副作用の発現割合を表 2.7.4-31 に示す。

5%群の有害事象の発現割合は、25 歳未満 42.1%（16/38 名）、25 歳以上 35 歳未満 46.9%（15/32 名）、35 歳以上 45 歳未満 55.9%（19/34 名）、45 歳以上 32.4%（12/37 名）であった。また、副作用の発現割合は、25 歳未満 7.9%（3/38 名）、25 歳以上 35 歳未満 21.9%（7/32 名）、35 歳以上 45 歳未満 35.3%（12/34 名）、45 歳以上 2.7%（1/37 名）であった。年齢区分による有害事象及び副作用の発現割合に特徴的な傾向はみられなかった。

表 2.7.4-31　有害事象及び副作用に対する内因性要因の検討（年齢：四分位）

	0%	5%
安全性解析対象集団	< 25.0 歳：n=31 25.0 歳 ≤, < 35.0 歳：n=31 35.0 歳 ≤, < 45.0 歳：n=40 45.0 歳 ≤：n=38	< 25.0 歳：n=38 25.0 歳 ≤, < 35.0 歳：n=32 35.0 歳 ≤, < 45.0 歳：n=34 45.0 歳 ≤：n=37
	n (%) [95% CI[1)]]	n (%) [95% CI[1)]]
有害事象		
< 25.0 歳	8 (25.8) [13.70, 43.25]	16 (42.1) [27.85, 57.81]
25.0 歳 ≤, < 35.0 歳	7 (22.6) [11.40, 39.81]	15 (46.9) [30.87, 63.55]
35.0 歳 ≤, < 45.0 歳	15 (37.5) [24.22, 52.97]	19 (55.9) [39.45, 71.12]
45.0 歳 ≤	13 (34.2) [21.21, 50.11]	12 (32.4) [19.63, 48.54]
副作用		
< 25.0	0 (0.0) [0.00, 11.03]	3 (7.9) [2.72, 20.80]
25.0 歳 ≤, < 35.0 歳	2 (6.5) [1.79, 20.72]	7 (21.9) [11.02, 38.75]
35.0 歳 ≤, < 45.0 歳	2 (5.0) [1.38, 16.50]	12 (35.3) [21.49, 52.09]
45.0 歳 ≤	3 (7.9) [2.72, 20.80]	1 (2.7) [0.48, 13.82]

1) 下限，上限
年齢は同意取得時の年齢
Source：5.3.5.1-2 Table 14.3.1-2 より改変

2.7.4.5.2 外因性要因

外因性要因は検討していない。

2.7.4.5.3 薬物相互作用

健康成人を対象とした薬物相互作用試験（BBI-4000-CL-104 試験）で、BBI-4000 gel 15%をパロキセチン塩酸塩（20 mg）、シメチジン（800 mg）又はイトラコナゾール（200 mg）と併用投与した場合の安全性について検討した（2.7.6.6 項）。死亡、重篤な有害事象及び中止に至った有害事象はなく、有害事象、臨床検査値又は身体所見について臨床的に重要な異常や特徴的な傾向はみられなかった。

2.7.4.5.4 妊娠及び授乳時の使用

妊婦又は授乳時の使用は検討していない。いずれの試験でも、妊婦、妊娠している可能性のある女性、授乳中の女性又は治験期間中に妊娠を希望する女性は、治験対象から除外した。登録時に該当する女性はいなかったが、治験期間中に 4 名の被験者の妊娠が確認された［BBI-4000-06 試験：被験者番号 1825（0%群）、BBI-4000-07 試験：被験者番号 1224（5%/5%群）、1613（5%/5%群）、2010（0%/5%群）］。いずれの被験者も妊娠が判明した時点で治験薬の使用を中止した。BBI-4000-06 試験の 1 名は、治験薬投与開始から約 9 ヵ月半後に出産し、出生児に異常は認められなかった。また、BBI-4000-07 試験の 3 名は人工妊娠中絶を実施した。胎児の異常の有無については不明であった。

2.7.4.5.5 過量投与

健康成人を対象とした心臓安全性試験（BBI-4000-CL-106）では、原発性腋窩多汗症の海外での臨床推奨用量として想定している用量の 6 倍量の BBI-4000 gel 15%を腋窩及び腋窩以外の部位に単回投与した。（2.7.6.7 項）。本用量を投与した際の有害事象発現割合は 72%（43/60 名）であり、塗布部位に発現した有害事象の割合が高かった［67%（40/60 名）］。塗布部位に発現した有害事象はおおむね軽度又は中等度であったが、重度の適用部位疼痛（2 名）がみられた。死亡、重篤な有害事象及び中止に至った有害事象はなかった。

2.7.4.5.6 薬物乱用

薬物乱用は検討していない。治験中に薬物乱用に関する報告はなかった。

2.7.4.5.7 離脱症状及び反跳現象

離脱症状及び反跳現象は検討していない。

2.7.4.5.8 自動車運転及び機械操作に対する影響又は精神機能の障害

自動車運転及び機械操作に対する影響又は精神機能の障害は検討していないが、本剤は抗コリン作用を有することから眼の調節障害、眠気を起こすことが考えられる。なお、BBI-4000-08 試験で眠気、めまい、眼の調節障害の有無を調査した（2.7.6.4 項）。有害事象として報告された傾眠（1 名）を除き、治験薬投与後にこれらの症状を発現した被験者はいなかった。また、傾眠の重症度は軽度であった。これらの結果から、自動車運転等に対する影響は軽微と考えられた。

2.7.4.6 市販後データ

BBI-4000 はいずれの国及び地域でも製造販売承認がされていないため、製造販売後データは得られていない。

2.7.4.7 付録

- すべての有害事象：表 2.7.4-32、表 2.7.4-33、表 2.7.4-34
- すべての副作用：表 2.7.4-35、表 2.7.4-36、表 2.7.4-37
- 臨床検査値の基本統計量及び基準値範囲内からの逸脱状況（低値、正常、高値）：表 2.7.4-38、表 2.7.4-39、表 2.7.4-40、表 2.7.4-41、表 2.7.4-42
- 臨床検査値の定性値集計：表 2.7.4-43、表 2.7.4-44、表 2.7.4-45
- 臨床検査値の散布図：図 2.7.4-1、図 2.7.4-2、図 2.7.4-3
- 臨床検査値の定性値クロステーブル：表 2.7.4-46、表 2.7.4-47、表 2.7.4-48
- 臨床検査値の基準値範囲内からの逸脱状況（低値、正常、高値）：表 2.7.4-49、表 2.7.4-50、表 2.7.4-51
- バイタルサインの基本統計量：表 2.7.4-52、表 2.7.4-53、表 2.7.4-54
- 局所忍容性の各スコアの被験者数及びその割合：表 2.7.4-55
- 局所忍容性のクロステーブル：表 2.7.4-56
- 局所忍容性の基本統計量及び推移図：表 2.7.4-57 及び図 2.7.4-4、表 2.7.4-58 及び図 2.7.4-5

表 2.7.4-32 有害事象の一覧（BBI-4000-04 試験）

SOC[#1] PT[#2]	BBI-4000 gel 0% N=52	BBI-4000 gel 5% N=52	BBI-4000 gel 10% N=51	BBI-4000 gel 15% N=52
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
有害事象の発現被験者数	15 (28.8)	19 (36.5)	22 (43.1)	20 (38.5)
感染症および寄生虫症	5 (9.6)	4 (7.7)	7 (13.7)	8 (15.4)
毛包炎	1 (1.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
上咽頭炎	4 (7.7)	4 (7.7)	5 (9.8)	4 (7.7)
副鼻腔炎	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.9)
適用部位膿疱	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.0)	0 (0.0)
適用部位毛包炎	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.0)	2 (3.8)
口腔ヘルペス	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.9)
代謝および栄養障害	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.0)	0 (0.0)
高尿酸血症	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.0)	0 (0.0)
神経系障害	1 (1.9)	0 (0.0)	1 (2.0)	0 (0.0)
頭痛	1 (1.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
傾眠	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.0)	0 (0.0)
眼障害	0 (0.0)	1 (1.9)	3 (5.9)	1 (1.9)
調節障害	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.9)
眼瞼炎	0 (0.0)	1 (1.9)	0 (0.0)	0 (0.0)
霰粒腫	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.0)	0 (0.0)
霧視	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (3.9)	0 (0.0)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.0)	0 (0.0)
痰貯留	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.0)	0 (0.0)
胃腸障害	3 (5.8)	0 (0.0)	3 (5.9)	0 (0.0)
腹痛	1 (1.9)	0 (0.0)	1 (2.0)	0 (0.0)
便秘	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (3.9)	0 (0.0)
口内炎	2 (3.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
肝胆道系障害	1 (1.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
急性肝炎	1 (1.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
皮膚および皮下組織障害	3 (5.8)	4 (7.7)	5 (9.8)	3 (5.8)
ざ瘡	1 (1.9)	0 (0.0)	1 (2.0)	0 (0.0)
皮膚嚢腫	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.0)	0 (0.0)
皮膚炎	0 (0.0)	1 (1.9)	0 (0.0)	0 (0.0)
接触皮膚炎	0 (0.0)	1 (1.9)	0 (0.0)	2 (3.8)
皮膚乾燥	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.0)	0 (0.0)
異汗性湿疹	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.0)	0 (0.0)
湿疹	1 (1.9)	1 (1.9)	2 (3.9)	1 (1.9)
皮下出血	1 (1.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
多汗症	0 (0.0)	1 (1.9)	0 (0.0)	0 (0.0)
汗疹	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.0)	1 (1.9)
発疹	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.9)
筋骨格系および結合組織障害	0 (0.0)	2 (3.8)	0 (0.0)	0 (0.0)
背部痛	0 (0.0)	1 (1.9)	0 (0.0)	0 (0.0)
筋肉痛	0 (0.0)	1 (1.9)	0 (0.0)	0 (0.0)
腎および尿路障害	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (3.8)
排尿困難	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.9)
頻尿	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.9)
生殖系および乳房障害	0 (0.0)	1 (1.9)	0 (0.0)	0 (0.0)
月経困難症	0 (0.0)	1 (1.9)	0 (0.0)	0 (0.0)

MedDRA/J ver20.1
#1 同一被験者で複数の同一 SOC がある場合は、1 名として扱う
#2 同一被験者で複数の同一 PT がある場合は、1 名として扱う
Source：5.3.5.1-1 Table 14.3.1-7 より改変

表 2.7.4-32 有害事象の一覧（BBI-4000-04 試験）（続き）

SOC[#1] PT[#2]	BBI-4000 gel 0% N=52 n (%)	BBI-4000 gel 5% N=52 n (%)	BBI-4000 gel 10% N=51 n (%)	BBI-4000 gel 15% N=52 n (%)
有害事象の発現被験者数	15 (28.8)	19 (36.5)	22 (43.1)	20 (38.5)
一般・全身障害および投与部位の状態	1 (1.9)	9 (17.3)	11 (21.6)	10 (19.2)
適用部位皮膚炎	0 (0.0)	3 (5.8)	9 (17.6)	2 (3.8)
適用部位紅斑	0 (0.0)	3 (5.8)	1 (2.0)	3 (5.8)
適用部位刺激感	0 (0.0)	2 (3.8)	0 (0.0)	1 (1.9)
適用部位そう痒感	1 (1.9)	1 (1.9)	1 (2.0)	2 (3.8)
熱感	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.9)
倦怠感	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.9)
口渇	0 (0.0)	1 (1.9)	2 (3.9)	3 (5.8)
適用部位湿疹	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.9)
適用部位ざ瘡	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.9)
臨床検査	1 (1.9)	6 (11.5)	1 (2.0)	1 (1.9)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.9)
血中コレステロール増加	1 (1.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	0 (0.0)	2 (3.8)	0 (0.0)	0 (0.0)
血中トリグリセリド増加	1 (1.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.9)
血中尿酸増加	0 (0.0)	1 (1.9)	0 (0.0)	1 (1.9)
γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	1 (1.9)	1 (1.9)	0 (0.0)	1 (1.9)
尿中ブドウ糖陽性	0 (0.0)	1 (1.9)	0 (0.0)	0 (0.0)
尿中血陽性	0 (0.0)	2 (3.8)	0 (0.0)	0 (0.0)
尿中蛋白陽性	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.0)	1 (1.9)
傷害、中毒および処置合併症	2 (3.8)	2 (3.8)	2 (3.9)	2 (3.8)
節足動物刺傷	2 (3.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.9)
第 1 度熱傷	0 (0.0)	1 (1.9)	0 (0.0)	0 (0.0)
引っかき傷	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.0)	0 (0.0)
擦過傷	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.0)	0 (0.0)
挫傷	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.9)
熱傷	0 (0.0)	1 (1.9)	0 (0.0)	0 (0.0)

MedDRA/J ver20.1
#1 同一被験者で複数の同一 SOC がある場合は、1 名として扱う
#2 同一被験者で複数の同一 PT がある場合は、1 名として扱う
Source：5.3.5.1-1 Table 14.3.1-7 より改変

表 2.7.4-33 有害事象の一覧（BBI-4000-06 試験）

SOC[#1] PT[#2]	BBI-4000 gel 0% N=140 n (%)	BBI-4000 gel 5% N=141 n (%)
有害事象の発現被験者数	43 (30.7)	62 (44.0)
感染症および寄生虫症	12 (8.6)	29 (20.6)
バルトリン腺炎	0 (0.0)	1 (0.7)
気管支炎	1 (0.7)	0 (0.0)
結膜炎	0 (0.0)	2 (1.4)
膀胱炎	1 (0.7)	0 (0.0)
憩室炎	1 (0.7)	0 (0.0)
毛包炎	0 (0.0)	2 (1.4)
胃腸炎	0 (0.0)	1 (0.7)
帯状疱疹	2 (1.4)	0 (0.0)
麦粒腫	1 (0.7)	0 (0.0)
上咽頭炎	8 (5.7)	20 (14.2)
外耳炎	0 (0.0)	1 (0.7)
鼻炎	0 (0.0)	1 (0.7)
足部白癬	0 (0.0)	3 (2.1)
β溶血性レンサ球菌感染	0 (0.0)	1 (0.7)
口腔ヘルペス	1 (0.7)	0 (0.0)
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）	1 (0.7)	0 (0.0)
皮膚乳頭腫	1 (0.7)	0 (0.0)
血液およびリンパ系障害	0 (0.0)	1 (0.7)
貧血	0 (0.0)	1 (0.7)
精神障害	1 (0.7)	0 (0.0)
不眠症	1 (0.7)	0 (0.0)
神経系障害	2 (1.4)	0 (0.0)
味覚異常	1 (0.7)	0 (0.0)
頭痛	1 (0.7)	0 (0.0)
眼障害	1 (0.7)	4 (2.8)
眼瞼炎	0 (0.0)	1 (0.7)
アレルギー性結膜炎	0 (0.0)	1 (0.7)
散瞳	0 (0.0)	1 (0.7)
霧視	1 (0.7)	0 (0.0)
眼瞼出血	0 (0.0)	1 (0.7)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	1 (0.7)	2 (1.4)
喘息	0 (0.0)	1 (0.7)
鼻閉	1 (0.7)	0 (0.0)
アレルギー性鼻炎	0 (0.0)	1 (0.7)
胃腸障害	2 (1.4)	5 (3.5)
上腹部痛	1 (0.7)	1 (0.7)
便秘	0 (0.0)	1 (0.7)
齲歯	0 (0.0)	1 (0.7)
下痢	0 (0.0)	1 (0.7)
口内炎	0 (0.0)	1 (0.7)
歯痛	1 (0.7)	0 (0.0)
肝胆道系障害	1 (0.7)	0 (0.0)
肝機能異常	1 (0.7)	0 (0.0)

MedDRA/J Version 21.1
#1 同一被験者で複数の同一 SOC がある場合は、1 名として扱う
#2 同一被験者で複数の同一 PT がある場合は、1 名として扱う
Source：5.3.5.1-2 Table 14.3.1-5J より改変

表 2.7.4-33　有害事象の一覧（BBI-4000-06 試験）（続き）

SOC[#1] PT[#2]	BBI-4000 gel 0% N=140 n (%)	BBI-4000 gel 5% N=141 n (%)
有害事象の発現被験者数	43 (30.7)	62 (44.0)
皮膚および皮下組織障害	14 (10.0)	15 (10.6)
ざ瘡	4 (2.9)	2 (1.4)
円形脱毛症	1 (0.7)	0 (0.0)
皮膚嚢腫	1 (0.7)	0 (0.0)
皮膚炎	2 (1.4)	0 (0.0)
湿疹	5 (3.6)	6 (4.3)
皮脂欠乏性湿疹	0 (0.0)	1 (0.7)
紅斑	1 (0.7)	1 (0.7)
汗腺炎	1 (0.7)	0 (0.0)
過角化	0 (0.0)	1 (0.7)
汗疹	1 (0.7)	5 (3.5)
蕁麻疹	0 (0.0)	1 (0.7)
筋骨格系および結合組織障害	2 (1.4)	1 (0.7)
滑液嚢腫	0 (0.0)	1 (0.7)
顎関節症候群	1 (0.7)	0 (0.0)
腱炎	1 (0.7)	0 (0.0)
腎および尿路障害	1 (0.7)	0 (0.0)
ＩｇＡ腎症	1 (0.7)	0 (0.0)
生殖系および乳房障害	1 (0.7)	0 (0.0)
子宮ポリープ	1 (0.7)	0 (0.0)
一般・全身障害および投与部位の状態	8 (5.7)	27 (19.1)
適用部位皮膚炎	3 (2.1)	12 (8.5)
適用部位紅斑	1 (0.7)	8 (5.7)
適用部位刺激感	1 (0.7)	0 (0.0)
適用部位そう痒感	0 (0.0)	3 (2.1)
倦怠感	1 (0.7)	0 (0.0)
発熱	1 (0.7)	2 (1.4)
口渇	0 (0.0)	2 (1.4)
適用部位湿疹	1 (0.7)	3 (2.1)
臨床検査	1 (0.7)	2 (1.4)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	0 (0.0)	1 (0.7)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	0 (0.0)	1 (0.7)
γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加	0 (0.0)	1 (0.7)
好酸球百分率増加	0 (0.0)	1 (0.7)
血中アルカリホスファターゼ増加	1 (0.7)	0 (0.0)
傷害、中毒および処置合併症	2 (1.4)	3 (2.1)
節足動物刺傷	1 (0.7)	0 (0.0)
第２度熱傷	0 (0.0)	1 (0.7)
挫傷	0 (0.0)	1 (0.7)
熱中症	1 (0.7)	0 (0.0)
処置による出血	0 (0.0)	1 (0.7)

MedDRA/J Version 21.1
#1 同一被験者で複数の同一 SOC がある場合は、1 名として扱う
#2 同一被験者で複数の同一 PT がある場合は、1 名として扱う
Source：5.3.5.1-2 Table 14.3.1-5J より改変

表 2.7.4-34 有害事象の一覧（BBI-4000-07 試験）

SOC[#1] PT[#2]	コホート 1 (0%/5%) N=94	コホート 1 (5%/5%) N=91	合計 N=185
	n (%)	n (%)	n (%)
有害事象の発現被験者数	76 (80.9)	76 (83.5)	152 (82.2)
感染症および寄生虫症	42 (44.7)	42 (46.2)	84 (45.4)
膿疱性ざ瘡	2 (2.1)	1 (1.1)	3 (1.6)
アデノウイルス結膜炎	0 (0.0)	1 (1.1)	1 (0.5)
口角口唇炎	1 (1.1)	1 (1.1)	2 (1.1)
ウイルス性関節炎	0 (0.0)	1 (1.1)	1 (0.5)
細菌性食中毒	0 (0.0)	1 (1.1)	1 (0.5)
蜂巣炎	0 (0.0)	1 (1.1)	1 (0.5)
膀胱炎	1 (1.1)	2 (2.2)	3 (1.6)
憩室炎	1 (1.1)	0 (0.0)	1 (0.5)
毛包炎	2 (2.1)	1 (1.1)	3 (1.6)
せつ	1 (1.1)	1 (1.1)	2 (1.1)
胃腸炎	4 (4.3)	1 (1.1)	5 (2.7)
ウイルス性胃腸炎	0 (0.0)	1 (1.1)	1 (0.5)
歯肉炎	0 (0.0)	1 (1.1)	1 (0.5)
単純ヘルペス	0 (0.0)	3 (3.3)	3 (1.6)
インフルエンザ	4 (4.3)	5 (5.5)	9 (4.9)
ムンプス	0 (0.0)	1 (1.1)	1 (0.5)
上咽頭炎	30 (31.9)	21 (23.1)	51 (27.6)
外耳炎	0 (0.0)	1 (1.1)	1 (0.5)
爪囲炎	1 (1.1)	1 (1.1)	2 (1.1)
咽頭炎	1 (1.1)	0 (0.0)	1 (0.5)
鼻炎	0 (0.0)	1 (1.1)	1 (0.5)
副鼻腔炎	1 (1.1)	1 (1.1)	2 (1.1)
皮下組織膿瘍	1 (1.1)	0 (0.0)	1 (0.5)
足部白癬	1 (1.1)	1 (1.1)	2 (1.1)
扁桃炎	0 (0.0)	1 (1.1)	1 (0.5)
歯膿瘍	0 (0.0)	1 (1.1)	1 (0.5)
上気道感染	0 (0.0)	3 (3.3)	3 (1.6)
β 溶血性レンサ球菌感染	1 (1.1)	0 (0.0)	1 (0.5)
適用部位毛包炎	0 (0.0)	3 (3.3)	3 (1.6)
口腔ヘルペス	0 (0.0)	1 (1.1)	1 (0.5)
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）	1 (1.1)	4 (4.4)	5 (2.7)
皮膚乳頭腫	1 (1.1)	4 (4.4)	5 (2.7)
免疫系障害	4 (4.3)	1 (1.1)	5 (2.7)
薬物過敏症	1 (1.1)	0 (0.0)	1 (0.5)
季節性アレルギー	2 (2.1)	1 (1.1)	3 (1.6)
金属アレルギー	1 (1.1)	0 (0.0)	1 (0.5)
代謝および栄養障害	1 (1.1)	0 (0.0)	1 (0.5)
高尿酸血症	1 (1.1)	0 (0.0)	1 (0.5)
精神障害	1 (1.1)	0 (0.0)	1 (0.5)
不眠症	1 (1.1)	0 (0.0)	1 (0.5)
神経系障害	4 (4.3)	4 (4.4)	8 (4.3)
頭痛	4 (4.3)	1 (1.1)	5 (2.7)
片頭痛	0 (0.0)	1 (1.1)	1 (0.5)
神経痛	0 (0.0)	1 (1.1)	1 (0.5)
坐骨神経痛	0 (0.0)	1 (1.1)	1 (0.5)

MedDRA/J ver21.1
#1 同一被験者で複数の同一 SOC がある場合は、1 名として扱う
#2 同一被験者で複数の同一 PT がある場合は、1 名として扱う
Source：5.3.5.2-2 Table 14.3.1-5J より改変

表 2.7.4-34　有害事象の一覧（BBI-4000-07 試験）（続き）

SOC[#1] PT[#2]	コホート 1 (0%/5%) N=94	コホート 1 (5%/5%) N=91	合計 N=185
	n (%)	n (%)	n (%)
有害事象の発現被験者数	76 (80.9)	76 (83.5)	152 (82.2)
眼障害	3 (3.2)	7 (7.7)	10 (5.4)
アレルギー性結膜炎	0 (0.0)	2 (2.2)	2 (1.1)
眼瞼湿疹	1 (1.1)	1 (1.1)	2 (1.1)
緑内障	0 (0.0)	1 (1.1)	1 (0.5)
角膜炎	1 (1.1)	0 (0.0)	1 (0.5)
散瞳	1 (1.1)	2 (2.2)	3 (1.6)
斜視	0 (0.0)	1 (1.1)	1 (0.5)
霧視	0 (0.0)	1 (1.1)	1 (0.5)
心臓障害	0 (0.0)	1 (1.1)	1 (0.5)
慢性心不全	0 (0.0)	1 (1.1)	1 (0.5)
血管障害	2 (2.1)	0 (0.0)	2 (1.1)
高血圧	2 (2.1)	0 (0.0)	2 (1.1)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	3 (3.2)	3 (3.3)	6 (3.2)
喘息	0 (0.0)	1 (1.1)	1 (0.5)
アレルギー性鼻炎	3 (3.2)	2 (2.2)	5 (2.7)
胃腸障害	11 (11.7)	5 (5.5)	16 (8.6)
腹痛	1 (1.1)	0 (0.0)	1 (0.5)
上腹部痛	2 (2.1)	0 (0.0)	2 (1.1)
便秘	1 (1.1)	0 (0.0)	1 (0.5)
齲歯	3 (3.2)	3 (3.3)	6 (3.2)
下痢	4 (4.3)	0 (0.0)	4 (2.2)
口内乾燥	0 (0.0)	1 (1.1)	1 (0.5)
胃炎	1 (1.1)	0 (0.0)	1 (0.5)
胃食道逆流性疾患	0 (0.0)	1 (1.1)	1 (0.5)
悪心	0 (0.0)	1 (1.1)	1 (0.5)
口内炎	1 (1.1)	0 (0.0)	1 (0.5)
皮膚および皮下組織障害	40 (42.6)	31 (34.1)	71 (38.4)
ざ瘡	9 (9.6)	8 (8.8)	17 (9.2)
円形脱毛症	1 (1.1)	1 (1.1)	2 (1.1)
血管浮腫	0 (0.0)	1 (1.1)	1 (0.5)
水疱	0 (0.0)	1 (1.1)	1 (0.5)
寒冷蕁麻疹	1 (1.1)	0 (0.0)	1 (0.5)
皮膚嚢腫	1 (1.1)	2 (2.2)	3 (1.6)
皮膚炎	0 (0.0)	1 (1.1)	1 (0.5)
アトピー性皮膚炎	1 (1.1)	1 (1.1)	2 (1.1)
接触皮膚炎	3 (3.2)	6 (6.6)	9 (4.9)
薬疹	0 (0.0)	1 (1.1)	1 (0.5)
皮膚乾燥	1 (1.1)	0 (0.0)	1 (0.5)
異汗性湿疹	1 (1.1)	1 (1.1)	2 (1.1)
湿疹	8 (8.5)	5 (5.5)	13 (7.0)
皮脂欠乏性湿疹	3 (3.2)	4 (4.4)	7 (3.8)
紅斑	0 (0.0)	1 (1.1)	1 (0.5)
過角化	2 (2.1)	1 (1.1)	3 (1.6)
嵌入爪	0 (0.0)	1 (1.1)	1 (0.5)
間擦疹	1 (1.1)	0 (0.0)	1 (0.5)
白斑	0 (0.0)	1 (1.1)	1 (0.5)
稗粒腫	0 (0.0)	1 (1.1)	1 (0.5)

MedDRA/J ver21.1
#1 同一被験者で複数の同一 SOC がある場合は、1 名として扱う
#2 同一被験者で複数の同一 PT がある場合は、1 名として扱う
Source：5.3.5.2-2 Table 14.3.1-5J より改変

表 2.7.4-34　有害事象の一覧（BBI-4000-07 試験）（続き）

SOC[#1] PT[#2]	コホート 1 (0%/5%) N=94	コホート 1 (5%/5%) N=91	合計 N=185
	n (%)	n (%)	n (%)
有害事象の発現被験者数	76 (80.9)	76 (83.5)	152 (82.2)
皮膚および皮下組織障害	40 (42.6)	31 (34.1)	71 (38.4)
汗疹	6 (6.4)	2 (2.2)	8 (4.3)
ばら色粃糠疹	1 (1.1)	0 (0.0)	1 (0.5)
そう痒症	3 (3.2)	1 (1.1)	4 (2.2)
乾癬	1 (1.1)	0 (0.0)	1 (0.5)
脂漏性皮膚炎	3 (3.2)	1 (1.1)	4 (2.2)
皮膚色素脱失	1 (1.1)	0 (0.0)	1 (0.5)
皮膚線条	1 (1.1)	0 (0.0)	1 (0.5)
日光皮膚炎	1 (1.1)	0 (0.0)	1 (0.5)
蕁麻疹	5 (5.3)	3 (3.3)	8 (4.3)
慢性蕁麻疹	2 (2.1)	2 (2.2)	4 (2.2)
皮脂欠乏症	0 (0.0)	3 (3.3)	3 (1.6)
手皮膚炎	1 (1.1)	0 (0.0)	1 (0.5)
色素沈着障害	0 (0.0)	1 (1.1)	1 (0.5)
筋骨格系および結合組織障害	5 (5.3)	4 (4.4)	9 (4.9)
背部痛	0 (0.0)	1 (1.1)	1 (0.5)
腰部脊柱管狭窄症	1 (1.1)	0 (0.0)	1 (0.5)
筋肉痛	0 (0.0)	1 (1.1)	1 (0.5)
関節周囲炎	1 (1.1)	0 (0.0)	1 (0.5)
関節リウマチ	1 (1.1)	0 (0.0)	1 (0.5)
腱炎	0 (0.0)	1 (1.1)	1 (0.5)
椎間板突出	2 (2.1)	1 (1.1)	3 (1.6)
腎および尿路障害	1 (1.1)	2 (2.2)	3 (1.6)
排尿困難	1 (1.1)	1 (1.1)	2 (1.1)
緊張性膀胱	0 (0.0)	1 (1.1)	1 (0.5)
生殖系および乳房障害	3 (3.2)	3 (3.3)	6 (3.2)
月経困難症	1 (1.1)	2 (2.2)	3 (1.6)
閉経期症状	0 (0.0)	1 (1.1)	1 (0.5)
不正子宮出血	1 (1.1)	0 (0.0)	1 (0.5)
前立腺嚢胞	1 (1.1)	0 (0.0)	1 (0.5)
一般・全身障害および投与部位の状態	37 (39.4)	44 (48.4)	81 (43.8)
適用部位皮膚炎	24 (25.5)	30 (33.0)	54 (29.2)
適用部位紅斑	6 (6.4)	6 (6.6)	12 (6.5)
適用部位刺激感	2 (2.1)	0 (0.0)	2 (1.1)
適用部位疼痛	1 (1.1)	1 (1.1)	2 (1.1)
適用部位そう痒感	3 (3.2)	4 (4.4)	7 (3.8)
宿酔	1 (1.1)	0 (0.0)	1 (0.5)
浮腫	1 (1.1)	0 (0.0)	1 (0.5)
発熱	1 (1.1)	3 (3.3)	4 (2.2)
口渇	0 (0.0)	1 (1.1)	1 (0.5)
乾燥症	1 (1.1)	0 (0.0)	1 (0.5)
適用部位乾燥	2 (2.1)	1 (1.1)	3 (1.6)
適用部位丘疹	1 (1.1)	0 (0.0)	1 (0.5)
適用部位湿疹	6 (6.4)	9 (9.9)	15 (8.1)
適用部位ざ瘡	1 (1.1)	0 (0.0)	1 (0.5)

MedDRA/J ver21.1
#1 同一被験者で複数の同一 SOC がある場合は、1 名として扱う
#2 同一被験者で複数の同一 PT がある場合は、1 名として扱う
Source：5.3.5.2-2 Table 14.3.1-5J より改変

表 2.7.4-34　有害事象の一覧（BBI-4000-07 試験）（続き）

SOC[#1] PT[#2]	コホート 1 (0%/5%) N=94	コホート 1 (5%/5%) N=91	合計 N=185
	n (%)	n (%)	n (%)
有害事象の発現被験者数	76 (80.9)	76 (83.5)	152 (82.2)
臨床検査	2 (2.1)	5 (5.5)	7 (3.8)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	1 (1.1)	1 (1.1)	2 (1.1)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	1 (1.1)	0 (0.0)	1 (0.5)
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	1 (1.1)	1 (1.1)	2 (1.1)
血中クレアチニン増加	0 (0.0)	2 (2.2)	2 (1.1)
血中乳酸脱水素酵素増加	0 (0.0)	1 (1.1)	1 (0.5)
血中尿素増加	0 (0.0)	1 (1.1)	1 (0.5)
γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加	0 (0.0)	1 (1.1)	1 (0.5)
肝機能検査値上昇	0 (0.0)	1 (1.1)	1 (0.5)
傷害、中毒および処置合併症	8 (8.5)	10 (11.0)	18 (9.7)
節足動物刺傷	1 (1.1)	2 (2.2)	3 (1.6)
第 2 度熱傷	1 (1.1)	0 (0.0)	1 (0.5)
凍瘡	0 (0.0)	1 (1.1)	1 (0.5)
眼内異物	0 (0.0)	1 (1.1)	1 (0.5)
手骨折	0 (0.0)	1 (1.1)	1 (0.5)
関節脱臼	0 (0.0)	1 (1.1)	1 (0.5)
靱帯捻挫	0 (0.0)	2 (2.2)	2 (1.1)
つち指	0 (0.0)	1 (1.1)	1 (0.5)
サンバーン	1 (1.1)	0 (0.0)	1 (0.5)
創傷	1 (1.1)	1 (1.1)	2 (1.1)
熱傷	1 (1.1)	0 (0.0)	1 (0.5)
皮膚擦過傷	1 (1.1)	0 (0.0)	1 (0.5)
代償性発汗	1 (1.1)	0 (0.0)	1 (0.5)
歯科修復不成功	1 (1.1)	0 (0.0)	1 (0.5)

MedDRA/J ver21.1
#1 同一被験者で複数の同一 SOC がある場合は、1 名として扱う
#2 同一被験者で複数の同一 PT がある場合は、1 名として扱う
Source：5.3.5.2-2 Table 14.3.1-5J より改変

表 2.7.4-35　副作用の一覧（BBI-4000-04 試験）

SOC[#1] PT[#2]	BBI-4000 gel 0% N=52	BBI-4000 gel 5% N=52	BBI-4000 gel 10% N=51	BBI-4000 gel 15% N=52
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
副作用の発現被験者数	1 (1.9)	10 (19.2)	10 (19.6)	10 (19.2)
感染症および寄生虫症	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.0)	1 (1.9)
適用部位膿疱	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.0)	0 (0.0)
適用部位毛包炎	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.9)
神経系障害	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.0)	0 (0.0)
傾眠	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.0)	0 (0.0)
眼障害	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (3.9)	1 (1.9)
調節障害	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.9)
霧視	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (3.9)	0 (0.0)
胃腸障害	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (3.9)	0 (0.0)
便秘	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (3.9)	0 (0.0)
皮膚および皮下組織障害	0 (0.0)	1 (1.9)	1 (2.0)	1 (1.9)
湿疹	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.9)
多汗症	0 (0.0)	1 (1.9)	0 (0.0)	0 (0.0)
汗疹	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.0)	0 (0.0)
発疹	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.9)
腎および尿路障害	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (3.8)
排尿困難	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.9)
頻尿	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.9)
一般・全身障害および投与部位の状態	1 (1.9)	8 (15.4)	7 (13.7)	8 (15.4)
適用部位皮膚炎	0 (0.0)	3 (5.8)	7 (13.7)	2 (3.8)
適用部位紅斑	0 (0.0)	3 (5.8)	0 (0.0)	3 (5.8)
適用部位刺激感	0 (0.0)	2 (3.8)	0 (0.0)	1 (1.9)
適用部位そう痒感	1 (1.9)	1 (1.9)	0 (0.0)	2 (3.8)
口渇	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (3.9)	3 (5.8)
臨床検査	0 (0.0)	2 (3.8)	0 (0.0)	0 (0.0)
血中尿酸増加	0 (0.0)	1 (1.9)	0 (0.0)	0 (0.0)
尿中ブドウ糖陽性	0 (0.0)	1 (1.9)	0 (0.0)	0 (0.0)

MedDRA/J ver20.1
#1 同一被験者で複数の同一 SOC がある場合は、1 名として扱う
#2 同一被験者で複数の同一 PT がある場合は、1 名として扱う
Source：5.3.5.1-1 Table 14.3.1-9 より改変

表 2.7.4-36　副作用の一覧（BBI-4000-06 試験）

SOC[#1]	BBI-4000 gel 0% N=140	BBI-4000 gel 5% N=141
PT[#2]	n (%)	n (%)
副作用の発現被験者数	7 (5.0)	23 (16.3)
神経系障害	1 (0.7)	0 (0.0)
味覚異常	1 (0.7)	0 (0.0)
眼障害	1 (0.7)	1 (0.7)
散瞳	0 (0.0)	1 (0.7)
霧視	1 (0.7)	0 (0.0)
皮膚および皮下組織障害	0 (0.0)	1 (0.7)
汗疹	0 (0.0)	1 (0.7)
一般・全身障害および投与部位の状態	5 (3.6)	21 (14.9)
適用部位皮膚炎	3 (2.1)	9 (6.4)
適用部位紅斑	0 (0.0)	8 (5.7)
適用部位刺激感	1 (0.7)	0 (0.0)
適用部位そう痒感	0 (0.0)	3 (2.1)
口渇	0 (0.0)	2 (1.4)
適用部位湿疹	1 (0.7)	2 (1.4)
臨床検査	0 (0.0)	2 (1.4)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	0 (0.0)	1 (0.7)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	0 (0.0)	1 (0.7)
γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加	0 (0.0)	1 (0.7)
好酸球百分率増加	0 (0.0)	1 (0.7)

MedDRA/J Version 21.1
#1 同一被験者で複数の同一 SOC がある場合は、1 名として扱う
#2 同一被験者で複数の同一 PT がある場合は、1 名として扱う
Source：5.3.5.1-2 Table 14.3.1-6J より改変

表 2.7.4-37 副作用の一覧（BBI-4000-07 試験）

SOC[#1] PT[#2]	コホート 1 (0%/5%) N=94	コホート 1 (5%/5%) N=91	合計 N=185
	n (%)	n (%)	n (%)
副作用の発現被験者数	37 (39.4)	41 (45.1)	78 (42.2)
感染症および寄生虫症	0 (0.0)	1 (1.1)	1 (0.5)
適用部位毛包炎	0 (0.0)	1 (1.1)	1 (0.5)
代謝および栄養障害	1 (1.1)	0 (0.0)	1 (0.5)
高尿酸血症	1 (1.1)	0 (0.0)	1 (0.5)
眼障害	1 (1.1)	3 (3.3)	4 (2.2)
散瞳	1 (1.1)	2 (2.2)	3 (1.6)
霧視	0 (0.0)	1 (1.1)	1 (0.5)
胃腸障害	0 (0.0)	1 (1.1)	1 (0.5)
口内乾燥	0 (0.0)	1 (1.1)	1 (0.5)
皮膚および皮下組織障害	3 (3.2)	3 (3.3)	6 (3.2)
ざ瘡	0 (0.0)	1 (1.1)	1 (0.5)
皮膚乾燥	1 (1.1)	0 (0.0)	1 (0.5)
湿疹	0 (0.0)	1 (1.1)	1 (0.5)
汗疹	0 (0.0)	1 (1.1)	1 (0.5)
皮膚色素脱失	1 (1.1)	0 (0.0)	1 (0.5)
皮膚線条	1 (1.1)	0 (0.0)	1 (0.5)
腎および尿路障害	1 (1.1)	1 (1.1)	2 (1.1)
排尿困難	1 (1.1)	1 (1.1)	2 (1.1)
一般・全身障害および投与部位の状態	36 (38.3)	37 (40.7)	73 (39.5)
適用部位皮膚炎	24 (25.5)	27 (29.7)	51 (27.6)
適用部位紅斑	6 (6.4)	5 (5.5)	11 (5.9)
適用部位刺激感	2 (2.1)	0 (0.0)	2 (1.1)
適用部位疼痛	1 (1.1)	1 (1.1)	2 (1.1)
適用部位そう痒感	3 (3.2)	3 (3.3)	6 (3.2)
適用部位乾燥	2 (2.1)	1 (1.1)	3 (1.6)
適用部位丘疹	1 (1.1)	0 (0.0)	1 (0.5)
適用部位湿疹	6 (6.4)	7 (7.7)	13 (7.0)
適用部位ざ瘡	1 (1.1)	0 (0.0)	1 (0.5)
臨床検査	0 (0.0)	1 (1.1)	1 (0.5)
血中クレアチニン増加	0 (0.0)	1 (1.1)	1 (0.5)
血中乳酸脱水素酵素増加	0 (0.0)	1 (1.1)	1 (0.5)
傷害、中毒および処置合併症	1 (1.1)	0 (0.0)	1 (0.5)
代償性発汗	1 (1.1)	0 (0.0)	1 (0.5)

MedDRA/J ver21.1
#1 同一被験者で複数の同一 SOC がある場合は、1 名として扱う
#2 同一被験者で複数の同一 PT がある場合は、1 名として扱う
Source：5.3.5.2-2 Table 14.3.1-6J より改変

表 2.7.4-38 臨床検査値の基本統計量及び基準値範囲内からの逸脱状況（BBI-4000-04 試験）

Quantitative Tests

[Safety]

Parameter	Unit	Treatment	Visit	Reference Range			Total[#2]	n[#3]	Mean	Std	Minimum	Median	Maximum
				Low[#1]	Normal[#1]	High[#1]							
Leukocytes	/uL	BBI-4000 gel 0%	Screening	1	49	1	52	51	6164.7	1480.25	3400	5900.0	9600
		N=52	Week 4	4	48	0	52	52	5942.3	1304.94	3400	5800.0	9500
			Week 6-3	4	45	2	52	51	5805.9	1672.41	2900	5600.0	11600
		BBI-4000 gel 5%	Screening	2	49	1	52	52	5917.3	1571.15	2800	5600.0	11300
		N=52	Week 4	2	50	0	52	52	5880.8	1393.27	3300	5900.0	9000
			Week 6-3	2	49	0	51	51	5674.5	1342.51	2900	5400.0	9800
		BBI-4000 gel 10%	Screening	2	49	0	51	51	5758.8	1096.39	3700	5600.0	8700
		N=51	Week 4	1	49	0	51	50	5674.0	1250.76	3300	5600.0	8200
			Week 6-3	2	46	2	51	50	5804.0	1508.34	3600	5550.0	10300
		BBI-4000 gel 15%	Screening	1	50	0	52	51	5841.2	1267.78	3100	5700.0	8900
		N=52	Week 4	3	49	0	52	52	5832.7	1401.22	2400	5850.0	9000
			Week 6-3	2	46	2	52	50	5818.0	1647.10	2100	5650.0	12800
Erythrocytes	x10^4/uL	BBI-4000 gel 0%	Screening	2	49	0	52	51	458.9	40.31	356	455.0	560
		N=52	Week 4	1	50	1	52	52	452.3	40.62	381	450.0	574
			Week 6-3	1	50	0	52	51	448.3	36.95	386	440.0	533
		BBI-4000 gel 5%	Screening	2	49	1	52	52	472.2	42.05	356	469.0	556
		N=52	Week 4	2	50	0	52	52	468.8	42.89	370	472.5	546
			Week 6-3	2	48	1	51	51	470.6	45.40	358	468.0	563
		BBI-4000 gel 10%	Screening	0	50	1	51	51	458.0	41.62	385	452.0	572
		N=51	Week 4	0	50	0	51	50	456.4	39.07	389	454.5	566
			Week 6-3	0	49	1	51	50	453.5	42.64	385	446.0	560
		BBI-4000 gel 15%	Screening	1	48	2	52	51	463.3	45.79	380	455.0	584
		N=52	Week 4	2	49	1	52	52	456.5	48.24	352	460.5	560
			Week 6-3	3	46	1	52	50	455.1	49.40	366	453.0	575

#1 Low (High) : Under (Over) the Lower (Upper) Limit of Reference Range, Normal : Within the Reference Range
#2 Numbers of Subjects of each visit
#3 Numbers of Subjects with measured values
Source：5.3.5.1-1 Table 14.3.4-3 より改変

表 2.7.4-38 臨床検査値の基本統計量及び基準値範囲内からの逸脱状況（BBI-4000-04 試験）（続き）

Quantitative Tests

[Safety]

Parameter	Unit	Treatment	Visit	Reference Range			Total[#2]	n[#3]	Mean	Std	Minimum	Median	Maximum
				Low[#1]	Normal[#1]	High[#1]							
Hemoglobin	g/dL	BBI-4000 gel 0%	Screening	2	49	0	52	51	13.93	1.241	11.5	13.80	16.9
		N=52	Week 4	2	49	1	52	52	13.69	1.277	11.4	13.55	16.8
			Week 6-3	1	50	0	52	51	13.59	1.249	11.9	13.30	16.3
		BBI-4000 gel 5%	Screening	1	51	0	52	52	14.35	1.420	10.6	14.40	16.7
		N=52	Week 4	1	51	0	52	52	14.20	1.424	10.7	14.10	16.8
			Week 6-3	2	49	0	51	51	14.27	1.575	10.4	14.40	17.4
		BBI-4000 gel 10%	Screening	4	47	0	51	51	13.72	1.489	9.2	13.90	16.7
		N=51	Week 4	1	49	0	51	50	13.76	1.265	11.1	13.60	16.5
			Week 6-3	1	49	0	51	50	13.73	1.409	11.1	13.60	16.3
		BBI-4000 gel 15%	Screening	4	47	0	52	51	13.90	1.813	7.3	13.60	17.4
		N=52	Week 4	4	48	0	52	52	13.69	1.760	7.8	13.60	16.8
			Week 6-3	4	46	0	52	50	13.60	1.842	7.3	13.25	16.9
Hematocrit	%	BBI-4000 gel 0%	Screening	1	50	0	52	51	42.05	3.343	34.8	41.50	49.4
		N=52	Week 4	1	50	1	52	52	41.24	3.455	34.7	41.40	50.2
			Week 6-3	0	49	2	52	51	41.00	3.480	36.3	40.10	49.8
		BBI-4000 gel 5%	Screening	0	51	1	52	52	43.09	3.336	34.6	42.85	49.0
		N=52	Week 4	0	51	1	52	52	42.65	3.537	34.5	42.85	49.5
			Week 6-3	0	51	0	51	51	42.68	3.907	33.9	43.10	50.7
		BBI-4000 gel 10%	Screening	1	49	1	51	51	41.60	3.820	32.5	41.10	48.9
		N=51	Week 4	0	50	0	51	50	41.51	3.153	35.3	40.90	48.8
			Week 6-3	1	49	0	51	50	41.18	3.707	34.6	40.55	49.8
		BBI-4000 gel 15%	Screening	1	50	0	52	51	41.96	4.515	26.5	41.40	50.0
		N=52	Week 4	3	49	0	52	52	41.19	4.355	28.7	40.90	49.2
			Week 6-3	4	46	0	52	50	40.93	4.509	27.4	40.25	48.9

#1 Low (High) : Under (Over) the Lower (Upper) Limit of Reference Range, Normal : Within the Reference Range
#2 Numbers of Subjects of each visit
#3 Numbers of Subjects with measured values
Source：5.3.5.1-1 Table 14.3.4-3 より改変

表 2.7.4-38 臨床検査値の基本統計量及び基準値範囲内からの逸脱状況（BBI-4000-04 試験）（続き）
Quantitative Tests

[Safety]

Parameter	Unit	Treatment	Visit	Reference Range			Total[#2]	n[#3]	Mean	Std	Minimum	Median	Maximum
				Low[#1]	Normal[#1]	High[#1]							
Platelets	x10^4/uL	BBI-4000 gel 0%	Screening	0	48	3	52	51	26.96	4.660	19.1	26.50	40.0
		N=52	Week 4	0	50	2	52	52	26.90	4.432	19.2	26.65	38.1
			Week 6-3	0	50	1	52	51	26.97	4.719	18.7	26.80	43.1
		BBI-4000 gel 5%	Screening	1	48	3	52	52	26.47	5.557	11.5	25.75	39.8
		N=52	Week 4	0	50	2	52	52	26.57	5.144	14.9	26.45	40.5
			Week 6-3	0	47	4	51	51	26.47	5.905	13.4	26.80	43.0
		BBI-4000 gel 10%	Screening	0	48	3	51	51	27.15	5.676	15.9	25.80	47.3
		N=51	Week 4	0	48	2	51	50	26.46	4.974	17.4	24.75	42.1
			Week 6-3	0	49	1	51	50	26.52	4.903	15.0	25.40	42.6
		BBI-4000 gel 15%	Screening	0	45	6	52	51	28.12	6.673	16.5	26.80	46.4
		N=52	Week 4	0	48	4	52	52	27.74	6.612	17.8	27.25	52.1
			Week 6-3	0	45	5	52	50	27.86	6.229	13.9	26.90	43.0
Neutrophils/Leukocytes	%	BBI-4000 gel 0%	Screening	0	50	1	52	51	60.84	8.422	42.0	61.20	80.2
		N=52	Week 4	0	50	2	52	52	60.40	8.416	40.8	61.30	79.8
			Week 6-3	0	50	1	52	51	59.15	7.460	43.4	58.50	75.2
		BBI-4000 gel 5%	Screening	1	49	2	52	52	60.38	8.568	35.2	59.55	82.8
		N=52	Week 4	0	51	1	52	52	58.55	8.085	40.6	57.65	81.0
			Week 6-3	0	50	1	51	51	58.20	7.684	42.4	58.10	80.5
		BBI-4000 gel 10%	Screening	0	51	0	51	51	59.69	7.163	45.8	59.00	72.9
		N=51	Week 4	0	50	0	51	50	58.40	8.023	42.1	58.45	73.8
			Week 6-3	1	47	2	51	50	60.56	7.711	39.8	61.25	78.6
		BBI-4000 gel 15%	Screening	0	48	3	52	51	58.45	8.787	42.8	59.10	78.1
		N=52	Week 4	0	49	3	52	52	58.85	8.512	43.4	60.45	76.8
			Week 6-3	0	47	3	52	50	58.10	9.025	41.5	58.70	81.2

#1 Low (High) : Under (Over) the Lower (Upper) Limit of Reference Range, Normal : Within the Reference Range
#2 Numbers of Subjects of each visit
#3 Numbers of Subjects with measured values
Source：5.3.5.1-1 Table 14.3.4-3 より改変

表 2.7.4-38 臨床検査値の基本統計量及び基準値範囲内からの逸脱状況（BBI-4000-04 試験）（続き）
Quantitative Tests

[Safety]

Parameter	Unit	Treatment	Visit	Reference Range			Total[#2]	n[#3]	Mean	Std	Minimum	Median	Maximum
				Low[#1]	Normal[#1]	High[#1]							
Lymphocytes/Leukocytes	%	BBI-4000 gel 0%	Screening	2	49	0	52	51	30.55	7.948	14.6	29.00	53.0
		N=52	Week 4	1	51	0	52	52	30.84	7.183	13.7	29.35	48.8
			Week 6-3	0	51	0	52	51	31.80	6.711	19.5	32.00	48.2
		BBI-4000 gel 5%	Screening	1	51	0	52	52	30.14	7.598	9.4	30.05	54.4
		N=52	Week 4	1	51	0	52	52	31.76	7.080	12.4	31.60	48.7
			Week 6-3	2	49	0	51	51	31.54	7.561	9.3	32.10	47.5
		BBI-4000 gel 10%	Screening	0	51	0	51	51	31.72	6.884	18.6	31.80	44.9
		N=51	Week 4	0	50	0	51	50	32.66	6.835	19.7	32.45	47.2
			Week 6-3	3	47	0	51	50	30.99	7.518	14.4	30.80	52.0
		BBI-4000 gel 15%	Screening	2	49	0	52	51	32.52	7.729	16.2	32.30	45.4
		N=52	Week 4	2	50	0	52	52	32.06	7.682	14.1	31.40	46.7
			Week 6-3	2	48	0	52	50	32.76	7.978	11.7	32.95	49.1
Monocytes/Leukocytes	%	BBI-4000 gel 0%	Screening	0	48	3	52	51	5.45	1.273	3.0	5.30	9.1
		N=52	Week 4	0	50	2	52	52	5.55	1.373	2.5	5.40	9.8
			Week 6-3	0	48	3	52	51	5.57	1.372	3.2	5.60	9.0
		BBI-4000 gel 5%	Screening	0	48	4	52	52	5.82	1.376	3.4	5.70	9.6
		N=52	Week 4	0	47	5	52	52	5.92	1.402	3.3	5.65	9.3
			Week 6-3	0	47	4	51	51	5.98	1.552	3.1	5.70	10.7
		BBI-4000 gel 10%	Screening	0	49	2	51	51	5.55	1.370	3.2	5.30	8.1
		N=51	Week 4	0	45	5	51	50	5.78	1.740	3.3	5.60	11.5
			Week 6-3	0	49	1	51	50	5.48	1.205	3.3	5.40	8.9
		BBI-4000 gel 15%	Screening	0	47	4	52	51	5.70	1.437	3.3	5.70	10.2
		N=52	Week 4	0	51	1	52	52	5.77	1.189	3.4	5.75	8.9
			Week 6-3	0	48	2	52	50	5.54	1.156	3.5	5.75	8.3

#1 Low (High) : Under (Over) the Lower (Upper) Limit of Reference Range, Normal : Within the Reference Range
#2 Numbers of Subjects of each visit
#3 Numbers of Subjects with measured values
Source：5.3.5.1-1 Table 14.3.4-3 より改変

表 2.7.4-38 臨床検査値の基本統計量及び基準値範囲内からの逸脱状況（BBI-4000-04 試験）（続き）
Quantitative Tests

[Safety]

Parameter	Unit	Treatment	Visit	Reference Range			Total[#2]	n[#3]	Mean	Std	Minimum	Median	Maximum
				Low[#1]	Normal[#1]	High[#1]							
Eosinophils/Leukocytes	%	BBI-4000 gel 0%	Screening	0	48	3	52	51	2.61	2.153	0.2	2.10	12.5
		N=52	Week 4	0	47	5	52	52	2.60	2.156	0.3	1.85	9.6
			Week 6-3	0	46	5	52	51	2.87	2.859	0.2	2.00	16.4
		BBI-4000 gel 5%	Screening	0	49	3	52	52	3.02	1.809	0.6	2.50	8.7
		N=52	Week 4	0	45	7	52	52	3.13	2.234	0.3	2.25	9.3
			Week 6-3	0	45	6	51	51	3.65	2.161	0.9	3.10	9.3
		BBI-4000 gel 10%	Screening	0	50	1	51	51	2.43	1.820	0.6	1.90	11.7
		N=51	Week 4	0	49	1	51	50	2.49	1.437	0.6	2.00	7.0
			Week 6-3	0	49	1	51	50	2.34	1.355	0.7	1.95	7.8
		BBI-4000 gel 15%	Screening	0	45	6	52	51	2.82	2.549	0.2	2.10	12.6
		N=52	Week 4	0	47	5	52	52	2.80	2.421	0.2	2.00	10.9
			Week 6-3	0	44	6	52	50	3.02	2.892	0.4	2.00	13.1
Basophils/Leukocytes	%	BBI-4000 gel 0%	Screening	0	51	0	52	51	0.55	0.300	0.0	0.50	1.4
		N=52	Week 4	0	51	1	52	52	0.61	0.397	0.0	0.50	2.1
			Week 6-3	0	51	0	52	51	0.61	0.357	0.0	0.50	1.8
		BBI-4000 gel 5%	Screening	0	51	1	52	52	0.64	0.441	0.1	0.55	2.2
		N=52	Week 4	0	52	0	52	52	0.63	0.393	0.2	0.60	1.7
			Week 6-3	0	51	0	51	51	0.64	0.368	0.1	0.60	1.6
		BBI-4000 gel 10%	Screening	0	51	0	51	51	0.61	0.369	0.1	0.50	1.6
		N=51	Week 4	0	49	1	51	50	0.67	0.444	0.0	0.50	2.1
			Week 6-3	0	49	1	51	50	0.63	0.426	0.1	0.50	2.4
		BBI-4000 gel 15%	Screening	0	51	0	52	51	0.51	0.281	0.1	0.50	1.3
		N=52	Week 4	0	51	1	52	52	0.52	0.365	0.1	0.40	2.3
			Week 6-3	0	50	0	52	50	0.59	0.397	0.1	0.50	2.0

#1 Low (High) : Under (Over) the Lower (Upper) Limit of Reference Range, Normal : Within the Reference Range
#2 Numbers of Subjects of each visit
#3 Numbers of Subjects with measured values
Source：5.3.5.1-1 Table 14.3.4-3 より改変

表 2.7.4-38 臨床検査値の基本統計量及び基準値範囲内からの逸脱状況（BBI-4000-04 試験）（続き）
Quantitative Tests

[Safety]

Parameter	Unit	Treatment	Visit	Reference Range			Total[#2]	n[#3]	Mean	Std	Minimum	Median	Maximum
				Low[#1]	Normal[#1]	High[#1]							
Protein	g/dL	BBI-4000 gel 0%	Screening	5	46	0	52	51	7.13	0.402	6.2	7.10	8.3
		N=52	Week 4	9	43	0	52	52	7.04	0.391	6.4	7.00	7.9
			Week 6-3	11	39	1	52	51	6.98	0.430	6.0	7.00	8.4
		BBI-4000 gel 5%	Screening	4	48	0	52	52	7.18	0.363	6.6	7.10	8.2
		N=52	Week 4	5	47	0	52	52	7.08	0.344	6.3	7.00	7.7
			Week 6-3	4	47	0	51	51	7.07	0.316	6.4	7.10	7.8
		BBI-4000 gel 10%	Screening	8	43	0	51	51	7.02	0.369	6.3	7.00	7.8
		N=51	Week 4	10	40	0	51	50	7.00	0.360	6.1	7.00	7.7
			Week 6-3	15	35	0	51	50	6.94	0.334	6.3	7.00	7.6
		BBI-4000 gel 15%	Screening	4	46	1	52	51	7.15	0.379	6.2	7.20	8.4
		N=52	Week 4	9	43	0	52	52	7.01	0.388	6.2	7.00	7.8
			Week 6-3	8	42	0	52	50	7.02	0.393	6.2	7.00	8.0
Albumin	g/dL	BBI-4000 gel 0%	Screening	3	48	0	52	51	4.40	0.251	3.9	4.40	4.9
		N=52	Week 4	1	51	0	52	52	4.35	0.233	3.9	4.30	4.9
			Week 6-3	4	47	0	52	51	4.33	0.250	3.9	4.30	5.0
		BBI-4000 gel 5%	Screening	1	50	1	52	52	4.47	0.230	3.9	4.50	5.1
		N=52	Week 4	0	51	1	52	52	4.42	0.262	4.0	4.40	5.1
			Week 6-3	1	49	1	51	51	4.42	0.239	3.9	4.40	5.1
		BBI-4000 gel 10%	Screening	1	50	0	51	51	4.47	0.224	3.9	4.50	4.9
		N=51	Week 4	1	49	0	51	50	4.45	0.225	3.9	4.50	4.9
			Week 6-3	2	48	0	51	50	4.40	0.241	3.7	4.40	4.9
		BBI-4000 gel 15%	Screening	3	48	0	52	51	4.40	0.249	3.9	4.40	4.9
		N=52	Week 4	2	50	0	52	52	4.33	0.234	3.8	4.35	4.7
			Week 6-3	1	49	0	52	50	4.33	0.217	3.9	4.30	4.7

#1 Low (High) : Under (Over) the Lower (Upper) Limit of Reference Range, Normal : Within the Reference Range
#2 Numbers of Subjects of each visit
#3 Numbers of Subjects with measured values
Source：5.3.5.1-1 Table 14.3.4-3 より改変

表 2.7.4-38 臨床検査値の基本統計量及び基準値範囲内からの逸脱状況（BBI-4000-04 試験）（続き）
Quantitative Tests

[Safety]

Parameter	Unit	Treatment	Visit	Reference Range			Total[#2]	n[#3]	Mean	Std	Minimum	Median	Maximum
				Low[#1]	Normal[#1]	High[#1]							
Albumin/Globulin	-	BBI-4000 gel 0%	Screening	1	49	1	52	51	1.63	0.230	1.1	1.60	2.3
		N=52	Week 4	1	50	1	52	52	1.64	0.223	1.1	1.60	2.3
			Week 6-3	1	48	2	52	51	1.66	0.236	1.1	1.60	2.4
		BBI-4000 gel 5%	Screening	0	51	1	52	52	1.68	0.229	1.3	1.70	2.3
		N=52	Week 4	0	48	4	52	52	1.68	0.233	1.3	1.70	2.3
			Week 6-3	0	49	2	51	51	1.68	0.198	1.3	1.70	2.2
		BBI-4000 gel 10%	Screening	0	49	2	51	51	1.77	0.178	1.4	1.80	2.2
		N=51	Week 4	0	47	3	51	50	1.76	0.175	1.4	1.75	2.3
			Week 6-3	0	49	1	51	50	1.74	0.196	1.4	1.70	2.3
		BBI-4000 gel 15%	Screening	0	50	1	52	51	1.62	0.190	1.3	1.60	2.2
		N=52	Week 4	0	50	2	52	52	1.64	0.214	1.3	1.60	2.1
			Week 6-3	0	49	1	52	50	1.63	0.219	1.3	1.60	2.2
Aspartate Aminotransferase	U/L	BBI-4000 gel 0%	Screening	0	51	0	52	51	18.5	4.32	12	17.0	30
		N=52	Week 4	0	52	0	52	52	18.2	4.45	12	17.0	33
			Week 6-3	0	51	0	52	51	18.2	4.21	12	18.0	36
		BBI-4000 gel 5%	Screening	0	52	0	52	52	20.6	5.70	11	19.5	40
		N=52	Week 4	0	51	1	52	52	20.6	6.87	10	20.0	46
			Week 6-3	0	51	0	51	51	19.9	6.45	11	19.0	40
		BBI-4000 gel 10%	Screening	0	51	0	51	51	19.7	6.37	11	19.0	39
		N=51	Week 4	0	46	4	51	50	20.6	8.43	11	18.5	50
			Week 6-3	0	50	0	51	50	20.1	6.00	10	18.5	39
		BBI-4000 gel 15%	Screening	0	50	1	52	51	19.7	6.07	10	18.0	42
		N=52	Week 4	0	52	0	52	52	18.2	3.47	12	18.0	31
			Week 6-3	0	49	1	52	50	19.4	5.70	11	18.0	44

#1 Low (High) : Under (Over) the Lower (Upper) Limit of Reference Range, Normal : Within the Reference Range
#2 Numbers of Subjects of each visit
#3 Numbers of Subjects with measured values
Source：5.3.5.1-1 Table 14.3.4-3 より改変

表 2.7.4-38 臨床検査値の基本統計量及び基準値範囲内からの逸脱状況（BBI-4000-04 試験）（続き）
Quantitative Tests

[Safety]

Parameter	Unit	Treatment	Visit	Reference Range			Total[#2]	n[#3]	Mean	Std	Minimum	Median	Maximum
				Low[#1]	Normal[#1]	High[#1]							
Alanine Aminotransferase	U/L	BBI-4000 gel 0%	Screening	0	51	0	52	51	15.9	6.18	8	14.0	39
		N=52	Week 4	0	51	1	52	52	16.4	8.84	8	14.5	67
			Week 6-3	0	50	1	52	51	15.7	8.41	8	14.0	63
		BBI-4000 gel 5%	Screening	0	48	4	52	52	20.7	13.92	7	16.0	84
		N=52	Week 4	0	49	3	52	52	19.5	11.96	6	16.5	65
			Week 6-3	0	47	4	51	51	19.4	12.13	6	17.0	77
		BBI-4000 gel 10%	Screening	0	50	1	51	51	16.7	8.25	7	14.0	48
		N=51	Week 4	0	48	2	51	50	17.4	9.22	8	15.0	48
			Week 6-3	0	49	1	51	50	18.5	11.11	7	15.0	71
		BBI-4000 gel 15%	Screening	1	46	4	52	51	18.5	10.68	4	15.0	56
		N=52	Week 4	0	51	1	52	52	17.2	12.26	5	14.0	88
			Week 6-3	1	48	1	52	50	17.9	11.27	3	14.5	75
Lactate Dehydrogenase	U/L	BBI-4000 gel 0%	Screening	3	47	1	52	51	163.1	29.30	113	160.0	274
		N=52	Week 4	2	50	0	52	52	157.3	27.39	108	158.0	236
			Week 6-3	3	48	0	52	51	155.8	27.07	100	158.0	221
		BBI-4000 gel 5%	Screening	1	51	0	52	52	162.1	28.11	108	156.5	244
		N=52	Week 4	1	50	1	52	52	159.2	29.19	103	154.5	246
			Week 6-3	3	47	1	51	51	158.0	32.17	106	149.0	279
		BBI-4000 gel 10%	Screening	1	50	0	51	51	158.7	27.41	99	154.0	225
		N=51	Week 4	2	48	0	51	50	158.5	31.10	99	151.5	236
			Week 6-3	3	46	1	51	50	158.6	41.18	98	151.0	382
		BBI-4000 gel 15%	Screening	0	51	0	52	51	160.1	28.99	119	155.0	245
		N=52	Week 4	2	50	0	52	52	153.1	26.38	102	147.0	225
			Week 6-3	1	48	1	52	50	157.4	38.15	110	147.0	359

#1 Low (High) : Under (Over) the Lower (Upper) Limit of Reference Range, Normal : Within the Reference Range
#2 Numbers of Subjects of each visit
#3 Numbers of Subjects with measured values
Source：5.3.5.1-1 Table 14.3.4-3 より改変

表 2.7.4-38 臨床検査値の基本統計量及び基準値範囲内からの逸脱状況（BBI-4000-04 試験）（続き）
Quantitative Tests

[Safety]

Parameter	Unit	Treatment	Visit	Reference Range			Total[#2]	n[#3]	Mean	Std	Minimum	Median	Maximum
				Low[#1]	Normal[#1]	High[#1]							
Bilirubin	mg/dL	BBI-4000 gel 0%	Screening	0	51	0	52	51	0.57	0.147	0.3	0.60	0.8
		N=52	Week 4	1	51	0	52	52	0.58	0.205	0.2	0.60	1.2
			Week 6-3	4	47	0	52	51	0.55	0.200	0.2	0.50	1.0
		BBI-4000 gel 5%	Screening	1	50	1	52	52	0.59	0.202	0.2	0.60	1.3
		N=52	Week 4	0	52	0	52	52	0.58	0.209	0.3	0.50	1.2
			Week 6-3	0	51	0	51	51	0.56	0.191	0.3	0.50	1.1
		BBI-4000 gel 10%	Screening	1	50	0	51	51	0.62	0.214	0.2	0.60	1.2
		N=51	Week 4	0	50	0	51	50	0.59	0.193	0.3	0.60	1.0
			Week 6-3	0	50	0	51	50	0.58	0.190	0.3	0.50	1.1
		BBI-4000 gel 15%	Screening	1	50	0	52	51	0.62	0.254	0.2	0.60	1.2
		N=52	Week 4	1	50	1	52	52	0.64	0.277	0.2	0.60	1.3
			Week 6-3	1	48	1	52	50	0.59	0.253	0.2	0.50	1.4
Direct Bilirubin	mg/dL	BBI-4000 gel 0%	Screening	0	51	0	52	51	0.19	0.064	0.1	0.20	0.3
		N=52	Week 4	0	51	1	52	52	0.19	0.085	0.1	0.20	0.5
			Week 6-3	0	51	0	52	51	0.17	0.069	0.1	0.20	0.3
		BBI-4000 gel 5%	Screening	0	52	0	52	52	0.19	0.075	0.1	0.20	0.4
		N=52	Week 4	0	52	0	52	52	0.19	0.084	0.1	0.20	0.4
			Week 6-3	0	51	0	51	51	0.19	0.078	0.1	0.20	0.4
		BBI-4000 gel 10%	Screening	0	51	0	51	51	0.21	0.081	0.1	0.20	0.4
		N=51	Week 4	0	50	0	51	50	0.20	0.077	0.1	0.20	0.4
			Week 6-3	0	50	0	51	50	0.19	0.075	0.1	0.20	0.4
		BBI-4000 gel 15%	Screening	0	50	1	52	51	0.21	0.099	0.1	0.20	0.5
		N=52	Week 4	0	51	1	52	52	0.22	0.106	0.1	0.20	0.5
			Week 6-3	0	49	1	52	50	0.19	0.102	0.0	0.20	0.5

#1 Low (High) : Under (Over) the Lower (Upper) Limit of Reference Range, Normal : Within the Reference Range
#2 Numbers of Subjects of each visit
#3 Numbers of Subjects with measured values
Source：5.3.5.1-1 Table 14.3.4-3 より改変

表 2.7.4-38 臨床検査値の基本統計量及び基準値範囲内からの逸脱状況（BBI-4000-04 試験）（続き）
Quantitative Tests

[Safety]

Parameter	Unit	Treatment	Visit	Reference Range			Total[#2]	n[#3]	Mean	Std	Minimum	Median	Maximum
				Low[#1]	Normal[#1]	High[#1]							
Alkaline Phosphatase	U/L	BBI-4000 gel 0%	Screening	4	47	0	52	51	178.8	54.27	91	169.0	358
		N=52	Week 4	5	47	0	52	52	178.1	58.09	71	163.0	322
			Week 6-3	5	45	1	52	51	177.1	56.90	77	175.0	360
		BBI-4000 gel 5%	Screening	2	48	2	52	52	205.3	66.09	105	193.0	390
		N=52	Week 4	2	49	1	52	52	208.6	66.96	111	208.0	394
			Week 6-3	2	48	1	51	51	203.7	65.36	109	196.0	412
		BBI-4000 gel 10%	Screening	4	46	1	51	51	182.6	59.93	103	174.0	431
		N=51	Week 4	3	46	1	51	50	181.4	57.86	98	169.5	433
			Week 6-3	2	47	1	51	50	183.8	59.73	95	170.0	409
		BBI-4000 gel 15%	Screening	0	51	0	52	51	182.7	50.00	117	174.0	343
		N=52	Week 4	0	52	0	52	52	183.8	50.59	119	167.0	355
			Week 6-3	2	47	1	52	50	179.2	51.13	103	167.5	362
Gamma Glutamyl Transferase	U/L	BBI-4000 gel 0%	Screening	0	49	2	52	51	21.7	11.25	7	19.0	58
		N=52	Week 4	0	47	5	52	52	22.3	13.07	7	18.0	66
			Week 6-3	0	47	4	52	51	22.2	12.48	8	19.0	71
		BBI-4000 gel 5%	Screening	0	49	3	52	52	32.5	59.92	9	18.0	331
		N=52	Week 4	0	47	5	52	52	33.8	67.29	9	18.0	470
			Week 6-3	0	46	5	51	51	32.0	57.65	10	19.0	403
		BBI-4000 gel 10%	Screening	0	47	4	51	51	23.1	26.32	9	15.0	159
		N=51	Week 4	0	47	3	51	50	23.4	23.37	9	16.0	134
			Week 6-3	0	44	6	51	50	25.9	27.47	7	15.0	154
		BBI-4000 gel 15%	Screening	0	48	3	52	51	23.1	15.90	9	17.0	82
		N=52	Week 4	0	49	3	52	52	22.6	19.82	9	16.0	134
			Week 6-3	0	48	2	52	50	22.1	16.39	8	16.5	95

#1 Low (High) : Under (Over) the Lower (Upper) Limit of Reference Range, Normal : Within the Reference Range
#2 Numbers of Subjects of each visit
#3 Numbers of Subjects with measured values
Source：5.3.5.1-1 Table 14.3.4-3 より改変

表 2.7.4-38 臨床検査値の基本統計量及び基準値範囲内からの逸脱状況（BBI-4000-04 試験）（続き）
Quantitative Tests

[Safety]

Parameter	Unit	Treatment	Visit	Reference Range			Total[#2]	n[#3]	Mean	Std	Minimum	Median	Maximum
				Low[#1]	Normal[#1]	High[#1]							
Creatine Kinase	U/L	BBI-4000 gel 0%	Screening	2	48	1	52	51	103.9	53.37	35	90.0	284
		N=52	Week 4	3	49	0	52	52	95.6	42.08	34	89.0	247
			Week 6-3	2	48	1	52	51	98.1	56.83	43	83.0	367
		BBI-4000 gel 5%	Screening	1	47	4	52	52	128.5	88.79	48	97.5	534
		N=52	Week 4	3	42	7	52	52	148.0	143.81	36	101.5	717
			Week 6-3	2	44	5	51	51	122.3	73.64	42	93.0	319
		BBI-4000 gel 10%	Screening	0	48	3	51	51	108.5	59.92	49	91.0	335
		N=51	Week 4	0	46	4	51	50	149.5	230.83	45	90.0	1431
			Week 6-3	1	49	0	51	50	101.6	45.58	31	86.5	265
		BBI-4000 gel 15%	Screening	1	42	8	52	51	143.9	126.02	49	94.0	732
		N=52	Week 4	4	45	3	52	52	105.6	50.72	44	84.5	256
			Week 6-3	3	46	1	52	50	103.8	87.32	36	86.0	635
Urea Nitrogen	mg/dL	BBI-4000 gel 0%	Screening	3	48	0	52	51	12.54	3.206	4.9	12.20	20.8
		N=52	Week 4	2	49	1	52	52	13.11	3.593	6.5	12.55	24.4
			Week 6-3	1	49	1	52	51	12.63	3.142	5.1	12.20	23.1
		BBI-4000 gel 5%	Screening	1	49	2	52	52	12.97	3.592	6.4	12.80	26.7
		N=52	Week 4	2	50	0	52	52	13.29	2.734	7.9	13.15	20.1
			Week 6-3	2	48	1	51	51	12.82	3.303	6.9	12.40	22.4
		BBI-4000 gel 10%	Screening	1	49	1	51	51	13.06	2.958	7.6	13.20	22.9
		N=51	Week 4	1	49	0	51	50	13.17	3.273	7.2	13.20	21.4
			Week 6-3	0	49	1	51	50	13.11	3.101	8.3	12.80	22.7
		BBI-4000 gel 15%	Screening	4	45	2	52	51	12.64	4.267	6.7	11.60	24.3
		N=52	Week 4	5	47	0	52	52	12.64	3.448	6.8	12.55	21.9
			Week 6-3	2	48	0	52	50	12.72	3.173	6.6	12.20	20.4

#1 Low (High) : Under (Over) the Lower (Upper) Limit of Reference Range, Normal : Within the Reference Range
#2 Numbers of Subjects of each visit
#3 Numbers of Subjects with measured values
Source：5.3.5.1-1 Table 14.3.4-3 より改変

表 2.7.4-38 臨床検査値の基本統計量及び基準値範囲内からの逸脱状況（BBI-4000-04 試験）（続き）
Quantitative Tests

[Safety]

Parameter	Unit	Treatment	Visit	Reference Range			Total[#2]	n[#3]	Mean	Std	Minimum	Median	Maximum
				Low[#1]	Normal[#1]	High[#1]							
Creatinine	mg/dL	BBI-4000 gel 0%	Screening	1	49	1	52	51	0.673	0.1393	0.46	0.660	1.06
		N=52	Week 4	2	49	1	52	52	0.678	0.1470	0.41	0.670	1.09
			Week 6-3	2	47	2	52	51	0.657	0.1508	0.36	0.620	1.15
		BBI-4000 gel 5%	Screening	1	50	1	52	52	0.729	0.1544	0.38	0.715	1.18
		N=52	Week 4	1	51	0	52	52	0.726	0.1431	0.46	0.725	1.04
			Week 6-3	1	47	3	51	51	0.715	0.1511	0.44	0.710	1.12
		BBI-4000 gel 10%	Screening	2	49	0	51	51	0.664	0.1405	0.41	0.660	1.03
		N=51	Week 4	2	47	1	51	50	0.676	0.1457	0.44	0.685	1.07
			Week 6-3	3	47	0	51	50	0.661	0.1346	0.42	0.640	0.98
		BBI-4000 gel 15%	Screening	1	49	1	52	51	0.698	0.1522	0.45	0.670	1.07
		N=52	Week 4	2	49	1	52	52	0.700	0.1531	0.43	0.680	1.21
			Week 6-3	0	49	1	52	50	0.693	0.1450	0.47	0.665	1.09
Urate	mg/dL	BBI-4000 gel 0%	Screening	1	46	4	52	51	5.11	1.356	2.6	5.10	8.5
		N=52	Week 4	0	46	6	52	52	5.08	1.368	2.7	4.90	8.6
			Week 6-3	1	43	7	52	51	5.09	1.354	2.7	4.90	7.9
		BBI-4000 gel 5%	Screening	1	46	5	52	52	5.17	1.303	2.2	5.10	8.1
		N=52	Week 4	0	46	6	52	52	5.13	1.283	2.5	5.05	7.6
			Week 6-3	1	46	4	51	51	5.14	1.286	2.3	5.30	8.1
		BBI-4000 gel 10%	Screening	0	47	4	51	51	4.89	1.391	2.8	4.50	10.0
		N=51	Week 4	0	43	7	51	50	4.97	1.377	2.7	4.55	9.1
			Week 6-3	2	44	4	51	50	4.79	1.293	2.3	4.50	8.2
		BBI-4000 gel 15%	Screening	1	47	3	52	51	5.03	1.443	2.2	4.90	9.9
		N=52	Week 4	1	46	5	52	52	4.95	1.261	2.8	4.70	8.1
			Week 6-3	2	45	3	52	50	5.00	1.452	2.3	4.70	9.9

#1 Low (High) : Under (Over) the Lower (Upper) Limit of Reference Range, Normal : Within the Reference Range
#2 Numbers of Subjects of each visit
#3 Numbers of Subjects with measured values
Source：5.3.5.1-1 Table 14.3.4-3 より改変

表 2.7.4-38 臨床検査値の基本統計量及び基準値範囲内からの逸脱状況（BBI-4000-04 試験）（続き）
Quantitative Tests

[Safety]

Parameter	Unit	Treatment	Visit	Reference Range			Total[#2]	n[#3]	Mean	Std	Minimum	Median	Maximum
				Low[#1]	Normal[#1]	High[#1]							
Sodium	mEq/L	BBI-4000 gel 0%	Screening	0	51	0	52	51	141.0	1.97	137	141.0	145
		N=52	Week 4	0	52	0	52	52	140.7	1.91	137	141.0	147
			Week 6-3	0	51	0	52	51	140.8	1.67	137	141.0	144
		BBI-4000 gel 5%	Screening	0	52	0	52	52	141.1	1.48	138	141.0	144
		N=52	Week 4	0	52	0	52	52	141.3	1.53	137	142.0	145
			Week 6-3	0	51	0	51	51	141.3	1.48	138	141.0	146
		BBI-4000 gel 10%	Screening	0	51	0	51	51	140.8	1.44	138	141.0	145
		N=51	Week 4	0	50	0	51	50	141.3	1.58	139	141.0	145
			Week 6-3	0	50	0	51	50	140.7	1.56	137	140.5	144
		BBI-4000 gel 15%	Screening	0	51	0	52	51	141.0	2.18	137	141.0	146
		N=52	Week 4	0	52	0	52	52	141.1	1.72	138	141.0	144
			Week 6-3	0	50	0	52	50	140.9	1.88	138	141.0	146
Chloride	mEq/L	BBI-4000 gel 0%	Screening	0	49	2	52	51	104.7	2.54	100	105.0	112
		N=52	Week 4	0	51	1	52	52	104.6	2.05	101	104.0	110
			Week 6-3	0	50	1	52	51	104.8	2.11	100	105.0	110
		BBI-4000 gel 5%	Screening	0	52	0	52	52	104.4	1.75	101	104.0	107
		N=52	Week 4	0	52	0	52	52	104.5	2.03	100	105.0	109
			Week 6-3	0	51	0	51	51	104.5	2.00	99	105.0	109
		BBI-4000 gel 10%	Screening	0	51	0	51	51	104.4	1.81	100	104.0	108
		N=51	Week 4	0	50	0	51	50	104.8	1.85	101	105.0	109
			Week 6-3	0	50	0	51	50	104.6	1.94	101	105.0	109
		BBI-4000 gel 15%	Screening	0	51	0	52	51	104.6	2.16	101	104.0	109
		N=52	Week 4	0	51	1	52	52	104.8	2.11	101	105.0	111
			Week 6-3	0	49	1	52	50	104.9	2.22	100	105.0	110

#1 Low (High) : Under (Over) the Lower (Upper) Limit of Reference Range, Normal : Within the Reference Range
#2 Numbers of Subjects of each visit
#3 Numbers of Subjects with measured values
Source：5.3.5.1-1 Table 14.3.4-3 より改変

表 2.7.4-38 臨床検査値の基本統計量及び基準値範囲内からの逸脱状況（BBI-4000-04 試験）（続き）
Quantitative Tests

[Safety]

Parameter	Unit	Treatment	Visit	Reference Range			Total[#2]	n[#3]	Mean	Std	Minimum	Median	Maximum
				Low[#1]	Normal[#1]	High[#1]							
Potassium	mEq/L	BBI-4000 gel 0%	Screening	1	49	1	52	51	4.07	0.316	3.5	4.00	5.3
		N=52	Week 4	2	50	0	52	52	4.08	0.327	3.0	4.05	4.8
			Week 6-3	2	48	1	52	51	4.08	0.357	3.4	4.00	5.2
		BBI-4000 gel 5%	Screening	0	50	2	52	52	4.24	0.351	3.7	4.20	5.2
		N=52	Week 4	0	50	2	52	52	4.20	0.308	3.7	4.20	5.1
			Week 6-3	0	49	2	51	51	4.19	0.320	3.6	4.20	5.1
		BBI-4000 gel 10%	Screening	1	50	0	51	51	4.06	0.323	3.5	4.00	4.7
		N=51	Week 4	1	49	0	51	50	4.06	0.241	3.5	4.10	4.6
			Week 6-3	2	48	0	51	50	4.05	0.338	3.5	4.00	5.0
		BBI-4000 gel 15%	Screening	2	49	0	52	51	4.01	0.279	3.4	4.00	4.6
		N=52	Week 4	0	51	1	52	52	4.04	0.362	3.6	3.95	5.8
			Week 6-3	1	48	1	52	50	4.08	0.324	3.5	4.00	5.1
Cholesterol	mg/dL	BBI-4000 gel 0%	Screening	5	38	8	52	51	186.7	31.51	130	182.0	273
		N=52	Week 4	4	39	9	52	52	185.8	31.40	139	181.5	261
			Week 6-3	6	36	9	52	51	184.1	32.20	117	183.0	258
		BBI-4000 gel 5%	Screening	4	36	12	52	52	194.4	31.74	143	189.5	295
		N=52	Week 4	6	35	11	52	52	193.4	38.42	122	193.0	328
			Week 6-3	5	32	14	51	51	194.4	38.76	129	191.0	298
		BBI-4000 gel 10%	Screening	7	34	10	51	51	188.6	35.92	103	192.0	278
		N=51	Week 4	6	34	10	51	50	193.1	32.72	122	197.5	266
			Week 6-3	5	32	13	51	50	188.6	32.64	130	181.0	244
		BBI-4000 gel 15%	Screening	5	34	12	52	51	192.2	36.12	127	184.0	288
		N=52	Week 4	7	36	9	52	52	186.5	36.30	118	185.0	277
			Week 6-3	7	33	10	52	50	189.4	34.11	130	188.0	270

#1 Low (High) : Under (Over) the Lower (Upper) Limit of Reference Range, Normal : Within the Reference Range
#2 Numbers of Subjects of each visit
#3 Numbers of Subjects with measured values
Source：5.3.5.1-1 Table 14.3.4-3 より改変

表 2.7.4-38 臨床検査値の基本統計量及び基準値範囲内からの逸脱状況（BBI-4000-04 試験）（続き）

Quantitative Tests

[Safety]

Parameter	Unit	Treatment	Visit	Reference Range			Total[#2]	n[#3]	Mean	Std	Minimum	Median	Maximum
				Low[#1]	Normal[#1]	High[#1]							
Triglycerides	mg/dL	BBI-4000 gel 0%	Screening	6	36	9	52	51	110.8	83.91	23	77.0	378
		N=52	Week 4	6	35	11	52	52	109.5	81.59	24	78.5	434
			Week 6-3	7	30	14	52	51	118.5	102.89	30	79.0	625
		BBI-4000 gel 5%	Screening	11	32	9	52	52	99.5	76.54	36	76.5	486
		N=52	Week 4	7	37	8	52	52	109.0	99.94	19	80.0	544
			Week 6-3	9	34	8	51	51	103.2	71.97	35	87.0	446
		BBI-4000 gel 10%	Screening	11	31	9	51	51	118.6	141.05	29	75.0	921
		N=51	Week 4	11	28	11	51	50	117.7	120.32	32	77.0	766
			Week 6-3	12	28	10	51	50	114.2	106.89	28	75.5	577
		BBI-4000 gel 15%	Screening	9	32	10	52	51	113.6	101.66	28	88.0	673
		N=52	Week 4	8	37	7	52	52	111.3	101.20	34	84.0	653
			Week 6-3	6	34	10	52	50	117.4	90.78	26	81.5	418

#1 Low (High) : Under (Over) the Lower (Upper) Limit of Reference Range, Normal : Within the Reference Range
#2 Numbers of Subjects of each visit
#3 Numbers of Subjects with measured values
Source：5.3.5.1-1 Table 14.3.4-3 より改変

表 2.7.4-39　臨床検査値の基本統計量及び基準値範囲内からの逸脱状況（BBI-4000-06 試験）
：基本統計量（Hematology）
（Safety Analysis Set）

	BBI-4000 0% N=140	BBI-4000 5% N=141
Leukocytes (/uL)		
Screening		
n	140	141
Mean (SD)	5875.0 (1443.97)	6056.0 (1613.71)
Median	5700.0	5900.0
Min , Max	3200 , 11200	2500 , 10500
Week 4		
n	136	138
Mean (SD)	5816.2 (1593.66)	5766.7 (1550.15)
Median	5500.0	5500.0
Min , Max	2700 , 10700	2400 , 13500
Week 6-3		
n	139	139
Mean (SD)	5789.9 (1593.30)	5725.9 (1521.41)
Median	5500.0	5500.0
Min , Max	2100 , 10600	2700 , 11100

PAGE: 1 of 10
PROGRAM: t069 (OUTPUT: t14_03_04_04_lb_stat)
DATE: 2019/04/05
PROTOCOL NO: BBI-4000-06
Source：5.3.5.1-2 Table 14.3.4-4 より改変

表 2.7.4-39　臨床検査値の基本統計量及び基準値範囲内からの逸脱状況（BBI-4000-06 試験）（続き）
：基本統計量（Hematology）
（Safety Analysis Set）

	BBI-4000 0% N=140	BBI-4000 5% N=141
Erythrocytes ($\times 10^4$/uL)		
Screening		
n	140	141
Mean (SD)	456.8 (43.66)	460.0 (43.46)
Median	451.0	457.0
Min , Max	372 , 564	366 , 570
Week 4		
n	136	138
Mean (SD)	453.2 (47.24)	458.3 (45.62)
Median	451.0	454.5
Min , Max	347 , 612	344 , 579
Week 6-3		
n	139	139
Mean (SD)	451.5 (46.61)	454.4 (47.18)
Median	445.0	449.0
Min , Max	361 , 582	294 , 584

PAGE: 2 of 10
PROGRAM: t069 (OUTPUT: t14_03_04_04_lb_stat)
DATE: 2019/04/05
PROTOCOL NO: BBI-4000-06
Source：5.3.5.1-2 Table 14.3.4-4 より改変

表 2.7.4-39　臨床検査値の基本統計量及び基準値範囲内からの逸脱状況（BBI-4000-06 試験）（続き）
：基本統計量（Hematology）
（Safety Analysis Set）

	BBI-4000 0% N=140	BBI-4000 5% N=141
Hemoglobin (g/dL)		
Screening		
n	140	141
Mean (SD)	13.62 (1.479)	13.74 (1.417)
Median	13.35	13.60
Min , Max	10.5 , 17.9	10.2 , 16.9
Week 4		
n	136	138
Mean (SD)	13.57 (1.559)	13.72 (1.502)
Median	13.35	13.60
Min , Max	9.8 , 18.3	9.4 , 17.2
Week 6-3		
n	139	139
Mean (SD)	13.55 (1.546)	13.62 (1.485)
Median	13.30	13.40
Min , Max	10.3 , 18.5	9.1 , 17.4

PAGE: 3 of 10
PROGRAM: t069 (OUTPUT: t14_03_04_04_lb_stat)
DATE: 2019/04/05
PROTOCOL NO: BBI-4000-06
Source：5.3.5.1-2 Table 14.3.4-4 より改変

表 2.7.4-39　臨床検査値の基本統計量及び基準値範囲内からの逸脱状況（BBI-4000-06 試験）（続き）
：基本統計量（Hematology）
（Safety Analysis Set）

	BBI-4000 0% N=140	BBI-4000 5% N=141
Hematocrit (%)		
Screening		
n	140	141
Mean (SD)	40.94 (3.761)	41.25 (3.619)
Median	40.60	41.10
Min , Max	33.4 , 52.4	32.9 , 49.5
Week 4		
n	136	138
Mean (SD)	40.70 (3.959)	41.16 (3.881)
Median	40.40	40.70
Min , Max	30.5 , 53.5	31.0 , 50.8
Week 6-3		
n	139	139
Mean (SD)	40.67 (3.967)	40.88 (3.989)
Median	40.30	40.40
Min , Max	31.7 , 54.8	25.7 , 50.1

PAGE: 4 of 10
PROGRAM: t069 (OUTPUT: t14_03_04_04_lb_stat)
DATE: 2019/04/05
PROTOCOL NO: BBI-4000-06
Source：5.3.5.1-2 Table 14.3.4-4 より改変

表 2.7.4-39　臨床検査値の基本統計量及び基準値範囲内からの逸脱状況（BBI-4000-06 試験）（続き）
：基本統計量（Hematology）
（Safety Analysis Set）

	BBI-4000 0% N=140	BBI-4000 5% N=141
Platelets ($\times 10^4$/uL)		
Screening		
n	140	141
Mean (SD)	27.04 (5.449)	27.30 (5.796)
Median	26.70	26.50
Min , Max	6.9 , 44.5	12.4 , 59.5
Week 4		
n	136	138
Mean (SD)	27.25 (5.353)	26.86 (5.601)
Median	26.70	26.15
Min , Max	14.2 , 44.2	12.6 , 43.7
Week 6-3		
n	139	139
Mean (SD)	27.01 (5.313)	27.19 (5.373)
Median	26.20	26.70
Min , Max	16.5 , 40.6	14.0 , 43.3

PAGE: 5 of 10
PROGRAM: t069 (OUTPUT: t14_03_04_04_lb_stat)
DATE: 2019/04/05
PROTOCOL NO: BBI-4000-06
Source：5.3.5.1-2 Table 14.3.4-4 より改変

表 2.7.4-39　臨床検査値の基本統計量及び基準値範囲内からの逸脱状況（BBI-4000-06 試験）（続き）
：基本統計量（Hematology）
（Safety Analysis Set）

	BBI-4000 0% N=140	BBI-4000 5% N=141
Neutrophils/Leukocytes (%)		
Screening		
n	140	141
Mean (SD)	58.46 (8.228)	59.13 (7.442)
Median	58.35	59.10
Min , Max	39.9 , 87.9	38.0 , 77.1
Week 4		
n	136	138
Mean (SD)	58.50 (8.251)	59.05 (8.494)
Median	58.00	60.15
Min , Max	40.1 , 92.6	36.8 , 79.1
Week 6-3		
n	139	139
Mean (SD)	58.77 (8.753)	58.72 (7.232)
Median	59.10	58.70
Min , Max	38.6 , 87.9	33.2 , 81.5

PAGE: 6 of 10
PROGRAM: t069 (OUTPUT: t14_03_04_04_lb_stat)
DATE: 2019/04/05
PROTOCOL NO: BBI-4000-06
Source：5.3.5.1-2 Table 14.3.4-4 より改変

表 2.7.4-39　臨床検査値の基本統計量及び基準値範囲内からの逸脱状況（BBI-4000-06 試験）（続き）
：基本統計量（Hematology）
（Safety Analysis Set）

	BBI-4000 0% N=140	BBI-4000 5% N=141
Basophils/Leukocytes (%)		
Screening		
n	140	141
Mean (SD)	0.57 (0.316)	0.55 (0.384)
Median	0.50	0.40
Min , Max	0.1 , 2.4	0.0 , 1.9
Week 4		
n	136	138
Mean (SD)	0.56 (0.319)	0.54 (0.335)
Median	0.50	0.50
Min , Max	0.1 , 1.7	0.0 , 1.8
Week 6-3		
n	139	139
Mean (SD)	0.55 (0.348)	0.58 (0.376)
Median	0.50	0.50
Min , Max	0.1 , 2.5	0.0 , 2.5

PAGE: 7 of 10
PROGRAM: t069 (OUTPUT: t14_03_04_04_lb_stat)
DATE: 2019/04/05
PROTOCOL NO: BBI-4000-06
Source：5.3.5.1-2 Table 14.3.4-4 より改変

表 2.7.4-39　臨床検査値の基本統計量及び基準値範囲内からの逸脱状況（BBI-4000-06 試験）（続き）
：基本統計量（Hematology）
（Safety Analysis Set）

	BBI-4000 0% N=140	BBI-4000 5% N=141
Eosinophils/Leukocytes (%)		
Screening		
n	140	141
Mean (SD)	2.97 (2.373)	2.83 (2.580)
Median	2.45	2.10
Min , Max	0.2 , 14.1	0.4 , 19.9
Week 4		
n	136	138
Mean (SD)	3.05 (2.376)	2.82 (1.948)
Median	2.60	2.10
Min , Max	0.0 , 16.4	0.2 , 11.5
Week 6-3		
n	139	139
Mean (SD)	2.93 (2.226)	2.91 (2.171)
Median	2.40	2.40
Min , Max	0.2 , 13.2	0.2 , 14.0

PAGE: 8 of 10
PROGRAM: t069 (OUTPUT: t14_03_04_04_lb_stat)
DATE: 2019/04/05
PROTOCOL NO: BBI-4000-06
Source：5.3.5.1-2 Table 14.3.4-4 より改変

表 2.7.4-39　臨床検査値の基本統計量及び基準値範囲内からの逸脱状況（BBI-4000-06 試験）（続き）
：基本統計量（Hematology）
（Safety Analysis Set）

	BBI-4000 0% N=140	BBI-4000 5% N=141
Lymphocytes/Leukocytes (%)		
Screening		
n	140	141
Mean (SD)	32.31 (7.637)	31.80 (6.551)
Median	32.30	32.20
Min , Max	8.4 , 51.3	15.0 , 46.5
Week 4		
n	136	138
Mean (SD)	32.25 (7.318)	31.90 (7.951)
Median	32.05	31.10
Min , Max	6.8 , 48.7	14.0 , 53.3
Week 6-3		
n	139	139
Mean (SD)	32.07 (7.656)	32.01 (6.770)
Median	31.40	31.60
Min , Max	9.2 , 53.0	13.5 , 52.1

PAGE: 9 of 10
PROGRAM: t069 (OUTPUT: t14_03_04_04_lb_stat)
DATE: 2019/04/05
PROTOCOL NO: BBI-4000-06
Source：5.3.5.1-2 Table 14.3.4-4 より改変

表 2.7.4-39　臨床検査値の基本統計量及び基準値範囲内からの逸脱状況（BBI-4000-06 試験）（続き）
：基本統計量（Hematology）
（Safety Analysis Set）

	BBI-4000 0% N=140	BBI-4000 5% N=141
Monocytes/Leukocytes (%)		
Screening		
n	140	141
Mean (SD)	5.68 (1.560)	5.70 (1.657)
Median	5.50	5.60
Min , Max	3.0 , 11.5	3.1 , 11.9
Week 4		
n	136	138
Mean (SD)	5.64 (1.569)	5.69 (1.545)
Median	5.60	5.55
Min , Max	0.5 , 14.6	2.6 , 11.6
Week 6-3		
n	139	139
Mean (SD)	5.69 (1.434)	5.73 (1.516)
Median	5.70	5.60
Min , Max	1.7 , 9.3	2.9 , 11.6

PAGE: 10 of 10
PROGRAM: t069 (OUTPUT: t14_03_04_04_lb_stat)
DATE: 2019/04/05
PROTOCOL NO: BBI-4000-06
Source：5.3.5.1-2 Table 14.3.4-4 より改変

表 2.7.4-39　臨床検査値の基本統計量及び基準値範囲内からの逸脱状況（BBI-4000-06 試験）（続き）
：基本統計量（Biochemical）
（Safety Analysis Set）

	BBI-4000 0% N=140	BBI-4000 5% N=141
Protein (g/dL)		
Screening		
n	140	141
Mean (SD)	7.14 (0.443)	7.15 (0.355)
Median	7.15	7.20
Min , Max	5.3 , 8.6	6.3 , 8.1
Week 4		
n	136	138
Mean (SD)	7.09 (0.401)	7.11 (0.365)
Median	7.00	7.10
Min , Max	6.2 , 8.3	5.9 , 8.2
Week 6-3		
n	139	138
Mean (SD)	7.00 (0.397)	7.05 (0.352)
Median	7.00	7.00
Min , Max	4.9 , 8.4	6.2 , 8.0

PAGE: 1 of 19
PROGRAM: t070 (OUTPUT: t14_03_04_05_lb_stat)
DATE: 2019/04/05
PROTOCOL NO: BBI-4000-06
Source：5.3.5.1-2 Table 14.3.4-5 より改変

表 2.7.4-39　臨床検査値の基本統計量及び基準値範囲内からの逸脱状況（BBI-4000-06 試験）（続き）
：基本統計量（Biochemical）
（Safety Analysis Set）

	BBI-4000 0% N=140	BBI-4000 5% N=141
Albumin (g/dL)		
Screening		
n	140	141
Mean (SD)	4.55 (0.292)	4.59 (0.296)
Median	4.50	4.60
Min , Max	3.2 , 5.3	3.8 , 5.5
Week 4		
n	136	138
Mean (SD)	4.50 (0.276)	4.56 (0.310)
Median	4.50	4.55
Min , Max	3.9 , 5.6	3.7 , 5.5
Week 6-3		
n	139	138
Mean (SD)	4.48 (0.317)	4.54 (0.325)
Median	4.50	4.50
Min , Max	3.0 , 5.5	3.8 , 5.4

PAGE: 2 of 19
PROGRAM: t070 (OUTPUT: t14_03_04_05_lb_stat)
DATE: 2019/04/05
PROTOCOL NO: BBI-4000-06
Source：5.3.5.1-2 Table 14.3.4-5 より改変

表 2.7.4-39　臨床検査値の基本統計量及び基準値範囲内からの逸脱状況（BBI-4000-06 試験）（続き）
：基本統計量（Biochemical）
（Safety Analysis Set）

	BBI-4000 0% N=140	BBI-4000 5% N=141
Albumin/Globulin		
Screening		
n	140	141
Mean (SD)	1.79 (0.265)	1.82 (0.289)
Median	1.80	1.80
Min , Max	1.0 , 2.6	1.1 , 2.9
Week 4		
n	136	138
Mean (SD)	1.77 (0.255)	1.83 (0.302)
Median	1.75	1.80
Min , Max	0.9 , 2.5	1.2 , 3.0
Week 6-3		
n	139	138
Mean (SD)	1.82 (0.294)	1.84 (0.323)
Median	1.80	1.80
Min , Max	0.9 , 3.1	1.2 , 3.1

PAGE: 3 of 19
PROGRAM: t070 (OUTPUT: t14_03_04_05_lb_stat)
DATE: 2019/04/05
PROTOCOL NO: BBI-4000-06
Source：5.3.5.1-2 Table 14.3.4-5 より改変

表 2.7.4-39　臨床検査値の基本統計量及び基準値範囲内からの逸脱状況（BBI-4000-06 試験）（続き）
：基本統計量（Biochemical）
（Safety Analysis Set）

	BBI-4000 0% N=140	BBI-4000 5% N=141
Aspartate Aminotransferase (U/L)		
Screening		
n	140	141
Mean (SD)	20.0 (6.93)	19.8 (6.12)
Median	18.0	19.0
Min , Max	12 , 56	11 , 55
Week 4		
n	136	138
Mean (SD)	19.8 (8.84)	20.1 (8.54)
Median	18.0	19.0
Min , Max	10 , 87	11 , 103
Week 6-3		
n	139	138
Mean (SD)	21.8 (23.14)	19.3 (4.29)
Median	18.0	19.0
Min , Max	11 , 273	11 , 33

PAGE: 4 of 19
PROGRAM: t070 (OUTPUT: t14_03_04_05_lb_stat)
DATE: 2019/04/05
PROTOCOL NO: BBI-4000-06
Source：5.3.5.1-2 Table 14.3.4-5 より改変

表 2.7.4-39　臨床検査値の基本統計量及び基準値範囲内からの逸脱状況（BBI-4000-06 試験）（続き）
：基本統計量（Biochemical）
（Safety Analysis Set）

	BBI-4000 0% N=140	BBI-4000 5% N=141
Alanine Aminotransferase (U/L)		
Screening		
n	140	141
Mean (SD)	18.6 (15.19)	16.8 (9.99)
Median	14.5	14.0
Min , Max	5 , 98	8 , 95
Week 4		
n	136	138
Mean (SD)	19.0 (20.65)	17.5 (10.97)
Median	14.0	14.0
Min , Max	5 , 177	5 , 74
Week 6-3		
n	139	138
Mean (SD)	22.3 (44.33)	17.1 (8.52)
Median	14.0	15.5
Min , Max	5 , 484	7 , 52

PAGE: 5 of 19
PROGRAM: t070 (OUTPUT: t14_03_04_05_lb_stat)
DATE: 2019/04/05
PROTOCOL NO: BBI-4000-06
Source：5.3.5.1-2 Table 14.3.4-5 より改変

表 2.7.4-39　臨床検査値の基本統計量及び基準値範囲内からの逸脱状況（BBI-4000-06 試験）（続き）
：基本統計量（Biochemical）
（Safety Analysis Set）

	BBI-4000 0% N=140	BBI-4000 5% N=141
Lactate Dehydrogenase (U/L)		
Screening		
n	140	141
Mean (SD)	164.3 (28.52)	163.8 (35.58)
Median	159.5	159.0
Min , Max	90 , 253	100 , 366
Week 4		
n	136	138
Mean (SD)	160.8 (29.71)	162.4 (33.07)
Median	157.0	156.5
Min , Max	107 , 270	113 , 304
Week 6-3		
n	139	138
Mean (SD)	167.0 (44.82)	160.2 (29.08)
Median	160.0	154.5
Min , Max	101 , 485	113 , 274

PAGE: 6 of 19
PROGRAM: t070 (OUTPUT: t14_03_04_05_lb_stat)
DATE: 2019/04/05
PROTOCOL NO: BBI-4000-06
Source：5.3.5.1-2 Table 14.3.4-5 より改変

表 2.7.4-39　臨床検査値の基本統計量及び基準値範囲内からの逸脱状況（BBI-4000-06 試験）（続き）
：基本統計量（Biochemical）
（Safety Analysis Set）

	BBI-4000 0% N=140	BBI-4000 5% N=141
Bilirubin (mg/dL)		
Screening		
n	140	141
Mean (SD)	0.60 (0.270)	0.63 (0.311)
Median	0.60	0.60
Min , Max	0.2 , 1.9	0.2 , 2.9
Week 4		
n	136	138
Mean (SD)	0.55 (0.210)	0.60 (0.288)
Median	0.50	0.50
Min , Max	0.2 , 1.6	0.2 , 2.3
Week 6-3		
n	139	138
Mean (SD)	0.59 (0.270)	0.61 (0.333)
Median	0.50	0.50
Min , Max	0.2 , 1.9	0.2 , 2.9

PAGE: 7 of 19
PROGRAM: t070 (OUTPUT: t14_03_04_05_lb_stat)
DATE: 2019/04/05
PROTOCOL NO: BBI-4000-06
Source：5.3.5.1-2 Table 14.3.4-5 より改変

表 2.7.4-39　臨床検査値の基本統計量及び基準値範囲内からの逸脱状況（BBI-4000-06 試験）（続き）
：基本統計量（Biochemical）
（Safety Analysis Set）

	BBI-4000 0% N=140	BBI-4000 5% N=141
Direct Bilirubin (mg/dL)		
Screening		
n	140	141
Mean (SD)	0.19 (0.094)	0.21 (0.100)
Median	0.20	0.20
Min , Max	0.1 , 0.7	0.1 , 0.8
Week 4		
n	136	138
Mean (SD)	0.17 (0.075)	0.20 (0.100)
Median	0.20	0.20
Min , Max	0.0 , 0.4	0.1 , 0.7
Week 6-3		
n	139	138
Mean (SD)	0.18 (0.095)	0.19 (0.109)
Median	0.20	0.20
Min , Max	0.0 , 0.7	0.1 , 0.9

PAGE: 8 of 19
PROGRAM: t070 (OUTPUT: t14_03_04_05_lb_stat)
DATE: 2019/04/05
PROTOCOL NO: BBI-4000-06
Source：5.3.5.1-2 Table 14.3.4-5 より改変

表 2.7.4-39　臨床検査値の基本統計量及び基準値範囲内からの逸脱状況（BBI-4000-06 試験）（続き）
：基本統計量（Biochemical）
（Safety Analysis Set）

	BBI-4000 0% N=140	BBI-4000 5% N=141
Alkaline Phosphatase (U/L)		
Screening		
n	140	141
Mean (SD)	189.0 (78.95)	209.0 (125.19)
Median	167.5	188.0
Min , Max	66 , 797	86 , 1302
Week 4		
n	136	138
Mean (SD)	188.0 (72.02)	204.0 (119.69)
Median	167.0	186.0
Min , Max	65 , 663	77 , 1275
Week 6-3		
n	139	138
Mean (SD)	193.1 (97.57)	203.8 (116.13)
Median	162.0	185.0
Min , Max	63 , 932	78 , 1193

PAGE: 9 of 19
PROGRAM: t070 (OUTPUT: t14_03_04_05_lb_stat)
DATE: 2019/04/05
PROTOCOL NO: BBI-4000-06
Source：5.3.5.1-2 Table 14.3.4-5 より改変

表 2.7.4-39　臨床検査値の基本統計量及び基準値範囲内からの逸脱状況（BBI-4000-06 試験）（続き）
：基本統計量（Biochemical）
（Safety Analysis Set）

	BBI-4000 0% N=140	BBI-4000 5% N=141
Gamma Glutamyl Transferase (U/L)		
Screening		
n	140	141
Mean (SD)	22.9 (22.52)	22.5 (22.03)
Median	16.0	18.0
Min , Max	7 , 183	8 , 235
Week 4		
n	136	138
Mean (SD)	23.0 (24.73)	23.3 (23.42)
Median	16.0	17.0
Min , Max	5 , 206	8 , 235
Week 6-3		
n	139	138
Mean (SD)	24.0 (28.17)	23.1 (19.92)
Median	16.0	17.0
Min , Max	6 , 242	7 , 145

PAGE: 10 of 19
PROGRAM: t070 (OUTPUT: t14_03_04_05_lb_stat)
DATE: 2019/04/05
PROTOCOL NO: BBI-4000-06
Source：5.3.5.1-2 Table 14.3.4-5 より改変

表 2.7.4-39　臨床検査値の基本統計量及び基準値範囲内からの逸脱状況（BBI-4000-06 試験）（続き）
：基本統計量（Biochemical）
（Safety Analysis Set）

	BBI-4000 0% N=140	BBI-4000 5% N=141
Creatine Kinase (U/L)		
Screening		
n	140	141
Mean (SD)	117.0 (97.32)	128.1 (196.19)
Median	87.0	89.0
Min , Max	25 , 883	30 , 2143
Week 4		
n	136	138
Mean (SD)	103.5 (69.17)	112.1 (76.33)
Median	83.5	90.0
Min , Max	24 , 632	37 , 513
Week 6-3		
n	139	138
Mean (SD)	128.9 (202.31)	114.5 (76.32)
Median	88.0	97.0
Min , Max	18 , 2236	42 , 568

PAGE: 11 of 19
PROGRAM: t070 (OUTPUT: t14_03_04_05_lb_stat)
DATE: 2019/04/05
PROTOCOL NO: BBI-4000-06
Source：5.3.5.1-2 Table 14.3.4-5 より改変

表 2.7.4-39　臨床検査値の基本統計量及び基準値範囲内からの逸脱状況（BBI-4000-06 試験）（続き）
：基本統計量（Biochemical）
（Safety Analysis Set）

	BBI-4000 0% N=140	BBI-4000 5% N=141
Urea Nitrogen (mg/dL)		
Screening		
n	140	141
Mean (SD)	12.70 (3.443)	13.24 (3.829)
Median	12.50	12.80
Min , Max	5.2 , 28.8	5.7 , 30.0
Week 4		
n	136	138
Mean (SD)	12.69 (3.258)	13.53 (3.615)
Median	12.40	13.15
Min , Max	6.2 , 24.2	5.8 , 27.9
Week 6-3		
n	139	138
Mean (SD)	12.47 (3.046)	13.24 (3.474)
Median	12.50	12.85
Min , Max	5.5 , 23.2	6.6 , 26.7

PAGE: 12 of 19
PROGRAM: t070 (OUTPUT: t14_03_04_05_lb_stat)
DATE: 2019/04/05
PROTOCOL NO: BBI-4000-06
Source：5.3.5.1-2 Table 14.3.4-5 より改変

表 2.7.4-39　臨床検査値の基本統計量及び基準値範囲内からの逸脱状況（BBI-4000-06 試験）（続き）
：基本統計量（Biochemical）
（Safety Analysis Set）

	BBI-4000 0% N=140	BBI-4000 5% N=141
Creatinine (mg/dL)		
Screening		
n	140	141
Mean (SD)	0.666 (0.1230)	0.672 (0.1373)
Median	0.645	0.650
Min , Max	0.45 , 1.08	0.39 , 1.04
Week 4		
n	136	138
Mean (SD)	0.661 (0.1226)	0.674 (0.1398)
Median	0.635	0.645
Min , Max	0.42 , 0.96	0.41 , 1.08
Week 6-3		
n	139	138
Mean (SD)	0.660 (0.1357)	0.672 (0.1444)
Median	0.640	0.645
Min , Max	0.41 , 1.07	0.43 , 1.08

PAGE: 13 of 19
PROGRAM: t070 (OUTPUT: t14_03_04_05_lb_stat)
DATE: 2019/04/05
PROTOCOL NO: BBI-4000-06
Source：5.3.5.1-2 Table 14.3.4-5 より改変

表 2.7.4-39　臨床検査値の基本統計量及び基準値範囲内からの逸脱状況（BBI-4000-06 試験）（続き）
：基本統計量（Biochemical）
（Safety Analysis Set）

	BBI-4000 0% N=140	BBI-4000 5% N=141
Urate (mg/dL)		
Screening		
n	140	141
Mean (SD)	4.84 (1.213)	4.94 (1.287)
Median	4.70	4.80
Min , Max	1.9 , 8.0	2.5 , 9.2
Week 4		
n	136	138
Mean (SD)	4.80 (1.230)	4.99 (1.335)
Median	4.60	4.75
Min , Max	2.0 , 9.2	2.5 , 8.8
Week 6-3		
n	139	138
Mean (SD)	4.82 (1.257)	4.94 (1.300)
Median	4.70	4.70
Min , Max	1.9 , 9.3	2.4 , 9.1

PAGE: 14 of 19
PROGRAM: t070 (OUTPUT: t14_03_04_05_lb_stat)
DATE: 2019/04/05
PROTOCOL NO: BBI-4000-06
Source：5.3.5.1-2 Table 14.3.4-5 より改変

表 2.7.4-39　臨床検査値の基本統計量及び基準値範囲内からの逸脱状況（BBI-4000-06 試験）（続き）
：基本統計量（Biochemical）
（Safety Analysis Set）

	BBI-4000 0% N=140	BBI-4000 5% N=141
Sodium (mEq/L)		
Screening		
n	140	141
Mean (SD)	141.3 (1.47)	141.1 (1.55)
Median	141.0	141.0
Min , Max	137 , 145	137 , 146
Week 4		
n	136	138
Mean (SD)	141.1 (1.72)	141.2 (1.60)
Median	141.0	141.0
Min , Max	137 , 145	138 , 145
Week 6-3		
n	139	138
Mean (SD)	141.2 (1.72)	141.3 (1.57)
Median	141.0	141.0
Min , Max	137 , 146	137 , 145

PAGE: 15 of 19
PROGRAM: t070 (OUTPUT: t14_03_04_05_lb_stat)
DATE: 2019/04/05
PROTOCOL NO: BBI-4000-06
Source：5.3.5.1-2 Table 14.3.4-5 より改変

表 2.7.4-39　臨床検査値の基本統計量及び基準値範囲内からの逸脱状況（BBI-4000-06 試験）（続き）
：基本統計量（Biochemical）
（Safety Analysis Set）

	BBI-4000 0% N=140	BBI-4000 5% N=141
Chloride (mEq/L)		
Screening		
n	140	141
Mean (SD)	104.4 (1.93)	104.0 (2.24)
Median	105.0	104.0
Min , Max	100 , 109	97 , 109
Week 4		
n	136	138
Mean (SD)	104.5 (2.08)	104.3 (2.14)
Median	104.0	104.0
Min , Max	100 , 110	99 , 112
Week 6-3		
n	139	138
Mean (SD)	104.4 (1.99)	104.3 (1.95)
Median	104.0	105.0
Min , Max	99 , 110	99 , 109

PAGE: 16 of 19
PROGRAM: t070 (OUTPUT: t14_03_04_05_lb_stat)
DATE: 2019/04/05
PROTOCOL NO: BBI-4000-06
Source：5.3.5.1-2 Table 14.3.4-5 より改変

表 2.7.4-39　臨床検査値の基本統計量及び基準値範囲内からの逸脱状況（BBI-4000-06 試験）（続き）
：基本統計量（Biochemical）
（Safety Analysis Set）

	BBI-4000 0% N=140	BBI-4000 5% N=141
Potassium (mEq/L)		
Screening		
n	140	141
Mean (SD)	4.09 (0.322)	4.10 (0.316)
Median	4.00	4.10
Min , Max	3.5 , 5.9	3.3 , 5.0
Week 4		
n	136	138
Mean (SD)	4.09 (0.320)	4.08 (0.289)
Median	4.10	4.10
Min , Max	3.2 , 5.4	3.2 , 4.8
Week 6-3		
n	139	138
Mean (SD)	4.08 (0.352)	4.08 (0.319)
Median	4.10	4.10
Min , Max	3.1 , 6.1	3.1 , 5.0

PAGE: 17 of 19
PROGRAM: t070 (OUTPUT: t14_03_04_05_lb_stat)
DATE: 2019/04/05
PROTOCOL NO: BBI-4000-06
Source：5.3.5.1-2 Table 14.3.4-5 より改変

表 2.7.4-39　臨床検査値の基本統計量及び基準値範囲内からの逸脱状況（BBI-4000-06 試験）（続き）
：基本統計量（Biochemical）
（Safety Analysis Set）

	BBI-4000 0% N=140	BBI-4000 5% N=141
Cholesterol (mg/dL)		
Screening		
n	140	141
Mean (SD)	189.4 (35.48)	182.9 (31.95)
Median	185.5	181.0
Min , Max	110 , 314	117 , 278
Week 4		
n	136	138
Mean (SD)	189.1 (34.12)	182.7 (30.09)
Median	183.0	182.0
Min , Max	92 , 300	122 , 272
Week 6-3		
n	139	138
Mean (SD)	185.6 (35.20)	181.0 (28.65)
Median	187.0	181.0
Min , Max	103 , 333	112 , 271

PAGE: 18 of 19
PROGRAM: t070 (OUTPUT: t14_03_04_05_lb_stat)
DATE: 2019/04/05
PROTOCOL NO: BBI-4000-06
Source：5.3.5.1-2 Table 14.3.4-5 より改変

表 2.7.4-39　臨床検査値の基本統計量及び基準値範囲内からの逸脱状況（BBI-4000-06 試験）（続き）
：基本統計量（Biochemical）
（Safety Analysis Set）

	BBI-4000 0% N=140	BBI-4000 5% N=141
Triglycerides (mg/dL)		
Screening		
n	140	141
Mean (SD)	105.6 (102.41)	88.2 (66.08)
Median	73.0	73.0
Min , Max	23 , 966	30 , 578
Week 4		
n	136	138
Mean (SD)	111.8 (88.55)	90.5 (59.45)
Median	82.0	73.5
Min , Max	27 , 578	31 , 382
Week 6-3		
n	139	138
Mean (SD)	99.7 (67.56)	89.1 (60.09)
Median	81.0	78.0
Min , Max	29 , 384	29 , 403

PAGE: 19 of 19
PROGRAM: t070 (OUTPUT: t14_03_04_05_lb_stat)
DATE: 2019/04/05
PROTOCOL NO: BBI-4000-06
Source：5.3.5.1-2 Table 14.3.4-5 より改変

表 2.7.4-40　臨床検査値の基本統計量及び基準値範囲内からの逸脱状況（BBI-4000-06 試験）
：基準値範囲内からの逸脱状況（Hematology）
（Safety Analysis Set）

	BBI-4000 0% N=140	BBI-4000 5% N=141
Leukocytes (/uL)		
Screening		
n	140	141
Low[#1]	3 (2.1%)	4 (2.8%)
Normal[#1]	135 (96.4%)	132 (93.6%)
High[#1]	2 (1.4%)	5 (3.5%)
Week 4		
n	136	138
Low[#1]	8 (5.9%)	6 (4.3%)
Normal[#1]	127 (93.4%)	130 (94.2%)
High[#1]	1 (0.7%)	2 (1.4%)
Week 6-3		
n	139	139
Low[#1]	6 (4.3%)	7 (5.0%)
Normal[#1]	129 (92.8%)	128 (92.1%)
High[#1]	4 (2.9%)	4 (2.9%)

#1 : Low (High) : Under (Over) the Lower (Upper) Limit of Reference Range.
Normal : Within the Reference Range.

PAGE: 1 of 10
PROGRAM: t072 (OUTPUT: t14_03_04_07_lb_stat)
DATE: 2019/04/05
PROTOCOL NO: BBI-4000-06
Source：5.3.5.1-2 Table 14.3.4-7 より改変

表 2.7.4-40　臨床検査値の基本統計量及び基準値範囲内からの逸脱状況（BBI-4000-06 試験）（続き）
：基準値範囲内からの逸脱状況（Hematology）
（Safety Analysis Set）

	BBI-4000 0% N=140	BBI-4000 5% N=141
Erythrocytes ($\times 10^4$/uL)		
Screening		
n	140	141
Low[#1]	2 (1.4%)	2 (1.4%)
Normal[#1]	136 (97.1%)	136 (96.5%)
High[#1]	2 (1.4%)	3 (2.1%)
Week 4		
n	136	138
Low[#1]	7 (5.1%)	4 (2.9%)
Normal[#1]	125 (91.9%)	131 (94.9%)
High[#1]	4 (2.9%)	3 (2.2%)
Week 6-3		
n	139	139
Low[#1]	6 (4.3%)	5 (3.6%)
Normal[#1]	129 (92.8%)	132 (95.0%)
High[#1]	4 (2.9%)	2 (1.4%)

#1 : Low (High) : Under (Over) the Lower (Upper) Limit of Reference Range.
Normal : Within the Reference Range.

PAGE: 2 of 10
PROGRAM: t072 (OUTPUT: t14_03_04_07_lb_stat)
DATE: 2019/04/05
PROTOCOL NO: BBI-4000-06
Source：5.3.5.1-2 Table 14.3.4-7 より改変

表 2.7.4-40　臨床検査値の基本統計量及び基準値範囲内からの逸脱状況（BBI-4000-06 試験）（続き）
：基準値範囲内からの逸脱状況（Hematology）
（Safety Analysis Set）

	BBI-4000 0% N=140	BBI-4000 5% N=141
Hemoglobin (g/dL)		
Screening		
n	140	141
Low[#1]	9 (6.4%)	6 (4.3%)
Normal[#1]	128 (91.4%)	135 (95.7%)
High[#1]	3 (2.1%)	0 (0.0%)
Week 4		
n	136	138
Low[#1]	10 (7.4%)	6 (4.3%)
Normal[#1]	122 (89.7%)	132 (95.7%)
High[#1]	4 (2.9%)	0 (0.0%)
Week 6-3		
n	139	139
Low[#1]	12 (8.6%)	6 (4.3%)
Normal[#1]	125 (89.9%)	132 (95.0%)
High[#1]	2 (1.4%)	1 (0.7%)

#1 : Low (High) : Under (Over) the Lower (Upper) Limit of Reference Range.
Normal : Within the Reference Range.

PAGE: 3 of 10
PROGRAM: t072 (OUTPUT: t14_03_04_07_lb_stat)
DATE: 2019/04/05
PROTOCOL NO: BBI-4000-06
Source：5.3.5.1-2 Table 14.3.4-7 より改変

表 2.7.4-40　臨床検査値の基本統計量及び基準値範囲内からの逸脱状況（BBI-4000-06 試験）（続き）
：基準値範囲内からの逸脱状況（Hematology）
（Safety Analysis Set）

	BBI-4000 0% N=140	BBI-4000 5% N=141
Hematocrit (%)		
Screening		
n	140	141
Low[#1]	1 (0.7%)	3 (2.1%)
Normal[#1]	135 (96.4%)	135 (95.7%)
High[#1]	4 (2.9%)	3 (2.1%)
Week 4		
n	136	138
Low[#1]	3 (2.2%)	1 (0.7%)
Normal[#1]	130 (95.6%)	133 (96.4%)
High[#1]	3 (2.2%)	4 (2.9%)
Week 6-3		
n	139	139
Low[#1]	2 (1.4%)	2 (1.4%)
Normal[#1]	133 (95.7%)	137 (98.6%)
High[#1]	4 (2.9%)	0 (0.0%)

#1 : Low (High) : Under (Over) the Lower (Upper) Limit of Reference Range.
Normal : Within the Reference Range.

PAGE: 4 of 10
PROGRAM: t072 (OUTPUT: t14_03_04_07_lb_stat)
DATE: 2019/04/05
PROTOCOL NO: BBI-4000-06
Source：5.3.5.1-2 Table 14.3.4-7 より改変

表 2.7.4-40　臨床検査値の基本統計量及び基準値範囲内からの逸脱状況（BBI-4000-06 試験）（続き）
：基準値範囲内からの逸脱状況（Hematology）
（Safety Analysis Set）

	BBI-4000 0% N=140	BBI-4000 5% N=141
Platelets ($\times 10^4$/uL)		
Screening		
n	140	141
Low[#1]	1 (0.7%)	1 (0.7%)
Normal[#1]	135 (96.4%)	133 (94.3%)
High[#1]	4 (2.9%)	7 (5.0%)
Week 4		
n	136	138
Low[#1]	0 (0.0%)	1 (0.7%)
Normal[#1]	127 (93.4%)	131 (94.9%)
High[#1]	9 (6.6%)	6 (4.3%)
Week 6-3		
n	139	139
Low[#1]	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Normal[#1]	133 (95.7%)	133 (95.7%)
High[#1]	6 (4.3%)	6 (4.3%)

#1 : Low (High) : Under (Over) the Lower (Upper) Limit of Reference Range.
Normal : Within the Reference Range.

PAGE: 5 of 10
PROGRAM: t072 (OUTPUT: t14_03_04_07_lb_stat)
DATE: 2019/04/05
PROTOCOL NO: BBI-4000-06
Source：5.3.5.1-2 Table 14.3.4-7 より改変

表 2.7.4-40　臨床検査値の基本統計量及び基準値範囲内からの逸脱状況（BBI-4000-06 試験）（続き）
：基準値範囲内からの逸脱状況（Hematology）
（Safety Analysis Set）

	BBI-4000 0% N=140	BBI-4000 5% N=141
Neutrophils/Leukocytes (%)		
Screening		
n	140	141
Low[#1]	1 (0.7%)	1 (0.7%)
Normal[#1]	136 (97.1%)	136 (96.5%)
High[#1]	3 (2.1%)	4 (2.8%)
Week 4		
n	136	138
Low[#1]	0 (0.0%)	3 (2.2%)
Normal[#1]	132 (97.1%)	130 (94.2%)
High[#1]	4 (2.9%)	5 (3.6%)
Week 6-3		
n	139	139
Low[#1]	2 (1.4%)	2 (1.4%)
Normal[#1]	129 (92.8%)	133 (95.7%)
High[#1]	8 (5.8%)	4 (2.9%)

#1 : Low (High) : Under (Over) the Lower (Upper) Limit of Reference Range.
Normal : Within the Reference Range.

PAGE: 6 of 10
PROGRAM: t072 (OUTPUT: t14_03_04_07_lb_stat)
DATE: 2019/04/05
PROTOCOL NO: BBI-4000-06
Source：5.3.5.1-2 Table 14.3.4-7 より改変

表 2.7.4-40　臨床検査値の基本統計量及び基準値範囲内からの逸脱状況（BBI-4000-06 試験）（続き）
：基準値範囲内からの逸脱状況（Hematology）
（Safety Analysis Set）

	BBI-4000 0% N=140	BBI-4000 5% N=141
Basophils/Leukocytes (%)		
Screening		
n	140	141
Low[#1]	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Normal[#1]	139 (99.3%)	141 (100.0%)
High[#1]	1 (0.7%)	0 (0.0%)
Week 4		
n	136	138
Low[#1]	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Normal[#1]	136 (100.0%)	138 (100.0%)
High[#1]	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Week 6-3		
n	139	139
Low[#1]	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Normal[#1]	137 (98.6%)	138 (99.3%)
High[#1]	2 (1.4%)	1 (0.7%)

#1 : Low (High) : Under (Over) the Lower (Upper) Limit of Reference Range.
Normal : Within the Reference Range.

PAGE: 7 of 10
PROGRAM: t072 (OUTPUT: t14_03_04_07_lb_stat)
DATE: 2019/04/05
PROTOCOL NO: BBI-4000-06
Source：5.3.5.1-2 Table 14.3.4-7 より改変

表 2.7.4-40　臨床検査値の基本統計量及び基準値範囲内からの逸脱状況（BBI-4000-06 試験）（続き）
：基準値範囲内からの逸脱状況（Hematology）
（Safety Analysis Set）

	BBI-4000 0% N=140	BBI-4000 5% N=141
Eosinophils/Leukocytes (%)		
Screening		
n	140	141
Low[#1]	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Normal[#1]	127 (90.7%)	132 (93.6%)
High[#1]	13 (9.3%)	9 (6.4%)
Week 4		
n	136	138
Low[#1]	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Normal[#1]	123 (90.4%)	128 (92.8%)
High[#1]	13 (9.6%)	10 (7.2%)
Week 6-3		
n	139	139
Low[#1]	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Normal[#1]	127 (91.4%)	129 (92.8%)
High[#1]	12 (8.6%)	10 (7.2%)

#1 : Low (High) : Under (Over) the Lower (Upper) Limit of Reference Range.
Normal : Within the Reference Range.

PAGE: 8 of 10
PROGRAM: t072 (OUTPUT: t14_03_04_07_lb_stat)
DATE: 2019/04/05
PROTOCOL NO: BBI-4000-06
Source：5.3.5.1-2 Table 14.3.4-7 より改変

表 2.7.4-40　臨床検査値の基本統計量及び基準値範囲内からの逸脱状況（BBI-4000-06 試験）（続き）
：基準値範囲内からの逸脱状況（Hematology）
（Safety Analysis Set）

	BBI-4000 0% N=140	BBI-4000 5% N=141
Lymphocytes/Leukocytes (%)		
Screening		
n	140	141
Low[#1]	2 (1.4%)	3 (2.1%)
Normal[#1]	138 (98.6%)	138 (97.9%)
High[#1]	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Week 4		
n	136	138
Low[#1]	3 (2.2%)	5 (3.6%)
Normal[#1]	133 (97.8%)	133 (96.4%)
High[#1]	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Week 6-3		
n	139	139
Low[#1]	4 (2.9%)	5 (3.6%)
Normal[#1]	135 (97.1%)	134 (96.4%)
High[#1]	0 (0.0%)	0 (0.0%)

#1 : Low (High) : Under (Over) the Lower (Upper) Limit of Reference Range.
Normal : Within the Reference Range.

PAGE: 9 of 10
PROGRAM: t072 (OUTPUT: t14_03_04_07_lb_stat)
DATE: 2019/04/05
PROTOCOL NO: BBI-4000-06
Source：5.3.5.1-2 Table 14.3.4-7 より改変

表 2.7.4-40　臨床検査値の基本統計量及び基準値範囲内からの逸脱状況（BBI-4000-06 試験）（続き）
：基準値範囲内からの逸脱状況（Hematology）
（Safety Analysis Set）

	BBI-4000 0% N=140	BBI-4000 5% N=141
Monocytes/Leukocytes (%)		
Screening		
n	140	141
Low[#1]	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Normal[#1]	131 (93.6%)	131 (92.9%)
High[#1]	9 (6.4%)	10 (7.1%)
Week 4		
n	136	138
Low[#1]	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Normal[#1]	130 (95.6%)	130 (94.2%)
High[#1]	6 (4.4%)	8 (5.8%)
Week 6-3		
n	139	139
Low[#1]	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Normal[#1]	132 (95.0%)	131 (94.2%)
High[#1]	7 (5.0%)	8 (5.8%)

#1 : Low (High) : Under (Over) the Lower (Upper) Limit of Reference Range.
Normal : Within the Reference Range.

PAGE: 10 of 10
PROGRAM: t072 (OUTPUT: t14_03_04_07_lb_stat)
DATE: 2019/04/05
PROTOCOL NO: BBI-4000-06
Source：5.3.5.1-2 Table 14.3.4-7 より改変

表 2.7.4-40　臨床検査値の基本統計量及び基準値範囲内からの逸脱状況（BBI-4000-06 試験）（続き）
：基準値範囲内からの逸脱状況（Biochemical）
（Safety Analysis Set）

	BBI-4000 0% N=140	BBI-4000 5% N=141
Protein (g/dL)		
Screening		
n	140	141
Low[#1]	15 (10.7%)	14 (9.9%)
Normal[#1]	123 (87.9%)	127 (90.1%)
High[#1]	2 (1.4%)	0 (0.0%)
Week 4		
n	136	138
Low[#1]	14 (10.3%)	13 (9.4%)
Normal[#1]	121 (89.0%)	125 (90.6%)
High[#1]	1 (0.7%)	0 (0.0%)
Week 6-3		
n	139	138
Low[#1]	18 (12.9%)	16 (11.6%)
Normal[#1]	120 (86.3%)	121 (87.7%)
High[#1]	1 (0.7%)	1 (0.7%)

#1 : Low (High) : Under (Over) the Lower (Upper) Limit of Reference Range.
Normal : Within the Reference Range.

PAGE: 1 of 19
PROGRAM: t073 (OUTPUT: t14_03_04_08_lb_stat)
DATE: 2019/04/05
PROTOCOL NO: BBI-4000-06
Source：5.3.5.1-2 Table 14.3.4-8 より改変

表 2.7.4-40　臨床検査値の基本統計量及び基準値範囲内からの逸脱状況（BBI-4000-06 試験）（続き）
：基準値範囲内からの逸脱状況（Biochemical）
（Safety Analysis Set）

	BBI-4000 0% N=140	BBI-4000 5% N=141
Albumin (g/dL)		
Screening		
n	140	141
Low#1	1 (0.7%)	0 (0.0%)
Normal#1	134 (95.7%)	128 (90.8%)
High#1	5 (3.6%)	13 (9.2%)
Week 4		
n	136	138
Low#1	0 (0.0%)	1 (0.7%)
Normal#1	135 (99.3%)	121 (87.7%)
High#1	1 (0.7%)	16 (11.6%)
Week 6-3		
n	139	138
Low#1	1 (0.7%)	0 (0.0%)
Normal#1	135 (97.1%)	126 (91.3%)
High#1	3 (2.2%)	12 (8.7%)

#1 : Low (High) : Under (Over) the Lower (Upper) Limit of Reference Range.
Normal : Within the Reference Range.

PAGE: 2 of 19
PROGRAM: t073 (OUTPUT: t14_03_04_08_lb_stat)
DATE: 2019/04/05
PROTOCOL NO: BBI-4000-06
Source：5.3.5.1-2 Table 14.3.4-8 より改変

表 2.7.4-40　臨床検査値の基本統計量及び基準値範囲内からの逸脱状況（BBI-4000-06 試験）（続き）
：基準値範囲内からの逸脱状況（Biochemical）
（Safety Analysis Set）

	BBI-4000 0% N=140	BBI-4000 5% N=141
Albumin/Globulin		
Screening		
n	140	141
Low[#1]	1 (0.7%)	0 (0.0%)
Normal[#1]	128 (91.4%)	123 (87.2%)
High[#1]	11 (7.9%)	18 (12.8%)
Week 4		
n	136	138
Low[#1]	1 (0.7%)	0 (0.0%)
Normal[#1]	125 (91.9%)	118 (85.5%)
High[#1]	10 (7.4%)	20 (14.5%)
Week 6-3		
n	139	138
Low[#1]	1 (0.7%)	0 (0.0%)
Normal[#1]	124 (89.2%)	117 (84.8%)
High[#1]	14 (10.1%)	21 (15.2%)

#1 : Low (High) : Under (Over) the Lower (Upper) Limit of Reference Range.
Normal : Within the Reference Range.

PAGE: 3 of 19
PROGRAM: t073 (OUTPUT: t14_03_04_08_lb_stat)
DATE: 2019/04/05
PROTOCOL NO: BBI-4000-06
Source：5.3.5.1-2 Table 14.3.4-8 より改変

表 2.7.4-40　臨床検査値の基本統計量及び基準値範囲内からの逸脱状況（BBI-4000-06 試験）（続き）
：基準値範囲内からの逸脱状況（Biochemical）
（Safety Analysis Set）

	BBI-4000 0% N=140	BBI-4000 5% N=141
Aspartate Aminotransferase (U/L)		
Screening		
n	140	141
Low[#1]	0 (0.0%)	2 (1.4%)
Normal[#1]	136 (97.1%)	136 (96.5%)
High[#1]	4 (2.9%)	3 (2.1%)
Week 4		
n	136	138
Low[#1]	1 (0.7%)	0 (0.0%)
Normal[#1]	131 (96.3%)	137 (99.3%)
High[#1]	4 (2.9%)	1 (0.7%)
Week 6-3		
n	139	138
Low[#1]	1 (0.7%)	2 (1.4%)
Normal[#1]	132 (95.0%)	136 (98.6%)
High[#1]	6 (4.3%)	0 (0.0%)

#1 : Low (High) : Under (Over) the Lower (Upper) Limit of Reference Range.
Normal : Within the Reference Range.

PAGE: 4 of 19
PROGRAM: t073 (OUTPUT: t14_03_04_08_lb_stat)
DATE: 2019/04/05
PROTOCOL NO: BBI-4000-06
Source：5.3.5.1-2 Table 14.3.4-8 より改変

表 2.7.4-40　臨床検査値の基本統計量及び基準値範囲内からの逸脱状況（BBI-4000-06 試験）（続き）
：基準値範囲内からの逸脱状況（Biochemical）
（Safety Analysis Set）

	BBI-4000 0% N=140	BBI-4000 5% N=141
Alanine Aminotransferase (U/L)		
Screening		
n	140	141
Low[#1]	0 (0.0%)	1 (0.7%)
Normal[#1]	134 (95.7%)	136 (96.5%)
High[#1]	6 (4.3%)	4 (2.8%)
Week 4		
n	136	138
Low[#1]	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Normal[#1]	129 (94.9%)	132 (95.7%)
High[#1]	7 (5.1%)	6 (4.3%)
Week 6-3		
n	139	138
Low[#1]	0 (0.0%)	3 (2.2%)
Normal[#1]	130 (93.5%)	132 (95.7%)
High[#1]	9 (6.5%)	3 (2.2%)

#1 : Low (High) : Under (Over) the Lower (Upper) Limit of Reference Range.
Normal : Within the Reference Range.

PAGE: 5 of 19
PROGRAM: t073 (OUTPUT: t14_03_04_08_lb_stat)
DATE: 2019/04/05
PROTOCOL NO: BBI-4000-06
Source：5.3.5.1-2 Table 14.3.4-8 より改変

表 2.7.4-40　臨床検査値の基本統計量及び基準値範囲内からの逸脱状況（BBI-4000-06 試験）（続き）
：基準値範囲内からの逸脱状況（Biochemical）
（Safety Analysis Set）

	BBI-4000 0% N=140	BBI-4000 5% N=141
Lactate Dehydrogenase (U/L)		
Screening		
n	140	141
Low#1	3 (2.1%)	4 (2.8%)
Normal#1	135 (96.4%)	134 (95.0%)
High#1	2 (1.4%)	3 (2.1%)
Week 4		
n	136	138
Low#1	3 (2.2%)	1 (0.7%)
Normal#1	131 (96.3%)	134 (97.1%)
High#1	2 (1.5%)	3 (2.2%)
Week 6-3		
n	139	138
Low#1	7 (5.0%)	2 (1.4%)
Normal#1	128 (92.1%)	135 (97.8%)
High#1	4 (2.9%)	1 (0.7%)

#1 : Low (High) : Under (Over) the Lower (Upper) Limit of Reference Range.
Normal : Within the Reference Range.

PAGE: 6 of 19
PROGRAM: t073 (OUTPUT: t14_03_04_08_lb_stat)
DATE: 2019/04/05
PROTOCOL NO: BBI-4000-06
Source：5.3.5.1-2 Table 14.3.4-8 より改変

表 2.7.4-40　臨床検査値の基本統計量及び基準値範囲内からの逸脱状況（BBI-4000-06 試験）（続き）
：基準値範囲内からの逸脱状況（Biochemical）
（Safety Analysis Set）

	BBI-4000 0% N=140	BBI-4000 5% N=141
Bilirubin (mg/dL)		
Screening		
n	140	141
Low[#1]	1 (0.7%)	1 (0.7%)
Normal[#1]	134 (95.7%)	136 (96.5%)
High[#1]	5 (3.6%)	4 (2.8%)
Week 4		
n	136	138
Low[#1]	2 (1.5%)	1 (0.7%)
Normal[#1]	133 (97.8%)	133 (96.4%)
High[#1]	1 (0.7%)	4 (2.9%)
Week 6-3		
n	139	138
Low[#1]	4 (2.9%)	3 (2.2%)
Normal[#1]	130 (93.5%)	128 (92.8%)
High[#1]	5 (3.6%)	7 (5.1%)

#1 : Low (High) : Under (Over) the Lower (Upper) Limit of Reference Range.
Normal : Within the Reference Range.

PAGE: 7 of 19
PROGRAM: t073 (OUTPUT: t14_03_04_08_lb_stat)
DATE: 2019/04/05
PROTOCOL NO: BBI-4000-06
Source：5.3.5.1-2 Table 14.3.4-8 より改変

表 2.7.4-40　臨床検査値の基本統計量及び基準値範囲内からの逸脱状況（BBI-4000-06 試験）（続き）
：基準値範囲内からの逸脱状況（Biochemical）
（Safety Analysis Set）

	BBI-4000 0% N=140	BBI-4000 5% N=141
Direct Bilirubin (mg/dL)		
Screening		
n	140	141
Normal[#1]	138 (98.6%)	139 (98.6%)
High[#1]	2 (1.4%)	2 (1.4%)
Week 4		
n	136	138
Normal[#1]	136 (100.0%)	135 (97.8%)
High[#1]	0 (0.0%)	3 (2.2%)
Week 6-3		
n	139	138
Normal[#1]	137 (98.6%)	137 (99.3%)
High[#1]	2 (1.4%)	1 (0.7%)

#1 : Low (High) : Under (Over) the Lower (Upper) Limit of Reference Range.
Normal : Within the Reference Range.

PAGE: 8 of 19
PROGRAM: t073 (OUTPUT: t14_03_04_08_lb_stat)
DATE: 2019/04/05
PROTOCOL NO: BBI-4000-06
Source：5.3.5.1-2 Table 14.3.4-8 より改変

表 2.7.4-40　臨床検査値の基本統計量及び基準値範囲内からの逸脱状況（BBI-4000-06 試験）（続き）
：基準値範囲内からの逸脱状況（Biochemical）
（Safety Analysis Set）

	BBI-4000 0% N=140	BBI-4000 5% N=141
Alkaline Phosphatase (U/L)		
Screening		
n	140	141
Low[#1]	7 (5.0%)	4 (2.8%)
Normal[#1]	132 (94.3%)	137 (97.2%)
High[#1]	1 (0.7%)	0 (0.0%)
Week 4		
n	136	138
Low[#1]	8 (5.9%)	7 (5.1%)
Normal[#1]	128 (94.1%)	131 (94.9%)
High[#1]	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Week 6-3		
n	139	138
Low[#1]	10 (7.2%)	8 (5.8%)
Normal[#1]	128 (92.1%)	130 (94.2%)
High[#1]	1 (0.7%)	0 (0.0%)

#1 : Low (High) : Under (Over) the Lower (Upper) Limit of Reference Range.
Normal : Within the Reference Range.

PAGE: 9 of 19
PROGRAM: t073 (OUTPUT: t14_03_04_08_lb_stat)
DATE: 2019/04/05
PROTOCOL NO: BBI-4000-06
Source：5.3.5.1-2 Table 14.3.4-8 より改変

表 2.7.4-40　臨床検査値の基本統計量及び基準値範囲内からの逸脱状況（BBI-4000-06 試験）（続き）
：基準値範囲内からの逸脱状況（Biochemical）
（Safety Analysis Set）

	BBI-4000 0% N=140	BBI-4000 5% N=141
Gamma Glutamyl Transferase (U/L)		
Screening		
n	140	141
Low[#1]	1 (0.7%)	2 (1.4%)
Normal[#1]	124 (88.6%)	127 (90.1%)
High[#1]	15 (10.7%)	12 (8.5%)
Week 4		
n	136	138
Low[#1]	0 (0.0%)	2 (1.4%)
Normal[#1]	120 (88.2%)	124 (89.9%)
High[#1]	16 (11.8%)	12 (8.7%)
Week 6-3		
n	139	138
Low[#1]	0 (0.0%)	1 (0.7%)
Normal[#1]	121 (87.1%)	126 (91.3%)
High[#1]	18 (12.9%)	11 (8.0%)

#1 : Low (High) : Under (Over) the Lower (Upper) Limit of Reference Range.
Normal : Within the Reference Range.

PAGE: 10 of 19
PROGRAM: t073 (OUTPUT: t14_03_04_08_lb_stat)
DATE: 2019/04/05
PROTOCOL NO: BBI-4000-06
Source：5.3.5.1-2 Table 14.3.4-8 より改変

表 2.7.4-40　臨床検査値の基本統計量及び基準値範囲内からの逸脱状況（BBI-4000-06 試験）（続き）
：基準値範囲内からの逸脱状況（Biochemical）
（Safety Analysis Set）

	BBI-4000 0% N=140	BBI-4000 5% N=141
Creatine Kinase (U/L)		
Screening		
n	140	141
Low[#1]	2 (1.4%)	6 (4.3%)
Normal[#1]	127 (90.7%)	128 (90.8%)
High[#1]	11 (7.9%)	7 (5.0%)
Week 4		
n	136	138
Low[#1]	5 (3.7%)	4 (2.9%)
Normal[#1]	124 (91.2%)	122 (88.4%)
High[#1]	7 (5.1%)	12 (8.7%)
Week 6-3		
n	139	138
Low[#1]	4 (2.9%)	3 (2.2%)
Normal[#1]	124 (89.2%)	125 (90.6%)
High[#1]	11 (7.9%)	10 (7.2%)

#1 : Low (High) : Under (Over) the Lower (Upper) Limit of Reference Range.
Normal : Within the Reference Range.

PAGE: 11 of 19
PROGRAM: t073 (OUTPUT: t14_03_04_08_lb_stat)
DATE: 2019/04/05
PROTOCOL NO: BBI-4000-06
Source：5.3.5.1-2 Table 14.3.4-8 より改変

表 2.7.4-40　臨床検査値の基本統計量及び基準値範囲内からの逸脱状況（BBI-4000-06 試験）（続き）
：基準値範囲内からの逸脱状況（Biochemical）
（Safety Analysis Set）

	BBI-4000 0% N=140	BBI-4000 5% N=141
Urea Nitrogen (mg/dL)		
Screening		
n	140	141
Low[#1]	6 (4.3%)	4 (2.8%)
Normal[#1]	131 (93.6%)	133 (94.3%)
High[#1]	3 (2.1%)	4 (2.8%)
Week 4		
n	136	138
Low[#1]	8 (5.9%)	3 (2.2%)
Normal[#1]	127 (93.4%)	130 (94.2%)
High[#1]	1 (0.7%)	5 (3.6%)
Week 6-3		
n	139	138
Low[#1]	6 (4.3%)	7 (5.1%)
Normal[#1]	131 (94.2%)	127 (92.0%)
High[#1]	2 (1.4%)	4 (2.9%)

#1 : Low (High) : Under (Over) the Lower (Upper) Limit of Reference Range.
Normal : Within the Reference Range.

PAGE: 12 of 19
PROGRAM: t073 (OUTPUT: t14_03_04_08_lb_stat)
DATE: 2019/04/05
PROTOCOL NO: BBI-4000-06
Source：5.3.5.1-2 Table 14.3.4-8 より改変

表 2.7.4-40　臨床検査値の基本統計量及び基準値範囲内からの逸脱状況（BBI-4000-06 試験）（続き）
：基準値範囲内からの逸脱状況（Biochemical）
（Safety Analysis Set）

	BBI-4000 0% N=140	BBI-4000 5% N=141
Creatinine (mg/dL)		
Screening		
n	140	141
Low[#1]	2 (1.4%)	3 (2.1%)
Normal[#1]	134 (95.7%)	137 (97.2%)
High[#1]	4 (2.9%)	1 (0.7%)
Week 4		
n	136	138
Low[#1]	3 (2.2%)	7 (5.1%)
Normal[#1]	130 (95.6%)	127 (92.0%)
High[#1]	3 (2.2%)	4 (2.9%)
Week 6-3		
n	139	138
Low[#1]	4 (2.9%)	3 (2.2%)
Normal[#1]	132 (95.0%)	129 (93.5%)
High[#1]	3 (2.2%)	6 (4.3%)

#1 : Low (High) : Under (Over) the Lower (Upper) Limit of Reference Range.
Normal : Within the Reference Range.

PAGE: 13 of 19
PROGRAM: t073 (OUTPUT: t14_03_04_08_lb_stat)
DATE: 2019/04/05
PROTOCOL NO: BBI-4000-06
Source：5.3.5.1-2 Table 14.3.4-8 より改変

表 2.7.4-40　臨床検査値の基本統計量及び基準値範囲内からの逸脱状況（BBI-4000-06 試験）（続き）
：基準値範囲内からの逸脱状況（Biochemical）
（Safety Analysis Set）

	BBI-4000 0% N=140	BBI-4000 5% N=141
Urate (mg/dL)		
Screening		
n	140	141
Low[#1]	3 (2.1%)	1 (0.7%)
Normal[#1]	132 (94.3%)	129 (91.5%)
High[#1]	5 (3.6%)	11 (7.8%)
Week 4		
n	136	138
Low[#1]	3 (2.2%)	2 (1.4%)
Normal[#1]	127 (93.4%)	122 (88.4%)
High[#1]	6 (4.4%)	14 (10.1%)
Week 6-3		
n	139	138
Low[#1]	2 (1.4%)	2 (1.4%)
Normal[#1]	128 (92.1%)	123 (89.1%)
High[#1]	9 (6.5%)	13 (9.4%)

#1 : Low (High) : Under (Over) the Lower (Upper) Limit of Reference Range.
Normal : Within the Reference Range.

PAGE: 14 of 19
PROGRAM: t073 (OUTPUT: t14_03_04_08_lb_stat)
DATE: 2019/04/05
PROTOCOL NO: BBI-4000-06
Source：5.3.5.1-2 Table 14.3.4-8 より改変

表 2.7.4-40　臨床検査値の基本統計量及び基準値範囲内からの逸脱状況（BBI-4000-06 試験）（続き）
：基準値範囲内からの逸脱状況（Biochemical）
（Safety Analysis Set）

	BBI-4000 0% N=140	BBI-4000 5% N=141
Sodium (mEq/L)		
Screening		
n	140	141
Low#1	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Normal#1	140 (100.0%)	140 (99.3%)
High#1	0 (0.0%)	1 (0.7%)
Week 4		
n	136	138
Low#1	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Normal#1	136 (100.0%)	138 (100.0%)
High#1	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Week 6-3		
n	139	138
Low#1	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Normal#1	139 (100.0%)	137 (99.3%)
High#1	0 (0.0%)	1 (0.7%)

#1 : Low (High) : Under (Over) the Lower (Upper) Limit of Reference Range.
Normal : Within the Reference Range.

PAGE: 15 of 19
PROGRAM: t073 (OUTPUT: t14_03_04_08_lb_stat)
DATE: 2019/04/05
PROTOCOL NO: BBI-4000-06
Source：5.3.5.1-2 Table 14.3.4-8 より改変

表 2.7.4-40　臨床検査値の基本統計量及び基準値範囲内からの逸脱状況（BBI-4000-06 試験）（続き）
：基準値範囲内からの逸脱状況（Biochemical）
（Safety Analysis Set）

	BBI-4000 0% N=140	BBI-4000 5% N=141
Chloride (mEq/L)		
Screening		
n	140	141
Low#1	1 (0.7%)	3 (2.1%)
Normal#1	139 (99.3%)	138 (97.9%)
High#1	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Week 4		
n	136	138
Low#1	0 (0.0%)	1 (0.7%)
Normal#1	134 (98.5%)	134 (97.1%)
High#1	2 (1.5%)	3 (2.2%)
Week 6-3		
n	139	138
Low#1	0 (0.0%)	2 (1.4%)
Normal#1	137 (98.6%)	136 (98.6%)
High#1	2 (1.4%)	0 (0.0%)

#1 : Low (High) : Under (Over) the Lower (Upper) Limit of Reference Range.
Normal : Within the Reference Range.

PAGE: 16 of 19
PROGRAM: t073 (OUTPUT: t14_03_04_08_lb_stat)
DATE: 2019/04/05
PROTOCOL NO: BBI-4000-06
Source：5.3.5.1-2 Table 14.3.4-8 より改変

表 2.7.4-40　臨床検査値の基本統計量及び基準値範囲内からの逸脱状況（BBI-4000-06 試験）（続き）
：基準値範囲内からの逸脱状況（Biochemical）
（Safety Analysis Set）

	BBI-4000 0% N=140	BBI-4000 5% N=141
Potassium (mEq/L)		
Screening		
n	140	141
Low#1	1 (0.7%)	3 (2.1%)
Normal#1	137 (97.9%)	138 (97.9%)
High#1	2 (1.4%)	0 (0.0%)
Week 4		
n	136	138
Low#1	2 (1.5%)	4 (2.9%)
Normal#1	133 (97.8%)	133 (96.4%)
High#1	1 (0.7%)	1 (0.7%)
Week 6-3		
n	139	138
Low#1	3 (2.2%)	7 (5.1%)
Normal#1	135 (97.1%)	130 (94.2%)
High#1	1 (0.7%)	1 (0.7%)

#1 : Low (High) : Under (Over) the Lower (Upper) Limit of Reference Range.
Normal : Within the Reference Range.

PAGE: 17 of 19
PROGRAM: t073 (OUTPUT: t14_03_04_08_lb_stat)
DATE: 2019/04/05
PROTOCOL NO: BBI-4000-06
Source：5.3.5.1-2 Table 14.3.4-8 より改変

表 2.7.4-40　臨床検査値の基本統計量及び基準値範囲内からの逸脱状況（BBI-4000-06 試験）（続き）
：基準値範囲内からの逸脱状況（Biochemical）
（Safety Analysis Set）

	BBI-4000 0% N=140	BBI-4000 5% N=141
Cholesterol (mg/dL)		
Screening		
n	140	141
Low[#1]	14 (10.0%)	13 (9.2%)
Normal[#1]	103 (73.6%)	110 (78.0%)
High[#1]	23 (16.4%)	18 (12.8%)
Week 4		
n	136	138
Low[#1]	10 (7.4%)	15 (10.9%)
Normal[#1]	109 (80.1%)	107 (77.5%)
High[#1]	17 (12.5%)	16 (11.6%)
Week 6-3		
n	139	138
Low[#1]	19 (13.7%)	14 (10.1%)
Normal[#1]	104 (74.8%)	111 (80.4%)
High[#1]	16 (11.5%)	13 (9.4%)

#1 : Low (High) : Under (Over) the Lower (Upper) Limit of Reference Range.
Normal : Within the Reference Range.

PAGE: 18 of 19
PROGRAM: t073 (OUTPUT: t14_03_04_08_lb_stat)
DATE: 2019/04/05
PROTOCOL NO: BBI-4000-06
Source：5.3.5.1-2 Table 14.3.4-8 より改変

表 2.7.4-40　臨床検査値の基本統計量及び基準値範囲内からの逸脱状況（BBI-4000-06 試験）（続き）
：基準値範囲内からの逸脱状況（Biochemical）
（Safety Analysis Set）

	BBI-4000 0% N=140	BBI-4000 5% N=141
Triglycerides (mg/dL)		
Screening		
n	140	141
Low[#1]	29 (20.7%)	41 (29.1%)
Normal[#1]	84 (60.0%)	82 (58.2%)
High[#1]	27 (19.3%)	18 (12.8%)
Week 4		
n	136	138
Low[#1]	20 (14.7%)	30 (21.7%)
Normal[#1]	86 (63.2%)	93 (67.4%)
High[#1]	30 (22.1%)	15 (10.9%)
Week 6-3		
n	139	138
Low[#1]	34 (24.5%)	25 (18.1%)
Normal[#1]	84 (60.4%)	100 (72.5%)
High[#1]	21 (15.1%)	13 (9.4%)

#1 : Low (High) : Under (Over) the Lower (Upper) Limit of Reference Range.
Normal : Within the Reference Range.

PAGE: 19 of 19
PROGRAM: t073 (OUTPUT: t14_03_04_08_lb_stat)
DATE: 2019/04/05
PROTOCOL NO: BBI-4000-06
Source：5.3.5.1-2 Table 14.3.4-8 より改変

表 2.7.4-41　臨床検査値の基本統計量及び基準値範囲内からの逸脱状況（BBI-4000-07 試験）
：基本統計量（Hematology）
（Safety Analysis Set）

	Cohort 1 (0%/5%) N=94	Cohort 1 (5%/5%) N=91	Total N=185
Leukocytes (/uL)			
Baseline[#1]			
n	94	91	185
Mean (SD)	5935.1 (1451.12)	6229.7 (1661.42)	6080.0 (1560.86)
Median	5750.0	6000.0	5900.0
Min , Max	3200 , 11200	3400 , 10500	3200 , 11200
Week 4			
n	94	89	183
Mean (SD)	5933.0 (1600.03)	5867.4 (1585.64)	5901.1 (1589.01)
Median	5850.0	5700.0	5700.0
Min , Max	2700 , 9900	2400 , 11100	2400 , 11100
Week 8			
n	93	86	179
Mean (SD)	5911.8 (1624.86)	6011.6 (1534.88)	5959.8 (1578.63)
Median	5700.0	5850.0	5800.0
Min , Max	2500 , 9800	3100 , 9900	2500 , 9900

#1 : Baseline is defined as the value at Screening in BBI-4000-06 trial.

PAGE: 1 of 50
PROGRAM: t069 (OUTPUT: t14_03_04_04_lb_stat)
DATE: 2019/12/09
PROTOCOL NO: BBI-4000-07
Source：5.3.5.2-2 Table 14.3.4-4 より改変

表 2.7.4-41　臨床検査値の基本統計量及び基準値範囲内からの逸脱状況（BBI-4000-07 試験）（続き）
：基本統計量（Hematology）
（Safety Analysis Set）

	Cohort 1 (0%/5%) N=94	Cohort 1 (5%/5%) N=91	Total N=185
Week 12			
n	94	84	178
Mean (SD)	6023.4 (1614.61)	5978.6 (1520.94)	6002.2 (1566.85)
Median	5950.0	5800.0	5900.0
Min , Max	2900 , 10600	3100 , 10900	2900 , 10900
Week 16			
n	91	85	176
Mean (SD)	6018.7 (1941.36)	5795.3 (1177.56)	5910.8 (1617.53)
Median	5600.0	5700.0	5600.0
Min , Max	2600 , 12900	3300 , 8400	2600 , 12900
Week 20			
n	91	85	176
Mean (SD)	5763.7 (1662.63)	5754.1 (1389.29)	5759.1 (1532.37)
Median	5500.0	5500.0	5500.0
Min , Max	2600 , 12300	3400 , 10100	2600 , 12300

#1 : Baseline is defined as the value at Screening in BBI-4000-06 trial.

PAGE: 2 of 50
PROGRAM: t069 (OUTPUT: t14_03_04_04_lb_stat)
DATE: 2019/12/09
PROTOCOL NO: BBI-4000-07
Source：5.3.5.2-2 Table 14.3.4-4 より改変

表 2.7.4-41　臨床検査値の基本統計量及び基準値範囲内からの逸脱状況（BBI-4000-07 試験）（続き）
：基本統計量（Hematology）
（Safety Analysis Set）

	Cohort 1 (0%/5%) N=94	Cohort 1 (5%/5%) N=91	Total N=185
Week 24			
n	90	86	176
Mean (SD)	5891.1 (1578.98)	5827.9 (1580.82)	5860.2 (1575.68)
Median	5550.0	5450.0	5500.0
Min , Max	3000 , 11200	2100 , 10800	2100 , 11200
Week 28			
n	90	85	175
Mean (SD)	5795.6 (1894.46)	6189.4 (1922.92)	5986.9 (1913.05)
Median	5700.0	5900.0	5800.0
Min , Max	2900 , 19000	2800 , 14700	2800 , 19000
Week 32			
n	89	83	172
Mean (SD)	5724.7 (1385.17)	5980.7 (1720.71)	5848.3 (1556.82)
Median	5600.0	5800.0	5600.0
Min , Max	2800 , 9800	3100 , 12700	2800 , 12700

#1 : Baseline is defined as the value at Screening in BBI-4000-06 trial.

PAGE: 3 of 50
PROGRAM: t069 (OUTPUT: t14_03_04_04_lb_stat)
DATE: 2019/12/09
PROTOCOL NO: BBI-4000-07
Source：5.3.5.2-2 Table 14.3.4-4 より改変

表 2.7.4-41　臨床検査値の基本統計量及び基準値範囲内からの逸脱状況（BBI-4000-07 試験）（続き）
：基本統計量（Hematology）
（Safety Analysis Set）

	Cohort 1 (0%/5%) N=94	Cohort 1 (5%/5%) N=91	Total N=185
Week 36			
n	87	80	167
Mean (SD)	5731.0 (1497.00)	5955.0 (1274.57)	5838.3 (1395.25)
Median	5500.0	6000.0	5700.0
Min , Max	3400 , 10800	3100 , 9600	3100 , 10800
Week 40			
n	85	78	163
Mean (SD)	5535.3 (1408.28)	5811.5 (1554.30)	5667.5 (1481.82)
Median	5400.0	5400.0	5400.0
Min , Max	2900 , 9400	2400 , 11300	2400 , 11300
Week 44			
n	86	76	162
Mean (SD)	5708.1 (1347.52)	6348.7 (1945.70)	6008.6 (1680.78)
Median	5600.0	5950.0	5800.0
Min , Max	3100 , 10900	2800 , 13300	2800 , 13300

#1 : Baseline is defined as the value at Screening in BBI-4000-06 trial.

PAGE: 4 of 50
PROGRAM: t069 (OUTPUT: t14_03_04_04_lb_stat)
DATE: 2019/12/09
PROTOCOL NO: BBI-4000-07
Source：5.3.5.2-2 Table 14.3.4-4 より改変

表 2.7.4-41　臨床検査値の基本統計量及び基準値範囲内からの逸脱状況（BBI-4000-07 試験）（続き）
：基本統計量（Hematology）
（Safety Analysis Set）

	Cohort 1 (0%/5%) N=94	Cohort 1 (5%/5%) N=91	Total N=185
Week 48			
n	86	76	162
Mean (SD)	5695.3 (1265.46)	5965.8 (1591.10)	5822.2 (1429.37)
Median	5700.0	5900.0	5700.0
Min , Max	3200 , 8900	2100 , 11300	2100 , 11300
Week 52			
n	85	75	160
Mean (SD)	5829.4 (1544.49)	6001.3 (1587.24)	5910.0 (1562.10)
Median	5800.0	5800.0	5800.0
Min , Max	3000 , 10000	2200 , 9600	2200 , 10000

#1 : Baseline is defined as the value at Screening in BBI-4000-06 trial.

PAGE: 5 of 50
PROGRAM: t069 (OUTPUT: t14_03_04_04_lb_stat)
DATE: 2019/12/09
PROTOCOL NO: BBI-4000-07
Source：5.3.5.2-2 Table 14.3.4-4 より改変

表 2.7.4-41　臨床検査値の基本統計量及び基準値範囲内からの逸脱状況（BBI-4000-07 試験）（続き）
：基本統計量（Hematology）
（Safety Analysis Set）

	Cohort 1 (0%/5%) N=94	Cohort 1 (5%/5%) N=91	Total N=185
Erythrocytes ($\times 10^4$/uL)			
Baseline[#1]			
n	94	91	185
Mean (SD)	455.5 (40.20)	453.8 (43.05)	454.6 (41.52)
Median	453.0	452.0	452.0
Min , Max	376 , 564	366 , 564	366 , 564
Week 4			
n	94	89	183
Mean (SD)	450.8 (39.62)	454.2 (42.97)	452.5 (41.21)
Median	443.5	451.0	448.0
Min , Max	381 , 578	333 , 570	333 , 578
Week 8			
n	93	86	179
Mean (SD)	452.5 (41.52)	453.7 (44.61)	453.1 (42.92)
Median	443.0	449.5	446.0
Min , Max	352 , 576	331 , 569	331 , 576

#1 : Baseline is defined as the value at Screening in BBI-4000-06 trial.

PAGE: 6 of 50
PROGRAM: t069 (OUTPUT: t14_03_04_04_lb_stat)
DATE: 2019/12/09
PROTOCOL NO: BBI-4000-07
Source：5.3.5.2-2 Table 14.3.4-4 より改変

表 2.7.4-41　臨床検査値の基本統計量及び基準値範囲内からの逸脱状況（BBI-4000-07 試験）（続き）
：基本統計量（Hematology）
（Safety Analysis Set）

	Cohort 1 (0%/5%) N=94	Cohort 1 (5%/5%) N=91	Total N=185
Week 12			
n	94	84	178
Mean (SD)	453.4 (41.89)	452.6 (44.96)	453.0 (43.25)
Median	446.0	443.5	446.0
Min , Max	372 , 596	343 , 589	343 , 596
Week 16			
n	91	85	176
Mean (SD)	455.5 (41.10)	456.4 (42.97)	456.0 (41.89)
Median	443.0	451.0	448.5
Min , Max	383 , 579	352 , 588	352 , 588
Week 20			
n	91	85	176
Mean (SD)	453.0 (44.19)	456.0 (45.29)	454.5 (44.62)
Median	449.0	451.0	449.0
Min , Max	364 , 604	343 , 595	343 , 604

#1 : Baseline is defined as the value at Screening in BBI-4000-06 trial.

PAGE: 7 of 50
PROGRAM: t069 (OUTPUT: t14_03_04_04_lb_stat)
DATE: 2019/12/09
PROTOCOL NO: BBI-4000-07
Source：5.3.5.2-2 Table 14.3.4-4 より改変

表 2.7.4-41　臨床検査値の基本統計量及び基準値範囲内からの逸脱状況（BBI-4000-07 試験）（続き）
：基本統計量（Hematology）
（Safety Analysis Set）

	Cohort 1 (0%/5%) N=94	Cohort 1 (5%/5%) N=91	Total N=185
Week 24			
n	90	86	176
Mean (SD)	453.5 (39.90)	458.5 (44.50)	455.9 (42.17)
Median	442.0	453.0	449.0
Min , Max	379 , 585	364 , 588	364 , 588
Week 28			
n	90	85	175
Mean (SD)	453.5 (39.28)	455.6 (43.78)	454.5 (41.42)
Median	448.0	442.0	444.0
Min , Max	367 , 566	366 , 577	366 , 577
Week 32			
n	89	83	172
Mean (SD)	453.9 (42.60)	456.1 (45.51)	455.0 (43.91)
Median	450.0	452.0	451.5
Min , Max	367 , 579	355 , 603	355 , 603

#1 : Baseline is defined as the value at Screening in BBI-4000-06 trial.

PAGE: 8 of 50
PROGRAM: t069 (OUTPUT: t14_03_04_04_lb_stat)
DATE: 2019/12/09
PROTOCOL NO: BBI-4000-07
Source：5.3.5.2-2 Table 14.3.4-4 より改変

表 2.7.4-41　臨床検査値の基本統計量及び基準値範囲内からの逸脱状況（BBI-4000-07 試験）（続き）
：基本統計量（Hematology）
（Safety Analysis Set）

	Cohort 1 (0%/5%) N=94	Cohort 1 (5%/5%) N=91	Total N=185
Week 36			
n	87	80	167
Mean (SD)	453.4 (40.92)	451.5 (42.99)	452.5 (41.81)
Median	444.0	446.0	446.0
Min , Max	353 , 594	348 , 537	348 , 594
Week 40			
n	85	78	163
Mean (SD)	451.5 (40.00)	453.3 (45.61)	452.4 (42.65)
Median	446.0	451.5	449.0
Min , Max	370 , 584	352 , 564	352 , 584
Week 44			
n	86	76	162
Mean (SD)	452.4 (37.78)	453.4 (47.72)	452.9 (42.60)
Median	445.0	452.0	451.0
Min , Max	358 , 552	352 , 578	352 , 578

#1 : Baseline is defined as the value at Screening in BBI-4000-06 trial.

PAGE: 9 of 50
PROGRAM: t069 (OUTPUT: t14_03_04_04_lb_stat)
DATE: 2019/12/09
PROTOCOL NO: BBI-4000-07
Source：5.3.5.2-2 Table 14.3.4-4 より改変

表 2.7.4-41　臨床検査値の基本統計量及び基準値範囲内からの逸脱状況（BBI-4000-07 試験）（続き）
：基本統計量（Hematology）
（Safety Analysis Set）

	Cohort 1 (0%/5%) N=94	Cohort 1 (5%/5%) N=91	Total N=185
Week 48			
n	86	76	162
Mean (SD)	452.5 (42.75)	454.6 (46.29)	453.5 (44.32)
Median	440.5	453.0	449.5
Min , Max	366 , 596	346 , 558	346 , 596
Week 52			
n	85	75	160
Mean (SD)	450.8 (40.14)	453.9 (46.64)	452.3 (43.20)
Median	444.0	445.0	445.0
Min , Max	383 , 585	347 , 559	347 , 585

#1 : Baseline is defined as the value at Screening in BBI-4000-06 trial.

PAGE: 10 of 50
PROGRAM: t069 (OUTPUT: t14_03_04_04_lb_stat)
DATE: 2019/12/09
PROTOCOL NO: BBI-4000-07
Source：5.3.5.2-2 Table 14.3.4-4 より改変

表 2.7.4-41　臨床検査値の基本統計量及び基準値範囲内からの逸脱状況（BBI-4000-07 試験）（続き）
：基本統計量（Hematology）
（Safety Analysis Set）

	Cohort 1 (0%/5%) N=94	Cohort 1 (5%/5%) N=91	Total N=185
Hemoglobin (g/dL)			
Baseline[#1]			
n	94	91	185
Mean (SD)	13.54 (1.389)	13.63 (1.394)	13.58 (1.388)
Median	13.45	13.40	13.40
Min , Max	10.8 , 17.5	10.5 , 16.6	10.5 , 17.5
Week 4			
n	94	89	183
Mean (SD)	13.55 (1.405)	13.75 (1.388)	13.65 (1.396)
Median	13.40	13.40	13.40
Min , Max	10.0 , 17.1	11.0 , 16.7	10.0 , 17.1
Week 8			
n	93	86	179
Mean (SD)	13.58 (1.443)	13.72 (1.414)	13.64 (1.427)
Median	13.30	13.55	13.40
Min , Max	10.2 , 17.6	10.4 , 16.6	10.2 , 17.6

#1 : Baseline is defined as the value at Screening in BBI-4000-06 trial.

PAGE: 11 of 50
PROGRAM: t069 (OUTPUT: t14_03_04_04_lb_stat)
DATE: 2019/12/09
PROTOCOL NO: BBI-4000-07
Source：5.3.5.2-2 Table 14.3.4-4 より改変

表 2.7.4-41　臨床検査値の基本統計量及び基準値範囲内からの逸脱状況（BBI-4000-07 試験）（続き）
：基本統計量（Hematology）
（Safety Analysis Set）

	Cohort 1 (0%/5%) N=94	Cohort 1 (5%/5%) N=91	Total N=185
Week 12			
n	94	84	178
Mean (SD)	13.64 (1.454)	13.71 (1.456)	13.67 (1.451)
Median	13.45	13.45	13.45
Min , Max	10.0 , 17.5	10.9 , 17.3	10.0 , 17.5
Week 16			
n	91	85	176
Mean (SD)	13.68 (1.394)	13.83 (1.443)	13.75 (1.416)
Median	13.50	13.60	13.60
Min , Max	10.5 , 17.6	10.6 , 17.3	10.5 , 17.6
Week 20			
n	91	85	176
Mean (SD)	13.60 (1.480)	13.76 (1.467)	13.68 (1.472)
Median	13.50	13.50	13.50
Min , Max	10.0 , 17.6	10.0 , 17.1	10.0 , 17.6

#1 : Baseline is defined as the value at Screening in BBI-4000-06 trial.

PAGE: 12 of 50
PROGRAM: t069 (OUTPUT: t14_03_04_04_lb_stat)
DATE: 2019/12/09
PROTOCOL NO: BBI-4000-07
Source：5.3.5.2-2 Table 14.3.4-4 より改変

表 2.7.4-41　臨床検査値の基本統計量及び基準値範囲内からの逸脱状況（BBI-4000-07 試験）（続き）
：基本統計量（Hematology）
（Safety Analysis Set）

	Cohort 1 (0%/5%) N=94	Cohort 1 (5%/5%) N=91	Total N=185
Week 24			
n	90	86	176
Mean (SD)	13.59 (1.399)	13.82 (1.487)	13.70 (1.443)
Median	13.40	13.65	13.50
Min , Max	10.0 , 17.1	10.5 , 17.5	10.0 , 17.5
Week 28			
n	90	85	175
Mean (SD)	13.61 (1.382)	13.73 (1.517)	13.67 (1.446)
Median	13.40	13.40	13.40
Min , Max	9.5 , 17.2	10.4 , 17.0	9.5 , 17.2
Week 32			
n	89	83	172
Mean (SD)	13.62 (1.415)	13.73 (1.587)	13.67 (1.497)
Median	13.50	13.60	13.55
Min , Max	9.8 , 17.2	10.2 , 17.5	9.8 , 17.5

#1 : Baseline is defined as the value at Screening in BBI-4000-06 trial.

PAGE: 13 of 50
PROGRAM: t069 (OUTPUT: t14_03_04_04_lb_stat)
DATE: 2019/12/09
PROTOCOL NO: BBI-4000-07
Source：5.3.5.2-2 Table 14.3.4-4 より改変

表 2.7.4-41　臨床検査値の基本統計量及び基準値範囲内からの逸脱状況（BBI-4000-07 試験）（続き）
：基本統計量（Hematology）
（Safety Analysis Set）

	Cohort 1 (0%/5%) N=94	Cohort 1 (5%/5%) N=91	Total N=185
Week 36			
n	87	80	167
Mean (SD)	13.57 (1.462)	13.56 (1.490)	13.56 (1.471)
Median	13.50	13.45	13.50
Min , Max	10.0 , 17.7	10.4 , 16.7	10.0 , 17.7
Week 40			
n	85	78	163
Mean (SD)	13.43 (1.431)	13.55 (1.554)	13.49 (1.487)
Median	13.40	13.30	13.40
Min , Max	9.1 , 16.8	10.0 , 17.0	9.1 , 17.0
Week 44			
n	86	76	162
Mean (SD)	13.49 (1.413)	13.61 (1.568)	13.55 (1.484)
Median	13.45	13.55	13.50
Min , Max	9.8 , 17.2	9.9 , 17.1	9.8 , 17.2

#1 : Baseline is defined as the value at Screening in BBI-4000-06 trial.

PAGE: 14 of 50
PROGRAM: t069 (OUTPUT: t14_03_04_04_lb_stat)
DATE: 2019/12/09
PROTOCOL NO: BBI-4000-07
Source：5.3.5.2-2 Table 14.3.4-4 より改変

表 2.7.4-41　臨床検査値の基本統計量及び基準値範囲内からの逸脱状況（BBI-4000-07 試験）（続き）
：基本統計量（Hematology）
（Safety Analysis Set）

	Cohort 1 (0%/5%) N=94	Cohort 1 (5%/5%) N=91	Total N=185
Week 48			
n	86	76	162
Mean (SD)	13.54 (1.503)	13.64 (1.534)	13.59 (1.514)
Median	13.40	13.40	13.40
Min , Max	9.2 , 17.4	10.0 , 17.0	9.2 , 17.4
Week 52			
n	85	75	160
Mean (SD)	13.59 (1.432)	13.67 (1.547)	13.63 (1.483)
Median	13.50	13.40	13.50
Min , Max	9.9 , 18.1	10.0 , 16.8	9.9 , 18.1

#1 : Baseline is defined as the value at Screening in BBI-4000-06 trial.

PAGE: 15 of 50
PROGRAM: t069 (OUTPUT: t14_03_04_04_lb_stat)
DATE: 2019/12/09
PROTOCOL NO: BBI-4000-07
Source：5.3.5.2-2 Table 14.3.4-4 より改変

表 2.7.4-41　臨床検査値の基本統計量及び基準値範囲内からの逸脱状況（BBI-4000-07 試験）（続き）
：基本統計量（Hematology）
（Safety Analysis Set）

	Cohort 1 (0%/5%) N=94	Cohort 1 (5%/5%) N=91	Total N=185
Hematocrit (%)			
Baseline[#1]			
n	94	91	185
Mean (SD)	40.80 (3.457)	40.96 (3.681)	40.88 (3.560)
Median	40.65	40.60	40.60
Min , Max	34.0 , 50.8	33.6 , 49.5	33.6 , 50.8
Week 4			
n	94	89	183
Mean (SD)	40.65 (3.417)	41.15 (3.722)	40.89 (3.567)
Median	40.10	40.60	40.40
Min , Max	32.2 , 49.8	33.5 , 48.9	32.2 , 49.8
Week 8			
n	93	86	179
Mean (SD)	40.76 (3.520)	41.04 (3.838)	40.89 (3.669)
Median	40.10	40.60	40.30
Min , Max	33.1 , 50.4	33.0 , 49.6	33.0 , 50.4

#1 : Baseline is defined as the value at Screening in BBI-4000-06 trial.

PAGE: 16 of 50
PROGRAM: t069 (OUTPUT: t14_03_04_04_lb_stat)
DATE: 2019/12/09
PROTOCOL NO: BBI-4000-07
Source：5.3.5.2-2 Table 14.3.4-4 より改変

表 2.7.4-41　臨床検査値の基本統計量及び基準値範囲内からの逸脱状況（BBI-4000-07 試験）（続き）
：基本統計量（Hematology）
（Safety Analysis Set）

	Cohort 1 (0%/5%) N=94	Cohort 1 (5%/5%) N=91	Total N=185
Week 12			
n	94	84	178
Mean (SD)	40.82 (3.665)	40.92 (3.844)	40.87 (3.740)
Median	40.40	40.10	40.30
Min , Max	31.6 , 52.0	33.2 , 50.7	31.6 , 52.0
Week 16			
n	91	85	176
Mean (SD)	40.96 (3.538)	41.26 (3.898)	41.10 (3.709)
Median	40.70	40.60	40.65
Min , Max	32.8 , 52.0	33.6 , 50.3	32.8 , 52.0
Week 20			
n	91	85	176
Mean (SD)	40.78 (3.850)	41.23 (3.900)	41.00 (3.870)
Median	40.40	40.90	40.50
Min , Max	31.7 , 51.7	31.1 , 50.9	31.1 , 51.7

#1 : Baseline is defined as the value at Screening in BBI-4000-06 trial.

PAGE: 17 of 50
PROGRAM: t069 (OUTPUT: t14_03_04_04_lb_stat)
DATE: 2019/12/09
PROTOCOL NO: BBI-4000-07
Source：5.3.5.2-2 Table 14.3.4-4 より改変

表 2.7.4-41　臨床検査値の基本統計量及び基準値範囲内からの逸脱状況（BBI-4000-07 試験）（続き）
：基本統計量（Hematology）
（Safety Analysis Set）

	Cohort 1 (0%/5%) N=94	Cohort 1 (5%/5%) N=91	Total N=185
Week 24			
n	90	86	176
Mean (SD)	40.94 (3.660)	41.45 (4.043)	41.19 (3.850)
Median	40.70	41.30	40.70
Min , Max	31.5 , 50.9	33.5 , 50.2	31.5 , 50.9
Week 28			
n	90	85	175
Mean (SD)	40.99 (3.573)	41.24 (4.073)	41.11 (3.815)
Median	40.35	40.80	40.40
Min , Max	30.0 , 51.3	33.2 , 49.9	30.0 , 51.3
Week 32			
n	89	83	172
Mean (SD)	40.98 (3.758)	41.28 (4.285)	41.12 (4.012)
Median	40.50	41.00	40.90
Min , Max	30.7 , 50.7	32.9 , 52.3	30.7 , 52.3

#1 : Baseline is defined as the value at Screening in BBI-4000-06 trial.

PAGE: 18 of 50
PROGRAM: t069 (OUTPUT: t14_03_04_04_lb_stat)
DATE: 2019/12/09
PROTOCOL NO: BBI-4000-07
Source：5.3.5.2-2 Table 14.3.4-4 より改変

表 2.7.4-41　臨床検査値の基本統計量及び基準値範囲内からの逸脱状況（BBI-4000-07 試験）（続き）
：基本統計量（Hematology）
（Safety Analysis Set）

	Cohort 1 (0%/5%) N=94	Cohort 1 (5%/5%) N=91	Total N=185
Week 36			
n	87	80	167
Mean (SD)	41.03 (3.813)	40.99 (3.946)	41.01 (3.866)
Median	40.90	40.50	40.70
Min , Max	31.5 , 51.9	33.6 , 50.2	31.5 , 51.9
Week 40			
n	85	78	163
Mean (SD)	40.73 (3.619)	41.00 (4.202)	40.86 (3.899)
Median	40.80	39.90	40.60
Min , Max	29.5 , 50.4	33.3 , 50.0	29.5 , 50.4
Week 44			
n	86	76	162
Mean (SD)	40.92 (3.556)	41.06 (4.236)	40.99 (3.878)
Median	40.85	40.55	40.75
Min , Max	31.3 , 49.8	32.2 , 49.9	31.3 , 49.9

#1 : Baseline is defined as the value at Screening in BBI-4000-06 trial.

PAGE: 19 of 50
PROGRAM: t069 (OUTPUT: t14_03_04_04_lb_stat)
DATE: 2019/12/09
PROTOCOL NO: BBI-4000-07
Source：5.3.5.2-2 Table 14.3.4-4 より改変

表 2.7.4-41　臨床検査値の基本統計量及び基準値範囲内からの逸脱状況（BBI-4000-07 試験）（続き）
：基本統計量（Hematology）
（Safety Analysis Set）

	Cohort 1 (0%/5%) N=94	Cohort 1 (5%/5%) N=91	Total N=185
Week 48			
n	86	76	162
Mean (SD)	40.93 (3.866)	41.04 (4.125)	40.98 (3.977)
Median	40.40	40.60	40.40
Min , Max	30.0 , 52.0	32.4 , 48.9	30.0 , 52.0
Week 52			
n	85	75	160
Mean (SD)	40.83 (3.743)	41.01 (4.053)	40.91 (3.880)
Median	40.80	40.40	40.45
Min , Max	30.8 , 53.0	33.1 , 49.3	30.8 , 53.0

#1 : Baseline is defined as the value at Screening in BBI-4000-06 trial.

PAGE: 20 of 50
PROGRAM: t069 (OUTPUT: t14_03_04_04_lb_stat)
DATE: 2019/12/09
PROTOCOL NO: BBI-4000-07
Source：5.3.5.2-2 Table 14.3.4-4 より改変

表 2.7.4-41　臨床検査値の基本統計量及び基準値範囲内からの逸脱状況（BBI-4000-07 試験）（続き）
：基本統計量（Hematology）
（Safety Analysis Set）

	Cohort 1 (0%/5%) N=94	Cohort 1 (5%/5%) N=91	Total N=185
Platelets ($\times 10^4$/uL)			
Baseline[#1]			
n	94	91	185
Mean (SD)	27.26 (5.932)	27.84 (6.161)	27.55 (6.036)
Median	27.15	26.90	27.10
Min , Max	6.9 , 44.5	12.4 , 59.5	6.9 , 59.5
Week 4			
n	94	89	183
Mean (SD)	27.70 (5.602)	27.29 (5.502)	27.50 (5.542)
Median	27.55	26.30	26.60
Min , Max	17.6 , 43.2	13.2 , 44.3	13.2 , 44.3
Week 8			
n	93	86	179
Mean (SD)	27.85 (5.830)	27.46 (5.575)	27.66 (5.696)
Median	26.90	26.40	26.50
Min , Max	17.5 , 45.0	14.9 , 43.9	14.9 , 45.0

#1 : Baseline is defined as the value at Screening in BBI-4000-06 trial.

PAGE: 21 of 50
PROGRAM: t069 (OUTPUT: t14_03_04_04_lb_stat)
DATE: 2019/12/09
PROTOCOL NO: BBI-4000-07
Source：5.3.5.2-2 Table 14.3.4-4 より改変

表 2.7.4-41　臨床検査値の基本統計量及び基準値範囲内からの逸脱状況（BBI-4000-07 試験）（続き）
：基本統計量（Hematology）
（Safety Analysis Set）

	Cohort 1 (0%/5%) N=94	Cohort 1 (5%/5%) N=91	Total N=185
Week 12			
n	94	84	178
Mean (SD)	28.00 (5.733)	27.33 (5.435)	27.68 (5.588)
Median	26.90	26.20	26.80
Min , Max	17.9 , 46.1	13.1 , 44.4	13.1 , 46.1
Week 16			
n	91	85	176
Mean (SD)	27.48 (5.092)	27.54 (5.535)	27.51 (5.295)
Median	27.10	26.30	26.85
Min , Max	17.2 , 41.7	13.5 , 43.3	13.5 , 43.3
Week 20			
n	91	85	176
Mean (SD)	27.25 (5.567)	27.76 (5.708)	27.49 (5.625)
Median	27.20	27.60	27.35
Min , Max	14.7 , 39.1	14.4 , 42.8	14.4 , 42.8

#1 : Baseline is defined as the value at Screening in BBI-4000-06 trial.

PAGE: 22 of 50
PROGRAM: t069 (OUTPUT: t14_03_04_04_lb_stat)
DATE: 2019/12/09
PROTOCOL NO: BBI-4000-07
Source：5.3.5.2-2 Table 14.3.4-4 より改変

表 2.7.4-41　臨床検査値の基本統計量及び基準値範囲内からの逸脱状況（BBI-4000-07 試験）（続き）
：基本統計量（Hematology）
（Safety Analysis Set）

	Cohort 1 (0%/5%) N=94	Cohort 1 (5%/5%) N=91	Total N=185
Week 24			
n	90	86	176
Mean (SD)	26.99 (5.020)	27.52 (6.055)	27.25 (5.540)
Median	26.55	26.85	26.65
Min , Max	17.9 , 41.6	13.4 , 48.4	13.4 , 48.4
Week 28			
n	90	85	175
Mean (SD)	27.05 (5.400)	27.51 (6.048)	27.27 (5.712)
Median	26.10	26.20	26.20
Min , Max	16.5 , 42.3	13.6 , 45.9	13.6 , 45.9
Week 32			
n	89	83	172
Mean (SD)	27.04 (5.341)	27.37 (5.466)	27.20 (5.388)
Median	26.70	26.50	26.65
Min , Max	17.9 , 42.7	11.1 , 43.2	11.1 , 43.2

#1 : Baseline is defined as the value at Screening in BBI-4000-06 trial.

PAGE: 23 of 50
PROGRAM: t069 (OUTPUT: t14_03_04_04_lb_stat)
DATE: 2019/12/09
PROTOCOL NO: BBI-4000-07
Source：5.3.5.2-2 Table 14.3.4-4 より改変

表 2.7.4-41　臨床検査値の基本統計量及び基準値範囲内からの逸脱状況（BBI-4000-07 試験）（続き）
：基本統計量（Hematology）
（Safety Analysis Set）

	Cohort 1 (0%/5%) N=94	Cohort 1 (5%/5%) N=91	Total N=185
Week 36			
n	87	80	167
Mean (SD)	26.75 (5.276)	27.34 (6.234)	27.03 (5.745)
Median	25.80	26.55	26.20
Min , Max	16.2 , 40.8	11.9 , 49.1	11.9 , 49.1
Week 40			
n	85	78	163
Mean (SD)	27.06 (4.990)	27.24 (6.019)	27.14 (5.490)
Median	26.30	26.40	26.30
Min , Max	18.2 , 41.9	11.8 , 44.6	11.8 , 44.6
Week 44			
n	86	76	162
Mean (SD)	26.54 (5.209)	27.21 (5.911)	26.85 (5.542)
Median	25.80	26.65	25.95
Min , Max	18.2 , 39.6	12.8 , 41.4	12.8 , 41.4

#1 : Baseline is defined as the value at Screening in BBI-4000-06 trial.

PAGE: 24 of 50
PROGRAM: t069 (OUTPUT: t14_03_04_04_lb_stat)
DATE: 2019/12/09
PROTOCOL NO: BBI-4000-07
Source：5.3.5.2-2 Table 14.3.4-4 より改変

表 2.7.4-41　臨床検査値の基本統計量及び基準値範囲内からの逸脱状況（BBI-4000-07 試験）（続き）
：基本統計量（Hematology）
（Safety Analysis Set）

	Cohort 1 (0%/5%) N=94	Cohort 1 (5%/5%) N=91	Total N=185
Week 48			
n	86	76	162
Mean (SD)	26.72 (5.079)	26.75 (5.400)	26.73 (5.216)
Median	26.40	26.15	26.25
Min , Max	16.7 , 39.8	11.5 , 43.3	11.5 , 43.3
Week 52			
n	85	75	160
Mean (SD)	26.36 (5.225)	27.07 (6.005)	26.70 (5.597)
Median	25.60	26.20	25.90
Min , Max	16.7 , 37.9	13.5 , 50.4	13.5 , 50.4

#1 : Baseline is defined as the value at Screening in BBI-4000-06 trial.

PAGE: 25 of 50
PROGRAM: t069 (OUTPUT: t14_03_04_04_lb_stat)
DATE: 2019/12/09
PROTOCOL NO: BBI-4000-07
Source：5.3.5.2-2 Table 14.3.4-4 より改変

表 2.7.4-41　臨床検査値の基本統計量及び基準値範囲内からの逸脱状況（BBI-4000-07 試験）（続き）
：基本統計量（Hematology）
（Safety Analysis Set）

	Cohort 1 (0%/5%) N=94	Cohort 1 (5%/5%) N=91	Total N=185
Neutrophils/Leukocytes (%)			
Baseline[#1]			
n	94	91	185
Mean (SD)	59.59 (8.183)	59.59 (7.791)	59.59 (7.971)
Median	59.60	59.60	59.60
Min , Max	40.8 , 87.9	38.0 , 77.1	38.0 , 87.9
Week 4			
n	94	89	183
Mean (SD)	59.91 (7.519)	59.09 (8.083)	59.51 (7.788)
Median	61.15	59.90	60.30
Min , Max	39.7 , 76.3	39.4 , 84.5	39.4 , 84.5
Week 8			
n	93	86	179
Mean (SD)	59.96 (8.682)	60.29 (7.573)	60.12 (8.147)
Median	60.00	60.95	60.90
Min , Max	43.1 , 86.3	36.8 , 75.9	36.8 , 86.3

#1 : Baseline is defined as the value at Screening in BBI-4000-06 trial.

PAGE: 26 of 50
PROGRAM: t069 (OUTPUT: t14_03_04_04_lb_stat)
DATE: 2019/12/09
PROTOCOL NO: BBI-4000-07
Source：5.3.5.2-2 Table 14.3.4-4 より改変

表 2.7.4-41　臨床検査値の基本統計量及び基準値範囲内からの逸脱状況（BBI-4000-07 試験）（続き）
：基本統計量（Hematology）
（Safety Analysis Set）

	Cohort 1 (0%/5%) N=94	Cohort 1 (5%/5%) N=91	Total N=185
Week 12			
n	94	84	178
Mean (SD)	59.58 (8.593)	59.81 (8.511)	59.69 (8.531)
Median	59.90	60.30	60.30
Min , Max	38.5 , 85.0	35.6 , 76.9	35.6 , 85.0
Week 16			
n	91	85	176
Mean (SD)	59.65 (10.032)	59.49 (7.922)	59.57 (9.049)
Median	58.30	59.80	59.40
Min , Max	41.7 , 86.4	35.5 , 75.2	35.5 , 86.4
Week 20			
n	91	85	176
Mean (SD)	58.03 (9.691)	59.37 (8.350)	58.68 (9.067)
Median	57.80	60.50	59.60
Min , Max	33.7 , 91.4	38.0 , 87.4	33.7 , 91.4

#1 : Baseline is defined as the value at Screening in BBI-4000-06 trial.

PAGE: 27 of 50
PROGRAM: t069 (OUTPUT: t14_03_04_04_lb_stat)
DATE: 2019/12/09
PROTOCOL NO: BBI-4000-07
Source：5.3.5.2-2 Table 14.3.4-4 より改変

表 2.7.4-41　臨床検査値の基本統計量及び基準値範囲内からの逸脱状況（BBI-4000-07 試験）（続き）
：基本統計量（Hematology）
（Safety Analysis Set）

	Cohort 1 (0%/5%) N=94	Cohort 1 (5%/5%) N=91	Total N=185
Week 24			
n	90	86	176
Mean (SD)	59.74 (8.746)	59.08 (8.602)	59.42 (8.658)
Median	59.50	58.60	59.35
Min , Max	42.1 , 88.2	41.0 , 82.2	41.0 , 88.2
Week 28			
n	90	85	175
Mean (SD)	59.47 (9.243)	59.74 (8.532)	59.60 (8.880)
Median	59.90	59.30	59.60
Min , Max	36.4 , 90.5	40.7 , 84.0	36.4 , 90.5
Week 32			
n	89	83	172
Mean (SD)	59.53 (8.776)	59.14 (8.723)	59.34 (8.727)
Median	59.50	60.80	59.70
Min , Max	42.5 , 82.5	31.6 , 86.8	31.6 , 86.8

#1 : Baseline is defined as the value at Screening in BBI-4000-06 trial.

PAGE: 28 of 50
PROGRAM: t069 (OUTPUT: t14_03_04_04_lb_stat)
DATE: 2019/12/09
PROTOCOL NO: BBI-4000-07
Source：5.3.5.2-2 Table 14.3.4-4 より改変

表 2.7.4-41　臨床検査値の基本統計量及び基準値範囲内からの逸脱状況（BBI-4000-07 試験）（続き）
：基本統計量（Hematology）
（Safety Analysis Set）

	Cohort 1 (0%/5%) N=94	Cohort 1 (5%/5%) N=91	Total N=185
Week 36			
n	87	80	167
Mean (SD)	59.61 (8.664)	59.43 (8.883)	59.53 (8.743)
Median	60.20	58.60	60.10
Min , Max	39.9 , 87.3	34.3 , 77.8	34.3 , 87.3
Week 40			
n	85	78	163
Mean (SD)	57.66 (7.825)	58.26 (7.798)	57.95 (7.794)
Median	58.10	59.00	58.60
Min , Max	41.5 , 77.4	37.1 , 76.8	37.1 , 77.4
Week 44			
n	86	76	162
Mean (SD)	58.31 (8.491)	60.26 (8.773)	59.22 (8.653)
Median	58.90	59.50	59.15
Min , Max	28.6 , 83.5	40.3 , 79.9	28.6 , 83.5

#1 : Baseline is defined as the value at Screening in BBI-4000-06 trial.

PAGE: 29 of 50
PROGRAM: t069 (OUTPUT: t14_03_04_04_lb_stat)
DATE: 2019/12/09
PROTOCOL NO: BBI-4000-07
Source：5.3.5.2-2 Table 14.3.4-4 より改変

表 2.7.4-41　臨床検査値の基本統計量及び基準値範囲内からの逸脱状況（BBI-4000-07 試験）（続き）
：基本統計量（Hematology）
（Safety Analysis Set）

	Cohort 1 (0%/5%) N=94	Cohort 1 (5%/5%) N=91	Total N=185
Week 48			
n	86	76	162
Mean (SD)	58.68 (8.203)	58.37 (8.834)	58.53 (8.480)
Median	58.70	58.15	58.20
Min , Max	41.4 , 82.8	30.5 , 78.5	30.5 , 82.8
Week 52			
n	85	75	160
Mean (SD)	59.20 (8.795)	58.61 (8.816)	58.92 (8.782)
Median	59.10	58.50	58.95
Min , Max	42.7 , 83.7	34.3 , 77.9	34.3 , 83.7

#1 : Baseline is defined as the value at Screening in BBI-4000-06 trial.

PAGE: 30 of 50
PROGRAM: t069 (OUTPUT: t14_03_04_04_lb_stat)
DATE: 2019/12/09
PROTOCOL NO: BBI-4000-07
Source：5.3.5.2-2 Table 14.3.4-4 より改変

表 2.7.4-41　臨床検査値の基本統計量及び基準値範囲内からの逸脱状況（BBI-4000-07 試験）（続き）
：基本統計量（Hematology）
（Safety Analysis Set）

	Cohort 1 (0%/5%) N=94	Cohort 1 (5%/5%) N=91	Total N=185
Basophils/Leukocytes (%)			
Baseline[#1]			
n	94	91	185
Mean (SD)	0.59 (0.335)	0.52 (0.352)	0.56 (0.345)
Median	0.50	0.40	0.50
Min , Max	0.2 , 2.4	0.0 , 1.9	0.0 , 2.4
Week 4			
n	94	89	183
Mean (SD)	0.57 (0.409)	0.54 (0.310)	0.55 (0.364)
Median	0.50	0.50	0.50
Min , Max	0.1 , 3.3	0.0 , 1.5	0.0 , 3.3
Week 8			
n	93	86	179
Mean (SD)	0.59 (0.408)	0.53 (0.360)	0.56 (0.386)
Median	0.50	0.50	0.50
Min , Max	0.0 , 2.6	0.0 , 2.4	0.0 , 2.6

#1 : Baseline is defined as the value at Screening in BBI-4000-06 trial.

PAGE: 31 of 50
PROGRAM: t069 (OUTPUT: t14_03_04_04_lb_stat)
DATE: 2019/12/09
PROTOCOL NO: BBI-4000-07
Source：5.3.5.2-2 Table 14.3.4-4 より改変

表 2.7.4-41　臨床検査値の基本統計量及び基準値範囲内からの逸脱状況（BBI-4000-07 試験）（続き）
：基本統計量（Hematology）
（Safety Analysis Set）

	Cohort 1 (0%/5%) N=94	Cohort 1 (5%/5%) N=91	Total N=185
Week 12			
n	94	84	178
Mean (SD)	0.59 (0.322)	0.53 (0.368)	0.56 (0.345)
Median	0.50	0.40	0.50
Min , Max	0.0 , 1.9	0.0 , 2.2	0.0 , 2.2
Week 16			
n	91	85	176
Mean (SD)	0.65 (0.452)	0.53 (0.308)	0.59 (0.393)
Median	0.50	0.50	0.50
Min , Max	0.0 , 2.4	0.1 , 1.6	0.0 , 2.4
Week 20			
n	91	85	176
Mean (SD)	0.64 (0.356)	0.55 (0.322)	0.59 (0.342)
Median	0.60	0.50	0.50
Min , Max	0.1 , 1.8	0.0 , 1.4	0.0 , 1.8

#1 : Baseline is defined as the value at Screening in BBI-4000-06 trial.

PAGE: 32 of 50
PROGRAM: t069 (OUTPUT: t14_03_04_04_lb_stat)
DATE: 2019/12/09
PROTOCOL NO: BBI-4000-07
Source：5.3.5.2-2 Table 14.3.4-4 より改変

表 2.7.4-41　臨床検査値の基本統計量及び基準値範囲内からの逸脱状況（BBI-4000-07 試験）（続き）
：基本統計量（Hematology）
（Safety Analysis Set）

	Cohort 1 (0%/5%) N=94	Cohort 1 (5%/5%) N=91	Total N=185
Week 24			
n	90	86	176
Mean (SD)	0.59 (0.345)	0.53 (0.315)	0.56 (0.331)
Median	0.50	0.50	0.50
Min , Max	0.2 , 1.9	0.0 , 1.6	0.0 , 1.9
Week 28			
n	90	85	175
Mean (SD)	0.59 (0.334)	0.55 (0.332)	0.57 (0.332)
Median	0.50	0.50	0.50
Min , Max	0.1 , 1.7	0.0 , 1.9	0.0 , 1.9
Week 32			
n	89	83	172
Mean (SD)	0.64 (0.409)	0.55 (0.307)	0.60 (0.365)
Median	0.50	0.50	0.50
Min , Max	0.1 , 2.2	0.0 , 1.5	0.0 , 2.2

#1 : Baseline is defined as the value at Screening in BBI-4000-06 trial.

PAGE: 33 of 50
PROGRAM: t069 (OUTPUT: t14_03_04_04_lb_stat)
DATE: 2019/12/09
PROTOCOL NO: BBI-4000-07
Source：5.3.5.2-2 Table 14.3.4-4 より改変

表 2.7.4-41　臨床検査値の基本統計量及び基準値範囲内からの逸脱状況（BBI-4000-07 試験）（続き）
：基本統計量（Hematology）
（Safety Analysis Set）

	Cohort 1 (0%/5%) N=94	Cohort 1 (5%/5%) N=91	Total N=185
Week 36			
n	87	80	167
Mean (SD)	0.62 (0.385)	0.56 (0.274)	0.59 (0.337)
Median	0.50	0.50	0.50
Min , Max	0.1 , 2.1	0.2 , 1.6	0.1 , 2.1
Week 40			
n	85	78	163
Mean (SD)	0.64 (0.374)	0.57 (0.299)	0.60 (0.341)
Median	0.60	0.50	0.60
Min , Max	0.2 , 2.1	0.0 , 1.6	0.0 , 2.1
Week 44			
n	86	76	162
Mean (SD)	0.64 (0.439)	0.50 (0.259)	0.58 (0.372)
Median	0.60	0.45	0.50
Min , Max	0.1 , 3.3	0.1 , 1.3	0.1 , 3.3

#1 : Baseline is defined as the value at Screening in BBI-4000-06 trial.

PAGE: 34 of 50
PROGRAM: t069 (OUTPUT: t14_03_04_04_lb_stat)
DATE: 2019/12/09
PROTOCOL NO: BBI-4000-07
Source：5.3.5.2-2 Table 14.3.4-4 より改変

表 2.7.4-41　臨床検査値の基本統計量及び基準値範囲内からの逸脱状況（BBI-4000-07 試験）（続き）
：基本統計量（Hematology）
（Safety Analysis Set）

	Cohort 1 (0%/5%) N=94	Cohort 1 (5%/5%) N=91	Total N=185
Week 48			
n	86	76	162
Mean (SD)	0.59 (0.348)	0.52 (0.243)	0.56 (0.304)
Median	0.50	0.50	0.50
Min , Max	0.0 , 1.9	0.1 , 1.1	0.0 , 1.9
Week 52			
n	85	75	160
Mean (SD)	0.57 (0.309)	0.56 (0.340)	0.56 (0.323)
Median	0.50	0.50	0.50
Min , Max	0.0 , 1.6	0.0 , 2.1	0.0 , 2.1

#1 : Baseline is defined as the value at Screening in BBI-4000-06 trial.

PAGE: 35 of 50
PROGRAM: t069 (OUTPUT: t14_03_04_04_lb_stat)
DATE: 2019/12/09
PROTOCOL NO: BBI-4000-07
Source：5.3.5.2-2 Table 14.3.4-4 より改変

表 2.7.4-41　臨床検査値の基本統計量及び基準値範囲内からの逸脱状況（BBI-4000-07 試験）（続き）
：基本統計量（Hematology）
（Safety Analysis Set）

	Cohort 1 (0%/5%) N=94	Cohort 1 (5%/5%) N=91	Total N=185
Eosinophils/Leukocytes (%)			
Baseline[#1]			
n	94	91	185
Mean (SD)	2.96 (2.377)	2.89 (2.536)	2.92 (2.450)
Median	2.40	2.40	2.40
Min , Max	0.2 , 13.9	0.4 , 19.9	0.2 , 19.9
Week 4			
n	94	89	183
Mean (SD)	2.81 (2.151)	2.90 (2.083)	2.85 (2.113)
Median	2.20	2.40	2.30
Min , Max	0.5 , 14.4	0.1 , 9.9	0.1 , 14.4
Week 8			
n	93	86	179
Mean (SD)	2.97 (2.345)	2.73 (1.634)	2.86 (2.033)
Median	2.30	2.50	2.50
Min , Max	0.4 , 15.4	0.3 , 8.3	0.3 , 15.4

#1 : Baseline is defined as the value at Screening in BBI-4000-06 trial.

PAGE: 36 of 50
PROGRAM: t069 (OUTPUT: t14_03_04_04_lb_stat)
DATE: 2019/12/09
PROTOCOL NO: BBI-4000-07
Source：5.3.5.2-2 Table 14.3.4-4 より改変

表 2.7.4-41　臨床検査値の基本統計量及び基準値範囲内からの逸脱状況（BBI-4000-07 試験）（続き）
：基本統計量（Hematology）
（Safety Analysis Set）

	Cohort 1 (0%/5%) N=94	Cohort 1 (5%/5%) N=91	Total N=185
Week 12			
n	94	84	178
Mean (SD)	2.99 (2.248)	2.90 (2.296)	2.95 (2.265)
Median	2.50	2.60	2.60
Min , Max	0.2 , 14.2	0.3 , 15.4	0.2 , 15.4
Week 16			
n	91	85	176
Mean (SD)	3.11 (2.271)	2.77 (2.121)	2.94 (2.200)
Median	2.50	2.20	2.35
Min , Max	0.2 , 11.9	0.2 , 14.7	0.2 , 14.7
Week 20			
n	91	85	176
Mean (SD)	3.18 (2.419)	2.88 (2.149)	3.04 (2.291)
Median	2.50	2.40	2.50
Min , Max	0.4 , 11.5	0.1 , 12.2	0.1 , 12.2

#1 : Baseline is defined as the value at Screening in BBI-4000-06 trial.

PAGE: 37 of 50
PROGRAM: t069 (OUTPUT: t14_03_04_04_lb_stat)
DATE: 2019/12/09
PROTOCOL NO: BBI-4000-07
Source：5.3.5.2-2 Table 14.3.4-4 より改変

表 2.7.4-41　臨床検査値の基本統計量及び基準値範囲内からの逸脱状況（BBI-4000-07 試験）（続き）
：基本統計量（Hematology）
（Safety Analysis Set）

	Cohort 1 (0%/5%) N=94	Cohort 1 (5%/5%) N=91	Total N=185
Week 24			
n	90	86	176
Mean (SD)	3.29 (2.438)	2.91 (2.266)	3.11 (2.357)
Median	2.45	2.35	2.40
Min , Max	0.2 , 14.2	0.3 , 12.7	0.2 , 14.2
Week 28			
n	90	85	175
Mean (SD)	3.15 (2.094)	2.98 (1.883)	3.06 (1.990)
Median	2.60	2.60	2.60
Min , Max	0.1 , 10.0	0.3 , 11.5	0.1 , 11.5
Week 32			
n	89	83	172
Mean (SD)	3.24 (2.123)	3.20 (2.066)	3.22 (2.090)
Median	2.70	2.80	2.75
Min , Max	0.3 , 12.1	0.3 , 10.3	0.3 , 12.1

#1 : Baseline is defined as the value at Screening in BBI-4000-06 trial.

PAGE: 38 of 50
PROGRAM: t069 (OUTPUT: t14_03_04_04_lb_stat)
DATE: 2019/12/09
PROTOCOL NO: BBI-4000-07
Source：5.3.5.2-2 Table 14.3.4-4 より改変

表 2.7.4-41　臨床検査値の基本統計量及び基準値範囲内からの逸脱状況（BBI-4000-07 試験）（続き）
：基本統計量（Hematology）
（Safety Analysis Set）

	Cohort 1 (0%/5%) N=94	Cohort 1 (5%/5%) N=91	Total N=185
Week 36			
n	87	80	167
Mean (SD)	3.14 (2.351)	3.09 (2.104)	3.12 (2.230)
Median	2.40	2.40	2.40
Min , Max	0.4 , 10.9	0.5 , 10.4	0.4 , 10.9
Week 40			
n	85	78	163
Mean (SD)	3.22 (2.267)	3.00 (2.157)	3.12 (2.211)
Median	2.50	2.60	2.50
Min , Max	0.7 , 14.4	0.3 , 11.9	0.3 , 14.4
Week 44			
n	86	76	162
Mean (SD)	3.20 (2.236)	2.83 (1.939)	3.03 (2.104)
Median	2.50	2.30	2.50
Min , Max	0.5 , 11.8	0.2 , 10.5	0.2 , 11.8

#1 : Baseline is defined as the value at Screening in BBI-4000-06 trial.

PAGE: 39 of 50
PROGRAM: t069 (OUTPUT: t14_03_04_04_lb_stat)
DATE: 2019/12/09
PROTOCOL NO: BBI-4000-07
Source：5.3.5.2-2 Table 14.3.4-4 より改変

表 2.7.4-41　臨床検査値の基本統計量及び基準値範囲内からの逸脱状況（BBI-4000-07 試験）（続き）
：基本統計量（Hematology）
（Safety Analysis Set）

	Cohort 1 (0%/5%) N=94	Cohort 1 (5%/5%) N=91	Total N=185
Week 48			
n	86	76	162
Mean (SD)	3.17 (2.374)	2.97 (2.048)	3.07 (2.222)
Median	2.50	2.40	2.50
Min , Max	0.3 , 12.1	0.3 , 9.9	0.3 , 12.1
Week 52			
n	85	75	160
Mean (SD)	3.01 (2.586)	2.98 (2.266)	3.00 (2.434)
Median	2.10	2.30	2.20
Min , Max	0.3 , 12.7	0.5 , 12.0	0.3 , 12.7

#1 : Baseline is defined as the value at Screening in BBI-4000-06 trial.

PAGE: 40 of 50
PROGRAM: t069 (OUTPUT: t14_03_04_04_lb_stat)
DATE: 2019/12/09
PROTOCOL NO: BBI-4000-07
Source：5.3.5.2-2 Table 14.3.4-4 より改変

表 2.7.4-41　臨床検査値の基本統計量及び基準値範囲内からの逸脱状況（BBI-4000-07 試験）（続き）
：基本統計量（Hematology）
（Safety Analysis Set）

	Cohort 1 (0%/5%) N=94	Cohort 1 (5%/5%) N=91	Total N=185
Lymphocytes/Leukocytes (%)			
Baseline[#1]			
n	94	91	185
Mean (SD)	31.29 (7.570)	31.37 (6.637)	31.33 (7.107)
Median	31.60	32.10	31.70
Min , Max	8.4 , 51.2	16.2 , 44.3	8.4 , 51.2
Week 4			
n	94	89	183
Mean (SD)	31.17 (6.857)	31.76 (7.160)	31.46 (6.992)
Median	30.80	31.30	31.00
Min , Max	15.9 , 52.1	11.3 , 51.5	11.3 , 52.1
Week 8			
n	93	86	179
Mean (SD)	30.99 (7.728)	30.90 (7.287)	30.95 (7.499)
Median	31.40	30.00	30.70
Min , Max	9.5 , 47.8	16.3 , 49.7	9.5 , 49.7

#1 : Baseline is defined as the value at Screening in BBI-4000-06 trial.

PAGE: 41 of 50
PROGRAM: t069 (OUTPUT: t14_03_04_04_lb_stat)
DATE: 2019/12/09
PROTOCOL NO: BBI-4000-07
Source：5.3.5.2-2 Table 14.3.4-4 より改変

表 2.7.4-41　臨床検査値の基本統計量及び基準値範囲内からの逸脱状況（BBI-4000-07 試験）（続き）
：基本統計量（Hematology）
（Safety Analysis Set）

	Cohort 1 (0%/5%) N=94	Cohort 1 (5%/5%) N=91	Total N=185
Week 12			
n	94	84	178
Mean (SD)	31.18 (7.984)	31.05 (7.700)	31.12 (7.830)
Median	30.55	30.15	30.30
Min , Max	9.1 , 51.1	16.9 , 55.6	9.1 , 55.6
Week 16			
n	91	85	176
Mean (SD)	30.89 (8.900)	31.57 (7.396)	31.22 (8.192)
Median	31.10	31.60	31.60
Min , Max	7.3 , 46.3	17.8 , 56.5	7.3 , 56.5
Week 20			
n	91	85	176
Mean (SD)	32.51 (8.448)	31.48 (7.612)	32.01 (8.049)
Median	32.50	30.60	31.60
Min , Max	6.1 , 55.5	8.8 , 52.9	6.1 , 55.5

#1 : Baseline is defined as the value at Screening in BBI-4000-06 trial.

PAGE: 42 of 50
PROGRAM: t069 (OUTPUT: t14_03_04_04_lb_stat)
DATE: 2019/12/09
PROTOCOL NO: BBI-4000-07
Source：5.3.5.2-2 Table 14.3.4-4 より改変

表 2.7.4-41　臨床検査値の基本統計量及び基準値範囲内からの逸脱状況（BBI-4000-07 試験）（続き）
：基本統計量（Hematology）
（Safety Analysis Set）

	Cohort 1 (0%/5%) N=94	Cohort 1 (5%/5%) N=91	Total N=185
Week 24			
n	90	86	176
Mean (SD)	30.71 (7.999)	31.45 (7.617)	31.07 (7.801)
Median	30.55	31.60	30.80
Min , Max	6.0 , 49.0	9.5 , 48.9	6.0 , 49.0
Week 28			
n	90	85	175
Mean (SD)	31.16 (8.040)	31.09 (7.981)	31.13 (7.988)
Median	31.00	31.70	31.30
Min , Max	6.0 , 51.9	11.6 , 50.6	6.0 , 51.9
Week 32			
n	89	83	172
Mean (SD)	31.01 (7.843)	31.48 (7.925)	31.23 (7.864)
Median	31.00	31.90	31.00
Min , Max	9.9 , 48.8	5.0 , 52.7	5.0 , 52.7

#1 : Baseline is defined as the value at Screening in BBI-4000-06 trial.

PAGE: 43 of 50
PROGRAM: t069 (OUTPUT: t14_03_04_04_lb_stat)
DATE: 2019/12/09
PROTOCOL NO: BBI-4000-07
Source：5.3.5.2-2 Table 14.3.4-4 より改変

表 2.7.4-41　臨床検査値の基本統計量及び基準値範囲内からの逸脱状況（BBI-4000-07 試験）（続き）
：基本統計量（Hematology）
（Safety Analysis Set）

	Cohort 1 (0%/5%) N=94	Cohort 1 (5%/5%) N=91	Total N=185
Week 36			
n	87	80	167
Mean (SD)	30.94 (7.908)	31.44 (8.069)	31.18 (7.965)
Median	31.40	31.95	31.80
Min , Max	7.2 , 51.7	15.2 , 52.8	7.2 , 52.8
Week 40			
n	85	78	163
Mean (SD)	32.76 (7.007)	32.42 (7.183)	32.60 (7.071)
Median	32.40	31.45	32.20
Min , Max	14.8 , 48.6	14.6 , 49.8	14.6 , 49.8
Week 44			
n	86	76	162
Mean (SD)	32.21 (7.841)	30.86 (7.984)	31.58 (7.913)
Median	32.20	32.50	32.45
Min , Max	9.5 , 59.0	13.1 , 47.3	9.5 , 59.0

#1 : Baseline is defined as the value at Screening in BBI-4000-06 trial.

PAGE: 44 of 50
PROGRAM: t069 (OUTPUT: t14_03_04_04_lb_stat)
DATE: 2019/12/09
PROTOCOL NO: BBI-4000-07
Source：5.3.5.2-2 Table 14.3.4-4 より改変

表 2.7.4-41　臨床検査値の基本統計量及び基準値範囲内からの逸脱状況（BBI-4000-07 試験）（続き）
：基本統計量（Hematology）
（Safety Analysis Set）

	Cohort 1 (0%/5%) N=94	Cohort 1 (5%/5%) N=91	Total N=185
Week 48			
n	86	76	162
Mean (SD)	31.90 (7.386)	32.61 (8.050)	32.23 (7.689)
Median	32.20	32.55	32.30
Min , Max	8.8 , 45.5	14.5 , 56.1	8.8 , 56.1
Week 52			
n	85	75	160
Mean (SD)	31.54 (7.559)	32.07 (7.773)	31.79 (7.640)
Median	32.20	33.00	32.45
Min , Max	8.9 , 46.0	14.3 , 53.7	8.9 , 53.7

#1 : Baseline is defined as the value at Screening in BBI-4000-06 trial.

PAGE: 45 of 50
PROGRAM: t069 (OUTPUT: t14_03_04_04_lb_stat)
DATE: 2019/12/09
PROTOCOL NO: BBI-4000-07
Source：5.3.5.2-2 Table 14.3.4-4 より改変

表 2.7.4-41　臨床検査値の基本統計量及び基準値範囲内からの逸脱状況（BBI-4000-07 試験）（続き）
：基本統計量（Hematology）
（Safety Analysis Set）

	Cohort 1 (0%/5%) N=94	Cohort 1 (5%/5%) N=91	Total N=185
Monocytes/Leukocytes (%)			
Baseline[#1]			
n	94	91	185
Mean (SD)	5.57 (1.582)	5.64 (1.640)	5.60 (1.607)
Median	5.30	5.50	5.40
Min , Max	3.0 , 11.5	3.1 , 11.9	3.0 , 11.9
Week 4			
n	94	89	183
Mean (SD)	5.54 (1.297)	5.72 (1.666)	5.63 (1.486)
Median	5.25	5.40	5.30
Min , Max	3.2 , 9.7	2.3 , 10.7	2.3 , 10.7
Week 8			
n	93	86	179
Mean (SD)	5.48 (1.286)	5.55 (1.553)	5.51 (1.417)
Median	5.50	5.50	5.50
Min , Max	2.5 , 9.0	1.7 , 10.5	1.7 , 10.5

#1 : Baseline is defined as the value at Screening in BBI-4000-06 trial.

PAGE: 46 of 50
PROGRAM: t069 (OUTPUT: t14_03_04_04_lb_stat)
DATE: 2019/12/09
PROTOCOL NO: BBI-4000-07
Source：5.3.5.2-2 Table 14.3.4-4 より改変

表 2.7.4-41　臨床検査値の基本統計量及び基準値範囲内からの逸脱状況（BBI-4000-07 試験）（続き）
：基本統計量（Hematology）
（Safety Analysis Set）

	Cohort 1 (0%/5%) N=94	Cohort 1 (5%/5%) N=91	Total N=185
Week 12			
n	94	84	178
Mean (SD)	5.66 (1.504)	5.71 (1.383)	5.68 (1.444)
Median	5.45	5.75	5.60
Min , Max	2.7 , 10.9	3.0 , 10.5	2.7 , 10.9
Week 16			
n	91	85	176
Mean (SD)	5.71 (1.541)	5.64 (1.585)	5.68 (1.558)
Median	5.50	5.50	5.50
Min , Max	2.6 , 10.3	2.8 , 12.8	2.6 , 12.8
Week 20			
n	91	85	176
Mean (SD)	5.64 (1.471)	5.72 (1.483)	5.68 (1.473)
Median	5.40	5.70	5.60
Min , Max	1.8 , 11.5	2.6 , 12.1	1.8 , 12.1

#1 : Baseline is defined as the value at Screening in BBI-4000-06 trial.

PAGE: 47 of 50
PROGRAM: t069 (OUTPUT: t14_03_04_04_lb_stat)
DATE: 2019/12/09
PROTOCOL NO: BBI-4000-07
Source：5.3.5.2-2 Table 14.3.4-4 より改変

表 2.7.4-41　臨床検査値の基本統計量及び基準値範囲内からの逸脱状況（BBI-4000-07 試験）（続き）
：基本統計量（Hematology）
（Safety Analysis Set）

	Cohort 1 (0%/5%) N=94	Cohort 1 (5%/5%) N=91	Total N=185
Week 24			
n	90	86	176
Mean (SD)	5.66 (1.557)	6.03 (1.879)	5.84 (1.727)
Median	5.40	5.70	5.60
Min , Max	2.9 , 10.6	2.5 , 13.3	2.5 , 13.3
Week 28			
n	90	85	175
Mean (SD)	5.63 (1.343)	5.64 (1.707)	5.64 (1.526)
Median	5.70	5.40	5.60
Min , Max	2.5 , 10.0	2.6 , 14.4	2.5 , 14.4
Week 32			
n	89	83	172
Mean (SD)	5.58 (1.570)	5.62 (1.718)	5.60 (1.638)
Median	5.40	5.40	5.40
Min , Max	2.9 , 12.2	2.6 , 11.8	2.6 , 12.2

#1 : Baseline is defined as the value at Screening in BBI-4000-06 trial.

PAGE: 48 of 50
PROGRAM: t069 (OUTPUT: t14_03_04_04_lb_stat)
DATE: 2019/12/09
PROTOCOL NO: BBI-4000-07
Source：5.3.5.2-2 Table 14.3.4-4 より改変

表 2.7.4-41　臨床検査値の基本統計量及び基準値範囲内からの逸脱状況（BBI-4000-07 試験）（続き）
：基本統計量（Hematology）
（Safety Analysis Set）

	Cohort 1 (0%/5%) N=94	Cohort 1 (5%/5%) N=91	Total N=185
Week 36			
n	87	80	167
Mean (SD)	5.68 (1.517)	5.48 (1.541)	5.58 (1.527)
Median	5.50	5.40	5.40
Min , Max	3.4 , 12.1	2.5 , 9.6	2.5 , 12.1
Week 40			
n	85	78	163
Mean (SD)	5.72 (1.349)	5.74 (1.574)	5.73 (1.456)
Median	5.70	5.65	5.70
Min , Max	3.3 , 9.9	2.8 , 10.2	2.8 , 10.2
Week 44			
n	86	76	162
Mean (SD)	5.63 (1.471)	5.56 (1.424)	5.60 (1.445)
Median	5.45	5.30	5.40
Min , Max	2.8 , 11.8	2.7 , 10.0	2.7 , 11.8

#1 : Baseline is defined as the value at Screening in BBI-4000-06 trial.

PAGE: 49 of 50
PROGRAM: t069 (OUTPUT: t14_03_04_04_lb_stat)
DATE: 2019/12/09
PROTOCOL NO: BBI-4000-07
Source：5.3.5.2-2 Table 14.3.4-4 より改変

表 2.7.4-41　臨床検査値の基本統計量及び基準値範囲内からの逸脱状況（BBI-4000-07 試験）（続き）
：基本統計量（Hematology）
（Safety Analysis Set）

	Cohort 1 (0%/5%) N=94	Cohort 1 (5%/5%) N=91	Total N=185
Week 48			
n	86	76	162
Mean (SD)	5.67 (1.374)	5.54 (1.538)	5.61 (1.450)
Median	5.55	5.30	5.45
Min , Max	3.4 , 11.2	3.2 , 10.4	3.2 , 11.2
Week 52			
n	85	75	160
Mean (SD)	5.68 (1.256)	5.78 (1.740)	5.73 (1.498)
Median	5.60	5.60	5.60
Min , Max	3.1 , 8.9	2.6 , 11.6	2.6 , 11.6

#1 : Baseline is defined as the value at Screening in BBI-4000-06 trial.

PAGE: 50 of 50
PROGRAM: t069 (OUTPUT: t14_03_04_04_lb_stat)
DATE: 2019/12/09
PROTOCOL NO: BBI-4000-07
Source：5.3.5.2-2 Table 14.3.4-4 より改変

表 2.7.4-41　臨床検査値の基本統計量及び基準値範囲内からの逸脱状況（BBI-4000-07 試験）（続き）
：基本統計量（Biochemical）
（Safety Analysis Set）

	Cohort 1 (0%/5%) N=94	Cohort 1 (5%/5%) N=91	Total N=185
Protein (g/dL)			
Baseline[#1]			
n	94	91	185
Mean (SD)	7.18 (0.437)	7.14 (0.360)	7.16 (0.400)
Median	7.10	7.10	7.10
Min , Max	6.2 , 8.6	6.3 , 7.9	6.2 , 8.6
Week 4			
n	94	89	183
Mean (SD)	7.05 (0.400)	7.08 (0.340)	7.06 (0.372)
Median	7.00	7.10	7.10
Min , Max	6.2 , 8.3	6.4 , 8.2	6.2 , 8.3
Week 8			
n	93	86	179
Mean (SD)	7.08 (0.411)	7.10 (0.357)	7.09 (0.385)
Median	7.10	7.10	7.10
Min , Max	6.3 , 8.6	6.3 , 7.9	6.3 , 8.6

#1 : Baseline is defined as the value at Screening in BBI-4000-06 trial.

PAGE: 1 of 95
PROGRAM: t070 (OUTPUT: t14_03_04_05_lb_stat)
DATE: 2019/12/09
PROTOCOL NO: BBI-4000-07
Source：5.3.5.2-2 Table 14.3.4-5 より改変

表 2.7.4-41　臨床検査値の基本統計量及び基準値範囲内からの逸脱状況（BBI-4000-07 試験）（続き）
：基本統計量（Biochemical）
（Safety Analysis Set）

	Cohort 1 (0%/5%) N=94	Cohort 1 (5%/5%) N=91	Total N=185
Week 12			
n	94	85	179
Mean (SD)	7.13 (0.452)	7.09 (0.326)	7.11 (0.397)
Median	7.10	7.10	7.10
Min , Max	6.2 , 8.8	6.3 , 7.8	6.2 , 8.8
Week 16			
n	91	85	176
Mean (SD)	7.09 (0.370)	7.11 (0.357)	7.10 (0.363)
Median	7.00	7.10	7.10
Min , Max	6.4 , 7.9	6.4 , 7.8	6.4 , 7.9
Week 20			
n	91	85	176
Mean (SD)	7.07 (0.442)	7.11 (0.344)	7.09 (0.397)
Median	7.00	7.10	7.10
Min , Max	5.9 , 8.4	6.3 , 7.9	5.9 , 8.4

#1 : Baseline is defined as the value at Screening in BBI-4000-06 trial.

PAGE: 2 of 95
PROGRAM: t070 (OUTPUT: t14_03_04_05_lb_stat)
DATE: 2019/12/09
PROTOCOL NO: BBI-4000-07
Source：5.3.5.2-2 Table 14.3.4-5 より改変

表 2.7.4-41　臨床検査値の基本統計量及び基準値範囲内からの逸脱状況（BBI-4000-07 試験）（続き）
：基本統計量（Biochemical）
（Safety Analysis Set）

	Cohort 1 (0%/5%) N=94	Cohort 1 (5%/5%) N=91	Total N=185
Week 24			
n	90	86	176
Mean (SD)	7.11 (0.436)	7.09 (0.377)	7.10 (0.407)
Median	7.10	7.10	7.10
Min , Max	6.3 , 8.9	6.3 , 8.0	6.3 , 8.9
Week 28			
n	90	85	175
Mean (SD)	7.07 (0.409)	7.12 (0.313)	7.09 (0.365)
Median	7.05	7.10	7.10
Min , Max	6.2 , 8.3	6.5 , 7.8	6.2 , 8.3
Week 32			
n	89	83	172
Mean (SD)	7.07 (0.361)	7.11 (0.354)	7.09 (0.357)
Median	7.10	7.10	7.10
Min , Max	6.2 , 8.1	6.3 , 8.0	6.2 , 8.1

#1 : Baseline is defined as the value at Screening in BBI-4000-06 trial.

PAGE: 3 of 95
PROGRAM: t070 (OUTPUT: t14_03_04_05_lb_stat)
DATE: 2019/12/09
PROTOCOL NO: BBI-4000-07
Source：5.3.5.2-2 Table 14.3.4-5 より改変

表 2.7.4-41　臨床検査値の基本統計量及び基準値範囲内からの逸脱状況（BBI-4000-07 試験）（続き）
：基本統計量（Biochemical）
（Safety Analysis Set）

	Cohort 1 (0%/5%) N=94	Cohort 1 (5%/5%) N=91	Total N=185
Week 36			
n	87	80	167
Mean (SD)	7.11 (0.455)	7.11 (0.330)	7.11 (0.399)
Median	7.10	7.10	7.10
Min , Max	6.3 , 8.5	6.3 , 7.9	6.3 , 8.5
Week 40			
n	85	78	163
Mean (SD)	7.09 (0.402)	7.12 (0.336)	7.10 (0.371)
Median	7.00	7.10	7.10
Min , Max	6.3 , 8.3	6.3 , 8.0	6.3 , 8.3
Week 44			
n	86	76	162
Mean (SD)	7.14 (0.412)	7.16 (0.325)	7.15 (0.373)
Median	7.10	7.10	7.10
Min , Max	6.4 , 8.3	6.3 , 7.9	6.3 , 8.3

#1 : Baseline is defined as the value at Screening in BBI-4000-06 trial.

PAGE: 4 of 95
PROGRAM: t070 (OUTPUT: t14_03_04_05_lb_stat)
DATE: 2019/12/09
PROTOCOL NO: BBI-4000-07
Source：5.3.5.2-2 Table 14.3.4-5 より改変

表 2.7.4-41　臨床検査値の基本統計量及び基準値範囲内からの逸脱状況（BBI-4000-07 試験）（続き）
：基本統計量（Biochemical）
（Safety Analysis Set）

	Cohort 1 (0%/5%) N=94	Cohort 1 (5%/5%) N=91	Total N=185
Week 48			
n	86	76	162
Mean (SD)	7.13 (0.399)	7.15 (0.348)	7.14 (0.375)
Median	7.00	7.20	7.10
Min , Max	6.4 , 8.1	6.2 , 7.9	6.2 , 8.1
Week 52			
n	85	75	160
Mean (SD)	7.09 (0.380)	7.17 (0.393)	7.13 (0.387)
Median	7.10	7.20	7.10
Min , Max	6.3 , 8.6	6.1 , 8.0	6.1 , 8.6

#1 : Baseline is defined as the value at Screening in BBI-4000-06 trial.

PAGE: 5 of 95
PROGRAM: t070 (OUTPUT: t14_03_04_05_lb_stat)
DATE: 2019/12/09
PROTOCOL NO: BBI-4000-07
Source：5.3.5.2-2 Table 14.3.4-5 より改変

表 2.7.4-41　臨床検査値の基本統計量及び基準値範囲内からの逸脱状況（BBI-4000-07 試験）（続き）
：基本統計量（Biochemical）
（Safety Analysis Set）

	Cohort 1 (0%/5%) N=94	Cohort 1 (5%/5%) N=91	Total N=185
Albumin (g/dL)			
Baseline[#1]			
n	94	91	185
Mean (SD)	4.56 (0.284)	4.58 (0.313)	4.57 (0.298)
Median	4.60	4.60	4.60
Min , Max	4.1 , 5.3	3.8 , 5.5	3.8 , 5.5
Week 4			
n	94	89	183
Mean (SD)	4.51 (0.309)	4.59 (0.293)	4.55 (0.303)
Median	4.55	4.60	4.60
Min , Max	3.8 , 5.3	3.9 , 5.4	3.8 , 5.4
Week 8			
n	93	86	179
Mean (SD)	4.52 (0.319)	4.53 (0.295)	4.53 (0.307)
Median	4.50	4.50	4.50
Min , Max	3.8 , 5.3	3.9 , 5.5	3.8 , 5.5

#1 : Baseline is defined as the value at Screening in BBI-4000-06 trial.

PAGE: 6 of 95
PROGRAM: t070 (OUTPUT: t14_03_04_05_lb_stat)
DATE: 2019/12/09
PROTOCOL NO: BBI-4000-07
Source：5.3.5.2-2 Table 14.3.4-5 より改変

表 2.7.4-41　臨床検査値の基本統計量及び基準値範囲内からの逸脱状況（BBI-4000-07 試験）（続き）
：基本統計量（Biochemical）
（Safety Analysis Set）

	Cohort 1 (0%/5%) N=94	Cohort 1 (5%/5%) N=91	Total N=185
Week 12			
n	94	85	179
Mean (SD)	4.48 (0.286)	4.52 (0.327)	4.50 (0.306)
Median	4.50	4.50	4.50
Min , Max	3.8 , 5.2	3.8 , 5.4	3.8 , 5.4
Week 16			
n	91	85	176
Mean (SD)	4.43 (0.288)	4.48 (0.287)	4.46 (0.288)
Median	4.40	4.50	4.40
Min , Max	3.5 , 5.2	3.7 , 5.2	3.5 , 5.2
Week 20			
n	91	85	176
Mean (SD)	4.42 (0.278)	4.48 (0.316)	4.45 (0.298)
Median	4.40	4.50	4.40
Min , Max	3.7 , 5.3	3.8 , 5.4	3.7 , 5.4

#1 : Baseline is defined as the value at Screening in BBI-4000-06 trial.

PAGE: 7 of 95
PROGRAM: t070 (OUTPUT: t14_03_04_05_lb_stat)
DATE: 2019/12/09
PROTOCOL NO: BBI-4000-07
Source：5.3.5.2-2 Table 14.3.4-5 より改変

表 2.7.4-41　臨床検査値の基本統計量及び基準値範囲内からの逸脱状況（BBI-4000-07 試験）（続き）
：基本統計量（Biochemical）
（Safety Analysis Set）

	Cohort 1 (0%/5%) N=94	Cohort 1 (5%/5%) N=91	Total N=185
Week 24			
n	90	86	176
Mean (SD)	4.47 (0.292)	4.48 (0.302)	4.48 (0.296)
Median	4.50	4.50	4.50
Min , Max	3.7 , 5.1	3.8 , 5.3	3.7 , 5.3
Week 28			
n	90	85	175
Mean (SD)	4.47 (0.290)	4.50 (0.293)	4.49 (0.291)
Median	4.40	4.50	4.50
Min , Max	3.8 , 5.0	3.9 , 5.5	3.8 , 5.5
Week 32			
n	89	83	172
Mean (SD)	4.48 (0.284)	4.54 (0.336)	4.51 (0.311)
Median	4.50	4.60	4.50
Min , Max	3.7 , 5.1	3.8 , 5.8	3.7 , 5.8

#1 : Baseline is defined as the value at Screening in BBI-4000-06 trial.

PAGE: 8 of 95
PROGRAM: t070 (OUTPUT: t14_03_04_05_lb_stat)
DATE: 2019/12/09
PROTOCOL NO: BBI-4000-07
Source：5.3.5.2-2 Table 14.3.4-5 より改変

表 2.7.4-41　臨床検査値の基本統計量及び基準値範囲内からの逸脱状況（BBI-4000-07 試験）（続き）
：基本統計量（Biochemical）
（Safety Analysis Set）

	Cohort 1 (0%/5%) N=94	Cohort 1 (5%/5%) N=91	Total N=185
Week 36			
n	87	80	167
Mean (SD)	4.46 (0.293)	4.52 (0.275)	4.49 (0.285)
Median	4.40	4.50	4.50
Min , Max	3.8 , 5.3	3.8 , 5.1	3.8 , 5.3
Week 40			
n	85	78	163
Mean (SD)	4.47 (0.312)	4.49 (0.265)	4.48 (0.290)
Median	4.40	4.50	4.50
Min , Max	3.6 , 5.3	3.9 , 5.3	3.6 , 5.3
Week 44			
n	86	76	162
Mean (SD)	4.44 (0.267)	4.51 (0.273)	4.47 (0.271)
Median	4.45	4.50	4.50
Min , Max	3.9 , 5.0	3.8 , 5.3	3.8 , 5.3

#1 : Baseline is defined as the value at Screening in BBI-4000-06 trial.

PAGE: 9 of 95
PROGRAM: t070 (OUTPUT: t14_03_04_05_lb_stat)
DATE: 2019/12/09
PROTOCOL NO: BBI-4000-07
Source：5.3.5.2-2 Table 14.3.4-5 より改変

表 2.7.4-41　臨床検査値の基本統計量及び基準値範囲内からの逸脱状況（BBI-4000-07 試験）（続き）
：基本統計量（Biochemical）
（Safety Analysis Set）

	Cohort 1 (0%/5%) N=94	Cohort 1 (5%/5%) N=91	Total N=185
Week 48			
n	86	76	162
Mean (SD)	4.44 (0.301)	4.50 (0.279)	4.47 (0.292)
Median	4.40	4.50	4.50
Min , Max	3.8 , 5.2	3.7 , 5.3	3.7 , 5.3
Week 52			
n	85	75	160
Mean (SD)	4.45 (0.279)	4.50 (0.303)	4.48 (0.291)
Median	4.50	4.50	4.50
Min , Max	4.0 , 5.2	3.9 , 5.5	3.9 , 5.5

#1 : Baseline is defined as the value at Screening in BBI-4000-06 trial.

PAGE: 10 of 95
PROGRAM: t070 (OUTPUT: t14_03_04_05_lb_stat)
DATE: 2019/12/09
PROTOCOL NO: BBI-4000-07
Source：5.3.5.2-2 Table 14.3.4-5 より改変

表 2.7.4-41　臨床検査値の基本統計量及び基準値範囲内からの逸脱状況（BBI-4000-07 試験）（続き）
：基本統計量（Biochemical）
（Safety Analysis Set）

	Cohort 1 (0%/5%) N=94	Cohort 1 (5%/5%) N=91	Total N=185
Albumin/Globulin			
Baseline[#1]			
n	94	91	185
Mean (SD)	1.78 (0.263)	1.83 (0.308)	1.80 (0.286)
Median	1.80	1.80	1.80
Min , Max	1.0 , 2.5	1.1 , 2.9	1.0 , 2.9
Week 4			
n	94	89	183
Mean (SD)	1.82 (0.306)	1.88 (0.318)	1.85 (0.313)
Median	1.80	1.80	1.80
Min , Max	0.8 , 2.7	1.3 , 2.8	0.8 , 2.8
Week 8			
n	93	86	179
Mean (SD)	1.80 (0.301)	1.80 (0.303)	1.80 (0.301)
Median	1.80	1.80	1.80
Min , Max	0.8 , 2.7	1.2 , 2.8	0.8 , 2.8

#1 : Baseline is defined as the value at Screening in BBI-4000-06 trial.

PAGE: 11 of 95
PROGRAM: t070 (OUTPUT: t14_03_04_05_lb_stat)
DATE: 2019/12/09
PROTOCOL NO: BBI-4000-07
Source：5.3.5.2-2 Table 14.3.4-5 より改変

表 2.7.4-41　臨床検査値の基本統計量及び基準値範囲内からの逸脱状況（BBI-4000-07 試験）（続き）
：基本統計量（Biochemical）
（Safety Analysis Set）

	Cohort 1 (0%/5%) N=94	Cohort 1 (5%/5%) N=91	Total N=185
Week 12			
n	94	85	179
Mean (SD)	1.73 (0.291)	1.79 (0.295)	1.76 (0.294)
Median	1.70	1.80	1.80
Min , Max	0.8 , 2.6	1.2 , 2.5	0.8 , 2.6
Week 16			
n	91	85	176
Mean (SD)	1.70 (0.240)	1.74 (0.266)	1.72 (0.253)
Median	1.70	1.70	1.70
Min , Max	0.8 , 2.3	1.3 , 2.5	0.8 , 2.5
Week 20			
n	91	85	176
Mean (SD)	1.70 (0.252)	1.74 (0.286)	1.72 (0.269)
Median	1.70	1.70	1.70
Min , Max	0.8 , 2.4	1.2 , 2.7	0.8 , 2.7

#1 : Baseline is defined as the value at Screening in BBI-4000-06 trial.

PAGE: 12 of 95
PROGRAM: t070 (OUTPUT: t14_03_04_05_lb_stat)
DATE: 2019/12/09
PROTOCOL NO: BBI-4000-07
Source：5.3.5.2-2 Table 14.3.4-5 より改変

表 2.7.4-41　臨床検査値の基本統計量及び基準値範囲内からの逸脱状況（BBI-4000-07 試験）（続き）
：基本統計量（Biochemical）
（Safety Analysis Set）

	Cohort 1 (0%/5%) N=94	Cohort 1 (5%/5%) N=91	Total N=185
Week 24			
n	90	86	176
Mean (SD)	1.74 (0.278)	1.74 (0.278)	1.74 (0.277)
Median	1.70	1.70	1.70
Min , Max	0.8 , 2.4	1.2 , 2.5	0.8 , 2.5
Week 28			
n	90	85	175
Mean (SD)	1.75 (0.278)	1.76 (0.287)	1.75 (0.282)
Median	1.70	1.70	1.70
Min , Max	0.9 , 2.6	1.3 , 2.7	0.9 , 2.7
Week 32			
n	89	83	172
Mean (SD)	1.76 (0.278)	1.79 (0.292)	1.78 (0.285)
Median	1.70	1.70	1.70
Min , Max	0.9 , 2.7	1.1 , 3.0	0.9 , 3.0

#1 : Baseline is defined as the value at Screening in BBI-4000-06 trial.

PAGE: 13 of 95
PROGRAM: t070 (OUTPUT: t14_03_04_05_lb_stat)
DATE: 2019/12/09
PROTOCOL NO: BBI-4000-07
Source：5.3.5.2-2 Table 14.3.4-5 より改変

表 2.7.4-41　臨床検査値の基本統計量及び基準値範囲内からの逸脱状況（BBI-4000-07 試験）（続き）
：基本統計量（Biochemical）
（Safety Analysis Set）

	Cohort 1 (0%/5%) N=94	Cohort 1 (5%/5%) N=91	Total N=185
Week 36			
n	87	80	167
Mean (SD)	1.73 (0.291)	1.77 (0.285)	1.75 (0.289)
Median	1.70	1.80	1.70
Min , Max	0.8 , 2.7	1.1 , 2.5	0.8 , 2.7
Week 40			
n	85	78	163
Mean (SD)	1.74 (0.291)	1.74 (0.256)	1.74 (0.274)
Median	1.70	1.70	1.70
Min , Max	0.9 , 2.5	1.3 , 2.5	0.9 , 2.5
Week 44			
n	86	76	162
Mean (SD)	1.68 (0.279)	1.72 (0.244)	1.70 (0.263)
Median	1.70	1.70	1.70
Min , Max	0.9 , 2.5	1.2 , 2.4	0.9 , 2.5

#1 : Baseline is defined as the value at Screening in BBI-4000-06 trial.

PAGE: 14 of 95
PROGRAM: t070 (OUTPUT: t14_03_04_05_lb_stat)
DATE: 2019/12/09
PROTOCOL NO: BBI-4000-07
Source：5.3.5.2-2 Table 14.3.4-5 より改変

表 2.7.4-41　臨床検査値の基本統計量及び基準値範囲内からの逸脱状況（BBI-4000-07 試験）（続き）
：基本統計量（Biochemical）
（Safety Analysis Set）

	Cohort 1 (0%/5%) N=94	Cohort 1 (5%/5%) N=91	Total N=185
Week 48			
n	86	76	162
Mean (SD)	1.68 (0.268)	1.73 (0.258)	1.70 (0.264)
Median	1.65	1.70	1.70
Min , Max	0.9 , 2.6	1.2 , 2.7	0.9 , 2.7
Week 52			
n	85	75	160
Mean (SD)	1.72 (0.278)	1.71 (0.272)	1.72 (0.274)
Median	1.70	1.60	1.70
Min , Max	0.9 , 2.6	1.1 , 2.9	0.9 , 2.9

#1 : Baseline is defined as the value at Screening in BBI-4000-06 trial.

PAGE: 15 of 95
PROGRAM: t070 (OUTPUT: t14_03_04_05_lb_stat)
DATE: 2019/12/09
PROTOCOL NO: BBI-4000-07
Source：5.3.5.2-2 Table 14.3.4-5 より改変

表 2.7.4-41　臨床検査値の基本統計量及び基準値範囲内からの逸脱状況（BBI-4000-07 試験）（続き）
：基本統計量（Biochemical）
（Safety Analysis Set）

	Cohort 1 (0%/5%) N=94	Cohort 1 (5%/5%) N=91	Total N=185
Aspartate Aminotransferase (U/L)			
Baseline[#1]			
n	94	91	185
Mean (SD)	19.4 (6.10)	19.6 (5.96)	19.5 (6.01)
Median	18.0	19.0	18.0
Min , Max	12 , 55	11 , 55	11 , 55
Week 4			
n	94	89	183
Mean (SD)	18.7 (5.70)	19.2 (4.29)	18.9 (5.06)
Median	18.0	19.0	18.0
Min , Max	11 , 57	12 , 34	11 , 57
Week 8			
n	93	86	179
Mean (SD)	18.8 (5.74)	19.6 (4.78)	19.2 (5.30)
Median	17.0	19.0	18.0
Min , Max	12 , 56	12 , 42	12 , 56

#1 : Baseline is defined as the value at Screening in BBI-4000-06 trial.

PAGE: 16 of 95
PROGRAM: t070 (OUTPUT: t14_03_04_05_lb_stat)
DATE: 2019/12/09
PROTOCOL NO: BBI-4000-07
Source：5.3.5.2-2 Table 14.3.4-5 より改変

表 2.7.4-41　臨床検査値の基本統計量及び基準値範囲内からの逸脱状況（BBI-4000-07 試験）（続き）
：基本統計量（Biochemical）
（Safety Analysis Set）

	Cohort 1 (0%/5%) N=94	Cohort 1 (5%/5%) N=91	Total N=185
Week 12			
n	94	85	179
Mean (SD)	19.4 (5.88)	20.1 (5.01)	19.8 (5.48)
Median	18.0	20.0	19.0
Min , Max	12 , 49	12 , 37	12 , 49
Week 16			
n	91	85	176
Mean (SD)	19.5 (5.88)	20.6 (6.71)	20.0 (6.30)
Median	18.0	19.0	19.0
Min , Max	11 , 50	13 , 53	11 , 53
Week 20			
n	91	85	176
Mean (SD)	20.3 (8.45)	20.4 (8.86)	20.3 (8.62)
Median	18.0	19.0	18.5
Min , Max	10 , 69	12 , 88	10 , 88

#1 : Baseline is defined as the value at Screening in BBI-4000-06 trial.

PAGE: 17 of 95
PROGRAM: t070 (OUTPUT: t14_03_04_05_lb_stat)
DATE: 2019/12/09
PROTOCOL NO: BBI-4000-07
Source：5.3.5.2-2 Table 14.3.4-5 より改変

表 2.7.4-41　臨床検査値の基本統計量及び基準値範囲内からの逸脱状況（BBI-4000-07 試験）（続き）
：基本統計量（Biochemical）
（Safety Analysis Set）

	Cohort 1 (0%/5%) N=94	Cohort 1 (5%/5%) N=91	Total N=185
Week 24			
n	90	86	176
Mean (SD)	19.6 (5.80)	20.4 (5.81)	20.0 (5.80)
Median	19.0	19.0	19.0
Min , Max	12 , 56	11 , 42	11 , 56
Week 28			
n	90	85	175
Mean (SD)	19.4 (6.79)	20.9 (7.65)	20.2 (7.24)
Median	17.5	20.0	19.0
Min , Max	12 , 64	13 , 65	12 , 65
Week 32			
n	89	83	172
Mean (SD)	19.8 (6.51)	20.4 (6.56)	20.1 (6.52)
Median	19.0	19.0	19.0
Min , Max	12 , 53	12 , 61	12 , 61

#1 : Baseline is defined as the value at Screening in BBI-4000-06 trial.

PAGE: 18 of 95
PROGRAM: t070 (OUTPUT: t14_03_04_05_lb_stat)
DATE: 2019/12/09
PROTOCOL NO: BBI-4000-07
Source：5.3.5.2-2 Table 14.3.4-5 より改変

表 2.7.4-41　臨床検査値の基本統計量及び基準値範囲内からの逸脱状況（BBI-4000-07 試験）（続き）
：基本統計量（Biochemical）
（Safety Analysis Set）

	Cohort 1 (0%/5%) N=94	Cohort 1 (5%/5%) N=91	Total N=185
Week 36			
n	87	80	167
Mean (SD)	18.8 (4.99)	20.0 (6.13)	19.4 (5.58)
Median	18.0	19.0	18.0
Min , Max	12 , 47	11 , 49	11 , 49
Week 40			
n	85	78	163
Mean (SD)	19.6 (7.88)	20.2 (6.88)	19.9 (7.40)
Median	18.0	19.0	18.0
Min , Max	11 , 66	10 , 53	10 , 66
Week 44			
n	86	76	162
Mean (SD)	19.5 (7.77)	19.4 (5.24)	19.5 (6.68)
Median	18.0	19.0	19.0
Min , Max	11 , 80	10 , 37	10 , 80

#1 : Baseline is defined as the value at Screening in BBI-4000-06 trial.

PAGE: 19 of 95
PROGRAM: t070 (OUTPUT: t14_03_04_05_lb_stat)
DATE: 2019/12/09
PROTOCOL NO: BBI-4000-07
Source：5.3.5.2-2 Table 14.3.4-5 より改変

表 2.7.4-41　臨床検査値の基本統計量及び基準値範囲内からの逸脱状況（BBI-4000-07 試験）（続き）
：基本統計量（Biochemical）
（Safety Analysis Set）

	Cohort 1 (0%/5%) N=94	Cohort 1 (5%/5%) N=91	Total N=185
Week 48			
n	86	76	162
Mean (SD)	19.8 (6.86)	19.7 (5.41)	19.7 (6.20)
Median	18.0	18.5	18.0
Min , Max	11 , 60	12 , 40	11 , 60
Week 52			
n	85	75	160
Mean (SD)	19.9 (9.40)	21.9 (13.00)	20.9 (11.24)
Median	18.0	19.0	18.0
Min , Max	12 , 63	13 , 113	12 , 113

#1 : Baseline is defined as the value at Screening in BBI-4000-06 trial.

PAGE: 20 of 95
PROGRAM: t070 (OUTPUT: t14_03_04_05_lb_stat)
DATE: 2019/12/09
PROTOCOL NO: BBI-4000-07
Source：5.3.5.2-2 Table 14.3.4-5 より改変

表 2.7.4-41　臨床検査値の基本統計量及び基準値範囲内からの逸脱状況（BBI-4000-07 試験）（続き）
：基本統計量（Biochemical）
（Safety Analysis Set）

	Cohort 1 (0%/5%) N=94	Cohort 1 (5%/5%) N=91	Total N=185
Alanine Aminotransferase (U/L)			
Baseline[#1]			
n	94	91	185
Mean (SD)	16.8 (10.93)	16.5 (7.73)	16.6 (9.47)
Median	14.0	15.0	14.0
Min , Max	5 , 94	8 , 55	5 , 94
Week 4			
n	94	89	183
Mean (SD)	16.5 (10.98)	17.1 (7.98)	16.8 (9.62)
Median	14.0	15.0	15.0
Min , Max	6 , 92	6 , 50	6 , 92
Week 8			
n	93	86	179
Mean (SD)	16.8 (10.73)	18.3 (8.53)	17.5 (9.74)
Median	14.0	16.0	15.0
Min , Max	6 , 93	8 , 58	6 , 93

#1 : Baseline is defined as the value at Screening in BBI-4000-06 trial.

PAGE: 21 of 95
PROGRAM: t070 (OUTPUT: t14_03_04_05_lb_stat)
DATE: 2019/12/09
PROTOCOL NO: BBI-4000-07
Source：5.3.5.2-2 Table 14.3.4-5 より改変

表 2.7.4-41　臨床検査値の基本統計量及び基準値範囲内からの逸脱状況（BBI-4000-07 試験）（続き）
：基本統計量（Biochemical）
（Safety Analysis Set）

	Cohort 1 (0%/5%) N=94	Cohort 1 (5%/5%) N=91	Total N=185
Week 12			
n	94	85	179
Mean (SD)	17.1 (10.05)	19.1 (9.50)	18.0 (9.82)
Median	15.0	16.0	16.0
Min , Max	6 , 84	8 , 51	6 , 84
Week 16			
n	91	85	176
Mean (SD)	17.6 (10.16)	21.5 (23.34)	19.5 (17.84)
Median	16.0	16.0	16.0
Min , Max	6 , 84	8 , 206	6 , 206
Week 20			
n	91	85	176
Mean (SD)	18.9 (14.65)	21.3 (35.19)	20.1 (26.57)
Median	15.0	15.0	15.0
Min , Max	6 , 126	7 , 331	6 , 331

#1 : Baseline is defined as the value at Screening in BBI-4000-06 trial.

PAGE: 22 of 95
PROGRAM: t070 (OUTPUT: t14_03_04_05_lb_stat)
DATE: 2019/12/09
PROTOCOL NO: BBI-4000-07
Source：5.3.5.2-2 Table 14.3.4-5 より改変

表 2.7.4-41　臨床検査値の基本統計量及び基準値範囲内からの逸脱状況（BBI-4000-07 試験）（続き）
：基本統計量（Biochemical）
（Safety Analysis Set）

	Cohort 1 (0%/5%) N=94	Cohort 1 (5%/5%) N=91	Total N=185
Week 24			
n	90	86	176
Mean (SD)	18.0 (12.96)	19.5 (12.07)	18.7 (12.52)
Median	15.0	15.0	15.0
Min , Max	5 , 114	6 , 72	5 , 114
Week 28			
n	90	85	175
Mean (SD)	17.1 (11.50)	19.0 (10.09)	18.1 (10.85)
Median	15.0	16.0	16.0
Min , Max	6 , 95	5 , 62	5 , 95
Week 32			
n	89	83	172
Mean (SD)	17.2 (10.17)	19.0 (11.89)	18.0 (11.03)
Median	14.0	17.0	16.0
Min , Max	6 , 78	7 , 98	6 , 98

#1 : Baseline is defined as the value at Screening in BBI-4000-06 trial.

PAGE: 23 of 95
PROGRAM: t070 (OUTPUT: t14_03_04_05_lb_stat)
DATE: 2019/12/09
PROTOCOL NO: BBI-4000-07
Source：5.3.5.2-2 Table 14.3.4-5 より改変

表 2.7.4-41　臨床検査値の基本統計量及び基準値範囲内からの逸脱状況（BBI-4000-07 試験）（続き）
：基本統計量（Biochemical）
（Safety Analysis Set）

	Cohort 1 (0%/5%) N=94	Cohort 1 (5%/5%) N=91	Total N=185
Week 36			
n	87	80	167
Mean (SD)	15.7 (8.91)	18.6 (10.65)	17.1 (9.86)
Median	13.0	15.5	14.0
Min , Max	6 , 70	6 , 61	6 , 70
Week 40			
n	85	78	163
Mean (SD)	17.0 (15.59)	18.2 (9.99)	17.6 (13.19)
Median	14.0	15.5	14.0
Min , Max	5 , 145	8 , 58	5 , 145
Week 44			
n	86	76	162
Mean (SD)	16.7 (9.64)	18.3 (10.50)	17.4 (10.05)
Median	14.0	15.0	14.0
Min , Max	6 , 71	6 , 61	6 , 71

#1 : Baseline is defined as the value at Screening in BBI-4000-06 trial.

PAGE: 24 of 95
PROGRAM: t070 (OUTPUT: t14_03_04_05_lb_stat)
DATE: 2019/12/09
PROTOCOL NO: BBI-4000-07
Source：5.3.5.2-2 Table 14.3.4-5 より改変

表 2.7.4-41　臨床検査値の基本統計量及び基準値範囲内からの逸脱状況（BBI-4000-07 試験）（続き）
：基本統計量（Biochemical）
（Safety Analysis Set）

	Cohort 1 (0%/5%) N=94	Cohort 1 (5%/5%) N=91	Total N=185
Week 48			
n	86	76	162
Mean (SD)	17.6 (13.99)	19.0 (10.76)	18.3 (12.56)
Median	14.5	16.0	15.0
Min , Max	6 , 121	8 , 67	6 , 121
Week 52			
n	85	75	160
Mean (SD)	16.9 (13.18)	21.5 (16.67)	19.1 (15.04)
Median	14.0	16.0	15.0
Min , Max	5 , 107	7 , 104	5 , 107

#1 : Baseline is defined as the value at Screening in BBI-4000-06 trial.

PAGE: 25 of 95
PROGRAM: t070 (OUTPUT: t14_03_04_05_lb_stat)
DATE: 2019/12/09
PROTOCOL NO: BBI-4000-07
Source：5.3.5.2-2 Table 14.3.4-5 より改変

表 2.7.4-41　臨床検査値の基本統計量及び基準値範囲内からの逸脱状況（BBI-4000-07 試験）（続き）
：基本統計量（Biochemical）
（Safety Analysis Set）

	Cohort 1 (0%/5%) N=94	Cohort 1 (5%/5%) N=91	Total N=185
Lactate Dehydrogenase (U/L)			
Baseline[#1]			
n	94	91	185
Mean (SD)	165.9 (27.70)	166.0 (39.20)	166.0 (33.76)
Median	161.5	161.0	161.0
Min , Max	109 , 253	100 , 366	100 , 366
Week 4			
n	94	89	183
Mean (SD)	161.8 (30.26)	158.9 (28.47)	160.4 (29.35)
Median	156.0	153.0	155.0
Min , Max	111 , 265	106 , 274	106 , 274
Week 8			
n	93	86	179
Mean (SD)	159.8 (30.84)	162.3 (32.23)	161.0 (31.45)
Median	155.0	157.0	157.0
Min , Max	110 , 292	109 , 265	109 , 292

#1 : Baseline is defined as the value at Screening in BBI-4000-06 trial.

PAGE: 26 of 95
PROGRAM: t070 (OUTPUT: t14_03_04_05_lb_stat)
DATE: 2019/12/09
PROTOCOL NO: BBI-4000-07
Source：5.3.5.2-2 Table 14.3.4-5 より改変

表 2.7.4-41　臨床検査値の基本統計量及び基準値範囲内からの逸脱状況（BBI-4000-07 試験）（続き）
：基本統計量（Biochemical）
（Safety Analysis Set）

	Cohort 1 (0%/5%) N=94	Cohort 1 (5%/5%) N=91	Total N=185
Week 12			
n	94	85	179
Mean (SD)	165.7 (32.53)	167.3 (40.79)	166.5 (36.59)
Median	161.0	159.0	160.0
Min , Max	104 , 311	109 , 357	104 , 357
Week 16			
n	91	85	176
Mean (SD)	168.8 (36.34)	169.7 (49.89)	169.2 (43.29)
Median	161.0	153.0	159.0
Min , Max	115 , 339	117 , 464	115 , 464
Week 20			
n	91	85	176
Mean (SD)	161.8 (27.99)	159.6 (29.21)	160.8 (28.53)
Median	155.0	153.0	154.5
Min , Max	100 , 253	108 , 270	100 , 270

#1 : Baseline is defined as the value at Screening in BBI-4000-06 trial.

PAGE: 27 of 95
PROGRAM: t070 (OUTPUT: t14_03_04_05_lb_stat)
DATE: 2019/12/09
PROTOCOL NO: BBI-4000-07
Source：5.3.5.2-2 Table 14.3.4-5 より改変

表 2.7.4-41　臨床検査値の基本統計量及び基準値範囲内からの逸脱状況（BBI-4000-07 試験）（続き）
：基本統計量（Biochemical）
（Safety Analysis Set）

	Cohort 1 (0%/5%) N=94	Cohort 1 (5%/5%) N=91	Total N=185
Week 24			
n	90	86	176
Mean (SD)	164.3 (28.30)	161.9 (36.03)	163.1 (32.24)
Median	160.0	156.5	158.0
Min , Max	107 , 249	110 , 298	107 , 298
Week 28			
n	90	85	175
Mean (SD)	163.0 (26.85)	165.1 (35.34)	164.0 (31.18)
Median	158.0	161.0	159.0
Min , Max	109 , 247	104 , 330	104 , 330
Week 32			
n	89	83	172
Mean (SD)	164.0 (27.27)	165.8 (31.93)	164.9 (29.53)
Median	159.0	163.0	161.0
Min , Max	113 , 253	103 , 276	103 , 276

#1 : Baseline is defined as the value at Screening in BBI-4000-06 trial.

PAGE: 28 of 95
PROGRAM: t070 (OUTPUT: t14_03_04_05_lb_stat)
DATE: 2019/12/09
PROTOCOL NO: BBI-4000-07
Source：5.3.5.2-2 Table 14.3.4-5 より改変

表 2.7.4-41　臨床検査値の基本統計量及び基準値範囲内からの逸脱状況（BBI-4000-07 試験）（続き）
：基本統計量（Biochemical）
（Safety Analysis Set）

	Cohort 1 (0%/5%) N=94	Cohort 1 (5%/5%) N=91	Total N=185
Week 36			
n	87	80	167
Mean (SD)	170.1 (37.59)	166.7 (33.81)	168.5 (35.76)
Median	161.0	160.5	161.0
Min , Max	111 , 301	108 , 270	108 , 301
Week 40			
n	85	78	163
Mean (SD)	167.6 (29.65)	169.0 (34.62)	168.3 (32.04)
Median	162.0	163.0	163.0
Min , Max	115 , 286	104 , 307	104 , 307
Week 44			
n	86	76	162
Mean (SD)	168.5 (36.36)	163.9 (30.45)	166.3 (33.69)
Median	162.0	158.5	160.0
Min , Max	114 , 398	114 , 251	114 , 398

#1 : Baseline is defined as the value at Screening in BBI-4000-06 trial.

PAGE: 29 of 95
PROGRAM: t070 (OUTPUT: t14_03_04_05_lb_stat)
DATE: 2019/12/09
PROTOCOL NO: BBI-4000-07
Source：5.3.5.2-2 Table 14.3.4-5 より改変

表 2.7.4-41　臨床検査値の基本統計量及び基準値範囲内からの逸脱状況（BBI-4000-07 試験）（続き）
：基本統計量（Biochemical）
（Safety Analysis Set）

	Cohort 1 (0%/5%) N=94	Cohort 1 (5%/5%) N=91	Total N=185
Week 48			
n	86	76	162
Mean (SD)	169.1 (29.13)	165.2 (31.15)	167.3 (30.06)
Median	164.0	160.5	163.0
Min , Max	104 , 252	112 , 239	104 , 252
Week 52			
n	85	75	160
Mean (SD)	168.6 (29.25)	171.1 (42.68)	169.7 (36.07)
Median	163.0	162.0	163.0
Min , Max	115 , 279	107 , 307	107 , 307

#1 : Baseline is defined as the value at Screening in BBI-4000-06 trial.

PAGE: 30 of 95
PROGRAM: t070 (OUTPUT: t14_03_04_05_lb_stat)
DATE: 2019/12/09
PROTOCOL NO: BBI-4000-07
Source：5.3.5.2-2 Table 14.3.4-5 より改変

表 2.7.4-41　臨床検査値の基本統計量及び基準値範囲内からの逸脱状況（BBI-4000-07 試験）（続き）
：基本統計量（Biochemical）
（Safety Analysis Set）

	Cohort 1 (0%/5%) N=94	Cohort 1 (5%/5%) N=91	Total N=185
Bilirubin (mg/dL)			
Baseline[#1]			
n	94	91	185
Mean (SD)	0.64 (0.277)	0.63 (0.273)	0.63 (0.274)
Median	0.60	0.60	0.60
Min , Max	0.2 , 1.9	0.2 , 1.6	0.2 , 1.9
Week 4			
n	94	89	183
Mean (SD)	0.59 (0.257)	0.58 (0.224)	0.58 (0.241)
Median	0.50	0.60	0.50
Min , Max	0.2 , 1.7	0.2 , 1.2	0.2 , 1.7
Week 8			
n	93	86	179
Mean (SD)	0.57 (0.235)	0.59 (0.252)	0.58 (0.243)
Median	0.50	0.55	0.50
Min , Max	0.2 , 1.4	0.2 , 1.3	0.2 , 1.4

#1 : Baseline is defined as the value at Screening in BBI-4000-06 trial.

PAGE: 31 of 95
PROGRAM: t070 (OUTPUT: t14_03_04_05_lb_stat)
DATE: 2019/12/09
PROTOCOL NO: BBI-4000-07
Source：5.3.5.2-2 Table 14.3.4-5 より改変

表 2.7.4-41　臨床検査値の基本統計量及び基準値範囲内からの逸脱状況（BBI-4000-07 試験）（続き）
：基本統計量（Biochemical）
（Safety Analysis Set）

	Cohort 1 (0%/5%) N=94	Cohort 1 (5%/5%) N=91	Total N=185
Week 12			
n	94	85	179
Mean (SD)	0.57 (0.268)	0.60 (0.287)	0.58 (0.277)
Median	0.50	0.60	0.50
Min , Max	0.2 , 1.8	0.2 , 2.0	0.2 , 2.0
Week 16			
n	91	85	176
Mean (SD)	0.53 (0.216)	0.59 (0.266)	0.56 (0.242)
Median	0.50	0.50	0.50
Min , Max	0.2 , 1.1	0.2 , 1.8	0.2 , 1.8
Week 20			
n	91	85	176
Mean (SD)	0.56 (0.225)	0.62 (0.297)	0.59 (0.264)
Median	0.50	0.60	0.50
Min , Max	0.3 , 1.5	0.2 , 1.7	0.2 , 1.7

#1 : Baseline is defined as the value at Screening in BBI-4000-06 trial.

PAGE: 32 of 95
PROGRAM: t070 (OUTPUT: t14_03_04_05_lb_stat)
DATE: 2019/12/09
PROTOCOL NO: BBI-4000-07
Source：5.3.5.2-2 Table 14.3.4-5 より改変

表 2.7.4-41　臨床検査値の基本統計量及び基準値範囲内からの逸脱状況（BBI-4000-07 試験）（続き）
：基本統計量（Biochemical）
（Safety Analysis Set）

	Cohort 1 (0%/5%) N=94	Cohort 1 (5%/5%) N=91	Total N=185
Week 24			
n	90	86	176
Mean (SD)	0.56 (0.197)	0.61 (0.290)	0.58 (0.248)
Median	0.50	0.50	0.50
Min , Max	0.2 , 1.1	0.2 , 1.9	0.2 , 1.9
Week 28			
n	90	85	175
Mean (SD)	0.57 (0.234)	0.59 (0.278)	0.58 (0.256)
Median	0.50	0.50	0.50
Min , Max	0.2 , 1.3	0.2 , 1.6	0.2 , 1.6
Week 32			
n	89	83	172
Mean (SD)	0.58 (0.216)	0.62 (0.372)	0.60 (0.301)
Median	0.50	0.60	0.60
Min , Max	0.2 , 1.2	0.2 , 2.7	0.2 , 2.7

#1 : Baseline is defined as the value at Screening in BBI-4000-06 trial.

PAGE: 33 of 95
PROGRAM: t070 (OUTPUT: t14_03_04_05_lb_stat)
DATE: 2019/12/09
PROTOCOL NO: BBI-4000-07
Source：5.3.5.2-2 Table 14.3.4-5 より改変

表 2.7.4-41　臨床検査値の基本統計量及び基準値範囲内からの逸脱状況（BBI-4000-07 試験）（続き）
：基本統計量（Biochemical）
（Safety Analysis Set）

	Cohort 1 (0%/5%) N=94	Cohort 1 (5%/5%) N=91	Total N=185
Week 36			
n	87	80	167
Mean (SD)	0.56 (0.250)	0.63 (0.289)	0.59 (0.271)
Median	0.50	0.50	0.50
Min , Max	0.2 , 1.7	0.3 , 1.8	0.2 , 1.8
Week 40			
n	85	78	163
Mean (SD)	0.58 (0.272)	0.62 (0.316)	0.60 (0.294)
Median	0.50	0.60	0.50
Min , Max	0.2 , 1.5	0.3 , 2.1	0.2 , 2.1
Week 44			
n	86	76	162
Mean (SD)	0.61 (0.282)	0.66 (0.312)	0.63 (0.297)
Median	0.50	0.60	0.60
Min , Max	0.2 , 1.6	0.2 , 1.6	0.2 , 1.6

#1 : Baseline is defined as the value at Screening in BBI-4000-06 trial.

PAGE: 34 of 95
PROGRAM: t070 (OUTPUT: t14_03_04_05_lb_stat)
DATE: 2019/12/09
PROTOCOL NO: BBI-4000-07
Source：5.3.5.2-2 Table 14.3.4-5 より改変

表 2.7.4-41　臨床検査値の基本統計量及び基準値範囲内からの逸脱状況（BBI-4000-07 試験）（続き）
：基本統計量（Biochemical）
（Safety Analysis Set）

	Cohort 1 (0%/5%) N=94	Cohort 1 (5%/5%) N=91	Total N=185
Week 48			
n	86	76	162
Mean (SD)	0.60 (0.288)	0.63 (0.320)	0.61 (0.303)
Median	0.50	0.60	0.50
Min , Max	0.2 , 1.8	0.2 , 2.3	0.2 , 2.3
Week 52			
n	85	75	160
Mean (SD)	0.63 (0.299)	0.63 (0.272)	0.63 (0.286)
Median	0.60	0.60	0.60
Min , Max	0.2 , 1.9	0.3 , 1.7	0.2 , 1.9

#1 : Baseline is defined as the value at Screening in BBI-4000-06 trial.

PAGE: 35 of 95
PROGRAM: t070 (OUTPUT: t14_03_04_05_lb_stat)
DATE: 2019/12/09
PROTOCOL NO: BBI-4000-07
Source：5.3.5.2-2 Table 14.3.4-5 より改変

表 2.7.4-41　臨床検査値の基本統計量及び基準値範囲内からの逸脱状況（BBI-4000-07 試験）（続き）
：基本統計量（Biochemical）
（Safety Analysis Set）

	Cohort 1 (0%/5%) N=94	Cohort 1 (5%/5%) N=91	Total N=185
Direct Bilirubin (mg/dL)			
Baseline[#1]			
n	94	91	185
Mean (SD)	0.20 (0.090)	0.21 (0.092)	0.20 (0.091)
Median	0.20	0.20	0.20
Min , Max	0.1 , 0.6	0.1 , 0.6	0.1 , 0.6
Week 4			
n	94	89	183
Mean (SD)	0.18 (0.090)	0.19 (0.076)	0.18 (0.083)
Median	0.20	0.20	0.20
Min , Max	0.1 , 0.5	0.1 , 0.4	0.1 , 0.5
Week 8			
n	93	86	179
Mean (SD)	0.18 (0.085)	0.19 (0.083)	0.18 (0.084)
Median	0.20	0.20	0.20
Min , Max	0.1 , 0.5	0.1 , 0.5	0.1 , 0.5

#1 : Baseline is defined as the value at Screening in BBI-4000-06 trial.

PAGE: 36 of 95
PROGRAM: t070 (OUTPUT: t14_03_04_05_lb_stat)
DATE: 2019/12/09
PROTOCOL NO: BBI-4000-07
Source：5.3.5.2-2 Table 14.3.4-5 より改変

表 2.7.4-41　臨床検査値の基本統計量及び基準値範囲内からの逸脱状況（BBI-4000-07 試験）（続き）
：基本統計量（Biochemical）
（Safety Analysis Set）

	Cohort 1 (0%/5%) N=94	Cohort 1 (5%/5%) N=91	Total N=185
Week 12			
n	94	85	179
Mean (SD)	0.18 (0.086)	0.20 (0.088)	0.19 (0.087)
Median	0.20	0.20	0.20
Min , Max	0.0 , 0.5	0.1 , 0.5	0.0 , 0.5
Week 16			
n	91	85	176
Mean (SD)	0.17 (0.072)	0.19 (0.082)	0.18 (0.077)
Median	0.20	0.20	0.20
Min , Max	0.1 , 0.4	0.1 , 0.4	0.1 , 0.4
Week 20			
n	91	85	176
Mean (SD)	0.17 (0.079)	0.20 (0.099)	0.18 (0.090)
Median	0.20	0.20	0.20
Min , Max	0.1 , 0.5	0.1 , 0.6	0.1 , 0.6

#1 : Baseline is defined as the value at Screening in BBI-4000-06 trial.

PAGE: 37 of 95
PROGRAM: t070 (OUTPUT: t14_03_04_05_lb_stat)
DATE: 2019/12/09
PROTOCOL NO: BBI-4000-07
Source：5.3.5.2-2 Table 14.3.4-5 より改変

表 2.7.4-41　臨床検査値の基本統計量及び基準値範囲内からの逸脱状況（BBI-4000-07 試験）（続き）
：基本統計量（Biochemical）
（Safety Analysis Set）

	Cohort 1 (0%/5%) N=94	Cohort 1 (5%/5%) N=91	Total N=185
Week 24			
n	90	86	176
Mean (SD)	0.17 (0.069)	0.19 (0.105)	0.18 (0.089)
Median	0.20	0.20	0.20
Min , Max	0.1 , 0.3	0.1 , 0.7	0.1 , 0.7
Week 28			
n	90	85	175
Mean (SD)	0.17 (0.080)	0.18 (0.092)	0.18 (0.086)
Median	0.20	0.20	0.20
Min , Max	0.1 , 0.4	0.1 , 0.5	0.1 , 0.5
Week 32			
n	89	83	172
Mean (SD)	0.18 (0.077)	0.20 (0.123)	0.19 (0.101)
Median	0.20	0.20	0.20
Min , Max	0.1 , 0.5	0.0 , 0.9	0.0 , 0.9

#1 : Baseline is defined as the value at Screening in BBI-4000-06 trial.

PAGE: 38 of 95
PROGRAM: t070 (OUTPUT: t14_03_04_05_lb_stat)
DATE: 2019/12/09
PROTOCOL NO: BBI-4000-07
Source：5.3.5.2-2 Table 14.3.4-5 より改変

表 2.7.4-41　臨床検査値の基本統計量及び基準値範囲内からの逸脱状況（BBI-4000-07 試験）（続き）
：基本統計量（Biochemical）
（Safety Analysis Set）

	Cohort 1 (0%/5%) N=94	Cohort 1 (5%/5%) N=91	Total N=185
Week 36			
n	87	80	167
Mean (SD)	0.17 (0.085)	0.20 (0.095)	0.19 (0.091)
Median	0.20	0.20	0.20
Min , Max	0.1 , 0.5	0.1 , 0.6	0.1 , 0.6
Week 40			
n	85	78	163
Mean (SD)	0.18 (0.094)	0.20 (0.108)	0.19 (0.102)
Median	0.20	0.20	0.20
Min , Max	0.1 , 0.5	0.1 , 0.6	0.1 , 0.6
Week 44			
n	86	76	162
Mean (SD)	0.18 (0.085)	0.22 (0.113)	0.20 (0.100)
Median	0.20	0.20	0.20
Min , Max	0.1 , 0.4	0.1 , 0.7	0.1 , 0.7

#1 : Baseline is defined as the value at Screening in BBI-4000-06 trial.

PAGE: 39 of 95
PROGRAM: t070 (OUTPUT: t14_03_04_05_lb_stat)
DATE: 2019/12/09
PROTOCOL NO: BBI-4000-07
Source：5.3.5.2-2 Table 14.3.4-5 より改変

表 2.7.4-41　臨床検査値の基本統計量及び基準値範囲内からの逸脱状況（BBI-4000-07 試験）（続き）
：基本統計量（Biochemical）
（Safety Analysis Set）

	Cohort 1 (0%/5%) N=94	Cohort 1 (5%/5%) N=91	Total N=185
Week 48			
n	86	76	162
Mean (SD)	0.19 (0.099)	0.20 (0.099)	0.20 (0.099)
Median	0.20	0.20	0.20
Min , Max	0.1 , 0.5	0.1 , 0.6	0.1 , 0.6
Week 52			
n	85	75	160
Mean (SD)	0.20 (0.096)	0.20 (0.098)	0.20 (0.097)
Median	0.20	0.20	0.20
Min , Max	0.1 , 0.5	0.1 , 0.6	0.1 , 0.6

#1 : Baseline is defined as the value at Screening in BBI-4000-06 trial.

PAGE: 40 of 95
PROGRAM: t070 (OUTPUT: t14_03_04_05_lb_stat)
DATE: 2019/12/09
PROTOCOL NO: BBI-4000-07
Source：5.3.5.2-2 Table 14.3.4-5 より改変

表 2.7.4-41　臨床検査値の基本統計量及び基準値範囲内からの逸脱状況（BBI-4000-07 試験）（続き）
：基本統計量（Biochemical）
（Safety Analysis Set）

	Cohort 1 (0%/5%) N=94	Cohort 1 (5%/5%) N=91	Total N=185
Alkaline Phosphatase (U/L)			
Baseline[#1]			
n	94	91	185
Mean (SD)	189.2 (84.59)	197.0 (76.92)	193.0 (80.79)
Median	166.0	183.0	179.0
Min , Max	66 , 797	86 , 683	66 , 797
Week 4			
n	94	89	183
Mean (SD)	189.5 (85.76)	193.6 (68.57)	191.5 (77.69)
Median	169.5	190.0	173.0
Min , Max	67 , 824	87 , 575	67 , 824
Week 8			
n	93	86	179
Mean (SD)	189.6 (79.64)	191.0 (57.03)	190.3 (69.51)
Median	167.0	183.0	170.0
Min , Max	67 , 726	80 , 373	67 , 726

#1 : Baseline is defined as the value at Screening in BBI-4000-06 trial.

PAGE: 41 of 95
PROGRAM: t070 (OUTPUT: t14_03_04_05_lb_stat)
DATE: 2019/12/09
PROTOCOL NO: BBI-4000-07
Source：5.3.5.2-2 Table 14.3.4-5 より改変

表 2.7.4-41　臨床検査値の基本統計量及び基準値範囲内からの逸脱状況（BBI-4000-07 試験）（続き）
：基本統計量（Biochemical）
（Safety Analysis Set）

	Cohort 1 (0%/5%) N=94	Cohort 1 (5%/5%) N=91	Total N=185
Week 12			
n	94	85	179
Mean (SD)	189.4 (77.31)	190.0 (54.40)	189.6 (67.22)
Median	169.0	182.0	173.0
Min , Max	62 , 726	84 , 350	62 , 726
Week 16			
n	91	85	176
Mean (SD)	192.1 (76.09)	190.8 (54.07)	191.5 (66.19)
Median	175.0	178.0	176.0
Min , Max	64 , 697	83 , 340	64 , 697
Week 20			
n	91	85	176
Mean (SD)	189.2 (71.26)	188.4 (54.24)	188.8 (63.43)
Median	172.0	181.0	174.5
Min , Max	61 , 621	86 , 329	61 , 621

#1 : Baseline is defined as the value at Screening in BBI-4000-06 trial.

PAGE: 42 of 95
PROGRAM: t070 (OUTPUT: t14_03_04_05_lb_stat)
DATE: 2019/12/09
PROTOCOL NO: BBI-4000-07
Source：5.3.5.2-2 Table 14.3.4-5 より改変

表 2.7.4-41　臨床検査値の基本統計量及び基準値範囲内からの逸脱状況（BBI-4000-07 試験）（続き）
：基本統計量（Biochemical）
（Safety Analysis Set）

	Cohort 1 (0%/5%) N=94	Cohort 1 (5%/5%) N=91	Total N=185
Week 24			
n	90	86	176
Mean (SD)	187.5 (73.73)	189.8 (54.90)	188.6 (65.03)
Median	171.5	183.0	175.0
Min , Max	63 , 699	81 , 346	63 , 699
Week 28			
n	90	85	175
Mean (SD)	189.3 (73.01)	194.2 (56.67)	191.6 (65.44)
Median	171.0	183.0	176.0
Min , Max	69 , 649	88 , 356	69 , 649
Week 32			
n	89	83	172
Mean (SD)	189.2 (69.63)	191.1 (58.84)	190.1 (64.47)
Median	177.0	182.0	178.5
Min , Max	66 , 596	84 , 343	66 , 596

#1 : Baseline is defined as the value at Screening in BBI-4000-06 trial.

PAGE: 43 of 95
PROGRAM: t070 (OUTPUT: t14_03_04_05_lb_stat)
DATE: 2019/12/09
PROTOCOL NO: BBI-4000-07
Source：5.3.5.2-2 Table 14.3.4-5 より改変

表 2.7.4-41　臨床検査値の基本統計量及び基準値範囲内からの逸脱状況（BBI-4000-07 試験）（続き）
：基本統計量（Biochemical）
（Safety Analysis Set）

	Cohort 1 (0%/5%) N=94	Cohort 1 (5%/5%) N=91	Total N=185
Week 36			
n	87	80	167
Mean (SD)	192.0 (71.11)	185.7 (55.49)	189.0 (63.99)
Median	176.0	174.5	175.0
Min , Max	76 , 599	86 , 366	76 , 599
Week 40			
n	85	78	163
Mean (SD)	191.4 (69.32)	186.1 (52.09)	188.9 (61.55)
Median	174.0	183.5	177.0
Min , Max	70 , 606	82 , 374	70 , 606
Week 44			
n	86	76	162
Mean (SD)	190.6 (69.42)	182.4 (52.48)	186.7 (62.00)
Median	176.5	180.5	178.0
Min , Max	62 , 534	72 , 326	62 , 534

#1 : Baseline is defined as the value at Screening in BBI-4000-06 trial.

PAGE: 44 of 95
PROGRAM: t070 (OUTPUT: t14_03_04_05_lb_stat)
DATE: 2019/12/09
PROTOCOL NO: BBI-4000-07
Source：5.3.5.2-2 Table 14.3.4-5 より改変

表 2.7.4-41　臨床検査値の基本統計量及び基準値範囲内からの逸脱状況（BBI-4000-07 試験）（続き）
：基本統計量（Biochemical）
（Safety Analysis Set）

	Cohort 1 (0%/5%) N=94	Cohort 1 (5%/5%) N=91	Total N=185
Week 48			
n	86	76	162
Mean (SD)	183.7 (60.13)	183.5 (55.57)	183.6 (57.86)
Median	167.5	175.5	171.5
Min , Max	64 , 457	76 , 318	64 , 457
Week 52			
n	85	75	160
Mean (SD)	181.7 (60.22)	184.0 (59.19)	182.8 (59.56)
Median	170.0	171.0	170.0
Min , Max	67 , 495	80 , 327	67 , 495

#1 : Baseline is defined as the value at Screening in BBI-4000-06 trial.

PAGE: 45 of 95
PROGRAM: t070 (OUTPUT: t14_03_04_05_lb_stat)
DATE: 2019/12/09
PROTOCOL NO: BBI-4000-07
Source：5.3.5.2-2 Table 14.3.4-5 より改変

表 2.7.4-41　臨床検査値の基本統計量及び基準値範囲内からの逸脱状況（BBI-4000-07 試験）（続き）
：基本統計量（Biochemical）
（Safety Analysis Set）

	Cohort 1 (0%/5%) N=94	Cohort 1 (5%/5%) N=91	Total N=185
Gamma Glutamyl Transferase (U/L)			
Baseline[#1]			
n	94	91	185
Mean (SD)	23.2 (23.58)	22.2 (14.18)	22.7 (19.48)
Median	17.0	19.0	18.0
Min , Max	7 , 183	9 , 108	7 , 183
Week 4			
n	94	89	183
Mean (SD)	24.4 (28.82)	21.8 (14.24)	23.1 (22.89)
Median	17.5	17.0	17.0
Min , Max	7 , 215	9 , 78	7 , 215
Week 8			
n	93	86	179
Mean (SD)	24.1 (28.76)	22.6 (15.08)	23.4 (23.17)
Median	18.0	18.0	18.0
Min , Max	7 , 234	9 , 87	7 , 234

#1 : Baseline is defined as the value at Screening in BBI-4000-06 trial.

PAGE: 46 of 95
PROGRAM: t070 (OUTPUT: t14_03_04_05_lb_stat)
DATE: 2019/12/09
PROTOCOL NO: BBI-4000-07
Source：5.3.5.2-2 Table 14.3.4-5 より改変

表 2.7.4-41　臨床検査値の基本統計量及び基準値範囲内からの逸脱状況（BBI-4000-07 試験）（続き）
：基本統計量（Biochemical）
（Safety Analysis Set）

	Cohort 1 (0%/5%) N=94	Cohort 1 (5%/5%) N=91	Total N=185
Week 12			
n	94	85	179
Mean (SD)	24.6 (28.20)	23.4 (18.94)	24.0 (24.19)
Median	18.0	18.0	18.0
Min , Max	7 , 235	9 , 134	7 , 235
Week 16			
n	91	85	176
Mean (SD)	25.4 (29.68)	25.8 (27.22)	25.6 (28.44)
Median	17.0	17.0	17.0
Min , Max	8 , 232	7 , 190	7 , 232
Week 20			
n	91	85	176
Mean (SD)	25.5 (33.55)	25.7 (27.22)	25.6 (30.57)
Median	18.0	18.0	18.0
Min , Max	7 , 285	9 , 184	7 , 285

#1 : Baseline is defined as the value at Screening in BBI-4000-06 trial.

PAGE: 47 of 95
PROGRAM: t070 (OUTPUT: t14_03_04_05_lb_stat)
DATE: 2019/12/09
PROTOCOL NO: BBI-4000-07
Source：5.3.5.2-2 Table 14.3.4-5 より改変

表 2.7.4-41　臨床検査値の基本統計量及び基準値範囲内からの逸脱状況（BBI-4000-07 試験）（続き）
：基本統計量（Biochemical）
（Safety Analysis Set）

	Cohort 1 (0%/5%) N=94	Cohort 1 (5%/5%) N=91	Total N=185
Week 24			
n	90	86	176
Mean (SD)	23.8 (25.75)	24.7 (23.79)	24.2 (24.75)
Median	17.5	18.0	18.0
Min , Max	8 , 215	9 , 138	8 , 215
Week 28			
n	90	85	175
Mean (SD)	24.7 (31.03)	23.3 (19.79)	24.0 (26.11)
Median	18.0	17.0	18.0
Min , Max	8 , 213	10 , 118	8 , 213
Week 32			
n	89	83	172
Mean (SD)	23.8 (26.87)	23.3 (18.22)	23.6 (23.04)
Median	18.0	19.0	18.0
Min , Max	6 , 209	9 , 127	6 , 209

#1 : Baseline is defined as the value at Screening in BBI-4000-06 trial.

PAGE: 48 of 95
PROGRAM: t070 (OUTPUT: t14_03_04_05_lb_stat)
DATE: 2019/12/09
PROTOCOL NO: BBI-4000-07
Source：5.3.5.2-2 Table 14.3.4-5 より改変

表 2.7.4-41　臨床検査値の基本統計量及び基準値範囲内からの逸脱状況（BBI-4000-07 試験）（続き）
：基本統計量（Biochemical）
（Safety Analysis Set）

	Cohort 1 (0%/5%) N=94	Cohort 1 (5%/5%) N=91	Total N=185
Week 36			
n	87	80	167
Mean (SD)	23.0 (25.33)	24.7 (25.21)	23.8 (25.21)
Median	17.0	17.0	17.0
Min , Max	5 , 209	9 , 150	5 , 209
Week 40			
n	85	78	163
Mean (SD)	24.0 (29.38)	24.5 (22.76)	24.2 (26.34)
Median	18.0	18.0	18.0
Min , Max	7 , 214	8 , 134	7 , 214
Week 44			
n	86	76	162
Mean (SD)	22.3 (22.39)	23.4 (20.36)	22.9 (21.40)
Median	18.5	17.5	18.0
Min , Max	6 , 195	8 , 134	6 , 195

#1 : Baseline is defined as the value at Screening in BBI-4000-06 trial.

PAGE: 49 of 95
PROGRAM: t070 (OUTPUT: t14_03_04_05_lb_stat)
DATE: 2019/12/09
PROTOCOL NO: BBI-4000-07
Source：5.3.5.2-2 Table 14.3.4-5 より改変

表 2.7.4-41　臨床検査値の基本統計量及び基準値範囲内からの逸脱状況（BBI-4000-07 試験）（続き）
：基本統計量（Biochemical）
（Safety Analysis Set）

	Cohort 1 (0%/5%) N=94	Cohort 1 (5%/5%) N=91	Total N=185
Week 48			
n	86	76	162
Mean (SD)	24.8 (32.30)	24.5 (20.06)	24.7 (27.17)
Median	17.0	18.0	17.5
Min , Max	7 , 266	9 , 122	7 , 266
Week 52			
n	85	75	160
Mean (SD)	23.3 (29.18)	27.6 (28.89)	25.3 (29.03)
Median	17.0	19.0	18.0
Min , Max	5 , 251	8 , 195	5 , 251

#1 : Baseline is defined as the value at Screening in BBI-4000-06 trial.

PAGE: 50 of 95
PROGRAM: t070 (OUTPUT: t14_03_04_05_lb_stat)
DATE: 2019/12/09
PROTOCOL NO: BBI-4000-07
Source：5.3.5.2-2 Table 14.3.4-5 より改変

表 2.7.4-41　臨床検査値の基本統計量及び基準値範囲内からの逸脱状況（BBI-4000-07 試験）（続き）
：基本統計量（Biochemical）
（Safety Analysis Set）

	Cohort 1 (0%/5%) N=94	Cohort 1 (5%/5%) N=91	Total N=185
Creatine Kinase (U/L)			
Baseline[#1]			
n	94	91	185
Mean (SD)	112.6 (101.49)	128.3 (223.69)	120.3 (172.46)
Median	84.5	88.0	86.0
Min , Max	25 , 883	30 , 2143	25 , 2143
Week 4			
n	94	89	183
Mean (SD)	101.9 (61.48)	122.2 (130.75)	111.8 (101.49)
Median	87.0	96.0	89.0
Min , Max	23 , 350	40 , 1123	23 , 1123
Week 8			
n	93	86	179
Mean (SD)	101.2 (64.30)	108.8 (73.13)	104.9 (68.59)
Median	83.0	90.0	85.0
Min , Max	25 , 465	33 , 434	25 , 465

#1 : Baseline is defined as the value at Screening in BBI-4000-06 trial.

PAGE: 51 of 95
PROGRAM: t070 (OUTPUT: t14_03_04_05_lb_stat)
DATE: 2019/12/09
PROTOCOL NO: BBI-4000-07
Source：5.3.5.2-2 Table 14.3.4-5 より改変

表 2.7.4-41　臨床検査値の基本統計量及び基準値範囲内からの逸脱状況（BBI-4000-07 試験）（続き）
：基本統計量（Biochemical）
（Safety Analysis Set）

	Cohort 1 (0%/5%) N=94	Cohort 1 (5%/5%) N=91	Total N=185
Week 12			
n	94	85	179
Mean (SD)	109.2 (85.90)	107.5 (63.98)	108.4 (76.08)
Median	91.0	96.0	93.0
Min , Max	30 , 652	41 , 472	30 , 652
Week 16			
n	91	85	176
Mean (SD)	104.3 (80.33)	137.6 (219.26)	120.4 (163.32)
Median	86.0	91.0	88.0
Min , Max	25 , 594	38 , 1984	25 , 1984
Week 20			
n	91	85	176
Mean (SD)	99.8 (47.08)	108.2 (62.27)	103.9 (54.94)
Median	85.0	93.0	89.0
Min , Max	20 , 260	41 , 386	20 , 386

#1 : Baseline is defined as the value at Screening in BBI-4000-06 trial.

PAGE: 52 of 95
PROGRAM: t070 (OUTPUT: t14_03_04_05_lb_stat)
DATE: 2019/12/09
PROTOCOL NO: BBI-4000-07
Source：5.3.5.2-2 Table 14.3.4-5 より改変

表 2.7.4-41　臨床検査値の基本統計量及び基準値範囲内からの逸脱状況（BBI-4000-07 試験）（続き）
：基本統計量（Biochemical）
（Safety Analysis Set）

	Cohort 1 (0%/5%) N=94	Cohort 1 (5%/5%) N=91	Total N=185
Week 24			
n	90	86	176
Mean (SD)	103.0 (56.56)	112.9 (100.89)	107.8 (81.21)
Median	95.0	90.0	91.5
Min , Max	26 , 470	39 , 797	26 , 797
Week 28			
n	90	85	175
Mean (SD)	105.0 (81.08)	164.2 (385.99)	133.7 (275.98)
Median	84.5	93.0	87.0
Min , Max	19 , 502	42 , 3092	19 , 3092
Week 32			
n	89	83	172
Mean (SD)	101.2 (57.03)	127.7 (119.55)	114.0 (93.30)
Median	84.0	93.0	89.5
Min , Max	26 , 433	37 , 849	26 , 849

#1 : Baseline is defined as the value at Screening in BBI-4000-06 trial.

PAGE: 53 of 95
PROGRAM: t070 (OUTPUT: t14_03_04_05_lb_stat)
DATE: 2019/12/09
PROTOCOL NO: BBI-4000-07
Source：5.3.5.2-2 Table 14.3.4-5 より改変

表 2.7.4-41　臨床検査値の基本統計量及び基準値範囲内からの逸脱状況（BBI-4000-07 試験）（続き）
：基本統計量（Biochemical）
（Safety Analysis Set）

	Cohort 1 (0%/5%) N=94	Cohort 1 (5%/5%) N=91	Total N=185
Week 36			
n	87	80	167
Mean (SD)	97.8 (46.83)	121.9 (89.44)	109.3 (71.34)
Median	85.0	94.0	89.0
Min , Max	22 , 263	34 , 570	22 , 570
Week 40			
n	85	78	163
Mean (SD)	144.3 (415.05)	177.6 (543.24)	160.2 (479.45)
Median	83.0	95.5	90.0
Min , Max	19 , 3892	36 , 4850	19 , 4850
Week 44			
n	86	76	162
Mean (SD)	98.9 (57.34)	110.1 (74.86)	104.1 (66.17)
Median	83.5	87.0	85.5
Min , Max	20 , 425	41 , 507	20 , 507

#1 : Baseline is defined as the value at Screening in BBI-4000-06 trial.

PAGE: 54 of 95
PROGRAM: t070 (OUTPUT: t14_03_04_05_lb_stat)
DATE: 2019/12/09
PROTOCOL NO: BBI-4000-07
Source：5.3.5.2-2 Table 14.3.4-5 より改変

表 2.7.4-41　臨床検査値の基本統計量及び基準値範囲内からの逸脱状況（BBI-4000-07 試験）（続き）
：基本統計量（Biochemical）
（Safety Analysis Set）

	Cohort 1 (0%/5%) N=94	Cohort 1 (5%/5%) N=91	Total N=185
Week 48			
n	86	76	162
Mean (SD)	112.3 (94.98)	123.7 (159.34)	117.7 (128.93)
Median	84.5	93.5	88.5
Min , Max	38 , 665	42 , 1412	38 , 1412
Week 52			
n	85	75	160
Mean (SD)	110.4 (129.81)	133.2 (152.35)	121.1 (140.84)
Median	88.0	89.0	88.5
Min , Max	26 , 1200	39 , 945	26 , 1200

#1 : Baseline is defined as the value at Screening in BBI-4000-06 trial.

PAGE: 55 of 95
PROGRAM: t070 (OUTPUT: t14_03_04_05_lb_stat)
DATE: 2019/12/09
PROTOCOL NO: BBI-4000-07
Source：5.3.5.2-2 Table 14.3.4-5 より改変

表 2.7.4-41　臨床検査値の基本統計量及び基準値範囲内からの逸脱状況（BBI-4000-07 試験）（続き）
：基本統計量（Biochemical）
（Safety Analysis Set）

	Cohort 1 (0%/5%) N=94	Cohort 1 (5%/5%) N=91	Total N=185
Urea Nitrogen (mg/dL)			
Baseline[#1]			
n	94	91	185
Mean (SD)	12.75 (3.500)	13.68 (4.205)	13.21 (3.880)
Median	12.45	12.90	12.70
Min , Max	5.7 , 24.9	6.8 , 30.0	5.7 , 30.0
Week 4			
n	94	89	183
Mean (SD)	12.85 (3.944)	13.37 (3.814)	13.10 (3.879)
Median	12.35	12.50	12.40
Min , Max	6.7 , 24.0	7.3 , 26.1	6.7 , 26.1
Week 8			
n	93	86	179
Mean (SD)	12.38 (3.374)	13.57 (3.728)	12.95 (3.588)
Median	11.80	12.90	12.30
Min , Max	5.5 , 23.9	6.1 , 23.9	5.5 , 23.9

#1 : Baseline is defined as the value at Screening in BBI-4000-06 trial.

PAGE: 56 of 95
PROGRAM: t070 (OUTPUT: t14_03_04_05_lb_stat)
DATE: 2019/12/09
PROTOCOL NO: BBI-4000-07
Source：5.3.5.2-2 Table 14.3.4-5 より改変

表 2.7.4-41　臨床検査値の基本統計量及び基準値範囲内からの逸脱状況（BBI-4000-07 試験）（続き）
：基本統計量（Biochemical）
（Safety Analysis Set）

	Cohort 1 (0%/5%) N=94	Cohort 1 (5%/5%) N=91	Total N=185
Week 12			
n	94	85	179
Mean (SD)	12.75 (3.204)	13.22 (4.108)	12.98 (3.658)
Median	12.10	12.60	12.30
Min , Max	5.7 , 20.1	5.3 , 27.7	5.3 , 27.7
Week 16			
n	91	85	176
Mean (SD)	12.86 (3.198)	13.16 (3.805)	13.00 (3.498)
Median	12.10	12.60	12.25
Min , Max	7.8 , 23.6	6.1 , 27.0	6.1 , 27.0
Week 20			
n	91	85	176
Mean (SD)	12.98 (3.381)	13.25 (3.441)	13.11 (3.403)
Median	12.70	12.70	12.70
Min , Max	6.8 , 26.1	5.7 , 23.6	5.7 , 26.1

#1 : Baseline is defined as the value at Screening in BBI-4000-06 trial.

PAGE: 57 of 95
PROGRAM: t070 (OUTPUT: t14_03_04_05_lb_stat)
DATE: 2019/12/09
PROTOCOL NO: BBI-4000-07
Source：5.3.5.2-2 Table 14.3.4-5 より改変

表 2.7.4-41　臨床検査値の基本統計量及び基準値範囲内からの逸脱状況（BBI-4000-07 試験）（続き）
：基本統計量（Biochemical）
（Safety Analysis Set）

	Cohort 1 (0%/5%) N=94	Cohort 1 (5%/5%) N=91	Total N=185
Week 24			
n	90	86	176
Mean (SD)	13.09 (3.783)	12.84 (3.278)	12.97 (3.538)
Median	12.50	12.65	12.65
Min , Max	6.8 , 27.3	7.5 , 23.4	6.8 , 27.3
Week 28			
n	90	85	175
Mean (SD)	12.84 (3.472)	13.78 (3.516)	13.30 (3.515)
Median	12.50	13.60	13.00
Min , Max	7.1 , 23.7	6.5 , 25.0	6.5 , 25.0
Week 32			
n	89	83	172
Mean (SD)	13.11 (3.656)	13.62 (4.025)	13.36 (3.835)
Median	12.50	13.20	12.90
Min , Max	6.4 , 25.7	6.0 , 27.4	6.0 , 27.4

#1 : Baseline is defined as the value at Screening in BBI-4000-06 trial.

PAGE: 58 of 95
PROGRAM: t070 (OUTPUT: t14_03_04_05_lb_stat)
DATE: 2019/12/09
PROTOCOL NO: BBI-4000-07
Source：5.3.5.2-2 Table 14.3.4-5 より改変

表 2.7.4-41　臨床検査値の基本統計量及び基準値範囲内からの逸脱状況（BBI-4000-07 試験）（続き）
：基本統計量（Biochemical）
（Safety Analysis Set）

	Cohort 1 (0%/5%) N=94	Cohort 1 (5%/5%) N=91	Total N=185
Week 36			
n	87	80	167
Mean (SD)	12.63 (3.439)	13.69 (4.122)	13.14 (3.807)
Median	12.20	13.10	12.70
Min , Max	7.1 , 23.9	7.8 , 28.5	7.1 , 28.5
Week 40			
n	85	78	163
Mean (SD)	12.93 (3.339)	13.47 (4.246)	13.19 (3.798)
Median	12.90	13.10	12.90
Min , Max	6.1 , 22.7	7.1 , 28.8	6.1 , 28.8
Week 44			
n	86	76	162
Mean (SD)	12.89 (3.918)	13.40 (4.397)	13.13 (4.144)
Median	12.35	12.50	12.45
Min , Max	6.5 , 26.6	5.5 , 26.7	5.5 , 26.7

#1 : Baseline is defined as the value at Screening in BBI-4000-06 trial.

PAGE: 59 of 95
PROGRAM: t070 (OUTPUT: t14_03_04_05_lb_stat)
DATE: 2019/12/09
PROTOCOL NO: BBI-4000-07
Source：5.3.5.2-2 Table 14.3.4-5 より改変

表 2.7.4-41　臨床検査値の基本統計量及び基準値範囲内からの逸脱状況（BBI-4000-07 試験）（続き）
：基本統計量（Biochemical）
（Safety Analysis Set）

	Cohort 1 (0%/5%) N=94	Cohort 1 (5%/5%) N=91	Total N=185
Week 48			
n	86	76	162
Mean (SD)	12.73 (3.253)	12.90 (4.297)	12.81 (3.768)
Median	12.20	12.45	12.35
Min , Max	6.5 , 22.1	5.5 , 26.8	5.5 , 26.8
Week 52			
n	85	75	160
Mean (SD)	12.98 (3.989)	13.31 (3.803)	13.13 (3.895)
Median	12.50	13.10	12.90
Min , Max	7.2 , 28.5	6.5 , 27.9	6.5 , 28.5

#1 : Baseline is defined as the value at Screening in BBI-4000-06 trial.

PAGE: 60 of 95
PROGRAM: t070 (OUTPUT: t14_03_04_05_lb_stat)
DATE: 2019/12/09
PROTOCOL NO: BBI-4000-07
Source：5.3.5.2-2 Table 14.3.4-5 より改変

表 2.7.4-41　臨床検査値の基本統計量及び基準値範囲内からの逸脱状況（BBI-4000-07 試験）（続き）
：基本統計量（Biochemical）
（Safety Analysis Set）

	Cohort 1 (0%/5%) N=94	Cohort 1 (5%/5%) N=91	Total N=185
Creatinine (mg/dL)			
Baseline[#1]			
n	94	91	185
Mean (SD)	0.660 (0.1267)	0.670 (0.1386)	0.665 (0.1324)
Median	0.630	0.640	0.630
Min , Max	0.47 , 1.08	0.44 , 1.04	0.44 , 1.08
Week 4			
n	94	89	183
Mean (SD)	0.654 (0.1316)	0.673 (0.1383)	0.663 (0.1349)
Median	0.620	0.650	0.640
Min , Max	0.44 , 1.03	0.42 , 0.97	0.42 , 1.03
Week 8			
n	93	86	179
Mean (SD)	0.661 (0.1367)	0.666 (0.1391)	0.663 (0.1375)
Median	0.630	0.640	0.640
Min , Max	0.44 , 1.14	0.42 , 1.03	0.42 , 1.14

#1 : Baseline is defined as the value at Screening in BBI-4000-06 trial.

PAGE: 61 of 95
PROGRAM: t070 (OUTPUT: t14_03_04_05_lb_stat)
DATE: 2019/12/09
PROTOCOL NO: BBI-4000-07
Source：5.3.5.2-2 Table 14.3.4-5 より改変

表 2.7.4-41　臨床検査値の基本統計量及び基準値範囲内からの逸脱状況（BBI-4000-07 試験）（続き）
：基本統計量（Biochemical）
（Safety Analysis Set）

	Cohort 1 (0%/5%) N=94	Cohort 1 (5%/5%) N=91	Total N=185
Week 12			
n	94	85	179
Mean (SD)	0.648 (0.1331)	0.663 (0.1567)	0.655 (0.1446)
Median	0.625	0.640	0.630
Min , Max	0.41 , 1.05	0.43 , 1.03	0.41 , 1.05
Week 16			
n	91	85	176
Mean (SD)	0.656 (0.1305)	0.659 (0.1368)	0.658 (0.1332)
Median	0.640	0.630	0.630
Min , Max	0.45 , 1.16	0.41 , 1.00	0.41 , 1.16
Week 20			
n	91	85	176
Mean (SD)	0.663 (0.1320)	0.667 (0.1447)	0.665 (0.1379)
Median	0.640	0.640	0.640
Min , Max	0.44 , 1.08	0.42 , 1.03	0.42 , 1.08

#1 : Baseline is defined as the value at Screening in BBI-4000-06 trial.

PAGE: 62 of 95
PROGRAM: t070 (OUTPUT: t14_03_04_05_lb_stat)
DATE: 2019/12/09
PROTOCOL NO: BBI-4000-07
Source：5.3.5.2-2 Table 14.3.4-5 より改変

表 2.7.4-41　臨床検査値の基本統計量及び基準値範囲内からの逸脱状況（BBI-4000-07 試験）（続き）
：基本統計量（Biochemical）
（Safety Analysis Set）

	Cohort 1 (0%/5%) N=94	Cohort 1 (5%/5%) N=91	Total N=185
Week 24			
n	90	86	176
Mean (SD)	0.662 (0.1325)	0.659 (0.1353)	0.661 (0.1335)
Median	0.630	0.635	0.630
Min , Max	0.46 , 1.11	0.42 , 1.02	0.42 , 1.11
Week 28			
n	90	85	175
Mean (SD)	0.651 (0.1244)	0.667 (0.1353)	0.659 (0.1297)
Median	0.630	0.630	0.630
Min , Max	0.44 , 1.06	0.43 , 1.02	0.43 , 1.06
Week 32			
n	89	83	172
Mean (SD)	0.660 (0.1324)	0.665 (0.1411)	0.662 (0.1363)
Median	0.630	0.630	0.630
Min , Max	0.44 , 1.09	0.42 , 1.20	0.42 , 1.20

#1 : Baseline is defined as the value at Screening in BBI-4000-06 trial.

PAGE: 63 of 95
PROGRAM: t070 (OUTPUT: t14_03_04_05_lb_stat)
DATE: 2019/12/09
PROTOCOL NO: BBI-4000-07
Source：5.3.5.2-2 Table 14.3.4-5 より改変

表 2.7.4-41　臨床検査値の基本統計量及び基準値範囲内からの逸脱状況（BBI-4000-07 試験）（続き）
：基本統計量（Biochemical）
（Safety Analysis Set）

	Cohort 1 (0%/5%) N=94	Cohort 1 (5%/5%) N=91	Total N=185
Week 36			
n	87	80	167
Mean (SD)	0.665 (0.1364)	0.677 (0.1479)	0.670 (0.1417)
Median	0.650	0.640	0.640
Min , Max	0.41 , 1.01	0.44 , 1.19	0.41 , 1.19
Week 40			
n	85	78	163
Mean (SD)	0.671 (0.1243)	0.687 (0.1532)	0.679 (0.1387)
Median	0.650	0.670	0.670
Min , Max	0.43 , 1.02	0.41 , 1.16	0.41 , 1.16
Week 44			
n	86	76	162
Mean (SD)	0.681 (0.1428)	0.686 (0.1486)	0.683 (0.1451)
Median	0.640	0.665	0.650
Min , Max	0.47 , 1.26	0.45 , 1.21	0.45 , 1.26

#1 : Baseline is defined as the value at Screening in BBI-4000-06 trial.

PAGE: 64 of 95
PROGRAM: t070 (OUTPUT: t14_03_04_05_lb_stat)
DATE: 2019/12/09
PROTOCOL NO: BBI-4000-07
Source：5.3.5.2-2 Table 14.3.4-5 より改変

表 2.7.4-41　臨床検査値の基本統計量及び基準値範囲内からの逸脱状況（BBI-4000-07 試験）（続き）
：基本統計量（Biochemical）
（Safety Analysis Set）

	Cohort 1 (0%/5%) N=94	Cohort 1 (5%/5%) N=91	Total N=185
Week 48			
n	86	76	162
Mean (SD)	0.674 (0.1343)	0.688 (0.1467)	0.681 (0.1400)
Median	0.650	0.660	0.650
Min , Max	0.44 , 1.17	0.44 , 1.17	0.44 , 1.17
Week 52			
n	85	75	160
Mean (SD)	0.684 (0.1349)	0.691 (0.1536)	0.687 (0.1435)
Median	0.660	0.660	0.660
Min , Max	0.45 , 1.22	0.44 , 1.27	0.44 , 1.27

#1 : Baseline is defined as the value at Screening in BBI-4000-06 trial.

PAGE: 65 of 95
PROGRAM: t070 (OUTPUT: t14_03_04_05_lb_stat)
DATE: 2019/12/09
PROTOCOL NO: BBI-4000-07
Source：5.3.5.2-2 Table 14.3.4-5 より改変

表 2.7.4-41　臨床検査値の基本統計量及び基準値範囲内からの逸脱状況（BBI-4000-07 試験）（続き）
：基本統計量（Biochemical）
（Safety Analysis Set）

	Cohort 1 (0%/5%) N=94	Cohort 1 (5%/5%) N=91	Total N=185
Urate (mg/dL)			
Baseline[#1]			
n	94	91	185
Mean (SD)	4.84 (1.191)	4.92 (1.220)	4.88 (1.202)
Median	4.80	4.80	4.80
Min , Max	2.1 , 8.0	2.9 , 9.2	2.1 , 9.2
Week 4			
n	94	89	183
Mean (SD)	4.81 (1.113)	4.82 (1.184)	4.82 (1.145)
Median	4.80	4.60	4.70
Min , Max	1.9 , 8.0	2.1 , 7.7	1.9 , 8.0
Week 8			
n	93	86	179
Mean (SD)	4.76 (1.145)	4.78 (1.244)	4.77 (1.190)
Median	4.70	4.60	4.70
Min , Max	2.0 , 8.0	2.4 , 8.4	2.0 , 8.4

#1 : Baseline is defined as the value at Screening in BBI-4000-06 trial.

PAGE: 66 of 95
PROGRAM: t070 (OUTPUT: t14_03_04_05_lb_stat)
DATE: 2019/12/09
PROTOCOL NO: BBI-4000-07
Source：5.3.5.2-2 Table 14.3.4-5 より改変

表 2.7.4-41　臨床検査値の基本統計量及び基準値範囲内からの逸脱状況（BBI-4000-07 試験）（続き）
：基本統計量（Biochemical）
（Safety Analysis Set）

	Cohort 1 (0%/5%) N=94	Cohort 1 (5%/5%) N=91	Total N=185
Week 12			
n	94	85	179
Mean (SD)	4.81 (1.240)	4.81 (1.185)	4.81 (1.211)
Median	4.70	4.60	4.70
Min , Max	2.0 , 8.2	2.8 , 8.1	2.0 , 8.2
Week 16			
n	91	85	176
Mean (SD)	4.77 (1.225)	4.75 (1.236)	4.76 (1.227)
Median	4.60	4.60	4.60
Min , Max	1.9 , 7.8	2.4 , 8.6	1.9 , 8.6
Week 20			
n	91	85	176
Mean (SD)	4.82 (1.233)	4.83 (1.277)	4.83 (1.251)
Median	4.80	4.70	4.80
Min , Max	1.6 , 9.0	2.5 , 8.3	1.6 , 9.0

#1 : Baseline is defined as the value at Screening in BBI-4000-06 trial.

PAGE: 67 of 95
PROGRAM: t070 (OUTPUT: t14_03_04_05_lb_stat)
DATE: 2019/12/09
PROTOCOL NO: BBI-4000-07
Source：5.3.5.2-2 Table 14.3.4-5 より改変

表 2.7.4-41　臨床検査値の基本統計量及び基準値範囲内からの逸脱状況（BBI-4000-07 試験）（続き）
：基本統計量（Biochemical）
（Safety Analysis Set）

	Cohort 1 (0%/5%) N=94	Cohort 1 (5%/5%) N=91	Total N=185
Week 24			
n	90	86	176
Mean (SD)	4.78 (1.165)	4.70 (1.168)	4.74 (1.164)
Median	4.70	4.50	4.60
Min , Max	2.1 , 8.7	2.4 , 8.3	2.1 , 8.7
Week 28			
n	90	85	175
Mean (SD)	4.67 (1.253)	4.90 (1.311)	4.78 (1.283)
Median	4.65	4.80	4.70
Min , Max	2.0 , 9.4	2.6 , 9.6	2.0 , 9.6
Week 32			
n	89	83	172
Mean (SD)	4.73 (1.192)	4.84 (1.364)	4.78 (1.275)
Median	4.60	4.80	4.60
Min , Max	2.1 , 9.1	2.3 , 8.3	2.1 , 9.1

#1 : Baseline is defined as the value at Screening in BBI-4000-06 trial.

PAGE: 68 of 95
PROGRAM: t070 (OUTPUT: t14_03_04_05_lb_stat)
DATE: 2019/12/09
PROTOCOL NO: BBI-4000-07
Source：5.3.5.2-2 Table 14.3.4-5 より改変

表 2.7.4-41　臨床検査値の基本統計量及び基準値範囲内からの逸脱状況（BBI-4000-07 試験）（続き）
：基本統計量（Biochemical）
（Safety Analysis Set）

	Cohort 1 (0%/5%) N=94	Cohort 1 (5%/5%) N=91	Total N=185
Week 36			
n	87	80	167
Mean (SD)	4.80 (1.204)	4.88 (1.350)	4.84 (1.273)
Median	4.50	4.70	4.60
Min , Max	2.2 , 7.6	2.3 , 8.2	2.2 , 8.2
Week 40			
n	85	78	163
Mean (SD)	4.79 (1.124)	4.82 (1.312)	4.80 (1.214)
Median	4.70	4.60	4.60
Min , Max	1.7 , 7.4	2.4 , 8.7	1.7 , 8.7
Week 44			
n	86	76	162
Mean (SD)	4.89 (1.214)	4.90 (1.376)	4.89 (1.288)
Median	4.70	4.70	4.70
Min , Max	2.2 , 7.9	2.1 , 9.0	2.1 , 9.0

#1 : Baseline is defined as the value at Screening in BBI-4000-06 trial.

PAGE: 69 of 95
PROGRAM: t070 (OUTPUT: t14_03_04_05_lb_stat)
DATE: 2019/12/09
PROTOCOL NO: BBI-4000-07
Source：5.3.5.2-2 Table 14.3.4-5 より改変

表 2.7.4-41　臨床検査値の基本統計量及び基準値範囲内からの逸脱状況（BBI-4000-07 試験）（続き）
：基本統計量（Biochemical）
（Safety Analysis Set）

	Cohort 1 (0%/5%) N=94	Cohort 1 (5%/5%) N=91	Total N=185
Week 48			
n	86	76	162
Mean (SD)	4.96 (1.202)	4.88 (1.248)	4.93 (1.221)
Median	4.80	4.70	4.80
Min , Max	1.9 , 8.1	2.7 , 8.1	1.9 , 8.1
Week 52			
n	85	75	160
Mean (SD)	4.95 (1.180)	4.97 (1.323)	4.96 (1.245)
Median	4.90	4.60	4.80
Min , Max	1.8 , 8.7	2.6 , 9.7	1.8 , 9.7

#1 : Baseline is defined as the value at Screening in BBI-4000-06 trial.

PAGE: 70 of 95
PROGRAM: t070 (OUTPUT: t14_03_04_05_lb_stat)
DATE: 2019/12/09
PROTOCOL NO: BBI-4000-07
Source：5.3.5.2-2 Table 14.3.4-5 より改変

表 2.7.4-41　臨床検査値の基本統計量及び基準値範囲内からの逸脱状況（BBI-4000-07 試験）（続き）
：基本統計量（Biochemical）
（Safety Analysis Set）

	Cohort 1 (0%/5%) N=94	Cohort 1 (5%/5%) N=91	Total N=185
Sodium (mEq/L)			
Baseline[#1]			
n	94	91	185
Mean (SD)	141.1 (1.39)	141.0 (1.57)	141.1 (1.48)
Median	141.0	141.0	141.0
Min , Max	137 , 145	137 , 144	137 , 145
Week 4			
n	94	89	183
Mean (SD)	141.1 (1.56)	141.2 (1.52)	141.1 (1.54)
Median	141.0	141.0	141.0
Min , Max	138 , 145	137 , 144	137 , 145
Week 8			
n	93	86	179
Mean (SD)	140.9 (1.69)	141.1 (1.55)	141.0 (1.62)
Median	141.0	141.0	141.0
Min , Max	136 , 145	136 , 144	136 , 145

#1 : Baseline is defined as the value at Screening in BBI-4000-06 trial.

PAGE: 71 of 95
PROGRAM: t070 (OUTPUT: t14_03_04_05_lb_stat)
DATE: 2019/12/09
PROTOCOL NO: BBI-4000-07
Source：5.3.5.2-2 Table 14.3.4-5 より改変

表 2.7.4-41　臨床検査値の基本統計量及び基準値範囲内からの逸脱状況（BBI-4000-07 試験）（続き）
：基本統計量（Biochemical）
（Safety Analysis Set）

	Cohort 1 (0%/5%) N=94	Cohort 1 (5%/5%) N=91	Total N=185
Week 12			
n	94	85	179
Mean (SD)	141.0 (1.66)	141.1 (1.71)	141.1 (1.68)
Median	141.0	141.0	141.0
Min , Max	137 , 145	137 , 145	137 , 145
Week 16			
n	91	85	176
Mean (SD)	140.9 (1.59)	141.2 (1.55)	141.1 (1.58)
Median	141.0	141.0	141.0
Min , Max	137 , 144	137 , 145	137 , 145
Week 20			
n	91	85	176
Mean (SD)	140.9 (1.81)	141.0 (1.61)	141.0 (1.71)
Median	141.0	141.0	141.0
Min , Max	136 , 145	138 , 146	136 , 146

#1 : Baseline is defined as the value at Screening in BBI-4000-06 trial.

PAGE: 72 of 95
PROGRAM: t070 (OUTPUT: t14_03_04_05_lb_stat)
DATE: 2019/12/09
PROTOCOL NO: BBI-4000-07
Source：5.3.5.2-2 Table 14.3.4-5 より改変

表 2.7.4-41　臨床検査値の基本統計量及び基準値範囲内からの逸脱状況（BBI-4000-07 試験）（続き）
：基本統計量（Biochemical）
（Safety Analysis Set）

	Cohort 1 (0%/5%) N=94	Cohort 1 (5%/5%) N=91	Total N=185
Week 24			
n	90	86	176
Mean (SD)	140.9 (1.60)	140.9 (1.43)	140.9 (1.52)
Median	141.0	141.0	141.0
Min , Max	137 , 147	138 , 144	137 , 147
Week 28			
n	90	85	175
Mean (SD)	140.6 (1.75)	140.8 (1.58)	140.7 (1.67)
Median	140.0	141.0	141.0
Min , Max	136 , 146	137 , 145	136 , 146
Week 32			
n	89	83	172
Mean (SD)	140.9 (1.87)	140.7 (1.60)	140.8 (1.74)
Median	141.0	141.0	141.0
Min , Max	137 , 147	138 , 145	137 , 147

#1 : Baseline is defined as the value at Screening in BBI-4000-06 trial.

PAGE: 73 of 95
PROGRAM: t070 (OUTPUT: t14_03_04_05_lb_stat)
DATE: 2019/12/09
PROTOCOL NO: BBI-4000-07
Source：5.3.5.2-2 Table 14.3.4-5 より改変

表 2.7.4-41　臨床検査値の基本統計量及び基準値範囲内からの逸脱状況（BBI-4000-07 試験）（続き）
：基本統計量（Biochemical）
（Safety Analysis Set）

	Cohort 1 (0%/5%) N=94	Cohort 1 (5%/5%) N=91	Total N=185
Week 36			
n	87	80	167
Mean (SD)	140.8 (1.81)	141.0 (1.58)	140.9 (1.70)
Median	141.0	141.0	141.0
Min , Max	135 , 147	138 , 144	135 , 147
Week 40			
n	85	78	163
Mean (SD)	140.8 (1.74)	141.2 (1.73)	141.0 (1.75)
Median	141.0	141.0	141.0
Min , Max	136 , 146	137 , 145	136 , 146
Week 44			
n	86	76	162
Mean (SD)	140.5 (1.81)	141.0 (1.72)	140.8 (1.78)
Median	140.5	141.0	141.0
Min , Max	136 , 146	136 , 146	136 , 146

#1 : Baseline is defined as the value at Screening in BBI-4000-06 trial.

PAGE: 74 of 95
PROGRAM: t070 (OUTPUT: t14_03_04_05_lb_stat)
DATE: 2019/12/09
PROTOCOL NO: BBI-4000-07
Source：5.3.5.2-2 Table 14.3.4-5 より改変

表 2.7.4-41　臨床検査値の基本統計量及び基準値範囲内からの逸脱状況（BBI-4000-07 試験）（続き）
：基本統計量（Biochemical）
（Safety Analysis Set）

	Cohort 1 (0%/5%) N=94	Cohort 1 (5%/5%) N=91	Total N=185
Week 48			
n	86	76	162
Mean (SD)	140.7 (1.48)	140.8 (1.75)	140.8 (1.61)
Median	141.0	141.0	141.0
Min , Max	138 , 144	137 , 145	137 , 145
Week 52			
n	85	75	160
Mean (SD)	140.2 (1.69)	140.7 (1.75)	140.5 (1.73)
Median	140.0	141.0	141.0
Min , Max	137 , 145	136 , 144	136 , 145

#1 : Baseline is defined as the value at Screening in BBI-4000-06 trial.

PAGE: 75 of 95
PROGRAM: t070 (OUTPUT: t14_03_04_05_lb_stat)
DATE: 2019/12/09
PROTOCOL NO: BBI-4000-07
Source：5.3.5.2-2 Table 14.3.4-5 より改変

表 2.7.4-41　臨床検査値の基本統計量及び基準値範囲内からの逸脱状況（BBI-4000-07 試験）（続き）
：基本統計量（Biochemical）
（Safety Analysis Set）

	Cohort 1 (0%/5%) N=94	Cohort 1 (5%/5%) N=91	Total N=185
Chloride (mEq/L)			
Baseline[#1]			
n	94	91	185
Mean (SD)	104.4 (1.97)	104.0 (2.20)	104.2 (2.09)
Median	105.0	104.0	104.0
Min , Max	100 , 109	97 , 109	97 , 109
Week 4			
n	94	89	183
Mean (SD)	104.4 (1.94)	104.2 (2.05)	104.3 (1.99)
Median	104.5	104.0	104.0
Min , Max	100 , 109	100 , 108	100 , 109
Week 8			
n	93	86	179
Mean (SD)	103.9 (2.16)	104.2 (1.88)	104.0 (2.03)
Median	104.0	104.0	104.0
Min , Max	97 , 110	99 , 108	97 , 110

#1 : Baseline is defined as the value at Screening in BBI-4000-06 trial.

PAGE: 76 of 95
PROGRAM: t070 (OUTPUT: t14_03_04_05_lb_stat)
DATE: 2019/12/09
PROTOCOL NO: BBI-4000-07
Source：5.3.5.2-2 Table 14.3.4-5 より改変

表 2.7.4-41　臨床検査値の基本統計量及び基準値範囲内からの逸脱状況（BBI-4000-07 試験）（続き）
：基本統計量（Biochemical）
（Safety Analysis Set）

	Cohort 1 (0%/5%) N=94	Cohort 1 (5%/5%) N=91	Total N=185
Week 12			
n	94	85	179
Mean (SD)	104.1 (1.90)	103.9 (2.31)	104.0 (2.10)
Median	104.0	104.0	104.0
Min , Max	101 , 109	98 , 109	98 , 109
Week 16			
n	91	85	176
Mean (SD)	103.6 (1.89)	104.0 (1.98)	103.8 (1.94)
Median	104.0	104.0	104.0
Min , Max	100 , 109	100 , 109	100 , 109
Week 20			
n	91	85	176
Mean (SD)	103.7 (1.99)	103.6 (2.05)	103.7 (2.01)
Median	104.0	103.0	103.0
Min , Max	99 , 108	100 , 110	99 , 110

#1 : Baseline is defined as the value at Screening in BBI-4000-06 trial.

PAGE: 77 of 95
PROGRAM: t070 (OUTPUT: t14_03_04_05_lb_stat)
DATE: 2019/12/09
PROTOCOL NO: BBI-4000-07
Source：5.3.5.2-2 Table 14.3.4-5 より改変

表 2.7.4-41　臨床検査値の基本統計量及び基準値範囲内からの逸脱状況（BBI-4000-07 試験）（続き）
：基本統計量（Biochemical）
（Safety Analysis Set）

	Cohort 1 (0%/5%) N=94	Cohort 1 (5%/5%) N=91	Total N=185
Week 24			
n	90	86	176
Mean (SD)	103.8 (1.88)	103.5 (2.05)	103.7 (1.97)
Median	104.0	104.0	104.0
Min , Max	100 , 111	98 , 108	98 , 111
Week 28			
n	90	85	175
Mean (SD)	103.7 (2.26)	103.9 (1.95)	103.8 (2.11)
Median	104.0	104.0	104.0
Min , Max	99 , 111	100 , 109	99 , 111
Week 32			
n	89	83	172
Mean (SD)	104.3 (2.16)	104.1 (1.79)	104.2 (1.99)
Median	104.0	104.0	104.0
Min , Max	100 , 110	101 , 109	100 , 110

#1 : Baseline is defined as the value at Screening in BBI-4000-06 trial.

PAGE: 78 of 95
PROGRAM: t070 (OUTPUT: t14_03_04_05_lb_stat)
DATE: 2019/12/09
PROTOCOL NO: BBI-4000-07
Source：5.3.5.2-2 Table 14.3.4-5 より改変

表 2.7.4-41　臨床検査値の基本統計量及び基準値範囲内からの逸脱状況（BBI-4000-07 試験）（続き）
：基本統計量（Biochemical）
（Safety Analysis Set）

	Cohort 1 (0%/5%) N=94	Cohort 1 (5%/5%) N=91	Total N=185
Week 36			
n	87	80	167
Mean (SD)	104.7 (1.99)	104.8 (1.96)	104.7 (1.97)
Median	105.0	105.0	105.0
Min , Max	100 , 109	100 , 109	100 , 109
Week 40			
n	85	78	163
Mean (SD)	104.6 (2.26)	104.9 (2.09)	104.7 (2.18)
Median	104.0	105.0	105.0
Min , Max	99 , 111	101 , 109	99 , 111
Week 44			
n	86	76	162
Mean (SD)	104.5 (2.08)	104.9 (2.22)	104.7 (2.15)
Median	104.0	105.0	105.0
Min , Max	100 , 111	100 , 109	100 , 111

#1 : Baseline is defined as the value at Screening in BBI-4000-06 trial.

PAGE: 79 of 95
PROGRAM: t070 (OUTPUT: t14_03_04_05_lb_stat)
DATE: 2019/12/09
PROTOCOL NO: BBI-4000-07
Source：5.3.5.2-2 Table 14.3.4-5 より改変

表 2.7.4-41　臨床検査値の基本統計量及び基準値範囲内からの逸脱状況（BBI-4000-07 試験）（続き）
：基本統計量（Biochemical）
（Safety Analysis Set）

	Cohort 1 (0%/5%) N=94	Cohort 1 (5%/5%) N=91	Total N=185
Week 48			
n	86	76	162
Mean (SD)	105.3 (1.99)	105.2 (2.03)	105.3 (2.00)
Median	105.0	105.0	105.0
Min , Max	101 , 110	101 , 110	101 , 110
Week 52			
n	85	75	160
Mean (SD)	105.0 (2.02)	105.5 (2.01)	105.2 (2.02)
Median	105.0	105.0	105.0
Min , Max	98 , 111	100 , 111	98 , 111

#1 : Baseline is defined as the value at Screening in BBI-4000-06 trial.

PAGE: 80 of 95
PROGRAM: t070 (OUTPUT: t14_03_04_05_lb_stat)
DATE: 2019/12/09
PROTOCOL NO: BBI-4000-07
Source：5.3.5.2-2 Table 14.3.4-5 より改変

表 2.7.4-41　臨床検査値の基本統計量及び基準値範囲内からの逸脱状況（BBI-4000-07 試験）（続き）
：基本統計量（Biochemical）
（Safety Analysis Set）

	Cohort 1 (0%/5%) N=94	Cohort 1 (5%/5%) N=91	Total N=185
Potassium (mEq/L)			
Baseline[#1]			
n	94	91	185
Mean (SD)	4.09 (0.336)	4.10 (0.343)	4.09 (0.338)
Median	4.00	4.10	4.00
Min , Max	3.5 , 5.9	3.3 , 5.0	3.3 , 5.9
Week 4			
n	94	89	183
Mean (SD)	4.07 (0.287)	4.08 (0.316)	4.07 (0.300)
Median	4.00	4.10	4.00
Min , Max	3.5 , 4.9	3.3 , 4.9	3.3 , 4.9
Week 8			
n	93	86	179
Mean (SD)	4.09 (0.321)	4.06 (0.294)	4.08 (0.308)
Median	4.10	4.00	4.00
Min , Max	3.3 , 5.0	3.4 , 4.9	3.3 , 5.0

#1 : Baseline is defined as the value at Screening in BBI-4000-06 trial.

PAGE: 81 of 95
PROGRAM: t070 (OUTPUT: t14_03_04_05_lb_stat)
DATE: 2019/12/09
PROTOCOL NO: BBI-4000-07
Source：5.3.5.2-2 Table 14.3.4-5 より改変

表 2.7.4-41　臨床検査値の基本統計量及び基準値範囲内からの逸脱状況（BBI-4000-07 試験）（続き）
：基本統計量（Biochemical）
（Safety Analysis Set）

	Cohort 1 (0%/5%) N=94	Cohort 1 (5%/5%) N=91	Total N=185
Week 12			
n	94	85	179
Mean (SD)	4.12 (0.327)	4.09 (0.293)	4.11 (0.311)
Median	4.10	4.10	4.10
Min , Max	3.4 , 5.0	3.5 , 5.1	3.4 , 5.1
Week 16			
n	91	85	176
Mean (SD)	4.11 (0.383)	4.15 (0.363)	4.13 (0.373)
Median	4.10	4.10	4.10
Min , Max	3.5 , 6.1	3.3 , 5.0	3.3 , 6.1
Week 20			
n	91	85	176
Mean (SD)	4.08 (0.303)	4.10 (0.278)	4.09 (0.291)
Median	4.00	4.10	4.10
Min , Max	3.2 , 5.4	3.5 , 5.0	3.2 , 5.4

#1 : Baseline is defined as the value at Screening in BBI-4000-06 trial.

PAGE: 82 of 95
PROGRAM: t070 (OUTPUT: t14_03_04_05_lb_stat)
DATE: 2019/12/09
PROTOCOL NO: BBI-4000-07
Source：5.3.5.2-2 Table 14.3.4-5 より改変

表 2.7.4-41　臨床検査値の基本統計量及び基準値範囲内からの逸脱状況（BBI-4000-07 試験）（続き）
：基本統計量（Biochemical）
（Safety Analysis Set）

	Cohort 1 (0%/5%) N=94	Cohort 1 (5%/5%) N=91	Total N=185
Week 24			
n	90	86	176
Mean (SD)	4.13 (0.348)	4.10 (0.293)	4.12 (0.322)
Median	4.10	4.10	4.10
Min , Max	3.6 , 5.4	3.4 , 4.9	3.4 , 5.4
Week 28			
n	90	85	175
Mean (SD)	4.08 (0.395)	4.09 (0.266)	4.09 (0.338)
Median	4.00	4.10	4.10
Min , Max	3.4 , 5.5	3.4 , 5.1	3.4 , 5.5
Week 32			
n	89	83	172
Mean (SD)	4.12 (0.350)	4.15 (0.297)	4.14 (0.325)
Median	4.10	4.10	4.10
Min , Max	3.5 , 5.5	3.5 , 5.0	3.5 , 5.5

#1 : Baseline is defined as the value at Screening in BBI-4000-06 trial.

PAGE: 83 of 95
PROGRAM: t070 (OUTPUT: t14_03_04_05_lb_stat)
DATE: 2019/12/09
PROTOCOL NO: BBI-4000-07
Source：5.3.5.2-2 Table 14.3.4-5 より改変

表 2.7.4-41　臨床検査値の基本統計量及び基準値範囲内からの逸脱状況（BBI-4000-07 試験）（続き）
：基本統計量（Biochemical）
（Safety Analysis Set）

	Cohort 1 (0%/5%) N=94	Cohort 1 (5%/5%) N=91	Total N=185
Week 36			
n	87	80	167
Mean (SD)	4.15 (0.333)	4.14 (0.346)	4.14 (0.338)
Median	4.10	4.10	4.10
Min , Max	3.6 , 5.8	3.2 , 5.0	3.2 , 5.8
Week 40			
n	85	78	163
Mean (SD)	4.11 (0.359)	4.12 (0.282)	4.11 (0.324)
Median	4.00	4.10	4.10
Min , Max	3.2 , 5.7	3.4 , 4.8	3.2 , 5.7
Week 44			
n	86	76	162
Mean (SD)	4.15 (0.348)	4.09 (0.293)	4.12 (0.324)
Median	4.10	4.10	4.10
Min , Max	3.5 , 5.4	3.4 , 4.8	3.4 , 5.4

#1 : Baseline is defined as the value at Screening in BBI-4000-06 trial.

PAGE: 84 of 95
PROGRAM: t070 (OUTPUT: t14_03_04_05_lb_stat)
DATE: 2019/12/09
PROTOCOL NO: BBI-4000-07
Source：5.3.5.2-2 Table 14.3.4-5 より改変

表 2.7.4-41　臨床検査値の基本統計量及び基準値範囲内からの逸脱状況（BBI-4000-07 試験）（続き）
：基本統計量（Biochemical）
（Safety Analysis Set）

	Cohort 1 (0%/5%) N=94	Cohort 1 (5%/5%) N=91	Total N=185
Week 48			
n	86	76	162
Mean (SD)	4.13 (0.321)	4.11 (0.318)	4.12 (0.319)
Median	4.10	4.15	4.10
Min , Max	3.2 , 5.2	3.1 , 4.8	3.1 , 5.2
Week 52			
n	85	75	160
Mean (SD)	4.10 (0.340)	4.10 (0.294)	4.10 (0.318)
Median	4.10	4.00	4.05
Min , Max	3.4 , 5.3	3.3 , 4.8	3.3 , 5.3

#1 : Baseline is defined as the value at Screening in BBI-4000-06 trial.

PAGE: 85 of 95
PROGRAM: t070 (OUTPUT: t14_03_04_05_lb_stat)
DATE: 2019/12/09
PROTOCOL NO: BBI-4000-07
Source：5.3.5.2-2 Table 14.3.4-5 より改変

表 2.7.4-41　臨床検査値の基本統計量及び基準値範囲内からの逸脱状況（BBI-4000-07 試験）（続き）
：基本統計量（Biochemical）
（Safety Analysis Set）

	Cohort 1 (0%/5%) N=94	Cohort 1 (5%/5%) N=91	Total N=185
Cholesterol (mg/dL)			
Baseline[#1]			
n	94	91	185
Mean (SD)	192.4 (32.67)	182.3 (31.52)	187.4 (32.42)
Median	187.0	183.0	185.0
Min , Max	110 , 314	117 , 265	110 , 314
Week 4			
n	94	89	183
Mean (SD)	190.1 (35.01)	185.8 (29.98)	188.0 (32.64)
Median	191.0	181.0	185.0
Min , Max	90 , 293	112 , 264	90 , 293
Week 8			
n	93	86	179
Mean (SD)	189.3 (32.87)	185.3 (29.05)	187.4 (31.07)
Median	187.0	182.0	185.0
Min , Max	95 , 289	125 , 263	95 , 289

#1 : Baseline is defined as the value at Screening in BBI-4000-06 trial.

PAGE: 86 of 95
PROGRAM: t070 (OUTPUT: t14_03_04_05_lb_stat)
DATE: 2019/12/09
PROTOCOL NO: BBI-4000-07
Source：5.3.5.2-2 Table 14.3.4-5 より改変

表 2.7.4-41　臨床検査値の基本統計量及び基準値範囲内からの逸脱状況（BBI-4000-07 試験）（続き）
：基本統計量（Biochemical）
（Safety Analysis Set）

	Cohort 1 (0%/5%) N=94	Cohort 1 (5%/5%) N=91	Total N=185
Week 12			
n	94	85	179
Mean (SD)	192.2 (33.27)	185.3 (30.23)	188.9 (31.96)
Median	190.5	180.0	186.0
Min , Max	97 , 315	116 , 259	97 , 315
Week 16			
n	91	85	176
Mean (SD)	193.4 (33.64)	184.8 (30.44)	189.2 (32.33)
Median	192.0	182.0	186.0
Min , Max	96 , 303	119 , 275	96 , 303
Week 20			
n	91	85	176
Mean (SD)	195.0 (36.82)	185.8 (28.71)	190.6 (33.38)
Median	195.0	187.0	189.0
Min , Max	91 , 304	118 , 251	91 , 304

#1 : Baseline is defined as the value at Screening in BBI-4000-06 trial.

PAGE: 87 of 95
PROGRAM: t070 (OUTPUT: t14_03_04_05_lb_stat)
DATE: 2019/12/09
PROTOCOL NO: BBI-4000-07
Source：5.3.5.2-2 Table 14.3.4-5 より改変

表 2.7.4-41　臨床検査値の基本統計量及び基準値範囲内からの逸脱状況（BBI-4000-07 試験）（続き）
：基本統計量（Biochemical）
（Safety Analysis Set）

	Cohort 1 (0%/5%) N=94	Cohort 1 (5%/5%) N=91	Total N=185
Week 24			
n	90	86	176
Mean (SD)	196.3 (34.60)	186.7 (29.92)	191.6 (32.66)
Median	195.5	185.0	189.0
Min , Max	90 , 292	115 , 256	90 , 292
Week 28			
n	90	85	175
Mean (SD)	191.8 (31.15)	187.8 (31.79)	189.8 (31.44)
Median	196.0	185.0	187.0
Min , Max	92 , 310	114 , 259	92 , 310
Week 32			
n	89	83	172
Mean (SD)	195.2 (35.12)	187.9 (30.47)	191.7 (33.07)
Median	193.0	184.0	187.5
Min , Max	96 , 323	127 , 268	96 , 323

#1 : Baseline is defined as the value at Screening in BBI-4000-06 trial.

PAGE: 88 of 95
PROGRAM: t070 (OUTPUT: t14_03_04_05_lb_stat)
DATE: 2019/12/09
PROTOCOL NO: BBI-4000-07
Source：5.3.5.2-2 Table 14.3.4-5 より改変

表 2.7.4-41　臨床検査値の基本統計量及び基準値範囲内からの逸脱状況（BBI-4000-07 試験）（続き）
：基本統計量（Biochemical）
（Safety Analysis Set）

	Cohort 1 (0%/5%) N=94	Cohort 1 (5%/5%) N=91	Total N=185
Week 36			
n	87	80	167
Mean (SD)	192.4 (34.41)	187.1 (31.34)	189.9 (32.98)
Median	192.0	181.5	188.0
Min , Max	93 , 316	123 , 267	93 , 316
Week 40			
n	85	78	163
Mean (SD)	193.2 (36.75)	185.4 (32.27)	189.4 (34.79)
Median	191.0	184.0	187.0
Min , Max	96 , 325	118 , 281	96 , 325
Week 44			
n	86	76	162
Mean (SD)	193.4 (35.98)	183.9 (30.78)	188.9 (33.87)
Median	191.0	178.0	185.0
Min , Max	95 , 299	116 , 270	95 , 299

#1 : Baseline is defined as the value at Screening in BBI-4000-06 trial.

PAGE: 89 of 95
PROGRAM: t070 (OUTPUT: t14_03_04_05_lb_stat)
DATE: 2019/12/09
PROTOCOL NO: BBI-4000-07
Source：5.3.5.2-2 Table 14.3.4-5 より改変

表 2.7.4-41　臨床検査値の基本統計量及び基準値範囲内からの逸脱状況（BBI-4000-07 試験）（続き）
：基本統計量（Biochemical）
（Safety Analysis Set）

	Cohort 1 (0%/5%) N=94	Cohort 1 (5%/5%) N=91	Total N=185
Week 48			
n	86	76	162
Mean (SD)	191.4 (33.46)	183.7 (29.49)	187.8 (31.80)
Median	186.5	180.0	185.0
Min , Max	99 , 286	117 , 254	99 , 286
Week 52			
n	85	75	160
Mean (SD)	188.9 (32.50)	184.6 (27.83)	186.9 (30.38)
Median	186.0	184.0	185.0
Min , Max	97 , 277	117 , 256	97 , 277

#1 : Baseline is defined as the value at Screening in BBI-4000-06 trial.

PAGE: 90 of 95
PROGRAM: t070 (OUTPUT: t14_03_04_05_lb_stat)
DATE: 2019/12/09
PROTOCOL NO: BBI-4000-07
Source：5.3.5.2-2 Table 14.3.4-5 より改変

表 2.7.4-41　臨床検査値の基本統計量及び基準値範囲内からの逸脱状況（BBI-4000-07 試験）（続き）
：基本統計量（Biochemical）
（Safety Analysis Set）

	Cohort 1 (0%/5%) N=94	Cohort 1 (5%/5%) N=91	Total N=185
Triglycerides (mg/dL)			
Baseline[#1]			
n	94	91	185
Mean (SD)	107.8 (111.01)	91.5 (76.04)	99.8 (95.52)
Median	74.5	73.0	73.0
Min , Max	23 , 966	30 , 578	23 , 966
Week 4			
n	94	89	183
Mean (SD)	99.9 (57.85)	96.7 (66.94)	98.4 (62.29)
Median	84.0	77.0	82.0
Min , Max	29 , 358	29 , 361	29 , 361
Week 8			
n	93	86	179
Mean (SD)	105.6 (75.61)	100.4 (70.73)	103.1 (73.14)
Median	84.0	77.5	80.0
Min , Max	29 , 445	26 , 348	26 , 445

#1 : Baseline is defined as the value at Screening in BBI-4000-06 trial.

PAGE: 91 of 95
PROGRAM: t070 (OUTPUT: t14_03_04_05_lb_stat)
DATE: 2019/12/09
PROTOCOL NO: BBI-4000-07
Source：5.3.5.2-2 Table 14.3.4-5 より改変

表 2.7.4-41　臨床検査値の基本統計量及び基準値範囲内からの逸脱状況（BBI-4000-07 試験）（続き）
：基本統計量（Biochemical）
（Safety Analysis Set）

	Cohort 1 (0%/5%) N=94	Cohort 1 (5%/5%) N=91	Total N=185
Week 12			
n	94	85	179
Mean (SD)	114.9 (144.02)	85.3 (57.30)	100.8 (112.28)
Median	80.5	71.0	76.0
Min , Max	26 , 1277	28 , 327	26 , 1277
Week 16			
n	91	85	176
Mean (SD)	94.9 (54.43)	87.5 (55.84)	91.3 (55.08)
Median	81.0	77.0	79.5
Min , Max	30 , 268	28 , 355	28 , 355
Week 20			
n	91	85	176
Mean (SD)	111.6 (111.13)	90.7 (67.36)	101.5 (92.95)
Median	86.0	77.0	77.0
Min , Max	30 , 859	29 , 454	29 , 859

#1 : Baseline is defined as the value at Screening in BBI-4000-06 trial.

PAGE: 92 of 95
PROGRAM: t070 (OUTPUT: t14_03_04_05_lb_stat)
DATE: 2019/12/09
PROTOCOL NO: BBI-4000-07
Source：5.3.5.2-2 Table 14.3.4-5 より改変

表 2.7.4-41　臨床検査値の基本統計量及び基準値範囲内からの逸脱状況（BBI-4000-07 試験）（続き）
：基本統計量（Biochemical）
（Safety Analysis Set）

	Cohort 1 (0%/5%) N=94	Cohort 1 (5%/5%) N=91	Total N=185
Week 24			
n	90	86	176
Mean (SD)	113.5 (127.74)	89.8 (58.69)	101.9 (100.56)
Median	78.5	65.5	72.0
Min , Max	32 , 1178	27 , 367	27 , 1178
Week 28			
n	90	85	175
Mean (SD)	102.4 (75.24)	101.6 (79.77)	102.0 (77.25)
Median	77.5	69.0	75.0
Min , Max	32 , 441	29 , 420	29 , 441
Week 32			
n	89	83	172
Mean (SD)	103.8 (81.32)	91.3 (56.91)	97.7 (70.68)
Median	81.0	75.0	77.5
Min , Max	27 , 551	29 , 308	27 , 551

#1 : Baseline is defined as the value at Screening in BBI-4000-06 trial.

PAGE: 93 of 95
PROGRAM: t070 (OUTPUT: t14_03_04_05_lb_stat)
DATE: 2019/12/09
PROTOCOL NO: BBI-4000-07
Source：5.3.5.2-2 Table 14.3.4-5 より改変

表 2.7.4-41　臨床検査値の基本統計量及び基準値範囲内からの逸脱状況（BBI-4000-07 試験）（続き）
：基本統計量（Biochemical）
（Safety Analysis Set）

	Cohort 1 (0%/5%) N=94	Cohort 1 (5%/5%) N=91	Total N=185
Week 36			
n	87	80	167
Mean (SD)	103.7 (80.83)	96.5 (59.81)	100.3 (71.42)
Median	77.0	82.0	78.0
Min , Max	33 , 485	32 , 331	32 , 485
Week 40			
n	85	78	163
Mean (SD)	94.6 (58.26)	96.6 (76.34)	95.6 (67.31)
Median	77.0	74.0	75.0
Min , Max	33 , 376	29 , 588	29 , 588
Week 44			
n	86	76	162
Mean (SD)	110.6 (118.94)	102.2 (66.14)	106.7 (97.60)
Median	76.5	83.0	80.0
Min , Max	35 , 1051	25 , 296	25 , 1051

#1 : Baseline is defined as the value at Screening in BBI-4000-06 trial.

PAGE: 94 of 95
PROGRAM: t070 (OUTPUT: t14_03_04_05_lb_stat)
DATE: 2019/12/09
PROTOCOL NO: BBI-4000-07
Source：5.3.5.2-2 Table 14.3.4-5 より改変

表 2.7.4-41　臨床検査値の基本統計量及び基準値範囲内からの逸脱状況（BBI-4000-07 試験）（続き）
：基本統計量（Biochemical）
（Safety Analysis Set）

	Cohort 1 (0%/5%) N=94	Cohort 1 (5%/5%) N=91	Total N=185
Week 48			
n	86	76	162
Mean (SD)	105.8 (86.31)	97.4 (63.67)	101.9 (76.41)
Median	75.0	76.0	75.0
Min , Max	27 , 530	26 , 299	26 , 530
Week 52			
n	85	75	160
Mean (SD)	100.5 (69.69)	101.6 (62.11)	101.0 (66.04)
Median	80.0	78.0	79.0
Min , Max	30 , 399	24 , 347	24 , 399

#1 : Baseline is defined as the value at Screening in BBI-4000-06 trial.

PAGE: 95 of 95
PROGRAM: t070 (OUTPUT: t14_03_04_05_lb_stat)
DATE: 2019/12/09
PROTOCOL NO: BBI-4000-07
Source：5.3.5.2-2 Table 14.3.4-5 より改変

表 2.7.4-42　臨床検査値の基本統計量及び基準値範囲内からの逸脱状況（BBI-4000-07 試験）
：基準値範囲内からの逸脱状況（Hematology）
（Safety Analysis Set）

	Cohort 1 (0%/5%) N=94	Cohort 1 (5%/5%) N=91	Total N=185
Leukocytes (/uL)			
Baseline[#1]			
n	94	91	185
Low[#2]	3 (3.2%)	2 (2.2%)	5 (2.7%)
Normal[#2]	89 (94.7%)	84 (92.3%)	173 (93.5%)
High[#2]	2 (2.1%)	5 (5.5%)	7 (3.8%)
Week 4			
n	94	89	183
Low[#2]	5 (5.3%)	3 (3.4%)	8 (4.4%)
Normal[#2]	85 (90.4%)	82 (92.1%)	167 (91.3%)
High[#2]	4 (4.3%)	4 (4.5%)	8 (4.4%)
Week 8			
n	93	86	179
Low[#2]	3 (3.2%)	6 (7.0%)	9 (5.0%)
Normal[#2]	88 (94.6%)	78 (90.7%)	166 (92.7%)
High[#2]	2 (2.2%)	2 (2.3%)	4 (2.2%)

#1 : Baseline is defined as the value at Screening in BBI-4000-06 trial.
#2 : Low (High) : Under (Over) the Lower (Upper) Limit of Reference Range. Normal : Within the Reference Range.

PAGE: 1 of 50
PROGRAM: t072 (OUTPUT: t14_03_04_07_lb_stat)
DATE: 2019/12/09
PROTOCOL NO: BBI-4000-07
Source：5.3.5.2-2 Table 14.3.4-7 より改変

表 2.7.4-42　臨床検査値の基本統計量及び基準値範囲内からの逸脱状況（BBI-4000-07 試験）（続き）
：基準値範囲内からの逸脱状況（Hematology）
（Safety Analysis Set）

	Cohort 1 (0%/5%) N=94	Cohort 1 (5%/5%) N=91	Total N=185
Week 12			
n	94	84	178
Low[#2]	5 (5.3%)	4 (4.8%)	9 (5.1%)
Normal[#2]	87 (92.6%)	77 (91.7%)	164 (92.1%)
High[#2]	2 (2.1%)	3 (3.6%)	5 (2.8%)
Week 16			
n	91	85	176
Low[#2]	4 (4.4%)	2 (2.4%)	6 (3.4%)
Normal[#2]	79 (86.8%)	83 (97.6%)	162 (92.0%)
High[#2]	8 (8.8%)	0 (0.0%)	8 (4.5%)
Week 20			
n	91	85	176
Low[#2]	7 (7.7%)	2 (2.4%)	9 (5.1%)
Normal[#2]	82 (90.1%)	81 (95.3%)	163 (92.6%)
High[#2]	2 (2.2%)	2 (2.4%)	4 (2.3%)

#1 : Baseline is defined as the value at Screening in BBI-4000-06 trial.
#2 : Low (High) : Under (Over) the Lower (Upper) Limit of Reference Range. Normal : Within the Reference Range.

PAGE: 2 of 50
PROGRAM: t072 (OUTPUT: t14_03_04_07_lb_stat)
DATE: 2019/12/09
PROTOCOL NO: BBI-4000-07
Source：5.3.5.2-2 Table 14.3.4-7 より改変

表 2.7.4-42　臨床検査値の基本統計量及び基準値範囲内からの逸脱状況（BBI-4000-07 試験）（続き）
：基準値範囲内からの逸脱状況（Hematology）
（Safety Analysis Set）

	Cohort 1 (0%/5%) N=94	Cohort 1 (5%/5%) N=91	Total N=185
Week 24			
n	90	86	176
Low[#2]	4 (4.4%)	3 (3.5%)	7 (4.0%)
Normal[#2]	84 (93.3%)	80 (93.0%)	164 (93.2%)
High[#2]	2 (2.2%)	3 (3.5%)	5 (2.8%)
Week 28			
n	90	85	175
Low[#2]	4 (4.4%)	4 (4.7%)	8 (4.6%)
Normal[#2]	85 (94.4%)	78 (91.8%)	163 (93.1%)
High[#2]	1 (1.1%)	3 (3.5%)	4 (2.3%)
Week 32			
n	89	83	172
Low[#2]	4 (4.5%)	3 (3.6%)	7 (4.1%)
Normal[#2]	83 (93.3%)	78 (94.0%)	161 (93.6%)
High[#2]	2 (2.2%)	2 (2.4%)	4 (2.3%)

#1 : Baseline is defined as the value at Screening in BBI-4000-06 trial.
#2 : Low (High) : Under (Over) the Lower (Upper) Limit of Reference Range. Normal : Within the Reference Range.

PAGE: 3 of 50
PROGRAM: t072 (OUTPUT: t14_03_04_07_lb_stat)
DATE: 2019/12/09
PROTOCOL NO: BBI-4000-07
Source：5.3.5.2-2 Table 14.3.4-7 より改変

表 2.7.4-42　臨床検査値の基本統計量及び基準値範囲内からの逸脱状況（BBI-4000-07 試験）（続き）
：基準値範囲内からの逸脱状況（Hematology）
（Safety Analysis Set）

	Cohort 1 (0%/5%) N=94	Cohort 1 (5%/5%) N=91	Total N=185
Week 36			
n	87	80	167
Low[#2]	1 (1.1%)	1 (1.3%)	2 (1.2%)
Normal[#2]	85 (97.7%)	78 (97.5%)	163 (97.6%)
High[#2]	1 (1.1%)	1 (1.3%)	2 (1.2%)
Week 40			
n	85	78	163
Low[#2]	7 (8.2%)	2 (2.6%)	9 (5.5%)
Normal[#2]	78 (91.8%)	73 (93.6%)	151 (92.6%)
High[#2]	0 (0.0%)	3 (3.8%)	3 (1.8%)
Week 44			
n	86	76	162
Low[#2]	3 (3.5%)	2 (2.6%)	5 (3.1%)
Normal[#2]	82 (95.3%)	68 (89.5%)	150 (92.6%)
High[#2]	1 (1.2%)	6 (7.9%)	7 (4.3%)

#1 : Baseline is defined as the value at Screening in BBI-4000-06 trial.
#2 : Low (High) : Under (Over) the Lower (Upper) Limit of Reference Range. Normal : Within the Reference Range.

PAGE: 4 of 50
PROGRAM: t072 (OUTPUT: t14_03_04_07_lb_stat)
DATE: 2019/12/09
PROTOCOL NO: BBI-4000-07
Source：5.3.5.2-2 Table 14.3.4-7 より改変

表 2.7.4-42　臨床検査値の基本統計量及び基準値範囲内からの逸脱状況（BBI-4000-07 試験）（続き）
：基準値範囲内からの逸脱状況（Hematology）
（Safety Analysis Set）

	Cohort 1 (0%/5%) N=94	Cohort 1 (5%/5%) N=91	Total N=185
Week 48			
n	86	76	162
Low[#2]	3 (3.5%)	4 (5.3%)	7 (4.3%)
Normal[#2]	83 (96.5%)	69 (90.8%)	152 (93.8%)
High[#2]	0 (0.0%)	3 (3.9%)	3 (1.9%)
Week 52			
n	85	75	160
Low[#2]	3 (3.5%)	4 (5.3%)	7 (4.4%)
Normal[#2]	80 (94.1%)	71 (94.7%)	151 (94.4%)
High[#2]	2 (2.4%)	0 (0.0%)	2 (1.3%)

#1 : Baseline is defined as the value at Screening in BBI-4000-06 trial.
#2 : Low (High) : Under (Over) the Lower (Upper) Limit of Reference Range. Normal : Within the Reference Range.

PAGE: 5 of 50
PROGRAM: t072 (OUTPUT: t14_03_04_07_lb_stat)
DATE: 2019/12/09
PROTOCOL NO: BBI-4000-07
Source：5.3.5.2-2 Table 14.3.4-7 より改変

表 2.7.4-42　臨床検査値の基本統計量及び基準値範囲内からの逸脱状況（BBI-4000-07 試験）（続き）
：基準値範囲内からの逸脱状況（Hematology）
（Safety Analysis Set）

	Cohort 1 (0%/5%) N=94	Cohort 1 (5%/5%) N=91	Total N=185
Erythrocytes ($\times 10^4$/uL)			
Baseline[#1]			
n	94	91	185
Low[#2]	1 (1.1%)	2 (2.2%)	3 (1.6%)
Normal[#2]	91 (96.8%)	87 (95.6%)	178 (96.2%)
High[#2]	2 (2.1%)	2 (2.2%)	4 (2.2%)
Week 4			
n	94	89	183
Low[#2]	2 (2.1%)	2 (2.2%)	4 (2.2%)
Normal[#2]	88 (93.6%)	87 (97.8%)	175 (95.6%)
High[#2]	4 (4.3%)	0 (0.0%)	4 (2.2%)
Week 8			
n	93	86	179
Low[#2]	2 (2.2%)	2 (2.3%)	4 (2.2%)
Normal[#2]	88 (94.6%)	84 (97.7%)	172 (96.1%)
High[#2]	3 (3.2%)	0 (0.0%)	3 (1.7%)

#1 : Baseline is defined as the value at Screening in BBI-4000-06 trial.
#2 : Low (High) : Under (Over) the Lower (Upper) Limit of Reference Range. Normal : Within the Reference Range.

PAGE: 6 of 50
PROGRAM: t072 (OUTPUT: t14_03_04_07_lb_stat)
DATE: 2019/12/09
PROTOCOL NO: BBI-4000-07
Source：5.3.5.2-2 Table 14.3.4-7 より改変

表 2.7.4-42　臨床検査値の基本統計量及び基準値範囲内からの逸脱状況（BBI-4000-07 試験）（続き）
：基準値範囲内からの逸脱状況（Hematology）
（Safety Analysis Set）

	Cohort 1 (0%/5%) N=94	Cohort 1 (5%/5%) N=91	Total N=185
Week 12			
n	94	84	178
Low[#2]	2 (2.1%)	2 (2.4%)	4 (2.2%)
Normal[#2]	87 (92.6%)	80 (95.2%)	167 (93.8%)
High[#2]	5 (5.3%)	2 (2.4%)	7 (3.9%)
Week 16			
n	91	85	176
Low[#2]	2 (2.2%)	2 (2.4%)	4 (2.3%)
Normal[#2]	84 (92.3%)	82 (96.5%)	166 (94.3%)
High[#2]	5 (5.5%)	1 (1.2%)	6 (3.4%)
Week 20			
n	91	85	176
Low[#2]	5 (5.5%)	2 (2.4%)	7 (4.0%)
Normal[#2]	81 (89.0%)	81 (95.3%)	162 (92.0%)
High[#2]	5 (5.5%)	2 (2.4%)	7 (4.0%)

#1 : Baseline is defined as the value at Screening in BBI-4000-06 trial.
#2 : Low (High) : Under (Over) the Lower (Upper) Limit of Reference Range. Normal : Within the Reference Range.

PAGE: 7 of 50
PROGRAM: t072 (OUTPUT: t14_03_04_07_lb_stat)
DATE: 2019/12/09
PROTOCOL NO: BBI-4000-07
Source：5.3.5.2-2 Table 14.3.4-7 より改変

表 2.7.4-42　臨床検査値の基本統計量及び基準値範囲内からの逸脱状況（BBI-4000-07 試験）（続き）
：基準値範囲内からの逸脱状況（Hematology）
（Safety Analysis Set）

	Cohort 1 (0%/5%) N=94	Cohort 1 (5%/5%) N=91	Total N=185
Week 24			
n	90	86	176
Low[#2]	2 (2.2%)	3 (3.5%)	5 (2.8%)
Normal[#2]	84 (93.3%)	81 (94.2%)	165 (93.8%)
High[#2]	4 (4.4%)	2 (2.3%)	6 (3.4%)
Week 28			
n	90	85	175
Low[#2]	3 (3.3%)	1 (1.2%)	4 (2.3%)
Normal[#2]	86 (95.6%)	83 (97.6%)	169 (96.6%)
High[#2]	1 (1.1%)	1 (1.2%)	2 (1.1%)
Week 32			
n	89	83	172
Low[#2]	5 (5.6%)	2 (2.4%)	7 (4.1%)
Normal[#2]	80 (89.9%)	80 (96.4%)	160 (93.0%)
High[#2]	4 (4.5%)	1 (1.2%)	5 (2.9%)

#1 : Baseline is defined as the value at Screening in BBI-4000-06 trial.
#2 : Low (High) : Under (Over) the Lower (Upper) Limit of Reference Range. Normal : Within the Reference Range.

PAGE: 8 of 50
PROGRAM: t072 (OUTPUT: t14_03_04_07_lb_stat)
DATE: 2019/12/09
PROTOCOL NO: BBI-4000-07
Source：5.3.5.2-2 Table 14.3.4-7 より改変

表 2.7.4-42　臨床検査値の基本統計量及び基準値範囲内からの逸脱状況（BBI-4000-07 試験）（続き）
：基準値範囲内からの逸脱状況（Hematology）
（Safety Analysis Set）

	Cohort 1 (0%/5%) N=94	Cohort 1 (5%/5%) N=91	Total N=185
Week 36			
n	87	80	167
Low[#2]	4 (4.6%)	5 (6.3%)	9 (5.4%)
Normal[#2]	80 (92.0%)	75 (93.8%)	155 (92.8%)
High[#2]	3 (3.4%)	0 (0.0%)	3 (1.8%)
Week 40			
n	85	78	163
Low[#2]	2 (2.4%)	2 (2.6%)	4 (2.5%)
Normal[#2]	81 (95.3%)	76 (97.4%)	157 (96.3%)
High[#2]	2 (2.4%)	0 (0.0%)	2 (1.2%)
Week 44			
n	86	76	162
Low[#2]	2 (2.3%)	4 (5.3%)	6 (3.7%)
Normal[#2]	83 (96.5%)	70 (92.1%)	153 (94.4%)
High[#2]	1 (1.2%)	2 (2.6%)	3 (1.9%)

#1 : Baseline is defined as the value at Screening in BBI-4000-06 trial.
#2 : Low (High) : Under (Over) the Lower (Upper) Limit of Reference Range. Normal : Within the Reference Range.

PAGE: 9 of 50
PROGRAM: t072 (OUTPUT: t14_03_04_07_lb_stat)
DATE: 2019/12/09
PROTOCOL NO: BBI-4000-07
Source：5.3.5.2-2 Table 14.3.4-7 より改変

表 2.7.4-42　臨床検査値の基本統計量及び基準値範囲内からの逸脱状況（BBI-4000-07 試験）（続き）
：基準値範囲内からの逸脱状況（Hematology）
（Safety Analysis Set）

	Cohort 1 (0%/5%) N=94	Cohort 1 (5%/5%) N=91	Total N=185
Week 48			
n	86	76	162
Low[#2]	2 (2.3%)	4 (5.3%)	6 (3.7%)
Normal[#2]	81 (94.2%)	71 (93.4%)	152 (93.8%)
High[#2]	3 (3.5%)	1 (1.3%)	4 (2.5%)
Week 52			
n	85	75	160
Low[#2]	2 (2.4%)	4 (5.3%)	6 (3.8%)
Normal[#2]	80 (94.1%)	70 (93.3%)	150 (93.8%)
High[#2]	3 (3.5%)	1 (1.3%)	4 (2.5%)

#1 : Baseline is defined as the value at Screening in BBI-4000-06 trial.
#2 : Low (High) : Under (Over) the Lower (Upper) Limit of Reference Range. Normal : Within the Reference Range.

PAGE: 10 of 50
PROGRAM: t072 (OUTPUT: t14_03_04_07_lb_stat)
DATE: 2019/12/09
PROTOCOL NO: BBI-4000-07
Source：5.3.5.2-2 Table 14.3.4-7 より改変

表 2.7.4-42　臨床検査値の基本統計量及び基準値範囲内からの逸脱状況（BBI-4000-07 試験）（続き）
：基準値範囲内からの逸脱状況（Hematology）
（Safety Analysis Set）

	Cohort 1 (0%/5%) N=94	Cohort 1 (5%/5%) N=91	Total N=185
Hemoglobin (g/dL)			
Baseline[#1]			
n	94	91	185
Low[#2]	6 (6.4%)	4 (4.4%)	10 (5.4%)
Normal[#2]	86 (91.5%)	87 (95.6%)	173 (93.5%)
High[#2]	2 (2.1%)	0 (0.0%)	2 (1.1%)
Week 4			
n	94	89	183
Low[#2]	5 (5.3%)	1 (1.1%)	6 (3.3%)
Normal[#2]	88 (93.6%)	88 (98.9%)	176 (96.2%)
High[#2]	1 (1.1%)	0 (0.0%)	1 (0.5%)
Week 8			
n	93	86	179
Low[#2]	5 (5.4%)	2 (2.3%)	7 (3.9%)
Normal[#2]	87 (93.5%)	84 (97.7%)	171 (95.5%)
High[#2]	1 (1.1%)	0 (0.0%)	1 (0.6%)

#1 : Baseline is defined as the value at Screening in BBI-4000-06 trial.
#2 : Low (High) : Under (Over) the Lower (Upper) Limit of Reference Range. Normal : Within the Reference Range.

PAGE: 11 of 50
PROGRAM: t072 (OUTPUT: t14_03_04_07_lb_stat)
DATE: 2019/12/09
PROTOCOL NO: BBI-4000-07
Source：5.3.5.2-2 Table 14.3.4-7 より改変

表 2.7.4-42　臨床検査値の基本統計量及び基準値範囲内からの逸脱状況（BBI-4000-07 試験）（続き）
：基準値範囲内からの逸脱状況（Hematology）
（Safety Analysis Set）

	Cohort 1 (0%/5%) N=94	Cohort 1 (5%/5%) N=91	Total N=185
Week 12			
n	94	84	178
Low[#2]	3 (3.2%)	3 (3.6%)	6 (3.4%)
Normal[#2]	88 (93.6%)	80 (95.2%)	168 (94.4%)
High[#2]	3 (3.2%)	1 (1.2%)	4 (2.2%)
Week 16			
n	91	85	176
Low[#2]	6 (6.6%)	3 (3.5%)	9 (5.1%)
Normal[#2]	84 (92.3%)	81 (95.3%)	165 (93.8%)
High[#2]	1 (1.1%)	1 (1.2%)	2 (1.1%)
Week 20			
n	91	85	176
Low[#2]	6 (6.6%)	3 (3.5%)	9 (5.1%)
Normal[#2]	84 (92.3%)	82 (96.5%)	166 (94.3%)
High[#2]	1 (1.1%)	0 (0.0%)	1 (0.6%)

#1 : Baseline is defined as the value at Screening in BBI-4000-06 trial.
#2 : Low (High) : Under (Over) the Lower (Upper) Limit of Reference Range. Normal : Within the Reference Range.

PAGE: 12 of 50
PROGRAM: t072 (OUTPUT: t14_03_04_07_lb_stat)
DATE: 2019/12/09
PROTOCOL NO: BBI-4000-07
Source：5.3.5.2-2 Table 14.3.4-7 より改変

表 2.7.4-42　臨床検査値の基本統計量及び基準値範囲内からの逸脱状況（BBI-4000-07 試験）（続き）
：基準値範囲内からの逸脱状況（Hematology）
（Safety Analysis Set）

	Cohort 1 (0%/5%) N=94	Cohort 1 (5%/5%) N=91	Total N=185
Week 24			
n	90	86	176
Low[#2]	6 (6.7%)	4 (4.7%)	10 (5.7%)
Normal[#2]	82 (91.1%)	82 (95.3%)	164 (93.2%)
High[#2]	2 (2.2%)	0 (0.0%)	2 (1.1%)
Week 28			
n	90	85	175
Low[#2]	3 (3.3%)	6 (7.1%)	9 (5.1%)
Normal[#2]	86 (95.6%)	78 (91.8%)	164 (93.7%)
High[#2]	1 (1.1%)	1 (1.2%)	2 (1.1%)
Week 32			
n	89	83	172
Low[#2]	4 (4.5%)	7 (8.4%)	11 (6.4%)
Normal[#2]	84 (94.4%)	75 (90.4%)	159 (92.4%)
High[#2]	1 (1.1%)	1 (1.2%)	2 (1.2%)

#1 : Baseline is defined as the value at Screening in BBI-4000-06 trial.
#2 : Low (High) : Under (Over) the Lower (Upper) Limit of Reference Range. Normal : Within the Reference Range.

PAGE: 13 of 50
PROGRAM: t072 (OUTPUT: t14_03_04_07_lb_stat)
DATE: 2019/12/09
PROTOCOL NO: BBI-4000-07
Source：5.3.5.2-2 Table 14.3.4-7 より改変

表 2.7.4-42　臨床検査値の基本統計量及び基準値範囲内からの逸脱状況（BBI-4000-07 試験）（続き）
：基準値範囲内からの逸脱状況（Hematology）
（Safety Analysis Set）

	Cohort 1 (0%/5%) N=94	Cohort 1 (5%/5%) N=91	Total N=185
Week 36			
n	87	80	167
Low[#2]	6 (6.9%)	6 (7.5%)	12 (7.2%)
Normal[#2]	78 (89.7%)	73 (91.3%)	151 (90.4%)
High[#2]	3 (3.4%)	1 (1.3%)	4 (2.4%)
Week 40			
n	85	78	163
Low[#2]	5 (5.9%)	4 (5.1%)	9 (5.5%)
Normal[#2]	79 (92.9%)	74 (94.9%)	153 (93.9%)
High[#2]	1 (1.2%)	0 (0.0%)	1 (0.6%)
Week 44			
n	86	76	162
Low[#2]	4 (4.7%)	4 (5.3%)	8 (4.9%)
Normal[#2]	80 (93.0%)	71 (93.4%)	151 (93.2%)
High[#2]	2 (2.3%)	1 (1.3%)	3 (1.9%)

#1 : Baseline is defined as the value at Screening in BBI-4000-06 trial.
#2 : Low (High) : Under (Over) the Lower (Upper) Limit of Reference Range. Normal : Within the Reference Range.

PAGE: 14 of 50
PROGRAM: t072 (OUTPUT: t14_03_04_07_lb_stat)
DATE: 2019/12/09
PROTOCOL NO: BBI-4000-07
Source：5.3.5.2-2 Table 14.3.4-7 より改変

表 2.7.4-42　臨床検査値の基本統計量及び基準値範囲内からの逸脱状況（BBI-4000-07 試験）（続き）
：基準値範囲内からの逸脱状況（Hematology）
（Safety Analysis Set）

	Cohort 1 (0%/5%) N=94	Cohort 1 (5%/5%) N=91	Total N=185
Week 48			
n	86	76	162
Low[#2]	6 (7.0%)	4 (5.3%)	10 (6.2%)
Normal[#2]	79 (91.9%)	72 (94.7%)	151 (93.2%)
High[#2]	1 (1.2%)	0 (0.0%)	1 (0.6%)
Week 52			
n	85	75	160
Low[#2]	6 (7.1%)	6 (8.0%)	12 (7.5%)
Normal[#2]	76 (89.4%)	68 (90.7%)	144 (90.0%)
High[#2]	3 (3.5%)	1 (1.3%)	4 (2.5%)

#1 : Baseline is defined as the value at Screening in BBI-4000-06 trial.
#2 : Low (High) : Under (Over) the Lower (Upper) Limit of Reference Range. Normal : Within the Reference Range.

PAGE: 15 of 50
PROGRAM: t072 (OUTPUT: t14_03_04_07_lb_stat)
DATE: 2019/12/09
PROTOCOL NO: BBI-4000-07
Source：5.3.5.2-2 Table 14.3.4-7 より改変

表 2.7.4-42　臨床検査値の基本統計量及び基準値範囲内からの逸脱状況（BBI-4000-07 試験）（続き）
：基準値範囲内からの逸脱状況（Hematology）
（Safety Analysis Set）

	Cohort 1 (0%/5%) N=94	Cohort 1 (5%/5%) N=91	Total N=185
Hematocrit (%)			
Baseline[#1]			
n	94	91	185
Low[#2]	0 (0.0%)	1 (1.1%)	1 (0.5%)
Normal[#2]	91 (96.8%)	88 (96.7%)	179 (96.8%)
High[#2]	3 (3.2%)	2 (2.2%)	5 (2.7%)
Week 4			
n	94	89	183
Low[#2]	3 (3.2%)	0 (0.0%)	3 (1.6%)
Normal[#2]	90 (95.7%)	89 (100.0%)	179 (97.8%)
High[#2]	1 (1.1%)	0 (0.0%)	1 (0.5%)
Week 8			
n	93	86	179
Low[#2]	2 (2.2%)	1 (1.2%)	3 (1.7%)
Normal[#2]	90 (96.8%)	84 (97.7%)	174 (97.2%)
High[#2]	1 (1.1%)	1 (1.2%)	2 (1.1%)

#1 : Baseline is defined as the value at Screening in BBI-4000-06 trial.
#2 : Low (High) : Under (Over) the Lower (Upper) Limit of Reference Range. Normal : Within the Reference Range.

PAGE: 16 of 50
PROGRAM: t072 (OUTPUT: t14_03_04_07_lb_stat)
DATE: 2019/12/09
PROTOCOL NO: BBI-4000-07
Source：5.3.5.2-2 Table 14.3.4-7 より改変

表 2.7.4-42　臨床検査値の基本統計量及び基準値範囲内からの逸脱状況（BBI-4000-07 試験）（続き）
：基準値範囲内からの逸脱状況（Hematology）
（Safety Analysis Set）

	Cohort 1 (0%/5%) N=94	Cohort 1 (5%/5%) N=91	Total N=185
Week 12			
n	94	84	178
Low[#2]	3 (3.2%)	1 (1.2%)	4 (2.2%)
Normal[#2]	88 (93.6%)	81 (96.4%)	169 (94.9%)
High[#2]	3 (3.2%)	2 (2.4%)	5 (2.8%)
Week 16			
n	91	85	176
Low[#2]	3 (3.3%)	0 (0.0%)	3 (1.7%)
Normal[#2]	85 (93.4%)	82 (96.5%)	167 (94.9%)
High[#2]	3 (3.3%)	3 (3.5%)	6 (3.4%)
Week 20			
n	91	85	176
Low[#2]	4 (4.4%)	1 (1.2%)	5 (2.8%)
Normal[#2]	84 (92.3%)	81 (95.3%)	165 (93.8%)
High[#2]	3 (3.3%)	3 (3.5%)	6 (3.4%)

#1 : Baseline is defined as the value at Screening in BBI-4000-06 trial.
#2 : Low (High) : Under (Over) the Lower (Upper) Limit of Reference Range. Normal : Within the Reference Range.

PAGE: 17 of 50
PROGRAM: t072 (OUTPUT: t14_03_04_07_lb_stat)
DATE: 2019/12/09
PROTOCOL NO: BBI-4000-07
Source：5.3.5.2-2 Table 14.3.4-7 より改変

表 2.7.4-42　臨床検査値の基本統計量及び基準値範囲内からの逸脱状況（BBI-4000-07 試験）（続き）
：基準値範囲内からの逸脱状況（Hematology）
（Safety Analysis Set）

	Cohort 1 (0%/5%) N=94	Cohort 1 (5%/5%) N=91	Total N=185
Week 24			
n	90	86	176
Low[#2]	2 (2.2%)	0 (0.0%)	2 (1.1%)
Normal[#2]	85 (94.4%)	83 (96.5%)	168 (95.5%)
High[#2]	3 (3.3%)	3 (3.5%)	6 (3.4%)
Week 28			
n	90	85	175
Low[#2]	1 (1.1%)	1 (1.2%)	2 (1.1%)
Normal[#2]	88 (97.8%)	81 (95.3%)	169 (96.6%)
High[#2]	1 (1.1%)	3 (3.5%)	4 (2.3%)
Week 32			
n	89	83	172
Low[#2]	2 (2.2%)	1 (1.2%)	3 (1.7%)
Normal[#2]	85 (95.5%)	77 (92.8%)	162 (94.2%)
High[#2]	2 (2.2%)	5 (6.0%)	7 (4.1%)

#1 : Baseline is defined as the value at Screening in BBI-4000-06 trial.
#2 : Low (High) : Under (Over) the Lower (Upper) Limit of Reference Range. Normal : Within the Reference Range.

PAGE: 18 of 50
PROGRAM: t072 (OUTPUT: t14_03_04_07_lb_stat)
DATE: 2019/12/09
PROTOCOL NO: BBI-4000-07
Source：5.3.5.2-2 Table 14.3.4-7 より改変

表 2.7.4-42　臨床検査値の基本統計量及び基準値範囲内からの逸脱状況（BBI-4000-07 試験）（続き）
：基準値範囲内からの逸脱状況（Hematology）
（Safety Analysis Set）

	Cohort 1 (0%/5%) N=94	Cohort 1 (5%/5%) N=91	Total N=185
Week 36			
n	87	80	167
Low[#2]	2 (2.3%)	0 (0.0%)	2 (1.2%)
Normal[#2]	83 (95.4%)	78 (97.5%)	161 (96.4%)
High[#2]	2 (2.3%)	2 (2.5%)	4 (2.4%)
Week 40			
n	85	78	163
Low[#2]	1 (1.2%)	1 (1.3%)	2 (1.2%)
Normal[#2]	81 (95.3%)	75 (96.2%)	156 (95.7%)
High[#2]	3 (3.5%)	2 (2.6%)	5 (3.1%)
Week 44			
n	86	76	162
Low[#2]	2 (2.3%)	3 (3.9%)	5 (3.1%)
Normal[#2]	82 (95.3%)	70 (92.1%)	152 (93.8%)
High[#2]	2 (2.3%)	3 (3.9%)	5 (3.1%)

#1 : Baseline is defined as the value at Screening in BBI-4000-06 trial.
#2 : Low (High) : Under (Over) the Lower (Upper) Limit of Reference Range. Normal : Within the Reference Range.

PAGE: 19 of 50
PROGRAM: t072 (OUTPUT: t14_03_04_07_lb_stat)
DATE: 2019/12/09
PROTOCOL NO: BBI-4000-07
Source：5.3.5.2-2 Table 14.3.4-7 より改変

表 2.7.4-42　臨床検査値の基本統計量及び基準値範囲内からの逸脱状況（BBI-4000-07 試験）（続き）
：基準値範囲内からの逸脱状況（Hematology）
（Safety Analysis Set）

	Cohort 1 (0%/5%) N=94	Cohort 1 (5%/5%) N=91	Total N=185
Week 48			
n	86	76	162
Low[#2]	3 (3.5%)	2 (2.6%)	5 (3.1%)
Normal[#2]	81 (94.2%)	72 (94.7%)	153 (94.4%)
High[#2]	2 (2.3%)	2 (2.6%)	4 (2.5%)
Week 52			
n	85	75	160
Low[#2]	1 (1.2%)	2 (2.7%)	3 (1.9%)
Normal[#2]	79 (92.9%)	71 (94.7%)	150 (93.8%)
High[#2]	5 (5.9%)	2 (2.7%)	7 (4.4%)

#1 : Baseline is defined as the value at Screening in BBI-4000-06 trial.
#2 : Low (High) : Under (Over) the Lower (Upper) Limit of Reference Range. Normal : Within the Reference Range.

PAGE: 20 of 50
PROGRAM: t072 (OUTPUT: t14_03_04_07_lb_stat)
DATE: 2019/12/09
PROTOCOL NO: BBI-4000-07
Source：5.3.5.2-2 Table 14.3.4-7 より改変

表 2.7.4-42　臨床検査値の基本統計量及び基準値範囲内からの逸脱状況（BBI-4000-07 試験）（続き）
：基準値範囲内からの逸脱状況（Hematology）
（Safety Analysis Set）

	Cohort 1 (0%/5%) N=94	Cohort 1 (5%/5%) N=91	Total N=185
Platelets ($\times 10^4$/uL)			
Baseline[#1]			
n	94	91	185
Low[#2]	1 (1.1%)	1 (1.1%)	2 (1.1%)
Normal[#2]	89 (94.7%)	85 (93.4%)	174 (94.1%)
High[#2]	4 (4.3%)	5 (5.5%)	9 (4.9%)
Week 4			
n	94	89	183
Low[#2]	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Normal[#2]	89 (94.7%)	85 (95.5%)	174 (95.1%)
High[#2]	5 (5.3%)	4 (4.5%)	9 (4.9%)
Week 8			
n	93	86	179
Low[#2]	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Normal[#2]	87 (93.5%)	80 (93.0%)	167 (93.3%)
High[#2]	6 (6.5%)	6 (7.0%)	12 (6.7%)

#1 : Baseline is defined as the value at Screening in BBI-4000-06 trial.
#2 : Low (High) : Under (Over) the Lower (Upper) Limit of Reference Range. Normal : Within the Reference Range.

PAGE: 21 of 50
PROGRAM: t072 (OUTPUT: t14_03_04_07_lb_stat)
DATE: 2019/12/09
PROTOCOL NO: BBI-4000-07
Source：5.3.5.2-2 Table 14.3.4-7 より改変

表 2.7.4-42　臨床検査値の基本統計量及び基準値範囲内からの逸脱状況（BBI-4000-07 試験）（続き）
：基準値範囲内からの逸脱状況（Hematology）
（Safety Analysis Set）

	Cohort 1 (0%/5%) N=94	Cohort 1 (5%/5%) N=91	Total N=185
Week 12			
n	94	84	178
Low[#2]	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Normal[#2]	88 (93.6%)	81 (96.4%)	169 (94.9%)
High[#2]	6 (6.4%)	3 (3.6%)	9 (5.1%)
Week 16			
n	91	85	176
Low[#2]	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Normal[#2]	86 (94.5%)	81 (95.3%)	167 (94.9%)
High[#2]	5 (5.5%)	4 (4.7%)	9 (5.1%)
Week 20			
n	91	85	176
Low[#2]	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Normal[#2]	84 (92.3%)	79 (92.9%)	163 (92.6%)
High[#2]	7 (7.7%)	6 (7.1%)	13 (7.4%)

#1 : Baseline is defined as the value at Screening in BBI-4000-06 trial.
#2 : Low (High) : Under (Over) the Lower (Upper) Limit of Reference Range. Normal : Within the Reference Range.

PAGE: 22 of 50
PROGRAM: t072 (OUTPUT: t14_03_04_07_lb_stat)
DATE: 2019/12/09
PROTOCOL NO: BBI-4000-07
Source：5.3.5.2-2 Table 14.3.4-7 より改変

表 2.7.4-42　臨床検査値の基本統計量及び基準値範囲内からの逸脱状況（BBI-4000-07 試験）（続き）
：基準値範囲内からの逸脱状況（Hematology）
（Safety Analysis Set）

	Cohort 1 (0%/5%) N=94	Cohort 1 (5%/5%) N=91	Total N=185
Week 24			
n	90	86	176
Low[#2]	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Normal[#2]	88 (97.8%)	79 (91.9%)	167 (94.9%)
High[#2]	2 (2.2%)	7 (8.1%)	9 (5.1%)
Week 28			
n	90	85	175
Low[#2]	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Normal[#2]	86 (95.6%)	78 (91.8%)	164 (93.7%)
High[#2]	4 (4.4%)	7 (8.2%)	11 (6.3%)
Week 32			
n	89	83	172
Low[#2]	0 (0.0%)	1 (1.2%)	1 (0.6%)
Normal[#2]	84 (94.4%)	79 (95.2%)	163 (94.8%)
High[#2]	5 (5.6%)	3 (3.6%)	8 (4.7%)

#1 : Baseline is defined as the value at Screening in BBI-4000-06 trial.
#2 : Low (High) : Under (Over) the Lower (Upper) Limit of Reference Range. Normal : Within the Reference Range.

PAGE: 23 of 50
PROGRAM: t072 (OUTPUT: t14_03_04_07_lb_stat)
DATE: 2019/12/09
PROTOCOL NO: BBI-4000-07
Source：5.3.5.2-2 Table 14.3.4-7 より改変

表 2.7.4-42　臨床検査値の基本統計量及び基準値範囲内からの逸脱状況（BBI-4000-07 試験）（続き）
：基準値範囲内からの逸脱状況（Hematology）
（Safety Analysis Set）

	Cohort 1 (0%/5%) N=94	Cohort 1 (5%/5%) N=91	Total N=185
Week 36			
n	87	80	167
Low[#2]	0 (0.0%)	1 (1.3%)	1 (0.6%)
Normal[#2]	83 (95.4%)	71 (88.8%)	154 (92.2%)
High[#2]	4 (4.6%)	8 (10.0%)	12 (7.2%)
Week 40			
n	85	78	163
Low[#2]	0 (0.0%)	1 (1.3%)	1 (0.6%)
Normal[#2]	83 (97.6%)	71 (91.0%)	154 (94.5%)
High[#2]	2 (2.4%)	6 (7.7%)	8 (4.9%)
Week 44			
n	86	76	162
Low[#2]	0 (0.0%)	1 (1.3%)	1 (0.6%)
Normal[#2]	82 (95.3%)	71 (93.4%)	153 (94.4%)
High[#2]	4 (4.7%)	4 (5.3%)	8 (4.9%)

#1 : Baseline is defined as the value at Screening in BBI-4000-06 trial.
#2 : Low (High) : Under (Over) the Lower (Upper) Limit of Reference Range. Normal : Within the Reference Range.

PAGE: 24 of 50
PROGRAM: t072 (OUTPUT: t14_03_04_07_lb_stat)
DATE: 2019/12/09
PROTOCOL NO: BBI-4000-07
Source：5.3.5.2-2 Table 14.3.4-7 より改変

表 2.7.4-42　臨床検査値の基本統計量及び基準値範囲内からの逸脱状況（BBI-4000-07 試験）（続き）
：基準値範囲内からの逸脱状況（Hematology）
（Safety Analysis Set）

	Cohort 1 (0%/5%) N=94	Cohort 1 (5%/5%) N=91	Total N=185
Week 48			
n	86	76	162
Low[#2]	0 (0.0%)	1 (1.3%)	1 (0.6%)
Normal[#2]	84 (97.7%)	73 (96.1%)	157 (96.9%)
High[#2]	2 (2.3%)	2 (2.6%)	4 (2.5%)
Week 52			
n	85	75	160
Low[#2]	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Normal[#2]	83 (97.6%)	70 (93.3%)	153 (95.6%)
High[#2]	2 (2.4%)	5 (6.7%)	7 (4.4%)

#1 : Baseline is defined as the value at Screening in BBI-4000-06 trial.
#2 : Low (High) : Under (Over) the Lower (Upper) Limit of Reference Range. Normal : Within the Reference Range.

PAGE: 25 of 50
PROGRAM: t072 (OUTPUT: t14_03_04_07_lb_stat)
DATE: 2019/12/09
PROTOCOL NO: BBI-4000-07
Source：5.3.5.2-2 Table 14.3.4-7 より改変

表 2.7.4-42　臨床検査値の基本統計量及び基準値範囲内からの逸脱状況（BBI-4000-07 試験）（続き）
：基準値範囲内からの逸脱状況（Hematology）
（Safety Analysis Set）

	Cohort 1 (0%/5%) N=94	Cohort 1 (5%/5%) N=91	Total N=185
Neutrophils/Leukocytes (%)			
Baseline[#1]			
n	94	91	185
Low[#2]	0 (0.0%)	1 (1.1%)	1 (0.5%)
Normal[#2]	92 (97.9%)	87 (95.6%)	179 (96.8%)
High[#2]	2 (2.1%)	3 (3.3%)	5 (2.7%)
Week 4			
n	94	89	183
Low[#2]	1 (1.1%)	1 (1.1%)	2 (1.1%)
Normal[#2]	90 (95.7%)	85 (95.5%)	175 (95.6%)
High[#2]	3 (3.2%)	3 (3.4%)	6 (3.3%)
Week 8			
n	93	86	179
Low[#2]	0 (0.0%)	1 (1.2%)	1 (0.6%)
Normal[#2]	88 (94.6%)	83 (96.5%)	171 (95.5%)
High[#2]	5 (5.4%)	2 (2.3%)	7 (3.9%)

#1 : Baseline is defined as the value at Screening in BBI-4000-06 trial.
#2 : Low (High) : Under (Over) the Lower (Upper) Limit of Reference Range. Normal : Within the Reference Range.

PAGE: 26 of 50
PROGRAM: t072 (OUTPUT: t14_03_04_07_lb_stat)
DATE: 2019/12/09
PROTOCOL NO: BBI-4000-07
Source：5.3.5.2-2 Table 14.3.4-7 より改変

表 2.7.4-42　臨床検査値の基本統計量及び基準値範囲内からの逸脱状況（BBI-4000-07 試験）（続き）
：基準値範囲内からの逸脱状況（Hematology）
（Safety Analysis Set）

	Cohort 1 (0%/5%) N=94	Cohort 1 (5%/5%) N=91	Total N=185
Week 12			
n	94	84	178
Low[#2]	1 (1.1%)	3 (3.6%)	4 (2.2%)
Normal[#2]	91 (96.8%)	78 (92.9%)	169 (94.9%)
High[#2]	2 (2.1%)	3 (3.6%)	5 (2.8%)
Week 16			
n	91	85	176
Low[#2]	0 (0.0%)	3 (3.5%)	3 (1.7%)
Normal[#2]	84 (92.3%)	81 (95.3%)	165 (93.8%)
High[#2]	7 (7.7%)	1 (1.2%)	8 (4.5%)
Week 20			
n	91	85	176
Low[#2]	2 (2.2%)	1 (1.2%)	3 (1.7%)
Normal[#2]	85 (93.4%)	83 (97.6%)	168 (95.5%)
High[#2]	4 (4.4%)	1 (1.2%)	5 (2.8%)

#1 : Baseline is defined as the value at Screening in BBI-4000-06 trial.
#2 : Low (High) : Under (Over) the Lower (Upper) Limit of Reference Range. Normal : Within the Reference Range.

PAGE: 27 of 50
PROGRAM: t072 (OUTPUT: t14_03_04_07_lb_stat)
DATE: 2019/12/09
PROTOCOL NO: BBI-4000-07
Source：5.3.5.2-2 Table 14.3.4-7 より改変

表 2.7.4-42　臨床検査値の基本統計量及び基準値範囲内からの逸脱状況（BBI-4000-07 試験）（続き）
：基準値範囲内からの逸脱状況（Hematology）
（Safety Analysis Set）

	Cohort 1 (0%/5%) N=94	Cohort 1 (5%/5%) N=91	Total N=185
Week 24			
n	90	86	176
Low[#2]	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Normal[#2]	84 (93.3%)	84 (97.7%)	168 (95.5%)
High[#2]	6 (6.7%)	2 (2.3%)	8 (4.5%)
Week 28			
n	90	85	175
Low[#2]	1 (1.1%)	0 (0.0%)	1 (0.6%)
Normal[#2]	86 (95.6%)	79 (92.9%)	165 (94.3%)
High[#2]	3 (3.3%)	6 (7.1%)	9 (5.1%)
Week 32			
n	89	83	172
Low[#2]	0 (0.0%)	1 (1.2%)	1 (0.6%)
Normal[#2]	85 (95.5%)	80 (96.4%)	165 (95.9%)
High[#2]	4 (4.5%)	2 (2.4%)	6 (3.5%)

#1 : Baseline is defined as the value at Screening in BBI-4000-06 trial.
#2 : Low (High) : Under (Over) the Lower (Upper) Limit of Reference Range. Normal : Within the Reference Range.

PAGE: 28 of 50
PROGRAM: t072 (OUTPUT: t14_03_04_07_lb_stat)
DATE: 2019/12/09
PROTOCOL NO: BBI-4000-07
Source：5.3.5.2-2 Table 14.3.4-7 より改変

表 2.7.4-42　臨床検査値の基本統計量及び基準値範囲内からの逸脱状況（BBI-4000-07 試験）（続き）
：基準値範囲内からの逸脱状況（Hematology）
（Safety Analysis Set）

	Cohort 1 (0%/5%) N=94	Cohort 1 (5%/5%) N=91	Total N=185
Week 36			
n	87	80	167
Low[#2]	1 (1.1%)	2 (2.5%)	3 (1.8%)
Normal[#2]	83 (95.4%)	75 (93.8%)	158 (94.6%)
High[#2]	3 (3.4%)	3 (3.8%)	6 (3.6%)
Week 40			
n	85	78	163
Low[#2]	0 (0.0%)	2 (2.6%)	2 (1.2%)
Normal[#2]	83 (97.6%)	75 (96.2%)	158 (96.9%)
High[#2]	2 (2.4%)	1 (1.3%)	3 (1.8%)
Week 44			
n	86	76	162
Low[#2]	1 (1.2%)	0 (0.0%)	1 (0.6%)
Normal[#2]	83 (96.5%)	70 (92.1%)	153 (94.4%)
High[#2]	2 (2.3%)	6 (7.9%)	8 (4.9%)

#1 : Baseline is defined as the value at Screening in BBI-4000-06 trial.
#2 : Low (High) : Under (Over) the Lower (Upper) Limit of Reference Range. Normal : Within the Reference Range.

PAGE: 29 of 50
PROGRAM: t072 (OUTPUT: t14_03_04_07_lb_stat)
DATE: 2019/12/09
PROTOCOL NO: BBI-4000-07
Source：5.3.5.2-2 Table 14.3.4-7 より改変

表 2.7.4-42　臨床検査値の基本統計量及び基準値範囲内からの逸脱状況（BBI-4000-07 試験）（続き）
：基準値範囲内からの逸脱状況（Hematology）
（Safety Analysis Set）

	Cohort 1 (0%/5%) N=94	Cohort 1 (5%/5%) N=91	Total N=185
Week 48			
n	86	76	162
Low[#2]	0 (0.0%)	2 (2.6%)	2 (1.2%)
Normal[#2]	84 (97.7%)	70 (92.1%)	154 (95.1%)
High[#2]	2 (2.3%)	4 (5.3%)	6 (3.7%)
Week 52			
n	85	75	160
Low[#2]	0 (0.0%)	2 (2.7%)	2 (1.3%)
Normal[#2]	81 (95.3%)	70 (93.3%)	151 (94.4%)
High[#2]	4 (4.7%)	3 (4.0%)	7 (4.4%)

#1 : Baseline is defined as the value at Screening in BBI-4000-06 trial.
#2 : Low (High) : Under (Over) the Lower (Upper) Limit of Reference Range. Normal : Within the Reference Range.

PAGE: 30 of 50
PROGRAM: t072 (OUTPUT: t14_03_04_07_lb_stat)
DATE: 2019/12/09
PROTOCOL NO: BBI-4000-07
Source：5.3.5.2-2 Table 14.3.4-7 より改変

表 2.7.4-42　臨床検査値の基本統計量及び基準値範囲内からの逸脱状況（BBI-4000-07 試験）（続き）
：基準値範囲内からの逸脱状況（Hematology）
（Safety Analysis Set）

	Cohort 1 (0%/5%) N=94	Cohort 1 (5%/5%) N=91	Total N=185
Basophils/Leukocytes (%)			
Baseline[#1]			
n	94	91	185
Low[#2]	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Normal[#2]	93 (98.9%)	91 (100.0%)	184 (99.5%)
High[#2]	1 (1.1%)	0 (0.0%)	1 (0.5%)
Week 4			
n	94	89	183
Low[#2]	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Normal[#2]	93 (98.9%)	89 (100.0%)	182 (99.5%)
High[#2]	1 (1.1%)	0 (0.0%)	1 (0.5%)
Week 8			
n	93	86	179
Low[#2]	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Normal[#2]	92 (98.9%)	85 (98.8%)	177 (98.9%)
High[#2]	1 (1.1%)	1 (1.2%)	2 (1.1%)

#1 : Baseline is defined as the value at Screening in BBI-4000-06 trial.
#2 : Low (High) : Under (Over) the Lower (Upper) Limit of Reference Range. Normal : Within the Reference Range.

PAGE: 31 of 50
PROGRAM: t072 (OUTPUT: t14_03_04_07_lb_stat)
DATE: 2019/12/09
PROTOCOL NO: BBI-4000-07
Source：5.3.5.2-2 Table 14.3.4-7 より改変

表 2.7.4-42　臨床検査値の基本統計量及び基準値範囲内からの逸脱状況（BBI-4000-07 試験）（続き）
：基準値範囲内からの逸脱状況（Hematology）
（Safety Analysis Set）

	Cohort 1 (0%/5%) N=94	Cohort 1 (5%/5%) N=91	Total N=185
Week 12			
n	94	84	178
Low[#2]	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Normal[#2]	94 (100.0%)	83 (98.8%)	177 (99.4%)
High[#2]	0 (0.0%)	1 (1.2%)	1 (0.6%)
Week 16			
n	91	85	176
Low[#2]	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Normal[#2]	89 (97.8%)	85 (100.0%)	174 (98.9%)
High[#2]	2 (2.2%)	0 (0.0%)	2 (1.1%)
Week 20			
n	91	85	176
Low[#2]	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Normal[#2]	91 (100.0%)	85 (100.0%)	176 (100.0%)
High[#2]	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)

#1 : Baseline is defined as the value at Screening in BBI-4000-06 trial.
#2 : Low (High) : Under (Over) the Lower (Upper) Limit of Reference Range. Normal : Within the Reference Range.

PAGE: 32 of 50
PROGRAM: t072 (OUTPUT: t14_03_04_07_lb_stat)
DATE: 2019/12/09
PROTOCOL NO: BBI-4000-07
Source：5.3.5.2-2 Table 14.3.4-7 より改変

表 2.7.4-42　臨床検査値の基本統計量及び基準値範囲内からの逸脱状況（BBI-4000-07 試験）（続き）
：基準値範囲内からの逸脱状況（Hematology）
（Safety Analysis Set）

	Cohort 1 (0%/5%) N=94	Cohort 1 (5%/5%) N=91	Total N=185
Week 24			
n	90	86	176
Low[#2]	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Normal[#2]	90 (100.0%)	86 (100.0%)	176 (100.0%)
High[#2]	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Week 28			
n	90	85	175
Low[#2]	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Normal[#2]	90 (100.0%)	85 (100.0%)	175 (100.0%)
High[#2]	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Week 32			
n	89	83	172
Low[#2]	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Normal[#2]	86 (96.6%)	83 (100.0%)	169 (98.3%)
High[#2]	3 (3.4%)	0 (0.0%)	3 (1.7%)

#1 : Baseline is defined as the value at Screening in BBI-4000-06 trial.
#2 : Low (High) : Under (Over) the Lower (Upper) Limit of Reference Range. Normal : Within the Reference Range.

PAGE: 33 of 50
PROGRAM: t072 (OUTPUT: t14_03_04_07_lb_stat)
DATE: 2019/12/09
PROTOCOL NO: BBI-4000-07
Source：5.3.5.2-2 Table 14.3.4-7 より改変

表 2.7.4-42　臨床検査値の基本統計量及び基準値範囲内からの逸脱状況（BBI-4000-07 試験）（続き）
：基準値範囲内からの逸脱状況（Hematology）
（Safety Analysis Set）

	Cohort 1 (0%/5%) N=94	Cohort 1 (5%/5%) N=91	Total N=185
Week 36			
n	87	80	167
Low[#2]	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Normal[#2]	86 (98.9%)	80 (100.0%)	166 (99.4%)
High[#2]	1 (1.1%)	0 (0.0%)	1 (0.6%)
Week 40			
n	85	78	163
Low[#2]	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Normal[#2]	84 (98.8%)	78 (100.0%)	162 (99.4%)
High[#2]	1 (1.2%)	0 (0.0%)	1 (0.6%)
Week 44			
n	86	76	162
Low[#2]	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Normal[#2]	85 (98.8%)	76 (100.0%)	161 (99.4%)
High[#2]	1 (1.2%)	0 (0.0%)	1 (0.6%)

#1 : Baseline is defined as the value at Screening in BBI-4000-06 trial.
#2 : Low (High) : Under (Over) the Lower (Upper) Limit of Reference Range. Normal : Within the Reference Range.

PAGE: 34 of 50
PROGRAM: t072 (OUTPUT: t14_03_04_07_lb_stat)
DATE: 2019/12/09
PROTOCOL NO: BBI-4000-07
Source：5.3.5.2-2 Table 14.3.4-7 より改変

表 2.7.4-42　臨床検査値の基本統計量及び基準値範囲内からの逸脱状況（BBI-4000-07 試験）（続き）
：基準値範囲内からの逸脱状況（Hematology）
（Safety Analysis Set）

	Cohort 1 (0%/5%) N=94	Cohort 1 (5%/5%) N=91	Total N=185
Week 48			
n	86	76	162
Low[#2]	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Normal[#2]	86 (100.0%)	76 (100.0%)	162 (100.0%)
High[#2]	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Week 52			
n	85	75	160
Low[#2]	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Normal[#2]	85 (100.0%)	74 (98.7%)	159 (99.4%)
High[#2]	0 (0.0%)	1 (1.3%)	1 (0.6%)

#1 : Baseline is defined as the value at Screening in BBI-4000-06 trial.
#2 : Low (High) : Under (Over) the Lower (Upper) Limit of Reference Range. Normal : Within the Reference Range.

PAGE: 35 of 50
PROGRAM: t072 (OUTPUT: t14_03_04_07_lb_stat)
DATE: 2019/12/09
PROTOCOL NO: BBI-4000-07
Source：5.3.5.2-2 Table 14.3.4-7 より改変

表 2.7.4-42　臨床検査値の基本統計量及び基準値範囲内からの逸脱状況（BBI-4000-07 試験）（続き）
：基準値範囲内からの逸脱状況（Hematology）
（Safety Analysis Set）

	Cohort 1 (0%/5%) N=94	Cohort 1 (5%/5%) N=91	Total N=185
Eosinophils/Leukocytes (%)			
Baseline[#1]			
n	94	91	185
Low[#2]	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Normal[#2]	83 (88.3%)	86 (94.5%)	169 (91.4%)
High[#2]	11 (11.7%)	5 (5.5%)	16 (8.6%)
Week 4			
n	94	89	183
Low[#2]	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Normal[#2]	85 (90.4%)	82 (92.1%)	167 (91.3%)
High[#2]	9 (9.6%)	7 (7.9%)	16 (8.7%)
Week 8			
n	93	86	179
Low[#2]	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Normal[#2]	86 (92.5%)	82 (95.3%)	168 (93.9%)
High[#2]	7 (7.5%)	4 (4.7%)	11 (6.1%)

#1 : Baseline is defined as the value at Screening in BBI-4000-06 trial.
#2 : Low (High) : Under (Over) the Lower (Upper) Limit of Reference Range. Normal : Within the Reference Range.

PAGE: 36 of 50
PROGRAM: t072 (OUTPUT: t14_03_04_07_lb_stat)
DATE: 2019/12/09
PROTOCOL NO: BBI-4000-07
Source：5.3.5.2-2 Table 14.3.4-7 より改変

表 2.7.4-42　臨床検査値の基本統計量及び基準値範囲内からの逸脱状況（BBI-4000-07 試験）（続き）
：基準値範囲内からの逸脱状況（Hematology）
（Safety Analysis Set）

	Cohort 1 (0%/5%) N=94	Cohort 1 (5%/5%) N=91	Total N=185
Week 12			
n	94	84	178
Low[#2]	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Normal[#2]	87 (92.6%)	79 (94.0%)	166 (93.3%)
High[#2]	7 (7.4%)	5 (6.0%)	12 (6.7%)
Week 16			
n	91	85	176
Low[#2]	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Normal[#2]	82 (90.1%)	79 (92.9%)	161 (91.5%)
High[#2]	9 (9.9%)	6 (7.1%)	15 (8.5%)
Week 20			
n	91	85	176
Low[#2]	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Normal[#2]	82 (90.1%)	79 (92.9%)	161 (91.5%)
High[#2]	9 (9.9%)	6 (7.1%)	15 (8.5%)

#1 : Baseline is defined as the value at Screening in BBI-4000-06 trial.
#2 : Low (High) : Under (Over) the Lower (Upper) Limit of Reference Range. Normal : Within the Reference Range.

PAGE: 37 of 50
PROGRAM: t072 (OUTPUT: t14_03_04_07_lb_stat)
DATE: 2019/12/09
PROTOCOL NO: BBI-4000-07
Source：5.3.5.2-2 Table 14.3.4-7 より改変

表 2.7.4-42　臨床検査値の基本統計量及び基準値範囲内からの逸脱状況（BBI-4000-07 試験）（続き）
：基準値範囲内からの逸脱状況（Hematology）
（Safety Analysis Set）

	Cohort 1 (0%/5%) N=94	Cohort 1 (5%/5%) N=91	Total N=185
Week 24			
n	90	86	176
Low[#2]	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Normal[#2]	79 (87.8%)	78 (90.7%)	157 (89.2%)
High[#2]	11 (12.2%)	8 (9.3%)	19 (10.8%)
Week 28			
n	90	85	175
Low[#2]	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Normal[#2]	79 (87.8%)	81 (95.3%)	160 (91.4%)
High[#2]	11 (12.2%)	4 (4.7%)	15 (8.6%)
Week 32			
n	89	83	172
Low[#2]	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Normal[#2]	81 (91.0%)	75 (90.4%)	156 (90.7%)
High[#2]	8 (9.0%)	8 (9.6%)	16 (9.3%)

#1 : Baseline is defined as the value at Screening in BBI-4000-06 trial.
#2 : Low (High) : Under (Over) the Lower (Upper) Limit of Reference Range. Normal : Within the Reference Range.

PAGE: 38 of 50
PROGRAM: t072 (OUTPUT: t14_03_04_07_lb_stat)
DATE: 2019/12/09
PROTOCOL NO: BBI-4000-07
Source：5.3.5.2-2 Table 14.3.4-7 より改変

表 2.7.4-42　臨床検査値の基本統計量及び基準値範囲内からの逸脱状況（BBI-4000-07 試験）（続き）
：基準値範囲内からの逸脱状況（Hematology）
（Safety Analysis Set）

	Cohort 1 (0%/5%) N=94	Cohort 1 (5%/5%) N=91	Total N=185
Week 36			
n	87	80	167
Low[#2]	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Normal[#2]	79 (90.8%)	74 (92.5%)	153 (91.6%)
High[#2]	8 (9.2%)	6 (7.5%)	14 (8.4%)
Week 40			
n	85	78	163
Low[#2]	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Normal[#2]	74 (87.1%)	72 (92.3%)	146 (89.6%)
High[#2]	11 (12.9%)	6 (7.7%)	17 (10.4%)
Week 44			
n	86	76	162
Low[#2]	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Normal[#2]	78 (90.7%)	70 (92.1%)	148 (91.4%)
High[#2]	8 (9.3%)	6 (7.9%)	14 (8.6%)

#1 : Baseline is defined as the value at Screening in BBI-4000-06 trial.
#2 : Low (High) : Under (Over) the Lower (Upper) Limit of Reference Range. Normal : Within the Reference Range.

PAGE: 39 of 50
PROGRAM: t072 (OUTPUT: t14_03_04_07_lb_stat)
DATE: 2019/12/09
PROTOCOL NO: BBI-4000-07
Source：5.3.5.2-2 Table 14.3.4-7 より改変

表 2.7.4-42　臨床検査値の基本統計量及び基準値範囲内からの逸脱状況（BBI-4000-07 試験）（続き）
：基準値範囲内からの逸脱状況（Hematology）
（Safety Analysis Set）

	Cohort 1 (0%/5%) N=94	Cohort 1 (5%/5%) N=91	Total N=185
Week 48			
n	86	76	162
Low[#2]	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Normal[#2]	76 (88.4%)	69 (90.8%)	145 (89.5%)
High[#2]	10 (11.6%)	7 (9.2%)	17 (10.5%)
Week 52			
n	85	75	160
Low[#2]	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Normal[#2]	75 (88.2%)	69 (92.0%)	144 (90.0%)
High[#2]	10 (11.8%)	6 (8.0%)	16 (10.0%)

#1 : Baseline is defined as the value at Screening in BBI-4000-06 trial.
#2 : Low (High) : Under (Over) the Lower (Upper) Limit of Reference Range. Normal : Within the Reference Range.

PAGE: 40 of 50
PROGRAM: t072 (OUTPUT: t14_03_04_07_lb_stat)
DATE: 2019/12/09
PROTOCOL NO: BBI-4000-07
Source：5.3.5.2-2 Table 14.3.4-7 より改変

表 2.7.4-42　臨床検査値の基本統計量及び基準値範囲内からの逸脱状況（BBI-4000-07 試験）（続き）
：基準値範囲内からの逸脱状況（Hematology）
（Safety Analysis Set）

	Cohort 1 (0%/5%) N=94	Cohort 1 (5%/5%) N=91	Total N=185
Lymphocytes/Leukocytes (%)			
Baseline[#1]			
n	94	91	185
Low[#2]	2 (2.1%)	2 (2.2%)	4 (2.2%)
Normal[#2]	92 (97.9%)	89 (97.8%)	181 (97.8%)
High[#2]	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Week 4			
n	94	89	183
Low[#2]	1 (1.1%)	2 (2.2%)	3 (1.6%)
Normal[#2]	93 (98.9%)	87 (97.8%)	180 (98.4%)
High[#2]	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Week 8			
n	93	86	179
Low[#2]	3 (3.2%)	2 (2.3%)	5 (2.8%)
Normal[#2]	90 (96.8%)	84 (97.7%)	174 (97.2%)
High[#2]	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)

#1 : Baseline is defined as the value at Screening in BBI-4000-06 trial.
#2 : Low (High) : Under (Over) the Lower (Upper) Limit of Reference Range. Normal : Within the Reference Range.

PAGE: 41 of 50
PROGRAM: t072 (OUTPUT: t14_03_04_07_lb_stat)
DATE: 2019/12/09
PROTOCOL NO: BBI-4000-07
Source：5.3.5.2-2 Table 14.3.4-7 より改変

表 2.7.4-42　臨床検査値の基本統計量及び基準値範囲内からの逸脱状況（BBI-4000-07 試験）（続き）
：基準値範囲内からの逸脱状況（Hematology）
（Safety Analysis Set）

	Cohort 1 (0%/5%) N=94	Cohort 1 (5%/5%) N=91	Total N=185
Week 12			
n	94	84	178
Low[#2]	2 (2.1%)	2 (2.4%)	4 (2.2%)
Normal[#2]	92 (97.9%)	82 (97.6%)	174 (97.8%)
High[#2]	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Week 16			
n	91	85	176
Low[#2]	8 (8.8%)	1 (1.2%)	9 (5.1%)
Normal[#2]	83 (91.2%)	84 (98.8%)	167 (94.9%)
High[#2]	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Week 20			
n	91	85	176
Low[#2]	4 (4.4%)	1 (1.2%)	5 (2.8%)
Normal[#2]	87 (95.6%)	84 (98.8%)	171 (97.2%)
High[#2]	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)

#1 : Baseline is defined as the value at Screening in BBI-4000-06 trial.
#2 : Low (High) : Under (Over) the Lower (Upper) Limit of Reference Range. Normal : Within the Reference Range.

PAGE: 42 of 50
PROGRAM: t072 (OUTPUT: t14_03_04_07_lb_stat)
DATE: 2019/12/09
PROTOCOL NO: BBI-4000-07
Source：5.3.5.2-2 Table 14.3.4-7 より改変

表 2.7.4-42　臨床検査値の基本統計量及び基準値範囲内からの逸脱状況（BBI-4000-07 試験）（続き）
：基準値範囲内からの逸脱状況（Hematology）
（Safety Analysis Set）

	Cohort 1 (0%/5%) N=94	Cohort 1 (5%/5%) N=91	Total N=185
Week 24			
n	90	86	176
Low[#2]	6 (6.7%)	4 (4.7%)	10 (5.7%)
Normal[#2]	84 (93.3%)	82 (95.3%)	166 (94.3%)
High[#2]	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Week 28			
n	90	85	175
Low[#2]	3 (3.3%)	5 (5.9%)	8 (4.6%)
Normal[#2]	87 (96.7%)	80 (94.1%)	167 (95.4%)
High[#2]	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Week 32			
n	89	83	172
Low[#2]	5 (5.6%)	3 (3.6%)	8 (4.7%)
Normal[#2]	84 (94.4%)	80 (96.4%)	164 (95.3%)
High[#2]	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)

#1 : Baseline is defined as the value at Screening in BBI-4000-06 trial.
#2 : Low (High) : Under (Over) the Lower (Upper) Limit of Reference Range. Normal : Within the Reference Range.

PAGE: 43 of 50
PROGRAM: t072 (OUTPUT: t14_03_04_07_lb_stat)
DATE: 2019/12/09
PROTOCOL NO: BBI-4000-07
Source：5.3.5.2-2 Table 14.3.4-7 より改変

表 2.7.4-42　臨床検査値の基本統計量及び基準値範囲内からの逸脱状況（BBI-4000-07 試験）（続き）
：基準値範囲内からの逸脱状況（Hematology）
（Safety Analysis Set）

	Cohort 1 (0%/5%) N=94	Cohort 1 (5%/5%) N=91	Total N=185
Week 36			
n	87	80	167
Low[#2]	4 (4.6%)	5 (6.3%)	9 (5.4%)
Normal[#2]	83 (95.4%)	75 (93.8%)	158 (94.6%)
High[#2]	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Week 40			
n	85	78	163
Low[#2]	2 (2.4%)	1 (1.3%)	3 (1.8%)
Normal[#2]	83 (97.6%)	77 (98.7%)	160 (98.2%)
High[#2]	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Week 44			
n	86	76	162
Low[#2]	3 (3.5%)	5 (6.6%)	8 (4.9%)
Normal[#2]	83 (96.5%)	71 (93.4%)	154 (95.1%)
High[#2]	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)

#1 : Baseline is defined as the value at Screening in BBI-4000-06 trial.
#2 : Low (High) : Under (Over) the Lower (Upper) Limit of Reference Range. Normal : Within the Reference Range.

PAGE: 44 of 50
PROGRAM: t072 (OUTPUT: t14_03_04_07_lb_stat)
DATE: 2019/12/09
PROTOCOL NO: BBI-4000-07
Source：5.3.5.2-2 Table 14.3.4-7 より改変

表 2.7.4-42　臨床検査値の基本統計量及び基準値範囲内からの逸脱状況（BBI-4000-07 試験）（続き）
：基準値範囲内からの逸脱状況（Hematology）
（Safety Analysis Set）

	Cohort 1 (0%/5%) N=94	Cohort 1 (5%/5%) N=91	Total N=185
Week 48			
n	86	76	162
Low[#2]	3 (3.5%)	3 (3.9%)	6 (3.7%)
Normal[#2]	83 (96.5%)	73 (96.1%)	156 (96.3%)
High[#2]	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Week 52			
n	85	75	160
Low[#2]	2 (2.4%)	3 (4.0%)	5 (3.1%)
Normal[#2]	83 (97.6%)	72 (96.0%)	155 (96.9%)
High[#2]	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)

#1 : Baseline is defined as the value at Screening in BBI-4000-06 trial.
#2 : Low (High) : Under (Over) the Lower (Upper) Limit of Reference Range. Normal : Within the Reference Range.

PAGE: 45 of 50
PROGRAM: t072 (OUTPUT: t14_03_04_07_lb_stat)
DATE: 2019/12/09
PROTOCOL NO: BBI-4000-07
Source：5.3.5.2-2 Table 14.3.4-7 より改変

表 2.7.4-42　臨床検査値の基本統計量及び基準値範囲内からの逸脱状況（BBI-4000-07 試験）（続き）
：基準値範囲内からの逸脱状況（Hematology）
（Safety Analysis Set）

	Cohort 1 (0%/5%) N=94	Cohort 1 (5%/5%) N=91	Total N=185
Monocytes/Leukocytes (%)			
Baseline[#1]			
n	94	91	185
Low[#2]	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Normal[#2]	88 (93.6%)	85 (93.4%)	173 (93.5%)
High[#2]	6 (6.4%)	6 (6.6%)	12 (6.5%)
Week 4			
n	94	89	183
Low[#2]	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Normal[#2]	91 (96.8%)	79 (88.8%)	170 (92.9%)
High[#2]	3 (3.2%)	10 (11.2%)	13 (7.1%)
Week 8			
n	93	86	179
Low[#2]	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Normal[#2]	89 (95.7%)	80 (93.0%)	169 (94.4%)
High[#2]	4 (4.3%)	6 (7.0%)	10 (5.6%)

#1 : Baseline is defined as the value at Screening in BBI-4000-06 trial.
#2 : Low (High) : Under (Over) the Lower (Upper) Limit of Reference Range. Normal : Within the Reference Range.

PAGE: 46 of 50
PROGRAM: t072 (OUTPUT: t14_03_04_07_lb_stat)
DATE: 2019/12/09
PROTOCOL NO: BBI-4000-07
Source：5.3.5.2-2 Table 14.3.4-7 より改変

表 2.7.4-42　臨床検査値の基本統計量及び基準値範囲内からの逸脱状況（BBI-4000-07 試験）（続き）
：基準値範囲内からの逸脱状況（Hematology）
（Safety Analysis Set）

	Cohort 1 (0%/5%) N=94	Cohort 1 (5%/5%) N=91	Total N=185
Week 12			
n	94	84	178
Low[#2]	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Normal[#2]	87 (92.6%)	80 (95.2%)	167 (93.8%)
High[#2]	7 (7.4%)	4 (4.8%)	11 (6.2%)
Week 16			
n	91	85	176
Low[#2]	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Normal[#2]	84 (92.3%)	79 (92.9%)	163 (92.6%)
High[#2]	7 (7.7%)	6 (7.1%)	13 (7.4%)
Week 20			
n	91	85	176
Low[#2]	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Normal[#2]	86 (94.5%)	83 (97.6%)	169 (96.0%)
High[#2]	5 (5.5%)	2 (2.4%)	7 (4.0%)

#1 : Baseline is defined as the value at Screening in BBI-4000-06 trial.
#2 : Low (High) : Under (Over) the Lower (Upper) Limit of Reference Range. Normal : Within the Reference Range.

PAGE: 47 of 50
PROGRAM: t072 (OUTPUT: t14_03_04_07_lb_stat)
DATE: 2019/12/09
PROTOCOL NO: BBI-4000-07
Source：5.3.5.2-2 Table 14.3.4-7 より改変

表 2.7.4-42　臨床検査値の基本統計量及び基準値範囲内からの逸脱状況（BBI-4000-07 試験）（続き）
：基準値範囲内からの逸脱状況（Hematology）
（Safety Analysis Set）

	Cohort 1 (0%/5%) N=94	Cohort 1 (5%/5%) N=91	Total N=185
Week 24			
n	90	86	176
Low[#2]	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Normal[#2]	82 (91.1%)	75 (87.2%)	157 (89.2%)
High[#2]	8 (8.9%)	11 (12.8%)	19 (10.8%)
Week 28			
n	90	85	175
Low[#2]	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Normal[#2]	87 (96.7%)	81 (95.3%)	168 (96.0%)
High[#2]	3 (3.3%)	4 (4.7%)	7 (4.0%)
Week 32			
n	89	83	172
Low[#2]	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Normal[#2]	84 (94.4%)	74 (89.2%)	158 (91.9%)
High[#2]	5 (5.6%)	9 (10.8%)	14 (8.1%)

#1 : Baseline is defined as the value at Screening in BBI-4000-06 trial.
#2 : Low (High) : Under (Over) the Lower (Upper) Limit of Reference Range. Normal : Within the Reference Range.

PAGE: 48 of 50
PROGRAM: t072 (OUTPUT: t14_03_04_07_lb_stat)
DATE: 2019/12/09
PROTOCOL NO: BBI-4000-07
Source：5.3.5.2-2 Table 14.3.4-7 より改変

表 2.7.4-42　臨床検査値の基本統計量及び基準値範囲内からの逸脱状況（BBI-4000-07 試験）（続き）
：基準値範囲内からの逸脱状況（Hematology）
（Safety Analysis Set）

	Cohort 1 (0%/5%) N=94	Cohort 1 (5%/5%) N=91	Total N=185
Week 36			
n	87	80	167
Low[#2]	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Normal[#2]	80 (92.0%)	75 (93.8%)	155 (92.8%)
High[#2]	7 (8.0%)	5 (6.3%)	12 (7.2%)
Week 40			
n	85	78	163
Low[#2]	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Normal[#2]	81 (95.3%)	72 (92.3%)	153 (93.9%)
High[#2]	4 (4.7%)	6 (7.7%)	10 (6.1%)
Week 44			
n	86	76	162
Low[#2]	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Normal[#2]	80 (93.0%)	74 (97.4%)	154 (95.1%)
High[#2]	6 (7.0%)	2 (2.6%)	8 (4.9%)

#1 : Baseline is defined as the value at Screening in BBI-4000-06 trial.
#2 : Low (High) : Under (Over) the Lower (Upper) Limit of Reference Range. Normal : Within the Reference Range.

PAGE: 49 of 50
PROGRAM: t072 (OUTPUT: t14_03_04_07_lb_stat)
DATE: 2019/12/09
PROTOCOL NO: BBI-4000-07
Source：5.3.5.2-2 Table 14.3.4-7 より改変

表 2.7.4-42　臨床検査値の基本統計量及び基準値範囲内からの逸脱状況（BBI-4000-07 試験）（続き）
：基準値範囲内からの逸脱状況（Hematology）
（Safety Analysis Set）

	Cohort 1 (0%/5%) N=94	Cohort 1 (5%/5%) N=91	Total N=185
Week 48			
n	86	76	162
Low[#2]	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Normal[#2]	82 (95.3%)	71 (93.4%)	153 (94.4%)
High[#2]	4 (4.7%)	5 (6.6%)	9 (5.6%)
Week 52			
n	85	75	160
Low[#2]	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Normal[#2]	82 (96.5%)	68 (90.7%)	150 (93.8%)
High[#2]	3 (3.5%)	7 (9.3%)	10 (6.3%)

#1 : Baseline is defined as the value at Screening in BBI-4000-06 trial.
#2 : Low (High) : Under (Over) the Lower (Upper) Limit of Reference Range. Normal : Within the Reference Range.

PAGE: 50 of 50
PROGRAM: t072 (OUTPUT: t14_03_04_07_lb_stat)
DATE: 2019/12/09
PROTOCOL NO: BBI-4000-07
Source：5.3.5.2-2 Table 14.3.4-7 より改変

表 2.7.4-42　臨床検査値の基本統計量及び基準値範囲内からの逸脱状況（BBI-4000-07 試験）（続き）
：基準値範囲内からの逸脱状況（Biochemical）
（Safety Analysis Set）

	Cohort 1 (0%/5%) N=94	Cohort 1 (5%/5%) N=91	Total N=185
Protein (g/dL)			
Baseline[#1]			
n	94	91	185
Low[#2]	9 (9.6%)	11 (12.1%)	20 (10.8%)
Normal[#2]	83 (88.3%)	80 (87.9%)	163 (88.1%)
High[#2]	2 (2.1%)	0 (0.0%)	2 (1.1%)
Week 4			
n	94	89	183
Low[#2]	16 (17.0%)	7 (7.9%)	23 (12.6%)
Normal[#2]	78 (83.0%)	82 (92.1%)	160 (87.4%)
High[#2]	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Week 8			
n	93	86	179
Low[#2]	12 (12.9%)	11 (12.8%)	23 (12.8%)
Normal[#2]	79 (84.9%)	75 (87.2%)	154 (86.0%)
High[#2]	2 (2.2%)	0 (0.0%)	2 (1.1%)

#1 : Baseline is defined as the value at Screening in BBI-4000-06 trial.
#2 : Low (High) : Under (Over) the Lower (Upper) Limit of Reference Range. Normal : Within the Reference Range.

PAGE: 1 of 94
PROGRAM: t073 (OUTPUT: t14_03_04_08_lb_stat)
DATE: 2019/12/09
PROTOCOL NO: BBI-4000-07
Source：5.3.5.2-2 Table 14.3.4-8 より改変

表 2.7.4-42　臨床検査値の基本統計量及び基準値範囲内からの逸脱状況（BBI-4000-07 試験）（続き）
：基準値範囲内からの逸脱状況（Biochemical）
（Safety Analysis Set）

	Cohort 1 (0%/5%) N=94	Cohort 1 (5%/5%) N=91	Total N=185
Week 12			
n	94	85	179
Low[#2]	12 (12.8%)	7 (8.2%)	19 (10.6%)
Normal[#2]	80 (85.1%)	78 (91.8%)	158 (88.3%)
High[#2]	2 (2.1%)	0 (0.0%)	2 (1.1%)
Week 16			
n	91	85	176
Low[#2]	8 (8.8%)	9 (10.6%)	17 (9.7%)
Normal[#2]	83 (91.2%)	76 (89.4%)	159 (90.3%)
High[#2]	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Week 20			
n	91	85	176
Low[#2]	10 (11.0%)	10 (11.8%)	20 (11.4%)
Normal[#2]	80 (87.9%)	75 (88.2%)	155 (88.1%)
High[#2]	1 (1.1%)	0 (0.0%)	1 (0.6%)

#1 : Baseline is defined as the value at Screening in BBI-4000-06 trial.
#2 : Low (High) : Under (Over) the Lower (Upper) Limit of Reference Range. Normal : Within the Reference Range.

PAGE: 2 of 94
PROGRAM: t073 (OUTPUT: t14_03_04_08_lb_stat)
DATE: 2019/12/09
PROTOCOL NO: BBI-4000-07
Source：5.3.5.2-2 Table 14.3.4-8 より改変

表 2.7.4-42　臨床検査値の基本統計量及び基準値範囲内からの逸脱状況（BBI-4000-07 試験）（続き）
：基準値範囲内からの逸脱状況（Biochemical）
（Safety Analysis Set）

	Cohort 1 (0%/5%) N=94	Cohort 1 (5%/5%) N=91	Total N=185
Week 24			
n	90	86	176
Low[#2]	8 (8.9%)	11 (12.8%)	19 (10.8%)
Normal[#2]	80 (88.9%)	75 (87.2%)	155 (88.1%)
High[#2]	2 (2.2%)	0 (0.0%)	2 (1.1%)
Week 28			
n	90	85	175
Low[#2]	17 (18.9%)	4 (4.7%)	21 (12.0%)
Normal[#2]	72 (80.0%)	81 (95.3%)	153 (87.4%)
High[#2]	1 (1.1%)	0 (0.0%)	1 (0.6%)
Week 32			
n	89	83	172
Low[#2]	12 (13.5%)	6 (7.2%)	18 (10.5%)
Normal[#2]	76 (85.4%)	77 (92.8%)	153 (89.0%)
High[#2]	1 (1.1%)	0 (0.0%)	1 (0.6%)

#1 : Baseline is defined as the value at Screening in BBI-4000-06 trial.
#2 : Low (High) : Under (Over) the Lower (Upper) Limit of Reference Range. Normal : Within the Reference Range.

PAGE: 3 of 94
PROGRAM: t073 (OUTPUT: t14_03_04_08_lb_stat)
DATE: 2019/12/09
PROTOCOL NO: BBI-4000-07
Source：5.3.5.2-2 Table 14.3.4-8 より改変

表 2.7.4-42　臨床検査値の基本統計量及び基準値範囲内からの逸脱状況（BBI-4000-07 試験）（続き）
：基準値範囲内からの逸脱状況（Biochemical）
（Safety Analysis Set）

	Cohort 1 (0%/5%) N=94	Cohort 1 (5%/5%) N=91	Total N=185
Week 36			
n	87	80	167
Low[#2]	14 (16.1%)	7 (8.8%)	21 (12.6%)
Normal[#2]	71 (81.6%)	73 (91.3%)	144 (86.2%)
High[#2]	2 (2.3%)	0 (0.0%)	2 (1.2%)
Week 40			
n	85	78	163
Low[#2]	6 (7.1%)	6 (7.7%)	12 (7.4%)
Normal[#2]	79 (92.9%)	72 (92.3%)	151 (92.6%)
High[#2]	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Week 44			
n	86	76	162
Low[#2]	10 (11.6%)	1 (1.3%)	11 (6.8%)
Normal[#2]	75 (87.2%)	75 (98.7%)	150 (92.6%)
High[#2]	1 (1.2%)	0 (0.0%)	1 (0.6%)

#1 : Baseline is defined as the value at Screening in BBI-4000-06 trial.
#2 : Low (High) : Under (Over) the Lower (Upper) Limit of Reference Range. Normal : Within the Reference Range.

PAGE: 4 of 94
PROGRAM: t073 (OUTPUT: t14_03_04_08_lb_stat)
DATE: 2019/12/09
PROTOCOL NO: BBI-4000-07
Source：5.3.5.2-2 Table 14.3.4-8 より改変

表 2.7.4-42　臨床検査値の基本統計量及び基準値範囲内からの逸脱状況（BBI-4000-07 試験）（続き）
：基準値範囲内からの逸脱状況（Biochemical）
（Safety Analysis Set）

	Cohort 1 (0%/5%) N=94	Cohort 1 (5%/5%) N=91	Total N=185
Week 48			
n	86	76	162
Low[#2]	9 (10.5%)	6 (7.9%)	15 (9.3%)
Normal[#2]	77 (89.5%)	70 (92.1%)	147 (90.7%)
High[#2]	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Week 52			
n	85	75	160
Low[#2]	11 (12.9%)	7 (9.3%)	18 (11.3%)
Normal[#2]	73 (85.9%)	68 (90.7%)	141 (88.1%)
High[#2]	1 (1.2%)	0 (0.0%)	1 (0.6%)

#1 : Baseline is defined as the value at Screening in BBI-4000-06 trial.
#2 : Low (High) : Under (Over) the Lower (Upper) Limit of Reference Range. Normal : Within the Reference Range.

PAGE: 5 of 94
PROGRAM: t073 (OUTPUT: t14_03_04_08_lb_stat)
DATE: 2019/12/09
PROTOCOL NO: BBI-4000-07
Source：5.3.5.2-2 Table 14.3.4-8 より改変

表 2.7.4-42　臨床検査値の基本統計量及び基準値範囲内からの逸脱状況（BBI-4000-07 試験）（続き）
：基準値範囲内からの逸脱状況（Biochemical）
（Safety Analysis Set）

	Cohort 1 (0%/5%) N=94	Cohort 1 (5%/5%) N=91	Total N=185
Albumin (g/dL)			
Baseline[#1]			
n	94	91	185
Low[#2]	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Normal[#2]	90 (95.7%)	82 (90.1%)	172 (93.0%)
High[#2]	4 (4.3%)	9 (9.9%)	13 (7.0%)
Week 4			
n	94	89	183
Low[#2]	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Normal[#2]	92 (97.9%)	82 (92.1%)	174 (95.1%)
High[#2]	2 (2.1%)	7 (7.9%)	9 (4.9%)
Week 8			
n	93	86	179
Low[#2]	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Normal[#2]	89 (95.7%)	80 (93.0%)	169 (94.4%)
High[#2]	4 (4.3%)	6 (7.0%)	10 (5.6%)

#1 : Baseline is defined as the value at Screening in BBI-4000-06 trial.
#2 : Low (High) : Under (Over) the Lower (Upper) Limit of Reference Range. Normal : Within the Reference Range.

PAGE: 6 of 94
PROGRAM: t073 (OUTPUT: t14_03_04_08_lb_stat)
DATE: 2019/12/09
PROTOCOL NO: BBI-4000-07
Source：5.3.5.2-2 Table 14.3.4-8 より改変

表 2.7.4-42　臨床検査値の基本統計量及び基準値範囲内からの逸脱状況（BBI-4000-07 試験）（続き）
：基準値範囲内からの逸脱状況（Biochemical）
（Safety Analysis Set）

	Cohort 1 (0%/5%) N=94	Cohort 1 (5%/5%) N=91	Total N=185
Week 12			
n	94	85	179
Low[#2]	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Normal[#2]	92 (97.9%)	81 (95.3%)	173 (96.6%)
High[#2]	2 (2.1%)	4 (4.7%)	6 (3.4%)
Week 16			
n	91	85	176
Low[#2]	1 (1.1%)	1 (1.2%)	2 (1.1%)
Normal[#2]	90 (98.9%)	81 (95.3%)	171 (97.2%)
High[#2]	0 (0.0%)	3 (3.5%)	3 (1.7%)
Week 20			
n	91	85	176
Low[#2]	1 (1.1%)	0 (0.0%)	1 (0.6%)
Normal[#2]	89 (97.8%)	79 (92.9%)	168 (95.5%)
High[#2]	1 (1.1%)	6 (7.1%)	7 (4.0%)

#1 : Baseline is defined as the value at Screening in BBI-4000-06 trial.
#2 : Low (High) : Under (Over) the Lower (Upper) Limit of Reference Range. Normal : Within the Reference Range.

PAGE: 7 of 94
PROGRAM: t073 (OUTPUT: t14_03_04_08_lb_stat)
DATE: 2019/12/09
PROTOCOL NO: BBI-4000-07
Source：5.3.5.2-2 Table 14.3.4-8 より改変

表 2.7.4-42　臨床検査値の基本統計量及び基準値範囲内からの逸脱状況（BBI-4000-07 試験）（続き）
：基準値範囲内からの逸脱状況（Biochemical）
（Safety Analysis Set）

	Cohort 1 (0%/5%) N=94	Cohort 1 (5%/5%) N=91	Total N=185
Week 24			
n	90	86	176
Low[#2]	1 (1.1%)	0 (0.0%)	1 (0.6%)
Normal[#2]	88 (97.8%)	83 (96.5%)	171 (97.2%)
High[#2]	1 (1.1%)	3 (3.5%)	4 (2.3%)
Week 28			
n	90	85	175
Low[#2]	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Normal[#2]	88 (97.8%)	81 (95.3%)	169 (96.6%)
High[#2]	2 (2.2%)	4 (4.7%)	6 (3.4%)
Week 32			
n	89	83	172
Low[#2]	1 (1.1%)	0 (0.0%)	1 (0.6%)
Normal[#2]	86 (96.6%)	77 (92.8%)	163 (94.8%)
High[#2]	2 (2.2%)	6 (7.2%)	8 (4.7%)

#1 : Baseline is defined as the value at Screening in BBI-4000-06 trial.
#2 : Low (High) : Under (Over) the Lower (Upper) Limit of Reference Range. Normal : Within the Reference Range.

PAGE: 8 of 94
PROGRAM: t073 (OUTPUT: t14_03_04_08_lb_stat)
DATE: 2019/12/09
PROTOCOL NO: BBI-4000-07
Source：5.3.5.2-2 Table 14.3.4-8 より改変

表 2.7.4-42　臨床検査値の基本統計量及び基準値範囲内からの逸脱状況（BBI-4000-07 試験）（続き）
：基準値範囲内からの逸脱状況（Biochemical）
（Safety Analysis Set）

	Cohort 1 (0%/5%) N=94	Cohort 1 (5%/5%) N=91	Total N=185
Week 36			
n	87	80	167
Low[#2]	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Normal[#2]	84 (96.6%)	74 (92.5%)	158 (94.6%)
High[#2]	3 (3.4%)	6 (7.5%)	9 (5.4%)
Week 40			
n	85	78	163
Low[#2]	1 (1.2%)	0 (0.0%)	1 (0.6%)
Normal[#2]	82 (96.5%)	73 (93.6%)	155 (95.1%)
High[#2]	2 (2.4%)	5 (6.4%)	7 (4.3%)
Week 44			
n	86	76	162
Low[#2]	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Normal[#2]	84 (97.7%)	74 (97.4%)	158 (97.5%)
High[#2]	2 (2.3%)	2 (2.6%)	4 (2.5%)

#1 : Baseline is defined as the value at Screening in BBI-4000-06 trial.
#2 : Low (High) : Under (Over) the Lower (Upper) Limit of Reference Range. Normal : Within the Reference Range.

PAGE: 9 of 94
PROGRAM: t073 (OUTPUT: t14_03_04_08_lb_stat)
DATE: 2019/12/09
PROTOCOL NO: BBI-4000-07
Source：5.3.5.2-2 Table 14.3.4-8 より改変

表 2.7.4-42　臨床検査値の基本統計量及び基準値範囲内からの逸脱状況（BBI-4000-07 試験）（続き）
：基準値範囲内からの逸脱状況（Biochemical）
（Safety Analysis Set）

	Cohort 1 (0%/5%) N=94	Cohort 1 (5%/5%) N=91	Total N=185
Week 48			
n	86	76	162
Low[#2]	0 (0.0%)	1 (1.3%)	1 (0.6%)
Normal[#2]	83 (96.5%)	71 (93.4%)	154 (95.1%)
High[#2]	3 (3.5%)	4 (5.3%)	7 (4.3%)
Week 52			
n	85	75	160
Low[#2]	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Normal[#2]	81 (95.3%)	72 (96.0%)	153 (95.6%)
High[#2]	4 (4.7%)	3 (4.0%)	7 (4.4%)

#1 : Baseline is defined as the value at Screening in BBI-4000-06 trial.
#2 : Low (High) : Under (Over) the Lower (Upper) Limit of Reference Range. Normal : Within the Reference Range.

PAGE: 10 of 94
PROGRAM: t073 (OUTPUT: t14_03_04_08_lb_stat)
DATE: 2019/12/09
PROTOCOL NO: BBI-4000-07
Source：5.3.5.2-2 Table 14.3.4-8 より改変

表 2.7.4-42　臨床検査値の基本統計量及び基準値範囲内からの逸脱状況（BBI-4000-07 試験）（続き）
：基準値範囲内からの逸脱状況（Biochemical）
（Safety Analysis Set）

	Cohort 1 (0%/5%) N=94	Cohort 1 (5%/5%) N=91	Total N=185
Albumin/Globulin			
Baseline[#1]			
n	94	91	185
Low[#2]	1 (1.1%)	0 (0.0%)	1 (0.5%)
Normal[#2]	86 (91.5%)	77 (84.6%)	163 (88.1%)
High[#2]	7 (7.4%)	14 (15.4%)	21 (11.4%)
Week 4			
n	94	89	183
Low[#2]	1 (1.1%)	0 (0.0%)	1 (0.5%)
Normal[#2]	82 (87.2%)	72 (80.9%)	154 (84.2%)
High[#2]	11 (11.7%)	17 (19.1%)	28 (15.3%)
Week 8			
n	93	86	179
Low[#2]	1 (1.1%)	0 (0.0%)	1 (0.6%)
Normal[#2]	83 (89.2%)	75 (87.2%)	158 (88.3%)
High[#2]	9 (9.7%)	11 (12.8%)	20 (11.2%)

#1 : Baseline is defined as the value at Screening in BBI-4000-06 trial.
#2 : Low (High) : Under (Over) the Lower (Upper) Limit of Reference Range. Normal : Within the Reference Range.

PAGE: 11 of 94
PROGRAM: t073 (OUTPUT: t14_03_04_08_lb_stat)
DATE: 2019/12/09
PROTOCOL NO: BBI-4000-07
Source：5.3.5.2-2 Table 14.3.4-8 より改変

表 2.7.4-42　臨床検査値の基本統計量及び基準値範囲内からの逸脱状況（BBI-4000-07 試験）（続き）
：基準値範囲内からの逸脱状況（Biochemical）
（Safety Analysis Set）

	Cohort 1 (0%/5%) N=94	Cohort 1 (5%/5%) N=91	Total N=185
Week 12			
n	94	85	179
Low[#2]	1 (1.1%)	0 (0.0%)	1 (0.6%)
Normal[#2]	88 (93.6%)	74 (87.1%)	162 (90.5%)
High[#2]	5 (5.3%)	11 (12.9%)	16 (8.9%)
Week 16			
n	91	85	176
Low[#2]	1 (1.1%)	0 (0.0%)	1 (0.6%)
Normal[#2]	88 (96.7%)	78 (91.8%)	166 (94.3%)
High[#2]	2 (2.2%)	7 (8.2%)	9 (5.1%)
Week 20			
n	91	85	176
Low[#2]	1 (1.1%)	0 (0.0%)	1 (0.6%)
Normal[#2]	85 (93.4%)	80 (94.1%)	165 (93.8%)
High[#2]	5 (5.5%)	5 (5.9%)	10 (5.7%)

#1 : Baseline is defined as the value at Screening in BBI-4000-06 trial.
#2 : Low (High) : Under (Over) the Lower (Upper) Limit of Reference Range. Normal : Within the Reference Range.

PAGE: 12 of 94
PROGRAM: t073 (OUTPUT: t14_03_04_08_lb_stat)
DATE: 2019/12/09
PROTOCOL NO: BBI-4000-07
Source：5.3.5.2-2 Table 14.3.4-8 より改変

表 2.7.4-42　臨床検査値の基本統計量及び基準値範囲内からの逸脱状況（BBI-4000-07 試験）（続き）
：基準値範囲内からの逸脱状況（Biochemical）
（Safety Analysis Set）

	Cohort 1 (0%/5%) N=94	Cohort 1 (5%/5%) N=91	Total N=185
Week 24			
n	90	86	176
Low[#2]	1 (1.1%)	0 (0.0%)	1 (0.6%)
Normal[#2]	83 (92.2%)	76 (88.4%)	159 (90.3%)
High[#2]	6 (6.7%)	10 (11.6%)	16 (9.1%)
Week 28			
n	90	85	175
Low[#2]	1 (1.1%)	0 (0.0%)	1 (0.6%)
Normal[#2]	83 (92.2%)	76 (89.4%)	159 (90.9%)
High[#2]	6 (6.7%)	9 (10.6%)	15 (8.6%)
Week 32			
n	89	83	172
Low[#2]	1 (1.1%)	0 (0.0%)	1 (0.6%)
Normal[#2]	82 (92.1%)	77 (92.8%)	159 (92.4%)
High[#2]	6 (6.7%)	6 (7.2%)	12 (7.0%)

#1 : Baseline is defined as the value at Screening in BBI-4000-06 trial.
#2 : Low (High) : Under (Over) the Lower (Upper) Limit of Reference Range. Normal : Within the Reference Range.

PAGE: 13 of 94
PROGRAM: t073 (OUTPUT: t14_03_04_08_lb_stat)
DATE: 2019/12/09
PROTOCOL NO: BBI-4000-07
Source：5.3.5.2-2 Table 14.3.4-8 より改変

表 2.7.4-42　臨床検査値の基本統計量及び基準値範囲内からの逸脱状況（BBI-4000-07 試験）（続き）
：基準値範囲内からの逸脱状況（Biochemical）
（Safety Analysis Set）

	Cohort 1 (0%/5%) N=94	Cohort 1 (5%/5%) N=91	Total N=185
Week 36			
n	87	80	167
Low[#2]	1 (1.1%)	0 (0.0%)	1 (0.6%)
Normal[#2]	82 (94.3%)	73 (91.3%)	155 (92.8%)
High[#2]	4 (4.6%)	7 (8.8%)	11 (6.6%)
Week 40			
n	85	78	163
Low[#2]	1 (1.2%)	0 (0.0%)	1 (0.6%)
Normal[#2]	76 (89.4%)	74 (94.9%)	150 (92.0%)
High[#2]	8 (9.4%)	4 (5.1%)	12 (7.4%)
Week 44			
n	86	76	162
Low[#2]	1 (1.2%)	0 (0.0%)	1 (0.6%)
Normal[#2]	81 (94.2%)	71 (93.4%)	152 (93.8%)
High[#2]	4 (4.7%)	5 (6.6%)	9 (5.6%)

#1 : Baseline is defined as the value at Screening in BBI-4000-06 trial.
#2 : Low (High) : Under (Over) the Lower (Upper) Limit of Reference Range. Normal : Within the Reference Range.

PAGE: 14 of 94
PROGRAM: t073 (OUTPUT: t14_03_04_08_lb_stat)
DATE: 2019/12/09
PROTOCOL NO: BBI-4000-07
Source：5.3.5.2-2 Table 14.3.4-8 より改変

表 2.7.4-42　臨床検査値の基本統計量及び基準値範囲内からの逸脱状況（BBI-4000-07 試験）（続き）
：基準値範囲内からの逸脱状況（Biochemical）
（Safety Analysis Set）

	Cohort 1 (0%/5%) N=94	Cohort 1 (5%/5%) N=91	Total N=185
Week 48			
n	86	76	162
Low[#2]	1 (1.2%)	0 (0.0%)	1 (0.6%)
Normal[#2]	82 (95.3%)	74 (97.4%)	156 (96.3%)
High[#2]	3 (3.5%)	2 (2.6%)	5 (3.1%)
Week 52			
n	85	75	160
Low[#2]	1 (1.2%)	0 (0.0%)	1 (0.6%)
Normal[#2]	80 (94.1%)	71 (94.7%)	151 (94.4%)
High[#2]	4 (4.7%)	4 (5.3%)	8 (5.0%)

#1 : Baseline is defined as the value at Screening in BBI-4000-06 trial.
#2 : Low (High) : Under (Over) the Lower (Upper) Limit of Reference Range. Normal : Within the Reference Range.

PAGE: 15 of 94
PROGRAM: t073 (OUTPUT: t14_03_04_08_lb_stat)
DATE: 2019/12/09
PROTOCOL NO: BBI-4000-07
Source：5.3.5.2-2 Table 14.3.4-8 より改変

表 2.7.4-42　臨床検査値の基本統計量及び基準値範囲内からの逸脱状況（BBI-4000-07 試験）（続き）
：基準値範囲内からの逸脱状況（Biochemical）
（Safety Analysis Set）

	Cohort 1 (0%/5%) N=94	Cohort 1 (5%/5%) N=91	Total N=185
Aspartate Aminotransferase (U/L)			
Baseline[#1]			
n	94	91	185
Low[#2]	0 (0.0%)	1 (1.1%)	1 (0.5%)
Normal[#2]	92 (97.9%)	88 (96.7%)	180 (97.3%)
High[#2]	2 (2.1%)	2 (2.2%)	4 (2.2%)
Week 4			
n	94	89	183
Low[#2]	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Normal[#2]	93 (98.9%)	89 (100.0%)	182 (99.5%)
High[#2]	1 (1.1%)	0 (0.0%)	1 (0.5%)
Week 8			
n	93	86	179
Low[#2]	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Normal[#2]	92 (98.9%)	85 (98.8%)	177 (98.9%)
High[#2]	1 (1.1%)	1 (1.2%)	2 (1.1%)

#1 : Baseline is defined as the value at Screening in BBI-4000-06 trial.
#2 : Low (High) : Under (Over) the Lower (Upper) Limit of Reference Range. Normal : Within the Reference Range.

PAGE: 16 of 94
PROGRAM: t073 (OUTPUT: t14_03_04_08_lb_stat)
DATE: 2019/12/09
PROTOCOL NO: BBI-4000-07
Source：5.3.5.2-2 Table 14.3.4-8 より改変

表 2.7.4-42　臨床検査値の基本統計量及び基準値範囲内からの逸脱状況（BBI-4000-07 試験）（続き）
：基準値範囲内からの逸脱状況（Biochemical）
（Safety Analysis Set）

	Cohort 1 (0%/5%) N=94	Cohort 1 (5%/5%) N=91	Total N=185
Week 12			
n	94	85	179
Low[#2]	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Normal[#2]	93 (98.9%)	85 (100.0%)	178 (99.4%)
High[#2]	1 (1.1%)	0 (0.0%)	1 (0.6%)
Week 16			
n	91	85	176
Low[#2]	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Normal[#2]	90 (98.9%)	81 (95.3%)	171 (97.2%)
High[#2]	1 (1.1%)	4 (4.7%)	5 (2.8%)
Week 20			
n	91	85	176
Low[#2]	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Normal[#2]	89 (97.8%)	84 (98.8%)	173 (98.3%)
High[#2]	2 (2.2%)	1 (1.2%)	3 (1.7%)

#1 : Baseline is defined as the value at Screening in BBI-4000-06 trial.
#2 : Low (High) : Under (Over) the Lower (Upper) Limit of Reference Range. Normal : Within the Reference Range.

PAGE: 17 of 94
PROGRAM: t073 (OUTPUT: t14_03_04_08_lb_stat)
DATE: 2019/12/09
PROTOCOL NO: BBI-4000-07
Source：5.3.5.2-2 Table 14.3.4-8 より改変

表 2.7.4-42　臨床検査値の基本統計量及び基準値範囲内からの逸脱状況（BBI-4000-07 試験）（続き）
：基準値範囲内からの逸脱状況（Biochemical）
（Safety Analysis Set）

	Cohort 1 (0%/5%) N=94	Cohort 1 (5%/5%) N=91	Total N=185
Week 24			
n	90	86	176
Low[#2]	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Normal[#2]	89 (98.9%)	84 (97.7%)	173 (98.3%)
High[#2]	1 (1.1%)	2 (2.3%)	3 (1.7%)
Week 28			
n	90	85	175
Low[#2]	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Normal[#2]	89 (98.9%)	83 (97.6%)	172 (98.3%)
High[#2]	1 (1.1%)	2 (2.4%)	3 (1.7%)
Week 32			
n	89	83	172
Low[#2]	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Normal[#2]	87 (97.8%)	81 (97.6%)	168 (97.7%)
High[#2]	2 (2.2%)	2 (2.4%)	4 (2.3%)

#1 : Baseline is defined as the value at Screening in BBI-4000-06 trial.
#2 : Low (High) : Under (Over) the Lower (Upper) Limit of Reference Range. Normal : Within the Reference Range.

PAGE: 18 of 94
PROGRAM: t073 (OUTPUT: t14_03_04_08_lb_stat)
DATE: 2019/12/09
PROTOCOL NO: BBI-4000-07
Source：5.3.5.2-2 Table 14.3.4-8 より改変

表 2.7.4-42　臨床検査値の基本統計量及び基準値範囲内からの逸脱状況（BBI-4000-07 試験）（続き）
：基準値範囲内からの逸脱状況（Biochemical）
（Safety Analysis Set）

	Cohort 1 (0%/5%) N=94	Cohort 1 (5%/5%) N=91	Total N=185
Week 36			
n	87	80	167
Low[#2]	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Normal[#2]	86 (98.9%)	79 (98.8%)	165 (98.8%)
High[#2]	1 (1.1%)	1 (1.3%)	2 (1.2%)
Week 40			
n	85	78	163
Low[#2]	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Normal[#2]	83 (97.6%)	76 (97.4%)	159 (97.5%)
High[#2]	2 (2.4%)	2 (2.6%)	4 (2.5%)
Week 44			
n	86	76	162
Low[#2]	0 (0.0%)	1 (1.3%)	1 (0.6%)
Normal[#2]	85 (98.8%)	74 (97.4%)	159 (98.1%)
High[#2]	1 (1.2%)	1 (1.3%)	2 (1.2%)

#1 : Baseline is defined as the value at Screening in BBI-4000-06 trial.
#2 : Low (High) : Under (Over) the Lower (Upper) Limit of Reference Range. Normal : Within the Reference Range.

PAGE: 19 of 94
PROGRAM: t073 (OUTPUT: t14_03_04_08_lb_stat)
DATE: 2019/12/09
PROTOCOL NO: BBI-4000-07
Source：5.3.5.2-2 Table 14.3.4-8 より改変

表 2.7.4-42　臨床検査値の基本統計量及び基準値範囲内からの逸脱状況（BBI-4000-07 試験）（続き）
：基準値範囲内からの逸脱状況（Biochemical）
（Safety Analysis Set）

	Cohort 1 (0%/5%) N=94	Cohort 1 (5%/5%) N=91	Total N=185
Week 48			
n	86	76	162
Low[#2]	0 (0.0%)	1 (1.3%)	1 (0.6%)
Normal[#2]	85 (98.8%)	74 (97.4%)	159 (98.1%)
High[#2]	1 (1.2%)	1 (1.3%)	2 (1.2%)
Week 52			
n	85	75	160
Low[#2]	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Normal[#2]	81 (95.3%)	72 (96.0%)	153 (95.6%)
High[#2]	4 (4.7%)	3 (4.0%)	7 (4.4%)

#1 : Baseline is defined as the value at Screening in BBI-4000-06 trial.
#2 : Low (High) : Under (Over) the Lower (Upper) Limit of Reference Range. Normal : Within the Reference Range.

PAGE: 20 of 94
PROGRAM: t073 (OUTPUT: t14_03_04_08_lb_stat)
DATE: 2019/12/09
PROTOCOL NO: BBI-4000-07
Source：5.3.5.2-2 Table 14.3.4-8 より改変

表 2.7.4-42　臨床検査値の基本統計量及び基準値範囲内からの逸脱状況（BBI-4000-07 試験）（続き）
：基準値範囲内からの逸脱状況（Biochemical）
（Safety Analysis Set）

	Cohort 1 (0%/5%) N=94	Cohort 1 (5%/5%) N=91	Total N=185
Alanine Aminotransferase (U/L)			
Baseline[#1]			
n	94	91	185
Low[#2]	0 (0.0%)	1 (1.1%)	1 (0.5%)
Normal[#2]	93 (98.9%)	88 (96.7%)	181 (97.8%)
High[#2]	1 (1.1%)	2 (2.2%)	3 (1.6%)
Week 4			
n	94	89	183
Low[#2]	0 (0.0%)	1 (1.1%)	1 (0.5%)
Normal[#2]	91 (96.8%)	86 (96.6%)	177 (96.7%)
High[#2]	3 (3.2%)	2 (2.2%)	5 (2.7%)
Week 8			
n	93	86	179
Low[#2]	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Normal[#2]	91 (97.8%)	83 (96.5%)	174 (97.2%)
High[#2]	2 (2.2%)	3 (3.5%)	5 (2.8%)

#1 : Baseline is defined as the value at Screening in BBI-4000-06 trial.
#2 : Low (High) : Under (Over) the Lower (Upper) Limit of Reference Range. Normal : Within the Reference Range.

PAGE: 21 of 94
PROGRAM: t073 (OUTPUT: t14_03_04_08_lb_stat)
DATE: 2019/12/09
PROTOCOL NO: BBI-4000-07
Source：5.3.5.2-2 Table 14.3.4-8 より改変

表 2.7.4-42　臨床検査値の基本統計量及び基準値範囲内からの逸脱状況（BBI-4000-07 試験）（続き）
：基準値範囲内からの逸脱状況（Biochemical）
（Safety Analysis Set）

	Cohort 1 (0%/5%) N=94	Cohort 1 (5%/5%) N=91	Total N=185
Week 12			
n	94	85	179
Low[#2]	0 (0.0%)	1 (1.2%)	1 (0.6%)
Normal[#2]	92 (97.9%)	80 (94.1%)	172 (96.1%)
High[#2]	2 (2.1%)	4 (4.7%)	6 (3.4%)
Week 16			
n	91	85	176
Low[#2]	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Normal[#2]	89 (97.8%)	80 (94.1%)	169 (96.0%)
High[#2]	2 (2.2%)	5 (5.9%)	7 (4.0%)
Week 20			
n	91	85	176
Low[#2]	0 (0.0%)	1 (1.2%)	1 (0.6%)
Normal[#2]	87 (95.6%)	80 (94.1%)	167 (94.9%)
High[#2]	4 (4.4%)	4 (4.7%)	8 (4.5%)

#1 : Baseline is defined as the value at Screening in BBI-4000-06 trial.
#2 : Low (High) : Under (Over) the Lower (Upper) Limit of Reference Range. Normal : Within the Reference Range.

PAGE: 22 of 94
PROGRAM: t073 (OUTPUT: t14_03_04_08_lb_stat)
DATE: 2019/12/09
PROTOCOL NO: BBI-4000-07
Source：5.3.5.2-2 Table 14.3.4-8 より改変

表 2.7.4-42　臨床検査値の基本統計量及び基準値範囲内からの逸脱状況（BBI-4000-07 試験）（続き）
：基準値範囲内からの逸脱状況（Biochemical）
（Safety Analysis Set）

	Cohort 1 (0%/5%) N=94	Cohort 1 (5%/5%) N=91	Total N=185
Week 24			
n	90	86	176
Low[#2]	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Normal[#2]	87 (96.7%)	80 (93.0%)	167 (94.9%)
High[#2]	3 (3.3%)	6 (7.0%)	9 (5.1%)
Week 28			
n	90	85	175
Low[#2]	0 (0.0%)	1 (1.2%)	1 (0.6%)
Normal[#2]	87 (96.7%)	79 (92.9%)	166 (94.9%)
High[#2]	3 (3.3%)	5 (5.9%)	8 (4.6%)
Week 32			
n	89	83	172
Low[#2]	1 (1.1%)	1 (1.2%)	2 (1.2%)
Normal[#2]	86 (96.6%)	79 (95.2%)	165 (95.9%)
High[#2]	2 (2.2%)	3 (3.6%)	5 (2.9%)

#1 : Baseline is defined as the value at Screening in BBI-4000-06 trial.
#2 : Low (High) : Under (Over) the Lower (Upper) Limit of Reference Range. Normal : Within the Reference Range.

PAGE: 23 of 94
PROGRAM: t073 (OUTPUT: t14_03_04_08_lb_stat)
DATE: 2019/12/09
PROTOCOL NO: BBI-4000-07
Source：5.3.5.2-2 Table 14.3.4-8 より改変

表 2.7.4-42　臨床検査値の基本統計量及び基準値範囲内からの逸脱状況（BBI-4000-07 試験）（続き）
：基準値範囲内からの逸脱状況（Biochemical）
（Safety Analysis Set）

	Cohort 1 (0%/5%) N=94	Cohort 1 (5%/5%) N=91	Total N=185
Week 36			
n	87	80	167
Low[#2]	0 (0.0%)	1 (1.3%)	1 (0.6%)
Normal[#2]	86 (98.9%)	73 (91.3%)	159 (95.2%)
High[#2]	1 (1.1%)	6 (7.5%)	7 (4.2%)
Week 40			
n	85	78	163
Low[#2]	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Normal[#2]	83 (97.6%)	75 (96.2%)	158 (96.9%)
High[#2]	2 (2.4%)	3 (3.8%)	5 (3.1%)
Week 44			
n	86	76	162
Low[#2]	0 (0.0%)	1 (1.3%)	1 (0.6%)
Normal[#2]	84 (97.7%)	70 (92.1%)	154 (95.1%)
High[#2]	2 (2.3%)	5 (6.6%)	7 (4.3%)

#1 : Baseline is defined as the value at Screening in BBI-4000-06 trial.
#2 : Low (High) : Under (Over) the Lower (Upper) Limit of Reference Range. Normal : Within the Reference Range.

PAGE: 24 of 94
PROGRAM: t073 (OUTPUT: t14_03_04_08_lb_stat)
DATE: 2019/12/09
PROTOCOL NO: BBI-4000-07
Source：5.3.5.2-2 Table 14.3.4-8 より改変

表 2.7.4-42　臨床検査値の基本統計量及び基準値範囲内からの逸脱状況（BBI-4000-07 試験）（続き）
：基準値範囲内からの逸脱状況（Biochemical）
（Safety Analysis Set）

	Cohort 1 (0%/5%) N=94	Cohort 1 (5%/5%) N=91	Total N=185
Week 48			
n	86	76	162
Low[#2]	1 (1.2%)	0 (0.0%)	1 (0.6%)
Normal[#2]	83 (96.5%)	72 (94.7%)	155 (95.7%)
High[#2]	2 (2.3%)	4 (5.3%)	6 (3.7%)
Week 52			
n	85	75	160
Low[#2]	1 (1.2%)	0 (0.0%)	1 (0.6%)
Normal[#2]	81 (95.3%)	68 (90.7%)	149 (93.1%)
High[#2]	3 (3.5%)	7 (9.3%)	10 (6.3%)

#1 : Baseline is defined as the value at Screening in BBI-4000-06 trial.
#2 : Low (High) : Under (Over) the Lower (Upper) Limit of Reference Range. Normal : Within the Reference Range.

PAGE: 25 of 94
PROGRAM: t073 (OUTPUT: t14_03_04_08_lb_stat)
DATE: 2019/12/09
PROTOCOL NO: BBI-4000-07
Source：5.3.5.2-2 Table 14.3.4-8 より改変

表 2.7.4-42　臨床検査値の基本統計量及び基準値範囲内からの逸脱状況（BBI-4000-07 試験）（続き）
：基準値範囲内からの逸脱状況（Biochemical）
（Safety Analysis Set）

	Cohort 1 (0%/5%) N=94	Cohort 1 (5%/5%) N=91	Total N=185
Lactate Dehydrogenase (U/L)			
Baseline[#1]			
n	94	91	185
Low[#2]	1 (1.1%)	2 (2.2%)	3 (1.6%)
Normal[#2]	91 (96.8%)	86 (94.5%)	177 (95.7%)
High[#2]	2 (2.1%)	3 (3.3%)	5 (2.7%)
Week 4			
n	94	89	183
Low[#2]	3 (3.2%)	2 (2.2%)	5 (2.7%)
Normal[#2]	89 (94.7%)	86 (96.6%)	175 (95.6%)
High[#2]	2 (2.1%)	1 (1.1%)	3 (1.6%)
Week 8			
n	93	86	179
Low[#2]	4 (4.3%)	3 (3.5%)	7 (3.9%)
Normal[#2]	87 (93.5%)	82 (95.3%)	169 (94.4%)
High[#2]	2 (2.2%)	1 (1.2%)	3 (1.7%)

#1 : Baseline is defined as the value at Screening in BBI-4000-06 trial.
#2 : Low (High) : Under (Over) the Lower (Upper) Limit of Reference Range. Normal : Within the Reference Range.

PAGE: 26 of 94
PROGRAM: t073 (OUTPUT: t14_03_04_08_lb_stat)
DATE: 2019/12/09
PROTOCOL NO: BBI-4000-07
Source：5.3.5.2-2 Table 14.3.4-8 より改変

表 2.7.4-42　臨床検査値の基本統計量及び基準値範囲内からの逸脱状況（BBI-4000-07 試験）（続き）
：基準値範囲内からの逸脱状況（Biochemical）
（Safety Analysis Set）

	Cohort 1 (0%/5%) N=94	Cohort 1 (5%/5%) N=91	Total N=185
Week 12			
n	94	85	179
Low[#2]	2 (2.1%)	2 (2.4%)	4 (2.2%)
Normal[#2]	90 (95.7%)	80 (94.1%)	170 (95.0%)
High[#2]	2 (2.1%)	3 (3.5%)	5 (2.8%)
Week 16			
n	91	85	176
Low[#2]	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Normal[#2]	88 (96.7%)	80 (94.1%)	168 (95.5%)
High[#2]	3 (3.3%)	5 (5.9%)	8 (4.5%)
Week 20			
n	91	85	176
Low[#2]	1 (1.1%)	2 (2.4%)	3 (1.7%)
Normal[#2]	88 (96.7%)	81 (95.3%)	169 (96.0%)
High[#2]	2 (2.2%)	2 (2.4%)	4 (2.3%)

#1 : Baseline is defined as the value at Screening in BBI-4000-06 trial.
#2 : Low (High) : Under (Over) the Lower (Upper) Limit of Reference Range. Normal : Within the Reference Range.

PAGE: 27 of 94
PROGRAM: t073 (OUTPUT: t14_03_04_08_lb_stat)
DATE: 2019/12/09
PROTOCOL NO: BBI-4000-07
Source：5.3.5.2-2 Table 14.3.4-8 より改変

表 2.7.4-42　臨床検査値の基本統計量及び基準値範囲内からの逸脱状況（BBI-4000-07 試験）（続き）
：基準値範囲内からの逸脱状況（Biochemical）
（Safety Analysis Set）

	Cohort 1 (0%/5%) N=94	Cohort 1 (5%/5%) N=91	Total N=185
Week 24			
n	90	86	176
Low[#2]	2 (2.2%)	3 (3.5%)	5 (2.8%)
Normal[#2]	86 (95.6%)	81 (94.2%)	167 (94.9%)
High[#2]	2 (2.2%)	2 (2.3%)	4 (2.3%)
Week 28			
n	90	85	175
Low[#2]	2 (2.2%)	2 (2.4%)	4 (2.3%)
Normal[#2]	87 (96.7%)	81 (95.3%)	168 (96.0%)
High[#2]	1 (1.1%)	2 (2.4%)	3 (1.7%)
Week 32			
n	89	83	172
Low[#2]	1 (1.1%)	2 (2.4%)	3 (1.7%)
Normal[#2]	86 (96.6%)	80 (96.4%)	166 (96.5%)
High[#2]	2 (2.2%)	1 (1.2%)	3 (1.7%)

#1 : Baseline is defined as the value at Screening in BBI-4000-06 trial.
#2 : Low (High) : Under (Over) the Lower (Upper) Limit of Reference Range. Normal : Within the Reference Range.

PAGE: 28 of 94
PROGRAM: t073 (OUTPUT: t14_03_04_08_lb_stat)
DATE: 2019/12/09
PROTOCOL NO: BBI-4000-07
Source：5.3.5.2-2 Table 14.3.4-8 より改変

表 2.7.4-42　臨床検査値の基本統計量及び基準値範囲内からの逸脱状況（BBI-4000-07 試験）（続き）
：基準値範囲内からの逸脱状況（Biochemical）
（Safety Analysis Set）

	Cohort 1 (0%/5%) N=94	Cohort 1 (5%/5%) N=91	Total N=185
Week 36			
n	87	80	167
Low[#2]	1 (1.1%)	2 (2.5%)	3 (1.8%)
Normal[#2]	81 (93.1%)	76 (95.0%)	157 (94.0%)
High[#2]	5 (5.7%)	2 (2.5%)	7 (4.2%)
Week 40			
n	85	78	163
Low[#2]	0 (0.0%)	1 (1.3%)	1 (0.6%)
Normal[#2]	83 (97.6%)	75 (96.2%)	158 (96.9%)
High[#2]	2 (2.4%)	2 (2.6%)	4 (2.5%)
Week 44			
n	86	76	162
Low[#2]	1 (1.2%)	1 (1.3%)	2 (1.2%)
Normal[#2]	84 (97.7%)	74 (97.4%)	158 (97.5%)
High[#2]	1 (1.2%)	1 (1.3%)	2 (1.2%)

#1 : Baseline is defined as the value at Screening in BBI-4000-06 trial.
#2 : Low (High) : Under (Over) the Lower (Upper) Limit of Reference Range. Normal : Within the Reference Range.

PAGE: 29 of 94
PROGRAM: t073 (OUTPUT: t14_03_04_08_lb_stat)
DATE: 2019/12/09
PROTOCOL NO: BBI-4000-07
Source：5.3.5.2-2 Table 14.3.4-8 より改変

表 2.7.4-42　臨床検査値の基本統計量及び基準値範囲内からの逸脱状況（BBI-4000-07 試験）（続き）
：基準値範囲内からの逸脱状況（Biochemical）
（Safety Analysis Set）

	Cohort 1 (0%/5%) N=94	Cohort 1 (5%/5%) N=91	Total N=185
Week 48			
n	86	76	162
Low[#2]	2 (2.3%)	2 (2.6%)	4 (2.5%)
Normal[#2]	83 (96.5%)	74 (97.4%)	157 (96.9%)
High[#2]	1 (1.2%)	0 (0.0%)	1 (0.6%)
Week 52			
n	85	75	160
Low[#2]	0 (0.0%)	1 (1.3%)	1 (0.6%)
Normal[#2]	83 (97.6%)	68 (90.7%)	151 (94.4%)
High[#2]	2 (2.4%)	6 (8.0%)	8 (5.0%)

#1 : Baseline is defined as the value at Screening in BBI-4000-06 trial.
#2 : Low (High) : Under (Over) the Lower (Upper) Limit of Reference Range. Normal : Within the Reference Range.

PAGE: 30 of 94
PROGRAM: t073 (OUTPUT: t14_03_04_08_lb_stat)
DATE: 2019/12/09
PROTOCOL NO: BBI-4000-07
Source：5.3.5.2-2 Table 14.3.4-8 より改変

表 2.7.4-42　臨床検査値の基本統計量及び基準値範囲内からの逸脱状況（BBI-4000-07 試験）（続き）
：基準値範囲内からの逸脱状況（Biochemical）
（Safety Analysis Set）

	Cohort 1 (0%/5%) N=94	Cohort 1 (5%/5%) N=91	Total N=185
Bilirubin (mg/dL)			
Baseline[#1]			
n	94	91	185
Low[#2]	1 (1.1%)	1 (1.1%)	2 (1.1%)
Normal[#2]	89 (94.7%)	87 (95.6%)	176 (95.1%)
High[#2]	4 (4.3%)	3 (3.3%)	7 (3.8%)
Week 4			
n	94	89	183
Low[#2]	2 (2.1%)	4 (4.5%)	6 (3.3%)
Normal[#2]	90 (95.7%)	85 (95.5%)	175 (95.6%)
High[#2]	2 (2.1%)	0 (0.0%)	2 (1.1%)
Week 8			
n	93	86	179
Low[#2]	2 (2.2%)	3 (3.5%)	5 (2.8%)
Normal[#2]	89 (95.7%)	82 (95.3%)	171 (95.5%)
High[#2]	2 (2.2%)	1 (1.2%)	3 (1.7%)

#1 : Baseline is defined as the value at Screening in BBI-4000-06 trial.
#2 : Low (High) : Under (Over) the Lower (Upper) Limit of Reference Range. Normal : Within the Reference Range.

PAGE: 31 of 94
PROGRAM: t073 (OUTPUT: t14_03_04_08_lb_stat)
DATE: 2019/12/09
PROTOCOL NO: BBI-4000-07
Source：5.3.5.2-2 Table 14.3.4-8 より改変

表 2.7.4-42　臨床検査値の基本統計量及び基準値範囲内からの逸脱状況（BBI-4000-07 試験）（続き）
：基準値範囲内からの逸脱状況（Biochemical）
（Safety Analysis Set）

	Cohort 1 (0%/5%) N=94	Cohort 1 (5%/5%) N=91	Total N=185
Week 12			
n	94	85	179
Low[#2]	3 (3.2%)	2 (2.4%)	5 (2.8%)
Normal[#2]	88 (93.6%)	81 (95.3%)	169 (94.4%)
High[#2]	3 (3.2%)	2 (2.4%)	5 (2.8%)
Week 16			
n	91	85	176
Low[#2]	5 (5.5%)	1 (1.2%)	6 (3.4%)
Normal[#2]	86 (94.5%)	82 (96.5%)	168 (95.5%)
High[#2]	0 (0.0%)	2 (2.4%)	2 (1.1%)
Week 20			
n	91	85	176
Low[#2]	0 (0.0%)	4 (4.7%)	4 (2.3%)
Normal[#2]	90 (98.9%)	76 (89.4%)	166 (94.3%)
High[#2]	1 (1.1%)	5 (5.9%)	6 (3.4%)

#1 : Baseline is defined as the value at Screening in BBI-4000-06 trial.
#2 : Low (High) : Under (Over) the Lower (Upper) Limit of Reference Range. Normal : Within the Reference Range.

PAGE: 32 of 94
PROGRAM: t073 (OUTPUT: t14_03_04_08_lb_stat)
DATE: 2019/12/09
PROTOCOL NO: BBI-4000-07
Source：5.3.5.2-2 Table 14.3.4-8 より改変

表 2.7.4-42　臨床検査値の基本統計量及び基準値範囲内からの逸脱状況（BBI-4000-07 試験）（続き）
：基準値範囲内からの逸脱状況（Biochemical）
（Safety Analysis Set）

	Cohort 1 (0%/5%) N=94	Cohort 1 (5%/5%) N=91	Total N=185
Week 24			
n	90	86	176
Low[#2]	1 (1.1%)	2 (2.3%)	3 (1.7%)
Normal[#2]	89 (98.9%)	82 (95.3%)	171 (97.2%)
High[#2]	0 (0.0%)	2 (2.3%)	2 (1.1%)
Week 28			
n	90	85	175
Low[#2]	3 (3.3%)	4 (4.7%)	7 (4.0%)
Normal[#2]	86 (95.6%)	79 (92.9%)	165 (94.3%)
High[#2]	1 (1.1%)	2 (2.4%)	3 (1.7%)
Week 32			
n	89	83	172
Low[#2]	1 (1.1%)	5 (6.0%)	6 (3.5%)
Normal[#2]	88 (98.9%)	74 (89.2%)	162 (94.2%)
High[#2]	0 (0.0%)	4 (4.8%)	4 (2.3%)

#1 : Baseline is defined as the value at Screening in BBI-4000-06 trial.
#2 : Low (High) : Under (Over) the Lower (Upper) Limit of Reference Range. Normal : Within the Reference Range.

PAGE: 33 of 94
PROGRAM: t073 (OUTPUT: t14_03_04_08_lb_stat)
DATE: 2019/12/09
PROTOCOL NO: BBI-4000-07
Source：5.3.5.2-2 Table 14.3.4-8 より改変

表 2.7.4-42　臨床検査値の基本統計量及び基準値範囲内からの逸脱状況（BBI-4000-07 試験）（続き）
：基準値範囲内からの逸脱状況（Biochemical）
（Safety Analysis Set）

	Cohort 1 (0%/5%) N=94	Cohort 1 (5%/5%) N=91	Total N=185
Week 36			
n	87	80	167
Low[#2]	1 (1.1%)	0 (0.0%)	1 (0.6%)
Normal[#2]	83 (95.4%)	78 (97.5%)	161 (96.4%)
High[#2]	3 (3.4%)	2 (2.5%)	5 (3.0%)
Week 40			
n	85	78	163
Low[#2]	1 (1.2%)	0 (0.0%)	1 (0.6%)
Normal[#2]	81 (95.3%)	75 (96.2%)	156 (95.7%)
High[#2]	3 (3.5%)	3 (3.8%)	6 (3.7%)
Week 44			
n	86	76	162
Low[#2]	1 (1.2%)	1 (1.3%)	2 (1.2%)
Normal[#2]	81 (94.2%)	71 (93.4%)	152 (93.8%)
High[#2]	4 (4.7%)	4 (5.3%)	8 (4.9%)

#1 : Baseline is defined as the value at Screening in BBI-4000-06 trial.
#2 : Low (High) : Under (Over) the Lower (Upper) Limit of Reference Range. Normal : Within the Reference Range.

PAGE: 34 of 94
PROGRAM: t073 (OUTPUT: t14_03_04_08_lb_stat)
DATE: 2019/12/09
PROTOCOL NO: BBI-4000-07
Source：5.3.5.2-2 Table 14.3.4-8 より改変

表 2.7.4-42　臨床検査値の基本統計量及び基準値範囲内からの逸脱状況（BBI-4000-07 試験）（続き）
：基準値範囲内からの逸脱状況（Biochemical）
（Safety Analysis Set）

	Cohort 1 (0%/5%) N=94	Cohort 1 (5%/5%) N=91	Total N=185
Week 48			
n	86	76	162
Low[#2]	1 (1.2%)	2 (2.6%)	3 (1.9%)
Normal[#2]	82 (95.3%)	71 (93.4%)	153 (94.4%)
High[#2]	3 (3.5%)	3 (3.9%)	6 (3.7%)
Week 52			
n	85	75	160
Low[#2]	1 (1.2%)	0 (0.0%)	1 (0.6%)
Normal[#2]	81 (95.3%)	74 (98.7%)	155 (96.9%)
High[#2]	3 (3.5%)	1 (1.3%)	4 (2.5%)

#1 : Baseline is defined as the value at Screening in BBI-4000-06 trial.
#2 : Low (High) : Under (Over) the Lower (Upper) Limit of Reference Range. Normal : Within the Reference Range.

PAGE: 35 of 94
PROGRAM: t073 (OUTPUT: t14_03_04_08_lb_stat)
DATE: 2019/12/09
PROTOCOL NO: BBI-4000-07
Source：5.3.5.2-2 Table 14.3.4-8 より改変

表 2.7.4-42　臨床検査値の基本統計量及び基準値範囲内からの逸脱状況（BBI-4000-07 試験）（続き）
：基準値範囲内からの逸脱状況（Biochemical）
（Safety Analysis Set）

	Cohort 1 (0%/5%) N=94	Cohort 1 (5%/5%) N=91	Total N=185
Direct Bilirubin (mg/dL)			
Baseline[#1]			
n	94	91	185
Normal[#2]	93 (98.9%)	90 (98.9%)	183 (98.9%)
High[#2]	1 (1.1%)	1 (1.1%)	2 (1.1%)
Week 4			
n	94	89	183
Normal[#2]	92 (97.9%)	89 (100.0%)	181 (98.9%)
High[#2]	2 (2.1%)	0 (0.0%)	2 (1.1%)
Week 8			
n	93	86	179
Normal[#2]	92 (98.9%)	85 (98.8%)	177 (98.9%)
High[#2]	1 (1.1%)	1 (1.2%)	2 (1.1%)
Week 12			
n	94	85	179
Normal[#2]	93 (98.9%)	84 (98.8%)	177 (98.9%)
High[#2]	1 (1.1%)	1 (1.2%)	2 (1.1%)

#1 : Baseline is defined as the value at Screening in BBI-4000-06 trial.
#2 : Low (High) : Under (Over) the Lower (Upper) Limit of Reference Range. Normal : Within the Reference Range.

PAGE: 36 of 94
PROGRAM: t073 (OUTPUT: t14_03_04_08_lb_stat)
DATE: 2019/12/09
PROTOCOL NO: BBI-4000-07
Source：5.3.5.2-2 Table 14.3.4-8 より改変

表 2.7.4-42　臨床検査値の基本統計量及び基準値範囲内からの逸脱状況（BBI-4000-07 試験）（続き）
：基準値範囲内からの逸脱状況（Biochemical）
（Safety Analysis Set）

	Cohort 1 (0%/5%) N=94	Cohort 1 (5%/5%) N=91	Total N=185
Week 16			
n	91	85	176
Normal[#2]	91 (100.0%)	85 (100.0%)	176 (100.0%)
High[#2]	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Week 20			
n	91	85	176
Normal[#2]	90 (98.9%)	83 (97.6%)	173 (98.3%)
High[#2]	1 (1.1%)	2 (2.4%)	3 (1.7%)
Week 24			
n	90	86	176
Normal[#2]	90 (100.0%)	85 (98.8%)	175 (99.4%)
High[#2]	0 (0.0%)	1 (1.2%)	1 (0.6%)
Week 28			
n	90	85	175
Normal[#2]	90 (100.0%)	84 (98.8%)	174 (99.4%)
High[#2]	0 (0.0%)	1 (1.2%)	1 (0.6%)

#1 : Baseline is defined as the value at Screening in BBI-4000-06 trial.
#2 : Low (High) : Under (Over) the Lower (Upper) Limit of Reference Range. Normal : Within the Reference Range.

PAGE: 37 of 94
PROGRAM: t073 (OUTPUT: t14_03_04_08_lb_stat)
DATE: 2019/12/09
PROTOCOL NO: BBI-4000-07
Source：5.3.5.2-2 Table 14.3.4-8 より改変

表 2.7.4-42　臨床検査値の基本統計量及び基準値範囲内からの逸脱状況（BBI-4000-07 試験）（続き）
：基準値範囲内からの逸脱状況（Biochemical）
（Safety Analysis Set）

	Cohort 1 (0%/5%) N=94	Cohort 1 (5%/5%) N=91	Total N=185
Week 32			
n	89	83	172
Normal[#2]	88 (98.9%)	81 (97.6%)	169 (98.3%)
High[#2]	1 (1.1%)	2 (2.4%)	3 (1.7%)
Week 36			
n	87	80	167
Normal[#2]	86 (98.9%)	78 (97.5%)	164 (98.2%)
High[#2]	1 (1.1%)	2 (2.5%)	3 (1.8%)
Week 40			
n	85	78	163
Normal[#2]	84 (98.8%)	76 (97.4%)	160 (98.2%)
High[#2]	1 (1.2%)	2 (2.6%)	3 (1.8%)
Week 44			
n	86	76	162
Normal[#2]	86 (100.0%)	74 (97.4%)	160 (98.8%)
High[#2]	0 (0.0%)	2 (2.6%)	2 (1.2%)

#1 : Baseline is defined as the value at Screening in BBI-4000-06 trial.
#2 : Low (High) : Under (Over) the Lower (Upper) Limit of Reference Range. Normal : Within the Reference Range.

PAGE: 38 of 94
PROGRAM: t073 (OUTPUT: t14_03_04_08_lb_stat)
DATE: 2019/12/09
PROTOCOL NO: BBI-4000-07
Source：5.3.5.2-2 Table 14.3.4-8 より改変

表 2.7.4-42　臨床検査値の基本統計量及び基準値範囲内からの逸脱状況（BBI-4000-07 試験）（続き）
：基準値範囲内からの逸脱状況（Biochemical）
（Safety Analysis Set）

	Cohort 1 (0%/5%) N=94	Cohort 1 (5%/5%) N=91	Total N=185
Week 48			
n	86	76	162
Normal[#2]	82 (95.3%)	75 (98.7%)	157 (96.9%)
High[#2]	4 (4.7%)	1 (1.3%)	5 (3.1%)
Week 52			
n	85	75	160
Normal[#2]	83 (97.6%)	73 (97.3%)	156 (97.5%)
High[#2]	2 (2.4%)	2 (2.7%)	4 (2.5%)

#1 : Baseline is defined as the value at Screening in BBI-4000-06 trial.
#2 : Low (High) : Under (Over) the Lower (Upper) Limit of Reference Range. Normal : Within the Reference Range.

PAGE: 39 of 94
PROGRAM: t073 (OUTPUT: t14_03_04_08_lb_stat)
DATE: 2019/12/09
PROTOCOL NO: BBI-4000-07
Source：5.3.5.2-2 Table 14.3.4-8 より改変

表 2.7.4-42　臨床検査値の基本統計量及び基準値範囲内からの逸脱状況（BBI-4000-07 試験）（続き）
：基準値範囲内からの逸脱状況（Biochemical）
（Safety Analysis Set）

	Cohort 1 (0%/5%) N=94	Cohort 1 (5%/5%) N=91	Total N=185
Alkaline Phosphatase (U/L)			
Baseline[#1]			
n	94	91	185
Low[#2]	4 (4.3%)	4 (4.4%)	8 (4.3%)
Normal[#2]	89 (94.7%)	87 (95.6%)	176 (95.1%)
High[#2]	1 (1.1%)	0 (0.0%)	1 (0.5%)
Week 4			
n	94	89	183
Low[#2]	4 (4.3%)	5 (5.6%)	9 (4.9%)
Normal[#2]	90 (95.7%)	84 (94.4%)	174 (95.1%)
High[#2]	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Week 8			
n	93	86	179
Low[#2]	6 (6.5%)	4 (4.7%)	10 (5.6%)
Normal[#2]	87 (93.5%)	82 (95.3%)	169 (94.4%)
High[#2]	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)

#1 : Baseline is defined as the value at Screening in BBI-4000-06 trial.
#2 : Low (High) : Under (Over) the Lower (Upper) Limit of Reference Range. Normal : Within the Reference Range.

PAGE: 40 of 94
PROGRAM: t073 (OUTPUT: t14_03_04_08_lb_stat)
DATE: 2019/12/09
PROTOCOL NO: BBI-4000-07
Source：5.3.5.2-2 Table 14.3.4-8 より改変

表 2.7.4-42　臨床検査値の基本統計量及び基準値範囲内からの逸脱状況（BBI-4000-07 試験）（続き）
：基準値範囲内からの逸脱状況（Biochemical）
（Safety Analysis Set）

	Cohort 1 (0%/5%) N=94	Cohort 1 (5%/5%) N=91	Total N=185
Week 12			
n	94	85	179
Low[#2]	2 (2.1%)	7 (8.2%)	9 (5.0%)
Normal[#2]	92 (97.9%)	78 (91.8%)	170 (95.0%)
High[#2]	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Week 16			
n	91	85	176
Low[#2]	3 (3.3%)	5 (5.9%)	8 (4.5%)
Normal[#2]	88 (96.7%)	80 (94.1%)	168 (95.5%)
High[#2]	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Week 20			
n	91	85	176
Low[#2]	5 (5.5%)	7 (8.2%)	12 (6.8%)
Normal[#2]	86 (94.5%)	78 (91.8%)	164 (93.2%)
High[#2]	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)

#1 : Baseline is defined as the value at Screening in BBI-4000-06 trial.
#2 : Low (High) : Under (Over) the Lower (Upper) Limit of Reference Range. Normal : Within the Reference Range.

PAGE: 41 of 94
PROGRAM: t073 (OUTPUT: t14_03_04_08_lb_stat)
DATE: 2019/12/09
PROTOCOL NO: BBI-4000-07
Source：5.3.5.2-2 Table 14.3.4-8 より改変

表 2.7.4-42　臨床検査値の基本統計量及び基準値範囲内からの逸脱状況（BBI-4000-07 試験）（続き）
：基準値範囲内からの逸脱状況（Biochemical）
（Safety Analysis Set）

	Cohort 1 (0%/5%) N=94	Cohort 1 (5%/5%) N=91	Total N=185
Week 24			
n	90	86	176
Low[#2]	5 (5.6%)	6 (7.0%)	11 (6.3%)
Normal[#2]	84 (93.3%)	80 (93.0%)	164 (93.2%)
High[#2]	1 (1.1%)	0 (0.0%)	1 (0.6%)
Week 28			
n	90	85	175
Low[#2]	3 (3.3%)	4 (4.7%)	7 (4.0%)
Normal[#2]	87 (96.7%)	81 (95.3%)	168 (96.0%)
High[#2]	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Week 32			
n	89	83	172
Low[#2]	1 (1.1%)	5 (6.0%)	6 (3.5%)
Normal[#2]	87 (97.8%)	78 (94.0%)	165 (95.9%)
High[#2]	1 (1.1%)	0 (0.0%)	1 (0.6%)

#1 : Baseline is defined as the value at Screening in BBI-4000-06 trial.
#2 : Low (High) : Under (Over) the Lower (Upper) Limit of Reference Range. Normal : Within the Reference Range.

PAGE: 42 of 94
PROGRAM: t073 (OUTPUT: t14_03_04_08_lb_stat)
DATE: 2019/12/09
PROTOCOL NO: BBI-4000-07
Source：5.3.5.2-2 Table 14.3.4-8 より改変

表 2.7.4-42　臨床検査値の基本統計量及び基準値範囲内からの逸脱状況（BBI-4000-07 試験）（続き）
：基準値範囲内からの逸脱状況（Biochemical）
（Safety Analysis Set）

	Cohort 1 (0%/5%) N=94	Cohort 1 (5%/5%) N=91	Total N=185
Week 36			
n	87	80	167
Low[#2]	4 (4.6%)	7 (8.8%)	11 (6.6%)
Normal[#2]	82 (94.3%)	72 (90.0%)	154 (92.2%)
High[#2]	1 (1.1%)	1 (1.3%)	2 (1.2%)
Week 40			
n	85	78	163
Low[#2]	3 (3.5%)	6 (7.7%)	9 (5.5%)
Normal[#2]	82 (96.5%)	71 (91.0%)	153 (93.9%)
High[#2]	0 (0.0%)	1 (1.3%)	1 (0.6%)
Week 44			
n	86	76	162
Low[#2]	4 (4.7%)	8 (10.5%)	12 (7.4%)
Normal[#2]	80 (93.0%)	68 (89.5%)	148 (91.4%)
High[#2]	2 (2.3%)	0 (0.0%)	2 (1.2%)

#1 : Baseline is defined as the value at Screening in BBI-4000-06 trial.
#2 : Low (High) : Under (Over) the Lower (Upper) Limit of Reference Range. Normal : Within the Reference Range.

PAGE: 43 of 94
PROGRAM: t073 (OUTPUT: t14_03_04_08_lb_stat)
DATE: 2019/12/09
PROTOCOL NO: BBI-4000-07
Source：5.3.5.2-2 Table 14.3.4-8 より改変

表 2.7.4-42　臨床検査値の基本統計量及び基準値範囲内からの逸脱状況（BBI-4000-07 試験）（続き）
：基準値範囲内からの逸脱状況（Biochemical）
（Safety Analysis Set）

	Cohort 1 (0%/5%) N=94	Cohort 1 (5%/5%) N=91	Total N=185
Week 48			
n	86	76	162
Low[#2]	3 (3.5%)	9 (11.8%)	12 (7.4%)
Normal[#2]	83 (96.5%)	67 (88.2%)	150 (92.6%)
High[#2]	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Week 52			
n	85	75	160
Low[#2]	2 (2.4%)	8 (10.7%)	10 (6.3%)
Normal[#2]	83 (97.6%)	67 (89.3%)	150 (93.8%)
High[#2]	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)

#1 : Baseline is defined as the value at Screening in BBI-4000-06 trial.
#2 : Low (High) : Under (Over) the Lower (Upper) Limit of Reference Range. Normal : Within the Reference Range.

PAGE: 44 of 94
PROGRAM: t073 (OUTPUT: t14_03_04_08_lb_stat)
DATE: 2019/12/09
PROTOCOL NO: BBI-4000-07
Source：5.3.5.2-2 Table 14.3.4-8 より改変

表 2.7.4-42　臨床検査値の基本統計量及び基準値範囲内からの逸脱状況（BBI-4000-07 試験）（続き）
：基準値範囲内からの逸脱状況（Biochemical）
（Safety Analysis Set）

	Cohort 1 (0%/5%) N=94	Cohort 1 (5%/5%) N=91	Total N=185
Gamma Glutamyl Transferase (U/L)			
Baseline[#1]			
n	94	91	185
Low[#2]	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Normal[#2]	82 (87.2%)	81 (89.0%)	163 (88.1%)
High[#2]	12 (12.8%)	10 (11.0%)	22 (11.9%)
Week 4			
n	94	89	183
Low[#2]	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Normal[#2]	84 (89.4%)	84 (94.4%)	168 (91.8%)
High[#2]	10 (10.6%)	5 (5.6%)	15 (8.2%)
Week 8			
n	93	86	179
Low[#2]	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Normal[#2]	80 (86.0%)	76 (88.4%)	156 (87.2%)
High[#2]	13 (14.0%)	10 (11.6%)	23 (12.8%)

#1 : Baseline is defined as the value at Screening in BBI-4000-06 trial.
#2 : Low (High) : Under (Over) the Lower (Upper) Limit of Reference Range. Normal : Within the Reference Range.

PAGE: 45 of 94
PROGRAM: t073 (OUTPUT: t14_03_04_08_lb_stat)
DATE: 2019/12/09
PROTOCOL NO: BBI-4000-07
Source：5.3.5.2-2 Table 14.3.4-8 より改変

表 2.7.4-42　臨床検査値の基本統計量及び基準値範囲内からの逸脱状況（BBI-4000-07 試験）（続き）
：基準値範囲内からの逸脱状況（Biochemical）
（Safety Analysis Set）

	Cohort 1 (0%/5%) N=94	Cohort 1 (5%/5%) N=91	Total N=185
Week 12			
n	94	85	179
Low[#2]	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Normal[#2]	81 (86.2%)	76 (89.4%)	157 (87.7%)
High[#2]	13 (13.8%)	9 (10.6%)	22 (12.3%)
Week 16			
n	91	85	176
Low[#2]	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Normal[#2]	77 (84.6%)	71 (83.5%)	148 (84.1%)
High[#2]	14 (15.4%)	14 (16.5%)	28 (15.9%)
Week 20			
n	91	85	176
Low[#2]	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Normal[#2]	79 (86.8%)	74 (87.1%)	153 (86.9%)
High[#2]	12 (13.2%)	11 (12.9%)	23 (13.1%)

#1 : Baseline is defined as the value at Screening in BBI-4000-06 trial.
#2 : Low (High) : Under (Over) the Lower (Upper) Limit of Reference Range. Normal : Within the Reference Range.

PAGE: 46 of 94
PROGRAM: t073 (OUTPUT: t14_03_04_08_lb_stat)
DATE: 2019/12/09
PROTOCOL NO: BBI-4000-07
Source：5.3.5.2-2 Table 14.3.4-8 より改変

表 2.7.4-42　臨床検査値の基本統計量及び基準値範囲内からの逸脱状況（BBI-4000-07 試験）（続き）
：基準値範囲内からの逸脱状況（Biochemical）
（Safety Analysis Set）

	Cohort 1 (0%/5%) N=94	Cohort 1 (5%/5%) N=91	Total N=185
Week 24			
n	90	86	176
Low[#2]	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Normal[#2]	76 (84.4%)	76 (88.4%)	152 (86.4%)
High[#2]	14 (15.6%)	10 (11.6%)	24 (13.6%)
Week 28			
n	90	85	175
Low[#2]	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Normal[#2]	78 (86.7%)	78 (91.8%)	156 (89.1%)
High[#2]	12 (13.3%)	7 (8.2%)	19 (10.9%)
Week 32			
n	89	83	172
Low[#2]	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Normal[#2]	77 (86.5%)	76 (91.6%)	153 (89.0%)
High[#2]	12 (13.5%)	7 (8.4%)	19 (11.0%)

#1 : Baseline is defined as the value at Screening in BBI-4000-06 trial.
#2 : Low (High) : Under (Over) the Lower (Upper) Limit of Reference Range. Normal : Within the Reference Range.

PAGE: 47 of 94
PROGRAM: t073 (OUTPUT: t14_03_04_08_lb_stat)
DATE: 2019/12/09
PROTOCOL NO: BBI-4000-07
Source：5.3.5.2-2 Table 14.3.4-8 より改変

表 2.7.4-42　臨床検査値の基本統計量及び基準値範囲内からの逸脱状況（BBI-4000-07 試験）（続き）
：基準値範囲内からの逸脱状況（Biochemical）
（Safety Analysis Set）

	Cohort 1 (0%/5%) N=94	Cohort 1 (5%/5%) N=91	Total N=185
Week 36			
n	87	80	167
Low[#2]	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Normal[#2]	74 (85.1%)	70 (87.5%)	144 (86.2%)
High[#2]	13 (14.9%)	10 (12.5%)	23 (13.8%)
Week 40			
n	85	78	163
Low[#2]	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Normal[#2]	77 (90.6%)	69 (88.5%)	146 (89.6%)
High[#2]	8 (9.4%)	9 (11.5%)	17 (10.4%)
Week 44			
n	86	76	162
Low[#2]	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Normal[#2]	77 (89.5%)	68 (89.5%)	145 (89.5%)
High[#2]	9 (10.5%)	8 (10.5%)	17 (10.5%)

#1 : Baseline is defined as the value at Screening in BBI-4000-06 trial.
#2 : Low (High) : Under (Over) the Lower (Upper) Limit of Reference Range. Normal : Within the Reference Range.

PAGE: 48 of 94
PROGRAM: t073 (OUTPUT: t14_03_04_08_lb_stat)
DATE: 2019/12/09
PROTOCOL NO: BBI-4000-07
Source：5.3.5.2-2 Table 14.3.4-8 より改変

表 2.7.4-42　臨床検査値の基本統計量及び基準値範囲内からの逸脱状況（BBI-4000-07 試験）（続き）
：基準値範囲内からの逸脱状況（Biochemical）
（Safety Analysis Set）

	Cohort 1 (0%/5%) N=94	Cohort 1 (5%/5%) N=91	Total N=185
Week 48			
n	86	76	162
Low[#2]	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Normal[#2]	73 (84.9%)	67 (88.2%)	140 (86.4%)
High[#2]	13 (15.1%)	9 (11.8%)	22 (13.6%)
Week 52			
n	85	75	160
Low[#2]	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Normal[#2]	77 (90.6%)	65 (86.7%)	142 (88.8%)
High[#2]	8 (9.4%)	10 (13.3%)	18 (11.3%)

#1 : Baseline is defined as the value at Screening in BBI-4000-06 trial.
#2 : Low (High) : Under (Over) the Lower (Upper) Limit of Reference Range. Normal : Within the Reference Range.

PAGE: 49 of 94
PROGRAM: t073 (OUTPUT: t14_03_04_08_lb_stat)
DATE: 2019/12/09
PROTOCOL NO: BBI-4000-07
Source：5.3.5.2-2 Table 14.3.4-8 より改変

表 2.7.4-42　臨床検査値の基本統計量及び基準値範囲内からの逸脱状況（BBI-4000-07 試験）（続き）
：基準値範囲内からの逸脱状況（Biochemical）
（Safety Analysis Set）

	Cohort 1 (0%/5%) N=94	Cohort 1 (5%/5%) N=91	Total N=185
Creatine Kinase (U/L)			
Baseline[#1]			
n	94	91	185
Low[#2]	1 (1.1%)	3 (3.3%)	4 (2.2%)
Normal[#2]	87 (92.6%)	84 (92.3%)	171 (92.4%)
High[#2]	6 (6.4%)	4 (4.4%)	10 (5.4%)
Week 4			
n	94	89	183
Low[#2]	4 (4.3%)	2 (2.2%)	6 (3.3%)
Normal[#2]	86 (91.5%)	82 (92.1%)	168 (91.8%)
High[#2]	4 (4.3%)	5 (5.6%)	9 (4.9%)
Week 8			
n	93	86	179
Low[#2]	2 (2.2%)	4 (4.7%)	6 (3.4%)
Normal[#2]	88 (94.6%)	75 (87.2%)	163 (91.1%)
High[#2]	3 (3.2%)	7 (8.1%)	10 (5.6%)

#1 : Baseline is defined as the value at Screening in BBI-4000-06 trial.
#2 : Low (High) : Under (Over) the Lower (Upper) Limit of Reference Range. Normal : Within the Reference Range.

PAGE: 50 of 94
PROGRAM: t073 (OUTPUT: t14_03_04_08_lb_stat)
DATE: 2019/12/09
PROTOCOL NO: BBI-4000-07
Source：5.3.5.2-2 Table 14.3.4-8 より改変

表 2.7.4-42　臨床検査値の基本統計量及び基準値範囲内からの逸脱状況（BBI-4000-07 試験）（続き）
：基準値範囲内からの逸脱状況（Biochemical）
（Safety Analysis Set）

	Cohort 1 (0%/5%) N=94	Cohort 1 (5%/5%) N=91	Total N=185
Week 12			
n	94	85	179
Low[#2]	1 (1.1%)	2 (2.4%)	3 (1.7%)
Normal[#2]	86 (91.5%)	79 (92.9%)	165 (92.2%)
High[#2]	7 (7.4%)	4 (4.7%)	11 (6.1%)
Week 16			
n	91	85	176
Low[#2]	1 (1.1%)	2 (2.4%)	3 (1.7%)
Normal[#2]	87 (95.6%)	73 (85.9%)	160 (90.9%)
High[#2]	3 (3.3%)	10 (11.8%)	13 (7.4%)
Week 20			
n	91	85	176
Low[#2]	1 (1.1%)	2 (2.4%)	3 (1.7%)
Normal[#2]	87 (95.6%)	77 (90.6%)	164 (93.2%)
High[#2]	3 (3.3%)	6 (7.1%)	9 (5.1%)

#1 : Baseline is defined as the value at Screening in BBI-4000-06 trial.
#2 : Low (High) : Under (Over) the Lower (Upper) Limit of Reference Range. Normal : Within the Reference Range.

PAGE: 51 of 94
PROGRAM: t073 (OUTPUT: t14_03_04_08_lb_stat)
DATE: 2019/12/09
PROTOCOL NO: BBI-4000-07
Source：5.3.5.2-2 Table 14.3.4-8 より改変

表 2.7.4-42　臨床検査値の基本統計量及び基準値範囲内からの逸脱状況（BBI-4000-07 試験）（続き）
：基準値範囲内からの逸脱状況（Biochemical）
（Safety Analysis Set）

	Cohort 1 (0%/5%) N=94	Cohort 1 (5%/5%) N=91	Total N=185
Week 24			
n	90	86	176
Low[#2]	2 (2.2%)	6 (7.0%)	8 (4.5%)
Normal[#2]	85 (94.4%)	74 (86.0%)	159 (90.3%)
High[#2]	3 (3.3%)	6 (7.0%)	9 (5.1%)
Week 28			
n	90	85	175
Low[#2]	2 (2.2%)	2 (2.4%)	4 (2.3%)
Normal[#2]	85 (94.4%)	77 (90.6%)	162 (92.6%)
High[#2]	3 (3.3%)	6 (7.1%)	9 (5.1%)
Week 32			
n	89	83	172
Low[#2]	2 (2.2%)	1 (1.2%)	3 (1.7%)
Normal[#2]	83 (93.3%)	74 (89.2%)	157 (91.3%)
High[#2]	4 (4.5%)	8 (9.6%)	12 (7.0%)

#1 : Baseline is defined as the value at Screening in BBI-4000-06 trial.
#2 : Low (High) : Under (Over) the Lower (Upper) Limit of Reference Range. Normal : Within the Reference Range.

PAGE: 52 of 94
PROGRAM: t073 (OUTPUT: t14_03_04_08_lb_stat)
DATE: 2019/12/09
PROTOCOL NO: BBI-4000-07
Source：5.3.5.2-2 Table 14.3.4-8 より改変

表 2.7.4-42　臨床検査値の基本統計量及び基準値範囲内からの逸脱状況（BBI-4000-07 試験）（続き）
：基準値範囲内からの逸脱状況（Biochemical）
（Safety Analysis Set）

	Cohort 1 (0%/5%) N=94	Cohort 1 (5%/5%) N=91	Total N=185
Week 36			
n	87	80	167
Low[#2]	1 (1.1%)	1 (1.3%)	2 (1.2%)
Normal[#2]	84 (96.6%)	71 (88.8%)	155 (92.8%)
High[#2]	2 (2.3%)	8 (10.0%)	10 (6.0%)
Week 40			
n	85	78	163
Low[#2]	3 (3.5%)	3 (3.8%)	6 (3.7%)
Normal[#2]	77 (90.6%)	67 (85.9%)	144 (88.3%)
High[#2]	5 (5.9%)	8 (10.3%)	13 (8.0%)
Week 44			
n	86	76	162
Low[#2]	1 (1.2%)	3 (3.9%)	4 (2.5%)
Normal[#2]	81 (94.2%)	64 (84.2%)	145 (89.5%)
High[#2]	4 (4.7%)	9 (11.8%)	13 (8.0%)

#1 : Baseline is defined as the value at Screening in BBI-4000-06 trial.
#2 : Low (High) : Under (Over) the Lower (Upper) Limit of Reference Range. Normal : Within the Reference Range.

PAGE: 53 of 94
PROGRAM: t073 (OUTPUT: t14_03_04_08_lb_stat)
DATE: 2019/12/09
PROTOCOL NO: BBI-4000-07
Source：5.3.5.2-2 Table 14.3.4-8 より改変

表 2.7.4-42　臨床検査値の基本統計量及び基準値範囲内からの逸脱状況（BBI-4000-07 試験）（続き）
：基準値範囲内からの逸脱状況（Biochemical）
（Safety Analysis Set）

	Cohort 1 (0%/5%) N=94	Cohort 1 (5%/5%) N=91	Total N=185
Week 48			
n	86	76	162
Low[#2]	2 (2.3%)	3 (3.9%)	5 (3.1%)
Normal[#2]	78 (90.7%)	68 (89.5%)	146 (90.1%)
High[#2]	6 (7.0%)	5 (6.6%)	11 (6.8%)
Week 52			
n	85	75	160
Low[#2]	3 (3.5%)	1 (1.3%)	4 (2.5%)
Normal[#2]	78 (91.8%)	63 (84.0%)	141 (88.1%)
High[#2]	4 (4.7%)	11 (14.7%)	15 (9.4%)

#1 : Baseline is defined as the value at Screening in BBI-4000-06 trial.
#2 : Low (High) : Under (Over) the Lower (Upper) Limit of Reference Range. Normal : Within the Reference Range.

PAGE: 54 of 94
PROGRAM: t073 (OUTPUT: t14_03_04_08_lb_stat)
DATE: 2019/12/09
PROTOCOL NO: BBI-4000-07
Source：5.3.5.2-2 Table 14.3.4-8 より改変

表 2.7.4-42　臨床検査値の基本統計量及び基準値範囲内からの逸脱状況（BBI-4000-07 試験）（続き）
：基準値範囲内からの逸脱状況（Biochemical）
（Safety Analysis Set）

	Cohort 1 (0%/5%) N=94	Cohort 1 (5%/5%) N=91	Total N=185
Urea Nitrogen (mg/dL)			
Baseline[#1]			
n	94	91	185
Low[#2]	5 (5.3%)	2 (2.2%)	7 (3.8%)
Normal[#2]	87 (92.6%)	85 (93.4%)	172 (93.0%)
High[#2]	2 (2.1%)	4 (4.4%)	6 (3.2%)
Week 4			
n	94	89	183
Low[#2]	5 (5.3%)	3 (3.4%)	8 (4.4%)
Normal[#2]	86 (91.5%)	81 (91.0%)	167 (91.3%)
High[#2]	3 (3.2%)	5 (5.6%)	8 (4.4%)
Week 8			
n	93	86	179
Low[#2]	3 (3.2%)	3 (3.5%)	6 (3.4%)
Normal[#2]	88 (94.6%)	80 (93.0%)	168 (93.9%)
High[#2]	2 (2.2%)	3 (3.5%)	5 (2.8%)

#1 : Baseline is defined as the value at Screening in BBI-4000-06 trial.
#2 : Low (High) : Under (Over) the Lower (Upper) Limit of Reference Range. Normal : Within the Reference Range.

PAGE: 55 of 94
PROGRAM: t073 (OUTPUT: t14_03_04_08_lb_stat)
DATE: 2019/12/09
PROTOCOL NO: BBI-4000-07
Source：5.3.5.2-2 Table 14.3.4-8 より改変

表 2.7.4-42　臨床検査値の基本統計量及び基準値範囲内からの逸脱状況（BBI-4000-07 試験）（続き）
：基準値範囲内からの逸脱状況（Biochemical）
（Safety Analysis Set）

	Cohort 1 (0%/5%) N=94	Cohort 1 (5%/5%) N=91	Total N=185
Week 12			
n	94	85	179
Low[#2]	5 (5.3%)	3 (3.5%)	8 (4.5%)
Normal[#2]	89 (94.7%)	78 (91.8%)	167 (93.3%)
High[#2]	0 (0.0%)	4 (4.7%)	4 (2.2%)
Week 16			
n	91	85	176
Low[#2]	1 (1.1%)	6 (7.1%)	7 (4.0%)
Normal[#2]	89 (97.8%)	76 (89.4%)	165 (93.8%)
High[#2]	1 (1.1%)	3 (3.5%)	4 (2.3%)
Week 20			
n	91	85	176
Low[#2]	5 (5.5%)	4 (4.7%)	9 (5.1%)
Normal[#2]	85 (93.4%)	79 (92.9%)	164 (93.2%)
High[#2]	1 (1.1%)	2 (2.4%)	3 (1.7%)

#1 : Baseline is defined as the value at Screening in BBI-4000-06 trial.
#2 : Low (High) : Under (Over) the Lower (Upper) Limit of Reference Range. Normal : Within the Reference Range.

PAGE: 56 of 94
PROGRAM: t073 (OUTPUT: t14_03_04_08_lb_stat)
DATE: 2019/12/09
PROTOCOL NO: BBI-4000-07
Source：5.3.5.2-2 Table 14.3.4-8 より改変

表 2.7.4-42　臨床検査値の基本統計量及び基準値範囲内からの逸脱状況（BBI-4000-07 試験）（続き）
：基準値範囲内からの逸脱状況（Biochemical）
（Safety Analysis Set）

	Cohort 1 (0%/5%) N=94	Cohort 1 (5%/5%) N=91	Total N=185
Week 24			
n	90	86	176
Low[#2]	3 (3.3%)	5 (5.8%)	8 (4.5%)
Normal[#2]	84 (93.3%)	79 (91.9%)	163 (92.6%)
High[#2]	3 (3.3%)	2 (2.3%)	5 (2.8%)
Week 28			
n	90	85	175
Low[#2]	3 (3.3%)	1 (1.2%)	4 (2.3%)
Normal[#2]	84 (93.3%)	80 (94.1%)	164 (93.7%)
High[#2]	3 (3.3%)	4 (4.7%)	7 (4.0%)
Week 32			
n	89	83	172
Low[#2]	2 (2.2%)	5 (6.0%)	7 (4.1%)
Normal[#2]	85 (95.5%)	74 (89.2%)	159 (92.4%)
High[#2]	2 (2.2%)	4 (4.8%)	6 (3.5%)

#1 : Baseline is defined as the value at Screening in BBI-4000-06 trial.
#2 : Low (High) : Under (Over) the Lower (Upper) Limit of Reference Range. Normal : Within the Reference Range.

PAGE: 57 of 94
PROGRAM: t073 (OUTPUT: t14_03_04_08_lb_stat)
DATE: 2019/12/09
PROTOCOL NO: BBI-4000-07
Source：5.3.5.2-2 Table 14.3.4-8 より改変

表 2.7.4-42　臨床検査値の基本統計量及び基準値範囲内からの逸脱状況（BBI-4000-07 試験）（続き）
：基準値範囲内からの逸脱状況（Biochemical）
（Safety Analysis Set）

	Cohort 1 (0%/5%) N=94	Cohort 1 (5%/5%) N=91	Total N=185
Week 36			
n	87	80	167
Low[#2]	5 (5.7%)	1 (1.3%)	6 (3.6%)
Normal[#2]	79 (90.8%)	75 (93.8%)	154 (92.2%)
High[#2]	3 (3.4%)	4 (5.0%)	7 (4.2%)
Week 40			
n	85	78	163
Low[#2]	4 (4.7%)	3 (3.8%)	7 (4.3%)
Normal[#2]	80 (94.1%)	71 (91.0%)	151 (92.6%)
High[#2]	1 (1.2%)	4 (5.1%)	5 (3.1%)
Week 44			
n	86	76	162
Low[#2]	4 (4.7%)	5 (6.6%)	9 (5.6%)
Normal[#2]	78 (90.7%)	67 (88.2%)	145 (89.5%)
High[#2]	4 (4.7%)	4 (5.3%)	8 (4.9%)

#1 : Baseline is defined as the value at Screening in BBI-4000-06 trial.
#2 : Low (High) : Under (Over) the Lower (Upper) Limit of Reference Range. Normal : Within the Reference Range.

PAGE: 58 of 94
PROGRAM: t073 (OUTPUT: t14_03_04_08_lb_stat)
DATE: 2019/12/09
PROTOCOL NO: BBI-4000-07
Source：5.3.5.2-2 Table 14.3.4-8 より改変

表 2.7.4-42　臨床検査値の基本統計量及び基準値範囲内からの逸脱状況（BBI-4000-07 試験）（続き）
：基準値範囲内からの逸脱状況（Biochemical）
（Safety Analysis Set）

	Cohort 1 (0%/5%) N=94	Cohort 1 (5%/5%) N=91	Total N=185
Week 48			
n	86	76	162
Low[#2]	4 (4.7%)	9 (11.8%)	13 (8.0%)
Normal[#2]	81 (94.2%)	63 (82.9%)	144 (88.9%)
High[#2]	1 (1.2%)	4 (5.3%)	5 (3.1%)
Week 52			
n	85	75	160
Low[#2]	4 (4.7%)	3 (4.0%)	7 (4.4%)
Normal[#2]	77 (90.6%)	70 (93.3%)	147 (91.9%)
High[#2]	4 (4.7%)	2 (2.7%)	6 (3.8%)

#1 : Baseline is defined as the value at Screening in BBI-4000-06 trial.
#2 : Low (High) : Under (Over) the Lower (Upper) Limit of Reference Range. Normal : Within the Reference Range.

PAGE: 59 of 94
PROGRAM: t073 (OUTPUT: t14_03_04_08_lb_stat)
DATE: 2019/12/09
PROTOCOL NO: BBI-4000-07
Source：5.3.5.2-2 Table 14.3.4-8 より改変

表 2.7.4-42　臨床検査値の基本統計量及び基準値範囲内からの逸脱状況（BBI-4000-07 試験）（続き）
：基準値範囲内からの逸脱状況（Biochemical）
（Safety Analysis Set）

	Cohort 1 (0%/5%) N=94	Cohort 1 (5%/5%) N=91	Total N=185
Creatinine (mg/dL)			
Baseline[#1]			
n	94	91	185
Low[#2]	1 (1.1%)	2 (2.2%)	3 (1.6%)
Normal[#2]	90 (95.7%)	88 (96.7%)	178 (96.2%)
High[#2]	3 (3.2%)	1 (1.1%)	4 (2.2%)
Week 4			
n	94	89	183
Low[#2]	3 (3.2%)	1 (1.1%)	4 (2.2%)
Normal[#2]	89 (94.7%)	86 (96.6%)	175 (95.6%)
High[#2]	2 (2.1%)	2 (2.2%)	4 (2.2%)
Week 8			
n	93	86	179
Low[#2]	3 (3.2%)	2 (2.3%)	5 (2.8%)
Normal[#2]	86 (92.5%)	81 (94.2%)	167 (93.3%)
High[#2]	4 (4.3%)	3 (3.5%)	7 (3.9%)

#1 : Baseline is defined as the value at Screening in BBI-4000-06 trial.
#2 : Low (High) : Under (Over) the Lower (Upper) Limit of Reference Range. Normal : Within the Reference Range.

PAGE: 60 of 94
PROGRAM: t073 (OUTPUT: t14_03_04_08_lb_stat)
DATE: 2019/12/09
PROTOCOL NO: BBI-4000-07
Source：5.3.5.2-2 Table 14.3.4-8 より改変

表 2.7.4-42　臨床検査値の基本統計量及び基準値範囲内からの逸脱状況（BBI-4000-07 試験）（続き）
：基準値範囲内からの逸脱状況（Biochemical）
（Safety Analysis Set）

	Cohort 1 (0%/5%) N=94	Cohort 1 (5%/5%) N=91	Total N=185
Week 12			
n	94	85	179
Low[#2]	4 (4.3%)	6 (7.1%)	10 (5.6%)
Normal[#2]	86 (91.5%)	77 (90.6%)	163 (91.1%)
High[#2]	4 (4.3%)	2 (2.4%)	6 (3.4%)
Week 16			
n	91	85	176
Low[#2]	1 (1.1%)	3 (3.5%)	4 (2.3%)
Normal[#2]	88 (96.7%)	82 (96.5%)	170 (96.6%)
High[#2]	2 (2.2%)	0 (0.0%)	2 (1.1%)
Week 20			
n	91	85	176
Low[#2]	3 (3.3%)	3 (3.5%)	6 (3.4%)
Normal[#2]	85 (93.4%)	79 (92.9%)	164 (93.2%)
High[#2]	3 (3.3%)	3 (3.5%)	6 (3.4%)

#1 : Baseline is defined as the value at Screening in BBI-4000-06 trial.
#2 : Low (High) : Under (Over) the Lower (Upper) Limit of Reference Range. Normal : Within the Reference Range.

PAGE: 61 of 94
PROGRAM: t073 (OUTPUT: t14_03_04_08_lb_stat)
DATE: 2019/12/09
PROTOCOL NO: BBI-4000-07
Source：5.3.5.2-2 Table 14.3.4-8 より改変

表 2.7.4-42　臨床検査値の基本統計量及び基準値範囲内からの逸脱状況（BBI-4000-07 試験）（続き）
：基準値範囲内からの逸脱状況（Biochemical）
（Safety Analysis Set）

	Cohort 1 (0%/5%) N=94	Cohort 1 (5%/5%) N=91	Total N=185
Week 24			
n	90	86	176
Low[#2]	1 (1.1%)	6 (7.0%)	7 (4.0%)
Normal[#2]	86 (95.6%)	78 (90.7%)	164 (93.2%)
High[#2]	3 (3.3%)	2 (2.3%)	5 (2.8%)
Week 28			
n	90	85	175
Low[#2]	1 (1.1%)	2 (2.4%)	3 (1.7%)
Normal[#2]	86 (95.6%)	82 (96.5%)	168 (96.0%)
High[#2]	3 (3.3%)	1 (1.2%)	4 (2.3%)
Week 32			
n	89	83	172
Low[#2]	3 (3.4%)	3 (3.6%)	6 (3.5%)
Normal[#2]	80 (89.9%)	78 (94.0%)	158 (91.9%)
High[#2]	6 (6.7%)	2 (2.4%)	8 (4.7%)

#1 : Baseline is defined as the value at Screening in BBI-4000-06 trial.
#2 : Low (High) : Under (Over) the Lower (Upper) Limit of Reference Range. Normal : Within the Reference Range.

PAGE: 62 of 94
PROGRAM: t073 (OUTPUT: t14_03_04_08_lb_stat)
DATE: 2019/12/09
PROTOCOL NO: BBI-4000-07
Source：5.3.5.2-2 Table 14.3.4-8 より改変

表 2.7.4-42　臨床検査値の基本統計量及び基準値範囲内からの逸脱状況（BBI-4000-07 試験）（続き）
：基準値範囲内からの逸脱状況（Biochemical）
（Safety Analysis Set）

	Cohort 1 (0%/5%) N=94	Cohort 1 (5%/5%) N=91	Total N=185
Week 36			
n	87	80	167
Low[#2]	4 (4.6%)	2 (2.5%)	6 (3.6%)
Normal[#2]	81 (93.1%)	72 (90.0%)	153 (91.6%)
High[#2]	2 (2.3%)	6 (7.5%)	8 (4.8%)
Week 40			
n	85	78	163
Low[#2]	1 (1.2%)	3 (3.8%)	4 (2.5%)
Normal[#2]	82 (96.5%)	73 (93.6%)	155 (95.1%)
High[#2]	2 (2.4%)	2 (2.6%)	4 (2.5%)
Week 44			
n	86	76	162
Low[#2]	0 (0.0%)	2 (2.6%)	2 (1.2%)
Normal[#2]	81 (94.2%)	71 (93.4%)	152 (93.8%)
High[#2]	5 (5.8%)	3 (3.9%)	8 (4.9%)

#1 : Baseline is defined as the value at Screening in BBI-4000-06 trial.
#2 : Low (High) : Under (Over) the Lower (Upper) Limit of Reference Range. Normal : Within the Reference Range.

PAGE: 63 of 94
PROGRAM: t073 (OUTPUT: t14_03_04_08_lb_stat)
DATE: 2019/12/09
PROTOCOL NO: BBI-4000-07
Source：5.3.5.2-2 Table 14.3.4-8 より改変

表 2.7.4-42　臨床検査値の基本統計量及び基準値範囲内からの逸脱状況（BBI-4000-07 試験）（続き）
：基準値範囲内からの逸脱状況（Biochemical）
（Safety Analysis Set）

	Cohort 1 (0%/5%) N=94	Cohort 1 (5%/5%) N=91	Total N=185
Week 48			
n	86	76	162
Low[#2]	2 (2.3%)	2 (2.6%)	4 (2.5%)
Normal[#2]	79 (91.9%)	68 (89.5%)	147 (90.7%)
High[#2]	5 (5.8%)	6 (7.9%)	11 (6.8%)
Week 52			
n	85	75	160
Low[#2]	1 (1.2%)	5 (6.7%)	6 (3.8%)
Normal[#2]	78 (91.8%)	67 (89.3%)	145 (90.6%)
High[#2]	6 (7.1%)	3 (4.0%)	9 (5.6%)

#1 : Baseline is defined as the value at Screening in BBI-4000-06 trial.
#2 : Low (High) : Under (Over) the Lower (Upper) Limit of Reference Range. Normal : Within the Reference Range.

PAGE: 64 of 94
PROGRAM: t073 (OUTPUT: t14_03_04_08_lb_stat)
DATE: 2019/12/09
PROTOCOL NO: BBI-4000-07
Source：5.3.5.2-2 Table 14.3.4-8 より改変

表 2.7.4-42　臨床検査値の基本統計量及び基準値範囲内からの逸脱状況（BBI-4000-07 試験）（続き）
：基準値範囲内からの逸脱状況（Biochemical）
（Safety Analysis Set）

	Cohort 1 (0%/5%) N=94	Cohort 1 (5%/5%) N=91	Total N=185
Urate (mg/dL)			
Baseline[#1]			
n	94	91	185
Low[#2]	2 (2.1%)	0 (0.0%)	2 (1.1%)
Normal[#2]	90 (95.7%)	86 (94.5%)	176 (95.1%)
High[#2]	2 (2.1%)	5 (5.5%)	7 (3.8%)
Week 4			
n	94	89	183
Low[#2]	1 (1.1%)	1 (1.1%)	2 (1.1%)
Normal[#2]	90 (95.7%)	84 (94.4%)	174 (95.1%)
High[#2]	3 (3.2%)	4 (4.5%)	7 (3.8%)
Week 8			
n	93	86	179
Low[#2]	1 (1.1%)	2 (2.3%)	3 (1.7%)
Normal[#2]	90 (96.8%)	79 (91.9%)	169 (94.4%)
High[#2]	2 (2.2%)	5 (5.8%)	7 (3.9%)

#1 : Baseline is defined as the value at Screening in BBI-4000-06 trial.
#2 : Low (High) : Under (Over) the Lower (Upper) Limit of Reference Range. Normal : Within the Reference Range.

PAGE: 65 of 94
PROGRAM: t073 (OUTPUT: t14_03_04_08_lb_stat)
DATE: 2019/12/09
PROTOCOL NO: BBI-4000-07
Source：5.3.5.2-2 Table 14.3.4-8 より改変

表 2.7.4-42　臨床検査値の基本統計量及び基準値範囲内からの逸脱状況（BBI-4000-07 試験）（続き）
：基準値範囲内からの逸脱状況（Biochemical）
（Safety Analysis Set）

	Cohort 1 (0%/5%) N=94	Cohort 1 (5%/5%) N=91	Total N=185
Week 12			
n	94	85	179
Low[#2]	1 (1.1%)	0 (0.0%)	1 (0.6%)
Normal[#2]	89 (94.7%)	82 (96.5%)	171 (95.5%)
High[#2]	4 (4.3%)	3 (3.5%)	7 (3.9%)
Week 16			
n	91	85	176
Low[#2]	2 (2.2%)	1 (1.2%)	3 (1.7%)
Normal[#2]	85 (93.4%)	80 (94.1%)	165 (93.8%)
High[#2]	4 (4.4%)	4 (4.7%)	8 (4.5%)
Week 20			
n	91	85	176
Low[#2]	1 (1.1%)	2 (2.4%)	3 (1.7%)
Normal[#2]	87 (95.6%)	77 (90.6%)	164 (93.2%)
High[#2]	3 (3.3%)	6 (7.1%)	9 (5.1%)

#1 : Baseline is defined as the value at Screening in BBI-4000-06 trial.
#2 : Low (High) : Under (Over) the Lower (Upper) Limit of Reference Range. Normal : Within the Reference Range.

PAGE: 66 of 94
PROGRAM: t073 (OUTPUT: t14_03_04_08_lb_stat)
DATE: 2019/12/09
PROTOCOL NO: BBI-4000-07
Source：5.3.5.2-2 Table 14.3.4-8 より改変

表 2.7.4-42　臨床検査値の基本統計量及び基準値範囲内からの逸脱状況（BBI-4000-07 試験）（続き）
：基準値範囲内からの逸脱状況（Biochemical）
（Safety Analysis Set）

	Cohort 1 (0%/5%) N=94	Cohort 1 (5%/5%) N=91	Total N=185
Week 24			
n	90	86	176
Low[#2]	1 (1.1%)	2 (2.3%)	3 (1.7%)
Normal[#2]	88 (97.8%)	82 (95.3%)	170 (96.6%)
High[#2]	1 (1.1%)	2 (2.3%)	3 (1.7%)
Week 28			
n	90	85	175
Low[#2]	1 (1.1%)	2 (2.4%)	3 (1.7%)
Normal[#2]	87 (96.7%)	79 (92.9%)	166 (94.9%)
High[#2]	2 (2.2%)	4 (4.7%)	6 (3.4%)
Week 32			
n	89	83	172
Low[#2]	1 (1.1%)	2 (2.4%)	3 (1.7%)
Normal[#2]	84 (94.4%)	74 (89.2%)	158 (91.9%)
High[#2]	4 (4.5%)	7 (8.4%)	11 (6.4%)

#1 : Baseline is defined as the value at Screening in BBI-4000-06 trial.
#2 : Low (High) : Under (Over) the Lower (Upper) Limit of Reference Range. Normal : Within the Reference Range.

PAGE: 67 of 94
PROGRAM: t073 (OUTPUT: t14_03_04_08_lb_stat)
DATE: 2019/12/09
PROTOCOL NO: BBI-4000-07
Source：5.3.5.2-2 Table 14.3.4-8 より改変

表 2.7.4-42　臨床検査値の基本統計量及び基準値範囲内からの逸脱状況（BBI-4000-07 試験）（続き）
：基準値範囲内からの逸脱状況（Biochemical）
（Safety Analysis Set）

	Cohort 1 (0%/5%) N=94	Cohort 1 (5%/5%) N=91	Total N=185
Week 36			
n	87	80	167
Low[#2]	2 (2.3%)	2 (2.5%)	4 (2.4%)
Normal[#2]	80 (92.0%)	71 (88.8%)	151 (90.4%)
High[#2]	5 (5.7%)	7 (8.8%)	12 (7.2%)
Week 40			
n	85	78	163
Low[#2]	1 (1.2%)	3 (3.8%)	4 (2.5%)
Normal[#2]	82 (96.5%)	69 (88.5%)	151 (92.6%)
High[#2]	2 (2.4%)	6 (7.7%)	8 (4.9%)
Week 44			
n	86	76	162
Low[#2]	1 (1.2%)	2 (2.6%)	3 (1.9%)
Normal[#2]	82 (95.3%)	69 (90.8%)	151 (93.2%)
High[#2]	3 (3.5%)	5 (6.6%)	8 (4.9%)

#1 : Baseline is defined as the value at Screening in BBI-4000-06 trial.
#2 : Low (High) : Under (Over) the Lower (Upper) Limit of Reference Range. Normal : Within the Reference Range.

PAGE: 68 of 94
PROGRAM: t073 (OUTPUT: t14_03_04_08_lb_stat)
DATE: 2019/12/09
PROTOCOL NO: BBI-4000-07
Source：5.3.5.2-2 Table 14.3.4-8 より改変

表 2.7.4-42　臨床検査値の基本統計量及び基準値範囲内からの逸脱状況（BBI-4000-07 試験）（続き）
：基準値範囲内からの逸脱状況（Biochemical）
（Safety Analysis Set）

	Cohort 1 (0%/5%) N=94	Cohort 1 (5%/5%) N=91	Total N=185
Week 48			
n	86	76	162
Low[#2]	1 (1.2%)	0 (0.0%)	1 (0.6%)
Normal[#2]	80 (93.0%)	71 (93.4%)	151 (93.2%)
High[#2]	5 (5.8%)	5 (6.6%)	10 (6.2%)
Week 52			
n	85	75	160
Low[#2]	1 (1.2%)	1 (1.3%)	2 (1.3%)
Normal[#2]	82 (96.5%)	70 (93.3%)	152 (95.0%)
High[#2]	2 (2.4%)	4 (5.3%)	6 (3.8%)

#1 : Baseline is defined as the value at Screening in BBI-4000-06 trial.
#2 : Low (High) : Under (Over) the Lower (Upper) Limit of Reference Range. Normal : Within the Reference Range.

PAGE: 69 of 94
PROGRAM: t073 (OUTPUT: t14_03_04_08_lb_stat)
DATE: 2019/12/09
PROTOCOL NO: BBI-4000-07
Source：5.3.5.2-2 Table 14.3.4-8 より改変

表 2.7.4-42　臨床検査値の基本統計量及び基準値範囲内からの逸脱状況（BBI-4000-07 試験）（続き）
：基準値範囲内からの逸脱状況（Biochemical）
（Safety Analysis Set）

	Cohort 1 (0%/5%) N=94	Cohort 1 (5%/5%) N=91	Total N=185
Sodium (mEq/L)			
Baseline[#1]			
n	94	91	185
Low[#2]	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Normal[#2]	94 (100.0%)	91 (100.0%)	185 (100.0%)
High[#2]	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Week 4			
n	94	89	183
Low[#2]	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Normal[#2]	94 (100.0%)	89 (100.0%)	183 (100.0%)
High[#2]	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Week 8			
n	93	86	179
Low[#2]	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Normal[#2]	93 (100.0%)	86 (100.0%)	179 (100.0%)
High[#2]	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)

#1 : Baseline is defined as the value at Screening in BBI-4000-06 trial.
#2 : Low (High) : Under (Over) the Lower (Upper) Limit of Reference Range. Normal : Within the Reference Range.

PAGE: 70 of 94
PROGRAM: t073 (OUTPUT: t14_03_04_08_lb_stat)
DATE: 2019/12/09
PROTOCOL NO: BBI-4000-07
Source：5.3.5.2-2 Table 14.3.4-8 より改変

表 2.7.4-42　臨床検査値の基本統計量及び基準値範囲内からの逸脱状況（BBI-4000-07 試験）（続き）
：基準値範囲内からの逸脱状況（Biochemical）
（Safety Analysis Set）

	Cohort 1 (0%/5%) N=94	Cohort 1 (5%/5%) N=91	Total N=185
Week 12			
n	94	85	179
Low[#2]	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Normal[#2]	94 (100.0%)	84 (98.8%)	178 (99.4%)
High[#2]	0 (0.0%)	1 (1.2%)	1 (0.6%)
Week 16			
n	91	85	176
Low[#2]	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Normal[#2]	91 (100.0%)	85 (100.0%)	176 (100.0%)
High[#2]	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Week 20			
n	91	85	176
Low[#2]	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Normal[#2]	91 (100.0%)	85 (100.0%)	176 (100.0%)
High[#2]	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)

#1 : Baseline is defined as the value at Screening in BBI-4000-06 trial.
#2 : Low (High) : Under (Over) the Lower (Upper) Limit of Reference Range. Normal : Within the Reference Range.

PAGE: 71 of 94
PROGRAM: t073 (OUTPUT: t14_03_04_08_lb_stat)
DATE: 2019/12/09
PROTOCOL NO: BBI-4000-07
Source：5.3.5.2-2 Table 14.3.4-8 より改変

表 2.7.4-42　臨床検査値の基本統計量及び基準値範囲内からの逸脱状況（BBI-4000-07 試験）（続き）
：基準値範囲内からの逸脱状況（Biochemical）
（Safety Analysis Set）

	Cohort 1 (0%/5%) N=94	Cohort 1 (5%/5%) N=91	Total N=185
Week 24			
n	90	86	176
Low[#2]	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Normal[#2]	90 (100.0%)	86 (100.0%)	176 (100.0%)
High[#2]	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Week 28			
n	90	85	175
Low[#2]	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Normal[#2]	90 (100.0%)	85 (100.0%)	175 (100.0%)
High[#2]	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Week 32			
n	89	83	172
Low[#2]	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Normal[#2]	89 (100.0%)	82 (98.8%)	171 (99.4%)
High[#2]	0 (0.0%)	1 (1.2%)	1 (0.6%)

#1 : Baseline is defined as the value at Screening in BBI-4000-06 trial.
#2 : Low (High) : Under (Over) the Lower (Upper) Limit of Reference Range. Normal : Within the Reference Range.

PAGE: 72 of 94
PROGRAM: t073 (OUTPUT: t14_03_04_08_lb_stat)
DATE: 2019/12/09
PROTOCOL NO: BBI-4000-07
Source：5.3.5.2-2 Table 14.3.4-8 より改変

表 2.7.4-42　臨床検査値の基本統計量及び基準値範囲内からの逸脱状況（BBI-4000-07 試験）（続き）
：基準値範囲内からの逸脱状況（Biochemical）
（Safety Analysis Set）

	Cohort 1 (0%/5%) N=94	Cohort 1 (5%/5%) N=91	Total N=185
Week 36			
n	87	80	167
Low[#2]	1 (1.1%)	0 (0.0%)	1 (0.6%)
Normal[#2]	86 (98.9%)	80 (100.0%)	166 (99.4%)
High[#2]	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Week 40			
n	85	78	163
Low[#2]	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Normal[#2]	85 (100.0%)	78 (100.0%)	163 (100.0%)
High[#2]	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Week 44			
n	86	76	162
Low[#2]	0 (0.0%)	1 (1.3%)	1 (0.6%)
Normal[#2]	86 (100.0%)	74 (97.4%)	160 (98.8%)
High[#2]	0 (0.0%)	1 (1.3%)	1 (0.6%)

#1 : Baseline is defined as the value at Screening in BBI-4000-06 trial.
#2 : Low (High) : Under (Over) the Lower (Upper) Limit of Reference Range. Normal : Within the Reference Range.

PAGE: 73 of 94
PROGRAM: t073 (OUTPUT: t14_03_04_08_lb_stat)
DATE: 2019/12/09
PROTOCOL NO: BBI-4000-07
Source：5.3.5.2-2 Table 14.3.4-8 より改変

表 2.7.4-42　臨床検査値の基本統計量及び基準値範囲内からの逸脱状況（BBI-4000-07 試験）（続き）
：基準値範囲内からの逸脱状況（Biochemical）
（Safety Analysis Set）

	Cohort 1 (0%/5%) N=94	Cohort 1 (5%/5%) N=91	Total N=185
Week 48			
n	86	76	162
Low[#2]	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Normal[#2]	86 (100.0%)	75 (98.7%)	161 (99.4%)
High[#2]	0 (0.0%)	1 (1.3%)	1 (0.6%)
Week 52			
n	85	75	160
Low[#2]	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Normal[#2]	85 (100.0%)	75 (100.0%)	160 (100.0%)
High[#2]	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)

#1 : Baseline is defined as the value at Screening in BBI-4000-06 trial.
#2 : Low (High) : Under (Over) the Lower (Upper) Limit of Reference Range. Normal : Within the Reference Range.

PAGE: 74 of 94
PROGRAM: t073 (OUTPUT: t14_03_04_08_lb_stat)
DATE: 2019/12/09
PROTOCOL NO: BBI-4000-07
Source：5.3.5.2-2 Table 14.3.4-8 より改変

表 2.7.4-42　臨床検査値の基本統計量及び基準値範囲内からの逸脱状況（BBI-4000-07 試験）（続き）
：基準値範囲内からの逸脱状況（Biochemical）
（Safety Analysis Set）

	Cohort 1 (0%/5%) N=94	Cohort 1 (5%/5%) N=91	Total N=185
Chloride (mEq/L)			
Baseline[#1]			
n	94	91	185
Low[#2]	1 (1.1%)	2 (2.2%)	3 (1.6%)
Normal[#2]	93 (98.9%)	89 (97.8%)	182 (98.4%)
High[#2]	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Week 4			
n	94	89	183
Low[#2]	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Normal[#2]	94 (100.0%)	89 (100.0%)	183 (100.0%)
High[#2]	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Week 8			
n	93	86	179
Low[#2]	1 (1.1%)	0 (0.0%)	1 (0.6%)
Normal[#2]	91 (97.8%)	86 (100.0%)	177 (98.9%)
High[#2]	1 (1.1%)	0 (0.0%)	1 (0.6%)

#1 : Baseline is defined as the value at Screening in BBI-4000-06 trial.
#2 : Low (High) : Under (Over) the Lower (Upper) Limit of Reference Range. Normal : Within the Reference Range.

PAGE: 75 of 94
PROGRAM: t073 (OUTPUT: t14_03_04_08_lb_stat)
DATE: 2019/12/09
PROTOCOL NO: BBI-4000-07
Source：5.3.5.2-2 Table 14.3.4-8 より改変

表 2.7.4-42　臨床検査値の基本統計量及び基準値範囲内からの逸脱状況（BBI-4000-07 試験）（続き）
：基準値範囲内からの逸脱状況（Biochemical）
（Safety Analysis Set）

	Cohort 1 (0%/5%) N=94	Cohort 1 (5%/5%) N=91	Total N=185
Week 12			
n	94	85	179
Low[#2]	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Normal[#2]	94 (100.0%)	85 (100.0%)	179 (100.0%)
High[#2]	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Week 16			
n	91	85	176
Low[#2]	2 (2.2%)	0 (0.0%)	2 (1.1%)
Normal[#2]	89 (97.8%)	85 (100.0%)	174 (98.9%)
High[#2]	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Week 20			
n	91	85	176
Low[#2]	2 (2.2%)	0 (0.0%)	2 (1.1%)
Normal[#2]	89 (97.8%)	84 (98.8%)	173 (98.3%)
High[#2]	0 (0.0%)	1 (1.2%)	1 (0.6%)

#1 : Baseline is defined as the value at Screening in BBI-4000-06 trial.
#2 : Low (High) : Under (Over) the Lower (Upper) Limit of Reference Range. Normal : Within the Reference Range.

PAGE: 76 of 94
PROGRAM: t073 (OUTPUT: t14_03_04_08_lb_stat)
DATE: 2019/12/09
PROTOCOL NO: BBI-4000-07
Source：5.3.5.2-2 Table 14.3.4-8 より改変

表 2.7.4-42　臨床検査値の基本統計量及び基準値範囲内からの逸脱状況（BBI-4000-07 試験）（続き）
：基準値範囲内からの逸脱状況（Biochemical）
（Safety Analysis Set）

	Cohort 1 (0%/5%) N=94	Cohort 1 (5%/5%) N=91	Total N=185
Week 24			
n	90	86	176
Low[#2]	0 (0.0%)	2 (2.3%)	2 (1.1%)
Normal[#2]	89 (98.9%)	84 (97.7%)	173 (98.3%)
High[#2]	1 (1.1%)	0 (0.0%)	1 (0.6%)
Week 28			
n	90	85	175
Low[#2]	1 (1.1%)	1 (1.2%)	2 (1.1%)
Normal[#2]	88 (97.8%)	84 (98.8%)	172 (98.3%)
High[#2]	1 (1.1%)	0 (0.0%)	1 (0.6%)
Week 32			
n	89	83	172
Low[#2]	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Normal[#2]	88 (98.9%)	83 (100.0%)	171 (99.4%)
High[#2]	1 (1.1%)	0 (0.0%)	1 (0.6%)

#1 : Baseline is defined as the value at Screening in BBI-4000-06 trial.
#2 : Low (High) : Under (Over) the Lower (Upper) Limit of Reference Range. Normal : Within the Reference Range.

PAGE: 77 of 94
PROGRAM: t073 (OUTPUT: t14_03_04_08_lb_stat)
DATE: 2019/12/09
PROTOCOL NO: BBI-4000-07
Source：5.3.5.2-2 Table 14.3.4-8 より改変

表 2.7.4-42　臨床検査値の基本統計量及び基準値範囲内からの逸脱状況（BBI-4000-07 試験）（続き）
：基準値範囲内からの逸脱状況（Biochemical）
（Safety Analysis Set）

	Cohort 1 (0%/5%) N=94	Cohort 1 (5%/5%) N=91	Total N=185
Week 36			
n	87	80	167
Low[#2]	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Normal[#2]	87 (100.0%)	80 (100.0%)	167 (100.0%)
High[#2]	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Week 40			
n	85	78	163
Low[#2]	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Normal[#2]	83 (97.6%)	78 (100.0%)	161 (98.8%)
High[#2]	2 (2.4%)	0 (0.0%)	2 (1.2%)
Week 44			
n	86	76	162
Low[#2]	0 (0.0%)	1 (1.3%)	1 (0.6%)
Normal[#2]	85 (98.8%)	75 (98.7%)	160 (98.8%)
High[#2]	1 (1.2%)	0 (0.0%)	1 (0.6%)

#1 : Baseline is defined as the value at Screening in BBI-4000-06 trial.
#2 : Low (High) : Under (Over) the Lower (Upper) Limit of Reference Range. Normal : Within the Reference Range.

PAGE: 78 of 94
PROGRAM: t073 (OUTPUT: t14_03_04_08_lb_stat)
DATE: 2019/12/09
PROTOCOL NO: BBI-4000-07
Source：5.3.5.2-2 Table 14.3.4-8 より改変

表 2.7.4-42　臨床検査値の基本統計量及び基準値範囲内からの逸脱状況（BBI-4000-07 試験）（続き）
：基準値範囲内からの逸脱状況（Biochemical）
（Safety Analysis Set）

	Cohort 1 (0%/5%) N=94	Cohort 1 (5%/5%) N=91	Total N=185
Week 48			
n	86	76	162
Low[#2]	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Normal[#2]	84 (97.7%)	75 (98.7%)	159 (98.1%)
High[#2]	2 (2.3%)	1 (1.3%)	3 (1.9%)
Week 52			
n	85	75	160
Low[#2]	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Normal[#2]	84 (98.8%)	73 (97.3%)	157 (98.1%)
High[#2]	1 (1.2%)	2 (2.7%)	3 (1.9%)

#1 : Baseline is defined as the value at Screening in BBI-4000-06 trial.
#2 : Low (High) : Under (Over) the Lower (Upper) Limit of Reference Range. Normal : Within the Reference Range.

PAGE: 79 of 94
PROGRAM: t073 (OUTPUT: t14_03_04_08_lb_stat)
DATE: 2019/12/09
PROTOCOL NO: BBI-4000-07
Source：5.3.5.2-2 Table 14.3.4-8 より改変

表 2.7.4-42　臨床検査値の基本統計量及び基準値範囲内からの逸脱状況（BBI-4000-07 試験）（続き）
：基準値範囲内からの逸脱状況（Biochemical）
（Safety Analysis Set）

	Cohort 1 (0%/5%) N=94	Cohort 1 (5%/5%) N=91	Total N=185
Potassium (mEq/L)			
Baseline[#1]			
n	94	91	185
Low[#2]	1 (1.1%)	3 (3.3%)	4 (2.2%)
Normal[#2]	92 (97.9%)	88 (96.7%)	180 (97.3%)
High[#2]	1 (1.1%)	0 (0.0%)	1 (0.5%)
Week 4			
n	94	89	183
Low[#2]	1 (1.1%)	3 (3.4%)	4 (2.2%)
Normal[#2]	93 (98.9%)	86 (96.6%)	179 (97.8%)
High[#2]	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Week 8			
n	93	86	179
Low[#2]	2 (2.2%)	3 (3.5%)	5 (2.8%)
Normal[#2]	91 (97.8%)	83 (96.5%)	174 (97.2%)
High[#2]	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)

#1 : Baseline is defined as the value at Screening in BBI-4000-06 trial.
#2 : Low (High) : Under (Over) the Lower (Upper) Limit of Reference Range. Normal : Within the Reference Range.

PAGE: 80 of 94
PROGRAM: t073 (OUTPUT: t14_03_04_08_lb_stat)
DATE: 2019/12/09
PROTOCOL NO: BBI-4000-07
Source：5.3.5.2-2 Table 14.3.4-8 より改変

表 2.7.4-42　臨床検査値の基本統計量及び基準値範囲内からの逸脱状況（BBI-4000-07 試験）（続き）
：基準値範囲内からの逸脱状況（Biochemical）
（Safety Analysis Set）

	Cohort 1 (0%/5%) N=94	Cohort 1 (5%/5%) N=91	Total N=185
Week 12			
n	94	85	179
Low[#2]	2 (2.1%)	1 (1.2%)	3 (1.7%)
Normal[#2]	92 (97.9%)	83 (97.6%)	175 (97.8%)
High[#2]	0 (0.0%)	1 (1.2%)	1 (0.6%)
Week 16			
n	91	85	176
Low[#2]	4 (4.4%)	3 (3.5%)	7 (4.0%)
Normal[#2]	86 (94.5%)	82 (96.5%)	168 (95.5%)
High[#2]	1 (1.1%)	0 (0.0%)	1 (0.6%)
Week 20			
n	91	85	176
Low[#2]	4 (4.4%)	1 (1.2%)	5 (2.8%)
Normal[#2]	86 (94.5%)	84 (98.8%)	170 (96.6%)
High[#2]	1 (1.1%)	0 (0.0%)	1 (0.6%)

#1 : Baseline is defined as the value at Screening in BBI-4000-06 trial.
#2 : Low (High) : Under (Over) the Lower (Upper) Limit of Reference Range. Normal : Within the Reference Range.

PAGE: 81 of 94
PROGRAM: t073 (OUTPUT: t14_03_04_08_lb_stat)
DATE: 2019/12/09
PROTOCOL NO: BBI-4000-07
Source：5.3.5.2-2 Table 14.3.4-8 より改変

表 2.7.4-42　臨床検査値の基本統計量及び基準値範囲内からの逸脱状況（BBI-4000-07 試験）（続き）
：基準値範囲内からの逸脱状況（Biochemical）
（Safety Analysis Set）

	Cohort 1 (0%/5%) N=94	Cohort 1 (5%/5%) N=91	Total N=185
Week 24			
n	90	86	176
Low[#2]	0 (0.0%)	2 (2.3%)	2 (1.1%)
Normal[#2]	88 (97.8%)	83 (96.5%)	171 (97.2%)
High[#2]	2 (2.2%)	1 (1.2%)	3 (1.7%)
Week 28			
n	90	85	175
Low[#2]	5 (5.6%)	2 (2.4%)	7 (4.0%)
Normal[#2]	82 (91.1%)	82 (96.5%)	164 (93.7%)
High[#2]	3 (3.3%)	1 (1.2%)	4 (2.3%)
Week 32			
n	89	83	172
Low[#2]	2 (2.2%)	1 (1.2%)	3 (1.7%)
Normal[#2]	85 (95.5%)	82 (98.8%)	167 (97.1%)
High[#2]	2 (2.2%)	0 (0.0%)	2 (1.2%)

#1 : Baseline is defined as the value at Screening in BBI-4000-06 trial.
#2 : Low (High) : Under (Over) the Lower (Upper) Limit of Reference Range. Normal : Within the Reference Range.

PAGE: 82 of 94
PROGRAM: t073 (OUTPUT: t14_03_04_08_lb_stat)
DATE: 2019/12/09
PROTOCOL NO: BBI-4000-07
Source：5.3.5.2-2 Table 14.3.4-8 より改変

表 2.7.4-42　臨床検査値の基本統計量及び基準値範囲内からの逸脱状況（BBI-4000-07 試験）（続き）
：基準値範囲内からの逸脱状況（Biochemical）
（Safety Analysis Set）

	Cohort 1 (0%/5%) N=94	Cohort 1 (5%/5%) N=91	Total N=185
Week 36			
n	87	80	167
Low[#2]	1 (1.1%)	1 (1.3%)	2 (1.2%)
Normal[#2]	85 (97.7%)	79 (98.8%)	164 (98.2%)
High[#2]	1 (1.1%)	0 (0.0%)	1 (0.6%)
Week 40			
n	85	78	163
Low[#2]	1 (1.2%)	4 (5.1%)	5 (3.1%)
Normal[#2]	83 (97.6%)	74 (94.9%)	157 (96.3%)
High[#2]	1 (1.2%)	0 (0.0%)	1 (0.6%)
Week 44			
n	86	76	162
Low[#2]	1 (1.2%)	2 (2.6%)	3 (1.9%)
Normal[#2]	83 (96.5%)	74 (97.4%)	157 (96.9%)
High[#2]	2 (2.3%)	0 (0.0%)	2 (1.2%)

#1 : Baseline is defined as the value at Screening in BBI-4000-06 trial.
#2 : Low (High) : Under (Over) the Lower (Upper) Limit of Reference Range. Normal : Within the Reference Range.

PAGE: 83 of 94
PROGRAM: t073 (OUTPUT: t14_03_04_08_lb_stat)
DATE: 2019/12/09
PROTOCOL NO: BBI-4000-07
Source：5.3.5.2-2 Table 14.3.4-8 より改変

表 2.7.4-42　臨床検査値の基本統計量及び基準値範囲内からの逸脱状況（BBI-4000-07 試験）（続き）
：基準値範囲内からの逸脱状況（Biochemical）
（Safety Analysis Set）

	Cohort 1 (0%/5%) N=94	Cohort 1 (5%/5%) N=91	Total N=185
Week 48			
n	86	76	162
Low[#2]	2 (2.3%)	3 (3.9%)	5 (3.1%)
Normal[#2]	83 (96.5%)	73 (96.1%)	156 (96.3%)
High[#2]	1 (1.2%)	0 (0.0%)	1 (0.6%)
Week 52			
n	85	75	160
Low[#2]	3 (3.5%)	1 (1.3%)	4 (2.5%)
Normal[#2]	80 (94.1%)	74 (98.7%)	154 (96.3%)
High[#2]	2 (2.4%)	0 (0.0%)	2 (1.3%)

#1 : Baseline is defined as the value at Screening in BBI-4000-06 trial.
#2 : Low (High) : Under (Over) the Lower (Upper) Limit of Reference Range. Normal : Within the Reference Range.

PAGE: 84 of 94
PROGRAM: t073 (OUTPUT: t14_03_04_08_lb_stat)
DATE: 2019/12/09
PROTOCOL NO: BBI-4000-07
Source：5.3.5.2-2 Table 14.3.4-8 より改変

表 2.7.4-42　臨床検査値の基本統計量及び基準値範囲内からの逸脱状況（BBI-4000-07 試験）（続き）
：基準値範囲内からの逸脱状況（Biochemical）
（Safety Analysis Set）

	Cohort 1 (0%/5%) N=94	Cohort 1 (5%/5%) N=91	Total N=185
Cholesterol (mg/dL)			
Baseline[#1]			
n	94	91	185
Low[#2]	6 (6.4%)	9 (9.9%)	15 (8.1%)
Normal[#2]	70 (74.5%)	70 (76.9%)	140 (75.7%)
High[#2]	18 (19.1%)	12 (13.2%)	30 (16.2%)
Week 4			
n	94	89	183
Low[#2]	7 (7.4%)	6 (6.7%)	13 (7.1%)
Normal[#2]	71 (75.5%)	69 (77.5%)	140 (76.5%)
High[#2]	16 (17.0%)	14 (15.7%)	30 (16.4%)
Week 8			
n	93	86	179
Low[#2]	6 (6.5%)	7 (8.1%)	13 (7.3%)
Normal[#2]	74 (79.6%)	68 (79.1%)	142 (79.3%)
High[#2]	13 (14.0%)	11 (12.8%)	24 (13.4%)

#1 : Baseline is defined as the value at Screening in BBI-4000-06 trial.
#2 : Low (High) : Under (Over) the Lower (Upper) Limit of Reference Range. Normal : Within the Reference Range.

PAGE: 85 of 94
PROGRAM: t073 (OUTPUT: t14_03_04_08_lb_stat)
DATE: 2019/12/09
PROTOCOL NO: BBI-4000-07
Source：5.3.5.2-2 Table 14.3.4-8 より改変

表 2.7.4-42　臨床検査値の基本統計量及び基準値範囲内からの逸脱状況（BBI-4000-07 試験）（続き）
：基準値範囲内からの逸脱状況（Biochemical）
（Safety Analysis Set）

	Cohort 1 (0%/5%) N=94	Cohort 1 (5%/5%) N=91	Total N=185
Week 12			
n	94	85	179
Low[#2]	6 (6.4%)	6 (7.1%)	12 (6.7%)
Normal[#2]	69 (73.4%)	68 (80.0%)	137 (76.5%)
High[#2]	19 (20.2%)	11 (12.9%)	30 (16.8%)
Week 16			
n	91	85	176
Low[#2]	5 (5.5%)	5 (5.9%)	10 (5.7%)
Normal[#2]	66 (72.5%)	66 (77.6%)	132 (75.0%)
High[#2]	20 (22.0%)	14 (16.5%)	34 (19.3%)
Week 20			
n	91	85	176
Low[#2]	8 (8.8%)	9 (10.6%)	17 (9.7%)
Normal[#2]	63 (69.2%)	67 (78.8%)	130 (73.9%)
High[#2]	20 (22.0%)	9 (10.6%)	29 (16.5%)

#1 : Baseline is defined as the value at Screening in BBI-4000-06 trial.
#2 : Low (High) : Under (Over) the Lower (Upper) Limit of Reference Range. Normal : Within the Reference Range.

PAGE: 86 of 94
PROGRAM: t073 (OUTPUT: t14_03_04_08_lb_stat)
DATE: 2019/12/09
PROTOCOL NO: BBI-4000-07
Source：5.3.5.2-2 Table 14.3.4-8 より改変

表 2.7.4-42　臨床検査値の基本統計量及び基準値範囲内からの逸脱状況（BBI-4000-07 試験）（続き）
：基準値範囲内からの逸脱状況（Biochemical）
（Safety Analysis Set）

	Cohort 1 (0%/5%) N=94	Cohort 1 (5%/5%) N=91	Total N=185
Week 24			
n	90	86	176
Low[#2]	3 (3.3%)	8 (9.3%)	11 (6.3%)
Normal[#2]	68 (75.6%)	65 (75.6%)	133 (75.6%)
High[#2]	19 (21.1%)	13 (15.1%)	32 (18.2%)
Week 28			
n	90	85	175
Low[#2]	6 (6.7%)	7 (8.2%)	13 (7.4%)
Normal[#2]	69 (76.7%)	63 (74.1%)	132 (75.4%)
High[#2]	15 (16.7%)	15 (17.6%)	30 (17.1%)
Week 32			
n	89	83	172
Low[#2]	6 (6.7%)	7 (8.4%)	13 (7.6%)
Normal[#2]	65 (73.0%)	62 (74.7%)	127 (73.8%)
High[#2]	18 (20.2%)	14 (16.9%)	32 (18.6%)

#1 : Baseline is defined as the value at Screening in BBI-4000-06 trial.
#2 : Low (High) : Under (Over) the Lower (Upper) Limit of Reference Range. Normal : Within the Reference Range.

PAGE: 87 of 94
PROGRAM: t073 (OUTPUT: t14_03_04_08_lb_stat)
DATE: 2019/12/09
PROTOCOL NO: BBI-4000-07
Source：5.3.5.2-2 Table 14.3.4-8 より改変

表 2.7.4-42　臨床検査値の基本統計量及び基準値範囲内からの逸脱状況（BBI-4000-07 試験）（続き）
：基準値範囲内からの逸脱状況（Biochemical）
（Safety Analysis Set）

	Cohort 1 (0%/5%) N=94	Cohort 1 (5%/5%) N=91	Total N=185
Week 36			
n	87	80	167
Low[#2]	7 (8.0%)	6 (7.5%)	13 (7.8%)
Normal[#2]	64 (73.6%)	64 (80.0%)	128 (76.6%)
High[#2]	16 (18.4%)	10 (12.5%)	26 (15.6%)
Week 40			
n	85	78	163
Low[#2]	7 (8.2%)	7 (9.0%)	14 (8.6%)
Normal[#2]	58 (68.2%)	60 (76.9%)	118 (72.4%)
High[#2]	20 (23.5%)	11 (14.1%)	31 (19.0%)
Week 44			
n	86	76	162
Low[#2]	6 (7.0%)	7 (9.2%)	13 (8.0%)
Normal[#2]	62 (72.1%)	58 (76.3%)	120 (74.1%)
High[#2]	18 (20.9%)	11 (14.5%)	29 (17.9%)

#1 : Baseline is defined as the value at Screening in BBI-4000-06 trial.
#2 : Low (High) : Under (Over) the Lower (Upper) Limit of Reference Range. Normal : Within the Reference Range.

PAGE: 88 of 94
PROGRAM: t073 (OUTPUT: t14_03_04_08_lb_stat)
DATE: 2019/12/09
PROTOCOL NO: BBI-4000-07
Source：5.3.5.2-2 Table 14.3.4-8 より改変

表 2.7.4-42　臨床検査値の基本統計量及び基準値範囲内からの逸脱状況（BBI-4000-07 試験）（続き）
：基準値範囲内からの逸脱状況（Biochemical）
（Safety Analysis Set）

	Cohort 1 (0%/5%) N=94	Cohort 1 (5%/5%) N=91	Total N=185
Week 48			
n	86	76	162
Low[#2]	6 (7.0%)	7 (9.2%)	13 (8.0%)
Normal[#2]	63 (73.3%)	60 (78.9%)	123 (75.9%)
High[#2]	17 (19.8%)	9 (11.8%)	26 (16.0%)
Week 52			
n	85	75	160
Low[#2]	6 (7.1%)	6 (8.0%)	12 (7.5%)
Normal[#2]	63 (74.1%)	62 (82.7%)	125 (78.1%)
High[#2]	16 (18.8%)	7 (9.3%)	23 (14.4%)

#1 : Baseline is defined as the value at Screening in BBI-4000-06 trial.
#2 : Low (High) : Under (Over) the Lower (Upper) Limit of Reference Range. Normal : Within the Reference Range.

PAGE: 89 of 94
PROGRAM: t073 (OUTPUT: t14_03_04_08_lb_stat)
DATE: 2019/12/09
PROTOCOL NO: BBI-4000-07
Source：5.3.5.2-2 Table 14.3.4-8 より改変

表 2.7.4-42　臨床検査値の基本統計量及び基準値範囲内からの逸脱状況（BBI-4000-07 試験）（続き）
：基準値範囲内からの逸脱状況（Biochemical）
（Safety Analysis Set）

	Cohort 1 (0%/5%) N=94	Cohort 1 (5%/5%) N=91	Total N=185
Triglycerides (mg/dL)			
Baseline[#1]			
n	94	91	185
Low[#2]	16 (17.0%)	26 (28.6%)	42 (22.7%)
Normal[#2]	60 (63.8%)	52 (57.1%)	112 (60.5%)
High[#2]	18 (19.1%)	13 (14.3%)	31 (16.8%)
Week 4			
n	94	89	183
Low[#2]	13 (13.8%)	19 (21.3%)	32 (17.5%)
Normal[#2]	69 (73.4%)	60 (67.4%)	129 (70.5%)
High[#2]	12 (12.8%)	10 (11.2%)	22 (12.0%)
Week 8			
n	93	86	179
Low[#2]	14 (15.1%)	17 (19.8%)	31 (17.3%)
Normal[#2]	65 (69.9%)	56 (65.1%)	121 (67.6%)
High[#2]	14 (15.1%)	13 (15.1%)	27 (15.1%)

#1 : Baseline is defined as the value at Screening in BBI-4000-06 trial.
#2 : Low (High) : Under (Over) the Lower (Upper) Limit of Reference Range. Normal : Within the Reference Range.

PAGE: 90 of 94
PROGRAM: t073 (OUTPUT: t14_03_04_08_lb_stat)
DATE: 2019/12/09
PROTOCOL NO: BBI-4000-07
Source：5.3.5.2-2 Table 14.3.4-8 より改変

表 2.7.4-42　臨床検査値の基本統計量及び基準値範囲内からの逸脱状況（BBI-4000-07 試験）（続き）
：基準値範囲内からの逸脱状況（Biochemical）
（Safety Analysis Set）

	Cohort 1 (0%/5%) N=94	Cohort 1 (5%/5%) N=91	Total N=185
Week 12			
n	94	85	179
Low[#2]	15 (16.0%)	23 (27.1%)	38 (21.2%)
Normal[#2]	64 (68.1%)	52 (61.2%)	116 (64.8%)
High[#2]	15 (16.0%)	10 (11.8%)	25 (14.0%)
Week 16			
n	91	85	176
Low[#2]	13 (14.3%)	19 (22.4%)	32 (18.2%)
Normal[#2]	68 (74.7%)	57 (67.1%)	125 (71.0%)
High[#2]	10 (11.0%)	9 (10.6%)	19 (10.8%)
Week 20			
n	91	85	176
Low[#2]	18 (19.8%)	24 (28.2%)	42 (23.9%)
Normal[#2]	60 (65.9%)	51 (60.0%)	111 (63.1%)
High[#2]	13 (14.3%)	10 (11.8%)	23 (13.1%)

#1 : Baseline is defined as the value at Screening in BBI-4000-06 trial.
#2 : Low (High) : Under (Over) the Lower (Upper) Limit of Reference Range. Normal : Within the Reference Range.

PAGE: 91 of 94
PROGRAM: t073 (OUTPUT: t14_03_04_08_lb_stat)
DATE: 2019/12/09
PROTOCOL NO: BBI-4000-07
Source：5.3.5.2-2 Table 14.3.4-8 より改変

表 2.7.4-42　臨床検査値の基本統計量及び基準値範囲内からの逸脱状況（BBI-4000-07 試験）（続き）
：基準値範囲内からの逸脱状況（Biochemical）
（Safety Analysis Set）

	Cohort 1 (0%/5%) N=94	Cohort 1 (5%/5%) N=91	Total N=185
Week 24			
n	90	86	176
Low[#2]	16 (17.8%)	17 (19.8%)	33 (18.8%)
Normal[#2]	55 (61.1%)	58 (67.4%)	113 (64.2%)
High[#2]	19 (21.1%)	11 (12.8%)	30 (17.0%)
Week 28			
n	90	85	175
Low[#2]	17 (18.9%)	16 (18.8%)	33 (18.9%)
Normal[#2]	57 (63.3%)	53 (62.4%)	110 (62.9%)
High[#2]	16 (17.8%)	16 (18.8%)	32 (18.3%)
Week 32			
n	89	83	172
Low[#2]	16 (18.0%)	19 (22.9%)	35 (20.3%)
Normal[#2]	57 (64.0%)	53 (63.9%)	110 (64.0%)
High[#2]	16 (18.0%)	11 (13.3%)	27 (15.7%)

#1 : Baseline is defined as the value at Screening in BBI-4000-06 trial.
#2 : Low (High) : Under (Over) the Lower (Upper) Limit of Reference Range. Normal : Within the Reference Range.

PAGE: 92 of 94
PROGRAM: t073 (OUTPUT: t14_03_04_08_lb_stat)
DATE: 2019/12/09
PROTOCOL NO: BBI-4000-07
Source：5.3.5.2-2 Table 14.3.4-8 より改変

表 2.7.4-42　臨床検査値の基本統計量及び基準値範囲内からの逸脱状況（BBI-4000-07 試験）（続き）
：基準値範囲内からの逸脱状況（Biochemical）
（Safety Analysis Set）

	Cohort 1 (0%/5%) N=94	Cohort 1 (5%/5%) N=91	Total N=185
Week 36			
n	87	80	167
Low[#2]	13 (14.9%)	18 (22.5%)	31 (18.6%)
Normal[#2]	57 (65.5%)	51 (63.8%)	108 (64.7%)
High[#2]	17 (19.5%)	11 (13.8%)	28 (16.8%)
Week 40			
n	85	78	163
Low[#2]	13 (15.3%)	16 (20.5%)	29 (17.8%)
Normal[#2]	60 (70.6%)	51 (65.4%)	111 (68.1%)
High[#2]	12 (14.1%)	11 (14.1%)	23 (14.1%)
Week 44			
n	86	76	162
Low[#2]	13 (15.1%)	15 (19.7%)	28 (17.3%)
Normal[#2]	59 (68.6%)	49 (64.5%)	108 (66.7%)
High[#2]	14 (16.3%)	12 (15.8%)	26 (16.0%)

#1 : Baseline is defined as the value at Screening in BBI-4000-06 trial.
#2 : Low (High) : Under (Over) the Lower (Upper) Limit of Reference Range. Normal : Within the Reference Range.

PAGE: 93 of 94
PROGRAM: t073 (OUTPUT: t14_03_04_08_lb_stat)
DATE: 2019/12/09
PROTOCOL NO: BBI-4000-07
Source：5.3.5.2-2 Table 14.3.4-8 より改変

表 2.7.4-42　臨床検査値の基本統計量及び基準値範囲内からの逸脱状況（BBI-4000-07 試験）（続き）
：基準値範囲内からの逸脱状況（Biochemical）
（Safety Analysis Set）

	Cohort 1 (0%/5%) N=94	Cohort 1 (5%/5%) N=91	Total N=185
Week 48			
n	86	76	162
Low[#2]	11 (12.8%)	18 (23.7%)	29 (17.9%)
Normal[#2]	60 (69.8%)	43 (56.6%)	103 (63.6%)
High[#2]	15 (17.4%)	15 (19.7%)	30 (18.5%)
Week 52			
n	85	75	160
Low[#2]	15 (17.6%)	13 (17.3%)	28 (17.5%)
Normal[#2]	56 (65.9%)	47 (62.7%)	103 (64.4%)
High[#2]	14 (16.5%)	15 (20.0%)	29 (18.1%)

#1 : Baseline is defined as the value at Screening in BBI-4000-06 trial.
#2 : Low (High) : Under (Over) the Lower (Upper) Limit of Reference Range. Normal : Within the Reference Range.

PAGE: 94 of 94
PROGRAM: t073 (OUTPUT: t14_03_04_08_lb_stat)
DATE: 2019/12/09
PROTOCOL NO: BBI-4000-07
Source：5.3.5.2-2 Table 14.3.4-8 より改変

表 2.7.4-43 臨床検査値の定性値集計（BBI-4000-04 試験）

[Safety]

Parameter	Unit	Treatment	Visit	Total[#1]	n[#2]	-	±	1+	2+	3+	4+
Urine Protein	-	BBI-4000 gel 0%	Screening	52	51	38	10	2	1	0	0
		N=52	Week 4	52	52	33	15	2	2	0	0
			Week 6-3	52	51	37	10	4	0	0	0
		BBI-4000 gel 5%	Screening	52	52	34	17	0	1	0	0
		N=52	Week 4	52	52	35	14	3	0	0	0
			Week 6-3	51	51	35	15	1	0	0	0
		BBI-4000 gel 10%	Screening	51	51	40	10	0	1	0	0
		N=51	Week 4	51	50	34	14	1	1	0	0
			Week 6-3	51	50	35	12	2	1	0	0
		BBI-4000 gel 15%	Screening	52	51	36	13	2	0	0	0
		N=52	Week 4	52	52	36	15	1	0	0	0
			Week 6-3	52	50	41	8	1	0	0	0
Glucose	-	BBI-4000 gel 0%	Screening	52	51	48	0	0	0	3	0
		N=52	Week 4	52	52	48	0	1	0	3	0
			Week 6-3	52	51	48	1	0	1	1	0
		BBI-4000 gel 5%	Screening	52	52	51	0	1	0	0	0
		N=52	Week 4	52	52	50	1	0	1	0	0
			Week 6-3	51	51	48	2	0	0	1	0
		BBI-4000 gel 10%	Screening	51	51	50	0	0	1	0	0
		N=51	Week 4	51	50	50	0	0	0	0	0
			Week 6-3	51	50	50	0	0	0	0	0
		BBI-4000 gel 15%	Screening	52	51	50	1	0	0	0	0
		N=52	Week 4	52	52	50	0	1	1	0	0
			Week 6-3	52	50	49	1	0	0	0	0

#1 Numbers of Subjects of each visit
#2 Numbers of Subjects with measured values
Source：5.3.5.1-1 Table 14.3.4-4 より改変

表 2.7.4-43 臨床検査値の定性値集計（BBI-4000-04 試験）（続き）

[Safety]

Parameter	Unit	Treatment	Visit	Total[#1]	n[#2]	-	±	1+	2+	3+	4+
Occult Blood	-	BBI-4000 gel 0%	Screening	52	51	45	2	1	2	1	0
		N=52	Week 4	52	52	47	1	0	1	3	0
			Week 6-3	52	51	43	3	0	2	3	0
		BBI-4000 gel 5%	Screening	52	52	45	3	1	1	2	0
		N=52	Week 4	52	52	50	1	0	1	0	0
			Week 6-3	51	51	45	3	2	1	0	0
		BBI-4000 gel 10%	Screening	51	51	44	2	0	2	3	0
		N=51	Week 4	51	50	44	2	1	1	2	0
			Week 6-3	51	50	46	2	0	1	1	0
		BBI-4000 gel 15%	Screening	52	51	43	3	1	4	0	0
		N=52	Week 4	52	52	44	4	2	2	0	0
			Week 6-3	52	50	46	4	0	0	0	0
Urobilinogen	-	BBI-4000 gel 0%	Screening	52	51	0	50	1	0	0	0
		N=52	Week 4	52	52	0	52	0	0	0	0
			Week 6-3	52	51	0	49	2	0	0	0
		BBI-4000 gel 5%	Screening	52	52	0	52	0	0	0	0
		N=52	Week 4	52	52	0	51	1	0	0	0
			Week 6-3	51	51	0	51	0	0	0	0
		BBI-4000 gel 10%	Screening	51	51	0	50	1	0	0	0
		N=51	Week 4	51	50	0	50	0	0	0	0
			Week 6-3	51	50	0	50	0	0	0	0
		BBI-4000 gel 15%	Screening	52	51	0	51	0	0	0	0
		N=52	Week 4	52	52	0	51	0	1	0	0
			Week 6-3	52	50	0	50	0	0	0	0

#1 Numbers of Subjects of each visit
#2 Numbers of Subjects with measured values
Source：5.3.5.1-1 Table 14.3.4-4 より改変

表 2.7.4-43 臨床検査値の定性値集計（BBI-4000-04 試験）（続き）

[Safety]

Parameter	Unit	Treatment	Visit	Total[#1]	n[#2]	-	±	1+	2+	3+	4+
Ketone Bodies	-	BBI-4000 gel 0%	Screening	52	51	50	0	1	0	0	0
		N=52	Week 4	52	52	52	0	0	0	0	0
			Week 6-3	52	51	51	0	0	0	0	0
		BBI-4000 gel 5%	Screening	52	52	51	0	0	1	0	0
		N=52	Week 4	52	52	52	0	0	0	0	0
			Week 6-3	51	51	51	0	0	0	0	0
		BBI-4000 gel 10%	Screening	51	51	51	0	0	0	0	0
		N=51	Week 4	51	50	48	0	1	1	0	0
			Week 6-3	51	50	49	0	1	0	0	0
		BBI-4000 gel 15%	Screening	52	51	50	0	0	0	1	0
		N=52	Week 4	52	52	52	0	0	0	0	0
			Week 6-3	52	50	50	0	0	0	0	0

#1 Numbers of Subjects of each visit
#2 Numbers of Subjects with measured values
Source：5.3.5.1-1 Table 14.3.4-4 より改変

表 2.7.4-44　臨床検査値の定性値集計（BBI-4000-06 試験）
（Safety Analysis Set）

	BBI-4000 0% N=140	BBI-4000 5% N=141
Urine Protein		
Screening		
n	140	141
-	97 (69.3%)	98 (69.5%)
±	33 (23.6%)	39 (27.7%)
1+	8 (5.7%)	3 (2.1%)
2+	0 (0.0%)	0 (0.0%)
3+	2 (1.4%)	1 (0.7%)
Week 4		
n	135	138
-	101 (74.8%)	94 (68.1%)
±	23 (17.0%)	37 (26.8%)
1+	7 (5.2%)	4 (2.9%)
2+	3 (2.2%)	3 (2.2%)
3+	1 (0.7%)	0 (0.0%)
Week 6-3		
n	139	139
-	106 (76.3%)	109 (78.4%)
±	29 (20.9%)	25 (18.0%)
1+	2 (1.4%)	3 (2.2%)
2+	0 (0.0%)	2 (1.4%)
3+	2 (1.4%)	0 (0.0%)

PAGE: 1 of 5
PROGRAM: t071 (OUTPUT: t14_03_04_06_lb_stat)
DATE: 2019/05/21
PROTOCOL NO: BBI-4000-06
Source：5.3.5.1-2 Table 14.3.4-6 より改変

表 2.7.4-44　臨床検査値の定性値集計（BBI-4000-06 試験）（続き）
（Safety Analysis Set）

	BBI-4000 0% N=140	BBI-4000 5% N=141
Glucose		
Screening		
n	140	141
-	137 (97.9%)	139 (98.6%)
±	0 (0.0%)	2 (1.4%)
1+	0 (0.0%)	0 (0.0%)
2+	0 (0.0%)	0 (0.0%)
3+	3 (2.1%)	0 (0.0%)
Week 4		
n	135	138
-	132 (97.8%)	137 (99.3%)
±	1 (0.7%)	1 (0.7%)
1+	0 (0.0%)	0 (0.0%)
2+	0 (0.0%)	0 (0.0%)
3+	2 (1.5%)	0 (0.0%)
Week 6-3		
n	139	139
-	135 (97.1%)	134 (96.4%)
±	1 (0.7%)	2 (1.4%)
1+	0 (0.0%)	1 (0.7%)
2+	0 (0.0%)	1 (0.7%)
3+	3 (2.2%)	1 (0.7%)

PAGE: 2 of 5
PROGRAM: t071 (OUTPUT: t14_03_04_06_lb_stat)
DATE: 2019/05/21
PROTOCOL NO: BBI-4000-06
Source：5.3.5.1-2 Table 14.3.4-6 より改変

表 2.7.4-44　臨床検査値の定性値集計（BBI-4000-06 試験）（続き）
（Safety Analysis Set）

	BBI-4000 0% N=140	BBI-4000 5% N=141
Occult Blood		
Screening		
n	140	141
-	120 (85.7%)	122 (86.5%)
±	4 (2.9%)	1 (0.7%)
1+	4 (2.9%)	12 (8.5%)
2+	5 (3.6%)	2 (1.4%)
3+	7 (5.0%)	4 (2.8%)
Week 4		
n	135	138
-	105 (77.8%)	114 (82.6%)
±	9 (6.7%)	10 (7.2%)
1+	9 (6.7%)	4 (2.9%)
2+	5 (3.7%)	5 (3.6%)
3+	7 (5.2%)	5 (3.6%)
Week 6-3		
n	139	139
-	123 (88.5%)	119 (85.6%)
±	6 (4.3%)	6 (4.3%)
1+	2 (1.4%)	4 (2.9%)
2+	5 (3.6%)	4 (2.9%)
3+	3 (2.2%)	6 (4.3%)

PAGE: 3 of 5
PROGRAM: t071 (OUTPUT: t14_03_04_06_lb_stat)
DATE: 2019/05/21
PROTOCOL NO: BBI-4000-06
Source：5.3.5.1-2 Table 14.3.4-6 より改変

表 2.7.4-44　臨床検査値の定性値集計（BBI-4000-06 試験）（続き）
（Safety Analysis Set）

	BBI-4000 0% N=140	BBI-4000 5% N=141
Urobilinogen		
Screening		
n	140	141
±	139 (99.3%)	141 (100.0%)
1+	1 (0.7%)	0 (0.0%)
2+	0 (0.0%)	0 (0.0%)
3+	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Week 4		
n	135	138
±	131 (97.0%)	137 (99.3%)
1+	4 (3.0%)	1 (0.7%)
2+	0 (0.0%)	0 (0.0%)
3+	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Week 6-3		
n	139	139
±	137 (98.6%)	139 (100.0%)
1+	2 (1.4%)	0 (0.0%)
2+	0 (0.0%)	0 (0.0%)
3+	0 (0.0%)	0 (0.0%)

PAGE: 4 of 5
PROGRAM: t071 (OUTPUT: t14_03_04_06_lb_stat)
DATE: 2019/05/21
PROTOCOL NO: BBI-4000-06
Source：5.3.5.1-2 Table 14.3.4-6 より改変

表 2.7.4-44　臨床検査値の定性値集計（BBI-4000-06 試験）（続き）
（Safety Analysis Set）

	BBI-4000 0% N=140	BBI-4000 5% N=141
Ketone Bodies		
Screening		
n	140	141
-	139 (99.3%)	138 (97.9%)
±	0 (0.0%)	0 (0.0%)
1+	1 (0.7%)	2 (1.4%)
2+	0 (0.0%)	1 (0.7%)
3+	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Week 4		
n	135	138
-	135 (100.0%)	135 (97.8%)
±	0 (0.0%)	0 (0.0%)
1+	0 (0.0%)	3 (2.2%)
2+	0 (0.0%)	0 (0.0%)
3+	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Week 6-3		
n	139	139
-	137 (98.6%)	138 (99.3%)
±	0 (0.0%)	0 (0.0%)
1+	2 (1.4%)	1 (0.7%)
2+	0 (0.0%)	0 (0.0%)
3+	0 (0.0%)	0 (0.0%)

PAGE: 5 of 5
PROGRAM: t071 (OUTPUT: t14_03_04_06_lb_stat)
DATE: 2019/05/21
PROTOCOL NO: BBI-4000-06
Source：5.3.5.1-2 Table 14.3.4-6 より改変

表 2.7.4-45 臨床検査値の定性値集計（BBI-4000-07 試験）
（Safety Analysis Set）

	Cohort 1 (0%/5%) N=94	Cohort 1 (5%/5%) N=91	Total N=185
Urine Protein			
Baseline[#1]			
n	94	91	185
-	64 (68.1%)	59 (64.8%)	123 (66.5%)
±	24 (25.5%)	29 (31.9%)	53 (28.6%)
1+	6 (6.4%)	2 (2.2%)	8 (4.3%)
2+	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
3+	0 (0.0%)	1 (1.1%)	1 (0.5%)
Week 4			
n	94	89	183
-	76 (80.9%)	75 (84.3%)	151 (82.5%)
±	13 (13.8%)	11 (12.4%)	24 (13.1%)
1+	3 (3.2%)	2 (2.2%)	5 (2.7%)
2+	2 (2.1%)	1 (1.1%)	3 (1.6%)
3+	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Week 8			
n	92	86	178
-	81 (88.0%)	74 (86.0%)	155 (87.1%)
±	5 (5.4%)	9 (10.5%)	14 (7.9%)
1+	4 (4.3%)	1 (1.2%)	5 (2.8%)
2+	2 (2.2%)	2 (2.3%)	4 (2.2%)
3+	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)

#1 : Baseline is defined as the value at Screening in BBI-4000-06 trial.

PAGE: 1 of 25
PROGRAM: t071 (OUTPUT: t14_03_04_06_lb_stat)
DATE: 2019/12/09
PROTOCOL NO: BBI-4000-07
Source：5.3.5.2-2 Table 14.3.4-6 より改変

表 2.7.4-45　臨床検査値の定性値集計（BBI-4000-07 試験）（続き）
（Safety Analysis Set）

	Cohort 1 (0%/5%) N=94	Cohort 1 (5%/5%) N=91	Total N=185
Week 12			
n	94	85	179
-	88 (93.6%)	71 (83.5%)	159 (88.8%)
±	5 (5.3%)	11 (12.9%)	16 (8.9%)
1+	0 (0.0%)	2 (2.4%)	2 (1.1%)
2+	1 (1.1%)	1 (1.2%)	2 (1.1%)
3+	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Week 16			
n	91	85	176
-	74 (81.3%)	76 (89.4%)	150 (85.2%)
±	12 (13.2%)	6 (7.1%)	18 (10.2%)
1+	5 (5.5%)	2 (2.4%)	7 (4.0%)
2+	0 (0.0%)	1 (1.2%)	1 (0.6%)
3+	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Week 20			
n	91	85	176
-	80 (87.9%)	71 (83.5%)	151 (85.8%)
±	11 (12.1%)	10 (11.8%)	21 (11.9%)
1+	0 (0.0%)	2 (2.4%)	2 (1.1%)
2+	0 (0.0%)	2 (2.4%)	2 (1.1%)
3+	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)

#1 : Baseline is defined as the value at Screening in BBI-4000-06 trial.

PAGE: 2 of 25
PROGRAM: t071 (OUTPUT: t14_03_04_06_lb_stat)
DATE: 2019/12/09
PROTOCOL NO: BBI-4000-07
Source：5.3.5.2-2 Table 14.3.4-6 より改変

表 2.7.4-45 臨床検査値の定性値集計（BBI-4000-07 試験）（続き）
（Safety Analysis Set）

	Cohort 1 (0%/5%) N=94	Cohort 1 (5%/5%) N=91	Total N=185
Week 24			
n	90	86	176
-	79 (87.8%)	69 (80.2%)	148 (84.1%)
±	9 (10.0%)	13 (15.1%)	22 (12.5%)
1+	1 (1.1%)	2 (2.3%)	3 (1.7%)
2+	1 (1.1%)	2 (2.3%)	3 (1.7%)
3+	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Week 28			
n	90	85	175
-	73 (81.1%)	65 (76.5%)	138 (78.9%)
±	16 (17.8%)	18 (21.2%)	34 (19.4%)
1+	1 (1.1%)	1 (1.2%)	2 (1.1%)
2+	0 (0.0%)	1 (1.2%)	1 (0.6%)
3+	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Week 32			
n	89	83	172
-	71 (79.8%)	64 (77.1%)	135 (78.5%)
±	14 (15.7%)	14 (16.9%)	28 (16.3%)
1+	4 (4.5%)	4 (4.8%)	8 (4.7%)
2+	0 (0.0%)	1 (1.2%)	1 (0.6%)
3+	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)

#1 : Baseline is defined as the value at Screening in BBI-4000-06 trial.

PAGE: 3 of 25
PROGRAM: t071 (OUTPUT: t14_03_04_06_lb_stat)
DATE: 2019/12/09
PROTOCOL NO: BBI-4000-07
Source：5.3.5.2-2 Table 14.3.4-6 より改変

表 2.7.4-45　臨床検査値の定性値集計（BBI-4000-07 試験）（続き）
（Safety Analysis Set）

	Cohort 1 (0%/5%) N=94	Cohort 1 (5%/5%) N=91	Total N=185
Week 36			
n	87	80	167
-	59 (67.8%)	64 (80.0%)	123 (73.7%)
±	24 (27.6%)	14 (17.5%)	38 (22.8%)
1+	4 (4.6%)	1 (1.3%)	5 (3.0%)
2+	0 (0.0%)	1 (1.3%)	1 (0.6%)
3+	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Week 40			
n	85	78	163
-	67 (78.8%)	61 (78.2%)	128 (78.5%)
±	17 (20.0%)	13 (16.7%)	30 (18.4%)
1+	1 (1.2%)	3 (3.8%)	4 (2.5%)
2+	0 (0.0%)	1 (1.3%)	1 (0.6%)
3+	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Week 44			
n	86	76	162
-	77 (89.5%)	63 (82.9%)	140 (86.4%)
±	9 (10.5%)	9 (11.8%)	18 (11.1%)
1+	0 (0.0%)	3 (3.9%)	3 (1.9%)
2+	0 (0.0%)	1 (1.3%)	1 (0.6%)
3+	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)

#1 : Baseline is defined as the value at Screening in BBI-4000-06 trial.

PAGE: 4 of 25
PROGRAM: t071 (OUTPUT: t14_03_04_06_lb_stat)
DATE: 2019/12/09
PROTOCOL NO: BBI-4000-07
Source：5.3.5.2-2 Table 14.3.4-6 より改変

表 2.7.4-45　臨床検査値の定性値集計（BBI-4000-07 試験）（続き）
（Safety Analysis Set）

	Cohort 1 (0%/5%) N=94	Cohort 1 (5%/5%) N=91	Total N=185
Week 48			
n	86	76	162
-	70 (81.4%)	64 (84.2%)	134 (82.7%)
±	15 (17.4%)	10 (13.2%)	25 (15.4%)
1+	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
2+	1 (1.2%)	1 (1.3%)	2 (1.2%)
3+	0 (0.0%)	1 (1.3%)	1 (0.6%)
Week 52			
n	85	75	160
-	69 (81.2%)	63 (84.0%)	132 (82.5%)
±	13 (15.3%)	11 (14.7%)	24 (15.0%)
1+	3 (3.5%)	0 (0.0%)	3 (1.9%)
2+	0 (0.0%)	1 (1.3%)	1 (0.6%)
3+	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)

#1 : Baseline is defined as the value at Screening in BBI-4000-06 trial.

PAGE: 5 of 25
PROGRAM: t071 (OUTPUT: t14_03_04_06_lb_stat)
DATE: 2019/12/09
PROTOCOL NO: BBI-4000-07
Source：5.3.5.2-2 Table 14.3.4-6 より改変

表 2.7.4-45 臨床検査値の定性値集計（BBI-4000-07 試験）（続き）
（Safety Analysis Set）

	Cohort 1 (0%/5%) N=94	Cohort 1 (5%/5%) N=91	Total N=185
Glucose			
Baseline[#1]			
n	94	91	185
-	91 (96.8%)	90 (98.9%)	181 (97.8%)
±	0 (0.0%)	1 (1.1%)	1 (0.5%)
1+	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
2+	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
3+	3 (3.2%)	0 (0.0%)	3 (1.6%)
Week 4			
n	94	89	183
-	91 (96.8%)	87 (97.8%)	178 (97.3%)
±	1 (1.1%)	1 (1.1%)	2 (1.1%)
1+	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
2+	0 (0.0%)	1 (1.1%)	1 (0.5%)
3+	2 (2.1%)	0 (0.0%)	2 (1.1%)
Week 8			
n	92	86	178
-	89 (96.7%)	85 (98.8%)	174 (97.8%)
±	1 (1.1%)	1 (1.2%)	2 (1.1%)
1+	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
2+	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
3+	2 (2.2%)	0 (0.0%)	2 (1.1%)

#1 : Baseline is defined as the value at Screening in BBI-4000-06 trial.

PAGE: 6 of 25
PROGRAM: t071 (OUTPUT: t14_03_04_06_lb_stat)
DATE: 2019/12/09
PROTOCOL NO: BBI-4000-07
Source：5.3.5.2-2 Table 14.3.4-6 より改変

表 2.7.4-45 臨床検査値の定性値集計（BBI-4000-07 試験）（続き）
（Safety Analysis Set）

	Cohort 1 (0%/5%) N=94	Cohort 1 (5%/5%) N=91	Total N=185
Week 12			
n	94	85	179
-	92 (97.9%)	83 (97.6%)	175 (97.8%)
±	0 (0.0%)	1 (1.2%)	1 (0.6%)
1+	0 (0.0%)	1 (1.2%)	1 (0.6%)
2+	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
3+	2 (2.1%)	0 (0.0%)	2 (1.1%)
Week 16			
n	91	85	176
-	89 (97.8%)	84 (98.8%)	173 (98.3%)
±	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
1+	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
2+	0 (0.0%)	1 (1.2%)	1 (0.6%)
3+	2 (2.2%)	0 (0.0%)	2 (1.1%)
Week 20			
n	91	85	176
-	88 (96.7%)	84 (98.8%)	172 (97.7%)
±	0 (0.0%)	1 (1.2%)	1 (0.6%)
1+	1 (1.1%)	0 (0.0%)	1 (0.6%)
2+	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
3+	2 (2.2%)	0 (0.0%)	2 (1.1%)

#1 : Baseline is defined as the value at Screening in BBI-4000-06 trial.

PAGE: 7 of 25
PROGRAM: t071 (OUTPUT: t14_03_04_06_lb_stat)
DATE: 2019/12/09
PROTOCOL NO: BBI-4000-07
Source：5.3.5.2-2 Table 14.3.4-6 より改変

表 2.7.4-45 臨床検査値の定性値集計（BBI-4000-07 試験）（続き）
（Safety Analysis Set）

	Cohort 1 (0%/5%) N=94	Cohort 1 (5%/5%) N=91	Total N=185
Week 24			
n	90	86	176
-	87 (96.7%)	84 (97.7%)	171 (97.2%)
±	1 (1.1%)	1 (1.2%)	2 (1.1%)
1+	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
2+	0 (0.0%)	1 (1.2%)	1 (0.6%)
3+	2 (2.2%)	0 (0.0%)	2 (1.1%)
Week 28			
n	90	85	175
-	87 (96.7%)	85 (100.0%)	172 (98.3%)
±	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
1+	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
2+	1 (1.1%)	0 (0.0%)	1 (0.6%)
3+	2 (2.2%)	0 (0.0%)	2 (1.1%)
Week 32			
n	89	83	172
-	85 (95.5%)	81 (97.6%)	166 (96.5%)
±	2 (2.2%)	2 (2.4%)	4 (2.3%)
1+	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
2+	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
3+	2 (2.2%)	0 (0.0%)	2 (1.2%)

#1 : Baseline is defined as the value at Screening in BBI-4000-06 trial.

PAGE: 8 of 25
PROGRAM: t071 (OUTPUT: t14_03_04_06_lb_stat)
DATE: 2019/12/09
PROTOCOL NO: BBI-4000-07
Source：5.3.5.2-2 Table 14.3.4-6 より改変

表 2.7.4-45　臨床検査値の定性値集計（BBI-4000-07 試験）（続き）
（Safety Analysis Set）

	Cohort 1 (0%/5%) N=94	Cohort 1 (5%/5%) N=91	Total N=185
Week 36			
n	87	80	167
-	84 (96.6%)	79 (98.8%)	163 (97.6%)
±	1 (1.1%)	1 (1.3%)	2 (1.2%)
1+	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
2+	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
3+	2 (2.3%)	0 (0.0%)	2 (1.2%)
Week 40			
n	85	78	163
-	82 (96.5%)	76 (97.4%)	158 (96.9%)
±	1 (1.2%)	0 (0.0%)	1 (0.6%)
1+	0 (0.0%)	1 (1.3%)	1 (0.6%)
2+	0 (0.0%)	1 (1.3%)	1 (0.6%)
3+	2 (2.4%)	0 (0.0%)	2 (1.2%)
Week 44			
n	86	76	162
-	84 (97.7%)	75 (98.7%)	159 (98.1%)
±	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
1+	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
2+	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
3+	2 (2.3%)	1 (1.3%)	3 (1.9%)

#1 : Baseline is defined as the value at Screening in BBI-4000-06 trial.

PAGE: 9 of 25
PROGRAM: t071 (OUTPUT: t14_03_04_06_lb_stat)
DATE: 2019/12/09
PROTOCOL NO: BBI-4000-07
Source：5.3.5.2-2 Table 14.3.4-6 より改変

表 2.7.4-45　臨床検査値の定性値集計（BBI-4000-07 試験）（続き）
（Safety Analysis Set）

	Cohort 1 (0%/5%) N=94	Cohort 1 (5%/5%) N=91	Total N=185
Week 48			
n	86	76	162
-	83 (96.5%)	75 (98.7%)	158 (97.5%)
±	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
1+	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
2+	1 (1.2%)	0 (0.0%)	1 (0.6%)
3+	2 (2.3%)	1 (1.3%)	3 (1.9%)
Week 52			
n	85	75	160
-	81 (95.3%)	74 (98.7%)	155 (96.9%)
±	1 (1.2%)	0 (0.0%)	1 (0.6%)
1+	0 (0.0%)	1 (1.3%)	1 (0.6%)
2+	1 (1.2%)	0 (0.0%)	1 (0.6%)
3+	2 (2.4%)	0 (0.0%)	2 (1.3%)

#1 : Baseline is defined as the value at Screening in BBI-4000-06 trial.

PAGE: 10 of 25
PROGRAM: t071 (OUTPUT: t14_03_04_06_lb_stat)
DATE: 2019/12/09
PROTOCOL NO: BBI-4000-07
Source：5.3.5.2-2 Table 14.3.4-6 より改変

表 2.7.4-45 臨床検査値の定性値集計（BBI-4000-07 試験）（続き）
（Safety Analysis Set）

	Cohort 1 (0%/5%) N=94	Cohort 1 (5%/5%) N=91	Total N=185
Occult Blood			
Baseline[#1]			
n	94	91	185
-	82 (87.2%)	78 (85.7%)	160 (86.5%)
±	4 (4.3%)	1 (1.1%)	5 (2.7%)
1+	2 (2.1%)	10 (11.0%)	12 (6.5%)
2+	2 (2.1%)	1 (1.1%)	3 (1.6%)
3+	4 (4.3%)	1 (1.1%)	5 (2.7%)
Week 4			
n	94	89	183
-	79 (84.0%)	76 (85.4%)	155 (84.7%)
±	5 (5.3%)	4 (4.5%)	9 (4.9%)
1+	1 (1.1%)	2 (2.2%)	3 (1.6%)
2+	0 (0.0%)	2 (2.2%)	2 (1.1%)
3+	9 (9.6%)	5 (5.6%)	14 (7.7%)
Week 8			
n	92	86	178
-	77 (83.7%)	73 (84.9%)	150 (84.3%)
±	6 (6.5%)	3 (3.5%)	9 (5.1%)
1+	2 (2.2%)	2 (2.3%)	4 (2.2%)
2+	2 (2.2%)	3 (3.5%)	5 (2.8%)
3+	5 (5.4%)	5 (5.8%)	10 (5.6%)

#1 : Baseline is defined as the value at Screening in BBI-4000-06 trial.

PAGE: 11 of 25
PROGRAM: t071 (OUTPUT: t14_03_04_06_lb_stat)
DATE: 2019/12/09
PROTOCOL NO: BBI-4000-07
Source：5.3.5.2-2 Table 14.3.4-6 より改変

表 2.7.4-45　臨床検査値の定性値集計（BBI-4000-07 試験）（続き）
（Safety Analysis Set）

	Cohort 1 (0%/5%) N=94	Cohort 1 (5%/5%) N=91	Total N=185
Week 12			
n	94	85	179
-	82 (87.2%)	72 (84.7%)	154 (86.0%)
±	6 (6.4%)	4 (4.7%)	10 (5.6%)
1+	2 (2.1%)	3 (3.5%)	5 (2.8%)
2+	1 (1.1%)	4 (4.7%)	5 (2.8%)
3+	3 (3.2%)	2 (2.4%)	5 (2.8%)
Week 16			
n	91	85	176
-	78 (85.7%)	72 (84.7%)	150 (85.2%)
±	6 (6.6%)	5 (5.9%)	11 (6.3%)
1+	1 (1.1%)	3 (3.5%)	4 (2.3%)
2+	2 (2.2%)	4 (4.7%)	6 (3.4%)
3+	4 (4.4%)	1 (1.2%)	5 (2.8%)
Week 20			
n	91	85	176
-	74 (81.3%)	74 (87.1%)	148 (84.1%)
±	6 (6.6%)	5 (5.9%)	11 (6.3%)
1+	5 (5.5%)	0 (0.0%)	5 (2.8%)
2+	4 (4.4%)	3 (3.5%)	7 (4.0%)
3+	2 (2.2%)	3 (3.5%)	5 (2.8%)

#1 : Baseline is defined as the value at Screening in BBI-4000-06 trial.

PAGE: 12 of 25
PROGRAM: t071 (OUTPUT: t14_03_04_06_lb_stat)
DATE: 2019/12/09
PROTOCOL NO: BBI-4000-07
Source：5.3.5.2-2 Table 14.3.4-6 より改変

表 2.7.4-45 臨床検査値の定性値集計（BBI-4000-07 試験）（続き）
（Safety Analysis Set）

	Cohort 1 (0%/5%) N=94	Cohort 1 (5%/5%) N=91	Total N=185
Week 24			
n	90	86	176
-	67 (74.4%)	71 (82.6%)	138 (78.4%)
±	10 (11.1%)	5 (5.8%)	15 (8.5%)
1+	4 (4.4%)	3 (3.5%)	7 (4.0%)
2+	2 (2.2%)	2 (2.3%)	4 (2.3%)
3+	7 (7.8%)	5 (5.8%)	12 (6.8%)
Week 28			
n	90	85	175
-	73 (81.1%)	70 (82.4%)	143 (81.7%)
±	7 (7.8%)	7 (8.2%)	14 (8.0%)
1+	3 (3.3%)	1 (1.2%)	4 (2.3%)
2+	2 (2.2%)	4 (4.7%)	6 (3.4%)
3+	5 (5.6%)	3 (3.5%)	8 (4.6%)
Week 32			
n	89	83	172
-	70 (78.7%)	72 (86.7%)	142 (82.6%)
±	8 (9.0%)	3 (3.6%)	11 (6.4%)
1+	5 (5.6%)	1 (1.2%)	6 (3.5%)
2+	2 (2.2%)	2 (2.4%)	4 (2.3%)
3+	4 (4.5%)	5 (6.0%)	9 (5.2%)

#1 : Baseline is defined as the value at Screening in BBI-4000-06 trial.

PAGE: 13 of 25
PROGRAM: t071 (OUTPUT: t14_03_04_06_lb_stat)
DATE: 2019/12/09
PROTOCOL NO: BBI-4000-07
Source：5.3.5.2-2 Table 14.3.4-6 より改変

表 2.7.4-45 臨床検査値の定性値集計（BBI-4000-07 試験）（続き）
（Safety Analysis Set）

	Cohort 1 (0%/5%) N=94	Cohort 1 (5%/5%) N=91	Total N=185
Week 36			
n	87	80	167
-	66 (75.9%)	68 (85.0%)	134 (80.2%)
±	7 (8.0%)	5 (6.3%)	12 (7.2%)
1+	3 (3.4%)	1 (1.3%)	4 (2.4%)
2+	5 (5.7%)	2 (2.5%)	7 (4.2%)
3+	6 (6.9%)	4 (5.0%)	10 (6.0%)
Week 40			
n	85	78	163
-	70 (82.4%)	69 (88.5%)	139 (85.3%)
±	4 (4.7%)	6 (7.7%)	10 (6.1%)
1+	3 (3.5%)	2 (2.6%)	5 (3.1%)
2+	4 (4.7%)	1 (1.3%)	5 (3.1%)
3+	4 (4.7%)	0 (0.0%)	4 (2.5%)
Week 44			
n	86	76	162
-	76 (88.4%)	68 (89.5%)	144 (88.9%)
±	4 (4.7%)	2 (2.6%)	6 (3.7%)
1+	5 (5.8%)	2 (2.6%)	7 (4.3%)
2+	1 (1.2%)	3 (3.9%)	4 (2.5%)
3+	0 (0.0%)	1 (1.3%)	1 (0.6%)

#1 : Baseline is defined as the value at Screening in BBI-4000-06 trial.

PAGE: 14 of 25
PROGRAM: t071 (OUTPUT: t14_03_04_06_lb_stat)
DATE: 2019/12/09
PROTOCOL NO: BBI-4000-07
Source：5.3.5.2-2 Table 14.3.4-6 より改変

表 2.7.4-45　臨床検査値の定性値集計（BBI-4000-07 試験）（続き）
（Safety Analysis Set）

	Cohort 1 (0%/5%) N=94	Cohort 1 (5%/5%) N=91	Total N=185
Week 48			
n	86	76	162
-	72 (83.7%)	67 (88.2%)	139 (85.8%)
±	6 (7.0%)	4 (5.3%)	10 (6.2%)
1+	2 (2.3%)	2 (2.6%)	4 (2.5%)
2+	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
3+	6 (7.0%)	3 (3.9%)	9 (5.6%)
Week 52			
n	85	75	160
-	72 (84.7%)	64 (85.3%)	136 (85.0%)
±	5 (5.9%)	5 (6.7%)	10 (6.3%)
1+	2 (2.4%)	2 (2.7%)	4 (2.5%)
2+	0 (0.0%)	2 (2.7%)	2 (1.3%)
3+	6 (7.1%)	2 (2.7%)	8 (5.0%)

#1 : Baseline is defined as the value at Screening in BBI-4000-06 trial.

PAGE: 15 of 25
PROGRAM: t071 (OUTPUT: t14_03_04_06_lb_stat)
DATE: 2019/12/09
PROTOCOL NO: BBI-4000-07
Source：5.3.5.2-2 Table 14.3.4-6 より改変

表 2.7.4-45 臨床検査値の定性値集計（BBI-4000-07 試験）（続き）
（Safety Analysis Set）

	Cohort 1 (0%/5%) N=94	Cohort 1 (5%/5%) N=91	Total N=185
Urobilinogen			
Baseline[#1]			
n	94	91	185
±	93 (98.9%)	91 (100.0%)	184 (99.5%)
1+	1 (1.1%)	0 (0.0%)	1 (0.5%)
2+	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
3+	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Week 4			
n	94	89	183
±	94 (100.0%)	89 (100.0%)	183 (100.0%)
1+	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
2+	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
3+	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Week 8			
n	92	86	178
±	92 (100.0%)	84 (97.7%)	176 (98.9%)
1+	0 (0.0%)	2 (2.3%)	2 (1.1%)
2+	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
3+	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)

#1 : Baseline is defined as the value at Screening in BBI-4000-06 trial.

PAGE: 16 of 25
PROGRAM: t071 (OUTPUT: t14_03_04_06_lb_stat)
DATE: 2019/12/09
PROTOCOL NO: BBI-4000-07
Source：5.3.5.2-2 Table 14.3.4-6 より改変

表 2.7.4-45 臨床検査値の定性値集計（BBI-4000-07 試験）（続き）
（Safety Analysis Set）

	Cohort 1 (0%/5%) N=94	Cohort 1 (5%/5%) N=91	Total N=185
Week 12			
n	94	85	179
±	91 (96.8%)	85 (100.0%)	176 (98.3%)
1+	3 (3.2%)	0 (0.0%)	3 (1.7%)
2+	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
3+	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Week 16			
n	91	85	176
±	89 (97.8%)	84 (98.8%)	173 (98.3%)
1+	2 (2.2%)	1 (1.2%)	3 (1.7%)
2+	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
3+	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Week 20			
n	91	85	176
±	90 (98.9%)	85 (100.0%)	175 (99.4%)
1+	1 (1.1%)	0 (0.0%)	1 (0.6%)
2+	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
3+	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)

#1 : Baseline is defined as the value at Screening in BBI-4000-06 trial.

PAGE: 17 of 25
PROGRAM: t071 (OUTPUT: t14_03_04_06_lb_stat)
DATE: 2019/12/09
PROTOCOL NO: BBI-4000-07
Source：5.3.5.2-2 Table 14.3.4-6 より改変

表 2.7.4-45 臨床検査値の定性値集計（BBI-4000-07 試験）（続き）
（Safety Analysis Set）

	Cohort 1 (0%/5%) N=94	Cohort 1 (5%/5%) N=91	Total N=185
Week 24			
n	90	86	176
±	90 (100.0%)	85 (98.8%)	175 (99.4%)
1+	0 (0.0%)	1 (1.2%)	1 (0.6%)
2+	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
3+	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Week 28			
n	90	85	175
±	89 (98.9%)	82 (96.5%)	171 (97.7%)
1+	1 (1.1%)	3 (3.5%)	4 (2.3%)
2+	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
3+	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Week 32			
n	89	83	172
±	89 (100.0%)	83 (100.0%)	172 (100.0%)
1+	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
2+	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
3+	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)

#1 : Baseline is defined as the value at Screening in BBI-4000-06 trial.

PAGE: 18 of 25
PROGRAM: t071 (OUTPUT: t14_03_04_06_lb_stat)
DATE: 2019/12/09
PROTOCOL NO: BBI-4000-07
Source：5.3.5.2-2 Table 14.3.4-6 より改変

表 2.7.4-45　臨床検査値の定性値集計（BBI-4000-07 試験）（続き）
（Safety Analysis Set）

	Cohort 1 (0%/5%) N=94	Cohort 1 (5%/5%) N=91	Total N=185
Week 36			
n	87	80	167
±	86 (98.9%)	79 (98.8%)	165 (98.8%)
1+	1 (1.1%)	0 (0.0%)	1 (0.6%)
2+	0 (0.0%)	1 (1.3%)	1 (0.6%)
3+	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Week 40			
n	85	78	163
±	84 (98.8%)	77 (98.7%)	161 (98.8%)
1+	1 (1.2%)	1 (1.3%)	2 (1.2%)
2+	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
3+	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Week 44			
n	86	76	162
±	86 (100.0%)	76 (100.0%)	162 (100.0%)
1+	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
2+	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
3+	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)

#1 : Baseline is defined as the value at Screening in BBI-4000-06 trial.

PAGE: 19 of 25
PROGRAM: t071 (OUTPUT: t14_03_04_06_lb_stat)
DATE: 2019/12/09
PROTOCOL NO: BBI-4000-07
Source：5.3.5.2-2 Table 14.3.4-6 より改変

表 2.7.4-45　臨床検査値の定性値集計（BBI-4000-07 試験）（続き）
（Safety Analysis Set）

	Cohort 1 (0%/5%) N=94	Cohort 1 (5%/5%) N=91	Total N=185
Week 48			
n	86	76	162
±	83 (96.5%)	74 (97.4%)	157 (96.9%)
1+	2 (2.3%)	2 (2.6%)	4 (2.5%)
2+	1 (1.2%)	0 (0.0%)	1 (0.6%)
3+	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Week 52			
n	85	75	160
±	85 (100.0%)	75 (100.0%)	160 (100.0%)
1+	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
2+	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
3+	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)

#1 : Baseline is defined as the value at Screening in BBI-4000-06 trial.

PAGE: 20 of 25
PROGRAM: t071 (OUTPUT: t14_03_04_06_lb_stat)
DATE: 2019/12/09
PROTOCOL NO: BBI-4000-07
Source：5.3.5.2-2 Table 14.3.4-6 より改変

表 2.7.4-45 臨床検査値の定性値集計（BBI-4000-07 試験）（続き）
（Safety Analysis Set）

	Cohort 1 (0%/5%) N=94	Cohort 1 (5%/5%) N=91	Total N=185
Ketone Bodies			
Baseline[#1]			
n	94	91	185
-	93 (98.9%)	88 (96.7%)	181 (97.8%)
±	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
1+	1 (1.1%)	2 (2.2%)	3 (1.6%)
2+	0 (0.0%)	1 (1.1%)	1 (0.5%)
3+	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Week 4			
n	94	89	183
-	91 (96.8%)	88 (98.9%)	179 (97.8%)
±	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
1+	2 (2.1%)	0 (0.0%)	2 (1.1%)
2+	1 (1.1%)	1 (1.1%)	2 (1.1%)
3+	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Week 8			
n	92	86	178
-	92 (100.0%)	82 (95.3%)	174 (97.8%)
±	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
1+	0 (0.0%)	1 (1.2%)	1 (0.6%)
2+	0 (0.0%)	2 (2.3%)	2 (1.1%)
3+	0 (0.0%)	1 (1.2%)	1 (0.6%)

#1 : Baseline is defined as the value at Screening in BBI-4000-06 trial.

PAGE: 21 of 25
PROGRAM: t071 (OUTPUT: t14_03_04_06_lb_stat)
DATE: 2019/12/09
PROTOCOL NO: BBI-4000-07
Source：5.3.5.2-2 Table 14.3.4-6 より改変

表 2.7.4-45 臨床検査値の定性値集計（BBI-4000-07 試験）（続き）
（Safety Analysis Set）

	Cohort 1 (0%/5%) N=94	Cohort 1 (5%/5%) N=91	Total N=185
Week 12			
n	94	85	179
-	93 (98.9%)	85 (100.0%)	178 (99.4%)
±	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
1+	1 (1.1%)	0 (0.0%)	1 (0.6%)
2+	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
3+	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Week 16			
n	91	85	176
-	91 (100.0%)	85 (100.0%)	176 (100.0%)
±	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
1+	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
2+	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
3+	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Week 20			
n	91	85	176
-	91 (100.0%)	83 (97.6%)	174 (98.9%)
±	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
1+	0 (0.0%)	1 (1.2%)	1 (0.6%)
2+	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
3+	0 (0.0%)	1 (1.2%)	1 (0.6%)

#1 : Baseline is defined as the value at Screening in BBI-4000-06 trial.

PAGE: 22 of 25
PROGRAM: t071 (OUTPUT: t14_03_04_06_lb_stat)
DATE: 2019/12/09
PROTOCOL NO: BBI-4000-07
Source：5.3.5.2-2 Table 14.3.4-6 より改変

表 2.7.4-45　臨床検査値の定性値集計（BBI-4000-07 試験）（続き）
（Safety Analysis Set）

	Cohort 1 (0%/5%) N=94	Cohort 1 (5%/5%) N=91	Total N=185
Week 24			
n	90	86	176
-	90 (100.0%)	86 (100.0%)	176 (100.0%)
±	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
1+	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
2+	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
3+	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Week 28			
n	90	85	175
-	90 (100.0%)	83 (97.6%)	173 (98.9%)
±	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
1+	0 (0.0%)	1 (1.2%)	1 (0.6%)
2+	0 (0.0%)	1 (1.2%)	1 (0.6%)
3+	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Week 32			
n	89	83	172
-	89 (100.0%)	79 (95.2%)	168 (97.7%)
±	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
1+	0 (0.0%)	3 (3.6%)	3 (1.7%)
2+	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
3+	0 (0.0%)	1 (1.2%)	1 (0.6%)

#1 : Baseline is defined as the value at Screening in BBI-4000-06 trial.

PAGE: 23 of 25
PROGRAM: t071 (OUTPUT: t14_03_04_06_lb_stat)
DATE: 2019/12/09
PROTOCOL NO: BBI-4000-07
Source：5.3.5.2-2 Table 14.3.4-6 より改変

表 2.7.4-45　臨床検査値の定性値集計（BBI-4000-07 試験）（続き）
（Safety Analysis Set）

	Cohort 1 (0%/5%) N=94	Cohort 1 (5%/5%) N=91	Total N=185
Week 36			
n	87	80	167
-	86 (98.9%)	79 (98.8%)	165 (98.8%)
±	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
1+	1 (1.1%)	1 (1.3%)	2 (1.2%)
2+	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
3+	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Week 40			
n	85	78	163
-	84 (98.8%)	78 (100.0%)	162 (99.4%)
±	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
1+	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
2+	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
3+	1 (1.2%)	0 (0.0%)	1 (0.6%)
Week 44			
n	86	76	162
-	86 (100.0%)	75 (98.7%)	161 (99.4%)
±	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
1+	0 (0.0%)	1 (1.3%)	1 (0.6%)
2+	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
3+	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)

#1 : Baseline is defined as the value at Screening in BBI-4000-06 trial.

PAGE: 24 of 25
PROGRAM: t071 (OUTPUT: t14_03_04_06_lb_stat)
DATE: 2019/12/09
PROTOCOL NO: BBI-4000-07
Source：5.3.5.2-2 Table 14.3.4-6 より改変

表 2.7.4-45　臨床検査値の定性値集計（BBI-4000-07 試験）（続き）
（Safety Analysis Set）

	Cohort 1 (0%/5%) N=94	Cohort 1 (5%/5%) N=91	Total N=185
Week 48			
n	86	76	162
-	84 (97.7%)	76 (100.0%)	160 (98.8%)
±	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
1+	1 (1.2%)	0 (0.0%)	1 (0.6%)
2+	1 (1.2%)	0 (0.0%)	1 (0.6%)
3+	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Week 52			
n	85	75	160
-	83 (97.6%)	74 (98.7%)	157 (98.1%)
±	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
1+	1 (1.2%)	1 (1.3%)	2 (1.3%)
2+	1 (1.2%)	0 (0.0%)	1 (0.6%)
3+	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)

#1 : Baseline is defined as the value at Screening in BBI-4000-06 trial.

PAGE: 25 of 25
PROGRAM: t071 (OUTPUT: t14_03_04_06_lb_stat)
DATE: 2019/12/09
PROTOCOL NO: BBI-4000-07
Source：5.3.5.2-2 Table 14.3.4-6 より改変

表 2.7.4-46　臨床検査値の定性値クロステーブル（BBI-4000-04 試験）
[Safety]

			Week 4					
Parameter	Treatment	Screening	-	±	1+	2+	3+	4+
Urine Protein	BBI-4000 gel 0%	-	27	9	0	2	0	0
		±	5	5	0	0	0	0
		1+	0	1	1	0	0	0
		2+	0	0	1	0	0	0
		3+	0	0	0	0	0	0
		4+	0	0	0	0	0	0
	BBI-4000 gel 5%	-	29	5	0	0	0	0
		±	6	9	2	0	0	0
		1+	0	0	0	0	0	0
		2+	0	0	1	0	0	0
		3+	0	0	0	0	0	0
		4+	0	0	0	0	0	0
	BBI-4000 gel 10%	-	29	9	1	1	0	0
		±	4	5	0	0	0	0
		1+	0	0	0	0	0	0
		2+	1	0	0	0	0	0
		3+	0	0	0	0	0	0
		4+	0	0	0	0	0	0
	BBI-4000 gel 15%	-	29	6	1	0	0	0
		±	5	8	0	0	0	0
		1+	1	1	0	0	0	0
		2+	0	0	0	0	0	0
		3+	0	0	0	0	0	0
		4+	0	0	0	0	0	0

Source：5.3.5.1-1 Table 14.3.4-5 より改変

表 2.7.4-46　臨床検査値の定性値クロステーブル（BBI-4000-04 試験）（続き）
[Safety]

			Week 6-3					
Parameter	Treatment	Screening	-	±	1+	2+	3+	4+
Urine Protein	BBI-4000 gel 0%	-	31	3	3	0	0	0
		±	5	5	0	0	0	0
		1+	0	2	0	0	0	0
		2+	0	0	1	0	0	0
		3+	0	0	0	0	0	0
		4+	0	0	0	0	0	0
	BBI-4000 gel 5%	-	28	6	0	0	0	0
		±	7	9	0	0	0	0
		1+	0	0	0	0	0	0
		2+	0	0	1	0	0	0
		3+	0	0	0	0	0	0
		4+	0	0	0	0	0	0
	BBI-4000 gel 10%	-	30	8	1	1	0	0
		±	4	4	1	0	0	0
		1+	0	0	0	0	0	0
		2+	1	0	0	0	0	0
		3+	0	0	0	0	0	0
		4+	0	0	0	0	0	0
	BBI-4000 gel 15%	-	28	5	1	0	0	0
		±	11	2	0	0	0	0
		1+	1	1	0	0	0	0
		2+	0	0	0	0	0	0
		3+	0	0	0	0	0	0
		4+	0	0	0	0	0	0

Source：5.3.5.1-1 Table 14.3.4-5 より改変

表 2.7.4-46　臨床検査値の定性値クロステーブル（BBI-4000-04 試験）（続き）
[Safety]

			Week 4					
Parameter	Treatment	Screening	-	±	1+	2+	3+	4+
Glucose	BBI-4000 gel 0%	-	46	0	1	0	1	0
		±	0	0	0	0	0	0
		1+	0	0	0	0	0	0
		2+	0	0	0	0	0	0
		3+	1	0	0	0	2	0
		4+	0	0	0	0	0	0
	BBI-4000 gel 5%	-	50	1	0	0	0	0
		±	0	0	0	0	0	0
		1+	0	0	0	1	0	0
		2+	0	0	0	0	0	0
		3+	0	0	0	0	0	0
		4+	0	0	0	0	0	0
	BBI-4000 gel 10%	-	49	0	0	0	0	0
		±	0	0	0	0	0	0
		1+	0	0	0	0	0	0
		2+	1	0	0	0	0	0
		3+	0	0	0	0	0	0
		4+	0	0	0	0	0	0
	BBI-4000 gel 15%	-	48	0	1	1	0	0
		±	1	0	0	0	0	0
		1+	0	0	0	0	0	0
		2+	0	0	0	0	0	0
		3+	0	0	0	0	0	0
		4+	0	0	0	0	0	0

Source：5.3.5.1-1 Table 14.3.4-5 より改変

表 2.7.4-46　臨床検査値の定性値クロステーブル（BBI-4000-04 試験）（続き）
[Safety]

			Week 6-3					
Parameter	Treatment	Screening	-	±	1+	2+	3+	4+
Glucose	BBI-4000 gel 0%	-	46	0	0	1	0	0
		±	0	0	0	0	0	0
		1+	0	0	0	0	0	0
		2+	0	0	0	0	0	0
		3+	1	1	0	0	1	0
		4+	0	0	0	0	0	0
	BBI-4000 gel 5%	-	48	1	0	0	1	0
		±	0	0	0	0	0	0
		1+	0	1	0	0	0	0
		2+	0	0	0	0	0	0
		3+	0	0	0	0	0	0
		4+	0	0	0	0	0	0
	BBI-4000 gel 10%	-	49	0	0	0	0	0
		±	0	0	0	0	0	0
		1+	0	0	0	0	0	0
		2+	1	0	0	0	0	0
		3+	0	0	0	0	0	0
		4+	0	0	0	0	0	0
	BBI-4000 gel 15%	-	47	1	0	0	0	0
		±	1	0	0	0	0	0
		1+	0	0	0	0	0	0
		2+	0	0	0	0	0	0
		3+	0	0	0	0	0	0
		4+	0	0	0	0	0	0

Source：5.3.5.1-1 Table 14.3.4-5 より改変

表 2.7.4-46　臨床検査値の定性値クロステーブル（BBI-4000-04 試験）（続き）
[Safety]

			Week 4					
Parameter	Treatment	Screening	-	±	1+	2+	3+	4+
Occult Blood	BBI-4000 gel 0%	-	41	1	0	0	3	0
		±	2	0	0	0	0	0
		1+	1	0	0	0	0	0
		2+	1	0	0	1	0	0
		3+	1	0	0	0	0	0
		4+	0	0	0	0	0	0
	BBI-4000 gel 5%	-	44	0	0	1	0	0
		±	3	0	0	0	0	0
		1+	1	0	0	0	0	0
		2+	0	1	0	0	0	0
		3+	2	0	0	0	0	0
		4+	0	0	0	0	0	0
	BBI-4000 gel 10%	-	40	1	0	0	2	0
		±	2	0	0	0	0	0
		1+	0	0	0	0	0	0
		2+	1	0	0	1	0	0
		3+	1	1	1	0	0	0
		4+	0	0	0	0	0	0
	BBI-4000 gel 15%	-	39	2	1	1	0	0
		±	1	1	0	1	0	0
		1+	0	0	1	0	0	0
		2+	3	1	0	0	0	0
		3+	0	0	0	0	0	0
		4+	0	0	0	0	0	0

Source：5.3.5.1-1 Table 14.3.4-5 より改変

表 2.7.4-46　臨床検査値の定性値クロステーブル（BBI-4000-04 試験）（続き）
[Safety]

			Week 6-3					
Parameter	Treatment	Screening	-	±	1+	2+	3+	4+
Occult Blood	BBI-4000 gel 0%	-	40	2	0	1	1	0
		±	1	0	0	0	1	0
		1+	1	0	0	0	0	0
		2+	0	1	0	1	0	0
		3+	0	0	0	0	1	0
		4+	0	0	0	0	0	0
	BBI-4000 gel 5%	-	40	3	1	0	0	0
		±	2	0	0	1	0	0
		1+	1	0	0	0	0	0
		2+	1	0	0	0	0	0
		3+	1	0	1	0	0	0
		4+	0	0	0	0	0	0
	BBI-4000 gel 10%	-	40	2	0	1	0	0
		±	1	0	0	0	1	0
		1+	0	0	0	0	0	0
		2+	2	0	0	0	0	0
		3+	3	0	0	0	0	0
		4+	0	0	0	0	0	0
	BBI-4000 gel 15%	-	38	3	0	0	0	0
		±	2	1	0	0	0	0
		1+	1	0	0	0	0	0
		2+	4	0	0	0	0	0
		3+	0	0	0	0	0	0
		4+	0	0	0	0	0	0

Source：5.3.5.1-1 Table 14.3.4-5 より改変

表 2.7.4-46　臨床検査値の定性値クロステーブル（BBI-4000-04 試験）（続き）
[Safety]

			Week 4					
Parameter	Treatment	Screening	-	±	1+	2+	3+	4+
Urobilinogen	BBI-4000 gel 0%	-	0	0	0	0	0	0
		±	0	50	0	0	0	0
		1+	0	1	0	0	0	0
		2+	0	0	0	0	0	0
		3+	0	0	0	0	0	0
		4+	0	0	0	0	0	0
	BBI-4000 gel 5%	-	0	0	0	0	0	0
		±	0	51	1	0	0	0
		1+	0	0	0	0	0	0
		2+	0	0	0	0	0	0
		3+	0	0	0	0	0	0
		4+	0	0	0	0	0	0
	BBI-4000 gel 10%	-	0	0	0	0	0	0
		±	0	49	0	0	0	0
		1+	0	1	0	0	0	0
		2+	0	0	0	0	0	0
		3+	0	0	0	0	0	0
		4+	0	0	0	0	0	0
	BBI-4000 gel 15%	-	0	0	0	0	0	0
		±	0	50	0	1	0	0
		1+	0	0	0	0	0	0
		2+	0	0	0	0	0	0
		3+	0	0	0	0	0	0
		4+	0	0	0	0	0	0

Source：5.3.5.1-1 Table 14.3.4-5 より改変

表 2.7.4-46　臨床検査値の定性値クロステーブル（BBI-4000-04 試験）（続き）
[Safety]

			Week 6-3					
Parameter	Treatment	Screening	-	±	1+	2+	3+	4+
Urobilinogen	BBI-4000 gel 0%	-	0	0	0	0	0	0
		±	0	47	2	0	0	0
		1+	0	1	0	0	0	0
		2+	0	0	0	0	0	0
		3+	0	0	0	0	0	0
		4+	0	0	0	0	0	0
	BBI-4000 gel 5%	-	0	0	0	0	0	0
		±	0	51	0	0	0	0
		1+	0	0	0	0	0	0
		2+	0	0	0	0	0	0
		3+	0	0	0	0	0	0
		4+	0	0	0	0	0	0
	BBI-4000 gel 10%	-	0	0	0	0	0	0
		±	0	49	0	0	0	0
		1+	0	1	0	0	0	0
		2+	0	0	0	0	0	0
		3+	0	0	0	0	0	0
		4+	0	0	0	0	0	0
	BBI-4000 gel 15%	-	0	0	0	0	0	0
		±	0	49	0	0	0	0
		1+	0	0	0	0	0	0
		2+	0	0	0	0	0	0
		3+	0	0	0	0	0	0
		4+	0	0	0	0	0	0

Source：5.3.5.1-1 Table 14.3.4-5 より改変

表 2.7.4-46　臨床検査値の定性値クロステーブル（BBI-4000-04 試験）（続き）
[Safety]

			Week 4					
Parameter	Treatment	Screening	-	±	1+	2+	3+	4+
Ketone Bodies	BBI-4000 gel 0%	-	50	0	0	0	0	0
		±	0	0	0	0	0	0
		1+	1	0	0	0	0	0
		2+	0	0	0	0	0	0
		3+	0	0	0	0	0	0
		4+	0	0	0	0	0	0
	BBI-4000 gel 5%	-	51	0	0	0	0	0
		±	0	0	0	0	0	0
		1+	0	0	0	0	0	0
		2+	1	0	0	0	0	0
		3+	0	0	0	0	0	0
		4+	0	0	0	0	0	0
	BBI-4000 gel 10%	-	48	0	1	1	0	0
		±	0	0	0	0	0	0
		1+	0	0	0	0	0	0
		2+	0	0	0	0	0	0
		3+	0	0	0	0	0	0
		4+	0	0	0	0	0	0
	BBI-4000 gel 15%	-	50	0	0	0	0	0
		±	0	0	0	0	0	0
		1+	0	0	0	0	0	0
		2+	0	0	0	0	0	0
		3+	1	0	0	0	0	0
		4+	0	0	0	0	0	0

Source：5.3.5.1-1 Table 14.3.4-5 より改変

表 2.7.4-46　臨床検査値の定性値クロステーブル（BBI-4000-04 試験）（続き）
[Safety]

			Week 6-3					
Parameter	Treatment	Screening	-	±	1+	2+	3+	4+
Ketone Bodies	BBI-4000 gel 0%	-	49	0	0	0	0	0
		±	0	0	0	0	0	0
		1+	1	0	0	0	0	0
		2+	0	0	0	0	0	0
		3+	0	0	0	0	0	0
		4+	0	0	0	0	0	0
	BBI-4000 gel 5%	-	50	0	0	0	0	0
		±	0	0	0	0	0	0
		1+	0	0	0	0	0	0
		2+	1	0	0	0	0	0
		3+	0	0	0	0	0	0
		4+	0	0	0	0	0	0
	BBI-4000 gel 10%	-	49	0	1	0	0	0
		±	0	0	0	0	0	0
		1+	0	0	0	0	0	0
		2+	0	0	0	0	0	0
		3+	0	0	0	0	0	0
		4+	0	0	0	0	0	0
	BBI-4000 gel 15%	-	48	0	0	0	0	0
		±	0	0	0	0	0	0
		1+	0	0	0	0	0	0
		2+	0	0	0	0	0	0
		3+	1	0	0	0	0	0
		4+	0	0	0	0	0	0

Source：5.3.5.1-1 Table 14.3.4-5 より改変

表 2.7.4-47 臨床検査値の定性値クロステーブル（BBI-4000-06 試験）
（Safety Analysis Set）

	BBI-4000 0% N=140										BBI-4000 5% N=141									
	Week 4					Week 6-3					Week 4					Week 6-3				
	-	-+	1+	2+	3+	-	-+	1+	2+	3+	-	-+	1+	2+	3+	-	-+	1+	2+	3+
Urine Protein																				
Screening																				
-	74	14	4	1	1	78	16	1	0	1	71	22	1	1	0	83	11	2	0	0
±	21	8	3	0	0	23	10	0	0	0	23	13	2	1	0	25	12	1	1	0
1+	5	1	0	2	0	5	2	1	0	0	0	2	1	0	0	1	2	0	0	0
2+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
3+	1	0	0	0	0	0	1	0	0	1	0	0	0	1	0	0	0	0	1	0
Glucose																				
Screening																				
-	132	0	0	0	0	135	1	0	0	0	136	0	0	0	0	133	2	1	1	0
±	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	1	0	0	0	1	0	0	0	1
1+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
2+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
3+	0	1	0	0	2	0	0	0	0	3	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0

Summarized the subjects who have values both at Screening and at target visit.

PAGE: 1 of 3
PROGRAM: t075 (OUTPUT: t14_03_04_09_lb_shift)
DATE: 2019/04/10
PROTOCOL NO: BBI-4000-06
Source：5.3.5.1-2 Table 14.3.4-9 より改変

表 2.7.4-47 臨床検査値の定性値クロステーブル（BBI-4000-06 試験）（続き）
（Safety Analysis Set）

	BBI-4000 0% N=140										BBI-4000 5% N=141									
	Week 4					Week 6-3					Week 4					Week 6-3				
	-	-+	1+	2+	3+	-	-+	1+	2+	3+	-	-+	1+	2+	3+	-	-+	1+	2+	3+
Occult Blood																				
Screening																				
-	93	6	7	4	6	108	5	1	3	2	104	5	2	4	4	109	3	2	3	3
±	2	1	1	0	0	2	0	1	1	0	0	0	1	0	0	0	1	0	0	0
1+	3	1	0	0	0	4	0	0	0	0	7	5	0	0	0	7	2	1	0	2
2+	3	1	1	0	0	4	1	0	0	0	1	0	0	0	1	0	0	1	0	1
3+	4	0	0	1	1	5	0	0	1	1	2	0	1	1	0	3	0	0	1	0
Urobilinogen																				
Screening																				
-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
±	-	130	4	0	0	-	136	2	0	0	-	137	1	0	0	-	139	0	0	0
1+	-	1	0	0	0	-	1	0	0	0	-	0	0	0	0	-	0	0	0	0
2+	-	0	0	0	0	-	0	0	0	0	-	0	0	0	0	-	0	0	0	0
3+	-	0	0	0	0	-	0	0	0	0	-	0	0	0	0	-	0	0	0	0

Summarized the subjects who have values both at Screening and at target visit.

PAGE: 2 of 3
PROGRAM: t075 (OUTPUT: t14_03_04_09_lb_shift)
DATE: 2019/04/10
PROTOCOL NO: BBI-4000-06
Source：5.3.5.1-2 Table 14.3.4-9 より改変

表 2.7.4-47 臨床検査値の定性値クロステーブル（BBI-4000-06 試験）（続き）
（Safety Analysis Set）

	BBI-4000 0% N=140										BBI-4000 5% N=141									
	Week 4					Week 6-3					Week 4					Week 6-3				
	-	-+	1+	2+	3+	-	-+	1+	2+	3+	-	-+	1+	2+	3+	-	-+	1+	2+	3+
Ketone Bodies Screening																				
-	134	0	0	0	0	136	0	2	0	0	134	0	2	0	0	135	0	1	0	0
±	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
1+	1	0	0	0	0	1	0	0	0	0	1	0	0	0	0	2	0	0	0	0
2+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	1	0	0	0	0
3+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0

Summarized the subjects who have values both at Screening and at target visit.

PAGE: 3 of 3
PROGRAM: t075 (OUTPUT: t14_03_04_09_lb_shift)
DATE: 2019/04/10
PROTOCOL NO: BBI-4000-06
Source：5.3.5.1-2 Table 14.3.4-9 より改変

表 2.7.4-48 臨床検査値の定性値クロステーブル（BBI-4000-07 試験）
（Safety Analysis Set）

	Cohort 1 (0%/5%) N=94																			
	Week 4					Week 8					Week 12					Week 16				
	-	-+	1+	2+	3+	-	-+	1+	2+	3+	-	-+	1+	2+	3+	-	-+	1+	2+	3+
Urine Protein																				
Baseline[#1]																				
-	54	7	2	1	0	58	2	2	1	0	62	2	0	0	0	58	3	2	0	0
±	18	5	1	0	0	20	1	2	0	0	22	2	0	0	0	14	7	1	0	0
1+	4	1	0	1	0	3	2	0	1	0	4	1	0	1	0	2	2	2	0	0
2+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
3+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Glucose																				
Baseline[#1]																				
-	91	0	0	0	0	88	1	0	0	0	91	0	0	0	0	88	0	0	0	0
±	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
1+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
2+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
3+	0	1	0	0	2	1	0	0	0	2	1	0	0	0	2	1	0	0	0	2

#1 : Baseline is defined as the value at Screening in BBI-4000-06 trial.

PAGE: 1 of 36
PROGRAM: t075 (OUTPUT: t14_03_04_09_lb_shift)
DATE: 2020/01/08
PROTOCOL NO: BBI-4000-07
Source：5.3.5.2-2 Table 14.3.4-9 より改変

表 2.7.4-48 臨床検査値の定性値クロステーブル（BBI-4000-07 試験）（続き）
（Safety Analysis Set）

	Cohort 1 (0%/5%) N=94																			
	Week 20					Week 24					Week 28					Week 32				
	-	-+	1+	2+	3+	-	-+	1+	2+	3+	-	-+	1+	2+	3+	-	-+	1+	2+	3+
Urine Protein																				
Baseline[#1]																				
-	59	4	0	0	0	57	4	0	1	0	54	8	0	0	0	51	9	1	0	0
±	18	5	0	0	0	19	3	1	0	0	17	6	0	0	0	17	4	2	0	0
1+	3	2	0	0	0	3	2	0	0	0	2	2	1	0	0	3	1	1	0	0
2+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
3+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Glucose																				
Baseline[#1]																				
-	88	0	0	0	0	87	0	0	0	0	86	0	0	1	0	84	2	0	0	0
±	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
1+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
2+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
3+	0	0	1	0	2	0	1	0	0	2	1	0	0	0	2	1	0	0	0	2

#1 : Baseline is defined as the value at Screening in BBI-4000-06 trial.

PAGE: 2 of 36
PROGRAM: t075 (OUTPUT: t14_03_04_09_lb_shift)
DATE: 2020/01/08
PROTOCOL NO: BBI-4000-07
Source：5.3.5.2-2 Table 14.3.4-9 より改変

表 2.7.4-48 臨床検査値の定性値クロステーブル（BBI-4000-07 試験）（続き）
（Safety Analysis Set）

	Cohort 1 (0%/5%) N=94																			
	Week 36					Week 40					Week 44					Week 48				
	-	-+	1+	2+	3+	-	-+	1+	2+	3+	-	-+	1+	2+	3+	-	-+	1+	2+	3+
Urine Protein																				
Baseline[#1]																				
-	47	12	0	0	0	50	8	0	0	0	55	4	0	0	0	47	12	0	0	0
±	9	12	2	0	0	15	7	0	0	0	18	4	0	0	0	20	2	0	0	0
1+	3	0	2	0	0	2	2	1	0	0	4	1	0	0	0	3	1	0	1	0
2+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
3+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Glucose																				
Baseline[#1]																				
-	84	0	0	0	0	82	0	0	0	0	83	0	0	0	1	83	0	0	0	0
±	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
1+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
2+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
3+	0	1	0	0	2	0	1	0	0	2	1	0	0	0	1	0	0	0	1	2

#1 : Baseline is defined as the value at Screening in BBI-4000-06 trial.

PAGE: 3 of 36
PROGRAM: t075 (OUTPUT: t14_03_04_09_lb_shift)
DATE: 2020/01/08
PROTOCOL NO: BBI-4000-07
Source：5.3.5.2-2 Table 14.3.4-9 より改変

表 2.7.4-48 臨床検査値の定性値クロステーブル（BBI-4000-07 試験）（続き）
（Safety Analysis Set）

	Cohort 1 (0%/5%) N=94				
	Week 52				
	-	-+	1+	2+	3+
Urine Protein					
Baseline[#1]					
-	50	6	2	0	0
±	17	5	0	0	0
1+	2	2	1	0	0
2+	0	0	0	0	0
3+	0	0	0	0	0
Glucose					
Baseline[#1]					
-	81	1	0	0	0
±	0	0	0	0	0
1+	0	0	0	0	0
2+	0	0	0	0	0
3+	0	0	0	1	2

#1 : Baseline is defined as the value at Screening in BBI-4000-06 trial.

PAGE: 4 of 36
PROGRAM: t075 (OUTPUT: t14_03_04_09_lb_shift)
DATE: 2020/01/08
PROTOCOL NO: BBI-4000-07
Source：5.3.5.2-2 Table 14.3.4-9 より改変

表 2.7.4-48 臨床検査値の定性値クロステーブル（BBI-4000-07 試験）（続き）
（Safety Analysis Set）

	Cohort 1 (5%/5%) N=91																			
	Week 4					Week 8					Week 12					Week 16				
	-	-+	1+	2+	3+	-	-+	1+	2+	3+	-	-+	1+	2+	3+	-	-+	1+	2+	3+
Urine Protein																				
Baseline[#1]																				
-	51	5	1	0	0	51	4	0	0	0	48	6	1	0	0	52	2	1	0	0
±	23	5	1	0	0	23	4	1	1	0	22	5	1	0	0	24	3	1	0	0
1+	1	1	0	0	0	0	1	0	0	0	1	0	0	0	0	0	1	0	0	0
2+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
3+	0	0	0	1	0	0	0	0	1	0	0	0	0	1	0	0	0	0	1	0
Glucose																				
Baseline[#1]																				
-	86	1	0	1	0	84	1	0	0	0	82	1	1	0	0	83	0	0	1	0
±	1	0	0	0	0	1	0	0	0	0	1	0	0	0	0	1	0	0	0	0
1+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
2+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
3+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0

#1 : Baseline is defined as the value at Screening in BBI-4000-06 trial.

PAGE: 5 of 36
PROGRAM: t075 (OUTPUT: t14_03_04_09_lb_shift)
DATE: 2020/01/08
PROTOCOL NO: BBI-4000-07
Source：5.3.5.2-2 Table 14.3.4-9 より改変

表 2.7.4-48 臨床検査値の定性値クロステーブル（BBI-4000-07 試験）（続き）
（Safety Analysis Set）

	Cohort 1 (5%/5%) N=91																			
	Week 20					Week 24					Week 28					Week 32				
	-	-+	1+	2+	3+	-	-+	1+	2+	3+	-	-+	1+	2+	3+	-	-+	1+	2+	3+
Urine Protein																				
Baseline[#1]																				
-	50	4	0	1	0	49	6	1	0	0	46	9	0	0	0	43	9	2	0	0
±	21	6	1	0	0	20	6	1	1	0	19	8	1	0	0	21	4	2	0	0
1+	0	0	1	0	0	0	1	0	0	0	0	1	0	0	0	0	1	0	0	0
2+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
3+	0	0	0	1	0	0	0	0	1	0	0	0	0	1	0	0	0	0	1	0
Glucose																				
Baseline[#1]																				
-	83	1	0	0	0	83	1	0	1	0	84	0	0	0	0	81	2	0	0	0
±	1	0	0	0	0	1	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0
1+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
2+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
3+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0

#1 : Baseline is defined as the value at Screening in BBI-4000-06 trial.

PAGE: 6 of 36
PROGRAM: t075 (OUTPUT: t14_03_04_09_lb_shift)
DATE: 2020/01/08
PROTOCOL NO: BBI-4000-07
Source：5.3.5.2-2 Table 14.3.4-9 より改変

表 2.7.4-48 臨床検査値の定性値クロステーブル（BBI-4000-07 試験）（続き）
（Safety Analysis Set）

	Cohort 1 (5%/5%) N=91																			
	Week 36					Week 40					Week 44					Week 48				
	-	-+	1+	2+	3+	-	-+	1+	2+	3+	-	-+	1+	2+	3+	-	-+	1+	2+	3+
Urine Protein																				
Baseline[#1]																				
-	44	8	1	0	0	44	5	2	0	0	45	5	1	0	0	43	6	0	0	1
±	19	6	0	0	0	17	7	1	0	0	18	3	2	0	0	21	3	0	0	0
1+	1	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	1	0	0	0	0	1	0	0	0
2+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
3+	0	0	0	1	0	0	0	0	1	0	0	0	0	1	0	0	0	0	1	0
Glucose																				
Baseline[#1]																				
-	79	1	0	0	0	76	0	1	1	0	75	0	0	0	1	75	0	0	0	1
±	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
1+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
2+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
3+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0

#1 : Baseline is defined as the value at Screening in BBI-4000-06 trial.

PAGE: 7 of 36
PROGRAM: t075 (OUTPUT: t14_03_04_09_lb_shift)
DATE: 2020/01/08
PROTOCOL NO: BBI-4000-07
Source：5.3.5.2-2 Table 14.3.4-9 より改変

表 2.7.4-48　臨床検査値の定性値クロステーブル（BBI-4000-07 試験）（続き）
（Safety Analysis Set）

	Cohort 1 (5%/5%) N=91				
	Week 52				
	-	-+	1+	2+	3+
Urine Protein					
Baseline[#1]					
-	42	7	0	0	0
±	20	4	0	0	0
1+	1	0	0	0	0
2+	0	0	0	0	0
3+	0	0	0	1	0
Glucose					
Baseline[#1]					
-	74	0	1	0	0
±	0	0	0	0	0
1+	0	0	0	0	0
2+	0	0	0	0	0
3+	0	0	0	0	0

#1 : Baseline is defined as the value at Screening in BBI-4000-06 trial.

PAGE: 8 of 36
PROGRAM: t075 (OUTPUT: t14_03_04_09_lb_shift)
DATE: 2020/01/08
PROTOCOL NO: BBI-4000-07
Source：5.3.5.2-2 Table 14.3.4-9 より改変

表 2.7.4-48　臨床検査値の定性値クロステーブル（BBI-4000-07 試験）（続き）
（Safety Analysis Set）

	Total N=185																			
	Week 4					Week 8					Week 12					Week 16				
	-	-+	1+	2+	3+	-	-+	1+	2+	3+	-	-+	1+	2+	3+	-	-+	1+	2+	3+
Urine Protein																				
Baseline[#1]																				
-	105	12	3	1	0	109	6	2	1	0	110	8	1	0	0	110	5	3	0	0
±	41	10	2	0	0	43	5	3	1	0	44	7	1	0	0	38	10	2	0	0
1+	5	2	0	1	0	3	3	0	1	0	5	1	0	1	0	2	3	2	0	0
2+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
3+	0	0	0	1	0	0	0	0	1	0	0	0	0	1	0	0	0	0	1	0
Glucose																				
Baseline[#1]																				
-	177	1	0	1	0	172	2	0	0	0	173	1	1	0	0	171	0	0	1	0
±	1	0	0	0	0	1	0	0	0	0	1	0	0	0	0	1	0	0	0	0
1+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
2+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
3+	0	1	0	0	2	1	0	0	0	2	1	0	0	0	2	1	0	0	0	2

#1 : Baseline is defined as the value at Screening in BBI-4000-06 trial.

PAGE: 9 of 36
PROGRAM: t075 (OUTPUT: t14_03_04_09_lb_shift)
DATE: 2020/01/08
PROTOCOL NO: BBI-4000-07
Source：5.3.5.2-2 Table 14.3.4-9 より改変

表 2.7.4-48　臨床検査値の定性値クロステーブル（BBI-4000-07 試験）（続き）
（Safety Analysis Set）

	Total N=185																			
	Week 20					Week 24					Week 28					Week 32				
	-	-+	1+	2+	3+	-	-+	1+	2+	3+	-	-+	1+	2+	3+	-	-+	1+	2+	3+
Urine Protein																				
Baseline[#1]																				
-	109	8	0	1	0	106	10	1	1	0	100	17	0	0	0	94	18	3	0	0
±	39	11	1	0	0	39	9	2	1	0	36	14	1	0	0	38	8	4	0	0
1+	3	2	1	0	0	3	3	0	0	0	2	3	1	0	0	3	2	1	0	0
2+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
3+	0	0	0	1	0	0	0	0	1	0	0	0	0	1	0	0	0	0	1	0
Glucose																				
Baseline[#1]																				
-	171	1	0	0	0	170	1	0	1	0	170	0	0	1	0	165	4	0	0	0
±	1	0	0	0	0	1	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0
1+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
2+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
3+	0	0	1	0	2	0	1	0	0	2	1	0	0	0	2	1	0	0	0	2

#1 : Baseline is defined as the value at Screening in BBI-4000-06 trial.

PAGE: 10 of 36
PROGRAM: t075 (OUTPUT: t14_03_04_09_lb_shift)
DATE: 2020/01/08
PROTOCOL NO: BBI-4000-07
Source：5.3.5.2-2 Table 14.3.4-9 より改変

表 2.7.4-48　臨床検査値の定性値クロステーブル（BBI-4000-07 試験）（続き）
（Safety Analysis Set）

	Total N=185																			
	Week 36					Week 40					Week 44					Week 48				
	-	-+	1+	2+	3+	-	-+	1+	2+	3+	-	-+	1+	2+	3+	-	-+	1+	2+	3+
Urine Protein																				
Baseline[#1]																				
-	91	20	1	0	0	94	13	2	0	0	100	9	1	0	0	90	18	0	0	1
±	28	18	2	0	0	32	14	1	0	0	36	7	2	0	0	41	5	0	0	0
1+	4	0	2	0	0	2	3	1	0	0	4	2	0	0	0	3	2	0	1	0
2+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
3+	0	0	0	1	0	0	0	0	1	0	0	0	0	1	0	0	0	0	1	0
Glucose																				
Baseline[#1]																				
-	163	1	0	0	0	158	0	1	1	0	158	0	0	0	2	158	0	0	0	1
±	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
1+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
2+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
3+	0	1	0	0	2	0	1	0	0	2	1	0	0	0	1	0	0	0	1	2

#1 : Baseline is defined as the value at Screening in BBI-4000-06 trial.

PAGE: 11 of 36
PROGRAM: t075 (OUTPUT: t14_03_04_09_lb_shift)
DATE: 2020/01/08
PROTOCOL NO: BBI-4000-07
Source：5.3.5.2-2 Table 14.3.4-9 より改変

表 2.7.4-48 臨床検査値の定性値クロステーブル（BBI-4000-07 試験）（続き）
（Safety Analysis Set）

	Total N=185				
	Week 52				
	-	-+	1+	2+	3+
Urine Protein					
Baseline[#1]					
-	92	13	2	0	0
±	37	9	0	0	0
1+	3	2	1	0	0
2+	0	0	0	0	0
3+	0	0	0	1	0
Glucose					
Baseline[#1]					
-	155	1	1	0	0
±	0	0	0	0	0
1+	0	0	0	0	0
2+	0	0	0	0	0
3+	0	0	0	1	2

#1 : Baseline is defined as the value at Screening in BBI-4000-06 trial.

PAGE: 12 of 36
PROGRAM: t075 (OUTPUT: t14_03_04_09_lb_shift)
DATE: 2020/01/08
PROTOCOL NO: BBI-4000-07
Source：5.3.5.2-2 Table 14.3.4-9 より改変

表 2.7.4-48 臨床検査値の定性値クロステーブル（BBI-4000-07 試験）（続き）
（Safety Analysis Set）

	Cohort 1 (0%/5%) N=94																			
	Week 4					Week 8					Week 12					Week 16				
	-	-+	1+	2+	3+	-	-+	1+	2+	3+	-	-+	1+	2+	3+	-	-+	1+	2+	3+
Occult Blood																				
Baseline[#1]																				
-	72	2	1	0	7	69	4	1	2	4	74	4	1	1	2	72	4	1	1	1
±	1	3	0	0	0	2	2	0	0	0	2	2	0	0	0	1	2	0	0	1
1+	2	0	0	0	0	2	0	0	0	0	2	0	0	0	0	2	0	0	0	0
2+	1	0	0	0	1	1	0	1	0	0	1	0	1	0	0	1	0	0	1	0
3+	3	0	0	0	1	3	0	0	0	1	3	0	0	0	1	2	0	0	0	2
Urobilinogen																				
Baseline[#1]																				
-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
±	-	93	0	0	0	-	91	0	0	0	-	90	3	0	0	-	89	1	0	0
1+	-	1	0	0	0	-	1	0	0	0	-	1	0	0	0	-	0	1	0	0
2+	-	0	0	0	0	-	0	0	0	0	-	0	0	0	0	-	0	0	0	0
3+	-	0	0	0	0	-	0	0	0	0	-	0	0	0	0	-	0	0	0	0

#1 : Baseline is defined as the value at Screening in BBI-4000-06 trial.

PAGE: 13 of 36
PROGRAM: t075 (OUTPUT: t14_03_04_09_lb_shift)
DATE: 2020/01/08
PROTOCOL NO: BBI-4000-07
Source：5.3.5.2-2 Table 14.3.4-9 より改変

表 2.7.4-48 臨床検査値の定性値クロステーブル（BBI-4000-07 試験）（続き）
（Safety Analysis Set）

	Cohort 1 (0%/5%) N=94																			
	Week 20					Week 24					Week 28					Week 32				
	-	-+	1+	2+	3+	-	-+	1+	2+	3+	-	-+	1+	2+	3+	-	-+	1+	2+	3+
Occult Blood																				
Baseline[#1]																				
-	66	5	5	3	1	62	9	3	1	4	67	7	2	1	2	66	5	3	1	3
±	3	0	0	1	0	3	0	0	0	1	2	0	1	1	0	1	3	0	0	0
1+	2	0	0	0	0	0	0	0	1	1	2	0	0	0	0	0	0	1	1	0
2+	1	1	0	0	0	1	1	0	0	0	1	0	0	0	1	2	0	0	0	0
3+	2	0	0	0	1	1	0	1	0	1	1	0	0	0	2	1	0	1	0	1
Urobilinogen																				
Baseline[#1]																				
-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
±	-	90	0	0	0	-	89	0	0	0	-	88	1	0	0	-	88	0	0	0
1+	-	0	1	0	0	-	1	0	0	0	-	1	0	0	0	-	1	0	0	0
2+	-	0	0	0	0	-	0	0	0	0	-	0	0	0	0	-	0	0	0	0
3+	-	0	0	0	0	-	0	0	0	0	-	0	0	0	0	-	0	0	0	0

#1 : Baseline is defined as the value at Screening in BBI-4000-06 trial.

PAGE: 14 of 36
PROGRAM: t075 (OUTPUT: t14_03_04_09_lb_shift)
DATE: 2020/01/08
PROTOCOL NO: BBI-4000-07
Source：5.3.5.2-2 Table 14.3.4-9 より改変

表 2.7.4-48 臨床検査値の定性値クロステーブル（BBI-4000-07 試験）（続き）
（Safety Analysis Set）

	Cohort 1 (0%/5%) N=94																			
	Week 36					Week 40					Week 44					Week 48				
	-	-+	1+	2+	3+	-	-+	1+	2+	3+	-	-+	1+	2+	3+	-	-+	1+	2+	3+
Occult Blood																				
Baseline[#1]																				
-	60	4	3	4	5	64	3	3	3	2	69	3	3	0	0	65	4	2	0	5
±	3	1	0	0	0	2	1	0	0	1	3	1	0	0	0	3	1	0	0	0
1+	1	1	0	0	0	1	0	0	0	0	2	0	0	0	0	2	0	0	0	0
2+	1	1	0	0	0	1	0	0	1	0	1	0	1	0	0	1	1	0	0	0
3+	1	0	0	1	1	2	0	0	0	1	1	0	1	1	0	1	0	0	0	1
Urobilinogen																				
Baseline[#1]																				
-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
±	-	85	1	0	0	-	83	1	0	0	-	85	0	0	0	-	82	2	1	0
1+	-	1	0	0	0	-	1	0	0	0	-	1	0	0	0	-	1	0	0	0
2+	-	0	0	0	0	-	0	0	0	0	-	0	0	0	0	-	0	0	0	0
3+	-	0	0	0	0	-	0	0	0	0	-	0	0	0	0	-	0	0	0	0

#1 : Baseline is defined as the value at Screening in BBI-4000-06 trial.

PAGE: 15 of 36
PROGRAM: t075 (OUTPUT: t14_03_04_09_lb_shift)
DATE: 2020/01/08
PROTOCOL NO: BBI-4000-07
Source：5.3.5.2-2 Table 14.3.4-9 より改変

表 2.7.4-48　臨床検査値の定性値クロステーブル（BBI-4000-07 試験）（続き）
（Safety Analysis Set）

	Cohort 1 (0%/5%) N=94				
	Week 52				
	-	-+	1+	2+	3+
Occult Blood					
Baseline[#1]					
-	64	5	2	0	3
±	4	0	0	0	0
1+	1	0	0	0	1
2+	1	0	0	0	1
3+	2	0	0	0	1
Urobilinogen					
Baseline[#1]					
-	-	-	-	-	-
±	-	84	0	0	0
1+	-	1	0	0	0
2+	-	0	0	0	0
3+	-	0	0	0	0

#1 : Baseline is defined as the value at Screening in BBI-4000-06 trial.

PAGE: 16 of 36
PROGRAM: t075 (OUTPUT: t14_03_04_09_lb_shift)
DATE: 2020/01/08
PROTOCOL NO: BBI-4000-07
Source：5.3.5.2-2 Table 14.3.4-9 より改変

表 2.7.4-48 臨床検査値の定性値クロステーブル（BBI-4000-07 試験）（続き）
（Safety Analysis Set）

	Cohort 1 (5%/5%) N=91																			
	Week 4					Week 8					Week 12					Week 16				
	-	-+	1+	2+	3+	-	-+	1+	2+	3+	-	-+	1+	2+	3+	-	-+	1+	2+	3+
Occult Blood																				
Baseline[#1]																				
-	69	2	2	1	3	68	0	0	3	3	65	2	2	3	1	66	4	2	0	1
±	0	1	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	1	0	1	0	0	0	0
1+	6	1	0	1	1	4	2	2	0	2	7	1	1	0	1	4	1	1	4	0
2+	0	0	0	0	1	0	1	0	0	0	0	1	0	0	0	1	0	0	0	0
3+	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Urobilinogen																				
Baseline[#1]																				
-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
±	-	89	0	0	0	-	84	2	0	0	-	85	0	0	0	-	84	1	0	0
1+	-	0	0	0	0	-	0	0	0	0	-	0	0	0	0	-	0	0	0	0
2+	-	0	0	0	0	-	0	0	0	0	-	0	0	0	0	-	0	0	0	0
3+	-	0	0	0	0	-	0	0	0	0	-	0	0	0	0	-	0	0	0	0

#1 : Baseline is defined as the value at Screening in BBI-4000-06 trial.

PAGE: 17 of 36
PROGRAM: t075 (OUTPUT: t14_03_04_09_lb_shift)
DATE: 2020/01/08
PROTOCOL NO: BBI-4000-07
Source：5.3.5.2-2 Table 14.3.4-9 より改変

表 2.7.4-48 臨床検査値の定性値クロステーブル（BBI-4000-07 試験）（続き）
（Safety Analysis Set）

	Cohort 1 (5%/5%) N=91																			
	Week 20					Week 24					Week 28					Week 32				
	-	-+	1+	2+	3+	-	-+	1+	2+	3+	-	-+	1+	2+	3+	-	-+	1+	2+	3+
Occult Blood																				
Baseline[#1]																				
-	66	4	0	1	2	62	5	1	1	5	64	5	0	1	3	63	2	0	1	5
±	1	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	1	0	1	0	0	0	0
1+	6	1	0	2	1	7	0	2	1	0	5	2	1	2	0	7	1	1	1	0
2+	1	0	0	0	0	1	0	0	0	0	1	0	0	0	0	1	0	0	0	0
3+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Urobilinogen																				
Baseline[#1]																				
-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
±	-	85	0	0	0	-	85	1	0	0	-	82	3	0	0	-	83	0	0	0
1+	-	0	0	0	0	-	0	0	0	0	-	0	0	0	0	-	0	0	0	0
2+	-	0	0	0	0	-	0	0	0	0	-	0	0	0	0	-	0	0	0	0
3+	-	0	0	0	0	-	0	0	0	0	-	0	0	0	0	-	0	0	0	0

#1 : Baseline is defined as the value at Screening in BBI-4000-06 trial.

PAGE: 18 of 36
PROGRAM: t075 (OUTPUT: t14_03_04_09_lb_shift)
DATE: 2020/01/08
PROTOCOL NO: BBI-4000-07
Source：5.3.5.2-2 Table 14.3.4-9 より改変

表 2.7.4-48 臨床検査値の定性値クロステーブル（BBI-4000-07 試験）（続き）
（Safety Analysis Set）

	Cohort 1 (5%/5%) N=91																			
	Week 36					Week 40					Week 44					Week 48				
	-	-+	1+	2+	3+	-	-+	1+	2+	3+	-	-+	1+	2+	3+	-	-+	1+	2+	3+
Occult Blood																				
Baseline[#1]																				
-	59	3	1	1	4	63	3	1	0	0	61	0	1	2	1	59	3	1	0	2
±	1	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	1	0	0	1	0	0	0	0
1+	7	2	0	1	0	4	3	1	1	0	6	2	0	1	0	6	1	1	0	1
2+	1	0	0	0	0	1	0	0	0	0	1	0	0	0	0	1	0	0	0	0
3+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Urobilinogen																				
Baseline[#1]																				
-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
±	-	79	0	1	0	-	77	1	0	0	-	76	0	0	0	-	74	2	0	0
1+	-	0	0	0	0	-	0	0	0	0	-	0	0	0	0	-	0	0	0	0
2+	-	0	0	0	0	-	0	0	0	0	-	0	0	0	0	-	0	0	0	0
3+	-	0	0	0	0	-	0	0	0	0	-	0	0	0	0	-	0	0	0	0

#1 : Baseline is defined as the value at Screening in BBI-4000-06 trial.

PAGE: 19 of 36
PROGRAM: t075 (OUTPUT: t14_03_04_09_lb_shift)
DATE: 2020/01/08
PROTOCOL NO: BBI-4000-07
Source：5.3.5.2-2 Table 14.3.4-9 より改変

表 2.7.4-48　臨床検査値の定性値クロステーブル（BBI-4000-07 試験）（続き）
（Safety Analysis Set）

	Cohort 1 (5%/5%) N=91				
	Week 52				
	-	-+	1+	2+	3+
Occult Blood					
Baseline[#1]					
-	56	3	1	2	2
±	1	0	0	0	0
1+	6	2	1	0	0
2+	1	0	0	0	0
3+	0	0	0	0	0
Urobilinogen					
Baseline[#1]					
-	-	-	-	-	-
±	-	75	0	0	0
1+	-	0	0	0	0
2+	-	0	0	0	0
3+	-	0	0	0	0

#1 : Baseline is defined as the value at Screening in BBI-4000-06 trial.

PAGE: 20 of 36
PROGRAM: t075 (OUTPUT: t14_03_04_09_lb_shift)
DATE: 2020/01/08
PROTOCOL NO: BBI-4000-07
Source：5.3.5.2-2 Table 14.3.4-9 より改変

表 2.7.4-48 臨床検査値の定性値クロステーブル（BBI-4000-07 試験）（続き）
（Safety Analysis Set）

	Total N=185																			
	Week 4					Week 8					Week 12					Week 16				
	-	-+	1+	2+	3+	-	-+	1+	2+	3+	-	-+	1+	2+	3+	-	-+	1+	2+	3+
Occult Blood																				
Baseline[#1]																				
-	141	4	3	1	10	137	4	1	5	7	139	6	3	4	3	138	8	3	1	2
±	1	4	0	0	0	3	2	0	0	0	2	2	0	1	0	2	2	0	0	1
1+	8	1	0	1	1	6	2	2	0	2	9	1	1	0	1	6	1	1	4	0
2+	1	0	0	0	2	1	1	1	0	0	1	1	1	0	0	2	0	0	1	0
3+	4	0	0	0	1	3	0	0	0	1	3	0	0	0	1	2	0	0	0	2
Urobilinogen																				
Baseline[#1]																				
-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
±	-	182	0	0	0	-	175	2	0	0	-	175	3	0	0	-	173	2	0	0
1+	-	1	0	0	0	-	1	0	0	0	-	1	0	0	0	-	0	1	0	0
2+	-	0	0	0	0	-	0	0	0	0	-	0	0	0	0	-	0	0	0	0
3+	-	0	0	0	0	-	0	0	0	0	-	0	0	0	0	-	0	0	0	0

#1 : Baseline is defined as the value at Screening in BBI-4000-06 trial.

PAGE: 21 of 36
PROGRAM: t075 (OUTPUT: t14_03_04_09_lb_shift)
DATE: 2020/01/08
PROTOCOL NO: BBI-4000-07
Source：5.3.5.2-2 Table 14.3.4-9 より改変

表 2.7.4-48　臨床検査値の定性値クロステーブル（BBI-4000-07 試験）（続き）
（Safety Analysis Set）

	Total N=185																			
	Week 20					Week 24					Week 28					Week 32				
	-	-+	1+	2+	3+	-	-+	1+	2+	3+	-	-+	1+	2+	3+	-	-+	1+	2+	3+
Occult Blood																				
Baseline[#1]																				
-	132	9	5	4	3	124	14	4	2	9	131	12	2	2	5	129	7	3	2	8
±	4	0	0	1	0	4	0	0	0	1	2	0	1	2	0	2	3	0	0	0
1+	8	1	0	2	1	7	0	2	2	1	7	2	1	2	0	7	1	2	2	0
2+	2	1	0	0	0	2	1	0	0	0	2	0	0	0	1	3	0	0	0	0
3+	2	0	0	0	1	1	0	1	0	1	1	0	0	0	2	1	0	1	0	1
Urobilinogen																				
Baseline[#1]																				
-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
±	-	175	0	0	0	-	174	1	0	0	-	170	4	0	0	-	171	0	0	0
1+	-	0	1	0	0	-	1	0	0	0	-	1	0	0	0	-	1	0	0	0
2+	-	0	0	0	0	-	0	0	0	0	-	0	0	0	0	-	0	0	0	0
3+	-	0	0	0	0	-	0	0	0	0	-	0	0	0	0	-	0	0	0	0

#1 : Baseline is defined as the value at Screening in BBI-4000-06 trial.

PAGE: 22 of 36
PROGRAM: t075 (OUTPUT: t14_03_04_09_lb_shift)
DATE: 2020/01/08
PROTOCOL NO: BBI-4000-07
Source：5.3.5.2-2 Table 14.3.4-9 より改変

表 2.7.4-48　臨床検査値の定性値クロステーブル（BBI-4000-07 試験）（続き）
（Safety Analysis Set）

	Total N=185																			
	Week 36					Week 40					Week 44					Week 48				
	-	-+	1+	2+	3+	-	-+	1+	2+	3+	-	-+	1+	2+	3+	-	-+	1+	2+	3+
Occult Blood																				
Baseline[#1]																				
-	119	7	4	5	9	127	6	4	3	2	130	3	4	2	1	124	7	3	0	7
±	4	1	0	0	0	3	1	0	0	1	3	1	1	0	0	4	1	0	0	0
1+	8	3	0	1	0	5	3	1	1	0	8	2	0	1	0	8	1	1	0	1
2+	2	1	0	0	0	2	0	0	1	0	2	0	1	0	0	2	1	0	0	0
3+	1	0	0	1	1	2	0	0	0	1	1	0	1	1	0	1	0	0	0	1
Urobilinogen																				
Baseline[#1]																				
-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
±	-	164	1	1	0	-	160	2	0	0	-	161	0	0	0	-	156	4	1	0
1+	-	1	0	0	0	-	1	0	0	0	-	1	0	0	0	-	1	0	0	0
2+	-	0	0	0	0	-	0	0	0	0	-	0	0	0	0	-	0	0	0	0
3+	-	0	0	0	0	-	0	0	0	0	-	0	0	0	0	-	0	0	0	0

#1 : Baseline is defined as the value at Screening in BBI-4000-06 trial.

PAGE: 23 of 36
PROGRAM: t075 (OUTPUT: t14_03_04_09_lb_shift)
DATE: 2020/01/08
PROTOCOL NO: BBI-4000-07
Source：5.3.5.2-2 Table 14.3.4-9 より改変

表 2.7.4-48　臨床検査値の定性値クロステーブル（BBI-4000-07 試験）（続き）
（Safety Analysis Set）

	Total N=185				
	Week 52				
	-	-+	1+	2+	3+
Occult Blood					
Baseline[#1]					
-	120	8	3	2	5
±	5	0	0	0	0
1+	7	2	1	0	1
2+	2	0	0	0	1
3+	2	0	0	0	1
Urobilinogen					
Baseline[#1]					
-	-	-	-	-	-
±	-	159	0	0	0
1+	-	1	0	0	0
2+	-	0	0	0	0
3+	-	0	0	0	0

#1 : Baseline is defined as the value at Screening in BBI-4000-06 trial.

PAGE: 24 of 36
PROGRAM: t075 (OUTPUT: t14_03_04_09_lb_shift)
DATE: 2020/01/08
PROTOCOL NO: BBI-4000-07
Source：5.3.5.2-2 Table 14.3.4-9 より改変

表 2.7.4-48 臨床検査値の定性値クロステーブル（BBI-4000-07 試験）（続き）
（Safety Analysis Set）

	Cohort 1 (0%/5%) N=94																			
	Week 4					Week 8					Week 12					Week 16				
	-	-+	1+	2+	3+	-	-+	1+	2+	3+	-	-+	1+	2+	3+	-	-+	1+	2+	3+
Ketone Bodies																				
Baseline[#1]																				
-	90	0	2	1	0	91	0	0	0	0	92	0	1	0	0	91	0	0	0	0
±	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
1+	1	0	0	0	0	1	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0
2+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
3+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0

#1 : Baseline is defined as the value at Screening in BBI-4000-06 trial.

PAGE: 25 of 36
PROGRAM: t075 (OUTPUT: t14_03_04_09_lb_shift)
DATE: 2020/01/08
PROTOCOL NO: BBI-4000-07
Source：5.3.5.2-2 Table 14.3.4-9 より改変

表 2.7.4-48　臨床検査値の定性値クロステーブル（BBI-4000-07 試験）（続き）
（Safety Analysis Set）

	Cohort 1 (0%/5%) N=94																			
	Week 20					Week 24					Week 28					Week 32				
	-	-+	1+	2+	3+	-	-+	1+	2+	3+	-	-+	1+	2+	3+	-	-+	1+	2+	3+
Ketone Bodies Baseline[#1]																				
-	91	0	0	0	0	90	0	0	0	0	90	0	0	0	0	89	0	0	0	0
±	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
1+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
2+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
3+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0

#1 : Baseline is defined as the value at Screening in BBI-4000-06 trial.

PAGE: 26 of 36
PROGRAM: t075 (OUTPUT: t14_03_04_09_lb_shift)
DATE: 2020/01/08
PROTOCOL NO: BBI-4000-07
Source：5.3.5.2-2 Table 14.3.4-9 より改変

表 2.7.4-48　臨床検査値の定性値クロステーブル（BBI-4000-07 試験）（続き）
（Safety Analysis Set）

	Cohort 1 (0%/5%) N=94																			
	Week 36					Week 40					Week 44					Week 48				
	-	-+	1+	2+	3+	-	-+	1+	2+	3+	-	-+	1+	2+	3+	-	-+	1+	2+	3+
Ketone Bodies																				
Baseline[#1]																				
-	86	0	1	0	0	84	0	0	0	1	86	0	0	0	0	84	0	1	1	0
±	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
1+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
2+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
3+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0

#1 : Baseline is defined as the value at Screening in BBI-4000-06 trial.

PAGE: 27 of 36
PROGRAM: t075 (OUTPUT: t14_03_04_09_lb_shift)
DATE: 2020/01/08
PROTOCOL NO: BBI-4000-07
Source：5.3.5.2-2 Table 14.3.4-9 より改変

表 2.7.4-48　臨床検査値の定性値クロステーブル（BBI-4000-07 試験）（続き）
（Safety Analysis Set）

	Cohort 1 (0%/5%) N=94				
	Week 52				
	-	-+	1+	2+	3+
Ketone Bodies					
Baseline[#1]					
-	83	0	1	1	0
±	0	0	0	0	0
1+	0	0	0	0	0
2+	0	0	0	0	0
3+	0	0	0	0	0

#1 : Baseline is defined as the value at Screening in BBI-4000-06 trial.

PAGE: 28 of 36
PROGRAM: t075 (OUTPUT: t14_03_04_09_lb_shift)
DATE: 2020/01/08
PROTOCOL NO: BBI-4000-07
Source：5.3.5.2-2 Table 14.3.4-9 より改変

表 2.7.4-48　臨床検査値の定性値クロステーブル（BBI-4000-07 試験）（続き）
（Safety Analysis Set）

	Cohort 1 (5%/5%) N=91																			
	Week 4					Week 8					Week 12					Week 16				
	-	-+	1+	2+	3+	-	-+	1+	2+	3+	-	-+	1+	2+	3+	-	-+	1+	2+	3+
Ketone Bodies																				
Baseline[#1]																				
-	85	0	0	1	0	80	0	0	2	1	82	0	0	0	0	82	0	0	0	0
±	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
1+	2	0	0	0	0	2	0	0	0	0	2	0	0	0	0	2	0	0	0	0
2+	1	0	0	0	0	0	0	1	0	0	1	0	0	0	0	1	0	0	0	0
3+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0

#1 : Baseline is defined as the value at Screening in BBI-4000-06 trial.

PAGE: 29 of 36
PROGRAM: t075 (OUTPUT: t14_03_04_09_lb_shift)
DATE: 2020/01/08
PROTOCOL NO: BBI-4000-07
Source：5.3.5.2-2 Table 14.3.4-9 より改変

表 2.7.4-48　臨床検査値の定性値クロステーブル（BBI-4000-07 試験）（続き）
（Safety Analysis Set）

	Cohort 1 (5%/5%) N=91																			
	Week 20					Week 24					Week 28					Week 32				
	-	-+	1+	2+	3+	-	-+	1+	2+	3+	-	-+	1+	2+	3+	-	-+	1+	2+	3+
Ketone Bodies																				
Baseline[#1]																				
-	80	0	1	0	1	83	0	0	0	0	80	0	1	1	0	77	0	3	0	1
±	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
1+	2	0	0	0	0	2	0	0	0	0	2	0	0	0	0	1	0	0	0	0
2+	1	0	0	0	0	1	0	0	0	0	1	0	0	0	0	1	0	0	0	0
3+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0

#1 : Baseline is defined as the value at Screening in BBI-4000-06 trial.

PAGE: 30 of 36
PROGRAM: t075 (OUTPUT: t14_03_04_09_lb_shift)
DATE: 2020/01/08
PROTOCOL NO: BBI-4000-07
Source：5.3.5.2-2 Table 14.3.4-9 より改変

表 2.7.4-48 臨床検査値の定性値クロステーブル（BBI-4000-07 試験）（続き）
（Safety Analysis Set）

	Cohort 1 (5%/5%) N=91																			
	Week 36					Week 40					Week 44					Week 48				
	-	-+	1+	2+	3+	-	-+	1+	2+	3+	-	-+	1+	2+	3+	-	-+	1+	2+	3+
Ketone Bodies																				
Baseline[#1]																				
-	77	0	1	0	0	76	0	0	0	0	73	0	1	0	0	74	0	0	0	0
±	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
1+	1	0	0	0	0	1	0	0	0	0	1	0	0	0	0	1	0	0	0	0
2+	1	0	0	0	0	1	0	0	0	0	1	0	0	0	0	1	0	0	0	0
3+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0

#1 : Baseline is defined as the value at Screening in BBI-4000-06 trial.

PAGE: 31 of 36
PROGRAM: t075 (OUTPUT: t14_03_04_09_lb_shift)
DATE: 2020/01/08
PROTOCOL NO: BBI-4000-07
Source：5.3.5.2-2 Table 14.3.4-9 より改変

表 2.7.4-48　臨床検査値の定性値クロステーブル（BBI-4000-07 試験）（続き）
（Safety Analysis Set）

	Cohort 1 (5%/5%) N=91				
	Week 52				
	-	-+	1+	2+	3+
Ketone Bodies					
Baseline[#1]					
-	72	0	1	0	0
±	0	0	0	0	0
1+	1	0	0	0	0
2+	1	0	0	0	0
3+	0	0	0	0	0

#1 : Baseline is defined as the value at Screening in BBI-4000-06 trial.

PAGE: 32 of 36
PROGRAM: t075 (OUTPUT: t14_03_04_09_lb_shift)
DATE: 2020/01/08
PROTOCOL NO: BBI-4000-07
Source：5.3.5.2-2 Table 14.3.4-9 より改変

表 2.7.4-48　臨床検査値の定性値クロステーブル（BBI-4000-07 試験）（続き）
（Safety Analysis Set）

	Total N=185																			
	Week 4					Week 8					Week 12					Week 16				
	-	-+	1+	2+	3+	-	-+	1+	2+	3+	-	-+	1+	2+	3+	-	-+	1+	2+	3+
Ketone Bodies																				
Baseline[#1]																				
-	175	0	2	2	0	171	0	0	2	1	174	0	1	0	0	173	0	0	0	0
±	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
1+	3	0	0	0	0	3	0	0	0	0	3	0	0	0	0	2	0	0	0	0
2+	1	0	0	0	0	0	0	1	0	0	1	0	0	0	0	1	0	0	0	0
3+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0

#1 : Baseline is defined as the value at Screening in BBI-4000-06 trial.

PAGE: 33 of 36
PROGRAM: t075 (OUTPUT: t14_03_04_09_lb_shift)
DATE: 2020/01/08
PROTOCOL NO: BBI-4000-07
Source：5.3.5.2-2 Table 14.3.4-9 より改変

表 2.7.4-48　臨床検査値の定性値クロステーブル（BBI-4000-07 試験）（続き）
（Safety Analysis Set）

	Total N=185																			
	Week 20					Week 24					Week 28					Week 32				
	-	-+	1+	2+	3+	-	-+	1+	2+	3+	-	-+	1+	2+	3+	-	-+	1+	2+	3+
Ketone Bodies																				
Baseline[#1]																				
-	171	0	1	0	1	173	0	0	0	0	170	0	1	1	0	166	0	3	0	1
±	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
1+	2	0	0	0	0	2	0	0	0	0	2	0	0	0	0	1	0	0	0	0
2+	1	0	0	0	0	1	0	0	0	0	1	0	0	0	0	1	0	0	0	0
3+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0

#1 : Baseline is defined as the value at Screening in BBI-4000-06 trial.

PAGE: 34 of 36
PROGRAM: t075 (OUTPUT: t14_03_04_09_lb_shift)
DATE: 2020/01/08
PROTOCOL NO: BBI-4000-07
Source：5.3.5.2-2 Table 14.3.4-9 より改変

表 2.7.4-48　臨床検査値の定性値クロステーブル（BBI-4000-07 試験）（続き）
（Safety Analysis Set）

	Total N=185																			
	Week 36					Week 40					Week 44					Week 48				
	-	-+	1+	2+	3+	-	-+	1+	2+	3+	-	-+	1+	2+	3+	-	-+	1+	2+	3+
Ketone Bodies																				
Baseline[#1]																				
-	163	0	2	0	0	160	0	0	0	1	159	0	1	0	0	158	0	1	1	0
±	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
1+	1	0	0	0	0	1	0	0	0	0	1	0	0	0	0	1	0	0	0	0
2+	1	0	0	0	0	1	0	0	0	0	1	0	0	0	0	1	0	0	0	0
3+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0

#1 : Baseline is defined as the value at Screening in BBI-4000-06 trial.

PAGE: 35 of 36
PROGRAM: t075 (OUTPUT: t14_03_04_09_lb_shift)
DATE: 2020/01/08
PROTOCOL NO: BBI-4000-07
Source：5.3.5.2-2 Table 14.3.4-9 より改変

表 2.7.4-48　臨床検査値の定性値クロステーブル（BBI-4000-07 試験）（続き）
（Safety Analysis Set）

	Total N=185				
	Week 52				
	-	-+	1+	2+	3+
Ketone Bodies					
Baseline[#1]					
-	155	0	2	1	0
±	0	0	0	0	0
1+	1	0	0	0	0
2+	1	0	0	0	0
3+	0	0	0	0	0

#1 : Baseline is defined as the value at Screening in BBI-4000-06 trial.

PAGE: 36 of 36
PROGRAM: t075 (OUTPUT: t14_03_04_09_lb_shift)
DATE: 2020/01/08
PROTOCOL NO: BBI-4000-07
Source：5.3.5.2-2 Table 14.3.4-9 より改変

表 2.7.4-49　臨床検査値の基準値範囲内からの逸脱状況の変化（BBI-4000-04 試験）
[Safety]

			Week 4			Week 6-3		
Parameter	Treatment	Screening	Low#	Normal#	High#	Low#	Normal#	High#
Leukocytes	BBI-4000 gel 0%	Low#	0	1	0	0	1	0
		Normal#	4	45	0	4	42	2
		High#	0	1	0	0	1	0
	BBI-4000 gel 5%	Low#	1	1	0	2	0	0
		Normal#	1	48	0	0	48	0
		High#	0	1	0	0	1	0
	BBI-4000 gel 10%	Low#	0	2	0	1	1	0
		Normal#	1	47	0	1	45	2
		High#	0	0	0	0	0	0
	BBI-4000 gel 15%	Low#	1	0	0	0	1	0
		Normal#	2	48	0	2	44	2
		High#	0	0	0	0	0	0
Erythrocytes	BBI-4000 gel 0%	Low#	1	1	0	1	1	0
		Normal#	0	48	1	0	48	0
		High#	0	0	0	0	0	0
	BBI-4000 gel 5%	Low#	2	0	0	2	0	0
		Normal#	0	49	0	0	48	0
		High#	0	1	0	0	0	1
	BBI-4000 gel 10%	Low#	0	0	0	0	0	0
		Normal#	0	49	0	0	48	1
		High#	0	1	0	0	1	0
	BBI-4000 gel 15%	Low#	1	0	0	1	0	0
		Normal#	1	47	0	2	44	0
		High#	0	1	1	0	1	1

Low (High) : Under (Over) the Lower (Upper) Limit of Reference Range
Normal : Within the Reference Range
Source：5.3.5.1-1 Table 14.3.4-6 より改変

表 2.7.4-49 臨床検査値の基準値範囲内からの逸脱状況の変化（BBI-4000-04 試験）（続き）
[Safety]

			Week 4			Week 6-3		
Parameter	Treatment	Screening	Low#	Normal#	High#	Low#	Normal#	High#
Hemoglobin	BBI-4000 gel 0%	Low#	1	1	0	1	1	0
		Normal#	1	47	1	0	48	0
		High#	0	0	0	0	0	0
	BBI-4000 gel 5%	Low#	0	1	0	1	0	0
		Normal#	1	50	0	1	49	0
		High#	0	0	0	0	0	0
	BBI-4000 gel 10%	Low#	1	3	0	1	3	0
		Normal#	0	46	0	0	46	0
		High#	0	0	0	0	0	0
	BBI-4000 gel 15%	Low#	4	0	0	4	0	0
		Normal#	0	47	0	0	45	0
		High#	0	0	0	0	0	0
Hematocrit	BBI-4000 gel 0%	Low#	0	1	0	0	1	0
		Normal#	1	48	1	0	47	2
		High#	0	0	0	0	0	0
	BBI-4000 gel 5%	Low#	0	0	0	0	0	0
		Normal#	0	51	0	0	50	0
		High#	0	0	1	0	1	0
	BBI-4000 gel 10%	Low#	0	1	0	0	1	0
		Normal#	0	48	0	1	47	0
		High#	0	1	0	0	1	0
	BBI-4000 gel 15%	Low#	1	0	0	1	0	0
		Normal#	2	48	0	3	45	0
		High#	0	0	0	0	0	0

Low (High) : Under (Over) the Lower (Upper) Limit of Reference Range
Normal : Within the Reference Range
Source：5.3.5.1-1 Table 14.3.4-6 より改変

表 2.7.4-49　臨床検査値の基準値範囲内からの逸脱状況の変化（BBI-4000-04 試験）（続き）
[Safety]

Parameter	Treatment	Screening	Week 4			Week 6-3		
			Low#	Normal#	High#	Low#	Normal#	High#
Platelets	BBI-4000 gel 0%	Low#	0	0	0	0	0	0
		Normal#	0	48	0	0	46	1
		High#	0	2	1	0	3	0
	BBI-4000 gel 5%	Low#	0	1	0	0	1	0
		Normal#	0	48	0	0	46	1
		High#	0	1	2	0	0	3
	BBI-4000 gel 10%	Low#	0	0	0	0	0	0
		Normal#	0	46	1	0	47	0
		High#	0	2	1	0	2	1
	BBI-4000 gel 15%	Low#	0	0	0	0	0	0
		Normal#	0	45	0	0	42	1
		High#	0	2	4	0	2	4
Neutrophils/Leukocytes	BBI-4000 gel 0%	Low#	0	0	0	0	0	0
		Normal#	0	48	2	0	48	1
		High#	0	1	0	0	1	0
	BBI-4000 gel 5%	Low#	0	1	0	0	1	0
		Normal#	0	49	0	0	48	0
		High#	0	1	1	0	1	1
	BBI-4000 gel 10%	Low#	0	0	0	0	0	0
		Normal#	0	50	0	1	47	2
		High#	0	0	0	0	0	0
	BBI-4000 gel 15%	Low#	0	0	0	0	0	0
		Normal#	0	45	3	0	44	2
		High#	0	3	0	0	2	1

Low (High) : Under (Over) the Lower (Upper) Limit of Reference Range
Normal : Within the Reference Range
Source：5.3.5.1-1 Table 14.3.4-6 より改変

表 2.7.4-49　臨床検査値の基準値範囲内からの逸脱状況の変化（BBI-4000-04 試験）（続き）
[Safety]

Parameter	Treatment	Screening	Week 4			Week 6-3		
			Low#	Normal#	High#	Low#	Normal#	High#
Lymphocytes/Leukocytes	BBI-4000 gel 0%	Low#	0	2	0	0	2	0
		Normal#	1	48	0	0	48	0
		High#	0	0	0	0	0	0
	BBI-4000 gel 5%	Low#	1	0	0	1	0	0
		Normal#	0	51	0	1	49	0
		High#	0	0	0	0	0	0
	BBI-4000 gel 10%	Low#	0	0	0	0	0	0
		Normal#	0	50	0	3	47	0
		High#	0	0	0	0	0	0
	BBI-4000 gel 15%	Low#	1	1	0	1	1	0
		Normal#	1	48	0	1	46	0
		High#	0	0	0	0	0	0
Monocytes/Leukocytes	BBI-4000 gel 0%	Low#	0	0	0	0	0	0
		Normal#	0	47	1	0	45	2
		High#	0	2	1	0	2	1
	BBI-4000 gel 5%	Low#	0	0	0	0	0	0
		Normal#	0	44	4	0	44	3
		High#	0	3	1	0	3	1
	BBI-4000 gel 10%	Low#	0	0	0	0	0	0
		Normal#	0	44	4	0	47	1
		High#	0	1	1	0	2	0
	BBI-4000 gel 15%	Low#	0	0	0	0	0	0
		Normal#	0	46	1	0	43	2
		High#	0	4	0	0	4	0

Low (High) : Under (Over) the Lower (Upper) Limit of Reference Range
Normal : Within the Reference Range
Source：5.3.5.1-1 Table 14.3.4-6 より改変

表 2.7.4-49 臨床検査値の基準値範囲内からの逸脱状況の変化（BBI-4000-04 試験）（続き）
[Safety]

Parameter	Treatment	Screening	Week 4			Week 6-3		
			Low#	Normal#	High#	Low#	Normal#	High#
Eosinophils/Leukocytes	BBI-4000 gel 0%	Low#	0	0	0	0	0	0
		Normal#	0	46	2	0	45	2
		High#	0	1	2	0	1	2
	BBI-4000 gel 5%	Low#	0	0	0	0	0	0
		Normal#	0	44	5	0	44	4
		High#	0	1	2	0	1	2
	BBI-4000 gel 10%	Low#	0	0	0	0	0	0
		Normal#	0	49	1	0	49	0
		High#	0	0	0	0	0	1
	BBI-4000 gel 15%	Low#	0	0	0	0	0	0
		Normal#	0	44	1	0	41	2
		High#	0	2	4	0	2	4
Basophils/Leukocytes	BBI-4000 gel 0%	Low#	0	0	0	0	0	0
		Normal#	0	50	1	0	50	0
		High#	0	0	0	0	0	0
	BBI-4000 gel 5%	Low#	0	0	0	0	0	0
		Normal#	0	51	0	0	50	0
		High#	0	1	0	0	1	0
	BBI-4000 gel 10%	Low#	0	0	0	0	0	0
		Normal#	0	49	1	0	49	1
		High#	0	0	0	0	0	0
	BBI-4000 gel 15%	Low#	0	0	0	0	0	0
		Normal#	0	50	1	0	49	0
		High#	0	0	0	0	0	0

Low (High) : Under (Over) the Lower (Upper) Limit of Reference Range
Normal : Within the Reference Range
Source：5.3.5.1-1 Table 14.3.4-6 より改変

表 2.7.4-49 臨床検査値の基準値範囲内からの逸脱状況の変化（BBI-4000-04 試験）（続き）
[Safety]

			Week 4			Week 6-3		
Parameter	Treatment	Screening	Low#	Normal#	High#	Low#	Normal#	High#
Protein	BBI-4000 gel 0%	Low#	3	2	0	3	2	0
		Normal#	6	40	0	7	37	1
		High#	0	0	0	0	0	0
	BBI-4000 gel 5%	Low#	0	4	0	0	3	0
		Normal#	5	43	0	4	44	0
		High#	0	0	0	0	0	0
	BBI-4000 gel 10%	Low#	4	4	0	5	3	0
		Normal#	6	36	0	10	32	0
		High#	0	0	0	0	0	0
	BBI-4000 gel 15%	Low#	3	1	0	2	2	0
		Normal#	6	40	0	6	38	0
		High#	0	1	0	0	1	0
Albumin	BBI-4000 gel 0%	Low#	1	2	0	0	3	0
		Normal#	0	48	0	4	43	0
		High#	0	0	0	0	0	0
	BBI-4000 gel 5%	Low#	0	1	0	0	1	0
		Normal#	0	49	1	1	47	1
		High#	0	1	0	0	1	0
	BBI-4000 gel 10%	Low#	1	0	0	0	1	0
		Normal#	0	49	0	2	47	0
		High#	0	0	0	0	0	0
	BBI-4000 gel 15%	Low#	1	2	0	0	3	0
		Normal#	1	47	0	1	45	0
		High#	0	0	0	0	0	0

Low (High) : Under (Over) the Lower (Upper) Limit of Reference Range
Normal : Within the Reference Range
Source：5.3.5.1-1 Table 14.3.4-6 より改変

表 2.7.4-49　臨床検査値の基準値範囲内からの逸脱状況の変化（BBI-4000-04 試験）（続き）
[Safety]

Parameter	Treatment	Screening	Week 4			Week 6-3		
			Low#	Normal#	High#	Low#	Normal#	High#
Albumin/Globulin	BBI-4000 gel 0%	Low#	1	0	0	1	0	0
		Normal#	0	49	0	0	47	1
		High#	0	0	1	0	0	1
	BBI-4000 gel 5%	Low#	0	0	0	0	0	0
		Normal#	0	48	3	0	49	1
		High#	0	0	1	0	0	1
	BBI-4000 gel 10%	Low#	0	0	0	0	0	0
		Normal#	0	46	2	0	48	0
		High#	0	1	1	0	1	1
	BBI-4000 gel 15%	Low#	0	0	0	0	0	0
		Normal#	0	49	1	0	47	1
		High#	0	0	1	0	1	0
Aspartate Aminotransferase	BBI-4000 gel 0%	Low#	0	0	0	0	0	0
		Normal#	0	51	0	0	50	0
		High#	0	0	0	0	0	0
	BBI-4000 gel 5%	Low#	0	0	0	0	0	0
		Normal#	0	51	1	0	51	0
		High#	0	0	0	0	0	0
	BBI-4000 gel 10%	Low#	0	0	0	0	0	0
		Normal#	0	46	4	0	50	0
		High#	0	0	0	0	0	0
	BBI-4000 gel 15%	Low#	0	0	0	0	0	0
		Normal#	0	50	0	0	47	1
		High#	0	1	0	0	1	0

Low (High) : Under (Over) the Lower (Upper) Limit of Reference Range
Normal : Within the Reference Range
Source：5.3.5.1-1 Table 14.3.4-6 より改変

表 2.7.4-49　臨床検査値の基準値範囲内からの逸脱状況の変化（BBI-4000-04 試験）（続き）
[Safety]

Parameter	Treatment	Screening	Week 4			Week 6-3		
			Low#	Normal#	High#	Low#	Normal#	High#
Alanine Aminotransferase	BBI-4000 gel 0%	Low#	0	0	0	0	0	0
		Normal#	0	50	1	0	49	1
		High#	0	0	0	0	0	0
	BBI-4000 gel 5%	Low#	0	0	0	0	0	0
		Normal#	0	46	2	0	44	3
		High#	0	3	1	0	3	1
	BBI-4000 gel 10%	Low#	0	0	0	0	0	0
		Normal#	0	48	1	0	49	0
		High#	0	0	1	0	0	1
	BBI-4000 gel 15%	Low#	0	1	0	1	0	0
		Normal#	0	46	0	0	44	0
		High#	0	3	1	0	3	1
Lactate Dehydrogenase	BBI-4000 gel 0%	Low#	1	2	0	1	2	0
		Normal#	1	46	0	1	45	0
		High#	0	1	0	0	1	0
	BBI-4000 gel 5%	Low#	0	1	0	1	0	0
		Normal#	1	49	1	2	47	1
		High#	0	0	0	0	0	0
	BBI-4000 gel 10%	Low#	1	0	0	1	0	0
		Normal#	1	48	0	2	46	1
		High#	0	0	0	0	0	0
	BBI-4000 gel 15%	Low#	0	0	0	0	0	0
		Normal#	2	49	0	1	47	1
		High#	0	0	0	0	0	0

Low (High) : Under (Over) the Lower (Upper) Limit of Reference Range
Normal : Within the Reference Range
Source：5.3.5.1-1 Table 14.3.4-6 より改変

表 2.7.4-49 臨床検査値の基準値範囲内からの逸脱状況の変化（BBI-4000-04 試験）（続き）
[Safety]

Parameter	Treatment	Screening	Week 4			Week 6-3		
			Low#	Normal#	High#	Low#	Normal#	High#
Bilirubin	BBI-4000 gel 0%	Low#	0	0	0	0	0	0
		Normal#	0	51	0	4	46	0
		High#	0	0	0	0	0	0
	BBI-4000 gel 5%	Low#	0	1	0	0	0	0
		Normal#	0	50	0	0	50	0
		High#	0	1	0	0	1	0
	BBI-4000 gel 10%	Low#	0	1	0	0	1	0
		Normal#	0	49	0	0	49	0
		High#	0	0	0	0	0	0
	BBI-4000 gel 15%	Low#	1	0	0	0	1	0
		Normal#	0	49	1	1	46	1
		High#	0	0	0	0	0	0
Direct Bilirubin	BBI-4000 gel 0%	Low#	0	0	0	0	0	0
		Normal#	0	50	1	0	50	0
		High#	0	0	0	0	0	0
	BBI-4000 gel 5%	Low#	0	0	0	0	0	0
		Normal#	0	52	0	0	51	0
		High#	0	0	0	0	0	0
	BBI-4000 gel 10%	Low#	0	0	0	0	0	0
		Normal#	0	50	0	0	50	0
		High#	0	0	0	0	0	0
	BBI-4000 gel 15%	Low#	0	0	0	0	0	0
		Normal#	0	49	1	0	48	1
		High#	0	1	0	0	0	0

Low (High) : Under (Over) the Lower (Upper) Limit of Reference Range
Normal : Within the Reference Range
Source：5.3.5.1-1 Table 14.3.4-6 より改変

表 2.7.4-49 臨床検査値の基準値範囲内からの逸脱状況の変化（BBI-4000-04 試験）（続き）
[Safety]

Parameter	Treatment	Screening	Week 4			Week 6-3		
			Low#	Normal#	High#	Low#	Normal#	High#
Alkaline Phosphatase	BBI-4000 gel 0%	Low#	4	0	0	4	0	0
		Normal#	1	46	0	1	44	1
		High#	0	0	0	0	0	0
	BBI-4000 gel 5%	Low#	1	1	0	1	1	0
		Normal#	1	46	1	1	46	0
		High#	0	2	0	0	1	1
	BBI-4000 gel 10%	Low#	3	1	0	2	2	0
		Normal#	0	45	0	0	45	0
		High#	0	0	1	0	0	1
	BBI-4000 gel 15%	Low#	0	0	0	0	0	0
		Normal#	0	51	0	2	46	1
		High#	0	0	0	0	0	0
Gamma Glutamyl Transferase	BBI-4000 gel 0%	Low#	0	0	0	0	0	0
		Normal#	0	46	3	0	45	3
		High#	0	0	2	0	1	1
	BBI-4000 gel 5%	Low#	0	0	0	0	0	0
		Normal#	0	47	2	0	46	2
		High#	0	0	3	0	0	3
	BBI-4000 gel 10%	Low#	0	0	0	0	0	0
		Normal#	0	45	1	0	44	2
		High#	0	2	2	0	0	4
	BBI-4000 gel 15%	Low#	0	0	0	0	0	0
		Normal#	0	47	1	0	45	1
		High#	0	1	2	0	2	1

Low (High) : Under (Over) the Lower (Upper) Limit of Reference Range
Normal : Within the Reference Range
Source：5.3.5.1-1 Table 14.3.4-6 より改変

表 2.7.4-49 臨床検査値の基準値範囲内からの逸脱状況の変化（BBI-4000-04 試験）（続き）
[Safety]

Parameter	Treatment	Screening	Week 4			Week 6-3		
			Low#	Normal#	High#	Low#	Normal#	High#
Creatine Kinase	BBI-4000 gel 0%	Low#	1	1	0	1	1	0
		Normal#	2	46	0	1	45	1
		High#	0	1	0	0	1	0
	BBI-4000 gel 5%	Low#	1	0	0	0	1	0
		Normal#	2	40	5	2	41	3
		High#	0	2	2	0	2	2
	BBI-4000 gel 10%	Low#	0	0	0	0	0	0
		Normal#	0	45	2	1	46	0
		High#	0	1	2	0	3	0
	BBI-4000 gel 15%	Low#	0	1	0	1	0	0
		Normal#	4	35	3	2	39	1
		High#	0	8	0	0	6	0
Urea Nitrogen	BBI-4000 gel 0%	Low#	1	2	0	1	2	0
		Normal#	1	46	1	0	46	1
		High#	0	0	0	0	0	0
	BBI-4000 gel 5%	Low#	0	1	0	0	1	0
		Normal#	2	47	0	2	46	0
		High#	0	2	0	0	1	1
	BBI-4000 gel 10%	Low#	0	1	0	0	1	0
		Normal#	1	47	0	0	47	1
		High#	0	1	0	0	1	0
	BBI-4000 gel 15%	Low#	3	1	0	1	3	0
		Normal#	2	43	0	0	43	0
		High#	0	2	0	0	2	0

Low (High) : Under (Over) the Lower (Upper) Limit of Reference Range
Normal : Within the Reference Range
Source：5.3.5.1-1 Table 14.3.4-6 より改変

表 2.7.4-49 臨床検査値の基準値範囲内からの逸脱状況の変化（BBI-4000-04 試験）（続き）
[Safety]

			Week 4			Week 6-3		
Parameter	Treatment	Screening	Low#	Normal#	High#	Low#	Normal#	High#
Creatinine	BBI-4000 gel 0%	Low#	1	0	0	1	0	0
		Normal#	1	47	1	1	46	1
		High#	0	1	0	0	0	1
	BBI-4000 gel 5%	Low#	1	0	0	1	0	0
		Normal#	0	50	0	0	47	2
		High#	0	1	0	0	0	1
	BBI-4000 gel 10%	Low#	1	1	0	2	0	0
		Normal#	1	46	1	1	47	0
		High#	0	0	0	0	0	0
	BBI-4000 gel 15%	Low#	1	0	0	0	1	0
		Normal#	1	47	1	0	46	1
		High#	0	1	0	0	1	0
Urate	BBI-4000 gel 0%	Low#	0	1	0	0	0	0
		Normal#	0	43	3	1	41	4
		High#	0	1	3	0	1	3
	BBI-4000 gel 5%	Low#	0	1	0	1	0	0
		Normal#	0	44	2	0	44	1
		High#	0	1	4	0	2	3
	BBI-4000 gel 10%	Low#	0	0	0	0	0	0
		Normal#	0	42	4	2	42	2
		High#	0	1	3	0	2	2
	BBI-4000 gel 15%	Low#	0	1	0	1	0	0
		Normal#	1	44	2	1	43	1
		High#	0	0	3	0	1	2

Low (High) : Under (Over) the Lower (Upper) Limit of Reference Range
Normal : Within the Reference Range
Source：5.3.5.1-1 Table 14.3.4-6 より改変

表 2.7.4-49 臨床検査値の基準値範囲内からの逸脱状況の変化（BBI-4000-04 試験）（続き）
[Safety]

Parameter	Treatment	Screening	Week 4			Week 6-3		
			Low#	Normal#	High#	Low#	Normal#	High#
Sodium	BBI-4000 gel 0%	Low#	0	0	0	0	0	0
		Normal#	0	51	0	0	50	0
		High#	0	0	0	0	0	0
	BBI-4000 gel 5%	Low#	0	0	0	0	0	0
		Normal#	0	52	0	0	51	0
		High#	0	0	0	0	0	0
	BBI-4000 gel 10%	Low#	0	0	0	0	0	0
		Normal#	0	50	0	0	50	0
		High#	0	0	0	0	0	0
	BBI-4000 gel 15%	Low#	0	0	0	0	0	0
		Normal#	0	51	0	0	49	0
		High#	0	0	0	0	0	0
Chloride	BBI-4000 gel 0%	Low#	0	0	0	0	0	0
		Normal#	0	48	1	0	47	1
		High#	0	2	0	0	2	0
	BBI-4000 gel 5%	Low#	0	0	0	0	0	0
		Normal#	0	52	0	0	51	0
		High#	0	0	0	0	0	0
	BBI-4000 gel 10%	Low#	0	0	0	0	0	0
		Normal#	0	50	0	0	50	0
		High#	0	0	0	0	0	0
	BBI-4000 gel 15%	Low#	0	0	0	0	0	0
		Normal#	0	50	1	0	48	1
		High#	0	0	0	0	0	0

Low (High) : Under (Over) the Lower (Upper) Limit of Reference Range
Normal : Within the Reference Range
Source：5.3.5.1-1 Table 14.3.4-6 より改変

表 2.7.4-49 臨床検査値の基準値範囲内からの逸脱状況の変化（BBI-4000-04 試験）（続き）
[Safety]

			Week 4			Week 6-3		
Parameter	Treatment	Screening	Low#	Normal#	High#	Low#	Normal#	High#
Potassium	BBI-4000 gel 0%	Low#	1	0	0	1	0	0
		Normal#	1	48	0	1	46	1
		High#	0	1	0	0	1	0
	BBI-4000 gel 5%	Low#	0	0	0	0	0	0
		Normal#	0	48	2	0	48	1
		High#	0	2	0	0	1	1
	BBI-4000 gel 10%	Low#	0	1	0	0	1	0
		Normal#	1	48	0	2	47	0
		High#	0	0	0	0	0	0
	BBI-4000 gel 15%	Low#	0	2	0	0	2	0
		Normal#	0	48	1	0	46	1
		High#	0	0	0	0	0	0
Cholesterol	BBI-4000 gel 0%	Low#	4	1	0	4	1	0
		Normal#	0	35	3	2	32	3
		High#	0	2	6	0	2	6
	BBI-4000 gel 5%	Low#	3	1	0	3	1	0
		Normal#	3	32	1	2	28	5
		High#	0	2	10	0	3	9
	BBI-4000 gel 10%	Low#	4	2	1	4	2	1
		Normal#	2	28	3	1	28	4
		High#	0	4	6	0	2	8
	BBI-4000 gel 15%	Low#	4	1	0	4	0	0
		Normal#	3	29	2	3	30	0
		High#	0	5	7	0	2	10

Low (High) : Under (Over) the Lower (Upper) Limit of Reference Range
Normal : Within the Reference Range
Source：5.3.5.1-1 Table 14.3.4-6 より改変

表 2.7.4-49　臨床検査値の基準値範囲内からの逸脱状況の変化（BBI-4000-04 試験）（続き）
[Safety]

Parameter	Treatment	Screening	Week 4			Week 6-3		
			Low#	Normal#	High#	Low#	Normal#	High#
Triglycerides	BBI-4000 gel 0%	Low#	3	3	0	3	3	0
		Normal#	2	30	4	3	24	8
		High#	1	1	7	1	2	6
	BBI-4000 gel 5%	Low#	7	4	0	6	5	0
		Normal#	0	31	1	3	23	5
		High#	0	2	7	0	6	3
	BBI-4000 gel 10%	Low#	7	4	0	8	3	0
		Normal#	4	21	5	4	22	5
		High#	0	3	6	0	3	5
	BBI-4000 gel 15%	Low#	7	2	0	3	4	0
		Normal#	1	29	2	3	25	4
		High#	0	5	5	0	4	6

Low (High) : Under (Over) the Lower (Upper) Limit of Reference Range
Normal : Within the Reference Range
Source：5.3.5.1-1 Table 14.3.4-6 より改変

表 2.7.4-50 臨床検査値の基準値範囲内からの逸脱状況の変化（BBI-4000-06 試験）
Hematology（Safety Analysis Set）

	BBI-4000 0% N=140						BBI-4000 5% N=141					
	Week 4			Week 6-3			Week 4			Week 6-3		
	Low[#1]	Normal[#1]	High[#1]	Low[#1]	Normal[#1]	High[#1]	Low[#1]	Normal[#1]	High[#1]	Low[#1]	Normal[#1]	High[#1]
Leukocytes (/uL)												
Screening												
Low[#1]	2	1	0	2	1	0	1	3	0	2	2	0
Normal[#1]	6	124	1	4	126	4	5	124	1	5	123	2
High[#1]	0	2	0	0	2	0	0	3	1	0	3	2
Erythrocytes ($\times 10^4$/uL)												
Screening												
Low[#1]	1	0	0	2	0	0	2	0	0	2	0	0
Normal[#1]	6	125	2	4	128	3	2	128	3	3	129	2
High[#1]	0	0	2	0	1	1	0	3	0	0	3	0
Hemoglobin (g/dL)												
Screening												
Low[#1]	6	2	0	8	1	0	4	2	0	5	1	0
Normal[#1]	4	119	2	4	123	0	2	130	0	1	131	1
High[#1]	0	1	2	0	1	2	0	0	0	0	0	0

Summarized the subjects who have values both at Screening and at target visit.
#1 : Low (High) : Under (Over) the Lower (Upper) Limit of Reference Range. Normal : Within the Reference Range.

PAGE: 1 of 4
PROGRAM: t076 (OUTPUT: t14_03_04_10_lb_shift)
DATE: 2019/04/10
PROTOCOL NO: BBI-4000-06
Source：5.3.5.1-2 Table 14.3.4-10 より改変

表 2.7.4-50 臨床検査値の基準値範囲内からの逸脱状況の変化（BBI-4000-06 試験）（続き）
Hematology（Safety Analysis Set）

	BBI-4000 0% N=140						BBI-4000 5% N=141					
	Week 4			Week 6-3			Week 4			Week 6-3		
	Low[#1]	Normal[#1]	High[#1]	Low[#1]	Normal[#1]	High[#1]	Low[#1]	Normal[#1]	High[#1]	Low[#1]	Normal[#1]	High[#1]
Hematocrit (%)												
Screening												
Low[#1]	0	1	0	0	1	0	1	2	0	1	2	0
Normal[#1]	3	127	1	2	131	1	0	129	3	1	132	0
High[#1]	0	2	2	0	1	3	0	2	1	0	3	0
Platelets ($\times 10^4$/uL)												
Screening												
Low[#1]	0	1	0	0	1	0	1	0	0	0	1	0
Normal[#1]	0	126	5	0	132	2	0	128	2	0	128	3
High[#1]	0	0	4	0	0	4	0	3	4	0	4	3
Neutrophils/Leukocytes (%)												
Screening												
Low[#1]	0	1	0	0	1	0	0	1	0	0	1	0
Normal[#1]	0	129	3	2	127	6	3	125	5	2	130	2
High[#1]	0	2	1	0	1	2	0	4	0	0	2	2

Summarized the subjects who have values both at Screening and at target visit.
#1 : Low (High) : Under (Over) the Lower (Upper) Limit of Reference Range. Normal : Within the Reference Range.

PAGE: 2 of 4
PROGRAM: t076 (OUTPUT: t14_03_04_10_lb_shift)
DATE: 2019/04/10
PROTOCOL NO: BBI-4000-06
Source：5.3.5.1-2 Table 14.3.4-10 より改変

表 2.7.4-50 臨床検査値の基準値範囲内からの逸脱状況の変化（BBI-4000-06 試験）（続き）
Hematology（Safety Analysis Set）

	BBI-4000 0% N=140						BBI-4000 5% N=141					
	Week 4			Week 6-3			Week 4			Week 6-3		
	Low[#1]	Normal[#1]	High[#1]	Low[#1]	Normal[#1]	High[#1]	Low[#1]	Normal[#1]	High[#1]	Low[#1]	Normal[#1]	High[#1]
Basophils/Leukocytes (%)												
Screening												
Low[#1]	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Normal[#1]	0	135	0	0	137	1	0	138	0	0	138	1
High[#1]	0	1	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0
Eosinophils/Leukocytes (%)												
Screening												
Low[#1]	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Normal[#1]	0	118	5	0	122	4	0	125	4	0	126	4
High[#1]	0	5	8	0	5	8	0	3	6	0	3	6
Lymphocytes/Leukocytes (%)												
Screening												
Low[#1]	1	1	0	1	1	0	0	3	0	2	1	0
Normal[#1]	2	132	0	3	134	0	5	130	0	3	133	0
High[#1]	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0

Summarized the subjects who have values both at Screening and at target visit.
#1 : Low (High) : Under (Over) the Lower (Upper) Limit of Reference Range. Normal : Within the Reference Range.

PAGE: 3 of 4
PROGRAM: t076 (OUTPUT: t14_03_04_10_lb_shift)
DATE: 2019/04/10
PROTOCOL NO: BBI-4000-06
Source：5.3.5.1-2 Table 14.3.4-10 より改変

表 2.7.4-50　臨床検査値の基準値範囲内からの逸脱状況の変化（BBI-4000-06 試験）（続き）
Hematology（Safety Analysis Set）

	BBI-4000 0% N=140						BBI-4000 5% N=141					
	Week 4			Week 6-3			Week 4			Week 6-3		
	Low[#1]	Normal[#1]	High[#1]	Low[#1]	Normal[#1]	High[#1]	Low[#1]	Normal[#1]	High[#1]	Low[#1]	Normal[#1]	High[#1]
Monocytes/Leukocytes (%)												
Screening												
Low[#1]	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Normal[#1]	0	122	5	0	125	6	0	121	7	0	126	3
High[#1]	0	8	1	0	7	1	0	9	1	0	5	5

Summarized the subjects who have values both at Screening and at target visit.
#1 : Low (High) : Under (Over) the Lower (Upper) Limit of Reference Range. Normal : Within the Reference Range.

PAGE: 4 of 4
PROGRAM: t076 (OUTPUT: t14_03_04_10_lb_shift)
DATE: 2019/04/10
PROTOCOL NO: BBI-4000-06
Source：5.3.5.1-2 Table 14.3.4-10 より改変

表 2.7.4-50 臨床検査値の基準値範囲内からの逸脱状況の変化（BBI-4000-06 試験）（続き）
Biochemical（Safety Analysis Set）

	BBI-4000 0% N=140						BBI-4000 5% N=141					
	Week 4			Week 6-3			Week 4			Week 6-3		
	Low[#1]	Normal[#1]	High[#1]	Low[#1]	Normal[#1]	High[#1]	Low[#1]	Normal[#1]	High[#1]	Low[#1]	Normal[#1]	High[#1]
Protein (g/dL)												
Screening												
Low[#1]	7	7	0	8	7	0	6	7	0	6	7	0
Normal[#1]	7	112	1	10	112	0	7	118	0	10	114	1
High[#1]	0	2	0	0	1	1	0	0	0	0	0	0
Albumin (g/dL)												
Screening												
Low[#1]	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0
Normal[#1]	0	131	0	0	131	2	1	119	5	0	121	4
High[#1]	0	4	1	0	4	1	0	2	11	0	5	8
Albumin/Globulin												
Screening												
Low[#1]	1	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0
Normal[#1]	0	118	6	0	119	8	0	112	9	0	113	8
High[#1]	0	7	4	0	5	6	0	6	11	0	4	13

Summarized the subjects who have values both at Screening and at target visit.
#1 : Low (High) : Under (Over) the Lower (Upper) Limit of Reference Range. Normal : Within the Reference Range.

PAGE: 1 of 7
PROGRAM: t077 (OUTPUT: t14_03_04_11_lb_shift)
DATE: 2019/04/10
PROTOCOL NO: BBI-4000-06
Source：5.3.5.1-2 Table 14.3.4-11 より改変

表 2.7.4-50 臨床検査値の基準値範囲内からの逸脱状況の変化（BBI-4000-06 試験）（続き）
Biochemical（Safety Analysis Set）

	BBI-4000 0% N=140						BBI-4000 5% N=141					
	Week 4			Week 6-3			Week 4			Week 6-3		
	Low[#1]	Normal[#1]	High[#1]	Low[#1]	Normal[#1]	High[#1]	Low[#1]	Normal[#1]	High[#1]	Low[#1]	Normal[#1]	High[#1]
Aspartate Aminotransferase (U/L)												
Screening												
Low[#1]	0	0	0	0	0	0	0	2	0	1	1	0
Normal[#1]	1	129	2	1	131	3	0	132	1	1	132	0
High[#1]	0	2	2	0	1	3	0	3	0	0	3	0
Alanine Aminotransferase (U/L)												
Screening												
Low[#1]	0	0	0	0	0	0	0	1	0	1	0	0
Normal[#1]	0	128	2	0	129	4	0	129	4	2	129	2
High[#1]	0	1	5	0	1	5	0	2	2	0	3	1
Lactate Dehydrogenase (U/L)												
Screening												
Low[#1]	2	1	0	2	1	0	0	4	0	1	3	0
Normal[#1]	1	128	2	5	125	4	1	128	2	1	130	0
High[#1]	0	2	0	0	2	0	0	2	1	0	2	1

Summarized the subjects who have values both at Screening and at target visit.
#1 : Low (High) : Under (Over) the Lower (Upper) Limit of Reference Range. Normal : Within the Reference Range.

PAGE: 2 of 7
PROGRAM: t077 (OUTPUT: t14_03_04_11_lb_shift)
DATE: 2019/04/10
PROTOCOL NO: BBI-4000-06
Source：5.3.5.1-2 Table 14.3.4-11 より改変

表 2.7.4-50 臨床検査値の基準値範囲内からの逸脱状況の変化（BBI-4000-06 試験）（続き）
Biochemical（Safety Analysis Set）

	BBI-4000 0% N=140						BBI-4000 5% N=141					
	Week 4			Week 6-3			Week 4			Week 6-3		
	Low[#1]	Normal[#1]	High[#1]	Low[#1]	Normal[#1]	High[#1]	Low[#1]	Normal[#1]	High[#1]	Low[#1]	Normal[#1]	High[#1]
Bilirubin (mg/dL)												
Screening												
Low[#1]	0	1	0	0	1	0	1	0	0	0	1	0
Normal[#1]	2	129	0	4	127	2	0	131	2	3	124	6
High[#1]	0	3	1	0	2	3	0	2	2	0	3	1
Direct Bilirubin (mg/dL)												
Screening												
Low[#1]	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Normal[#1]	-	135	0	-	136	1	-	134	2	-	136	0
High[#1]	-	1	0	-	1	1	-	1	1	-	1	1
Alkaline Phosphatase (U/L)												
Screening												
Low[#1]	7	0	0	6	1	0	4	0	0	4	0	0
Normal[#1]	1	127	0	4	126	1	3	131	0	4	130	0
High[#1]	0	1	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0

Summarized the subjects who have values both at Screening and at target visit.
#1 : Low (High) : Under (Over) the Lower (Upper) Limit of Reference Range. Normal : Within the Reference Range.

PAGE: 3 of 7
PROGRAM: t077 (OUTPUT: t14_03_04_11_lb_shift)
DATE: 2019/04/10
PROTOCOL NO: BBI-4000-06
Source：5.3.5.1-2 Table 14.3.4-11 より改変

表 2.7.4-50 臨床検査値の基準値範囲内からの逸脱状況の変化（BBI-4000-06 試験）（続き）
Biochemical（Safety Analysis Set）

	BBI-4000 0% N=140						BBI-4000 5% N=141					
	Week 4			Week 6-3			Week 4			Week 6-3		
	Low[#1]	Normal[#1]	High[#1]	Low[#1]	Normal[#1]	High[#1]	Low[#1]	Normal[#1]	High[#1]	Low[#1]	Normal[#1]	High[#1]
Gamma Glutamyl Transferase (U/L)												
Screening												
Low[#1]	0	1	0	0	1	0	2	0	0	1	1	0
Normal[#1]	0	117	3	0	119	4	0	120	4	0	119	5
High[#1]	0	2	13	0	1	14	0	4	8	0	6	6
Creatine Kinase (U/L)												
Screening												
Low[#1]	1	1	0	1	1	0	2	4	0	1	5	0
Normal[#1]	4	115	5	3	114	9	1	113	11	2	115	8
High[#1]	0	8	2	0	9	2	1	5	1	0	5	2
Urea Nitrogen (mg/dL)												
Screening												
Low[#1]	4	2	0	1	5	0	1	3	0	1	3	0
Normal[#1]	4	122	1	5	123	2	2	125	3	6	122	2
High[#1]	0	3	0	0	3	0	0	2	2	0	2	2

Summarized the subjects who have values both at Screening and at target visit.
#1 : Low (High) : Under (Over) the Lower (Upper) Limit of Reference Range. Normal : Within the Reference Range.

PAGE: 4 of 7
PROGRAM: t077 (OUTPUT: t14_03_04_11_lb_shift)
DATE: 2019/04/10
PROTOCOL NO: BBI-4000-06
Source：5.3.5.1-2 Table 14.3.4-11 より改変

表 2.7.4-50 臨床検査値の基準値範囲内からの逸脱状況の変化（BBI-4000-06 試験）（続き）
Biochemical（Safety Analysis Set）

	BBI-4000 0% N=140						BBI-4000 5% N=141					
	Week 4			Week 6-3			Week 4			Week 6-3		
	Low[#1]	Normal[#1]	High[#1]	Low[#1]	Normal[#1]	High[#1]	Low[#1]	Normal[#1]	High[#1]	Low[#1]	Normal[#1]	High[#1]
Creatinine (mg/dL)												
Screening												
Low[#1]	1	1	0	0	2	0	1	2	0	1	2	0
Normal[#1]	2	127	1	4	128	1	6	125	3	2	127	5
High[#1]	0	2	2	0	2	2	0	0	1	0	0	1
Urate (mg/dL)												
Screening												
Low[#1]	2	1	0	2	1	0	0	1	0	0	0	0
Normal[#1]	1	124	4	0	125	6	2	118	6	2	120	5
High[#1]	0	2	2	0	2	3	0	3	8	0	3	8
Sodium (mEq/L)												
Screening												
Low[#1]	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Normal[#1]	0	136	0	0	139	0	0	137	0	0	136	1
High[#1]	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	1	0

Summarized the subjects who have values both at Screening and at target visit.
#1 : Low (High) : Under (Over) the Lower (Upper) Limit of Reference Range. Normal : Within the Reference Range.

PAGE: 5 of 7
PROGRAM: t077 (OUTPUT: t14_03_04_11_lb_shift)
DATE: 2019/04/10
PROTOCOL NO: BBI-4000-06
Source：5.3.5.1-2 Table 14.3.4-11 より改変

表 2.7.4-50 臨床検査値の基準値範囲内からの逸脱状況の変化（BBI-4000-06 試験）（続き）
Biochemical（Safety Analysis Set）

	BBI-4000 0% N=140						BBI-4000 5% N=141					
	Week 4			Week 6-3			Week 4			Week 6-3		
	Low[#1]	Normal[#1]	High[#1]	Low[#1]	Normal[#1]	High[#1]	Low[#1]	Normal[#1]	High[#1]	Low[#1]	Normal[#1]	High[#1]
Chloride (mEq/L)												
Screening												
Low[#1]	0	1	0	0	1	0	0	3	0	1	2	0
Normal[#1]	0	133	2	0	136	2	1	131	3	1	134	0
High[#1]	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Potassium (mEq/L)												
Screening												
Low[#1]	0	1	0	0	1	0	2	1	0	3	0	0
Normal[#1]	2	131	0	3	132	1	2	132	1	4	130	1
High[#1]	0	1	1	0	2	0	0	0	0	0	0	0
Cholesterol (mg/dL)												
Screening												
Low[#1]	8	6	0	10	4	0	7	5	0	6	6	0
Normal[#1]	2	94	4	9	90	3	8	94	6	8	97	3
High[#1]	0	9	13	0	10	13	0	8	10	0	8	10

Summarized the subjects who have values both at Screening and at target visit.
#1 : Low (High) : Under (Over) the Lower (Upper) Limit of Reference Range. Normal : Within the Reference Range.

PAGE: 6 of 7
PROGRAM: t077 (OUTPUT: t14_03_04_11_lb_shift)
DATE: 2019/04/10
PROTOCOL NO: BBI-4000-06
Source：5.3.5.1-2 Table 14.3.4-11 より改変

表 2.7.4-50　臨床検査値の基準値範囲内からの逸脱状況の変化（BBI-4000-06 試験）（続き）
Biochemical（Safety Analysis Set）

	BBI-4000 0% N=140						BBI-4000 5% N=141					
	Week 4			Week 6-3			Week 4			Week 6-3		
	Low[#1]	Normal[#1]	High[#1]	Low[#1]	Normal[#1]	High[#1]	Low[#1]	Normal[#1]	High[#1]	Low[#1]	Normal[#1]	High[#1]
Triglycerides (mg/dL)												
Screening												
Low[#1]	10	17	1	14	14	0	16	24	0	16	24	0
Normal[#1]	10	59	12	20	57	7	14	60	6	8	66	6
High[#1]	0	10	17	0	13	14	0	9	9	1	10	7

Summarized the subjects who have values both at Screening and at target visit.
#1 : Low (High) : Under (Over) the Lower (Upper) Limit of Reference Range. Normal : Within the Reference Range.

PAGE: 7 of 7
PROGRAM: t077 (OUTPUT: t14_03_04_11_lb_shift)
DATE: 2019/04/10
PROTOCOL NO: BBI-4000-06
Source：5.3.5.1-2 Table 14.3.4-11 より改変

表 2.7.4-51 臨床検査値の基準値範囲内からの逸脱状況の変化（BBI-4000-07 試験）
Hematology（Safety Analysis Set）

	Cohort 1 (0%/5%) N=94																	
	Week 4			Week 8			Week 12			Week 16			Week 20			Week 24		
	Low[#2]	Normal[#2]	High[#2]	Low[#2]	Normal[#2]	High[#2]	Low[#2]	Normal[#2]	High[#2]	Low[#2]	Normal[#2]	High[#2]	Low[#2]	Normal[#2]	High[#2]	Low[#2]	Normal[#2]	High[#2]
Leukocytes (/uL)																		
Baseline[#1]																		
Low[#2]	2	1	0	2	1	0	2	1	0	2	1	0	2	1	0	2	1	0
Normal[#2]	3	82	4	1	85	2	3	84	2	2	77	7	5	79	2	2	82	2
High[#2]	0	2	0	0	2	0	0	2	0	0	1	1	0	2	0	0	1	0
Erythrocytes ($\times 10^4$/uL)																		
Baseline[#1]																		
Low[#2]	1	0	0	0	1	0	1	0	0	1	0	0	0	1	0	1	0	0
Normal[#2]	1	87	3	2	86	2	1	86	4	1	83	4	5	78	5	1	83	3
High[#2]	0	1	1	0	1	1	0	1	1	0	1	1	0	2	0	0	1	1
Hemoglobin (g/dL)																		
Baseline[#1]																		
Low[#2]	4	2	0	3	3	0	2	4	0	3	3	0	3	3	0	4	2	0
Normal[#2]	1	85	0	2	83	0	1	84	1	3	80	0	3	80	0	2	79	1
High[#2]	0	1	1	0	1	1	0	0	2	0	1	1	0	1	1	0	1	1

#1 : Baseline is defined as the value at Screening in BBI-4000-06 trial.
#2 : Low (High) : Under (Over) the Lower (Upper) Limit of Reference Range. Normal : Within the Reference Range.

PAGE: 1 of 36
PROGRAM: t076 (OUTPUT: t14_03_04_10_lb_shift)
DATE: 2019/12/09
PROTOCOL NO: BBI-4000-07
Source：5.3.5.2-2 Table 14.3.4-10 より改変

表 2.7.4-51 臨床検査値の基準値範囲内からの逸脱状況の変化（BBI-4000-07 試験）（続き）
Hematology（Safety Analysis Set）

	Cohort 1 (0%/5%) N=94																	
	Week 28			Week 32			Week 36			Week 40			Week 44			Week 48		
	Low[#2]	Normal[#2]	High[#2]	Low[#2]	Normal[#2]	High[#2]	Low[#2]	Normal[#2]	High[#2]	Low[#2]	Normal[#2]	High[#2]	Low[#2]	Normal[#2]	High[#2]	Low[#2]	Normal[#2]	High[#2]
Leukocytes (/uL)																		
Baseline[#1]																		
Low[#2]	1	2	0	1	2	0	1	2	0	2	1	0	1	2	0	1	2	0
Normal[#2]	3	82	1	3	80	2	0	82	1	5	76	0	2	79	1	2	80	0
High[#2]	0	1	0	0	1	0	0	1	0	0	1	0	0	1	0	0	1	0
Erythrocytes ($\times 10^4$/uL)																		
Baseline[#1]																		
Low[#2]	0	1	0	1	0	0	1	0	0	1	0	0	0	1	0	0	1	0
Normal[#2]	3	84	0	4	79	3	3	79	2	1	80	1	2	80	1	2	79	2
High[#2]	0	1	1	0	1	1	0	1	1	0	1	1	0	2	0	0	1	1
Hemoglobin (g/dL)																		
Baseline[#1]																		
Low[#2]	2	4	0	2	4	0	2	4	0	3	3	0	2	4	0	3	3	0
Normal[#2]	1	81	0	2	79	0	4	73	2	2	75	0	2	75	1	3	75	0
High[#2]	0	1	1	0	1	1	0	1	1	0	1	1	0	1	1	0	1	1

#1 : Baseline is defined as the value at Screening in BBI-4000-06 trial.
#2 : Low (High) : Under (Over) the Lower (Upper) Limit of Reference Range. Normal : Within the Reference Range.

PAGE: 2 of 36
PROGRAM: t076 (OUTPUT: t14_03_04_10_lb_shift)
DATE: 2019/12/09
PROTOCOL NO: BBI-4000-07
Source：5.3.5.2-2 Table 14.3.4-10 より改変

表 2.7.4-51　臨床検査値の基準値範囲内からの逸脱状況の変化（BBI-4000-07 試験）（続き）
Hematology（Safety Analysis Set）

	Cohort 1 (0%/5%) N=94		
	Week 52		
	Low[#2]	Normal[#2]	High[#2]
Leukocytes (/uL)			
Baseline[#1]			
Low[#2]	1	2	0
Normal[#2]	2	77	2
High[#2]	0	1	0
Erythrocytes ($\times 10^4$/uL)			
Baseline[#1]			
Low[#2]	1	0	0
Normal[#2]	1	80	2
High[#2]	0	0	1
Hemoglobin (g/dL)			
Baseline[#1]			
Low[#2]	3	2	0
Normal[#2]	3	73	2
High[#2]	0	1	1

#1 : Baseline is defined as the value at Screening in BBI-4000-06 trial.
#2 : Low (High) : Under (Over) the Lower (Upper) Limit of Reference Range. Normal : Within the Reference Range.

PAGE: 3 of 36
PROGRAM: t076 (OUTPUT: t14_03_04_10_lb_shift)
DATE: 2019/12/09
PROTOCOL NO: BBI-4000-07
Source：5.3.5.2-2 Table 14.3.4-10 より改変

表 2.7.4-51 臨床検査値の基準値範囲内からの逸脱状況の変化（BBI-4000-07 試験）（続き）
Hematology（Safety Analysis Set）

	Cohort 1 (5%/5%) N=91																	
	Week 4			Week 8			Week 12			Week 16			Week 20			Week 24		
	Low[#2]	Normal[#2]	High[#2]	Low[#2]	Normal[#2]	High[#2]	Low[#2]	Normal[#2]	High[#2]	Low[#2]	Normal[#2]	High[#2]	Low[#2]	Normal[#2]	High[#2]	Low[#2]	Normal[#2]	High[#2]
Leukocytes (/uL)																		
Baseline[#1]																		
Low[#2]	2	0	0	0	1	0	0	2	0	0	2	0	0	2	0	1	1	0
Normal[#2]	1	78	3	6	73	1	4	73	2	2	77	0	2	77	0	2	75	3
High[#2]	0	4	1	0	4	1	0	2	1	0	4	0	0	2	2	0	4	0
Erythrocytes ($\times 10^4$/uL)																		
Baseline[#1]																		
Low[#2]	1	0	0	2	0	0	2	0	0	2	0	0	2	0	0	2	0	0
Normal[#2]	1	85	0	0	82	0	0	78	2	0	80	1	0	79	2	1	79	2
High[#2]	0	2	0	0	2	0	0	2	0	0	2	0	0	2	0	0	2	0
Hemoglobin (g/dL)																		
Baseline[#1]																		
Low[#2]	1	3	0	2	1	0	2	2	0	2	2	0	3	1	0	3	1	0
Normal[#2]	0	85	0	0	83	0	1	78	1	1	79	1	0	81	0	1	81	0
High[#2]	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0

#1 : Baseline is defined as the value at Screening in BBI-4000-06 trial.
#2 : Low (High) : Under (Over) the Lower (Upper) Limit of Reference Range. Normal : Within the Reference Range.

PAGE: 4 of 36
PROGRAM: t076 (OUTPUT: t14_03_04_10_lb_shift)
DATE: 2019/12/09
PROTOCOL NO: BBI-4000-07
Source：5.3.5.2-2 Table 14.3.4-10 より改変

表 2.7.4-51 臨床検査値の基準値範囲内からの逸脱状況の変化（BBI-4000-07 試験）（続き）
Hematology（Safety Analysis Set）

	Cohort 1 (5%/5%) N=91																	
	Week 28			Week 32			Week 36			Week 40			Week 44			Week 48		
	Low[#2]	Normal[#2]	High[#2]	Low[#2]	Normal[#2]	High[#2]	Low[#2]	Normal[#2]	High[#2]	Low[#2]	Normal[#2]	High[#2]	Low[#2]	Normal[#2]	High[#2]	Low[#2]	Normal[#2]	High[#2]
Leukocytes (/uL)																		
Baseline[#1]																		
Low[#2]	2	0	0	1	1	0	1	0	0	1	0	0	1	0	0	1	0	0
Normal[#2]	2	75	2	2	74	1	0	74	1	1	71	1	1	66	4	3	66	2
High[#2]	0	3	1	0	3	1	0	4	0	0	2	2	0	2	2	0	3	1
Erythrocytes ($\times 10^4$/uL)																		
Baseline[#1]																		
Low[#2]	1	1	0	2	0	0	2	0	0	1	1	0	2	0	0	2	0	0
Normal[#2]	0	80	1	0	78	1	3	73	0	1	73	0	2	68	2	2	69	1
High[#2]	0	2	0	0	2	0	0	2	0	0	2	0	0	2	0	0	2	0
Hemoglobin (g/dL)																		
Baseline[#1]																		
Low[#2]	4	0	0	4	0	0	3	0	0	2	1	0	3	0	0	3	0	0
Normal[#2]	2	78	1	3	75	1	3	73	1	2	73	0	1	71	1	1	72	0
High[#2]	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0

#1 : Baseline is defined as the value at Screening in BBI-4000-06 trial.
#2 : Low (High) : Under (Over) the Lower (Upper) Limit of Reference Range. Normal : Within the Reference Range.

PAGE: 5 of 36
PROGRAM: t076 (OUTPUT: t14_03_04_10_lb_shift)
DATE: 2019/12/09
PROTOCOL NO: BBI-4000-07
Source：5.3.5.2-2 Table 14.3.4-10 より改変

表 2.7.4-51　臨床検査値の基準値範囲内からの逸脱状況の変化（BBI-4000-07 試験）（続き）
Hematology（Safety Analysis Set）

	Cohort 1 (5%/5%) N=91		
	Week 52		
	Low[#2]	Normal[#2]	High[#2]
Leukocytes (/uL)			
Baseline[#1]			
Low[#2]	1	0	0
Normal[#2]	3	67	0
High[#2]	0	4	0
Erythrocytes ($\times 10^4$/uL)			
Baseline[#1]			
Low[#2]	2	0	0
Normal[#2]	2	68	1
High[#2]	0	2	0
Hemoglobin (g/dL)			
Baseline[#1]			
Low[#2]	3	0	0
Normal[#2]	3	68	1
High[#2]	0	0	0

#1 : Baseline is defined as the value at Screening in BBI-4000-06 trial.
#2 : Low (High) : Under (Over) the Lower (Upper) Limit of Reference Range. Normal : Within the Reference Range.

PAGE: 6 of 36
PROGRAM: t076 (OUTPUT: t14_03_04_10_lb_shift)
DATE: 2019/12/09
PROTOCOL NO: BBI-4000-07
Source：5.3.5.2-2 Table 14.3.4-10 より改変

表 2.7.4-51　臨床検査値の基準値範囲内からの逸脱状況の変化（BBI-4000-07 試験）（続き）
Hematology（Safety Analysis Set）

	Total N=185																	
	Week 4			Week 8			Week 12			Week 16			Week 20			Week 24		
	Low[#2]	Normal[#2]	High[#2]	Low[#2]	Normal[#2]	High[#2]	Low[#2]	Normal[#2]	High[#2]	Low[#2]	Normal[#2]	High[#2]	Low[#2]	Normal[#2]	High[#2]	Low[#2]	Normal[#2]	High[#2]
Leukocytes (/uL)																		
Baseline[#1]																		
Low[#2]	4	1	0	2	2	0	2	3	0	2	3	0	2	3	0	3	2	0
Normal[#2]	4	160	7	7	158	3	7	157	4	4	154	7	7	156	2	4	157	5
High[#2]	0	6	1	0	6	1	0	4	1	0	5	1	0	4	2	0	5	0
Erythrocytes ($\times 10^4$/uL)																		
Baseline[#1]																		
Low[#2]	2	0	0	2	1	0	3	0	0	3	0	0	2	1	0	3	0	0
Normal[#2]	2	172	3	2	168	2	1	164	6	1	163	5	5	157	7	2	162	5
High[#2]	0	3	1	0	3	1	0	3	1	0	3	1	0	4	0	0	3	1
Hemoglobin (g/dL)																		
Baseline[#1]																		
Low[#2]	5	5	0	5	4	0	4	6	0	5	5	0	6	4	0	7	3	0
Normal[#2]	1	170	0	2	166	0	2	162	2	4	159	1	3	161	0	3	160	1
High[#2]	0	1	1	0	1	1	0	0	2	0	1	1	0	1	1	0	1	1

#1 : Baseline is defined as the value at Screening in BBI-4000-06 trial.
#2 : Low (High) : Under (Over) the Lower (Upper) Limit of Reference Range. Normal : Within the Reference Range.

PAGE: 7 of 36
PROGRAM: t076 (OUTPUT: t14_03_04_10_lb_shift)
DATE: 2019/12/09
PROTOCOL NO: BBI-4000-07
Source：5.3.5.2-2 Table 14.3.4-10 より改変

表 2.7.4-51 臨床検査値の基準値範囲内からの逸脱状況の変化（BBI-4000-07 試験）（続き）
Hematology（Safety Analysis Set）

	Total N=185																	
	Week 28			Week 32			Week 36			Week 40			Week 44			Week 48		
	Low[#2]	Normal[#2]	High[#2]	Low[#2]	Normal[#2]	High[#2]	Low[#2]	Normal[#2]	High[#2]	Low[#2]	Normal[#2]	High[#2]	Low[#2]	Normal[#2]	High[#2]	Low[#2]	Normal[#2]	High[#2]
Leukocytes (/uL)																		
Baseline[#1]																		
Low[#2]	3	2	0	2	3	0	2	2	0	3	1	0	2	2	0	2	2	0
Normal[#2]	5	157	3	5	154	3	0	156	2	6	147	1	3	145	5	5	146	2
High[#2]	0	4	1	0	4	1	0	5	0	0	3	2	0	3	2	0	4	1
Erythrocytes ($\times 10^4$/uL)																		
Baseline[#1]																		
Low[#2]	1	2	0	3	0	0	3	0	0	2	1	0	2	1	0	2	1	0
Normal[#2]	3	164	1	4	157	4	6	152	2	2	153	1	4	148	3	4	148	3
High[#2]	0	3	1	0	3	1	0	3	1	0	3	1	0	4	0	0	3	1
Hemoglobin (g/dL)																		
Baseline[#1]																		
Low[#2]	6	4	0	6	4	0	5	4	0	5	4	0	5	4	0	6	3	0
Normal[#2]	3	159	1	5	154	1	7	146	3	4	148	0	3	146	2	4	147	0
High[#2]	0	1	1	0	1	1	0	1	1	0	1	1	0	1	1	0	1	1

#1 : Baseline is defined as the value at Screening in BBI-4000-06 trial.
#2 : Low (High) : Under (Over) the Lower (Upper) Limit of Reference Range. Normal : Within the Reference Range.

PAGE: 8 of 36
PROGRAM: t076 (OUTPUT: t14_03_04_10_lb_shift)
DATE: 2019/12/09
PROTOCOL NO: BBI-4000-07
Source：5.3.5.2-2 Table 14.3.4-10 より改変

表 2.7.4-51　臨床検査値の基準値範囲内からの逸脱状況の変化（BBI-4000-07 試験）（続き）
Hematology（Safety Analysis Set）

	Total N=185		
	Week 52		
	Low[#2]	Normal[#2]	High[#2]
Leukocytes (/uL)			
Baseline[#1]			
Low[#2]	2	2	0
Normal[#2]	5	144	2
High[#2]	0	5	0
Erythrocytes ($\times 10^4$/uL)			
Baseline[#1]			
Low[#2]	3	0	0
Normal[#2]	3	148	3
High[#2]	0	2	1
Hemoglobin (g/dL)			
Baseline[#1]			
Low[#2]	6	2	0
Normal[#2]	6	141	3
High[#2]	0	1	1

#1 : Baseline is defined as the value at Screening in BBI-4000-06 trial.
#2 : Low (High) : Under (Over) the Lower (Upper) Limit of Reference Range. Normal : Within the Reference Range.

PAGE: 9 of 36
PROGRAM: t076 (OUTPUT: t14_03_04_10_lb_shift)
DATE: 2019/12/09
PROTOCOL NO: BBI-4000-07
Source：5.3.5.2-2 Table 14.3.4-10 より改変

表 2.7.4-51 臨床検査値の基準値範囲内からの逸脱状況の変化（BBI-4000-07 試験）（続き）
Hematology（Safety Analysis Set）

	Cohort 1 (0%/5%) N=94																	
	Week 4			Week 8			Week 12			Week 16			Week 20			Week 24		
	Low[#2]	Normal[#2]	High[#2]	Low[#2]	Normal[#2]	High[#2]	Low[#2]	Normal[#2]	High[#2]	Low[#2]	Normal[#2]	High[#2]	Low[#2]	Normal[#2]	High[#2]	Low[#2]	Normal[#2]	High[#2]
Hematocrit (%)																		
Baseline[#1]																		
Low[#2]	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Normal[#2]	3	88	0	2	88	0	3	86	2	3	84	1	4	82	2	2	83	2
High[#2]	0	2	1	0	2	1	0	2	1	0	1	2	0	2	1	0	2	1
Platelets ($\times 10^4$/uL)																		
Baseline[#1]																		
Low[#2]	0	1	0	0	1	0	0	1	0	0	1	0	0	1	0	0	1	0
Normal[#2]	0	88	1	0	85	3	0	86	3	0	85	2	0	81	7	0	86	1
High[#2]	0	0	4	0	1	3	0	1	3	0	0	3	0	2	0	0	1	1
Neutrophils/Leukocytes (%)																		
Baseline[#1]																		
Low[#2]	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Normal[#2]	1	89	2	0	87	4	1	90	1	0	83	6	2	85	3	0	84	5
High[#2]	0	1	1	0	1	1	0	1	1	0	1	1	0	0	1	0	0	1

#1 : Baseline is defined as the value at Screening in BBI-4000-06 trial.
#2 : Low (High) : Under (Over) the Lower (Upper) Limit of Reference Range. Normal : Within the Reference Range.

PAGE: 10 of 36
PROGRAM: t076 (OUTPUT: t14_03_04_10_lb_shift)
DATE: 2019/12/09
PROTOCOL NO: BBI-4000-07
Source：5.3.5.2-2 Table 14.3.4-10 より改変

表 2.7.4-51 臨床検査値の基準値範囲内からの逸脱状況の変化（BBI-4000-07 試験）（続き）
Hematology（Safety Analysis Set）

	Cohort 1 (0%/5%) N=94																	
	Week 28			Week 32			Week 36			Week 40			Week 44			Week 48		
	Low[#2]	Normal[#2]	High[#2]	Low[#2]	Normal[#2]	High[#2]	Low[#2]	Normal[#2]	High[#2]	Low[#2]	Normal[#2]	High[#2]	Low[#2]	Normal[#2]	High[#2]	Low[#2]	Normal[#2]	High[#2]
Hematocrit (%)																		
Baseline[#1]																		
Low[#2]	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Normal[#2]	1	86	0	2	83	1	2	81	1	1	79	2	2	80	1	3	79	1
High[#2]	0	2	1	0	2	1	0	2	1	0	2	1	0	2	1	0	2	1
Platelets ($\times 10^4$/uL)																		
Baseline[#1]																		
Low[#2]	0	1	0	0	1	0	0	1	0	0	1	0	0	1	0	0	1	0
Normal[#2]	0	85	2	0	82	4	0	81	3	0	81	1	0	79	4	0	81	2
High[#2]	0	0	2	0	1	1	0	1	1	0	1	1	0	2	0	0	2	0
Neutrophils/Leukocytes (%)																		
Baseline[#1]																		
Low[#2]	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Normal[#2]	1	86	2	0	85	3	1	83	2	0	83	2	1	83	1	0	84	1
High[#2]	0	0	1	0	0	1	0	0	1	0	0	0	0	0	1	0	0	1

#1 : Baseline is defined as the value at Screening in BBI-4000-06 trial.
#2 : Low (High) : Under (Over) the Lower (Upper) Limit of Reference Range. Normal : Within the Reference Range.

PAGE: 11 of 36
PROGRAM: t076 (OUTPUT: t14_03_04_10_lb_shift)
DATE: 2019/12/09
PROTOCOL NO: BBI-4000-07
Source：5.3.5.2-2 Table 14.3.4-10 より改変

表 2.7.4-51 臨床検査値の基準値範囲内からの逸脱状況の変化（BBI-4000-07 試験）（続き）
Hematology（Safety Analysis Set）

	Cohort 1 (0%/5%) N=94		
	Week 52		
	Low[#2]	Normal[#2]	High[#2]
Hematocrit (%)			
Baseline[#1]			
Low[#2]	0	0	0
Normal[#2]	1	77	4
High[#2]	0	2	1
Platelets (×10^4/uL)			
Baseline[#1]			
Low[#2]	0	1	0
Normal[#2]	0	81	1
High[#2]	0	1	1
Neutrophils/Leukocytes (%)			
Baseline[#1]			
Low[#2]	0	0	0
Normal[#2]	0	81	4
High[#2]	0	0	0

#1 : Baseline is defined as the value at Screening in BBI-4000-06 trial.
#2 : Low (High) : Under (Over) the Lower (Upper) Limit of Reference Range. Normal : Within the Reference Range.

PAGE: 12 of 36
PROGRAM: t076 (OUTPUT: t14_03_04_10_lb_shift)
DATE: 2019/12/09
PROTOCOL NO: BBI-4000-07
Source：5.3.5.2-2 Table 14.3.4-10 より改変

表 2.7.4-51　臨床検査値の基準値範囲内からの逸脱状況の変化（BBI-4000-07 試験）（続き）
Hematology（Safety Analysis Set）

	Cohort 1 (5%/5%) N=91																	
	Week 4			Week 8			Week 12			Week 16			Week 20			Week 24		
	Low[#2]	Normal[#2]	High[#2]	Low[#2]	Normal[#2]	High[#2]	Low[#2]	Normal[#2]	High[#2]	Low[#2]	Normal[#2]	High[#2]	Low[#2]	Normal[#2]	High[#2]	Low[#2]	Normal[#2]	High[#2]
Hematocrit (%)																		
Baseline[#1]																		
Low[#2]	0	1	0	0	0	0	0	1	0	0	1	0	0	1	0	0	1	0
Normal[#2]	0	86	0	1	83	0	1	79	1	0	81	1	1	80	1	0	81	2
High[#2]	0	2	0	0	1	1	0	1	1	0	0	2	0	0	2	0	1	1
Platelets ($\times 10^4$/uL)																		
Baseline[#1]																		
Low[#2]	0	1	0	0	1	0	0	1	0	0	1	0	0	1	0	0	1	0
Normal[#2]	0	81	2	0	75	5	0	78	1	0	78	2	0	75	5	0	76	5
High[#2]	0	3	2	0	4	1	0	2	2	0	2	2	0	3	1	0	2	2
Neutrophils/Leukocytes (%)																		
Baseline[#1]																		
Low[#2]	0	1	0	0	1	0	0	1	0	0	1	0	0	1	0	0	1	0
Normal[#2]	1	82	2	1	80	1	3	76	3	3	78	1	1	80	1	0	81	2
High[#2]	0	2	1	0	2	1	0	1	0	0	2	0	0	2	0	0	2	0

#1 : Baseline is defined as the value at Screening in BBI-4000-06 trial.
#2 : Low (High) : Under (Over) the Lower (Upper) Limit of Reference Range. Normal : Within the Reference Range.

PAGE: 13 of 36
PROGRAM: t076 (OUTPUT: t14_03_04_10_lb_shift)
DATE: 2019/12/09
PROTOCOL NO: BBI-4000-07
Source：5.3.5.2-2 Table 14.3.4-10 より改変

表 2.7.4-51 臨床検査値の基準値範囲内からの逸脱状況の変化（BBI-4000-07 試験）（続き）
Hematology（Safety Analysis Set）

	Cohort 1 (5%/5%) N=91																	
	Week 28			Week 32			Week 36			Week 40			Week 44			Week 48		
	Low[#2]	Normal[#2]	High[#2]	Low[#2]	Normal[#2]	High[#2]	Low[#2]	Normal[#2]	High[#2]	Low[#2]	Normal[#2]	High[#2]	Low[#2]	Normal[#2]	High[#2]	Low[#2]	Normal[#2]	High[#2]
Hematocrit (%)																		
Baseline[#1]																		
Low[#2]	0	1	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Normal[#2]	1	80	1	1	76	3	0	78	0	1	74	1	3	70	1	2	72	0
High[#2]	0	0	2	0	0	2	0	0	2	0	1	1	0	0	2	0	0	2
Platelets ($\times 10^4$/uL)																		
Baseline[#1]																		
Low[#2]	0	1	0	1	0	0	1	0	0	1	0	0	1	0	0	1	0	0
Normal[#2]	0	74	6	0	76	2	0	69	6	0	69	4	0	68	3	0	69	2
High[#2]	0	3	1	0	3	1	0	2	2	0	2	2	0	3	1	0	4	0
Neutrophils/Leukocytes (%)																		
Baseline[#1]																		
Low[#2]	0	1	0	0	1	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Normal[#2]	0	76	6	1	77	2	2	72	3	2	73	1	0	69	5	2	69	3
High[#2]	0	2	0	0	2	0	0	2	0	0	2	0	0	1	1	0	1	1

#1 : Baseline is defined as the value at Screening in BBI-4000-06 trial.
#2 : Low (High) : Under (Over) the Lower (Upper) Limit of Reference Range. Normal : Within the Reference Range.

PAGE: 14 of 36
PROGRAM: t076 (OUTPUT: t14_03_04_10_lb_shift)
DATE: 2019/12/09
PROTOCOL NO: BBI-4000-07
Source：5.3.5.2-2 Table 14.3.4-10 より改変

表 2.7.4-51 臨床検査値の基準値範囲内からの逸脱状況の変化（BBI-4000-07 試験）（続き）
Hematology（Safety Analysis Set）

	Cohort 1 (5%/5%) N=91		
	Week 52		
	Low[#2]	Normal[#2]	High[#2]
Hematocrit (%)			
Baseline[#1]			
Low[#2]	0	0	0
Normal[#2]	2	71	0
High[#2]	0	0	2
Platelets ($\times 10^4$/uL)			
Baseline[#1]			
Low[#2]	0	1	0
Normal[#2]	0	67	3
High[#2]	0	2	2
Neutrophils/Leukocytes (%)			
Baseline[#1]			
Low[#2]	0	0	0
Normal[#2]	2	69	2
High[#2]	0	1	1

#1 : Baseline is defined as the value at Screening in BBI-4000-06 trial.
#2 : Low (High) : Under (Over) the Lower (Upper) Limit of Reference Range. Normal : Within the Reference Range.

PAGE: 15 of 36
PROGRAM: t076 (OUTPUT: t14_03_04_10_lb_shift)
DATE: 2019/12/09
PROTOCOL NO: BBI-4000-07
Source：5.3.5.2-2 Table 14.3.4-10 より改変

表 2.7.4-51 臨床検査値の基準値範囲内からの逸脱状況の変化（BBI-4000-07 試験）（続き）
Hematology（Safety Analysis Set）

	Total N=185																	
	Week 4			Week 8			Week 12			Week 16			Week 20			Week 24		
	Low[#2]	Normal[#2]	High[#2]	Low[#2]	Normal[#2]	High[#2]	Low[#2]	Normal[#2]	High[#2]	Low[#2]	Normal[#2]	High[#2]	Low[#2]	Normal[#2]	High[#2]	Low[#2]	Normal[#2]	High[#2]
Hematocrit (%)																		
Baseline[#1]																		
Low[#2]	0	1	0	0	0	0	0	1	0	0	1	0	0	1	0	0	1	0
Normal[#2]	3	174	0	3	171	0	4	165	3	3	165	2	5	162	3	2	164	4
High[#2]	0	4	1	0	3	2	0	3	2	0	1	4	0	2	3	0	3	2
Platelets ($\times 10^4$/uL)																		
Baseline[#1]																		
Low[#2]	0	2	0	0	2	0	0	2	0	0	2	0	0	2	0	0	2	0
Normal[#2]	0	169	3	0	160	8	0	164	4	0	163	4	0	156	12	0	162	6
High[#2]	0	3	6	0	5	4	0	3	5	0	2	5	0	5	1	0	3	3
Neutrophils/Leukocytes (%)																		
Baseline[#1]																		
Low[#2]	0	1	0	0	1	0	0	1	0	0	1	0	0	1	0	0	1	0
Normal[#2]	2	171	4	1	167	5	4	166	4	3	161	7	3	165	4	0	165	7
High[#2]	0	3	2	0	3	2	0	2	1	0	3	1	0	2	1	0	2	1

#1 : Baseline is defined as the value at Screening in BBI-4000-06 trial.
#2 : Low (High) : Under (Over) the Lower (Upper) Limit of Reference Range. Normal : Within the Reference Range.

PAGE: 16 of 36
PROGRAM: t076 (OUTPUT: t14_03_04_10_lb_shift)
DATE: 2019/12/09
PROTOCOL NO: BBI-4000-07
Source：5.3.5.2-2 Table 14.3.4-10 より改変

表 2.7.4-51 臨床検査値の基準値範囲内からの逸脱状況の変化（BBI-4000-07 試験）（続き）
Hematology（Safety Analysis Set）

	Total N=185																	
	Week 28			Week 32			Week 36			Week 40			Week 44			Week 48		
	Low[#2]	Normal[#2]	High[#2]	Low[#2]	Normal[#2]	High[#2]	Low[#2]	Normal[#2]	High[#2]	Low[#2]	Normal[#2]	High[#2]	Low[#2]	Normal[#2]	High[#2]	Low[#2]	Normal[#2]	High[#2]
Hematocrit (%)																		
Baseline[#1]																		
Low[#2]	0	1	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Normal[#2]	2	166	1	3	159	4	2	159	1	2	153	3	5	150	2	5	151	1
High[#2]	0	2	3	0	2	3	0	2	3	0	3	2	0	2	3	0	2	3
Platelets ($\times 10^4$/uL)																		
Baseline[#1]																		
Low[#2]	0	2	0	1	1	0	1	1	0	1	1	0	1	1	0	1	1	0
Normal[#2]	0	159	8	0	158	6	0	150	9	0	150	5	0	147	7	0	150	4
High[#2]	0	3	3	0	4	2	0	3	3	0	3	3	0	5	1	0	6	0
Neutrophils/Leukocytes (%)																		
Baseline[#1]																		
Low[#2]	0	1	0	0	1	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Normal[#2]	1	162	8	1	162	5	3	155	5	2	156	3	1	152	6	2	153	4
High[#2]	0	2	1	0	2	1	0	2	1	0	2	0	0	1	2	0	1	2

#1 : Baseline is defined as the value at Screening in BBI-4000-06 trial.
#2 : Low (High) : Under (Over) the Lower (Upper) Limit of Reference Range. Normal : Within the Reference Range.

PAGE: 17 of 36
PROGRAM: t076 (OUTPUT: t14_03_04_10_lb_shift)
DATE: 2019/12/09
PROTOCOL NO: BBI-4000-07
Source：5.3.5.2-2 Table 14.3.4-10 より改変

表 2.7.4-51 臨床検査値の基準値範囲内からの逸脱状況の変化（BBI-4000-07 試験）（続き）
Hematology（Safety Analysis Set）

	Total N=185		
	Week 52		
	Low[#2]	Normal[#2]	High[#2]
Hematocrit (%)			
Baseline[#1]			
Low[#2]	0	0	0
Normal[#2]	3	148	4
High[#2]	0	2	3
Platelets ($\times 10^4$/uL)			
Baseline[#1]			
Low[#2]	0	2	0
Normal[#2]	0	148	4
High[#2]	0	3	3
Neutrophils/Leukocytes (%)			
Baseline[#1]			
Low[#2]	0	0	0
Normal[#2]	2	150	6
High[#2]	0	1	1

#1 : Baseline is defined as the value at Screening in BBI-4000-06 trial.
#2 : Low (High) : Under (Over) the Lower (Upper) Limit of Reference Range. Normal : Within the Reference Range.

PAGE: 18 of 36
PROGRAM: t076 (OUTPUT: t14_03_04_10_lb_shift)
DATE: 2019/12/09
PROTOCOL NO: BBI-4000-07
Source：5.3.5.2-2 Table 14.3.4-10 より改変

表 2.7.4-51 臨床検査値の基準値範囲内からの逸脱状況の変化（BBI-4000-07 試験）（続き）
Hematology（Safety Analysis Set）

	Cohort 1 (0%/5%) N=94																	
	Week 4			Week 8			Week 12			Week 16			Week 20			Week 24		
	Low[#2]	Normal[#2]	High[#2]	Low[#2]	Normal[#2]	High[#2]	Low[#2]	Normal[#2]	High[#2]	Low[#2]	Normal[#2]	High[#2]	Low[#2]	Normal[#2]	High[#2]	Low[#2]	Normal[#2]	High[#2]
Basophils/Leukocytes (%)																		
Baseline[#1]																		
Low[#2]	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Normal[#2]	0	93	0	0	91	1	0	93	0	0	88	2	0	90	0	0	89	0
High[#2]	0	0	1	0	1	0	0	1	0	0	1	0	0	1	0	0	1	0
Eosinophils/Leukocytes (%)																		
Baseline[#1]																		
Low[#2]	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Normal[#2]	0	80	3	0	79	3	0	80	3	0	78	2	0	76	4	0	74	5
High[#2]	0	5	6	0	7	4	0	7	4	0	4	7	0	6	5	0	5	6
Lymphocytes/Leukocytes (%)																		
Baseline[#1]																		
Low[#2]	1	1	0	1	0	0	1	1	0	2	0	0	1	1	0	2	0	0
Normal[#2]	0	92	0	2	90	0	1	91	0	6	83	0	3	86	0	4	84	0
High[#2]	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0

#1 : Baseline is defined as the value at Screening in BBI-4000-06 trial.
#2 : Low (High) : Under (Over) the Lower (Upper) Limit of Reference Range. Normal : Within the Reference Range.

PAGE: 19 of 36
PROGRAM: t076 (OUTPUT: t14_03_04_10_lb_shift)
DATE: 2019/12/09
PROTOCOL NO: BBI-4000-07
Source：5.3.5.2-2 Table 14.3.4-10 より改変

表 2.7.4-51 臨床検査値の基準値範囲内からの逸脱状況の変化（BBI-4000-07 試験）（続き）
Hematology（Safety Analysis Set）

	Cohort 1 (0%/5%) N=94																	
	Week 28			Week 32			Week 36			Week 40			Week 44			Week 48		
	Low[#2]	Normal[#2]	High[#2]	Low[#2]	Normal[#2]	High[#2]	Low[#2]	Normal[#2]	High[#2]	Low[#2]	Normal[#2]	High[#2]	Low[#2]	Normal[#2]	High[#2]	Low[#2]	Normal[#2]	High[#2]
Basophils/Leukocytes (%)																		
Baseline[#1]																		
Low[#2]	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Normal[#2]	0	89	0	0	86	2	0	85	1	0	83	1	0	84	1	0	85	0
High[#2]	0	1	0	0	0	1	0	1	0	0	1	0	0	1	0	0	1	0
Eosinophils/Leukocytes (%)																		
Baseline[#1]																		
Low[#2]	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Normal[#2]	0	73	6	0	73	5	0	72	4	0	68	7	0	72	3	0	72	3
High[#2]	0	6	5	0	8	3	0	7	4	0	6	4	0	6	5	0	4	7
Lymphocytes/Leukocytes (%)																		
Baseline[#1]																		
Low[#2]	1	1	0	2	0	0	1	1	0	0	1	0	1	1	0	1	1	0
Normal[#2]	2	86	0	3	84	0	3	82	0	2	82	0	2	82	0	2	82	0
High[#2]	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0

#1 : Baseline is defined as the value at Screening in BBI-4000-06 trial.
#2 : Low (High) : Under (Over) the Lower (Upper) Limit of Reference Range. Normal : Within the Reference Range.

PAGE: 20 of 36
PROGRAM: t076 (OUTPUT: t14_03_04_10_lb_shift)
DATE: 2019/12/09
PROTOCOL NO: BBI-4000-07
Source：5.3.5.2-2 Table 14.3.4-10 より改変

表 2.7.4-51　臨床検査値の基準値範囲内からの逸脱状況の変化（BBI-4000-07 試験）（続き）
Hematology（Safety Analysis Set）

	Cohort 1 (0%/5%) N=94		
	Week 52		
	Low[#2]	Normal[#2]	High[#2]
Basophils/Leukocytes (%)			
Baseline[#1]			
Low[#2]	0	0	0
Normal[#2]	0	84	0
High[#2]	0	1	0
Eosinophils/Leukocytes (%)			
Baseline[#1]			
Low[#2]	0	0	0
Normal[#2]	0	71	3
High[#2]	0	4	7
Lymphocytes/Leukocytes (%)			
Baseline[#1]			
Low[#2]	0	1	0
Normal[#2]	2	82	0
High[#2]	0	0	0

#1 : Baseline is defined as the value at Screening in BBI-4000-06 trial.
#2 : Low (High) : Under (Over) the Lower (Upper) Limit of Reference Range. Normal : Within the Reference Range.

PAGE: 21 of 36
PROGRAM: t076 (OUTPUT: t14_03_04_10_lb_shift)
DATE: 2019/12/09
PROTOCOL NO: BBI-4000-07
Source：5.3.5.2-2 Table 14.3.4-10 より改変

表 2.7.4-51 臨床検査値の基準値範囲内からの逸脱状況の変化（BBI-4000-07 試験）（続き）
Hematology（Safety Analysis Set）

	Cohort 1 (5%/5%) N=91																	
	Week 4			Week 8			Week 12			Week 16			Week 20			Week 24		
	Low[#2]	Normal[#2]	High[#2]	Low[#2]	Normal[#2]	High[#2]	Low[#2]	Normal[#2]	High[#2]	Low[#2]	Normal[#2]	High[#2]	Low[#2]	Normal[#2]	High[#2]	Low[#2]	Normal[#2]	High[#2]
Basophils/Leukocytes (%)																		
Baseline[#1]																		
Low[#2]	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Normal[#2]	0	89	0	0	85	1	0	83	1	0	85	0	0	85	0	0	86	0
High[#2]	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Eosinophils/Leukocytes (%)																		
Baseline[#1]																		
Low[#2]	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Normal[#2]	0	82	2	0	81	0	0	78	2	0	78	2	0	78	2	0	76	5
High[#2]	0	0	5	0	1	4	0	1	3	0	1	4	0	1	4	0	2	3
Lymphocytes/Leukocytes (%)																		
Baseline[#1]																		
Low[#2]	0	2	0	0	2	0	0	1	0	0	2	0	0	2	0	1	1	0
Normal[#2]	2	85	0	2	82	0	2	81	0	1	82	0	1	82	0	3	81	0
High[#2]	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0

#1 : Baseline is defined as the value at Screening in BBI-4000-06 trial.
#2 : Low (High) : Under (Over) the Lower (Upper) Limit of Reference Range. Normal : Within the Reference Range.

PAGE: 22 of 36
PROGRAM: t076 (OUTPUT: t14_03_04_10_lb_shift)
DATE: 2019/12/09
PROTOCOL NO: BBI-4000-07
Source：5.3.5.2-2 Table 14.3.4-10 より改変

表 2.7.4-51 臨床検査値の基準値範囲内からの逸脱状況の変化（BBI-4000-07 試験）（続き）
Hematology（Safety Analysis Set）

	Cohort 1 (5%/5%) N=91																	
	Week 28			Week 32			Week 36			Week 40			Week 44			Week 48		
	Low[#2]	Normal[#2]	High[#2]	Low[#2]	Normal[#2]	High[#2]	Low[#2]	Normal[#2]	High[#2]	Low[#2]	Normal[#2]	High[#2]	Low[#2]	Normal[#2]	High[#2]	Low[#2]	Normal[#2]	High[#2]
Basophils/Leukocytes (%)																		
Baseline[#1]																		
Low[#2]	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Normal[#2]	0	85	0	0	83	0	0	80	0	0	78	0	0	76	0	0	76	0
High[#2]	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Eosinophils/Leukocytes (%)																		
Baseline[#1]																		
Low[#2]	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Normal[#2]	0	79	1	0	73	5	0	72	3	0	71	3	0	69	3	0	68	4
High[#2]	0	2	3	0	2	3	0	2	3	0	1	3	0	1	3	0	1	3
Lymphocytes/Leukocytes (%)																		
Baseline[#1]																		
Low[#2]	0	2	0	0	2	0	0	2	0	0	2	0	0	2	0	0	2	0
Normal[#2]	5	78	0	3	78	0	5	73	0	1	75	0	5	69	0	3	71	0
High[#2]	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0

#1 : Baseline is defined as the value at Screening in BBI-4000-06 trial.
#2 : Low (High) : Under (Over) the Lower (Upper) Limit of Reference Range. Normal : Within the Reference Range.

PAGE: 23 of 36
PROGRAM: t076 (OUTPUT: t14_03_04_10_lb_shift)
DATE: 2019/12/09
PROTOCOL NO: BBI-4000-07
Source：5.3.5.2-2 Table 14.3.4-10 より改変

表 2.7.4-51　臨床検査値の基準値範囲内からの逸脱状況の変化（BBI-4000-07 試験）（続き）
Hematology（Safety Analysis Set）

	Cohort 1 (5%/5%) N=91		
	Week 52		
	Low[#2]	Normal[#2]	High[#2]
Basophils/Leukocytes (%)			
Baseline[#1]			
Low[#2]	0	0	0
Normal[#2]	0	74	1
High[#2]	0	0	0
Eosinophils/Leukocytes (%)			
Baseline[#1]			
Low[#2]	0	0	0
Normal[#2]	0	68	3
High[#2]	0	1	3
Lymphocytes/Leukocytes (%)			
Baseline[#1]			
Low[#2]	1	1	0
Normal[#2]	2	71	0
High[#2]	0	0	0

#1 : Baseline is defined as the value at Screening in BBI-4000-06 trial.
#2 : Low (High) : Under (Over) the Lower (Upper) Limit of Reference Range. Normal : Within the Reference Range.

PAGE: 24 of 36
PROGRAM: t076 (OUTPUT: t14_03_04_10_lb_shift)
DATE: 2019/12/09
PROTOCOL NO: BBI-4000-07
Source：5.3.5.2-2 Table 14.3.4-10 より改変

表 2.7.4-51 臨床検査値の基準値範囲内からの逸脱状況の変化（BBI-4000-07 試験）（続き）
Hematology（Safety Analysis Set）

	Total N=185																	
	Week 4			Week 8			Week 12			Week 16			Week 20			Week 24		
	Low[#2]	Normal[#2]	High[#2]	Low[#2]	Normal[#2]	High[#2]	Low[#2]	Normal[#2]	High[#2]	Low[#2]	Normal[#2]	High[#2]	Low[#2]	Normal[#2]	High[#2]	Low[#2]	Normal[#2]	High[#2]
Basophils/Leukocytes (%)																		
Baseline[#1]																		
Low[#2]	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Normal[#2]	0	182	0	0	176	2	0	176	1	0	173	2	0	175	0	0	175	0
High[#2]	0	0	1	0	1	0	0	1	0	0	1	0	0	1	0	0	1	0
Eosinophils/Leukocytes (%)																		
Baseline[#1]																		
Low[#2]	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Normal[#2]	0	162	5	0	160	3	0	158	5	0	156	4	0	154	6	0	150	10
High[#2]	0	5	11	0	8	8	0	8	7	0	5	11	0	7	9	0	7	9
Lymphocytes/Leukocytes (%)																		
Baseline[#1]																		
Low[#2]	1	3	0	1	2	0	1	2	0	2	2	0	1	3	0	3	1	0
Normal[#2]	2	177	0	4	172	0	3	172	0	7	165	0	4	168	0	7	165	0
High[#2]	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0

#1 : Baseline is defined as the value at Screening in BBI-4000-06 trial.
#2 : Low (High) : Under (Over) the Lower (Upper) Limit of Reference Range. Normal : Within the Reference Range.

PAGE: 25 of 36
PROGRAM: t076 (OUTPUT: t14_03_04_10_lb_shift)
DATE: 2019/12/09
PROTOCOL NO: BBI-4000-07
Source：5.3.5.2-2 Table 14.3.4-10 より改変

表 2.7.4-51 臨床検査値の基準値範囲内からの逸脱状況の変化（BBI-4000-07 試験）（続き）
Hematology（Safety Analysis Set）

	Total N=185																	
	Week 28			Week 32			Week 36			Week 40			Week 44			Week 48		
	Low[#2]	Normal[#2]	High[#2]	Low[#2]	Normal[#2]	High[#2]	Low[#2]	Normal[#2]	High[#2]	Low[#2]	Normal[#2]	High[#2]	Low[#2]	Normal[#2]	High[#2]	Low[#2]	Normal[#2]	High[#2]
Basophils/Leukocytes (%)																		
Baseline[#1]																		
Low[#2]	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Normal[#2]	0	174	0	0	169	2	0	165	1	0	161	1	0	160	1	0	161	0
High[#2]	0	1	0	0	0	1	0	1	0	0	1	0	0	1	0	0	1	0
Eosinophils/Leukocytes (%)																		
Baseline[#1]																		
Low[#2]	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Normal[#2]	0	152	7	0	146	10	0	144	7	0	139	10	0	141	6	0	140	7
High[#2]	0	8	8	0	10	6	0	9	7	0	7	7	0	7	8	0	5	10
Lymphocytes/Leukocytes (%)																		
Baseline[#1]																		
Low[#2]	1	3	0	2	2	0	1	3	0	0	3	0	1	3	0	1	3	0
Normal[#2]	7	164	0	6	162	0	8	155	0	3	157	0	7	151	0	5	153	0
High[#2]	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0

#1 : Baseline is defined as the value at Screening in BBI-4000-06 trial.
#2 : Low (High) : Under (Over) the Lower (Upper) Limit of Reference Range. Normal : Within the Reference Range.

PAGE: 26 of 36
PROGRAM: t076 (OUTPUT: t14_03_04_10_lb_shift)
DATE: 2019/12/09
PROTOCOL NO: BBI-4000-07
Source：5.3.5.2-2 Table 14.3.4-10 より改変

表 2.7.4-51 臨床検査値の基準値範囲内からの逸脱状況の変化（BBI-4000-07 試験）（続き）
Hematology（Safety Analysis Set）

	Total N=185		
	Week 52		
	Low[#2]	Normal[#2]	High[#2]
Basophils/Leukocytes (%)			
Baseline[#1]			
Low[#2]	0	0	0
Normal[#2]	0	158	1
High[#2]	0	1	0
Eosinophils/Leukocytes (%)			
Baseline[#1]			
Low[#2]	0	0	0
Normal[#2]	0	139	6
High[#2]	0	5	10
Lymphocytes/Leukocytes (%)			
Baseline[#1]			
Low[#2]	1	2	0
Normal[#2]	4	153	0
High[#2]	0	0	0

#1 : Baseline is defined as the value at Screening in BBI-4000-06 trial.
#2 : Low (High) : Under (Over) the Lower (Upper) Limit of Reference Range. Normal : Within the Reference Range.

PAGE: 27 of 36
PROGRAM: t076 (OUTPUT: t14_03_04_10_lb_shift)
DATE: 2019/12/09
PROTOCOL NO: BBI-4000-07
Source：5.3.5.2-2 Table 14.3.4-10 より改変

表 2.7.4-51 臨床検査値の基準値範囲内からの逸脱状況の変化（BBI-4000-07 試験）（続き）
Hematology（Safety Analysis Set）

	Cohort 1 (0%/5%) N=94																	
	Week 4			Week 8			Week 12			Week 16			Week 20			Week 24		
	Low[#2]	Normal[#2]	High[#2]	Low[#2]	Normal[#2]	High[#2]	Low[#2]	Normal[#2]	High[#2]	Low[#2]	Normal[#2]	High[#2]	Low[#2]	Normal[#2]	High[#2]	Low[#2]	Normal[#2]	High[#2]
Monocytes/Leukocytes (%)																		
Baseline[#1]																		
Low[#2]	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Normal[#2]	0	87	1	0	84	3	0	83	5	0	81	4	0	83	3	0	79	6
High[#2]	0	4	2	0	5	1	0	4	2	0	3	3	0	3	2	0	3	2

#1 : Baseline is defined as the value at Screening in BBI-4000-06 trial.
#2 : Low (High) : Under (Over) the Lower (Upper) Limit of Reference Range. Normal : Within the Reference Range.

PAGE: 28 of 36
PROGRAM: t076 (OUTPUT: t14_03_04_10_lb_shift)
DATE: 2019/12/09
PROTOCOL NO: BBI-4000-07
Source：5.3.5.2-2 Table 14.3.4-10 より改変

表 2.7.4-51　臨床検査値の基準値範囲内からの逸脱状況の変化（BBI-4000-07 試験）（続き）
Hematology（Safety Analysis Set）

	Cohort 1 (0%/5%) N=94																	
	Week 28			Week 32			Week 36			Week 40			Week 44			Week 48		
	Low[#2]	Normal[#2]	High[#2]	Low[#2]	Normal[#2]	High[#2]	Low[#2]	Normal[#2]	High[#2]	Low[#2]	Normal[#2]	High[#2]	Low[#2]	Normal[#2]	High[#2]	Low[#2]	Normal[#2]	High[#2]
Monocytes/Leukocytes (%)																		
Baseline[#1]																		
Low[#2]	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Normal[#2]	0	83	2	0	81	3	0	77	5	0	79	1	0	77	5	0	78	3
High[#2]	0	4	1	0	3	2	0	3	2	0	2	3	0	3	1	0	4	1

#1 : Baseline is defined as the value at Screening in BBI-4000-06 trial.
#2 : Low (High) : Under (Over) the Lower (Upper) Limit of Reference Range. Normal : Within the Reference Range.

PAGE: 29 of 36
PROGRAM: t076 (OUTPUT: t14_03_04_10_lb_shift)
DATE: 2019/12/09
PROTOCOL NO: BBI-4000-07
Source：5.3.5.2-2 Table 14.3.4-10 より改変

表 2.7.4-51 臨床検査値の基準値範囲内からの逸脱状況の変化（BBI-4000-07 試験）（続き）
Hematology（Safety Analysis Set）

	Cohort 1 (0%/5%) N=94		
	Week 52		
	Low[#2]	Normal[#2]	High[#2]
Monocytes/Leukocytes (%)			
Baseline[#1]			
Low[#2]	0	0	0
Normal[#2]	0	77	3
High[#2]	0	5	0

#1 : Baseline is defined as the value at Screening in BBI-4000-06 trial.
#2 : Low (High) : Under (Over) the Lower (Upper) Limit of Reference Range. Normal : Within the Reference Range.

PAGE: 30 of 36
PROGRAM: t076 (OUTPUT: t14_03_04_10_lb_shift)
DATE: 2019/12/09
PROTOCOL NO: BBI-4000-07
Source：5.3.5.2-2 Table 14.3.4-10 より改変

表 2.7.4-51　臨床検査値の基準値範囲内からの逸脱状況の変化（BBI-4000-07 試験）（続き）
Hematology（Safety Analysis Set）

	Cohort 1 (5%/5%) N=91																	
	Week 4			Week 8			Week 12			Week 16			Week 20			Week 24		
	Low[#2]	Normal[#2]	High[#2]	Low[#2]	Normal[#2]	High[#2]	Low[#2]	Normal[#2]	High[#2]	Low[#2]	Normal[#2]	High[#2]	Low[#2]	Normal[#2]	High[#2]	Low[#2]	Normal[#2]	High[#2]
Monocytes/Leukocytes (%)																		
Baseline[#1]																		
Low[#2]	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Normal[#2]	0	78	5	0	77	4	0	75	3	0	76	3	0	78	1	0	71	9
High[#2]	0	1	5	0	3	2	0	5	1	0	3	3	0	5	1	0	4	2

#1 : Baseline is defined as the value at Screening in BBI-4000-06 trial.
#2 : Low (High) : Under (Over) the Lower (Upper) Limit of Reference Range. Normal : Within the Reference Range.

PAGE: 31 of 36
PROGRAM: t076 (OUTPUT: t14_03_04_10_lb_shift)
DATE: 2019/12/09
PROTOCOL NO: BBI-4000-07
Source：5.3.5.2-2 Table 14.3.4-10 より改変

表 2.7.4-51 臨床検査値の基準値範囲内からの逸脱状況の変化（BBI-4000-07 試験）（続き）
Hematology（Safety Analysis Set）

	Cohort 1 (5%/5%) N=91																	
	Week 28			Week 32			Week 36			Week 40			Week 44			Week 48		
	Low[#2]	Normal[#2]	High[#2]	Low[#2]	Normal[#2]	High[#2]	Low[#2]	Normal[#2]	High[#2]	Low[#2]	Normal[#2]	High[#2]	Low[#2]	Normal[#2]	High[#2]	Low[#2]	Normal[#2]	High[#2]
Monocytes/Leukocytes (%)																		
Baseline[#1]																		
Low[#2]	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Normal[#2]	0	77	2	0	70	7	0	73	2	0	68	5	0	70	2	0	69	2
High[#2]	0	4	2	0	4	2	0	2	3	0	4	1	0	4	0	0	2	3

#1 : Baseline is defined as the value at Screening in BBI-4000-06 trial.
#2 : Low (High) : Under (Over) the Lower (Upper) Limit of Reference Range. Normal : Within the Reference Range.

PAGE: 32 of 36
PROGRAM: t076 (OUTPUT: t14_03_04_10_lb_shift)
DATE: 2019/12/09
PROTOCOL NO: BBI-4000-07
Source：5.3.5.2-2 Table 14.3.4-10 より改変

表 2.7.4-51　臨床検査値の基準値範囲内からの逸脱状況の変化（BBI-4000-07 試験）（続き）
Hematology（Safety Analysis Set）

	Cohort 1 (5%/5%) N=91		
	Week 52		
	Low[#2]	Normal[#2]	High[#2]
Monocytes/Leukocytes (%)			
Baseline[#1]			
Low[#2]	0	0	0
Normal[#2]	0	65	5
High[#2]	0	3	2

#1 : Baseline is defined as the value at Screening in BBI-4000-06 trial.
#2 : Low (High) : Under (Over) the Lower (Upper) Limit of Reference Range. Normal : Within the Reference Range.

PAGE: 33 of 36
PROGRAM: t076 (OUTPUT: t14_03_04_10_lb_shift)
DATE: 2019/12/09
PROTOCOL NO: BBI-4000-07
Source：5.3.5.2-2 Table 14.3.4-10 より改変

表 2.7.4-51 臨床検査値の基準値範囲内からの逸脱状況の変化（BBI-4000-07 試験）（続き）
Hematology（Safety Analysis Set）

	Total N=185																	
	Week 4			Week 8			Week 12			Week 16			Week 20			Week 24		
	Low[#2]	Normal[#2]	High[#2]	Low[#2]	Normal[#2]	High[#2]	Low[#2]	Normal[#2]	High[#2]	Low[#2]	Normal[#2]	High[#2]	Low[#2]	Normal[#2]	High[#2]	Low[#2]	Normal[#2]	High[#2]
Monocytes/Leukocytes (%)																		
Baseline[#1]																		
Low[#2]	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Normal[#2]	0	165	6	0	161	7	0	158	8	0	157	7	0	161	4	0	150	15
High[#2]	0	5	7	0	8	3	0	9	3	0	6	6	0	8	3	0	7	4

#1 : Baseline is defined as the value at Screening in BBI-4000-06 trial.
#2 : Low (High) : Under (Over) the Lower (Upper) Limit of Reference Range. Normal : Within the Reference Range.

PAGE: 34 of 36
PROGRAM: t076 (OUTPUT: t14_03_04_10_lb_shift)
DATE: 2019/12/09
PROTOCOL NO: BBI-4000-07
Source：5.3.5.2-2 Table 14.3.4-10 より改変

表 2.7.4-51 臨床検査値の基準値範囲内からの逸脱状況の変化（BBI-4000-07 試験）（続き）
Hematology（Safety Analysis Set）

	Total N=185																	
	Week 28			Week 32			Week 36			Week 40			Week 44			Week 48		
	Low[#2]	Normal[#2]	High[#2]	Low[#2]	Normal[#2]	High[#2]	Low[#2]	Normal[#2]	High[#2]	Low[#2]	Normal[#2]	High[#2]	Low[#2]	Normal[#2]	High[#2]	Low[#2]	Normal[#2]	High[#2]
Monocytes/Leukocytes (%)																		
Baseline[#1]																		
Low[#2]	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Normal[#2]	0	160	4	0	151	10	0	150	7	0	147	6	0	147	7	0	147	5
High[#2]	0	8	3	0	7	4	0	5	5	0	6	4	0	7	1	0	6	4

#1 : Baseline is defined as the value at Screening in BBI-4000-06 trial.
#2 : Low (High) : Under (Over) the Lower (Upper) Limit of Reference Range. Normal : Within the Reference Range.

PAGE: 35 of 36
PROGRAM: t076 (OUTPUT: t14_03_04_10_lb_shift)
DATE: 2019/12/09
PROTOCOL NO: BBI-4000-07
Source：5.3.5.2-2 Table 14.3.4-10 より改変

表 2.7.4-51 臨床検査値の基準値範囲内からの逸脱状況の変化（BBI-4000-07 試験）（続き）
Hematology（Safety Analysis Set）

	Total N=185		
	Week 52		
	Low[#2]	Normal[#2]	High[#2]
Monocytes/Leukocytes (%)			
Baseline[#1]			
Low[#2]	0	0	0
Normal[#2]	0	142	8
High[#2]	0	8	2

#1 : Baseline is defined as the value at Screening in BBI-4000-06 trial.
#2 : Low (High) : Under (Over) the Lower (Upper) Limit of Reference Range. Normal : Within the Reference Range.

PAGE: 36 of 36
PROGRAM: t076 (OUTPUT: t14_03_04_10_lb_shift)
DATE: 2019/12/09
PROTOCOL NO: BBI-4000-07
Source：5.3.5.2-2 Table 14.3.4-10 より改変

表 2.7.4-51 臨床検査値の基準値範囲内からの逸脱状況の変化（BBI-4000-07 試験）（続き）
Biochemical（Safety Analysis Set）

	Cohort 1 (0%/5%) N=94																	
	Week 4			Week 8			Week 12			Week 16			Week 20			Week 24		
	Low[#2]	Normal[#2]	High[#2]	Low[#2]	Normal[#2]	High[#2]	Low[#2]	Normal[#2]	High[#2]	Low[#2]	Normal[#2]	High[#2]	Low[#2]	Normal[#2]	High[#2]	Low[#2]	Normal[#2]	High[#2]
Protein (g/dL)																		
Baseline[#1]																		
Low[#2]	5	4	0	3	5	0	4	5	0	4	5	0	5	4	0	2	7	0
Normal[#2]	11	72	0	9	74	0	8	73	2	4	76	0	5	75	0	6	71	2
High[#2]	0	2	0	0	0	2	0	2	0	0	2	0	0	1	1	0	2	0
Albumin (g/dL)																		
Baseline[#1]																		
Low[#2]	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Normal[#2]	0	89	1	0	87	2	0	90	0	1	86	0	1	85	1	1	85	0
High[#2]	0	3	1	0	2	2	0	2	2	0	4	0	0	4	0	0	3	1
Albumin/Globulin																		
Baseline[#1]																		
Low[#2]	1	0	0	1	0	0	1	0	0	1	0	0	1	0	0	1	0	0
Normal[#2]	0	79	7	0	79	6	0	82	4	0	82	1	0	80	3	0	79	4
High[#2]	0	3	4	0	4	3	0	6	1	0	6	1	0	5	2	0	4	2

#1 : Baseline is defined as the value at Screening in BBI-4000-06 trial.
#2 : Low (High) : Under (Over) the Lower (Upper) Limit of Reference Range. Normal : Within the Reference Range.

PAGE: 1 of 63
PROGRAM: t077 (OUTPUT: t14_03_04_11_lb_shift)
DATE: 2019/12/09
PROTOCOL NO: BBI-4000-07
Source：5.3.5.2-2 Table 14.3.4-11 より改変

表 2.7.4-51 臨床検査値の基準値範囲内からの逸脱状況の変化（BBI-4000-07 試験）（続き）
Biochemical（Safety Analysis Set）

	Cohort 1 (0%/5%) N=94																	
	Week 28			Week 32			Week 36			Week 40			Week 44			Week 48		
	Low[#2]	Normal[#2]	High[#2]	Low[#2]	Normal[#2]	High[#2]	Low[#2]	Normal[#2]	High[#2]	Low[#2]	Normal[#2]	High[#2]	Low[#2]	Normal[#2]	High[#2]	Low[#2]	Normal[#2]	High[#2]
Protein (g/dL)																		
Baseline[#1]																		
Low[#2]	6	3	0	5	4	0	7	1	0	4	5	0	6	3	0	3	5	0
Normal[#2]	11	68	0	7	71	0	7	69	1	2	72	0	4	71	0	6	70	0
High[#2]	0	1	1	0	1	1	0	1	1	0	2	0	0	1	1	0	2	0
Albumin (g/dL)																		
Baseline[#1]																		
Low[#2]	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Normal[#2]	0	86	0	1	84	0	0	81	2	1	79	1	0	81	1	0	81	1
High[#2]	0	2	2	0	2	2	0	3	1	0	3	1	0	3	1	0	2	2
Albumin/Globulin																		
Baseline[#1]																		
Low[#2]	1	0	0	1	0	0	1	0	0	1	0	0	1	0	0	1	0	0
Normal[#2]	0	80	3	0	78	4	0	79	2	0	73	5	0	77	2	0	78	1
High[#2]	0	3	3	0	4	2	0	3	2	0	3	3	0	4	2	0	4	2

#1 : Baseline is defined as the value at Screening in BBI-4000-06 trial.
#2 : Low (High) : Under (Over) the Lower (Upper) Limit of Reference Range. Normal : Within the Reference Range.

PAGE: 2 of 63
PROGRAM: t077 (OUTPUT: t14_03_04_11_lb_shift)
DATE: 2019/12/09
PROTOCOL NO: BBI-4000-07
Source：5.3.5.2-2 Table 14.3.4-11 より改変

表 2.7.4-51　臨床検査値の基準値範囲内からの逸脱状況の変化（BBI-4000-07 試験）（続き）
Biochemical（Safety Analysis Set）

	Cohort 1 (0%/5%) N=94		
	Week 52		
	Low[#2]	Normal[#2]	High[#2]
Protein (g/dL)			
Baseline[#1]			
Low[#2]	6	3	0
Normal[#2]	5	69	0
High[#2]	0	1	1
Albumin (g/dL)			
Baseline[#1]			
Low[#2]	0	0	0
Normal[#2]	0	80	1
High[#2]	0	1	3
Albumin/Globulin			
Baseline[#1]			
Low[#2]	1	0	0
Normal[#2]	0	76	2
High[#2]	0	4	2

#1 : Baseline is defined as the value at Screening in BBI-4000-06 trial.
#2 : Low (High) : Under (Over) the Lower (Upper) Limit of Reference Range. Normal : Within the Reference Range.

PAGE: 3 of 63
PROGRAM: t077 (OUTPUT: t14_03_04_11_lb_shift)
DATE: 2019/12/09
PROTOCOL NO: BBI-4000-07
Source：5.3.5.2-2 Table 14.3.4-11 より改変

表 2.7.4-51 臨床検査値の基準値範囲内からの逸脱状況の変化（BBI-4000-07 試験）（続き）
Biochemical（Safety Analysis Set）

	Cohort 1 (5%/5%) N=91																	
	Week 4			Week 8			Week 12			Week 16			Week 20			Week 24		
	Low[#2]	Normal[#2]	High[#2]	Low[#2]	Normal[#2]	High[#2]	Low[#2]	Normal[#2]	High[#2]	Low[#2]	Normal[#2]	High[#2]	Low[#2]	Normal[#2]	High[#2]	Low[#2]	Normal[#2]	High[#2]
Protein (g/dL)																		
Baseline[#1]																		
Low[#2]	4	7	0	6	4	0	2	8	0	5	5	0	5	5	0	3	7	0
Normal[#2]	3	75	0	5	71	0	5	70	0	4	71	0	5	70	0	8	68	0
High[#2]	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Albumin (g/dL)																		
Baseline[#1]																		
Low[#2]	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Normal[#2]	0	78	2	0	76	1	0	75	1	1	75	0	0	75	1	0	76	1
High[#2]	0	4	5	0	4	5	0	6	3	0	6	3	0	4	5	0	7	2
Albumin/Globulin																		
Baseline[#1]																		
Low[#2]	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Normal[#2]	0	68	7	0	67	6	0	68	4	0	71	1	0	71	1	0	69	4
High[#2]	0	4	10	0	8	5	0	6	7	0	7	6	0	9	4	0	7	6

#1 : Baseline is defined as the value at Screening in BBI-4000-06 trial.
#2 : Low (High) : Under (Over) the Lower (Upper) Limit of Reference Range. Normal : Within the Reference Range.

PAGE: 4 of 63
PROGRAM: t077 (OUTPUT: t14_03_04_11_lb_shift)
DATE: 2019/12/09
PROTOCOL NO: BBI-4000-07
Source：5.3.5.2-2 Table 14.3.4-11 より改変

表 2.7.4-51 臨床検査値の基準値範囲内からの逸脱状況の変化（BBI-4000-07 試験）（続き）
Biochemical（Safety Analysis Set）

	Cohort 1 (5%/5%) N=91																	
	Week 28			Week 32			Week 36			Week 40			Week 44			Week 48		
	Low[#2]	Normal[#2]	High[#2]	Low[#2]	Normal[#2]	High[#2]	Low[#2]	Normal[#2]	High[#2]	Low[#2]	Normal[#2]	High[#2]	Low[#2]	Normal[#2]	High[#2]	Low[#2]	Normal[#2]	High[#2]
Protein (g/dL)																		
Baseline[#1]																		
Low[#2]	2	7	0	3	6	0	3	5	0	3	5	0	1	7	0	2	6	0
Normal[#2]	2	74	0	3	71	0	4	68	0	3	67	0	0	68	0	4	64	0
High[#2]	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Albumin (g/dL)																		
Baseline[#1]																		
Low[#2]	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Normal[#2]	0	75	1	0	73	1	0	69	2	0	68	1	0	68	0	1	67	0
High[#2]	0	6	3	0	4	5	0	5	4	0	5	4	0	6	2	0	4	4
Albumin/Globulin																		
Baseline[#1]																		
Low[#2]	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Normal[#2]	0	68	4	0	69	2	0	65	4	0	66	1	0	66	0	0	65	0
High[#2]	0	8	5	0	8	4	0	8	3	0	8	3	0	5	5	0	9	2

#1 : Baseline is defined as the value at Screening in BBI-4000-06 trial.
#2 : Low (High) : Under (Over) the Lower (Upper) Limit of Reference Range. Normal : Within the Reference Range.

PAGE: 5 of 63
PROGRAM: t077 (OUTPUT: t14_03_04_11_lb_shift)
DATE: 2019/12/09
PROTOCOL NO: BBI-4000-07
Source：5.3.5.2-2 Table 14.3.4-11 より改変

表 2.7.4-51　臨床検査値の基準値範囲内からの逸脱状況の変化（BBI-4000-07 試験）（続き）
Biochemical（Safety Analysis Set）

	Cohort 1 (5%/5%) N=91		
	Week 52		
	Low[#2]	Normal[#2]	High[#2]
Protein (g/dL)			
Baseline[#1]			
Low[#2]	3	5	0
Normal[#2]	4	63	0
High[#2]	0	0	0
Albumin (g/dL)			
Baseline[#1]			
Low[#2]	0	0	0
Normal[#2]	0	66	1
High[#2]	0	6	2
Albumin/Globulin			
Baseline[#1]			
Low[#2]	0	0	0
Normal[#2]	0	63	1
High[#2]	0	8	3

#1 : Baseline is defined as the value at Screening in BBI-4000-06 trial.
#2 : Low (High) : Under (Over) the Lower (Upper) Limit of Reference Range. Normal : Within the Reference Range.

PAGE: 6 of 63
PROGRAM: t077 (OUTPUT: t14_03_04_11_lb_shift)
DATE: 2019/12/09
PROTOCOL NO: BBI-4000-07
Source：5.3.5.2-2 Table 14.3.4-11 より改変

表 2.7.4-51 臨床検査値の基準値範囲内からの逸脱状況の変化（BBI-4000-07 試験）（続き）
Biochemical（Safety Analysis Set）

	Total N=185																	
	Week 4			Week 8			Week 12			Week 16			Week 20			Week 24		
	Low[#2]	Normal[#2]	High[#2]	Low[#2]	Normal[#2]	High[#2]	Low[#2]	Normal[#2]	High[#2]	Low[#2]	Normal[#2]	High[#2]	Low[#2]	Normal[#2]	High[#2]	Low[#2]	Normal[#2]	High[#2]
Protein (g/dL)																		
Baseline[#1]																		
Low[#2]	9	11	0	9	9	0	6	13	0	9	10	0	10	9	0	5	14	0
Normal[#2]	14	147	0	14	145	0	13	143	2	8	147	0	10	145	0	14	139	2
High[#2]	0	2	0	0	0	2	0	2	0	0	2	0	0	1	1	0	2	0
Albumin (g/dL)																		
Baseline[#1]																		
Low[#2]	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Normal[#2]	0	167	3	0	163	3	0	165	1	2	161	0	1	160	2	1	161	1
High[#2]	0	7	6	0	6	7	0	8	5	0	10	3	0	8	5	0	10	3
Albumin/Globulin																		
Baseline[#1]																		
Low[#2]	1	0	0	1	0	0	1	0	0	1	0	0	1	0	0	1	0	0
Normal[#2]	0	147	14	0	146	12	0	150	8	0	153	2	0	151	4	0	148	8
High[#2]	0	7	14	0	12	8	0	12	8	0	13	7	0	14	6	0	11	8

#1 : Baseline is defined as the value at Screening in BBI-4000-06 trial.
#2 : Low (High) : Under (Over) the Lower (Upper) Limit of Reference Range. Normal : Within the Reference Range.

PAGE: 7 of 63
PROGRAM: t077 (OUTPUT: t14_03_04_11_lb_shift)
DATE: 2019/12/09
PROTOCOL NO: BBI-4000-07
Source：5.3.5.2-2 Table 14.3.4-11 より改変

表 2.7.4-51 臨床検査値の基準値範囲内からの逸脱状況の変化（BBI-4000-07 試験）（続き）
Biochemical（Safety Analysis Set）

	Total N=185																	
	Week 28			Week 32			Week 36			Week 40			Week 44			Week 48		
	Low[#2]	Normal[#2]	High[#2]	Low[#2]	Normal[#2]	High[#2]	Low[#2]	Normal[#2]	High[#2]	Low[#2]	Normal[#2]	High[#2]	Low[#2]	Normal[#2]	High[#2]	Low[#2]	Normal[#2]	High[#2]
Protein (g/dL)																		
Baseline[#1]																		
Low[#2]	8	10	0	8	10	0	10	6	0	7	10	0	7	10	0	5	11	0
Normal[#2]	13	142	0	10	142	0	11	137	1	5	139	0	4	139	0	10	134	0
High[#2]	0	1	1	0	1	1	0	1	1	0	2	0	0	1	1	0	2	0
Albumin (g/dL)																		
Baseline[#1]																		
Low[#2]	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Normal[#2]	0	161	1	1	157	1	0	150	4	1	147	2	0	149	1	1	148	1
High[#2]	0	8	5	0	6	7	0	8	5	0	8	5	0	9	3	0	6	6
Albumin/Globulin																		
Baseline[#1]																		
Low[#2]	1	0	0	1	0	0	1	0	0	1	0	0	1	0	0	1	0	0
Normal[#2]	0	148	7	0	147	6	0	144	6	0	139	6	0	143	2	0	143	1
High[#2]	0	11	8	0	12	6	0	11	5	0	11	6	0	9	7	0	13	4

#1 : Baseline is defined as the value at Screening in BBI-4000-06 trial.
#2 : Low (High) : Under (Over) the Lower (Upper) Limit of Reference Range. Normal : Within the Reference Range.

PAGE: 8 of 63
PROGRAM: t077 (OUTPUT: t14_03_04_11_lb_shift)
DATE: 2019/12/09
PROTOCOL NO: BBI-4000-07
Source：5.3.5.2-2 Table 14.3.4-11 より改変

表 2.7.4-51　臨床検査値の基準値範囲内からの逸脱状況の変化（BBI-4000-07 試験）（続き）
Biochemical（Safety Analysis Set）

	Total N=185		
	Week 52		
	Low[#2]	Normal[#2]	High[#2]
Protein (g/dL)			
Baseline[#1]			
Low[#2]	9	8	0
Normal[#2]	9	132	0
High[#2]	0	1	1
Albumin (g/dL)			
Baseline[#1]			
Low[#2]	0	0	0
Normal[#2]	0	146	2
High[#2]	0	7	5
Albumin/Globulin			
Baseline[#1]			
Low[#2]	1	0	0
Normal[#2]	0	139	3
High[#2]	0	12	5

#1 : Baseline is defined as the value at Screening in BBI-4000-06 trial.
#2 : Low (High) : Under (Over) the Lower (Upper) Limit of Reference Range. Normal : Within the Reference Range.

PAGE: 9 of 63
PROGRAM: t077 (OUTPUT: t14_03_04_11_lb_shift)
DATE: 2019/12/09
PROTOCOL NO: BBI-4000-07
Source：5.3.5.2-2 Table 14.3.4-11 より改変

表 2.7.4-51 臨床検査値の基準値範囲内からの逸脱状況の変化（BBI-4000-07 試験）（続き）
Biochemical（Safety Analysis Set）

	Cohort 1 (0%/5%) N=94																	
	Week 4			Week 8			Week 12			Week 16			Week 20			Week 24		
	Low[#2]	Normal[#2]	High[#2]	Low[#2]	Normal[#2]	High[#2]	Low[#2]	Normal[#2]	High[#2]	Low[#2]	Normal[#2]	High[#2]	Low[#2]	Normal[#2]	High[#2]	Low[#2]	Normal[#2]	High[#2]
Aspartate Aminotransferase (U/L)																		
Baseline[#1]																		
Low[#2]	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Normal[#2]	0	92	0	0	91	0	0	92	0	0	89	0	0	88	1	0	88	0
High[#2]	0	1	1	0	1	1	0	1	1	0	1	1	0	1	1	0	1	1
Alanine Aminotransferase (U/L)																		
Baseline[#1]																		
Low[#2]	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Normal[#2]	0	91	2	0	91	1	0	92	1	0	89	1	0	87	3	0	87	2
High[#2]	0	0	1	0	0	1	0	0	1	0	0	1	0	0	1	0	0	1
Lactate Dehydrogenase (U/L)																		
Baseline[#1]																		
Low[#2]	1	0	0	1	0	0	1	0	0	0	1	0	1	0	0	1	0	0
Normal[#2]	2	87	2	3	85	2	1	88	2	0	85	3	0	87	1	1	84	2
High[#2]	0	2	0	0	2	0	0	2	0	0	2	0	0	1	1	0	2	0

#1 : Baseline is defined as the value at Screening in BBI-4000-06 trial.
#2 : Low (High) : Under (Over) the Lower (Upper) Limit of Reference Range. Normal : Within the Reference Range.

PAGE: 10 of 63
PROGRAM: t077 (OUTPUT: t14_03_04_11_lb_shift)
DATE: 2019/12/09
PROTOCOL NO: BBI-4000-07
Source：5.3.5.2-2 Table 14.3.4-11 より改変

表 2.7.4-51 臨床検査値の基準値範囲内からの逸脱状況の変化（BBI-4000-07 試験）（続き）
Biochemical（Safety Analysis Set）

	Cohort 1 (0%/5%) N=94																	
	Week 28			Week 32			Week 36			Week 40			Week 44			Week 48		
	Low[#2]	Normal[#2]	High[#2]	Low[#2]	Normal[#2]	High[#2]	Low[#2]	Normal[#2]	High[#2]	Low[#2]	Normal[#2]	High[#2]	Low[#2]	Normal[#2]	High[#2]	Low[#2]	Normal[#2]	High[#2]
Aspartate Aminotransferase (U/L)																		
Baseline[#1]																		
Low[#2]	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Normal[#2]	0	88	0	0	86	1	0	85	0	0	82	1	0	84	1	0	84	0
High[#2]	0	1	1	0	1	1	0	1	1	0	1	1	0	1	0	0	1	1
Alanine Aminotransferase (U/L)																		
Baseline[#1]																		
Low[#2]	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Normal[#2]	0	87	2	1	86	1	0	86	0	0	83	1	0	84	2	1	83	1
High[#2]	0	0	1	0	0	1	0	0	1	0	0	1	0	0	0	0	0	1
Lactate Dehydrogenase (U/L)																		
Baseline[#1]																		
Low[#2]	1	0	0	1	0	0	1	0	0	0	1	0	0	1	0	1	0	0
Normal[#2]	1	85	1	0	84	2	0	80	4	0	80	2	1	82	1	1	81	1
High[#2]	0	2	0	0	2	0	0	1	1	0	2	0	0	1	0	0	2	0

#1 : Baseline is defined as the value at Screening in BBI-4000-06 trial.
#2 : Low (High) : Under (Over) the Lower (Upper) Limit of Reference Range. Normal : Within the Reference Range.

PAGE: 11 of 63
PROGRAM: t077 (OUTPUT: t14_03_04_11_lb_shift)
DATE: 2019/12/09
PROTOCOL NO: BBI-4000-07
Source：5.3.5.2-2 Table 14.3.4-11 より改変

表 2.7.4-51　臨床検査値の基準値範囲内からの逸脱状況の変化（BBI-4000-07 試験）（続き）
Biochemical（Safety Analysis Set）

	Cohort 1 (0%/5%) N=94		
	Week 52		
	Low[#2]	Normal[#2]	High[#2]
Aspartate Aminotransferase (U/L)			
Baseline[#1]			
Low[#2]	0	0	0
Normal[#2]	0	80	3
High[#2]	0	1	1
Alanine Aminotransferase (U/L)			
Baseline[#1]			
Low[#2]	0	0	0
Normal[#2]	1	81	2
High[#2]	0	0	1
Lactate Dehydrogenase (U/L)			
Baseline[#1]			
Low[#2]	0	1	0
Normal[#2]	0	80	2
High[#2]	0	2	0

#1 : Baseline is defined as the value at Screening in BBI-4000-06 trial.
#2 : Low (High) : Under (Over) the Lower (Upper) Limit of Reference Range. Normal : Within the Reference Range.

PAGE: 12 of 63
PROGRAM: t077 (OUTPUT: t14_03_04_11_lb_shift)
DATE: 2019/12/09
PROTOCOL NO: BBI-4000-07
Source：5.3.5.2-2 Table 14.3.4-11 より改変

表 2.7.4-51 臨床検査値の基準値範囲内からの逸脱状況の変化（BBI-4000-07 試験）（続き）
Biochemical（Safety Analysis Set）

	Cohort 1 (5%/5%) N=91																	
	Week 4			Week 8			Week 12			Week 16			Week 20			Week 24		
	Low[#2]	Normal[#2]	High[#2]	Low[#2]	Normal[#2]	High[#2]	Low[#2]	Normal[#2]	High[#2]	Low[#2]	Normal[#2]	High[#2]	Low[#2]	Normal[#2]	High[#2]	Low[#2]	Normal[#2]	High[#2]
Aspartate Aminotransferase (U/L)																		
Baseline[#1]																		
Low[#2]	0	1	0	0	1	0	0	1	0	0	0	1	0	1	0	0	1	0
Normal[#2]	0	86	0	0	82	1	0	82	0	0	79	3	0	81	1	0	81	2
High[#2]	0	2	0	0	2	0	0	2	0	0	2	0	0	2	0	0	2	0
Alanine Aminotransferase (U/L)																		
Baseline[#1]																		
Low[#2]	0	1	0	0	1	0	0	1	0	0	1	0	1	0	0	0	1	0
Normal[#2]	1	84	1	0	81	2	1	78	3	0	78	4	0	79	3	0	77	6
High[#2]	0	1	1	0	1	1	0	1	1	0	1	1	0	1	1	0	2	0
Lactate Dehydrogenase (U/L)																		
Baseline[#1]																		
Low[#2]	1	1	0	1	1	0	1	1	0	0	1	0	1	1	0	0	2	0
Normal[#2]	1	83	0	2	79	0	1	78	1	0	77	4	1	78	1	3	77	1
High[#2]	0	2	1	0	2	1	0	1	2	0	2	1	0	2	1	0	2	1

#1 : Baseline is defined as the value at Screening in BBI-4000-06 trial.
#2 : Low (High) : Under (Over) the Lower (Upper) Limit of Reference Range. Normal : Within the Reference Range.

PAGE: 13 of 63
PROGRAM: t077 (OUTPUT: t14_03_04_11_lb_shift)
DATE: 2019/12/09
PROTOCOL NO: BBI-4000-07
Source：5.3.5.2-2 Table 14.3.4-11 より改変

表 2.7.4-51 臨床検査値の基準値範囲内からの逸脱状況の変化（BBI-4000-07 試験）（続き）
Biochemical（Safety Analysis Set）

	Cohort 1 (5%/5%) N=91																	
	Week 28			Week 32			Week 36			Week 40			Week 44			Week 48		
	Low[#2]	Normal[#2]	High[#2]	Low[#2]	Normal[#2]	High[#2]	Low[#2]	Normal[#2]	High[#2]	Low[#2]	Normal[#2]	High[#2]	Low[#2]	Normal[#2]	High[#2]	Low[#2]	Normal[#2]	High[#2]
Aspartate Aminotransferase (U/L)																		
Baseline[#1]																		
Low[#2]	0	1	0	0	1	0	0	1	0	0	1	0	0	1	0	1	0	0
Normal[#2]	0	80	2	0	78	2	0	76	1	0	73	2	1	71	1	0	72	1
High[#2]	0	2	0	0	2	0	0	2	0	0	2	0	0	2	0	0	2	0
Alanine Aminotransferase (U/L)																		
Baseline[#1]																		
Low[#2]	1	0	0	1	0	0	1	0	0	0	1	0	1	0	0	0	0	0
Normal[#2]	0	78	4	0	78	2	0	72	5	0	73	2	0	69	4	0	71	3
High[#2]	0	1	1	0	1	1	0	1	1	0	1	1	0	1	1	0	1	1
Lactate Dehydrogenase (U/L)																		
Baseline[#1]																		
Low[#2]	1	1	0	1	0	0	1	0	0	1	0	0	1	0	0	1	0	0
Normal[#2]	1	78	1	1	78	0	1	74	1	0	73	1	0	72	0	1	71	0
High[#2]	0	2	1	0	2	1	0	2	1	0	2	1	0	2	1	0	3	0

#1 : Baseline is defined as the value at Screening in BBI-4000-06 trial.
#2 : Low (High) : Under (Over) the Lower (Upper) Limit of Reference Range. Normal : Within the Reference Range.

PAGE: 14 of 63
PROGRAM: t077 (OUTPUT: t14_03_04_11_lb_shift)
DATE: 2019/12/09
PROTOCOL NO: BBI-4000-07
Source：5.3.5.2-2 Table 14.3.4-11 より改変

表 2.7.4-51　臨床検査値の基準値範囲内からの逸脱状況の変化（BBI-4000-07 試験）（続き）
Biochemical（Safety Analysis Set）

	Cohort 1 (5%/5%) N=91		
	Week 52		
	Low[#2]	Normal[#2]	High[#2]
Aspartate Aminotransferase (U/L)			
Baseline[#1]			
Low[#2]	0	1	0
Normal[#2]	0	69	3
High[#2]	0	2	0
Alanine Aminotransferase (U/L)			
Baseline[#1]			
Low[#2]	0	0	0
Normal[#2]	0	67	6
High[#2]	0	1	1
Lactate Dehydrogenase (U/L)			
Baseline[#1]			
Low[#2]	0	1	0
Normal[#2]	1	65	5
High[#2]	0	2	1

#1 : Baseline is defined as the value at Screening in BBI-4000-06 trial.
#2 : Low (High) : Under (Over) the Lower (Upper) Limit of Reference Range. Normal : Within the Reference Range.

PAGE: 15 of 63
PROGRAM: t077 (OUTPUT: t14_03_04_11_lb_shift)
DATE: 2019/12/09
PROTOCOL NO: BBI-4000-07
Source：5.3.5.2-2 Table 14.3.4-11 より改変

表 2.7.4-51 臨床検査値の基準値範囲内からの逸脱状況の変化（BBI-4000-07 試験）（続き）
Biochemical（Safety Analysis Set）

	Total N=185																	
	Week 4			Week 8			Week 12			Week 16			Week 20			Week 24		
	Low[#2]	Normal[#2]	High[#2]	Low[#2]	Normal[#2]	High[#2]	Low[#2]	Normal[#2]	High[#2]	Low[#2]	Normal[#2]	High[#2]	Low[#2]	Normal[#2]	High[#2]	Low[#2]	Normal[#2]	High[#2]
Aspartate Aminotransferase (U/L)																		
Baseline[#1]																		
Low[#2]	0	1	0	0	1	0	0	1	0	0	0	1	0	1	0	0	1	0
Normal[#2]	0	178	0	0	173	1	0	174	0	0	168	3	0	169	2	0	169	2
High[#2]	0	3	1	0	3	1	0	3	1	0	3	1	0	3	1	0	3	1
Alanine Aminotransferase (U/L)																		
Baseline[#1]																		
Low[#2]	0	1	0	0	1	0	0	1	0	0	1	0	1	0	0	0	1	0
Normal[#2]	1	175	3	0	172	3	1	170	4	0	167	5	0	166	6	0	164	8
High[#2]	0	1	2	0	1	2	0	1	2	0	1	2	0	1	2	0	2	1
Lactate Dehydrogenase (U/L)																		
Baseline[#1]																		
Low[#2]	2	1	0	2	1	0	2	1	0	0	2	0	2	1	0	1	2	0
Normal[#2]	3	170	2	5	164	2	2	166	3	0	162	7	1	165	2	4	161	3
High[#2]	0	4	1	0	4	1	0	3	2	0	4	1	0	3	2	0	4	1

#1 : Baseline is defined as the value at Screening in BBI-4000-06 trial.
#2 : Low (High) : Under (Over) the Lower (Upper) Limit of Reference Range. Normal : Within the Reference Range.

PAGE: 16 of 63
PROGRAM: t077 (OUTPUT: t14_03_04_11_lb_shift)
DATE: 2019/12/09
PROTOCOL NO: BBI-4000-07
Source：5.3.5.2-2 Table 14.3.4-11 より改変

表 2.7.4-51 臨床検査値の基準値範囲内からの逸脱状況の変化（BBI-4000-07 試験）（続き）
Biochemical（Safety Analysis Set）

	Total N=185																	
	Week 28			Week 32			Week 36			Week 40			Week 44			Week 48		
	Low[#2]	Normal[#2]	High[#2]	Low[#2]	Normal[#2]	High[#2]	Low[#2]	Normal[#2]	High[#2]	Low[#2]	Normal[#2]	High[#2]	Low[#2]	Normal[#2]	High[#2]	Low[#2]	Normal[#2]	High[#2]
Aspartate Aminotransferase (U/L)																		
Baseline[#1]																		
Low[#2]	0	1	0	0	1	0	0	1	0	0	1	0	0	1	0	1	0	0
Normal[#2]	0	168	2	0	164	3	0	161	1	0	155	3	1	155	2	0	156	1
High[#2]	0	3	1	0	3	1	0	3	1	0	3	1	0	3	0	0	3	1
Alanine Aminotransferase (U/L)																		
Baseline[#1]																		
Low[#2]	1	0	0	1	0	0	1	0	0	0	1	0	1	0	0	0	0	0
Normal[#2]	0	165	6	1	164	3	0	158	5	0	156	3	0	153	6	1	154	4
High[#2]	0	1	2	0	1	2	0	1	2	0	1	2	0	1	1	0	1	2
Lactate Dehydrogenase (U/L)																		
Baseline[#1]																		
Low[#2]	2	1	0	2	0	0	2	0	0	1	1	0	1	1	0	2	0	0
Normal[#2]	2	163	2	1	162	2	1	154	5	0	153	3	1	154	1	2	152	1
High[#2]	0	4	1	0	4	1	0	3	2	0	4	1	0	3	1	0	5	0

#1 : Baseline is defined as the value at Screening in BBI-4000-06 trial.
#2 : Low (High) : Under (Over) the Lower (Upper) Limit of Reference Range. Normal : Within the Reference Range.

PAGE: 17 of 63
PROGRAM: t077 (OUTPUT: t14_03_04_11_lb_shift)
DATE: 2019/12/09
PROTOCOL NO: BBI-4000-07
Source：5.3.5.2-2 Table 14.3.4-11 より改変

表 2.7.4-51　臨床検査値の基準値範囲内からの逸脱状況の変化（BBI-4000-07 試験）（続き）
Biochemical（Safety Analysis Set）

	Total N=185		
	Week 52		
	Low[#2]	Normal[#2]	High[#2]
Aspartate Aminotransferase (U/L)			
Baseline[#1]			
Low[#2]	0	1	0
Normal[#2]	0	149	6
High[#2]	0	3	1
Alanine Aminotransferase (U/L)			
Baseline[#1]			
Low[#2]	0	0	0
Normal[#2]	1	148	8
High[#2]	0	1	2
Lactate Dehydrogenase (U/L)			
Baseline[#1]			
Low[#2]	0	2	0
Normal[#2]	1	145	7
High[#2]	0	4	1

#1 : Baseline is defined as the value at Screening in BBI-4000-06 trial.
#2 : Low (High) : Under (Over) the Lower (Upper) Limit of Reference Range. Normal : Within the Reference Range.

PAGE: 18 of 63
PROGRAM: t077 (OUTPUT: t14_03_04_11_lb_shift)
DATE: 2019/12/09
PROTOCOL NO: BBI-4000-07
Source：5.3.5.2-2 Table 14.3.4-11 より改変

表 2.7.4-51 臨床検査値の基準値範囲内からの逸脱状況の変化（BBI-4000-07 試験）（続き）
Biochemical（Safety Analysis Set）

	Cohort 1 (0%/5%) N=94																	
	Week 4			Week 8			Week 12			Week 16			Week 20			Week 24		
	Low[#2]	Normal[#2]	High[#2]	Low[#2]	Normal[#2]	High[#2]	Low[#2]	Normal[#2]	High[#2]	Low[#2]	Normal[#2]	High[#2]	Low[#2]	Normal[#2]	High[#2]	Low[#2]	Normal[#2]	High[#2]
Bilirubin (mg/dL)																		
Baseline[#1]																		
Low[#2]	0	1	0	0	1	0	0	1	0	1	0	0	0	1	0	0	1	0
Normal[#2]	2	86	1	2	85	1	3	84	2	4	82	0	0	86	0	1	84	0
High[#2]	0	3	1	0	3	1	0	3	1	0	4	0	0	3	1	0	4	0
Direct Bilirubin (mg/dL)																		
Baseline[#1]																		
Low[#2]	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Normal[#2]	-	91	2	-	92	0	-	92	1	-	90	0	-	90	0	-	89	0
High[#2]	-	1	0	-	0	1	-	1	0	-	1	0	-	0	1	-	1	0
Alkaline Phosphatase (U/L)																		
Baseline[#1]																		
Low[#2]	4	0	0	4	0	0	2	2	0	3	1	0	3	1	0	3	1	0
Normal[#2]	0	89	0	2	86	0	0	89	0	0	86	0	2	84	0	2	82	1
High[#2]	0	1	0	0	1	0	0	1	0	0	1	0	0	1	0	0	1	0

#1 : Baseline is defined as the value at Screening in BBI-4000-06 trial.
#2 : Low (High) : Under (Over) the Lower (Upper) Limit of Reference Range. Normal : Within the Reference Range.

PAGE: 19 of 63
PROGRAM: t077 (OUTPUT: t14_03_04_11_lb_shift)
DATE: 2019/12/09
PROTOCOL NO: BBI-4000-07
Source：5.3.5.2-2 Table 14.3.4-11 より改変

表 2.7.4-51 臨床検査値の基準値範囲内からの逸脱状況の変化（BBI-4000-07 試験）（続き）
Biochemical（Safety Analysis Set）

	Cohort 1 (0%/5%) N=94																	
	Week 28			Week 32			Week 36			Week 40			Week 44			Week 48		
	Low[#2]	Normal[#2]	High[#2]	Low[#2]	Normal[#2]	High[#2]	Low[#2]	Normal[#2]	High[#2]	Low[#2]	Normal[#2]	High[#2]	Low[#2]	Normal[#2]	High[#2]	Low[#2]	Normal[#2]	High[#2]
Bilirubin (mg/dL)																		
Baseline[#1]																		
Low[#2]	1	0	0	0	1	0	1	0	0	1	0	0	0	1	0	0	1	0
Normal[#2]	2	82	1	1	83	0	0	81	1	0	78	2	1	78	2	1	78	2
High[#2]	0	4	0	0	4	0	0	2	2	0	3	1	0	2	2	0	3	1
Direct Bilirubin (mg/dL)																		
Baseline[#1]																		
Low[#2]	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Normal[#2]	-	89	0	-	87	1	-	86	0	-	83	1	-	85	0	-	81	4
High[#2]	-	1	0	-	1	0	-	0	1	-	1	0	-	1	0	-	1	0
Alkaline Phosphatase (U/L)																		
Baseline[#1]																		
Low[#2]	3	1	0	1	3	0	3	1	0	2	2	0	2	2	0	2	2	0
Normal[#2]	0	85	0	0	83	1	1	80	1	1	79	0	2	77	2	1	80	0
High[#2]	0	1	0	0	1	0	0	1	0	0	1	0	0	1	0	0	1	0

#1 : Baseline is defined as the value at Screening in BBI-4000-06 trial.
#2 : Low (High) : Under (Over) the Lower (Upper) Limit of Reference Range. Normal : Within the Reference Range.

PAGE: 20 of 63
PROGRAM: t077 (OUTPUT: t14_03_04_11_lb_shift)
DATE: 2019/12/09
PROTOCOL NO: BBI-4000-07
Source：5.3.5.2-2 Table 14.3.4-11 より改変

表 2.7.4-51　臨床検査値の基準値範囲内からの逸脱状況の変化（BBI-4000-07 試験）（続き）
Biochemical（Safety Analysis Set）

	Cohort 1 (0%/5%) N=94		
	Week 52		
	Low[#2]	Normal[#2]	High[#2]
Bilirubin (mg/dL)			
Baseline[#1]			
Low[#2]	0	1	0
Normal[#2]	1	79	0
High[#2]	0	1	3
Direct Bilirubin (mg/dL)			
Baseline[#1]			
Low[#2]	-	-	-
Normal[#2]	-	82	2
High[#2]	-	1	0
Alkaline Phosphatase (U/L)			
Baseline[#1]			
Low[#2]	1	3	0
Normal[#2]	1	79	0
High[#2]	0	1	0

#1 : Baseline is defined as the value at Screening in BBI-4000-06 trial.
#2 : Low (High) : Under (Over) the Lower (Upper) Limit of Reference Range. Normal : Within the Reference Range.

PAGE: 21 of 63
PROGRAM: t077 (OUTPUT: t14_03_04_11_lb_shift)
DATE: 2019/12/09
PROTOCOL NO: BBI-4000-07
Source：5.3.5.2-2 Table 14.3.4-11 より改変

表 2.7.4-51 臨床検査値の基準値範囲内からの逸脱状況の変化（BBI-4000-07 試験）（続き）
Biochemical（Safety Analysis Set）

	Cohort 1 (5%/5%) N=91																	
	Week 4			Week 8			Week 12			Week 16			Week 20			Week 24		
	Low[#2]	Normal[#2]	High[#2]	Low[#2]	Normal[#2]	High[#2]	Low[#2]	Normal[#2]	High[#2]	Low[#2]	Normal[#2]	High[#2]	Low[#2]	Normal[#2]	High[#2]	Low[#2]	Normal[#2]	High[#2]
Bilirubin (mg/dL)																		
Baseline[#1]																		
Low[#2]	0	1	0	1	0	0	0	1	0	0	1	0	0	1	0	1	0	0
Normal[#2]	4	81	0	2	79	1	2	78	2	1	78	2	4	73	4	1	79	2
High[#2]	0	3	0	0	3	0	0	2	0	0	3	0	0	2	1	0	3	0
Direct Bilirubin (mg/dL)																		
Baseline[#1]																		
Low[#2]	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Normal[#2]	-	88	0	-	84	1	-	83	1	-	84	0	-	82	2	-	84	1
High[#2]	-	1	0	-	1	0	-	1	0	-	1	0	-	1	0	-	1	0
Alkaline Phosphatase (U/L)																		
Baseline[#1]																		
Low[#2]	3	1	0	2	2	0	3	1	0	2	1	0	3	1	0	3	1	0
Normal[#2]	2	83	0	2	80	0	4	77	0	3	79	0	4	77	0	3	79	0
High[#2]	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0

#1 : Baseline is defined as the value at Screening in BBI-4000-06 trial.
#2 : Low (High) : Under (Over) the Lower (Upper) Limit of Reference Range. Normal : Within the Reference Range.

PAGE: 22 of 63
PROGRAM: t077 (OUTPUT: t14_03_04_11_lb_shift)
DATE: 2019/12/09
PROTOCOL NO: BBI-4000-07
Source：5.3.5.2-2 Table 14.3.4-11 より改変

表 2.7.4-51 臨床検査値の基準値範囲内からの逸脱状況の変化（BBI-4000-07 試験）（続き）
Biochemical（Safety Analysis Set）

	Cohort 1 (5%/5%) N=91																	
	Week 28			Week 32			Week 36			Week 40			Week 44			Week 48		
	Low[#2]	Normal[#2]	High[#2]	Low[#2]	Normal[#2]	High[#2]	Low[#2]	Normal[#2]	High[#2]	Low[#2]	Normal[#2]	High[#2]	Low[#2]	Normal[#2]	High[#2]	Low[#2]	Normal[#2]	High[#2]
Bilirubin (mg/dL)																		
Baseline[#1]																		
Low[#2]	1	0	0	1	0	0	0	1	0	0	1	0	0	1	0	0	1	0
Normal[#2]	3	77	1	4	72	3	0	75	1	0	72	2	1	67	4	2	69	1
High[#2]	0	2	1	0	2	1	0	2	1	0	2	1	0	3	0	0	1	2
Direct Bilirubin (mg/dL)																		
Baseline[#1]																		
Low[#2]	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Normal[#2]	-	83	1	-	80	2	-	77	2	-	75	2	-	73	2	-	74	1
High[#2]	-	1	0	-	1	0	-	1	0	-	1	0	-	1	0	-	1	0
Alkaline Phosphatase (U/L)																		
Baseline[#1]																		
Low[#2]	3	1	0	3	1	0	3	1	0	3	1	0	3	1	0	3	1	0
Normal[#2]	1	80	0	2	77	0	4	71	1	3	70	1	5	67	0	6	66	0
High[#2]	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0

#1 : Baseline is defined as the value at Screening in BBI-4000-06 trial.
#2 : Low (High) : Under (Over) the Lower (Upper) Limit of Reference Range. Normal : Within the Reference Range.

PAGE: 23 of 63
PROGRAM: t077 (OUTPUT: t14_03_04_11_lb_shift)
DATE: 2019/12/09
PROTOCOL NO: BBI-4000-07
Source：5.3.5.2-2 Table 14.3.4-11 より改変

表 2.7.4-51　臨床検査値の基準値範囲内からの逸脱状況の変化（BBI-4000-07 試験）（続き）
Biochemical（Safety Analysis Set）

	Cohort 1 (5%/5%) N=91		
	Week 52		
	Low[#2]	Normal[#2]	High[#2]
Bilirubin (mg/dL)			
Baseline[#1]			
Low[#2]	0	1	0
Normal[#2]	0	71	0
High[#2]	0	2	1
Direct Bilirubin (mg/dL)			
Baseline[#1]			
Low[#2]	-	-	-
Normal[#2]	-	72	2
High[#2]	-	1	0
Alkaline Phosphatase (U/L)			
Baseline[#1]			
Low[#2]	3	1	0
Normal[#2]	5	66	0
High[#2]	0	0	0

#1 : Baseline is defined as the value at Screening in BBI-4000-06 trial.
#2 : Low (High) : Under (Over) the Lower (Upper) Limit of Reference Range. Normal : Within the Reference Range.

PAGE: 24 of 63
PROGRAM: t077 (OUTPUT: t14_03_04_11_lb_shift)
DATE: 2019/12/09
PROTOCOL NO: BBI-4000-07
Source：5.3.5.2-2 Table 14.3.4-11 より改変

表 2.7.4-51 臨床検査値の基準値範囲内からの逸脱状況の変化（BBI-4000-07 試験）（続き）
Biochemical（Safety Analysis Set）

	Total N=185																	
	Week 4			Week 8			Week 12			Week 16			Week 20			Week 24		
	Low[#2]	Normal[#2]	High[#2]	Low[#2]	Normal[#2]	High[#2]	Low[#2]	Normal[#2]	High[#2]	Low[#2]	Normal[#2]	High[#2]	Low[#2]	Normal[#2]	High[#2]	Low[#2]	Normal[#2]	High[#2]
Bilirubin (mg/dL)																		
Baseline[#1]																		
Low[#2]	0	2	0	1	1	0	0	2	0	1	1	0	0	2	0	1	1	0
Normal[#2]	6	167	1	4	164	2	5	162	4	5	160	2	4	159	4	2	163	2
High[#2]	0	6	1	0	6	1	0	5	1	0	7	0	0	5	2	0	7	0
Direct Bilirubin (mg/dL)																		
Baseline[#1]																		
Low[#2]	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Normal[#2]	-	179	2	-	176	1	-	175	2	-	174	0	-	172	2	-	173	1
High[#2]	-	2	0	-	1	1	-	2	0	-	2	0	-	1	1	-	2	0
Alkaline Phosphatase (U/L)																		
Baseline[#1]																		
Low[#2]	7	1	0	6	2	0	5	3	0	5	2	0	6	2	0	6	2	0
Normal[#2]	2	172	0	4	166	0	4	166	0	3	165	0	6	161	0	5	161	1
High[#2]	0	1	0	0	1	0	0	1	0	0	1	0	0	1	0	0	1	0

#1 : Baseline is defined as the value at Screening in BBI-4000-06 trial.
#2 : Low (High) : Under (Over) the Lower (Upper) Limit of Reference Range. Normal : Within the Reference Range.

PAGE: 25 of 63
PROGRAM: t077 (OUTPUT: t14_03_04_11_lb_shift)
DATE: 2019/12/09
PROTOCOL NO: BBI-4000-07
Source：5.3.5.2-2 Table 14.3.4-11 より改変

表 2.7.4-51 臨床検査値の基準値範囲内からの逸脱状況の変化（BBI-4000-07 試験）（続き）
Biochemical（Safety Analysis Set）

	Total N=185																	
	Week 28			Week 32			Week 36			Week 40			Week 44			Week 48		
	Low[#2]	Normal[#2]	High[#2]	Low[#2]	Normal[#2]	High[#2]	Low[#2]	Normal[#2]	High[#2]	Low[#2]	Normal[#2]	High[#2]	Low[#2]	Normal[#2]	High[#2]	Low[#2]	Normal[#2]	High[#2]
Bilirubin (mg/dL)																		
Baseline[#1]																		
Low[#2]	2	0	0	1	1	0	1	1	0	1	1	0	0	2	0	0	2	0
Normal[#2]	5	159	2	5	155	3	0	156	2	0	150	4	2	145	6	3	147	3
High[#2]	0	6	1	0	6	1	0	4	3	0	5	2	0	5	2	0	4	3
Direct Bilirubin (mg/dL)																		
Baseline[#1]																		
Low[#2]	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Normal[#2]	-	172	1	-	167	3	-	163	2	-	158	3	-	158	2	-	155	5
High[#2]	-	2	0	-	2	0	-	1	1	-	2	0	-	2	0	-	2	0
Alkaline Phosphatase (U/L)																		
Baseline[#1]																		
Low[#2]	6	2	0	4	4	0	6	2	0	5	3	0	5	3	0	5	3	0
Normal[#2]	1	165	0	2	160	1	5	151	2	4	149	1	7	144	2	7	146	0
High[#2]	0	1	0	0	1	0	0	1	0	0	1	0	0	1	0	0	1	0

#1 : Baseline is defined as the value at Screening in BBI-4000-06 trial.
#2 : Low (High) : Under (Over) the Lower (Upper) Limit of Reference Range. Normal : Within the Reference Range.

PAGE: 26 of 63
PROGRAM: t077 (OUTPUT: t14_03_04_11_lb_shift)
DATE: 2019/12/09
PROTOCOL NO: BBI-4000-07
Source：5.3.5.2-2 Table 14.3.4-11 より改変

表 2.7.4-51　臨床検査値の基準値範囲内からの逸脱状況の変化（BBI-4000-07 試験）（続き）
Biochemical（Safety Analysis Set）

	Total N=185		
	Week 52		
	Low[#2]	Normal[#2]	High[#2]
Bilirubin (mg/dL)			
Baseline[#1]			
Low[#2]	0	2	0
Normal[#2]	1	150	0
High[#2]	0	3	4
Direct Bilirubin (mg/dL)			
Baseline[#1]			
Low[#2]	-	-	-
Normal[#2]	-	154	4
High[#2]	-	2	0
Alkaline Phosphatase (U/L)			
Baseline[#1]			
Low[#2]	4	4	0
Normal[#2]	6	145	0
High[#2]	0	1	0

#1 : Baseline is defined as the value at Screening in BBI-4000-06 trial.
#2 : Low (High) : Under (Over) the Lower (Upper) Limit of Reference Range. Normal : Within the Reference Range.

PAGE: 27 of 63
PROGRAM: t077 (OUTPUT: t14_03_04_11_lb_shift)
DATE: 2019/12/09
PROTOCOL NO: BBI-4000-07
Source：5.3.5.2-2 Table 14.3.4-11 より改変

表 2.7.4-51 臨床検査値の基準値範囲内からの逸脱状況の変化（BBI-4000-07 試験）（続き）
Biochemical（Safety Analysis Set）

	Cohort 1 (0%/5%) N=94																	
	Week 4			Week 8			Week 12			Week 16			Week 20			Week 24		
	Low[#2]	Normal[#2]	High[#2]	Low[#2]	Normal[#2]	High[#2]	Low[#2]	Normal[#2]	High[#2]	Low[#2]	Normal[#2]	High[#2]	Low[#2]	Normal[#2]	High[#2]	Low[#2]	Normal[#2]	High[#2]
Gamma Glutamyl Transferase (U/L)																		
Baseline[#1]																		
Low[#2]	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Normal[#2]	0	80	2	0	78	3	0	79	3	0	75	4	0	77	2	0	74	4
High[#2]	0	4	8	0	2	10	0	2	10	0	2	10	0	2	10	0	2	10
Creatine Kinase (U/L)																		
Baseline[#1]																		
Low[#2]	1	0	0	1	0	0	1	0	0	1	0	0	1	0	0	1	0	0
Normal[#2]	3	82	2	1	83	2	0	82	5	0	82	2	0	82	2	1	80	2
High[#2]	0	4	2	0	5	1	0	4	2	0	5	1	0	5	1	0	5	1
Urea Nitrogen (mg/dL)																		
Baseline[#1]																		
Low[#2]	4	1	0	1	4	0	2	3	0	0	4	0	0	5	0	0	5	0
Normal[#2]	1	83	3	2	83	1	3	84	0	1	83	1	5	79	0	3	78	2
High[#2]	0	2	0	0	1	1	0	2	0	0	2	0	0	1	1	0	1	1

#1 : Baseline is defined as the value at Screening in BBI-4000-06 trial.
#2 : Low (High) : Under (Over) the Lower (Upper) Limit of Reference Range. Normal : Within the Reference Range.

PAGE: 28 of 63
PROGRAM: t077 (OUTPUT: t14_03_04_11_lb_shift)
DATE: 2019/12/09
PROTOCOL NO: BBI-4000-07
Source：5.3.5.2-2 Table 14.3.4-11 より改変

表 2.7.4-51 臨床検査値の基準値範囲内からの逸脱状況の変化（BBI-4000-07 試験）（続き）
Biochemical（Safety Analysis Set）

	Cohort 1 (0%/5%) N=94																	
	Week 28			Week 32			Week 36			Week 40			Week 44			Week 48		
	Low[#2]	Normal[#2]	High[#2]	Low[#2]	Normal[#2]	High[#2]	Low[#2]	Normal[#2]	High[#2]	Low[#2]	Normal[#2]	High[#2]	Low[#2]	Normal[#2]	High[#2]	Low[#2]	Normal[#2]	High[#2]
Gamma Glutamyl Transferase (U/L)																		
Baseline[#1]																		
Low[#2]	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Normal[#2]	0	76	2	0	74	3	0	72	3	0	74	0	0	73	2	0	71	3
High[#2]	0	2	10	0	3	9	0	2	10	0	3	8	0	4	7	0	2	10
Creatine Kinase (U/L)																		
Baseline[#1]																		
Low[#2]	1	0	0	1	0	0	1	0	0	1	0	0	1	0	0	1	0	0
Normal[#2]	1	80	2	1	79	2	0	79	1	1	74	3	0	78	2	1	73	5
High[#2]	0	5	1	0	4	2	0	5	1	1	3	2	0	3	2	0	5	1
Urea Nitrogen (mg/dL)																		
Baseline[#1]																		
Low[#2]	2	3	0	1	4	0	2	3	0	3	2	0	1	4	0	3	2	0
Normal[#2]	1	80	2	1	80	1	3	75	2	1	76	1	3	73	3	1	78	0
High[#2]	0	1	1	0	1	1	0	1	1	0	2	0	0	1	1	0	1	1

#1 : Baseline is defined as the value at Screening in BBI-4000-06 trial.
#2 : Low (High) : Under (Over) the Lower (Upper) Limit of Reference Range. Normal : Within the Reference Range.

PAGE: 29 of 63
PROGRAM: t077 (OUTPUT: t14_03_04_11_lb_shift)
DATE: 2019/12/09
PROTOCOL NO: BBI-4000-07
Source：5.3.5.2-2 Table 14.3.4-11 より改変

表 2.7.4-51　臨床検査値の基準値範囲内からの逸脱状況の変化（BBI-4000-07 試験）（続き）
Biochemical（Safety Analysis Set）

	Cohort 1 (0%/5%) N=94		
	Week 52		
	Low[#2]	Normal[#2]	High[#2]
Gamma Glutamyl Transferase (U/L)			
Baseline[#1]			
Low[#2]	0	0	0
Normal[#2]	0	72	3
High[#2]	0	5	5
Creatine Kinase (U/L)			
Baseline[#1]			
Low[#2]	1	0	0
Normal[#2]	2	73	3
High[#2]	0	5	1
Urea Nitrogen (mg/dL)			
Baseline[#1]			
Low[#2]	1	4	0
Normal[#2]	3	72	3
High[#2]	0	1	1

#1 : Baseline is defined as the value at Screening in BBI-4000-06 trial.
#2 : Low (High) : Under (Over) the Lower (Upper) Limit of Reference Range. Normal : Within the Reference Range.

PAGE: 30 of 63
PROGRAM: t077 (OUTPUT: t14_03_04_11_lb_shift)
DATE: 2019/12/09
PROTOCOL NO: BBI-4000-07
Source：5.3.5.2-2 Table 14.3.4-11 より改変

表 2.7.4-51 臨床検査値の基準値範囲内からの逸脱状況の変化（BBI-4000-07 試験）（続き）
Biochemical（Safety Analysis Set）

	Cohort 1 (5%/5%) N=91																	
	Week 4			Week 8			Week 12			Week 16			Week 20			Week 24		
	Low[#2]	Normal[#2]	High[#2]	Low[#2]	Normal[#2]	High[#2]	Low[#2]	Normal[#2]	High[#2]	Low[#2]	Normal[#2]	High[#2]	Low[#2]	Normal[#2]	High[#2]	Low[#2]	Normal[#2]	High[#2]
Gamma Glutamyl Transferase (U/L)																		
Baseline[#1]																		
Low[#2]	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Normal[#2]	0	80	1	0	72	5	0	72	3	0	66	9	0	69	6	0	72	4
High[#2]	0	4	4	0	4	5	0	4	6	0	5	5	0	5	5	0	4	6
Creatine Kinase (U/L)																		
Baseline[#1]																		
Low[#2]	1	2	0	1	2	0	1	2	0	1	2	0	1	2	0	2	1	0
Normal[#2]	1	78	3	3	70	6	1	74	3	1	69	8	0	73	5	3	71	5
High[#2]	0	2	2	0	3	1	0	3	1	0	2	2	1	2	1	1	2	1
Urea Nitrogen (mg/dL)																		
Baseline[#1]																		
Low[#2]	1	1	0	0	2	0	1	1	0	1	1	0	0	2	0	0	2	0
Normal[#2]	2	77	4	3	74	3	2	74	3	5	74	0	4	74	1	5	75	0
High[#2]	0	3	1	0	4	0	0	3	1	0	1	3	0	3	1	0	2	2

#1 : Baseline is defined as the value at Screening in BBI-4000-06 trial.
#2 : Low (High) : Under (Over) the Lower (Upper) Limit of Reference Range. Normal : Within the Reference Range.

PAGE: 31 of 63
PROGRAM: t077 (OUTPUT: t14_03_04_11_lb_shift)
DATE: 2019/12/09
PROTOCOL NO: BBI-4000-07
Source：5.3.5.2-2 Table 14.3.4-11 より改変

表 2.7.4-51 臨床検査値の基準値範囲内からの逸脱状況の変化（BBI-4000-07 試験）（続き）
Biochemical（Safety Analysis Set）

	Cohort 1 (5%/5%) N=91																	
	Week 28			Week 32			Week 36			Week 40			Week 44			Week 48		
	Low[#2]	Normal[#2]	High[#2]	Low[#2]	Normal[#2]	High[#2]	Low[#2]	Normal[#2]	High[#2]	Low[#2]	Normal[#2]	High[#2]	Low[#2]	Normal[#2]	High[#2]	Low[#2]	Normal[#2]	High[#2]
Gamma Glutamyl Transferase (U/L)																		
Baseline[#1]																		
Low[#2]	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Normal[#2]	0	72	3	0	70	3	0	66	4	0	65	3	0	65	1	0	64	2
High[#2]	0	6	4	0	6	4	0	4	6	0	4	6	0	3	7	0	3	7
Creatine Kinase (U/L)																		
Baseline[#1]																		
Low[#2]	1	2	0	1	2	0	1	2	0	2	1	0	1	2	0	2	1	0
Normal[#2]	1	73	4	0	70	6	0	67	6	0	65	6	1	62	7	1	64	4
High[#2]	0	2	2	0	2	2	0	2	2	1	1	2	1	0	2	0	3	1
Urea Nitrogen (mg/dL)																		
Baseline[#1]																		
Low[#2]	0	2	0	1	1	0	0	2	0	0	2	0	1	1	0	1	1	0
Normal[#2]	1	76	2	4	71	2	1	70	3	3	67	2	4	64	2	8	60	2
High[#2]	0	2	2	0	2	2	0	3	1	0	2	2	0	2	2	0	2	2

#1 : Baseline is defined as the value at Screening in BBI-4000-06 trial.
#2 : Low (High) : Under (Over) the Lower (Upper) Limit of Reference Range. Normal : Within the Reference Range.

PAGE: 32 of 63
PROGRAM: t077 (OUTPUT: t14_03_04_11_lb_shift)
DATE: 2019/12/09
PROTOCOL NO: BBI-4000-07
Source：5.3.5.2-2 Table 14.3.4-11 より改変

表 2.7.4-51　臨床検査値の基準値範囲内からの逸脱状況の変化（BBI-4000-07 試験）（続き）
Biochemical（Safety Analysis Set）

	Cohort 1 (5%/5%) N=91		
	Week 52		
	Low[#2]	Normal[#2]	High[#2]
Gamma Glutamyl Transferase (U/L)			
Baseline[#1]			
Low[#2]	0	0	0
Normal[#2]	0	61	4
High[#2]	0	4	6
Creatine Kinase (U/L)			
Baseline[#1]			
Low[#2]	0	3	0
Normal[#2]	0	58	10
High[#2]	1	2	1
Urea Nitrogen (mg/dL)			
Baseline[#1]			
Low[#2]	1	1	0
Normal[#2]	2	66	1
High[#2]	0	3	1

#1 : Baseline is defined as the value at Screening in BBI-4000-06 trial.
#2 : Low (High) : Under (Over) the Lower (Upper) Limit of Reference Range. Normal : Within the Reference Range.

PAGE: 33 of 63
PROGRAM: t077 (OUTPUT: t14_03_04_11_lb_shift)
DATE: 2019/12/09
PROTOCOL NO: BBI-4000-07
Source：5.3.5.2-2 Table 14.3.4-11 より改変

表 2.7.4-51 臨床検査値の基準値範囲内からの逸脱状況の変化（BBI-4000-07 試験）（続き）
Biochemical（Safety Analysis Set）

	Total N=185																	
	Week 4			Week 8			Week 12			Week 16			Week 20			Week 24		
	Low[#2]	Normal[#2]	High[#2]	Low[#2]	Normal[#2]	High[#2]	Low[#2]	Normal[#2]	High[#2]	Low[#2]	Normal[#2]	High[#2]	Low[#2]	Normal[#2]	High[#2]	Low[#2]	Normal[#2]	High[#2]
Gamma Glutamyl Transferase (U/L)																		
Baseline[#1]																		
Low[#2]	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Normal[#2]	0	160	3	0	150	8	0	151	6	0	141	13	0	146	8	0	146	8
High[#2]	0	8	12	0	6	15	0	6	16	0	7	15	0	7	15	0	6	16
Creatine Kinase (U/L)																		
Baseline[#1]																		
Low[#2]	2	2	0	2	2	0	2	2	0	2	2	0	2	2	0	3	1	0
Normal[#2]	4	160	5	4	153	8	1	156	8	1	151	10	0	155	7	4	151	7
High[#2]	0	6	4	0	8	2	0	7	3	0	7	3	1	7	2	1	7	2
Urea Nitrogen (mg/dL)																		
Baseline[#1]																		
Low[#2]	5	2	0	1	6	0	3	4	0	1	5	0	0	7	0	0	7	0
Normal[#2]	3	160	7	5	157	4	5	158	3	6	157	1	9	153	1	8	153	2
High[#2]	0	5	1	0	5	1	0	5	1	0	3	3	0	4	2	0	3	3

#1 : Baseline is defined as the value at Screening in BBI-4000-06 trial.
#2 : Low (High) : Under (Over) the Lower (Upper) Limit of Reference Range. Normal : Within the Reference Range.

PAGE: 34 of 63
PROGRAM: t077 (OUTPUT: t14_03_04_11_lb_shift)
DATE: 2019/12/09
PROTOCOL NO: BBI-4000-07
Source：5.3.5.2-2 Table 14.3.4-11 より改変

表 2.7.4-51 臨床検査値の基準値範囲内からの逸脱状況の変化（BBI-4000-07 試験）（続き）
Biochemical（Safety Analysis Set）

	Total N=185																	
	Week 28			Week 32			Week 36			Week 40			Week 44			Week 48		
	Low[#2]	Normal[#2]	High[#2]	Low[#2]	Normal[#2]	High[#2]	Low[#2]	Normal[#2]	High[#2]	Low[#2]	Normal[#2]	High[#2]	Low[#2]	Normal[#2]	High[#2]	Low[#2]	Normal[#2]	High[#2]
Gamma Glutamyl Transferase (U/L)																		
Baseline[#1]																		
Low[#2]	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Normal[#2]	0	148	5	0	144	6	0	138	7	0	139	3	0	138	3	0	135	5
High[#2]	0	8	14	0	9	13	0	6	16	0	7	14	0	7	14	0	5	17
Creatine Kinase (U/L)																		
Baseline[#1]																		
Low[#2]	2	2	0	2	2	0	2	2	0	3	1	0	2	2	0	3	1	0
Normal[#2]	2	153	6	1	149	8	0	146	7	1	139	9	1	140	9	2	137	9
High[#2]	0	7	3	0	6	4	0	7	3	2	4	4	1	3	4	0	8	2
Urea Nitrogen (mg/dL)																		
Baseline[#1]																		
Low[#2]	2	5	0	2	5	0	2	5	0	3	4	0	2	5	0	4	3	0
Normal[#2]	2	156	4	5	151	3	4	145	5	4	143	3	7	137	5	9	138	2
High[#2]	0	3	3	0	3	3	0	4	2	0	4	2	0	3	3	0	3	3

#1 : Baseline is defined as the value at Screening in BBI-4000-06 trial.
#2 : Low (High) : Under (Over) the Lower (Upper) Limit of Reference Range. Normal : Within the Reference Range.

PAGE: 35 of 63
PROGRAM: t077 (OUTPUT: t14_03_04_11_lb_shift)
DATE: 2019/12/09
PROTOCOL NO: BBI-4000-07
Source：5.3.5.2-2 Table 14.3.4-11 より改変

表 2.7.4-51 臨床検査値の基準値範囲内からの逸脱状況の変化（BBI-4000-07 試験）（続き）
Biochemical（Safety Analysis Set）

	Total N=185		
	Week 52		
	Low[#2]	Normal[#2]	High[#2]
Gamma Glutamyl Transferase (U/L)			
Baseline[#1]			
Low[#2]	0	0	0
Normal[#2]	0	133	7
High[#2]	0	9	11
Creatine Kinase (U/L)			
Baseline[#1]			
Low[#2]	1	3	0
Normal[#2]	2	131	13
High[#2]	1	7	2
Urea Nitrogen (mg/dL)			
Baseline[#1]			
Low[#2]	2	5	0
Normal[#2]	5	138	4
High[#2]	0	4	2

#1 : Baseline is defined as the value at Screening in BBI-4000-06 trial.
#2 : Low (High) : Under (Over) the Lower (Upper) Limit of Reference Range. Normal : Within the Reference Range.

PAGE: 36 of 63
PROGRAM: t077 (OUTPUT: t14_03_04_11_lb_shift)
DATE: 2019/12/09
PROTOCOL NO: BBI-4000-07
Source：5.3.5.2-2 Table 14.3.4-11 より改変

表 2.7.4-51　臨床検査値の基準値範囲内からの逸脱状況の変化（BBI-4000-07 試験）（続き）
Biochemical（Safety Analysis Set）

	Cohort 1 (0%/5%) N=94																	
	Week 4			Week 8			Week 12			Week 16			Week 20			Week 24		
	Low[#2]	Normal[#2]	High[#2]	Low[#2]	Normal[#2]	High[#2]	Low[#2]	Normal[#2]	High[#2]	Low[#2]	Normal[#2]	High[#2]	Low[#2]	Normal[#2]	High[#2]	Low[#2]	Normal[#2]	High[#2]
Creatinine (mg/dL)																		
Baseline[#1]																		
Low[#2]	0	1	0	0	1	0	0	1	0	0	1	0	1	0	0	1	0	0
Normal[#2]	3	87	0	3	85	1	4	85	1	1	86	0	2	84	1	0	86	0
High[#2]	0	1	2	0	0	3	0	0	3	0	1	2	0	1	2	0	0	3
Urate (mg/dL)																		
Baseline[#1]																		
Low[#2]	1	1	0	1	1	0	1	1	0	1	1	0	1	1	0	1	1	0
Normal[#2]	0	89	1	0	88	1	0	88	2	1	83	3	0	85	2	0	86	0
High[#2]	0	0	2	0	1	1	0	0	2	0	1	1	0	1	1	0	1	1
Sodium (mEq/L)																		
Baseline[#1]																		
Low[#2]	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Normal[#2]	0	94	0	0	93	0	0	94	0	0	91	0	0	91	0	0	90	0
High[#2]	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0

#1 : Baseline is defined as the value at Screening in BBI-4000-06 trial.
#2 : Low (High) : Under (Over) the Lower (Upper) Limit of Reference Range. Normal : Within the Reference Range.

PAGE: 37 of 63
PROGRAM: t077 (OUTPUT: t14_03_04_11_lb_shift)
DATE: 2019/12/09
PROTOCOL NO: BBI-4000-07
Source：5.3.5.2-2 Table 14.3.4-11 より改変

表 2.7.4-51 臨床検査値の基準値範囲内からの逸脱状況の変化（BBI-4000-07 試験）（続き）
Biochemical（Safety Analysis Set）

	Cohort 1 (0%/5%) N=94																	
	Week 28			Week 32			Week 36			Week 40			Week 44			Week 48		
	Low[#2]	Normal[#2]	High[#2]	Low[#2]	Normal[#2]	High[#2]	Low[#2]	Normal[#2]	High[#2]	Low[#2]	Normal[#2]	High[#2]	Low[#2]	Normal[#2]	High[#2]	Low[#2]	Normal[#2]	High[#2]
Creatinine (mg/dL)																		
Baseline[#1]																		
Low[#2]	0	1	0	0	1	0	1	0	0	0	1	0	0	1	0	0	1	0
Normal[#2]	1	84	1	3	79	3	3	80	1	1	79	1	0	80	2	2	77	3
High[#2]	0	1	2	0	0	3	0	1	1	0	2	1	0	0	3	0	1	2
Urate (mg/dL)																		
Baseline[#1]																		
Low[#2]	1	1	0	1	1	0	1	1	0	1	1	0	1	0	0	1	1	0
Normal[#2]	0	85	1	0	83	2	1	77	5	0	79	2	0	80	3	0	78	4
High[#2]	0	1	1	0	0	2	0	2	0	0	2	0	0	2	0	0	1	1
Sodium (mEq/L)																		
Baseline[#1]																		
Low[#2]	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Normal[#2]	0	90	0	0	89	0	1	86	0	0	85	0	0	86	0	0	86	0
High[#2]	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0

#1 : Baseline is defined as the value at Screening in BBI-4000-06 trial.
#2 : Low (High) : Under (Over) the Lower (Upper) Limit of Reference Range. Normal : Within the Reference Range.

PAGE: 38 of 63
PROGRAM: t077 (OUTPUT: t14_03_04_11_lb_shift)
DATE: 2019/12/09
PROTOCOL NO: BBI-4000-07
Source：5.3.5.2-2 Table 14.3.4-11 より改変

表 2.7.4-51　臨床検査値の基準値範囲内からの逸脱状況の変化（BBI-4000-07 試験）（続き）
Biochemical（Safety Analysis Set）

	Cohort 1 (0%/5%) N=94		
	Week 52		
	Low[#2]	Normal[#2]	High[#2]
Creatinine (mg/dL)			
Baseline[#1]			
Low[#2]	0	1	0
Normal[#2]	1	77	3
High[#2]	0	0	3
Urate (mg/dL)			
Baseline[#1]			
Low[#2]	1	1	0
Normal[#2]	0	79	2
High[#2]	0	2	0
Sodium (mEq/L)			
Baseline[#1]			
Low[#2]	0	0	0
Normal[#2]	0	85	0
High[#2]	0	0	0

#1 : Baseline is defined as the value at Screening in BBI-4000-06 trial.
#2 : Low (High) : Under (Over) the Lower (Upper) Limit of Reference Range. Normal : Within the Reference Range.

PAGE: 39 of 63
PROGRAM: t077 (OUTPUT: t14_03_04_11_lb_shift)
DATE: 2019/12/09
PROTOCOL NO: BBI-4000-07
Source：5.3.5.2-2 Table 14.3.4-11 より改変

表 2.7.4-51 臨床検査値の基準値範囲内からの逸脱状況の変化（BBI-4000-07 試験）（続き）
Biochemical（Safety Analysis Set）

	Cohort 1 (5%/5%) N=91																	
	Week 4			Week 8			Week 12			Week 16			Week 20			Week 24		
	Low[#2]	Normal[#2]	High[#2]	Low[#2]	Normal[#2]	High[#2]	Low[#2]	Normal[#2]	High[#2]	Low[#2]	Normal[#2]	High[#2]	Low[#2]	Normal[#2]	High[#2]	Low[#2]	Normal[#2]	High[#2]
Creatinine (mg/dL)																		
Baseline[#1]																		
Low[#2]	0	2	0	1	1	0	0	2	0	1	1	0	1	1	0	2	0	0
Normal[#2]	1	84	1	1	80	2	6	75	1	2	80	0	2	78	2	4	78	1
High[#2]	0	0	1	0	0	1	0	0	1	0	1	0	0	0	1	0	0	1
Urate (mg/dL)																		
Baseline[#1]																		
Low[#2]	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Normal[#2]	1	83	0	2	78	1	0	80	0	1	77	2	2	76	2	2	78	1
High[#2]	0	1	4	0	1	4	0	2	3	0	3	2	0	1	4	0	4	1
Sodium (mEq/L)																		
Baseline[#1]																		
Low[#2]	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Normal[#2]	0	89	0	0	86	0	0	84	1	0	85	0	0	85	0	0	86	0
High[#2]	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0

#1 : Baseline is defined as the value at Screening in BBI-4000-06 trial.
#2 : Low (High) : Under (Over) the Lower (Upper) Limit of Reference Range. Normal : Within the Reference Range.

PAGE: 40 of 63
PROGRAM: t077 (OUTPUT: t14_03_04_11_lb_shift)
DATE: 2019/12/09
PROTOCOL NO: BBI-4000-07
Source：5.3.5.2-2 Table 14.3.4-11 より改変

表 2.7.4-51 臨床検査値の基準値範囲内からの逸脱状況の変化（BBI-4000-07 試験）（続き）
Biochemical（Safety Analysis Set）

	Cohort 1 (5%/5%) N=91																	
	Week 28			Week 32			Week 36			Week 40			Week 44			Week 48		
	Low[#2]	Normal[#2]	High[#2]	Low[#2]	Normal[#2]	High[#2]	Low[#2]	Normal[#2]	High[#2]	Low[#2]	Normal[#2]	High[#2]	Low[#2]	Normal[#2]	High[#2]	Low[#2]	Normal[#2]	High[#2]
Creatinine (mg/dL)																		
Baseline[#1]																		
Low[#2]	1	1	0	1	1	0	0	2	0	1	1	0	1	1	0	0	2	0
Normal[#2]	1	81	0	2	76	2	2	70	5	2	72	1	1	70	2	2	66	5
High[#2]	0	0	1	0	1	0	0	0	1	0	0	1	0	0	1	0	0	1
Urate (mg/dL)																		
Baseline[#1]																		
Low[#2]	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Normal[#2]	2	77	1	2	74	3	2	71	3	3	69	2	2	68	2	0	71	1
High[#2]	0	2	3	0	0	4	0	0	4	0	0	4	0	1	3	0	0	4
Sodium (mEq/L)																		
Baseline[#1]																		
Low[#2]	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Normal[#2]	0	85	0	0	82	1	0	80	0	0	78	0	1	74	1	0	75	1
High[#2]	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0

#1 : Baseline is defined as the value at Screening in BBI-4000-06 trial.
#2 : Low (High) : Under (Over) the Lower (Upper) Limit of Reference Range. Normal : Within the Reference Range.

PAGE: 41 of 63
PROGRAM: t077 (OUTPUT: t14_03_04_11_lb_shift)
DATE: 2019/12/09
PROTOCOL NO: BBI-4000-07
Source：5.3.5.2-2 Table 14.3.4-11 より改変

表 2.7.4-51　臨床検査値の基準値範囲内からの逸脱状況の変化（BBI-4000-07 試験）（続き）
Biochemical（Safety Analysis Set）

	Cohort 1 (5%/5%) N=91		
	Week 52		
	Low[#2]	Normal[#2]	High[#2]
Creatinine (mg/dL)			
Baseline[#1]			
Low[#2]	2	0	0
Normal[#2]	3	67	2
High[#2]	0	0	1
Urate (mg/dL)			
Baseline[#1]			
Low[#2]	0	0	0
Normal[#2]	1	69	1
High[#2]	0	1	3
Sodium (mEq/L)			
Baseline[#1]			
Low[#2]	0	0	0
Normal[#2]	0	75	0
High[#2]	0	0	0

#1 : Baseline is defined as the value at Screening in BBI-4000-06 trial.
#2 : Low (High) : Under (Over) the Lower (Upper) Limit of Reference Range. Normal : Within the Reference Range.

PAGE: 42 of 63
PROGRAM: t077 (OUTPUT: t14_03_04_11_lb_shift)
DATE: 2019/12/09
PROTOCOL NO: BBI-4000-07
Source：5.3.5.2-2 Table 14.3.4-11 より改変

表 2.7.4-51 臨床検査値の基準値範囲内からの逸脱状況の変化（BBI-4000-07 試験）（続き）
Biochemical（Safety Analysis Set）

	Total N=185																	
	Week 4			Week 8			Week 12			Week 16			Week 20			Week 24		
	Low[#2]	Normal[#2]	High[#2]	Low[#2]	Normal[#2]	High[#2]	Low[#2]	Normal[#2]	High[#2]	Low[#2]	Normal[#2]	High[#2]	Low[#2]	Normal[#2]	High[#2]	Low[#2]	Normal[#2]	High[#2]
Creatinine (mg/dL)																		
Baseline[#1]																		
Low[#2]	0	3	0	1	2	0	0	3	0	1	2	0	2	1	0	3	0	0
Normal[#2]	4	171	1	4	165	3	10	160	2	3	166	0	4	162	3	4	164	1
High[#2]	0	1	3	0	0	4	0	0	4	0	2	2	0	1	3	0	0	4
Urate (mg/dL)																		
Baseline[#1]																		
Low[#2]	1	1	0	1	1	0	1	1	0	1	1	0	1	1	0	1	1	0
Normal[#2]	1	172	1	2	166	2	0	168	2	2	160	5	2	161	4	2	164	1
High[#2]	0	1	6	0	2	5	0	2	5	0	4	3	0	2	5	0	5	2
Sodium (mEq/L)																		
Baseline[#1]																		
Low[#2]	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Normal[#2]	0	183	0	0	179	0	0	178	1	0	176	0	0	176	0	0	176	0
High[#2]	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0

#1 : Baseline is defined as the value at Screening in BBI-4000-06 trial.
#2 : Low (High) : Under (Over) the Lower (Upper) Limit of Reference Range. Normal : Within the Reference Range.

PAGE: 43 of 63
PROGRAM: t077 (OUTPUT: t14_03_04_11_lb_shift)
DATE: 2019/12/09
PROTOCOL NO: BBI-4000-07
Source：5.3.5.2-2 Table 14.3.4-11 より改変

表 2.7.4-51 臨床検査値の基準値範囲内からの逸脱状況の変化（BBI-4000-07 試験）（続き）
Biochemical（Safety Analysis Set）

	Total N=185																	
	Week 28			Week 32			Week 36			Week 40			Week 44			Week 48		
	Low[#2]	Normal[#2]	High[#2]	Low[#2]	Normal[#2]	High[#2]	Low[#2]	Normal[#2]	High[#2]	Low[#2]	Normal[#2]	High[#2]	Low[#2]	Normal[#2]	High[#2]	Low[#2]	Normal[#2]	High[#2]
Creatinine (mg/dL)																		
Baseline[#1]																		
Low[#2]	1	2	0	1	2	0	1	2	0	1	2	0	1	2	0	0	3	0
Normal[#2]	2	165	1	5	155	5	5	150	6	3	151	2	1	150	4	4	143	8
High[#2]	0	1	3	0	1	3	0	1	2	0	2	2	0	0	4	0	1	3
Urate (mg/dL)																		
Baseline[#1]																		
Low[#2]	1	1	0	1	1	0	1	1	0	1	1	0	1	0	0	1	1	0
Normal[#2]	2	162	2	2	157	5	3	148	8	3	148	4	2	148	5	0	149	5
High[#2]	0	3	4	0	0	6	0	2	4	0	2	4	0	3	3	0	1	5
Sodium (mEq/L)																		
Baseline[#1]																		
Low[#2]	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Normal[#2]	0	175	0	0	171	1	1	166	0	0	163	0	1	160	1	0	161	1
High[#2]	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0

#1 : Baseline is defined as the value at Screening in BBI-4000-06 trial.
#2 : Low (High) : Under (Over) the Lower (Upper) Limit of Reference Range. Normal : Within the Reference Range.

PAGE: 44 of 63
PROGRAM: t077 (OUTPUT: t14_03_04_11_lb_shift)
DATE: 2019/12/09
PROTOCOL NO: BBI-4000-07
Source：5.3.5.2-2 Table 14.3.4-11 より改変

表 2.7.4-51　臨床検査値の基準値範囲内からの逸脱状況の変化（BBI-4000-07 試験）（続き）
Biochemical（Safety Analysis Set）

	Total N=185		
	Week 52		
	Low[#2]	Normal[#2]	High[#2]
Creatinine (mg/dL)			
Baseline[#1]			
Low[#2]	2	1	0
Normal[#2]	4	144	5
High[#2]	0	0	4
Urate (mg/dL)			
Baseline[#1]			
Low[#2]	1	1	0
Normal[#2]	1	148	3
High[#2]	0	3	3
Sodium (mEq/L)			
Baseline[#1]			
Low[#2]	0	0	0
Normal[#2]	0	160	0
High[#2]	0	0	0

#1 : Baseline is defined as the value at Screening in BBI-4000-06 trial.
#2 : Low (High) : Under (Over) the Lower (Upper) Limit of Reference Range. Normal : Within the Reference Range.

PAGE: 45 of 63
PROGRAM: t077 (OUTPUT: t14_03_04_11_lb_shift)
DATE: 2019/12/09
PROTOCOL NO: BBI-4000-07
Source：5.3.5.2-2 Table 14.3.4-11 より改変

表 2.7.4-51 臨床検査値の基準値範囲内からの逸脱状況の変化（BBI-4000-07 試験）（続き）
Biochemical（Safety Analysis Set）

	Cohort 1 (0%/5%) N=94																	
	Week 4			Week 8			Week 12			Week 16			Week 20			Week 24		
	Low[#2]	Normal[#2]	High[#2]	Low[#2]	Normal[#2]	High[#2]	Low[#2]	Normal[#2]	High[#2]	Low[#2]	Normal[#2]	High[#2]	Low[#2]	Normal[#2]	High[#2]	Low[#2]	Normal[#2]	High[#2]
Chloride (mEq/L)																		
Baseline[#1]																		
Low[#2]	0	1	0	0	1	0	0	1	0	1	0	0	0	1	0	0	1	0
Normal[#2]	0	93	0	1	90	1	0	93	0	1	89	0	2	88	0	0	88	1
High[#2]	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Potassium (mEq/L)																		
Baseline[#1]																		
Low[#2]	0	1	0	0	1	0	0	1	0	0	1	0	0	1	0	0	1	0
Normal[#2]	1	91	0	2	89	0	2	90	0	4	85	0	4	84	1	0	87	1
High[#2]	0	1	0	0	1	0	0	1	0	0	0	1	0	1	0	0	0	1
Cholesterol (mg/dL)																		
Baseline[#1]																		
Low[#2]	3	3	0	3	3	0	3	3	0	3	2	0	3	2	0	2	3	0
Normal[#2]	4	62	4	3	64	2	3	59	8	2	62	4	5	57	6	1	58	8
High[#2]	0	6	12	0	7	11	0	7	11	0	2	16	0	4	14	0	7	11

#1 : Baseline is defined as the value at Screening in BBI-4000-06 trial.
#2 : Low (High) : Under (Over) the Lower (Upper) Limit of Reference Range. Normal : Within the Reference Range.

PAGE: 46 of 63
PROGRAM: t077 (OUTPUT: t14_03_04_11_lb_shift)
DATE: 2019/12/09
PROTOCOL NO: BBI-4000-07
Source：5.3.5.2-2 Table 14.3.4-11 より改変

表 2.7.4-51 臨床検査値の基準値範囲内からの逸脱状況の変化（BBI-4000-07 試験）（続き）
Biochemical（Safety Analysis Set）

	Cohort 1 (0%/5%) N=94																	
	Week 28			Week 32			Week 36			Week 40			Week 44			Week 48		
	Low[#2]	Normal[#2]	High[#2]	Low[#2]	Normal[#2]	High[#2]	Low[#2]	Normal[#2]	High[#2]	Low[#2]	Normal[#2]	High[#2]	Low[#2]	Normal[#2]	High[#2]	Low[#2]	Normal[#2]	High[#2]
Chloride (mEq/L)																		
Baseline[#1]																		
Low[#2]	0	1	0	0	1	0	0	1	0	0	1	0	0	1	0	0	1	0
Normal[#2]	1	87	1	0	87	1	0	86	0	0	82	2	0	84	1	0	83	2
High[#2]	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Potassium (mEq/L)																		
Baseline[#1]																		
Low[#2]	0	1	0	0	1	0	0	1	0	0	1	0	0	1	0	0	1	0
Normal[#2]	5	81	2	2	84	1	1	84	0	1	82	0	1	81	2	2	81	1
High[#2]	0	0	1	0	0	1	0	0	1	0	0	1	0	1	0	0	1	0
Cholesterol (mg/dL)																		
Baseline[#1]																		
Low[#2]	3	2	0	2	2	0	4	1	0	4	1	0	4	1	0	4	1	0
Normal[#2]	3	59	5	4	55	8	3	58	3	3	52	7	2	54	7	2	56	5
High[#2]	0	8	10	0	8	10	0	5	13	0	5	13	0	7	11	0	6	12

#1 : Baseline is defined as the value at Screening in BBI-4000-06 trial.
#2 : Low (High) : Under (Over) the Lower (Upper) Limit of Reference Range. Normal : Within the Reference Range.

PAGE: 47 of 63
PROGRAM: t077 (OUTPUT: t14_03_04_11_lb_shift)
DATE: 2019/12/09
PROTOCOL NO: BBI-4000-07
Source：5.3.5.2-2 Table 14.3.4-11 より改変

表 2.7.4-51　臨床検査値の基準値範囲内からの逸脱状況の変化（BBI-4000-07 試験）（続き）
Biochemical（Safety Analysis Set）

	Cohort 1 (0%/5%) N=94		
	Week 52		
	Low[#2]	Normal[#2]	High[#2]
Chloride (mEq/L)			
Baseline[#1]			
Low[#2]	0	1	0
Normal[#2]	0	83	1
High[#2]	0	0	0
Potassium (mEq/L)			
Baseline[#1]			
Low[#2]	0	1	0
Normal[#2]	3	78	2
High[#2]	0	1	0
Cholesterol (mg/dL)			
Baseline[#1]			
Low[#2]	4	1	0
Normal[#2]	2	57	3
High[#2]	0	5	13

#1 : Baseline is defined as the value at Screening in BBI-4000-06 trial.
#2 : Low (High) : Under (Over) the Lower (Upper) Limit of Reference Range. Normal : Within the Reference Range.

PAGE: 48 of 63
PROGRAM: t077 (OUTPUT: t14_03_04_11_lb_shift)
DATE: 2019/12/09
PROTOCOL NO: BBI-4000-07
Source：5.3.5.2-2 Table 14.3.4-11 より改変

表 2.7.4-51　臨床検査値の基準値範囲内からの逸脱状況の変化（BBI-4000-07 試験）（続き）
Biochemical（Safety Analysis Set）

	Cohort 1 (5%/5%) N=91																	
	Week 4			Week 8			Week 12			Week 16			Week 20			Week 24		
	Low[#2]	Normal[#2]	High[#2]	Low[#2]	Normal[#2]	High[#2]	Low[#2]	Normal[#2]	High[#2]	Low[#2]	Normal[#2]	High[#2]	Low[#2]	Normal[#2]	High[#2]	Low[#2]	Normal[#2]	High[#2]
Chloride (mEq/L)																		
Baseline[#1]																		
Low[#2]	0	2	0	0	2	0	0	2	0	0	2	0	0	2	0	0	2	0
Normal[#2]	0	87	0	0	84	0	0	83	0	0	83	0	0	82	1	2	82	0
High[#2]	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Potassium (mEq/L)																		
Baseline[#1]																		
Low[#2]	1	2	0	1	2	0	0	3	0	0	3	0	0	3	0	0	3	0
Normal[#2]	2	84	0	2	81	0	1	80	1	3	79	0	1	81	0	2	80	1
High[#2]	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Cholesterol (mg/dL)																		
Baseline[#1]																		
Low[#2]	4	5	0	4	3	0	3	3	0	3	3	0	5	1	0	5	1	0
Normal[#2]	2	59	7	3	60	5	3	60	5	2	60	6	4	60	4	3	60	6
High[#2]	0	5	7	0	5	6	0	5	6	0	3	8	0	6	5	0	4	7

#1 : Baseline is defined as the value at Screening in BBI-4000-06 trial.
#2 : Low (High) : Under (Over) the Lower (Upper) Limit of Reference Range. Normal : Within the Reference Range.

PAGE: 49 of 63
PROGRAM: t077 (OUTPUT: t14_03_04_11_lb_shift)
DATE: 2019/12/09
PROTOCOL NO: BBI-4000-07
Source：5.3.5.2-2 Table 14.3.4-11 より改変

表 2.7.4-51 臨床検査値の基準値範囲内からの逸脱状況の変化（BBI-4000-07 試験）（続き）
Biochemical（Safety Analysis Set）

	Cohort 1 (5%/5%) N=91																	
	Week 28			Week 32			Week 36			Week 40			Week 44			Week 48		
	Low[#2]	Normal[#2]	High[#2]	Low[#2]	Normal[#2]	High[#2]	Low[#2]	Normal[#2]	High[#2]	Low[#2]	Normal[#2]	High[#2]	Low[#2]	Normal[#2]	High[#2]	Low[#2]	Normal[#2]	High[#2]
Chloride (mEq/L)																		
Baseline[#1]																		
Low[#2]	0	2	0	0	2	0	0	2	0	0	2	0	0	2	0	0	2	0
Normal[#2]	1	82	0	0	81	0	0	78	0	0	76	0	1	73	0	0	73	1
High[#2]	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Potassium (mEq/L)																		
Baseline[#1]																		
Low[#2]	0	3	0	1	2	0	1	2	0	2	1	0	1	2	0	1	2	0
Normal[#2]	2	79	1	0	80	0	0	77	0	2	73	0	1	72	0	2	71	0
High[#2]	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Cholesterol (mg/dL)																		
Baseline[#1]																		
Low[#2]	4	2	0	4	2	0	3	2	0	4	1	0	4	1	0	3	2	0
Normal[#2]	3	57	8	3	57	6	3	57	4	3	54	5	3	52	5	4	54	2
High[#2]	0	4	7	0	3	8	0	5	6	0	5	6	0	5	6	0	4	7

#1 : Baseline is defined as the value at Screening in BBI-4000-06 trial.
#2 : Low (High) : Under (Over) the Lower (Upper) Limit of Reference Range. Normal : Within the Reference Range.

PAGE: 50 of 63
PROGRAM: t077 (OUTPUT: t14_03_04_11_lb_shift)
DATE: 2019/12/09
PROTOCOL NO: BBI-4000-07
Source：5.3.5.2-2 Table 14.3.4-11 より改変

表 2.7.4-51　臨床検査値の基準値範囲内からの逸脱状況の変化（BBI-4000-07 試験）（続き）
Biochemical（Safety Analysis Set）

	Cohort 1 (5%/5%) N=91		
	Week 52		
	Low#2	Normal#2	High#2
Chloride (mEq/L)			
Baseline#1			
Low#2	0	2	0
Normal#2	0	71	2
High#2	0	0	0
Potassium (mEq/L)			
Baseline#1			
Low#2	1	2	0
Normal#2	0	72	0
High#2	0	0	0
Cholesterol (mg/dL)			
Baseline#1			
Low#2	3	2	0
Normal#2	3	53	3
High#2	0	7	4

#1 : Baseline is defined as the value at Screening in BBI-4000-06 trial.
#2 : Low (High) : Under (Over) the Lower (Upper) Limit of Reference Range. Normal : Within the Reference Range.

PAGE: 51 of 63
PROGRAM: t077 (OUTPUT: t14_03_04_11_lb_shift)
DATE: 2019/12/09
PROTOCOL NO: BBI-4000-07
Source：5.3.5.2-2 Table 14.3.4-11 より改変

表 2.7.4-51 臨床検査値の基準値範囲内からの逸脱状況の変化（BBI-4000-07 試験）（続き）
Biochemical（Safety Analysis Set）

	Total N=185																	
	Week 4			Week 8			Week 12			Week 16			Week 20			Week 24		
	Low[#2]	Normal[#2]	High[#2]	Low[#2]	Normal[#2]	High[#2]	Low[#2]	Normal[#2]	High[#2]	Low[#2]	Normal[#2]	High[#2]	Low[#2]	Normal[#2]	High[#2]	Low[#2]	Normal[#2]	High[#2]
Chloride (mEq/L)																		
Baseline[#1]																		
Low[#2]	0	3	0	0	3	0	0	3	0	1	2	0	0	3	0	0	3	0
Normal[#2]	0	180	0	1	174	1	0	176	0	1	172	0	2	170	1	2	170	1
High[#2]	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Potassium (mEq/L)																		
Baseline[#1]																		
Low[#2]	1	3	0	1	3	0	0	4	0	0	4	0	0	4	0	0	4	0
Normal[#2]	3	175	0	4	170	0	3	170	1	7	164	0	5	165	1	2	167	2
High[#2]	0	1	0	0	1	0	0	1	0	0	0	1	0	1	0	0	0	1
Cholesterol (mg/dL)																		
Baseline[#1]																		
Low[#2]	7	8	0	7	6	0	6	6	0	6	5	0	8	3	0	7	4	0
Normal[#2]	6	121	11	6	124	7	6	119	13	4	122	10	9	117	10	4	118	14
High[#2]	0	11	19	0	12	17	0	12	17	0	5	24	0	10	19	0	11	18

#1 : Baseline is defined as the value at Screening in BBI-4000-06 trial.
#2 : Low (High) : Under (Over) the Lower (Upper) Limit of Reference Range. Normal : Within the Reference Range.

PAGE: 52 of 63
PROGRAM: t077 (OUTPUT: t14_03_04_11_lb_shift)
DATE: 2019/12/09
PROTOCOL NO: BBI-4000-07
Source：5.3.5.2-2 Table 14.3.4-11 より改変