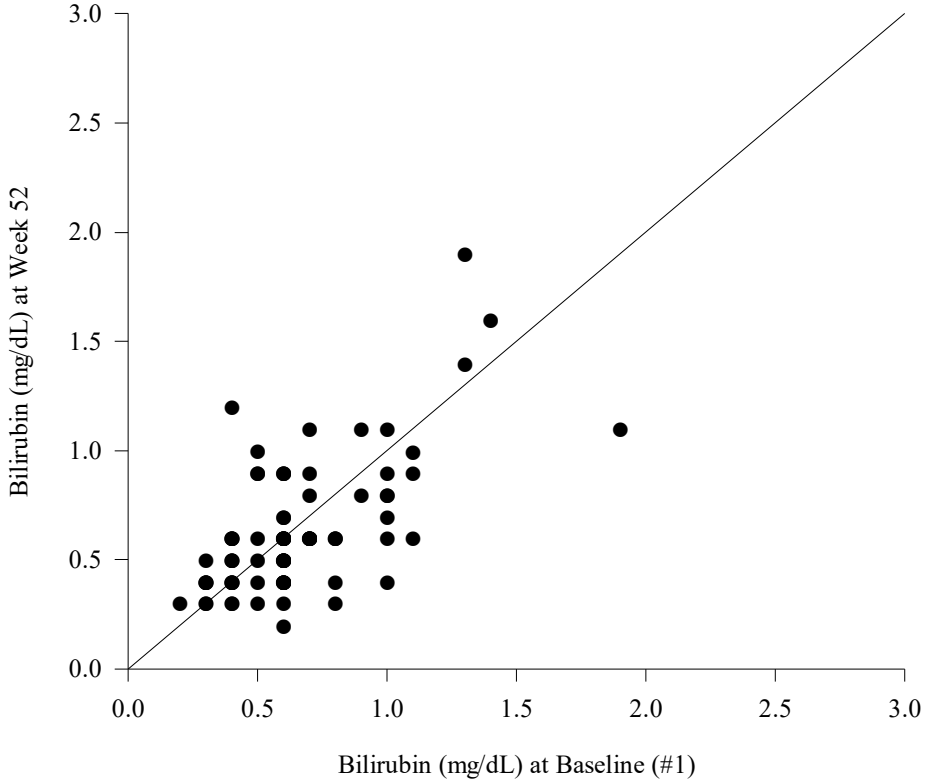
図 2.7.4-3　臨床検査値の散布図（BBI-4000-07 試験）（続き）
Biochemical（Safety Analysis Set）

Cohort 1 (0%/5%)

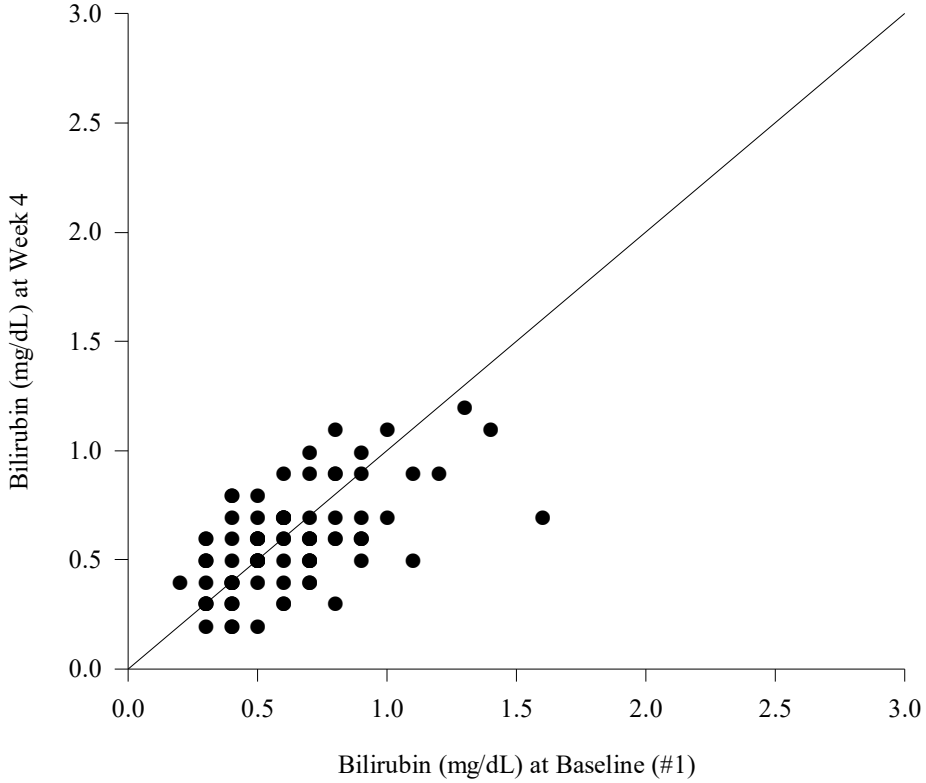


#1 : Baseline is defined as the value at Screening in BBI-4000-06 trial.

PAGE: 169 of 494
PROGRAM: f022 (OUTPUT: f14_03_04_04_scatter)
DATE: 2019/12/09
PROTOCOL NO: BBI-4000-07
Source：5.3.5.2-2 Figure 14.3.4-4 より改変

図 2.7.4-3　臨床検査値の散布図（BBI-4000-07 試験）（続き）
Biochemical（Safety Analysis Set）

Cohort 1 (5%/5%)

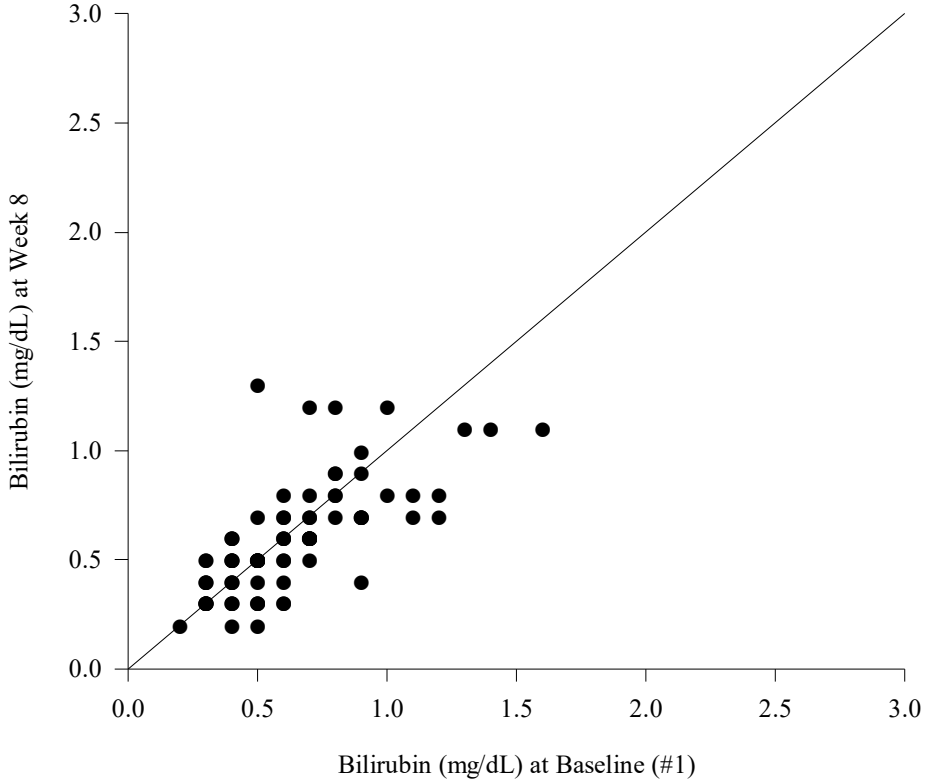


#1 : Baseline is defined as the value at Screening in BBI-4000-06 trial.

PAGE: 170 of 494
PROGRAM: f022 (OUTPUT: f14_03_04_04_scatter)
DATE: 2019/12/09
PROTOCOL NO: BBI-4000-07
Source：5.3.5.2-2 Figure 14.3.4-4 より改変

図 2.7.4-3　臨床検査値の散布図（BBI-4000-07 試験）（続き）
Biochemical（Safety Analysis Set）

Cohort 1 (5%/5%)

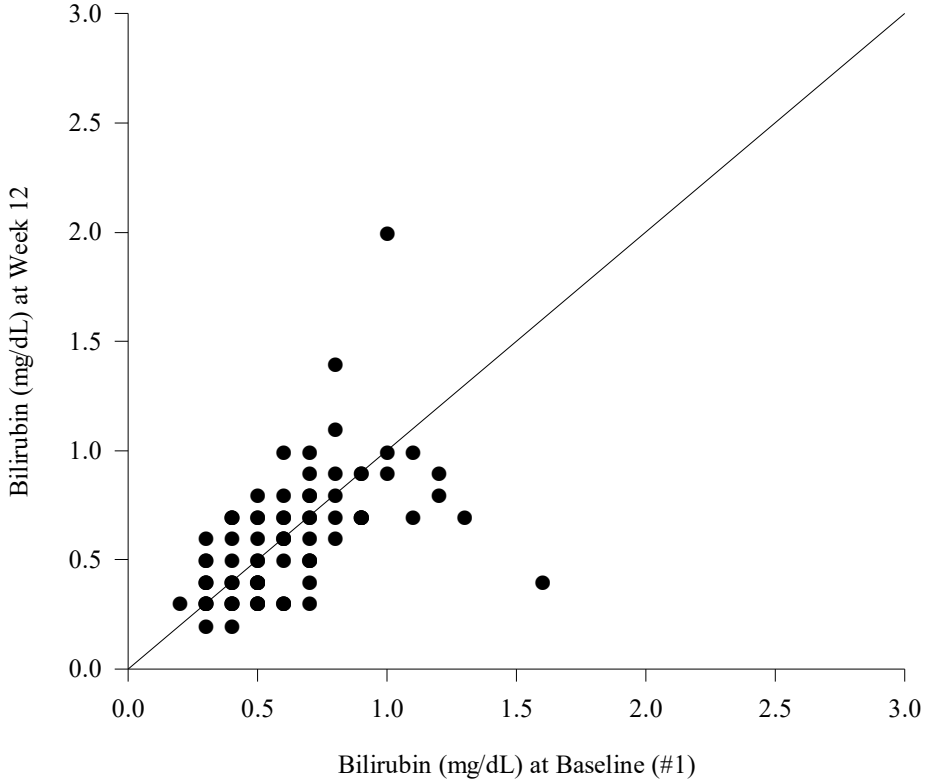


#1 : Baseline is defined as the value at Screening in BBI-4000-06 trial.

PAGE: 171 of 494
PROGRAM: f022 (OUTPUT: f14_03_04_04_scatter)
DATE: 2019/12/09
PROTOCOL NO: BBI-4000-07
Source：5.3.5.2-2 Figure 14.3.4-4 より改変

図 2.7.4-3　臨床検査値の散布図（BBI-4000-07 試験）（続き）
Biochemical（Safety Analysis Set）

Cohort 1 (5%/5%)

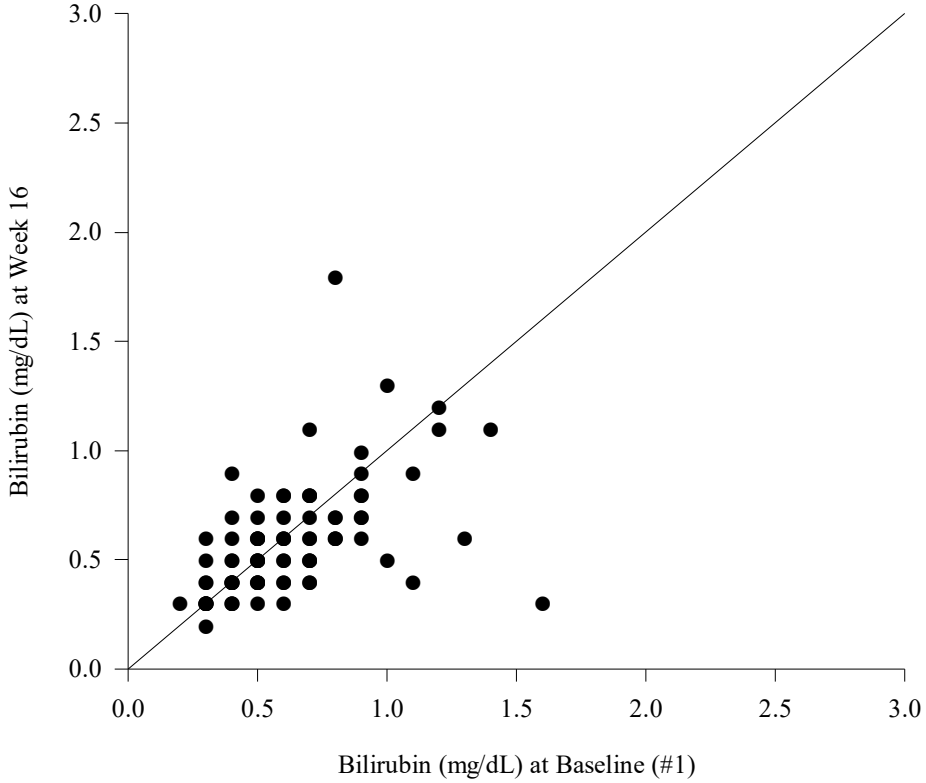


#1 : Baseline is defined as the value at Screening in BBI-4000-06 trial.

PAGE: 172 of 494
PROGRAM: f022 (OUTPUT: f14_03_04_04_scatter)
DATE: 2019/12/09
PROTOCOL NO: BBI-4000-07
Source：5.3.5.2-2 Figure 14.3.4-4 より改変

図 2.7.4-3　臨床検査値の散布図（BBI-4000-07 試験）（続き）
Biochemical（Safety Analysis Set）

Cohort 1 (5%/5%)

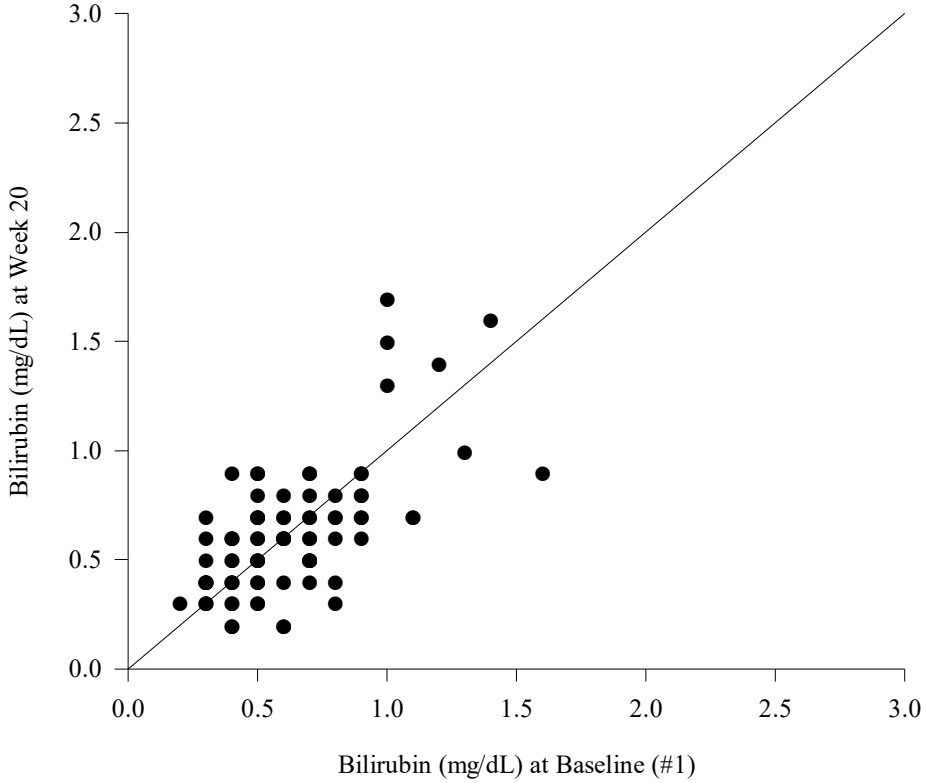


#1 : Baseline is defined as the value at Screening in BBI-4000-06 trial.

PAGE: 173 of 494
PROGRAM: f022 (OUTPUT: f14_03_04_04_scatter)
DATE: 2019/12/09
PROTOCOL NO: BBI-4000-07
Source：5.3.5.2-2 Figure 14.3.4-4 より改変

図 2.7.4-3　臨床検査値の散布図（BBI-4000-07 試験）（続き）
Biochemical（Safety Analysis Set）

Cohort 1 (5%/5%)

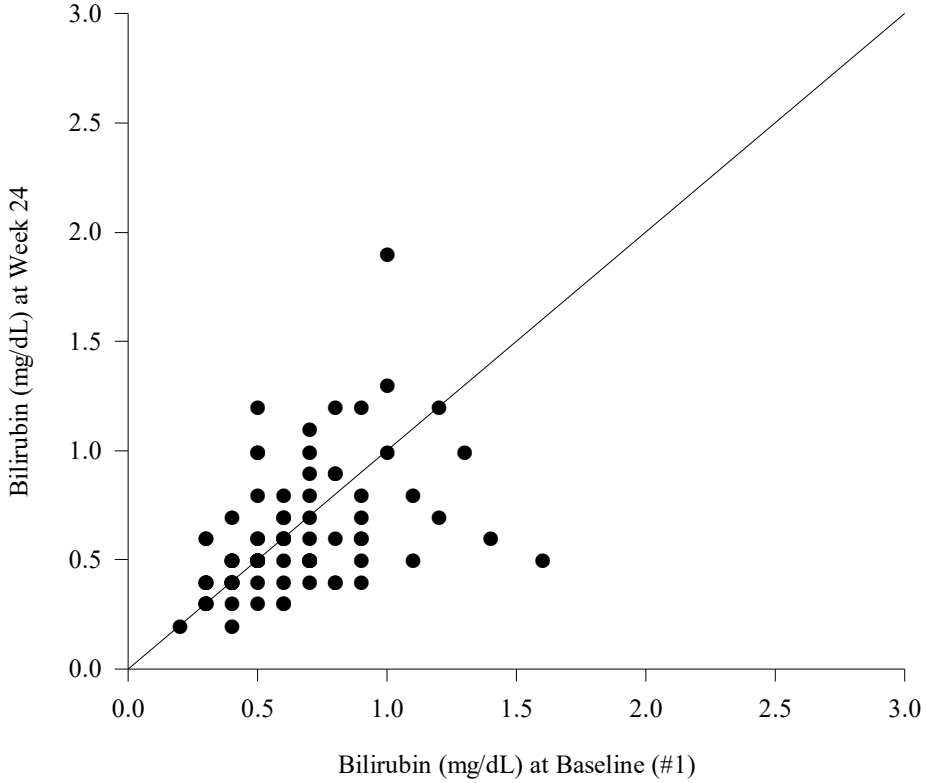


#1 : Baseline is defined as the value at Screening in BBI-4000-06 trial.

PAGE: 174 of 494
PROGRAM: f022 (OUTPUT: f14_03_04_04_scatter)
DATE: 2019/12/09
PROTOCOL NO: BBI-4000-07
Source：5.3.5.2-2 Figure 14.3.4-4 より改変

図 2.7.4-3　臨床検査値の散布図（BBI-4000-07 試験）（続き）
Biochemical（Safety Analysis Set）

Cohort 1 (5%/5%)

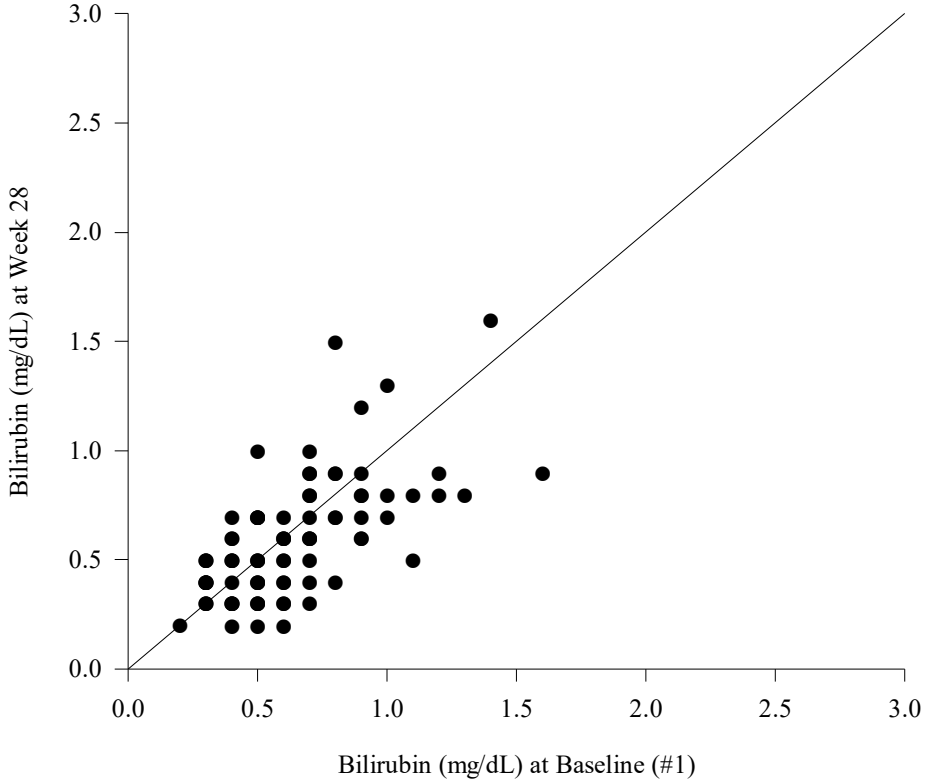


#1 : Baseline is defined as the value at Screening in BBI-4000-06 trial.

PAGE: 175 of 494
PROGRAM: f022 (OUTPUT: f14_03_04_04_scatter)
DATE: 2019/12/09
PROTOCOL NO: BBI-4000-07
Source：5.3.5.2-2 Figure 14.3.4-4 より改変

図 2.7.4-3　臨床検査値の散布図（BBI-4000-07 試験）（続き）
Biochemical（Safety Analysis Set）

Cohort 1 (5%/5%)

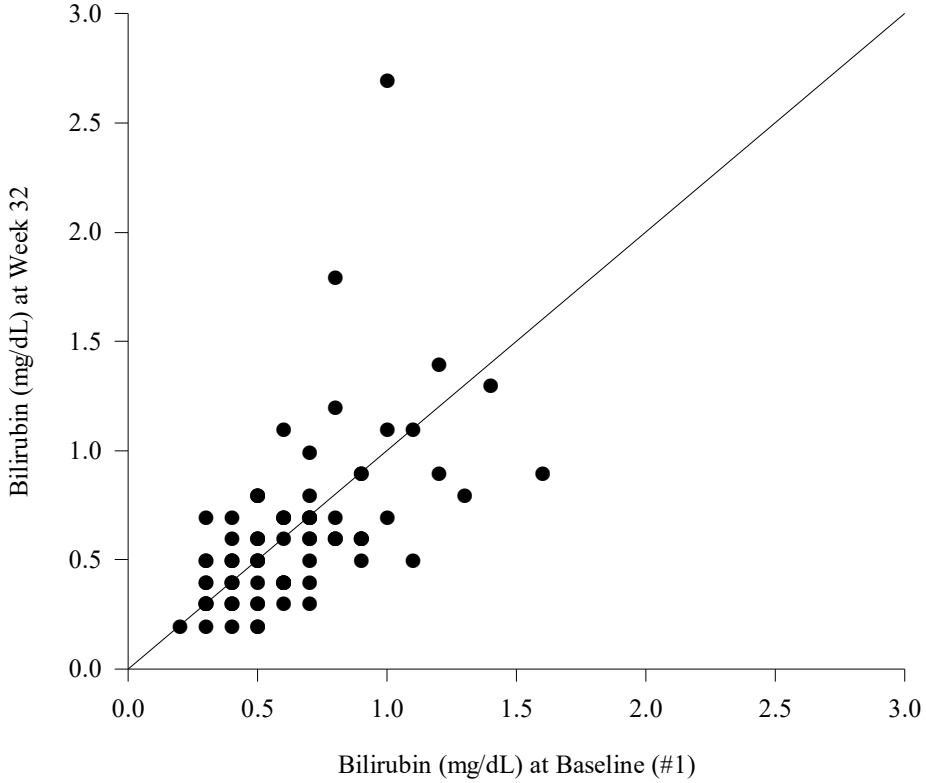


#1 : Baseline is defined as the value at Screening in BBI-4000-06 trial.

PAGE: 176 of 494
PROGRAM: f022 (OUTPUT: f14_03_04_04_scatter)
DATE: 2019/12/09
PROTOCOL NO: BBI-4000-07
Source：5.3.5.2-2 Figure 14.3.4-4 より改変

図 2.7.4-3　臨床検査値の散布図（BBI-4000-07 試験）（続き）
Biochemical（Safety Analysis Set）

Cohort 1 (5%/5%)

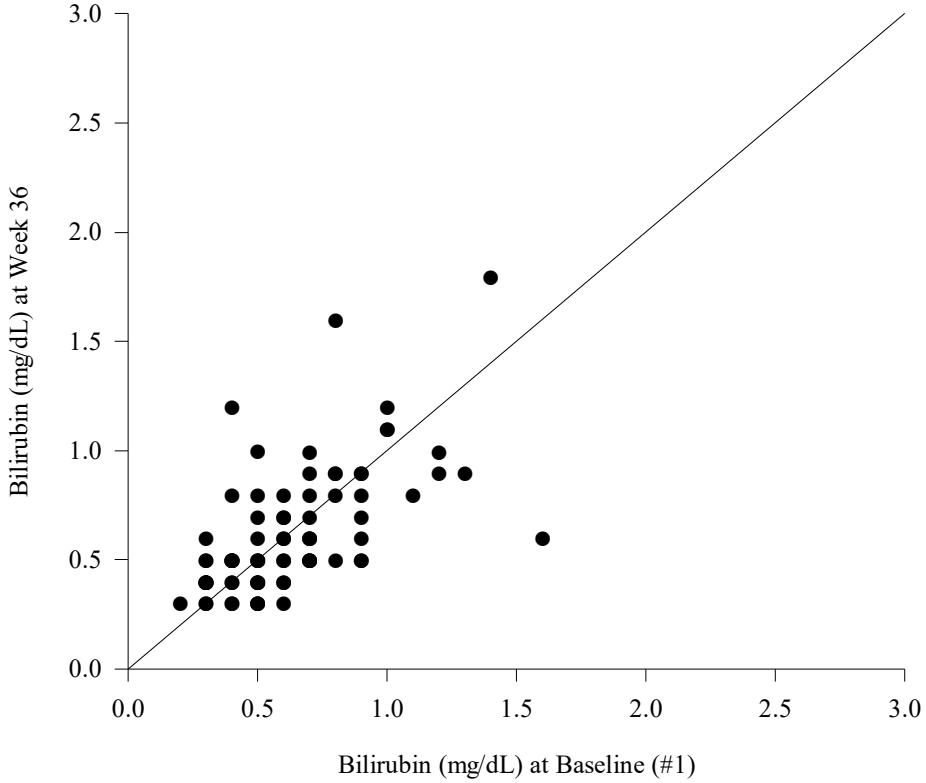


#1 : Baseline is defined as the value at Screening in BBI-4000-06 trial.

PAGE: 177 of 494
PROGRAM: f022 (OUTPUT: f14_03_04_04_scatter)
DATE: 2019/12/09
PROTOCOL NO: BBI-4000-07
Source：5.3.5.2-2 Figure 14.3.4-4 より改変

図 2.7.4-3　臨床検査値の散布図（BBI-4000-07 試験）（続き）
Biochemical（Safety Analysis Set）

Cohort 1 (5%/5%)

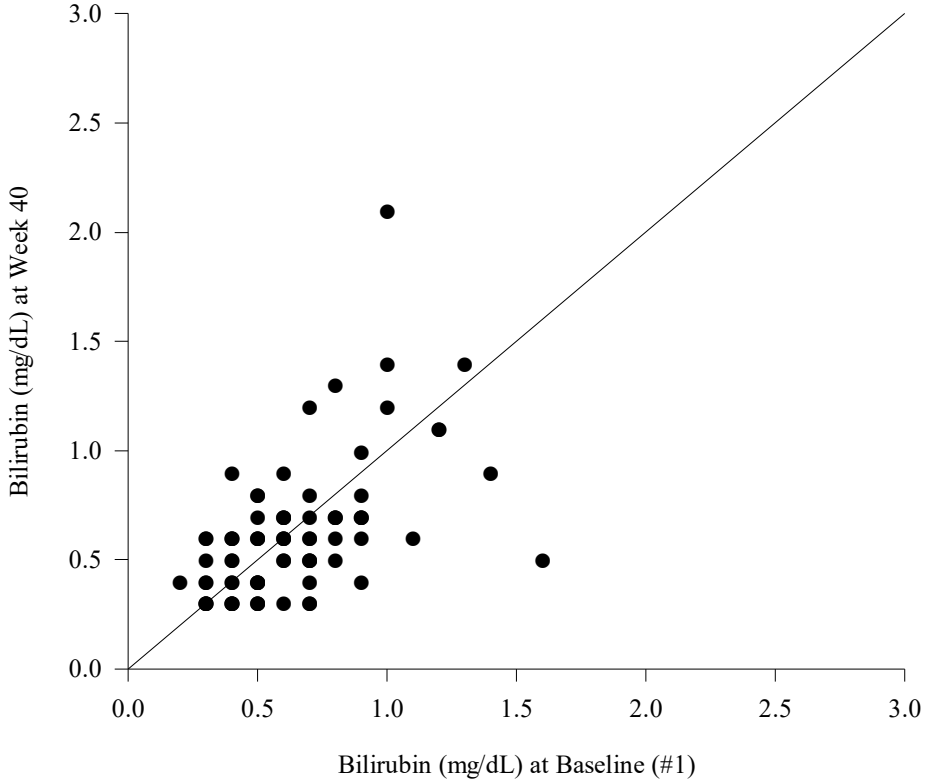


#1 : Baseline is defined as the value at Screening in BBI-4000-06 trial.

PAGE: 178 of 494
PROGRAM: f022 (OUTPUT: f14_03_04_04_scatter)
DATE: 2019/12/09
PROTOCOL NO: BBI-4000-07
Source：5.3.5.2-2 Figure 14.3.4-4 より改変

図 2.7.4-3　臨床検査値の散布図（BBI-4000-07 試験）（続き）
Biochemical（Safety Analysis Set）

Cohort 1 (5%/5%)

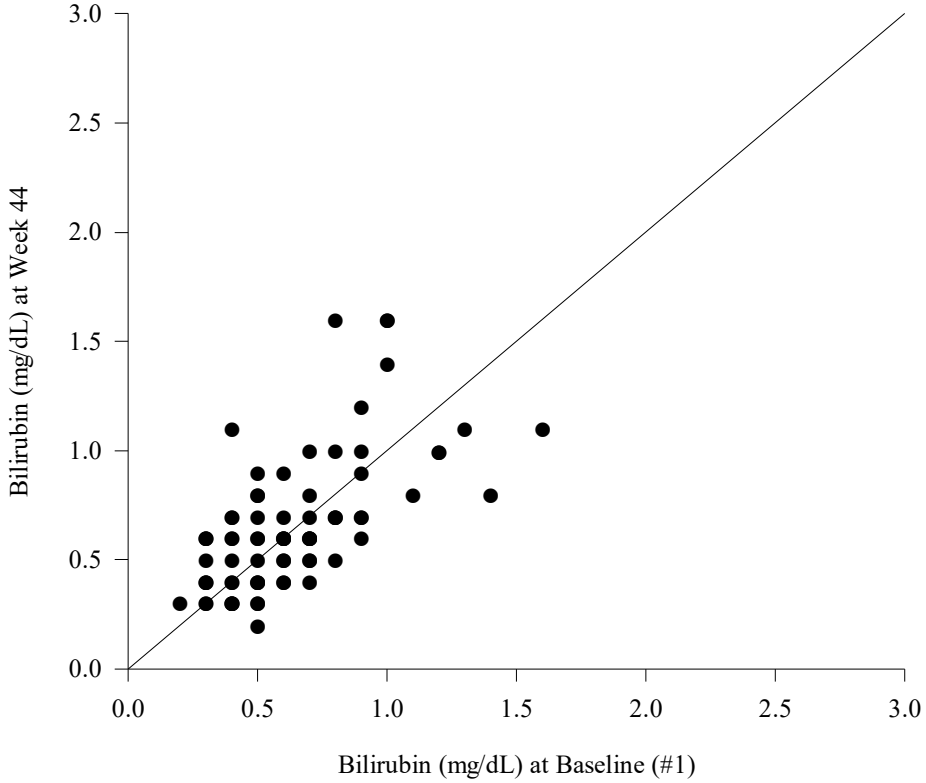


#1 : Baseline is defined as the value at Screening in BBI-4000-06 trial.

PAGE: 179 of 494
PROGRAM: f022 (OUTPUT: f14_03_04_04_scatter)
DATE: 2019/12/09
PROTOCOL NO: BBI-4000-07
Source：5.3.5.2-2 Figure 14.3.4-4 より改変

図 2.7.4-3　臨床検査値の散布図（BBI-4000-07 試験）（続き）
Biochemical（Safety Analysis Set）

Cohort 1 (5%/5%)

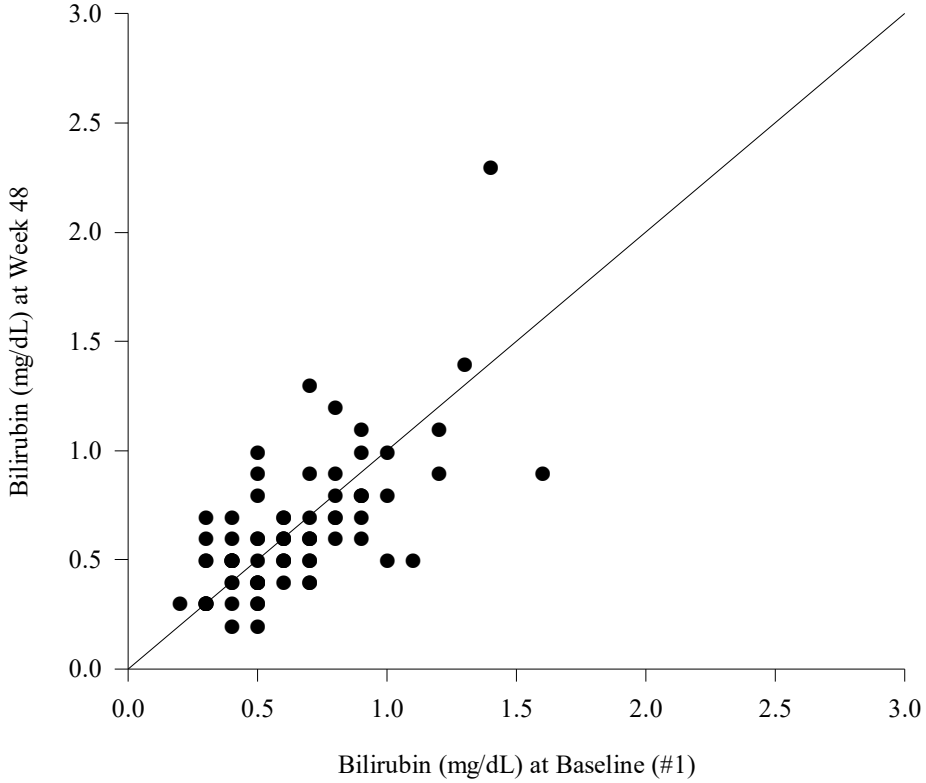


#1 : Baseline is defined as the value at Screening in BBI-4000-06 trial.

PAGE: 180 of 494
PROGRAM: f022 (OUTPUT: f14_03_04_04_scatter)
DATE: 2019/12/09
PROTOCOL NO: BBI-4000-07
Source：5.3.5.2-2 Figure 14.3.4-4 より改変

図 2.7.4-3　臨床検査値の散布図（BBI-4000-07 試験）（続き）
Biochemical（Safety Analysis Set）

Cohort 1 (5%/5%)

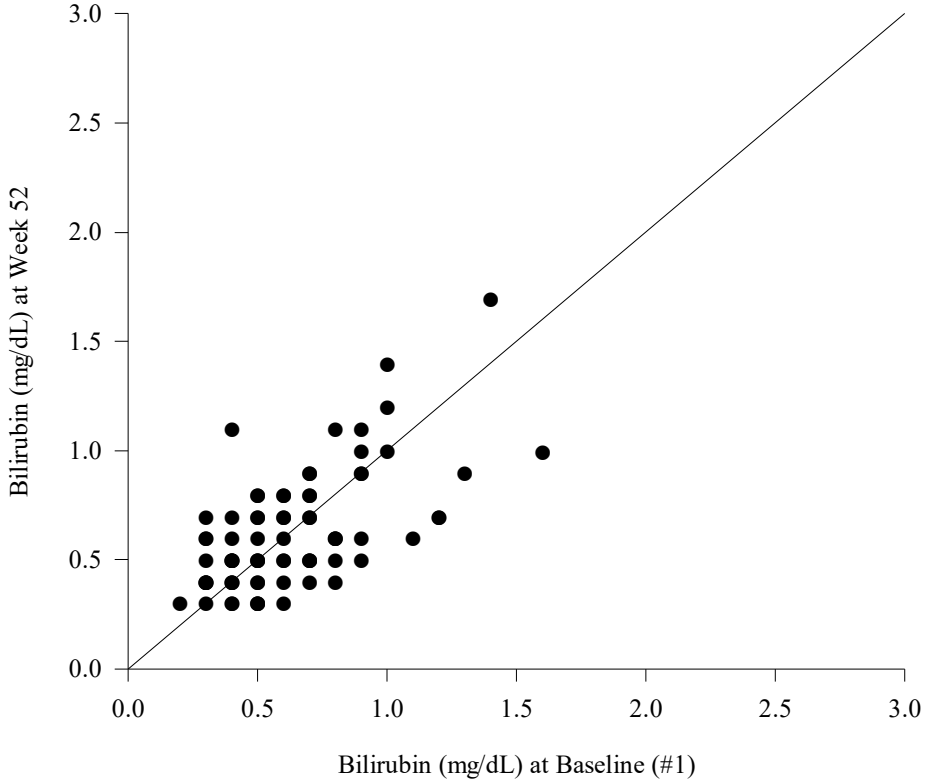


#1 : Baseline is defined as the value at Screening in BBI-4000-06 trial.

PAGE: 181 of 494
PROGRAM: f022 (OUTPUT: f14_03_04_04_scatter)
DATE: 2019/12/09
PROTOCOL NO: BBI-4000-07
Source：5.3.5.2-2 Figure 14.3.4-4 より改変

図 2.7.4-3　臨床検査値の散布図（BBI-4000-07 試験）（続き）
Biochemical（Safety Analysis Set）

Cohort 1 (5%/5%)

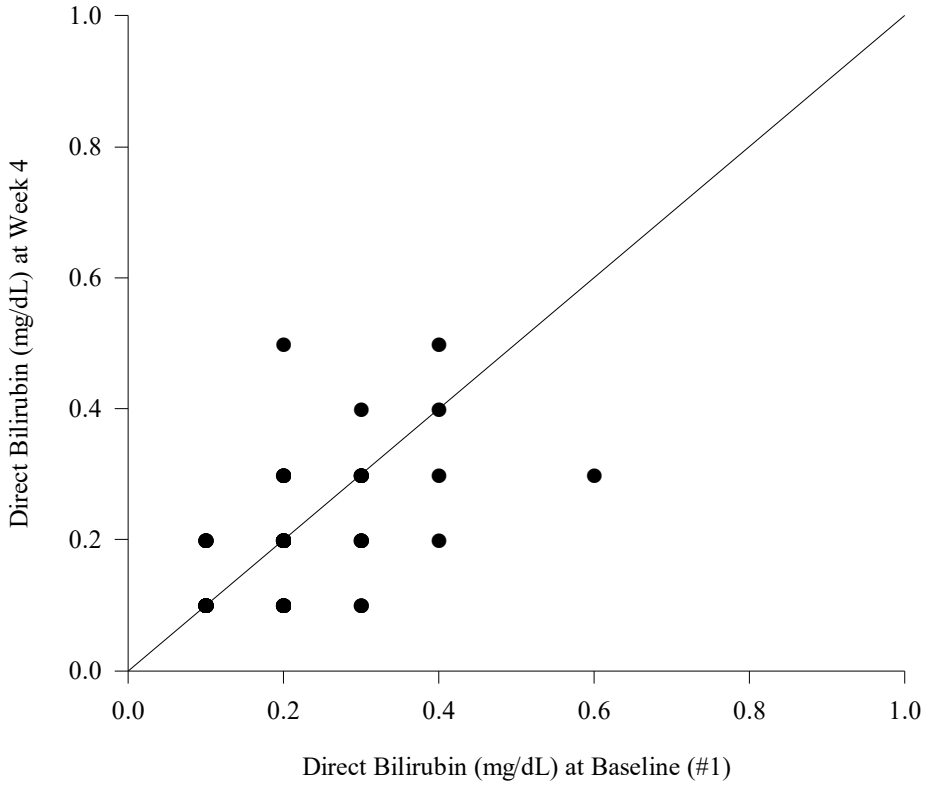


#1 : Baseline is defined as the value at Screening in BBI-4000-06 trial.

PAGE: 182 of 494
PROGRAM: f022 (OUTPUT: f14_03_04_04_scatter)
DATE: 2019/12/09
PROTOCOL NO: BBI-4000-07
Source：5.3.5.2-2 Figure 14.3.4-4 より改変

図 2.7.4-3　臨床検査値の散布図（BBI-4000-07 試験）（続き）
Biochemical（Safety Analysis Set）

Cohort 1 (0%/5%)

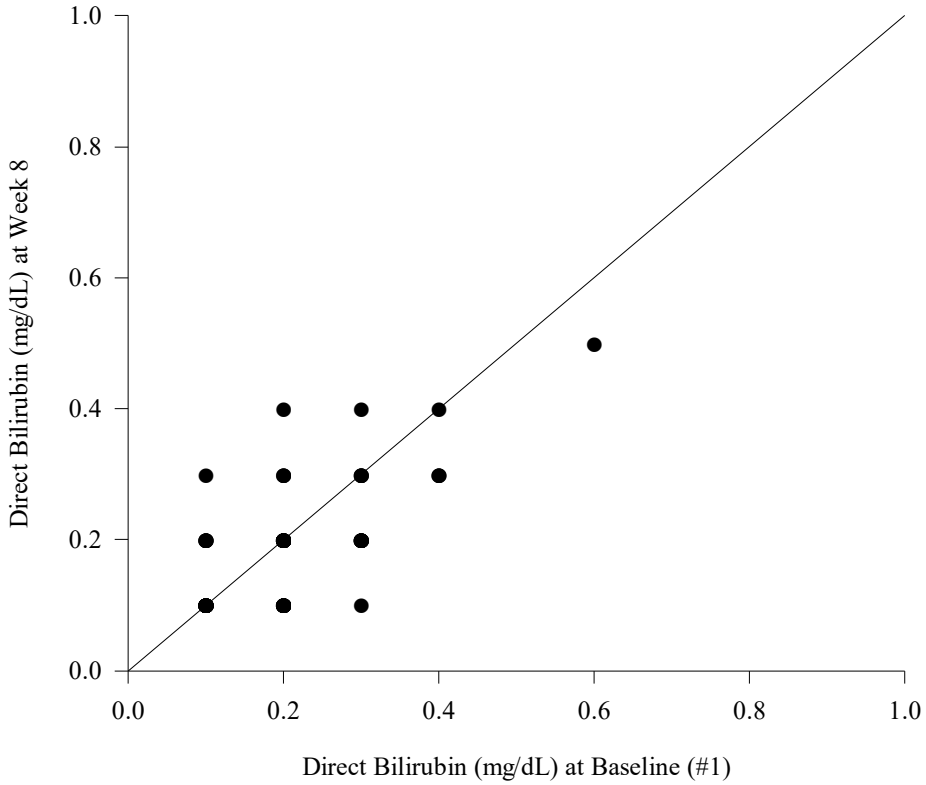


#1 : Baseline is defined as the value at Screening in BBI-4000-06 trial.

PAGE: 183 of 494
PROGRAM: f022 (OUTPUT: f14_03_04_04_scatter)
DATE: 2019/12/09
PROTOCOL NO: BBI-4000-07
Source：5.3.5.2-2 Figure 14.3.4-4 より改変

図 2.7.4-3　臨床検査値の散布図（BBI-4000-07 試験）（続き）
Biochemical（Safety Analysis Set）

Cohort 1 (0%/5%)

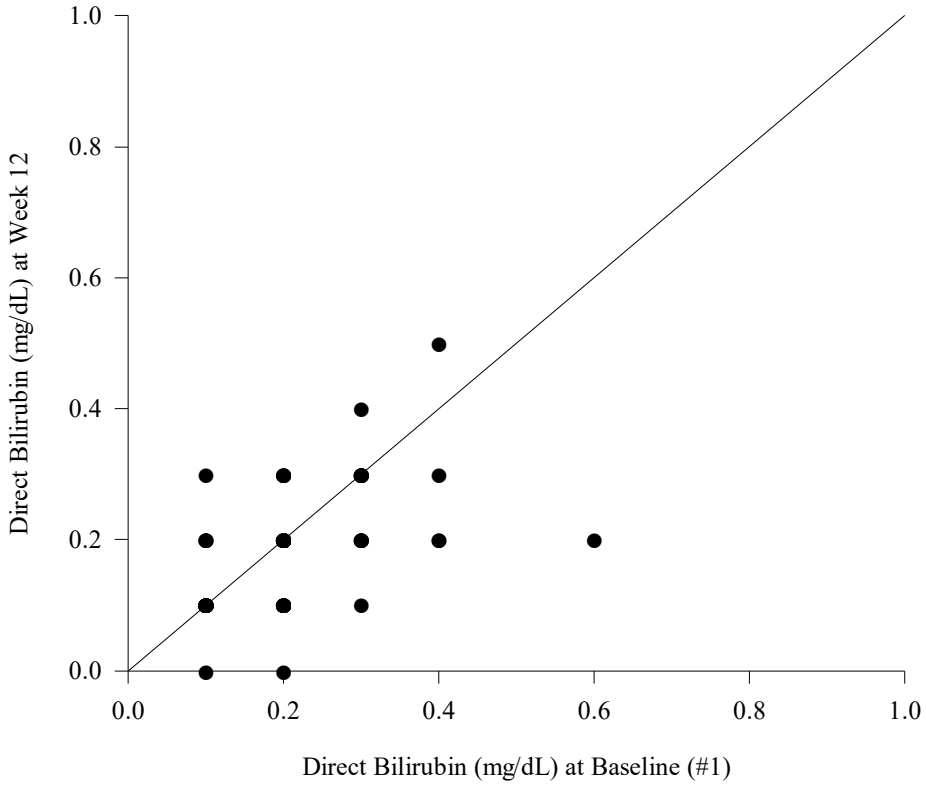


#1 : Baseline is defined as the value at Screening in BBI-4000-06 trial.

PAGE: 184 of 494
PROGRAM: f022 (OUTPUT: f14_03_04_04_scatter)
DATE: 2019/12/09
PROTOCOL NO: BBI-4000-07
Source：5.3.5.2-2 Figure 14.3.4-4 より改変

図 2.7.4-3　臨床検査値の散布図（BBI-4000-07 試験）（続き）
Biochemical（Safety Analysis Set）

Cohort 1 (0%/5%)

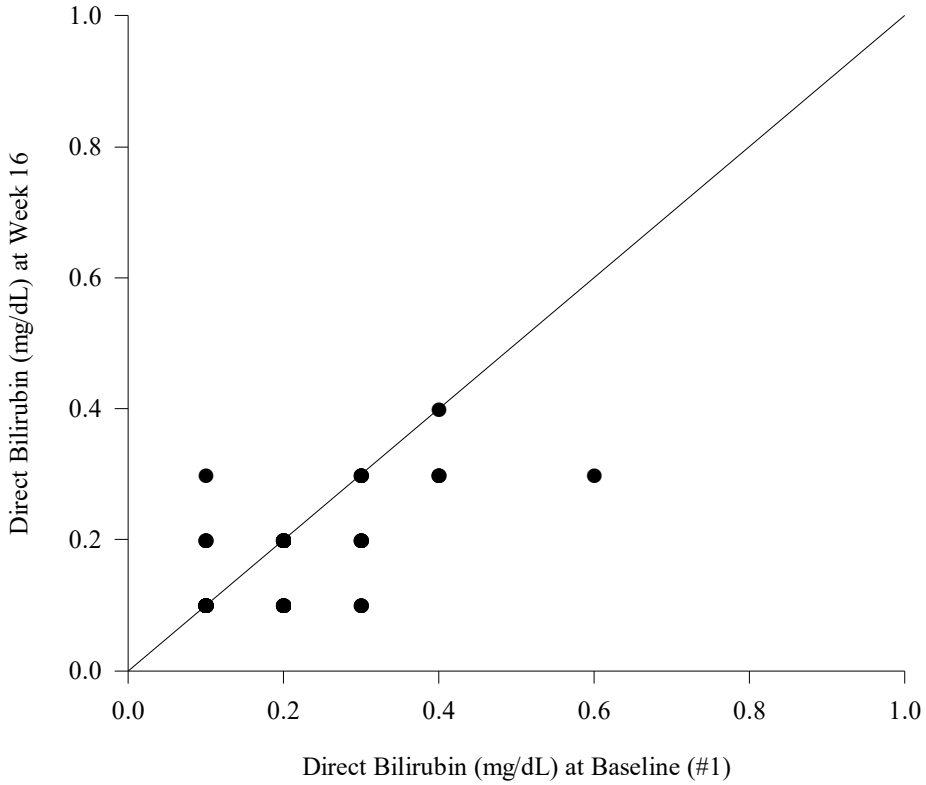


#1 : Baseline is defined as the value at Screening in BBI-4000-06 trial.

PAGE: 185 of 494
PROGRAM: f022 (OUTPUT: f14_03_04_04_scatter)
DATE: 2019/12/09
PROTOCOL NO: BBI-4000-07
Source：5.3.5.2-2 Figure 14.3.4-4 より改変

図 2.7.4-3　臨床検査値の散布図（BBI-4000-07 試験）（続き）
Biochemical（Safety Analysis Set）

Cohort 1 (0%/5%)

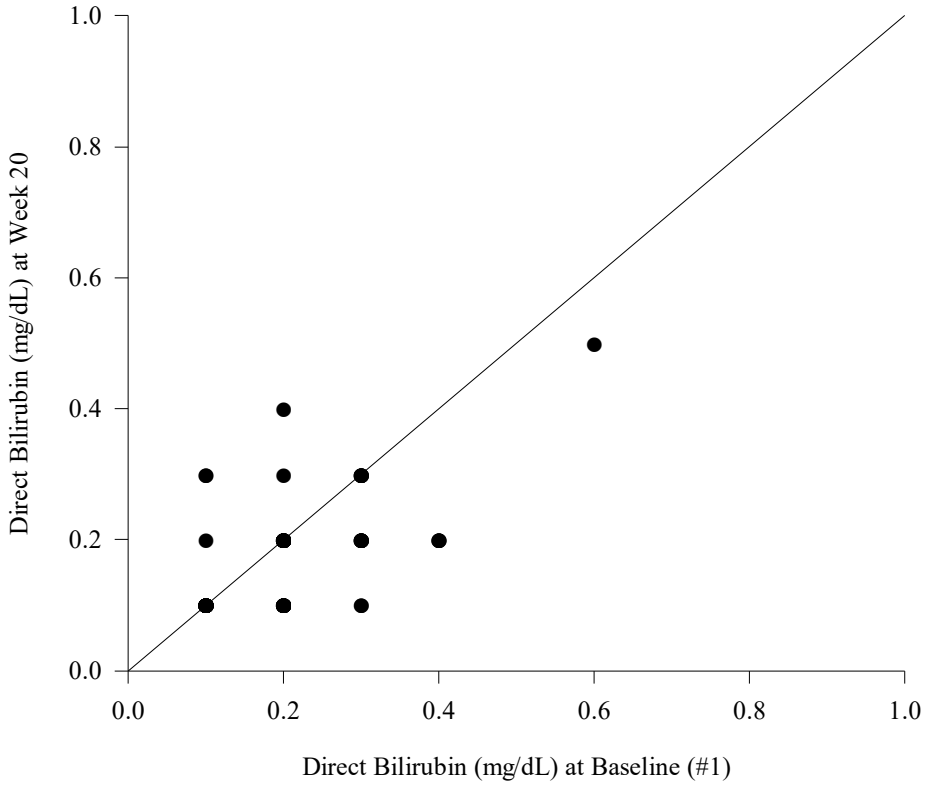


#1 : Baseline is defined as the value at Screening in BBI-4000-06 trial.

PAGE: 186 of 494
PROGRAM: f022 (OUTPUT: f14_03_04_04_scatter)
DATE: 2019/12/09
PROTOCOL NO: BBI-4000-07
Source：5.3.5.2-2 Figure 14.3.4-4 より改変

図 2.7.4-3　臨床検査値の散布図（BBI-4000-07 試験）（続き）
Biochemical（Safety Analysis Set）

Cohort 1 (0%/5%)

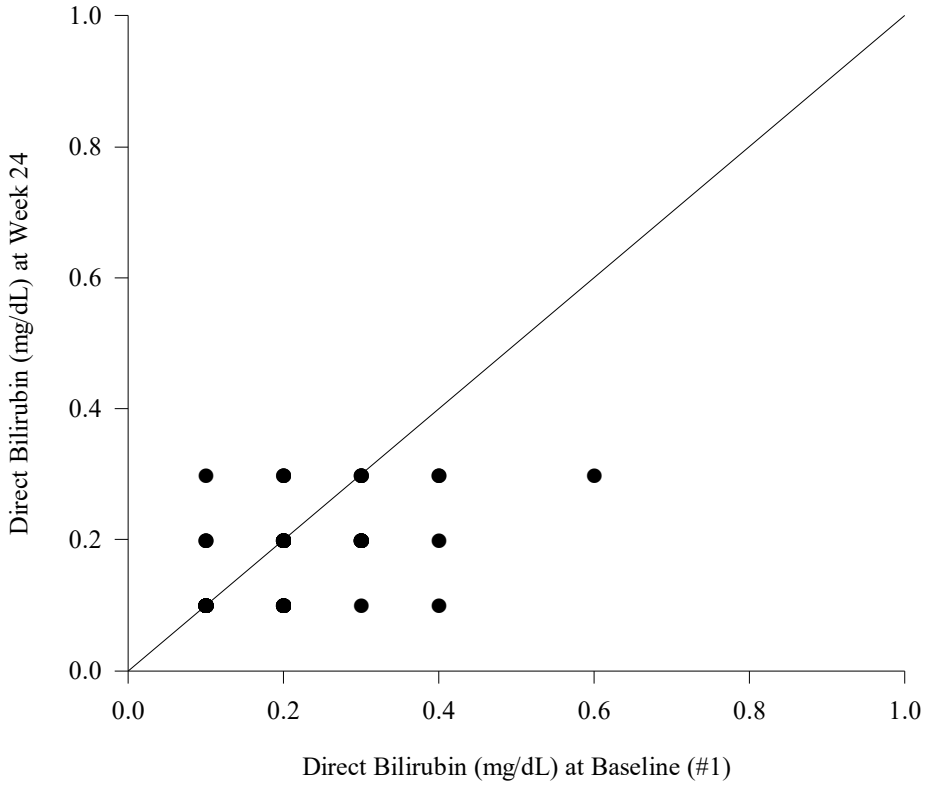


#1 : Baseline is defined as the value at Screening in BBI-4000-06 trial.

PAGE: 187 of 494
PROGRAM: f022 (OUTPUT: f14_03_04_04_scatter)
DATE: 2019/12/09
PROTOCOL NO: BBI-4000-07
Source：5.3.5.2-2 Figure 14.3.4-4 より改変

図 2.7.4-3　臨床検査値の散布図（BBI-4000-07 試験）（続き）
Biochemical（Safety Analysis Set）

Cohort 1 (0%/5%)

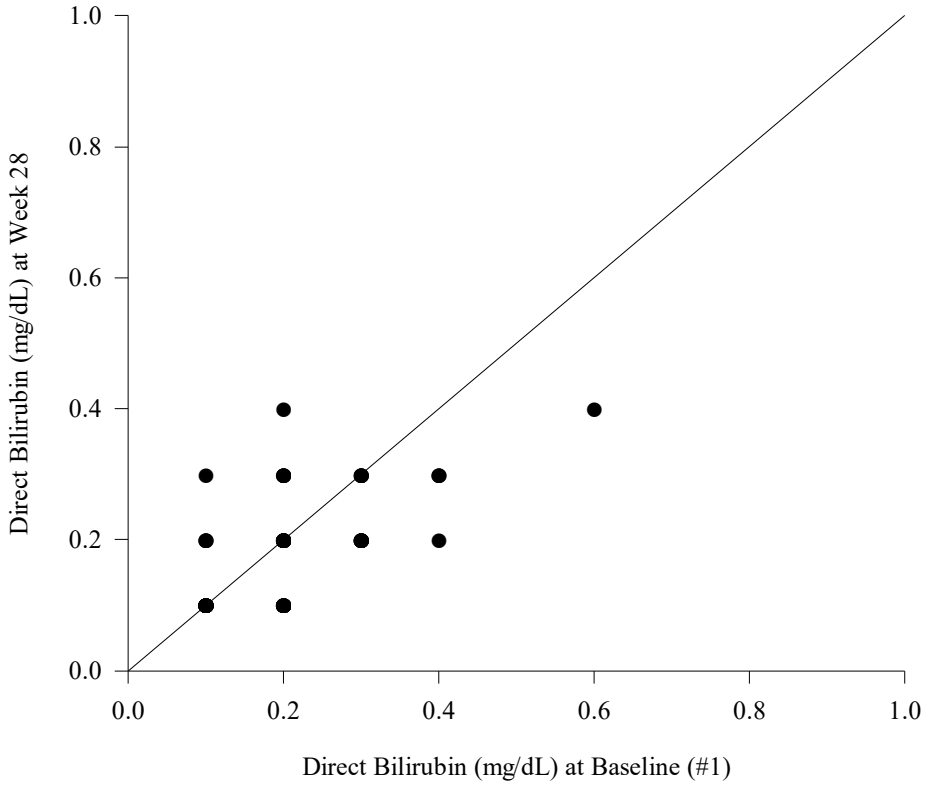


#1 : Baseline is defined as the value at Screening in BBI-4000-06 trial.

PAGE: 188 of 494
PROGRAM: f022 (OUTPUT: f14_03_04_04_scatter)
DATE: 2019/12/09
PROTOCOL NO: BBI-4000-07
Source：5.3.5.2-2 Figure 14.3.4-4 より改変

図 2.7.4-3　臨床検査値の散布図（BBI-4000-07 試験）（続き）
Biochemical（Safety Analysis Set）

Cohort 1 (0%/5%)

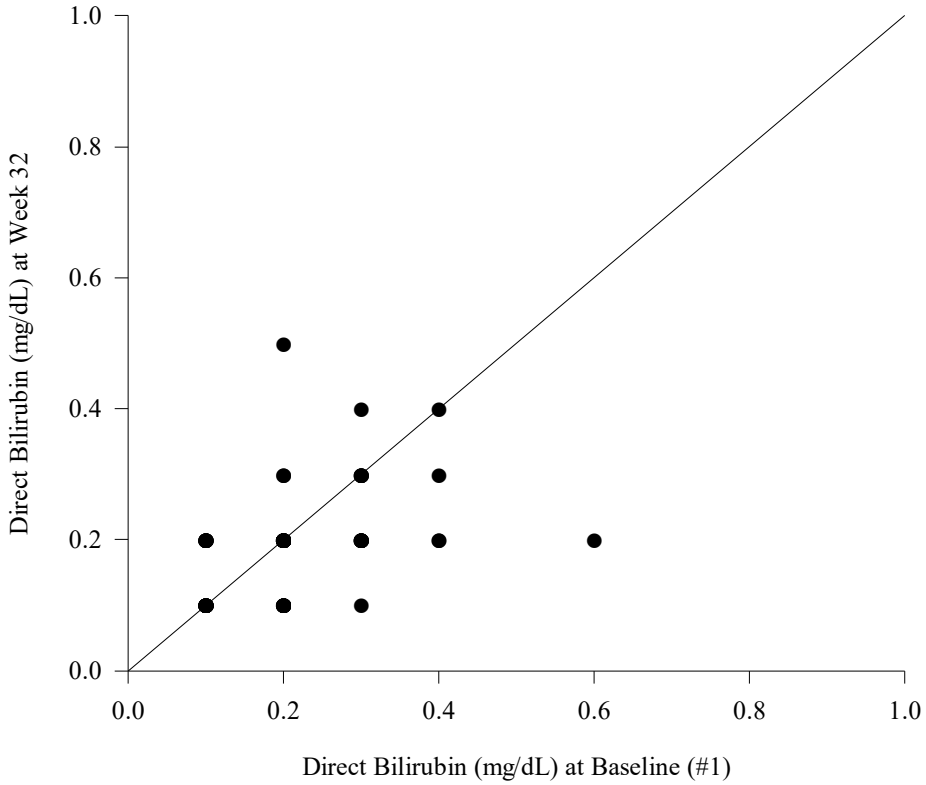


#1 : Baseline is defined as the value at Screening in BBI-4000-06 trial.

PAGE: 189 of 494
PROGRAM: f022 (OUTPUT: f14_03_04_04_scatter)
DATE: 2019/12/09
PROTOCOL NO: BBI-4000-07
Source：5.3.5.2-2 Figure 14.3.4-4 より改変

図 2.7.4-3　臨床検査値の散布図（BBI-4000-07 試験）（続き）
Biochemical（Safety Analysis Set）

Cohort 1 (0%/5%)

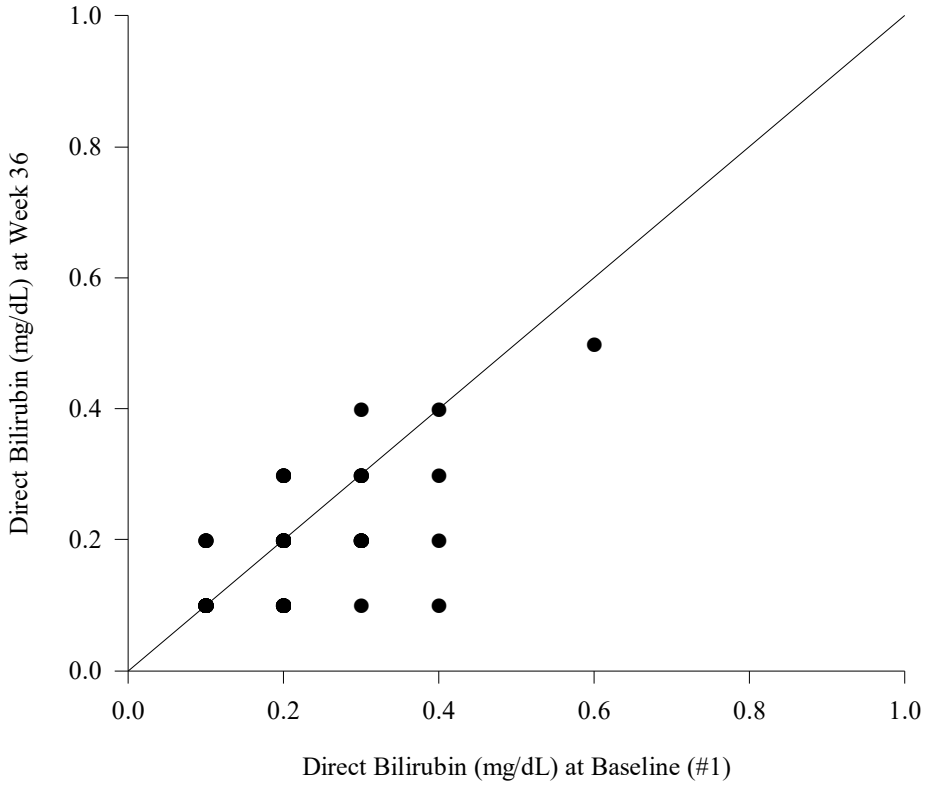


#1 : Baseline is defined as the value at Screening in BBI-4000-06 trial.

PAGE: 190 of 494
PROGRAM: f022 (OUTPUT: f14_03_04_04_scatter)
DATE: 2019/12/09
PROTOCOL NO: BBI-4000-07
Source：5.3.5.2-2 Figure 14.3.4-4 より改変

図 2.7.4-3　臨床検査値の散布図（BBI-4000-07 試験）（続き）
Biochemical（Safety Analysis Set）

Cohort 1 (0%/5%)

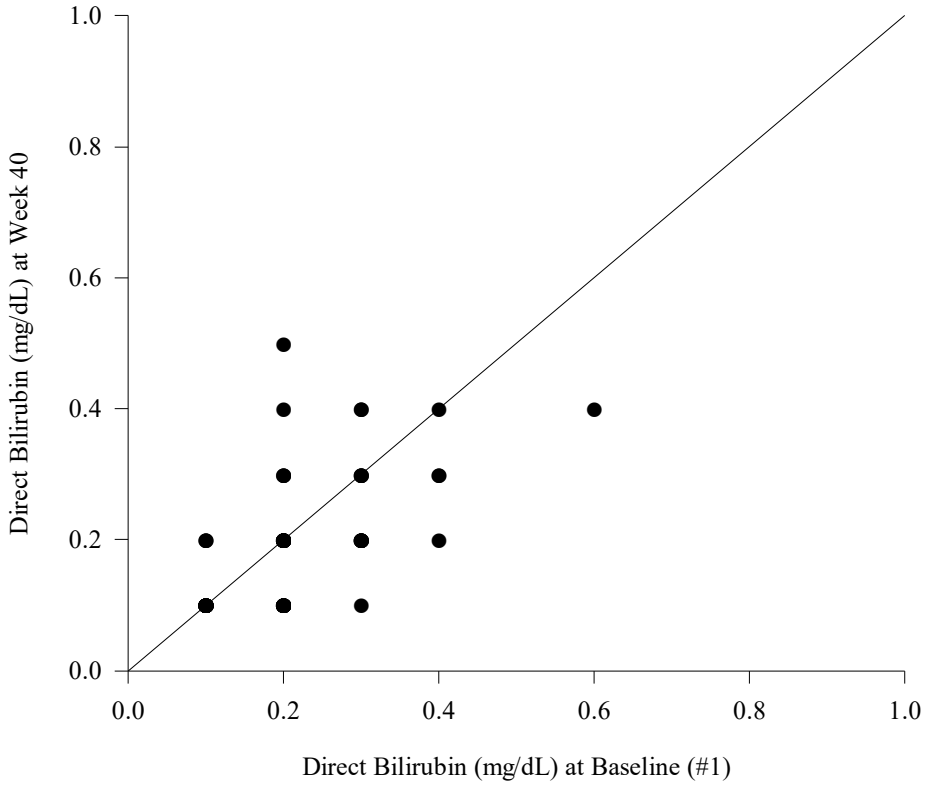


#1 : Baseline is defined as the value at Screening in BBI-4000-06 trial.

PAGE: 191 of 494
PROGRAM: f022 (OUTPUT: f14_03_04_04_scatter)
DATE: 2019/12/09
PROTOCOL NO: BBI-4000-07
Source：5.3.5.2-2 Figure 14.3.4-4 より改変

図 2.7.4-3　臨床検査値の散布図（BBI-4000-07 試験）（続き）
Biochemical（Safety Analysis Set）

Cohort 1 (0%/5%)

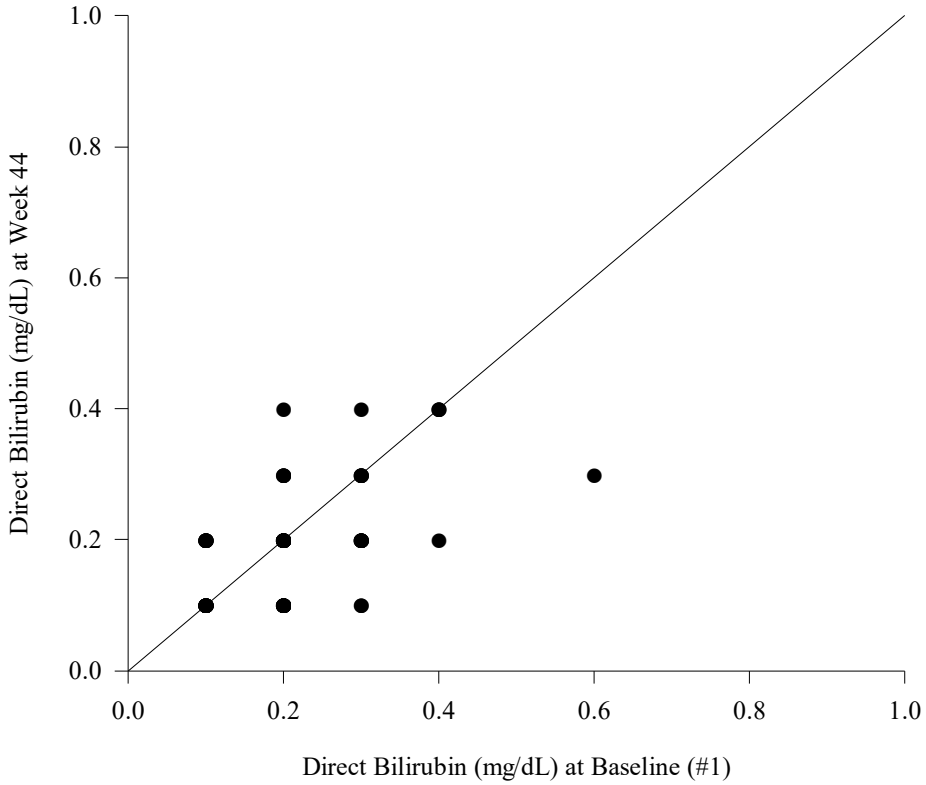


#1 : Baseline is defined as the value at Screening in BBI-4000-06 trial.

PAGE: 192 of 494
PROGRAM: f022 (OUTPUT: f14_03_04_04_scatter)
DATE: 2019/12/09
PROTOCOL NO: BBI-4000-07
Source：5.3.5.2-2 Figure 14.3.4-4 より改変

図 2.7.4-3　臨床検査値の散布図（BBI-4000-07 試験）（続き）
Biochemical（Safety Analysis Set）

Cohort 1 (0%/5%)

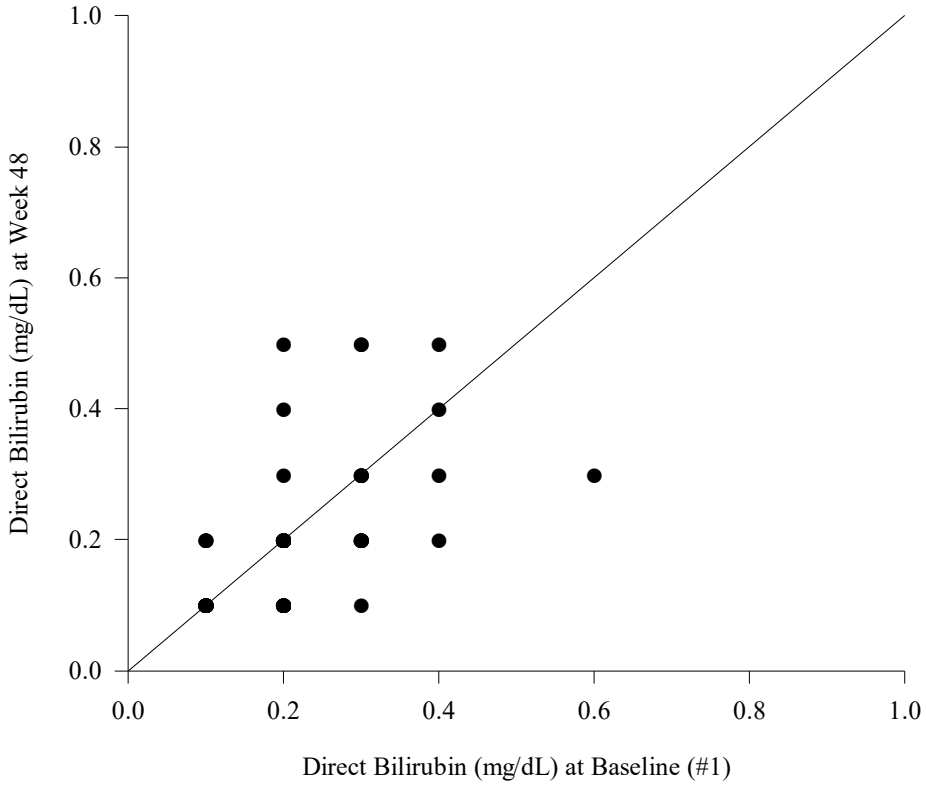


#1 : Baseline is defined as the value at Screening in BBI-4000-06 trial.

PAGE: 193 of 494
PROGRAM: f022 (OUTPUT: f14_03_04_04_scatter)
DATE: 2019/12/09
PROTOCOL NO: BBI-4000-07
Source：5.3.5.2-2 Figure 14.3.4-4 より改変

図 2.7.4-3　臨床検査値の散布図（BBI-4000-07 試験）（続き）
Biochemical（Safety Analysis Set）

Cohort 1 (0%/5%)

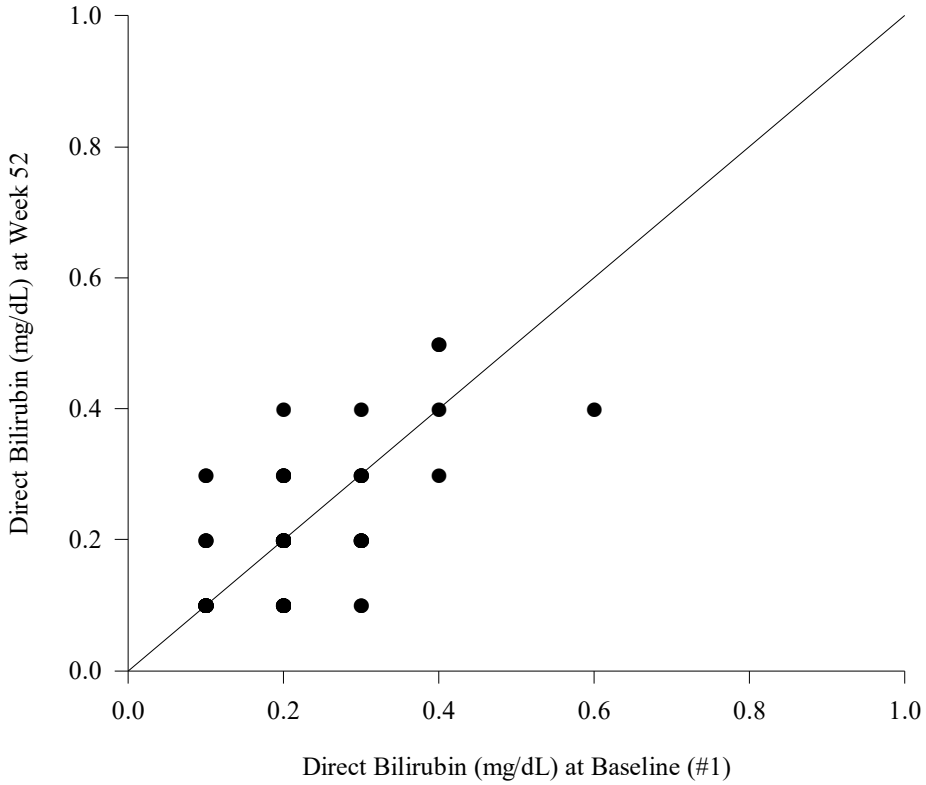


#1 : Baseline is defined as the value at Screening in BBI-4000-06 trial.

PAGE: 194 of 494
PROGRAM: f022 (OUTPUT: f14_03_04_04_scatter)
DATE: 2019/12/09
PROTOCOL NO: BBI-4000-07
Source：5.3.5.2-2 Figure 14.3.4-4 より改変

図 2.7.4-3　臨床検査値の散布図（BBI-4000-07 試験）（続き）
Biochemical（Safety Analysis Set）

Cohort 1 (0%/5%)

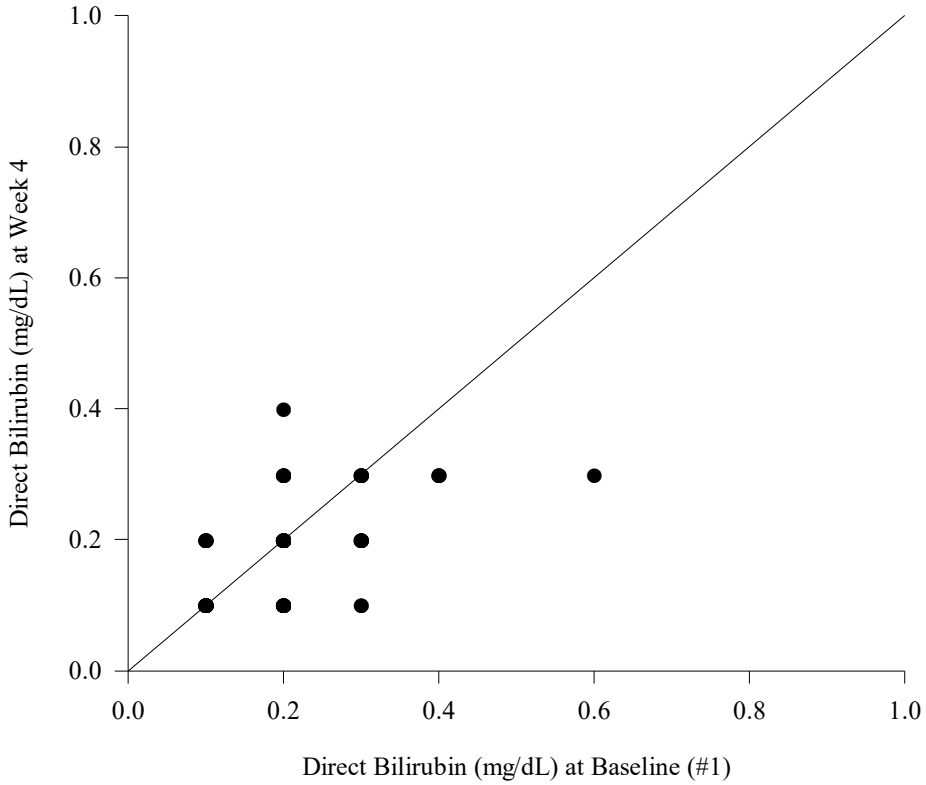


#1 : Baseline is defined as the value at Screening in BBI-4000-06 trial.

PAGE: 195 of 494
PROGRAM: f022 (OUTPUT: f14_03_04_04_scatter)
DATE: 2019/12/09
PROTOCOL NO: BBI-4000-07
Source：5.3.5.2-2 Figure 14.3.4-4 より改変

図 2.7.4-3　臨床検査値の散布図（BBI-4000-07 試験）（続き）
Biochemical（Safety Analysis Set）

Cohort 1 (5%/5%)

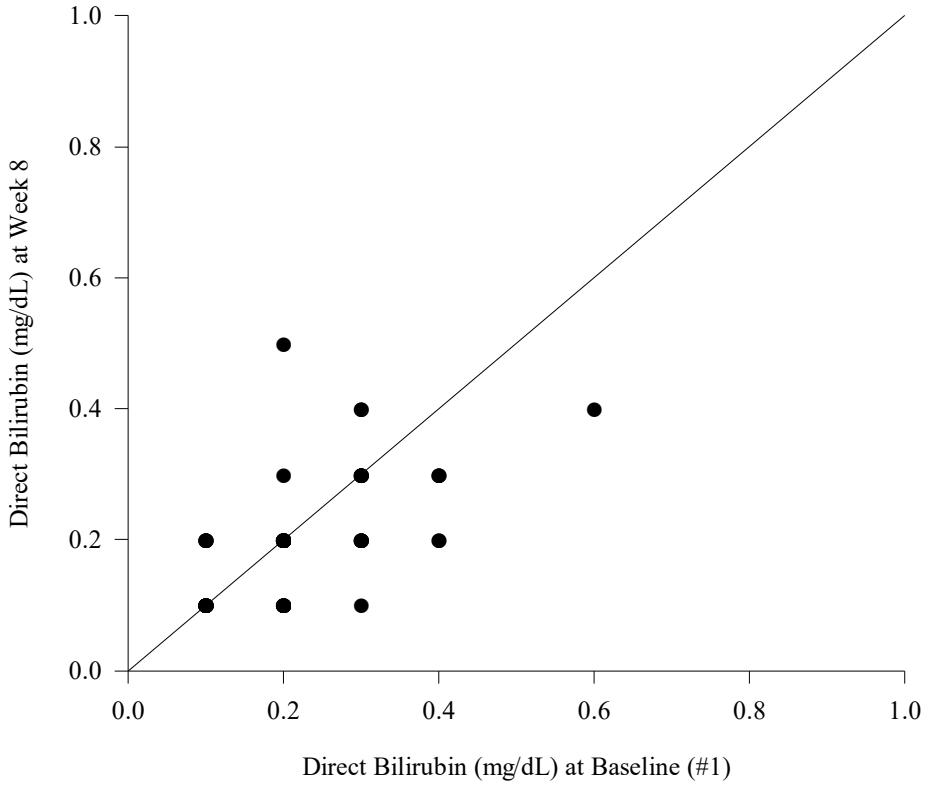


#1 : Baseline is defined as the value at Screening in BBI-4000-06 trial.

PAGE: 196 of 494
PROGRAM: f022 (OUTPUT: f14_03_04_04_scatter)
DATE: 2019/12/09
PROTOCOL NO: BBI-4000-07
Source：5.3.5.2-2 Figure 14.3.4-4 より改変

図 2.7.4-3　臨床検査値の散布図（BBI-4000-07 試験）（続き）
Biochemical（Safety Analysis Set）

Cohort 1 (5%/5%)

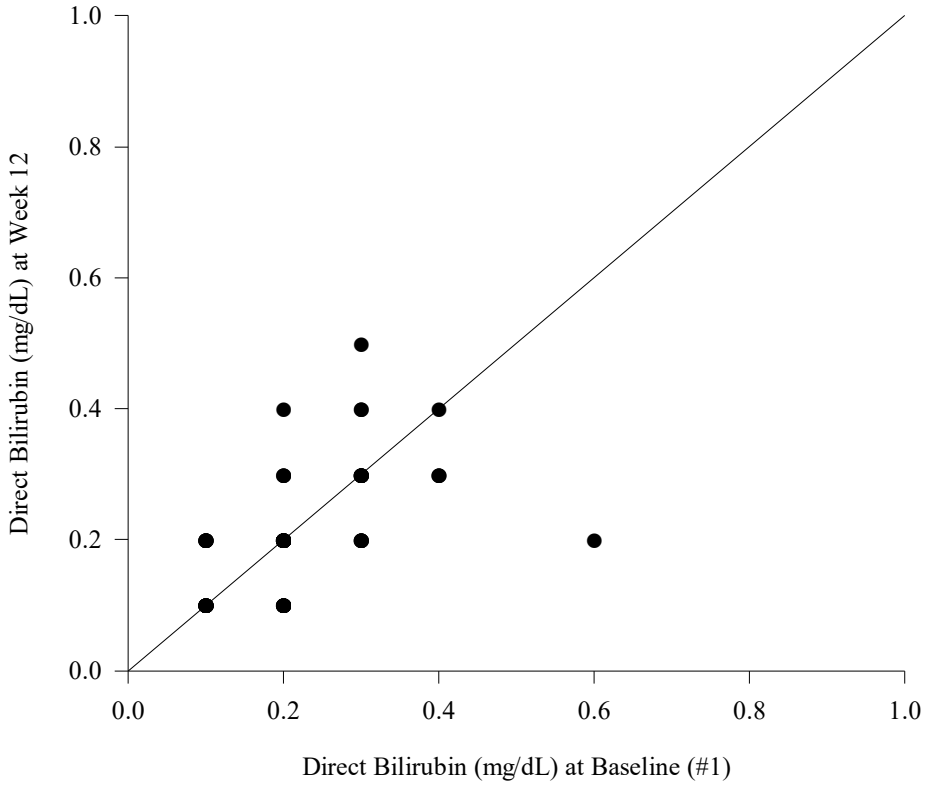


#1 : Baseline is defined as the value at Screening in BBI-4000-06 trial.

PAGE: 197 of 494
PROGRAM: f022 (OUTPUT: f14_03_04_04_scatter)
DATE: 2019/12/09
PROTOCOL NO: BBI-4000-07
Source：5.3.5.2-2 Figure 14.3.4-4 より改変

図 2.7.4-3　臨床検査値の散布図（BBI-4000-07 試験）（続き）
Biochemical（Safety Analysis Set）

Cohort 1 (5%/5%)

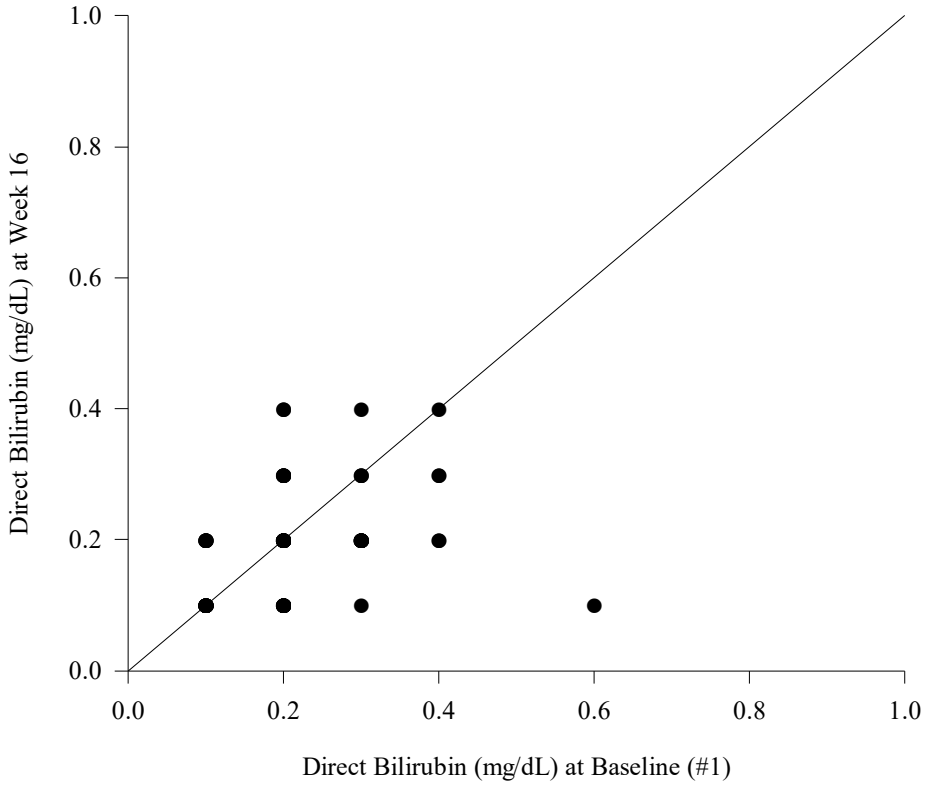


#1 : Baseline is defined as the value at Screening in BBI-4000-06 trial.

PAGE: 198 of 494
PROGRAM: f022 (OUTPUT: f14_03_04_04_scatter)
DATE: 2019/12/09
PROTOCOL NO: BBI-4000-07
Source：5.3.5.2-2 Figure 14.3.4-4 より改変

図 2.7.4-3　臨床検査値の散布図（BBI-4000-07 試験）（続き）
Biochemical（Safety Analysis Set）

Cohort 1 (5%/5%)

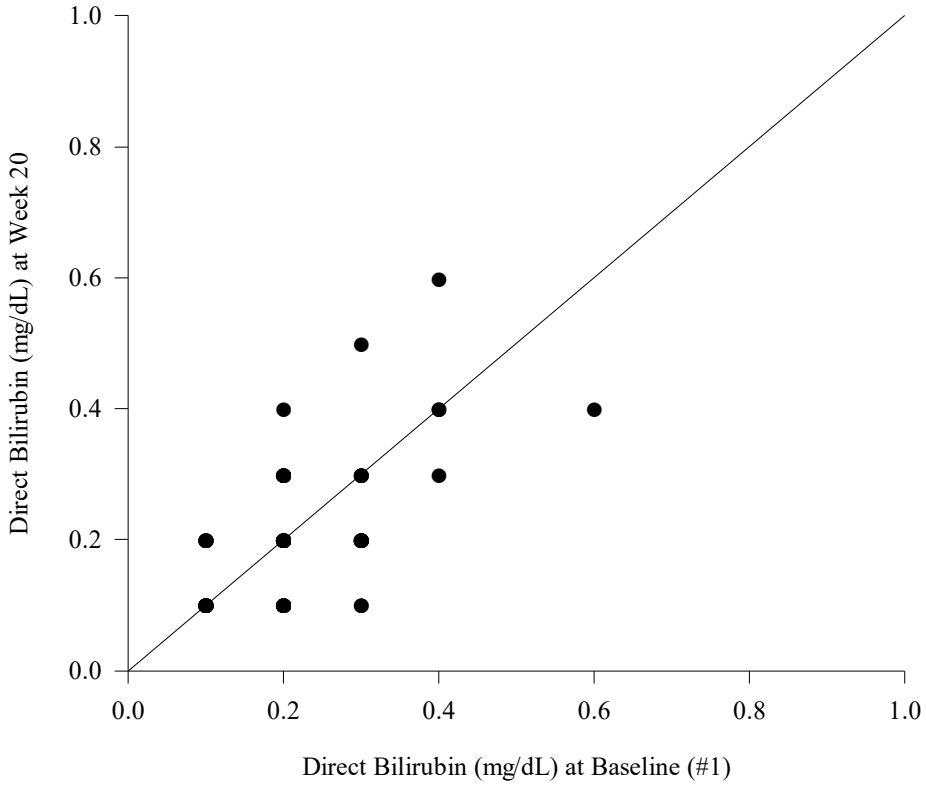


#1 : Baseline is defined as the value at Screening in BBI-4000-06 trial.

PAGE: 199 of 494
PROGRAM: f022 (OUTPUT: f14_03_04_04_scatter)
DATE: 2019/12/09
PROTOCOL NO: BBI-4000-07
Source：5.3.5.2-2 Figure 14.3.4-4 より改変

図 2.7.4-3　臨床検査値の散布図（BBI-4000-07 試験）（続き）
Biochemical（Safety Analysis Set）

Cohort 1 (5%/5%)

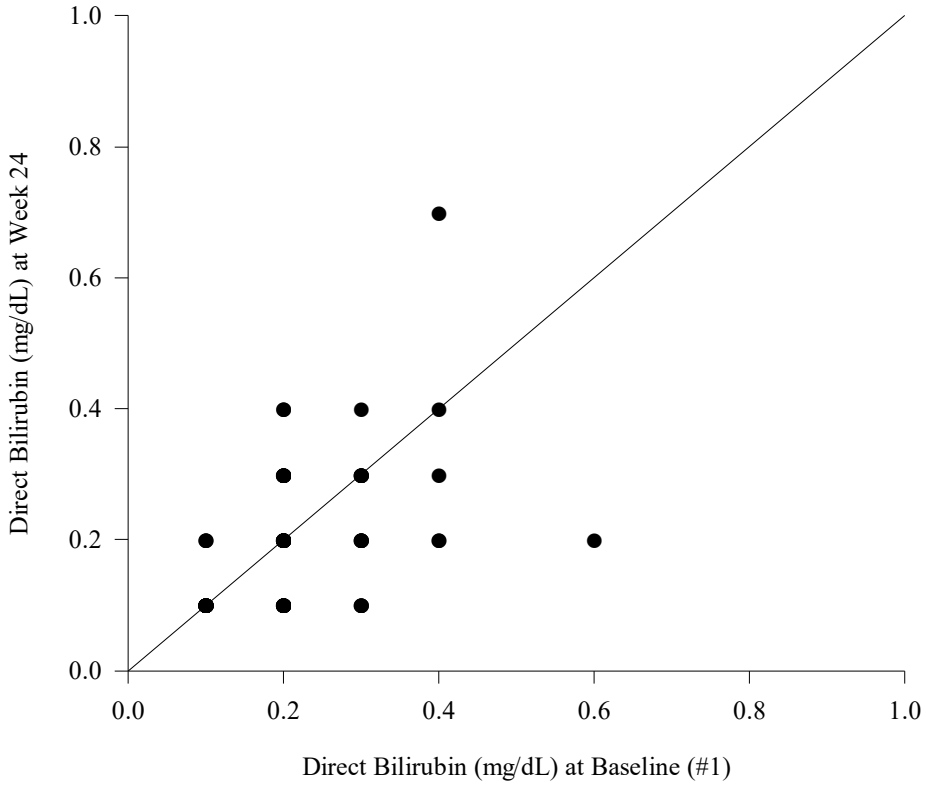


#1 : Baseline is defined as the value at Screening in BBI-4000-06 trial.

PAGE: 200 of 494
PROGRAM: f022 (OUTPUT: f14_03_04_04_scatter)
DATE: 2019/12/09
PROTOCOL NO: BBI-4000-07
Source：5.3.5.2-2 Figure 14.3.4-4 より改変

図 2.7.4-3　臨床検査値の散布図（BBI-4000-07 試験）（続き）
Biochemical（Safety Analysis Set）

Cohort 1 (5%/5%)

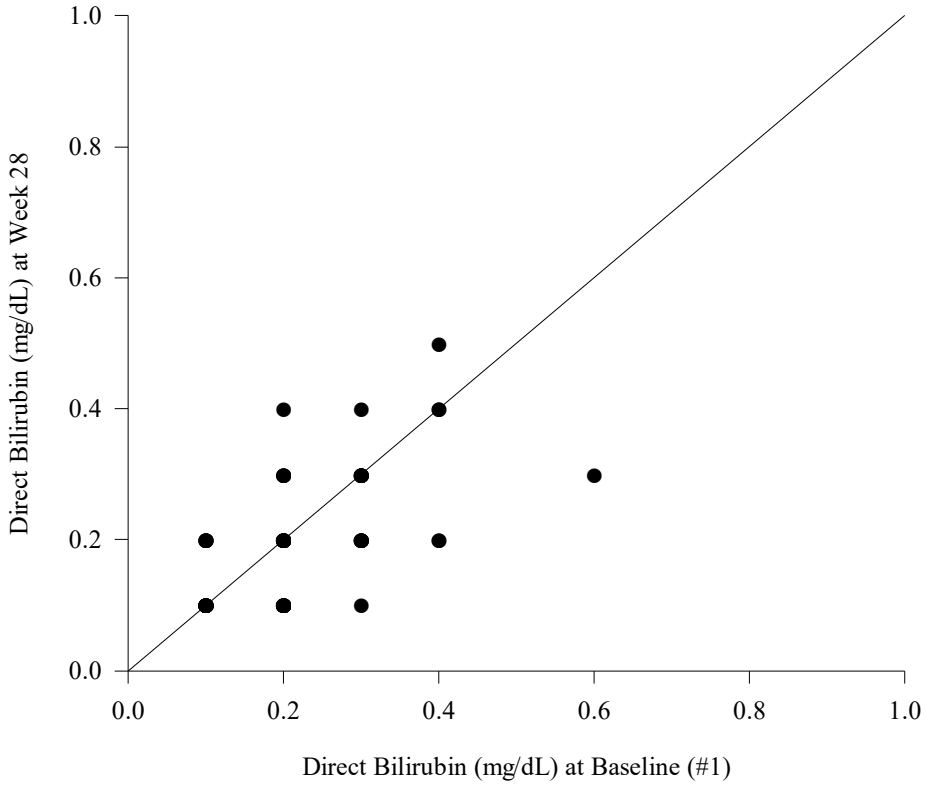


#1 : Baseline is defined as the value at Screening in BBI-4000-06 trial.

PAGE: 201 of 494
PROGRAM: f022 (OUTPUT: f14_03_04_04_scatter)
DATE: 2019/12/09
PROTOCOL NO: BBI-4000-07
Source：5.3.5.2-2 Figure 14.3.4-4 より改変

図 2.7.4-3　臨床検査値の散布図（BBI-4000-07 試験）（続き）
Biochemical（Safety Analysis Set）

Cohort 1 (5%/5%)

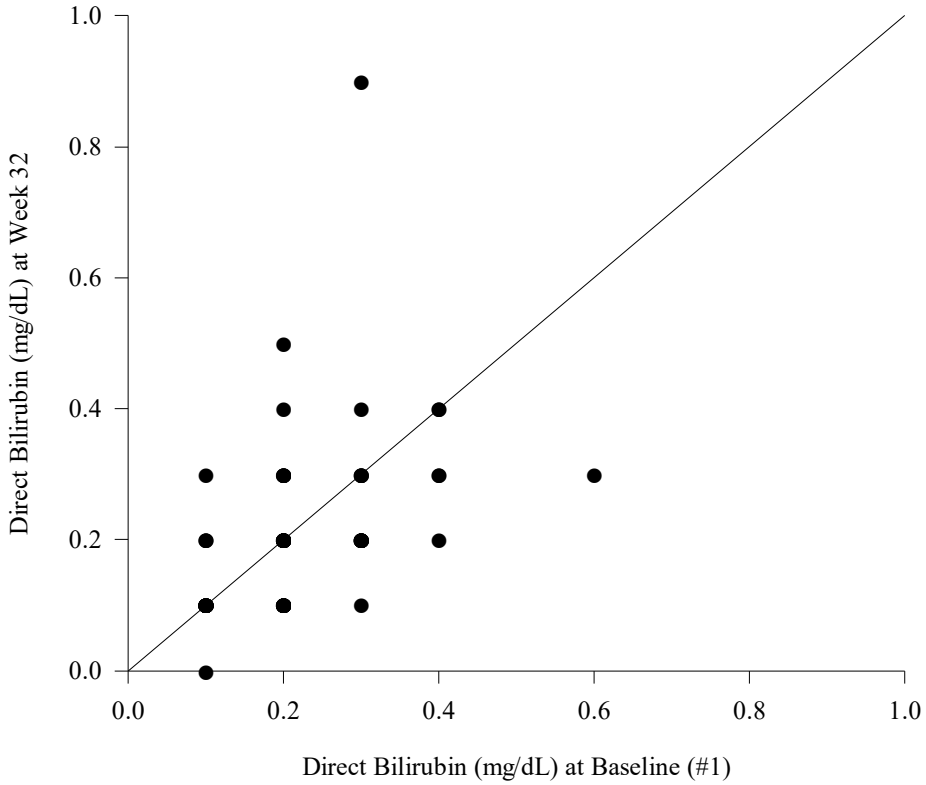


#1 : Baseline is defined as the value at Screening in BBI-4000-06 trial.

PAGE: 202 of 494
PROGRAM: f022 (OUTPUT: f14_03_04_04_scatter)
DATE: 2019/12/09
PROTOCOL NO: BBI-4000-07
Source：5.3.5.2-2 Figure 14.3.4-4 より改変

図 2.7.4-3　臨床検査値の散布図（BBI-4000-07 試験）（続き）
Biochemical（Safety Analysis Set）

Cohort 1 (5%/5%)

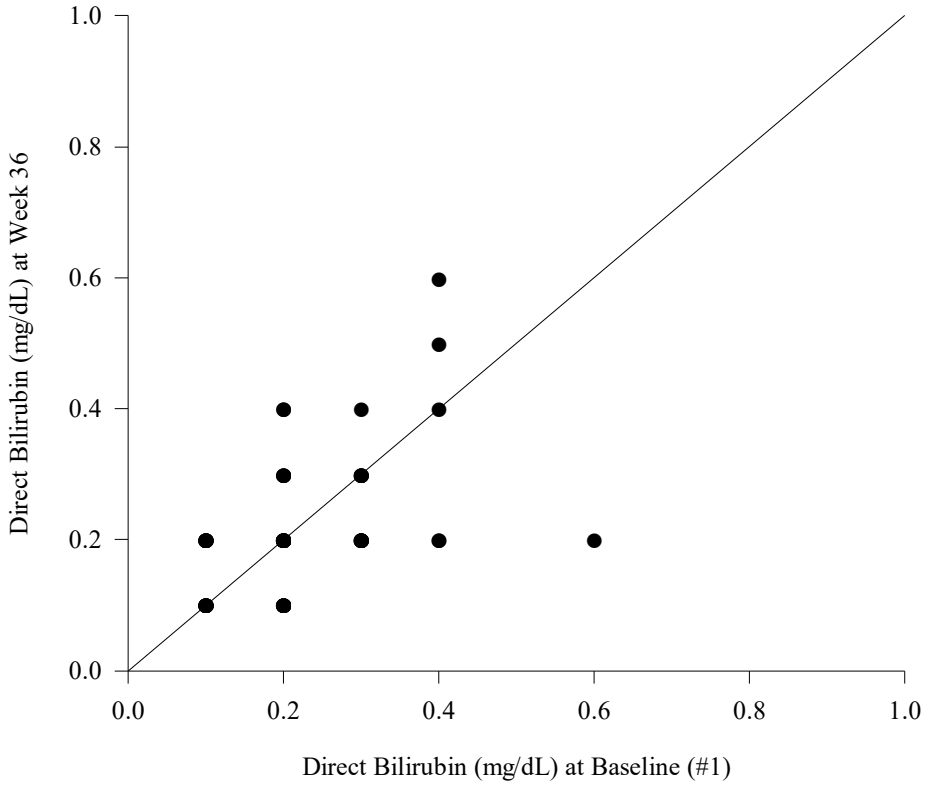


#1 : Baseline is defined as the value at Screening in BBI-4000-06 trial.

PAGE: 203 of 494
PROGRAM: f022 (OUTPUT: f14_03_04_04_scatter)
DATE: 2019/12/09
PROTOCOL NO: BBI-4000-07
Source：5.3.5.2-2 Figure 14.3.4-4 より改変

図 2.7.4-3　臨床検査値の散布図（BBI-4000-07 試験）（続き）
Biochemical（Safety Analysis Set）

Cohort 1 (5%/5%)

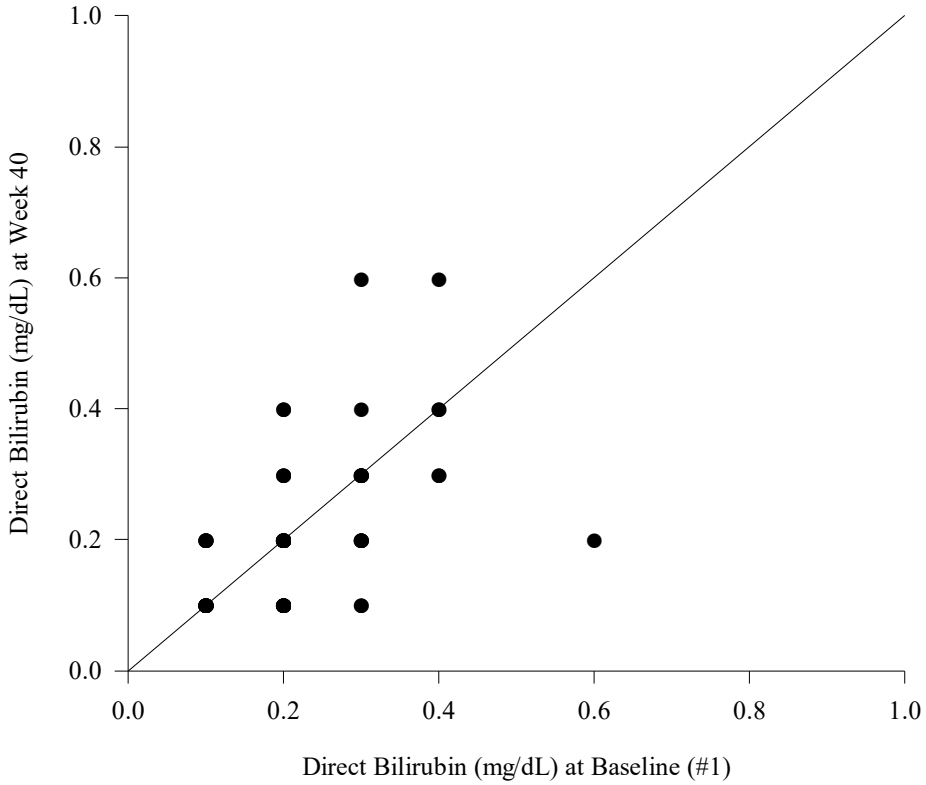


#1 : Baseline is defined as the value at Screening in BBI-4000-06 trial.

PAGE: 204 of 494
PROGRAM: f022 (OUTPUT: f14_03_04_04_scatter)
DATE: 2019/12/09
PROTOCOL NO: BBI-4000-07
Source：5.3.5.2-2 Figure 14.3.4-4 より改変

図 2.7.4-3　臨床検査値の散布図（BBI-4000-07 試験）（続き）
Biochemical（Safety Analysis Set）

Cohort 1 (5%/5%)

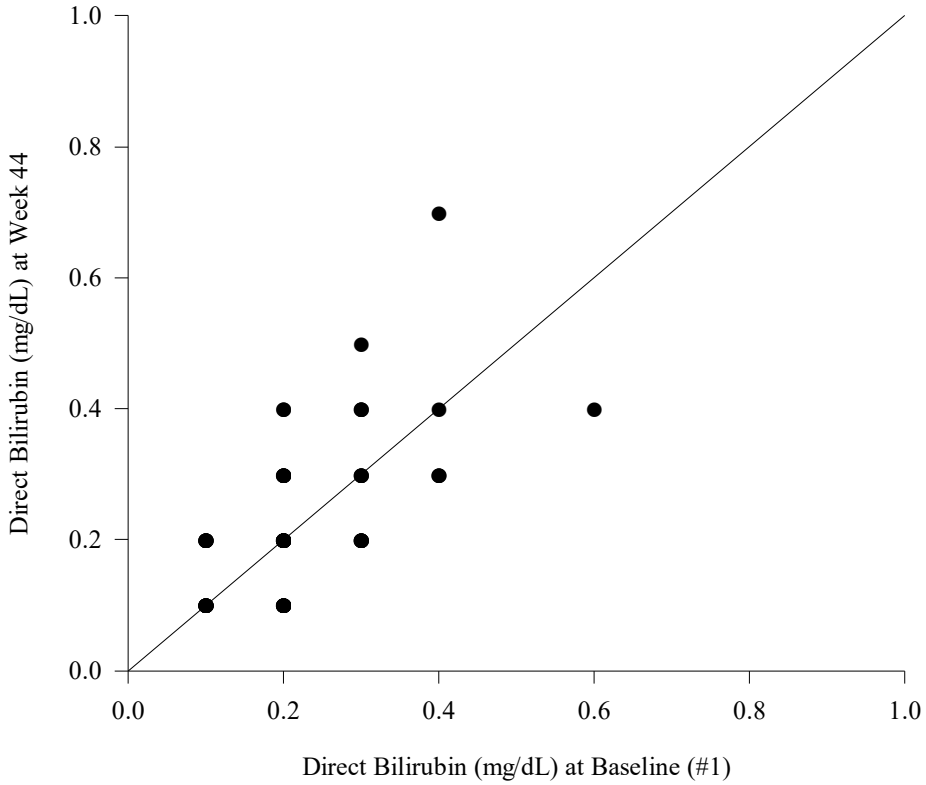


#1 : Baseline is defined as the value at Screening in BBI-4000-06 trial.

PAGE: 205 of 494
PROGRAM: f022 (OUTPUT: f14_03_04_04_scatter)
DATE: 2019/12/09
PROTOCOL NO: BBI-4000-07
Source：5.3.5.2-2 Figure 14.3.4-4 より改変

図 2.7.4-3　臨床検査値の散布図（BBI-4000-07 試験）（続き）
Biochemical（Safety Analysis Set）

Cohort 1 (5%/5%)

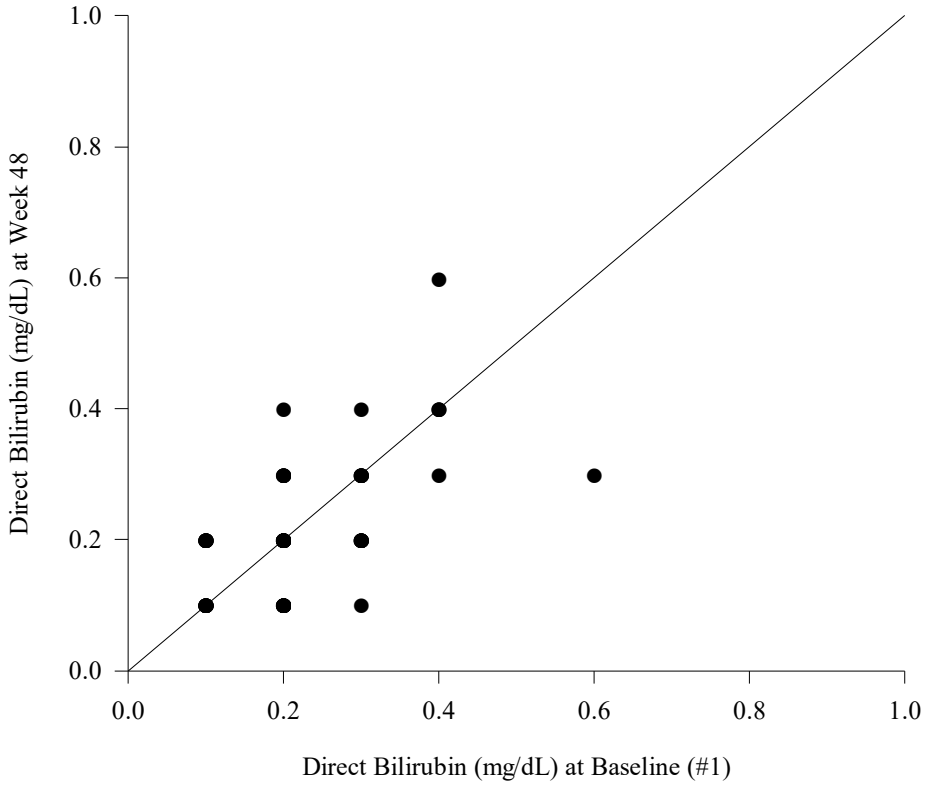


#1 : Baseline is defined as the value at Screening in BBI-4000-06 trial.

PAGE: 206 of 494
PROGRAM: f022 (OUTPUT: f14_03_04_04_scatter)
DATE: 2019/12/09
PROTOCOL NO: BBI-4000-07
Source：5.3.5.2-2 Figure 14.3.4-4 より改変

図 2.7.4-3　臨床検査値の散布図（BBI-4000-07 試験）（続き）
Biochemical（Safety Analysis Set）

Cohort 1 (5%/5%)

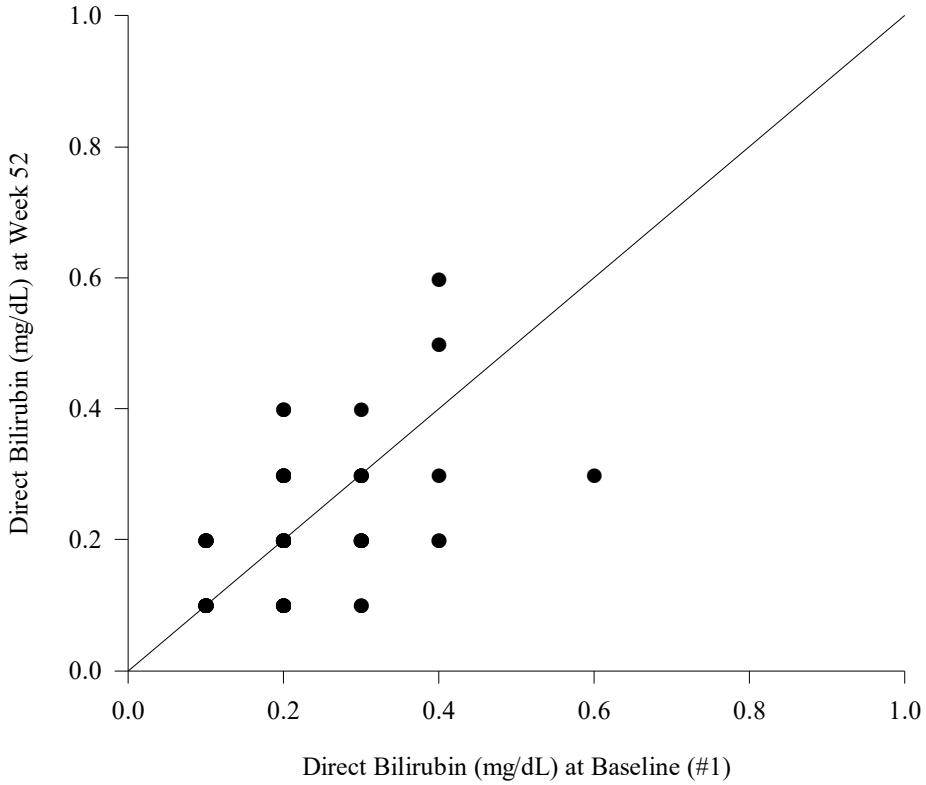


#1 : Baseline is defined as the value at Screening in BBI-4000-06 trial.

PAGE: 207 of 494
PROGRAM: f022 (OUTPUT: f14_03_04_04_scatter)
DATE: 2019/12/09
PROTOCOL NO: BBI-4000-07
Source：5.3.5.2-2 Figure 14.3.4-4 より改変

図 2.7.4-3　臨床検査値の散布図（BBI-4000-07 試験）（続き）
Biochemical（Safety Analysis Set）

Cohort 1 (5%/5%)

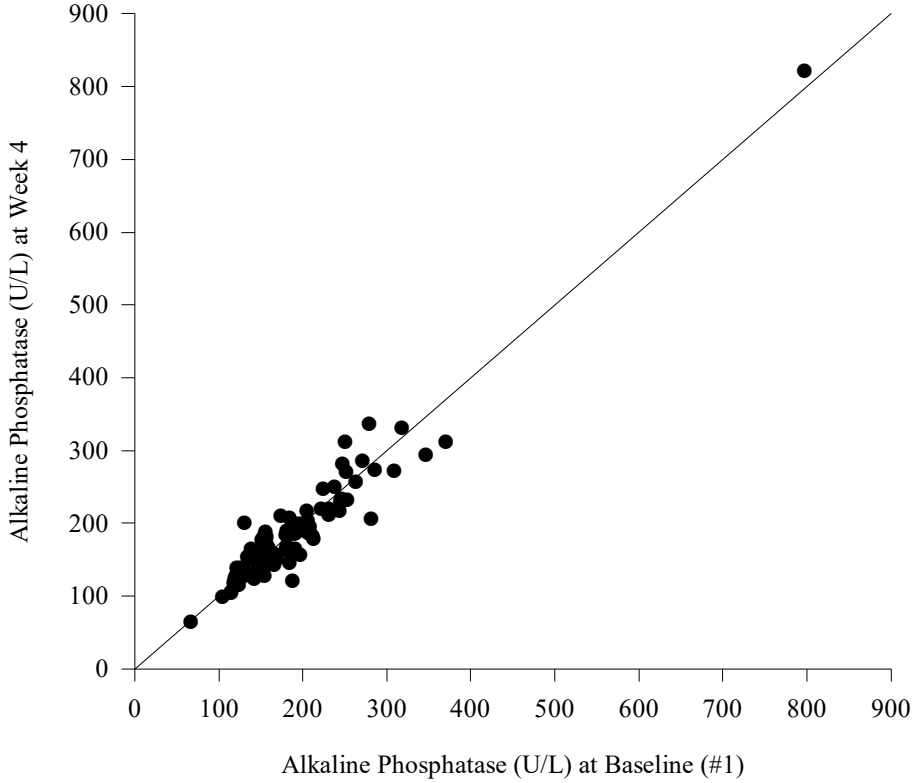


#1 : Baseline is defined as the value at Screening in BBI-4000-06 trial.

PAGE: 208 of 494
PROGRAM: f022 (OUTPUT: f14_03_04_04_scatter)
DATE: 2019/12/09
PROTOCOL NO: BBI-4000-07
Source：5.3.5.2-2 Figure 14.3.4-4 より改変

図 2.7.4-3　臨床検査値の散布図（BBI-4000-07 試験）（続き）
Biochemical（Safety Analysis Set）

Cohort 1 (0%/5%)

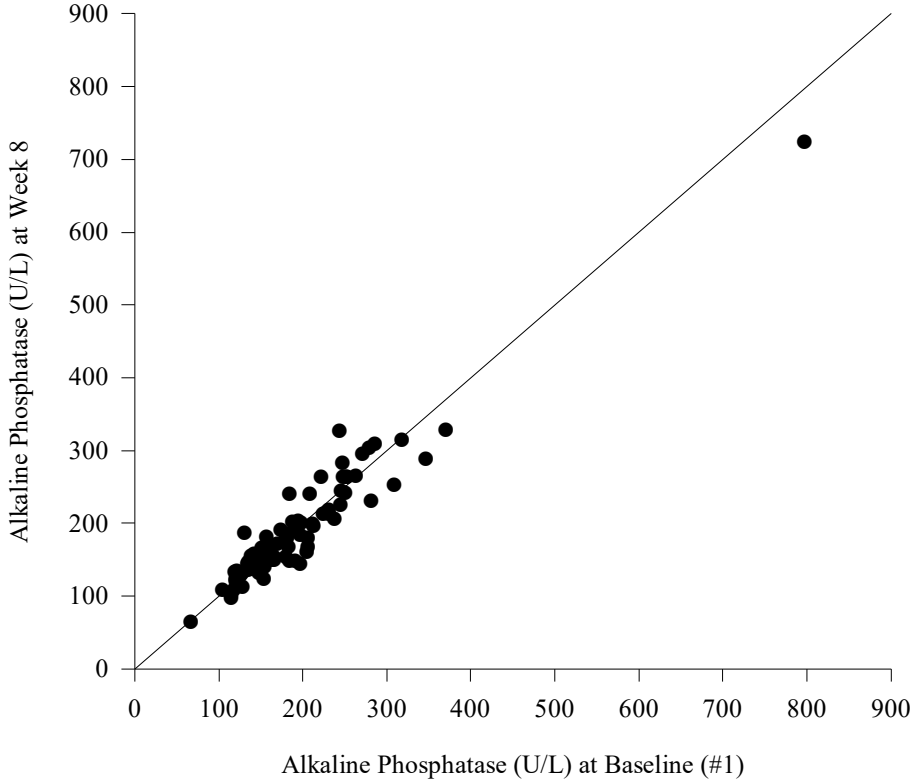


#1 : Baseline is defined as the value at Screening in BBI-4000-06 trial.

PAGE: 209 of 494
PROGRAM: f022 (OUTPUT: f14_03_04_04_scatter)
DATE: 2019/12/09
PROTOCOL NO: BBI-4000-07
Source：5.3.5.2-2 Figure 14.3.4-4 より改変

図 2.7.4-3　臨床検査値の散布図（BBI-4000-07 試験）（続き）
Biochemical（Safety Analysis Set）

Cohort 1 (0%/5%)

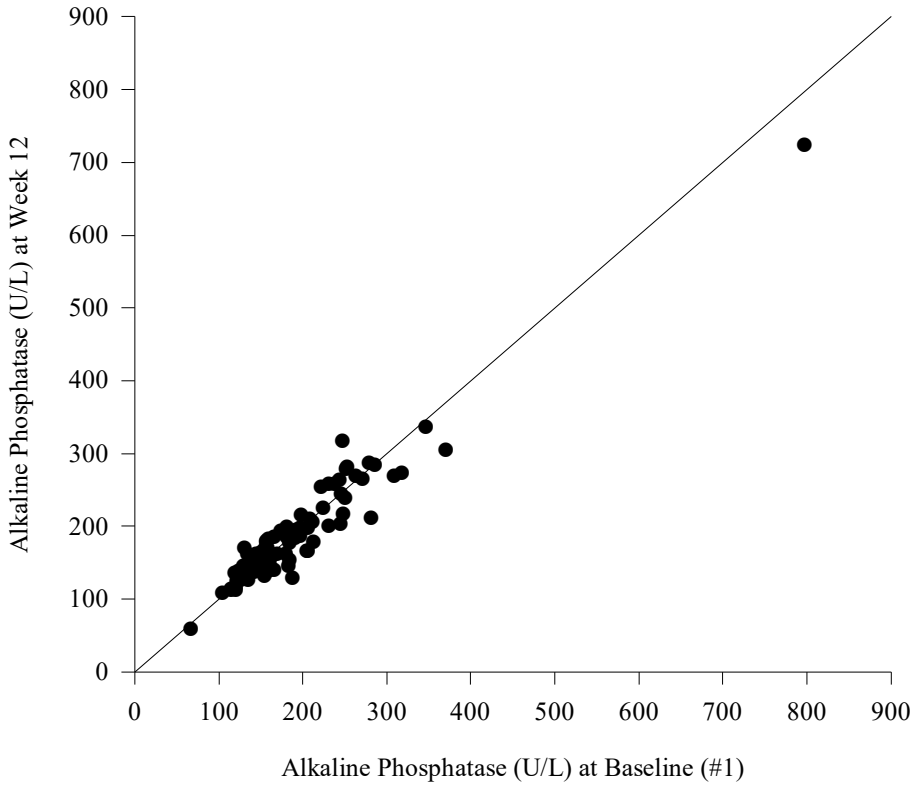


#1 : Baseline is defined as the value at Screening in BBI-4000-06 trial.

PAGE: 210 of 494
PROGRAM: f022 (OUTPUT: f14_03_04_04_scatter)
DATE: 2019/12/09
PROTOCOL NO: BBI-4000-07
Source：5.3.5.2-2 Figure 14.3.4-4 より改変

図 2.7.4-3　臨床検査値の散布図（BBI-4000-07 試験）（続き）
Biochemical（Safety Analysis Set）

Cohort 1 (0%/5%)

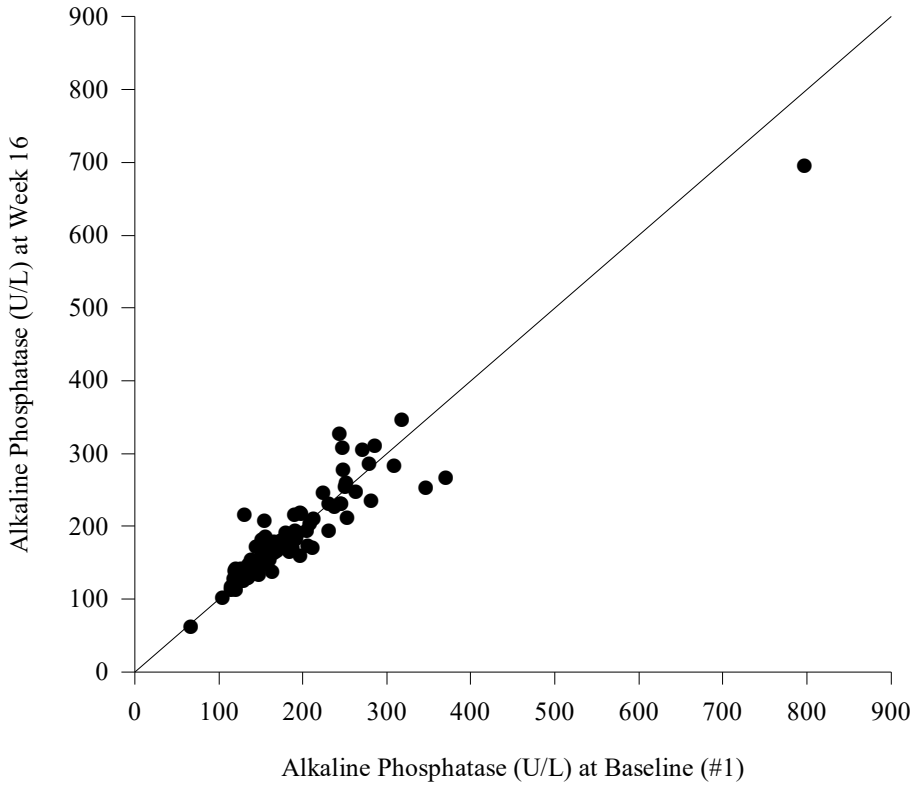


#1 : Baseline is defined as the value at Screening in BBI-4000-06 trial.

PAGE: 211 of 494
PROGRAM: f022 (OUTPUT: f14_03_04_04_scatter)
DATE: 2019/12/09
PROTOCOL NO: BBI-4000-07
Source：5.3.5.2-2 Figure 14.3.4-4 より改変

図 2.7.4-3　臨床検査値の散布図（BBI-4000-07 試験）（続き）
Biochemical（Safety Analysis Set）

Cohort 1 (0%/5%)

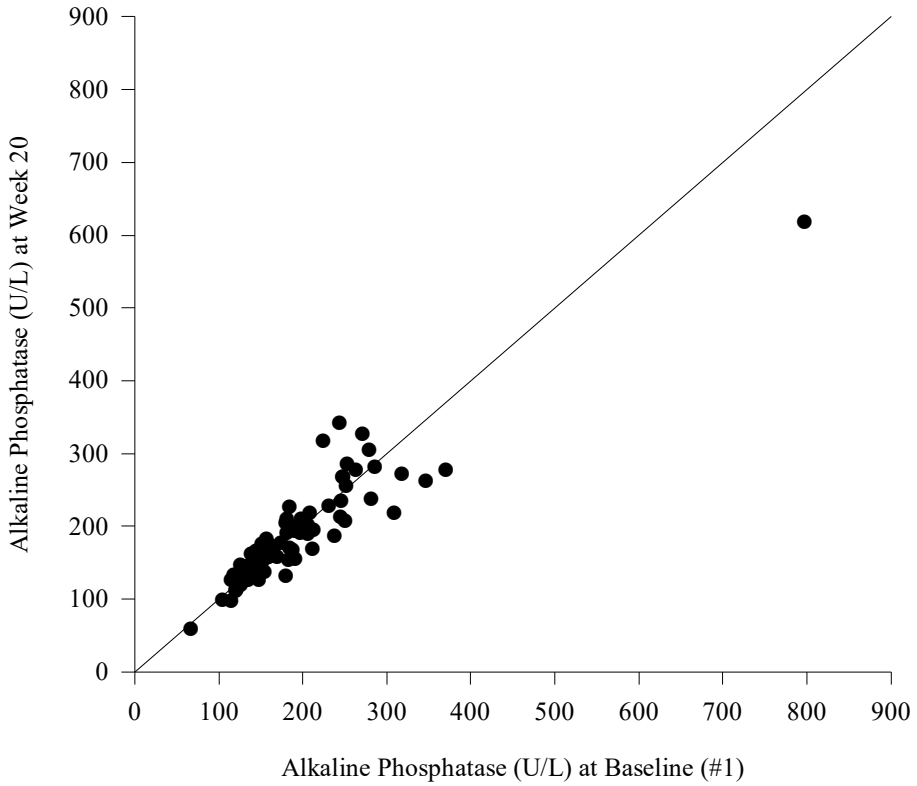


#1 : Baseline is defined as the value at Screening in BBI-4000-06 trial.

PAGE: 212 of 494
PROGRAM: f022 (OUTPUT: f14_03_04_04_scatter)
DATE: 2019/12/09
PROTOCOL NO: BBI-4000-07
Source：5.3.5.2-2 Figure 14.3.4-4 より改変

図 2.7.4-3　臨床検査値の散布図（BBI-4000-07 試験）（続き）
Biochemical（Safety Analysis Set）

Cohort 1 (0%/5%)

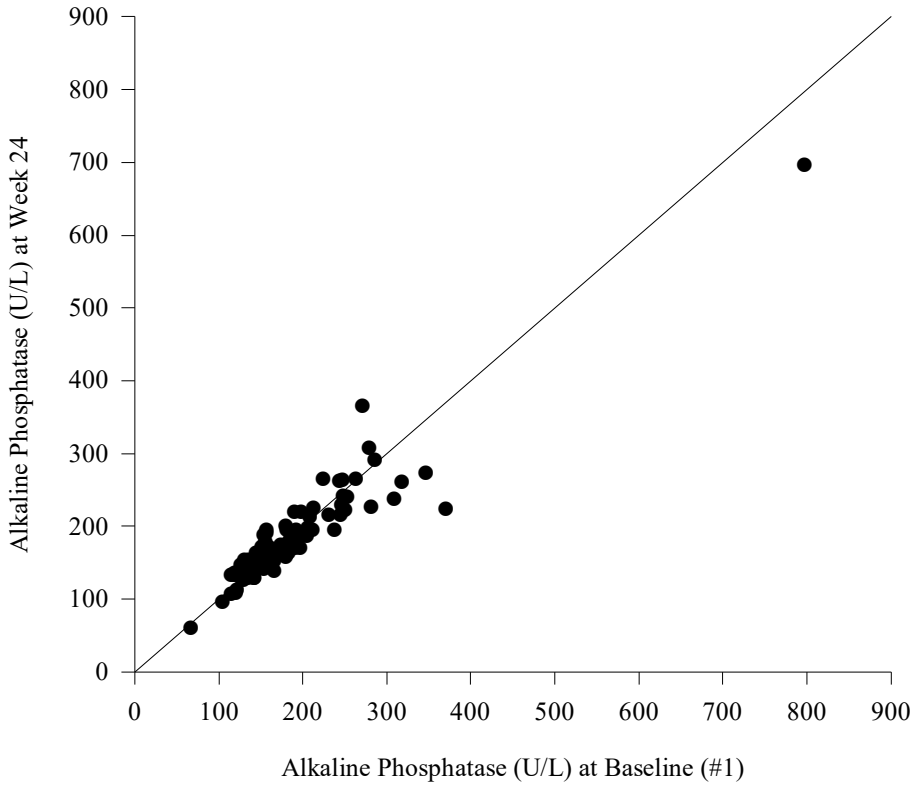


#1 : Baseline is defined as the value at Screening in BBI-4000-06 trial.

PAGE: 213 of 494
PROGRAM: f022 (OUTPUT: f14_03_04_04_scatter)
DATE: 2019/12/09
PROTOCOL NO: BBI-4000-07
Source：5.3.5.2-2 Figure 14.3.4-4 より改変

図 2.7.4-3　臨床検査値の散布図（BBI-4000-07 試験）（続き）
Biochemical（Safety Analysis Set）

Cohort 1 (0%/5%)

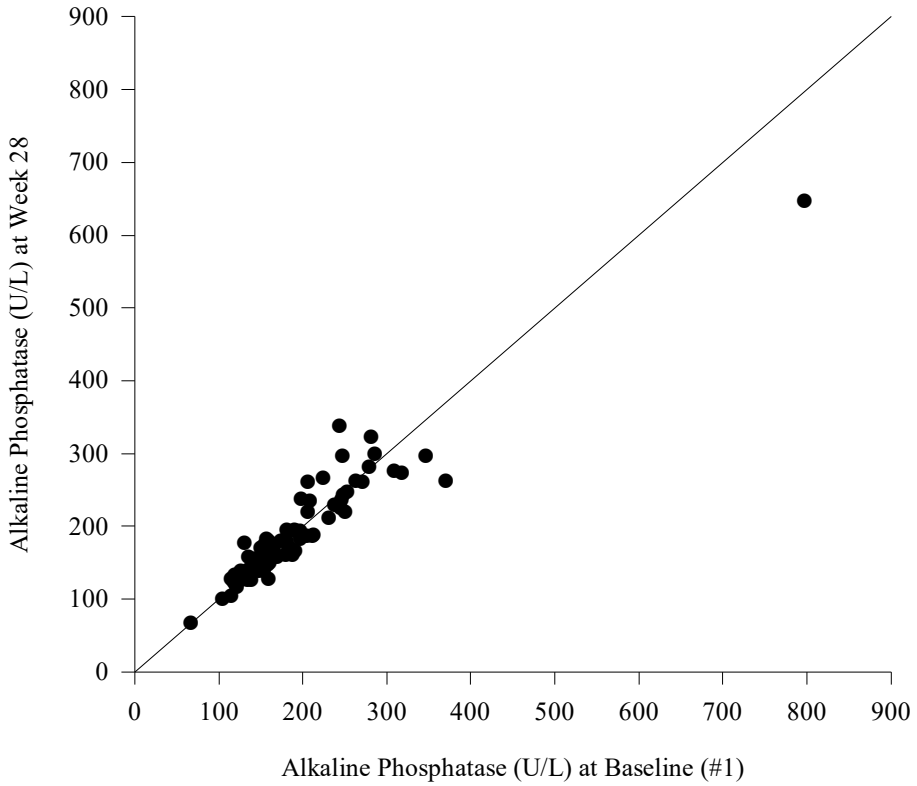


#1 : Baseline is defined as the value at Screening in BBI-4000-06 trial.

PAGE: 214 of 494
PROGRAM: f022 (OUTPUT: f14_03_04_04_scatter)
DATE: 2019/12/09
PROTOCOL NO: BBI-4000-07
Source：5.3.5.2-2 Figure 14.3.4-4 より改変

図 2.7.4-3　臨床検査値の散布図（BBI-4000-07 試験）（続き）
Biochemical（Safety Analysis Set）

Cohort 1 (0%/5%)

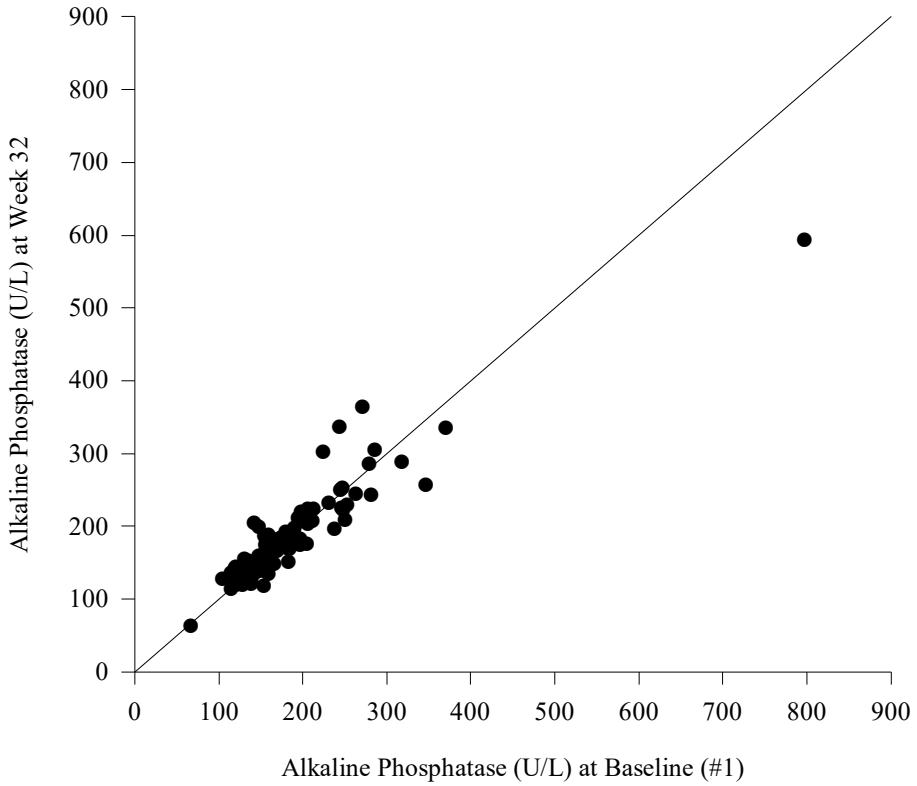


#1 : Baseline is defined as the value at Screening in BBI-4000-06 trial.

PAGE: 215 of 494
PROGRAM: f022 (OUTPUT: f14_03_04_04_scatter)
DATE: 2019/12/09
PROTOCOL NO: BBI-4000-07
Source：5.3.5.2-2 Figure 14.3.4-4 より改変

図 2.7.4-3　臨床検査値の散布図（BBI-4000-07 試験）（続き）
Biochemical（Safety Analysis Set）

Cohort 1 (0%/5%)

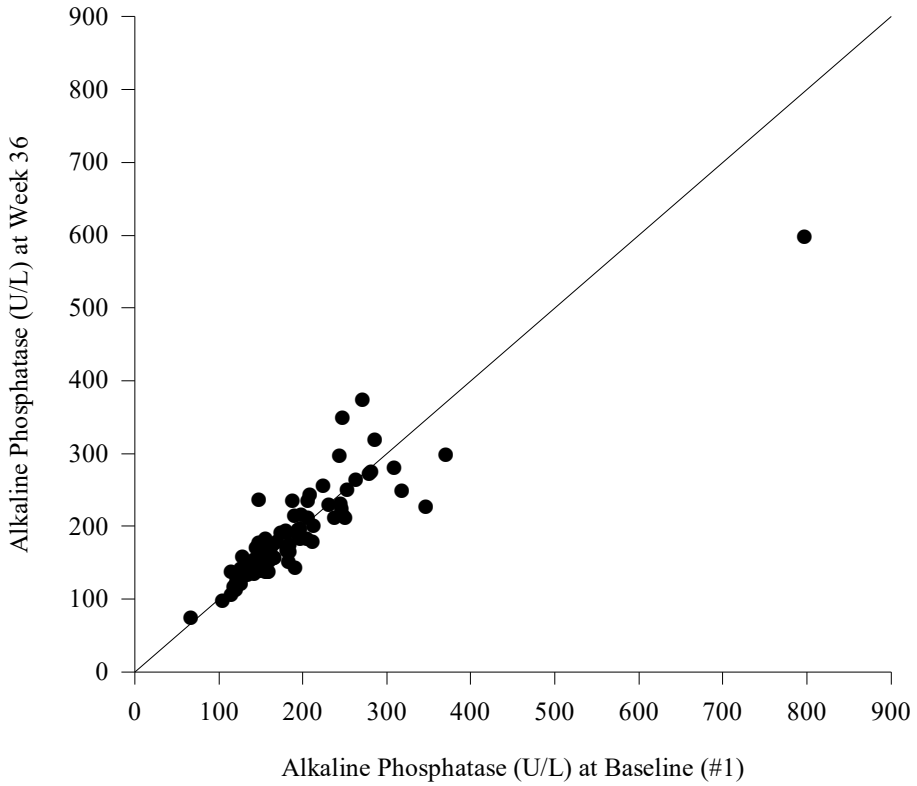


#1 : Baseline is defined as the value at Screening in BBI-4000-06 trial.

PAGE: 216 of 494
PROGRAM: f022 (OUTPUT: f14_03_04_04_scatter)
DATE: 2019/12/09
PROTOCOL NO: BBI-4000-07
Source：5.3.5.2-2 Figure 14.3.4-4 より改変

図 2.7.4-3　臨床検査値の散布図（BBI-4000-07 試験）（続き）
Biochemical（Safety Analysis Set）

Cohort 1 (0%/5%)

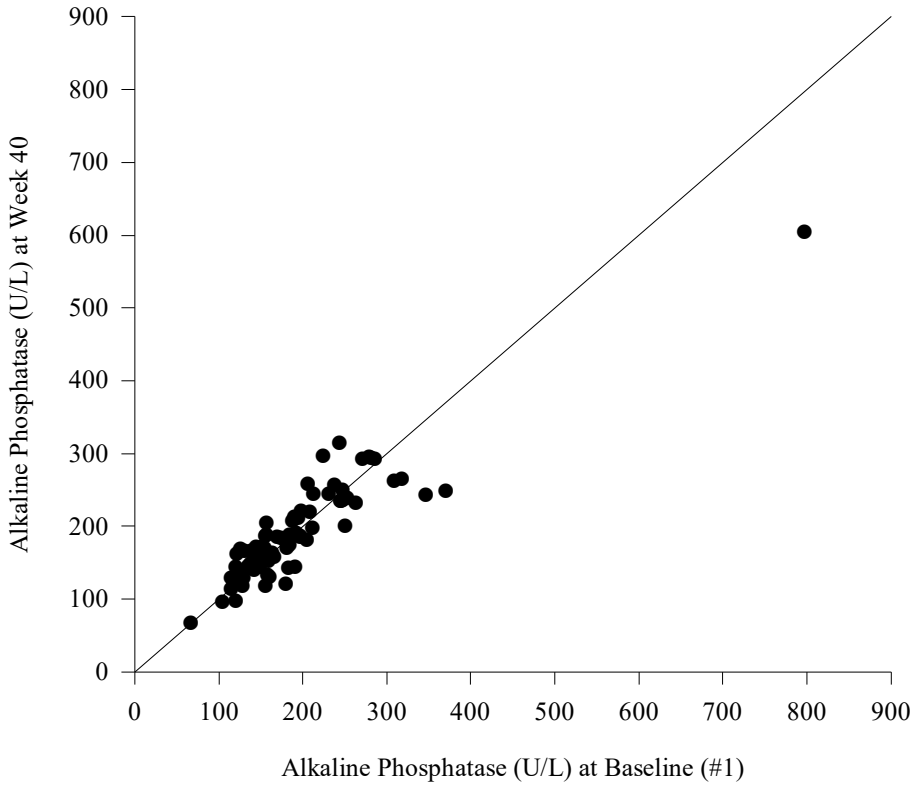


#1 : Baseline is defined as the value at Screening in BBI-4000-06 trial.

PAGE: 217 of 494
PROGRAM: f022 (OUTPUT: f14_03_04_04_scatter)
DATE: 2019/12/09
PROTOCOL NO: BBI-4000-07
Source：5.3.5.2-2 Figure 14.3.4-4 より改変

図 2.7.4-3　臨床検査値の散布図（BBI-4000-07 試験）（続き）
Biochemical（Safety Analysis Set）

Cohort 1 (0%/5%)

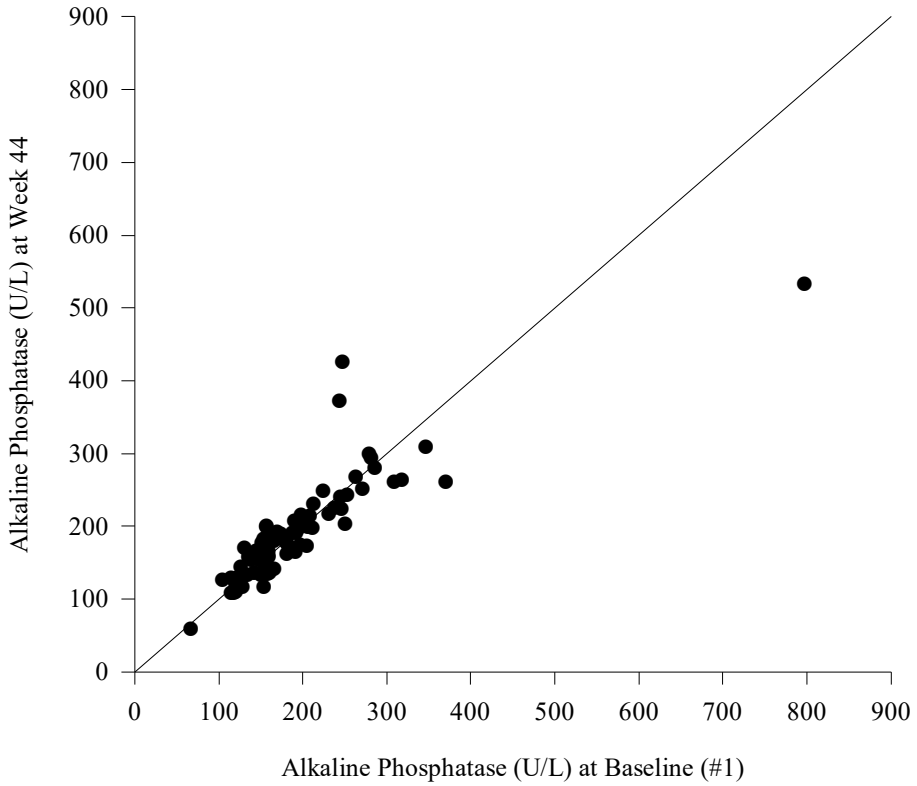


#1 : Baseline is defined as the value at Screening in BBI-4000-06 trial.

PAGE: 218 of 494
PROGRAM: f022 (OUTPUT: f14_03_04_04_scatter)
DATE: 2019/12/09
PROTOCOL NO: BBI-4000-07
Source：5.3.5.2-2 Figure 14.3.4-4 より改変

図 2.7.4-3　臨床検査値の散布図（BBI-4000-07 試験）（続き）
Biochemical（Safety Analysis Set）

Cohort 1 (0%/5%)

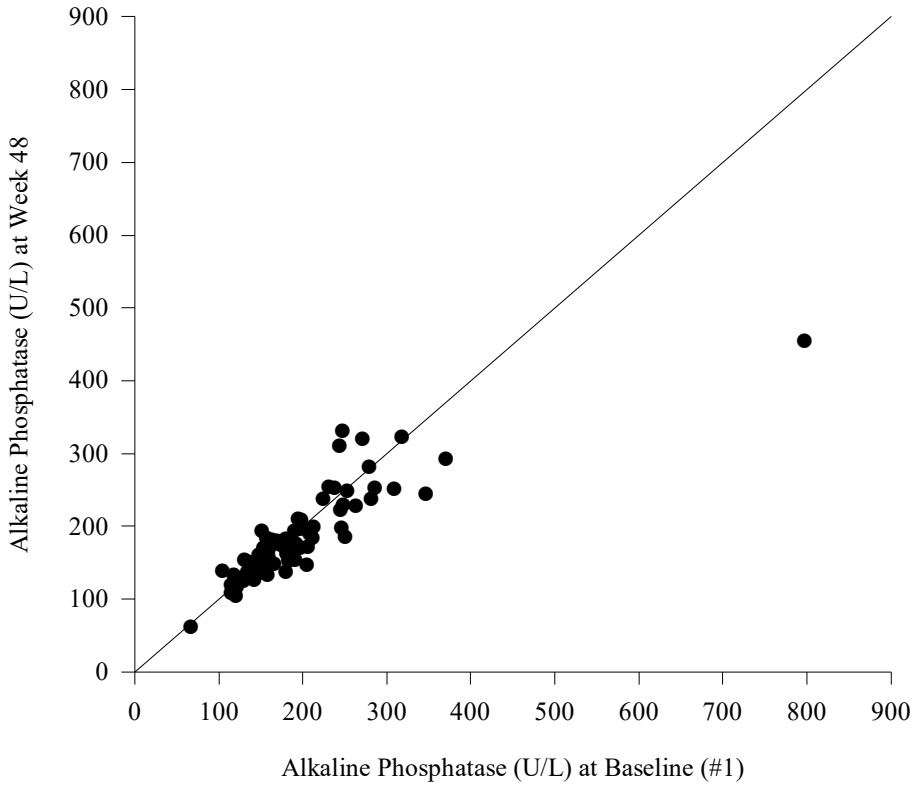


#1 : Baseline is defined as the value at Screening in BBI-4000-06 trial.

PAGE: 219 of 494
PROGRAM: f022 (OUTPUT: f14_03_04_04_scatter)
DATE: 2019/12/09
PROTOCOL NO: BBI-4000-07
Source：5.3.5.2-2 Figure 14.3.4-4 より改変

図 2.7.4-3　臨床検査値の散布図（BBI-4000-07 試験）（続き）
Biochemical（Safety Analysis Set）

Cohort 1 (0%/5%)

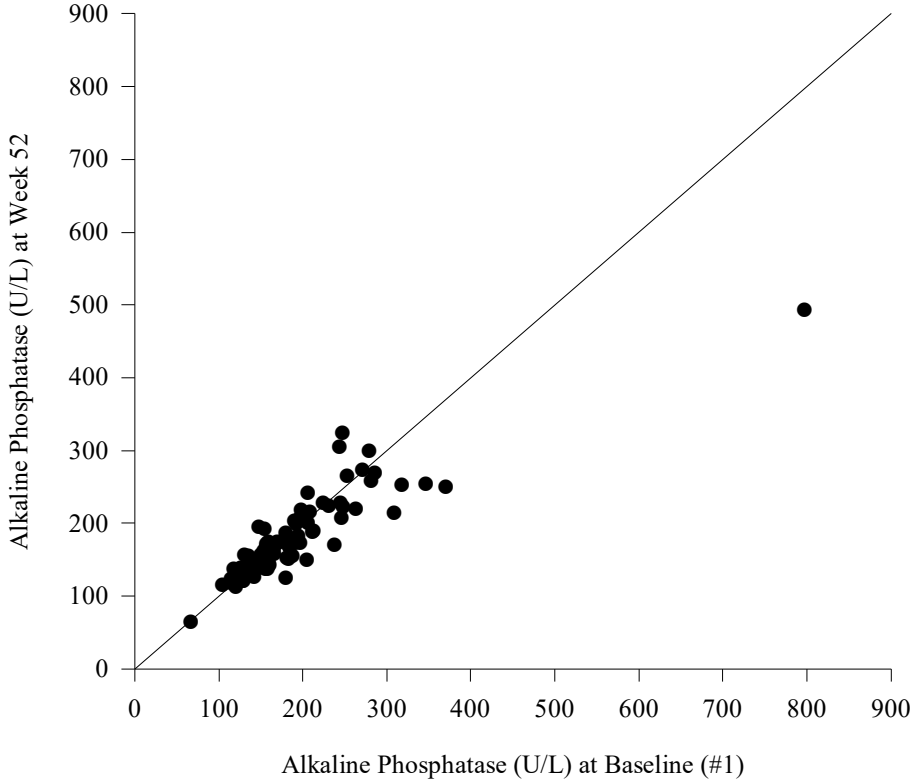


#1 : Baseline is defined as the value at Screening in BBI-4000-06 trial.

PAGE: 220 of 494
PROGRAM: f022 (OUTPUT: f14_03_04_04_scatter)
DATE: 2019/12/09
PROTOCOL NO: BBI-4000-07
Source：5.3.5.2-2 Figure 14.3.4-4 より改変

図 2.7.4-3　臨床検査値の散布図（BBI-4000-07 試験）（続き）
Biochemical（Safety Analysis Set）

Cohort 1 (0%/5%)

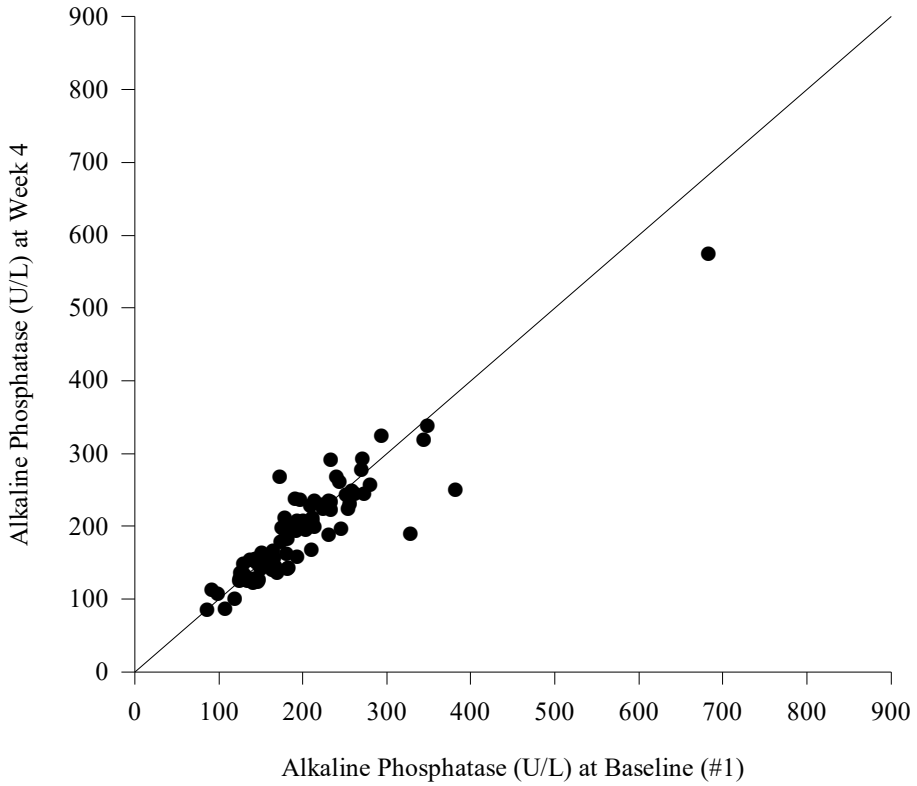


#1 : Baseline is defined as the value at Screening in BBI-4000-06 trial.

PAGE: 221 of 494
PROGRAM: f022 (OUTPUT: f14_03_04_04_scatter)
DATE: 2019/12/09
PROTOCOL NO: BBI-4000-07
Source：5.3.5.2-2 Figure 14.3.4-4 より改変

図 2.7.4-3　臨床検査値の散布図（BBI-4000-07 試験）（続き）
Biochemical（Safety Analysis Set）

Cohort 1 (5%/5%)

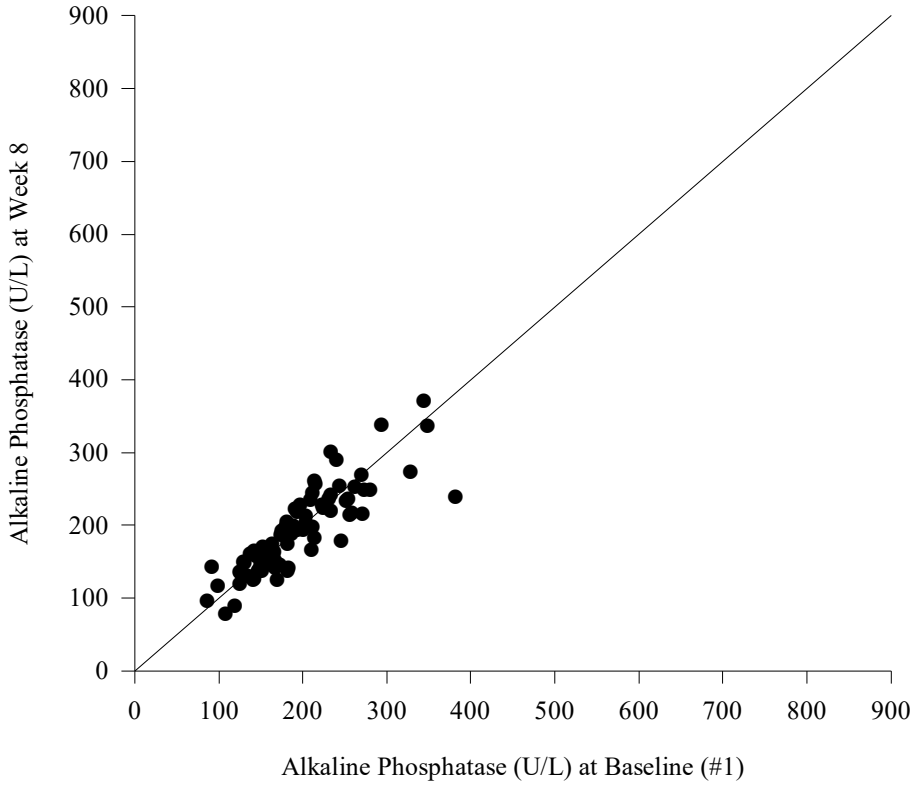


#1 : Baseline is defined as the value at Screening in BBI-4000-06 trial.

PAGE: 222 of 494
PROGRAM: f022 (OUTPUT: f14_03_04_04_scatter)
DATE: 2019/12/09
PROTOCOL NO: BBI-4000-07
Source：5.3.5.2-2 Figure 14.3.4-4 より改変

図 2.7.4-3　臨床検査値の散布図（BBI-4000-07 試験）（続き）
Biochemical（Safety Analysis Set）

Cohort 1 (5%/5%)

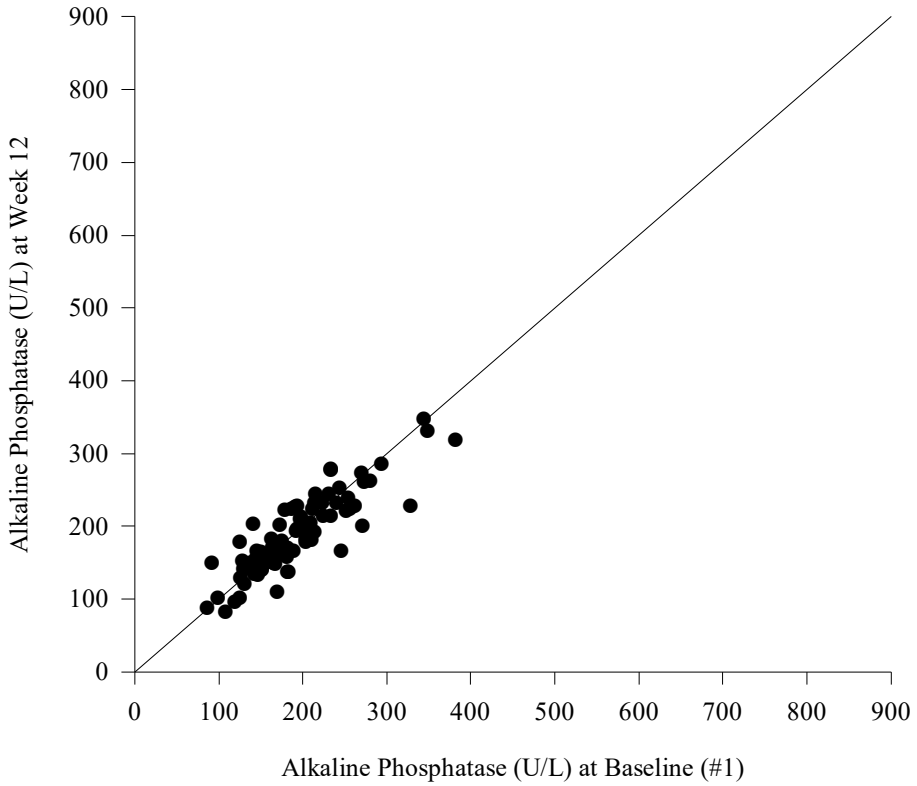


#1 : Baseline is defined as the value at Screening in BBI-4000-06 trial.

PAGE: 223 of 494
PROGRAM: f022 (OUTPUT: f14_03_04_04_scatter)
DATE: 2019/12/09
PROTOCOL NO: BBI-4000-07
Source：5.3.5.2-2 Figure 14.3.4-4 より改変

図 2.7.4-3　臨床検査値の散布図（BBI-4000-07 試験）（続き）
Biochemical（Safety Analysis Set）

Cohort 1 (5%/5%)

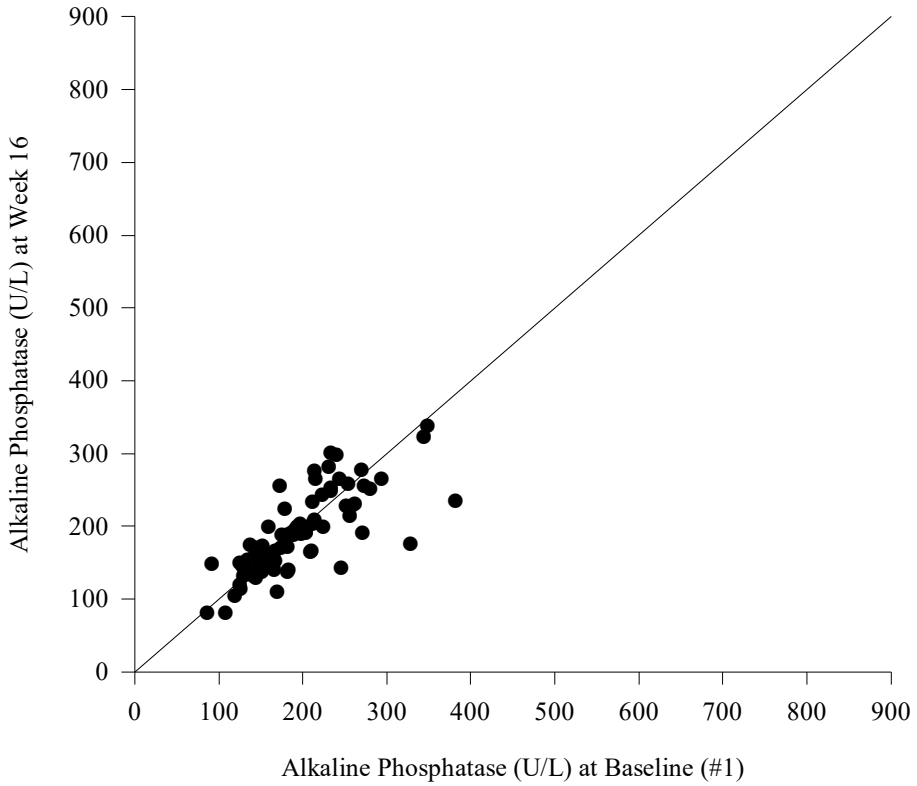


#1 : Baseline is defined as the value at Screening in BBI-4000-06 trial.

PAGE: 224 of 494
PROGRAM: f022 (OUTPUT: f14_03_04_04_scatter)
DATE: 2019/12/09
PROTOCOL NO: BBI-4000-07
Source：5.3.5.2-2 Figure 14.3.4-4 より改変

図 2.7.4-3　臨床検査値の散布図（BBI-4000-07 試験）（続き）
Biochemical（Safety Analysis Set）

Cohort 1 (5%/5%)

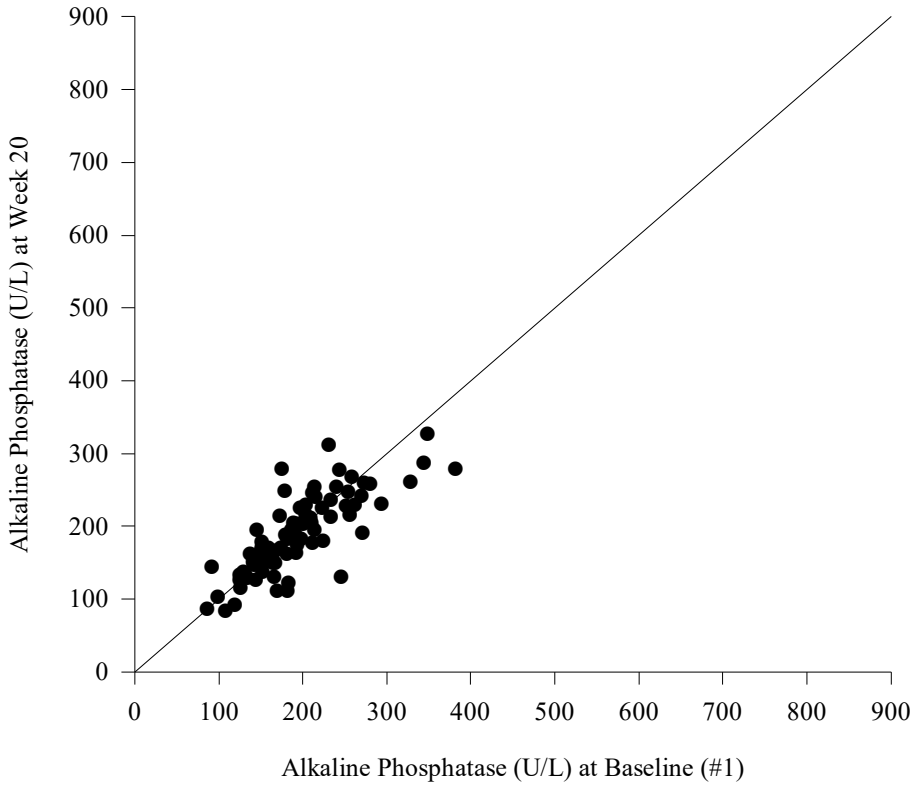


#1 : Baseline is defined as the value at Screening in BBI-4000-06 trial.

PAGE: 225 of 494
PROGRAM: f022 (OUTPUT: f14_03_04_04_scatter)
DATE: 2019/12/09
PROTOCOL NO: BBI-4000-07
Source：5.3.5.2-2 Figure 14.3.4-4 より改変

図 2.7.4-3　臨床検査値の散布図（BBI-4000-07 試験）（続き）
Biochemical（Safety Analysis Set）

Cohort 1 (5%/5%)

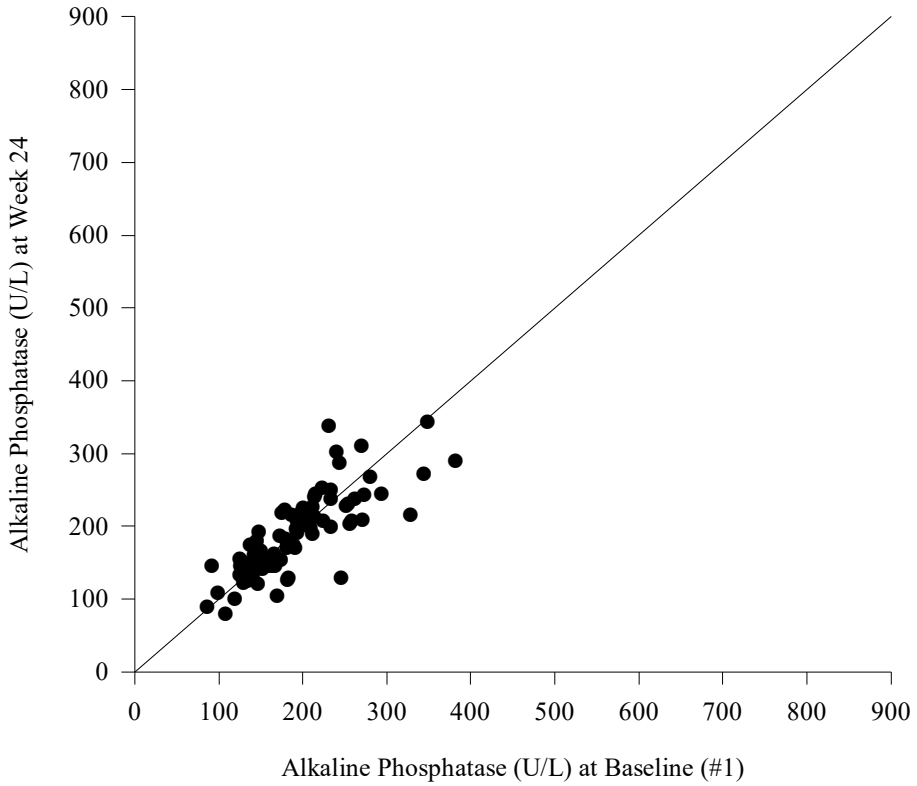


#1 : Baseline is defined as the value at Screening in BBI-4000-06 trial.

PAGE: 226 of 494
PROGRAM: f022 (OUTPUT: f14_03_04_04_scatter)
DATE: 2019/12/09
PROTOCOL NO: BBI-4000-07
Source：5.3.5.2-2 Figure 14.3.4-4 より改変

図 2.7.4-3　臨床検査値の散布図（BBI-4000-07 試験）（続き）
Biochemical（Safety Analysis Set）

Cohort 1 (5%/5%)

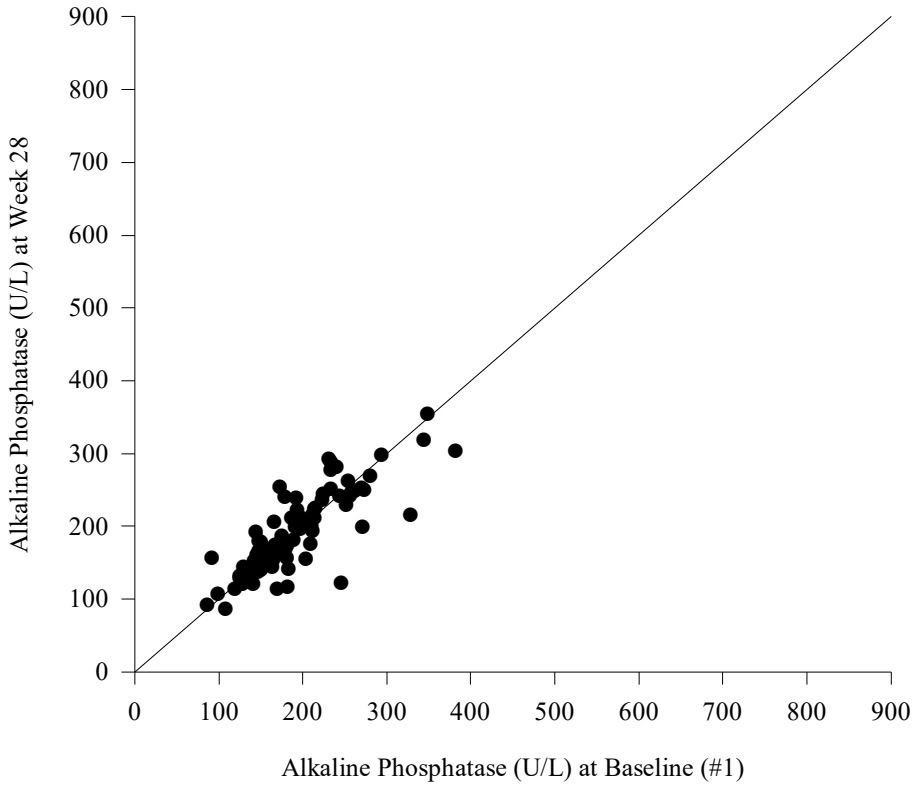


#1 : Baseline is defined as the value at Screening in BBI-4000-06 trial.

PAGE: 227 of 494
PROGRAM: f022 (OUTPUT: f14_03_04_04_scatter)
DATE: 2019/12/09
PROTOCOL NO: BBI-4000-07
Source：5.3.5.2-2 Figure 14.3.4-4 より改変

図 2.7.4-3　臨床検査値の散布図（BBI-4000-07 試験）（続き）
Biochemical（Safety Analysis Set）

Cohort 1 (5%/5%)

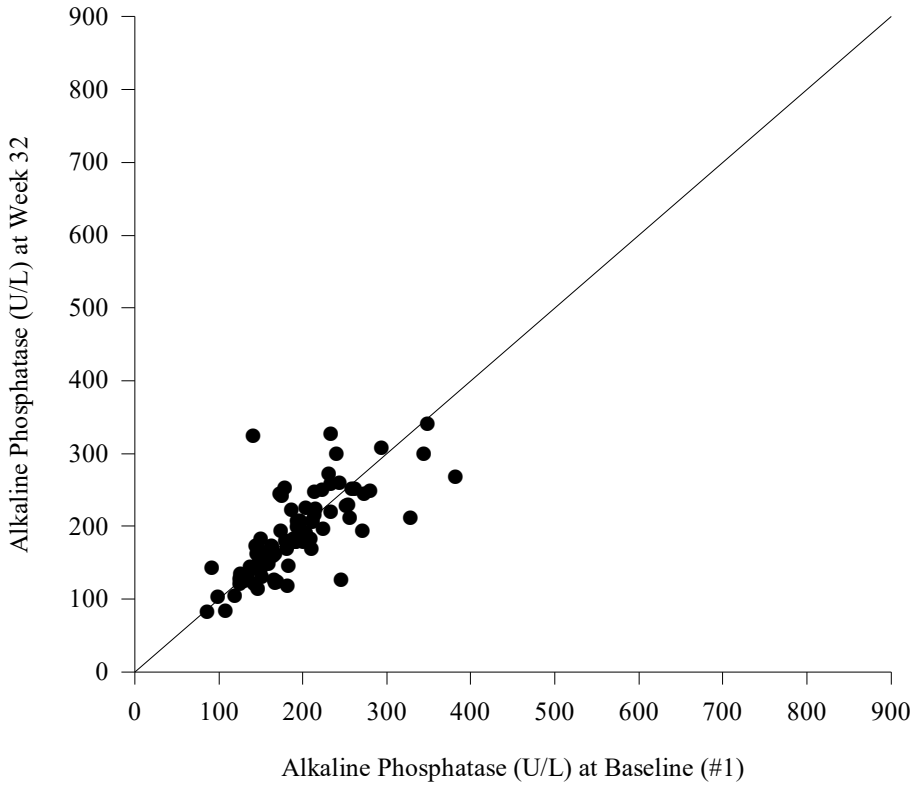


#1 : Baseline is defined as the value at Screening in BBI-4000-06 trial.

PAGE: 228 of 494
PROGRAM: f022 (OUTPUT: f14_03_04_04_scatter)
DATE: 2019/12/09
PROTOCOL NO: BBI-4000-07
Source：5.3.5.2-2 Figure 14.3.4-4 より改変

図 2.7.4-3　臨床検査値の散布図（BBI-4000-07 試験）（続き）
Biochemical（Safety Analysis Set）

Cohort 1 (5%/5%)

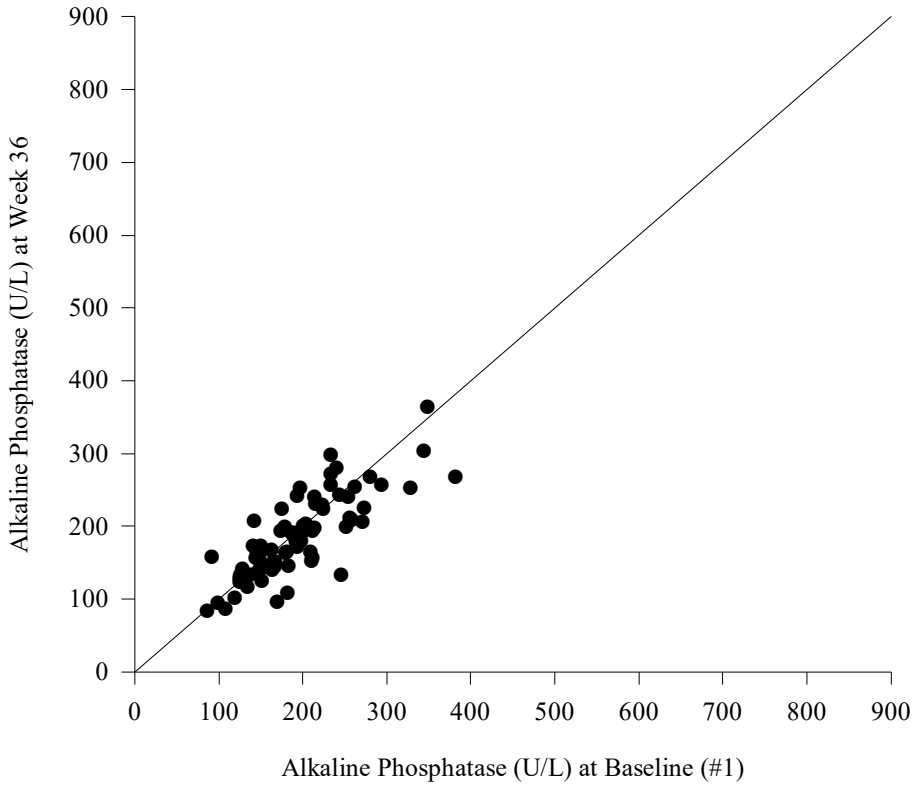


#1 : Baseline is defined as the value at Screening in BBI-4000-06 trial.

PAGE: 229 of 494
PROGRAM: f022 (OUTPUT: f14_03_04_04_scatter)
DATE: 2019/12/09
PROTOCOL NO: BBI-4000-07
Source：5.3.5.2-2 Figure 14.3.4-4 より改変

図 2.7.4-3　臨床検査値の散布図（BBI-4000-07 試験）（続き）
Biochemical（Safety Analysis Set）

Cohort 1 (5%/5%)

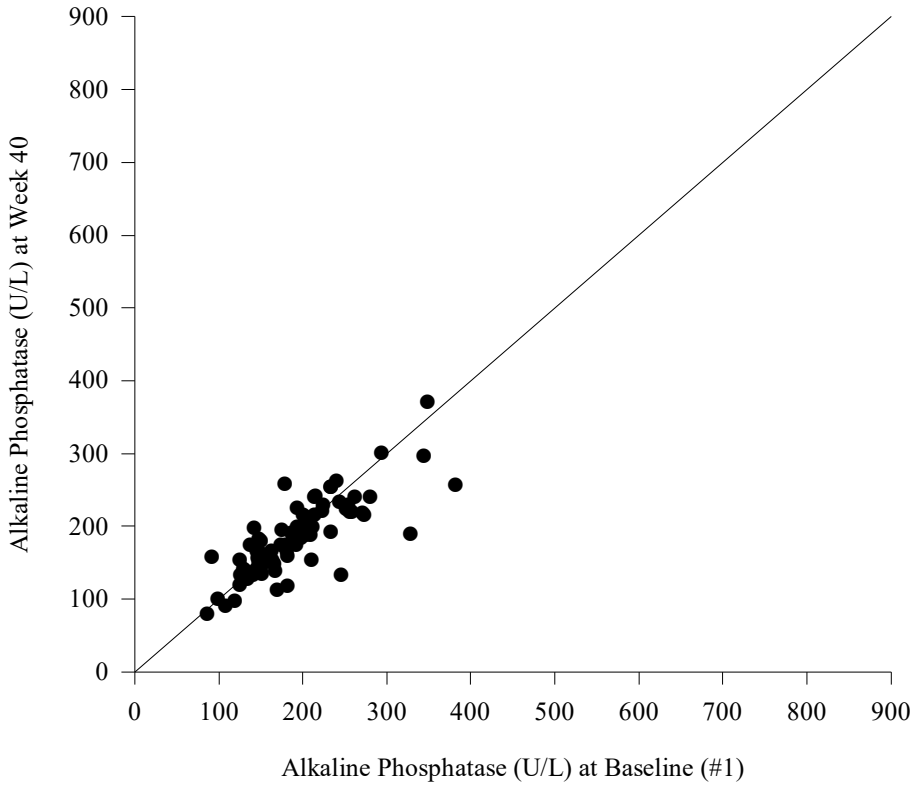


#1 : Baseline is defined as the value at Screening in BBI-4000-06 trial.

PAGE: 230 of 494
PROGRAM: f022 (OUTPUT: f14_03_04_04_scatter)
DATE: 2019/12/09
PROTOCOL NO: BBI-4000-07
Source：5.3.5.2-2 Figure 14.3.4-4 より改変

図 2.7.4-3　臨床検査値の散布図（BBI-4000-07 試験）（続き）
Biochemical（Safety Analysis Set）

Cohort 1 (5%/5%)

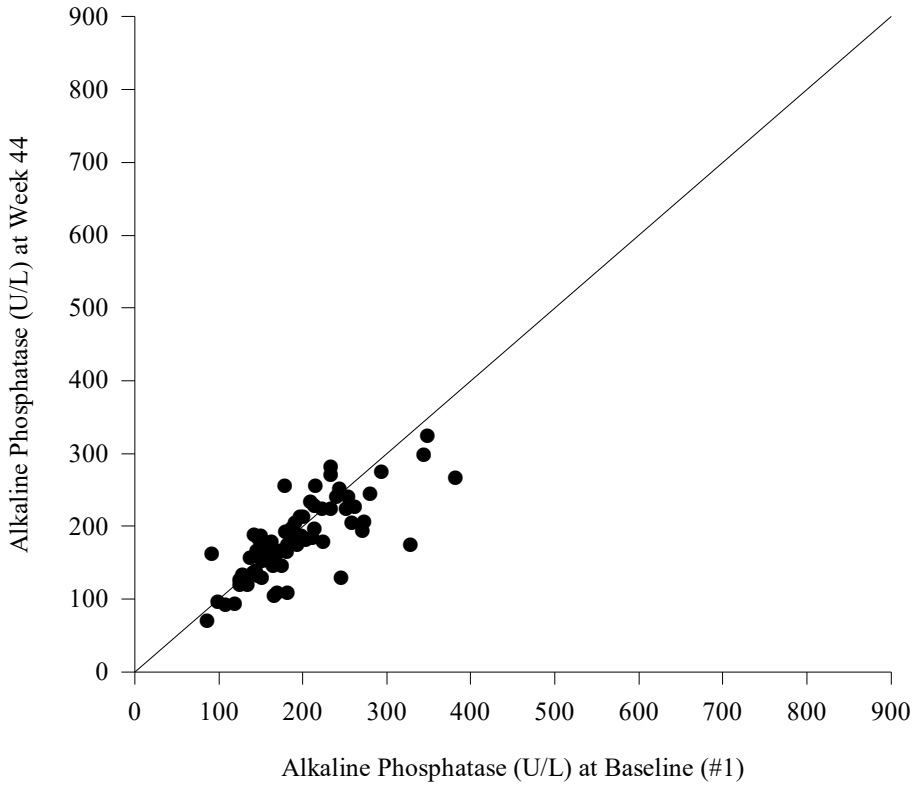


#1 : Baseline is defined as the value at Screening in BBI-4000-06 trial.

PAGE: 231 of 494
PROGRAM: f022 (OUTPUT: f14_03_04_04_scatter)
DATE: 2019/12/09
PROTOCOL NO: BBI-4000-07
Source：5.3.5.2-2 Figure 14.3.4-4 より改変

図 2.7.4-3　臨床検査値の散布図（BBI-4000-07 試験）（続き）
Biochemical（Safety Analysis Set）

Cohort 1 (5%/5%)

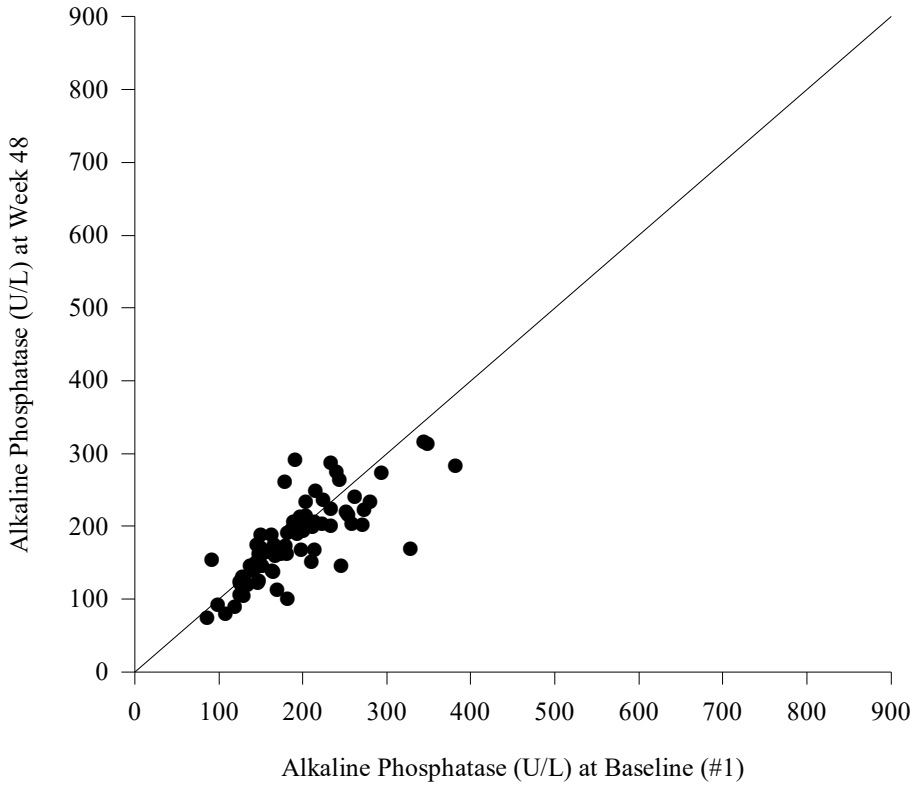


#1 : Baseline is defined as the value at Screening in BBI-4000-06 trial.

PAGE: 232 of 494
PROGRAM: f022 (OUTPUT: f14_03_04_04_scatter)
DATE: 2019/12/09
PROTOCOL NO: BBI-4000-07
Source：5.3.5.2-2 Figure 14.3.4-4 より改変

図 2.7.4-3　臨床検査値の散布図（BBI-4000-07 試験）（続き）
Biochemical（Safety Analysis Set）

Cohort 1 (5%/5%)

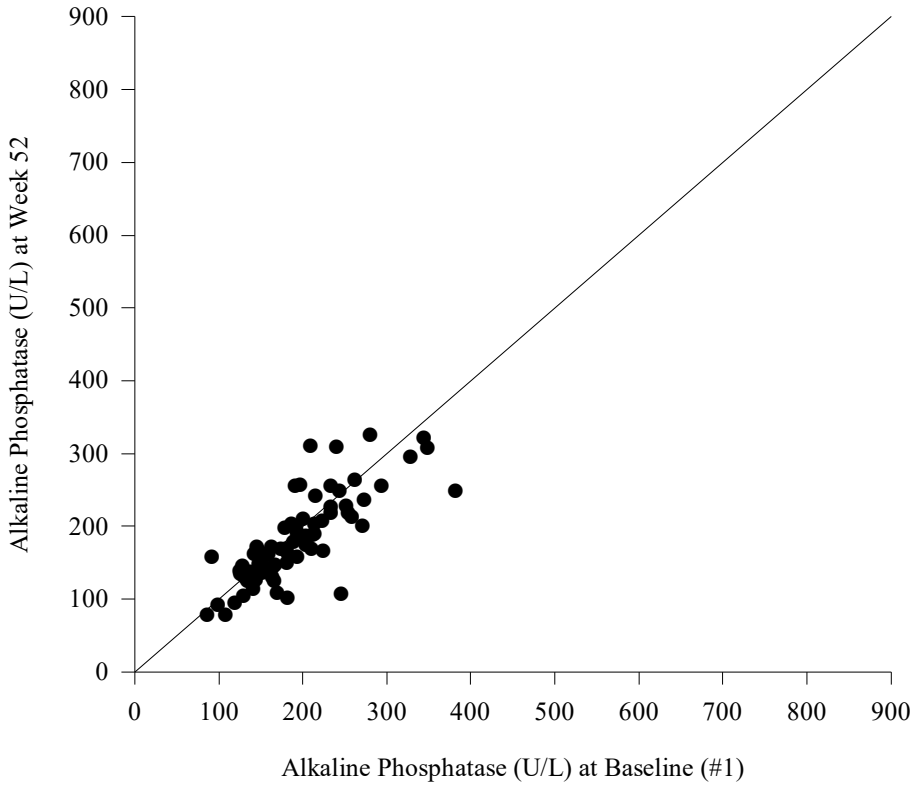


#1 : Baseline is defined as the value at Screening in BBI-4000-06 trial.

PAGE: 233 of 494
PROGRAM: f022 (OUTPUT: f14_03_04_04_scatter)
DATE: 2019/12/09
PROTOCOL NO: BBI-4000-07
Source：5.3.5.2-2 Figure 14.3.4-4 より改変

図 2.7.4-3　臨床検査値の散布図（BBI-4000-07 試験）（続き）
Biochemical（Safety Analysis Set）

Cohort 1 (5%/5%)

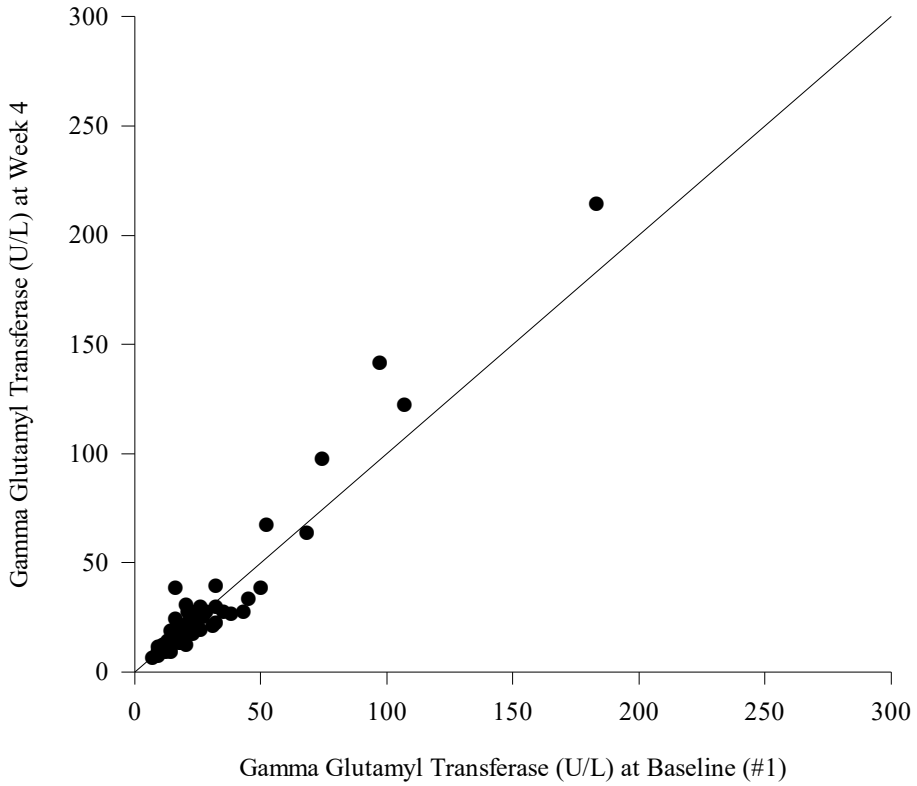


#1 : Baseline is defined as the value at Screening in BBI-4000-06 trial.

PAGE: 234 of 494
PROGRAM: f022 (OUTPUT: f14_03_04_04_scatter)
DATE: 2019/12/09
PROTOCOL NO: BBI-4000-07
Source：5.3.5.2-2 Figure 14.3.4-4 より改変

図 2.7.4-3　臨床検査値の散布図（BBI-4000-07 試験）（続き）
Biochemical（Safety Analysis Set）

Cohort 1 (0%/5%)

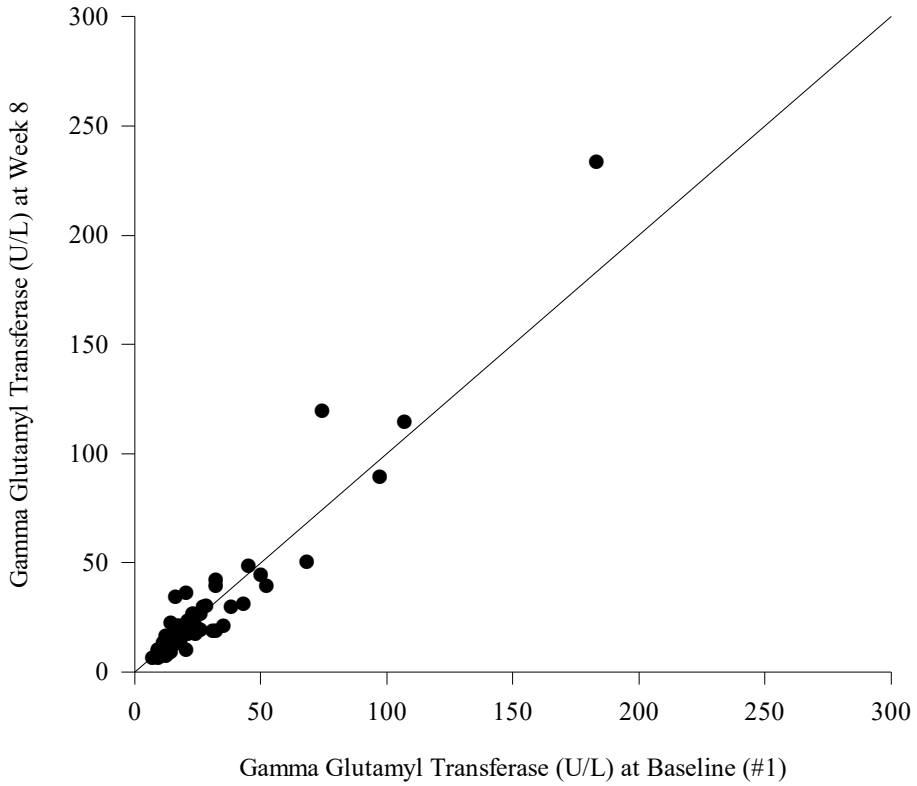


#1 : Baseline is defined as the value at Screening in BBI-4000-06 trial.

PAGE: 235 of 494
PROGRAM: f022 (OUTPUT: f14_03_04_04_scatter)
DATE: 2019/12/09
PROTOCOL NO: BBI-4000-07
Source：5.3.5.2-2 Figure 14.3.4-4 より改変

図 2.7.4-3　臨床検査値の散布図（BBI-4000-07 試験）（続き）
Biochemical（Safety Analysis Set）

Cohort 1 (0%/5%)

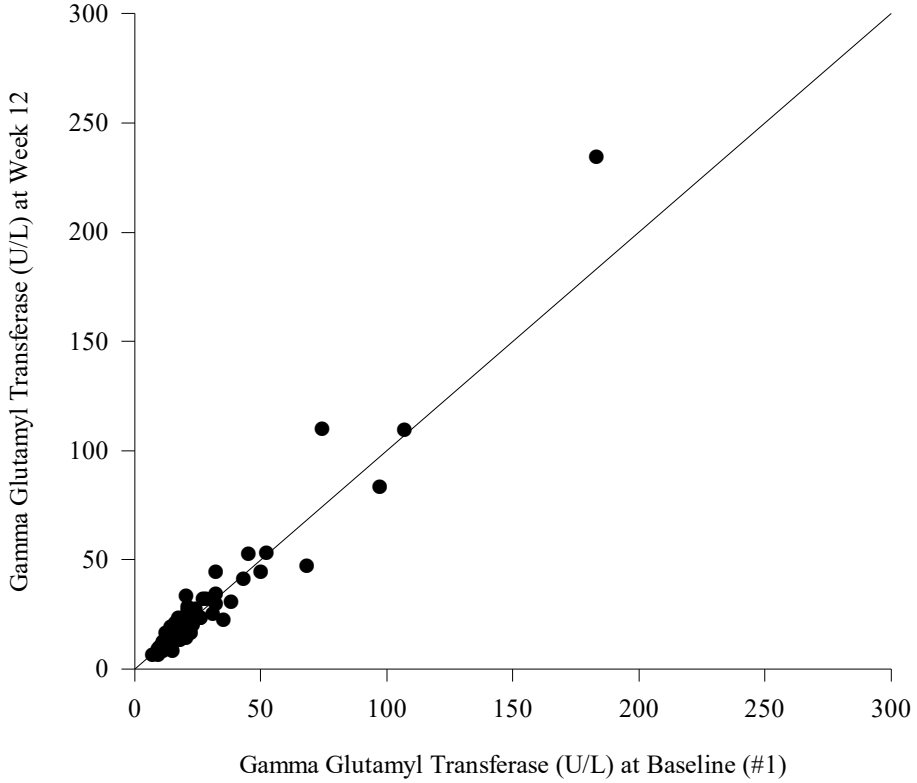


#1 : Baseline is defined as the value at Screening in BBI-4000-06 trial.

PAGE: 236 of 494
PROGRAM: f022 (OUTPUT: f14_03_04_04_scatter)
DATE: 2019/12/09
PROTOCOL NO: BBI-4000-07
Source：5.3.5.2-2 Figure 14.3.4-4 より改変

図 2.7.4-3　臨床検査値の散布図（BBI-4000-07 試験）（続き）
Biochemical（Safety Analysis Set）

Cohort 1 (0%/5%)

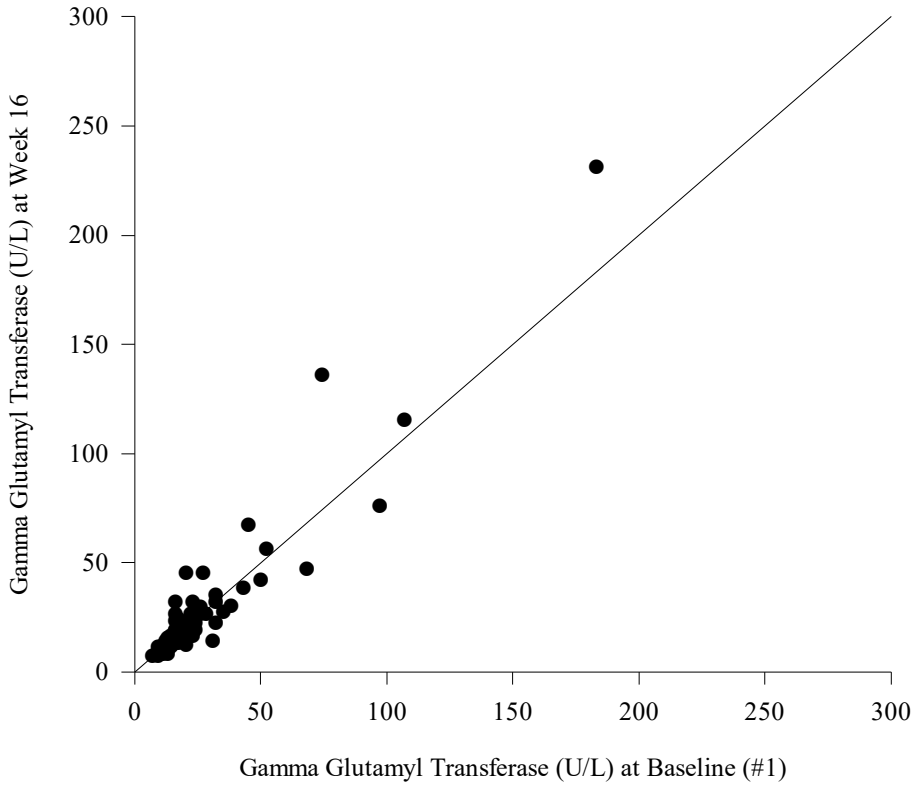


#1 : Baseline is defined as the value at Screening in BBI-4000-06 trial.

PAGE: 237 of 494
PROGRAM: f022 (OUTPUT: f14_03_04_04_scatter)
DATE: 2019/12/09
PROTOCOL NO: BBI-4000-07
Source：5.3.5.2-2 Figure 14.3.4-4 より改変

図 2.7.4-3　臨床検査値の散布図（BBI-4000-07 試験）（続き）
Biochemical（Safety Analysis Set）

Cohort 1 (0%/5%)

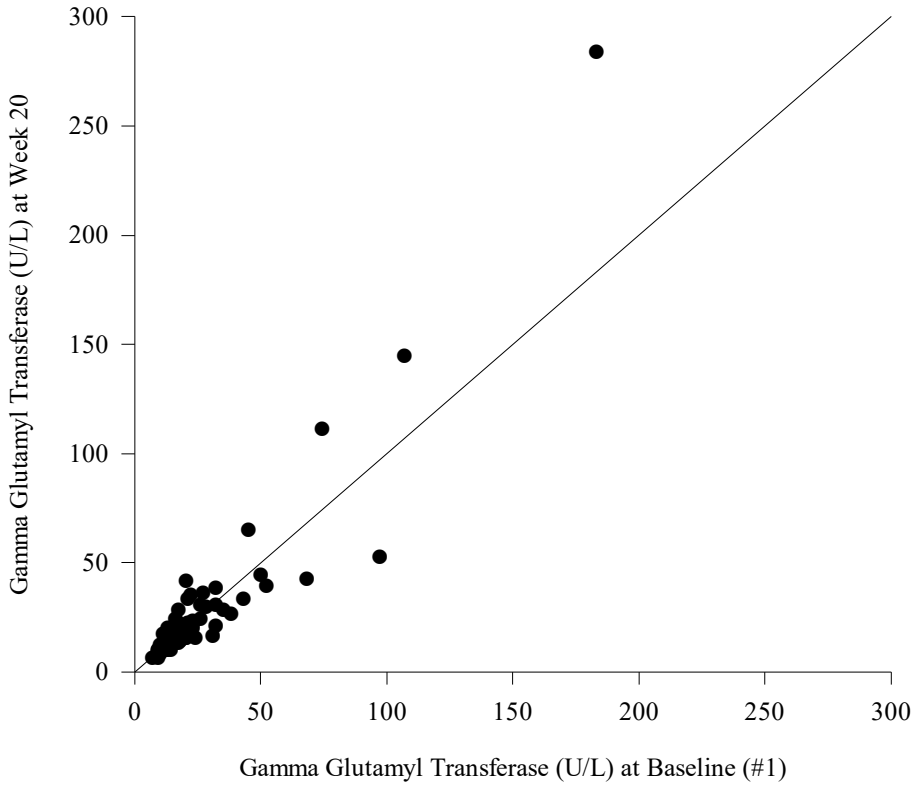


#1 : Baseline is defined as the value at Screening in BBI-4000-06 trial.

PAGE: 238 of 494
PROGRAM: f022 (OUTPUT: f14_03_04_04_scatter)
DATE: 2019/12/09
PROTOCOL NO: BBI-4000-07
Source：5.3.5.2-2 Figure 14.3.4-4 より改変

図 2.7.4-3　臨床検査値の散布図（BBI-4000-07 試験）（続き）
Biochemical（Safety Analysis Set）

Cohort 1 (0%/5%)

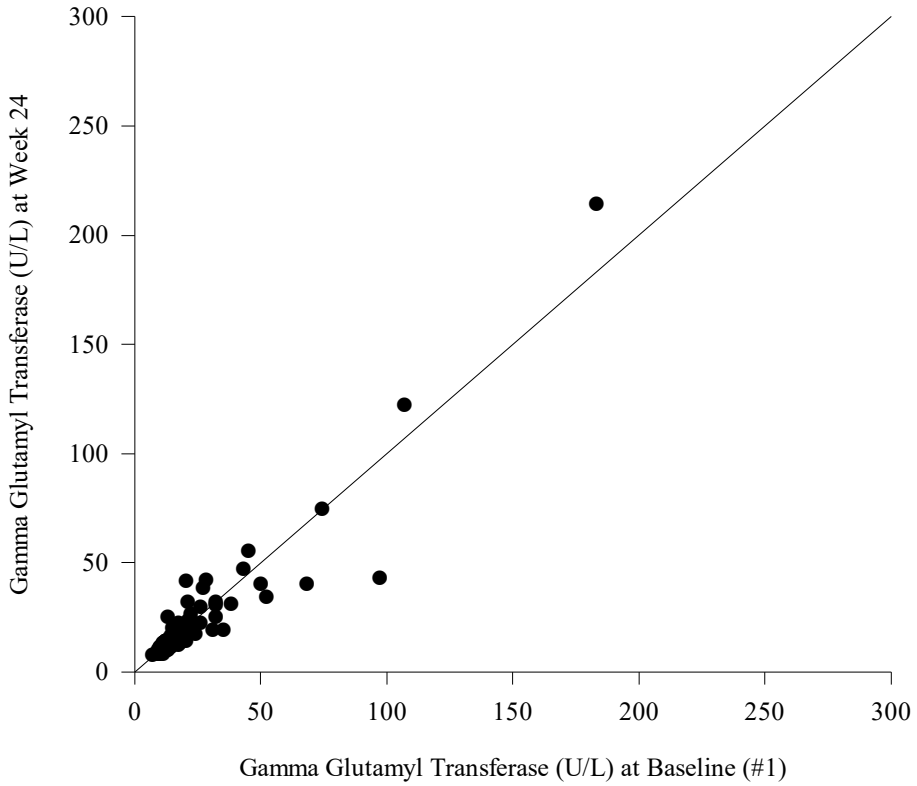


#1 : Baseline is defined as the value at Screening in BBI-4000-06 trial.

PAGE: 239 of 494
PROGRAM: f022 (OUTPUT: f14_03_04_04_scatter)
DATE: 2019/12/09
PROTOCOL NO: BBI-4000-07
Source：5.3.5.2-2 Figure 14.3.4-4 より改変

図 2.7.4-3　臨床検査値の散布図（BBI-4000-07 試験）（続き）
Biochemical（Safety Analysis Set）

Cohort 1 (0%/5%)

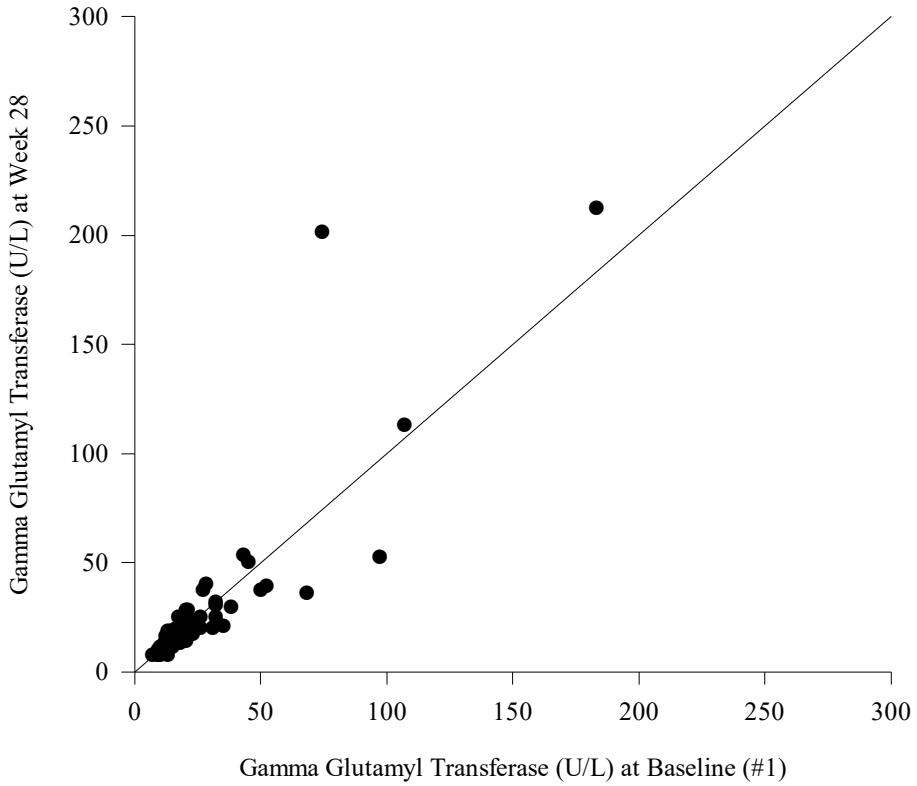


#1 : Baseline is defined as the value at Screening in BBI-4000-06 trial.

PAGE: 240 of 494
PROGRAM: f022 (OUTPUT: f14_03_04_04_scatter)
DATE: 2019/12/09
PROTOCOL NO: BBI-4000-07
Source：5.3.5.2-2 Figure 14.3.4-4 より改変

図 2.7.4-3　臨床検査値の散布図（BBI-4000-07 試験）（続き）
Biochemical（Safety Analysis Set）

Cohort 1 (0%/5%)

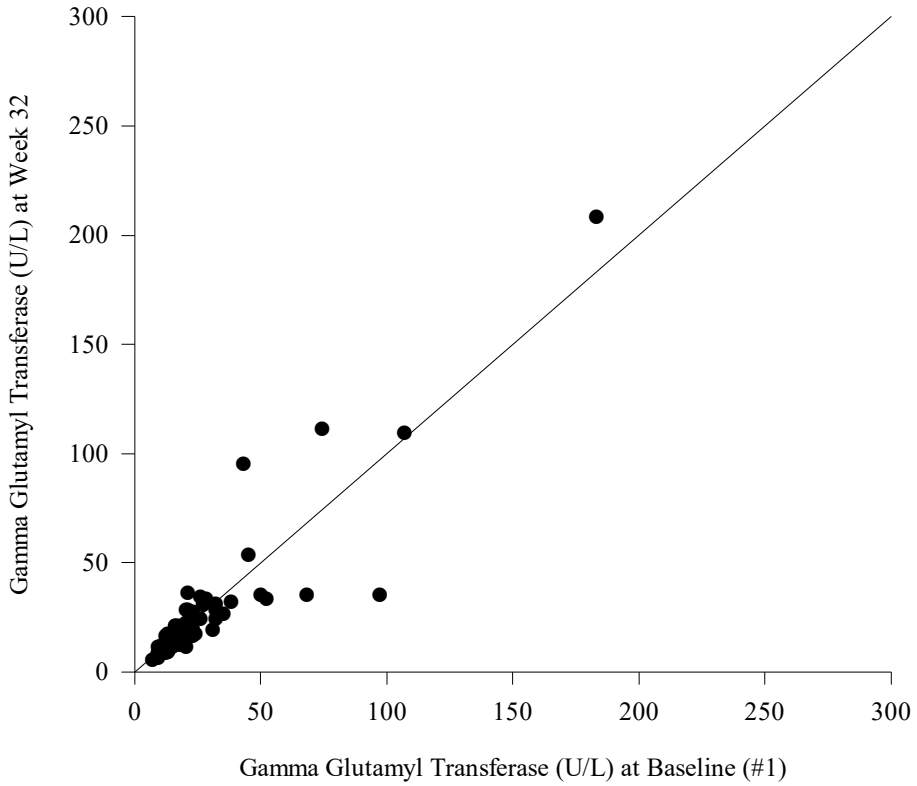


#1 : Baseline is defined as the value at Screening in BBI-4000-06 trial.

PAGE: 241 of 494
PROGRAM: f022 (OUTPUT: f14_03_04_04_scatter)
DATE: 2019/12/09
PROTOCOL NO: BBI-4000-07
Source：5.3.5.2-2 Figure 14.3.4-4 より改変

図 2.7.4-3　臨床検査値の散布図（BBI-4000-07 試験）（続き）
Biochemical（Safety Analysis Set）

Cohort 1 (0%/5%)

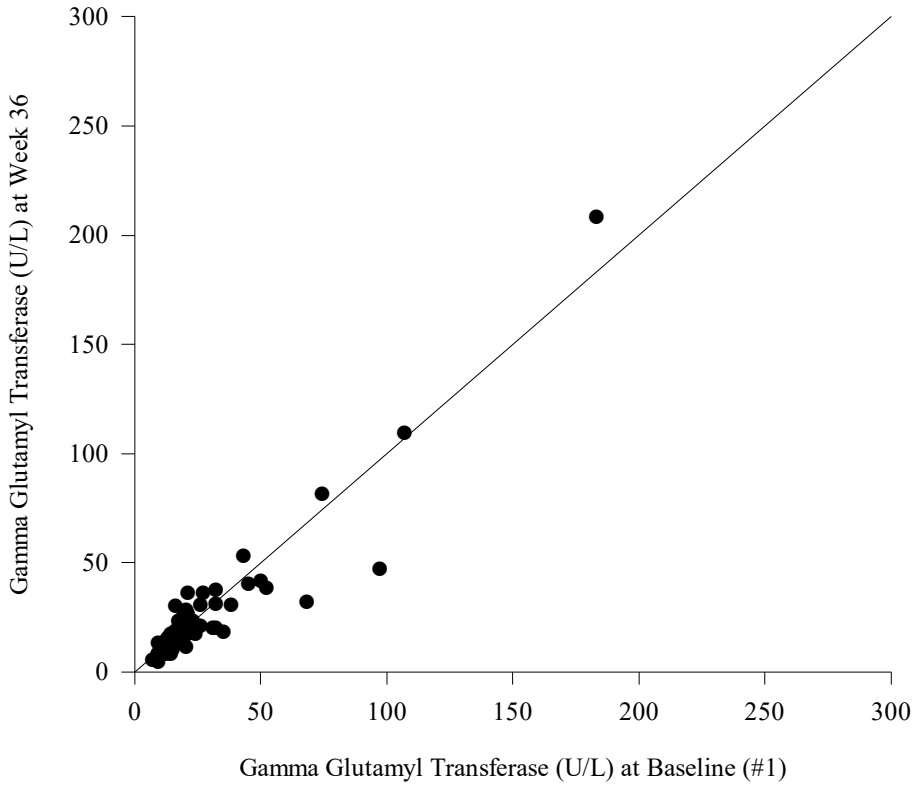


#1 : Baseline is defined as the value at Screening in BBI-4000-06 trial.

PAGE: 242 of 494
PROGRAM: f022 (OUTPUT: f14_03_04_04_scatter)
DATE: 2019/12/09
PROTOCOL NO: BBI-4000-07
Source：5.3.5.2-2 Figure 14.3.4-4 より改変

図 2.7.4-3　臨床検査値の散布図（BBI-4000-07 試験）（続き）
Biochemical（Safety Analysis Set）

Cohort 1 (0%/5%)

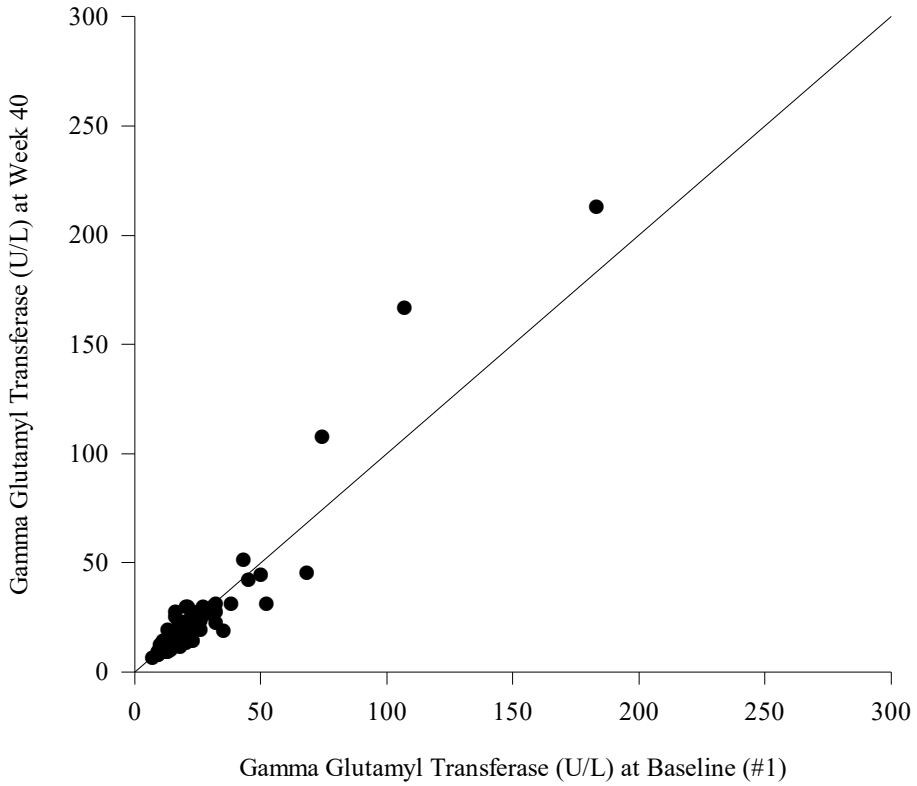


#1 : Baseline is defined as the value at Screening in BBI-4000-06 trial.

PAGE: 243 of 494
PROGRAM: f022 (OUTPUT: f14_03_04_04_scatter)
DATE: 2019/12/09
PROTOCOL NO: BBI-4000-07
Source：5.3.5.2-2 Figure 14.3.4-4 より改変

図 2.7.4-3　臨床検査値の散布図（BBI-4000-07 試験）（続き）
Biochemical（Safety Analysis Set）

Cohort 1 (0%/5%)

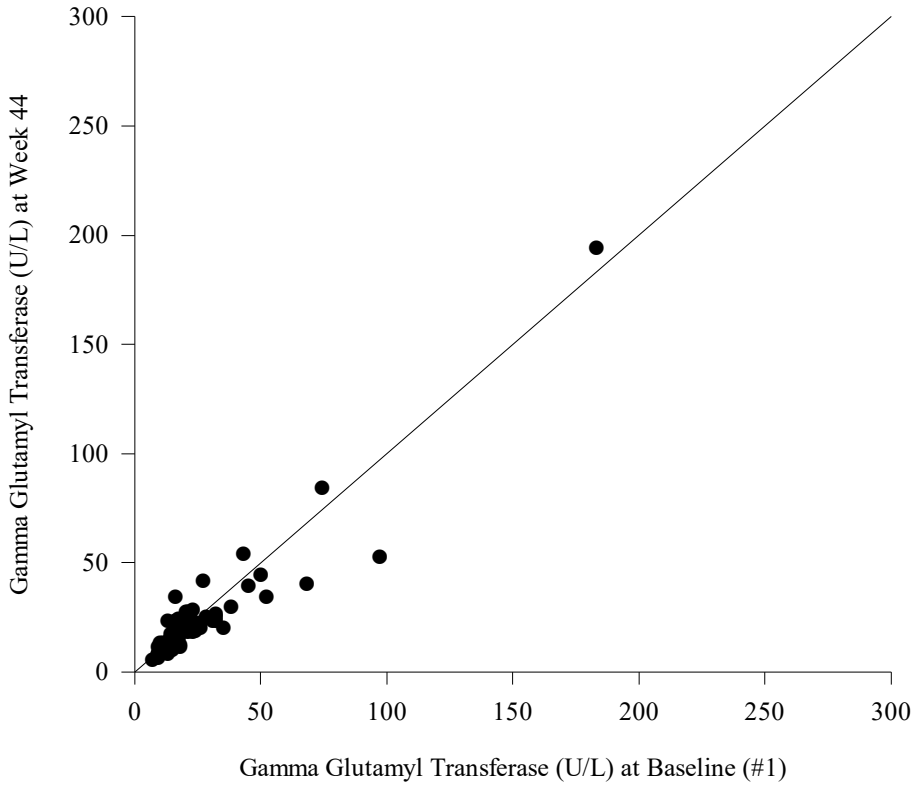


#1 : Baseline is defined as the value at Screening in BBI-4000-06 trial.

PAGE: 244 of 494
PROGRAM: f022 (OUTPUT: f14_03_04_04_scatter)
DATE: 2019/12/09
PROTOCOL NO: BBI-4000-07
Source：5.3.5.2-2 Figure 14.3.4-4 より改変

図 2.7.4-3　臨床検査値の散布図（BBI-4000-07 試験）（続き）
Biochemical（Safety Analysis Set）

Cohort 1 (0%/5%)

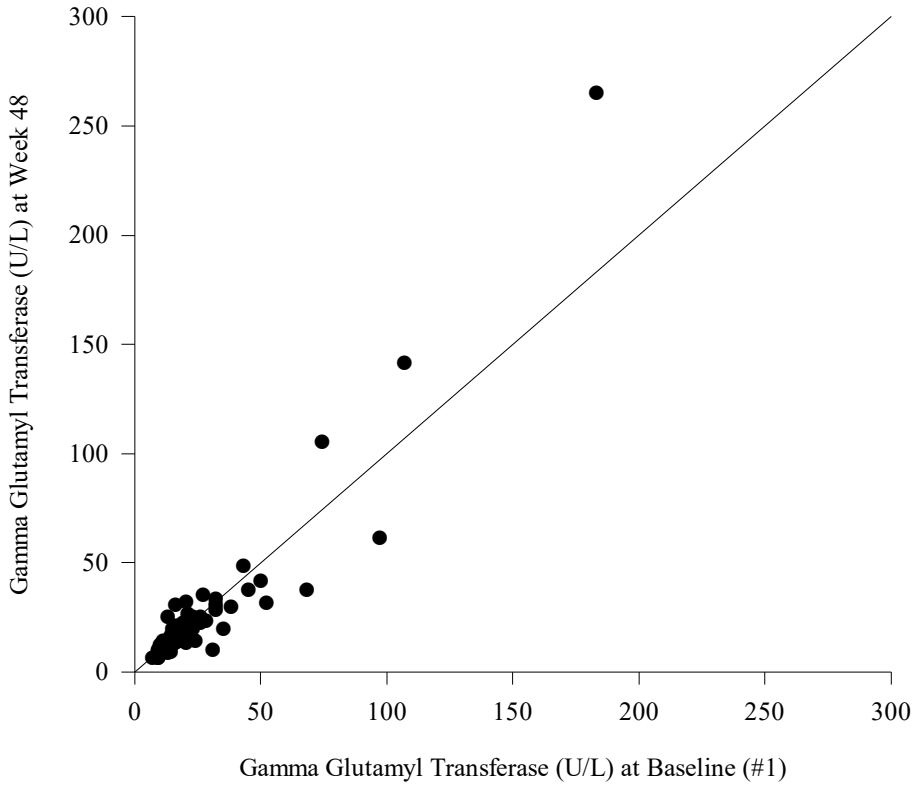


#1 : Baseline is defined as the value at Screening in BBI-4000-06 trial.

PAGE: 245 of 494
PROGRAM: f022 (OUTPUT: f14_03_04_04_scatter)
DATE: 2019/12/09
PROTOCOL NO: BBI-4000-07
Source：5.3.5.2-2 Figure 14.3.4-4 より改変

図 2.7.4-3　臨床検査値の散布図（BBI-4000-07 試験）（続き）
Biochemical（Safety Analysis Set）

Cohort 1 (0%/5%)

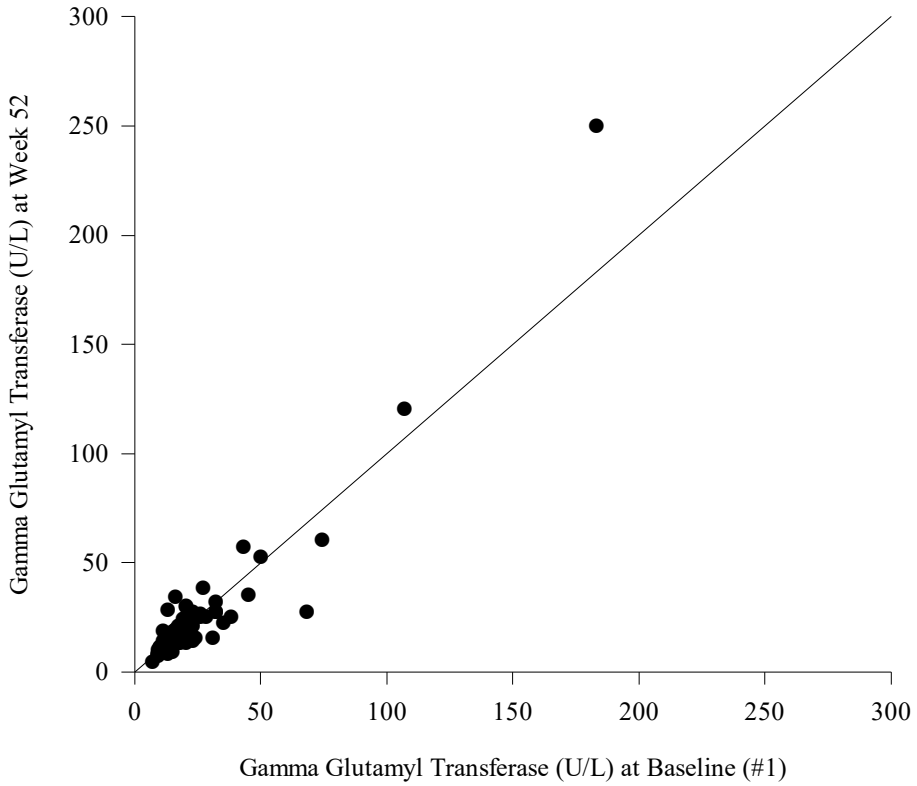


#1 : Baseline is defined as the value at Screening in BBI-4000-06 trial.

PAGE: 246 of 494
PROGRAM: f022 (OUTPUT: f14_03_04_04_scatter)
DATE: 2019/12/09
PROTOCOL NO: BBI-4000-07
Source：5.3.5.2-2 Figure 14.3.4-4 より改変

図 2.7.4-3　臨床検査値の散布図（BBI-4000-07 試験）（続き）
Biochemical（Safety Analysis Set）

Cohort 1 (0%/5%)

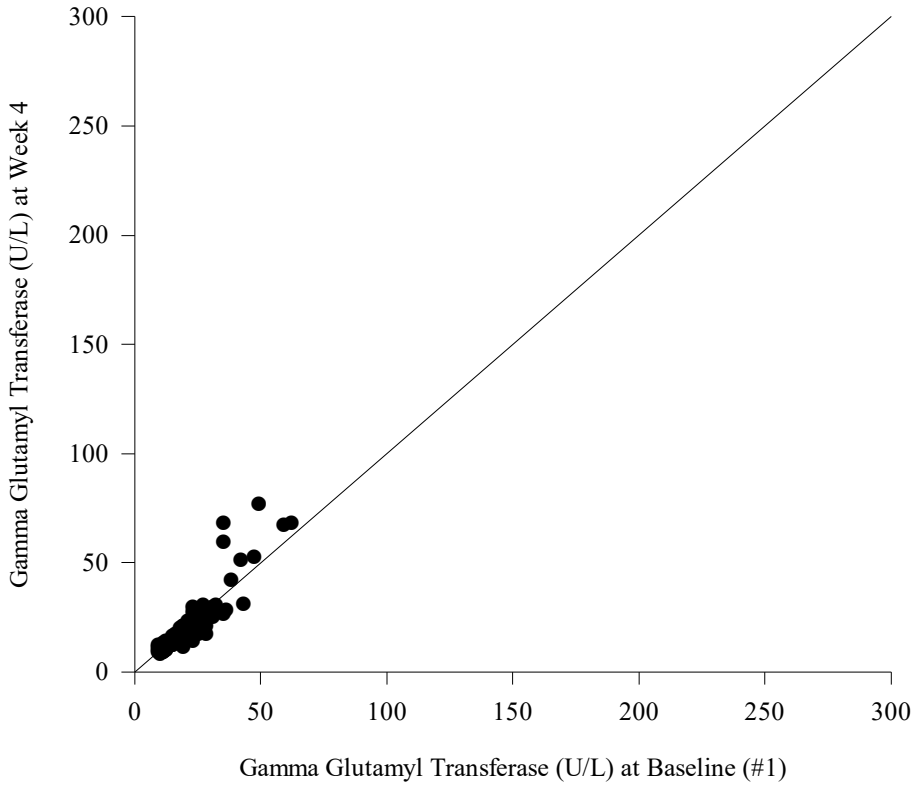


#1 : Baseline is defined as the value at Screening in BBI-4000-06 trial.

PAGE: 247 of 494
PROGRAM: f022 (OUTPUT: f14_03_04_04_scatter)
DATE: 2019/12/09
PROTOCOL NO: BBI-4000-07
Source：5.3.5.2-2 Figure 14.3.4-4 より改変

図 2.7.4-3　臨床検査値の散布図（BBI-4000-07 試験）（続き）
Biochemical（Safety Analysis Set）

Cohort 1 (5%/5%)

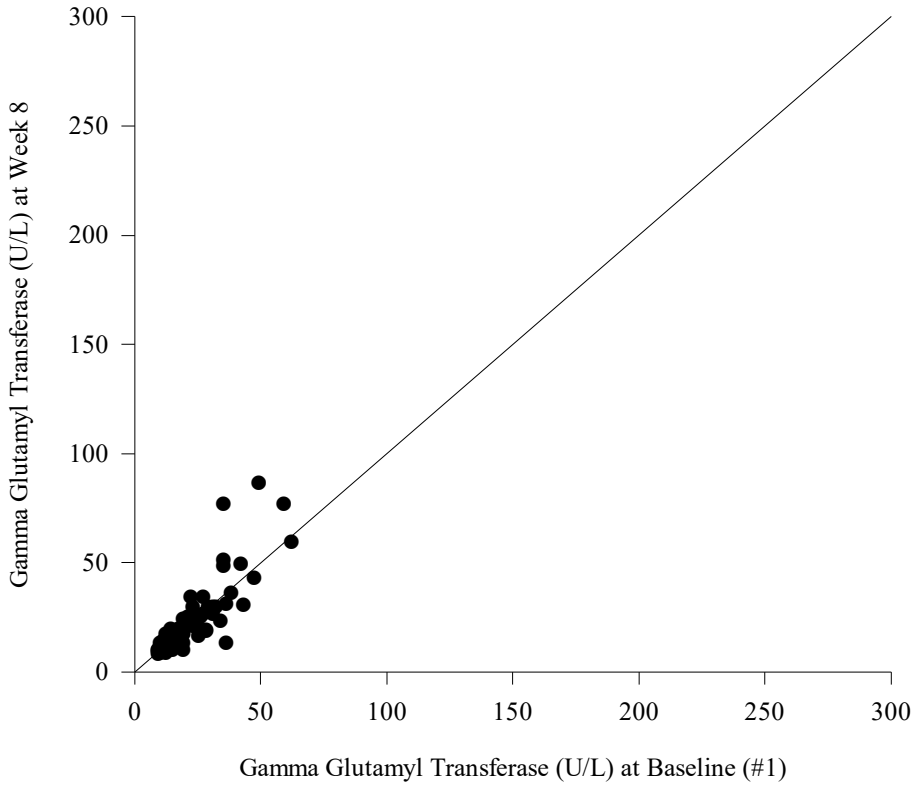


#1 : Baseline is defined as the value at Screening in BBI-4000-06 trial.

PAGE: 248 of 494
PROGRAM: f022 (OUTPUT: f14_03_04_04_scatter)
DATE: 2019/12/09
PROTOCOL NO: BBI-4000-07
Source：5.3.5.2-2 Figure 14.3.4-4 より改変

図 2.7.4-3　臨床検査値の散布図（BBI-4000-07 試験）（続き）
Biochemical（Safety Analysis Set）

Cohort 1 (5%/5%)

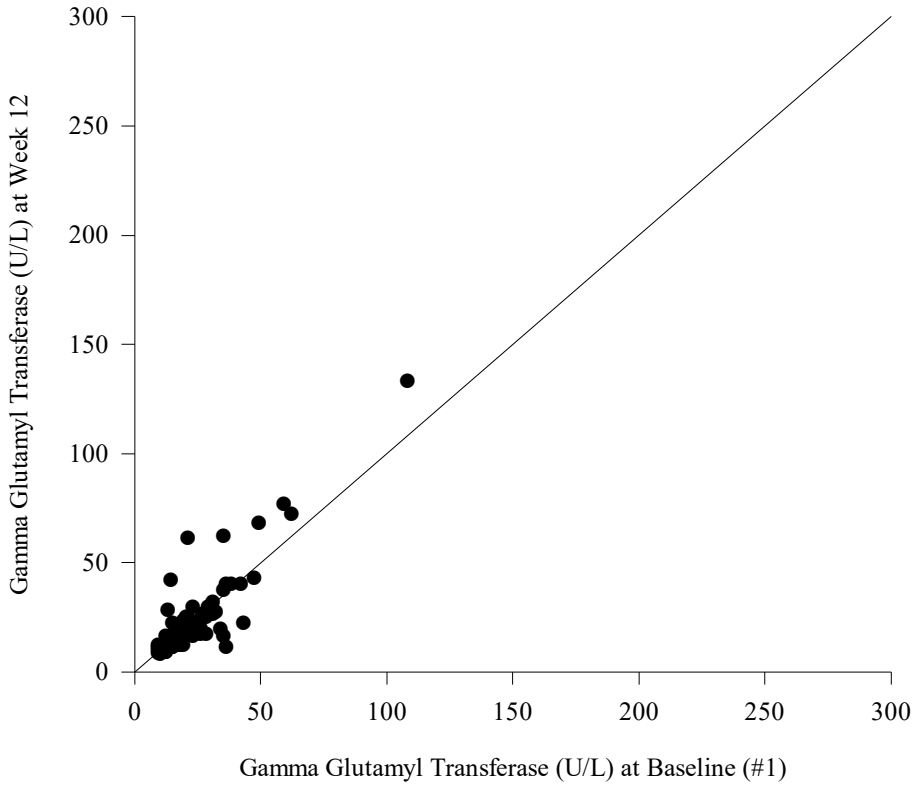


#1 : Baseline is defined as the value at Screening in BBI-4000-06 trial.

PAGE: 249 of 494
PROGRAM: f022 (OUTPUT: f14_03_04_04_scatter)
DATE: 2019/12/09
PROTOCOL NO: BBI-4000-07
Source：5.3.5.2-2 Figure 14.3.4-4 より改変

図 2.7.4-3　臨床検査値の散布図（BBI-4000-07 試験）（続き）
Biochemical（Safety Analysis Set）

Cohort 1 (5%/5%)

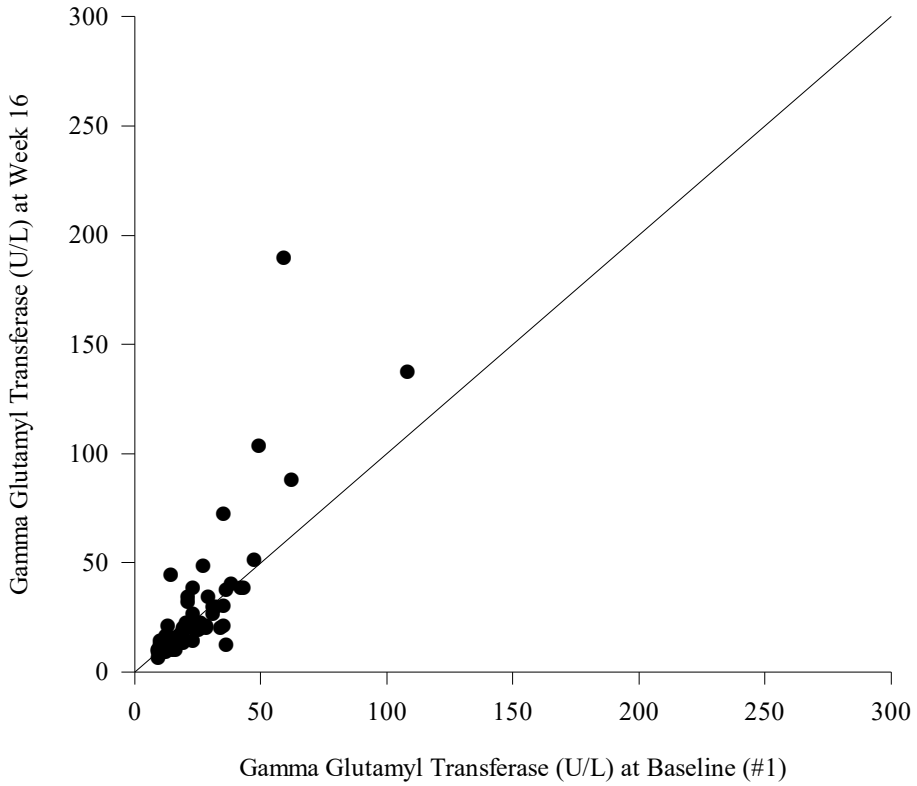


#1 : Baseline is defined as the value at Screening in BBI-4000-06 trial.

PAGE: 250 of 494
PROGRAM: f022 (OUTPUT: f14_03_04_04_scatter)
DATE: 2019/12/09
PROTOCOL NO: BBI-4000-07
Source：5.3.5.2-2 Figure 14.3.4-4 より改変

図 2.7.4-3　臨床検査値の散布図（BBI-4000-07 試験）（続き）
Biochemical（Safety Analysis Set）

Cohort 1 (5%/5%)

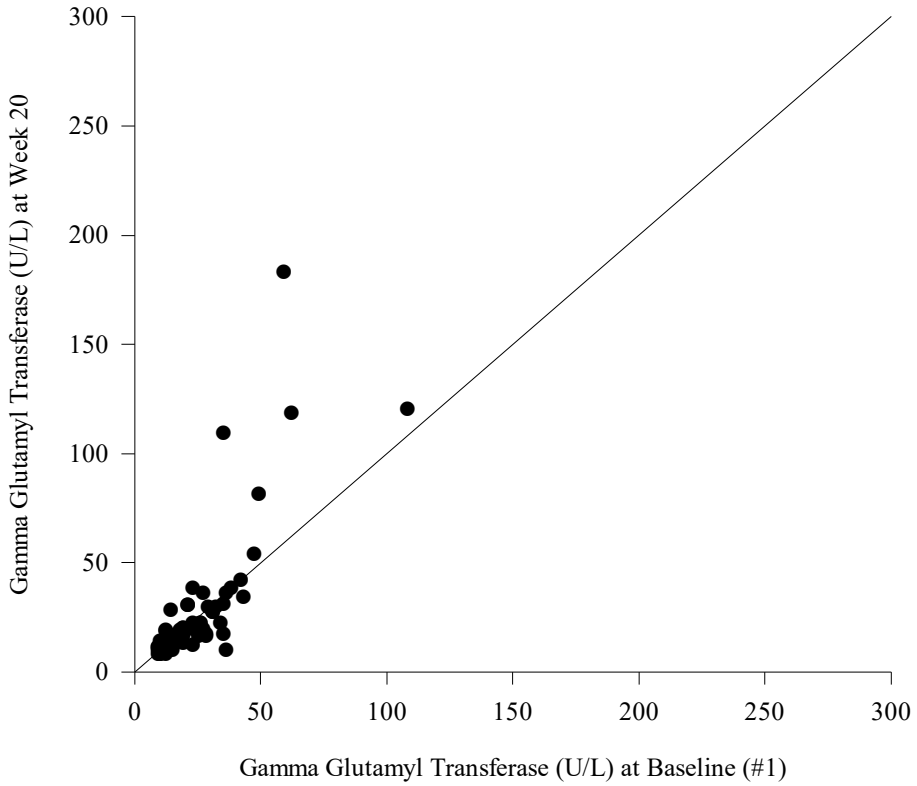


#1 : Baseline is defined as the value at Screening in BBI-4000-06 trial.

PAGE: 251 of 494
PROGRAM: f022 (OUTPUT: f14_03_04_04_scatter)
DATE: 2019/12/09
PROTOCOL NO: BBI-4000-07
Source：5.3.5.2-2 Figure 14.3.4-4 より改変

図 2.7.4-3　臨床検査値の散布図（BBI-4000-07 試験）（続き）
Biochemical（Safety Analysis Set）

Cohort 1 (5%/5%)

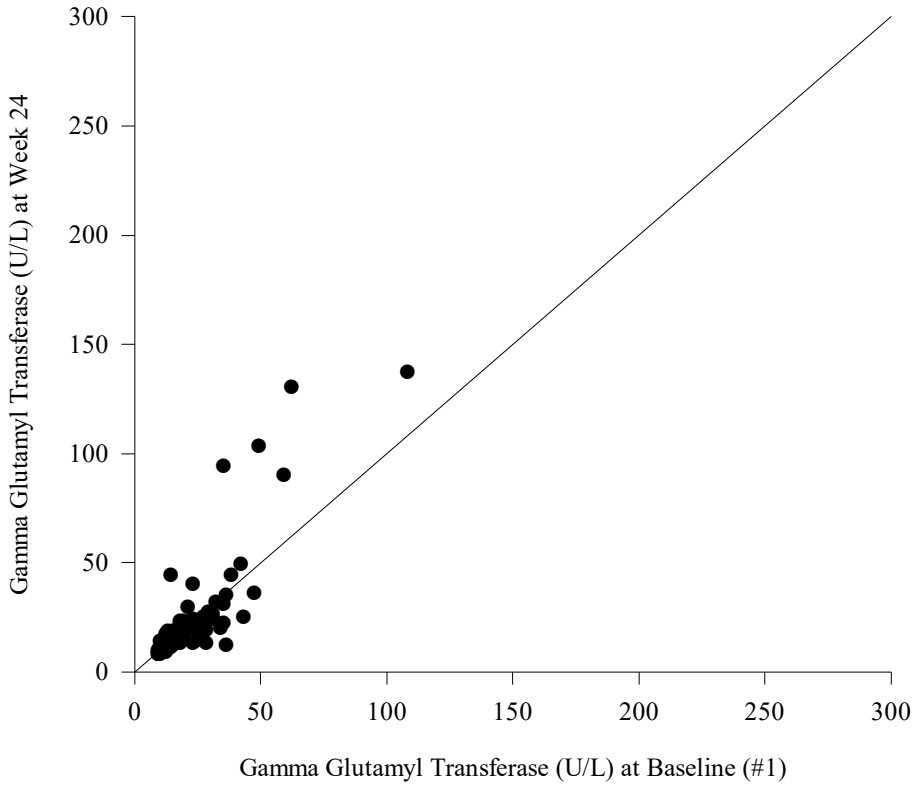


#1 : Baseline is defined as the value at Screening in BBI-4000-06 trial.

PAGE: 252 of 494
PROGRAM: f022 (OUTPUT: f14_03_04_04_scatter)
DATE: 2019/12/09
PROTOCOL NO: BBI-4000-07
Source：5.3.5.2-2 Figure 14.3.4-4 より改変

図 2.7.4-3　臨床検査値の散布図（BBI-4000-07 試験）（続き）
Biochemical（Safety Analysis Set）

Cohort 1 (5%/5%)

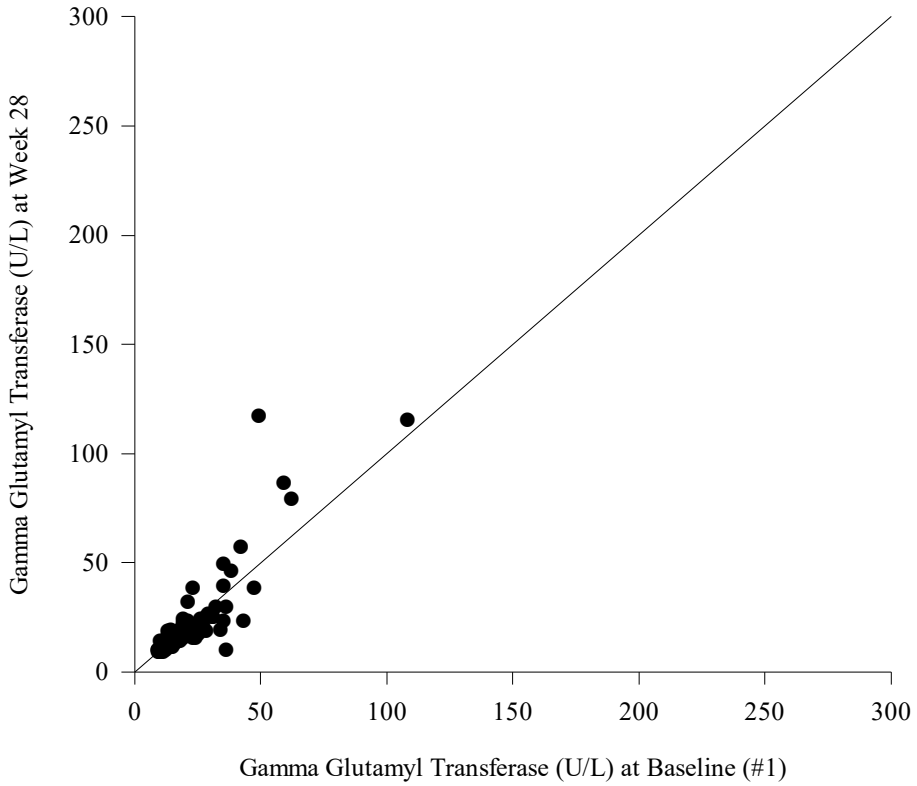


#1 : Baseline is defined as the value at Screening in BBI-4000-06 trial.

PAGE: 253 of 494
PROGRAM: f022 (OUTPUT: f14_03_04_04_scatter)
DATE: 2019/12/09
PROTOCOL NO: BBI-4000-07
Source：5.3.5.2-2 Figure 14.3.4-4 より改変

図 2.7.4-3　臨床検査値の散布図（BBI-4000-07 試験）（続き）
Biochemical（Safety Analysis Set）

Cohort 1 (5%/5%)

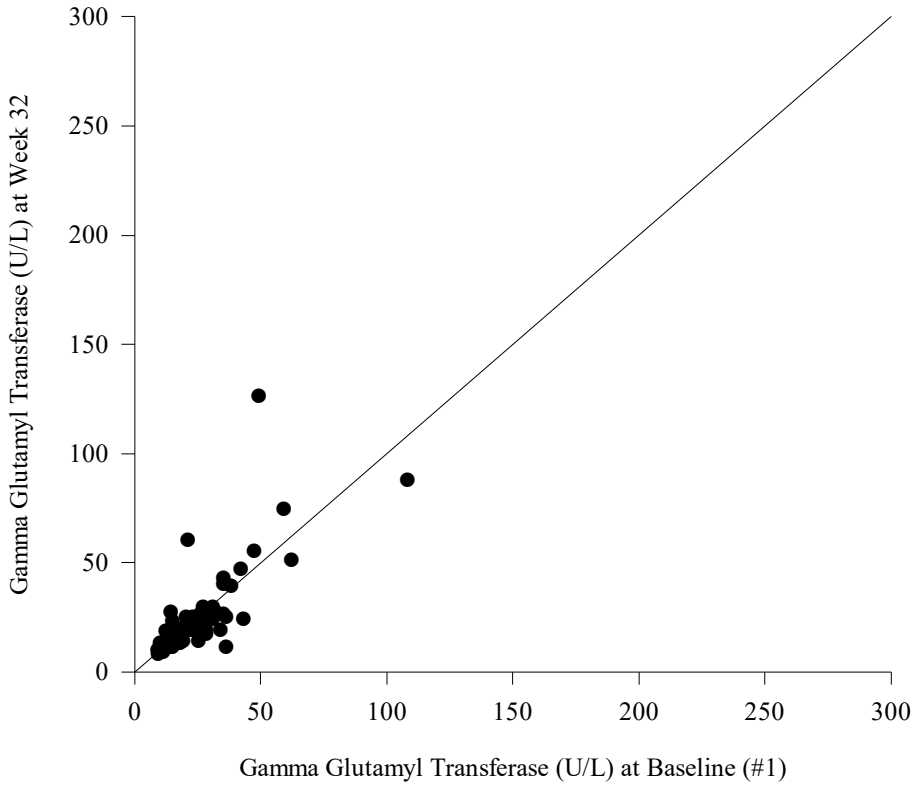


#1 : Baseline is defined as the value at Screening in BBI-4000-06 trial.

PAGE: 254 of 494
PROGRAM: f022 (OUTPUT: f14_03_04_04_scatter)
DATE: 2019/12/09
PROTOCOL NO: BBI-4000-07
Source：5.3.5.2-2 Figure 14.3.4-4 より改変

図 2.7.4-3　臨床検査値の散布図（BBI-4000-07 試験）（続き）
Biochemical（Safety Analysis Set）

Cohort 1 (5%/5%)

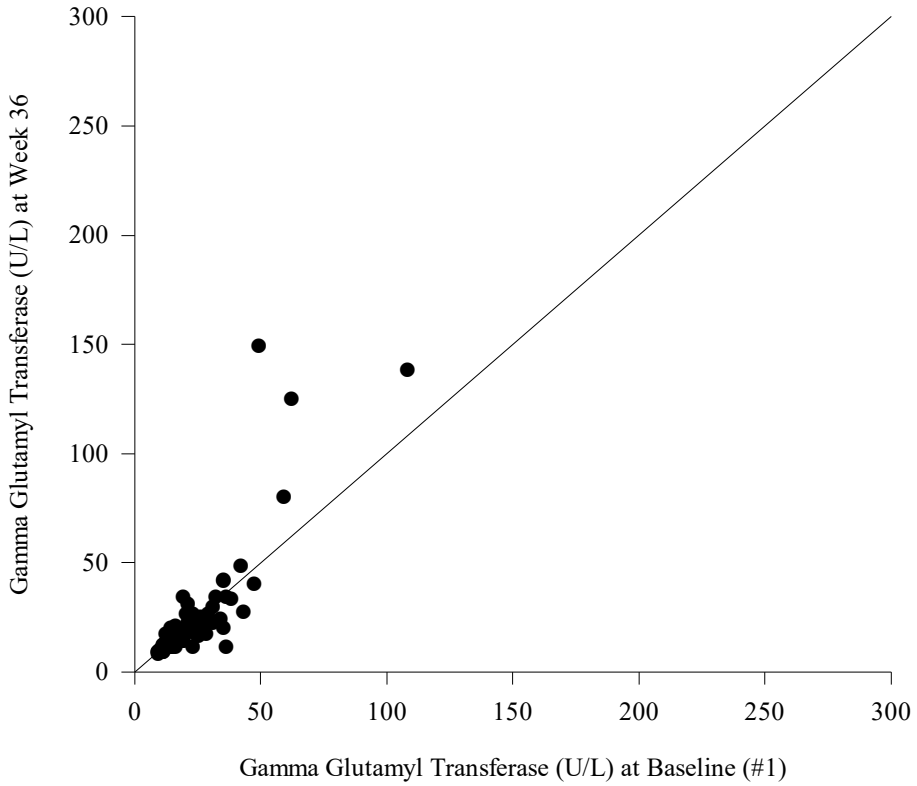


#1 : Baseline is defined as the value at Screening in BBI-4000-06 trial.

PAGE: 255 of 494
PROGRAM: f022 (OUTPUT: f14_03_04_04_scatter)
DATE: 2019/12/09
PROTOCOL NO: BBI-4000-07
Source：5.3.5.2-2 Figure 14.3.4-4 より改変

図 2.7.4-3　臨床検査値の散布図（BBI-4000-07 試験）（続き）
Biochemical（Safety Analysis Set）

Cohort 1 (5%/5%)

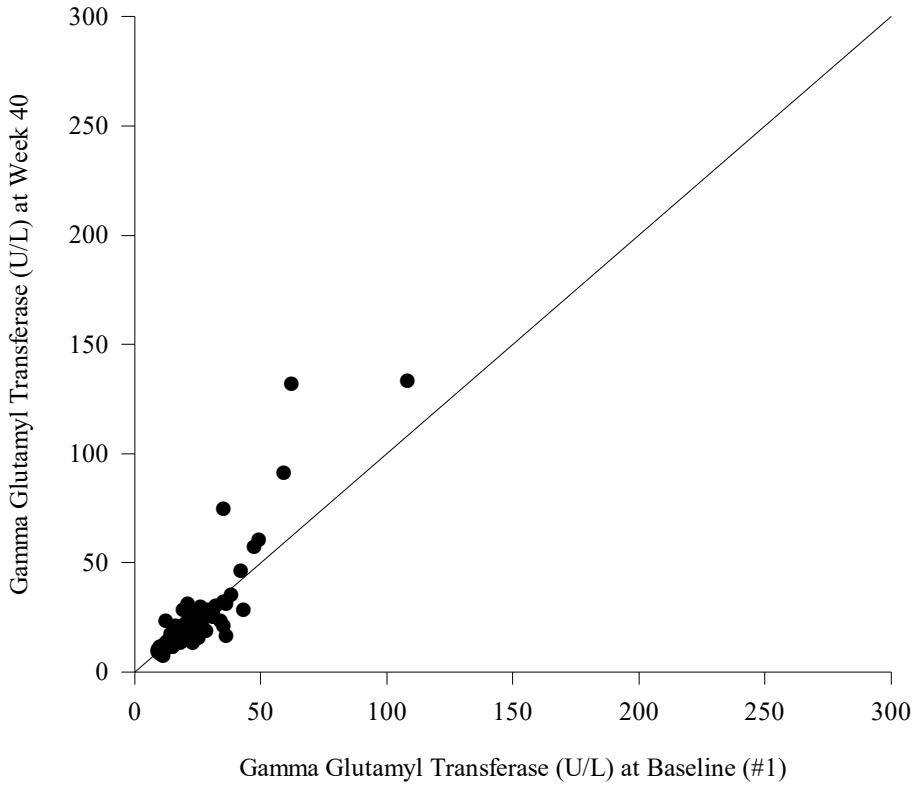


#1 : Baseline is defined as the value at Screening in BBI-4000-06 trial.

PAGE: 256 of 494
PROGRAM: f022 (OUTPUT: f14_03_04_04_scatter)
DATE: 2019/12/09
PROTOCOL NO: BBI-4000-07
Source：5.3.5.2-2 Figure 14.3.4-4 より改変

図 2.7.4-3　臨床検査値の散布図（BBI-4000-07 試験）（続き）
Biochemical（Safety Analysis Set）

Cohort 1 (5%/5%)

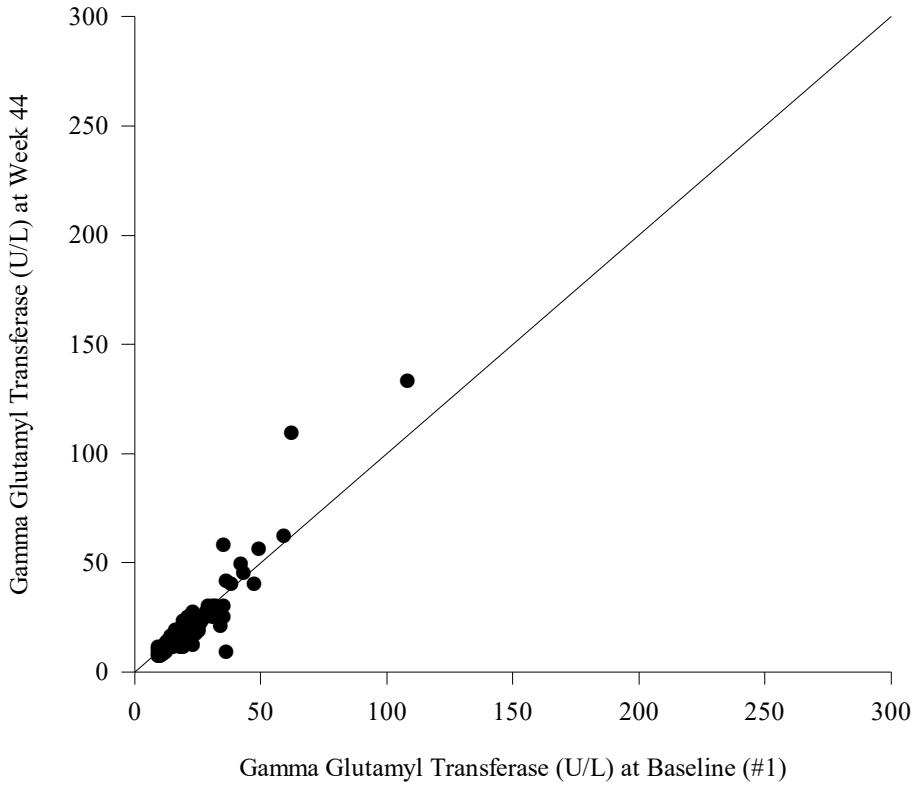


#1 : Baseline is defined as the value at Screening in BBI-4000-06 trial.

PAGE: 257 of 494
PROGRAM: f022 (OUTPUT: f14_03_04_04_scatter)
DATE: 2019/12/09
PROTOCOL NO: BBI-4000-07
Source：5.3.5.2-2 Figure 14.3.4-4 より改変

図 2.7.4-3　臨床検査値の散布図（BBI-4000-07 試験）（続き）
Biochemical（Safety Analysis Set）

Cohort 1 (5%/5%)

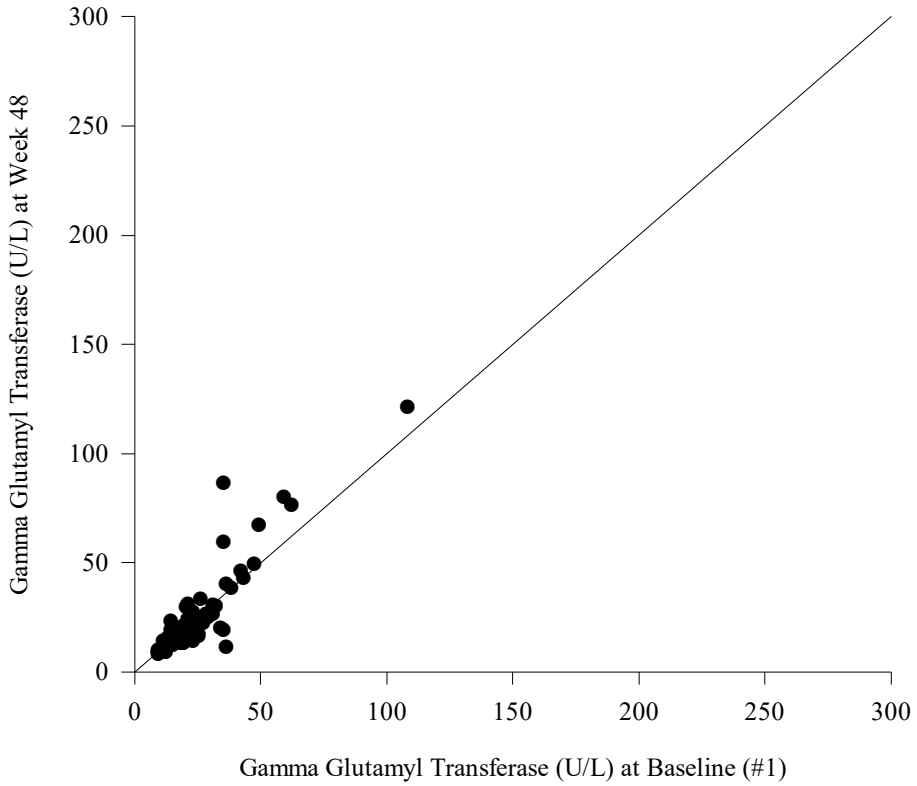


#1 : Baseline is defined as the value at Screening in BBI-4000-06 trial.

PAGE: 258 of 494
PROGRAM: f022 (OUTPUT: f14_03_04_04_scatter)
DATE: 2019/12/09
PROTOCOL NO: BBI-4000-07
Source：5.3.5.2-2 Figure 14.3.4-4 より改変

図 2.7.4-3　臨床検査値の散布図（BBI-4000-07 試験）（続き）
Biochemical（Safety Analysis Set）

Cohort 1 (5%/5%)

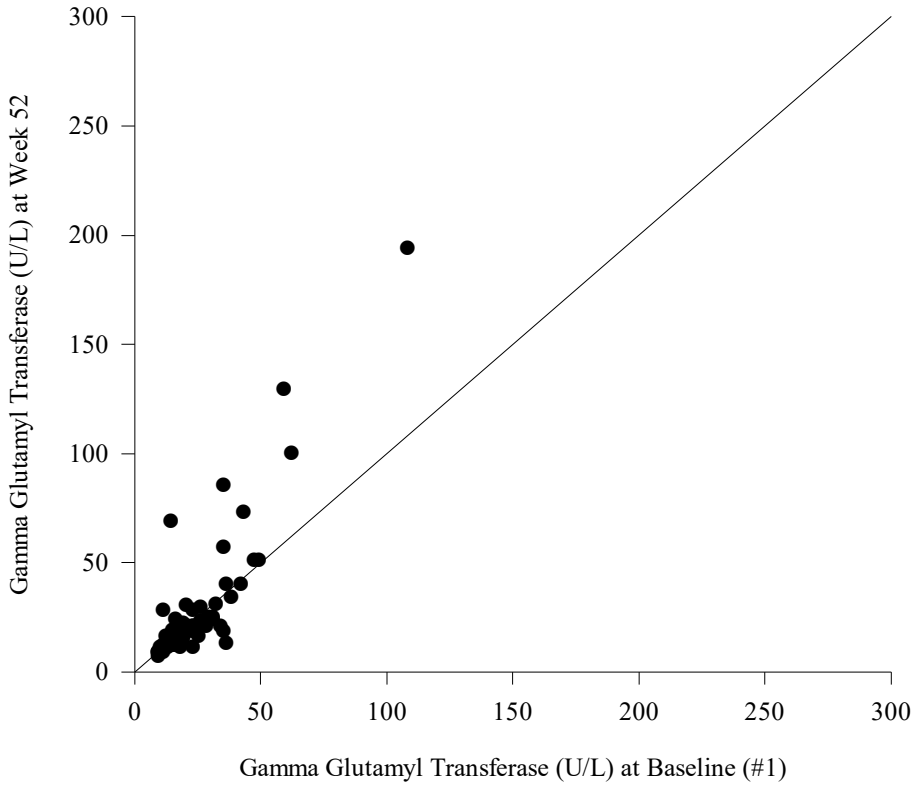


#1 : Baseline is defined as the value at Screening in BBI-4000-06 trial.

PAGE: 259 of 494
PROGRAM: f022 (OUTPUT: f14_03_04_04_scatter)
DATE: 2019/12/09
PROTOCOL NO: BBI-4000-07
Source：5.3.5.2-2 Figure 14.3.4-4 より改変

図 2.7.4-3　臨床検査値の散布図（BBI-4000-07 試験）（続き）
Biochemical（Safety Analysis Set）

Cohort 1 (5%/5%)

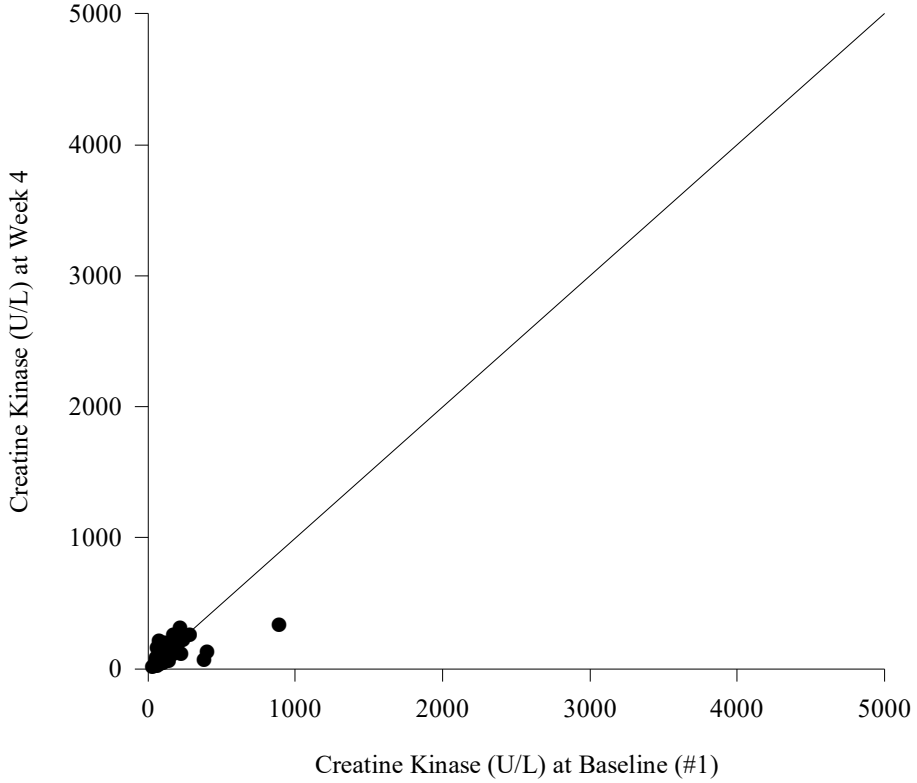


#1 : Baseline is defined as the value at Screening in BBI-4000-06 trial.

PAGE: 260 of 494
PROGRAM: f022 (OUTPUT: f14_03_04_04_scatter)
DATE: 2019/12/09
PROTOCOL NO: BBI-4000-07
Source：5.3.5.2-2 Figure 14.3.4-4 より改変

図 2.7.4-3　臨床検査値の散布図（BBI-4000-07 試験）（続き）
Biochemical（Safety Analysis Set）

Cohort 1 (0%/5%)

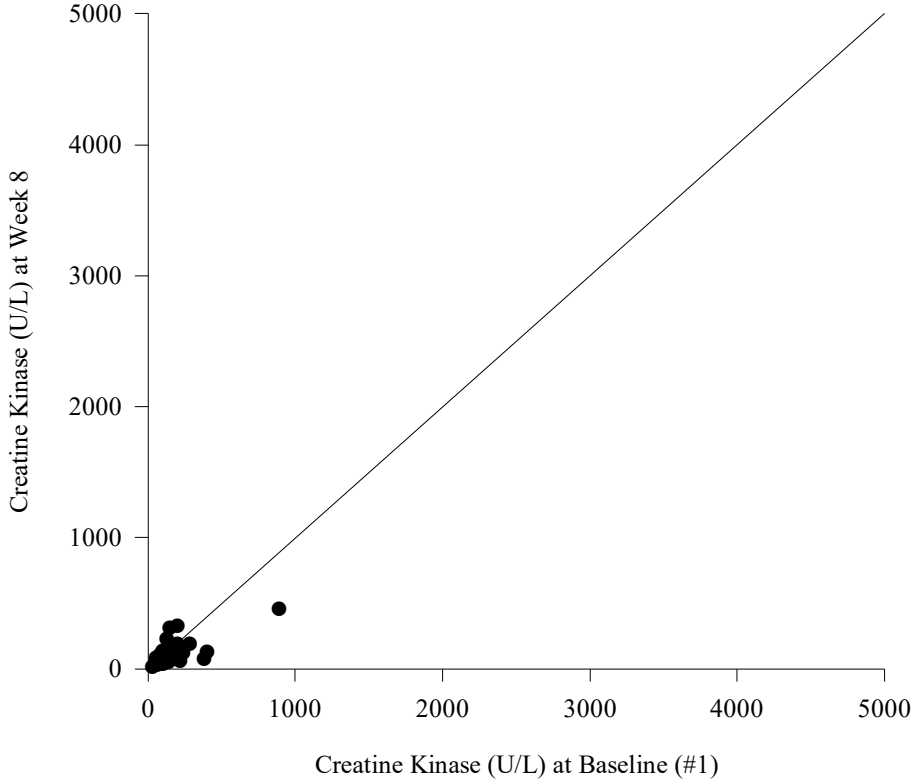


#1 : Baseline is defined as the value at Screening in BBI-4000-06 trial.

PAGE: 261 of 494
PROGRAM: f022 (OUTPUT: f14_03_04_04_scatter)
DATE: 2019/12/09
PROTOCOL NO: BBI-4000-07
Source：5.3.5.2-2 Figure 14.3.4-4 より改変

図 2.7.4-3　臨床検査値の散布図（BBI-4000-07 試験）（続き）
Biochemical（Safety Analysis Set）

Cohort 1 (0%/5%)

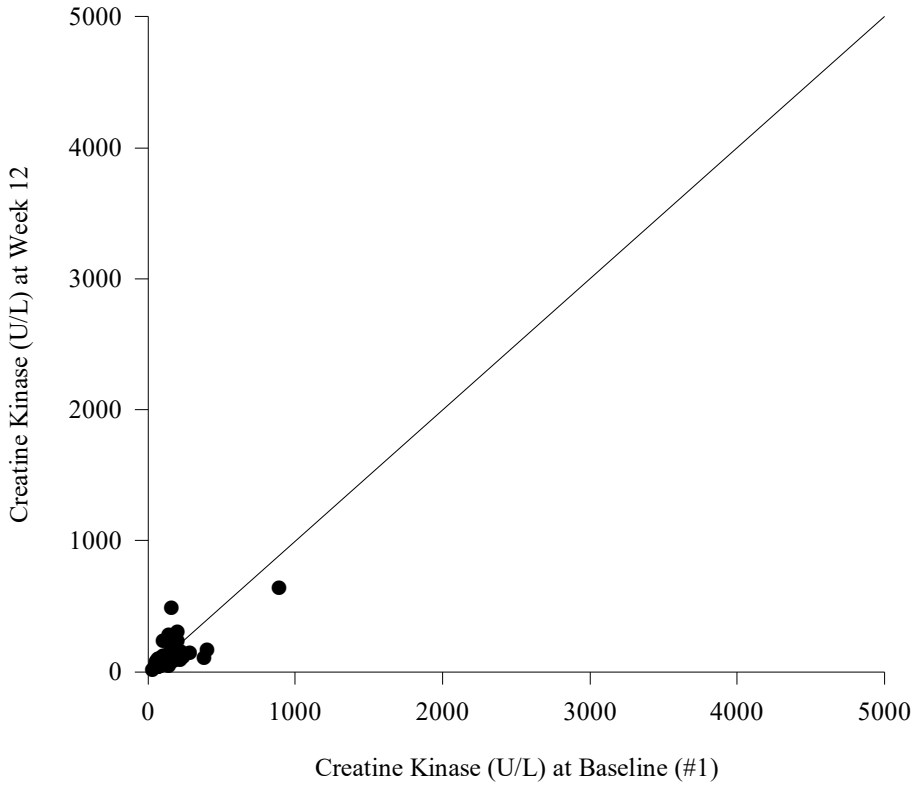


#1 : Baseline is defined as the value at Screening in BBI-4000-06 trial.

PAGE: 262 of 494
PROGRAM: f022 (OUTPUT: f14_03_04_04_scatter)
DATE: 2019/12/09
PROTOCOL NO: BBI-4000-07
Source：5.3.5.2-2 Figure 14.3.4-4 より改変

図 2.7.4-3　臨床検査値の散布図（BBI-4000-07 試験）（続き）
Biochemical（Safety Analysis Set）

Cohort 1 (0%/5%)

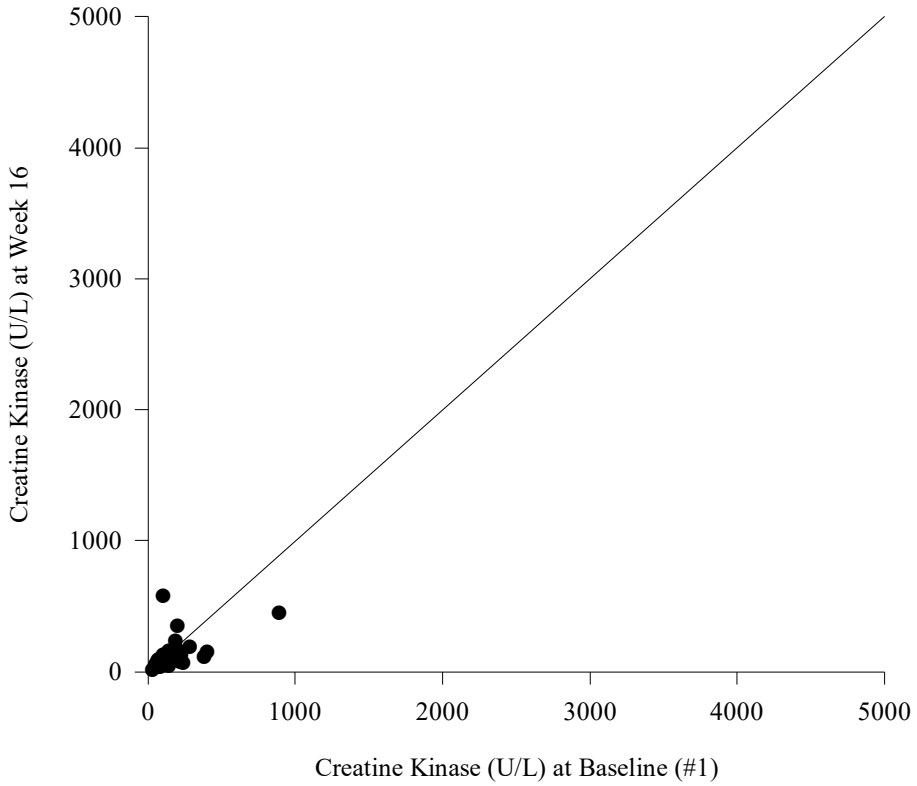


#1 : Baseline is defined as the value at Screening in BBI-4000-06 trial.

PAGE: 263 of 494
PROGRAM: f022 (OUTPUT: f14_03_04_04_scatter)
DATE: 2019/12/09
PROTOCOL NO: BBI-4000-07
Source：5.3.5.2-2 Figure 14.3.4-4 より改変

図 2.7.4-3　臨床検査値の散布図（BBI-4000-07 試験）（続き）
Biochemical（Safety Analysis Set）

Cohort 1 (0%/5%)

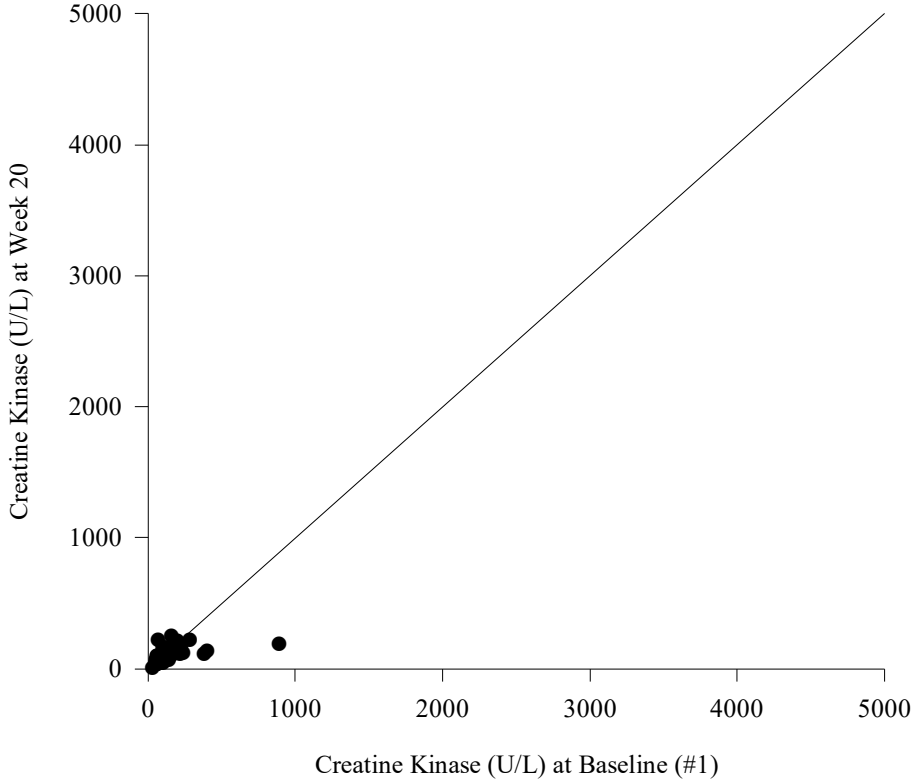


#1 : Baseline is defined as the value at Screening in BBI-4000-06 trial.

PAGE: 264 of 494
PROGRAM: f022 (OUTPUT: f14_03_04_04_scatter)
DATE: 2019/12/09
PROTOCOL NO: BBI-4000-07
Source：5.3.5.2-2 Figure 14.3.4-4 より改変

図 2.7.4-3　臨床検査値の散布図（BBI-4000-07 試験）（続き）
Biochemical（Safety Analysis Set）

Cohort 1 (0%/5%)

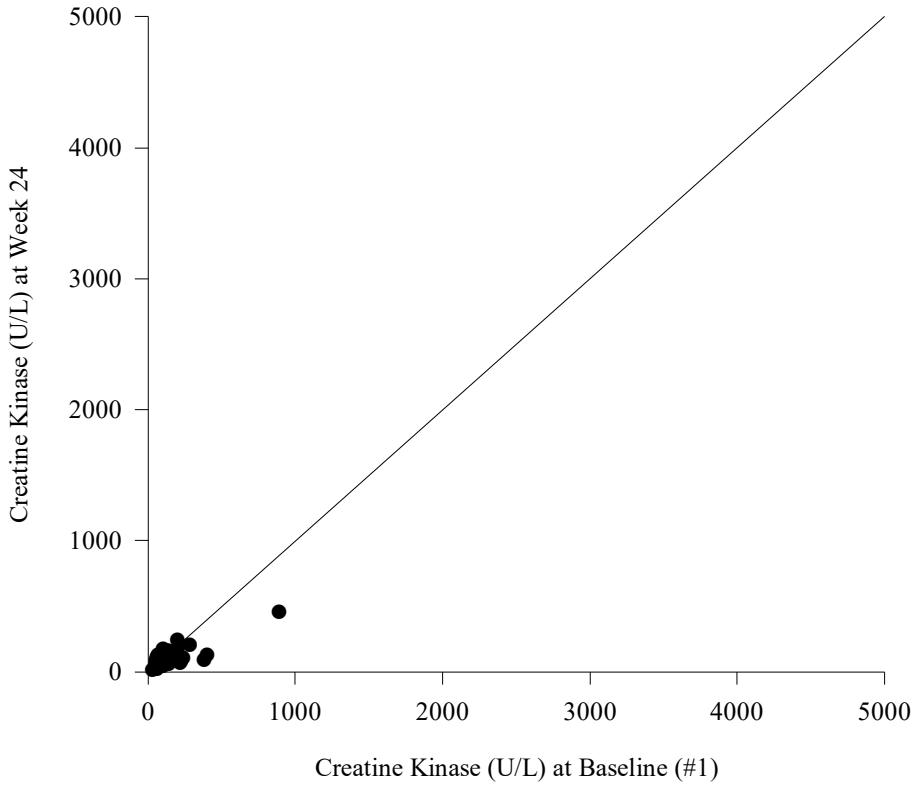


#1 : Baseline is defined as the value at Screening in BBI-4000-06 trial.

PAGE: 265 of 494
PROGRAM: f022 (OUTPUT: f14_03_04_04_scatter)
DATE: 2019/12/09
PROTOCOL NO: BBI-4000-07
Source：5.3.5.2-2 Figure 14.3.4-4 より改変

図 2.7.4-3　臨床検査値の散布図（BBI-4000-07 試験）（続き）
Biochemical（Safety Analysis Set）

Cohort 1 (0%/5%)

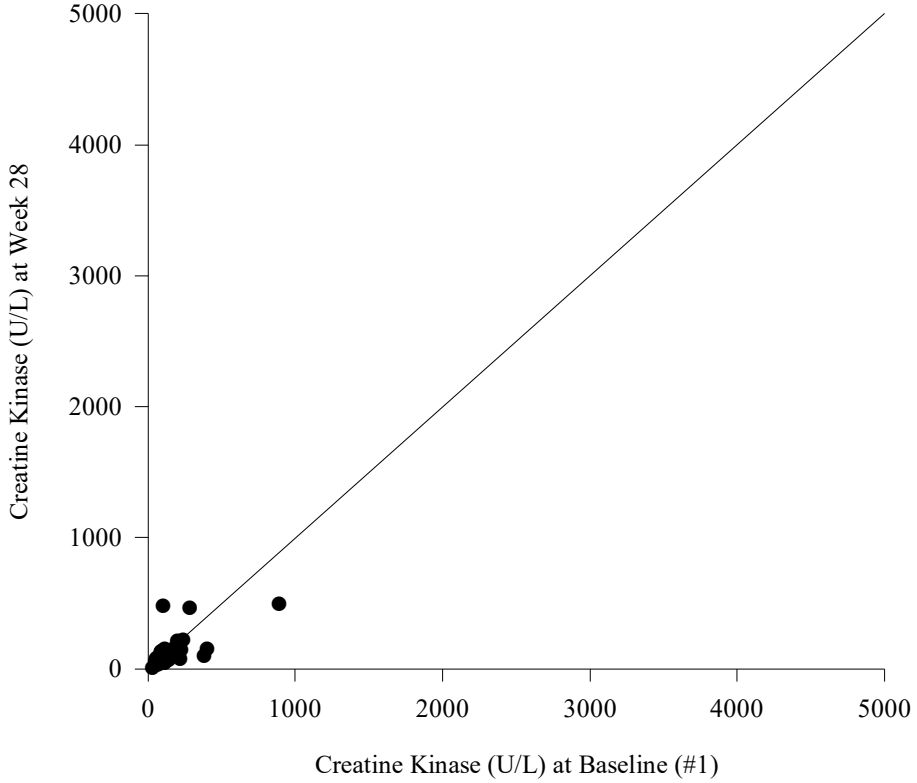


#1 : Baseline is defined as the value at Screening in BBI-4000-06 trial.

PAGE: 266 of 494
PROGRAM: f022 (OUTPUT: f14_03_04_04_scatter)
DATE: 2019/12/09
PROTOCOL NO: BBI-4000-07
Source：5.3.5.2-2 Figure 14.3.4-4 より改変

図 2.7.4-3　臨床検査値の散布図（BBI-4000-07 試験）（続き）
Biochemical（Safety Analysis Set）

Cohort 1 (0%/5%)

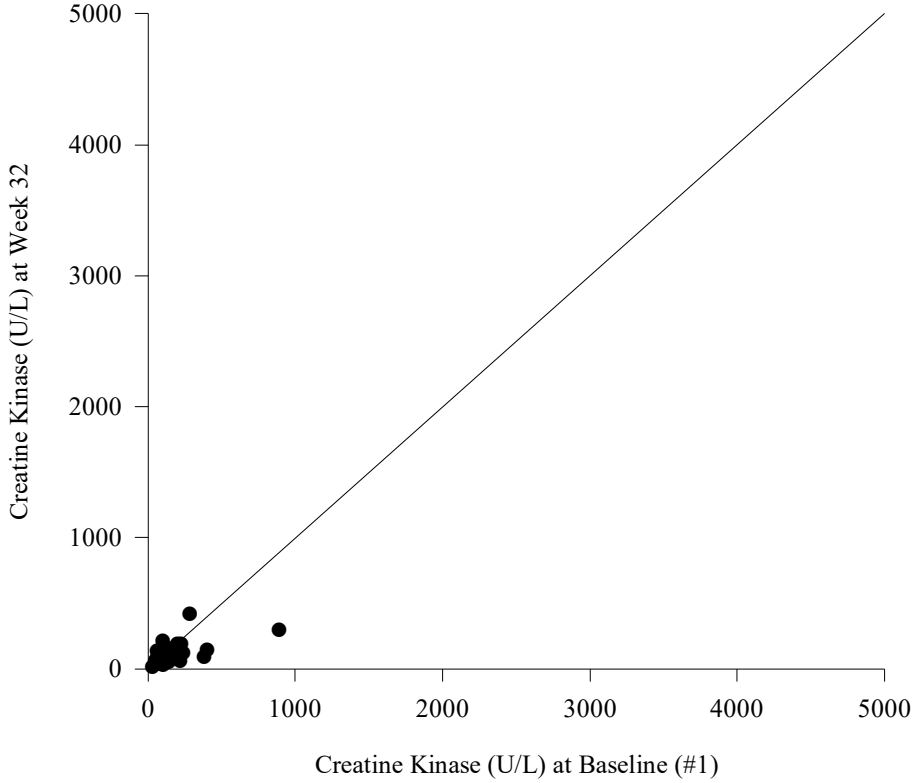


#1 : Baseline is defined as the value at Screening in BBI-4000-06 trial.

PAGE: 267 of 494
PROGRAM: f022 (OUTPUT: f14_03_04_04_scatter)
DATE: 2019/12/09
PROTOCOL NO: BBI-4000-07
Source：5.3.5.2-2 Figure 14.3.4-4 より改変

図 2.7.4-3　臨床検査値の散布図（BBI-4000-07 試験）（続き）
Biochemical（Safety Analysis Set）

Cohort 1 (0%/5%)

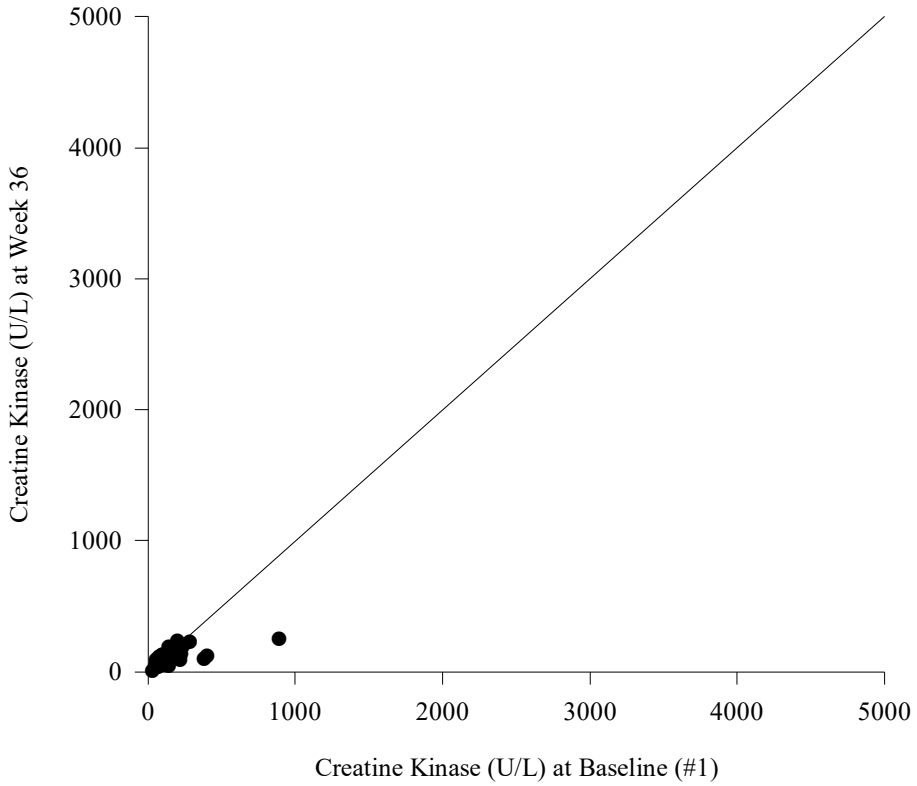


#1 : Baseline is defined as the value at Screening in BBI-4000-06 trial.

PAGE: 268 of 494
PROGRAM: f022 (OUTPUT: f14_03_04_04_scatter)
DATE: 2019/12/09
PROTOCOL NO: BBI-4000-07
Source：5.3.5.2-2 Figure 14.3.4-4 より改変

図 2.7.4-3　臨床検査値の散布図（BBI-4000-07 試験）（続き）
Biochemical（Safety Analysis Set）

Cohort 1 (0%/5%)

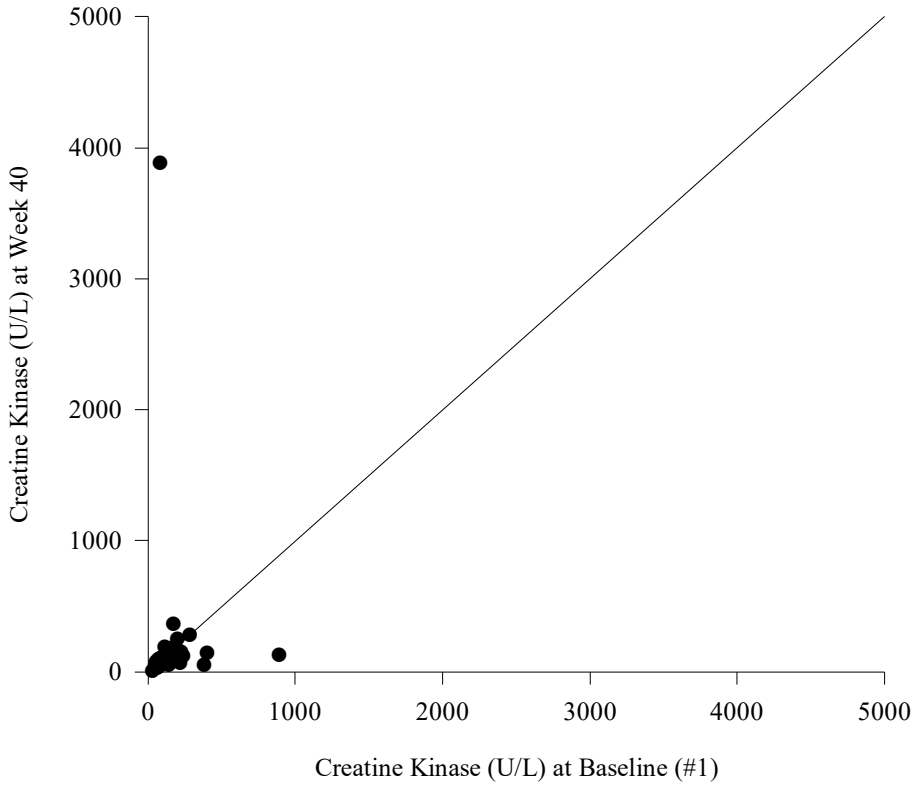


#1 : Baseline is defined as the value at Screening in BBI-4000-06 trial.

PAGE: 269 of 494
PROGRAM: f022 (OUTPUT: f14_03_04_04_scatter)
DATE: 2019/12/09
PROTOCOL NO: BBI-4000-07
Source：5.3.5.2-2 Figure 14.3.4-4 より改変

図 2.7.4-3　臨床検査値の散布図（BBI-4000-07 試験）（続き）
Biochemical（Safety Analysis Set）

Cohort 1 (0%/5%)

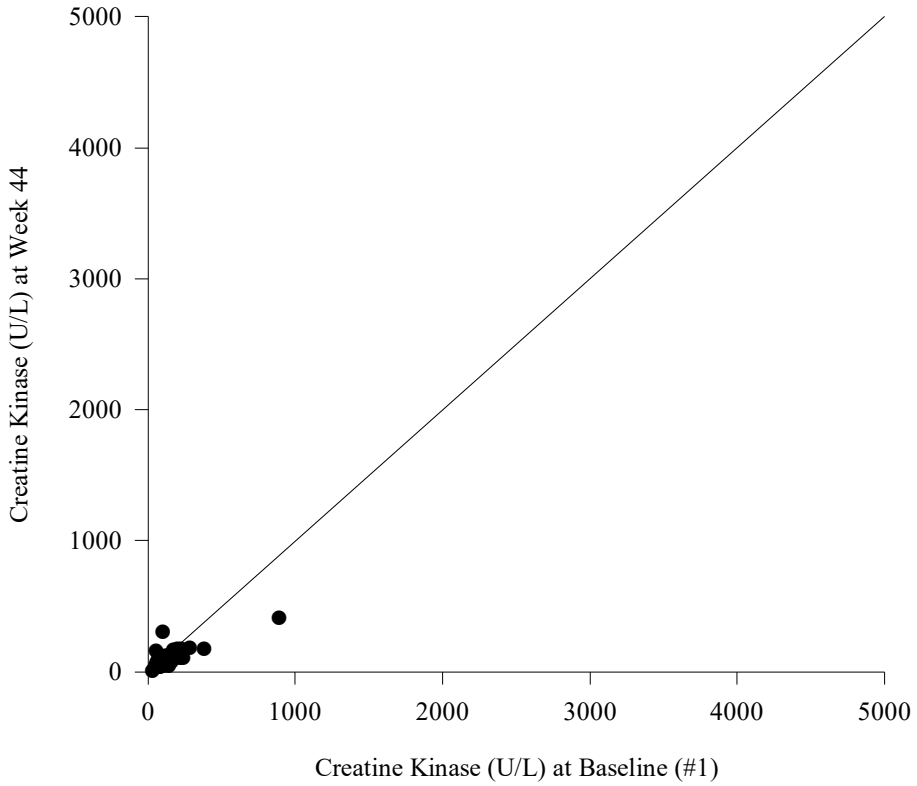


#1 : Baseline is defined as the value at Screening in BBI-4000-06 trial.

PAGE: 270 of 494
PROGRAM: f022 (OUTPUT: f14_03_04_04_scatter)
DATE: 2019/12/09
PROTOCOL NO: BBI-4000-07
Source：5.3.5.2-2 Figure 14.3.4-4 より改変

図 2.7.4-3　臨床検査値の散布図（BBI-4000-07 試験）（続き）
Biochemical（Safety Analysis Set）

Cohort 1 (0%/5%)

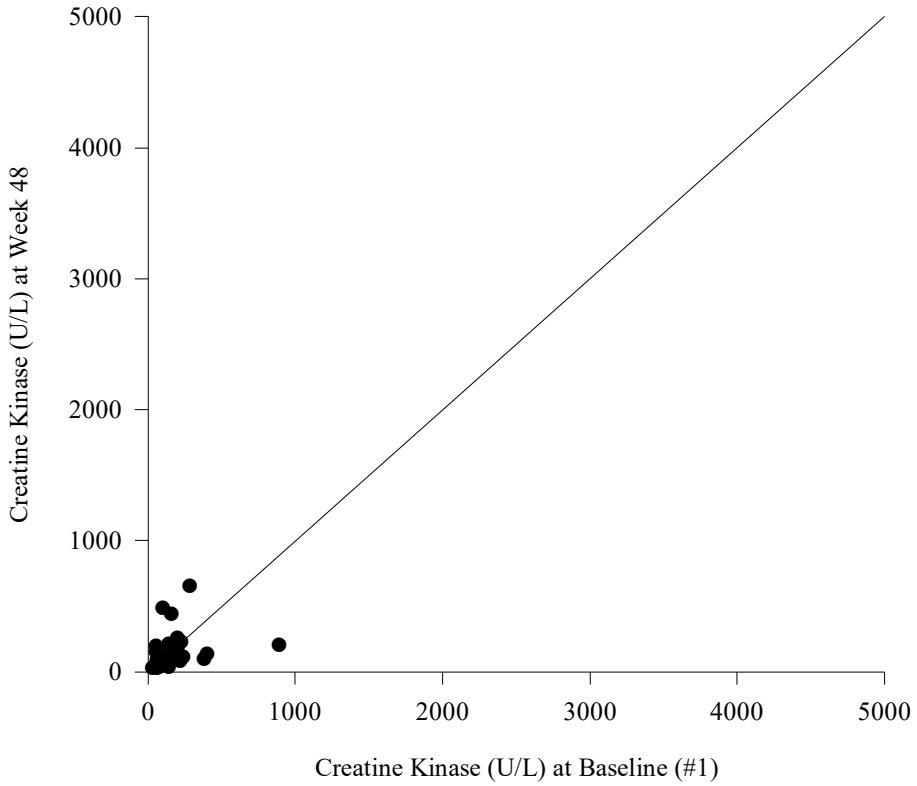


#1 : Baseline is defined as the value at Screening in BBI-4000-06 trial.

PAGE: 271 of 494
PROGRAM: f022 (OUTPUT: f14_03_04_04_scatter)
DATE: 2019/12/09
PROTOCOL NO: BBI-4000-07
Source：5.3.5.2-2 Figure 14.3.4-4 より改変

図 2.7.4-3　臨床検査値の散布図（BBI-4000-07 試験）（続き）
Biochemical（Safety Analysis Set）

Cohort 1 (0%/5%)

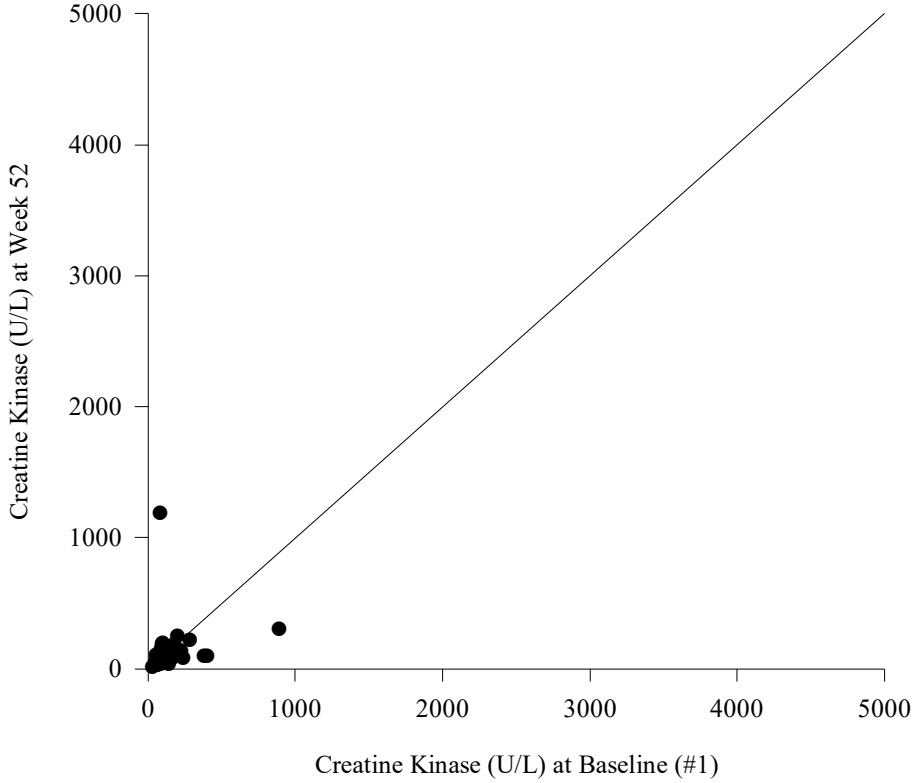


#1 : Baseline is defined as the value at Screening in BBI-4000-06 trial.

PAGE: 272 of 494
PROGRAM: f022 (OUTPUT: f14_03_04_04_scatter)
DATE: 2019/12/09
PROTOCOL NO: BBI-4000-07
Source：5.3.5.2-2 Figure 14.3.4-4 より改変

図 2.7.4-3　臨床検査値の散布図（BBI-4000-07 試験）（続き）
Biochemical（Safety Analysis Set）

Cohort 1 (0%/5%)

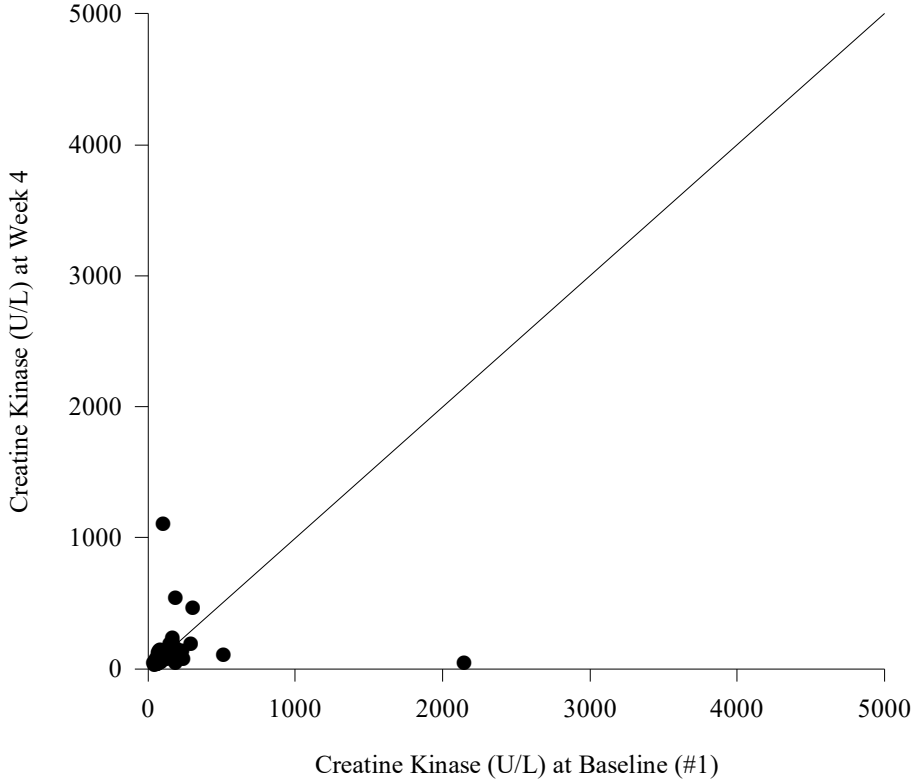


#1 : Baseline is defined as the value at Screening in BBI-4000-06 trial.

PAGE: 273 of 494
PROGRAM: f022 (OUTPUT: f14_03_04_04_scatter)
DATE: 2019/12/09
PROTOCOL NO: BBI-4000-07
Source：5.3.5.2-2 Figure 14.3.4-4 より改変

図 2.7.4-3　臨床検査値の散布図（BBI-4000-07 試験）（続き）
Biochemical（Safety Analysis Set）

Cohort 1 (5%/5%)

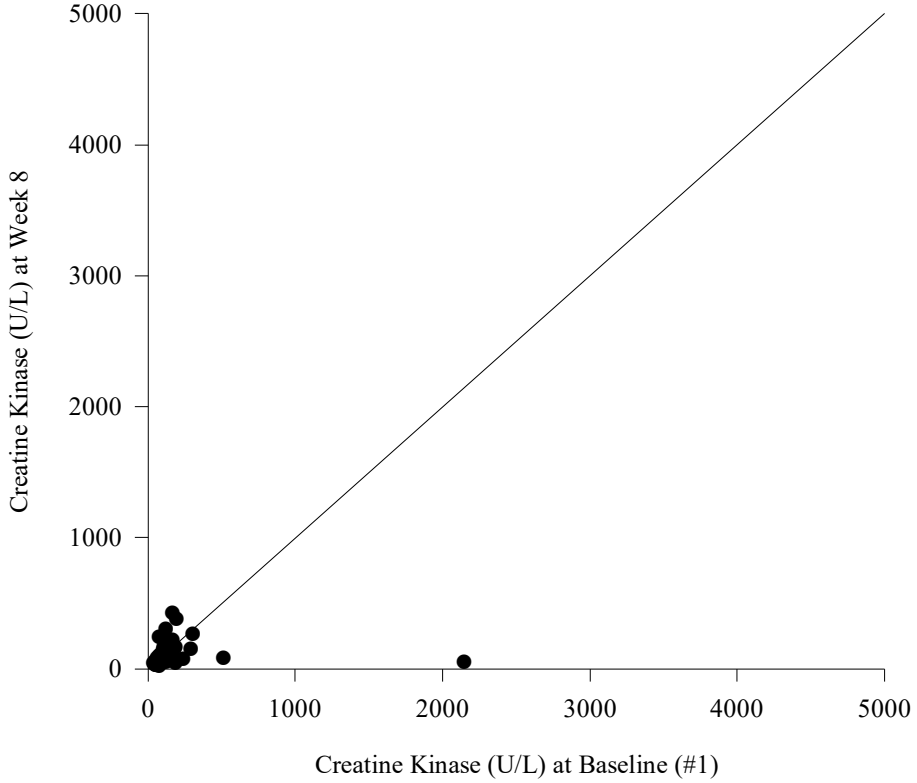


#1 : Baseline is defined as the value at Screening in BBI-4000-06 trial.

PAGE: 274 of 494
PROGRAM: f022 (OUTPUT: f14_03_04_04_scatter)
DATE: 2019/12/09
PROTOCOL NO: BBI-4000-07
Source：5.3.5.2-2 Figure 14.3.4-4 より改変

図 2.7.4-3　臨床検査値の散布図（BBI-4000-07 試験）（続き）
Biochemical（Safety Analysis Set）

Cohort 1 (5%/5%)

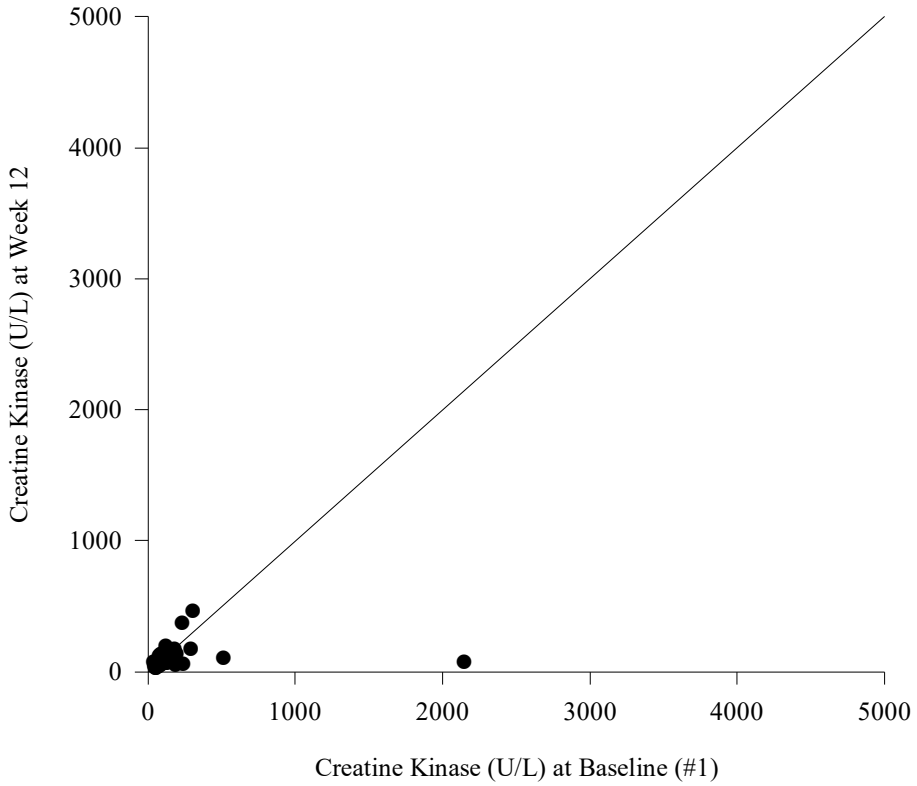


#1 : Baseline is defined as the value at Screening in BBI-4000-06 trial.

PAGE: 275 of 494
PROGRAM: f022 (OUTPUT: f14_03_04_04_scatter)
DATE: 2019/12/09
PROTOCOL NO: BBI-4000-07
Source：5.3.5.2-2 Figure 14.3.4-4 より改変

図 2.7.4-3　臨床検査値の散布図（BBI-4000-07 試験）（続き）
Biochemical（Safety Analysis Set）

Cohort 1 (5%/5%)

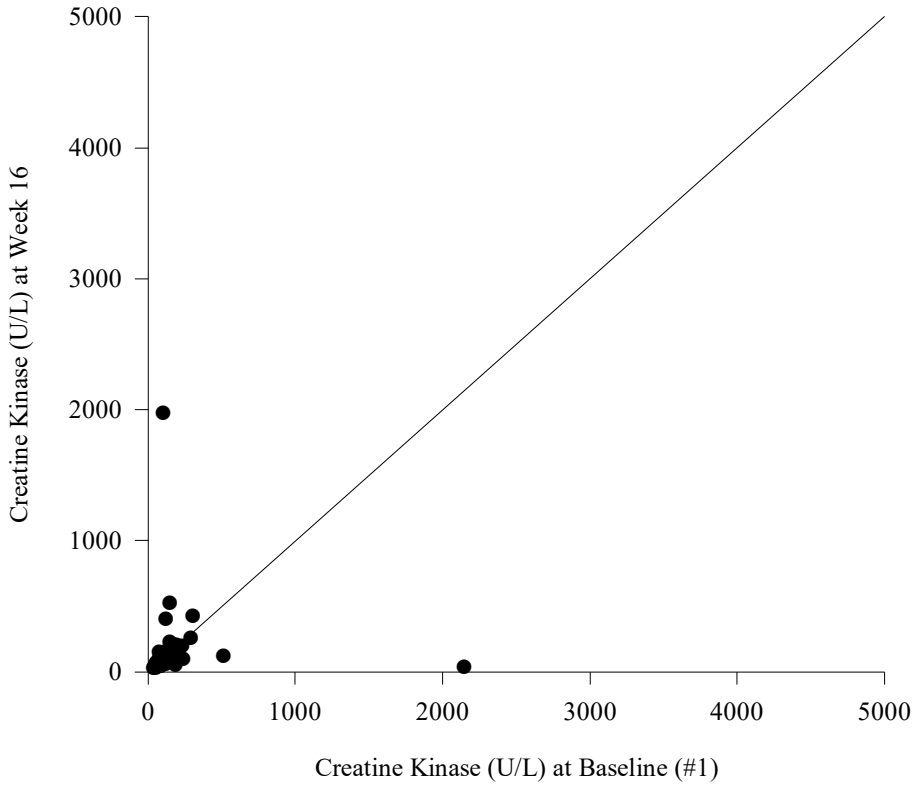


#1 : Baseline is defined as the value at Screening in BBI-4000-06 trial.

PAGE: 276 of 494
PROGRAM: f022 (OUTPUT: f14_03_04_04_scatter)
DATE: 2019/12/09
PROTOCOL NO: BBI-4000-07
Source：5.3.5.2-2 Figure 14.3.4-4 より改変

図 2.7.4-3　臨床検査値の散布図（BBI-4000-07 試験）（続き）
Biochemical（Safety Analysis Set）

Cohort 1 (5%/5%)

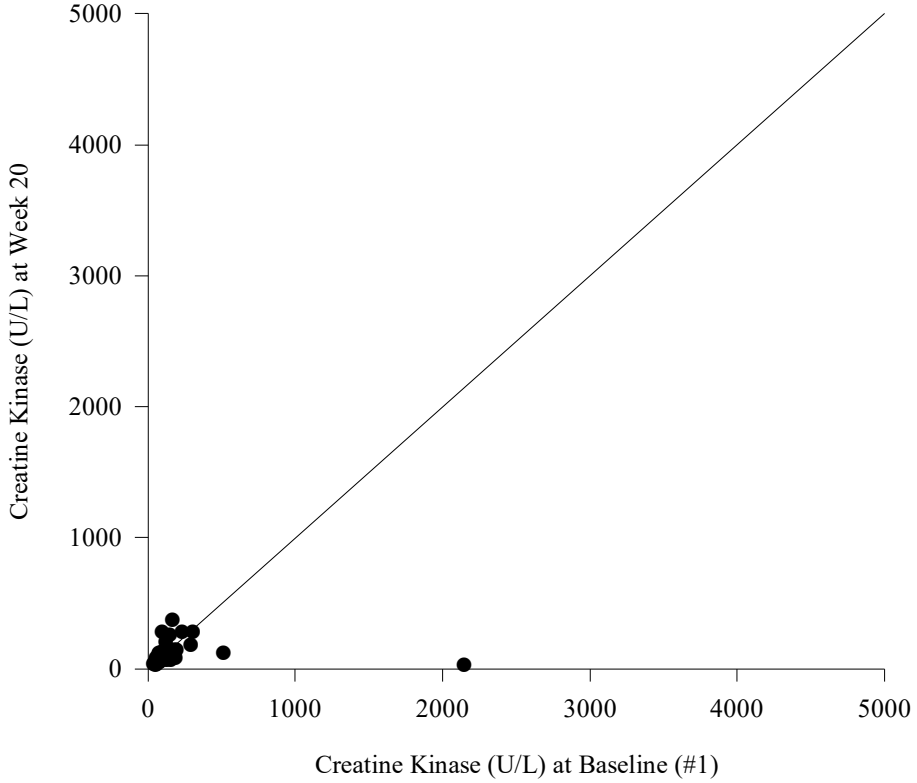


#1 : Baseline is defined as the value at Screening in BBI-4000-06 trial.

PAGE: 277 of 494
PROGRAM: f022 (OUTPUT: f14_03_04_04_scatter)
DATE: 2019/12/09
PROTOCOL NO: BBI-4000-07
Source：5.3.5.2-2 Figure 14.3.4-4 より改変

図 2.7.4-3　臨床検査値の散布図（BBI-4000-07 試験）（続き）
Biochemical（Safety Analysis Set）

Cohort 1 (5%/5%)

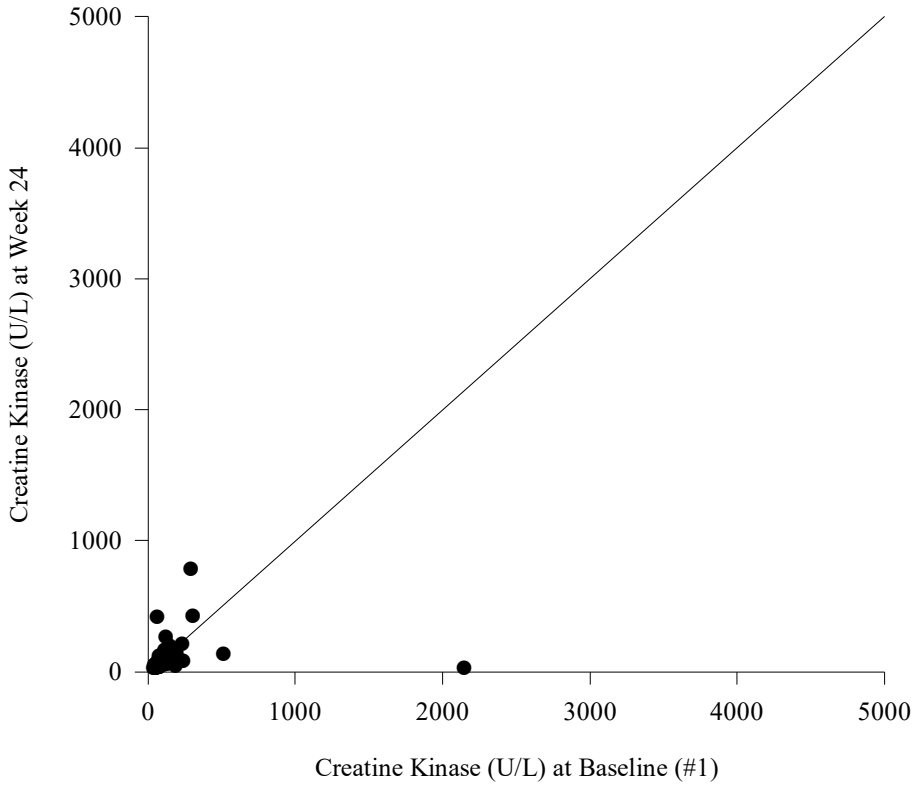


#1 : Baseline is defined as the value at Screening in BBI-4000-06 trial.

PAGE: 278 of 494
PROGRAM: f022 (OUTPUT: f14_03_04_04_scatter)
DATE: 2019/12/09
PROTOCOL NO: BBI-4000-07
Source：5.3.5.2-2 Figure 14.3.4-4 より改変

図 2.7.4-3　臨床検査値の散布図（BBI-4000-07 試験）（続き）
Biochemical（Safety Analysis Set）

Cohort 1 (5%/5%)

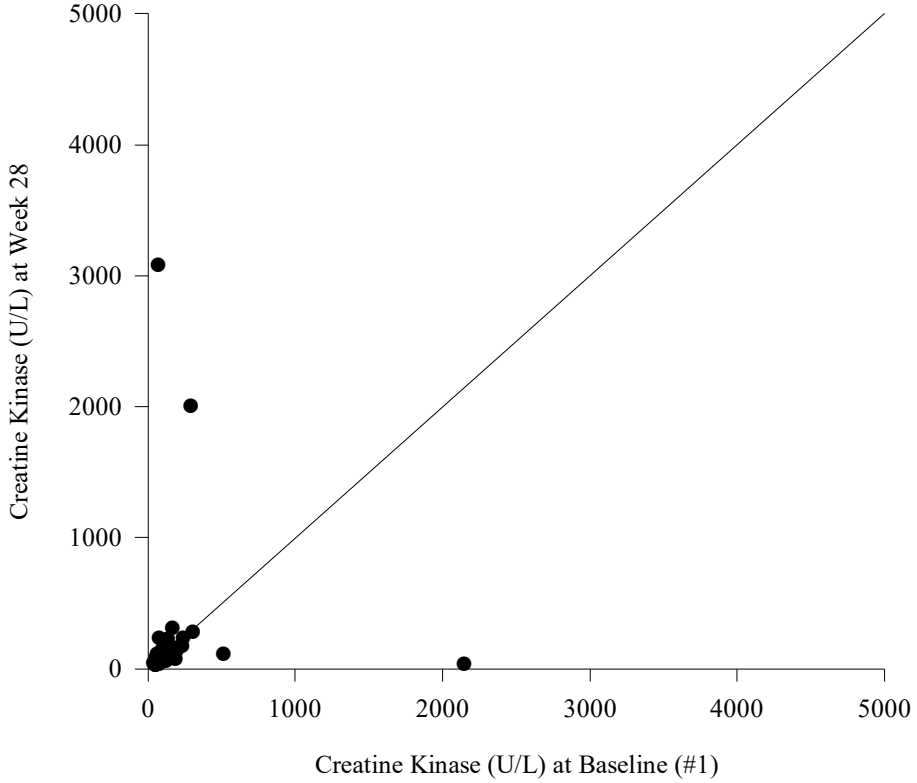


#1 : Baseline is defined as the value at Screening in BBI-4000-06 trial.

PAGE: 279 of 494
PROGRAM: f022 (OUTPUT: f14_03_04_04_scatter)
DATE: 2019/12/09
PROTOCOL NO: BBI-4000-07
Source：5.3.5.2-2 Figure 14.3.4-4 より改変

図 2.7.4-3　臨床検査値の散布図（BBI-4000-07 試験）（続き）
Biochemical（Safety Analysis Set）

Cohort 1 (5%/5%)

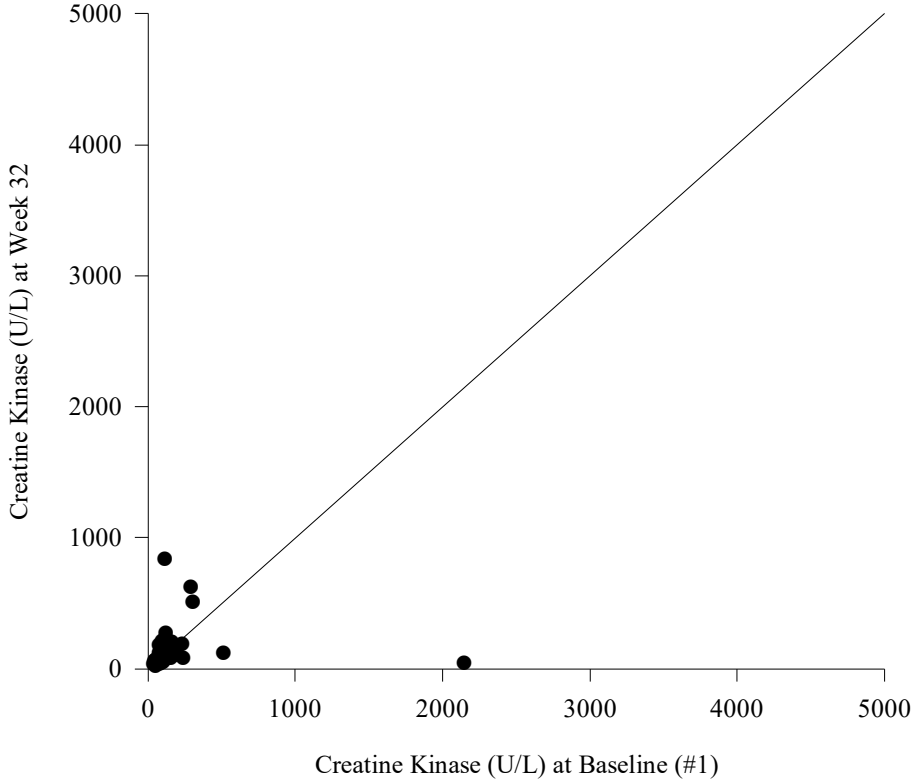


#1 : Baseline is defined as the value at Screening in BBI-4000-06 trial.

PAGE: 280 of 494
PROGRAM: f022 (OUTPUT: f14_03_04_04_scatter)
DATE: 2019/12/09
PROTOCOL NO: BBI-4000-07
Source：5.3.5.2-2 Figure 14.3.4-4 より改変

図 2.7.4-3　臨床検査値の散布図（BBI-4000-07 試験）（続き）
Biochemical（Safety Analysis Set）

Cohort 1 (5%/5%)

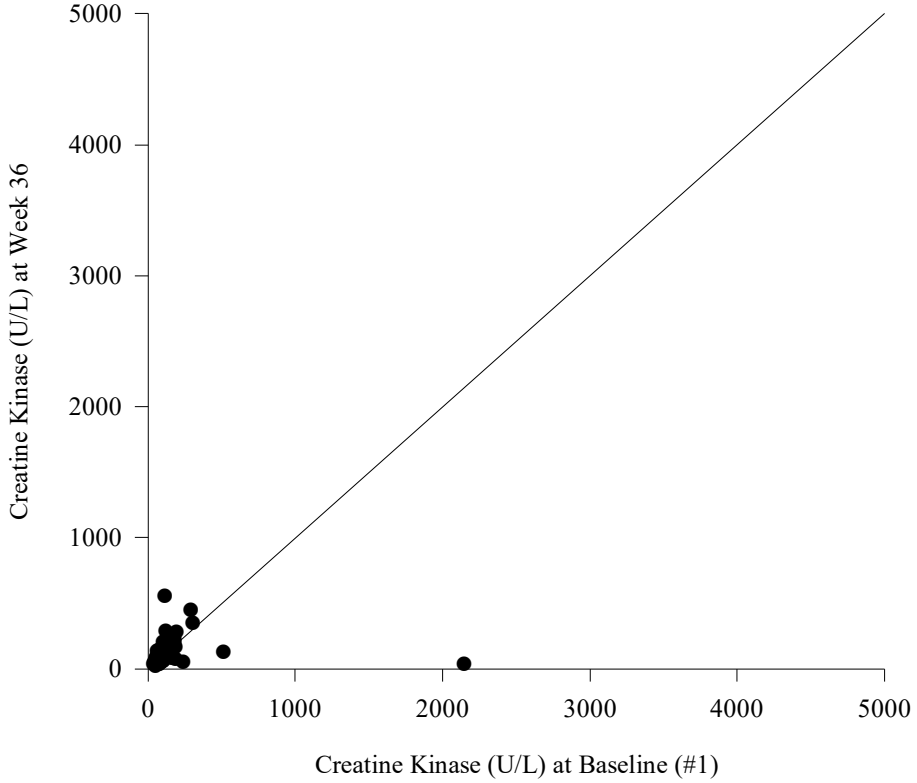


#1 : Baseline is defined as the value at Screening in BBI-4000-06 trial.

PAGE: 281 of 494
PROGRAM: f022 (OUTPUT: f14_03_04_04_scatter)
DATE: 2019/12/09
PROTOCOL NO: BBI-4000-07
Source：5.3.5.2-2 Figure 14.3.4-4 より改変

図 2.7.4-3　臨床検査値の散布図（BBI-4000-07 試験）（続き）
Biochemical（Safety Analysis Set）

Cohort 1 (5%/5%)

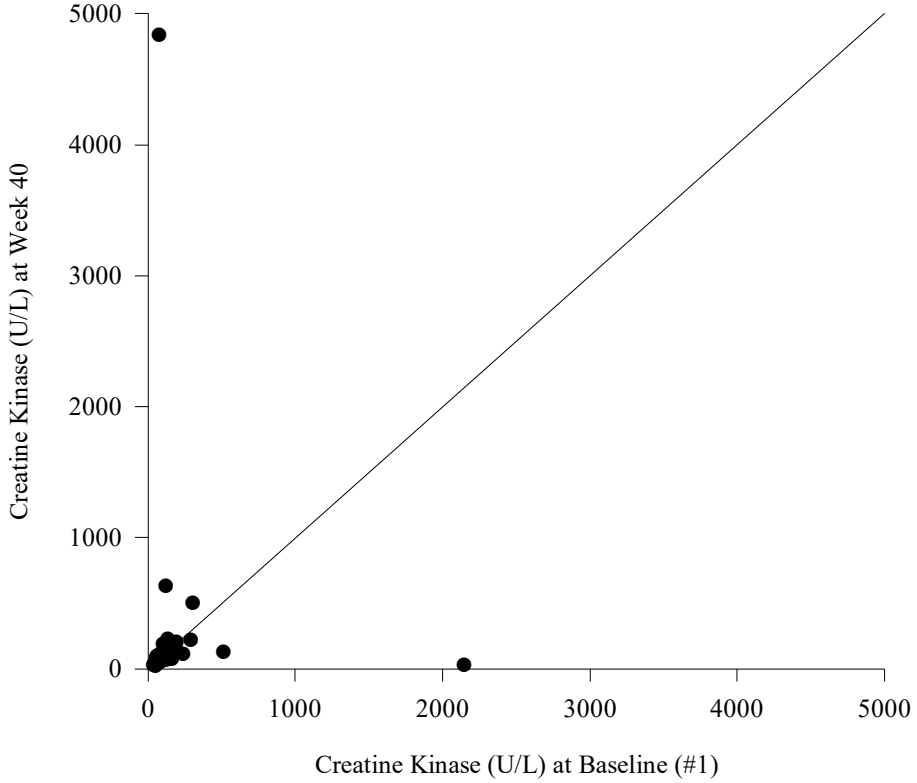


#1 : Baseline is defined as the value at Screening in BBI-4000-06 trial.

PAGE: 282 of 494
PROGRAM: f022 (OUTPUT: f14_03_04_04_scatter)
DATE: 2019/12/09
PROTOCOL NO: BBI-4000-07
Source：5.3.5.2-2 Figure 14.3.4-4 より改変

図 2.7.4-3　臨床検査値の散布図（BBI-4000-07 試験）（続き）
Biochemical（Safety Analysis Set）

Cohort 1 (5%/5%)

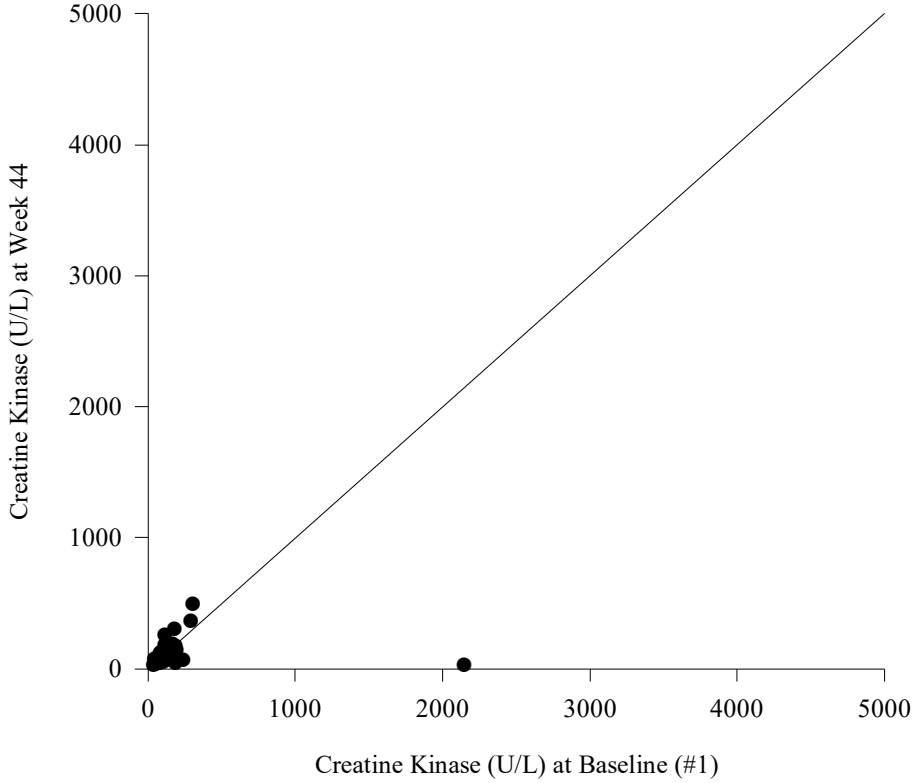


#1 : Baseline is defined as the value at Screening in BBI-4000-06 trial.

PAGE: 283 of 494
PROGRAM: f022 (OUTPUT: f14_03_04_04_scatter)
DATE: 2019/12/09
PROTOCOL NO: BBI-4000-07
Source：5.3.5.2-2 Figure 14.3.4-4 より改変

図 2.7.4-3　臨床検査値の散布図（BBI-4000-07 試験）（続き）
Biochemical（Safety Analysis Set）

Cohort 1 (5%/5%)

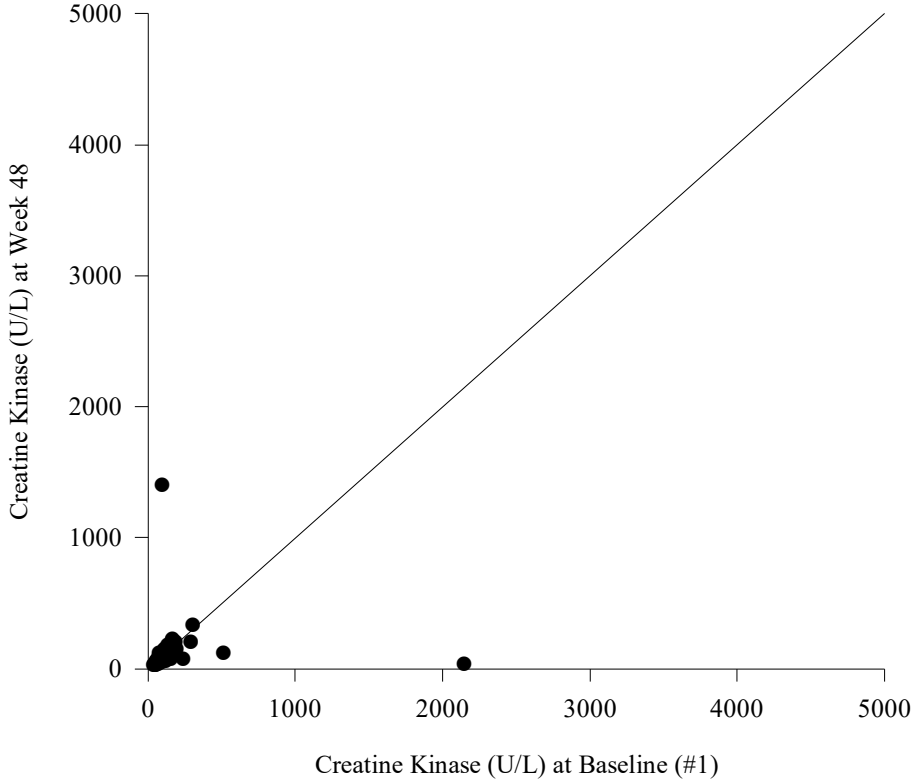


#1 : Baseline is defined as the value at Screening in BBI-4000-06 trial.

PAGE: 284 of 494
PROGRAM: f022 (OUTPUT: f14_03_04_04_scatter)
DATE: 2019/12/09
PROTOCOL NO: BBI-4000-07
Source：5.3.5.2-2 Figure 14.3.4-4 より改変

図 2.7.4-3　臨床検査値の散布図（BBI-4000-07 試験）（続き）
Biochemical（Safety Analysis Set）

Cohort 1 (5%/5%)

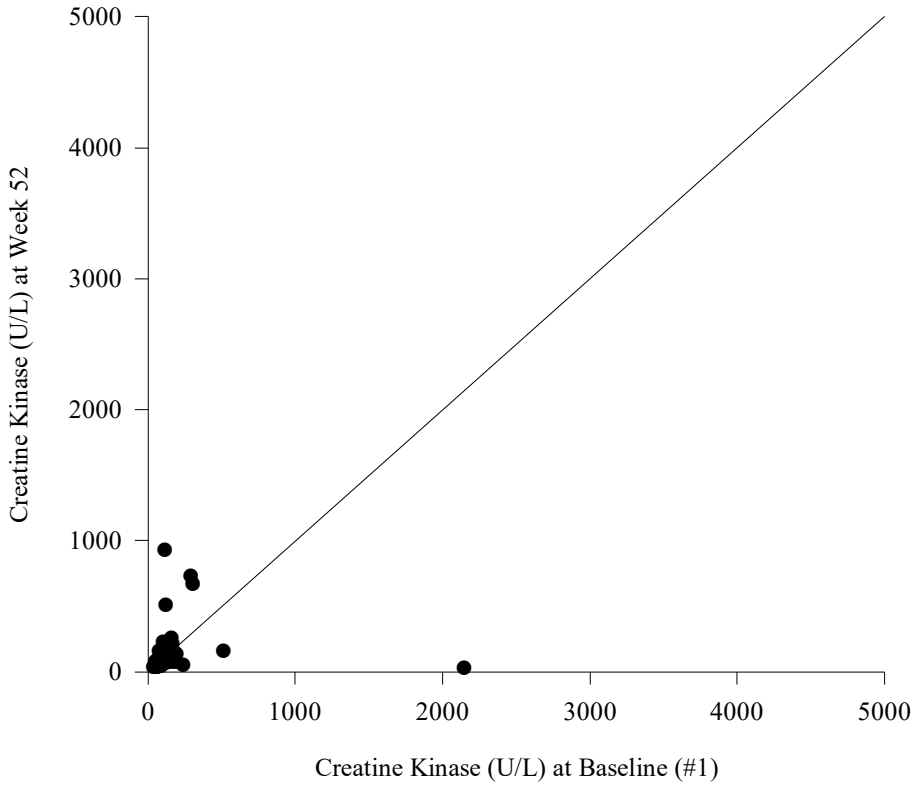


#1 : Baseline is defined as the value at Screening in BBI-4000-06 trial.

PAGE: 285 of 494
PROGRAM: f022 (OUTPUT: f14_03_04_04_scatter)
DATE: 2019/12/09
PROTOCOL NO: BBI-4000-07
Source：5.3.5.2-2 Figure 14.3.4-4 より改変

図 2.7.4-3　臨床検査値の散布図（BBI-4000-07 試験）（続き）
Biochemical（Safety Analysis Set）

Cohort 1 (5%/5%)

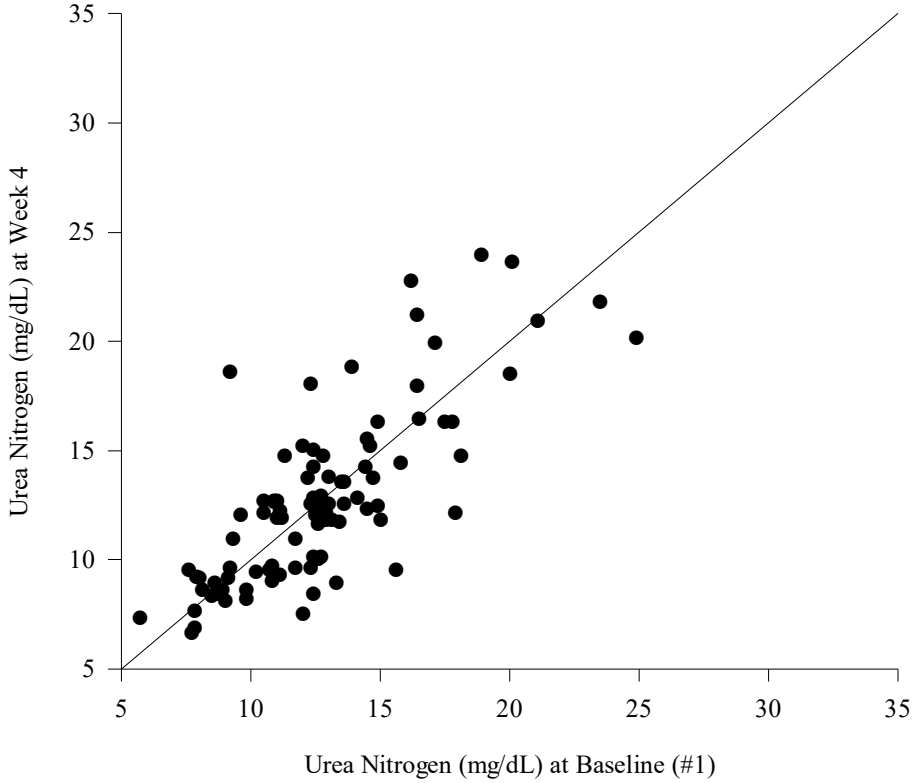


#1 : Baseline is defined as the value at Screening in BBI-4000-06 trial.

PAGE: 286 of 494
PROGRAM: f022 (OUTPUT: f14_03_04_04_scatter)
DATE: 2019/12/09
PROTOCOL NO: BBI-4000-07
Source：5.3.5.2-2 Figure 14.3.4-4 より改変

図 2.7.4-3　臨床検査値の散布図（BBI-4000-07 試験）（続き）
Biochemical（Safety Analysis Set）

Cohort 1 (0%/5%)

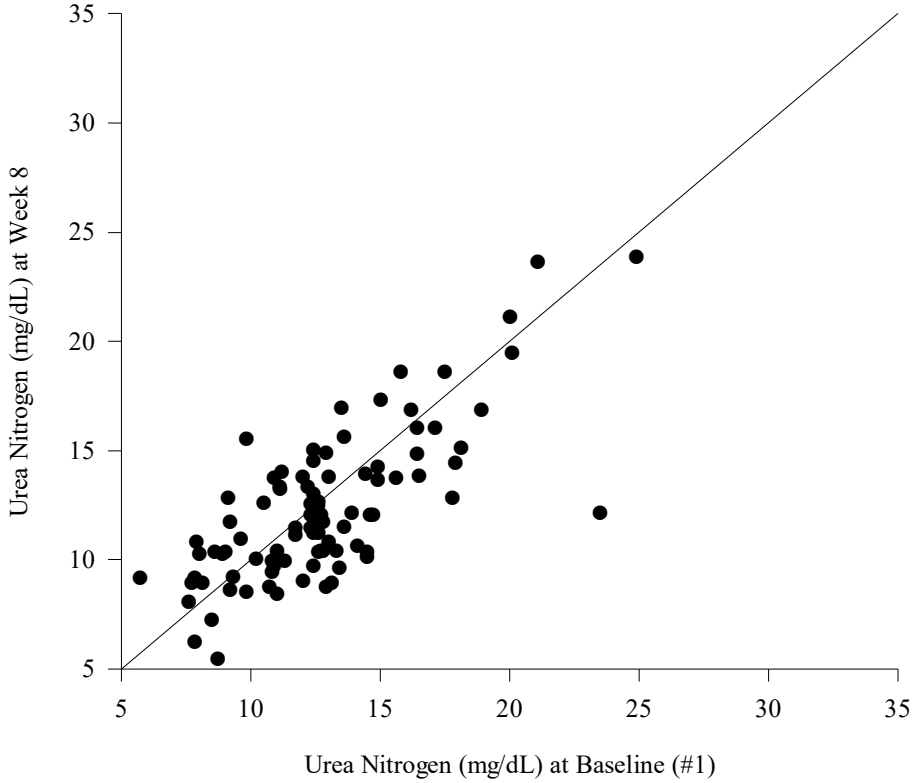


#1 : Baseline is defined as the value at Screening in BBI-4000-06 trial.

PAGE: 287 of 494
PROGRAM: f022 (OUTPUT: f14_03_04_04_scatter)
DATE: 2019/12/09
PROTOCOL NO: BBI-4000-07
Source：5.3.5.2-2 Figure 14.3.4-4 より改変

図 2.7.4-3　臨床検査値の散布図（BBI-4000-07 試験）（続き）
Biochemical（Safety Analysis Set）

Cohort 1 (0%/5%)

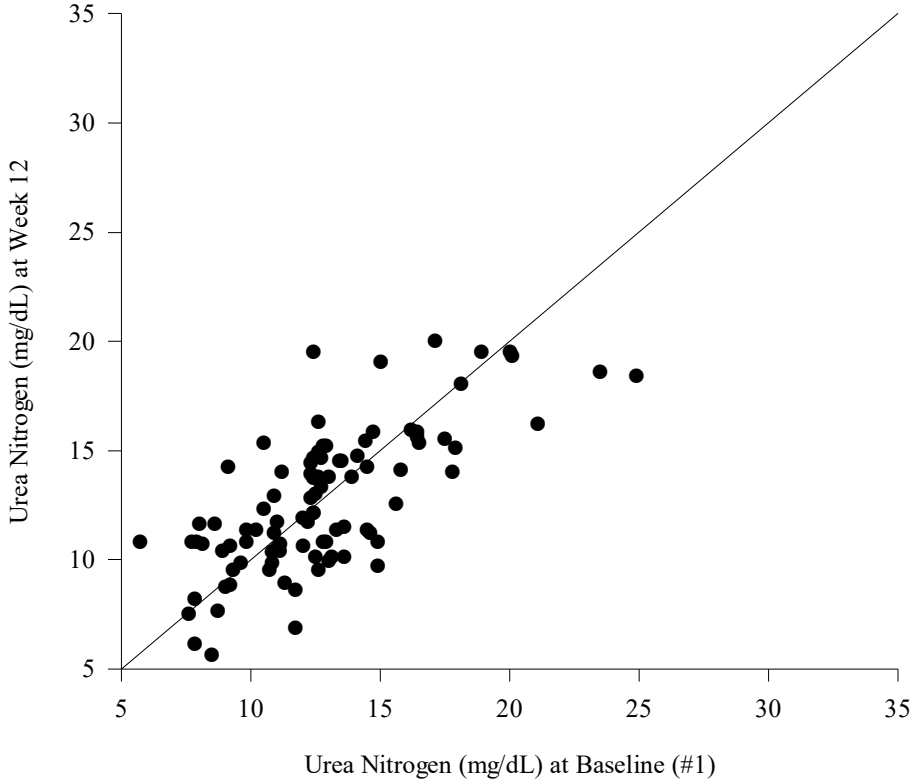


#1 : Baseline is defined as the value at Screening in BBI-4000-06 trial.

PAGE: 288 of 494
PROGRAM: f022 (OUTPUT: f14_03_04_04_scatter)
DATE: 2019/12/09
PROTOCOL NO: BBI-4000-07
Source：5.3.5.2-2 Figure 14.3.4-4 より改変

図 2.7.4-3　臨床検査値の散布図（BBI-4000-07 試験）（続き）
Biochemical（Safety Analysis Set）

Cohort 1 (0%/5%)

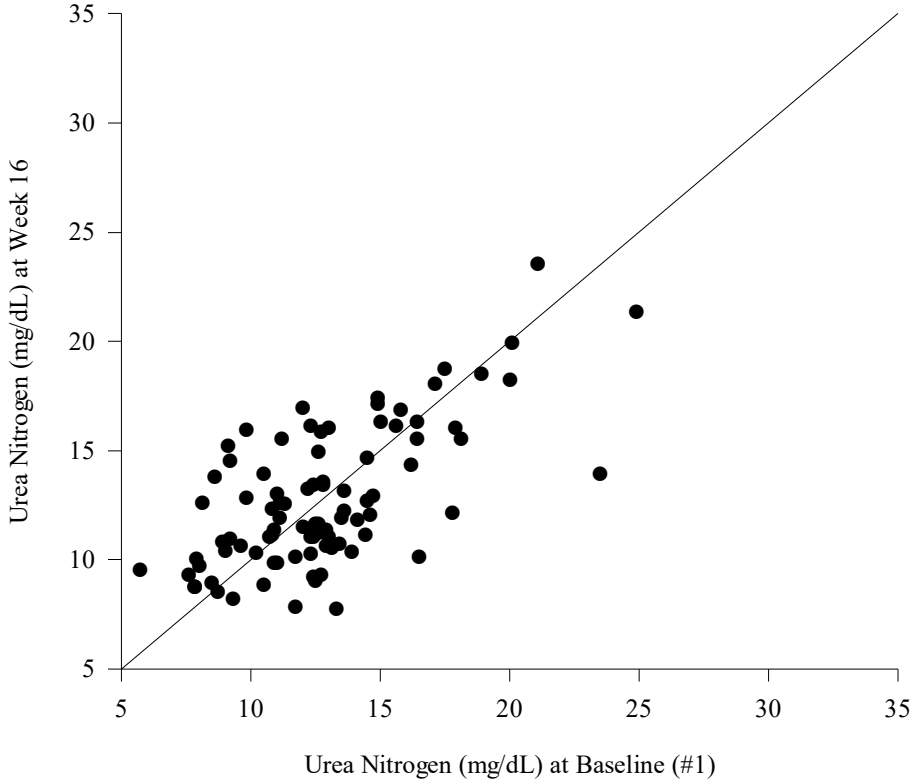


#1 : Baseline is defined as the value at Screening in BBI-4000-06 trial.

PAGE: 289 of 494
PROGRAM: f022 (OUTPUT: f14_03_04_04_scatter)
DATE: 2019/12/09
PROTOCOL NO: BBI-4000-07
Source：5.3.5.2-2 Figure 14.3.4-4 より改変

図 2.7.4-3　臨床検査値の散布図（BBI-4000-07 試験）（続き）
Biochemical（Safety Analysis Set）

Cohort 1 (0%/5%)

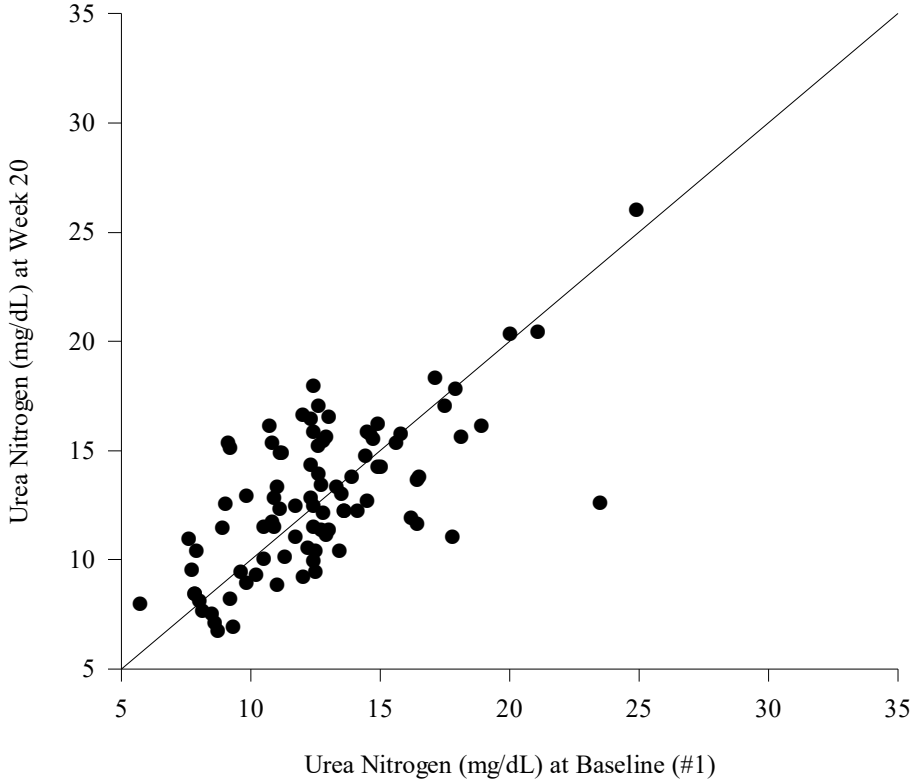


#1 : Baseline is defined as the value at Screening in BBI-4000-06 trial.

PAGE: 290 of 494
PROGRAM: f022 (OUTPUT: f14_03_04_04_scatter)
DATE: 2019/12/09
PROTOCOL NO: BBI-4000-07
Source：5.3.5.2-2 Figure 14.3.4-4 より改変

図 2.7.4-3　臨床検査値の散布図（BBI-4000-07 試験）（続き）
Biochemical（Safety Analysis Set）

Cohort 1 (0%/5%)

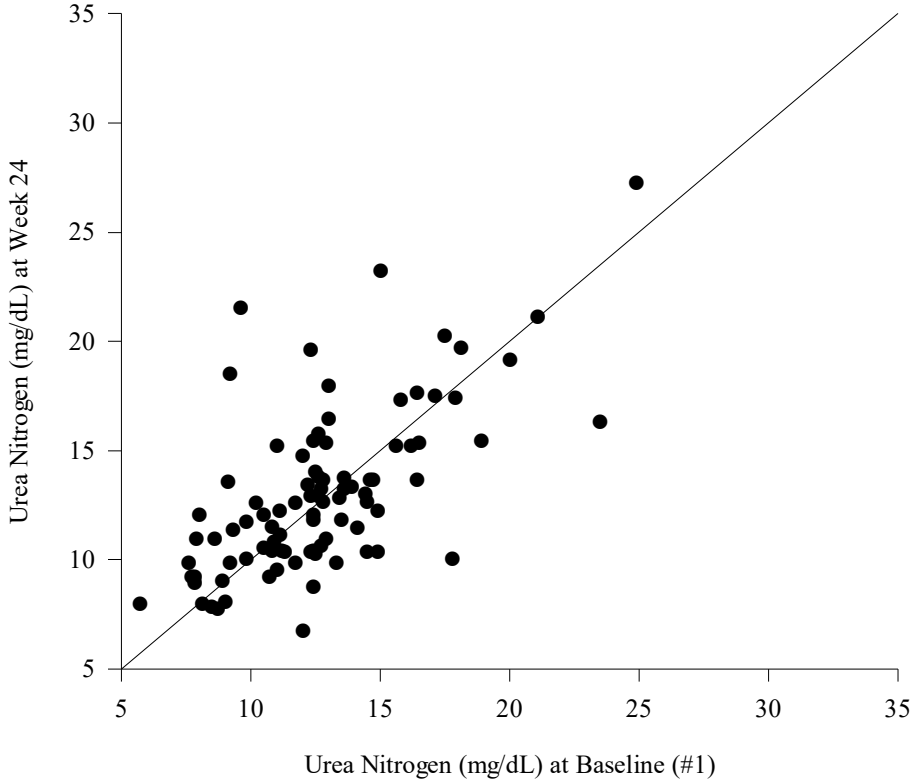


#1 : Baseline is defined as the value at Screening in BBI-4000-06 trial.

PAGE: 291 of 494
PROGRAM: f022 (OUTPUT: f14_03_04_04_scatter)
DATE: 2019/12/09
PROTOCOL NO: BBI-4000-07
Source：5.3.5.2-2 Figure 14.3.4-4 より改変

図 2.7.4-3　臨床検査値の散布図（BBI-4000-07 試験）（続き）
Biochemical（Safety Analysis Set）

Cohort 1 (0%/5%)

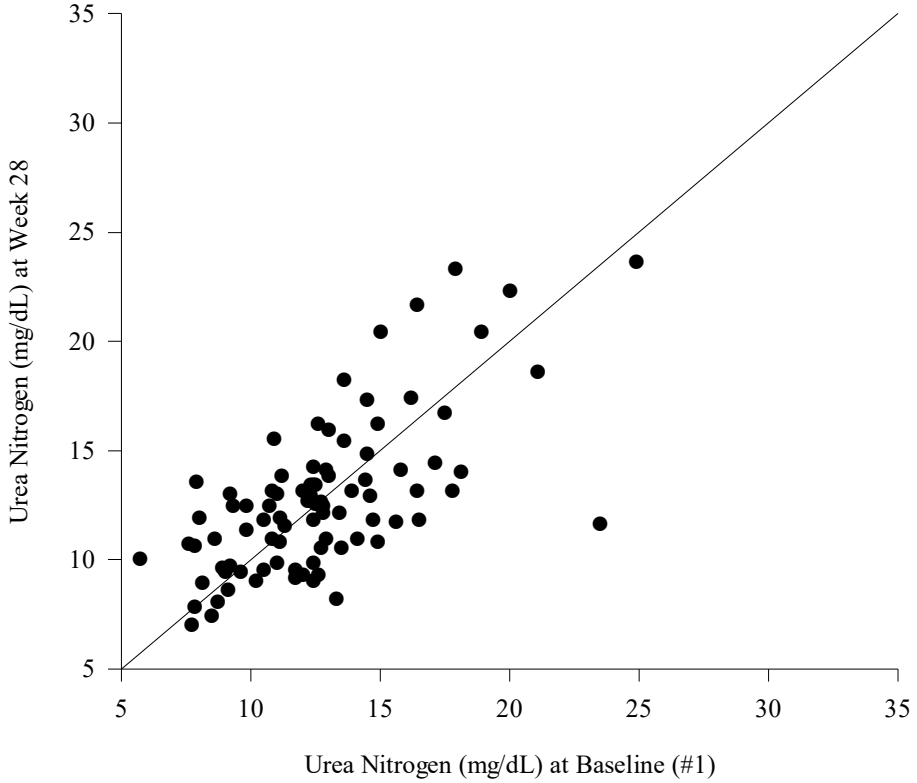


#1 : Baseline is defined as the value at Screening in BBI-4000-06 trial.

PAGE: 292 of 494
PROGRAM: f022 (OUTPUT: f14_03_04_04_scatter)
DATE: 2019/12/09
PROTOCOL NO: BBI-4000-07
Source：5.3.5.2-2 Figure 14.3.4-4 より改変

図 2.7.4-3　臨床検査値の散布図（BBI-4000-07 試験）（続き）
Biochemical（Safety Analysis Set）

Cohort 1 (0%/5%)

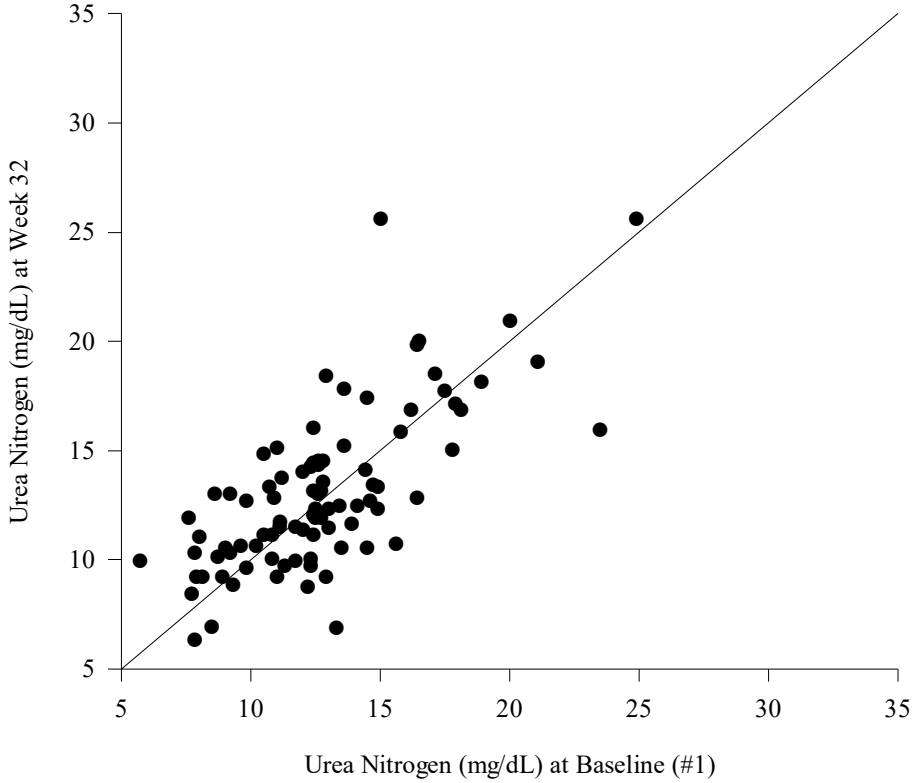


#1 : Baseline is defined as the value at Screening in BBI-4000-06 trial.

PAGE: 293 of 494
PROGRAM: f022 (OUTPUT: f14_03_04_04_scatter)
DATE: 2019/12/09
PROTOCOL NO: BBI-4000-07
Source：5.3.5.2-2 Figure 14.3.4-4 より改変

図 2.7.4-3　臨床検査値の散布図（BBI-4000-07 試験）（続き）
Biochemical（Safety Analysis Set）

Cohort 1 (0%/5%)

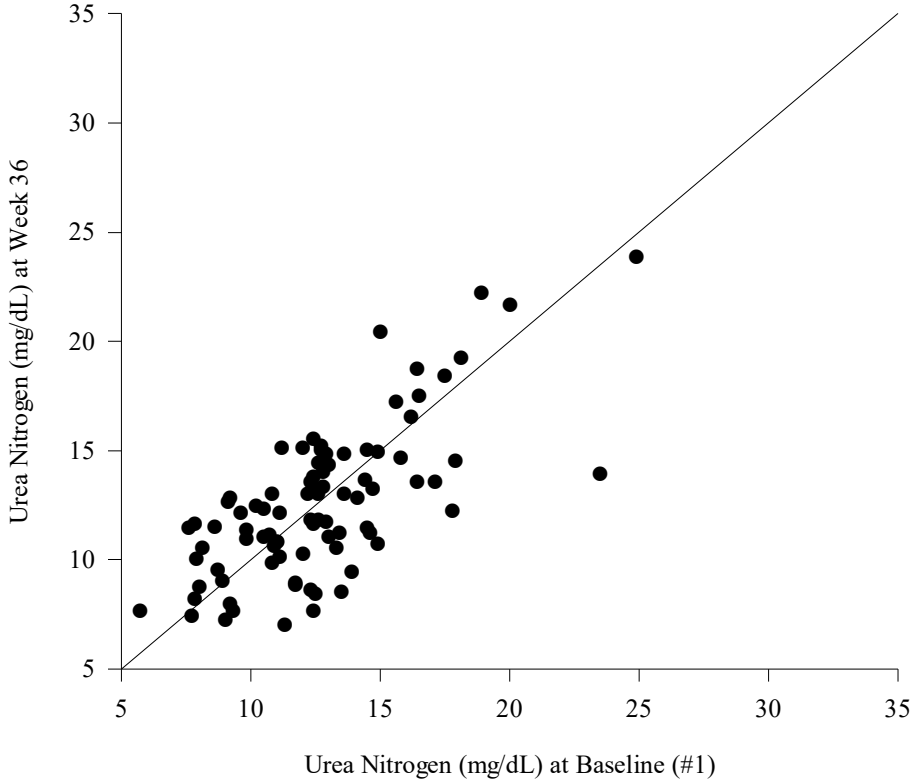


#1 : Baseline is defined as the value at Screening in BBI-4000-06 trial.

PAGE: 294 of 494
PROGRAM: f022 (OUTPUT: f14_03_04_04_scatter)
DATE: 2019/12/09
PROTOCOL NO: BBI-4000-07
Source：5.3.5.2-2 Figure 14.3.4-4 より改変

図 2.7.4-3　臨床検査値の散布図（BBI-4000-07 試験）（続き）
Biochemical（Safety Analysis Set）

Cohort 1 (0%/5%)

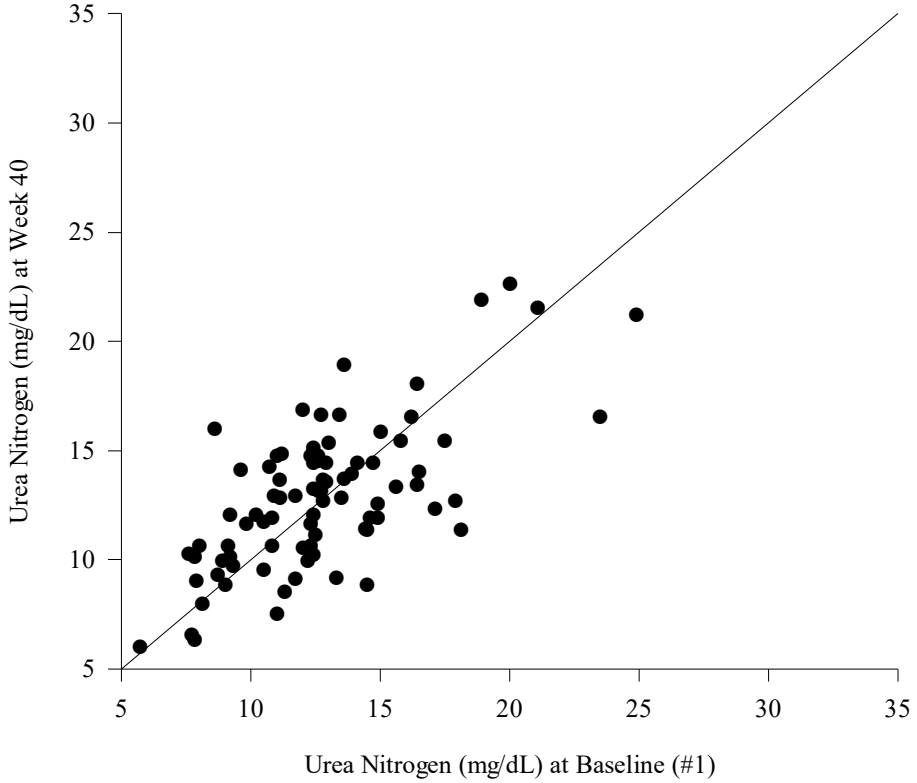


#1 : Baseline is defined as the value at Screening in BBI-4000-06 trial.

PAGE: 295 of 494
PROGRAM: f022 (OUTPUT: f14_03_04_04_scatter)
DATE: 2019/12/09
PROTOCOL NO: BBI-4000-07
Source：5.3.5.2-2 Figure 14.3.4-4 より改変

図 2.7.4-3　臨床検査値の散布図（BBI-4000-07 試験）（続き）
Biochemical（Safety Analysis Set）

Cohort 1 (0%/5%)

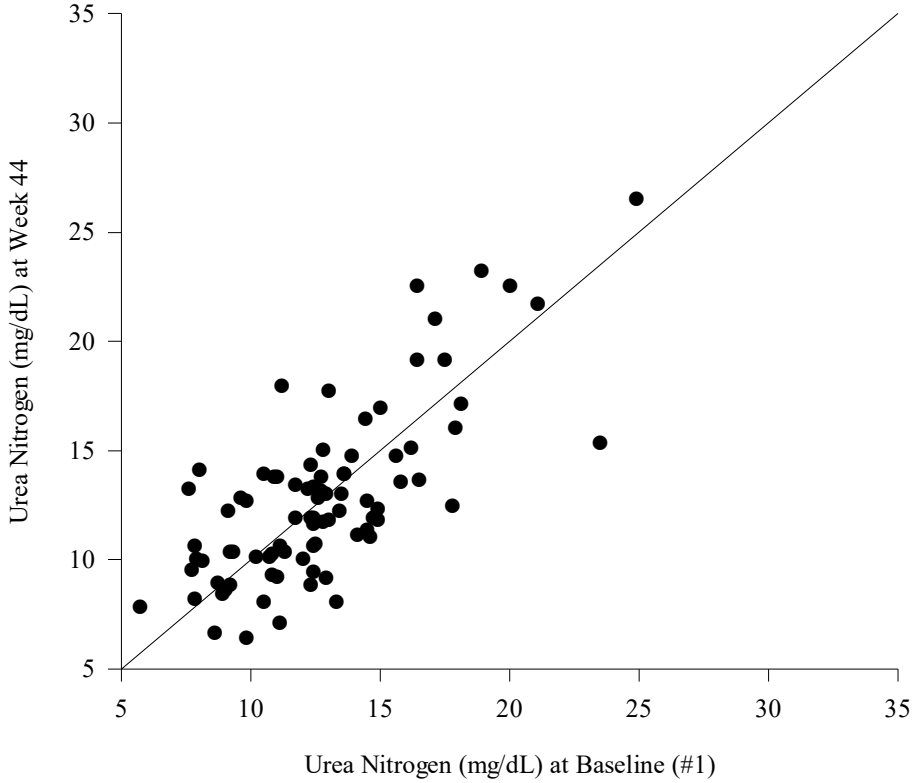


#1 : Baseline is defined as the value at Screening in BBI-4000-06 trial.

PAGE: 296 of 494
PROGRAM: f022 (OUTPUT: f14_03_04_04_scatter)
DATE: 2019/12/09
PROTOCOL NO: BBI-4000-07
Source：5.3.5.2-2 Figure 14.3.4-4 より改変

図 2.7.4-3　臨床検査値の散布図（BBI-4000-07 試験）（続き）
Biochemical（Safety Analysis Set）

Cohort 1 (0%/5%)

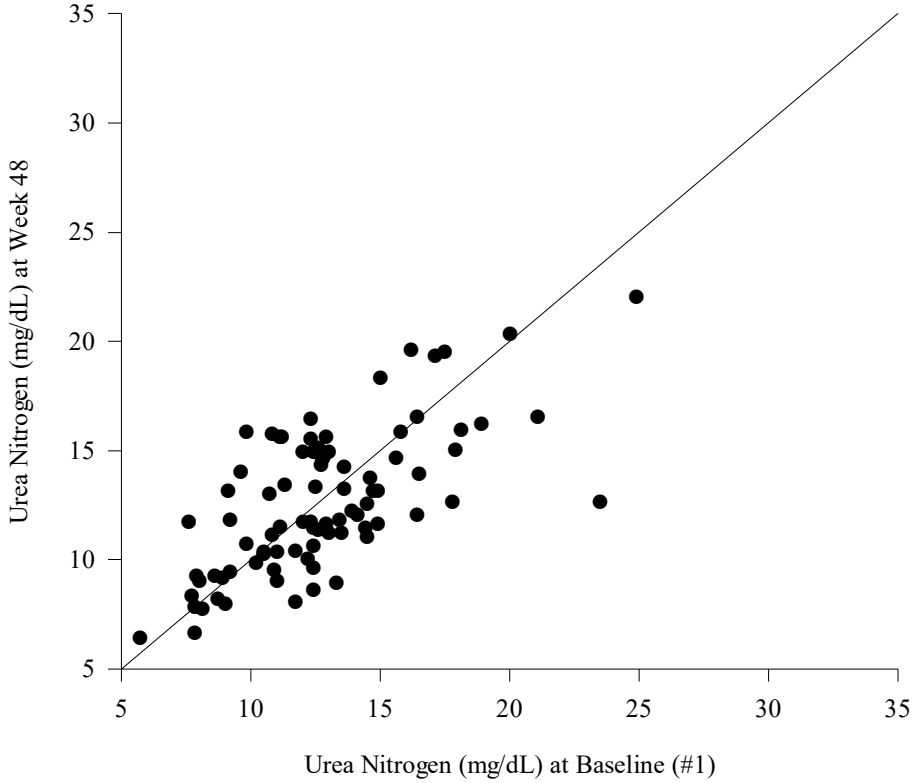


#1 : Baseline is defined as the value at Screening in BBI-4000-06 trial.

PAGE: 297 of 494
PROGRAM: f022 (OUTPUT: f14_03_04_04_scatter)
DATE: 2019/12/09
PROTOCOL NO: BBI-4000-07
Source：5.3.5.2-2 Figure 14.3.4-4 より改変

図 2.7.4-3　臨床検査値の散布図（BBI-4000-07 試験）（続き）
Biochemical（Safety Analysis Set）

Cohort 1 (0%/5%)

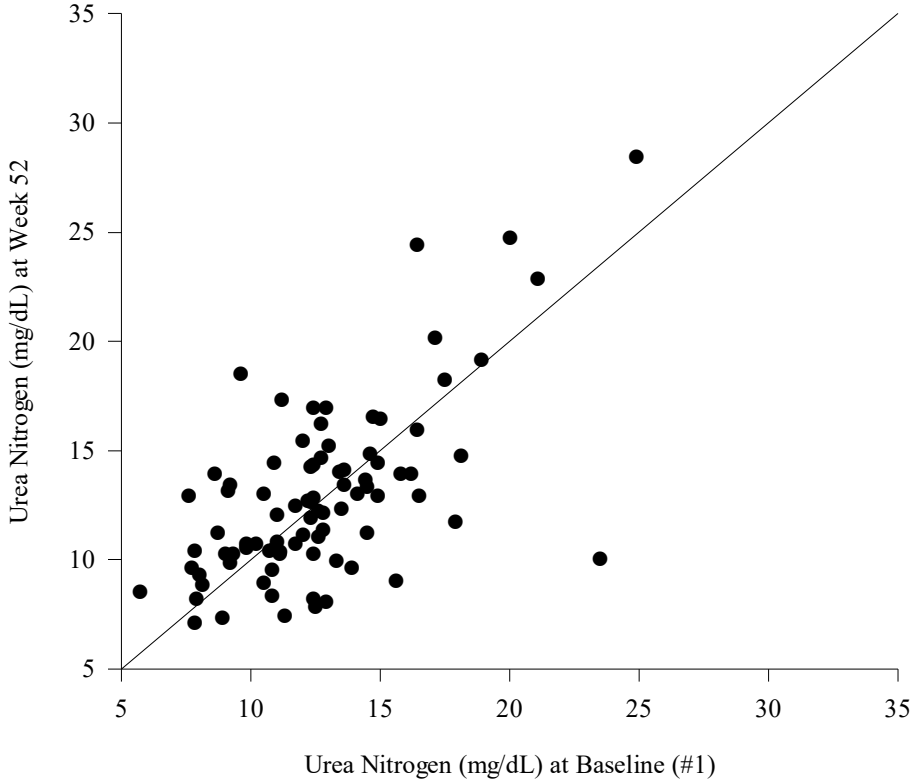


#1 : Baseline is defined as the value at Screening in BBI-4000-06 trial.

PAGE: 298 of 494
PROGRAM: f022 (OUTPUT: f14_03_04_04_scatter)
DATE: 2019/12/09
PROTOCOL NO: BBI-4000-07
Source：5.3.5.2-2 Figure 14.3.4-4 より改変

図 2.7.4-3　臨床検査値の散布図（BBI-4000-07 試験）（続き）
Biochemical（Safety Analysis Set）

Cohort 1 (0%/5%)

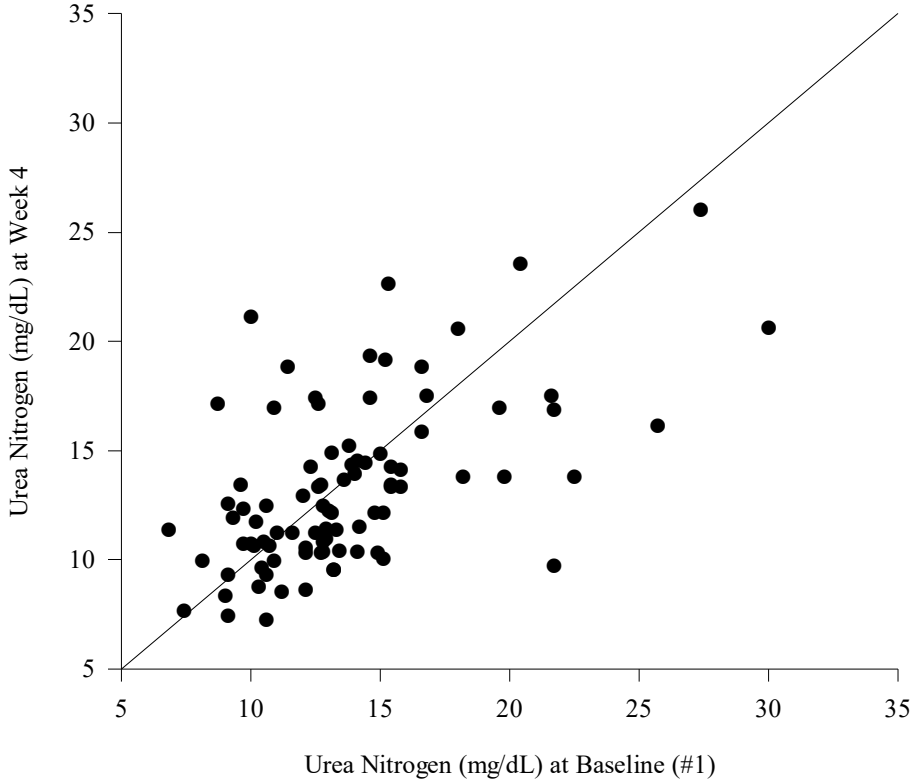


#1 : Baseline is defined as the value at Screening in BBI-4000-06 trial.

PAGE: 299 of 494
PROGRAM: f022 (OUTPUT: f14_03_04_04_scatter)
DATE: 2019/12/09
PROTOCOL NO: BBI-4000-07
Source：5.3.5.2-2 Figure 14.3.4-4 より改変

図 2.7.4-3　臨床検査値の散布図（BBI-4000-07 試験）（続き）
Biochemical（Safety Analysis Set）

Cohort 1 (5%/5%)

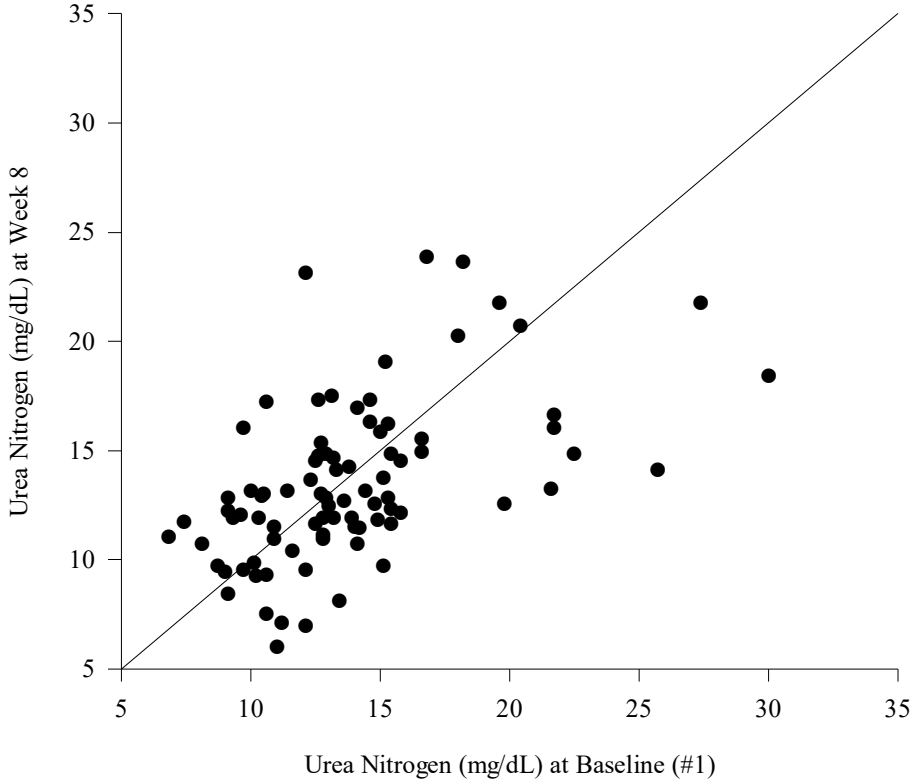


#1 : Baseline is defined as the value at Screening in BBI-4000-06 trial.

PAGE: 300 of 494
PROGRAM: f022 (OUTPUT: f14_03_04_04_scatter)
DATE: 2019/12/09
PROTOCOL NO: BBI-4000-07
Source：5.3.5.2-2 Figure 14.3.4-4 より改変

図 2.7.4-3　臨床検査値の散布図（BBI-4000-07 試験）（続き）
Biochemical（Safety Analysis Set）

Cohort 1 (5%/5%)

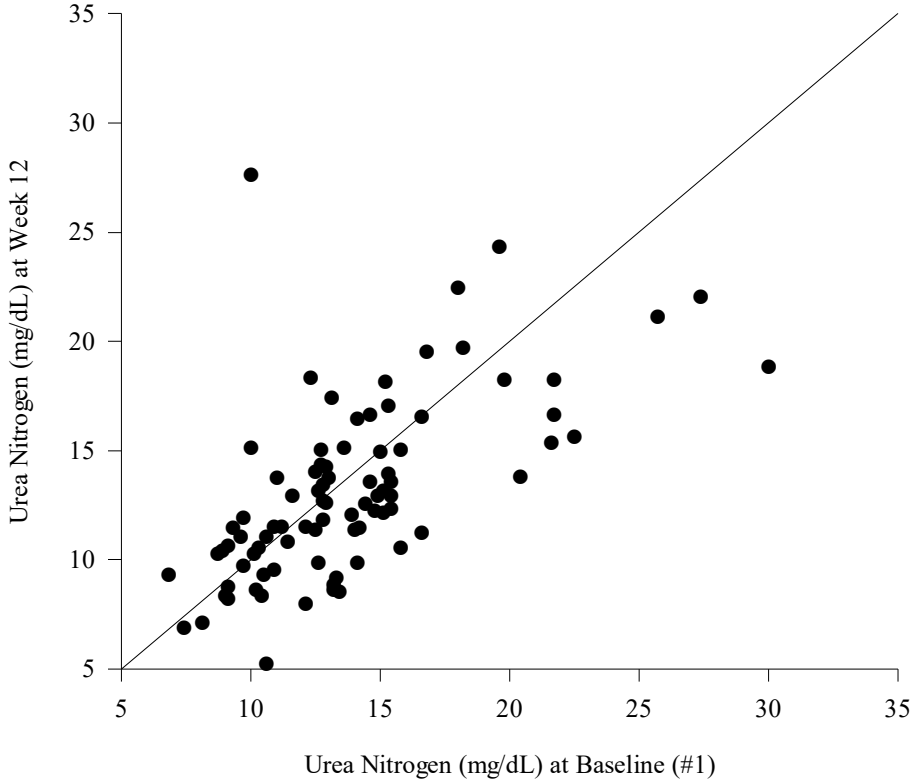


#1 : Baseline is defined as the value at Screening in BBI-4000-06 trial.

PAGE: 301 of 494
PROGRAM: f022 (OUTPUT: f14_03_04_04_scatter)
DATE: 2019/12/09
PROTOCOL NO: BBI-4000-07
Source：5.3.5.2-2 Figure 14.3.4-4 より改変

図 2.7.4-3　臨床検査値の散布図（BBI-4000-07 試験）（続き）
Biochemical（Safety Analysis Set）

Cohort 1 (5%/5%)

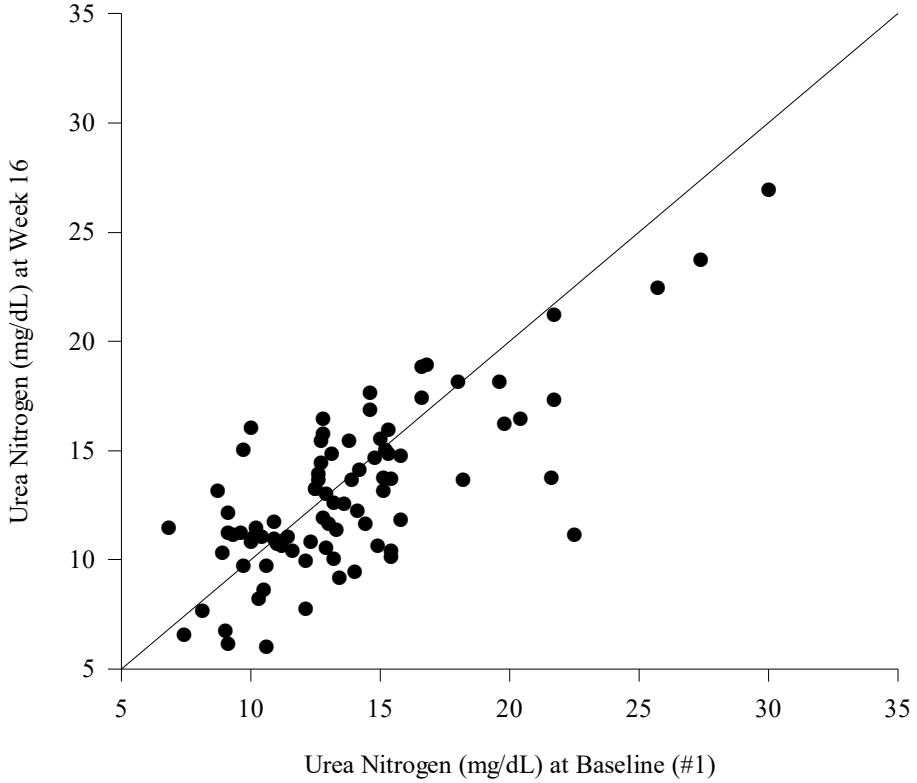


#1 : Baseline is defined as the value at Screening in BBI-4000-06 trial.

PAGE: 302 of 494
PROGRAM: f022 (OUTPUT: f14_03_04_04_scatter)
DATE: 2019/12/09
PROTOCOL NO: BBI-4000-07
Source：5.3.5.2-2 Figure 14.3.4-4 より改変

図 2.7.4-3　臨床検査値の散布図（BBI-4000-07 試験）（続き）
Biochemical（Safety Analysis Set）

Cohort 1 (5%/5%)

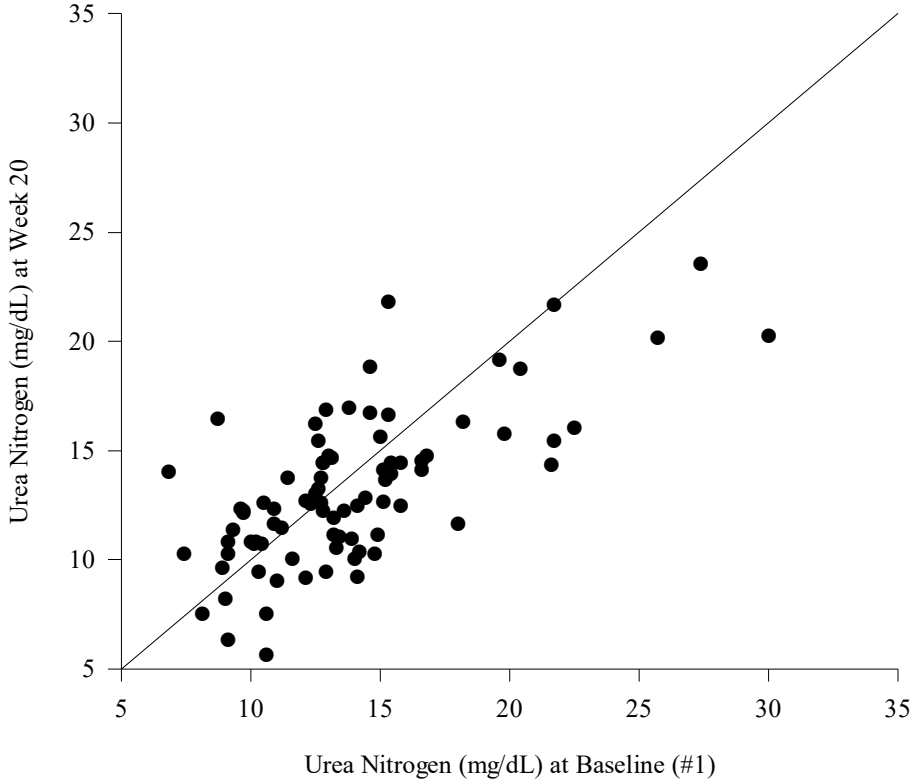


#1 : Baseline is defined as the value at Screening in BBI-4000-06 trial.

PAGE: 303 of 494
PROGRAM: f022 (OUTPUT: f14_03_04_04_scatter)
DATE: 2019/12/09
PROTOCOL NO: BBI-4000-07
Source：5.3.5.2-2 Figure 14.3.4-4 より改変

図 2.7.4-3　臨床検査値の散布図（BBI-4000-07 試験）（続き）
Biochemical（Safety Analysis Set）

Cohort 1 (5%/5%)

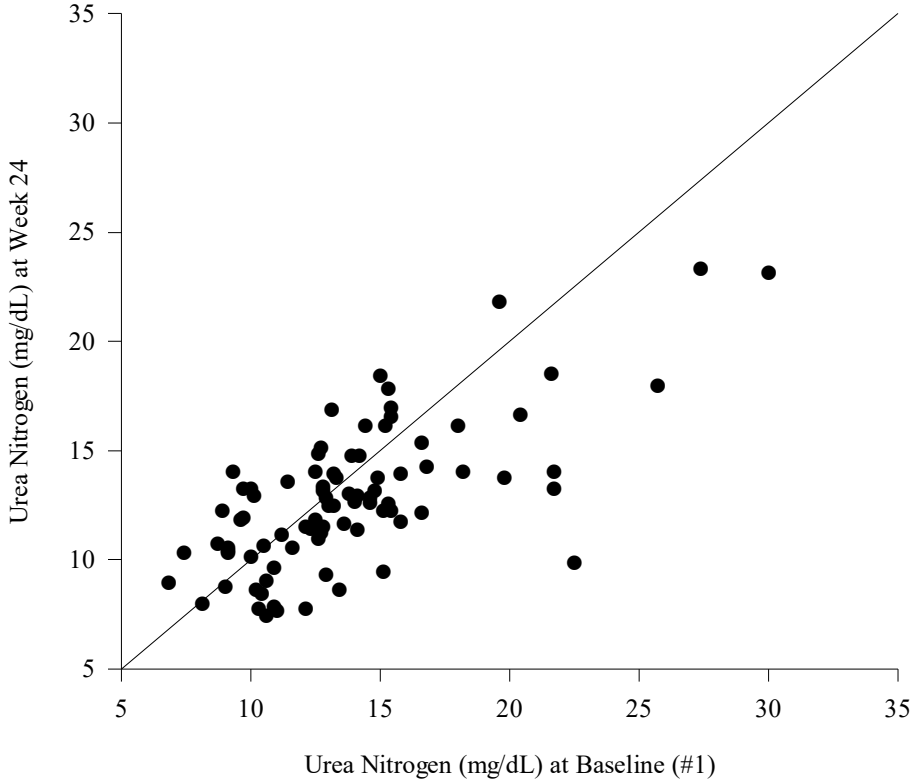


#1 : Baseline is defined as the value at Screening in BBI-4000-06 trial.

PAGE: 304 of 494
PROGRAM: f022 (OUTPUT: f14_03_04_04_scatter)
DATE: 2019/12/09
PROTOCOL NO: BBI-4000-07
Source：5.3.5.2-2 Figure 14.3.4-4 より改変

図 2.7.4-3　臨床検査値の散布図（BBI-4000-07 試験）（続き）
Biochemical（Safety Analysis Set）

Cohort 1 (5%/5%)

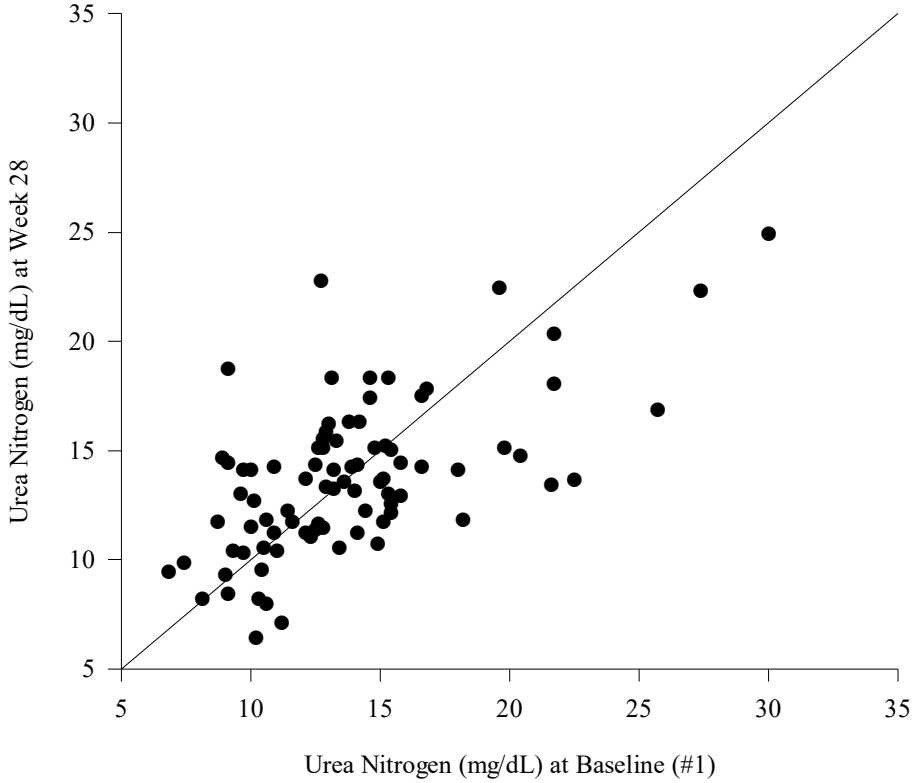


#1 : Baseline is defined as the value at Screening in BBI-4000-06 trial.

PAGE: 305 of 494
PROGRAM: f022 (OUTPUT: f14_03_04_04_scatter)
DATE: 2019/12/09
PROTOCOL NO: BBI-4000-07
Source：5.3.5.2-2 Figure 14.3.4-4 より改変

図 2.7.4-3　臨床検査値の散布図（BBI-4000-07 試験）（続き）
Biochemical（Safety Analysis Set）

Cohort 1 (5%/5%)

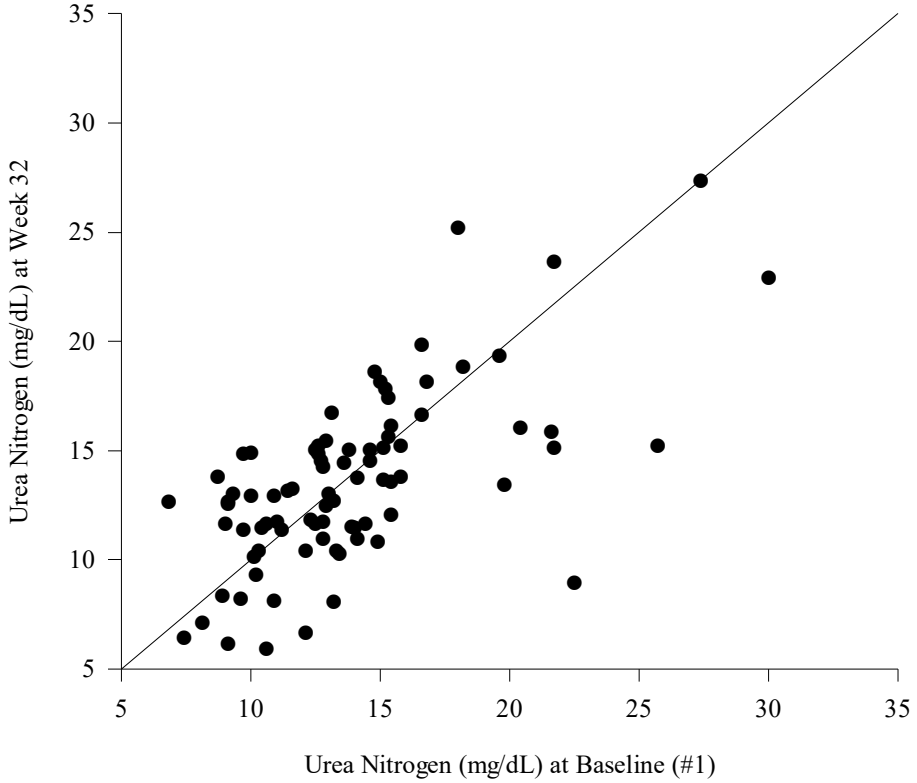


#1 : Baseline is defined as the value at Screening in BBI-4000-06 trial.

PAGE: 306 of 494
PROGRAM: f022 (OUTPUT: f14_03_04_04_scatter)
DATE: 2019/12/09
PROTOCOL NO: BBI-4000-07
Source：5.3.5.2-2 Figure 14.3.4-4 より改変

図 2.7.4-3　臨床検査値の散布図（BBI-4000-07 試験）（続き）
Biochemical（Safety Analysis Set）

Cohort 1 (5%/5%)

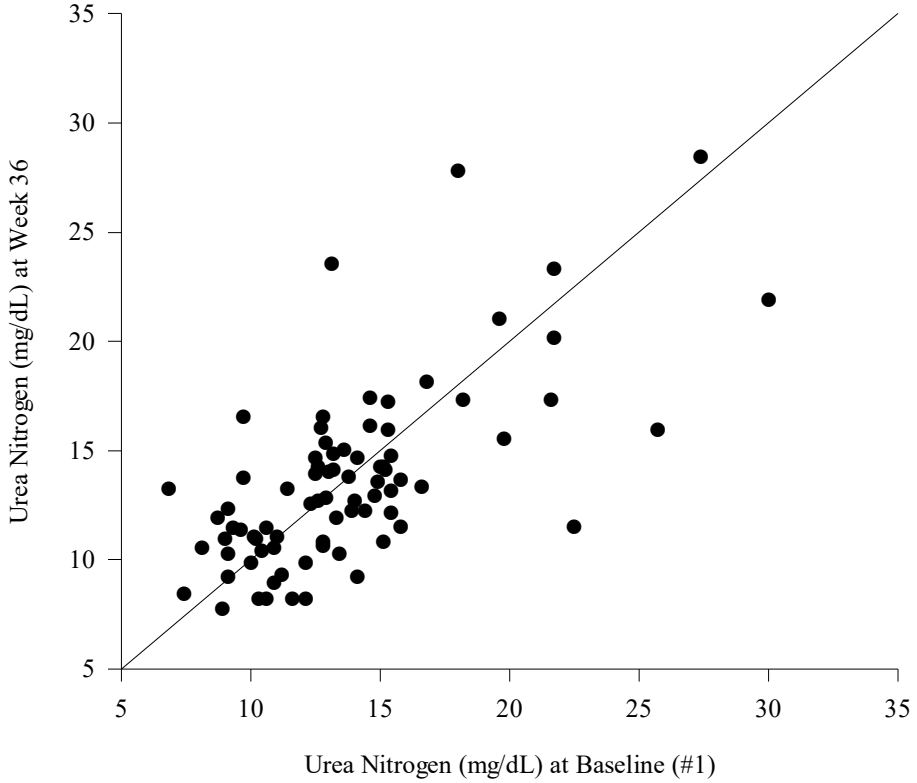


#1 : Baseline is defined as the value at Screening in BBI-4000-06 trial.

PAGE: 307 of 494
PROGRAM: f022 (OUTPUT: f14_03_04_04_scatter)
DATE: 2019/12/09
PROTOCOL NO: BBI-4000-07
Source：5.3.5.2-2 Figure 14.3.4-4 より改変

図 2.7.4-3　臨床検査値の散布図（BBI-4000-07 試験）（続き）
Biochemical（Safety Analysis Set）

Cohort 1 (5%/5%)

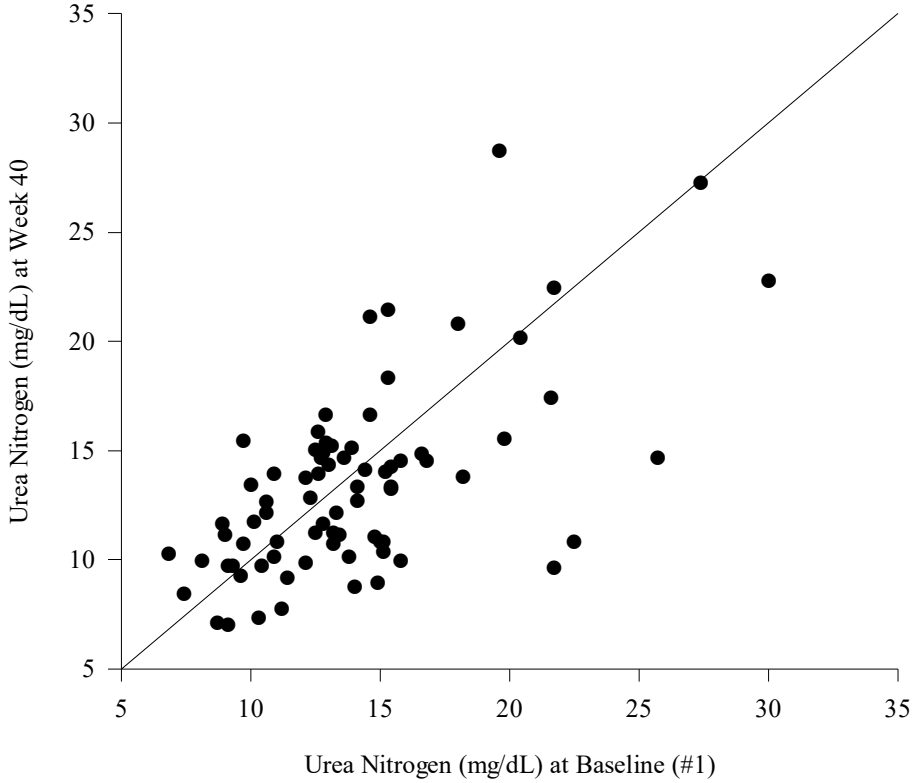


#1 : Baseline is defined as the value at Screening in BBI-4000-06 trial.

PAGE: 308 of 494
PROGRAM: f022 (OUTPUT: f14_03_04_04_scatter)
DATE: 2019/12/09
PROTOCOL NO: BBI-4000-07
Source：5.3.5.2-2 Figure 14.3.4-4 より改変

図 2.7.4-3　臨床検査値の散布図（BBI-4000-07 試験）（続き）
Biochemical（Safety Analysis Set）

Cohort 1 (5%/5%)

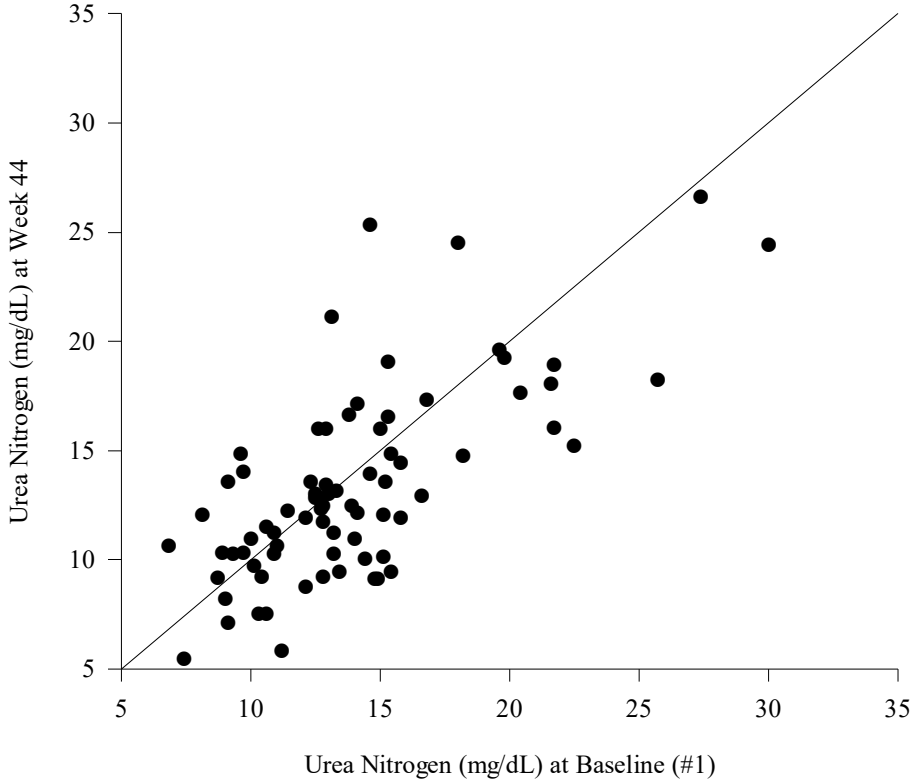


#1 : Baseline is defined as the value at Screening in BBI-4000-06 trial.

PAGE: 309 of 494
PROGRAM: f022 (OUTPUT: f14_03_04_04_scatter)
DATE: 2019/12/09
PROTOCOL NO: BBI-4000-07
Source：5.3.5.2-2 Figure 14.3.4-4 より改変

図 2.7.4-3　臨床検査値の散布図（BBI-4000-07 試験）（続き）
Biochemical（Safety Analysis Set）

Cohort 1 (5%/5%)

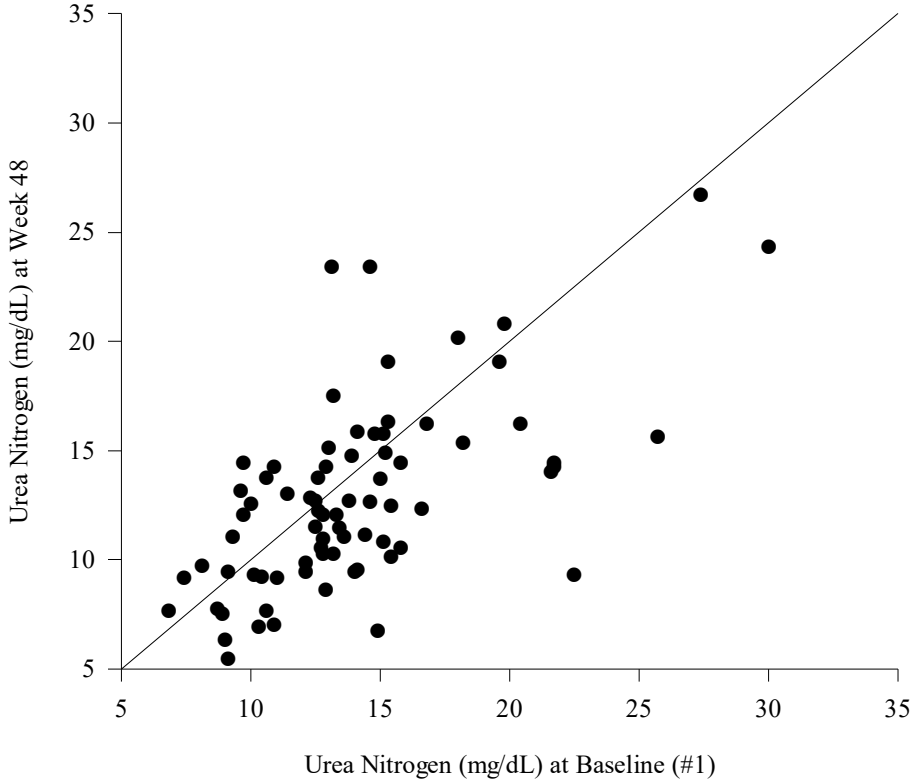


#1 : Baseline is defined as the value at Screening in BBI-4000-06 trial.

PAGE: 310 of 494
PROGRAM: f022 (OUTPUT: f14_03_04_04_scatter)
DATE: 2019/12/09
PROTOCOL NO: BBI-4000-07
Source：5.3.5.2-2 Figure 14.3.4-4 より改変

図 2.7.4-3　臨床検査値の散布図（BBI-4000-07 試験）（続き）
Biochemical（Safety Analysis Set）

Cohort 1 (5%/5%)

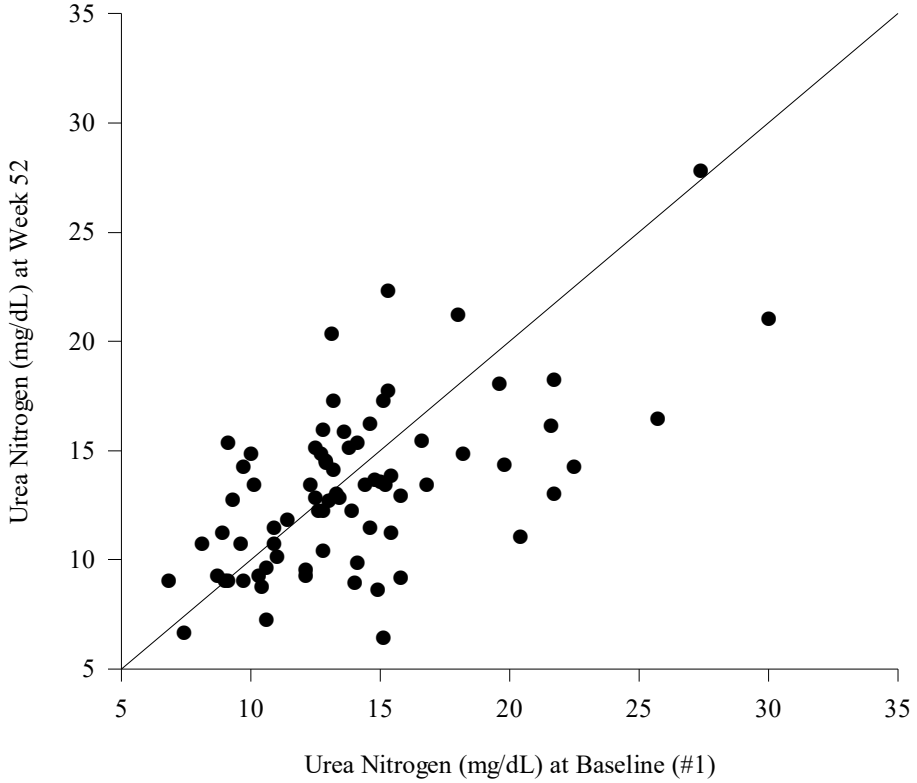


#1 : Baseline is defined as the value at Screening in BBI-4000-06 trial.

PAGE: 311 of 494
PROGRAM: f022 (OUTPUT: f14_03_04_04_scatter)
DATE: 2019/12/09
PROTOCOL NO: BBI-4000-07
Source：5.3.5.2-2 Figure 14.3.4-4 より改変

図 2.7.4-3　臨床検査値の散布図（BBI-4000-07 試験）（続き）
Biochemical（Safety Analysis Set）

Cohort 1 (5%/5%)

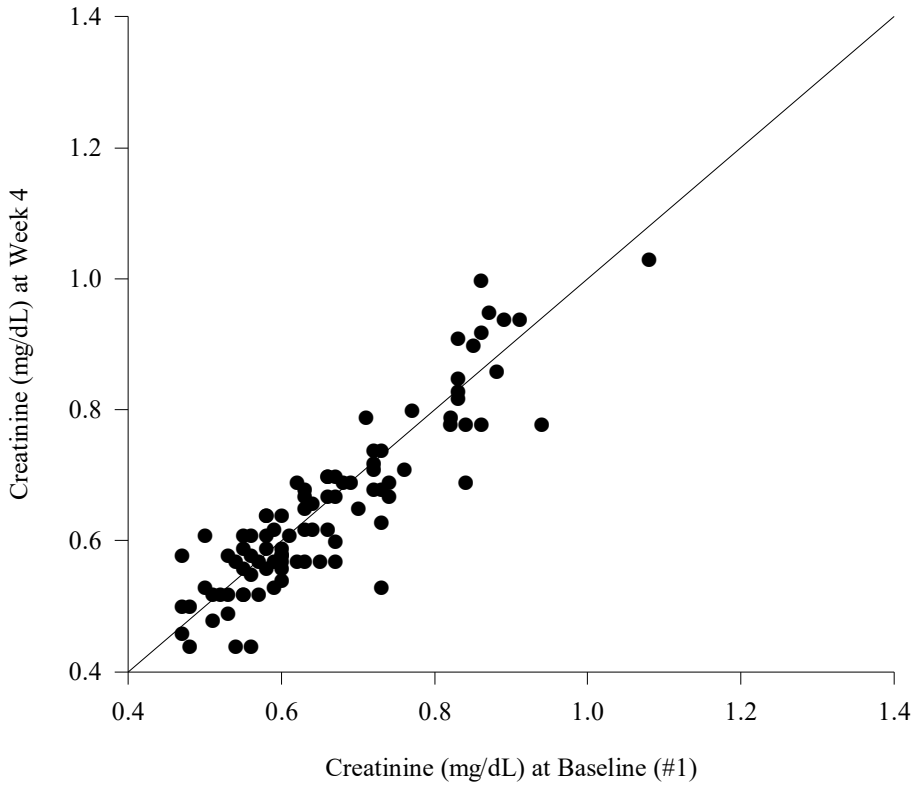


#1 : Baseline is defined as the value at Screening in BBI-4000-06 trial.

PAGE: 312 of 494
PROGRAM: f022 (OUTPUT: f14_03_04_04_scatter)
DATE: 2019/12/09
PROTOCOL NO: BBI-4000-07
Source：5.3.5.2-2 Figure 14.3.4-4 より改変

図 2.7.4-3　臨床検査値の散布図（BBI-4000-07 試験）（続き）
Biochemical（Safety Analysis Set）

Cohort 1 (0%/5%)

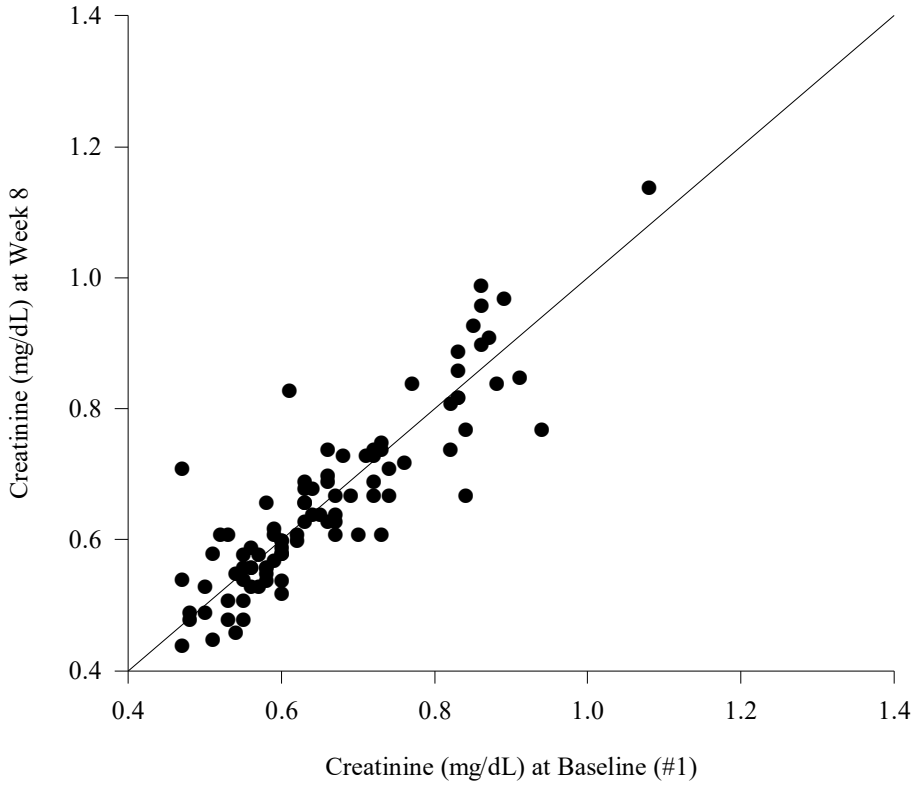


#1 : Baseline is defined as the value at Screening in BBI-4000-06 trial.

PAGE: 313 of 494
PROGRAM: f022 (OUTPUT: f14_03_04_04_scatter)
DATE: 2019/12/09
PROTOCOL NO: BBI-4000-07
Source：5.3.5.2-2 Figure 14.3.4-4 より改変

図 2.7.4-3　臨床検査値の散布図（BBI-4000-07 試験）（続き）
Biochemical（Safety Analysis Set）

Cohort 1 (0%/5%)

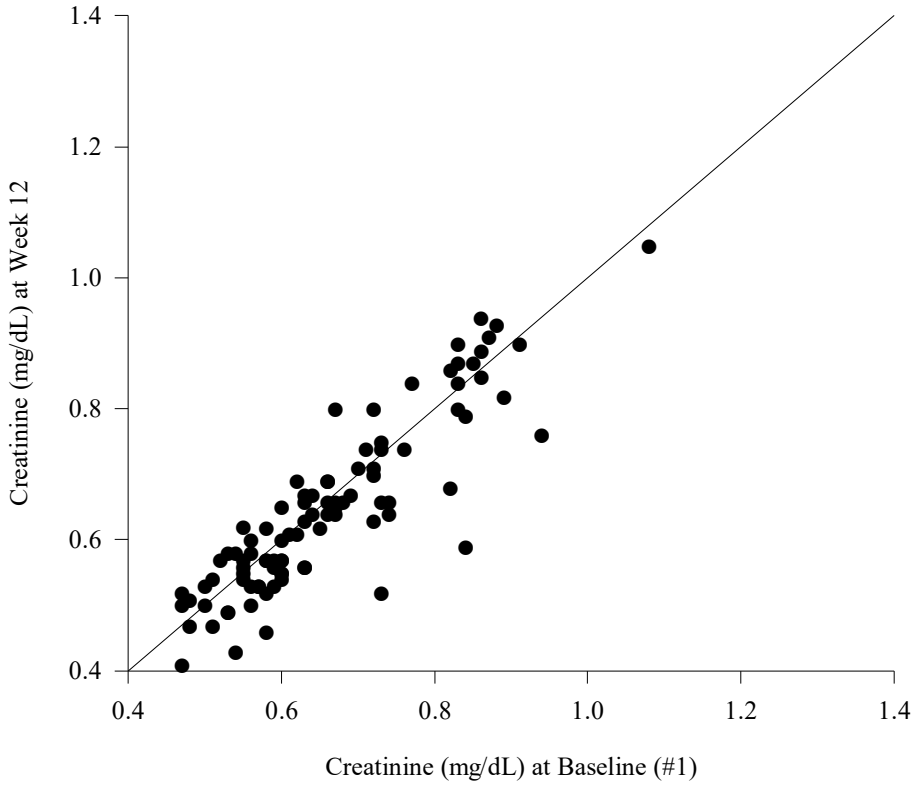


#1 : Baseline is defined as the value at Screening in BBI-4000-06 trial.

PAGE: 314 of 494
PROGRAM: f022 (OUTPUT: f14_03_04_04_scatter)
DATE: 2019/12/09
PROTOCOL NO: BBI-4000-07
Source：5.3.5.2-2 Figure 14.3.4-4 より改変

図 2.7.4-3　臨床検査値の散布図（BBI-4000-07 試験）（続き）
Biochemical（Safety Analysis Set）

Cohort 1 (0%/5%)

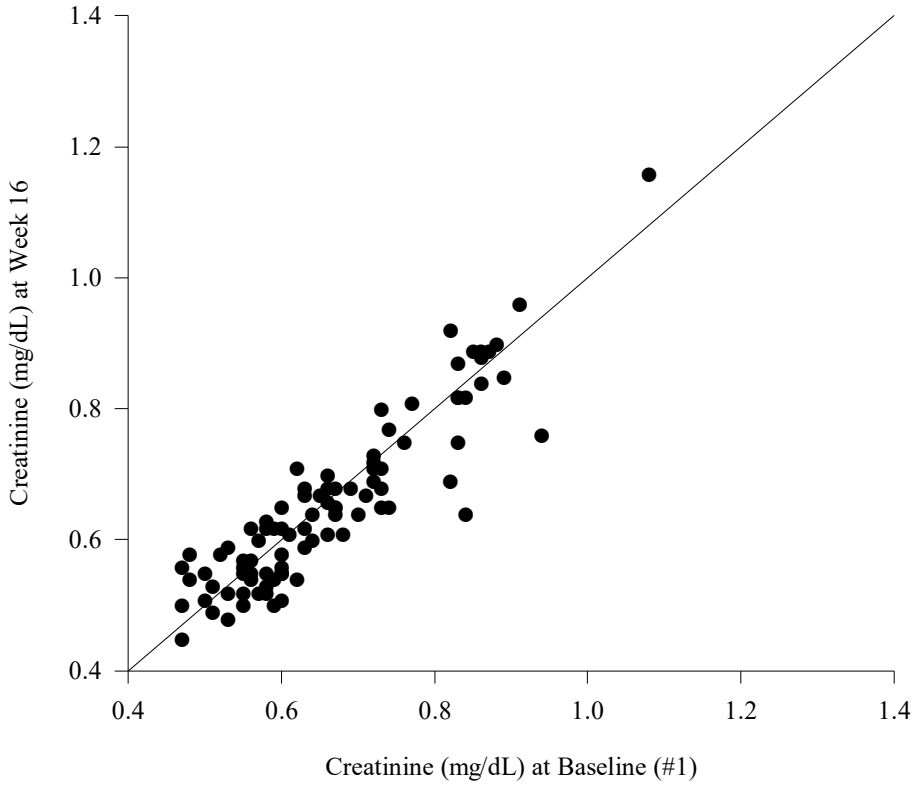


#1 : Baseline is defined as the value at Screening in BBI-4000-06 trial.

PAGE: 315 of 494
PROGRAM: f022 (OUTPUT: f14_03_04_04_scatter)
DATE: 2019/12/09
PROTOCOL NO: BBI-4000-07
Source：5.3.5.2-2 Figure 14.3.4-4 より改変

図 2.7.4-3　臨床検査値の散布図（BBI-4000-07 試験）（続き）
Biochemical（Safety Analysis Set）

Cohort 1 (0%/5%)

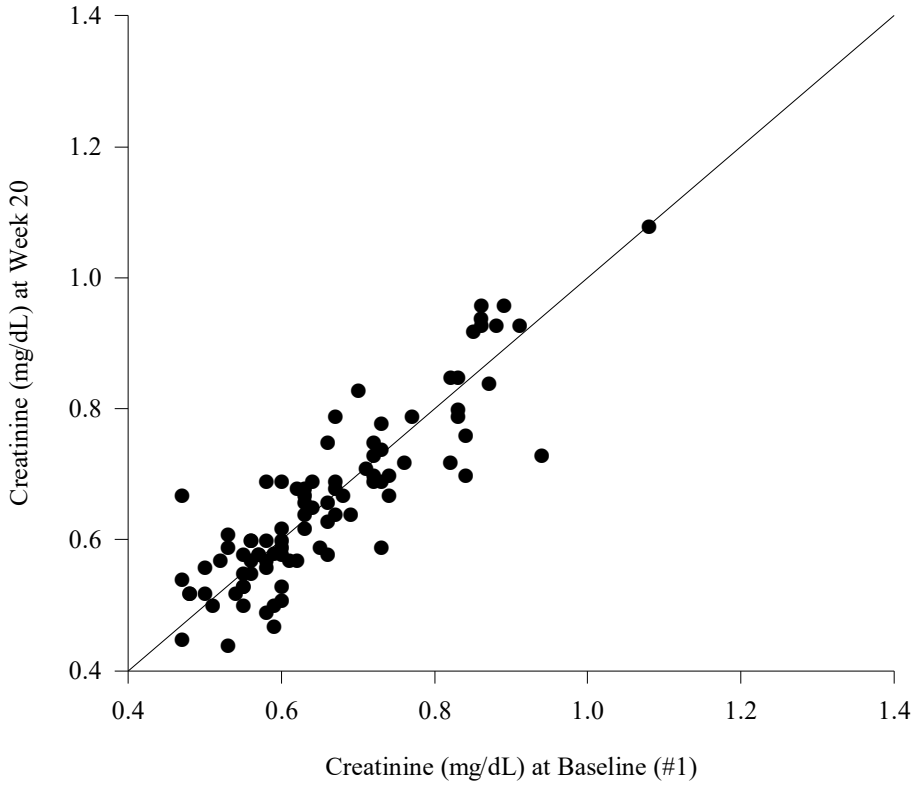


#1 : Baseline is defined as the value at Screening in BBI-4000-06 trial.

PAGE: 316 of 494
PROGRAM: f022 (OUTPUT: f14_03_04_04_scatter)
DATE: 2019/12/09
PROTOCOL NO: BBI-4000-07
Source：5.3.5.2-2 Figure 14.3.4-4 より改変

図 2.7.4-3　臨床検査値の散布図（BBI-4000-07 試験）（続き）
Biochemical（Safety Analysis Set）

Cohort 1 (0%/5%)

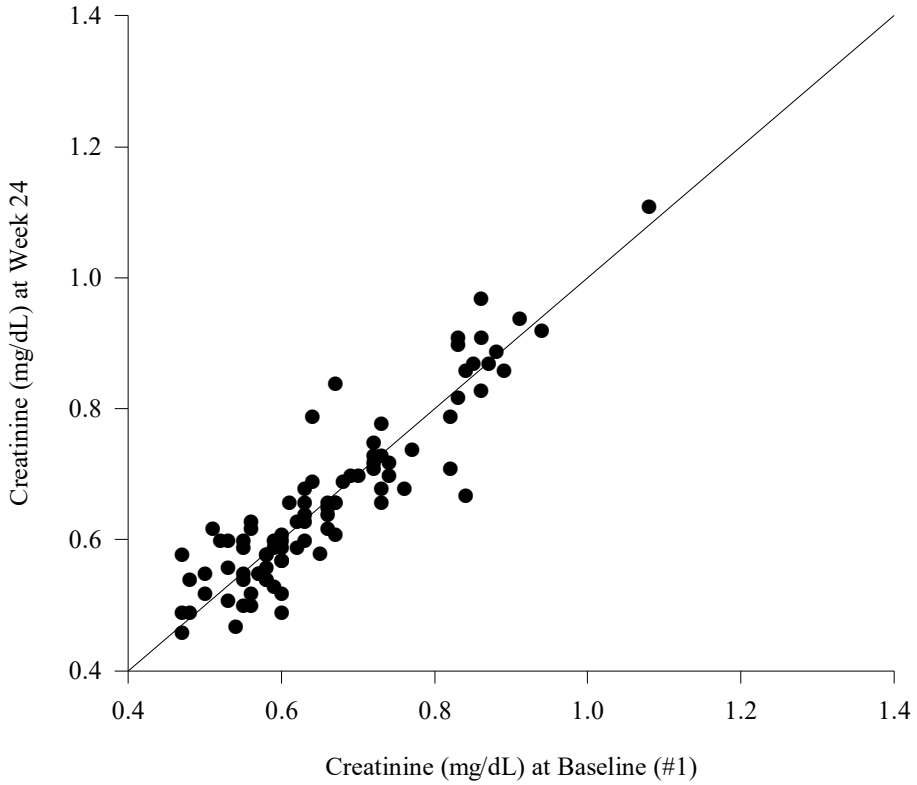


#1 : Baseline is defined as the value at Screening in BBI-4000-06 trial.

PAGE: 317 of 494
PROGRAM: f022 (OUTPUT: f14_03_04_04_scatter)
DATE: 2019/12/09
PROTOCOL NO: BBI-4000-07
Source：5.3.5.2-2 Figure 14.3.4-4 より改変

図 2.7.4-3　臨床検査値の散布図（BBI-4000-07 試験）（続き）
Biochemical（Safety Analysis Set）

Cohort 1 (0%/5%)

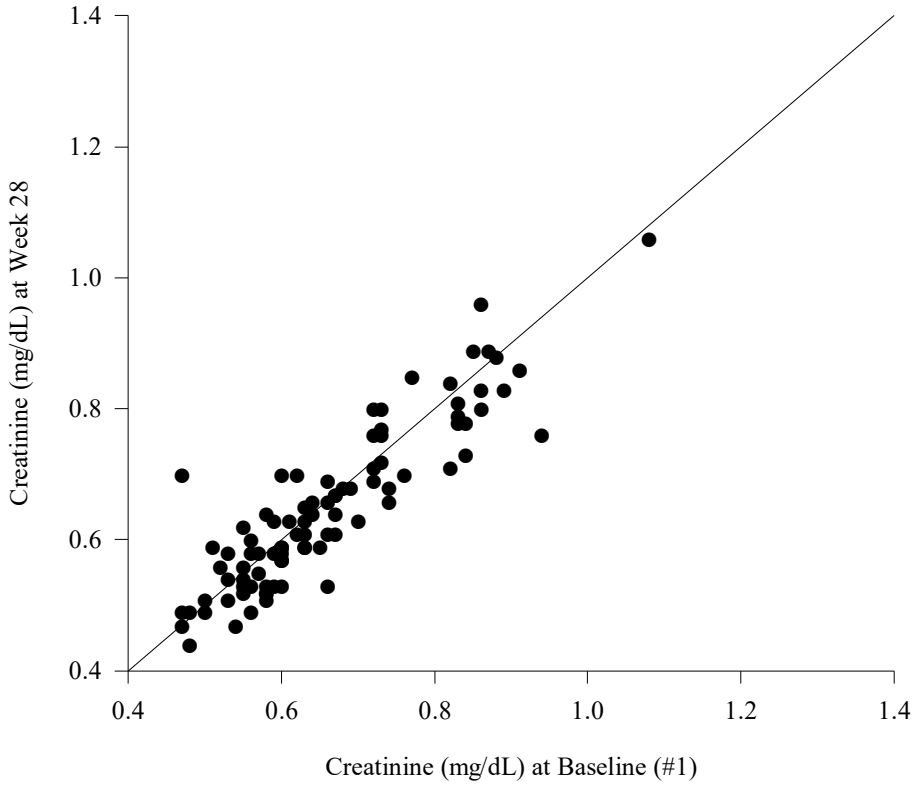


#1 : Baseline is defined as the value at Screening in BBI-4000-06 trial.

PAGE: 318 of 494
PROGRAM: f022 (OUTPUT: f14_03_04_04_scatter)
DATE: 2019/12/09
PROTOCOL NO: BBI-4000-07
Source：5.3.5.2-2 Figure 14.3.4-4 より改変

図 2.7.4-3　臨床検査値の散布図（BBI-4000-07 試験）（続き）
Biochemical（Safety Analysis Set）

Cohort 1 (0%/5%)

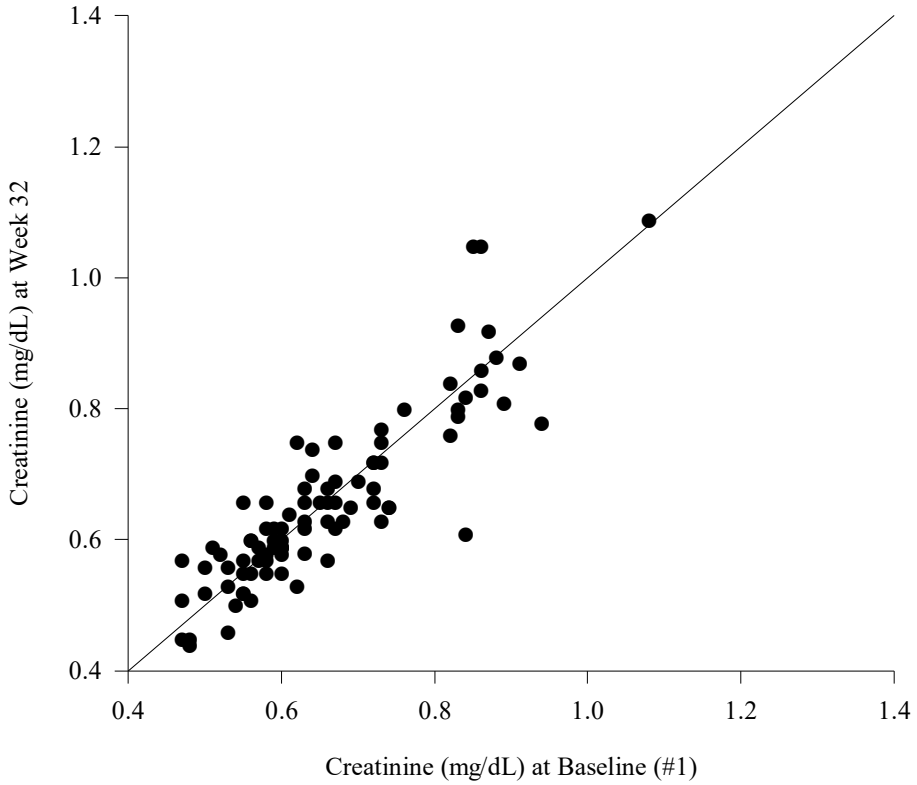


#1 : Baseline is defined as the value at Screening in BBI-4000-06 trial.

PAGE: 319 of 494
PROGRAM: f022 (OUTPUT: f14_03_04_04_scatter)
DATE: 2019/12/09
PROTOCOL NO: BBI-4000-07
Source：5.3.5.2-2 Figure 14.3.4-4 より改変

図 2.7.4-3　臨床検査値の散布図（BBI-4000-07 試験）（続き）
Biochemical（Safety Analysis Set）

Cohort 1 (0%/5%)

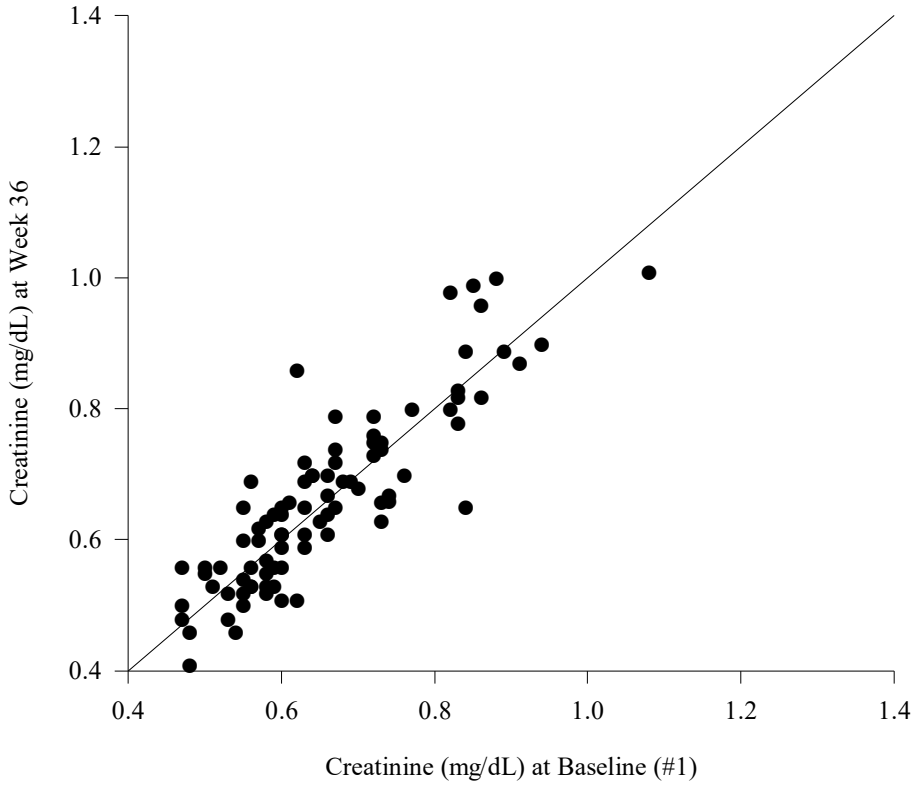


#1 : Baseline is defined as the value at Screening in BBI-4000-06 trial.

PAGE: 320 of 494
PROGRAM: f022 (OUTPUT: f14_03_04_04_scatter)
DATE: 2019/12/09
PROTOCOL NO: BBI-4000-07
Source：5.3.5.2-2 Figure 14.3.4-4 より改変

図 2.7.4-3　臨床検査値の散布図（BBI-4000-07 試験）（続き）
Biochemical（Safety Analysis Set）

Cohort 1 (0%/5%)

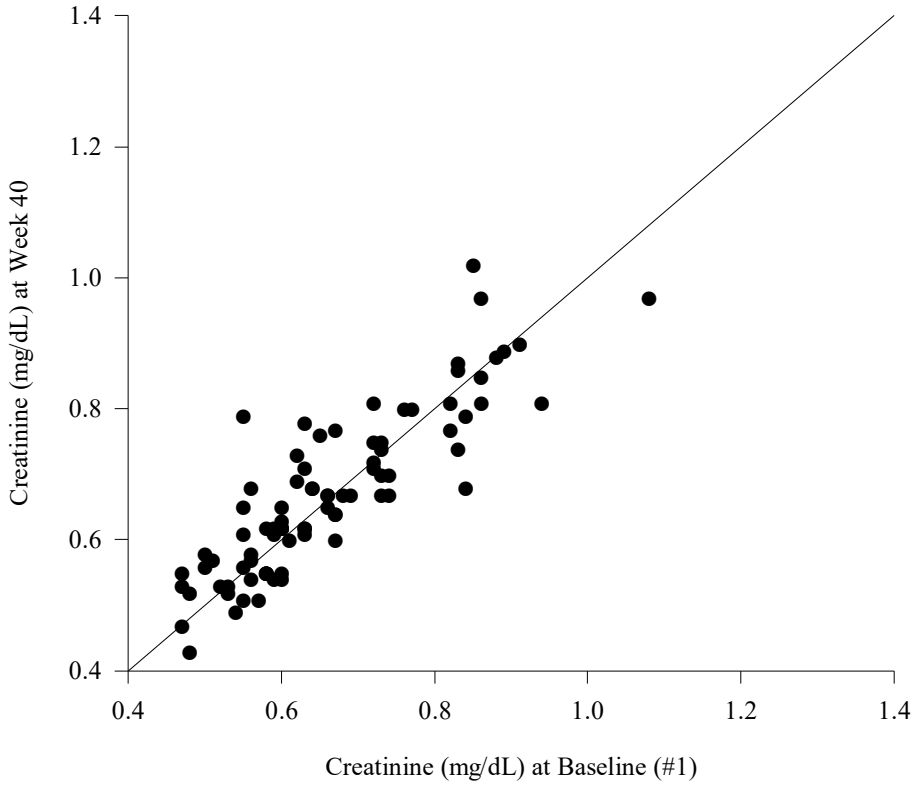


#1 : Baseline is defined as the value at Screening in BBI-4000-06 trial.

PAGE: 321 of 494
PROGRAM: f022 (OUTPUT: f14_03_04_04_scatter)
DATE: 2019/12/09
PROTOCOL NO: BBI-4000-07
Source：5.3.5.2-2 Figure 14.3.4-4 より改変

図 2.7.4-3　臨床検査値の散布図（BBI-4000-07 試験）（続き）
Biochemical（Safety Analysis Set）

Cohort 1 (0%/5%)

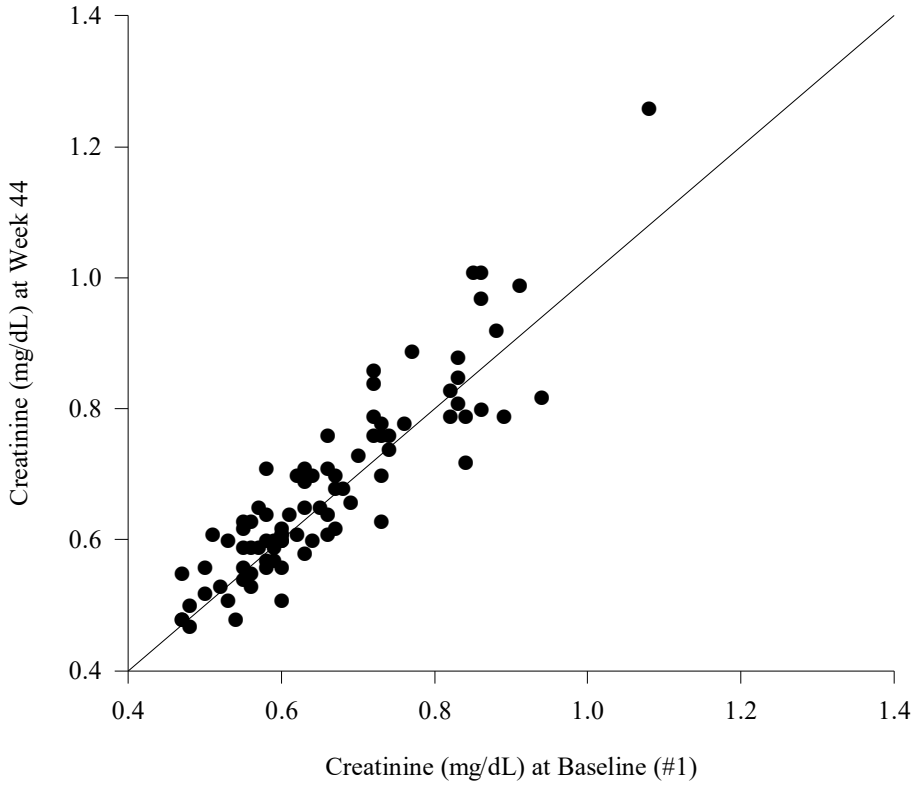


#1 : Baseline is defined as the value at Screening in BBI-4000-06 trial.

PAGE: 322 of 494
PROGRAM: f022 (OUTPUT: f14_03_04_04_scatter)
DATE: 2019/12/09
PROTOCOL NO: BBI-4000-07
Source：5.3.5.2-2 Figure 14.3.4-4 より改変

図 2.7.4-3　臨床検査値の散布図（BBI-4000-07 試験）（続き）
Biochemical（Safety Analysis Set）

Cohort 1 (0%/5%)

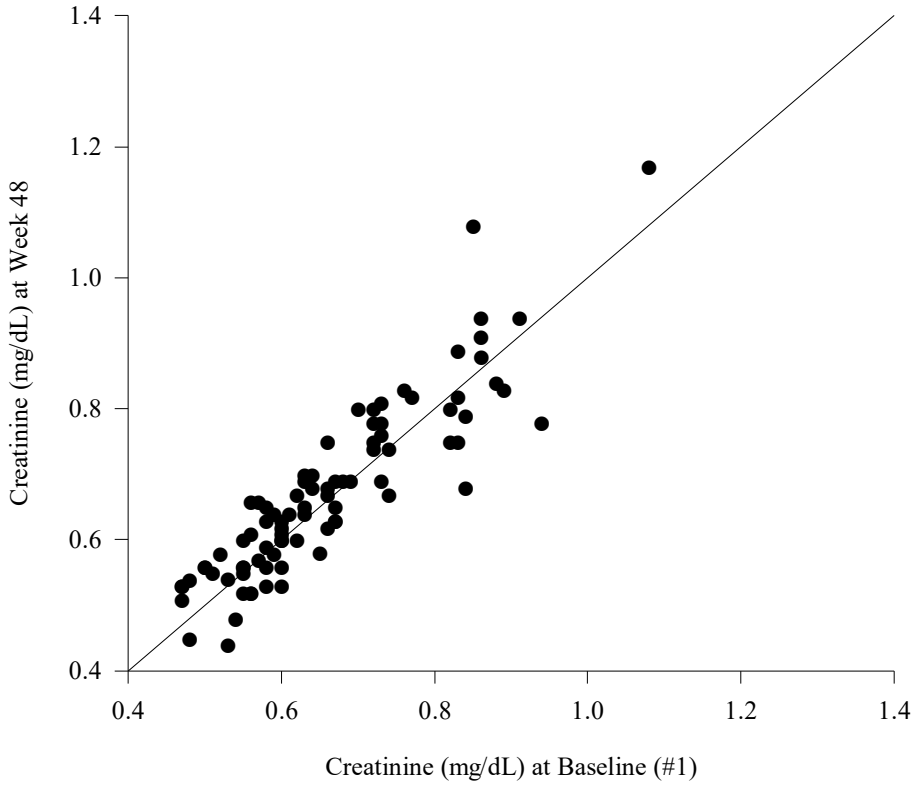


#1 : Baseline is defined as the value at Screening in BBI-4000-06 trial.

PAGE: 323 of 494
PROGRAM: f022 (OUTPUT: f14_03_04_04_scatter)
DATE: 2019/12/09
PROTOCOL NO: BBI-4000-07
Source：5.3.5.2-2 Figure 14.3.4-4 より改変

図 2.7.4-3　臨床検査値の散布図（BBI-4000-07 試験）（続き）
Biochemical（Safety Analysis Set）

Cohort 1 (0%/5%)

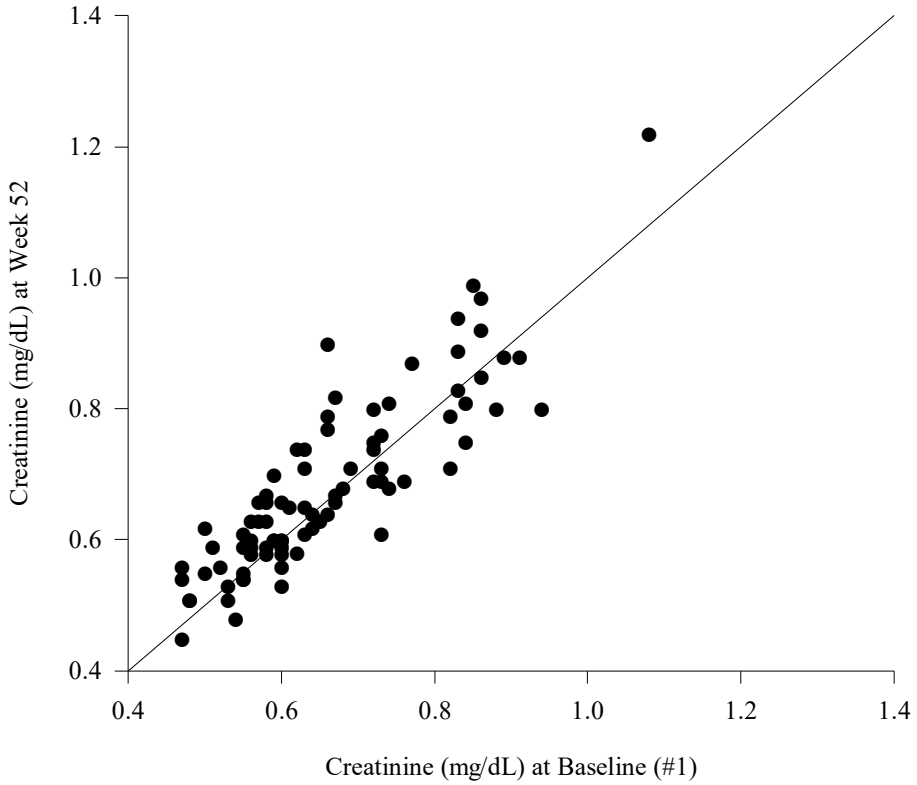


#1 : Baseline is defined as the value at Screening in BBI-4000-06 trial.

PAGE: 324 of 494
PROGRAM: f022 (OUTPUT: f14_03_04_04_scatter)
DATE: 2019/12/09
PROTOCOL NO: BBI-4000-07
Source：5.3.5.2-2 Figure 14.3.4-4 より改変

図 2.7.4-3　臨床検査値の散布図（BBI-4000-07 試験）（続き）
Biochemical（Safety Analysis Set）

Cohort 1 (0%/5%)

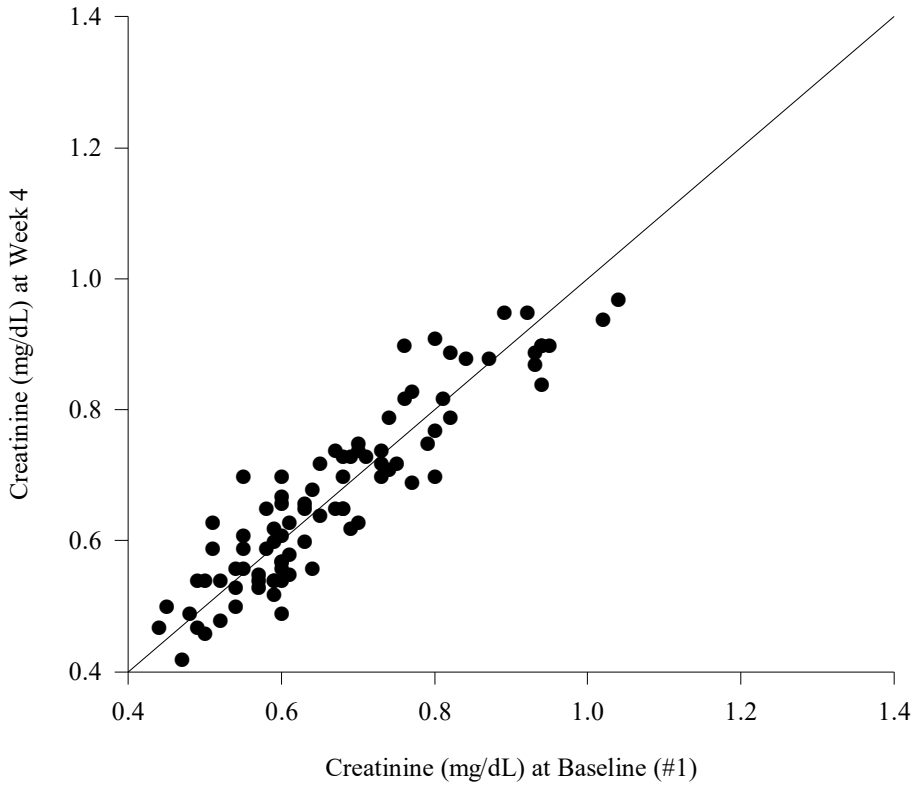


#1 : Baseline is defined as the value at Screening in BBI-4000-06 trial.

PAGE: 325 of 494
PROGRAM: f022 (OUTPUT: f14_03_04_04_scatter)
DATE: 2019/12/09
PROTOCOL NO: BBI-4000-07
Source：5.3.5.2-2 Figure 14.3.4-4 より改変

図 2.7.4-3　臨床検査値の散布図（BBI-4000-07 試験）（続き）
Biochemical（Safety Analysis Set）

Cohort 1 (5%/5%)

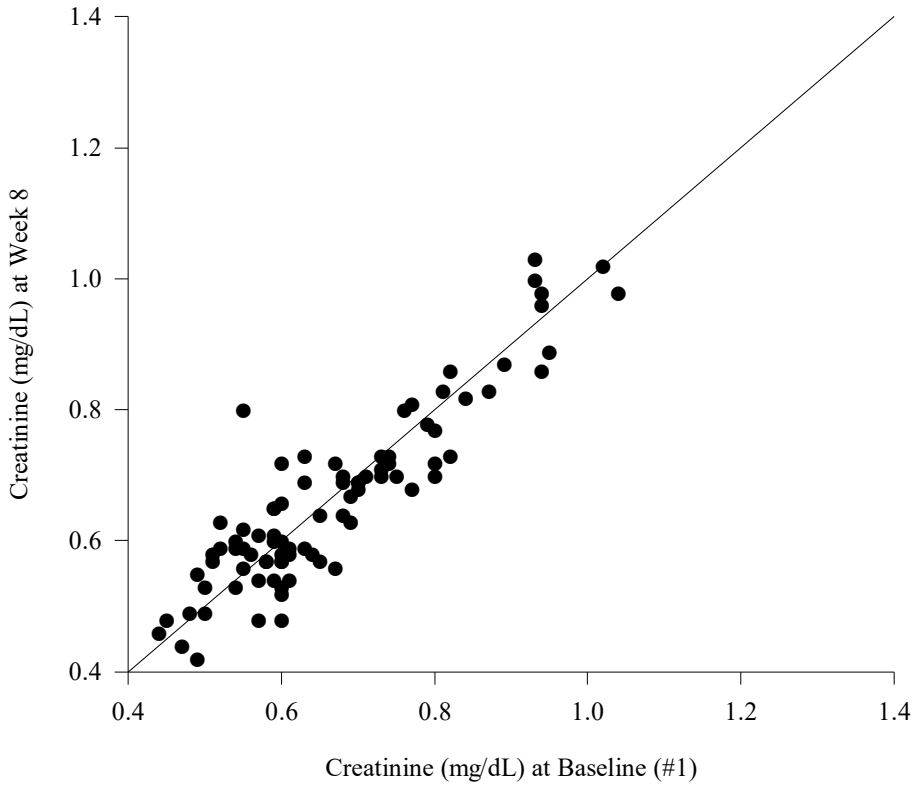


#1 : Baseline is defined as the value at Screening in BBI-4000-06 trial.

PAGE: 326 of 494
PROGRAM: f022 (OUTPUT: f14_03_04_04_scatter)
DATE: 2019/12/09
PROTOCOL NO: BBI-4000-07
Source：5.3.5.2-2 Figure 14.3.4-4 より改変

図 2.7.4-3　臨床検査値の散布図（BBI-4000-07 試験）（続き）
Biochemical（Safety Analysis Set）

Cohort 1 (5%/5%)

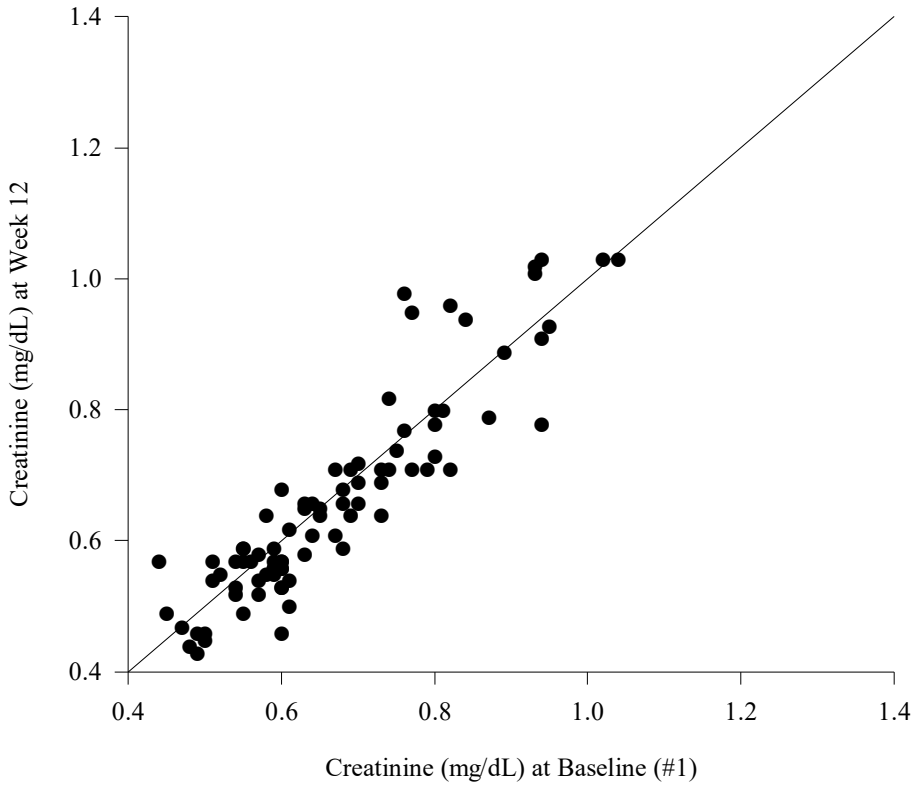


#1 : Baseline is defined as the value at Screening in BBI-4000-06 trial.

PAGE: 327 of 494
PROGRAM: f022 (OUTPUT: f14_03_04_04_scatter)
DATE: 2019/12/09
PROTOCOL NO: BBI-4000-07
Source：5.3.5.2-2 Figure 14.3.4-4 より改変

図 2.7.4-3　臨床検査値の散布図（BBI-4000-07 試験）（続き）
Biochemical（Safety Analysis Set）

Cohort 1 (5%/5%)

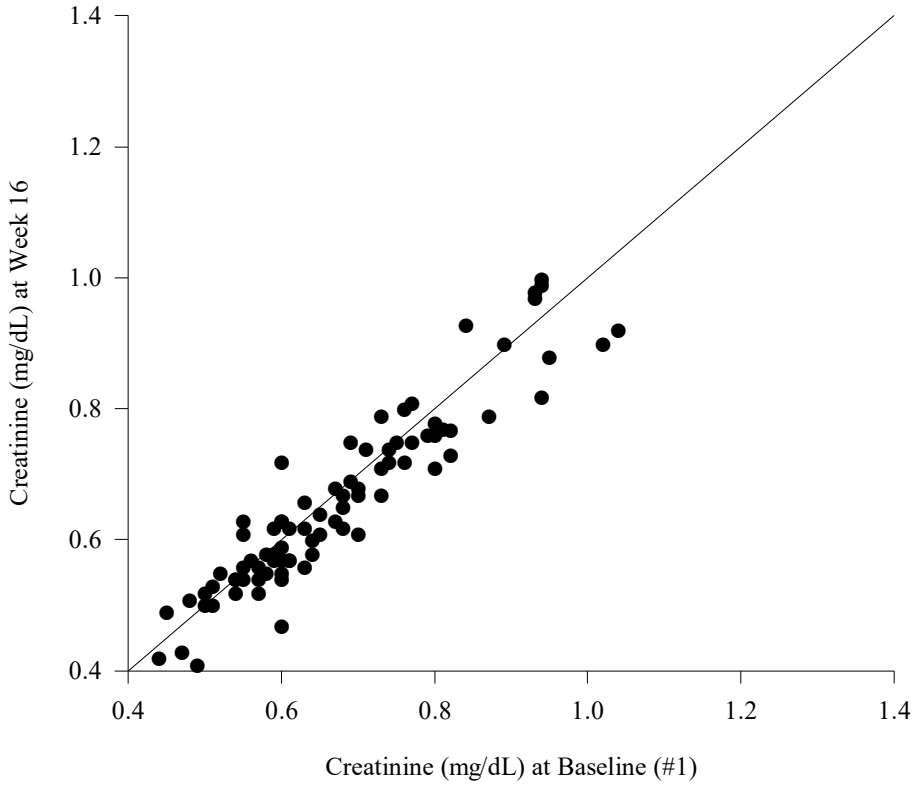


#1 : Baseline is defined as the value at Screening in BBI-4000-06 trial.

PAGE: 328 of 494
PROGRAM: f022 (OUTPUT: f14_03_04_04_scatter)
DATE: 2019/12/09
PROTOCOL NO: BBI-4000-07
Source：5.3.5.2-2 Figure 14.3.4-4 より改変

図 2.7.4-3　臨床検査値の散布図（BBI-4000-07 試験）（続き）
Biochemical（Safety Analysis Set）

Cohort 1 (5%/5%)

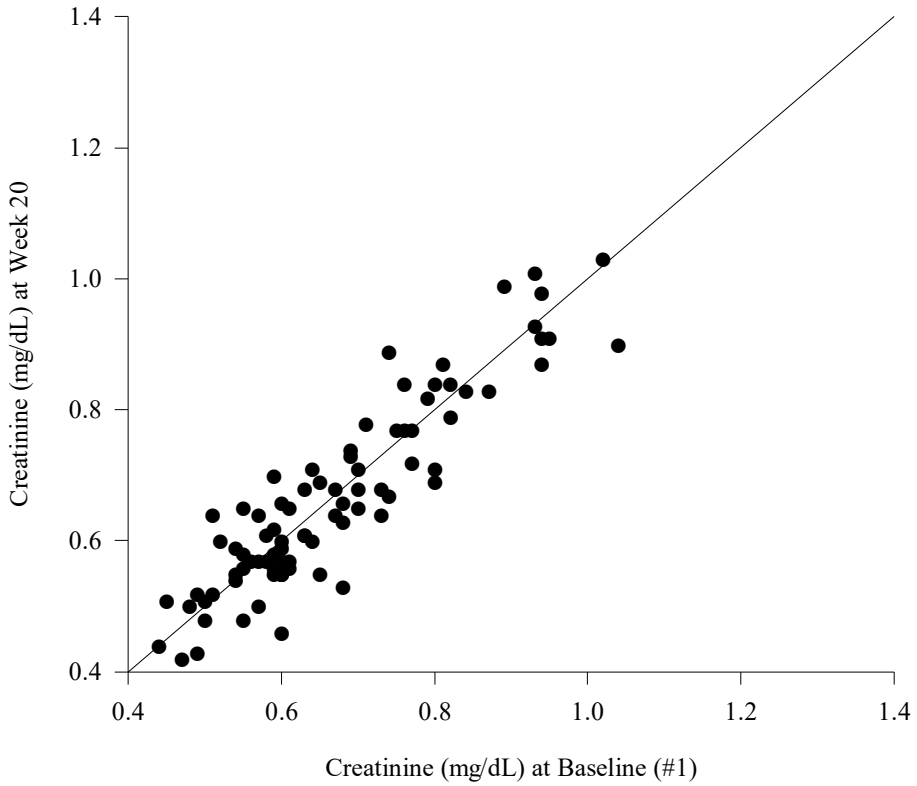


#1 : Baseline is defined as the value at Screening in BBI-4000-06 trial.

PAGE: 329 of 494
PROGRAM: f022 (OUTPUT: f14_03_04_04_scatter)
DATE: 2019/12/09
PROTOCOL NO: BBI-4000-07
Source：5.3.5.2-2 Figure 14.3.4-4 より改変

図 2.7.4-3　臨床検査値の散布図（BBI-4000-07 試験）（続き）
Biochemical（Safety Analysis Set）

Cohort 1 (5%/5%)

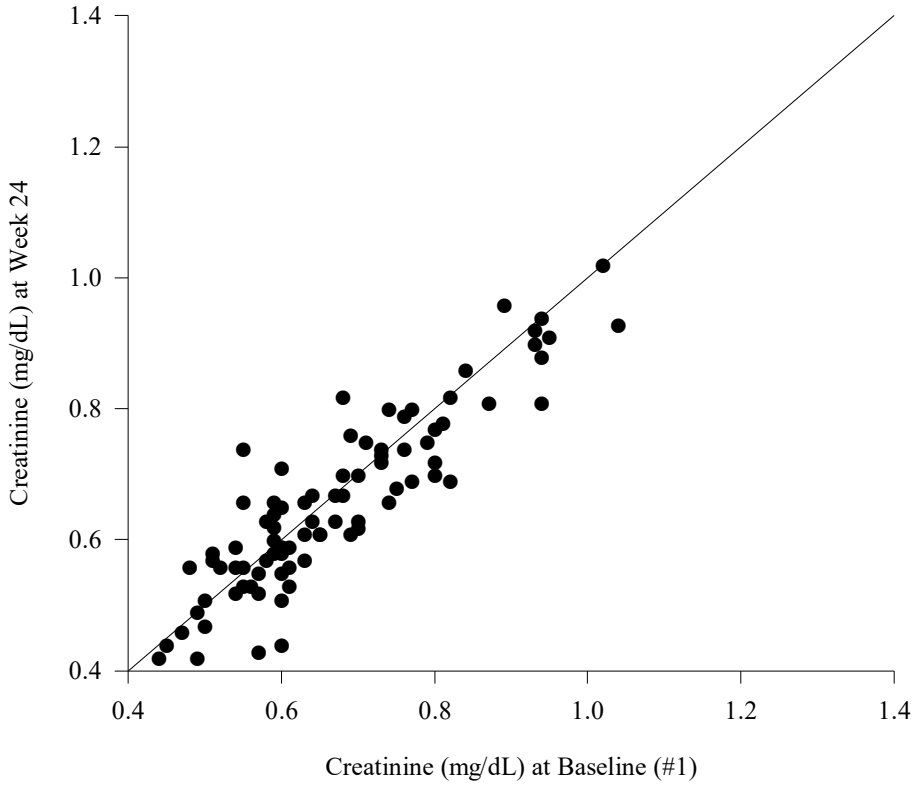


#1 : Baseline is defined as the value at Screening in BBI-4000-06 trial.

PAGE: 330 of 494
PROGRAM: f022 (OUTPUT: f14_03_04_04_scatter)
DATE: 2019/12/09
PROTOCOL NO: BBI-4000-07
Source：5.3.5.2-2 Figure 14.3.4-4 より改変

図 2.7.4-3　臨床検査値の散布図（BBI-4000-07 試験）（続き）
Biochemical（Safety Analysis Set）

Cohort 1 (5%/5%)

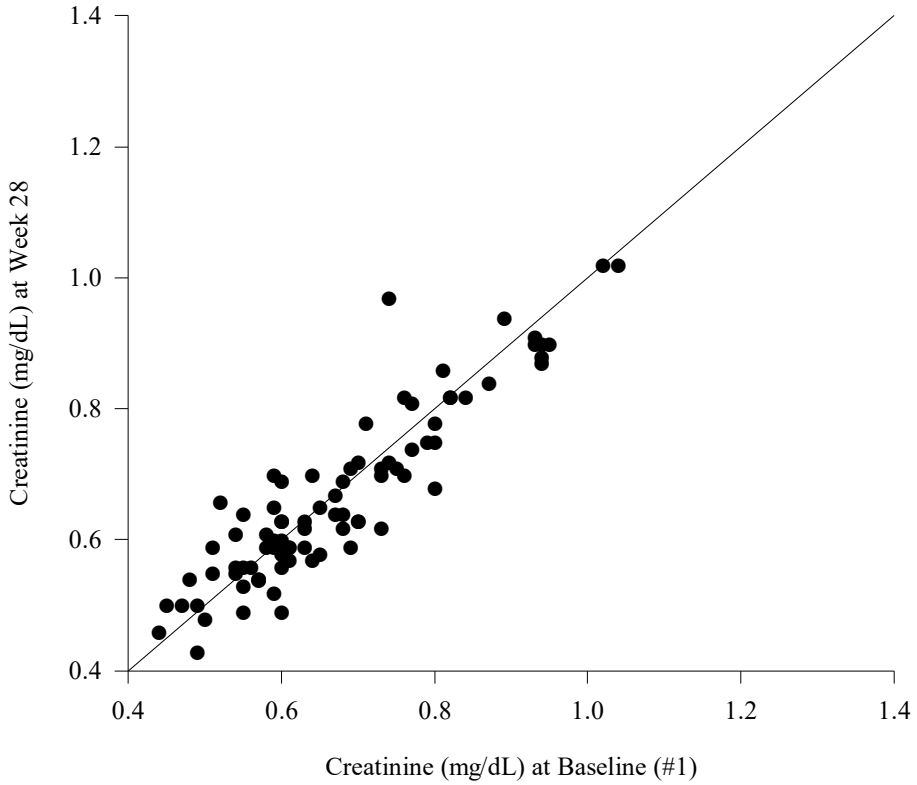


#1 : Baseline is defined as the value at Screening in BBI-4000-06 trial.

PAGE: 331 of 494
PROGRAM: f022 (OUTPUT: f14_03_04_04_scatter)
DATE: 2019/12/09
PROTOCOL NO: BBI-4000-07
Source：5.3.5.2-2 Figure 14.3.4-4 より改変

図 2.7.4-3　臨床検査値の散布図（BBI-4000-07 試験）（続き）
Biochemical（Safety Analysis Set）

Cohort 1 (5%/5%)

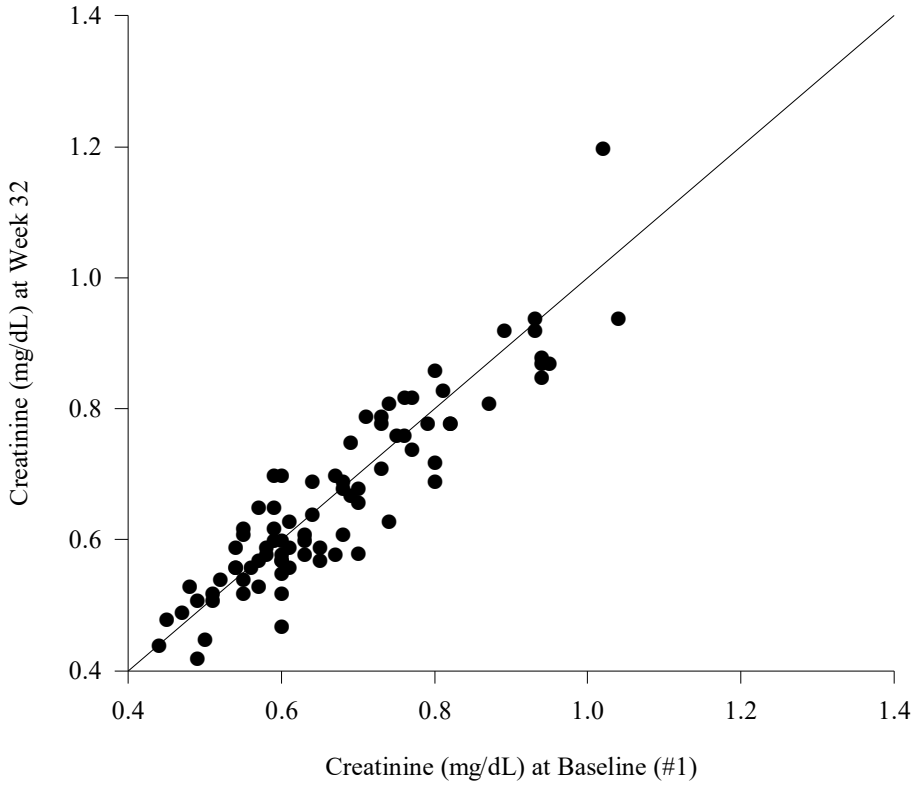


#1 : Baseline is defined as the value at Screening in BBI-4000-06 trial.

PAGE: 332 of 494
PROGRAM: f022 (OUTPUT: f14_03_04_04_scatter)
DATE: 2019/12/09
PROTOCOL NO: BBI-4000-07
Source：5.3.5.2-2 Figure 14.3.4-4 より改変

図 2.7.4-3　臨床検査値の散布図（BBI-4000-07 試験）（続き）
Biochemical（Safety Analysis Set）

Cohort 1 (5%/5%)

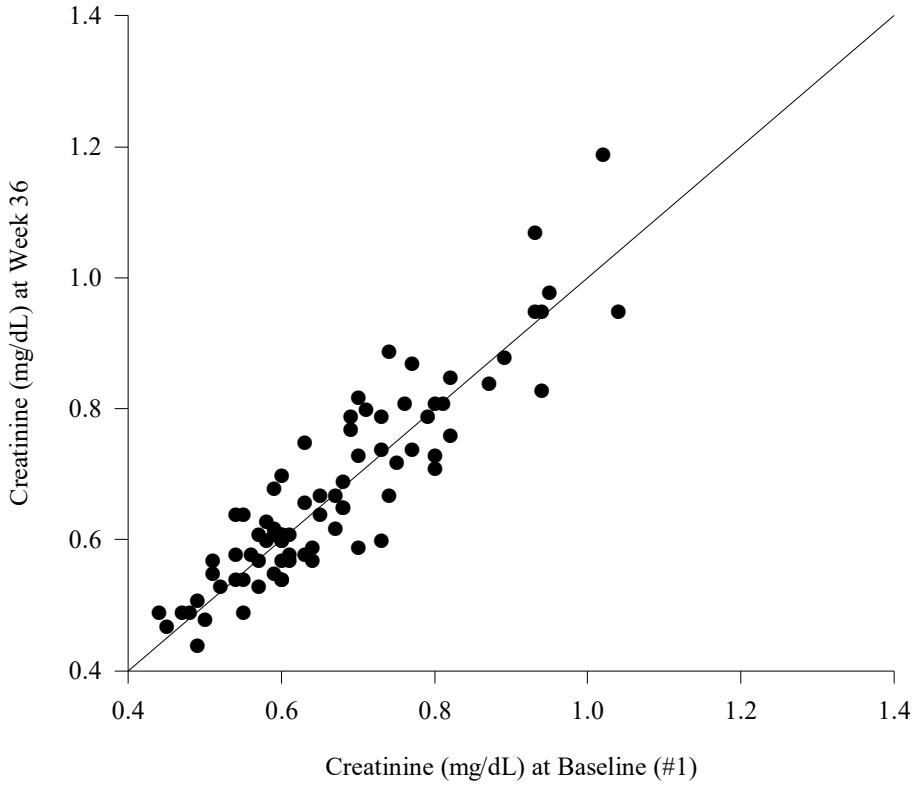


#1 : Baseline is defined as the value at Screening in BBI-4000-06 trial.

PAGE: 333 of 494
PROGRAM: f022 (OUTPUT: f14_03_04_04_scatter)
DATE: 2019/12/09
PROTOCOL NO: BBI-4000-07
Source：5.3.5.2-2 Figure 14.3.4-4 より改変

図 2.7.4-3　臨床検査値の散布図（BBI-4000-07 試験）（続き）
Biochemical（Safety Analysis Set）

Cohort 1 (5%/5%)

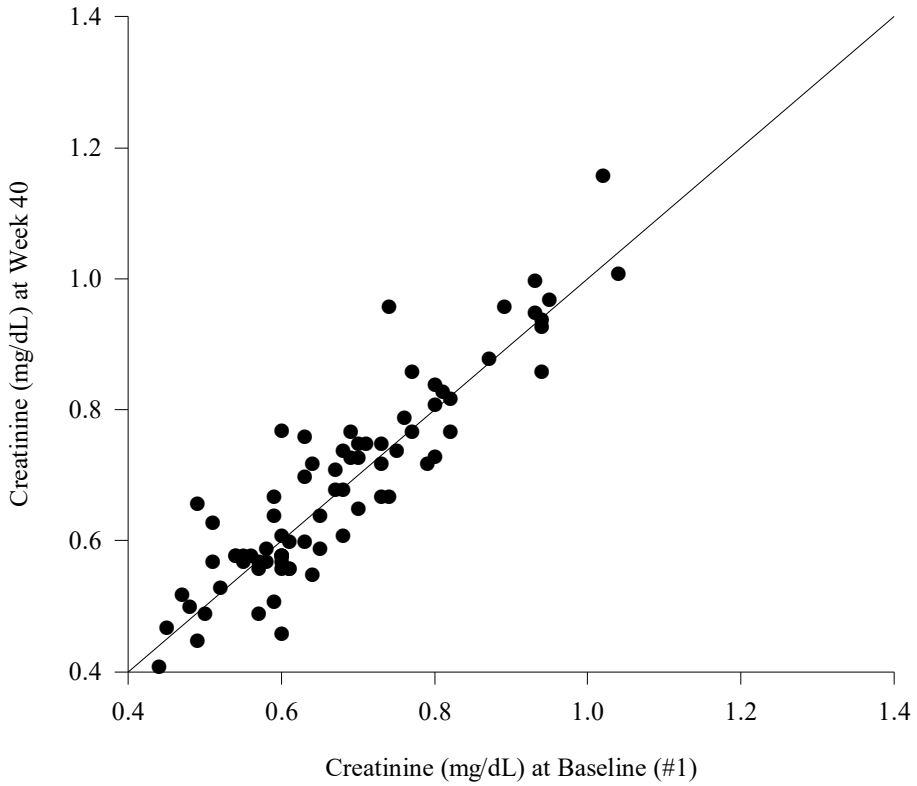


#1 : Baseline is defined as the value at Screening in BBI-4000-06 trial.

PAGE: 334 of 494
PROGRAM: f022 (OUTPUT: f14_03_04_04_scatter)
DATE: 2019/12/09
PROTOCOL NO: BBI-4000-07
Source：5.3.5.2-2 Figure 14.3.4-4 より改変

図 2.7.4-3　臨床検査値の散布図（BBI-4000-07 試験）（続き）
Biochemical（Safety Analysis Set）

Cohort 1 (5%/5%)

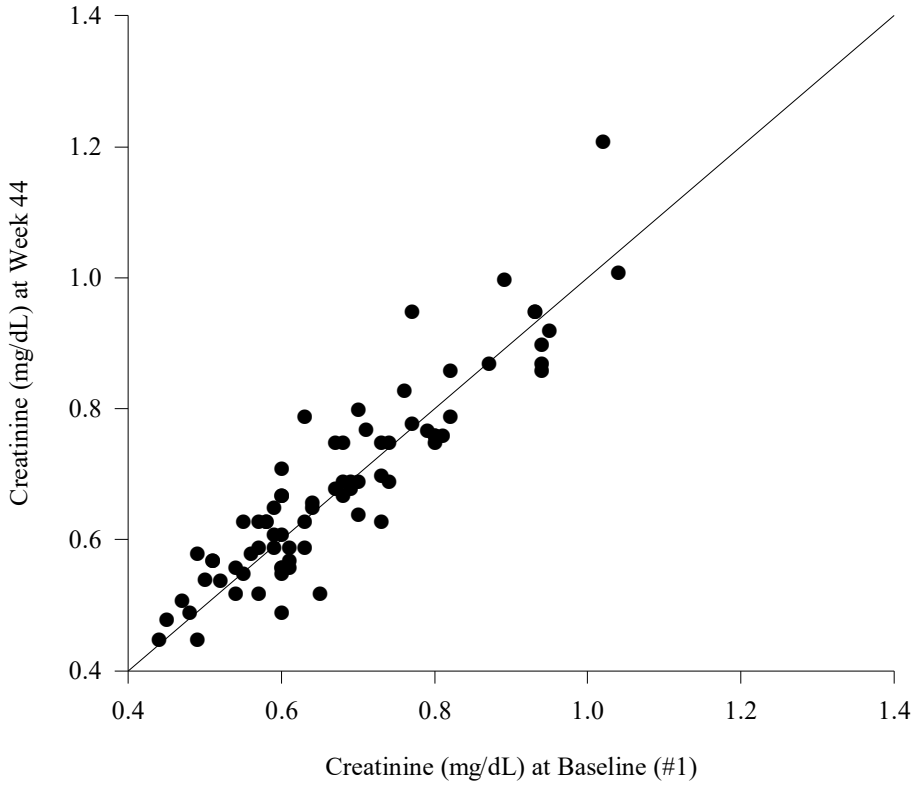


#1 : Baseline is defined as the value at Screening in BBI-4000-06 trial.

PAGE: 335 of 494
PROGRAM: f022 (OUTPUT: f14_03_04_04_scatter)
DATE: 2019/12/09
PROTOCOL NO: BBI-4000-07
Source：5.3.5.2-2 Figure 14.3.4-4 より改変

図 2.7.4-3　臨床検査値の散布図（BBI-4000-07 試験）（続き）
Biochemical（Safety Analysis Set）

Cohort 1 (5%/5%)

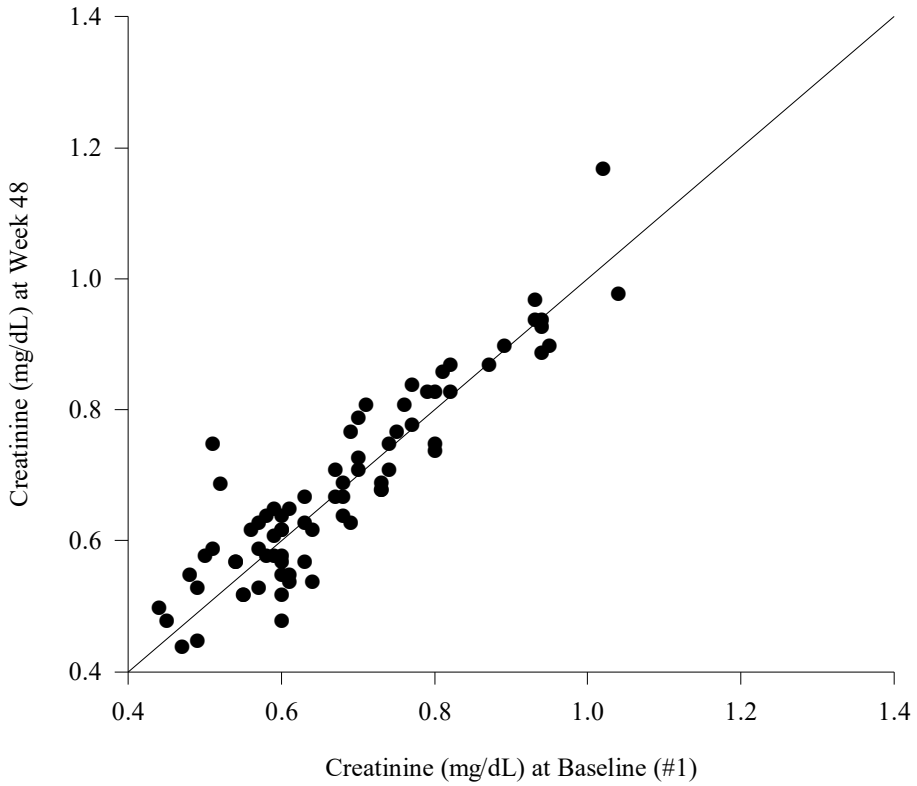


#1 : Baseline is defined as the value at Screening in BBI-4000-06 trial.

PAGE: 336 of 494
PROGRAM: f022 (OUTPUT: f14_03_04_04_scatter)
DATE: 2019/12/09
PROTOCOL NO: BBI-4000-07
Source：5.3.5.2-2 Figure 14.3.4-4 より改変

図 2.7.4-3　臨床検査値の散布図（BBI-4000-07 試験）（続き）
Biochemical（Safety Analysis Set）

Cohort 1 (5%/5%)

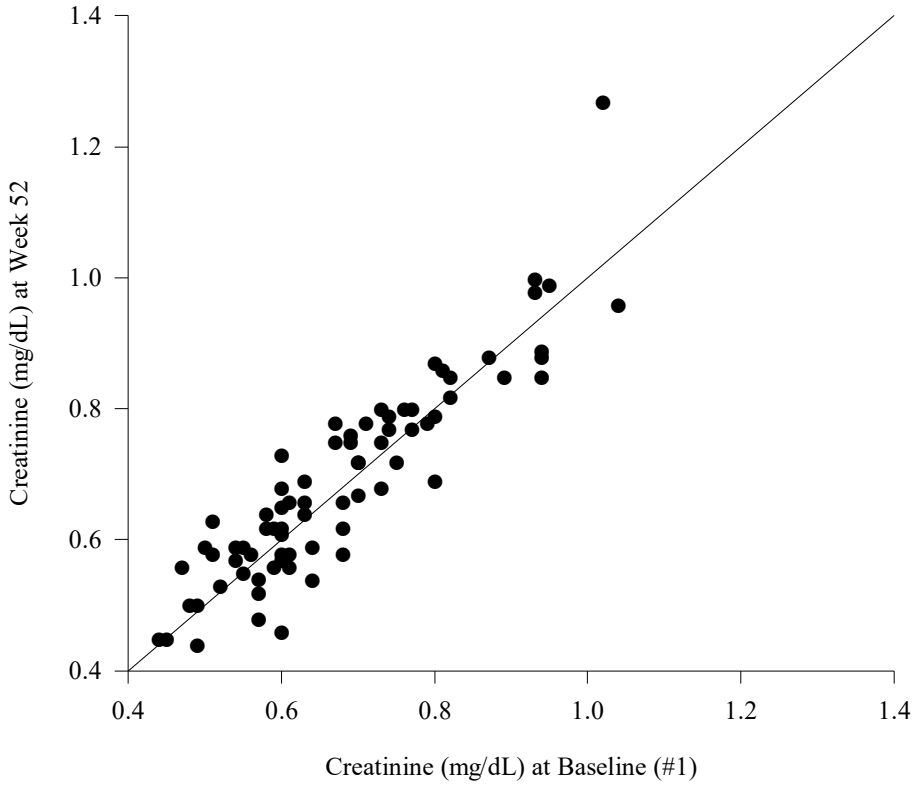


#1 : Baseline is defined as the value at Screening in BBI-4000-06 trial.

PAGE: 337 of 494
PROGRAM: f022 (OUTPUT: f14_03_04_04_scatter)
DATE: 2019/12/09
PROTOCOL NO: BBI-4000-07
Source：5.3.5.2-2 Figure 14.3.4-4 より改変

図 2.7.4-3　臨床検査値の散布図（BBI-4000-07 試験）（続き）
Biochemical（Safety Analysis Set）

Cohort 1 (5%/5%)

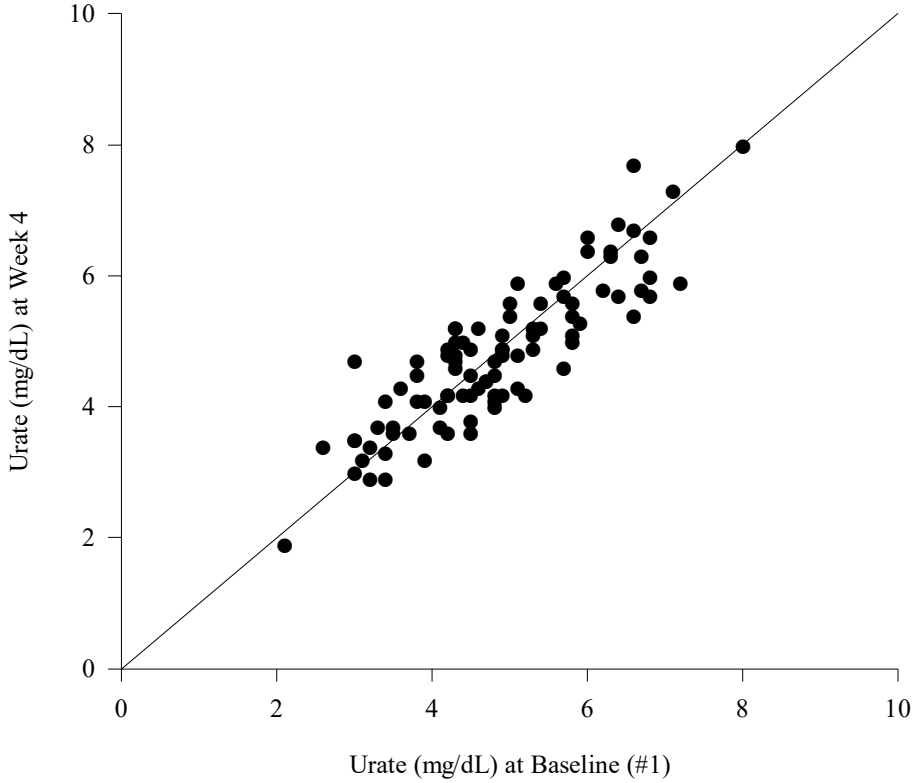


#1 : Baseline is defined as the value at Screening in BBI-4000-06 trial.

PAGE: 338 of 494
PROGRAM: f022 (OUTPUT: f14_03_04_04_scatter)
DATE: 2019/12/09
PROTOCOL NO: BBI-4000-07
Source：5.3.5.2-2 Figure 14.3.4-4 より改変

図 2.7.4-3　臨床検査値の散布図（BBI-4000-07 試験）（続き）
Biochemical（Safety Analysis Set）

Cohort 1 (0%/5%)

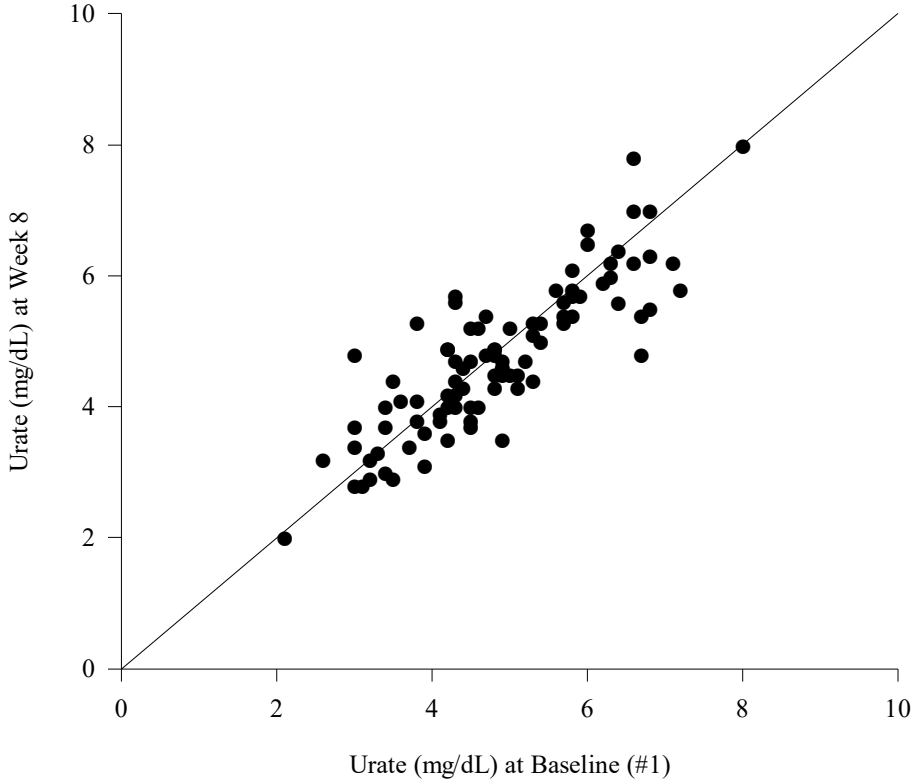


#1 : Baseline is defined as the value at Screening in BBI-4000-06 trial.

PAGE: 339 of 494
PROGRAM: f022 (OUTPUT: f14_03_04_04_scatter)
DATE: 2019/12/09
PROTOCOL NO: BBI-4000-07
Source：5.3.5.2-2 Figure 14.3.4-4 より改変

図 2.7.4-3　臨床検査値の散布図（BBI-4000-07 試験）（続き）
Biochemical（Safety Analysis Set）

Cohort 1 (0%/5%)

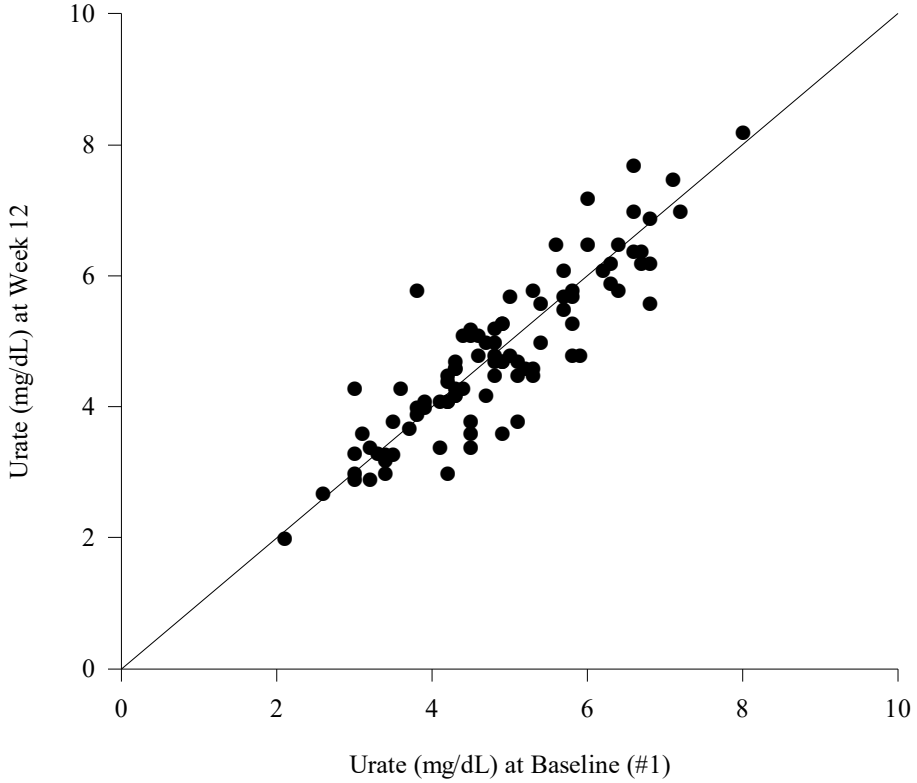


#1 : Baseline is defined as the value at Screening in BBI-4000-06 trial.

PAGE: 340 of 494
PROGRAM: f022 (OUTPUT: f14_03_04_04_scatter)
DATE: 2019/12/09
PROTOCOL NO: BBI-4000-07
Source：5.3.5.2-2 Figure 14.3.4-4 より改変

図 2.7.4-3　臨床検査値の散布図（BBI-4000-07 試験）（続き）
Biochemical（Safety Analysis Set）

Cohort 1 (0%/5%)

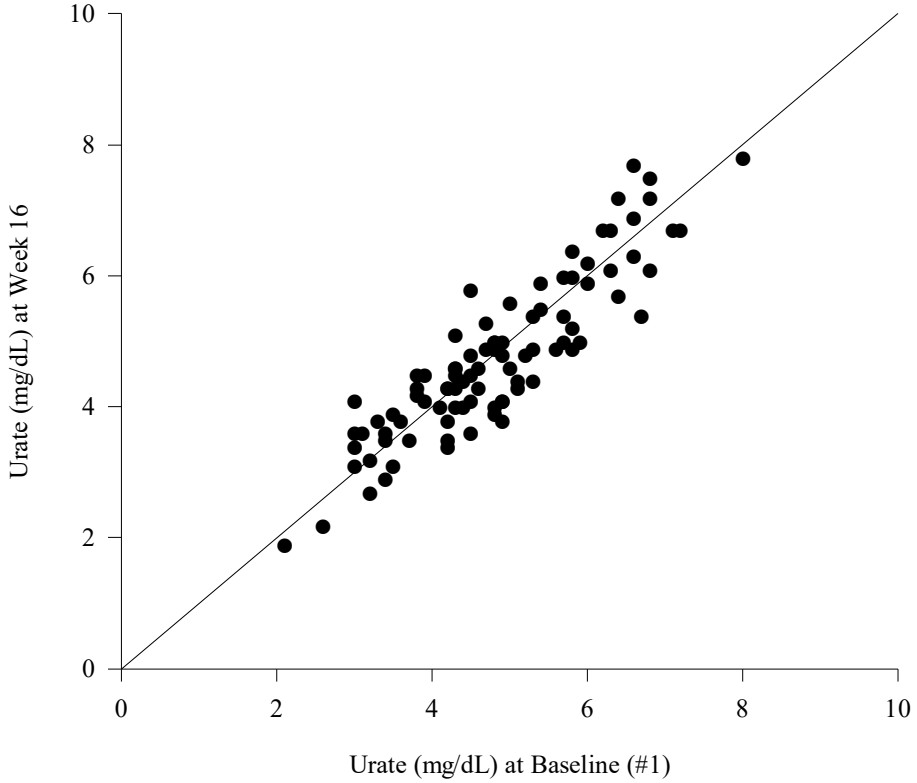


#1 : Baseline is defined as the value at Screening in BBI-4000-06 trial.

PAGE: 341 of 494
PROGRAM: f022 (OUTPUT: f14_03_04_04_scatter)
DATE: 2019/12/09
PROTOCOL NO: BBI-4000-07
Source：5.3.5.2-2 Figure 14.3.4-4 より改変

図 2.7.4-3　臨床検査値の散布図（BBI-4000-07 試験）（続き）
Biochemical（Safety Analysis Set）

Cohort 1 (0%/5%)

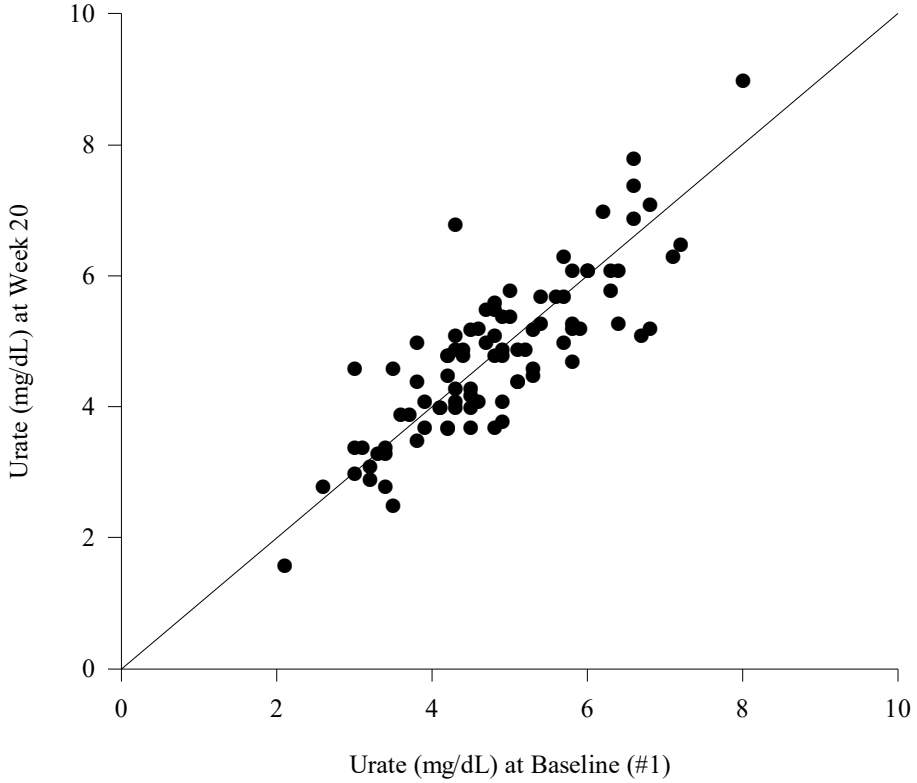


#1 : Baseline is defined as the value at Screening in BBI-4000-06 trial.

PAGE: 342 of 494
PROGRAM: f022 (OUTPUT: f14_03_04_04_scatter)
DATE: 2019/12/09
PROTOCOL NO: BBI-4000-07
Source：5.3.5.2-2 Figure 14.3.4-4 より改変

図 2.7.4-3　臨床検査値の散布図（BBI-4000-07 試験）（続き）
Biochemical（Safety Analysis Set）

Cohort 1 (0%/5%)

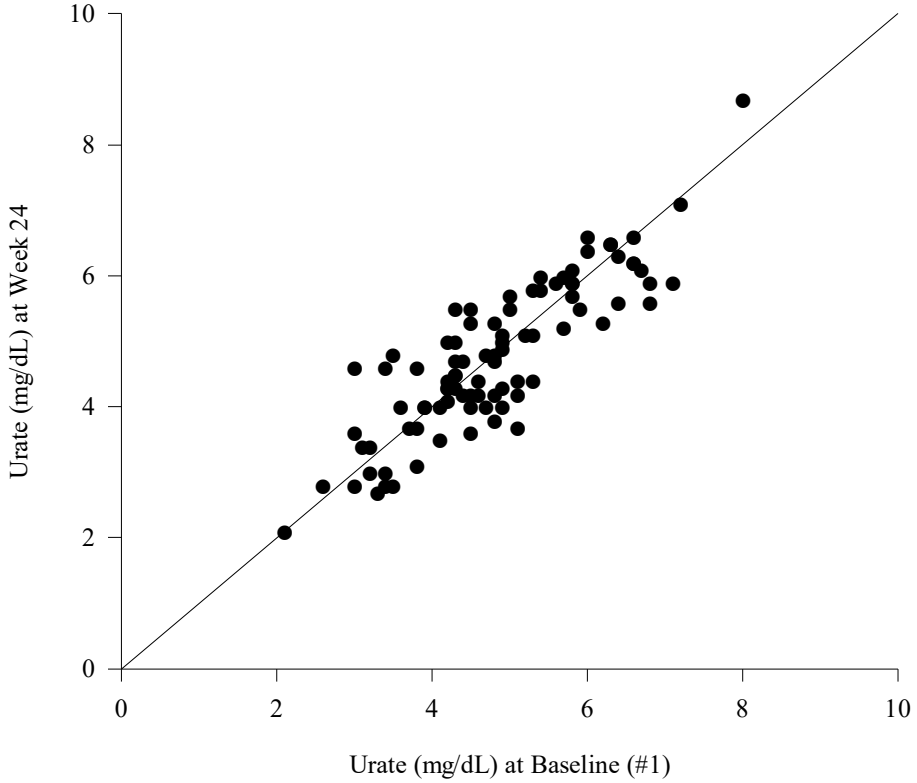


#1 : Baseline is defined as the value at Screening in BBI-4000-06 trial.

PAGE: 343 of 494
PROGRAM: f022 (OUTPUT: f14_03_04_04_scatter)
DATE: 2019/12/09
PROTOCOL NO: BBI-4000-07
Source：5.3.5.2-2 Figure 14.3.4-4 より改変

図 2.7.4-3　臨床検査値の散布図（BBI-4000-07 試験）（続き）
Biochemical（Safety Analysis Set）

Cohort 1 (0%/5%)

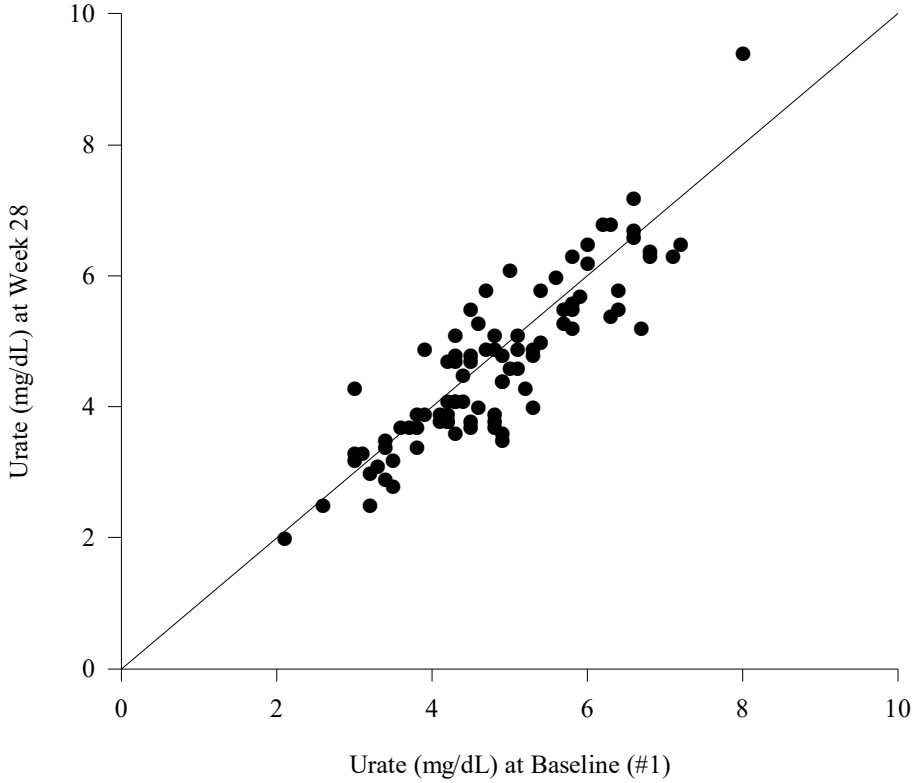


#1 : Baseline is defined as the value at Screening in BBI-4000-06 trial.

PAGE: 344 of 494
PROGRAM: f022 (OUTPUT: f14_03_04_04_scatter)
DATE: 2019/12/09
PROTOCOL NO: BBI-4000-07
Source：5.3.5.2-2 Figure 14.3.4-4 より改変

図 2.7.4-3　臨床検査値の散布図（BBI-4000-07 試験）（続き）
Biochemical（Safety Analysis Set）

Cohort 1 (0%/5%)

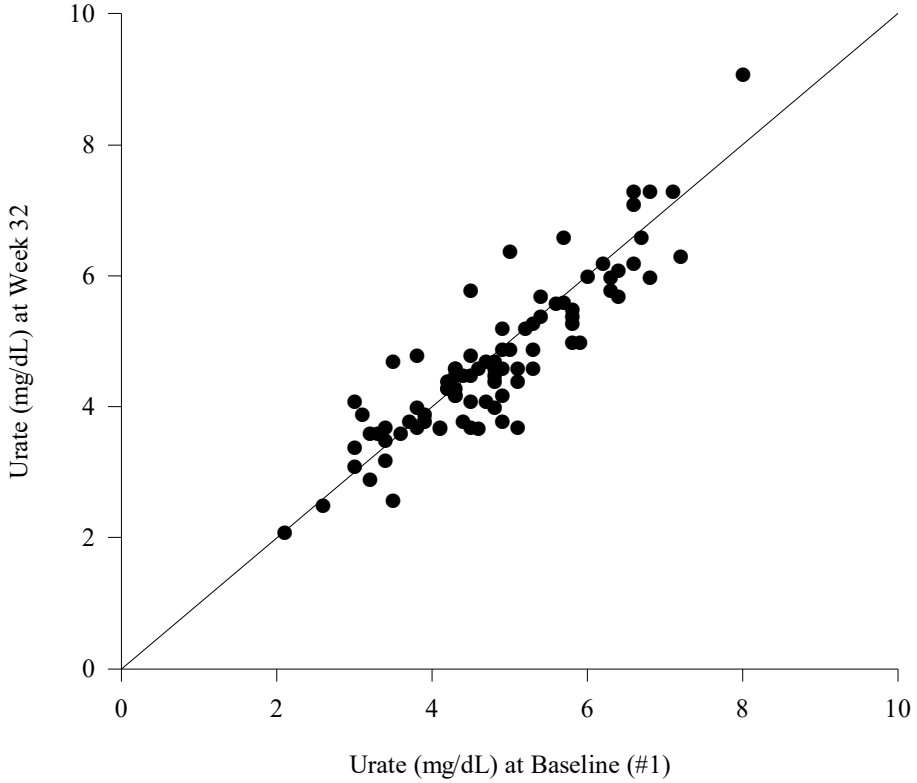


#1 : Baseline is defined as the value at Screening in BBI-4000-06 trial.

PAGE: 345 of 494
PROGRAM: f022 (OUTPUT: f14_03_04_04_scatter)
DATE: 2019/12/09
PROTOCOL NO: BBI-4000-07
Source：5.3.5.2-2 Figure 14.3.4-4 より改変

図 2.7.4-3　臨床検査値の散布図（BBI-4000-07 試験）（続き）
Biochemical（Safety Analysis Set）

Cohort 1 (0%/5%)

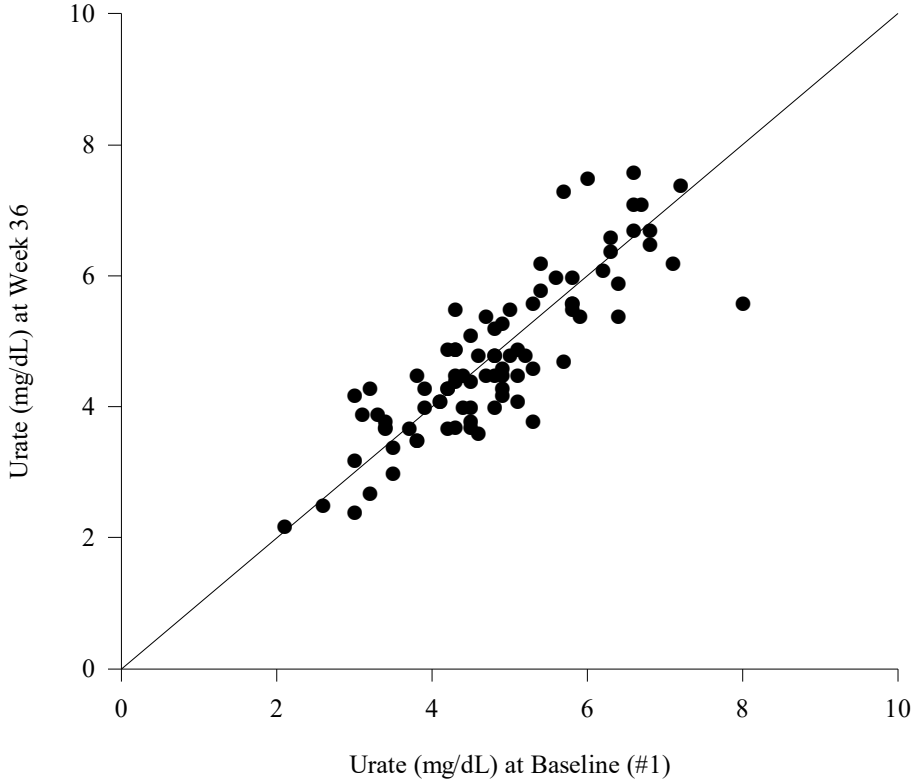


#1 : Baseline is defined as the value at Screening in BBI-4000-06 trial.

PAGE: 346 of 494
PROGRAM: f022 (OUTPUT: f14_03_04_04_scatter)
DATE: 2019/12/09
PROTOCOL NO: BBI-4000-07
Source：5.3.5.2-2 Figure 14.3.4-4 より改変

図 2.7.4-3　臨床検査値の散布図（BBI-4000-07 試験）（続き）
Biochemical（Safety Analysis Set）

Cohort 1 (0%/5%)

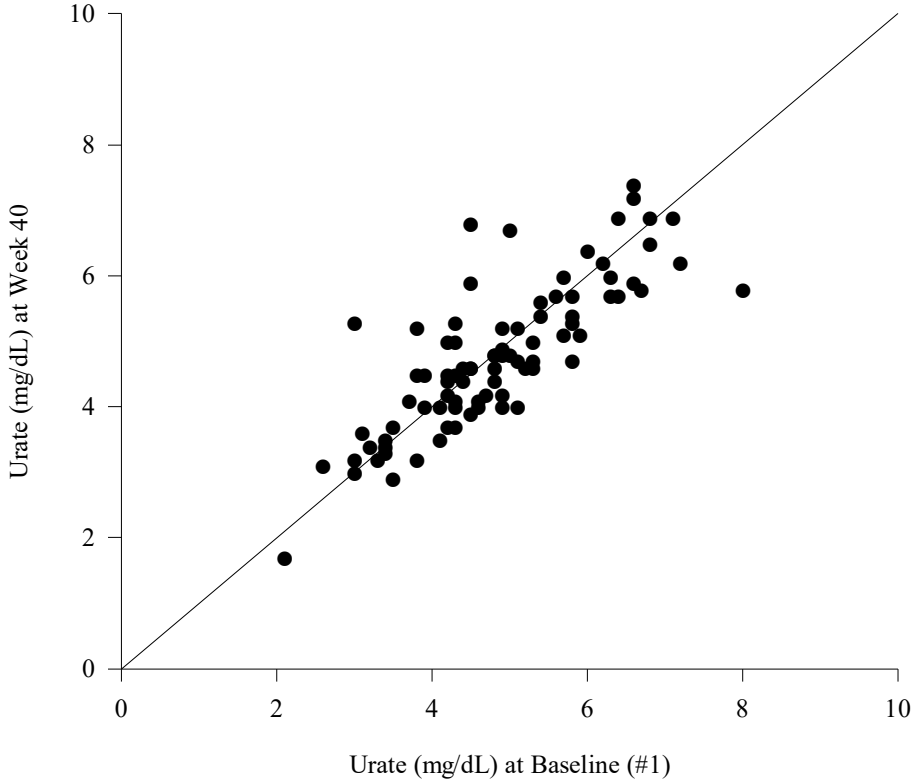


#1 : Baseline is defined as the value at Screening in BBI-4000-06 trial.

PAGE: 347 of 494
PROGRAM: f022 (OUTPUT: f14_03_04_04_scatter)
DATE: 2019/12/09
PROTOCOL NO: BBI-4000-07
Source：5.3.5.2-2 Figure 14.3.4-4 より改変

図 2.7.4-3　臨床検査値の散布図（BBI-4000-07 試験）（続き）
Biochemical（Safety Analysis Set）

Cohort 1 (0%/5%)

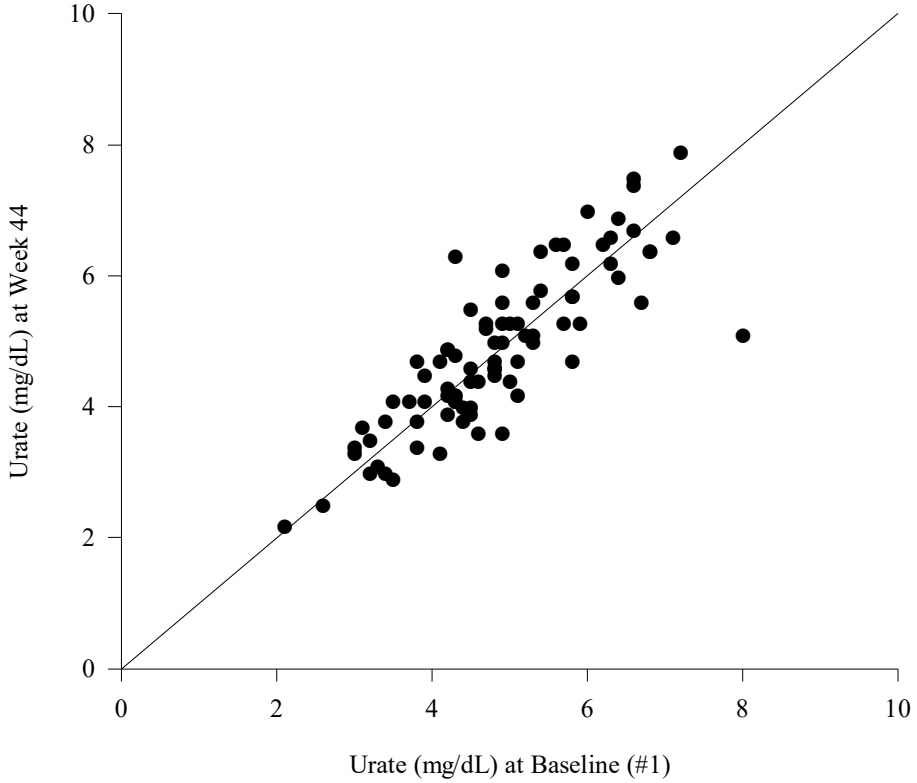


#1 : Baseline is defined as the value at Screening in BBI-4000-06 trial.

PAGE: 348 of 494
PROGRAM: f022 (OUTPUT: f14_03_04_04_scatter)
DATE: 2019/12/09
PROTOCOL NO: BBI-4000-07
Source：5.3.5.2-2 Figure 14.3.4-4 より改変

図 2.7.4-3　臨床検査値の散布図（BBI-4000-07 試験）（続き）
Biochemical（Safety Analysis Set）

Cohort 1 (0%/5%)

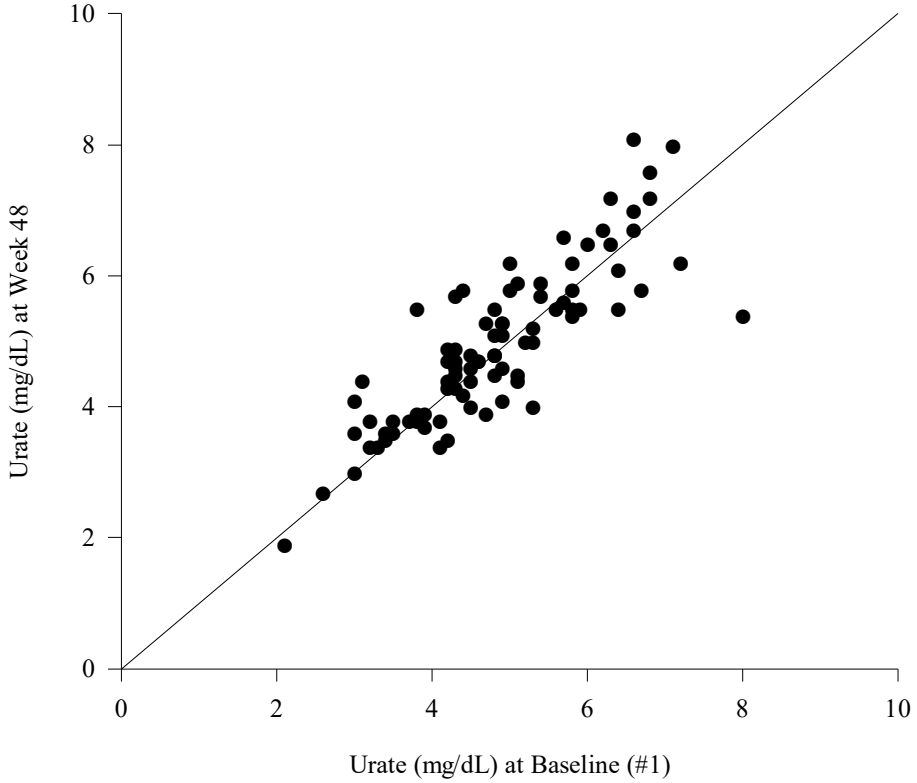


#1 : Baseline is defined as the value at Screening in BBI-4000-06 trial.

PAGE: 349 of 494
PROGRAM: f022 (OUTPUT: f14_03_04_04_scatter)
DATE: 2019/12/09
PROTOCOL NO: BBI-4000-07
Source：5.3.5.2-2 Figure 14.3.4-4 より改変

図 2.7.4-3　臨床検査値の散布図（BBI-4000-07 試験）（続き）
Biochemical（Safety Analysis Set）

Cohort 1 (0%/5%)

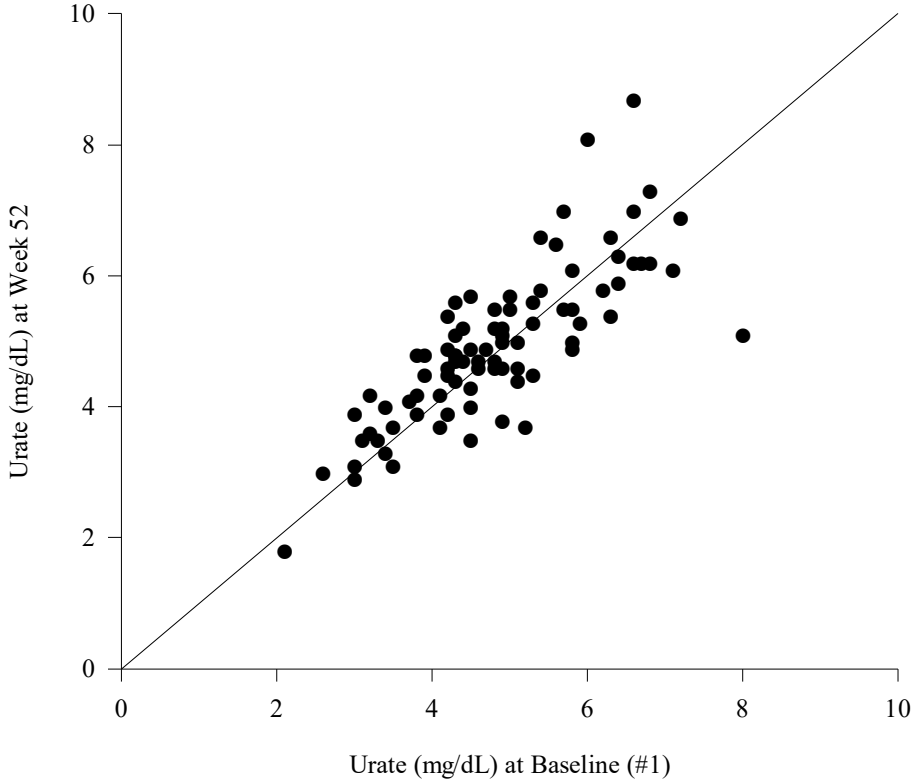


#1 : Baseline is defined as the value at Screening in BBI-4000-06 trial.

PAGE: 350 of 494
PROGRAM: f022 (OUTPUT: f14_03_04_04_scatter)
DATE: 2019/12/09
PROTOCOL NO: BBI-4000-07
Source：5.3.5.2-2 Figure 14.3.4-4 より改変

図 2.7.4-3　臨床検査値の散布図（BBI-4000-07 試験）（続き）
Biochemical（Safety Analysis Set）

Cohort 1 (0%/5%)

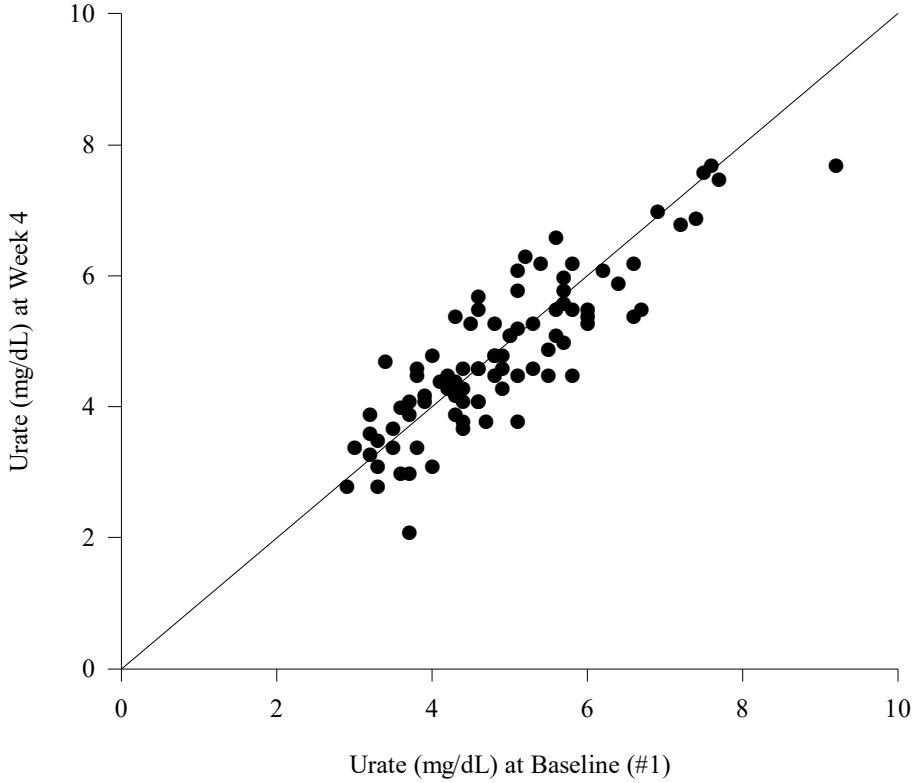


#1 : Baseline is defined as the value at Screening in BBI-4000-06 trial.

PAGE: 351 of 494
PROGRAM: f022 (OUTPUT: f14_03_04_04_scatter)
DATE: 2019/12/09
PROTOCOL NO: BBI-4000-07
Source：5.3.5.2-2 Figure 14.3.4-4 より改変

図 2.7.4-3　臨床検査値の散布図（BBI-4000-07 試験）（続き）
Biochemical（Safety Analysis Set）

Cohort 1 (5%/5%)

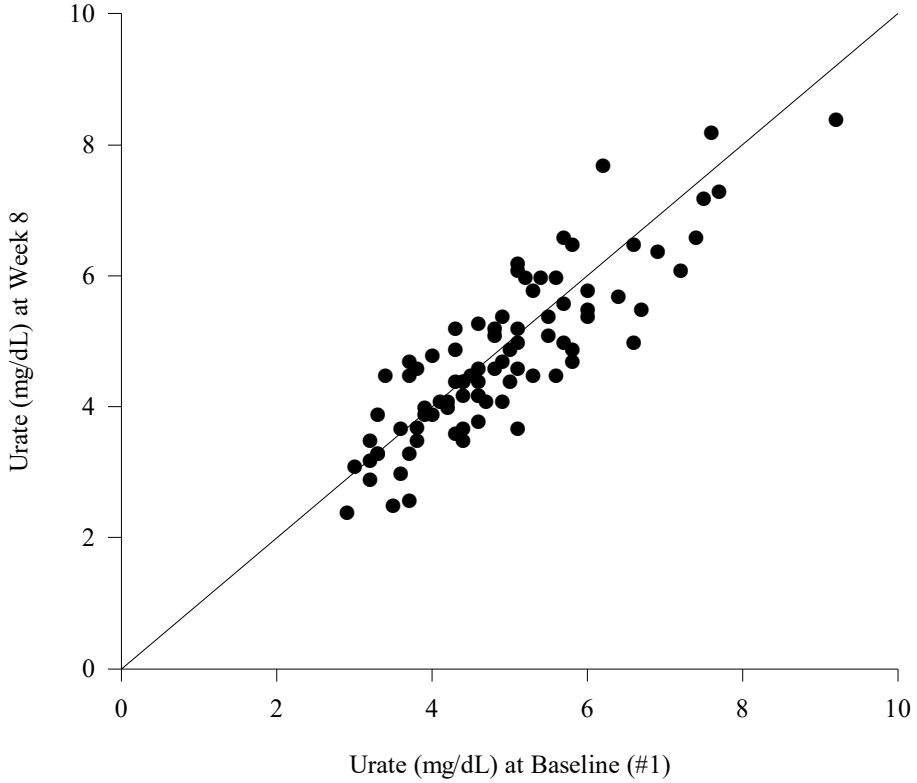


#1 : Baseline is defined as the value at Screening in BBI-4000-06 trial.

PAGE: 352 of 494
PROGRAM: f022 (OUTPUT: f14_03_04_04_scatter)
DATE: 2019/12/09
PROTOCOL NO: BBI-4000-07
Source：5.3.5.2-2 Figure 14.3.4-4 より改変

図 2.7.4-3　臨床検査値の散布図（BBI-4000-07 試験）（続き）
Biochemical（Safety Analysis Set）

Cohort 1 (5%/5%)

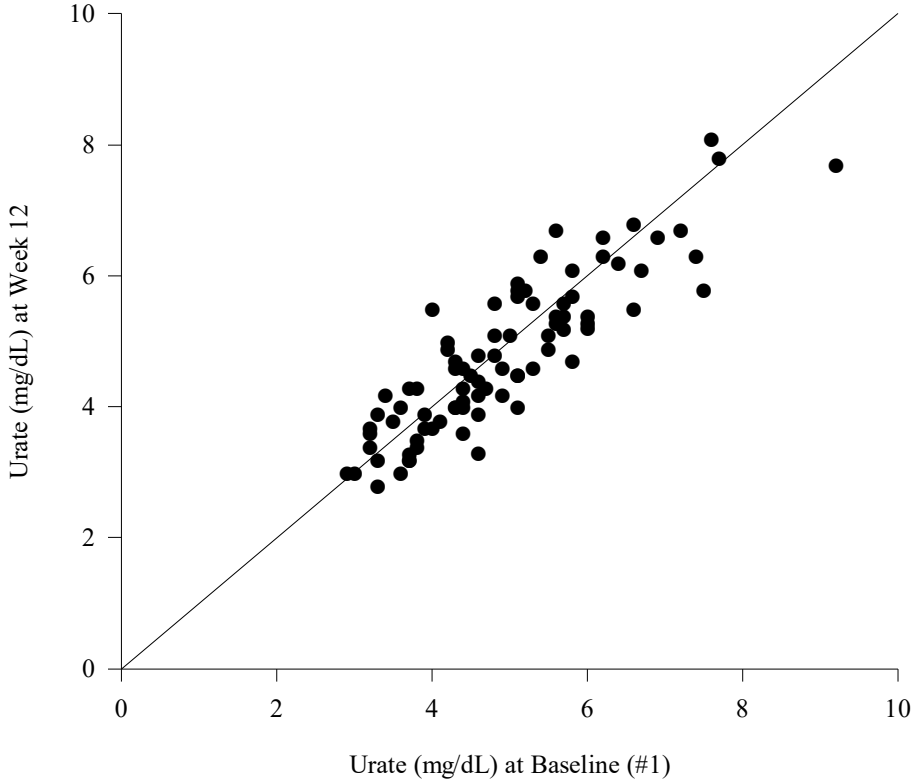


#1 : Baseline is defined as the value at Screening in BBI-4000-06 trial.

PAGE: 353 of 494
PROGRAM: f022 (OUTPUT: f14_03_04_04_scatter)
DATE: 2019/12/09
PROTOCOL NO: BBI-4000-07
Source：5.3.5.2-2 Figure 14.3.4-4 より改変

図 2.7.4-3　臨床検査値の散布図（BBI-4000-07 試験）（続き）
Biochemical（Safety Analysis Set）

Cohort 1 (5%/5%)

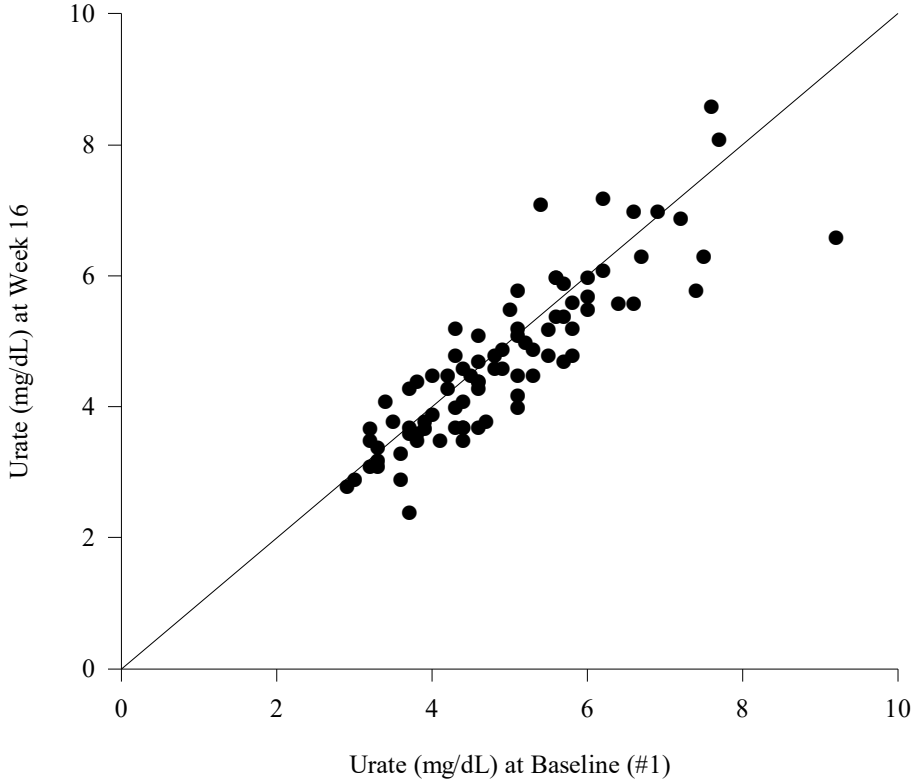


#1 : Baseline is defined as the value at Screening in BBI-4000-06 trial.

PAGE: 354 of 494
PROGRAM: f022 (OUTPUT: f14_03_04_04_scatter)
DATE: 2019/12/09
PROTOCOL NO: BBI-4000-07
Source：5.3.5.2-2 Figure 14.3.4-4 より改変

図 2.7.4-3　臨床検査値の散布図（BBI-4000-07 試験）（続き）
Biochemical（Safety Analysis Set）

Cohort 1 (5%/5%)

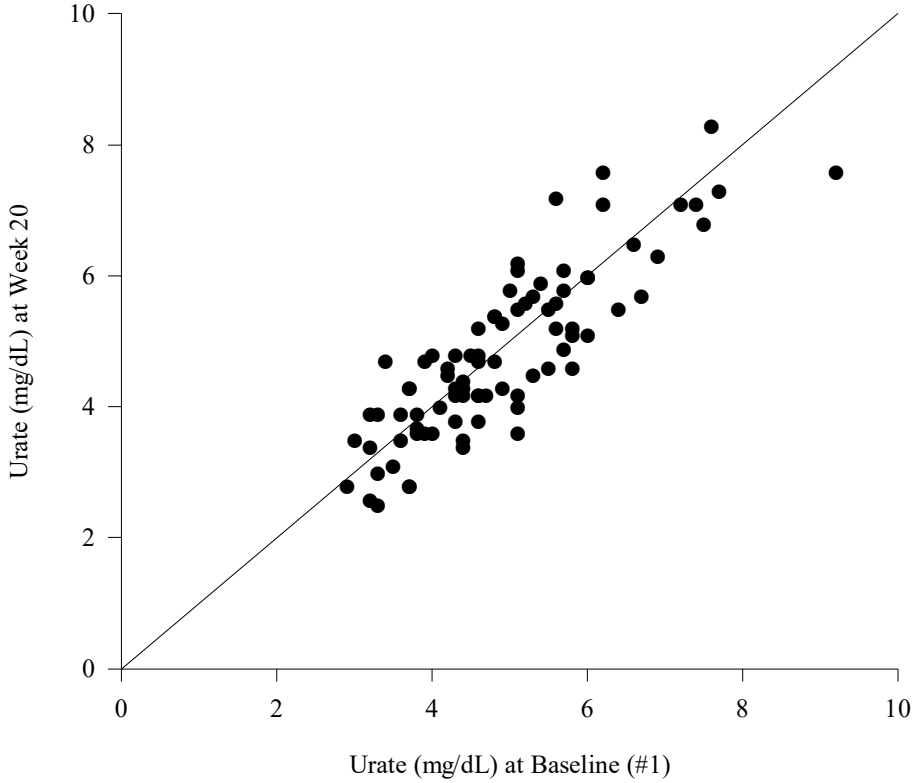


#1 : Baseline is defined as the value at Screening in BBI-4000-06 trial.

PAGE: 355 of 494
PROGRAM: f022 (OUTPUT: f14_03_04_04_scatter)
DATE: 2019/12/09
PROTOCOL NO: BBI-4000-07
Source：5.3.5.2-2 Figure 14.3.4-4 より改変

図 2.7.4-3　臨床検査値の散布図（BBI-4000-07 試験）（続き）
Biochemical（Safety Analysis Set）

Cohort 1 (5%/5%)

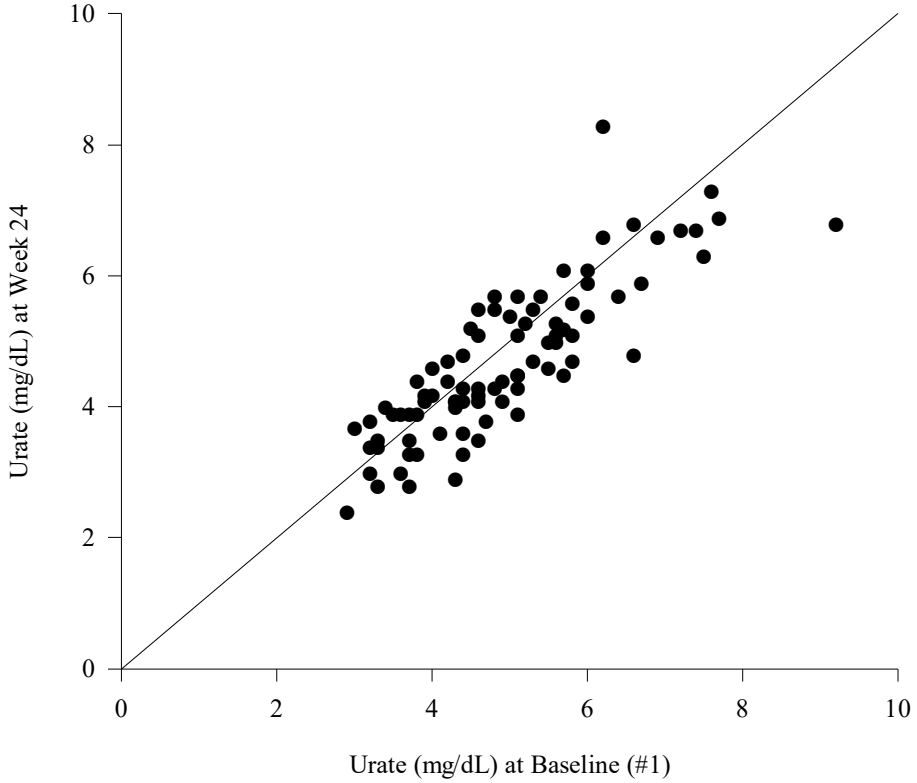


#1 : Baseline is defined as the value at Screening in BBI-4000-06 trial.

PAGE: 356 of 494
PROGRAM: f022 (OUTPUT: f14_03_04_04_scatter)
DATE: 2019/12/09
PROTOCOL NO: BBI-4000-07
Source：5.3.5.2-2 Figure 14.3.4-4 より改変

図 2.7.4-3　臨床検査値の散布図（BBI-4000-07 試験）（続き）
Biochemical（Safety Analysis Set）

Cohort 1 (5%/5%)

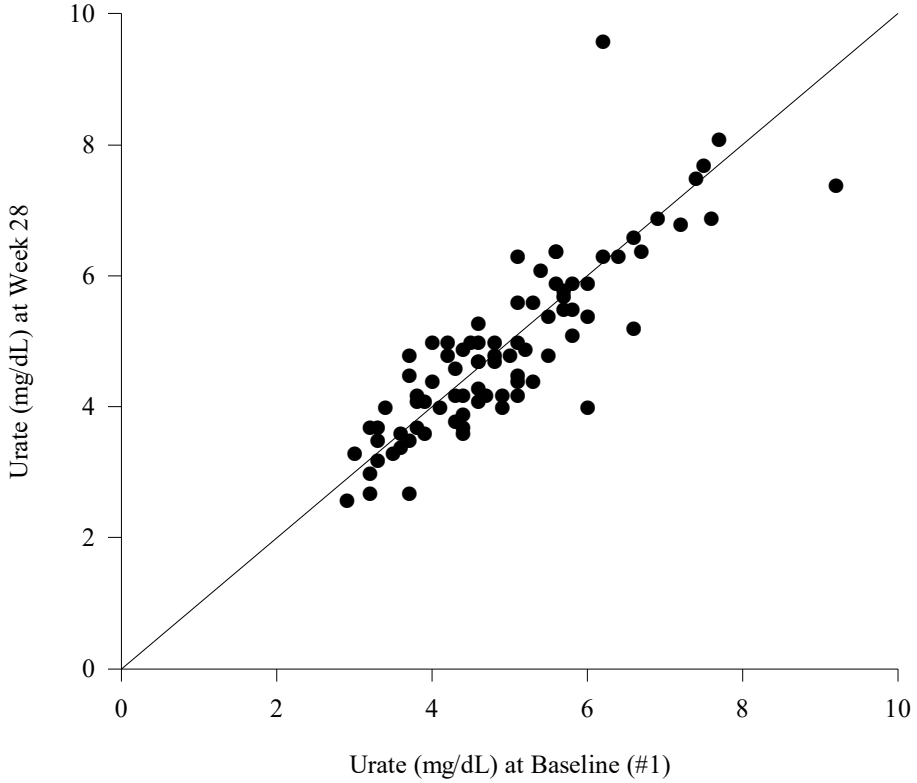


#1 : Baseline is defined as the value at Screening in BBI-4000-06 trial.

PAGE: 357 of 494
PROGRAM: f022 (OUTPUT: f14_03_04_04_scatter)
DATE: 2019/12/09
PROTOCOL NO: BBI-4000-07
Source：5.3.5.2-2 Figure 14.3.4-4 より改変

図 2.7.4-3　臨床検査値の散布図（BBI-4000-07 試験）（続き）
Biochemical（Safety Analysis Set）

Cohort 1 (5%/5%)

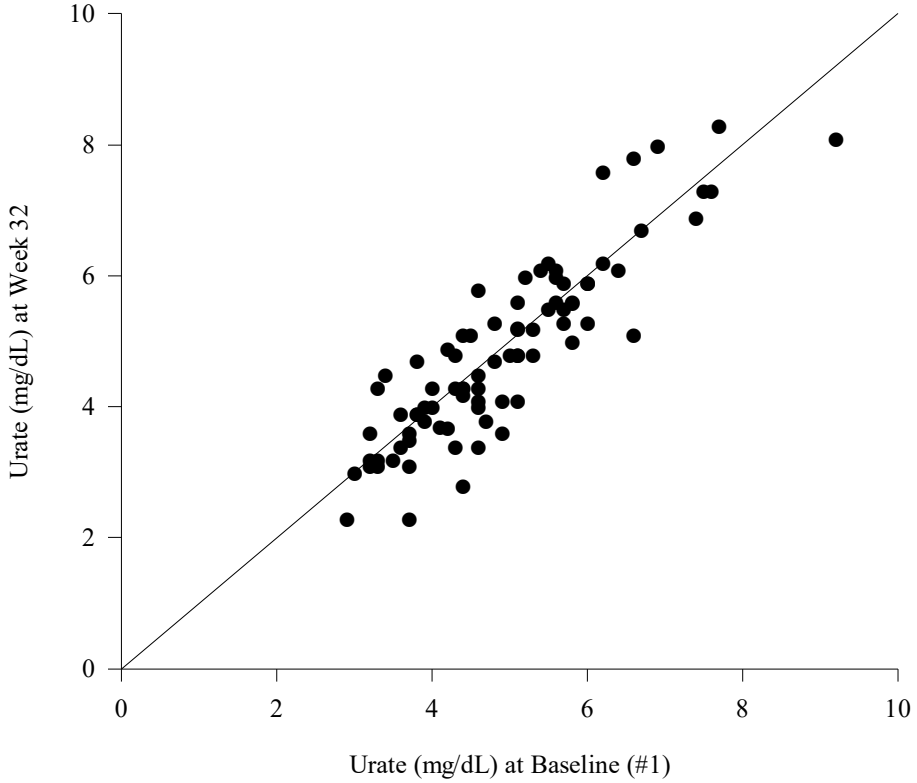


#1 : Baseline is defined as the value at Screening in BBI-4000-06 trial.

PAGE: 358 of 494
PROGRAM: f022 (OUTPUT: f14_03_04_04_scatter)
DATE: 2019/12/09
PROTOCOL NO: BBI-4000-07
Source：5.3.5.2-2 Figure 14.3.4-4 より改変

図 2.7.4-3　臨床検査値の散布図（BBI-4000-07 試験）（続き）
Biochemical（Safety Analysis Set）

Cohort 1 (5%/5%)

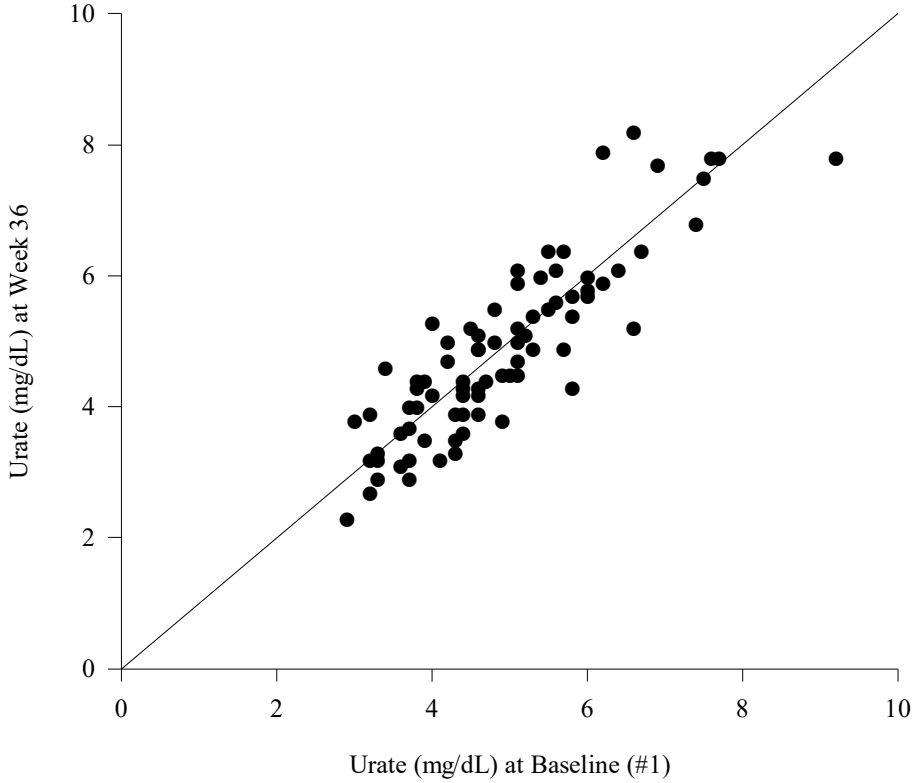


#1 : Baseline is defined as the value at Screening in BBI-4000-06 trial.

PAGE: 359 of 494
PROGRAM: f022 (OUTPUT: f14_03_04_04_scatter)
DATE: 2019/12/09
PROTOCOL NO: BBI-4000-07
Source：5.3.5.2-2 Figure 14.3.4-4 より改変

図 2.7.4-3　臨床検査値の散布図（BBI-4000-07 試験）（続き）
Biochemical（Safety Analysis Set）

Cohort 1 (5%/5%)

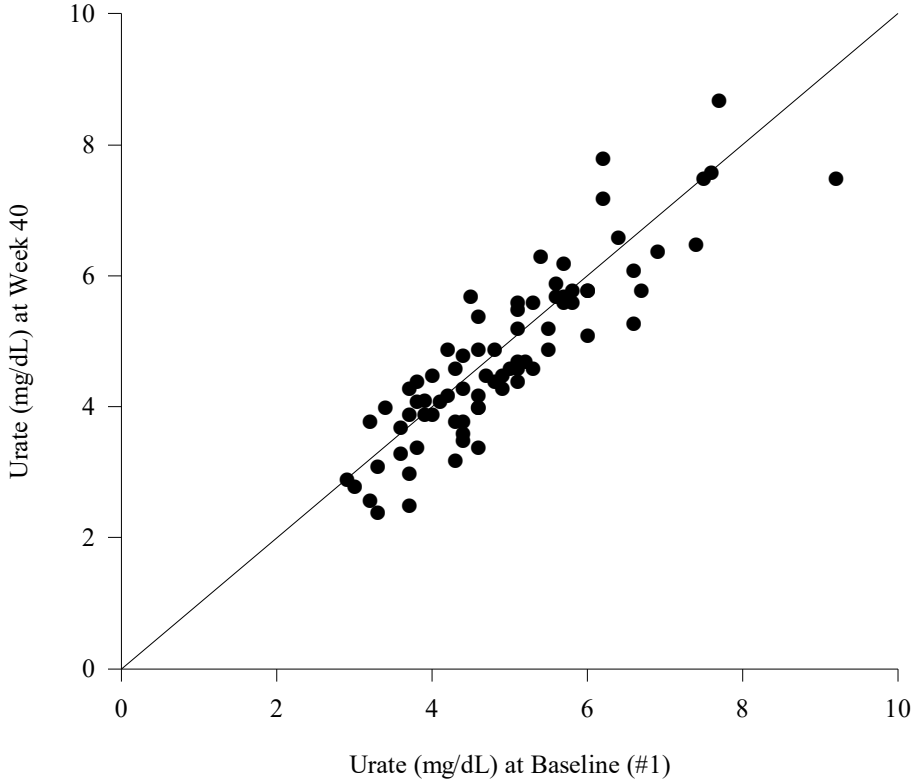


#1 : Baseline is defined as the value at Screening in BBI-4000-06 trial.

PAGE: 360 of 494
PROGRAM: f022 (OUTPUT: f14_03_04_04_scatter)
DATE: 2019/12/09
PROTOCOL NO: BBI-4000-07
Source：5.3.5.2-2 Figure 14.3.4-4 より改変

図 2.7.4-3　臨床検査値の散布図（BBI-4000-07 試験）（続き）
Biochemical（Safety Analysis Set）

Cohort 1 (5%/5%)

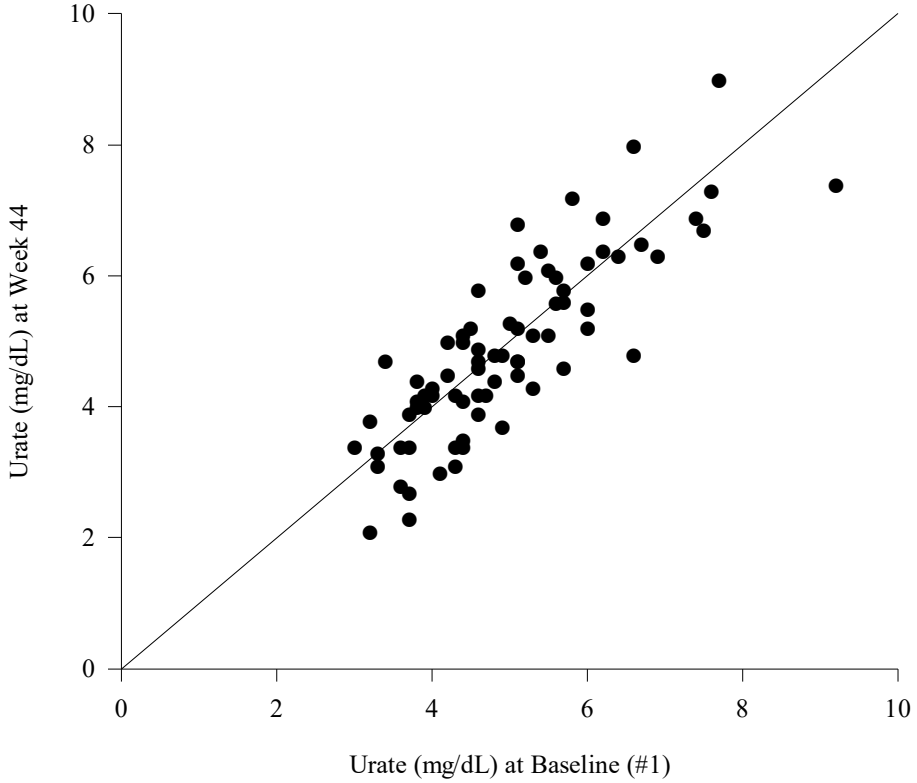


#1 : Baseline is defined as the value at Screening in BBI-4000-06 trial.

PAGE: 361 of 494
PROGRAM: f022 (OUTPUT: f14_03_04_04_scatter)
DATE: 2019/12/09
PROTOCOL NO: BBI-4000-07
Source：5.3.5.2-2 Figure 14.3.4-4 より改変

図 2.7.4-3　臨床検査値の散布図（BBI-4000-07 試験）（続き）
Biochemical（Safety Analysis Set）

Cohort 1 (5%/5%)

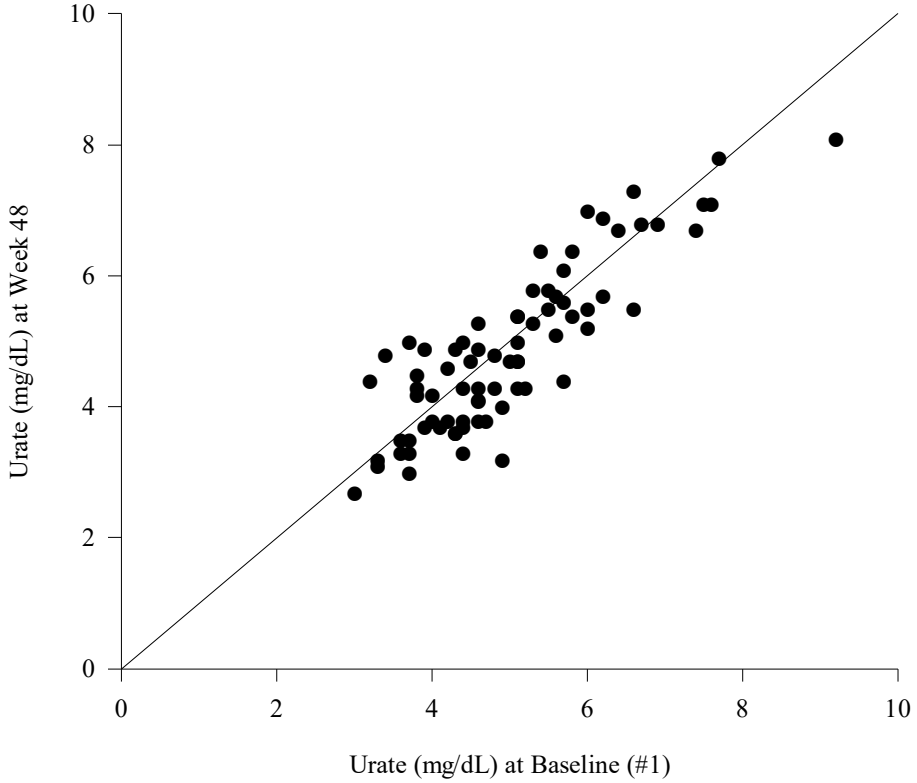


#1 : Baseline is defined as the value at Screening in BBI-4000-06 trial.

PAGE: 362 of 494
PROGRAM: f022 (OUTPUT: f14_03_04_04_scatter)
DATE: 2019/12/09
PROTOCOL NO: BBI-4000-07
Source：5.3.5.2-2 Figure 14.3.4-4 より改変

図 2.7.4-3　臨床検査値の散布図（BBI-4000-07 試験）（続き）
Biochemical（Safety Analysis Set）

Cohort 1 (5%/5%)

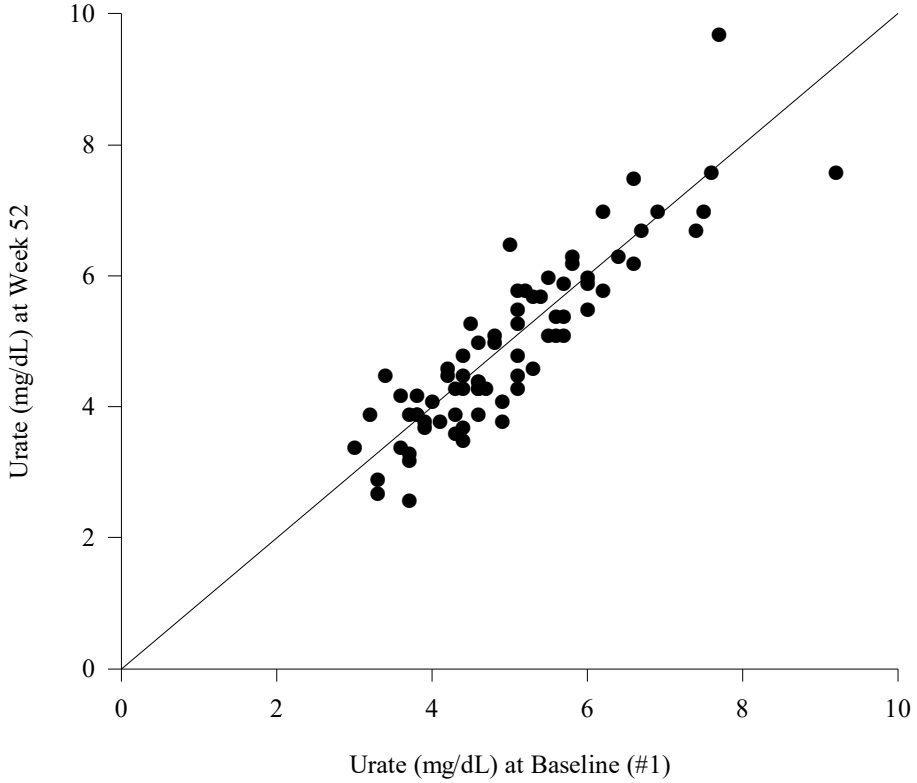


#1 : Baseline is defined as the value at Screening in BBI-4000-06 trial.

PAGE: 363 of 494
PROGRAM: f022 (OUTPUT: f14_03_04_04_scatter)
DATE: 2019/12/09
PROTOCOL NO: BBI-4000-07
Source：5.3.5.2-2 Figure 14.3.4-4 より改変

図 2.7.4-3　臨床検査値の散布図（BBI-4000-07 試験）（続き）
Biochemical（Safety Analysis Set）

Cohort 1 (5%/5%)

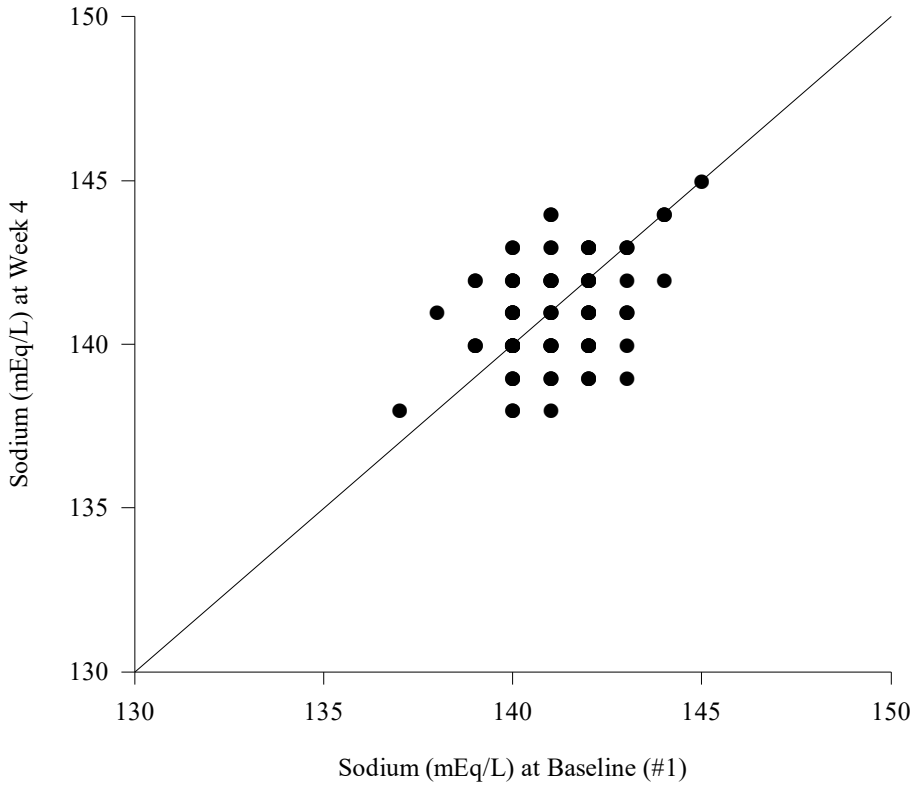


#1 : Baseline is defined as the value at Screening in BBI-4000-06 trial.

PAGE: 364 of 494
PROGRAM: f022 (OUTPUT: f14_03_04_04_scatter)
DATE: 2019/12/09
PROTOCOL NO: BBI-4000-07
Source：5.3.5.2-2 Figure 14.3.4-4 より改変

図 2.7.4-3　臨床検査値の散布図（BBI-4000-07 試験）（続き）
Biochemical（Safety Analysis Set）

Cohort 1 (0%/5%)

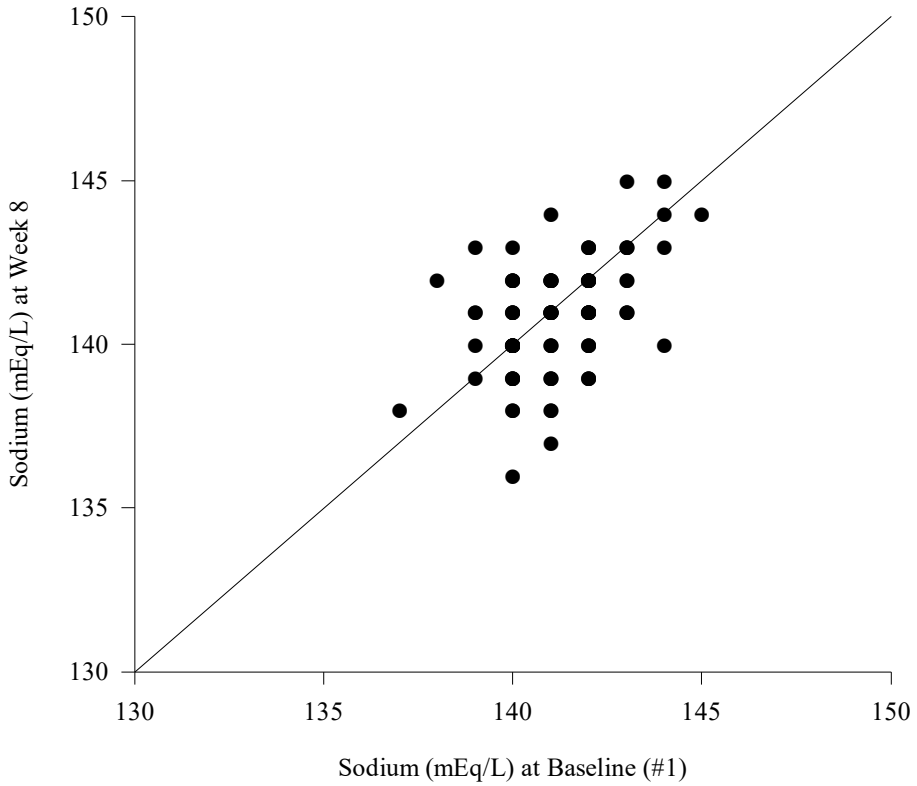


#1 : Baseline is defined as the value at Screening in BBI-4000-06 trial.

PAGE: 365 of 494
PROGRAM: f022 (OUTPUT: f14_03_04_04_scatter)
DATE: 2019/12/09
PROTOCOL NO: BBI-4000-07
Source：5.3.5.2-2 Figure 14.3.4-4 より改変

図 2.7.4-3　臨床検査値の散布図（BBI-4000-07 試験）（続き）
Biochemical（Safety Analysis Set）

Cohort 1 (0%/5%)

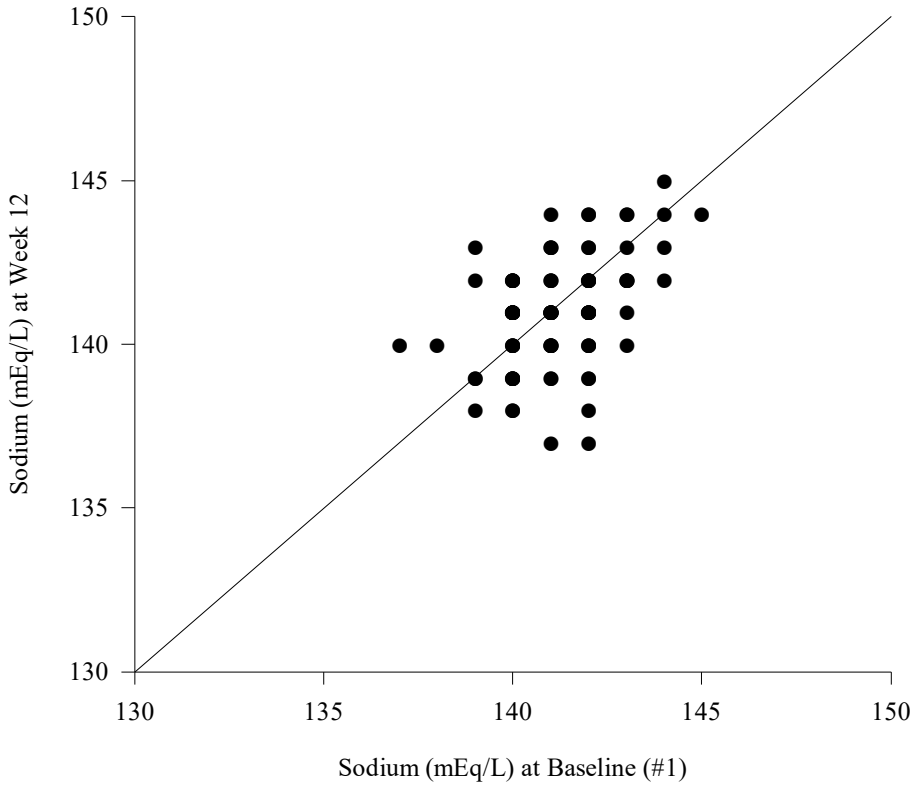


#1 : Baseline is defined as the value at Screening in BBI-4000-06 trial.

PAGE: 366 of 494
PROGRAM: f022 (OUTPUT: f14_03_04_04_scatter)
DATE: 2019/12/09
PROTOCOL NO: BBI-4000-07
Source：5.3.5.2-2 Figure 14.3.4-4 より改変

図 2.7.4-3　臨床検査値の散布図（BBI-4000-07 試験）（続き）
Biochemical（Safety Analysis Set）

Cohort 1 (0%/5%)

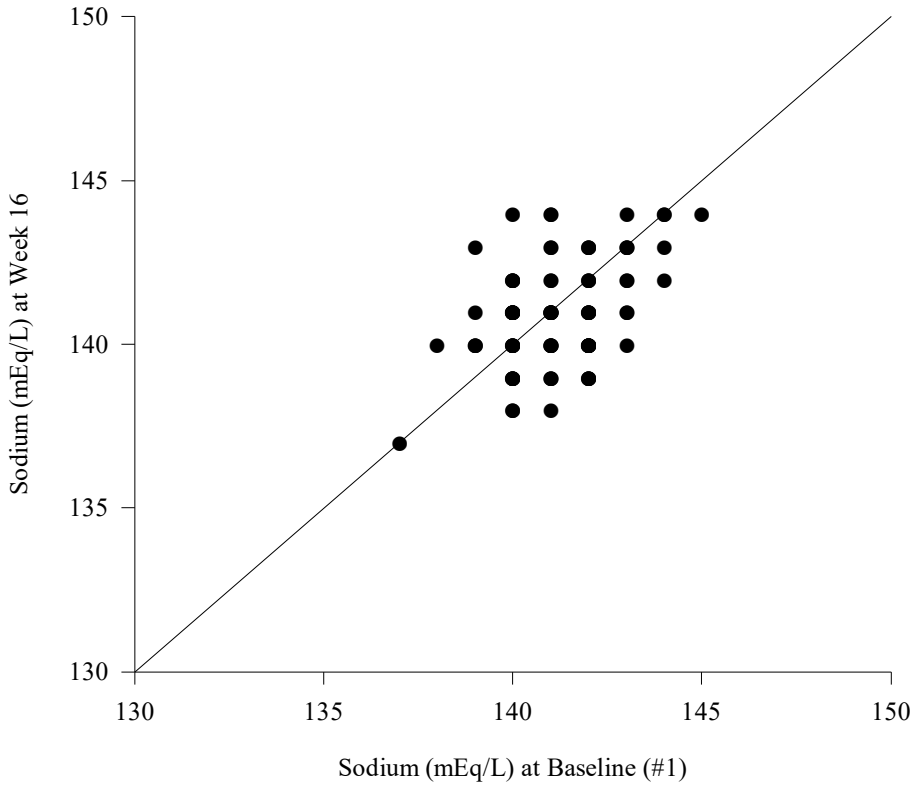


#1 : Baseline is defined as the value at Screening in BBI-4000-06 trial.

PAGE: 367 of 494
PROGRAM: f022 (OUTPUT: f14_03_04_04_scatter)
DATE: 2019/12/09
PROTOCOL NO: BBI-4000-07
Source：5.3.5.2-2 Figure 14.3.4-4 より改変

図 2.7.4-3　臨床検査値の散布図（BBI-4000-07 試験）（続き）
Biochemical（Safety Analysis Set）

Cohort 1 (0%/5%)

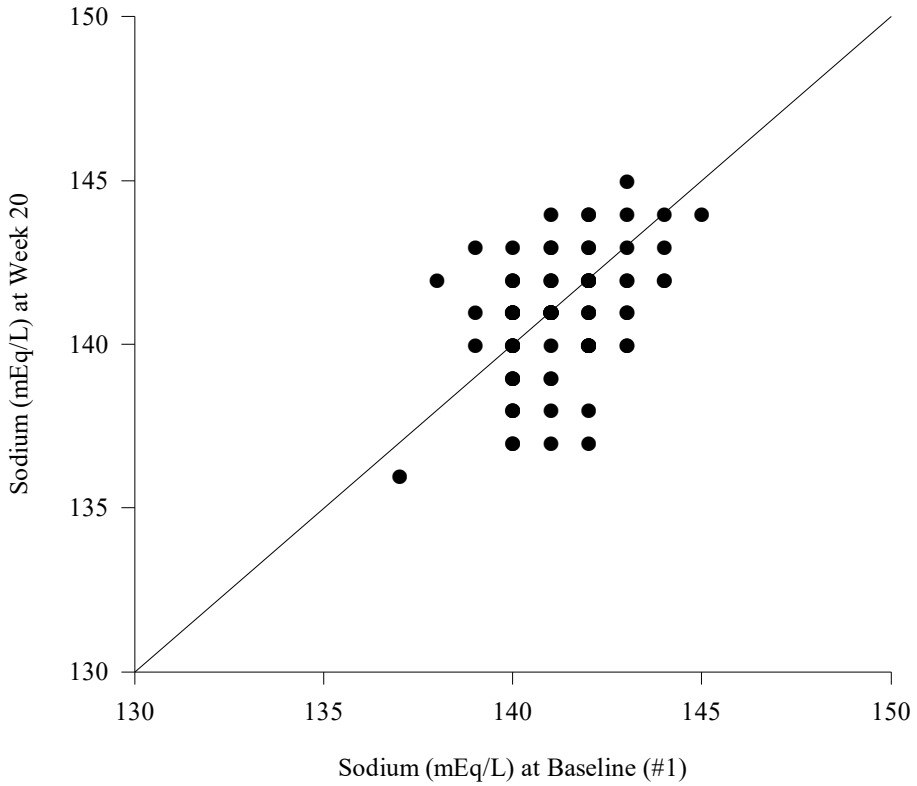


#1 : Baseline is defined as the value at Screening in BBI-4000-06 trial.

PAGE: 368 of 494
PROGRAM: f022 (OUTPUT: f14_03_04_04_scatter)
DATE: 2019/12/09
PROTOCOL NO: BBI-4000-07
Source：5.3.5.2-2 Figure 14.3.4-4 より改変

図 2.7.4-3　臨床検査値の散布図（BBI-4000-07 試験）（続き）
Biochemical（Safety Analysis Set）

Cohort 1 (0%/5%)

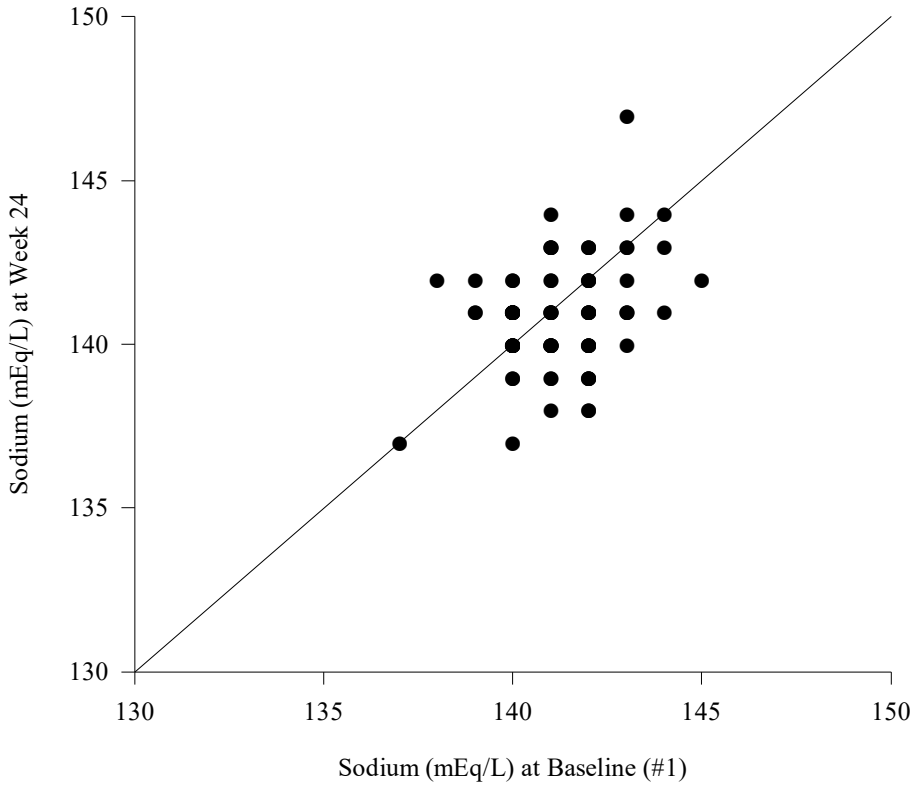


#1 : Baseline is defined as the value at Screening in BBI-4000-06 trial.

PAGE: 369 of 494
PROGRAM: f022 (OUTPUT: f14_03_04_04_scatter)
DATE: 2019/12/09
PROTOCOL NO: BBI-4000-07
Source：5.3.5.2-2 Figure 14.3.4-4 より改変

図 2.7.4-3　臨床検査値の散布図（BBI-4000-07 試験）（続き）
Biochemical（Safety Analysis Set）

Cohort 1 (0%/5%)

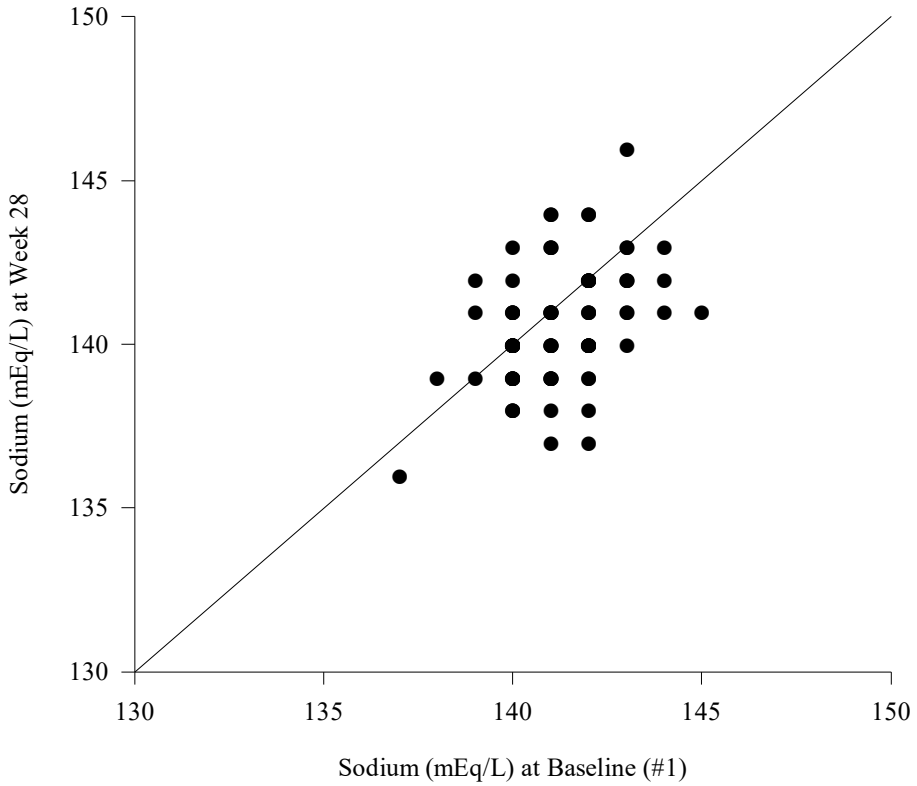


#1 : Baseline is defined as the value at Screening in BBI-4000-06 trial.

PAGE: 370 of 494
PROGRAM: f022 (OUTPUT: f14_03_04_04_scatter)
DATE: 2019/12/09
PROTOCOL NO: BBI-4000-07
Source：5.3.5.2-2 Figure 14.3.4-4 より改変

図 2.7.4-3　臨床検査値の散布図（BBI-4000-07 試験）（続き）
Biochemical（Safety Analysis Set）

Cohort 1 (0%/5%)

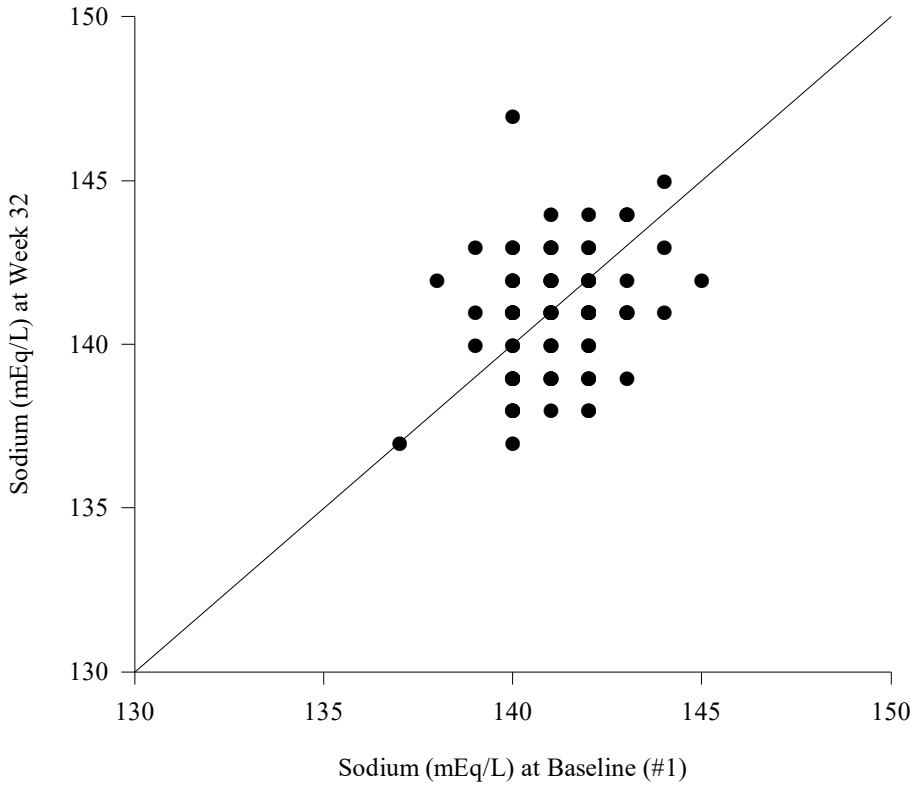


#1 : Baseline is defined as the value at Screening in BBI-4000-06 trial.

PAGE: 371 of 494
PROGRAM: f022 (OUTPUT: f14_03_04_04_scatter)
DATE: 2019/12/09
PROTOCOL NO: BBI-4000-07
Source：5.3.5.2-2 Figure 14.3.4-4 より改変

図 2.7.4-3　臨床検査値の散布図（BBI-4000-07 試験）（続き）
Biochemical（Safety Analysis Set）

Cohort 1 (0%/5%)

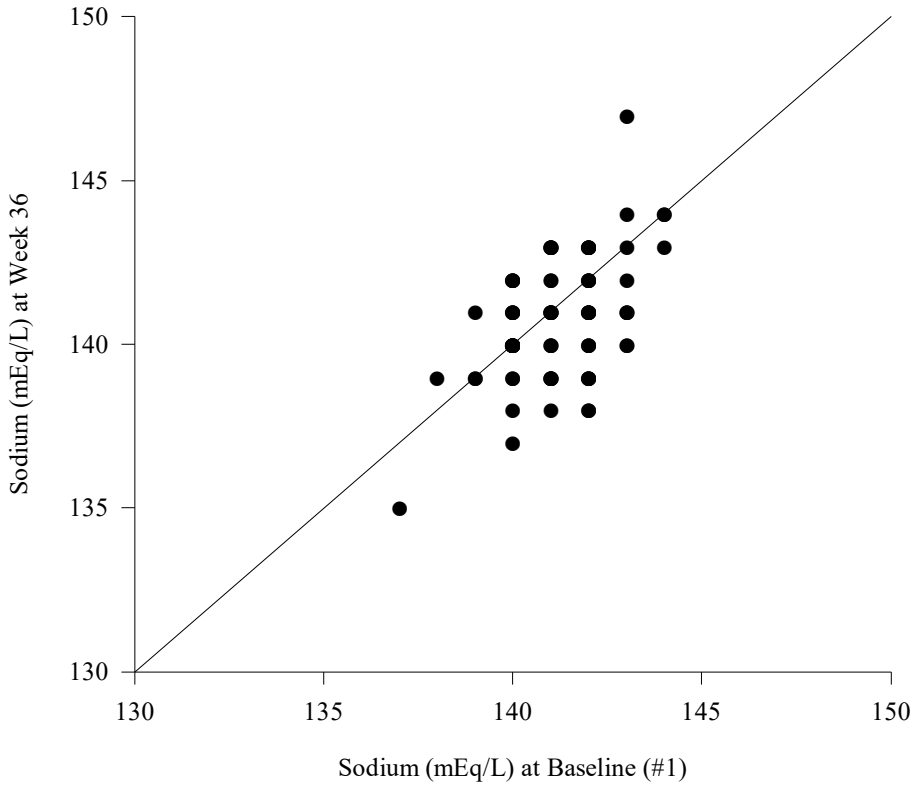


#1 : Baseline is defined as the value at Screening in BBI-4000-06 trial.

PAGE: 372 of 494
PROGRAM: f022 (OUTPUT: f14_03_04_04_scatter)
DATE: 2019/12/09
PROTOCOL NO: BBI-4000-07
Source：5.3.5.2-2 Figure 14.3.4-4 より改変

図 2.7.4-3　臨床検査値の散布図（BBI-4000-07 試験）（続き）
Biochemical（Safety Analysis Set）

Cohort 1 (0%/5%)

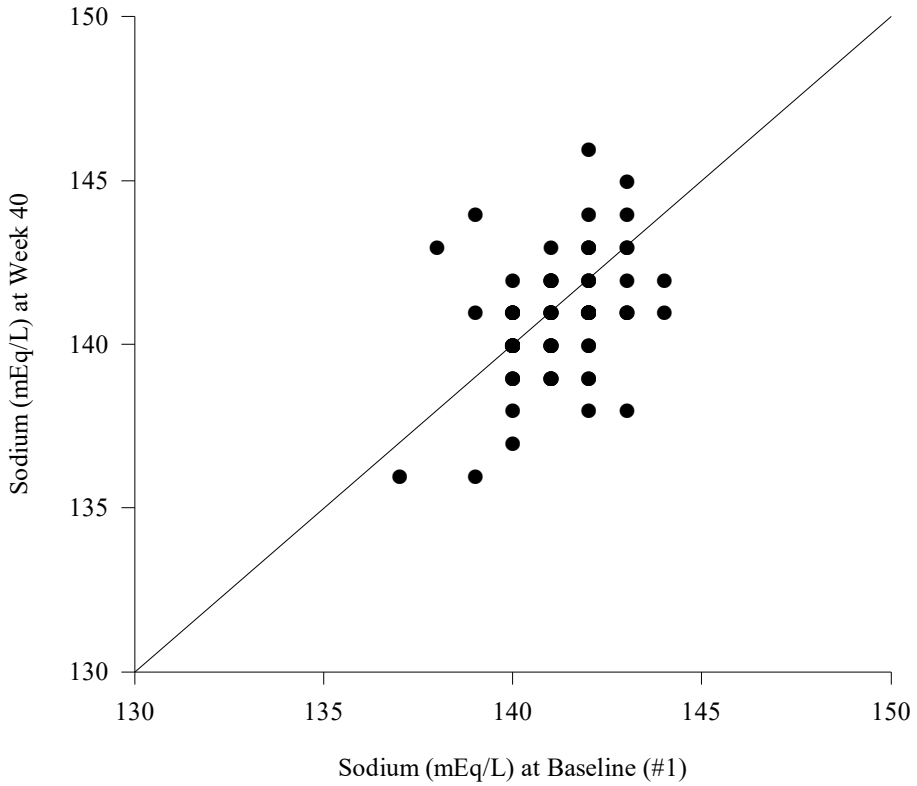


#1 : Baseline is defined as the value at Screening in BBI-4000-06 trial.

PAGE: 373 of 494
PROGRAM: f022 (OUTPUT: f14_03_04_04_scatter)
DATE: 2019/12/09
PROTOCOL NO: BBI-4000-07
Source：5.3.5.2-2 Figure 14.3.4-4 より改変

図 2.7.4-3　臨床検査値の散布図（BBI-4000-07 試験）（続き）
Biochemical（Safety Analysis Set）

Cohort 1 (0%/5%)

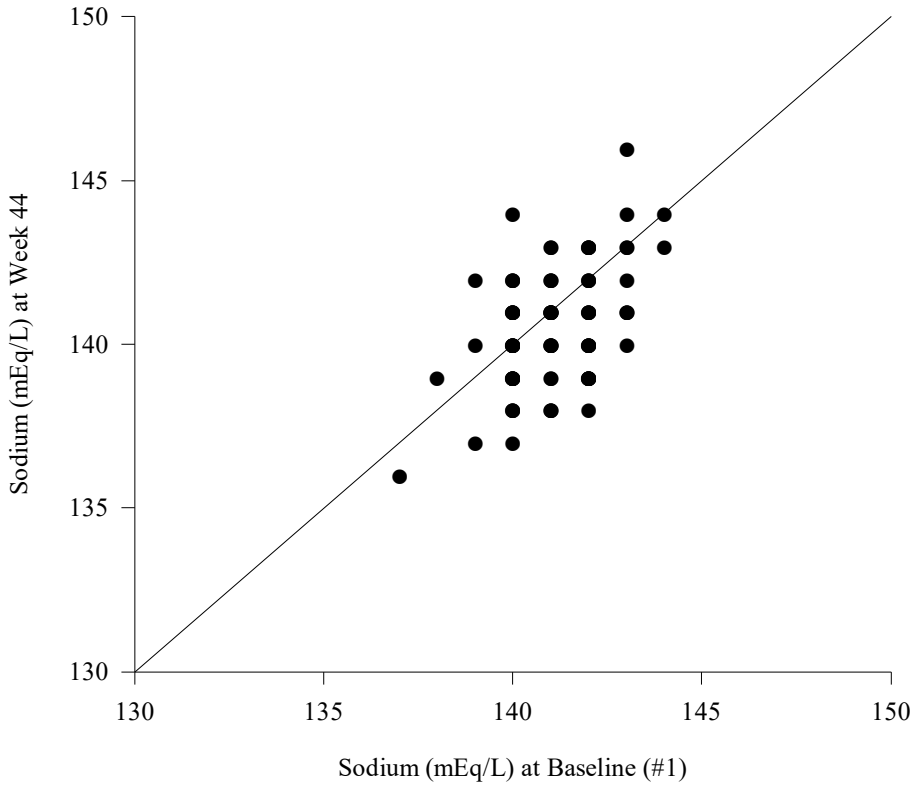


#1 : Baseline is defined as the value at Screening in BBI-4000-06 trial.

PAGE: 374 of 494
PROGRAM: f022 (OUTPUT: f14_03_04_04_scatter)
DATE: 2019/12/09
PROTOCOL NO: BBI-4000-07
Source：5.3.5.2-2 Figure 14.3.4-4 より改変

図 2.7.4-3　臨床検査値の散布図（BBI-4000-07 試験）（続き）
Biochemical（Safety Analysis Set）

Cohort 1 (0%/5%)

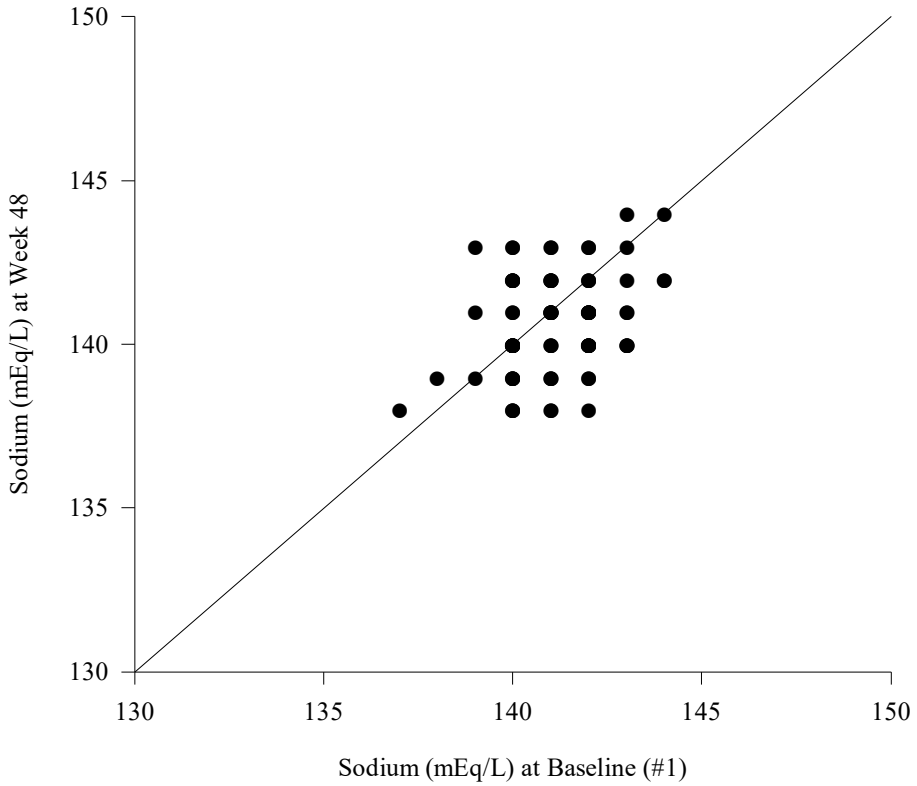


#1 : Baseline is defined as the value at Screening in BBI-4000-06 trial.

PAGE: 375 of 494
PROGRAM: f022 (OUTPUT: f14_03_04_04_scatter)
DATE: 2019/12/09
PROTOCOL NO: BBI-4000-07
Source：5.3.5.2-2 Figure 14.3.4-4 より改変

図 2.7.4-3　臨床検査値の散布図（BBI-4000-07 試験）（続き）
Biochemical（Safety Analysis Set）

Cohort 1 (0%/5%)

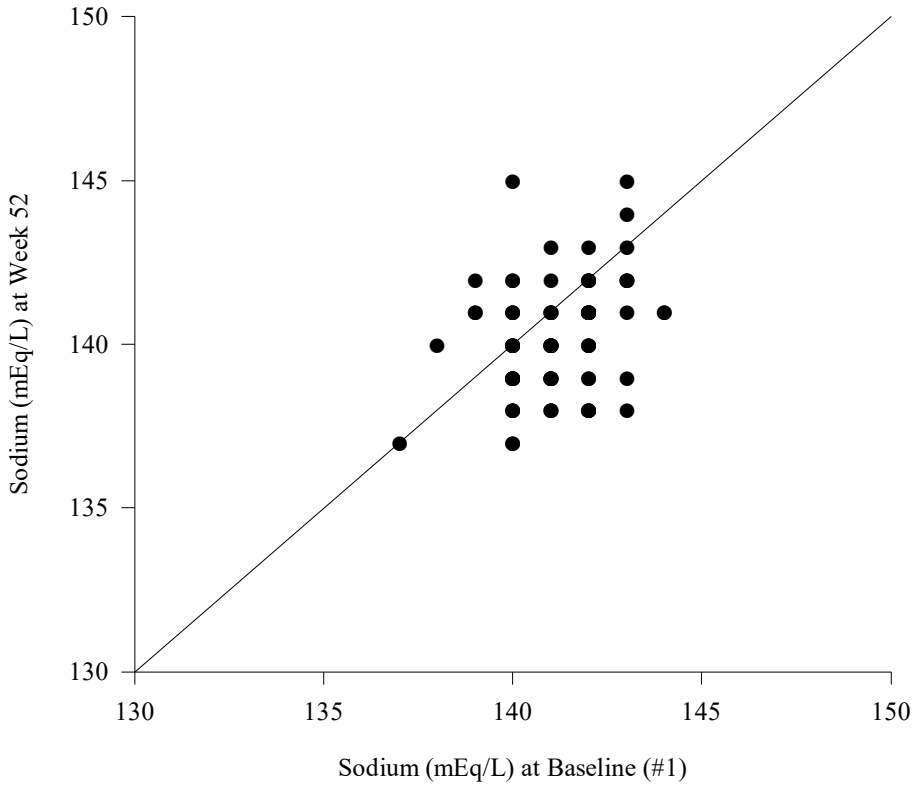


#1 : Baseline is defined as the value at Screening in BBI-4000-06 trial.

PAGE: 376 of 494
PROGRAM: f022 (OUTPUT: f14_03_04_04_scatter)
DATE: 2019/12/09
PROTOCOL NO: BBI-4000-07
Source：5.3.5.2-2 Figure 14.3.4-4 より改変

図 2.7.4-3　臨床検査値の散布図（BBI-4000-07 試験）（続き）
Biochemical（Safety Analysis Set）

Cohort 1 (0%/5%)

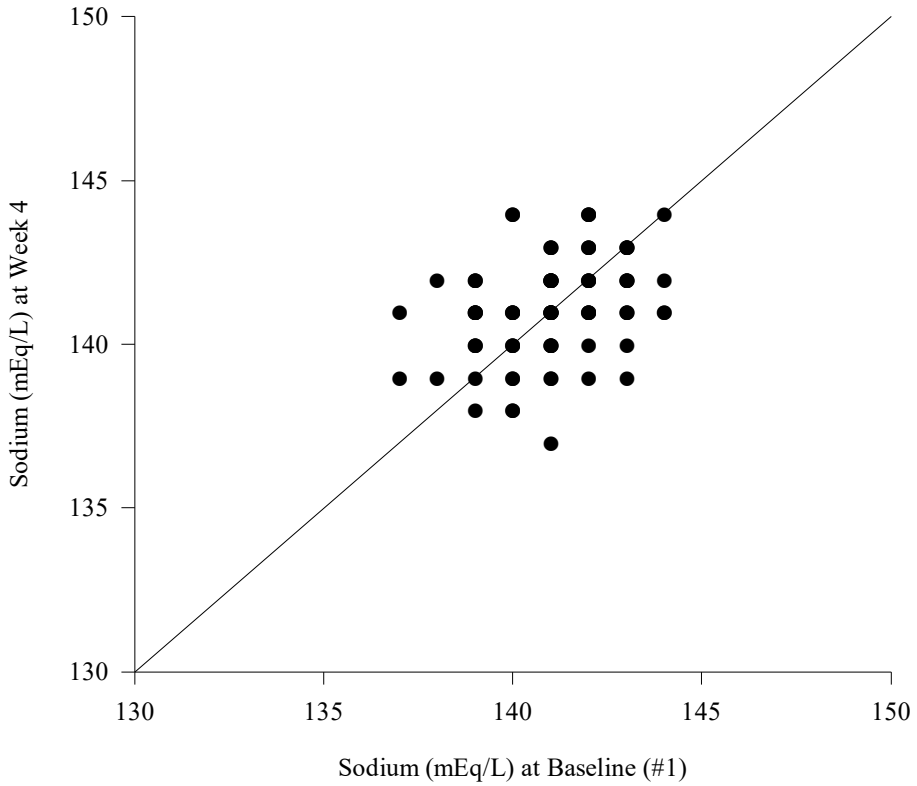


#1 : Baseline is defined as the value at Screening in BBI-4000-06 trial.

PAGE: 377 of 494
PROGRAM: f022 (OUTPUT: f14_03_04_04_scatter)
DATE: 2019/12/09
PROTOCOL NO: BBI-4000-07
Source：5.3.5.2-2 Figure 14.3.4-4 より改変

図 2.7.4-3　臨床検査値の散布図（BBI-4000-07 試験）（続き）
Biochemical（Safety Analysis Set）

Cohort 1 (5%/5%)

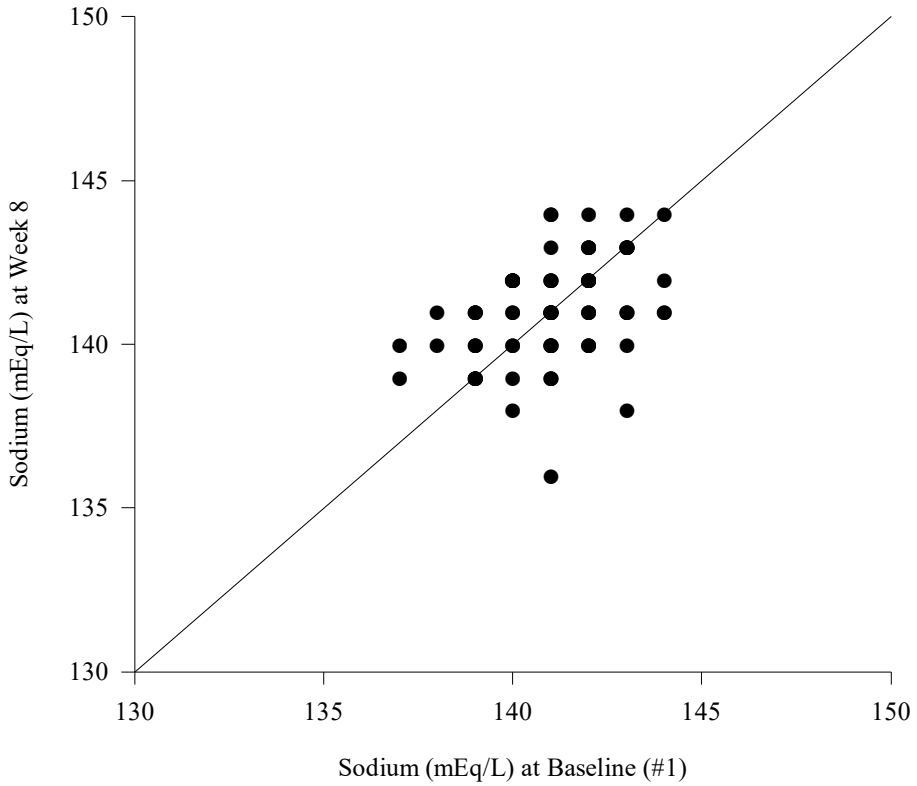


#1 : Baseline is defined as the value at Screening in BBI-4000-06 trial.

PAGE: 378 of 494
PROGRAM: f022 (OUTPUT: f14_03_04_04_scatter)
DATE: 2019/12/09
PROTOCOL NO: BBI-4000-07
Source：5.3.5.2-2 Figure 14.3.4-4 より改変

図 2.7.4-3　臨床検査値の散布図（BBI-4000-07 試験）（続き）
Biochemical（Safety Analysis Set）

Cohort 1 (5%/5%)

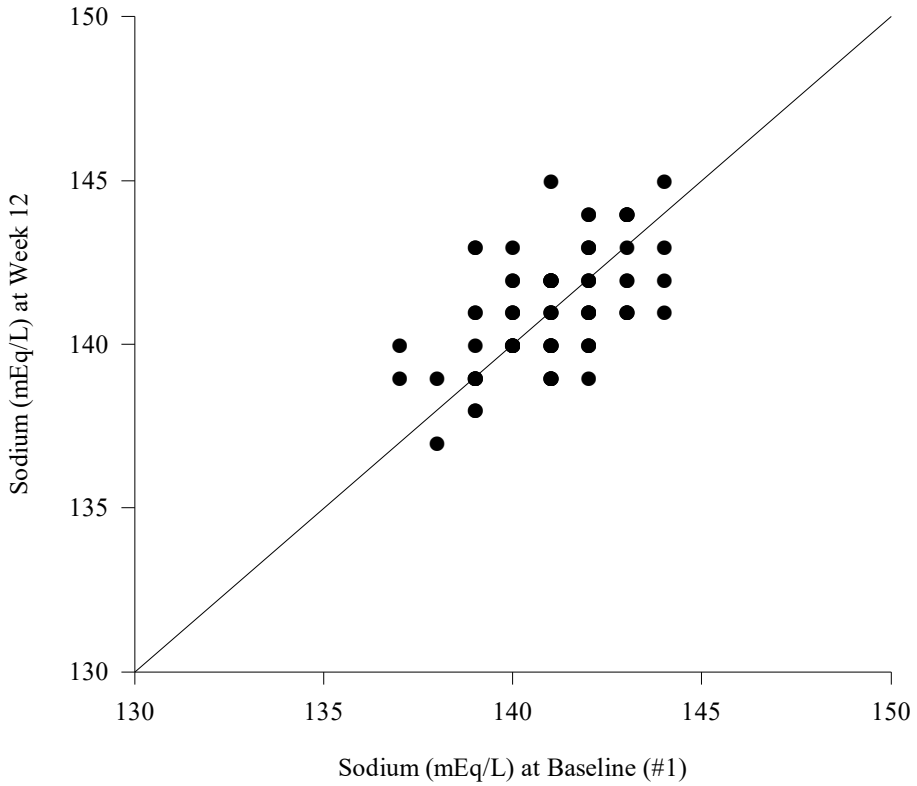


#1 : Baseline is defined as the value at Screening in BBI-4000-06 trial.

PAGE: 379 of 494
PROGRAM: f022 (OUTPUT: f14_03_04_04_scatter)
DATE: 2019/12/09
PROTOCOL NO: BBI-4000-07
Source：5.3.5.2-2 Figure 14.3.4-4 より改変

図 2.7.4-3　臨床検査値の散布図（BBI-4000-07 試験）（続き）
Biochemical（Safety Analysis Set）

Cohort 1 (5%/5%)

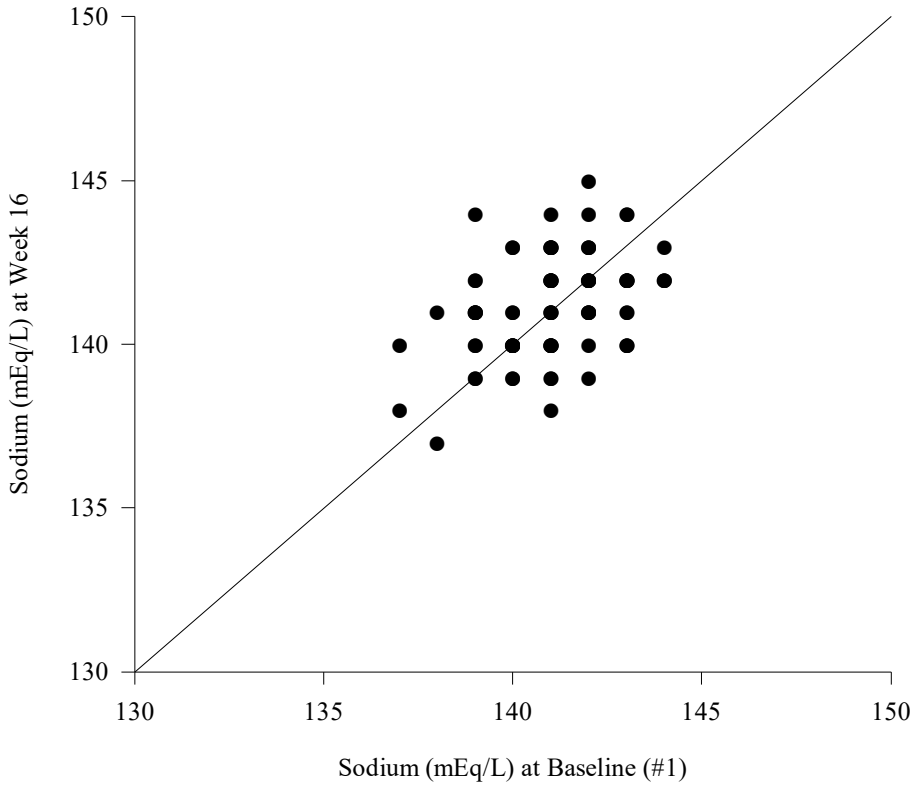


#1 : Baseline is defined as the value at Screening in BBI-4000-06 trial.

PAGE: 380 of 494
PROGRAM: f022 (OUTPUT: f14_03_04_04_scatter)
DATE: 2019/12/09
PROTOCOL NO: BBI-4000-07
Source：5.3.5.2-2 Figure 14.3.4-4 より改変

図 2.7.4-3　臨床検査値の散布図（BBI-4000-07 試験）（続き）
Biochemical（Safety Analysis Set）

Cohort 1 (5%/5%)

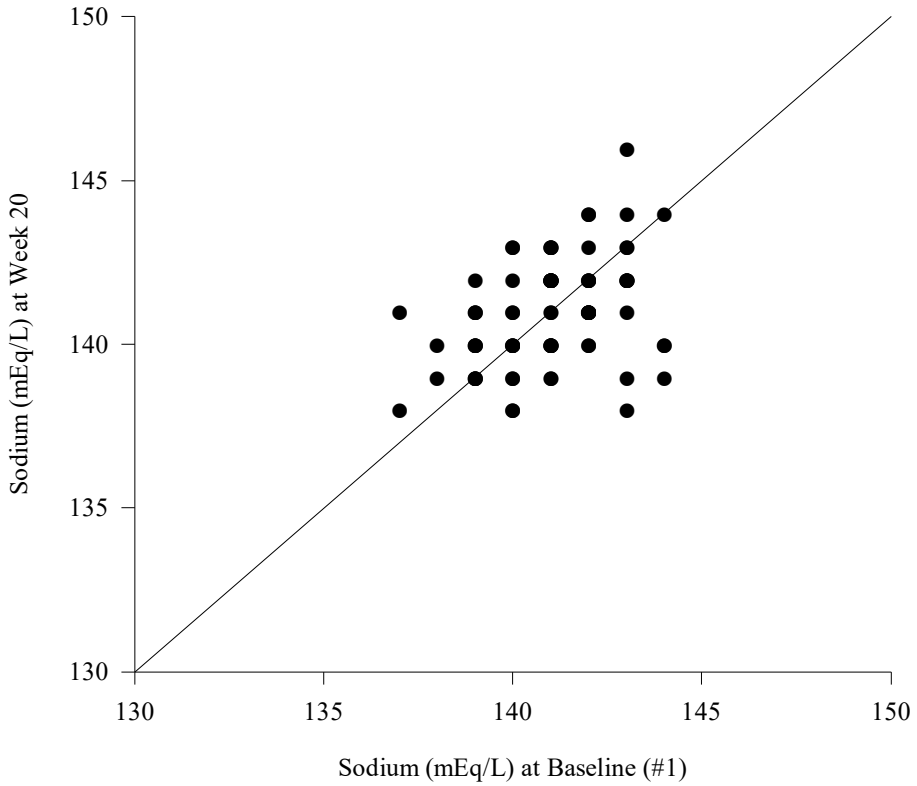


#1 : Baseline is defined as the value at Screening in BBI-4000-06 trial.

PAGE: 381 of 494
PROGRAM: f022 (OUTPUT: f14_03_04_04_scatter)
DATE: 2019/12/09
PROTOCOL NO: BBI-4000-07
Source：5.3.5.2-2 Figure 14.3.4-4 より改変

図 2.7.4-3　臨床検査値の散布図（BBI-4000-07 試験）（続き）
Biochemical（Safety Analysis Set）

Cohort 1 (5%/5%)

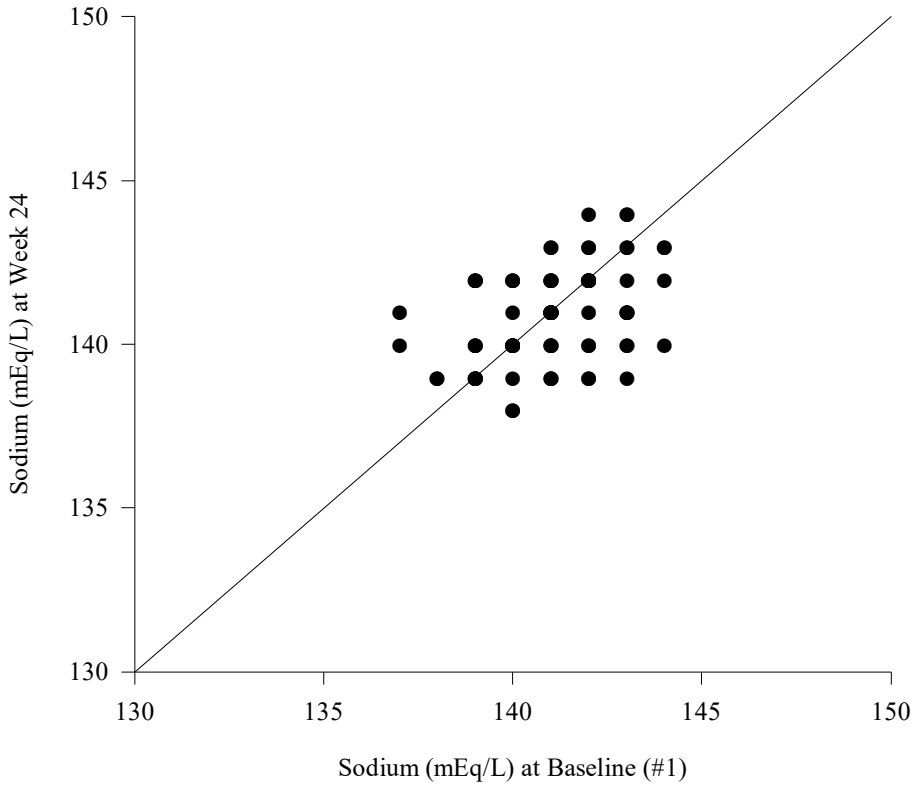


#1 : Baseline is defined as the value at Screening in BBI-4000-06 trial.

PAGE: 382 of 494
PROGRAM: f022 (OUTPUT: f14_03_04_04_scatter)
DATE: 2019/12/09
PROTOCOL NO: BBI-4000-07
Source：5.3.5.2-2 Figure 14.3.4-4 より改変

図 2.7.4-3　臨床検査値の散布図（BBI-4000-07 試験）（続き）
Biochemical（Safety Analysis Set）

Cohort 1 (5%/5%)

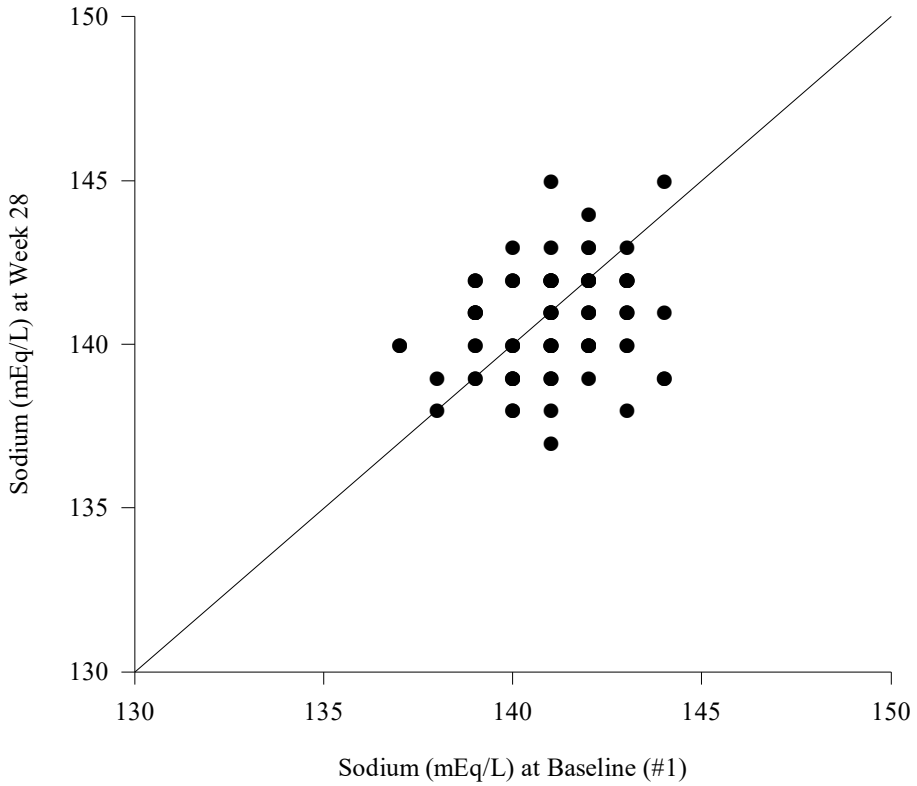


#1 : Baseline is defined as the value at Screening in BBI-4000-06 trial.

PAGE: 383 of 494
PROGRAM: f022 (OUTPUT: f14_03_04_04_scatter)
DATE: 2019/12/09
PROTOCOL NO: BBI-4000-07
Source：5.3.5.2-2 Figure 14.3.4-4 より改変

図 2.7.4-3　臨床検査値の散布図（BBI-4000-07 試験）（続き）
Biochemical（Safety Analysis Set）

Cohort 1 (5%/5%)

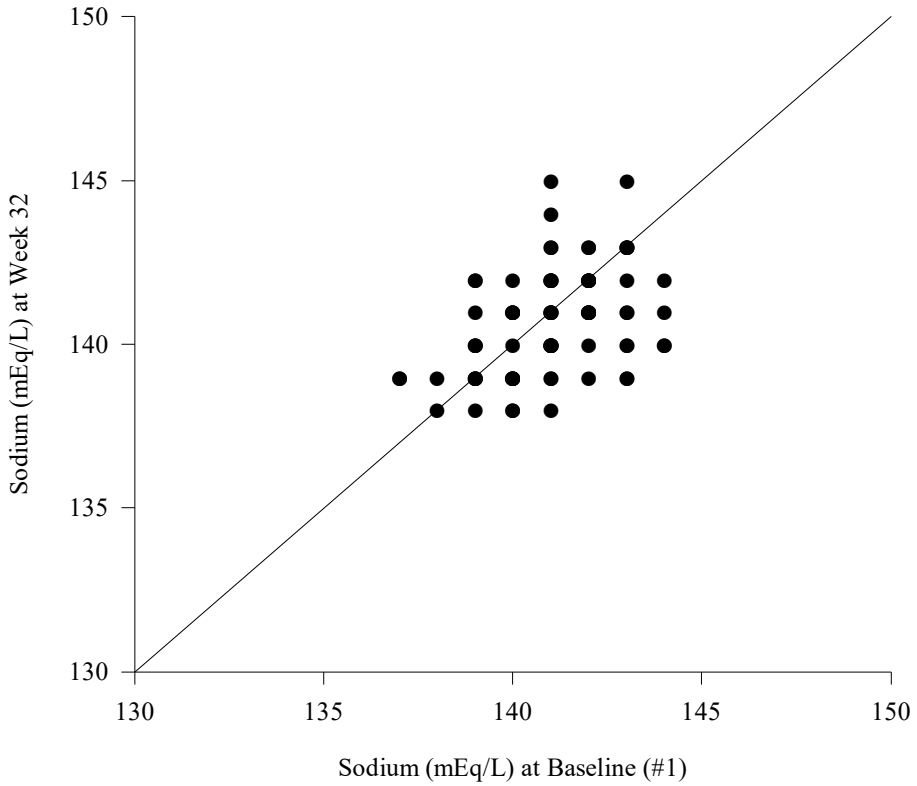


#1 : Baseline is defined as the value at Screening in BBI-4000-06 trial.

PAGE: 384 of 494
PROGRAM: f022 (OUTPUT: f14_03_04_04_scatter)
DATE: 2019/12/09
PROTOCOL NO: BBI-4000-07
Source：5.3.5.2-2 Figure 14.3.4-4 より改変

図 2.7.4-3　臨床検査値の散布図（BBI-4000-07 試験）（続き）
Biochemical（Safety Analysis Set）

Cohort 1 (5%/5%)

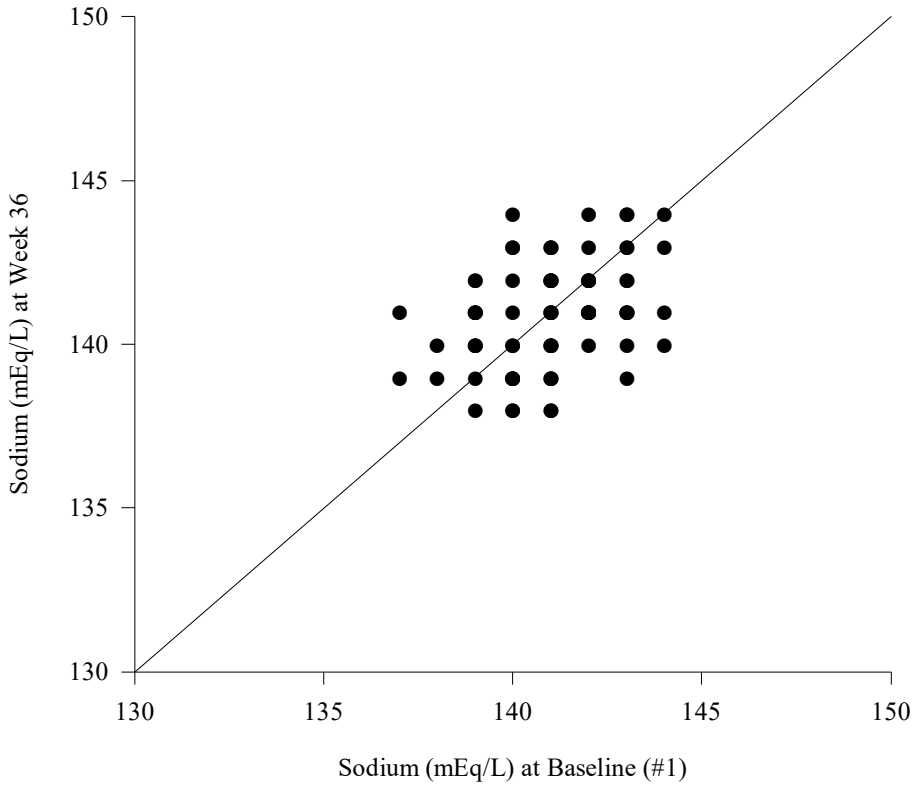


#1 : Baseline is defined as the value at Screening in BBI-4000-06 trial.

PAGE: 385 of 494
PROGRAM: f022 (OUTPUT: f14_03_04_04_scatter)
DATE: 2019/12/09
PROTOCOL NO: BBI-4000-07
Source：5.3.5.2-2 Figure 14.3.4-4 より改変

図 2.7.4-3　臨床検査値の散布図（BBI-4000-07 試験）（続き）
Biochemical（Safety Analysis Set）

Cohort 1 (5%/5%)

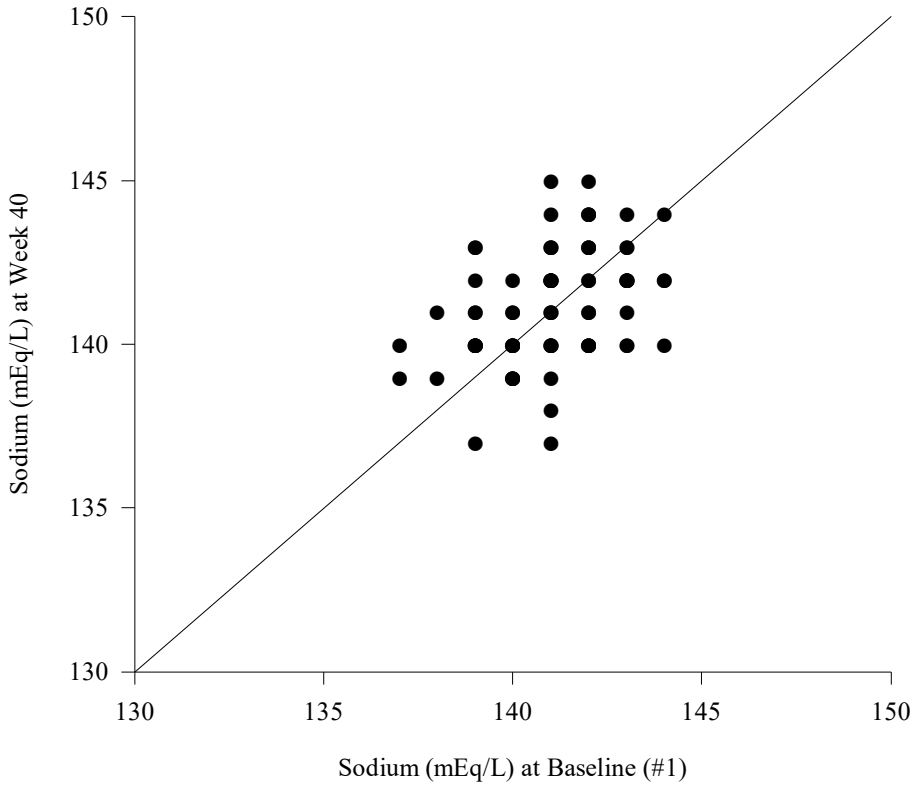


#1 : Baseline is defined as the value at Screening in BBI-4000-06 trial.

PAGE: 386 of 494
PROGRAM: f022 (OUTPUT: f14_03_04_04_scatter)
DATE: 2019/12/09
PROTOCOL NO: BBI-4000-07
Source：5.3.5.2-2 Figure 14.3.4-4 より改変

図 2.7.4-3　臨床検査値の散布図（BBI-4000-07 試験）（続き）
Biochemical（Safety Analysis Set）

Cohort 1 (5%/5%)

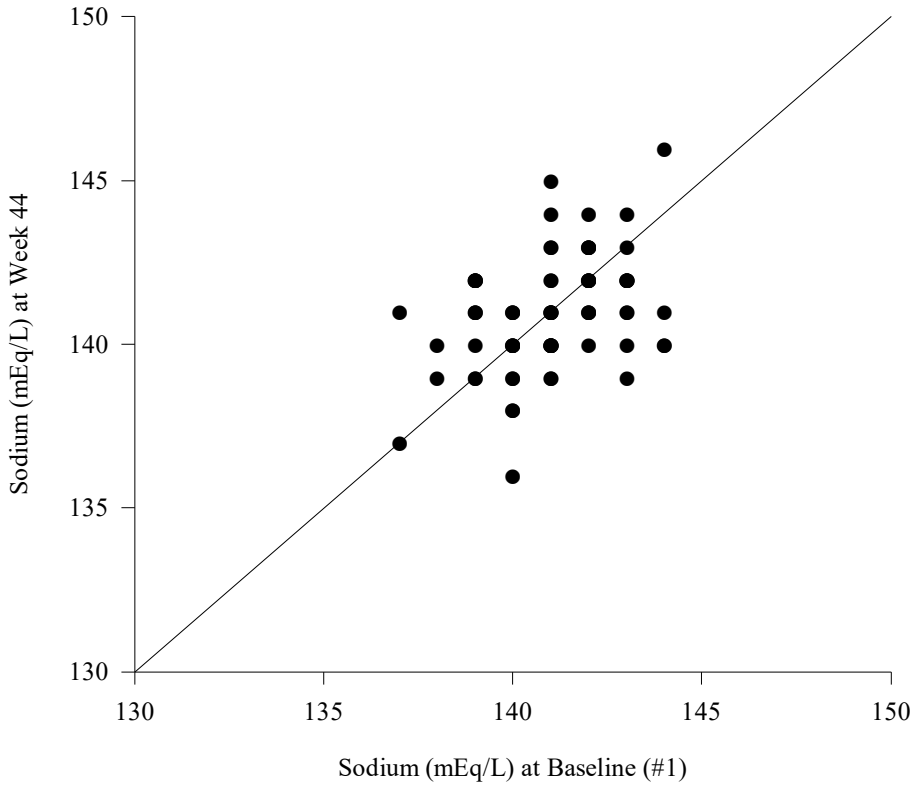


#1 : Baseline is defined as the value at Screening in BBI-4000-06 trial.

PAGE: 387 of 494
PROGRAM: f022 (OUTPUT: f14_03_04_04_scatter)
DATE: 2019/12/09
PROTOCOL NO: BBI-4000-07
Source：5.3.5.2-2 Figure 14.3.4-4 より改変

図 2.7.4-3　臨床検査値の散布図（BBI-4000-07 試験）（続き）
Biochemical（Safety Analysis Set）

Cohort 1 (5%/5%)

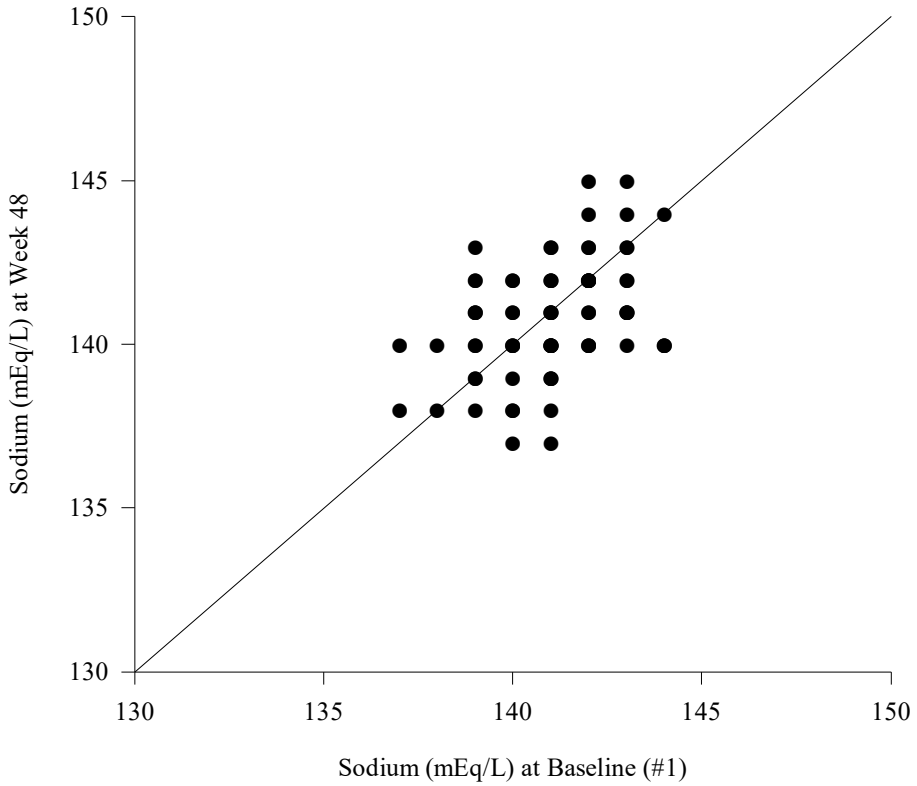


#1 : Baseline is defined as the value at Screening in BBI-4000-06 trial.

PAGE: 388 of 494
PROGRAM: f022 (OUTPUT: f14_03_04_04_scatter)
DATE: 2019/12/09
PROTOCOL NO: BBI-4000-07
Source：5.3.5.2-2 Figure 14.3.4-4 より改変

図 2.7.4-3　臨床検査値の散布図（BBI-4000-07 試験）（続き）
Biochemical（Safety Analysis Set）

Cohort 1 (5%/5%)

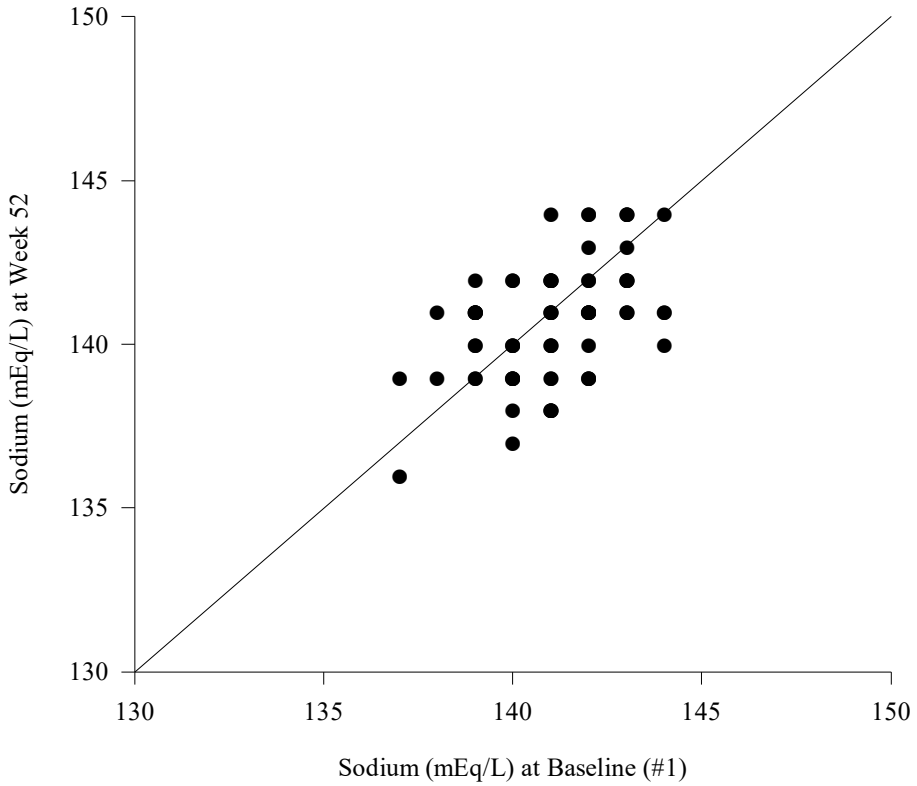


#1 : Baseline is defined as the value at Screening in BBI-4000-06 trial.

PAGE: 389 of 494
PROGRAM: f022 (OUTPUT: f14_03_04_04_scatter)
DATE: 2019/12/09
PROTOCOL NO: BBI-4000-07
Source：5.3.5.2-2 Figure 14.3.4-4 より改変

図 2.7.4-3　臨床検査値の散布図（BBI-4000-07 試験）（続き）
Biochemical（Safety Analysis Set）

Cohort 1 (5%/5%)

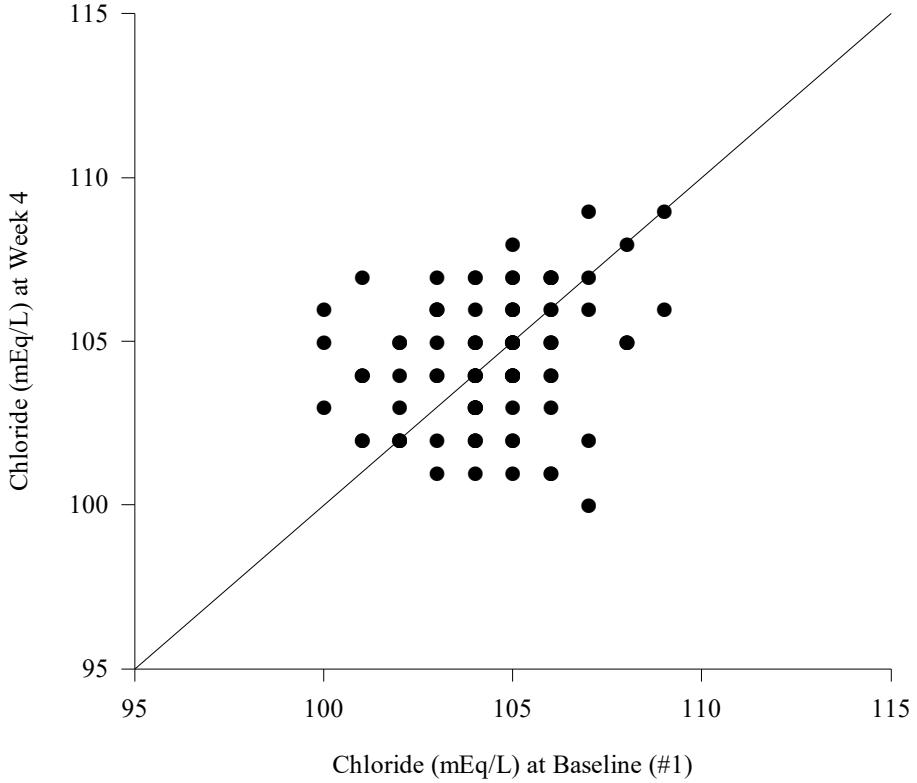


#1 : Baseline is defined as the value at Screening in BBI-4000-06 trial.

PAGE: 390 of 494
PROGRAM: f022 (OUTPUT: f14_03_04_04_scatter)
DATE: 2019/12/09
PROTOCOL NO: BBI-4000-07
Source：5.3.5.2-2 Figure 14.3.4-4 より改変

図 2.7.4-3　臨床検査値の散布図（BBI-4000-07 試験）（続き）
Biochemical（Safety Analysis Set）

Cohort 1 (0%/5%)

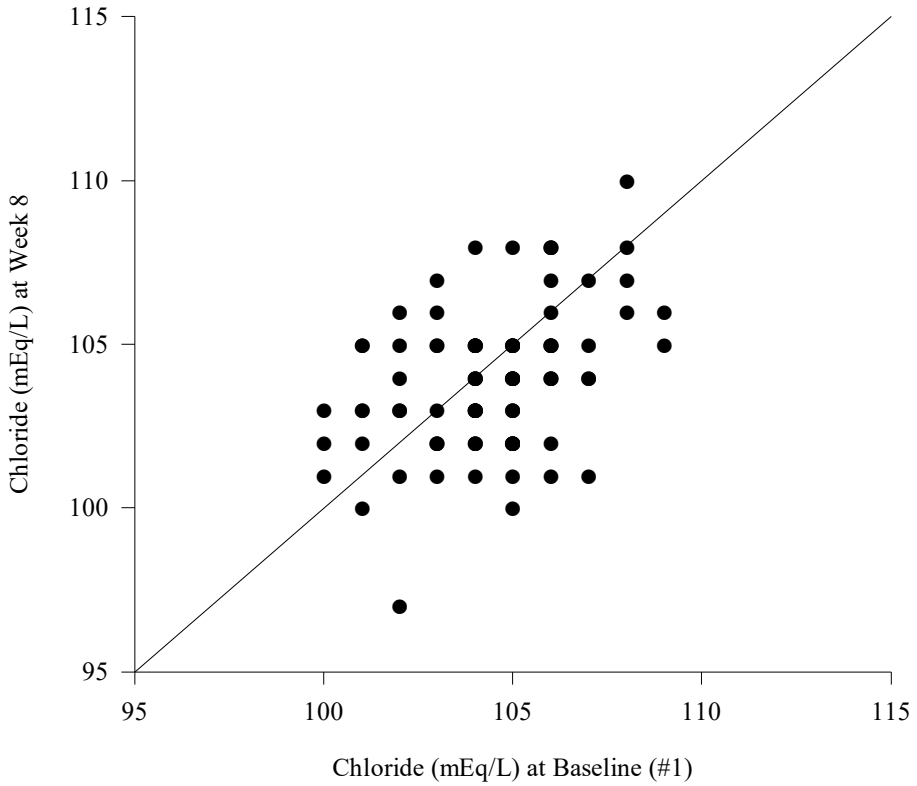


#1 : Baseline is defined as the value at Screening in BBI-4000-06 trial.

PAGE: 391 of 494
PROGRAM: f022 (OUTPUT: f14_03_04_04_scatter)
DATE: 2019/12/09
PROTOCOL NO: BBI-4000-07
Source：5.3.5.2-2 Figure 14.3.4-4 より改変

図 2.7.4-3　臨床検査値の散布図（BBI-4000-07 試験）（続き）
Biochemical（Safety Analysis Set）

Cohort 1 (0%/5%)

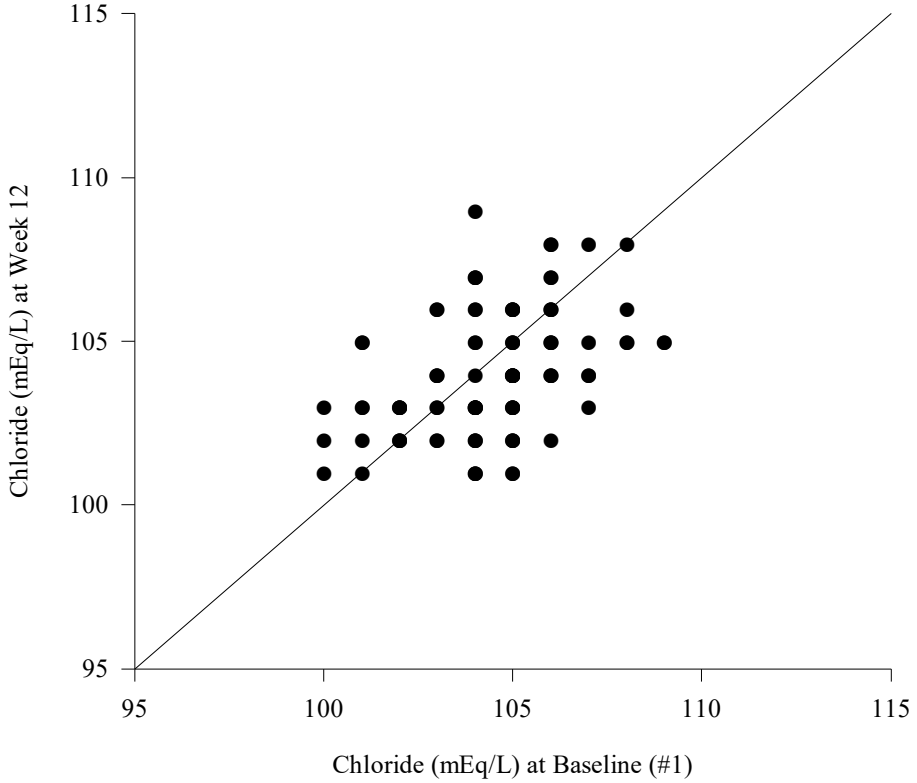


#1 : Baseline is defined as the value at Screening in BBI-4000-06 trial.

PAGE: 392 of 494
PROGRAM: f022 (OUTPUT: f14_03_04_04_scatter)
DATE: 2019/12/09
PROTOCOL NO: BBI-4000-07
Source：5.3.5.2-2 Figure 14.3.4-4 より改変

図 2.7.4-3　臨床検査値の散布図（BBI-4000-07 試験）（続き）
Biochemical（Safety Analysis Set）

Cohort 1 (0%/5%)

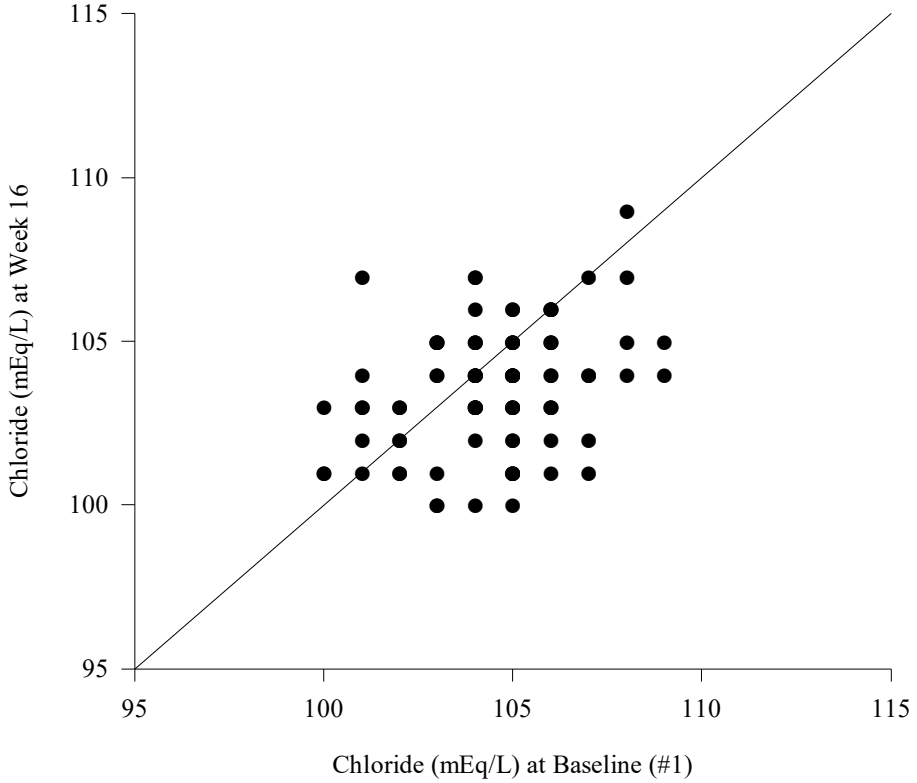


#1 : Baseline is defined as the value at Screening in BBI-4000-06 trial.

PAGE: 393 of 494
PROGRAM: f022 (OUTPUT: f14_03_04_04_scatter)
DATE: 2019/12/09
PROTOCOL NO: BBI-4000-07
Source：5.3.5.2-2 Figure 14.3.4-4 より改変

図 2.7.4-3　臨床検査値の散布図（BBI-4000-07 試験）（続き）
Biochemical（Safety Analysis Set）

Cohort 1 (0%/5%)

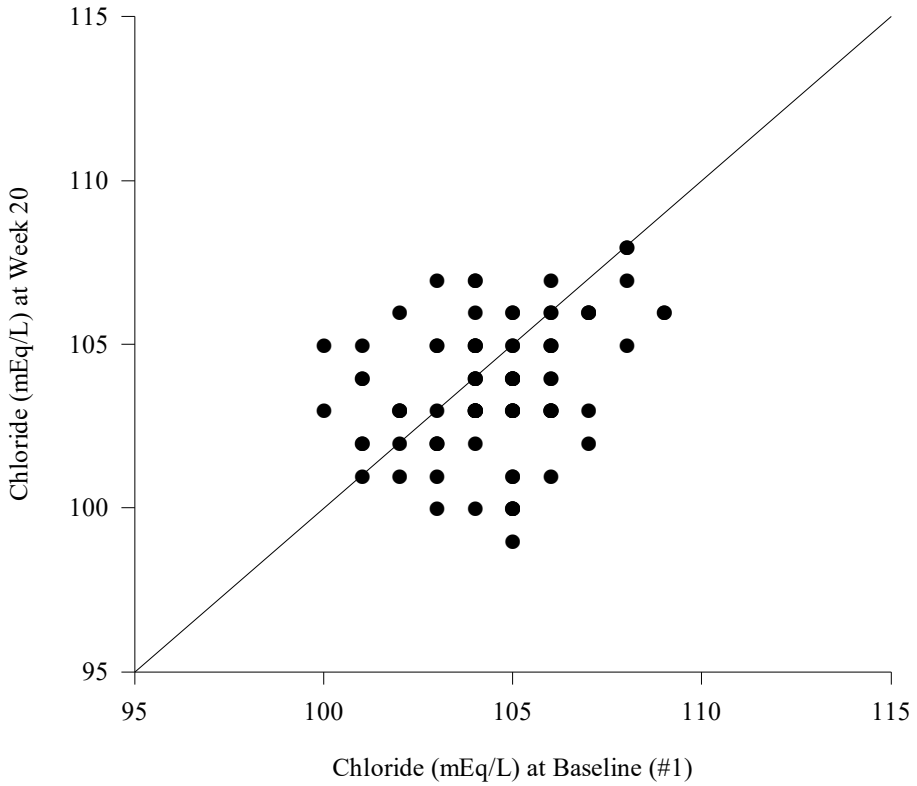


#1 : Baseline is defined as the value at Screening in BBI-4000-06 trial.

PAGE: 394 of 494
PROGRAM: f022 (OUTPUT: f14_03_04_04_scatter)
DATE: 2019/12/09
PROTOCOL NO: BBI-4000-07
Source：5.3.5.2-2 Figure 14.3.4-4 より改変

図 2.7.4-3　臨床検査値の散布図（BBI-4000-07 試験）（続き）
Biochemical（Safety Analysis Set）

Cohort 1 (0%/5%)

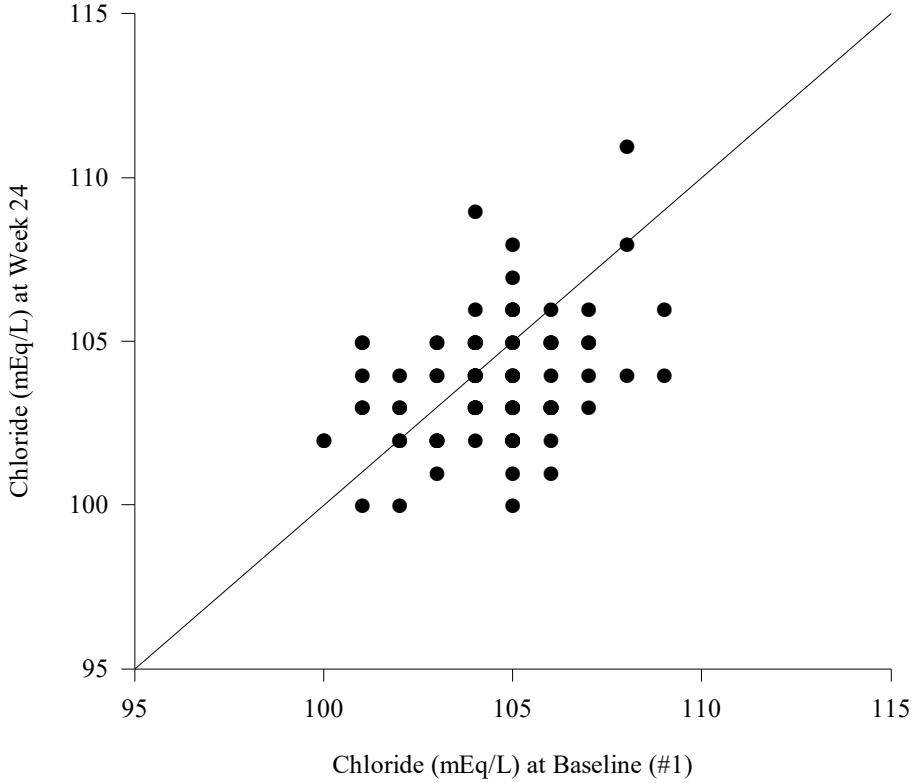


#1 : Baseline is defined as the value at Screening in BBI-4000-06 trial.

PAGE: 395 of 494
PROGRAM: f022 (OUTPUT: f14_03_04_04_scatter)
DATE: 2019/12/09
PROTOCOL NO: BBI-4000-07
Source：5.3.5.2-2 Figure 14.3.4-4 より改変

図 2.7.4-3　臨床検査値の散布図（BBI-4000-07 試験）（続き）
Biochemical（Safety Analysis Set）

Cohort 1 (0%/5%)

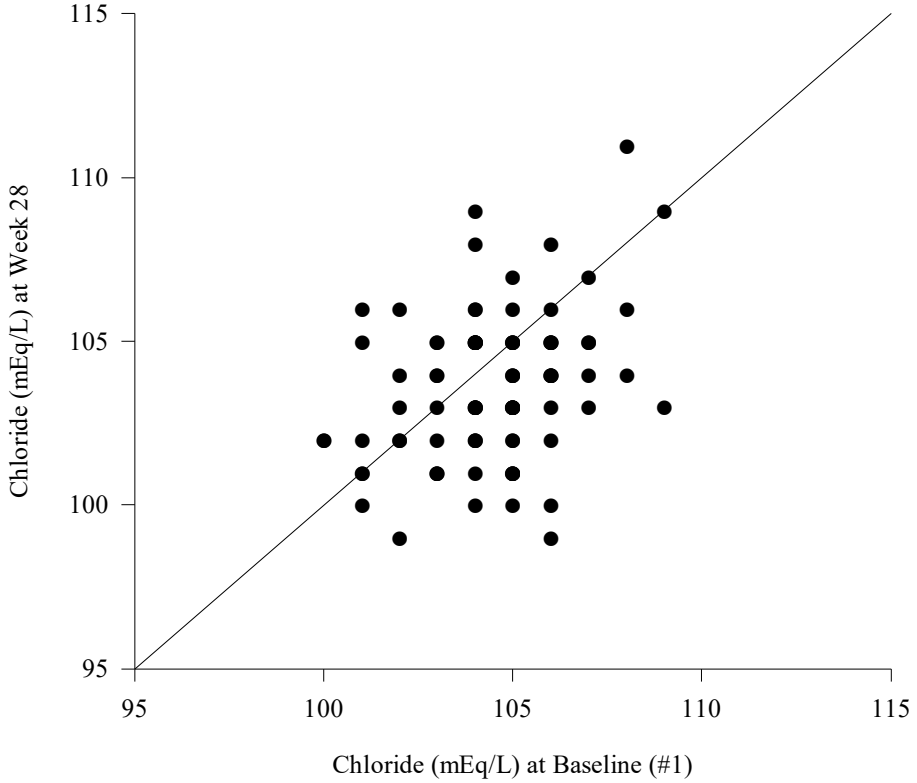


#1 : Baseline is defined as the value at Screening in BBI-4000-06 trial.

PAGE: 396 of 494
PROGRAM: f022 (OUTPUT: f14_03_04_04_scatter)
DATE: 2019/12/09
PROTOCOL NO: BBI-4000-07
Source：5.3.5.2-2 Figure 14.3.4-4 より改変

図 2.7.4-3　臨床検査値の散布図（BBI-4000-07 試験）（続き）
Biochemical（Safety Analysis Set）

Cohort 1 (0%/5%)

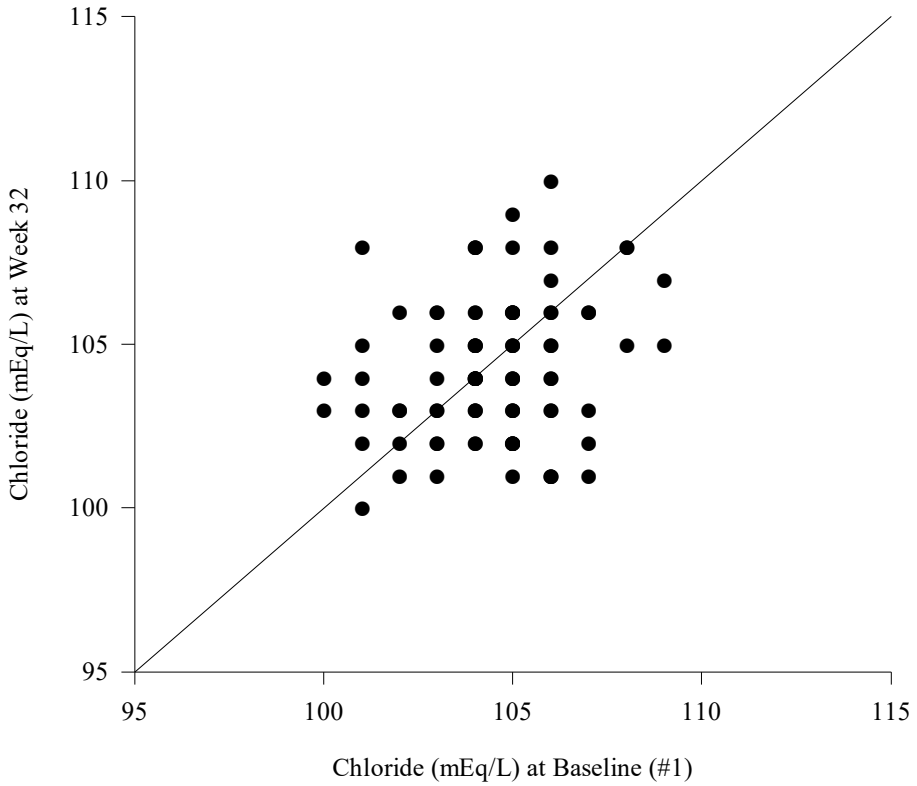


#1 : Baseline is defined as the value at Screening in BBI-4000-06 trial.

PAGE: 397 of 494
PROGRAM: f022 (OUTPUT: f14_03_04_04_scatter)
DATE: 2019/12/09
PROTOCOL NO: BBI-4000-07
Source：5.3.5.2-2 Figure 14.3.4-4 より改変

図 2.7.4-3　臨床検査値の散布図（BBI-4000-07 試験）（続き）
Biochemical（Safety Analysis Set）

Cohort 1 (0%/5%)

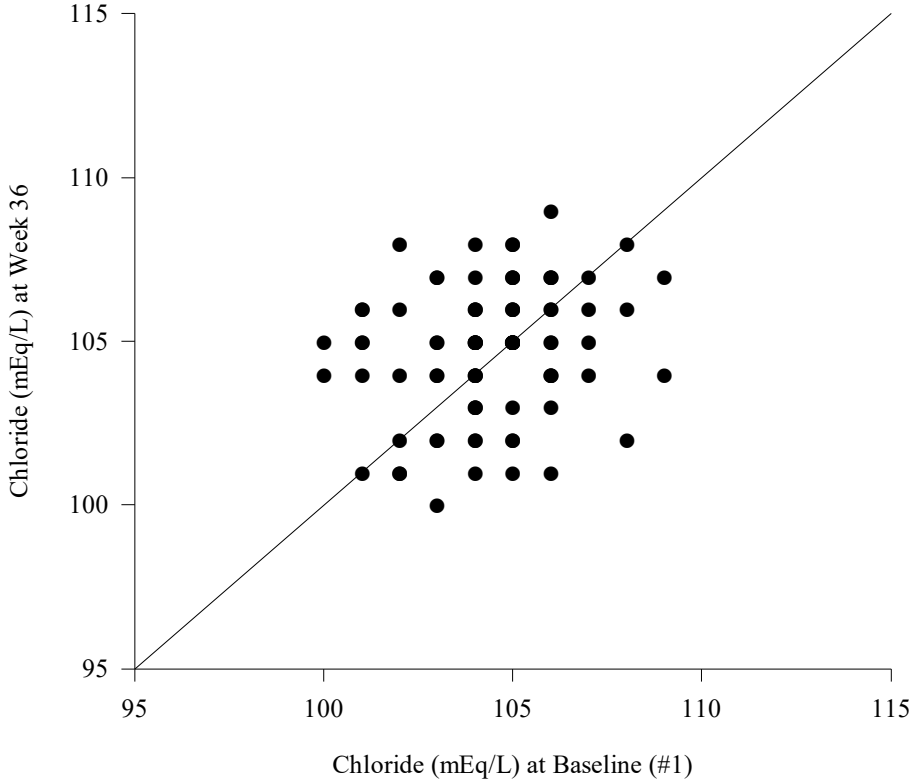


#1 : Baseline is defined as the value at Screening in BBI-4000-06 trial.

PAGE: 398 of 494
PROGRAM: f022 (OUTPUT: f14_03_04_04_scatter)
DATE: 2019/12/09
PROTOCOL NO: BBI-4000-07
Source：5.3.5.2-2 Figure 14.3.4-4 より改変

図 2.7.4-3　臨床検査値の散布図（BBI-4000-07 試験）（続き）
Biochemical（Safety Analysis Set）

Cohort 1 (0%/5%)

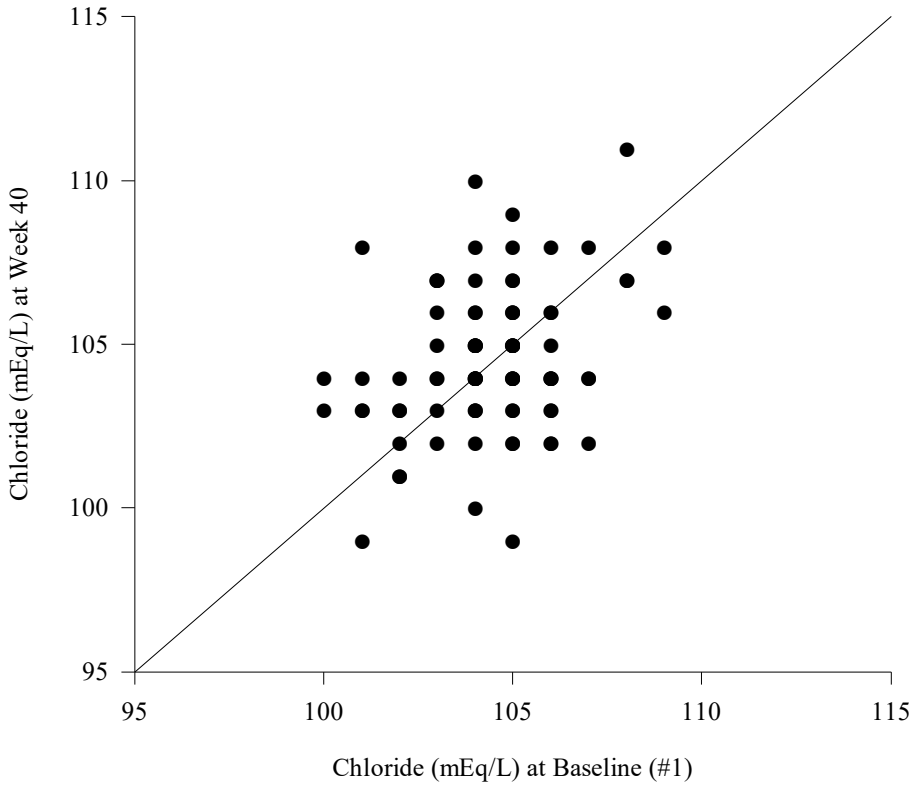


#1 : Baseline is defined as the value at Screening in BBI-4000-06 trial.

PAGE: 399 of 494
PROGRAM: f022 (OUTPUT: f14_03_04_04_scatter)
DATE: 2019/12/09
PROTOCOL NO: BBI-4000-07
Source：5.3.5.2-2 Figure 14.3.4-4 より改変

図 2.7.4-3　臨床検査値の散布図（BBI-4000-07 試験）（続き）
Biochemical（Safety Analysis Set）

Cohort 1 (0%/5%)

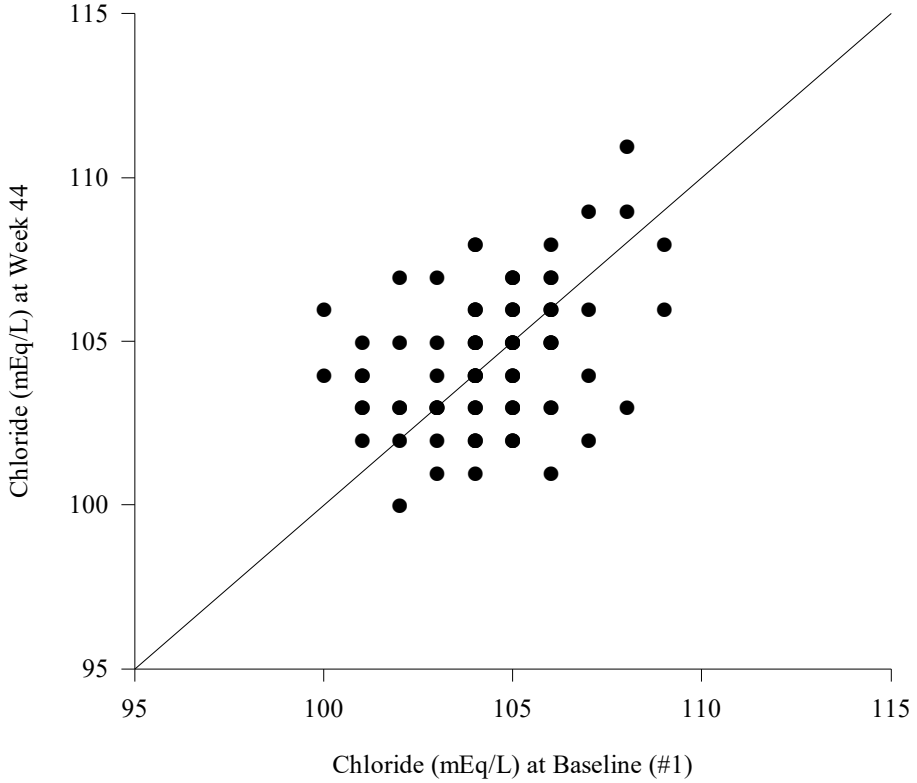


#1 : Baseline is defined as the value at Screening in BBI-4000-06 trial.

PAGE: 400 of 494
PROGRAM: f022 (OUTPUT: f14_03_04_04_scatter)
DATE: 2019/12/09
PROTOCOL NO: BBI-4000-07
Source：5.3.5.2-2 Figure 14.3.4-4 より改変

図 2.7.4-3　臨床検査値の散布図（BBI-4000-07 試験）（続き）
Biochemical（Safety Analysis Set）

Cohort 1 (0%/5%)

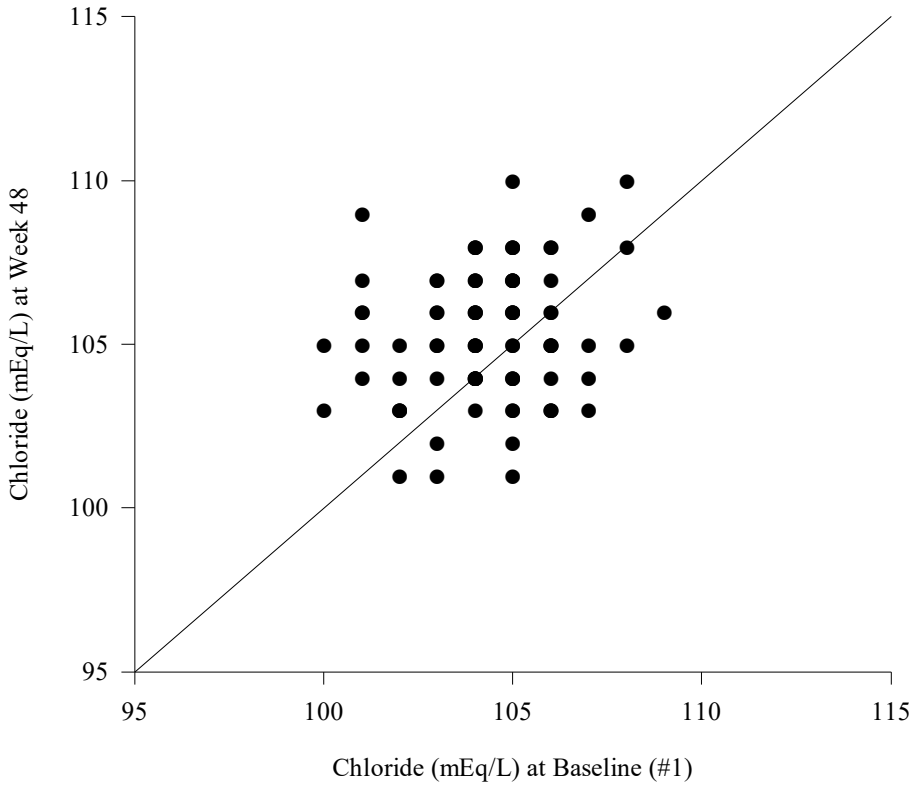


#1 : Baseline is defined as the value at Screening in BBI-4000-06 trial.

PAGE: 401 of 494
PROGRAM: f022 (OUTPUT: f14_03_04_04_scatter)
DATE: 2019/12/09
PROTOCOL NO: BBI-4000-07
Source：5.3.5.2-2 Figure 14.3.4-4 より改変

図 2.7.4-3　臨床検査値の散布図（BBI-4000-07 試験）（続き）
Biochemical（Safety Analysis Set）

Cohort 1 (0%/5%)

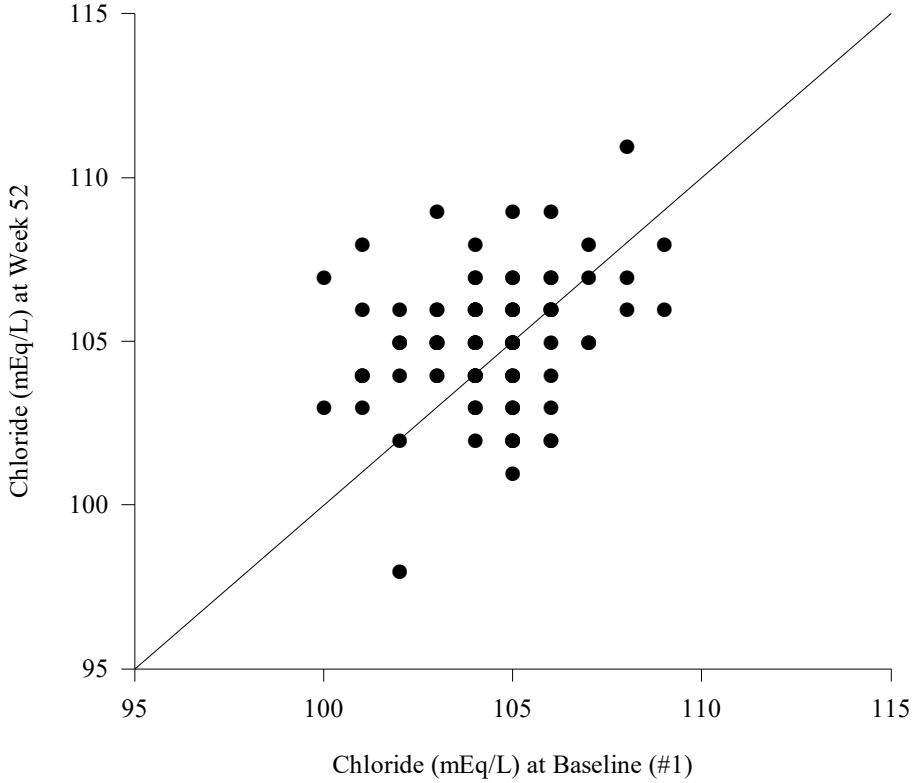


#1 : Baseline is defined as the value at Screening in BBI-4000-06 trial.

PAGE: 402 of 494
PROGRAM: f022 (OUTPUT: f14_03_04_04_scatter)
DATE: 2019/12/09
PROTOCOL NO: BBI-4000-07
Source：5.3.5.2-2 Figure 14.3.4-4 より改変

図 2.7.4-3　臨床検査値の散布図（BBI-4000-07 試験）（続き）
Biochemical（Safety Analysis Set）

Cohort 1 (0%/5%)

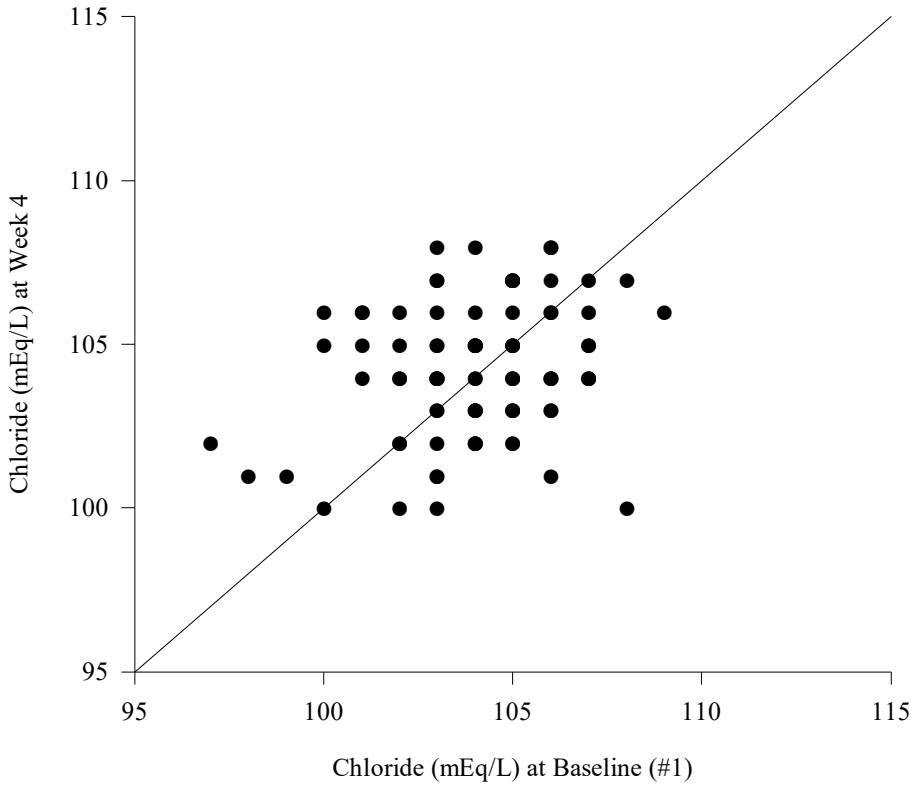


#1 : Baseline is defined as the value at Screening in BBI-4000-06 trial.

PAGE: 403 of 494
PROGRAM: f022 (OUTPUT: f14_03_04_04_scatter)
DATE: 2019/12/09
PROTOCOL NO: BBI-4000-07
Source：5.3.5.2-2 Figure 14.3.4-4 より改変

図 2.7.4-3　臨床検査値の散布図（BBI-4000-07 試験）（続き）
Biochemical（Safety Analysis Set）

Cohort 1 (5%/5%)

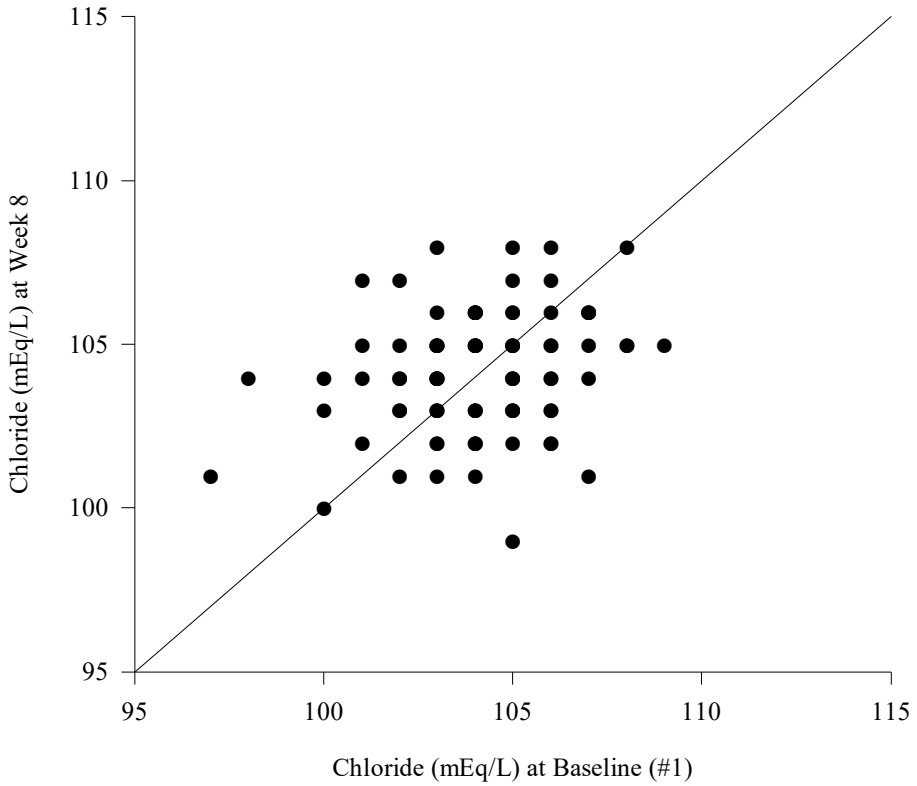


#1 : Baseline is defined as the value at Screening in BBI-4000-06 trial.

PAGE: 404 of 494
PROGRAM: f022 (OUTPUT: f14_03_04_04_scatter)
DATE: 2019/12/09
PROTOCOL NO: BBI-4000-07
Source：5.3.5.2-2 Figure 14.3.4-4 より改変

図 2.7.4-3　臨床検査値の散布図（BBI-4000-07 試験）（続き）
Biochemical（Safety Analysis Set）

Cohort 1 (5%/5%)

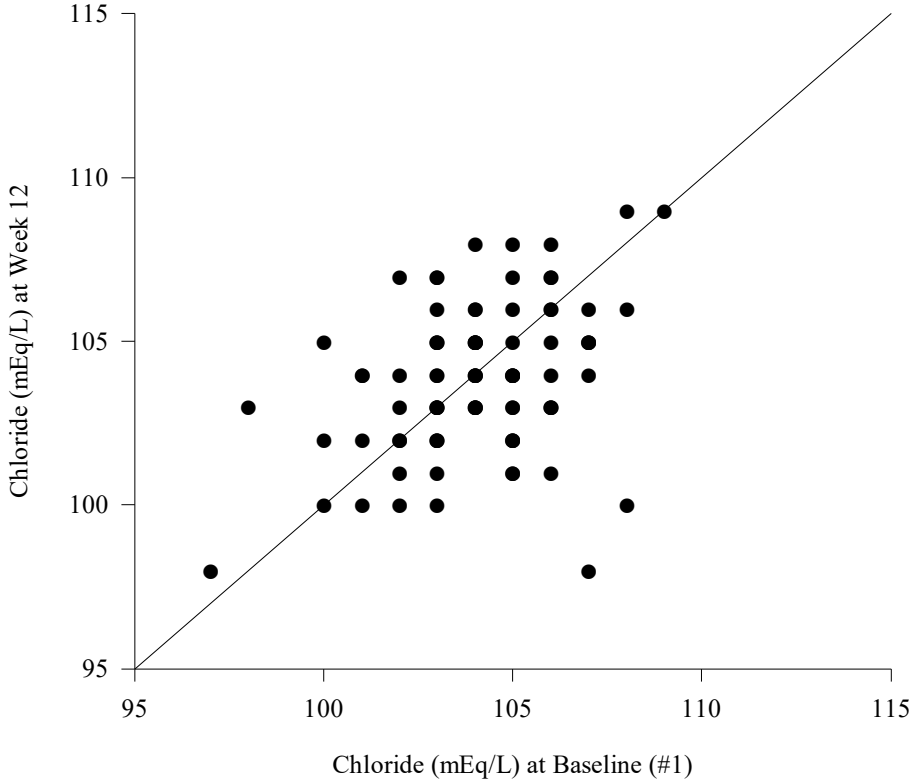


#1 : Baseline is defined as the value at Screening in BBI-4000-06 trial.

PAGE: 405 of 494
PROGRAM: f022 (OUTPUT: f14_03_04_04_scatter)
DATE: 2019/12/09
PROTOCOL NO: BBI-4000-07
Source：5.3.5.2-2 Figure 14.3.4-4 より改変

図 2.7.4-3　臨床検査値の散布図（BBI-4000-07 試験）（続き）
Biochemical（Safety Analysis Set）

Cohort 1 (5%/5%)

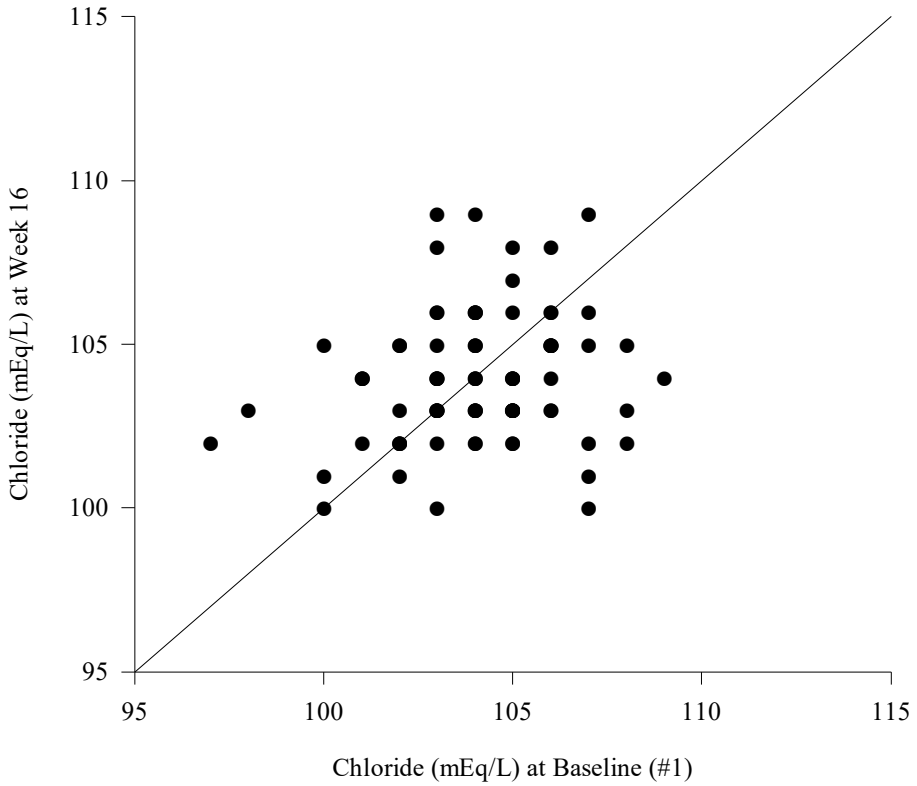


#1 : Baseline is defined as the value at Screening in BBI-4000-06 trial.

PAGE: 406 of 494
PROGRAM: f022 (OUTPUT: f14_03_04_04_scatter)
DATE: 2019/12/09
PROTOCOL NO: BBI-4000-07
Source：5.3.5.2-2 Figure 14.3.4-4 より改変

図 2.7.4-3　臨床検査値の散布図（BBI-4000-07 試験）（続き）
Biochemical（Safety Analysis Set）

Cohort 1 (5%/5%)

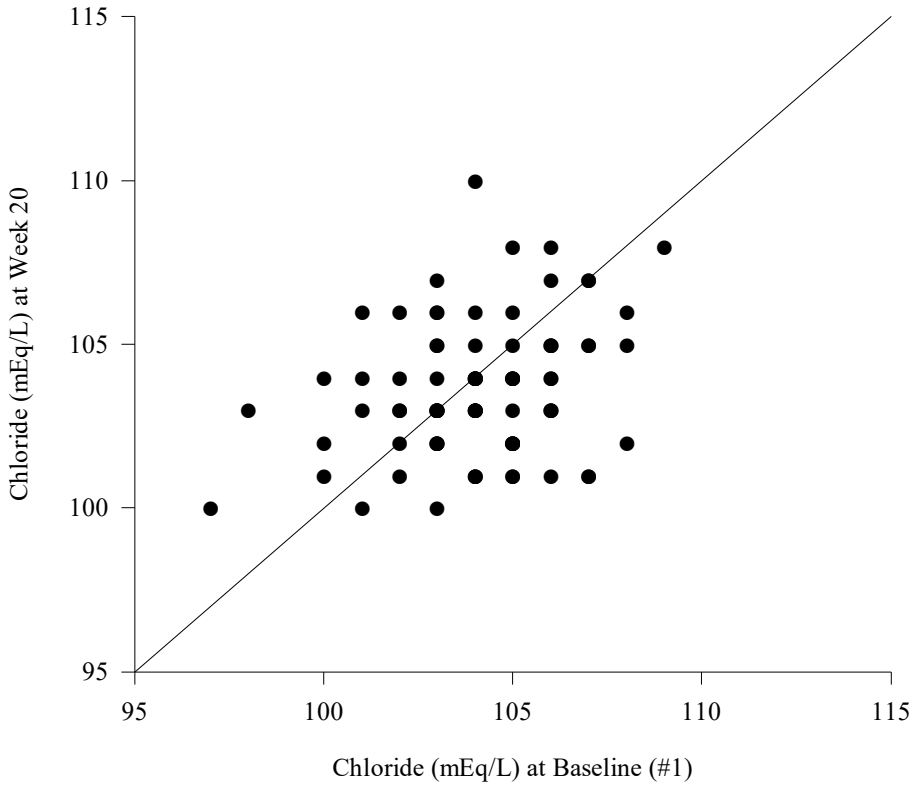


#1 : Baseline is defined as the value at Screening in BBI-4000-06 trial.

PAGE: 407 of 494
PROGRAM: f022 (OUTPUT: f14_03_04_04_scatter)
DATE: 2019/12/09
PROTOCOL NO: BBI-4000-07
Source：5.3.5.2-2 Figure 14.3.4-4 より改変

図 2.7.4-3　臨床検査値の散布図（BBI-4000-07 試験）（続き）
Biochemical（Safety Analysis Set）

Cohort 1 (5%/5%)

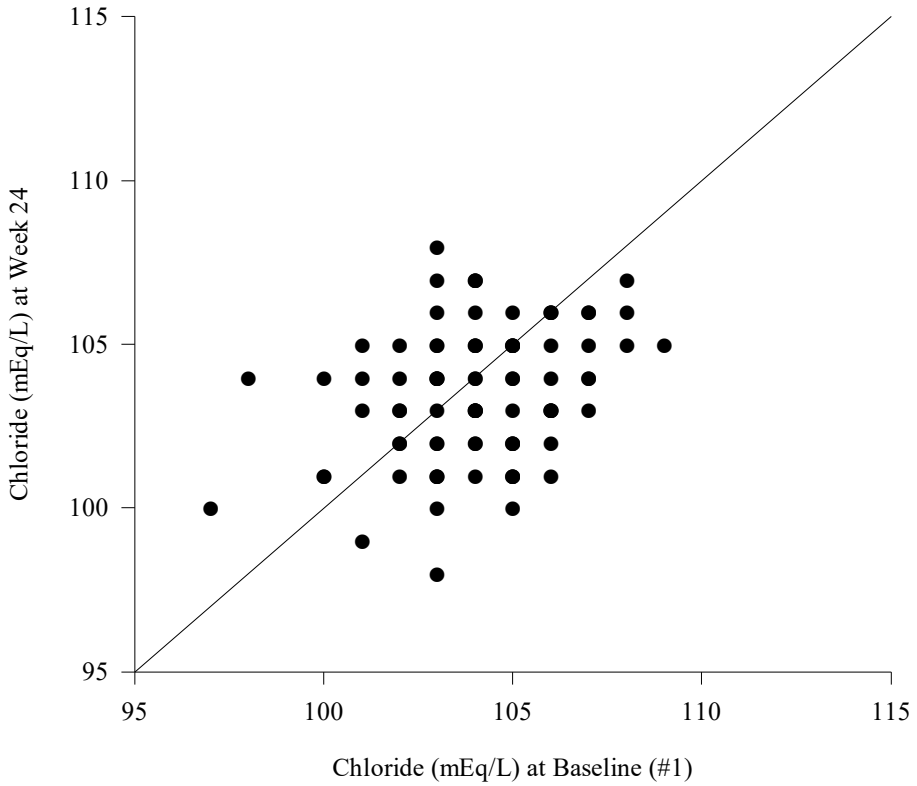


#1 : Baseline is defined as the value at Screening in BBI-4000-06 trial.

PAGE: 408 of 494
PROGRAM: f022 (OUTPUT: f14_03_04_04_scatter)
DATE: 2019/12/09
PROTOCOL NO: BBI-4000-07
Source：5.3.5.2-2 Figure 14.3.4-4 より改変

図 2.7.4-3　臨床検査値の散布図（BBI-4000-07 試験）（続き）
Biochemical（Safety Analysis Set）

Cohort 1 (5%/5%)

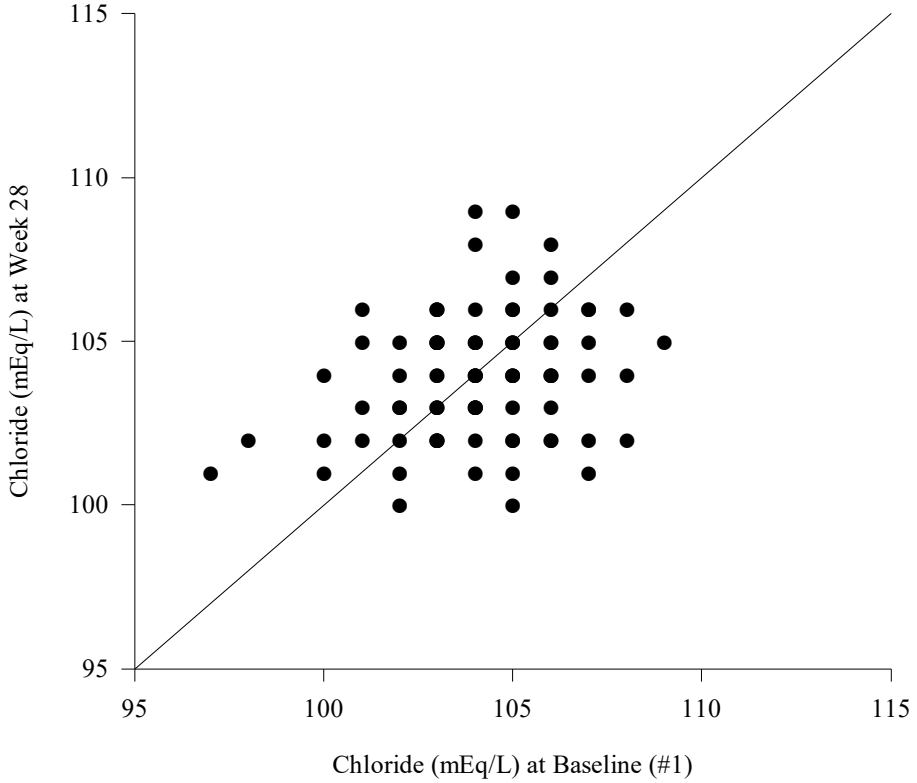


#1 : Baseline is defined as the value at Screening in BBI-4000-06 trial.

PAGE: 409 of 494
PROGRAM: f022 (OUTPUT: f14_03_04_04_scatter)
DATE: 2019/12/09
PROTOCOL NO: BBI-4000-07
Source：5.3.5.2-2 Figure 14.3.4-4 より改変

図 2.7.4-3　臨床検査値の散布図（BBI-4000-07 試験）（続き）
Biochemical（Safety Analysis Set）

Cohort 1 (5%/5%)

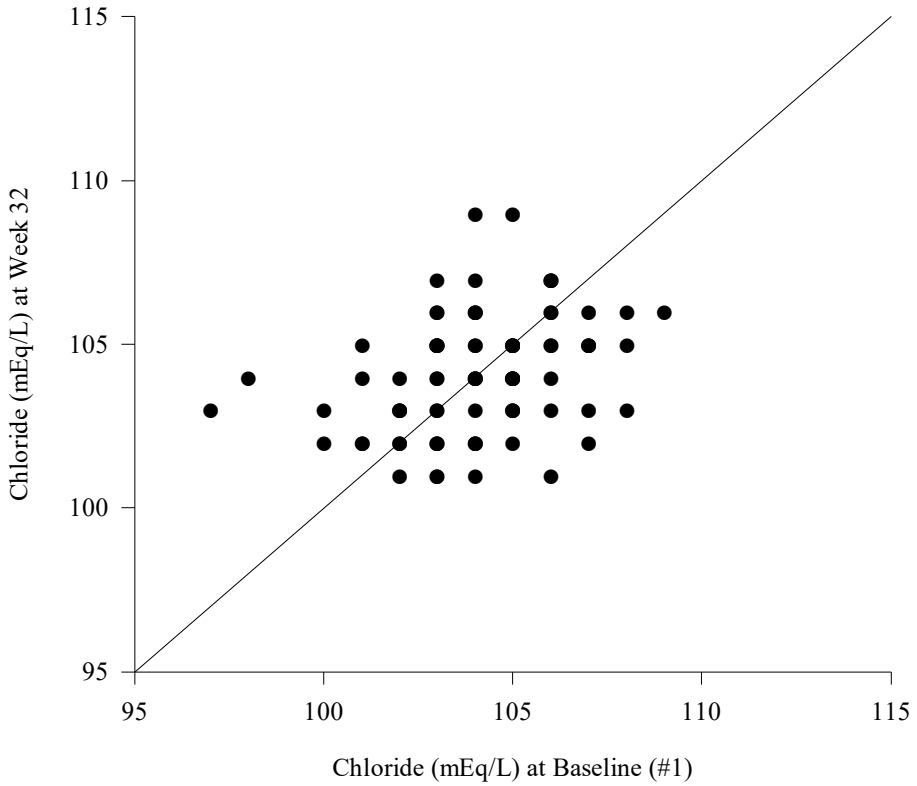


#1 : Baseline is defined as the value at Screening in BBI-4000-06 trial.

PAGE: 410 of 494
PROGRAM: f022 (OUTPUT: f14_03_04_04_scatter)
DATE: 2019/12/09
PROTOCOL NO: BBI-4000-07
Source：5.3.5.2-2 Figure 14.3.4-4 より改変

図 2.7.4-3　臨床検査値の散布図（BBI-4000-07 試験）（続き）
Biochemical（Safety Analysis Set）

Cohort 1 (5%/5%)

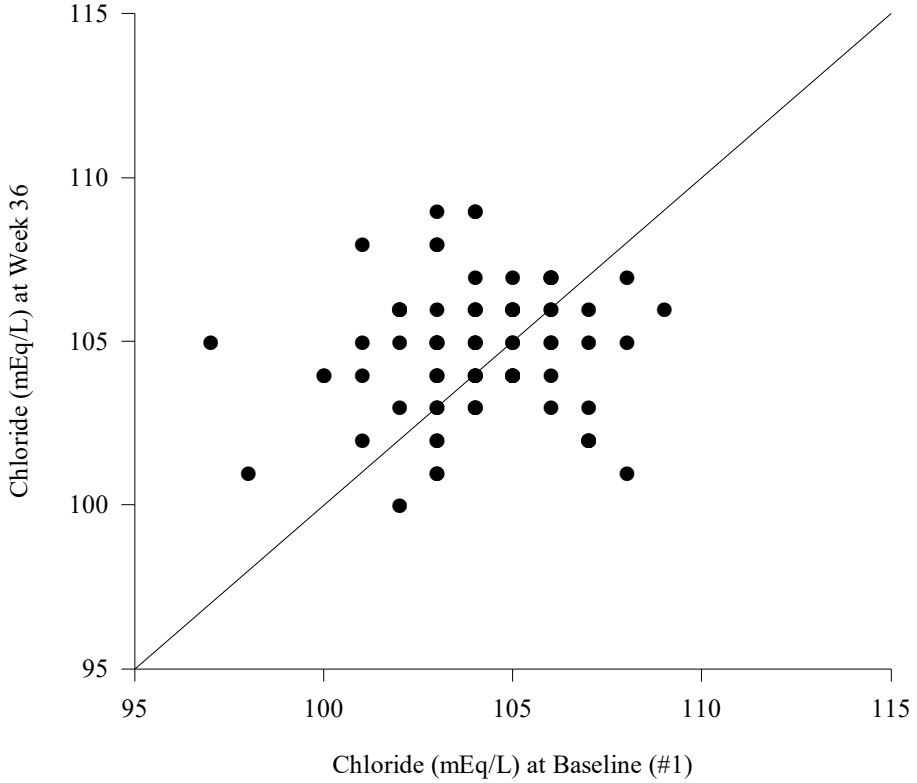


#1 : Baseline is defined as the value at Screening in BBI-4000-06 trial.

PAGE: 411 of 494
PROGRAM: f022 (OUTPUT: f14_03_04_04_scatter)
DATE: 2019/12/09
PROTOCOL NO: BBI-4000-07
Source：5.3.5.2-2 Figure 14.3.4-4 より改変

図 2.7.4-3　臨床検査値の散布図（BBI-4000-07 試験）（続き）
Biochemical（Safety Analysis Set）

Cohort 1 (5%/5%)

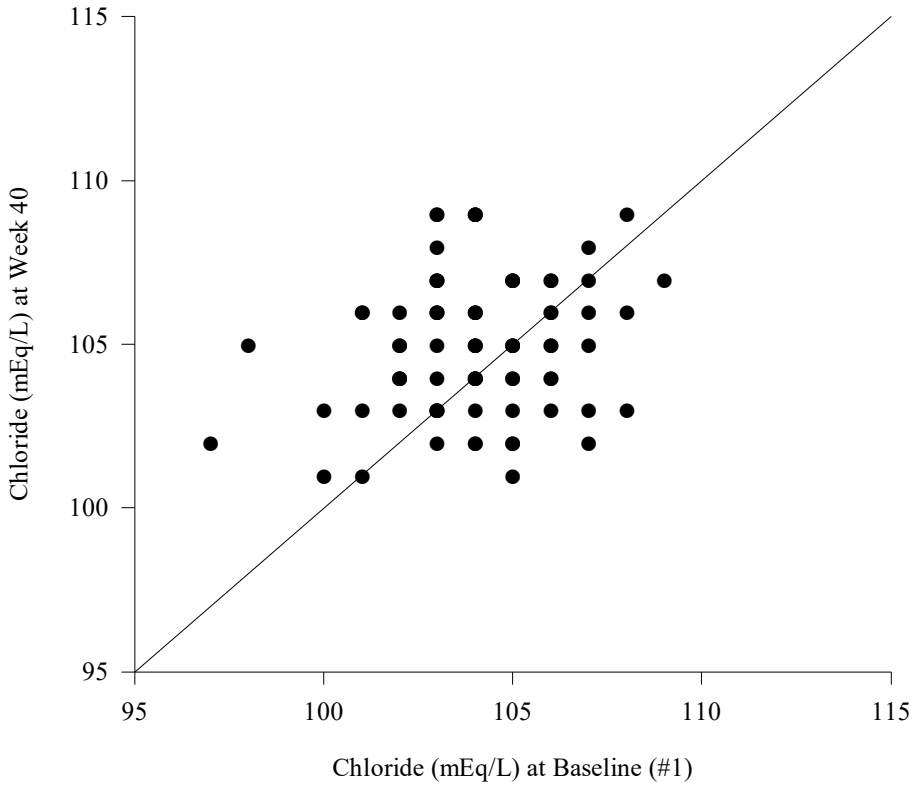


#1 : Baseline is defined as the value at Screening in BBI-4000-06 trial.

PAGE: 412 of 494
PROGRAM: f022 (OUTPUT: f14_03_04_04_scatter)
DATE: 2019/12/09
PROTOCOL NO: BBI-4000-07
Source：5.3.5.2-2 Figure 14.3.4-4 より改変

図 2.7.4-3　臨床検査値の散布図（BBI-4000-07 試験）（続き）
Biochemical（Safety Analysis Set）

Cohort 1 (5%/5%)

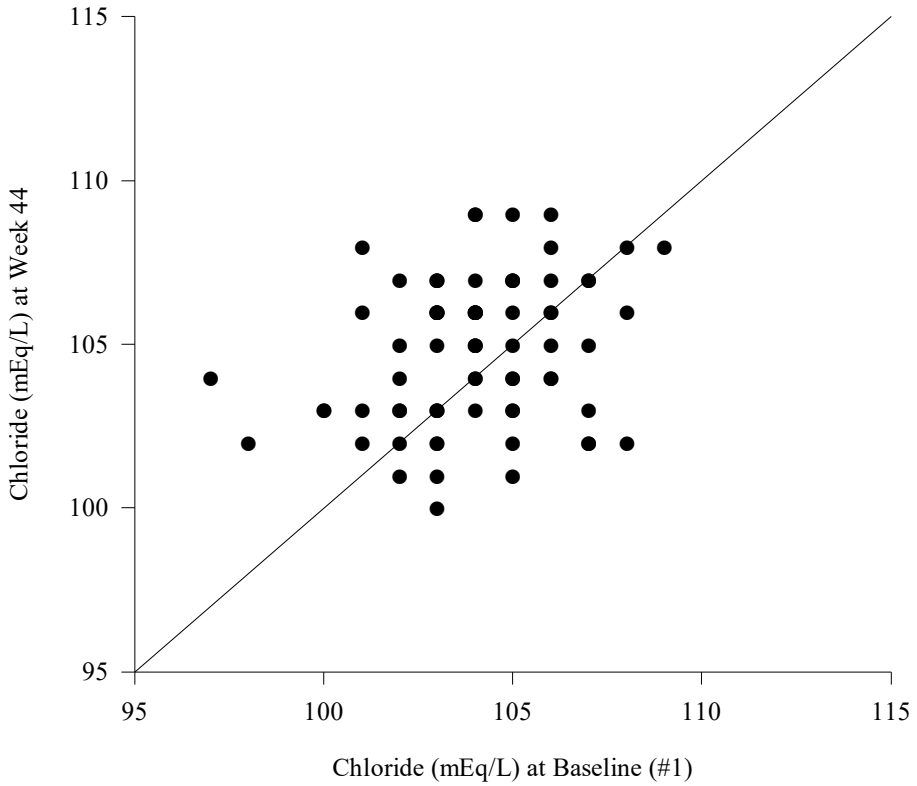


#1 : Baseline is defined as the value at Screening in BBI-4000-06 trial.

PAGE: 413 of 494
PROGRAM: f022 (OUTPUT: f14_03_04_04_scatter)
DATE: 2019/12/09
PROTOCOL NO: BBI-4000-07
Source：5.3.5.2-2 Figure 14.3.4-4 より改変

図 2.7.4-3　臨床検査値の散布図（BBI-4000-07 試験）（続き）
Biochemical（Safety Analysis Set）

Cohort 1 (5%/5%)

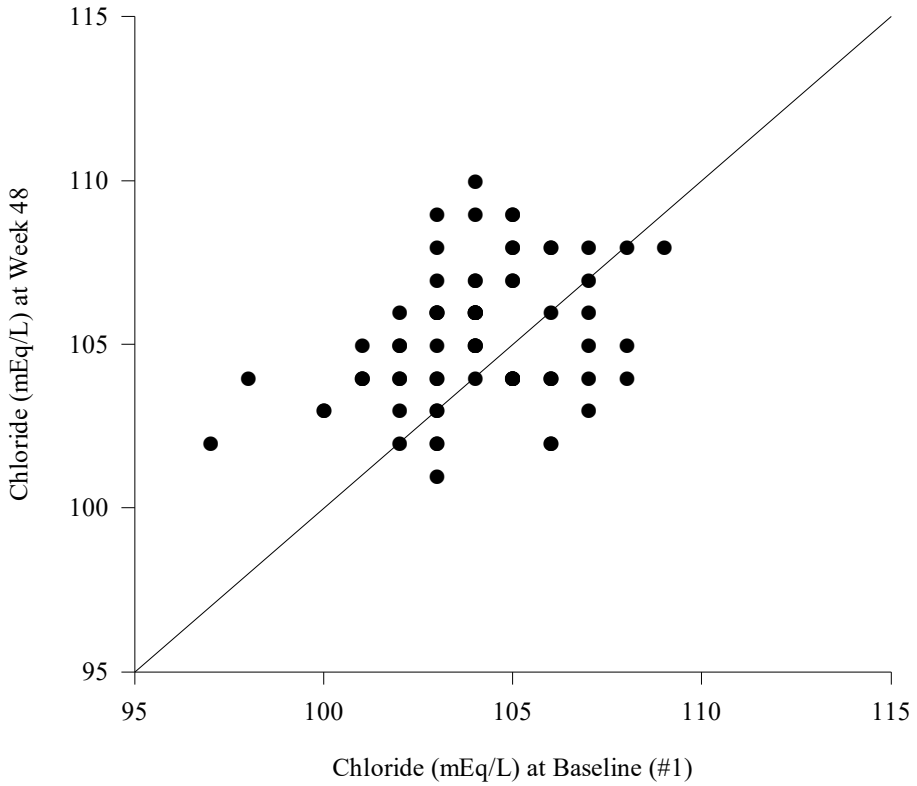


#1 : Baseline is defined as the value at Screening in BBI-4000-06 trial.

PAGE: 414 of 494
PROGRAM: f022 (OUTPUT: f14_03_04_04_scatter)
DATE: 2019/12/09
PROTOCOL NO: BBI-4000-07
Source：5.3.5.2-2 Figure 14.3.4-4 より改変

図 2.7.4-3　臨床検査値の散布図（BBI-4000-07 試験）（続き）
Biochemical（Safety Analysis Set）

Cohort 1 (5%/5%)

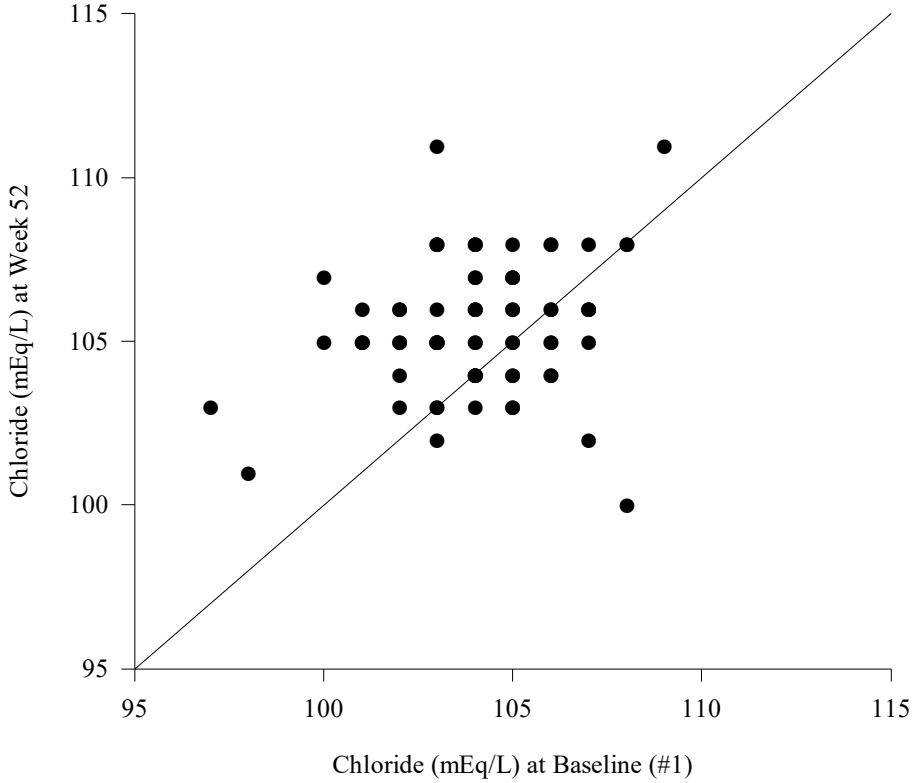


#1 : Baseline is defined as the value at Screening in BBI-4000-06 trial.

PAGE: 415 of 494
PROGRAM: f022 (OUTPUT: f14_03_04_04_scatter)
DATE: 2019/12/09
PROTOCOL NO: BBI-4000-07
Source：5.3.5.2-2 Figure 14.3.4-4 より改変

図 2.7.4-3　臨床検査値の散布図（BBI-4000-07 試験）（続き）
Biochemical（Safety Analysis Set）

Cohort 1 (5%/5%)

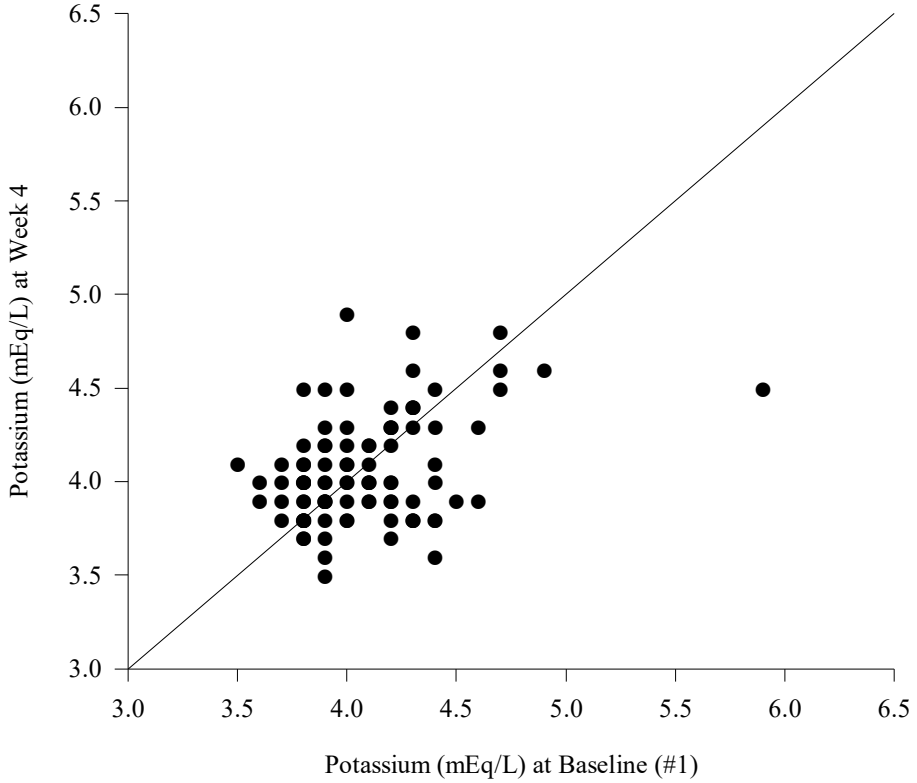


#1 : Baseline is defined as the value at Screening in BBI-4000-06 trial.

PAGE: 416 of 494
PROGRAM: f022 (OUTPUT: f14_03_04_04_scatter)
DATE: 2019/12/09
PROTOCOL NO: BBI-4000-07
Source：5.3.5.2-2 Figure 14.3.4-4 より改変

図 2.7.4-3　臨床検査値の散布図（BBI-4000-07 試験）（続き）
Biochemical（Safety Analysis Set）

Cohort 1 (0%/5%)

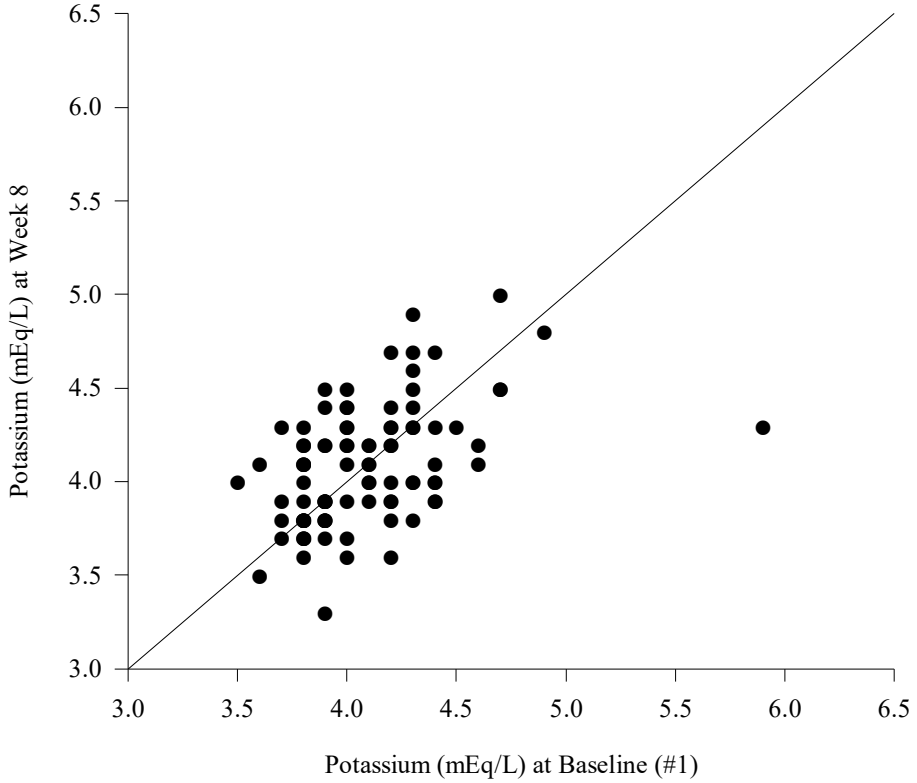


#1 : Baseline is defined as the value at Screening in BBI-4000-06 trial.

PAGE: 417 of 494
PROGRAM: f022 (OUTPUT: f14_03_04_04_scatter)
DATE: 2019/12/09
PROTOCOL NO: BBI-4000-07
Source：5.3.5.2-2 Figure 14.3.4-4 より改変

図 2.7.4-3　臨床検査値の散布図（BBI-4000-07 試験）（続き）
Biochemical（Safety Analysis Set）

Cohort 1 (0%/5%)

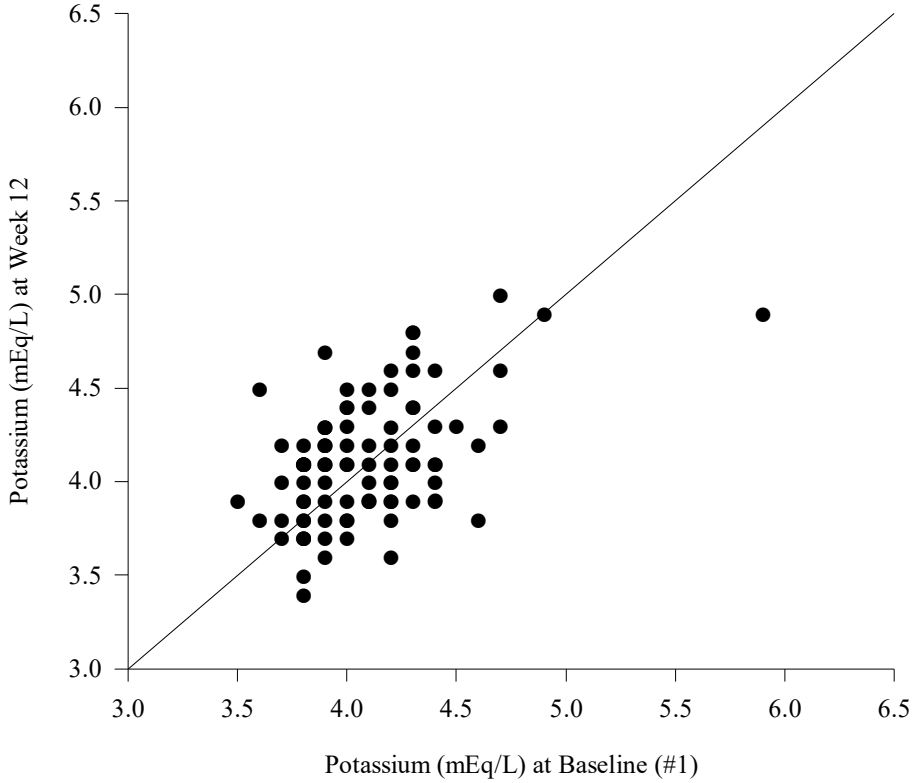


#1 : Baseline is defined as the value at Screening in BBI-4000-06 trial.

PAGE: 418 of 494
PROGRAM: f022 (OUTPUT: f14_03_04_04_scatter)
DATE: 2019/12/09
PROTOCOL NO: BBI-4000-07
Source：5.3.5.2-2 Figure 14.3.4-4 より改変

図 2.7.4-3　臨床検査値の散布図（BBI-4000-07 試験）（続き）
Biochemical（Safety Analysis Set）

Cohort 1 (0%/5%)

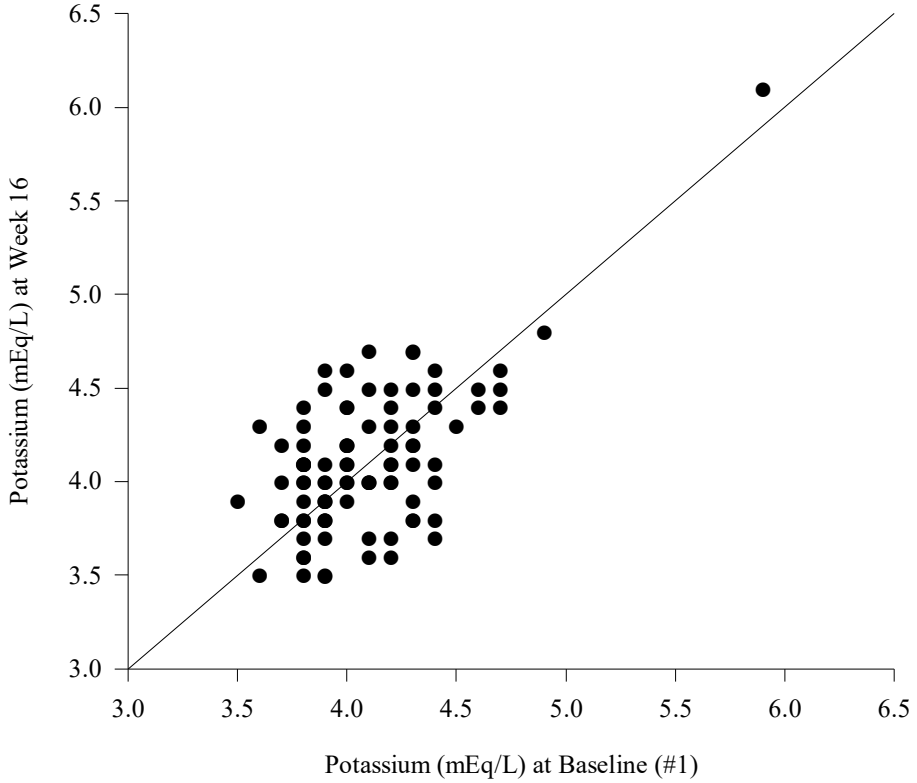


#1 : Baseline is defined as the value at Screening in BBI-4000-06 trial.

PAGE: 419 of 494
PROGRAM: f022 (OUTPUT: f14_03_04_04_scatter)
DATE: 2019/12/09
PROTOCOL NO: BBI-4000-07
Source：5.3.5.2-2 Figure 14.3.4-4 より改変

図 2.7.4-3　臨床検査値の散布図（BBI-4000-07 試験）（続き）
Biochemical（Safety Analysis Set）

Cohort 1 (0%/5%)

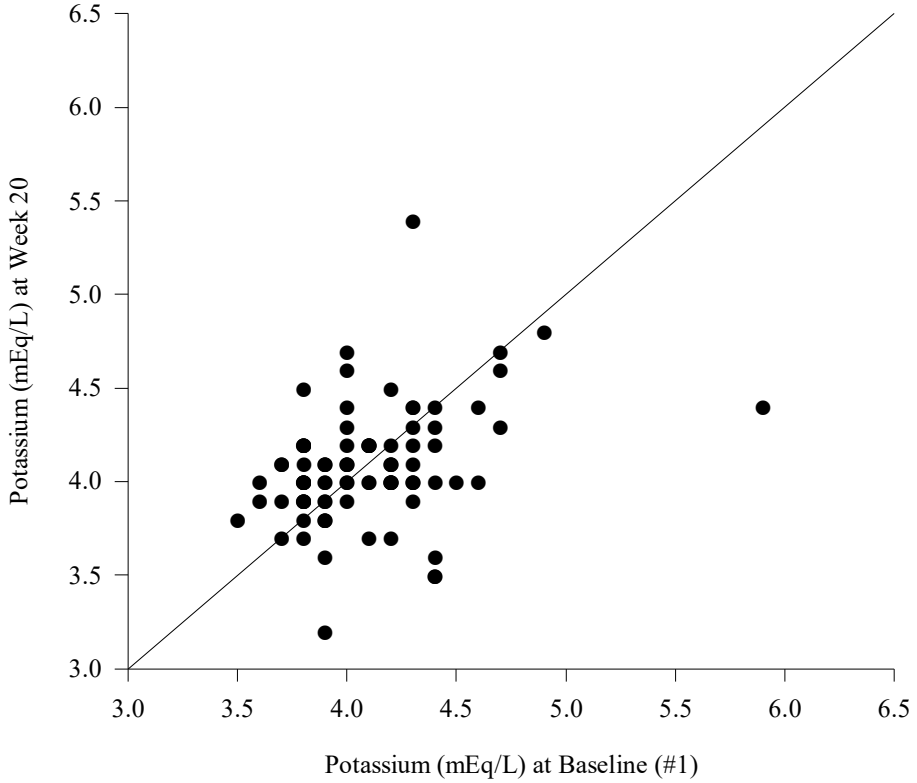


#1 : Baseline is defined as the value at Screening in BBI-4000-06 trial.

PAGE: 420 of 494
PROGRAM: f022 (OUTPUT: f14_03_04_04_scatter)
DATE: 2019/12/09
PROTOCOL NO: BBI-4000-07
Source：5.3.5.2-2 Figure 14.3.4-4 より改変

図 2.7.4-3　臨床検査値の散布図（BBI-4000-07 試験）（続き）
Biochemical（Safety Analysis Set）

Cohort 1 (0%/5%)

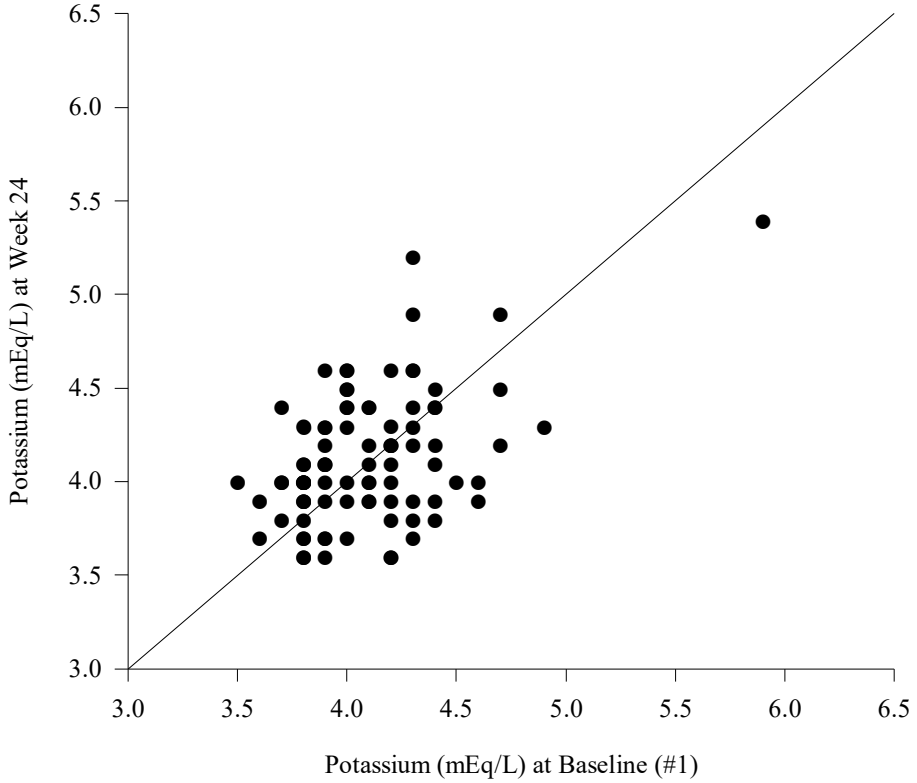


#1 : Baseline is defined as the value at Screening in BBI-4000-06 trial.

PAGE: 421 of 494
PROGRAM: f022 (OUTPUT: f14_03_04_04_scatter)
DATE: 2019/12/09
PROTOCOL NO: BBI-4000-07
Source：5.3.5.2-2 Figure 14.3.4-4 より改変

図 2.7.4-3　臨床検査値の散布図（BBI-4000-07 試験）（続き）
Biochemical（Safety Analysis Set）

Cohort 1 (0%/5%)

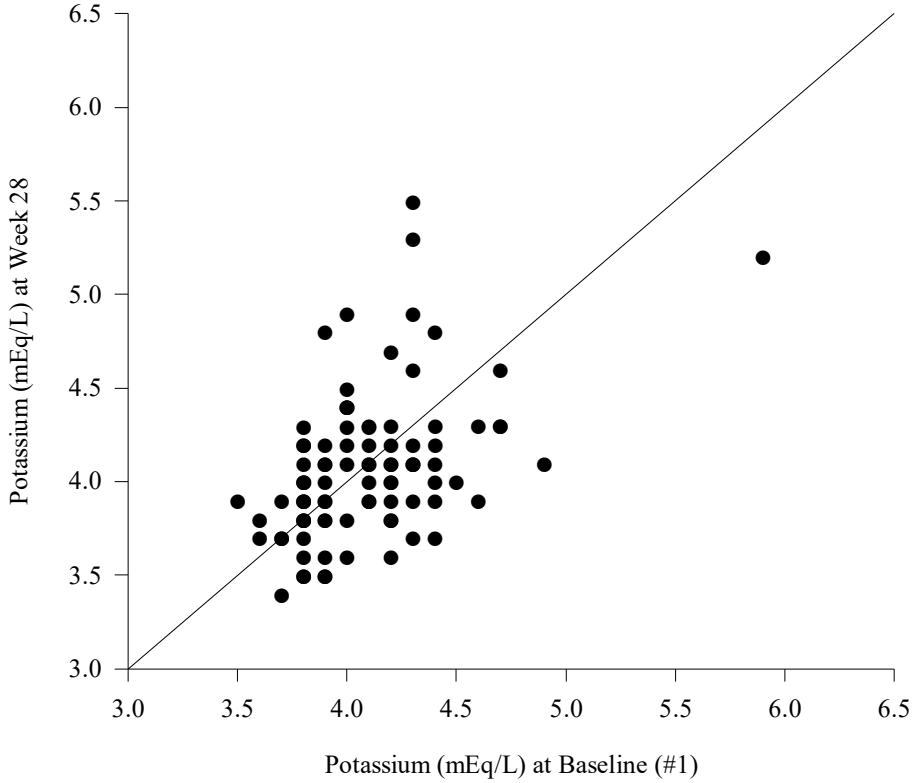


#1 : Baseline is defined as the value at Screening in BBI-4000-06 trial.

PAGE: 422 of 494
PROGRAM: f022 (OUTPUT: f14_03_04_04_scatter)
DATE: 2019/12/09
PROTOCOL NO: BBI-4000-07
Source：5.3.5.2-2 Figure 14.3.4-4 より改変

図 2.7.4-3　臨床検査値の散布図（BBI-4000-07 試験）（続き）
Biochemical（Safety Analysis Set）

Cohort 1 (0%/5%)

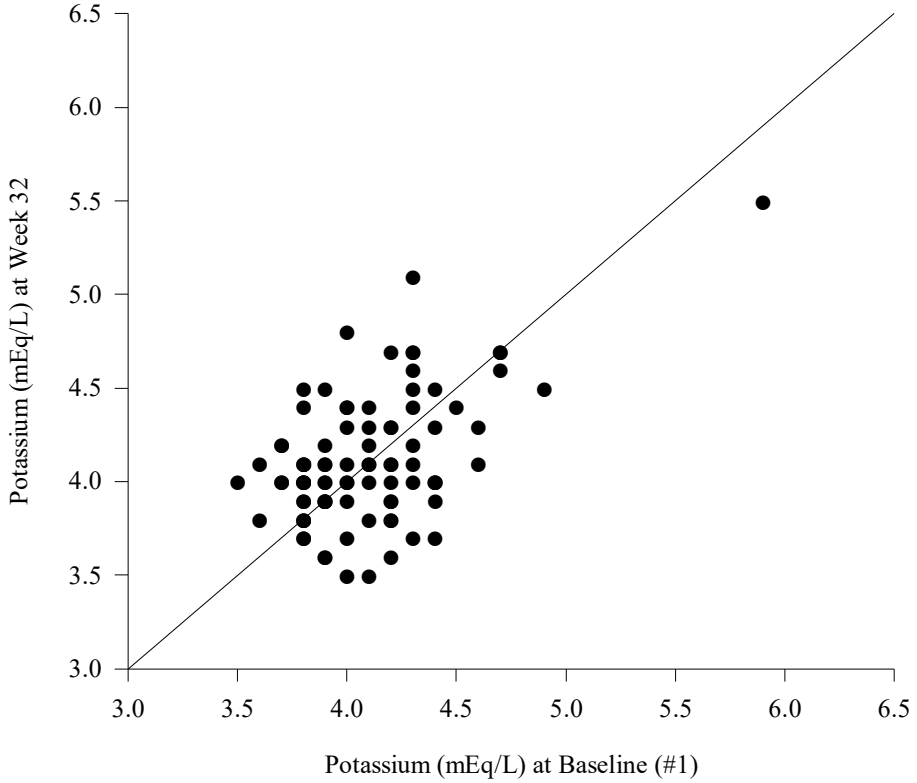


#1 : Baseline is defined as the value at Screening in BBI-4000-06 trial.

PAGE: 423 of 494
PROGRAM: f022 (OUTPUT: f14_03_04_04_scatter)
DATE: 2019/12/09
PROTOCOL NO: BBI-4000-07
Source：5.3.5.2-2 Figure 14.3.4-4 より改変

図 2.7.4-3　臨床検査値の散布図（BBI-4000-07 試験）（続き）
Biochemical（Safety Analysis Set）

Cohort 1 (0%/5%)

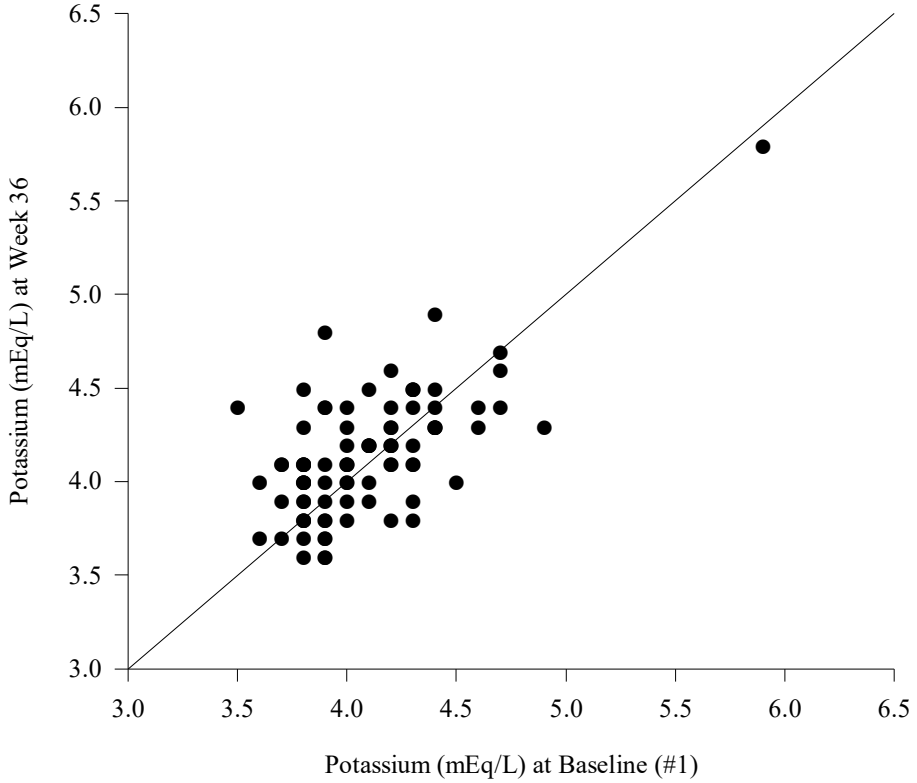


#1 : Baseline is defined as the value at Screening in BBI-4000-06 trial.

PAGE: 424 of 494
PROGRAM: f022 (OUTPUT: f14_03_04_04_scatter)
DATE: 2019/12/09
PROTOCOL NO: BBI-4000-07
Source：5.3.5.2-2 Figure 14.3.4-4 より改変

図 2.7.4-3　臨床検査値の散布図（BBI-4000-07 試験）（続き）
Biochemical（Safety Analysis Set）

Cohort 1 (0%/5%)

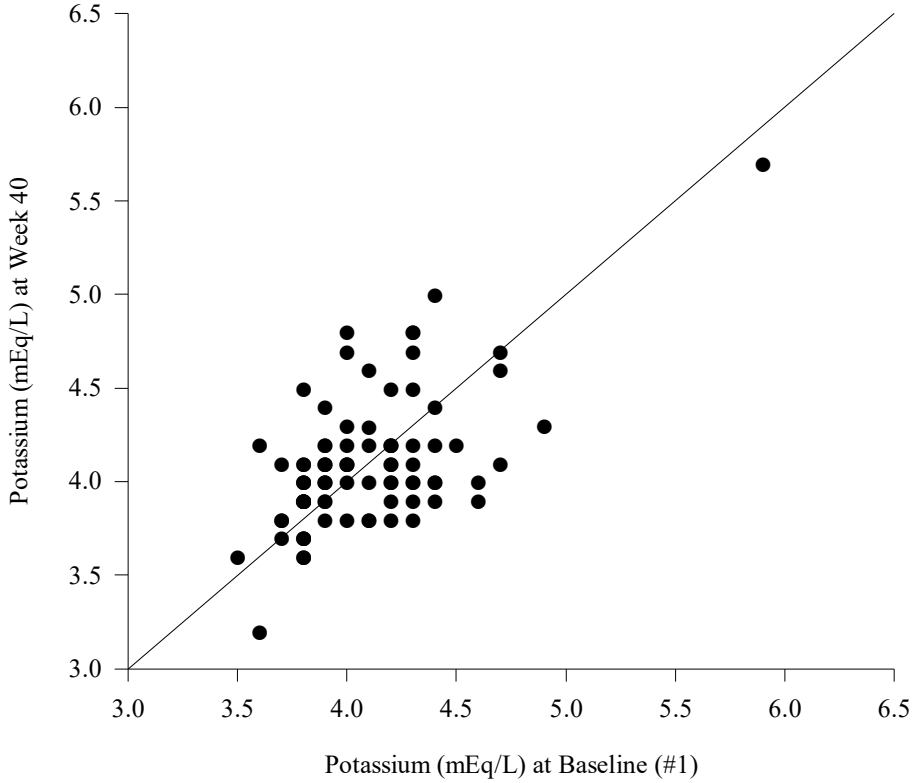


#1 : Baseline is defined as the value at Screening in BBI-4000-06 trial.

PAGE: 425 of 494
PROGRAM: f022 (OUTPUT: f14_03_04_04_scatter)
DATE: 2019/12/09
PROTOCOL NO: BBI-4000-07
Source：5.3.5.2-2 Figure 14.3.4-4 より改変

図 2.7.4-3　臨床検査値の散布図（BBI-4000-07 試験）（続き）
Biochemical（Safety Analysis Set）

Cohort 1 (0%/5%)

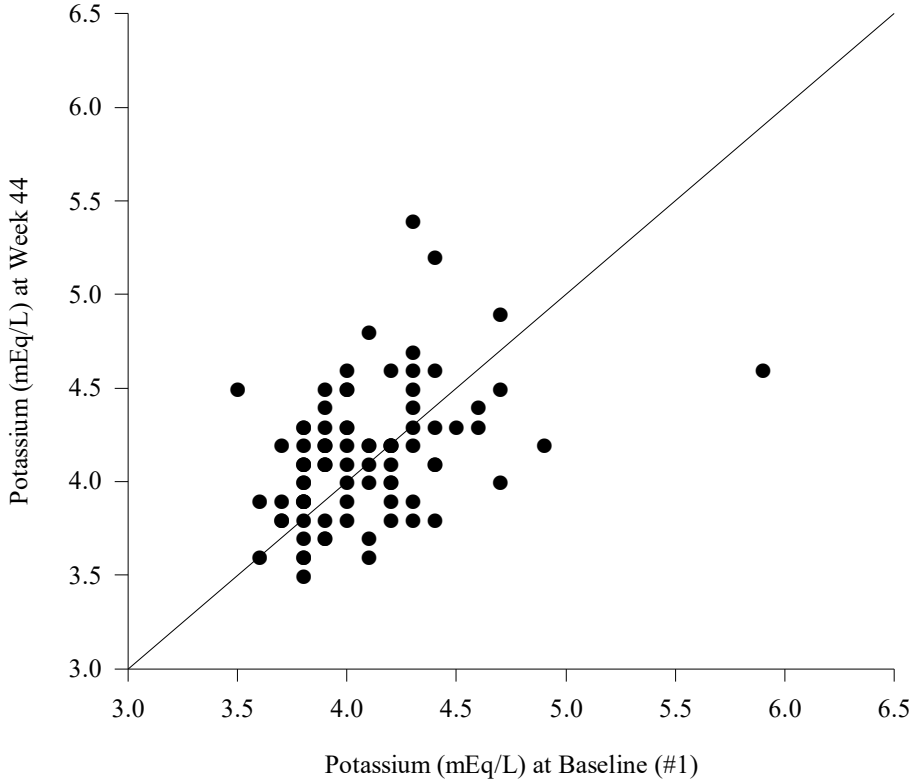


#1 : Baseline is defined as the value at Screening in BBI-4000-06 trial.

PAGE: 426 of 494
PROGRAM: f022 (OUTPUT: f14_03_04_04_scatter)
DATE: 2019/12/09
PROTOCOL NO: BBI-4000-07
Source：5.3.5.2-2 Figure 14.3.4-4 より改変

図 2.7.4-3　臨床検査値の散布図（BBI-4000-07 試験）（続き）
Biochemical（Safety Analysis Set）

Cohort 1 (0%/5%)

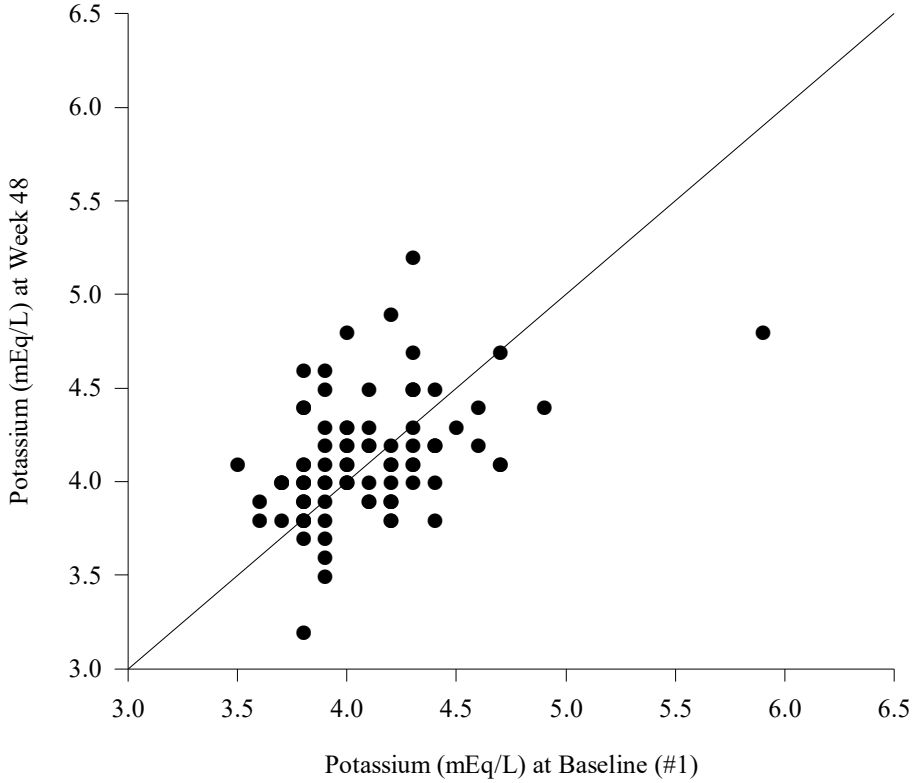


#1 : Baseline is defined as the value at Screening in BBI-4000-06 trial.

PAGE: 427 of 494
PROGRAM: f022 (OUTPUT: f14_03_04_04_scatter)
DATE: 2019/12/09
PROTOCOL NO: BBI-4000-07
Source：5.3.5.2-2 Figure 14.3.4-4 より改変

図 2.7.4-3　臨床検査値の散布図（BBI-4000-07 試験）（続き）
Biochemical（Safety Analysis Set）

Cohort 1 (0%/5%)

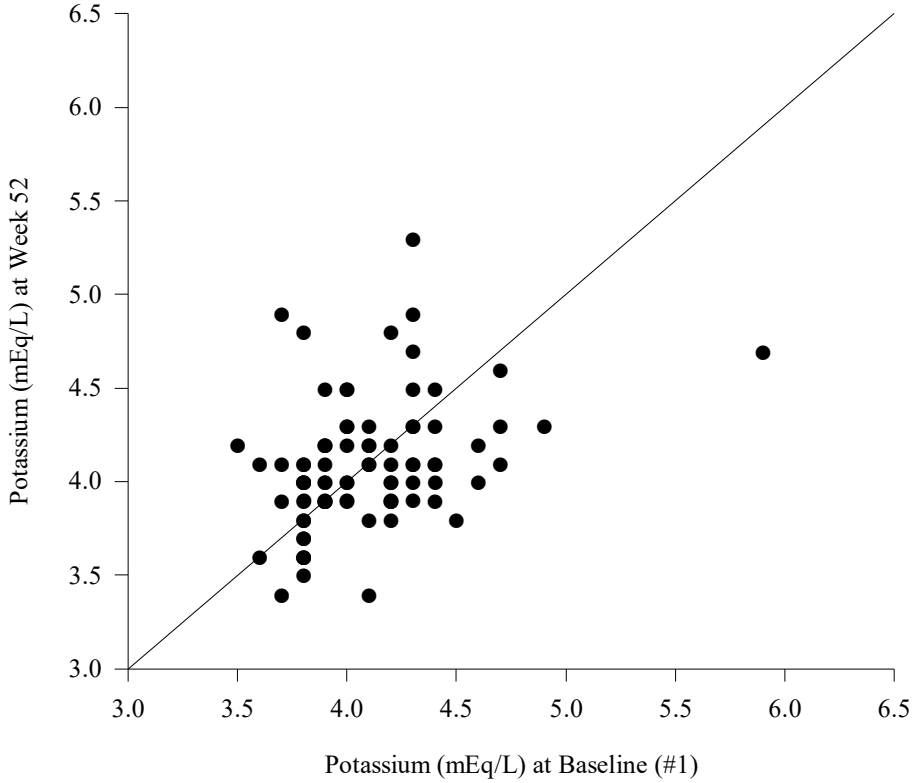


#1 : Baseline is defined as the value at Screening in BBI-4000-06 trial.

PAGE: 428 of 494
PROGRAM: f022 (OUTPUT: f14_03_04_04_scatter)
DATE: 2019/12/09
PROTOCOL NO: BBI-4000-07
Source：5.3.5.2-2 Figure 14.3.4-4 より改変

図 2.7.4-3　臨床検査値の散布図（BBI-4000-07 試験）（続き）
Biochemical（Safety Analysis Set）

Cohort 1 (0%/5%)

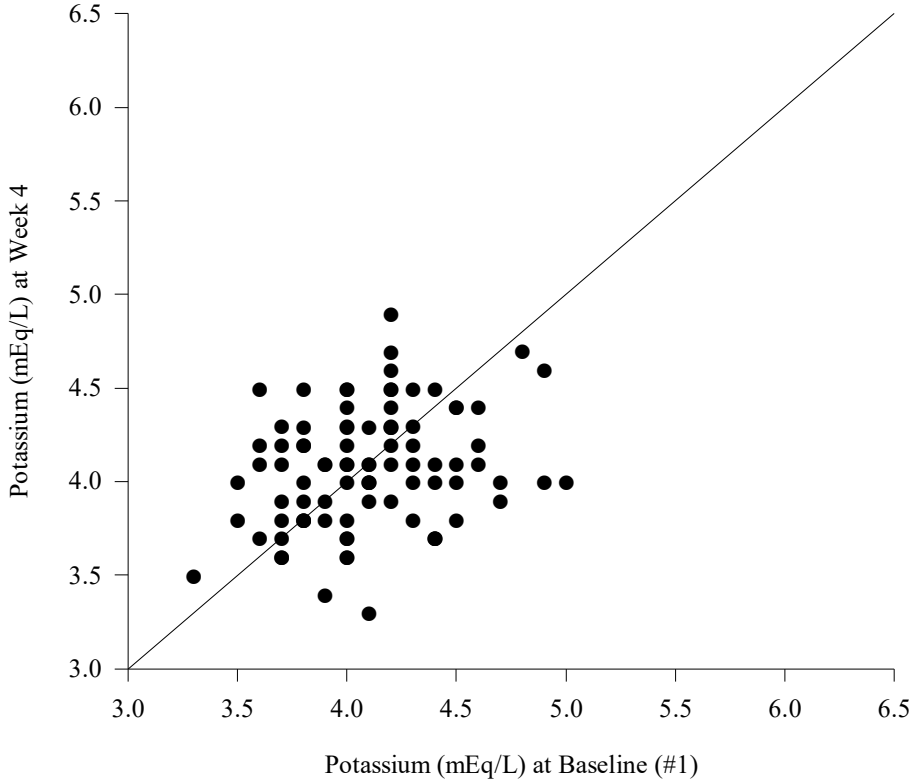


#1 : Baseline is defined as the value at Screening in BBI-4000-06 trial.

PAGE: 429 of 494
PROGRAM: f022 (OUTPUT: f14_03_04_04_scatter)
DATE: 2019/12/09
PROTOCOL NO: BBI-4000-07
Source：5.3.5.2-2 Figure 14.3.4-4 より改変

図 2.7.4-3　臨床検査値の散布図（BBI-4000-07 試験）（続き）
Biochemical（Safety Analysis Set）

Cohort 1 (5%/5%)

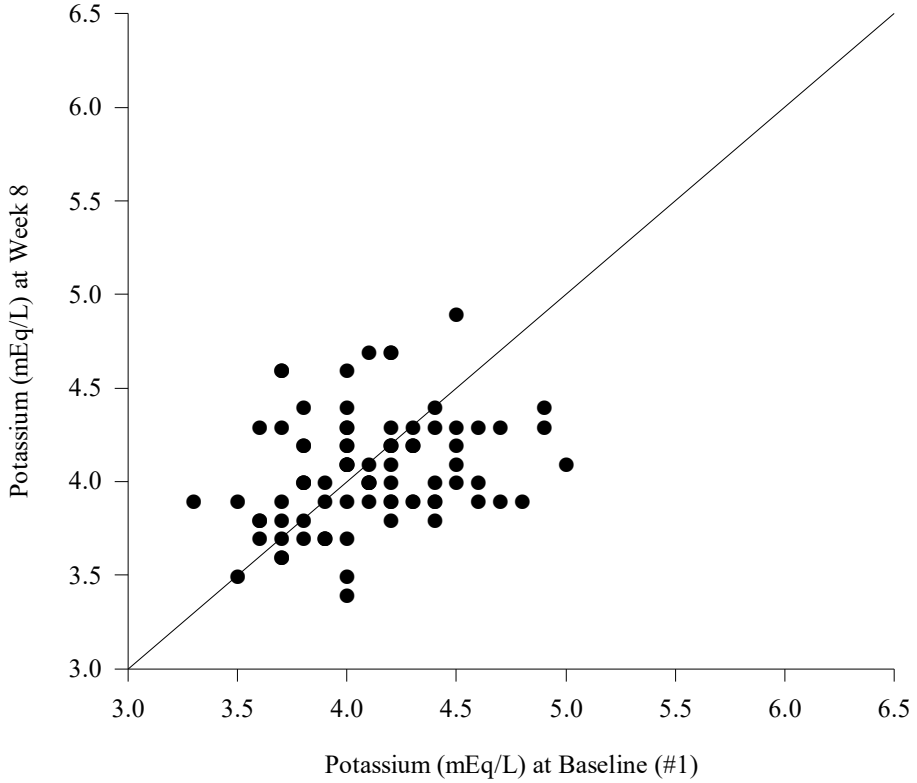


#1 : Baseline is defined as the value at Screening in BBI-4000-06 trial.

PAGE: 430 of 494
PROGRAM: f022 (OUTPUT: f14_03_04_04_scatter)
DATE: 2019/12/09
PROTOCOL NO: BBI-4000-07
Source：5.3.5.2-2 Figure 14.3.4-4 より改変

図 2.7.4-3　臨床検査値の散布図（BBI-4000-07 試験）（続き）
Biochemical（Safety Analysis Set）

Cohort 1 (5%/5%)

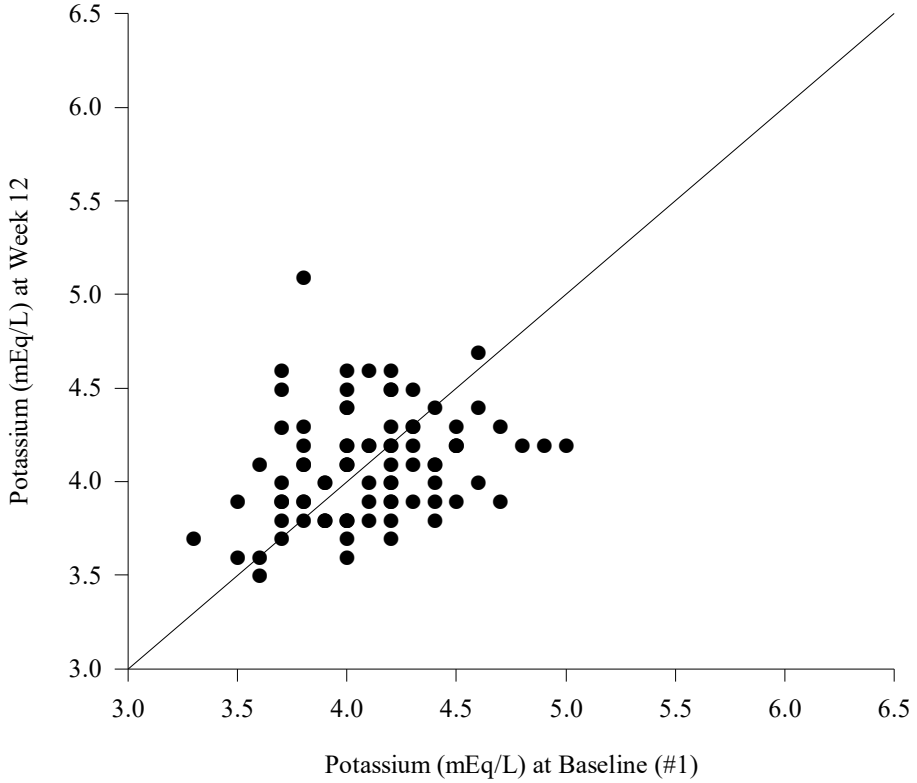


#1 : Baseline is defined as the value at Screening in BBI-4000-06 trial.

PAGE: 431 of 494
PROGRAM: f022 (OUTPUT: f14_03_04_04_scatter)
DATE: 2019/12/09
PROTOCOL NO: BBI-4000-07
Source：5.3.5.2-2 Figure 14.3.4-4 より改変

図 2.7.4-3　臨床検査値の散布図（BBI-4000-07 試験）（続き）
Biochemical（Safety Analysis Set）

Cohort 1 (5%/5%)

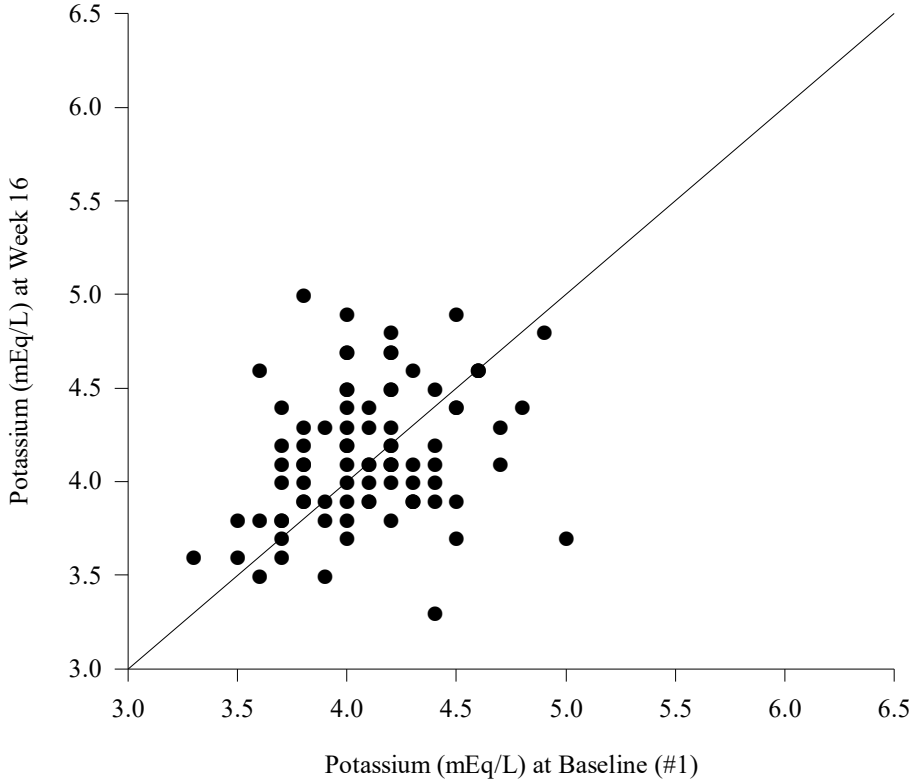


#1 : Baseline is defined as the value at Screening in BBI-4000-06 trial.

PAGE: 432 of 494
PROGRAM: f022 (OUTPUT: f14_03_04_04_scatter)
DATE: 2019/12/09
PROTOCOL NO: BBI-4000-07
Source：5.3.5.2-2 Figure 14.3.4-4 より改変

図 2.7.4-3　臨床検査値の散布図（BBI-4000-07 試験）（続き）
Biochemical（Safety Analysis Set）

Cohort 1 (5%/5%)

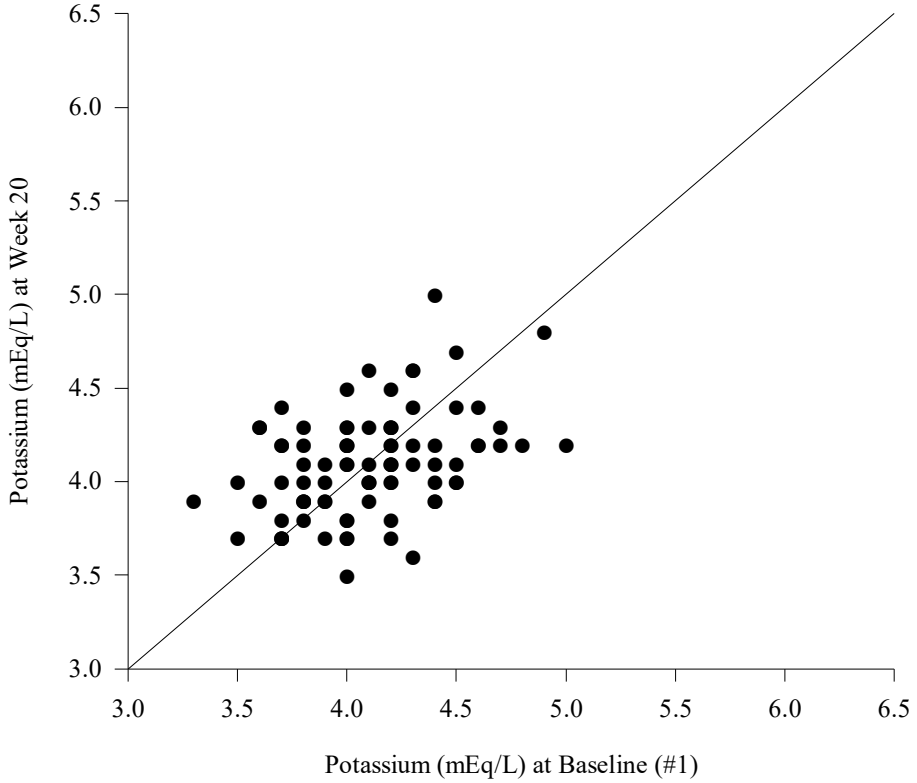


#1 : Baseline is defined as the value at Screening in BBI-4000-06 trial.

PAGE: 433 of 494
PROGRAM: f022 (OUTPUT: f14_03_04_04_scatter)
DATE: 2019/12/09
PROTOCOL NO: BBI-4000-07
Source：5.3.5.2-2 Figure 14.3.4-4 より改変

図 2.7.4-3　臨床検査値の散布図（BBI-4000-07 試験）（続き）
Biochemical（Safety Analysis Set）

Cohort 1 (5%/5%)

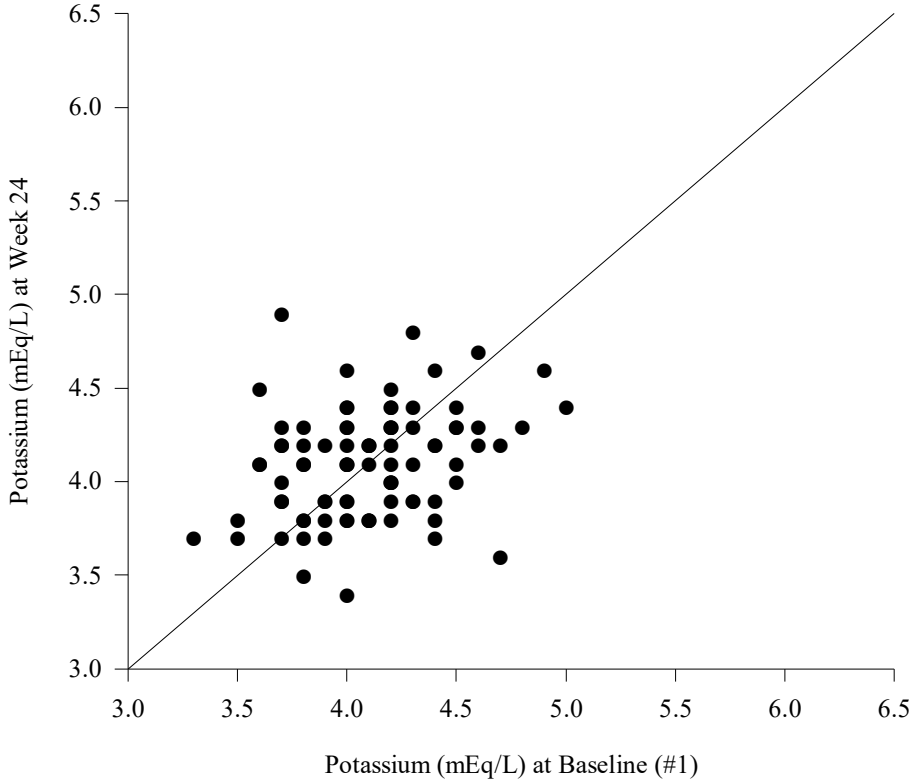


#1 : Baseline is defined as the value at Screening in BBI-4000-06 trial.

PAGE: 434 of 494
PROGRAM: f022 (OUTPUT: f14_03_04_04_scatter)
DATE: 2019/12/09
PROTOCOL NO: BBI-4000-07
Source：5.3.5.2-2 Figure 14.3.4-4 より改変

図 2.7.4-3　臨床検査値の散布図（BBI-4000-07 試験）（続き）
Biochemical（Safety Analysis Set）

Cohort 1 (5%/5%)

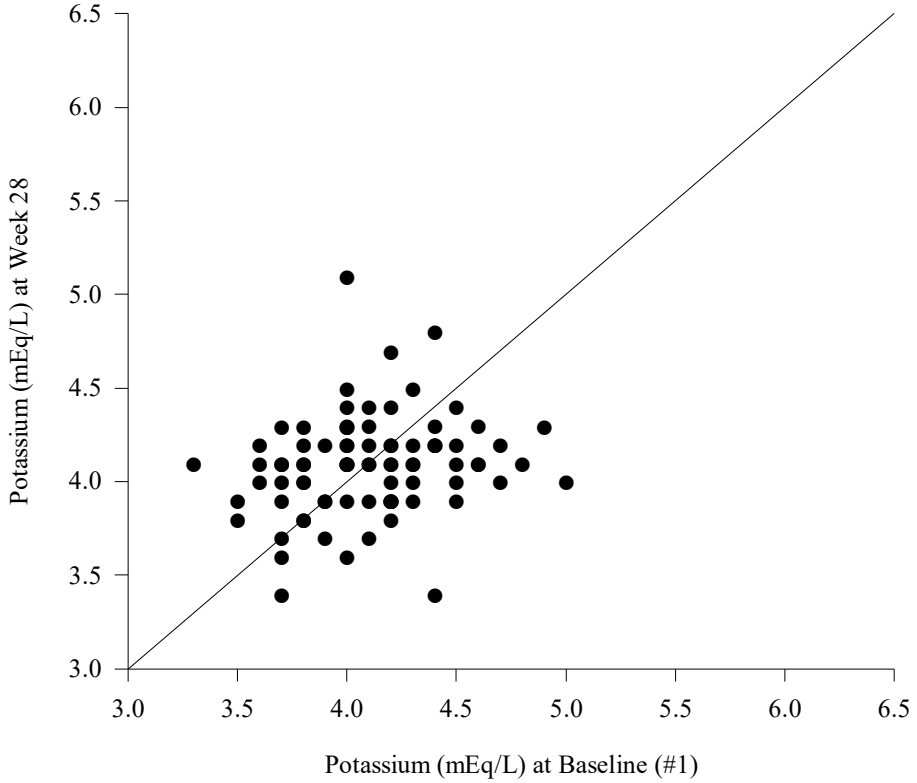


#1 : Baseline is defined as the value at Screening in BBI-4000-06 trial.

PAGE: 435 of 494
PROGRAM: f022 (OUTPUT: f14_03_04_04_scatter)
DATE: 2019/12/09
PROTOCOL NO: BBI-4000-07
Source：5.3.5.2-2 Figure 14.3.4-4 より改変

図 2.7.4-3　臨床検査値の散布図（BBI-4000-07 試験）（続き）
Biochemical（Safety Analysis Set）

Cohort 1 (5%/5%)

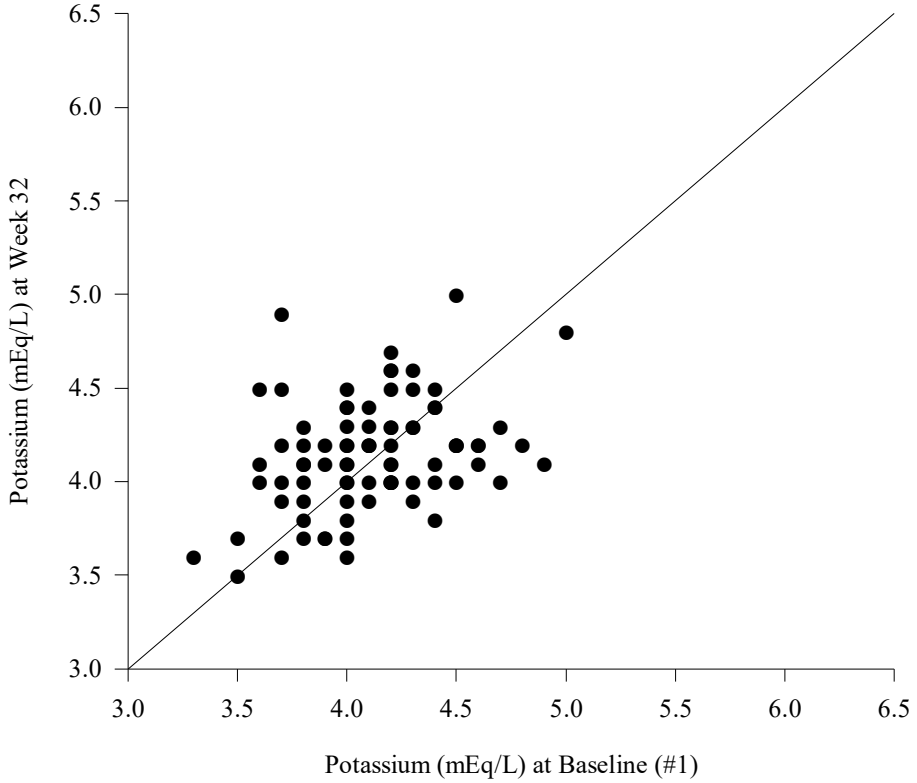


#1 : Baseline is defined as the value at Screening in BBI-4000-06 trial.

PAGE: 436 of 494
PROGRAM: f022 (OUTPUT: f14_03_04_04_scatter)
DATE: 2019/12/09
PROTOCOL NO: BBI-4000-07
Source：5.3.5.2-2 Figure 14.3.4-4 より改変

図 2.7.4-3　臨床検査値の散布図（BBI-4000-07 試験）（続き）
Biochemical（Safety Analysis Set）

Cohort 1 (5%/5%)

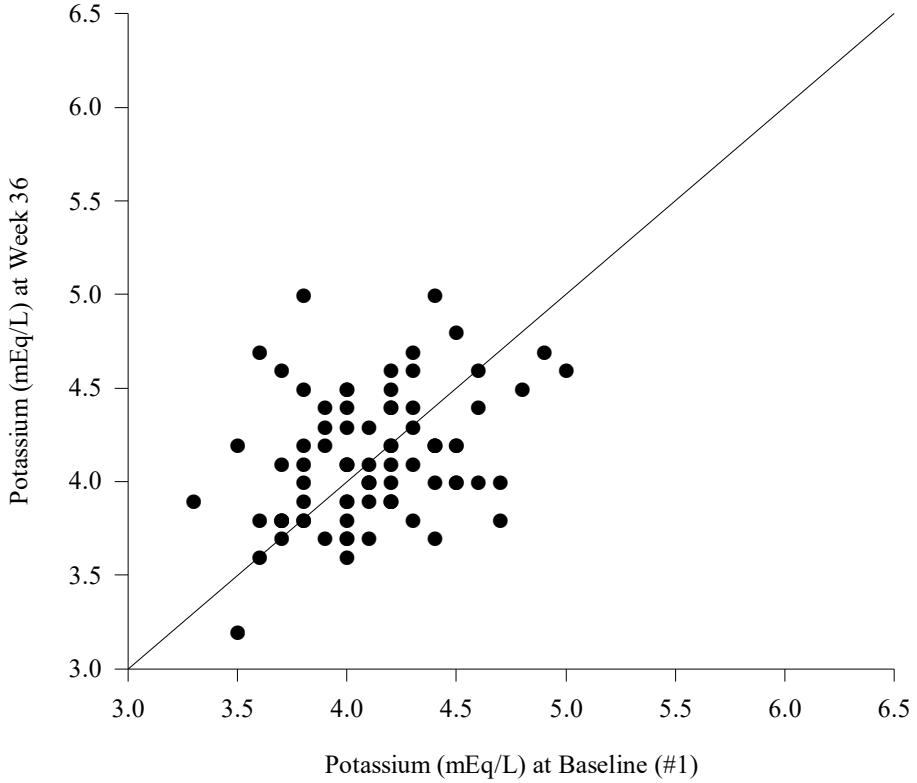


#1 : Baseline is defined as the value at Screening in BBI-4000-06 trial.

PAGE: 437 of 494
PROGRAM: f022 (OUTPUT: f14_03_04_04_scatter)
DATE: 2019/12/09
PROTOCOL NO: BBI-4000-07
Source：5.3.5.2-2 Figure 14.3.4-4 より改変

図 2.7.4-3　臨床検査値の散布図（BBI-4000-07 試験）（続き）
Biochemical（Safety Analysis Set）

Cohort 1 (5%/5%)

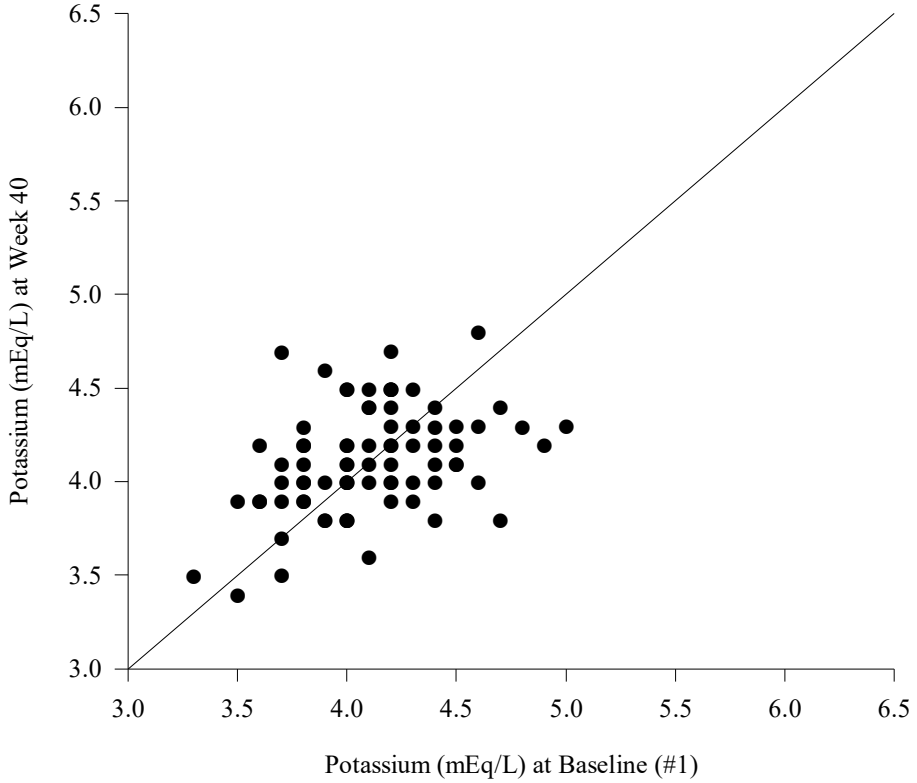


#1 : Baseline is defined as the value at Screening in BBI-4000-06 trial.

PAGE: 438 of 494
PROGRAM: f022 (OUTPUT: f14_03_04_04_scatter)
DATE: 2019/12/09
PROTOCOL NO: BBI-4000-07
Source：5.3.5.2-2 Figure 14.3.4-4 より改変

図 2.7.4-3　臨床検査値の散布図（BBI-4000-07 試験）（続き）
Biochemical（Safety Analysis Set）

Cohort 1 (5%/5%)

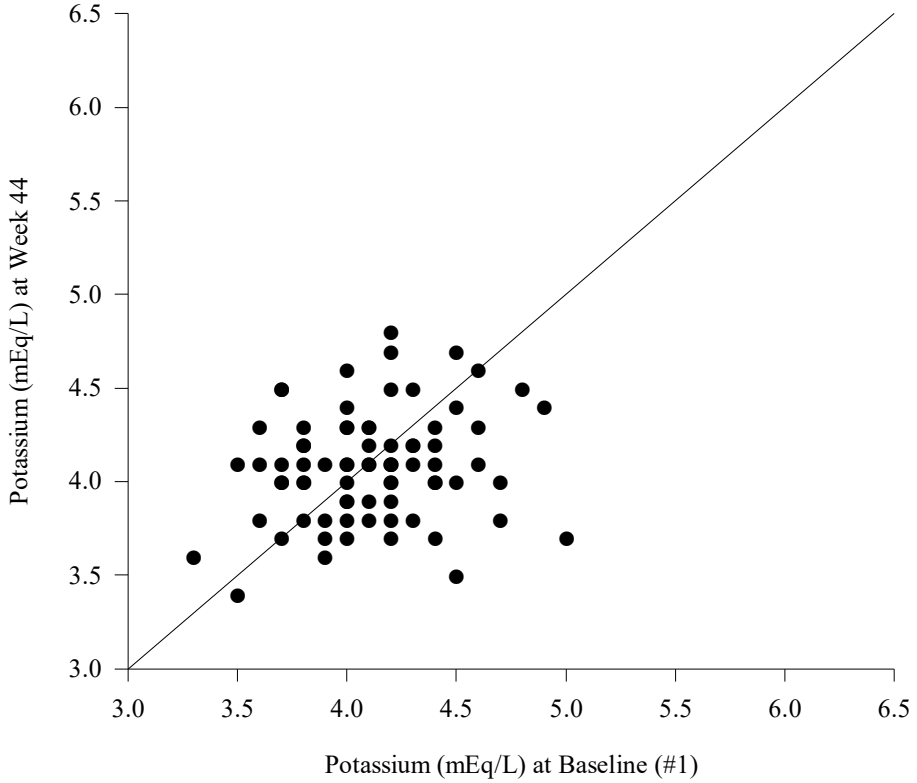


#1 : Baseline is defined as the value at Screening in BBI-4000-06 trial.

PAGE: 439 of 494
PROGRAM: f022 (OUTPUT: f14_03_04_04_scatter)
DATE: 2019/12/09
PROTOCOL NO: BBI-4000-07
Source：5.3.5.2-2 Figure 14.3.4-4 より改変

図 2.7.4-3　臨床検査値の散布図（BBI-4000-07 試験）（続き）
Biochemical（Safety Analysis Set）

Cohort 1 (5%/5%)

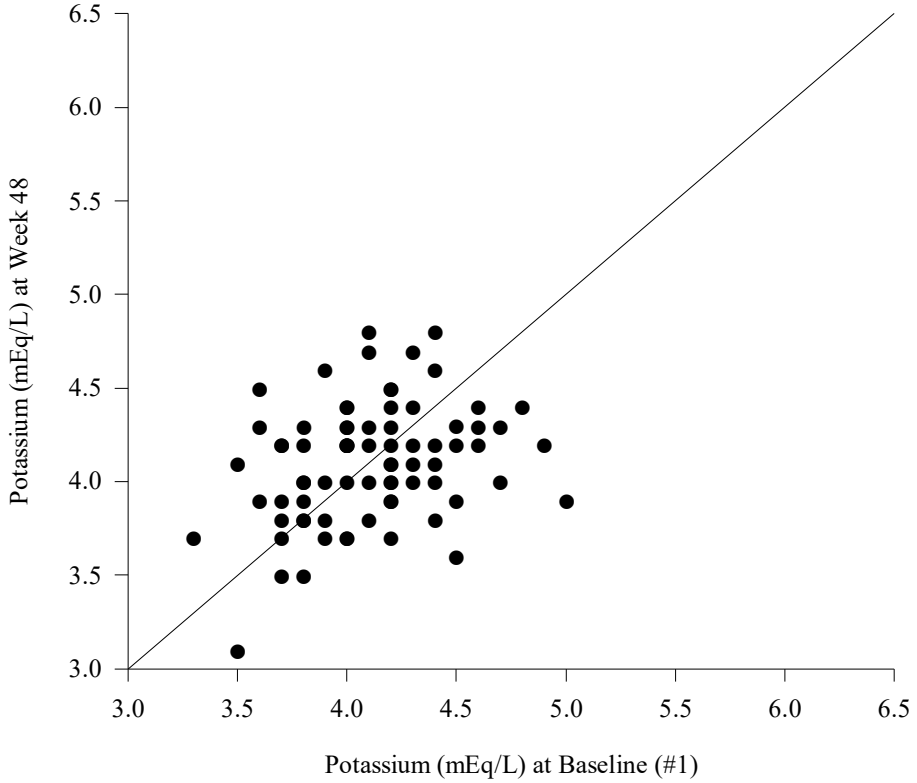


#1 : Baseline is defined as the value at Screening in BBI-4000-06 trial.

PAGE: 440 of 494
PROGRAM: f022 (OUTPUT: f14_03_04_04_scatter)
DATE: 2019/12/09
PROTOCOL NO: BBI-4000-07
Source：5.3.5.2-2 Figure 14.3.4-4 より改変

図 2.7.4-3　臨床検査値の散布図（BBI-4000-07 試験）（続き）
Biochemical（Safety Analysis Set）

Cohort 1 (5%/5%)

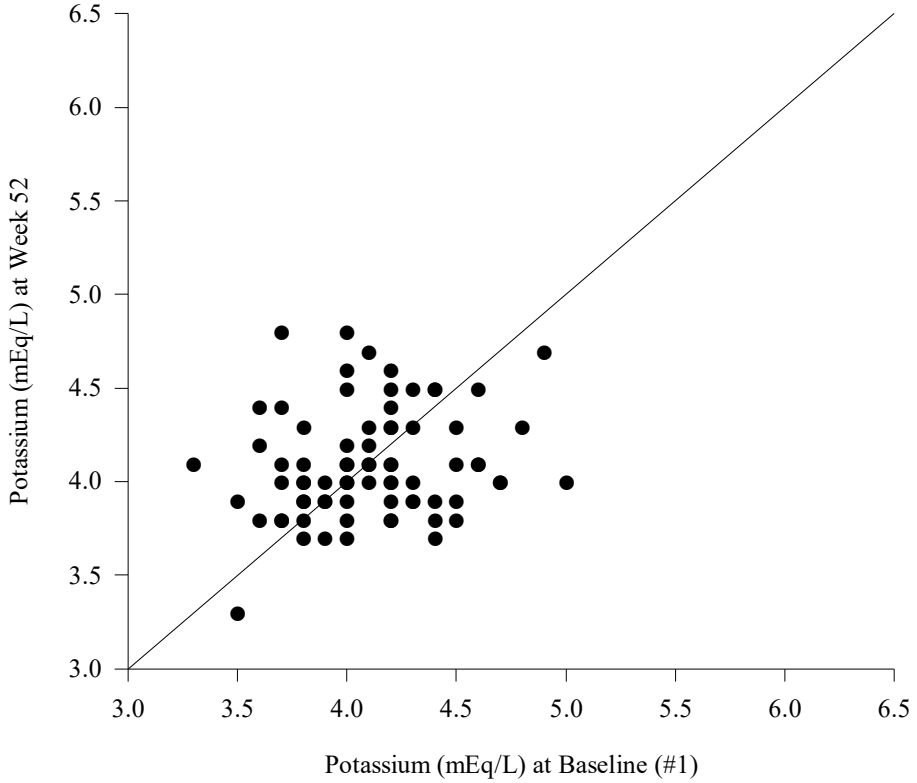


#1 : Baseline is defined as the value at Screening in BBI-4000-06 trial.

PAGE: 441 of 494
PROGRAM: f022 (OUTPUT: f14_03_04_04_scatter)
DATE: 2019/12/09
PROTOCOL NO: BBI-4000-07
Source：5.3.5.2-2 Figure 14.3.4-4 より改変

図 2.7.4-3　臨床検査値の散布図（BBI-4000-07 試験）（続き）
Biochemical（Safety Analysis Set）

Cohort 1 (5%/5%)

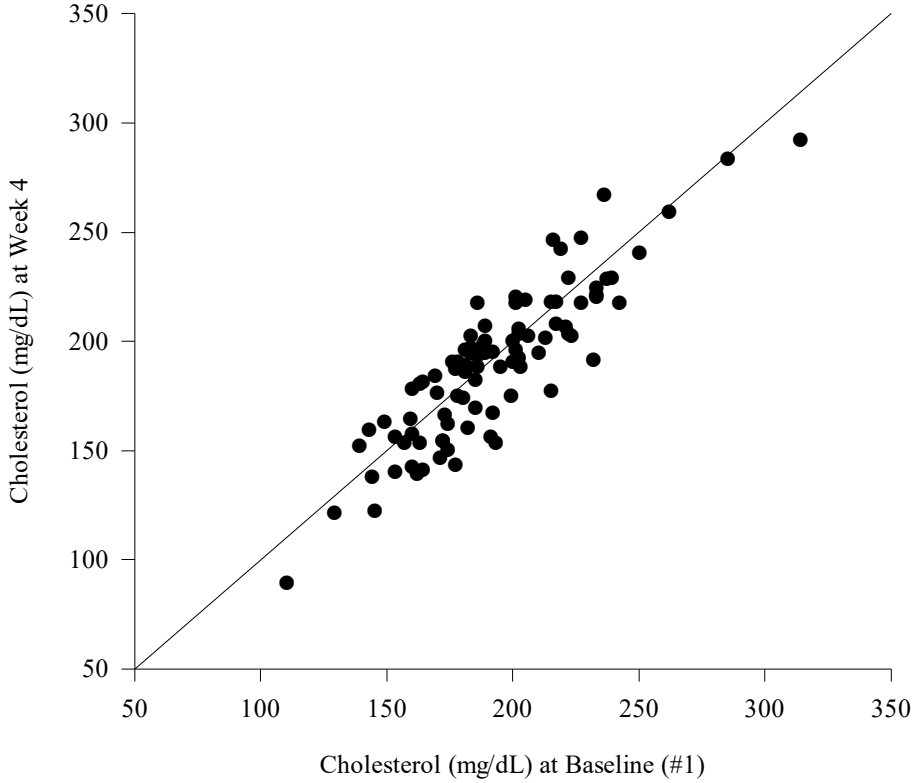


#1 : Baseline is defined as the value at Screening in BBI-4000-06 trial.

PAGE: 442 of 494
PROGRAM: f022 (OUTPUT: f14_03_04_04_scatter)
DATE: 2019/12/09
PROTOCOL NO: BBI-4000-07
Source：5.3.5.2-2 Figure 14.3.4-4 より改変

図 2.7.4-3　臨床検査値の散布図（BBI-4000-07 試験）（続き）
Biochemical（Safety Analysis Set）

Cohort 1 (0%/5%)

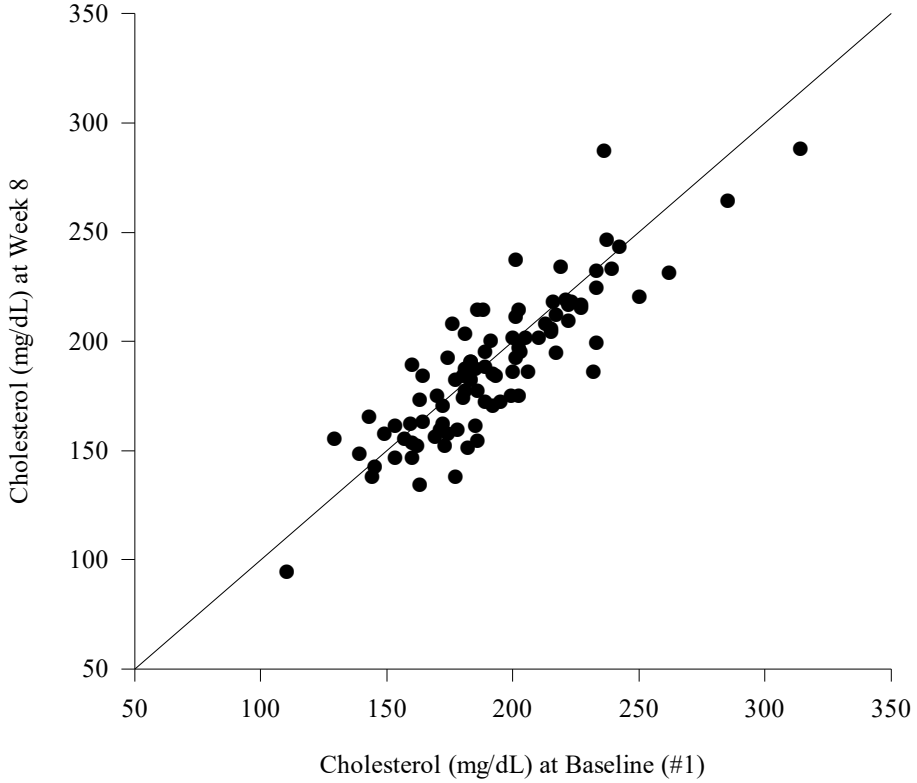


#1 : Baseline is defined as the value at Screening in BBI-4000-06 trial.

PAGE: 443 of 494
PROGRAM: f022 (OUTPUT: f14_03_04_04_scatter)
DATE: 2019/12/09
PROTOCOL NO: BBI-4000-07
Source：5.3.5.2-2 Figure 14.3.4-4 より改変

図 2.7.4-3　臨床検査値の散布図（BBI-4000-07 試験）（続き）
Biochemical（Safety Analysis Set）

Cohort 1 (0%/5%)

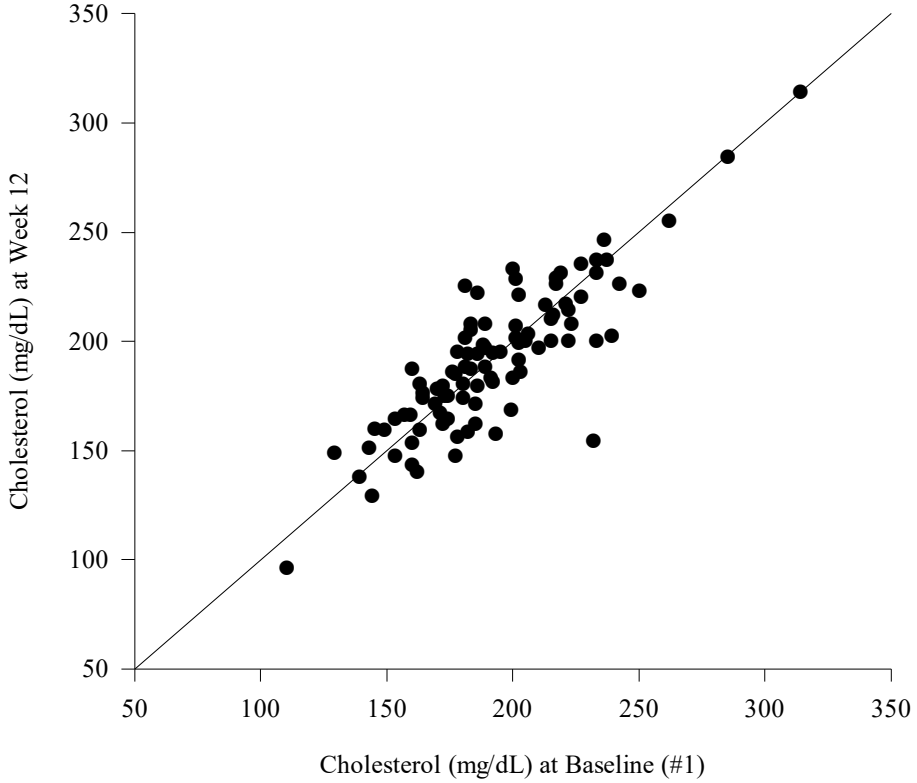


#1 : Baseline is defined as the value at Screening in BBI-4000-06 trial.

PAGE: 444 of 494
PROGRAM: f022 (OUTPUT: f14_03_04_04_scatter)
DATE: 2019/12/09
PROTOCOL NO: BBI-4000-07
Source：5.3.5.2-2 Figure 14.3.4-4 より改変

図 2.7.4-3　臨床検査値の散布図（BBI-4000-07 試験）（続き）
Biochemical（Safety Analysis Set）

Cohort 1 (0%/5%)

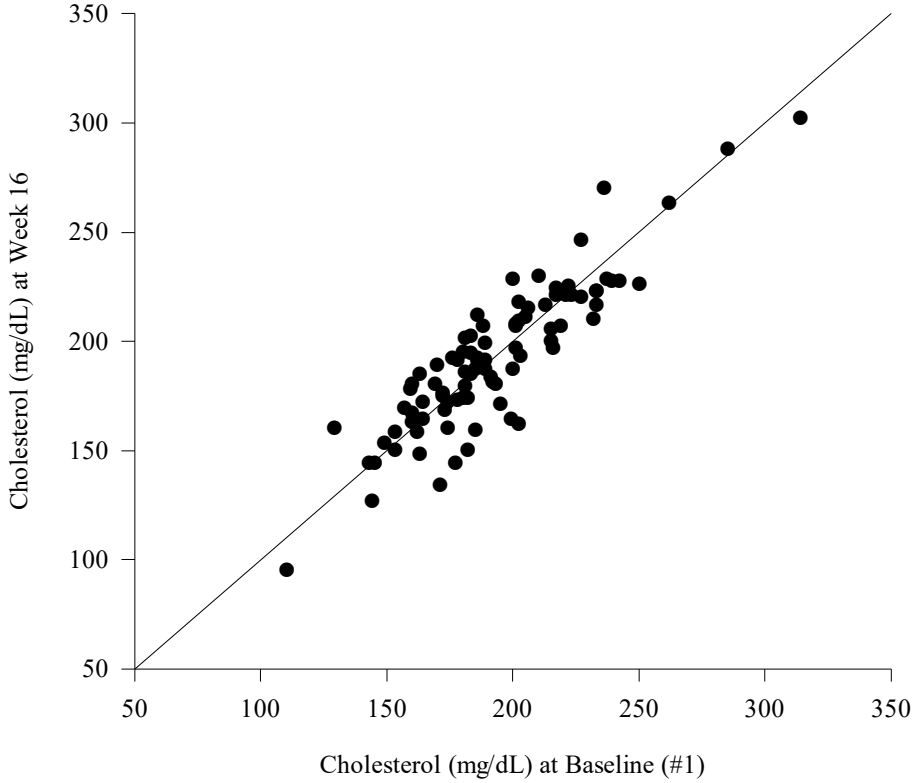


#1 : Baseline is defined as the value at Screening in BBI-4000-06 trial.

PAGE: 445 of 494
PROGRAM: f022 (OUTPUT: f14_03_04_04_scatter)
DATE: 2019/12/09
PROTOCOL NO: BBI-4000-07
Source：5.3.5.2-2 Figure 14.3.4-4 より改変

図 2.7.4-3　臨床検査値の散布図（BBI-4000-07 試験）（続き）
Biochemical（Safety Analysis Set）

Cohort 1 (0%/5%)

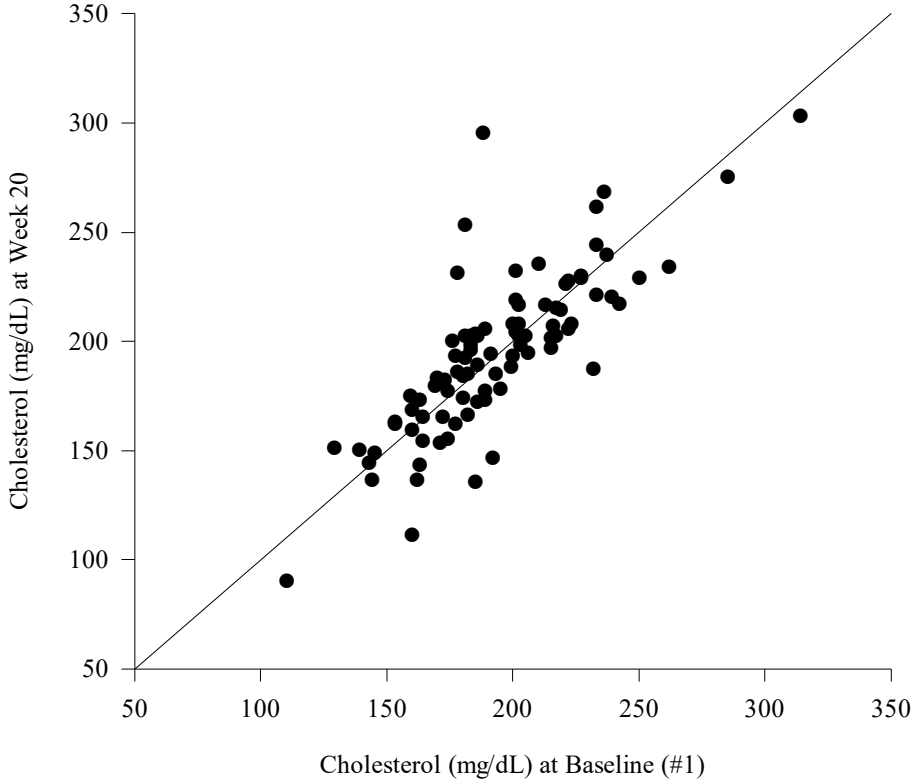


#1 : Baseline is defined as the value at Screening in BBI-4000-06 trial.

PAGE: 446 of 494
PROGRAM: f022 (OUTPUT: f14_03_04_04_scatter)
DATE: 2019/12/09
PROTOCOL NO: BBI-4000-07
Source：5.3.5.2-2 Figure 14.3.4-4 より改変

図 2.7.4-3　臨床検査値の散布図（BBI-4000-07 試験）（続き）
Biochemical（Safety Analysis Set）

Cohort 1 (0%/5%)

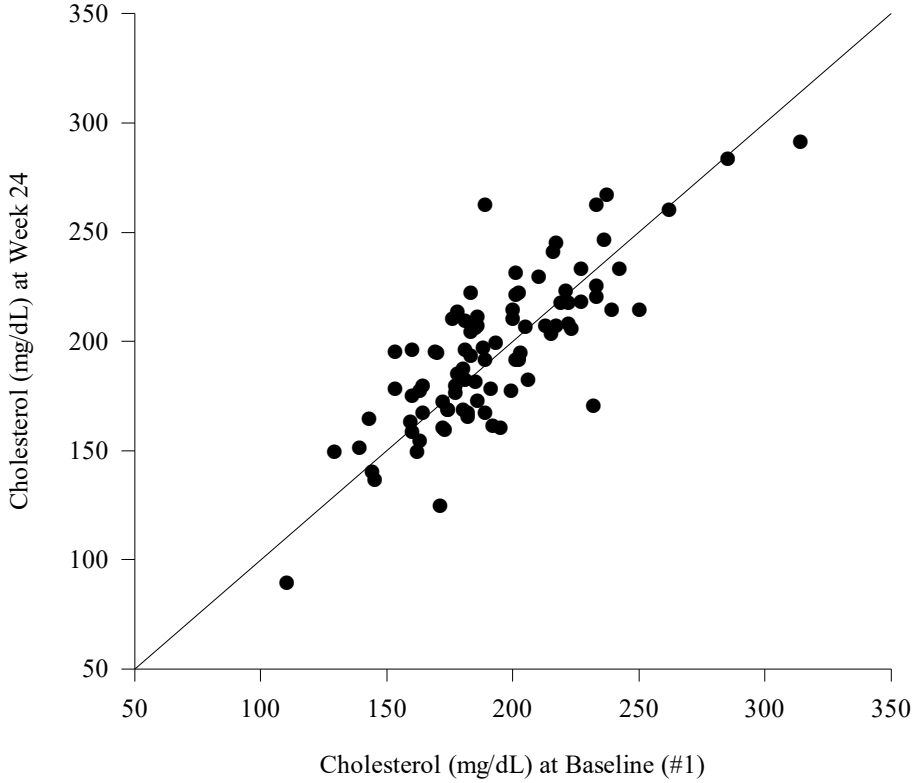


#1 : Baseline is defined as the value at Screening in BBI-4000-06 trial.

PAGE: 447 of 494
PROGRAM: f022 (OUTPUT: f14_03_04_04_scatter)
DATE: 2019/12/09
PROTOCOL NO: BBI-4000-07
Source：5.3.5.2-2 Figure 14.3.4-4 より改変

図 2.7.4-3　臨床検査値の散布図（BBI-4000-07 試験）（続き）
Biochemical（Safety Analysis Set）

Cohort 1 (0%/5%)

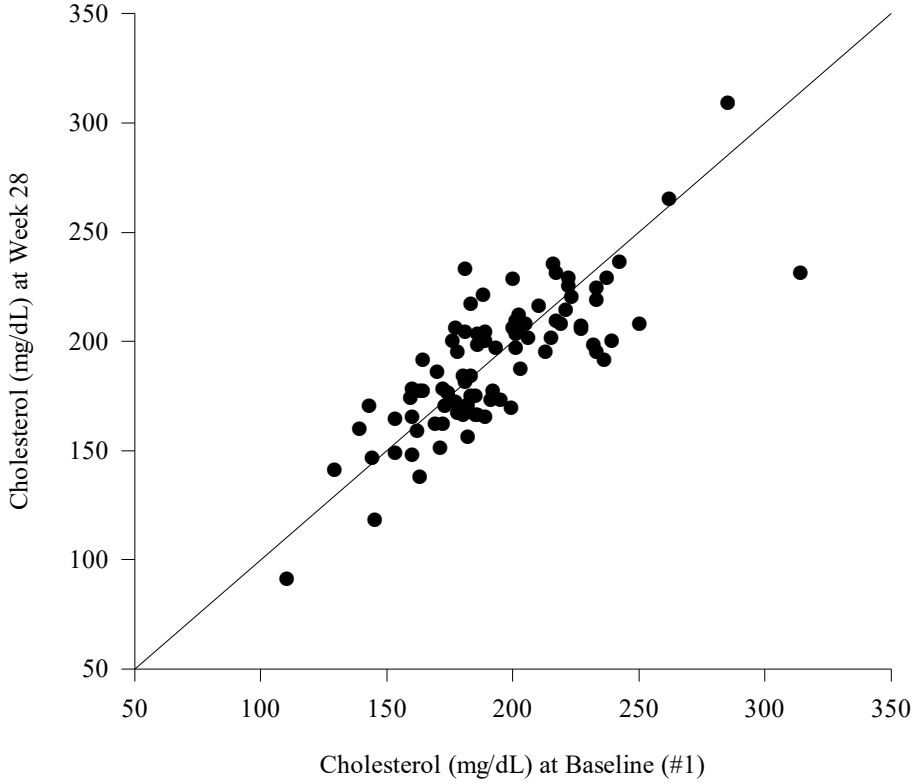


#1 : Baseline is defined as the value at Screening in BBI-4000-06 trial.

PAGE: 448 of 494
PROGRAM: f022 (OUTPUT: f14_03_04_04_scatter)
DATE: 2019/12/09
PROTOCOL NO: BBI-4000-07
Source：5.3.5.2-2 Figure 14.3.4-4 より改変

図 2.7.4-3　臨床検査値の散布図（BBI-4000-07 試験）（続き）
Biochemical（Safety Analysis Set）

Cohort 1 (0%/5%)

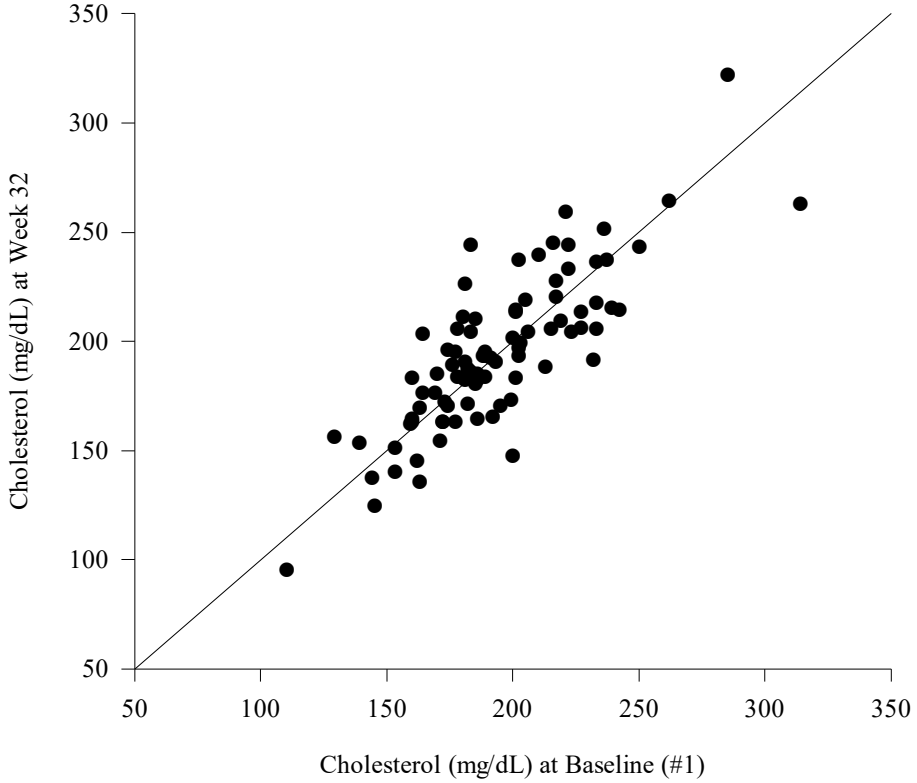


#1 : Baseline is defined as the value at Screening in BBI-4000-06 trial.

PAGE: 449 of 494
PROGRAM: f022 (OUTPUT: f14_03_04_04_scatter)
DATE: 2019/12/09
PROTOCOL NO: BBI-4000-07
Source：5.3.5.2-2 Figure 14.3.4-4 より改変

図 2.7.4-3　臨床検査値の散布図（BBI-4000-07 試験）（続き）
Biochemical（Safety Analysis Set）

Cohort 1 (0%/5%)

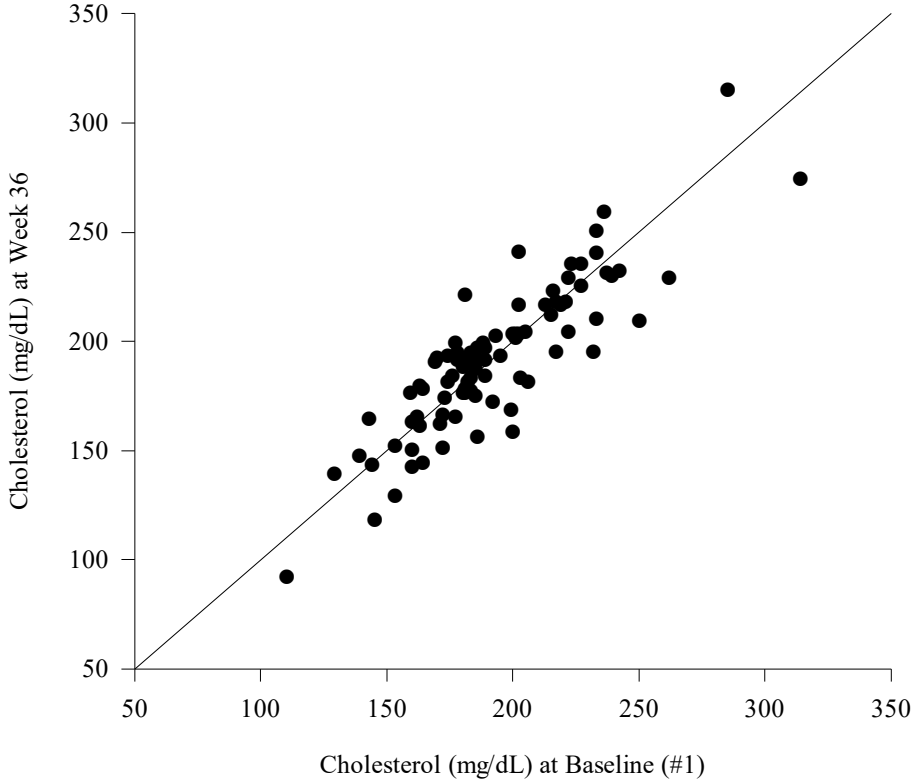


#1 : Baseline is defined as the value at Screening in BBI-4000-06 trial.

PAGE: 450 of 494
PROGRAM: f022 (OUTPUT: f14_03_04_04_scatter)
DATE: 2019/12/09
PROTOCOL NO: BBI-4000-07
Source：5.3.5.2-2 Figure 14.3.4-4 より改変

図 2.7.4-3　臨床検査値の散布図（BBI-4000-07 試験）（続き）
Biochemical（Safety Analysis Set）

Cohort 1 (0%/5%)

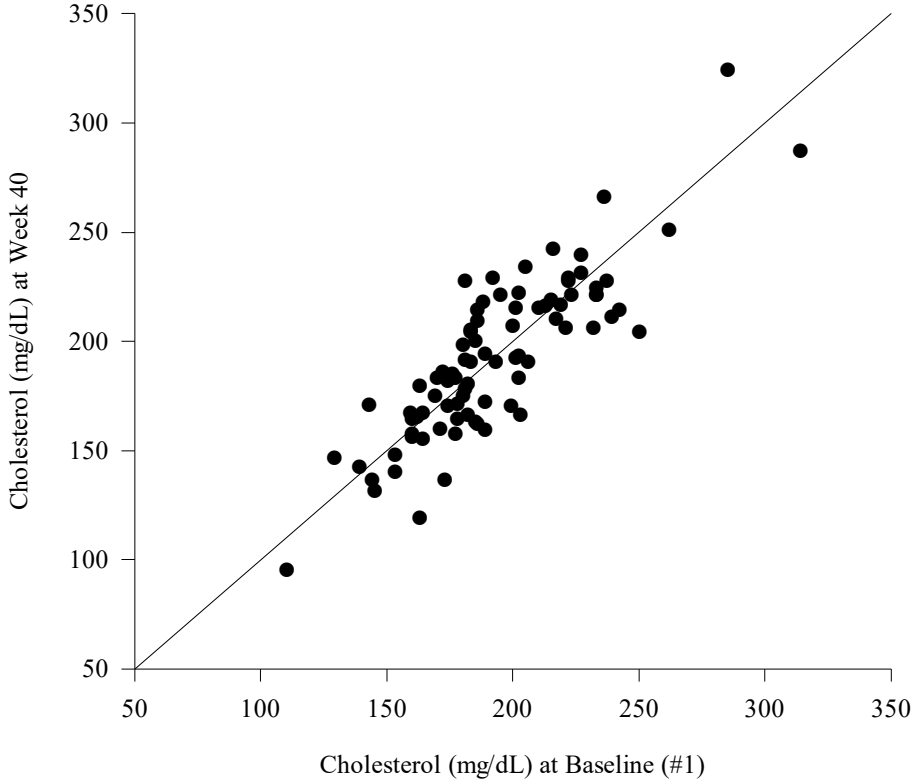


#1 : Baseline is defined as the value at Screening in BBI-4000-06 trial.

PAGE: 451 of 494
PROGRAM: f022 (OUTPUT: f14_03_04_04_scatter)
DATE: 2019/12/09
PROTOCOL NO: BBI-4000-07
Source：5.3.5.2-2 Figure 14.3.4-4 より改変

図 2.7.4-3　臨床検査値の散布図（BBI-4000-07 試験）（続き）
Biochemical（Safety Analysis Set）

Cohort 1 (0%/5%)

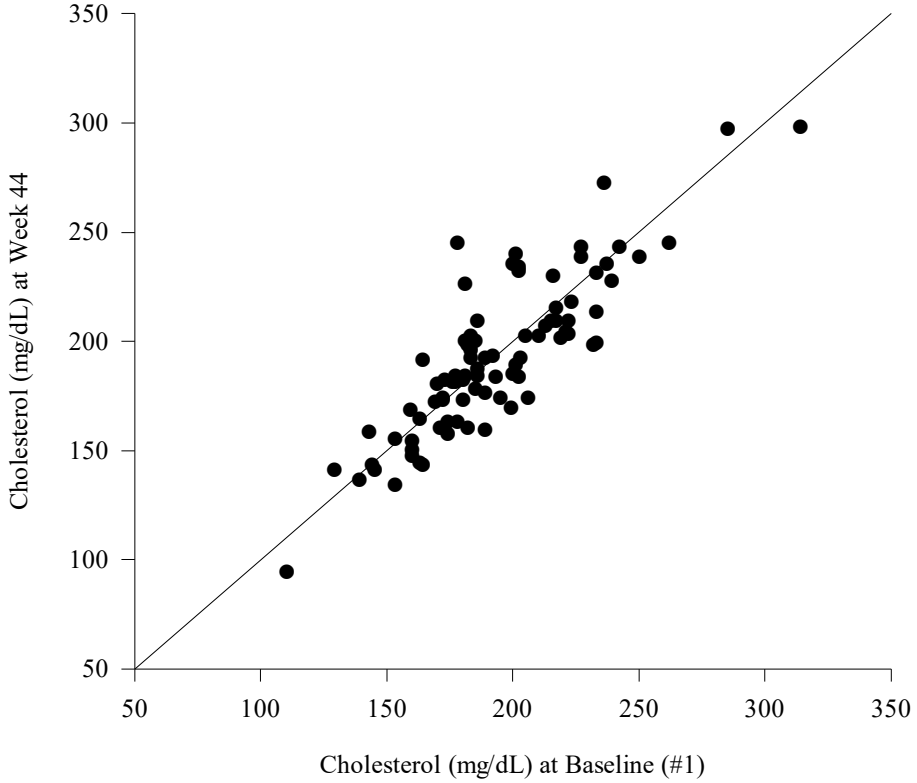


#1 : Baseline is defined as the value at Screening in BBI-4000-06 trial.

PAGE: 452 of 494
PROGRAM: f022 (OUTPUT: f14_03_04_04_scatter)
DATE: 2019/12/09
PROTOCOL NO: BBI-4000-07
Source：5.3.5.2-2 Figure 14.3.4-4 より改変

図 2.7.4-3　臨床検査値の散布図（BBI-4000-07 試験）（続き）
Biochemical（Safety Analysis Set）

Cohort 1 (0%/5%)

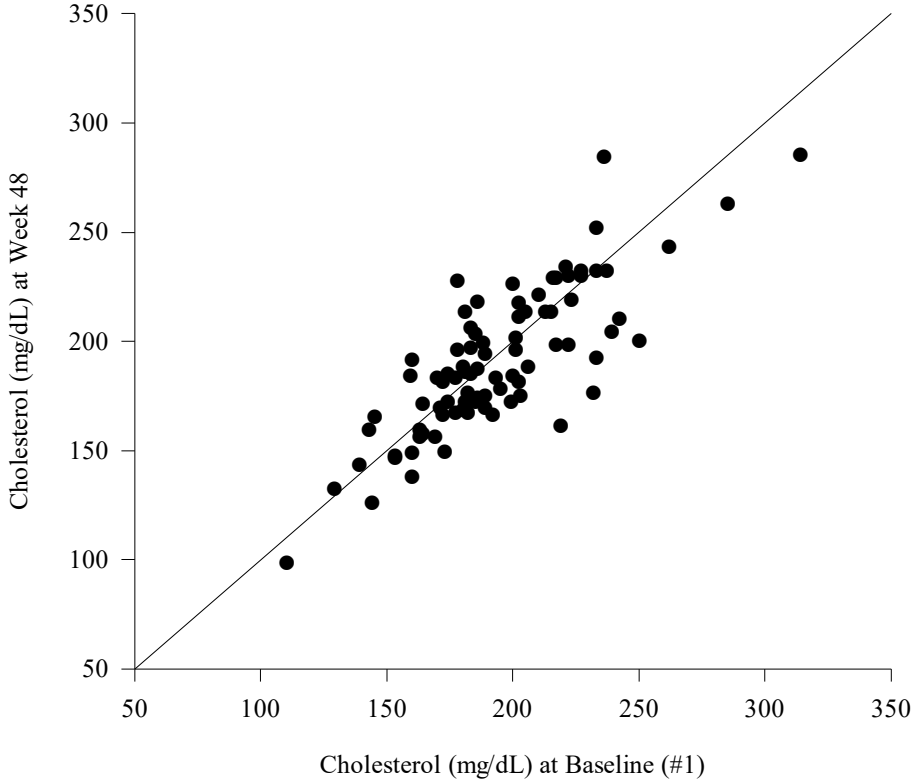


#1 : Baseline is defined as the value at Screening in BBI-4000-06 trial.

PAGE: 453 of 494
PROGRAM: f022 (OUTPUT: f14_03_04_04_scatter)
DATE: 2019/12/09
PROTOCOL NO: BBI-4000-07
Source：5.3.5.2-2 Figure 14.3.4-4 より改変

図 2.7.4-3　臨床検査値の散布図（BBI-4000-07 試験）（続き）
Biochemical（Safety Analysis Set）

Cohort 1 (0%/5%)

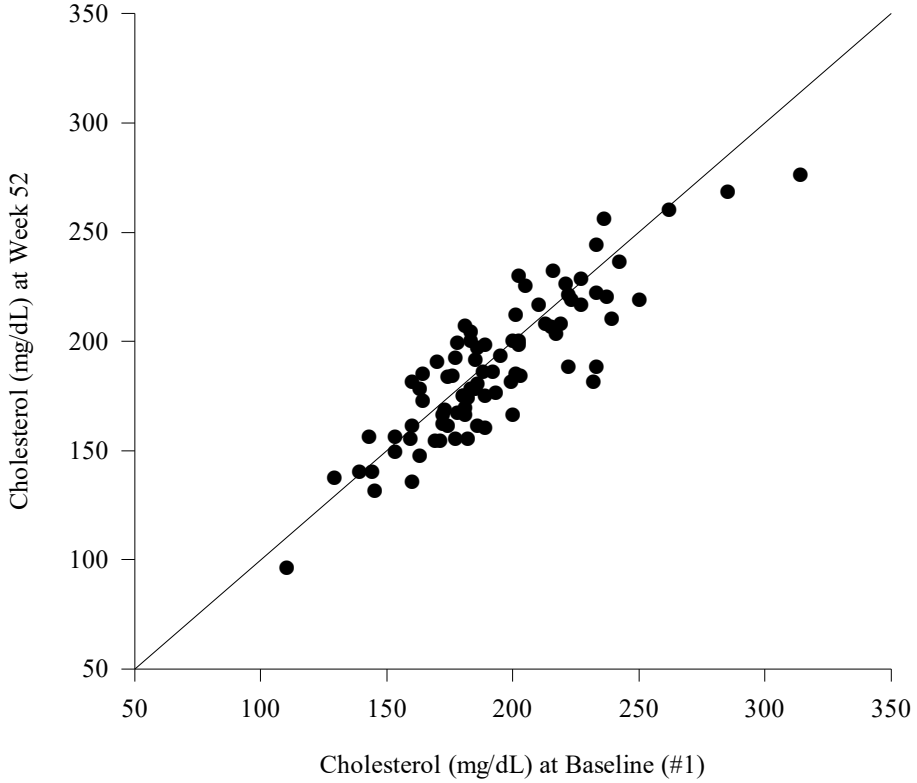


#1 : Baseline is defined as the value at Screening in BBI-4000-06 trial.

PAGE: 454 of 494
PROGRAM: f022 (OUTPUT: f14_03_04_04_scatter)
DATE: 2019/12/09
PROTOCOL NO: BBI-4000-07
Source：5.3.5.2-2 Figure 14.3.4-4 より改変

図 2.7.4-3　臨床検査値の散布図（BBI-4000-07 試験）（続き）
Biochemical（Safety Analysis Set）

Cohort 1 (0%/5%)

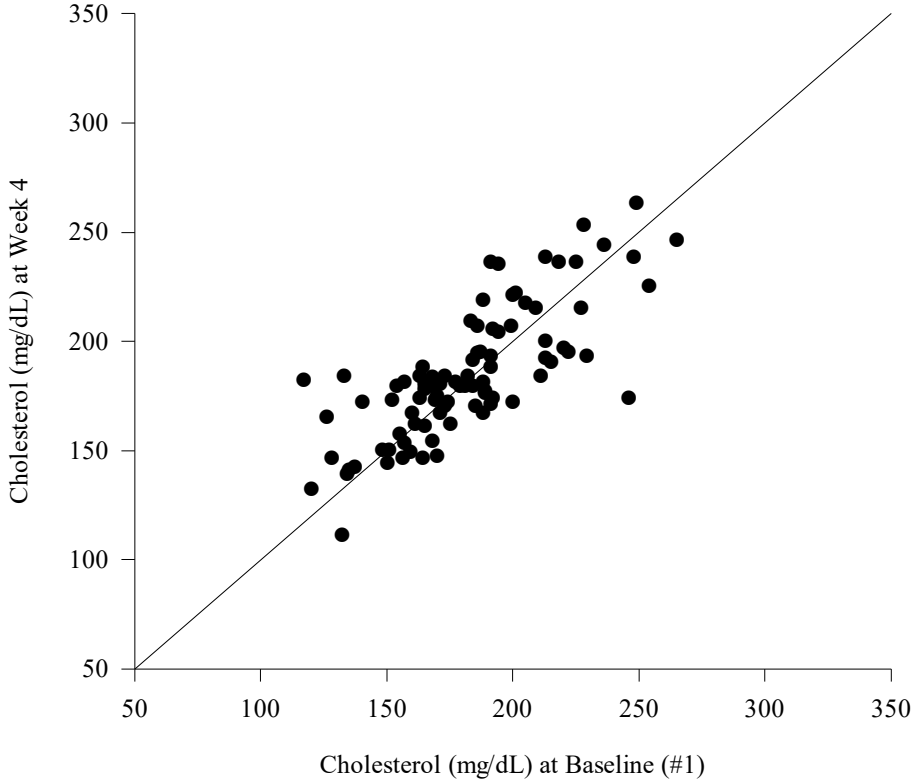


#1 : Baseline is defined as the value at Screening in BBI-4000-06 trial.

PAGE: 455 of 494
PROGRAM: f022 (OUTPUT: f14_03_04_04_scatter)
DATE: 2019/12/09
PROTOCOL NO: BBI-4000-07
Source：5.3.5.2-2 Figure 14.3.4-4 より改変

図 2.7.4-3　臨床検査値の散布図（BBI-4000-07 試験）（続き）
Biochemical（Safety Analysis Set）

Cohort 1 (5%/5%)

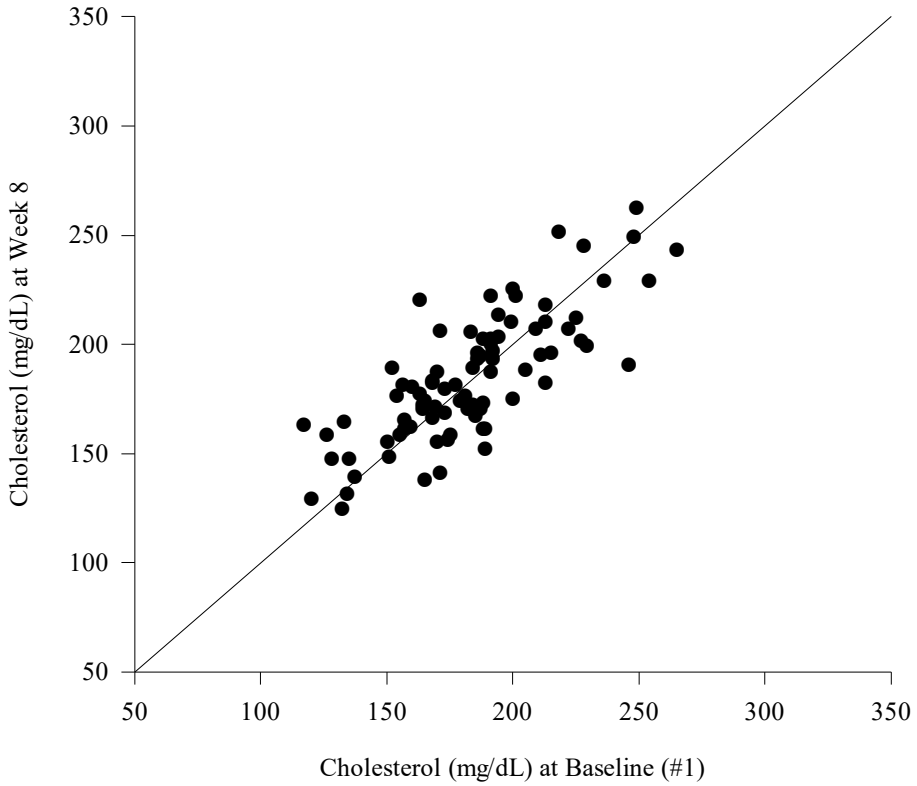


#1 : Baseline is defined as the value at Screening in BBI-4000-06 trial.

PAGE: 456 of 494
PROGRAM: f022 (OUTPUT: f14_03_04_04_scatter)
DATE: 2019/12/09
PROTOCOL NO: BBI-4000-07
Source：5.3.5.2-2 Figure 14.3.4-4 より改変

図 2.7.4-3　臨床検査値の散布図（BBI-4000-07 試験）（続き）
Biochemical（Safety Analysis Set）

Cohort 1 (5%/5%)

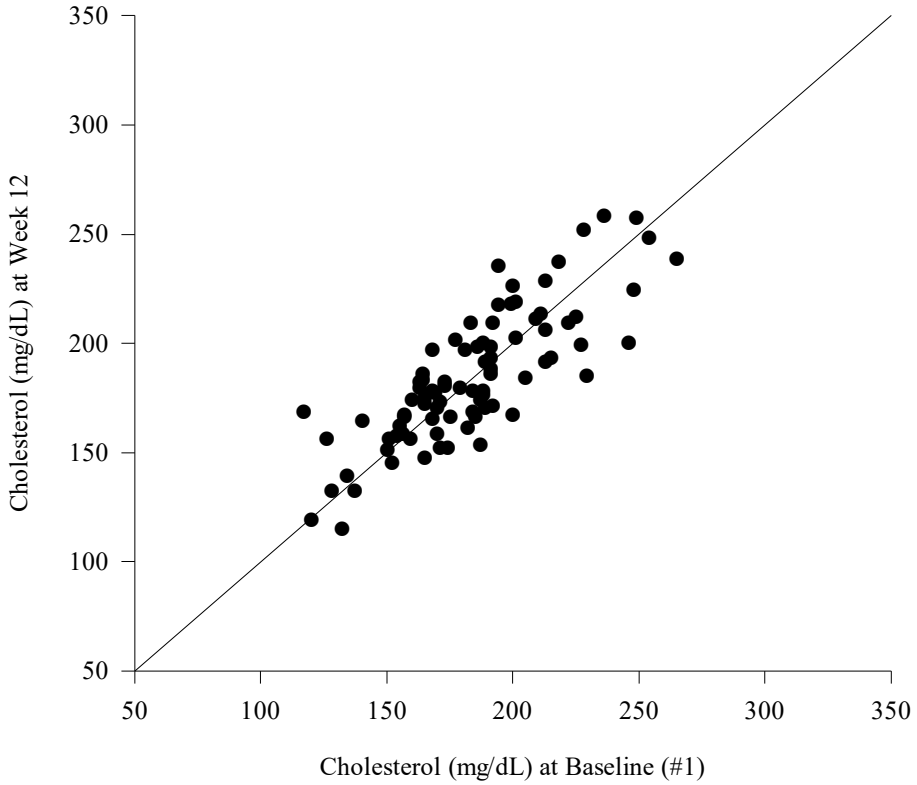


#1 : Baseline is defined as the value at Screening in BBI-4000-06 trial.

PAGE: 457 of 494
PROGRAM: f022 (OUTPUT: f14_03_04_04_scatter)
DATE: 2019/12/09
PROTOCOL NO: BBI-4000-07
Source：5.3.5.2-2 Figure 14.3.4-4 より改変

図 2.7.4-3　臨床検査値の散布図（BBI-4000-07 試験）（続き）
Biochemical（Safety Analysis Set）

Cohort 1 (5%/5%)

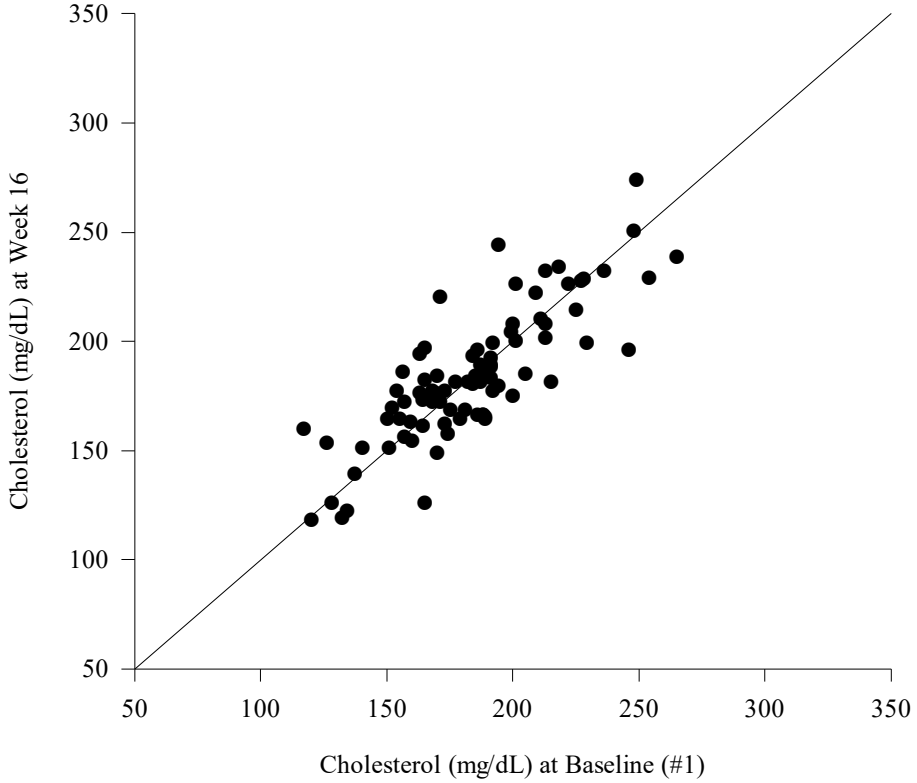


#1 : Baseline is defined as the value at Screening in BBI-4000-06 trial.

PAGE: 458 of 494
PROGRAM: f022 (OUTPUT: f14_03_04_04_scatter)
DATE: 2019/12/09
PROTOCOL NO: BBI-4000-07
Source：5.3.5.2-2 Figure 14.3.4-4 より改変

図 2.7.4-3　臨床検査値の散布図（BBI-4000-07 試験）（続き）
Biochemical（Safety Analysis Set）

Cohort 1 (5%/5%)

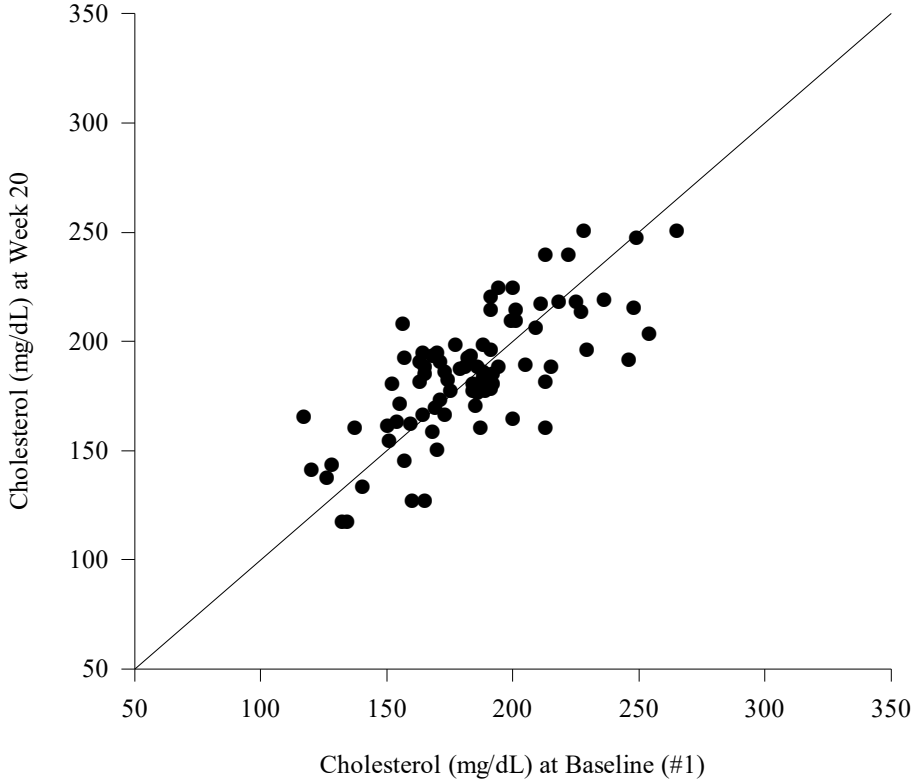


#1 : Baseline is defined as the value at Screening in BBI-4000-06 trial.

PAGE: 459 of 494
PROGRAM: f022 (OUTPUT: f14_03_04_04_scatter)
DATE: 2019/12/09
PROTOCOL NO: BBI-4000-07
Source：5.3.5.2-2 Figure 14.3.4-4 より改変

図 2.7.4-3　臨床検査値の散布図（BBI-4000-07 試験）（続き）
Biochemical（Safety Analysis Set）

Cohort 1 (5%/5%)

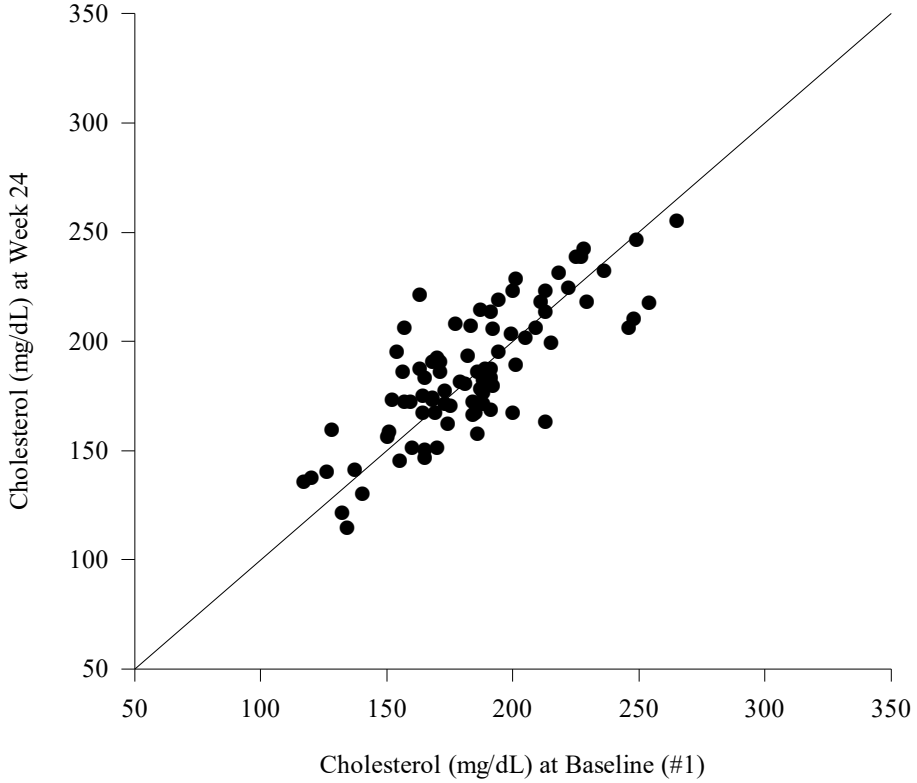


#1 : Baseline is defined as the value at Screening in BBI-4000-06 trial.

PAGE: 460 of 494
PROGRAM: f022 (OUTPUT: f14_03_04_04_scatter)
DATE: 2019/12/09
PROTOCOL NO: BBI-4000-07
Source：5.3.5.2-2 Figure 14.3.4-4 より改変

図 2.7.4-3　臨床検査値の散布図（BBI-4000-07 試験）（続き）
Biochemical（Safety Analysis Set）

Cohort 1 (5%/5%)

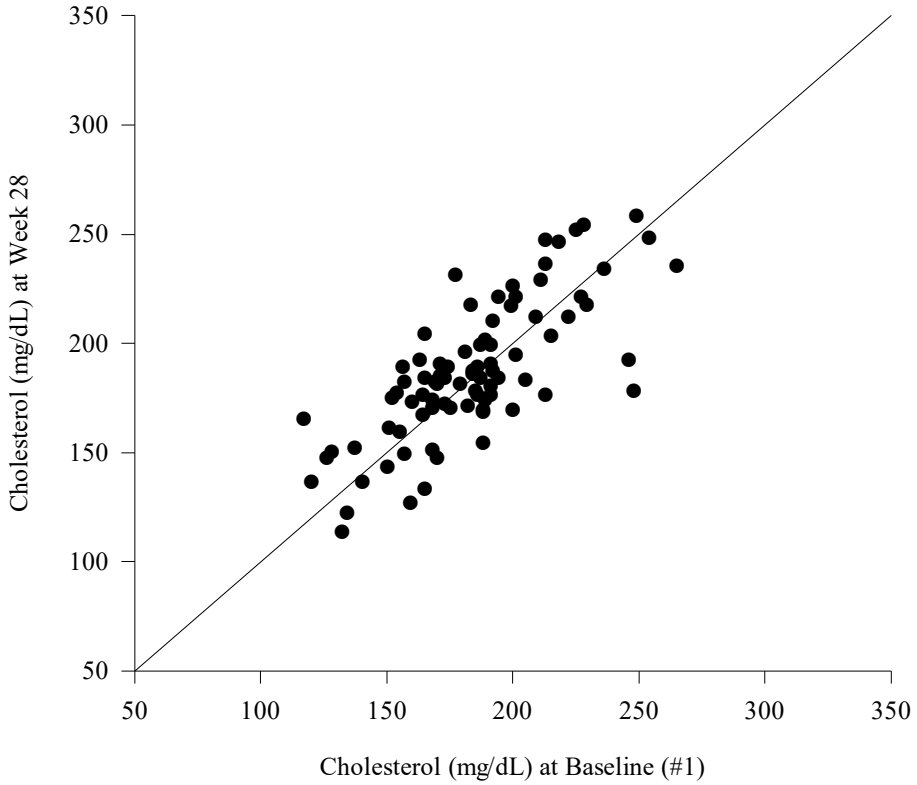


#1 : Baseline is defined as the value at Screening in BBI-4000-06 trial.

PAGE: 461 of 494
PROGRAM: f022 (OUTPUT: f14_03_04_04_scatter)
DATE: 2019/12/09
PROTOCOL NO: BBI-4000-07
Source：5.3.5.2-2 Figure 14.3.4-4 より改変

図 2.7.4-3　臨床検査値の散布図（BBI-4000-07 試験）（続き）
Biochemical（Safety Analysis Set）

Cohort 1 (5%/5%)

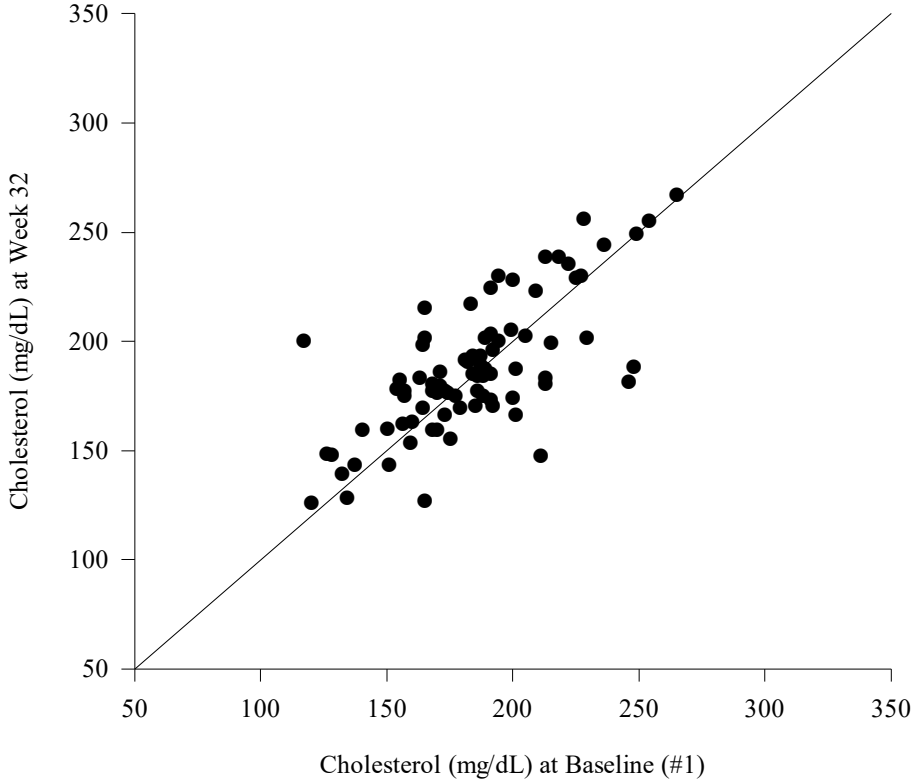


#1 : Baseline is defined as the value at Screening in BBI-4000-06 trial.

PAGE: 462 of 494
PROGRAM: f022 (OUTPUT: f14_03_04_04_scatter)
DATE: 2019/12/09
PROTOCOL NO: BBI-4000-07
Source：5.3.5.2-2 Figure 14.3.4-4 より改変

図 2.7.4-3　臨床検査値の散布図（BBI-4000-07 試験）（続き）
Biochemical（Safety Analysis Set）

Cohort 1 (5%/5%)

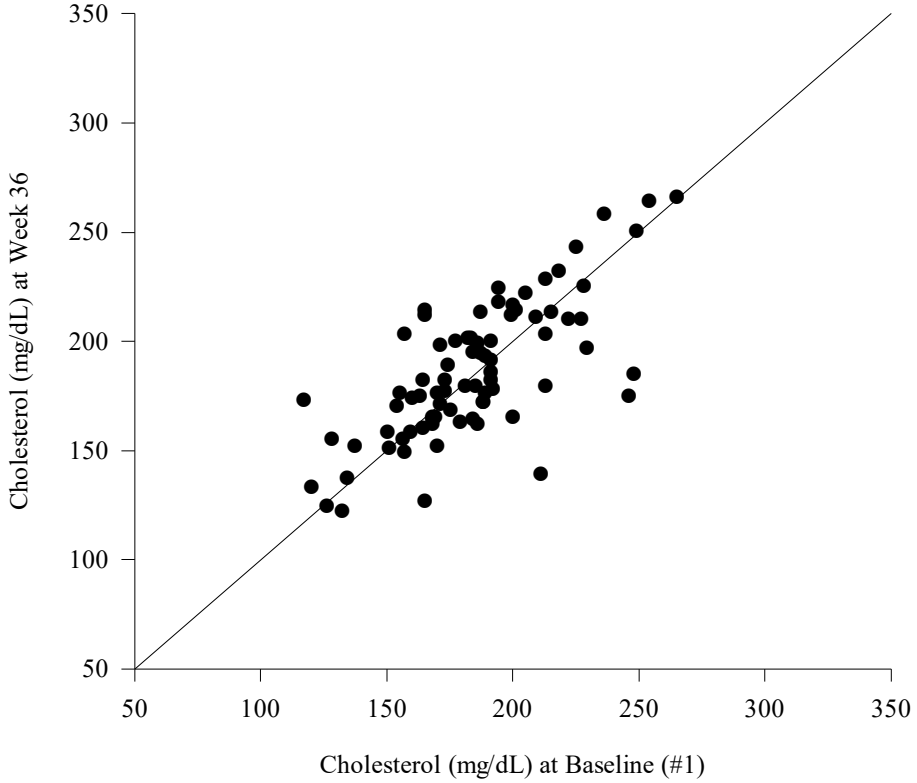


#1 : Baseline is defined as the value at Screening in BBI-4000-06 trial.

PAGE: 463 of 494
PROGRAM: f022 (OUTPUT: f14_03_04_04_scatter)
DATE: 2019/12/09
PROTOCOL NO: BBI-4000-07
Source：5.3.5.2-2 Figure 14.3.4-4 より改変

図 2.7.4-3　臨床検査値の散布図（BBI-4000-07 試験）（続き）
Biochemical（Safety Analysis Set）

Cohort 1 (5%/5%)

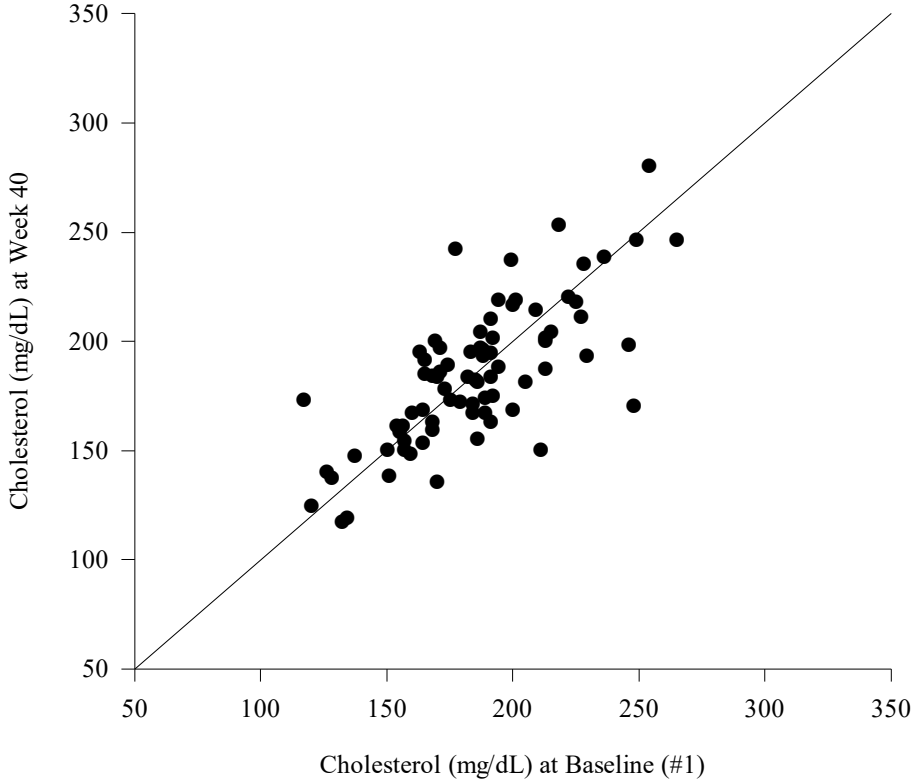


#1 : Baseline is defined as the value at Screening in BBI-4000-06 trial.

PAGE: 464 of 494
PROGRAM: f022 (OUTPUT: f14_03_04_04_scatter)
DATE: 2019/12/09
PROTOCOL NO: BBI-4000-07
Source：5.3.5.2-2 Figure 14.3.4-4 より改変

図 2.7.4-3　臨床検査値の散布図（BBI-4000-07 試験）（続き）
Biochemical（Safety Analysis Set）

Cohort 1 (5%/5%)

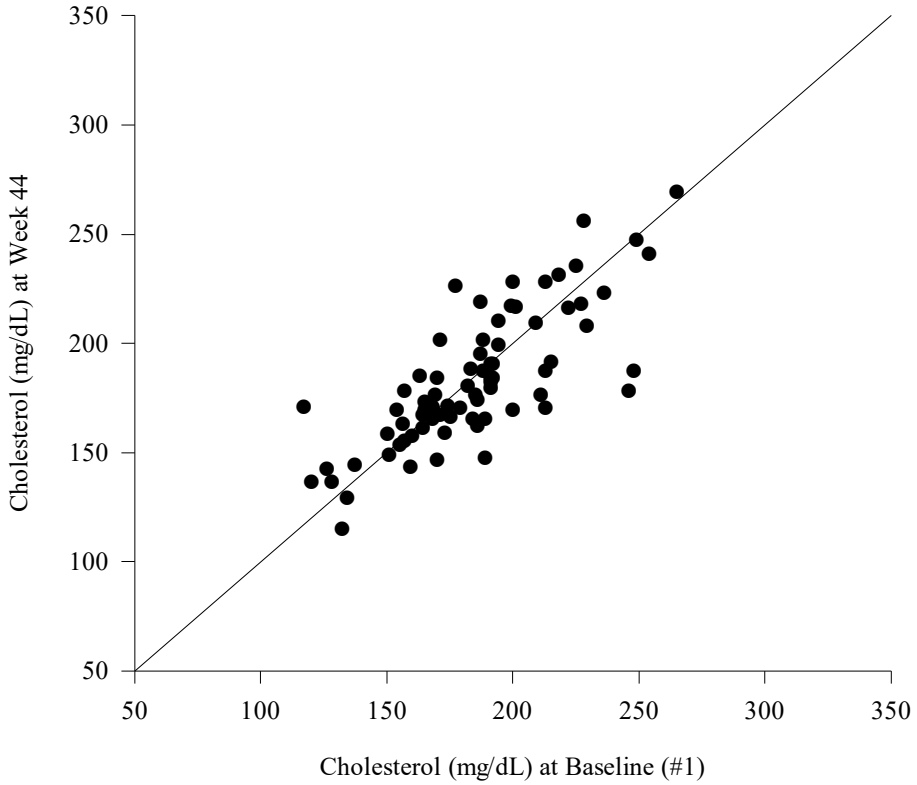


#1 : Baseline is defined as the value at Screening in BBI-4000-06 trial.

PAGE: 465 of 494
PROGRAM: f022 (OUTPUT: f14_03_04_04_scatter)
DATE: 2019/12/09
PROTOCOL NO: BBI-4000-07
Source：5.3.5.2-2 Figure 14.3.4-4 より改変

図 2.7.4-3　臨床検査値の散布図（BBI-4000-07 試験）（続き）
Biochemical（Safety Analysis Set）

Cohort 1 (5%/5%)

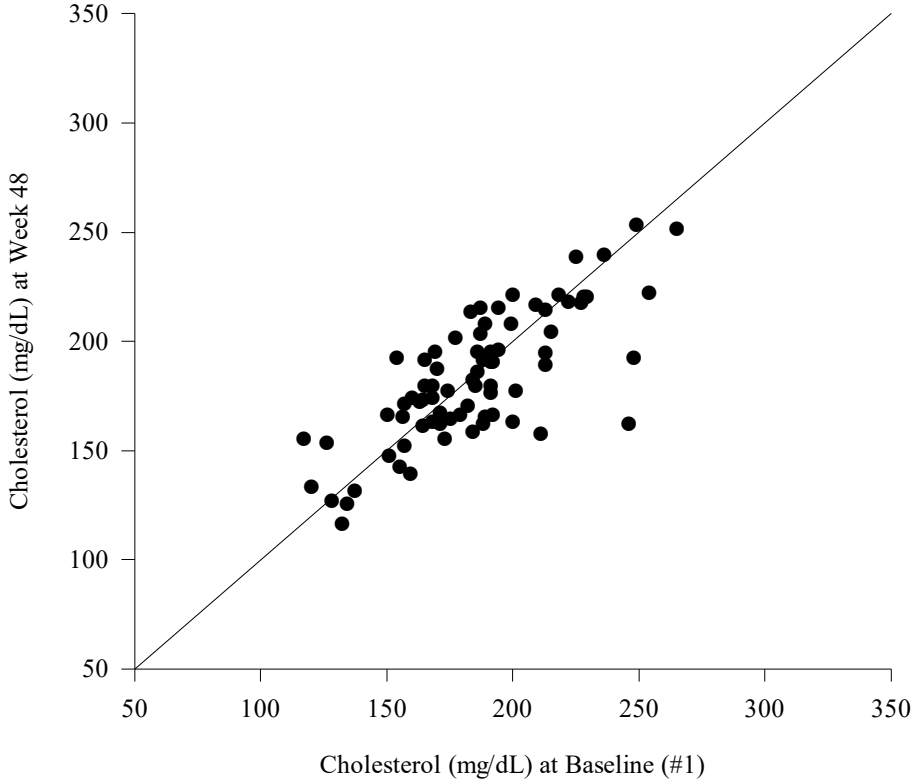


#1 : Baseline is defined as the value at Screening in BBI-4000-06 trial.

PAGE: 466 of 494
PROGRAM: f022 (OUTPUT: f14_03_04_04_scatter)
DATE: 2019/12/09
PROTOCOL NO: BBI-4000-07
Source：5.3.5.2-2 Figure 14.3.4-4 より改変

図 2.7.4-3　臨床検査値の散布図（BBI-4000-07 試験）（続き）
Biochemical（Safety Analysis Set）

Cohort 1 (5%/5%)

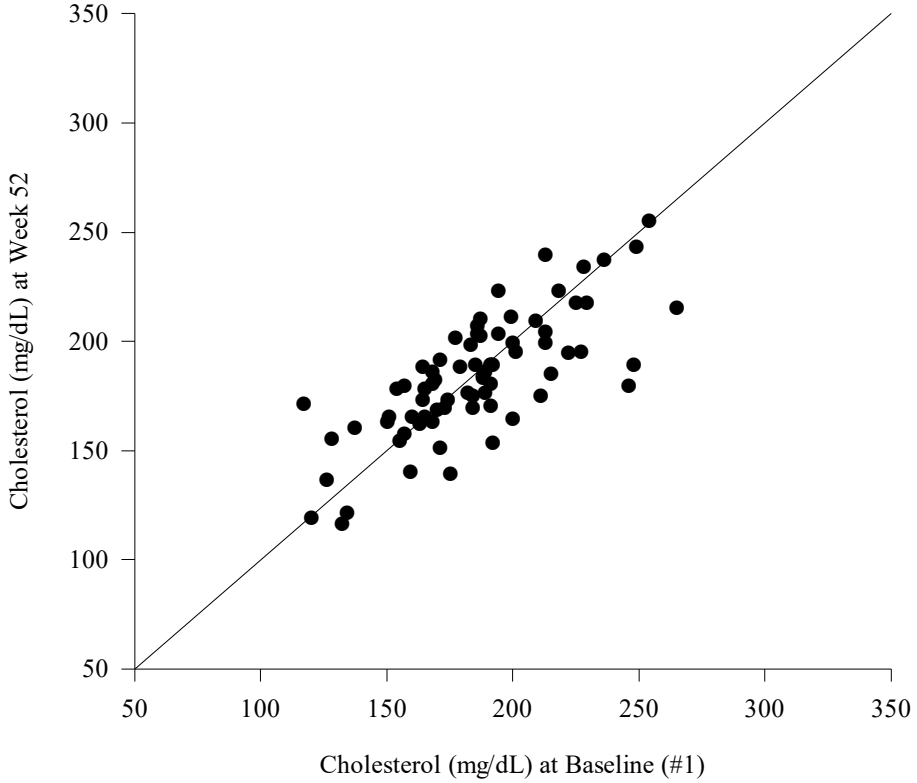


#1 : Baseline is defined as the value at Screening in BBI-4000-06 trial.

PAGE: 467 of 494
PROGRAM: f022 (OUTPUT: f14_03_04_04_scatter)
DATE: 2019/12/09
PROTOCOL NO: BBI-4000-07
Source：5.3.5.2-2 Figure 14.3.4-4 より改変

図 2.7.4-3　臨床検査値の散布図（BBI-4000-07 試験）（続き）
Biochemical（Safety Analysis Set）

Cohort 1 (5%/5%)

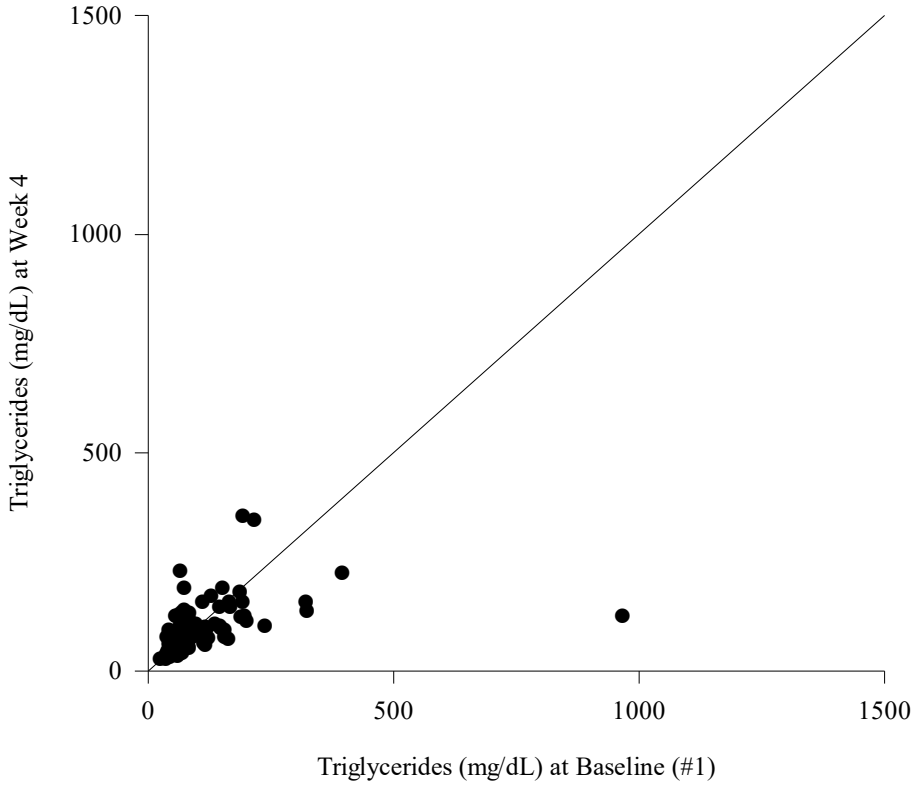


#1 : Baseline is defined as the value at Screening in BBI-4000-06 trial.

PAGE: 468 of 494
PROGRAM: f022 (OUTPUT: f14_03_04_04_scatter)
DATE: 2019/12/09
PROTOCOL NO: BBI-4000-07
Source：5.3.5.2-2 Figure 14.3.4-4 より改変

図 2.7.4-3　臨床検査値の散布図（BBI-4000-07 試験）（続き）
Biochemical（Safety Analysis Set）

Cohort 1 (0%/5%)

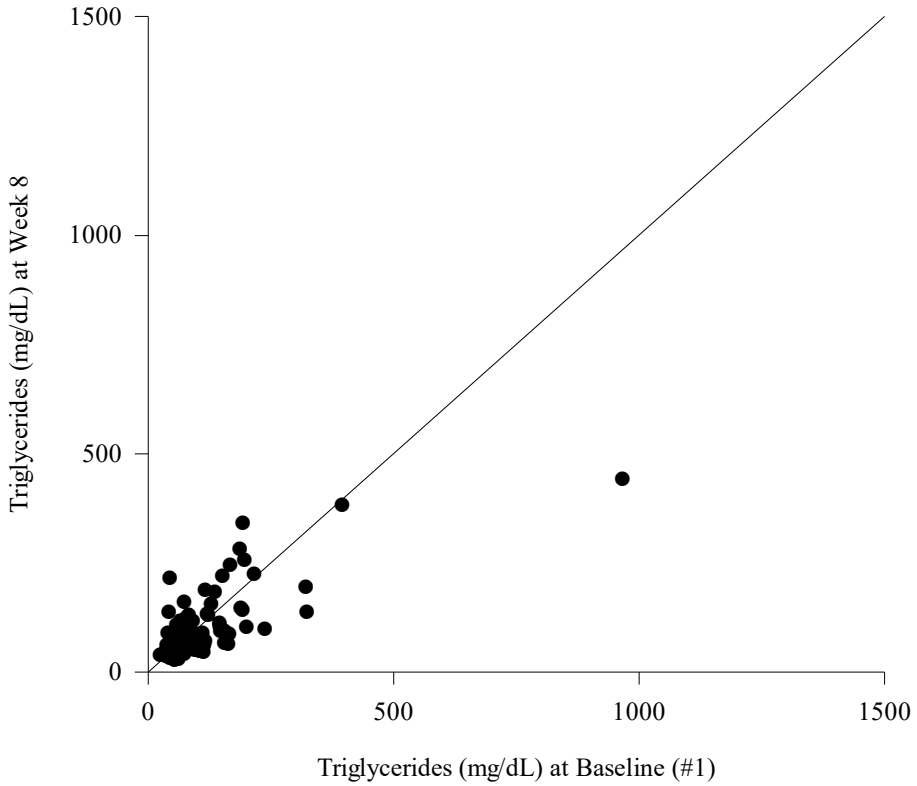


#1 : Baseline is defined as the value at Screening in BBI-4000-06 trial.

PAGE: 469 of 494
PROGRAM: f022 (OUTPUT: f14_03_04_04_scatter)
DATE: 2019/12/09
PROTOCOL NO: BBI-4000-07
Source：5.3.5.2-2 Figure 14.3.4-4 より改変

図 2.7.4-3　臨床検査値の散布図（BBI-4000-07 試験）（続き）
Biochemical（Safety Analysis Set）

Cohort 1 (0%/5%)

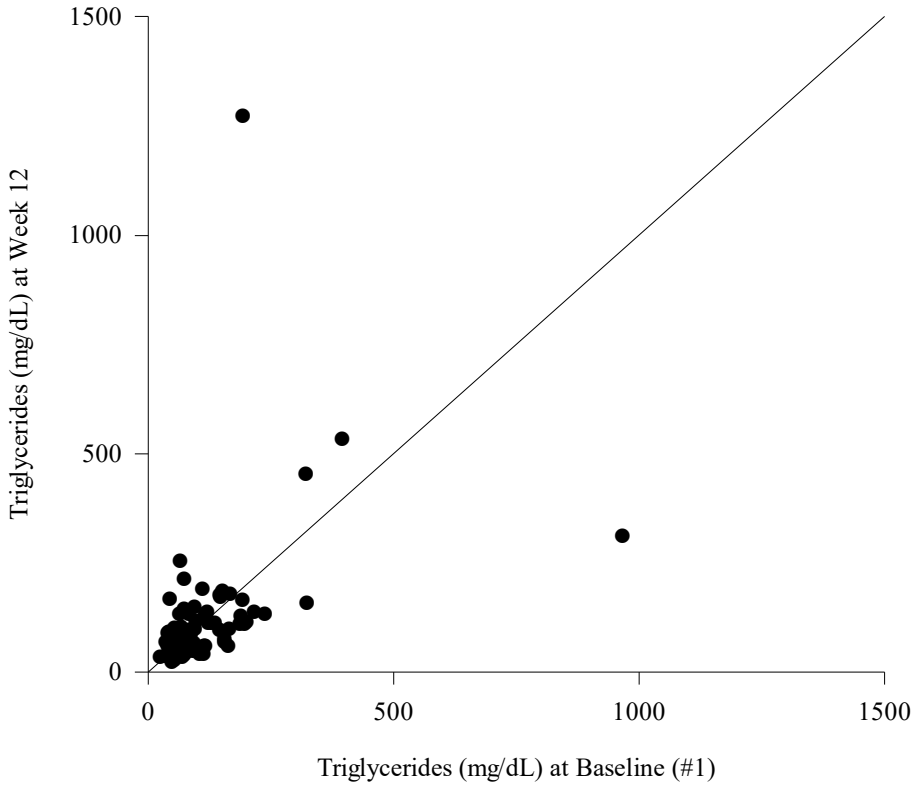


#1 : Baseline is defined as the value at Screening in BBI-4000-06 trial.

PAGE: 470 of 494
PROGRAM: f022 (OUTPUT: f14_03_04_04_scatter)
DATE: 2019/12/09
PROTOCOL NO: BBI-4000-07
Source：5.3.5.2-2 Figure 14.3.4-4 より改変

図 2.7.4-3　臨床検査値の散布図（BBI-4000-07 試験）（続き）
Biochemical（Safety Analysis Set）

Cohort 1 (0%/5%)

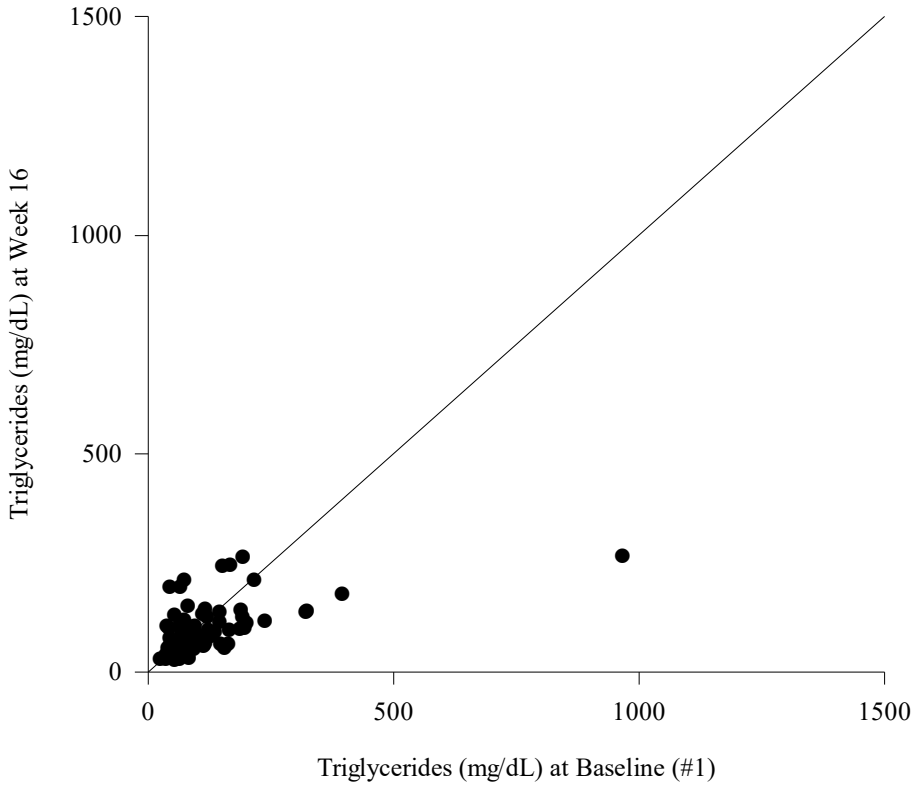


#1 : Baseline is defined as the value at Screening in BBI-4000-06 trial.

PAGE: 471 of 494
PROGRAM: f022 (OUTPUT: f14_03_04_04_scatter)
DATE: 2019/12/09
PROTOCOL NO: BBI-4000-07
Source：5.3.5.2-2 Figure 14.3.4-4 より改変

図 2.7.4-3　臨床検査値の散布図（BBI-4000-07 試験）（続き）
Biochemical（Safety Analysis Set）

Cohort 1 (0%/5%)

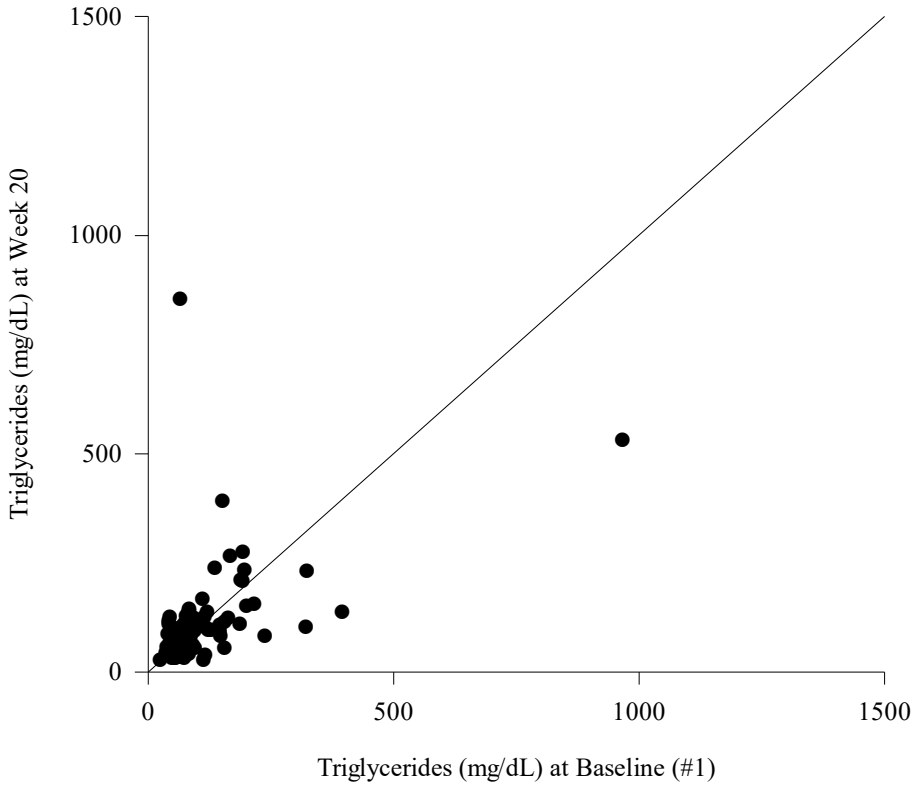


#1 : Baseline is defined as the value at Screening in BBI-4000-06 trial.

PAGE: 472 of 494
PROGRAM: f022 (OUTPUT: f14_03_04_04_scatter)
DATE: 2019/12/09
PROTOCOL NO: BBI-4000-07
Source：5.3.5.2-2 Figure 14.3.4-4 より改変

図 2.7.4-3　臨床検査値の散布図（BBI-4000-07 試験）（続き）
Biochemical（Safety Analysis Set）

Cohort 1 (0%/5%)

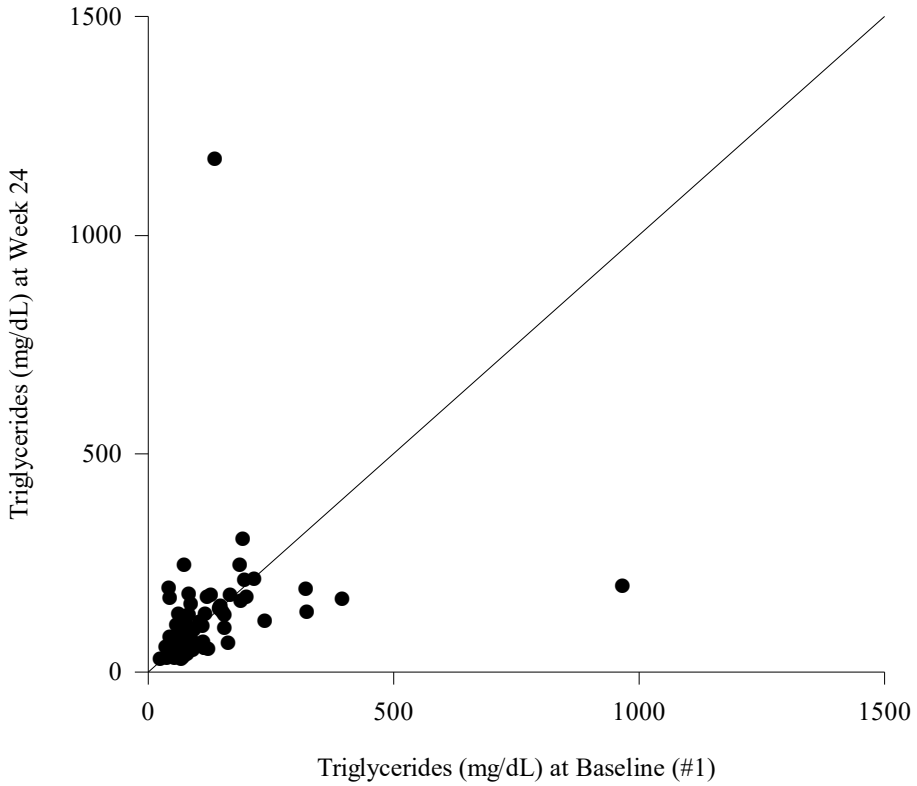


#1 : Baseline is defined as the value at Screening in BBI-4000-06 trial.

PAGE: 473 of 494
PROGRAM: f022 (OUTPUT: f14_03_04_04_scatter)
DATE: 2019/12/09
PROTOCOL NO: BBI-4000-07
Source：5.3.5.2-2 Figure 14.3.4-4 より改変

図 2.7.4-3　臨床検査値の散布図（BBI-4000-07 試験）（続き）
Biochemical（Safety Analysis Set）

Cohort 1 (0%/5%)

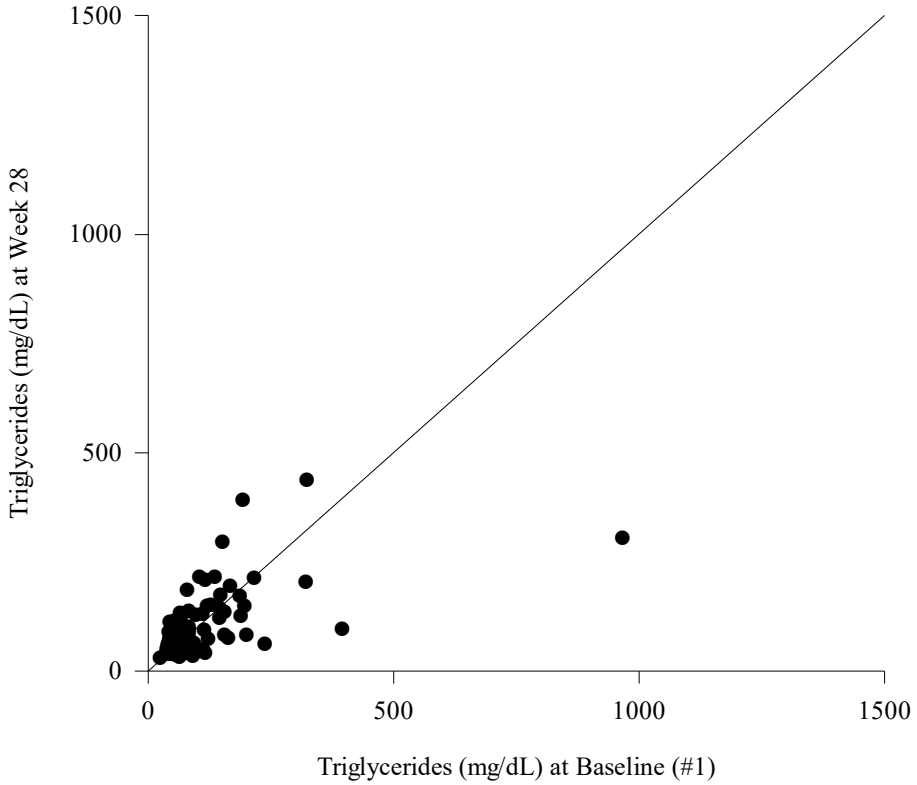


#1 : Baseline is defined as the value at Screening in BBI-4000-06 trial.

PAGE: 474 of 494
PROGRAM: f022 (OUTPUT: f14_03_04_04_scatter)
DATE: 2019/12/09
PROTOCOL NO: BBI-4000-07
Source：5.3.5.2-2 Figure 14.3.4-4 より改変

図 2.7.4-3　臨床検査値の散布図（BBI-4000-07 試験）（続き）
Biochemical（Safety Analysis Set）

Cohort 1 (0%/5%)

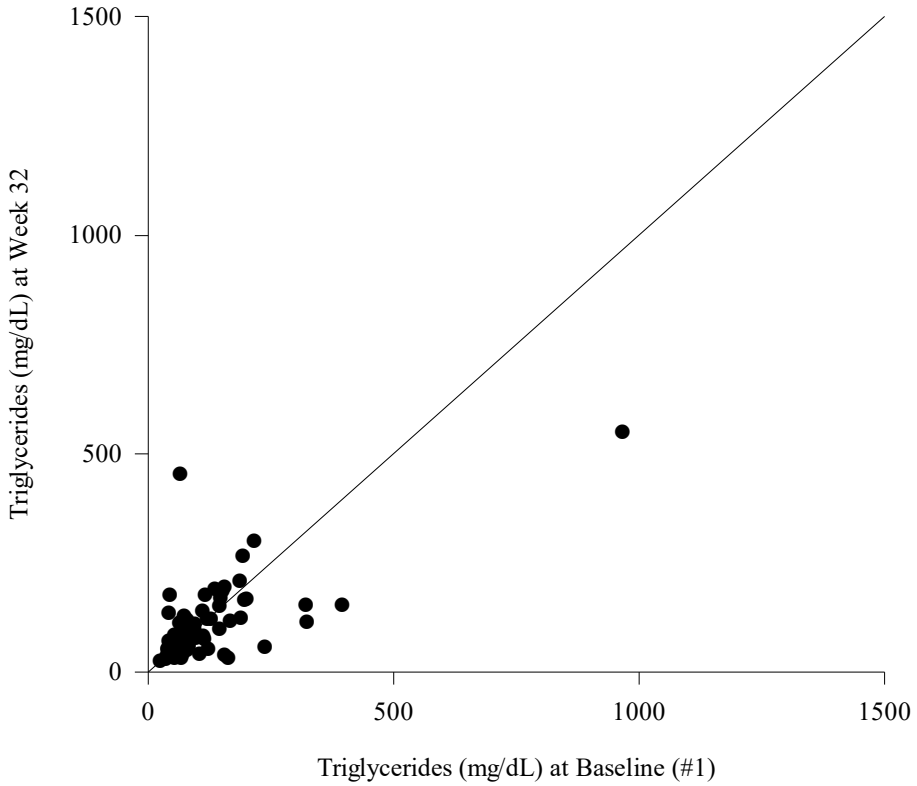


#1 : Baseline is defined as the value at Screening in BBI-4000-06 trial.

PAGE: 475 of 494
PROGRAM: f022 (OUTPUT: f14_03_04_04_scatter)
DATE: 2019/12/09
PROTOCOL NO: BBI-4000-07
Source：5.3.5.2-2 Figure 14.3.4-4 より改変

図 2.7.4-3　臨床検査値の散布図（BBI-4000-07 試験）（続き）
Biochemical（Safety Analysis Set）

Cohort 1 (0%/5%)

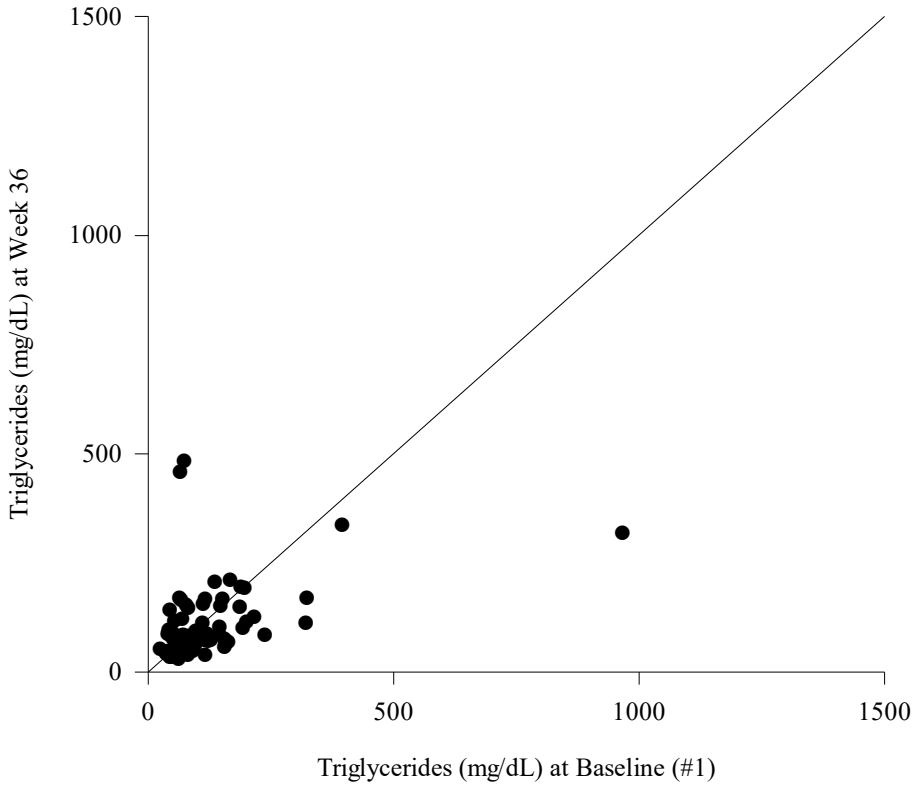


#1 : Baseline is defined as the value at Screening in BBI-4000-06 trial.

PAGE: 476 of 494
PROGRAM: f022 (OUTPUT: f14_03_04_04_scatter)
DATE: 2019/12/09
PROTOCOL NO: BBI-4000-07
Source：5.3.5.2-2 Figure 14.3.4-4 より改変

図 2.7.4-3　臨床検査値の散布図（BBI-4000-07 試験）（続き）
Biochemical（Safety Analysis Set）

Cohort 1 (0%/5%)

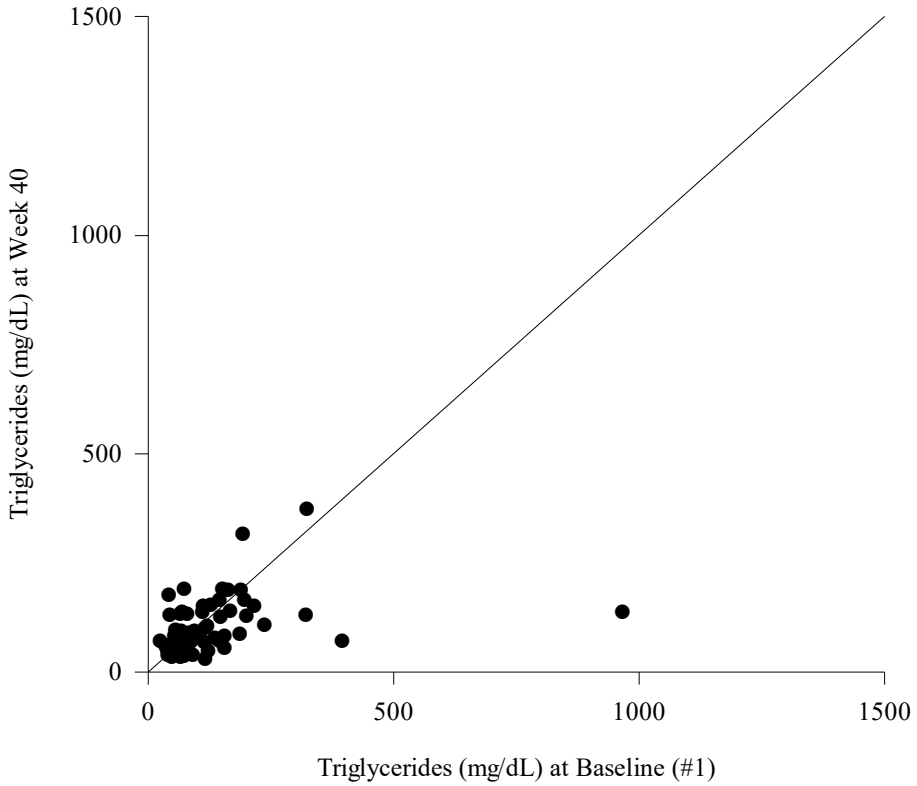


#1 : Baseline is defined as the value at Screening in BBI-4000-06 trial.

PAGE: 477 of 494
PROGRAM: f022 (OUTPUT: f14_03_04_04_scatter)
DATE: 2019/12/09
PROTOCOL NO: BBI-4000-07
Source：5.3.5.2-2 Figure 14.3.4-4 より改変

図 2.7.4-3　臨床検査値の散布図（BBI-4000-07 試験）（続き）
Biochemical（Safety Analysis Set）

Cohort 1 (0%/5%)

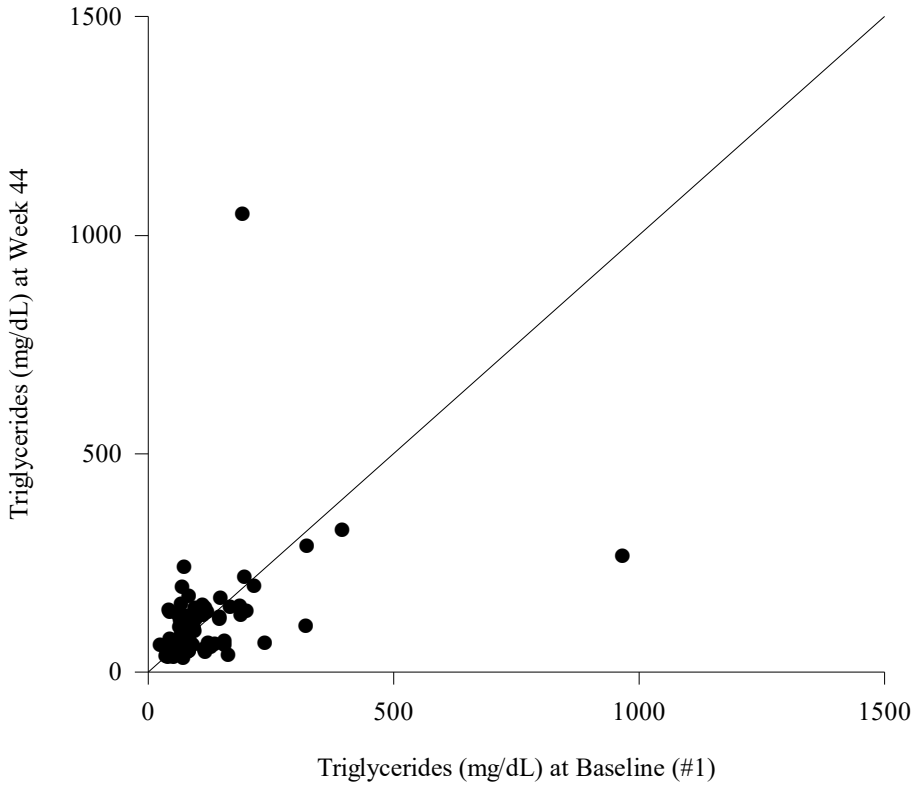


#1 : Baseline is defined as the value at Screening in BBI-4000-06 trial.

PAGE: 478 of 494
PROGRAM: f022 (OUTPUT: f14_03_04_04_scatter)
DATE: 2019/12/09
PROTOCOL NO: BBI-4000-07
Source：5.3.5.2-2 Figure 14.3.4-4 より改変

図 2.7.4-3　臨床検査値の散布図（BBI-4000-07 試験）（続き）
Biochemical（Safety Analysis Set）

Cohort 1 (0%/5%)

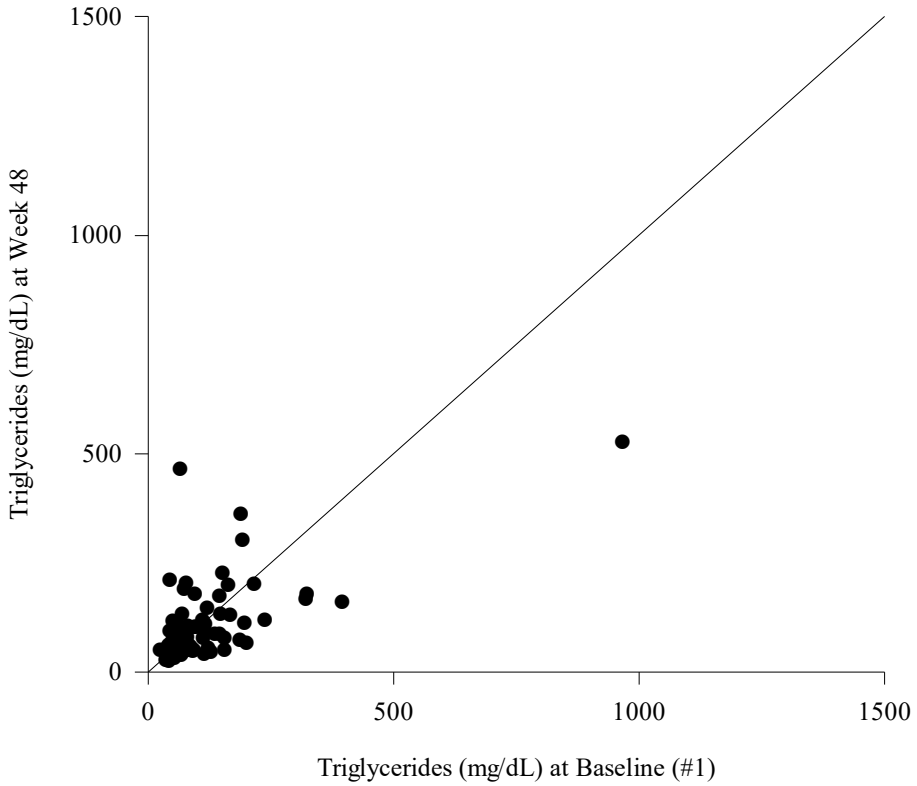


#1 : Baseline is defined as the value at Screening in BBI-4000-06 trial.

PAGE: 479 of 494
PROGRAM: f022 (OUTPUT: f14_03_04_04_scatter)
DATE: 2019/12/09
PROTOCOL NO: BBI-4000-07
Source：5.3.5.2-2 Figure 14.3.4-4 より改変

図 2.7.4-3　臨床検査値の散布図（BBI-4000-07 試験）（続き）
Biochemical（Safety Analysis Set）

Cohort 1 (0%/5%)

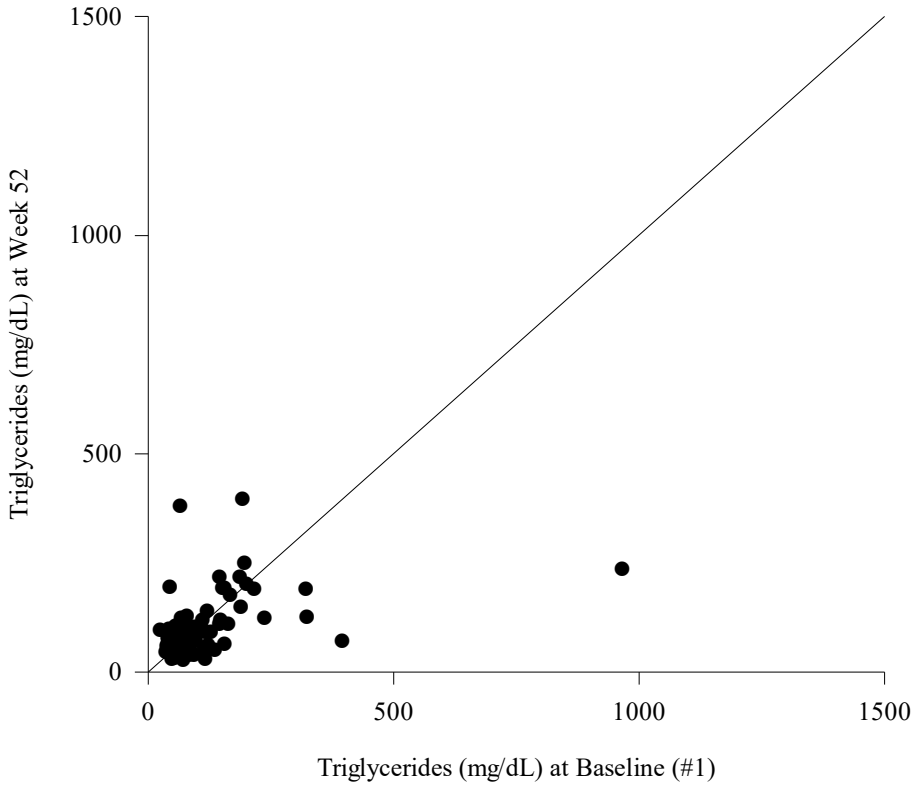


#1 : Baseline is defined as the value at Screening in BBI-4000-06 trial.

PAGE: 480 of 494
PROGRAM: f022 (OUTPUT: f14_03_04_04_scatter)
DATE: 2019/12/09
PROTOCOL NO: BBI-4000-07
Source：5.3.5.2-2 Figure 14.3.4-4 より改変

図 2.7.4-3　臨床検査値の散布図（BBI-4000-07 試験）（続き）
Biochemical（Safety Analysis Set）

Cohort 1 (0%/5%)

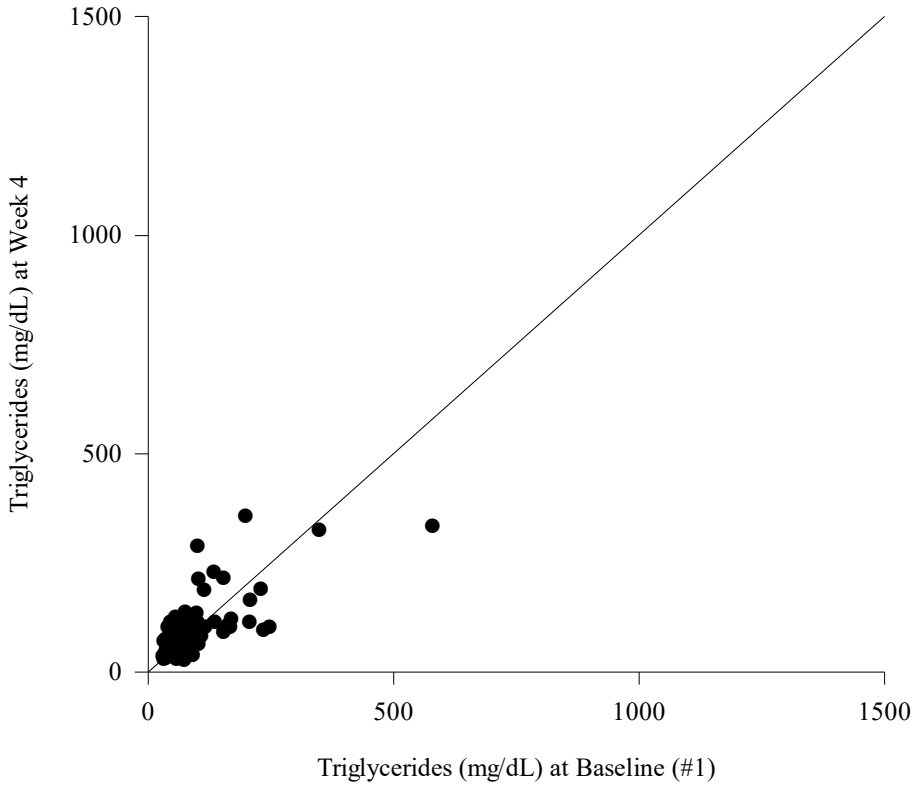


#1 : Baseline is defined as the value at Screening in BBI-4000-06 trial.

PAGE: 481 of 494
PROGRAM: f022 (OUTPUT: f14_03_04_04_scatter)
DATE: 2019/12/09
PROTOCOL NO: BBI-4000-07
Source：5.3.5.2-2 Figure 14.3.4-4 より改変

図 2.7.4-3　臨床検査値の散布図（BBI-4000-07 試験）（続き）
Biochemical（Safety Analysis Set）

Cohort 1 (5%/5%)

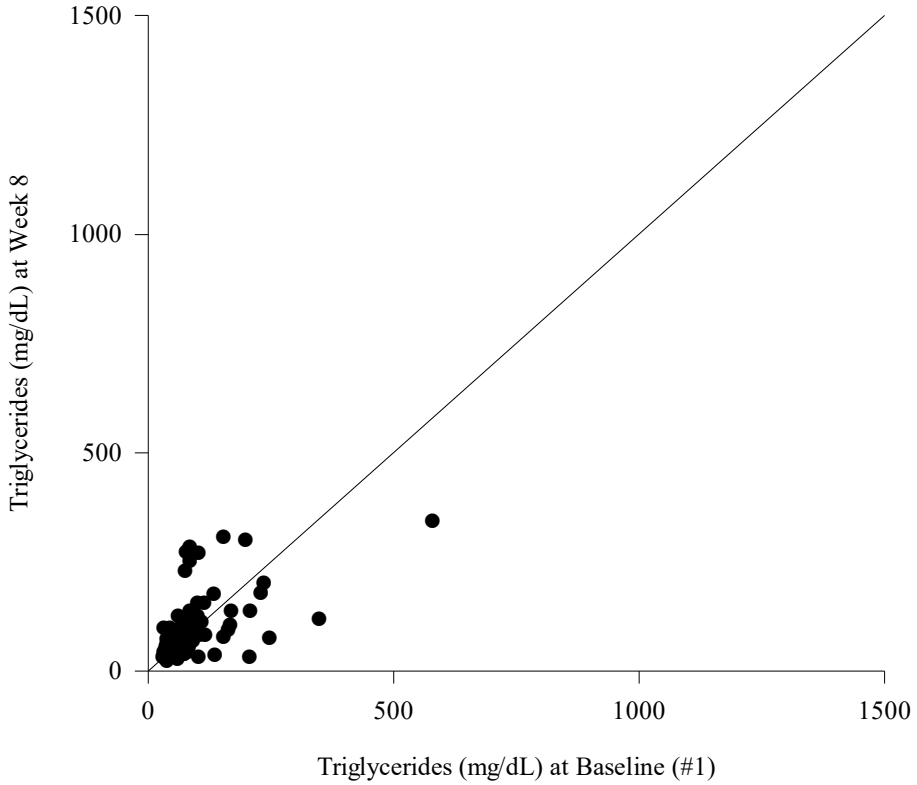


#1 : Baseline is defined as the value at Screening in BBI-4000-06 trial.

PAGE: 482 of 494
PROGRAM: f022 (OUTPUT: f14_03_04_04_scatter)
DATE: 2019/12/09
PROTOCOL NO: BBI-4000-07
Source：5.3.5.2-2 Figure 14.3.4-4 より改変

図 2.7.4-3　臨床検査値の散布図（BBI-4000-07 試験）（続き）
Biochemical（Safety Analysis Set）

Cohort 1 (5%/5%)

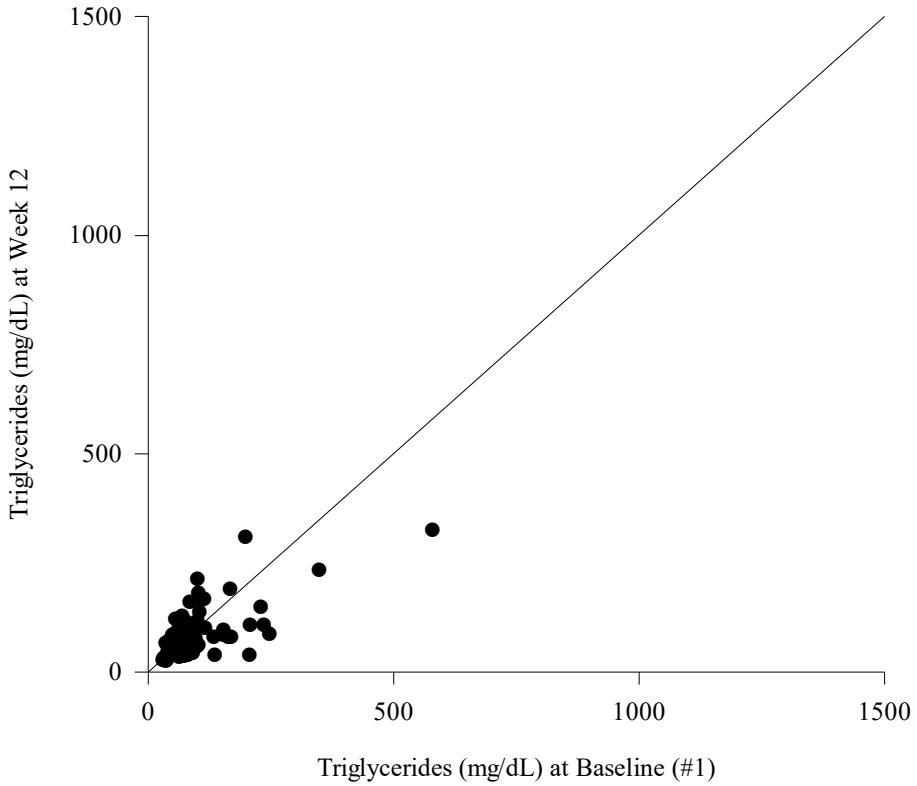


#1 : Baseline is defined as the value at Screening in BBI-4000-06 trial.

PAGE: 483 of 494
PROGRAM: f022 (OUTPUT: f14_03_04_04_scatter)
DATE: 2019/12/09
PROTOCOL NO: BBI-4000-07
Source：5.3.5.2-2 Figure 14.3.4-4 より改変

図 2.7.4-3　臨床検査値の散布図（BBI-4000-07 試験）（続き）
Biochemical（Safety Analysis Set）

Cohort 1 (5%/5%)

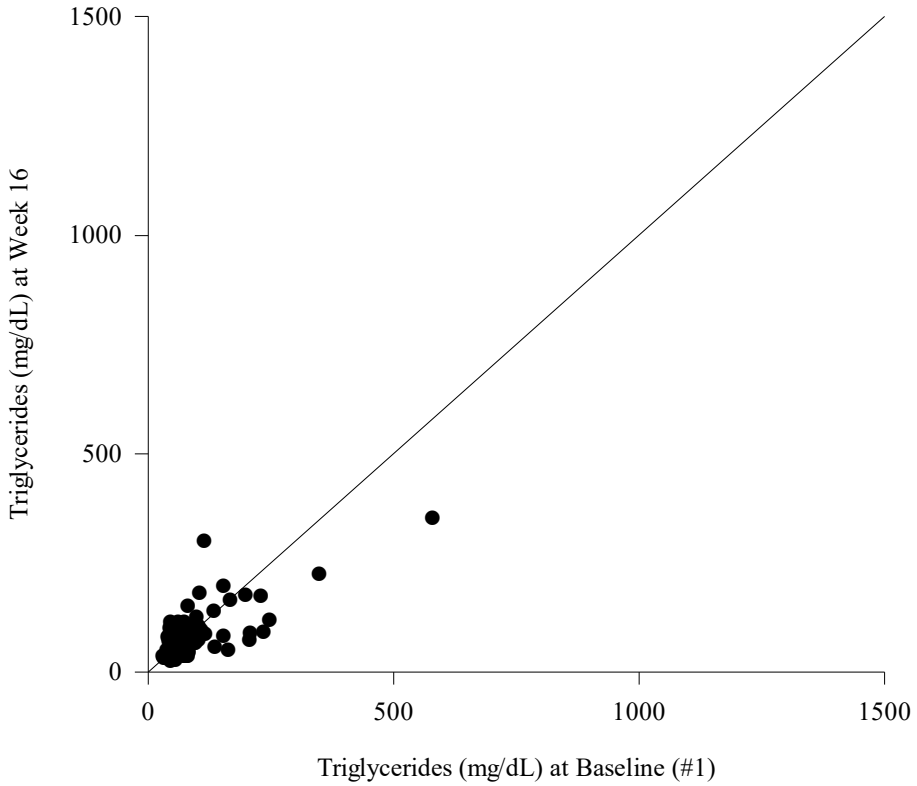


#1 : Baseline is defined as the value at Screening in BBI-4000-06 trial.

PAGE: 484 of 494
PROGRAM: f022 (OUTPUT: f14_03_04_04_scatter)
DATE: 2019/12/09
PROTOCOL NO: BBI-4000-07
Source：5.3.5.2-2 Figure 14.3.4-4 より改変

図 2.7.4-3　臨床検査値の散布図（BBI-4000-07 試験）（続き）
Biochemical（Safety Analysis Set）

Cohort 1 (5%/5%)

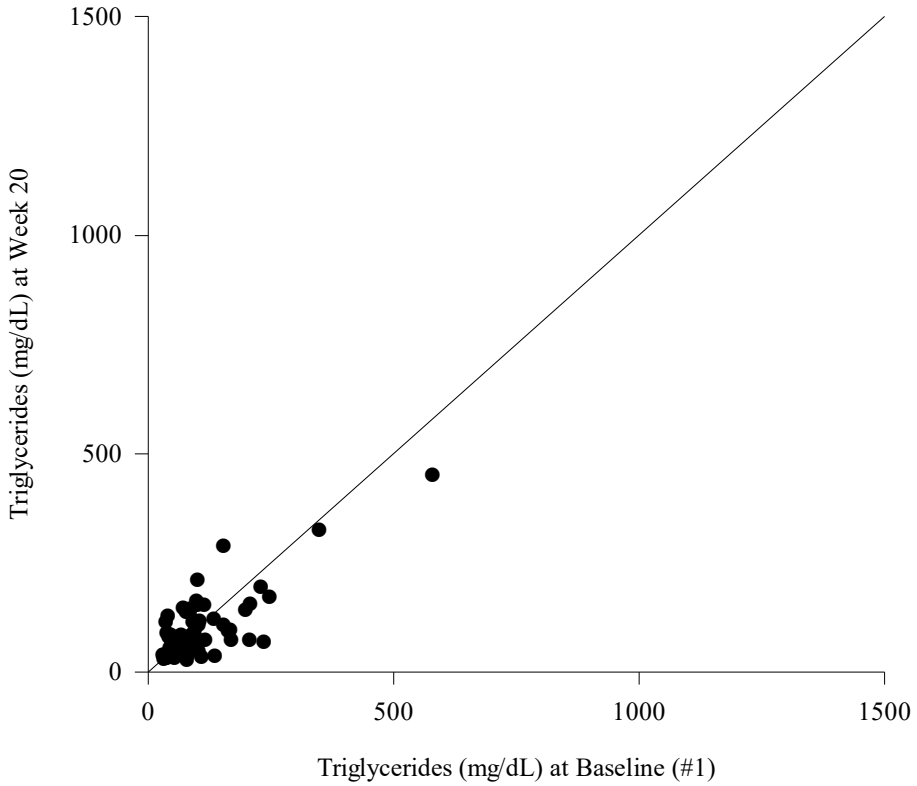


#1 : Baseline is defined as the value at Screening in BBI-4000-06 trial.

PAGE: 485 of 494
PROGRAM: f022 (OUTPUT: f14_03_04_04_scatter)
DATE: 2019/12/09
PROTOCOL NO: BBI-4000-07
Source：5.3.5.2-2 Figure 14.3.4-4 より改変

図 2.7.4-3　臨床検査値の散布図（BBI-4000-07 試験）（続き）
Biochemical（Safety Analysis Set）

Cohort 1 (5%/5%)

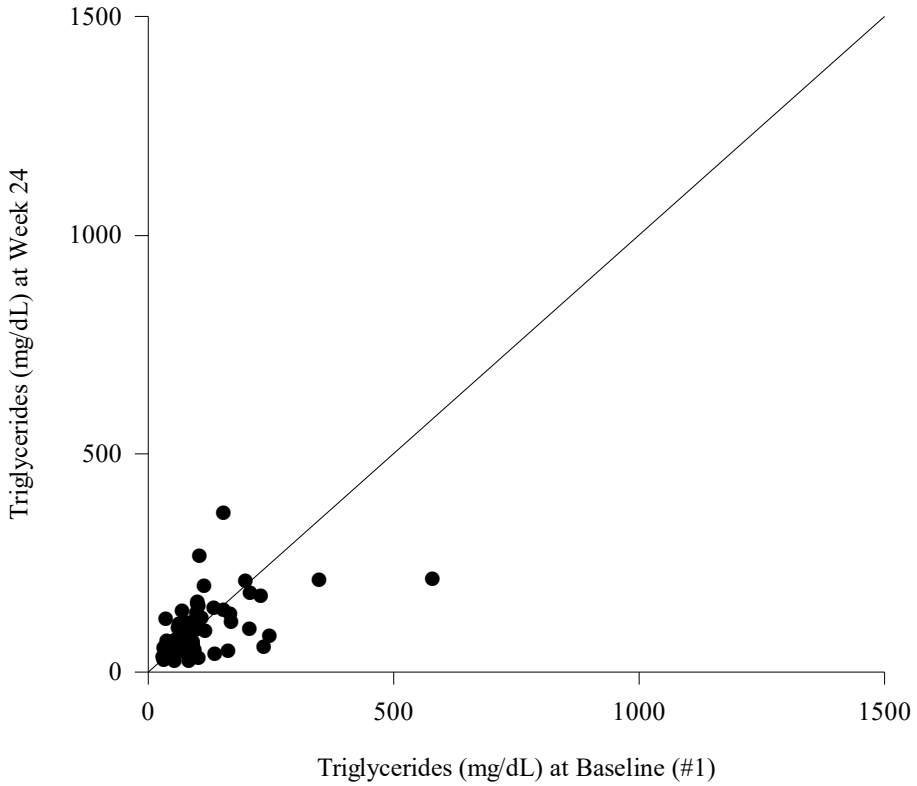


#1 : Baseline is defined as the value at Screening in BBI-4000-06 trial.

PAGE: 486 of 494
PROGRAM: f022 (OUTPUT: f14_03_04_04_scatter)
DATE: 2019/12/09
PROTOCOL NO: BBI-4000-07
Source：5.3.5.2-2 Figure 14.3.4-4 より改変

図 2.7.4-3　臨床検査値の散布図（BBI-4000-07 試験）（続き）
Biochemical（Safety Analysis Set）

Cohort 1 (5%/5%)

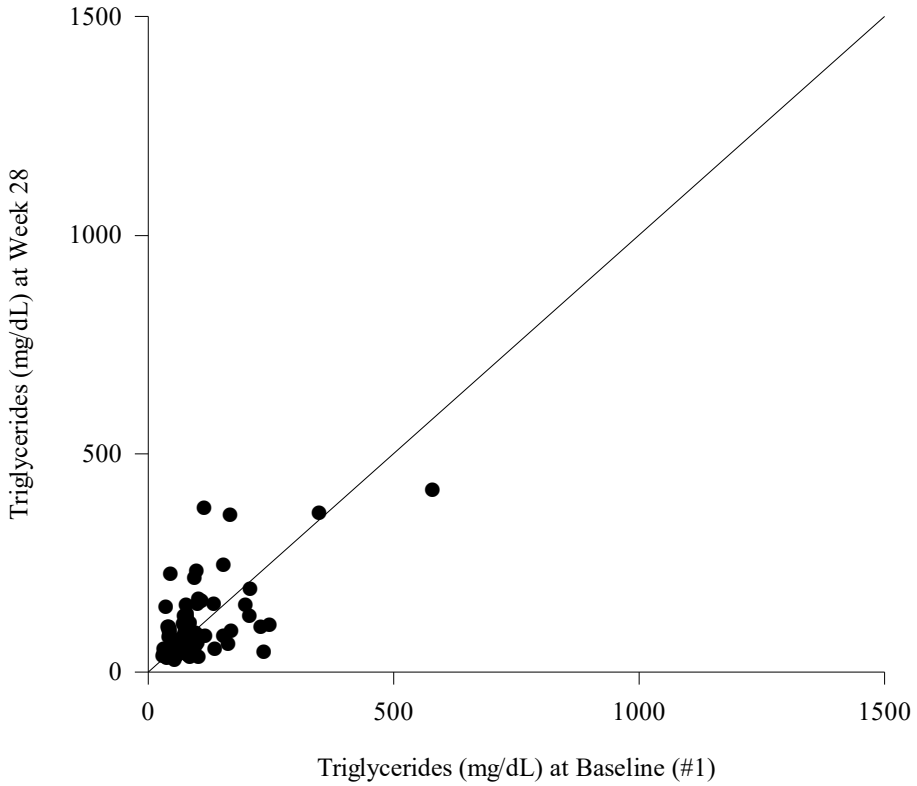


#1 : Baseline is defined as the value at Screening in BBI-4000-06 trial.

PAGE: 487 of 494
PROGRAM: f022 (OUTPUT: f14_03_04_04_scatter)
DATE: 2019/12/09
PROTOCOL NO: BBI-4000-07
Source：5.3.5.2-2 Figure 14.3.4-4 より改変

図 2.7.4-3　臨床検査値の散布図（BBI-4000-07 試験）（続き）
Biochemical（Safety Analysis Set）

Cohort 1 (5%/5%)

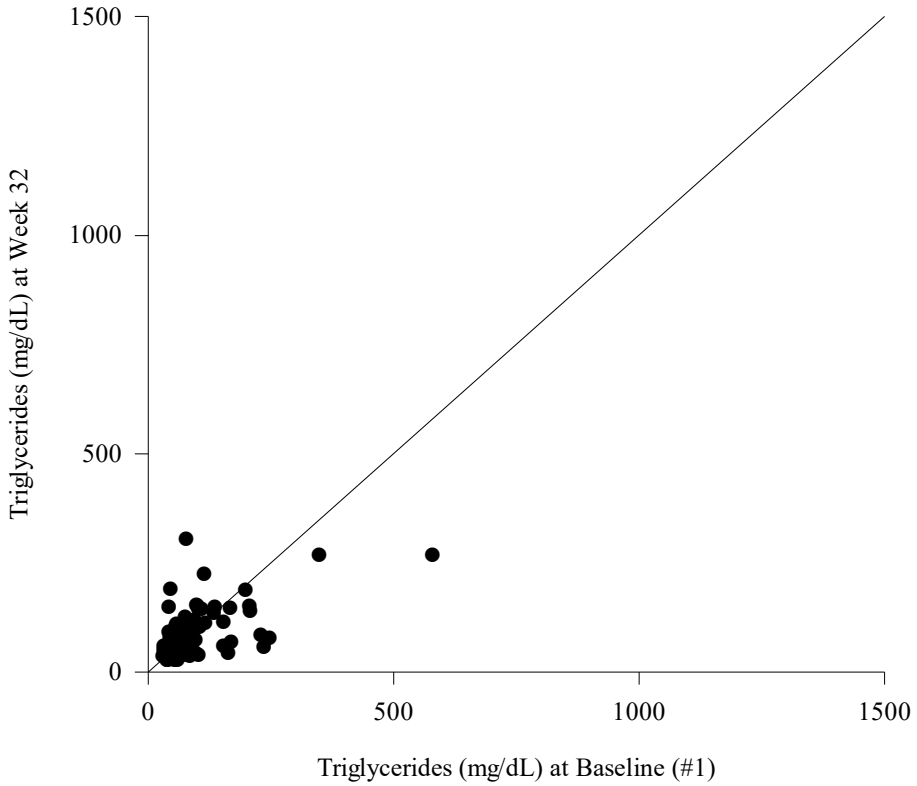


#1 : Baseline is defined as the value at Screening in BBI-4000-06 trial.

PAGE: 488 of 494
PROGRAM: f022 (OUTPUT: f14_03_04_04_scatter)
DATE: 2019/12/09
PROTOCOL NO: BBI-4000-07
Source：5.3.5.2-2 Figure 14.3.4-4 より改変

図 2.7.4-3　臨床検査値の散布図（BBI-4000-07 試験）（続き）
Biochemical（Safety Analysis Set）

Cohort 1 (5%/5%)

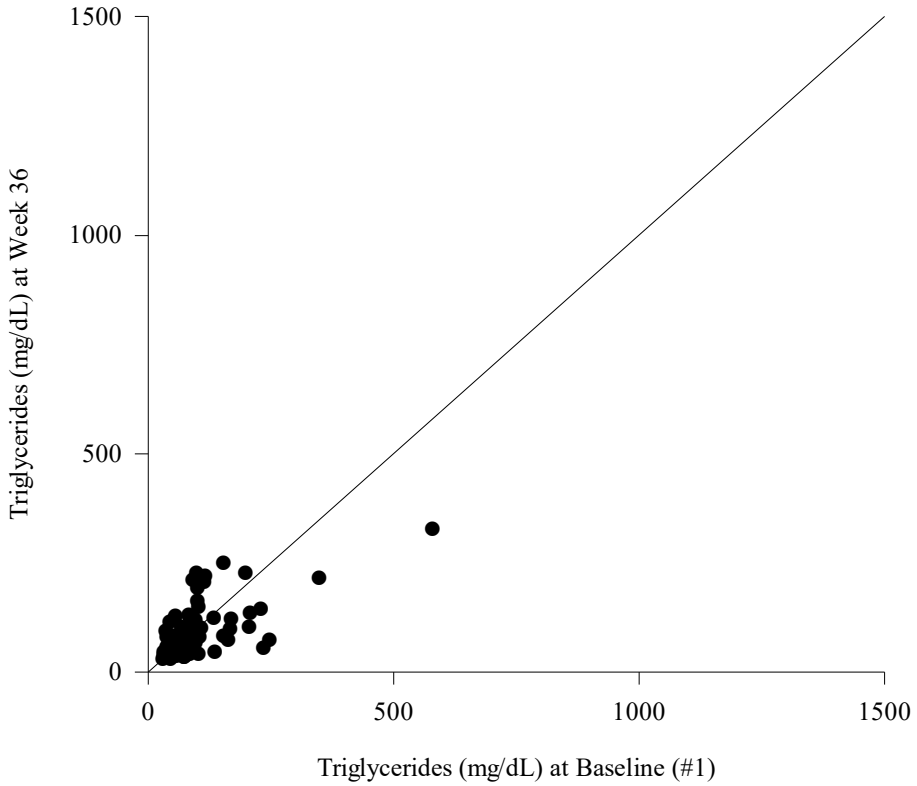


#1 : Baseline is defined as the value at Screening in BBI-4000-06 trial.

PAGE: 489 of 494
PROGRAM: f022 (OUTPUT: f14_03_04_04_scatter)
DATE: 2019/12/09
PROTOCOL NO: BBI-4000-07
Source：5.3.5.2-2 Figure 14.3.4-4 より改変

図 2.7.4-3　臨床検査値の散布図（BBI-4000-07 試験）（続き）
Biochemical（Safety Analysis Set）

Cohort 1 (5%/5%)

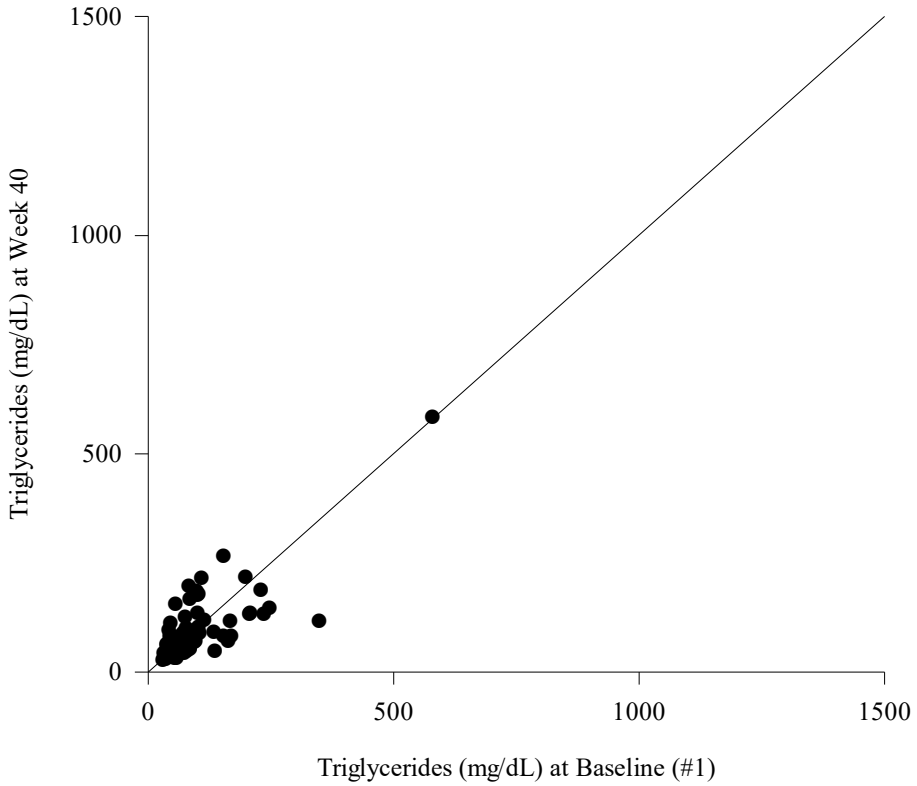


#1 : Baseline is defined as the value at Screening in BBI-4000-06 trial.

PAGE: 490 of 494
PROGRAM: f022 (OUTPUT: f14_03_04_04_scatter)
DATE: 2019/12/09
PROTOCOL NO: BBI-4000-07
Source：5.3.5.2-2 Figure 14.3.4-4 より改変

図 2.7.4-3　臨床検査値の散布図（BBI-4000-07 試験）（続き）
Biochemical（Safety Analysis Set）

Cohort 1 (5%/5%)

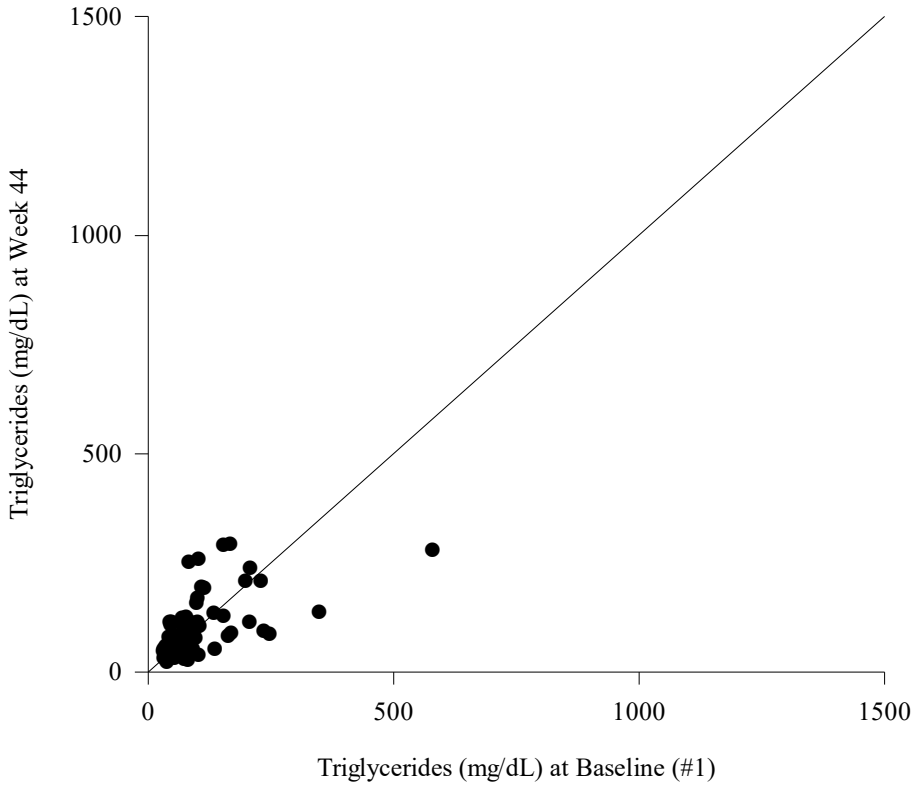


#1 : Baseline is defined as the value at Screening in BBI-4000-06 trial.

PAGE: 491 of 494
PROGRAM: f022 (OUTPUT: f14_03_04_04_scatter)
DATE: 2019/12/09
PROTOCOL NO: BBI-4000-07
Source：5.3.5.2-2 Figure 14.3.4-4 より改変

図 2.7.4-3　臨床検査値の散布図（BBI-4000-07 試験）（続き）
Biochemical（Safety Analysis Set）

Cohort 1 (5%/5%)

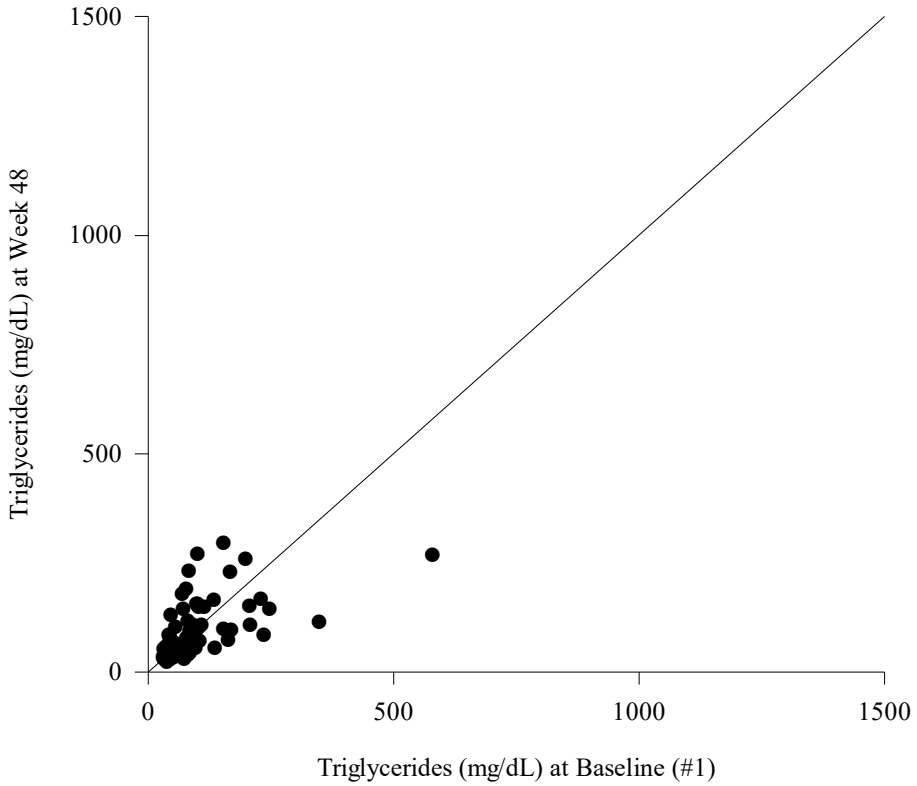


#1 : Baseline is defined as the value at Screening in BBI-4000-06 trial.

PAGE: 492 of 494
PROGRAM: f022 (OUTPUT: f14_03_04_04_scatter)
DATE: 2019/12/09
PROTOCOL NO: BBI-4000-07
Source：5.3.5.2-2 Figure 14.3.4-4 より改変

図 2.7.4-3　臨床検査値の散布図（BBI-4000-07 試験）（続き）
Biochemical（Safety Analysis Set）

Cohort 1 (5%/5%)

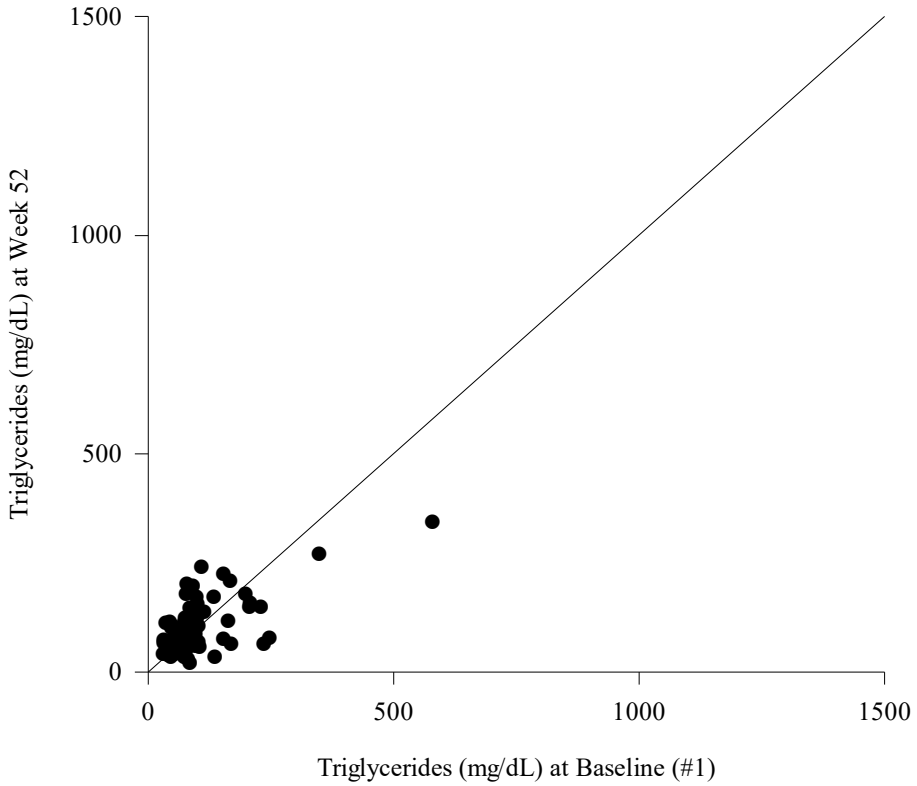


#1 : Baseline is defined as the value at Screening in BBI-4000-06 trial.

PAGE: 493 of 494
PROGRAM: f022 (OUTPUT: f14_03_04_04_scatter)
DATE: 2019/12/09
PROTOCOL NO: BBI-4000-07
Source：5.3.5.2-2 Figure 14.3.4-4 より改変

図 2.7.4-3　臨床検査値の散布図（BBI-4000-07 試験）（続き）
Biochemical（Safety Analysis Set）

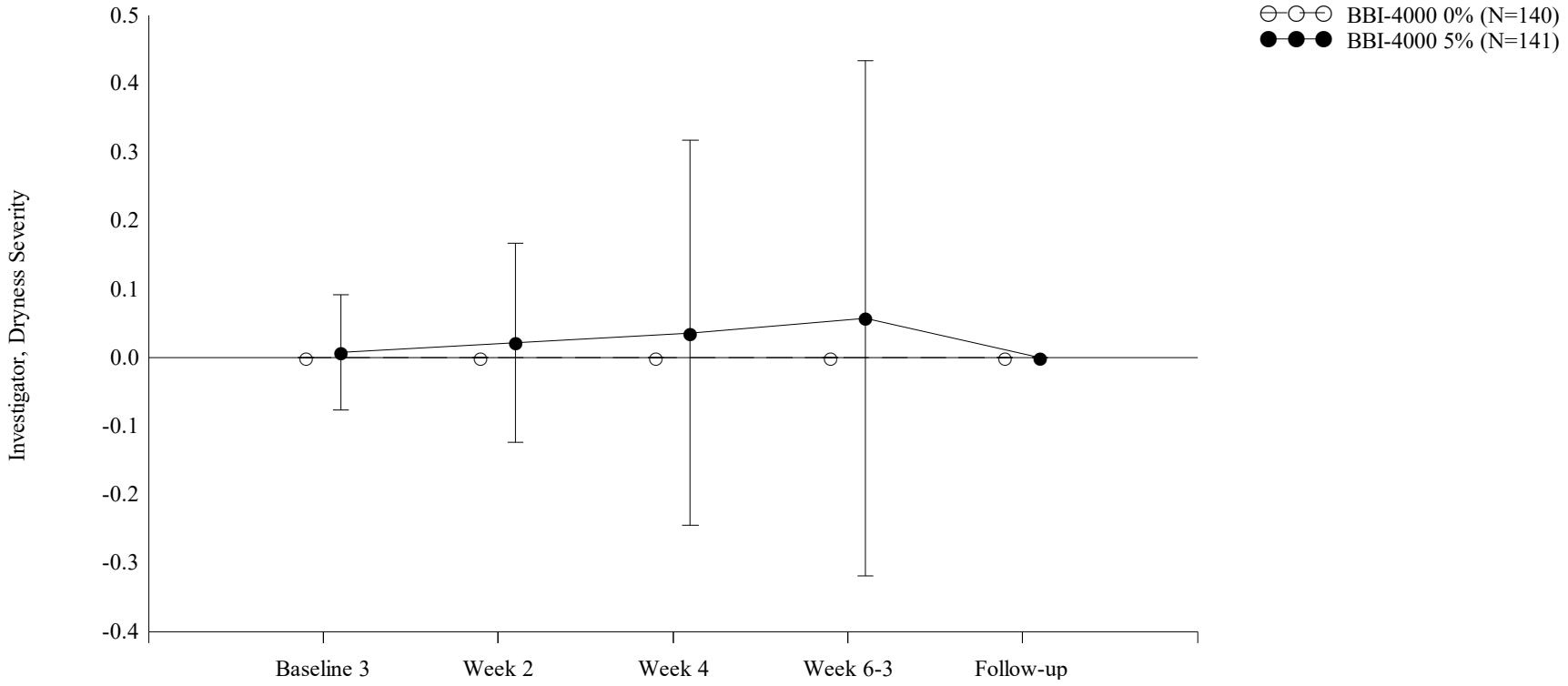
Cohort 1 (5%/5%)



#1 : Baseline is defined as the value at Screening in BBI-4000-06 trial.

PAGE: 494 of 494
PROGRAM: f022 (OUTPUT: f14_03_04_04_scatter)
DATE: 2019/12/09
PROTOCOL NO: BBI-4000-07
Source：5.3.5.2-2 Figure 14.3.4-4 より改変

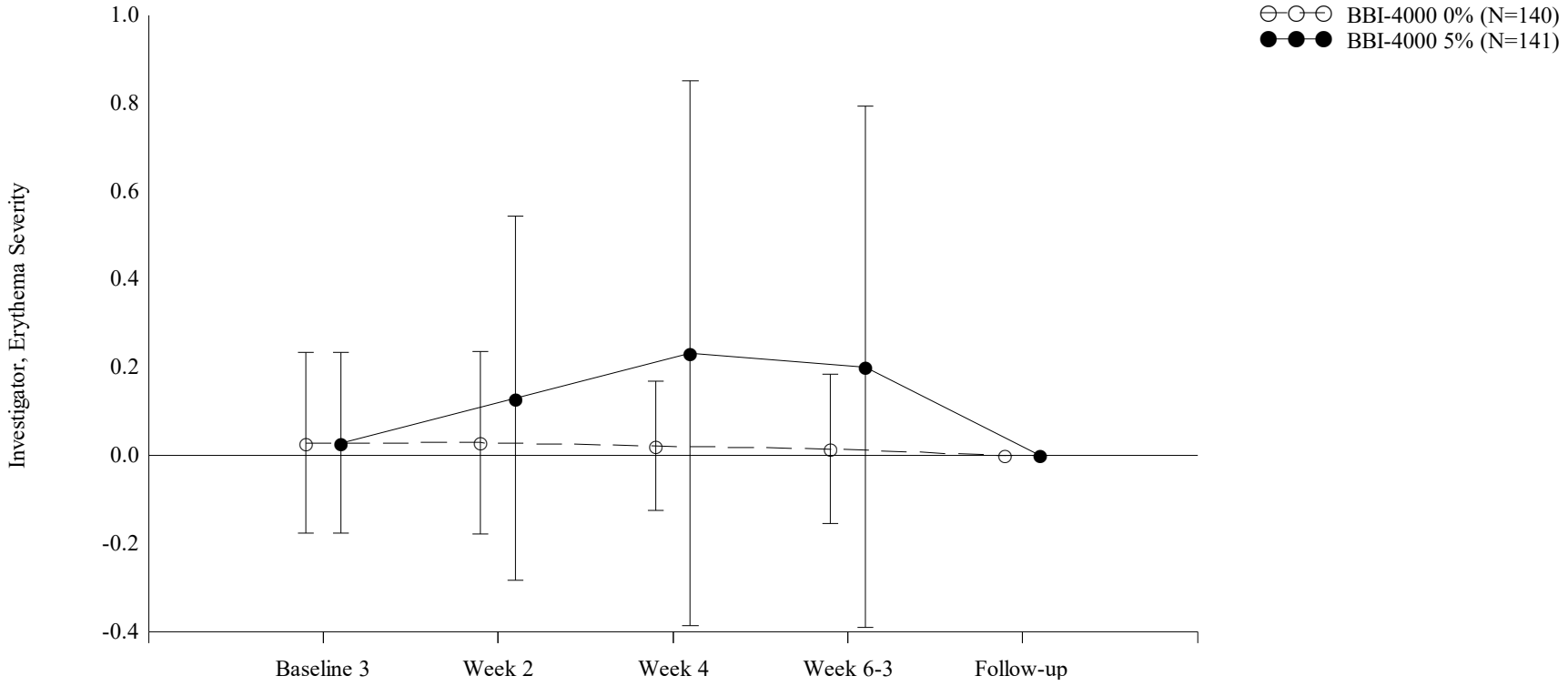
図 2.7.4-4　局所忍容性の推移図（BBI-4000-06 試験）
（Safety Analysis Set）



Local tolerability score is defined as below.
0 : Absent, 1 : Minimal, 2 : Mild, 3 : Moderate, 4 : Severe
The greater result of left axilla or right axilla is used for Local Tolerability analysis.

PAGE: 1 of 3
PROGRAM: f024 (OUTPUT: f14_03_04_06_meansd)
DATE: 2019/05/21
PROTOCOL NO: BBI-4000-06
Source：5.3.5.1-2 Figure 14.3.4-6 より改変

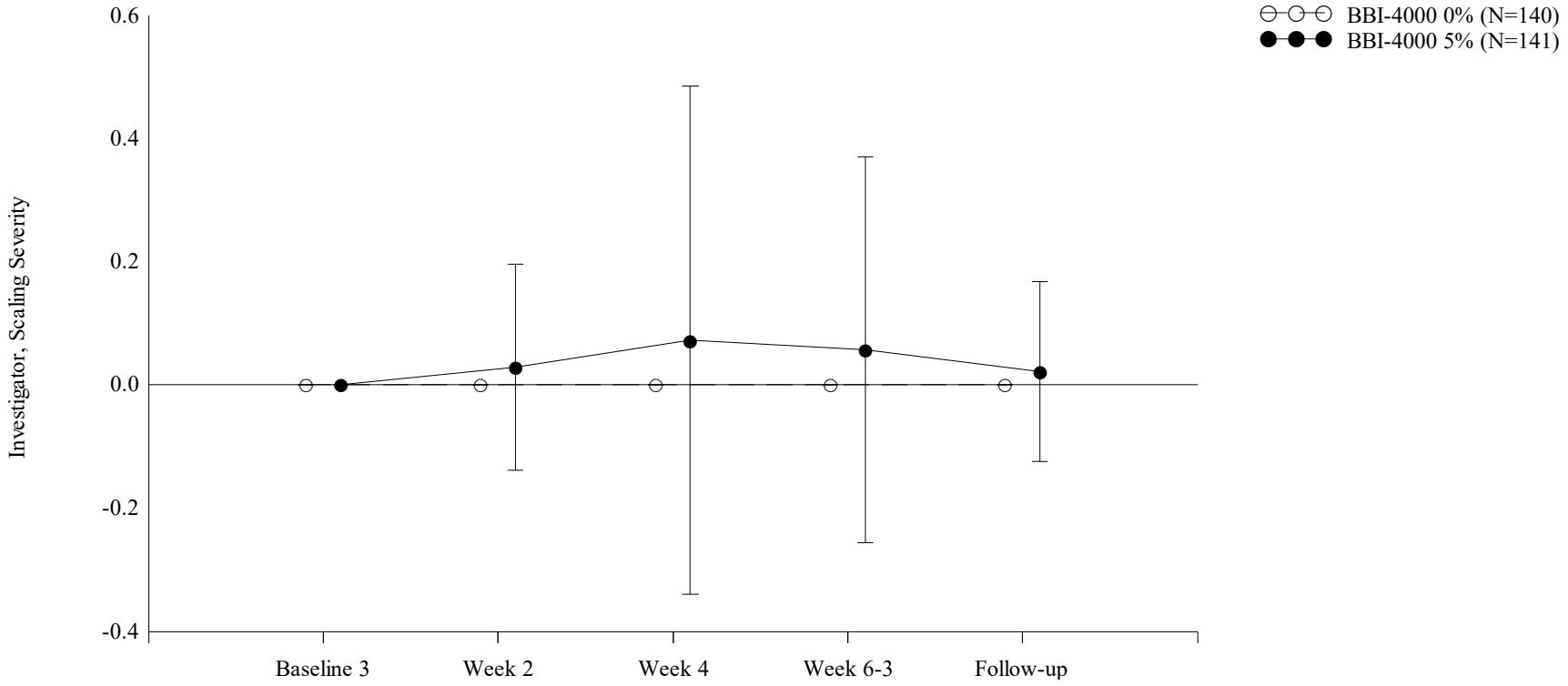
図 2.7.4-4　局所忍容性の推移図（BBI-4000-06 試験）（続き）
（Safety Analysis Set）



Local tolerability score is defined as below.
0 : Absent, 1 : Minimal, 2 : Mild, 3 : Moderate, 4 : Severe
The greater result of left axilla or right axilla is used for Local Tolerability analysis.

PAGE: 2 of 3
PROGRAM: f024 (OUTPUT: f14_03_04_06_meansd)
DATE: 2019/05/21
PROTOCOL NO: BBI-4000-06
Source：5.3.5.1-2 Figure 14.3.4-6 より改変

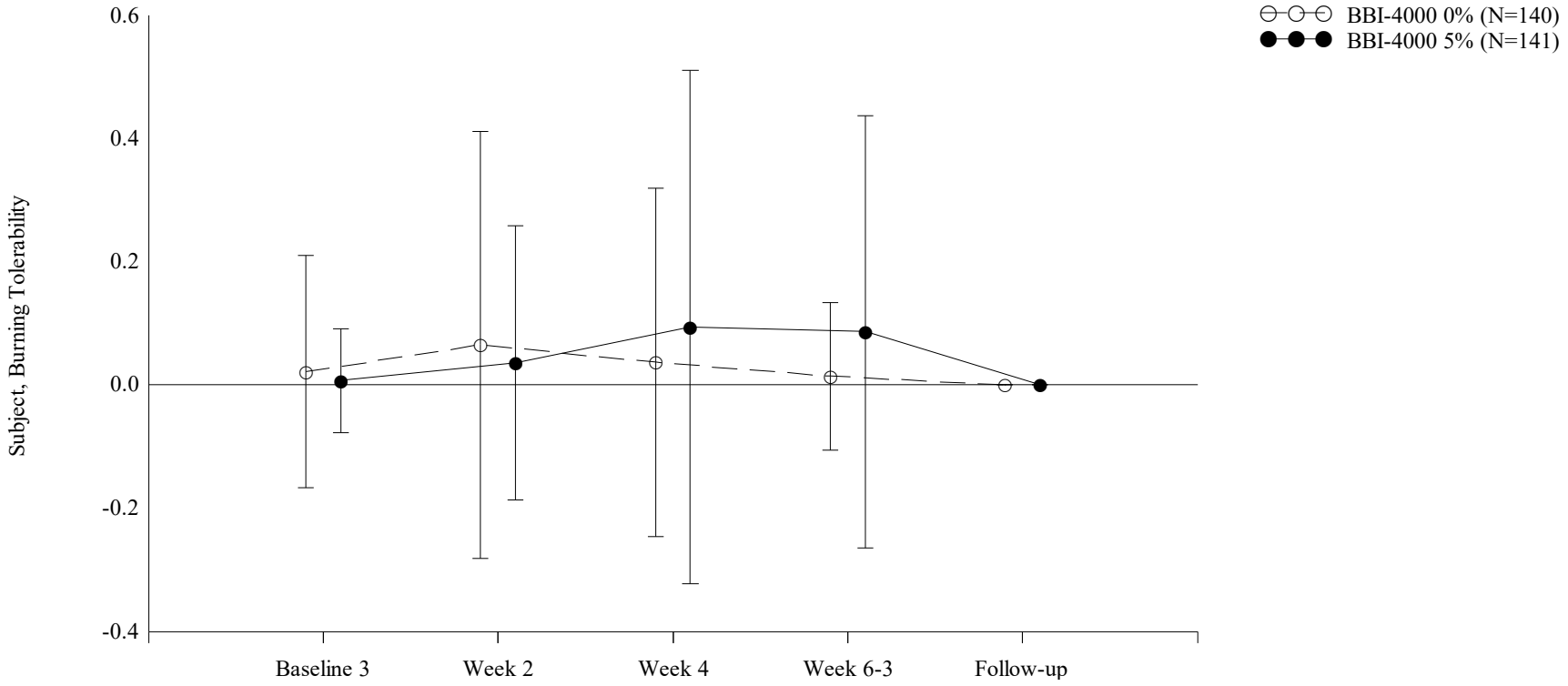
図 2.7.4-4　局所忍容性の推移図（BBI-4000-06 試験）（続き）
（Safety Analysis Set）



Local tolerability score is defined as below.
0 : Absent, 1 : Minimal, 2 : Mild, 3 : Moderate, 4 : Severe
The greater result of left axilla or right axilla is used for Local Tolerability analysis.

PAGE: 3 of 3
PROGRAM: f024 (OUTPUT: f14_03_04_06_meansd)
DATE: 2019/05/21
PROTOCOL NO: BBI-4000-06
Source：5.3.5.1-2 Figure 14.3.4-6 より改変

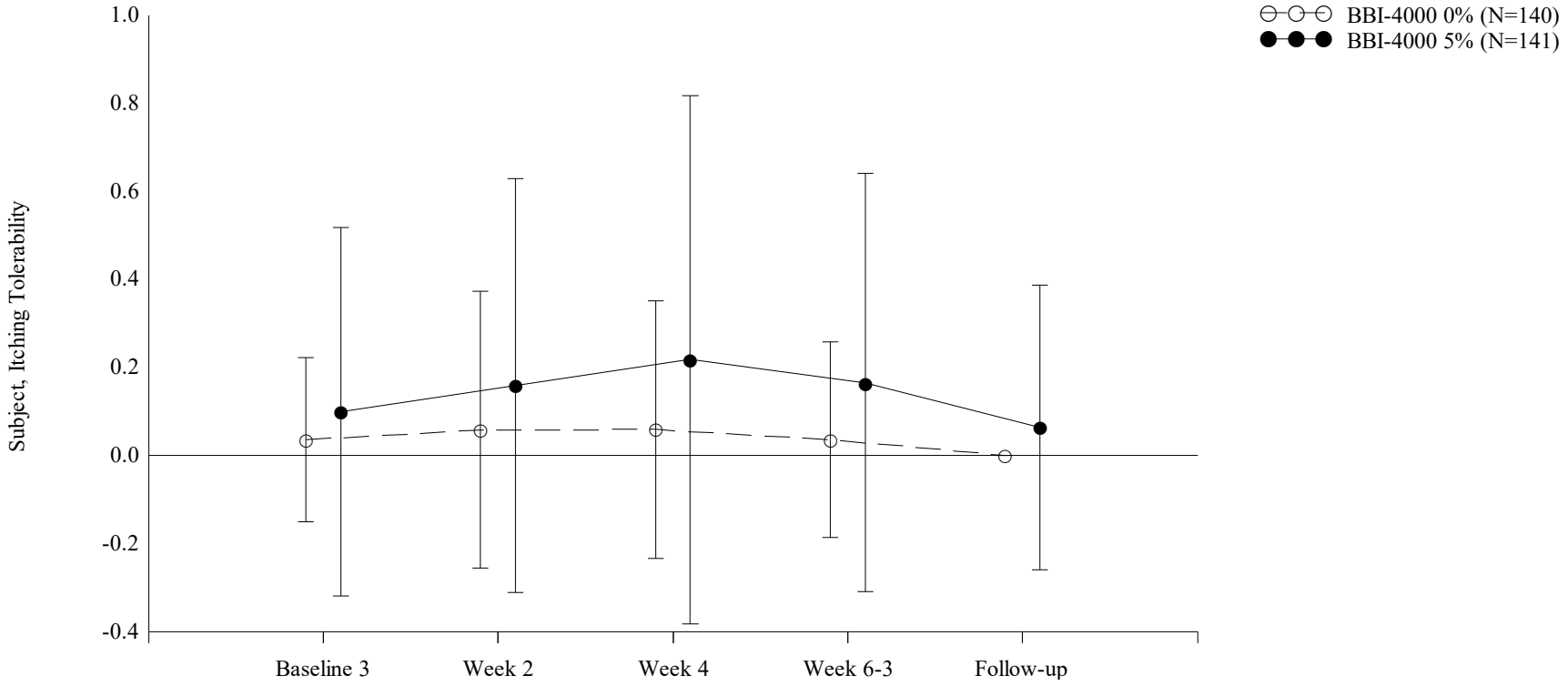
図 2.7.4-4　局所忍容性の推移図（BBI-4000-06 試験）（続き）
（Safety Analysis Set）



Local tolerability score is defined as below.
0 : Absent, 1 : Minimal, 2 : Mild, 3 : Moderate, 4 : Severe
The greater result of left axilla or right axilla is used for Local Tolerability analysis.

PAGE: 1 of 2
PROGRAM: f025 (OUTPUT: f14_03_04_07_meansd)
DATE: 2019/03/19
PROTOCOL NO: BBI-4000-06
Source：5.3.5.1-2 Figure 14.3.4-7 より改変

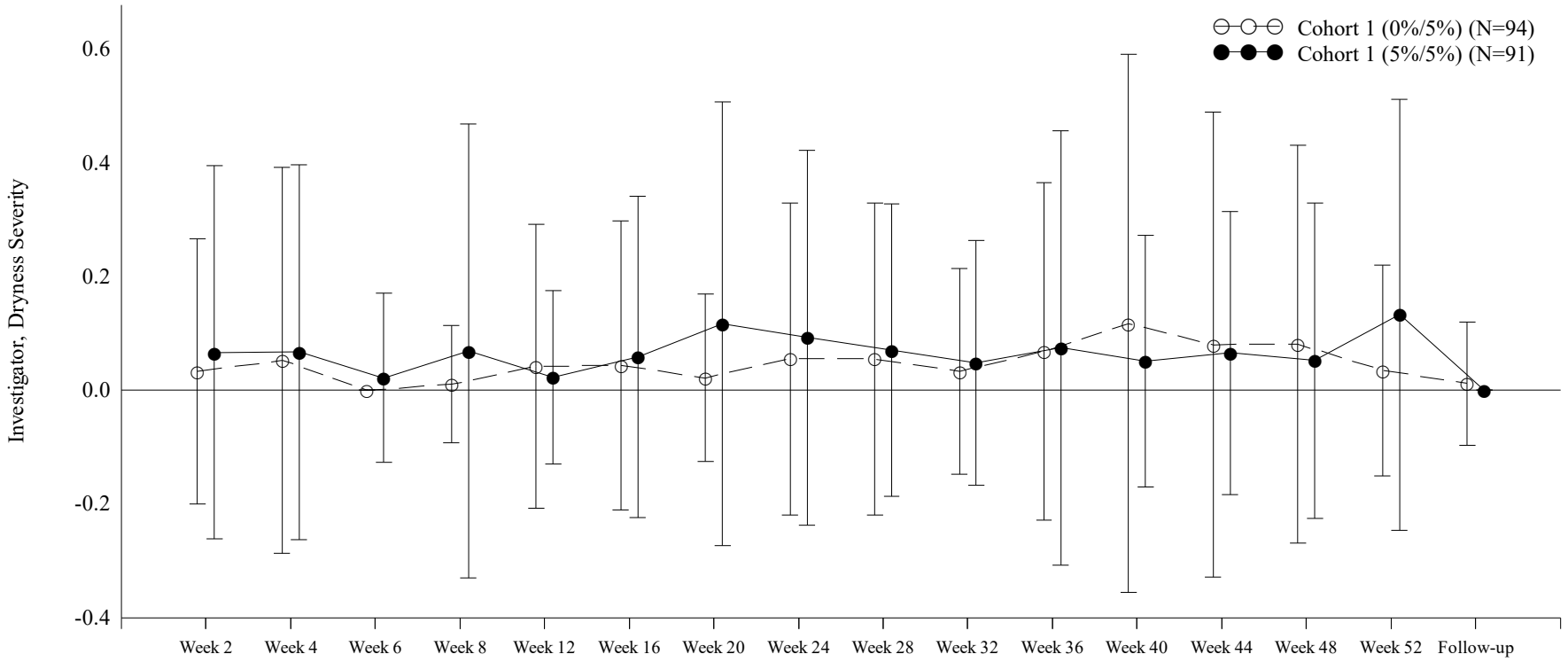
図 2.7.4-4　局所忍容性の推移図（BBI-4000-06 試験）（続き）
（Safety Analysis Set）



Local tolerability score is defined as below.
0 : Absent, 1 : Minimal, 2 : Mild, 3 : Moderate, 4 : Severe
The greater result of left axilla or right axilla is used for Local Tolerability analysis.

PAGE: 2 of 2
PROGRAM: f025 (OUTPUT: f14_03_04_07_meansd)
DATE: 2019/03/19
PROTOCOL NO: BBI-4000-06
Source：5.3.5.1-2 Figure 14.3.4-7 より改変

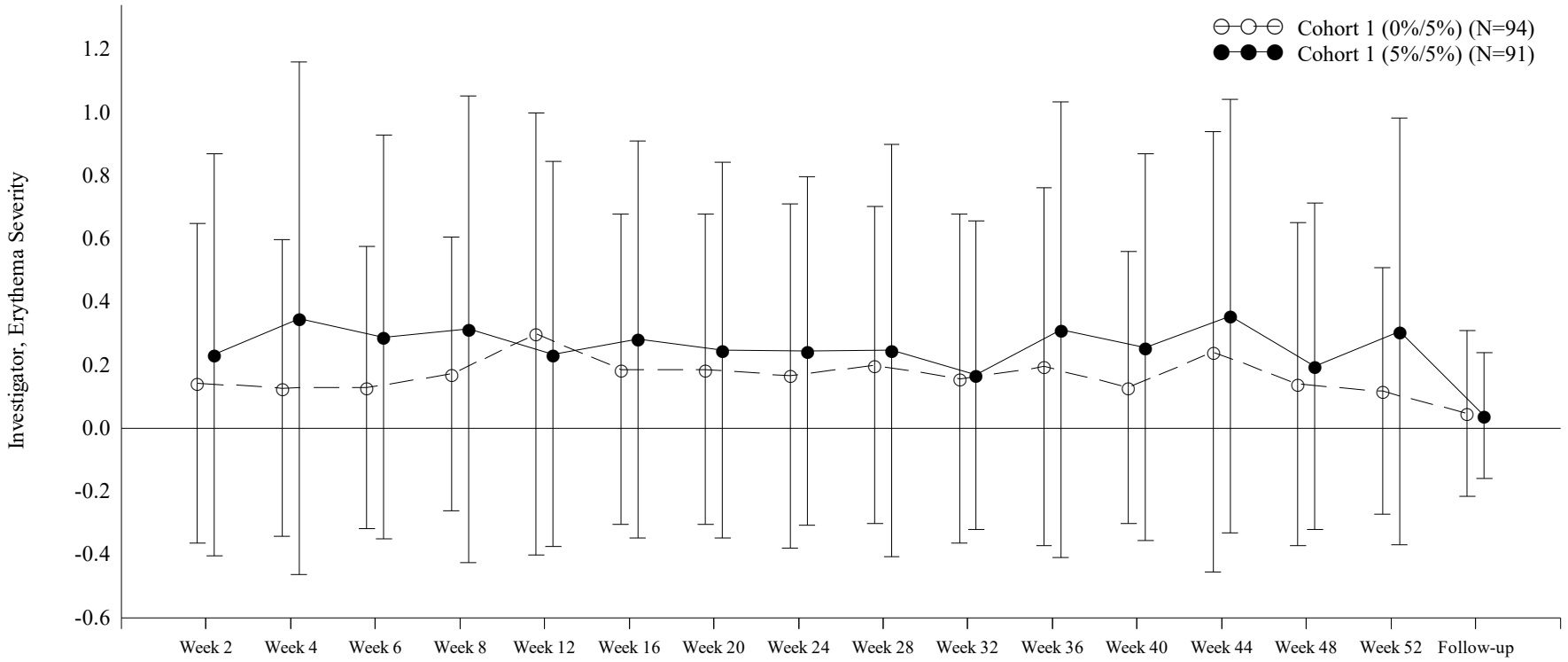
図 2.7.4-5　局所忍容性の推移図（BBI-4000-07 試験）
（Safety Analysis Set）



Local tolerability score is defined as below.
0 : Absent, 1 : Minimal, 2 : Mild, 3 : Moderate, 4 : Severe
The greater result of left axilla or right axilla is used for Local Tolerability analysis.

PAGE: 1 of 3
PROGRAM: f024 (OUTPUT: f14_03_04_06_meansd)
DATE: 2019/12/09
PROTOCOL NO: BBI-4000-07
Source：5.3.5.2-2 Figure 14.3.4-6 より改変

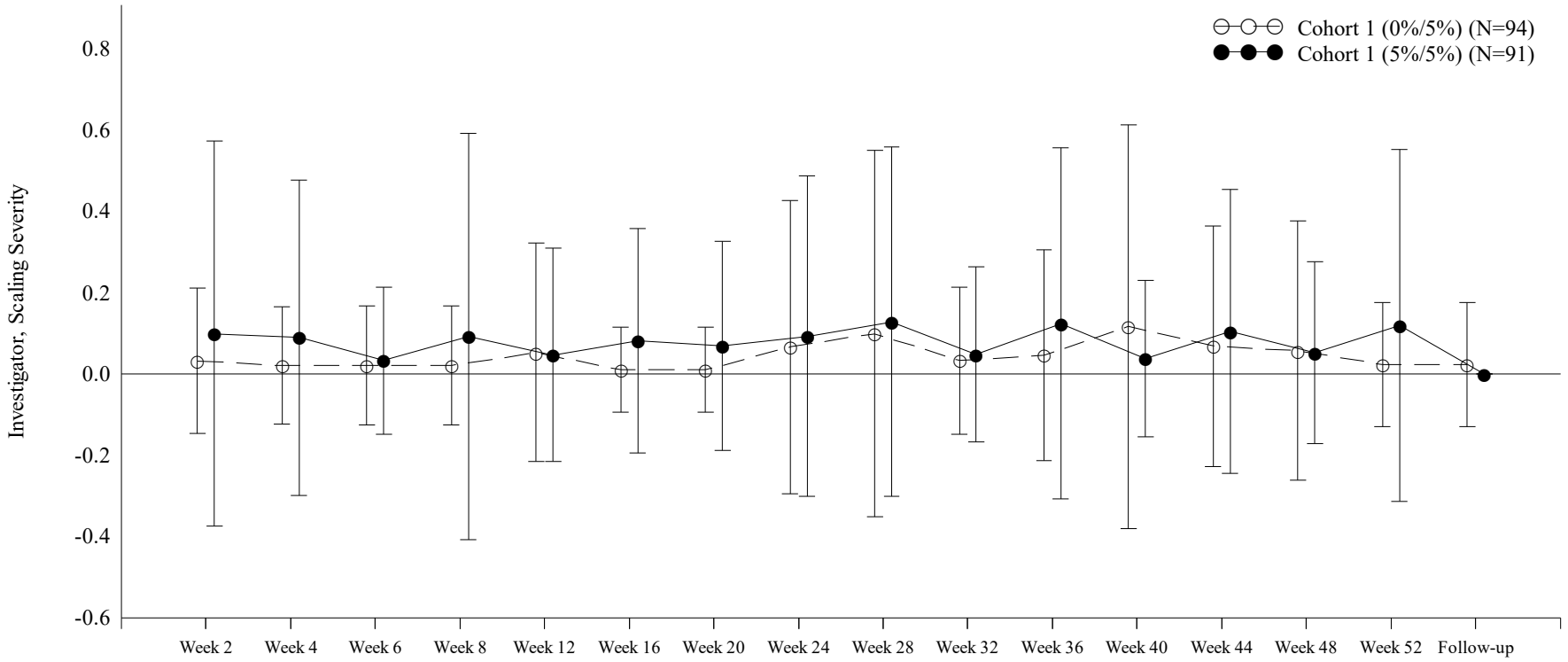
図 2.7.4-5　局所忍容性の推移図（BBI-4000-07 試験）（続き）
（Safety Analysis Set）



Local tolerability score is defined as below.
0 : Absent, 1 : Minimal, 2 : Mild, 3 : Moderate, 4 : Severe
The greater result of left axilla or right axilla is used for Local Tolerability analysis.

PAGE: 2 of 3
PROGRAM: f024 (OUTPUT: f14_03_04_06_meansd)
DATE: 2019/12/09
PROTOCOL NO: BBI-4000-07
Source：5.3.5.2-2 Figure 14.3.4-6 より改変

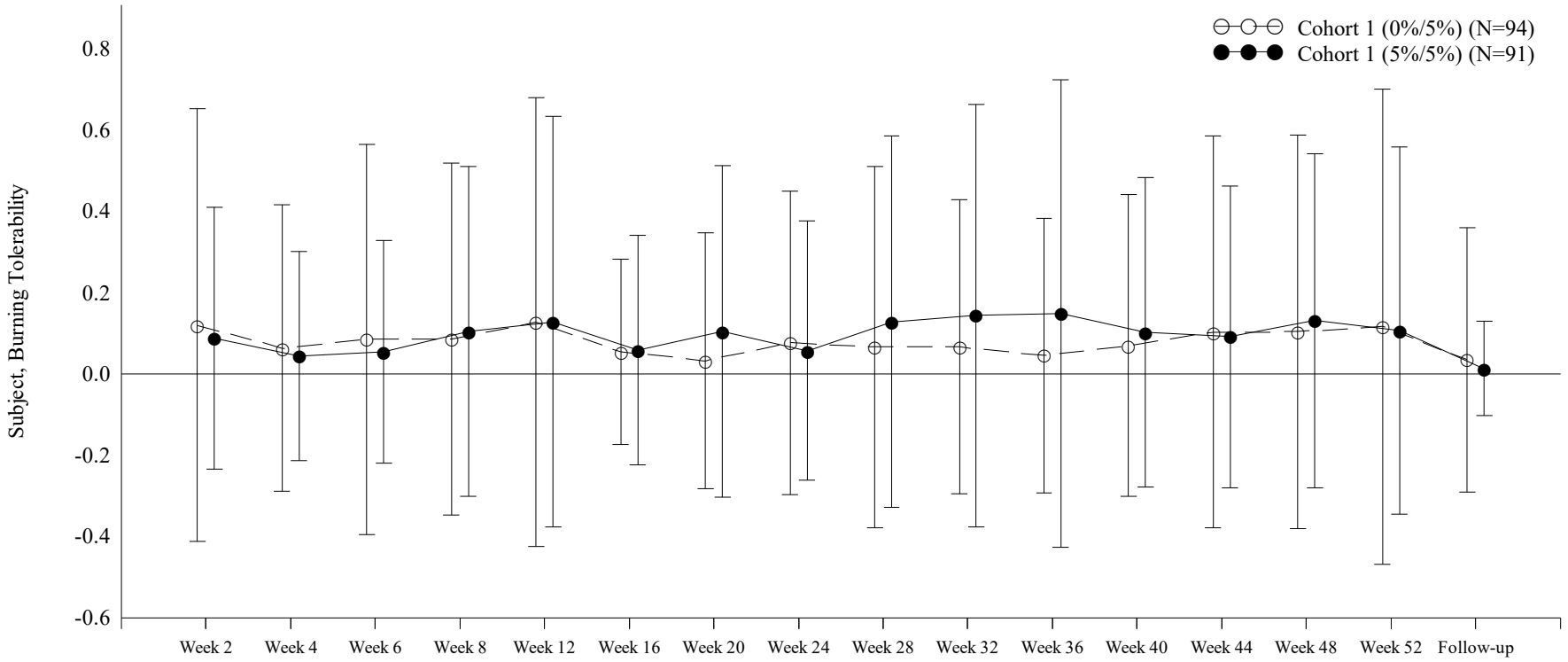
図 2.7.4-5　局所忍容性の推移図（BBI-4000-07 試験）（続き）
（Safety Analysis Set）



Local tolerability score is defined as below.
0 : Absent, 1 : Minimal, 2 : Mild, 3 : Moderate, 4 : Severe
The greater result of left axilla or right axilla is used for Local Tolerability analysis.

PAGE: 3 of 3
PROGRAM: f024 (OUTPUT: f14_03_04_06_meansd)
DATE: 2019/12/09
PROTOCOL NO: BBI-4000-07
Source：5.3.5.2-2 Figure 14.3.4-6 より改変

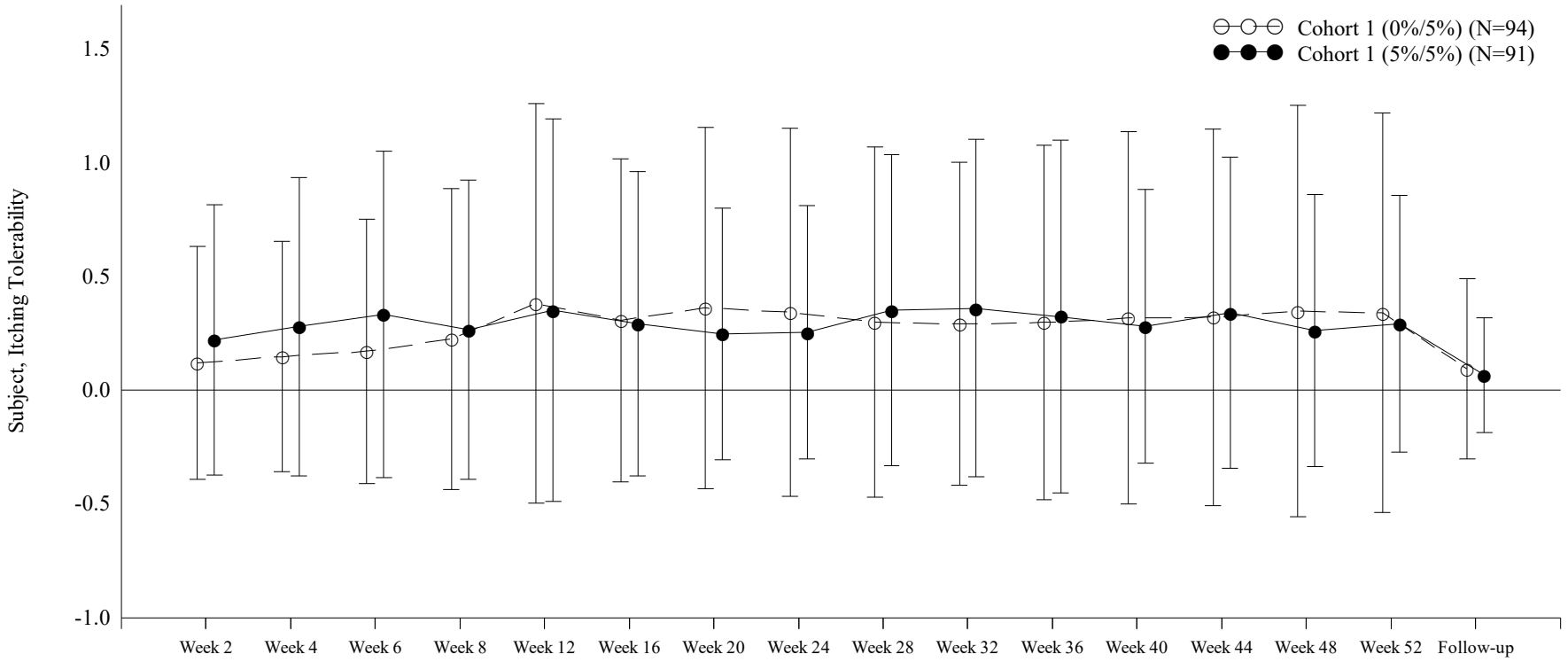
図 2.7.4-5　局所忍容性の推移図（BBI-4000-07 試験）（続き）
（Safety Analysis Set）



Local tolerability score is defined as below.
0 : Absent, 1 : Minimal, 2 : Mild, 3 : Moderate, 4 : Severe
The greater result of left axilla or right axilla is used for Local Tolerability analysis.

PAGE: 1 of 2
PROGRAM: f025 (OUTPUT: f14_03_04_07_meansd)
DATE: 2019/12/09
PROTOCOL NO: BBI-4000-07
Source：5.3.5.2-2 Figure 14.3.4-7 より改変

図 2.7.4-5　局所忍容性の推移図（BBI-4000-07 試験）（続き）
（Safety Analysis Set）



Local tolerability score is defined as below.
0 : Absent, 1 : Minimal, 2 : Mild, 3 : Moderate, 4 : Severe
The greater result of left axilla or right axilla is used for Local Tolerability analysis.

PAGE: 2 of 2
PROGRAM: f025 (OUTPUT: f14_03_04_07_meansd)
DATE: 2019/12/09
PROTOCOL NO: BBI-4000-07
Source：5.3.5.2-2 Figure 14.3.4-7 より改変

目次

2.7.5 参考文献 ----------2

2.7.5 参考文献

1. 生物薬剤学及び関連する分析法
   1) 「医薬品開発における生体試料中薬物濃度分析法のバリデーションに関するガイドライン」について、厚生労働省医薬食品局審査管理課長通知、薬食審査発 0711 第 1 号、平成 25 年 7 月 11 日
   2) Guidance for Industry: Bioanalytical Method Validation, U.S. Department of Health and Human Services, Food and Drug Administration, Center for Drug Evaluation and Research (CDER), Center for Veterinary Medicine (CVM). May 2001

2. 臨床薬理
   1) Obach RS, Walsky RL, Venkatakrishnan K, Gaman EA, Houston JB, Tremaine LM. The Utility of in Vitro Cytochrome P450 Inhibition Data in the Prediction of Drug-Drug Interactions. J Pharmacol Exp Ther. 2006 Jan; 316(1): 336-48.
   2) 「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」について、厚生労働省医薬生活衛生局医薬品審査管理課長通知、薬生薬審発 0723 第 4 号、平成 30 年 7 月 23 日

3. 臨床的有効性
   1) ボトックス®注用 50 単位、ボトックス®注用 100 単位添付文書. 2018 年 5 月改訂（第 21 版）.
   2) Solish N, Bertucci V, Dansereau A, Hong HC, Lynde C, Lupin M, et al. A comprehensive approach to the recognition, diagnosis, and severity-based treatment of focal hyperhidrosis: recommendations of the Canadian Hyperhidrosis Advisory Committee. Dermatol Surg. 2007; 33: 908-23.
   3) 藤本智子, 横関博雄, 片山一朗, 金田眞理, 室田浩之, 田村直俊ら. 原発性局所多汗症診療ガイドライン. 日本皮膚科学会雑誌. 2015; 125: 1379-1400
   4) Basra MK, Fenech R, Gatt RM, Salek MS, Finlay AY. The Dermatology Life Quality Index 1994-2007: a comprehensive review of validation data and clinical results. Br J Dermatol. 2008;159: 997-1035.
   5) Guidance for Industry Patient-Reported Outcome Measures: Use in Medical Product Development to Support Labeling Claims. U.S. Department of Health and Human Services Food and Drug Administration, Center for Drug Evaluation and Research, Center for Biologics Evaluation and Research, Center for Devices and Radiological Health, 2009.
   6) Fujimoto T, Kawahara K, Yokozeki H. Epidemiological study and considerations of primary focal hyperhidrosis in Japan: from questionnaire analysis. J Dermatol. 2013; 40: 886-90.

4. 臨床的安全性
   参考文献なし。

目次

2.7.6　個々の試験のまとめ----------9
2.7.6.1　臨床薬理試験（BBI-4000-01）----------28
2.7.6.2　臨床薬理試験（BBI-4000-03）----------36
2.7.6.3　臨床薬理試験（BBI-4000-05）----------57
2.7.6.4　臨床薬理試験（BBI-4000-08）----------72
2.7.6.5　臨床薬理試験（BBI-4000-CL-105）----------87
2.7.6.6　臨床薬理試験（BBI-4000-CL-104）---------- 101
2.7.6.7　臨床薬理試験（BBI-4000-CL-106）---------- 131
2.7.6.8　用量設定試験（BBI-4000-04）---------- 162
2.7.6.9　検証的試験（BBI-4000-06）---------- 184
2.7.6.10　長期投与試験（BBI-4000-07）---------- 208
2.7.6.11　原発性手掌多汗症に対する海外第 II 相試験（BBI-4000-CL-202）---------- 242

図表リスト

表 2.7.6-1　略号一覧 ---------- 9
表 2.7.6-2　用語の定義 ---------- 11
表 2.7.6-3　臨床試験一覧表 ---------- 12
表 2.7.6-4　ICDRG 基準 ---------- 16
表 2.7.6-5　テープによる皮膚刺激性の基準 ---------- 16
表 2.7.6-6　HDSS（16 歳以上用） ---------- 16
表 2.7.6-7　HDSS（16 歳未満用） ---------- 16
表 2.7.6-8　HDSS（海外試験） ---------- 16
表 2.7.6-9　HDSM-Ax（16 歳以上用） ---------- 17
表 2.7.6-10　HDSM-Ax（16 歳未満用） ---------- 18
表 2.7.6-11　HDSM-Ax（海外試験、12 歳以上） ---------- 19
表 2.7.6-12　HDSM-Ax（海外試験、12 歳未満） ---------- 20
表 2.7.6-13　HDSM-Palm（手掌用改変版） ---------- 21
表 2.7.6-14　DLQI（腋窩多汗症用） ---------- 22
表 2.7.6-15　CDLQI（腋窩多汗症用） ---------- 23
表 2.7.6-16　DLQI（手掌用改変版） ---------- 24
表 2.7.6-17　PHIS ---------- 25
表 2.7.6-18　局所忍容性評価（16 歳以上用） ---------- 26
表 2.7.6-19　局所忍容性評価（16 歳未満用） ---------- 26
表 2.7.6-20　局所忍容性評価（海外試験） ---------- 27
表 2.7.6-21　局所忍容性評価（手掌用） ---------- 27
表 2.7.6.1-1　試験方法の概要 ---------- 28
表 2.7.6.1-2　人口統計学的及び他の基準値の特性（計数値の項目） ---------- 32
表 2.7.6.1-3　人口統計学的及び他の基準値の特性（計量値の項目） ---------- 32
表 2.7.6.1-4　治験薬による皮膚刺激性 ---------- 33
表 2.7.6.1-5　テープによる皮膚刺激性 ---------- 34
表 2.7.6.2-1　試験方法の概要 ---------- 36
表 2.7.6.2-2　スケジュール ---------- 41
表 2.7.6.2-3　人口統計学的及び他の基準値の特性（FAS） ---------- 44
表 2.7.6.2-4　血漿中 BBI-4000 濃度の薬物動態パラメータ ---------- 50
表 2.7.6.2-5　血漿中 BBI-4010 濃度の薬物動態パラメータ ---------- 50
表 2.7.6.2-6　15%群での BBI-4000 の投与 24 時間後の血漿中濃度 ---------- 51
表 2.7.6.2-7　BBI-4000 及び BBI-4010 の尿中排泄率 ---------- 51
表 2.7.6.2-8　有害事象の一覧 ---------- 52
表 2.7.6.2-9　副作用の一覧 ---------- 52
表 2.7.6.2-10　他の重要な有害事象を発現した被験者の一覧　（治験薬使用の中止を指示された有害事象） ---------- 53
表 2.7.6.2-11　スクリーニング日及びベースラインでの 5 分間の両腋窩合計の発汗重量（FAS） ---------- 54
表 2.7.6.3-1　試験方法の概要 ---------- 57
表 2.7.6.3-2　スケジュール表 ---------- 61

表 2.7.6.3-3　人口統計学的及び他の基準値の特性（血漿中薬物濃度測定集団） ---------- 64
表 2.7.6.3-4　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 --------- 68
表 2.7.6.3-5　BBI-4000 に対する代謝物 BBI-4010 の AUC 比---------- 68
表 2.7.6.3-6　有害事象の一覧 ---------- 69
表 2.7.6.3-7　副作用の一覧---------- 69
表 2.7.6.4-1　試験方法の概要 ---------- 72
表 2.7.6.4-2　治験スケジュール ---------- 76
表 2.7.6.4-3　入院中のスケジュール ---------- 77
表 2.7.6.4-4　人口統計学的及び他の基準値の特性---------- 80
表 2.7.6.4-5　血漿中 BBI-4000 の薬物動態パラメータ ---------- 81
表 2.7.6.4-6　血漿中 BBI-4010 の薬物動態パラメータ ---------- 82
表 2.7.6.4-7　血漿中 BBI-4000 のトラフ濃度---------- 82
表 2.7.6.4-8　有害事象及び副作用の概要 ---------- 83
表 2.7.6.4-9　有害事象の一覧 ---------- 83
表 2.7.6.4-10　副作用の一覧---------- 84
表 2.7.6.4-11　他の重要な有害事象を発現した被験者の一覧 ---------- 84
表 2.7.6.4-12　HDSS スコアが 1 又は 2 の被験者の頻度表---------- 85
表 2.7.6.4-13　HDSM-Ax レスポンダーの被験者の頻度表 ---------- 85
表 2.7.6.5-1　試験方法の概要 ---------- 87
表 2.7.6.5-2　治験スケジュール ---------- 91
表 2.7.6.5-3　人口統計学的及び他の基準値の特性（安全性解析対象集団） ---------- 93
表 2.7.6.5-4　血漿中 BBI-4000 濃度の要約（薬物動態解析対象集団） ---------- 93
表 2.7.6.5-5　血漿中 BBI-4010 濃度の要約（薬物動態解析対象集団） ---------- 94
表 2.7.6.5-6　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）
---------- 95
表 2.7.6.5-7　HDSM-Ax/HDSM-Ax（小児）スコアの要約（安全性解析対象集団） -------- 96
表 2.7.6.5-8　PGI-S の要約（安全性解析対象集団）---------- 97
表 2.7.6.5-9　有害事象の要約（安全性解析対象集団）---------- 98
表 2.7.6.5-10　有害事象の一覧（安全性解析対象集団）---------- 98
表 2.7.6.5-11　塗布部位の局所忍容性評価の重症度のシフトテーブル（安全性解析対象
集団）---------- 99
表 2.7.6.6-1　試験方法の概要 ----------101
表 2.7.6.6-2　スケジュール表 ----------107
表 2.7.6.6-3　被験者の内訳（パート 1）----------114
表 2.7.6.6-4　被験者の内訳（パート 2）----------114
表 2.7.6.6-5　人口統計学的及び他の基準値の特性（安全性解析対象集団、パート 1）--115
表 2.7.6.6-6　人口統計学的及び他の基準値の特性（安全性解析対象集団、パート 2）--116
表 2.7.6.6-7　血漿中 BBI-4000 の薬物動態パラメータの要約（パート 1）処置 A 及び処
置 B（評価可能な薬物動態解析対象集団）----------118
表 2.7.6.6-8　BBI-4000 gel 15%を単独塗布又はパロキセチン塩酸塩 20 mg と併用塗布
した場合の血漿中 BBI-4000 の薬物動態パラメータの統計的比較の要約（パート 1）
（評価可能な薬物動態解析対象集団）----------118

表 2.7.6.6-9　血漿中 BBI-4000 の薬物動態パラメータの要約（パート 2）処置 C、処置 D 及び処置 E（評価可能な薬物動態解析対象集団）----119
表 2.7.6.6-10　BBI-4000 gel 15%を単独塗布又はシメチジン 800 mg と併用塗布した場合の血漿中 BBI-4000 の薬物動態パラメータの統計的比較の要約（パート 2）（評価可能な薬物動態解析対象集団）----120
表 2.7.6.6-11　BBI-4000 gel 15%を単独塗布又はイトラコナゾール 200 mg と併用塗布した場合の血漿中 BBI-4000 の薬物動態パラメータの統計的比較の要約（パート 2）（評価可能な薬物動態解析対象集団）----120
表 2.7.6.6-12　尿中 BBI-4000 の排泄パラメータの要約（パート 2）処置 C 及び処置 D（薬物動態解析対象集団）----120
表 2.7.6.6-13　BBI-4000 gel 15%を単独塗布又はシメチジン 800 mg と併用塗布した場合の尿中 BBI-4000 の排泄パラメータの統計的比較の要約（パート 2）（薬物動態解析対象集団）----121
表 2.7.6.6-14　血漿中 BBI-4010 の薬物動態パラメータの要約（パート 1）処置 A 及び処置 B（評価可能な薬物動態解析対象集団）----122
表 2.7.6.6-15　BBI-4000 gel 15%を単独塗布又はパロキセチン塩酸塩 20 mg と併用塗布した場合の血漿中 BBI-4010 の薬物動態パラメータの統計的比較の要約（パート 1）（評価可能な薬物動態解析対象集団）----123
表 2.7.6.6-16　血漿中 BBI-4010 の薬物動態パラメータの要約（パート 1）処置 C、処置 D 及び処置 E（評価可能な薬物動態解析対象集団）----124
表 2.7.6.6-17　尿中 BBI-4010 の排泄パラメータの要約（パート 2）処置 C 及び処置 D（薬物動態解析対象集団）----125
表 2.7.6.6-18　BBI-4000 gel 15%を単独塗布又はシメチジン 800 mg と併用塗布した場合の尿中 BBI-4010 の排泄パラメータの統計的比較の要約（パート 2）（薬物動態解析対象集団）----125
表 2.7.6.6-19　有害事象の一覧（パート 1）----126
表 2.7.6.6-20　副作用の一覧（パート 1）----127
表 2.7.6.6-21　有害事象の一覧（パート 2）----128
表 2.7.6.6-22　副作用の一覧（パート 2）----129
表 2.7.6.7-1　試験方法の概要----131
表 2.7.6.7-2　治験スケジュール----139
表 2.7.6.7-3　被験者の内訳の要約（1/2）----141
表 2.7.6.7-4　被験者の内訳の要約（2/2）----141
表 2.7.6.7-5　治療群ごとの被験者の内訳（評価可能な薬物動態解析対象集団）----141
表 2.7.6.7-6　人口統計学的及び他の基準値の特性（安全性解析対象集団）（1/2）----142
表 2.7.6.7-7　人口統計学的及び他の基準値の特性（安全性解析対象集団）（2/2）----143
表 2.7.6.7-8　ベースラインの ECG パラメータ（QT/QTc 解析対象集団）----144
表 2.7.6.7-9　基剤補正平均 ΔHR（ΔΔHR）の経時的変化（QT/QTc 解析対象集団）----145
表 2.7.6.7-10　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）----147
表 2.7.6.7-11　基剤補正平均 ΔQTcF（ΔΔQTcF）の経時的推移（QT/QTc 解析対象集団）----148

表 2.7.6.7-12　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）----149
表 2.7.6.7-13　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）----150
表 2.7.6.7-14　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）----152
表 2.7.6.7-15　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）----154
表 2.7.6.7-16　治療群別の有害事象発現被験者数及び発現割合（安全性解析対象集団）----156
表 2.7.6.7-17　治療群別の副作用発現被験者数及び発現割合（安全性解析対象集団）---157
表 2.7.6.7-18　治験薬塗布部位の有害事象の治療群別及び重症度別の発現被験者数並びに発現割合（安全性解析対象集団）----158
表 2.7.6.8-1　試験方法の概要 ----162
表 2.7.6.8-2　治験スケジュール ----168
表 2.7.6.8-3　治験薬使用率の基本統計量（FAS）----171
表 2.7.6.8-4　治験薬の塗布期間（FAS）----171
表 2.7.6.8-5　人口統計学的及び他の基準値の特性（FAS）----171
表 2.7.6.8-6　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）----174
表 2.7.6.8-7　治療終了時の HDSS が 2 以下であり、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）----176
表 2.7.6.8-8　有害事象の概要 ----177
表 2.7.6.8-9　有害事象の一覧 ----177
表 2.7.6.8-10　副作用一覧 ----179
表 2.7.6.8-11　その他の重篤な有害事象を発現した被験者の一覧 ----180
表 2.7.6.8-12　他の重要な有害事象を発現した被験者の一覧（抗コリン作用による有害事象）----181
表 2.7.6.8-13　他の重要な有害事象を発現した被験者の一覧 （治験薬使用の中断又は中止を指示された有害事象）----182
表 2.7.6.8-14　局所忍容性評価----183
表 2.7.6.9-1　試験方法の概要 ----184
表 2.7.6.9-2　治験スケジュール ----189
表 2.7.6.9-3　治験薬使用率の基本統計量及び治験薬の塗布期間（FAS）----192
表 2.7.6.9-4　人口統計学的及び他の基準値の特性（FAS）----193
表 2.7.6.9-5　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）----196
表 2.7.6.9-6　部分集団の定義 ----197
表 2.7.6.9-7　年齢の部分集団の主な解析結果----198
表 2.7.6.9-8　性別の部分集団の主な解析結果----198
表 2.7.6.9-9　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 ----199
表 2.7.6.9-10　ベースラインの HDSS の部分集団の主な解析結果----200

表 2.7.6.9-11　有害事象の概要----201
表 2.7.6.9-12　有害事象の一覧----201
表 2.7.6.9-13　副作用の一覧----203
表 2.7.6.9-14　その他の重篤な有害事象を発現した被験者の一覧----204
表 2.7.6.9-15　他の重要な有害事象を発現した被験者の一覧（治験の中止理由となった有害事象）----205
表 2.7.6.9-16　他の重要な有害事象を発現した被験者の一覧(抗コリン作用による有害事象）----205
表 2.7.6.9-17　他の重要な有害事象を発現した被験者の一覧（治験薬使用の中断又は中止を指示された有害事象）----206
表 2.7.6.9-18　局所忍容性評価----207
表 2.7.6.10-1　試験方法の概要----208
表 2.7.6.10-2　治験スケジュール----213
表 2.7.6.10-3　治験薬使用率の基本統計量（FAS）----216
表 2.7.6.10-4　治験薬の塗布期間（FAS）----217
表 2.7.6.10-5　治験薬を塗布した時間帯（安全性解析対象集団）----218
表 2.7.6.10-6　人口統計学的及び他の基準値の特性（FAS）----219
表 2.7.6.10-7　治験薬を塗布した時間帯に関する部分集団----223
表 2.7.6.10-8　併用薬又は併用療法に関する部分集団----224
表 2.7.6.10-9　有害事象の概要----226
表 2.7.6.10-10　有害事象の一覧----227
表 2.7.6.10-11　副作用の一覧----231
表 2.7.6.10-12　その他の重篤な有害事象を発現した被験者の一覧----233
表 2.7.6.10-13　他の重要な有害事象を発現した被験者の一覧（治験の中止理由となった有害事象）----234
表 2.7.6.10-14　他の重要な有害事象を発現した被験者の一覧（抗コリン作用による有害事象）----235
表 2.7.6.10-15　他の重要な有害事象を発現した被験者の一覧（治験薬使用の中断又は中止を指示された有害事象）----236
表 2.7.6.10-16　局所忍容性評価----240
表 2.7.6.11-1　試験方法の概要----242
表 2.7.6.11-2　治験スケジュール----247
表 2.7.6.11-3　人口統計学的及び他の基準値の特性（ITT）----249
表 2.7.6.11-4　有害事象の要約----250
表 2.7.6.11-5　有害事象の一覧----251
表 2.7.6.11-6　副作用の一覧----252
表 2.7.6.11-7　他の重要な有害事象を発現した被験者の一覧----253
表 2.7.6.11-8　治験責任医師による局所忍容性の評価----254
表 2.7.6.11-9　被験者による局所忍容性の評価----255
表 2.7.6.11-10　重量測定法により測定した Day 29 の両手掌の合計発汗重量の要約(ITT)----257

表 2.7.6.11-11　両手掌の合計発汗重量のベースラインからの変化量の経時推移（ITT）----------257
表 2.7.6.11-12　Day 29 の HDSS スコアの要約（ITT）----------258
表 2.7.6.11-13　Day 29 の HDSM-Palm スコアの要約（ITT）----------258
表 2.7.6.11-14　Day 29 の PHIS スコアの要約（ITT）----------259
表 2.7.6.11-15　Day 29 の DLQI スコアの要約（ITT）----------259

図 2.7.6.1-1　被験者の内訳---------- 31
図 2.7.6.2-1　被験者の内訳---------- 43
図 2.7.6.2-2　BBI-4000 の血漿中濃度推移（ベースライン）---------- 48
図 2.7.6.2-3　BBI-4000 の血漿中濃度推移（投与 29 日目）---------- 48
図 2.7.6.2-4　BBI-4010 の血漿中濃度推移（ベースライン）---------- 49
図 2.7.6.2-5　BBI-4010 の血漿中濃度推移（投与 29 日目）---------- 49
図 2.7.6.3-1　被験者の内訳---------- 63
図 2.7.6.3-2　血漿中 BBI-4000 濃度の平均値の推移 ---------- 67
図 2.7.6.3-3　血漿中 BBI-4010 濃度の平均値の推移 ---------- 67
図 2.7.6.4-1　被験者の内訳---------- 79
図 2.7.6.4-2　血漿中 BBI-4000 の AUC_{0-24} の推移 ---------- 81
図 2.7.6.4-3　血漿中 BBI-4010 の AUC_{0-24} の推移 ---------- 82
図 2.7.6.5-1　被験者の内訳---------- 92
図 2.7.6.6-1　BBI-4000 gel 15%を単独塗布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 濃度の算術平均-時間プロファイル（パート 1）（線形尺度）（評価可能な薬物動態解析対象集団）----------117
図 2.7.6.6-2　BBI-4000 gel 15%を単独塗布、シメチジン 800 mg と併用塗布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 濃度の算術平均-時間プロファイル（パート 2）（線形尺度）（評価可能な薬物動態解析対象集団）----------119
図 2.7.6.6-3　BBI-4000 gel 15%を単独塗布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 濃度の算術平均-時間プロファイル（パート 1）（線形尺度）（評価可能な薬物動態解析対象集団）----------122
図 2.7.6.6-4　BBI-4000 gel 15%を単独塗布、シメチジン 800 mg と併用塗布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-4010 濃度の算術平均-時間プロファイル（パート 2）（線形尺度）（評価可能な薬物動態解析対象集団）----------124
図 2.7.6.7-1　基剤で補正したベースラインからの HR の変化量（ΔΔHR）（QT / QTc 解析対象集団）----------146
図 2.7.6.7-2　基剤で補正したベースラインからの QTcF の変化量（ΔΔQTcF）（QT / QTc 解析対象集団）----------149
図 2.7.6.7-3　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）----------150
図 2.7.6.7-4　治療 ST 群及び治療 T 群の平均血漿中 BBI-4000 濃度-時間プロファイル（評価可能な薬物動態解析対象集団）----------151
図 2.7.6.7-5　治療 ST 群及び治療 T 群の平均血漿中 BBI-4000 濃度-時間プロファイル（薬物動態解析対象集団）----------151

図 2.7.6.7-6　薬物動態解析対象集団の治療 ST 群及び治療 T 群の平均血漿中 BBI-4010 濃度-時間プロファイル（評価可能な薬物動態解析集団） ----------153
図 2.7.6.7-7　治療 ST 群及び治療 T 群の平均血漿中 BBI-4010 濃度-時間プロファイル（評価可能な薬物動態解析集団） ----------153
図 2.7.6.7-8　治療 M 群の平均血漿中モキシフロキサシン濃度-時間プロファイル （線形スケール） ----------155
図 2.7.6.8-1　被験者の内訳----------169
図 2.7.6.8-2　解析したデータセット ----------170
図 2.7.6.9-1　被験者の内訳----------190
図 2.7.6.9-2　被験者の内訳----------191
図 2.7.6.10-1　被験者の内訳 ----------214
図 2.7.6.10-2　解析したデータセット----------215
図 2.7.6.10-3　HDSS スコアの被験者の割合の推移（0%/5%群） ----------221
図 2.7.6.10-4　HDSS スコアの被験者の割合の推移（5%/5%群） ----------221
図 2.7.6.10-5　HDSM-Ax の平均値±標準偏差の推移----------222
図 2.7.6.11-1　被験者の内訳 ----------248

2.7.6　個々の試験のまとめ

1.　略号一覧、用語の定義及び臨床試験の一覧

本項で使用した略号を表 2.7.6-1 に、用語の定義を表 2.7.6-2 に、各臨床試験の一覧を表 2.7.6-3 に示す。

表 2.7.6-1　略号一覧

略号	省略していない表現
Ae	Cumulative amount of drug excreted in urine（尿中排泄量）
Ae_{0-48}	投与後 0 時間から 48 時間までの Ae
Ae_{t1-t2}	投与後 t1 から t2 までの Ae
ANCOVA	Analysis of covariance（共分散分析）
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
$AUC_{0-\infty}$、AUC_{0-inf}	投与後 0 時間から無限時間までの AUC
$AUC_{\%Extrap}$	測定時可能な時点から無限時間までの AUC の割合
AUC_{last}、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
BMI	Body mass index（体格指数）
bpm	Beats per minute（1 分間あたりの拍数）
C_{avg}	Average plasma concentration（平均血漿中濃度）
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）
CI、CIs	Confidence Interval（信頼区間）
CL/F	Apparent total plasma clearance after oral (extravascular) administration［経口（血管外）投与時の見かけの総血漿クリアランス］
CL_r	Renal clearance（腎クリアランス）
C_{max}	Maximum plasma concentration（(最高血漿中濃度）
C_{min}	Minimum plasma concentration（最低血漿中濃度）
C-QTc 解析	concentration-QTc 解析（血漿中薬物濃度-QTc 解析）
CRO	Contract research organization（開発業務受託機関）
CV	Coefficient of variation（変動係数）
CYP	Cytochrome P450（チトクローム P450）
C_{trough}	Trough concentration in plasma（血漿中トラフ値）
CumAe	Total amount of drug excreted in the urine over the entire period of sample collection（尿中累積排泄量）
Cum%Dose	CumAe/Dose（尿中累積排泄率、投与量に対する CumAe の百分率）
DLQI	Dermatology life quality index（皮膚の状態に関するアンケート）
DLQI-Palm	Dermatology life quality index-Palm（皮膚の状態に関するアンケート-手掌）
ECG	Electrocardiogram（心電図）
FAS	Full analysis set（最大の解析対象集団）
% 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）
GMSP	Gravimetrically measured sweat production（発汗重量）
HBsAg、HBs 抗原	Hepatitis B surface antigen（B 型肝炎表面抗原）
HCV	Hepatitis C virus（C 型肝炎ウィルス）
hCG	Human chorionic gonadotropin（ヒト絨毛性ゴナドトロピン）
HDSM-Ax	Hyperhidrosis disease severity measure-axillary（多汗症重症度尺度-腋窩）
HDSM-Ax（小児）	小児用の質問紙を用いた HDSM-Ax
HDSM-Palm	Hyperhidrosis disease severity measure-Palm（多汗症重症度尺度-手掌）
HDSS	Hyperhidrosis disease severity scale（多汗症疾患重症度評価尺度）

表 2.7.6-1　略号一覧（続き）

HIPAA	Health insurance portability and accountability act （医療保険の相互運用性と説明責任に関する法律）
HIV	Human immunodeficiency virus（ヒト免疫不全ウィルス）
HR	Heart rate（心拍数）
ICF	Informed consent form（同意文書・説明文書）
ICH	International council for harmonisation of technical requirements for pharmaceuticals for human use（医薬品規制調和国際会議）
IRB	Institutional review board（治験審査委員会）
ITT	Intent-to-treat（治療意図に基づく）
Kel	Apparent terminal elimination rate constant（見かけの終末相消失速度定数）
LLOQ	Lower Limit of Quantification（定量下限）
LS	Least-squares（最小二乗）
LSM	Least-squares means（最小二乗平均）
MATE	Multidrug and toxin extrusion
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）
MMRM	Mixed model repeated measures（反復測定混合モデル）
OCT	Organic cation transporter（有機カチオン輸送トランスポーター）
OTC 医薬品	Over the counter 医薬品（一般用医薬品）
PGI-S	Patient Global Impression of Severity（患者による重症度に関する包括印象度）
PHIS	Palmar hyperhidrosis impact scale（手掌多汗症影響尺度）
PK	Pharmacokinetics（薬物動態）
PP, PPS	Per-protocol, Per protocol set（治験実施計画書適合集団）
PT	Preferred term（MedDRA/J 基本語）
QOL	Quality of life（生活の質）
QTcF	QT corrected by Fridericia's formulas（Fridericia 補正式による補正 QT）
SAE	Serious adverse event（重篤な有害事象）
SD, Std	Standard deviation（標準偏差）
SMO	Site management organization（治験施設支援機関）
SOC	System organ class（器官別大分類）
SSRI	Selective serotonin re-uptake inhibitors（選択的セロトニン再取り込み阻害薬）
TdP	Torsades de Pointes（トルサード・ド・ポワント）
TEAE	Treatment-emergent adverse event（治療下で発現した有害事象）
T_{max}	Maximum concentration time（最高血漿中濃度到達時間）
$T_{1/2}$	Elimination half-life（消失半減期）
TQT	Thorough QT/QTc study
Vz/F	Apparent volume of distribution during the terminal elimination phase after oral (extravascular) administration［経口（血管外）投与時の終末相消失期の見かけの分布容積］

表 2.7.6-2　用語の定義

用語	定義
1 倍量の BBI-4000 gel 15%	心臓安全性試験（BBI-4000-CL-106）で投与する、腋窩多汗症の臨床推奨用量として想定している 1 倍量の BBI-4000 gel 15%
6 倍量の BBI-4000 gel 15%	心臓安全性試験（BBI-4000-CL-106）で投与する、腋窩多汗症の臨床推奨用量として想定している 6 倍量の BBI-4000 gel 15%
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 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]をした製剤（[redacted]）。申請製剤の処方
Sofpironium	BBI-4000 の国際一般的名称

表 2.7.6-3　臨床試験一覧表

試験番号 試験区分 実施国	目的	デザイン	対象被験者	投与方法 投与経路	治験薬	治験薬 投与 被験者数	試験の進行状況 報告書の種類 資料番号 評価/参考
BBI-4000-01 臨床薬理試験 日本	皮膚刺激性	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	完了 完全な報告書 5.3.3.1-1 評価
BBI-4000-03 臨床薬理試験 日本	薬物動態	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	完了 完全な報告書 5.3.3.2-1 評価
BBI-4000-05 臨床薬理試験 日本	薬物動態	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	完了 完全な報告書 5.3.3.2-2 評価
BBI-4000-08 臨床薬理試験 日本	薬物動態	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	完了 完全な報告書 5.3.3.2-3 評価

1) BBI-4000-06 試験の 0%群から移行した群
2) 中間解析の安全性解析対象被験者数
3) BBI-4000-06 試験の 5%群から移行した群

表 2.7.6-3　臨床試験一覧表（続き）

試験番号 試験区分 実施国	目的	デザイン	対象被験者	投与方法 投与経路	治験薬	治験薬 投与 被験者数	試験の進行状況 報告書の種類 資料番号 評価/参考
BBI-4000-CL-105 臨床薬理試験 アメリカ	小児薬物動態	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	完了 完全な報告書 5.3.3.2-4 評価
BBI-4000-CL-104 臨床薬理試験 アメリカ	薬物相互作用	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	完了 完全な報告書 5.3.3.4-1 評価

1) BBI-4000-06 試験の 0%群から移行した群
2) 中間解析の安全性解析対象被験者数
3) BBI-4000-06 試験の 5%群から移行した群

表 2.7.6-3　臨床試験一覧表（続き）

試験番号 試験区分 実施国	目的	デザイン	対象被験者	投与方法 投与経路	治験薬	治験薬 投与 被験者数	試験の進行状況 報告書の種類 資料番号 評価/参考
BBI-4000-CL-106 臨床薬理試験 アメリカ	心臓安全性	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	完了 完全な報告書 5.3.4.1-1 評価
BBI-4000-04 用量設定試験 日本	有効性・安全性	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	完了 完全な報告書 5.3.5.1-1 評価
BBI-4000-06 検証的試験 日本	有効性・安全性	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	完了 完全な報告書 5.3.5.1-2 評価

1) BBI-4000-06 試験の 0%群から移行した群
2) 中間解析の安全性解析対象被験者数
3) BBI-4000-06 試験の 5%群から移行した群

表 2.7.6-3　臨床試験一覧表（続き）

試験番号 試験区分 実施国	目的	デザイン	対象被験者	投与方法 投与経路	治験薬	治験薬 投与 被験者数	試験の進行状況 報告書の種類 資料番号 評価/参考
BBI-4000-07 長期投与試験 日本	有効性・安全性	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 [2]、 5%/5%群 [3] ：91 名 [2]	進行中 中間報告書 5.3.5.2-1 評価
BBI-4000-CL-202 POC 試験 （原発性手掌多汗症） アメリカ	有効性	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	完了 完全な報告書 5.3.5.4-1 参考

1) BBI-4000-06 試験の 0%群から移行した群
2) 中間解析の安全性解析対象被験者数
3) BBI-4000-06 試験の 5%群から移行した群

2.　各試験での判定基準及び評価方法

各試験で使用した判定基準及び評価方法表 2.7.6-4 を～表 2.7.6-21 に示す。

表 2.7.6-4　ICDRG 基準

反応	グレード
反応なし	0
紅斑のみ	1
紅斑+浸潤、丘疹	2
紅斑+浸潤+丘疹+小水疱	3
大水疱	4

グレード 2 以上を陽性反応とする
用いた試験：臨床薬理試験（BBI-4000-01）

表 2.7.6-5　テープによる皮膚刺激性の基準

反応	グレード
反応なし又はテープの除去に伴う局所的な赤み	0
軽度（持続する赤み又は時々の痒み	1
中等度（明らかな紅斑又は持続的あるいは断続的な痒み）	2
重度（浮腫を伴う紅斑又はしつこい痒み）	3

用いた試験：臨床薬理試験（BBI-4000-01）

表 2.7.6-6　HDSS（16 歳以上用）

スコア	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

用いた試験：臨床薬理試験（BBI-4000-03）、臨床薬理試験（BBI-4000-05）、臨床薬理試験（BBI-4000-08）、用量設定試験（BBI-4000-04）、検証的試験（BBI-4000-06）及び長期投与試験（BBI-4000-07）

表 2.7.6-7　HDSS（16 歳未満用）

スコア	自覚症状
1	発汗（はっかん） は全く気にならず、日常生活に全く 支障（ししょう） がない
2	発汗は 我慢（がまん） 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（ひんぱん） 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

用語の説明として、「発汗（はっかん） ：汗がでること。」「支障（ししょう） ：さしつかえ。さしさわり。」、「頻繁（ひんぱん） ：しばしば。たびたび。」を用紙に記載。
用いた試験：検証的試験（BBI-4000-06）及び長期投与試験（BBI-4000-07）

表 2.7.6-8　HDSS（海外試験）

Score	Criteria
1	My sweating is never noticeable and never interferes with my daily activities
2	My sweating is tolerable but sometimes interferes with my daily activities
3	My sweating is barely tolerable and frequently interferes with my daily activities
4	My sweating is intolerable and always interferes with my daily activities

用いた試験：POC 試験（原発性手掌多汗症、BBI-4000-CL-202）

表 2.7.6-9　HDSM-Ax（16 歳以上用）

1. 睡眠時間を除き、昨日起きてから現時点までの間に、どのくらいの頻度で以下の状態を経験しましたか。（あなたの経験を最もよく表す回答の番号を選んでください）

	まったくなかった	ほとんどなかった	いくらかあった	ほとんど常にあった	常にあった
a) 脇汗による衣服の湿りや濡れ	0	1	2	3	4
b) 特に理由もなく脇に汗をかいた	0	1	2	3	4

2. 昨日起きてから現時点までの間に経験した以下の状態について、その重症度をお答えください。（あなたの経験を最もよく表す回答の番号を選んでください）

	この状態は経験していない	軽い状態	ややひどい状態	ひどい状態	非常にひどい状態
a) 緊張・ストレス・不安を感じたときに脇に汗をかいた	0	1	2	3	4
b) 脇汗による衣服の湿りや濡れ	0	1	2	3	4
c) 運動をまったく、またはほとんどしなかったのに脇に汗をかいた	0	1	2	3	4
d) 脇の濡れ	0	1	2	3	4
e) 特に理由もなく脇に汗をかいた	0	1	2	3	4
f) 対処できないほど脇に汗をかいた	0	1	2	3	4
g) 涼しいと感じているのに脇に汗をかいた	0	1	2	3	4

3. 昨日起きてから現時点までの間に、以下の行為を行う必要性をどの程度感じましたか。（あなたの経験を最もよく表す回答の番号を選んでください）

	まったく感じなかった	少し感じた	やや強く感じた	強く感じた	非常に強く感じた
a) 脇汗により服を着替えなければならないと感じた	0	1	2	3	4
b) 脇の汗を拭き取らなければならないと感じた	0	1	2	3	4

4. 睡眠時間を除き、昨日起きてから現時点までの間に、どのくらいの頻度で脇の多汗を経験しましたか。（あなたの経験を最もよく表す回答の番号を選んでください）

0 まったくなかった
1 ほとんどなかった
2 いくらかあった
3 ほとんどずっとあった
4 常にあった

5. 昨日起きてから現時点までの間に経験した最もひどい脇汗について、その重症度をお答えください。（あなたの状態を最もよく表す回答の番号を選んでください）

0 脇汗はなかった（完全に乾いた状態）
1 脇汗はあったが軽度だった（少し湿り気がある程度）
2 脇汗があり中程度だった（湿った状態）
3 脇汗があり重度だった（濡れた状態）
4 脇汗がありごく重度だった（びっしょり濡れた状態）

6. 昨日起きてからの運動量とストレスの程度は、通常に比べどのくらいでしたか。（該当するものをすべて選んでください。）

☐ 運動やストレスに関しては通常どおりだった
☐ 通常より運動量が多かった
☐ 通常より緊張・ストレス・不安を感じた
☐ 通常より運動量が少なかった
☐ 通常より緊張・ストレス・不安を感じなかった

用いた試験：臨床薬理試験（BBI-4000-03）、臨床薬理試験（BBI-4000-08）、用量設定試験（BBI-4000-04）、検証的試験（BBI-4000-06）及び長期投与試験（BBI-4000-07）

表 2.7.6-10　HDSM-Ax（16 歳未満用）

1. 寝ている間以外で、昨日起きてから今までの間に、どのくらいの時間・回数で以下のようなことがありましたか。（あなたの状態で最もよくあてはまる回答の番号を 1 つ選んでください）

	まったくなかった	ほとんどなかった	いくらかあった	ほとんどあった	常にあった
a) わき汗で服が湿ったりぬれたりした	0	1	2	3	4
b) 特に理由もなくわきに汗をかいた	0	1	2	3	4

2. 昨日起きてから今までの間に以下のようなことがありましたか。また、その程度・量はどれくらいでしたか。（あなたの状態で最もよくあてはまる回答の番号を 1 つ選んでください）

	この状態はなかった	少し	少し多い	多い	非常に多い
a) 緊張・ストレス・不安を感じたときにわきに汗をかいた	0	1	2	3	4
b) わき汗で服が湿ったりぬれたりした	0	1	2	3	4
c) 運動をまったく、またはほとんどしなかったのにわきに汗をかいた	0	1	2	3	4
d) わきがぬれている	0	1	2	3	4
e) 特に理由もなくわきに汗をかいた	0	1	2	3	4
f) 対処できないほどわきに汗をかいた	0	1	2	3	4
g) 涼しいと感じているのにわきに汗をかいた	0	1	2	3	4

3. 昨日起きてから今までの間に、以下のことを行わないといけないとどのくらい感じましたか。（あなたが感じた程度で最もよくあてはまる回答の番号を 1 つ選んでください）

	まったく感じなかった	少し感じた	やや強く感じた	強く感じた	非常に強く感じた
a)わき汗により服を着がえなければならないと感じた	0	1	2	3	4
b) わきの汗をふき取らなければならないと感じた	0	1	2	3	4

4. 寝ている間以外で、昨日起きてから今までの間に、どのくらいの時間・回数でわき汗が多いと感じましたか。（あなたの状態に最もよくあてはまる回答の番号を 1 つ選んでください）

0 まったくなかった
1 ほとんどなかった
2 いくらかあった
3 ほとんどあった
4 常にあった

5. 昨日起きてから今までの間に感じた最もひどいわき汗の状態について、その程度・量をお答えください。（あなたの状態に最もよくあてはまる回答の番号を 1 つ選んでください）

0 わき汗はなかった（まったくぬれていない状態）
1 わき汗はあったが軽度だった（少し湿っている気がしたくらい）
2 わき汗があり中程度だった（ぬれてはいないが湿っていた）
3 わき汗があり重度だった（ぬれていた）
4 わき汗がありかなり重度だった（びっしょりぬれていた）

6. 昨日起きてからの運動量とストレスの程度は、いつもに比べてどのくらいでしたか。（あてはまるものをすべて選んでください。）

□ 運動やストレスに関してはいつもどおりだった
□ いつもより多く運動した
□ いつもより緊張やストレス、不安を感じた
□ いつもより運動量が少なかった
□ いつもより緊張やストレス、不安を感じなかった

用いた試験：検証的試験（BBI-4000-06）及び長期投与試験（BBI-4000-07）

表 2.7.6-11　HDSM-Ax（海外試験、12 歳以上）

1. Since you woke up yesterday, how often did you experience the following while you were awake? (Please select the number that best describes your experience.)

	None of the time	A little of the time	Some of the time	Most of the time	All of the time
a) Damp or wet clothing because of your underarm sweating?	0	1	2	3	4
b) Underarm sweating for no apparent reason?	0	1	2	3	4

2. Since you woke up yesterday, how severe was your experience with the following? (Please select the number that best describes your experience.)

	I did not experience this	Mild	Moderate	Severe	Very severe
a) Underarm sweating when you felt nervous, stressed or anxious?	0	1	2	3	4
b) Damp or wet clothing because of your underarm sweating?	0	1	2	3	4
c) Underarm sweating after little or no physical exercise?	0	1	2	3	4
d) Underarm wetness?	0	1	2	3	4
e) Underarm sweating for no apparent reason?	0	1	2	3	4
f) Underarm sweating that was unmanageable?	0	1	2	3	4
g) Underarm sweating when you were cool?	0	1	2	3	4

3. Since you woke up yesterday, what was your experience with each of the following? (Please select the number that best describes your experience.)

	Not at all	Slight	Moderate	Strong	Very strong
a) Feeling the need to change clothes because of underarm sweating?	0	1	2	3	4
b) Feeling the need to wipe sweat from your underarms?	0	1	2	3	4

4. Since you woke up yesterday, how much of the time did you experience excessive underarm sweating while you were awake? (Please select the number that best describes your experience.)

0 None of the time
1 A little of the time
2 Some of the time
3 Most of the time
4 All of the time

5. How severe was your underarm sweating AT ITS WORST since you woke up yesterday? (Please select the number that best describes your experience.)

0 I did not have underarm sweating (i.e., completely dry)
1 I had underarm sweating but it was mild (i.e., slightly damp)
2 I had underarm sweating and it was moderate (i.e., damp)
3 I had underarm sweating and it was severe (i.e., wet)
4 I had underarm sweating and it was very severe (i.e., soaking)

6. Patient Global Impression of Severity (PGI-S)
Please choose the response below that best describes the severity of your underarm sweating over the past week

☐ None
☐ Mild
☐ Moderate
☐ Severe
☐ Very severe

用いた試験：臨床薬理試験（BBI-4000-CL-105）

表 2.7.6-12　HDSM-Ax（海外試験、12 歳未満）

1. Since you woke up yesterday, how often did you have these things?					
	None of the time	A little of the time	Some of the time	Most of the time	All of the time
a) Damp or wet clothes from underarm sweating?	0	1	2	3	4
b) Underarm sweating for no reason?	0	1	2	3	4
2. Since you woke up yesterday, how much did you have these things?					
	I did not have this	A tiny amount	A little	A lot	A great amount
a) Underarm sweating when you felt nervous, stressed or worried?	0	1	2	3	4
b) Damp or wet clothing from underarm sweating?	0	1	2	3	4
c) Underarm sweating after sitting quietly?	0	1	2	3	4
d) Underarm wetness?	0	1	2	3	4
e) Underarm sweating for no reason?	0	1	2	3	4
f) Underarm sweating that you could not hide?	0	1	2	3	4
g) Underarm sweating when you were not hot?	0	1	2	3	4
3. Since you woke up yesterday, how much did you want to do these things?					
	Not at all	A tiny amount	A little	A lot	A great amount
a) Change clothes because of underarm sweating?	0	1	2	3	4
b) Wipe sweat from your underarms?	0	1	2	3	4

4. Since you woke up yesterday, how much of the time did you have underarm sweating?

0 None of the time
1 A little of the time
2 Some of the time
3 Most of the time
4 All of the time

5. Describe your underarm sweating AT ITS WORST since you woke up yesterday?

0 I did not have underarm sweating
1 I had a tiny amount of underarm sweating
2 I had some underarm sweating
3 I had a lot of underarm sweating
4 I had a great amount of underarm sweating

6. Patient Global Impression of Severity (PGI-S)

Please choose the response below that best describes the severity of your underarm sweating over the past week

☐ None
☐ Mild
☐ Moderate
☐ Severe
☐ Very severe

用いた試験：臨床薬理試験（BBI-4000-CL-105）

表 2.7.6-13　HDSM-Palm（手掌用改変版）

Q1. Since I woke up yesterday, my hand sweating was:
0 Not excessive
1 Mildly excessive
2 Moderately excessive
3 Severely excessive
4 Very severely excessive
Q2. Since I woke up yesterday, I experienced excessive hand sweating:
0 Not at all
1 For less than one hour
2 For between 1 and 4 hours
3 Between 4 and 8 hours
4 More than 8 hours
Q3. Since you woke up yesterday, how noticeable was your hand sweating?
0 Not at all
1 A little
2 Moderately
3 Quite a bit
4 Extremely
Q4. Since you woke up yesterday, how much hand sweating did you experience for no apparent reason?
0 Not at all
1 A little
2 Moderately
3 Quite a bit
4 Extremely
Q5. Since I woke up yesterday, I had to dry my hands because of hand sweating:
0 None of the time
1 A little of the time
2 Some of the time
3 Most of the time
4 All of the time

用いた試験：POC 試験（原発性手掌多汗症、BBI-4000-CL-202）

表 2.7.6-14　DLQI（腋窩多汗症用）

1. ここ 1 週間、わきの下にかゆみや痛み（ひりひり、ぴりぴり、ずきずきするような）を感じましたか。	非常に　□ かなり　□ 少し　□ 全くない　□
2. ここ 1 週間、わきの汗のせいで恥ずかしく思ったり、まわりの人の目が気になったりすることがありましたか	非常に　□ かなり　□ 少し　□ 全くない　□
3. ここ 1 週間、わきの汗のせいで、買い物や家事、家の仕事をするのに支障がありましたか	非常に　□ かなり　□ 少し　□ 全くない　□ この質問は私にはあてはまらない□
4. ここ 1 週間、わきの汗のせいで、服装に影響がありましたか	非常に　□ かなり　□ 少し　□ 全くない　□ この質問は私にはあてはまらない□
5. ここ 1 週間、わきの汗のせいで、人付き合いや自由時間の過ごし方に影響がありましたか。	非常に　□ かなり　□ 少し　□ 全くない　□ この質問は私にはあてはまらない□
6. ここ 1 週間、わきの汗のせいで、スポーツをするのに支障がありましたか	非常に　□ かなり　□ 少し　□ 全くない　□ この質問は私にはあてはまらない□
7. ここ 1 週間、わきの汗のせいで、仕事や勉強がまったくできないことがありましたか “いいえ”と答えた方のみにおうかがいします。 ここ 1 週間、わきの汗のせいで、仕事や勉強の効率が落ちるようなことがありましたか	はい　□ いいえ　□ この質問は私にはあてはまらない□ かなり　□ 少し　□ 全くない　□
8. ここ 1 週間、わきの汗のせいで、夫（あるいは妻）、恋人、親しい友人、身内や親戚の人たちとの関係がうまくいかないことがありましたか	非常に　□ かなり　□ 少し　□ 全くない　□ この質問は私にはあてはまらない□
9. ここ 1 週間、わきの汗のせいで、性生活に支障がありましたか	非常に　□ かなり　□ 少し　□ 全くない　□ この質問は私にはあてはまらない□
10.　ここ 1 週間、わきの汗の治療や手入れのために、たとえば家が散らかったり、治療や手入れに時間がかかりすぎるなどの問題がありましたか	非常に　□ かなり　□ 少し　□ 全くない　□ この質問は私にはあてはまらない□

DLQI（腋窩多汗症用）のスコア：非常に：3、かなり：2、少し：1、全くない：0
この質問は私にはあてはまらない：0、はい（質問 7 のみ対象）：3

用いた試験：臨床薬理試験（BBI-4000-03）、用量設定試験（BBI-4000-04）、検証的試験（BBI-4000-06）及び長期投与試験（BBI-4000-07）

表 2.7.6-15　CDLQI（腋窩多汗症用）

1. この 1 週間、どのくらいわきの下がかゆくて、ひっかきたくて、ひりひりして、痛かったですか。	ものすごく☐ かなり　☐ すこし　☐ ぜんぜん　☐
2. この 1 週間、どのくらいわきの汗のせいで恥ずかしかったり、気になったり、怒りたくなったり、悲しくなったりしましたか	ものすごく☐ かなり　☐ すこし　☐ ぜんぜん　☐
3. この 1 週間、わきの汗のことが、友だち関係に影響しましたか	ものすごく☐ かなり　☐ すこし　☐ ぜんぜん　☐
4. この 1 週間、どのくらいわきの汗のせいで普通と違う特別な服や靴を使ったり変えたりしましたか	ものすごく☐ かなり　☐ すこし　☐ ぜんぜん　☐
5. この 1 週間、どのくらいわきの汗の問題が外に出かけることや遊ぶことや趣味に影響しましたか。	ものすごく☐ かなり　☐ すこし　☐ ぜんぜん　☐
6. この 1 週間、どのくらいわきの汗の問題で水泳や運動を中止しましたか	ものすごく☐ かなり　☐ すこし　☐ ぜんぜん　☐
7. 先週は：学校がありましたか ⇒学校があった人は： この 1 週間、わきの汗の問題のせいで、学校の勉強にどのくらい影響がでましたか それとも 休み期間でしたか ⇒休み期間だったひとは： この 1 週間、わきの汗の問題で休日の楽しみがどのくらいだめになりましたか	学校に行けなかった　☐ ものすごく☐ かなり　☐ すこし　☐ ぜんぜん　☐ ものすごく☐ かなり　☐ すこし　☐ ぜんぜん　☐
8. この 1 週間、わきの汗のせいで悪口を言われたり、からかわれたり、いじめられたり、質問されたり、避(さ)けられたりなどのいやなことがどのくらいありましたか	ものすごく☐ かなり　☐ すこし　☐ ぜんぜん　☐
9. この 1 週間、わきの汗の問題で、どのくらい眠れませんでしたか	ものすごく☐ かなり　☐ すこし　☐ ぜんぜん　☐
10. この 1 週間、わきの汗の治療はどのくらいたいへんでしたか	ものすごく☐ かなり　☐ すこし　☐ ぜんぜん　☐

CDLQI（腋窩多汗症用）のスコア：ものすごく：3、かなり：2、すこし：1、ぜんぜん：0、学校に行けなかった（質問 7 のみ対象）：3

用いた試験：検証的試験（BBI-4000-06）及び長期投与試験（BBI-4000-07）

表 2.7.6-16　DLQI（手掌用改変版）

1. Over the last week, how sweaty have your palms been?	3-Very Much 2-A Lot 1-A Little 0-Not at All
2. Over the last week, how embarrassed or self-conscious have you been because of your palm sweating?	3-Very Much 2-A Lot 1-A Little 0-Not at All
3. Over the last week, how much has your palm sweating interfered with you going shopping or looking after your home or garden?	3-Very Much 2-A Lot 1-A Little 0-Not at All 0-Not Relevant
4. Over the last week, how much has your palm sweating influenced the clothes you wear?	3-Very Much 2-A Lot 1-A Little 0-Not at All
5. Over the last week, how much has your palm sweating affected any social or leisure activities?	3-Very Much 2-A Lot 1-A Little 0-Not at All 0-Not Relevant
6. Over the last week, how much has your palm sweating made it difficult for you to do any sport?	3-Very Much 2-A Lot 1-A Little 0-Not at All 0-Not Relevant
7. Over the last week, has your palm sweating prevented you from working or studying? If “No”, over the last week how much has your palm sweating been a problem at work or studying?	3-Yes 0-No 0-Not Relevant 2-A lot 1-A little 0-Not at all
8. Over the last week, how much has your palm sweating created problems with your partner or any of your close friends or relatives?	3-Very Much 2-A Lot 1-A Little 0-Not at All 0-Not Relevant
9. Over the last week, how much has your palm sweating caused any sexual difficulties?	3-Very Much 2-A Lot 1-A Little 0-Not at All 0-Not Relevant
10. Over the last week, how much of a problem has the treatment for your palm sweating been, for example by making your home messy, or by taking up time?	3-Very Much 2-A Lot 1-A Little 0-Not at All 0-Not Relevant

用いた試験：POC 試験（原発性手掌多汗症、BBI-4000-CL-202）

表 2.7.6-17　PHIS

Q1. Since I woke up yesterday, I was worried about having an episode of excessive hand sweating.
0 Not at all
1 Slightly
2 Moderately
3 Quite a bit
4 Extremely
Q2. Since I woke up yesterday, I was embarrassed because of hand sweating.
0 Not at all
1 Slightly
2 Moderately
3 Quite a bit
4 Extremely
Q3. Since I woke up yesterday, I was depressed because of hand sweating.
0 Not at all
1 Slightly
2 Moderately
3 Quite a bit
4 Extremely
Q4. Since I woke up yesterday, I avoided physical contact with other people due to my hand sweating.
0 None of the time
1 A little of the time
2 Some of the time
3 Most of the time
4 All of the time
Q5. Since I woke up yesterday, my ability to perform activities with my hands was impacted by my hand sweating.
0 Not at all
1 Slightly
2 Moderately
3 Quite a bit
4 Extremely

用いた試験：POC 試験（原発性手掌多汗症、BBI-4000-CL-202）

表 2.7.6-18　局所忍容性評価（16 歳以上用）

スコア	乾燥	紅斑	鱗屑	灼熱感	かゆみ
0（なし）	なし	発赤なし	鱗屑なし	通常どおりで不快感もない	通常どおりで不快感もない
1（最低 [1)]）	触診でかろうじて感知できる程度の乾燥があるが、皮膚紋理の増強、皮膚落屑（剥離片）および裂溝形成はいずれも見られない。	赤色またはピンク色のかすかな着色がかろうじて感知できる。（Faint red or pink）	細かい鱗屑がかろうじて感知できる。	症状の自覚はあるものの、不快感はない	症状の自覚はあるものの、不快感はない
2（軽度）	触診で容易に感知できる程度の乾燥および皮膚紋理の増強があるが、皮膚落屑（剥離片）および裂溝形成はいずれも見られない。	赤色またはピンク色の淡い着色（Light red or pink）	軽く引掻いたときにのみ、軽微な鱗屑が感知できる。	不快感により時々症状を自覚する	不快感により時々症状を自覚する
3（中等度）	乾燥が容易に認められ、皮膚紋理の増強および皮膚落屑（小剥離片）があるが、裂溝形成は見られない。	中等度の赤色の着色（Medium red）	鱗屑がはっきり認められる。	不快感により持続的に症状を自覚する	不快感により持続的に症状を自覚する
4（重度）	乾燥が容易に認められ、皮膚紋理の増強、皮膚落屑（大剥離片）および裂溝形成のうちのひとつ、ふたつまたは全部が見られる。	真っ赤な着色（Beet red）	広範囲の鱗屑	明らかな不快感により持続的な症状を自覚し、日常生活に時々支障をきたしている	明らかな不快感により持続的な症状を自覚し、日常生活に時々支障をきたしている

乾燥、紅斑及び鱗屑は治験責任（分担）医師が、灼熱感及びかゆみは被験者が評価した
1) 灼熱感及びかゆみに関しては「ごく軽度」と定義した
用いた試験：臨床薬理試験（BBI-4000-03）、臨床薬理試験（BBI-4000-05）、臨床薬理試験（BBI-4000-08）、用量設定試験（BBI-4000-04）、検証的試験（BBI-4000-06）及び長期投与試験（BBI-4000-07）

表 2.7.6-19　局所忍容性評価（16 歳未満用）

スコア	乾燥	紅斑	鱗屑	灼熱感（しゃくねつかん）	かゆみ
0（なし）	なし	発赤なし	鱗屑なし	いつもどおりで不快な感じはない	いつもどおりで不快な感じはない
1（最低 [1)]）	触診でかろうじて感知できる程度の乾燥があるが、皮膚紋理の増強、皮膚落屑（剥離片）および裂溝形成はいずれも見られない。	赤色またはピンク色のかすかな着色がかろうじて感知できる。（Faint red or pink）	細かい鱗屑がかろうじて感知できる。	ヒリヒリする感じが少しあるが、不快ではない	かゆみを少し感じるが、不快ではない
2（軽度）	触診で容易に感知できる程度の乾燥および皮膚紋理の増強があるが、皮膚落屑（剥離片）および裂溝形成はいずれも見られない。	赤色またはピンク色の淡い着色（Light red or pink）	軽く引掻いたときにのみ、軽微な鱗屑が感知できる。	不快な感じがあり、ヒリヒリする感じが時々ある	不快な感じがあり、かゆみが時々ある
3（中等度）	乾燥が容易に認められ、皮膚紋理の増強および皮膚落屑（小剥離片）があるが、裂溝形成は見られない。	中等度の赤色の着色（Medium red）	鱗屑がはっきり認められる。	不快な感じがあり、ヒリヒリする感じが続く	不快な感じがあり、かゆみが続く
4（重度）	乾燥が容易に認められ、皮膚紋理の増強、皮膚落屑（大剥離片）および裂溝形成のうちのひとつ、ふたつまたは全部が見られる。	真っ赤な着色（Beet red）	広範囲の鱗屑	明らかに不快で、ヒリヒリする感じが続いていて、日常生活で困ることがある	明らかに不快で、かゆみが続いていて、日常生活で困ることがある

乾燥、紅斑及び鱗屑は治験責任（分担）医師が、灼熱感及びかゆみは被験者が評価した
1) 灼熱感及びかゆみに関しては「ごく軽度」と定義した
用いた試験：検証的試験（BBI-4000-06）及び長期投与試験（BBI-4000-07）

表 2.7.6-20　局所忍容性評価（海外試験）

Score	Scaling	Erythema	Burning	Stinging	Itching
0 = Absent	No scaling	No redness	Normal, no discomfort	Normal, no discomfort	Normal, no discomfort
1 = Minimal	Fine scaling, barely perceptible	Faint red or pink coloration, barely perceptible	An awareness, but no discomfort	An awareness, but no discomfort	An awareness, but no discomfort
2 = Mild	Slight scaling, noticeable only with light scratching	Light red or pink coloration	Noticeable discomfort causing intermittent awareness	Noticeable discomfort causing intermittent awareness	Noticeable discomfort causing intermittent awareness
3 = Moderate	Definitely noticeable scaling	Medium red coloration	Noticeable discomfort causing continuous awareness	Noticeable discomfort causing continuous awareness	Noticeable discomfort causing continuous awareness
4 = Severe	Extensive scaling	Beet red coloration	Definite discomfort causing continuous awareness, interfering occasionally with normal daily activities	Definite discomfort causing continuous awareness, interfering occasionally with normal daily activities	Definite discomfort causing continuous awareness, interfering occasionally with normal daily activities

Scaling 及び Erythema は治験責任（分担）医師が、Burning、Stinging 及び Itching は被験者が評価した
用いた試験：臨床薬理試験（BBI-4000-CL-105）、臨床薬理試験（BBI-4000-CL-106）

表 2.7.6-21　局所忍容性評価（手掌用）

Score	Dryness	Erythema	Burning	Itching
0 = Absent	None	No redness	Normal, no discomfort	Normal, no discomfort
1 = Minimal	Barely perceptible dryness by palpation with no accentuation of skin markings, skin desquamation (flakes), or fissure formation	Faint red or pink coloration, barely perceptible	An awareness, but no discomfort	An awareness, but no discomfort
2 = Mild	Easily perceptible dryness by palpation with accentuation of skin markings but no skin desquamation (flakes) or fissure formation	Light red or pink coloration	Noticeable discomfort causing intermittent awareness	Noticeable discomfort causing intermittent awareness
3 = Moderate	Easily noted dryness with accentuation of skin markings and skin desquamation (small flakes) but no fissure formation	Medium red coloration	Noticeable discomfort causing continuous awareness	Noticeable discomfort causing continuous awareness
4 = Severe	Easily noted dryness with accentuation of skin markings, skin desquamation (large flakes), and/or fissure formation	Beet red coloration	Definite discomfort causing continuous awareness, interfering occasionally with normal daily activities	Definite discomfort causing continuous awareness, interfering occasionally with normal daily activities

Dryness 及び Erythema は治験責任（分担）医師が、Burning 及び Itching は被験者が評価した
用いた試験：POC 試験（原発性手掌多汗症、BBI-4000-CL-202）

2.7.6.1 臨床薬理試験（BBI-4000-01）

資料番号 5.3.3.1-1

1. 試験方法

試験方法の概要を表 2.7.6.1-1 に示す。

表 2.7.6.1-1 試験方法の概要

項目	内容
治験の標題	健康成人男性を対象とした BBI-4000 の皮膚刺激性検討試験（第 I 相）
開発のフェーズ	第 I 相
治験の目的	健康成人男性を対象に、BBI-4000 gel の皮膚刺激性及び安全性を単回貼付のパッチテストにより検討する
デザイン	パッチテスト、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）
対象	健康成人男性 1. 組入れ基準 以下の基準をすべて満たす志願者を組み入れる。 (1) 男性 (2) 日本人であること (3) 20 歳以上 65 歳未満（同意取得時） (4) 同意能力を有し、本人の自由意思により同意書に自署が可能な志願者 (5) 皮膚炎及び湿疹等の皮膚疾患のない志願者 (6) 絆創膏等によるかぶれ、金属、化粧品又は家庭用品等による接触皮膚炎の既往歴のない志願者 (7) BMI が 18.5 以上 25.0 未満（小数点第 2 位を四捨五入）の志願者 (8) 事前検査で検査結果がすべて基準範囲内の志願者、又は検査結果の一部項目に基準範囲からの逸脱があった場合には、治験責任（分担）医師がその逸脱の程度を生理的変動の範囲内等の理由により、安全性の面から対象として問題ないと判断した志願者 2. 除外基準 以下の基準に 1 つでも当てはまる志願者は治験の対象から除外する。 (1) 緑内障及び前立腺肥大の既往歴がある志願者 (2) 背部（傍脊椎部）に傷、傷痕、あざ、刺青がある志願者 (3) 治験実施計画書 別紙 1「医薬品等の副作用の重篤度分類基準について」でグレード 2 以上に該当する肝疾患、腎疾患、心疾患、血液疾患等を合併している、又はその既往歴を有する志願者 (4) 薬剤に対するアレルギーの既往歴がある又は特異な体質（アルコール過敏症等）のある志願者 (5) 薬剤を常用している志願者 (6) 薬物依存症（麻薬・覚せい剤・向精神薬等）及びアルコール依存症の経験を有する志願者 (7) 治験薬貼付前 1 週以内に薬剤を使用又は使用する可能性のある志願者 (8) 治験薬貼付前 12 週以内に 400 mL を超える採血又は治験薬貼付前 4 週以内に 200 mL を超える採血又は治験薬貼付前 2 週以内に成分献血を行った志願者 (9) 治験薬貼付前 16 週以内に他の臨床試験に参加し、治験薬の投与を受けた志願者 (10) 尿中乱用薬物検査が陽性の志願者 (11) 免疫検査（HBs 抗原、HCV 抗体、梅毒検査、HIV 抗原・抗体）で陽性を示した志願者 (12) 実施医療機関の職員及び治験依頼者の社員 (13) その他、治験責任（分担）医師が本治験の被験者として不適当と判断した志願者

表 2.7.6.1-1　試験方法の概要（続き）

<table>
<tr><th>項目</th><th>内容</th></tr>
<tr><td>被験者数</td><td>1. 計画時目標被験者数：28 名
2. 安全性解析対象被験者数：28 名
3. 皮膚反応に関する解析対象被験者数：28 名</td></tr>
<tr><td>治験薬</td><td>1. 被験薬：BBI-4000 gel 5%、BBI-4000 gel 10%、BBI-4000 gel 15%
2. 対照薬：BBI-4000 gel 0%（プラセボ）、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</td></tr>
<tr><td>投与量・投与方法</td><td>1. 用量
使用するパッチテストユニットはパッチテスター「トリイ」とし、被験薬として BBI-4000 gel 5%、BBI-4000 gel 10%、BBI-4000 gel 15%を使用し、対照薬として BBI-4000 gel 0%（プラセボ）、0.5%ラウリル硫酸ナトリウム液（陽性対照）、脱イオン水（陰性対照）を使用する。パッチテストユニットのみの処置では、パッチテストユニットに何も滴下せず使用し、それ以外の処置では 0.05 mL をパッチテストユニットに滴下する。
2. 貼付方法
閉鎖型のパッチテストユニットを使用した単回貼付試験を行う。被験者の背部（傍脊椎部）に治験薬を 48 時間貼付する。</td></tr>
<tr><td>投与期間</td><td>治験薬貼付期間：貼付後 48 時間</td></tr>
<tr><td>併用療法・併用薬</td><td>1. 併用禁止薬
貼付日を 0 日目として 8 日前から事後検査（貼付後 10 日）終了まで他剤の使用を禁止する。
2. 併用禁止療法
貼付日を 0 日目として 8 日前から事後検査（貼付後 10 日）終了まですべての療法の実施を禁止する。</td></tr>
<tr><td>観察・検査項目</td><td>治験スケジュール
<table>
<tr><th rowspan="2">実施時期
実施項目</th><th rowspan="2">同意</th><th rowspan="2">事前検査</th><th colspan="6">入院期間</th><th>事後検査</th></tr>
<tr><th>貼付前日</th><th colspan="3">貼付日</th><th>貼付後24時間</th><th>貼付後48時間</th><th>貼付後72時間</th><th>貼付後10日</th></tr>
<tr><td>貼付開始からの経過時間（h）</td><td></td><td></td><td></td><td>-2</td><td>-1</td><td>0</td><td>24</td><td>48</td><td>72</td><td></td></tr>
<tr><td>同意説明・取得</td><td>●</td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td></tr>
<tr><td>被験者背景調査</td><td>●</td><td>●</td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td></tr>
<tr><td>診察</td><td></td><td>●</td><td>●</td><td>●</td><td></td><td></td><td>●</td><td>●</td><td>●</td><td>●</td></tr>
<tr><td>貼付部位の皮膚所見</td><td></td><td>●</td><td>●</td><td></td><td>●</td><td></td><td></td><td>●</td><td>●</td><td>●</td></tr>
<tr><td>バイタルサイン</td><td></td><td>●</td><td>●</td><td>●</td><td></td><td></td><td>●</td><td>●</td><td>●</td><td>●</td></tr>
<tr><td>12 誘導心電図</td><td></td><td>●</td><td></td><td>●</td><td></td><td></td><td>●</td><td>●</td><td>●</td><td>●</td></tr>
<tr><td>臨床検査（採血、採尿）</td><td></td><td>●</td><td></td><td colspan="2">●</td><td></td><td></td><td>●</td><td>●</td><td>●</td></tr>
<tr><td>治験薬貼付</td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td>●</td><td></td><td></td><td></td><td></td></tr>
<tr><td>治験薬除去</td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td>●</td><td></td><td></td></tr>
<tr><td>皮膚反応の評価</td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td>●*</td><td>●</td><td>●</td></tr>
<tr><td>有害事象の観察期間</td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td colspan="4">←――――――――――――→</td></tr>
</table>
* 除去後 15～30 分の間に実施する</td></tr>
</table>

表 2.7.6.1-1　試験方法の概要（続き）

項目	内容
評価項目及び評価基準	1. 治験薬による皮膚刺激性（表 2.7.6-4） 2. テープによる皮膚刺激性（表 2.7.6-5） 3. バイタルサイン 4. 臨床検査値 5. 12 誘導心電図 6. 有害事象
統計解析	1. 被験者背景に関する解析 安全性解析対象集団と皮膚反応に関する解析対象集団の被験者背景について、データの尺度に応じて計量値は基本統計量、計数値は頻度及び割合を算出する。 2. 安全性に関する解析 (1) 皮膚反応に関する解析 皮膚反応に関する解析対象集団について、貼付後 48 時間、貼付後 72 時間及び貼付後 10 日の「治験薬による皮膚刺激性」及び「テープによる皮膚刺激性」の治験薬別、グレード別の被験者数とその割合を算出する。 (2) 有害事象 安全性解析対象集団について、医師記載名及び「ICH 国際医薬用語集日本語版」（MedDRA/J）の基本語に従って、事象名、発現部位、治験薬貼付日から発現日までの日数、発現日から消失日までの日数、重症度、重篤度、処置、転帰及び治験薬との関連性を一覧表にまとめる。更に、事象名、重症度及び重篤度を治験薬との関連性ごと集計する。 (3) バイタルサイン、臨床検査、12 誘導心電図 安全性解析対象集団について、計量値は各測定時期の基本統計量を求め、計数値は各測定時期の頻度を集計する。
医学専門家	[redacted]
治験実施医療機関	[redacted]
治験責任医師	[redacted]
治験実施期間	20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日（最初の志願者の同意取得日）～20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日（最終被験者の最終観察日）

2.　試験成績

(1)　被験者の内訳

1)　被験者の内訳

被験者の内訳を図 2.7.6.1-1 に示す。

28 名に治験薬が貼付され、すべての被験者が治験スケジュールを完了した。

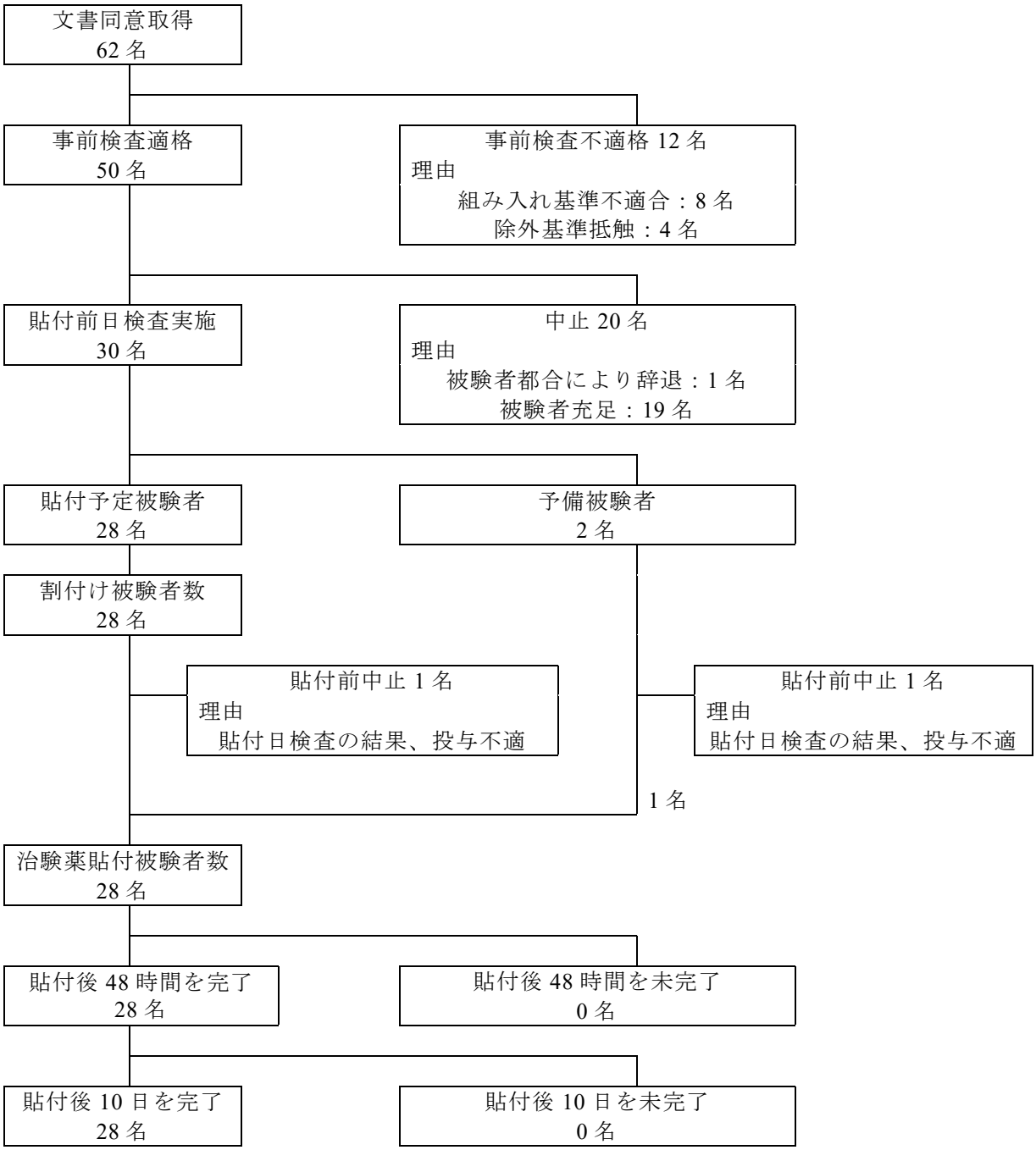


図 2.7.6.1-1　被験者の内訳

Source：5.3.3.1-1 図 10.1-1、表 13.0-1

2)　被験者の取扱い

治験薬を貼付した被験者 28 名を安全性解析対象集団及び皮膚反応に関する解析対象集団とした。

3)　治療の遵守／曝露

すべての被験者は貼付開始から貼付後 48 時間までの 3 日間治験薬を貼付し、貼付率は 100%であった。

(2)　人口統計学的及び他の基準値の特性

安全性解析対象集団及び皮膚反応に関する解析対象集団 28 名の人口統計学的及び他の基準値の特性を表 2.7.6.1-2 及び表 2.7.6.1-3 に示す。

表 2.7.6.1-2　人口統計学的及び他の基準値の特性（計数値の項目）

項目		被験者数	割合
疾患の有無	なし	28	100.0%
	あり	0	0.0%
既往歴の有無	なし	23	82.1%
	あり	5	17.9%
喫煙習慣の有無	なし	24	85.7%
	あり	4	14.3%
飲酒習慣の有無	なし	22	78.6%
	あり	6	21.4%

Source：5.3.3.1-1 表 13.1.1-2

表 2.7.6.1-3　人口統計学的及び他の基準値の特性（計量値の項目）

	基本統計量							
項目	被験者数	平均値	標準偏差	最小値	25%点	中央値	75%点	最大値
年齢（同意取得時）（歳）	28	28.1	7.55	20	22.0	24.0	35.0	42
身長（cm）	28	170.77	6.310	159.7	166.65	169.65	173.10	183.0
体重（kg）	28	64.63	7.409	52.7	58.60	64.40	68.55	80.8
BMI（kg/m^2）	28	22.10	1.523	18.7	21.13	22.26	23.31	24.4

Source：5.3.3.1-1 表 13.1.1-2

(3)　皮膚反応の結果

1)　治験薬による皮膚刺激性

実施時期ごとの各グレードの皮膚刺激性が認められた被験者数及び割合を表 2.7.6.1-4 に示す。

BBI-4000 gel 5%、BBI-4000 gel 10%、BBI-4000 gel 0%（プラセボ）、0.5%ラウリル硫酸ナトリウム液（陽性対照）及び脱イオン水（陰性対照）で、グレード 1（紅斑のみ）の皮膚刺激性が認められた。グレード 1 の皮膚刺激性が認められた被験者の割合は、0.5%ラウリル硫酸ナトリウム液（陽性対照）では貼付後 48 時間で 53.6%（15/28 名）、貼付後 72 時間で 67.9%（19/28 名）であったのに対し、BBI-4000 gel 5%では貼付後 48 時間で 7.1%（2/28 名）、貼付後 72 時間で 3.6%（1/28 名）、BBI-4000 gel 10%では貼付後 48 時間で 3.6%（1/28 名）、貼付後 72 時間で 0.0%（0/28 名）であった。BBI-4000 gel 5%及び BBI-4000 gel 10%でグレード 1 の皮膚刺激性が認められた被験者の割合は、脱イオン水（陰性対照）

での割合［貼付後 72 時間で 7.1%（2/28 名）］と同程度であり、貼付後 10 日にはグレード 0（反応なし）に回復した。なお、BBI-4000 gel 15%では、皮膚刺激性はみられなかった。また、BBI-4000 gel の用量増加に伴う皮膚刺激性の反応の割合の増加やグレードの増加はみられなかった。

表 2.7.6.1-4　治験薬による皮膚刺激性

治験薬	実施時期	被験者数	グレード 0		グレード 1		グレード 2		グレード 3		グレード 4	
			被験者数	割合	被験者数	割合	被験者数	割合	被験者数	割合	被験者数	割合
BBI-4000 gel 5%	貼付後 48 時間	28	26	92.9%	2	7.1%	0	0.0%	0	0.0%	0	0.0%
	貼付後 72 時間	28	27	96.4%	1	3.6%	0	0.0%	0	0.0%	0	0.0%
	貼付後 10 日	28	28	100.0%	0	0.0%	0	0.0%	0	0.0%	0	0.0%
BBI-4000 gel 10%	貼付後 48 時間	28	27	96.4%	1	3.6%	0	0.0%	0	0.0%	0	0.0%
	貼付後 72 時間	28	28	100.0%	0	0.0%	0	0.0%	0	0.0%	0	0.0%
	貼付後 10 日	28	28	100.0%	0	0.0%	0	0.0%	0	0.0%	0	0.0%
BBI-4000 gel 15%	貼付後 48 時間	28	28	100.0%	0	0.0%	0	0.0%	0	0.0%	0	0.0%
	貼付後 72 時間	28	28	100.0%	0	0.0%	0	0.0%	0	0.0%	0	0.0%
	貼付後 10 日	28	28	100.0%	0	0.0%	0	0.0%	0	0.0%	0	0.0%
BBI-4000 gel 0%	貼付後 48 時間	28	28	100.0%	0	0.0%	0	0.0%	0	0.0%	0	0.0%
	貼付後 72 時間	28	27	96.4%	1	3.6%	0	0.0%	0	0.0%	0	0.0%
	貼付後 10 日	28	28	100.0%	0	0.0%	0	0.0%	0	0.0%	0	0.0%
0.5%ラウリル硫酸ナトリウム液	貼付後 48 時間	28	13	46.4%	15	53.6%	0	0.0%	0	0.0%	0	0.0%
	貼付後 72 時間	28	9	32.1%	19	67.9%	0	0.0%	0	0.0%	0	0.0%
	貼付後 10 日	28	25	89.3%	3	10.7%	0	0.0%	0	0.0%	0	0.0%
脱イオン水	貼付後 48 時間	28	28	100.0%	0	0.0%	0	0.0%	0	0.0%	0	0.0%
	貼付後 72 時間	28	26	92.9%	2	7.1%	0	0.0%	0	0.0%	0	0.0%
	貼付後 10 日	28	28	100.0%	0	0.0%	0	0.0%	0	0.0%	0	0.0%
パッチテストユニット	貼付後 48 時間	28	28	100.0%	0	0.0%	0	0.0%	0	0.0%	0	0.0%
	貼付後 72 時間	28	28	100.0%	0	0.0%	0	0.0%	0	0.0%	0	0.0%
	貼付後 10 日	28	28	100.0%	0	0.0%	0	0.0%	0	0.0%	0	0.0%

Source：5.3.3.1-1 表 13.1.2-1 より改変

2)　テープによる皮膚刺激性

実施時期ごとの各グレードのテープによる皮膚刺激性が認められた被験者数及び割合を表 2.7.6.1-5 に示す。

いずれの治験薬でも、貼付後 48 時間にグレード 1（紅斑のみ）の皮膚刺激性が認められたが、貼付後 72 時間にはグレード 0（反応なし）に回復した。

表 2.7.6.1-5　テープによる皮膚刺激性

治験薬	実施時期	被験者数	グレード 0		グレード 1		グレード 2		グレード 3	
			被験者数	割合	被験者数	割合	被験者数	割合	被験者数	割合
BBI-4000 gel 5%	貼付後 48 時間	28	24	85.7%	4	14.3%	0	0.0%	0	0.0%
	貼付後 72 時間	28	28	100.0%	0	0.0%	0	0.0%	0	0.0%
	貼付後 10 日	28	28	100.0%	0	0.0%	0	0.0%	0	0.0%
BBI-4000 gel 10%	貼付後 48 時間	28	26	92.9%	2	7.1%	0	0.0%	0	0.0%
	貼付後 72 時間	28	28	100.0%	0	0.0%	0	0.0%	0	0.0%
	貼付後 10 日	28	28	100.0%	0	0.0%	0	0.0%	0	0.0%
BBI-4000 gel 15%	貼付後 48 時間	28	26	92.9%	2	7.1%	0	0.0%	0	0.0%
	貼付後 72 時間	28	28	100.0%	0	0.0%	0	0.0%	0	0.0%
	貼付後 10 日	28	28	100.0%	0	0.0%	0	0.0%	0	0.0%
BBI-4000 gel 0%	貼付後 48 時間	28	23	82.1%	5	17.9%	0	0.0%	0	0.0%
	貼付後 72 時間	28	28	100.0%	0	0.0%	0	0.0%	0	0.0%
	貼付後 10 日	28	28	100.0%	0	0.0%	0	0.0%	0	0.0%
0.5%ラウリル硫酸ナトリウム液	貼付後 48 時間	28	27	96.4%	1	3.6%	0	0.0%	0	0.0%
	貼付後 72 時間	28	28	100.0%	0	0.0%	0	0.0%	0	0.0%
	貼付後 10 日	28	28	100.0%	0	0.0%	0	0.0%	0	0.0%
脱イオン水	貼付後 48 時間	28	23	82.1%	5	17.9%	0	0.0%	0	0.0%
	貼付後 72 時間	28	28	100.0%	0	0.0%	0	0.0%	0	0.0%
	貼付後 10 日	28	28	100.0%	0	0.0%	0	0.0%	0	0.0%
パッチテストユニット	貼付後 48 時間	28	25	89.3%	3	10.7%	0	0.0%	0	0.0%
	貼付後 72 時間	28	28	100.0%	0	0.0%	0	0.0%	0	0.0%
	貼付後 10 日	28	28	100.0%	0	0.0%	0	0.0%	0	0.0%

Source：5.3.3.1-1 表 13.1.2-2 より改変

(4) 安全性の結果

1) 有害事象及び副作用

本治験では、臨床検査値の異常な変動及びバイタルサインの異常変動も含めて有害事象の発現はなかった。

2) 死亡、その他の重篤な有害事象及び他の重要な有害事象

本治験では、死亡、その他の重篤な有害事象及び他の重要な有害事象の発現はなかった。

3) 臨床検査

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、いずれの検査項目も特記すべき変化はなかった。

なお、本治験では、治験責任医師が、事後検査（貼付後 10 日）までの臨床検査結果の推移を基に、臨床的に重要と判断した変動を異常変動（有害事象）と定義した。臨床的に重要な異常を示した被験者はいなかった。

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

バイタルサイン及び 12 誘導心電図のいずれの項目でも異常変動はなかった。

3. 結論

本治験は、健康成人男性を対象に、BBI-4000 gel の皮膚刺激性及び安全性を単回貼付のパッチテストにより検討することを目的として実施した。

治験薬による皮膚刺激性を検討した結果、グレード 1（紅斑のみ）の皮膚刺激性が認められた被験者の割合は、0.5%ラウリル硫酸ナトリウム液（陽性対照）に比べて、BBI-4000 gel 5%及び BBI-4000 gel 10%では低く、脱イオン水（陰性対照）と同程度であった。なお、BBI-4000 gel 15%では、皮膚刺激性はみられなかった、また、BBI-4000 gel の用量増加に伴う皮膚刺激性の反応の割合の増加やグレードの増加はみられなかった。

いずれの治験薬でも貼付後 48 時間にグレード 1 のテープによる皮膚刺激性が認められたが、貼付後 72 時間にはグレード 0（反応なし）に回復した。

本治験では、臨床検査値、バイタルサイン及び 12 誘導心電図の重要な異常変動を含む、すべての有害事象の発現はなかった。

以上、BBI-4000 gel は貼付後 48 時間までの単回貼付パッチテストでは臨床上問題となる皮膚刺激性を有さないことが確認された。

2.7.6.2 臨床薬理試験（BBI-4000-03）

資料番号 5.3.3.2-1

1. 試験方法

試験方法の概要を表 2.7.6.2-1 に示す。

表 2.7.6.2-1 試験方法の概要

項目	内容
治験の標題	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）
開発のフェーズ	第 I 相
治験の目的	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、安全性を検討する。また、有効性を探索する。
デザイン	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
対象	原発性腋窩多汗症 1. 組入れ基準 以下の基準をすべて満たす患者を組み入れる。 (1) 同意取得時の年齢が 20 歳以上 65 歳未満の患者 (2) スクリーニング時の BMI が 18.0 以上 30.0 未満の患者 (3) 日本人 (4) スクリーニング時の問診にて、以下の 6 項目のうち 2 項目以上に該当する、原発性腋窩多汗症と診断された患者 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 (5) 以下の条件をすべて満たす患者 1) スクリーニング日及びベースラインの各時点での HDSS（治験実施計画書 表 14-2）が 3 又は 4 2) 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） 3) 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 4) 同意取得時に自覚症状が 6 ヵ月以上持続している (6) 同意能力を有し、本人の自由意思により同意書に自署が可能な患者 (7) 治験薬の塗布方法や併用禁止薬等の治験に係る注意事項について、治験責任（分担）医師及び治験協力者の指示を理解し遵守できると治験責任（分担）医師が判断した患者 2. 除外基準 以下の基準に 1 つでも当てはまる患者は治験の対象から除外する。 (1) 続発性多汗症患者 (2) 閉経により多汗症状が開始又は悪化した患者 (3) 胸部交感神経遮断術の適応となる患者 (4) 以下の治療を実施している又は実施していた患者 1) 全身性又は局所性の抗コリン薬（ベースラインから過去 30 日以内） 2) 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（ベースラインから過去 30 日以内） 3) 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（ベースライ

表 2.7.6.2-1　試験方法の概要（続き）

項目	内容
対象	ンから過去 30 日以内） 4) 収れん剤又は吸収剤等が配合された、制汗作用を有する OTC 医薬品、医薬部外品又は化粧品（ベースラインから過去 7 日以内） 5) 全身に作用する CYP 阻害剤又は CYP の基質となる薬剤（ベースラインから過去 7 日以内） 6) 腋窩へのボツリヌス毒素治療（ベースラインから過去 1 年以内） 7) イオントフォレーシス（ベースラインから過去 30 日以内） 8) 腋窩の脱毛（レーザー脱毛、光脱毛等）（ベースラインから過去 1 年以内） 9) 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（時期不問） (5) スクリーニング時又はベースラインの診察にて、腋窩及び腋窩付近に多汗症以外の所見を有する患者 (6) 正常な汗の産生を妨げる可能性がある合併症を有すると治験責任（分担）医師が判断した患者 (7) 緑内障、前立腺肥大又はその他抗コリン薬の使用により悪化する可能性がある合併症を有すると治験責任（分担）医師が判断した患者 (8) 臨床検査値等の検査で基準値を外れた項目があり、本治験参加に不適当と治験責任（分担）医師が判断した患者。なお、検査値の基準は治験実施計画書 別紙 2「検査値の基準値一覧」に示す。 (9) 薬物過敏症の合併又は既往のある患者 (10) アルコール乱用又は薬物乱用の合併又は既往のある患者 (11) 妊婦、妊娠している可能性のある患者、授乳中の患者又は治験期間中に妊娠を希望する患者（妊娠可能な患者には妊娠検査を実施する。なお、本治験では、医学的な理由がない又は閉経していない女性を妊娠可能と定義する。また、閉経の定義は 55 歳以上で 12 ヵ月以上無月経とする） (12) 治験実施計画書 別紙 1「医薬品等の副作用の重篤度分類基準について」でグレード 2 以上に該当する肝疾患、腎疾患、心疾患、血液疾患等を合併している患者 (13) ベースラインから過去 180 日以内に他の治験に参加し、治験薬の投与を受けた患者 (14) 科研製薬株式会社の社員、治験責任（分担）医師、治験責任（分担）医師の直接指揮下に属する医療機関職員、本治験に係る CRO の職員又は本治験に係る SMO の職員 (15) その他、本治験参加に不適当と治験責任（分担）医師が判断した患者
被験者数	1. 計画時目標被験者数： 各群 6 名、計 24 名 2. 組み入れられた被験者（投与被験者数）： 0%群 6 名、5%群 6 名、10%群 6 名、15%群 6 名、合計 24 名 3. 安全性解析対象集団： 0%群 6 名、5%群 6 名、10%群 6 名、15%群 6 名、合計 24 名 4. 有効性解析対象集団： FAS：0%群 6 名、5%群 6 名、10%群 6 名、15%群 6 名、合計 24 名 PPS：0%群 6 名、5%群 5 名、10%群 6 名、15%群 6 名、合計 23 名 5. 血漿中薬物濃度測定集団： 0%群 6 名、5%群 6 名、10%群 6 名、15%群 6 名、合計 24 名 6. 尿中薬物濃度測定集団： 0%群 6 名、5%群 6 名、10%群 6 名、15%群 6 名、合計 24 名
治験薬	1. BBI-4000 gel 0%：1 本（45 mL）中に BBI-4000 を含有しない 2. BBI-4000 gel 5%：1 本（45 mL）中に BBI-4000 として 1.9 g 含有する 3. BBI-4000 gel 10%：1 本（45 mL）中に BBI-4000 として 3.8 g 含有する 4. BBI-4000 gel 15%：1 本（45 mL）中に BBI-4000 として 5.8 g 含有する

表 2.7.6.2-1　試験方法の概要（続き）

項目	内容
投与量・投与方法	1. 塗布量：1 日 1 回、1 回当たりそれぞれの腋窩にポンプ 1 押し分ずつ 2. 塗布方法：各群とも治験薬を 1 日 1 回、就寝前に両腋窩に塗布する。なお、投与開始日、投与 15 日目及び投与終了日は実施医療機関に入院し、午後 6 時（±1 時間以内）に塗布する。
投与期間	28 日間
併用療法・併用薬	1. 併用禁止薬 以下の薬剤は、ベースラインから事後検査日（又は中止時）の検査終了後まで使用禁止とする。なお、全身に作用する CYP 阻害剤又は CYP の基質となる薬剤はベースラインから投与終了日の 2 日後まで使用禁止とする。 (1) 全身性及び局所性の抗コリン薬 (2) 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 (3) 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 (4) 腋窩へ投与するボツリヌス毒素 (5) 収れん剤又は吸収剤等が配合された、制汗作用を有する OTC 医薬品、医薬部外品及び化粧品 (6) 腋窩に塗布する局所製剤。ただし、収れん剤又は吸収剤等が配合されていないデオドラントの使用は可とする (7) 全身に作用する CYP 阻害剤及び CYP の基質となる薬剤 2. 併用禁止療法 以下の療法は、ベースラインから事後検査日（又は中止時）まで実施禁止とする。 (1) イオントフォレーシス (2) 腋窩への脱毛以外のレーザー療法、手術療法及び胸部交感神経遮断術 (3) 腋窩の脱毛（レーザー脱毛、光脱毛等） 3. 併用制限（可能）薬 収れん剤又は吸収剤等が配合されていないデオドラントの使用は可とする。ただし、治験薬塗布後 6 時間以内の腋窩への使用及びベースライン以降の来院日の来院前の腋窩への使用は不可とする。
観察・検査項目	1. スケジュール表 表 2.7.6.2-2 参照
評価項目及び評価基準	1. 薬物動態測定項目 (1) BBI-4000 及びその代謝物 BBI-4010 の血漿中濃度 (2) BBI-4000 及びその代謝物 BBI-4010 の尿中濃度 (3) 血漿中及び尿中代謝物の検索 2. 安全性の評価項目 (1) 有害事象 (2) 局所忍容性（医師及び被験者） (3) バイタルサイン (4) 12 誘導心電図 (5) 臨床検査値（血液検査、生化学及び尿検査） 3. 有効性の評価項目 (1) 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経時変化 (2) 両腋窩合計及び各腋窩の発汗重量のベースラインからの変化量及びベースラインとの比の経時変化 (3) HDSS が 1 又は 2 の被験者の割合の経時変化 (4) HDSS が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の経時変化 (5) HDSS が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の経時変化 (6) HDSM-Ax スコアが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の経時変化

表 2.7.6.2-1　試験方法の概要（続き）

項目	内容
評価項目及び評価基準	(7) HDSM-Ax スコアが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の経時変化 (8) HDSM-Ax スコアのベースラインからの変化量の経時変化 (9) DLQI（腋窩多汗症用）スコアの変化
統計解析	1. 薬物動態に関する解析 (1) 血漿中薬物濃度及び尿中薬物濃度 各被験者の BBI-4000 及び BBI-4010 の血漿中濃度及び薬物動態パラメータ（C_{max}、T_{max}、$T_{1/2}$、$AUC_{0\text{-}last}$、$AUC_{0\text{-}24}$、$AUC_{0\text{-}\infty}$）並びに尿中濃度及び尿中排泄率を算出する。また、投与群別に基本統計量を算出する。 2. 安全性の解析 (1) 有害事象 有害事象は MedDRA/J の器官別大分類及び基本語に変換し、投与群別に以下のように集計・解析を行う。副作用についても同様に集計・解析を行う。集計・解析に際し、同一被験者に同じ有害事象が複数回発現した場合には、1 名として発現割合を算出する。 1) 有害事象を発現した被験者数を集計し、発現割合を算出する。 2) 有害事象を発現した被験者数を重症度別に集計し、発現割合を算出する。 3) MedDRA/J の器官別大分類及び基本語並びに発現部位別に、有害事象を発現した被験者数、発現件数及び発現割合を集計する。 4) 重篤な有害事象及び統計解析計画書で規定する他の重要な有害事象（重篤な有害事象を除く）の一覧表を出力する。 (2) 局所忍容性（医師） 紅斑、乾燥、鱗屑について、ベースライン、投与 8 日目、投与 15 日目、投与 22 日目、投与 29 日目、事後検査日のスコアを投与群別に集計する。 (3) 局所忍容性（被験者） かゆみ、灼熱感について、ベースライン、投与 8 日目、投与 15 日目、投与 22 日目、投与 29 日目、事後検査日のスコアを投与群別に集計する。 (4) 臨床検査 スクリーニング日、投与 15 日目、投与 29 日目について、投与群別に計量値は基本統計量を算出し、計数値は頻度を集計する。 (5) バイタルサイン スクリーニング日、ベースライン、投与 8 日目、投与 15 日目、投与 22 日目、投与 29 日目及び事後検査日について、投与群別に基本統計量を算出する。 (6) 心電図 スクリーニング日、ベースラインの入院（3 回）、投与 8 日目、投与 15 日目の入院（3 回）、投与 22 日目、投与 29 日目の入院（3 回）及び事後検査日について、投与群別に基本統計量を算出する。 3. 有効性の解析 (1) 発汗重量 左右の片腋窩及び両腋窩合計の発汗重量について投与群別に時点ごとの基本統計量を算出し、投与群間で比較する。また、以下を算出する。 1) 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 2) 投与 8 日目、投与 15 日目、投与 22 日目、投与 29 日目、事後検査日の両腋窩の合計及び各腋窩の発汗重量のベースラインからの変化量 3) 投与 8 日目、投与 15 日目、投与 22 日目、投与 29 日目、事後検査日の両腋窩の合計発汗重量のベースラインとの比 (2) HDSS 投与群別に時点ごとに集計する。また、以下を算出する。 1) 投与 8 日目、投与 15 日目、投与 22 日目、投与 29 日目、事後検査日の HDSS が 1 又は 2 の被験者の割合

表 2.7.6.2-1　試験方法の概要（続き）

<table>
<tr><th>項目</th><th>内容</th></tr>
<tr><td>統計解析</td><td>2) 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の割合
3) 投与 8 日目、投与 15 日目、投与 22 日目、投与 29 日目、事後検査日の HDSS がベースラインと比較して 1 段階以上改善した被験者の割合
(3) HDSM-Ax
HDSM-Ax スコアとは、No.1、No.2、No.3 の質問（計 11 質問）のスコアの平均値である。HDSM-Ax スコアの算出には、上記の 11 質問中 6 質問以上に回答を得た被験者のみを採用する。
それぞれの質問について、投与群別に時点ごとに集計する。また、以下を算出する。
1) 投与 8 日目、投与 15 日目、投与 22 日目、投与 29 日目、事後検査日の HDSM-Ax スコアのベースラインからの変化量
2) 投与 8 日目、投与 15 日目、投与 22 日目、投与 29 日目、事後検査日の HDSM-Ax スコアがベースラインと比較して 1.0 点以上改善した被験者の割合
3) 投与 8 日目、投与 15 日目、投与 22 日目、投与 29 日目、事後検査日の HDSM-Ax スコアがベースラインと比較して 2.0 点以上改善した被験者の割合
(4) DLQI（腋窩多汗症用）
DLQI（腋窩多汗症用）スコアとは、10 質問のスコアの合計である。個々の質問のスコアは下表のとおりとする。また、回答が得られなかった質問のスコアは 0 とする。
それぞれの質問について、投与群別に時点ごとに集計する。また、投与 29 日目の DLQI スコアのベースラインからの変化量を算出する。
<table><tr><th>回答</th><th>スコア</th></tr><tr><td>非常に</td><td>3</td></tr><tr><td>かなり</td><td>2</td></tr><tr><td>少し</td><td>1</td></tr><tr><td>全くない</td><td>0</td></tr><tr><td>この質問は私にはあてはまらない</td><td>0</td></tr><tr><td>はい（質問 7 のみ対象）</td><td>3</td></tr></table></td></tr>
<tr><td>医学専門家</td><td>[redacted]</td></tr>
<tr><td>治験実施医療機関</td><td>[redacted]</td></tr>
<tr><td>治験責任医師</td><td>[redacted]</td></tr>
<tr><td>治験実施期間</td><td>20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日（最初の被験者の登録日）～20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日（最終被験者の最終観察日）</td></tr>
</table>

表 2.7.6.2-2　スケジュール

(1) 治験スケジュール（全体スケジュール）

Visit 番号	1	2		3	4		5	6		7
実施時期 / 実施項目	スクリーニング日	ベースライン		投与 8 日目	投与 15 日目		投与 22 日目	投与 29 日目/中止時[*1]		事後検査日/中止時[*1]
入退院	-	入院日	退院日	-	入院日	退院日	-	入院日	退院日	-
許容範囲	ベースラインの 30～2 日前	1 日目	入院日の翌日	7～9 日目	13～15 日目	入院日の翌日	21～23 日目	27～29 日目	入院日の翌日	41～45 日目
同意説明・取得	●									
被験者背景調査	●	●								
妊娠検査（妊娠可能な女性のみ）	●								●	
被験者の組入れ（無作為化）		●								
一般所見	●	●		●		●	●		●	●
バイタルサイン	●	●		●		●	●		●	●
心電図	●	●[*2]		●[*3]	●[*2]		●[*3]	●[*2]		●[*3]
臨床検査（採血、採尿）	●					●			●	
血漿中薬物濃度測定用の採血		●[*4]		●	●[*4]		●	●[*4]		●
尿中薬物濃度測定用の採尿		●[*5]			●[*5]			●[*5]		
発汗重量測定	●[*6]	●[*6]	●[*7]	●	●	●[*6、*7]	●	●	●[*6、*7]	●
HDSS、HDSM-Ax	●	●		●		●	●		●	●
DLQI（腋窩多汗症用）		●							●	
局所忍容性		●		●		●	●		●	●
治験薬の処方		●								
治験薬の回収								●		
被験者日誌の確認				●	●		●	●		●
併用薬・併用療法の調査		←								→
有害事象の調査		←								→

*1 投与 29 日目までに中止した場合は投与 29 日目の項目を、投与 29 日目より後に中止した場合は事後検査日の項目を可能な限り実施する
*2 ベースライン、投与 15 日目及び投与 29 日目の来院日には治験薬塗布前 3 時間以内、治験薬塗布の 90 分（± 15 分以内）後及び治験薬塗布の 24 時間（± 30 分以内）後に実施する。
*3 投与 8 日目、投与 22 日目及び事後検査日の来院日には投与前値の測定時刻（± 2 時間以内）に実施する。なお、投与前値の測定時刻とはベースラインの治験薬塗布前 3 時間以内に測定したときの時刻とする
*4 治験薬塗布前並びに治験薬塗布の 1、2、4、8、12 及び 24 時間後（± 10 分以内）に実施する
*5 蓄尿時期を塗布前、治験薬塗布時の 0～6 時間後、6～12 時間後、12～18 時間後、18～24 時間後とする
*6 スクリーニング日には 3 回測定する。また、ベースラインの入院日、投与 15 日目の退院日及び投与 29 日目の退院日には 17 時（± 60 分）に 3 回測定する
*7 退院日の 10 時、14 時、17 時（± 60 分）に測定する

(2) 治験スケジュール（入院時のスケジュール）（目安）

【ベースライン】

時刻（時） / 項目	入院日									退院日																			
	15	16	17	18	19	20	21	22	23	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19
来院	●																												
12 誘導心電図		●			●																							●	
発汗重量測定			● 3 回																	●				●			●		
治験薬塗布				●																									
（薬物動態）採血		●			●	●		●				●				●												●	
（薬物動態）採尿		●				● （蓄尿）						● （蓄尿）					● （蓄尿）							● （蓄尿）					
一般所見等[*1]		●																											
退院																													●

【投与 15 日目、投与 29 日目】

時刻（時） / 項目	入院日									退院日																			
	15	16	17	18	19	20	21	22	23	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19
来院	●																												
12 誘導心電図		●			●																							●	
発汗重量測定			●																	●				●			● 3 回		
治験薬塗布				●																									
（薬物動態）採血		●			●	●		●				●				●												●	
（薬物動態）採尿		●				● （蓄尿）						● （蓄尿）					● （蓄尿）							● （蓄尿）					
（臨床検査）採血、採尿																												●[*2]	
一般所見等[*1]																							●						
退院																													●

*1 一般所見、バイタルサイン、HDSS、HDSM-Ax、DLQI（投与 15 日目を除く）、局所忍容性

*2 薬物動態評価用の蓄尿の一部を使用する

2.　試験成績

(1)　被験者の内訳

1)　被験者の内訳

被験者の内訳を図 2.7.6.2-1 に示す。本人から文書同意を取得した 92 名の原発性腋窩多汗症患者のうち、適格と判断された 24 名に治験薬が無作為に割り付けられた（0%群 6 名、5%群 6 名、10%群 6 名、15%群 6 名）。これら 24 名に治験薬の投与が開始された。

治験薬の投与が開始された 24 名のうち、23 名が事後検査日までの治験スケジュールを完了した。5%群 1 名が有害事象（霧視）により投与 29 日目前に中止した。この被験者の治験薬の投与期間は 25 日間であった。

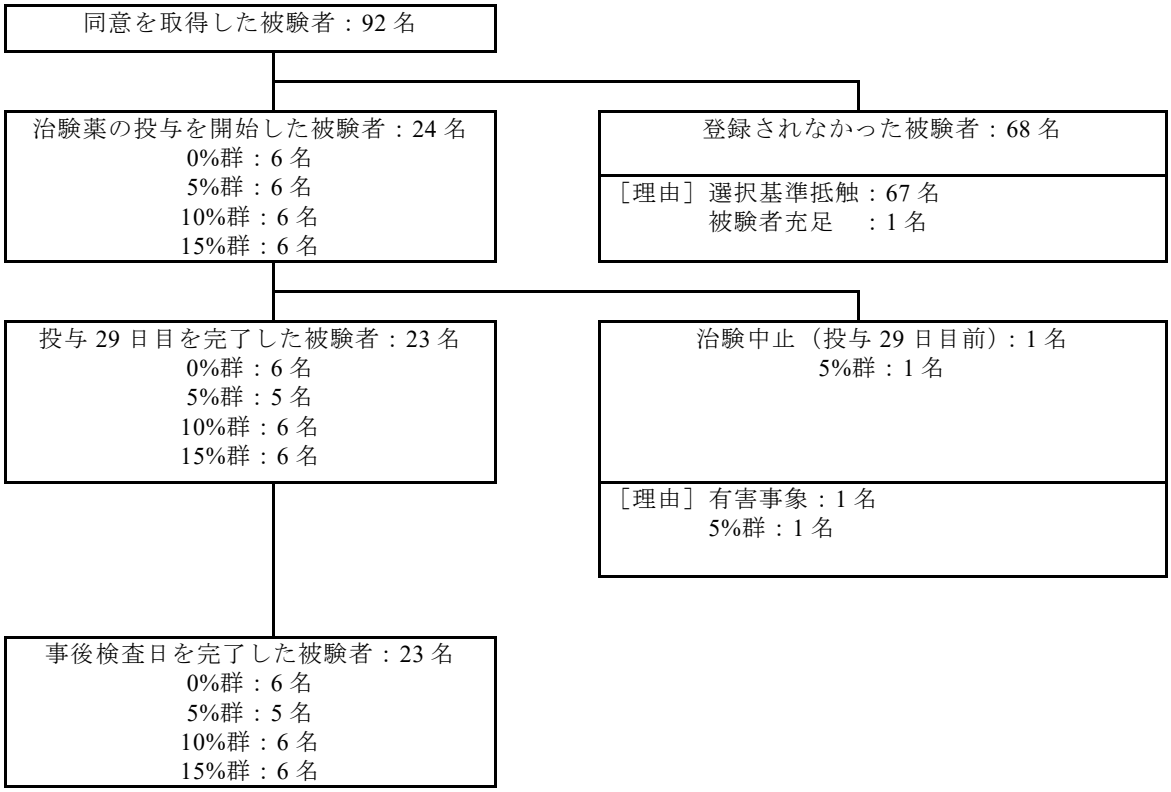


図 2.7.6.2-1　被験者の内訳

Source：5.3.3.2-1 図 10.1-1、表 14.0-1、付録 16.2.1

2)　被験者の取扱い

有効性評価項目の主たる解析対象集団は FAS とし、PPS も検討した。FAS は治験薬の投与が開始された 24 名であり、投与 29 日目前に中止した 5%群 1 名を PPS から除外した。治験実施計画書からの逸脱があった 5 名は FAS 及び PPS から除外しなかった。安全性解析対象集団、血漿中薬物濃度測定集団及び尿中薬物濃度測定集団は治験薬を塗布した全被験者 24 名とした。

3)　治療の遵守／曝露

治験薬を腋窩に塗布した回数を被験者日誌から読み取った。治験薬を塗布した期間は、治験薬投与開始日から治験薬投与終了日（投与 29 日目前に中止した場合には中止日）ま

での日数とした。これらを用いて以下のとおり治験薬の使用率を算出した。

治験薬の使用率（%）=[実際使用した回数 /（治験薬を塗布した期間 × 2）] × 100

FAS での治験薬使用率の平均値は 15%群で 99.5%、その他の投与群で 100%であった。PPS での治験薬使用率も FAS と同様であった。

(2) 人口統計学的及び他の基準値の特性

FAS の人口統計学的及び他の基準値の特性を表 2.7.6.2-3 に示す。

表 2.7.6.2-3　人口統計学的及び他の基準値の特性（FAS）

		BBI-4000 gel 0% N=6	BBI-4000 gel 5% N=6	BBI-4000 gel 10% N=6	BBI-4000 gel 15% N=6	Total N=24
Sex, n (%)	Male	4(66.7)	5(83.3)	5(83.3)	5(83.3)	19(79.2)
	Female	2(33.3)	1(16.7)	1(16.7)	1(16.7)	5(20.8)
Medical history, n (%)	Yes	1(16.7)	0(0.0)	1(16.7)	1(16.7)	3(12.5)
	No	5(83.3)	6(100.0)	5(83.3)	5(83.3)	21(87.5)
Age# (years)	n	6	6	6	6	24
	Mean	36.2	32.7	37.7	34.7	35.3
	Std	15.84	11.67	11.08	12.01	12.07
	Median	33.0	27.0	38.0	32.0	31.5
	Min, Max	21, 61	22, 49	24, 53	23, 52	21, 61
Height (cm)	n	6	6	6	6	24
	Mean	164.8	172.0	166.8	170.2	168.5
	Std	7.08	5.37	5.64	10.89	7.62
	Median	163.0	173.0	168.5	168.0	169.0
	Min, Max	157, 175	163, 178	157, 173	160, 185	157, 185
Weight (kg)	n	6	6	6	6	24
	Mean	58.0	68.0	65.3	68.7	65.0
	Std	7.51	9.27	8.19	10.97	9.51
	Median	54.5	66.0	65.5	70.5	66.5
	Min, Max	52, 68	56, 82	56, 79	49, 81	49, 82
BMI (kg/m^2)	n	6	6	6	6	24
	Mean	21.28	23.00	23.43	23.71	22.85
	Std	1.460	2.998	2.188	3.373	2.620
	Median	21.69	23.20	22.87	23.92	22.72
	Min, Max	18.9, 22.9	18.1, 27.4	21.6, 27.7	19.1, 28.5	18.1, 28.5
Right Axilla (mg) at Baseline	n	6	6	6	6	24
	Mean	28.2	33.2	11.3	17.5	22.5
	Std	28.24	46.85	4.27	6.75	27.23
	Median	18.0	15.5	11.5	16.5	14.5
	Min, Max	3, 77	5, 127	4, 16	10, 30	3, 127
Left Axilla (mg) at Baseline	n	6	6	6	6	24
	Mean	20.0	18.8	12.7	16.7	17.0
	Std	14.52	24.27	7.31	10.86	14.81
	Median	16.5	11.0	12.5	11.5	12.0
	Min, Max	4, 40	5, 68	3, 24	7, 31	3, 68
Combined Axilla (mg) at Baseline	n	6	6	6	6	24
	Mean	48.2	52.0	24.0	34.2	39.6
	Std	42.35	70.94	11.22	16.25	41.22
	Median	34.5	27.5	24.5	26.5	27.0
	Min, Max	7, 117	10, 195	7, 40	19, 61	7, 195

同意取得時の年齢を示す

Source：5.3.3.2-1 表 14.1-1～表 14.1-6 より改変

表 2.7.6.2-3　人口統計学的及び他の基準値の特性（FAS）（続き）

			BBI-4000 gel 0% N=6	BBI-4000 gel 5% N=6	BBI-4000 gel 10% N=6	BBI-4000 gel 15% N=6	Total N=24
HDSS, n (%)		1	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)
		3	3(50.0)	4(66.7)	6(100.0)	5(83.3)	18(75.0)
		4	3(50.0)	2(33.3)	0(0.0)	1(16.7)	6(25.0)
HDSM-Ax(Total)		n	6	6	6	6	24
		Mean	2.06	2.73	2.17	2.67	2.41
		Std	1.199	0.551	0.728	0.473	0.796
		Median	2.14	2.82	2.27	2.73	2.41
		Min, Max	0.5, 3.5	1.9, 3.5	1.1, 3.2	2.1, 3.1	0.5, 3.5
DLQI(Total)		n	6	6	6	6	24
		Mean	8.3	8.8	6.0	10.3	8.4
		Std	4.84	4.45	3.58	3.67	4.20
		Median	9.0	8.0	6.0	9.5	8.0
		Min, Max	1, 13	3, 15	0, 10	7, 17	0, 17
Dryness, n (%) (By Investigator) at Baseline	Right Axilla	0-Absent	6(100.0)	6(100.0)	6(100.0)	6(100.0)	24(100.0)
		1-Minimal	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
		2-Mild	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
		3-Moderate	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
		4-Severe	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
	Left Axilla	0-Absent	6(100.0)	6(100.0)	6(100.0)	6(100.0)	24(100.0)
		1-Minimal	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
		2-Mild	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
		3-Moderate	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
		4-Severe	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
Erythema, n (%) (By Investigator) at Baseline	Right Axilla	0-Absent	6(100.0)	6(100.0)	6(100.0)	6(100.0)	24(100.0)
		1-Minimal	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
		2-Mild	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
		3-Moderate	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
		4-Severe	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
	Left Axilla	0-Absent	6(100.0)	6(100.0)	6(100.0)	6(100.0)	24(100.0)
		1-Minimal	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
		2-Mild	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
		3-Moderate	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
		4-Severe	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
Scaling, n (%) (By Investigator) at Baseline	Right Axilla	0-Absent	6(100.0)	6(100.0)	6(100.0)	6(100.0)	24(100.0)
		1-Minimal	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
		2-Mild	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
		3-Moderate	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
		4-Severe	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
	Left Axilla	0-Absent	6(100.0)	6(100.0)	6(100.0)	6(100.0)	24(100.0)
		1-Minimal	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
		2-Mild	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
		3-Moderate	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
		4-Severe	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)

Source：5.3.3.2-1 表 14.1-1～表 14.1-6 より改変

表 2.7.6.2-3　人口統計学的及び他の基準値の特性（FAS）（続き）

			BBI-4000 gel 0% N=6	BBI-4000 gel 5% N=6	BBI-4000 gel 10% N=6	BBI-4000 gel 15% N=6	Total N=24
Burning, n (%) (By Subject) at Baseline	Right Axilla	0-Absent	5(83.3)	5(83.3)	4(66.7)	5(83.3)	19(79.2)
		1-Minimal	1(16.7)	1(16.7)	2(33.3)	1(16.7)	5(20.8)
		2-Mild	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
		3-Moderate	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
		4-Severe	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
	Left Axilla	0-Absent	5(83.3)	5(83.3)	4(66.7)	5(83.3)	19(79.2)
		1-Minimal	1(16.7)	1(16.7)	2(33.3)	1(16.7)	5(20.8)
		2-Mild	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
		3-Moderate	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
		4-Severe	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
Itching, n (%) (By Subject) at Baseline	Right Axilla	0-Absent	6(100.0)	6(100.0)	5(83.3)	5(83.3)	22(91.7)
		1-Minimal	0(0.0)	0(0.0)	1(16.7)	1(16.7)	2(8.3)
		2-Mild	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
		3-Moderate	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
		4-Severe	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
	Left Axilla	0-Absent	6(100.0)	6(100.0)	5(83.3)	5(83.3)	22(91.7)
		1-Minimal	0(0.0)	0(0.0)	1(16.7)	1(16.7)	2(8.3)
		2-Mild	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
		3-Moderate	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
		4-Severe	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)

Source：5.3.3.2-1 表 14.1-1～表 14.1-6 より改変

(3) 薬物動態の結果

1) 血漿中及び尿中薬物濃度の解析

BBI-4000 及びその代謝物である BBI-4010 のベースライン及び投与 29 日目の血漿中濃度推移を図 2.7.6.2-2～図 2.7.6.2-5 に、BBI-4000 及び BBI-4010 のベースライン、投与 15 日目及び投与 29 日目の血漿中薬物動態パラメータを表 2.7.6.2-4 及び表 2.7.6.2-5 に、15%群での BBI-4000 の投与 24 時間後の血漿中濃度を表 2.7.6.2-6 に示す。また、BBI-4000 及び BBI-4010 のベースライン、投与 15 日目及び投与 29 日目の尿中排泄率を表 2.7.6.2-7 に示す。

ベースラインの BBI-4000 の血漿中濃度の T_{max} の平均値は、5%群、10%群及び 15%群ともに投与後 1 時間程度であり、その後 BBI-4000 の血漿中濃度は低下した。C_{max} 及び AUC_{0-24} の平均値は 5%群で 0.499 ng/mL 及び 2.17 ng· h/mL、10%群で 1.39 ng/mL 及び 3.81 ng· h/mL、15%群で 3.99 ng/mL 及び 23.2 ng· h/mL であり、用量が高い群ほど C_{max} 及び AUC_{0-24} が高かった。投与 15 日目及び投与 29 日目では、BBI-4000 の血漿中濃度の T_{max} の平均値は約 1 時間から 4 時間であり、用量が高い群ほど C_{max} 及び AUC_{0-24} が高い傾向がみられた。

15%群での BBI-4000 の血漿中濃度の投与 24 時間値の平均値は、ベースライン：0.408 ng/mL、投与 15 日目：0.756 ng/mL、投与 29 日目：0.467 ng/mL であり、AUC_{0-24} の平均値は、ベースライン：23.2 ng· h/mL、投与 15 日目：51.6 ng· h/mL、投与 29 日目：61.0 ng h/mL であった。これより、BBI-4000 gel の反復投与によって、BBI-4000 の血漿中濃度は高くなり、投与 2 週以降におおむね定常状態に達したと考えた。

最高用量である 15%群の投与 29 日目で BBI-4000 及び BBI-4010 の血漿中濃度の血漿中薬物動態パラメータを比較すると、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。

BBI-4000 の尿中排泄率は、すべての投与群で 0.5%未満であり、投与量に関わらず、ほぼ一定であった。BBI-4000 及び BBI-4010 の尿中排泄率は同程度であった。また、BBI-4000 の尿中排泄率は、投与 2 週以降でほぼ一定であった。

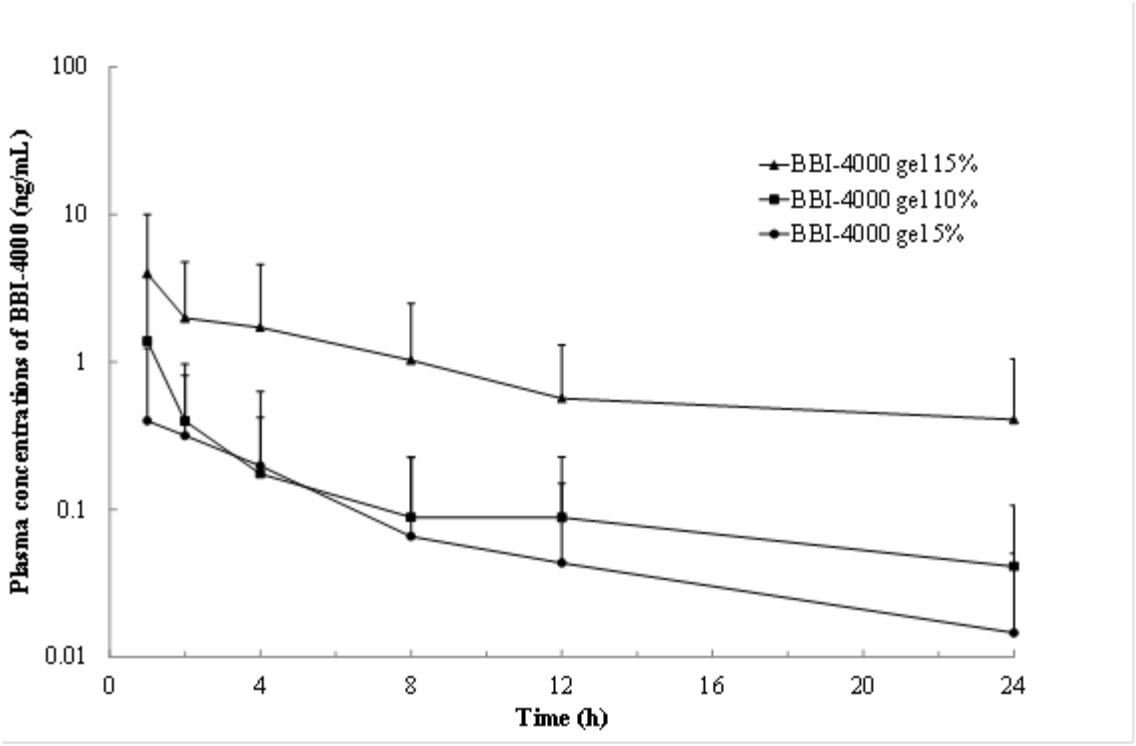


図 2.7.6.2-2　BBI-4000 の血漿中濃度推移（ベースライン）

Data are expressed as the mean values + SD of six subjects.
Source : 5.3.3.2-1 16.2.5 「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 figure 28

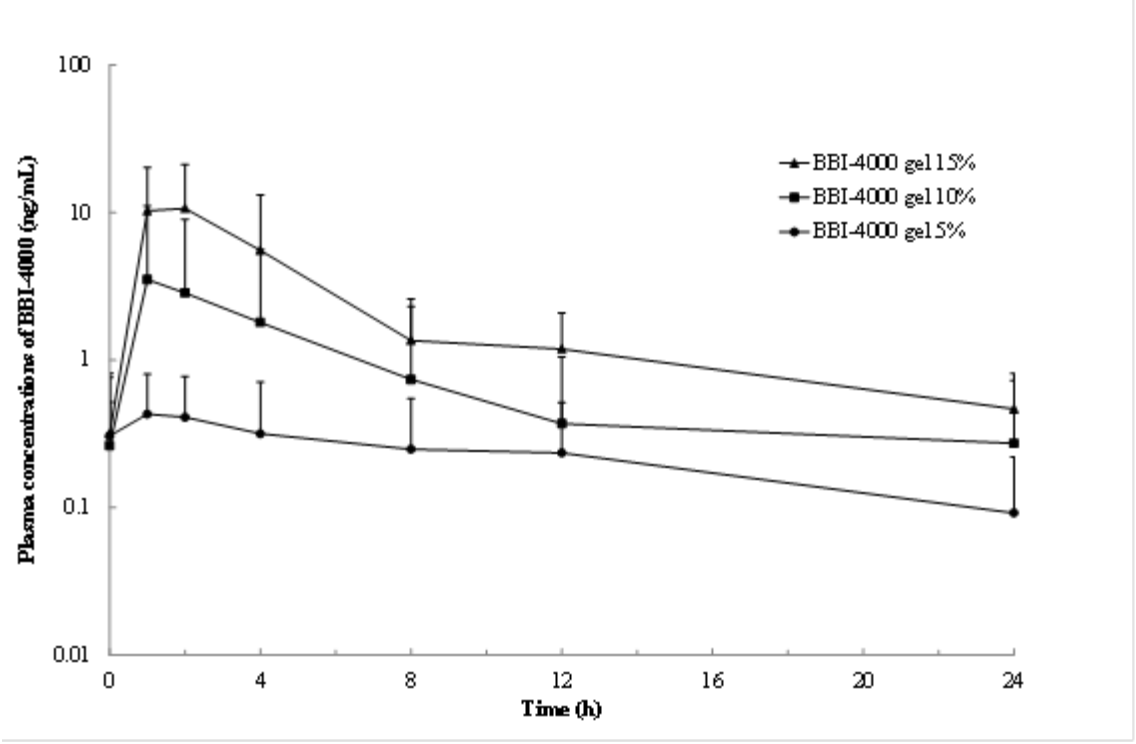


図 2.7.6.2-3　BBI-4000 の血漿中濃度推移（投与 29 日目）

Data are expressed as the mean values + SD of five or six subjects.
Source : 5.3.3.2-1 16.2.5 「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 figure 30

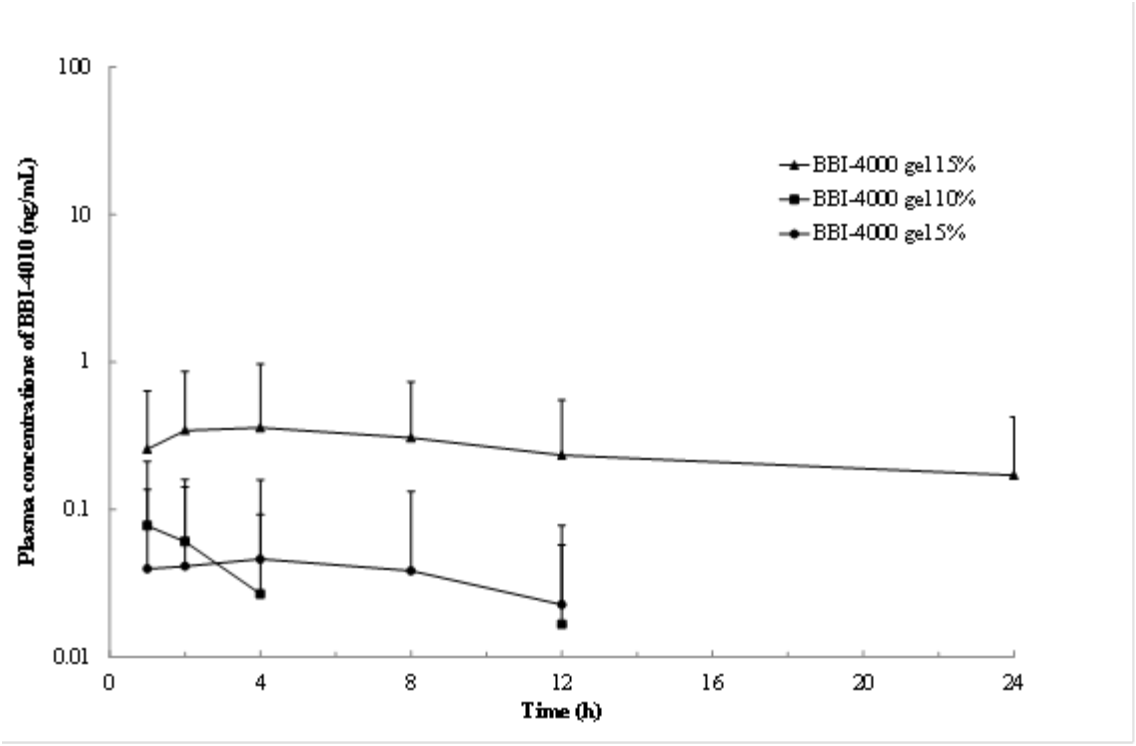


図 2.7.6.2-4　BBI-4010 の血漿中濃度推移（ベースライン）

Data are expressed as the mean values + SD of six subjects.
Source : 5.3.3.2-1 16.2.5 「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 figure 58

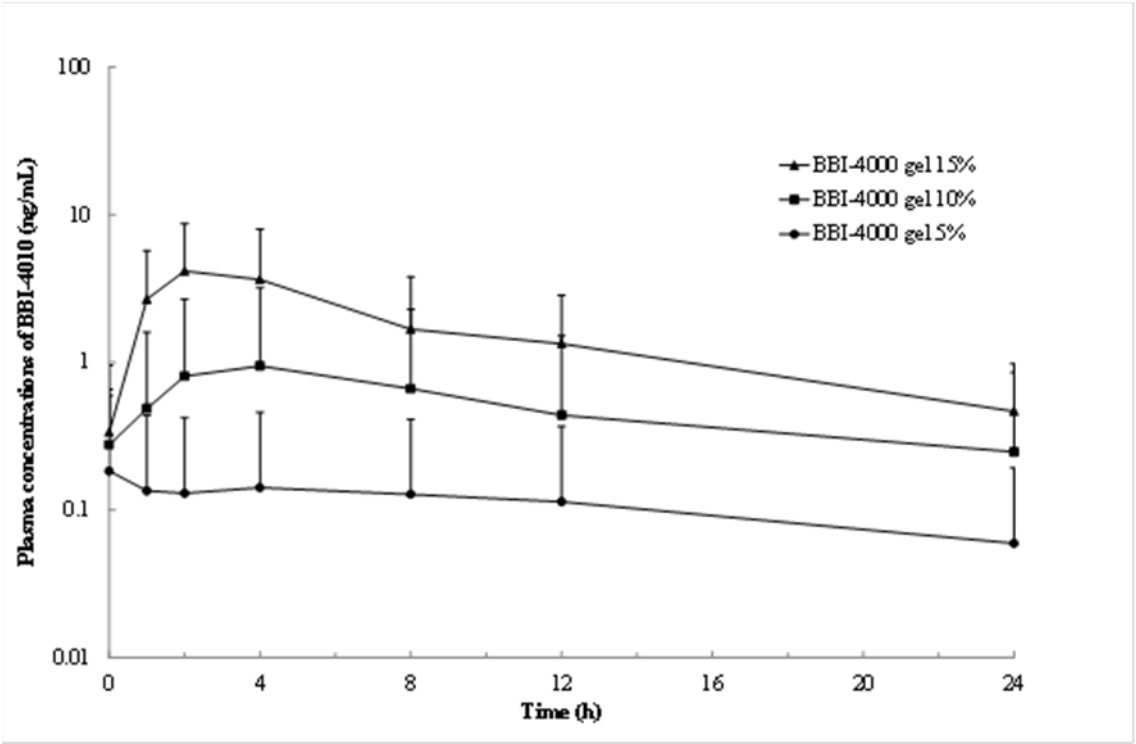


図 2.7.6.2-5　BBI-4010 の血漿中濃度推移（投与 29 日目）

Data are expressed as the mean values + SD of five or six subjects.
Source : 5.3.3.2-1 16.2.5 「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 figure 60

表 2.7.6.2-4　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

表 2.7.6.2-5　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

表 2.7.6.2-6　15%群での BBI-4000 の投与 24 時間後の血漿中濃度

投与群	観察時期	ベースライン	投与 15 日目	投与 29 日目
15%群	n	6	6	6
	平均値	0.408	0.756	0.467
	標準偏差	0.640	0.841	0.262
	最小値	0.00	0.0983	0.221
	最大値	1.64	2.22	0.790
	中央値	0.142	0.355	0.376

単位：ng/mL、定量下限：0.05 ng/mL
定量下限値に 0 を代入して統計量を算出
Source：5.3.3.2-1 表 11.4.4-3 より改変

表 2.7.6.2-7　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)　血漿中及び尿中代謝物の検索

各被験者で BBI-4000 が最高濃度となった時点の血漿及び尿をプールし、血漿中及び尿中の代謝物検索を行った。血漿中及び尿中ともに、主代謝物は BBI-4010 であり、その割合はヒト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。

(4) 安全性の結果

1) 有害事象及び副作用

投与群別の有害事象及び副作用の一覧を表 2.7.6.2-8 及び表 2.7.6.2-9 に示す。

有害事象の発現割合は、0%群 0%（0/6 名）、5%群 16.7%（1/6 名）、10%群 16.7%（1/6 名）、15%群 50.0%（3/6 名）であった。また、副作用の発現割合は有害事象と同じであった。重度と判定された有害事象はなかった。治験薬塗布部位に発現した有害事象は、10%群の適用部位そう痒感（16.7%、1/6 名）、15%群の適用部位紅斑（50.0%、3/6 名）及び皮膚嚢腫（16.7%、1/6 名）であり、このうち、適用部位そう痒感及び適用部位紅斑について、治験責任（分担）医師は副作用と判断した。

表 2.7.6.2-8　有害事象の一覧

	BBI-4000 gel 0% N=6	BBI-4000 gel 5% N=6	BBI-4000 gel 10% N=6	BBI-4000 gel 15% N=6
SOC[#1] PT[#1]	n(%)	n(%)	n(%)	n(%)
Total	0(0.0)	1(16.7)	1(16.7)	3(50.0)
心臓障害	0(0.0)	0(0.0)	1(16.7)	0(0.0)
頻脈	0(0.0)	0(0.0)	1(16.7)	0(0.0)
眼障害	0(0.0)	1(16.7)	0(0.0)	0(0.0)
霧視	0(0.0)	1(16.7)	0(0.0)	0(0.0)
一般・全身障害および投与部位の状態	0(0.0)	1(16.7)	1(16.7)	3(50.0)
適用部位紅斑	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	3(50.0)
適用部位そう痒感	0(0.0)	0(0.0)	1(16.7)	0(0.0)
口渇	0(0.0)	1(16.7)	0(0.0)	1(16.7)
臨床検査	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	1(16.7)
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	1(16.7)
皮膚および皮下組織障害	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	1(16.7)
皮膚嚢腫	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	1(16.7)

有害事象の記載は MedDRA/J ver 19.1 に基づく
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
発現割合は(%)で示す
Source：5.3.3.2-1 表 14.3.1-7 より改変

表 2.7.6.2-9　副作用の一覧

	BBI-4000 gel 0% N=6	BBI-4000 gel 5% N=6	BBI-4000 gel 10% N=6	BBI-4000 gel 15% N=6
SOC[#1] PT[#1]	n(%)	n(%)	n(%)	n(%)
Total	0(0.0)	1(16.7)	1(16.7)	3(50.0)
心臓障害	0(0.0)	0(0.0)	1(16.7)	0(0.0)
頻脈	0(0.0)	0(0.0)	1(16.7)	0(0.0)
眼障害	0(0.0)	1(16.7)	0(0.0)	0(0.0)
霧視	0(0.0)	1(16.7)	0(0.0)	0(0.0)
一般・全身障害および投与部位の状態	0(0.0)	1(16.7)	1(16.7)	3(50.0)
適用部位紅斑	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	3(50.0)
適用部位そう痒感	0(0.0)	0(0.0)	1(16.7)	0(0.0)
口渇	0(0.0)	1(16.7)	0(0.0)	1(16.7)

副作用の記載は MedDRA/J ver 19.1 に基づく
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
発現割合は(%)で示す
Source：5.3.3.2-1 表 14.3.1-8 より改変

2)　死亡、その他の重篤な有害事象及び他の重要な有害事象

A)　死亡

本治験中に死亡した被験者はいなかった。

B)　その他の重篤な有害事象

本治験中にその他の重篤な有害事象は発現しなかった。

C)　他の重要な有害事象

死亡及びその他の重篤な有害事象以外で、本治験を中止せざるを得ない有害事象を他の重要な有害事象と定義した。治験薬使用の中止を指示された有害事象を発現した被験者の一覧を表 2.7.6.2-10 に示す。5%群の 1 名に霧視が 1 件発現した。

表 2.7.6.2-10　他の重要な有害事象を発現した被験者の一覧
（治験薬使用の中止を指示された有害事象）

Treatment/ Subject Number	Age[#1] (years) Sex	PT	Duration of Onset[#2]	Duration of Adverse Event[#3]	Relationship	Severity	Serious	Concomitant or Additional Treatment Given	Outcome
BBI-4000 gel 5% 1054	22 Male	霧視	23	7	Related	Moderate	Not SAE	No	Recovered/ Resolved

有害事象名の記載は MedDRA/J ver 19.1 に基づく
#1 同意取得時の年齢を示す
#2 発現日-投与開始日+1
#3 転帰日-発現日+1
Source：5.3.3.2-1 表 14.3.2-1、16.2.4 より改変

3)　臨床検査

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、いずれの検査項目も特記すべき変化はなかった。

本治験では、治験責任（分担）医師が異常所見ありと判断した変動を重要な異常変動と定義した。重要な異常変動は、15%群の血中クレアチンホスホキナーゼ増加の 1 名 1 件であった。本異常変動は有害事象と判断され、重症度は軽度であり、無処置で回復した（発現から 7 日後：163 U/L）。なお、治験責任（分担）医師は、約 1 週間前に重い荷物を運んだことが原因と考えられるため治験薬との関連はないと判断した。

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

局所忍容性の評価では、「最低」から「中等度」の乾燥、紅斑及び鱗屑並びに「ごく軽度」から「重度」の灼熱感、かゆみが報告された。投与 29 日目に 15%群の 1 名に「重度」の灼熱感及びかゆみが発現した。

バイタルサイン及び 12 誘導心電図の基本統計量に各投与群間で大きな違いはなかった。10%群の 1 名に 12 誘導心電図の心拍数で重要な異常変動が 1 件みられた。治験責任（分担）医師は、治験薬投与との時間的関係があることから、本事象を副作用（頻脈）と判断した。

(5) 有効性の結果

FAS の結果を記載した。

発汗重量の測定は、ろ紙を用いた標準的な方法を採用した。ろ紙を被験者の両腋窩に 5 分間装着させた後、汗を含んだろ紙の重量を測定して発汗重量を算出する方法であり、客観的な評価方法である。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 名であり、有効性を確認することはできなかった。この原因として、発汗重量は時点間のバラツキが大きいことが考えられた。スクリーニング日及びベースラインでの 5 分間の両腋窩合計の発汗重量を表 2.7.6.2-11 に示す。スクリーニング日及びベースラインでの 5 分間の両腋窩合計の発汗重量の平均値が、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く、特に 10%群及び 15%群ではベースラインの平均値はスクリーニング日の 50%未満であり、その傾向が顕著であった。以上のことから、本治験の発汗重量のデータから治験薬の有効性を評価することは一定の限界があると考えた。

表 2.7.6.2-11　スクリーニング日及びベースラインでの 5 分間の両腋窩合計の発汗重量（FAS）

測定時点		0%群 N=6	5%群 N=6	10%群 N=6	15%群 N=6
スクリーニング日	平均値 （標準偏差）	82.7 (51.38)	81.2 (60.28)	100.5 (109.35)	136.5 (66.61)
ベースライン	平均値 （標準偏差）	48.2 (42.35)	52.0 (70.94)	24.0 (11.22)	34.2 (16.25)

単位：mg
Source：5.3.3.2-1 表 11.4.1-1

HDSS、HDSM-Ax、DLQI はいずれも主観的な評価方法である。HDSS は「原発性局所多汗症診療ガイドライン」に原発性局所多汗症の重症度の評価方法として記載されており、原発性腋窩多汗症の評価項目として適切な項目であると考えた。

HDSS は、発汗重量とは対照的に測定時点間のスコアの変動は小さかった。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 名であり、2 段階以上改善した被験者は 15%群で最も多かった。HDSM-Ax は BBI-4000 の臨床開発を機に Brickell 社が新たに開発した原発性腋窩多汗症に対する有効性の評価指標である。投与 29 日目の HDSM-Ax スコアのベースラインからの変化量の平均値（標準偏差）は、0%群-0.26（0.601）、5%群-1.25（0.834）、10%群-0.98（0.531）、15%群-1.35（1.246）であり、15%群で HDSM-Ax スコアが最も大きく改善した。DLQI は皮膚疾患全般の医薬品等の臨床試験で一般的に用いられる。本試験では、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を使用した。投与 29 日目の DLQI スコアのベースラインからの変化量の平均値（標準偏差）は 0%群で-0.7（3.20）、5%群で-2.6（3.97）、10%群で-2.3（3.93）、15%群で-4.8（5.91）であり、0%群と比較してその他の投与群で DLQI スコアの改善がみられ、特に 15%群で DLQI スコアの変化量が大きかった。このように、HDSS、HDSM-Ax、DLQI といった主観的な評価では、いずれの指標でも一貫した結果が得られ、15%群が最も高い改善傾向を示した。これより、原発性腋窩多汗症に対する BBI-4000 gel の有効性が示唆された。また、これらの主観的な評価は、スクリーニング日とベースラインとの変動が小さく、精度の高い評価指標となる可能性が示唆された。一方で、客観的な評価項目で

ある発汗重量は、時点間のバラツキが大きく本治験では効果を検出することができなかった。しかし、発汗重量は本疾患に対する治療効果を客観的に評価できる指標であることから、精度を高める工夫及び被験者数の検討が必要と考えた。

3. 結論

本治験では、BBI-4000 gel（0%、5%、10%又は 15%）を各群 6 名計 24 名の原発性腋窩多汗症患者に対して 1 日 1 回就寝前に 28 日間、腋窩に塗布した。

安全性について、5%群の 1 名が治験薬投与の中止に至り、その他の 23 名は 28 日間の塗布を完了した。したがって BBI-4000 gel は、本治験の用法用量でおおむね良好な忍容性を有すると考えた。BBI-4000 の薬理作用である抗コリン作用による有害事象の発現が予想された。抗コリン性鎮痙剤として多汗症に適応をもつプロパンテリン臭化物（商品名：プロ・バンサイン®錠 15 mg）の添付文書に記載されている副作用の情報を参考に、治験依頼者が抗コリン作用によると考えられる有害事象を判断した。治験中に発現した抗コリン作用によると考えられる有害事象は、5%及び 15%群の口渇（各 16.7%、1/6 名、軽度）、5%群の霧視（16.7%、1/6 名、中等度）、10%群の頻脈（16.7%、1/6 名、軽度）であった。そのうち、霧視が発現した 5%群の 1 名が治験薬投与の中止に至ったが、治験薬投与中止 4 日後に無処置で回復した。BBI-4000 gel の反復投与によって、BBI-4000 の血漿中濃度は高くなる傾向が得られていることから、BBI-4000 が塗布部位である腋窩から血中に移行することで抗コリン作用による有害事象を引き起こしたと考えた。また、投与 15 日目及び投与 29 日目では、BBI-4000 gel の用量が高い群ほど C_{max} 及び AUC_{0-24} が高かったことから、用量が高いほど抗コリン作用による有害事象が起きるリスクが高い可能性があると考えた。また、BBI-4000 の血漿中濃度の T_{max} の平均値は約 1 時間から 4 時間であり、それ以降は速やかに消失して投与 24 時間後には投与前と同程度まで低下していた。これより、抗コリン作用による有害事象が発現した場合には、投与を中止することが有害事象の増悪を防ぐ有効な処置であると考えた。

治験薬塗布部位に発現した有害事象は、10%群の適用部位そう痒感（16.7%、1/6 名、軽度）、15%群の適用部位紅斑（50.0%、3/6 名、軽度 2 名及び中等度 1 名）及び皮膚嚢腫（16.7%、1/6 名、軽度）であった。局所忍容性の評価では、「最低」から「中等度」の乾燥、紅斑及び鱗屑並びに「ごく軽度」から「重度」の灼熱感、かゆみが報告された。これより、BBI-4000 gel によって、治験薬塗布部位の皮膚刺激が認められる可能性がある。これらはおおむね軽度かつ一過性であったが、今後の臨床開発でも引き続き評価する必要があると考えた。

臨床検査の有害事象は血中クレアチンホスホキナーゼの一過性の増加が 15%群の 1 名 1 件でみられた。また、12 誘導心電図の有害事象は頻脈が 10%群の 1 名 1 件でみられた。頻脈の重症度は軽度であり、処置をせずに発現した次の日には回復した。

有効性について、主観的な評価項目である HDSS、HDSM-Ax、DLQI で評価し、いずれの指標でも一貫した結果が得られ、15%群が最も高い改善傾向を示した。これより、原発性腋窩多汗症に対する BBI-4000 gel の有効性が示唆された。客観的な評価項目である発汗重量は、時点間の被験者内変動が大きく本治験では効果を検出することができなかった。

本治験で原発性腋窩多汗症患者に対する BBI-4000 の有効性が示唆された。安全性については BBI-4000 の薬理作用である抗コリン作用による有害事象が認められたものの、治験薬のベネフィットを大きく損なうものではないと考えた。

2.7.6.3 臨床薬理試験（BBI-4000-05）

資料番号 5.3.3.2-2

1. 試験方法

試験方法の概要を表 2.7.6.3-1 に示す。

表 2.7.6.3-1 試験方法の概要

項目	内容
治験の標題	原発性腋窩多汗症患者を対象とした BBI-4000 の 14 日間反復投与試験
開発のフェーズ	第 I 相
治験の目的	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 回就寝前に 14 日間、腋窩に塗布し、両製剤による BBI-4000 の血中動態を比較検討することを目的とする。また、両製剤の局所忍容性、安全性を検討する。
デザイン	並行群間比較、無作為化、二重盲検（被験者、実施医療機関関係者）
対象	原発性腋窩多汗症 1. 組入れ基準 以下の基準をすべて満たす患者を組み入れる。 (1) 同意取得時の年齢が 20 歳以上 65 歳未満の患者 (2) スクリーニング時の BMI が 18.0 以上 30.0 未満の患者 (3) 日本人 (4) スクリーニング時の問診にて、以下の 6 項目のうち 2 項目以上に該当する、原発性腋窩多汗症と診断された患者 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 (5) 以下の条件をすべて満たす患者 1) スクリーニング時の HDSS（治験実施計画書 表 14-1 HDSS）が 3 又は 4 2) 同意取得時に自覚症状が 6 ヵ月以上持続している (6) 同意能力を有し、本人の自由意思により同意書に自署が可能な患者 (7) 治験薬の塗布方法や併用禁止薬等の治験に係る注意事項について、治験責任（分担）医師及び治験協力者の指示を理解し遵守できると治験責任（分担）医師が判断した患者 2. 除外基準 以下の基準に 1 つでも当てはまる患者は治験の対象から除外する。 (1) 続発性多汗症患者 (2) 閉経により多汗症状が開始又は悪化した患者 (3) 胸部交感神経遮断術の適応となる患者 (4) 以下の治療を実施している又は実施していた患者 1) ベースラインの 7 日前まで ・ 収れん剤又は吸収剤等が配合された、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 CYP2D6 又は CYP3A4 の阻害剤あるいは CYP2D6 又は CYP3A の基質となる薬剤 2) ベースラインの 30 日前まで ・ 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

表 2.7.6.3-1　試験方法の概要（続き）

項目	内容
対象	・ イオントフォレーシス 3) ベースラインの 9 ヵ月前まで ・ 腋窩へのボツリヌス毒素治療 4) ベースラインの 1 年前まで ・ 腋窩の脱毛（レーザー脱毛、光脱毛等） 5) 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 (5) スクリーニング時又はベースラインの診察にて、腋窩及び腋窩付近に多汗症以外の所見を有する患者 (6) 正常な汗の産生を妨げる可能性がある合併症を有すると治験責任(分担)医師が判断した患者 (7) 緑内障、前立腺肥大又はその他抗コリン薬の使用により悪化する可能性がある合併症を有すると治験責任（分担）医師が判断した患者 (8) 臨床検査値等の検査で基準値を外れた項目があり、本治験参加に不適当と治験責任（分担）医師が判断した患者。なお、検査値の基準は治験実施計画書 別紙 2「検査値の基準値一覧」に示す (9) 抗コリン薬又は外用剤に対する薬物過敏症の合併又は既往のある患者 (10) 重篤な薬物過敏症の合併又は既往のある患者 (11) アルコール乱用又は薬物乱用の合併又は既往のある患者 (12) 妊婦、妊娠している可能性のある患者、授乳中の患者又は治験期間中に妊娠を希望する患者［妊娠可能な患者には妊娠検査（ヒト絨毛性ゴナドトロピン（hCG 検査）を実施する。なお、本治験では、妊娠可能でないとする医学的な理由がない又は閉経していない女性を妊娠可能とする。また、閉経とは 55 歳以上で 12 ヵ月以上無月経とする］ (13) 治験実施計画書 別紙 1「医薬品等の副作用の重篤度分類基準について」でグレード 2 以上に該当する肝疾患、腎疾患、心疾患、血液疾患等を合併している患者 (14) ベースラインから過去 120 日以内に他の治験に参加し、治験薬の投与を受けた患者 (15) 科研製薬株式会社の社員、治験責任（分担）医師、治験責任（分担）医師の直接指揮下に属する医療機関職員又は本治験に係る CRO の職員 (16) その他、本治験参加に不適当と治験責任（分担）医師が判断した患者
被験者数	1. 計画時目標被験者数：投与被験者数として各群 12 名、計 24 名 2. 組み入れられた被験者数：IPM1 製剤群 12 名、IPM2 製剤群 12 名 3. 安全性解析対象被験者数：IPM1 製剤群 12 名、IPM2 製剤群 12 名 4. 血漿中薬物濃度測定集団：IPM1 製剤群 11 名、IPM2 製剤群 12 名
治験薬	BBI-4000 gel 15% ・IPM1 製剤：1 本（45 mL）中に BBI-4000 として 5.8 g 含有する ・IPM2 製剤：1 本（45 mL）中に BBI-4000 として 5.8 g 含有する
投与量・投与方法	両腋窩に治験薬を 1 日 1 回（ポンプ 1 押し分ずつ)、就寝前に塗布する。
投与期間	14 日間
併用療法・併用薬	1. 併用禁止薬 以下の薬剤は、ベースラインから事後検査日（又は中止時）の検査終了まで使用禁止とする。なお、全身に作用する CYP2D6 又は CYP3A4 の阻害剤及び CYP2D6 又は CYP3A の基質となる薬剤はベースラインから投与終了日の 2 日後まで使用禁止とする。 (1) 全身性及び局所性の抗コリン薬 (2) 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 (3) 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 (4) 腋窩へ投与するボツリヌス毒素 (5) 収れん剤又は吸収剤等が配合された、制汗作用を有する OTC 医薬品、医薬部外品及び化粧品

表 2.7.6.3-1　試験方法の概要（続き）

項目	内容
併用療法・併用薬	(6) 腋窩に塗布する局所製剤。ただし、制汗作用のないデオドラントの使用は可とする (7) 多汗症の症状を緩和する目的で使用する漢方薬 (8) 全身に作用するCYP2D6又はCYP3A4の阻害剤及びCYP2D6又はCYP3Aの基質となる薬剤 (9) 他の治験薬 2. 併用禁止療法 以下の療法は、ベースラインから事後検査日（又は中止時）まで実施禁止とする。 (1) イオントフォレーシス (2) 腋窩に対する脱毛、レーザー療法、手術療法及び胸部交感神経遮断術 3. 併用制限（可能）薬 収れん剤又は吸収剤等が配合されていないデオドラントの使用は可とする。ただし、治験薬塗布後 6 時間以内の腋窩への使用は不可とする。
観察・検査項目	1. スケジュール表 表 2.7.6.3-2 参照
評価項目及び評価基準	1. 血中動態の評価項目 (1) BBI-4000 及びその代謝物 BBI-4010 の血漿中濃度 2. 安全性の評価項目 (1) 有害事象 (2) 局所忍容性（医師及び被験者） (3) バイタルサイン (4) 12 誘導心電図 (5) 臨床検査値（血液検査、生化学及び尿検査）
統計解析	1. 血中動態に関する解析 各被験者のBBI-4000及びBBI-4010の血漿中濃度及び薬物動態パラメータ（C_{max}、C_{min}、T_{max}、AUC_{last}、AUC_{tau}、AUC_{0-24}、$T_{1/2}$、C_{avg}、% Fluctuation）を算出する。また、投与群別に基本統計量（算術平均値、幾何平均値、標準偏差、最小値、中央値、最大値、第 1 四分位点、第 3 四分位点）を算出し、血中動態を比較検討する。 2. 安全性に関する解析 (1) 有害事象 有害事象はMedDRA及びMedDRA/Jの器官別大分類及び基本語に変換し、投与群別に以下のように集計・解析を行う。副作用についても同様に集計・解析を行う。集計・解析に際し、同一被験者に同じ有害事象が複数回発現した場合には、1 名として発現割合を算出する。 ・有害事象を発現した被験者数を集計し、発現割合を算出する。 ・有害事象を発現した被験者数を重症度別に集計し、発現割合を算出する。 ・MedDRA/J の器官別大分類及び基本語並びに発現部位別に、有害事象を発現した被験者数、発現件数及び発現割合を集計する。 ・重篤な有害事象及び統計解析計画書で規定する他の重要な有害事象（重篤な有害事象を除く）の一覧表を出力する。 (2) 局所忍容性（医師） 紅斑、乾燥、鱗屑について、ベースライン、投与 8 日目、投与 14 日目、事後検査日のスコアを投与群別に集計する。 (3) 局所忍容性（被験者） かゆみ、灼熱感について、ベースライン、投与 8 日目、投与 14 日目、事後検査日のスコアを投与群別に集計する。 (4) 臨床検査 スクリーニング、投与 14 日目について、投与群別に計量値は基本統計量を算出し、計数値は頻度を集計する。

表 2.7.6.3-1　試験方法の概要（続き）

項目	内容
統計解析	(5) バイタルサイン 　スクリーニング、ベースライン、投与 8 日目、投与 14 日目、事後検査日について、投与群別に基本統計量を算出する。 (6) 12 誘導心電図 　スクリーニング、ベースライン、投与 8 日目、投与 14 日目、事後検査日について、投与群別に基本統計量を算出する。
医学専門家	[redacted]
治験実施医療機関	[redacted]
治験責任医師	[redacted]
治験実施期間	20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日（最初の被験者の組入れ日）～20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日（最終被験者の最終観察日）

表 2.7.6.3-2　スケジュール表

Visit 番号	1	2	3	4		5
実施時期 / 実施項目	スクリーニング	ベースライン	投与 8 日目	投与 14 日目/ 中止時[*1]		事後検査日/ 中止時[*1]
入退院	-	-	-	入院日	退院日	-
許容範囲	ベースラインの 30～2 日前	1 日目	7～9 日目	13～15 日目	入院日の翌日	21～23 日目
同意説明・取得	●					
被験者背景調査	●	●				
妊娠検査（妊娠可能な女性のみ）	●				●	
被験者の組入れ（無作為化）		●				
一般所見	●	●	●		●	●
バイタルサイン	●	●	●		●	●
12 誘導心電図	●	●	●	●[*2]		●
臨床検査（採血、採尿）	●				●	
血漿中薬物濃度測定用の採血				●[*3]		
HDSS	●					
局所忍容性		●	●		●	●
腋毛の処理		●				
治験薬の処方		●				
治験薬の回収				●		
被験者日誌の確認			●	●		●
併用薬・併用療法の調査		●	●	●	●	●
有害事象の調査		●	●	●	●	●

*1 投与 14 日目までに中止した場合は投与 14 日目の項目を、投与 14 日目より後に中止した場合は事後検査日の項目を可能な限り実施する
*2 治験薬塗布前 3 時間以内、治験薬塗布の 90 分（± 15 分以内）後及び治験薬塗布の 24 時間（± 30 分以内）後に実施する
*3 治験薬塗布前並びに治験薬塗布の 0.5、1、2、4、6、8、12 及び 24 時間後（± 10 分以内）に実施する

表 2.7.6.3-2　スケジュール表（続き）

入院中のスケジュール（目安）【投与 14 日目】

時刻（時） 項目	入院日										退院日																			
	15	16	17	18	18.5	19	20	21	22	23	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19
来院	●																													
12 誘導心電図		●				●																							●	
治験薬塗布				●																										
（血中動態）採血		●			●	●	●		●		●		●				●												●	
（臨床検査）採血、採尿																													●	
一般所見等[*1]																								●						
退院																														●

*1 一般所見、バイタルサイン、局所忍容性

2.　試験成績

(1)　被験者の内訳

1)　被験者の内訳

被験者の内訳を図 2.7.6.3-1 に示す。

本人から文書同意を取得した 64 名の原発性腋窩多汗症患者のうち､適格と判断された 24 名に治験薬が無作為に割り付けられた（IPM1 製剤群 12 名、IPM2 製剤群 12 名）。これら 24 名に治験薬の投与が開始された。

治験薬の投与が開始された 24 名のうち、23 名が事後検査日までの治験スケジュールを完了した。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 日目前に中止した。

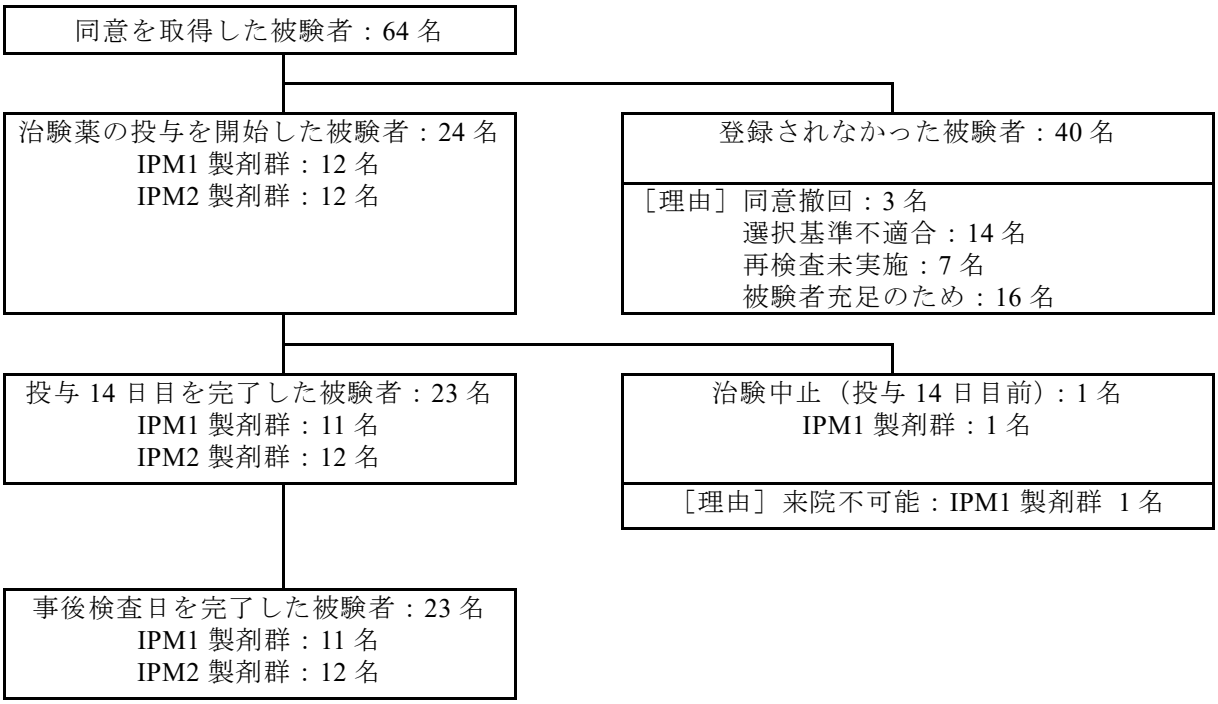


図 2.7.6.3-1　被験者の内訳

Source：5.3.3.2-2 Figure 10.1-1、Table 14.0-1、Table 14.0-2、付録 16.2.1

2)　被験者の取扱い

組み入れられた IPM1 製剤群 12 名、IPM2 製剤群 12 名から、IPM1 製剤群の 1 名を除外した IPM1 製剤群 11 名、IPM2 製剤群 12 名を血漿中薬物濃度測定集団とした。IPM1 製剤群の 1 名を除外した理由は、血漿中薬物濃度測定項目のデータが全くないためであった。治験薬を塗布した全被験者 24 名を安全性解析対象集団とした。

3)　治療の遵守／曝露

治験薬の塗布期間については、IPM1 製剤群の 1 名が被験者の都合で来院不可能となり中止になったため 13 日間であったが、他の 23 名の塗布期間は 14 日間であった。

(2) 人口統計学的及び他の基準値の特性

血漿中薬物濃度測定集団の人口統計学的及び他の基準値の特性を表 2.7.6.3-3 に示す。

表 2.7.6.3-3　人口統計学的及び他の基準値の特性（血漿中薬物濃度測定集団）

		BBI-4000 gel 15% IPM1 N=11	BBI-4000 gel 15% IPM2 N=12	Total N=23
Sex, n (%)	Male	7 (63.6)	8 (66.7)	15 (65.2)
	Female	4 (36.4)	4 (33.3)	8 (34.8)
Age[#] (years)	n	11	12	23
	Mean	37.0	39.8	38.5
	Std	11.33	13.27	12.18
	Median	38.0	43.5	43.0
	Min, Max	23,51	22,58	22,58
Height (cm)	n	11	12	23
	Mean	163.5	169.4	166.6
	Std	9.15	6.53	8.27
	Median	164.0	168.0	166.0
	Min, Max	148,175	161,179	148,179
Weight (kg)	n	11	12	23
	Mean	59.9	65.9	63.0
	Std	9.75	11.86	11.09
	Median	62.0	66.5	62.0
	Min, Max	43,75	48,85	43,85
BMI (kg/m^2)	n	11	12	23
	Mean	22.27	22.87	22.59
	Std	2.128	3.376	2.802
	Median	22.20	22.42	22.20
	Min, Max	19.6,26.0	18.2,28.7	18.2,28.7
Medical history, n (%)	Yes	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	No	11 (100.0)	12 (100.0)	23 (100.0)
Duration of current symptoms (Month)	n	11	12	23
	Mean	288.2	264.6	275.9
	Std	128.15	141.18	132.57
	Median	294.0	275.5	294.0
	Min, Max	78,450	90,485	78,485
HDSS, n (%) at Baseline	1	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	2	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	3	9 (81.8)	8 (66.7)	17 (73.9)
	4	2 (18.2)	4 (33.3)	6 (26.1)

#1 Age at Informed consent
Source：5.3.3.2-2 Table 14.1-1 より改変

表 2.7.6.3-3　人口統計学的及び他の基準値の特性（血漿中薬物濃度測定集団）（続き）

			BBI-4000 gel 15% IPM1 N=11		BBI-4000 gel 15% IPM2 N=12		Total N=23	
Dryness, n (%) (By Investigator) at Baseline	Right Axilla	0-Absent	11	(100.0)	12	(100.0)	23	(100.0)
		1-Minimal	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
		2-Mild	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
		3-Moderate	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
		4-Severe	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
	Left Axilla	0-Absent	11	(100.0)	12	(100.0)	23	(100.0)
		1-Minimal	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
		2-Mild	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
		3-Moderate	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
		4-Severe	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Erythema, n (%) (By Investigator) at Baseline	Right Axilla	0-Absent	11	(100.0)	12	(100.0)	23	(100.0)
		1-Minimal	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
		2-Mild	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
		3-Moderate	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
		4-Severe	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
	Left Axilla	0-Absent	11	(100.0)	12	(100.0)	23	(100.0)
		1-Minimal	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
		2-Mild	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
		3-Moderate	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
		4-Severe	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Scaling, n (%) (By Investigator) at Baseline	Right Axilla	0-Absent	11	(100.0)	12	(100.0)	23	(100.0)
		1-Minimal	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
		2-Mild	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
		3-Moderate	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
		4-Severe	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
	Left Axilla	0-Absent	11	(100.0)	12	(100.0)	23	(100.0)
		1-Minimal	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
		2-Mild	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
		3-Moderate	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
		4-Severe	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Burning, n (%) (By Subject) at Baseline	Right Axilla	0-Absent	9	(81.8)	7	(58.3)	16	(69.6)
		1-Minimal	1	(9.1)	2	(16.7)	3	(13.0)
		2-Mild	1	(9.1)	3	(25.0)	4	(17.4)
		3-Moderate	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
		4-Severe	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
	Left Axilla	0-Absent	9	(81.8)	6	(50.0)	15	(65.2)
		1-Minimal	1	(9.1)	3	(25.0)	4	(17.4)
		2-Mild	1	(9.1)	3	(25.0)	4	(17.4)
		3-Moderate	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
		4-Severe	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)

Source：5.3.3.2-2 Table 14.1-1 より改変

表 2.7.6.3-3　人口統計学的及び他の基準値の特性（血漿中薬物濃度測定集団）（続き）

			BBI-4000 gel 15% IPM1 N=11		BBI-4000 gel 15% IPM2 N=12		Total N=23	
Itching, n (%) (By Subject) at Baseline	Right Axilla	0-Absent	11	(100.0)	8	(66.7)	19	(82.6)
		1-Minimal	0	(0.0)	1	(8.3)	1	(4.3)
		2-Mild	0	(0.0)	2	(16.7)	2	(8.7)
		3-Moderate	0	(0.0)	1	(8.3)	1	(4.3)
		4-Severe	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
	Left Axilla	0-Absent	11	(100.0)	8	(66.7)	19	(82.6)
		1-Minimal	0	(0.0)	1	(8.3)	1	(4.3)
		2-Mild	0	(0.0)	2	(16.7)	2	(8.7)
		3-Moderate	0	(0.0)	1	(8.3)	1	(4.3)
		4-Severe	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)

Source：5.3.3.2-2 Table 14.1-1 より改変

(3) 血中動態の結果

投与群別の BBI-4000 及び代謝物 BBI-4010 の血漿中濃度の平均値の推移を図 2.7.6.3-2 及び図 2.7.6.3-3 に、薬物動態パラメータを表 2.7.6.3-4 に、BBI-4000 に対する代謝物 BBI-4010 の AUC 比を表 2.7.6.3-5 に示す。

BBI-4000 の C_{max} 及び AUC_{0-24} の平均値±標準偏差は、IPM1 製剤群で 0.123 ± 0.235 ng/mL 及び 1.28 ± 2.50 ng·h/mL、IPM2 製剤群で 1.35 ± 1.97 ng/mL 及び 17.3 ± 27.5 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。また、BBI-4010 の C_{max} 及び AUC_{0-24} の平均値±標準偏差は、IPM1 製剤群で 0.0145 ± 0.0482 ng/mL 及び 0.173 ± 0.573 ng·h/mL、IPM2 製剤群で 0.404 ± 0.711 ng/mL 及び 6.62 ± 12.58 ng·h/mL であり、BBI-4000 と同様に 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。BBI-4000 に対する代謝物 BBI-4010 の AUC 比も、いずれも IPM1 製剤群に比べて IPM2 製剤群で高かった。ただし、BBI-4000 及び代謝物 BBI-4010 の血漿中濃度は、各被験者のばらつきが大きかった。なお、C_{avg} も C_{max} と同様に、IPM1 製剤群に比べて IPM2 製剤群で高かった。一方、BBI-4000 の% Fluctuation は IPM1 製剤群に比べて IPM2 製剤群で低かったが、NC 値が多く、製剤間の違いを判定するのは難しいと考えた。

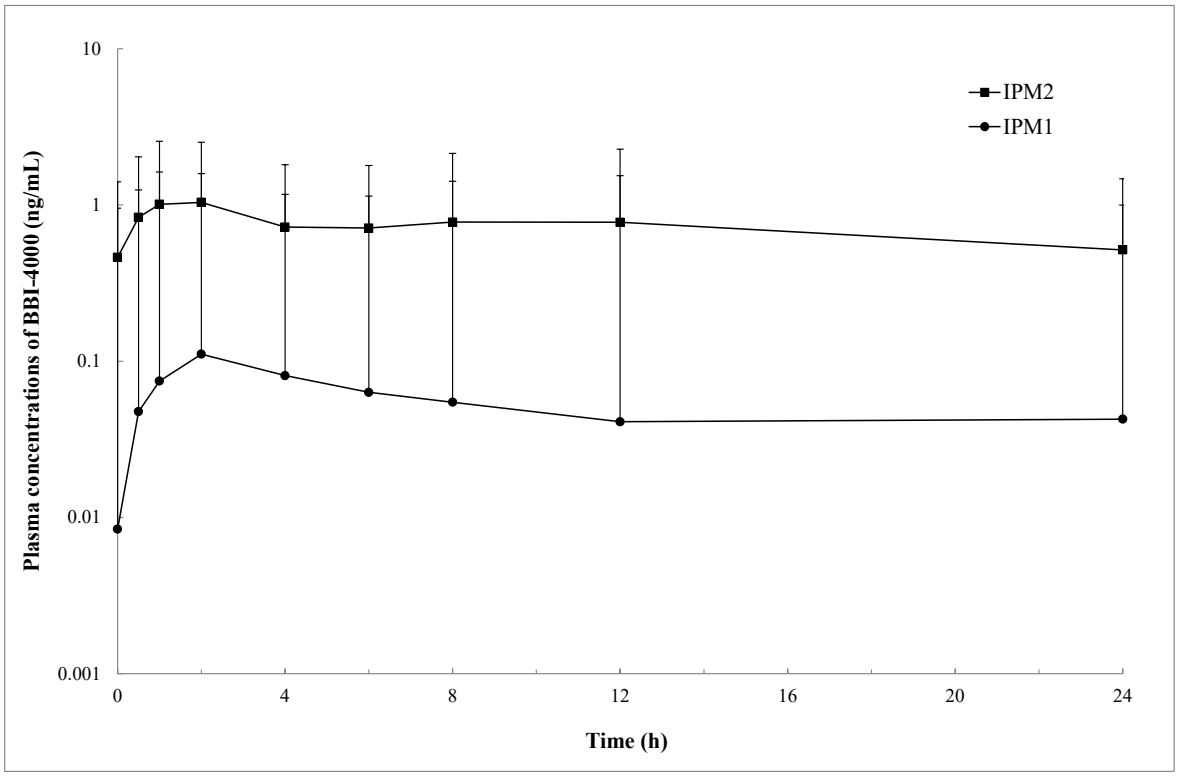


図 2.7.6.3-2　血漿中 BBI-4000 濃度の平均値の推移
平均値+標準偏差（IPM1：n = 11、IPM2：n = 12）
Source：5.3.3.2-2 Figure 11.4.1-1、Figure14.2-1

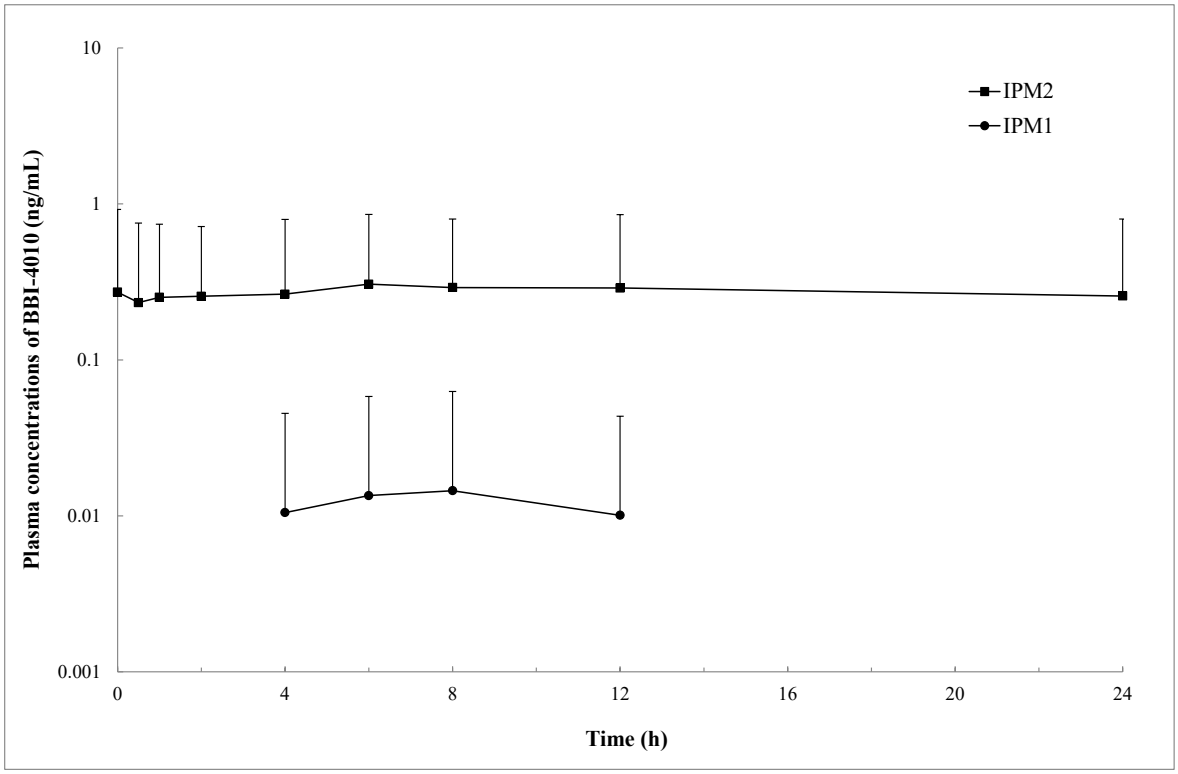


図 2.7.6.3-3　血漿中 BBI-4010 濃度の平均値の推移
平均値+標準偏差（IPM1：n = 11、IPM2：n = 12）
Source：5.3.3.2-2 Figure 11.4.1-2、Figure14.2-2

表 2.7.6.3-4　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
$AUC_{0\text{-}last}$ (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
$AUC_{0\text{-}24}$ (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 14.2-8 より改変

表 2.7.6.3-5　BBI-4000 に対する代謝物 BBI-4010 の AUC 比

Group	Parameters	AUC ratio
IPM1	$AUC_{0\text{-}last}$ (ng·h/mL)	0.0875
	AUC_{tau} (ng·h/mL)	0.135
	$AUC_{0\text{-}24}$ (ng·h/mL)	0.135
IPM2	$AUC_{0\text{-}last}$ (ng·h/mL)	0.383
	AUC_{tau} (ng·h/mL)	0.383
	$AUC_{0\text{-}24}$ (ng·h/mL)	0.383

Source：5.3.3.2-2 Table 11.4.1-2、Table 14.2-9 より改変

(4) 安全性の結果

1) 有害事象及び副作用

有害事象及び副作用の SOC 又は PT 別の発現被験者数（割合）と、程度別の発現件数を表 2.7.6.3-6 及び表 2.7.6.3-7 に示す。

有害事象は、IPM1 製剤群 8.3%（1/12 名）、IPM2 製剤群 16.7%（2/12 名）に認められた。このうち、副作用は、IPM1 製剤群 0.0%（0/12 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った。

治験薬塗布部位に発現した有害事象は、IPM2 製剤群の適用部位発疹 1 名 1 件（8.3%、1/12 名）であり、治験責任（分担）医師は副作用と判断した。

表 2.7.6.3-6　有害事象の一覧

SOC PT	BBI-4000 gel 15% IPM1					BBI-4000 gel 15% IPM2				
	N=12					N=12				
	n(%)	件数	軽度	中等度	重度	n(%)	件数	軽度	中等度	重度
Total	1(8.3)	1	1	0	0	2(16.7)	3	3	0	0
神経系障害	1(8.3)	1	1	0	0	0(0.0)	0	0	0	0
頭痛	1(8.3)	1	1	0	0	0(0.0)	0	0	0	0
眼障害	0(0.0)	0	0	0	0	2(16.7)	2	2	0	0
散瞳	0(0.0)	0	0	0	0	1(8.3)	1	1	0	0
霧視	0(0.0)	0	0	0	0	1(8.3)	1	1	0	0
一般・全身障害および投与部位の状態	0(0.0)	0	0	0	0	1(8.3)	1	1	0	0
適用部位発疹	0(0.0)	0	0	0	0	1(8.3)	1	1	0	0

MedDRA/J ver20.0
Source：5.3.3.2-2 Table14.3.1-7 より改変

表 2.7.6.3-7　副作用の一覧

SOC PT	BBI-4000 gel 15% IPM1					BBI-4000 gel 15% IPM2				
	N=12					N=12				
	n(%)	件数	軽度	中等度	重度	n(%)	件数	軽度	中等度	重度
Total	0(0.0)	0	0	0	0	2(16.7)	3	3	0	0
眼障害	0(0.0)	0	0	0	0	2(16.7)	2	2	0	0
散瞳	0(0.0)	0	0	0	0	1(8.3)	1	1	0	0
霧視	0(0.0)	0	0	0	0	1(8.3)	1	1	0	0
一般・全身障害および投与部位の状態	0(0.0)	0	0	0	0	1(8.3)	1	1	0	0
適用部位発疹	0(0.0)	0	0	0	0	1(8.3)	1	1	0	0

MedDRA/J ver20.0
Source：5.3.3.2-2 表 14.3.1-9 より改変

2) 死亡、その他の重篤な有害事象及び他の重要な有害事象

A) 死亡

本治験中に死亡した被験者はいなかった。

B)　その他の重篤な有害事象

本治験中にその他の重篤な有害事象は発現しなかった。

C)　他の重要な有害事象

死亡及びその他の重篤な有害事象以外で、中止理由となった有害事象、抗コリン作用によると考えられる有害事象及び治験薬使用の中断又は中止を指示された有害事象を他の重要な有害事象と定義した。なお、抗コリン作用によると考えられる有害事象は、抗コリン性鎮痙剤として多汗症に適応をもつプロパンテリン臭化物（商品名：プロ・バンサイン®錠 15 mg）の添付文書に記載されている副作用の情報から、治験依頼者が抗コリン作用で起こりうると考えられる事象を抽出して分類した。その際、治験責任医師の見解も参考にし、最終的に医学専門家の合意を得た。

中止理由となった有害事象及び治験薬使用の中断又は中止を指示された有害事象はなかった。抗コリン作用によると考えられる有害事象は、IPM1 製剤に頭痛、IPM2 製剤群に散瞳及び霧視が、各 1 名 1 件発現した。いずれも軽度であり、処置なく回復した。このうち散瞳及び霧視について、治験責任（分担）医師は副作用と判断した。

3)　臨床検査

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、いずれの検査項目も特記すべき変化はなかった。

なお、本治験では、治験責任（分担）医師が異常所見ありと判断した臨床検査値の変動を重要な異常変動と定義した。重要な異常変動を示した被験者はいなかった。

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

バイタルサイン及び 12 誘導心電図の基本統計量に投与群間で大きな違いはなく、いずれも特記すべき変化はなかった。局所忍容性の評価では、IPM1 製剤群で「最低」から「中等度」の灼熱感及び「最低」のかゆみが被験者より報告された。また、IPM2 製剤群で「最低」から「軽度」の乾燥が治験責任（分担）医師より、「最低」から「軽度」の灼熱感及びかゆみが被験者より報告された。

3.　結論

本治験は、BBI-4000 gel 15%（IPM1 製剤又は IPM2 製剤）を各群 12 名計 24 名の原発性腋窩多汗症患者に対して 1 日 1 回就寝前に 14 日間、腋窩に塗布し、両製剤による BBI-4000 の血中動態を比較検討することを目的として実施した。また、両製剤の局所忍容性、安全性も検討した。

BBI-4000 の C_{max} 及び $AUC_{0\text{-}24}$ 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 $AUC_{0\text{-}24}$ が高かった。また、BBI-4010 でも同様に、IPM2 製剤群で C_{max} 及び $AUC_{0\text{-}24}$ が高く、BBI-4000 に対する代謝物 BBI-4010 の AUC 比も、いずれも IPM1 製剤群に比べて IPM2 製剤群で高かった。ただし、BBI-4000 及び代謝物 BBI-4010 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、被験者ごとのばらつきが大きいものの、局所投与した IPM2 製剤は IPM1 製剤より経皮吸収しやすい可能性を示唆する結果が得られた。

安全性について、いずれの有害事象も軽度であり、死亡及びその他の重篤な有害事象はなかった。他の重要な有害事象のうち、抗コリン作用によると考えられる有害事象は、IPM1 製剤に頭痛、IPM2 製剤群に散瞳及び霧視が、各 1 名 1 件発現した。このうち散瞳及び霧視について、治験責任（分担）医師は副作用と判断した。臨床検査、バイタルサイン、12 誘導心電図及び局所忍容性で臨床的に重要と考えられる所見はなかった。

以上より、被験者ごとのばらつきが大きいものの、BBI-4000 及び代謝物 BBI-4010 の C_{max} 及び AUC_{0-24} の平均値は IPM1 製剤群より IPM2 製剤群で高く、局所投与した IPM2 製剤は IPM1 製剤より経皮吸収しやすい可能性を示唆する結果が得られた。ただし、有害事象が原因で中止した被験者はなく、IPM2 製剤群でみられた有害事象はいずれも軽度であったことから、製剤変更は治験薬の忍容性に大きな影響を与えないと考えた。

2.7.6.4 臨床薬理試験（BBI-4000-08）

資料番号 5.3.3.2-3

1. 試験方法

試験方法の概要を表 2.7.6.4-1 に示す。

表 2.7.6.4-1 試験方法の概要

項目	内容
治験の標題	原発性腋窩多汗症患者を対象とした BBI-4000 の血中薬物動態検討試験
開発のフェーズ	第 I 相
治験の目的	原発性腋窩多汗症患者を対象に BBI-4000 gel 5%を 1 日 1 回午前中に腋窩に反復塗布し、血漿中 BBI-4000 濃度の $AUC_{0\text{-}24}$ の推移等から定常状態を確認し、本剤の蓄積性を検討する。また、副次的に安全性及び有効性を検討する。
デザイン	非盲検、単群、単施設
対象	原発性腋窩多汗症 1. 組入れ基準 以下の基準をすべて満たす患者を組み入れる。 (1) 同意取得時の年齢が 20 歳以上 65 歳未満の患者 (2) スクリーニング時の BMI が 18.0 以上 30.0 未満の患者 (3) 日本人 (4) スクリーニング時の問診にて、以下の 6 項目のうち 2 項目以上に該当する、原発性腋窩多汗症と診断された患者 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 (5) 以下の条件をすべて満たす発汗の自覚症状を有する患者 1) スクリーニング時の HDSS が 3 又は 4 2) 同意取得時に自覚症状が 6 ヵ月以上持続している (6) 同意能力を有し、本人の自由意思により同意書に自署が可能な患者 (7) 日常生活において夜間に就寝し、治験期間中も夜間に就寝する予定の患者 (8) 治験薬の塗布方法や併用禁止薬等の治験に係る注意事項について、治験責任（分担）医師及び治験協力者の指示を理解し遵守できると治験責任（分担）医師が判断した患者 2. 除外基準 以下の基準に 1 つでも当てはまる患者は治験の対象から除外する。 (1) 続発性多汗症患者 (2) 閉経により多汗症状が開始又は悪化した患者 (3) 胸部交感神経遮断術の適応となる患者 (4) 以下の治療を実施している又は実施していた患者 1) 治験薬投与開始日の 7 日前まで ・収れん剤等が配合された、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 2) 治験薬投与開始日の 30 日前まで ・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

表 2.7.6.4-1　試験方法の概要（続き）

項目	内容
対象（続き）	3) 治験薬投与開始日の 9 ヵ月前まで ・ボツリヌス毒素治療 4) 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 (5) 治験薬投与開始日の診察にて、腋窩及び腋窩付近に多汗症以外の所見を有する患者 (6) 正常な汗の産生を妨げる可能性がある合併症を有すると治験責任（分担）医師が判断した患者 (7) 緑内障、前立腺肥大又はその他抗コリン薬の使用により悪化する可能性がある合併症を有すると治験責任（分担）医師が判断した患者 (8) 臨床検査値等の検査で基準値を外れた項目があり、本治験参加に不適当と治験責任（分担）医師が判断した患者。なお、検査値の基準は治験実施計画書 別紙 2「検査値の基準値一覧」に示す (9) 抗コリン薬又は外用剤に対する薬物過敏症の合併又は既往のある患者 (10) 重篤な薬物過敏症の合併又は既往のある患者 (11) アルコール乱用又は薬物乱用の合併又は既往のある患者 (12) 以下の献血を実施した患者 1) 400 mL の全血献血 男性はスクリーニングの過去 12 週前まで、女性はスクリーニングの過去 16 週前まで 2) 200 mL の全血献血 スクリーニングの過去 4 週前まで 3) 成分献血 スクリーニングの過去 2 週前まで (13) 妊婦、妊娠している可能性のある患者、授乳中の患者又は治験期間中に妊娠を希望する患者［妊娠可能な患者には妊娠検査を実施する。なお、本治験では、妊娠可能でないとする医学的な理由がない又は閉経していない女性を妊娠可能とする。また、閉経とは 55 歳以上で 12 ヵ月以上無月経とする］ (14) 治験実施計画書 別紙 1「医薬品等の副作用の重篤度分類基準について」でグレード 2 以上に該当する肝疾患、腎疾患、心疾患、血液疾患等を合併している患者 (15) 治験薬投与開始日から過去 120 日以内に他の治験に参加し、治験薬の投与を受けた患者 (16) 科研製薬株式会社の社員、治験責任（分担）医師、治験責任（分担）医師の直接指揮下に属する医療機関職員又は本治験に係る CRO の職員 (17) その他、本治験参加に不適当と治験責任（分担）医師が判断した患者
被験者数	1. 計画時目標被験者数 : 投与被験者数として 25 名 2. 組み入れられた被験者数（投与被験者数） : 25 名 3. 血漿中薬物濃度測定被験者数 : 25 名 4. 安全性解析対象被験者数 : 25 名 5. 有効性解析対象被験者数 : 25 名
治験薬	BBI-4000 gel 5% : 1 本（49 mL）中に BBI-4000 として 2.0 g 含有する
投与量・投与方法	両腋窩に治験薬を 1 日 1 回（ポンプ 1 押し分ずつ）、午前中に反復塗布する
投与期間	最短 6 週間、最長 12 週間 定常状態到達が想定される投与 2 週目以降の $AUC_{0\text{-}24}$ の平均値の最低 3 点に継続的な増加が認められない等の理由から、BBI-4000 の体内への蓄積性がないと治験依頼者が判断した時点で塗布を終了する

表 2.7.6.4-1　試験方法の概要（続き）

項目	内容
併用療法・併用薬	1. 併用禁止薬・併用禁止療法 以下の薬剤・療法は、治験薬投与開始日から投与 12 週目（又は中止時）の検査終了まで禁止とする。 (1) 全身性及び局所性の抗コリン薬 (2) 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 (3) 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 (4) ボツリヌス毒素 (5) 収れん剤等が配合された、制汗作用を有する OTC 医薬品、医薬部外品及び化粧品 (6) 腋窩に塗布する局所製剤。ただし、制汗作用のないデオドラントの使用は可とする (7) 多汗症の症状を緩和する目的で使用する漢方薬 (8) 他の治験薬 (9) 以下のいずれかの治療又は処置 1) イオントフォレーシス 2) 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 2. 併用制限（可能）薬 収れん剤等が配合されていないデオドラントの使用は可とする。ただし、治験薬塗布後 6 時間以内の腋窩への使用は不可とする。
観察・検査項目	表 2.7.6.4-2 及び表 2.7.6.4-3 を参照
評価項目	1. 血中動態の評価項目 (1) BBI-4000 及びその代謝物 BBI-4010 の血漿中濃度及び薬物動態パラメータ 2. 安全性の評価項目 (1) 有害事象 (2) 眠気、めまい、眼の調節障害の有無 (3) 局所忍容性（医師及び被験者） (4) バイタルサイン (5) 12 誘導心電図 (6) 臨床検査値（血液検査、生化学及び尿検査） 3. 有効性の評価項目 (1) HDSS (2) HDSM-Ax
統計解析	1. データの取扱い 各観察時期のデータは各観察時期の許容範囲に従い評価に使用し、欠測値は補完しない。 2. 人口統計学的及び他の基準値の特性の集計 安全性解析対象集団、血漿中薬物濃度測定集団、及び有効性解析対象集団を対象に、人口統計学的項目（被験者背景）及び他の基準値（HDSS、局所忍容性）について、データの尺度に応じて集計する。 3. 血中動態の解析 (1) 血漿中薬物濃度及び薬物動態パラメータ 血漿中薬物濃度測定集団を対象に、各被験者の BBI-4000 及び BBI-4010 の血漿中濃度及び薬物動態パラメータ（C_{max}、T_{max}、AUC_{0-24}）を算出する。また、基本統計量（算術平均値、標準偏差、最小値、中央値、最大値）を算出する。定量下限値（BBI-4000 では 0.05 ng/mL、BBI-4010 では 0.1 ng/mL）未満の場合、0 ng/mL として薬物動態パラメータを算出し、各実施時期の血漿中濃度が全時点で定量下限未満の被験者は当該実施時期の T_{max} の算出に含めない。

表 2.7.6.4-1　試験方法の概要（続き）

項目	内容
統計解析（続き）	4. 安全性の解析 安全性解析対象集団を対象に以下の解析を行う。 (1) 有害事象 MedDRA 及び MedDRA/J の器官別大分類及び基本語に変換し、以下のように集計・解析を行う。副作用についても同様に集計・解析を行う。 ・有害事象を発現した被験者数を集計し、発現割合を算出する ・有害事象を発現した被験者数を重症度別に集計し、発現割合を算出する。なお同一被験者で複数の有害事象が発現した場合、重症度の重い評価で 1 名と集計する ・MedDRA/J の器官別大分類及び基本語並びに発現部位別に、有害事象を発現した被験者数、発現件数及び発現割合を集計する ・重篤な有害事象及び統計解析計画書で規定する他の重要な有害事象（重篤な有害事象を除く）の一覧表を出力する (2) 眠気、めまい、眼の調節障害の有無 実施時期ごとに眠気、めまい、眼の調節障害について、時間帯区分（「午前中」「12 時から 17 時」「17 時以降」）ごとの有無の被験者数及びその割合を算出する。 (3) 局所忍容性（医師） 紅斑、乾燥、鱗屑について、実施時期ごとのスコアを集計する。なお、各評価項目の左右の評価の最大値をその被験者の代表値として扱い、解析に使用する。 (4) 局所忍容性（被験者） かゆみ、灼熱感について、実施時期ごとのスコアを集計する。なお、各評価項目の左右の評価の最大値をその被験者の代表値として扱い、解析に使用する。 (5) バイタルサイン、臨床検査、12 誘導心電図 計量値は各測定時期の基本統計量を求め、計数値は各測定時期の頻度を集計する。 5. 有効性の解析 有効性解析対象集団を対象に以下の解析を行う。 (1) HDSS 実施時期ごとに集計する。また、投与後の実施時期ごとに HDSS が 1 又は 2 の被験者数およびその割合を算出する。 (2) HDSM-Ax HDSM-Ax スコアの算出には、11 質問中 6 質問以上の回答を得た被験者のみを採用し、実施時期ごとに集計する。また、投与後の実施時期ごとに HDSM-Ax スコアの治験薬投与開始日からの変化量、及び HDSM-Ax スコアが治験薬投与開始日と比較して 1.5 点以上改善した被験者数及びその割合を算出する。
医学専門家	[redacted]
治験実施医療機関	[redacted]
治験責任医師	[redacted]
治験実施期間	2019 年 1 月 [redacted] 日（最初の被験者の組入れ日）～2019 年 4 月 [redacted] 日（最終被験者の最終観察日）

表 2.7.6.4-2　治験スケジュール

Visit 番号	1	2			3		4		5		6		7		8		9
実施時期 / 実施項目	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		投与 8 週目		投与 10 週目		投与 12 週目		事後検査日 / 中止時[*1]
入退院	-	入院	-	退院	入院	退院	入院	退院	入院	退院	入院	退院	入院	退院	入院	退院	-
許容範囲	投与開始日の 30～2 日前	1 日前	1 日目	2 日目	13～15 日目	入院日の翌日	27～29 日目	入院日の翌日	40～44 日目	入院日の翌日	54～58 日目	入院日の翌日	68～72 日目	入院日の翌日	82～86 日目	入院日の翌日	最終投与日の 8～15 日目
同意説明・取得	●																
腋毛の処理		●															
被験者背景調査	●		●														
一般所見、バイタルサイン	●		●			●		●		●		●		●		●	●
臨床検査（採血、採尿）	●							●				●				●	
妊娠検査（hCG 検査）（妊娠可能な女性のみ）	●							●				●				●	
免疫学的検査	●																
血漿中薬物濃度測定用の採血			●[*2]	●[*3]	●[*2]	●[*3]	●[*2]	●[*3]	●[*2]	●[*3]	●[*2]	●[*3]	●[*2]	●[*3]	●[*2]	●[*3]	●
HDSS、HDSM-Ax	●[*4]		●			●		●		●		●		●		●	
局所忍容性			●[*5]			●		●		●		●		●		●	
12 誘導心電図	●		●[*6]		●[*6]		●[*6]		●[*6]		●[*6]		●[*6]		●[*6]		
眠気、めまい、眼の調節障害の調査				●		●		●		●		●		●		●	
治験薬の処方・回収			●[*7]						●						●[*7]		
被験者日誌の交付・回収			●[*8]		●		●		●		●		●			●[*8]	
併用薬・併用療法の調査			●		●		●		●		●		●		●		
有害事象の調査			●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●

*1　事後検査は治験依頼者の決定による治験の中止の場合を含め、最終投与日を 1 日目として 8～15 日目に実施する。また、それ以外の中止時には可能な限り（被験者の協力が得られる場合に）事後検査日の項目を実施する
*2　血漿中薬物濃度測定用の採血を治験薬塗布前 3 時間以内、治験薬塗布の 1、2、4、6 時間後に実施する。治験薬塗布後の採血の許容範囲は± 10 分とする
*3　血漿中薬物濃度測定用の採血を前日の治験薬塗布の 24 時間後に実施する。許容範囲は± 30 分とする
*4　スクリーニング時は HDSS のみ実施する
*5　治験薬投与開始日の局所忍容性は治験薬塗布前の状態を調査する
*6　12 誘導心電図は治験薬の塗布 2 時間後に実施する。許容範囲は±15 分とする
*7　治験薬投与開始日は治験薬の処方のみ、投与 12 週目の入院日は治験薬の回収のみ行う
*8　治験薬投与開始日は被験者日誌の交付のみ、投与 12 週目の退院日は被験者日誌の回収のみ行う

表 2.7.6.4-3　入院中のスケジュール

（入院日に治験薬を午前 11 時に投与する場合の例示）

【ベースライン】

時刻（時） 実施項目	治験薬投与開始日																	翌日											
	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22	23	24	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	11.5
被験者背景調査		●																											
一般所見・バイタルサイン		●																											
HDSS、HDSM-Ax		●																											
局所忍容性		●																											
被験者日誌の交付		●																											
併用薬・併用療法の調査		●																											
血漿中薬物濃度測定用の採血		●			●	●		●		●																		●	
治験薬塗布				●																									●
12 誘導心電図						●																							
眠気、めまい、眼の調節障害の調査																										●			
退院																													●

【投与 2、6、10 週目】

時刻（時） 実施項目	入院日																	退院日											
	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22	23	24	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	11.5
来院	●																												
一般所見・バイタルサイン																										●			
HDSS、HDSM-Ax																										●			
局所忍容性																										●			
被験者日誌の回収・交付		●																											
併用薬・併用療法の調査		●																											
血漿中薬物濃度測定用の採血		●			●	●		●		●																		●	
治験薬塗布				●																									●
12 誘導心電図						●																							
眠気、めまい、眼の調節障害の調査																										●			
退院																													●

【投与 4、8、12 週目】

時刻（時） 実施項目	入院日																	退院日											
	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22	23	24	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	11.5
来院	●																												
一般所見・バイタルサイン																										●			
HDSS、HDSM-Ax																										●			
局所忍容性																										●			
被験者日誌の回収・交付		●[*1]																											
併用薬・併用療法の調査		●																											
血漿中薬物濃度測定用の採血		●			●	●		●		●																		●	
治験薬塗布				●																									●[*2]
12 誘導心電図						●																							
臨床検査（採血、採尿）																										●			
妊娠検査（hCG 検査） （妊娠可能な女性のみ）																										●			
眠気、めまい、眼の調節障害の調査																										●			
退院																													●

*1　ただし、投与 12 週目は退院日に被験者日誌を回収し、新たな日誌は交付しない
*2　ただし、投与 12 週目の退院日は治験薬を投与しない

2.　試験成績

(1)　被験者の内訳

1)　被験者の内訳

被験者の内訳を図 2.7.6.4-1 に示す。本人から文書同意を取得した 73 名の原発性腋窩多汗症患者のうち、適格と判断された 25 名が治験に組み入れられ、治験薬の投与が開始された。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、治験の目的達成による早期中止を決定した。早期中止時に投与 8 週目の観察・検査を完了していた被験者は 18 名であった。その後、25 名すべての被験者が早期中止後の事後検査日を受け、治験スケジュールを完了した。

なお、本治験では、治験の目的達成による早期中止とそれ以外の理由による治験中止を区別するために、早期中止後に事後検査を受けた被験者は「完了例」として扱うこととした。

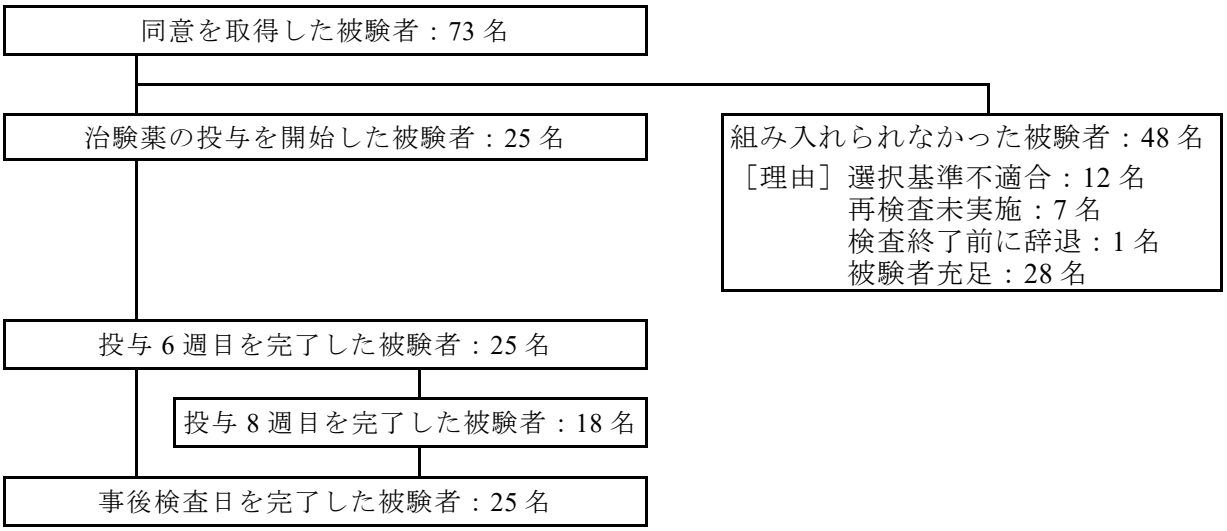


図 2.7.6.4-1　被験者の内訳

Source : 5.3.3.2-3 Figure 10.1-1、Table 14.0-1 より改変

2)　被験者の取扱い

治験に組み入れられた 25 名すべての被験者を血漿中薬物濃度測定、安全性及び有効性の解析対象とした。

3)　治療の遵守／曝露

治験薬の塗布期間の範囲は 56～64 日間で、平均値±標準偏差は 60.6 ± 3.40 日であった。また、治験薬の塗布量は 1 日 1 回、1 回当たりそれぞれの腋窩にポンプ 1 押し分ずつであった。

投与 2 週目、投与 4 週目、投与 6 週目、投与 8 週目の各時期に、前回入院日から前日までの期間に腋窩に治験薬を使用した割合を以下の計算式に従って算出した。時期別の治験薬使用率の範囲は 93%～100%であり、有害事象による休薬はなかった。

治験薬の使用率（%）＝｛実際使用した回数/（治験薬を使用するべき期間×2)｝×100

(2) 人口統計学的及び他の基準値の特性

人口統計学的及び他の基準値の特性を表 2.7.6.4-4 に示す。

表 2.7.6.4-4　人口統計学的及び他の基準値の特性

		BBI-4000 gel 5% N=25
Sex, n (%)	Male	14(56.0)
	Female	11(44.0)
Medical history, n (%)	Yes	0(0.0)
	No	25(100.0)
Age[*1] (years)	n	25
	Mean(SD)	36.6(11.05)
	Median	37.0
	Min, Max	20, 59
Height (cm)	n	25
	Mean(SD)	166.8(8.12)
	Median	167.0
	Min, Max	150, 181
Weight (kg)	n	25
	Mean(SD)	65.8(9.49)
	Median	66.0
	Min, Max	48, 81
BMI (kg/m^2)	n	25
	Mean(SD)	23.59(2.370)
	Median	24.01
	Min, Max	19.2, 28.4
HDSS, n (%)	1	0(0.0)
	2	0(0.0)
	3	18(72.0)
	4	7(28.0)
HDSM-Ax(Total)	n	25
	Mean(SD)	2.24(0.976)
	Median	2.18
	Min, Max	0.5, 4.0

		BBI-4000 gel 5% N=25
Local Tolerability[*2] Dryness Severity (By Investigator)	n	25
	Mean(SD)	0.0(0.00)
	Median	0.0
	Min, Max	0, 0
Local Tolerability[*2] Erythema Severity (By Investigator)	n	25
	Mean(SD)	0.0(0.00)
	Median	0.0
	Min, Max	0, 0
Local Tolerability[*2] Scaling Severity (By Investigator)	n	25
	Mean(SD)	0.0(0.00)
	Median	0.0
	Min, Max	0, 0
Local Tolerability[*2] Burning Tolerability (By Subject)	n	25
	Mean(SD)	0.3(0.85)
	Median	0.0
	Min, Max	0, 3
Local Tolerability[*2] Itching Tolerability (By Subject)	n	25
	Mean(SD)	0.1(0.44)
	Median	0.0
	Min, Max	0, 2

*1　同意取得時の年齢を示す
*2　左右の腋窩のうち、より高い方のスコアを集計に用いた
Source : 5.3.3.2-3 Table 14.1-1～Table 14.1-3 より改変

(3) 血中動態の結果

BBI-4000 及び代謝物 BBI-4010 について、AUC_{0-24} の平均値推移を図 2.7.6.4-2 及び図 2.7.6.4-3 に、薬物動態パラメータの基本統計量を表 2.7.6.4-5 及び表 2.7.6.4-6 に示す。また、BBI-4000 のトラフ濃度を表 2.7.6.4-7 に示す。BBI-4000 の AUC_{0-24} の平均値±標準偏差はベースラインで 0.254 ± 0.488 ng･h/mL、投与 2 週目で 2.21 ± 3.74 ng･h/mL、投与 4 週目で 1.59 ± 3.95 ng･h/mL、投与 6 週目で 0.867 ± 1.83 ng･h/mL であった。被験者間のばらつきが大きいものの、その平均値は投与 2 週目に最大値を示し、以降に継続的な増加が認められなかったことから、投与 2 週目には定常状態に達していると考えた。また、BBI-4000 の C_{max} の平均値±標準偏差はベースラインで 0.0542 ± 0.104 ng/mL、投与 2 週目で 0.173 ± 0.269 ng/mL、投与 4 週目で 0.140 ± 0.297 ng/mL、投与 6 週目で 0.0978 ± 0.166 ng/mL であり、BBI-4000 のトラフ濃度の平均値±標準偏差は投与 2 週目で 0.0294 ± 0.0623 ng/mL、投与 4 週目で 0.0138 ± 0.0563 ng/mL、投与 6 週目で 0.0195 ± 0.0624 ng/mL であった。これらの結果は、血漿中の BBI-4000 が投与 2 週目には定常状態に達していることを裏付けるものであった。

代謝物 BBI-4010 の AUC_{0-24} の平均値±標準偏差は投与 2 週目で 0.444 ± 1.10 ng･h/mL、投与 4 週目で 0.275 ± 1.14 ng･h/mL、投与 6 週目で 0.180 ± 0.575 ng･h/mL であった。代謝物 BBI-4010 の AUC_{0-24} は BBI-4000 と同様に、被験者間のばらつきが大きいものの、その平均値は投与 2 週目に最大値を示し、以降に継続的な増加は認められなかった。

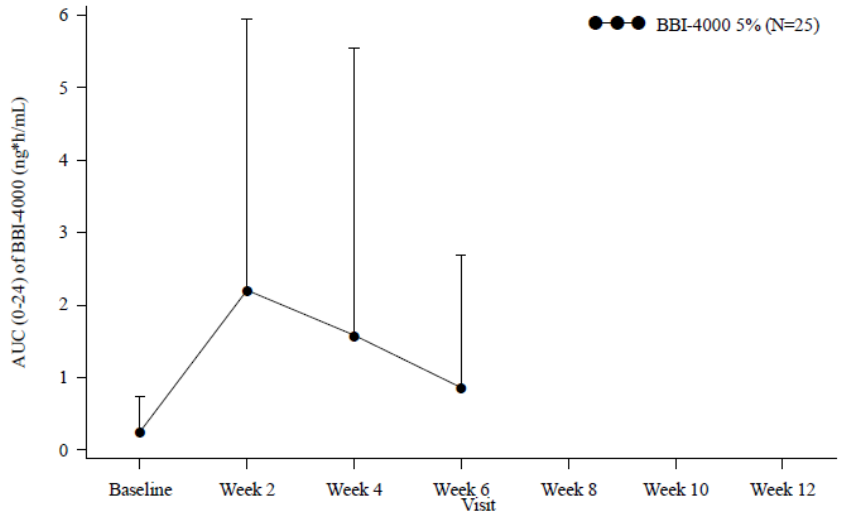


図 2.7.6.4-2　血漿中 BBI-4000 の AUC_{0-24} の推移
算術平均値+標準偏差
Source : 5.3.3.2-3 Figure 11.4.4-1、Table 14.4-5PK

表 2.7.6.4-5　血漿中 BBI-4000 の薬物動態パラメータ

Parameters	ベースライン			投与 2 週目			投与 4 週目			投与 6 週目		
	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

Source : 5.3.3.2-3 Table 11.4.4-1、Table 14.4-3PK より改変

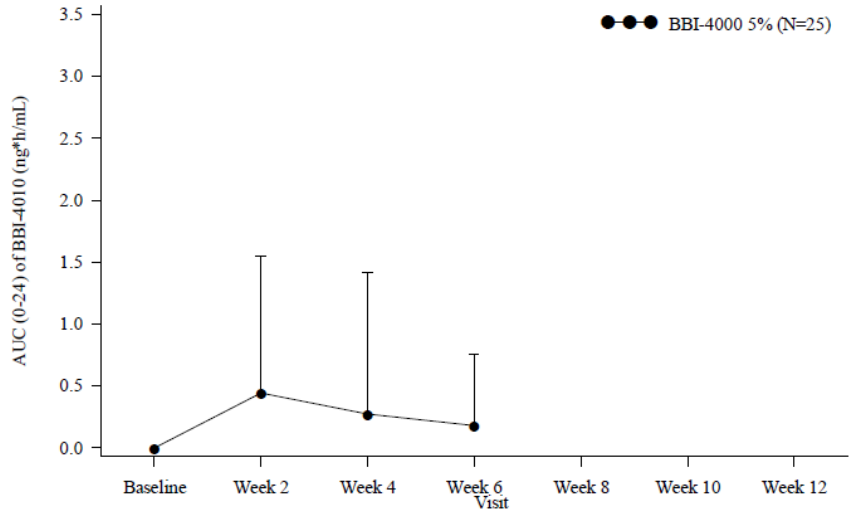


図 2.7.6.4-3　血漿中 BBI-4010 の AUC_{0-24} の推移
算術平均値+標準偏差
Source：5.3.3.2-3 Figure 11.4.4-2、Figure 14.4-6PK

表 2.7.6.4-6　血漿中 BBI-4010 の薬物動態パラメータ

Parameters	ベースライン			投与 2 週目			投与 4 週目			投与 6 週目		
	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

Source : 5.3.3.2-3 Table 11.4.4-2、Table 14.4-4PK より改変

表 2.7.6.4-7　血漿中 BBI-4000 のトラフ濃度

Parameters	投与 2 週目			投与 4 週目			投与 6 週目		
	N	Mean	SD	N	Mean	SD	N	Mean	SD
トラフ濃度(ng/mL)	25	0.0294	0.0623	25	0.0138	0.0563	25	0.0195	0.0624

Source : 5.3.3.2-3 Table 14.4-1PK より改変

(4) 安全性の結果

1) 有害事象及び副作用

有害事象及び副作用の概要を表 2.7.6.4-8 に、有害事象の一覧を表 2.7.6.4-9 に、副作用の一覧を表 2.7.6.4-10 に示す。なお、治験薬との関連性が「関連あり」の有害事象を副作用と定義した。

有害事象は 25 名中 5 名（20.0%）に 8 件発現した。重症度が重度の有害事象は発現しなかった。副作用は 25 名中 3 名（12.0%）に 3 件発現した。副作用の内訳は、適用部位そう痒感 2 名 2 件、傾眠 1 名 1 件であり、重症度はいずれも軽度で、無処置で回復した。

表 2.7.6.4-8　有害事象及び副作用の概要

	BBI-4000 gel 5%, N=25			
	重症度			合計
	軽度	中等度	重度	
有害事象	1 (4.0)	4 (16.0)	0 (0.0)	5 (20.0)
副作用	3 (12.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (12.0)
重篤な有害事象	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
重篤な副作用	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
他の重要な有害事象	1 (4.0)	1 (4.0)	0 (0.0)	2 (8.0)
治験の中止に至った有害事象	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
治験薬使用の中断又は中止を指示された有害事象	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
抗コリン作用による有害事象	1 (4.0)	1 (4.0)	0 (0.0)	2 (8.0)
他の重要な副作用	1 (4.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (4.0)
治験の中止に至った副作用	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
治験薬使用の中断又は中止を指示された副作用	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
抗コリン作用による副作用	1 (4.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (4.0)
治験薬塗布部位の有害事象	2 (8.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (8.0)
治験薬塗布部位の副作用	2 (8.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (8.0)

n (%)
Source : 5.3.3.2-3 Table 14.3.1-2、Table 14.3.1-3、Table 14.3.1-4、Table14.3.2-2、Table14.3.2-3 より改変

表 2.7.6.4-9　有害事象の一覧

SOC PT	BBI-4000 gel 5%, N=25			
	重症度			合計
	軽度	中等度	重度	
感染症および寄生虫症	0	1	0	1(4.0)
上咽頭炎	0	1	0	1(4.0)
神経系障害	1	1	0	2(8.0)
頭痛	0	1	0	1(4.0)
傾眠	1	0	0	1(4.0)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	1	0	0	1(4.0)
アレルギー性鼻炎	1	0	0	1(4.0)
筋骨格系および結合組織障害	0	1	0	1(4.0)
背部痛	0	1	0	1(4.0)
一般・全身障害および投与部位の状態	2	0	0	2(8.0)
適用部位そう痒感	2	0	0	2(8.0)
傷害、中毒および処置合併症	0	1	0	1(4.0)
靭帯捻挫	0	1	0	1(4.0)

MedDRA/J Ver. 21.1
重症度別では n、合計では n (%)
Source : 5.3.3.2-3 Table 14.3.1-5J より改変

表 2.7.6.4-10　副作用の一覧

SOC PT	BBI-4000 gel 5%, N=25			
	重症度			合計
	軽度	中等度	重度	
神経系障害	1	0	0	1(4.0)
傾眠	1	0	0	1(4.0)
一般・全身障害および投与部位の状態	2	0	0	2(8.0)
適用部位そう痒感	2	0	0	2(8.0)

MedDRA/J Ver. 21.1
重症度別では n、合計では n (%)
Source : 5.3.3.2-3 Table 14.3.1-6J より改変

2)　死亡、その他の重篤な有害事象及び他の重要な有害事象

A)　死亡

本治験中に死亡した被験者はいなかった。

B)　その他の重篤な有害事象

本治験中にその他の重篤な有害事象は発現しなかった。

C)　他の重要な有害事象

中止理由となった有害事象、治験責任（分担）医師が被験者に治験薬使用の中断又は中止を指示した有害事象、抗コリン作用によると考えられる有害事象を他の重要な有害事象と定義した。他の重要な有害事象を発現した被験者の一覧を表 2.7.6.4-11 に示す。

他の重要な有害事象として、抗コリン作用によると考えられる頭痛及び傾眠が各 1 名 1 件発現した。頭痛は治験薬投与 58 日目に発現し、アセトアミノフェンの内服により 7 日後に回復した。治験責任医師は偶発的事象のため治験薬との関連なしと判断した。有害事象の重症度は中等度であった。傾眠は治験薬投与 1 日目の時間帯「12 時から 17 時」に発現し、無処置で同日に回復した。治験責任医師は、治験薬の既知の事象のため治験薬との関連ありと判断した。有害事象の重症度は軽度であった。

表 2.7.6.4-11　他の重要な有害事象を発現した被験者の一覧

Treatment/ Subject Number	Age[*1] (years) Sex	PT	Start Day[*2]	Outcome Day[*3]	Relationship	Severity	Serious	Action Taken with Study Treatment	Outcome
BBI-4000 gel 5% 2009	35 Female	頭痛	58	7	No	Moderate	No	Dose Not Changed	Recovered/ Resolved
BBI-4000 gel 5% 2030	28 Female	傾眠	1	1	Yes	Mild	No	Dose Not Changed	Recovered/ Resolved

MedDRA/J ver. 21.1
*1　同意取得時の年齢を示す
*2　有害事象発現日- 投与開始日+ 1
*3　有害事象転帰日- 有害事象発現日+ 1
Source：5.3.3.2-3 Table 14.3.2-3J、付録 16.2.4 より改変

3)　臨床検査

投与後の平均値又は中央値がスクリーニング時と比較して30%以上変動している項目があったが、いずれも基準値範囲内であった。その他に特記すべき変化はなかった。本治験では、治験責任（分担）医師が有害事象と判断した臨床検査値の変動を重要な異常変動と定義したが、該当する被験者はいなかった。

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

バイタルサイン、12 誘導心電図の基本統計量で特記すべき変化はなかった。本治験では治験責任（分担）医師が有害事象と判断した変動を重要な異常変動と定義したが、該当する変動はなかった。

治験責任（分担）医師及び被験者による局所忍容性の評価では、1 名の被験者が両腋窩に軽度のかゆみを自覚し、治験責任（分担）医師も両腋窩の軽度の乾燥を認めたため、有害事象（事象名：適用部位そう痒感）として報告された。その他に軽度以上の症状を自覚した被験者及び治験責任（分担）医師が所見を認めた被験者はいなかった。

被験者が評価した眠気、めまい、眼の調整障害の調査では、有害事象として報告された傾眠（1 名 1 件）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。

(5)　有効性の結果

1)　HDSS

投与 6 週目までの時期別の HDSS スコアが 1 又は 2 の被験者数とその割合を表 2.7.6.4-12 に示す。HDSS スコアが 1 又は 2 の被験者の割合（被験者数）はベースラインで 0.0%（0/25 名）、投与 2 週目で 16.0%（4/25 名）、投与 4 週目で 36.0%（9/25 名）、投与 6 週目で 44.0%（11/25 名）と経時的に増加した。

表 2.7.6.4-12　HDSS スコアが 1 又は 2 の被験者の頻度表

	ベースライン N=25	投与 2 週目 N=25	投与 4 週目 N=25	投与 6 週目 N=25
BBI-4000 gel 5%	0%（0 名）	16.0%（4 名）	36.0%（9 名）	44.0%（11 名）

Source：5.3.3.2-3 Table 11.4.1-2、Table 14.2-2 より改変

2)　HDSM-Ax

投与 6 週目までの各時期の HDSM-Ax スコアがベースラインと比較して 1.5 点以上改善した被験者（以下、レスポンダー）の割合を表 2.7.6.4-13 に示す。レスポンダーの割合は投与 2 週目で 8.0%（2/25 名）、投与 4 週目及び投与 6 週目で 12%（3/25 名）であり、HDSS と同様に改善の傾向が認められた。

表 2.7.6.4-13　HDSM-Ax レスポンダーの被験者の頻度表

	投与 2 週目 N=25	投与 4 週目 N=25	投与 6 週目 N=25
BBI-4000 gel 5%	8.0%（2 名）	12.0%（3 名）	12.0%（3 名）

Source：5.3.3.2-3 Table 14.2-5 より改変

3. 結論

本治験は、25 名の原発性腋窩多汗症患者を対象に BBI-4000 gel 5%を 1 日 1 回午前中に腋窩に反復塗布し、血漿中 BBI-4000 濃度の $AUC_{0\text{-}24}$ の推移等から定常状態を確認し、本剤の蓄積性を検討することを主目的として実施した。また、副次的に安全性及び有効性を検討した。血漿中薬物濃度測定、安全性及び有効性の解析は治験に組み入れられた 25 名すべての被験者を対象とした。治験薬の塗布期間の範囲は 56～64 日間であった。

BBI-4000 の $AUC_{0\text{-}24}$ は被験者間でばらつきが大きいものの、平均値は投与 2 週目に最大値を示し、以降に継続的な増加が認められなかったことから、投与 2 週目には定常状態に達していると考えた。また、BBI-4000 の C_{max} 及びトラフ濃度もこれを裏付ける結果であった。代謝物 BBI-4010 の $AUC_{0\text{-}24}$ は BBI-4000 と同様に、被験者間でばらつきが大きいものの、平均値は投与 2 週目に最大値を示し、以降に継続的な増加が認められなかった。以上の結果から、本剤に蓄積性はないと結論づけた。

有害事象は 5 名（20.0%）に 8 件、副作用は 3 名（12.0%）に 3 件発現した。重症度が重度の有害事象、死亡及びその他の重篤な有害事象は発現しなかった。他の重要な有害事象［中止理由となった有害事象、治験責任（分担）医師が被験者に治験薬使用の中断又は中止を指示した有害事象、抗コリン作用によると考えられる有害事象］は 2 名に各 1 件発現し、抗コリン作用によると考えられる頭痛及び傾眠であった。頭痛はアセトアミノフェンの内服により回復し、治験責任医師は重症度が中等度、偶発的事象のため治験薬との関連なしと判断した。傾眠は無処置で回復し、治験責任（分担）医師は重症度が軽度、治験薬との関連ありと判断した。治験薬塗布部位に発現した有害事象は適用部位そう痒感で 2 名に 2 件発現し、治験責任（分担）医師は副作用と判断した。重症度はいずれも軽度で、無処置で回復し、治験薬の継続的使用を妨げるものではなかった。臨床的に重要な臨床検査値の変動､バイタルサインの変化及び 12 誘導心電図の変化は認められなかった。有害事象として報告された適用部位そう痒感を除き、局所忍容性の重要な変化は認められなかった。また、有害事象として報告された傾眠（1 名 1 件）を除き、治験薬投与後に眠気、めまい、眼の調節障害に関する症状を発現した被験者はいなかった。

HDSS スコアが 1 又は 2 の被験者の割合(被験者数)はベースラインで 0.0%(0/25 名)、投与 2 週目で 16.0%(4/25 名)、投与 4 週目で 36.0%(9/25 名)、投与 6 週目で 44.0%(11/25 名）であり、経時的に増加した。また、HDSM-Ax スコアが 1.5 点以上改善した被験者の割合でも同様に改善傾向が認められた。本治験は非盲検・単群の試験であり、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。

以上のとおり、原発性腋窩多汗症患者を対象に BBI-4000 gel 5%を 1 日 1 回、腋窩に反復塗布したとき、血漿中 BBI-4000 濃度は投与 2 週目には定常状態に達し、本剤に蓄積性はないと判断した。

2.7.6.5 臨床薬理試験（BBI-4000-CL-105）

資料番号 5.3.3.2-4

1. 試験方法

試験方法の概要を表 2.7.6.5-1 に示す。

表 2.7.6.5-1 試験方法の概要

項目	内容
治験の標題	腋窩多汗症を有する 9 歳以上 17 歳未満の小児及び青年を対象に、BBI-4000 gel 15%を局所に塗布した際の薬物動態、安全性及び忍容性を評価する多施設共同、非盲検試験
開発のフェーズ	第 I 相
治験の目的	1. 主要目的 BBI-4000 gel 15%を各腋窩に 1 日 1 回、7 日間塗布した際の BBI-4000 及び BBI-4010 の全身曝露を評価する。また、安全性プロファイルを評価する。 2. 探索的目的 BBI-4000 gel 15%を各腋窩に塗布した際の有効性を HDSM-Ax 及び PGI-S を用いて探索的に検討する。なお、12 歳未満の被験者には小児用の質問紙を用いて HDSM-Ax を調査する。
デザイン	非盲検、多施設共同
対象	1. 組入れ基準 以下のすべての基準を満たした患者を本治験に組み入れる (1) 連邦法及び現地の法律に従い、未成年者の臨床試験への参加を許可するための文書による同意（HIPAA を含む）を、試験開始前に親／法的保護者から取得できる。更に、連邦法及び現地の法律並びに承認を得た IRB の勧告に従って、未成年の小児よりアセント文書を取得できる。 スクリーニングからベースラインまでに、以下の基準をすべて満たした患者を本治験に組み入れる (2) 同意取得時の年齢が 9 歳以上 17 歳未満の腋窩多汗症を有する男女。本治験では、「17 歳未満」を 16 歳 10 ヵ月未満と定義し、PK 検体の採取が完了するまで、確実に 17 歳未満でいるようにする (3) 明らかな原因がなく、6 ヵ月以上腋窩に過度の発汗が持続し、腋窩多汗症と診断された患者 (4) スクリーニング時の HDSM-Ax 又は HDSM-Ax（小児）スコアが 2 以上の患者 (5) 腋窩多汗症を除いて全般的に健康で、被験者のリスクが増大する又は治験の目的の妨げになるような臨床的に重要な臨床検査値異常、合併症又は精神疾患がないと治験責任医師が判断した患者 (6) 親／法的保護者及び被験者が、すべての治験手順に従う意思と能力及び必要な治験の来院のために実施医療機関を来院する意思と能力を有している患者 (7) 女性の場合、スクリーニング及びベースライン前の妊娠検査を実施する意思があり、結果が陰性である患者。なお、腋窩多汗症は一般に思春期後に発症することから、本治験ではすべての女性被験者を妊娠可能とみなす (8) 女性患者は、治験薬投与中、治験実施計画書で定められた医学的に容認可能な避妊法を用いることに同意しなければならない。容認される避妊法には以下のものを含む 1) 治験期間中の禁欲又はパートナーの不妊（精管切除等） 2) スクリーニング時の 2 ヵ月以上前から開始した経口剤、注射剤又は埋込み型のホルモン製剤 3) ホルモン製剤以外の 2 種類の避妊法の併用［例：子宮内避妊具（設置か

表 2.7.6.5-1　試験方法の概要（続き）

項目	内容
対象	ら少なくとも 1 週間が経過した状態）及び適切なバリア法の実施（男性又は女性のコンドーム、子宮頸部キャップ／ペッサリー、殺精子剤等）］ 2. 除外基準 スクリーニング又はベースラインで、以下のいずれかの基準に該当する患者は、本治験から除外する。 (1) 腋窩の皮膚又は皮下組織に異常があると治験責任医師が判断した患者（腋窩領域は、多汗症の診断を除いて「正常」と判断されており、水疱、大型のせつや洞管、著明な瘢痕や開放創があってはならない） (2) 腋窩多汗症治療のため、定められた期間内に禁止された薬剤を使用した又は禁止された手技を受けた患者 1) 腋窩領域へのボツリヌス毒素治療（ベースラインの 9 ヵ月以内） 2) 熱分解治療による腋窩領域の汗腺破壊処置、交感神経切除又は腋窩領域の手術（時期不問）。ただし、腋窩への脱毛レーザー療法をベースラインの 30 日以上前に実施した患者は組入れ可能とする 3) セロトニン作動薬（又は SSRI 等のセロトニン活性を亢進させる薬剤）、β 遮断薬、αアドレナリン作動薬（クロニジン）、ドパミン部分作動薬又は三環系抗うつ薬（ベースラインの 30 日以内）。ただし、ベースラインの 3 ヵ月前から、これらの薬剤のいずれかを一定用量で投与しており、多汗症の頻度や重症度に最近変化が認められていない患者は組入れ可能とする。治験期間中、これらの薬剤の用量は変更しない 4) 多汗症に対する外用の医療用医薬品（ベースラインの 14 日以内） 5) 腋窩に塗布する制汗作用又は消臭作用を有する OTC 薬（ベースラインの 3 日以内） (3) 投与経路を問わず、ベースラインの 30 日以内に抗コリン薬を使用した患者 (4) CYP3A の強力な阻害剤（グレープフルーツジュースを含む）、CYP2D6 の強力な阻害剤、OCT2/MATE1/MATE2 の阻害剤をベースラインの 14 日以内又は該当する薬剤の半減期の 5 倍に相当する期間内（いずれか長い方の期間）に使用した患者。なお、治療対象領域に塗布していない限り、外用抗真菌薬の使用は可とする (5) ベースラインの 14 日以内に、経口／局所ホメオパシー治療薬又はハーブ治療薬（セージ錠、カモミール、カノコソウ根、セントジョーンズワート等の代替治療薬）を使用した患者 (6) ベースラインの 30 日以内に、コリン作動薬（ベタネコール等）を使用した患者 (7) 口内乾燥、霧視等の既知の抗コリン作用による副作用を伴う薬剤を 30 日以内に使用した患者。ただし、治験責任医師が使用可能と判断した患者は、組入れ可能とする (8) 多汗症の原因又は原因となる可能性のある既知の病歴（続発性多汗症の原因となる甲状腺機能亢進症、糖尿病、薬剤性疾患等）を有する患者 (9) 不安定な 1 型又は 2 型糖尿病もしくは甲状腺疾患、腎機能障害、肝機能障害、悪性腫瘍、緑内障、閉塞性腸疾患又は腸運動障害、閉塞性尿路疾患、重症筋無力症、良性前立腺肥大症、神経学的異常、精神医学的異常、シェーグレン症候群、眼乾燥症候群又は心臓異常の既往等、正常な発汗に異常をもたらし得る、もしくは抗コリン薬の使用により増悪する可能性がある合併症を有すると治験責任医師が判断した患者 (10) グリコピロニウム、抗コリン薬又は外用製剤の何らかの成分に対する過敏症を有する患者 (11) 妊娠中、授乳中又は治験期間中に妊娠を計画している患者 (12) 過去 1 年以内に、アルコール乱用の既往を有する患者 (13) 過去 1 年以内に、薬物乱用の既往を有する患者 (14) 複数回の静脈穿刺を受けることができない又は受ける意思がない患者 (15) スクリーニング又はベースラインの前に薬物及び／又はアルコール乱

表 2.7.6.5-1　試験方法の概要（続き）

項目	内容
対象	用検査が陽性であった患者 (16) 本治験に関与する Brickell Biotech, Inc.、治験責任医師又は開発業務受託機関（CRO）の職員、本治験に関与する職員の家族（配偶者、子、親、兄弟、又は兄弟の子）
被験者数	登録被験者数として 25 名（薬物動態解析対象集団として 20 名以上）
治験薬	BBI-4000 gel 15%
投与量・投与方法	BBI-4000 gel 15%を 1 日 1 回、それぞれの腋窩にポンプ 1 押し分（約 0.67mL）ずつ 7（±1）日間塗布する。
併用療法・併用薬	以下の薬剤は、ベースライン前の規定の期間又は治験期間中の使用を不可とする。 1. ベースラインの 9 ヵ月以内 ・腋窩領域へのボツリヌス毒素治療 2. ベースラインの 30 日以内 ・コリン作動薬（ベタネコール等） ・セロトニン作動薬（又は SSRI 等のセロトニン活性を亢進させる薬剤）、β遮断薬、αアドレナリン作動薬（クロニジン）、ドパミン部分作動薬又は三環系抗うつ薬 ただし、ベースラインの 3 ヵ月前からこれらの薬剤を一定用量で投与しており、多汗症の頻度又は重症度が最近変化していない被験者は、使用を可とする。治験期間中、これらの薬剤の用量は変更しない ・抗コリン薬（投与経路は問わない） 3. ベースラインの 14 日以内 ・多汗症に対する外用の医療用医薬品 ・経口／局所ホメオパシー治療薬又はハーブ治療薬（セージ錠、カモミール、カノコソウ根、セントジョーンズワート等の代替治療薬） 4. ベースラインの 14 日以内又は該当する薬剤の半減期の 5 倍に相当する期間内（いずれか長い方の期間） ・CYP3A の強力な阻害剤（グレープフルーツジュースを含む）、CYP2D6 の強力な阻害剤、OCT2/MATE1/MATE2 の阻害剤。なお、治療対象領域に塗布していない限り、外用抗真菌薬の使用は可とする 5. ベースラインの 3 日以内 ・腋窩に塗布する制汗作用又は消臭作用を有する OTC 薬
観察・検査項目	1. スケジュール表 表 2.7.6.5-2 参照
評価項目及び評価基準	1. 主要評価項目 (1) 薬物動態 1) BBI-4000 gel 15%（約 0.67 mL）の初回局所塗布後の BBI-4000 及び BBI-4010 の薬物動態パラメータ（Day 1）の決定 2) BBI-4000 gel 15%（約 0.67 mL）の初回及び最終局所塗布後 24 時間の BBI-4000 及び BBI-4010 の血漿中トラフ濃度（Day 2 及び Day 8）の決定 (2) 安全性 1) 塗布部位の灼熱感、かゆみ、刺痛感、鱗屑及び紅斑の発現割合並びに重症度 2) 有害事象の発現割合及び重症度並びに治験薬との関連性 3) 臨床検査値、身体所見、12 誘導心電図及びバイタルサインについて、ベースラインからの臨床的に意義のある変化の発現割合 4) 有害事象により治験薬使用を中止した被験者の割合 2. 探索的評価項目 (1) ベースラインから投与終了時までの HDSM-Ax 又は HDSM-Ax（小児）の変化 (2) ベースラインから投与終了時までの HDSM-Ax［質問 4（期間）及び 5（重症度）］の変化 (3) ベースラインから投与終了時までの PGI-S の変化

表 2.7.6.5-1　試験方法の概要（続き）

項目	内容
統計解析	1. 解析対象集団 (1) 安全性解析対象集団：治験薬を 1 回以上投与し、ベースライン以降に安全性評価を 1 回以上行ったすべての被験者 (2) 薬物動態解析対象集団：治験薬を 1 回以上投与し、定量可能な薬物動態解析用検体が 1 つ以上あるすべての被験者 2. 主要解析 (1) 薬物動態 各被験者の BBI-4000 及び BBI-4010 の血漿中濃度を算術平均、標準偏差、CV（%）、中央値、最小値及び最大値を算出する。BBI-4000 及び BBI-4010 の個々の血漿中濃度-時間プロファイルを、線形スケール及び片対数スケールの両方でプロットし、平均値もグラフで示す。また、薬物動態パラメータ（C_{max}、T_{max}、AUC_{0-t}、C_{trough}）を被験者ごと及び時点ごとに算出する。 (2) 安全性 1) 有害事象 有害事象は、MedDRA の器官別大分類及び基本語に変換する。治験薬の初回投与以降に発現した有害事象を TEAE とし、TEAE を発現した被験者数及び割合を重症度別に集計する。なお、同一被験者に有害事象が複数回発現した場合は、最も重症度が重い有害事象で 1 名として集計する。また、以下の一覧表を作成する。 A) 報告されたすべての TEAE B) 治験実施計画書に規定された治療に関連する TEAE C) 重篤な TEAE D) 治験実施計画書に規定された投与の中止に至った TEAE 2) 局所忍容性 局所忍容性（いずれかの腋窩の灼熱感、かゆみ、刺痛感、落屑及び紅斑）を重症度別に算出する。 3) 臨床検査値 臨床検査値は、各来院時の検査値及びベースラインから各来院時までの変化量の基本統計量（平均値、標準偏差、中央値、最小値、最大値）を算出する。ベースライン以降の各来院時について、基準値からの逸脱状況（低値、正常、高値）のシフトテーブルを作成する。 4) バイタルサイン バイタルサインは、臨床検査値と同様に算出するが、シフトテーブルは作成しない。 5) 身体所見及び心電図 身体所見及び 12 誘導心電図のパラメータ（HR、RR、QTcF、PR 及び QRS）は基本統計量を算出し、度数分布表を適宜作成する。 3. 探索的解析 安全性解析対象集団を対象に以下を検討する。 HDSM-Ax 及び HDSM-Ax（小児）の質問 1、2 及び 3（合計 11 問）について、時点ごとに平均スコアを算出する。なお、HDSM-Ax 又は HDSM-Ax（小児）の平均スコアは、11 質問中 6 質問以上に回答した被験者のみを採用する。各時点での平均値及びベースラインからの変化量の基本統計量を算出し、継時的推移図を作成する。 HDSM-Ax 又は HDSM-Ax（小児）の質問 4 及び 5 について、時点ごとに各質問のスコアの基本統計量を算出し、継時的推移図を作成する。 PGI-S は時点ごとに基本統計量を算出し、継時的推移図を作成する。
医学専門家	[redacted]
治験実施医療機関	[redacted]. 他 計 7 施設
治験責任医師	[redacted] 他 計 7 名
治験実施期間	20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日（最初の被験者の同意取得日）～20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日（最終被験者の終了日）

表 2.7.6.5-2　治験スケジュール

Visit 番号	1	2	3	-	4	5
実施時期 / 実施項目	スクリーニング	登録／ベースライン	塗布		塗布終了／早期中止	治験終了[#2]
			実施医療機関で塗布	自宅で塗布		
実施日（許容範囲）	Day -35~Day -3	Day 1	Day 2	Day 3~Day 7 (± 1)	Day 8 (± 1)	Day 21 (± 3)
同意／アセント取得	X					
組入れ／除外基準	X	X（再確認）				
人口統計学的特性	X					
身長／体重	X					
身体所見	X	X（簡略、塗布前）			X（簡略）	X（簡略）
病歴及び薬歴	X					
バイタルサイン	X	X（塗布前）	X（塗布前）		X	X
HDSM-Ax	X	X（塗布前）			X	X
PGI-S	X	X（塗布前）			X	X
安全性の臨床検査	X	X（塗布前）			X	X[#3]
薬物・アルコール検査	X	X（塗布前）			X	
妊娠検査（女性のみ）	X	X（塗布前）			X	
PK 採血		塗布前、塗布後 1 及び 4 時間（± 5 分）、塗布後 8 時間[#1]（± 15 分）	初回塗布後 24 時間（± 1 時間）かつ 2 回目の塗布前		最終塗布後 24 時間（± 1 時間）	
12 誘導心電図	X	X（塗布前）			X	X[#3]
併用薬調査	X	X	X		X	X
有害事象の評価		X	X		X	X
局所忍容性の評価			X（塗布前）		X	
治験薬塗布		実施医療機関で塗布	実施医療機関で塗布[#1]	毎朝自宅で塗布		
遵守状況			X	X	X	
治験薬の交付		X				

#1: 自宅訪問として、医療スタッフの監督下で実施してもよい
#2: 被験者が継続投与試験（BBI-4000-CL-108）に参加しない場合のみ実施する。継続投与試験（BBI-4000-CL-108）は、本試験に引き続いて実施する BBI-4000 gel 15%を 24 週間投与したときの安全性、忍容性及び薬物動態を評価するための試験である
#3: Visit 4/早期中止来院で異常が認められた場合のみ実施する

2.　試験成績

(1)　被験者の内訳

1)　被験者の内訳

被験者の内訳を図 2.7.6.5-1 に示す。

本治験では 34 名の被験者をスクリーニングし、25 名の被験者を登録した。登録したすべての被験者 25 名が治験を完了し、21 名が継続投与試験に参加した。

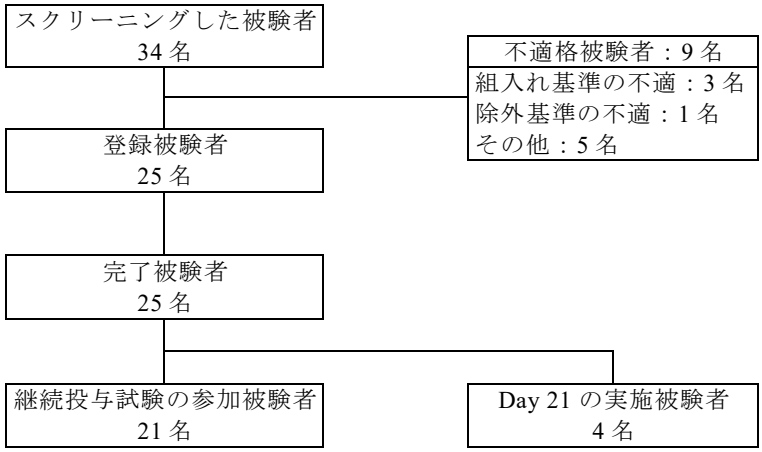


図 2.7.6.5-1　被験者の内訳

Source: 5.3.3.2-4 Table 10-1、Table 14.1.1、Table 14.2.1、Listing 16.2.1.1、Listing 16.2.2.2 より改変

2)　被験者の取扱い

本治験の薬物動態は薬物動態解析対象集団、有効性及び安全性は安全性解析対象集団で評価した。登録したすべての被験者 25 名が、薬物動態解析対象集団及び安全性解析対象集団であった。

3)　治療の遵守／曝露

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。本治験で想定された BBI-4000 gel の使用量は約 9.38 mL で（7 日間 × 2 腋窩 × 0.67 mL／ポンプ）、これは約 8.1 g の重量に相当する（9.38 mL × 0.86 g/mL）。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治験薬の使用量は、2.5～12.4 g の範囲であった。BBI-4000 gel の濃度は 15%(w/w) であるため、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。

(2)　人口統計学的及び他の基準値の特性

安全性解析対象集団の人口統計学的及び他の基準値の特性を表 2.7.6.5-3 に示す。

被験者の年齢の範囲は 9～16 歳で、中央値は 14 歳であった。性別は男性 12 名（48%）、女性 13 名（52%）であった。民族は、黒人又はアフリカ系アメリカ人 2 名（8%）、白人 22 名（88%）、アジア人と白人の混血 1 名（4%）であった。人種は、ヒスパニック又はラテン系 15 名（60%）であった。被験者の身長の範囲は 120.7～193.0 cm で、中央値は 161 cm であった。被験者の体重の範囲は 30.9～130.6 kg で、中央値は 56 kg であった。

表 2.7.6.5-3　人口統計学的及び他の基準値の特性（安全性解析対象集団）

		Overall (N=25)
Age (years)	n	25
	Mean (SD)	13.4 (2.14)
	Median	14.0
	Min, Max	9, 16
Gender, n (%)	Male	12 (48.0)
	Female	13 (52.0)
Ethnicity, n (%)	Hispanic or Latino	15 (60.0)
	Not Hispanic or Latino	10 (40.0)
Race, n (%)	American Indian or Alaska Native	0
	Asian	0
	Black or African American	2 (8.0)
	Native Hawaiian or Other Pacific Islander	0
	White	22 (88.0)
	Multiple [#1]	1 (4.0)
Height (cm)	n	25
	Mean (SD)	160.09 (16.108)
	Median	161.00
	Min, Max	120.7, 193.0
Weight (kg)	n	25
	Mean (SD)	59.26 (20.313)
	Median	56.00
	Min, Max	30.9, 130.6

#1: Subject 103-006 marked Asian and White races
Source: 5.3.3.2-4 Table 10-2、Table 14.1.2.2 より改変

(3) 薬物動態の結果

1) 血漿中濃度

BBI-4000 及び BBI-4010 の血漿中濃度の要約を、それぞれ表 2.7.6.5-4 及び表 2.7.6.5-5 に示す。

BBI-4000 gel 15%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あった。また、蓄積性は認められなかった。

表 2.7.6.5-4　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 2.7.6.5-5　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

2)　薬物動態パラメータ

BBI-4000 及び BBI-4010 の薬物動態パラメータを表 2.7.6.5-6 に示す。

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 14.6 及び 4.9 h·ng/mL、C_{max} が 1.3 及び 0.3 ng/mL、T_{max} が 4 及び 8 時間であった。半減期は、データの不足及び不規則性により算出できなかった。

表 2.7.6.5-6　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;
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

(4)　探索的有効性の結果

1)　HDSM-Ax

HDSM-Ax［HDSM-Ax（12 歳以上）又は HDSM-Ax（小児）（9～12 歳未満）］スコアの要約を表 2.7.6.5-7 に示す。HDSM-Ax スコアは、各質問につき 0～4 の 5 段階で点数付けされる。

ベースラインの質問 1、2 及び 3（合計 11 問）の平均スコアは 1.7～3.7 の範囲で、平均値は 2.76 であった。Day 8 のスコアは 0～3.8 の範囲で、平均値は 1.54 であった。ベースラインから Day 8 までの変化量は-3.4～0.3 の範囲で、平均値は-1.23、中央値は-1.00 であった。継続投与試験に参加しなかった 4 名の Day 21 のスコアは 0.5～2.6 の範囲で、平均値は 1.80 であった。ベースラインから Day 21 までの変化量は-1.2～-0.2 の範囲で、平均値は-0.68、中央値は-0.65 であった。

ベースラインの質問 4 のスコアは 1～4 の範囲で、平均値は 2.6 であった。Day 8 のスコアは 0～4 の範囲で、平均値は 1.7 であった。ベースラインから Day 8 までの変化量は-4～1 の範囲で、平均値及び中央値は-1.0 であった。継続投与試験に参加しなかった 4 名の Day 21 のスコアは 0～3 の範囲で、平均値は 2.0 であった。ベースラインから Day 21 までの変化量は-1～0 の範囲で、平均値及び中央値は-0.5 であった。

ベースラインの質問 5 のスコアは 1～4 の範囲で、平均値は 2.6 であった。Day 8 のスコアは 0～4 の範囲で、平均値は 1.7 であった。ベースラインから Day 8 までの変化量は

-4～1 の範囲であり、平均値は-0.9、中央値は-1.0 であった。継続投与試験に参加しなかった 4 名の Day 21 のスコアは 1～3 の範囲で、平均値は 2.3 であった。ベースラインから Day 21 までの変化量は-1～1 の範囲で、平均値は 0.3、中央値は 0.5 であった。

表 2.7.6.5-7　HDSM-Ax/HDSM-Ax（小児）スコアの要約（安全性解析対象集団）

	質問 1、2 及び 3 の平均スコア[#1]	質問 4[#2]	質問 5[#3]
Day 1 Pre-dose (Baseline) [#4]			
n	25	25	25
Mean (SD)	2.76 (0.557)	2.6 (0.70)	2.6 (0.96)
Median	2.70	3.0	3.0
1st quartile, 3rd quartile	2.40, 3.30	2.0, 3.0	2.0, 3.0
Min, Max	1.7, 3.7	1, 4	1, 4
Day 8			
n	25	25	25
Mean (SD)	1.54 (1.044)	1.7 (1.11)	1.7 (1.03)
Median	1.70	2.0	2.0
1st quartile, 3rd quartile	0.50, 2.40	1.0, 2.0	1.0, 2.0
Min, Max	0.0, 3.8	0, 4	0, 4
Change from Baseline to Day 8			
n	25	25	25
Mean (SD)	-1.23 (1.080)	-1.0 (1.24)	-0.9 (1.44)
Median	-1.00	-1.0	-1.0
1st quartile, 3rd quartile	-2.00, -0.30	-2.0, 0.0	-1.0, 0.0
Min, Max	-3.4, 0.3	-4, 1	-4, 1
Day 21			
n	4	4	4
Mean (SD)	1.80 (0.927)	2.0 (1.41)	2.3 (0.96)
Median	2.05	2.5	2.5
1st quartile, 3rd quartile	1.15, 2.45	1.0, 3.0	1.5, 3.0
Min, Max	0.5, 2.6	0, 3	1, 3
Change from Baseline to Day 21			
n	4	4	4
Mean (SD)	-0.68 (0.499)	-0.5 (0.58)	0.3 (0.96)
Median	-0.65	-0.5	0.5
1st quartile, 3rd quartile	-1.10, -0.25	-1.0, 0.0	-0.5, 1.0
Min, Max	-1.2, -0.2	-1, 0	-1, 1

#1: The mean of the 11 sub-items in Sections 1, 2, and 3 (0-4 scale where 0=none, 1=a little/mild, 2=some/moderate, 3=most/severe, 4=all of the time/very severe.)
#2: HDSM-Ax summary question 4; 0=none, 1= a little, 2=some, 3=most, 4=all of the time.
#3: HDSM-Ax summary question 5; 0=none (completely dry), 1= mild (slightly damp), 2=moderate (damp), 3=severe (wet), 4=very severe (soaking).
#4: Baseline is Day 1/Visit 2. If Day 1/Visit 2 Pre-Dose value was missing, the screening value was used as baseline.
Note: Subjects who answered ≥ 6 of the 11 sub-questions at baseline and all scheduled post-baseline visits were included in the analysis.
Source: 5.3.3.2-4 Table 11-2、Table 14.2.1 より改変

2)　PGI-S

PGI-S の要約を表 2.7.6.5-8 に示す。

ベースラインの PGI-S の割合は、約半数が重度 48%（12/25 名）で、中等度 36%（9/25 名）、非常に重度 16%（4/25 名）の順に高かった。Day 8 の PGI-S の割合は、約半数が中等度 44%（11/25 名）で、多くの患者が軽度 20%（5/25 名）、なし 12%（3/25 名）へと改善し、重度は 20%（5/25 名）、非常に重度は 4%（1/25 名）であった。

継続投与試験に参加しなかった 4 名のうち、1 名は治験期間を通して重度であり、2 名が重度（ベースライン）から中等度（Day 21）に改善し、1 名が重度（ベースライン）

から軽度（Day 21）に改善した。

表 2.7.6.5-8　PGI-S の要約（安全性解析対象集団）

	全体 (N=25)
Day 1 Pre-dose (Baseline) [#1], n (%)	
なし	0
軽度	0
中等度	9 (36.0)
重度	12 (48.0)
非常に重度	4 (16.0)
Day 8, n (%)	
なし	3 (12.0)
軽度	5 (20.0)
中等度	11 (44.0)
重度	5 (20.0)
非常に重度	1 (4.0)
Day 21, n (%)	
なし	0
軽度	1 (4.0)
中等度	2 (8.0)
重度	1 (4.0)
非常に重度	0

#1: Baseline is Day 1/Visit 2. If Day 1/Visit 2 Pre-Dose value was missing, the screening value was used as baseline.
Source: 5.3.3.2-4 Table 11-3、Table 14.2.2 より改変

(5) 安全性の結果

1) 有害事象及び副作用

有害事象の要約を表 2.7.6.5-9、有害事象の一覧を表 2.7.6.5-10 に示す。

有害事象の発現割合は 3/25 名（12.0%）で、重篤及び重度の有害事象はなかった。副作用は、治験責任医師が治験薬との関連性を「Definitely Related」、「Probably Related」及び「Possibly related」と判定した有害事象と定義した。

有害事象は、インフルエンザ、ドライアイ、霧視及び排尿躊躇が各 1 名に発現した。インフルエンザは、中等度で短時間に回復した。他の有害事象は、予期された抗コリン作用による症状であり、無処置で回復した。有害事象は、インフルエンザを除き、すべて副作用であった。

表 2.7.6.5-9　有害事象の要約（安全性解析対象集団）

	全体 (N=25)
	n (%)
有害事象の発現被験者（TEAE）	3 (12.0)
有害事象の件数	4
重篤な有害事象の発現被験者	0
有害事象により中止した被験者	0
有害事象の重症度[#1]	
軽度	1 (4.0)
中等度	2 (8.0)
重度	0
副作用の重症度[#1, 2]	
軽度	1 (4.0)
中等度	1 (4.0)
重度	0

#1: 同一被験者で複数の有害事象／副作用が発現した場合、最も重症度の高い評価で 1 名と数える
#2: 同一被験者で複数の副作用が発現した場合、最も関連性の強い評価で 1 名と数える
Source: 5.3.3.2-4 Table 12-1、Table 14.3.1.1.1、Listing 16.2.7.1 より改変

表 2.7.6.5-10　有害事象の一覧（安全性解析対象集団）

SOC[#1]	全体 (N=25)			
PT[#1]	n (%)	Mild	Moderate	Severe
合計	3 (12.0)	1 (4.0)	2 (8.0)	0
眼障害	2 (8.0)	1 (4.0)	1 (4.0)	0
ドライアイ	1 (4.0)	1 (4.0)	0	0
霧視	1 (4.0)	0	1 (4.0)	0
感染症および寄生虫症	1 (4.0)	0	1 (4.0)	0
インフルエンザ	1 (4.0)	0	1 (4.0)	0
腎および尿路障害	1 (4.0)	1 (4.0)	0	0
排尿躊躇	1 (4.0)	1 (4.0)	0	0

MedDRA/J ver 21.1
#1: 同一被験者で複数の有害事象が発現した場合、最も重症度の高い評価で 1 名と数える
Source: 5.3.3.2-4 Table 12-3、Table 14.3.1.1 より改変

2)　死亡、その他の重篤な有害事象及び他の重要な有害事象

A)　死亡

本治験中に、死亡した被験者はいなかった。

B)　その他の重篤な有害事象

本治験中に、その他の重篤な有害事象は発現しなかった。

C)　他の重要な有害事象

本治験では、他の重要な有害事象を「死亡及びその他の重篤な有害事象以外で、中止理由となった有害事象、治験薬使用の中断又は中止を指示された有害事象」と定義した。本治験中に、他の重要な有害事象は発現しなかった。

3)　局所忍容性評価

塗布部位の局所忍容性評価のシフトテーブルを表 2.7.6.5-11 に示す。

治験薬塗布後（Day 8）、ごくわずかの被験者に、軽度又は中等度の灼熱感及び軽度の紅斑が認められた。

表 2.7.6.5-11　塗布部位の局所忍容性評価の重症度のシフトテーブル（安全性解析対象集団）

Day 8 の重症度	ベースライン（Day 2 塗布前）[#1] の重症度 (N=25)						
	なし	最小	軽度	中等度	重度	欠測	合計
灼熱感, n (%)							
なし	22 (88.0)	0	0	0	0	0	22 (88.0)
最小	1 (4.0)	0	0	0	0	0	1 (4.0)
軽度	1 (4.0)	0	0	0	0	0	1 (4.0)
中等度	0	0	1 (4.0)	0	0	0	1 (4.0)
重度	0	0	0	0	0	0	0
欠測	0	0	0	0	0	0	0
合計	24 (96.0)	0	1 (4.0)	0	0	0	25 (100)
かゆみ, n (%)							
なし	21 (84.0)	0	1 (4.0)	0	0	0	22 (88.0)
最小	1 (4.0)	1 (4.0)	0	1 (4.0)	0	0	3 (12.0)
軽度	0	0	0	0	0	0	0
中等度	0	0	0	0	0	0	0
重度	0	0	0	0	0	0	0
欠測	0	0	0	0	0	0	0
合計	22 (88.0)	1 (4.0)	1 (4.0)	1 (4.0)	0	0	25 (100)
刺痛感, n (%)							
なし	23 (92.0)	0	0	0	0	0	23 (92.0)
最小	2 (8.0)	0	0	0	0	0	2 (8.0)
軽度	0	0	0	0	0	0	0
中等度	0	0	0	0	0	0	0
重度	0	0	0	0	0	0	0
欠測	0	0	0	0	0	0	0
合計	25 (100)	0	0	0	0	0	25 (100)
落屑, n (%)							
なし	25 (100)	0	0	0	0	0	25 (100)
最小	0	0	0	0	0	0	0
軽度	0	0	0	0	0	0	0
中等度	0	0	0	0	0	0	0
重度	0	0	0	0	0	0	0
欠測	0	0	0	0	0	0	0
合計	25 (100)	0	0	0	0	0	25 (100)
紅斑							
なし	19 (76.0)	1 (4.0)	0	0	0	0	20 (80.0)
最小	0	2 (8.0)	1 (4.0)	0	0	0	3 (12.0)
軽度	0	1 (4.0)	1 (4.0)	0	0	0	2 (8.0)
中等度	0	0	0	0	0	0	0
重度	0	0	0	0	0	0	0
欠測	0	0	0	0	0	0	0
合計	19 (76.0)	4 (16.0)	2 (8.0)	0	0	0	25 (100)

注：いずれかの腋窩で評価された最大の重症度を示した。灼熱感、かゆみ及び刺痛感は被験者が評価し、落屑及び紅斑は治験責任医師が評価した
#1: Day 2/Visit 3（塗布前）に実施したベースラインの塗布部位の局所忍容性評価
Source: 5.3.3.2-4 Table 12-4、Table 14.3.5.4、Table 14.3.5.5、Table 14.3.5.6、Table 14.3.5.7、Table 14.3.5.8 より改変

4)　臨床検査

臨床検査値は、治験期間を通していずれの検査項目も特記すべき変化はなかった。個々の患者の変化について、平均赤血球血色素濃度が正常値から低値に変化した 5 名の患者を除き、ベースラインから Day 8 まで、いずれの検査項目も特記すべき変化はなかった。また、臨床検査の有害事象を発現した被験者はいなかった。

5)　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

バイタルサイン及び 12 誘導心電図は、治験期間を通して特定の傾向は認められず、個々の臨床的に重要な変化は認められなかった。また、身体所見も個々の臨床的に重要な変化はなかった。

3.　結論

本治験の主要目的は、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%を各腋窩に 1 日 1 回 7 日間塗布したときの薬物動態及び安全性プロファイルを評価することであった。

BBI-4000 及びその主要代謝物（BBI-4010）は BBI-4000 gel を投与した 25 名中、それぞれ 11 名及び 5 名の血漿中に検出された。BBI-4000 及び BBI-4010 の全身曝露は共にわずかであり、蓄積性は認められなかった。なお、局所塗布による全身吸収が限られていることから、予想されたとおり測定可能な血漿中 BBI-4000 及び BI-4010 濃度は、ばらつきが大きく、散発的かつごくわずかであった。

安全性は、全身性の抗コリン作用による有害事象が、2 名 3 件に認められたが、いずれも重症度は軽度又は中等度であり、無処置で回復した。塗布部位の局所忍容性評価は、ごくわずかの被験者に軽度又は中等度の灼熱感及び軽度の紅斑を認めたが、臨床的に重要な変化ではなかった。また、腋窩の発汗頻度及び重症度は、BBI-4000 gel の投与により、臨床的に意義のある改善を示した。

以上より、9 歳以上 17 歳未満の腋窩多汗症患者での薬物動態及び安全性プロファイルは、これまでに実施した成人を対象とした治験と類似しており、新たな安全性及び忍容性の懸念はなかった。

2.7.6.6 臨床薬理試験（BBI-4000-CL-104）

資料番号 5.3.3.4-1

1. 試験方法

試験方法の概要を表 2.7.6.6-1 に示す。

表 2.7.6.6-1 試験方法の概要

項目	内容
治験の標題	健康成人を対象に、BBI-4000 gel 15%単回局所塗布後の薬物動態に対するパロキセチン塩酸塩、シメチジン及びイトラコナゾールの経口投与の影響を確認する非盲検、並行群間試験
開発のフェーズ	第 I 相
治験の目的	1. 主要目的 (1) 健康成人に BBI-4000 gel 15%を単独で塗布した場合及び CYP2D6 阻害薬であるパロキセチン塩酸塩の反復経口投与と併用した場合の BBI-4000 の薬物動態を評価する (2) 健康成人に BBI-4000 gel 15%を単独で塗布した場合及び OCT2/MATE1/MATE2-K 阻害薬であるシメチジンの反復経口投与と併用した場合の BBI-4000 の薬物動態を評価する (3) 健康成人に BBI-4000 gel 15%を単独で投与した場合及び CYP3A4 阻害薬であるイトラコナゾールの反復経口投与と併用した場合の BBI-4000 の薬物動態を評価する 2. 副次目的 健康成人に BBI-4000 gel 15%を単独で塗布した場合及びパロキセチン塩酸塩、シメチジン又はイトラコナゾールと併用した場合の安全性及び忍容性を確認する
デザイン	非盲検、2 パート、並行群間試験 1. パート 1（コホート A）： 固定投与順序（処置 A、処置 B の順）の 2 期の試験 処置 A：BBI-4000 gel 15%（1 日目） 処置 B：パロキセチン塩酸塩（1～12 日目）+BBI-4000 gel 15%（11 日目） 2. パート 2（コホート B）： 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 処置 C：BBI-4000 gel 15%（1 日目） 処置 D：シメチジン（1～5 日目）+BBI-4000 gel 15%（4 日目） 処置 E：イトラコナゾール（1～7 日目）+BBI-4000 gel 15%（6 日目） 各パートは並行して実施する。
対象	1. 組入れ基準 以下の基準をすべて満たす被験者候補を組み入れる。 (1) スクリーニング時に 18 歳以上 65 歳以下の健康成人（男性又は女性） (2) 継続的な非喫煙者であり、自己申告に基づきパート 1 及びパート 2 の各 1 期の-1 日目から過去 3 ヵ月間及び治験期間を通してニコチン含有製品を使用していない (3) スクリーニング時の BMI が 18.0 以上 34.0 kg/m^2 以下 (4) スクリーニング結果（例：既往歴、身体的診察、臨床検査値、バイタルサイン又は心電図）に臨床的に重大な異常がなく医学的に健康であると治験責任医師又は指名されたスタッフが判断した。スクリーニング時の臨床検査が異常であった場合には、被験者の適格性を判断するために 1 度だけ再検査できる

表 2.7.6.6-1　試験方法の概要（続き）

項目	内容
対象	(5) 女性は閉経後 2 年を過ぎていることの記録、又は子宮摘出手術、両側卵管結紮術又は両側卵巣摘出術を受けた記録がない限り妊娠可能な女性とみなされる。妊娠可能な女性の場合、初回のスクリーニング来院から追跡調査来院まで医学的に認められている避妊法を継続的に用いることに同意しなければならない。許容される避妊法はホルモン製剤によらない 2 種類以上の避妊法であり、これには子宮内避妊具（設置から少なくとも 1 週間が経過した状態）又は適切に使用されたバリア法（例：男性や女性のコンドーム、子宮頸部キャップ／ペッサリー、殺精子剤等）がある (6) 妊娠可能でない女性については、初回投与の 6 ヵ月以上前に以下の不妊手術の 1 つを受けている、又は閉経しており初回投与から過去 2 年間以上無月経である必要がある ・ 子宮鏡下避妊法 ・ 両側卵管結紮術又は両側卵管摘除術 ・ 子宮摘出手術 ・ 両側卵巣摘出術 (7) 妊娠可能な女性との性的活動がある男性は、BBI-4000 gel の初回投与から最終投与の 91 日後までコンドームと殺精子剤を併用する必要がある (8) 男性は、BBI-4000 gel の初回投与から最終投与の 91 日後まで精子を提供しないことに同意しなければならない (9) 治験審査委員会が承認した同意文書に何らかの治験手順を実施する前に署名し、本治験の要件を理解して遵守し治験責任医師と意思疎通が可能である (10)パート 1：コホート A（パロキセチン塩酸塩）では、血液検体を用いた遺伝子型判定により通常の CYP2D6 代謝活性を有することが特定されている 2. 除外基準 以下の基準のいずれかに抵触する被験者候補を本治験に登録してはならない。 (1) 腋窩の皮膚又は皮下組織が塗布又は吸収を阻害する状態である。ただし、腋窩の瘢痕（例：膿瘍の治療による）、又は脂腺嚢腫の所見は組入れ可能とする (2) 法的、精神的又は身体的に不適格である。または、精神疾患（例：うつ病及び／又は不安）を含む重大な精神的／情緒的問題がスクリーニング来院時に認められる、あるいは治験実施中に発現することが合理的に想定されると治験責任医師が判断した (3) 代謝障害、アレルギー性疾患、皮膚障害、肝障害、腎障害、血液学的障害、肺障害、心血管障害、胃腸障害、神経学的障害又は精神障害のいずれかの重大な既往がある、又は臨床症状があると治験責任医師又は指名されたスタッフが判断した (4) 治験結果を混乱させる可能性がある又は治験参加により被験者候補へのリスクが増えると考えられる何らかの疾患の既往があると治験責任医師又は指名されたスタッフが判断した (5) 緑内障を有する (6) BBI-4000 gel の投与から過去 24 時間以内及び PK 用採血日の制汗剤（処方薬又は OTC）の腋窩への使用 (7) 各パートの 1 期の-1 日目から過去 30 日以内に何らかのコリン作動薬（例：ベタネコール）を使用した (8) 各パートの 1 期の-1 日目から過去 14 日以内に CYP3A4 及び CYP2D6 の強力な阻害剤、並びに OCT2、MATE1 及び MATE2-K トランスポーター阻害剤を使用した (9) 各パートの 1 期の-1 日目から過去 56 日以内に献血又は輸血を行った

表 2.7.6.6-1　試験方法の概要（続き）

項目	内容
対象	(10)グリコピロレート、抗コリン薬、BBI-4000 局所製剤の何らかの成分、又はパロキセチン塩酸塩、シメチジンもしくはイトラコナゾールの経口製剤の何らかの成分に対する過敏症又は特異体質反応が現在ある、又は既往がある (11)過去 1 年以内に薬物又はアルコールを乱用したことがある (12)妊娠検査陽性又は授乳中の女性 (13)各パートの 1 期の-1 日目から、過去 30 日間又は半減期の 5 倍の期間（わかる場合）のうちいずれか長い方の期間内に治験薬を使用した (14)スクリーニングの過去 30 日以内に何らかの重大な疾患に罹患した (15)各パートの 1 期の-1 日目から過去 30 日以内に何らかの大手術を行った、又は治験期間中に何らかの手術を予定している (16)治験参加にあたり被験者候補に許容できないリスクを与えると考えられる、又は治験中に実施する評価に干渉する可能性がある何らかの臨床検査異常があると治験責任医師が判断した (17)スクリーニング時の心電図で臨床的に重要な異常があると治験責任医師又は指名されたスタッフが判断した (18)Brickell Biotech 社又は本治験に関与する開発業務受託機関の従業員、治験責任医師又は本治験に関与する従業員の血縁者（配偶者、子、親、兄弟、兄弟の子） (19)各パートの 1 期の-1 日目から過去 72 時間以内及び治験期間中のアルコールもしくはカフェインを含有する食物又は飲料の摂取。ただし、治験責任医師が認めた場合は摂取を可能とする (20)スクリーニング時、初回チェックイン時又は再チェックイン時の尿中薬物又はアルコール検査結果が陽性 (21)各パートの 1 期の-1 日目から過去 7 日以内及び治験期間中のグレープフルーツを含有する食物及び飲料の摂取 (22)複数回の静脈穿刺を行えない、又はこれを拒否する (23)肝疾患がある又は既往がある、又は過去 1 年以内に胆嚢を摘出した (24)スクリーニング時のヒト免疫不全ウイルス（HIV）、B 型肝炎表面抗原（HBsAg）又は C 型肝炎ウイルス（HCV）の検査結果が陽性 (25)スクリーニング時の推定クレアチニンクリアランスが 90 mL/分未満 (26)初回投与から過去 30 日以内及び治験期間を通して治験中の食事に適合しないダイエットを実施していると治験責任医師又は指名されたスタッフが判断した
被験者数	1. 計画時被験者数：各パート 24 名、計 48 名 2. 組み入れられた被験者数：パート 1（コホート A）24 名、パート 2（コホート B）24 名 3. 安全性解析対象被験者数：パート 1（コホート A）24 名、パート 2（コホート B）24 名 4. 薬物動態解析対象集団：パート 1（コホート A）24 名、パート 2（コホート B）24 名 5. 評価可能な薬物動態解析対象集団（定量可能な濃度が 3 つ以上連続して存在する被験者集団）： パート 1（コホート A）BBI-4000　20 名、BBI-4010　10 名 パート 2（コホート B）BBI-4000　17 名、BBI-4010　8 名
治験薬､プローブ薬	1.　BBI-4000 gel 15%：0.67 mL 中に BBI-4000 を 86.5 mg 含有する 2. パロキセチン塩酸塩：1 錠中にパロキセチン塩酸塩を 20 mg 含有する 3. シメチジン：1 錠中にシメチジンを 400 mg 含有する 4. イトラコナゾール：1 カプセル中にイトラコナゾールを 100 mg 含有する
投与量･投与方法･投与期間	パート 1：コホート A（パロキセチン塩酸塩） ・処置 A（1 期） 1 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する。

表 2.7.6.6-1　試験方法の概要（続き）

項目	内容
投与量・投与方法・投与期間	・処置 B（2 期） 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%をポンプ 1 押し分ずつ両腋窩に単回塗布する。 パロキセチン塩酸塩は約 240 mL の水とともに経口投与する。 パート 2：コホート B（シメチジン及びイトラコナゾール） 1 期の 1 日目に被験者を 1:1 の比で 2 つの投与順序（CDE 又は DCE）のうちの 1 つに無作為化する。 ・処置 C（1 期又は 2 期） 1 日目に、BBI-4000 gel 15%をポンプ 1 押し分ずつ両腋窩に単回塗布する。 ・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 押し分ずつ両腋窩に単回塗布する。 ・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 押し分ずつ両腋窩に単回塗布する。 シメチジン及びイトラコナゾールは約 240 mL の水とともに経口投与する。なお、1 期と 2 期、2 期と 3 期の間に wash out 期間を 7 日間置く。
併用療法・併用薬	1. 前治療及び併用療法 除外基準に従い併用禁止とする。治験責任医師又は指名されたスタッフの判断により、アセトアミノフェン（24 時間ごとに 2 g 以下）は投与可とする。 2. 禁止事項及び併用薬 以下の成分を含む食物及び飲料の摂取を禁止する。 (1) キサンチン／カフェイン：各パートの 1 期 1 日目の 72 時間前から治験期間中（ただし、治験責任医師が認めた場合は、摂取を可能とする） (2) アルコール：各パートの 1 期 1 日目の 72 時間前から治験期間中（ただし、治験責任医師が認めた場合は、摂取を可能とする） (3) グレープフルーツ／ダイダイ：各パートの 1 期-1 日目の 7 日前から治験期間中 (4) その他のフルーツジュース：各パートの 1 期-1 日目の 72 時間前から治験期間中 (5) アブラナ科の野菜（例：ケール、ブロッコリー、クレソン、コラードの葉、コールラビ、芽キャベツ、カラシナ）、及び炭火で焼いた肉：各パートの 1 期-1 日目の 7 日前から治験期間中
観察・検査項目	1. スケジュール表 表 2.7.6.6-2 参照
評価項目及び評価基準	1. 主要評価項目（薬物動態） ・パート 1 BBI-4000 gel 15%の単独投与時及びパロキセチン塩酸塩との併用時の、BBI-4000 の $AUC_{0\text{-}t}$、$AUC_{0\text{-}inf}$、C_{max} ・パート 2 BBI-4000 gel 15%の単独投与時及びシメチジン併用時の、BBI-4000 の $AUC_{0\text{-}t}$、$AUC_{0\text{-}inf}$、$Ae_{0\text{-}48}$、C_{max} BBI-4000 gel 15%の単独投与時及びイトラコナゾール併用時の、BBI-4000 の $AUC_{0\text{-}t}$、$AUC_{0\text{-}inf}$、C_{max} 必要に応じて、尿中の BBI-4000 及び BBI-4010 の $Ae_{t1\text{-}t2}$、CL_r を算出する。 ・パート 1、パート 2 必要に応じて、血漿中 BBI-4000 及び BBI-4010 の $AUC_{\%Extrap}$、t_{max}、Kel、$t_{1/2}$、CL/F（未変化体のみ）、及び Vz/F（未変化体のみ）を算出する。

表 2.7.6.6-1　試験方法の概要（続き）

項目	内容
評価項目及び評価基準	2. 副次評価項目（安全性及び忍容性） (1) 有害事象 (2) 臨床検査値（血液学的検査、血清生化学検査、尿検査） (3) 身体所見 (4) バイタルサイン (5) 12 誘導心電図 (6) 投与部位の評価
統計解析	1. 解析対象集団 (1) 安全性解析対象集団 BBI-4000 gel 15%を少なくとも 1 回投与され、ベースライン後の安全性評価が少なくとも 1 回行われたすべての被験者 (2) 薬物動態解析対象集団（PK 集団） BBI-4000 gel 15%を少なくとも 1 回投与され、少なくとも 1 回の PK 採血又は採尿を完了し、その結果として少なくとも 1 つの定量可能な血漿中濃度又は尿濃度が得られたすべての被験者 (3) 評価可能な薬物動態解析対象集団 連続する 3 時点以上で定量可能な血漿中濃度が得られた被験者［処置（A~E）及び測定対象薬物（BBI-4000、BBI-4010）の組み合わせごとに該当する被験者を特定する］ 2. 薬物動態 (1) 分散分析 ・パート 1 血漿中の BBI-4000 及び BBI-4010 の薬物動態パラメータ（$AUC_{0\text{-}t}$、$AUC_{0\text{-}inf}$、C_{max}）を自然対数変換し、分散分析（ANOVA）を行う。本モデルには、固定効果として処置を、変動効果として被験者を含める。 各パラメータについて、各処置群の最小二乗平均（LSM）及びその群間差を算出する。幾何平均の比（GMR）は、群間差を指数変換することで算出する。GMR は対照（処置 A）に対する百分率で表す。Two one-sided test 法と同様に、GMR の 90%両側信頼区間（CIs）は、処置群の LSM の差から得られる CIs を指数変換することで算出する。CIs は対照（処置 A）に対する百分率で表す。 ・パート 2 血漿中の BBI-4000 の薬物動態パラメータ（$AUC_{0\text{-}t}$、$AUC_{0\text{-}inf}$、C_{max}）及び尿中の BBI-4000 及び BBI-4010 の薬物動態パラメータ（CL_r、$Ae_{0\text{-}48}$）を自然対数変換し、ANOVA を行う。CL_r 及び $Ae_{0\text{-}48}$ は、尿中の BBI-4000 及び BBI-4010 の薬物動態に対するシメチジンの影響のみについて解析する。 処置 D と処置 C を比較する ANOVA モデルには、固定効果として投与順序、期及び処置を、変量効果として投与順序内の被験者を含める。 処置 E と処置 C の比較では、投与順序 CDE では処置 C は 1 期にあり、投与順序 DCE では処置 C は 2 期にあることから、潜在的な投与順序効果を検討するため、投与順序ごとに解析し、それらの結果を比較する感度分析を行う。本感度分析では、処置を固定効果として、被験者を変量効果として含む ANOVA モデルを用いて解析する。投与順序の影響が確認されなかった場合は、2 つの投与順序を組み合わせ、感度分析と同様のモデルを用いて解析を行う。 各パラメータについて、各処置群の LSM 及びその群間差を算出する。GMR は、群間差を指数変換することにより算出する。GMR は対照（処置 C）に対する百分率で表す。パート 1 と同様に、GMR の 90%CIs は、処置群の LSM の差から算出する。CIs は対照（処置 C）に対する百分率で表す。

表 2.7.6.6-1　試験方法の概要（続き）

項目	内容
統計解析	3. 安全性解析 (1) 有害事象 本治験中に発現したすべての有害事象は MedDRA Version 21.0 を用いてコード化する。TEAE を器官別大分類（SOC）及び基本語（PT）別に集計する。また、TEAE 発現被験者数及び TEAE 発現件数をパート及び処置ごとに、重症度及び治験薬との因果関係別に集計する。 (2) 臨床検査（血液学、血清生化学、尿検査） 臨床検査値の基準範囲外の値及び対応する再検査結果を一覧表にする。計数値については、各臨床検査項目の記述統計量を処置及び時点ごとに示す。ベースラインからの変化量についても同様に要約する。また、ベースラインと各時点の基準値からの逸脱状況を比較したシフトテーブルを示す。 (3) バイタルサイン 血圧及び心拍数は、パート 1 の処置及び時点、パート 2 の期及び時点ごとに集計する。ベースラインからの変化量についても同様に要約する。また、体温及び呼吸数は一覧表の記載のみとする。 (4) 心電図 心電図データ（HR、PR、QRS、QT 及び QTcF）は、パート 1 の処置及び時点、パート 2 の期及び時点ごとに集計する。ベースラインからの変化量についても同様に要約する。QTcF 値が 450 msec を超える場合はデータ一覧表でフラグを立てる。
医学専門家	[redacted]
治験実施医療機関	[redacted]
治験責任医師	[redacted]
治験実施期間	初回被験者登録日 パート 1：20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日、パート 2：20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日 最終被験者完了日 パート 1 及びパート 2：20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日

表 2.7.6.6-2　スケジュール表

パート 1　1 期

試験手順	S[a]	パート 1[b] 1 期															
日		-1	1												2		3
時間		C-I[c]	P	0	0.25	0.5	1	1.5	2	3	5	8	12	16 [d]	24	36	48
［管理手順］																	
同意説明／同意取得	X																
選択／除外基準の確認	X	X															
病歴、人口統計学的データ	X																
［安全性評価］																	
身体所見[e]	X	X															X
身長	X																
体重	X	X															
12 誘導心電図	X		X[f]			X			X		X		X				
バイタルサイン（心拍数、血圧）	X		X[f]			X			X		X		X		X		X
バイタルサイン（呼吸数、体温）	X		X[f]														X
血液学、血清生化学[g]、尿検査	X	X															X
妊娠検査（女性のみ）	X	X															
塗布部位評価			X												X		X
尿中薬物／アルコールスクリーニング	X	X															
HIV／肝炎スクリーニング	X																
有害事象モニタリング		X															
併用薬モニタリング	X	X															
［治験薬投与、薬物動態］																	
BBI-4000 gel 投与				X													
BBI-4000、BBI-4010 PK 用の採血			X		X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
［その他の手順］																	
腋窩の剃毛		X[h]															
CYP2D6 遺伝子型判定	X																
実施医療機関への入院		X															
外来受診	X																

表 2.7.6.6-2　スケジュール表（続き）

パート 1　2 期

試験手順	パート 1[b] 2 期																	追跡調査[m]
日	1-9	10	11												12		13	
時間		C-I[c]	P	0	0.25	0.5	1	1.5	2	3	5	8	12	16[d]	24/0	36	48	
［安全性評価］																		
身体所見[e]		X															X[i]	X
12 誘導心電図		X[f]				X			X		X		X				X[i]	X
バイタルサイン（心拍数、血圧）		X[f]				X			X		X		X		X		X[i]	X
血液学、血清生化学[g]、尿検査		X															X[i]	X
妊娠検査（女性のみ）		X															X[i]	X
塗布部位評価			X												X		X[i]	
尿中薬物／アルコールスクリーニング		X[j]																
有害事象モニタリング	X																	
併用薬モニタリング	X																	
［治験薬投与、薬物動態］																		
BBI-4000 gel 投与				X														
パロキセチン塩酸塩投与[k]	X	X		X											X			
BBI-4000、BBI-4010 PK 用の採血			X		X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	
パロキセチン PK 用の採血[l]	X	X	X															
［その他の手順］																		
腋窩の剃毛		X[h]																
実施医療機関への入院		X																
外来受診	X																	X

a: 治験薬の初回投与前 28 日以内（各パート）
b: 1 期の BBI-4000 gel 塗布と 2 期のパロキセチン塩酸塩の初回投与の間に 2 日間以上の休薬期間を設ける
c: 被験者は 1 期の-1 日目及び 2 期の 10 日目の実施医療機関が指示した時刻に入院する。試験期間を通じて被験者が実施医療機関内で生活する場合、治験責任医師の判断により、入院時の安全性に関する項目の一部（臨床検査、尿中薬物／アルコールスクリーニング、血清妊娠検査、バイタルサイン、心電図）を実施しないことがある
d: 1 期の 1 日目及び 2 期の 11 日目の投与後 16 時間は、1 日目又は 11 日目の投与時間に応じて、それぞれ 1 期の 1 日目又は 2 日目、及び 2 期の 11 日目又は 12 日目のいずれかとなる
e: スクリーニング時には詳細な診察を行い、その他の時点では症状に基づく診察を行う。他の時点において、治験責任医師又は指名されたスタッフの判断で症状に基づく診察を行うことがある
f: 投与前 24 時間以内に実施する
g: 血清生化学検査のための採血は 8 時間以上の絶食後に行うが、脱落又は再検査の場合はその限りではない
h: 各入院時、被験者は自身の腋毛を電気カミソリ又はバリカンで短く切る又は剃ることで 1 mm 未満の短い剃り跡が残るようにする。普段から腋毛をカミソリで剃っている場合、入院時の腋毛の処理でカミソリを使用してもよい。BBI-4000 gel の塗布前 30 分以内に腋毛を剃ることは許容されない
i: 2 期の終了時又は試験の早期中止前に実施する。
j: 投与前に実施する。

k: 被験者は、パロキセチン塩酸塩の連日投与、及び 9 日目、10 日目の PK 用検体採取のため、2 期の 1 日目から 10 日目まで毎日実施医療機関に来院する。パロキセチンを 1 日 1 回 12 日間、空腹時に投与し、11 日目の朝には BBI-4000 gel 15% 0.67 mL（BBI-4000 を 86.5 mg 含有）を各腋窩皮膚に合計で 173 mg 単回塗布する
l: パロキセチン血中濃度測定用の血液検体を 2 期の 9 日目、10 日目、及び 11 日目の投与前に採取する
m: 治験薬を 1 回以上投与したすべての被験者（早期に中止した被験者を含む）は、追跡調査のために退院から約 7 日後に実施医療機関に来院し、最終来院以降に有害事象が発現したかどうかを確認する

略語：C-I=入院、CYP=チトクローム P450、HIV=ヒト免疫不全ウイルス、P=投与前、PK=薬物動態、S=スクリーニング

表 2.7.6.6-2　スケジュール表（続き）

パート 2　処置 C

試験手順	S[a]	パート 2 処置 C (CDE では 1 期、DCE では 2 期)[b]															
日		-1	1												2		3
時間		C-I[c]	P	0	0.25	0.5	1	1.5	2	3	5	8	12	16 [d]	24	36	48
［管理手順］																	
同意説明／取得	X																
選択／除外基準の確認	X	X[e]															
病歴、人口統計学的データ	X																
［安全性評価］																	
身体所見[f]	X	X															X
身長	X																
体重	X	X[e]															
12 誘導心電図	X		X[g]			X			X		X		X				
バイタルサイン（心拍数、血圧）	X		X[g]			X			X		X		X		X		X
バイタルサイン（呼吸数、体温）	X		X[g]														
血液学、血清生化学[h]、尿検査	X	X															
妊娠検査（女性のみ）	X	X															
塗布部位評価			X												X		X
尿中薬物／アルコールスクリーニング	X	X															
HIV／肝炎スクリーニング	X																
有害事象モニタリング		X															
併用薬モニタリング	X	X															
［治験薬投与、薬物動態］																	
BBI-4000 gel 投与				X													
BBI-4000、BBI-4010 PK 用の採血			X		X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
BBI-4000、BBI-4010 PK 用の採尿			X[i]														
［その他の手順］																	
腋窩の剃毛		X[j]															
実施医療機関への入院		X															
外来受診	X																

表 2.7.6.6-2　スケジュール表（続き)

パート 2　処置 D

試験手順	S[a]	パート 2 処置 D (CDE では 2 期、DCE では 1 期)[b]																						
日		-1	1		2		3		4												5		6
時間		C-I[c]	0	12	0	12	0	12	P	0	0.25	0.5	1	1.5	2	3	5	8	12	16 [d]	24	36	48
［管理手順］																								
同意説明／取得	X																							
選択／除外基準の確認	X	X[e]																						
病歴、人口統計学的データ	X																							
［安全性評価］																								
身体所見 [f]	X	X																						
身長	X																							
体重	X	X[e]																						
12 誘導心電図	X	X[g]										X			X		X		X					
バイタルサイン（心拍数、血圧）	X	X[g]										X			X		X		X		X		X	
バイタルサイン（呼吸数、体温）	X	X[g]																						
血液学、血清生化学 [h]、尿検査	X	X																						
妊娠検査（女性のみ）	X	X																						
塗布部位評価									X												X		X	
尿中薬物／アルコールスクリーニング	X	X																						
HIV／肝炎スクリーニング	X																							
有害事象モニタリング		X																						
併用薬モニタリング	X	X																						
［治験薬投与、薬物動態］																								
BBI-4000 gel 投与										X														
シメチジン投与 [k]			X	X	X	X	X	X		X									X		X	X		
BBI-4000、BBI-4010 PK の採血									X		X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	
シメチジン PK 用の採血 [l]					X	X	X	X	X		X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X			
BBI-4000、BBI-4010 PK 用の採尿									X							X[i]								
［その他の手順］																								
腋窩の剃毛		X[j]																						
実施医療機関への入院		X																						
外来受診	X																							

表 2.7.6.6-2　スケジュール表（続き）

パート 2　処置 E

試験手順	パート 2 処置 E(CDE、DCE ともに 3 期)[b]																				追跡調査[q]
日	1	2	3	4	5	6												7	8		
時間	0	0	0	0	0/C-I[c]	P	0	0.25	0.5	1	1.5	2	3	5	8	12	16[d]	24	36	48	
［安全性評価］																					
身体所見[f]					X															X[n]	X
12 誘導心電図						X			X			X		X		X				X[n]	X
バイタルサイン（心拍数、血圧）						X			X			X		X		X		X		X[n]	X
血液学、血清生化学[h]、尿検査					X															X[n]	X
妊娠検査（女性のみ）	X				X															X[n]	X
塗布部位評価						X												X		X[n]	
尿中薬物／アルコールスクリーニング	X[m]				X[m]																
有害事象モニタリング	X																				
併用薬モニタリング	X																				
［治験薬投与、薬物動態］																					
BBI-4000 gel 投与							X														
イトラコナゾール投与[o]	X	X	X	X	X		X											X			
BBI-4000、BBI-4010 PK 用の採血						X		X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	
イトラコナゾール PK 用の採血[p]				X	X	X					X		X	X	X	X		X			
［その他の手順］																					
腋窩の剃毛					X																
実施医療機関への入院					X																
外来受診	X	X	X	X	X																X

a: 治験薬の初回投与前 28 日以内に、各投与順序でスクリーニングを 1 回実施する
b: パート 2 の各期の初回投与の間に少なくとも 7 日間以上の休薬期間を設ける
c: 被験者は処置 C 及び処置 D の-1 日目及び処置 E の 5 日目の、実施医療機関が指示した時刻に入院する。試験期間を通じて被験者が実施医療機関で生活する場合、治験責任医師の判断により、入院時の安全性に関する項目（臨床検査、尿中薬物／アルコールスクリーニング、血清妊娠検査、バイタルサイン、心電図）を実施しないことがある
d: 処置 C の 1 日目、処置 D の 4 日目及び処置 E の 6 日目の投与後 16 時間は、1 日目、4 日目及び 6 日目の投与時期に応じて、それぞれ処置 C の 1 日目又は 2 日目、処置 D の 4 日目又は 5 日目、及び処置 E の 6 日目又は 7 日目のいずれかとなる
e: 投与順序 CDE では処置 C で、投与順序 DCE では処置 D で行う
f: スクリーニング時には詳細な診察を行い、その他の時点では症状に基づく診察を行う。他の時点において、治験責任医師又は指名されたスタッフの判断で症状に基づく診察を行うことがある
g: 投与前 24 時間以内に実施する
h: 血清生化学検査のための採血は 8 時間以上の絶食後に行うが、脱落又は再検査の場合はこの限りではない
i: 蓄尿間隔は以下のとおりとする。投与前、BBI-4000 gel 塗布後 0～6 時間、6～12 時間、12～16 時間、16～24 時間、24～30 時間、30～36 時間、36～40 時間、40～48 時間
j: 各入院時、被験者は自身の腋毛を電気カミソリ又はバリカンで短く切る又は剃ることで 1 mm 未満の短い剃り跡が残るようにする。普段から腋毛をカミソリで剃っている場合、入院時の腋毛の処理でカミソリを使用してもよい

k: シメチジンを 1 日 2 回 5 日間（各日の最初の投与は 1 期の 1 日目の投与時間から± 1 時間以内）、空腹時に投与し、4 日目の朝には、BBI-4000 gel 15% 0.67 mL（BBI-4000 を 86.5 mg 含有）を各腋窩皮膚に合計で 173 mg 単回塗布する
l: シメチジン血中濃度測定用の血液検体を 2 日目、3 日目及び 4 日目の投与前並びに 4 日目の投与後 24 時間に採取する
m: 投与前に実施する
n: 処置 E の終了時、又は試験の早期中止前に実施する
o: 被験者は、イトラコナゾールの連日投与のため、及び 4 日目、5 日目の PK 用検体採取のため、1 日目から 5 日目まで毎日実施医療機関に来院する。イトラコナゾールを 1 日 1 回 7 日間投与し、4 日目の朝には BBI-4000 gel 15% 0.67 mL を各腋窩に単回塗布する
p: イトラコナゾール血中濃度測定用の血液検体を 4 日目、5 日目及び 6 日目の投与前並びに 6 日目の投与後 24 時間に採取する
q: 治験薬を 1 回以上投与したすべての被験者（早期に中止した被験者を含む）は、追跡調査のために退院から約 7 日後に実施医療機関に来院し、最終来院以降に有害事象が発現したかどうかを確認する

略語：C-I=入院、HIV=ヒト免疫不全ウイルス、P=投与前、PK=薬物動態、S=スクリーニング

2.　試験成績

(1)　被験者の内訳

1)　被験者の内訳

パート 1 及びパート 2 の被験者の内訳をそれぞれ表 2.7.6.6-3 及び表 2.7.6.6-4 に示す。

合計 48 名の被験者が登録され、試験を完了した。パート 1 及びパート 2 でそれぞれ 24 名が完了した。

表 2.7.6.6-3　被験者の内訳（パート 1）

Disposition	Study パート 1
Dosed	24（100%）
Completed	24（100%）
Discontinued	0（0%）

Source：5.3.3.4-1 Table 10-1、Table 14.1.1.1 より改変

表 2.7.6.6-4　被験者の内訳（パート 2）

Disposition	Sequence		Study パート 2
	CDE	DCE	
Dosed	12（100%）	12（100%）	24（100%）
Completed	12（100%）	12（100%）	24（100%）
Discontinued	0（0%）	0（0%）	0（0%）

Source：5.3.3.4-1 Table 10-2、Table 14.1.1.2 より改変

2)　被験者の取扱い

組み入れられた 48 名全員が試験を完了した。BBI-4000 及び BBI-4010 の薬物動態解析では、定量可能な濃度を連続して 3 つ以上有する被験者のみを対象とした（評価可能な薬物動態解析対象集団）。パート 1 では、24 名中 20 名が BBI-4000、10 名が BBI-4010 の解析対象となった。パート 2 では、24 名中 17 名が BBI-4000、8 名が BBI-4010 の解析対象となった。パート 1 及びパート 2 に登録された各 24 名（合計 48 名）を安全性解析の対象とした。

3)　治療の遵守／曝露

パロキセチン塩酸塩及びイトラコナゾールの投与時間の遅延があったが、その他は治験実施計画書で規定した投与量、投与方法、投与期間のとおり投与された。

(2)　人口統計学的及び他の基準値の特性

安全性解析対象集団の人口統計学的及び他の基準値の特性を表 2.7.6.6-5（パート 1）及び表 2.7.6.6-6（パート 2）に示す。

表 2.7.6.6-5　人口統計学的及び他の基準値の特性（安全性解析対象集団、パート 1）

Trait	Category/Statistics	Study Part1
Sex	Female	13 (54%)
n (%)	Male	11 (46%)
Race	American Indian or Alaska Native	1 (4%)
n (%)	Asian	1 (4%)
	Black or African American	2 (8%)
	White	20 (83%)
Ethnicity	Hispanic or Latino	19 (79%)
n (%)	Not Hispanic or Latino	5 (21%)
Age*	n	24
(yrs)	Mean	38.2
	SD	10.14
	Minimum	21
	Median	38.5
	Maximum	63
Weight	n	24
(kg)	Mean	77.60
	SD	10.280
	Minimum	60.3
	Median	75.90
	Maximum	96.1
Height	n	24
(cm)	Mean	166.1
	SD	10.24
	Minimum	143
	Median	167.0
	Maximum	184
BMI	n	24
(kg/m^2)	Mean	28.192
	SD	3.2375
	Minimum	21.79
	Median	29.150
	Maximum	32.78

* Age is calculated at the time of first dosing.
Source：5.3.3.4-1 Table 11-2、Table 14.1.4.1 より改変

表 2.7.6.6-6　人口統計学的及び他の基準値の特性（安全性解析対象集団、パート 2）

Trait	Category/Statistics	Sequence		Study Part2
		CDE	DCE	
Sex	Female	6 (50%)	3 (25%)	9 (38%)
n (%)	Male	6 (50%)	9 (75%)	15 (63%)
Race	Black or African American	0 (0%)	2 (17%)	2 (8%)
n (%)	White	11 (92%)	10 (83%)	21 (88%)
	White, American Indian or Alaska Native	1 (8%)	0 (0%)	1 (4%)
Ethnicity	Hispanic or Latino	9 (75%)	8 (67%)	17 (71%)
n (%)	Not Hispanic or Latino	3 (25%)	4 (33%)	7 (29%)
Age*	n	12	12	24
(yrs)	Mean	42.3	41.1	41.7
	SD	11.55	14.99	13.10
	Minimum	30	22	22
	Median	39.0	38.5	39.0
	Maximum	60	61	61
Weight	n	12	12	24
(kg)	Mean	69.53	81.34	75.43
	SD	10.774	12.727	13.016
	Minimum	52.4	53.1	52.4
	Median	67.45	79.05	73.85
	Maximum	95.8	95.6	95.8
Height	n	12	12	24
(cm)	Mean	162.9	168.4	165.7
	SD	10.49	9.19	10.05
	Minimum	146	156	146
	Median	161.5	168.5	165.5
	Maximum	179	180	180
BMI	n	12	12	24
(kg/m^2)	Mean	26.148	28.523	27.335
	SD	3.0485	2.6752	3.0561
	Minimum	22.04	21.82	21.82
	Median	25.840	28.800	28.165
	Maximum	31.37	31.65	31.65

* Age is calculated at the time of first dosing.
Source：5.3.3.4-1 Table 11-3、Table 14.1.4.2 より改変

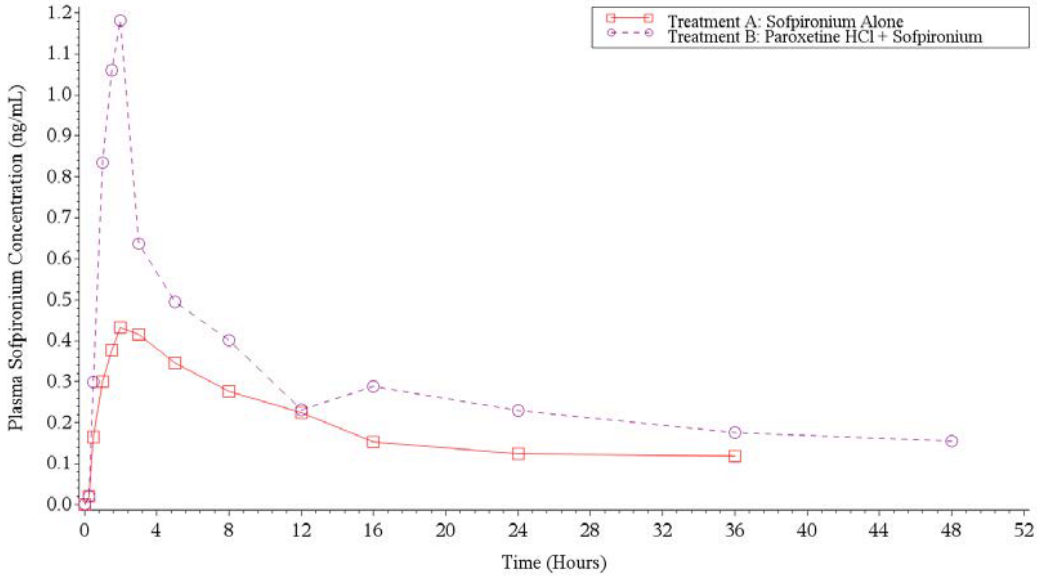
(3) 薬物動態の結果

1) BBI-4000

A) パート 1

評価可能な薬物動態解析対象集団における、BBI-4000 gel 15%を単独塗布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 濃度の平均値の推移を図 2.7.6.6-1 に、薬物動態のパラメータを表 2.7.6.6-7 に、統計解析結果を表 2.7.6.6-8 に示す。

血漿中 BBI-4000 濃度の $AUC_{0\text{-}t}$、$AUC_{0\text{-}inf}$ 及び C_{max} の、処置 A に対する処置 B の GMR はそれぞれ 250.03%、236.33%及び 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 $AUC_{0\text{-}t}$、$AUC_{0\text{-}inf}$ 及び C_{max} は、それぞれ 150%、136%、112%増加した。



Evaluable Pharmacokinetic Population = Subjects with 3 or more consecutive measurable samples.
Program: /CA24934/sas_prg/pksas/adam_meangraph_eva_intext.sas 29JAN2019 15:38

図 2.7.6.6-1　BBI-4000 gel 15%を単独塗布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 濃度の算術平均-時間プロファイル（パート 1）（線形尺度）（評価可能な薬物動態解析対象集団）

用語：Sofpironium = BBI-4000
Source：5.3.3.4-1 Figure 11-1 及び Table 14.2.1.1、Table 14.2.1.2 より改変

表 2.7.6.6-7　血漿中 BBI-4000 の薬物動態パラメータの要約（パート 1）処置 A 及び処置 B（評価可能な薬物動態解析対象集団）

Pharmacokinetic Parameters	Treatment A	Treatment B
$AUC_{0\text{-}t}$ (ng·hr/mL)	2.449 (167.1) [n=11]	5.465 (138.0) [n=17]
$AUC_{0\text{-}inf}$ (ng·hr/mL)	6.489 (77.4) [n=6]	15.34 (95.8) [n=6]
$AUC_{\%Extrap}$ (%)	21.49 ± 14.583 [n=6]	10.84 ± 11.630 [n=6]
C_{max} (ng/mL)	0.3638 (111.3) [n=11]	0.7647 (135.1) [n=17]
t_{max} (hr)	2.004 (0.52, 16.01) [n=11]	2.000 (1.00, 36.01) [n=17]
Kel (1/hr)	0.1126 ± 0.045833 [n=6]	0.1026 ± 0.075966 [n=6]
$t_{1/2}$ (hr)	7.669 ± 4.9713 [n=6]	9.406 ± 4.8673 [n=6]
CL/F (L/hr)	27090 ± 19510 [n=6]	12280 ± 9892.2 [n=6]
Vz/F (L)	278500 ± 183870 [n=6]	174400 ± 216420 [n=6]

Treatment A：1 日目に BBI-4000 gel 15%を 1.34 mL 塗布
Treatment 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 1.34 mL 併用塗布
AUCs and C_{max} are presented as geometric mean and geometric CV%.
t_{max} are presented as Median (Minimum, Maximum).
Other parameters are presented as arithmetic mean ± SD.
Source：5.3.3.4-1 Table 11-4 及び Table 14.2.1.3、Table 14.2.1.4 より改変

表 2.7.6.6-8　BBI-4000 gel 15%を単独塗布又はパロキセチン塩酸塩 20 mg と併用塗布した場合の血漿中 BBI-4000 の薬物動態パラメータの統計的比較の要約（パート 1）（評価可能な薬物動態解析対象集団）

	Treatment B (Test)		Treatment 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

Treatment A：1 日目に BBI-4000 gel 15%を 1.34 mL 塗布
Treatment 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 1.34 mL 併用塗布
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 及び Table 14.2.1.6 より改変

B)　パート 2

評価可能な薬物動態解析対象集団における、BBI-4000 gel 15%を単独塗布、シメチジン 800 mg を併用塗布、又はイトラコナゾール 200 mg を併用塗布したときの血漿中 BBI-4000 濃度の平均値の推移を図 2.7.6.6-2 に、薬物動態のパラメータを表 2.7.6.6-9 に、統計解析結果を表 2.7.6.6-10 及び表 2.7.6.6-11 に示す。また、薬物動態解析対象集団における、尿排泄のパラメータを表 2.7.6.6-12 に、統計解析結果を表 2.7.6.6-13 に示す。

血漿中 BBI-4000 濃度の $AUC_{0\text{-}t}$ 及び C_{max} の、処置 C に対する処置 D の GMR はそれぞれ 62.71%及び 41.11%であった。また、処置 C に対する処置 E の GMR はそれぞれ 12.97%及び 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 $AUC_{0\text{-}t}$ 及び C_{max} は、それぞれ約 37%及び約 59%減少した。また、イトラコナゾールとの併用塗布により、BBI-4000 の $AUC_{0\text{-}t}$ 及び C_{max} は、それぞれ約 87%及び約 91%減少した。

尿中 BBI-4000 濃度の Ae_{0-48} 及び CL_r の、処置 C に対する処置 D の GMR はそれぞれ 50.18%及び 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_{0-48} は 50%減少し、CL_r は 35%増加した。

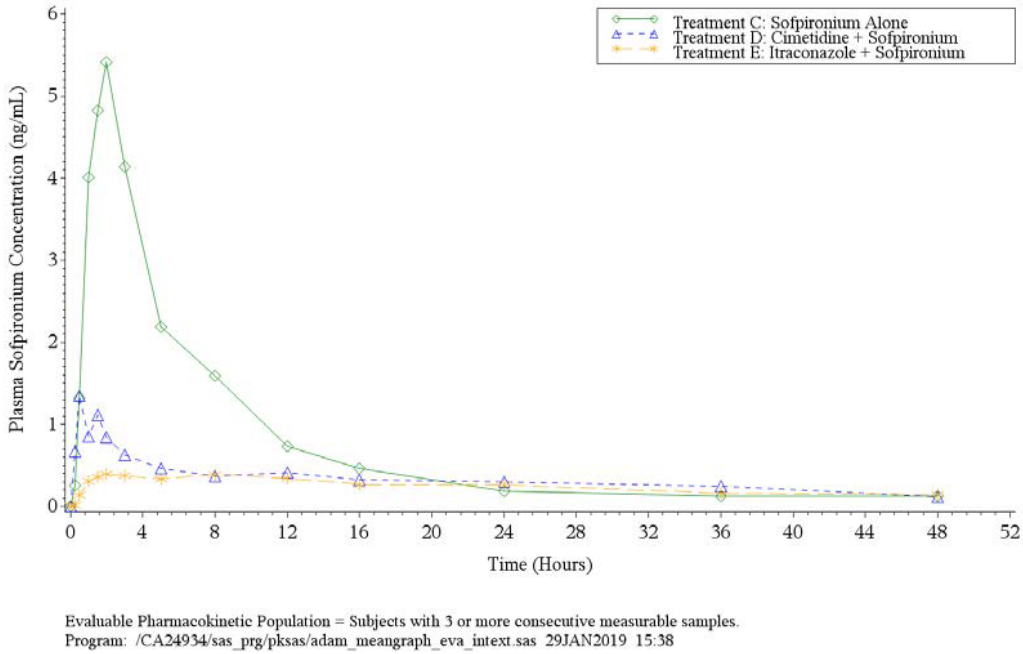


図 2.7.6.6-2　BBI-4000 gel 15%を単独塗布、シメチジン 800 mg と併用塗布又はイトラコナゾール 200 mg と併用塗布したときの血漿中 BBI-4000 濃度の算術平均-時間プロファイル（パート 2）（線形尺度）（評価可能な薬物動態解析対象集団）

用語：Sofpironium = BBI-4000
Source：5.3.3.4-1 Figure 11-3 及び Table 14.2.1.7～Table 14.2.1.9 より改変

表 2.7.6.6-9　血漿中 BBI-4000 の薬物動態パラメータの要約（パート 2）処置 C、処置 D 及び処置 E（評価可能な薬物動態解析対象集団）

Pharmacokinetic Parameters	Treatment C	Treatment D	Treatment E
AUC_{0-t} (ng·hr/mL)	9.620 (530.5) [n=9]	4.132 (318.1) [n=6]	1.323 (251.7) [n=10]
AUC_{0-inf} (ng·hr/mL)	39.90 (108.1) [n=5]	23.57 (50.8) [n=2]	4.803 (204.6) [n=5]
$AUC_{\%Extrap}$ (%)	2.291 ± 1.4737 [n=5]	5.409 ± 1.5124 [n=2]	32.46 ± 27.896 [n=5]
C_{max} (ng/mL)	1.838 (604.4) [n=9]	0.6978 (304.8) [n=6]	0.2378 (126.6) [n=10]
t_{max} (hr)	2.999 (0.29, 8.00) [n=9]	1.505 (0.54, 8.00) [n=6]	2.013 (1.50, 12.08) [n=10]
Kel (1/hr)	0.1596 ± 0.062393 [n=5]	0.08817 ± 0.010440 [n=2]	0.1519 ± 0.20674 [n=5]
$t_{1/2}$ (hr)	5.215 ± 2.9966 [n=5]	7.917 ± 0.9374 [n=2]	11.762 ± 8.8792 [n=5]
CL/F (L/hr)	4749 ± 3507.0 [n=5]	6445 ± 2975.5 [n=2]	47500 ± 39248 [n=5]
Vz/F (L)	27760 ± 13980 [n=5]	71600 ± 25269 [n=2]	550900 ± 498500 [n=5]

Treatment C：1 日目に BBI-4000 gel 15%を 1.34 mL 塗布
Treatment 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 1.34 mL 併用塗布
Treatment 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 1.34 mL 併用塗布
AUCs and C_{max} are presented as geometric mean and geometric CV%.
t_{max} are presented as Median (Minimum, Maximum).
Other parameters are presented as arithmetic mean ± SD.
Source：5.3.3.4-1 Table 11-5 及び Table 14.2.1.10～Table 14.2.1.12 より改変

表 2.7.6.6-10　BBI-4000 gel 15%を単独塗布又はシメチジン 800 mg と併用塗布した場合の血漿中 BBI-4000 の薬物動態パラメータの統計的比較の要約（パート 2）
（評価可能な薬物動態解析対象集団）

	Treatment D (Test)		Treatment 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

Treatment C：1 日目に BBI-4000 gel 15%を 1.34 mL 塗布
Treatment 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 1.34 mL 併用塗布
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 及び Table 14.2.1.14 より改変

表 2.7.6.6-11　BBI-4000 gel 15%を単独塗布又はイトラコナゾール 200 mg と併用塗布した場合の血漿中 BBI-4000 の薬物動態パラメータの統計的比較の要約（パート 2）
（評価可能な薬物動態解析対象集団）

	Treatment E (Test)		Treatment 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

Treatment C：1 日目に BBI-4000 gel 15%を 1.34 mL 塗布
Treatment 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 1.34 mL 併用塗布
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 及び Table 14.2.1.17 より改変

表 2.7.6.6-12　尿中 BBI-4000 の排泄パラメータの要約（パート 2）処置 C 及び処置 D
（薬物動態解析対象集団）

Pharmacokinetic Parameters	Treatment C	Treatment D
$Ae_{(0\text{-}6)}$ (µg)	37.48 ± 85.451 [n=24]	6.008 ± 13.724 [n=24]
$Ae_{(6\text{-}12)}$ (µg)	17.41 ± 45.046 [n=23]	4.667 ± 11.251 [n=24]
$Ae_{(12\text{-}16)}$ (µg)	5.945 ± 18.558 [n=23]	1.782 ± 4.6432 [n=24]
$Ae_{(16\text{-}24)}$ (µg)	6.365 ± 13.350 [n=23]	3.117 ± 7.6903 [n=24]
$Ae_{(24\text{-}30)}$ (µg)	2.150 ± 5.2795 [n=23]	1.501 ± 4.8787 [n=24]
$Ae_{(30\text{-}36)}$ (µg)	1.354 ± 3.4856 [n=23]	0.8741 ± 2.4134 [n=24]
$Ae_{(36\text{-}40)}$ (µg)	0.5764 ± 1.2213 [n=23]	0.3645 ± 0.56146 [n=24]
$Ae_{(40\text{-}48)}$ (µg)	0.8555 ± 1.8430 [n=23]	0.5192 ± 1.2145 [n=24]
$CumAe_{(0\text{-}48)}$ (µg)	73.69 ± 161.66 [n=23]	18.83 ± 42.824 [n=24]
$Cum\%Dose_{(0\text{-}48)}$ (%)	0.04260 ± 0.093444 [n=23]	0.01089 ± 0.024754 [n=24]
CL_r (L/hr)	6.390 ± 3.0761 [n=9]	7.070 ± 2.5061 [n=6]

Treatment C：　1.34 mL BBI-4000 gel 15%を 1.34 mL 塗布
Treatment 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 1.34 mL 併用塗布
Parameters are presented as arithmetic mean ± SD.
Source：5.3.3.4-1 Table 11-14 及び Table 14.2.6.1、Table 14.2.6.2 より改変

表 2.7.6.6-13　BBI-4000 gel 15%を単独塗布又はシメチジン 800 mg と併用塗布した場合の尿中 BBI-4000 の排泄パラメータの統計的比較の要約（パート 2）（薬物動態解析対象集団）

	Treatment D (Test)		Treatment 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

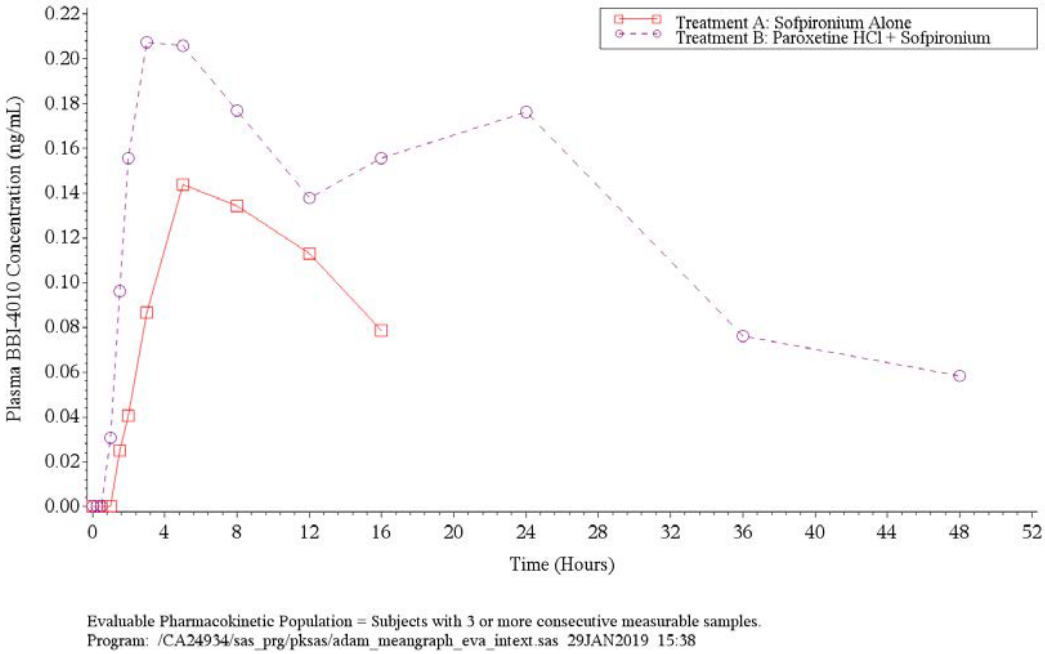
Treatment C：1 日目に BBI-4000 gel 15%を 1.34 mL 塗布
Treatment D: シメチジン 400 mg を 1 日 2 回 5 日間空腹時に経口投与し、4 日目に BBI-4000 gel 15%を 1.34 mL 併用塗布
Geometric least-squares means (LSMs) are calculated by exponentiating the LSMs from the ANOVA.
Geometric Mean Ratio (GMR) = 100 × (test / reference)
Intra-subject %CV = 100 × [square root {exp (MSE)-1}], where MSE = Residual variance from ANOVA.
For CL_r, 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 及び Table 14.2.6.3 より改変

2)　BBI-4010

A)　パート 1

評価可能な薬物動態解析対象集団における、BBI-4000 gel 15%を単独塗布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 濃度の平均値の推移を図 2.7.6.6-3 に、薬物動態のパラメータを表 2.7.6.6-14 に、統計解析結果を表 2.7.6.6-15 に示す。

血漿中 BBI-4010 濃度の $AUC_{0\text{-}t}$、$AUC_{0\text{-}inf}$ 及び C_{max} の、処置 A に対する処置 B の GMR はそれぞれ 128.85%、140.36%及び 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 $AUC_{0\text{-}t}$、$AUC_{0\text{-}inf}$ 及び C_{max} は、それぞれ 29%、40%及び 33%増加した。



Evaluable Pharmacokinetic Population = Subjects with 3 or more consecutive measurable samples.
Program: /CA24934/sas_prg/pksas/adam_meangraph_eva_intext.sas 29JAN2019 15:38

図 2.7.6.6-3　BBI-4000 gel 15%を単独塗布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 濃度の算術平均-時間プロファイル（パート 1）（線形尺度）（評価可能な薬物動態解析対象集団）

用語：Sofpironium = BBI-4000
Source：5.3.3.4-1 Figure 11-5 及び Table 14.2.2.1、Table 14.2.2.2 より改変

表 2.7.6.6-14　血漿中 BBI-4010 の薬物動態パラメータの要約（パート 1）処置 A 及び処置 B（評価可能な薬物動態解析対象集団）

Pharmacokinetic Parameters	Treatment A	Treatment B
$AUC_{0\text{-}t}$ (ng·hr/mL)	1.354 (61.7) [n=3]	1.744 (163.9) [n=10]
$AUC_{0\text{-}inf}$ (ng·hr/mL)	3.180 (1.5) [n=2]	4.464 (77.3) [n=4]
$AUC_{\%Extrap}$ (%)	41.45 ± 24.126 [n=2]	26.03 ± 10.541 [n=4]
C_{max} (ng/mL)	0.1441 (38.5) [n=3]	0.1916 (68.4) [n=10]
t_{max} (hr)	5.008 (5.00, 8.00) [n=3]	5.004 (3.00, 8.00) [n=10]
Kel (1/hr)	0.07226 ± 0.043424 [n=2]	0.06056 ± 0.026044 [n=4]
$t_{1/2}$ (hr)	11.706 ± 7.0343 [n=2]	12.887 ± 4.6682 [n=4]

Treatment A：1 日目に BBI-4000 gel 15%を 1.34 mL 塗布
Treatment 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 1.34 mL 併用塗布
AUCs and C_{max} are presented as geometric mean and geometric CV%.
t_{max} are presented as Median (Minimum, Maximum).
Other parameters are presented as arithmetic mean ± SD.
Source：5.3.3.4-1 Table 11-11 及び Table 14.2.2.3、Table 14.2.2.4 より改変

表 2.7.6.6-15　BBI-4000 gel 15%を単独塗布又はパロキセチン塩酸塩 20 mg と併用塗布した場合の血漿中 BBI-4010 の薬物動態パラメータの統計的比較の要約（パート 1）
（評価可能な薬物動態解析対象集団）

	Treatment B (Test)		Treatment 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

Treatment A：1 日目に BBI-4000 gel 15%を塗布
Treatment 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 1.34 mL 併用塗布
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 及び Table 14.2.2.6 より改変

B)　パート 2

評価可能な薬物動態解析対象集団における、BBI-4000 gel 15%を単独塗布、シメチジン 800 mg を併用塗布、又はイトラコナゾール 200 mg を併用塗布したときの血漿中 BBI-4010 濃度の平均値の推移を図 2.7.6.6-4 に、薬物動態のパラメータを表 2.7.6.6-16 に示す。また、薬物動態解析対象集団における、尿排泄のパラメータを表 2.7.6.6-17 に、統計解析結果を表 2.7.6.6-18 示す。

BBI-4000 gel 15%の単独塗布と、シメチジン又はイトラコナゾールと BBI-4000 gel 15%の併用塗布との比較について（パート 2）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すぎるため、BBI-4010 の正式な統計解析である ANOVA は実施しなかった。

尿中 BBI-4010 濃度の $Ae_{0\text{-}48}$ の、処置 C に対する処置 D の GMR は 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 34%減少した。

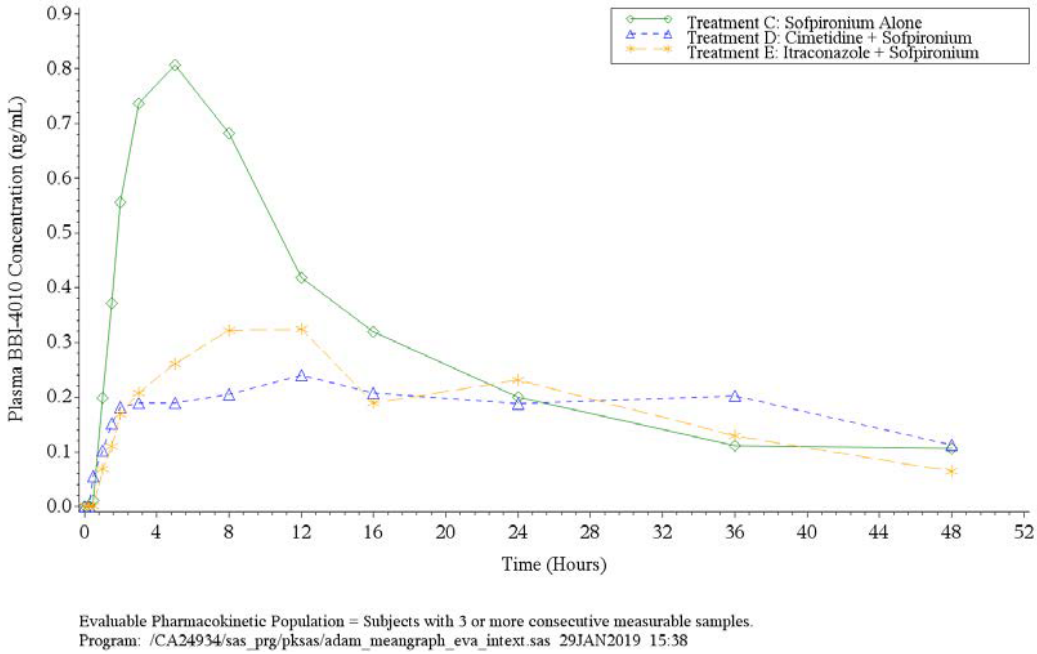


図 2.7.6.6-4　BBI-4000 gel 15%を単独塗布、シメチジン 800 mg と併用塗布又はイトラコナゾール 200 mg と併用塗布したときの血漿中 BBI-4010 濃度の算術平均-時間プロファイル（パート 2）（線形尺度）（評価可能な薬物動態解析対象集団）

用語：Sofpironium = BBI-4000
Source：5.3.3.4-1 Figure 11-7 及び Table 14.2.2.7～Table 14.2.2.9 より改変

表 2.7.6.6-16　血漿中 BBI-4010 の薬物動態パラメータの要約（パート 1）処置 C、処置 D 及び処置 E（評価可能な薬物動態解析対象集団）

Pharmacokinetic Parameters	Treatment C	Treatment D	Treatment E
$AUC_{0\text{-}t}$ (ng·hr/mL)	3.961 (498.7) [n=6]	4.549 (111.5) [n=3]	8.984 (.) [n=1]
$AUC_{0\text{-}inf}$ (ng·hr/mL)	5.879 (348.0) [n=5]	8.543 (87.5) [n=2]	10.19 (.) [n=1]
$AUC_{\%Extrap}$ (%)	21.53 ± 25.268 [n=5]	22.34 ± 10.050 [n=2]	11.87 ± . [n=1]
C_{max}(ng/mL)	0.4966 (155.8) [n=6]	0.2659 (59.0) [n=3]	0.3240 (.) [n=1]
t_{max} (hr)	3.004 (1.00, 5.01) [n=6]	3.005 (2.01, 8.04) [n=3]	12.056 (12.06, 12.06) [n=1]
Kel (1/hr)	0.1146 ± 0.053610 [n=5]	0.05083 ± 0.00045407 [n=2]	0.05304 ± . [n=1]
$t_{1/2}$ (hr)	7.447 ± 3.9996 [n=5]	13.638 ± 0.1218 [n=2]	13.067 ± . [n=1]

Treatment C：1 日目に BBI-4000 gel 15%を 1.34 mL 塗布
Treatment 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 1.34 mL 併用塗布
Treatment 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 1.34 mL 併用塗布
AUCs and C_{max} are presented as geometric mean and geometric CV%.
t_{max} are presented as Median (Minimum, Maximum).
Other parameters are presented as arithmetic mean ± SD.
Source：5.3.3.4-1 Table 11-12 及び Table 14.2.2.10～Table 14.2.2.12 より改変

表 2.7.6.6-17　尿中 BBI-4010 の排泄パラメータの要約（パート 2）処置 C 及び処置 D（薬物動態解析対象集団）

Pharmacokinetic Parameters	Treatment C	Treatment D
$Ae_{(0-6)}$ (µg)	8.642 ± 19.850 [n=24]	1.711 ± 3.7918 [n=24]
$Ae_{(6-12)}$ (µg)	8.249 ± 22.281 [n=23]	2.568 ± 6.8894 [n=24]
$Ae_{(12-16)}$ (µg)	4.367 ± 13.118 [n=23]	1.410 ± 3.8339 [n=22]
$Ae_{(16-24)}$ (µg)	6.624 ± 14.338 [n=23]	2.696 ± 7.2763 [n=24]
$Ae_{(24-30)}$ (µg)	2.922 ± 6.5216 [n=23]	2.013 ± 6.4226 [n=24]
$Ae_{(30-36)}$ (µg)	1.925 ± 4.7938 [n=23]	1.483 ± 4.3444 [n=24]
$Ae_{(36-40)}$ (µg)	0.9154 ± 2.0112 [n=23]	0.6426 ± 1.3027 [n=24]
$Ae_{(40-48)}$ (µg)	1.487 ± 3.4705 [n=23]	1.179 ± 3.1908 [n=24]
$CumAe_{(0-48)}$ (µg)	35.48 ± 77.125 [n=23]	13.59 ± 35.375 [n=24]
CL_r (L/hr)	12.51 ± 7.0893 [n=6]	11.82 ± 2.2403 [n=3]

Treatment C：1 日目に BBI-4000 gel 15%を 1.34 mL 塗布
Treatment 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 1.34 mL 併用塗布
Parameters are presented as arithmetic mean ± SD.
Source：5.3.3.4-1 Table 11-16 及び Table 14.2.7.1、Table 14.2.7.2 より改変

表 2.7.6.6-18　BBI-4000 gel 15%を単独塗布又はシメチジン 800 mg と併用塗布した場合の尿中 BBI-4010 の排泄パラメータの統計的比較の要約（パート 2）（薬物動態解析対象集団）

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

Treatment C：1 日目に BBI-4000 gel 15%を 1.34 mL 塗布
Treatment 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 1.34 mL 併用塗布
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 及び Table 14.2.7.3 より改変

(4) 安全性の結果

1) 有害事象

有害事象の重症度は、局所忍容性の評価のみ「最小」、「軽度」、「中等度」、「重度」の4段階で評価され、その他の事象は「軽度」、「中等度」、「重度」の3段階で評価された。

副作用の定義は、BBI-4000 gel との関連性を治験責任医師が「Likely」、「Probably」、「Possibly」、「Unlikely」、「Unrelated」の5段階で判断し、そのうち「Possibly」以上と判断した有害事象とした。

A) パート1

パート1における有害事象及び副作用のSOC又はPT別の発現被験者数（割合）を表2.7.6.6-19及び表2.7.6.6-20に示す。

有害事象を発現した被験者数は、10/24名（42%）であり、処置Aでは4/24名（17%）、処置Bでは10/24名(42%)であった。最も多く報告された有害事象は悪心4/24名(17%)であり、次いで傾眠3/24名（13%）であった。適用部位の有害事象（紅斑、疼痛及びそう痒感）は全体で5名（21%）に報告された。すべての適用部位の有害事象が治験責任医師により、最小と判断され、その他の事象は軽度と判断された。

副作用を発現した被験者数は、6/24名（25%）であり、処置A及び処置Bともに4/24名（17%）であった。

表 2.7.6.6-19　有害事象の一覧（パート1）

SOC	処置		
PT	A	B	パート1
投与被験者数	24 (100%)	24 (100%)	24 (100%)
TEAE発現被験者数	4 (17%)	10 (42%)	10 (42%)
胃腸障害	2 (8%)	4 (17%)	6 (25%)
下痢	0 (0%)	2 (8%)	2 (8%)
口内乾燥	1 (4%)	0 (0%)	1 (4%)
悪心	1 (4%)	3 (13%)	4 (17%)
一般・全身障害および投与部位の状態	3 (13%)	4 (17%)	5 (21%)
適用部位紅斑	0 (0%)	2 (8%)	2 (8%)
適用部位疼痛	1 (4%)	0 (0%)	1 (4%)
適用部位そう痒感	2 (8%)	2 (8%)	2 (8%)
感染症および寄生虫症	1 (4%)	0 (0%)	1 (4%)
せつ	1 (4%)	0 (0%)	1 (4%)
代謝および栄養障害	0 (0%)	1 (4%)	1 (4%)
食欲減退	0 (0%)	1 (4%)	1 (4%)
神経系障害	1 (4%)	3 (13%)	3 (13%)
浮動性めまい	1 (4%)	1 (4%)	2 (8%)
傾眠	0 (0%)	3 (13%)	3 (13%)
皮膚および皮下組織障害	0 (0%)	2 (8%)	2 (8%)
そう痒症	0 (0%)	1 (4%)	1 (4%)
斑状皮疹	0 (0%)	1 (4%)	1 (4%)

Treatment A：1日目にBBI-4000 gel 15%を1.34 mL塗布
Treatment 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1.34 mL併用塗布
MedDRA/J® Version 21.0
TEAEs = Treatment-emergent adverse events
1人の被験者に2つ以上の有害事象が発現した場合、同一事象であれば1名とし、異なる事象であればそれぞれ1名として取り扱う。
Source：5.3.3.4-1 Table 12-1、Table 14.3.1.1.1より改変

表 2.7.6.6-20　副作用の一覧（パート 1）

SOC	処置		
PT	A	B	パート 1
投与被験者数	24 (100%)	24 (100%)	24 (100%)
副作用発現被験者数	4 (17%)	4 (17%)	6 (25%)
胃腸障害	2 (8%)	0 (0%)	2 (8%)
口内乾燥	1 (4%)	0 (0%)	1 (4%)
悪心	1 (4%)	0 (0%)	1 (4%)
一般・全身障害および投与部位の状態	3 (13%)	4 (17%)	5 (21%)
適用部位紅斑	0 (0%)	2 (8%)	2 (8%)
適用部位疼痛	1 (4%)	0 (0%)	1 (4%)
適用部位そう痒感	2 (8%)	2 (8%)	2 (8%)
感染症および寄生虫症	1 (4%)	0 (0%)	1 (4%)
せつ	1 (4%)	0 (0%)	1 (4%)
神経系障害	1 (4%)	0 (0%)	1 (4%)
浮動性めまい	1 (4%)	0 (0%)	1 (4%)

Treatment A：1 日目に BBI-4000 gel 15%を 1.34 mL 塗布
Treatment 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 1.34 mL 併用塗布
MedDRA/J® Version 21.0
1 人の被験者に 2 つ以上の副作用が発現した場合、同一事象であれば 1 名とし、異なる事象であればそれぞれ 1 名として取り扱う。
Source：5.3.3.4-1 Appendix 16.2.7.1.1、Appendix 16.2.7.1.2 より改変

B)　パート 2

パート 2 における有害事象及び副作用の SOC 又は PT 別の発現被験者数（割合）を表 2.7.6.6-21 及び表 2.7.6.6-22 に示す。

有害事象を発現した被験者数は、13/24 名（54%）であり、処置 C では 4/24 名（17%）、処置 D では 6/24 名（25%）、処置 E では 7/24 名（29%）であった。最も多く報告された有害事象は適用部位紅斑 4/24 名（17%）であった。適用部位の有害事象（紅斑、疼痛及びそう痒感）は全体で 5/24 名（21%）に報告された。すべての適用部位の有害事象が治験責任医師により最小又は軽度と判断された。また、全身性の有害事象は便秘 1 名、下痢 1 名が治験責任医師により中等度と判断され、その他はすべて軽度と判断された。

副作用を発現した被験者数は、9/24 名（38%）であり、処置 C では 4/24 名（17%）、処置 D では 5/24 名（21%）、処置 E では 1/24 名（4%）であった。

表 2.7.6.6-21　有害事象の一覧（パート 2）

SOC	処置			
PT	C	D	E	パート 2
投与被験者数	24 (100%)	24 (100%)	24 (100%)	24 (100%)
TEAE 発現被験者数	4 (17%)	6 (25%)	7 (29%)	13 (54%)
胃腸障害	2 (8%)	2 (8%)	2 (8%)	4 (17%)
腹部膨満	0 (0%)	0 (0%)	2 (8%)	2 (8%)
腹部圧痛	0 (0%)	0 (0%)	1 (4%)	1 (4%)
便秘	0 (0%)	0 (0%)	1 (4%)	1 (4%)
下痢	0 (0%)	1 (4%)	0 (0%)	1 (4%)
口内乾燥	2 (8%)	1 (4%)	0 (0%)	2 (8%)
一般・全身障害および投与部位の状態	3 (13%)	3 (13%)	3 (13%)	8 (33%)
適用部位紅斑	3 (13%)	1 (4%)	1 (4%)	4 (17%)
適用部位疼痛	0 (0%)	1 (4%)	0 (0%)	1 (4%)
適用部位そう痒感	1 (4%)	0 (0%)	0 (0%)	1 (4%)
疲労	0 (0%)	0 (0%)	2 (8%)	2 (8%)
口渇	0 (0%)	1 (4%)	0 (0%)	1 (4%)
臨床検査	1 (4%)	0 (0%)	0 (0%)	1 (4%)
尿量減少	1 (4%)	0 (0%)	0 (0%)	1 (4%)
神経系障害	0 (0%)	1 (4%)	1 (4%)	2 (8%)
体位性めまい	0 (0%)	1 (4%)	0 (0%)	1 (4%)
頭痛	0 (0%)	0 (0%)	1 (4%)	1 (4%)
精神障害	0 (0%)	1 (4%)	0 (0%)	1 (4%)
不眠症	0 (0%)	1 (4%)	0 (0%)	1 (4%)
腎および尿路障害	3 (13%)	0 (0%)	0 (0%)	3 (13%)
排尿困難	1 (4%)	0 (0%)	0 (0%)	1 (4%)
尿意切迫	1 (4%)	0 (0%)	0 (0%)	1 (4%)
頻尿	1 (4%)	0 (0%)	0 (0%)	1 (4%)
排尿躊躇	1 (4%)	0 (0%)	0 (0%)	1 (4%)
尿閉	2 (8%)	0 (0%)	0 (0%)	2 (8%)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	0 (0%)	0 (0%)	1 (4%)	1 (4%)
咽喉刺激感	0 (0%)	0 (0%)	1 (4%)	1 (4%)

Treatment C：1 日目に BBI-4000 gel 15%を 1.34 mL 塗布
Treatment 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 1.34 mL 併用塗布
Treatment 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 1.34 mL 併用塗布
MedDRA/J® Version 21.0
TEAEs = Treatment-emergent adverse events
1 人の被験者に 2 つ以上の有害事象が発現した場合、同一事象であれば 1 名とし、異なる事象であればそれぞれ 1 名として取り扱う。
Source：5.3.3.4-1 Table 12-2、Table 14.3.1.1.2 より改変

表 2.7.6.6-22　副作用の一覧（パート 2）

SOC	処置			
PT	C	D	E	パート 2
投与被験者数	24 (100%)	24 (100%)	24 (100%)	24 (100%)
副作用発現被験者数	4 (17%)	5 (21%)	1 (4%)	9 (38%)
胃腸障害	2 (8%)	1 (4%)	0 (0%)	2 (8%)
口内乾燥	2 (8%)	1 (4%)	0 (0%)	2 (8%)
一般・全身障害および投与部位の状態	3 (13%)	3 (13%)	1 (4%)	6 (25%)
適用部位紅斑	3 (13%)	1 (4%)	1 (4%)	4 (17%)
適用部位疼痛	0 (0%)	1 (4%)	0 (0%)	1 (4%)
適用部位そう痒感	1 (4%)	0 (0%)	0 (0%)	1 (4%)
口渇	0 (0%)	1 (4%)	0 (0%)	1 (4%)
臨床検査	1 (4%)	0 (0%)	0 (0%)	1 (4%)
尿量減少	1 (4%)	0 (0%)	0 (0%)	1 (4%)
神経系障害	0 (0%)	1 (4%)	0 (0%)	1 (4%)
体位性めまい	0 (0%)	1 (4%)	0 (0%)	1 (4%)
精神障害	0 (0%)	1 (4%)	0 (0%)	1 (4%)
不眠症	0 (0%)	1 (4%)	0 (0%)	1 (4%)
腎および尿路障害	3 (13%)	0 (0%)	0 (0%)	3 (13%)
排尿困難	1 (4%)	0 (0%)	0 (0%)	1 (4%)
尿意切迫	1 (4%)	0 (0%)	0 (0%)	1 (4%)
頻尿	1 (4%)	0 (0%)	0 (0%)	1 (4%)
排尿躊躇	1 (4%)	0 (0%)	0 (0%)	1 (4%)
尿閉	2 (8%)	0 (0%)	0 (0%)	2 (8%)

Treatment C：1 日目に BBI-4000 gel 15%を 1.34 mL 塗布
Treatment 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 1.34 mL 併用塗布
Treatment 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 1.34 mL 併用塗布
MedDRA/J® Version 21.0
1 人の被験者に 2 つ以上の副作用が発現した場合、同一事象であれば 1 名とし、異なる事象であればそれぞれ 1 名として取り扱う。
Source：5.3.3.4-1 Appendix 16.2.7.2.1、Appendix 16.2.7.2.2 より改変

2)　死亡、その他の重篤な有害事象及び他の重要な有害事象

A)　死亡

本治験中に死亡は認められなかった。

B)　その他の重篤な有害事象

本治験中に重篤な有害事象は認められなかった。

C)　他の重要な有害事象

中止又は投与中断の理由となった有害事象を他の重要な有害事象と定義した。該当する被験者はいなかった。

3)　臨床検査

血液学的検査､血清生化学及び尿検査について､特記すべき変化は認められなかった。

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

バイタルサイン及び 12 誘導心電図について、特記すべき変化は認められなかった。

3. 結論

CYP2D6 の阻害剤であるパロキセチン塩酸塩を BBI-4000 gel 15%と併用投与すると、BBI-4000 の C_{max} 及び $AUC_{0\text{-}inf}$ はそれぞれ 112%及び 136%増加した。また、BBI-4010 の C_{max} 及び $AUC_{0\text{-}inf}$ はそれぞれ 33%及び 40%増加した。

OCT2/MATE1/MATE2-K 阻害剤であるシメチジンを BBI-4000 gel 15%と併用投与すると、BBI-4000 の C_{max} 及び $AUC_{0\text{-}t}$ はそれぞれ 59%及び 37%減少し、48 時間での CL_r は 35%増加した。なお、CL_r の推定のための被験者数は少ないため、結果は慎重に解釈する必要がある。

感度分析で投与順序効果が観察されなかったため、データを統合し ANOVA を再実行した。統合した結果では、CYP3A4 阻害剤であるイトラコナゾールは BBI-4000 の C_{max} を 91%低下させ、AUC を 83%～87%低下させた。

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、本治験の健康被験者に対して安全であり良好な忍容性を示した。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傾向は認められなかった。

2.7.6.7 臨床薬理試験（BBI-4000-CL-106）

資料番号 5.3.4.1-1

1. 試験方法

試験方法の概要を表 2.7.6.7-1 に示す。

表 2.7.6.7-1 試験方法の概要

項目	内容
治験の標題	健康成人志願者を対象として、腋窩多汗症の臨床推奨用量として想定している 6 倍量の BBI-4000 gel 15%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するための 4 期クロスオーバー、無作為化、二重盲検、基剤及び実薬対照試験
開発のフェーズ	第 I 相
治験の目的	1. 主要目的 腋窩多汗症の臨床推奨用量として想定している 6 倍量の BBI-4000 gel 15%（以下、6 倍量の BBI-4000 gel 15%）を単回塗布したときの QTcF 間隔に及ぼす影響を評価する。 2. 副次目的 (1) 6 倍量の BBI-4000 gel 15%の単回塗布が他の心電図パラメータ［心拍数（HR）、PR 間隔、QRS 間隔、試験治療下で発現した T 波の形態及び U 波の存在］に及ぼす影響を評価する (2) 6 倍量の BBI-4000 gel 15%単回塗布後の BBI-4000 及び BBI-4010 の薬物動態を評価する (3) 6 倍量の BBI-4000 gel 15%単回塗布時の安全性及び忍容性を評価する (4) 本治験の分析感度を示すために、経口投与のモキシフロキサシン 400 mg を陽性対照として、微小な QTc 間隔に対する影響を検出する
デザイン	4 期クロスオーバー、無作為化、二重盲検（6 倍量の BBI-4000 gel 15%及び BBI-4000 gel 0%に関して）、実薬対照［モキシフロキサシン及び想定している臨床推奨用量（1 倍量）の BBI-4000 gel 15%（以下、1 倍量の BBI-4000 gel 15%）に関して］、単回投与 TQT 試験
対象	1. 組入れ基準 以下の基準をすべて満たす被験者候補を本治験に組入れる。 (1) 健康な成人（男性又は女性）で、スクリーニング時に 18 歳以上 55 歳以下 (2) 継続的な非喫煙者であり、1 期の初回入院時（-1 日目）の過去 3 ヵ月以上及び治験期間を通してニコチンを含む製品を使用していない（被験者候補の自己申告に基づく） (3) スクリーニング時の BMI が 18.0 以上 33.0 kg/m^2 以下 (4) 治験責任医師又は治験分担医師の判断として、医学的に健康であり、スクリーニング結果（既往歴、診察所見、臨床検査値、バイタルサイン、又は安全性 12 誘導心電図検査等）に臨床的に重大な異常がない。スクリーニング時の臨床検査値が異常であった場合には、被験者の適格性を確認するために 1 回のみ再検査することができる (5) 性的活動がある妊娠可能な女性は、定期的に妊娠検査を受けること及びスクリーニング時から最終的な追跡調査連絡時まで、医学的に許容される避妊法を用いることに同意しなければならない。医学的に許容される避妊法の例は以下のとおり 1) 治験期間中の禁欲やパートナーの不妊処置（精管切除等） 2) スクリーニングの 2 ヵ月前に開始したホルモン製剤による避妊（経口、注射及び埋め込み型） 3) 子宮内避妊具の装着（装着から 1 週間経過している）又は適切なバリア法の実施（男性や女性のコンドーム、子宮頸部キャップ／ペッサリ

表 2.7.6.7-1　試験方法の概要（続き）

項目	内容
	一及び殺精子剤等）を含む、ホルモン製剤以外の 2 種類の避妊法の併用 なお、以下に該当する女性は、妊娠の可能性がないと考える。 1) 閉経後 2 年以上無月経であることの記録がある 2) 初回投与の 6 ヵ月以上前に、子宮鏡下避妊法、両側卵管摘出術、子宮摘出手術、両側卵管結紮術又は両側卵巣摘出術を受けている (6) 精管切除術を受けていない男性被験者候補は、治験期間中及び最終投与後 90 日間が経過するまで、殺精子剤入りコンドームを使用する又は性交を控えることに同意しなければならない（治験薬初回投与の 4 ヵ月以上前に精管切除術を受けた場合には制限はないが、治験薬初回投与前 4 ヵ月以内に精管切除術を受けた場合は、切除術を受けていない男性被験者候補と同じ制限に従わなければならない） (7) 男性被験者候補は治験薬初回投与から最終投与後 90 日間が経過するまでは精子を提供しないことに同意しなければならない (8) IRB が承認した ICF に最初の治験手順を実施する前に署名し、本治験の要件を理解して遵守し、治験責任医師との意思疎通が可能である
対象	2. 除外基準 以下の基準に 1 つでも当てはまる被験者候補は治験の対象から除外する。 (1) スクリーニング時又は初回入院時（-1 日目）の心電図が第 2 度又は第 3 度房室ブロックを示し、その解釈が不可能である若しくは異常である。又は以下のうちの一つ以上を示している 1) QRS 間隔が 110 msec を超える 2) QTcF 間隔が 450 msec を超える 3) PR 間隔が 200 msec を超える 4) HR が 40 bpm 未満 5) T 波形態異常 6) 治験責任医師及び／又は治験分担医師が臨床的に意義があると判断した洞調律以外の調律が認められる (2) 原因不明の失神、既知の QT 延長症候群、心不全、心筋梗塞、狭心症又は臨床的に意義のある臨床検査値異常（低カリウム血症、高カルシウム血症又は低マグネシウム血症等）等の TdP の危険因子となる既往歴がある。また、QT 延長症候群やブルガダ症候群の家族歴又は 40 歳前の心突然死の家族歴がある (3) スクリーニング時の仰臥位収縮期血圧が 140 mm Hg を超える、若しくは 90 mm Hg 未満である又は仰臥位拡張期血圧が 90 mm Hg を超える、若しくは 50 mm Hg 未満である。入院時（-1 日目）の仰臥位収縮期血圧が 150 mm Hg を超える、若しくは 90 mm Hg 未満である又は仰臥位拡張期血圧が 95 mm Hg を超える、若しくは 50 mm Hg 未満である (4) スクリーニング時又は入院時（-1 日目）の安静時 HR が 40 bpm 未満である、若しくは 100 bpm を超えている (5) ここ最近、心筋梗塞や不整脈を含む不安定心血管疾患がある (6) 現在多汗症である又は多汗症の既往歴がある (7) 腋窩、上腕外側、大腿部内側又は腹部の皮膚又は皮下組織の状態から、ゲル剤の塗布又は吸収の妨げになると、治験責任医師又は治験分担医師が判断している。なお、それらの部位に瘢痕や皮脂嚢胞があっても、ゲル剤の吸収を妨げる可能性がないと治験責任医師が判断した場合は除外基準に該当しない。更に、それらの部位の皮膚に入れ墨があっても、塗布部位の忍容性評価の妨げにならないと治験責任医師が判断した場合は除外基準に該当しない (8) 法的、精神的、若しくは身体的に不適格である又は精神疾患（うつ病、不安等）を含む重大な精神的／情緒的問題がスクリーニング時に認められる又は治験実施中に発現することが合理的に想定されると治験責任医師が判断している

表 2.7.6.7-1　試験方法の概要（続き）

項目	内容
	(9) 治験責任医師又は指名されたスタッフが、代謝障害、アレルギー性疾患、皮膚障害、肝障害、腎障害、血液学的障害、肺障害、心血管障害、胃腸障害、神経学的障害又は精神障害のいずれかの重大な既往がある又は臨床症状があると判断した (10) 治験責任医師又は指名されたスタッフが、治験結果に影響を及ぼす可能性がある又は治験参加により被験者のリスクが増大すると考えられる何らかの疾患の既往があると判断した (11) 1 型／2 型糖尿病、甲状腺疾患、腎機能障害、肝機能障害、悪性腫瘍、緑内障、閉塞性腸疾患、腸運動障害、閉塞性尿路疾患、重症筋無力症、良性前立腺肥大症、神経学的異常、精神医学的異常、シェーグレン症候群又は眼乾燥症候群の既往がある。又は正常な汗の産生に変化をもたらす可能性がある、若しくは抗コリン薬の使用により増悪する可能性があると治験責任医師又は治験分担医師が判断した心臓異常の既往がある (12) 治験薬投与前 24 時間以内及び PK 採血日に、腋窩部に処方された制汗剤若しくは市販の制汗剤を塗布した。又は腋窩部、上腕、大腿部若しくは腹部に何らかの局所薬を塗布した (13) 1 期の入院時（-1 日目）の前 30 日以内及び治験期間全体を通して何らかのコリン作動薬（ベタネコール等）を使用した (14) 入院時（-1 日目）の前 28 日以内に CYP3A4 の強力な誘導剤［セントジョーンズワート（セイヨウオトギリソウ）を含む］を使用した。また、1 期の入院時（-1 日目）の前 14 日以内及び治験期間を通して CYP3A4、CYP2D6、OCT2 及び MATE1／MATE2 K トランスポーターの強力な阻害剤を使用した (15) 非ステロイド系抗炎症薬やスクラルファートを含む処方薬（経口避妊薬及びホルモン補充療法は除く）及び QT/QTc 間隔を延長させることが既知の薬剤又は生薬・漢方製剤を初回投与前 28 日若しくは半減期の 5 倍のいずれか長い方の期間内に使用又は市販薬、ビタミン剤、若しくはサプリメント（オメガ 3 魚油を含む）を初回投与前 7 日以内に使用した (16) HIV、HBsAg 又は HCV のスクリーニング時の結果が陽性である (17) スクリーニング時又は初回入院時に尿中薬物又はアルコール検査結果が陽性である (18) スクリーニング前 30 日以内にウイルス症候群を含む臨床的に重要な疾患に罹患している (19) 妊娠している（若しくは今後 6 ヵ月以内の妊娠を計画している）女性又は現在授乳中の女性 (20) 他の治験薬若しくは医療機器の試験に参加又は初回投与前 30 日若しくは半減期の 5 倍のいずれか長い方の期間内に他の治験薬を投与された (21) BBI-4000 の投与経験がある (22) 初回投与前 6 ヵ月以内のいずれかの時点で週当たり 28 単位を超えるエタノールを摂取した（エタノール 1 単位はビール 8 オンス、ワイン 4 オンス、蒸留酒 1 オンスに相当）又はアルコール中毒／薬物乱用／化学物質乱用の既往がある (23) 各期の入院時（-1 日目）の前 72 時間以内及び各期の PK 評価用検体採取期間中にアルコール、カフェイン又はキサンチン含有製品を摂取した (24) 初回投与前 14 日以内及び治験期間を通してセビリアオレンジ、グレープフルーツ又はグレープフルーツジュースを摂取した (25) 治験実施医療機関への入院の 96 時間（4 日）前から追跡調査連絡を実施するまでに、筋肉痛又は筋損傷を引き起こす恐れがある激しい運動（コンタクトスポーツ等）を行った

表 2.7.6.7-1　試験方法の概要（続き）

項目	内容
	(26) ICF への署名前 60 日以内に 500 mL を超える献血を行った又は大量の失血があった (27) 治験への完全な参加を妨げ、治験手順の不遵守に至る恐れがある又は被験者の安全上の懸念が生じる可能性がある、何らかの医学的、心理学的又は社会的な問題が認められると治験責任医師又は治験分担医師が判断した (28) 1 期の入院時（-1 日目）の前 30 日以内に何らかの大手術を受けた又は治験期間中に何らかの手術を受ける予定である (29) 治験に参加することで被験者に許容できないリスクを与えると考えられる又は治験中に実施する評価を妨げる可能性がある臨床検査値異常が認められると治験責任医師又は指名されたスタッフが判断 (30) 抗コリン薬又はモキシフロキサシンを含むフルオロキノロン系抗生物質に対する既知の過敏症又は薬物反応がある (31) 複数回の静脈穿刺を受けることができない又は受ける意思がない (32) スクリーニング時の推定クレアチニンクリアランスが 90 mL/min 未満である (33) Brickell Biotech 社、本治験に関与する開発業務受託機関の従業員、治験責任医師又は本治験に関与する従業員の近親者（配偶者、子、親、兄弟姉妹、兄弟姉妹の子）である (34) 初回投与前 30 日以内及び治験期間を通して、決められた食事以外の食事をしていると治験責任医師又は治験分担医師が判断した
被験者数	1. 目標被験者数：60 名 2. 安全性解析対象被験者数：60 名 3. 薬物動態解析対象被験者数：60 名
被験薬	1. BBI-4000 gel 0%（基剤）：1 押し分（1 回分）に BBI-4000 を含有しない 2. BBI-4000 gel 15% : 1 押し分（1 回分）に BBI-4000 として約 86.5 mg 含有する 3. モキシフロキサシン 400 mg : 1 錠中にモキシフロキサシンを 400 mg 含有する
投与量・投与方法	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 回受ける（各期 1 回）。なお、各期の間は 7 日間以上の休薬期間を設ける。 1. 治療 ST 群： 6 倍量の BBI-4000 gel 15%を、テンプレートを使用して以下のように塗布し（計 12 回分塗布、BBI-4000 の塗布量計約 1038 mg）、塗布部位を密封包帯で覆う。 ・ BBI-4000 gel 15%の 1 回分の塗布量（約 86.5 mg）を各腋窩に 1 回塗布（計約 173 mg 塗布） ・ BBI-4000 gel 15%の 1 回分の塗布量（約 86.5 mg）を各上腕外側に 1 回塗布（計約 173 mg 塗布） ・ BBI-4000 gel 15%の 2 回分の塗布量（約 86.5 mg×2）を各大腿部内側に 1 回塗布（計約 346 mg 塗布） ・ BBI-4000 gel 15%の 4 回分の塗布量（約 86.5 mg×4）を腹部に塗布（約 346 mg 塗布） 2. 治療 P 群： 治療 ST 群と同じ塗布回数分（計 12 回分）の BBI-4000 gel 0%を、テンプレートを使用して以下のように塗布し（BBI-4000 の塗布量計 0 mg）、塗布部位を密封包帯で覆う。 ・ BBI-4000 gel 0%の 1 回分の塗布量（0 mg）を各腋窩に 1 回塗布 ・ BBI-4000 gel 0%の 1 回分の塗布量（0 mg）を各上腕外側に 1 回塗布 ・ BBI-4000 gel 0%の 2 回分の塗布量（0 mg×2）を各大腿部内側に 1 回塗布 ・ BBI-4000 gel 0%の 4 回分の塗布量（0 mg×4）を腹部に塗布

表 2.7.6.7-1　試験方法の概要（続き）

項目	内容
	3. 治療 T 群： 1 倍量の BBI-4000 gel 15%及び BBI-4000 gel 0%を、治療 ST 群と同じ塗布回数、テンプレートを使用して以下のように塗布するが（計 12 回分塗布、BBI-4000 の塗布量計約 173 mg）、塗布部位は密封包帯で覆わない。 ・ BBI-4000 gel 15%の 1 回分の塗布量（約 86.5 mg）を各腋窩に 1 回塗布（計約 173 mg 塗布） ・ BBI-4000 gel 0%の 1 回分の塗布量（0 mg）を各上腕外側に 1 回塗布 ・ BBI-4000 gel 0%の 2 回分の塗布量（0 mg×2）を各大腿部内側に 1 回塗布 ・ BBI-4000 gel 0%の 4 回分の塗布量（0 mg×4）を腹部に塗布） 4. 治療 M 群： モキシフロキサシン 400 mg を約 240 mL の水とともに非盲検下で単回経口投与する。
投与期間	各治療群につき 1 日（単回）
併用療法・併用薬	1. 禁止事項及び併用薬 以下の物質を含有する食品及び飲料の摂取を下記のとおり禁止とする。 (1) キサンチン／カフェイン：各期の入院時（-1 日目）の前 72 時間及び各期の PK 評価用検体採取期間中（ただし治験責任医師により認められた場合を除く） (2) アルコール：各期の入院時（-1 日目）の前 72 時間及び各期の PK 評価用検体採取期間中（ただし治験責任医師により認められた場合を除く） (3) グレープフルーツ／セビリアオレンジ：1 期の入院時（-1 日目）の前 14 日間及び治験期間中 以下の薬剤／治療を下記のとおり禁止とする。 (1) 化粧品、処方薬、制汗剤／体臭防止剤、同様の外用製剤（Drysol®等）、及び手の殺菌剤を治療 ST 群、T 群、P 群の投与前 24 時間以内、及び PK 用採血日に塗布部位に塗布すること (2) 腋窩多汗症に対する以下の治療又は処置を施すこと： 1) ボツリヌス毒素 2) マイクロ波（MiraDry 等）、レーザー等を含む熱分解治療 3) 交感神経切除術 (3) 腋窩、上腕、大腿部若しくは腹部に対する何らかの外科的処置（レーザー脱毛を含む） (4) 1 期の入院時（-1 日目）から 30 日以内及び治験期間を通して何らかのコリン作動薬（ベタネコール等）を使用 (5) 除外基準(14)、(15)に記載された薬剤
観察・検査項目	治験スケジュール 表 2.7.6.7-2 参照
評価項目及び評価基準	1. 主要評価項目 (1) 心臓力学： 基剤で補正したベースラインからの BBI-4000 の QTcF 間隔の変化量（ΔΔQTcF） 2. 副次評価項目： (1) 心臓力学： 1) HR、QTcF 間隔、PR 間隔及び QRS 間隔のベースラインからの変化量（ΔHR、ΔQTcF、ΔPR 及びΔQRS） 2) 基剤で補正したΔHR、ΔPR 及びΔQRS（ΔΔHR、ΔΔPR 及びΔΔQRS） 3) QTcF 間隔、HR、PR 間隔及び QRS 間隔の明確な外れ値 4) T 波の形態変化及び U 波の存在について、試験治療下で発現したそれらの頻度

表 2.7.6.7-1　試験方法の概要（続き）

項目	内容
	(2) 薬物動態 1) BBI-4000 の PK 評価項目 $AUC_{0\text{-}t}$、$AUC_{0\text{-}inf}$、$AUC_{\%extrap}$、C_{max}、t_{max}、K_{el}、CL/F、V_z/F 及び $t_{1/2}$ 2) BBI-4010 の PK 評価項目 $AUC_{0\text{-}t}$、$AUC_{0\text{-}inf}$、$AUC_{\%extrap}$、C_{max}、t_{max}、K_{el} 及び $t_{1/2}$ (3) 安全性及び忍容性： 1) 有害事象 2) 塗布部位の局所忍容性 3　臨床検査（血液学的検査、血清生化学検査、尿検査） 4) バイタルサイン（血圧、HR、呼吸数、口腔温度） 5) 安全性 12 誘導心電図 6) 診察所見
統計解析	1. 解析対象集団 (1) 安全性解析対象集団は、本治験に登録され、治験薬（BBI-4000 gel 15%、モキシフロキサシン又は BBI-4000 gel 0%）を 1 回以上投与したすべての被験者とする (2) 薬物動態解析対象集団は、少なくとも 1 用量の治験薬（BBI-4000 gel 又はモキシフロキサシン）を投与され、少なくとも 1 時点の血漿中濃度が得られたすべての被験者とする (3) 評価可能な薬物動態解析対象集団は、少なくとも 1 用量の BBI-4000 gel（治療 ST 群又は治療 T 群）が投与され、血漿中濃度が 3 回以上連続して測定可能なすべての被験者とする (4) QT/QTc 解析対象集団は、安全性解析対象集団の被験者のうち、ベースラインの QTcF 間隔及び投与後の少なくとも 1 時点で QTcF 間隔のベースラインからの変化量（ΔQTcF）を測定できたすべての被験者とする。心臓力学的心電図パラメータの時点別分析及びカテゴリカル解析は QT/QTc 解析対象集団を対象に実施する (5) PK/QTc 解析対象集団は、薬物動態解析対象集団及び QT/QTc 解析対象集団の双方に属し、投与後 PK データと QTcF データの少なくとも 1 対のデータが得られたすべての被験者とする。C-QTc 解析（血漿中薬物濃度–QTc 解析）は、PK/QTc 解析対象集団を対象に実施する 2. 心臓力学 次の心電図パラメータを測定し計算する：HR、RR 間隔、PR 間隔、QTcF 間隔、QRS 間隔、T 波形態及び U 波の存在 基剤で補正したベースラインからの QTcF 間隔の変化量（ΔΔQTcF）を、Intersection Union Test を用いて投与後の各時点で評価するため、時点別分析に基づいて主要解析を実施する。基剤で補正したベースラインからの HR、PR 間隔及び QRS 間隔の変化量も Intersection Union Test を用いて評価する。 また、BBI-4000 の血漿中濃度と ΔΔQTcF との関係も、データが得られれば線形混合効果モデルのアプローチを用いて評価する。 HR、PR 間隔、QRS 間隔、QTcF 間隔、T 波形態及び U 波の存在の変化については、明確な外れ値の分析を行う。 分析感度もモキシフロキサシンが ΔΔQTcF に及ぼす影響の時点別分析に基づき主要解析と同様のモデルを用いて評価する。 (1) 時点別分析 1) 主要解析 QTcF 間隔の「時点別分析」は、QTcF 間隔のベースラインからの変化量（ΔQTcF）を従属変数、各期、治療順序、時間（時点：カテゴリカル変数）、治験薬（1 倍量の BBI-4000 gel 15%、6 倍量の BBI-4000 gel 15%、モキシフロキサシン及び基剤）及び時間と治療の相互作用を固定効果、ベースラインの QTcF 間隔を共変量として、線形混合効果モデルに基づいて実施する。

表 2.7.6.7-1　試験方法の概要（続き）

項目	内容
統計解析	治療期間中の投与後の時点で反復測定を行う場合は、反復測定間の無構造の共分散行列を規定する。無構造の共分散行列モデルで対応できない場合は、複合対称モデル、自己回帰モデルなど他の共分散行列モデルを検討する。各期及び／又は治療順序の固定効果が有意ではないことが判明した場合は（すなわち $p > 0.1$）、固定効果をモデルから除去し、これらの共変量なしで分析を反復する。BBI-4000 gel 15%の各治療群と、投与後の各時点とで別個に BBI-4000 と基剤を比較するため、この分析から最小二乗（LS）平均及び両側 90%信頼区間を算出する。 投与後のすべての時点について信頼区間の上限が 10 msec を下回る場合、BBI-4000 は QT 間隔延長に対して臨床的に懸念される影響を及ぼさないと結論付けることができる。 2) 副次解析 HR、PR 間隔及び QRS 間隔の解析は、ベースラインから投与後までの変化量（ΔHR、ΔPR 及び ΔQRS）に基づいて実施する。解析に際しては、主要解析と同じモデル（時点別分析モデル）を使用する。 3) 感度分析 感度分析を示すための解析は、QTcF 間隔のベースラインからモキシフロキサシン投与後までの変化量に基づいて実施する。解析に際しては、主要解析に使用したものと同じモデルを使用する。投与 1、2、3 時間後の時点の ΔΔQTcF については、治療の対比（モキシフロキサシンと基剤との差）を、ΔΔQTcF を 5 msec 以下とする片側帰無仮説に対して 5%の有意水準で検定する。 (2) カテゴリカル解析 QTcF 間隔、PR 間隔、QRS 間隔及び HR の明確な外れ値、T 波形態及び U 波の存在を分析した結果は、被験者数と時点数の双方について個数（割合）を表示する表（度数分布表）として集計する。 (3) C-QTc 解析 BBI-4000 の PK プロファイルは変動が大きいことから、C-QTc 解析は探索的なものとみなし、時点別分析の結果が明らかに否定的な場合や、認められた PK プロファイルが C-QTc 解析を支持するものではないと判断された場合は実施しない可能性がある。BBI-4000 の血漿中濃度と ΔΔQTcF との関係は、データが得られれば線形混合効果モデルのアプローチを用いて評価する可能性がある。C-QTc 解析は、ΔΔQTcF に基づいて実施する。 3. 薬物動態解析 (1) 記述統計 BBI-4000 及び BBI-4010 の血漿中濃度及び PK パラメータの数値を、適切な要約統計量を用いて算出する。 (2) モキシフロキサシン 本検体は、被験者が適切なモキシフロキサシン濃度に到達したことを確認するためのものであるため、正式な PK 解析は実施しない。 (3) 基剤 基剤の解析は、BBI-4000 又は BBI-4010 が血漿中に検出されないことを確認するためのものであるため、正式な PK 解析は実施しない。 4. 安全性解析 (1) 有害事象 有害事象は最新版の MedDRA を使用してコード化し、報告された TEAE の被験者数及び件数を治療群別に集計する。報告者が使用した用語、コード化された用語、治療群、重症度及び治療群との因果関係を含む有害事象の被験者別データ一覧を作成する。

表 2.7.6.7-1　試験方法の概要（続き）

項目	内容
統計解析	(2) 心電図、バイタルサイン評価、臨床検査結果及び塗布部位反応の評価 心電図、バイタルサイン評価、臨床検査結果及び塗布部位反応の評価を含む安全性データは、治療群別及び時点別に集計する。 計量値の安全性データは、適切な要約統計量を用いて算出する。また、必要に応じて、ベースラインとの差を算出する。
医学専門家	[redacted]
治験実施医療機関	[redacted]
治験責任医師	[redacted]
治験実施期間	初回被験者登録日 20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日 最終被験者完了日 20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日

表 2.7.6.7-2　治験スケジュール

治験手順		各期の試験日数[b]																	
実施日　日 →	スクリーニング[a]	-1	1															2	追跡調査[e]
実施時点　時間 →		入院開始[c]	-0.75	-0.5	-0.25	0	0.5	1	2	3	4	6	8	9	10.5	12	16[d]	24	
管理手順																			
同意取得	●																		
組入れ／除外基準確認	●	●[f]																	
病歴及び被験者背景調査	●																		
安全性の評価																			
診察[g]	●	●																●[h]	
身長・体重	●																		
安全性 12 誘導心電図、バイタルサイン	●		●[i]								●							●	
臨床検査[j]、妊娠検査（女性のみ）	●	●																●[h]	
尿中薬物・アルコール検査	●	●																	
塗布部位の塗布前評価			●[k]																
塗布部位の局所忍容性評価			●						●[l]			●[l]		●[l]				●[l]	
HIV／肝炎検査	●																		
有害事象の調査										●									
併用薬の調査	●									●									
治験薬投与／心臓力学／PK																			
BBI-4000 gel 15%又は 0%塗布（治療 ST 群、P 群及び T 群）						●[m]													
モキシフロキサシン投与（治療 M 群）						●													
BBI-4000、4010 及び基剤の PK 用採血				●			●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	
モキシフロキサシンの PK 用採血				●			●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	
心臓力学的心電図[n]			●	●	●		●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	
その他の手順																			
塗布部位の洗浄[o]		●																	
入院										●									
外来での来院	●																		

a: 治験薬の初回投与前 28 日以内とするが、治験依頼者が承認した場合はスクリーニング期間の延長をケースバイケースで検討してもよい。
b: 各期の間に 7 日間以上の休薬期間を設ける。休薬期間中に治験実施医療機関は、前回の来院以降に有害事象が発現していないかどうかを確認するため、治験薬を投与されたすべての被験者（治験を早期に中止した被験者を含む）に、治験実施医療機関の標準的手順に従って退院から約 24 時間後に連絡することを試みる。
c: 被験者は各期の-1 日目に治験実施医療機関により指定された時間に入院する。
d: 1 日目の投与 16 時間後は、1 日目の投与時間に応じて 1 日目又は 2 日目になる。
e: 治験実施医療機関は、前回の来院以降に有害事象が発現していないかどうかを確認するため、治験薬を 1 回以上投与したすべての被験者（治験を早期に中止した被験者を含む）に、治験実施医療機関の標準的手順に従って退院から約 24 時間後及び治験薬最終投与から 7（± 2）日後に連絡することを試みる。
f: 1 期のみで実施する。
g: スクリーニング時には詳細に診察し、他のすべての時点では症状に基づいて診察する。症状に基づく診察は治験責任医師又は治験分担医師の判断で任意の時点で実施することができる。
h: 4 期の終了時又は治験の早期中止前に実施する。
i: 投与前 24 時間以内に実施する。
j: 血清生化学検査用検体は、8 時間以上の絶食後に採取するが、脱落又は再検査の場合、被験者は血清生化学検査用検体の採取前に 8 時間絶食していない場合もある。
k: 治療 ST 群、P 群、T 群では 1 日目の投与前に実施する。
l: 治療 ST 群、P 群、T 群の場合に実施する。
m: （治療 ST 群、P 群、T 群の場合）割り付けられた治験薬を塗布する前に、必要に応じて腋窩、上腕、大腿部及び／又は腹部の皮膚を石鹸と水道水で優しく洗浄し、綿布又は綿パッドで乾燥させる。治療 ST 群、P 群ではテンプレートを使用して治験薬を塗布した後、密封用ポリエチレンラップで塗布部位を覆い、粘着テープで固定する。8 時間後、密封用ポリエチレンラップを取り外し、塗布部位を再度、石鹸と水道水で優しく洗浄する。
n: 心臓力学的心電図の各測定時点の前に 10 分以上、被験者は仰臥位で安静を保つ。
o: 必要な場合は各入院時に、被験者は電気カミソリ又はバリカンを使用し、必要に応じて腋窩、上腕、大腿部及び／又は腹部の体毛を短く切りそろえるか又は剃る場合があり、わずかな剃り跡（< 1 mm）が残ることがある。手動カミソリで腋窩、上腕、大腿部及び／又は腹部の体毛を日常的に剃っている被験者は、各入院時にも手動カミソリでこれらの部位の体毛を剃ってよい。治療 ST 群、P 群、T 群では塗布前 24 時間以内に腋窩、上腕、大腿部及び／又は腹部の毛剃り／脱毛／シュガーワックス／無駄毛処理を行うことは認められない。

2. 試験成績

(1) 被験者の内訳

1) 被験者の内訳

被験者の内訳の要約を表 2.7.6.7-3 及び表 2.7.6.7-4 に示す。合計 60 名の被験者が本治験に登録され、12 通りの治療順序のいずれかに無作為に割付けられ、58 名が本治験を完了した。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。

表 2.7.6.7-3　被験者の内訳の要約（1/2）

	Randomized Treatment Sequence					
Category	T, ST, P, M	ST, M, T, P	P, T, M, ST	M, P, ST, T	ST, P, T, M	P, M, ST, T
Enrolled	5 (100%)	5 (100%)	5 (100%)	5 (100%)	5 (100%)	5 (100%)
Completed	4 (80%)	5 (100%)	5 (100%)	5 (100%)	4 (80%)	5 (100%)
Discontinued from Study	1 (20%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	1 (20%)	0 (0%)
Adverse Event	1 (20%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)
Personal Reason	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	1 (20%)	0 (0%)
Included in Evaluable PK Population	5 (100%)	5 (100%)	5 (100%)	5 (100%)	5 (100%)	5 (100%)

ST：治療 ST 群、P：治療 P 群、T：治療 T 群、M：治療 M 群
Source : 5.3.4.1-1 Table 10-1 及び Table 14.1.1.1 より改変

表 2.7.6.7-4　被験者の内訳の要約（2/2）

	Randomized Treatment Sequence						
Category	T, ST, M, P	M, T, P, ST	P, T, ST, M	T, M, P, ST	ST, P, M, T	M, ST, T, P	Overall
Enrolled	5 (100%)	5 (100%)	5 (100%)	5 (100%)	5 (100%)	5 (100%)	60 (100%)
Completed	5 (100%)	5 (100%)	5 (100%)	5 (100%)	5 (100%)	5 (100%)	58 (97%)
Discontinued from Study	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	2 (3%)
Adverse Event	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	1 (2%)
Personal Reason	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	1 (2%)
Included in Evaluable PK Population	5 (100%)	5 (100%)	5 (100%)	5 (100%)	5 (100%)	5 (100%)	60 (100%)

ST：治療 ST 群、P：治療 P 群、T：治療 T 群、M：治療 M 群
Source : 5.3.4.1-1 Table 10-2 及び Table 14.1.1.2 より改変

2) 被験者の取扱い

BBI-4000 及び BBI-4010 の薬物動態解析では、BBI-4000 又は BBI-4010 血漿中濃度が 3 回以上連続で測定可能であった被験者のみを「評価可能な薬物動態解析対象集団」として解析した。評価可能な薬物動態解析対象集団の被験者の内訳を治療群ごとに表 2.7.6.7-5 に示す。

表 2.7.6.7-5　治療群ごとの被験者の内訳（評価可能な薬物動態解析対象集団）

	治療 ST 群	治療 T 群
BBI-4000	60 名	35 名
BBI-4010	58 名	19 名

Source：5.3.4.4-1 Table 14.2.1.1、Table 14.2.1.2、Table 14.2.2.1 及び Table 14.2.2.2 より改変

3) 治療の遵守／曝露

4 期の被験者 1022（治療 T 群）で、当該被験者の右腕外側に BBI-4000 gel 0%の局所塗

布を予定していたが、誤って BBI-4000 gel 15%を塗布した。約 3 分後に、誤って塗布した薬剤を洗い落とした。この逸脱は、皮膚から吸収された BBI-4000 の量がわからないため、重大とみなし、当該被験者を薬物動態解析対象集団の記述統計から除外した。当該被験者は十分な測定可能データがなかったため、BBI-4000 及び BBI-4010 の薬物動態解析時の治療 T 群の評価可能な薬物動態解析集団からも除外した。その他の治験実施計画書からの逸脱には、文書の誤り、検体処理のミス、心電図検査中の体位制限時間からの逸脱、薬物相互作用が不明の併用薬の使用があったが、いずれも PK 解析結果や本治験の結論に影響を及ぼさないものと判断された。

(2) 人口統計学的及び他の基準値の特性

安全性解析対象集団の人口統計学的及び他の基準値の特性を表 2.7.6.7-6 及び表 2.7.6.7-7 に示す。

表 2.7.6.7-6　人口統計学的及び他の基準値の特性（安全性解析対象集団）（1/2）

		Randomized Treatment Sequence					
Trait		T, ST, P, M N=5	ST, M, T, P N=5	P, T, M, ST N=5	M, P, ST, T N=5	ST, P, T, M N=5	P, M, ST, T N=5
Sex	Female	1 (20%)	4 (80%)	3 (60%)	3 (60%)	3 (60%)	2 (40%)
	Male	4 (80%)	1 (20%)	2 (40%)	2 (40%)	2 (40%)	3 (60%)
Race	American Indian or Alaska Native	0 (0%)	0 (0%)	1 (20%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)
	Black or African American	1 (20%)	0 (0%)	2 (40%)	1 (20%)	0 (0%)	0 (0%)
	White	4 (80%)	5 (100%)	2 (40%)	4 (80%)	5 (100%)	4 (80%)
	White, Black or African American	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	1 (20%)
Ethnicity	Hispanic or Latino	3 (60%)	5 (100%)	1 (20%)	3 (60%)	4 (80%)	3 (60%)
	Not Hispanic or Latino	2 (40%)	0 (0%)	4 (80%)	2 (40%)	1 (20%)	2 (40%)
Age* (yr)	n	5	5	5	5	5	5
	Mean	37.8	34.4	37.4	39.4	41.2	32.4
	SD	12.64	11.39	11.01	12.16	8.53	15.18
	Minimum	26	23	21	21	31	19
	Median	33.0	29.0	37.0	44.0	39.0	28.0
	Maximum	55	49	48	52	54	55
Weight (kg)	n	5	5	5	5	5	5
	Mean	75.36	67.36	76.96	73.62	75.02	76.84
	SD	17.207	7.793	7.986	10.295	13.875	16.971
	Minimum	59.1	60.2	68.2	62.1	62.0	58.5
	Median	68.90	65.80	76.00	70.90	74.80	72.40
	Maximum	104.0	79.2	89.9	85.2	97.6	95.8
Height (cm)	n	5	5	5	5	5	5
	Mean	166.6	157.4	167.0	165.8	165.0	171.2
	SD	11.06	4.72	8.15	9.78	6.93	11.84
	Minimum	150	152	156	156	156	160
	Median	171.0	157.0	169.0	165.0	166.0	171.0
	Maximum	179	165	178	182	175	189
BMI (kg/m^2)	n	5	5	5	5	5	5
	Mean	26.936	27.296	27.594	26.806	27.380	25.882
	SD	4.0177	3.7233	1.3053	2.9970	3.4363	2.9737
	Minimum	23.10	24.28	25.85	23.96	22.45	22.56
	Median	26.320	25.140	28.030	25.830	27.090	24.950
	Maximum	32.61	32.16	29.00	30.73	31.95	30.51

ST：治療 ST 群、P：治療 P 群、T：治療 T 群、M：治療 M 群
* : Age is derived from birth date to first dose
Source: 5.3.4.1-1 Table 11-2 及び Table 14.1.4.1 より改変

表 2.7.6.7-7　人口統計学的及び他の基準値の特性（安全性解析対象集団）（2/2）

		Randomized Treatment Sequence						
Trait		T, ST, M, P N=5	M, T, P, ST N=5	P, T, ST, M N=5	T, M, P, ST N=5	ST, P, M, T N=5	M, ST, T, P N=5	Overall N=60
Sex	Female	2 (40%)	2 (40%)	3 (60%)	4 (80%)	4 (80%)	5 (100%)	36 (60%)
	Male	3 (60%)	3 (60%)	2 (40%)	1 (20%)	1 (20%)	0 (0%)	24 (40%)
Race	American Indian or Alaska Native	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	1 (2%)
	Black or African American	1 (20%)	1 (20%)	0 (0%)	1 (20%)	0 (0%)	0 (0%)	7 (12%)
	White	4 (80%)	4 (80%)	5 (100%)	4 (80%)	5 (100%)	5 (100%)	51 (85%)
	White, Black or African American	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	1 (2%)
Ethnicity	Hispanic or Latino	3 (60%)	3 (60%)	4 (80%)	4 (80%)	4 (80%)	4 (80%)	41 (68%)
	Not Hispanic or Latino	2 (40%)	2 (40%)	1 (20%)	1 (20%)	1 (20%)	1 (20%)	19 (32%)
Age* (yr)	n	5	5	5	5	5	5	60
	Mean	34.8	34.6	37.4	38.0	26.6	41.2	36.3
	SD	6.26	4.77	6.66	10.22	10.41	8.11	10.00
	Minimum	27	30	29	24	20	31	19
	Median	33.0	34.0	38.0	39.0	23.0	38.0	36.5
	Maximum	44	42	46	49	45	50	55
Weight (kg)	n	5	5	5	5	5	5	60
	Mean	75.60	76.70	70.44	68.86	70.06	65.22	72.67
	SD	7.814	12.528	10.979	11.199	13.473	10.879	11.648
	Minimum	63.0	61.1	58.6	54.7	55.4	53.5	53.5
	Median	77.10	72.20	67.20	67.00	73.40	65.00	72.10
	Maximum	84.5	92.0	88.1	81.9	83.4	78.7	104.0
Height (cm)	n	5	5	5	5	5	5	60
	Mean	166.8	162.6	164.8	163.8	163.4	153.6	164.0
	SD	6.91	10.90	14.58	10.64	8.53	9.58	9.90
	Minimum	156	152	153	154	156	139	139
	Median	170.0	158.0	162.0	161.0	160.0	156.0	162.0
	Maximum	173	179	189	182	178	165	189
BMI (kg/m^2)	n	5	5	5	5	5	5	60
	Mean	27.264	28.924	25.856	25.630	26.320	27.660	26.962
	SD	3.6901	3.0192	1.9138	2.9502	5.0498	3.6038	3.1577
	Minimum	21.77	25.06	23.94	23.07	20.91	24.01	20.91
	Median	28.170	28.710	24.980	24.630	25.770	27.830	26.670
	Maximum	31.89	32.63	28.35	30.64	32.78	32.46	32.78

ST：治療 ST 群、P：治療 P 群、T：治療 T 群、M：治療 M 群
Source: 5.3.4.1-1 Table 11-3 及び Table 14.1.4.2 より改変

(3) 心臓力学的評価の結果

1) ベースラインの特性

ベースライン時には、治療 T 群の 59 名、治療 ST 群の 60 名、治療 M 群の 58 名及び治療 P 群の 60 名の被験者からデータが得られた。

QT/QTc 解析対象集団のベースラインの ECG パラメータを表 2.7.6.7-8 に示す。すべての治療群の平均 HR は 60.1 から 61.7 bpm、平均 QTcF 間隔は 401.5 から 401.9 msec、平均 PR 間隔は 138.5 から 138.8 msec 及び平均 QRS 間隔は 102.8 から 103.3 msec であり、健康人として適切な被験者集団であった。

表 2.7.6.7-8　ベースラインの ECG パラメータ（QT/QTc 解析対象集団）

Parameter	Statistics	治療 T 群	治療 ST 群	治療 M 群	治療 P 群
HR(bpm)	n	59	60	58	60
	Mean(SD)	60.9 (8.77)	60.1 (9.46)	61.7 (8.85)	60.4 (8.99)
	SE	1.14	1.22	1.16	1.16
	90%CI	(59.03; 62.85)	(58.10; 62.19)	(59.80; 63.69)	(58.42; 62.30)
	Median	61.0	59.3	61.6	60.4
	Min, Max	44, 83	47, 91	44, 84	47, 82
QTcF(msec)	n	59	60	58	60
	Mean(SD)	401.9 (17.28)	401.7 (17.36)	401.8 (17.64)	401.5(16.76)
	SE	2.25	2.24	2.32	2.16
	90%CI	(398.13; 405.65)	(397.95; 405.44)	(397.93; 405.68)	(397.85; 405.08)
	Median	401.2	399.8	403.4	400.8
	Min, Max	362, 445	364, 444	362, 442	364, 438
PR(msec)	n	59	60	58	60
	Mean(SD)	138.5 (17.42)	138.5 (16.46)	138.6 (17.46)	138.8 (18.12)
	SE	2.27	2.12	2.29	2.34
	90%CI	(134.66; 142.24)	(134.92; 142.02)	(134.77; 142.44)	(134.94; 142.76)
	Median	136.3	136.0	136.3	138.3
	Min, Max	110, 197	110, 180	109, 190	107, 195
QRS(msec)	n	59	60	58	60
	Mean(SD)	102.8 (5.65)	103.1 (5.84)	103.1 (5.80)	103.3 (5.75)
	SE	0.74	0.75	0.76	0.74
	90%CI	(101.59; 104.05)	(101.85; 104.37)	(101.84; 104.38)	(102.07; 104.55)
	Median	101.7	102.1	102.1	102.1
	Min, Max	94, 118	95, 117	95, 117	95, 119

Source: 5.3.4.1-1 付録 16.2.9.1 の Cardiac Safety Report の Table 14.1.1 より改変

2)　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。

基剤補正平均 ΔHR（ΔΔHR）の経時的変化を表 2.7.6.7-9 及び図 2.7.6.7-1 に示す。治療 ST 群及び治療 T 群のすべての投与後の時点で負であり、最大の負の ΔΔHR は治療 T 群の投与後 8 時間で-4.8 bpm（90%CI：-6.61～-2.97）及び治療 ST 群の投与後 10.5 時間で-5.8 bpm（90%CI：-7.73～-3.94）であった。

表 2.7.6.7-9　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

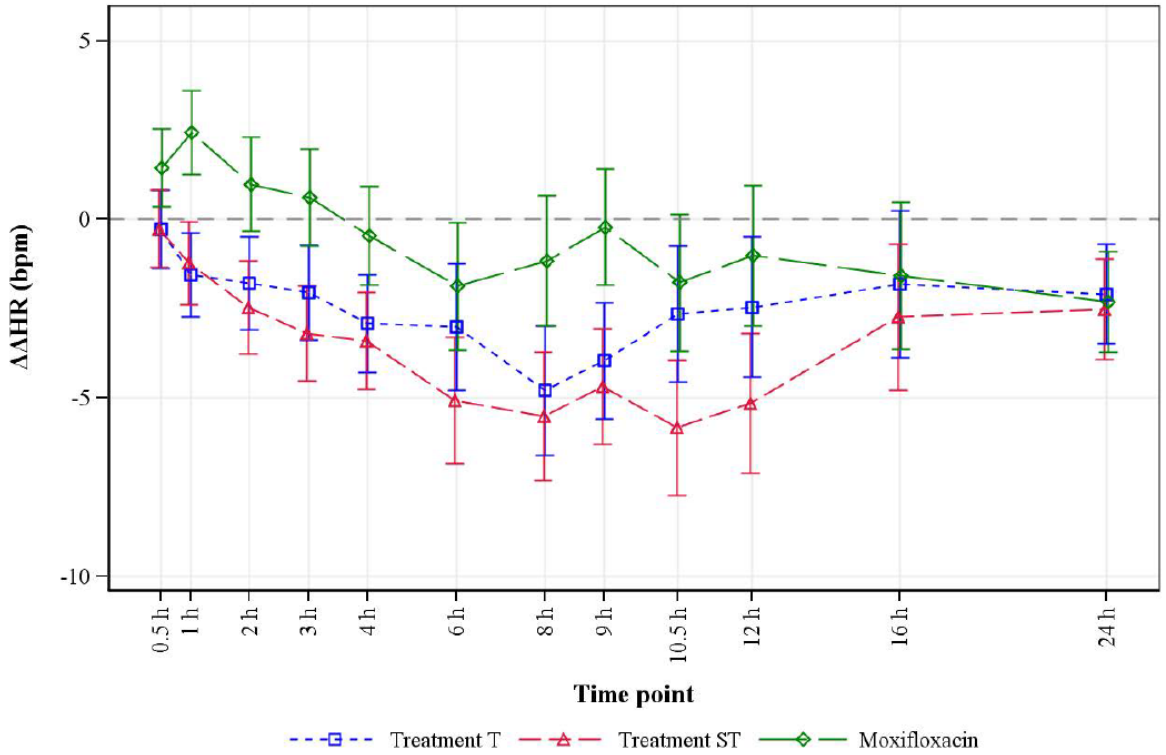


図 2.7.6.7-1　基剤で補正したベースラインからの HR の変化量（ΔΔHR）（QT / QTc 解析対象集団）

線形混合効果モデルに基づく LS mean 及び 90%CI
Source：5.3.4.1-1 Figure 11-1 及び付録 16.2.9.1 の Cardiac Safety Report の Figure 14.2.4.2 より改変

3)　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。

ベースラインからの QTcF 間隔の平均変化量（ΔQTcF）の経時的推移を表 2.7.6.7-10 に示す。治療 ST 群及び治療 T 群はすべての時点で治療 P 群と同様に推移した。また、基剤補正平均 ΔQTcF（ΔΔQTcF）の経時的推移を表 2.7.6.7-11 及び図 2.7.6.7-2 に示す。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 2.7.6.7-10　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)
	12h 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)
	24h 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 2.7.6.7-11　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

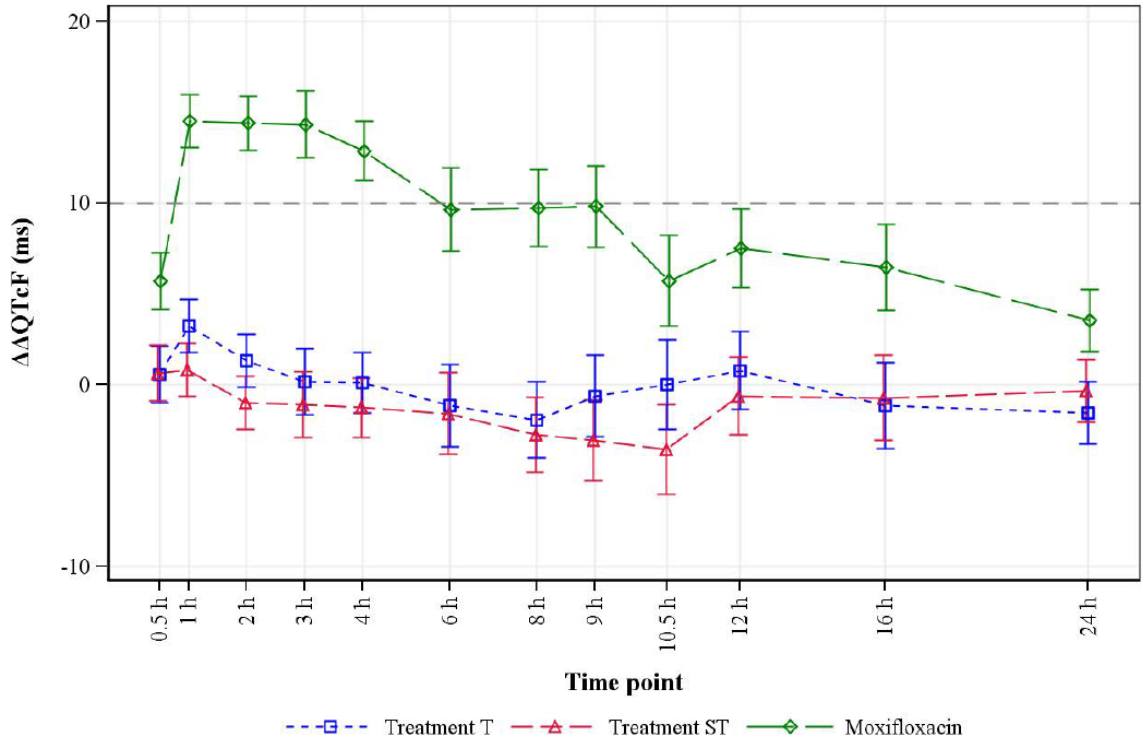


図 2.7.6.7-2　基剤で補正したベースラインからの QTcF の変化量（ΔΔQTcF）（QT / QTc 解析対象集団）

線形混合効果モデルに基づく LS 平均及び 90%CI

Source: 5.3.4.1-1 Figure 11-2 及び付録 16.2.9.1 の Cardiac Safety Report の Figure 14.2.4.1 より改変

治療 M 群では ΔΔQTcF の明らかな増加が投与後 1 時間に 14.54　msec のピーク値（片側 95%CI: 13.08～16.00）として認められた。ΔΔQTcF は投与後 1、2 及び 3 時間での 90%CI の下限がすべての時点で 5 msec を超えていた。投与後 1、2 及び 3 時間でそれぞれ 13.08、12.92 及び 12.53 msec であり、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。ΔΔQTcF の感度分析結果を表 2.7.6.7-12 に示す。

表 2.7.6.7-12　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 及び付録 16.2.9.1 の Cardiac Safety Report の Table 14.1.4.1.2

4)　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ベースラインからの QTcF 間隔の変化量（ΔΔQTcF）との関係を線形混合効果モデルで解析した結果を表 2.7.6.7-13 及び図 2.7.6.7-3 に示す。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 2.7.6.7-13　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

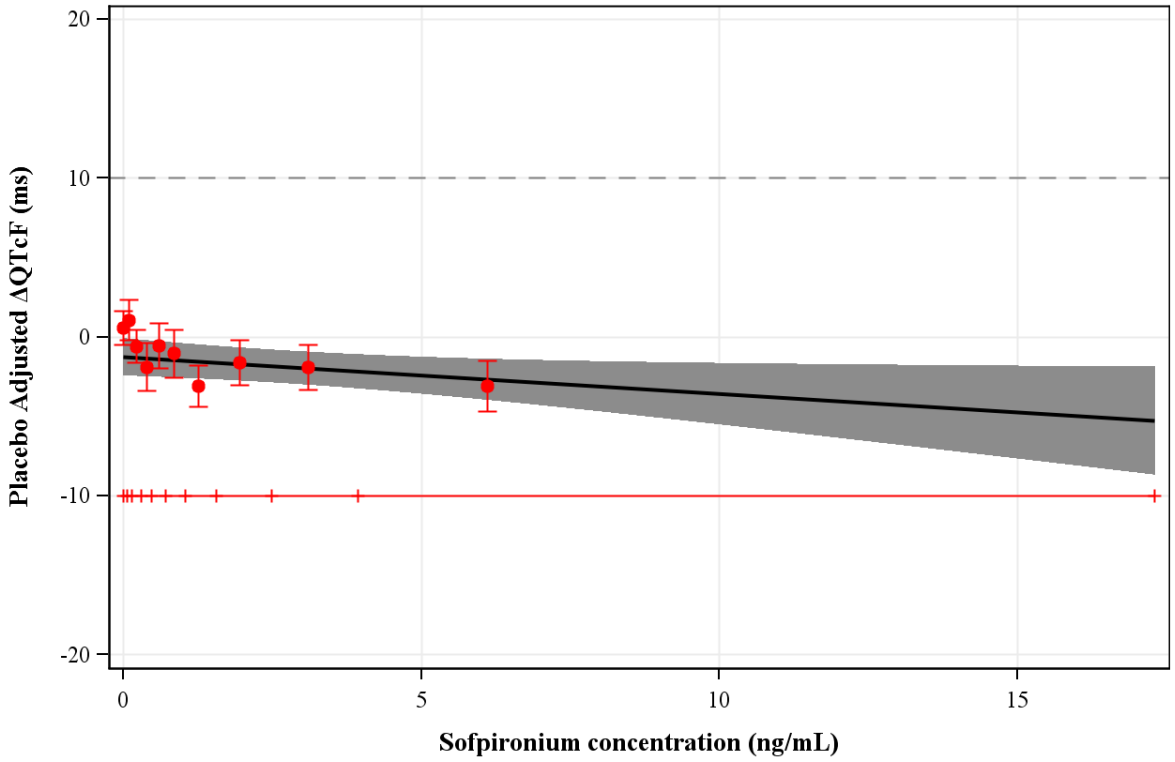


図 2.7.6.7-3　血漿中 BBI-4000 濃度に対する ΔΔQTcF の実測値及び線形混合効果モデルによる予測値（PK/QTc 解析対象集団）

用語：sofpironium bromide = BBI-4000
Source: 5.3.4.1-1 Figure 11-3 及び付録 16.2.9.1 の Cardiac Safety Report の Figure 14.2.9.1.1 より改変

5)　心臓伝導への影響（PR 間隔及び QRS 間隔）

BBI-4000 gel 15%は、心臓伝導、すなわち PR 間隔及び QRS 間隔に対して臨床的に意義のある影響を及ぼさなかった。

(4) 薬物動態の結果

1) BBI-4000

評価可能な薬物動態解析対象集団及び薬物動態解析対象集団での、治療 ST 群及び治療 T 群の平均血漿中 BBI-4000 濃度-時間プロファイルを、それぞれ図 2.7.6.7-4 及び図 2.7.6.7-5 に線形スケールで示す。また、評価可能な薬物動態解析対象集団での、各治療群の血漿中 BBI-4000 の PK パラメータを表 2.7.6.7-14 に示す。

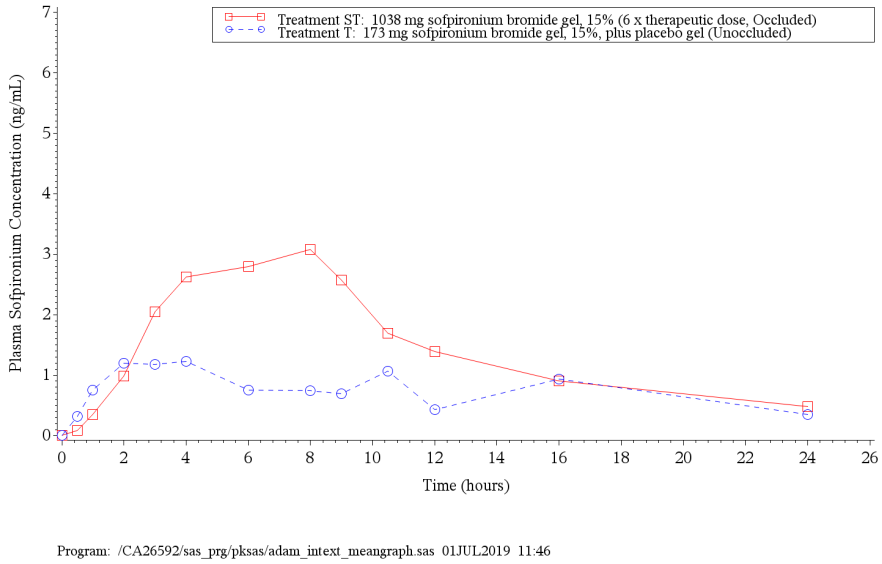


図 2.7.6.7-4　治療 ST 群及び治療 T 群の平均血漿中 BBI-4000 濃度-時間プロファイル（評価可能な薬物動態解析対象集団）

用語：sofpironium bromide = BBI-4000
Source：5.3.4.1-1 Figure 11-4、Table 14.2.1.1 及び Table 14.2.1.2 より改変

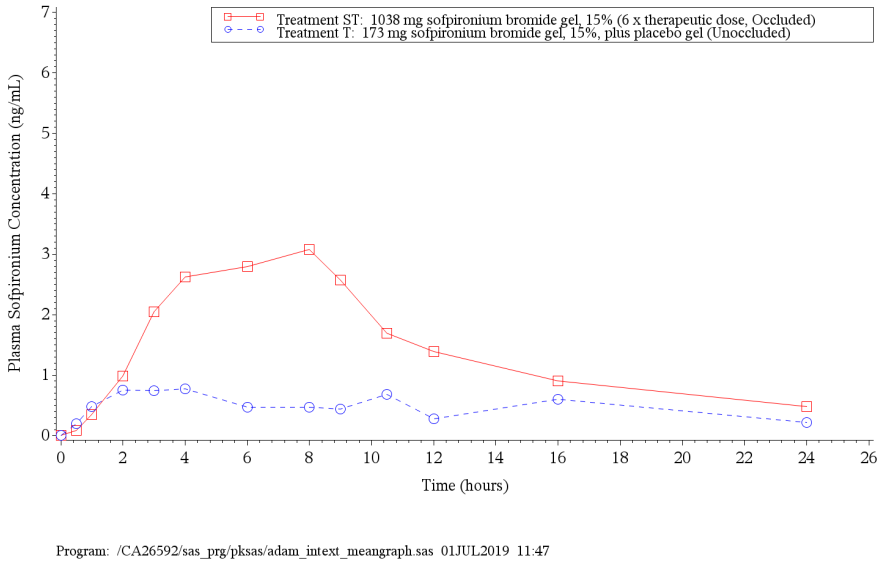


図 2.7.6.7-5　治療 ST 群及び治療 T 群の平均血漿中 BBI-4000 濃度-時間プロファイル（薬物動態解析対象集団）

用語：sofpironium bromide = BBI-4000
Source：5.3.4.1-1 Figure 11-5、Table 14.2.1.1 及び Table 14.2.1.2 より改変

表 2.7.6.7-14　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-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-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]
K_{el} (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 Table 11-7、Table 14.2.1.3 及び Table 14.2.1.4 より改変

評価可能な薬物動態解析対象集団では、治療 ST 群で血漿中 BBI-4000 の AUC_{0-t}、AUC_{0-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 0.7606 ng/mL であった。治療 ST 群は治療 T 群と比べて、AUC_{0-t} 及び AUC_{0-inf} はそれぞれ 3.6 倍及び 2.2 倍、C_{max} は 3.2 倍となった。治療 ST 群の t_{max} の中央値は投与後 8.005 時間となり、治療 T 群の 4.000 時間と比べて約 4 時間延長した。治療 ST 群の $t_{1/2}$ は 7.148 時間であり、治療 T 群の 10.686 時間より短縮した。

薬物動態解析対象集団でも、血漿中の BBI-4000 の AUC_{0-t} 及び AUC_{0-inf} に関して同様の結果が認められた。しかしながら、治療 T 群の薬物動態解析対象集団数（血漿中 BBI-4000 濃度が 3 回以上連続で測定可能であった被験者数）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。

2)　BBI-4010

評価可能な薬物動態解析対象集団及び薬物動態解析対象集団での、治療 ST 群及び治療 T 群の平均血漿中 BBI-4010 濃度-時間プロファイルを、それぞれ図 2.7.6.7-6 及び図 2.7.6.7-7 に線形スケールで示す。また、評価可能な薬物動態解析対象集団での、各治療群の血漿中 BBI-4010 の PK パラメータを表 2.7.6.7-15 に示す。

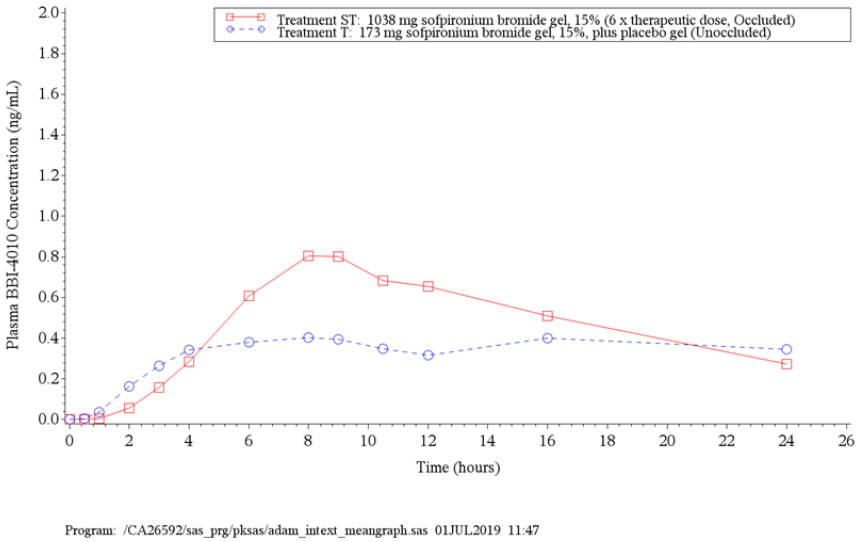


図 2.7.6.7-6　薬物動態解析対象集団の治療 ST 群及び治療 T 群の平均血漿中 BBI-4010 濃度-時間プロファイル（評価可能な薬物動態解析集団）

用語：sofpironium bromide = BBI-4000
Source：5.3.4.1-1 Figure 11-6、Table 14.2.2.1 及び Table 14.2.2.2 より改変

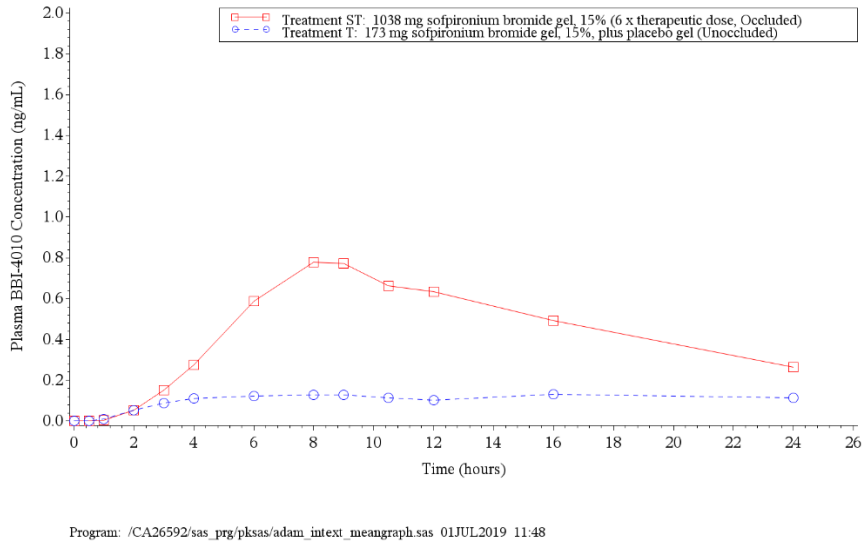


図 2.7.6.7-7　治療 ST 群及び治療 T 群の平均血漿中 BBI-4010 濃度-時間プロファイル（評価可能な薬物動態解析集団）

用語：sofpironium bromide = BBI-4000
Source：5.3.4.1-1 Figure 11-7、Table 14.2.2.1 及び Table 14.2.2.2 より改変

表 2.7.6.7-15　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]
K_{el} (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 Table 11-8、Table 14.2.2.3 及び Table 14.2.2.4 より改変

評価可能な薬物動態解析対象集団では、治療 ST 群で血漿中 BBI-4010 の AUC_{0-t}、AUC_{0-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-t} 及び AUC_{0-inf} はそれぞれ 2.2 倍及び 1.7 倍、C_{max} は 2.3 倍となった。両治療群の t_{max} の中央値は 9.003 時間であった。$t_{1/2}$ は治療 ST 群では 10.517 時間であり、治療 T 群では 16.977 時間であった。

薬物動態解析対象集団でも、血漿中の BBI-4010 の AUC_{0-t} 及び AUC_{0-inf} は同様の結果が認められた。しかしながら、治療 T 群の薬物動態解析対象集団数（血漿中 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。

3)　モキシフロキサシン

治療 M 群の平均血漿中モキシフロキサシン濃度-時間プロファイルを図 2.7.6.7-8 に示す。

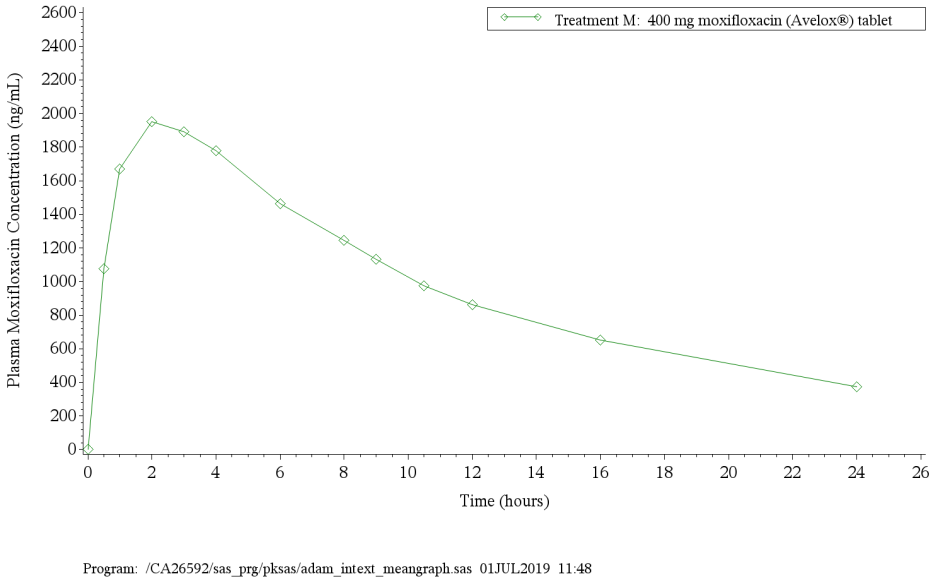


図 2.7.6.7-8　治療 M 群の平均血漿中モキシフロキサシン濃度-時間プロファイル（線形スケール）

Source：5.3.4.1-1 Figure 11-8 及び Table 14.2.3.1 より改変

治療 M 群では投与後にモキシフロキサシンは急速に吸収された。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。

(5)　安全性の結果

有害事象の重症度は、「軽度」、「中等度」、「重度」の 3 段階で評価した。

BBI-4000 gel と有害事象との関連性を治験責任医師が「Likely」、「Probably」、「Possibly」、「Unlikely」、「Unrelated」の 5 段階で判断し、そのうち「Likely」、「Probably」、「Possibly」と判断した有害事象を副作用とした。

1)　有害事象

治療群別の有害事象の要約を表 2.7.6.7-16 に、副作用の要約を表 2.7.6.7-17 に示す。

本治験では死亡及び重篤な有害事象は認められず、有害事象により 1 名が中止した。本治験では、57/60 名（95%）に有害事象が報告された。治療群別の内訳は、治療 ST 群で 43/60 名（72%）、治療 P 群で 54/60 名（90%）、治療 T 群で 17/59 名（29%）及び治療 M 群で 12/58 名（21%）であった。なお、有害事象は、発生した最初の治療群の有害事象としてのみ取り扱い、次の治療群移行後に症状が消失しなかった場合も、最初の治療群の有害事象として取り扱った。

SOC「一般・全身障害および投与部位の状態」に該当する治験薬塗布部位の事象（紅斑、疼痛、皮膚剥脱及びそう痒感）がほぼすべての被験者［56/60 名（93%）］に発現した。これらの多くは軽度又は中等度であり、重度の事象が発現した被験者は 3 名であった。その内訳は治療 ST 群の 2 名の適用部位疼痛及び治療 T 群の 1 名の適用部位皮膚剥

脱であった。すべての治験薬塗布部位の事象は副作用と判断された。

抗コリン作用による有害事象は霧視と口内乾燥であった。霧視は、治療 ST 群の 2 名及び治療 T 群の 1 名に発現した。口内乾燥は治療 ST 群の 2 名の被験者に発現した。

治験薬塗布部位以外で最も多かった有害事象は頭痛であり、全体で 9/60 名（15%）に発現した。

表 2.7.6.7-16　治療群別の有害事象発現被験者数及び発現割合（安全性解析対象集団）

	治療群別				全体
SOC/PT	治療 ST 群	治療 P 群	治療 T 群	治療 M 群	
安全性解析対象集団	60	60	59	58	60
有害事象が発現した被験者数	43 (72%)	54 (90%)	17 (29%)	12 (21%)	57 (95%)
眼障害	3 (5%)	1 (2%)	1 (2%)	1 (2%)	5 (8%)
眼瞼痙攣	0 (0%)	1 (2%)	0 (0%)	0 (0%)	1 (2%)
ドライアイ	2 (3%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	2 (3%)
羞明	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	1 (2%)	1 (2%)
霧視	2 (3%)	0 (0%)	1 (2%)	0 (0%)	3 (5%)
胃腸障害	3 (5%)	1 (2%)	0 (0%)	1 (2%)	5 (8%)
腹部膨満	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	1 (2%)	1 (2%)
腹部圧痛	0 (0%)	1 (2%)	0 (0%)	0 (0%)	1 (2%)
便秘	1 (2%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	1 (2%)
口内乾燥	2 (3%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	2 (3%)
変色便	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	1 (2%)	1 (2%)
肛門周囲痛	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	1 (2%)	1 (2%)
一般・全身障害および投与部位の状態	40 (67%)	51 (85%)	12 (20%)	2 (3%)	56 (93%)
適用部位乾燥	1 (2%)	1 (2%)	0 (0%)	0 (0%)	2 (3%)
適用部位紅斑	28 (47%)	41 (68%)	3 (5%)	0 (0%)	47 (78%)
適用部位皮膚剥脱	8 (13%)	2 (3%)	7 (12%)	0 (0%)	14 (23%)
適用部位浮腫	1 (2%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	1 (2%)
適用部位疼痛	18 (30%)	22 (37%)	2 (3%)	0 (0%)	33 (55%)
適用部位そう痒感	18 (30%)	17 (28%)	1 (2%)	0 (0%)	28 (47%)
適用部位反応	0 (0%)	1 (2%)	0 (0%)	0 (0%)	1 (2%)
適用部位熱感	0 (0%)	1 (2%)	0 (0%)	0 (0%)	1 (2%)
血管穿刺部位疼痛	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	2 (3%)	2 (3%)
免疫系障害	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	1 (2%)	1 (2%)
薬物過敏症	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	1 (2%)	1 (2%)
感染症および寄生虫症	2 (3%)	1 (2%)	1 (2%)	1 (2%)	4 (7%)
性行為感染症	0 (0%)	0 (0%)	1 (2%)	0 (0%)	1 (2%)
上気道感染	2 (3%)	1 (2%)	0 (0%)	0 (0%)	3 (5%)
ウイルス感染	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	1 (2%)	1 (2%)
傷害、中毒および処置合併症	0 (0%)	0 (0%)	1 (2%)	0 (0%)	1 (2%)
皮膚裂傷	0 (0%)	0 (0%)	1 (2%)	0 (0%)	1 (2%)
臨床検査	0 (0%)	1 (2%)	0 (0%)	0 (0%)	1 (2%)
心電図 QT 延長	0 (0%)	1 (2%)	0 (0%)	0 (0%)	1 (2%)
筋骨格系および結合組織障害	0 (0%)	1 (2%)	1 (2%)	0 (0%)	1 (2%)
背部痛	0 (0%)	1 (2%)	0 (0%)	0 (0%)	1 (2%)
筋肉痛	0 (0%)	0 (0%)	1 (2%)	0 (0%)	1 (2%)
四肢痛	0 (0%)	1 (2%)	0 (0%)	0 (0%)	1 (2%)
神経系障害	3 (5%)	3 (5%)	3 (5%)	2 (3%)	10 (17%)
浮動性めまい	0 (0%)	0 (0%)	1 (2%)	0 (0%)	1 (2%)
頭痛	3 (5%)	3 (5%)	2 (3%)	2 (3%)	9 (15%)
精神障害	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	2 (3%)	2 (3%)
不眠症	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	2 (3%)	2 (3%)
生殖系および乳房障害	0 (0%)	1 (2%)	1 (2%)	0 (0%)	2 (3%)
月経過多	0 (0%)	0 (0%)	1 (2%)	0 (0%)	1 (2%)
腟分泌物	0 (0%)	1 (2%)	0 (0%)	0 (0%)	1 (2%)

表 2.7.6.7-16　治療群別の有害事象発現被験者数及び発現割合（安全性解析対象集団）（続き）

	治療群別				全体
SOC/PT	治療 ST 群	治療 P 群	治療 T 群	治療 M 群	
安全性解析対象集団	60	60	59	58	60
呼吸器、胸郭および縦隔障害	4 (7%)	3 (5%)	0 (0%)	1 (2%)	8 (13%)
咳嗽	0 (0%)	1 (2%)	0 (0%)	0 (0%)	1 (2%)
咽喉乾燥	1 (2%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	1 (2%)
鼻乾燥	1 (2%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	1 (2%)
口腔咽頭痛	2 (3%)	0 (0%)	0 (0%)	1 (2%)	3 (5%)
副鼻腔分泌低下	1 (2%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	1 (2%)
鼻漏	0 (0%)	1 (2%)	0 (0%)	0 (0%)	1 (2%)
くしゃみ	0 (0%)	1 (2%)	0 (0%)	0 (0%)	1 (2%)
咽喉刺激感	2 (3%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	2 (3%)
皮膚および皮下組織障害	4 (7%)	3 (5%)	3 (5%)	2 (3%)	11 (18%)
接触皮膚炎	0 (0%)	1 (2%)	2 (3%)	1 (2%)	3 (5%)
紅斑	1 (2%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	1 (2%)
間擦疹	0 (0%)	1 (2%)	0 (0%)	0 (0%)	1 (2%)
そう痒症	2 (3%)	1 (2%)	0 (0%)	0 (0%)	3 (5%)
発疹	1 (2%)	0 (0%)	0 (0%)	1 (2%)	2 (3%)
紅斑性皮疹	1 (2%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	1 (2%)
丘疹性皮疹	1 (2%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	1 (2%)
皮膚刺激	0 (0%)	0 (0%)	1 (2%)	0 (0%)	1 (2%)
血管障害	0 (0%)	0 (0%)	1 (2%)	0 (0%)	1 (2%)
ほてり	0 (0%)	0 (0%)	1 (2%)	0 (0%)	1 (2%)

（）：治療群別及び全体の安全性解析対象集団数に対する割合
MedDRA/J Version 21.1
Source: 5.3.4.1-1 Table 12-1 及び Table 14.3.1.1 より改変

表 2.7.6.7-17　治療群別の副作用発現被験者数及び発現割合（安全性解析対象集団）

	治療群別				全体
SOC/PT	治療 ST 群	治療 P 群	治療 T 群	治療 M 群	
安全性解析対象集団	60	60	59	58	60
副作用が発現した被験者数	40 (67%)	52 (87%)	14 (24%)	5 (9%)	57 (95%)
眼障害	2 (3%)	1 (2%)	1 (2%)	0 (0%)	4 (7%)
眼瞼痙攣	0 (0%)	1 (2%)	0 (0%)	0 (0%)	1 (2%)
ドライアイ	1 (2%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	1 (2%)
霧視	2 (3%)	0 (0%)	1 (2%)	0 (0%)	3 (5%)
胃腸障害	3 (5%)	0 (0%)	0 (0%)	1 (2%)	4 (7%)
便秘	1 (2%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	1 (2%)
口内乾燥	2 (3%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	2 (3%)
変色便	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	1 (2%)	1 (2%)
一般・全身障害および投与部位の状態	40 (67%)	51 (85%)	12 (20%)	0 (0%)	56 (93%)
適用部位乾燥	1 (2%)	1 (2%)	0 (0%)	0 (0%)	2 (3%)
適用部位紅斑	28 (47%)	41 (68%)	3 (5%)	0 (0%)	47 (78%)
適用部位皮膚剥脱	8 (13%)	2 (3%)	7 (12%)	0 (0%)	14 (23%)
適用部位浮腫	1 (2%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	1 (2%)
適用部位疼痛	18 (30%)	22 (37%)	2 (3%)	0 (0%)	33 (55%)
適用部位そう痒感	18 (30%)	17 (28%)	1 (2%)	0 (0%)	28 (47%)
適用部位反応	0 (0%)	1 (2%)	0 (0%)	0 (0%)	1 (2%)
適用部位熱感	0 (0%)	1 (2%)	0 (0%)	0 (0%)	1 (2%)
免疫系障害	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	1 (2%)	1 (2%)
薬物過敏症	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	1 (2%)	1 (2%)
臨床検査	0 (0%)	1 (2%)	0 (0%)	0 (0%)	1 (2%)
心電図 QT 延長	0 (0%)	1 (2%)	0 (0%)	0 (0%)	1 (2%)

表 2.7.6.7-17　治療群別の副作用発現被験者数及び発現割合（安全性解析対象集団）（続き）

	治療群別				全体
SOC/PT	治療 ST 群	治療 P 群	治療 T 群	治療 M 群	
安全性解析対象集団	60	60	59	58	60
筋骨格系および結合組織障害	0 (0%)	1 (2%)	1 (2%)	0 (0%)	1 (2%)
背部痛	0 (0%)	1 (2%)	0 (0%)	0 (0%)	1 (2%)
筋肉痛	0 (0%)	0 (0%)	1 (2%)	0 (0%)	1 (2%)
四肢痛	0 (0%)	1 (2%)	0 (0%)	0 (0%)	1 (2%)
神経系障害	1 (2%)	3 (5%)	2 (3%)	0 (0%)	6 (10%)
浮動性めまい	0 (0%)	0 (0%)	1 (2%)	0 (0%)	1 (2%)
頭痛	1 (2%)	3 (5%)	1 (2%)	0 (0%)	5 (8%)
精神障害	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	2 (3%)	2 (3%)
不眠症	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	2 (3%)	2 (3%)
生殖系および乳房障害	0 (0%)	0 (0%)	1 (2%)	0 (0%)	1 (2%)
月経過多	0 (0%)	0 (0%)	1 (2%)	0 (0%)	1 (2%)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	3 (5%)	1 (2%)	0 (0%)	0 (0%)	4 (7%)
咽喉乾燥	1 (2%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	1 (2%)
鼻乾燥	1 (2%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	1 (2%)
口腔咽頭痛	2 (3%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	2 (3%)
副鼻腔分泌低下	1 (2%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	1 (2%)
鼻漏	0 (0%)	1 (2%)	0 (0%)	0 (0%)	1 (2%)
咽喉刺激感	1 (2%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	1 (2%)
皮膚および皮下組織障害	4 (7%)	1 (2%)	0 (0%)	1 (2%)	6 (10%)
紅斑	1 (2%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	1 (2%)
そう痒症	2 (3%)	1 (2%)	0 (0%)	0 (0%)	3 (5%)
発疹	1 (2%)	0 (0%)	0 (0%)	1 (2%)	2 (3%)
紅斑性皮疹	1 (2%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	1 (2%)
丘疹性皮疹	1 (2%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	1 (2%)
血管障害	0 (0%)	0 (0%)	1 (2%)	0 (0%)	1 (2%)
ほてり	0 (0%)	0 (0%)	1 (2%)	0 (0%)	1 (2%)

()：治療群別及び全体の安全性解析対象集団数に対する割合
MedDRA/J Version 21.1
Source: 5.3.4.1-1 付録 16.2.7.1.2 より改変

治験薬塗布部位の有害事象の治療群別及び重症度別の発現被験者数並びに発現割合を表 2.7.6.7-18 に示す。

治験責任医師はすべての治験薬塗布部位の有害事象を副作用と判断した。

表 2.7.6.7-18　治験薬塗布部位の有害事象の治療群別及び重症度別の発現被験者数並びに発現割合（安全性解析対象集団）

			重症度		
治療群	SOC/PT	発現被験者数	軽度	中等度	重度
治療 ST 群	一般・全身障害および投与部位の状態	40 (67%)	22 (37%)	16 (27%)	2 (3%)
	適用部位乾燥	1 (2%)	1 (2%)	0 (0%)	0 (0%)
	適用部位紅斑	28 (47%)	20 (33%)	8 (13%)	0 (0%)
	適用部位皮膚剥脱	8 (13%)	5 (8%)	3 (5%)	0 (0%)
	適用部位浮腫	1 (2%)	1 (2%)	0 (0%)	0 (0%)
	適用部位疼痛	18 (30%)	9 (15%)	7 (12%)	2 (3%)
	適用部位そう痒感	18 (30%)	10 (17%)	8 (13%)	0 (0%)
治療 P 群	一般・全身障害および投与部位の状態	51 (85%)	28 (47%)	23 (38%)	0 (0%)
	適用部位乾燥	1 (2%)	1 (2%)	0 (0%)	0 (0%)
	適用部位紅斑	41 (68%)	28 (47%)	13 (22%)	0 (0%)
	適用部位皮膚剥脱	2 (3%)	1 (2%)	1 (2%)	0 (0%)
	適用部位疼痛	22 (37%)	8 (13%)	14 (23%)	0 (0%)
	適用部位そう痒感	17 (28%)	9 (15%)	8 (13%)	0 (0%)

表 2.7.6.7-18　治験薬塗布部位の有害事象の治療群別及び重症度別の発現被験者数並びに発現割合（安全性解析対象集団）（続き）

			重症度		
治療群	SOC/PT	発現被験者数	軽度	中等度	重度
治療 P 群	適用部位反応	1 (2%)	1 (2%)	0 (0%)	0 (0%)
	適用部位熱感	1 (2%)	1 (2%)	0 (0%)	0 (0%)
治療 T 群	一般・全身障害および投与部位の状態	12 (20%)	6 (10%)	5 (8%)	1 (2%)
	適用部位紅斑	3 (5%)	3 (5%)	0 (0%)	0 (0%)
	適用部位皮膚剥脱	7 (12%)	2 (3%)	4 (7%)	1 (2%)
	適用部位疼痛	2 (3%)	1 (2%)	1 (2%)	0 (0%)
	適用部位そう痒感	1 (2%)	0 (0%)	1 (2%)	0 (0%)

（）：治療群別の安全性解析対象集団数に対する割合
MedDRA/J Version 21.1
When a subject experienced the same AE at more than one level of severity during a treatment, the AE with the maximum severity was counted.
Local tolerability AEs are AEs that contain the phrase 'at dosing site' in the verbatim description of the AE.
Source: 5.3.4.1-1 Table 12-2 及び Table 14.3.1.5 より改変

2)　死亡、その他の重篤な有害事象及び他の重要な有害事象

A)　死亡

本治験中に死亡は認められなかった。

B)　その他の重篤な有害事象

本治験中にその他の重篤な有害事象は認められなかった。

C)　他の重要な有害事象

安全性心電図でみられた有害事象により 1 名が治験を中止した。被験者 1042（33 歳白人男性、無作為割り付けされた治療順序 : 治療 T 群、治療 ST 群、治療 P 群、治療 M 群）は、治療 P 群（投与 6 日後）で発現した軽度の有害事象（心電図 QT 延長）により治療 M 群の投与前に治験を中止した。当該被験者の QTcF 間隔は、治療 M 群の-1 日目が 468 msec、2 分後の再検査時が 469 msec、翌日が 472 msec であった。注目すべきは、当該被験者に治験期間を通して間欠的に QTcF 間隔延長（453～462 msec の範囲）がみられ、異常所見として心室内伝導遅延を有していた。治験依頼者の要請と治験責任医師の同意によりこの被験者は治験を中止した。中止時来院時の被験者の QTcF 間隔は 450 msec であり有害事象は消失していた。治験責任医師は本事象と BBI-4000 の関連性を possibly related と判断した。

3)　臨床検査

血液生化学、血液学的検査及び尿検査について、特記すべき変化は認められなかった。

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

A)　バイタルサイン

バイタルサイン（収縮期及び拡張期血圧、脈拍数、呼吸数及び体温）に特記すべき変化は認められなかった。

B)　安全性心電図

安全性 12 誘導心電図（HR、PR 間隔、QRS 間隔、QT 間隔、QTcF 間隔）の平均値の結果に特記すべき変化は認められなかった。QTcF 間隔の平均値は、治療 M 群の 1 日目投与後 4 時間時点でベースラインから 10.9 msec 延長した。これはモキシフロキサシンの既知の結果と一致していた。

1 名（被験者 1042）が、QTcF 間隔延長により 4 期の治療 M 群投与前に治験を中止した。更に 14 名に、QTc 間隔延長、左軸偏位、右軸偏位、心室内伝導遅延、心房性期外収縮及び心室性期外収縮を含む、異常な（臨床的に重大でない）心電図所見が 1 つ以上の時点で認められた。

安全性心電図で 2 日目に投与後 QTcF 間隔が 450 msec を超えた被験者が 4 名、ベースラインから QTcF 間隔が 30 msec を超えて延長した被験者が 1 名いたが、いずれも治療 M 群投与後であった。

3.　結論

本試験の主要目的は、腋窩多汗症の臨床推奨用量として想定している 6 倍量の BBI-4000 gel 15%を単回塗布したときの QTcF 間隔に及ぼす影響を評価することであった。

治療 ST 群及び治療 T 群では、BBI-4000 gel 15%は、HR 又は 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 間隔の平均変化量（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%CI の上限は塗布後すべての時点で 10 msec 未満であったため、10 msec を超える ΔΔQTcF への影響は両群で除外できた。C-QTc 分析の結果は、血漿中 BBI-4000 濃度と ΔΔQTcF には弱い負の相関がみられ（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 延長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。治療 ST 群及び治療 T 群では、BBI-4000 gel 15%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。

治療 ST 群での血漿中 BBI-4000 の $AUC_{0\text{-}t}$ 及び C_{max} の幾何平均値は、それぞれ 21.81 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 及び 0.7606 ng/mL であった。治療 ST 群は治療 T 群と比べて、血漿中 BBI-4000 の $AUC_{0\text{-}t}$ が 3.6 倍、C_{max} が 3.2 倍増加した。しかしながら、治療 T 群では血漿中 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。

本治験では死亡及び重篤な有害事象は認められず、治療 P 群で発現した有害事象により 1 名の被験者が治験を中止した。本治験では、57/60 名（95%）に有害事象が報告された。治療群別の内訳は、治療 ST 群で 43/60 名（72%）、治療 P 群で 54/60 名（90%）、治療 T 群で 17/59 名（29%）及び治療 M 群で 12/58 名（21%）であった。

治験薬塗布部位の有害事象（紅斑、疼痛、剥脱及びそう痒症）がほぼすべての被験者［56/60 名（93%）］に発現した。これらの事象の多くは軽度又は中等度であり、重度の事象が発現した被験者は 3 名であった。すべての治験薬塗布部位の有害事象は治験責任医師により副作用と判断された。抗コリン作用による有害事象は霧視と口内乾燥であっ

た。霧視は、治療 ST 群の 2 名及び治療 T 群の 1 名に発現した。口内乾燥は治療 ST 群の 2 名の被験者に発現した。治験薬塗布部位以外で最も多かった有害事象は頭痛であり、全体で 9/60 名（15%）に発現した。臨床検査、バイタルサインには特記すべき変化は認められなかった。安全性心電図では HR、PR 間隔、QRS 間隔、QT 間隔、QTcF 間隔の平均値の結果に特記すべき変化は認められなかった。治療 P 群（投与 6 日後）で発現した軽度の有害事象（心電図 QT 延長）により治療 M 群の投与前に治験を中止した。当該被験者は治験期間を通して間欠的に QTcF 間隔延長がみられ、異常所見として心室内伝導遅延を有していたが、治験責任医師は本事象と BBI-4000 の関連性を possibly related と判断した。また、2 日目に投与後 QTcF 間隔が 450 msec を超えた被験者が 4 名、ベースラインから QTcF 間隔が 30 msec を超えて延長した被験者が 1 名いたが、いずれも治療 M 群投与後であった。

2.7.6.8 用量設定試験（BBI-4000-04）

資料番号 5.3.5.1-1

1. 試験方法

試験方法の概要を表 2.7.6.8-1 に示す。

表 2.7.6.8-1 試験方法の概要

項目	内容
治験の標題	原発性腋窩多汗症患者を対象とした BBI-4000 の用量設定試験（第 II 相）
開発のフェーズ	第 II 相
治験の目的	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 6 週間､腋窩に塗布したときの有効性及び安全性を検討する。また、用量反応関係を検討する。
デザイン	無作為化、基剤対照、二重盲検、並行群間比較、多施設共同
対象	原発性腋窩多汗症 1. 組入れ基準 以下の基準をすべて満たす患者を組み入れる。 (1) 同意取得時の年齢が 18 歳以上 65 歳未満の患者 (2) 日本人 (3) 外来受診の患者 (4) スクリーニングでの問診にて、以下の 6 項目のうち 2 項目以上に該当する、原発性腋窩多汗症と診断された患者 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 (5) 以下の条件をすべて満たす患者 1) ベースライン 1～3 の各時点での HDSS（治験実施計画書 表 14-1）が 3 又は 4 2) ベースライン 1～3 の各時点での HDSM-Ax スコアが 2 以上 3) ベースライン 1～3 の 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 4) 同意取得時に自覚症状が 6 ヵ月以上持続している (6) 同意能力を有し、本人の自由意思により同意書に自署が可能な患者。なお、患者の同意取得時の年齢が満 20 歳未満の場合、代諾者からの同意も文書で得られる患者 (7) 治験薬の塗布方法や併用禁止薬等の治験に係る注意事項について治験責任（分担）医師及び治験協力者の指示を理解し遵守できると治験責任（分担）医師が判断した患者 2. 除外基準 以下の基準に 1 つでも当てはまる患者は治験の対象から除外する。 (1) 続発性多汗症患者 (2) 閉経により多汗症状が開始又は悪化した患者 (3) 胸部交感神経遮断術の適応となる患者 (4) 以下の治療を実施している又は実施していた患者 1) ベースライン 1 の 7 日前～ベースライン 3 ・収れん剤又は吸収剤等が配合された、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

表 2.7.6.8-1　試験方法の概要（続き）

項目	内容
対象	・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 2) ベースライン 1 の 30 日前～ベースライン 3 ・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 3) ベースライン 1 の 9 ヵ月前～ベースライン 3 ・腋窩へのボツリヌス毒素治療 4) 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 (5) ベースライン 3 の診察にて、腋窩及び腋窩付近に多汗症以外の所見を有する患者 (6) 正常な汗の産生を妨げる可能性がある合併症を有すると治験責任（分担）医師が判断した患者 (7) 緑内障、前立腺肥大又はその他抗コリン薬の使用により悪化する可能性がある合併症を有すると治験責任（分担）医師が判断した患者 (8) 抗コリン薬又は外用剤に対する薬物過敏症の合併又は既往のある患者 (9) 重篤な薬物過敏症の合併又は既往のある患者 (10) アルコール乱用又は薬物乱用の合併又は既往のある患者 (11) 妊婦、妊娠している可能性のある患者、授乳中の患者又は治験期間中に妊娠を希望する患者［妊娠可能な患者には妊娠検査（ヒト絨毛性ゴナドトロピン〈hCG〉検査）を実施する。なお、本治験では、医学的な理由がない又は閉経していない女性を妊娠可能とする。また、閉経とは 55 歳以上で 12 ヵ月以上無月経とする］ (12) 治験実施計画書 別紙 1「医薬品等の副作用の重篤度分類基準について」に示した基準でグレード 2 以上に該当し、肝障害又は腎障害を合併していると治験責任（分担）医師が判断した患者 (13) ベースライン 3 から過去 120 日以内に他の治験に参加し、治験薬の投与を受けた患者 (14) 科研製薬株式会社の社員、治験責任（分担）医師、治験責任（分担）医師の直接指揮下に属する医療機関職員、本治験に係る CRO の職員又は本治験に係る SMO の職員 (15) その他、本治験参加に不適当と治験責任（分担）医師が判断した患者
被験者数	1. 計画時目標被験者数： 投与被験者数として各群 50 名、計 200 名 2. 割り付けられた被験者数（投与被験者数）： 0%群 52 名、5%群 52 名、10%群 51 名、15%群 52 名、合計 207 名 3. 有効性解析対象被験者数： FAS：0%群 52 名、5%群 52 名、10%群 51 名、15%群 52 名、合計 207 名 PPS：0%群 49 名、5%群 50 名、10%群 45 名、15%群 45 名、合計 189 名 4 安全性解析対象被験者数： 0%群 52 名、5%群 52 名、10%群 51 名、15%群 52 名、合計 207 名
治験薬	1. BBI-4000 gel 0%：1 本（45 mL）中に BBI-4000 を含有しない 2. BBI-4000 gel 5%：1 本（45 mL）中に BBI-4000 として 1.9 g 含有する 3. BBI-4000 gel 10%：1 本（45 mL）中に BBI-4000 として 3.8 g 含有する 4. BBI-4000 gel 15%：1 本（45 mL）中に BBI-4000 として 5.8 g 含有する
投与量・投与方法	1. 塗布量：1 日 1 回、1 回当たりそれぞれの腋窩にポンプ 1 押し分ずつ 2. 塗布方法：両腋窩に治験薬を 1 日 1 回（ポンプ 1 押し分ずつ）、就寝前に塗布する
投与期間	6 週間

表 2.7.6.8-1　試験方法の概要（続き）

項目	内容
併用療法・併用薬	1. 併用禁止薬 以下の薬剤は、ベースライン 3 から事後検査日（又は中止時）の検査終了後まで使用を禁止する。なお、全身に作用する CYP2D6 又は CYP3A4 の阻害剤及び CYP2D6 又は CYP3A の基質となる薬剤はベースライン 3 から投与 6 週目 3 の 1 日後まで使用を禁止する。 (1) 全身性及び局所性の抗コリン薬 (2) 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 (3) 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 (4) 腋窩へ投与するボツリヌス毒素 (5) 収れん剤又は吸収剤等が配合された、制汗作用を有する OTC 医薬品、医薬部外品及び化粧品 (6) 腋窩に塗布する局所製剤。ただし、収れん剤又は吸収剤等が配合されていないデオドラントの使用は可とする (7) 多汗症の症状を緩和する目的で使用する漢方薬 (8) 全身に作用する CYP2D6 又は CYP3A4 の阻害剤及び CYP2D6 又は CYP3A の基質となる薬剤 (9) 他の治験薬 2. 併用禁止療法 以下の療法は、ベースライン 3 から事後検査日（又は中止時）まで実施を禁止する。 (1) イオントフォレーシス (2) 腋窩への脱毛以外のレーザー療法、手術療法及び胸部交感神経遮断術 3. 併用制限（可能）薬 収れん剤又は吸収剤等が配合されていないデオドラントの使用は可とする。ただし、治験薬塗布後 6 時間以内の腋窩への使用及びベースライン 1 以降の来院日の来院前の腋窩への使用は不可とする。
観察・検査項目	治験スケジュール 表 2.7.6.8-2 参照
評価項目及び評価基準	1. 有効性の主要評価項目 (1) 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 2. 有効性の副次的評価項目 (1) 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及びベースラインとの比 (2) 治療終了時の HDSS が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 (3) 治療終了時の HDSS が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 (4) 治療終了時の HDSS が 1 又は 2 の被験者の割合 (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 (6) 治療終了時の HDSM-Ax スコアが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 (7) 治療終了時の HDSM-Ax スコアが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 (8) 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 (9) 治療終了時の HDSS がベースラインと比べて 2 段階以上改善し、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 (10) 治療終了時の HDSM-Ax スコアがベースラインと比べて 1.0 点以上改善し、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

表 2.7.6.8-1　試験方法の概要（続き）

項目	内容
評価項目及び評価基準	(11) 治療終了時の HDSM-Ax スコアがベースラインと比べて 2.0 点以上改善し、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 3. 安全性の評価項目 (1) 有害事象 (2) 局所忍容性（医師及び被験者） (3) バイタルサイン (4) 臨床検査（血液検査、生化学及び尿検査）
統計解析	1. 有効性に関する解析： (1) 発汗重量 ベースライン 1～3 の両腋窩合計の発汗重量の中央値をベースラインの発汗重量とし、投与 6 週目 1～3 の両腋窩合計の発汗重量の中央値を治療終了時の両腋窩合計の発汗重量とする。 両腋窩合計の発汗重量について投与群別に実施時期ごとの基本統計量を算出し、投与群間で比較する。また、以下を算出し、投与群間の差に関して信頼区間を示し、統計学的検定を行う。 1) 治療終了時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 2) 治療終了時の両腋窩の合計発汗重量のベースラインからの変化量 3) 治療終了時の両腋窩の合計発汗重量のベースラインとの比 4) ベースライン 1、ベースライン 2、ベースライン 3、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、事後検査日の合計発汗重量の推移 (2) HDSS ベースライン 1～3 の HDSS の中央値をベースラインの HDSS とし、投与 6 週目 1～3 の HDSS の中央値を治療終了時の HDSS とする。 投与群別に実施時期ごとに集計する。また、以下を算出し、投与群間の差に関して信頼区間を示し、統計学的検定を行う。 1) 治療終了時の HDSS がベースラインと比較して 1 段階以上改善した被験者の割合 2) 治療終了時の 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の割合 3) 治療終了時の HDSS が 1 又は 2 の被験者の割合 4) ベースライン 1、ベースライン 2、ベースライン 3、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、事後検査日の HDSS の推移 (3) HDSM-Ax HDSM-Ax スコアとは、No.1、No.2、No.3 の質問（計 11 質問）のスコアの平均値である。HDSM-Ax スコアの算出には、11 質問中 6 質問以上に回答を得た被験者のみを採用する。 ベースライン 1～3 の HDSM-Ax スコアの中央値をベースラインの HDSM-Ax スコアとし、投与 6 週目 1～3 の HDSM-Ax スコアの中央値を治療終了時の HDSM-Ax スコアとする。 投与群別に実施時期ごとに集計する。また、以下を算出し、投与群間の差に関して信頼区間を示し、統計学的検定を行う。 1) 治療終了時の HDSM-Ax スコアのベースラインからの変化量 2) 治療終了時の HDSM-Ax スコアがベースラインと比較して 1.0 点以上改善した被験者の割合 3) 治療終了時の HDSM-Ax スコアがベースラインと比較して 2.0 点以上改善した被験者の割合 4) ベースライン 1、ベースライン 2、ベースライン 3、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、事後検査日の HDSM-Ax スコアの推移

表 2.7.6.8-1　試験方法の概要（続き）

<table>
<tr><th>項目</th><th>内容</th></tr>
<tr><td>統計解析</td><td>(4) DLQI（腋窩多汗症用）
DLQI（腋窩多汗症用）スコアとは、10 質問のスコアの合計である。個々の質問のスコアは下表のとおりとする。また、回答が得られなかった質問のスコアは 0 とする。
以下を算出し、投与群間の差に関して信頼区間を示し、統計学的検定を行う。
1) 投与 4 週目及び投与 6 週目 3 の DLQI（腋窩多汗症用）スコアのベースライン 3 からの変化量

<table>
<tr><th>回答</th><th>スコア</th></tr>
<tr><td>非常に</td><td>3</td></tr>
<tr><td>かなり</td><td>2</td></tr>
<tr><td>少し</td><td>1</td></tr>
<tr><td>全くない</td><td>0</td></tr>
<tr><td>この質問は私にはあてはまらない</td><td>0</td></tr>
<tr><td>はい（質問 7 のみ対象）</td><td>3</td></tr>
</table>

(5) 複数の変数を用いた解析
1) 治療終了時の HDSS がベースラインと比べて 2 段階以上改善し、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
2) 治療終了時の HDSM-Ax スコアがベースラインと比べて 1.0 点以上改善し、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
3) 治療終了時の HDSM-Ax スコアがベースラインと比べて 2.0 点以上改善し、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
2. 安全性に関する解析：
(1) 有害事象
有害事象は MedDRA 及び MedDRA/J の器官別大分類及び基本語に変換し、投与群別に以下のように集計・解析を行う。副作用についても同様に集計・解析を行う。集計・解析に際し、同一被験者に同じ有害事象が複数回発現した場合には、1 名として発現割合を算出する。
1) 有害事象を発現した被験者数を集計し、発現割合を算出する。
2) 有害事象を発現した被験者数を重症度別に集計し、発現割合を算出する。
3) MedDRA/J の器官別大分類及び基本語並びに発現部位別に、有害事象を発現した被験者数、発現件数及び発現割合を集計する。
4) 重篤な有害事象及び統計解析計画書で規定する他の重要な有害事象（重篤な有害事象を除く）の一覧表を出力する。
(2) 局所忍容性（医師）
紅斑、乾燥、鱗屑について、ベースライン 3、投与 2 週目、投与 4 週目、投与 6 週目 3、事後検査日のスコアを投与群別に集計する。
(3) 局所忍容性（被験者）
かゆみ、灼熱感について、ベースライン 3、投与 2 週目、投与 4 週目、投与 6 週目 3、事後検査日のスコアを投与群別に集計する。
(4) 臨床検査
スクリーニング、投与 4 週目、投与 6 週目 3 について、投与群別に計量値は基本統計量を算出し、計数値は頻度を集計する。
(5) バイタルサイン
スクリーニング、ベースライン 3、投与 2 週目、投与 4 週目、投与 6 週目 3、事後検査日について、投与群別に基本統計量を算出する。</td></tr>
</table>

表 2.7.6.8-1　試験方法の概要（続き）

項目	内容
医学専門家	[redacted]
治験実施医療機関	[redacted]他 計 13 医療機関 13 診療科
治験責任医師	[redacted] 他 計 13 名
治験実施期間	20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日（最初の被験者の組入れ日）～20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日（最終被験者の最終観察日）

表 2.7.6.8-2　治験スケジュール

Visit 番号	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
実施時期	スクリーニング	ベースライン			投与 2 週目	投与 4 週目	治療終了時			事後検査日
実施時点 / 実施項目	スクリーニング	ベースライン 1[*1]	ベースライン 2	ベースライン 3	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 /中止時[*2]	事後検査日/中止時[*2]
許容範囲	ベースライン 3 の 30～2 日前	ベースライン 3 の 8～1 日前[*3]		1 日目	13～17 日目	27～31 日目	39～47 日目[*4]			55～59 日目
同意説明・取得	●									
被験者背景調査	●			●[*5]						
妊娠検査（hCG 検査）（妊娠可能な女性のみ）	●			●[*5]					●	
被験者の組入れ・無作為化				●						
一般所見	●			●[*5]	●	●			●	●
バイタルサイン	●			●[*5]	●	●			●	●
臨床検査（採血、採尿）	●					●			●	
発汗重量測定[*6]		●	●	●[*5]	●	●	●	●	●	●
HDSS、HDSM-Ax		●	●	●[*5]	●	●	●	●	●	●
DLQI（腋窩多汗症用）				●		●			●	
局所忍容性				●	●	●			●	●
治験薬の処方				●						
治験薬の回収									●	
患者日誌の確認					●	●	●	●	●	●
併用薬・併用療法の調査					●	●	●	●	●	●
有害事象の調査					●	●	●	●	●	●

*1 スクリーニングと同日に実施することができる
*2 投与 6 週目 3 までに中止した場合は投与 6 週目 3 の項目を、投与 6 週目 3 より後に中止した場合は事後検査日の項目を可能な限り実施する
*3 許容範囲内に異なる日程で 2 回来院する
*4 許容範囲内に異なる日程で 3 回来院する
*5 被験者の組入れ前に実施する
*6 測定時刻は午前 8 時から午後 7 時とし、被験者ごとに実施時期間の差が 4 時間を超えない時刻に実施する

2.　試験成績

(1)　被験者の内訳

1)　被験者の内訳

被験者の内訳を図 2.7.6.8-1 に示す。

本人から文書同意を取得した 382 名の原発性腋窩多汗症患者のうち、適格と判断された 207 名に治験薬が無作為に割り付けられ、治験薬の投与を開始した（0%群 52 名、5%群 52 名、10%群 51 名、15%群 52 名）。

この 207 名のうち、205 名が事後検査日までの治験スケジュールを完了した。5%群 1 名が投与 6 週目以前に、15%群 1 名が投与 6 週目から事後調査日までに、被験者の都合で来院が不可能になったため治験を中止した。

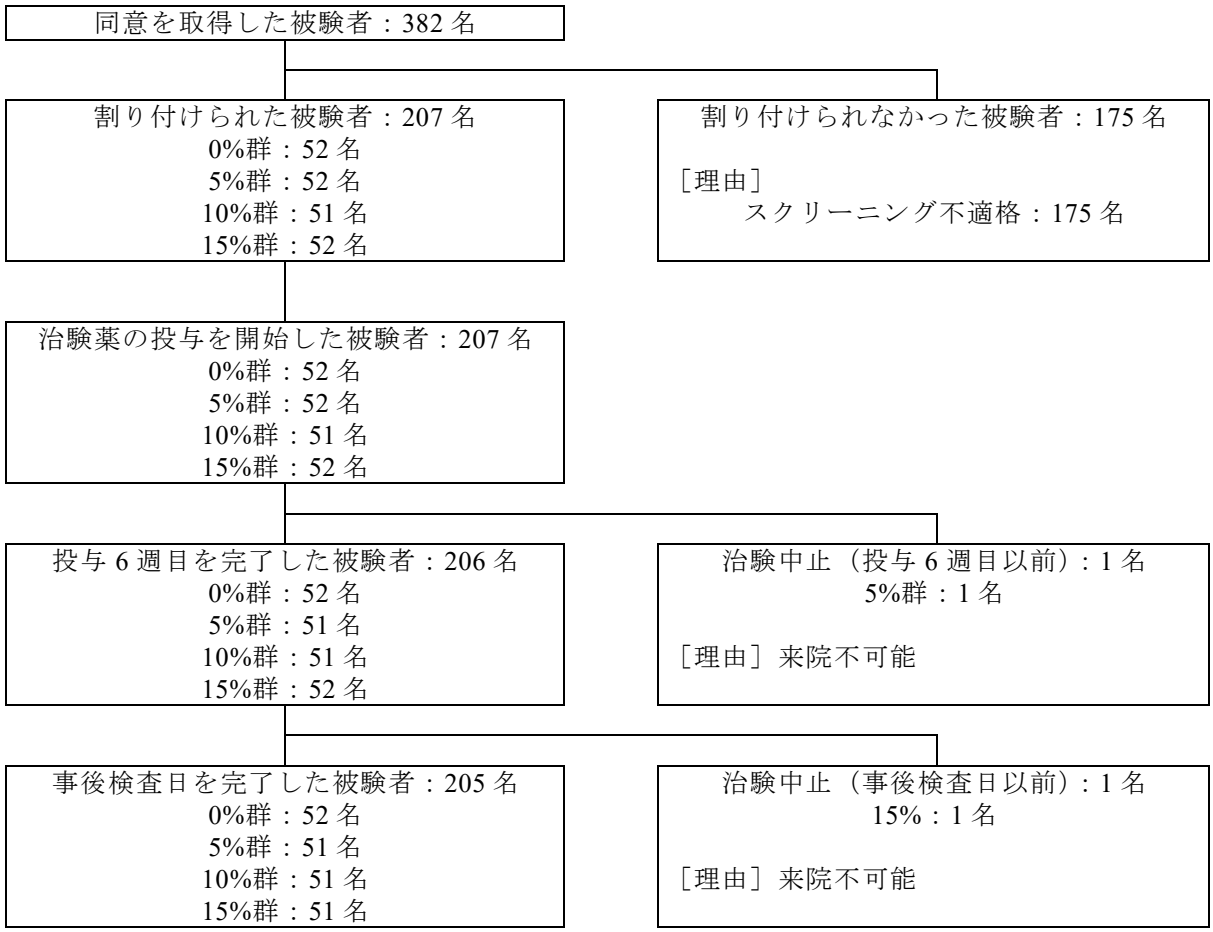


図 2.7.6.8-1　被験者の内訳

Source：5.3.5.1-1 Figure 10.1-1、Table 14.0-1、Table 14.0-2、付録 16.2.1

2)　被験者の取扱い

解析したデータセットを図 2.7.6.8-2 に示す。

本治験での有効性評価は、主たる解析対象集団を FAS とし、PPS も検討した。

割り付けられた被験者 207 名が FAS であり、その内訳は 0%群 52 名、5%群 52 名、10%群 51 名、15%群 52 名であった。なお、FAS と安全性解析対象集団を同一とした。PPS は 189 名であり、その内訳は 0%群 49 名、5%群 50 名、10%群 45 名、15%群 45 名であ

った。PPS から除外した 18 名の除外理由は、併用禁止薬（又は療法）の規定違反、投与 6 週目 3 の有効性の調査項目の実施前に中止、ベースライン又は治療終了時に発汗重量測定に係る条件を逸脱、治験薬の使用遵守率が 80%未満等であった。

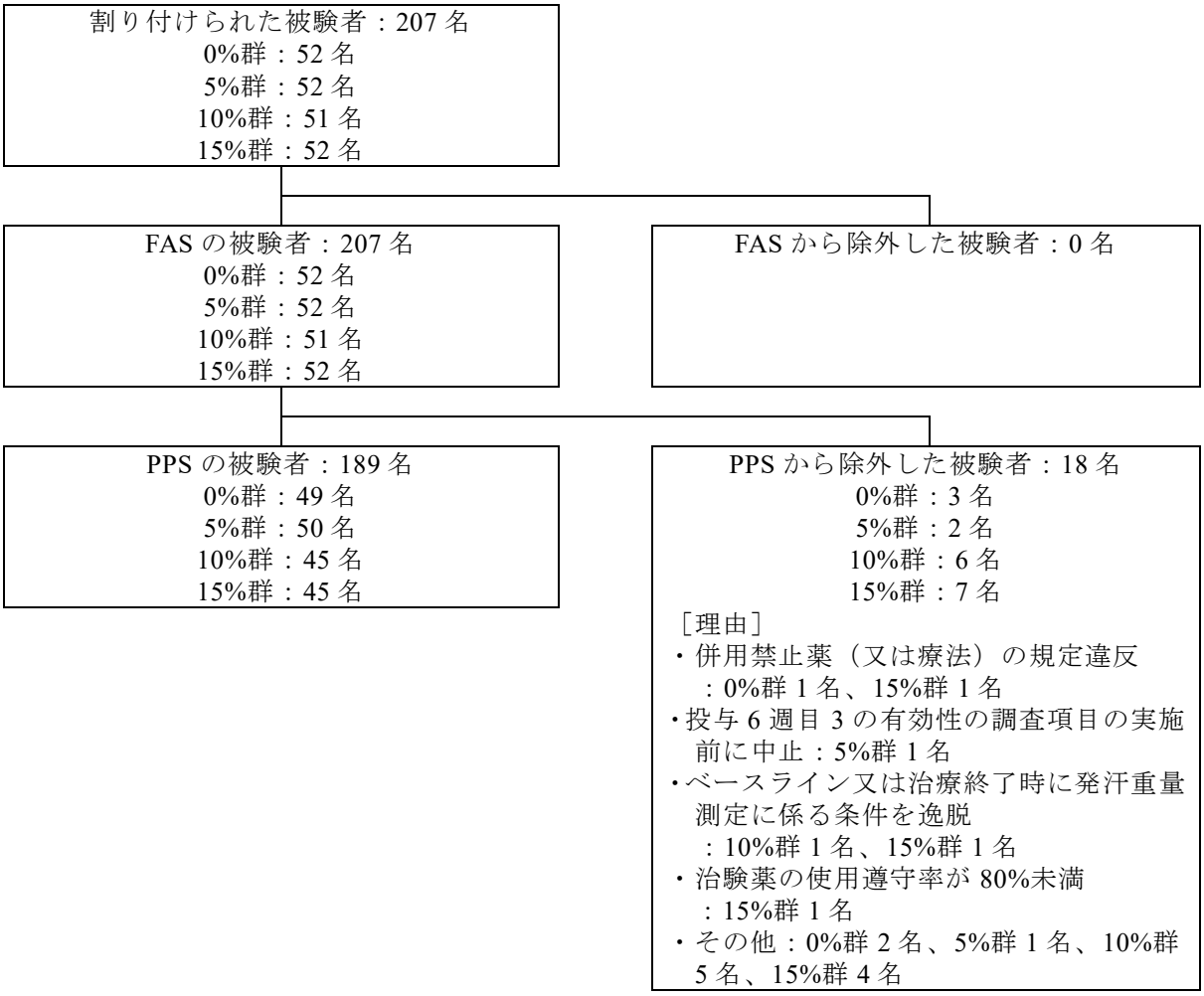


図 2.7.6.8-2　解析したデータセット
Source：5.3.5.1-1 Figure 11.1-1、Table 14.0-4、付録 16.2.3

3)　治療の遵守／曝露

FAS の治験薬使用率の基本統計量を表 2.7.6.8-3、治験薬の塗布期間を表 2.7.6.8-4 に示す。治験薬の使用率が 80%未満であった被験者は 15%群の 1 名のみであり、当該被験者は有害事象のため、投与 13 日目から 24 日目まで治験薬を使用しなかった。塗布期間の平均値 ± 標準偏差は 0%群 44.0 ± 1.57 日、5%群 43.9 ± 1.89 日、10%群 44.4 ± 1.68 日、15%群 44.1 ± 1.75 日であり、投与群間で違いはなかった。

表 2.7.6.8-3　治験薬使用率の基本統計量（FAS）

Statistics	BBI-4000 gel 0% N=52	BBI-4000 gel 5% N=52	BBI-4000 gel 10% N=51	BBI-4000 gel 15% N=52	Total N=207
n	52	52	51	52	207
Mean	98.8	98.5	97.0	98.7	98.3
Std	2.83	4.23	5.53	3.77	4.23
Median	100.0	100.0	100.0	100.0	100.0
Min, Max	85 , 100	81 , 100	82 , 100	76 , 100	76 , 100

Source：5.3.5.1-1 Table 14.1-4

表 2.7.6.8-4　治験薬の塗布期間（FAS）

Statistics	BBI-4000 gel 0% N=52	BBI-4000 gel 5% N=52	BBI-4000 gel 10% N=51	BBI-4000 gel 15% N=52	Total N=207
n	52	52	51	52	207
Mean	44.0	43.9	44.4	44.1	44.1
Std	1.57	1.89	1.68	1.75	1.72
Median	44.0	44.0	45.0	44.5	44.0
Min, Max	40 , 46	37 , 46	38 , 46	40 , 46	37 , 46

Source：5.3.5.1-1 Table 14.1-6

(2)　人口統計学的及び他の基準値の特性

FAS の人口統計学的及び他の基準値の特性を表 2.7.6.8-5 に示す。性別は、5%群では男女が同数であったが、その他の投与群では男性に比べて女性が多かった。また、既往/合併症は、5%群で他の投与群に比べて既往/合併症なしの被験者が多かった。他の項目では投与群間で大きな違いはなかった。

表 2.7.6.8-5　人口統計学的及び他の基準値の特性（FAS）

		BBI-4000 gel 0% N=52	BBI-4000 gel 5% N=52	BBI-4000 gel 10% N=51	BBI-4000 gel 15% N=52	Total N=207
Sex, n (%)	Male	17 (32.7)	26 (50.0)	18 (35.3)	22 (42.3)	83 (40.1)
	Female	35 (67.3)	26 (50.0)	33 (64.7)	30 (57.7)	124 (59.9)
Age[#1] (years)	n	52	52	51	52	207
	Mean	40.1	35.8	36.4	39.2	37.9
	Std	11.37	11.04	10.92	12.57	11.55
	Median	42.5	35.0	37.0	39.5	38.0
	Min, Max	19 , 59	18 , 54	20 , 61	18 , 64	18 , 64
Height (cm)	n	52	52	51	52	207
	Mean	164.3	165.8	164.1	164.6	164.7
	Std	8.84	8.76	7.86	8.65	8.51
	Median	164.5	166.5	163.0	164.0	164.0
	Min, Max	144 , 182	147 , 182	147 , 183	140 , 182	140 , 183
Weight (kg)	n	52	52	51	52	207
	Mean	58.5	62.6	56.7	59.8	59.4
	Std	10.79	11.81	9.38	10.88	10.89
	Median	58.0	62.0	56.0	56.0	57.0
	Min, Max	40 , 88	40 , 90	41 , 82	37 , 90	37 , 90
BMI (kg/m^2)	n	52	52	51	52	207
	Mean	21.57	22.64	20.99	21.91	21.78
	Std	2.897	3.252	2.568	2.627	2.892
	Median	21.43	22.31	20.70	21.34	21.23
	Min, Max	16.0 , 29.4	16.8 , 33.5	16.6 , 30.5	17.4 , 30.1	16.0 , 33.5

#1 Age at Informed consent
Source：5.3.5.1-1 Table 14.1-1 より改変

表 2.7.6.8-5　人口統計学的及び他の基準値の特性（FAS）（続き）

			BBI-4000 gel 0% N=52	BBI-4000 gel 5% N=52	BBI-4000 gel 10% N=51	BBI-4000 gel 15% N=52	Total N=207
Medical history, n (%)	Yes		31 (59.6)	17 (32.7)	29 (56.9)	23 (44.2)	100 (48.3)
	No		21 (40.4)	35 (67.3)	22 (43.1)	29 (55.8)	107 (51.7)
Duration of current symptoms (Month)	n		52	52	51	52	207
	Mean		246.1	217.3	228.3	245.0	234.2
	Std		138.50	119.20	129.24	157.17	136.32
	Median		244.5	200.0	209.0	246.5	222.0
	Min, Max		13 , 556	40 , 488	31 , 520	8 , 605	8 , 605
Right Axilla (mg) at Baseline	n		52	52	51	52	207
	Mean		124.7	117.2	110.6	114.9	116.9
	Std		84.64	68.14	75.69	74.36	75.56
	Median		92.0	96.5	70.0	90.5	91.0
	Min, Max		30 , 384	50 , 349	50 , 387	41 , 378	30 , 387
Left Axilla (mg) at Baseline	n		52	52	51	52	207
	Mean		109.6	102.4	99.7	108.1	104.9
	Std		71.00	62.67	65.56	67.89	66.49
	Median		92.0	84.0	74.0	85.0	83.0
	Min, Max		51 , 428	29 , 335	50 , 368	51 , 439	29 , 439
Combined Axilla (mg) at Baseline	n		52	52	51	52	207
	Mean		234.3	219.5	210.3	223.0	221.8
	Std		150.02	122.68	134.98	130.95	134.31
	Median		175.0	172.5	163.0	183.5	176.0
	Min, Max		104 , 792	102 , 684	100 , 755	111 , 813	100 , 813
HDSS at Baseline, n (%)	1		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)
	3		35 (67.3)	35 (67.3)	34 (66.7)	35 (67.3)	139 (67.1)
	4		17 (32.7)	17 (32.7)	17 (33.3)	17 (32.7)	68 (32.9)
HDSM-Ax Score at Baseline	n		52	52	51	52	207
	Mean		3.13	3.04	2.96	3.08	3.05
	Std		0.512	0.497	0.529	0.594	0.534
	Median		3.09	3.05	3.00	3.00	3.00
	Min, Max		2.0 , 4.0	2.1 , 4.0	2.0 , 4.0	2.0 , 4.0	2.0 , 4.0
DLQI Score at Baseline 3	n		52	52	51	52	207
	Mean		12.0	12.6	11.7	13.1	12.4
	Std		4.92	4.79	5.11	4.99	4.95
	Median		12.0	12.0	12.0	13.0	12.0
	Min, Max		1 , 24	5 , 25	0 , 23	1 , 23	0 , 25
Dryness, n (%) (By Investigator) at Baseline	Right Axilla	0-Absent	52 (100.0)	52 (100.0)	51 (100.0)	52 (100.0)	207 (100.0)
		1-Minimal	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		2-Mild	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		3-Moderate	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		4-Severe	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	Left Axilla	0-Absent	52 (100.0)	52 (100.0)	51 (100.0)	52 (100.0)	207 (100.0)
		1-Minimal	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		2-Mild	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		3-Moderate	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		4-Severe	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Erythema, n (%) (By Investigator) at Baseline	Right Axilla	0-Absent	52 (100.0)	51 (98.1)	51 (100.0)	50 (96.2)	204 (98.6)
		1-Minimal	0 (0.0)	1 (1.9)	0 (0.0)	1 (1.9)	2 (1.0)
		2-Mild	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.9)	1 (0.5)
		3-Moderate	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		4-Severe	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

Source：5.3.5.1-1 Table 14.1-1 より改変

表 2.7.6.8-5　人口統計学的及び他の基準値の特性（FAS）（続き）

			BBI-4000 gel 0% N=52	BBI-4000 gel 5% N=52	BBI-4000 gel 10% N=51	BBI-4000 gel 15% N=52	Total N=207
Erythema, n (%) (By Investigator) at Baseline	Left Axilla	0-Absent	52 (100.0)	52 (100.0)	51 (100.0)	50 (96.2)	205 (99.0)
		1-Minimal	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		2-Mild	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (3.8)	2 (1.0)
		3-Moderate	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		4-Severe	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Scaling, n (%) (By Investigator) at Baseline	Right Axilla	0-Absent	52 (100.0)	52 (100.0)	51 (100.0)	52 (100.0)	207 (100.0)
		1-Minimal	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		2-Mild	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		3-Moderate	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		4-Severe	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	Left Axilla	0-Absent	52 (100.0)	52 (100.0)	51 (100.0)	52 (100.0)	207 (100.0)
		1-Minimal	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		2-Mild	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		3-Moderate	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		4-Severe	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Burning, n (%) (By Subject) at Baseline	Right Axilla	0-Absent	45 (86.5)	50 (96.2)	45 (88.2)	48 (92.3)	188 (90.8)
		1-Minimal	4 (7.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.9)	5 (2.4)
		2-Mild	0 (0.0)	1 (1.9)	1 (2.0)	2 (3.8)	4 (1.9)
		3-Moderate	1 (1.9)	1 (1.9)	4 (7.8)	1 (1.9)	7 (3.4)
		4-Severe	2 (3.8)	0 (0.0)	1 (2.0)	0 (0.0)	3 (1.4)
	Left Axilla	0-Absent	45 (86.5)	50 (96.2)	46 (90.2)	48 (92.3)	189 (91.3)
		1-Minimal	4 (7.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.9)	5 (2.4)
		2-Mild	0 (0.0)	2 (3.8)	0 (0.0)	2 (3.8)	4 (1.9)
		3-Moderate	1 (1.9)	0 (0.0)	4 (7.8)	1 (1.9)	6 (2.9)
		4-Severe	2 (3.8)	0 (0.0)	1 (2.0)	0 (0.0)	3 (1.4)
Itching, n (%) (By Subject) at Baseline	Right Axilla	0-Absent	47 (90.4)	49 (94.2)	46 (90.2)	50 (96.2)	192 (92.8)
		1-Minimal	5 (9.6)	1 (1.9)	1 (2.0)	1 (1.9)	8 (3.9)
		2-Mild	0 (0.0)	1 (1.9)	2 (3.9)	0 (0.0)	3 (1.4)
		3-Moderate	0 (0.0)	1 (1.9)	2 (3.9)	1 (1.9)	4 (1.9)
		4-Severe	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	Left Axilla	0-Absent	48 (92.3)	50 (96.2)	46 (90.2)	50 (96.2)	194 (93.7)
		1-Minimal	4 (7.7)	1 (1.9)	2 (3.9)	1 (1.9)	8 (3.9)
		2-Mild	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (3.9)	1 (1.9)	3 (1.4)
		3-Moderate	0 (0.0)	1 (1.9)	1 (2.0)	0 (0.0)	2 (1.0)
		4-Severe	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

Source：5.3.5.1-1 Table 14.1-1 より改変

(3) 有効性の結果

FAS の結果を記載した。

1) 主要評価項目

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表 2.7.6.8-6 に示す。

比が 0.5 以下となった被験者の割合は、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改善者の割合が高かったが、0%群と実薬群との間で統計学的な有意差はみられなかった（閉手順のため 15%群のみ検定を実施した）。

表 2.7.6.8-6　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）

Visit				vs 0%		
		Ratio of GMSP to Baseline	n (%)	Proportion difference	Lower, Upper#	Proportion difference p-value (Score one-tailed test)
Week 6	BBI-4000 gel 0%	<= 0.5	32 (61.5)	-	-	-
	N=52	> 0.5	20 (38.5)			
	BBI-4000 gel 5%	<= 0.5	40 (76.9)	15.4	-2.34 , 31.87	-
	N=52	> 0.5	12 (23.1)			
	BBI-4000 gel 10%	<= 0.5	39 (76.5)	14.9	-2.93 , 31.52	-
	N=51	> 0.5	12 (23.5)			
	BBI-4000 gel 15%	<= 0.5	38 (73.1)	11.5	-6.39 , 28.49	p=0.104
	N=52	> 0.5	14 (26.9)			

Lower and Upper Limit of 95% score confidence interval of the difference between the proportions
Source：5.3.5.1-1 Table 14.2-1

2) 副次評価項目

A) 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及びベースラインとの比

変化量（平均値 ± 標準偏差）は、0%群 -118.5 ± 118.45 mg、5%群 -141.6 ± 105.36 mg、10%群 -129.6 ± 95.45 mg、15%群 -146.8 ± 88.70 mg であり、0%群に比べて実薬群で発汗重量の減少量が大きかったものの、統計学的な有意差はみられなかった（ただし、多重性考慮せず）。

幾何平均値の比（幾何標準偏差）は、0%群 0.3480（2.61893）、5%群 0.2294（2.78844）、10%群で 0.2322（3.13447）、15%群 0.1853（3.16580）であり、0%群に比べて実薬群でベースラインとの比は小さく、5%群及び 15%群で統計学的な有意差がみられた（5%群：p=0.035、15%群：p=0.003。ただし、多重性考慮せず）。

B) 治療終了時の HDSS が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

0%群 67.3%（35/52 名）、5%群 88.5%（46/52 名）、10%群 82.4%（42/51 名）、15%群 94.2%（49/52 名）であり、0%群に比べて実薬群で 1 段階改善者の割合が高く、5%群及び 15%群で統計学的な有意差がみられた（5%群：p=0.009、15%群：p<0.001。ただし、多重性考慮せず）。

C)　治療終了時の HDSS が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

0%群 28.8%（15/52 名）、5%群 32.7%（17/52 名）、10%群 39.2%（20/51 名）、15%群 34.6%（18/52 名）であり、0%群に比べて実薬群で 2 段階改善者の割合が高かったが、統計学的な有意差はみられなかった（ただし、多重性考慮せず）。

D)　治療終了時の HDSS が 1 又は 2 の被験者の割合

0%群 59.6%（31/52 名）、5%群 82.7%（43/52 名）、10%群 72.5%（37/51 名）、15%群 86.4%（44/52 名）であり、0%群に比べて実薬群の割合が高く、5%群及び 15%群で統計学的な有意差がみられた（5%群：p=0.009、15%群：p=0.004。ただし、多重性考慮せず）。

E)　治療終了時の HDSM-Ax スコアのベースラインからの変化量

変化量（平均値 ± 標準偏差）は、0%群 -1.15 ± 0.991、5%群 -1.51 ± 0.855、10%群 -1.47 ± 0.913、15%群 -1.68 ± 0.957 であり、0%群に比べて実薬群で HDSM-Ax の減少量が大きく、15%群で統計学的な有意差がみられた（p=0.006。ただし、多重性考慮せず）。

F)　治療終了時の HDSM-Ax スコアが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

0%群 50.0%（26/52 名）、5%群 67.3%（35/52 名）、10%群 72.5%（37/51 名）、15%群 76.9%（40/52 名）であり、0%群に比べて実薬群で 1.0 点以上改善者の割合が高く、10%群及び 15%群で統計学的な有意差がみられた（10%群：p=0.018、15%群：p=0.004。ただし、多重性考慮せず）。

G)　治療終了時の HDSM-Ax スコアが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

0%群 23.1%（12/52 名）、5%群 34.6%（18/52 名）、10%群 35.3%（18/51 名）、15%群 38.5%（20/52 名）であり、0%群に比べて実薬群で 2.0 点以上改善者の割合が高かったが、統計学的な有意差はみられなかった（ただし、多重性考慮せず）。

H)　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

変化量（平均値 ± 標準偏差）は、0%群 -6.8 ± 5.15、5%群 -8.5 ± 5.47、10%群 -6.9 ± 5.94、15%群 -8.0 ± 4.95 であり、0%群に比べて 5%群及び 15%群で DLQI の減少量が大きかったものの、統計学的な有意差はみられなかった（ただし、多重性考慮せず）。

I)　治療終了時の HDSS がベースラインと比べて 2 段階以上改善し、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

いずれの実薬群も 0%群に対して、統計学的な有意差はみられなかった（ただし、多重性考慮せず）。

J)　治療終了時の HDSM-Ax スコアがベースラインと比べて 1.0 点以上改善し、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

0%群に比べて実薬群で当該被験者の割合が高く、10%群及び 15%群で統計学的な有意差がみられた（10%群：p=0.013、15%群：p=0.010。ただし、多重性考慮せず）。

K) 治療終了時の HDSM-Ax スコアがベースラインと比べて 2.0 点以上改善し、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

0%群に比べて実薬群で当該被験者の割合が高く、15%群で統計学的な有意差がみられた（15%群：p=0.023。ただし、多重性考慮せず）。

3) 盲検解除後の追加解析

A) 治療終了時の HDSS が 2 以下であり、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

医薬品第 II 相試験終了後相談にて主要評価項目の適切性を確認した際、「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」を次試験以降の主要評価項目として設定することを検討するよう、独立行政法人医薬品医療機器総合機構から助言があった。それに従い、盲検解除後に追加解析を実施した FAS の結果を表 2.7.6.8-7 に示す。治療終了時の HDSS が 2 以下であり、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当該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みられた（5%群：p=0.030、15%群：p=0.018。ただし、多重性考慮せず）。

表 2.7.6.8-7　治療終了時の HDSS が 2 以下であり、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）

Visit		Ratio of GMSP to Baseline <= 0.5 & HDSS <= 2	n (%)	vs 0% Proportion difference	Lower, Upper#	p-value (Chisq-test)
Week 6	BBI-4000 gel 0%	Yes	22 (42.3)	-	-	-
	N=52	No	30 (57.7)			
	BBI-4000 gel 5%	Yes	33 (63.5)	21.2	2.00 , 38.26	p=0.030
	N=52	No	19 (36.5)			
	BBI-4000 gel 10%	Yes	31 (60.8)	18.5	-0.76 , 35.89	p=0.060
	N=51	No	20 (39.2)			
	BBI-4000 gel 15%	Yes	34 (65.4)	23.1	3.93 , 39.99	p=0.018
	N=52	No	18 (34.6)			

Lower and Upper Limit of 95% score confidence interval of the difference between the proportions
Source：5.3.5.1-1 Table 14.2-21

(4) 安全性の結果

1) 有害事象

有害事象の概要を表 2.7.6.8-8、有害事象の一覧を表 2.7.6.8-9、副作用の一覧を表 2.7.6.8-10 に示す。なお、治験薬との関連性が「関連あり」のものを副作用と定義した。有害事象の発現割合は、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）であった。0%群に比べて実薬群で発現割合は高かったが、実薬群間に大きな違いはなかった。また、重度の有害事象はなかった。

治験薬塗布部位の有害事象の発現割合は、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）であった。0%群に比べて実薬群で発現割合は高かったが、実薬群間に違いはなかった。

本治験中に死亡した被験者はいなかった。その他の重篤な有害事象は、0%群の 1 名に 1 件（急性肝炎）発現し、治験責任医師は治験薬との因果関係はないと判断した。他の重要な有害事象と定義した、治験の中止理由となった有害事象はなく、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）は、0%群 1 名、5%群 1 名、10%群 4 名、15%群 4 名、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）は、0%群 1 名、5%群 3 名、10%群 5 名、15%群 1 名であった。

表 2.7.6.8-8　有害事象の概要

	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)
重症度 [1)]				
軽度	14 (26.9)	19 (36.5)	22 (43.1)	19 (36.5)
中等度	1 (1.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.9)
重度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
副作用の発現被験者数	1 (1.9)	10 (19.2)	10 (19.6)	10 (19.2)
治験薬塗布部位の有害事象の発現被験者数	1 (1.9)	8 (15.4)	14 (27.5)	10 (19.2)
治験薬塗布部位の副作用の発現被験者数	1 (1.9)	8 (15.4)	9 (17.6)	8 (15.4)
重篤な有害事象の発現被験者数 [1)]	1 (1.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
関連性なし	1 (1.9)	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)
他の重要な有害事象の発現被験者 [2)]	2	4	8	5
中止理由となった有害事象	0	0	0	0
抗コリン作用による有害事象	1	1	4	4
治験薬使用の中断又は中止を指示された有害事象	1	3	5	1

1) 同一被験者で複数の有害事象が発現した場合、重症度及び重篤性の重い評価で 1 名と数える
2) 同一被験者で複数の理由による有害事象が発現した場合、1 名と数える
Source：5.3.5.1-1 Table 14.3.1-4, Table 14.3.1-5, Table 14.3.1-11, Table 14.3.2-2, Table 14.3.2-3 より改変

表 2.7.6.8-9　有害事象の一覧

SOC PT	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 (%)
Total	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)

MedDRA/J ver20.1
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
Source：5.3.5.1-1 Table 14.3.1-7 より改変

表 2.7.6.8-9　有害事象の一覧（続き）

SOC PT	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 (%)
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)
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)

MedDRA/J ver20.1
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
Source：5.3.5.1-1 Table 14.3.1-7 より改変

表 2.7.6.8-9　有害事象の一覧（続き）

SOC PT	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 (%)
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
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
Source：5.3.5.1-1 Table 14.3.1-7 より改変

表 2.7.6.8-10　副作用一覧

SOC PT	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 (%)
Total	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
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
Source：5.3.5.1-1 Table 14.3.1-9 より改変

2)　死亡、その他の重篤な有害事象及び他の重要な有害事象

A)　死亡

本治験中に死亡した被験者はいなかった。

B)　その他の重篤な有害事象

その他の重篤な有害事象を発現した被験者の一覧を表 2.7.6.8-11 に示す。

0%群の 1 名 1 件に急性肝炎が発現した。治験薬塗布期間の臨床検査で臨床的な異常はみられず、投与終了 3 日後（投与開始日を 1 日目とした 47 日目）に生じた事象のため、治験責任医師は治験薬との因果関係はないと判断した。

表 2.7.6.8-11　その他の重篤な有害事象を発現した被験者の一覧

Treatment/ Subject Number	Age[#1] (years) Sex	PT	Duration of Onset[#2]	Duration of Adverse Event[#3]	Relationship	Severity	Serious	Action Taken with Study Treatment	Outcome
BBI-4000 gel 0% (N=52) 0312	46 Male	急性肝炎	47	-	Not Related	Moderate	SAE	Not Applicable	Not Recovered/ Not Resolved

Descriptions of Adverse Events are based on MedDRA/J ver20.1
#1 Age at Informed consent
#2 Onset Date - Treatment Start Date + 1
#3 Outcome Date - Onset Date + 1 (only when 'Recoverd/Resolved')
Source：5.3.5.1-1 Table 14.3.2-1、付録 16.2.4 より改変

C)　他の重要な有害事象

死亡及びその他の重篤な有害事象以外で、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）を他の重要な有害事象と定義した。

中止理由となった有害事象はなかった。

抗コリン作用による有害事象を発現した被験者の一覧を表 2.7.6.8-12、治験薬使用の中断又は中止を指示された有害事象を発現した被験者の一覧を表 2.7.6.8-13 に示す。

抗コリン作用による有害事象は、10%群及び 15%群では増加する傾向であったが、いずれの事象も回復した。

治験薬使用の中断又は中止を指示された有害事象は、主に治験薬塗布部位の有害事象及び抗コリン作用による有害事象であった。いずれも投与を中断し、回復した。

表 2.7.6.8-12　他の重要な有害事象を発現した被験者の一覧（抗コリン作用による有害事象）

Treatment/ Subject Number	Age[#1] (years) Sex	PT	Duration of Onset[#2]	Duration of Adverse Event[#3]	Relationship	Severity	Serious	Action Taken with Study Treatment	Outcome
BBI-4000 gel 0% 1053	38 Female	頭痛	16	3	Not Related	Mild	Not SAE	Dose Not Changed	Recovered/ Resolved
BBI-4000 gel 5% 0104	50 Male	口渇	17	-	Not Related	Mild	Not SAE	Dose Not Changed	Recovering/ Resolving
BBI-4000 gel 10% 0329	35 Female	霧視	39	2	Related	Mild	Not SAE	Dose Not Changed	Recovered/ Resolved
BBI-4000 gel 10% 0609	54 Female	霧視	2	3	Related	Mild	Not SAE	Drug Interrupted	Recovered/ Resolved
		便秘	2	5	Related	Mild	Not SAE	Drug Interrupted	Recovered/ Resolved
		口渇	2	5	Related	Mild	Not SAE	Drug Interrupted	Recovered/ Resolved
BBI-4000 gel 10% 0829	44 Male	傾眠	7	13	Related	Mild	Not SAE	Dose Not Changed	Recovered/ Resolved
BBI-4000 gel 10% 1036	25 Male	便秘	28	20	Related	Mild	Not SAE	Dose Not Changed	Recovered/ Resolved
		口渇	41	5	Related	Mild	Not SAE	Dose Not Changed	Recovered/ Resolved
BBI-4000 gel 15% 0909	31 Male	排尿困難	43	4	Related	Mild	Not SAE	Dose Not Changed	Recovered/ Resolved
BBI-4000 gel 15% 1035	52 Male	口渇	25	25	Related	Mild	Not SAE	Dose Not Changed	Recovered/ Resolved
BBI-4000 gel 15% 1115	42 Male	調節障害	2	40	Related	Mild	Not SAE	Dose Not Changed	Recovered/ Resolved
		頻尿	2	40	Related	Mild	Not SAE	Dose Not Changed	Recovered/ Resolved
		口渇	2	40	Related	Mild	Not SAE	Dose Not Changed	Recovered/ Resolved
BBI-4000 gel 15% 1216	22 Male	口渇	3	44	Related	Mild	Not SAE	Dose Not Changed	Recovered/ Resolved

Descriptions of Adverse Events are based on MedDRA/J ver20.1
#1 Age at Informed consent
#2 Onset Date - Treatment Start Date + 1
#3 Outcome Date - Onset Date + 1 (only when 'Recoverd/Resolved')
Source：5.3.5.1-1 Table 14.3.2-2、付録 16.2.4 より改変

表 2.7.6.8-13　他の重要な有害事象を発現した被験者の一覧
（治験薬使用の中断又は中止を指示された有害事象）

Treatment/ Subject Number	Age[#1] (years) Sex	PT	Duration of Onset[#2]	Duration of Adverse Event[#3]	Relationship	Severity	Serious	Action Taken with Study Treatment	Outcome
BBI-4000 gel 0% 0324	49 Female	上咽頭炎	11	7	Not Related	Mild	Not SAE	Drug Interrupted	Recovered/ Resolved
BBI-4000 gel 5% 0426	35 Male	適用部位紅斑	13	11	Related	Mild	Not SAE	Drug Interrupted	Recovered/ Resolved
BBI-4000 gel 5% 0802	54 Male	適用部位刺激感	14	34	Related	Mild	Not SAE	Drug Interrupted	Recovered/ Resolved
		適用部位紅斑	20	9	Related	Mild	Not SAE	Drug Interrupted	Recovered/ Resolved
BBI-4000 gel 5% 0813	18 Male	適用部位皮膚炎	17	-	Related	Mild	Not SAE	Drug Interrupted	Recovering/ Resolving
BBI-4000 gel 10% 0404	41 Female	適用部位膿疱	15	44	Related	Mild	Not SAE	Drug Interrupted	Recovered/ Resolved
		適用部位膿疱	39	20	Related	Mild	Not SAE	Drug Interrupted	Recovered/ Resolved
BBI-4000 gel 10% 0609	54 Female	霧視	2	3	Related	Mild	Not SAE	Drug Interrupted	Recovered/ Resolved
		便秘	2	5	Related	Mild	Not SAE	Drug Interrupted	Recovered/ Resolved
		口渇	2	5	Related	Mild	Not SAE	Drug Interrupted	Recovered/ Resolved
BBI-4000 gel 10% 0726	35 Female	適用部位皮膚炎	22	15	Related	Mild	Not SAE	Drug Interrupted	Recovered/ Resolved
BBI-4000 gel 10% 1029	21 Male	適用部位皮膚炎	8	39	Not Related	Mild	Not SAE	Drug Interrupted	Recovered/ Resolved
BBI-4000 gel 10% 1230	41 Female	適用部位皮膚炎	31	14	Related	Mild	Not SAE	Drug Interrupted	Recovered/ Resolved
BBI-4000 gel 15% 0728	45 Female	適用部位毛包炎	9	15	Related	Mild	Not SAE	Drug Interrupted	Recovered/ Resolved

Descriptions of Adverse Events are based on MedDRA/J ver20.1
#1 Age at Informed consent
#2 Onset Date - Treatment Start Date + 1
#3 Outcome Date - Onset Date + 1 (only when 'Recoverd/Resolved')
Source：5.3.5.1-1 Table 14.3.2-3、付録 16.2.4 より改変

3)　臨床検査

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、いずれの検査項目も特記すべき変化はなかった。

本治験では、治験責任（分担）医師が異常所見ありと判断した変動を重要な異常変動と定義し、有害事象とした。重要な異常変動は 0%群で 1 名 3 件、5%群で 6 名 7 件、10%群で 2 名 2 件及び 15%群で 1 名 5 件であった。このうち、5%群の尿中ブドウ糖陽性（被験者識別コード 1006）及び血中尿酸増加（被験者識別コード 1107）の 2 名 2 件が治験責任（分担）医師により副作用と判断された。これら 2 事象以外は、治験薬塗布との時間的関連性や運動等他の要因により治験薬との関連性は否定された。

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

バイタルサインの基本統計量に投与群間で大きな違いはなく、有害事象はなかった。

局所忍容性は、治験責任（分担）医師及び被験者が表 2.7.6.8-14 のとおり評価した。すべての投与群で、治験薬投与前に自覚症状の局所忍容性スコアが 1 以上である被験者

が数名いたが、当該被験者のうち、治験薬投与前と比べて治験薬投与終了時点のスコアが上昇した被験者はいなかった。評価項目のうち、紅斑、灼熱感及びかゆみで、治験薬投与後に局所忍容性スコアが上昇した被験者が多かった。また、これらの項目では用量に応じて、治験薬投与後にスコアが上昇する被験者が多い傾向がみられた。ただし、治験薬投与後のスコアはほとんどが 2（軽度）以下であり、治験を中止した被験者もいなかった。

表 2.7.6.8-14　局所忍容性評価

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

Source：5.3.5.1-1 Table 12.5-1

3.　結論

有効性について、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、盲検解除後に実施した解析結果では、0%群に比べて 5%群及び 15%群で統計学的な有意差がみられた。そのため、本治験の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。

安全性について、有害事象に起因した治験の中止はなった。重度と判定された有害事象もなく大部分が軽度であり、特筆すべき懸念事項はないと考えた。なお、抗コリン作用による有害事象は口渇、霧視等が発現したが、すべて軽度であった。5%群と比較して、10%群及び 15%群では抗コリン作用による有害事象の発現割合が高い傾向であったが、いずれも可逆的でコントロールが可能であった。また、局所忍容性は、おおむね良好と考えた。

以上より、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少ないと考えられる BBI-4000 gel 5%が臨床用量として適切と考えた。

2.7.6.9 検証的試験（BBI-4000-06）

資料番号 5.3.5.1-2

1. 試験方法

試験方法の概要を表 2.7.6.9-1 に示す。

表 2.7.6.9-1 試験方法の概要

項目	内容
治験の標題	原発性腋窩多汗症患者を対象とした BBI-4000 の検証的試験（第 III 相）
開発のフェーズ	第 III 相
治験の目的	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 5%を 1 日 1 回就寝前に 6 週間、腋窩に塗布した際の有効性について、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指標に BBI-4000 gel 0%に対する優越性を検証する。また、安全性を検討する。
デザイン	無作為化、基剤対照、二重盲検、並行群間比較、多施設共同
対象	原発性腋窩多汗症 1. 組入れ基準 以下の基準をすべて満たす患者を組み入れる。 (1) 同意取得時の年齢が 12 歳以上の患者 (2) 日本人 (3) 外来受診の患者 (4) スクリーニングでの問診にて、以下の 6 項目のうち 2 項目以上に該当する、原発性腋窩多汗症と診断された患者 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 (5) 以下の条件をすべて満たす患者 1) ベースライン 1～3 の各時点での HDSS（治験実施計画書 表 14-1）が 3 又は 4 2) ベースライン 1～3 の各時点での HDSM-Ax スコアが 2 以上 3) ベースライン 1～3 の 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 4) 同意取得時に自覚症状が 6 ヵ月以上持続している (6) 本人の自由意思により同意書又は意思確認書に自署が可能な患者。ただし、患者の同意取得時の年齢が満 16 歳未満の場合、アセント文書を理解でき、本人の自由意思により意思確認書に自署が可能な患者。また、患者の同意取得時の年齢が満 20 歳未満の場合、代諾者からの同意が文書で得られる患者 (7) 治験薬の塗布方法や併用禁止薬等の治験に係る注意事項について、治験責任（分担）医師及び治験協力者の指示を理解し遵守できると治験責任（分担）医師が判断した患者 2. 除外基準 以下の基準に 1 つでも当てはまる患者は治験の対象から除外する。 (1) 続発性多汗症患者 (2) 閉経により多汗症状が開始又は悪化した患者 (3) 胸部交感神経遮断術の適応となる患者

表 2.7.6.9-1　試験方法の概要（続き）

対象	(4) 以下の治療を実施している又は実施していた患者 1) ベースライン 1 の 7 日前～ベースライン 3 ・ 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 2) ベースライン 1 の 30 日前～ベースライン 3 ・ 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 3) ベースライン 1 の 9 ヵ月前～ベースライン 3 ・ ボツリヌス毒素治療 4) 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 (5) ベースライン 3 の診察にて、腋窩及び腋窩付近に多汗症以外の所見を有する患者 (6) 正常な汗の産生を妨げる可能性がある合併症を有すると治験責任（分担）医師が判断した患者 (7) 緑内障、前立腺肥大又はその他抗コリン薬の使用により悪化する可能性がある合併症を有すると治験責任（分担）医師が判断した患者 (8) 抗コリン薬又は外用剤に対する薬物過敏症の合併又は既往のある患者 (9) 重篤な薬物過敏症の合併又は既往のある患者 (10) アルコール乱用又は薬物乱用の合併又は既往のある患者 (11) 妊婦、妊娠している可能性のある患者、授乳中の患者又は治験期間中に妊娠を希望する患者［妊娠可能な患者には妊娠検査（ヒト絨毛性ゴナドトロピン検査）を実施する。なお、本治験では、初経後で妊娠可能でないとする医学的な理由がない又は閉経していない女性を妊娠可能とする。また、閉経とは 55 歳以上で 12 ヵ月以上無月経とする］ (12) 中等度又は重度の肝障害又は腎障害を合併していると治験責任（分担）医師が判断した患者。なお、治験実施計画書 別紙 1「医薬品等の副作用の重篤度分類基準について」に示した基準を参考とする (13) ベースライン 3 から過去 120 日以内に他の治験に参加し、治験薬の投与を受けた患者 (14) 過去、BBI-4000 gel の治験に参加したことのある患者 (15) 科研製薬株式会社の社員、治験責任（分担）医師、治験責任（分担）医師の直接指揮下に属する医療機関職員、本治験に係る CRO の職員又は本治験に係る SMO の職員 (16) その他、本治験参加に不適当と治験責任（分担）医師が判断した患者
被験者数	1. 計画時目標被験者数：投与被験者数として 0%群 135 名、5%群 135 名、計 270 名 2. 割り付けられた被験者数：0%群 140 名、5%群 141 名、計 281 名 3. 有効性解析対象被験者数： FAS：0%群 140 名、5%群 141 名、計 281 名 PPS：0%群 127 名、5%群 132 名、計 259 名 4. 安全性解析対象被験者数：0%群 140 名、5%群 141 名、計 281 名
治験薬	BBI-4000 gel 0%：1 本（49 mL）中に BBI-4000 を含有しない BBI-4000 gel 5%：1 本（49 mL）中に BBI-4000 として 2.0 g 含有する

表 2.7.6.9-1　試験方法の概要（続き）

投与量・投与方法	両腋窩に十分に行きわたるように治験薬適量を 1 日 1 回就寝前に塗布する。
投与期間	治験薬塗布期間：6 週間
併用療法・併用薬	1. 併用禁止薬 以下の薬剤は、ベースライン 3 から事後検査日（又は中止時）の検査終了後まで使用禁止とする。ただし、BBI-4000-07 試験へ移行する被験者は移行後、BBI-4000-07 試験の治験実施計画書に従う。 (1) 全身性及び局所性の抗コリン薬 (2) 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 (3) 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 (4) ボツリヌス毒素 (5) 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 (6) 多汗症の症状を緩和する目的で使用する漢方薬 (7) 他の治験薬 2. 併用禁止療法 以下の療法は、ベースライン 3 から事後検査日（又は中止時）まで実施禁止とする。ただし、BBI-4000-07 試験へ移行する被験者は移行後、BBI-4000-07 試験の治験実施計画書に従う。 (1) イオントフォレーシス (2) 腋窩への脱毛以外のレーザー療法、手術療法及び胸部交感神経遮断術
観察・検査項目	治験スケジュール 表 2.7.6.9-2 参照
評価項目及び評価基準	1. 有効性の主要評価項目 (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 2. 有効性の副次的評価項目 (1) 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 (2) 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 (3) 治療終了時の HDSS が 1 又は 2 の被験者の割合 (4) 治療終了時の HDSM-Ax スコアのベースラインからの変化量 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を HDSM-Ax スコアとする。 (5) 治療終了時の HDSM-Ax スコアが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 (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 10 項目の質問に対する回答を得点化し、合計したものを DLQI（腋窩多汗症用）スコアとする。 3. 安全性の評価項目 (1) 有害事象 (2) 局所忍容性（医師及び被験者） (3) バイタルサイン (4) 臨床検査（血液検査、生化学及び尿検査）

表 2.7.6.9-1　試験方法の概要（続き）

統計解析	1. 有効性に関する解析： (1) 有効性の主要解析 ・ 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はカイ 2 乗検定によって行う。 (2) 有効性の副次的解析 1) 発汗重量 ベースライン 1～3 の両腋窩合計の発汗重量の中央値をベースラインの発汗重量とし、投与 6 週目 1～3 の両腋窩合計の発汗重量の中央値を治療終了時の両腋窩合計の発汗重量とする。 両腋窩合計の発汗重量について投与群別に実施時期ごとの基本統計量を算出し、投与群間で比較する。また、以下を算出し、投与群間の差に関して信頼区間を示し、統計学的検定を行う。 ・ 治療終了時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 ・ 治療終了時の両腋窩の合計発汗重量のベースラインからの変化量 2) HDSS ベースライン 1～3 の HDSS の中央値をベースラインの HDSS とし、投与 6 週目 1～3 の HDSS の中央値を治療終了時の HDSS とする。 投与群別に実施時期ごとに集計する。また、以下を算出し、投与群間の差に関して信頼区間を示し、統計学的検定を行う。 ・ 治療終了時の HDSS が 1 又は 2 の被験者の割合 3) HDSM-Ax HDSM-Ax スコアとは、No.1、No.2、No.3 の質問（計 11 質問）のスコアの平均値である。HDSM-Ax スコアの算出には、11 質問中 6 質問以上に回答を得た被験者のみを採用する。 ベースライン 1～3 の HDSM-Ax スコアの中央値をベースラインの HDSM-Ax スコアとし､投与 6 週目 1～3 の HDSM-Ax スコアの中央値を治療終了時の HDSM-Ax スコアとする。 投与群別に実施時期ごとに集計する。また、以下を算出し、投与群間の差に関して信頼区間を示し、統計学的検定を行う。 ・ 治療終了時の HDSM-Ax スコアのベースラインからの変化量 ・ 治療終了時の HDSM-Ax スコアがベースラインと比較して 1.5 点以上改善した被験者の割合 4) DLQI（腋窩多汗症用） DLQI（腋窩多汗症用）スコアとは、DLQI（腋窩多汗症用）又は CDLQI の 10 質問のスコアの合計である。個々の質問のスコアは下表のとおりとする。また、回答が得られなかった質問のスコアは 0 とする。 以下を算出し、投与群間の差に関して信頼区間を示し、統計学的検定を行う。 ・ 投与 6 週目 3 の DLQI（腋窩多汗症用）スコアのベースライン 3 からの変化量 回答 / スコア 非常に / 3 かなり / 2 少し / 1 全くない / 0 この質問は私にはあてはまらない / 0 はい（質問 7 のみ対象） / 3 5) HDSM-Ax スコアとその他の項目との相関に関する解析 HDSM-Ax スコアと HDSM-Ax の No.4、No.5 の質問、HDSM-Ax スコアと HDSS との相関関係を検討する。

表 2.7.6.9-1　試験方法の概要（続き）

統計解析	2. 安全性に関する解析： (1) 有害事象 有害事象は MedDRA 及び MedDRA/J の器官別大分類及び基本語に変換し、投与群別に以下のように集計・解析を行う。副作用についても同様に集計・解析を行う。集計・解析に際し、同一被験者に同じ有害事象が複数回発現した場合には、1 名として発現割合を算出する。 ・ 有害事象を発現した被験者数を集計し、発現割合を算出する。 ・ 有害事象を発現した被験者数を重症度別に集計し、発現割合を算出する。 ・ MedDRA/J の器官別大分類及び基本語並びに発現部位別に、有害事象を発現した被験者数、発現件数及び発現割合を集計する。 ・ 重篤な有害事象及び統計解析計画書で規定する他の重要な有害事象（重篤な有害事象を除く）の一覧表を出力する。 (2) 局所忍容性（医師、被験者） ベースライン 3、投与 2 週目、投与 4 週目、投与 6 週目 3、事後検査日のスコアを投与群別に集計する。 (3) 臨床検査 スクリーニング、投与 4 週目、投与 6 週目 3 について、投与群別に計量値は基本統計量を算出し、計数値は頻度を集計する。 (4) バイタルサイン スクリーニング、ベースライン 3、投与 2 週目、投与 4 週目、投与 6 週目 3、事後検査日について、投与群別に基本統計量を算出する。
医学専門家	[redacted]
治験実施医療機関	[redacted] 他 計 22 医療機関 22 診療科
治験責任医師	[redacted] 他 計 22 名
治験実施期間	2018 年 5 月 [redacted] 日（最初の被験者の登録日）～2019 年 1 月 [redacted] 日（最終被験者の最終観察日）

表 2.7.6.9-2　治験スケジュール

Visit 番号	1	2	3	4		5	6	7	8	9	10
実施時期	スクリーニング	ベースライン				投与 2 週目	投与 4 週目	治療終了時			事後検査日
実施項目＼実施時点	スクリーニング	ベースライン 1[*1]	ベースライン 2	ベースライン 3		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[*2]/中止時[*3]	事後検査日/中止時[*3]
				組入れ前	組入れ後						
許容範囲	ベースライン 3 の 30～2 日前	ベースライン 3 の 8～1 日前		1 日目		13～17 日目	27～31 日目	39～47 日目			55～59 日目
同意説明・取得	●[*4]										
被験者背景調査	●			●							
妊娠検査（hCG 検査）（妊娠可能な女性のみ）	●			●						●	
一般所見	●			●		●	●			●	●
バイタルサイン	●[*5]			●		●	●			●	●
臨床検査（採血、採尿）	●[*5]						●			●	
発汗重量測定[*6]		●	●	●		●	●	●	●	●	
HDSS、HDSM-Ax		●	●	●		●	●	●	●	●	
DLQI（腋窩多汗症用）				●			●			●	
局所忍容性				●		●	●			●	●
治験薬の処方					●						
治験薬の回収・重量測定										●	
患者日誌の確認						●	●	●	●	●	
併用薬・併用療法の調査						●	●	●	●	●	●
有害事象の調査						●	●	●	●	●	●
BBI-4000-07 試験の同意説明・取得							●				
BBI-4000-07 試験への移行の判断										●	

*1　スクリーニングと同日に実施することができる
*2　BBI-4000-07 試験に登録された被験者は投与 6 週 3 で治験終了とし、事後検査は実施しない
*3　投与 6 週目 3 までに中止した場合は投与 6 週目 3 の項目を、投与 6 週目 3 より後に中止した場合は事後検査日の項目を可能な限り実施する
*4　すべての検査に先立ち実施する。許容範囲は設けない
*5　許容範囲内であればベースライン 1 又はベースライン 2 の来院日等、スクリーニング日以外の来院日に実施することができる
*6　測定時刻は午前 8 時から午後 7 時とし、被験者ごとに実施時期間の差が 4 時間を超えない時刻に実施する

2.　試験成績

(1)　被験者の内訳

1)　被験者の内訳

被験者の内訳を図 2.7.6.9-1 に示す。

本人から文書同意を取得した 517 名の原発性腋窩多汗症患者のうち、適格と判断された 281 名に治験薬が無作為に割り付けられた（0%群 140 名、5%群 141 名）。これら 281 名に治験薬の投与が開始された。

この 281 名のうち、279 名が投与 6 週目までの治験スケジュールを完了した。投与 6 週目以前に 0%群 1 名が妊娠したため、5%群 1 名が有害事象のため治験を中止した。これらの被験者の治験薬の塗布期間は、それぞれ 36 日間及び 14 日間であった。また、投与 6 週目まで完了した被験者のうち、185 名が BBI-4000-07 試験へ移行し、94 名が事後検査日を完了して治験を終了した。

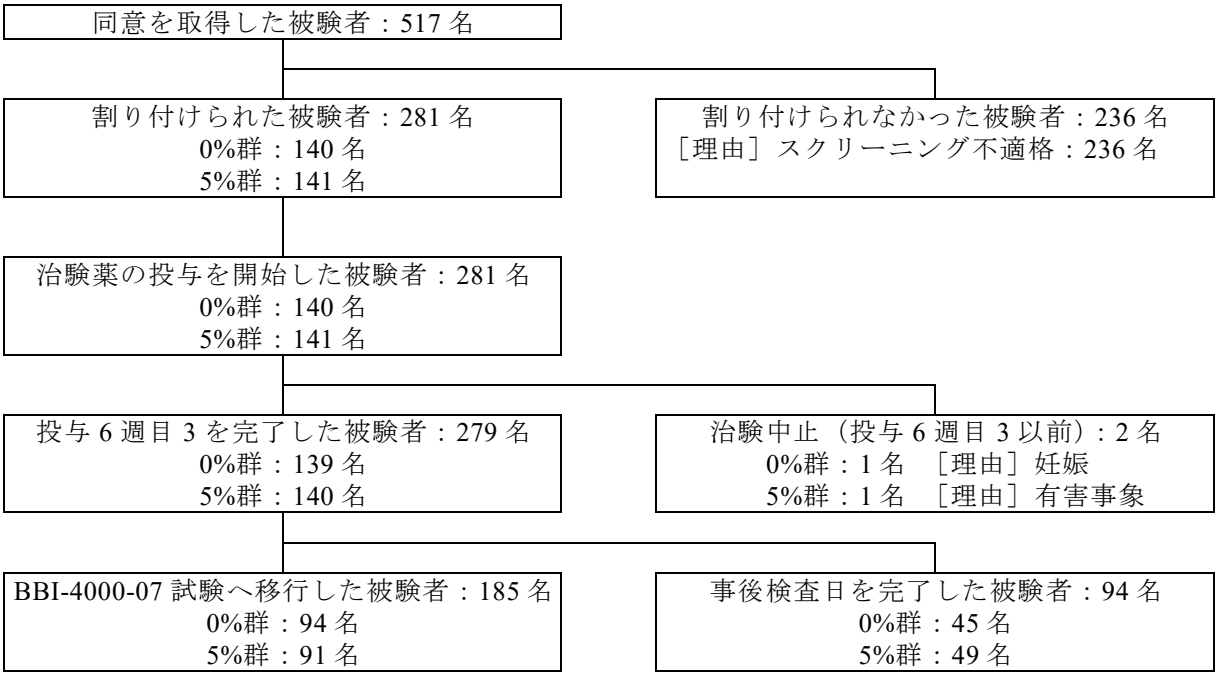


図 2.7.6.9-1　被験者の内訳

Source：5.3.5.1-2 Figure 10.1-1 及び Table 14.0-1、付録 16.2.1 より改変

2)　被験者の取扱い

解析したデータセットを図 2.7.6.9-2 に示す。

本治験での有効性評価は、主たる解析対象集団を FAS とし、PPS も検討した。

割り付けられた被験者 281 名が FAS であり、その内訳は 0%群 140 名、5%群 141 名であった。なお、FAS と安全性解析対象集団は同一であった。PPS は 259 名であり、その内訳は 0%群 127 名、5%群 132 名であった。PPS から除外した 22 名の除外理由は、除外基準の抵触、併用禁止薬（又は療法）の規定違反、投与 6 週目 3 の有効性の調査項目の実施前に中止、ベースライン又は治療終了時に発汗重量測定に係る条件を逸脱、治療終了時の来院が許容範囲外、治験薬の使用遵守率が 80%未満及び治療終了時の来院の前日

に治験薬を未使用であった。

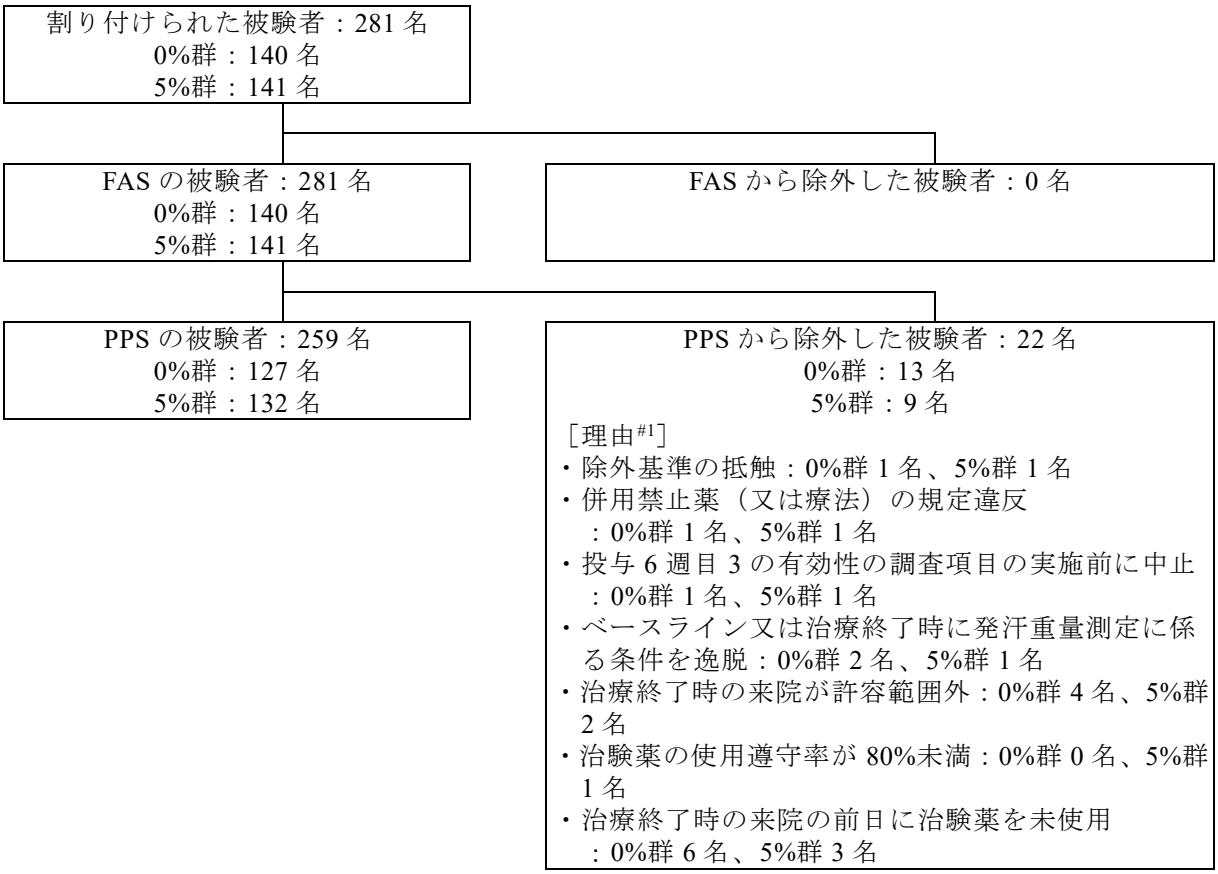


図 2.7.6.9-2　被験者の内訳

#1 除外理由が重複する被験者はそれぞれで 1 名と数える

Source : 5.3.5.1-2 Figure 11.1-1 及び Table 14.0-4、付録 16.2.3、解析対象集団決定書 第 01.00 版（作成日 : 2019 年 2 月 19 日）より改変

3)　治療の遵守／曝露

FAS の治験薬使用率の基本統計量及び治験薬の塗布期間を表 2.7.6.9-3 に示す。治験薬使用率の中央値（平均値±標準偏差）は 0%群で 100.0%（97.7 ± 5.05%）、5%群で 100.0%（97.5 ± 6.75%）であった。治験薬の使用率が 80%未満を治療の不遵守と定義した。治療の不遵守の被験者は 3 名（0%群：1 名、5%群：2 名）であった。0%群の 1 名及び 5%群の 1 名は、妊娠及び有害事象のため投与 6 週目 3 より前に中止した。5%群のもう 1 名は、治験薬塗布部位に発現した有害事象に対する休薬の処置があり治験薬使用率が 65.0%であった。なお、治療の不遵守のために治験を中止した被験者はいなかった。

表 2.7.6.9-3　治験薬使用率の基本統計量及び治験薬の塗布期間（FAS）

	BBI-4000 gel 0% N=140	BBI-4000 gel 5% N=141	Total N=281
Usage Rate (%) of Study Drug			
n	140	141	281
Mean (SD)	97.7 (5.05)	97.5 (6.75)	97.6 (5.95)
Median	100.0	100.0	100.0
Min , Max	57, 100	33, 100	33, 100
Treatment Duration[#1] (Days)			
n	140	141	281
Mean (SD)	43.8 (1.78)	43.6 (3.00)	43.7 (2.47)
Median	44.0	44.0	44.0
Min , Max	36, 46	14, 47	14, 47

#1 Treatment Duration (Days) = Treatment End Date - Treatment Start Date +1
Source：5.3.5.1-2 Table 14.1-3F より改変

(2)　人口統計学的及び他の基準値の特性

FAS の人口統計学的及び他の基準値の特性を表 2.7.6.9-4 に示す。性別は、男性が 84 名（29.9%）、女性が 197 名（70.1%）であり、女性の割合が高かった。年齢の中央値（第 1 四分位点：第 3 四分位点）は 35.0 歳（25.0 歳：45.0 歳）、範囲は 13 歳～72 歳であり、25 歳以上 45 歳未満が全体の約半数であった。動的割付の割付因子とした人口統計学的及び他の基準値の特性に投与群間で不均衡はみられなかった。その他、薬剤を併用した被験者の割合が 0%群より 5%群で高かった。ただし、有効性評価に影響を与える可能性のある薬剤は併用禁止としているため、この不均衡は有効性評価に影響を与えないと考えた。

表 2.7.6.9-4　人口統計学的及び他の基準値の特性（FAS）

	BBI-4000 gel 0% N=140	BBI-4000 gel 5% N=141	Total N=281
Age [#1] (Years)			
n	140	141	281
Mean (SD)	36.1 (12.44)	35.6 (13.44)	35.8 (12.93)
Median	36.0	35.0	35.0
Min , Max	13, 72	13, 72	13, 72
Height (cm)			
n	140	141	281
Mean (SD)	162.8 (7.48)	163.5 (7.77)	163.1 (7.62)
Median	162.0	163.0	162.0
Min , Max	148, 183	147, 184	147, 184
Weight (kg)			
n	140	141	281
Mean (SD)	58.2 (10.77)	57.7 (11.03)	57.9 (10.88)
Median	56.0	56.0	56.0
Min , Max	43, 97	36, 98	36, 98
BMI (kg/m^2)			
n	140	141	281
Mean (SD)	21.84 (3.043)	21.50 (3.292)	21.67 (3.170)
Median	21.36	20.96	21.22
Min , Max	16.0, 32.8	14.8, 34.2	14.8, 34.2
Total Gravimetric Weight of Sweat at Baseline[#2] (mg)			
n	140	141	281
Mean (SD)	226.3 (128.88)	228.0 (167.10)	227.1 (149.02)
Median	188.5	172.0	183.0
Min , Max	102, 778	105, 1083	102, 1083
HDSM-Ax Score[#3] at Baseline[#2]			
n	140	141	281
Mean (SD)	3.04 (0.572)	3.06 (0.514)	3.05 (0.543)
Median	3.00	3.09	3.09
Min , Max	2.0, 4.0	2.0, 4.0	2.0, 4.0
Local Tolerability[#4] by Investigator, Dryness Severity at Baseline3			
n	140	141	281
Mean (SD)	0.0 (0.00)	0.0 (0.08)	0.0 (0.06)
Median	0.0	0.0	0.0
Min , Max	0, 0	0, 1	0, 1

#1 Age at Informed Consent.
#2 Baseline is defined as the median of Baseline1, Baseline2, and Baseline3.
#3 HDSM-Ax Score is defined as the mean of its 3 questionnaire categories.
HDSM-Ax score is calculated, if the subject answered questionnaires not less than 6 of 11 at the visit.
#4 Local Tolerability used in analysis is the greater of left axilla or right axilla.
#5 DLQI Total Score is defined as the total of 10 questionnaires of DLQI or CDLQI.
DLQI Scoring rules are shown as below. If not answered, value 0 for that questionnaire.
3 : Very much, 2 : A lot, 1 : A little, 0 : Not at all/Not relevant, 3 : Yes (Only for No.7 questionnaire).
CDLQI Scoring rules are shown as below. If not answered all the questionnaires, missing for CDLQI.
3 : Very much, 2 : Quite a lot, 1 : Only a little, 0 : Not at all/Not answered, 3 : Very much/Prevented school (Only for No.7 questionnaire).
Source：5.3.5.1-2 Table 14.1-1F より改変

表 2.7.6.9-4　人口統計学的及び他の基準値の特性（FAS）（続き）

	BBI-4000 gel 0% N=140	BBI-4000 gel 5% N=141	Total N=281
Local Tolerability#4 by Investigator, Erythema Severity at Baseline3			
n	140	141	281
Mean (SD)	0.0 (0.21)	0.0 (0.21)	0.0 (0.21)
Median	0.0	0.0	0.0
Min , Max	0, 2	0, 2	0, 2
Local Tolerability[#4] by Investigator, Scaling Severity at Baseline3			
n	140	141	281
Mean (SD)	0.0 (0.00)	0.0 (0.00)	0.0 (0.00)
Median	0.0	0.0	0.0
Min , Max	0, 0	0, 0	0, 0
Local Tolerability[#4] by Subject, Burning Tolerability at Baseline3			
n	140	141	281
Mean (SD)	0.0 (0.19)	0.0 (0.08)	0.0 (0.15)
Median	0.0	0.0	0.0
Min , Max	0, 2	0, 1	0, 2
Local Tolerability[#4] by Subject, Itching Tolerability at Baseline3			
n	140	141	281
Mean (SD)	0.0 (0.19)	0.1 (0.42)	0.1 (0.33)
Median	0.0	0.0	0.0
Min , Max	0, 1	0, 3	0, 3
DLQI Total Score[#5] at Baseline3			
n	140	141	281
Mean (SD)	10.9 (4.42)	11.7 (4.96)	11.3 (4.71)
Median	11.0	11.0	11.0
Min , Max	0, 23	1, 26	0, 26
Age [#1] (Years)			
n	140	141	281
< 25.0	31 (22.1%)	38 (27.0%)	69 (24.6%)
25.0 ≤, < 35.0	31 (22.1%)	32 (22.7%)	63 (22.4%)
35.0 ≤, < 45.0	40 (28.6%)	34 (24.1%)	74 (26.3%)
45.0 ≤	38 (27.1%)	37 (26.2%)	75 (26.7%)
Missing	0	0	0

#1 Age at Informed Consent.
#2 Baseline is defined as the median of Baseline1, Baseline2, and Baseline3.
#3 HDSM-Ax Score is defined as the mean of its 3 questionnaire categories.
HDSM-Ax score is calculated, if the subject answered questionnaires not less than 6 of 11 at the visit.
#4 Local Tolerability used in analysis is the greater of left axilla or right axilla.
#5 DLQI Total Score is defined as the total of 10 questionnaires of DLQI or CDLQI.
DLQI Scoring rules are shown as below. If not answered, value 0 for that questionnaire.
3 : Very much, 2 : A lot, 1 : A little, 0 : Not at all/Not relevant, 3 : Yes (Only for No.7 questionnaire).
CDLQI Scoring rules are shown as below. If not answered all the questionnaires, missing for CDLQI.
3 : Very much, 2 : Quite a lot, 1 : Only a little, 0 : Not at all/Not answered, 3 : Very much/Prevented school (Only for No.7 questionnaire).
Source：5.3.5.1-2 Table 14.1-1F より改変

表 2.7.6.9-4　人口統計学的及び他の基準値の特性（FAS）（続き）

	BBI-4000 gel 0% N=140	BBI-4000 gel 5% N=141	Total N=281
Sex			
n	140	141	281
Male	41 (29.3%)	43 (30.5%)	84 (29.9%)
Female	99 (70.7%)	98 (69.5%)	197 (70.1%)
Missing	0	0	0
Medical History			
n	140	141	281
Yes	89 (63.6%)	92 (65.2%)	181 (64.4%)
No	51 (36.4%)	49 (34.8%)	100 (35.6%)
Concomitant Medications			
n	140	141	281
Yes	30 (21.4%)	50 (35.5%)	80 (28.5%)
No	110 (78.6%)	91 (64.5%)	201 (71.5%)
Ongoing ?			
n	140	141	281
Yes	140 (100.0%)	141 (100.0%)	281 (100.0%)
No	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Total Gravimetric Weight of Sweat at Baseline[#2] (mg)			
n	140	141	281
100 mg≤, <400 mg	130 (92.9%)	128 (90.8%)	258 (91.8%)
400 mg≤	10 (7.1%)	13 (9.2%)	23 (8.2%)
Missing	0	0	0
HDSS at Baseline[#2]			
n	140	141	281
3	94 (67.1%)	95 (67.4%)	189 (67.3%)
4	46 (32.9%)	46 (32.6%)	92 (32.7%)
Missing	0	0	0

#1 Age at Informed Consent.
#2 Baseline is defined as the median of Baseline1, Baseline2, and Baseline3.
#3 HDSM-Ax Score is defined as the mean of its 3 questionnaire categories.
HDSM-Ax score is calculated, if the subject answered questionnaires not less than 6 of 11 at the visit.
#4 Local Tolerability used in analysis is the greater of left axilla or right axilla.
#5 DLQI Total Score is defined as the total of 10 questionnaires of DLQI or CDLQI.
DLQI Scoring rules are shown as below. If not answered, value 0 for that questionnaire.
3 : Very much, 2 : A lot, 1 : A little, 0 : Not at all/Not relevant, 3 : Yes (Only for No.7 questionnaire).
CDLQI Scoring rules are shown as below. If not answered all the questionnaires, missing for CDLQI.
3 : Very much, 2 : Quite a lot, 1 : Only a little, 0 : Not at all/Not answered, 3 : Very much/Prevented school (Only for No.7 questionnaire).
Source：5.3.5.1-2 Table 14.1-1F より改変

(3)　有効性の結果

FAS の結果を記載した。

1)　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表 2.7.6.9-5 に示す。同被験者の割合は、0%群で 36.4%（51/140 名）、5%群で 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）。

表 2.7.6.9-5　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）

投与群	0%群（N=140）	5%群（N=141）
割合（被験者数）	36.4%（51 名）	53.9%（76 名）
0%群に対する差（95%信頼区間）	-	17.5%（6.02～28.93）
0%群に対するカイ 2 乗検定の p 値	-	0.003

Source：5.3.5.1-2 Table 11.4.1-1 及び Table 14.2-1F より改変

2)　副次評価項目

A)　HDSS

治療終了時の HDSS が 1 又は 2 の被験者の割合は、0%群で 47.9%（67/140 名）、5%群で 60.3%（85/141 名）であり、0%群より 5%群が 12.4%（95%信頼区間：0.86～23.99）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 = 0.036）。

また、HDSS が 1 又は 2 の被験者の割合は、投与 2 週目から投与 6 週目 3 まで一貫して 0%群より 5%群で高かった。

B)　発汗重量

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%群で 66.4%（93/140 名）、5%群で 77.3%（109/141 名）であり、0%群より 5%群が 10.9%（95%信頼区間：0.44～21.32）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 = 0.042）。

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の平均値±標準偏差は 0%群で-127.6 ± 121.05 mg、5%群で-157.6 ± 149.32 mg、ベースライン値を共変量とした共分散分析では最小二乗平均は 0%群で-128.1 mg、5%群で-157.1 mg であった。最小二乗平均の投与群間差の推定値は-28.9 mg（95%信頼区間：-52.44～-5.45）であり、投与群間に統計学的な有意差がみられた（ベースライン値を共変量とした共分散分析：p = 0.015）。

両腋窩合計発汗重量のベースラインからの変化量の平均値は、両群ともにいずれの時点でもマイナスの値であり、投与 2 週目から治療終了時まで一貫して 0%群より 5%群で小さかった。

C)　DLQI

投与 6 週目 3 の DLQI（腋窩多汗症用）スコアのベースライン 3 からの変化量の平均値±標準偏差は 0%群で-4.5 ± 4.54、5%群で-6.8 ± 4.94 であり、0%群より 5%群が-2.2（95%信頼区間：-3.36～-1.13）小さく、投与群間に統計学的な有意差がみられた（Student の t 検定：p < 0.001）。

D)　HDSM-Ax

治療終了時の HDSM-Ax スコアのベースラインからの変化量の平均値±標準偏差は 0%群で-0.93 ± 0.902、5%群で-1.41 ± 1.008 であり、0%群より 5%群が-0.48（95%信頼区間：-0.704~-0.253）小さく、投与群間に統計学的な有意差がみられた（Student の t 検定：p < 0.001）。治療終了時の HDSM-Ax スコアが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は、0%群で 26.4%（37/140 名）、5%群で 48.2%（68/141 名）であり、0%群より 5%群が 21.8%（95%信頼区間：10.78～32.82）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 < 0.001）。

また、HDSM-Ax スコアと HDSM-Ax の No.4、HDSM-Ax の No.5 及び HDSS との相関について、HDSM-Ax スコアはいずれのスコアともすべての評価時点で統計学的に有意な正の相関を認めた（Spearman の順位相関係数：p < 0.001、Pearson の相関係数：p < 0.001）。

3) 共変量による調整

主要評価項目について、有効性評価に影響を与える可能性を考慮して動的割付の因子とした「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」を共変量（調整因子）としたロジスティック回帰を計画した。主要評価項目に対する感度分析として試験開始後の統計解析計画書作成時に計画した。調整後の 0%群に対する 5%群のオッズ比は 2.13（95%信頼区間：1.305~3.463）であり統計学的な有意差がみられ（Wald 検定：p = 0.002）、未調整の結果も同様であった。

4) 部分集団の検討

盲検解除前に設定した部分集団を表 2.7.6.9-6 に示す。FAS を対象に各部分集団で「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 以下の被験者の割合（主要評価項目）」、「各評価時点での両腋窩合計発汗重量」、「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」を解析した。

表 2.7.6.9-6　部分集団の定義

部分集団	カテゴリー
年齢	統計解析計画書での定義 （安全性対象集団での以下の 4 区分） <25%点値、25%点値<=, <50%点値 50%点値<=, <75%点値、75%点値<= 解析結果による区分（5.3.5.1-2 Table 14.1-2） <25 歳、25 歳<=, <35 歳、 35 歳<=, <45 歳、45 歳<=
性別	男性、女性
ベースラインの両腋窩合計発汗重量	100 mg <=, < 400mg、400 mg<=
ベースラインの HDSS	3、4

Source：5.3.5.1-2 Table 11.4.2.8-1 より改変

A) 年齢

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。主な解析結果を表 2.7.6.9-7 に示す。組み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 2.7.6.9-7　年齢の部分集団の主な解析結果

	被験者数		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	95.8 mg
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

Source：5.3.5.1-2 Table 11.4.2.8-2 及び Table 14.2-13F~Table 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。「各評価時点での両腋窩合計発汗重量」は 25 歳以上 35 歳未満の集団の投与 6 週目 1 及び投与 6 週目 3 で 0%群より 5%群で平均値が大きかったが、それ以外のカテゴリー及び投与後の各評価時点では 0%群より 5%群で平均値が小さかった。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 0%群より 5%群で改善がみられた。

B)　性別

男女間の差が有効性評価に影響を及ぼす可能性を考え、性別による有効性の差異を検討するため男女 2 集団で解析する計画とした。主な解析結果を表 2.7.6.9-8 に示す。

表 2.7.6.9-8　性別の部分集団の主な解析結果

	被験者数		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	68.1 mg

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。

投与後の各評価時点での両腋窩合計発汗重量は男性の投与 6 週目 3 で 0%群より 5%群で平均値が大きかったが、それ以外のカテゴリー及び投与後の各評価時点では 0%群より 5%群で平均値が小さかった。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も男女ともに 0%群より 5%群で改善がみられた。

C)　ベースラインの両腋窩合計発汗重量

発汗の程度が重度の患者での有効性を検討するため、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、部分集団での有効性を検討する計画とした。主な解析結果を表 2.7.6.9-9 に示す。

表 2.7.6.9-9　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

	被験者数		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	60.7 mg
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

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。「各評価時点での両腋窩合計発汗重量」は、いずれのカテゴリー及び投与後の各評価時点でも 0%群より 5%群で平均値が小さかった。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、これらの被験者でもいずれの評価項目でも 0%群より 5%群で改善がみられた。

D)　ベースラインの HDSS

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 の集団で解析する計画とした。主な解析結果を表 2.7.6.9-10

に示す。

表 2.7.6.9-10　ベースラインの HDSS の部分集団の主な解析結果

	被験者数		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
4	46	46	28.3%	41.3%	13.0%	32.6%	47.8%	15.2%	71.7%	73.9%	2.2%	106.1 mg	87.9 mg

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。「各評価時点での両腋窩合計発汗重量」は、いずれのカテゴリー及び投与後の各評価時点でも 0%群より 5%群で平均値が小さかった。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 の集団でともに 0%群より 5%群で改善がみられた。

(4) 安全性の結果

1) 有害事象及び副作用

有害事象の概要を表 2.7.6.9-11、有害事象の一覧を表 2.7.6.9-12、副作用の一覧を表 2.7.6.9-13 に示す。なお、治験薬との関連性が「関連あり」のものを副作用と定義した。

有害事象の発現割合は、0%群 30.7%（43/140 名）、5%群 44.0%（62/141 名）、副作用の発現割合は、0%群 5.0%（7/140 名）、5%群 16.3%（23/141 名）であった。いずれの発現割合も 0%群に比べて 5%群で高かった。

重症度別の有害事象の発現割合は、0%群が軽度 27.1%（38/140 名）、中等度 2.9%（4/140 名）、重度 0.7%（1/140 名）、5%群が軽度 42.6%（60/141 名）、中等度 1.4%（2/141 名）であり、両群ともにおおむね軽度であった。

治験薬塗布部位の有害事象の発現割合は、0%群 5.0%（7/140 名）、5%群 21.3%（30/141 名）、副作用の発現割合は、0%群 3.6%（5/140 名）、5%群 15.6%（22/141 名）であった。いずれの発現割合も 0%群に比べて 5%群で高かった。

表 2.7.6.9-11　有害事象の概要

	BBI-4000 gel 0% N=140	BBI-4000 gel 5% N=141
	n (%) [95% CI[#1]]	n (%) [95% CI[#1]]
有害事象の発現被験者数	43 (30.7) [23.67, 38.79]	62 (44.0) [36.05, 52.22]
重症度[#2]		
軽度	38 (27.1)	60 (42.6)
中等度	4 (2.9)	2 (1.4)
重度	1 (0.7)	0 (0.0)
副作用の発現被験者数	7 (5.0) [2.44, 9.96]	23 (16.3) [11.12, 23.29]
治験薬塗布部位の有害事象の発現被験者数	7 (5.0) [2.44, 9.96]	30 (21.3) [15.33, 28.75]
治験薬塗布部位の副作用の発現被験者数	5 (3.6) [1.53, 8.09]	22 (15.6) [10.54, 22.49]
重篤な有害事象の発現被験者数[#2]	2 (1.4)	0 (0.0)
関連性なし	2 (1.4)	0 (0.0)
関連性あり	0 (0.0)	0 (0.0)
他の重要な有害事象の発現被験者[#3]	2	7
中止理由となった有害事象	0	1
抗コリン作用による有害事象	2	3
治験薬使用の中断又は中止を指示された有害事象	0	4

#1 Wilson score に基づく信頼区間。有害事象及び副作用の発現割合並びに塗布部位の有害事象及び副作用の発現割合に対して出力
#2 同一被験者で複数の有害事象が発現した場合、重症度及び重篤性の重い評価で 1 名と数える
#3 同一被験者で複数の理由による有害事象が発現した場合、1 名と数える
Source：5.3.5.1-2 Table 14.3.1-2、Table 14.3.1-3、Table 14.3.1-4 及び Table 14.3.2-3 より改変

表 2.7.6.9-12　有害事象の一覧

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)

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 2.7.6.9-12　有害事象の一覧（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)
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)
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)

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 2.7.6.9-12　有害事象の一覧（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)
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 2.7.6.9-13　副作用の一覧

SOC[#1] PT[#2]	BBI-4000 gel 0% N=140 n (%)	BBI-4000 gel 5% N=141 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

2)　死亡、その他の重篤な有害事象及び他の重要な有害事象

A)　死亡

本治験中に死亡した被験者はいなかった。

B)　その他の重篤な有害事象

その他の重篤な有害事象を発現した被験者の一覧を表 2.7.6.9-14 に示す。

その他の重篤な有害事象は、0%群で憩室炎及び IgA 腎症が各 1 名に発現した。憩室炎は治療のため入院となったことから、治験責任医師は重篤な有害事象と判断した。IgA 腎症については、ネフローゼ症候群疑いに伴う検査入院であったが、治験開始前から予定されていた検査入院ではないことから治験責任医師はより重く扱い、重篤な有害事象と判断した。重症度は、憩室炎は重度、IgA 腎症は中等度であった。いずれも治験薬の減量、投与中断・中止を必要とせず、治験責任医師は治験薬との関連性はないと判断した。

表 2.7.6.9-14　その他の重篤な有害事象を発現した被験者の一覧

Treatment/ Subject Number	Age[#1] (years) Sex	PT	Duration of Onset[#2]	Duration of Adverse Event[#3]	Relationship	Severity	Serious	Action Taken with Study Treatment	Outcome
BBI-4000 gel 0% 0402	68 Male	憩室炎	31	-	No	Severe	SAE	Dose Not Changed	Recovering /Resolving
		上咽頭炎	27	20	No	Mild	No	Dose Not Changed	Recovered /Resolved
BBI-4000 gel 0% 1241	22 Male	IgA 腎症	26	-	No	Moderate	SAE	Dose Not Changed	Not Recovered /Not Resolved

MedDRA/J Version 21.1
#1 Age at Informed consent
#2 Onset Date - Treatment Start Date + 1
#3 Outcome Date - Onset Date + 1 (only when 'Recoverd/Resolved')
Source：5.3.5.1-2 Table 14.3.1-17J、Table 14.3.2-2J、付録 16.2.4 より改変

C)　他の重要な有害事象

死亡及びその他の重篤な有害事象以外で、治験の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）及び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）を他の重要な有害事象と定義した。治験の中止理由となった有害事象を発現した被験者の一覧表を表 2.7.6.9-15 に、抗コリン作用による有害事象を発現した被験者の一覧表を表 2.7.6.9-16 に、治験薬使用の中断又は中止を指示された有害事象を発現した被験者の一覧表を表 2.7.6.9-17 に示す。

治験の中止理由となった有害事象は、5%群で適用部位紅斑が 1 名に発現した。重症度は軽度であった。本事象は塗布部位に発現したものであり、治験責任（分担）医師は副作用と判断した。

抗コリン作用による有害事象は、0%群で霧視が 1 名、頭痛が 1 名に、5%群で口渇が 2 名、便秘が 1 名、散瞳が 1 名に発現した。いずれも重症度は軽度であった。このうち霧視、口渇、散瞳は、治験責任（分担）医師により副作用と判断された。

治験薬使用の中断を指示された被験者は 2 名、中止を指示された被験者は 2 名であった。治験薬使用の中断又は中止を指示された有害事象は、5%群で適用部位紅斑が 3 名、適用部位皮膚炎 1 名に発現し、このうち適用部位紅斑を発現した 1 名は治験を中止した。いずれも重症度は軽度であった。治験責任（分担）医師はすべて副作用と判断した。

表 2.7.6.9-15　他の重要な有害事象を発現した被験者の一覧（治験の中止理由となった有害事象）

Treatment/ Subject Number	Age[#1] (years) Sex	PT	Duration of Onset[#2]	Duration of Adverse Event[#3]	Relationship	Severity	Serious	Action Taken with Study Treatment/ Category[#4]	Outcome
BBI-4000 gel 5% 0107	29 Female	適用部位紅斑	3	-	Yes	Mild	No	Drug Withdrawn/ D, IW	Not Recovered /Not Resolved

MedDRA/J Version 21.1
#1 Age at Informed consent
#2 Onset Date - Treatment Start Date + 1
#3 Outcome Date - Onset Date + 1 (only when 'Recoverd/Resolved')
#4 D : Lead Discontinuation, IW : Drug Interrupted / Drug Withdrawn.
Source：5.3.5.1-2 Table 14.3.2-3J、付録 16.2.4 より改変

表 2.7.6.9-16　他の重要な有害事象を発現した被験者の一覧（抗コリン作用による有害事象）

Treatment/ Subject Number	Age[#1] (years) Sex	PT	Duration of Onset[#2]	Duration of Adverse Event[#3]	Relationship	Severity	Serious	Action Taken with Study Treatment/ Category[#4]	Outcome
BBI-4000 gel 0% 0609	34 Male	霧視	26	25	Yes	Mild	No	Dose Not Changed/ AC	Recovered /Resolved
BBI-4000 gel 0% 1822	35 Male	頭痛	40	2	No	Mild	No	Dose Not Changed/ AC	Recovered /Resolved
BBI-4000 gel 5% 0710	37 Female	便秘	23	9	No	Mild	No	Dose Not Changed/ AC	Recovered /Resolved
BBI-4000 gel 5% 1227	28 Male	口渇	8	32	Yes	Mild	No	Dose Reduced/ AC	Recovered /Resolved
BBI-4000 gel 5% 1246	38 Female	口渇	18	30	Yes	Mild	No	Dose Not Changed/ AC	Recovered /Resolved
		散瞳	45	3	Yes	Mild	No	Dose Not Changed/ AC	Recovered /Resolved

MedDRA/J Version 21.1
#1 Age at Informed consent
#2 Onset Date - Treatment Start Date + 1
#3 Outcome Date - Onset Date + 1 (only when 'Recoverd/Resolved')
#4 AC : Anti-choline Action
Source：5.3.5.1-2 Table 14.3.2-3J、付録 16.2.4 より改変

表 2.7.6.9-17　他の重要な有害事象を発現した被験者の一覧
（治験薬使用の中断又は中止を指示された有害事象）

Treatment/ Subject Number	Age[#1] (years) Sex	PT	Duration of Onset[#2]	Duration of Adverse Event[#3]	Relationship	Severity	Serious	Action Taken with Study Treatment/ Category[#4]	Outcome
BBI-4000 gel 5% 0107	29 Female	適用部位紅斑	3	-	Yes	Mild	No	Drug Withdrawn/ D, IW	Not Recovered /Not Resolved
BBI-4000 gel 5% 1019	19 Female	適用部位紅斑	26	6	Yes	Mild	No	Drug Interrupted/ IW	Recovered /Resolved
		適用部位紅斑	38	20	Yes	Mild	No	Drug Withdrawn/ IW	Recovered /Resolved
BBI-4000 gel 5% 1124	37 Male	適用部位皮膚炎	8	51	Yes	Mild	No	Drug Interrupted/ IW	Recovered /Resolved
BBI-4000 gel 5% 1504	45 Female	適用部位紅斑	29	18	Yes	Mild	No	Drug Interrupted/ IW	Recovered /Resolved

MedDRA/J Version 21.1
#1 Age at Informed consent
#2 Onset Date - Treatment Start Date + 1
#3 Outcome Date - Onset Date + 1 (only when 'Recoverd/Resolved')
#4 D : Lead Discontinuation, IW : Drug Interrupted / Drug Withdrawn.
Source：5.3.5.1-2 Table 14.3.2-3J、付録 16.2.4 より改変

3)　臨床検査

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、いずれの検査項目も特記すべき変化はなかった。

本治験では、治験責任（分担）医師が有害事象と判断した臨床検査値の変動を重要な異常変動と定義した。重要な異常変動は、0%群 2 名、5%群 2 名に認められた。このうち 5%群の「アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加」、「アラニンアミノトランスフェラーゼ増加」及び「γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加」（同一被験者に発現）並びに「好酸球百分率増加」が治験責任（分担）医師により副作用と判断された。なお、併用薬剤の使用や投与中止・中断を必要とする事象はなかった。

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

バイタルサインの基本統計量に投与群間で大きな違いはなかった。また、本治験では、治験責任（分担）医師が有害事象と判断したバイタルサインの変動を重要な異常変動と定義したが、該当する事象はなかった。

局所忍容性は、治験責任（分担）医師及び被験者が表 2.7.6.9-18 のとおり評価した。局所忍容性の各評価項目の基本統計量について、いずれの評価項目も投与 6 週目の中央値は両群ともに 0 であり、平均値は 0%群に比べて 5%群で高かった。

表 2.7.6.9-18　局所忍容性評価

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

Source：5.3.5.1-2 Table 12.5-1

3.　結論

有効性について、主要評価項目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（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。また、すべての副次的評価項目で 0%群より 5%群で改善がみられ、投与群間に統計学的な有意差がみられた。部分集団の解析では、年齢、性別、ベースラインの発汗重量及びベースラインの HDSS に関する各部分集団で一貫して 0%群より 5%群で改善がみられたことから、使用する患者の年齢、性別、重症度に係わらず有効性が期待されると考えた。

安全性について、有害事象はおおむね軽度であり、死亡はなく、5%群で重篤な有害事象はなかった。治験の中止理由となった有害事象は、5%群で 1 名に発現した軽度の適応部位紅斑であり、治験中止後の追跡調査で軽快した。被験薬の薬理作用である抗コリン作用による有害事象は、5%群で口渇（2 名）、便秘（1 名）、散瞳（1 名）であり、いずれの事象も軽度で治験薬使用を中断又は中止することなく回復した。これより、抗コリン作用による安全性上のリスクは小さく、コントロール可能であると考えた。塗布部位の有害事象の発現割合は 0%群に比べて 5%群で高かった。また、局所忍容性評価では、いずれの評価項目も投与 6 週目の平均値は 0%群に比べて 5%群で高かった。5%群で比較的よくみられた有害事象（発現割合）は、上咽頭炎（14.2%）、適用部位皮膚炎（8.5%）、適用部位紅斑（5.7%）、湿疹（4.3%）、汗疹（3.5%）、適用部位そう痒感（2.1%）、適用部位湿疹（2.1%）、足部白癬（2.1%）であり、このうち、適用部位紅斑を発現した 3 名及び適用部位皮膚炎を発現した 1 名が治験薬使用を中断又は中止し、その後に有害事象は回復又は軽快した。これより、塗布部位に皮膚炎及び刺激性の反応がみられるリスクがあるが、外用剤で想定されるリスクであり、可逆的かつ継続使用に大きな影響を与えないことから、コントロール可能であると考えた。また、臨床検査値及びバイタルサインの変動で特記すべき所見はなかった。

本治験で BBI-4000 gel 5%を 1 日 1 回就寝前に 6 週間、腋窩に塗布した際の有効性が検証された。安全性の検討では、塗布部位の皮膚炎及び刺激性の反応がみられたが、リスクは許容可能であると考えた。以上より、原発性腋窩多汗症に対する BBI-4000 gel 5%の有用性が示された。

2.7.6.10 長期投与試験（BBI-4000-07）

資料番号 5.3.5.2-2

1.　試験方法

試験方法の概要を表 2.7.6.10-1 に示す。

表 2.7.6.10-1　試験方法の概要

項目	内容
治験の標題	原発性腋窩多汗症患者を対象とした BBI-4000 の長期投与試験（第 III 相）
開発のフェーズ	第 III 相
治験の目的	原発性腋窩多汗症患者を対象に、BBI-4000 gel 5%を 1 日 1 回就寝前に 52 週間、両腋窩に塗布した際の安全性及び有効性を検討する。
デザイン	非対照、オープン、多施設共同
対象	原発性腋窩多汗症 1. コホート 1［先行する PIII 国内検証的試験（BBI-4000-06 試験）から移行する患者集団］ (1) 組入れ基準 以下の基準をすべて満たす患者を組み入れる。 1) BBI-4000-06 試験で 6 週間の治療期間を完了した患者 2) BBI-4000-06 試験で治験薬の使用率が 80%以上であった被験者 3) 本治験参加のために本人の自由意思により同意書又は意思確認書に自署が可能な患者。ただし、患者の同意取得時の年齢が満 16 歳未満の場合、アセント文書を理解でき、本人の自由意思により意思確認書に自署が可能な患者。また、患者の同意取得時の年齢が満 20 歳未満の場合、代諾者からの同意が文書で得られる患者 4) 治験薬の塗布方法や併用禁止薬等の治験に係る注意事項について、治験責任（分担）医師及び治験協力者の指示を理解し、遵守できると治験責任（分担）医師が判断した患者 (2) 除外基準 以下の基準に 1 つでも当てはまる患者は、治験の対象から除外する。 1) 中等度以上の肝障害又は腎障害を有し、治験薬の長期間の投与が不適当であると治験責任（分担）医師が判断した患者 2) 腋窩及び腋窩付近に多汗症以外の所見を有し、治験薬の長期間の投与が不可能であると治験責任（分担）医師が判断した患者 3) 治験期間中に妊娠を希望する患者［妊娠可能な患者には妊娠検査（ヒト絨毛性ゴナドトロピン〈hCG〉検査）を実施する。なお、本治験では、初経後で妊娠可能でないとする医学的な理由がない又は閉経していない女性を妊娠可能とする。また、閉経とは 55 歳以上で 12 ヵ月以上、無月経とする］ 4) 科研製薬株式会社の社員、治験責任（分担）医師、治験責任（分担）医師の直接指揮下に属する医療機関職員、本治験に係る CRO の職員又は本治験に係る SMO の職員 5) その他、本治験参加に不適当と治験責任（分担）医師が判断した患者 2. コホート 2（本治験のみに参加する患者集団。なお、コホート 2 では移行日を本試験の組入れ日と定義し、適宜読み替える。） (1) 組入れ基準 以下の基準をすべて満たす患者を組み入れる。 1) 同意取得時の年齢が 12 歳以上の患者 2) 日本人 3) 外来受診の患者 4) スクリーニングでの問診にて、以下の 6 項目のうち 2 項目以上に該当する、原発性腋窩多汗症と診断された患者

表 2.7.6.10-1　試験方法の概要（続き）

項目	内容
対象	A) 最初に症状がでたのが 25 歳以下である B) 左右対称性に発汗がみられる C) 睡眠中は発汗が止まっている D) 1 週間に 1 回以上多汗のエピソードがある E) 家族歴がみられる F) 過剰な発汗により日常生活に支障をきたす 5) 以下の条件をすべて満たす患者 A) スクリーニングの HDSS（治験実施計画書 表 13-1）が 3 又は 4 B) スクリーニングの HDSM-Ax スコアが 2 以上 C) スクリーニングの各腋窩の発汗重量が 50 mg 以上 D) 同意取得時に自覚症状が 6 ヵ月以上持続している 6) 本人の自由意思により同意書又は意思確認書に自署が可能な患者。ただし、患者の同意取得時の年齢が満 16 歳未満の場合、アセント文書を理解でき、本人の自由意思により意思確認書に自署が可能な患者。また、患者の同意取得時の年齢が満 20 歳未満の場合、代諾者からの同意が文書で得られる患者 7) 治験薬の塗布方法や併用禁止薬等の治験に係る注意事項について、治験責任（分担）医師及び治験協力者の指示を理解し、遵守できると治験責任（分担）医師が判断した患者 (2) 除外基準 以下の基準に 1 つでも当てはまる患者は、治験の対象から除外する。 1) 続発性多汗症患者 2) 閉経により多汗症状が開始又は悪化した患者 3) 胸部交感神経遮断術の適応となる患者 4) 以下の治療を実施している又は実施していた患者 A) 移行日の 7 日前～ ・多汗症の症状を緩和する目的で使用する漢方薬 B) 移行日の 30 日前～ ・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 C) 移行日の 9 ヵ月前～ ・ボツリヌス毒素治療 D) 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 5) 移行日の診察にて、腋窩及び腋窩付近に多汗症以外の所見を有する患者 6) 正常な汗の産生を妨げる可能性がある合併症を有すると治験責任（分担）医師が判断した患者 7) 緑内障、前立腺肥大又はその他抗コリン薬の使用により悪化する可能性がある合併症を有すると治験責任（分担）医師が判断した患者 8) 抗コリン薬又は外用剤に対する薬物過敏症の合併又は既往のある患者 9) 重篤な薬物過敏症の合併又は既往のある患者 10) アルコール乱用又は薬物乱用の合併又は既往のある患者 11) 妊婦、妊娠している可能性のある患者、授乳中の患者又は治験期間中に妊娠を希望する患者［妊娠可能な患者には妊娠検査（hCG 検査）を実施する］ 12) 中等度又は重度の肝障害又は腎障害を合併していると治験責任（分担）医師が判断した患者。なお、治験実施計画書 別紙 1「医薬品等の副作用の重篤度分類基準について」に示した基準を参考とする 13) 移行日から過去 120 日以内に他の治験に参加し、治験薬の投与を受けた患者

表 2.7.6.10-1　試験方法の概要（続き）

項目	内容
対象	14) 科研製薬株式会社の社員、治験責任（分担）医師、治験責任（分担）医師の直接指揮下に属する医療機関職員、本治験に係る CRO の職員又は本治験に係る SMO の職員 15) その他、本治験参加に不適当と治験責任（分担）医師が判断した患者
被験者数	1. 目標被験者数：投与被験者数として 150 名 2. 組み入れられた被験者数：（投与被験者数）：185 名 3. 安全性解析対象被験者数：185 名 コホート 1（0%/5%）群 94 名、コホート 1（5%/5%）群 91 名 4. 有効性解析対象被験者数：FAS 185 名、PPS 131 名 FAS：コホート 1（0%/5%）群 94 名、コホート 1（5%/5%）群 91 名 PPS：コホート 1（0%/5%）群 67 名、コホート 1（5%/5%）群 64 名
治験薬	BBI-4000 gel 5%：1 本（49 mL）中に BBI-4000 として 2.0 g 含有する
投与量・投与方法	両腋窩に十分に行きわたるように治験薬適量を 1 日 1 回就寝前に塗布する。なお、就寝前以外のタイミングで治験薬を塗布する場合には、1 日 1 回を遵守した上で塗布する。
投与期間	52 週間
併用療法・併用薬	1. 併用禁止薬及び併用禁止療法 移行日から事後検査日（又は中止時）の検査終了後まで、他の治験薬の使用を禁止する。 2. 調査対象薬及び調査対象療法 以下の薬剤・療法は併用可とするが、有効性及び安全性の評価に影響を及ぼす可能性があるため、使用状況を調査する。 (1) 全身性及び局所性の抗コリン薬 (2) 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 (3) 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 (4) ボツリヌス毒素 (5) 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 (6) 多汗症の症状を緩和する目的で使用する漢方 (7) 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
観察・検査項目	治験スケジュール 表 2.7.6.10-2 参照
評価項目及び評価基準	1. 安全性の評価項目 (1) 有害事象 (2) 局所忍容性（医師及び被験者） (3) バイタルサイン (4) 臨床検査（血液検査、生化学及び尿検査） 2. 有効性の評価項目 (1) HDSS が 1 又は 2 であり、両腋窩合計発汗重量の比が 0.5 以下の被験者の割合 (2) HDSS が 1 又は 2 の被験者の割合 (3) HDSM-Ax スコアの変化量 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を HDSM-Ax スコアとする。 (4) HDSM-Ax スコアが 1.5 点以上改善した被験者の割合 (5) 両腋窩合計発汗重量の比が 0.5 以下の被験者の割合 (6) 両腋窩発汗重量の変化量 (7) DLQI（腋窩多汗症用）スコアの変化量 10 項目の質問に対する回答を得点化し、合計したものを DLQI（腋窩多汗症用）スコアとする。
統計解析	本治験では 2 段階の統計解析を実施する。最初は移行後 24 週目までの安全性及び有効性を解析する。移行後 24 週目の解析のためのデータカットオフ

表 2.7.6.10-1　試験方法の概要（続き）

項目	内容
統計解析	日は、すべての被験者の移行後 24 週目の観察・検査・調査項目を終了した日とし、統計解析計画書は前述のデータカットオフ日までに確定する。移行後 24 週目の解析結果は、統計解析報告書（移行後 24 週目）に記載する。 最終解析は全データが固定された後に統計解析計画書に従い実施する。投与群は以下の 3 群に分けて解析する。 ・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 ・コホート 2 群 なお、BBI-4000-06 試験の治験薬投与前の基準となる時期をベースラインと定義し、ベースラインはベースライン 1、ベースライン 2 及びベースライン 3 の 3 つの来院日で構成される。ベースライン 3 は、BBI-4000-06 試験の組入れ日である。 1. 安全性の解析 (1) 有害事象 有害事象は MedDRA 及び MedDRA/J の器官別大分類及び基本語に変換し、投与群別に以下のように集計・解析を行う。副作用も同様に集計・解析を行う。集計・解析に際し、同一被験者に同じ有害事象が複数回発現した場合は、1 名として発現割合を算出する。 ・有害事象を発現した被験者数を集計し、発現割合を算出する ・有害事象を発現した被験者数を重症度別に集計し、発現割合を算出する ・MedDRA/J の器官別大分類及び基本語並びに発現部位別に、有害事象を発現した被験者数、発現件数及び発現割合を集計する ・重篤な有害事象及び統計解析計画書で規定する他の重要な有害事象（重篤な有害事象を除く）の一覧表を出力する (2) 局所忍容性（医師、被験者） 実施時点ごとに、スコアを投与群別に集計する。 (3) 臨床検査 実施時点ごとに、投与群別に計量値は基本統計量を算出し、計数値は頻度を集計する。コホート 1 の被験者では BBI-4000-06 試験のスクリーニングの値を、コホート 2 の被験者では BBI-4000-07 試験のスクリーニングの値を背景データとして利用し、各評価項目の基準値とする。 (4) バイタルサイン 実施時点ごとに、投与群別に基本統計量を算出する。コホート 1 の被験者では BBI-4000-06 試験のベースライン 3 の値を、コホート 2 の被験者ではスクリーニングの値を背景データとして利用し、各評価項目の基準値とする。 2. 有効性の解析 有効性評価項目の背景データについて、コホート 1 の被験者では BI-4000-06 試験のベースライン 3 の値を、コホート 2 の被験者ではスクリーニングの値を背景データとして利用し、各評価項目の基準値とする。 (1) 複数の変数を用いた解析 投与群別に集計し、HDSS が 1 又は 2 であり、両腋窩合計発汗重量の比が 0.5 以下の被験者の割合を算出する。 (2) 発汗重量 両腋窩合計の発汗重量について投与群別に基本統計量及び以下を算出する。 ・両腋窩の合計発汗重量の基準値との比が 0.5 以下の被験者の割合 ・両腋窩の合計発汗重量の基準値からの変化量 (3) HDSS 投与群別に実施時ごとに集計し、HDSS が 1 又は 2 の被験者の割合を算出する。 (4) HDSM-Ax HDSM-Ax スコアとは、No.1、No.2、No.3 の質問（計 11 質問）のスコアの平均値である。HDSM-Ax スコアの算出には、11 質問中 6 質問以上に回答を

表 2.7.6.10-1　試験方法の概要（続き）

<table>
<tr><th>項目</th><th>内容</th></tr>
<tr><td>統計解析</td><td>得た被験者のみを採用する。
投与群別に実施時点ごとに集計し、以下を算出する。
・HDSM-Ax スコアの基準値からの変化量
・HDSM-Ax スコアが基準値と比較して 1.5 点以上改善した被験者の割合
(5) DLQI（腋窩多汗症用）
DLQI（腋窩多汗症用）スコアとは、10 質問のスコアの合計である。個々の質問のスコアは下表のとおりとする。また、回答が得られなかった質問のスコアは 0 とする。
投与群別に実施時点ごとに、DLQI（腋窩多汗症用）スコアの移行日からの変化量を算出する。
<table>
<tr><th>回答</th><th>スコア</th></tr>
<tr><td>非常に</td><td>3</td></tr>
<tr><td>かなり</td><td>2</td></tr>
<tr><td>少し</td><td>1</td></tr>
<tr><td>全くない</td><td>0</td></tr>
<tr><td>この質問は私にはあてはまらない</td><td>0</td></tr>
<tr><td>はい（質問 7 のみ対象）</td><td>3</td></tr>
</table>
(6) 調査対象薬又は調査対象療法併用時の検討
安全性及び有効性の評価に影響を及ぼす可能性がある調査対象薬又は調査対象療法を併用したときの影響を検討する。
(7) 部分集団の検討
治験薬の使用率等で層別し影響を検討する。</td></tr>
<tr><td>医学専門家</td><td>[redacted]</td></tr>
<tr><td>治験実施医療機関</td><td>[redacted]他 計 22 医療機関 22 診療科</td></tr>
<tr><td>治験責任医師</td><td>[redacted] 他 計 22 名</td></tr>
<tr><td>治験実施期間</td><td>2018 年 6 月 [redacted] 日（最初の被験者の移行日）～
2019 年 11 月 [redacted] 日（最終被験者の最終観察日）</td></tr>
</table>

表 2.7.6.10-2　治験スケジュール

Visit 番号	L0	L1		L2	L3	L4	L5	L6	L7	L8
実施時点	スクリーニング	移行日		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
		組入れ前	組入れ後							
許容範囲	移行日の 30～2 日前	1 日目		12～18 日目	26～32 日目	40～46 日目	54～60 日目	78～92 日目	106～120 日目	134～148 日目
同意説明・取得	○[*1]	◎[*1]								
妊娠検査（hCG 検査）[*2]	○	○			●		●	●	●	●
被験者背景調査	○	●								
被験者の組入れ		●								
一般所見、バイタルサイン	○	○		●	●	●	●	●	●	●
臨床検査（採血、採尿）	○				●		●	●	●	●
HDSS、HDSM-Ax	○			●	●	●	●	●	●	●
発汗重量測定	○									
DLQI（腋窩多汗症用）	○				●		●	●	●	●
局所忍容性				●	●	●	●	●	●	●
治験薬の処方及び回収[*3]			●（処方のみ）		●			●		●
患者日誌の交付及び回収			●（交付のみ）		●		●	●	●	●
併用薬・併用療法の調査				●	●	●	●	●	●	●
有害事象の調査				●	●	●	●	●	●	●

Visit 番号	L9	L10	L11	L12	L13	L14	L15	L16	L17
実施時点	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[*4]	事後検査日[*4]
許容範囲	162～176 日目	190～204 日目	218～232 日目	246～260 日目	274～288 日目	302～316 日目	330～344 日目	358～372 日目	移行後 52 週目を 1 日目として 8～22 日目
妊娠検査（hCG 検査）[*2]	●	●	●	●	●	●	●	●	●
一般所見、バイタルサイン	●	●	●	●	●	●	●	●	●
臨床検査（採血、採尿）	●	●	●	●	●	●	●	●	
HDSS、HDSM-Ax	●	●	●	●	●	●	●	●	●
発汗重量測定								●	
DLQI（腋窩多汗症用）	●	●	●	●	●	●	●	●	●
局所忍容性	●	●	●	●	●	●	●	●	●
治験薬の処方及び回収[*3]		●		●		●		●（回収のみ）	
患者日誌の交付及び回収	●	●	●	●	●	●	●	●（回収のみ）	
併用薬・併用療法の調査	●	●	●	●	●	●	●	●	●
有害事象の調査	●	●	●	●	●	●	●	●	●

○：コホート 2 の被験者のみ実施 ◎：コホート 1 の被験者のみ実施 ●：両コホートの被験者で実施

*1 コホート 1 の被験者の場合、BBI-4000-06 試験の投与 4 週目以降、投与 6 週目 3 までに同意説明・取得することができ、投与 6 週目 3 に本治験への移行判断を行う。

*2 妊娠可能な女性のみ実施する。*3 被験者に渡した治験薬の残量に応じて処方の時期及び本数を変更することは可とする。

*4 移行後 52 週目までに中止した場合は移行後 52 週目の項目を、移行後 52 週目より後に中止した場合は事後検査日の項目を可能な限り実施する。

2.　試験成績

(1)　被験者の内訳

1)　被験者の内訳

被験者の内訳を図 2.7.6.10-1 に示す。

BBI-4000-06 試験から移行した被験者（コホート 1）185 名から文書同意を取得し、全員が適格と判断され本治験に組み入れられ、治験薬の投与が開始された［コホート 1（0%/5%）群：94 名、コホート 1（5%/5%）群：91 名］。なお、コホート 2 の被験者はいなかった。以降、コホート 1（0%/5%）群は 0%/5%群、コホート 1（5%/5%）群は 5%/5%群と記載する。

治験薬の投与を開始した 185 名のうち、161 名が移行後 52 週目までの治験スケジュールを完了した。移行後 52 週目以前に 0%/5%群の 8 名が有害事象、妊娠又は来院不可能のため、5%/5%群の 16 名が同意撤回、有害事象、妊娠又は来院不可能のために治験を中止した。

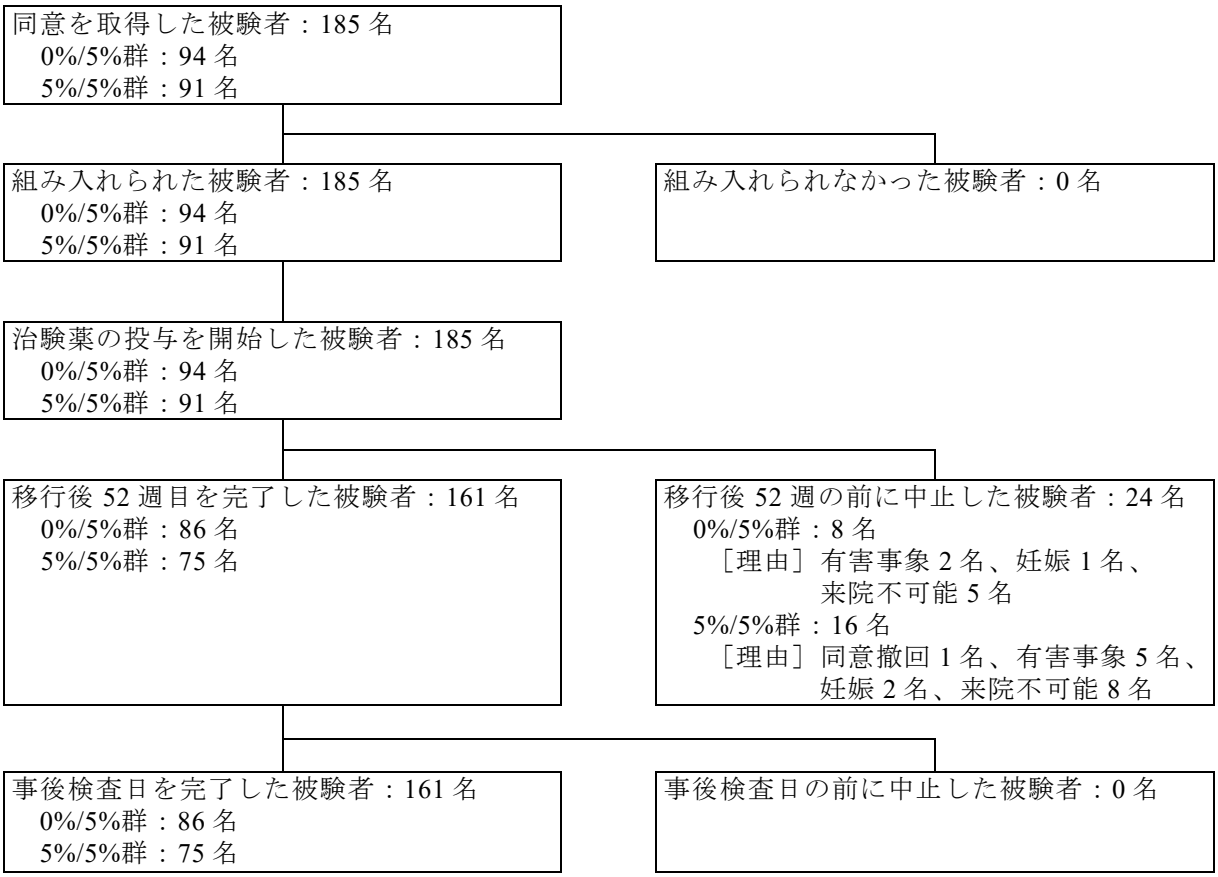


図 2.7.6.10-1　被験者の内訳

Source：5.3.5.2-2 Figure 10.1-1、Table 14.0-1、付録 16.2.1 より改変

2)　被験者の取扱い

解析したデータセットを図 2.7.6.10-2 に示す。

有効性は、FAS を主たる解析対象集団とし、PPS も検討した。組み入れられた被験者 185 名はすべてコホート 1 であった。FAS は 185 名であり、その内訳は 0%/5%群 94 名、

5%/5%群 91 名であった。なお、FAS と安全性解析対象集団は同一であった。PPS は 131 名であり、その内訳は 0%/5%群 67 名、5%/5%群 64 名であった。PPS から除外した 54 名の除外理由は、移行後 52 週目の有効性の調査項目の実施前に中止、移行後 52 週目に発汗重量測定又は HDSS の調査に係る条件を逸脱、移行日又は移行後 52 週目の来院が許容範囲外、治験薬の使用率が 60%未満の来院日あり及び移行後 52 週目の来院の前日に治験薬を未使用であった。

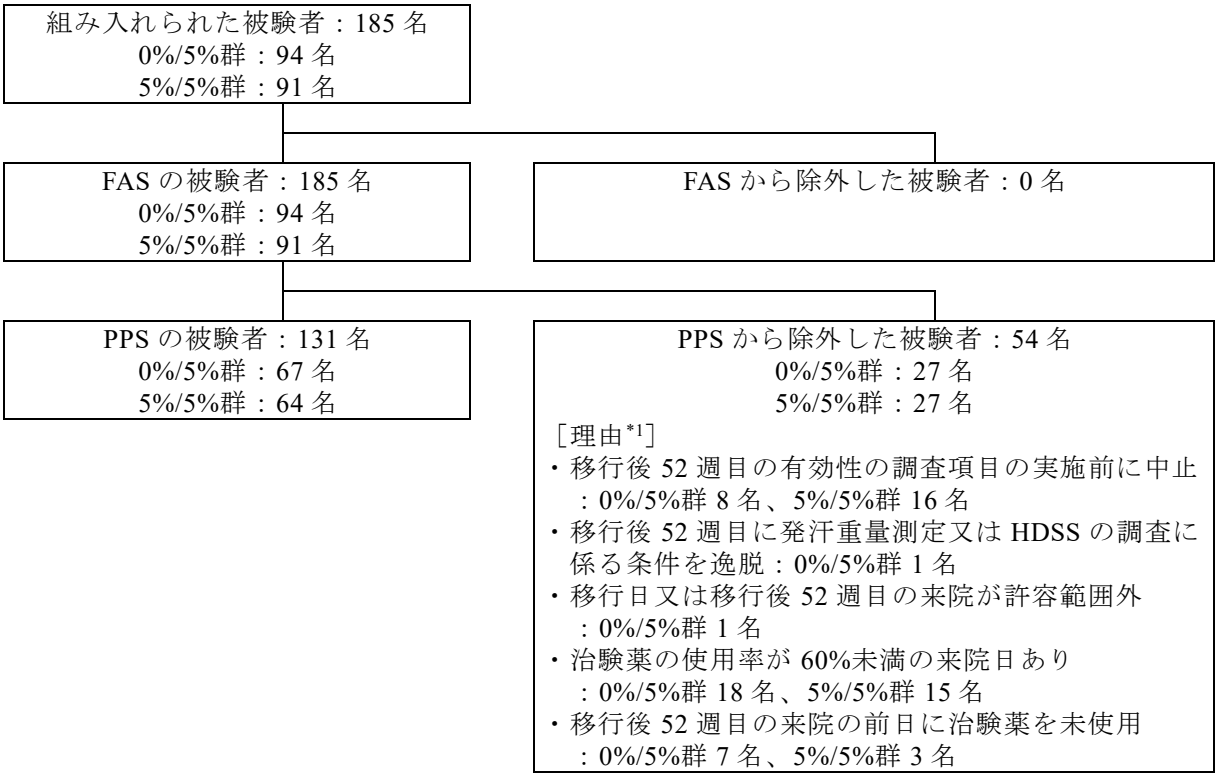


図 2.7.6.10-2　解析したデータセット

*1：除外理由が重複する被験者はそれぞれで 1 名と数える
Source : 5.3.5.2-2 Figure 11.1-1、Table 14.0-4、付録 16.2.3「解析対象集団決定書（最終解析用）第 01.00 版（作成日：2019 年 11 月 19 日）」より改変

3)　治療の遵守／曝露

FAS での治験薬使用率の基本統計量を表 2.7.6.10-3、治験薬の塗布期間を表 2.7.6.10-4 に示す。治験薬使用率の中央値はすべての期間で 100.0%であった。なお、治療の不遵守のために治験を中止した被験者はいなかった。塗布期間の平均値±標準偏差は、0%/5%群 349.4 ± 49.57 日、5%/5%群 333.3 ± 78.03 日、合計 341.5 ± 65.47 日であった。

治験薬を塗布した時間帯を表 2.7.6.10-5 に示す。すべての塗布が就寝前だった被験者の割合は 45.4%（84/185 名）、1 回以上就寝前以外に塗布した被験者の割合は 54.6%（101/185 名）であった。なお、「1 回以上就寝前以外に塗布」を 2 つに分類し、「就寝前以外の塗布が全塗布日数の 50%以上」を「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%未満」を「一時的な就寝前以外の塗布」と定義した。継続的な就寝前以外の塗布であった被験者の割合は 1.1%（2/185 名）、一時的な就寝前以外の塗布であった被験者の割合は、53.5%（99/185 名）であった。

表 2.7.6.10-3　治験薬使用率の基本統計量（FAS）

	Cohort 1 (0%/5%) N=94	Cohort 1 (5%/5%) N=91	Total N=185
Usage Rate (%) of Study Drug			
Week 2			
n	91	90	181
Mean (SD)	98.2 (8.01)	99.1 (3.37)	98.7 (6.16)
Median	100.0	100.0	100.0
Min, Max	29, 100	83, 100	29, 100
Week 4			
n	94	89	183
Mean (SD)	96.9 (11.78)	98.8 (4.97)	97.8 (9.15)
Median	100.0	100.0	100.0
Min, Max	0, 100	63, 100	0, 100
Week 6			
n	93	90	183
Mean (SD)	97.8 (11.36)	97.3 (8.49)	97.5 (10.02)
Median	100.0	100.0	100.0
Min, Max	18, 100	43, 100	18, 100
Week 8			
n	93	86	179
Mean (SD)	97.4 (9.52)	95.1 (16.03)	96.3 (13.07)
Median	100.0	100.0	100.0
Min, Max	36, 100	0, 100	0, 100
Week 12			
n	94	85	179
Mean (SD)	95.9 (13.39)	96.8 (10.06)	96.3 (11.90)
Median	100.0	100.0	100.0
Min, Max	0, 100	25, 100	0, 100
Week 16			
n	91	85	176
Mean (SD)	93.6 (19.17)	96.7 (12.29)	95.1 (16.25)
Median	100.0	100.0	100.0
Min, Max	0, 100	0, 100	0, 100
Week 20			
n	91	85	176
Mean (SD)	95.5 (14.54)	95.1 (13.45)	95.3 (13.99)
Median	100.0	100.0	100.0
Min, Max	5, 100	0, 100	0, 100
Week 24			
n	90	86	176
Mean (SD)	94.3 (14.49)	96.7 (8.54)	95.5 (11.99)
Median	100.0	100.0	100.0
Min, Max	25, 100	50, 100	25, 100
Week 28			
n	90	85	175
Mean (SD)	92.6 (20.17)	95.4 (15.88)	94.0 (18.21)
Median	100.0	100.0	100.0
Min, Max	0, 100	0, 100	0, 100
Week 32			
n	89	83	172
Mean (SD)	91.9 (18.83)	94.3 (13.69)	93.1 (16.55)
Median	100.0	100.0	100.0
Min, Max	0, 100	27, 100	0, 100
Week 36			
n	87	80	167
Mean (SD)	93.0 (17.83)	94.5 (17.64)	93.7 (17.70)
Median	100.0	100.0	100.0
Min, Max	7, 100	0, 100	0, 100

Source：5.3.5.2-2 Table 14.1-3F より改変

表 2.7.6.10-3　治験薬使用率の基本統計量（FAS）（続き）

	Cohort 1 (0%/5%) N=94	Cohort 1 (5%/5%) N=91	Total N=185
Usage Rate (%) of Study Drug			
Week 40			
n	85	78	163
Mean (SD)	92.6 (19.88)	92.8 (22.59)	92.7 (21.15)
Median	100.0	100.0	100.0
Min, Max	0, 100	0, 100	0, 100
Week 44			
n	87	76	163
Mean (SD)	93.1 (17.73)	95.0 (14.83)	94.0 (16.41)
Median	100.0	100.0	100.0
Min, Max	11, 100	9, 100	9, 100
Week 48			
n	86	76	162
Mean (SD)	92.9 (20.61)	95.4 (12.99)	94.1 (17.45)
Median	100.0	100.0	100.0
Min, Max	0, 100	18, 100	0, 100
Week 52			
n	85	75	160
Mean (SD)	93.4 (17.09)	95.7 (14.16)	94.4 (15.78)
Median	100.0	100.0	100.0
Min, Max	11, 100	6, 100	6, 100

Source：5.3.5.2-2 Table 14.1-3F より改変

表 2.7.6.10-4　治験薬の塗布期間（FAS）

	Cohort 1 (0%/5%) N=94	Cohort 1 (5%/5%) N=91	Total N=185
Treatment Duration[#1] (Days)			
n	94	91	185
Mean (SD)	349.4 (49.57)	333.3 (78.03)	341.5 (65.47)
Median	362.0	361.0	361.0
Min, Max	109, 371	30, 370	30, 371

#1：Treatment Duration (Days) = Treatment End Date - Treatment Start Date +1
Source：5.3.5.2-2 Table 14.1-3F

表 2.7.6.10-5　治験薬を塗布した時間帯（安全性解析対象集団）

	Cohort 1 (0%/5%) N=94	Cohort 1 (5%/5%) N=91	Total N=185
すべての塗布が就寝前	48 (51.1%)	36 (39.6%)	84 (45.4%)
1 回以上就寝前以外に塗布	46 (48.9%)	55 (60.4%)	101 (54.6%)
塗り忘れ	42 (44.7%)	49 (53.8%)	91 (49.2%)
時間が合わない	16 (17.0%)	21 (23.1%)	37 (20.0%)
体調が悪かった	10 (10.6%)	12 (13.2%)	22 (11.9%)
その他	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
継続的な就寝前以外の塗布 1)	1 (1.1%)	1 (1.1%)	2 (1.1%)
塗り忘れ	0 (0.0%)	1 (1.1%)	1 (0.5%)
時間が合わない	1 (1.1%)	0 (0.0%)	1 (0.5%)
体調が悪かった	0 (0.0%)	1 (1.1%)	1 (0.5%)
その他	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
一時的な就寝前以外の塗布 2)	45 (47.9%)	54 (59.3%)	99 (53.5%)
塗り忘れ	42 (44.7%)	48 (52.7%)	90 (48.6%)
時間が合わない	15 (16.0%)	21 (23.1%)	36 (19.5%)
体調が悪かった	10 (10.6%)	11 (12.1%)	21 (11.4%)
その他	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)

各理由に一度でも該当する被験者数を算出する
割合の分母は解析対象集団の被験者数とする
1)　就寝前以外の塗布が全塗布日数の 50%以上
2)　就寝前以外の塗布が全塗布日数の 50%未満
Source：5.3.5.2-2 Table 14.1-5 より改変

(2)　人口統計学的及び他の基準値の特性

FAS の人口統計学的及び他の基準値の特性を表 2.7.6.10-6 に示す。性別は、男性が 50 名（27.0%）、女性が 135 名（73.0%）であり、女性の割合が高かった。年齢の中央値（第 1 四分位点：第 3 四分位点）は 38.0 歳（25.0 歳：46.0 歳）、範囲は 13～72 歳であり、25 歳以上 46 歳未満が全体の約半数であった。

表 2.7.6.10-6　人口統計学的及び他の基準値の特性（FAS）

	Cohort 1 (0%/5%) N=94	Cohort 1 (5%/5%) N=91	Total N=185
Age [#1] (Years)			
n	94	91	185
Mean (SD)	38.2 (12.64)	37.2 (14.21)	37.7 (13.41)
Median	39.0	36.0	38.0
Min, Max	13, 72	14, 72	13, 72
Height (cm)			
n	94	91	185
Mean (SD)	162.7 (7.66)	162.7 (7.90)	162.7 (7.76)
Median	162.0	162.0	162.0
Min, Max	148, 183	147, 181	147, 183
Weight (kg)			
n	94	91	185
Mean (SD)	58.2 (11.18)	57.9 (10.94)	58.1 (11.03)
Median	56.0	56.0	56.0
Min, Max	42, 97	36, 96	36, 97
BMI (kg/m^2)			
n	94	91	185
Mean (SD)	21.88 (3.142)	21.82 (3.412)	21.85 (3.269)
Median	21.12	21.37	21.16
Min, Max	17.3, 32.4	14.8, 34.7	14.8, 34.7
Total Gravimetric Weight of Sweat at Baseline[#2] (mg)			
n	94	91	185
Mean (SD)	220.4 (166.08)	176.9 (148.20)	199.0 (158.62)
Median	185.5	145.0	152.0
Min, Max	0, 778	3, 837	0, 837
HDSM-Ax Score[#3] at Baseline[#2]			
n	94	91	185
Mean (SD)	3.10 (0.545)	3.09 (0.532)	3.09 (0.538)
Median	3.09	3.09	3.09
Min, Max	2.0, 4.0	2.0, 4.0	2.0, 4.0
DLQI Total Score[#4] at Baseline[#2]			
n	94	91	185
Mean (SD)	11.1 (4.47)	12.0 (5.27)	11.5 (4.88)
Median	11.0	11.0	11.0
Min, Max	0, 22	2, 26	0, 26
Age [#1] (Years)			
n	94	91	185
< 25.0	18 (19.1%)	24 (26.4%)	42 (22.7%)
25.0 ≤, < 38.0	24 (25.5%)	26 (28.6%)	50 (27.0%)
38.0 ≤, < 46.0	22 (23.4%)	16 (17.6%)	38 (20.5%)
46.0 ≤	30 (31.9%)	25 (27.5%)	55 (29.7%)
Missing	0	0	0
Sex			
n	94	91	185
Male	25 (26.6%)	25 (27.5%)	50 (27.0%)
Female	69 (73.4%)	66 (72.5%)	135 (73.0%)
Missing	0	0	0

#1：Age at Informed Consent.
#2：Baseline is defined as the value at Baseline 3 in BBI-4000-06 trial.
#3：HDSM-Ax Score is defined as the mean of its 3 questionnaire categories.
HDSM-Ax Score is calculated, if the subject answered questionnaires not less than 6 of 11 at the visit.
#4：DLQI Total Score is defined as the total of 10 questionnaires of DLQI or CDLQI.
DLQI Scoring rules are shown as below. If not answered, value 0 for that questionnaire.
3 : Very much, 2 : A lot, 1 : A little, 0 : Not at all/Not relevant, 3 : Yes (Only for No.7 questionnaire).
CDLQI Scoring rules are shown as below. If not answered all the questionnaires, missing for CDLQI.
3 : Very much, 2 : Quite a lot, 1 : Only a little, 0 : Not at all/Not answered, 3 : Very much/Prevented school (Only for No.7 questionnaire).
Source：5.3.5.2-2 Table 14.1-1F より改変

表 2.7.6.10-6　人口統計学的及び他の基準値の特性（FAS）（続き）

	Cohort 1 (0%/5%) N=94	Cohort 1 (5%/5%) N=91	Total N=185
Total Gravimetric Weight of Sweat at Baseline#2 (mg)			
n	94	91	185
< 100 mg	21 (22.3%)	25 (27.5%)	46 (24.9%)
100 mg≤, <400 mg	61 (64.9%)	58 (63.7%)	119 (64.3%)
400 mg≤	12 (12.8%)	8 (8.8%)	20 (10.8%)
Missing	0	0	0
HDSS at Baseline#2			
n	94	91	185
1	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
2	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
3	62 (66.0%)	54 (59.3%)	116 (62.7%)
4	32 (34.0%)	37 (40.7%)	69 (37.3%)
Missing	0	0	0

#1：Age at Informed Consent.
#2：Baseline is defined as the value at Baseline 3 in BBI-4000-06 trial.
#3：HDSM-Ax Score is defined as the mean of its 3 questionnaire categories.
HDSM-Ax Score is calculated, if the subject answered questionnaires not less than 6 of 11 at the visit.
#4：DLQI Total Score is defined as the total of 10 questionnaires of DLQI or CDLQI.
DLQI Scoring rules are shown as below. If not answered, value 0 for that questionnaire.
3 : Very much, 2 : A lot, 1 : A little, 0 : Not at all/Not relevant, 3 : Yes (Only for No.7 questionnaire).
CDLQI Scoring rules are shown as below. If not answered all the questionnaires, missing for CDLQI.
3 : Very much, 2 : Quite a lot, 1 : Only a little, 0 : Not at all/Not answered, 3 : Very much/Prevented school (Only for No.7 questionnaire).
Source：5.3.5.2-2 Table 14.1-1F より改変

(3) 有効性の結果

有効性は、主たる解析対象集団である FAS の結果を示す。

1) HDSS と発汗重量の変数を用いた解析

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の比が 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。

2) HDSS

HDSS が 1 又は 2 の被験者の割合は、移行後 2 週目で 0%/5%群 67.0%（63/94 名）、5%/5%群 71.4%（65/91 名）、移行後 6 週目で 0%/5%群 83.0%（78/94 名）、5%/5%群 85.7%（78/91 名、移行後 24 週目で 0%/5%群 87.2%（82/94 名）、5%/5%群 83.5%（76/91 名）及び移行後 52 週目で 0%/5%群 76.6%（72/94 名）、5%/5%群 71.4%（65/91 名）であった。HDSS が 1 又は 2 の被験者の割合は移行後 6 週目まで増加し、それ以降はおおむね同様の割合で推移した（図 2.7.6.10-3 及び図 2.7.6.10-4）。

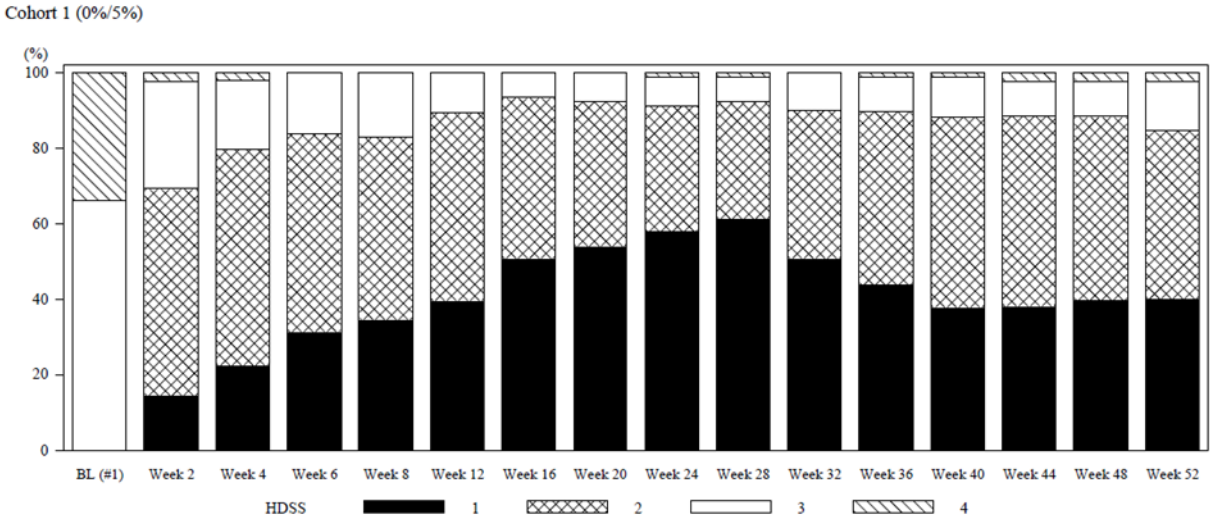


図 2.7.6.10-3　HDSS スコアの被験者の割合の推移（0%/5%群）
#1 : Baseline is defined as the value at Baseline 3 in BBI-4000-06 trial.
Source：5.3.5.2-2 Figure 14.2-1F

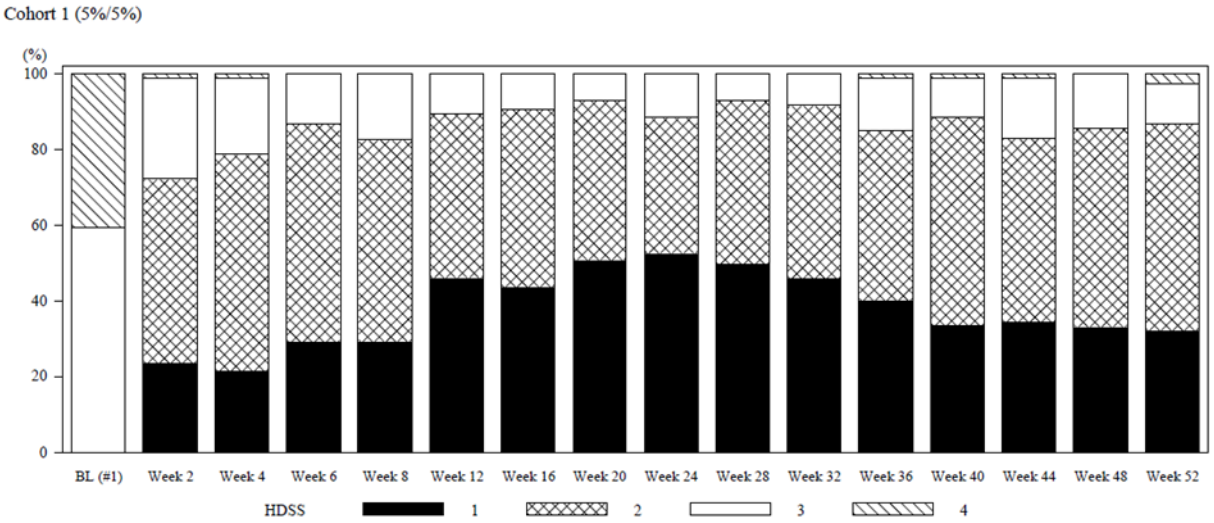


図 2.7.6.10-4　HDSS スコアの被験者の割合の推移（5%/5%群）
#1 : Baseline is defined as the value at Baseline 3 in BBI-4000-06 trial.
Source：5.3.5.2-2 Figure 14.2-1F

3)　発汗重量

移行後 52 週目の両腋窩合計発汗重量の BBI-4000-06 試験のベースライン 3 からの変化量の平均値±標準偏差は、0%/5%群-157.7 ± 178.08 mg、5%/5%群-141.6 ± 168.47 mg であった。また、移行後 52 週目の両腋窩合計発汗重量の比が 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 66.0%（62/94 名）、5%/5%群 67.0%（61/91 名）であった。

4)　DLQI

DLQI スコアの BBI-4000-06 試験のベースライン 3 からの変化量の平均値±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 及び移行後 52 週目で 0%/5%群-8.8 ± 4.65、5%/5%群-9.7 ± 5.08 であった。DLQI スコアは投与期間を通じて、おおむね同様に推移した。

5)　HDSM-Ax

HDSM-Ax スコアの BBI-4000-06 試験のベースライン 3 からの変化量の平均値±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 及び移行後 52 週目で 0%/5%群-2.13 ± 0.852、5%/5%群-2.07 ± 0.833 であった。HDSM-Ax スコアは移行後 6 週目まで減少し、以降はおおむね同様に推移した（図 2.7.6.10-5）。

HDSM-Ax スコアが BBI-4000-06 試験のベースライン 3 から 1.5 点以上改善した被験者の割合は、移行後 2 週目で 0%/5%群 51.1%（48/94 名）、5%/5%群 50.5%（46/91 名）、移行後 6 週目で 0%/5%群 68.1%（64/94 名）、5%/5%群 60.4%（55/91 名）、移行後 24 週目で 0%/5%群 83.0%（78/94 名）、5%/5%群 76.9%（70/91 名）及び移行後 52 週目で 0%/5%群 69.1%（65/94 名）、5%/5%群 62.6%（57/91 名）であった。HDSM-Ax スコアが 1.5 点以上改善した被験者の割合は移行後 6 週目まで増加し、以降はおおむね同様の割合で推移した。

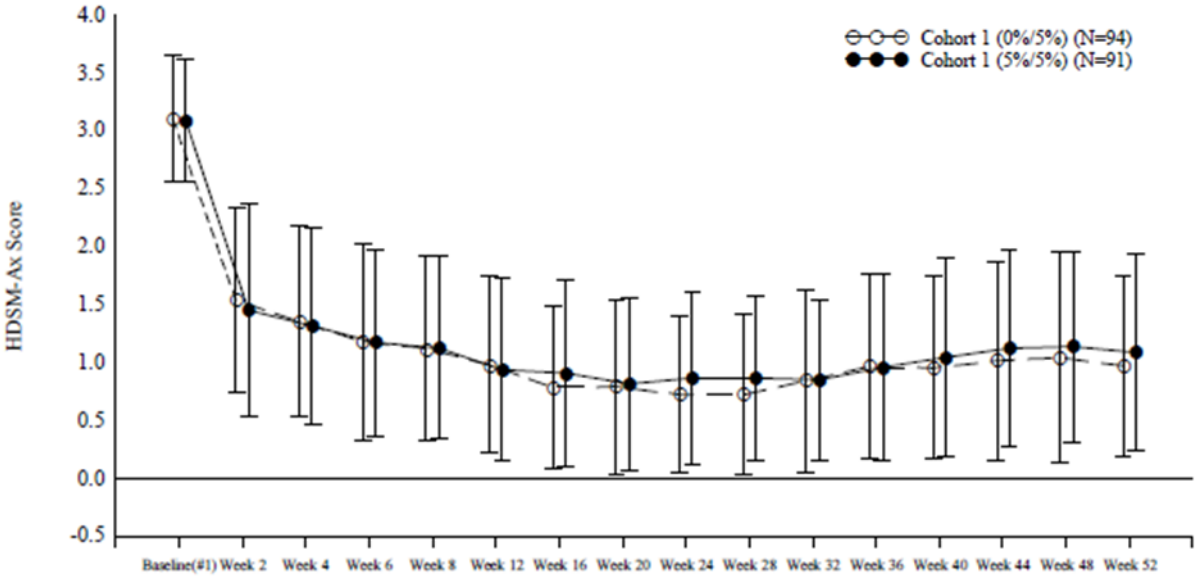


図 2.7.6.10-5　HDSM-Ax の平均値±標準偏差の推移

#1 : Baseline is defined as the value at Baseline 3 in BBI-4000-06 trial.
Source：5.3.5.2-2 Figure 14.2-2F より改変

6)　部分集団の検討

A)　治験薬を塗布した時間帯

治験薬を塗布した時間帯に関する部分集団のカテゴリーを表 2.7.6.10-7 に示す。

表 2.7.6.10-7　治験薬を塗布した時間帯に関する部分集団

部分集団	カテゴリー
就寝前の塗布	・すべての塗布が就寝前 ・就寝前以外の塗布がある
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 ・就寝前以外の塗布が全塗布日数の 50%未満
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 ・上記に該当しない

Source：5.3.5.2-2 Table 11.4.2.8-1 より改変

すべての塗布が就寝前であった被験者は 84 名、1 回以上就寝前以外に塗布した被験者は 101 名（継続的な就寝前以外の塗布：2 名、一時的に就寝前以外に塗布した被験者：99 名）であった（表 2.7.6.10-5）。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の比が 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）、1 回以上就寝前以外に塗布した被験者で 59.4%（60/101 名）であった。移行後 52 週目の HDSS が 1 又は 2 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 77.4%（65/84 名）、1 回以上就寝前以外に塗布した被験者で 71.3%（72/101 名）であった。また、移行後 52 週目の両腋窩合計発汗重量の比が 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 61.9%（52/84 名）、1 回以上就寝前以外に塗布した被験者で 70.3%（71/101 名）であった。

継続的な就寝前以外の塗布であった被験者は 2 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の比が 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、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。移行後 52 週目の HDSS が 1 又は 2 の被験者の割合は、該当の集団で 100.0%（2/2 名）、非該当の集団で 73.8%（135/183 名）であった。また、移行後 52 週目の両腋窩合計発汗重量の比が 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、該当の集団で 50.0%（1/2 名）、非該当の集団で 66.7%（122/183 名）であった。

一時的な就寝前以外の塗布であった被験者は 99 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の比が 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、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。移行後 52 週目の HDSS が 1 又は 2 の被験者の割合は、該当の集団で 70.7%（70/99 名）、非該当の集団で 77.9%（67/86 名）であった。また、移行後 52 週目の両腋窩合計発汗重量の比が 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、該当の集団で 70.7%（70/99 名）、非該当の集団で 61.6%（53/86 名）であった。

B)　併用薬又は併用療法

併用薬又は併用療法に関する部分集団の定義を表 2.7.6.10-8 に示す。

表 2.7.6.10-8　併用薬又は併用療法に関する部分集団

併用薬又は併用療法	部分集団	カテゴリー
全身性及び局所性の抗コリン薬	併用の有無	・併用がある ・併用がない
	評価に影響する可能性の有無	・投与 52 週目の 30 日前以内に併用がある ・投与 52 週目の 30 日前以内に併用がない
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 ・併用がない
	評価に影響する可能性の有無	・投与 52 週目の 30 日前以内に併用がある ・投与 52 週目の 30 日前以内に併用がない
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 ・併用がない
	評価に影響する可能性の有無	・投与 52 週目の 30 日前以内に併用がある ・投与 52 週目の 30 日前以内に併用がない
ボツリヌス毒素	併用の有無	・併用がある ・併用がない
	評価に影響する可能性の有無	・投与 52 週目の 9 ヵ月以内に腋窩に併用がある ・投与 52 週目の 9 ヵ月以内に腋窩に併用がない
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 ・併用がない
	評価に影響する可能性の有無	・投与 52 週目の来院日の 7 日前以内に併用がある ・投与 52 週目の来院日の 7 日前以内に併用がない
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 ・併用がない
	評価に影響する可能性の有無	・投与 52 週目の来院日の 7 日前以内に併用がある ・投与 52 週目の来院日の 7 日前以内に併用がない
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 ・併用がない
	評価に影響する可能性の有無	・併用がある ・併用がない

Source：5.3.5.2-2 Table 11.4.2.8-2 より改変

a)　全身性及び局所性の抗コリン薬

移行後52週目の評価に影響を与える可能性がある時期に併用した被験者は3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の比が 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、該当の集団で 0.0%（0/3 名）、非該当の集団で 58.8%（107/182 名）であった。移行後 52 週目の HDSS が 1 又は 2 の被験者の割合は、該当の集団で 33.3%（1/3 名）、非該当の集団で 74.7%（136/182 名）であった。また、移行後 52 週目の両腋窩合計発汗重量の比が 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、該当の集団で 0.0%（0/3 名）、非該当の集団で 67.6%（123/182 名）であった。

b)　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

移行後52週目の評価に影響を与える可能性がある時期に併用した被験者は1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の比が 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、該当の集団で 100.0%（1/1 名）、非該当の集団で 57.6%（106/184 名）であった。移行後 52 週目の HDSS が 1 又は 2 の被験者の割合は、該当の集団で 100.0%（1/1 名）、非該当の集団で 73.9%（136/184 名）であった。また、移行後 52 週目の両腋窩合計発汗重量の比が 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、該当の集団で 100.0%（1/1 名）、非該当の集団で 66.3%（122/184 名）であった。

c)　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

移行後 52 週目の評価に影響を与える可能性がある時期に併用した被験者は 5 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の比が 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、該当の集団で 80.0%（4/5 名）、非該当の集団で 57.2%（103/180 名）であった。移行後 52 週目の HDSS が 1 又は 2 の被験者の割合は、該当の集団で 100.0%（5/5 名）、非該当の集団で 73.3%（132/180 名）であった。また、移行後 52 週目の両腋窩合計発汗重量の比が 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、該当の集団で 80.0%（4/5 名）、非該当の集団で 66.1%（119/180 名）であった。

d)　ボツリヌス毒素

移行後 52 週目の評価に影響を与える可能性がある時期に腋窩に併用した被験者は 4 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の比が 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、該当の集団で 100.0%（4/4 名）、非該当の集団で 56.9%（103/181 名）であった。移行後 52 週目の HDSS が 1 又は 2 の被験者の割合は、該当の集団で 100.0%（4/4 名）、非該当の集団で 73.5%（133/181 名）であった。また、移行後 52 週目の両腋窩合計発汗重量の比が 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、該当の集団で 100.0%（4/4 名）、非該当の集団で 65.7%（119/181 名）であった。

e)　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

移行後 52 週目の評価に影響を与える可能性がある時期に併用した被験者は 5 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の比が 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、該当の集団で 40.0%（2/5 名）、非該当の集団で 58.3%（105/180 名）であった。移行後 52 週目の HDSS が 1 又は 2 の被験者の割合は、該当の集団で 80.0%（4/5 名）、非該当の集団で 73.9%（133/180 名）であった。また、移行後 52 週目の両腋窩合計発汗重量の比が 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、該当の集団で 60.0%（3/5 名）、非該当の集団で 66.7%（120/180 名）であった。

f)　多汗症の症状を緩和する目的で使用する漢方

併用した被験者はいなかった。

g)　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

移行後 52 週目の評価に影響を与える可能性がある時期に併用した被験者は 1 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の比が 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、該当の集団で 0.0%（0/1 名）、非該当の集団で 58.2%（107/184 名）であった。移行後 52 週目の HDSS が 1 又は 2 の被験者の割合は、該当の集団で 0.0%（0/1 名）、非該当の集団で 74.5%（137/184 名）であった。

また、移行後 52 週目の両腋窩合計発汗重量の比が 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、該当の集団で 100.0%（1/1 名）、非該当の集団で 66.3%（122/184 名）であった。

(4) 安全性の結果

1) 有害事象及び副作用

有害事象の概要を表 2.7.6.10-9、有害事象の一覧を表 2.7.6.10-10、副作用の一覧を表 2.7.6.10-11 に示す。なお、治験薬との関連性が「関連あり」の有害事象を副作用と定義した。

有害事象の発現割合は、0%/5%群 80.9%（76/94 名）、5%/5%群 83.5%（76/91 名）、合計 82.2%（152/185 名）であった。重症度はおおむね軽度で、重度の被験者はいなかった。治験薬塗布部位の有害事象の発現割合は、0%/5%群 38.3%（36/94 名）、5%/5%群 50.5%（46/91 名）、合計 44.3%（82/185 名）であり、重症度はおおむね軽度であった。

表 2.7.6.10-9　有害事象の概要

	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)
重症度 [1)]			
軽度	71 (75.5)	69 (75.8)	140 (75.7)
中等度	5 (5.3)	7 (7.7)	12 (6.5)
重度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
副作用の発現被験者数	37 (39.4)	41 (45.1)	78 (42.2)
治験薬塗布部位の有害事象の発現被験者数	36 (38.3)	46 (50.5)	82 (44.3)
治験薬塗布部位の副作用の発現被験者数	36 (38.3)	38 (41.8)	74 (40.0)
重篤な有害事象の発現被験者数 [1)]	2 (2.1)	1 (1.1)	3 (1.6)
関連性なし	2 (2.1)	1 (1.1)	3 (1.6)
関連性あり	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
他の重要な有害事象の発現被験者 [2)]	29	23	52
中止理由となった有害事象	2 (2.1)	5 (5.5)	7 (3.8)
抗コリン作用による有害事象	8 (8.5)	7 (7.7)	15 (8.1)
治験薬使用の中断又は中止を指示された有害事象	22 (23.4)	21 (23.1)	43 (23.2)

1) 同一被験者で複数の有害事象が発現した場合、重症度及び重篤性の重い評価で 1 名と数える
2) 同一被験者で複数の理由による有害事象が発現した場合、1 名と数える
Source：5.3.5.2-2 Table 14.3.1-2、Table 14.3.1-3、Table 14.3.1-4、Table 14.3.2-3 より改変

表 2.7.6.10-10　有害事象の一覧

SOC PT	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 (%)
合計	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)
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)

MedDRA/J Version 21.1
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
Source：5.3.5.2-2 Table 14.3.1-5J より改変

表 2.7.6.10-10　有害事象の一覧（続き）

SOC PT	コホート 1 (0%/5%) N=94 n (%)	コホート 1 (5%/5%) N=91 n (%)	合計 N=185 n (%)
合計	76 (80.9)	76 (83.5)	152 (82.2)
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)
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)

MedDRA/J Version 21.1
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
Source：5.3.5.2-2 Table 14.3.1-5J より改変

表 2.7.6.10-10　有害事象の一覧（続き）

SOC PT	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 (%)
合計	76 (80.9)	76 (83.5)	152 (82.2)
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)
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)

MedDRA/J Version 21.1
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
Source：5.3.5.2-2 Table 14.3.1-5J より改変

表 2.7.6.10-10　有害事象の一覧（続き）

SOC PT	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 (%)
合計	76 (80.9)	76 (83.5)	152 (82.2)
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 Version 21.1
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
Source：5.3.5.2-2 Table 14.3.1-5J より改変

表 2.7.6.10-11　副作用の一覧

SOC PT	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 (%)
合計	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 Version 21.1
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
Source：5.3.5.2-2 Table 14.3.1-6J より改変

A)　16 歳未満及び 20 歳未満のサブグループで発現した有害事象

16 歳未満の被験者数は各群 1 名、合計 2 名であり、5%/5%群の 1 名に中等度の有害事象が発現した。

20 歳未満の被験者数は、0%/5%群 6 名、5%/5%群 8 名の合計 14 名であり、有害事象の発現割合は、0%/5%群 83.3%（5/6 名）、5%/5%群 100.0%（8/8 名）、合計 92.9%（13/14 名）であった。重症度別の有害事象の発現割合は、0%/5%群が軽度 83.3%（5/6 名）、5%/5%群が軽度 87.5%（7/8 名）及び中等度 12.5%（1/8 名）であり、おおむね軽度であった。

B)　調査対象薬又は調査対象療法を併用した被験者の有害事象

以下の薬剤又は療法を併用した被験者について、安全性への影響を検討した。

- 全身性及び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及び三環系抗うつ薬
- 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
- ボツリヌス毒素
- 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
- 多汗症の症状を緩和する目的で使用する漢方
- 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

治験中にこれらの薬剤又は療法のいずれかを使用し、かつ有害事象が発現した被験者の割合は 25.9%（48/185 名）であり、重症度は中等度が 4 名で、その他はすべて軽度であった。

2)　死亡、その他の重篤な有害事象及び他の重要な有害事象

A)　死亡

本治験中に死亡した被験者はいなかった。

B)　その他の重篤な有害事象

その他の重篤な有害事象を発現した被験者の一覧を表 2.7.6.10-12 に示す。

その他の重篤な有害事象は 3 名に発現し、その内訳は 0%/5%群で前立腺嚢胞（1 名）及び憩室炎（1 名）、5%/5%群で斜視（1 名）であった。重症度は、前立腺嚢胞及び憩室炎が中等度、斜視が軽度で、いずれも治験薬の減量、投与中断・中止を必要としなかった。前立腺嚢胞は、本事象回復後の排尿量が治験参加前より増加しているため、治験責任医師は治験参加前から発現していたと考え、治験薬との関連性はないと判断した。憩室炎は、入院時の主治医から細菌感染も否定できないと言われたと被験者より聴取しており、また、これまで BBI-4000 を投与した被験者に憩室炎の副作用は報告されていないことから、治験薬との関連性はないと治験責任医師は判断した。斜視は、治験薬投与前より診断されていた事象であり、悪化していないことを被験者より聴取しているが、本事象の治療のための手術及び入院が治験開始前から予定されていたものではないことから治験責任医師はより重く扱い、重篤な有害事象と判断した。本事象は幼少期からみられており、治験薬の投与により悪化していないことから、治験薬との関連性はないと治験責任医師は判断した。

表 2.7.6.10-12　その他の重篤な有害事象を発現した被験者の一覧

Treatment/ Subject Number	Age[#1] (years) Sex	PT	Start Day[#2]	Outcome Day[#3]	Relationship	Severity	Serious	Action Taken with Study Treatment	Outcome
Cohort 1 (0%/5%) BBI-4000-07-0503	39 Male	前立腺嚢胞	166	114	No	Moderate	Yes	Dose Not Changed	Recovered/ Resolved
		上咽頭炎	110	8	No	Mild	No	Dose Not Changed	Recovered/ Resolved
		高血圧	139	-	No	Mild	No	Dose Not Changed	Not Recovered/Not Resolved
		排尿困難	166	114	Yes	Moderate	No	Dose Not Changed	Recovered/ Resolved
		血中クレアチンホスホキナーゼ増加	362	16	No	Mild	No	Not Applicable	Recovered/ Resolved
Cohort 1 (0%/5%) BBI-4000-07-1118	32 Female	憩室炎	183	30	No	Moderate	Yes	Dose Not Changed	Recovered/ Resolved
		湿疹	44	120	No	Mild	No	Dose Not Changed	Recovered/ Resolved
		毛包炎	86	21	No	Mild	No	Dose Not Changed	Recovered/ Resolved
		便秘	180	6	No	Mild	No	Dose Not Changed	Recovered/ Resolved
		皮膚嚢腫	218	149	No	Mild	No	Dose Not Changed	Recovered/ Resolved
Cohort 1 (5%/5%) BBI-4000-07-1224	19 Female	斜視	51	90	No	Mild	Yes	Dose Not Changed	Recovered/ Resolved
		適用部位皮膚炎	18	313	Yes	Mild	No	Dose Not Changed	Recovered/ Resolved
		皮脂欠乏症	65	61	No	Mild	No	Dose Not Changed	Recovered/ Resolved
		インフルエンザ	114	5	No	Mild	No	Dose Not Changed	Recovered/ Resolved

MedDRA/J Version 21.1
#1：Age at Informed Consent.
#2：Start Day = AE Start Date - Treatment Start Date + 1
#3：Outcome Day = AE Outcome Date (Only in 'Recovered/Resolved') - AE Start Date +1
Source：5.3.5.2-2 Table 14.3.1-17J、付録 16.2.4 より改変

C)　他の重要な有害事象

死亡及びその他の重篤な有害事象以外で、治験の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）及び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）を他の重要な有害事象と定義した。

治験の中止理由となった有害事象を発現した被験者の一覧を表 2.7.6.10-13、抗コリン作用による有害事象を発現した被験者の一覧を表 2.7.6.10-14、治験薬使用の中断又は中止を指示された有害事象を発現した被験者の一覧を表 2.7.6.10-15 に示す。なお、他の重要な有害事象が複数の分類に該当する場合は、それぞれの分類で重複して集計した。

治験の中止理由となった有害事象は、適用部位湿疹（5%/5%群 2 名）、散瞳（0%/5%群 1 名、5%/5%群 1 名）、適用部位皮膚炎（0%/5%群 1 名）、霧視（5%/5%群 1 名）、緑内障

（5%/5%群 1 名）及び湿疹（5%/5%群 1 名）であった。重症度はおおむね軽度であり、これらの有害事象は、追跡調査不能となった緑内障を除き、治験中止後又は追跡調査にて軽快又は回復した（追跡調査にて、治験中止時の転帰が未回復であった適用部位皮膚炎は軽快、適用部位湿疹は回復したことを確認）。抗コリン作用による有害事象は、頭痛（0%/5%群 4 名、5%/5%群 1 名）、散瞳（0%/5%群 1 名、5%/5%群 2 名）、排尿困難（0%/5%群 1 名、5%/5%群 1 名）、口内乾燥（5%/5%群 1 名）、霧視（5%/5%群 1 名）、口渇（5%/5%群 1 名）、便秘（0%/5%群 1 名）、不眠症（0%/5%群 1 名）及び悪心（5%/5%群 1 名）であった。重症度はおおむね軽度であり、いずれも回復した。治験薬使用の中断又は中止を指示された有害事象は、適用部位皮膚炎（0%/5%群 17 名、5%/5%群 9 名）、適用部位湿疹（0%/5%群 1 名、5%/5%群 6 名）、適用部位紅斑（0%/5%群 6 名）、適用部位そう痒感（5%/5%群 2 名）、適用部位刺激感（0%/5%群 1 名）、散瞳（5%/5%群 1 名）、排尿困難（5%/5%群 1 名）、口内乾燥（5%/5%群 1 名）、霧視（5%/5%群 1 名）、γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加（5%/5%群 1 名）、緑内障（5%/5%群 1 名）及び慢性蕁麻疹（5%/5%群 1 名）であった。重症度はおおむね軽度であり、追跡調査不能となった緑内障を除き、いずれも治験薬使用の中断又は中止後並びに追跡調査にて軽快又は回復した（追跡調査にて、治験中止時の転帰が未回復であった適用部位皮膚炎は軽快、適用部位湿疹は回復したことを確認）。

以上の他の重要な有害事象について、投与期間が長くなることにより有害事象の増加又は重症度が悪化する傾向はみられなかった。

表 2.7.6.10-13　他の重要な有害事象を発現した被験者の一覧（治験の中止理由となった有害事象）

Treatment/ Subject Number	Age[#1] (years) Sex	PT	Start Day[#2]	Outcome Day[#3]	Relationship	Severity	Serious	Action Taken with Study Treatment	Outcome
Cohort 1 (0%/5%) BBI-4000-07-1013	41 Female	散瞳[*1]	231	2	Yes	Mild	No	Dose Not Changed	Recovered/ Resolved
Cohort 1 (0%/5%) BBI-4000-07-1502	36 Female	適用部位皮膚炎[*2]	116	-	Yes	Mild	No	Drug Withdrawn	Not Recovered/Not Resolved
Cohort 1 (5%/5%) BBI-4000-07-0507	42 Female	適用部位湿疹[*2]	234	-	Yes	Moderate	No	Drug Withdrawn	Not Recovered/Not Resolved
Cohort 1 (5%/5%) BBI-4000-07-0711	34 Male	霧視[*1, 2]	25	2	Yes	Moderate	No	Drug Interrupted	Recovered/ Resolved
Cohort 1 (5%/5%) BBI-4000-07-1803	39 Female	緑内障[*2]	46	-	No	Mild	No	Drug Withdrawn	Not Recovered/Not Resolved
Cohort 1 (5%/5%) BBI-4000-07-2001	51 Female	適用部位湿疹[*2]	29	-	Yes	Mild	No	Drug Withdrawn	Recovering/ Resolving
		湿疹	39	-	No	Mild	No	Not Applicable	Recovering/ Resolving
Cohort 1 (5%/5%) BBI-4000-07-2104	14 Female	散瞳[*1, 2]	42	6	Yes	Moderate	No	Drug Withdrawn	Recovered/ Resolved

MedDRA/J Version 21.1
#1：Age at Informed Consent.
#2：Start Day = AE Start Date - Treatment Start Date + 1
#3：Outcome Day = AE Outcome Date (Only in 'Recovered/Resolved') - AE Start Date +1
*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：5.3.5.2-2 Table 14.3.2-3J、付録 16.2.4 より改変

表 2.7.6.10-14　他の重要な有害事象を発現した被験者の一覧（抗コリン作用による有害事象）

Treatment/ Subject Number	Age[#1] (years) Sex	PT	Start Day[#2]	Outcome Day[#3]	Relationship	Severity	Serious	Action Taken with Study Treatment	Outcome
Cohort 1 (0%/5%) BBI-4000-07-0407	43 Male	頭痛	102	2	No	Mild	No	Dose Not Changed	Recovered/ Resolved
		頭痛	127	2	No	Mild	No	Dose Not Changed	Recovered/ Resolved
		頭痛	199	4	No	Mild	No	Dose Not Changed	Recovered/ Resolved
		頭痛	258	1	No	Mild	No	Dose Not Changed	Recovered/ Resolved
		頭痛	287	1	No	Mild	No	Dose Not Changed	Recovered/ Resolved
		頭痛	335	2	No	Mild	No	Dose Not Changed	Recovered/ Resolved
		頭痛	337	2	No	Mild	No	Dose Not Changed	Recovered/ Resolved
		頭痛	345	2	No	Mild	No	Dose Not Changed	Recovered/ Resolved
		頭痛	351	2	No	Mild	No	Dose Not Changed	Recovered/ Resolved
		頭痛	353	2	No	Mild	No	Dose Not Changed	Recovered/ Resolved
Cohort 1 (0%/5%) BBI-4000-07-0503	39 Male	排尿困難	166	114	Yes	Moderate	No	Dose Not Changed	Recovered/ Resolved
Cohort 1 (0%/5%) BBI-4000-07-0813	44 Female	頭痛	253	1	No	Mild	No	Dose Not Changed	Recovered/ Resolved
Cohort 1 (0%/5%) BBI-4000-07-0832	45 Female	頭痛	250	2	No	Mild	No	Dose Not Changed	Recovered/ Resolved
Cohort 1 (0%/5%) BBI-4000-07-1013	41 Female	散瞳	105	1	Yes	Mild	No	Dose Not Changed	Recovered/ Resolved
		散瞳[*1]	231	2	Yes	Mild	No	Dose Not Changed	Recovered/ Resolved
Cohort 1 (0%/5%) BBI-4000-07-1118	32 Female	便秘	180	6	No	Mild	No	Dose Not Changed	Recovered/ Resolved
Cohort 1 (0%/5%) BBI-4000-07-1906	33 Male	頭痛	259	2	No	Mild	No	Dose Not Changed	Recovered/ Resolved
Cohort 1 (0%/5%) BBI-4000-07-1928	25 Female	不眠症	177	-	No	Mild	No	Dose Not Changed	Recovering/ Resolving
Cohort 1 (5%/5%) BBI-4000-07-0601	58 Female	排尿困難[*2]	50	16	Yes	Mild	No	Drug Interrupted	Recovered/ Resolved
Cohort 1 (5%/5%) BBI-4000-07-0710	37 Female	悪心	245	2	No	Mild	No	Dose Not Changed	Recovered/ Resolved
Cohort 1 (5%/5%) BBI-4000-07-0711	34 Male	口内乾燥[*2]	25	2	Yes	Moderate	No	Drug Interrupted	Recovered/ Resolved
		霧視[*1, 2]	25	2	Yes	Moderate	No	Drug Interrupted	Recovered/ Resolved
Cohort 1 (5%/5%) BBI-4000-07-0910	18 Male	頭痛	53	1	No	Mild	No	Dose Not Changed	Recovered/ Resolved
Cohort 1 (5%/5%) BBI-4000-07-1608	27 Female	散瞳	367	19	Yes	Mild	No	Not Applicable	Recovered/ Resolved

MedDRA/J Version 21.1
#1：Age at Informed Consent.
#2：Start Day = AE Start Date - Treatment Start Date + 1
#3：Outcome Day = AE Outcome Date (Only in 'Recovered/Resolved') - AE Start Date +1
*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
Source：5.3.5.2-2 Table 14.3.2-3J、付録 16.2.4 より改変

表 2.7.6.10-14　他の重要な有害事象を発現した被験者の一覧（抗コリン作用による有害事象）（続き）

Treatment/ Subject Number	Age[#1] (years) Sex	PT	Start Day[#2]	Outcome Day[#3]	Relationship	Severity	Serious	Action Taken with Study Treatment	Outcome
Cohort 1 (5%/5%) BBI-4000-07-1704	41 Female	口渇	106	2	No	Mild	No	Dose Not Changed	Recovered/ Resolved
Cohort 1 (5%/5%) BBI-4000-07-2104	14 Female	散瞳[*1, 2]	42	6	Yes	Moderate	No	Drug Withdrawn	Recovered/ Resolved

MedDRA/J Version 21.1
#1：Age at Informed Consent.
#2：Start Day = AE Start Date - Treatment Start Date + 1
#3：Outcome Day = AE Outcome Date (Only in 'Recovered/Resolved') - AE Start Date +1
*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
Source：5.3.5.2-2 Table 14.3.2-3J、付録 16.2.4 より改変

表 2.7.6.10-15　他の重要な有害事象を発現した被験者の一覧（治験薬使用の中断又は中止を指示された有害事象）

Treatment/ Subject Number	Age[#1] (years) Sex	PT	Start Day[#2]	Outcome Day[#3]	Relationship	Severity	Serious	Action Taken with Study Treatment	Outcome
Cohort 1 (0%/5%) BBI-4000-07-0101	53 Female	適用部位紅斑	43	11	Yes	Mild	No	Drug Interrupted	Recovered/ Resolved
		適用部位紅斑	58	4	Yes	Mild	No	Drug Interrupted	Recovered/ Resolved
Cohort 1 (0%/5%) BBI-4000-07-0301	46 Female	適用部位皮膚炎	3	25	Yes	Mild	No	Drug Interrupted	Recovered/ Resolved
Cohort 1 (0%/5%) BBI-4000-07-0402	68 Male	適用部位紅斑	36	78	Yes	Mild	No	Drug Interrupted	Recovered/ Resolved
		適用部位紅斑	53	61	Yes	Mild	No	Drug Interrupted	Recovered/ Resolved
Cohort 1 (0%/5%) BBI-4000-07-0407	43 Male	適用部位紅斑	344	-	Yes	Mild	No	Drug Interrupted	Not Recovered/Not Resolved
Cohort 1 (0%/5%) BBI-4000-07-0411	43 Male	適用部位紅斑	6	13	Yes	Mild	No	Drug Interrupted	Recovered/ Resolved
Cohort 1 (0%/5%) BBI-4000-07-0602	49 Female	適用部位皮膚炎	83	-	Yes	Mild	No	Drug Interrupted	Recovering/ Resolving
Cohort 1 (0%/5%) BBI-4000-07-0603	41 Female	適用部位皮膚炎	134	4	Yes	Mild	No	Drug Interrupted	Recovered/ Resolved
		適用部位皮膚炎	232	144	Yes	Mild	No	Drug Interrupted	Recovered/ Resolved
Cohort 1 (0%/5%) BBI-4000-07-0605	39 Female	適用部位皮膚炎	199	163	Yes	Mild	No	Drug Interrupted	Recovered/ Resolved
		適用部位皮膚炎	218	144	Yes	Mild	No	Drug Interrupted	Recovered/ Resolved
Cohort 1 (0%/5%) BBI-4000-07-0905	30 Female	適用部位皮膚炎	139	6	Yes	Mild	No	Drug Interrupted	Recovered/ Resolved
		適用部位皮膚炎	229	136	Yes	Mild	No	Drug Interrupted	Recovered/ Resolved

MedDRA/J Version 21.1
#1：Age at Informed Consent.
#2：Start Day = AE Start Date - Treatment Start Date + 1
#3：Outcome Day = AE Outcome Date (Only in 'Recovered/Resolved') - AE Start Date +1
*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：5.3.5.2-2 Table 14.3.2-3J、付録 16.2.4 より改変

表 2.7.6.10-15　他の重要な有害事象を発現した被験者の一覧（治験薬使用の中断又は中止を指示された有害事象）（続き）

Treatment/ Subject Number	Age[#1] (years) Sex	PT	Start Day[#2]	Outcome Day[#3]	Relationship	Severity	Serious	Action Taken with Study Treatment	Outcome
Cohort 1 (0%/5%) BBI-4000-07-0909	52 Female	適用部位湿疹	1	14	Yes	Mild	No	Drug Interrupted	Recovered/ Resolved
Cohort 1 (0%/5%) BBI-4000-07-1004	22 Female	適用部位紅斑	14	5	Yes	Mild	No	Drug Interrupted	Recovered/ Resolved
		適用部位刺激感	14	5	Yes	Mild	No	Drug Interrupted	Recovered/ Resolved
		適用部位皮膚炎	200	6	Yes	Mild	No	Drug Interrupted	Recovered/ Resolved
Cohort 1 (0%/5%) BBI-4000-07-1008	22 Female	適用部位皮膚炎	159	213	Yes	Mild	No	Drug Interrupted	Recovered/ Resolved
Cohort 1 (0%/5%) BBI-4000-07-1107	21 Male	適用部位皮膚炎	17	350	Yes	Mild	No	Drug Interrupted	Recovered/ Resolved
Cohort 1 (0%/5%) BBI-4000-07-1220	25 Male	適用部位皮膚炎	166	37	Yes	Mild	No	Drug Interrupted	Recovered/ Resolved
Cohort 1 (0%/5%) BBI-4000-07-1225	35 Female	適用部位皮膚炎	72	322	Yes	Mild	No	Drug Interrupted	Recovered/ Resolved
Cohort 1 (0%/5%) BBI-4000-07-1229	55 Female	適用部位皮膚炎	153	20	Yes	Mild	No	Drug Interrupted	Recovered/ Resolved
Cohort 1 (0%/5%) BBI-4000-07-1502	36 Female	適用部位皮膚炎	27	85	Yes	Mild	No	Drug Interrupted	Recovered/ Resolved
		適用部位皮膚炎[*1]	116	-	Yes	Mild	No	Drug Withdrawn	Not Recovered/Not Resolved
Cohort 1 (0%/5%) BBI-4000-07-1509	49 Female	適用部位紅斑	216	37	Yes	Mild	No	Drug Interrupted	Recovered/ Resolved
		適用部位紅斑	268	13	Yes	Mild	No	Drug Interrupted	Recovered/ Resolved
		適用部位皮膚炎	321	16	Yes	Mild	No	Drug Interrupted	Recovered/ Resolved
		適用部位皮膚炎	345	5	Yes	Mild	No	Drug Interrupted	Recovered/ Resolved
Cohort 1 (0%/5%) BBI-4000-07-1610	44 Female	適用部位皮膚炎	88	289	Yes	Mild	No	Drug Interrupted	Recovered/ Resolved
Cohort 1 (0%/5%) BBI-4000-07-1612	19 Female	適用部位皮膚炎	55	108	Yes	Mild	No	Drug Interrupted	Recovered/ Resolved
Cohort 1 (0%/5%) BBI-4000-07-1615	47 Female	適用部位皮膚炎	14	362	Yes	Mild	No	Drug Interrupted	Recovered/ Resolved
Cohort 1 (0%/5%) BBI-4000-07-2220	25 Female	適用部位皮膚炎	192	-	Yes	Mild	No	Drug Interrupted	Not Recovered/Not Resolved
Cohort 1 (5%/5%) BBI-4000-07-0507	42 Female	適用部位湿疹[*1]	234	-	Yes	Moderate	No	Drug Withdrawn	Not Recovered/Not Resolved
Cohort 1 (5%/5%) BBI-4000-07-0601	58 Female	適用部位皮膚炎	47	37	Yes	Mild	No	Drug Interrupted	Recovered/ Resolved
		排尿困難[*2]	50	16	Yes	Mild	No	Drug Interrupted	Recovered/ Resolved

MedDRA/J Version 21.1
#1：Age at Informed Consent.
#2：Start Day = AE Start Date - Treatment Start Date + 1
#3：Outcome Day = AE Outcome Date (Only in 'Recovered/Resolved') - AE Start Date +1
*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：5.3.5.2-2 Table 14.3.2-3J、付録 16.2.4 より改変

表 2.7.6.10-15　他の重要な有害事象を発現した被験者の一覧（治験薬使用の中断又は中止を指示された有害事象）（続き）

Treatment/ Subject Number	Age[#1] (years) Sex	PT	Start Day[#2]	Outcome Day[#3]	Relationship	Severity	Serious	Action Taken with Study Treatment	Outcome
Cohort 1 (5%/5%) BBI-4000-07-0704	24 Female	適用部位皮膚炎	174	192	Yes	Mild	No	Drug Interrupted	Recovered/ Resolved
Cohort 1 (5%/5%) BBI-4000-07-0711	34 Male	口内乾燥[*2]	25	2	Yes	Moderate	No	Drug Interrupted	Recovered/ Resolved
		霧視[*1, 2]	25	2	Yes	Moderate	No	Drug Interrupted	Recovered/ Resolved
		適用部位そう痒感	25	10	Yes	Mild	No	Drug Interrupted	Recovered/ Resolved
Cohort 1 (5%/5%) BBI-4000-07-0803	43 Female	適用部位湿疹	294	14	No	Moderate	No	Drug Interrupted	Recovered/ Resolved
Cohort 1 (5%/5%) BBI-4000-07-0825	28 Male	適用部位皮膚炎	166	10	Yes	Mild	No	Drug Interrupted	Recovered/ Resolved
Cohort 1 (5%/5%) BBI-4000-07-0910	18 Male	適用部位皮膚炎	37	11	Yes	Mild	No	Drug Interrupted	Recovered/ Resolved
		適用部位皮膚炎	102	20	Yes	Mild	No	Drug Interrupted	Recovered/ Resolved
		適用部位皮膚炎	271	13	Yes	Mild	No	Drug Interrupted	Recovered/ Resolved
Cohort 1 (5%/5%) BBI-4000-07-1001	70 Male	適用部位そう痒感	35	21	Yes	Mild	No	Drug Interrupted	Recovered/ Resolved
Cohort 1 (5%/5%) BBI-4000-07-1404	46 Female	γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	141	78	No	Mild	No	Drug Interrupted	Recovered/ Resolved
Cohort 1 (5%/5%) BBI-4000-07-1408	63 Female	適用部位湿疹	134	57	Yes	Mild	No	Drug Interrupted	Recovered/ Resolved
		適用部位湿疹	162	29	Yes	Mild	No	Drug Interrupted	Recovered/ Resolved
Cohort 1 (5%/5%) BBI-4000-07-1411	62 Female	適用部位湿疹	26	9	No	Mild	No	Drug Interrupted	Recovered/ Resolved
		適用部位湿疹	51	339	Yes	Mild	No	Drug Interrupted	Recovered/ Resolved
Cohort 1 (5%/5%) BBI-4000-07-1415	29 Female	適用部位湿疹	37	18	Yes	Mild	No	Drug Interrupted	Recovered/ Resolved
		適用部位湿疹	78	60	Yes	Mild	No	Drug Interrupted	Recovered/ Resolved
Cohort 1 (5%/5%) BBI-4000-07-1504	45 Female	適用部位皮膚炎	31	30	Yes	Mild	No	Drug Interrupted	Recovered/ Resolved
		適用部位皮膚炎	97	41	Yes	Mild	No	Drug Interrupted	Recovered/ Resolved
		適用部位皮膚炎	137	37	Yes	Mild	No	Drug Interrupted	Recovered/ Resolved
		適用部位皮膚炎	204	5	Yes	Mild	No	Drug Interrupted	Recovered/ Resolved
		適用部位皮膚炎	231	23	Yes	Mild	No	Drug Interrupted	Recovered/ Resolved

MedDRA/J Version 21.1
#1：Age at Informed Consent.
#2：Start Day = AE Start Date - Treatment Start Date + 1
#3：Outcome Day = AE Outcome Date (Only in 'Recovered/Resolved') - AE Start Date +1
*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：5.3.5.2-2 Table 14.3.2-3J、付録 16.2.4 より改変

表 2.7.6.10-15　他の重要な有害事象を発現した被験者の一覧（治験薬使用の中断又は中止を指示された有害事象）（続き）

Treatment/ Subject Number	Age[#1] (years) Sex	PT	Start Day[#2]	Outcome Day[#3]	Relationship	Severity	Serious	Action Taken with Study Treatment	Outcome
		適用部位皮膚炎	291	48	Yes	Mild	No	Drug Interrupted	Recovered/ Resolved
		適用部位皮膚炎	338	4	Yes	Mild	No	Drug Interrupted	Recovered/ Resolved
		適用部位皮膚炎	340	22	Yes	Mild	No	Drug Interrupted	Recovered/ Resolved
Cohort 1 (5%/5%) BBI-4000-07-1609	55 Female	適用部位皮膚炎	335	45	Yes	Mild	No	Drug Interrupted	Recovered/ Resolved
Cohort 1 (5%/5%) BBI-4000-07-1611	19 Female	適用部位皮膚炎	43	46	Yes	Mild	No	Drug Interrupted	Recovered/ Resolved
Cohort 1 (5%/5%) BBI-4000-07-1704	41 Female	適用部位皮膚炎	3	279	Yes	Mild	No	Drug Interrupted	Recovered/ Resolved
Cohort 1 (5%/5%) BBI-4000-07-1803	39 Female	緑内障[*1]	46	-	No	Mild	No	Drug Withdrawn	Not Recovered/Not Resolved
Cohort 1 (5%/5%) BBI-4000-07-2001	51 Female	適用部位湿疹[*1]	29	-	Yes	Mild	No	Drug Withdrawn	Recovering/ Resolving
Cohort 1 (5%/5%) BBI-4000-07-2104	14 Female	散瞳[*1, 2]	42	6	Yes	Moderate	No	Drug Withdrawn	Recovered/ Resolved
Cohort 1 (5%/5%) BBI-4000-07-2201	20 Male	適用部位皮膚炎	178	199	No	Mild	No	Drug Interrupted	Recovered/ Resolved
Cohort 1 (5%/5%) BBI-4000-07-2209	29 Female	慢性蕁麻疹	193	56	No	Mild	No	Drug Interrupted	Recovered/ Resolved

MedDRA/J Version 21.1
#1：Age at Informed Consent.
#2：Start Day = AE Start Date - Treatment Start Date + 1
#3：Outcome Day = AE Outcome Date (Only in 'Recovered/Resolved') - AE Start Date +1
*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：5.3.5.2-2 Table 14.3.2-3J、付録 16.2.4 より改変

3)　臨床検査

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、いずれの検査項目も特記すべき変化はなかった。

本治験では、治験責任（分担）医師が有害事象と判断した臨床検査値の変動を重要な異常変動と定義した。重要な異常変動は、0%/5%群 3 名［有害事象名：「血中クレアチンホスホキナーゼ増加」（被験者識別コード 0503）、「アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加」及び「アラニンアミノトランスフェラーゼ増加」（被験者識別コード 0901）、「高尿酸血症」（尿酸値の上昇、被験者識別コード 1906）］、5%/5%群 4 名［有害事象名：「血中乳酸脱水素酵素増加」及び「血中クレアチニン増加」（被験者識別コード 0510）、「アラニンアミノトランスフェラーゼ増加」及び「血中クレアチンホスホキナーゼ増加」（被験者識別コード 1014）、「血中尿素増加」及び「血中クレアチニン増加」（被験者識別コード 1112）、「肝機能検査値上昇（アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ値、アラニンアミノトランスフェラーゼ値、γ-グルタミルトランスフェラーゼ値及びトリグリセライド値の上昇）」（被験者識別コード 1121）、「γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加」（被験者識別コード 1404）］に認められた。なお、被験者識別コード 1404 の「γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加」は治験薬使用の中断を指示された有害事象であった。

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

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。

本治験では、治験責任（分担）医師が有害事象と判断したバイタルサインの変動を重要な異常変動と定義した。重要な異常変動は、0%/5%群 3 名（有害事象「高血圧」2 名及び「発熱」1 名）に認められた。

局所忍容性は、治験責任（分担）医師及び被験者が表 2.7.6.10-16 のとおり評価した。局所忍容性の各評価項目の基本統計量について、特記すべき変化はなかった。

表 2.7.6.10-16　局所忍容性評価

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

Source：5.3.5.2-2 Table 12.5-1

3.　結論

本治験は、BBI-4000 gel 5%を 1 日 1 回就寝前に 52 週間、腋窩に塗布した際の安全性及び有効性を検討することを目的として実施した。

有効性は、FAS（0%/5%群：94 名、5%/5%群：91 名）を主たる解析対象集団として検討した。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の比が 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。HDSS が 1 又は 2 の被験者の割合は、移行後 6 週目以降おおむね同様の割合で推移し、移行後 52 週目で 0%/5%群 76.6%（72/94 名）、5%/5%群 71.4%（65/91 名）であった。移行後 52 週目の両腋窩合計発汗重量の BBI-4000-06 試験のベースライン 3 からの変化量の平均値±標準偏差は、0%/5%群-157.7 ± 178.08 mg、5%/5%群-141.6 ± 168.47 mg であった。また、移行後 52 週目の両腋窩合計発汗重量の比が

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 66.0%（62/94 名）、5%/5%群 67.0%（61/91 名）であった。DLQI は投与期間を通じておおむね同様に推移し、HDSM-Ax スコアは移行後 6 週目まで減少し、以降はおおむね同様に推移した。発汗重量の結果は移行後 52 週目のみであるが、その他の有効性評価項目の移行後 52 週目の結果は、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 週目の結果とおおむね同様であり、中間解析を実施した移行後 24 週目の結果とも同様であった。以上より、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。また、治験薬を塗布した時間帯の部分集団では、就寝前に投与した集団と就寝前以外に投与した集団の結果は、いずれも FAS の結果と類似していたため、治験薬を投与する時間帯は有効性に影響しないと考えた。

安全性について、有害事象はおおむね軽度であり、死亡はなかった。重篤な有害事象は 3 名に発現し、前立腺嚢胞（1 名）、憩室炎（1 名）及び斜視（1 名）であった。いずれも治験薬との関連性はないと治験責任医師は判断した。治験の中止理由となった有害事象は、適用部位湿疹（2 名）、散瞳（2 名）、適用部位皮膚炎（1 名）、霧視（1 名）、緑内障（1 名）及び湿疹（1 名）であった。これらの有害事象は、追跡調査不能となった緑内障を除き、治験中止後に軽快又は回復した。抗コリン作用による有害事象は、頭痛（5 名）、散瞳（3 名）、排尿困難（2 名）、口内乾燥（1 名）、霧視（1 名）口渇（1 名）、便秘（1 名）、不眠症（1 名）及び悪心（1 名）であった。これらの重症度はおおむね軽度で、回復した。これより、抗コリン作用による安全性上のリスクは小さく、可逆的な事象であり、コントロール可能であると考えた。治験薬塗布部位に発現した有害事象の発現割合は 44.3%（82/185 名）で、おおむね軽度であった。塗布部位に皮膚炎及び刺激性の反応がみられるリスクがあるが、外用剤で想定されるリスクであり、おおむね軽度かつ継続使用に大きな影響を与えなかった。そのため、有害事象の発現時には治療の中断等の処置をすることによりコントロール可能と考えた。また、臨床検査値及びバイタルサインの変動で特記すべき所見はなかった。

2.7.6.11 原発性手掌多汗症に対する海外第 II 相試験（BBI-4000-CL-202）

資料番号 5.3.5.4-1（参考）

1.　試験方法

試験方法の概要を表 2.7.6.11-1 に示す。

表 2.7.6.11-1　試験方法の概要

項目	内容
治験の標題	手掌多汗症患者を対象として、BBI-4000 gel 15%を局所に塗布した際の安全性及び局所忍容性を評価する多施設共同、無作為化、二重盲検、基剤対照試験
開発のフェーズ	第 II 相
治験の目的	BBI-4000 gel 15%の安全性、局所忍容性及び発汗に対する有効性を手掌多汗症患者で評価する
デザイン	無作為化、基剤対照、二重盲検、並行群間比較、多施設共同
対象	原発性手掌多汗症 1. 組入れ基準 以下の基準をすべて満たす患者を組み入れる。 (1) ベースライン時点の年齢が 18 歳以上の男女 (2) 治験責任医師が原発性手掌多汗症と診断し、以下の 1)～3)にすべて該当する患者 1) ベースラインの HDSS が 3 又は 4 2) ベースラインの各手掌の発汗重量が 100 mg 以上かつ両手掌の合計発汗重量が 250 mg 以上 3) 自覚症状が 6 ヵ月以上持続している (3) 説明文書及び同意文書を理解し、署名する能力がある患者 (4) 医療保険の相互運用性と説明責任に関する法律（HIPAA）の許可書を理解し、署名する能力がある患者。この許可書により、被験者個人を特定可能な健康情報の使用及び開示が認められる (5) 治験薬塗布を含む治験関連手順をすべて理解し、従う能力がある患者 (6) 性的活動があり、妊娠可能な女性の場合、治験薬の塗布期間中、妊娠検査を定期的に受けること及び医学的に容認可能な避妊をすることに同意した患者。なお、本治験での妊娠可能な女性とは、18 歳以上の女性、不妊手術［子宮摘出術、両側卵管結紮術（ベースラインから少なくとも 6 ヵ月前）又は両側卵巣摘出術］を実施していない又は閉経後（55 歳以上の女性で 12 ヵ月を超えて持続する無月経と定義される）でない場合と定義する。容認可能な避妊法には以下のものがある 1) 治験期間中の禁欲 2) スクリーニングの 2 ヵ月以上前から開始した経口、注射又は埋込み型のホルモン製剤 3) ホルモン製剤以外の 2 種類の避妊法の併用［例：子宮内避妊具（設置から少なくとも 1 週間が経過した状態）及びバリア法（男性や女性のコンドーム、子宮頸部キャップ／ペッサリー、殺精子剤等）の適切な使用］ 2. 除外基準 以下のいずれかの基準に該当する患者は本治験から除外する。 (1) 手掌領域の多汗症を除き、手掌皮膚又は皮下組織に異常があると治験責任医師が判断した患者 (2) 規定の期間に手掌多汗症に対する治療や手術を受けた患者 1) 手掌領域へのボツリヌス毒素治療［ベースラインの 9 ヵ月以内］ 2) 手掌領域へのイオントフォレーシス［ベースラインの 30 日以内］ 3) 手掌の汗腺の熱分解、交感神経切除又は手掌領域の手術（時期不問） 4) セロトニン作動薬（又は SSRI などのセロトニン活性を亢進させる薬剤）、β 遮断薬、α アドレナリン作動薬（クロニジン）、ドパミン部分的

表 2.7.6.11-1　試験方法の概要（続き）

項目	内容
対象	作動薬、三環系抗うつ薬の投与［ベースラインの 30 日以内］ ただし、三環系抗うつ薬は、ベースライン前に安定用量で投与しており、多汗症の発現頻度や重症度が最近 3 ヵ月変化していない場合、治験責任医師の判断により組入れを可能とする。ただし、治験期間中は用量を変更しない。 5) 多汗症に対する局所治療薬［ベースラインの 30 日以内］ 6) 手掌に直接使用する制汗作用又は防臭作用を有する OTC 薬［ベースラインの 7 日以内］ (3) ベースラインの 30 日以内に、多汗症、喘息、失禁、胃腸痙攣又は筋痙縮等の治療のため、投与経路を問わず、抗コリン薬を使用した患者 (4) ベースラインの 14 日以内に、CYP3A4、CYP2D6、CYP1A2、CYP2C8 及び CYP2C9 の強力な阻害剤を使用した患者 (5) ベースラインの 30 日以内に、経口又は局所使用によるホメオパシー治療又はハーブ治療（セージ錠、カモミール、カノコソウ根、セントジョーンズワート等）を使用した患者 (6) ベースラインの 30 日以内に、コリン作動薬（ベタネコール等）を使用した患者 (7) 抗不安薬、抗うつ薬、アンフェタミン製剤又は抗コリン作用と同じ副作用の発現が知られている薬剤を使用した患者は、以下の場合を除き組入れ不可とする。なお、以下に該当する場合、治験期間中は用量を変更しない 1) 抗不安薬及び／又は抗うつ薬を安定用量で投与され、3 ヵ月間、多汗症の発現頻度や重症度が変化していない場合 2) アンフェタミン製剤を少なくとも 6 ヵ月間、安定用量で投与され、多汗症の発現頻度や重症度が変化していない場合 3) 口内乾燥、霧視等の既知の抗コリン作用の副作用を伴う薬剤を 30 日以内に使用した場合 (8) 多汗症の原因又は原因となる可能性のある既知の病歴（甲状腺機能亢進症、糖尿病、薬剤等の既知の原因に続発する多汗症）を有する患者 (9) 閉経に伴い多汗症の症状が発現又は増悪した患者 (10) 不安定な 1 型又は 2 型の糖尿病や甲状腺疾患、腎機能障害や肝機能障害、悪性腫瘍、緑内障、閉塞性腸疾患又は腸運動障害、閉塞性尿路疾患、重症筋無力症、良性前立腺肥大症、神経学的異常、精神医学的異常、シェーグレン症候群、眼乾燥症候群及び心臓奇形の既往のある患者で、正常な発汗に異常をもたらし得る、若しくは抗コリン薬の使用により増悪する可能性があると治験責任医師が判断した既往を有する患者 (11) グリコピロニウム、抗コリン薬又は BBI-4000 gel に含まれる成分に対し、過敏症の既往が知られている患者 (12) 妊娠中又は授乳中あるいは治験期間中に妊娠を計画している患者 (13) ベースラインの 30 日以内に治験薬又は治験機器を使用した患者 (14) スクリーニングの 30 日以内に何らかの重篤な疾患が見つかった患者 (15) 治験に参加すること又は評価項目及び検査値異常の評価に影響する恐れのある精神疾患（うつ病及び／又は不安症）を有し、治験責任医師が治験参加により患者のリスクが増大する又は治験の評価に影響を及ぼす可能性があると判断した患者 (16) スクリーニング時の心電図の結果、臨床的に重要な異常所見があると治験責任医師が判断した患者 (17) 上室性頻脈、心室性不整脈、心房細動あるいは心房粗動の既往がある又は合併している患者 (18) 本治験に関与する Brickell Biotech 社、治験責任医師、開発業務受託機関（CRO）の従業員又は本治験に関与する従業員の血縁者（配偶者、子、親、兄弟姉妹、兄弟姉妹の子）

表 2.7.6.11-1　試験方法の概要（続き）

項目	内容
被験者数	1. 目標被験者数：58 名（各投与群 29 名） 2. 割付けられた被験者数：0%群 25 名、15%群 25 名、合計 50 名 3. 安全性解析対象集団：0%群 25 名、15%群 24 名、合計 49 名 4. 有効性解析対象集団： ITT : 0%群 25 名、15%群 25 名、合計 50 名 PP : 0%群 22 名、15%群 20 名、合計 42 名
治験薬	1. BBI-4000 gel 0%（基剤） 2. BBI-4000 gel 15%
投与量・投与方法	1. 塗布量：1 日 1 回、1 回当たりそれぞれの手掌にポンプ 1 押し分（計 2 押し） 2. 塗布方法：夜の就寝前に両手掌に塗布する
投与期間	28 日間
併用療法・併用薬	治験薬の塗布期間中は、以下の治療を禁止する。 1. 多汗症、喘息、失禁、胃腸痙攣又は筋痙縮等の治療のため、投与経路を問わず、抗コリン薬の使用 2. 経口、局所ホメオパシー治療又はハーブ治療（セージ錠、カモミール、カノコソウ根及びセントジョーンズワート等による代替治療） 3. 制汗作用又は防臭作用を有する局所製剤及び手掌に直接使用する消毒薬 4. CYP3A4、CYP2D6、CYP1A2、CYP2C8 及び CYP2C9 の強力な阻害剤 5. 手掌領域に対する以下の治療 1) ボツリヌス毒素治療 2) イオントフォレーシス 3) 汗腺焼灼術 4) 交感神経切除術 6. 手掌領域に顕著な手術跡が生じる手術 7. 経口コリン作動薬（例：ベタネコール） なお、セロトニン作動薬（又は SSRI 等のセロトニン活性を亢進させる薬剤）、β 遮断薬、α アドレナリン作動薬（クロニジン）、ドパミン部分作動薬又は三環系抗うつ薬、抗不安薬、抗うつ薬、アンフェタミン製剤又は抗コリン作用に伴う症状と同じ副作用の発現が知られている薬剤のうち、除外基準に抵触せず、治験組入れ前から使用している場合は、用量の変更を禁止する
観察・検査項目	1. スケジュール表 表 2.7.6.11-2 参照
評価項目及び評価基準	1. 安全性の評価項目 (1) 有害事象 (2) 治験責任医師による局所忍容性の評価（乾燥及び紅斑） (3) 被験者による局所忍容性の評価（灼熱感及びそう痒感） (4) バイタルサイン (5) 尿妊娠検査 (6) 臨床検査値 (7) 心電図 2. 有効性の評価項目 (1) 重量測定法による発汗重量 (2) HDSS (3) DLQI（手掌用改変版） (4) HDSM-Palm（手掌用改変版） (5) PHIS
統計解析	1. 安全性の解析 (1) 有害事象 治験期間中に報告されたすべての有害事象の一覧表を示す。一覧表には、発現状況、処置の有無、治験薬の措置、重症度、治験薬との関連性及び転帰を記載する。有害事象名は MedDRA の PT 及び SOC に変換し、一覧表を作成する。有害事象は発現被験者数、SOC、PT、重症度及び治験薬との関連性

表 2.7.6.11-1　試験方法の概要（続き）

項目	内容
統計解析	を投与群別に集計する。 (2) 治験責任医師による局所忍容性の評価（乾燥及び紅斑） 左右の手掌ごとに、ベースライン、Day 8、Day 15、Day 22、Day 29 及び Day 42 のスコアについて、投与群別に基本統計量を算出する。 (3) 被験者による局所忍容性の評価（灼熱感及びそう痒感） 左右の手掌ごとに、ベースライン、Day 8、Day 15、Day 22、Day 29 及び Day 42 のスコアについて、投与群別に基本統計量を算出する。 (4) バイタルサイン スクリーニング、ベースライン、Day 8、Day 15、Day 22、Day 29 及び Day 42 並びにベースラインからの変動について、投与群別に基本統計量を算出する。 (5) 尿妊娠検査 スクリーニング、ベースライン及び Day 29 について、検査結果の一覧表を示す。 (6) 臨床検査 スクリーニング及び Day 29 について、投与群別に検査結果の一覧表及び基準値からの逸脱状況（低値／正常値／高値）のシフトテーブルを示す。 (7) 心電図 スクリーニング及び Day 29 の心拍数、RR 間隔、PR 間隔、QRS 間隔、Bazett 及び Fridericia の補正を含む QT 間隔について、投与群別に基本統計量を算出する。 2. 有効性の解析 (1) 重量測定法による発汗重量 スクリーニング、Day 1（ベースライン）、Day 8、Day 15、Day 22、Day 29（治療終了時）及び Day 42 について、左右の手掌ごと及び両手掌の合計発汗重量を投与群別に集計し、以下を算出する。 1) 発汗重量の測定結果 2) Day 8、Day 15、Day 22、Day 29 及び Day 42 について、左右の手掌ごとの発汗重量及び両手掌の合計発汗重量のベースラインからの変化量 3) Day 8、Day 15、Day 22、Day 29 及び Day 42 について、左右の手掌ごとの発汗重量及び両手掌の合計発汗重量のベースラインからの変化率 4) Day 8、Day 15、Day 22、Day 29 及び Day 42 について、左右の手掌ごとの発汗重量及び両手掌の合計発汗重量がベースラインと比べて 50%以上減少した被験者の割合 5) Day 8、Day 15、Day 22、Day 29 及び Day 42 について、左右の手掌ごとの発汗重量及び両手掌の合計発汗重量がベースラインと比べて 75%以上減少した被験者の割合 Day 29 及び Day 42 にベースラインと比較した変化量及び変化率（左右を合計した発汗重量）を、共分散解析（ANCOVA）により投与群間で比較する。モデルには共変量として治療効果及びベースラインの発汗重量を含める。更に、発汗重量の変化量及び変化率を、反復測定混合モデル（MMRM）により解析する。モデルには、塗布、ベースライン値及び来院（Day 42 を除く）を固定効果として含め、被験者を変量効果として含める。有意な治療効果は、各来院時の塗布効果（治療効果）を評価するために、モデルに来院の相互作用項ごとの塗布を含めることで、更に解析する。 (2) HDSS スクリーニング、Day 1（ベースライン）、Day 8、Day 15、Day 22、Day 29（治療終了時）及び Day 42 について、HDSS スコアを投与群別に集計し、以下を算出する。 1) 各被験者のスコア 2) Day 8、Day 15、Day 22、Day 29 及び Day 42 について、HDSS スコアがベースラインと比べて 1 点以上改善した被験者の割合 3) Day 8、Day 15、Day 22、Day 29 及び Day 42 について、HDSS スコアが

表 2.7.6.11-1　試験方法の概要（続き）

項目	内容
統計解析	ベースラインと比べて 2 点以上改善した被験者の割合 Day 29 及び Day 42 にベースラインから 1 点及び 2 点改善した被験者の割合を、Fisher's exact test により投与群間で比較する。 (3) HDSM-Palm スクリーニング、Day 1（ベースライン）、Day 8、Day 15、Day 22、Day 29（治療終了時）及び Day 42 について、HDSM-Palm スコアを投与群別に集計し、以下を算出する。 1) 個々の設問のスコア 2) 被験者ごとの設問の平均スコア 3) Day 8、Day 15、Day 22、Day 29 及び Day 42 について、HDSM-Palm スコアがベースラインと比べて 1 点以上改善した被験者の割合 4) Day 8、Day 15、Day 22、Day 29 及び Day 42 について、HDSM-Palm スコアがベースラインと比べて 2 点以上改善した被験者の割合 Day 29 及び Day 42 にベースラインから 1 点及び 2 点改善した被験者の割合を、Fisher's exact test により投与群間で比較する。 (4) PHIS スクリーニング、Day 1（ベースライン）、Day 8、Day 15、Day 22、Day 29（治療終了時）及び Day 42 について、PHIS スコアを投与群別に集計し、以下を算出する。 1) 個々の設問のスコア 2) 被験者ごとの設問の平均スコア 3) Day 8、Day 15、Day 22、Day 29 及び Day 42 について、PHIS スコアがベースラインと比べて 1 点以上改善した被験者の割合 4) Day 8、Day 15、Day 22、Day 29 及び Day 42 について、PHIS スコアがベースラインと比べて 2 点以上改善した被験者の割合 Day 29 及び Day 42 にベースラインから 1 点及び 2 点改善した被験者の割合を、Fisher's exact test により投与群間で比較する。 (5) DLQI 以下の評価項目について、Day 1（ベースライン）及び Day 29（治療終了時）の DLQI を集計する。 1) 個々の設問のスコア 2) 被験者ごとの設問の合計スコア 3) Day 1 及び Day 29 について、DLQI スコアのベースラインからの変化量 4) Day 29 について、DLQI スコアがベースラインと比べて 4 点以上改善した被験者の割合 Day 29 にベースラインから 4 点の改善のあった被験者の割合を、Fisher's exact test により投与群間で比較する。
医学専門家	[redacted]
治験実施医療機関	[redacted] 他 計 5 施設
治験責任医師	[redacted] 他 計 5 名
治験実施期間	20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日（最初の被験者の登録日）～20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日（最終被験者の終了日）

表 2.7.6.11-2　治験スケジュール

Visit 番号	1	2	3	4	5	6	7
実施時期 / 実施項目	スクリーニング	ベースライン	Day 8	Day 15	Day 22	Day 29 治療終了日	Day 42 事後検査日
許容範囲	-30～-1	1	6～10	13～17	20～24	27～31	39～45
同意説明・取得 [a]	X						
既往歴、被験者背景	X						
12 誘導心電図 [b]	X					X	
身長及び体重		X					
バイタルサイン（血圧、心拍数及び体温）	X	X	X	X	X	X	X
組入れ／除外基準	X	X					
発汗重量測定 [c,d]	X	X	X	X	X	X	X
治験責任医師による局所忍容性評価 [e]		X	X	X	X	X	X
被験者による局所忍容性評価		X	X	X	X	X	X
HDSS、HDSM-Palm、PHIS	X	X	X	X	X	X	X
DLQI		X				X	
有害事象	X	X	X	X	X	X	X
無作為化		X					
治験薬の配布／返却		X [f]				X	
治験薬の重量測定		X	X	X	X	X	
遵守状況の評価（日誌及び治験薬重量の確認）[g]			X	X	X	X	
臨床検査による評価	X	X [h]				X	
尿妊娠検査（妊娠可能な女性のみ）[i]	X	X				X	
併用薬の評価	X	X	X	X	X	X	X

a) 治験実施計画書で規定したウォッシュアウト期間が必要な被験者は、治療を中止する前に同意を取得する
b) 心電図所見の追跡調査や有害事象をモニタリングするために、必要に応じて繰り返し行う
c) 発汗重量測定法による評価は、午前 7 時から午前 10 時の間に行う
d) 5 分間の発汗重量測定法による評価を、各手掌で 1 回行う
e) 被験者による評価の後に、治験責任医師による評価を行う
f) 被験者はベースライン来院日の夜の就寝前に、初回の塗布を行う
g) 日誌の確認と治験薬の容器の重量を測定する
h) スクリーニングから 30 日を超えた場合、ベースラインにて再度行う。臨床検査は検査所見の追跡調査や有害事象をモニタリングするために、必要に応じて繰り返し行う
i) 妊娠可能な女性とは、18 歳以上の女性で、不妊手術［子宮摘出術、両側卵管結紮術（ベースラインから少なくとも 6 ヵ月前）又は両側卵巣摘出術］を実施していない場合又は閉経後（55 歳以上の女性の 12 ヵ月を超えて持続する無月経と定義する）でない場合と定義する

2.　試験成績

(1)　被験者の内訳

1)　被験者の内訳

被験者の内訳を図 2.7.6.11-1 に示す。

本治験では 58 名をスクリーニングし、50 名の被験者を登録した。登録した 50 名を BBI 4000 gel 0%群又は BBI-4000 gel 15%群に無作為に割り付けた（0%群 25 名、15%群 25 名）。この 50 名のうち、43 名が治験スケジュールを完了し、7 名が治験を中止した（0%群 4 名、15%群 3 名）。

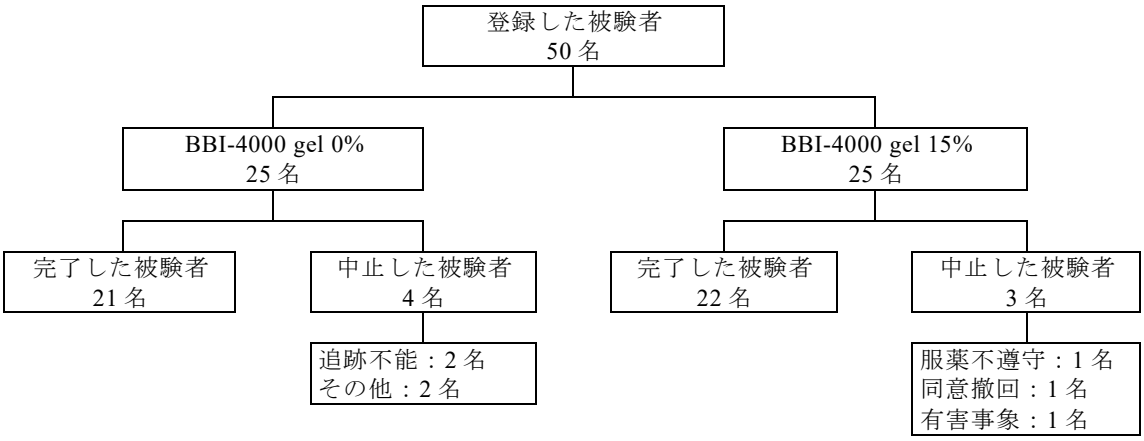


図 2.7.6.11-1　被験者の内訳

Source : 5.3.5.4-1 Table 14.1.1.2 より改変

2)　被験者の取扱い

本治験の有効性は、主たる解析対象集団を ITT とし、PP も評価した。ITT は登録した被験者 50 名（0%群 25 名、15%群 25 名）であった。PP は 42 名（0%群 22 名、15%群 20 名）であり、Day 29 の来院日が許容範囲外となった 1 名及び Day 29 の来院前に治験を中止した 7 名の計 8 名を PP から除外した。安全性解析対象集団は 49 名（0%群 25 名、15%群 24 名）であり、治験薬を 1 回も塗布しなかった 15%群の 1 名を安全性解析対象集団から除外した。

3)　治療の遵守／曝露

ITT では、治験薬の使用率が 80%（23/28 回）未満であった被験者は 3 名（0%群 1 名、15%群 2 名）であった。

治験薬の使用期間の平均値±標準偏差は、0%群 27.6 ± 3.28 日、15%群 27.6 ± 3.08 日、治験薬の使用量の平均値±標準偏差は、0%群 26.0 ± 4.10 g、15%群 27.4 ± 6.74 g であり、投与群間で違いはなかった。

(2)　人口統計学的及び他の基準値の特性

ITT の人口統計学的及び他の基準値の特性を表 2.7.6.11-3 に示す。

いずれの項目も投与群間で違いはなかったが、女性の割合が多く（41/50 名、82.0%）、被験者の多くが非ヒスパニック／ラテン系（40/50 名、80.0%）及び白人（38/50 名、76.0%）

であった。なお、ITT、PP 及び安全性解析対象集団の人口統計学的及び他の基準値の特性は、おおむね同様であった。

表 2.7.6.11-3　人口統計学的及び他の基準値の特性（ITT）

		BBI-4000 gel 0% N=25	BBI-4000 gel 15% N=25	Total N=50
Sex, n (%)	Female	20 (80.0)	21 (84.0)	41 (82.0)
	Male	5 (20.0)	4 (16.0)	9 (18.0)
Ethnicity, n (%)	Hispanic or Latino	7 (28.0)	3 (12.0)	10 (20.0)
	Not Hispanic or Latino	18 (72.0)	22 (88.0)	40 (80.0)
Race, n (%)	American Indian or Alaska Native	0	0	0
	Asian	0	4 (16.0)	4 (8.0)
	Black or African American	4 (16.0)	4 (16.0)	8 (16.0)
	Native Hawaiian or Other Pacific Islander	0	0	0
	White	21 (84.0)	17 (68.0)	38 (76.0)
Age (years)	n	25	25	50
	Mean	30.5	31.7	31.1
	Median	28	30	30
	Std	10.97	9.33	10.10
	Min, Max	18, 56	19, 63	18, 63
Gravimetric Assessments Right Palm (mg) at Baseline	N	25	25	50
	Mean	334.4	457.9	396.1
	Median	317.5	397.7	335.4
	Std	128.82	343.44	264.18
	Min, Max	151.2, 601.7	109.7, 1889.9	109.7, 1889.9
Gravimetric Assessments Left Palm (mg) at Baseline	N	25	25	50
	Mean	390.7	448.1	419.4
	Median	358.7	371.7	371.4
	Std	213.12	356.75	292.27
	Min, Max	142.1, 1072.5	149.0, 1891.6	142.1, 1891.6
Gravimetric Assessments Combined Palm (mg) at Baseline	N	25	25	50
	Mean	725.0	905.9	815.5
	Median	676.2	749.1	725.2
	Std	329.33	694.04	545.34
	Min, Max	293.3,1626.8	258.7,3781.5	258.7,3781.5
HDSS at Baseline n (%)	1	0	0	0
	2	0	0	0
	3	15 (60.0)	15 (60.0)	30 (60.0)
	4	10 (40.0)	10 (40.0)	20 (40.0)
HDSM-Palm Score at Baseline	N	25	25	50
	Mean	2.9	3.1	3.0
	Median	2.8	3.2	2.9
	Std	0.72	0.67	0.70
	Min, Max	2.0,4.0	1.8, 4.0	1.8, 4.0
PHIS at Baseline	n	25	25	50
	Mean	2.3	2.6	2.4
	Median	2.4	2.8	2.4
	Std	0.99	0.97	0.98
	Min, Max	0.4, 4.0	0.8, 4.0	0.4, 4.0
DLQI-Palm at Baseline	n	25	25	50
	Mean	13.7	15.7	14.7
	Median	11.0	16.0	14.0
	Std	6.91	6.35	6.65
	Min, Max	4, 26	6, 29	4, 29

Source : 5.3.5.4-1 Table 14.1.4.2、Table 14.1.8.1 より改変

(3) 安全性の結果

1) 有害事象及び副作用

有害事象の要約を表 2.7.6.11-4、有害事象の一覧を表 2.7.6.11-5、副作用の一覧を表 2.7.6.11-6 に示す。

有害事象の発現割合は 0%群 16.0%（4/25 名）、15%群 33.3%（8/24 名）であり、15%群の発現割合がやや高かった。重度の有害事象及び重篤な有害事象はなかった。15%群の 1 名が、有害事象「適用部位皮膚炎」のため治験を中止した。治験薬塗布部位の有害事象は 3 名に認められ、すべて 15%群であった。副作用は、治験責任医師が治験薬との関連性を「Definitely Related」、「Probably Related」及び「Possibly related」と判定した有害事象と定義した。副作用は 15%群のみで認められ、発現割合は 25.0%（6/24 名）であった。また、15%群では全身性の副作用が 5 名に認められ、その内訳は眼瞼炎（1 名）、眼乾燥（1 名）、散瞳（2 名）、霧視（1 名）、便秘（1 名）、口内乾燥（2 名）及び鼻乾燥（1 名）であり、抗コリン作用による既知の副作用と一致していた。

表 2.7.6.11-4　有害事象の要約

	BBI-4000 gel 0% N=25	BBI-4000 gel 15% N=24
	n (%)	n (%)
有害事象の発現被験者数	4 (16.0)	8 (33.3)
重症度 [1]		
軽度	4	14
中等度	0	3
重度	0	0
治験薬塗布部位の有害事象	0	3 (12.5)
治験薬との関連性別の有害事象の発現被験者数		
Definitely related	0	0
Probably related	0	4
Possibly related	0	7
Unlikely related	3	3
Not related	1	3
重篤な有害事象の発現被験者数	0	0
他の重要な有害事象の発現被験者数 [2]	1 (4.0)	1 (4.2)
中止理由となった有害事象	0	1 (4.2)
治験薬使用の中断又は中止を指示された有害事象	1 (4.0)	1 (4.2)

1 同一被験者で複数の有害事象が発現した場合、重症度及び重篤性の重い評価で 1 名と数える
2 同一被験者で複数の理由による有害事象が発現した場合、1 名と数える
Source : 5.3.5.4-1 Table 12.2.1.3-1、Table 14.3.3、Table 14.3.4、Table 14.3.5、Table 14.3.6、Table 14.3.7、Listing 16.2.7.2 より改変

表 2.7.6.11-5　有害事象の一覧

SOC[#1] PT[#2]	BBI-4000 gel 0% N=25 n (%)	BBI-4000 gel 15% N=24 n (%)
Total	4 (16.0)	8 (33.3)
心臓障害	0	1 (4.2)
心房細動	0	1 (4.2)
眼障害	0	4 (16.7)
眼瞼炎	0	1 (4.2)
眼乾燥	0	1 (4.2)
散瞳	0	2 (8.3)
霧視	0	1 (4.2)
胃腸障害	0	2 (8.3)
便秘	0	1 (4.2)
口内乾燥	0	2 (8.3)
一般・全身障害および投与部位の状態	0	3 (12.5)
適用部位皮膚炎	0	2 (8.3)
適用部位湿疹	0	1 (4.2)
適用部位知覚過敏	0	1 (4.2)
筋骨格系および結合組織障害	1 (4.0)	0
四肢痛	1 (4.0)	0
神経系障害	0	1 (4.2)
頭痛	0	1 (4.2)
腎および尿路障害	0	1 (4.2)
尿意切迫	0	1 (4.2)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	1 (4.0)	1 (4.2)
鼻乾燥	0	1 (4.2)
アレルギー性鼻炎	1 (4.0)	0
皮膚および皮下組織障害	1 (4.0)	0
皮膚炎	1 (4.0)	0
血管障害	1 (4.0)	0
低血圧	1 (4.0)	0

MedDRA/J ver 19.0
#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 : 5.3.5.4-1 Table 14.3.3 より改変

表 2.7.6.11-6　副作用の一覧

SOC[#1] PT[#2]	BBI-4000 gel 0% N=25 n (%)	BBI-4000 gel 15% N=24 n (%)
Total	0	6 (25.0)
眼障害	0	4 (16.7)
眼瞼炎	0	1 (4.2)
眼乾燥	0	1 (4.2)
散瞳	0	2 (8.3)
霧視	0	1 (4.2)
胃腸障害	0	2 (8.3)
便秘	0	1 (4.2)
口内乾燥	0	2 (8.3)
一般・全身障害および投与部位の状態	0	2 (8.3)
適用部位皮膚炎	0	1 (4.2)
適用部位知覚過敏	0	1 (4.2)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	0	1 (4.2)
鼻乾燥	0	1 (4.2)

MedDRA/J 19.0
#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 : 5.3.5.4-1 Table 14.3.5、Listing 16.2.7.2 より改変

2)　死亡、その他の重篤な有害事象及び他の重要な有害事象

A)　死亡

本治験中に死亡した被験者はいなかった。

B)　その他の重篤な有害事象

本治験中にその他の重篤な有害事象は発現しなかった。

C)　他の重要な有害事象

他の重要な有害事象は、死亡及びその他の重篤な有害事象以外で、中止理由となった有害事象、治験薬使用の中断又は中止を指示された有害事象と定義した。

本治験では、他の重要な有害事象が 2 名に発現した。他の重要な有害事象の一覧を表 2.7.6.11-7 に示す。

1 名は 15%群の被験者で、有害事象「適用部位皮膚炎」のため治験を中止し、治験薬の使用を中止した。もう 1 名は 0%群の被験者で、有害事象「四肢痛」のため治験薬の使用を中断した。

表 2.7.6.11-7　他の重要な有害事象を発現した被験者の一覧

Treatment/ Subject Number	Age/ (years) Sex/Race	PT	Duration of Onset[#1]	Duration of Adverse Event[#2]	Relationship	Severity	Serious	Action Taken with Study Treatment	Outcome
BBI-4000 gel 15% 01-008	31 Female White	適用部位皮膚炎	14	-	Possibly Related	Moderate	Not SAE	Drug withdrawn	Not Recovered/ Not Resolved
BBI-4000 gel 0% 05-010	26 Female White	四肢痛	4	3	Unlikely Related	Mild	Not SAE	Drug Interrupted	Recovered/ Resolved

MedDRA/J ver 19.0
#1 Day in study relative to Visit 2 date (baseline)
#2 Outcome Date - Onset Date + 1 (only when 'Recoverd/Resolved')
Source : 5.3.5.4-1 Listing 16.2.7.2 より改変

3)　局所忍容性評価

治験責任医師による局所忍容性の評価を表 2.7.6.11-8、被験者による局所忍容性の評価を表 2.7.6.11-9 に示す。

局所忍容性は、各評価項目を 5 段階の重症度（0 = なし、1 = 最小、2 = 軽度、3 = 中等度、4 = 重度）で評価した。治験責任医師による評価で、乾燥を認めた被験者の割合は 0%群と比較して 15%群で高かった。重症度は「最小」の被験者が多かったが、0%群と比較して 15%群では軽度及び中等度が多かった。紅斑を認めた被験者の割合及び重症度は、投与群間でおおむね同様であった。被験者による評価で、灼熱感及びそう痒感を認めた被験者の割合は 0%群と比較して 15%群でやや高く、重症度は「最小」及び「軽度」が多かった。

表 2.7.6.11-8　治験責任医師による局所忍容性の評価

評価項目 [1]	重症度	ベースライン		Day 8		Day 15		Day 22		Day 29		Day 42	
		0%群 N=25	15%群 N=24	0%群 N=25	15%群 N=24	0%群 N=25	15%群 N=24	0%群 N=25	15%群 N=24	0%群 N=25	15%群 N=24	0%群 N=25	15%群 N=24
乾燥	0	23 (92.0)	22 (91.7)	23 (95.8)	17 (77.3)	22 (91.7)	17 (70.8)	24 (100.0)	14 (60.9)	20 (87.0)	15 (68.2)	20 (90.9)	19 (86.4)
右手掌	1	2 (8.0)	1 (4.2)	1 (4.2)	2 (9.1)	1 (4.2)	3 (12.5)	0	6 (26.1)	3 (13.0)	6 (27.3)	2 (9.1)	2 (9.1)
n (%)	2	0	0	0	1 (4.5)	1 (4.2)	2 (8.3)	0	2 (8.7)	0	1 (4.5)	0	1 (4.5)
	3	0	1 (4.2)	0	2 (9.1)	0	2 (8.3)	0	1 (4.3)	0	0	0	0
	4	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
乾燥	0	23 (92.0)	22 (91.7)	23 (95.8)	17 (77.3)	22 (91.7)	18 (75.0)	24 (100.0)	14 (60.9)	20 (87.0)	15 (68.2)	21 (95.5)	19 (86.4)
左手掌	1	2 (8.0)	1 (4.2)	1 (4.2)	2 (9.1)	2 (8.3)	2 (8.3)	0	6 (26.1)	3 (13.0)	6 (27.3)	1 (4.5)	2 (9.1)
n (%)	2	0	0	0	1 (4.5)	0	2 (8.3)	0	2 (8.7)	0	1 (4.5)	0	1 (4.5)
	3	0	1 (4.2)	0	2 (9.1)	0	2 (8.3)	0	1 (4.3)	0	0	0	0
	4	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
紅斑	0	24 (96.0)	20 (83.3)	22 (91.7)	19 (86.4)	22 (91.7)	21 (87.5)	24 (100.0)	20 (87.0)	20 (87.0)	19 (86.4)	21 (95.5)	20 (90.9)
右手掌	1	1 (4.0)	3 (12.5)	2 (8.3)	1 (4.5)	2 (8.3)	1 (4.2)	0	2 (8.7)	3 (13.0)	3 (13.6)	1 (4.5)	0
n (%)	2	0	1 (4.2)	0	2 (9.1)	0	2 (8.3)	0	1 (4.3)	0	0	0	1 (4.5)
	3	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (4.5)
	4	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
紅斑	0	24 (96.0)	20 (83.3)	22 (91.7)	19 (86.4)	22 (91.7)	21 (87.5)	24 (100.0)	20 (87.0)	19 (82.6)	19 (86.4)	21 (95.5)	20 (90.9)
左手掌	1	1 (4.0)	3 (12.5)	2 (8.3)	1 (4.5)	2 (8.3)	1 (4.2)	0	2 (8.7)	4 (17.4)	3 (13.6)	1 (4.5)	0
n (%)	2	0	1 (4.2)	0	2 (9.1)	0	2 (8.3)	0	1 (4.3)	0	0	0	1 (4.5)
	3	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (4.5)
	4	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0

1 分母は、規定の来院日での評価結果が得られた被験者数である
Source：5.3.5.4-1 Table 14.3.2.1 より改変

表 2.7.6.11-9　被験者による局所忍容性の評価

評価項目 [1]	重症度	ベースライン		Day 8		Day 15		Day 22		Day 29		Day 42	
		0%群 N=25	15%群 N=24	0%群 N=25	15%群 N=24	0%群 N=25	15%群 N=24	0%群 N=25	15%群 N=24	0%群 N=25	15%群 N=24	0%群 N=25	15%群 N=24
灼熱感	0	25 (100.0)	23 (95.8)	24 (100.0)	18 (81.8)	24 (100.0)	21 (87.5)	24 (100.0)	19 (82.6)	22 (95.7)	20 (90.9)	22 (100.0)	21 (95.5)
右手掌	1	0	1 (4.2)	0	2 (9.1)	0	2 (8.3)	0	2 (8.7)	1 (4.3)	1 (4.5)	0	0
n (%)	2	0	0	0	1 (4.5)	0	0	0	0	0	1 (4.5)	0	1 (4.5)
	3	0	0	0	1 (4.5)	0	1 (4.2)	0	2 (8.7)	0	0	0	0
	4	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
灼熱感	0	25 (100.0)	23 (95.8)	24 (100.0)	18 (81.8)	24 (100.0)	20 (83.3)	24 (100.0)	19 (82.6)	22 (95.7)	20 (90.9)	22 (100.0)	21 (95.5)
左手掌	1	0	1 (4.2)	0	1 (4.5)	0	3 (12.5)	0	2 (8.7)	1 (4.3)	1 (4.5)	0	0
n (%)	2	0	0	0	2 (9.1)	0	1 (4.2)	0	1 (4.3)	0	1 (4.5)	0	1 (4.5)
	3	0	0	0	1 (4.5)	0	0	0	1 (4.3)	0	0	0	0
	4	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
そう痒感	0	23 (92.0)	21 (87.5)	23 (95.8)	20 (90.9)	24 (100.0)	21 (87.5)	24 (100.0)	21 (91.3)	23 (100.0)	20 (90.9)	22 (100.0)	21 (95.5)
右手掌	1	1 (4.0)	3 (12.5)	0	0	0	2 (8.3)	0	0	0	2 (9.1)	0	1 (4.5)
n (%)	2	0	0	1 (4.2)	2 (9.1)	0	0	0	2 (8.7)	0	0	0	0
	3	1 (4.0)	0	0	0	0	1 (4.2)	0	0	0	0	0	0
	4	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
そう痒感	0	23 (92.0)	21 (87.5)	22 (91.7)	20 (90.9)	24 (100.0)	22 (91.7)	24 (100.0)	21 (91.3)	23 (100.0)	19 (86.4)	22 (100.0)	21 (95.5)
左手掌	1	1 (4.0)	3 (12.5)	0	0	0	1 (4.2)	0	0	0	3 (13.6)	0	1 (4.5)
n (%)	2	0	0	2 (8.3)	2 (9.1)	0	0	0	2 (8.7)	0	0	0	0
	3	1 (4.0)	0	0	0	0	1 (4.2)	0	0	0	0	0	0
	4	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0

1 分母は、規定の来院日での評価結果が得られた被験者数である
Source：5.3.5.4-1 Table 14.3.2.2 より改変

4)　臨床検査

治験期間を通しての臨床検査値及び個々の被験者の変化について、いずれの検査項目も両投与群で特記すべき変化はなかった。また、本治験では、治験責任医師が臨床的に重要な異常と判断した事象を臨床的に重要な異常と定義した。臨床的に重要な異常を示した被験者はいなかった。

5)　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

バイタルサイン及び 12 誘導心電図の基本統計量に投与群間で大きな違いはなく、いずれも特記すべき変化はなかった。また、本治験では、治験責任医師が臨床的に重要な異常と判断した事象を臨床的に重要な異常と定義した。臨床的に重要な異常を示した被験者はいなかった。なお、尿妊娠検査の結果はいずれも陰性であった。

(4)　有効性の結果

1)　重量測定法による発汗重量

重量測定法により測定した Day 29 の両手掌の合計発汗重量の要約を表 2.7.6.11-10 に示す。

Day 29 の両手掌の合計発汗重量のベースラインからの変化量（平均値±標準偏差）は、0%群-156.62 ± 367.69 mg、15%群-91.38 ± 385.12 mg であり、投与群間でおおむね同様であった。なお、BBI-4000 gel 15%は、Day 22 まで経時的に発汗重量は減少したが、その効果が Day 29 には認められなかった（表 2.7.6.11-11）。Day 29 の両手掌の合計発汗重量のベースラインからの変化率（平均値±標準偏差）は、0%群-15.76 ± 45.05%、15%群-10.56 ± 52.61%であり、投与群間でおおむね同様であった。

Day 29 の両手掌の合計発汗重量がベースラインと比べて 50%以上減少した被験者の割合は、0%群 5/23 名（21.7%）、15%群 4/22 名（18.2%）、75%以上減少した被験者の割合は 0%群 3/23 名（13.0%）、15%群 1/22 名（4.5%）であり、投与群間でおおむね同様であった。

表 2.7.6.11-10　重量測定法により測定した Day 29 の両手掌の合計発汗重量の要約（ITT）

		BBI-4000 gel 0% N=25	BBI-4000 gel 15% N=25	P-values	P-values
Absolute Change vs Baseline: Combined Palms (mg)	n	23	22	0.431[1]	0.689[2]
	Mean	-156.62	-91.38		
	Median	-152.30	-58.05		
	Std	367.69	385.12		
	Min	-1116.9	-881.5		
	Max	605.8	941.0		
Percent Change vs Baseline: Combined Palms (%)	n	23	22	0.647[1]	0.632[2]
	Mean	-15.76	-10.56		
	Median	-17.48	-10.78		
	Std	45.05	52.61		
	Min	-83.9	-88.9		
	Max	88.1	133.6		
Proportion of Subjects Achieving ≥ 50% Reduction in Sweat Production: Combined Palms, n (%)	n	23	22	> 0.999[3]	
	No	18 (78.3)	18 (81.8)		
	Yes	5 (21.7)	4 (18.2)		
Proportion of Subjects Achieving ≥ 75% Reduction in Sweat Production: Combined Palms, n (%)	n	23	22	0.608[3]	
	No	20 (87.0)	21 (95.5)		
	Yes	3 (13.0)	1 (4.5)		

1 ANCOVA model with treatment group and baseline value.
2 MMRM model with treatment group, baseline value, visit, and treatment by visit interaction as fixed effects and subject as random effect.
3 Fisher's exact test.
Source : 5.3.5.4-1 Table 11.4.1.1-1、Table 14.2.2.1.1、Table 14.2.2.2.1、Table 14.2.2.3.1、Table 14.2.2.4.1 より改変

表 2.7.6.11-11　両手掌の合計発汗重量のベースラインからの変化量の経時推移（ITT）

	Visit	Day 8	Day 15	Day 22	Day 29	Day 42
BBI-4000 gel 0% N=25	n	24	24	24	23	22
	Mean	-35.09	73.12	-120.94	-156.62	-131.96
	Std	317.53	420.20	276.34	367.69	357.53
BBI-4000 gel 15% N=25	n	22	24	23	22	23
	Mean	-140.61	-198.35	-382.69	-91.38	-162.54
	Std	481.41	386.79	837.51	385.12	507.32

単位：mg
Source : 5.3.5.4-1 Table 14.2.2.1.1 より改変

2)　HDSS

Day 29 の HDSS スコアの要約を表 2.7.6.11-12 に示す。

Day 29 の HDSS スコアの分布及び割合は、投与群間でおおむね同様であり、いずれの投与群も、約 50%の被験者のスコアが 2 となっていた。

Day 29 の HDSS スコアがベースラインと比べて 1 点以上改善した被験者の割合は、0%群 17/23 名（73.9%）、15%群 14/22 名（63.6%）で、2 点以上改善した被験者の割合は、0%群 2/23 名（8.7%）、15%群 2/22 名（9.1%）であり、投与群間でおおむね同様であった。

表 2.7.6.11-12　Day 29 の HDSS スコアの要約（ITT）

		BBI-4000 gel 0% N=25	BBI-4000 gel 15% N=25	P-values[1]
HDSS score at Day 29 n (%)	n	23	22	
	1	1 (4.3)	0	
	2	11 (47.8)	11 (50.0)	
	3	8 (34.8)	7 (31.8)	
	4	3 (13.0)	4 (18.2)	
At Least 1-point Improvement from Baseline, n (%)	n	23	22	0.530
	No	6 (26.1)	8 (36.4)	
	Yes	17 (73.9)	14 (63.6)	
At Least 2-point Improvement from Baseline, n (%)	n	23	22	> 0.999
	No	21 (91.3)	20 (90.9)	
	Yes	2 (8.7)	2 (9.1)	

1 Fisher's exact test.
Source : 5.3.5.4-1 Table 11.4.1.2-1、Table 14.2.3.1.1、Table 14.2.3.2.1、Table 14.2.3.3.1 より改変

3)　HDSM-Palm

Day 29 の HDSM-Palm スコアの要約を表 2.7.6.11-13 に示す。

Day 29 の HDSM-Palm スコアのベースラインからの変化量（平均値±標準偏差）は、0%群-0.73 ± 0.93、15%群-0.88 ± 0.79 であり、投与群間でおおむね同様であった。

Day 29 の HDSM-Palm スコアがベースラインと比べて 1 点以上改善した被験者の割合は、0%群 11/23 名（47.8%）、15%群 11/22 名（50.0%）で、2 点以上改善した被験者の割合は 0%群 1/23 名（4.3%）、15%群 2/22 名（9.1%）であり、投与間でおおむね同様であった。

表 2.7.6.11-13　Day 29 の HDSM-Palm スコアの要約（ITT）

		BBI-4000 gel 0% N=25	BBI-4000 gel 15% N=25	P-values[1]
Change from Baseline	n	23	22	
	Mean	-0.73	-0.88	
	Median	-0.80	-0.80	
	Std	0.93	0.79	
	Min	-2.4	-2.0	
	Max	1.6	0.2	
At Least 1-point Improvement from Baseline, n (%)	n	23	22	> 0.999
	No	12 (52.2)	11 (50.0)	
	Yes	11 (47.8)	11 (50.0)	
At Least 2-point Improvement from Baseline, n (%)	n	23	22	0.608
	No	22 (95.7)	20 (90.9)	
	Yes	1 (4.3)	2 (9.1)	

1 Fisher's exact test.
Source : 5.3.5.4-1 Table 11.4.1.3-1、Table 14.2.4.2.1、Table 14.2.4.3.1、Table 14.2.4.4.1 より改変

4)　PHIS スコア

Day 29 の PHIS スコアの要約を表 2.7.6.11-14 に示す。

Day 29 の PHIS スコアのベースラインからの変化量（平均値±標準偏差）は、0%群-0.80 ± 1.09、15%群-0.76 ± 0.72 であり、投与群間でおおむね同様であった。

Day 29 の PHIS スコアがベースラインと比べて 1 点以上改善した被験者の割合は、0%群 8/23 名（34.8%）、15%群 9/22 名（40.9%）で、2 点以上改善した被験者の割合は 0%群

4/23 名（17.4%）、15%群 1/22 名（4.5%）であり、投与群間でおおむね同様であった。

表 2.7.6.11-14　Day 29 の PHIS スコアの要約（ITT）

		BBI-4000 gel 0% N=25	BBI-4000 gel 15% N=25	P-values[1]
Change from Baseline	n	23	22	
	Mean	-0.80	-0.76	
	Median	-0.60	-0.70	
	Std	1.09	0.72	
	Min	-4.0	-2.0	
	Max	1.2	0.4	
At Least 1-point Improvement from Baseline, n (%)	n	23	22	0.763
	No	15 (65.2)	13 (59.1)	
	Yes	8 (34.8)	9 (40.9)	
At Least 2-point Improvement from Baseline, n (%)	n	23	22	0.346
	No	19 (82.6)	21 (95.5)	
	Yes	4 (17.4)	1 (4.5)	

1 Fisher's exact test.
Source : 5.3.5.4-1 Table 11.4.1.4-1、Table 14.2.5.2.1、Table 14.2.5.3.1、Table 14.2.5.4.1 より改変

5)　DLQI スコア

Day 29 の DLQI スコアの要約を表 2.7.6.11-15 に示す。

Day 29 の DLQI スコアのベースラインからの変化量（平均値±標準偏差）は、0%群-4.48 ± 5.53、15%群-4.23 ± 4.62 であり、投与群間でおおむね同様であった。また、DLQI-Palm スコアがベースラインと比べて 4 点以上改善した被験者の割合は、0%群 13/23 名（56.5%）、15%群 11/22 名（50.0%）であり、投与間でおおむね同様であった。

表 2.7.6.11-15　Day 29 の DLQI スコアの要約（ITT）

		BBI-4000 gel 0% N=25	BBI-4000 gel 15% N=25	P-values[1]
Change from Baseline:	n	23	22	
	Mean	-4.48	-4.23	
	Median	-4.00	-4.00	
	Std	5.53	4.62	
	Min	-15.0	-12.0	
	Max	5.0	3.0	
At Least 4-point Improvement from Baseline, n (%)	n	23	22	0.768
	No	10 (43.5)	11 (50.0)	
	Yes	13 (56.5)	11 (50.0)	

1 Fisher's exact test.
Source : 5.3.5.4-1 Table 11.4.1.5-1、Table 14.2.6.2.1、Table 14.2.6.3.1 より改変

3. 結論

本治験では、手掌多汗症患者 49 名に対し、BBI-4000 gel 0%又は 15%を 1 日 1 回就寝前に 28 日間、両手掌に塗布した。主な目的は、手掌多汗症患者を対象とした BBI-4000 gel 15%の安全性、局所忍容性及び発汗に対する有効性を評価することであり、有効性評価項目での統計学的有意差を示すことは目的としなかった。

安全性について、0%群と比較して 15%群では、有害事象の発現割合及び被験者による局所忍容性の評価で乾燥を認めた被験者の割合が高い傾向であったが、重度のものはなく、特筆すべき懸念事項はないと考えた。なお、15%群では、抗コリン作用と考えられる有害事象の発現割合が高い傾向であった。15%群の 1 名が有害事象「適用部位皮膚炎」により治験を中止したが、臨床検査、バイタルサイン及び心電図では特筆すべき変化は認められなかった。

有効性について、いずれの評価項目も有効性を示唆する結果は得られなかった。重量測定法により測定した発汗重量は、0%群と比較して 15%群では Day 22 まで減少する傾向を認めたが、Day 29（治療終了日）では確認できなかった。被験者数が少ない探索的試験に特有の変動を考慮すると、更なる評価（高濃度又は異なる製剤）を検討する必要がある。