2.6.7.7.1 HBI-8000：ラットにおける 4 週間経口投与毒性試験及び 4 週間回復試験（続き）

投与量（mg/kg／回）：	0（対照）		9		18		36	
動物数（回復試験）：	雄: 10 (5)	雌: 10 (5)	雄: 10 (5)	雌: 10 (5)	雄: 10 (5)	雌: 10 (5)	雄: 10 (5)	雌: 10 (5)
臓器重量								
腎臓（g）	3.406	2.155	2.815##	2.007	2.898##	1.807##	2.535##	1.780##
胸腺（g）	0.583	0.524	0.387##	0.327##	0.299##	0.270##	0.133##	0.129##
下垂体（g）	0.0136	0.0182	0.0113##	0.148##	0.0112##	0.140##	0.0104##	0.0135##
顎下腺（g）	0.347	0.266	0.292	0.217#	0.285#	0.182##	0.272#	0.188##
剖検所見								
胸腺：小型化	0/10	-	0/10	-	0/10	-	3/10	-
病理組織学的所見								
骨髄：低形成	0/10	0/10	0/10	0/10	1/10	3/10	10/10	10/10
脾臓：慢性炎症	1/10	1/10	0/10	0/10	1/10	0/10	0/10	2/10
脾臓：線維性炎症	0/10	0/10	2/10	1/10	4/10	2/10	0/10	0/10
胸腺：萎縮	0/10	0/10	0/10	0/10	4/10	5/10	10/10	10/10
パイエル板：リンパ球枯渇	0/10	0/10	0/10	0/10	0/10	1/10	9/10	8/10
下顎リンパ節：リンパ球枯渇	0/10	0/10	0/10	0/10	1/10	1/10	10/10	10/10
腸間膜リンパ節：リンパ球枯渇	0/10	0/10	0/10	0/10	1/10	1/10	4/10	10/10
回復試験								
体重（%）[d], 53 日目	502.8	286.8	-9.51	-7.39	-11.85	-8.23	-13.17#	-10.88#
摂餌量	-	-	-	-	-	-	-	-
血液学的検査								
白血球数（10^3/μL）	14.22	-	10.84	-	9.52#	-	8.72##	-
リンパ球数（10^3/μL）	11.348	7.278	9.048	5.560	7.586	6.102	6.956#	4.440#
血液生化学的検査								
総タンパク質（g/dL）	6.84	-	6.74	-	6.62	-	6.30#	-
グロブリン（g/dL）	3.32	-	3.12	-	3.04	-	2.82#	-
γ-グルタミルトランスフェラーゼ（U/L）	1.0	-	1.0	-	1.0	-	1.0	-
臓器重量								
胸腺（g）	0.506	-	0.380	-	0.424	-	0.343#	-
下垂体（g）	0.0172	-	0.0159	-	0.0143#	-	0.0167	-

投与量（mg/kg／回）：	0（対照）		9		18		36	
動物数（回復試験）：	雄: 10 (5)	雌: 10 (5)	雄: 10 (5)	雌: 10 (5)	雄: 10 (5)	雌: 10 (5)	雄: 10 (5)	雌: 10 (5)
剖検所見	-	-	-	-	-	-	-	-
病理組織学的所見								
骨髄：低形成	0/5	0/5	0/5	1/5	1/5	1/5	1/5	4/5

ANOVA：analysis of variance； $AUC_{0\text{-}24}$：0 時間から 24 時間までの血漿中濃度－時間曲線下面積；C_{max}：最大血漿中濃度；GLP：医薬品の安全性に関する非臨床試験実施の基準； NA：該当なし；-: 特記すべき所見なし

#=p≤0.05 (Group Pair-wise Comparisons, Levene's/ANOVA-Dunnett's/Welch's), ##=p≤0.01 (Group Pair-wise Comparisons, Levene's/ANOVA-Dunnett's/Welch's), *=p≤0.05 (Log Transformation/Group Pair-wise Comparisons), **=p≤0.01 (Log Transformation/ Group Pair-wise Comparisons)

a) 水酸化ナトリウム又は塩酸水溶液を用いて被験物質溶液の pH を 2.5 ± 0.1 に調整した。被験物質は十分溶解しない場合, pH を約 1.5 に調整後，加熱した Water Bath 中で超音波により被験物質溶液を攪拌した。被験物質が完全に溶解した後，沈殿を生じないよう注意しながら pH を 2.0～2.5 に再調整した。

b) ラット 1 匹（動物番号 1023）の死亡が投与期間中の 27 日目に確認された。死亡前に異常は認められず，顕微鏡的所見も全て正常の範囲内であった。死因が特定されておらず，用量反応性も認められないことから，当該動物の死亡は被験物質に関係するものとは考えられなかった。

c) 18 mg/kg 投与群中のトキシコキネティクス試験動物 1 匹（動物番号 1071）の死亡が 27 日目に確認された。当該動物の死亡当日に，経時的採血が実施されたことから，死亡は採血に起因するものと考えられた。用量反応性が認められなかったことから，当該動物の死亡は被験物質に関係しないとは考えられた。

d) 対照群では群平均値（g）を示す。被験物質投与群では，対照群との比率（%）の差を示す。統計学的有意差は実測値に基づいている。

e) 機能観察総合評価法（FOB）を投与期間中の全ての動物について実施した。投与期間中を通じて，投与後約 1 時間の時点で毎週実施した。

2.6.7.7.2 ラットにおける HBI-8000 の 13 週間強制経口投与毒性試験及び 4 週間回復試験

種／系統：ラット／CRL:CD（Sprague-Dawley）			投与期間：89 日間				試験番号：20092736	
試験開始時週齢：9 週齢			回復期間：27 日間				記載箇所：4.2.3.2-3	
初回投与日：2016 年 2 月 18 日			投与方法： QOD 強制経口投与				GLP 適合性: 適合	
溶媒／剤形： 10%ヒドロキシプロピル-β-シクロデキストリン, 10%プロピレングリコールを含有する脱イオン水溶液；pH 2.5（±0.1）								
特記事項：NA								
無毒性量：3 mg/kg								
投与量（mg/kg/回）	0（対照）		3		9		27	
動物数（トキシコキネティクス）：	雄: 0	雌: 0	雄: 7	雌: 7	雄: 7	雌: 7	雄: 7	雌: 7
トキシコキネティクス：$AUC_{0\text{-}24}$ (ng h/mL)								
1 日目	NA	NA	573	961	2460	3600	5810	8790
89 日目	NA	NA	7.00	34.2	1900	2150	5270	8130
トキシコキネティクス：C_{max} (mg/mL)								
1 日目	NA	NA	90.5	132	382	546	1440	2260
89 日目	NA	NA	1.76	6.61	245	497	880	3920
特記すべき所見								
動物数（回復試験）：	雄: 10 (5)	雌: 10 (5)	雄: 10 (5)	雌: 10 (5)	雄: 10 (5)	雌: 10 (5)	雄: 10 (5)	雌: 10 (5)
死亡数又は瀕死殺数	0/15	0/15	0/15	1/15[a)]	0/15	0/15	0/15	1/15[b)]
体重（%）[c)], 89 日目	539.0	305.7	-2.02	-1.60	-7.96	-6.48[#]	-26.49[###]	-11.58[###]
摂餌量（%）[c)], 85～89 日目	29.2	21.0	-9.93	-19.52[##]	-18.15**	-17.14[#]	-25.68***	-22.86[###]
一般状態	-	-	-	-	-	-	-	-
機能観察総合評価法 [d)]	-	-	-	-	-	-	-	-
眼科学的検査	-	-	-	-	-	-	-	-

2.6.7.7.2 ラットにおける HBI-8000 の 13 週間強制経口投与毒性試験及び 4 週間回復試験（続き）

投与量（mg/kg/回）：	0（対照）		3		9		27	
動物数（回復試験）：	雄: 10 (5)	雌: 10 (5)	雄: 10 (5)	雌: 10 (5)	雄: 10 (5)	雌: 10 (5)	雄: 10 (5)	雌: 10 (5)
血液学的検査								
MCV（fL）	53.16	54.68	51.94	54.97	51.55	54.46	49.27***	50.68###
MCH（pg）	17.15	18.06	17.18	18.43	16.99	18.35	16.23##	17.05##
MCHC（g/dL）	32.28	33.03	33.07##	33.58	32.99##	33.67#	32.92##	33.66#
網状赤血球数（10^9/L）	156.19	124.64	129.85	124.79	88.09###	84.57##	84.50###	60.29###
白血球数（10^3/μL）	9.59	4.15	7.95	5.08	4.11###	2.81	1.93###	1.39***
好中球数（10^3/μL）	1.57	0.56	0.97	0.60	0.47###	0.27##	0.67##	0.25##
リンパ球数（10^3/μL）	7.57	3.36	6.59	4.15	3.33*	2.38	1.04***	0.96***
血小板数（10^3/μL）	977.70	971.44	1095.70	823.33	914.30	825.90	401.80###	563.00***
血液生化学的検査								
γ-グルタミルトランスフェラーゼ（U/L）	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.20	0.70**	0.50*
尿素窒素（mg/dL）	12.70	14.20	13.40	15.44	15.30*	16.00	21.50***	21.70***
総タンパク質（g/dL）	5.51	6.36	5.41	5.96	5.08#	5.45###	4.61###	4.86###
グロブリン（g/dL）	2.56	2.74	2.52	2.62	2.27	2.35###	2.03###	1.99###
アルブミン（g/dL）	2.94	3.62	2.88	3.34#	2.84	3.11###	2.61##	2.85###
カルシウム（mg/dL）	10.21	10.72	9.96	10.50	9.70##	10.07###	9.38###	9.75###
カリウム（mEq/L）	4.50	4.25	4.61	4.12	4.27	4.04	3.43###	3.75##
尿検査	-	-	-	-	-	-	-	-

2.6.7.7.2 ラットにおける HBI-8000 の 13 週間強制経口投与毒性試験及び 4 週間回復試験（続き）

投与量（mg/kg/回）	0（対照）		3		9		27	
動物数（回復試験）：	雄: 10 (5)	雌: 10 (5)	雄: 10 (5)	雌: 10 (5)	雄: 10 (5)	雌: 10 (5)	雄: 10 (5)	雌: 10 (5)
臓器重量								
胸腺（g）	0.240	0.208	0.170	0.165	0.141	0.163	0.055***	0.073###
下垂体（g）	0.0147	0.0221	0.0133	0.0221	0.0108###	0.0167	0.0082###	0.0138***
甲状腺（g）	0.0228	-	0.0225	-	0.0202	-	0.0194	-
前立腺（g）	1.317	NA	1.037###	NA	0.875###	NA	0.717###	NA
剖検所見								
腸間膜リンパ節：暗色化	0/10	0/10	0/10	0/9	1/10	0/10	6/10	3/10
脾臓：淡色巣	0/10	-	0/10	-	2/10	-	3/10	-
脾臓：癒着	0/10	-	0/10	-	0/10	-	1/10	-
胸腺：小型化	0/10	0/10	0/10	0/9	3/10	0/10	8/10	3/10
肺：暗色巣	0/10	-	0/10	-	0/10	-	1/10	-
胃：暗色巣	0/10	0/10	0/10	0/9	0/10	1/10	2/10	1/10
空腸：暗色化	0/10	-	0/10	-	0/10	-	1/10	-
回腸：暗色化	0/10	-	0/10	-	0/10	-	1/10	-
盲腸：暗色巣	-	0/10	-	0/9	-	0/10	-	1/10
下垂体：淡色化	0/10	-	0/10	-	0/10	-	1/10	-
甲状腺：淡色化	0/10	-	0/10	-	0/10	-	1/10	-

2.6.7.7.2 ラットにおける HBI-8000 の 13 週間強制経口投与毒性試験及び 4 週間回復試験（続き）

投与量（mg/kg/回）	0（対照）		3		9		27	
動物数（回復試験）：	雄: 10 (5)	雌: 10 (5)	雄: 10 (5)	雌: 10 (5)	雄: 10 (5)	雌: 10 (5)	雄: 10 (5)	雌: 10 (5)
病理組織学的所見								
骨髄：低形成 a)	0/10	1/10	3/10	1/9	7/10	8/10	7/10	9/10
脾臓：単核球炎症	0/10	-	0/10	NE	2/10	NE	2/10	-
線維症	0/10	-	0/10	-	2/10	-	3/10	-
心臓：心筋出血	0/10	-	0/10	NE	0/10	NE	2/10	-
心外膜の混合細胞性炎症	0/10	-	0/10	NE	0/10	NE-	3/10	-
心膜脂肪組織の混合細胞性炎症	0/10	-	0/10	NE	0/10	NE-	1/10	-
肺：肺胞出血	0/10	-	0/10	-	0/10	-	1/10	-
血管周囲浮腫	0/10	-	0/10	-	0/10	-	1/10	-
血管／血管周囲線維化	0/10	-	0/10	-	0/10	-	1/10	-
肺胞内組織球集積	0/10	0/10	0/10	0/9	0/10	0/10	6/10	2/10
胃：腺出血	-	0/10	-	0/9	NE	0/10	-	1/10
空腸：固有層出血	0/10	-	0/10	NE	0/10	NE	1/10	-
回腸：固有層出血	-	0/10	NE	0/9	NE	0/10	-	1/10
盲腸：固有層出血	-	0/10	NE	0/9	NE	0/10	-	1/10
下垂体：前葉萎縮	0/10	-	0/10	NE	9/10	NE	10/10	-
胸腺：リンパ球枯渇 a)	0/10	0/10	0/10	0/9	5/10	0/10	9/10	9/10
甲状腺：濾胞拡張	0/10	4/10	0/10	2/9	1/10	4/10	4/10	6/10
腸管関連リンパ組織：リンパ球枯渇 a)	0/10	0/10	0/10	0/9	0/10	0/10	4/10	3/10
下顎リンパ節：リンパ球枯渇 a)	2/10	1/10	0/10	0/9	4/10	0/10	10/10	5/10
腸間膜リンパ節：リンパ球枯渇 a)	1/10	2/10	0/10	0/9	4/10	1/10	5/10	5/10
乳腺：萎縮	1/10	1/10	1/10	0/9	6/10	0/10	9/10	6/10
回復試験								
体重	-	-	-	-	-	-	-	-
摂餌量	-	-	-	-	-	-	-	-

2.6.7.7.2 ラットにおける HBI-8000 の 13 週間強制経口投与毒性試験及び 4 週間回復試験（続き）

投与量（mg/kg/回）	0（対照）		3		9		27	
動物数（回復試験）:	雄: 10 (5)	雌: 10 (5)	雄: 10 (5)	雌: 10 (5)	雄: 10 (5)	雌: 10 (5)	雄: 10 (5)	雌: 10 (5)
血液学的検査								
MCHC（g/dL）	33.16	33.12	33.02	33.72	32.78	33.60	32.18##	33.98#
白血球数（$10^3/\mu L$）	6.16	5.47	6.55	4.97	5.05	4.27	4.19*	2.35##
好中球数（$10^3/\mu L$）	1.18	-	1.14	-	1.05	-	0.75#	-
リンパ球数（$10^3/\mu L$）	4.60	4.61	5.06	4.22	3.74	3.57	3.19*	1.83##
血液生化学的検査	-	-	-	-	-	-	-	-
臓器重量	-	-	-	-	-	-	-	-
剖検所見	-	-	-	-	-	-	-	-
病理組織学的所見								
脾臓：単核球炎症 被膜線維化	0/5 0/5	- -	0/5 0/5	NE NE	0/5 0/5	NE NE	2/5 2/5	- -
肺：肺胞内組織球集積	1/5	-	1/5	NE	0/5	NE	1/5	-
胃：非腺性浮腫	0/5	-	0/5	NE	0/5	NE	1/5	-
下垂体：前葉の萎縮	0/5	-	0/5	NE	0/5	NE	3/5	-
甲状腺：濾胞拡張	0/5	1/5	0/5	NE	1/5	NE	2/5	1/5

ANOVA = analysis of variance, $AUC_{0\text{-}24}$=0 時間から 24 時間までの血漿中濃度－時間曲線下面積, C_{max}=最大血漿中濃度, GLP =医薬品の安全性に関する非臨床試験実施の基準, MCH=平均血球ヘモグロビン, MCHC=平均血球ヘモグロビン濃度白血球, MCV=平均血球体積, NA=該当せず, NE=検討せず, -: 特記すべき所見なし

#=p≤0.05 (Group Pair-wise Comparisons, Levene's/ANOVA-Dunnett's), ##=p≤0.01 (Group Pair-wise Comparisons, Levene's/ANOVA-Dunnett's), ###=p≤0.001 (Group Pair-wise Comparisons, Levene's/ANOVA-Dunnett's), *=p≤0.05 (Group Pair-wise Comparisons, Levene's/ANOVA-Dunn's), **=p≤0.01 (Group Pair-wise Comparisons, Levene's/ANOVA-Dunn's), ***=p≤0.001(Group Pair-wise Comparisons, Levene's/ANOVA-Dunn's)

a) 50 日目に投与過誤（食道穿孔）のため、3 mg/kg 群中の雌 1 匹（動物番号 2390）を計画外の安楽殺した。

b) 12 日目に 27 mg/kg 群の雌 1 匹（動物番号 2454）は、被験物質投与と関連する計画外安楽殺とした。安楽殺前の当該動物には、瀕死状態（活動低下、脱水, 円背位, 浅呼吸, 立毛, 半眼 呼吸数増加）が認められ、細菌感染に伴う脳及び骨髄の炎症反応が生じた可能性が示唆された。

c) 対照群では群平均値（g）を示す。被験物質投与群では対照群との比率（%）の差を示す。統計学的有意差は実測値に基づいている。

d) 機能観察総合評価法を 5 匹/性/群及び追加動物について、投与開始 7 日前に 1 回, 及び投与期間中を通じて投与後 1 時間の時点で毎週実施した。

e) 報告書では「骨髄造血組織の細胞充実性低下」と記載。

f) 報告書では「リンパ球の細胞充実性低下」と記載。

2.6.7.7.3 HBI-8000：イヌにおける 4 週間経口投与毒性試験及び 4 週間回復試験

種／系統：イヌ／ビーグル	投与期間：28 日間					試験番号： 1515-001		
試験開始時月齢：約 5.5～6 ヵ月齢	回復期間：28 日間					記載箇所： 4.2.3.2-5		
初回投与日：2007 年 12 月 7 日	投与方法： 12 日間 QD 投与，その後残り期間 QOD 投与に変更					GLP 適合性：適合		
溶媒／剤形： 10%ヒドロキシプロピル-β-シクロデキストリン, 10%プロピレングリコールを含有する脱イオン水溶液；pH 2.5 (± 0.1)								
特記事項：NA								
無毒性量： 0.25 mg/kg								
投与量（mg/kg/回）	0（対照）		0.25		0.75		1.25	
動物数（トキシコキネティクス）：	M: 5	F: 5	M: 5	F: 5	M: 5	F: 5	M: 5[a)]	F: 5
トキシコキネティクス： AUC_{0-24} (ng h/mL)								
1 日目	NA	NA	57.2	24.0	411	243	574	724
トキシコキネティクス： AUC_{0-48} (ng h/mL)								
28 日目	NA	NA	58.2	29.8	195	157	585	470
トキシコキネティクス： C_{max} (ng/mL)								
1 日目	NA	NA	31.7	13.8	158	93.2	274	350
28 日目	NA	NA	22.7	13.9	78.6	92.6	299	247
特記すべき所見								
動物数（回復試験）：	M: 3 (2)	F: 3 (2)	M: 3 (2)	F: 3 (2)	M: 3 (2)	F: 3 (2)	M: 4 (2)[b)]	F: 3 (1)[c)]
死亡数又は瀕死殺数	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	3/5[d)]	1/5[d)]
体重（%）[e)], 28 日目	8.492	7.094	-0.89	6.85	-13.71	-9.05	-0.93	-21.65[##]
摂餌量（%）[f)], 28 日目	204.6	161.8	10.36	24.72	-24.24	-21.01	-18.87	-59.33[#]
一般状態：								
活動低下	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	2/5	4/5	5/5
食欲不振	0/5	0/5	0/5	0/5	4/5	4/5	4/5	5/5
削痩	0/5	0/5	0/5	0/5	2/5	3/5	3/5	5/5
水様／粘液／変色便	0/5	0/5	0/5	1/5	3/5	5/5	4/5	5/5
眼科学的検査	-	-	-	-	-	-	-	-

2.6.7.7.3 HBI-8000：イヌにおける 4 週間経口投与毒性試験及び 4 週間回復試験（続き）

投与量（mg/kg/回）	0（対照）		0.25		0.75		1.25	
動物数（回復試験）：	M: 3 (2)	F: 3 (2)	M: 3 (2)	F: 3 (2)	M: 3 (2)	F: 3 (2)	M: 4 (2)[b)]	F: 3 (1)[c)]
血圧測定	-	-	-	-	-	-	-	-
心電図検査：								
RR 間隔（msec）；2 週目	-	463.00	-	488.60	-	541.24	-	675.40[#]
QT（msec）；2 週目	-	195.36	-	192.60	-	222.72	-	257.10[##]
QT（msec）；3 週目	-	196.60	-	194.84	-	217.86	-	267.90[##]
QTc（msec）；2 週目 [g)]	235.47	255.72	247.24	245.24	268.76[#]	275.72	292.24[##]	298.30[##]
QTc（msec）；3 週目 [g)]	238.36	250.96	243.88	246.48	257.24	266.60[#]	294.10[#]	308.10[##]
QTc（msec）；4 週目 [g)]	-	241.12	-	243.30	-	250.16	-	274.59[#]

2.6.7.7.3 HBI-8000：イヌにおける 4 週間経口投与毒性試験及び 4 週間回復試験（続き）

投与量（mg/kg/回）：	0（対照）		0.25		0.75		1.25	
動物数（回復試験）：	M: 3 (2)	F: 3 (2)	M: 3 (2)	F: 3 (2)	M: 3 (2)	F: 3 (2)	M: 4 (2)[b)]	F: 3 (1)[c)]
血液学的検査								
赤血球数（10^6/μL）：4 週目	6.636	6.460	6.232	6.398	5.814	5.656[#]	6.183	5.013[##]
ヘモグロビン濃度（g/dL）：4 週目	14.62	14.38	13.52	14.08	12.22[#]	11.84[##]	13.20	10.53[##]
ヘマトクリット値（%）：4 週目	44.06	42.84	40.88	42.72	36.70[#]	36.34[##]	39.33	32.38[##]
網状赤血球数（10^3/μL）：2 週目	25.80	19.08	23.12	29.00	8.34	5.92	6.06[#]	5.50
リンパ球数（10^3/μL）：2 週目	2.594	3.170	2.118	2.666	1.962	1.786[##]	1.290[##]	1.300[##]
リンパ球数（10^3/μL）：4 週目	3.064	3.480	2.390	3.136	2.334	2.226	1.750	1.273[##]
単球数（10^3/μL）：2 週目	-	0.628	-	0.686	-	0.736	-	1.265[#]
単球数（10^3/μL）：4 週目	-	0.420	-	0.612	-	0.492	-	0.633[#]
活性化部分トロンボプラスチン時間（sec）：2 週目	11.64	11.80	11.94	12.74	13.34	13.46	14.36[#]	15.10[#]

2.6.7.7.3 HBI-8000：イヌにおける 4 週間経口投与毒性試験及び 4 週間回復試験（続き）

投与量（mg/kg/回）：	0（対照）		0.25		0.75		1.25	
動物数（回復試験）：	M: 3 (2)	F: 3 (2)	M: 3 (2)	F: 3 (2)	M: 3 (2)	F: 3 (2)	M: 4 (2)[b)]	F: 3 (1)[c)]
血液生化学的検査								
総タンパク質（g/dL）：2 週目	5.68	5.50	5.62	5.38	5.16#	5.02#	5.18#	5.30
総タンパク質（g/dL）：4 週目	5.72	5.38	5.74	5.36	5.34	5.20	5.50	4.75#
アルブミン（g/dL）：2 週目	3.14	3.18	2.90	2.90	2.76	2.66##	2.40##	2.75#
アルブミン（g/dL）：4 週目	3.10	3.06	2.80	2.84	2.46##	2.42##	2.57	2.20##
アルブミン／グロブリン比：2 週目	1.22	1.38	1.08	1.20	1.16	1.14	0.90#	1.10
アルブミン／グロブリン比：4 週目	1.16	1.34	0.96	1.12	0.88#	0.90##	0.90	0.88##
クレアチニン（g/dL）：4 週目	0.62	0.64	0.60	0.58	0.52	0.56	0.47	0.48#
ナトリウム（mEq/L）：2 週目	147.8	147.8	147.8	148.4	147.2	145.6	142.2##	138.8##
カリウム（mEq/L）：2 週目	4.52	4.60	4.34	4.64	3.96	3.90#	3.66#	3.08##
カリウム（mEq/L）：4 週目	4.54	4.72	4.48	4.66	4.44	4.30#	4.03	4.15##
クロール（mEq/L）：2 週目	110.6	111.4	113.2##	112.6	110.8	111.6	103.6	94.8##
クロール（mEq/L）：4 週目	109.0	110.2	110.6	111.0	111.0	112.0	112.0#	114.5##
カルシウム（mg/dL）：2 週目	11.00	10.82	10.62	10.74	10.32	10.12#	9.86##	9.58##
カルシウム（mg/dL）：4 週目	10.86	10.70	10.60	10.52	10.26#	10.32	10.03#	9.73##
リン（mg/dL）：2 週目	7.02	6.92	6.50	6.86	6.52	6.82	6.06#	5.68#
リン（mg/dL）：4 週目	6.72	6.76	6.20	7.32	6.00	5.80	5.53#	5.68
トロポニン I（ng/mL）：2 週目 [h)]	-	0.00	-	0.00	-	0.00	-	0.595
尿検査	-	-	-	-	-	-	-	-

2.6.7.7.3 HBI-8000：イヌにおける 4 週間経口投与毒性試験及び 4 週間回復試験（続き）

投与量（mg/kg/回）：	0（対照）		0.25		0.75		1.25	
動物数（回復試験）：	M: 3 (2)	F: 3 (2)	M: 3 (2)	F: 3 (2)	M: 3 (2)	F: 3 (2)	M: 4 (2)[b)]	F: 3 (1)[c)]
臓器重量								
胸腺（g）	7.847	8.620	6.155	8.344	6.371	2.611	6.126	0.977
脾臓（g）	49.980	52.341	52.300	44.962	47.677	49.932	41.354	27.481
剖検所見								
胸腺：小型化	-	0/3	-	0/3	-	2/3	-	1/3
脾臓：小型化	0/3	-	0/3	-	0/3	-	1/5[i)]	-
病理組織学的所見								
骨髄：低形成	0/3	0/3	0/3	0/3	1/3	0/3	2/5[i)]	3/3
胸腺：萎縮	0/3	0/3	1/3	0/3	2/3	2/3	5/5[i)]	3/3
脾臓：リンパ球枯渇	0/3	0/3	0/3	0/3	0/3	0/3	2/5[i)]	1/3
下顎リンパ節：リンパ球枯渇	0/3	0/3	0/3	0/3	0/3	0/3	2/5[i)]	1/3
腸間膜リンパ節：リンパ球枯渇	0/3	0/3	0/3	0/3	0/3	0/3	2/5[i)]	3/3
回復試験								
体重[h)]	-	-	-	-	-	-	-	-
摂餌量[h)]	-	-	-	-	-	-	-	-
一般状態所見：活動低下	-	0/2	-	0/2	-	1/2	-	0/2
水様／粘液性／変色便	-	0/2	-	0/2	-	0/2	-	1/2
心電図検査	-	-	-	-	-	-	-	-
血液学的検査[h)]								
赤血球数（10^6/μL）：8 週目	-	6.580	-	6.390	-	5.960	-	5.745
ヘモグロビン濃度（g/dL）：8 週目	-	14.70	-	14.65	-	13.35	-	12.50
ヘマトクリット値（%）： 8 週目	-	43.65	-	44.05	-	40.40	-	38.30
網状赤血球数（10^3/μL）：8 週目	27.00	-	25.85	-	39.30	-	16.60	-
リンパ球数（10^3/μL）：8 週目	2.790	3.030	2.615	2.535	2.535	2.370	1.850	2.305
血液生化学的検査[h)]	-	-	-	-	-	-	-	-
臓器重量[h)]								
胸腺（g）	9.821	-	7.511	-	15.581	-	7.832	-
剖検所見	-	-	-	-	-	-	-	-

投与量（mg/kg/回）：	0（対照）		0.25		0.75		1.25	
動物数（回復試験）：	M: 3 (2)	F: 3 (2)	M: 3 (2)	F: 3 (2)	M: 3 (2)	F: 3 (2)	M: 4 (2)[b)]	F: 3 (1)[c)]
病理組織学的所見	-	-	-	-	-	-	-	-

ANOVA = analysis of variance, APTT=活性化部分トロンボプラスチン時間, $AUC_{0\text{-}24}$=0 時間から 24 時間までの血漿中濃度－時間曲線下面積, C_{max}=最大血漿中濃度, GLP =医薬品の安全性に関する非臨床試験実施の基準, NA=該当せず, QTc=補正 QT 間隔, -: 特記すべき所見なし,
#=p≤0.05 (Group Pair-wise Comparisons, Levene's/ANOVA-Dunnett's/Welch's), ##=p≤0.01 (Group Pair-wise Comparisons, Levene's/ANOVA-Dunnett's/Welch's)
a) 高用量群に死亡が生じたため, 1 匹（動物番号 741）を追加した。試験 11 日目及び 12 日目に被験物質を初回及び 2 回目投与し、その後は 計 28 日間, QOD 投与した。動物が置換えられたため、トキシコキネティクス評価に用いた動物数は同じである。
b) 高用量群に死亡が生じたため, 1 匹を追加した。試験 11 日目及び 12 日目に被験物質を初回及び 2 回目投与し、その後は計 28 日間 QOD 投与した。動物の総数を示す。
c) 高用量群に死亡が生じたため, 回復試験の動物数は最初の試験計画より少なくなった。
d) 雄 3 匹（試験 8, 19 及び 24 日目）及び雌 1 匹（11 日目）は安楽殺した。これらの動物では、一般状態所見として活動低下, 食欲不振, 水様便, 体重減少, 接触時の皮膚冷感及び呼吸促迫/浅呼吸/呼吸困難が認められた。病理組織学的検査では、骨髄低形成, リンパ節, 脾臓及び胸腺でのリンパ球枯渇の結果,肺炎を生じて瀕死に至った。
e) 対照群では群平均（kg）を示す。被験物質投与群では対照群との比率（%）の差を示す。統計学的有意差は実測値に基づいている。
f) 対照群では群平均（g）を示す。被験物質投与群では対照群との比率（%）の差を示す。統計学的有意差は実測値に基づいている。
g) QTc は Fridericia の補正法で算出した。
h) 統計解析は実施していない
i) 投与期間中に死亡あるいは安楽殺した動物、及び予定日に解剖された動物

2.6.7.7.4 イヌにおける 13 週間強制経口投与毒性試験及び 4 週間回復試験

種／系統：イヌ／ビーグル	投与期間： 89 日間					試験番号：20092737		
試験開始時月齢： 6 ヵ月齢	回復期間：29 日間					記載箇所：4.2.3.2-6		
初回投与日：2016 年 3 月 9 日	投与方法： QOD 強制経口投与					GLP 適合性：適合		
溶媒／剤形： 10%ヒドロキシプロピル-β-シクロデキストリン, 10%プロピレングリコールを含有する脱イオン水溶液；pH 2.5 (±0.1)								
特記事項：NA								
無毒性量：0.25 mg/kg								
投与量（mg/kg/回）	0（対照）		0.25		0.75		1.25	
動物数（トキシコキネティクス）：	M: 5	F: 5	M: 5	F: 5	M: 5	F: 5	M: 5	F: 5
トキシコキネティクス： $AUC_{0\text{-}24}$ (ng h/mL)								
1 日目	NA	NA	64.7	59.7	211	353	502	417
89 日目	NA	NA	55.6	79.0	371	415	455	669
トキシコキネティクス： C_{max} (ng/mL)								
1 日目	NA	NA	35.8	29.4	74.7	160	298	232
89 日目	NA	NA	22.0	38.1	165	172	209	283
特記すべき所見								
動物数（回復試験）：	M: 3 (2)	F: 3 (2)	M: 3 (2)	F: 3 (2)	M: 3 (2)	F: 3 (2)	M: 3 (2)	F: 3 (2)
死亡数又は瀕死殺数	-	-	-	-	-	-	-	-
体重（%）[a], 89 日目	9.1	-	7.69	-	-2.20	-	-6.59	-
摂餌量（%）[b], 13 週	279.6	-	1.29	-	-12.12	-	-10.80	-
一般状態所見：								
歩行異常	0/5	-	2/5	-	1/5	-	1/5	-
四肢の使用制限	0/5	0/5	2/5	0/5	1/5	0/5	1/5	1/5
円背位	-	0/5	-	0/5	-	1/5	-	2/5
眼科学的検査	-	-	-	-	-	-	-	-
心電図検査	-	-	-	-	-	-	-	-

2.6.7.7.4 イヌにおける 13 週間強制経口投与毒性試験及び 4 週間回復試験（続き）

投与量（mg/kg/dose）：	0（対照）		0.25		0.75		1.25	
動物数（回復試験）：	M: 3 (2)	F: 3 (2)	M: 3 (2)	F: 3 (2)	M: 3 (2)	F: 3 (2)	M: 3 (2)	F: 3 (2)
血液学的検査								
赤血球数（10^6/μL）：90 日目	6.49	6.43	6.04	6.45	5.64	5.64	5.14	5.17$^{\#}$
ヘモグロビン濃度（g/dL）：90 日目	14.24	14.64	13.42	14.48	12.10	12.06$^{\#}$	10.52*	10.76$^{\#\#}$
ヘマトクリット値（%）：90 日目	43.18	43.70	40.02	43.46	36.28	36.24$^{\#}$	32.10*	32.42$^{\#\#}$
リンパ球数（10^3/μL）：90 日目	2.92	2.77	2.16$^{\#}$	2.45	1.88$^{\#\#}$	1.66$^{\#\#}$	1.50$^{\#\#\#}$	1.33$^{\#\#\#}$
血液生化学的検査								
尿素窒素（mg/dL）：13 日目	13.00	14.00	13.00	13.80	13.80	13.60	17.20*	18.40
尿素窒素（mg/dL）：90 日目	14.20	15.00	13.60	14.80	13.80	16.00	16.60	20.60$^{\#}$
グロブリン（g/dL）：13 日目	2.06	1.92	2.20	2.10	2.18	2.04	2.32	2.22
グロブリン（g/dL）：90 日目	2.52	2.34	2.50	2.46	2.52	2.50	2.58	2.58$^{\#}$
アルブミン（g/dL）：13 日目	2.96	3.10	3.08	3.04	2.80	2.96	2.58$^{\#\#}$	2.88
アルブミン（g/dL）：90 日目	2.88	2.98	2.98	3.02	2.76	2.90	2.63$^{\#\#}$	2.58$^{\#\#}$
アルブミン／グロブリン比：13 日目	1.48	1.64	1.40	1.48	1.28	1.44	1.14$^{\#\#}$	1.32
アルブミン／グロブリン比：90 日目	1.16	1.26	1.18	1.24	1.10	1.18	1.00	1.00$^{\#\#\#}$
尿検査	-	-	-	-	-	-	-	-
臓器重量								
肺（g）	71.068	58.802	73.158	64.412	80.117	64.131	74.700	72.981
精巣（g）	12.542	NA	11.816	NA	8.194	NA	3.614*	NA
精巣上体（g）	2.685	NA	2.723	NA	2.042	NA	1.113$^{\#\#}$	NA
前立腺（g）	4.387	NA	5.257	NA	2.991	NA	2.294	NA
卵巣（g）	NA	1.058	NA	1.277	NA	0.585	NA	0.569
子宮（g）	NA	7.596	NA	12.126	NA	4.147	NA	5.239
胸腺（g）	6.480	-	6.036	-	7.038	-	2.749	-
甲状腺（g）	0.782	-	0.698	-	0.683	-	0.478$^{\#\#}$	-

2.6.7.7.4 イヌにおける 13 週間強制経口投与毒性試験及び 4 週間回復試験（続き）

投与量（mg/kg/dose）：	0（対照）		0.25		0.75		1.25	
動物数（回復試験）：	M: 3 (2)	F: 3 (2)	M: 3 (2)	F: 3 (2)	M: 3 (2)	F: 3 (2)	M: 3 (2)	F: 3 (2)
剖検所見								
肺：暗色化	0/3	-	0/3	-	1/3	-	1/3	-
斑状変色	0/3	0/3	0/3	0/3	0/3	1/3	1/3	1/3
癒着	0/3	0/3	0/3	0/3	1/3	0/3	0/3	1/3
暗色巣	0/3	-	0/3	-	0/3	-	1/3	-
淡色巣	0/3	0/3	0/3	0/3	2/3	0/3	0/3	1/3
精巣：小型化	0/3	NA	0/3	NA	0/3	NA	2/3	NA
精巣上体：小型化	0/3	NA	0/3	NA	0/3	NA	1/3	NA
前立腺：小型化：	0/3	NA	0/3	NA	0/3	NA	2/3	NA
卵巣：小型化	NA	0/3	NA	0/3	NA	0/3	NA	1/3
子宮：小型化	NA	0/3	NA	0/3	NA	0/3	NA	1/3
胸腺：異物沈着（澄明ゼラチン状）	0/3	0/3	0/3	0/3	0/3	0/3	1/3	1/3
小型化	-	0/3	-	0/3	-	0/3	-	1/3
脾臓：小型化	0/3	-	0/3	-	0/3	-	1/3	-
縦隔リンパ節：暗色化	-	0/3	-	0/3	-	0/3	-	1/3
皮下組織：異物沈着	0/3	-	0/3	-	0/3	-	1/3	-

2.6.7.7.4 イヌにおける 13 週間強制経口投与毒性試験及び 4 週間回復試験（続き）

投与量（mg/kg/dose）：	0（対照）		0.25		0.75		1.25	
動物数（回復試験）：	M: 3 (2)	F: 3 (2)	M: 3 (2)	F: 3 (2)	M: 3 (2)	F: 3 (2)	M: 3 (2)	F: 3 (2)
病理組織学的所見								
肺：肺胞の混合細胞性炎症 肺胞出血	0/3 0/3	0/3 0/3	0/3 0/3	0/3 0/3	3/3 0/3	3/3 0/3	3/3 1/3	3/3 1/3
脾臓：結節性過形成	0/3	-	0/3	-	0/3	-	1/3	-
精巣：精細管萎縮	0/3	NA	0/3	NA	0/3	NA	3/3	NA
精巣上体：萎縮	0/3	NA	0/3	NA	1/3	NA	2/3	NA
前立腺：萎縮	0/3	NA	0/3	NA	3/3	NA	2/3	NA
卵巣：萎縮	NA	0/3	NA	0/3	NA	1/3	NA	2/3
子宮：萎縮	NA	0/3	NA	0/3	NA	1/3	NA	1/3
子宮頸部：萎縮	NA	0/3	NA	0/3	NA	0/3	NA	1/3
膣：萎縮	NA	0/3	NA	0/3	NA	0/3	NA	1/3
胸腺：リンパ球枯渇 c)	1/3	0/3	1/3	0/3	0/3	0/3	3/3	2/3
腸管関連リンパ組織： リンパ球枯渇 c)	0/3	0/3	0/3	0/3	3/3	1/3	3/3	3/3
腸間膜リンパ節： リンパ球枯渇 c)	0/3	0/3	0/3	0/3	0/3	0/3	1/3	2/3
縦隔リンパ節：赤血球増多	-	0/3	-	0/3	-	0/3	-	1/3
甲状腺：濾胞萎縮	0/3	-	0/3	-	0/3	-	1/3	-

2.6.7.7.4 イヌにおける 13 週間強制経口投与毒性試験及び 4 週間回復試験（続き）

投与量（mg/kg/dose）：	0（対照）		0.25		0.75		1.25	
動物数（回復試験）：	M: 3 (2)	F: 3 (2)	M: 3 (2)	F: 3 (2)	M: 3 (2)	F: 3 (2)	M: 3 (2)	F: 3 (2)
回復試験								
体重（%）	-	-	-	-	-	-	-	-
摂餌量（%）	-	-	-	-	-	-	-	-
一般状態所見	-	-	-	-	-	-	-	-
血液学的検査	-	-	-	-	-	-	-	-
臓器重量								
肺（g）	67.637	65.832	67.842	57.164	67.536	69.399	80.210	70.342
精巣（g）	13.108	NA	11.831	NA	9.876	NA	8.081	NA
精巣上体（g）	2.997	NA	3.157	NA	2.409	NA	2.254	NA
前立腺（g）	6.233	NA	5.481	NA	7.588	NA	4.802	NA
剖検所見	-	-	-	-	-	-	-	-
病理組織学的所見								
肺：肺胞の混合細胞性炎症	-	0/2	-	0/2	-	1/2	-	2/2
肺胞の間質性線維化	-	0/2	-	0/2	-	1/2	-	2/2
精巣：精細管萎縮	0/2	NA	0/2	NA	0/2	NA	1/2	NA
精巣上体：萎縮	0/2	NA	0/2	NA	0/2	NA	1/2	NA
精子細胞充実性低下	0/2	NA	0/2	NA	2/2	NA	2/2	NA
前立腺：萎縮	0/2	NA	0/2	NA	0/2	NA	1/2	NA
卵巣：萎縮	NA	0/2	NA	0/2	NA	0/2	NA	1/2
子宮：萎縮	NA	0/2	NA	0/2	NA	0/2	NA	1/2
子宮頸部：萎縮	NA	0/2	NA	0/2	NA	0/2	NA	1/2
膣：萎縮	NA	0/2	NA	0/2	NA	0/2	NA	1/2
腸管関連リンパ組織：リンパ球枯渇 c)	0/2	0/2	0/2	0/2	0/2	0/2	1/2	1/2
縦隔リンパ節：赤血球増多	-	1/2	-	0/2	-	0/2	-	2/2
下顎リンパ節：赤血球増多	0/2	-	0/2	-	1/2-	-	0/2	-

ANOVA = analysis of variance, $AUC_{0\text{-}24}$=0 時間から 24 時間までの血漿中濃度－時間曲線下面積, C_{max}=最大血漿中濃度, GLP=医薬品の安全性に関する非臨床試験実施の基準, NA=該当せず, -: 特記すべき所見なし

#=p≤0.05 (Group Pair-wise Comparisons, Levene's/ANOVA-Dunnett's), ##=p≤0.01 (Levene's/ANOVA-Dunnett's), ###=p≤0.001 (Levene's/ANOVA-Dunnett's), *=p≤0.05 (Levene's/ANOVA-Dunn's), **=p≤0.01 (Levene's/ANOVA-Dunn's), ***=p≤0.001(Levene's/ANOVA-Dunn's)

a) 対照群では群平均（kg）を示す。被験物質投与群では対照群との比率（%）の差を示す。統計学的有意差は実測値に基づいている。

b) 対照群では群平均（g）を示す。被験物質投与群では対照群との比率（%）の差を示す。統計学的有意差は実測値に基づいている。

c) 報告書では「リンパ細胞充実性低下」と記載。

2.6.7.8 遺伝毒性試験

2.6.7.8.1 *In Vitro*－ネズミチフス菌及び大腸菌を用いる復帰突然変異試験

試験の種類：細菌を用いる復帰突然変異試験	独立して実施した試験数：1	試験番号：9601677
菌株：ネズミチフス菌及び大腸菌	プレート数： 3	記載箇所： 4.2.3.3.1-1
代謝活性化系：Aroclor で誘導したラット肝 S9（10%）	分析細胞数／培養：NA	GLP 適合性: 適合
溶媒：被験物質は DMSO を用いて溶解	陽性対照の溶媒：滅菌水又は DMSO	試験実施日： 2017 年 6 月 17 日
処理方法：プレート法		
細胞毒性：なし		
遺伝毒性：なし		

代謝活性化	被験物質	用量（μg/plate）	復帰突然変異コロニー数				
			TA1535	TA1537	TA98	TA100	WP2 *uvrA*
代謝活性化なし	DMSO	0	12	9	28	103	46
	HBI-8000	50	13	10	23	96	54
		158	14	8	24	92	43
		500	15	11	29	99	44
		1581	13	10	23	99	44
		5000	11	7	22	98	41
	NaAZ	0.5	417	NA	NA	389	NA
	9AC	50	NA	417	NA	NA	NA
	2NF	1	NA	NA	177	NA	NA
	NQO	0.5	NA	NA	NA	NA	356
代謝活性化あり	DMSO	0	13	11	36	119	59
	HBI-8000	50	13	9	33	130	61
		158	14	9	33	131	58
		500	10	10	33	130	52
		1581	15	12	39	136	58
		5000	16	10	29	124	50
	2AA	5	212	NA	NA	NA	NA
		20	NA	NA	NA	NA	117
	BaP	5	NA	117	282	808	NA

2AA= 2-Aminoanthracene, 2NF=2-Nitrofluorene, 9AC=9-Aminoacridine hemihydrate, BaP= Benzo[a]pyrene, DMSO=ジメチルスルホキシド, GLP=医薬品の安全性に関する非臨床試験実施の基準, NA=実施せず, NaAZ= Sodium azide, NQO=4-Nitroquinoline N-oxide

2.6.7.8.2 *In Vitro*－ヒト末梢血リンパ細胞における哺乳類染色体異常試験

試験の種類：染色体異常試験				独立して実施した試験数：1					試験番号：9601678					
細胞株：ヒト末梢血リンパ細胞				培養回数：2					記載箇所：4.2.3.3.1-2					
代謝活性化系：フェノバルビタール／5,6-ベンゾフラボンで誘導したラット肝 S9（10%）				分析細胞数／培養：300 細胞					GLP 適合性：適合					
溶媒：被験物質は DMSO で溶解				陽性対照の溶媒：滅菌精製水					試験実施日：2017 年 6 月 8 日					
処理方法：S9 存在下又は非存在下で 4 時間処理，及び S9 非存在下で 21 時間処理														
遺伝毒性：なし														
被験物質	濃度（μg/mL）	有糸分裂指数	相対的有糸分裂指数	構造異常細胞（%）	構造異常細胞数					異常発現数 a)				
					b	e	B	E	Other	g	G	R	P	C
S9 の非存在下で 4 時間処理														
DMSO	-	8.2	100	0.7	0	1	1	0	0	2	0	0	0	0
HBI-8000	100	5.5	67	0.3	0	0	1	0	0	0	0	0	0	1
	200	8.6	106	0.7	2	0	1	0	0	0	0	0	0	7
	390	6.4	79	0.0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	8
S9 の存在下で 4 時間処理														
DMSO	-	10.5	100	0.0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0
HBI-8000	100	6.1	58	0.3	1	0	0	0	0	0	0	0	0	5
	200	8.9	85	1.3	4	0	0	0	0	0	0	0	0	5
	390[b)]	11.6	110	1.0	2	0	1	0	0	1	0	0	0	6
CP	4.0	7.7	74	14.0[##]	29	12	7	0	0	2	1	0	0	0
S9 の存在下で 21 時間処理														
DMSO	-	6.3	100	0.3	0	0	2	0	0	0	0	0	0	0
HBI-8000	100	4.8	77	0.3	1	0	0	0	0	0	0	0	0	13
	200	8.1	129	0.7	1	0	1	0	0	0	0	0	0	10
	390	9.0	143	0.7	2	0	0	0	0	0	0	0	0	6
MMC	0.05	4.6	73	8.0[##]	10	5	11	0	0	0	0	0	0	0

b=染色分体切断, B=染色体切断, C=早期セントロメア分離, DMSO=ジメチルスルホキシド, e=染色分体交換, E=染色体交換, g=染色分体型ギャップ, G=染色体型ギャップ, GLP=医薬品の安全性に関する非臨床試験実施の基準, P=倍数性, R=核内倍加

##=P≤ 0.01 (Fisher's exact test)

a) g, G, R, P 及び C の異常は、構造異常細胞（%）の算出から除外した。

b) 処理終了時の培養液中に沈殿がみられた。

2.6.7.8.3 *In Vivo*－HBI-8000 ラットにおける哺乳類赤血球小核試験

試験の種類：骨髄細胞の小核試験	投与期間：24 時間間隔で 2 回	試験番号： 9800415
種／系統：ラット／CRL:CD（Sprague-Dawley 系）	試料採取時間：最終投与の 24 時間（±30 分）後	記載箇所：4.2.3.3.2-1
年齢： 49 日齢	投与方法：強制経口	GLP 適合性 適合
評価した細胞：計 4000 個／匹の幼若赤血球を評価した	陽性対照：シクロフォスファミド	
溶媒：10%ヒドロキシプロピル-β-シクロデキストリン, 10%プロピレングリコールを含有する脱イオン水溶液；pH 2.5（± 0.1）		
毒性：死亡及び被験物質投与に関連する一般状態所見は認められなかった。		
遺伝毒性：なし		

被験物質	投与量 (mg/kg)	試料採取時間 (時間)	%IE（IE+ME）		%MIE		MIE 発現数 (平均 ± SD)	
			雄	雌	雄	雌	雄	雌
陰性対照	0	24	50.6	44.9	0.085	0.100	3.4 ± 1.1	4.0 ± 2.9
HBI-8000	10	24	53.6	46.0	0.145	0.125	5.8 ± 3.6	5.0 ± 3.5
	20	24	55.7	53.6	0.080	0.140	3.2 ± 2.2	5.6 ± 2.3
	40	24	53.7	51.1	0.120	0.110	4.8 ± 2.3	4.4 ± 2.3
CP	20	24	32.1	NA	1.692	NA	67.7 ± 11.7###	NA

CP=シクロフォスファミド, GLP=医薬品の安全性に関する非臨床試験実施の基準, %IE（IE+ME）=幼若赤血球頻度, MIE=評価した 4000 個の幼若赤血球の中、観察された小核細胞数, %MIE=小核幼若赤血球頻度, NA=報告なし, SD=標準偏差
###= p≤0.001 (Pairwise comparisons using Fisher's one-sided test)

2.6.7.9 がん原性試験

該当なし。

2.6.7.10 生殖発生毒性試験

該当なし。

2.6.7.11 幼若動物を用いた毒性試験

該当なし。

2.6.7.12 局所刺激性

該当なし。

2.6.7.13 その他の毒性試験

2.6.7.13.1 不純物F＊ のネズミチフス菌及び大腸菌を用いる復帰突然変異試験

試験の種類：細菌を用いる復帰突然変異試験	独立して実施した試験数：2	試験番号：[redacted]08-368
種：ネズミチフス菌及び大腸菌	培養回数： 3	記載箇所： 4.2.3.7.6-1
代謝活性化系：Aroclor で誘導したラット肝 S9（7.5%）	分析細胞数／培養：NA	GLP 適合性：適合
溶媒：被験物質は DMSO に溶解	陽性対照の溶媒：DMSO	試験実施日：2008 年 11 月 11 日
処理方法：プレート法		
細胞毒性：細胞毒性（すなわち自発的な復帰変異体及び／又は試験菌株の減少）は，1500 μg 以上／プレートでは代謝活性化系の存在下で TA1537 株，5000 μg／プレートでは代謝活性化系の存在下及び／又は非存在下で TA1535 及び TA100 株，並びに大腸菌株 WP2 uvrA に認められた。		
遺伝毒性：不純物F＊による陽性反応の判断基準を満たす復帰変異コロニー数平均値の増加は，代謝活性化系の存在下で TA1537，TA98，及び TA100 株に認められた。したがって，不純物F＊の遺伝毒性は陽性と判断された。		

＊新薬承認情報提供時に不純物名を置き換え

2.6.7.13.1 不純物F＊ のネズミチフス菌及び大腸菌を用いる復帰突然変異試験（続き）

代謝活性化	被験物質	用量（μg/plate）	初回試験：復帰突然変異コロニー数（平均）				
			TA1537	TA98	TA100	TA1535	WP2 *uvrA*
代謝活性化なし	DMSO (50 μL)	0	5	7	71	11	44
	不純物F＊	1.5	6	14	76	10	57
		5	3	13	94	10	53
		15	5	16	91	9	51
		50	6	28	102	13	44
		150	10	22	96	11	47
		500	6	32	102	10	48
		1500	12	32	108	7	42
		5000	10	27	0[a)]	6	4
	ICR	0.5	382	NA	NA	NA	NA
	2NF	2.5	NA	168	NA	NA	NA
	SA	1.0	NA	NA	413	382	NA
	NQNO	2.0	NA	NA	NA	NA	1273
代謝活性化あり	DMSO (50 μL)	0	5	16	65	12	47
	不純物F＊	1.5	9	33	57	11	54
		5	8	49	50	7	50
		15	11	129	75	10	57
		50	34	898	104	8	48
		150	171	2471	244	11	65
		500	351	3565	341	12	65
		1500	0[a)]	4204	172	8	52
		5000	0[a)]	3820	0[a)]	0[a)]	0[a)]
	2AA	2.5	74	1266	537	178	NA
		10.0	NA	NA	NA	NA	387

＊新薬承認情報提供時に不純物名を置き換え

2.6.7.13.1 不純物F＊ のネズミチフス菌及び大腸菌を用いる復帰突然変異試験（続き）

代謝活性化	被験物質	用量（μg/plate）	確認試験：復帰突然変異コロニー数（平均）				
			TA1537	TA98	TA100	TA1535	WP2 *uvrA*
代謝活性化なし	DMSO（50 μL）	0	4	20	52	15	19
	不純物F＊	15	4	17	74	12	11
		50	5	19	100	12	12
		150	9	28	90	8	9
		500	9	29	100	12	10
		1500	8	34	51	10	15
		5000	6	32	0[a)]	5	15
	ICR	0.5	457	NA	NA	NA	NA
	2NF	2.5	NA	225	NA	NA	NA
	SA	1.0	NA	NA	459	459	NA
	NQNO	2.0	NA	NA	NA	NA	1542
代謝活性化あり	DMSO（50 μL）	0	9	19	46	11	13
	不純物F＊	15	18	281	51	10	12
		50	29	461	69	11	9
		150	210	2972	209	14	16
		500	280	3892	338	12	15
		1500	0[a)]	3524	144	7	29
		5000	0[a)]	2913	0[a)]	0[a)]	0[a)]
	2AA	2.5	108	1098	241	158	NA
		10	NA	NA	NA	NA	305

2AA= 2-Aminoanthracene, DMSO=ジメチルスルホキシド, GLP=医薬品の安全性に関する非臨床試験実施の基準, ICR=ICR-191 Acridine, NA=評価なし, 2NF=2-Nitrofluorene, NQNO=4-Nitroquinoline N-oxide, SA=Sodium azide
a)背景菌叢が減少したため、当該プレートはカウントされなかった。

＊新薬承認情報提供時に不純物名を置き換え

2.6.7.13.2 光毒性試験

種／系統	投与方法	処理時間	濃度	特記すべき所見	試験番号： 記載箇所： GLP 適合性：
BALB／c 3T3 マウス線維芽細胞	*In Vitro*	90 分	0.178～10.0 μg/mL	用量設定試験を実施したが、細胞毒性及び光毒性の IC_{50} 値を求めることはできなかった。本試験では、5 J/cm^2 の UVA、23 mJ/cm^2、24 mJ/cm^2、あるいは 25 mJ/cm2 の UVB を照射した。HBI-8000 の MPE 値は陽性基準値を下回っていた。	20245854 4.2.3.7.7-1 適合

GLP=医薬品の安全性に関する非臨床試験実施の基準, IC_{50}=50%阻害濃度, MPE=Mean photo effect, UVA=紫外線 A 波, UVB=紫外線 B 波