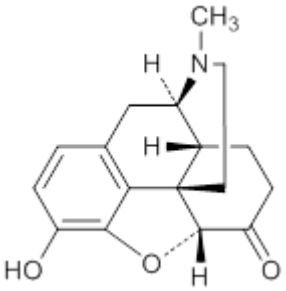
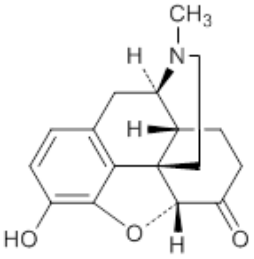
目次

1. 構造式及び主薬理作用 4
2. 申請効能又は効果、用法及び用量 4

略語一覧

略語	略していない表現（英）	略していない表現（日）
該当なし		

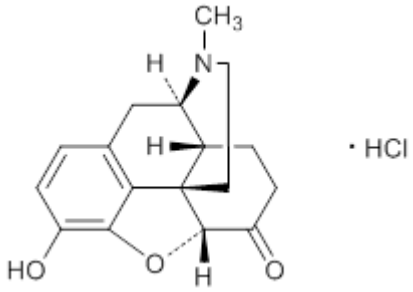
化合物一覧

一般名	化学名	構造式
ヒドロモルフォン	(5*R*)-4,5-Epoxy-3-hydroxy-17-methylmorphinan-6-one	
ヒドロモルフォン塩酸塩	(5*R*)-4,5-Epoxy-3-hydroxy-17-methylmorphinan-6-one monohydrochloride	 ・HCl

1. 構造式及び主薬理作用

ヒドロモルフォンは、選択的μオピオイド受容体作動性の強オピオイドに分類され、オピオイドスイッチングとして国内で使用される強オピオイド鎮痛薬であるモルヒネ、オキシコドン、及びフェンタニルと同様に、μオピオイド受容体を介して鎮痛作用を発揮する。海外では1920年代から臨床使用され、現在45の国と地域で使用されている。ヒドロモルフォンは世界保健機構ガイドラインに加え、欧州緩和ケア学会、欧州臨床腫瘍学会、全米総合がん情報ネットワークのガイドラインで、モルヒネの代替薬となる標準的薬剤に位置付けられており、海外ではオピオイドスイッチングによるがん疼痛治療に欠かせない薬剤となっている。ヒドロモルフォン塩酸塩の構造式を図 2.6.1.1-1 に示す。

図 2.6.1.1-1　ヒドロモルフォン塩酸塩の構造式



2. 申請効能又は効果、用法及び用量

製造販売承認申請を行う効能・効果（案）及び用法・用量（案）を以下に示す。

効能・効果（案）　　中等度から高度の疼痛を伴う各種癌における鎮痛

用法・用量（案）　　通常、成人にはヒドロモルフォンとして1日4～24 mgを4～6回に分割経口投与する。なお、症状に応じて、適宜増減する。

目次

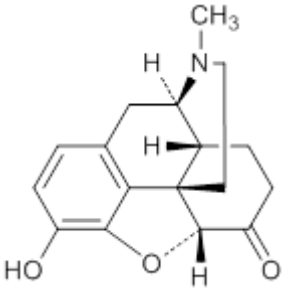
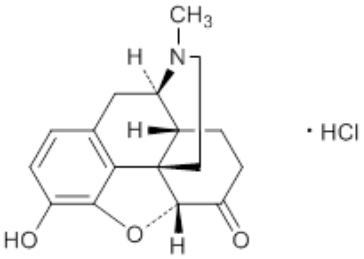
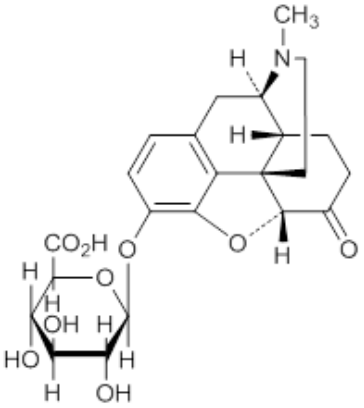
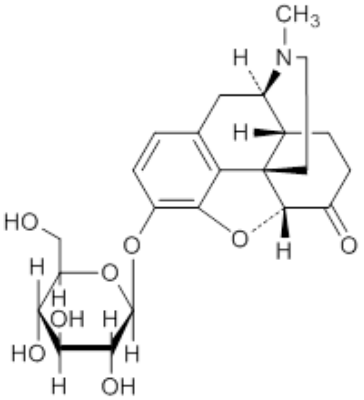
1. まとめ 5
2. 効力を裏付ける試験 9
2.1 In vitro 試験 9
2.1.1 オピオイド受容体サブタイプに対する親和性 9
2.1.2 オピオイド受容体サブタイプに対するアゴニスト活性 12
2.2 In vivo 試験 15
2.2.1 マウスでの鎮痛作用 15
2.2.2 ラットでの鎮痛作用 17
2.2.3 イヌでのヒドロモルフォン及び代表的強オピオイド単回静脈内投与による鎮痛作用 19
2.2.4 ネコでのヒドロモルフォン各種単回全身投与による鎮痛作用 20
2.2.5 慢性投与による耐性形成 21
3. 副次的薬理試験 22
4. 安全性薬理試験 22
4.1 In vitro 試験（hERG K^+電流試験） 22
4.2 In vivo 試験（呼吸、中枢、及び心血管系: イヌ 4 週間反復経口投与毒性及び 2 週間回復性試験） 23
4.3 In vivo 試験（呼吸、中枢、及び心血管系: イヌ 39 週間反復経口投与毒性及び 8 週間回復性試験） 23
5. 薬力学的薬物相互作用 24
6. 考察及び結論 24
7. 参考文献一覧 25

略語一覧

略語	略していない表現（英）	略していない表現（日）
cAMP	cyclic adenosine-3’,5’-monophosphate	環状アデノシン-3’,5’-一リン酸
CI	confidence interval	信頼区間
DAMGO	[D-Ala^2, N-MePhe^4, Gly^5-ol]-enkephalin	－
EC_{50}	50% effective concentration	50%有効濃度
ED_{50}	50% effective dose	50%有効量
Emax	maximum effect	最大効果
GLP	Good Laboratory Practice	医薬品の安全性に関する非臨床試験の実施の基準
GTPγS	guanosine 5'-O-(3-thiotriphosphate)	グアノシン 5'-O-（3-チオ三リン酸）
H3G	4,5α-Epoxy-6-oxo-17-methylmorphinan-3-yl β-D-glucopyranosiduronic acid	ヒドロモルフォン-3-グルクロニド
hERG	human *ether-a-go-go* related gene	－
IC_{20}	20% inhibitory concentration	20%阻害濃度
IC_{50}	50% inhibitory concentration	50%阻害濃度
ICH	International Conference on Harmonization of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use	日米 EU 医薬品規制調和国際会議
K	potassium	カリウム
Ki	kinetics of inhibition	結合阻害定数
MPE	maximum possible effect	最大可能効果
NA	not applicable	該当せず
NC	not calculated	算出せず

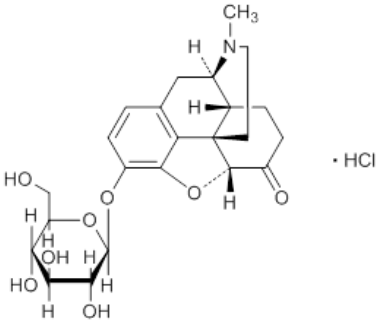
－: 該当する表記なし

化合物一覧（1/2）

一般名	化学名（分子量、フリー体への換算係数）	構造式
ヒドロモルフォン	(5*R*)-4,5-Epoxy-3-hydroxy-17-methylmorphinan-6-one （分子量: 285.34）	
ヒドロモルフォン塩酸塩	(5*R*)-4,5-Epoxy-3-hydroxy-17-methylmorphinan-6-one monohydrochloride （分子量: 321.80、換算係数: 0.8867）	
ヒドロモルフォン-3-グルクロニド（代謝物）	4,5α-Epoxy-6-oxo-17-methylmorphinan-3-yl β-D-glucopyranosiduronic acid	
ヒドロモルフォン-3-グルコシド（代謝物）	4,5α-Epoxy-3-(β-D-glucopyranosyloxy)-17-methylmorphinan-6-one （分子量: 447.48）	

ヒドロモルフォン塩酸塩の投与量及び濃度はフリー体（ヒドロモルフォン）相当量とした。また、文献にてフリー体と塩のいずれか不明の場合は、文献に記載された表記で記載した。

化合物一覧（2/2）

一般名	化学名（分子量、フリー体への換算係数）	構造式
ヒドロモルフォン-3-グルコシド塩酸塩 （代謝物）	4,5α-Epoxy-3-(β-D-glucopyranosyloxy)-17-methylmorphinan-6-one hydrochloride （分子量: 483.94、換算係数: 0.9247）	

1. まとめ

オピオイド受容体にはμ、δ、κのサブタイプが存在し、モルヒネなどのオピオイドは主にμオピオイド受容体を活性化させることで鎮痛作用を発揮することが知られている。モルヒネから誘導された半合成オピオイドであるヒドロモルフォンは欧米を始めとする45の国と地域で承認され、1920年代から長年にわたり臨床で使用されている鎮痛剤である。各種文献、成書等から薬理学的特性は確立されていると判断し、効力を裏付ける試験は文献18報及び第一三共株式会社が実施したヒドロモルフォン代謝物のヒトオピオイド受容体に対する親和性及びアゴニスト活性試験で構成した。PubMedのデータベースを利用した文献の検索より、ヒドロモルフォンのオピオイド受容体に対する親和性、アゴニスト活性、及び動物での鎮痛作用の成績をまとめた（2.4.1）。

- ヒトのオピオイド受容体を発現させた細胞膜を用いた試験から、ヒドロモルフォンは主にμオピオイド受容体に結合し、同受容体を活性化させた。ヒト及びげっ歯類のオピオイド受容体を発現させた細胞又は細胞膜を用いた同様の試験でヒドロモルフォンを評価したいずれの文献の試験結果も、上記の試験結果を支持するものであった。
- ヒドロモルフォンの代謝物であるヒドロモルフォン-3-グルクロニド（4,5α-Epoxy-6-oxo-17-methylmorphinan-3-yl β-D-glucopyranosiduronic acid: H3G）及びヒドロモルフォン-3-グルコシドを、ヒトのオピオイド受容体を発現させた細胞膜を用いて評価したところ、両代謝物ともに未変化体であるヒドロモルフォンよりも各オピオイド受容体サブタイプに対する親和性は低く、さらに、未変化体よりもμオピオイド受容体に対するアゴニスト活性も低かった。
- マウス、ラット、イヌ、及びネコを用いたin vivo試験では、投与経路（経口、静脈内、皮下、筋肉内）、鎮痛試験方法（tail flick法、hot plate法、及びHargreaves法は熱刺激、writhing法は化学刺激による方法）に関わらず、ヒドロモルフォンはいずれのモデルでも鎮痛作用を発揮することが示された。さらに、マウスを用いた試験にて、ヒドロモルフォンによる鎮痛作用がオピオイド受容体拮抗薬であるナルトレキソンにより拮抗されることが示された。
- マウスあるいはラットを用いたin vivo試験では、ヒドロモルフォンの慢性投与により、ヒドロモルフォンの鎮痛作用の減弱（耐性）及びモルヒネの鎮痛作用の減弱（交叉耐性）が認められた。

副次的薬理試験は実施しなかった。PubMedのデータベースを利用し、オピオイド受容体以外の受容体への結合に関する文献を検索した（2.4.1）。

- 該当する情報は得られなかった。

なお、本薬のμオピオイド受容体を介する鎮痛以外の薬理作用として、他のオピオイド薬でも周知である悪心嘔吐[2]、血液ガスへの影響[3]、ヒスタミン遊離[4]、浅速呼吸／体温低下[5]、縮瞳[6]、及び身体依存性[7]が報告されている。

安全性薬理試験は[redacted]が実施した 3 試験から構成した。ICH ガイドライン S7A 及び S7B で規定されている独立した GLP 安全性薬理試験は実施していないが、QT 延長リスク評価の一環として、human *ether-a-go-go* related gene（hERG）K^+電流への影響を評価した。また、呼吸、中枢、及び心血管系への影響は、イヌを用いた GLP 反復経口投与毒性試験の中で評価した。

- hERG K^+電流試験では、250 ng/mL で 15.0%の hERG K^+電流抑制作用が認められた。
- 雌雄ビーグル犬を用いた 4 週間又は 39 週間反復経口投与毒性試験では、低／中用量（1.75～4 mg/kg）から鎮静、嘔吐、後肢脱力、横臥／腹臥、振戦、呼吸数減少、体温低下、散瞳、流涎、あるいは下痢の他、高用量群では攻撃・異常行動など、μ オピオイド受容体を過度に刺激したことに起因すると考えられる中枢神経系並びに自律神経系に対する影響が確認された。また、高用量では軽度な血圧低下とそれに伴う反射性頻脈が観察された。しかし、これらの変化は投薬期間中に回復又は休薬により速やかに消失した。心電図には特に影響を認めなかった。

薬力学的薬物相互作用試験は実施しなかった。

薬理試験の一覧を表 2.6.2.1-1 に示す。

表 2.6.2.1-1　薬理試験一覧（1/3）

試験の種類	試験系	用量表示（フリー体／塩）	投与方法	資料番号	資料区分
効力を裏付ける試験					
ヒト μ、δ、及び κ オピオイド受容体に対するヒドロモルフォン及び代謝物の親和性	ヒト μ オピオイド受容体発現 CHO-K1 細胞膜標品、ヒト δ オピオイド受容体発現 HEK293 細胞膜標品、及びヒト κ オピオイド受容体発現 Chem-1 細胞膜標品	濃度	in vitro	4.2.1.1-1	評価
ヒト μ、δ、及び κ オピオイド受容体に対するヒドロモルフォンの親和性	ヒト μ、δ、及び κ オピオイド受容体をそれぞれ発現した CHO 細胞膜標品	不明	in vitro	4.2.1.1-3 [a]	参考
ヒト μ オピオイド受容体に対するヒドロモルフォン及び代表的強オピオイドの親和性	ヒト μ オピオイド受容体発現 Chem-5 細胞膜標品	濃度	in vitro	4.2.1.1-4 [a]	参考
ヒト κ オピオイド受容体に対するヒドロモルフォン及び代表的強オピオイドの親和性	ヒト κ オピオイド受容体発現 CHO 細胞膜標品	濃度	in vitro	4.2.1.1-5 [a]	参考

a: 公表文献

表 2.6.2.1-1　薬理試験一覧（2/3）

試験の種類	試験系	用量表示（フリー体／塩）	投与方法	資料番号	資料区分
効力を裏付ける試験（続き）					
マウスκオピオイド受容体に対するヒドロモルフォン及び代表的強オピオイドの親和性	マウスκオピオイド受容体発現 HEK293 細胞ホモジネート	不明	in vitro	4.2.1.1-6 [a]	参考
ラットμ及びδオピオイド受容体に対するヒドロモルフォン及び代表的強オピオイドの親和性	ラットμ及びδオピオイド受容体をそれぞれ発現した C6 グリオーマ細胞膜標品	濃度	in vitro	4.2.1.1-5 [a]	参考
ヒトμオピオイド受容体に対するヒドロモルフォン及び代謝物のアゴニスト活性	ヒトμオピオイド受容体発現 CHO-K1 細胞膜標品	濃度	in vitro	4.2.1.1-2	評価
ヒトμ及びκオピオイド受容体に対するヒドロモルフォンのアゴニスト活性	ヒトμ及びκオピオイド受容体をそれぞれ発現した CHO 細胞膜標品	不明	in vitro	4.2.1.1-3 [a]	参考
マウスμオピオイド受容体に対するヒドロモルフォン及び代表的強オピオイドのアゴニスト活性	マウスμオピオイド受容体発現 HEK293 細胞膜標品	不明	in vitro	4.2.1.1-7 [a]	参考
マウスδオピオイド受容体に対するヒドロモルフォン及び代表的強オピオイドのアゴニスト活性	マウスδオピオイド受容体発現 HEK293 細胞膜標品	不明	in vitro	4.2.1.1-8 [a]	参考
マウスκオピオイド受容体に対するヒドロモルフォン及び代表的強オピオイドのアゴニスト活性	マウスκオピオイド受容体発現 HEK293 細胞膜標品	不明	in vitro	4.2.1.1-6 [a]	参考
ラットμオピオイド受容体に対するヒドロモルフォン及び代表的強オピオイドのアゴニスト活性	ラットμオピオイド受容体発現 C6 グリオーマ細胞膜標品	濃度	in vitro	4.2.1.1-5 [a]	参考
Tail flick 法でのヒドロモルフォン、モルヒネ、及びフェンタニルの鎮痛作用	マウス	不明	単回 経口	4.2.1.1-9 [a]	参考
Hot plate 法及び writhing 法でのヒドロモルフォンの鎮痛作用	マウス	フリー体	単回 皮下	4.2.1.1-10 [a]	参考
Tail flick 法でのヒドロモルフォンの鎮痛作用	マウス	フリー体	単回 皮下	4.2.1.1-11 [a]	参考
Tail flick 法でのヒドロモルフォンの鎮痛作用及びナルトレキソンの拮抗作用	マウス	フリー体	単回 皮下	4.2.1.1-12 [a]	参考
Hot plate 法でのヒドロモルフォンの鎮痛作用	ラット	フリー体	単回 経口	4.2.1.1-10 [a]	参考
Hot plate 法でのヒドロモルフォンの鎮痛作用	ラット	フリー体	単回 静脈内	4.2.1.1-10 [a]	参考
Tail flick 法でのヒドロモルフォン及びモルヒネの鎮痛作用	ラット	塩酸塩	単回 静脈内	4.2.1.1-13 [a]	参考
Hot plate 法及び tail flick 法でのヒドモルフォンの作用	ラット	フリー体	単回 皮下	4.2.1.1-10 [a]	参考
ラット Hargreaves 法での鎮痛作用	ラット	フリー体	単回 皮下	4.2.1.1-14 [a]	参考

a: 公表文献

表 2.6.2.1-1　薬理試験一覧（3/3）

試験の種類	試験系	用量表示（フリー体／塩）	投与方法	資料番号	資料区分
効力を裏付ける試験（続き）					
ラット神経障害性疼痛に対する鎮痛作用	ラット	フリー体	単回 皮下	4.2.1.1-15 [a]	参考
イヌ Hargreaves 法での鎮痛作用	イヌ	不明	単回 静脈内	4.2.1.1-16 [a]	参考
ネコ熱刺激に対する鎮痛作用	ネコ	不明	単回 静脈内	4.2.1.1-17 [a]	参考
ネコ熱刺激に対する鎮痛作用	ネコ	不明	単回 静脈内	4.2.1.1-18 [a]	参考
ネコ熱刺激に対する鎮痛作用	ネコ	不明	単回 筋肉内	4.2.1.1-19 [a]	参考
ネコ熱刺激に対する鎮痛作用	ネコ	不明	単回 皮下	4.2.1.1-20 [a]	参考
ヒドロモルフォン、オキシモルフォン、及びモルヒネの漸増反復皮下投与による鎮痛作用の減弱	ラット	フリー体	反復 皮下	4.2.1.1-10 [a]	参考
ヒドロモルフォンの慢性投与によるモルヒネの鎮痛作用の減弱	マウス	フリー体	持続 皮下 反復 皮下	4.2.1.1-11 [a]	参考
副次的薬理試験					
該当なし					
安全性薬理試験					
hERG K^+チャネル電流に及ぼす影響	hERG 導入 HEK293 細胞	塩酸塩	in vitro	4.2.1.3-1	参考
イヌ 4 週間経口反復投与毒性	イヌ	塩酸塩	反復 経口	4.2.3.2-3 [b]	参考
イヌ 39 週間経口反復投与毒性	イヌ	塩酸塩	反復 経口	4.2.3.2-4 [b]	参考
薬力学的薬物相互作用試験					
該当なし					

a: 公表文献、b: GLP 試験

2. 効力を裏付ける試験

2.1 In vitro 試験

2.1.1 オピオイド受容体サブタイプに対する親和性

2.1.1.1 ヒト μ、δ、及び κ オピオイド受容体に対するヒドロモルフォン及び代謝物の親和性

添付資料番号 4.2.1.1-1

【方法】ヒト μ オピオイド受容体を発現させた CHO-K1 細胞、ヒト δ オピオイド受容体を発現させた HEK293 細胞、及びヒト κ オピオイド受容体を発現させた Chem-1 細胞から作製した膜標品を用い、[^{3}H]-diprenorphine を μ 及び κ オピオイドリガンドとして、[^{3}H]-naltrindole を δ オピオイドリガンドとして用い、結合実験を実施した。被験物質としてヒドロモルフォン塩酸塩（0.3～300 nmol/L［μ］、10～10000 nmol/L［δ］、3～3000 nmol/L［κ］）、ヒドロモルフォン-3-グルコシド塩酸塩（10～10000 nmol/L［μ、δ、κ］）、H3G（10～10000 nmol/L［μ、δ、κ］）を、陽性対照物質として[D-Ala^2, N-MePhe^4, Gly^5-ol]-enkephalin（DAMGO）酢酸塩（1～1000 nmol/L［μ］）、naltriben methanesulfonate hydrate（0.1～100 nmol/L［δ］）、U69593（0.3～300 nmol/L［κ］）を用い、それぞれの結合阻害作用曲線から算出した IC_{50} を用いて親和性を示す Ki 値を求めた。各値は実験を 3 回繰り返した結果から算出し、平均値±標準誤差で表した。

【結果】結合実験を行った被験物質及び陽性対照物質のヒト μ、δ 及び κ オピオイド受容体に対する Ki 値を表 2.6.2.2-1 に示す。ヒドロモルフォンはヒト μ オピオイド受容体に対して親和性を示し、Ki 値は 2.67 nmol/L であった。また、ヒドロモルフォンは δ 及び κ オピオイド受容体に対しても親和性を示したが、各受容体に対する Ki 値の比較から、ヒドロモルフォンは μ オピオイド受容体に対して親和性が最も高かった。

ヒドロモルフォンの代謝物である H3G 及びヒドロモルフォン-3-グルコシドの μ、δ、及び κ オピオイド受容体に対する Ki 値はヒドロモルフォンより高く、未変化体よりも各サブタイプ受容体に対して親和性が低かった。

表 2.6.2.2-1　ヒト μ、δ 及び κ オピオイド受容体に対する Ki 値

被験物質及び陽性対照物質	Ki nmol/L		
	μ	δ	κ
ヒドロモルフォン	2.67±0.142	156±6.89	13.0±0.874
ヒドロモルフォン-3-グルコシド	1100±55.1	NC	NC
ヒドロモルフォン-3-グルクロニド	NC	NC	NC
DAMGO	4.82±0.661	NA	NA
Naltriben	NA	0.134±0.00742	NA
U69593	NA	NA	1.81±0.437

各値は実験を 3 回繰り返した平均値±標準誤差を示す。
NA: 該当せず。
NC: IC_{50} が 10000 nmol/L 以上であり、算出不能。

2.1.1.2　ヒトμ、δ、及びκオピオイド受容体に対するヒドロモルフォンの親和性

添付資料番号 4.2.1.1-3

【方法】ヒトμ、δ、又はκオピオイド受容体を発現させた CHO 細胞から作製した膜標品と、μオピオイドリガンドである[^{3}H]-DAMGO、δオピオイドリガンドである[^{3}H]-naltrindole、κオピオイドリガンドである[^{3}H]-U69593 を用いて結合実験を実施し、各受容体サブタイプに対するヒドロモルフォン（濃度不明）の親和性を示す Ki 値を求めた。各値は実験を 3 回以上繰り返した結果から算出し、平均値±標準誤差で表した。

【結果】ヒドロモルフォンのヒトオピオイド受容体各サブタイプに対する Ki 値は、μオピオイド受容体で 0.28±0.02 nmol/L、δオピオイド受容体で 38±5.2 nmol/L、κオピオイド受容体で 2.8±0.2 nmol/L であり、ヒドロモルフォンはμオピオイド受容体に対し親和性が最も高かった。

2.1.1.3　ヒトμオピオイド受容体に対するヒドロモルフォン及び代表的強オピオイドの親和性

添付資料番号 4.2.1.1-4

【方法】ヒトμオピオイド受容体を発現させた Chem-5 細胞の膜標品及びμオピオイドリガンドである[^{3}H]-DAMGO を用いて結合実験を実施した。被験物質として、ヒドロモルフォン（0.01～1000 nmol/L）、モルヒネ（0.01～1000 nmol/L）、オキシコドン（1～100000 nmol/L）、及びフェンタニル（0.01～1000 nmol/L）を評価し、μオピオイド受容体に対する親和性を示す Ki 値を求めた。この値は 3 例の平均値で表した。

【結果】ヒトμオピオイド受容体に対する Ki 値はヒドロモルフォンで 0.3654 nmol/L、モルヒネで 1.168 nmol/L、オキシコドンで 25.87 nmol/L、フェンタニルで 1.346 nmol/L であった。したがって、ヒドロモルフォンはオピオイドスイッチングで用いられる代表的な強オピオイド類薬と比較して、μオピオイド受容体に対する親和性が最も高かった。

2.1.1.4　ヒトκオピオイド受容体に対するヒドロモルフォン及び代表的強オピオイドの親和性

添付資料番号 4.2.1.1-5

【方法】ヒトκオピオイド受容体を発現させた CHO 細胞から作製した膜標品と非選択的オピオイドリガンドである[^{3}H]-diprenorphine を用いて結合実験を実施した。被験物質（0.3～1000 nmol/L）として、ヒドロモルフォン、モルヒネ、オキシコドン、及びフェンタニルを評価し、κオピオイド受容体に対する親和性を示す Ki 値を求めた。各値は実験を 3 回繰り返した結果から算出し、平均値±標準誤差で表した。

【結果】ヒトκオピオイド受容体に対する Ki 値はヒドロモルフォンで 12.9±1.40 nmol/L、モルヒネで 65.5±22.6 nmol/L、オキシコドンで 5943±671 nmol/L、及びフェンタニルで 86.0±24.0 nmol/L であった。したがって、ヒドロモルフォンはオピオイドスイッチングで用いられる代表的な強オピオイドと比較して、κオピオイド受容体に対する親和性が最も高か

った。

2.1.1.5　マウスκオピオイド受容体に対するヒドロモルフォン及び代表的強オピオイドの親和性

添付資料番号 4.2.1.1-6

【方法】マウスκオピオイド受容体を発現させた HEK293 細胞から作製したホモジネートとκオピオイドリガンドである[^{3}H]-U69593 を用いて結合実験を実施した。被験物質として、ヒドロモルフォン、モルヒネ、及びフェンタニルを評価し（濃度不明）、κオピオイド受容体に対する親和性を示す Ki 値を求めた。値は実験を 2 回以上繰り返した結果から算出し、平均値±標準誤差で表した。

【結果】マウスκオピオイド受容体に対する Ki 値は、ヒドロモルフォン、モルヒネ、及びフェンタニルでそれぞれ 55±17 nmol/L、26±3 nmol/L、及び 233±33 nmol/L であった。したがって、ヒドロモルフォンのκオピオイド受容体に対する親和性はモルヒネより低いが、フェンタニルより高かった。

2.1.1.6　ラットμ及びδオピオイド受容体に対するヒドロモルフォン及び代表的強オピオイドの親和性

添付資料番号 4.2.1.1-5

【方法】ラットμ、δオピオイド受容体をそれぞれ発現させた C6 グリオーマ細胞から作製した膜標品及び非選択的なオピオイドリガンドである[^{3}H]-diprenorphine を用いて結合実験を実施した。被験物質（0.3～1000 nmol/L）として、ヒドロモルフォン、モルヒネ、オキシコドン、及びフェンタニルを評価し、各受容体サブタイプに対する親和性を示す Ki 値を求めた。各値は実験を 3 回繰り返した結果から算出し、平均値±標準誤差で表した。

【結果】ヒドロモルフォン、モルヒネ、オキシコドン、及びフェンタニルのラットμ及びδオピオイド受容体に対する Ki 値を表 2.6.2.2-2 に示す。ヒドロモルフォンのμオピオイド受容体に対する Ki 値はδオピオイド受容体に対する Ki 値よりも低く、オピオイドスイッチングで用いられる他の強オピオイド類薬と同様にヒドロモルフォンはδよりもμオピオイド受容体に対して親和性が高かった。さらに、ヒドロモルフォンの Ki 値はμ及びδオピオイド受容体いずれに対しても最も低く、他の強オピオイド類薬と比較して、μ及びδオピオイド受容体に対する親和性が最も高かった。

表 2.6.2.2-2　ラットμ及びδオピオイド受容体に対する Ki 値

被験物質	K_i（nmol/L）	
	μ	δ
ヒドロモルフォン	0.50±0.03	9.08±1.95
モルヒネ	1.70±0.50	104.57±27.18
オキシコドン	43.9±7.04	2160±397
フェンタニル	0.71±0.27	51.16±12.98

各値は実験を 3 回繰り返した平均値±標準誤差を示す。

2.1.2　オピオイド受容体サブタイプに対するアゴニスト活性

2.1.2.1　　ヒトμオピオイド受容体に対するヒドロモルフォン及び代謝物のアゴニスト活性

添付資料番号 4.2.1.1-2

【方法】ヒトμオピオイド受容体を発現させた CHO-K1 細胞の膜標品を用いて、[^{35}S]グアノシン 5'-O-（3-チオ三リン酸）（guanosine 5'-O-(3-thiotriphosphate): GTPγS）結合増強作用を指標にアゴニスト活性の効力を示す EC_{50} を DAMGO の最大活性を 100%として求めた。被験物質としてヒドロモルフォン塩酸塩（0.1～100 nmol/L）、ヒドロモルフォン-3-グルコシド塩酸塩（10～10000 nmol/L）、H3G（10～10000 nmol/L）を、陽性対照物質として DAMGO（0.1～100 nmol/L）を評価した。実験 3 回分の結合増強作用曲線から EC_{50} 及び 95%信頼区間（confidence interval: CI）を算出した。

【結果】実験を行った被験物質及び陽性対照物質のヒトμオピオイド受容体に対するアゴニスト活性を表 2.6.2.2-3 に示す。

ヒドロモルフォンはヒトμオピオイド受容体に対してアゴニスト活性を示し、その EC_{50} は 0.543 nmol/L であった。

ヒト血漿中代謝物であるヒドロモルフォン-3-グルコシド及び H3G はいずれもヒトμオピオイド受容体に対してアゴニスト活性を示したが、EC_{50} の比較から、μオピオイド受容体に対するアゴニスト活性の効力はヒドロモルフォンのそれぞれ約 1/249、約 1/2280 と低かった。

表 2.6.2.2-3　ヒトμオピオイド受容体に対するアゴニスト活性

被験物質及び陽性対照物質	EC_{50} (nmol/L) (95% CI)
ヒドロモルフォン	0.543 (0.464～0.636)
ヒドロモルフォン-3-グルコシド	135 (118～154)
ヒドロモルフォン-3-グルクロニド	1240 (1090～1410)
DAMGO	1.08 (0.953～1.22)

各値は実験 3 回分の結合増強作用曲線から算出した EC_{50} と 95% CI を示す。

2.1.2.2　　ヒトμ及びκオピオイド受容体に対するヒドロモルフォンのアゴニスト活性

添付資料番号 4.2.1.1-3

【方法】ヒトμ及びκオピオイド受容体を発現させた CHO 細胞から作製した膜標品を用いて、[^{35}S]GTPγS 結合増強作用を指標にヒドロモルフォン（濃度不明）のアゴニスト活性の効力を示す EC_{50} を求めた。さらに、オピオイド非存在下での GTPγS 結合量からの増加分を%で算出して最大活性 Emax を求めた。各値は実験を 3 回以上繰り返した結果から算出し、平均値±標準誤差で表した。

【結果】ヒドロモルフォンのヒトμ及びκオピオイド受容体に対する EC_{50} は、それぞれ 2.6±0.14 及び 11±2.9 nmol/L であり、κよりもμオピオイド受容体でアゴニスト活性の効力が高かった。一方、Emax は、μ及びκオピオイド受容体でそれぞれ 70%±6.2%及び 78%±5.6%と、同程度であった。

2.1.2.3　マウスμオピオイド受容体に対するヒドロモルフォン及び代表的強オピオイドのアゴニスト活性

添付資料番号 4.2.1.1-7

【方法】マウスμオピオイド受容体を発現させた HEK293 細胞を用いて forskolin 誘発環状アデノシン-3’,5’-一リン酸（cyclic adenosine-3’,5’-monophosphate: cAMP）産生に対する抑制作用を指標にアゴニスト活性の効力を示す IC_{50} を求めた。さらに、オピオイド非存在下での forskolin 誘発 cAMP 産生量を完全に抑制した場合を抑制率 100%として、その産生抑制率から最大抑制率を求めた。被験物質として、ヒドロモルフォン、モルヒネ、及びフェンタニルを評価した（濃度不明）。各値は実験を 2 回以上繰り返した結果から算出し、平均値±標準誤差で表した。

【結果】ヒドロモルフォン、モルヒネ、及びフェンタニルのマウスμオピオイド受容体に対するアゴニスト活性を表 2.6.2.2-4 に示す。IC_{50} の比較から、ヒドロモルフォンのμオピオイド受容体に対するアゴニスト活性が最も高かった。最大抑制率はモルヒネよりもヒドロモルフォンとフェンタニルで有意に高い値であった。

表 2.6.2.2-4　マウスμオピオイド受容体に対するアゴニスト活性

被験物質	IC_{50}（nmol/L）	最大抑制率（%）
ヒドロモルフォン	0.8±0.1	67±4*
モルヒネ	17±8	48±4
フェンタニル	8.4±1.6	69±4*

各値は実験を 2 回以上繰り返した平均値±標準誤差を示す。
*: $P < 0.05$ vs. モルヒネ（Dunnett’s multiple comparison）

2.1.2.4　マウスδオピオイド受容体に対するヒドロモルフォン及び代表的強オピオイドのアゴニスト活性

添付資料番号 4.2.1.1-8

【方法】マウスδオピオイド受容体を発現させた HEK293 細胞を用いて forskolin 誘発 cAMP 産生に対する抑制作用を指標にアゴニスト活性の効力を示す IC_{50} を求めた。さらに、オピオイド非存在下での forskolin 誘発 cAMP 産生量を完全に抑制した場合を抑制率 100%として最大抑制率を求めた。被験物質として、ヒドロモルフォン、モルヒネ、及びフェンタニルを評価した（濃度不明）。各値は実験を 2 回以上繰り返した結果から算出し、平均値±標準誤差で表した。

【結果】ヒドロモルフォン、モルヒネ、及びフェンタニルのマウスδオピオイド受容体に対するアゴニスト活性を表 2.6.2.2-5 に示す。IC_{50} の比較から、ヒドロモルフォンのδオピオイド受容体に対するアゴニスト活性が最も高かった。最大抑制率はモルヒネよりもヒドロモルフォンとフェンタニルで高い値であった。

表 2.6.2.2-5　マウス δ オピオイド受容体に対するアゴニスト活性

被験物質	IC_{50}（nmol/L）	最大抑制率（%）
ヒドロモルフォン	54±31	65±5*
モルヒネ	1101±614	39±4
フェンタニル	2039± 554	71±7**

各値は実験を 2 回以上繰り返した平均値±標準誤差を示す。
*: $P < 0.05$, **: $P < 0.001$ vs. モルヒネ（Dunnett's multiple comparison）

2.1.2.5　マウス κ オピオイド受容体に対するヒドロモルフォン及び代表的強オピオイドのアゴニスト活性

添付資料番号 4.2.1.1-6

【方法】マウス κ オピオイド受容体を発現させた HEK293 細胞を用いて forskolin 誘発 cAMP 産生に対する抑制作用を指標にアゴニスト活性の効力を示す IC_{50} を求めた。さらにオピオイド非存在下での forskolin 誘発 cAMP 産生量を完全に抑制した場合を抑制率 100%として最大抑制率を求めた。被験物質として、ヒドロモルフォン、モルヒネ、及びフェンタニルを評価した（濃度不明）。各値は実験を 2 回以上繰り返した結果から算出し、平均値±標準誤差で表した。

【結果】ヒドロモルフォン、モルヒネ、及びフェンタニルのマウス κ オピオイド受容体に対するアゴニスト活性を表 2.6.2.2-6 に示す。IC_{50} の比較から、ヒドロモルフォンの κ オピオイド受容体に対するアゴニスト活性はモルヒネと同程度で、フェンタニルより高かった。最大抑制率は 3 化合物間で有意差は認められなかった。

表 2.6.2.2-6　マウス κ オピオイド受容体に対するアゴニスト活性

被験物質	IC_{50}（nmol/L）	最大抑制率（%）
ヒドロモルフォン	279±135	55±6
モルヒネ	213±137	55±5
フェンタニル	1677±917	58±9

各値は実験を 2 回以上繰り返した平均値±標準誤差を示す。

2.1.2.6　ラット μ オピオイド受容体に対するヒドロモルフォン及び代表的強オピオイドのアゴニスト活性

添付資料番号 4.2.1.1-5

【方法】ラット μ オピオイド受容体発現 C6 グリオーマ細胞の膜標品を用いて、[^{35}S]GTPγS 結合増強作用を指標にアゴニスト活性の効力を示す EC_{50} を求めた。さらに DAMGO の最大活性を 100%として最大活性を求めた。被験物質（1～10000 nmol/L）として、ヒドロモルフォン、モルヒネ、オキシコドン、及びフェンタニルを評価した。各値は実験を 3 回繰り返した結果から算出し、平均値±標準誤差で表した。

【結果】ヒドロモルフォン、モルヒネ、オキシコドン及びフェンタニルのラット μ オピオイド受容体に対するアゴニスト活性を表 2.6.2.2-7 に示す。EC_{50} の比較から、ヒドロモルフォンの μ オピオイド受容体に対するアゴニスト活性が最も高かった。最大活性はモルヒネ、フ

ェンタニルの順に高く、次いでオキシコドン及びヒドロモルフォンは同程度であった。

表 2.6.2.2-7　ラット μ オピオイド受容体に対するアゴニスト活性

被験物質	EC_{50}（nmol/L）	最大活性（%）
ヒドロモルフォン	17.6±3.6	65.1±2.2
モルヒネ	78.4±19.0	83.8±1.0
オキシコドン	373±125	66.1±3.6
フェンタニル	128±25.3	77.1±6.0

各値は実験を 3 回繰り返した平均値±標準誤差を示す。

2.2　In vivo 試験

2.2.1　マウスでの鎮痛作用

2.2.1.1　単回経口投与

2.2.1.1.1　Tail flick 法でのヒドロモルフォン、モルヒネ、及びフェンタニルの鎮痛作用

添付資料番号 4.2.1.1-9

【方法】マウス（ICR、雄性、体重 21～24 g、5～7 例／群）にヒドロモルフォン、モルヒネ、及びフェンタニルを単回経口投与（用量不明）した。鎮痛作用は tail flick 法で評価し、尾に熱刺激を与えてから回避するまでの潜時を測定した。無処置では潜時が 2～4 秒であった。以下の式により%最大可能効果（maximum possible effect: MPE）を算出した。

%MPE = （[投与後潜時 − 無処置潜時] ／ [カットオフ時間 − 無処置潜時]） × 100

なお、カットオフ時間は 10 秒とし、用量・%MPE 曲線から ED_{50} を求めた。各化合物投与前及び投与 30 分後に潜時を測定した。

【結果】Tail flick 法でのヒドロモルフォン及びモルヒネの単回経口投与による鎮痛作用の ED_{50}（95% CI）は、それぞれ 5.6 mg/kg（3.2～9.7 mg/kg）及び 28.8 mg/kg（20.2～41 mg/kg）であった。したがって、ヒドロモルフォンはモルヒネより鎮痛作用の効力が高かった。フェンタニルは今回使用した最大用量において 50%MPE に達しなかったため、ED_{50} は外挿曲線から暫定的に 6.1 mg/kg と算出された。

2.2.1.2　単回皮下投与

2.2.1.2.1　Hot plate 法及び writhing 法でのヒドロモルフォンの鎮痛作用

添付資料番号 4.2.1.1-10

【方法】マウス（系統、雌雄、体重は不明。15 例以上／群）にヒドロモルフォン（フリー体）を単回皮下投与（用量不明）し、hot plate 法及び writhing 法で鎮痛作用を評価した。Hot plate 法ではヒドロモルフォンを投与してから 20、30、及び 60 分後に 56°C に設定した金属板上に動物を置き、足を舐めたり、跳躍するまでの潜時を測定した。潜時が無処置動物の 2.5 倍の場合を 100%の鎮痛作用とみなし、用量・鎮痛作用陽性率曲線から ED_{50} を求めた。Writhing 法ではヒドロモルフォン投与 15 分後に 0.6%酢酸（60 mg/kg）を腹腔内投与した。その直後から 20 分間、writhing（腹部を床に押し付けて伸びをするような苦悶症状）の有無を観察した。正常個体に酢酸を投与した場合、writhing が出現した個体の出現率が 90%であったこと

を踏まえ、薬物投与後に writhing が消失した場合を鎮痛作用陽性と判断し、以下の式により鎮痛作用陽性率を算出し、用量・鎮痛作用陽性率曲線から ED_{50} を求めた。

鎮痛作用陽性率（%） ＝100－（writhing 行動個体出現率／90） × 100

【結果】Hot plate 法、writhing 法でのヒドロモルフォン単回皮下投与による鎮痛作用の ED_{50}（95% CI）は、それぞれ 0.160 mg/kg（0.146～0.174 mg/kg）、0.210 mg/kg（0.165～0.266 mg/kg）であった。

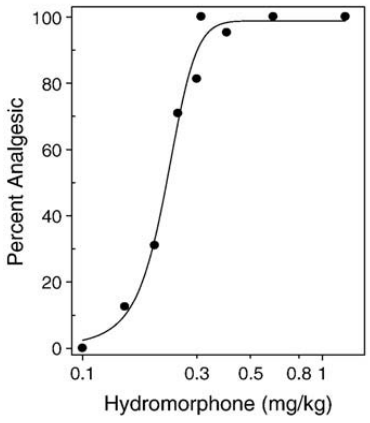
2.2.1.2.2　Tail flick 法でのヒドロモルフォンの鎮痛作用

添付資料番号 4.2.1.1-11

【方法】マウス（Swiss Webster、雄性、体重 22～30 g、5～8 例／群）にヒドロモルフォン塩酸塩 0.1～1.25 mg/kg（フリー体換算）を単回皮下投与した。鎮痛作用は tail flick 法で評価した。尾に熱刺激を与えてから回避するまでの潜時を測定した。無処置では潜時が 1～3 秒となるように熱量を調整した。潜時が 10 秒を超えた場合、熱刺激を停止し、鎮痛作用陽性と判断した。各用量群における鎮痛作用陽性個体の出現率を鎮痛作用陽性率（%）として求めた。単回投与後の潜時の時間推移の結果から、ヒドロモルフォンが最大薬効を示した投与 45 分後潜時を用いて、用量・鎮痛作用陽性率曲線から ED_{50} を求めた。

【結果】Tail flick 法でのヒドロモルフォンの用量・鎮痛作用陽性率曲線を図 2.6.2.2-1 に示す。約 0.1～0.3 mg/kg で用量依存的な鎮痛作用が認められた。ED_{50}（95% CI）は 0.22 mg/kg（0.20～0.24 mg/kg）であった。

図 2.6.2.2-1　マウスにおける鎮痛作用（Tail flick 法）



n = 5～8／群

2.2.1.2.3　Tail flick 法でのヒドロモルフォンの鎮痛作用及びナルトレキソンの拮抗作用

添付資料番号 4.2.1.1-12

【方法】マウス（Swiss Webster、雄性、平均体重±標準偏差 ＝28±2 g、5～11 例／群）を使用した。ヒドロモルフォン塩酸塩の単回皮下投与による鎮痛作用を tail flick 法で評価し、尾に熱刺激を与えてから回避するまでの潜時を測定した。無処置では潜時が 2～4 秒となるよう

に熱量を調整した（平均潜時±標準偏差 = 2.4±1.1 秒）。潜時が 10 秒を超える場合、熱刺激を停止し、鎮痛作用陽性と判断した。陽性個体の出現率を鎮痛作用陽性率（%）として求めた。ヒドロモルフォン塩酸塩 0.1～0.4 mg/kg（フリー体換算）投与 45 分後での用量・鎮痛作用陽性率曲線からの ED_{50} を求めた。さらに、オピオイド受容体拮抗薬であるナルトレキソンを用いた拮抗試験を行った。ナルトレキソン塩酸塩 1 mg/kg（フリー体換算）皮下投与又は生理食塩水皮下投与後でのヒドロモルフォン 0.3 mg/kg の鎮痛作用を比較した。

【結果】Tail flick 法でのヒドロモルフォン単回皮下投与による ED_{50}（95%CI）は 0.26 mg/kg（0.18～0.36 mg/kg）であった。拮抗試験では、ヒドロモルフォンによる鎮痛作用はナルトレキソンで拮抗された。

2.2.2　ラットでの鎮痛作用

2.2.2.1　単回経口投与

2.2.2.1.1　Hot plate 法でのヒドロモルフォンの鎮痛作用

添付資料番号 4.2.1.1-10

【方法】ラット（系統、雌雄、及び体重は不明。10 例以上／群）でのヒドロモルフォン（フリー体）の鎮痛作用を hot plate 法で評価した。ヒドロモルフォンを経口投与（用量不明）してから 60 分後に 56°C に設定した金属板上に動物を置き、足を舐めたり、跳躍するまでの潜時を測定した。潜時が無処置動物の 2.5 倍の場合を 100%の鎮痛作用とみなし、用量・鎮痛作用陽性率曲線から ED_{50} を求めた。

【結果】Hot plate 法でのヒドロモルフォン単回経口投与による ED_{50}（95% CI）は 23.0 mg/kg（18.4～28.7 mg/kg）であった。

2.2.2.2　単回静脈内投与

2.2.2.2.1　Hot plate 法でのヒドロモルフォンの鎮痛作用

添付資料番号 4.2.1.1-10

【方法】ラット（系統、雌雄、及び体重は不明。10 例以上／群）でのヒドロモルフォン（フリー体）の鎮痛作用を hot plate 法で評価した。ヒドロモルフォンを静脈内投与（用量不明）してから 20 分後に 56°C に設定した金属板上に動物を置き、足を舐めたり、跳躍するまでの潜時を測定した。潜時が無処置動物の 2.5 倍の場合を 100%の鎮痛作用とみなし、用量・鎮痛作用陽性率曲線から ED_{50} を求めた。

【結果】Hot plate 法でのヒドロモルフォン単回静脈内投与による ED_{50}（95% CI）は 0.170 mg/kg（0.149～0.193 mg/kg）であった。

2.2.2.2.2　Tail flick 法でのヒドロモルフォン及びモルヒネの鎮痛作用

添付資料番号 4.2.1.1-13

【方法】ラット（Sprague-Dawley、雌性、体重 80～120 g、10 例／群）にヒドロモルフォン塩酸塩又はモルヒネ塩酸塩を静脈内投与した。鎮痛作用は tail flick 法で評価し、尾に熱刺激

を与えてから回避するまでの潜時を測定した。ヒドロモルフォン塩酸塩（0.1～1.0 mg/kg）及びモルヒネ塩酸塩（0.464～4.64 mg/kg）は測定 10 分前に投与した。潜時が無処置時の 1.5 倍以上の個体を鎮痛作用陽性個体と判定し、鎮痛作用陽性個体の出現率を鎮痛作用陽性率として求め、用量・鎮痛作用陽性率曲線から ED_{50} を求めた（塩としての値）。

【結果】Tail flick 法でのヒドロモルフォン及びモルヒネ単回静脈内投与による ED_{50}（95% CI）は、それぞれ 0.28 mg/kg（0.20～0.38 mg/kg）及び 1.37 mg/kg（0.80～2.34 mg/kg）であり、ヒドロモルフォンはモルヒネより鎮痛作用の効力が高かった。

2.2.2.3　単回皮下投与

2.2.2.3.1　Hot plate 法及び tail flick 法でのヒドロモルフォンの作用

添付資料番号 4.2.1.1-10

【方法】ラット（系統、雌雄、体重は不明。10 例以上／群）でのヒドロモルフォン（フリー体）の鎮痛作用を hot plate 法、tail flick 法で評価した。Hot plate 法では、ヒドロモルフォンを皮下投与（用量不明）してから 30 分後に 56°C に設定した金属板上に動物を置き、足を舐めたり、跳躍するまでの潜時を測定した。潜時が無処置動物の 2.5 倍の場合を 100%の鎮痛作用とみなし、用量・鎮痛作用陽性率曲線から ED_{50} を求めた。Tail flick 法では、ヒドロモルフォンを皮下投与してから 30 分後に尾に熱刺激を与えてから回避するまでの潜時を測定した。潜時が無処置時の 2 倍以上の個体を鎮痛作用陽性個体と判定し、鎮痛作用陽性個体の出現率を鎮痛作用陽性率として求め、用量・鎮痛作用陽性率曲線から ED_{50} を求めた。

【結果】Hot plate 法でのヒドロモルフォン単回皮下投与による ED_{50}（95% CI）は 0.220 mg/kg（0.191～0.253 mg/kg）であった。Tail flick 法でのヒドロモルフォン単回皮下投与による ED_{50}（95% CI）は 0.220 mg/kg（0.166～0.290 mg/kg）であった。

2.2.2.3.2　Hargreaves 法でのヒドロモルフォン及び代表的強オピオイドの作用

添付資料番号 4.2.1.1-14

【方法】ラット（Sprague-Dawley、雄性、体重 250～350 g、4～7 例／群）に被験物質として、ヒドロモルフォン（0.03、0.1、0.3、及び 1 mg/kg）、モルヒネ（0.3、1、10、及び 20 mg/kg）、及びフェンタニル（0.01、0.03、及び 0.1 mg/kg）を皮下投与した（すべて塩に関する記述なし）。鎮痛作用は Hargreaves 法で評価した。後肢足蹠に熱刺激を与えてから回避するまでの潜時を測定した。無処置での潜時が約 10 秒になる弱刺激及び約 5 秒になる強刺激の 2 種類の熱刺激強度で評価した。カットオフ時間はそれぞれ 20 及び 10 秒に設定し、%MPE を算出して鎮痛作用を定量化した。薬物投与 10～30 分後で作用が最大になった時点での%MPE を用い、用量・%MPE 曲線から ED_{50} を求めた。

【結果】ラット Hargreaves 法でのヒドロモルフォン、モルヒネ、及びフェンタニルの ED_{50} を表 2.6.2.2-8 に示す。ヒドロモルフォン、モルヒネ、及びフェンタニルはいずれも刺激強度に依存して ED_{50} が増大した。刺激強度間での鎮痛作用の効力差に関して ED_{50} 比（強刺激／弱刺激）を算出して比較したが、各薬物間で有意差は認められなかった。各刺激強度での ED_{50}

から鎮痛作用の効力を比較すると、両刺激においてヒドロモルフォンはモルヒネより効力が高いが、フェンタニルよりは低いと考えられた。

表 2.6.2.2-8　Hargreaves 法における鎮痛作用（皮下投与）

被験物質	ED_{50} mg/kg(95% CI)	
	弱刺激	強刺激
ヒドロモルフォン	0.11（0.063～0.18）	0.28（0.16～0.51）
モルヒネ	0.360（0.14～0.92）	2.20（1.38～3.27）
フェンタニル	0.015（0.010～0.022）	0.032（0.024～0.044）

n = 4～7／群

2.2.2.3.3　神経障害性疼痛モデルでのヒドロモルフォンの作用

添付資料番号 4.2.1.1-15

【方法】ラット（Sprague-Dawley、雄性、体重 275～300 g、8 例／群）を使用し、慢性絞扼損傷（chronic constriction injury）による神経障害疼痛モデルを作製した。麻酔下にて、片側坐骨神経を露出し、4-0 chromic gut を用いて坐骨神経周囲を約 1 mm 間隔で 4 ヵ所を軽く結紮後に傷口を縫合し、施術を終了した。鎮痛作用は施術後 3 及び 5 日目に Hargreaves 法で評価し、神経障害側の後肢足蹠に熱刺激を与えてから回避するまでの潜時を測定した。予備検討にて最大に近い潜時の短縮（熱性痛覚過敏）が施術後 3～5 日目までに観察されることが確認されている。ヒドロモルフォン（塩に関する記載なし）を施術後 3 日目に 0.4 mg/kg を単回皮下投与した場合、あるいは施術直後に 0.4 又は 4 mg/kg を単回皮下投与した場合の鎮痛作用を評価した。

【結果】施術後 3 日目にヒドロモルフォン 0.4 mg/kg を単回皮下投与したときに、投与 90 分後では投与前と比較して有意な潜時の延長が認められ、熱性痛覚過敏の抑制が観察されたが、その作用の持続は施術後 5 日目まで持続しなかった。一方、施術直後に 0.4 又は 4 mg/kg を単回皮下投与したときに、施術後 3 及び 5 日目では両用量群ともに溶媒投与群と比較して、潜時に有意な差は認められなかった。

2.2.3　イヌでのヒドロモルフォン及び代表的強オピオイド単回静脈内投与による鎮痛作用

添付資料番号 4.2.1.1-16

【方法】成犬（ビーグル、雌雄、4～6 例／群）にヒドロモルフォン塩酸塩（0.03～0.2 mg/kg）、モルヒネ硫酸塩（1 mg/kg）、又はフェンタニル塩酸塩（0.01 mg/kg）を静脈内投与した。鎮痛作用は、げっ歯類で汎用されている Hargreaves 法に準じた方法で評価し、後肢足蹠に熱刺激を与えてから回避するまでの潜時を測定した。カットオフ時間は 20 秒に設定し、%MPE を算出することで鎮痛作用を定量化した。用量依存性はヒドロモルフォン塩酸塩のみで検討し、作用が最大になった投与 15 分後での%MPE を用い、用量・%MPE 曲線から ED_{50} を求めた。また、ヒドロモルフォン塩酸塩 0.2 mg/kg、モルヒネ硫酸塩 1 mg/kg、又はフェンタニル塩酸塩 0.01 mg/kg をそれぞれ投与後に%MPE の経時変化（投与 5～480 分後）を観察し、%MPE

の最大値、投与後時間・%MPE 曲線下面積を比較した。評価した用量は、獣医学領域での臨床経験に基づいたイヌでの等力価用量であった。

【結果】ヒドロモルフォン塩酸塩は 0.03～0.2 mg/kg で用量依存的に%MPE が増大した。ED_{50}（95% CI）は 0.05 mg/kg（0.03～0.08 mg/kg）であった。ヒドロモルフォン塩酸塩 0.2 mg/kg 投与群及びフェンタニル塩酸塩 0.01 mg/kg 投与群では投与 15 分後に、モルヒネ硫酸塩 1.0 mg/kg 投与群では投与 30 分後に、最大作用が観察された。いずれの投与群間にも最大作用に有意差は認められなかった。一方、投与後時間・%MPE 曲線下面積はいずれの投与群でも溶媒投与群と比べ有意に上昇した。投与後時間・%MPE 曲線下面積はヒドロモルフォン塩酸塩 0.2 mg/kg 投与群ではモルヒネ硫酸塩 1.0 mg/kg 投与群と同程度であり、フェンタニル塩酸塩 0.01 mg/kg 投与群ではヒドロモルフォン塩酸塩 0.2 mg/kg 投与群に比べ有意に小さかったことから、ヒドロモルフォンはモルヒネと同程度の作用持続時間であったが、フェンタニルより作用持続時間が有意に長いことが示された。

2.2.4　ネコでのヒドロモルフォン各種単回全身投与による鎮痛作用

添付資料番号 4.2.1.1-17、18、19、20

【方法】避妊手術を施した成ネコを性別に関係なく使用し（品種は不明。6 又は 7 例／群）、除毛した側胸部へ熱刺激を行った。毎秒 0.6°C で上昇するように熱刺激を与え、ネコが跳躍、脚振り、又は熱刺激を与えられた部位を見る行動が生じた時点での刺激温度を閾値温度として記録した。組織損傷を避けるためにカットオフ温度を 55°C に設定した。ヒドロモルフォン塩酸塩（ただし、資料番号 4.2.1.1-19 の文献では、被験物質がフリー体か塩か不明）を静脈内、筋肉内、又は皮下投与し、閾値温度の経時変化を観察した。

【結果】ネコにヒドロモルフォン塩酸塩を 0.025、0.05、0.1 mg/kg の用量で静脈内投与したところ、用量依存的な閾値温度上昇が観察された。ヒドロモルフォン塩酸塩を 0.1 mg/kg の用量で静脈内、筋肉内、又は皮下投与したときの鎮痛作用を表 2.6.2.2-9 に示す。ヒドロモルフォン塩酸塩 0.1 mg/kg はいずれの投与経路においても投与前のベースライン閾値温度から有意に閾値温度を上昇させた。最大閾値温度到達時間の比較から、皮下投与の作用オンセットは他の投与経路よりも遅いことが考えられる。

表 2.6.2.2-9　ネコでのヒドロモルフォン塩酸塩 0.1 mg/kg の鎮痛作用

投与経路	有意な閾値温度の上昇が観察された投与後の時間 [a]（分）	作用持続時間 [b]（分）	最大閾値温度 [c]（℃）	最大閾値温度が観察された投与後の時間（分）
静脈内 A	5～200	195	54.9±0.2	20
静脈内 B	15～450	435	54.0～55.0	45
筋肉内	15～345	330	49.0	30
皮下	15、60～210	150	52.6±2.0	105

静脈内 A、静脈内 B、筋肉内、及び皮下投与のデータは、それぞれ異なる文献からである。出典を以下に示す。静脈内 A: 4.2.1.1-17、静脈内 B: 4.2.1.1-18、筋肉内: 4.2.1.1-19、皮下: 4.2.1.1-20
n = 6～7／群
a: 被験薬投与前と比較して有意差があった時間（$P < 0.05$）。(Bonferroni t-test)
b: 有意な閾値温度の上昇が連続して観察された時間を左隣のカラムから算出（例として静脈内 A では、450 分から 15 分を差し引くことで 435 分という値が得られる）。
c: 平均値±標準偏差。静脈内 A では文献本文中に記述がないため、グラフから読み取れる範囲内で記入した（平均値のみ）。筋肉内では文献本文中に平均値のみ記載あり。

2.2.5　慢性投与による耐性形成

2.2.5.1　ヒドロモルフォン、オキシモルフォン、及びモルヒネの漸増反復皮下投与による鎮痛作用の減弱

添付資料番号 4.2.1.1-10

【方法】ラット（系統、雌雄、体重は不明。10 例以上／群）にヒドロモルフォン（フリー体）、オキシモルフォン（フリー体）、及びモルヒネ塩酸塩を 1 日 2 回 14 週間にわたり漸増反復皮下投与した後、鎮痛作用を hot plate 法で評価し、用量・鎮痛作用陽性率曲線から ED_{50} を求めた。ヒドロモルフォン及びオキシモルフォンの投与量は単回皮下投与時の ED_{50} 値（それぞれ 0.22 mg/kg 及び 0.08 mg/kg）の 2 倍量から開始し、20 倍量まで増量した。モルヒネの投与量は単回皮下投与時の ED_{50} 値（4.6 mg/kg）の 4 倍量から開始し、30 倍量まで増量した。

【結果】ヒドロモルフォンの 1 日 2 回 14 週間漸増反復皮下投与により、ED_{50} 値は単回皮下投与時の 7.8 倍に上昇した。オキシモルフォン及びモルヒネでは ED_{50} 値はそれぞれ 11.3 倍及び 28.0 倍に上昇した。すなわち、他の μ オピオイド作動薬と同様、ヒドロモルフォンは反復投与により鎮痛作用の減弱（耐性）を生じることが示された。

2.2.5.2　ヒドロモルフォンの慢性投与によるモルヒネの鎮痛作用の減弱

添付資料番号 4.2.1.1-11

【方法】マウス（Swiss Webster、雄性、体重 22～30 g、5～10 例／群）にヒドロモルフォン塩酸塩（フリー体換算）を 7 日間にわたり慢性投与し（浸透圧ポンプを用いた持続皮下投与あるいは 1 日 1 回反復皮下投与）、ポンプ除去の 16 時間後あるいは最終投与の 24 時間後にモルヒネの鎮痛作用を tail flick 法で評価した。モルヒネの ED_{50} 値は累積皮下投与による用量・鎮痛作用陽性率曲線から求めた。ヒドロモルフォンの投与量は持続皮下投与の場合は 2.1～31.5 mg/kg/day（単回皮下投与による ED_{50} 値の 10～150 倍相当）に、反復皮下投与の場合は 2.2～22 mg/kg/day（単回皮下投与による ED_{50} 値の 10～100 倍相当）に設定した。

【結果】モルヒネの ED_{50} 値は、ヒドロモルフォンの 7 日間持続皮下投与後には 3.0～24.1

倍に、7 日間反復皮下投与後には 1.2～2.9 倍に上昇した。すなわち、ヒドロモルフォンは慢性投与により、モルヒネの鎮痛作用の減弱（交差耐性）を生じることが示された。

3. 副次的薬理試験

該当なし。

なお、本薬のμオピオイド受容体を介する鎮痛以外の薬理作用としては、副作用に関連する表 2.6.2.3-1 の作用が報告されている。

表 2.6.2.3-1　ヒドロモルフォンのμオピオイド受容体を介する鎮痛以外の薬理作用

<table>
<tr><th>ヒドロモルフォン
による薬理作用</th><th>試験系
投与方法</th><th>成績の概略</th><th>参考
文献番号</th></tr>
<tr><td>悪心嘔吐</td><td>イヌ
筋肉内</td><td>嘔吐発現頻度は、鍼治療（内関 (Neiguan; PC-6)）により抑制</td><td>2</td></tr>
<tr><td>血液ガス</td><td>イヌ
皮下</td><td>血液二酸化炭素分圧の増加、血液酸素分圧と pH の減少が見られたが、liposome 製剤でもその作用は同程度に発現</td><td>3</td></tr>
<tr><td>ヒスタミン遊離</td><td>イヌ
静脈内</td><td>ヒスタミン遊離作用はモルヒネに比較して極めて軽微で、循環パラメータにも影響無し
<table>
<tr><th>薬物：用量
（mg/kg i.v.）</th><th>最大血漿中
ヒスタミン濃度
（ng/mL）</th></tr>
<tr><td>Control</td><td>0.8</td></tr>
<tr><td>HM 0.1</td><td>10.2</td></tr>
<tr><td>HM 0.2</td><td>9.7</td></tr>
<tr><td>MOR 0.5</td><td>440</td></tr>
<tr><td>MOR 1.0</td><td>589</td></tr>
</table>
HM:ヒドロモルフォン　MOR: モルヒネ</td><td>4</td></tr>
<tr><td>呼吸・体温</td><td>イヌ
静脈内</td><td>モルヒネと同様に浅速呼吸（panting）と体温低下作用を誘発</td><td>5</td></tr>
<tr><td>眼圧・瞳孔</td><td>イヌ
筋肉内</td><td>縮瞳を惹起したが、眼圧には影響無し</td><td>6</td></tr>
<tr><td>依存性</td><td>ヒト
静脈内</td><td>観察される急性期身体依存性は、モルヒネとヒドロモルフォンで大差なし</td><td>7</td></tr>
</table>

4. 安全性薬理試験

QT 延長リスク評価の一環として、hERG K^+電流への影響を評価した。また、呼吸、中枢、及び心血管系への影響は、イヌを用いた反復経口投与毒性試験の中で評価した。

4.1 In vitro 試験（hERG K^+電流試験）

添付資料番号 4.2.1.3-1

【方法】hERG 導入 HEK293 細胞（n = 3）を用い、室温下、マニュアルパッチクランプ法（pulse protocol: 5 秒間隔で−80 mV 保持下から 20 mV 2 秒間の脱分極パルス後 −40 mV に 1 秒間戻した場合に流れる tail 電流を hERG K^+電流の指標とした）を用い、ヒドロモルフォン

塩酸塩 250 ng/mL の hERG K^+電流に及ぼす影響を評価した。化合物は反応が安定するまで 10～20 分間曝露した。

【結果】ヒドロモルフォン塩酸塩は 250 ng/mL で hERG K^+電流を 15.0%抑制した。なお、同濃度のモルヒネ硫酸塩、オキシコドン塩酸塩、及びフェンタニルクエン酸塩は、hERG K^+電流をそれぞれ 7.5%、5.5%、及び 53.7%抑制した。

4.2　In vivo 試験（呼吸、中枢、及び心血管系: イヌ 4 週間反復経口投与毒性及び 2 週間回復性試験）

添付資料番号 4.2.3.2-3

【方法】イヌ（ビーグル、雌雄、14～15 ヵ月齢、雌雄各 3～4 例／群）にカプセルに充填したヒドロモルフォン塩酸塩（0、1.75、3.5、及び 7 mg/kg）を 1 日 1 回 4 週間強制経口投与し、毎日投与開始前及び投与後少なくとも 1 日 2 回（症状に依存）、及び回復期間中は 1 日 1 回行動及び一般症状を観察記録した。また、投与開始前、投与開始 4 週目、及び回復期間の最終日に、被毛及び皮膚の弾性検査、口腔、耳介（聴覚テストを含む）、外陰部、肛門の肉眼検査、腹部、乳腺、リンパ節の触診、呼吸及び心臓の聴診、並びに角膜反射、膝蓋反射、及び肛門周囲／肛門反射検査を行った。さらに、投与開始前、投与開始 4 週目の投与前及び投与 3 時間後、並びに回復期間の最終週に、血圧、心拍数、及び心電図を評価した。心電図（第 I、II、III、aVR、aVL、及び aVF 誘導）は Cardiognost EK413（Hellige GmbH, Germany）を用いて少なくとも 1 分間測定し、第 II 誘導心電図から、心拍数、PQ、QRS、及び QT を算出した。血圧は、前肢を用いて空気圧 cuff 法（Riva-Rocci's method）で測定した（Professor Werner、Germany）。その他、投与開始前、投与開始 1～4 週目の投与前及び投与 3 時間後、並びに回復期間第 1 及び 2 週目に、体温及び呼吸数を測定した。

【結果】すべての投薬群で嘔吐、鎮静、横臥／腹臥、後肢脱力、流涎、体温低下、及び呼吸数減少（呼吸数減少は雄性では 7 mg/kg 群のみ）が観察されたが、いずれも投薬期間中又は休薬により速やかに回復した。なお、7 mg/kg での症状は投与期間中顕著かつ長時間持続し、例えば鎮静は平均で投与後約 1～5 時間、嘔吐は 12 分～10 時間持続した。7 mg/kg 群の 4 週目の投与 3 時間後に、雌雄で血圧低下（雌性: 68 mmHg vs. 89 mmHg［Control 群］、雄性: 78 mmHg vs. 96 mmHg）及び反射性と思われる頻脈（雌性: 102 bts/min vs. 93 bts/min［Control 群］、雄性: 109 bts/min vs. 84 bts/min）が観察されたが、回復期間最終週には認められなかった。心電図には影響はみられなかった。

4.3　In vivo 試験（呼吸、中枢、及び心血管系: イヌ 39 週間反復経口投与毒性及び 8 週間回復性試験）

添付資料番号 4.2.3.2-4

【方法】イヌ（ビーグル、雌雄、8.5～9.5 ヵ月、雌雄各 7 例／群）にカプセルに充填したヒドロモルフォン塩酸塩（0、1.75、4、及び 9 mg/kg）を 1 日 1 回 39 週間強制経口投与し、毎日投与開始前及び投与後数回（症状に依存）、並びに回復期間中は 1 日 1 回行動及び一般症

状を観察記録した。また、投与開始前、投与開始 5、13、26、及び 39 週目、及び回復期間の 4 及び 8 週目に、被毛及び皮膚の弾性検査、口腔、耳介（聴覚テストを含む）、外陰部、肛門の肉眼検査、腹部、乳腺、リンパ節の触診、呼吸及び心臓の聴診、並びに角膜反射、膝蓋反射及び肛門周囲／肛門反射検査を行った。さらに、投与開始前、投与開始 6、12、26、37 週目の投与前及び投与 3 時間後、並びに回復期間の 8 週目に、血圧、心拍数、及び心電図を評価した。心電図（第 I、II、III、aVR、aVL、及び aVF 誘導）は Cardiognost EK413（Hellige GmbH, Germany）を用いて少なくとも 1 分間測定し、第 II 誘導心電図から、心拍数、PQ、QRS、及び QT を算出した。血圧は前肢を用いて空気圧 cuff 法（Riva-Rocci's method）で測定した（Professor Werner、Germany）。また、投与開始前、投与開始 2、6、12、26、37 週目の投与前及び投与 3 時間後、並びに回復期間の 4 及び 8 週目に、体温及び呼吸数を測定した。

【結果】すべての投薬群で鎮静、泡状の流涎、嘔吐、後肢脱力、横臥／腹臥、散瞳、下痢、振戦などが観察されたが、いずれも休薬により速やかに回復した。なお、9 mg/kg の雄性 1 例で散発的な攻撃性、異常行動、及び白色粘液の嘔吐が、雌性 1 例で異常姿勢が観察された。心電図、血圧、及び心拍数に影響はみられなかった。

5. 薬力学的薬物相互作用

薬力学的相互作用試験は実施していない。

6. 考察及び結論

オピオイド受容体には μ、δ、κ のサブタイプが存在し、モルヒネなどのオピオイドは主に μ オピオイド受容体を活性化させることが知られている[1]。モルヒネから誘導された半合成オピオイドであるヒドロモルフォンのヒトのオピオイド受容体に対する親和性及びアゴニスト活性を評価した。オピオイド受容体各サブタイプを発現させた細胞の膜標品を用いた放射性リガンド結合試験で親和性を評価したところ、ヒドロモルフォンは δ 及び κ よりも μ オピオイド受容体に対し高い親和性を示し、μ オピオイド受容体に対する Ki 値は 2.67 nmol/L であった。また、親和性の最も高かった μ オピオイド受容体に対するアゴニスト活性を、μ オピオイド受容体を発現させた細胞の膜標品を用いて[^{35}S]GTPγS 結合増強作用を指標に評価した。ヒドロモルフォンはアゴニスト活性を示し、EC_{50} は 0.543 nmol/L であった。したがって、ヒドロモルフォンはサブタイプの中で主に μ オピオイド受容体に結合し、同受容体を活性化させることが示された。また、ヒト及びげっ歯類のオピオイド受容体を発現させた細胞又は細胞膜を用いた同様の試験でもヒドロモルフォンは類似した結果を示した。以上の結果から、ヒドロモルフォンはオピオイドスイッチングで用いられるモルヒネなどの他の強オピオイド類薬と同様に、δ 及び κ よりも μ オピオイド受容体に対し親和性並びにアゴニストとしての効力が高いと考えられる。

ヒドロモルフォンの代謝物であるヒドロモルフォン-3-グルコシドと H3G のヒトのオピオイド受容体に対する親和性及びアゴニスト活性を評価した。いずれの代謝物も未変化体であるヒドロモルフォンより各サブタイプ受容体に対して親和性は低く、さらに、未変化体より

もμオピオイド受容体に対するアゴニスト活性も低かった。EC_{50}で比較した場合、ヒドロモルフォン-3-グルコシド及びH3Gのアゴニスト活性の効力は未変化体のそれぞれ約1/249及び約1/2280であり、これらの代謝物はほとんど薬理作用に寄与しないものと考えられる。

In vivo試験については、マウスでのヒドロモルフォンのED_{50}は経口投与で5.6 mg/kg（熱刺激）、皮下投与で0.160～0.26 mg/kg（熱又は化学刺激）であった。ラットの熱刺激を用いた試験でのED_{50}は経口投与で23.0 mg/kg、静脈内投与で0.170～0.28 mg/kg、皮下投与で0.11～0.28 mg/kgであった。イヌでの熱刺激を用いた試験で、ヒドロモルフォンは0.03～0.2 mg/kgの静脈内投与で用量依存的な鎮痛作用を示し、ED_{50}は0.05 mg/kgであった。さらに、ネコの熱刺激を用いた試験でもヒドロモルフォンは0.025～0.1 mg/kgの静脈内投与で用量依存的な鎮痛作用を示し、筋肉内及び皮下投与でも0.1 mg/kgで鎮痛作用を示した。また、マウスで皮下投与されたヒドロモルフォンによる鎮痛作用がオピオイド受容体拮抗薬であるナルトレキソンにより拮抗された。したがって、各種動物に全身投与されたヒドロモルフォンが鎮痛作用を発揮すること、いずれの投与経路及び鎮痛試験方法に関わらずヒドロモルフォンは鎮痛作用を発揮すること、並びにその鎮痛作用にオピオイド受容体の活性化が関与していることも示された。また、マウスあるいはラットを用いたin vivo試験では、ヒドロモルフォンの慢性投与により、ヒドロモルフォンの鎮痛作用の減弱（耐性）及びモルヒネの鎮痛作用の減弱（交叉耐性）が認められた。

以上の結果より、ヒドロモルフォンはオピオイドスイッチングに用いられるモルヒネなどの強オピオイド鎮痛剤と同様に、μオピオイド受容体を活性化することで鎮痛作用を発揮し、ヒドロモルフォンの代謝物であるヒドロモルフォン-3-グルコシドとH3Gはほとんど薬理作用に寄与しないと考えられる。

安全性薬理試験では、他のモルヒネ類似薬と同様にhERG K^+電流抑制作用が認められた（ヒドロモルフォン塩酸塩250 ng/mLで15.0%抑制）。この作用は、ヒトにヒドロモルフォン即放性製剤4 mgを投薬した場合の最大血漿中フリー体濃度（1.95 × 0.73 = 1.43 ng/mL）の約150倍に相当する高濃度での軽微な作用であった。また、雌雄ビーグル犬を用いた反復経口投与毒性試験では約60 ng/mLの曝露まで心電図には特に影響を認めなかった。その他、同試験では、低／中用量（1.75～4 mg/kg）から鎮静、嘔吐、後肢脱力、横臥／腹臥、振戦、呼吸数減少、体温低下、散瞳、流涎、あるいは下痢、高用量では攻撃・異常行動などμオピオイド受容体を過度に刺激したことに起因すると考えられる中枢神経系並びに自律神経系に対する作用、並びに高用量では軽度な血圧低下とそれに伴う反射性頻脈が観察された。これらの変化は、いずれも投薬期間中に回復又は休薬により速やかに消失したが、投薬開始初期には鎮静又は嘔吐が数時間持続する個体が観察された。

7. 参考文献一覧

1. 日本緩和医療学会. 緩和医療ガイドライン作成委員会編. がん疼痛の薬物療法に関するガイドライン 2014 年度版. 金原出版; 2014.
2. Scallan EM, Simon BT. The effects of acupuncture point Pericardium 6 on hydromorphone

induced nausea and vomiting in healthydogs. Vet Anaesth Analg. 2016 Feb 18. doi: 10.1111/vaa.12347. [Epub ahead of print]

3. Wunsch LA, Schmidt BK, Krugner-Higby LA, et al. A comparison of the effects of hydromorphone HCl and a novel extended release hydromorphone on arterial blood gas values in conscious healthy dogs.Res Vet Sci. 2010;88(1):154-8.
4. Guedes AG, Papich MG, Rude EP, et al. Comparison of plasma histamine levels after intravenous administration of hydromorphone and morphine in dogs. J Vet Pharmacol. 2007;30(6):516-22.
5. Guedes AG, Papich MG, Rude EP, et al. Pharmacokinetics and physiological effects of intravenous hydromorphone in conscious dogs. J Vet Pharmacol Ther. 2008;31(4):334-43.
6. Stephan DD, Vestre WA, Stiles J, at al. Changes in intraocular pressure and pupil size following intramuscular administration of hydromorphonehydrochloride and acepromazine in clinically normal dogs. Vet Ophthalmol. 2003;6(1):73-6.
7. Compton P, Miotto K, Elashoff D. Precipitated opioid withdrawal across acute physical dependence induction methods. Pharmacol Biochem Behav. 2004;77(2):263-8.

目次

1. 薬理試験: 一覧表 2
2. 効力を裏付ける試験 7
3. 副次的薬理試験 18
4. 安全性薬理試験 19
5. 薬力学的薬物相互作用試験 20

1. 薬理試験: 一覧表（1/5）

Test Article: Hydromorphone hydrochloride

試験の種類	試験系	投与方法	実施施設	報告書番号	資料番号
効力を裏付ける試験					
ヒトμ、δ、及びκオピオイド受容体に対するヒドロモルフォン及び代謝物の親和性	ヒトμオピオイド受容体発現 CHO-K1 細胞膜標品、ヒトδオピオイド受容体発現 HEK293 細胞膜標品、及びヒトκオピオイド受容体発現 Chem-1 細胞膜標品	in vitro	[redacted]、日本	[redacted]	4.2.1.1-1
ヒトμ、δ、及びκオピオイド受容体に対するヒドロモルフォンの親和性	ヒトμ、δ、及びκオピオイド受容体をそれぞれ発現した CHO 細胞膜標品	in vitro	Rensselaer Polytechnic Institute、米国、他	PMID: 19282177	4.2.1.1-3
ヒトμオピオイド受容体に対するヒドロモルフォン及び代表的強オピオイドの親和性	ヒトμオピオイド受容体発現 Chem-5 細胞膜標品	in vitro	Food and Drug Administration、米国	PMID: 21215785	4.2.1.1-4
ヒトκオピオイド受容体に対するヒドロモルフォン及び代表的強オピオイドの親和性	ヒトκオピオイド受容体発現 CHO 細胞膜標品	in vitro	University of Michigan Medical School、米国	PMID: 16291875	4.2.1.1-5
マウスκオピオイド受容体に対するヒドロモルフォン及び代表的強オピオイドの親和性	マウスκオピオイド受容体発現 HEK293 細胞ホモジネート	in vitro	Molecular Research Institute、米国、他	PMID: 16433932	4.2.1.1-6
ラットμ及びδオピオイド受容体に対するヒドロモルフォン及び代表的強オピオイドの親和性	ラットμ及びδオピオイド受容体をそれぞれ発現した C6 グリオーマ細胞膜標品	in vitro	University of Michigan Medical School、米国	PMID: 16291875	4.2.1.1-5

PMID: PubMed が各文献へ割りふっている ID 番号

1. 薬理試験: 一覧表（2/5）

Test Article: Hydromorphone hydrochloride

試験の種類	試験系	投与方法	実施施設	報告書番号	資料番号
効力を裏付ける試験（続き）					
ヒトμオピオイド受容体に対するヒドロモルフォン及び代謝物のアゴニスト活性	ヒトμオピオイド受容体発現 CHO-K1 細胞膜標品	in vitro	[redacted]、日本	[redacted]	4.2.1.1-2
ヒトμ及びκオピオイド受容体に対するヒドロモルフォンのアゴニスト活性	ヒトμ及びκオピオイド受容体をそれぞれ発現した CHO 細胞膜標品	in vitro	Rensselaer Polytechnic Institute、米国、他	PMID: 19282177	4.2.1.1-3
マウスμオピオイド受容体に対するヒドロモルフォン及び代表的強オピオイドのアゴニスト活性	マウスμオピオイド受容体発現 HEK293 細胞膜標品	in vitro	Molecular Research Institute、米国、他	PMID: 12513698	4.2.1.1-7
マウスδオピオイド受容体に対するヒドロモルフォン及び代表的強オピオイドのアゴニスト活性	マウスδオピオイド受容体発現 HEK293 細胞膜標品	in vitro	Molecular Research Institute、米国、他	PMID: 12437765	4.2.1.1-8
マウスκオピオイド受容体に対するヒドロモルフォン及び代表的強オピオイドのアゴニスト活性	マウスκオピオイド受容体発現 HEK293 細胞膜標品	in vitro	Molecular Research Institute、米国、他	PMID: 16433932	4.2.1.1-6
ラットμオピオイド受容体に対するヒドロモルフォン及び代表的強オピオイドのアゴニスト活性	ラットμオピオイド受容体発現 C6 グリオーマ細胞膜標品	in vitro	University of Michigan Medical School、米国	PMID: 16291875	4.2.1.1-5

PMID: PubMed が各文献へ割りふっている ID 番号

1. 薬理試験: 一覧表（3/5）

Test Article: Hydromorphone hydrochloride

試験の種類	試験系	投与方法	実施施設	報告書番号	資料番号
効力を裏付ける試験（続き）					
Tail flick 法でのヒドロモルフォン、モルヒネ、及びフェンタニルの鎮痛作用	マウス	単回経口	Medical College of Virginia/Virginia Commonwealth University、米国	PMID: 10215664	4.2.1.1-9
Hot plate 法及び writhing 法でのヒドロモルフォンの鎮痛作用	マウス	単回皮下	Semmelweis University of Medicine、ハンガリー	PMID: 237084	4.2.1.1-10
Tail flick 法でのヒドロモルフォンの鎮痛作用	マウス	単回皮下	St. John's University、米国、他	PMID: 18789923	4.2.1.1-11
Tail flick 法でのヒドロモルフォンの鎮痛作用及びナルトレキソンの拮抗作用	マウス	単回皮下	St. John's University、米国、他	PMID: 23995596	4.2.1.1-12
Hot plate 法でのヒドロモルフォンの鎮痛作用	ラット	単回経口	Semmelweis University of Medicine、ハンガリー	PMID: 237084	4.2.1.1-10
Hot plate 法でのヒドロモルフォンの鎮痛作用	ラット	単回静脈内	Semmelweis University of Medicine、ハンガリー	PMID: 237084	4.2.1.1-10
Tail flick 法でのヒドロモルフォン及びモルヒネの鎮痛作用	ラット	単回静脈内	Grünenthal GmbH、ドイツ	PMID: 2849950	4.2.1.1-13
Hot plate 法及び tail flick 法でのヒドロモルフォンの作用	ラット	単回皮下	Semmelweis University of Medicine、ハンガリー	PMID: 237084	4.2.1.1-10
ラット Hargreaves 法での鎮痛作用	ラット	単回皮下	Zablocki Veterans Administration Center、米国	PMID: 9232143	4.2.1.1-14

PMID: PubMed が各文献へ割りふっている ID 番号

1. 薬理試験: 一覧表（4/5）

Test Article: Hydromorphone hydrochloride

試験の種類	試験系	投与方法	実施施設	報告書番号	資料番号
効力を裏付ける試験（続き）					
ラット神経障害性疼痛に対する鎮痛作用	ラット	単回皮下	University of Wisconsin、米国	PMID: 17219779	4.2.1.1-15
イヌ Hargreaves 法での鎮痛作用	イヌ	単回静脈内	University of California, San Diego、米国	PMID: 18054083	4.2.1.1-16
ネコ熱刺激に対する鎮痛作用	ネコ	単回静脈内	University of Florida、米国	PMID: 17316394	4.2.1.1-17
ネコ熱刺激に対する鎮痛作用	ネコ	単回静脈内	University of Florida、米国	PMID: 15500571	4.2.1.1-18
ネコ熱刺激に対する鎮痛作用	ネコ	単回筋肉内	University of Florida、米国	PMID: 15058769	4.2.1.1-19
ネコ熱刺激に対する鎮痛作用	ネコ	単回皮下	University of Florida、米国	PMID: 18675572	4.2.1.1-20
ヒドロモルフォン、オキシモルフォン、及びモルヒネの漸増反復皮下投与による鎮痛作用の減弱	ラット	反復皮下	Semmelweis University of Medicine、ハンガリー	PMID: 237084	4.2.1.1-10
ヒドロモルフォンの慢性投与によるモルヒネの鎮痛作用の減弱	マウス	持続皮下あるいは反復皮下	St. John’s University、米国、他	PMID: 18789923	4.2.1.1-11
副次的薬理試験					
該当なし					

PMID: PubMed が各文献へ割りふっている ID 番号

1. 薬理試験: 一覧表（5/5）

Test Article: Hydromorphone hydrochloride

試験の種類	試験系	投与方法	実施施設	報告書番号	資料番号
安全性薬理試験					
hERG K^+チャネル電流に及ぼす影響	hERG 導入 HEK293 細胞	in vitro	[redacted]、米国	NDSE-585	4.2.1.3-1
イヌ 4 週間経口反復投与	イヌ	反復経口	[redacted]、ドイツ	MPF/ET [redacted]06	4.2.3.2-3
イヌ 39 週間経口反復投与	イヌ	反復経口	[redacted]、ドイツ	MPF/DT [redacted]01	4.2.3.2-4
薬力学的薬物相互作用試験					
該当なし					

2. 効力を裏付ける試験（1/11）

Test Article: Hydromorphone hydrochloride

試験の種類	試験系	投与方法	用量あるいは濃度	特記すべき所見	資料番号
ヒトμ、δ、及びκオピオイド受容体に対するヒドロモルフォン及び代謝物の親和性	ヒトμオピオイド受容体発現 CHO-K1 細胞膜標品、ヒトδオピオイド受容体発現 HEK293 細胞膜標品、及びヒトκオピオイド受容体発現 Chem-1 細胞膜標品	in vitro	ヒドロモルフォン塩酸塩: 0.3～300 nmol/L（μ） 10～10000 nmol/L（δ） 3～3000 nmol/L（κ） ヒドロモルフォン-3-グルコシド塩酸塩: 10～10000 nmol/L（μ、δ、κ） ヒドロモルフォン-3-グルクロニド: 10～10000 nmol/L（μ、δ、κ）	ヒトμ、δ、κオピオイド受容体をそれぞれ単一発現させた細胞から作製した膜標品、並びに、μ及びκオピオイドリガンドとして[^{3}H]diprenorphine を、δオピオイドリガンドとして[^{3}H]naltrindole を用いて結合実験を実施した。ヒドロモルフォンのヒトオピオイド受容体各サブタイプに対する Ki 値はμオピオイド受容体で 2.67 nmol/L、δオピオイド受容体で 156 nmol/L、κオピオイド受容体で 13.0 nmol/L であった。したがって、ヒドロモルフォンはμオピオイド受容体に対し親和性が最も高かった。一方、親和性が最も低かったのはδオピオイド受容体に対してであった。ヒドロモルフォンの代謝物であるヒドロモルフォン-3-グルコシド及びヒドロモルフォン-3-グルクロニドも同様に評価した。μオピオイド受容体に対するヒドロモルフォン-3-グルコシドの Ki 値は 1100 nmol/L であり、ヒドロモルフォン-3-グルクロニドは親和性が低いため、Ki 値を算出することができなかった。δ及びκオピオイド受容体に対しては両代謝物ともに親和性が低く、Ki 値を算出することができなかった。	4.2.1.1-1

2. 効力を裏付ける試験（2/11）

Test Article: Hydromorphone hydrochloride

試験の種類	試験系	投与方法	用量あるいは濃度	特記すべき所見	資料番号
ヒトμ、δ、及びκオピオイド受容体に対するヒドロモルフォンの親和性	ヒトμ、δ、及びκオピオイド受容体をそれぞれ発現したCHO細胞膜標品	in vitro	ヒドロモルフォンの濃度は不明	ヒトμ、δ、κオピオイド受容体をそれぞれ単一発現させた細胞から作製した膜標品、並びに、μオピオイドリガンドとして[^{3}H]DAMGOを、δオピオイドリガンドとして[^{3}H]naltrindoleを、κオピオイドリガンドとして[^{3}H]U69,593を用いて結合実験を実施した。ヒドロモルフォンのKi値はμオピオイド受容体で0.28 nmol/L、δオピオイド受容体では38 nmol/L、κオピオイド受容体では2.8 nmol/Lであった。	4.2.1.1-3
ヒトμオピオイド受容体に対するヒドロモルフォン及び代表的強オピオイドの親和性	ヒトμオピオイド受容体発現Chem-5細胞膜標品	in vitro	ヒドロモルフォン、モルヒネ、フェンタニル: 0.01～1000 nmol/L オキシコドン: 1～100 000 nmol/L	ヒトμオピオイド受容体を単一発現させた細胞の膜標品及びリガンドとして[^{3}H]DAMGOを用いて結合実験を実施した。ヒドロモルフォンのKi値は0.3654 nmol/Lであった。代表的な強オピオイドであるモルヒネ、オキシコドン、及びフェンタニルのKi値は、それぞれ1.168、25.87、及び1.346 nmol/Lであった。	4.2.1.1-4
ヒトκオピオイド受容体に対するヒドロモルフォン及び代表的強オピオイドの親和性	ヒトκオピオイド受容体発現CHO細胞膜標品	in vitro	ヒドロモルフォン、モルヒネ、オキシコドン、フェンタニル: 0.3～1000 nmol/L	ヒトκオピオイド受容体安定発現細胞の膜標品及びリガンドとして[^{3}H]diprenorphineを用いて結合実験を実施した。Ki値は、ヒドロモルフォンが12.9 nmol/L、モルヒネが65.5 nmol/L、オキシコドンで5943 nmol/L、フェンタニルで86.0 nmol/Lであった。	4.2.1.1-5

2. 効力を裏付ける試験（3/11）

Test Article: Hydromorphone hydrochloride

試験の種類	試験系	投与方法	用量あるいは濃度	特記すべき所見	資料番号
マウスκオピオイド受容体に対するヒドロモルフォン及び代表的強オピオイドの親和性	マウスκオピオイド受容体発現HEK293細胞ホモジネート	in vitro	各被験物質の濃度は不明	マウスκオピオイド受容体安定発現細胞ホモジネート及びリガンドとして[^{3}H]U69,593を用いて結合実験を実施した。Ki値はヒドロモルフォンが55 nmol/L、モルヒネが26 nmol/L、フェンタニルが233 nmol/Lであった。	4.2.1.1-6
ラットμ及びδオピオイド受容体に対するヒドロモルフォン及び代表的強オピオイドの親和性	ラットμ及びδオピオイド受容体をそれぞれ発現したC6グリオーマ細胞膜標品	in vitro	ヒドロモルフォン、モルヒネ、オキシコドン、フェンタニル: 0.30～1000 nmol/L	ラットμ又はδオピオイド受容体安定発現細胞の膜標品、並びに、リガンドとして[^{3}H]diprenorphineを用いて結合実験を実施した。μオピオイド受容体に対するKi値はヒドロモルフォンが0.50 nmol/L、モルヒネが1.70 nmol/L、オキシコドンで43.9 nmol/L、フェンタニルで0.71 nmol/Lであった。δオピオイド受容体に対するKi値はヒドロモルフォンが9.08 nmol/L、モルヒネが104.57 nmol/L、オキシコドンで2160 nmol/L、フェンタニルで51.16 nmol/Lであった。	4.2.1.1-5

2. 効力を裏付ける試験（4/11）

Test Article: Hydromorphone hydrochloride

試験の種類	試験系	投与方法	用量あるいは濃度	特記すべき所見	資料番号
ヒトμオピオイド受容体に対するヒドロモルフォン及び代謝物のアゴニスト活性	ヒトμオピオイド受容体発現CHO-K1細胞膜標品	in vitro	ヒドロモルフォン塩酸塩: 0.1～100 nmol/L ヒドロモルフォン-3-グルコシド塩酸塩: 10～10000 nmol/L ヒドロモルフォン-3-グルクロニド: 10～10000 nmol/L	ヒトμオピオイド受容体を単一発現させた細胞の膜標品を用い、[^{35}S]GTPγS 結合増強作用を指標にアゴニスト活性を評価した。EC_{50} はヒドロモルフォンで 0.543 nmol/L、ヒドロモルフォン-3-グルコシドで 135 nmol/L、ヒドロモルフォン-3-グルクロニドで 1240 nmol/L であった。	4.2.1.1-2
ヒトμ及びκオピオイド受容体に対するヒドロモルフォンのアゴニスト活性	ヒトμ及びκオピオイド受容体をそれぞれ発現したCHO 細胞膜標品	in vitro	ヒドロモルフォンの濃度は不明	ヒトμ、κオピオイド受容体をそれぞれ単一発現させた細胞の膜標品を用いて、[^{35}S]GTPγS 結合増強作用を指標にアゴニスト活性を評価した。ヒドロモルフォンの EC_{50} は、μオピオイド受容体では 2.6 nmol/L、κオピオイド受容体では 11 nmol/L であった。また、Emax（% Maximal Stimulation）はμオピオイド受容体では 70%、κオピオイド受容体では 78%であった。	4.2.1.1-3
マウスμオピオイド受容体に対するヒドロモルフォン及び代表的強オピオイドのアゴニスト活性	マウスμオピオイド受容体発現HEK293細胞膜標品	in vitro	各被験物質の濃度は不明	マウスμオピオイド受容体安定発現細胞を用いて、forskolin 誘発 cAMP 産生に対する抑制作用を指標にアゴニスト活性を評価した。IC_{50} はヒドロモルフォンが 0.8 nmol/L、モルヒネが 17 nmol/L、フェンタニルが 8.4 nmol/L であった。最大抑制率はヒドロモルフォンが 67%、モルヒネが 48%、フェンタニルが 69%であった。	4.2.1.1-7

2. 効力を裏付ける試験（5/11）

Test Article: Hydromorphone hydrochloride

試験の種類	試験系	投与方法	用量あるいは濃度	特記すべき所見	資料番号
マウスδオピオイド受容体に対するヒドロモルフォン及び代表的強オピオイドのアゴニスト活性	マウスδオピオイド受容体発現HEK293細胞膜標品	in vitro	各被験物質の濃度は不明	マウスδオピオイド受容体安定発現細胞を用いて、forskolin 誘発 cAMP 産生に対する抑制作用を指標にアゴニスト活性を評価した。IC_{50}はヒドロモルフォンが 54 nmol/L、モルヒネが 1101 nmol/L、フェンタニルが 2039 nmol/L であった。最大抑制率はヒドロモルフォンが 65%、モルヒネが 39%、フェンタニルが 71%であった。	4.2.1.1-8
マウスκオピオイド受容体に対するヒドロモルフォン及び代表的強オピオイドのアゴニスト活性	マウスκオピオイド受容体発現HEK293細胞膜標品	in vitro	各被験物質の濃度は不明	マウスκオピオイド受容体を単一発現させた細胞を用いて、forskolin 誘発 cAMP 産生に対する抑制作用を指標にアゴニスト活性を評価した。IC_{50}はヒドロモルフォンが 279 nmol/L、モルヒネが 213 nmol/L、フェンタニルが 1677 nmol/L であった。最大抑制率はヒドロモルフォンが 55%、モルヒネが 55%、フェンタニルが 58%であった。	4.2.1.1-6

2. 効力を裏付ける試験（6/11）

Test Article: Hydromorphone hydrochloride

試験の種類	試験系	投与方法	用量あるいは濃度	特記すべき所見	資料番号
ラットμオピオイド受容体に対するヒドロモルフォン及び代表的強オピオイドのアゴニスト活性	ラットμオピオイド受容体発現C6グリオーマ細胞膜標品	in vitro	ヒドロモルフォン、モルヒネ、オキシコドン、フェンタニル: 1～10 000 nmol/L	ラットμオピオイド受容体安定発現細胞の膜標品を用いて、[^{35}S]GTPγS結合増強作用を指標にアゴニスト活性を評価した。EC_{50}はヒドロモルフォンが17.6 nmol/L、モルヒネが78.4 nmol/L、オキシコドンで373 nmol/L、フェンタニルで128 nmol/Lであった。最大活性（%DAMGO Maximum: DAMGOによる最大活性に対する比率）はヒドロモルフォンが65.1%、モルヒネが83.8%、オキシコドンで66.1%、フェンタニルで77.1%であった。	4.2.1.1-5
Tail flick法でのヒドロモルフォン、モルヒネ、及びフェンタニルの鎮痛作用	マウス	単回経口	ヒドロモルフォン、モルヒネ、フェンタニル: 各被験物質の用量は不明	マウスtail flick法で鎮痛作用を評価した。単回経口投与30分後の作用でED_{50}を求めた。ED_{50}はヒドロモルフォンが5.6 mg/kg、モルヒネが28.8 mg/kgであった。フェンタニルは外挿により6.1 mg/kgと算出された。	4.2.1.1-9
Hot plate法及びwrithing法でのヒドロモルフォンの鎮痛作用	マウス	単回皮下	ヒドロモルフォン: 用量不明	ヒドロモルフォンの鎮痛作用をマウスのhot plate法及びwrithing法で評価した。単回皮下投与後のED_{50}値はそれぞれ0.160及び0.210 mg/kgであった。	4.2.1.1-10

DAMGO = [D-Ala2, N-MePhe4, Gly5-ol]-enkephalin

2. 効力を裏付ける試験（7/11）

Test Article: Hydromorphone hydrochloride

試験の種類	試験系	投与方法	用量あるいは濃度	特記すべき所見	資料番号
Tail flick 法でのヒドロモルフォンの鎮痛作用	マウス	単回皮下	ヒロドモルフォン: 0.1～1.25 mg/kg	マウス tail flick 法でヒドロモルフォンの鎮痛作用を評価した。ヒドロモルフォン 0.20、0.31、1.25 mg/kg を単回皮下投与したところ、用量依存的に鎮痛作用が発現し、最大鎮痛作用が発現する時間は投与 45 分後と推定された。投与 45 分後の鎮痛作用で評価した ED_{50} は 0.22 mg/kg であった。	4.2.1.1-11
Tail flick 法でのヒドロモルフォンの鎮痛作用及びナルトレキソンの拮抗作用	マウス	単回皮下	ヒロドモルフォン: 0.1～0.4 mg/kg	マウス tail flick 法でのヒドロモルフォン単回皮下投与後の ED_{50} は 0.26 mg/kg であった。オピオイド受容体拮抗薬であるナルトレキソンによりその鎮痛作用は拮抗された。	4.2.1.1-12
Hot plate 法でのヒドロモルフォンの鎮痛作用	ラット	単回経口	ヒドロモルフォン: 用量不明	ラット hot plate 法でのヒドロモルフォン単回経口投与による ED_{50} は 23.0 mg/kg であった。	4.2.1.1-10
Hot plate 法でのヒドロモルフォンの鎮痛作用	ラット	単回静脈内	ヒドロモルフォン: 用量不明	ラット hot plate 法でのヒドロモルフォン単回静脈内投与による ED_{50} は 0.170 mg/kg であった。	4.2.1.1-10

2. 効力を裏付ける試験（8/11）

Test Article: Hydromorphone hydrochloride

試験の種類	試験系	投与方法	用量あるいは濃度	特記すべき所見	資料番号
Tail flick 法でのヒドロモルフォン及びモルヒネの鎮痛作用	ラット	単回静脈内	ヒドロモルフォン塩酸塩: 0.1～1.0 mg/kg モルヒネ塩酸塩: 0.464～4.64 mg/kg	ヒドロモルフォン及びモルヒネの鎮痛作用をラット tail flick 法で評価した。ヒドロモルフォン及びモルヒネの単回静脈内投与 10 分後の ED_{50} は、それぞれ 0.28 及び 1.37 mg/kg であった。	4.2.1.1-13
Hot plate 法及び tail flick 法でのヒドロモルフォンの作用	ラット	単回皮下	ヒドロモルフォン: 用量不明	ラット hot plate 法でのヒドロモルフォン単回皮下投与による ED_{50} は 0.220 mg/kg であった。ラット tail flick 法でのヒドロモルフォン単回皮下投与による ED_{50} は 0.220 mg/kg であった。	4.2.1.1-10
ラット Hargreaves 法での鎮痛作用	ラット	単回皮下	ヒドロモルフォン: 0.03、0.1、0.3、及び 1 mg/kg モルヒネ: 0.3、1、10、及び 20 mg/kg フェンタニル: 0.01、0.03、及び 0.1 mg/kg	ヒドロモルフォン、モルヒネ、及びフェンタニルの鎮痛作用をラット Hargreaves 法（足への熱刺激）で鎮痛作用を評価した。熱刺激の強さを弱と強の 2 種類使用した。単回皮下投与 10～30 分後に評価した ED_{50} は、ヒドロモルフォンが弱刺激で 0.11 mg/kg、強刺激で 0.28 mg/kg、モルヒネが弱刺激で 0.360 mg/kg、強刺激で 2.20 mg/kg、フェンタニルが弱刺激で 0.015 mg/kg、強刺激で 0.032 mg/kg であった。その刺激強度間での鎮痛作用の強さの違いに関して ED_{50} 比（強／弱）を指標に各オピオイド間で比較したが有意な差はなかった。	4.2.1.1-14

2. 効力を裏付ける試験（9/11）

Test Article: Hydromorphone hydrochloride

試験の種類	試験系	投与方法	用量あるいは濃度	特記すべき所見	資料番号
ラット神経障害性疼痛に対する鎮痛作用	ラット	単回皮下	ヒドロモルフォン: 0.4 及び 4 mg/kg	ヒドロモルフォンの鎮痛作用を Hargreaves 法によりラット慢性絞扼損傷（chronic constriction injury）による神経障害性疼痛モデルで評価した。神経障害を与えてから 3 及び 5 日目に熱性痛覚過敏を観察した。障害を与えた直後にヒドロモルフォン 0.4 又は 4 mg/kg を単回皮下投与した場合、両用量ともに熱性痛覚過敏を抑制しなかった。神経障害を与えてから 3 日目に 0.4 mg/kg を単回皮下投与した場合、投与 90 分後では有意な抑制が観察されたが、5 日目までは作用は持続しなかった。	4.2.1.1-15
イヌ Hargreaves 法での鎮痛作用	イヌ	単回静脈内	ヒドロモルフォン塩酸塩: 0.03～0.2 mg/kg モルヒネ硫酸塩: 1 mg/kg フェンタニル塩酸塩: 0.01 mg/kg （塩又はフリー体のいずれによる表記か不明）	ヒドロモルフォンを含む各種オピオイドの鎮痛作用を、ビーグル犬の足熱刺激に対する逃避潜時で評価した。単回静脈内投与後の最大効果及び効果持続はモルヒネ 1 mg/kg とヒドロモルフォン 0.2 mg/kg との間に有意差はなかった。フェンタニル 0.01 mg/kg とヒドロモルフォン 0.2 mg/kg との間では、最大効果には有意差はなかったが、効果持続についてはヒドロモルフォンがフェンタニルより有意に長かった。ヒドロモルフォンの投与 15 分後の逃避潜時で評価した ED_{50} は 0.05 mg/kg と算出された。（用量は文献での表記）	4.2.1.1-16

2. 効力を裏付ける試験（10/11）

Test Article: Hydromorphone hydrochloride

試験の種類	試験系	投与方法	用量あるいは濃度	特記すべき所見	資料番号
ネコ熱刺激に対する鎮痛作用	ネコ	単回静脈内	ヒドロモルフォン塩酸塩: 0.025、0.05、及び 0.1 mg/kg （塩又はフリー体のいずれによる表記か不明）	ヒドロモルフォンの鎮痛作用を、ネコの胸部皮膚への熱刺激に反応したときの温度閾値で評価した。0.025、0.05、及び 0.1 mg/kg の単回静脈内投与で、用量依存的に鎮痛作用がみられた。0.025 mg/kg 群と比較して 0.05 mg/kg 群では投与 35～80 分後、0.1 mg/kg 群では 0.025 及び 0.05 mg/kg 群と比較して投与 5～200 分後に鎮痛作用に有意差が認められた。0.1 mg/kg 群では投与 35、50、110、及び 140 分後に投与前基準値と比較して有意に皮膚温が上昇した（平均値で最大約 1°C）。（用量は文献での表記）	4.2.1.1-17
ネコ熱刺激に対する鎮痛作用	ネコ	単回静脈内	ヒドロモルフォン塩酸塩: 0.1 mg/kg （塩又はフリー体のいずれによる表記か不明）	ヒドロモルフォンの鎮痛作用を、ネコの胸部皮膚への熱刺激に反応したときの温度閾値で評価した。0.1 mg/kg の単回静脈内投与 15～450 分後に有意な鎮痛作用がみられた。投与後 105～270 分後に、投与前基準値と比較して有意な皮膚温上昇が観察された（最大で 1.5°C）。（用量は文献での表記）	4.2.1.1-18
ネコ熱刺激に対する鎮痛作用	ネコ	単回筋肉内	ヒドロモルフォン: 0.1 mg/kg （被験物質がフリー体か塩か不明）	ヒドロモルフォンの鎮痛作用を、ネコの胸部皮膚への熱刺激に反応したときの温度閾値で評価した。0.1 mg/kg の単回筋肉内投与 15～345 分後に有意な鎮痛作用がみられた。（用量は文献での表記）	4.2.1.1-19

2. 効力を裏付ける試験（11/11）

Test Article: Hydromorphone hydrochloride

試験の種類	試験系	投与方法	用量あるいは濃度	特記すべき所見	資料番号
ネコ熱刺激に対する鎮痛作用	ネコ	単回皮下	ヒドロモルフォン塩酸塩 0.1 mg/kg（塩又はフリー体のいずれによる表記か不明）	ヒドロモルフォンの鎮痛作用を、ネコの胸部皮膚への熱刺激に反応したときの温度閾値で評価した。0.1 mg/kg の単回皮下投与 15、60～210 分後に有意な鎮痛作用がみられた。投与 15、45～360 分後に投与前基準値と比較して有意な皮膚温上昇が観察された（最大で 1.2°C）。（用量は文献での表記）	4.2.1.1-20
ヒドロモルフォン、オキシモルフォン、及びモルヒネの漸増反復皮下投与による鎮痛作用の減弱	ラット	反復皮下	ヒドロモルフォン、オキシモルフォン、モルヒネ塩酸塩: 用量不明	ヒドロモルフォンの 1 日 2 回 14 週間漸増反復皮下投与により、hot plate 法における ED_{50} 値は単回皮下投与時の 7.8 倍に上昇した。オキシモルフォン及びモルヒネでは ED_{50} 値はそれぞれ 11.3 倍及び 28.0 倍に上昇した。	4.2.1.1-10
ヒドロモルフォンの慢性投与によるモルヒネの鎮痛作用の減弱	マウス	持続皮下あるいは反復皮下	ヒドロモルフォン塩酸塩:（フリー体換算） 持続皮下投与: 2.1～31.5 mg/kg/day 反復皮下投与: 2.2～22 mg/kg/day	モルヒネの tail flick 法における ED_{50} 値は、ヒドロモルフォンの 7 日間持続皮下投与後には 3.0～24.1 倍に、7 日間反復皮下投与後には 1.2～2.9 倍に上昇した。	4.2.1.1-11

3. 副次的薬理試験

該当する試験は実施していない。

4. 安全性薬理試験

Test Article: Hydromorphone hydrochloride

Organ Systems Evaluated	Species/Strain	Method of Admin.	Doses or concentration	Gender and No. per Group	Noteworthy Findings	GLP Compliance	Study Number	Location in CTD
Cardiovascular System	hERG transfected HEK293 cell	in vitro	250 ng/mL	3	Inhibition (15%)	No	NDSE-585	4.2.1.3-1
	Dog/beagle	4 weeks, oral + 2-week recovery	0, 1.75, 3.5, and 7 mg/kg	M: 3～4 F: 3～4	Decreased BP and tachycardia due to baroreflex on 4-weeks No effect on ECG	Yes	MPF/ET [redacted]06	4.2.3.2-3
		39 weeks, oral + 8-week recovery	0, 1.75, 4, and 9 mg/kg	M: 7 F: 7	No effect on BP, HR , or ECG	Yes	MPF/DT [redacted]01	4.2.3.2-4

HEK: Human embryonic kidney, hERG: Human ether-a-go-go related gene
BP: Blood pressure
HR: Heart rate

5. 薬力学的薬物相互作用試験

該当する試験は実施していない。