# 目次

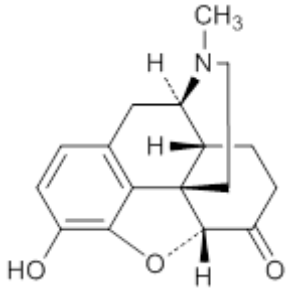
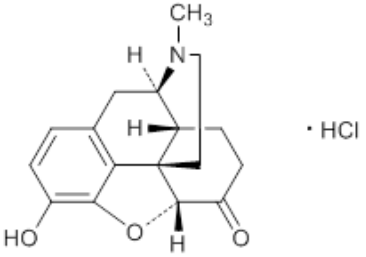
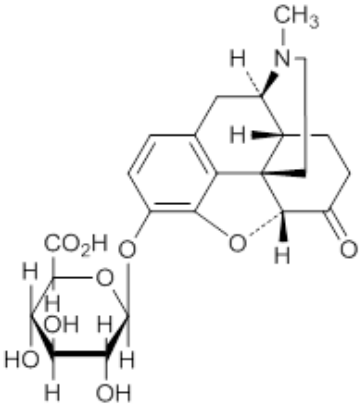
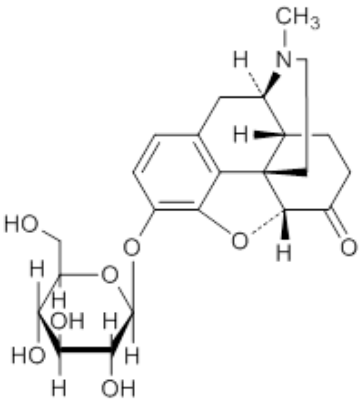
1. まとめ ..... 6
2. 分析法 ..... 9
2.1 非標識体 ..... 9
2.2 ［$^{14}$C］標識体 ..... 9
3. 吸収 ..... 9
3.1 単回投与 ..... 9
3.1.1 ラット単回経口及び静脈内投与後の薬物濃度 ..... 9
3.1.2 イヌ単回経口及び静脈内投与後の薬物濃度 ..... 11
3.2 反復投与（トキシコキネティクス） ..... 12
3.2.1 ラット 4 週間反復経口投与毒性及び 4 週間回復性試験 ..... 12
3.2.2 ラット 27 週間反復経口投与毒性及び 4 週間回復性試験 ..... 13
3.2.3 イヌ 4 週間反復経口投与毒性及び 2 週間回復性試験 ..... 13
3.2.4 イヌ 39 週反復経口投与毒性及び 8 週間回復性試験 ..... 14
4. 分布 ..... 15
4.1 有色ラットの［$^{14}$C］標識ヒドロモルフォン単回経口投与後の組織中濃度 ..... 15
4.2 ［$^{14}$C］標識ヒドロモルフォンの血漿蛋白結合 ..... 16
4.3 ラット及びウサギの胎盤通過 ..... 16
4.4 ラットの乳汁移行 ..... 17
5. 代謝 ..... 19
5.1 ヒト、ラット、及びウサギの in vivo 代謝プロファイル ..... 19
5.2 イヌに［$^{14}$C］標識ヒドロモルフォンを単回経口投与後の代謝プロファイル ..... 21
6. 排泄 ..... 22
6.1 ラットに［$^{14}$C］標識ヒドロモルフォンを単回経口投与後の尿、糞、及び呼気排泄 ..... 22
6.2 雄性ラットに［$^{14}$C］標識ヒドロモルフォンを単回経口投与後の胆汁排泄 ..... 22
6.3 雄性イヌに［$^{14}$C］標識ヒドロモルフォンを単回経口投与後の尿及び糞中排泄 ..... 22
7. 薬物動態学的薬物相互作用 ..... 23
8. その他の薬物動態試験 ..... 23
9. 考察及び結論 ..... 23
10. 参考文献一覧 ..... 24

## 略語一覧

| 略語 | 略していない表現（英） | 略していない表現（日） |
|---|---|---|
| $AUC_{0\text{-}24h}$ | area under the plasma concentration-time curve up to 24 hours | 投与 24 時間後までの血漿中濃度－時間曲線下面積 |
| AUCinf | area under the plasma concentration-time curve up to infinity | 無限大時間までの血漿中濃度－時間曲線下面積 |
| AUClast | area under the plasma concentration-time curve up to the last quantifiable time | 定量可能な最終時点までの血漿中濃度－時間曲線下面積 |
| CL | total body clearance | 全身クリアランス |
| Cmax | maximum plasma concentration | 最高血漿中濃度 |
| F | female | 雌性 |
| 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 |
| LC-MS | liquid chromatography-mass spectrometry | 液体クロマトグラフィー－質量分析法 |
| M | male | 雄性 |
| PK | pharmacokinetics | 薬物動態 |
| $T_{1/2\alpha}$ | half life of α phase | α 相半減期 |
| $T_{1/2\beta}$ | half life of β phase | β 相半減期 |
| TK | toxicokinetics | トキシコキネティクス |
| Tmax | time to reach the maximum plasma concentration | 最高血漿中濃度到達時間 |
| Vz | volume of distribution based on the terminal phase | 終末相分布容積 |

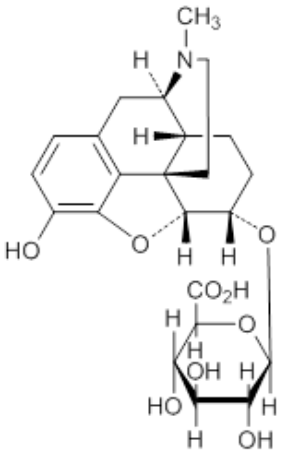
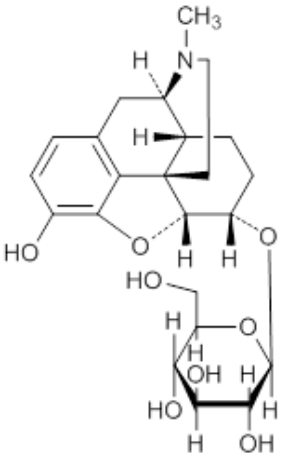
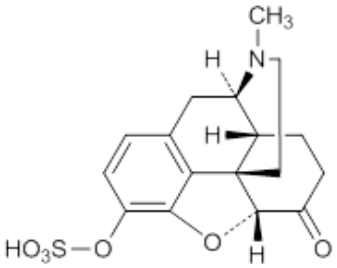
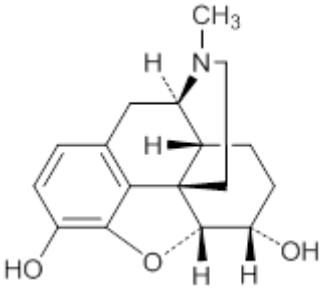
－：該当する表記なし

## 化合物一覧（1/3）

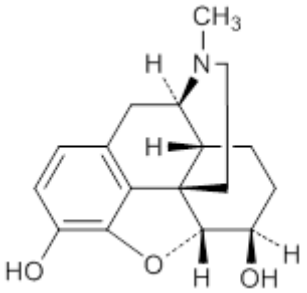
| 一般名 | 化学名（分子量、フリー体への換算係数） | 構造式 |
|---|---|---|
| ヒドロモルフォン | (5*R*)-4,5-Epoxy-3-hydroxy-17-methylmorphinan-6-one<br><br>（分子量: 285.34） |  |
| ヒドロモルフォン塩酸塩 | (5*R*)-4,5-Epoxy-3-hydroxy-17-methylmorphinan-6-one monohydrochloride<br><br>（分子量: 321.80、換算係数: 0.8867） |  |
| ヒドロモルフォン-3-グルクロニド（代謝物） | 4,5α-Epoxy-6-oxo-17-methylmorphinan-3-yl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

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。塩表示のみで記載された試験報告書の結果については、本文中では塩とフリー体の用量を併記した。

化合物一覧（2/3）

| 一般名 | 化学名（分子量、フリー体への換算係数） | 構造式 |
|---|---|---|
| ジヒドロモルフィン-6-グルクロニド（代謝物） | 4,5α-Epoxy-3-hydorxy-17-methylmorphinan-6α-yl β-D-glucopyranosiduronic acid |  |
| ジヒドロモルフィン-6-グルコシド（代謝物） | 4,5α-Epoxy-6α-(β-D-glucopyranosyloxy)-3-hydorxy-17-methylmorphinan |  |
| ヒドロモルフォン-3-サルフェート（代謝物） | 4,5α-Epoxy-17-methyl-6-oxomorphinan-3-yl hydrogen sulfate |  |
| ジヒドロモルフィン（代謝物） | 3,6α-Dihydroxy-4,5α-epoxy-17-methylmorphinan |  |

化合物一覧（3/3）

| 一般名 | 化学名（分子量、フリー体への換算係数） | 構造式 |
|---|---|---|
| ジヒドロイソモルフィン（代謝物） | 3,6β-Dihydroxy-4,5α-epoxy-17-methylmorphinan |  |

## 1. まとめ

ヒドロモルフォンの薬物動態試験は、[redacted]から入手した 14 試験で構成した。吸収、代謝、分布、及び排泄の試験結果を以下に要約する。

- 雌雄ラットにヒドロモルフォン塩酸塩を単回経口（7 及び 14 mg/kg）及び単回静脈内（1 mg/kg）投与した。経口投与後の吸収は速く、血漿中ヒドロモルフォンの Tmax は 0.5～1 時間であった。AUC 及び Cmax は雌雄とも投与量に応じて増加した。Vz は雄性ラットで 4.92 L/kg、雌性ラットで 6.52 L/kg であった。また、CL は雄性ラットで 62.2 mL/min/kg、雌性ラットで 71.0 mL/min/kg であった。経口投与時の絶対生物学的利用率は、8.9%～17%であった。経口投与後の血漿中濃度の減衰は雌雄ラットともに 2 相性を示したが、静脈内投与後のそれは 1 相性であった。イヌに単回経口（1.75 mg/kg）及び単回静脈内（0.35 mg/kg）投与したときの絶対生物学的利用率は、10%とラットに近似した値であった。CL は 80.1 mL/min/kg、Vz も 6.18 L/kg とラットと同様であった。イヌに経口投与後の血漿中濃度の減衰は 2 相性を示したが、静脈内投与後のそれは 1 相性であった。二相性の推移には、胆汁として排泄され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）（イヌの場合には 3 位硫酸抱合体も含む）の一部が、腸内細菌によって加水分解されて再吸収される腸肝循環が関与したものと推察された。またラット、イヌへの反復経口投与によって、Cmax 及び AUC は一定期間の後に定常状態に達した。
- 雄性有色ラットに［$^{14}$C］標識ヒドロモルフォン塩酸塩を 7 mg/kg の用量で単回経口投与し、定量的全身オートラジオグラフィー法により体内分布を検討した。投与 1 時間後の組織中放射能濃度は、心筋、骨格筋、精巣を除いて血液中放射能濃度と同程度かそれ以上であり、腎臓及び肝臓で放射能濃度が最も高かった。時間経過とともに血液を含むすべての組織中放射能濃度は低下したものの、投与 168 時間後でも放射能は検出された。眼球中放射能は投与 8 時間後をピークとして低下したものの投与 1200 時間後でも投与量の 0.001%に相当する放射能が検出された。ラット、イヌ、及びヒトでの血漿蛋白結合率はそれぞれ 17%、12%、及び 27%であり、ヒドロモルフォンの主たる結合蛋白はアルブミンと推定された。乳汁分泌ラットに［$^{14}$C］標識ヒドロモルフォン塩酸塩を単回経口投与後、乳汁中に放射能が検出され、乳汁への移行が認められたが、その濃度は血漿中よりも低い濃度であった。また、妊娠ラット及びウサギに［$^{14}$C］標識ヒドロモルフォン塩酸塩を経口投与後、胎児に放射能が検出され、胎盤通過性が示された。
- ヒドロモルフォンの主たる代謝経路は 3 位の水酸基の抱合（グルクロン酸、グルコース、硫酸）、6 位のカルボニル基の還元とその後の抱合（グルクロン酸、グルコース）で、ヒト、ラット、ウサギ、イヌの血漿中代謝物に種差が認められた。すなわち、ヒトの血漿中主代謝物は 3 位グルクロン酸抱合体、3 位グルコース抱合体、6 位還元後のグルクロン酸抱合体、6 位還元後のグルコース抱合体であった。ラットの血漿中主代

謝物は 3 位グルクロン酸抱合体、6 位還元後のグルクロン酸抱合体であった。イヌの血漿中主代謝物は、3 位グルクロン酸抱合体、3 位硫酸抱合体であり、3 位硫酸抱合体は他種では認められなかった。ヒト血漿中主代謝物のグルコース抱合体（ヒドロモルフォン-3-グルコシド）はウサギの血漿中にのみ微かに認められ、ラット及びイヌでは認められなかった。

- 雌雄ラットに［$^{14}$C］標識ヒドロモルフォン塩酸塩を単回経口投与後、雄性ラットでは、投与 168 時間後までに尿中及び糞中に投与放射能のそれぞれ 51.1%及び 23.7%、投与 96 時間後までに呼気（$^{14}CO_2$）に投与放射能の 16.3%が、雌性ラットでは、投与 168 時間後までに尿中及び糞中に投与放射能のそれぞれ 63.1%及び 18.7%、投与 96 時間後までに呼気（$^{14}CO_2$）に投与放射能 0.60%が排泄された。ラット尿中には［$^{14}$C］標識されたメチル基が代謝された脱 N-メチル体と考えられる代謝物があり、その生成には性差（雄性; 16.3%、雌性; 1%未満）があった。胆管カニューレを施した雄性ラットに［$^{14}$C］標識ヒドロモルフォン塩酸塩を単回経口投与後、投与 48 時間後までに投与放射能の 94.0%が回収された（胆汁中に 33.4%、尿に 58.0%、糞に 2.7%）。イヌに［$^{14}$C］標識ヒドロモルフォン塩酸塩を単回経口投与後、投与 48 時間後までに投与放射能の約 90%が尿及び糞中に排泄され、投与 168 時間後までに尿及び糞中に投与放射能のそれぞれ 50.2%及び 43.7%が排泄された。

薬物動態試験の一覧を表 2.6.4.1-1 に示す。

表 2.6.4.1-1　薬物動態試験の一覧（1/2）

| 試験の種類 | 試験系 | 被験物質 | 投与方法 | 資料番号 | 資料区分 |
|---|---|---|---|---|---|
| **吸収** | | | | | |
| Pharmacokinetics and Plasma Concentrations of Hydromorphone in Plasma of Male Han Wister Rats after Administration of a Single Oral or Intravenous Dose of Hydromorphone | 雄性ラット | ヒドロモルフォン塩酸塩 | 経口、静脈内 | 4.2.2.2-1 | 参考 |
| Pharmacokinetics and Plasma Concentrations of Hydromorphone in Plasma of Female Han Wister Rats after Administration of a Single Oral or Intravenous Dose of Hydromorphone | 雌性ラット | ヒドロモルフォン塩酸塩 | 経口、静脈内 | 4.2.2.2-2 | 参考 |
| Investigation of the Plasma Pharmacokinetics of Hydromorphone in Male Beagle Dogs after Administration of a Single Oral or Intravenous Dose of Hydromorphone | 雄性ビーグル犬 | ヒドロモルフォン塩酸塩 | 経口、静脈内 | 4.2.2.2-3 | 参考 |
| Repeated dose toxicity (4-week treatment) after oral administration (gavage) in the Wistar rat | 雌雄ラット | ヒドロモルフォン塩酸塩 | 経口 | 4.2.3.2-1 | 参考 |
| Repeated dose toxicity (at least 27-week treatment) after oral administration (gavage) in the Wistar rat | 雌雄ラット | ヒドロモルフォン塩酸塩 | 経口 | 4.2.3.2-2 | 参考 |
| Repeated dose toxicity (4-week) after oral administration to beagles | 雌雄ビーグル犬 | ヒドロモルフォン塩酸塩 | 経口 | 4.2.3.2-3 | 参考 |

表 2.6.4.1-1　薬物動態試験の一覧（2/2）

| 試験の種類 | 試験系 | 被験物質 | 投与方法 | 資料番号 | 資料区分 |
|---|---|---|---|---|---|
| **吸収（続き）** | | | | | |
| Repeated dose toxicity (at least 39-week treatment) after oral administration (capsules) in the beagle | 雌雄ビーグル犬 | ヒドロモルフォン塩酸塩 | 経口 | 4.2.3.2-4 | 参考 |
| **分布** | | | | | |
| The Distribution of Radiolabelled Material in Tissues and its Persistence in the Eye of Male Pigmented Rats following a Single Oral Dose of [$^{14}$C]Hydromorphone | 雄性有色ラット | [$^{14}$C]標識ヒドロモルフォン塩酸塩 | 経口 | 4.2.2.3-1 | 参考 |
| Investigation of the Extent of In Vitro Binding of [$^{14}$C]Hydromorphone to Animal and Human Plasma Proteins | In vitro | [$^{14}$C]標識ヒドロモルフォン塩酸塩 | 添加 | 4.2.2.3-2 | 参考 |
| Placental Transfer of Radiolabelled Material in Pregnant Charles River Wistar Rats following Administration of a Single Oral Dose [$^{14}$C]Hydromorphone Hydrochloride | 妊娠ラット | [$^{14}$C]標識ヒドロモルフォン塩酸塩 | 経口 | 4.2.2.3-3 | 参考 |
| Placental Transfer of Radiolabelled Material in Pregnant Rabbits following Administration of a Single Oral Dose [$^{14}$C]Hydromorphone Hydrochloride | 妊娠ウサギ | [$^{14}$C]標識ヒドロモルフォン塩酸塩 | 経口 | 4.2.2.3-4 | 参考 |
| The Transfer of Radiolabelled Material into the Milk of Rats following Administration of a Single Oral Dose of [$^{14}$C]Hydromorphone Hydrochloride | 雌性ラット | [$^{14}$C]標識ヒドロモルフォン塩酸塩 | 経口 | 4.2.2.3-5 | 参考 |
| **代謝** | | | | | |
| Hydromorphone Metabolites Identified by LC/MS Analysis from Different Biological Samples | ラット、ウサギ、ヒト、in vitro | ヒドロモルフォン塩酸塩 | 経口 | 4.2.2.4-1 | 参考 |
| An Investigation of the Metabolic Profile in Urine, Feces and Plasma of Male Beagle Dogs after Administration of a Single Oral Dose of [$^{14}$C]Hydromorphone Hydrochloride | 雄性ビーグル犬 | [$^{14}$C]標識ヒドロモルフォン塩酸塩 | 経口 | 4.2.2.4-2 | 参考 |
| **排泄** | | | | | |
| Excretion of Radiolabelled Material after the Administration of a Single Oral Dose of [$^{14}$C]Hydromorphone to Male Rats | 雄性ラット | [$^{14}$C]標識ヒドロモルフォン塩酸塩 | 経口 | 4.2.2.5-1 | 参考 |
| Excretion of Radiolabelled Material after the Administration of a Single Oral Dose of [$^{14}$C]Hydromorphone to Female Rats | 雌性ラット | [$^{14}$C]標識ヒドロモルフォン塩酸塩 | 経口 | 4.2.2.5-2 | 参考 |
| Biliary Excretion of Radiolabelled Material in the Male Charles River Wistar Rat following the Administration of a Single Oral Dose of [$^{14}$C]Hydromorphone | 雄性ラット | [$^{14}$C]標識ヒドロモルフォン塩酸塩 | 経口 | 4.2.2.5-3 | 参考 |
| Excretion of Radioactivity after Single Oral Administration of [$^{14}$C]-labelled Hydromorphone to dogs | 雄性ビーグル犬 | [$^{14}$C]標識ヒドロモルフォン塩酸塩 | 経口 | 4.2.2.5-4 | 参考 |
| **薬物動態学的薬物相互作用** | | | | | |
| 該当なし [a] | | | | | |
| **その他** | | | | | |
| 該当なし | | | | | |

a: ヒト試料を用いた試験のため、M.2.7.2 に記載

## 2. 分析法

### 2.1 非標識体

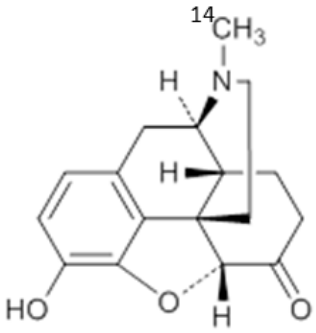
バリデートされた液体クロマトグラフィー－質量分析法（liquid chromatography-mass spectrometry: LC-MS）法で測定した。測定法の定量下限値は 1 ng/mL であった。

### 2.2 ［$^{14}$C］標識体

ヒドロモルフォンの構造式及び［$^{14}$C］標識位置を図 2.6.4.2-1 に示す。

［$^{14}$C］標識体を用いた組織中濃度は全身オートラジオグラフィー法による切片作成後イメージングによって放射能を定量し、眼中放射能、血漿蛋白結合率、乳汁移行、胎盤移行、胆汁中排泄、及び尿糞中排泄は、すべて放射能として液体シンチレーションカウンターで測定した。

図 2.6.4.2-1　ヒドロモルフォン構造式と［$^{14}$C］標識位置




## 3. 吸収

### 3.1 単回投与

#### 3.1.1 ラット単回経口及び静脈内投与後の薬物濃度

添付資料番号 4.2.2.2-1、2

【方法】ラット（Han Wistar、雌雄、雄性 186～277 g、雌性 180～255 g、雌雄各 5～6 例／時点）にヒドロモルフォン塩酸塩を 7 及び 14 mg/kg の用量で絶食下単回経口投与、並びに 1 mg/kg を絶食下で単回静脈内投与した。投与 72 時間後までの血漿中ヒドロモルフォン濃度を LC-MS により測定し、薬物動態パラメータ及び経口投与時の絶対生物学的利用率を算出した。

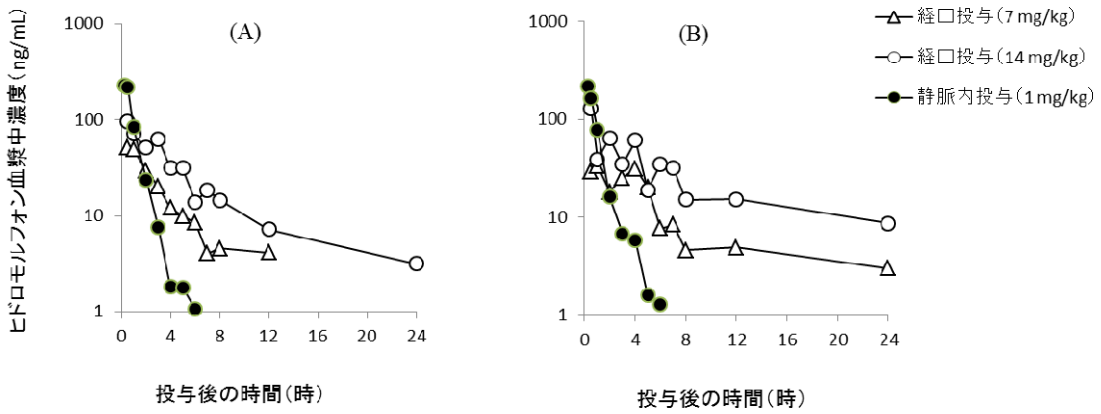
【結果】雌雄ラットにヒドロモルフォン塩酸塩を単回経口投与並びに単回静脈内投与 24 時間後までの血漿中濃度推移を図 2.6.4.3-1 に、平均血漿中濃度から算出した雌雄ラットの薬物動態パラメータを表 2.6.4.3-1 及び表 2.6.4.3-2 に示す。投与 48 時間後以降はすべて定量下限値（1 ng/mL）未満であった。

雄性ラットでは、ヒドロモルフォンは経口投与後に速やかに吸収され、7 及び 14 mg/kg の用量での血漿中濃度は投与 0.5 時間後に Cmax に達した。その後、速やかな消失相（$T_{1/2\alpha}$: 1.5

～1.7 時間）及び緩やかな消失相（$T_{1/2\beta}$: 7.5～8.9 時間）を認めた。1 mg/kg の用量での静脈内投与時の血漿中ヒドロモルフォン濃度は、ほぼ 1 相性に消失し、その $T_{1/2\alpha}$ は 0.9 時間、CL は 62.2 mL/min/kg、Vz は 4.92 L/kg であった。絶対生物学的利用率は、静脈内投与量と異なるため、体内動態が線形と仮定すると、7 mg/kg の経口投与時に 8.9%、14 mg/kg の経口投与時に 11%と算出された。

雌性ラットでは、ヒドロモルフォンは経口投与後に速やかに吸収され、7 及び 14 mg/kg の用量での血漿中濃度は投与 1 及び 0.5 時間後に Cmax に達し、それぞれ 33.5 及び 130 ng/mL であった。その後、速やかな消失相（$T_{1/2\alpha}$: 1.0～2.2 時間）及び緩やかな消失相（$T_{1/2\beta}$: 10.2～14.2 時間）を認めた。1 mg/kg の用量での静脈内投与時の血漿中ヒドロモルフォン濃度は、ほぼ 1 相性に消失し、その $T_{1/2\alpha}$ は 1.1 時間、CL は 71.0 mL/min/kg、Vz は 6.52 L/kg であった。絶対生物学的利用率は、静脈内投与量と異なることを考慮して体内動態が線形と仮定すると、7 mg/kg の経口投与時に 13%、14 mg/kg の経口投与時に 17%と算出された。

**図 2.6.4.3-1　雄性ラット（A）及び雌性ラット（B）にヒドロモルフォン塩酸塩を単回経口投与又は単回静脈内投与後の平均血漿中ヒドロモルフォン濃度推移**




平均値、n = 5～6
定量下限値: 1 ng/mL、投与 48 時間後以降はすべて 1 ng/mL 未満

**表 2.6.4.3-1　雄性ラットにヒドロモルフォン塩酸塩を単回経口投与及び単回静脈内投与後のヒドロモルフォンの薬物動態パラメータ**

| 投与経路 | 用量 (mg/kg) | Cmax (ng/mL) | Tmax (h) | AUClast (ng·h/mL) | AUCinf (ng·h/mL) | $T_{1/2\alpha}$ (h) | $T_{1/2\beta}$ (h) | CL (mL/min/kg) | Vz (L/kg) | 絶対生物学的利用率 [a] (%) |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 経口 | 7 | 51.0 | 0.5 | 166 | 219 | 1.7 | 8.9 | NC | NC | 8.9 |
| | 14 | 95.6 | 0.5 | 424 | 459 | 1.5 | 7.5 | NC | NC | 11 |
| 静脈内 | 1 | NC | NC | 267 | 268 | 0.9 | NC | 62.2 | 4.92 | NC |

薬物動態パラメータは平均血漿中濃度から算出した。投与量はフリー体換算
NC: 算出せず、a: 絶対生物学的利用率は体内動態が線形と仮定して算出し、AUClast を基に算出した。

表 2.6.4.3-2　雌性ラットにヒドロモルフォン塩酸塩を単回経口投与及び単回静脈内投与後のヒドロモルフォンの薬物動態パラメータ

| 投与経路 | 用量 (mg/kg) | Cmax (ng/mL) | Tmax (h) | AUClast (ng·h/mL) | AUCinf (ng·h/mL) | $T_{1/2\alpha}$ (h) | $T_{1/2\beta}$ (h) | CL (mL/min/kg) | Vz (L/kg) | 絶対生物学的利用率 [a] (%) |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 経口 | 7 | 33.5 | 1 | 220 | 282 | 1.0 | 14.2 | NC | NC | 13 |
| | 14 | 130.0 | 0.5 | 553 | 681 | 2.2 | 10.2 | NC | NC | 17 |
| 静脈内 | 1 | NC | NC | 233 | 235 | 1.1 | NC | 71.0 | 6.52 | NC |

薬物動態パラメータは平均血漿中濃度から算出した。投与量はフリー体換算
NC: 算出せず、a: 絶対生物学的利用率は体内動態が線形と仮定して算出し、AUClast を基に算出した。

### 3.1.2　イヌ単回経口及び静脈内投与後の薬物濃度

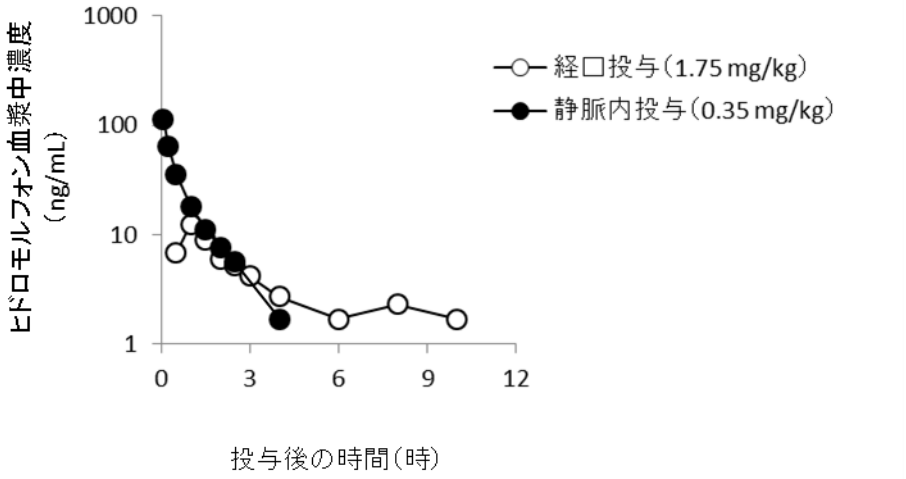
添付資料番号 4.2.2.2-3

【方法】イヌ（ビーグル、雄性、12.0～13.7 kg、5 例／経口投与、6 例／静脈内投与）にヒドロモルフォン塩酸塩を 1.75 mg/kg の用量で絶食下単回経口投与、並びに 0.35 mg/kg の用量で絶食下単回静脈内投与した。経口投与はカプセル（原薬をゼラチンカプセルに封入）を用いた。投与 24 時間後までの血漿中ヒドロモルフォン濃度を LC-MS で測定し、平均血漿中濃度を用いて薬物動態パラメータ及び経口投与時の絶対生物学的利用率を算出した。

【結果】イヌにヒドロモルフォン塩酸塩を単回経口投与並びに単回静脈内投与後の血漿中ヒドロモルフォン濃度推移を図 2.6.4.3-2 に、平均血漿中濃度から算出した薬物動態パラメータを表 2.6.4.3-3 に示す。

雄性イヌでは、ヒドロモルフォンは経口投与後に速やかに吸収され、1.75 mg/kg の用量での血漿中濃度は投与 1 時間後に Cmax に達した。その後、速やかな消失相（$T_{1/2\alpha}$: 1.4 時間）及び緩やかな消失相（$T_{1/2\beta}$: 6.7 時間）を認めた。0.35 mg/kg の用量での静脈内投与時の血漿中ヒドロモルフォン濃度は、ほぼ 1 相性に消失し、その $T_{1/2\alpha}$ は 0.9 時間、CL は 80.1 mL/min/kg、Vz は 6.18 L/kg であった。静脈内投与量と異なることを考慮して体内動態が線形と仮定すると、1.75 mg/kg の用量をカプセルで経口投与した場合、絶対生物学的利用率は 10%と算出された。

図 2.6.4.3-2　雄性イヌにヒドロモルフォン塩酸塩を経口投与及び静脈内投与後の平均血漿中ヒドロモルフォン濃度推移




平均値、経口投与: n = 5、静脈内投与: n = 6
定量下限値: 1 ng/mL、投与後 24 時間値はすべて 1 ng/mL 未満

表 2.6.4.3-3　雄性イヌにヒドロモルフォン塩酸塩を経口投与又は静脈内投与後のヒドロモルフォンの薬物動態パラメータ

| 投与経路 | 用量 (mg/kg) | Cmax (ng/mL) | Tmax (h) | AUClast (ng·h/mL) | AUCinf (ng·h/mL) | $T_{1/2\alpha}$ (h) | $T_{1/2\beta}$ (h) | CL (mL/min/kg) | Vz (L/kg) | 絶対生物学的利用率 [a] (%) |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 経口 | 1.75 | 12.5 | 1 | 36.4 | 52.3 | 1.4 | 6.7 | NC | NC | 10 |
| 静脈内 | 0.35 | NC | NC | 70.7 | 72.8 | 0.9 | NC | 80.1 | 6.18 | NC |

薬物動態パラメータは平均血漿中濃度から算出した 投与量はフリー体換算。
NC: 算出せず、a: 絶対生物学的利用率は体内動態が線形と仮定して算出し、AUClast を基に算出した。

## 3.2　反復投与（トキシコキネティクス）

ヒドロモルフォン塩酸塩の経口投与によるトキシコキネティクス（toxicokinetics: TK）をラット及びイヌの反復投与毒性試験で評価した。

### 3.2.1　ラット 4 週間反復経口投与毒性及び 4 週間回復性試験

添付資料番号 4.2.3.2-1

【方法】ラット（Chbb Wistar、雌雄、約 7 週齢、雌雄各 3 例／各時点）にヒドロモルフォン塩酸塩を 3.5、7、及び 14 mg/kg で 4 週間反復経口投与し、投与初日及び 15 日目の 0.5、1、4、8、及び 24 時間後に血漿中ヒドロモルフォン濃度を LC-MS を用いて測定した。

【結果】結果を表 2.6.4.3-4 に示す。ヒドロモルフォンは速やかに経口吸収され、投与 0.5 時間後に Cmax に達した。$AUC_{0\text{-}24h}$ は概ね雌雄とも用量に応じて増加し、TK パラメータに性差は認められなかった。反復投与により Cmax 及び $AUC_{0\text{-}24h}$ がわずかに増加した。

表 2.6.4.3-4　ラット 4 週間反復経口投与毒性試験時の TK パラメータ

| Dose (mg/kg/day) | 3.5 | | 7.0 | | 14.0 | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| Number of Animals | M: 15 | F: 15 | M: 15 | F: 15 | M: 15 | F: 15 |
| Toxicokinetics [a] | | | | | | |
| Cmax (ng/mL) | | | | | | |
| Day 1 | 16 | 16 | 16 | 30 | 40 | 58 |
| Day 15 | 33 | 21 | 56 | 84 | 211 | 204 |
| $AUC_{0\text{-}24h}$ (ng·h/mL) | | | | | | |
| Day 1 | 53 | 73 | 105 | 125 | 311 | 330 |
| Day 15 | 98 | 104 | 184 | 260 | 533 | 785 |

M = male, F = female, Cmax = maximum plasma concentration, $AUC_{0\text{-}24h}$ = area under the plasma concentration-time curve during 24 h
a: 3 animals/gender/group/timepoint

## 3.2.2　ラット 27 週間反復経口投与毒性及び 4 週間回復性試験

添付資料番号 4.2.3.2-2

【方法】ラット（Chbb Wistar、雌雄、約 6 週齢、雌雄各 3 例／各時点）にヒドロモルフォン塩酸塩を 3.5、7、及び 14 mg/kg で 27 週間反復経口投与し、投与初日、11 週目、及び 24 週目の 0、0.5、1、4、8、及び 24 時間後に血漿中ヒドロモルフォン濃度を LC-MS を用いて測定した。

【結果】結果を表 2.6.4.3-5 に示す。ヒドロモルフォンは経口吸収され、投与後 0.5 時間から 4 時間に Cmax に達した。$AUC_{0\text{-}24h}$ は概ね雌雄とも用量に応じて増加し、TK パラメータに性差は認められなかった。反復投与により $AUC_{0\text{-}24h}$ は 2～5 倍増加した。

表 2.6.4.3-5　ラット 27 週間反復経口投与毒性試験時の TK パラメータ

| Dose (mg/kg/day) | 3.5 | | 7.0 | | 14.0 | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| Number of Animals | M: 18 | F: 18 | M: 18 | F: 18 | M: 18 | F: 18 |
| Toxicokinetics [a] | | | | | | |
| Cmax (ng/mL) | | | | | | |
| Day 1 | 12.1 | 10.2 | 17.9 | 16.4 | 23.3 | 41.1 |
| Week 11 | 96.5 | 44.8 | 146 | 132 | 416 | 326 |
| Week 24 | 103 | 66.2 | 254 | 129 | 481 | 397 |
| $AUC_{0\text{-}24h}$ (ng·h/mL) | | | | | | |
| Day 1 | 71.9 | 83.6 | 170 | 192 | 333 | 456 |
| Week 11 | 187 | 173 | 433 | 946 | 1030 | 1290 |
| Week 24 | 322 | 219 | 678 | 582 | 1650 | 1160 |

M = male, F = female, Cmax = maximum plasma concentration, $AUC_{0\text{-}24h}$ = area under the plasma concentration-time curve during 24 h
a: 3 animals/gender/group/timepoint

## 3.2.3　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）にヒドロモルフォン塩酸塩を 1.75、3.5、及び 7 mg/kg で 4 週間反復経口投与し、投与初日及び 28 日目の 0、1、3、6、10、及び 24 時間後に血漿中ヒドロモルフォン濃度を LC-MS を用いて測定した。

【結果】結果を表 2.6.4.3-6 に示す。ヒドロモルフォンの $AUC_{0\text{-}24h}$ は概ね用量に応じて増大

しその曝露に性差は認められなかったが、各個体の血漿中濃度にばらつきを認めた。特に 7 mg/kg 投与時に、$AUC_{0\text{-}24h}$ は反復投与により 3～4 倍増加した。

表 2.6.4.3-6　イヌ 4 週間反復経口投与後の TK パラメータ

| Dose (mg/kg/day) | 1.75 | | 3.5 | | 7 | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| Number of Animals | M: 3 | F: 3 | M: 3 | F: 3 | M: 4 | F: 4 |
| Toxicokinetics (mean±SD): | | | | | | |
| Cmax (ng/mL) | | | | | | |
| Day 1 | 4.1±4.4 | 3.4±1.1 | 7.7±6.9 | 6.8±3.1 | 5.6±0.6 | 6.8±3.2 |
| Day 28 | 9.0±3.8 | 10.0±5.1 | 12.4±0.8 | 12.4±1.4 | 28.4±10.4 | 32.7±13.2 |
| $AUC_{0\text{-}24h}$ (ng·h/mL) | | | | | | |
| Day 1 | 14.1±13.9 | 48.1±16.8 | 74.1±43.6 | 29.0±24.9 | 67.2±35.4 | 107±64.0 |
| Day 28 | 22.0±8.1 | 71.1±23.8 | 62.8±20.7 | 143±76.6 | 234±50.7 | 243±112 |

M = male, F = female, Cmax = maximum plasma concentration, $AUC_{0\text{-}24h}$ = area under the plasma concentration-time curve during 24 h

## 3.2.4　イヌ 39 週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 ヵ月齢、雌雄各 7 例／群）にヒドロモルフォン塩酸塩を 1.75、4、及び 9 mg/kg で 39 週間反復経口投与し、投与 11、25、及び 39 週目の 0、1、3、6、10、及び 24 時間後に血漿中ヒドロモルフォン濃度を LC-MS により測定した。

【結果】結果を表 2.6.4.3-7 に示す。ヒドロモルフォンは概ね速やかに吸収され、1～3 時間後に Cmax に達した。$AUC_{0\text{-}24h}$ は用量に応じて増大したが、反復投与による曝露の増加はなく、曝露は 11 週目で定常状態に達していると考えられた。なお、雄性に比較して雌性で Cmax 及び $AUC_{0\text{-}24h}$ がわずかに高い傾向を示し、曝露には個体差が認められた。

表 2.6.4.3-7　イヌ 39 週間反復経口投与後の TK パラメータ

| Daily Dose (mg/kg) | 1.75 | | 4.0 | | 9.0 | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| No. of Animals | M: 7 | F: 7 | M: 7 | F: 7 | M: 7 | F: 7 |
| Toxicokinetics (mean±SD): | | | | | | |
| Cmax (ng/mL) | | | | | | |
| Hydromorphone | | | | | | |
| Week 11 | 10.2±4.8 | 7.4±2.9 | 12.0±4.9 | 19.8±12.6 | 35.4±19.3 [a] | 49.0±16.8 |
| Week 25 | 6.8±1.7 | 9.2±3.3 | 13.3±7.3 | 21.3±12.9 | 34.2±42.3 | 40.7±8.7 |
| Week 39 | 8.1±2.6 | 12.9±4.6 | 19.0±10.3 | 20.3±3.9 | 30.6±8.7 | 58.0±17.7 |
| $AUC_{0\text{-}24h}$ (ng·h/mL) | | | | | | |
| Hydromorphone | | | | | | |
| Week 11 | 48.2±9.7 | 46.5±14.5 | 81.4±34.4 | 126±42.1 | 223±47.0 [a] | 332±86.2 |
| Week 25 | 27.6±12.3 | 47.4±12.8 | 71.5±24.3 | 110±34.8 | 184±65.4 | 230±42.5 |
| Week 39 | 37.2±13.4 | 66.7±32.7 | 88.4±30.4 | 110±10.6 | 230±68.8 | 346±57.4 |
| Tmax (h) | | | | | | |
| Hydromorphone | | | | | | |
| Week 11 | 2.3±3.4 | 2.9±1.7 | 1.6±1.0 | 3.1±1.5 | 3.3±2.3 [a] | 2.1±1.1 |
| Week 25 | 2.6±1.8 | 2.3±1.9 | 1.6±1.0 | 2.7±2.4 | 3.7±2.3 | 1.9±1.1 |
| Week 39 | 1.9±1.1 | 1.9±1.1 | 1.6±1.0 | 3.0±0 | 3.9±1.5 | 2.7±0.8 |

M = male, F = female, Cmax = maximum plasma concentration, $AUC_{0\text{-}24h}$ = area under the plasma concentration-time curve during 24 h
a: n = 6 because samples of one animal were insufficient for pharmacokinetic parameter calculation.

## 4. 分布

### 4.1 有色ラットの［$^{14}$C］標識ヒドロモルフォン単回経口投与後の組織中濃度

添付資料番号 4.2.2.3-1

【方法】一晩絶食した有色ラット（PVG、雄性、1～2 例／時点）に［$^{14}$C］標識ヒドロモルフォン塩酸塩 7 mg/kg を単回経口投与し、投与 1、4、8、24、72、及び 168 時間後に全身オートラジオグラフィー法を用いて組織中放射能濃度を定量した。各動物の右眼は投与 1、4、8、24、72、168、360、672、及び 1200 時間後の屠殺時に摘出した。眼球中放射能は、燃焼法により $^{14}$C を二酸化炭素として回収した後、液体シンチレーションカウンターにて測定した。

【結果】組織中放射能濃度を表 2.6.4.4-1 に示す。投与 1 時間後には腎臓で放射能が最も高く、次いで肝臓で高かった。投与 4 時間後以降は肝臓中の放射能が最も高かった。測定した多くの組織中濃度は血液中の放射能濃度と同等かそれ以上を示したことから、ヒドロモルフォン及びその代謝物の組織移行性は高いと考えられた。時間経過とともに、血液及び組織中の放射能濃度は低下したが、投与 168 時間後でも肝臓での放射能濃度は血液以上、肝臓以外の測定したすべての組織では血液と同程度であった。また、眼球中の放射能は投与 8 時間後以降も血液中の放射能とほぼ同程度の濃度が存在し、ブドウ膜由来と考えられた（表 2.6.4.4-2）。

**表 2.6.4.4-1　有色ラットに［$^{14}$C］標識ヒドロモルフォン塩酸塩 7 mg/kg を単回経口投与後の組織中放射能濃度**

| 組織 | 組織中放射能濃度（μg 当量／g 組織） | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | 1 h | 4 h | 8 h | 24 h | 72 h | 168 h |
| 副腎 | 0.85 | 0.73 | 0.73 | 0.54 | 0.29 | 0.15 (<0.01%) |
| 血液 | 0.73 | 0.70 | 0.50 | 0.30 | 0.12 | 0.10 |
| 骨髄 | 0.67 | 0.71 | 1.11 | 0.81 | 0.35 | 0.23 (0.02%) |
| 脳 | 0.63 | 0.60 | 0.18 | <0.23 | 0.11 | 0.13 (0.02%) |
| 褐色脂肪 | 0.63 | 0.39 | 0.34 | 0.61 | 0.32 | 0.17 |
| 心筋 | 0.55 | 0.49 | 0.34 | 0.28 | 0.13 | 0.15 (0.01%) |
| 腎臓 | 3.08 | 1.13 | 1.02 | 0.46 | 0.26 | 0.22 (0.03%) |
| 肝臓 | 2.96 | 2.13 | 2.44 | 1.26 | 0.74 | 0.45 (0.43%) |
| 肺臓 | 0.76 | 0.70 | 0.59 | 0.37 | 0.14 | 0.12 (0.01%) |
| 骨格筋 | 0.44 | 0.20 | 0.22 | <0.18 | 0.10 | 0.18 (1.51%) |
| 膵臓 | 1.17 | 1.67 | 0.81 | 0.43 | 0.21 | 0.19 (0.01%) |
| 脾臓 | 1.03 | 0.55 | 0.73 | 0.48 | 0.25 | 0.17 (0.01%) |
| 精巣 | 0.54 | 0.49 | 0.18 | 0.27 | 0.17 | 0.23 (0.04%) |
| 胸腺 | 0.61 | 0.59 | 0.50 | 0.68 | 0.40 | 0.19 (0.01%) |
| 甲状腺 | 0.65 | 0.75 | 0.50 | 0.30 | 0.16 | 0.15 (<0.01%) |

n = 1
<: X 線フィルムの定量下限未満、（%）：投与量のパーセント、投与量はフリー体換算

表 2.6.4.4-2　有色ラットに［$^{14}$C］標識ヒドロモルフォン塩酸塩 7 mg/kg を単回経口投与後の眼球中放射能濃度

| 組織 | 組織中放射能濃度（μg 当量／g 組織） | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | 1 h | 4 h | 8 h | 24 h | 72 h | 168 h | 360 h | 672 h | 1200 h |
| 眼球 | 0.45 | 0.48 | 0.52 | 0.50 | 0.36 | 0.29 | 0.18 | 0.14 | 0.09 (0.001%) |

n = 2
（%）：投与量のパーセント、投与量はフリー体換算

## 4.2　［$^{14}$C］標識ヒドロモルフォンの血漿蛋白結合

添付資料番号 4.2.2.3-2

【方法】［$^{14}$C］標識ヒドロモルフォン塩酸塩をリン酸塩緩衝液に溶解し、プールしたラット血漿に最終濃度 200、1000、及び 2000 ng/mL、プールしたイヌ血漿に最終濃度 30、150、及び 300 ng/mL、個々のヒト血漿（n = 4）に最終濃度 10、50、及び 100 ng/mL となるように添加した。平衡透析法を用いて遊離型［$^{14}$C］標識ヒドロモルフォンを分離した。液体シンチレーションカウンターにて放射能を測定し、蛋白結合率を算出した。また、生理的濃度のヒトアルブミン溶液（濃度: 5%）及び $\alpha_1$-酸性糖蛋白溶液（濃度: 0.07%）に、［$^{14}$C］標識ヒドロモルフォン塩酸塩を最終濃度 10、50、及び 100 ng/mL となるように添加し、同様の方法を用いて遊離型［$^{14}$C］標識ヒドロモルフォンを分離し、蛋白結合率を算出した。

【結果】ラット、イヌ、及びヒトのヒドロモルフォンの血漿蛋白結合率は、動物種により異なる値を示したが、結合率に濃度依存性はみられなかった。測定した 3 濃度の平均値は、ラット血漿では 17%、イヌ血漿では 12%、ヒト血漿では 27%であった。種差を認めたものの、いずれも血漿蛋白結合率は低かった。ヒドロモルフォンのヒトアルブミン及び $\alpha_1$-酸性糖蛋白との蛋白結合率は、10、50、及び 100 ng/mL のアルブミンに対して 15.2%、11.7%、9.3%、$\alpha_1$-酸性糖蛋白に対して 3.0%、3.4%、0.3%の結合率を示した。これらの結果から、ヒドロモルフォンの主たる結合蛋白はアルブミンと推定された。

## 4.3　ラット及びウサギの胎盤通過

添付資料番号 4.2.2.3-3、4

【方法】妊娠ラット（Wistar）に［$^{14}$C］標識ヒドロモルフォン塩酸塩を 1.75 mg/kg（フリー体換算で 1.56 mg/kg）で単回経口投与した。投与 2 及び 24 時間後に妊娠ラットを麻酔死させ、血液と胎児を採取した。妊娠ウサギ（New Zealand White）に［$^{14}$C］標識ヒドロモルフォン塩酸塩を 7 mg/kg（フリー体換算で 6.25 mg/kg）で単回経口投与した。投与 2 及び 72 時間後に妊娠ウサギから血液を採取後に麻酔死させ、胎児を採取した。胎児中放射能は燃焼法により $^{14}$C を二酸化炭素として回収した後、液体シンチレーションカウンターにて測定した。また、血漿中放射能も液体シンチレーションカウンターにて測定した。

【結果】妊娠ラット及び妊娠ウサギに［$^{14}$C］標識ヒドロモルフォン塩酸塩を単回経口投与した際の胎児及び母獣血漿中の放射能濃度と濃度比をそれぞれ表 2.6.4.4-3 及び表 2.6.4.4-4 に示す。［$^{14}$C］標識ヒドロモルフォン由来の放射能はラット及びウサギともに胎児に検出さ

れたことから、ヒドロモルフォン及びその代謝物は両種で胎盤を通過することが示された。母獣血漿中の放射能濃度の低下に伴い、胎児中の放射能濃度も低下した。ウサギ胎児中の放射能量は、測定した 2 時点とも投与量の 0.01%に相当した。

**表 2.6.4.4-3　妊娠ラットに［$^{14}$C］標識ヒドロモルフォン塩酸塩 1.56 mg/kg を単回経口投与した際の胎児及び母獣血漿中放射能濃度と濃度比**

| 採血時間（時間） | 放射能濃度（μg 当量／g） | | 濃度比（胎児／母獣血漿） |
|---|---|---|---|
| | 胎児 | 母獣血漿 | |
| 2 | 0.05±0.01 | 0.60±0.10 | 0.08 |
| 24 | 0.02 [a] | 0.03±0.01 | 0.67 |

平均値±標準偏差、n = 3
a: 標準偏差は 0.01 未満

**表 2.6.4.4-4　妊娠ウサギに［$^{14}$C］標識ヒドロモルフォン塩酸塩 6.25 mg/kg を単回経口投与した際の胎児及び母獣血漿中放射能濃度、濃度比、並びに胎児中放射能量の投与量に対する割合**

| 採血時間（時間） | 放射能濃度（μg 当量／g） | | 胎児中放射能量の投与量に対する割合（%） | 濃度比（胎児／母獣血漿） |
|---|---|---|---|---|
| | 胎児 | 母獣血漿 | | |
| 2 | 0.18±0.03 | 2.69±0.41 | 0.01 | 0.07 |
| 72 | 0.04 [a] | 0.02±0.01 | 0.01 | 2.0 |

平均値±標準偏差、n = 3
a: 標準偏差は 0.01 未満

## 4.4　ラットの乳汁移行

添付資料番号 4.2.2.3-5

【方法】乳汁分泌ラット（CD ラット、3 例／時点、329～463 g）に［$^{14}$C］標識ヒドロモルフォン塩酸塩を 1.75 mg/kg（フリー体換算で 1.56 mg/kg）で単回経口投与した。投与 1、3、6、24 時間後に乳汁と血液を採取し、血液から血漿を得た。乳汁と血漿中の放射能濃度を測定し、その比を算出して、放射能の乳汁中移行を検討した。

【結果】乳汁分泌ラットに［$^{14}$C］標識ヒドロモルフォン塩酸塩を 1.75 mg/kg で単回経口投与した際の血漿及び乳汁中放射能濃度と濃度比を表 2.6.4.4-5 に示す。乳汁中放射能濃度は投与 3 時間後が最も高く、血漿中放射能濃度は投与 1 時間後が最も高かった。投与 6 時間後までは血漿中濃度の方が乳汁中濃度より高かった。24 時間までの乳汁中平均放射能濃度に、ラットの 24 時間あたりの乳汁量（文献値: 16 mL/24 時間～43 mL/24 時間）を乗じ、投与放射能量との比を算出した結果、24 時間に乳汁に排泄された放射能量は投与量の 0.1%～0.3%と算出された。

表 2.6.4.4-5　乳汁分泌ラットに［$^{14}$C］標識ヒドロモルフォン塩酸塩 1.56 mg/kg を単回経口投与した際の血漿及び乳汁中放射能濃度と濃度比

| 採血時間（時間） | 放射能濃度（μg 当量／g） | | 濃度比（乳汁／血漿） |
|---|---|---|---|
| | 乳汁 | 血漿 | |
| 1 | 0.06 [a] | 0.65±0.20 | 0.10±0.04 |
| 3 | 0.08 [a] | 0.28±0.04 | 0.28±0.06 |
| 6 | 0.07±0.02 | 0.11±0.02 | 0.65±0.31 |
| 24 | 0.02 [a] | 0.01 [a] | 1.80±0.28 |

平均値±標準偏差、n = 3
a: 標準偏差は 0.01 未満

# 5. 代謝

## 5.1 ヒト、ラット、及びウサギの in vivo 代謝プロファイル

添付資料番号 4.2.2.4-1

【方法】臨床試験で得られたヒドロモルフォン塩酸塩服用健康成人の血漿、患者の尿、並びにラット及びウサギの血漿を用いて、代謝物プロファイルを比較検討した。ヒト、ラット、及びウサギの血漿試料は薬物動態あるいは TK 測定の残余試料をプールして測定した。健康成人の血漿はヒドロモルフォン塩酸塩（即放性製剤、2.7 mg を 1 日 4 回投与、n = 5）あるいはヒドロモルフォンカプセル剤（Dilaudid® capsule: 徐放性製剤、10.6 mg を 1 日 1 回投与、n = 5）の第 I 相臨床試験（本申請書には含まれず）の 5 日間連投後 12.25～24 時間の間に得られた薬物動態（Pharmacokinetics: PK）測定用のバックアップ血漿をプール（n = 1）して得た。患者尿はヒドロモルフォン徐放錠を投与した慢性癌性疼痛患者（n = 1、投与量不明）から得た尿を使用した。ラット及びウサギの血漿は、胚・胎児発生試験（2.6.6.6.2 及び 2.6.6.6.3）の TK 測定後の血漿を使用した。

各試料中の代謝物は、標品を用いて LC-MS 法にて同定した。同定された代謝物の LC-MS クロマトグラムピーク面積は、未変化体（ヒドロモルフォン）のそれとの比（%、相対値）として表現した。

【結果】健康成人の血漿中代謝物プロファイルを表 2.6.4.5-1 に、慢性癌性疼痛患者の尿中代謝物プロファイルを表 2.6.4.5-2 に、ラット及びウサギ胚・胎児発生試験の母獣血漿中代謝物プロファイルを表 2.6.4.5-3 及び表 2.6.4.5-4 に示す。

ヒドロモルフォンの主たる代謝経路は 3 位の水酸基の抱合、6 位カルボニル基の還元であり、3 位水酸基の抱合反応に種差が認められた。ヒトでの血漿中の主代謝物は、3 位グルクロン酸抱合体（H3G）、3 位グルコース抱合体（ヒドロモルフォン-3-グルコシド）、6 位カルボニル基還元後のグルクロン酸抱合体（ジヒドロモルフィン-6-グルクロニド）、及び 6 位カルボニル基還元後のグルコース抱合体（ジヒドロモルフィン-6-グルコシド）で、マイナーな代謝物として 6 位還元体（ジヒドロモルフィン、ジヒドロイソモルフィン）が検出された。ヒト尿でも、血漿と同様の代謝物が検出された。ラットでの血漿中の主代謝物は、3 位グルクロン酸抱合体及び 6 位カルボニル基還元後のグルクロン酸抱合体で、マイナーな代謝物は 6 位カルボニル基還元体であった。ウサギでの血漿中の主代謝物は、ラットと同様、3 位グルクロン酸抱合体及び 6 位カルボニル基還元後のグルクロン酸抱合体で、マイナー代謝物として 6 位カルボニル基還元体に加え、ヒトと同様に 3 位グルコース抱合体、6 位カルボニル基還元後のグルコース抱合体が認められた。

表 2.6.4.5-1　ヒトにヒドロモルフォン塩酸塩（即放性製剤）及びヒドロモルフォンカプセル剤（徐放性製剤）5 日間連続投与後の血漿中代謝物の曝露量比

| | 相対比 | |
|---|---|---|
| | ヒドロモルフォン塩酸塩（即放性製剤）投与時 | ヒドロモルフォンカプセル剤（徐放性製剤）投与時 |
| ヒドロモルフォン | 100% | 100% |
| ヒドロモルフォン-3-グルクロニド | 1550% | 890% |
| ヒドロモルフォン-3-グルコシド | 610% | 450% |
| ジヒドロモルフィン | 1.6% | 10% |
| ジヒドロイソモルフィン | 66% | 32% |
| ジヒドロモルフィン-6-グルクロニド | 290% | 120% |
| ジヒドロモルフィン-6-グルコシド | 155% | 67% |

健康成人にヒドロモルフォン塩酸塩（即放性製剤）（フリー体として 2.7 mg を 1 日 4 回投与）あるいはヒドロモルフォンカプセル剤（徐放性製剤）（フリー体として 10.6 mg を 1 日 1 回投与）を 5 日間連投後 12.25～24 時間の間に得た血漿の代謝物を測定した（n = 1）。

表 2.6.4.5-2　慢性癌性疼痛患者にヒドロモルフォンカプセル剤（徐放性製剤）投与後の尿中代謝物の曝露量比

| | 相対値 |
|---|---|
| ヒドロモルフォン | 100% |
| ヒドロモルフォン-3-グルクロニド | 290% |
| ヒドロモルフォン-3-グルコシド | 100% |
| ジヒドロモルフィン | 1.4% |
| ジヒドロイソモルフィン | 17% |
| ジヒドロモルフィン-6-グルクロニド | 85% |
| ジヒドロモルフィン-6-グルコシド | 47% |

ヒドロモルフォン徐放錠を投与した慢性癌性疼痛患者（n = 1）から得た尿を測定した。

表 2.6.4.5-3　ヒドロモルフォン塩酸塩のラット胚･胎児発生毒性試験時の母獣血漿中代謝物の曝露量比

| | 相対値 |
|---|---|
| ヒドロモルフォン | 100% |
| ヒドロモルフォン-3-グルクロニド | 1500% |
| ヒドロモルフォン-3-グルコシド | N.D. |
| ジヒドロモルフィン | 7.3% |
| ジヒドロイソモルフィン | 3.4% |
| ジヒドロモルフィン-6-グルクロニド | 39% |
| ジヒドロモルフィン-6-グルコシド | N.D. |

N.D.: 検出できなかった。

表 2.6.4.5-4　ヒドロモルフォン塩酸塩のウサギ胚･胎児発生毒性試験時の母獣血漿中代謝物の曝露量比

| | 相対値 |
|---|---|
| ヒドロモルフォン | 100% |
| ヒドロモルフォン-3-グルクロニド | 5100% |
| ヒドロモルフォン-3-グルコシド | 6.3% |
| ジヒドロモルフィン | 42% |
| ジヒドロイソモルフィン | 23% |
| ジヒドロモルフィン-6-グルクロニド | 600% |
| ジヒドロモルフィン-6-グルコシド | 0.8% |

## 5.2　イヌに［$^{14}$C］標識ヒドロモルフォンを単回経口投与後の代謝プロファイル

添付資料番号 4.2.2.4-2

【方法】イヌ（ビーグル、雄性、3 例）に［$^{14}$C］標識ヒドロモルフォン塩酸塩 1 mg/kg をカプセルにて経口投与した。投与 2 時間後の血漿、投与 48 時間後まで採取した尿（放射能の回収率: 45.7%±10.2%）、及び糞（放射能の回収率: 40.2%±6.0%）を混合し、前処理後、サンプル中の放射能を紫外線検出及び放射能検出し、高速液体クロマトグラフィーにて分離した。また、必要に応じて LC-MS にて分析した。

【結果】血漿、尿、及び糞中には 3 本の放射能ピークを認め、各ピークの割合と同定された代謝物を表 2.6.4.5-5 に示す。血漿及び尿中の主代謝物は 3 位グルクロン酸抱合体（H3G）で、次いで 3 位硫酸抱合体（ヒドロモルフォン-3-サルフェート）、最後に未変化体（ヒドロモルフォン）であった。糞中主代謝物は 3 位グルクロン酸抱合体、次いで未変化体、最後に 3 位硫酸抱合体であった。ヒトで認められた他の代謝物である 3 位グルコース抱合体（ヒドロモルフォン-3-グルコシド）、6 位還元体（ジヒドロモルフィン、ジヒドロイソモルフィン）、6 位還元後の抱合体（ジヒドロモルフィン-6-グルクロニド、ジヒドロモルフィン-6-グルコシド）はイヌの血漿、尿、及び糞では検出できなかった。

表 2.6.4.5-5　血漿、尿、及び糞中代謝物とその存在比（サンプル中放射能に対する割合）

| サンプル | 放射能に対する比（% to サンプル中放射能） | | |
|---|---|---|---|
| | ヒドロモルフォン-3-グルクロニド | ヒドロモルフォン-3-サルフェート | ヒドロモルフォン |
| 血漿 | 64.0 | 19.5 | 16.6 |
| 尿 | 83.6 | 13.6 | 2.8 |
| 糞 | 47.8 | 19.6 | 32.7 |

# 6. 排泄

## 6.1 ラットに［$^{14}$C］標識ヒドロモルフォンを単回経口投与後の尿、糞、及び呼気排泄

添付資料番号 4.2.2.5-1、2

【方法】一晩絶食したラット（Han Wistar、雌雄、各 4 例）に［$^{14}$C］標識ヒドロモルフォン塩酸塩を 7 mg/kg の用量で単回経口投与した。投与後 24 時間間隔で 96 時間まで呼気を、168 時間まで尿及び糞を回収し、放射能を測定した。また、投与 168 時間後に動物を二酸化炭素ガスで安楽死させ、消化管内容物及び残体中放射能も測定した。

【結果】雄性ラットでは、糞に 23.7%±7.2%（4 例の平均値±標準偏差、以下同じ）、尿に 51.1%±2.5%、呼気（$^{14}CO_2$）に 16.3%±3.7%、残体に 1.2%±0.3%、消化管内容物に 0.2%（標準偏差は 0.1%未満）を回収し、全体で 92.5%±6.6%を回収した。一方、雌性ラットでは、糞に 18.7%±5.97%（4 例の平均値±標準偏差、以下同じ）、尿に 63.1%±9.69%、呼気（$^{14}CO_2$）に 0.60%±0.26%、残体に 0.08%±0.01%、消化管内容物に 0.03%±0.01%を回収し、全体で 82.4%±14.7%を回収した。放射性同位体で標識されたヒドロモルフォンの［$^{14}$C］標識位置が N-$^{14}CH_3$ であることから、雄性ラットで呼気回収率が高く（投与量の 16.3%）、雌性ラットでは低かった（投与量の 1%未満）理由は、雄性のみに脱 N-メチル化反応が起こっていると考えられた。

## 6.2 雄性ラットに［$^{14}$C］標識ヒドロモルフォンを単回経口投与後の胆汁排泄

添付資料番号 4.2.2.5-3

【方法】胆管カニューレを施したラット（Wistar、雄性、7 例）に、［$^{14}$C］標識ヒドロモルフォン塩酸塩を 7 mg/kg の用量で単回経口投与した。胆汁、尿、及び糞を 24 時間間隔で投与 48 時間後まで回収し、排泄された放射能を液体シンチレーションカウンターにて測定した。

【結果】投与 48 時間後に胆汁中には投与放射能量の 33.4%±17.3%（7 例の平均値±標準偏差、以下同じ）、尿には 58.0%±15.8%、糞には 2.7%±0.7%、全体で 94.0%±17.3%が回収された。経口投与されたヒドロモルフォンは 9 割以上（平均値で 91.4%）が吸収されていることが示された。

## 6.3 雄性イヌに［$^{14}$C］標識ヒドロモルフォンを単回経口投与後の尿及び糞中排泄

添付資料番号 4.2.2.5-4

【方法】イヌ（雄性ビーグル、3 例）に［$^{14}$C］標識ヒドロモルフォン塩酸塩を 1 mg/kg の用量でカプセル経口投与した。投与後 24 時間間隔で 168 時間後まで尿及び糞を回収し、放射能を液体シンチレーションカウンターにて測定した。

【結果】排泄は速く、投与 48 時間後までに投与量の約 90%が排泄された。投与 168 時間後までに尿に 50.2%±11.3%（3 例の平均値±標準偏差、以下同じ）、糞に 43.7%±3.3%が回収された。

## 7. 薬物動態学的薬物相互作用

ヒト試料を用いた in vitro 薬物動態学的薬物相互作用試験は、2.7.2 臨床薬理概要に記載した。

## 8. その他の薬物動態試験

その他の薬物動態試験は実施していない。

## 9. 考察及び結論

体内動態を検討したいずれの非臨床動物でも、血漿中主代謝物は H3G であった。代謝酵素の推定あるいは同定に関する試験は実施していないが、ヒトの 3 位グルクロン酸抱合反応に寄与する酵素は UGT2B7 と報告されている[1]。イヌの血漿及び糞中主代謝物として H3G が検出されたことから、経口投与後、肝臓に入ったヒドロモルフォンはグルクロン酸抱合され、一部は血漿中に移行するが、残りは胆汁排泄されると考えられた。ラットに［$^{14}$C］標識体を経口投与後、胆汁中放射能は平均回収率として 33.4%あったことから、ラットでもイヌと同様、H3G の一部は胆汁に排泄されていると推察された。ラット及びイヌにヒドロモルフォンを経口投与後、血漿中濃度推移が二相性を示す（早い時点では一過性に血漿中濃度が低下するが、その後、消失の遅い時点が認められる）理由として胆汁として排泄された H3G（加えて、イヌの場合は 3 位硫酸抱合体）の一部が腸内細菌により加水分解され、ヒドロモルフォンに戻り、再度吸収される腸肝循環が推察される。

ヒドロモルフォンのヒトでの血漿中主代謝物である H3G は、動物（ラット、ウサギ、イヌ）でも血漿中に曝露されていることが確認された。加えて ICH M3 の Questions and Answers (R2) に示された、安全性を担保すべき代謝物の例外対象（水酸基のグルクロン酸抱合体）とされている代謝物であるため、毒性試験は不要と判断した。2 番目に高い血漿中曝露を示したヒドロモルフォン-3-グルコシドは、国内臨床試験でヒドロモルフォン及び H3G とともに血漿中濃度が測定された（5.3.3.1-1）。その結果を表 2.6.4.9-1 に示す。これら 3 化合物の血漿中曝露量の和に対するヒドロモルフォン-3-グルコシドの血漿中曝露量は 10%未満であり、安全性を担保する対象とならないことが確認されたため、毒性試験は不要と判断した。また、ヒト血漿中の他の代謝物（ジヒドロモルフィン-6-グルクロニド、ジヒドロモルフィン-6-グルコシド）は、表 2.6.4.5-1 に示されるようにヒドロモルフォン-3-グルコシドより低値であり、安全性を担保する対象とならないため、毒性試験は不要と判断した。

表 2.6.4.9-1　日本人健常者にヒドロモルフォン錠 4 mg、ヒドロモルフォン徐放錠 6 mg を経口投与後のヒドロモルフォン、ヒドロモルフォン-3-グルクロニド、及びヒドロモルフォン-3-グルコシドの血漿中曝露量とその割合

| 製剤 | 代謝物名 | 分子量 | AUClast | | Ratio [a] (%) |
|---|---|---|---|---|---|
| | | | ng·h/mL | pmol·h/mL | |
| ヒドロモルフォン錠 4 mg | ヒドロモルフォン | 285.34 | 10.3 | 36.1 | 4.1 |
| | ヒドロモルフォン-3-グルクロニド | 461.46 | 360 | 780 | 88.2 |
| | ヒドロモルフォン-3-グルコシド | 447.48 | 30.4 | 67.9 | 7.7 |
| ヒドロモルフォン徐放錠 6 mg | ヒドロモルフォン | 285.34 | 19.2 | 67.3 | 4.3 |
| | ヒドロモルフォン-3-グルクロニド | 461.46 | 643 | 1393 | 88.5 |
| | ヒドロモルフォン-3-グルコシド | 447.48 | 51.0 | 114 | 7.2 |

a: モル濃度換算した各代謝物 AUClast の和を分母とした際の比

放射性同位体を用いたラット分布試験にて、雄性ラットでの呼気中排泄率が 16.3%であった。投与された［$^{14}$C］標識ヒドロモルフォンの標識部位は N-メチル部分であることから、以下のような代謝が起こっていると考えられた。

$$R\text{-}N^{14}CH_3 \rightarrow R\text{-}N^{14}CH_2OH \rightarrow R\text{-}N^{14}COOH \rightarrow R\text{-}NH + {}^{14}CO_2$$

雌性ラットでの呼気中排泄率は 1%未満であったことから、上記の代謝反応は雌性ラットではほとんど起こっていないと考えられた。ヒドロモルフォン塩酸塩服用癌患者の尿に R-NH（Norhydromorphone）が観察されたが極微量であったとの報告[2]があることから、ヒトでは雌性ラットと同様に、この代謝反応はほとんど起こっていないと考えられた。

## 10. 参考文献一覧

1. Radominska-Pandya A, Czernik PJ, Little JM, et al. Structural and functional studies of UDP-glucuronosyltransferases. Drug Metab Rev. 1999;31(4):817-99.
2. Zheng M, McErlane KM, Ong MC. Hydromorphone metabolites: isolation and identification from pooled urine samples of a cancer patient. Xenobiotica. 2002;32(5):427-39.

# 目次

1. 薬物動態試験: 一覧表 ..... 2
2. 分析方法及びバリデーション試験 ..... 6
3A. 薬物動態試験: 吸収: 単回投与: 雄ラット ..... 7
3B. 薬物動態試験: 吸収: 単回投与: 雌ラット ..... 8
3C. 薬物動態試験: 吸収: 単回投与: ビーグル犬 ..... 9
4. 薬物動態試験: 吸収: 反復投与 ..... 10
5A. 薬物動態試験: 分布: 有色ラットでのオートラジオグラフィー ..... 11
5B. 薬物動態試験: 分布: 有色ラット　摘出法（眼のみ） ..... 13
6. 薬物動態試験: 蛋白結合 ..... 14
7A. 薬物動態試験: 妊娠又は授乳動物における試験: ラット胎盤移行性 ..... 15
7B. 薬物動態試験: 妊娠又は授乳動物における試験: ウサギ胎盤移行性 ..... 16
7C. 薬物動態試験: 妊娠又は授乳動物における試験: ラット乳汁への分布 ..... 17
8. 薬物動態試験: その他の分布試験 ..... 18
9A. 薬物動態試験: 代謝: In Vivo: ヒト、ラット、及びウサギの血漿並びにヒト尿中の代謝物同定 ..... 19
9B. 薬物動態試験: 代謝: In Vivo: イヌ血漿、尿、及び糞中代謝物同定 ..... 21
10. 薬物動態試験: 代謝：In Vitro ..... 22
11. 薬物動態試験: 推定代謝経路 ..... 23
12. 薬物動態試験: 薬物代謝酵素の誘導／阻害 ..... 24
13A. 薬物動態試験: 排泄: 雄ラット単回投与 ..... 25
13B. 薬物動態試験: 排泄: 雌ラット単回投与 ..... 26
13C. 薬物動態試験: 排泄: 雄イヌ単回投与 ..... 27
14. 薬物動態試験: 排泄: 胆汁中: 雄ラット単回投与 ..... 28
15. 薬物動態試験: 薬物相互作用 ..... 29
16. 薬物動態試験: その他 ..... 30

## 1. 薬物動態試験: 一覧表（1/4）

被験物質: ヒドロモルフォン塩酸塩

| 試験の種類 | 試験系 | 被験物質 | 投与方法 | 実施施設 | 報告書番号 | 資料番号 |
|---|---|---|---|---|---|---|
| 吸収 | | | | | | |
| Pharmacokinetics and Plasma Concentrations of Hydromorphone in Plasma of Male Han Wister Rats after Administration of a Single Oral or Intravenous Dose of Hydromorphone | Male rat | ヒドロモルフォン塩酸塩 | 経口と静脈内 | [redacted], UK | DT[redacted]011 | 4.2.2.2-1 |
| Pharmacokinetics and Plasma Concentrations of Hydromorphone in Plasma of Female Han Wister Rats after Administration of a Single Oral or Intravenous Dose of Hydromorphone | Female rat | ヒドロモルフォン塩酸塩 | 経口と静脈内 | [redacted], UK | DT[redacted]018 | 4.2.2.2-2 |
| Investigation of the Plasma Pharmacokinetics of Hydromorphone in Male Beagle Dogs after Administration of a Single Oral or Intravenous Dose of Hydromorphone | Male beagle dog | ヒドロモルフォン塩酸塩 | 経口と静脈内 | [redacted], UK | DT[redacted]020 | 4.2.2.2-3 |

## 1. 薬物動態試験: 一覧表（2/4）

被験物質: ヒドロモルフォン塩酸塩

| 試験の種類 | 試験系 | 被験物質 | 投与方法 | 実施施設 | 報告書番号 | 資料番号 |
|---|---|---|---|---|---|---|
| 分布 | | | | | | |
| The Distribution of Radiolabelled Material in Tissues and its Persistence in the Eye of Male Pigmented Rats following a Single Oral Dose of [$^{14}$C]Hydromorphone | Male pigmented rat | [$^{14}$C]標識ヒドロモルフォン塩酸塩 | 経口 | [redacted], UK | DT[redacted]025 | 4.2.2.3-1 |
| Investigation of the Extent of In Vitro Binding of [$^{14}$C]Hydromorphone to Animal and Human Plasma Proteins | Plasma (rat, dog, human) | [$^{14}$C]標識ヒドロモルフォン塩酸塩 | In vitro | [redacted], UK | DT[redacted]021 | 4.2.2.3-2 |
| Placental Transfer of Radiolabelled Material in Pregnant Charles River Wistar Rats following Administration of a Single Oral Dose [$^{14}$C]Hydromorphone Hydrochloride | Pregnant rat | [$^{14}$C]標識ヒドロモルフォン塩酸塩 | 経口 | [redacted], UK | DT[redacted]033 | 4.2.2.3-3 |
| Placental Transfer of Radiolabelled Material in Pregnant Rabbits following Administration of a Single Oral Dose [$^{14}$C]Hydromorphone Hydrochloride | Pregnant rabbit | [$^{14}$C]標識ヒドロモルフォン塩酸塩 | 経口 | [redacted], UK | DT[redacted]034 | 4.2.2.3-4 |
| The Transfer of Radiolabelled Material into the Milk of Rats following Administration of a Single Oral Dose of [$^{14}$C]Hydromorphone Hydrochloride | Female rat | [$^{14}$C]標識ヒドロモルフォン塩酸塩 | 経口 | [redacted], UK | DT[redacted]037 | 4.2.2.3-5 |

## 1. 薬物動態試験: 一覧表（3/4）

被験物質: ヒドロモルフォン塩酸塩

| 試験の種類 | 試験系 | 被験物質 | 投与方法 | 実施施設 | 報告書番号 | 資料番号 |
|---|---|---|---|---|---|---|
| 代謝 | | | | | | |
| Hydromorphone Metabolites Identified by LC/MS Analysis from Different Biological Samples | Plasma (human, rabbit, rat), urine (human), human hepatocytes | ヒドロモルフォン塩酸塩 | 経口 | [redacted], USA | PKDM HD09[redacted]-metab.001 | 4.2.2.4-1 |
| An Investigation of the Metabolic Profile in Urine, Feces and Plasma of Male Beagle Dogs after Administration of a Single Oral Dose of [$^{14}$C]Hydromorphone Hydrochloride | Male beagle dog | [$^{14}$C]標識ヒドロモルフォン塩酸塩 | 経口 | [redacted], UK | DT[redacted]043 | 4.2.2.4-2 |
| 排泄 | | | | | | |
| Excretion of Radiolabelled Material after the Administration of a Single Oral Dose of [$^{14}$C]Hydromorphone to Male Rats | Male rat | [$^{14}$C]標識ヒドロモルフォン塩酸塩 | 経口 | [redacted], UK | DT[redacted]018 | 4.2.2.5-1 |
| Excretion of Radiolabelled Material after the Administration of a Single Oral Dose of [$^{14}$C]Hydromorphone to Female Rats | Female rat | [$^{14}$C]標識ヒドロモルフォン塩酸塩 | 経口 | [redacted], UK | DT[redacted]031 | 4.2.2.5-2 |
| Biliary Excretion of Radiolabelled Material in the Male Charles River Wistar Rat following the Administration of a Single Oral Dose of [$^{14}$C]Hydromorphone | Male rat | [$^{14}$C]標識ヒドロモルフォン塩酸塩 | 経口 | [redacted], UK | DT[redacted]029 | 4.2.2.5-3 |

## 1. 薬物動態試験: 一覧表（4/4）

被験物質: ヒドロモルフォン塩酸塩

| 試験の種類 | 試験系 | 被験物質 | 投与方法 | 実施施設 | 報告書番号 | 資料番号 |
|---|---|---|---|---|---|---|
| 排泄（続き） | | | | | | |
| Excretion of Radioactivity after Single Oral Administration of $^{14}$C-labelled Hydromorphone to dogs | Male beagle dog | [$^{14}$C]標識ヒドロモルフォン塩酸塩 | 経口 | [redacted] Germany | MPF/DDM [redacted]54 | 4.2.2.5-4 |
| 薬物動態学的薬物相互作用 | | | | | | |
| 該当なし | | | | | | |
| その他 | | | | | | |
| 該当なし | | | | | | |

## 2. 分析方法及びバリデーション試験

該当する試験はない。

## 3A. 薬物動態試験: 吸収: 単回投与: 雄ラット

Test Article: Hydromorphone hydrochloride
Location in CTD: 4.2.2.2-1
Report No. DT[redacted]011

| Animal species (strain) | | Rat (Han Wistar) | | |
|---|---|---|---|---|
| Sex (male or female)/ n | | Male/n = 5 to 6 for each time point of each dosing group | | |
| Feeding | | Fasted | | |
| Test substance | | Hydromorphone hydrochloride | | |
| Route of administration | | Oral | | Intravenous |
| Solvent for dosing | | Distilled water | | 0.9% (w/v) saline |
| Dose (mg/kg of the free base) | | 7 and 14 | | 1 |
| Sample | | Plasma | | |
| Analyte/Analytical method | | Hydromorphone/LC-MS | | |
| Sampling time | | 0.5, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 12, 24, 48, and 72 h post-dose | | 0.25, 0.5, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 12, 24, and 48 h post-dose |
| PK parameter | | Oral dose (mg/kg) | | Intravenous dose (mg/kg) |
| | | 7 | 14 | 1 |
| AUClast | (ng·h/mL) | 166 | 424 | 267 |
| AUCinf | (ng·h/mL) | 219 | 459 | 268 |
| Cmax | (ng/mL) | 51.0 | 95.6 | NC |
| Tmax | (h) | 0.5 | 0.5 | NC |
| $T_{1/2\alpha}$ | (h) | 1.7 | 1.5 | 0.9 |
| $T_{1/2\beta}$ | (h) | 8.9 | 7.5 | NC |
| CL | (mL/min/kg) | NC | NC | 62.2 |
| Vz | (L/kg) | NC | NC | 4.92 |
| Bioavailability [a] | (%) | 8.9 | 11 | NC |

NC = not calculated
a: It is supposed to keep linear relationship between dose and AUCinf up to 14 mg/kg after intravenous administration. The calculation is based on AUClast.

## 3B. 薬物動態試験: 吸収: 単回投与: 雌ラット

Test Article: Hydromorphone hydrochloride
Location in CTD: 4.2.2.2-2
Report No. DT[redacted]018

| Animal species (strain) | | Rat (Han Wistar) | | |
|---|---|---|---|---|
| Sex (male or female)/n | | Female/n = 5 to 6 for each time point of each dosing group | | |
| Feeding | | Fasted | | |
| Test substance | | Hydromorphone hydrochloride | | |
| Route of administration | | Oral | | Intravenous |
| Solvent for dosing | | Distilled water | | 0.9% (w/v) saline |
| Dose (mg/kg of the free base) | | 7 and 14 | | 1 |
| Sample | | Plasma | | |
| Analyte/Analytical method | | Hydromorphone/LC-MS | | |
| Sampling time | | 0.5, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 12, 24, 48, and 72 h post-dose | | 0.25, 0.5, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 12, 24, and 48 h post-dose |
| PK parameter | | Oral dose (mg/kg) | | Intravenous dose (mg/kg) |
| | | 7 | 14 | 1 |
| AUClast | (ng·h/mL) | 220 | 553 | 233 |
| AUCinf | (ng·h/mL) | 282 | 681 | 235 |
| Cmax | (ng/mL) | 33.5 | 130 | NC |
| Tmax | (h) | 1 | 0.5 | NC |
| $T_{1/2\alpha}$ | (h) | 1.0 | 2.2 | 1.1 |
| $T_{1/2\beta}$ | (h) | 14.2 | 10.2 | NC |
| CL | (mL/min/kg) | NC | NC | 71.0 |
| Vz | (L/kg) | NC | NC | 6.52 |
| Bioavailability [a] | (%) | 13 | 17 | NC |

NC = not calculated
a: It is supposed to keep linear relationship between dose and AUCinf up to 14 mg/kg after intravenous administration. The calculation is based on AUClast.

## 3C. 薬物動態試験: 吸収: 単回投与: ビーグル犬

Test Article: Hydromorphone hydrochloride
Location in CTD: 4.2.2.2-3
Report No. DT[redacted]020

| Animal species | | Beagle dog | |
|---|---|---|---|
| Sex (male or female)/n | | Male/n = 5 for oral dosing group and n = 6 for intravenous dosing group | |
| Feeding | | Fasted | |
| Test substance | | Hydromorphone hydrochloride | |
| Route of administration | | Oral | Intravenous |
| Solvent for dosing | | Not solution, powder in gelatin capsules | 0.9% (w/v) saline |
| Dose (mg/kg of the free base) | | 1.75 | 0.35 |
| Sample | | Plasma | |
| Analyte/Analytical method | | Hydromorphone/LC-MS | |
| Sampling time | | 0.5, 1, 1.5, 2, 2.5, 3, 4, 6, 8, 10, and 24 h post-dose | 0.08, 0.25, 0.5, 1, 1.5, 2, 2.5, 4, 6, 8, 10, and 24 h post-dose |
| PK parameter | | Oral dose (mg/kg) | Intravenous dose (mg/kg) |
| | | 1.75 | 0.35 |
| AUClast | (ng·h/mL) | 36.4 | 70.7 |
| AUCinf | (ng·h/mL) | 52.3 | 72.8 |
| Cmax | (ng/mL) | 12.5 | NC |
| Tmax | (h) | 1 | NC |
| $T_{1/2\alpha}$ | (h) | 1.4 | 0.9 |
| $T_{1/2\beta}$ | (h) | 6.7 | NC |
| CL | (mL/min/kg) | NC | 80.1 |
| Vz | (L/kg) | NC | 6.18 |
| Bioavailability [a] | (%) | 10 | NC |

NC = not calculated
a: It is supposed to keep linear relationship between dose and AUCinf up to 1.75 mg/kg after intravenous administration. The calculation is based on AUClast.

## 4. 薬物動態試験: 吸収: 反復投与

毒性試験の概要表 2.6.7.3 を参照

## 5A. 薬物動態試験: 分布: 有色ラットでのオートラジオグラフィー（1/2）

Test Article: Hydromorphone hydrochloride
Location in CTD: 4.2.2.3-1
Report No. DT[redacted]025

| Animal species (strain) | Rat (PVG, pigmented) | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| Sex (male or female)/n | Male/n = 1 for each time point | | | | | |
| Feeding | Fasted | | | | | |
| Test substance / Specific radioactivity | [$^{14}$C]Hydromorphone hydrochloride/1.236 MBq/mg | | | | | |
| Route of administration | Oral | | | | | |
| Solvent for dosing | Distilled water | | | | | |
| Dose (mg/kg of the free base) | 7 | | | | | |
| Detection / Analytical method | $^{14}$C, radioactivity/detection by X-ray film and quantification by image analysis system | | | | | |
| Sampling time | 1, 4, 8, 24, 72, and 168 h post-dose | | | | | |
| Tissue or organ | Concentration of radioactivity in tissues (µg eq./g) | | | | | |
| | 1 h | 4 h | 8 h | 24 h | 72 h | 168 h |
| Adrenal gland | 0.85 | 0.73 | 0.73 | 0.54 | 0.29 | 0.15 (<0.01%) |
| Blood (in heart) | 0.73 | 0.70 | 0.50 | 0.30 | 0.12 | 0.10 |
| Bone marrow | 0.67 | 0.71 | 1.11 | 0.81 | 0.35 | 0.23 (0.02%) |
| Brain | 0.63 | 0.60 | 0.18 | <0.23 | 0.11 | 0.13 (0.02%) |
| Brown fat | 0.63 | 0.39 | 0.34 | 0.61 | 0.32 | 0.17 |
| Heart muscle | 0.55 | 0.49 | 0.34 | 0.28 | 0.13 | 0.15 (0.01%) |
| Kidney | 3.08 | 1.13 | 1.02 | 0.46 | 0.26 | 0.22 (0.03%) |
| Liver | 2.96 | 2.13 | 2.44 | 1.26 | 0.74 | 0.45 (0.43%) |
| Lung | 0.76 | 0.70 | 0.59 | 0.37 | 0.14 | 0.12 (0.01%) |
| Muscle (skeletal) | 0.44 | 0.20 | 0.22 | <0.18 | 0.10 | 0.18 (1.51%) |

< : Less than limit of quantification for that film.
(%): % of dose administered to that animal.

## 5A. 薬物動態試験: 分布: 有色ラットでのオートラジオグラフィー（2/2）

Test Article: Hydromorphone hydrochloride
Location in CTD: 4.2.2.3-1
Report No. DT[redacted]025

| Tissue or organ (continued) | Concentration of radioactivity in tissues (µg eq./g) | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | 1 h | 4 h | 8 h | 24 h | 72 h | 168 h |
| Pancreas | 1.17 | 1.67 | 0.81 | 0.43 | 0.21 | 0.19 (0.01%) |
| Spleen | 1.03 | 0.55 | 0.73 | 0.48 | 0.25 | 0.17 (0.01%) |
| Testes | 0.54 | 0.49 | 0.18 | 0.27 | 0.17 | 0.23 (0.04%) |
| Thymus | 0.61 | 0.59 | 0.50 | 0.68 | 0.40 | 0.19 (0.01%) |
| Thyroid gland | 0.65 | 0.75 | 0.50 | 0.30 | 0.16 | 0.15 (<0.01%) |

< : Less than limit of quantification for that film.
(%): % of dose administered to that animal.

## 5B. 薬物動態試験: 分布: 有色ラット　摘出法（眼のみ）

Test Article: Hydromorphone hydrochloride
Location in CTD: 4.2.2.3-1
Report No. DT[redacted]025

| Animal species (strain) | Rat (PVG, pigmented) | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Sex (male or female)/n | Male/n = 2 for each time point | | | | | | | | |
| Feeding | Fasted | | | | | | | | |
| Test substance/Specific radioactivity | [$^{14}$C]Hydromorphone hydrochloride/1.236 MBq/mg | | | | | | | | |
| Route of administration | Oral | | | | | | | | |
| Solvent for dosing | Distilled water | | | | | | | | |
| Dose (mg/kg of the free base) | 7 | | | | | | | | |
| Detection/Analytical method | $^{14}$C, radioactivity in the eye extracted/liquid scintillation counting of the trapped combustion products | | | | | | | | |
| Sampling time | 1, 4, 8, 24, 72, 168, 360, 672, and 1200 h post-dose | | | | | | | | |
| Tissue or organ | Concentration of radioactivity in tissues (μg eq./g) | | | | | | | | |
| | 1 h | 4 h | 8 h | 24 h | 72 h | 168 h | 360 h | 672 h | 1200 h |
| Eyeball | 0.45 | 0.48 | 0.52 | 0.50 | 0.36 | 0.29 | 0.18 | 0.14 | 0.09 (0.001%) |

Results are expressed as mean of two eyes (n = 2)
(%) : % of dose administered to animal which remained in the tissue.

## 6. 薬物動態試験: 蛋白結合

Test Article: Hydromorphone hydrochloride
Location in CTD: 4.2.2.3-2
Report No. DT[redacted]021

| Assay | | In vitro | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| Sample | | Plasma (rat, dog, human), human albumin solution, and α1-acid glycoprotein solution | | | | |
| Sample | | Rat plasma (pool) | Dog plasma (pool) | Human plasma | Human albumin (5%) | Human α1-acid glycoprotein (0.07%) |
| Number/concentration | | n = 1 | n = 1 | n = 4 | n = 1 | n = 1 |
| Test substance/Specific radioactivity | | [$^{14}$C]Hydromorphone hydrochloride/1.236 MBq/mg | | | | |
| Substrate concentration (ng/mL) | | 200, 1000, and 2000 | 30, 150, and 300 | 10, 50, and 100 | 10, 50, and 100 | 10, 50, and 100 |
| Assay method | | Equilibrium dialysis | | | | |
| Detection/Analytical method | | $^{14}$C, radioactivity/Liquid scintillation counting | | | | |
| Substrate concentration (ng/mL) | | Protein binding ratio (%) | | | | |
| | | Rat plasma | Dog plasma | Human plasma | Human albumin | Human α1-acid glycoprotein |
| [$^{14}$C]Hydromorphone | 10 | NA | NA | 30 | 15.2 | 3.0 |
| | 30 | NA | 12 | NA | NA | NA |
| | 50 | NA | NA | 24 | 11.7 | 3.4 |
| | 100 | NA | NA | 27 | 9.3 | 0.3 |
| | 150 | NA | 12 | NA | NA | NA |
| | 200 | 18 | NA | NA | NA | NA |
| | 300 | NA | 12 | NA | NA | NA |
| | 1000 | 17 | NA | NA | NA | NA |
| | 2000 | 17 | NA | NA | NA | NA |

NA: Not applicable

## 7A. 薬物動態試験: 妊娠又は授乳動物における試験: ラット胎盤移行性

Test Article: Hydromorphone hydrochloride
Location in CTD: 4.2.2.3-3
Report No. DT[redacted]033

| Animal species (strain) | Rat (Wistar) |
|---|---|
| Sex (male or female)/n | Female (Day 17 of gestation)/n = 3 for each time point |
| Feeding | Fasted |
| Test substance/Specific radioactivity | [$^{14}$C]Hydromorphone hydrochloride/1.236 MBq/mg |
| Route of administration | Oral |
| Solvent for dosing | Distilled water |
| Dose (mg/kg as the free base) | 1.56 |
| Sample | Plasma and fetus |
| Detection/Analytical method | $^{14}$C, radioactivity/Liquid scintillation counting of the trapped combustion products |
| Sampling time | 2 and 24 h post-dose |

Summary of results

| | Tissue | Concentration (μg equivalent/g) [a] | |
|---|---|---|---|
| | | 2 h | 24 h |
| Day 17 of pregnancy | Fetus | 0.05±0.01 | 0.02 [b] |
| | Maternal plasma | 0.60±0.10 | 0.03±0.01 |
| | Ratio of mean values of fetus and maternal plasma (fetus/plasma) | 0.08 | 0.67 |

a: The values are expressed as mean ± standard deviation of 3 animals.
b: Standard deviation is less than 0.01.

## 7B. 薬物動態試験: 妊娠又は授乳動物における試験: ウサギ胎盤移行性

Test Article: Hydromorphone hydrochloride
Location in CTD: 4.2.2.3-4
Report No. DT[redacted]034

| Animal species (strain) | Rabbit (New Zealand White) |
|---|---|
| Sex (male or female)/n | Female (Day 19 of gestation)/n = 3 for each time point |
| Feeding | Fed |
| Test substance/Specific radioactivity | [$^{14}$C]Hydromorphone hydrochloride/561.4 kBq/mg |
| Route of administration | Oral |
| Solvent for dosing | Distilled water |
| Dose (mg/kg as the free base) | 6.25 |
| Sample | Plasma and fetus |
| Detection/Analytical method | $^{14}$C, radioactivity/Liquid scintillation counting of the trapped combustion products |
| Sampling time | 2 and 72 h post-dose |

Summary of results

| | Tissue | Concentration (μg equivalent/g) [a] | | Dose in Fetus (%) | |
|---|---|---|---|---|---|
| | | 2 h | 72 h | 2 h | 72 h |
| Day 19 of pregnancy | Fetus | 0.18±0.03 | 0.04 [b] | 0.01 | 0.01 |
| | Maternal plasma | 2.69±0.41 | 0.02±0.01 | NA | NA |
| | Ratio of mean values of fetus and maternal plasma (fetus/plasma) | 0.07 | 2.0 | NA | NA |

a: The values are expressed as mean±standard deviation of 3 animals.
b: Standard deviation is less than 0.01.
NA: Not applicable

## 7C. 薬物動態試験: 妊娠又は授乳動物における試験: ラット乳汁への分布

Test Article: Hydromorphone hydrochloride
Location in CTD: 4.2.2.3-5
Report No. DT[redacted]037

| Animal species (strain) | Rat (CD) | | |
|---|---|---|---|
| Sex (male or female)/n | Female (Day 12 of lactation)/n = 3 for each time point | | |
| Feeding | Fed | | |
| Test substance/Specific radioactivity | [$^{14}$C]Hydromorphone hydrochloride/1.236 MBq/mg | | |
| Route of administration | Oral | | |
| Solvent for dosing | Distilled water | | |
| Dose (mg/kg as the free base) | 1.56 | | |
| Sample | Milk and plasma | | |
| Detection/Analytical method | $^{14}$C, radioactivity/Liquid scintillation counter | | |
| Sampling point | 1, 3, 6, and 24 h post-dose | | |
| Sampling time (h) | Radioactivity concentration (μg eq. /g) | | |
| | Milk | Plasma | Milk:plasma ratio |
| 1 | 0.06 [a] | 0.65±0.02 | 0.10±0.04 |
| 3 | 0.08 [a] | 0.28±0.04 | 0.28±0.06 |
| 6 | 0.07±0.02 | 0.11±0.02 | 0.65±0.31 |
| 24 | 0.02 [a] | 0.01 [a] | 1.80±0.28 |

Mean±standard deviation, n = 3
a: Standard deviation is less than 0.01.

## 8. 薬物動態試験: その他の分布試験

該当する試験はない。

## 9A. 薬物動態試験: 代謝: In Vivo: ヒト、ラット、及びウサギの血漿並びにヒト尿中の代謝物同定（1/2）

Test Article: Hydromorphone hydrochloride
Location in CTD: 4.2.2.4-1
Report No. PKDM HD09[redacted]metab.001

| Animal species | Human | Human | Rat | Rabbit | Human |
|---|---|---|---|---|---|
| Source of sample | Single dose, Study No. HD[redacted]-0505 | Multiple dose, Study No. HD[redacted]-0702 | Embryo-fetal development study, Study No. DSE-176-GLP | Embryo-fetal development study, Study No. DSE-178-GLP | Clinical efficacy in chronic cancer pain Study No. 014.002 |
| Route of administration | Oral | Oral | Oral | Oral | Oral |
| Dose | 6 mg | 12 mg once daily for controlled-release, 3 mg Q6H for immediate-release | 1, 5, and 10 mg/kg/day | 10, 25, and 50 mg/kg/day | 36 mg q12h |
| Detection | Mass | | | | |
| Analytical method | LC-MS, LC-MS/MS | | | | |
| Sample | Plasma | Plasma | Plasma | Plasma | Urine from one subject |
| Sampling time | Pooling plasma samples collected at 0.25, 0.5, 0.75, 1, 1.5, 2 h from 12 subjects after oral administration of immediate-release formulation | Pooling plasma samples collected at 12.25 h to 24 h at Day 5 from 5 subjects each after oral administration of controlled-release capsules 12 mg once daily and immediate-release 3 mg Q6H | No description regarding sampling time in this report. | No description regarding sampling time in this report. | No description regarding sampling time in this report. |

## 9A. 薬物動態試験: 代謝: In Vivo: ヒト、ラット、及びウサギの血漿並びにヒト尿中の代謝物同定（2/2）

Test Article: Hydromorphone hydrochloride
Location in CTD: 4.2.2.4-1
Report No. PKDM HD09[redacted]-metab.001

| | |
|---|---|
| Summary of results | In human plasma and urine, unchanged form and 4 major metabolites (hydromorphone-3-glucuronide, hydromorphone-3-glucoside, dihydromorphine-6-glucuronide, and dihydromorphine-6-glucoside) and 2 minor metabolites (dihydromorphine and dihydro-iso-morphine) were identified. In rabbit plasma, unchanged form and all the human metabolites were detected. In rats plasma, however, 2 glucoside metabolites (hydromorphone-3-glucoside and dihydromorphine-6-glucoside) were not detected. |

## 9B. 薬物動態試験: 代謝: In Vivo: イヌ血漿、尿、及び糞中代謝物同定

Test Article: Hydromorphone hydrochloride
Location in CTD: 4.2.2.4-2
Report No. DT[redacted]043

| Animal species | Beagle dog | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Sex (male or female)/n | Male/n = 3 | | | | | | |
| Feeding | Not available[a] | | | | | | |
| Test substance | [$^{14}$C]Hydromorophone hydrochloride | | | | | | |
| Route of administration | Oral | | | | | | |
| Solvent for dosing | No solvent, powder in capsule | | | | | | |
| Dose (mg/kg as the free base) | 1 | | | | | | |
| Sample | Pooled plasma, urine, and feces | | | | | | |
| Detection | $^{14}$C, radioactivity | | | | | | |
| Analytical method | Radio-HPLC, LC-MS | | | | | | |
| Sampling time | Plasma, pooled at 2 h post-dose; urine and feces, pooled up to 0 h to 48 h post-dose | | | | | | |
| Summary of results | Component | Reference standard with the same retention time | % of radioactivity in the sample | | | % of the dose | |
| | | | Plasma | Urine | Feces | Urine | Feces |
| | DM1 | Hydromorphone-3-glucuronide | 64.0 | 83.6 | 47.8 | 38.2 | 19.2 |
| | DM2 | Hydromorphone-3-sulphate | 19.5 | 13.6 | 19.6 | 6.2 | 7.9 |
| | DM3 | Hydromorphone | 16.6 | 2.8 | 32.7 | 1.3 | 13.1 |
| | DM1+DM2+DM3 | NA | NA | NA | NA | 45.7 | 40.2 |
| | The DM2 (hydromorphone-3-sulphate) is unique for dogs. The human metabolites (hydromorphone-3-glucoside, dihydromorphine-6-glucuronide, dihydromorphine-6-glucoside, dihydromorphine, and dihydro-iso-morphine) were not detected in dog plasma, urine, and feces. | | | | | | |

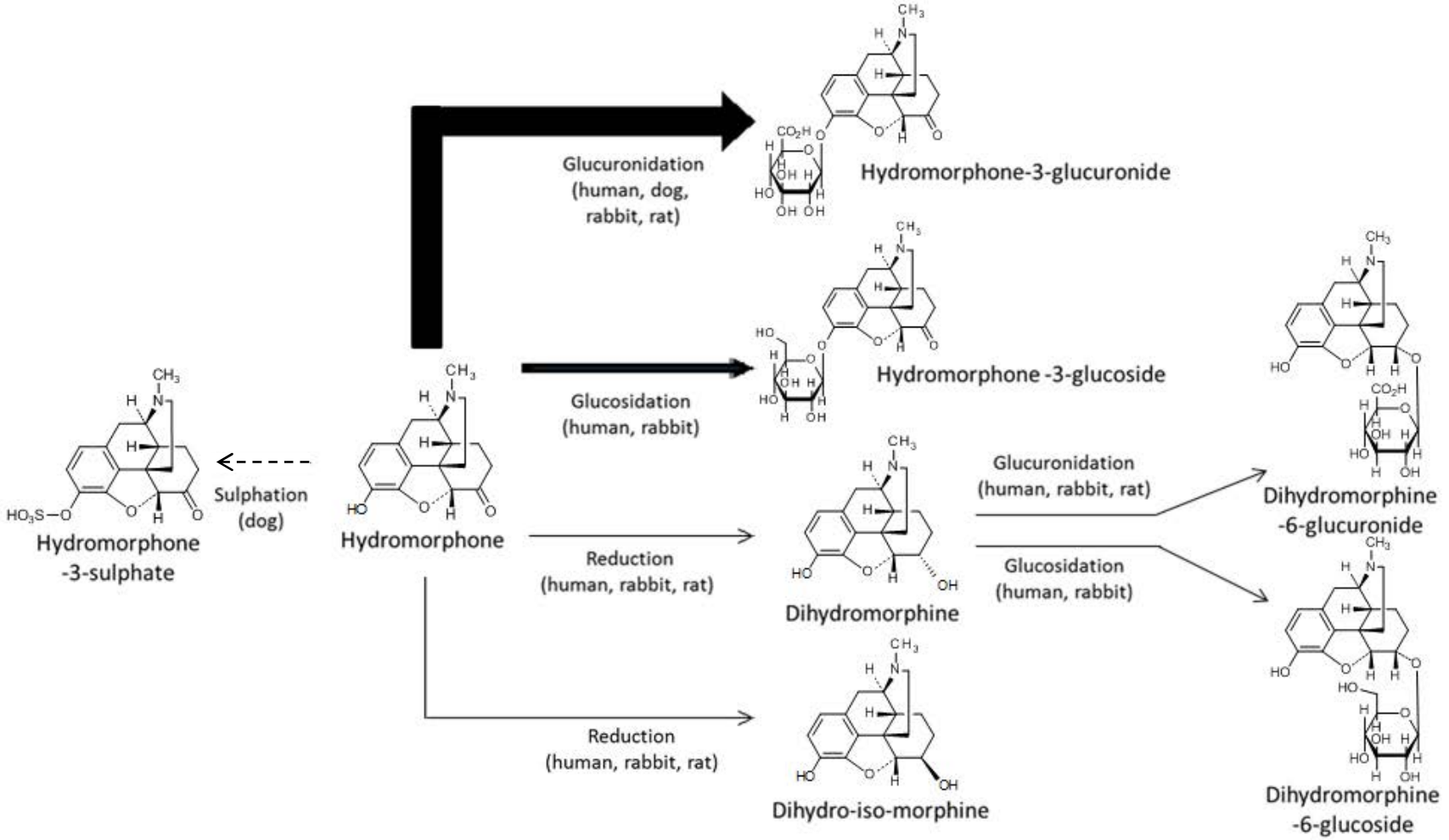
a: No information about feeding condition was available in the report.
NA: Not applicable

## 10. 薬物動態試験: 代謝：In Vitro

ヒト肝細胞の代謝物同定は 2.7.2 を参照。

## 11. 薬物動態試験: 推定代謝経路

ヒト、イヌ、ウサギ、及びラットにヒドロモルフォン経口投与後の血漿サンプル中の代謝物を示す。当該代謝物を認めた動物種を括弧内に示し、ヒト血漿中代謝物としての代謝物量の相関を矢印の太さで図示した。



## 12. 薬物動態試験: 薬物代謝酵素の誘導／阻害

2.7.2 を参照。

## 13A. 薬物動態試験: 排泄: 雄ラット単回投与

Test Article: Hydromorphone hydrochloride
Location in CTD: 4.2.2.5-1
Report No. DT[redacted]018

| Animal species (strain) | Rat (Han Wistar) |
|---|---|
| Sex (male or female)/n | Male/n = 4 |
| Feeding | Fasted |
| Test substance/Specific radioactivity | [$^{14}$C]Hydromorphone hydrochloride/523.94 kBq/mg |
| Route of administration | Oral |
| Solvent for dosing | Distilled water |
| Dose (mg/kg as free base) | 7 |
| Sample | Urine, feces, expired air, carcass, and gastrointestinal tract with contents |
| Detection/Analytical method | $^{14}$C, radioactivity/Liquid scintillation counting |
| Sampling point | Urine and feces; 0 h to 24 h, 24 h to 48 h, 48 h to 72 h, 72 h to 96 h, 96 h to 120 h, 120 h to 144 h, and 144 h to 168 h post-dose<br>Expired air; 0 h to 24 h, 24 h to 48 h, 48 h to 72 h, and 72 h to 96 h post-dose<br>Carcass and gastrointestinal tract with its contents; 168 h post-dose |
| **Sample** | **Excretion of radioactivity** |
| Feces [a] | 23.7 (7.2) |
| Urine [a] | 51.1 (2.5) |
| Expired air [b] | 16.3 (3.7) |
| Carcass | 1.2 (0.3) |
| Gastrointestinal tract with contents | 0.2 (<0.1) |
| Total | 92.5 (6.6) |

Data are expressed as mean (standard deviation) of % of dose from 4 animals.
a: Sampling time for recovery was up to 168 h.
b: Sampling time for recovery was up to 96 h.

## 13B. 薬物動態試験: 排泄: 雌ラット単回投与

Test Article: Hydromorphone hydrochloride
Location in CTD: 4.2.2.5-2
Report No. DT[redacted]031

| Animal species (strain) | Rat (Han Wistar) |
|---|---|
| Sex (male or female)/n | Female/n = 4 |
| Feeding | Fasted |
| Test substance/Specific radioactivity | [$^{14}$C]Hydromorphone hydrochloride/502.41 kBq/mg |
| Route of administration | Oral |
| Solvent for dosing | Distilled water |
| Dose (mg/kg as free base) | 7 |
| Sample | Urine, feces, expired air, carcass, and gastrointestinal tract with contents |
| Detection/Analytical method | $^{14}$C, radioactivity/Liquid scintillation counting |
| Sampling point | Urine and feces; 0 h to 24 h, 24 h to 48 h, 48 h to 72 h, 72 h to 96 h, 96 h to 120 h, 120 h to 144 h, and 144 h to 168 h post-dose<br>Expired air; 0 h to 24 h, 24 h to 48 h, 48 h to 72 h, and 72 h to 96 h post-dose<br>Carcass and gastrointestinal tract with its contents; 168 h post-dose |
| **Sample** | **Excretion of radioactivity** |
| Feces [a] | 18.7 (5.97) |
| Urine [a] | 63.1 (9.69) |
| Expired air [b] | 0.60 (0.25) |
| Carcass | 0.08 (0.01) |
| Gastrointestinal tract with contents | 0.03 (0.01) |
| Total | 82.4 (14.7) |

Data are expressed as mean (standard deviation) of % of dose from 4 animals.
a: Sampling time for recovery was up to 168 h.
b: Sampling time for recovery was up to 96 h.

## 13C. 薬物動態試験: 排泄: 雄イヌ単回投与

Test Article: Hydromorphone hydrochloride
Location in CTD: 4.2.2.5-4
Report No. MPF/DDM[redacted]54

| Animal species | Beagle dog |
|---|---|
| Sex (male or female)/n | Male/n = 3 |
| Feeding | Not available [a] |
| Test substance/Specific radioactivity | [$^{14}$C]Hydromorphone hydrochloride/33 μCi/mg |
| Route of administration | Oral |
| Solvent for dosing | No solvent, powder in capsule |
| Dose (mg/kg as free base) | 1 |
| Sample | Urine and feces |
| Detection/Analytical method | $^{14}$C, radioactivity/Liquid scintillation counting |
| Sampling point | Urine and feces; 0 h to 24 h, 24 h to 48 h, 48 h to 72 h, 72 h to 96 h, 96 h to 120 h, 120 h to 144 h, and 144 h to 168 h post-dose |
| Summary of results | Excretion was rapid and approximately 90% of the renally and fecally excreted radioactivity was excreted within 48 h after administration. The urinary recovery was 50.2%±11.3% of the dose and the fecal recovery was 43.7%±3.3% of the dose within 168 h after administration. The total recovery in urine and feces was 93.7%±8.6% of dose. These recoveries were expressed as mean and standard deviation of three animals. |

a: No information about feeding condition was available in the report.

## 14. 薬物動態試験: 排泄: 胆汁中: 雄ラット単回投与

Test Article: Hydromorphone hydrochloride
Location in CTD: 4.2.2.5-3
Report No. DT[redacted]029

| Animal species (strain) | Rat (Wistar) |
|---|---|
| Sex (male or female)/n | Male/n = 7 |
| Feeding | Not available [a] |
| Test substance/Specific radioactivity | [$^{14}$C]Hydromorphone hydrochloride/636 kBq/mg for 3 animals and 587 kBq/mg for other 4 animals |
| Route of administration | Oral |
| Solvent for dosing | Distilled water |
| Dose (mg/kg as free base) | 7 |
| Sample | Urine, feces, and bile |
| Detection/Analytical method | $^{14}$C, radioactivity/Liquid scintillation counting |
| Sampling point | Urine, feces, and bile; 0 h to 24 h and 24 h to 48 h post-dose |
| Sample | Excretion of radioactivity[b] |
| Bile | 33.4 (17.3) |
| Urine | 58.0 (15.8) |
| Feces | 2.7 (0.7) |
| Total | 94.0 (17.3) |

Data are expressed as mean and standard deviation of % of dose from 7 animals.
a: No information about feeding condition was available in the report.
b: Sampling time for recovery was up to 48 h.

## 15. 薬物動態試験: 薬物相互作用

2.7.2 を参照。

## 16. 薬物動態試験: その他

該当する試験はない。