# 目次

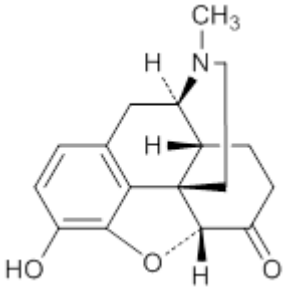
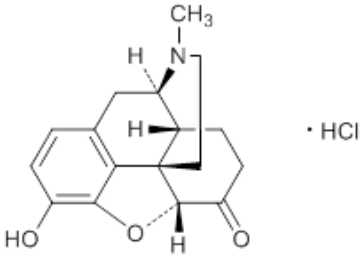
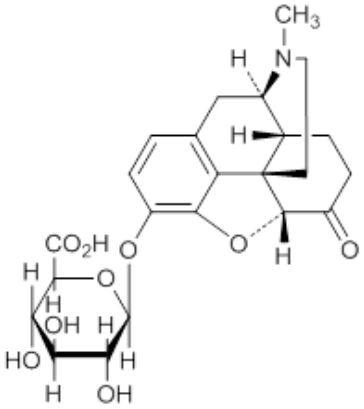
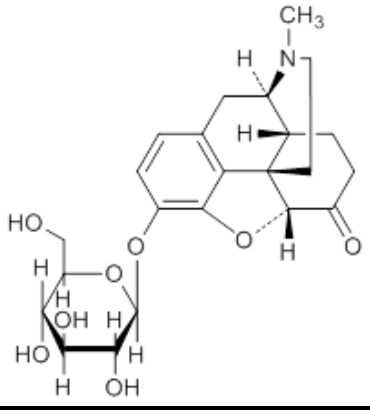
1. 非臨床試験計画概略 ..... 6
1.1 薬理試験 ..... 7
1.2 薬物動態試験 ..... 10
1.3 毒性試験 ..... 12
2. 薬理試験 ..... 14
2.1 効力を裏付ける試験 ..... 14
2.2 副次的薬理試験 ..... 14
2.3 安全性薬理試験 ..... 15
2.4 薬力学的相互作用 ..... 15
3. 薬物動態試験 ..... 16
3.1 吸収 ..... 16
3.2 分布 ..... 16
3.3 代謝 ..... 16
3.4 排泄 ..... 17
3.5 薬物動態学的相互作用 ..... 17
3.6 その他の薬物動態試験 ..... 17
3.7 薬物動態試験のまとめ ..... 17
4. 毒性試験 ..... 19
4.1 単回投与毒性試験 ..... 19
4.2 反復投与毒性試験 ..... 19
4.3 遺伝毒性試験 ..... 20
4.4 生殖発生毒性試験 ..... 20
4.5 局所刺激性試験 ..... 20
4.6 その他の毒性試験 ..... 20
4.7 毒性試験のまとめ ..... 20
5. 総括及び結論 ..... 22
5.1 薬理試験 ..... 22
5.2 薬物動態試験 ..... 22
5.3 毒性試験 ..... 23
6. 参考文献一覧 ..... 25

## 略語一覧

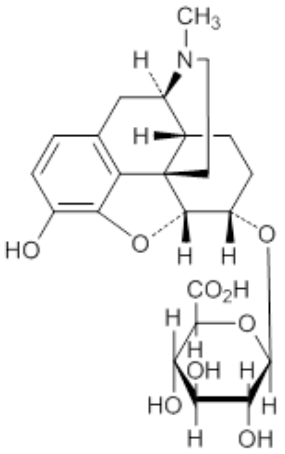
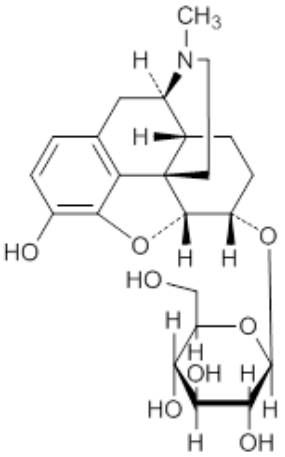
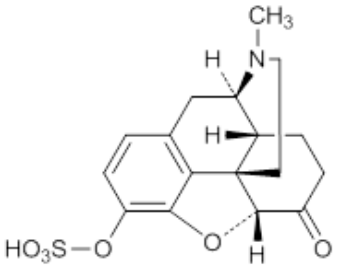
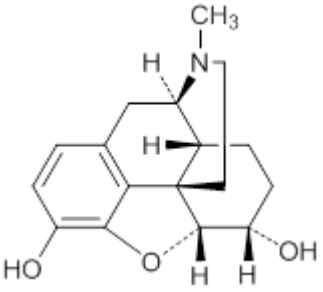
| 略語 | 略していない表現（英） | 略していない表現（日） |
|---|---|---|
| ALT | alanine aminotransferase | アラニンアミノトランスフェラーゼ |
| AUC | area under the plasma concentration-time curve | 血漿中濃度－時間曲線下面積 |
| $AUC_{0\text{-}24h}$ | area under the plasma concentration-time curve up to 24 hours | 投与後 24 時間後までの血漿中濃度－時間曲線下面積 |
| CL | total body clearance | 全身クリアランス |
| Cmax | maximum plasma concentration | 最高血漿中濃度 |
| EU | European Union | 欧州連合 |
| 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 |
| 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 | － |
| 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 |
| $LD_{50}$ | 50% lethal dose | 50%致死量 |
| NOAEL | no observed adverse effect level | 無毒性量 |
| *Tk* | thymidine kinase | チミジンキナーゼ |
| TK | Toxicokinetics | － |
| 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

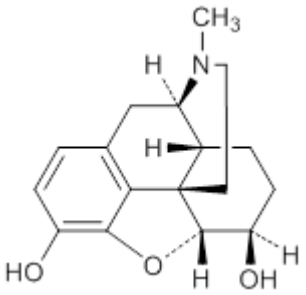
化合物一覧（1/3）

| 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>（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>（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 |  |

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. 非臨床試験計画概略

ヒドロモルフォンはモルヒネから半合成された選択的μオピオイド受容体作動性の強オピオイド鎮痛薬である。これまで欧米を始めとする 41 の国と地域で承認され、1920 年代から長年にわたり臨床で強オピオイド鎮痛薬として使用されている。2010 年に厚生労働省の「医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議」に対し、ヒドロモルフォン開発の学会要望書が提出された。欧米でヒドロモルフォン製剤を販売しているムンディファーマ株式会社に対して開発が要請され、その後、第一三共プロファーマ株式会社及び第一三共株式会社は同剤を共同開発することとし、ムンディファーマ株式会社から開発を引き継いだ。本注射剤はこのヒドロモルフォン塩酸塩を有効成分として製剤化したものである。

ヒドロモルフォン注射剤では、安全性薬理試験を含む薬理試験、及び薬物動態試験は、即放錠及び徐放錠と同一の申請データパッケージに加え、ラットに皮下投与時のデータ及び公表文献を含む。毒性試験の注射剤の申請データパッケージには、即放錠及び徐放錠と同一の成績に加え、[redacted]が実施した局所刺激性試験（参考資料）が含まれる。

安全性薬理試験を含む非臨床薬理試験、非臨床薬物動態試験、及び毒性試験の申請データパッケージは、平成[redacted]年に[redacted]が実施した医薬品[redacted]相談（薬機審長発第[redacted]［平成[redacted]年[redacted]月[redacted]日］）の結果に基づき、さらに新たに実施した試験を加えて構築した。具体的には、安全性薬理試験を含む非臨床薬理試験のデータパッケージは、文献並びに[redacted]及び第一三共株式会社の試験報告書で構築した。

ヒドロモルフォンは古くから使用されており、作用メカニズムなどは十分にわかっていると考えられたことから、成書及び文献情報によるデータパッケージの構築可否を検討した結果、精査した文献情報で申請可能と判断し、本申請ではヒドロモルフォンの非臨床薬理試験の効力を裏付ける試験及び副次的薬理試験は実施せず、代謝物の薬理作用のみ検討した。文献の検索は、PubMed のデータベースを利用して実施した。検索の詳細は 2.4.1.1 に示す。薬物動態試験のデータパッケージは、[redacted]の試験報告書で構築し、毒性試験のデータパッケージは、[redacted]及び第一三共株式会社の試験報告書で構築した。なお、第一三共プロファーマ株式会社及び第一三共株式会社が使用許諾を得た[redacted]の試験報告書は[redacted]年[redacted]（[redacted]）及び[redacted]年[redacted]（[redacted]）[redacted]、[redacted]。[redacted]、[redacted]、[redacted]。そのため、本申請ではこれらの非臨床報告書は参考資料とした。

実験動物に関しては、in vivo 薬物動態試験及び反復投与毒性試験ではラット及びイヌを用いた。ラット及びイヌはいずれもヒドロモルフォン塩酸塩で鎮痛作用を示し、また、毒性試験で広く用いられることから選択した。

日本人 Ph1 単回投与試験（経口剤の DS7113-A-J102 試験）で測定した、ヒドロモルフォン

の主な血漿中代謝物ヒドロモルフォン-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-グルコシドの薬理活性は文献からは得られなかった。そのため、2 つの代謝物の薬理活性（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）を検討する試験を第一三共株式会社で実施した。また、代謝物の毒性試験に関しては、平成[redacted]年に第一三共株式会社が実施した医薬品[redacted]相談（薬機審長発第[redacted]号［平成[redacted]年[redacted]月[redacted]日］）の結果に基づき、ヒドロモルフォン-3-グルコシド塩酸塩の in vitro 遺伝毒性試験を実施した。しかし、日本人 Ph1 単回投与試験では、ヒドロモルフォン-3-グルコシド塩酸塩のヒト血漿中の生成量は日米 EU 医薬品規制調和国際会議（International Conference on Harmonization of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use: ICH）M3R2 ガイドラインで毒性試験が必要とされる総曝露の 10%を超えなかったことから、in vitro 遺伝毒性試験以外の毒性試験は実施しなかった。また、最も多く生成される H3G は、ICH M3R2 ガイドラインで毒性試験が必要ないグルクロン酸抱合体であり、毒性学的懸念がないことから毒性試験は実施しなかった。

ヒドロモルフォン塩酸塩の原薬及び製剤中には、ICH Q3A 及び B ガイドラインで求められている毒性評価が必要な閾値を超える不純物は含まれないことから、不純物の毒性試験は実施しなかった。

非臨床試験の多くはヒドロモルフォン塩酸塩を使用した。本申請では用量、濃度はフリー体（分子量比 ヒドロモルフォンフリー体／ヒドロモルフォン塩酸塩 = 0.8867）で表示した。しかし、[redacted]から入手した報告書の一部では用量・濃度表示が不明な報告書があり、これらは報告書の用量・濃度表示のまま記載した。また、効力を裏付ける薬理試験に用いた文献の一部にも、ヒドロモルフォンの用量・濃度表示がフリー体あるいは塩表示のいずれか明記されていない文献があった。これら文献での用量・濃度表示は、文献での表示のまま記載した。

## 1.1　薬理試験

ヒドロモルフォンの効力を裏付ける試験の文献検索は、表 2.4.1-1 に示す条件で PubMed のデータベースを利用した。その結果、該当する文献は検索式 A で 102 報、検索式 B で 58 報（検索式 A との重複を除く）の計 160 報であった。これら文献の要旨を検討し、オピオイド受容体に対する親和性及びアゴニスト活性並びに動物での鎮痛作用の成績を含む 18 報を対象文献とした。

表 2.4.1-1　効力を裏付ける試験の文献検索条件 [a]

| データベース | PubMed |
|---|---|
| 検索式 A | |
| 条件 | 検索設定でヒト以外の動物に制限、かつ検索フィールドを Title/Abstract に制限 |
| PubMed 検索式 | (hydromorphone OR dihydromorphinone) AND (pain OR nocicepti* OR analgesi* OR antinocicepti*) |
| 不採用条件 | • 総説<br>• 臨床データ<br>• ヒドロモルフォンの薬効薬理に関する内容ではない文献（一般薬理や副作用だけの内容の文献）<br>• 類薬又は徐放製剤だけを使用している文献<br>• 中枢神経系への直接投与又は腹腔内投与の記載しかない文献<br>• 累積的に投与用量を増大させることで得られた用量依存的作用からだけで $ED_{50}$ 値を求めた文献 |
| 検索式 B | |
| 条件 | 検索フィールドを Title/Abstract に制限 |
| PubMed 検索式 | (hydromorphone OR dihydromorphinone) AND (opioid OR mu OR delta OR kappa) AND receptor |
| 不採用条件 | • 総説<br>• 臨床データ<br>• ヒドロモルフォンの薬効薬理に関する内容ではない文献（一般薬理や副作用だけの内容の文献）<br>• 類薬又は徐放製剤だけを使用している文献<br>• 受容体親和性又はアゴニスト活性評価で、オピオイド受容体安定発現細胞ではなく、中枢神経系組織ホモジネートのみを用いた文献 |

a: 検索日 2015 年 6 月 1 日

これらの文献検索で得られた文献を用いて、ヒドロモルフォンの効力を裏付ける試験のうち、in vitro 試験として 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、並びにアゴニスト活性を評価した。また、in vivo 試験として、マウス、ラット、イヌ、及びネコを用いた熱刺激及び化学刺激に対するヒドロモルフォン鎮痛作用を評価した。

これらの文献に加えて、ヒドロモルフォンの代謝物 H3G 及びヒドロモルフォン-3-グルコシド塩酸塩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、ヒドロモルフォンと比較する試験を実施した。

ヒドロモルフォンの副次的薬理試験のうち、オピオイド受容体以外の受容体への結合については、PubMed のデータベースを利用して表 2.4.1-2 に示す条件で文献検索したが、該当する文献は得られなかった。また、μ オピオイド受容体の鎮痛作用以外の副次的薬理作用については、ヒトでの薬理作用に関連する副作用情報の提供を目的に、がん疼痛の薬物療法に関するガイドライン [1] の情報を記載し、新たな試験は実施しなかった。

表 2.4.1-2　副次的薬理試験の文献検索条件 [a]

| | |
|---|---|
| データベース | PubMed |
| 条件 | なし |
| PubMed 検索式 | hydromorphone AND "Binding, Competitive" AND "In Vitro Techniques" AND "Radioisotopes/chemistry" AND "Technology, Pharmaceutical/methods" |
| 不採用条件 | なし |

a: 検索日 2015 年 6 月 1 日

安全性薬理試験として、ヒドロモルフォン塩酸塩の human *ether-a-go-go* related gene（hERG）$K^+$電流に対する in vitro 試験を実施した。また、呼吸、中枢、及び心血管系への影響は、イヌの 4 及び 39 週間反復経口投与毒性試験の中で実施した症状観察、呼吸、血圧、心拍数、及び心電図の検査から評価した。

薬力学的薬物相互作用は、実施しなかった。

ヒドロモルフォン塩酸塩の薬理試験の一覧表を表 2.4.1-3 に示す。

表 2.4.1-3　薬理試験一覧

| 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 |
|---|---|---|---|---|---|
| **薬効を裏付ける試験** | | | | | |
| 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 | 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 | 参考 |
| 文献検索から得た文献 | | | | 4.2.1.1-3 ～20 | 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 | 濃度 | 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 [a] | 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 [a] | 参考 |
| **薬力学的薬物相互作用試験** | | | | | |
| 該当なし | | | | | |

a: GLP 試験

## 1.2　薬物動態試験

ヒドロモルフォン塩酸塩の非臨床薬物動態試験として、吸収、分布、代謝、排泄、及び薬物動態学的薬物相互作用を検討した。一部の試験は[$^{14}$C]標識ヒドロモルフォンで検討した。ヒト試料（ヒト肝ミクロソーム）を用いた薬物動態学的薬物相互作用は 2.7.2 に記載した。

単回投与後の吸収は、ラット及びイヌを用いた経口、静脈内、及び皮下投与試験（公表文献を含む）で評価した。反復経口投与後の吸収は、ラット及びイヌ反復経口投与毒性試験のトキシコキネティクスの成績を用いて評価した。単回経口投与後の組織への分布は、有色ラットを用いた全身オートラジオグラフィー法で評価した。また、妊娠ラット及び妊娠ウサギでの胎盤移行性並びにラットを用いた乳汁移行性も検討した。ヒト及び各種動物の血漿蛋白との結合性を評価した。代謝は、ヒト、ラット、ウサギ、及びイヌの血漿中の代謝物を分析した。排泄は、単回経口投与したラット及びイヌを用いて評価した。

ヒドロモルフォン塩酸塩の薬物動態試験の一覧表を表 2.4.1-4 に示す。

表 2.4.1-4　薬物動態試験一覧（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 |
| Pharmacokinetic Parameters of Hydromorphone and its 3-Glucuronide in Rats Subcutaneously Administered DS-7113b | 雄性ラット | ヒドロモルフォン塩酸塩 | 皮下 | 4.2.2.2-4 | 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 |
| Pharmacokinetics of hydromorphone hydrochloride in healthy dogs | 雄性ビーグル犬 | ヒドロモルフォン塩酸塩 | 皮下、静脈内 | 4.2.2.2-5 | 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 |
| 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 |

表 2.4.1-4　薬物動態試験一覧（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 |
|---|---|---|---|---|---|
| **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、及び 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、2.7.2 に記載

## 1.3　毒性試験

ヒドロモルフォン塩酸塩の毒性試験として、単回投与毒性試験、反復投与毒性試験、遺伝毒性試験、生殖発生毒性試験、局所刺激性試験、及びヒトの主要な代謝物ヒドロモルフォン-3-グルコシドの遺伝毒性試験を実施した。これら毒性試験は、いずれも日本、ドイツ、米国、あるいは経済協力開発機構（Organisation for Economic Co-operation and Development: OECD）の GLP を遵守して実施した。ただし、生殖発生毒性試験のラット及びウサギの胚・胎児発生に関する試験のトキシコキネティクス測定は非 GLP で実施した。また、各試験は厚生労働省、OECD、欧州連合（European Union: EU）、アメリカ食品医薬品局（Food and Drug Administration: FDA）、あるいは ICH の毒性試験ガイドラインに準拠して実施した。反復投与試験はラットでは最長 27 週間、イヌでは最長 39 週間投与して評価した。

本薬のがん原性試験は、遺伝毒性試験の成績からヒドロモルフォン塩酸塩が遺伝毒性を発現する可能性は低いこと、ラット及びイヌの反復投与毒性試験で前がん病変あるいは増殖性変化が認められなかったこと、及び本薬の対象患者ががん患者であることから、実施しなかった。

ヒドロモルフォン塩酸塩の毒性試験の一覧表を表 2.4.1-5 に示す。

表 2.4.1-5　毒性試験一覧（1/2）

| 試験の種類 | 試験系（動物種／系統） | 投与方法 | 投与期間（回復期間） | 被験物質 | 資料番号 | 資料区分 |
|---|---|---|---|---|---|---|
| 単回投与毒性試験 | マウス／NMRI | 経口 | 単回 | ヒドロモルフォン塩酸塩 | 4.2.3.1-1 | 参考 |
| | マウス／NMRI | 静脈内 | 単回 | ヒドロモルフォン塩酸塩 | 4.2.3.1-2 | 参考 |
| | ラット／Wistar | 経口 | 単回 | ヒドロモルフォン塩酸塩 | 4.2.3.1-3 | 参考 |
| | ラット／Wistar | 静脈内 | 単回 | ヒドロモルフォン塩酸塩 | 4.2.3.1-4 | 参考 |
| 反復投与毒性試験 | ラット／Wistar | 経口 | 4 週間（4 週間） | ヒドロモルフォン塩酸塩 | 4.2.3.2-1 | 参考 |
| | ラット／Wistar | 経口 | 27 週間（4 週間） | ヒドロモルフォン塩酸塩 | 4.2.3.2-2 | 参考 |
| | イヌ／ビーグル | 経口 | 4 週間（2 週間） | ヒドロモルフォン塩酸塩 | 4.2.3.2-3 | 参考 |
| | イヌ／ビーグル | 経口 | 39 週間（8 週間） | ヒドロモルフォン塩酸塩 | 4.2.3.2-4 | 参考 |

表 2.4.1-5　毒性試験一覧（2/2）

| 試験の種類 | 試験系（動物種／系統） | 投与方法 | 投与期間（回復期間） | 被験物質 | 資料番号 | 資料区分 |
|---|---|---|---|---|---|---|
| **遺伝毒性試験** | | | | | | |
| 復帰突然変異試験 | ネズミチフス菌、大腸菌 | in vitro | － | ヒドロモルフォン塩酸塩 | 4.2.3.3.1-1 | 参考 |
| 染色体異常試験 | ヒトリンパ球 | in vitro | － | ヒドロモルフォン塩酸塩 | 4.2.3.3.1-2 | 参考 |
| | マウスリンパ腫細胞 L5178Y | in vitro | － | ヒドロモルフォン塩酸塩 | 4.2.3.3.1-3 | 参考 |
| 骨髄小核試験 | マウス／CD-1 | 経口 | 単回 | ヒドロモルフォン塩酸塩 | 4.2.3.3.2-1 | 参考 |
| **がん原性試験** | | | | | | |
| 該当なし | | | | | | |
| **生殖発生毒性試験** | | | | | | |
| 受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験 | ラット／SD | 経口 | 雄性: 交配前 28 日～交配期間を通して 10 週間以上<br>雌性: 交配前 15 日～交配期間通して妊娠 7 日目 | ヒドロモルフォン塩酸塩 | 4.2.3.5.1-1 | 参考 |
| 胚・胎児発生に関する試験 | ラット／SD | 経口 | 妊娠 7～17 日 | ヒドロモルフォン塩酸塩 | 4.2.3.5.2-1 [a] | 参考 |
| | ウサギ／NZW | 経口 | 妊娠 7～20 日 | ヒドロモルフォン塩酸塩 | 4.2.3.5.2-2 [a] | 参考 |
| 出生前及び出生後の発生並びに母体の機能に関する試験 | ラット／SD | 経口 | 妊娠 7 日～出産 20 日 | ヒドロモルフォン塩酸塩 | 4.2.3.5.3-1 | 参考 |
| **局所刺激性試験** | | | | | | |
| 局所刺激性試験 | ウサギ／NZW | 静脈近傍、動脈内、静脈内、筋肉内、又は皮下 | 単回 | ヒドロモルフォン塩酸塩 | 4.2.3.6-1 | 参考 |
| **その他の毒性試験** | | | | | | |
| **遺伝毒性試験（代謝物）** | | | | | | |
| 復帰突然変異試験 | ネズミチフス菌、大腸菌 | in vitro | － | ヒドロモルフォン-3-グルコシド塩酸塩 | 4.2.3.7.5-1 | 参考 |
| 染色体異常試験 | マウスリンパ腫細胞 L5178Y | in vitro | － | ヒドロモルフォン-3-グルコシド塩酸塩 | 4.2.3.7.5-2 | 参考 |
| **依存性試験** | | | | | | |
| 該当なし | | | | | | |

a: トキシコキネティクス測定のみ非 GLP として実施した。

# 2. 薬理試験

## 2.1 効力を裏付ける試験

2.4.1 に示した方法で検索・抽出した文献 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の結果をまとめた。

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で、ヒドロモルフォンは μ、δ、及び κ オピオイド受容体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た。げっ歯類のオピオイド受容体発現細胞を用いた試験においてもヒドロモルフォンは類似した結果を示した。したがって、ヒドロモルフォンは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 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、両代謝物の各オピオイド受容体サブタイプに対する親和性及び μ オピオイド受容体に対するアゴニスト活性は未変化体であるヒドロモルフォンと比較して 1/200 以下であった。したがって、これらの代謝物は薬効発現にほとんど寄与しないものと考えられる。

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、及び筋肉内）及び鎮痛試験方法（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おいて、ヒドロモルフォンによる鎮痛作用は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、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。

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類薬と同様に、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すると考えられる。

## 2.2 副次的薬理試験

副次的薬理試験は実施しなかった。また、PubMed のデータベースを利用して、オピオイド受容体以外の受容体に対する結合に関する文献を検索した結果、該当する文献は得られなかった。

μ オピオイド受容体は扁桃体や帯状回、腹側被蓋野、側坐核などの部位に高密度に存在しており、情動制御に深く関わっている。μ オピオイド受容体の鎮痛以外の作用には、中枢神経系作用として呼吸抑制作用（延髄呼吸中枢の直接抑制作用）、鎮咳作用（孤束核咳中枢への知覚入力抑制）、催吐作用（延髄化学受容器引き金帯への直接作用）などが、末梢神経系への

作用として消化管運動抑制作用（腸管膜神経叢でアセチルコリン遊離抑制）などが知られている[1]。

## 2.3　安全性薬理試験

QT 延長リスク評価として hERG $K^+$電流試験を実施した。また、呼吸、中枢、及び心血管系に対する評価は、イヌを用いた反復経口投与毒性試験の中で評価した。

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。モルヒネ類似薬も同様の作用を示すことが報告されており[2]、実施した試験では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。なお、イヌ反復投与毒性試験では、ヒドロモルフォン塩酸塩は約 60 ng/mL（Cmax）の曝露まで心電図に影響を及ぼさなかった。その他、4 週間反復投与毒性試験で、7 mg/kg 群 4 週目の投与 3 時間後に、雌雄で軽微な血圧低下と反射性と思われる頻脈が観察されたが、回復期間最終日には認められなかった。また、39 週間反復投与毒性試験では、9 mg/kg まで血圧及び心拍数に影響は認められなかった。

イヌ反復投与毒性試験での主たる中枢及び自律神経系作用は、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、流涎あるいは下痢などであった。これらは、モルヒネ類似薬と同様に主薬理標的であるμオピオイド受容体を過度に刺激した結果と考えられるが、いずれも投薬期間中に回復又は休薬により速やかに回復した。なお、高用量群（7 又は 9 mg/kg）の投薬開始初期には鎮静又は嘔吐が長時間持続、あるいは投薬との関連性を否定できない攻撃性及び異常行動を示す個体が各 1 例観察された。

## 2.4　薬力学的相互作用

薬力学的相互作用試験は実施していない。

# 3. 薬物動態試験

## 3.1 吸収

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）投与した後、ヒドロモルフォンの薬物動態を検討した。経口投与後の吸収は速く、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 は 6.18 L/kg であり、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。またラット及びイヌへの反復経口投与では、Cmax 及び AUC は一定期間の後に定常状態に達した。

ラット及びイヌにヒドロモルフォン塩酸塩を皮下投与後、Cmax に到達する時間は早く、ヒドロモルフォンは投与部位から全身循環血中に速やかに移行することが確認された。ヒドロモルフォンの代謝に関与するグルクロン酸抱合酵素について皮下での強い活性を示唆する報告はないことから、皮下投与時の生物学的利用率は高いと推測される。イヌでは皮下投与時の高い生物学的利用率が公表文献により確認された。

## 3.2 分布

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、及び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。

## 3.3 代謝

ヒドロモルフォンの主たる代謝経路は、3 位水酸基の抱合（グルクロン酸、グルコース、及び硫酸）並びに 6 位カルボニル基の還元とその後の抱合（グルクロン酸及びグルコース）で、ヒト、ラット、ウサギ、及び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、及び 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及び 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及び 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量認められ、ラット及びイヌでは認められなかった。

## 3.4 排泄

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（$^{14}CO_2$）に投与放射能の 0.60%が排泄された。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。

## 3.5 薬物動態学的相互作用

ヒト試料を用いた薬物動態学的相互作用試験は 2.7.2 に記載した。

## 3.6 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。

## 3.7 薬物動態試験のまとめ

ラット及びイヌともに経口投与後の吸収は速く、ラット経口投与後の胆汁及び尿中を合計すると、投与放射能の 90%以上が回収されたことから、経口吸収性は高いと考えられた。しかしながら、ラット及びイヌの生物学的利用率は 8.9%～17%と低かったことから、初回通過効果を受けると考えられた。ラット及びイヌに皮下投与後、全身循環血中に速やかに移行した。皮下投与後の生物学的利用率は高いと推測される。

In vitro でのラット、イヌ、及びヒト血漿中蛋白結合率は添加濃度に依存せず 12%～27%の低値を示した。全身クリアランスは糸球体濾過速度を超えていた。ラット、イヌの分布容積はおよそ 5～6.5 L/kg であり、血液量より大きかった。

ヒト、ラット、ウサギ、及びイヌの血漿中代謝物には種差が認められ、ヒトの主な代謝経路は、3 位水酸基のグルクロン酸抱合及びグルコース抱合、6 位カルボニル基の還元後のグルクロン酸抱合及びグルコース抱合反応と考えられた。ラット及びイヌでは 3 位水酸基のグルクロン酸抱合体の血漿中濃度が高かった。ラット及びイヌに単回経口投与すると、尿中に投

与放射能のほぼ50%が排泄された。また、ヒドロモルフォンはラットで乳汁移行が認められ、ラット及びウサギで胎盤通過が認められた。

これらの結果から、ヒドロモルフォンは経口吸収性が高いものの、初回通過効果を受け、その体内消失にはCYPによる代謝ではなく抱合体代謝が寄与していると考えられた。

## 4. 毒性試験

ヒドロモルフォン塩酸塩の毒性を評価するために、マウス及びラット単回投与毒性試験、ラット及びイヌでの反復投与毒性及び回復性試験、in vitro 及び in vivo の遺伝毒性試験、ラット及びウサギ生殖発生毒性試験、並びに局所刺激性試験を実施した。がん原性試験、新生児を用いた試験、及び依存性試験は実施しなかった。また、ヒトの主要な代謝物の 1 つであるヒドロモルフォン-3-グルコシドの遺伝毒性試験を実施した。

### 4.1 単回投与毒性試験

マウス単回経口及び静脈内投与毒性試験では、特徴的な一般症状として挙尾、過活動、及び歩行異常などが認められ、概略の致死量は経口投与で 147 mg/kg（雄性）及び 215 mg/kg（雌性）、静脈内投与で 68.1 mg/kg（雄性）及び 100 mg/kg（雌性）であった。ラット単回経口及び静脈内投与毒性試験では、特徴的な一般症状として腹臥、硬直、反応性低下、眼球突出、平坦な呼吸、握力減少、耳介反射及び四肢圧刺激反射の抑制などが認められ、概略の致死量は経口投与で 21.5 mg/kg（雄性）及び 31.6 mg/kg（雌性）、静脈内投与で 4.64 mg/kg（雌雄）であった。

### 4.2 反復投与毒性試験

ラット 4 週間反復経口投与毒性試験（0、3.5、7、及び 14 mg/kg／日）では、すべての投薬群で体重増加抑制、過活動や頻繁な尾又は四肢への噛み付き自傷行動などの症状、7 mg/kg 以上では眼球突出が観察されたが、いずれも投薬期間中に回復あるいは休薬により速やかに回復した。特に 7 mg/kg 以上で観察された顕著な体重増加抑制（雄性で最大約 20%）、角膜混濁及び胸腺相対重量の減少を根拠に無毒性量（no observed adverse effect level: NOAEL）は 3.5 mg/kg／日と判断された。トキシコキネティクス（toxicokinetics: TK）解析の結果、$AUC_{0\text{-}24h}$ は概ね用量に応じて増加し性差も認められなかったが、反復投与により Cmax 及び $AUC_{0\text{-}24h}$ は軽度に増加した。

ラット 27 週間反復経口投与毒性試験（0、3.5、7、及び 14 mg/kg／日）でも、すべての投薬群で 4 週間反復経口投与時と同様の体重増加抑制（雄性）と症状あるいは散瞳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。ただし、雄性では対照群より高い体重増加率を示したものの完全には回復しなかった。7 mg/kg 以上で認められた副腎相対重量増加（雄性）を根拠に NOAEL は 3.5 mg/kg／日と判断された。TK 解析の結果、$AUC_{0\text{-}24h}$ は概ね用量に応じて増加し性差も認められなかったが、反復投与により $AUC_{0\text{-}24h}$ は 2～5 倍増加した（11 週目で定常状態となった）。

イヌ 4 週間反復経口投与毒性試験（0、1.75、3.5、及び 7 mg/kg／日）では、すべての投薬群で嘔吐、鎮静、横臥／腹臥、後肢脱力、流涎、呼吸数減少などの症状が観察されたが、いずれも投薬期間中に回復あるいは休薬により速やかに回復した。7 mg/kg では体重減少（雌性のみ）と体温低下も観察された。7 mg/kg では症状が投与期間中顕著かつ長時間持続したこと、雌性で体重減少がみられたこと、並びにそれぞれ同群の雄性 1 例ずつではあるが ALT

増加あるいは脱水／衰弱を示す個体が認められたことを根拠にNOAELは3.5 mg/kg／日と判断された。TK解析の結果、特にCmaxの個体差が大きかったが、$AUC_{0\text{-}24h}$は概ね用量に応じて増加し性差は認められなかった。反復投与により、特に7 mg/kgでは$AUC_{0\text{-}24h}$が3〜4倍増加した。

イヌ39週間反復経口投与毒性試験（0、1.75、4、及び9 mg/kg／日）でも、すべての投薬群で体重減少（1週目のみ）及びイヌ4週間反復経口投与時と同様の症状の他、散瞳、振戦、下痢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。9 mg/kgでは特に毒性と判断する所見はなくNOAELは9 mg/kg／日と判断された。TK解析の結果、個体差が大きく、雌性でCmax及び$AUC_{0\text{-}24h}$が高い傾向が認められたが、$AUC_{0\text{-}24h}$は概ね用量に応じて増加した。11週目以降では反復投与による曝露の増加はなかった。

## 4.3　遺伝毒性試験

遺伝毒性試験では、マウスリンフォーマチミジンキナーゼ（thymidine kinase: *Tk*）試験にて代謝活性化系の存在下で遺伝子突然変異を誘導したが、細菌を用いた復帰突然変異試験、ヒトリンパ球を用いた染色体異常試験、並びにマウス単回経口投与骨髄小核試験では遺伝毒性を示さなかった。

## 4.4　生殖発生毒性試験

生殖発生毒性試験では経口投与による、ラット受胎能毒性試験、ラット及びウサギ胚・胎児発生毒性試験、並びにラット出生前・出生後の発生毒性試験を行った。ウサギで胎児体重の減少が、ラットで出生児の体重及び生存率の低下がみられたが、受胎能への影響や催奇形性はみられなかった。

## 4.5　局所刺激性試験

ウサギ局所刺激性試験では、静脈近傍、動脈内、静脈内、筋肉内、又は皮下にヒドロモルフォン塩酸塩溶液を単回投与し、いずれの投与経路でも局所刺激性を示す所見は認められなかった。

## 4.6　その他の毒性試験

ウサギ以外の実験動物に認められないヒト血漿中主要代謝物グルコース抱合体のうち、ヒトで最も曝露の高いヒドロモルフォン-3-グルコシド塩酸塩は、細菌を用いた復帰突然変異試験及びマウスリンフォーマ*Tk*試験のいずれでも遺伝毒性を示さなかった。

## 4.7　毒性試験のまとめ

ラット及びイヌでのヒドロモルフォン塩酸塩の主たる用量制限毒性は、モルヒネ類似薬と同様に主薬理標的である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思われる中枢神経作用（鎮静、嘔吐、後肢脱力、横臥／腹臥、振戦、呼吸数減少、及び体温低下など）

あるいは自律神経作用（散瞳、流涎、下痢など）であったが、ほとんどの場合、本作用は投薬期間中に回復あるいは休薬により速やかに回復した。また、ヒドロモルフォン塩酸塩には臓器障害及び退薬症候は認められなかった。ラット及びウサギを用いた生殖発生毒性試験では、ウサギにおける胎児体重の減少並びにラットにおける出生児の体重及び生存率の低下がみられたが、受胎能への影響や催奇形性はみられなかった。なお、本薬の対象患者ががん患者であり、ラット及びイヌの反復投与毒性試験で前がん病変あるいは増殖性変化が認められず、かつ遺伝毒性のリスクはないと判断したことから、がん原性試験は実施しなかった。さらに、本薬はモルヒネ類似薬と同様に薬物依存性を生じることが知られていることから、依存性試験は実施しなかった。

ヒトでのモルヒネ類似薬の副作用としては依存性及び耐性の他、発現頻度の高い症状として薬効発現血中濃度で出現する便秘、悪心／嘔吐、過剰な曝露下で発現する眠気、又は呼吸数減少などが報告されている。また、発現頻度は低いものの、めまい、ふらつき、せん妄、幻覚、及び排尿障害なども知られている。したがって、ヒドロモルフォン塩酸塩についても、臨床でモルヒネ類似薬と類似の副作用の発現が推測される。イヌ反復投与毒性試験の結果、少なくとも投薬開始初期には高用量群で鎮静及び嘔吐などが数時間持続すること、1 例ずつではあるが投薬との関連を否定できない顕著な衰弱／脱水、ALT 増加、又は攻撃性／異常行動を示す個体が観察されたことから、臨床使用に際しては患者の症状に十分に留意する必要がある。

# 5. 総括及び結論

## 5.1 薬理試験

マウス、ラット、及びヒトオピオイド受容体への親和性並びにアゴニスト活性評価から、ヒドロモルフォンはμ選択的であり、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鎮痛薬と同様の選択性を示した。In vivo 試験では、マウス単回投与試験でヒドロモルフォンはモルヒネよりも高い鎮痛作用を示し、マウス、ラット、イヌ、及びネコを用いた熱刺激及び化学刺激等による鎮痛評価系で、用量依存的な鎮痛効果を示したことから、ヒドロモルフォンは他の強オピオイド鎮痛薬と同様に鎮痛効果を示すと考える。

ヒトでの 2 つの主な血漿中代謝物である H3G 及びヒドロモルフォン-3-グルコシドの各オピオイド受容体サブタイプに対する親和性及びヒトμオピオイド受容体に対する in vitro でのアゴニスト活性は、ヒドロモルフォンの 1/200 以下であった。ヒトへのヒドロモルフォン徐放錠連投時の曝露量（半定量値で未変化体の 4.5～8.9 倍）を勘案しても、それらの代謝物は薬理作用にほとんど寄与しないものと考える。

安全性薬理試験では、ヒドロモルフォン塩酸塩 250 ng/mL で 15.0%の軽微な hERG $K^+$電流抑制作用が観察された。当該作用は他のモルヒネ類似薬でも観察されており[2]、モルヒネあるいはオキシコドンと比較すると若干強かったが、薬効発現用量比を考慮すると QT 延長リスクは同等以下と考えられる。実際、イヌ反復経口投与毒性試験では約 60 ng/mL（Cmax）曝露まで心電図への影響は認められず、hERG $K^+$電流抑制を示したヒドロモルフォン塩酸塩 250 ng/mL はヒトに薬効用量であるヒドロモルフォン錠 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 倍に相当することを勘案すると、臨床用量での QT 延長リスクは低いと考える。一方、ヒドロモルフォン塩酸塩の低／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、あるいは下痢などの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が、いずれも投与期間中に回復あるいは休薬により速やかに回復した。これらの変化は他のモルヒネ類似薬と同様にμオピオイド受容体を過度に刺激したことに起因する症状と考える。

## 5.2 薬物動態試験

ラット及びイヌにヒドロモルフォンを経口投与したときの吸収性は高く、ヒドロモルフォンの血漿中濃度推移は二相性を示した。これには腸肝循環が関与し、胆汁中に排泄された H3G（イヌでは 3 位硫酸抱合体も含む）の一部が腸内細菌により加水分解された後に再吸収されるためと考える。ラット及びイヌに皮下投与後、全身循環血中に速やかに移行した。皮下投与後の生物学的利用率は高いと推測される。

ラット、イヌ、ウサギ、及びヒトで血漿中代謝物プロファイルに種差が認められたが、最も曝露量が多い血漿中代謝物はいずれの動物種も H3G であり、代謝物の多くは抱合体であった。ヒトでの代謝物曝露量の半定量値から、ヒト血漿中で未変化体より曝露量が多い代謝物は、H3G 及びヒドロモルフォン-3-グルコシドであった。日本人 Ph1 単回投与試験の結果から、ヒトでの未変化体に対する曝露量比は H3G で約 30 倍、ヒドロモルフォン-3-グルコシドで約

3 倍であった。

［$^{14}$C］標識体を用いたラット排泄試験で、雄性ラットでは呼気（$^{14}CO_2$）から放射能が 16.3%回収されたが、雌性ラットでは 1%未満であり、雌雄差が認められた。標識体の［$^{14}$C］標識位置が N-$^{14}CH_3$ であることから、脱 N-メチル化が起こっていると考えられる。ヒドロモルフォン塩酸塩服用癌患者の尿に脱 N-メチル体（Norhydromorphone）は極微量しか観察されなかったことから[3]、ヒトでは雌性ラットと同様、この代謝反応はほとんど起こっていないと考える。

## 5.3　毒性試験

ラット及びイヌを用いた反復経口投与毒性試験で認められた主たる毒性所見は、中枢神経作用（鎮静、嘔吐、後肢脱力、横臥／腹臥、振戦、呼吸数減少、体温低下など）又は自律神経作用（散瞳、流涎、下痢など）であった。これらの作用は投与期間中に回復又は休薬により速やかに回復したが、イヌの高用量群（7～9 mg/kg）では、少なくとも投与初期に鎮静作用や嘔吐が長時間持続すること、投薬との関連を否定できない顕著な衰弱・脱水、ALT 増加、あるいは攻撃・異常行動を示す個体が観察されたことから、臨床においては中枢及び自律神経兆候に留意する必要がある。なお、標的臓器毒性及び退薬症候は観察されなかった。

本申請に当たり依存性試験は実施していないが、モルヒネ類似薬と同様にヒドロモルフォンはオピオイド鎮痛薬であり、オピオイド鎮痛薬では薬物依存性を生じることが知られているため[1]、投与の際は患者の観察を十分に行い、慎重に投与する必要があると考える。なお、ラット及びイヌ反復投与毒性試験では退薬症候は認められなかったが、オピオイド鎮痛薬は投与量の急激な減少又は投与の中止により、クラスエフェクトとして退薬症候の現れる可能性があるので[1]、投与を中止する場合には 1 日用量を徐々に減量するなど、患者の状態を観察しながら行う必要があると考える。

遺伝毒性試験では、ヒドロモルフォン塩酸塩のマウスリンフォーマ *Tk* 試験で有意な遺伝子突然変異頻度の増加が認められたが、その試験における無影響濃度と臨床における血漿中 Cmax との間に大きな乖離（約 15,000 倍）があり、また他の in vitro 及び in vivo 試験はすべて陰性であった。一方、代謝物であるヒドロモルフォン-3-グルコシド塩酸塩では毒性学的に意義のある作用は認められなかった。以上の結果から、本薬及び代謝物には遺伝毒性のリスクはないと判断した。

局所刺激性試験では、注射によるいずれの投与経路でも局所刺激性の所見が認められなかったことから、ヒドロモルフォンに局所刺激性のリスクはないと判断した。

なお、ヒトでのヒドロモルフォン血漿中代謝物の毒性試験は、第一三共株式会社が実施した医薬品[redacted]相談（薬機審長発第[redacted]号［平成[redacted]年[redacted]月[redacted]日］）に基づき、ヒドロモルフォン-3-グルコシド塩酸塩についてのみ in vitro 遺伝毒性試験を実施した。

ラット及びウサギを用いた生殖発生毒性試験では、ウサギにおける胎児体重の減少並びにラットにおける出生児の体重及び生存率の低下がみられたが、受胎能への影響や催奇形性は認められなかった。また、ラット及びウサギではヒドロモルフォンは胎盤を通過することが

確認されており、マウス及びハムスターで胎児奇形（頭蓋奇形、軟部組織奇形、及び骨格変異）が報告されている[4]。以上から、妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すべきと考える。さらに、ラットで投与量の 0.1%～0.3%が乳汁移行することが確認されており、ヒトでも母乳中に移行することが報告されている[5]ことから、授乳中の婦人はヒドロモルフォン投与中の授乳を避けるべきと考える。

## 6. 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. Fanoe S, Jensen GB, Sjøgren P, et al. Oxycodone is associated with dose-dependent QTc prolongation in patients and low-affinity inhibiting of hERG activity in vitro. Br J Clin Pharmacol. 2009;67(2):172-9.
3. 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.
4. EXALGO 8 mg/EXALGO 12 mg/EXALGO 16 mg/EXALGO 32 mg [添付文書]. Mallinckrodt Inc.; 2015 Jun.
5. Edwards JE, Rudy AC, Wermeling DP, et al. Hydromorphone Transfer into Breast Milk After Intranasal Administration. Pharmacotherapy. 2003;23(2):153-8.