目次

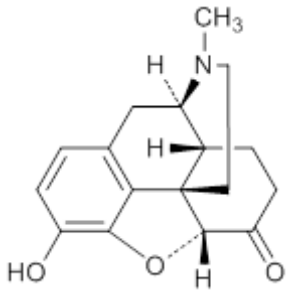
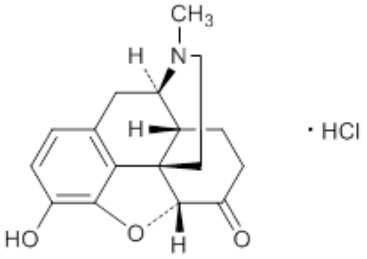
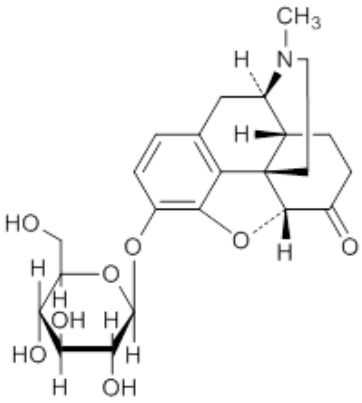
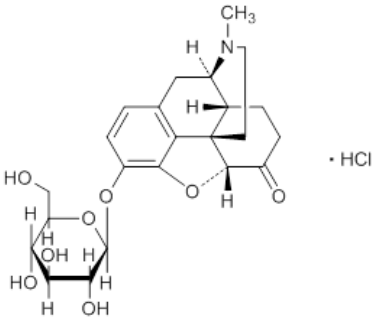
1. まとめ....4
2. 単回投与毒性試験....7
2.1 マウス単回経口投与毒性試験....7
2.2 マウス単回静脈内投与毒性試験....7
2.3 ラット単回経口投与毒性試験....7
2.4 ラット単回静脈内投与毒性試験....8
3. 反復投与毒性試験....10
3.1 ラット 4 週間反復経口投与毒性及び 4 週間回復性試験....10
3.2 ラット 27 週間反復経口投与毒性及び 4 週間回復性試験....11
3.3 イヌ 4 週間反復経口投与毒性及び 2 週間回復性試験....13
3.4 イヌ 39 週間反復経口投与毒性及び 8 週間回復性試験....14
4. 遺伝毒性試験....16
4.1 細菌を用いた復帰突然変異試験....16
4.2 ヒトリンパ球を用いた染色体異常試験....16
4.3 マウスリンパ腫細胞を用いたマウスリンフォーマ *Tk* 試験....16
4.4 マウス単回経口投与骨髄小核試験....17
5. がん原性試験....18
6. 生殖発生毒性試験....18
6.1 ラット受胎能及び着床までの初期胚発生試験....18
6.2 ラット胚及び胎児発生試験....19
6.3 ウサギ胚及び胎児発生試験....19
6.4 ラット出生前及び出生後の発生並びに母体の機能試験....20
6.5 新生児を用いた試験....21
7. 局所刺激性試験....23
8. その他の毒性試験....23
8.1 代謝物（ヒドロモルフォン-3-グルコシド）の毒性試験....23
8.2 依存性試験....25
9. 考察及び結論....25
10. 参考文献一覧....26

略語一覧

略語	略していない表現（英）	略していない表現（日）
9-AA	9-aminoacridine hydrochloride monohydrate	9-アミノアクリジン塩酸塩一水和物
ALT	alanine aminotransferase	アラニンアミノトランスフェラーゼ
$AUC_{0\text{-}6h}$	area under the plasma concentration-time curve up to 6 hours	投与 6 時間後までの血漿中濃度－時間曲線下面積
$AUC_{0\text{-}8h}$	area under the plasma concentration-time curve up to 8 hours	投与 8 時間後までの血漿中濃度－時間曲線下面積
$AUC_{0\text{-}24h}$	area under the plasma concentration-time curve up to 24 hours	投与 24 時間後までの血漿中濃度－時間曲線下面積
Cmax	maximum plasma concentration	最高血漿中濃度
F1	first filal hybrid	一代交配
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
IWGT	International Workshop on Genotoxicity Testing	遺伝毒性試験に関する国際ワークショップ
NOAEL	no obserbed adverse effect level	無毒性量
pH	potential hydrogen	水素イオン濃度
S9	rat liver microsomal supernatant at 9000g	ラット肝ミクロソーム 9000 g 上清
Tk	thymidine kinase	チミジンキナーゼ
TK	toxicokinetics	－

－：該当する表記なし

化合物一覧

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-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）	

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。同様に、ヒドロモルフォン-3-グルコシド塩酸塩の投与量及び濃度をフリー体（ヒドロモルフォン-3-グルコシド）相当量とした。

1. まとめ

ヒドロモルフォンの毒性試験として、[redacted]から入手した 16 試験及び第一三共株式会社が実施した 2 試験の情報から、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、及び代謝物の遺伝毒性試験の結果を以下に要約する。なお、ヒドロモルフォン注射剤の申請に際し追加した資料は局所刺激性試験のみであり、その他の試験は即放錠及び徐放錠の申請時に提出済みである。対象患者ががん患者であること、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。また、ヒドロモルフォンが強オピオイド作動薬であり、既に薬物依存性を生じることが知られていることから、依存性試験も実施しなかった。

- マウス及びラットを用いた単回経口及び静脈内投与毒性試験で認められた主たる毒性所見は、マウスでは挙尾、過活動、及び歩行異常が、ラットでは腹臥、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た。これらの作用はモルヒネ類似薬と同様の主薬効標的であるμオピオイド受容体を過度に刺激したことに起因する作用と思われた。概略の致死量はマウス経口投与で 147 mg/kg（雄性）及び 215 mg/kg（雌性）、マウス静脈内投与で 68.1 mg/kg（雄性）及び 100 mg/kg（雌性）、ラット経口投与で 21.5 mg/kg（雄性）及び 31.6 mg/kg（雌性）、並びにラット静脈内投与で 4.64 mg/kg（雌雄）であった。
- ラット（4 及び 27 週間）及びイヌ（4 及び 39 週間）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、ラットでは過活動、自傷行動、散瞳、及び眼球突出、イヌでは鎮静、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、あるいは下痢が観察された。これらの作用はμオピオイド受容体を過度に刺激したことに起因する作用と思われた。その他、ラットでは体重増加抑制、角膜混濁、胸腺相対重量の減少、並びに副腎相対重量の増加、イヌの高用量群（7～9 mg/kg）で体重増加抑制及び投薬との関連を否定できない顕著な衰弱／脱水、軽微な ALT 増加、あるいは攻撃・異常行動を示す個体がそれぞれ 1 例で観察された。標的臓器毒性及び退薬症候は認められなかった。
- 遺伝毒性のリスクはないと判断した。
- 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みられなかった。
- 局所刺激性は認められなかった。
- ヒト血漿中グルコース抱合体代謝物の中で、最も曝露の高い 3 位グルコース抱合体の遺伝毒性は陰性であった。

毒性試験の一覧を表 2.6.6.1-1 に示す。

表 2.6.6.1-1　毒性試験の一覧（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
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 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

a: トキシコキネティクス測定のみ非 GLP として実施した。

表 2.6.6.1-1　毒性試験の一覧（2/2）

試験の種類	試験系（動物種／系統）	投与方法	投与期間	被験物質	資料番号	資料区分
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						

2. 単回投与毒性試験

2.1 マウス単回経口投与毒性試験

添付資料番号 4.2.3.1-1

【方法】マウス（NMRI、雌雄、約 5～6 週齢、雌雄各 5 例／群）にヒドロモルフォン塩酸塩の 0（pH を 6.2 に調整した脱塩水）、46.4、147、215、及び 261 mg/kg を単回経口投与し、投与後 14 日間一般状態の観察及び体重測定を行った。投与 15 日後に解剖して病理解剖学的検査を実施した。

【結果】試験成績を表 2.6.6.2-1 に示す。雄性の 147、215、及び 261 mg/kg でそれぞれ 1 例、1 例、及び 3 例、雌性の 215 及び 261 mg/kg でそれぞれ 1 及び 2 例が投与当日又は翌日までに死亡した。147 mg/kg 以上のすべての投薬群で投与 15 分後から挙尾、歩行異常、及び過活動が、Day 2～Day 3 に粗毛（147 mg/kg の雌性を除く）が認められた。また、まれに反応性低下（261 mg/kg の雌性 1 例: 3 時間後）、蒼白（261 mg/kg の雌性 3 例: 3～5 時間後）、及び泌尿器周辺の汚れ（215 mg/kg の雄性 1 例: Day 2）が観察された。用量依存性は明確ではなかったが、軽微な体重増加抑制も 46.4 mg/kg 以上で認められた。死亡例の病理解剖学的検査では循環不全を示唆する肺、肝臓、腎臓の鬱血、又は肺胞水腫が観察された。生存例では被験物質に起因する所見はみられなかった。概略の致死量は 147 mg/kg（雄性）及び 215 mg/kg（雌性）であった。

2.2 マウス単回静脈内投与毒性試験

添付資料番号 4.2.3.1-2

【方法】マウス（NMRI、雌雄、約 5～6 週齢、雌雄各 5 例／群）にヒドロモルフォン塩酸塩の 0（pH を 6.2 に調整した生理食塩液）、14.7、21.5、31.6、46.4、68.1、及び 100 mg/kg を単回静脈内投与し、投与後 14 日間一般状態の観察及び体重測定を行った。投与 15 日後に解剖して病理解剖学的検査を実施した。

【結果】試験成績を表 2.6.6.2-1 に示す。雄性の 68.1 mg/kg で 1 例、雌雄の 100 mg/kg で全例が投与 60 分後までに死亡した。14.7～68.1 mg/kg で挙尾、過活動、断続的な反応性低下、及び歩行異常（投与直後～5 時間後）が、68.1 mg/kg 以上ではその他に眼球突出（投与直後）、間代性痙攣（投与直後～30 分後）又は体重増加抑制（雄性のみ: 投与 1～2 週後まで）などが観察された。死亡例の病理解剖学的検査では、循環不全を示唆する肺、肝臓、及び腎臓の鬱血が認められた。生存例では被験物質に起因する所見はみられなかった。概略の致死量は 68.1（雄性）及び 100 mg/kg（雌性）であった。

2.3 ラット単回経口投与毒性試験

添付資料番号 4.2.3.1-3

【方法】ラット（Wistar、雌雄、約 5～6 週齢、雌雄各 5 例／群）にヒドロモルフォン塩酸塩の 0（pH を 6.0～6.2 に調整した脱塩水）、1.0、10.0、21.5、及び 31.6 mg/kg を単回経口投与し、投与後 14 日間一般状態の観察及び体重測定を行った。投与 15 日後に解剖して病理解

剖学的検査を実施した。

【結果】試験成績を表 2.6.6.2-1 に示す。雄性の 21.5 及び 31.6 mg/kg でそれぞれ 1 及び 3 例、雌性の 31.6 mg/kg で 1 例が投与当日又は翌日までに死亡した。10 mg/kg 以上の投薬全例に眼球突出（投与 15 分後～5 時間後）、21.5 mg/kg 以上で後弓反張（投与 1～5 時間後）、反応性低下（投与 15 分後～5 時間後）、及び床敷の過食（投与 1～5 時間後）、10 及び 21.5 mg/kg で尾への頻繁な噛み付き自傷行動（投与 3 時間後）によると思われる傷、瘡蓋が最長投与 14 日後まで認められた。また、まれに（1～2 例）硬直（投与 3～5 時間後）（21.5 mg/kg 以上）、流涎（投与 3～5 時間後）（31.6 mg/kg）、又は粗毛（投与 3 時間後～Day 9）（10 mg/kg）が観察された。雌性では 1 mg/kg 以上で体重増加抑制が認められた。死亡例の病理解剖学的検査では循環不全を示唆する肺、肝臓、腎臓の鬱血、又は肺胞水腫が観察された。生存例では被験物質に起因する所見はみられなかった。概略の致死量は 21.5 mg/kg（雄性）及び 31.6 mg/kg（雌性）であった。

2.4 ラット単回静脈内投与毒性試験

添付資料番号 4.2.3.1-4

【方法】ラット（Wistar、雌雄、約 5～6 週齢、雌雄各 5 例／群）にヒドロモルフォン塩酸塩の 0（pH を 6.2 に調整した生理食塩液）、1.0、4.64、及び 6.81 mg/kg を単回静脈内投与し、投与後 14 日間一般状態の観察及び体重測定を行った。投与 15 日後に解剖して病理解剖学的検査を実施した。

【結果】試験成績を表 2.6.6.2-1 に示す。雄性の 4.64 及び 6.81 mg/kg でそれぞれ 1 及び 2 例、雌性の 4.64 及び 6.81 mg/kg でそれぞれ 1 及び 3 例が投与当日 3 時間以内に死亡した。1 mg/kg の雌性では過活動（投与 60 分～3 時間後）及び頻繁な身繕い（投与 3 時間後）、1 mg/kg 以上の雌雄で腹臥（投与直後～60 分後）、硬直（投与直後～60 分後）、反応性低下（投与直後～5 時間後）、眼球突出（投与直後～60 分後）、平坦な呼吸（投与直後～60 分後）、握力減少（投与直後～3 時間後）、耳介反射（投与直後～3 時間後）、及び四肢圧刺激反射（投与直後～5 時間後）の抑制、6.81 mg/kg では四肢の赤色化（投与直後～60 分後）が観察された。1 及び 6.81 mg/kg では角膜混濁（Day 14～Day 15）も観察された。また、まれに（1～2 例）強制的呼吸（投与 30～60 分後）及び粗毛（投与 3～6 時間後）が 4.64 mg/kg 以上で観察された。雄性では 6.81 mg/kg において、雌性では 4.64 mg/kg 以上で体重増加抑制が認められた。死亡例の病理解剖学的検査では循環不全を示唆する肺、肝臓、腎臓の鬱血、又は腺胃の赤色化が観察された。生存例ではモルヒネ及び関連化合物で知られる角膜病変が 1 mg/kg（雄性）及び 6.81 mg/kg（雌雄）で観察された。概略の致死量は 4.64 mg/kg（雌雄）であった。

表 2.6.6.2-1　単回投与毒性試験のまとめ（1/2）

動物種（系統）	投与方法	投与量 (mg/kg)	性別及び1群動物数	概略の致死量 (mg/kg)	特記すべき所見 (mg/kg)
マウス（NMRI）	経口	0 46.4 147 215 261	雌雄各 5 例	147（雄性） 215（雌性）	死亡: 雄性 147（1 例）、215（1 例）、261（3 例） 雌性 215（1 例）、261（2 例） 一般状態: ≥46.4: 軽微な体重増加抑制 ≥147: 挙尾、歩行異常、過活動、及び粗毛 215: 泌尿器周辺の汚れ 261: 反応性低下及び蒼白 病理解剖学的検査: 死亡例では肺、肝臓、腎臓の鬱血、又は肺胞水腫
マウス（NMRI）	静脈内	0 14.7 21.5 31.6 46.4 68.1 100	雌雄各 5 例	68.1（雄性） 100（雌性）	死亡: 雄性 68.1（1 例）、100（5 例） 雌性 100（5 例） 一般状態: 14.7～68.1: 挙尾、過活動、断続的な反応性低下、歩行異常 ≥68.1: 眼球突出、間代性痙攣、体重増加抑制（雄性）など 病理解剖学的検査: 死亡例では肺、肝臓、及び腎臓の鬱血
ラット（Wistar）	経口	0 1.0 10.0 21.5 31.6	雌雄各 5 例	21.5（雄性） 31.6（雌性）	死亡: 雄性 21.5（1 例）、31.6（3 例） 雌性 31.6（1 例） 一般状態: ≥1: 体重増加抑制（雌性） ≥10: 眼球突出 ≥21.5: 後弓反張及び床敷の過食 10、21.5: 尾への噛み付き自傷行動による傷、瘡蓋 21.5: 反応性低下、まれに背部粗毛（10 mg/kg）、硬直（21.5 mg/kg 以上）、流涎（31.6 mg/kg） 病理解剖学的検査: 死亡例では肺、肝臓、腎臓の鬱血、又は肺胞水腫

表 2.6.6.2-1　単回投与毒性試験のまとめ（2/2）

動物種（系統）	投与方法	投与量 (mg/kg)	性別及び1群動物数	概略の致死量 (mg/kg)	特記すべき所見 (mg/kg)
ラット（Wistar）	静脈内	0 1.0 4.64 6.81	雌雄各 5 例	4.64（雌雄）	死亡: 雄性 4.64（1 例）、6.81（2 例） 雌性 4.64（1 例）、6.81（3 例） 一般状態: 1: 過活動、頻繁な身繕い ≥1: 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 ≥4.64: 体重増加抑制（雌性）、まれに強制的呼吸、粗毛 6.81: 四肢の赤色化、体重増加抑制（雄性） 病理解剖学的検査: 1、6.81: 角膜混濁 死亡例では肺、肝臓、腎臓の鬱血、又は腺胃の赤色化 生存例の病理解剖学的検査では角膜病変: 1（雄性）及び 6.81（雌雄）

3.　反復投与毒性試験

3.1　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（Wistar、雌雄、約 7 週齢、雌雄各 16 例／群）にヒドロモルフォン塩酸塩の 0（pH を約 6.0 に調整した脱塩水）、3.5、7、及び 14 mg/kg を 4 週間反復経口投与し、最終投与翌日に 10 例、4 週間の休薬後に 6 例を解剖してその毒性を評価した。また、投与初日及び 15 日目の 0.5、1、4、8、及び 24 時間後に血漿中のヒドロモルフォン濃度を測定した（雌雄各 3 例／各時点）。

【結果】試験成績を表 2.6.6.3-1 に示す。14 mg/kg で雌性 2 例が死亡したが、採血中（Day 30）及び Week 4 の眼科学的検査のための麻酔下での死亡であったことから、投薬に関連しない事故死と判断された。すべての投薬群で投与初日から最終投与終了 2 日後まで、尾又は四肢への頻繁な噛み付き自傷行動及び過活動が観察された。7 mg/kg 以上では眼球突出が投与開始後 1 週間観察された。休薬による下痢及び体重減少（退薬症候）は観察されなかった。また、すべての投薬群で体重増加抑制が観察された（3.5 mg/kg の雄性は投与 3 週目から、雌性は 2 週目から、7 mg/kg 以上では雌雄ともに 2 週目から増加抑制: 特に 7 及び 14 mg/kg の雄性の 3～5 週目で約 15%～20%と顕著な増加抑制）が、休薬により回復した。摂餌量は、すべての投薬群で減少（雄性: 投与開始後 3 週間減少、雌性: 1 週目のみ減少）した。しかし、投薬期間中に回復し、7 mg/kg 以上では回復期間終了時に増加していた。摂水量は、すべての投薬群で投与開始 1 週目は減少したが、雄性の 7 mg/kg 以上では 3～4 週目より、雌性の 14 mg/kg では 2 週目より増加した。摂水量の変化は回復期間終了時にはほぼ回復した。

眼科学的検査では、14 mg/kg の雌雄で片側又は両側性に軽微な角膜混濁が投薬期間及び回復期間終了時いずれでも観察された。この障害は病理組織学的には病変を確認できなかったが、角膜への直接的障害ではなく、本薬の瞬き回数の抑制又は涙の生成抑制による二次的な変化と推察された。

血液学的検査、血液化学的検査、及び骨髄検査には影響を認めなかった。

尿検査では、投与終了時に雄性の 7 mg/kg 以上及び雌性の 3.5 mg/kg 以上で尿量又は尿 pH の増加が観察された。雄性の尿量の増加は回復期間終了時においても用量依存的に認められた。これらの変化は病理組織学的変化を伴っておらず、摂水量の増加を反映した生理学的変化であり毒性学的意義はないと判断された。

剖検では、雌雄の 3.5 mg/kg 以上で肝臓の明らかな萎縮が投薬終了時及び回復期間終了時いずれにおいても散見された。また角膜混濁が 7 mg/kg 以上でみられ、14 mg/kg では回復期間終了時にも認められたが、いずれの時点においても病理組織学的には該当する所見を確認できなかった。

臓器重量検査では、雌雄の 3.5 mg/kg 以上で肝臓の平均相対重量の軽度な減少が認められたが用量に依存した変化ではなかった。雌性での変化は背景値の範囲内であり、回復期間終了時には本変化は完全に回復していた。肝臓の病理組織学的検査では、雌雄の 3.5 mg/kg 以上で用量依存的な肝細胞の萎縮（細胞サイズの縮小、肝細胞の脂質及びグリコーゲン含量の減少）が認められたが、明らかな器質障害を示す所見はなく休薬により回復した。したがって、投薬による栄養バランスの崩れによる二次的変化と推察された。その他、胸腺の顕著な平均相対重量減少が雄性の 14 mg/kg、雌性の 7 mg/kg 以上で認められたが、回復期間終了時には回復しており、病理組織学的検査では異常を認めなかったことから、投薬に関連したストレス性変化と推察された。

TK 測定の結果、ヒドロモルフォンは投与 30 分後に Cmax に達した。$AUC_{0\text{-}24h}$ は概ね雌雄ともに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。反復投与により軽度に Cmax 及び $AUC_{0\text{-}24h}$ が増加した。

以上、7 mg/kg 以上で顕著な体重増加抑制、角膜混濁、及び胸腺相対重量の減少が観察されたことから、雌雄ともに NOAEL は 3.5 mg/kg／日と判断された。3.5 mg/kg／日での Cmax は 33 ng/mL（雄性）及び 21 ng/mL（雌性）、$AUC_{0\text{-}24h}$ は 98 ng·h/mL（雄性）及び 104 ng·h/mL（雌性）であった。

3.2　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（Wistar、雌雄、約 7 週齢、雌雄各 20 例／群）にヒドロモルフォン塩酸塩の 0（pH 6.1～6.3 に調整した脱塩水）、3.5、7、及び 14 mg/kg を 27 週間反復経口投与し、最終投与翌日に 13 例、4 週間の休薬後に 7 例を解剖してその毒性を評価した。また、投与初日、11 及び 24 週目の 0、0.5、1、4、8、及び 24 時間後に血漿中のヒドロモルフォン濃度を測定した（雌雄各 3 例／各時点）。

【結果】試験成績を表 2.6.6.3-1 に示す。3.5 mg/kg の雄性 1 例及び 14 mg/kg の雄性 1 例をそれぞれ 18 及び 12 週目に一般状態悪化のために安楽死させたが、いずれも投与過誤による死亡と判断された。

すべての投薬群で、鎮静、反応性低下、散瞳、頻繁な噛み付き自傷行動（主に尾及び前肢への噛み付き）、過活動、眼球突出、及び被毛汚染（投与期間中）、攻撃的行動（4 週目から）、下痢及び顎周辺の脱毛（11 週目から）が観察された。また 7 mg/kg 以上では 15 週目からハンドリング時に硬直が認められた。これらの症状は回復期間中のほぼ 1 週目に消失した。上述の症状はモルヒネ類似薬の過剰投与でも報告されていることから、ヒドロモルフォン塩酸塩の過剰な薬理作用に起因した変化と推察された。眼科学的検査では、7 mg/kg の雄性 2 例で角膜の混濁が 25 週目に認められ、そのうち回復群の 1 例では回復 3 週目まで認められた。14 mg/kg では上記の角膜の変化は認められなかった。雄性では 3.5 mg/kg 以上で用量依存的な体重増加抑制が、雌性では 14 mg/kg で軽微な体重増加抑制が観察された。回復期間中、雌性の体重は完全に回復したが、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回復しなかった。摂餌量は、すべての投薬群で投与初期には軽度に減少したが（雄性では 7～8 週目まで、雌性では 3～4 週目まで）、それ以降雌性では増加に転じた。回復期間中は、雌雄いずれの投薬群においても摂餌量は増加傾向を示した。摂水量は、すべての投薬群で投与開始後数週間は軽度な減少を示したが、その後雌性の 3.5 mg/kg 群を除いて摂水量は増加に転じた。回復期間中は、7 mg/kg 以上の雌雄で摂水量は増加傾向を示した。なお、休薬による下痢及び体重減少（退薬症候）は観察されなかった。

血液学的、血液化学的、及び尿検査には影響を認めなかった。剖検では、すべての投薬群で軽度の肝臓相対平均重量の減少を伴う肝臓の萎縮が散見された。病理組織学的検査でも、雄性の 3.5 mg/kg 以上及び雌性の 14 mg/kg で顕著な肝細胞の萎縮が認められた。この変化は用量依存的で回復期間終了時においても完全には回復しなかった。しかし、器質障害を示唆する所見は認められなかったことから、投薬による栄養バランスの崩れによって惹起された二次的変化と推察された。また、角膜の局所的な混濁が投薬終了時の 7 mg/kg の雄性 2 例、14 mg/kg の雌性 1 例で、さらに回復期間終了時の 7 及び 14 mg/kg の各群雄性 1 例で観察された。病理組織学的には 7 mg/kg の雄性で角膜の上皮過形成又は血管新生及び虹彩前癒着を伴う角膜炎が認められたが、高用量では角膜混濁に該当する変化と関連する所見は確認できなかった。副腎の相対平均重量の増加が 7 及び 14 mg/kg の雄性で観察されたが、雌性では当該変化を認めなかった。副腎の病理組織学的検査では所見が確認できず、投薬によるストレス性の二次的変化であると推察されたが、その毒性学的意義は不明であるため毒性の指標とした。

TK 測定の結果、ヒドロモルフォンでは投与 30 分又は 1 時間後に Cmax に達した。Cmax 及び $AUC_{0\text{-}24h}$ は概ね雌雄ともに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 倍増加したが、11 週目でほぼ定常状態に達した。

以上、7 mg/kg 以上で副腎の相対平均重量増加（雄性）が認められたことから、雌雄ともに NOAEL は 3.5 mg/kg／日と判断された。3.5 mg/kg／日での Cmax は 103 ng/mL（雄性）及

び 66.2 ng/mL（雌性）、$AUC_{0\text{-}24h}$ は 322 ng·h/mL（雄性）及び 219 ng·h/mL（雌性）であった。

3.3　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の 0（空のゼラチンカプセル）、1.75、3.5、及び 7 mg/kg を 4 週間反復経口投与し、最終投与翌日に 6 例（雌雄各 3 例）、2 週間の休薬後に 2 例（雌雄各 1 例: 対照群及び高用量群）を解剖してその毒性を評価した。また、投与初日及び 28 日目の 0（1.75 及び 7 mg/kg 群のみ: 28 日目）、1、3、6、10、及び 24 時間後に血漿中のヒドロモルフォン濃度を測定した（雌雄各 3～4 例／各時点）。また、高用量群では最終投与 48、72、及び 96 時間後にも評価した（雌雄各 1 例／時点）。

【結果】試験成績を表 2.6.6.3-1 に示す。試験期間中、死亡又は瀕死は認められなかった。

すべての投薬群で、投与開始 1～4 週間目に嘔吐、鎮静、横臥／腹臥、後肢脱力、及び流涎が観察された。これらの症状はモルヒネ類似薬と同様にヒドロモルフォン塩酸塩の過剰な薬理作用に起因した可逆的な反応であったが、7 mg/kg での症状は投与期間中顕著かつ長時間持続したことから毒性と判断された。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。流涎は投与前及び投与後 1 時間観察された。雄性では投薬期間中、体重に変化を認めなかった。雌性では全投薬群で体重減少がみられ、7 mg/kg では 2、3、及び 4 週目で約 20%の有意な体重減少が認められたが、回復期間中に回復した。摂餌量は、投薬期間中 7 mg/kg の雄性で 70%、雌性で 56%と減少したが、回復期間の 2 日目より回復した。体温は用量に依存して低下し、7 mg/kg では投与 1 週目で雌雄各 2 例、2 週目で雌性 1 例の体温が 37°C 未満となった。呼吸数は 7 mg/kg の雄性及び雌性の全投薬群で有意に低下した（投与 3 時間後）。また 7 mg/kg では有意な血圧低下と反射性の頻脈（投与 3 時間後）が 4 週目に観察された。なお、休薬による下痢及び体重減少（退薬症候）は観察されなかった。

血液学的検査及び尿検査には影響を認めなかった。血液化学的検査では、7 mg/kg の雄性 1 例で ALT の軽微な増加が観察された（初期値 40.9 U/I vs 4 週目 87.3 U/I）。

剖検及び病理組織学的検査では、7 mg/kg の雄性 1 例に顕著な衰弱と脱水が認められた以外、被験物質による影響は認められなかった。

TK 測定の結果、概ねヒドロモルフォンの $AUC_{0\text{-}24h}$ は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、各個体の最大血漿中濃度は大きくばらついた。なお、反復投与により 7 mg/kg では $AUC_{0\text{-}24h}$ が 3～4 倍増加した。

以上、7 mg/kg で顕著な中枢症状と体重増加抑制の他、ALT 増加あるいは衰弱／脱水がそれぞれ 1 例で認められたことから、雌雄ともに NOAEL は 3.5 mg/kg／日と判断された。3.5 mg/kg／日での Cmax は雌雄ともに 12.4 ng/mL、$AUC_{0\text{-}24h}$ は 62.8 ng·h/mL（雄性）及び 143 ng·h/mL（雌性）であった。

3.4　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 ヵ月齢、雌雄各 7 例／群）にヒドロモルフォン塩酸塩の 0（空のゼラチンカプセル）、1.75、4、及び 9 mg/kg を 39 週間反復経口投与し、最終投与翌日に 8 例（雌雄各 4 例）、8 週間の休薬後に 6 例（雌雄各 3 例）を解剖してその毒性を評価した。なお、投与 11、25、並びに 39 週目の 0、1、3、6、10、及び 24 時間後に血漿中のヒドロモルフォン濃度を測定した。

【結果】試験成績を表 2.6.6.3-1 に示す。試験期間中、死亡又は瀕死は認められなかった。すべての投薬群で、モルヒネ類似薬に特徴的な鎮静、泡状の流涎、嘔吐、後肢の脱力、腹臥／横臥、及び摂餌量の減少が観察された。散瞳はいずれの用量でも各 1 例で観察された。また 4 及び 9 mg/kg では特に投与 2 又は 3 週目に下痢が観察された。振戦はいずれの用量でも 1 週目に高頻度に認められた。9 mg/kg の雄性 1 例は散発的に攻撃性、異常行動、白色粘液の嘔吐を、雌性 1 例が異常姿勢を示した。すべての投薬群で 1 週目に用量依存的な体重減少が認められたが、その後の体重増加率は対照群と比較して同等以上であった。摂餌量の減少を除き、上述の症状は休薬により速やかに消失し、過剰な薬理作用発現に起因した作用と推察された。なお、投与初期にはすべての投薬群で歩行異常あるいは過呼吸が認められ、まれではあるが 4 及び 9 mg/kg で血液の混ざった嘔吐物及び下痢便が認められた。血圧、心拍数、及び心電図には影響を認めなかった。

眼科学的検査、血液学的検査、血液化学的検査、及び尿検査には影響を認めなかった。剖検、臓器重量、及び病理組織学的検査でも、投薬による影響は認められなかった。

TK 測定の結果、概ねヒドロモルフォンは投与 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、11 週目で曝露は定常状態に達しているものと思われた。なお、雄性に比較して雌性で Cmax 及び $AUC_{0\text{-}24h}$ が軽微に高い傾向にあり、曝露にはかなり個体差が認められた。

以上、すべての投薬群で観察された一般状態変化はモルヒネ類似薬と同様にヒドロモルフォン塩酸塩の過剰な薬理作用に起因したものであり、投与開始後初期に順応し休薬により速やかに回復した。なお、休薬による下痢並びに体重減少（退薬症候）は観察されなかった。

したがって、雌雄ともに NOAEL は 9 mg/kg／日と判断された。9 mg/kg／日での Cmax は 30.6 ng/mL（雄性）及び 58.0 ng/mL（雌性）、$AUC_{0\text{-}24h}$ は 230 ng·h/mL（雄性）及び 346 ng·h/mL（雌性）であった。

表 2.6.6.3-1　反復経口投与毒性試験のまとめ

動物種（系統）	投与方法	投与量（mg/kg／日）	性別及び1群動物数	投与期間	特記すべき所見（mg/kg／日）
ラット（Wistar）	経口	0 3.5 7 14	雌雄 各 16 例	4 週間 + 4 週間 回復	≥3.5: 尾・四肢への噛み付き自傷行動、過活動、体重増加抑制、摂餌量及び摂水量減少、肝臓相対重量減少、肝細胞萎縮（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回復: 摂水量に反応して尿量増加、pH 上昇） ≥7: 眼球突出、角膜混濁、胸腺相対重量減少（雌性: 14 mg/kg では雌雄） NOAEL: 3.5 mg/kg／日
ラット（Wistar）	経口	0 3.5 7 14	雌雄 各 20 例	27 週間 + 4 週間 回復	≥3.5: 鎮静、反応性低下、散瞳、噛み付き自傷行動、過活動、眼球突出、被毛汚染、攻撃的行動、下痢、顎周辺の脱毛、体重増加抑制（雄性）、摂餌量減少、摂水量減少（雌性の 3.5 mg/kg 除く）、（これらの変化は投薬期間の後半又は休薬中に回復）、肝細胞萎縮を伴う肝相対重量減少（雌性は 14 mg/kg のみ）、網膜萎縮 7: 角膜混濁、角膜の上皮過形成又は血管新生及び虹彩前癒着を伴う角膜炎（雄性） ≥7 mg/kg: 硬直（休薬で速やかに回復）、副腎相対重量増加（雄性） 14: 角膜混濁（雌性） NOAEL: 3.5 mg/kg／日
イヌ（ビーグル）	経口	0 1.75 3.5 7	雌雄 各 3～4 例	4 週間 + 2 週間 回復	≥1.75: 嘔吐、鎮静、横臥／腹臥、後肢脱力、流涎（回復性はあるが、7 mg/kg での作用は強度、持続性から毒性と判断）、呼吸数減少（雌性）、体重減少（雌性） ≥3.5: 体温低下 7: 摂餌量減少（雌雄）（休薬で回復）、呼吸数減少（雄性）、血圧低下／反射性頻脈 ALT 増加、衰弱、及び脱水（雄性各 1 例） NOAEL: 3.5 mg/kg／日
イヌ（ビーグル）	経口	0 1.75 4 9	雌雄 各 7 例	39 週間 + 8 週間 回復	≥1.75: 鎮静、泡状流涎、嘔吐、後肢脱力、横臥／腹臥、散瞳、下痢、振戦、摂餌量減少。その他、投与初期に歩行異常、過呼吸 ≥4.0: 体重減少（強い中枢作用のある 1 週目のみ）その後増加（投薬期間中に回復又は休薬により速やかに回復）、血液の混ざった嘔吐物／下痢便 9: 攻撃的／異常行動、白色物嘔吐（雄性 1 例）、異常姿勢（雌性 1 例） NOAEL: 9 mg/kg／日

4. 遺伝毒性試験

4.1 細菌を用いた復帰突然変異試験

添付資料番号 4.2.3.3.1-1

【方法】ネズミチフス菌の 4 株（TA98、TA100、TA1535、及び TA1537）又は大腸菌の 1 株（WP2*uvrA*）を用いて、ヒドロモルフォン塩酸塩の復帰突然変異試験を実施した。TA100 及び WP2*uvrA* を用いた用量設定試験の結果を参考に、復帰突然変異試験の用量は代謝活性化系（S9 mix）の存在下又は非存在下で 100、333、1000、3330、及び 5000 μg/plate の 5 用量を設定した。加えて、媒体対照群（水: 細胞培養用）と陽性対照群（benzo[a]pyrene、2-nitrofluorene、2-aminoanthracene、sodium azide、ICR-191、及び 4-nitroquinoline-N-oxide）を設定した。

【結果】試験成績を表 2.6.6.4-1 に示す。ヒドロモルフォン塩酸塩はいずれの条件下（S9 mix の有無、5 菌株又は 5 用量）においても復帰変異コロニー数の増加を示さなかった。以上の結果から、本試験条件下においてヒドロモルフォン塩酸塩に復帰突然変異誘発性はないと判断した。

4.2 ヒトリンパ球を用いた染色体異常試験

添付資料番号 4.2.3.3.1-2

【方法】ヒトリンパ球を用いて、ヒドロモルフォン塩酸塩の染色体異常試験を実施した。実験 1 では 2 人の女性ドナー（30 及び 45 歳）から、実験 2 では 1 人の女性ドナー（30 歳）からそれぞれ提供された血液を用いた。ヒドロモルフォン塩酸塩は媒体（純水）に溶解後、栄養増殖培地に添加して細胞に曝露した。用量設定試験の結果を参考に、実験 1 では 2.5～10 mmol/L（800～3200 μg/mL）で S9 mix の存在下及び非存在下で 4 時間曝露した。培地を交換した後、それぞれさらに 19 及び 18 時間培養したリンパ球について、実験 2 では 1.25～10 mmol/L（400～3200 μg/mL）で S9 mix の存在下及び非存在下でそれぞれ 4 及び 22.5（又は 46）時間曝露させた。前者ではさらにその後培地交換してさらに 42 時間培養したリンパ球について、それぞれ染色体異常を評価した。加えて、媒体対照群と陽性対照群（ethylmethane sulfonate 及び cyclophosphamide）を設定した。

【結果】試験成績を表 2.6.6.4-1 に示す。ヒドロモルフォン塩酸塩はいずれの条件下（S9 mix の有無又は 10 mmol/L を最高とする全用量）でも染色体異常を示さなかったことから、本試験条件下ではヒドロモルフォン塩酸塩は染色体異常誘発性を持たないと判断した。

4.3 マウスリンパ腫細胞を用いたマウスリンフォーマ *Tk* 試験

添付資料番号 4.2.3.3.1-3

【方法】マウスリンパ腫細胞 L5178Y を用いて、ヒドロモルフォン塩酸塩のマウスリンフォーマ *Tk* 試験を実施した。ヒドロモルフォン塩酸塩は媒体（水: 細胞培養用）に溶解又は懸濁後、栄養増殖培地に添加して細胞に曝露した。用量設定試験を参考に、短時間処理の S9 mix の存在下では 50～1400 μg/mL で、S9 mix の非存在下では 50～1000 μg/mL でそれぞれ 4 時間曝露、連続処理では 25.0～500 μg/mL で 24 時間曝露させた細胞をそれぞれ用いて突然変異を

評価した。加えて、媒体対照群と陽性対照（methyl methanesulfonate 及び methylcholanthrene）群を設定した。

【結果】試験成績を表 2.6.6.4-1 に示す。ヒドロモルフォン塩酸塩は S9 mix の非存在下では短時間処理及び連続処理のいずれの用量でも遺伝子突然変異頻度の増加を示さなかった。一方、S9 mix 存在下では、200～1400 μg/mL で媒体対照群の平均値の 2.2～6.6 倍の遺伝子突然変異頻度の上昇が観察された。以上の結果から、本試験条件下ではヒドロモルフォン塩酸塩は S9 mix 存在下で遺伝子突然変異誘発作用を持つと判断した。なお、主に小サイズの変異コロニーが増加したことから、本作用は染色体異常に起因したものと推察された。

4.4　マウス単回経口投与骨髄小核試験

添付資料番号 4.2.3.3.2-1

【方法】マウス（Crl:CD-1(ICR)BR、雄性、8 週齢、5 例／群）にヒドロモルフォン塩酸塩の 0（水: 細胞培養用）、50、100、及び 200 mg/kg を単回経口投与（5 例／群）した。加えて、陽性対照（cyclophosphamide 80 mg/kg）群を設定した。ヒドロモルフォン塩酸塩の 50 及び 100 mg/kg 群並びに陽性対照群の 5 例を投与 24 時間後に、ヒドロモルフォン塩酸塩の 200 mg/kg 群及び媒体対照群の 5 例を 24 及び 48 時間後に安楽死させ、大腿骨から骨髄細胞を採取し、出現する小核保有幼若赤血球を観察した。

【結果】試験成績を表 2.6.6.4-2 に示す。ヒドロモルフォン塩酸塩のいずれの投与群においても活動性低下や背湾姿勢が観察された、100 及び 200 mg/kg で投与 1 時間後までに各 1 例が死亡したが、幼若赤血球出現頻度及び小核保有幼若赤血球出現頻度に有意な変化は観察されなかった。以上の結果から、本試験条件下においてヒドロモルフォン塩酸塩に小核誘発性はないと判断した。

表 2.6.6.4-1　In vitro 遺伝毒性試験のまとめ

試験	細胞／菌株	濃度	代謝活性化	曝露時間	特記すべき所見
復帰突然変異試験	ネズミチフス菌（TA98、TA100、TA1535 及び TA1537）及び大腸菌（WP2*uvrA*）	100～5000 μg/plate	S9（−）	−	陰性
			S9（+）	−	陰性
染色体異常試験	ヒト末梢血リンパ球	800～3200 μg/mL	S9（−）	短時間処理法	陰性
		800～3200 μg/mL	S9（+）	短時間処理法	陰性
		400～1600 μg/mL	S9（−）	連続処理法	陰性
リンフォーマ *Tk* 試験	マウスリンパ腫細胞 L5178Y	50.0～1000 μg/mL	S9（−）	短時間処理法	陰性
		50.0～1400 μg/mL	S9（+）	短時間処理法	陽性
		25.0～500 μg/mL	S9（−）	連続処理法	陰性

表 2.6.6.4-2　In vivo 遺伝毒性試験のまとめ

試験	動物種（系統）	投与方法	投与量（mg/kg／日）	性別及び 1 群動物数	投与期間（サンプル採材時間）	特記すべき所見
骨髄小核試験	マウス（CD-1）	経口	0、50、100、200	雄性 5 例	単回（24 時間後、溶媒群及び 200 mg/kg 群は 48 時間後も採材）	陰性

5.　がん原性試験

本申請で該当する試験は実施していない。

6.　生殖発生毒性試験

6.1　ラット受胎能及び着床までの初期胚発生試験

添付資料番号 4.2.3.5.1-1

【方法】ラット（Crl: CD(SD)系、雌雄、11～12 週齢、雌雄各 25 例／群）にヒドロモルフォン塩酸塩の 0（純水）、0.5、2、及び 5 mg/kg を、雄性動物には交配前 28 日及び交配期間（最長 15 日間）を通して少なくとも 10 週間以上剖検前日まで、雌性動物には交配前 15 日及び交配期間を通して妊娠 7 日まで反復経口投与した。一般状態を観察し、体重及び摂餌量を測定した。さらに雌性では性周期を観察した。剖検は、雄性では交配終了後に行い、精巣、精巣上体、精嚢腺、及び前立腺の重量を測定し、精子の数及び運動性を観察した。雌性は妊娠 13 日に剖検し、黄体数、着床数、生存・死亡胚数、及び胎盤の観察を行った。

【結果】試験成績を表 2.6.6.6-1 に示す。親動物では投薬に関連した死亡はみられなかった。一般状態の変化としてすべての投薬群で、過度の咀嚼又は過活動などの過度の薬理作用に起因すると思われる中枢作用が認められた。体重及び摂餌量の減少が雄性ではすべての投薬群で、雌性では 2 mg/kg 以上でみられた。性周期、交尾成立に要した日数、交尾率、妊娠率に投薬の影響は認められなかった。雄性では剖検所見及び精子検査に投薬の影響は認められず、2 mg/kg 以上で雄性生殖器の相対重量は増加した。雌性では黄体数、着床数、生存・死亡胚数、及び胎盤所見に投薬の影響は認められなかった。以上の結果から、親動物の一般毒性に関する NOAEL は雄性で 0.5 mg/kg／日未満、雌性で 0.5 mg/kg／日、雌雄親動物の生殖及び次世代の発生に関する NOAEL は 5 mg/kg／日と判断された。

6.2　ラット胚及び胎児発生試験

添付資料番号 4.2.3.5.2-1

【方法】ラット（Crl:CD(SD)系、雌性、13～14 週齢、23～25 例／群）に、ヒドロモルフォン塩酸塩の 0（純水）、1、5、及び 10 mg/kg を、妊娠 6～17 日まで反復経口投与した。母動物は一般状態観察、体重及び摂餌量を測定し、妊娠 20 日に胎児を摘出した。黄体数、着床数、生存又は死亡胚・胎児数、及び胎盤を観察し、生存胎児は体重を測定し、性別、外表・内臓・骨格の観察を行った。また、妊娠 6 及び 17 日の投与 0.5、1、3、及び 6 時間後に母動物の血漿中のヒドロモルフォン濃度を測定した。

【結果】試験成績を表 2.6.6.6-1 に示す。母動物では投薬に関連した死亡はみられなかった。一般状態ではいずれの群にも毒性変化は認められなかったが、体重及び摂餌量の減少が 5 mg/kg 以上でみられた。黄体数、着床数、生存又は死亡胚・胎児数、胎盤所見、生存胎児の体重、及び性別、外表・内臓・骨格異常に投薬の影響は認められなかった。TK 測定の結果、ヒドロモルフォンの血漿中濃度（Cmax 及び $AUC_{0\text{-}6h}$）は用量に応じて増加したが、その増加は用量比以下であった。1 及び 5 mg/kg では、妊娠 6 及び 17 日の曝露に大差なく反復投与による曝露の増加はなかったが、10 mg/kg での妊娠 17 日の曝露は、Cmax 及び $AUC_{0\text{-}6h}$ はいずれも妊娠 6 日の約 2 倍であった。

以上の結果から、母動物の一般毒性に関する NOAEL は 1 mg/kg／日、母動物の生殖及び次世代の発生に関する NOAEL は 10 mg/kg／日であり、催奇形性はないと判断された。母動物の一般毒性学的 NOAEL（1 mg/kg／日）での投与最終日の Cmax 及び $AUC_{0\text{-}6h}$ は、それぞれ 3.86 ng/mL 及び 12.5 ng·h/mL であった。母動物の生殖及び次世代発生に関する NOAEL（10 mg/kg／日）での投与最終日の Cmax 及び $AUC_{0\text{-}6h}$ は、それぞれ 40.1 ng/mL 及び 128 ng·h/mL であった。

6.3　ウサギ胚及び胎児発生試験

添付資料番号 4.2.3.5.2-2

【方法】ウサギ（New Zealand White、雌性、約 5 ヵ月齢、21～24 例／群）に、ヒドロモルフォン塩酸塩の 0（純水）10、25、及び 50 mg/kg を、妊娠 7～19 日まで経口反復投与した。

母動物は一般状態観察、体重、及び摂餌量を測定し、妊娠 29 日に胎児を摘出した。黄体数、着床数、生存又は死亡胚・胎児数、及び胎盤を観察し、生存胎児は体重を測定し、性別、外表・内臓・骨格の観察を行った。また、妊娠 7 及び 19 日の投与 0.25、0.5、1、2、4、及び 8 時間後の母動物の血漿中のヒドロモルフォン濃度を測定した。

【結果】試験成績を表 2.6.6.6-1 に示す。母動物では対照群、25 及び 50 mg/kg 群の各 1 例に死亡が認められたが、投薬には関連しないと判断された。一般状態の変化として 50 mg/kg で、脱毛、排糞量減少、呼吸困難、活動性低下、顔面の汚れ、縮瞳、閉眼、協調運動不能、及び側臥が認められた。25 mg/kg 以上では、体重及び摂餌量の減少が、10 mg/kg では、軽度な摂餌量の減少がみられた。黄体数、着床数、生存又は死亡胚・胎児数、胎盤所見、生存胎児の性別､外表･内臓･骨格異常に投薬の影響は認められなかったが､生存胎児体重は 50 mg/kg ／日群で減少が認められた。TK 測定の結果、ヒドロモルフォンの血漿中濃度（Cmax 及び $AUC_{0\text{-}8h}$）は概ね用量の増大に比例して増加した。また、妊娠 19 日目に異常な高値を示した 25 mg/kg の 1 例を除き、妊娠 7 及び 19 日の曝露に大差なく反復投与による曝露の増加はなかった。

以上の結果から、母動物の一般毒性及び生殖に関する NOAEL は 10 及び 50 mg/kg／日、次世代の発生に関する NOAEL は 25 mg/kg／日であり、催奇形性はないと判断された。母動物の一般毒性学的 NOAEL（10 mg/kg／日）での投与最終日の Cmax 及び $AUC_{0\text{-}8h}$ は、それぞれ 22.4 ng/mL 及び 87.4 ng･h/mL であった。母動物の生殖に関する NOAEL（50 mg/kg／日）における Cmax 及び $AUC_{0\text{-}8h}$ は、それぞれ 85.8 ng/mL 及び 357 ng･h/mL であった。次世代発生に関する NOAEL（25 mg/kg／日）における投与最終日の Cmax 及び $AUC_{0\text{-}8h}$ は、それぞれ 487 ng/mL 及び 430 ng･h/mL であった。

6.4　ラット出生前及び出生後の発生並びに母体の機能試験

添付資料番号 4.2.3.5.3-1

【方法】ラット（Crl:CD(SD)系、雌性、10 週齢、21～25 例／群）に、ヒドロモルフォン塩酸塩の 0（純水）、0.5、2、及び 5 mg/kg／日を、妊娠 7 日～出産 20 日まで反復経口投与した。母動物は一般状態観察、体重、及び摂餌量を測定し、分娩観察時に出産率と妊娠期間（日数）の測定、離乳時に剖検を実施した。出生児については出生児数、出生率、性比、生後 4 日生存率、離乳率、体重及び摂餌量の測定、外表異常、一般状態観察、受動的回避学習テスト、性成熟、水迷路学習テスト、及び生殖機能の検査を行った。

【結果】試験成績を表 2.6.6.6-1 に示す。母動物では死亡はみられなかったが、過度な薬理作用に起因すると思われる中枢作用（過剰な咀嚼、身繕い、四肢の噛み付きなど）、体重、及び摂餌量の減少が 2 mg/kg 以上で認められた。また、出生児の体重及び生後 4 日生存率の低下がそれぞれ 2 mg/kg 以上及び 2 mg/kg でみられた。離乳後の一代交配（F1）動物に、投薬に関連する死亡、一般状態、体重、摂餌量、及び剖検所見の変化は認められなかった。また、性成熟、受動的回避学習テスト、水迷路学習テスト、及び生殖機能にも投薬の影響は認められなかった。以上の結果から、母動物の一般毒性及び次世代の発生に関する NOAEL は

0.5 mg/kg／日、母動物の生殖に関する NOAEL は 5 mg/kg／日と判断された。

6.5　新生児を用いた試験

新生児を用いた試験は実施していない。

表 2.6.6.6-1　生殖発生毒性試験のまとめ

試験	動物種（系統）	投与方法	投与量 (mg/kg／日)	性別及び 1 群動物数	投与期間	特記すべき所見 (mg/kg／日)
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	0、0.5、2、5	雌雄 25 例	雄性: 交配前 28 日及び交配期間を通して少なくとも 10 週間以上剖検前日まで; 雌性: 交配前 15 日～妊娠 7 日	親動物: ≥0.5: 薬理作用に起因した中枢作用、体重・摂餌量減少（雄性） >2: 体重・摂餌量減少（雌性） 受胎能: 影響なし 初期胚発生: 影響なし NOAEL: 親動物の一般毒性: 0.5 mg/kg／日未満（雄性） 0.5 mg/kg／日（雌性） 親動物の生殖: 雌雄　5 mg/kg／日 次世代の発生: 5 mg/kg／日
胚・胎児発生に関する試験	ラット（SD）	経口	0、1、5、10	雌性 23～25 例	妊娠 6～17 日	母動物: ≥5: 体重・摂餌量減少 胎児: 影響なし NOAEL: 母動物の一般毒性: 1 mg/kg／日 母動物の生殖: 10 mg/kg／日 次世代の発生: 10 mg/kg／日 催奇形性なし
	ウサギ（NZW）	経口	0、10、25、50	雌性 21～24 例	妊娠 7～19 日	母動物: ≥25: 体重・摂餌量減少 50: 一般状態の変化 胎児: 50: 体重減少 NOAEL: 母動物の一般毒性: 10 mg/kg／日 母動物の生殖: 50 mg/kg／日 次世代の発生: 25 mg/kg／日 催奇形性なし
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	0、0.5、2、5	雌性 21～25 例	妊娠 7 日～出産 20 日	母動物: ≥2: 薬理作用に起因した中枢作用、体重・摂餌量減少 出生児: ≥2: 体重減少 2: 生後 4 日生存率の低下 NOAEL: 母動物の一般毒性: 0.5 mg/kg／日 母動物の生殖: 5 mg/kg／日 次世代の発生: 0.5 mg/kg／日

7. 局所刺激性試験

添付資料番号 4.2.3.6-1

【方法】ウサギ（New Zealand White、雄、5.5 ヵ月齢、3 例／群）にヒドロモルフォン塩酸塩の 50 mg/mL 溶液を 0.025 mL/site (0.31～0.38 mg/kg の用量に相当)で静脈近傍、動脈内、静脈内、筋肉内、又は皮下に単回投与し、一般症状観察及び体重測定を行うとともに、投与 96 時間後に Draize Score 法による局所刺激性評価及び投与部位の病理解剖学的検査を行った。

【結果】試験成績を表 2.6.6.7-1 に示す。いずれの投与方法においても、局所刺激性を示す所見は認められなかった。

表 2.6.6.7-1　局所刺激性試験のまとめ

試験種	評価系（動物種、系統、性、例数／群）	投与方法（投与量、投与期間、及び投与経路）	結果
局所刺激性試験	ウサギ、New Zealand White、雄、各 3	0、0.31～0.38 mg/kg、単回、静脈近傍、動脈内、静脈内、筋肉内、又は皮下	いずれの投与経路でも投与局所に刺激性なし

8. その他の毒性試験

ヒトでは H3G 又はヒドロモルフォン-3-グルコシドが血漿中主代謝物である。H3G はいずれの毒性実験動物種でも認められるが、ヒドロモルフォン-3-グルコシドはウサギではマイナーな代謝物として認められるが、一般毒性又は遺伝毒性試験に用いたラット及びイヌでは認められない。しかし、その中でも曝露上昇が懸念されたヒドロモルフォン-3-グルコシドのヒドロモルフォン関連化合物に対する割合は 10%以下と推察されたこと（国内第 I 相試験）、H3G も多くのグルクロン酸抱合体と同様に毒性学的懸念の小さい排泄型代謝物と考えられたことから、その一般毒性試験は実施しなかった。なお、ヒドロモルフォンがマウスリンフォーマ *Tk* 試験で陽性であったこと、ヒドロモルフォン-3-グルコシドの遺伝毒性ポテンシャルを推察できる情報はなかったことから、ICH ガイドラインで推奨される以下の 2 つの遺伝毒性試験を実施した。

8.1 代謝物（ヒドロモルフォン-3-グルコシド）の毒性試験

8.1.1 細菌を用いた復帰突然変異試験

添付資料番号 4.2.3.7.5-1

【方法】ネズミチフス菌の 4 株（TA98、TA100、TA1535、及び TA1537）又は大腸菌の 1 株（WP2*uvrA*）を用いて、ヒドロモルフォン-3-グルコシド塩酸塩の復帰突然変異試験を実施した。上記 5 菌株を用いた用量設定試験の結果を参考に、本試験の用量は、代謝活性化系（S9 mix）の存在下又は非存在下で 313、625、1250、2500、及び 5000 µg/plate の 5 用量を設定した。加えて、媒体対照群（水）と陽性対照群（2-(2-Furyl)-3-(5-nitro-2-furyl)acrylamide、2-aminoanthracene、sodium azide、及び 9-aminoacridine hydrochloride monohydrate）を設定した。

【結果】試験成績を表 2.6.6.8-1 に示す。ヒドロモルフォン-3-グルコシド塩酸塩は、いず

れの条件下（S9 mix の有無）でも復帰変異コロニー数の増加を示さなかった。以上の結果から、本試験条件下においてヒドロモルフォン-3-グルコシド塩酸塩に遺伝子突然変異誘発性はないと判断した。

8.1.2　マウスリンパ腫細胞を用いたマウスリンフォーマ *Tk* 試験

添付資料番号 4.2.3.7.5-2

【方法】マウスリンパ腫細胞 L5178Y を用いて、ヒドロモルフォン-3-グルコシド塩酸塩のマウスリンフォーマ *Tk* 試験を実施した。ヒドロモルフォン-3-グルコシド塩酸塩は媒体（水）に溶解又は懸濁後、栄養増殖培地に添加して細胞に曝露した。あらかじめ行った用量設定試験を参考に、短時間（3 時間）処理の S9 mix の存在下及び非存在下及び連続（24 時間）処理のいずれでも 280～4480 μg/mL を細胞に曝露させ、突然変異誘発性を評価した。加えて、媒体対照群と陽性対照（methyl methanesulfonate 及び cyclophosphamide monohydrate）群を設定した。

【結果】試験成績を表 2.6.6.8-1 に示す。ヒドロモルフォン-3-グルコシド塩酸塩は、短時間処理 S9 mix の存在下（2240 μg/mL）、短時間処理 S9 mix の非存在下（1120 及び 2240 μg/mL）、又は連続処理下（4480 μg/mL）で統計学的に有意な遺伝子突然変異頻度の増加を示した。しかし、この遺伝子突然変異頻度の陰性対照群に対する増加率は、1.62～1.76 倍と軽微であり、親化合物であるヒドロモルフォンの試験実施機関の陽性判定基準（陰性対照群の 2 倍を超える）、又は日米欧の遺伝毒性専門家による遺伝毒性試験に関する国際ワークショップ（International Workshop on Genotoxicity Testing: IWGT）の陽性判定基準 [1,2,3] を適応すると、いずれも陰性と判断されるべき程度の変化であった。以上の結果から、本試験条件下においてヒドロモルフォン-3-グルコシド塩酸塩は統計学的に有意な遺伝子突然変異誘発作用を示したが、その変化の程度から毒性学的に意義のある作用ではないと判断した。

表 2.6.6.8-1　代謝物の in vitro 遺伝毒性試験のまとめ

試験	細胞／菌株	濃度	代謝活性化	曝露時間	特記すべき所見
復帰突然変異試験	ネズミチフス菌（TA98、TA100、TA1535 及び TA1537）及び大腸菌（WP2*uvrA*）	313～5000 μg/plate	S9（−）	−	陰性
			S9（+）	−	陰性
マウスリンフォーマ *Tk* 試験	マウスリンパ腫細胞 L5178Y	280～4480 μg/mL	S9（−）	短時間処理法	陽性（ただし、毒性学的に意義なしと判断）
		280～4480 μg/mL	S9（+）	短時間処理法	
		280～4480 μg/mL	S9（−）	連続処理法	

8.2　依存性試験

本申請で該当する試験は実施していない。

9.　考察及び結論

単回経口及び静脈内投与毒性試験では、マウスでは挙尾、過活動、及び歩行異常が、ラットでは腹臥、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観察された。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、ラットでは過活動、自傷行動、散瞳及び眼球突出、イヌでは鎮静、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、あるいは下痢であり、高用量群では 1 例ではあるが攻撃・異常行動が観察された。これらの作用はモルヒネ類似薬と同様の主薬理標的である μ オピオイド受容体を過度に刺激したことに起因する作用と思われ、投与期間中に回復又は休薬により速やかに回復した。なお、いずれの実験動物においても標的臓器毒性並びに退薬症候は観察されなかったが、イヌ高用量群で投薬との関連を否定できない顕著な衰弱／脱水あるいは軽微な ALT 増加がそれぞれ 1 例で観察された。また、ラット反復投与毒性試験で観察された胸腺相対重量減少あるいは副腎相対重量増加は、いずれも病理組織学的検査では異常を認めなかったことから、投薬に関連したストレス性の二次的変化と推察された。眼科学的検査で観察された雌雄ラットの軽微な角膜混濁は、モルヒネ類似薬を投与した際に一般的にみられる所見であり [4]、角膜への直接的障害ではなく、ヒドロモルフォンの中枢抑制様作用（Lassitude, Sedation）及び眼球突出により瞬き回数あるいは涙の生成が抑制された結果生じた角膜の脱水（乾燥）に伴う二次的な変化と推察された。また、同所見は本薬のイヌ反復経口投与毒性試験では発現していないこと、他の動物種での報告も確認できないことから、モルヒネ類似薬による角膜混濁はラット特有の症状である可能性が高いと考えられた。なお、第 II 相及び第 III 相試験あるいは海外製造販売後安全性情報では、ヒトで角膜の有害事象は報告されていないことから、当該作用がヒトで発現するリスクは低いと考える。

遺伝毒性試験では、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はヒトに本薬即放錠 6 mg を 1 日 4 回経口投与及び本薬徐放錠 24 mg を 1 日 1 回経口投与したときの血漿中 Cmax（それぞれ 6.7 ng/mL 及び 6.5 ng/mL）の何れも約 15,000 倍であること、及び他の in vitro 及び in vivo 試験はすべて陰性であったことから、ヒドロモルフォンに遺伝毒性のリスクはないと判断した。また、ヒト血漿中代謝物であるヒドロモルフォン-3-グルコシド塩酸塩もマウスリンフォーマ *Tk* 試験で陽性であったが、陰性対照群に対する増加率は 1.62～1.76 倍と軽微であり、毒性学的に意義のある作用ではなく、かつ細菌を用いた復帰突然変異試験では陰性であったことから、本代謝物には遺伝毒性はないと判断した。また、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、本薬の対象患者であるがん性疼痛患者の投与期間が限定的であり、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が生じることが知られていることから[5]、依存性試験は実施しなかった。

生殖発生毒性試験では、ラット受胎能及び着床までの初期胚発生並びに胚・胎児発生に関する試験では毒性は認められなかったが、ウサギ胚・胎児発生に関する試験における胎児体重の減少、並びにラット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における出生児の体重及び生存率の低下がみられた。ラット、ウサギ共に催奇形性は認められなかった。

ヒト臨床では、モルヒネ類似薬の副作用としては依存性及び耐性の他に、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[6]。便秘は腸管輪状筋収縮による蠕動低下と肛門括約筋の緊張亢進が、悪心・嘔吐には第 4 脳室底の嘔吐中枢刺激作用や自律神経系の関与が、眠気及び呼吸数減少も中枢神経系を介した作用と考えられている。今回、ヒドロモルフォンの非臨床毒性試験で確認された所見は、ヒトにモルヒネ類似薬を投薬した場合に報告されている上述の副作用とほぼ一致していた。

10. 参考文献一覧

1. Moore MM, Honma M, Clements J, et al. Mouse Lymphoma Thymidine Kinase Gene Mutation Assay: International Workshop on Genotoxicity Tests Workgroup Report - Plymouth, UK 2002. Mutation Research. 2003;540:127-40.
2. Moore MM, Honma M, Clements J, et al. Mouse Lymphoma Thymidine Kinase Gene Mutation Assay: Follow-up Meeting of the International Workshop on Genotoxicity Testing Aberdeen, Scotland, 2003 Assay Acceptance Criteria, Positive Controls, and Data Evaluation. Environmental and Molecular Mutagenesis. 2006;47:1-5.
3. Moore MM, Honma M, Clements J, et al. Mouse lymphoma thymidine kinase gene mutation assay: Meeting of the International Workshop on Genotoxicity Testing, San Francisco, 2005, recommendations for 24-h treatment. Mutation Research. 2007;627:36-40.
4. Fabian RJ, Bond JM, and Drobeck HP. Induced Corneal Opacities in the Rat. Br J Ophthal. 1967;51:124-9.
5. Ternes JW, Ehrman RN, O'Brien CP. Nondependent monkeys self-administer hydromorphone. Behav Neurosci. 1985;99:583-8.
6. 日本緩和医療学会. 緩和医療ガイドライン作成委員会編集. がん疼痛の薬物療法に関するガイドライン2014年版. 金原出版; 2014.

目次

1A. 毒性試験: 一覧表....2
1B. 毒性試験: 一覧表....6
2. トキシコキネティクス: トキシコキネティクス試験の一覧表....7
3. トキシコキネティクス: トキシコキネティクス試験成績の一覧....8
4. 毒性試験: 被験物質（バッチごと）一覧....11
5. 単回投与毒性試験....12
7A. 反復投与毒性試験: 重要な試験: ラット 4 週間経口反復投与毒性及び 4 週間回復性試験....15
7B. 反復投与毒性試験: 重要な試験: ラット 27 週間経口反復投与毒性及び 4 週間回復性試験....20
7C. 反復投与毒性試験: 重要な試験: イヌ 4 週間経口反復投与毒性及び 2 週間回復性試験....25
7D. 反復投与毒性試験: 重要な試験: イヌ 39 週間経口反復投与毒性及び 8 週間回復性試験....30
8A. In Vitro 遺伝毒性試験: 細菌を用いた復帰突然変異試験....35
8B. In Vitro 遺伝毒性試験: ヒトリンパ球を用いた染色体異常試験....38
8C. In Vitro 遺伝毒性試験: マウスリンパ腫細胞を用いたマウスリンフォーマ *Tk* 試験....40
9. In Vivo 遺伝毒性試験: マウス単回経口投与骨髄小核試験....43
12. 生殖発生毒性試験: ラット受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験....44
13A. 生殖発生毒性試験: 胚・胎児発生に関する試験: ラット....50
13B. 生殖発生毒性試験: 胚・胎児発生に関する試験: ウサギ....53
14. 生殖発生毒性試験: ラット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....56
17A. その他の毒性試験: 代謝物の遺伝毒性試験: 細菌を用いた復帰突然変異試験....63
17B. その他の毒性試験: 代謝物の遺伝毒性試験: マウスリンパ腫細胞を用いたマウスリンフォーマ *Tk* 試験....66

1A. 毒性試験: 一覧表（1/3）

被験物質: Hydromorphone hydrochloride

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）	投与量（mg/kg）	GLP適合	実施施設	報告書番号	資料番号
単回投与毒性試験	マウス／NMRI	経口	単回	46.4, 147, 215, 261	適	[redacted], Germany	MPF/DT [redacted]28	4.2.3.1-1
	マウス／NMRI	静脈内	単回	14.7, 21.5, 31.6, 46.4, 68.1, 100	適	[redacted], Germany	MPF/DT [redacted]18	4.2.3.1-2
	ラット／Wistar	経口	単回	1, 10, 21.5, 31.6	適	[redacted], Germany	MPF/DT [redacted]27	4.2.3.1-3
	ラット／Wistar	静脈内	単回	1, 4.64, 6.81	適	[redacted], Germany	MPF/DT [redacted]17	4.2.3.1-4
反復投与毒性試験	ラット／Wistar	経口	4 週間（4 週間）	3.5, 7, 14	適	[redacted], Germany	MPF/ET [redacted]20	4.2.3.2-1
	ラット／Wistar	経口	27 週間（4 週間）	3.5, 7, 14	適	[redacted], Germany	MPF/DT [redacted]40	4.2.3.2-2
	イヌ／ビーグル	経口	4 週間（2 週間）	1.75, 3.5, 7	適	[redacted], Germany	MPF/ET [redacted]06	4.2.3.2-3
	イヌ／ビーグル	経口	39 週間（8 週間）	1.75, 4, 9	適	[redacted], Germany	MPF/DT [redacted]01	4.2.3.2-4

1A. 毒性試験: 一覧表（2/3）

被験物質: Hydromorphone hydrochloride

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）	投与量（mg/kg）	GLP適合	実施施設	報告書番号	資料番号
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	－	0.1～5 mg/plate	適	[redacted], US	DSE-333-GLP	4.2.3.3.1-1
染色体異常試験	ヒトリンパ球	in vitro	－	0.4～3.2 mg/mL	適	[redacted] Germany	MPF/DT [redacted]54E	4.2.3.3.1-2
	マウスリンパ腫細胞 L5178Y	in vitro	－	0.025～1.4 mg/mL	適	[redacted], US	DSE-335-GLP	4.2.3.3.1-3
骨髄小核試験	マウス／CD-1	経口	単回	50, 100, 200	適	[redacted], US	DSE-334-GLP	4.2.3.3.2-1
がん原性試験								
該当なし								

1A. 毒性試験: 一覧表（3/3）

被験物質: Hydromorphone hydrochloride

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）	投与量（mg/kg）	GLP適合	実施施設	報告書番号	資料番号
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: 交配前 28 日～交配期間を通して 10 週間以上 雌: 交配前 15 日～交配期間通して妊娠 7 日目	0.5, 2, 5	適	[redacted], US	NDSE-503-GLP	4.2.3.5.1-1
胚・胎児発生に関する試験	ラット／SD	経口	妊娠 7～17 日	1, 5, 10	適 [a]	[redacted] Canada	DSE-176-GLP	4.2.3.5.2-1
	ウサギ／NZW	経口	妊娠 7～20 日	10, 25, 50	適 [a]	[redacted], Canada	DSE-178-GLP	4.2.3.5.2-2
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	0.5, 2, 5	適	[redacted], US	NDSE-504-GLP	4.2.3.5.3-1
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	0.31-0.38 (50 mg/mL 溶液を 0.025 mL/site)	適	[redacted]	HHI-N-003	4.2.3.6-1

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）	投与量（mg/kg）	GLP適合	実施施設	報告書番号	資料番号
その他の毒性試験								
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。

1B. 毒性試験: 一覧表

被験物質: Hydromorphone-3-glucoside hydrochloride

試験の種類	試験系（動物種／系統）	投与方法	投与期間	投与量	GLP適合	実施施設	報告書番号	資料番号
その他の毒性試験: 代謝物の遺伝毒性試験								
復帰突然変異試験	ネズミチフス菌、大腸菌	in vitro	－	0.313～5 mg/plate	適	[redacted], 日本	AN[redacted]-C0022-R01	4.2.3.7.5-1
染色体異常試験	マウスリンパ腫細胞 L5178Y	in vitro	－	0.28～4.48 mg/mL	適	[redacted], 日本	AN[redacted]-C0023-R01	4.2.3.7.5-2

2. トキシコキネティクス: トキシコキネティクス試験の一覧表

被験物質: Hydromorphone hydrochloride

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）	投与量（mg/kg）[a]	GLP適合	実施施設	報告書番号	資料番号
反復投与毒性試験	ラット／Wistrar	経口	4 週間（4 週間）	3.5, 7, 14	適	[redacted], Germany	MPF/ET [redacted]20	4.2.3.2-1
	ラット／Wistar	経口	27 週間（4 週間）	3.5, 7, 14	適	[redacted], Germany	MPF/DT [redacted]40	4.2.3.2-2
	イヌ／ビーグル	経口	4 週間（2 週間）	1.75, 3.5, 7	適	[redacted], Germany	MPF/ET [redacted]06	4.2.3.2-3
	イヌ／ビーグル	経口	39 週間（8 週間）	1.75, 4, 9	適	[redacted], Germany	MPF/DT [redacted]01	4.2.3.2-4
生殖発生毒性試験								
胚・胎児発生に関する試験	ラット／SD	経口	妊娠 6～17 日	1, 5, 10	適 [b]	[redacted], Canada	DSE-176-GLP	4.2.3.5.2-1
	ウサギ／NZW	経口	妊娠 7～19 日	10, 25, 50	適 [b]	[redacted], Canada	DSE-178-GLP	4.2.3.5.2-2

a: 下線は無毒性用量を示す。
b: トキシコキネティクス測定のみ非 GLP として実施した。

3. トキシコキネティクス: トキシコキネティクス試験成績の一覧（1/3）

Test Article: Hydromorphone hydrochloride
Analyte: Hydromorphone

$AUC_{0\text{-}24h}$ (ng･h/mL)

Dose (mg/kg/day)	Rat 4-week repeated dose [a]				Rat 27-week repeated dose [b]				Dog 4-week repeated dose [c]				Dog 39-week repeated dose [d]					
Measure-ment day	Day 1		Day 15		Day 1		Week 24		Day 1		Day 28		Week 11		Week 25		Week 39	
No. of animals	M:3	F:3	M:3	F:3	M:3	F:3	M:3	F:3	M:3	F:3	M:3	F:3	M:7	F:7	M:7	F:7	M:7	F:7
1.75									14.1	48.1	22.0	71.1	48.2	46.5	27.6	47.4	37.2	66.7
3.5	53	73	98	104	71.9	83.6	322	219	74.1	29.0	62.8	143						
4													81.4	126	71.5	110	88.4	110
7	105	125	184	260	170	192	678	582	67.2	107	234	243						
9													223	332	184	230	230	346
14	311	330	533	785	333	456	1650	1160										

$AUC_{0\text{-}24h}$ = area under the plasma concentration-time curve during 24 h, Underlined number: $AUC_{0\text{-}24h}$ at NOAEL.
a: Report No. MPF/ET [redacted]20, b: Report No. MPF/DT [redacted]40, c: Report No. MPF/ET [redacted]06, d: Report No. MPF/DT [redacted]01.

3. トキシコキネティクス: トキシコキネティクス試験成績の一覧（2/3）

Test Article: Hydromorphone hydrochloride
Cmax (ng/mL) Analyte: Hydromorphone

Dose (mg/kg/day)	Rat 4-week repeated dose [a]				Rat 27-week repeated dose [b]				Dog 4-week repeated dose [c]				Dog 39-week repeated dose [d]					
Measure-ment day	Day 1		Day 15		Day 1		Week 11		Week 11		Week 11		Week 11		Week 25		Week 39	
No. of animals	M:3	F:3	M:3	M:7	M:7	M:7	M:7	M:7	M:7	F:3	M:3	F:3	M:7	F:7	M:7	M:7	F:7	M:7
1.75									4.1	3.4	9.0	10.0	10.2	7.4	6.8	9.2	8.1	12.9
3.5	16	16	33	21	12.1	10.2	103	66.2	7.7	6.8	12.4	12.4						
4													12.0	19.8	13.3	21.3	19.0	20.3
7	16	30	56	84	17.9	16.4	254	129	5.6	6.8	28.4	32.7						
9													35.4	49.0	34.2	40.7	30.6	58.0
14	40	58	211	204	23.3	41.1	481	397										

Cmax = maximum plasma concentration, Underlined number: Cmax at NOAEL.
a: Report No. MPF/ET [redacted]20, b: Report No. MPF/DT [redacted]40, c: Report No. MPF/ET [redacted]06, d: Report No. MPF/DT [redacted]01.

3. トキシコキネティクス: トキシコキネティクス試験成績の一覧（3/3）

Test Article: Hydromorphone hydrochloride
Analyte: Hydromorphone

			Teratology study in rat [a]		Teratology study in rabbit [b]	
Measurement day			Day 6	Day 17	Day 7	Day 19
Number of animals			4	4	4	4
Cmax (ng/mL)	Dose (mg/kg/day)	1	<u>4.50</u>	<u>3.86</u>		
		5	16.6	16.8		
		10	20.7	40.1	<u>17.3</u>	<u>22.4</u>
		25			49.7	487 [c]
		50			87.5	85.8
$AUC_{0\text{-}6h}$ (ng･h/mL)	Dose (mg/kg/day)	1	<u>12.6</u>	<u>12.5</u>		
		5	51.0	53.7		
		10	72.6	128		
$AUC_{0\text{-}8h}$ (ng･h/mL)	Dose (mg/kg/day)	10			<u>61.9</u>	<u>87.4</u>
		25			150	430 [c]
		50			431	357

Cmax = maximum plasma concentration, $AUC_{0\text{-}th}$ = area under the plasma concentration-time curve during t h, Underlined number: Cmax or $AUC_{0\text{-}th}$ at NOAEL.
a: Report No. DSE-176-GLP, Blood collection for toxicokinetics study was done at 0.5, 1, 3, and 6 h after treatment on Day 6 and Day 17 of pregnancy.
b: Report No. DSE-178-GLP, Blood collection for toxicokinetics study was done at 0.25, 0.5, 1, 2, 4, and 8 h after treatment on Day 7 and Day 19 of pregnancy.
c: n=3, Excludes values for rabbit (Animal No. 3522), which was not determined (all plasma concentrations were less than the limit of quantitation).
One animal exhibited extremely high plasma concentrations, which account for the high mean Cmax and $AUC_{0\text{-}8h}$.

4. 毒性試験: 被験物質（バッチごと）一覧

Drug Substance Test Article: Hydromorphone hydrochloride

Batch No.	Purity (%)	Specified Impurities (%)		Study Number	Type of Study
		max	total		
PROPOSED SPECIFICATION	98.0～102.0	0.10	0.40		
L0001974	99.2	NA	NA	MPF/DT-[redacted]28	Single oral toxicity in mice
				MPF/DT-[redacted]18	Single intravenous toxicity in mice
				MPF/DT-[redacted]27	Single oral toxicity in rats
				MPF/DT-[redacted]17	Single intravenous toxicity in rats
				MPF/ET-[redacted]20	4-week oral toxicity in rats
				MPF/ET-[redacted]06	4-week oral toxicity in dogs
				MPF/DT-[redacted]54E	Human lymphocytes chromosomal aberration
L0002652	99.2	NA	NA	MPF/DT-[redacted]40	27-week oral toxicity in rats
				MPF/DT-[redacted]01	39-week oral toxicity in dogs
B1060-970301	98.5 (HPLC) 99.6 (USP)	ND	ND	DSE-333-GLP	Bacterial reverse mutation
				DSE-335-GLP	Mouse lymphoma/L5178Y TK +/-
				DSE-334-GLP	Bone marrow micronucleus in mice
0009057 B1060-000801	99.4	0.11	0.4	NDSE-503-GLP	Fertility/early embryogenesis study in rats
				NDSE-504-GLP	Prenatal/postnatal development study in rats
3245-SPE-135	99.35	0.0	0.0	DSE-176-GLP	Embryo-fetal development study in rats
				DSE-178-GLP	Embryo-fetal development study in rabbits
INJECTION FORMUALTION PROPOSED SPECIFICATION	95.0~105.0	NA	NA		
PN3002 (50 mg/mL)	101.6 (50.8 mg/mL)	NA	NA	HHI-N-003	Local irritation study in rabbits

NA= no information about impurities in certificate of analysis. ND = not detected

5. 単回投与毒性試験（1/3）

Test Article: Hydromorphone hydrochloride

Species/ Strain	Route (Vehicle)	Dose (mg/kg)	Sex and No. per Group	Maximum Nonlethal Dose (mg/kg)	Approximate Lethal Dose (mg/kg)	Noteworthy Findings (mg/kg)	GLP Compliance	Study No.
Mouse/ NMRI	PO (deminer-a lised water)	0, 46.4, 147, 215, 261	M: 5 F: 5	M: 46.4 F: 147	M: 147 F: 215	≥46.4: slightly ↓body weight gain 147: 1/5M died ≥147: straub tail phenomenon, stiff gait, hyperactivity, rough coat 215: 1/5M and 1/5F died ≥215: ataxia, soiled urogenital area 261: paleness, apathia, 3/5M and 2/5F died Necropsy: no test-article related changes in survival animals, and congestion in the lungs, liver, and kidneys as well as alveolar edema in the lung in dead animals	Yes	MPF/ DT [redacted]28
Mouse/ NMRI	IV (0.9% sodium chloride)	0, 14.7, 21.5, 31.6, 46.4, 68.1, 100	M: 5 F: 5	M: 46.4 F: 68.1	M: 68.1 F: 100	≥14.7: straub tail phenomenon, hyperactivity, intermittent apathy, stiff gait 68.1: cries of pain, compulsive gnawing, 1/5M died ≥68.1: exophthalmos, clonic convulsions, ataxia, M ↓body weight gain 100: prone position, forced respiration, 5/5M and 5/5F died Necropsy: no test-article related changes in survival animals and congestion in the lungs, liver, and kidneys in dead animals	Yes	MPF/ DT [redacted]18

↓ = decrease, F = female, M = male

5. 単回投与毒性試験（2/3）

Test Article: Hydromorphone hydrochloride

Species/ Strain	Route (Vehicle)	Dose (mg/kg)	Sex and No. per Group	Maximum Nonlethal Dose (mg/kg)	Approximate Lethal Dose (mg/kg)	Noteworthy Findings (mg/kg)	GLP Compliance	Study No.
Rat/ Wistar	PO (deminer-alised water)	0, 1.0, 10.0, 21.5, 31.6	M: 5 F: 5	M: 10.0 F: 21.5	M: 21.5 F: 31.6	≥1.0: F slightly ↓body weight gain 10.0: thin hair on the back, sore spot/crusts on the tail, compulsive gnawing ≥10.0: exophthalmos 21.5: lassitude, sore spot/crusts on the tail, compulsive gnawing, 1/5M died ≥21.5: opisthotonus, hyperphagia (bedding), apathia, stiffness, 31.6: salivation, 3/5M and 1/5F died Necropsy: no test-article related changes in survival animals, and congestion in the lungs, liver and kidneys as well as alveolar edema in the lung in dead animals	Yes	MPF/ DT [redacted]27

↓ = decrease, F = female, M = male

5. 単回投与毒性試験（3/3）

Test Article: Hydromorphone hydrochloride

Species/ Strain	Route (Vehicle)	Dose (mg/kg)	Sex and No. per Group	Maximum Nonlethal Dose (mg/kg)	Approximate Lethal Dose (mg/kg)	Noteworthy Findings (mg/kg)	GLP Compliance	Study No.
Rat/ Wistar	IV (0.9% sodium chloride solution)	0, 1.0, 4.64, 6.81	M: 5 F: 5	1.0	4.64	1.0: M corneal opacity, F hyperactivity, compulsive grooming, ≥1.0: prone position, stiffness, lassitude, exophthalmos, flat respiration, grip strength reduced, pinna reflex and toe pinch reflex reduced 4.64: 1/5M and 1/5F died ≥4.64: forced respiration, rough coat, grip strength absent, pinna reflex, toe pinch reflex absent, F ↓body weight gain 6.81: red discoloration of paws, corneal opacity, M slightly ↓body weight gain, 2/5M and 3/5F died Necropsy: congestion in the lungs, liver, and kidneys associated with reddening of the glandular mucosa of stomach in dead animals Histology: 1.0 (M) and 6.81 (M/F) chronic irreversible corneal lesion	Yes	MPFI/ DT [redacted]17

↓ = decrease, F = female, M = male

7A. 反復投与毒性試験: 重要な試験: ラット 4 週間経口反復投与毒性及び 4 週間回復性試験（1/5）

Report Title: LU 138315 - Repeated dose toxicity (4-week treatment) after oral administration (gavage) in the Wistar rat
Test Article: Hydromorphone hydrochloride
Species/Strain: Wistar rats
Duration of Dosing: 4 weeks
Study No.: MPF/ET [redacted]20
Initial Age: 7 weeks
Duration of Postdose: 4 weeks
Location in CTD: 4.2.3.2-1
Date of First Dose: [redacted] 19[redacted] (M)
19[redacted] (F)
Method of Administration: Gavage
GLP Compliance: Yes
Vehicle/Formulation: Demineralised water/Solution
Special Features: Blood collection for toxicokinetics study was done at 0.5, 1, 4, 8, and 24 h after treatment on Day 1 and Day 15.
No Observed Adverse-Effect Level: 3.5 mg/kg/day

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

M = male, F = female, NE = not examined, Cmax = maximum plasma concentration, $AUC_{0\text{-}24h}$ = area under the plasma concentration-time curve during 24 h
a: Control animals were treated with demineralised water (pH adjusted to about 6.0).
b: 3 animals/gender/group/timepoint

7A. 反復投与毒性試験: 重要な試験: ラット 4 週間経口反復投与毒性及び 4 週間回復性試験（2/5）

Study No. MPF/ET [redacted]20

Dose (mg/kg/day)	0 (Control) [a]		3.5		7.0		14.0	
Number of Animals	M:16	F:16	M:16	F:16	M:16	F:16	M:16	F:16
Noteworthy Findings								
Dead or Sacrificed Moribund	0	0	0	0	0	0	0	2 [d]
Clinical Observations [b]								
Compulsing gnawing	0	0	16	16	16	15	16	15
Hyperactivity (only Week 1)	0	0	5	6	2	0	3	2
Exophthalmos	0	0	0	0	4	5	5	5
Lassitude	0	0	0	0	0	0	4	0
Body Weight, g (% change [c])								
Days 1 to 7	206.2	159.6	−0.8	−4.8	−3.5	−3.5	−4.0	−3.6
Days 8 to 14	251.3	178.7	−4.3	−5.8	−11.0*	−6.9*	−13.8*	−7.7*
Days 15 to 21	289.1	194.6	−7.7*	−6.7*	−14.1*	−8.9*	−17.2*	−9.5*
Days 22 to 28	309.2	205.0	−8.2*	−6.4*	−15.8*	−8.7*	−18.7*	−9.0*
Days 29 to 31	326.4	211.3	−9.2*	−7.0*	−17.0*	−6.8*	−20.6*	−7.1*
FC, g/rat/day, g (% change [c])								
Days 1 to 8	27.9	20.7	−3.9	−16.4*	−13.3*	−16.9*	−13.3*	−14.5*
Days 8 to 15	30.0	21.6	−7.7*	−5.1	−14.7*	−6.9	−12.3*	−7.9*
Days 15 to 22	30.1	21.4	−12.6*	−8.9*	−15.3*	−7.0	−10.6*	−7.5
Days 22 to 31	24.7	18.7	−6.1	−3.2	−7.3	+1.6	+0.8	+3.2
WC, g/rat/day, g (% change [c])								
Days 1 to 8	25.6	19.5	−12.5*	−13.3*	−14.8*	−8.7	−11.7*	−7.2
Days 8 to 15	26.0	21.2	−10.8	−8.0	0.0	+0.5	+0.8	+17.0
Days 15 to 22	27.1	20.2	−11.1*	−7.9	−0.4	+1.0	+10.0*	+22.3*
Days 22 to 31	21.5	17.6	−1.4	−8.0	+13.5	+1.1	+23.7*	+25.0*

F = female, FC = food consumption, M = male, WC = water consumption
a: Control animals were treated with demineralised water (pH adjusted to about 6.0).
b: Number of animals showing the finding.
c: For controls, group means are shown. For treated groups, percent differences from controls are shown. Statistical significance based on actual data (not on the percent differences).
d: One died during blood sampling and another died under isoflurane anaesthesia for eye examination.
*: $P < 0.05$ (Dunnett's test)

7A. 反復投与毒性試験: 重要な試験: ラット 4 週間経口反復投与毒性及び 4 週間回復性試験（3/5）

Study No. MPF/ET [redacted]20

Dose (mg/kg/day)	0 (Control) [a]		3.5		7.0		14.0	
Number of Animals	M:16	F:16	M:16	F:16	M:16	F:16	M:16	F:16
Ophthalmology (No. of examined)	(10)	(10)	(0)	(0)	(10)	(10)	(10)	(10)
Corneal opacity	0	0	NE	NE	0	0	9	4
Hematology	-	-	-	-	-	-	-	-
Blood Chemistry	-	-	-	-	-	-	-	-
Urinalysis								
Urine volume (mL/18 h)	8.94	5.39	9.14	10.25	14.19	10.30	16.92	18.09*
pH	6.3	5.9	6.5	6.6*	6.5	6.8*	6.7*	6.8*
Bone Marrow Smears	-	-	-	-	-	-	-	-
Organ Weights, g/100 g BW								
(No. of examined)	(10)	(10)	(10)	(10)	(10)	(10)	(10)	(10)
Liver (% change [b])	4.63	4.35	−21*	−10*	−21*	−12*	−21*	−15*
Thymus (% change [b])	0.146	0.166	−7	−9	−6	−15	−12	−26*
Gross pathology (No. of examined)	(10)	(10)	(10)	(10)	(10)	(10)	(10)	(10)
Liver diminished in size	0	0	5	0	4	3	7	5
Eye focal corneal opacity	0	0	0	0	0	1	5	0
Histopathology (No. of examined)	(10)	(10)	(10)	(10)	(10)	(10)	(10)	(10)
Hepatocellular atrophy	0	0	7	6	10	8	10	10

– = no noteworthy findings, BW = body weight, F = female, M = male, NE = not evaluated, No. = number

a: Control animals were treated with demineralised water (pH adjusted to about 6.0).

b: For controls, group means are shown. For treated groups, percent differences from controls are shown. Statistical significance based on actual data (not on the percent differences).

*: $P < 0.05$ (Dunnett's test)

7A. 反復投与毒性試験: 重要な試験: ラット 4 週間経口反復投与毒性及び 4 週間回復性試験（4/5）

Study No. MPF/ET [redacted]20

Dose (mg/kg/day)	0 (Control) [a]		3.5		7.0		14.0	
Number of Animals	M:6	F:6	M:6	F:6	M:6	F:6	M:6	F:6
Noteworthy Findings								
Dead or Sacrificed Moribund	0	0	0	0	0	0	0	0
Clinical Observations								
Week 1								
Compulsing gnawing	0	0	6	6	6	5	6	6
Hyperactivity	0	0	1	0	2	0	1	0
Body Weight, g (% change [b])								
Day 29	372.9	243.1	+4.4	−3.7	+4.3	+2.4	+0.1	−2.9
FC, g/rat/day, g (% change [b])								
Days 22 to 29	29.4	22.2	+2.7	−1.8	+8.2	+8.6	+11.9	+12.2
WC, g/rat/day, g (% change [b])								
Days 22 to 29	24.1	20.6	+1.7	−2.9	+22.4*	+7.3	+7.9	−1.9
Ophthalmology								
Week 4 Corneal opacity	0	0	NE	NE	0	0	5	2
Hematology	-	-	-	-	-	-	-	-
Blood Chemistry	-	-	-	-	-	-	-	-
Urinalysis								
Week 4 Urine volume (mL/18 h)	3.62	-	5.98	-	6.97	-	8.05*	-

– = no noteworthy findings, F = female, FC = food consumption, M = male, NE = not evaluated, WC = water consumption

a: Control animals were treated with demineralised water (pH adjusted to about 6.0).

b: For controls, group means are shown. For treated groups, percent differences from controls are shown. Statistical significance based on actual data (not on the percent differences).

*: $P < 0.05$ (Dunnett's test)

7A. 反復投与毒性試験: 重要な試験: ラット 4 週間経口反復投与毒性及び 4 週間回復性試験（5/5）

Study No. MPF/ET [redacted]20

Dose (mg/kg/day)	0 (Control) [a]		3.5		7.0		14.0	
Number of Animals	M:6	F:6	M:6	F:6	M:6	F:6	M:6	F:6
Organ Weights	-	-	-	-	-	-	-	-
Gross Pathology								
Liver diminished in size	0	0	0	3	0	2	1	2
Eye focal corneal opacity	0	0	0	0	0	0	3	1
Histopathology								
Liver hepatocellular atrophy	0	0	0	0	0	0	0	1

– = no noteworthy findings, F = female, M = male

a: Control animals were treated with demineralised water (pH adjusted to about 6.0).

7B. 反復投与毒性試験: 重要な試験: ラット 27 週間経口反復投与毒性及び 4 週間回復性試験（1/5）

Report Title: BSF 138315 - Repeated dose toxicity (at least 27-week treatment) after oral administration (gavage) in the Wistar rat
Test Article: Hydromorphone hydrochloride
Species/Strain: Wistar rats
Duration of Dosing: 27 weeks
Study No.: MPF/DT [redacted]40
Initial Age: 7 weeks
Duration of Postdose: 4 weeks
Location in CTD: 4.2.3.2-2
Date of First Dose: [redacted] 19[redacted] (M)
19[redacted] (F)
Method of Administration: Gavage
GLP Compliance: Yes
Vehicle/Formulation: Demineralized water/Solution
Special Features: Blood collection for toxicokinetics study was done at pre-dose, 0.5, 1, 4, 8, and 24 h after treatment on Day 1, Week 11, and Week 24.
No Observed Adverse-Effect Level: 3.5 mg/kg/day

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

M = male, F = female, NE = not examined, Cmax = maximum plasma concentration, $AUC_{0\text{-}24h}$ = area under the plasma concentration-time curve during 24 h
a: Control animals were treated with demineralised water (adjusted to pH 6.1 to 6.3).
b: 3 animals/gender/group/timepoint

7B. 反復投与毒性試験: 重要な試験: ラット 27 週間経口反復投与毒性及び 4 週間回復性試験（2/5）

Study No. MPF/DT [redacted]40

Dose (mg/kg/day)	0 (Control) [a]		3.5		7.0		14.0	
Number of Animals	M:20	F:20	M:20	F:20	M:20	F:20	M:20	F:20
Noteworthy Findings								
Dead or Sacrificed Moribund	0	0	1[d]	0	0	0	1[d]	0
Clinical Observations [b]								
Hyperactivity	0	0	20	20	20	20	20	20
Compulsive gnawing	0	0	20	20	20	20	20	20
Self-mutilation	0	0	18	10	16	18	16	16
Lassitude	0	0	15	12	17	11	20	16
Sedation	0	0	1	0	10	0	20	5
Aggressiveness	0	0	0	4	4	6	8	8
Rigid posture	0	0	0	0	7	3	15	8
Exophthalmos	0	0	16	19	19	19	20	20
Mydriasis	0	0	2	1	3	3	6	0
Rough coat	0	0	1	0	10	3	16	10
Alopecia (chin)	0	0	9	13	15	18	16	19
Diarrhea	0	0	6	4	18	15	16	19
Body Weight, g (% change [c])								
Week 1	220.4	174.7	−4.5*	−1.3	−4.9*	−2.0	−6.2*	−3.1
Week 4	358.6	224.0	−15.1*	−4.7*	−18.5*	−6.6*	−23.9*	−9.1*
Week 13	510.6	275.0	−14.4*	−1.0	−19.7*	−3.1	−25.4*	−5.9*
Week 27	581.3	297.7	−14.1*	−0.5	−21.8*	+0.2	−24.2*	−3.8
FC, g/rat/day, g (% change [c])								
Week 1/2	28.2	19.0	−12.4*	−6.8*	−17.0*	−11.6*	−16.3*	−13.7*
Week 4/5	30.9	19.0	−12.0*	−0.5	−11.0*	+1.6	−16.5*	+0.5
Week 13/14	29.9	20.2	−3.7	+5.4	+3.7	+4.5	+4.7	+8.9*
Week 27/28	29.0	20.8	−0.7	+5.3	−4.5	+8.2*	−3.4	+2.9

F = female, FC = food consumption, M = male

a: Control animals were treated with demineralised water (adjusted to pH 6.1 to 6.3). b: Number of animals showing the finding

c: For controls, group means are shown. For treated groups, percent differences from controls are shown. Statistical significance based on actual data (not on the percent differences). d: These animals died accidentally due to misgavage.

*: $P < 0.05$ (Dunnett's test)

7B. 反復投与毒性試験: 重要な試験: ラット 27 週間経口反復投与毒性及び 4 週間回復性試験（3/5）

Study No. MPF/DT [redacted]40

Dose (mg/kg/day)	0 (Control) [a]		3.5		7.0		14.0	
Number of Animals	M:20	F:20	M:20	F:20	M:20	F:20	M:20	F:20
WC, g/rat/day, g (% change [b])								
Week 1/2	26.1	20.6	−13.0*	−8.3*	−18.0*	−7.8	−12.3*	−13.6*
Week 4/5	25.8	21.8	−8.1	−6.9	−3.1	+4.1	−0.4	+12.8*
Week 13/14	24.4	22.6	+24.6	+2.2	+54.5*	+22.6	+37.7*	+55.8*
Week 27/28	25.5	27.3	+34.1*	+16.8	+54.5*	+26.4*	+40.0*	+40.7*
Ophthalmology (No. of examined)	(10)	(10)	(10)	(10)	(10)	(10)	(10)	(10)
Corneal opacity	0	0	0	0	2	0	0	0
Hematology	-	-	-	-	-	-	-	-
Blood Chemistry	-	-	-	-	-	-	-	-
Urinalysis	-	-	-	-	-	-	-	-
Organ Weights, g/100 g BW								
(No. of examined)	(13)	(13)	(13)	(13)	(13)	(13)	(13)	(13)
Liver (% change [b])	2.90	2.85	−17*	−1	−27*	−4	−27*	−6
Adrenal (% change [b])	0.010	-	+10	-	+33*	-	+51*	-
Gross Pathology (No. of examined)	(13)	(13)	(13)	(13)	(13)	(13)	(13)	(13)
Liver Reduced size	0	0	7	0	13	0	13	3
Eye Focal corneal opacity	0	0	0	0	2	0	0	1
Histopathology (No. of examined)	(13)	(13)	(13)	(13)	(13)	(13)	(13)	(13)
Liver								
Hepatocellular atrophy	0	0	8	0	13	0	13	3
Eye								
Epithelial hyperplasia of cornea	0	0	0	0	1	0	0	0
Keratitis	0	0	0	0	1	0	0	0
Corneal vascularization	0	0	0	0	1	0	0	0
Retinal atrophy	1	4	5	7	4	10	5	7

– = no noteworthy findings, BW = body weight, F = female, M = male, No. = number, WC = water consumption

a: Control animals were treated with demineralised water (adjusted to pH 6.1 to 6.3).

b: For controls, group means are shown. For treated groups, percent differences from controls are shown. Statistical significance based on actual data (not on the percent differences).

*: $P < 0.05$ (Dunnett's test)

7B. 反復投与毒性試験: 重要な試験: ラット 27 週間経口反復投与毒性及び 4 週間回復性試験（4/5）

Study No. MPF/DT [redacted]40

Dose (mg/kg/day)	0 (Control) [a]		3.5		7.0		14.0	
Recovery period								
Number of Animals	M:7	F:7	M:7	F:7	M:7	F:7	M:7	F:7
Noteworthy Findings								
Dead or Sacrificed Moribund	0	0	0	0	0	0	0	0
Clinical Observations [b]								
Self-mutilation	0	0	2	0	1	2	1	3
Rough coat	0	0	0	0	3	0	4	4
Alopecia (chin)	0	0	3	4	5	5	5	6
Diarrhea	0	0	0	0	1	1	4	4
Body Weight, g (% change [c])								
Week 5	590.0	315.6	−9.5*	−0.8	−13.9*	−3.0	−15.5*	−2.2
FC, g/rat/day, g (% change [c])								
Week 2/3	25.8	19.7	+10.5*	+8.1	+16.7*	+12.7	+23.3*	+21.3*
Week 4/5	28.2	22.3	−2.1	−4.0	+5.3	−2.2	+10.6	−6.3
WC, g/rat/day, g (% change [c])								
Week 2/3	23.2	26.9	+14.7	+7.4	+30.2*	+13.8	+42.7*	+28.3*
Week 4/5	26.5	32.9	+0.4	−11.9	+7.2	−4.6	+24.2	−12.2
Ophthalmology (No. of examined)	(7)	(7)	(6)	(7)	(7)	(7)	(6)	(7)
Week 3 Corneal opacity	0	0	0	0	1	0	0	0
Hematology	-	-	-	-	-	-	-	-
Blood Chemistry	-	-	-	-	-	-	-	-
Urinalysis	-	-	-	-	-	-	-	-

– = no noteworthy findings, F = female, FC = food consumption, M = male, No. = number, WC = water consumption
a: Control animals were treated with demineralised water (adjusted to pH 6.1 to 6.3).
b: Number of animals showing the finding
c: For controls, group means are shown. For treated groups, percent differences from controls are shown. Statistical significance based on actual data (not on the percent differences).
*: $P < 0.05$ (Dunnett's test)

7B. 反復投与毒性試験: 重要な試験: ラット 27 週間経口反復投与毒性及び 4 週間回復性試験（5/5）

Study No. MPF/DT [redacted]40

Dose (mg/kg/day)	0 (Control) [a]		3.5		7.0		14.0	
Recovery period								
Number of Animals	M:7	F:7	M:7	F:7	M:7	F:7	M:7	F:7
Organ Weights, g/100 g BW								
Liver (% change [b])	2.97	3.02	−5	0	−5	−9*	−9	−6
Gross Pathology								
Liver Reduced size	0	0	0	0	1	0	1	0
Eye Focal corneal opacity	0	0	0	0	1	0	1	0
Histopathology								
Liver								
Hepatocellular atrophy	0	0	0	0	0	0	1	0
Eye								
Epithelial hyperplasia of cornea	0	0	0	0	2	0	0	0
Keratitis	0	0	0	0	2	0	0	0
Corneal vascularization	0	0	0	0	2	0	0	0
Anterior synechia	0	0	0	0	2	0	0	0
Retinal atrophy	0	0	0	0	0	0	0	1

BW = body weight, F = female, M = male

a: Control animals were treated with demineralised water (adjusted to pH 6.1 to 6.3).

b: For controls, group means are shown. For treated groups, percent differences from controls are shown. Statistical significance based on actual data (not on the percent differences).

*: $P < 0.05$ (Dunnett's test)

7C. 反復投与毒性試験: 重要な試験: イヌ 4 週間経口反復投与毒性及び 2 週間回復性試験（1/5）

Report Title: LU 138315 – Repeated dose toxicity (4-week) after oral administration to beagles
Species/Strain: Dogs/Beagle
Initial Age: 14 to 15 months
Date of First Dose: [redacted] 19[redacted]
Duration of Dosing: 4 weeks
Duration of Postdose: 2 weeks
Method of Administration: Gavage
Vehicle/Formulation: Gelatine capsules/Powder
Test Article: Hydromorphone hydrochloride
Study No.: MPF/ET [redacted]06
Location in CTD: 4.2.3.2-3
GLP Compliance: Yes

Special Features:
Dose levels are described as hydromorphone, the free form of LU 138315 (Conversion factor: hydromorphone hydrochloride/hydromorphone = 1.12).
Blood collection for toxicokinetics study was done at 1, 3, 6, 10, and 24 h after treatment on Day 1 and Day 28, and before dosing on Day 28.
Additional collection was done at 48, 72, and 96 h after the last dose (Day 29) at 7 mg/kg.
No-Observed-Adverse-Effect Level: 3.5 mg/kg/day

Dose (mg/kg/day)	0 (Control) [a]		1.75		3.5		7	
Number of Animals	M:4	F:4	M:3	F:3	M:3	F:3	M:4	F:4
Toxicokinetics (mean±SD):								
LU138315								
Cmax (ng/mL)								
Day 1	NE	NE	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	NE	NE	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	NE	NE	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	NE	NE	22.0±8.1	71.1±23.8	62.8±20.7	143±76.6	234±50.7	243±112

M = male, F = female, NE = not examined, Cmax = maximum plasma concentration, $AUC_{0\text{-}24h}$ = area under the plasma concentration-time curve during 24 h
a: Control animals were treated with empty gelatine capsules.

7C. 反復投与毒性試験: 重要な試験: イヌ 4 週間経口反復投与毒性及び 2 週間回復性試験（2/5）

Study No. MPF/ET [redacted]06

Dose (mg/kg/day)	0 (Control) [a]		1.75		3.5		7	
Number of Animals	M:4	F:4	M:3	F:3	M:3	F:3	M:4	F:4
Noteworthy Findings								
Dead or Sacrificed Moribund [b]	0	0	0	0	0	0	0	0
Clinical Observations								
Vomiting/vomiting brown	0	0	3	3	3	3	4	4
Sedated	0	0	3	3	3	3	4	4
Lateral position	0	0	1	0	0	1	2	2
Ventral recumbency	0	0	1	0	0	3	2	1
Weakness of hindlimbs	0	0	3	3	3	3	4	4
Incoordinate gait	0	0	0	0	0	1	0	1
Salivation foamy	0	0	3	2	3	3	4	4
Incomplete food consumption	0	0	2	3	3	3	4	4
Food Consumption (% of Control)	350 g	350 g	—	76	—	65	70	56
Body Weight (Δ%) Day 8 [c]	12.2 kg	11.5 kg	−3	−8	−2	−13*	−7	−16*
Body Weight (Δ%) Day 11 [c]	12.3 kg	11.6 kg	−6	−9	−5	−15*	−8	−16*
Body Weight (Δ%) Day 15 [c]	12.2 kg	11.4 kg	−5	−8	−4	−14	−6	−15*
Body Weight (Δ%) Day 18 [c]	12.9 kg	11.9 kg	−7	−10	−5	−16	−9	−18*
Body Weight (Δ%) Day 22 [c]	12.9 kg	12.1 kg	−5	−12*	−3	−17*	−8	−19*
Body Weight (Δ%) Day 25 [c]	13.0 kg	12.1 kg	−5	−13*	−3	−18*	−9	−19*
Body Weight (Δ%) Day 29 [c]	13.1 kg	12.3 kg	−4	−14*	−2	−23*	−11	−20*
Body Temperature (°C)								
Week 1, 3 h post dose	38.4	38.8	38.3	38.4	37.9	37.5*	37.2	37.1*
Week 2, 3 h post dose	38.3	38.5	37.8	38.3	38.0	38.1	37.8	37.7
Week 3, 3 h post dose	39.1	38.6	37.8*	38.3	38.4	37.9	37.9*	37.6*
Week 4, 3 h post dose	38.4	38.8	38.0	38.1	38.2	37.4*	37.3*	37.5*

Statistics (v.s. Control): *: $P < 0.05$ (Dunnett test); Statistical significance is based on pooled variance.
a: Control animals were treated with empty gelatine capsules.
b: Number of animal with the findings
c: Δ%: For the control group, group means are shown. For the treated groups, percent differences from the control group are shown.

7C. 反復投与毒性試験: 重要な試験: イヌ 4 週間経口反復投与毒性及び 2 週間回復性試験（3/5）

Study No. MPF/ET [redacted]06

Dose (mg/kg/day)	0 (Control) [a]		1.75		3.5		7	
Number of Animals	M:4	F:4	M:3	F:3	M:3	F:3	M:4	F:4
Noteworthy Findings								
Body Temperature (Individual, °C)								
Week 1, 3 h post dose	*37.8*	*39.0*	*38.0*	*38.6*	*37.9*	*38.1*	*38.1*	*36.6*[-]
	38.3	*38.9*	*38.9*	*38.1*	*38.2*	*36.7*[-]	*36.0*[-]	*36.8*[-]
	38.4	*38.5*	*37.9*	*38.4*	*37.5*	*37.7*	*36.7*[-]	*37.3*
	39.1	*38.8*					*38.0*	*37.7*
Week 2, 3 h post dose	*37.7*	*38.5*	*38.1*	*38.5*	*37.8*	*38.3*	*37.9*	*38.7*
	38.2	*38.4*	*38.3*	*38.0*	*38.6*	*37.8*	*37.1*	*36.6*[-]
	38.2	*38.4*	*37.1*	*38.5*	*37.7*	*38.1*	*37.8*	*37.7*
	39.2	*38.7*					*38.4*	*37.7*
Week 4, 3 h post dose	*39.0*	*39.5*	*37.9*	*38.3*	*38.2*	*37.5*	*37.3*	*37.2*
	38.1	*38.7*	*38.3*	*37.9*	*38.5*	*36.9*	*37.4*	*37.3*
	38.0	*38.5*	*37.8*	*38.1*	*37.9*	*37.7*	*37.3*	*37.6*
	38.3	*38.3*					*37.2*	*37.9*
Respiratory Rate (rate/min)								
Week 1, 3 h post dose	23	23	23	23	23	21	21*	19*
Week 4, 3 h post dose	23	24	21	21*	21	18*	22	20*
Mean Arterial Blood Pressure (mmHg)								
Week 4, 3 h post dose	96	89	80	80	95	70	78*	68*
Mean Arterial Blood Pressure (Individual, mmHg)								
Week 4, 3 h post dose	*95*	*95*	*85*	*85*	*95*	*80*	*65*	65
	90	*70*	*65*	*70*	*95*	*60*	*85*	*60*
	100	*95*	*90*	*85*	*95*	*70*	*70*	*80*
	100	*95*					*90*	*65*

Statistics (v.s. Control): *: $P < 0.05$ (Dunnett test); Statistical significance is based on pooled variance. Individual values are expressed in an italic font.
a: Control animals were treated with empty gelatine capsules.
[-]: Hypothermia defined as less than 37°C.

7C. 反復投与毒性試験: 重要な試験: イヌ 4 週間経口反復投与毒性及び 2 週間回復性試験（4/5）

Study No. MPF/ET [redacted]06

Dose (mg/kg/day)	0 (Control) [a]		1.75		3.5		7	
Number of Animals	M:4	F:4	M:3	F:3	M:3	F:3	M:4	F:4
Noteworthy Findings								
Heart rate (rate/min)								
Week 4, 3 h post dose	84	93	81	116	99	73	109	102
Heart rate (Individual, rate/min)								
Week 4, 3 h post dose	*64* *104* *94* *74*	*112* *86* *84* *88*	*74* *86* *82*	*142* *98* *108*	*122* *82* *92*	*72* *70* *76*	*132* *100* *114* *88*	92 92 112 112
Ophthalmic Observations	-	-	-	-	-	-	-	-
Electrocardiogram	-	-	-	-	-	-	-	-
Hematology	-	-	-	-	-	-	-	-
Blood Chemistry (Individual)								
ALT (U/L) Week 4	*22.6* *31.0* *30.3* *21.0*	*23.0* *23.3* *21.0* *30.5*	*24.4* *22.3* *16.7*	*14.4* *16.0* *11.0*	*23.3* *23.9* *23.0*	*15.9* *21.4* *16.8*	*15.6* *29.8* *87.3*[+] *44.6*	*14.0* *17.6* *25.9* *13.1*
Urinalysis	-	-	-	-	-	-	-	-
Organ Weights (No. of examined)	-(3)	-(3)	-(3)	-(3)	-(3)	-(3)	-(3)	-(3)
Gross Pathology (No. of examined)	(3)	(3)	(3)	(3)	(3)	(3)	(3)	(3)
Striking emaciation	0	0	0	0	0	0	1	0
Dehydration	0	0	0	0	0	0	1	0
Histopathology (No. of examined)	-(3)	-(3)	-(3)	-(3)	-(3)	-(3)	-(3)	-(3)

-: No noteworthy findings. Individual values are expressed in an italic font.
a: Control animals were treated with empty gelatine capsules.
[+]: Increase compared with pre-value of the animal.

7C. 反復投与毒性試験: 重要な試験: イヌ 4 週間経口反復投与毒性及び 2 週間回復性試験（5/5）

Study No. MPF/ET [redacted]06

Dose (mg/kg/day)	0 (Control) [a]		1.75		3.5		7	
Number of Animals	M:1	F:1	M:0	F:0	M:0	F:0	M:1	F:1
Noteworthy Findings								
Dead or Sacrificed Moribund	0	0	NE	NE	NE	NE	0	0
Clinical Observations			NE	NE	NE	NE		
Vomiting	0	0	NE	NE	NE	NE	0	1
Incomplete food consumption	0	0	NE	NE	NE	NE	1	1
Body Weight (Day 13, Individual, kg)	*13.6*	*12.9*	NE	NE	NE	NE	*12.5*	*10.7*
Body Temperature	-	-	NE	NE	NE	NE	-	-
Respiratory Rate	-	-	NE	NE	NE	NE	-	-
Ophthalmic Observations	-	-	NE	NE	NE	NE	-	-
Electrocardiogram, Mean Arterial Blood Pressure, Heart Rate	-	-	NE	NE	NE	NE	-	-
Hematology	-	-	NE	NE	NE	NE	-	-
Blood Chemistry	-	-	NE	NE	NE	NE	-	-
Urinalysis	-	-	NE	NE	NE	NE	-	-
Organ Weights	-	-	NE	NE	NE	NE	-	-
Gross Pathology	-	-	NE	NE	NE	NE	-	-
Histopathology	-	-	NE	NE	NE	NE	-	-

-: No noteworthy findings. NE = not examined. Individual values are expressed in an italic font.
a: Control animals were treated with empty gelatin capsules.

7D. 反復投与毒性試験: 重要な試験: イヌ 39 週間経口反復投与毒性及び 8 週間回復性試験（1/5）

Report Title: BSF 138315 – Repeated dose toxicity (at least 39-week treatment) after oral administration (capsules) in the beagle
Test Article: Hydromorphone hydrochloride
Species/Strain: Dogs/Beagle
Duration of Dosing: 39 weeks
Study No.: MPF/DT [redacted]01
Initial Age: 8.5 to 9.5 months age
Duration of Postdose: 8 weeks
Location in CTD: 4.2.3.2-4
Date of First Dose: [redacted] 19[redacted]
Method of Administration: Gavage
GLP Compliance: Yes
Vehicle/Formulation: Gelatine capsules/Powder

Special Features:
Dose levels are described as hydromorphone, the free form of BSF 138315 (Conversion factor: hydromorphone hydrochloride/hydromorphone = 1.12).
Toxicokinetics study was done on Week 11, Week 25, and Week 39. Blood collection was done before dosing, and 1, 3, 6, 10, and 24 h after dosing.
Post dose recovery period (8 weeks) was set for all groups including the control groups (3 animals/each sex/group).

No Observed Adverse Effect Level : 9.0 mg/kg/day

Daily Dose (mg/kg)	0 (Control) [a]		1.75		4.0		9.0	
No. of Animals	M:7	F:7	M:7	F:7	M:7	F:7	M:7	F:7
Toxicokinetics (mean±SD):								
Cmax (ng/mL)								
Hydromorphone								
Week 11	NE	NE	10.2±4.8	7.4±2.9	12.0±4.9	19.8±12.6	35.4±19.3 [b]	49.0±16.8
Week 25	NE	NE	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	NE	NE	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	NE	NE	48.2±9.7	46.5±14.5	81.4±34.4	126±42.1	223±47.0 [b]	332±86.2
Week 25	NE	NE	27.6±12.3	47.4±12.8	71.5±24.3	110±34.8	184±65.4	230±42.5
Week 39	NE	NE	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	NE	NE	2.3±3.4	2.9±1.7	1.6±1.0	3.1±1.5	3.3±2.3 [b]	2.1±1.1
Week 25	NE	NE	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	NE	NE	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, NE = not examined, Cmax = maximum plasma concentration, $AUC_{0\text{-}24h}$ = area under the plasma concentration-time curve during 24 h.
a: Control animals were treated with empty gelatine capsules. b: n = 6 because samples of one animal were insufficient for pharmacokinetic parameter calculation.

7D. 反復投与毒性試験: 重要な試験: イヌ 39 週間経口反復投与毒性及び 8 週間回復性試験（2/5）

Study No. MPF/DT [redacted]01

Daily Dose (mg/kg)	0 (Control) [a]		1.75		4.0		9.0	
No. of Animals	M:7	F:7	M:7	F:7	M:7	F:7	M:7	F:7
Noteworthy Findings								
Dead or Sacrificed Moribund	0	0	0	0	0	0	0	0
Clinical Observations [b]								
Sedated	0	0	7	7	7	7	7	7
Foamy salivation	0	0	7	7	7	7	7	7
Vomiting	0	0	7	7	7	7	7	7
Weakness of the hind limbs	0	0	7	7	7	7	7	7
Ventral/lateral recumbency	0	0	6	7	7	7	7	7
Incomplete food consumption	0	0	7	7	7	7	7	7
Mydriasis	0	0	1	1	1	1	1	1
Diarrhea	0	0	6	4	6	7	6	6
Total No. of frequency	0	0	13	7	19	23	19	26
Tremor								
Week 1	0	0	1	1	3	3	4	6
Week 2 to 39	0	0	0	0	2	1	1	1
Aggressive or abnormal behavior	0	0	0	0	0	0	1	0

a: Control animals were treated with empty gelatine capsules. b: Number of Animal with the findings.

7D. 反復投与毒性試験: 重要な試験: イヌ 39 週間経口反復投与毒性及び 8 週間回復性試験（3/5）

Study No. MPF/DT [redacted]01

Daily Dose (mg/kg)	0 (Control) [a]		1.75		4.0		9.0	
No. of Animals	M:7	F:7	M:7	F:7	M:7	F:7	M:7	F:7
Noteworthy Findings								
Clinical Observations [b]								
Vomiting white mucus	0	0	0	0	0	0	1	0
Abnormal posture	0	0	0	0	0	0	0	1
Incoordinate gait								
Week 1	0	0	3	1	5	4	4	5
Week 2 to 39	0	0	0	0	0	1	0	0
Imbalance								
Week 1	0	0	1	1	1	2	1	3
Week 2 to 39	0	0	0	0	0	0	0	0
Tachypnea								
Week 1	0	0	1	0	2	2	3	2
Week 2 to 39	0	0	0	0	0	0	0	0
Vomit with blood trace								
Week 1 to 2	0	0	0	0	0	2	1	0
Week 3 to 39	0	0	0	0	0	0	0	0
Diarrhea with blood trace								
Week 1 to 2	0	0	0	0	1	1	1	2
Week 3 to 39	0	0	0	0	0	0	0	0

- = No noteworthy findings.
a: Control animals were treated with empty gelatine capsules. b: Number of animal with the findings.

7D. 反復投与毒性試験: 重要な試験: イヌ 39 週間経口反復投与毒性及び 8 週間回復性試験（4/5）

Study No. MPF/DT [redacted]01

Daily Dose (mg/kg)	0 (Control) [a]		1.75		4.0		9.0	
No. of Animals	M:7	F:7	M:7	F:7	M:7	F:7	M:7	F:7
Noteworthy Findings								
Body Weight (Δ%) [b]								
Week 1	9.1 kg	7.3 kg	−5	+4	−10*	−7	−15*	−11
Week 39	10.6 kg	8.4 kg	−7	+7	−8	+1	−8	−2
Ophthalmology	-	-	-	-	-	-	-	-
Electrocardiography, Blood pressure	-	-	-	-	-	-	-	-
Body temperature, Respiratory rate	-	-	-	-	-	-	-	-
Hematology	-	-	-	-	-	-	-	-
Blood Chemistry	-	-	-	-	-	-	-	-
Urinalysis	-	-	-	-	-	-	-	-
Organ Weight (No. examined)	- (4)	- (4)	- (4)	- (4)	- (4)	- (4)	- (4)	- (4)
Gross Pathology (No. examined)	- (4)	- (4)	- (4)	- (4)	- (4)	- (4)	- (4)	- (4)
Histopathology (No. examined)	- (4)	- (4)	- (4)	- (4)	- (4)	- (4)	- (4)	- (4)

- = No noteworthy findings.
Statistics (v.s. control): *: $P < 0.05$ (Dunnett test); Statistical significance is based on actual data (not on the percent differences).
a: Control animals were treated with empty gelatine capsules.
b: Δ%: For controls, group means are shown. For treated groups, percent differences from controls are shown.

7D. 反復投与毒性試験: 重要な試験: イヌ 39 週間経口反復投与毒性及び 8 週間回復性試験（5/5）

Study No. MPF/DT [redacted]01

Daily Dose (mg/kg)	0 (Control) [a]		1.75		4.0		9.0	
No. of Animals	M:3	F:3	M:3	F:3	M:3	F:3	M:3	F:3
Noteworthy Findings [b]								
Dead or Sacrificed Moribund	0	0	0	0	0	0	0	0
Body Weight (Δ%) Week 8 [c]	11.2 kg	7.5 kg	−14*	+27	−13*	+15	−13	+12
Clinical Observations								
Foamy salivation								
Week 1	0	0	3	3	3	3	3	3
Week 2 to 8	0	0	0	0	0	0	0	0
Diarrhea								
Week 1 to 3	0	0	0	0	0	1	1	0
Week 4 to 8	0	0	0	0	0	0	0	0
Incomplete food consumption	0	0	3	3	3	3	3	3
Ophthalmology	-	-	-	-	-	-	-	-
Electrocardiography, Blood pressure	-	-	-	-	-	-	-	-
Body temperature, Respiratory rate	-	-	-	-	-	-	-	-
Hematology	-	-	-	-	-	-	-	-
Blood Chemistry	-	-	-	-	-	-	-	-
Urinalysis	-	-	-	-	-	-	-	-
Organ Weight	-	-	-	-	-	-	-	-
Gross Pathology	-	-	-	-	-	-	-	-
Histopathology	-	-	-	-	-	-	-	-

-: No noteworthy findings. Statistics (v.s. control): *: $P < 0.05$ (Dunnett test); Statistical significance is based on actual data (not on the percent differences).
a: Control animals were treated with empty gelatine capsules. b: Number of animal with the findings. c: Δ%: For controls, group means are shown. For treated groups, percent differences from controls are shown.

8A. In Vitro 遺伝毒性試験: 細菌を用いた復帰突然変異試験（1/3）

Report Title: Mutagenicity test with hydromorphone hydrochloride in the *Salmonella – Escherichia coli*/mammalian-microsome reverse mutation assay with a confirmatory assay

Test Article: Hydromorphone hydrochloride

Test for Induction of: Reverse mutation in bacterial cells
Strains: *S. typhimurium* and *E. coli*
Metabolizing System: Aroclor 1254 induced rat liver S9, 7.1%
Vehicles: Test Article: Water

No. of Independent Assays: 3
No. of Replicate Cultures: 3
No. of Cells Analyzed/Culture: -
Positive Controls: Unknown

Study No.: DSE-333-GLP
Location in CTD: 4.2.3.3.1-1
GLP Compliance: Yes
Date of Treatment: [redacted], [redacted], and [redacted] 19[redacted]

Treatment: Plate incorporation method
Cytotoxic Effects: None
Genotoxic Effects: None

Metabolic Activation	Test Article	Dose (μg/plate)	Assay #1: Numbers of Revertants/Plate				
			TA98	TA100	TA1535	TA1537	WP2*uvrA*
Without Activation	Vehicle control	0	12	98	10	4	17
	Test Article	100	10	94	12	5	11
		333	17	92	11	5	13
		1000	16	99	12	5	11
		3330	16	88	10	3	15
		5000	14	92	9	6	11
	Positive control [a]		178*	560*	559*	433*	279*
With Activation	Vehicle control	0	27	98	11	11	13
	Test Article	100	23	102	8	7	11
		333	25	97	14	8	14
		1000	26	102	12	8	15
		3330	23	107	9	8	12
		5000	26	97	10	8	14
	Positive control [b]		460*	627*	98*	90*	10

Assay #1 = Initial mutagenicity assay
2NF = 2-nitrofluorene, NaN_3 = sodium azide, 4NQO = 4-nitroquinoline-N-oxide, B[a]P = benzo[a]pyrene, 2AA = 2-aminoanthracene
*: The value is three times or more higher than that in the vehicle control.
a: TA98, 2NF (1.0 μg/plate); TA100, NaN_3 (2.0 μg/plate); TA1535, NaN_3 (2.0 μg/plate); TA1537, ICR-191 (2.0 μg/plate); WP2*uvrA*, 4NQO (1.0 μg/plate)
b: TA98, B[a]P (2.5 μg/plate); TA100, 2AA (2.5 μg/plate); TA1535, 2AA (2.5 μg/plate); TA1537, 2AA (2.5 μg/plate); WP2*uvrA*, 2AA (25.0 μg/plate)

8A. In Vitro 遺伝毒性試験: 細菌を用いた復帰突然変異試験（2/3）

Study No. DSE-333-GLP

Metabolic Activation	Test Article	Dose (μg/plate)	Assay #2: Numbers of Revertants/Plate				
			TA98	TA100	TA1535	TA1537	WP2*uvrA*
Without Activation	Vehicle control	0	15	94	10	9	16
	Test Article	100	15	103	12	8	16
		333	13	92	11	5	17
		1000	9	93	10	3	15
		3330	17	83	9	5	16
		5000	14	91	10	9	14
	Positive control [a]		189*	570*	554*	334*	319*
With Activation	Vehicle control	0	24	113	11	9	15
	Test Article	100	32	95	11	6	19
		333	25	103	14	5	14
		1000	28	105	8	8	15
		3330	23	106	13	6	15
		5000	21	114	12	6	11
	Positive control [b]		425*	1122*	129*	208*	416*

Assay #2 = Confirmatory assay
2NF = 2-nitrofluorene, NaN_3 = sodium azide, 4NQO = 4-nitroquinoline-N-oxide, B[a]P = benzo[a]pyrene, 2AA = 2-aminoanthracene
*: The value is three times or more higher than that in the vehicle control.
a: TA98, 2NF (1.0 μg/plate); TA100, NaN_3 (2.0 μg/plate); TA1535, NaN_3 (2.0 μg/plate); TA1537, ICR-191 (2.0 μg/plate); WP2*uvrA*, 4NQO (1.0 μg/plate)
b: TA98, B[a]P (2.5 μg/plate); TA100, 2AA (2.5 μg/plate); TA1535, 2AA (2.5 μg/plate); TA1537, 2AA (2.5 μg/plate); WP2*uvrA*, 2AA (25.0 μg/plate)

8A. In Vitro 遺伝毒性試験: 細菌を用いた復帰突然変異試験（3/3）

Study No. DSE-333-GLP

Metabolic Activation	Test Article	Dose (μg/plate)	Assay #3: Numbers of Revertants/Plate				
			TA98	TA100	TA1535	TA1537	WP2*uvrA*
With Activation	Vehicle control	0	NT	NT	NT	NT	18
	Test Article	100	NT	NT	NT	NT	18
		333	NT	NT	NT	NT	17
		1000	NT	NT	NT	NT	19
		3330	NT	NT	NT	NT	12
		5000	NT	NT	NT	NT	14
	Positive control [a]		NT	NT	NT	NT	359*

Assay #3 = repeat confirmatory assay.
NT = not tested, 2AA = 2-aminoanthracene
*: The value is three times or more higher than that in the vehicle control.
a: WP2*uvrA*, 2AA (25.0 μg/plate)

8B. In Vitro 遺伝毒性試験: ヒトリンパ球を用いた染色体異常試験（1/2）

Report Title: Chromosomal aberration assay in human lymphocytes in vitro with dilaudid (hydromorphone hydrochloride)
Test Article: Hydromorphone hydrochloride
Test for Induction of: Chromosome aberrations
No. of Independent Assays: 2
Study No.: MPF/DT [redacted]54E
Strains: Human lymphocytes
No. of Replicate Cultures: 2
Location in CTD: 4.2.3.3.1-2
Metabolizing System: PB/BNF induced rat liver S9, 50μL S9 mix/mLmedium
No. of Cells Analyzed/Culture: 100 for structural and numerical aberrations, 1000 for mitotic index
Vehicles: Test Article: Deionised water
Positive Controls: Nutrient medium
GLP Compliance: Yes
Treatment: Short-term treatment for 4 h treatment with and without S9; Continuous treatment for 22.5 h or 46 h treatment without S9
Start of Experiment: [redacted] [redacted] 19[redacted]
Cytotoxic Effects: Mitotic index was reduced about 50% of control in continuous treatment.
Genotoxic Effects: None

Treatment – Recovery Time (h)	Metabolic Activation	Test Article	Dose (μg/mL)	Experiment I		
				Mitotic index (%)	Aberrant Cells [a] (%)	Polyploid Cells (%)
4 to 18	Without Activation	Negative control	0	100.0	0.0	0.0
		Vehicle control	0	100.0	1.0	1.0
		Test Article	800	115.1	1.0	0.5
			1600	101.4	3.0	0.0
			3200	76.7	1.0	0.0
		Positive control [b]	440	79.6	10.0*	0.0
4 to 19	With Activation	Negative control	0	100.0	0.5	0.0
		Vehicle control	0	100.0	3.5	0.0
		Test Article	800	121.1	1.0	0.0
			1600	103.3	3.0	0.5
			3200	107.3	0.0	0.0
		Positive control [c]	37.6	61.5	14.0*	1.0

PB/BNF = phenobarbital/beta-Naphthoflavone, Negative control = culture medium
a: Gaps were excluded, b: Ethyl methanesulfonate, c: Cyclophosphamide
Statistics (v.s. vehicle control): *: $P < 0.05$ (Fisher's exact test)

8B. In Vitro 遺伝毒性試験: ヒトリンパ球を用いた染色体異常試験（2/2）

Study No.: MPF/DT [redacted]54E

Treatment – Recovery Time (h)	Metabolic Activation	Test Article	Dose (μg/mL)	Experiment II		
				Mitotic index (%)	Aberrant Cells [a] (%)	Polyploid Cells (%)
22.5 to 0	Without Activation	Negative control	0	100.0	1.5	1.0
		Vehicle control	0	100.0	2.0	0.0
		Test Article	400	85.3	0.5	0.5
			800	57.4	0.0	0.0
			1600	49.6	1.0	0.0
		Positive control [b]	330	39.7	9.0*	1.0
46 to 0	Without Activation	Vehicle control	0	100.0	1.5	1.0
		Test Article	1600	57.6	3.5	0.0
4 to 42	With Activation	Negative control	0	100.0	1.0	0.0
		Vehicle control	0	100.0	1.0	0.0
		Test Article	800	105.4	1.0	0.5
			1600	103.2	2.0	0.5
			3200	108.6	0.0	0.0
		Positive control [c]	37.6	27.4	9.0*	0.5

Negative control = culture medium
a: Gaps were excluded, b: Ethyl methanesulfonate, c: Cyclophosphamide
Statistics (v.s. vehicle control): *: $P < 0.05$ (Fisher's exact test)

8C. In Vitro 遺伝毒性試験: マウスリンパ腫細胞を用いたマウスリンフォーマ*Tk*試験（1/3）

Report Title: Mutagenicity test on hydromorphone hydrochloride in the L5178Y TK $^{+/-}$ mouse lymphoma forward mutation assay with a confirmatory assay
Test for Induction of: Trifluorothymidine resistant colonies
Strains: Mouse lymphoma L5178Y cells
Metabolizing System: Aroclor 1254-induced rat liver S9, 1%
Vehicles: Test Article: Water
Treatment: Short treatment for 4 h with and without S9; long treatment for 24 h without S9

No. of Independent Assays: 2
No. of Replicate Cultures: 1 (3 for vehicle control)
No. of Cells Analyzed/Culture: -
Positive Controls: Not available in the report

Test Article: Hydromorphone hydrochloride
Study No.: DSE-335-GLP
Location in CTD: 4.2.3.3.1-3
GLP Compliance: Yes
Date of Treatment: [redacted] and [redacted] 19[redacted]

Cytotoxic Effects: Cytotoxic effect was observed in all treatment conditions.
Genotoxic Effects: A significant increase in the total mutant frequency was observed in the short treatment with S9.

Treatment Time (h)	Metabolic Activation	Test Article	Dose (µg/mL)	Assay #1						
				Cum. RSG (%)		Relative Cloning Efficiency (%)	Relative Growth (%)	Mutant Frequency [a] ($\times 10^{-6}$)		
				Day 1	Day 2			Total	Small	Large
4	Without Activation	Vehicle control	0	129.6	123.8	93.8	116.2	47.5	21.1	26.4
				64.8	90.5	105.3	95.3	44.4	22.4	22.1
				105.6	85.6	100.9	86.4	39.9	17.8	22.1
		Test article	50.0	81.5	88.7	85.1	75.5	37.8	21.1	16.7
			100	90.7	110.9	67.8	75.2	60.3	27.4	32.9
			200	80.6	95.1	87.3	83.1	48.9	20.2	28.7
			300	92.6	93.2	98.3	91.6	61.1	27.4	33.7
			600	45.4	52.2	77.4	40.4	64.8	29.2	35.6
			800	25.0	43.0	67.8	29.2	46.6	23.7	22.8
			1000	13.0	16.8	82.7	13.9	64.0	40.1	24.0
		Positive control [b]	6.5	41.7	51.4	42.7	21.9	353.6*	250.7	102.9
			13	52.8	52.0	34.2	17.8	547.1*	399.1	148.0

Assay #1 = Initial assay, Cum. RSG = Cumulative suspension growth relative to the vehicle control suspension growth
a: Expressed as total mutant frequency, small colony mutant frequency and large colony mutant frequency, b: Methyl methanesulfonate
*: The value is two times or more higher than that in the average vehicle control.

8C. In Vitro 遺伝毒性試験: マウスリンパ腫細胞を用いたマウスリンフォーマ*Tk*試験（2/3）

Study No. DSE-335-GLP

Treatment Time (h)	Metabolic Activation	Test Article	Dose (μg/mL)	Assay #1						
				Cum. RSG (%)		Relative Cloning Efficiency (%)	Relative Growth (%)	Mutant Frequency [a] ($\times 10^{-6}$)		
				Day 1	Day 2			Total	Small	Large
4	With Activation	Vehicle control	0	110.4	99.3	105.4	104.7	48.5	25.5	22.9
				72.9	94.6	79.2	74.9	47.3	24.8	22.5
				116.8	106.1	115.4	122.5	35.5	15.9	19.6
		Test article	50.0	79.3	90.6	78.7	71.3	58.6	32.5	26.1
			100	84.6	96.7	75.3	72.8	75.6	44.0	31.6
			200	60.0	72.7	95.4	69.3	97.1*	67.5	29.7
			300	63.2	84.8	81.4	69.1	132.8*	92.4	40.3
			600	60.0	58.7	83.5	49.0	282.0*	221.3	60.7
			800	47.1	52.2	98.1	51.2	254.0*	198.8	55.1
			1000	36.4	31.7	79.8	25.3	290.9*	233.7	57.1
		Positive control [b]	2	78.2	75.8	82.8	62.8	355.9*	181.3	174.7
			4	79.3	63.1	100.2	63.2	367.7*	206.4	161.3

Assay #1 = Initial assay, Cum. RSG = Cumulative suspension growth relative to the vehicle control suspension growth.
a: Expressed as total mutant frequency, small colony mutant frequency and large colony mutant frequency, b: Methylcholanthrene
*: The value is two times or more higher than that in the average vehicle control.

8C. In Vitro 遺伝毒性試験: マウスリンパ腫細胞を用いたマウスリンフォーマ*Tk*試験（3/3）

Study No. DSE-335-GLP

Treatment Time (h)	Metabolic Activation	Test Article	Dose (μg/mL)	Assay #2						
				Cum. RSG (%)		Relative Cloning Efficiency (%)	Relative Growth (%)	Mutant Frequency [a] ($\times10^{-6}$)		
				Day 1	Day 2			Total	Small	Large
24	Without Activation	Vehicle control	0	105.0	117.5	90.8	106.7	54.2	27.9	26.3
				88.8	91.8	105.5	96.9	76.0	44.7	31.3
				106.2	90.7	103.7	94.0	71.4	39.1	32.3
		Test article	25.0	111.3	82.7	123.8	102.4	64.8	32.8	32.0
			50.0	117.1	93.0	112.8	105.0	66.1	37.8	28.3
			100	75.0	71.1	100.7	71.6	74.6	35.3	39.3
			200	91.7	87.0	79.9	69.5	74.3	45.7	28.6
			300	63.5	53.1	99.4	52.8	75.0	37.8	37.2
			400	73.3	62.6	104.7	65.5	71.7	45.0	26.6
			500	28.8	28.3	92.8	26.3	95.6	66.1	29.5
		Positive control [b]	6.5	53.7	40.8	63.1	25.8	865.1*	694.8	170.3
			13	34.6	19.5	24.6	4.8	1218.6	993.8	224.7
4	With Activation	Vehicle control	0	95.0	97.2	98.5	95.8	87.0	51.0	35.9
				94.0	105.2	98.8	104.0	86.8	64.4	22.3
				111.0	97.5	102.7	100.1	90.0	62.5	27.5
		Test article	200	102.5	95.8	119.8	114.8	167.9	131.5	36.4
			300	108.9	100.9	110.4	111.4	212.6*	165.6	47.0
			600	79.0	77.0	89.3	68.8	360.9*	284.5	76.4
			800	73.7	60.5	96.7	58.6	355.4*	310.9	44.6
			900	48.0	44.9	106.2	47.7	356.0*	295.2	60.9
			1000	31.0	37.2	81.1	30.1	374.7*	313.3	61.4
			1200	24.6	20.7	101.9	21.0	327.5*	277.1	50.4
			1400	29.9	18.1	87.8	15.9	367.8*	317.0	50.9
		Positive control [c]	2	70.5	63.0	92.6	58.4	475.3*	321.3	154.0
			4	74.7	68.1	97.5	66.4	467.4*	325.8	141.6

Assay #2 = Confirmatory assay, Cum. RSG = Cumulative suspension growth relative to the vehicle control suspension growth.
a: Expressed as total mutant frequency, small colony mutant frequency and large colony mutant frequency, b: Methyl methanesulfonate, c: Methylcholanthrene
*: The value is two times or more higher than that in the average vehicle control.

9. In Vivo 遺伝毒性試験: マウス単回経口投与骨髄小核試験

Report Title: Mutagenicity test on hydromorphone hydrochloride in the in vivo mouse micronucleus assay
Test Article: Hydromorphone hydrochloride
Test for Induction of: Micronucleated immature erythrocytes in bone marrow
Treatment Schedule: Single administration
Study No.: DSE-334-GLP
Species/Strain: Crl:CD-1(ICR)BR mouse
Sampling Time: 24 and 48 h after administration
Location in CTD: 4.2.3.3.2-1
Initial Age: 8 weeks
Method of Administration: Gavage
Cells Evaluated: Immature erythrocytes
Vehicle/Formulation: Water/Solution
GLP Compliance: Yes
No. of Cells Analyzed/Animal: 2000
Date of Dosing: [redacted] 19[redacted]
Special Features: None
Toxic/Cytotoxic Effects: One animal found dead at 100 and 200 mg/kg.
Genotoxic Effects: None
Evidence of Exposure: All animals that were treated test article showed clinical signs.

Test Article	Dose (mg/kg)	24 h			48 h		
		No. of Animals	Ratio IE: ME (Mean±SE)	MNIE (%) (Mean±SE)	No. of Animals	Ratio IE: ME (Mean±SE)	MNIE (%) (Mean±SE)
Control [a]	0	M:5	0.56±0.08	0.12±0.05	M:5	1.10±0.25	0.22±0.03
Test Article	50	M:5	0.96±0.09	0.19±0.04	NE	NE	NE
	100	M:5	0.78±0.09	0.14±0.05	NE	NE	NE
	200	M:5	0.77±0.05	0.16±0.04	M:5	0.72±0.12	0.13±0.05
Positive control [b]	80	M:5	0.48±0.05	2.92±0.56*	NE	NE	NE

IE = Immature erythrocyte, ME = mature erythrocyte, MNIE = micronucleated immature erythrocyte, NE = not examined
Statistics (v.s. control): *: $P < 0.01$ (Dunnett's t-test)
a: Control animals were treated with water, b: cyclophosphamide

12. 生殖発生毒性試験: ラット受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験（1/6）

Report Title: An oral (gavage) fertility and general reproduction toxicity study in rats with hydromorphone hydrochloride

Test Article: Hydromorphone hydrochloride

Design Similar to ICH 4.1.1: Yes

Duration of Dosing:
Male: 28 days before mating to the day before sacrifice
Female: 15 days before mating through Day 7 of pregnancy

Study No.: NDSE-503-GLP

Species/Strain: Rats/Crl:CD(SD)
Initial Age: 11 to 12 weeks
Date of First Dose: Male, [redacted] 20[redacted];
Female, [redacted] 20[redacted]

Day of Mating: Day 0 of pregnancy
Day of C-Section: Day 13 of pregnancy
Method of Administration: Gavage
Vehicle/Formulation: Deionized Water/Solution

Location in CTD: 4.2.3.5.1-1
GLP Compliance: Yes

Special Features: None

No Observed Adverse-Effect Level:
F_0 General Toxicity (Males): 0.5 mg/kg/day or lower
F_0 General Toxicity (Females): 0.5 mg/kg/day
F_0 Fertility (Males, Females): 5.0 mg/kg/day
F_1 Litters: 5.0 mg/kg/day

Daily Dose (mg/kg)	0 (Control) [a]	0.5	2.0	5.0
Males				
No. Animals	25	25	25	25
No. Died or Sacrificed Moribund	0	0	1 [b]	0
Clinical Observations				
Excessive chewing	0	25 **	25 **	25 **
Hyperactivity	0	15 **	23 **	25 **
Chromorhinorrhea	9	18 **	22 **	22 **
Twitches	0	0	0	2
Right forepaw: Swollen digits	0	0	0	1

Statistics (v.s. Control): **: $P < 0.01$ (Fisher's exact test)
a: Control animals were treated with deionized water.
b: One animal (Animal No. 17562), which was found dead on Day 42 of study. This death was not considered test article-related.

12. 生殖発生毒性試験: ラット受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験（2/6）

Study No. NDSE-503-GLP

Daily Dose (mg/kg)	0 (Control) [a]	0.5	2.0	5.0
Males				
No. Animals	25	25	25	25
Body Weight (Δ%) [b]:				
Day 28 of study	466.3 g	−3	−8 **	−9 **
Day 77 of study	577.2 g	−4	−11**[24] [c]	−12 **
Body Weight Changes (Δ%) [b]:				
Days 22 to 28 of study	22.2 g	−15	−39 **	−39 **
Days 1 to 77 of study	222.0 g	−9	−29 ** [24] [c]	−32 **
Food Consumption (Δ%) [b] :				
Days 1 to 28 of study	26.0 g/day	−3	−8 **[24] [d]	−12
Days 1 to 77 of study	27.0 g/day	−2	−8 **[24] [c]	−10 **
Mating and Fertility				
No. Animals	25	25	24 [e]	25
Days in Cohabitation	2.2	2.8	2.8	2.1
Rats that Mated (%) [f]	25 (100.0)	25 (100.0)	23 (95.8)	25 (100.0)
Fertility Index (%) [g,h]	23 (92.0)	25 (100.0)	21 (91.3)	24 (96.0)
Necropsy Observations	-	-	-	-

-: No noteworthy findings, Statistics (v.s. Control): **: $P < 0.01$ (Dunn's or Dunnett's test). [ ] is number of value averaged.
a: Control animals were treated with deionized water.
b: Δ%: For the control group, group means are shown. For the treated groups, percent differences from the control are shown. Statistical significance is based on actual data (not on the percent differences).
c: Excludes values for rat (Animal No. 17562), which was found dead on Day 42 of study. This death was not considered test article-related.
d: Excludes values that could not be calculated as well as those associated with spillage.
e: Excludes values for rat (Animal No.17558) was found out of original cohabitation placement cage and the mate could not be determined.
f: Includes only one mating for each male rat. g: Number of pregnancies/number of rats that mated.
h: Includes only one pregnancy for each rat that impregnated more than one female rat.

12. 生殖発生毒性試験: ラット受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験（3/6）

Study No. NDSE-503-GLP

Daily Dose (mg/kg)	0 (Control) [a]	0.5	2.0	5.0
Males				
No. Animals	25	25	25	25
Organ Weight [Relative weight (Δ%)] [b] : (Organ weight/terminal body weight) ×100				
Epididymis left	0.127 g	+1	+7 *	+7 *
Testis left	0.299 g	+4	+11 **	+12 **
Seminal Vesicles with Fluid	0.338 g [24] [c]	−1	+6 [21] [c]	0 [23] [c]
Seminal Vesicles without Fluid	0.168 g	−1	+8	+7
Epididymis right	0.130 g	0	+8 *	+6
Testis right	0.301 g	+3	+9 **	+10 **
Prostate	0.240 g	−4	+7	−2
Sperm Examinations				
No. Animals	25	25	24 [d]	25
Sperm motility (%)	86.4	89.0	90.2	88.7
Mean Static count (nonmotile)	53.2	34.4	33.0	47.6
Mean Total count	366.8	322.3	334.4	423.7
Sperm count (by calculation of spermdensity) [e]	134.4	139.2	140.0	124.1

Statistics (v.s. Control): *: $P < 0.05$, **: $P < 0.01$ (Dunn's or Dunnett's test). [ ] is number of value averaged.
a: Control animals were treated with deionized water.
b: Δ%: For the control group, group means are shown. For the treated groups, percent differences from the control are shown. Statistical significance is based on actual data (not on the percent differences).
c: Excludes values for rats that had organs damaged (weight affected) or that were not recorded.
d: One animal (Animal No. 17562), which was found dead on Day 42 of treatment.
e: Sperm count used in the calculation of sperm density. Ten fields were evaluated.

12. 生殖発生毒性試験: ラット受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験（4/6）

Study No. NDSE-503-GLP

Daily Dose (mg/kg)	0 (Control) [a]	0.5	2.0	5.0
Females				
No. Animals	25	25	25	25
No. Died or Sacrificed Moribund	0	0	0	0
Clinical Observations				
Precohabitation period				
No. Animals	25	25	25	25
Excessive chewing	0	7	20 **	22 **
Hyperactivity	0	5	20 **	22 **
Localized alopecia: Total	2	0	4	6
: Limbs	2	0	4	6
: Underside	0	0	0	2
Ptosis	0	0	0	1
Chromorhinorrhea	0	0	0	1
Right forepaw: Swollen digit	0	0	0	1
Chromodacryorrhea	0	0	1	0
Presumed pregnancy period				
No. Animals	25	25	24 [b]	25
Excessive chewing	0	20 **	23 **	23 **
Hyperactivity	0	7	18 **	20 **
Localized alopecia: Total	3	1	6	6
: Limbs	3	1	5	6
: Underside	0	0	3	2
Chromorhinorrhea	1	1	6 **	2
Right forelimb or lower midline: Scab	0	0	1	1
Chromodacryorrhea	0	0	2	0

Statistics (v.s. Control): **: $P < 0.01$ (Dunn's or Dunnett's test)
a: Control animals were treated with deionized water.
b: Excludes a rat (Animal No. 17458), which was found out of original cohabitation placement cage and the mate could not be determined.

12. 生殖発生毒性試験: ラット受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験（5/6）

Study No. NDSE-503-GLP

Daily Dose (mg/kg)	0 (Control) [a]	0.5	2.0	5.0
Females				
No. Animals: Precohabitation period	25	25	24 [b]	25
Body Weight (Δ%) [c]:				
Day 15 of study	280.4 g	0	−1	−4
Body Weight Change (Δ%) [c]:				
Days 1 to 15 of study	15.4 g	+8	−3	−70 **
No. Pregnant: Pregnancy period	23	25	22	24
Body Weight (Δ%) [c]:				
Day 8 of study	318.5 g	−1	−3	−8 **
Day 13 of study	347.8 g	0	0	−5 **
Body Weight Change (Δ%) [c]:				
Days 0 to 8 of study	34.1 g	−2	−17	−43 **
Days 0 to 13 of study	63.4 g	+2	+5	−12 *
No. Animals: Precohabitation period	25	25	24 [b]	25
Food Consumption (Δ%) [c]:				
Days 1 to 15 of study	18.2 g/day	−1 [24] [d]	−1	−9 *
No. Pregnant: Pregnancy period	23	25	22	24
Food Consumption (Δ%) [c]:				
Days 0 to 8 of study	23.3 g/day	−3	−7 *	−14 **
Days 0 to 13 of study	24.2 g/day	−2	−2 [21] [d]	−10 **

Statistics (v.s. Control): *: $P < 0.05$, **: $P < 0.01$ (Dunn's or Dunnett's test). [ ] is number of value averaged.

a: Control animals were treated with deionized water.

b: Excludes rat (Animal No. 17458), which was found out of original cohabitation placement cage and the mate could not be determined.

c: Δ%: For the control group, group means are shown. For the treated groups, percent differences from the control are shown. Statistical significance is based on actual data (not on the percent differences).

d: Excludes values that were associated with spillage.

12. 生殖発生毒性試験: ラット受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験（6/6）

Study No. NDSE-503-GLP

Daily Dose (mg/kg)	0 (Control) [a]	0.5	2.0	5.0
Mating and Fertility				
No. Animals	25	25	24 [b]	25
Estrous Cycles (Day)	3.2	3.3	3.2	3.1
Days in Cohabitation	2.2	2.8	2.9	2.1
No. Mated (%)	25 (100.0)	25 (100.0)	24 (100.0)	25 (100.0)
No. Fertile Females (%) [c]	23 (92.0)	25 (100.0)	22 (91.7)	24 (96.0)
Necropsy Observations	-	-	-	-
Caesarean-Sectioning and Litter Observation				
No. Animals	25	25	24 [b]	25
No. Pregnant	23	25	22	24
Mean No. Corpora Lutea	17.0	16.9	16.1	16.1
Mean No. Implantations Site	15.5	15.6	14.9	15.1
Mean No. Dead Embryos	0.6	0.6	0.6	0.7
Mean No. Live Embryos	14.9	15.0	14.3	14.4
Placentae Appeared Normal (%)	23 (100.0)	25 (100.0)	22 (100.0)	24 (100.0)

- = No noteworthy findings
a: Control animals were treated with deionized water.
b: Excludes rat (Animal No. 17458), which was found out of original cohabitation placement cage and the mate could not be determined.
c: Number of pregnancies/number of female rats that mated.

13A. 生殖発生毒性試験: 胚・胎児発生に関する試験: ラット（1/3）

Report Title: An oral teratology (reproduction segment II) study of hydromorphone hydrochloride in the rat

Test Article: Hydromorphone hydrochloride

Design Similar to ICH 4.1.3: Yes

Duration of Dosing: Days 6 to 17 of pregnancy

Study No.: DSE-176-GLP

Species/Strain: Rats/Crl:CD (SD)
Initial Age: 13 to 14 weeks
Date of First Dose: [redacted] 19[redacted]

Day of Mating: Day 0 of pregnancy
Day of C-Section: Day 20 of pregnancy
Method of Administration: Gavage

Location in CTD: 4.2.3.5.2-1
GLP Compliance: Yes but toxicokinetic measurement was conducted under non-GLP.

Vehicle/Formulation: Deionized water/Solution

Special Features: Blood collection for toxicokinetics study was done at 0.5, 1, 3, and 6 h after treatment on Day 6 and Day 17 of pregnancy.

No Observed Adverse-Effect Level: F_0 Female General Toxicity: 1 mg/kg/day
F_0 Female Reproduction: 10 mg/kg/day
F_1 Litters: 10 mg/kg/day

Daily Dose (mg/kg)	0 (Control) [a]	1	5	10
Dams				
Toxicokinetics				
No. Animals	4	4	4	4
Cmax (ng/mL)				
Day 6 of pregnancy	NE	4.50	16.6	20.7
Day 17 of pregnancy	NE	3.86	16.8	40.1
$AUC_{0\text{-}6h}$ (ng·h/mL)				
Day 6 of pregnancy	NE	12.6	51.0	72.6
Day 17 of pregnancy	NE	12.5	53.7	128
$AUC_{0\text{-}24h}$ (ng·h/mL)				
Day 6 of pregnancy	NE	21.4	131	162
Day 17 of pregnancy	NE	25.0	101	250

NE = not examined, Cmax = maximum plasma concentration, $AUC_{0\text{-}6h}$ = area under the plasma concentration-time curve from time 0 to 6 h, $AUC_{0\text{-}24h}$ = area under the plasma concentration-time curve from time 0 to 24 h.
a: Control animals were treated with deionized water.

13A. 生殖発生毒性試験: 胚・胎児発生に関する試験: ラット（2/3）

Study No. DSE-176-GLP

Daily Dose (mg/kg)	0 (Control) [a]	1	5	10
Dams				
No. Pregnant	32	33	30	31
No. Died or Sacrificed Moribund	0	0	0	0
No. Prematurely Delivered	0	0	0	0
Clinical Observations	-	-	-	-
Necropsy Observations (including placenta)	-	-	-	-
Body Weight (Δ%) [b] :Day 18 of pregnancy [c]	346.3 g	+1	−6 **	−10 **
Body Weight Gain (Δ%) [b] :Days 15 to 18 of pregnancy [c]	35.3 g	−1	−12	−23 **
Food Consumption (Δ%) [b] :Days 15 to 18 of pregnancy [c]	78.5 g	+2	−11 **	−16 **
No. Litters Evaluated	25	25	24	23
No. with Total Resorption of Litter	0	0	0	0
Mean No. Corpora Lutea	16.7	16.4	17.0	16.4
Mean No. Implantations Site	15.4	15.2	15.4	14.8
Mean % Preimplantation Loss	7.0	7.6	9.3	9.8

- = no noteworthy findings, Statistics (v.s. Control): **: $P < 0.01$ (Dunnett test)

a: Control animals were treated with deionized water.

b: Δ%: For the control group, group means are shown. For the treated groups, percent differences from the control are shown. Statistical significance is based on actual data (not on the percent differences).

c: At the end of dosing.

13A. 生殖発生毒性試験: 胚・胎児発生に関する試験: ラット（3/3）

Study No. DSE-176-GLP

Daily Dose (mg/kg)	0 (Control) [a]	1	5	10
Litters				
No. Litters Evaluated	25	25	24	23
Mean No. Live Fetuses	15.0	14.4	14.4	14.4
Mean No. Resorptions	0.4	0.8	1.0	0.3
Mean No. Dead Fetuses	0.0	0.0	0.0	0.0
No. Litters with Dead Fetuses	0	0	0	0
Mean % Postimplantation Loss	2.8	5.3	6.2	2.4
Mean Fetal Body Weight (Δ%) [b]: Male	3.72 g	−2	+1	−1
Mean Fetal Body Weight (Δ%) [b]: Female	3.51 g	0	+2	−1
Fetal Sex Ratios (% males)	48.9	46.7	53.4	48.4
External Observation (No. Fetuses Examined)	375	360	346	332
Visceral Observation (No. Fetuses Examined)	189	180	173	167
No. dams having fetuses with major external and visceral malformations	3	1	1	0
No. fetuses with major external and visceral malformations	3	1	1	0
No. dams having fetuses with minor external and visceral anomalies	0	1	0	0
No. fetuses with minor external and visceral anomalies	0	1	0	0
Skeletal Observation (No. Fetuses Examined)	186	180	173	165
No. dams having fetuses with minor skeletal anomalies	16	12	16	10
No. fetuses with minor skeletal anomalies	44	25	28	24
Common skeletal variants				
Thoracic centrum variants (Mean %) (absent/reduced/irregular/semi-bipartile/bipartite)	10.9	16.3	17.5	30.1

a: Control animals were treated with deionized water.
b: Δ%: For the control group, group means are shown. For the treated groups, percent differences from the control are shown.

13B. 生殖発生毒性試験: 胚・胎児発生に関する試験: ウサギ（1/3）

Report Title: An oral teratology (reproduction segment II) study of hydromorphone hydrochloride in the rabbit

Test Article: Hydromorphone hydrochloride

Design Similar to ICH 4.1.3: Yes
Species/Strain: Rabbits/NZW
Initial Age: Approximately 23 to 24 weeks
Date of First Dose: [redacted] 19[redacted]

Duration of Dosing: Days 7 to 19 of pregnancy
Day of Mating: Day 0 of pregnancy
Day of C-Section: Day 29 of pregnancy
Method of Administration: Gavage

Vehicle/Formulation: Deionized water/Solution

Study No.: DSE-178-GLP
Location in CTD: 4.2.3.5.2-2
GLP Compliance: Yes but toxicokinetic measurement was conducted under non-GLP.

Special Features: Blood collection for toxicokinetics study was done at 0.25, 0.5, 1, 2, 4, and 8 h after treatment on Day 7 and Day 19 of pregnancy.

No Observed Adverse-Effect Level:
F_0 Female General Toxicity: 10 mg/kg/day
F_0 Female Reproduction: 50 mg/kg/day
F_1 Litters: 25 mg/kg/day

Daily Dose (mg/kg)	0 (Control) [a]	10	25	50
Dams				
Toxicokinetics				
No. Animals	4	4	4	4
Cmax (ng/mL)				
Day 7 of pregnancy	NE	17.3	49.7	87.5
Day 19 of pregnancy	NE	22.4	487 [b]	85.8
$AUC_{0\text{-}8h}$ (ng·h/mL)				
Day 7 of pregnancy	NE	61.9	150	431
Day 19 of pregnancy	NE	87.4	430 [b]	357
$AUC_{0\text{-}24h}$ (ng·h/mL)				
Day 7 of pregnancy	NE	76.6	228	659
Day 19 of pregnancy	NE	101	550 [b]	570

NE = not examined, Cmax = maximum plasma concentration, $AUC_{0\text{-}8h}$ = area under the plasma concentration-time curve from time 0 to 8 h,
$AUC_{0\text{-}24h}$ = area under the plasma concentration-timecurve from time 0 to 24 h.
a: Control animals were treated with deionized water.
b: n=3, Excludes values for rabbit (Animal No. 3522), which was not determined (all plasma concentrations were less than the limit of quantitation). One animal exhibited extremely high plasma concentrations, which account for the high mean Cmax and $AUC_{0\text{-}8h}$.

13B. 生殖発生毒性試験: 胚・胎児発生に関する試験: ウサギ（2/3）

Study No. DSE-178-GLP

Daily Dose (mg/kg)	0 (Control) [a]	10	25	50
Dams				
No. Pregnant	22	24	21	23
No. Died or Sacrificed Moribund	1 [b]	0	1 [b]	1 [b]
No. Prematurely Delivered	0	0	0	0
Clinical Observations				
Fur, thin cover, axillary/abdominal/inguinal/lumbar/ urogenital/ventral cervical, region	2	3	4	6
Feces, small amount/absent	0	0	1	1
Liquid, red, small/large, amount from mouth and nares, immediately/half hour, post dosing procedure	0	0	0	1
Eye(s), partially closed	0	0	0	1
Breathing, labored	0	0	0	1
Activity, decreased	0	0	0	2
Pupils, constricted	0	0	0	1
General condition, lying on side	0	0	0	1
Behavior, uncoordinated, moderate	0	0	0	1
Necropsy Observations (including placenta)	-	-	-	-
Body Weight (Δ%) [c]: Day 21 of pregnancy	3.90 kg	−3	−7 **	−13 **
Food Consumption (Δ%) [c]: Day 19 to 20 of pregnancy	166.3 g	−11	−37 **	−54 **
No. Litters Evaluated	17	20	16	18
No. with Total Resorption of Litter	0	0	0	0
Mean No. Corpora Lutea	10.0	11.2	11.2	11.0
Mean No. Implantations Site	9.0	10.0	9.9	9.7
Mean % Preimplantation Loss	9.9	11.1	11.1	10.5

- = No noteworthy findings. Statistics (v.s. Control): **: $P < 0.01$ (Dunnett test)

a: Control animals were treated with deionized water. b: Three females died on Day 20 (Animal No. 1504 at 0 mg/kg), Day 19 (Animal No. 3510 at 25 mg/kg) and, Day 12 (Animal No. 4520 at 50 mg/kg) of pregnancy. These deaths were not considered treatment-related.

c: Δ%: For the control group, group means are shown. For the treated groups, percent differences from the control are shown. Statistical significance is based on actual data (not on the percent differences).

13B. 生殖発生毒性試験: 胚・胎児発生に関する試験:ウサギ（3/3）

Study No. DSE-178-GLP

Daily Dose (mg/kg)	0 (Control) [a]	10	25	50
Litters				
No. Litters Evaluated	17	20	16	18
Mean No. Live Fetuses	8.5	9.5	9.4	8.9
Mean No. Resorptions	0.5	0.4	0.6	0.8
Mean No. Dead Fetuses	0.0	0.0	0.0	0.0
No. Litters with Dead Fetuses	0	0	0	0
Mean % Postimplantation Loss	5.0	3.9	6.1	7.6
Mean Fetal Body Weight (Δ%) [b]: Male	45.7 g	−7	−6	−17 **
Mean Fetal Body Weight (Δ%) [b]: Female	43.3 g	−2	−4	−13 **
Fetal Sex Ratios (% males)	54.3	56.2	51.0	50.9
External Observation (No. Fetuses Examined)	145	190	150	161
Visceral Observation (No. Fetuses Examined)	145	190	150	161
No. dams having fetuses with major external and visceral malformations	1	1	0	3
No. fetuses with major external and visceral malformations	1	1	0	4
No. dams having fetuses with minor external and visceral anomalies	4	6	4	5
No. fetuses with minor external and visceral anomalies	10	11	5	6
Skeletal Observation (No. Fetuses Examined)	145	190	150	161
No. dams having fetuses with minor skeletal anomalies	6	2	5	7
No. fetuses with minor skeletal anomalies	7	2	6	9
Common skeletal variants (Mean %)				
Bilateral 13th rib (extra/rudimentary/ossication center)	39.7	46.3	55.4	66.0
Ribs-total 13th (unilateral and bilateral) extra/rudimentary/ossication center	49.9	58.1	65.7	75.8

Statistics (v.s. Control): **: $P < 0.01$ (Dunnett test)

a: Control animals were treated with deionized water.

b: Δ%: For the control group, group means are shown. For the treated groups, percent differences from the control are shown. Statistical significance is based on actual data (not on the percent differences).

14. 生殖発生毒性試験: ラット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（1/6）

Report Title: An oral (gavage) pre- and postnatal development study in rats with hydromorphone hydrochloride
Test Article: Hydromorphone hydrochloride
Design Similar to ICH 4.1.2: Yes
Duration of Dosing: Day 7 of pregnancy through Day 24 of pregnancy or Day 20 of lactation
Study No.: NDSE-504-GLP
Species/Strain: Rats/Crl:CD (SD)
Day of Mating: Day 0 of pregnancy
Location in CTD: 4.2.3.5.3-1
Initial Age: 10 weeks
Method of Administration: Gavage
GLP Compliance: Yes
Date of First Dose: [redacted] 20[redacted]
Vehicle/Formulation: Deionized water/Solution
Special Features: None
No Observed Adverse-Effect Level: F_0 Female General Toxicity: 0.5 mg/kg/day
F_0 Female Reproduction: 5 mg/kg/day
F_1 Litter: 0.5 mg/kg/day

Daily Dose (mg/kg)	0 (Control) [a]	0.5	2	5
Dams				
No. Animals	25	25	25	25
No. Died or Sacrificed Moribund	0	0	0	0
No. Prematurely Delivered	0	0	0	0
Clinical Observations (Presumed pregnancy period)				
No. Animals	25	25	25	25
Localized alopecia : Limbs	0	0	1	8 **
: Underside	0	0	1	2
Right forepaw or left forelimb: Scab	0	0	1	2
Right forepaw: ulceration	0	0	1	1
Clinical Observations (Lactation period)				
No. Animals	23	24	21	21
Localized alopecia : Limbs	1	3	5 *	8 **
: Underside	0	0	2	2
: Back	0	0	0	1
Excessive chewing	0	0	0	7 **

Statistics (v.s. Control): *: $P < 0.05$, **: $P < 0.01$ (Fisher's exact test)
a: Control animals were treated with deionized water.

14. 生殖発生毒性試験: ラット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（2/6）

Study No. NDSE-504-GLP

Daily Dose (mg/kg)	0 (Control) [a]	0.5	2	5
Dams				
Clinical Observations (Lactation period)				
No. Animals	23	24	21	21
Right, left or both forepaws: Swollen	0	0	0	3 **
Excessive grooming	0	0	0	3 **
Excessive licking	0	0	0	2
Scab [b]	0	0	2	1
Right forepaw: Abrasion	0	0	0	1
Forepaws: Red substance	0	0	0	1
Ptosis	0	0	0	1
Excessive salivation	0	0	0	1
Right forepaw: 2nd digit swollen	0	0	1	0
Necropsy Observations (including placenta)	-	-	-	-
Body Weight (Δ%) [c]:				
Day 21 of pregnancy	418.6 g [20] [d]	−3 [19] [d]	−3 [19] [d]	−8 ** [20] [d]
Day 21 of lactation	338.2 g	0	+1 [20] [e]	-5
Body Weight Changes (Δ%) [c] :				
Days 7 to 21 of pregnancy	143.0 g [20] [d]	−7 [19] [d]	−9 * [19] [d]	−21 ** [20] [d]
Days 0 to 21 of pregnancy	186.4 g [20] [d]	−7 [19] [d]	−7 [19] [d]	−18 ** [20] [d]
Days 1 to 21 of lactation	37.6 g	+12	+21	+16
Food Consumption (Δ%) [c]:				
Days 7 to 21 of pregnancy	27.1 g/day	−4 [23] [d]	−8 ††	−18 ††
Days 0 to 21 of pregnancy	26.2 g/day	−3 [23] [d]	−6 †	−13 ††
Days 1 to 4 of lactation	31.8 g/day	−6	−20 ††	−14 †

- = no noteworthy findings, Statistics (v.s. Control): *: $P < 0.05$, **: $P < 0.01$ (Fisher's exact test), †: $P < 0.05$, ††: $P < 0.01$ (Dunn's or Dunnett's test), [ ] is number of value averaged.

a: Control animals were treated with deionized water. b: Located on the right or left forepaw or chest. c: Δ%: For the control group, group means are shown. For the treated groups, percent differences from the control are shown. Statistical significance is based on actual data (not on the percent differences). d: Excludes values for dams that delivered before weighing on Day 21 of lactation. e: Excludes values for dam (Animal No.15054), which had no surviving pups on Day 2 of lactation.

14. 生殖発生毒性試験: ラット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（3/6）

Study No. NDSE-504-GLP

Daily Dose (mg/kg)	0 (Control) [a]	0.5	2	5
Dams				
No. pregnant	23	24	21	21
Delivered litters (%)	23 (100.0)	24 (100.0)	21 (100.0)	21 (100.0)
Mean duration of pregnancy (Days)	22.5	22.8	22.8	23.0 **
Pregnancy index (%) [b]	100.0	100.0	100.0	100.0
Mean No. Implantation Sites	15.9	15.5	15.7	16.0
F_1 Litters (Preweaning)				
No. Litters evaluated	23	24	21	21
Mean No. Liveborn pups	14.9	14.3	14.4	15.0
Mean No. Stillborn pups	0.0	0.2	0.3	0.2
Pups Found Dead or Presumed Cannibalized				
Days 2 to 4 after birth (%)	1.5	1.4	4.4 **	3.2 *
Days 8 to 14 after birth (%)	0.0	0.3	0.7	2.0 **
Viability Index (%) [c]	97.4	98.2	93.4 **	95.2
Lactation Index (%) [d]	99.1	99.7	98.2	97.3
Mean Pups Body Weight (Δ%) [e] Day 4 after birth	9.2 g/litter	0	−7 * [20] [f]	−10 **
Pup Clinical Observations	-	-	-	-

- = no noteworthy findings, Statistics (v.s. Control): *: $P < 0.05$, **: $P < 0.01$ (Dunn's or Dunnett's test), [ ] is number of value averaged.
a: Control animals were treated with deionized water. b: Number of rats with live offspring/number of pregnant rats. c: Number of live pups on Day 4 postpartum/number of liveborn pups on Day 1 postpartum. d: Number of live pups on Day 21 (weaning) postpartum/number of liveborn pups on Day 4 postpartum. e: Δ%: For the control group, group means are shown. For the treated groups, percent differences from the control are shown. Statistical significance is based on actual data (not on the percent differences).
f: Excludes values for litter (Animal No. 15054), which had no surviving pups on Day 2 postpartum.

14. 生殖発生毒性試験: ラット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（4/6）

Study No. NDSE-504-GLP

Daily Dose (mg/kg)	0 (Control) [a]	0.5	2	5
F_1 Litters (Postweaning)				
Male				
No. Litters Evaluated	25	25	25	25
Mortality (Pups)				
Found dead	0	1 [b]	1 [c]	0
Moribund sacrificed	1 [d]	0	0	0
Clinical Observations	-	-	-	-
Necropsy Observations	-	-	-	-
Testes and Epididymides Weights	-	-	-	-
Body Weight Change (Δ%):				
Days 1 to 92 of postweaning [e]	526.1 g	+2 [22] [f]	−4	−1 [23] [f]
Food Consumption (Δ%) [e]:				
Days 1 to 92 of postweaning	27.4 g/day	0 [22] [f]	−1	−1 [23] [f]
Female				
No. Litters Evaluated	25	25	25	25
Mortality (Pups)				
Found dead	0	0	0	1 [g]
Clinical Observations	-	-	-	-
Necropsy Observations (incliding placenta)	-	-	-	-
Body Weight Change (Δ%) [e]:				
Days 1 to 50 of postweaning	222.1 g	−2	−6 *	−8 ** [24] [h]
Days 0 to 21 of pregnancy	186.4 g	+2 [21] [i]	−1	+4 [22] [j]

- = no noteworthy findings, Statistics (v.s. Control): *: $P < 0.05$, **: $P < 0.01$ (Dunn's or Dunnett's test), [ ] is number of value averaged.
a: Control animals were treated with deionized water. b: Rat (Animal No. 17649) was found dead on Day 43 postweaning. c: Rat (Animal No. 17653) was found dead on Day 5 postweaning. d: Rat (Animal No. 17617) was moribund sacrificed on Day 3 postweaning. e: Δ%: For the control group, group means are shown. For the treated groups, percent differences from the control are shown. Statistical significance is based on actual data (not on the percent differences). f: Excludes values for rats that were found dead, moribund sacrificed or sacrificed. g: Rat (Animal No. 17898) was found dead on Day 12 postweaning. h: Excludes values for rat (Animal No. 17898), which was found dead on Day 12 postweaning. i: Excludes a value for dam (Animal No. 17838), which delivered on Day 21 of pregnancy. j: Excludes values that were incorrectly recorded or not recorded.

14. 生殖発生毒性試験: ラット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（5/6）

Study No. NDSE-504-GLP

Daily Dose (mg/kg)	0 (Control) [a]	0.5	2	5
F_1 Litters (Postweaning)				
Female				
Food Consumption (Δ%) [b]:				
Days 1 to 50 of postweaning	21.0 g/day [24] [c]	−1 [23] [c]	−4 [24] [c]	−6 [22] [c,d]
Days 0 to 21 of pregnancy	30.1 g/day	−2 [21] [e]	−4	−1
Sexual Maturation (Postweaning)				
No. Animals (Male/Female)	24 [f]/25	25/25	24 [g]/25	25/24 [d]
Preputial separation [h] (Male)	48.1	46.0 *	46.3	47.3
Vaginal patency [h] (Female)	33.9	33.5	34.0	33.4
Passive Avoidance Performance	-	-	-	-
Watermaze Performance	-	-	-	-

- = no noteworthy findings, [ ] is number of value averaged.
a: Control animals were treated with deionized water.
b: Δ%: For the control group, group means are shown. For the treated groups, percent differences from the control are shown. Statistical significance is based on actual data (not on the percent differences).
c: Excludes values that appeared incorrectly recorded or were not recorded, as well as those associated with spillage, soiled feed or interrupted feed access.
d: Excludes a value for rat (Animal No. 17898), which was found dead on Day 12 postweaning.
e: Excludes values for dam (Animal No. 17838), which delivered on Day 21 of pregnancy.
f: Exclude a value for male rat (Animal No. 17617), which was moribund sacrificed on Day 3 postweaning.
g: Exclude a value for male rat (Animal No. 17653), which was found dead on Day 5 postweaning.
h: Average day postpartum that the prepuce was observed to be separated or the vagina patent.

14. 生殖発生毒性試験: ラット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（6/6）

Study No. NDSE-504-GLP

Daily Dose (mg/kg)	0 (Control) [a]	0.5	2	5
F_1 Litters (Postweaning)				
Mating and Fertility (Male/Female)				
No. Rats in Cohabitation	24 [b]/25	24 [b]/25	24 [b]/25	24 [b]/24 [c]
Days in Cohabitation [d]	3.2/3.3	3.5/3.5	3.0/3.0	3.1/3.1
Rats that Mated (%)	100.0 [e]/100.0	100.0 [e]/100.0	95.8 [e]/96.0	100.0 [e]/100.0
Fertility Index (%) [f]	95.8 [g]/96.0	87.5 [g]/88.0	95.6 [g]/95.8	95.8 [g]/95.8
No. Pregnancy	24	22	23	23
No. Litters Evaluated	24	21 [h]	23	23
Mean No. Corpora Lutea	20.1	19.0	18.8	20.0
Mean No. Implantations	16.6	16.8	16.3	16.6
Mean No. Live Fetuses	15.7	15.8	15.6	16.1
Mean No. Dead Fetuses	0.0	0.0	0.0	0.0
Mean No. Early Resorptions	0.8	1.0	0.7	0.4
Mean No. Late Resorptions	0.0	0.0	0.0	0.0
Dams with All Conceptuses Dead or Resorbed	0.0	0.0	0.0	0.0
F_2 Generation (Caesarean-delivered fetuses)				
Mean Fetal Body Weight (Δ%) [i] (g): Male	5.25 g	0	+2	+2
Mean Fetal Body Weight (Δ%) [i] (g): Female	4.96 g	0	+1	+1
Fetal Sex Ratio (% males)	49.5	46.0	53.8	48.4
Fetal Gross External Alteration	-	-	-	-

- = no noteworthy findings.

a: Control animals were treated with deionized water. b: Excludes values for rats that were found dead or were moribund sacrificed.

c: Excludes values for rat (Animal No. 17898), which was found dead on Day 12 postweaning. d: Restricted to rats with a confirmed mating date and rats that did not mate.

e: Includes only one mating for each male rat. f: Number of pregnancies/number of rats that mated. g: Includes only one pregnancy for each rat that impregnated more than one female rat. h: Excludes values for dam (Animal No. 17838), which delivered a litter on Day 21 of pregnancy.

i: Δ%: For the control group, group means are shown. For the treated groups, percent differences from the control are shown.

16. 局所刺激性試験

Report Title: Hydromorphone injectable solution (50 mg/mL): Local irritation study via intravenous, intra-arterial, perivenous, intra-muscular or subcutaneous injection in the male rabbit

Test Article: Hydromorphone injectable solution

Species/Strain: NZW Rabbits

Study No.: HHI-N-003

Initial Age: 5.5 months

Method of Administration: Perivenous, intra-arterial, intravenous, intra-muscular or subcutaneous

Location in CTD: 4.2.3.6-1

Date of Dosing: [redacted] and [redacted] 2006

Vehicle/Formulation: Placebo/Solution

GLP Compliance: Yes

Special Features: The local irritation to hydromorphone injectable solution (50 mg/mL) was assessed by Draize Score and pathological examination when administered as a single perivenous, intra-arterial, intravenous, intra-muscular or subcutaneous injection in male Rabbits.

Administration site	Treatment (replicated over 2 days)			Dose volume (mL/site)	Dose level range (mg/kg)	Sex/Number of animals	Noteworthy findings
	Left ear	Right ear	Site				
Perivenous	Control [a]	Placebo	NE	0.025	0	M:3	Hydromorphone injectable solution (50 mg/mL) was considered to be non-irritating when administered as a single 0.025 mL perivenous, intra-arterial, intravenous, intra-muscular or subcutaneous injection in male rabbits.
Perivenous	NE	50 mg/mL	NE	0.025	0.31-0.38	M:3	
Intra-arterial	Control	Placebo	NE	0.025	0	M:3	
Intra-arterial	NE	50 mg/mL	NE	0.025	0.33-0.37	M:3	
Intravenous	Control	Placebo	NE	0.025	0	M:3	
Intravenous	NE	50 mg/mL	NE	0.025	0.33-0.37	M:3	
Intra-muscular	NE	NE	Control [b] Placebo [b]	0.025	0	M:3	
Intra-muscular	NE	NE	50 mg/mL [b]	0.025	0.34-0.37	M:3	
Subcutaneous	NE	NE	Control [c] Placebo [c] 50 mg/mL [c]	0.025	0.34-0.36	M:3	

M = male, NE = not evaluated
a: 0.9% sodium chloride solution
b: Administration site was in the left thigh muscle (Control), right thigh muscle (Placebo), and in the right thigh muscle (50 mg/mL).
c: Subcutaneous administration was in the left scapular (Control), right scapular (Placebo), and inter-scapular (50 mg/mL) regions.

17A. その他の毒性試験: 代謝物の遺伝毒性試験: 細菌を用いた復帰突然変異試験（1/3）

Report Title: Bacterial reverse mutation study of hydromorphone-3-glucoside hydrochloride

Test Article: Hydromorphone-3- glucoside hydrochloride

Test for Induction of: Reverse mutation in bacterial cells
Strains: *S. typhimurium* and *E. coli*
Metabolizing System: PB/BNF induced rat liver S9, 7.1%
Vehicles: Test Article: Water for injection

No. of Independent Assays: 2
No. of Replicate Cultures: 2
No. of Cells Analyzed/Culture: -
Positive Controls: Water for injection and dimethyl sulfoxide

Study No.: AN[redacted]-C0022-R01
Location in CTD: 4.2.3.7.5-1
GLP Compliance: Yes
Date of Treatment: [redacted] and [redacted] 20[redacted]

Treatment: Preincubation method
Special Features: Dose levels of test article are described as free form (Conversion factor: 0.9247).
Cytotoxic Effects: None
Genotoxic Effects: None

Metabolic Activation	Test Article	Dose (μg/plate)	Assay #1: Numbers of Revertants/Plate				
			TA98	TA100	TA1535	TA1537	WP2*uvrA*
Without Activation	Vehicle control	0	17	101	11	10	27
	Test article	39.1	21	101	11	13	29
		78.1	16	115	13	14	31
		156	20	108	12	11	29
		313	17	103	11	13	28
		625	17	102	10	12	31
		1250	19	107	10	13	24
		2500	19	102	13	12	27
		5000	19	105	11	12	26
	Positive control [a]		634 *	648 *	517 *	291 *	341 *

Assay #1 = Dose-finding test, PB/BNF = Phenobarbital/5, 6-benzoflavone,
AF-2 = 2-(2-furyl)-3-(5-nitro-2-furyl)acrylamide, NaN_3 = sodium azide, 9AA = 9-aminoacridine hydrochloride monohydrate
Judgment (v.s. vehicle control) * The value is two times or more higher than that in the vehicle control.
a: TA98, AF-2 (0.1 μg/plate); TA100, AF-2 (0.01 μg/plate); TA1535, NaN_3 (0.5 μg/plate); TA1537, 9AA (80 μg/plate); WP2*uvrA*, AF-2 (0.01 μg/plate)

17A. その他の毒性試験: 代謝物の遺伝毒性試験: 細菌を用いた復帰突然変異試験（2/3）

Study No. AN[redacted]-C0022-R01

Metabolic Activation	Test Article	Dose (μg/plate)	Assay #1 Numbers of Revertants/Plate				
			TA98	TA100	TA1535	TA1537	WP2*uvrA*
With Activation	Vehicle control	0	25	119	14	19	36
	Test article	39.1	26	104	14	16	34
		78.1	26	112	13	19	36
		156	25	112	13	19	33
		313	26	120	15	20	37
		625	28	118	14	18	33
		1250	25	114	13	17	34
		2500	27	112	12	19	32
		5000	28	103	11	17	35
	Positive control [a]		223 *	1161 *	237 *	195 *	1264 *

Assay #1 = Dose-finding test, 2AA = 2-aminoanthracene
Judgment (v.s. vehicle control) * The value is two times or more higher than that in the vehicle control.
a: TA98, 2AA (0.5 μg/plate); TA100, 2AA (1 μg/plate); TA1535, 2AA (2 μg/plate); TA1537, 2AA (2 μg/plate); WP2*uvrA*, 2AA (10 μg/plate)

17A. その他の毒性試験: 代謝物の遺伝毒性試験: 細菌を用いた復帰突然変異試験（3/3）

Study No. AN[redacted]-C0022-R01

Metabolic Activation	Test Article	Dose (μg/plate)	Assay #2: Numbers of Revertants/Plate				
			TA98	TA100	TA1535	TA1537	WP2*uvrA*
Without Activation	Vehicle control	0	22	117	10	10	36
	Test article	313	20	109	12	10	34
		625	21	117	10	10	38
		1250	20	109	10	10	33
		2500	17	107	12	12	38
		5000	20	130	11	13	34
	Positive control [a]		671 *	617 *	490 *	279 *	369 *
With Activation	Vehicle control	0	31	119	13	16	39
	Test article	313	25	114	12	17	40
		625	24	116	13	17	40
		1250	25	111	11	18	42
		2500	26	112	12	19	43
		5000	29	118	11	18	38
	Positive control [b]		249 *	1133 *	253 *	231 *	1209 *

Assay #2 = Main test, AF-2 = 2-(2-furyl)-3-(5-nitro-2-furyl)acrylamide, NaN_3 = sodium azide, 9AA = 9-aminoacridine hydrochloride monohydrate, 2AA = 2-aminoanthracene
Judgment (v.s. vehicle control) * The value is two times or more higher than that in the vehicle control.
a: TA98, AF-2 (0.1 μg/plate); TA100, AF-2 (0.01 μg/plate); TA1535, NaN_3 (0.5 μg/plate); TA1537, 9AA (80 μg/plate); WP2*uvrA*, AF-2 (0.01 μg/plate)
b: TA98, 2-AA (0.5 μg/plate); TA100, 2AA (1 μg/plate); TA1535, 2AA (2 μg/plate); TA1537, 2AA (2 μg/plate); WP2*uvrA*, 2AA (10 μg/plate)

17B. その他の毒性試験: 代謝物の遺伝毒性試験: マウスリンパ腫細胞を用いたマウスリンフォーマ*Tk*試験（1/2）

Report Title: Gene mutation study of hydromorphone-3-glucoside hydrochloride using mouse lymphoma cells
Test Article: Hydromorphone-3-glucoside hydrochloride
Test for Induction of: Trifluorothymidine resistant colonies
No. of Independent Assays: 1
Study No.: AN[redacted]-C0023-R01
Strains: Mouse lymphoma L5178Y cells
No. of Replicate Cultures: 2
Location in CTD: 4.2.3.7.5-2
Metabolizing System: PB/BNF-induced rat liver S9, 2%
No. of Cells Analyzed/Culture: -
Vehicles: Test Article: Water for injection
Positive Controls: Physiological saline
GLP Compliance: Yes
Treatment: Short treatment for 3 h with and without S9; long treatment for 24 h without S9
Date of Treatment: [redacted] [redacted] 20[redacted]
Special Features: Dose levels of test article are described as free form (Conversion factor: 0.9247). 4480 µg/mL is equal to 10 mmol/L.
Cytotoxic Effects: None
Genotoxic Effects: A significant dose-dependent increase in the total mutant frequency was observed in all treatments.

Treatment Time (h)	Metabolic Activation	Test Article	Dose (µg/mL)	%RS0 (%)	%RS2 (%)	RSG (%)	RTG (%)	T-MF ($\times 10^{-6}$)	SC (%)
3	Without Activation	Vehicle control	0	100.0	100.0	100.0	100.0	105.5	11.5
		Test article	280	86.1	93.7	97.9	91.7	129.6†	10.5
			560	95.5	87.3	92.7	81.0	137.4†	13.7
			1120	88.6	88.1	103.2	90.9	177.2*†	7.5
			2240	86.1	84.4	109.5	92.4	185.7*†	7.1
			4480	96.2	85.9	109.4	94.0	153.1†	9.3
		Positive control [a]	10	86.1	56.9	98.2	55.9	742.4*	28.1
3	With Activation	Vehicle control	0	100.0	100.0	100.0	100.0	117.4	17.3
		Test article	280	108.6	101.9	94.0	95.8	122.4†	19.6
			560	105.9	102.8	95.8	98.5	131.5†	9.9
			1120	105.0	101.9	106.5	108.5	139.5†	16.3
			2240	105.9	90.1	106.5	95.9	190.6*†	11.2
			4480	102.4	89.3	106.7	95.2	167.8†	18.2
		Positive control [b]	3	61.2	49.0	72.3	35.5	1624.2*	22.4

PB/BNF = Phenobarbital/5,6-benzoflavone, %RS0 = percent of relative survival at day 0, %RS2 = percent of relative survival at day 2, RSG = relative suspension growth, RTG = relative total growth, T-MF = total mutant frequency, SC = small colonies.
a: Methyl methanesulfonate, b: Cyclophosphamide monohydrate
Statistics: *: $P < 0.05$ v.s. vehicle control;†: $P < 0.05$ (statistical analysis for dose-dependency)

17B. その他の毒性試験: 代謝物の遺伝毒性試験: マウスリンパ腫細胞を用いたマウスリンフォーマ*Tk*試験（2/2）

Treatment Time (h)	Metabolic Activation	Test Article	Dose (μg/mL)	%RS0 (%)	%RS2 (%)	RSG (%)	RTG (%)	T-MF ($\times 10^{-6}$)	SC (%)
24	Without Activation	Vehicle control	0	100.0	100.0	100.0	100.0	155.4	14.2
		Test article	280	95.5	112.1	99.3	111.3	148.4†	12.8
			560	106.5	94.7	106.5	100.8	195.8†	14.6
			1120	100.8	110.2	105.3	116.1	193.3†	11.7
			2240	108.2	110.2	105.7	116.5	228.8†	13.5
			4480	93.4	92.5	105.4	97.5	263.1*†	12.3
		Positive control [a]	5	87.3	74.8	99.1	74.1	1086.6*	15.2

%RS0 = Percent of relative survival at day 0, %RS2 = percent of relative survival at day 2, RSG = relative suspension growth, RTG = relative total growth, T-MF = total mutant frequency, SC = small colonies
a: Methyl methanesulfonate
Statistics: *: $P < 0.05$ v.s. vehicle control; †: $P < 0.05$ (statistical analysis for dose-dependency)