2.6.4 薬物動態試験の概要文

目次

2.6.4.1 まとめ 6
2.6.4.1.1 PGE_2 6
2.6.4.1.2 親水性ポリマー 7
2.6.4.1.3 ポリエステル製取り出し用ネット 8
2.6.4.2 分析法 8
2.6.4.2.1 PGE_2 8
2.6.4.2.2 親水性ポリマー 9
2.6.4.3 吸収及び血中濃度 9
2.6.4.3.1 雌ラットにおける^{3}H-PGE_2単回静脈内投与時の血中濃度［添付資料4.2.2.2-1］ 9
2.6.4.3.2 妊娠ラットにおける^{3}H-PGE_2単回静脈内投与時の血中濃度［添付資料4.2.2.2-2］ 10
2.6.4.3.3 妊娠ラットにおける^{3}H-PGE_2単回経膣投与時の血中濃度［添付資料4.2.2.2-3］ 11
2.6.4.3.4 妊娠ラットにおける^{3}H-PGE_2単回経膣投与時の血中濃度：線形性［添付資料4.2.2.2-4］ 12
2.6.4.3.5 雌イヌにおける^{3}H-PGE_2単回経膣投与時の血中濃度［添付資料4.2.2.2-5］ 13
2.6.4.4 分布 14
2.6.4.4.1 雌ラットにおける^{3}H-PGE_2単回静脈内投与時の組織中放射能濃度及び全身オートラジオグラフィ［添付資料4.2.2.2-1］ 14
2.6.4.4.2 妊娠ラットにおける^{3}H-PGE_2単回静脈内投与時の組織中放射能濃度及び全身オートラジオグラフィ［添付資料4.2.2.2-2］ 17
2.6.4.4.3 妊娠ラットにおける^{3}H-PGE_2単回経膣投与時の組織中放射能濃度及び全身オートラジオグラフィ［添付資料4.2.2.2-3］ 20
2.6.4.4.4 妊娠ラットにおける^{3}H-PGE_2単回経膣投与時の投与局所におけるオートラジオグラフィ［添付資料4.2.2.3-1］ 22
2.6.4.4.5 妊娠ラットにおける^{3}H-PGE_2単回経膣投与時の生殖臓器におけるマイクロオートラジオグラフィ［添付資料4.2.2.3-2］ 22
2.6.4.5 代謝 23
2.6.4.5.1 妊娠ラットにおける^{3}H-PGE_2単回経膣投与時の代謝物組成［添付資料4.2.2.4-1］ 24
2.6.4.6 排泄 25
2.6.4.6.1 雌ラットにおける^{3}H-PGE_2単回静脈内投与時の糞尿及び胆汁排泄［添付資料4.2.2.2-1］ 25
2.6.4.6.2 妊娠ラットにおける^{3}H-PGE_2単回静脈内投与時の糞尿排泄［添付資料4.2.2.2-2］ 25
2.6.4.6.3 妊娠ラットにおける^{3}H-PGE_2単回経膣投与時の糞尿排泄［添付資料4.2.2.2-3］ 26
2.6.4.6.4 雌イヌにおける^{3}H-PGE_2単回経膣投与時の糞尿排泄［添付資料4.2.2.2-5］ 26
2.6.4.7 薬物動態学的薬物相互作用 26
2.6.4.8 その他の薬物動態試験 26
2.6.4.8.1 ペッサリーからのPGE_2の放出率 26
2.6.4.8.1.1 妊娠ラットにおける経膣投与時のPGE_2含有ペッサリーからのPGE_2の放出率［添付資料4.2.2.7-1］ 26
2.6.4.8.1.2 雌イヌにおける経膣投与時のPGE_2含有ペッサリーからのPGE_2の放出率［添付資料4.2.2.7-2］ 27

2.6.4.8.2 親水性ポリマーの吸収、分布、排泄 27
2.6.4.8.2.1 雄有色ラットにおける^{14}C-Megramer顆粒混餌投与時の全身オートラジオグラフィ［添付資料4.2.2.7-3］ 27
2.6.4.8.2.2 雌雄イヌにおける^{14}C-Megramer顆粒単回経口投与時の吸収及び排泄［添付資料4.2.2.7-4］ 27
2.6.4.8.2.3 親水性ポリマーの代謝 28
2.6.4.9 考察及び結論 28
2.6.4.10 図表 29
2.6.4.11 参考文献 29

表の目次

表 2.6.4-1 薬物動態試験の一覧 6
表 2.6.4-2 雌ラットにおける ^{3}H-PGE$_2$ 単回静脈内投与時の薬物動態パラメータ 10
表 2.6.4-3 妊娠ラットにおける ^{3}H-PGE$_2$ 単回静脈内投与時の薬物動態パラメータ 11
表 2.6.4-4 妊娠ラットにおける ^{3}H-PGE$_2$ 単回静脈内投与時の湿及び乾燥血漿サンプルの放射能濃度 11
表 2.6.4-5 妊娠ラットにおける ^{3}H-PGE$_2$ 単回静脈内投与時の薬物動態パラメータ 13
表 2.6.4-6 雌イヌにおける ^{3}H-PGE$_2$ 単回経腟投与時の薬物動態パラメータ 14
表 2.6.4-7 雌ラットにおける ^{3}H-PGE$_2$ 単回静脈内投与時の組織中放射能濃度 16
表 2.6.4-8 雌ラットにおける ^{3}H-PGE$_2$ 単回静脈内投与時の血漿中タンパク結合率 17
表 2.6.4-9 雌ラットにおける ^{3}H-PGE$_2$ 単回静脈内投与時の血球移行率 17
表 2.6.4-10 妊娠ラットにおける ^{3}H-PGE$_2$ 単回静脈内投与時の組織中放射能濃度（その 1） 18
表 2.6.4-11 妊娠ラットにおける ^{3}H-PGE$_2$ 単回静脈内投与後の血漿中タンパク結合率 19
表 2.6.4-12 妊娠ラットにおける ^{3}H-PGE$_2$ 単回静脈内投与後の血球移行率 19
表 2.6.4-13 妊娠ラットにおける ^{3}H-PGE$_2$ 単回経腟投与時の組織中放射能濃度（その 1） 20
表 2.6.4-14 妊娠ラットにおける ^{3}H-PGE$_2$ 単回経腟投与時の血漿中タンパク結合率 21
表 2.6.4-15 妊娠ラットにおける ^{3}H-PGE$_2$ 経腟投与時の血球移行率 22
表 2.6.4-16 妊娠ラットにおける ^{3}H-PGE$_2$ 単回経腟投与後 1 時間の生殖器官の組織中放射能濃度 23
表 2.6.4-17 妊娠ラットにおける ^{3}H-PGE$_2$ 単回経腟投与後 4 時間の生殖器官の組織中放射能濃度 23
表 2.6.4-18 妊娠ラットにおける ^{3}H-PGE$_2$ 単回経腟投与後 6 時間の生殖器官の組織中放射能濃度 23
表 2.6.4-19 妊娠ラットにおける ^{3}H-PGE$_2$ 単回経腟投与時の代謝物組成 25
表 2.6.4-20 妊娠ラットにおける経腟投与時の PGE$_2$ 含有ペッサリーからの PGE$_2$ の放出率 26
表 2.6.4-21 雌イヌにおける経腟投与時の PGE$_2$ 含有ペッサリーからの PGE$_2$ 放出率 27
表 2.6.4-22 雌雄イヌにおける ^{14}C-Megramer 顆粒単回経口投与時の糞尿排泄率 28

図の目次

図 2.6.4-1 [11β-^{3}H] PGE$_2$（^{3}H-PGE$_2$）の構造式 7
図 2.6.4-2 雌ラットにおける ^{3}H-PGE$_2$ 単回静脈内投与時の血液及び血漿中放射能濃度推移 10
図 2.6.4-3 妊娠ラットにおける ^{3}H-PGE$_2$ 単回経腟投与時の血液及び血漿中放射能濃度推移 12
図 2.6.4-4 妊娠ラットにおける ^{3}H-PGE$_2$ 単回経腟投与時の血液中放射能濃度推移 13

図 2.6.4-5　雌イヌにおける ^{3}H-PGE_2 単回経腟投与時の血液及び血漿中放射能濃度推移.....14
図 2.6.4-6　PGE_2 の代謝経路.....24

略号・用語の定義一覧

略号	省略していない表現又は定義	
AUC_{0-t}	Area under the blood/plasma concentration-time curve from 0 to t hours	投与後 0～t 時間までの血液/血漿中濃度時間曲線下面積
C_{max}	Maximum blood/plasma concentration	最高血液/血漿中濃度
CMC-Na	Sodium Carboxymethyl Cellulose	カルボキシメチルセルロースナトリウム
DMDI	Dicyclohexylmethane-4,4'-diisocyanate	ジシクロヘキシルメタン 4,4'-ジイソシアナート
HPLC	High performance liquid chromatography	高速液体クロマトグラフィ
HT	1,2,6-Hexanetriol	1,2,6-ヘキサントリオール
i.v.	Intravenous administration	静脈内投与
PGA_m	13, 14-dihydro-15-keto-prostaglandin A_2	13, 14-ジヒドロ-14-ケトプロスタグランジン A_2
PEG	Polyethylene glycol	ポリエチレングリコール
PGB_2	Prostaglandin B_2	プロスタグランジン B_2
PGE_2	Prostaglandin E_2	プロスタグランジン E_2
PGE_m	13, 14-dihydro-15-keto-prostaglandin E_2	13, 14-ジヒドロ-15-ケトプロスタグランジン E_2
T_{max}	Time to peak blood/plasma concentration	最高血液/血漿中濃度到達時間
$t_{1/2}$	Elimination half-life	消失半減期
WBA	Whole body autoradiography	全身オートラジオグラフィ

2.6.4.1 まとめ

2.6.4.1.1 PGE_2

本剤は、有効成分としてプロスタグランジン E_2（PGE_2）10 mg を含有する親水性ポリマーと膣からの除去を容易にするポリエステル製取り出し用ネットで構成されている。

実施した薬物動態試験の一覧を表 2.6.4-1 に示す。

表 2.6.4-1 薬物動態試験の一覧

Study type	Species	Route of administration	Test item	Analytes	Module number
Absorption	Female rat	i.v.	^{3}H-PGE_2 solution	Radioactivity in blood, plasma	[4.2.2.2-1]
	Pregnant rat	i.v.	^{3}H-PGE_2 solution	Radioactivity in blood, plasma	[4.2.2.2-2]
	Pregnant rat	Intravarginal	^{3}H-PGE_2 pessary	Radioactivity in blood, plasma	[4.2.2.2-3]
	Pregnant rat	Intravarginal	^{3}H-PGE_2 pessary	Radioactivity in blood (Linearity)	[4.2.2.2-4]
	Female dog	Intravarginal	^{3}H-PGE_2 pessary	Radioactivity in blood, plasma	[4.2.2.2-5]
Distribution	Female rat	i.v.	^{3}H-PGE_2 solution	Radioactivity in tissues, WBA	[4.2.2.2-1]
	Pregnant rat	i.v.	^{3}H-PGE_2 solution	Radioactivity in tissues, WBA	[4.2.2.2-2]
	Pregnant rat	Intravarginal	^{3}H-PGE_2 pessary	Radioactivity in tissues, WBA	[4.2.2.2-3]
	Pregnant rat	Intravarginal	^{3}H-PGE_2 pessary	WBA	[4.2.2.3-1]
	Pregnant rat	Intravarginal	^{3}H-PGE_2 pessary	Radioactivity in rocal tissues, WBA	[4.2.2.3-2]
Metabolism	Pregnant rat	Intravarginal	^{3}H-PGE_2 pessary	Metabolites in blood, tissues	[4.2.2.4-1]
Excretion	Female rat	i.v.	^{3}H-PGE_2 solution	Radioactivity in urine, feces and bile	[4.2.2.2-1]
	Pregnant rat	i.v.	^{3}H-PGE_2 solution	Radioactivity in urine and feces	[4.2.2.2-2]
	Pregnant rat	Intravarginal	^{3}H-PGE_2 pessary	Radioactivity in urine and feces	[4.2.2.2-3]
	Female dog	Intravarginal	^{3}H-PGE_2 pessary	Radioactivity in urine and feces	[4.2.2.2-5]
Others					
Release rate	Pregnant rat	Intravarginal	PGE_2 pessary	Remaining amount of PGE_2 in pessary	[4.2.2.7-1]
	Female dog	Intravarginal	PGE_2 pessary	Remaining amount of PGE_2 in pessary	[4.2.2.7-2]
Hydrogel polymer	Male pigmented rat	Oral by diet mix	^{14}C-Megramer granules	WBA	[4.2.2.7-3]
	Male and female dog	Oral	^{14}C-Megramer granules	Radioactivity in plasma, urine and feces	[4.2.2.7-4]

PGE_2 の薬物動態試験は、雌ラット、妊娠ラット及び雌イヌを用いて、いずれも *in vivo* で実施した。^{3}H で標識した PGE_2（^{3}H-PGE_2）を、静脈内投与又は経膣投与し、血液及び血漿中放射能濃度、組織中放射能濃度、オートラジオグラフィ、糞尿排泄、胆汁排泄を評価した。なお、経膣投与では、親水性ポリマーに ^{3}H-PGE_2 又は PGE_2 を添加したものをペッサリーとして使用した。ペッサリーからの放出速度については、妊娠ラット及び雌イヌに非標識の PGE_2 を含有するペッサリーを膣内投与し、異なる用量、期間における PGE_2 残存量を測定することで評価した。

雌ラット及び妊娠ラットに ^{3}H-PGE_2 を静脈内投与した時、放射能は血液及び血漿から速やかに消失した。放射能は肝臓、腎臓、消化管といった排泄臓器に高濃度で分布した。放射能の胎盤移行性は低かった。妊娠ラット及び雌イヌに ^{3}H-PGE_2 を経膣投与した時、血液及び血漿中放射能濃度は、投与後 1.7 時間から 4 時間にピークとなり、その後消失した。妊娠ラットに 3 用量の ^{3}H-PGE_2 を経膣投与した

時、血液中放射能の C_{max} 及び AUC_{0-12} は線形性を示した。経膣投与後、放射能は投与部位である膣や子宮頸部に高濃度で分布した。子宮組織や子宮平滑筋に放射能は分布せず、その他、胎盤や胎児を含む多くの組織には、わずかな放射能しか認められなかった。ペッサリー除去後、放射能は生殖器官から速やかに消失した。

PGE_2 は内因性物質であり、多くの組織で生合成され、その局所で作用した後に速やかに不活化される。ヒトにおいては、脱水素酵素（prostaglandin 15-OH dehydrogenase）により 15 位のケト化を受けた後、13 位が還元され、13, 14-ジヒドロ-15-ケトプロスタグランジン E_2（PGE_m）に代謝される。その後さらにβ酸化、ω酸化を受け、ジカルボン酸型代謝物となる。局所で生合成又は作用した PGE_2 は、肺循環の初回通過の間に約 95%が不活化される。妊娠ラットに ^{3}H-PGE_2 を経膣投与し血漿、組織の代謝物を評価したところ、総放射能濃度は血漿に比べて子宮頸部で 100 倍以上、PGE_2 画分の放射能濃度は血漿に比べ子宮頸部で 1000 倍以上高かった。雌ラット及び妊娠ラットに ^{3}H-PGE_2 を静脈内投与した時、また、妊娠ラット及び雌イヌに ^{3}H-PGE_2 を経膣投与した時、いずれも放射能は主に尿中に排泄された。雌ラットに ^{3}H-PGE_2 を静脈内投与した時、投与量の一部は胆汁排泄された。

妊娠ラットに PGE_2 を含有するペッサリーを膣内投与した時、投与後 9 時間までにほぼ全ての PGE_2 が放出された。雌イヌに PGE_2 を含有するペッサリーを膣内投与した時、投与後 4 時間までに 90%以上、投与後 8 時間までにほぼ全ての PGE_2 が放出された。

^{3}H-PGE_2 は Amersham 社から購入した PGE_2 分子の 11β 位がトリチウム標識されている標識体を用いた。

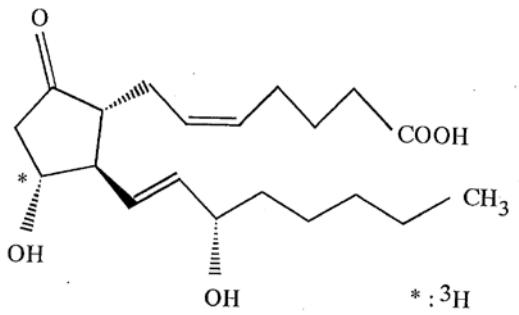


図 2.6.4-1　[11β-^{3}H] PGE_2（^{3}H-PGE_2）の構造式

2.6.4.1.2　親水性ポリマー

親水性ポリマーの薬物動態は、本剤の親水性ポリマーと同様に高分子ポリエチレングリコール（PEG）により構成される Megramer 顆粒を ^{14}C で放射性標識した ^{14}C-Megramer 顆粒を用いて評価した。雄有色ラットに ^{14}C-Megramer 顆粒を混餌投与して、全身オートラジオグラフィにより吸収、分布を評価した。また、雌雄イヌに ^{14}C-Megramer 顆粒を経口投与して、吸収、排泄を評価した。

ラットに ^{14}C-Megramer 顆粒を混餌投与した時、放射能は消化管中のみに検出され、他の組織では認められなかった。イヌに ^{14}C-Megramer 顆粒を経口投与した時、血漿や尿に放射能はほとんど検出されず、放射能のほぼ全てが糞中に排泄された。

以上より、本剤に使用される親水性ポリマーは生分解されず、ほとんど吸収されないことが示された。

2.6.4.1.3 ポリエステル製取り出し用ネット

ポリエステル製取り出し用ネットは不活性かつ非生分解性な医療用のネットであり、薬物動態試験は実施していない。

2.6.4.2 分析法

2.6.4.2.1 PGE_2

ラットに ^{3}H-PGE_2 を投与した試験における血液、血漿及び各種組織中の放射能濃度の測定では、血液、血漿、ホモジナイズした組織、アセトニトリル溶液で処理したペッサリー抽出液及び 2 M NaOH で 48 時間 60℃処理しホモジナイズした屍体を調製した。尿はケージ洗浄液でケージ内から回収し、糞は洗浄液を添加し、ホモジナイズした。調製した試料は少量分取し、12 時間以上乾燥させた。乾燥後の試料を自動試料燃焼装置（Aloka）中で燃焼させ、Monophase（Packard）にトラップした ^{3}H を液体シンチレーションカウンターにより測定した。

ラットに ^{3}H-PGE_2 を投与した試験におけるオートラジオグラフィでは、ドライアイスヘキサンで凍結させた組織及び屍体を 5%カルボキシメチルセルロースナトリウム（CMC-Na）に包埋し、切片を作製した。切片はイメージングプレートに最長 40 日間露出し、BAS2000II（Fuji Photo Film）を用いて画像を得た。マイクロオートラジオグラフィでは、液体窒素で凍結させた組織から切片を作製し、乳剤処理されたスライドガラスに貼り付け、7 日間 10℃以下で露出させた。露出後、メチレンブルー/フクシン染色し、スライド上の銀粒子密度を評価した。

ラットに ^{3}H-PGE_2 を投与した試験における代謝物組成の分析では、各組織に 2 倍量のクエン酸緩衝液を添加しホモジナイズした。尿はエタノール中で回収した。試料に酢酸ナトリウム、エタノール及びクロロホルムを添加し、攪拌後遠心分離し、有機層及び水層を得た。PGE_2、PGE_m、プロスタグランジン B_2（PGB_2）及び 13, 14-ジヒドロ-14-ケトプロスタグランジン A_2（PGA_m）標品を混和し、窒素ガス蒸気下で蒸発させ、その残渣をメタノールに溶解させたものを標準溶液とした。有機層及び水層も同様に蒸発させ、その残渣を標準溶液に溶解し、Radio-高速液体クロマトグラフィ（HPLC）分析に供した。サンプルの放射能量は液体シンチレーションカウンターで測定し、HPLC での放射能量は UV により確認した。

イヌに ^{3}H-PGE_2 を投与した試験における血液、血漿及び各種組織中の放射能濃度の測定では、血液、血漿及びホモジナイズした組織及び糞を調製した。調製した試料は少量分取し、12 時間以上乾燥させた。乾燥後の試料を自動試料燃焼装置（Aloka）中で燃焼させ、Monophase（Packard）にトラップした ^{3}H を液体シンチレーションカウンターにより測定した。水でケージから回収した尿及びアセトニトリ

ル溶液で処理したペッサリー抽出液は、Insta-Gel と混和した後、放射能量を液体シンチレーションカウンターで測定した。

ラット及びイヌに非標識の PGE_2 を含有するペッサリーを投与した試験におけるペッサリー中の PGE_2 含量の測定では、アセトニトリル溶液でペッサリー抽出液を調製し、HPLC で測定した。

2.6.4.2.2 親水性ポリマー

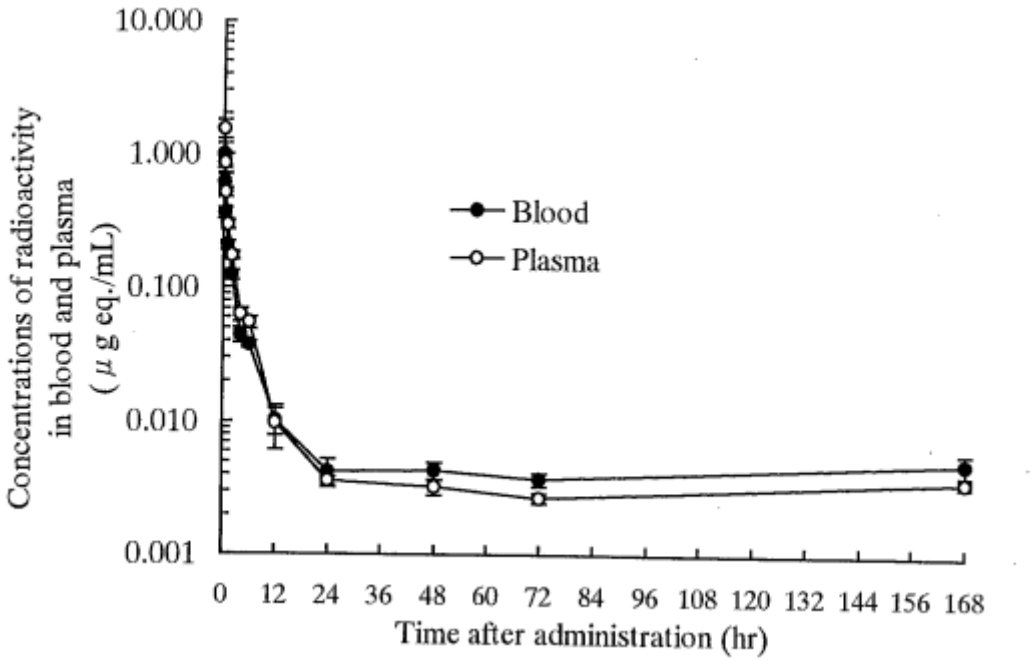
ラットに ^{14}C-Megramer 顆粒を投与した試験におけるオートラジオグラフィでは、矢状切片（20 µm）を作製し、オートラジオグラフィ用切片接着テープに貼り付けた。切片は、少なくとも 2 日間、−20℃のクライオミクロトーム中で昇華させて乾燥させた。乾燥後、器官／組織毎に 3 つの切片を Osray M3 フィルム（Agfa-Gevaert）に設置し、最長 40 日間まで露出した。露出期間の終了時にフィルムを G150 現像液（Agfa-Gevaert）で現像し、水道水の流水中での洗浄後、乾燥させた。

イヌに ^{14}C-Megramer 顆粒を投与した試験における血漿、糞尿中の放射能濃度の測定では、尿、血漿、ケージ洗浄液及びインキュベーション液より試料を 2 回繰り返して採取し、Pico-fluor 30 シンチラントを添加して Denley Tracor Analytic Mark III 液体シンチレーションカウンターにより ^{14}C-放射能を測定した。計数効率は、外部標準チャネル比法により求めた。凍結した糞便試料は、解凍して水に懸濁し、ホモジナイズした。ピペットによりコンバスト・コーンに少量分取した後、一晩乾燥させた。次に、乾燥後の試料を Packard Tricarb 306 Sample Oxidiser 中で燃焼させた。生じた $^{14}CO_2$ を Carbo-Sorb にトラップし、Permo-fluor V シンチラントを加えた。Tracor Analytic Mark III シンチレーションカウンターを用いて ^{14}C 放射能を測定し、得られた結果を酸化効率で補正した。

2.6.4.3 吸収及び血中濃度

2.6.4.3.1 雌ラットにおける ^{3}H-PGE_2 単回静脈内投与時の血中濃度［添付資料 4.2.2.2-1］

雌 Wistar ラット（3 匹）に ^{3}H-PGE_2 生理食塩水溶液を 0.4 mg/6.16 MBq/kg の用量で単回静脈内投与した。投与後 168 時間まで経時的に血液及び血漿中放射能濃度を測定した。血液及び血漿中放射能は投与後 24 時間まで速やかに消失した（図 2.6.4-2）。投与後 24 時間までの血液及び血漿中放射能の $t_{1/2}$ はそれぞれ 5.76 及び 4.68 時間であった。投与後 24 時間までの血漿中放射能の $AUC_{0\text{-}24}$ は血液に比べて 1.4 倍高かった（表 2.6.4-2）。



Mean ± S.D.(n=3)

図 2.6.4-2　　雌ラットにおける ^{3}H-PGE$_2$ 単回静脈内投与時の血液及び血漿中放射能濃度推移

表 2.6.4-2　　雌ラットにおける ^{3}H-PGE$_2$ 単回静脈内投与時の薬物動態パラメータ

PK parameter	Blood	Plasma
$AUC_{0\text{-}168}$ (μg eq·h/mL)	1.66	1.88
$AUC_{0\text{-}24}$ (μg eq·h/mL)	1.04	1.43
$AUC_{0\text{-}\infty}$ [a] (μg eq·h/mL)	1.07	1.45
$t_{1/2}$ [a] (h)	5.76	4.68

Mean (n=3)
a) calculated from the data of 0.083-24 hr

2.6.4.3.2　　妊娠ラットにおける ^{3}H-PGE$_2$ 単回静脈内投与時の血中濃度［添付資料 4.2.2.2-2］

妊娠 19 日目の雌 Wistar ラット（3 匹）に ^{3}H-PGE$_2$ 生理食塩水溶液を 0.4 mg/6.16 MBq/kg の用量で単回静脈内投与した。投与後 24 時間まで経時的に血液及び血漿中放射能濃度を測定した。投与後、血液及び血漿中放射能は速やかに消失した。投与後 24 時間までの血液及び血漿中放射能の $t_{1/2}$ はそれぞれ 5.91 及び 4.68 時間であった（表 2.6.4-3）。血漿サンプルは全ての採血時点で湿サンプルと乾燥サンプルの放射能濃度を比較したが、それらはほぼ同じ値であった。従って、生体内において ^{3}H-PGE$_2$ からトリチウム水はほとんど生成していないことが確認された（表 2.6.4-4）。

表 2.6.4-3　妊娠ラットにおける ^{3}H-PGE$_2$ 単回静脈内投与時の薬物動態パラメータ

PK parameter	Blood	Plasma
$AUC_{0\text{-}24}$ (μg eq·h/mL)	1.34	1.62
$AUC_{0\text{-}inf}$ (μg eq·h/mL)	1.38	1.65
$t_{1/2}$ (h)	5.91	4.93

Mean (n=3)

表 2.6.4-4　妊娠ラットにおける ^{3}H-PGE$_2$ 単回静脈内投与時の湿及び乾燥血漿サンプルの放射能濃度

Time after administration (h)	Concentration of radioactivity in plasma (μg eq /mL)	
	Wet sample [1)]	Dry sample [2)]
0.083	1.09 ± 0.10	1.09 ± 0.10
0.25	0.87 ± 0.12	0.86 ± 0.12
0.5	0.57 ± 0.05	0.57 ± 0.05
1	0.53 ± 0.04	0.53 ± 0.04
2	0.19 ± 0.03	0.19 ± 0.03
4	0.07 ± 0.00	0.07 ± 0.00
6	0.05 ± 0.02	0.05 ± 0.02
12	0.01 ± 0.00	0.01 ± 0.00
24	0.00 ± 0.00	0.00 ± 0.00

Mean ± S.D.(n=3)
1) After sampling, sample was cryopreserved.
2) After sampling, sample was evaporated to dryness under reduced pressure.

2.6.4.3.3　妊娠ラットにおける ^{3}H-PGE$_2$ 単回経腟投与時の血中濃度［添付資料 4.2.2.2-3］

妊娠 19 日目の雌 Wistar ラット（3 匹）に ^{3}H-PGE$_2$ を含有するペッサリーを 0.21 mg/4.93 MBq の用量で単回経腟投与した。投与 12 時間後にペッサリーを取り外した。投与後 24 時間まで経時的に血液及び血漿中放射能濃度を測定した。血液及び血漿中放射能濃度は投与後 2～4 時間で C_{max} に達し、その後消失した（図 2.6.4-3）。ペッサリー除去後から投与後 24 時間までの血液及び血漿中放射能の $t_{1/2}$ はそれぞれ 5.7 及び 5.8 時間であった。

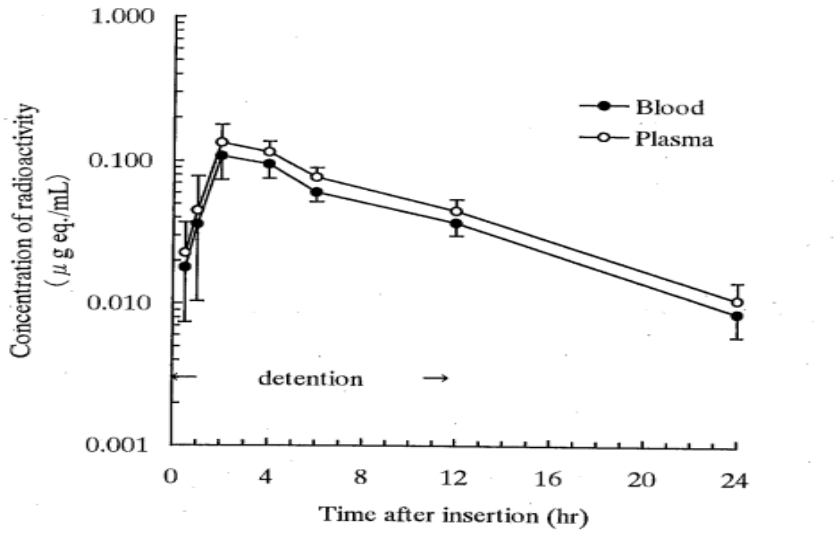
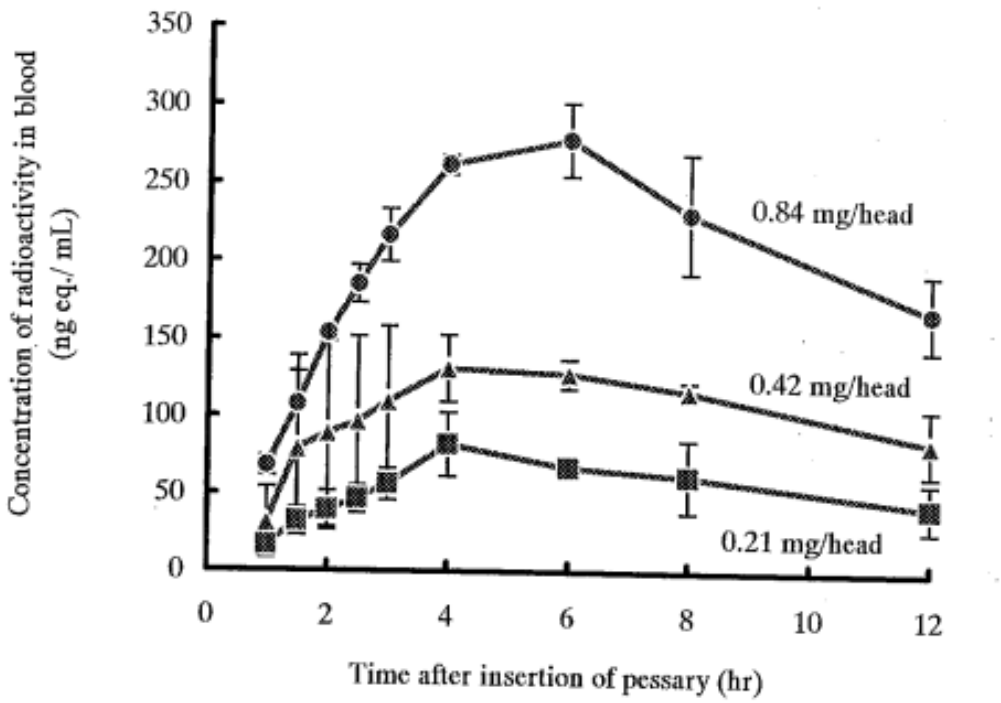


図 2.6.4-3　　妊娠ラットにおける ^{3}H-PGE$_2$ 単回経腟投与時の血液及び血漿中放射能濃度推移

2.6.4.3.4　　妊娠ラットにおける ^{3}H-PGE$_2$ 単回経腟投与時の血中濃度：線形性［添付資料 4.2.2.2-4］

妊娠 19 日目の雌 Wistar ラット（3 匹／群）に ^{3}H-PGE$_2$ を含有するペッサリー（0.21、0.42 及び 0.84 mg/5.50 MBq）を単回経腟投与し、吸収の線形性を検討した。投与後 12 時間まで経時的に血液中放射能濃度を測定した。C_{max} 及び $AUC_{0\text{-}12}$ はいずれも用量にほぼ比例して増加し、線形性が認められた（図 2.6.4-4、表 2.6.4-5）。ペッサリーを除去した 12 時間後までに 94.4%～96.9%の放射能が放出された。



■: 0.21 mg/animal, ▲: 0.42 mg/animal, ●: 0.84 mg/animal
Mean ± S.D.(n=3)

図 2.6.4-4　　妊娠ラットにおける ^{3}H-PGE$_2$ 単回経腟投与時の血液中放射能濃度推移

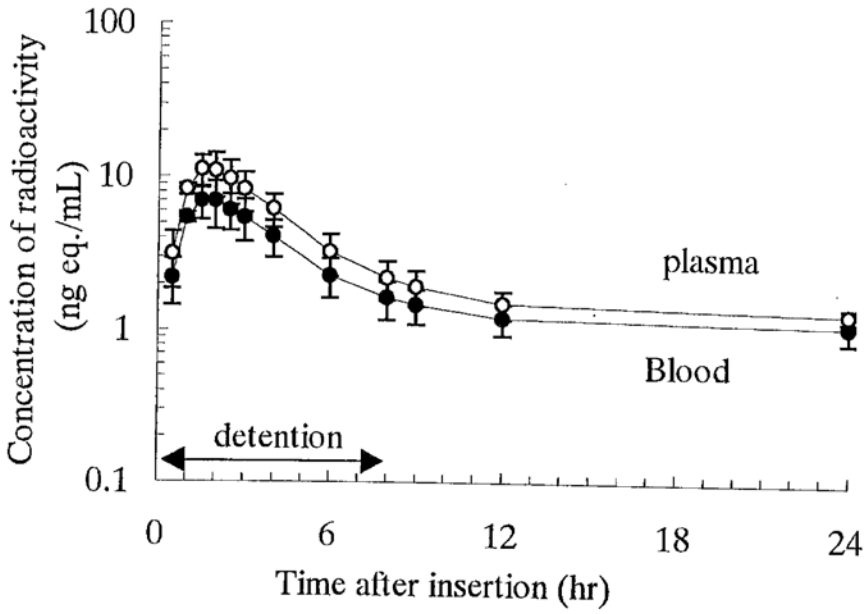
表 2.6.4-5　　妊娠ラットにおける ^{3}H-PGE$_2$ 単回静脈内投与時の薬物動態パラメータ

PK parameter	0.21 mg/head	0.42 mg/head	0.84 mg/head
C_{max} (ng/mL)	86.09 ± 16.76	138.07 ± 23.80	281.18 ± 18.39
$AUC_{0\text{-}12}$ (ng eq·h/mL)	642.34 ± 73.57	1209.19 ± 212.14	2415.48 ± 190.10
Percentage of radioactivity released from pessary	96.9 ± 1.2	96.0 ± 2.3	94.4 ± 3.1

Mean ± S.D. (n=3)

2.6.4.3.5　　雌イヌにおける ^{3}H-PGE$_2$ 単回経腟投与時の血中濃度［添付資料 4.2.2.2-5］

雌ビーグル犬（3 匹）に ^{3}H-PGE$_2$ を含有するペッサリーを 0.3 mg/63.7 MBq の用量で単回経腟投与した。投与 8 時間後にペッサリーを取り外した。投与後 24 時間まで経時的に血液及び血漿中放射能濃度を測定した。血液及び血漿中放射能濃度はいずれも投与後 1.7 時間で C_{max} に達し、その後消失した。血液及び血漿中放射能濃度の C_{max} はそれぞれ 7.2、11.3 ng eq/mL、$AUC_{0\text{-}24}$ はそれぞれ 49.3、69.4 ng eq·h/mL であった。ペッサリーを除去した 8 時間後までに 98.2%の放射能が放出された（図 2.6.4-5、表 2.6.4-6）。



Mean±S.D.(n=3)

図 2.6.4-5　　雌イヌにおける ^{3}H-PGE$_2$ 単回経腟投与時の血液及び血漿中放射能濃度推移

表 2.6.4-6　　雌イヌにおける ^{3}H-PGE$_2$ 単回経腟投与時の薬物動態パラメータ

PK parameter	Blood	Plasma
C_{max} (ng eq/mL)	7.2 ± 2.2	11.3 ± 3.0
T_{max} (h)	1.7 ± 0.3	1.7 ± 0.3
$AUC_{0\text{-}24}$ (ng eq·h/mL)	49.3 ± 11.7	69.4 ± 15.5
Release from pessary (%)	98.2 ± 1.6	

Mean ± S.D. (n=3)

2.6.4.4　分布

2.6.4.4.1　雌ラットにおける ^{3}H-PGE$_2$ 単回静脈内投与時の組織中放射能濃度及び全身オートラジオグラフィ［添付資料 4.2.2.2-1］

雌 Wistar ラット（計 12 匹）に ^{3}H-PGE$_2$ 生理食塩水溶液を 0.4 mg/6.16 MBq/kg の用量で単回静脈内投与した。投与後 0.25、1、4 及び 12 時間の 4 時点において各時点 3 匹の組織中放射能濃度を測定した。投与後 0.25 時間の組織中放射能濃度は、肝臓及び腎臓で高い値を示し、血漿に対しそれぞれ 1.8 及び 8.6 倍であった。膀胱及び腟の放射能濃度は血漿と同程度であった。多くの組織において放射能濃度は速やかに消失した。一方、大腸においては投与後 4 時間にピークとなり、その後消失した（表 2.6.4-7）。

雌 Wistar ラット（1 匹）に ^{3}H-PGE$_2$ 生理食塩水溶液を 0.4 mg/11.72 MBq/kg の用量で単回静脈内投与した。投与後 15 分後にラットを屠殺し、全身オートラジオグラフィを測定した。肝臓、腎臓、肺、及び小腸内容物で血液中より高濃度の放射能が認められた。

In vivo における放射能の血漿タンパクへの結合率は、投与後 5 分から 6 時間まで、限外濾過法により評価した。血漿中タンパク結合率は 76.0%～95.2%であった（表 2.6.4-8）。

In vivo における放射能の血球移行率は、投与後 5 分から 168 時間まで評価した。血球移行率は投与後 6 時間まで約 10%～20%で推移し、その後時間の経過とともに増加し、投与後 72 時間で 57.3%であった（表 2.6.4-9）。

表 2.6.4-7　雌ラットにおける ^{3}H-PGE$_2$ 単回静脈内投与時の組織中放射能濃度

Tissues	Concentration (μg eq /g or mL)			
	0.25 h	1 h	4 h	12 h
Blood	0.61 ± 0.09 (0.7)	0.21 ± 0.01 (0.7)	0.04 ± 0.01 (0.7)	0.01 ± 0.00 (1.1)
Plasma	0.85 ± 0.13 (1.0)	0.29 ± 0.02 (1.0)	0.06 ± 0.01 (1.0)	0.01 ± 0.00 (1.0)
Brain	0.02 ± 0.00 (0.0)	0.00 ± 0.00 (0.0)	0.00 ± 0.00 (0.0)	<D.L.
Hypophysis	0.17 ± 0.03 (0.2)	0.06 ± 0.01 (0.2)	0.01 ± 0.00 (0.2)	<D.L.
Eye ball	0.04 ± 0.01 (0.0)	0.02 ± 0.00 (0.1)	0.00 ± 0.00 (0.1)	0.00 ± 0.00 (0.1)
Harderian gland	0.11 ± 0.01 (0.1)	0.03 ± 0.00 (0.1)	0.01 ± 0.00 (0.1)	0.00 ± 0.00 (0.2)
Submaxillary gland	0.14 ± 0.04 (0.2)	0.03 ± 0.00 (0.1)	0.01 ± 0.00 (0.1)	0.00 ± 0.00 (0.2)
Parotid gland	0.18 ± 0.04 (0.2)	0.03 ± 0.01 (0.1)	0.01 ± 0.00 (0.1)	0.00 ± 0.00 (0.2)
Thyroid	0.11 ± 0.02 (0.1)	0.04 ± 0.01 (0.1)	0.01 ± 0.00 (0.2)	<D.L.
Thymus	0.06 ± 0.01 (0.1)	0.02 ± 0.00 (0.1)	0.00 ± 0.00 (0.1)	0.00 ± 0.00 (0.1)
Trachea	0.17 ± 0.02 (0.2)	0.06 ± 0.01 (0.2)	0.01 ± 0.00 (0.2)	0.00[a)] (0.3)
Diaphragm	0.08 ± 0.01 (0.1)	0.02 ± 0.00 (0.1)	0.01 ± 0.00 (0.1)	0.00 ± 0.00 (0.2)
Thoracic aorta	0.08 ± 0.04 (0.1)	0.03 ± 0.01 (0.1)	0.01 ± 0.00 (0.1)	<D.L.
Bone marrow	0.13 ± 0.01 (0.2)	0.05 ± 0.01 (0.2)	0.01 ± 0.00 (0.2)	0.00[a)] (0.3)
Esophagus	0.14 ± 0.01 (0.2)	0.08 ± 0.07 (0.3)	0.01 ± 0.00 (0.2)	0.00 ± 0.00 (0.2)
Heart	0.16 ± 0.04 (0.2)	0.05 ± 0.00 (0.2)	0.01 ± 0.00 (0.2)	<D.L.
Liver	1.56 ± 0.31 (1.8)	0.40 ± 0.11 (1.4)	0.06 ± 0.00 (0.9)	0.01 ± 0.00 (0.8)
Lung	0.28 ± 0.03 (0.3)	0.09 ± 0.01 (0.3)	0.03 ± 0.01 (0.5)	0.01 ± 0.00 (1.4)
Spleen	0.08 ± 0.01 (0.1)	0.02 ± 0.00 (0.1)	0.01 ± 0.00 (0.1)	0.00 ± 0.00 (0.3)
Kidney	7.33 ± 1.73 (8.6)	0.70 ± 0.09 (2.4)	0.10 ± 0.01 (1.6)	0.02 ± 0.00 (2.6)
Adrenal	0.12 ± 0.03 (0.1)	0.04 ± 0.00 (0.1)	0.01 ± 0.00 (0.2)	0.00 ± 0.00 (0.2)
Pancreas	0.14 ± 0.04 (0.2)	0.03 ± 0.01 (0.1)	0.01 ± 0.00 (0.1)	0.00 ± 0.00 (0.2)
Urinary bladder	0.99 ± 0.15 (1.2)	0.48 ± 0.16 (1.6)	0.02 ± 0.00 (0.4)	0.00 ± 0.00 (0.5)
Muscle	0.05 ± 0.02 (0.1)	0.01 ± 0.00 (0.0)	0.00 ± 0.00 (0.1)	0.00 ± 0.00 (0.1)
Fat	0.03 ± 0.01 (0.0)	0.01 ± 0.00 (0.0)	0.00 ± 0.00 (0.1)	0.00 ± 0.00 (0.1)
Brown fat	0.21 ± 0.11 (0.2)	0.03 ± 0.01 (0.1)	0.01 ± 0.00 (0.1)	0.00 ± 0.00 (0.3)
Stomach	0.13 ± 0.03 (0.2)	0.09 ± 0.08 (0.3)	0.02 ± 0.00 (0.3)	<D.L.
Small intestine	0.45 ± 0.02 (0.5)	0.45 ± 0.13 (1.5)	0.03 ± 0.01 (0.4)	0.00[a)] (0.4)
Colon	0.17 ± 0.03 (0.2)	0.09 ± 0.01 (0.3)	0.31 ± 0.16 (4.9)	0.02 ± 0.00 (2.5)
Ovary	0.21 ± 0.04 (0.2)	0.07 ± 0.01 (0.2)	0.02 ± 0.00 (0.3)	0.00 ± 0.00 (0.3)
Uterus	0.29 ± 0.09 (0.3)	0.09 ± 0.02 (0.3)	0.03 ± 0.00 (0.4)	<D.L.
Cervix uteri	0.30 ± 0.13 (0.3)	0.14 ± 0.07 (0.5)	0.01 ± 0.00 (0.2)	0.00[a)] (0.2)
Vagina	0.84 ± 0.52 (1.0)	0.38 ± 0.26 (1.3)	0.01 ± 0.00 (0.2)	0.00 ± 0.00 (0.3)
Skin	0.19 ± 0.03 (0.2)	0.05 ± 0.00 (0.2)	0.01 ± 0.00 (0.2)	0.00 ± 0.00 (0.3)
% of dose				
Gastrointestinal content	11.8 ± 0.7	26.7 ± 5.1	22.9 ± 5.6	2.3 ± 0.4
Carcass	18.0 ± 4.0	4.9 ± 2.1	1.6 ± 0.2	0.9 ± 0.1

Mean ± S.D. (n=3)
( ): Tissue concentration /Plasma concentration
<D.L.; under the detection limit
a):n=2

表 2.6.4-8　雌ラットにおける ^{3}H-PGE$_2$ 単回静脈内投与時の血漿中タンパク結合率

Time after administration (h)	Plasma protein binding (%)
0.083	80.6 ± 5.7
0.25	79.7 ± 1.8
0.5	76.0 ± 2.6
1	86.8 ± 2.9
2	95.2 ± 0.6
4	91.9 ± 1.8
6	94.1 ± 1.1

Mean ± S.D.(n=3)

表 2.6.4-9　雌ラットにおける ^{3}H-PGE$_2$ 単回静脈内投与時の血球移行率

Time after administration (h)	Distribution in blood cell (%)
0.083	12.7 ± 6.3
0.25	15.2 ± 0.1
0.5	14.1 ± 0.3
1	15.8 ± 3.5
2	16.9 ± 1.1
4	16.6 ± 1.5
6	18.6 ± 6.5
12	45.2 ± 7.6
24	49.9 ± 8.0
48	54.8 ± 9.7
72	57.3 ± 4.8
168	56.1 ± 5.0

Mean ± S.D.(n=3)

2.6.4.4.2　妊娠ラットにおける ^{3}H-PGE$_2$ 単回静脈内投与時の組織中放射能濃度及び全身オートラジオグラフィ［添付資料 4.2.2.2-2］

妊娠 19 日目の雌 Wistar ラット（計 12 匹）に ^{3}H-PGE$_2$ 生理食塩水溶液を 0.4 mg/6.16 MBq/kg の用量で単回静脈内投与した。投与後 0.25、1、4 及び 12 時間の 4 時点において各時点 3 匹の組織中放射能濃度を測定した。投与後 0.25 時間の組織中放射能濃度は、肝臓、腎臓及び膀胱で高い値を示し、血漿に対しそれぞれ 2.9、10.5 及び 1.9 倍であったが、その後は速やかに消失した。胎児及び胎盤を含めた生殖器官の放射能濃度は、羊膜と胎児消化管を除いて、いずれの評価時点においても、血漿と同程度又は低い値を示した（表 2.6.4-10）。放射能の胎盤移行性は低かった。

雌 Wistar ラット（1 匹）に ^{3}H-PGE$_2$ 生理食塩水溶液を 0.4 mg/11.72 MBq/kg の用量で単回静脈内投与した。投与 15 分後にラットを屠殺し、全身オートラジオグラフィを測定した。肝臓、腎臓、膀胱及び胃腸内容物で高濃度の放射能が認められ、脳及び胎児では放射能はほとんど認められなかった。

In vivo における放射能の血漿中タンパクへの結合率は、投与後 5 分から 24 時間まで限外濾過法により評価した。血漿中タンパク結合率は 33.2%～84.3%であった（表 2.6.4-11）。

In vivo における放射能の血球移行率は、投与後 5 分から 24 時間まで評価した。血球移行率は投与後 6 時間まで約 20%、投与後 12 時間以降では約 40%であった（表 2.6.4-12）。

表 2.6.4-10　妊娠ラットにおける ^{3}H-PGE$_2$ 単回静脈内投与時の組織中放射能濃度（その 1）

Tissues	Concentration (μg eq/g or mL)			
	0.25 h	1 h	4 h	12 h
Blood	0.67 ± 0.07 (0.8)	0.45 ± 0.01 (0.9)	0.06 ± 0.00 (0.8)	0.01 ± 0.00 (1.2)
Plasma	0.86 ± 0.12 (1.0)	0.53 ± 0.04 (1.0)	0.07 ± 0.00 (1.0)	0.01 ± 0.00 (1.0)
Brain	0.02 ± 0.00 (0.0)	0.01 ± 0.00 (0.0)	0.00 ± 0.00 (0.0)	0.00 ± 0.00 (0.2)
Hypophysis	0.27 ± 0.21 (0.3)	0.10 ± 0.00 (0.2)	0.01 ± 0.00 (0.2)	0.01 ± 0.01 (2.0)
Eyeball	0.03 ± 0.01 (0.0)	0.03 ± 0.00 (0.0)	0.00 ± 0.00 (0.1)	0.00 ± 0.00 (0.3)
Harderian gland	0.11 ± 0.00 (0.1)	0.05 ± 0.00 (0.1)	0.01 ± 0.00 (0.2)	0.00 ± 0.00 (0.5)
Submaxillary gland	0.16 ± 0.02 (0.2)	0.06 ± 0.00 (0.1)	0.01 ± 0.00 (0.1)	0.00 ± 0.00 (0.4)
Parotid gland	0.18 ± 0.02 (0.2)	0.06 ± 0.01 (0.1)	0.01 ± 0.00 (0.1)	0.00 ± 0.00 (0.4)
Thyroid	0.13 ± 0.02 (0.1)	0.06 ± 0.01 (0.1)	0.01 ± 0.00 (0.1)	0.02 ± 0.01 (3.0)
Thymus	0.08 ± 0.01 (0.1)	0.03 ± 0.00 (0.1)	0.01 ± 0.00 (0.1)	0.00 ± 0.00 (0.4)
Trachea	0.14 ± 0.09 (0.2)	0.07 ± 0.01 (0.1)	0.01 ± 0.00 (0.2)	0.01 ± 0.00 (1.0)
Diaphragm	0.10 ± 0.01 (0.1)	0.04 ± 0.00 (0.1)	0.01 ± 0.00 (0.1)	0.00 ± 0.00 (0.4)
Thoracic aorta	0.06 ± 0.01 (0.1)	0.04 ± 0.02 (0.1)	0.01 ± 0.00 (0.1)	0.01 ± 0.00 (1.1)
Bone marrow	0.15 ± 0.01 (0.2)	0.08 ± 0.00 (0.2)	0.01 ± 0.00 (0.2)	0.00 ± 0.00 (0.7)
Esophagus	0.18 ± 0.03 (0.2)	0.07 ± 0.02 (0.1)	0.03 ± 0.02 (0.4)	0.01 ± 0.01 (1.5)
Heart	0.18 ± 0.01 (0.2)	0.08 ± 0.01 (0.2)	0.01 ± 0.00 (0.2)	0.01 ± 0.00 (1.3)
Liver	2.48 ± 0.17 (2.9)	1.01 ± 0.11 (1.9)	0.10 ± 0.01 (1.4)	0.02 ± 0.00 (2.4)
Lung	0.34 ± 0.05 (0.4)	0.15 ± 0.01 (0.3)	0.05 ± 0.01 (0.7)	0.02 ± 0.00 (2.4)
Spleen	0.10 ± 0.01 (0.1)	0.05 ± 0.00 (0.1)	0.01 ± 0.00 (0.2)	0.00 ± 0.00 (0.6)
Kidney	9.08 ± 1.03 (10.5)	1.19 ± 0.31 (2.2)	0.16 ± 0.00 (2.3)	0.05 ± 0.01 (6.6)
Adrenal	0.16 ± 0.03 (0.2)	0.08 ± 0.01 (0.2)	0.01 ± 0.00 (0.2)	0.00 ± 0.00 (0.6)
Pancreas	0.14 ± 0.02 (0.2)	0.07 ± 0.02 (0.1)	0.01 ± 0.00 (0.2)	0.00 ± 0.00 (0.4)
Urinary bladder	1.67 ± 1.09 (1.9)	0.74 ± 0.58 (1.4)	0.05 ± 0.03 (0.7)	0.01 ± 0.00 (0.7)
Muscle	0.04 ± 0.00 (0.0)	0.02 ± 0.00 (0.0)	0.00 ± 0.00 (0.0)	0.00 ± 0.00 (0.3)
Fat	0.03 ± 0.01 (0.0)	0.01 ± 0.00 (0.0)	0.00 ± 0.00 (0.0)	0.00 ± 0.00 (0.2)
Brown fat	0.27 ± 0.14 (0.3)	0.04 ± 0.01 (0.1)	0.01 ± 0.00 (0.1)	0.01 ± 0.00 (0.9)
Mammary gland	0.20 ± 0.04 (0.2)	0.07 ± 0.02 (0.1)	0.02 ± 0.00 (0.3)	0.01 ± 0.01 (1.7)
Stomach	0.34 ± 0.06 (0.4)	0.19 ± 0.10 (0.4)	0.03 ± 0.01 (0.4)	0.02 ± 0.00 (2.6)
Small intestine	0.49 ± 0.08 (0.6)	0.69 ± 0.05 (1.3)	0.18 ± 0.08 (2.5)	0.02 ± 0.01 (2.6)
Colon	0.18 ± 0.07 (0.2)	0.14 ± 0.03 (0.3)	0.38 ± 0.06 (5.5)	0.08 ± 0.01 (11.1)
Ovary	0.25 ± 0.02 (0.3)	0.12 ± 0.01 (0.2)	0.02 ± 0.00 (0.2)	0.00 ± 0.00 (0.5)
Uterus	0.28 ± 0.04 (0.3)	0.12 ± 0.01 (0.2)	0.03 ± 0.01 (0.4)	0.01 ± 0.00 (1.3)
Cervix uteri	0.32 ± 0.07 (0.4)	0.13 ± 0.01 (0.2)	0.02 ± 0.01 (0.3)	0.00 ± 0.00 (0.7)
Vagina	0.29 ± 0.13 (0.3)	0.13 ± 0.03 (0.2)	0.03 ± 0.02 (0.5)	0.00 ± 0.00 (0.6)
Placenta	0.19 ± 0.03 (0.2)	0.15 ± 0.02 (0.3)	0.03 ± 0.00 (0.4)	0.01 ± 0.00 (1.4)
Amnion	0.03 ± 0.01 (0.0)	0.05 ± 0.02 (0.1)	0.13 ± 0.04 (1.8)	0.10 ± 0.03 (14.0)

表 2.6.4-10　妊娠ラットにおける ^{3}H-PGE$_2$ 単回静脈内投与時の組織中放射能濃度（その 2）

Tissues	Concentration (μg eq/g or mL)			
	0.25 h	1 h	4 h	12 h
Amniotic fluid	0.00 ± 0.00 (0.0)	0.01 ± 0.00 (0.0)	0.01 ± 0.01 (0.1)	0.03 ± 0.00 (4.7)
Fetus	0.03 ± 0.00 (0.0)	0.04 ± 0.00 (0.1)	0.01 ± 0.00 (0.2)	0.01 ± 0.00 (1.9)
Fetal liver	0.08 ± 0.02 (0.1)	0.10 ± 0.02 (0.2)	0.02 ± 0.01 (0.4)	0.02 ± 0.00 (2.5)
Fetal kidney	0.04 ± 0.01 (0.0)	0.06 ± 0.04 (0.1)	0.03 ± 0.01 (0.4)	0.02 ± 0.01 (3.3)
Fetal lung	0.06 ± 0.01 (0.1)	0.03 ± 0.01 (0.1)	0.01 ± 0.00 (0.1)	0.01 ± 0.00 (1.2)
Fetal digestive tract	0.03 ± 0.00 (0.0)	0.03 ± 0.01 (0.1)	0.01 ± 0.01 (0.2)	0.09 ± 0.05 (13.1)
Fetal carcass	0.03 ± 0.00 (0.0)	0.03 ± 0.00 (0.0)	0.01 ± 0.00 (0.1)	0.01 ± 0.00.(1.3)
% of dose				
Gastrointestinal content	12.5 ± 0.9	30.0 ± 3.3	35.3 ± 2.8	5.3 ± 1.9
Carcass	13.4 ± 1.6	5.3 ± 0.6	1.9 ± 0.4	1.2 ± 0.1

Mean ± S.D. (n=3)
( ):Tissue concentration/Plasma concentration

表 2.6.4-11　妊娠ラットにおける ^{3}H-PGE$_2$ 単回静脈内投与後の血漿中タンパク結合率

Time after administration (h)	Plasma protein binding (%)
0.083	75.5 ± 5.7
0.25	75.5 ± 4.3
0.5	78.3 ± 4.5
1	71.9 ± 2.0
2	82.4 ± 6.6
4	84.3 ± 7.4
6	71.3 ± 10.9
12	49.5 ± 6.5
24	33.2 ± 10.0

Mean ± S.D. (n=3)

表 2.6.4-12　妊娠ラットにおける ^{3}H-PGE$_2$ 単回静脈内投与後の血球移行率

Time after administration (h)	Distribution in blood cells (%)
0.083	14.1 ± 0.6
0.25	16.2 ± 2.9
0.5	13.4 ± 3.2
1	21.3 ± 9.4
2	22.0 ± 6.9
4	17.0 ± 4.5
6	17.4 ± 9.6
12	42.0 ± 11.6
24	44.1 ± 4.6

Mean ± S.D. (n=3)

2.6.4.4.3　妊娠ラットにおける ^{3}H-PGE$_2$ 単回経腟投与時の組織中放射能濃度及び全身オートラジオグラフィ［添付資料 4.2.2.2-3］

妊娠 19 日目の雌 Wistar ラット（計 12 匹）に ^{3}H-PGE$_2$ を含有するペッサリーを 0.21 mg/4.93 MBq の用量で単回経腟投与した。投与 12 時間後にペッサリーを取り外した。投与後 1、4、12 及び 24 時間の 4 時点において各時点 3 匹の組織中放射能濃度を測定した。投与後 4 時間の放射能濃度は、投与部位である腟や子宮頸部で高濃度の放射能を示した。次いで、肝臓、腎臓などの代謝臓器、膀胱、小腸、大腸などの排泄臓器で高かった。胎盤及び胎児への放射能の移行はわずかであった（表 2.6.4-13）。

妊娠 19 日目の雌 Wistar ラット（2 匹）に ^{3}H-PGE$_2$ を含有するペッサリーを 0.21 mg/11.0 MBq の用量で単回経腟投与した。投与 1 及び 4 時間後にラット各 1 匹を屠殺し、全身オートラジオグラフィを測定した。投与後 1 及び 4 時間の放射能濃度は子宮頸部及び腟で最も高かった。胎盤及び胎児の放射能濃度は母体の血中よりも低かった。

In vivo における放射能の血漿中タンパクへの結合率は、投与後 0.5 時間から 24 時間まで限外濾過法により評価した。血漿中タンパク結合率は 42.9%～80.6%であった（表 2.6.4-14）。

In vivo における放射能の血球移行率は、投与後 0.5 時間から 24 時間まで評価した。血球移行率は 16.6%～20.8%であった（表 2.6.4-15）。

表 2.6.4-13　妊娠ラットにおける ^{3}H-PGE$_2$ 単回経腟投与時の組織中放射能濃度（その 1）

Tissues/organ	Concentration (µg eq /g or mL)			
	1 h	4 h	12 h	24 h
Blood	0.04 ± 0.03 (0.8)	0.09 ± 0.02 (0.8)	0.04 ± 0.01 (0.8)	0.01 ± 0.00 (0.8)
Plasma	0.04 ± 0.03 (1.0)	0.11 ± 0.02 (1.0)	0.04 ± 0.01 (1.0)	0.01 ± 0.00 (1.0)
Brain	0.00 ± 0.00 (0.0)	0.00 ± 0.00 (0.0)	0.00 ± 0.00 (0.0)	0.00 ± 0.00 (0.1)
Hypophysis	0.01 ± 0.01 (0.3)	0.03 ± 0.00 (0.3)	0.01 ± 0.00 (0.3)	0.01[a)] (0.6)
Eyeball	0.00 ± 0.00 (0.1)	0.01 ± 0.00 (0.1)	0.00 ± 0.00 (0.1)	0.00 ± 0.00 (0.1)
Harderian gland	0.01 ± 0.01 (0.2)	0.02 ± 0.00 (0.2)	0.01 ± 0.00 (0.2)	0.00 ± 0.00 (0.3)
Submaxillary gland	0.01 ± 0.01 (0.2)	0.02 ± 0.01 (0.2)	0.01 ± 0.00 (0.2)	0.00 ± 0.00 (0.2)
Parotid gland	0.01 ± 0.01 (0.3)	0.02 ± 0.01 (0.2)	0.01 ± 0.00 (0.2)	0.00 ± 0.00 (0.2)
Thyroid	0.01 ± 0.00 (0.2)	0.02 ± 0.01 (0.2)	0.01 ± 0.00 (0.2)	0.01[a)] (0.5)
Thymus	0.01 ± 0.00 (0.2)	0.01 ± 0.00 (0.1)	0.01 ± 0.00 (0.1)	0.00 ± 0.00 (0.1)
Trachea	0.01 ± 0.01 (0.2)	0.03 ± 0.01 (0.3)	0.01 ± 0.00 (0.2)	0.00 ± 0.00 (0.3)
Diaphragm	0.01 ± 0.00 (0.2)	0.02 ± 0.00 (0.2)	0.01 ± 0.00 (0.2)	0.00 ± 0.00 (0.3)
Thoracic aorta	0.01 ± 0.01 (0.2)	0.02 ± 0.01 (0.2)	0.01 ± 0.00 (0.2)	0.00[a)] (0.4)
Bone marrow	0.01 ± 0.01 (0.2)	0.02 ± 0.00 (0.2)	0.01 ± 0.00 (0.2)	0.00 ± 0.00 (0.4)
Esophagus	0.01 ± 0.01 (0.2)	0.08 ± 0.07 (0.7)	0.02 ± 0.01 (0.5)	0.00 ± 0.00 (0.4)
Heart	0.02 ± 0.01 (0.4)	0.04 ± 0.00 (0.3)	0.01 ± 0.00 (0.3)	0.01 ± 0.00 (0.5)
Liver	0.23 ± 0.19 (5.2)	0.74 ± 0.17 (6.4)	0.14 ± 0.03 (3.1)	0.01 ± 0.00 (1.2)
Lung	0.03 ± 0.03 (0.8)	0.09 ± 0.03 (0.8)	0.04 ± 0.00 (0.8)	0.01 ± 0.00 (1.1)
Spleen	0.01 ± 0.01 (0.2)	0.02 ± 0.00 (0.2)	0.01 ± 0.00 (0.2)	0.00 ± 0.00 (0.2)
Kidney	0.40 ± 0.30 (9.0)	0.90 ± 0.25 (7.8)	0.21 ± 0.02 (4.6)	0.05 ± 0.01 (4.5)
Adrenal	0.01 ± 0.01 (0.3)	0.03 ± 0.01 (0.3)	0.01 ± 0.00 (0.3)	0.00 ± 0.00 (0.3)

表 2.6.4-13　妊娠ラットにおける ^{3}H-PGE$_2$ 単回経腟投与時の組織中放射能濃度（その 2）

Tissues/organ	Concentration (μg eq /g or mL)			
	1 h	4 h	12 h	24 h
Pancreas	0.01 ± 0.01 (0.3)	0.03 ± 0.00 (0.2)	0.01 ± 0.00 (0.2)	0.00 ± 0.00 (0.2)
Urinary bladder	0.25 ± 0.34 (5.5)	0.37 ± 0.25 (3.2)	0.07 ± 0.03 (1.6)	0.01 ± 0.01 (0.8)
Muscle	0.00 ± 0.00 (0.1)	0.01 ± 0.00 (0.1)	0.00 ± 0.00 (0.1)	0.00 ± 0.00 (0.1)
Fat	0.00 ± 0.00 (0.0)	0.01 ± 0.00 (0.0)	0.00 ± 0.00 (0.0)	0.00[a)] (0.1)
Brown fat	0.01 ± 0.01 (0.1)	0.02 ± 0.00 (0.1)	0.01 ± 0.00 (0.2)	0.01 ± 0.00 (0.6)
Mammary gland	0.01 ± 0.01 (0.2)	0.02 ± 0.00 (0.2)	0.01 ± 0.00 (0.2)	0.00 ± 0.00 (0.4)
Stomach	0.01 ± 0.01 (0.3)	0.07 ± 0.02 (0.6)	0.03 ± 0.02 (0.7)	0.01 ± 0.00 (0.5)
Small intestine	0.03 ± 0.03 (0.7)	0.38 ± 0.07 (3.3)	0.08 ± 0.02 (1.8)	0.01 ± 0.00 (0.9)
Colon	0.03 ± 0.00 (0.6)	0.13 ± 0.04 (1.1)	0.43 ± 0.09 (9.5)	0.06 ± 0.03 (5.3)
Skin	0.01 ± 0.01 (0.2)	0.03 ± 0.01 (0.3)	0.01 ± 0.00 (0.3)	0.00 ± 0.00 (0.5)
Ovary	0.02 ± 0.01 (0.3)	0.04 ± 0.01 (0.4)	0.01 ± 0.00 (0.3)	0.00 ± 0.00 (0.3)
Uterus	0.09 ± 0.04 (1.9)	0.17 ± 0.02 (1.4)	0.04 ± 0.01 (0.9)	0.01 ± 0.00 (0.8)
Cervix uteri	17.24 ± 8.18 (384.2)	11.20 ± 8.05 (97.6)	0.32 ± 0.21 (7.0)	0.19 ± 0.08 (17.8)
Vagina	7.64 ± 2.43 (170.4)	15.36 ± 4.56 (133.8)	1.57 ± 1.11 (35.0)	0.09 ± 0.01 (8.5)
Placenta	0.01 ± 0.01 (0.2)	0.03 ± 0.01 (0.3)	0.03 ± 0.01 (0.6)	0.01 ± 0.00 (0.6)
Amnion	0.01 ± 0.00 (0.1)	0.04 ± 0.01 (0.3)	0.05 ± 0.01 (1.1)	0.04 ± 0.01 (3.5)
Amniotic fluid	0.02 ± 0.03 (0.5)	0.03 ± 0.03 (0.2)	0.06 ± 0.01 (1.3)	0.03 ± 0.01 (2.9)
Fetus	0.00 ± 0.00 (0.1)	0.02 ± 0.00 (0.2)	0.02 ± 0.00 (0.6)	0.01 ± 0.00 (1.2)
Fetal liver	0.01 ± 0.01 (0.2)	0.06 ± 0.01 (0.5)	0.07 ± 0.01 (1.5)	0.02 ± 0.00 (1.7)
Fetal kidney	0.01[a)] (0.1)	0.04 ± 0.01 (0.3)	0.04 ± 0.00 (0.8)	0.01 ± 0.00 (1.3)
Fetal lung	0.01 ± 0.00 (0.1)	0.02 ± 0.00 (0.2)	0.01 ± 0.00 (0.3)	0.01 ± 0.00 (0.6)
Fetal digestive tract	0.00 ± 0.00 (0.1)	0.03 ± 0.00 (0.3)	0.19 ± 0.06 (4.3)	0.13 ± 0.04 (12.3)
Fetal carcass	0.00 ± 0.00 (0.1)	0.02 ± 0.00 (0.2)	0.02 ± 0.00 (0.4)	0.01 ± 0.00 (0.5)
% of dose				
Gastrointestinal content	0.6 ± 0.5	14.8 ± 1.1	28.5 ± 4.0	4.1 ± 1.5
Carcass	0.9 ± 0.5	3.7 ± 0.4	2.1 ± 0.1	1.5 ± 0.8

Mean±S.D. (n=3)
(): Tissue concentration/plasma concentration
a): n=2

表 2.6.4-14　妊娠ラットにおける ^{3}H-PGE$_2$ 単回経腟投与時の血漿中タンパク結合率

Time after insertion (h)	Plasma protein binding (%)
0.5	54.8 ± 9.3
1	48.7 ± 6.7
2	44.3 ± 2.9
4	42.9 ± 8.1
6	51.2 ± 14.7
12	64.0 ± 13.7
24*	80.6 ± 3.1

Mean±S.D. (n=3)
*: removal of pessary at 12 h after insertion

表 2.6.4-15　妊娠ラットにおける ^{3}H-PGE$_2$ 経腟投与時の血球移行率

Time after insertion (h)	Distribution in blood cell (%)
0.5	20.8 ± 4.7
1	19.1 ± 2.9
2	18.0 ± 2.1
4	18.3 ± 3.5
6	16.6 ± 5.2
12	18.2 ± 3.5
24*	18.2 ± 2.9

Mean±S.D.(n=3)
*: removal of pessary at 12 h after insertion

2.6.4.4.4　妊娠ラットにおける ^{3}H-PGE$_2$ 単回経腟投与時の投与局所におけるオートラジオグラフィ［添付資料 4.2.2.3-1］

妊娠 19 日目の雌 Wistar ラット（計 6 匹）に ^{3}H-PGE$_2$ を含有するペッサリーを 0.21 mg/10.5 MBq の用量で単回経腟投与した。投与 4 時間後にペッサリーを取り出した。投与 1、2、4、6、8 及び 12 時間後にラット各 1 匹を屠殺し、投与局所のオートラジオグラフィを測定した。投与後 4 時間までは、放射能は主に子宮頸部に分布し、時間の経過とともに子宮頸部の放射能濃度は増加した。ペッサリー除去後は、子宮頸部の放射能濃度は速やかに減少した。投与後 4 時間では、胎児羊膜の子宮頸部側で放射能が検出されたが、子宮平滑筋には分布しなかった。

2.6.4.4.5　妊娠ラットにおける ^{3}H-PGE$_2$ 単回経腟投与時の生殖臓器におけるマイクロオートラジオグラフィ［添付資料 4.2.2.3-2］

妊娠 19 日目の雌 Wistar ラット（計 3 匹）に ^{3}H-PGE$_2$ を含有するペッサリーを 0.21 mg/11.0 MBq の用量で単回経腟投与した。投与 4 時間後にペッサリーを取り出した。投与 1、4 及び 6 時間後にラット各 1 匹を屠殺し、生殖器官への放射能の移行をマイクロオートラジオグラフィにより定量的に評価した。放射能の移行量は、銀粒子の密度によって評価し、1 匹あたり組織毎に 3 箇所評価した。投与後 1 時間では、放射能は腟にわずかに分布した（表 2.6.4-16）。抜去直後の投与後 4 時間では、放射能は子宮頸部及び腟に高濃度で分布した。また、子宮頸部近傍の血液にもわずかに移行したが、子宮組織及び子宮内血液への分布は認められなかった（表 2.6.4-17）。投与後 6 時間（ペッサリー除去 2 時間後）では、放射能は投与部位である腟にわずかに検出されのみであり、生殖器官から速やかに消失した（表 2.6.4-18）。

表 2.6.4-16　妊娠ラットにおける ^{3}H-PGE$_2$ 単回経腟投与後 1 時間の生殖器官の組織中放射能濃度

Tissue	Density of silver grain (count/0.0001 mm^2)			
	Position-1	Position-2	Position-3	Mean ± S.D.
Vagina	3.8	3.1	2.6	3.2 ± 0.6
Uterocervical canal	1.1	0.8	0.6	0.8 ± 0.3
Uterocervical blood	0.8	0.6	0.1	0.5 ± 0.4
Myometrium	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.
Uterus blood	N.D.	0.3	N.D.	N.D.

N.D. (not detected): <0.1

表 2.6.4-17　妊娠ラットにおける ^{3}H-PGE$_2$ 単回経腟投与後 4 時間の生殖器官の組織中放射能濃度

Tissue	Density of silver grain (count/0.0001 mm^2)			
	Position-1	Position-2	Position-3	Mean ± S.D.
Vagina	87.4	86.4	99.4	91.0 ± 7.2
Uterocervical canal	108.4	109.4	118.4	112.0 ± 5.5
Uterocervical blood	8.4	6.9	7.4	7.5 ± 0.8
Myometrium	0.9	0.1	0.4	0.5 ± 0.4
Uterus blood	0.3	0.3	0.4	0.3 ± 0.1

表 2.6.4-18　妊娠ラットにおける ^{3}H-PGE$_2$ 単回経腟投与後 6 時間の生殖器官の組織中放射能濃度

Tissue	Density of silver grain (count/0.0001 mm^2)			
	Position-1	Position-2	Position-3	Mean ± S.D.
Vagina	1.7	0.4	0.7	0.9 ± 0.7
Uterocervical canal	0.4	N.D.	N.D.	N.D.
Uterocervical blood	0.3	N.D.	0.6	0.3 ± 0.3
Myometrium	0.2	0.4	0.1	0.2 ± 0.2
Uterus blood	0.4	0.2	0.4	0.3 ± 0.1

N.D. (not detected): <0.1

2.6.4.5　代謝

PGE$_2$ は内因性物質であり、多くの組織で生合成され、その局所で作用した後に速やかに不活化される。ヒトにおいては、脱水素酵素（prostaglandin 15-OH dehydrogenase）により 15 位のケト化を受けた後、13 位が還元され、PGE$_m$ に代謝される。その後さらに β 酸化、ω 酸化を受け、ジカルボン酸型代謝物となり排泄される（図 2.6.4-6）(1)。

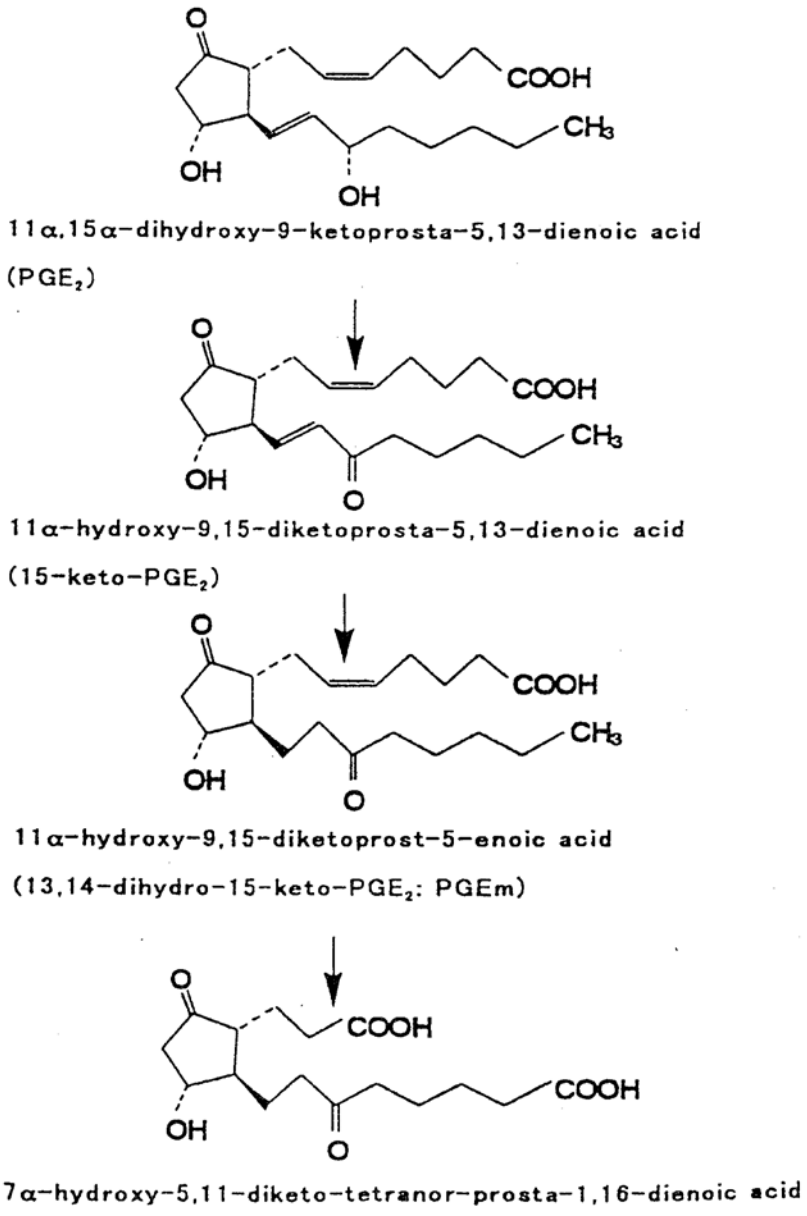


図 2.6.4-6　　PGE_2 の代謝経路

2.6.4.5.1　　妊娠ラットにおける ^{3}H-PGE_2 単回経腟投与時の代謝物組成［添付資料 4.2.2.4-1］

妊娠 19 日目の雌 Wistar ラット（組織採取、尿採取で各 1 匹）に ^{3}H-PGE_2 を含有するペッサリーを 0.21 mg/8.99 MBq の用量で単回経腟投与した。投与後 4 時間にペッサリーを取り出した。投与後 4 時間の血漿、子宮頸部、肝臓、腎臓、肺及び投与後 24 時間までの尿における PGE_2 由来物質を Radio-HPLC で測定した。子宮頸部に分布した PGE_2 由来物質のうち、50.7%が PGE_2 画分、28.0%が PGE_m 画分、7.6%が水溶性画分として検出された。血漿では、66.5%が水溶性画分、26.9%が PGE_m 画分、2.6%が PGE_2 画分として検出された。肝臓、腎臓及び肺では大部分は水溶性画分として検出された（表 2.6.4-

19）。従って、子宮頸部に分布した PGE_2 は、薬理作用を発揮した後、主に PGE_m に代謝されると考えられた。また、血中に移行した PGE_2 は PGE_m 及び水溶性代謝物として存在し、肺、肝臓及び腎臓でさらに代謝を受け、極性の高い代謝物として排泄されると考えられた。投与後 4 時間の子宮頸部と血漿における総放射能濃度の比は 139.4：1 であったが、PGE_2 画分の放射能濃度の比は 2752.8：1 であった。

表 2.6.4-19　妊娠ラットにおける ^{3}H-PGE_2 単回経腟投与時の代謝物組成

Tissue	The ratios of tissue concentration of radioactivity to plasma	Composition (%)				
		Polar faction	PGE_2 fraction	PGE_m Fraction	PGB_2 fraction	PGA_m fraction
Plasma	1.0	66.5 (1.0)	2.6 (1.0)	26.9 (1.0)	- (-)	1.9 (-)
Liver	8.6	94.9 (12.3)	1.8 (5.9)	0.6 (0.2)	- (-)	- (-)
Kidney	13.3	94.8 (19.0)	1.8 (9.4)	1.4 (0.7)	- (-)	- (-)
Lung	0.9	72.7 (0.9)	- (-)	19.2 (0.6)	- (-)	- (-)
Cervix Uteri	139.4	7.6 (15.9)	50.7 (2752.8)	28.0 (145.2)	3.2 (-)	2.1 (154.0)
Urine	-	95.8 (-)	1.7 (-)	0.9 (-)	- (-)	- (-)

( ):Tissue concentration / Plasma concentration
Tissue: at 4 h after insertion
Urine was collected up to 24 h after insertion (removal of pessary at 12 h after insertion)
-:Below the detection limit

2.6.4.6　排泄

2.6.4.6.1　雌ラットにおける ^{3}H-PGE_2 単回静脈内投与時の糞尿及び胆汁排泄［添付資料 4.2.2.2-1］

雌 Wistar ラット（3 匹）に ^{3}H-PGE_2 生理食塩水溶液を 0.4 mg/6.16 MBq/kg の用量で単回静脈内投与した。投与後 7 日まで 24 時間毎に尿及び糞を回収し、尿及び糞中への放射能の排泄率を測定した。投与後 1 日で尿及び糞中にそれぞれ投与量の 67.5%、26.8%の放射能が排泄された。投与後 7 日までに尿及び糞中にそれぞれ投与量の 69.3%、29.7%が、合計で 99.0%の放射能が排泄された。

胆管にカニューレを挿入した雌 Wistar ラット（6 匹）に ^{3}H-PGE_2 生理食塩水溶液を 0.4 mg/1.48 MBq/kg の用量で単回静脈内投与した。投与後 48 時間までの胆汁への放射能の排泄及び腸肝循環を検討した。投与後 1、2 及び 48 時間でそれぞれ投与量の 12.8%、15.2%及び 17.2%が胆汁へ排泄された。胆汁から排泄された放射能は、腸肝循環により約 50%が再吸収された。

2.6.4.6.2　妊娠ラットにおける ^{3}H-PGE_2 単回静脈内投与時の糞尿排泄［添付資料 4.2.2.2-2］

妊娠 19 日目の雌 Wistar ラット（3 匹）に ^{3}H-PGE_2 生理食塩水溶液を 0.4 mg/6.16 MBq/kg の用量で単回静脈内投与した。投与後 24 時間までの尿及び糞中への放射能の排泄率を測定した。投与後 24 時間までに尿及び糞中にそれぞれ投与量の 64.7%、29.4%の放射能が排泄され、屍体中に 2.1%の放射能が検出された。

2.6.4.6.3 妊娠ラットにおける ^{3}H-PGE$_2$ 単回経腟投与時の糞尿排泄［添付資料 4.2.2.2-3］

妊娠 19 日目の雌 Wistar ラット（3 匹）に ^{3}H-PGE$_2$ を含有するペッサリーを 0.21 mg/4.93 MBq の用量で単回経腟投与した。投与後 12 時間にペッサリーを取り出した。投与後 24 時間までの尿及び糞への放射能の排泄率を測定した。投与後 24 時間までに尿及び糞中にそれぞれ投与量の 46.1%、35.6%の放射能が排泄された。

2.6.4.6.4 雌イヌにおける ^{3}H-PGE$_2$ 単回経腟投与時の糞尿排泄［添付資料 4.2.2.2-5］

雌ビーグル犬（3 匹）に ^{3}H-PGE$_2$ を含有するペッサリーを 0.3 mg/63.7 MBq の用量で単回経腟投与した。投与 8 時間後にペッサリーを取り外した。投与後 7 日間、24 時間毎に尿及び糞を回収し、尿及び糞中への放射能の排泄率を測定した。投与後 7 日で尿及び糞中にそれぞれ投与量の 65.4%、13.7%の放射能が排泄された。投与後 7 日で排泄された放射能のうち大部分は投与後 24 時間以内に排泄された。

2.6.4.7 薬物動態学的薬物相互作用

薬物動態学的薬物相互作用に関する試験は実施していない。

2.6.4.8 その他の薬物動態試験

2.6.4.8.1 ペッサリーからの PGE$_2$ の放出率

2.6.4.8.1.1 妊娠ラットにおける経腟投与時の PGE$_2$ 含有ペッサリーからの PGE$_2$ の放出率［添付資料 4.2.2.7-1］

妊娠 14 日目の雌 Wistar ラット（5 匹／群）に PGE$_2$ 含有ペッサリー（0.08、0.17、0.34、0.83 mg）を経腟投与し、投与後 1、3、6 及び 9 時間までにペッサリーから放出された PGE$_2$ 量を測定した。投与後 PGE$_2$ は、いずれの用量においてもほぼ一定の速度で放出され、投与後 9 時間までにほぼ全ての PGE$_2$ が放出された（表 2.6.4-20）。

表 2.6.4-20 妊娠ラットにおける経腟投与時の PGE$_2$ 含有ペッサリーからの PGE$_2$ の放出率

Dose	% PGE$_2$ release			
	1 h	3 h	6 h	9 h
0.08 mg	12.3	49.0	81.7	96.2
0.17 mg	11.6	53.3	81.0	98.0
0.34 mg	7.1	57.0	89.1	96.5
0.83 mg	9.8	52.7	86.7	95.7

Mean, n=5

2.6.4.8.1.2 雌イヌにおける経腟投与時の PGE_2 含有ペッサリーからの PGE_2 の放出率［添付資料 4.2.2.7-2］

雌ビーグル犬（2 匹／群）に PGE_2 含有ペッサリー（0.1、1、10 mg）を経腟投与し、投与後 1、2、4 及び 8 時間までにペッサリーから放出された PGE_2 量を測定した。投与後 4 時間までに 90%以上の PGE_2 が、投与後 8 時間までにほぼ全ての PGE_2 が放出された（表 2.6.4-21）。

表 2.6.4-21　雌イヌにおける経腟投与時の PGE_2 含有ペッサリーからの PGE_2 放出率

Dose	% PGE_2 release			
	1 h	2 h	4 h	8 h
0.1 mg	51.5	87.9	100.0	100.0
1 mg	44.8	64.8	99.6	100.0
10 mg	31.0	46.1	90.9	99.7

Mean, n=2

2.6.4.8.2 親水性ポリマーの吸収、分布、排泄

2.6.4.8.2.1 雄有色ラットにおける ^{14}C-Megramer 顆粒混餌投与時の全身オートラジオグラフィ［添付資料 4.2.2.7-3］

本試験は、親水性ポリマーの吸収及び分布に関する情報を得ることを目的として実施した。

雄有色ラット（6 匹）に、高膨潤性［PEG8660/[redacted] 1,2,6-ヘキサントリオール（HT）/[redacted] ジシクロヘキシルメタン 4,4'-ジイソシアナート（DMDI）］又は低膨潤性（PEG3965/[redacted] HT/[redacted] DMDI）の ^{14}C-Megramer 顆粒（4% w/v）を含む飼料を 1 日あたり 15 g 与えた。試験開始後 2、4 及び 6 日に各 2 匹のラットを屠殺し、全身オートラジオグラフィを測定した。組織は、心臓、肺、肝臓、腎臓、脾臓、胸腺、リンパ節、脳、脊髄、食道、気管、胃、小腸、盲腸、大腸、直腸、膵臓、副腎、甲状腺、脳下垂体、膀胱、生殖腺、精巣上体、精嚢、前立腺、骨髄、皮膚、筋肉、唾液腺、舌及び眼について評価した。

いずれの個体においても放射能は消化管中のみに存在し、他の組織には存在しなかった。以上の結果から、いずれの Megramer ポリマーも吸収されないことが示された。

2.6.4.8.2.2 雌雄イヌにおける ^{14}C-Megramer 顆粒単回経口投与時の吸収及び排泄［添付資料 4.2.2.7-4］

本試験は、親水性ポリマーの吸収及び排泄に関する情報を得ることを目的として実施した。

雌雄ビーグル犬（各 2 匹）に高膨潤性（PEG8660/[redacted] HT/[redacted] DMDI）又は低膨潤性（PEG3965/[redacted] HT/[redacted] DMDI）の ^{14}C-Megramer 顆粒（4% w/v）を 0.4 g/kg の用量で単回経口投与した。尿及び糞は投与後 96 時間まで 24 時間間隔で採取した。血液は投与後 30 時間まで経時的に採取した。投与後 24 時間までの血漿中放射能濃度は、投与前に比べわずかに高値であったが、投与前の 2 倍以上の放射能濃度には達しなかった。投与後 0～24 時間に尿中排泄された放射能の投与量に対する割合は、高膨潤性 Megramer

顆粒で 0.05%、低膨潤性 Megramer 顆粒で 0.02%であった。投与された放射能の大部分は糞中に回収された。放射能の総回収率は 63.1%～85.9%であった（表 2.6.4-22）。

表 2.6.4-22　雌雄イヌにおける ^{14}C-Megramer 顆粒単回経口投与時の糞尿排泄率

% Excreted				
Time	**Male dog No.1 (HS)**	**Female dog No.1 (HS)**	**Male dog No.2 (LS)**	**Female dog No.2 (LS)**
Urine				
0-24 h	0.05	0.05	0.02	0.02
24-48 h	0	0	0	0
48-72 h	0	0	0	0
72-96 h	0	0	0	0
Total	0.05	0.05	0.02	0.02
Faeces*				
0-24 h	79.3 ± 27.5	73.2 ± 28.7	73.8 ± 29.8	58.1 ± 19.0
24-48 h	2.7 ± 2.1	4.4 ± 4.2	5.2 ± 9.5	3.1 ± 7.3
48-72 h	0	0.1 ± 0.2	0.01 ± 0.02	0.2 ± 0.3
72-96 h	0	0.03 ± 0.06	0.08 ± 0.1	0
Total	82.0	77.7	79.1	61.4
Gage wash and residue	3.8	0.01	0.01	1.7
Total dose recovered gage wash (%)	85.9	77.8	79.1	63.1

HS: High swelling form

LS: Low swelling form

***** Figures for faeces are given with ± standard deviation. The high variation is attributed to the difficulty in obtaining a homogeneous blend of the megramer polymeric material throughout the faecal homogenates.

2.6.4.8.2.3　親水性ポリマーの代謝

ラット及びイヌを用いた吸収、分布及び排泄についての検討から、親水性ポリマーは吸収されず、ほぼ全てが糞中に排泄され、血漿及び尿中に放射能はほとんど検出されなかったことから、代謝に関する試験は必要ないと判断した。

2.6.4.9　考察及び結論

ラットに ^{3}H-PGE$_2$ を静脈内投与した時、放射能は血液及び血漿から速やかに消失し、肝臓、腎臓、消化管といった排泄臓器に高濃度で分布した。胎盤移行性は低かった。ラット及びイヌに ^{3}H-PGE$_2$ を経腟投与した時、血液及び血漿中放射能濃度は、投与後 1.7 時間から 4 時間にピークとなり、その後消失した。ラットに 3 用量を経腟投与した時、曝露量は線形性を示した。経腟投与後、放射能は投与部位である腟や子宮頸部に高濃度で分布した。子宮組織や子宮平滑筋に放射能は分布せず、胎盤や胎児を含む多くの組織には、わずかな放射能しか認められなかった。ペッサリー除去後、放射能は生殖器官から速やかに消失した。

PGE_2 は内因性物質であり、多くの組織で生合成され、その局所で作用した後に速やかに不活化される。ヒトにおいては、脱水素酵素（prostaglandin 15-OH dehydrogenase）により 15 位のケト化を受けた後、13 位が還元され、PGE_m に代謝される。局所で生合成又は作用した PGE_2 は、肺循環の初回通過の間に約 95%が不活化される。その後さらにβ酸化、ω酸化を受け、ジカルボン酸型代謝物となり、主に尿中に排泄される。

結論として、ラットに ^{3}H-PGE_2 を経腟投与した時、子宮組織、子宮平滑筋、胎児及び胎盤への放射能の移行はわずかであった。また、本剤を経腟投与後、全身循環に吸収される PGE_2 は速やかに不活化され、既知の PGE_2 と同様に排泄されることが示された。

^{14}C 標識 Megramer 顆粒をラット及びイヌに経口投与した結果から、親水性ポリマーが吸収される可能性は極めて低いことが示された。

2.6.4.10　図表

図及び表は本文中の該当箇所に記載した。

2.6.4.11　参考文献

(1) 山本尚三．プロスタグランジンとトロンボキサン．ホルモンと臨床．‘80 夏季増刊号．1980: 186-91.

2.6.5 薬物動態試験概要表

目次

2.6.5.1 薬物動態試験：一覧表 5
2.6.5.2 分析法及びバリデーション試験 8
2.6.5.3 吸収及び血中濃度 9
2.6.5.3.1 雌ラットにおける^{3}H-PGE$_2$単回静脈内投与時の血中濃度［添付資料4.2.2.2-1］ 9
2.6.5.3.2 妊娠ラットにおける^{3}H-PGE$_2$単回静脈内投与時の血中濃度［添付資料4.2.2.2-2］ 10
2.6.5.3.3 妊娠ラットにおける^{3}H-PGE$_2$単回経膣投与時の血中濃度［添付資料4.2.2.2-3］ 11
2.6.5.3.4 妊娠ラットにおける^{3}H-PGE$_2$単回経膣投与時の血中濃度：線形性［添付資料4.2.2.2-4］ 12
2.6.5.3.5 雌イヌにおける^{3}H-PGE$_2$単回経膣投与時の血中濃度［添付資料4.2.2.2-5］ 13
2.6.5.4 分布 14
2.6.5.4.1 雌ラットにおける^{3}H-PGE$_2$単回静脈内投与時の組織中放射能濃度及び全身オートラジオグラフィ［添付資料4.2.2.2-1］ 14
2.6.5.4.2 妊娠ラットにおける^{3}H-PGE$_2$単回静脈内投与時の組織中放射能濃度及び全身オートラジオグラフィ［添付資料4.2.2.2-2］ 17
2.6.5.4.3 妊娠ラットにおける^{3}H-PGE$_2$単回経膣投与時の組織中放射能濃度及び全身オートラジオグラフィ［添付資料4.2.2.2-3］ 22
2.6.5.4.4 妊娠ラットにおける^{3}H-PGE$_2$単回経膣投与時の投与局所におけるオートラジオグラフィ［添付資料4.2.2.3-1］ 26
2.6.5.4.5 妊娠ラットにおける^{3}H-PGE$_2$単回経膣投与時の生殖臓器におけるマイクロオートラジオグラフィ［添付資料4.2.2.3-2］ 27
2.6.5.5 代謝 29
2.6.5.5.1 推定代謝経路 29
2.6.5.5.2 妊娠ラットにおける^{3}H-PGE$_2$単回経膣投与時の代謝物組成［添付資料4.2.2.4-1］ 30
2.6.5.5.3 薬物代謝酵素の誘導／阻害 30
2.6.5.6 排泄 31
2.6.5.6.1 雌ラットにおける^{3}H-PGE$_2$単回静脈内投与時の糞尿及び胆汁排泄［添付資料4.2.2.2-1］ 31
2.6.5.6.2 妊娠ラットにおける^{3}H-PGE$_2$単回静脈内投与時の糞尿排泄［添付資料4.2.2.2-2］ 32
2.6.5.6.3 妊娠ラットにおける^{3}H-PGE$_2$単回経膣投与時の糞尿排泄［添付資料4.2.2.2-3］ 33
2.6.5.6.4 雌イヌにおける^{3}H-PGE$_2$単回経膣投与時の糞尿排泄［添付資料4.2.2.2-5］ 34
2.6.5.7 薬物動態学的薬物相互作用 35
2.6.5.8 その他の薬物動態試験 35
2.6.5.8.1 ペッサリーからのPGE$_2$放出率 35
2.6.5.8.1.1 妊娠ラットにおける経膣投与時のPGE$_2$含有ペッサリーからのPGE$_2$の放出率［添付資料4.2.2.7-1］ 35
2.6.5.8.1.2 雌イヌにおける経膣投与時のPGE$_2$含有ペッサリーからのPGE$_2$の放出率［添付資料4.2.2.7-2］ 36
2.6.5.9 親水性ポリマーの吸収、分布、排泄 37

2.6.5.9.1 雄有色ラットにおける^{14}C-Megramer顆粒混餌投与時の全身オートラジオグラフィ［添付資料4.2.2.7-3］.....37
2.6.5.9.2 雌雄イヌにおける^{14}C-Megramer顆粒単回経口投与時の吸収及び排泄［添付資料4.2.2.7-4］.....38

略号・用語の定義一覧

略号	省略していない表現又は定義	
AUC_{0-t}	Area under the blood/plasma concentration-time curve from 0 to t hours	投与後 0～t 時間までの血液/血漿中濃度時間曲線下面積
^{14}C	Carbon-14	カーボン-14
C_{max}	Maximum blood/plasma concentration	最高血液/血漿中濃度
^{3}H	Tritium	トリチウム
HPLC	High performance liquid chromatography	高速液体クロマトグラフィ
HT	1,2,6-Hexanetriol	1,2,6-ヘキサントリオール
i.v.	Intravenous administration	静脈内投与
PEG	Polyethylene glycol	ポリエチレングリコール
PGA_m	13, 14-dihydro-15-keto-prostaglandin A_2	13, 14-ジヒドロ-14-ケトプロスタグランジン A_2
PGB_2	Prostaglandin B_2	プロスタグランジン B_2
PGE_2	Prostaglandin E_2	プロスタグランジン E_2
PGE_m	13, 14-dihydro-15-keto-prostaglandin E_2	13, 14-ジヒドロ-15-ケトプロスタグランジン E_2
T_{max}	Time to peak blood/ plasma concentration	最高血液/血漿中濃度到達時間

2.6.5.1 薬物動態試験：一覧表

Type of Study	Pharmacokinetics Overview			Study Number	Location in CTD
	Test System	Method of Administration	Testing Facility		
Absorption PGE_2					
Blood and plasma concentrations, distribution in blood cells, protein binding, tissue distribution, and urinary, fecal and biliary excretion, enterohepatic circulation after intravenous administration of [11β-^{3}H] PGE_2 to female rats	Rat/Female	i.v.	[redacted]	[redacted]-63-9	[4.2.2.2-1]
Blood and plasma concentrations, distribution in blood cells, tissue distribution, urinary and fecal excretion, and plasma protein binding after intravenous administration of [11β-^{3}H] PGE_2 to pregnant rats	Pregnant rat	i.v.	[redacted]	[redacted]-63-10	[4.2.2.2-2]
Blood and plasma concentrations, tissue distribution, urinary and fecal excretion, plasma protein binding, after intravaginal administration of [11β-^{3}H] PGE_2 to pregnant rats	Pregnant rat	Intravaginal	[redacted]	[redacted]-63-8	[4.2.2.2-3]
The linearity of concentration of radioactivity in blood after intravaginal administration of the preparation containing [11β-^{3}H] PGE_2 to rats on the 19th day of pregnancy	Pregnant rat	Intravaginal	[redacted]	AD-[redacted]-63-13	[4.2.2.2-4]
The pharmacokinetics of radioactivity after intravaginal administration of cervical ripening-regulatory system containing [11β-^{3}H] PGE_2 to female dogs	Dog/Female	Intravaginal	[redacted]	K-16	[4.2.2.2-5]
Distribution PGE_2					
Blood and plasma concentrations, distribution in blood cells, protein binding, tissue distribution, and urinary, fecal and biliary excretion, enterohepatic circulation after intravenous administration of [11β-^{3}H] PGE_2 to female rats	Rat/Female	i.v.	[redacted]	[redacted]-63-9	[4.2.2.2-1]
Blood and plasma concentrations, distribution in blood cells, tissue distribution, urinary and fecal excretion, and plasma protein binding after intravenous administration of [11β-^{3}H] PGE_2 to pregnant rats	Pregnant rat	i.v.	[redacted]	[redacted]-63-10	[4.2.2.2-2]

2.6.5.1 薬物動態試験：一覧表（続き）

Type of Study	Pharmacokinetics Overview			Study Number	Location in CTD
	Test System	Method of Administration	Testing Facility		
Distribution PGE_2					
Blood and plasma concentrations, tissue distribution, urinary and fecal excretion, plasma protein binding, after intravaginal administration of [11β-^{3}H] PGE_2 to pregnant rats	Pregnant rat	Intravaginal	[redacted]	[redacted]-63-8	[4.2.2.2-3]
Autoradiography with dorsal sections after insertion of a cervical ripening-regulatory system containing [11β-^{3}H] PGE_2 to pregnant rats on the 19th day of pregnancy	Pregnant rat	Intravaginal	[redacted]	AD-[redacted]-63-11	[4.2.2.3-1]
Microautoradiography of reproductive organs after intravaginal administration of [11β-^{3}H] PGE_2 to pregnant rats	Pregnant rat	Intravaginal	[redacted]	38-020	[4.2.2.3-2]
Metabolism PGE_2					
Chemical forms in plasma and tissues, after transvaginal administration of [11β-^{3}H] PGE_2 to rats on the 19th day of pregnancy	Pregnant rat	Intravaginal	[redacted]	K-25	[4.2.2.4-1]
Excretion PGE_2					
Blood and plasma concentrations, distribution in blood cells, protein binding, tissue distribution, and urinary, fecal and biliary excretion, enterohepatic circulation after intravenous administration of [11β-^{3}H] PGE_2 to female rats	Rat/Female	i.v.	[redacted]	[redacted]-63-9	[4.2.2.2-1]
Blood and plasma concentrations, distribution in blood cells, tissue distribution, urinary and fecal excretion, and plasma protein binding after intravenous administration of [11β-^{3}H] PGE_2 to pregnant rats	Pregnant rat	i.v.	[redacted]	[redacted]-63-10	[4.2.2.2-2]
Blood and plasma concentrations, tissue distribution, urinary and fecal excretion, plasma protein binding, after intravaginal administration of [11β-^{3}H] PGE_2 to pregnant rats	Pregnant rat	Intravaginal	[redacted]	[redacted]-63-8	[4.2.2.2-3]

2.6.5.1 薬物動態試験：一覧表（続き）

Type of Study	Pharmacokinetics Overview			Study Number	Location in CTD
	Test System	Method of Administration	Testing Facility		
Excretion PGE_2					
The pharmacokinetics of radioactivity after intravaginal administration of cervical ripening-regulatory system containing [11β-^{3}H] PGE_2 to female dogs	Dog/Female	Intravaginal	[redacted]	K-16	[4.2.2.2-5]
Others					
Study on PGE_2 release from a PGE_2 pessary in pregnant rats	Pregnant rat	Intravaginal	[redacted]	1288-[redacted]-3	[4.2.2.7-1]
Study of release of PGE_2 from TZN-63 (PGE_2 pessary) administered intravaginally to female beagle dogs	Dog/Female	Intravaginal	[redacted]	29722	[4.2.2.7-2]
Additive: Hydrophilic polymer					
The absorption and distribution of radioactivity following oral administration by diet admix of ^{14}C-Megramer granules to the male pigmented rat: whole body autoradiography	Rat/Male	Oral – diet admix	[redacted]	WBP/88/032	[4.2.2.7-3]
The absorption and excretion of ^{14}C-Megramer granules in the beagle dog after a single oral administration a dose level of 0.4 g/kg bodyweight	Dog/ Male, Female	Oral – capsules	[redacted]	WBP/88/013	[4.2.2.7-4]

2.6.5.2 分析法及びバリデーション試験

Species	Analyte	Methods	Study Number
Rat: ^{3}H-PGE$_2$	^{3}H	Counted with a Liquid scintillation counter	[redacted]-63-8, [redacted]-63-9, [redacted]-63-10, AD-[redacted]-63-11
Dog: ^{3}H-PGE$_2$	^{3}H	Counted with a Liquid scintillation counter	K-16
Rat: ^{3}H-PGE$_2$	^{3}H	The section was kept in absolute contact with an imaging plate up to 6 weeks, and a whole body autoradiogram was obtained by using BAS2000II (Fuji Photo Film).	[redacted]-63-8, [redacted]-63-10, AD-[redacted]-63-11
Rat: PGE$_m$	^{3}H	Radio-HPLC (high performance liquid chromatography)	K-25
Rat: PGE$_2$	PGE$_2$	HPLC (high performance liquid chromatography)	1288-[redacted]-3
Dog: PGE$_2$	PGE$_2$	HPLC (high performance liquid chromatography)	29722
Rat: hydrogel polyurethane polymer	^{14}C	Counted with a Liquid scintillation counter	WBP/88/032
Dog: hydrogel polyurethane polymer	^{14}C	Counted with a Liquid scintillation counter	WBP/88/013

2.6.5.3 吸収及び血中濃度

2.6.5.3.1 雌ラットにおける ^{3}H-PGE$_2$ 単回静脈内投与時の血中濃度［添付資料 4.2.2.2-1］

Species	Rat/Wistar	
Gender (M/F)/Number of animals	3F/each point	
Feeding condition	Fed	
Vehicle/Formulation	0.9 w/v% Saline	
Method of Administration	Intravenous	
Dose (mg/kg)	0.4 mg/6.16 MBq/kg	
Sample (e.g., whole blood, plasma, serum)	Blood, Plasma	
Radionuclide	^{3}H	
Sampling time	0.083, 0.25, 0.5, 1, 2. 4, 6, 12, 24, 48, 72, 168 h	
Counting of radioactivity	Liquid scintillation counter	
PK Parameter	**Blood**	**Plasma**
$AUC_{0\text{-}168}$ (µg eq·h/mL)	1.66	1.88
$AUC_{0\text{-}24}$ (µg eq·h/mL)	1.04	1.43
$AUC_{0\text{-}\infty}$ [a)] (µg eq·h/mL)	1.07	1.45
$t_{1/2}$ [a)] (µg eq·h/mL)	5.76	4.68

a) Calculated from the data of 0.083-24 h

2.6.5.3.2 妊娠ラットにおける ^{3}H-PGE$_2$ 単回静脈内投与時の血中濃度［添付資料 4.2.2.2-2］

Species	Rat/Wistar (19th day of pregnancy)	
Gender (M/F)/Number of animals	3F/each point	
Feeding condition	Fed	
Vehicle/Formulation	0.9 w/v% Saline	
Method of Administration	Intravenous	
Dose (mg/kg)	0.4 mg/6.16 MBq/kg	
Sample (e.g., whole blood, plasma, serum)	Blood, Plasma	
Radionuclide	^{3}H	
Sampling time	0.083, 0.25, 0.5, 1, 2, 4, 6, 12, 24 h	
Counting of radioactivity	Liquid scintillation counter	
PK Parameter	**Blood**	**Plasma**
$AUC_{0\text{-}24}$ (µg eq·h/mL)	1.34	1.62
$AUC_{0\text{-}inf}$ (µg eq·h/mL)	1.38	1.65
$t_{1/2}$ (h)	5.91	4.93

2.6.5.3.3 妊娠ラットにおける ^{3}H-PGE$_2$ 単回経腟投与時の血中濃度［添付資料 4.2.2.2-3］

Species	Rat/Wistar (19th day of pregnancy)
Gender (M/F)/Number of animals	3F/each point
Feeding condition	Fed
Vehicle/Formulation	Hydrogel polymer (7.4-7.9 mg/polymer)
Method of Administration	Intravaginal
Dose (mg/kg)	0.21 mg/4.93 MBq/pessary
Sample (e.g., whole blood, plasma, serum)	Blood, Plasma
Radionuclide	^{3}H
Sampling time	0.5, 1, 2, 4, 6, 12, 24 h
Counting of radioactivity	Liquid scintillation counter

Note: The concentration of radioactivity in blood and plasma reached C_{max} at 2–4 hours after insertion and subsequently decreased.

2.6.5.3.4　　妊娠ラットにおける ^{3}H-PGE$_2$ 単回経腟投与時の血中濃度：線形性［添付資料 4.2.2.2-4］

Species	Rat/Wistar (19th day of pregnancy)		
Gender (M/F)/Number of animals	3F/group		
Feeding condition	Fed		
Vehicle/Formulation	Hydrogel polymer (7.4-7.9 mg/polymer)		
Method of Administration	Intravaginal		
Dose (mg/kg)	0.21, 0.42, 0.84 mg/pessary		
Sample (e.g., whole blood, plasma, serum)	Blood		
Radionuclide	^{3}H		
Sampling time	1.5, 2, 2.5, 3, 4, 6, 8, 12 h		
Counting of radioactivity	Liquid scintillation counter		
PK Parameter	**0.21 mg/head**	**0.42 mg/head**	**0.84 mg/head**
C_{max} (ng/mL)	86.09 ± 16.76	138.07 ± 23.80	281.18 ± 18.39
$AUC_{0\text{-}12}$ (ng eq·h/mL)	642.34 ± 73.57	1209.19 ± 212.14	2415.48 ± 190.10
Percentage of radioactivity released from pessary [a)]	96.9 ± 1.2	96.0 ± 2.3	94.4 ± 3.1

Mean ± S.D. (n=3)

a) Pessary was inserted into the vaginal for 12 h.

2.6.5.3.5 雌イヌにおける ^{3}H-PGE$_2$ 単回経腟投与時の血中濃度［添付資料 4.2.2.2-5］

Species	Dog/Beagle	
Gender (M/F)/Number of animals	3F	
Feeding condition	Fed	
Vehicle/Formulation	Hydrogel polymer pessary	
Method of Administration	Intravaginal	
Dose (mg/kg)	0.3 mg/63.7 MBq/pessary/head	
Sample (e.g., whole blood, plasma, serum)	Blood, Plasma	
Radionuclide	^{3}H	
Sampling time	0.5, 1, 1.5, 2, 2.5, 3, 4, 6, 8, 9, 12, 24 h	
Counting of radioactivity	Liquid scintillation counter	
PK parameter	**Blood**	**Plasma**
C_{max} (ng eq/mL)	7.2 ± 2.2	11.3 ± 3.0
T_{max} (h)	1.7 ± 0.3	1.7 ± 0.3
$AUC_{0\text{-}24}$ (ng eq·h/mL)	49.3 ± 11.7	69.4 ± 15.5
Release from pessary (%)	98.2 ± 1.6	

Mean ± S.D. (n=3)

2.6.5.4 分布

2.6.5.4.1 雌ラットにおける ^{3}H-PGE$_2$ 単回静脈内投与時の組織中放射能濃度及び全身オートラジオグラフィ［添付資料 4.2.2.2-1］

Species	Rat/Wistar			
Gender (M/F)/Number of animals	3F/each point			
Feeding condition	Fed			
Vehicle/Formulation	0.9 w/v% Saline			
Method of Administration	Intravenous			
Dose (mg/kg)	Blood, Plasma: 0.4 mg/6.16 MBq/kg, Tissue: 0.4 mg/11.72 MBq/kg			
Sample (e.g., whole blood, plasma, serum)	Blood, Plasma, Tissue			
Radionuclide	^{3}H			
Sampling time	Blood, Plasma: 0.083, 0.25, 1, 2, 4, 6, 12, 24, 48, 72, 168 h, Tissue: 0.25, 1, 4, 12 h			
Counting of radioactivity	Liquid scintillation counter			
Tissues/organ	**Concentration (µg eq/g or mL)**			
	0.25 h	**1 h**	**4 h**	**12 h**
Blood	0.61 ± 0.09 (0.7)	0.21 ± 0.01 (0.7)	0.04 ± 0.01 (0.7)	0.01 ± 0.00 (1.1)
Plasma	0.85 ± 0.13 (1.0)	0.29 ± 0.02 (1.0)	0.06 ± 0.01 (1.0)	0.01 ± 0.00 (1.0)
Brain	0.02 ± 0.00 (0.0)	0.00 ± 0.00 (0.0)	0.00 ± 0.00 (0.0)	<D.L.
Hypophysis	0.17 ± 0.03 (0.2)	0.06 ± 0.01 (0.2)	0.01 ± 0.00 (0.2)	<D.L.
Eye ball	0.04 ± 0.01 (0.0)	0.02 ± 0.00 (0.1)	0.00 ± 0.00 (0.1)	0.00 ± 0.00 (0.1)
Harderian gland	0.11 ± 0.01 (0.1)	0.03 ± 0.00 (0.1)	0.01 ± 0.00 (0.1)	0.00 ± 0.00 (0.2)
Submaxillary gland	0.14 ± 0.04 (0.2)	0.03 ± 0.00 (0.1)	0.01 ± 0.00 (0.1)	0.00 ± 0.00 (0.2)
Parotid gland	0.18 ± 0.04 (0.2)	0.03 ± 0.01 (0.1)	0.01 ± 0.00 (0.1)	0.00 ± 0.00 (0.2)
Thyroid	0.11 ± 0.02 (0.1)	0.04 ± 0.01 (0.1)	0.01 ± 0.00 (0.2)	<D.L.
Thymus	0.06 ± 0.01 (0.1)	0.02 ± 0.00 (0.1)	0.00 ± 0.00 (0.1)	0.00 ± 0.00 (0.1)
Trachea	0.17 ± 0.02 (0.2)	0.06 ± 0.01 (0.2)	0.01 ± 0.00 (0.2)	0.00[a)] (0.3)
Diaphragm	0.08 ± 0.01 (0.1)	0.02 ± 0.00 (0.1)	0.01 ± 0.00 (0.1)	0.00 ± 0.00 (0.2)

2.6.5.4.1　　雌ラットにおける ^{3}H-PGE$_2$ 単回静脈内投与時の組織中放射能濃度及び全身オートラジオグラフィ［添付資料 4.2.2.2-1］（続き）

Tissues/organ	Concentration (μg eq/g or mL)			
	0.25 h	1 h	4 h	12 h
Thoracic aorta	0.08 ± 0.04 (0.1)	0.03 ± 0.01 (0.1)	0.01 ± 0.00 (0.1)	<D.L.
Bone marrow	0.13 ± 0.01 (0.2)	0.05 ± 0.01 (0.2)	0.01 ± 0.00 (0.2)	0.00[a)] (0.3)
Esophagus	0.14 ± 0.01 (0.2)	0.08 ± 0.07 (0.3)	0.01 ± 0.00 (0.2)	0.00 ± 0.00 (0.2)
Heart	0.16 ± 0.04 (0.2)	0.05 ± 0.00 (0.2)	0.01 ± 0.00 (0.2)	<D.L.
Liver	1.56 ± 0.31 (1.8)	0.40 ± 0.11 (1.4)	0.06 ± 0.00 (0.9)	0.01 ± 0.00 (0.8)
Lung	0.28 ± 0.03 (0.3)	0.09 ± 0.01 (0.3)	0.03 ± 0.01 (0.5)	0.01 ± 0.00 (1.4)
Spleen	0.08 ± 0.01 (0.1)	0.02 ± 0.00 (0.1)	0.01 ± 0.00 (0.1)	0.00 ± 0.00 (0.3)
Kidney	7.33 ± 1.73 (8.6)	0.70 ± 0.09 (2.4)	0.10 ± 0.01 (1.6)	0.02 ± 0.00 (2.6)
Adrenal	0.12 ± 0.03 (0.1)	0.04 ± 0.00 (0.1)	0.01 ± 0.00 (0.2)	0.00 ± 0.00 (0.2)
Pancreas	0.14 ± 0.04 (0.2)	0.03 ± 0.01 (0.1)	0.01 ± 0.00 (0.1)	0.00 ± 0.00 (0.2)
Urinary bladder	0.99 ± 0.15 (1.2)	0.48 ± 0.16 (1.6)	0.02 ± 0.00 (0.4)	0.00 ± 0.00 (0.5)
Muscle	0.05 ± 0.02 (0.1)	0.01 ± 0.00 (0.0)	0.00 ± 0.00 (0.1)	0.00 ± 0.00 (0.1)
Fat	0.03 ± 0.01 (0.0)	0.01 ± 0.00 (0.0)	0.00 ± 0.00 (0.1)	0.00 ± 0.00 (0.1)
Brown fat	0.21 ± 0.11 (0.2)	0.03 ± 0.01 (0.1)	0.01 ± 0.00 (0.1)	0.00 ± 0.00 (0.3)
Stomach	0.13 ± 0.03 (0.2)	0.09 ± 0.08 (0.3)	0.02 ± 0.00 (0.3)	<D.L.
Small intestine	0.45 ± 0.02 (0.5)	0.45 ± 0.13 (1.5)	0.03 ± 0.01 (0.4)	0.00[a)] (0.4)
Colon	0.17 ± 0.03 (0.2)	0.09 ± 0.01 (0.3)	0.31 ± 0.16 (4.9)	0.02 ± 0.00 (2.5)
Ovary	0.21 ± 0.04 (0.2)	0.07 ± 0.01 (0.2)	0.02 ± 0.00 (0.3)	0.00 ± 0.00 (0.3)
Uterus	0.29 ± 0.09 (0.3)	0.09 ± 0.02 (0.3)	0.03 ± 0.00 (0.4)	<D.L.
Cervix uteri	0.30 ± 0.13 (0.3)	0.14 ± 0.07 (0.5)	0.01 ± 0.00 (0.2)	0.00[a)] (0.2)
Vagina	0.84 ± 0.52 (1.0)	0.38 ± 0.26 (1.3)	0.01 ± 0.00 (0.2)	0.00 ± 0.00 (0.3)
Skin	0.19 ± 0.03 (0.2)	0.05 ± 0.00 (0.2)	0.01 ± 0.00 (0.2)	0.00 ± 0.00 (0.3)
% of dose				
Gastrointestinal content	11.8 ± 0.7	26.7 ± 5.1	22.9 ± 5.6	2.3 ± 0.4
Carcass	18.0 ± 4.0	4.9 ± 2.1	1.6 ± 0.2	0.9 ± 0.1

Mean ± S.D. (n=3)
( ): Tissue concentration /Plasma concentration
<D.L.; under the detection limit
a):n=2

雌ラットにおける ^{3}H-PGE$_2$ 単回静脈内投与時の血漿中タンパク結合率［添付資料 4.2.2.2-1］

Time after administration (h)	Plasma protein binding (%)
0.083	80.6 ± 5.7
0.25	79.7 ± 1.8
0.5	76.0 ± 2.6
1	86.8 ± 2.9
2	95.2 ± 0.6
4	91.9 ± 1.8
6	94.1 ± 1.1

Mean ± S.D.(n=3)

雌ラットにおける ^{3}H-PGE$_2$ 単回静脈内投与時の血球移行率［添付資料 4.2.2.2-1］

Time after administration (h)	Distribution in blood cell (%)
0.083	12.7 ± 6.3
0.25	15.2 ± 0.1
0.5	14.1 ± 0.3
1	15.8 ± 3.5
2	16.9 ± 1.1
4	16.6 ± 1.5
6	18.6 ± 6.5
12	45.2 ± 7.6
24	49.9 ± 8.0
48	54.8 ± 9.7
72	57.3 ± 4.8
168	56.1 ± 5.0

Mean ± S.D.(n=3)

2.6.5.4.2 妊娠ラットにおける ^{3}H-PGE$_2$ 単回静脈内投与時の組織中放射能濃度及び全身オートラジオグラフィ［添付資料 4.2.2.2-2］

Species	Rat/Wistar (19th day of pregnancy)			
Gender (M/F)/Number of animals	3F/each point			
Feeding condition	Fed			
Vehicle/Formulation	0.9 w/v% Saline			
Method of Administration	Intravenous			
Dose (mg/kg)	Tissue concentration: 0.4 mg/6.16 MBq/kg			
	Whole-body autoradiogram: 0.4 mg/11.72 MBq/kg			
Sample (e.g., whole blood, plasma, serum)	Blood, Plasma, Tissue			
Radionuclide	^{3}H			
Sampling time	Blood, Plasma: 0.083, 0.25, 0.5, 1, 2, 4, 6, 12, 24 h, Tissue: 0.25, 1, 4, 12 h			
Counting of radioactivity	Liquid scintillation counter			
Tissues/organ	**Concentration (µg eq/g or mL)**			
	0.25 h	**1 h**	**4 h**	**12 h**
Blood	0.67 ± 0.07 (0.8)	0.45 ± 0.01 (0.9)	0.06 ± 0.00 (0.8)	0.01 ± 0.00 (1.2)
Plasma	0.86 ± 0.12 (1.0)	0.53 ± 0.04 (1.0)	0.07 ± 0.00 (1.0)	0.01 ± 0.00 (1.0)
Brain	0.02 ± 0.00 (0.0)	0.01 ± 0.00 (0.0)	0.00 ± 0.00 (0.0)	0.00 ± 0.00 (0.2)
Hypophysis	0.27 ± 0.21 (0.3)	0.10 ± 0.00 (0.2)	0.01 ± 0.00 (0.2)	0.01 ± 0.01 (2.0)
Eyeball	0.03 ± 0.01 (0.0)	0.03 ± 0.00 (0.0)	0.00 ± 0.00 (0.1)	0.00 ± 0.00 (0.3)
Harderian gland	0.11 ± 0.00 (0.1)	0.05 ± 0.00 (0.1)	0.01 ± 0.00 (0.2)	0.00 ± 0.00 (0.5)
Submaxillary gland	0.16 ± 0.02 (0.2)	0.06 ± 0.00 (0.1)	0.01 ± 0.00 (0.1)	0.00 ± 0.00 (0.4)

2.6.5.4.2　　妊娠ラットにおける ^{3}H-PGE$_2$ 単回静脈内投与時の組織中放射能濃度及び全身オートラジオグラフィ［添付資料 4.2.2.2-2］（続き）

Tissues/organ	Concentration (μg eq/g or mL)			
	0.25 h	1 h	4 h	12 h
Parotid gland	0.18 ± 0.02 (0.2)	0.06 ± 0.01 (0.1)	0.01 ± 0.00 (0.1)	0.00 ± 0.00 (0.4)
Thyroid	0.13 ± 0.02 (0.1)	0.06 ± 0.01 (0.1)	0.01 ± 0.00 (0.1)	0.02 ± 0.01 (3.0)
Thymus	0.08 ± 0.01 (0.1)	0.03 ± 0.00 (0.1)	0.01 ± 0.00 (0.1)	0.00 ± 0.00 (0.4)
Trachea	0.14 ± 0.09 (0.2)	0.07 ± 0.01 (0.1)	0.01 ± 0.00 (0.2)	0.01 ± 0.00 (1.0)
Diaphragm	0.10 ± 0.01 (0.1)	0.04 ± 0.00 (0.1)	0.01 ± 0.00 (0.1)	0.00 ± 0.00 (0.4)
Thoracic aorta	0.06 ± 0.01 (0.1)	0.04 ± 0.02 (0.1)	0.01 ± 0.00 (0.1)	0.01 ± 0.00 (1.1)
Bone marrow	0.15 ± 0.01 (0.2)	0.08 ± 0.00 (0.2)	0.01 ± 0.00 (0.2)	0.00 ± 0.00 (0.7)
Esophagus	0.18 ± 0.03 (0.2)	0.07 ± 0.02 (0.1)	0.03 ± 0.02 (0.4)	0.01 ± 0.01 (1.5)
Heart	0.18 ± 0.01 (0.2)	0.08 ± 0.01 (0.2)	0.01 ± 0.00 (0.2)	0.01 ± 0.00 (1.3)
Liver	2.48 ± 0.17 (2.9)	1.01 ± 0.11 (1.9)	0.10 ± 0.01 (1.4)	0.02 ± 0.00 (2.4)
Lung	0.34 ± 0.05 (0.4)	0.15 ± 0.01 (0.3)	0.05 ± 0.01 (0.7)	0.02 ± 0.00 (2.4)
Spleen	0.10 ± 0.01 (0.1)	0.05 ± 0.00 (0.1)	0.01 ± 0.00 (0.2)	0.00 ± 0.00 (0.6)
Kidney	9.08 ± 1.03 (10.5)	1.19 ± 0.31 (2.2)	0.16 ± 0.00 (2.3)	0.05 ± 0.01 (6.6)
Adrenal	0.16 ± 0.03 (0.2)	0.08 ± 0.01 (0.2)	0.01 ± 0.00 (0.2)	0.00 ± 0.00 (0.6)
Pancreas	0.14 ± 0.02 (0.2)	0.07 ± 0.02 (0.1)	0.01 ± 0.00 (0.2)	0.00 ± 0.00 (0.4)
Urinary bladder	1.67 ± 1.09 (1.9)	0.74 ± 0.58 (1.4)	0.05 ± 0.03 (0.7)	0.01 ± 0.00 (0.7)
Muscle	0.04 ± 0.00 (0.0)	0.02 ± 0.00 (0.0)	0.00 ± 0.00 (0.0)	0.00 ± 0.00 (0.3)
Fat	0.03 ± 0.01 (0.0)	0.01 ± 0.00 (0.0)	0.00 ± 0.00 (0.0)	0.00 ± 0.00 (0.2)
Brown fat	0.27 ± 0.14 (0.3)	0.04 ± 0.01 (0.1)	0.01 ± 0.00 (0.1)	0.01 ± 0.00 (0.9)
Mammary gland	0.20 ± 0.04 (0.2)	0.07 ± 0.02 (0.1)	0.02 ± 0.00 (0.3)	0.01 ± 0.01 (1.7)

2.6.5.4.2　　妊娠ラットにおける ^{3}H-PGE$_2$ 単回静脈内投与時の組織中放射能濃度及び全身オートラジオグラフィ［添付資料 4.2.2.2-2］（続き）

Tissues/organ	Concentration (μg eq/g or mL)			
	0.25 h	1 h	4 h	12 h
Stomach	0.34 ± 0.06 (0.4)	0.19 ± 0.10 (0.4)	0.03 ± 0.01 (0.4)	0.02 ± 0.00 (2.6)
Small intestine	0.49 ± 0.08 (0.6)	0.69 ± 0.05 (1.3)	0.18 ± 0.08 (2.5)	0.02 ± 0.01 (2.6)
Colon	0.18 ± 0.07 (0.2)	0.14 ± 0.03 (0.3)	0.38 ± 0.06 (5.5)	0.08 ± 0.01 (11.1)
Ovary	0.25 ± 0.02 (0.3)	0.12 ± 0.01 (0.2)	0.02 ± 0.00 (0.2)	0.00 ± 0.00 (0.5)
Uterus	0.28 ± 0.04 (0.3)	0.12 ± 0.01 (0.2)	0.03 ± 0.01 (0.4)	0.01 ± 0.00 (1.3)
Cervix uteri	0.32 ± 0.07 (0.4)	0.13 ± 0.01 (0.2)	0.02 ± 0.01 (0.3)	0.00 ± 0.00 (0.7)
Vagina	0.29 ± 0.13 (0.3)	0.13 ± 0.03 (0.2)	0.03 ± 0.02 (0.5)	0.00 ± 0.00 (0.6)
Placenta	0.19 ± 0.03 (0.2)	0.15 ± 0.02 (0.3)	0.03 ± 0.00 (0.4)	0.01 ± 0.00 (1.4)
Amnion	0.03 ± 0.01 (0.0)	0.05 ± 0.02 (0.1)	0.13 ± 0.04 (1.8)	0.10 ± 0.03 (14.0)
Amniotic fluid	0.00 ± 0.00 (0.0)	0.01 ± 0.00 (0.0)	0.01 ± 0.01 (0.1)	0.03 ± 0.00 (4.7)
Fetus	0.03 ± 0.00 (0.0)	0.04 ± 0.00 (0.1)	0.01 ± 0.00 (0.2)	0.01 ± 0.00 (1.9)
Fetal liver	0.08 ± 0.02 (0.1)	0.10 ± 0.02 (0.2)	0.02 ± 0.01 (0.4)	0.02 ± 0.00 (2.5)
Fetal kidney	0.04 ± 0.01 (0.0)	0.06 ± 0.04 (0.1)	0.03 ± 0.01 (0.4)	0.02 ± 0.01 (3.3)
Fetal lung	0.06 ± 0.01 (0.1)	0.03 ± 0.01 (0.1)	0.01 ± 0.00 (0.1)	0.01 ± 0.00 (1.2)
Fetal digestive tract	0.03 ± 0.00 (0.0)	0.03 ± 0.01 (0.1)	0.01 ± 0.01 (0.2)	0.09 ± 0.05 (13.1)
Fetal carcass	0.03 ± 0.00 (0.0)	0.03 ± 0.00 (0.0)	0.01 ± 0.00 (0.1)	0.01 ± 0.00.(1.3)
% of dose				
Gastrointestinal content	12.5 ± 0.9	30.0 ± 3.3	35.3 ± 2.8	5.3 ± 1.9
Carcass	13.4 ± 1.6	5.3 ± 0.6	1.9 ± 0.4	1.2 ± 0.1

Mean ± S.D. (n=3)
( ): Tissue concentration / plasma concentration

妊娠ラットにおける ^{3}H-PGE$_2$ 単回静脈内投与時の湿及び乾燥血漿サンプルの放射能濃度［添付資料 4.2.2.2-2］

Time after administration (h)	Concentration of radioactivity in plasma (μg eq /mL)	
	Wet sample [1)]	Dry sample [2)]
0.083	1.09 ± 0.10	1.09 ± 0.10
0.25	0.87 ± 0.12	0.86 ± 0.12
0.5	0.57 ± 0.05	0.57 ± 0.05
1	0.53 ± 0.04	0.53 ± 0.04
2	0.19 ± 0.03	0.19 ± 0.03
4	0.07 ± 0.00	0.07 ± 0.00
6	0.05 ± 0.02	0.05 ± 0.02
12	0.01 ± 0.00	0.01 ± 0.00
24	0.00 ± 0.00	0.00 ± 0.00

Mean ± S.D.(n=3)
1) After sampling, sample was cryopreserved.
2) After sampling, sample was evaporated to dryness under reduced pressure.

妊娠ラットにおける ^{3}H-PGE$_2$ 単回静脈内投与後の血漿中タンパク結合率［添付資料 4.2.2.2-2］

Time after administration (h)	Plasma protein binding (%)
0.083	75.5 ± 5.7
0.25	75.5 ± 4.3
0.5	78.3 ± 4.5
1	71.9 ± 2.0
2	82.4 ± 6.6
4	84.3 ± 7.4
6	71.3 ± 10.9
12	49.5 ± 6.5
24	33.2 ± 10.0

Mean ± S.D.(n=3)

妊娠ラットにおける ^{3}H-PGE$_2$ 単回静脈内投与後の血球移行率［添付資料 4.2.2.2-2］

Time after administration (h)	Distribution in blood cells (%)
0.083	14.1 ± 0.6
0.25	16.2 ± 2.9
0.5	13.4 ± 3.2
1	21.3 ± 9.4
2	22.0 ± 6.9
4	17.0 ± 4.5
6	17.4 ± 9.6
12	42.0 ± 11.6
24	44.1 ± 4.6

Mean ± S.D.(n=3)

2.6.5.4.3　妊娠ラットにおける ^{3}H-PGE$_2$ 単回経腟投与時の組織中放射能濃度及び全身オートラジオグラフィ［添付資料 4.2.2.2-3］

Species	Rat/Wistar (19th day of pregnancy)			
Gender (M/F)/Number of animals	3F/each point			
Feeding condition	Fed			
Vehicle/Formulation	Hydrogel polymer (7.4-7.9 mg/polymer)			
Method of Administration	Intravaginal			
Dose (mg/kg)	0.21 mg/4.93 MBq/pessary			
Sample (e.g., whole blood, plasma, serum)	Blood, Plasma, Tissue			
Radionuclide	^{3}H			
Sampling time	Blood, plasma: 0.5, 1, 2, 4, 6, 12, 24 h, Tissue: 1, 4, 12, 24 h			
Counting of radioactivity	Liquid scintillation counter			
Tissues/organ	**Concentration (µg eq/g or mL)**			
	1 h	**4 h**	**12 h**	**24 h**
Blood	0.04 ± 0.03 (0.8)	0.09 ± 0.02 (0.8)	0.04 ± 0.01 (0.8)	0.01 ± 0.00 (0.8)
Plasma	0.04 ± 0.03 (1.0)	0.11 ± 0.02 (1.0)	0.04 ± 0.01 (1.0)	0.01 ± 0.00 (1.0)
Brain	0.00 ± 0.00 (0.0)	0.00 ± 0.00 (0.0)	0.00 ± 0.00 (0.0)	0.00 ± 0.00 (0.1)
Hypophysis	0.01 ± 0.01 (0.3)	0.03 ± 0.00 (0.3)	0.01 ± 0.00 (0.3)	0.01[a)] (0.6)
Eyeball	0.00 ± 0.00 (0.1)	0.01 ± 0.00 (0.1)	0.00 ± 0.00 (0.1)	0.00 ± 0.00 (0.1)
Harderian gland	0.01 ± 0.01 (0.2)	0.02 ± 0.00 (0.2)	0.01 ± 0.00 (0.2)	0.00 ± 0.00 (0.3)
Submaxillary gland	0.01 ± 0.01 (0.2)	0.02 ± 0.01 (0.2)	0.01 ± 0.00 (0.2)	0.00 ± 0.00 (0.2)

2.6.5.4.3　　妊娠ラットにおける ^{3}H-PGE$_2$ 単回経膣投与時の組織中放射能濃度及び全身オートラジオグラフィ［添付資料 4.2.2.2-3］（続き）

Tissues/organ	Concentration (μg eq/g or mL)			
	1 h	4 h	12 h	24 h
Parotid gland	0.01 ± 0.01 (0.3)	0.02 ± 0.01 (0.2)	0.01 ± 0.00 (0.2)	0.00 ± 0.00 (0.2)
Thyroid	0.01 ± 0.00 (0.2)	0.02 ± 0.01 (0.2)	0.01 ± 0.00 (0.2)	0.01[a)] (0.5)
Thymus	0.01 ± 0.00 (0.2)	0.01 ± 0.00 (0.1)	0.01 ± 0.00 (0.1)	0.00 ± 0.00 (0.1)
Trachea	0.01 ± 0.01 (0.2)	0.03 ± 0.01 (0.3)	0.01 ± 0.00 (0.2)	0.00 ± 0.00 (0.3)
Diaphragm	0.01 ± 0.00 (0.2)	0.02 ± 0.00 (0.2)	0.01 ± 0.00 (0.2)	0.00 ± 0.00 (0.3)
Thoracic aorta	0.01 ± 0.01 (0.2)	0.02 ± 0.01 (0.2)	0.01 ± 0.00 (0.2)	0.00[a)] (0.4)
Bone marrow	0.01 ± 0.01 (0.2)	0.02 ± 0.00 (0.2)	0.01 ± 0.00 (0.2)	0.00 ± 0.00 (0.4)
Esophagus	0.01 ± 0.01 (0.2)	0.08 ± 0.07 (0.7)	0.02 ± 0.01 (0.5)	0.00 ± 0.00 (0.4)
Heart	0.02 ± 0.01 (0.4)	0.04 ± 0.00 (0.3)	0.01 ± 0.00 (0.3)	0.01 ± 0.00 (0.5)
Liver	0.23 ± 0.19 (5.2)	0.74 ± 0.17 (6.4)	0.14 ± 0.03 (3.1)	0.01 ± 0.00 (1.2)
Lung	0.03 ± 0.03 (0.8)	0.09 ± 0.03 (0.8)	0.04 ± 0.00 (0.8)	0.01 ± 0.00 (1.1)
Spleen	0.01 ± 0.01 (0.2)	0.02 ± 0.00 (0.2)	0.01 ± 0.00 (0.2)	0.00 ± 0.00 (0.2)
Kidney	0.40 ± 0.30 (9.0)	0.90 ± 0.25 (7.8)	0.21 ± 0.02 (4.6)	0.05 ± 0.01 (4.5)
Adrenal	0.01 ± 0.01 (0.3)	0.03 ± 0.01 (0.3)	0.01 ± 0.00 (0.3)	0.00 ± 0.00 (0.3)
Pancreas	0.01 ± 0.01 (0.3)	0.03 ± 0.00 (0.2)	0.01 ± 0.00 (0.2)	0.00 ± 0.00 (0.2)
Urinary bladder	0.25 ± 0.34 (5.5)	0.37 ± 0.25 (3.2)	0.07 ± 0.03 (1.6)	0.01 ± 0.01 (0.8)
Muscle	0.00 ± 0.00 (0.1)	0.01 ± 0.00 (0.1)	0.00 ± 0.00 (0.1)	0.00 ± 0.00 (0.1)
Fat	0.00 ± 0.00 (0.0)	0.01 ± 0.00 (0.0)	0.00 ± 0.00 (0.0)	0.00[a)] (0.1)
Brown fat	0.01 ± 0.01 (0.1)	0.02 ± 0.00 (0.1)	0.01 ± 0.00 (0.2)	0.01 ± 0.00 (0.6)
Mammary gland	0.01 ± 0.01 (0.2)	0.02 ± 0.00 (0.2)	0.01 ± 0.00 (0.2)	0.00 ± 0.00 (0.4)
Stomach	0.01 ± 0.01 (0.3)	0.07 ± 0.02 (0.6)	0.03 ± 0.02 (0.7)	0.01 ± 0.00 (0.5)
Small intestine	0.03 ± 0.03 (0.7)	0.38 ± 0.07 (3.3)	0.08 ± 0.02 (1.8)	0.01 ± 0.00 (0.9)
Colon	0.03 ± 0.00 (0.6)	0.13 ± 0.04 (1.1)	0.43 ± 0.09 (9.5)	0.06 ± 0.03 (5.3)
Skin	0.01 ± 0.01 (0.2)	0.03 ± 0.01 (0.3)	0.01 ± 0.00 (0.3)	0.00 ± 0.00 (0.5)

2.6.5.4.3　　妊娠ラットにおける ^{3}H-PGE$_2$ 単回経腟投与時の組織中放射能濃度及び全身オートラジオグラフィ［添付資料 4.2.2.2-3］（続き）

Tissues/organ	Concentration (μg eq/g or mL)			
	1 h	4 h	12 h	24 h
Ovary	0.02 ± 0.01 (0.3)	0.04 ± 0.01 (0.4)	0.01 ± 0.00 (0.3)	0.00 ± 0.00 (0.3)
Uterus	0.09 ± 0.04 (1.9)	0.17 ± 0.02 (1.4)	0.04 ± 0.01 (0.9)	0.01 ± 0.00 (0.8)
Cervix uteri	17.24 ± 8.18 (384.2)	11.20 ± 8.05 (97.6)	0.32 ± 0.21 (7.0)	0.19 ± 0.08 (17.8)
Vagina	7.64 ± 2.43 (170.4)	15.36 ± 4.56 (133.8)	1.57 ± 1.11 (35.0)	0.09 ± 0.01 (8.5)
Placenta	0.01 ± 0.01 (0.2)	0.03 ± 0.01 (0.3)	0.03 ± 0.01 (0.6)	0.01 ± 0.00 (0.6)
Amnion	0.01 ± 0.00 (0.1)	0.04 ± 0.01 (0.3)	0.05 ± 0.01 (1.1)	0.04 ± 0.01 (3.5)
Amniotic fluid	0.02 ± 0.03 (0.5)	0.03 ± 0.03 (0.2)	0.06 ± 0.01 (1.3)	0.03 ± 0.01 (2.9)
Fetus	0.00 ± 0.00 (0.1)	0.02 ± 0.00 (0.2)	0.02 ± 0.00 (0.6)	0.01 ± 0.00 (1.2)
Fetal liver	0.01 ± 0.01 (0.2)	0.06 ± 0.01 (0.5)	0.07 ± 0.01 (1.5)	0.02 ± 0.00 (1.7)
Fetal kidney	0.01[a)] (0.1)	0.04 ± 0.01 (0.3)	0.04 ± 0.00 (0.8)	0.01 ± 0.00 (1.3)
Fetal lung	0.01 ± 0.00 (0.1)	0.02 ± 0.00 (0.2)	0.01 ± 0.00 (0.3)	0.01 ± 0.00 (0.6)
Fetal digestive tract	0.00 ± 0.00 (0.1)	0.03 ± 0.00 (0.3)	0.19 ± 0.06 (4.3)	0.13 ± 0.04 (12.3)
Fetal carcass	0.00 ± 0.00 (0.1)	0.02 ± 0.00 (0.2)	0.02 ± 0.00 (0.4)	0.01 ± 0.00 (0.5)
% of dose				
Gastrointestinal content	0.6 ± 0.5	14.8 ± 1.1	28.5 ± 4.0	4.1 ± 1.5
Carcass	0.9 ± 0.5	3.7 ± 0.4	2.1 ± 0.1	1.5 ± 0.8

Mean ± S.D. (n=3)
( ): Tissue concentration/Plasma concentration
a): n=2

妊娠ラットにおける ^{3}H-PGE$_2$ 単回経腟投与時の血漿中タンパク結合率［添付資料 4.2.2.2-3］

Time after insertion (h)	Plasma protein binding (%)
0.5	54.8 ± 9.3
1	48.7 ± 6.7
2	44.3 ± 2.9
4	42.9 ± 8.1
6	51.2 ± 14.7
12	64.0 ± 13.7
24*	80.6 ± 3.1

Mean ± S.D. (n=3)

*: removal of pessary at 12 h after insertion

妊娠ラットにおける ^{3}H-PGE$_2$ 単回経腟投与時の血球移行率［添付資料 4.2.2.2-3］

Time after insertion (h)	Distribution in blood cell (%)
0.5	20.8 ± 4.7
1	19.1 ± 2.9
2	18.0 ± 2.1
4	18.3 ± 3.5
6	16.6 ± 5.2
12	18.2 ± 3.5
24*	18.2 ± 2.9

Mean ± S.D. (n=3)

*: removal of pessary at 12 h after insertion

2.6.5.4.4 妊娠ラットにおける ^{3}H-PGE$_2$ 単回経腟投与時の投与局所におけるオートラジオグラフィ［添付資料 4.2.2.3-1］

Species	Rat/Wistar (19th day of pregnancy)
Gender (M/F)/Number of animals	1F/each point
Feeding condition	Fed
Vehicle/Formulation	Hydrogel polymer (7.6-7.9 mg/ polymer)
Method of Administration	Intravaginal
Dose (mg/kg)	0.21 mg/10.5 MBq/pessary
Radionuclide	^{3}H
Sampling time	1, 2, 4, 6, 8, 12 h
Counting of radioactivity	Autoradiography

Note: Up to 4 hours after insertion, radioactivity was mainly distributed in cervix uteri, and the concentration of radioactivity in the cervix uteri increased with time. After the removal of pessary, the concentration of radioactivity in cervix uteri rapidly reduced, and the radioactivity was excreted in intestinal tract. At 4 hours after insertion, the radioactivity was detected along the cervix uteri-side of fetal amniotic membrane which was closest to the cervix uteri, and was not distributed in the uterine tissues that were the smooth muscles.

2.6.5.4.5　妊娠ラットにおける ^{3}H-PGE$_2$ 単回経腟投与時の生殖臓器におけるマイクロオートラジオグラフィ［添付資料 4.2.2.3-2］

Species	Rat/Wistar (19th day of pregnancy)			
Gender (M/F)/Number of animals	1F/each point			
Feeding condition	Fed			
Vehicle/Formulation	Special foam rubber with 12×12×6 mm in size ([redacted], provided from [redacted])			
Method of Administration	Intravaginal			
Dose (mg/kg)	210 µg/pessary (11.0 MBq/pessary)			
Radionuclide	^{3}H			
Sampling time	Group 1: at 1 hour after insertion, Group 2: at 4 hours after insertion (immediately after removal), Group 3: at 6 hours after insertion (2 hours after removal)			
Counting of radioactivity	Microautoradiography			
Group 1: at 1 hour after insertion				
Tissue	**Density of silver grain (count/0.0001 mm^2)**			
	Position-1	**Position-2**	**Position-3**	**Mean ± S.D**
Vagina	3.8	3.1	2.6	3.2 ± 0.6
Uterocervical canal	1.1	0.8	0.6	0.8 ± 0.3
Uterocervical blood	0.8	0.6	0.1	0.5 ± 0.4
Myometrium	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.
Uterus blood	N.D.	0.3	N.D.	N.D.

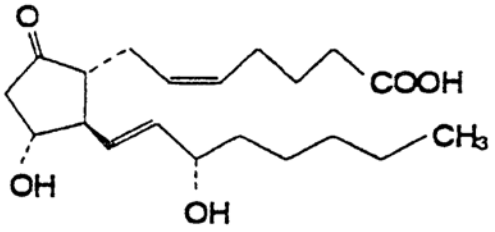
2.6.5.4.5　　妊娠ラットにおける ^{3}H-PGE$_2$ 単回経腟投与時の生殖臓器におけるマイクロオートラジオグラフィ［添付資料 4.2.2.3-2］（続き）

Group 2: at 4 hours after insertion(immediately after removal)				
Tissue	**Density of silver grain (count/0.0001 mm^2)**			
	Position-1	**Position-2**	**Position-3**	**Mean ± S.D**
Vagina	87.4	86.4	99.4	91.0 ± 7.2
Uterocervical canal	108.4	109.4	118.4	112.0 ± 5.5
Uterocervical blood	8.4	6.9	7.4	7.5 ± 0.8
Myometrium	0.9	0.1	0.4	0.5 ± 0.4
Uterus blood	0.3	0.3	0.4	0.3 ± 0.1
Group 3: at 6 hours after insertion (2 hours after removal)				
Tissue	**Density of silver grain (count/0.0001 mm^2)**			
	Position-1	**Position-2**	**Position-3**	**Mean ± S.D**
Vagina	1.7	0.4	0.7	0.9 ± 0.7
Uterocervical canal	0.4	N.D.	N.D.	N.D.
Uterocervical blood	0.3	N.D.	0.6	0.3 ± 0.3
Myometrium	0.2	0.4	0.1	0.2 ± 0.2
Uterus blood	0.4	0.2	0.4	0.3 ± 0.1

N.D. (not detected): <0.1, (n=3)

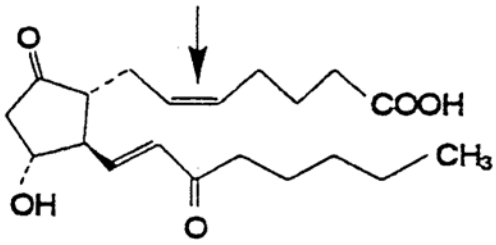
2.6.5.5 代謝

2.6.5.5.1 推定代謝経路



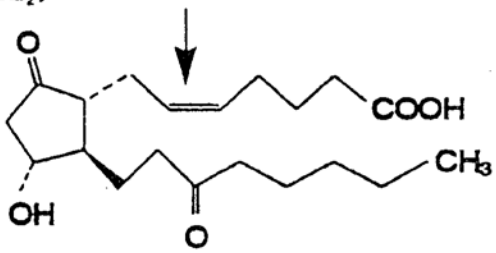
11α,15α-dihydroxy-9-ketoprosta-5,13-dienoic acid

(PGE_2)



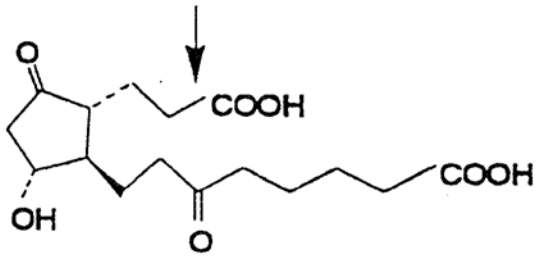
11α-hydroxy-9,15-diketoprosta-5,13-dienoic acid

(15-keto-PGE_2)



11α-hydroxy-9,15-diketoprost-5-enoic acid

(13,14-dihydro-15-keto-PGE_2: PGEm)



7α-hydroxy-5,11-diketo-tetranor-prosta-1,16-dienoic acid

2.6.5.5.2　妊娠ラットにおける ^{3}H-PGE$_2$ 単回経腟投与時の代謝物組成［添付資料 4.2.2.4-1］

Species		Rat/Wistar (19th day of pregnancy)				
Gender (M/F)/Number of animals		1F/group				
Feeding condition		Fed				
Vehicle/Formulation		Hydrogel polymer (7.4-7.9 mg/polymer)				
Method of Administration		Intravaginal				
Dose (mg/kg)		0.21 mg/8.99 MBq/pessary/head				
Sample (e.g., whole blood, plasma, serum)		Plasma, Tissue, Urine				
Radionuclide		^{3}H				
Sampling time		Plasma, Tissue: at 4 h after insertion, Urine: up to 24 hours after insertion (removal of pessary at 12 h after insertion)				
Counting of radioactivity		Radioactivity recovered by HPLC				
Tissue	**The ratios of tissue concentration of radioactivity to plasma**	**Composition (%)**				
		Polar faction	**PGE$_2$ fraction**	**PGE$_m$ Fraction**	**PGB$_2$ fraction**	**PGA$_m$ fraction**
Plasma	1.0	66.5 (1.0)	2.6 (1.0)	26.9 (1.0)	- (-)	1.9 (-)
Liver	8.6	94.9 (12.3)	1.8 (5.9)	0.6 (0.2)	- (-)	- (-)
Kidney	13.3	94.8 (19.0)	1.8 (9.4)	1.4 (0.7)	- (-)	- (-)
Lung	0.9	72.7 (0.9)	- (-)	19.2 (0.6)	- (-)	- (-)
Cervix Uteri	139.4	7.6 (15.9)	50.7 (2752.8)	28.0 (145.2)	3.2 (-)	2.1 (154.0)
Urine	-	95.8 (-)	1.7 (-)	0.9 (-)	- (-)	- (-)

( ): Tissue concentration/Plasma concentration
Tissue: at 4 h after insertion
Urine was collected up to 24 h after insertion (removal of pessary at 12 h after insertion)
-:Below the detection limit

2.6.5.5.3　薬物代謝酵素の誘導／阻害

該当試験なし。

2.6.5.6 排泄

2.6.5.6.1 雌ラットにおける ^{3}H-PGE$_2$ 単回静脈内投与時の糞尿及び胆汁排泄［添付資料 4.2.2.2-1］

Species	Rat/Wistar
Gender (M/F)/Number of animals	3F
Feeding condition	Fed
Vehicle/Formulation	0.9 w/v% Saline
Method of Administration	Intravenous
Dose (mg/kg)	0.4 mg/6.16 MBq/kg
Sample (e.g., whole blood, plasma, serum)	Urine, Feces
Radionuclide	^{3}H
Sampling time	every 24 hours for 168 hours after administration
Counting of radioactivity	Liquid scintillation counter

Note: 67.5% and 26.8% of radioactivity were excreted in urine and feces, respectively within one day after administration. The excretion rates were 69.3% and 29.7% in urine and feces, respectively for 7 days after administration, and 99.0% was totally excreted. 12.8% and 15.2% of radioactivity were excreted in bile within one and two hours after administration, respectively. 17.2% was excreted up to 48 hours after administration.

2.6.5.6.2 妊娠ラットにおける ^{3}H-PGE$_2$ 単回静脈内投与時の糞尿排泄［添付資料 4.2.2.2-2］

Species	Rat/Wistar (19th day of pregnancy)
Gender (M/F)/Number of animals	3F
Feeding condition	Fed
Vehicle/Formulation	0.9 w/v% Saline
Method of Administration	Intravenous
Dose (mg/kg)	0.4 mg/6.16 MBq/kg
Sample (e.g., whole blood, plasma, serum)	Urine, Feces
Radionuclide	^{3}H
Sampling time	up to 24 hours after administration
Counting of radioactivity	Liquid scintillation counter

Note: 64.7% and 29.4% of the dosed radioactivity were excreted in urine and feces, respectively up to 24 hours after administration. 2.1% of dose remained in carcass.

2.6.5.6.3 妊娠ラットにおける ^{3}H-PGE$_2$ 単回経腟投与時の糞尿排泄［添付資料 4.2.2.2-3］

Species	Rat/Wistar (19th day of pregnancy)
Gender (M/F)/Number of animals	3F/each point
Feeding condition	Fed
Vehicle/Formulation	Hydrogel polymer (7.4-7.9 mg/polymer)
Method of Administration	Intravaginal
Dose (mg/kg)	0.21 mg/4.93 MBq/pessary
Sample (e.g., whole blood, plasma, serum)	Urine, Feces
Radionuclide	^{3}H
Sampling time	up to 24 hours after insertion
Counting of radioactivity	Liquid scintillation counter

Note: Up to 24 hours after insertion, 46.1% and 35.6% of the dosed radioactivity were excreted in urine and feces, respectively.

2.6.5.6.4　雌イヌにおける ^{3}H-PGE$_2$ 単回経腟投与時の糞尿排泄［添付資料 4.2.2.2-5］

Species	Dog/Beagle
Gender (M/F)/Number of animals	3F
Feeding condition	Fed
Vehicle/Formulation	Hydrogel polymer pessary
Method of Administration	Intravaginal
Dose (mg/kg)	0.3 mg/63.7 MBq/pessary/head
Sample (e.g., whole blood, plasma, serum)	Urine, Feces
Radionuclide	^{3}H
Sampling time	every 24 h for 7 days (at 24, 48, 72, 96, 120, 144, 168 h) after insertion
Counting of radioactivity	Liquid scintillation counter

Note: Urinary and fecal excretion of radioactivity for 7 days after transvaginal administration were 65.4% and 13.7% of dose, respectively. 91.9% of a total amount of excretion for 7 days was excreted within 24 hours after insertion.

2.6.5.7 薬物動態学的薬物相互作用

該当試験なし。

2.6.5.8 その他の薬物動態試験

2.6.5.8.1 ペッサリーからの PGE_2 放出率

2.6.5.8.1.1 妊娠ラットにおける経腟投与時の PGE_2 含有ペッサリーからの PGE_2 の放出率［添付資料 4.2.2.7-1］

Species		Rat/Wistar (14th day of pregnancy)			
Gender (M/F)/Number of animals		5F/each point			
Feeding condition		Fed			
Vehicle/Formulation		Particular foam rubber (12×12×6 mm, made of ethylene propylene, [redacted])			
Method of Administration		Intravaginal			
Dose (mg/kg)		0.08, 0.17, 0.34, 0.83 mg/disc			
Sample (e.g., whole blood, plasma, serum)		PGE_2/disc			
Radionuclide		Not used			
Sampling time		1, 3, 6, 9 h			
Quantity method		HPLC			
Dose		**% PGE_2 release**			
		1 h	**3 h**	**6 h**	**9 h**
0.08 mg/disc/head	PGE_2%release	12.3	49.0	81.7	96.2
0.17 mg/disc/head	PGE_2%release	11.6	53.3	81.0	98.0
0.34 mg/disc/head	PGE_2%release	7.1	57.0	89.1	96.5
0.83 mg/disc/head	PGE_2%release	9.8	52.7	86.7	95.7

Mean, n=5

2.6.5.8.1.2　雌イヌにおける経腟投与時の PGE_2 含有ペッサリーからの PGE_2 の放出率［添付資料 4.2.2.7-2］

「

Species	Dog/Beagle				
Gender (M/F)/Number of animals	2F/each point				
Feeding condition	Animals were fasted for about 2 hours after doing on the day of administration.				
Vehicle/Formulation	Particular foam rubber (12×12×6 mm, made of ethylene propylene, [redacted])				
Method of Administration	Intravaginal				
Dose (mg/kg)	0.1, 1, 10 mg/pessary/head				
Sample (e.g., whole blood, plasma, serum)	PGE_2 pessary/head				
Radionuclide	Not used				
Sampling time	1, 2, 4, 8 h				
Counting of radioactivity	Measurement of PGE_2 remaining in the test article that taken out of the vagina was done by the Pharmaceutical & Technical Development Department of the company.				
Dose	**Released PGE_2 (%)**				
	0 h	**1 h**	**2 h**	**4 h**	**8 h**
0.1 mg	0.0	51.5	87.9	100.0	100.0
1 mg	0.0	44.8	64.8	99.6	100.0
10 mg	0.0	31.0	46.1	90.9	99.7

Mean, n=2

2.6.5.9 親水性ポリマーの吸収、分布、排泄

2.6.5.9.1 雄有色ラットにおける ^{14}C-Megramer 顆粒混餌投与時の全身オートラジオグラフィ［添付資料 4.2.2.7-3］

Species	Rat/Random hooded strain
Gender (M/F)/Number of animals	6M/group
Feeding condition	Fed
Vehicle/Formulation	Dose mixed in feed
Method of Administration	Oral, diet admix
Dose (mg/kg)	400 mg/kg (Low swelling, High swelling)
Sample (e.g., whole blood, plasma, serum)	Whole-body autoradiogram
Radionuclide	^{14}C (Megramer granules-High swelling: PEG8660/[redacted]HT/[redacted]D,^{14}C-Megramer granules-Low swelling: PEG3965/[redacted]HT/[redacted])
Sampling time	2, 4, 6 days after the start of the experiment
Counting of radioactivity	Liquid scintillation counter

Note: Radioactivity was located in the gastro-intestinal tract of every animal but none in any other tissue. These findings indicate that the Megramer polymer is not absorbed.

2.6.5.9.2 雌雄イヌにおける ^{14}C-Megramer 顆粒単回経口投与時の吸収及び排泄［添付資料 4.2.2.7-4］

Species	Dog/Beagle			
Gender (M/F)/Number of animals	1M, 1F/each point			
Vehicle/Formulation	Gelatine capsule			
Method of Administration	Oral administration			
Dose (mg/kg)	400 mg/kg			
Feeding condition	Fasted			
Radionuclide	^{14}C			
Sampling time	0, 0.5, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 8, 12, 24, 30 h			
Counting of radioactivity	Liquid scintillation counter			
% Excreted				
Time	**Male dog No. 1 (HS)**	**Female dog No. 1 (HS)**	**Male dog No. 2 (LS)**	**Female dog No. 2 (LS)**
Urine				
0-24 h	0.05	0.05	0.02	0.02
24-48 h	0	0	0	0
48-72 h	0	0	0	0
72-96 h	0	0	0	0
Total	0.05	0.05	0.02	0.02

2.6.5.9.2 雌雄イヌにおける ^{14}C-Megramer 顆粒単回経口投与時の吸収及び排泄［添付資料 4.2.2.7-4］（続き）

% Excreted				
Time	**Male dog No. 1 (HS)**	**Female dog No. 1 (HS)**	**Male dog No. 2 (LS)**	**Female dog No. 2 (LS)**
Faeces*				
0-24 h	79.3 ± 27.5	73.2 ± 28.7	73.8 ± 29.8	58.1 ± 19.0
24-48 h	2.7 ± 2.1	4.4 ± 4.2	5.2 ± 9.5	3.1 ± 7.3
48-72 h	0	0.1 ± 0.2	0.01 ± 0.02	0.2 ± 0.3
72-96 h	0	0.03 ± 0.06	0.08 ± 0.1	0
Total	82.0	77.7	79.1	61.4
Gage wash and residue	3.8	0.01	0.01	1.7
Total dose recovered gage wash (%)	85.9	77.8	79.1	63.1

HS: High swelling form
LS: Low swelling form
* Figures for faeces are given with ± standard deviation. The high variation is attributed to the difficulty in obtaining a homogeneous blend of the megramer polymeric material throughout the faecal homogenates.