ジェミーナ配合錠

製造販売承認申請書添付資料

第 2 部（モジュール 2）

2.6.4　薬物動態試験の概要文

ノーベルファーマ株式会社

目次

略語・略号一覧 2
2.6.4 薬物動態試験の概要文 3
2.6.4.1 まとめ 3
2.6.4.2 分析法 4
2.6.4.3 吸収 5
2.6.4.4 分布 8
2.6.4.5 代謝（動物種間の比較） 23
2.6.4.6 排泄 24
2.6.4.7 薬物動態学的薬物相互作用 30
2.6.4.8 その他の薬物動態試験 30
2.6.4.9 考察及び結論 30
2.6.4.10 図表 31

略語・略号一覧

略語・略号	内容
Cmin	最低血中濃度
EE	エチニルエストラジオール（Ethinylestradiol）
EP 配合剤	エストロゲン（Estrogen）／プロゲスチン（Progestin）配合剤
LNG	レボノルゲストレル（Levonorgestrel）
RIA	放射免疫測定（Radioimmunoassay）

2.6.4 薬物動態試験の概要文

ジェミーナ配合錠（NPC-16：以下、「本剤」という）は、黄体ホルモンとしてレボノルゲストレル（以下、「LNG」という）を 0.09 mg、卵胞ホルモンとしてエチニルエストラジオール（以下、「EE」という）を 0.02 mg 含有する経口の超低用量エストロゲン／プロゲスチン配合剤（以下、「EP 配合剤」という）である。本剤は既承認の経口避妊薬[redacted]と同一有効成分であるので、[redacted]の承認申請の際に提出した資料(19[redacted]年[redacted]月承認)を用いて本剤の薬物動態の確認は可能であると考えられたため、新たな試験は実施しなかった。

新医療用配合剤の承認申請に必要とされる薬物動態試験成績については、[redacted]、承認申請に提出した資料を CTD 様式に編集して参考資料とした。

2.6.4.1 まとめ

本剤は合成黄体ホルモンの LNG と合成卵胞ホルモンの EE の配合剤である。そこで、本剤の薬物動態を明らかにするために、放射性標識体 ^{14}C-LNG 及び放射性標識体 ^{3}H-EE の混合物を用い、雌ラットに単回及び反復投与したときの吸収、分布、代謝及び排泄について検討した。

2.6.4.1.1　吸収

(1) LNG 及び EE は単回経口投与後速やかに吸収され、吸収率は高かった。非絶食ラットでは血液中 LNG 及び EE 放射能濃度は投与後 24 時間までやや複雑な推移を示し、食餌の影響を否定することはできなかった。血液中濃度の消失はやや緩徐であった。

(2) LNG 及び EE は反復投与により血液中濃度はやや増加傾向にあるが、投与開始後約 9 日目にほぼ定常状態に達した。

2.6.4.1.2　分布

(1) LNG は胃腸管に多く分布し、その他の組織内分布量は少なかった。肝、腎及び副腎の濃度は高く、脳、筋肉及び眼球の濃度は低く、卵巣及び子宮の濃度は血液とほぼ等しかった。なお、皮膚、肝及び屍体での消失はやや遅かった。

(2) EE は胃腸管に多く分布し、その他の組織内分布量は少なかった。肝の濃度は高く、脳及び筋肉の濃度は低く、卵巣及び子宮の濃度は血液とほぼ等しかった。なお、肝、屍体、血液及び甲状腺等での消失はやや遅かった。

(3) LNG 及び EE は単回投与後残留性をほとんど認めなかったが、反復投与後軽度の残留性を示した。

(4) LNG 及び EE は母動物胎盤及び子宮への分布が少なく、胎児肝での濃度がやや高かったものの母動物胎盤と同程度であり、胎児全身及び羊水での濃度が低く胎盤通過性は低かった。

(5) 母動物の LNG 及び EE は乳汁を介して乳児に移行したが、その量は少なかった。乳児では乳塊の濃度が高く、時間とともに腸へ移行したが、その他の組織内濃度は低かった。

(6) 血漿中 LNG 及び EE 並びにそれらの代謝物の in vivo たん白結合率は高く、LNG 及び EE の血漿中代謝物は赤血球への結合性が高かった。

2.6.4.1.3　代謝

(1) 代謝物及び推定代謝経路は、ヒトで確認した。

(2) LNG/EE 配合剤投与群の肝薬物代謝酵素活性は溶媒群と比べ有意な差が認められなかった。すなわち LNG 及び EE は体重換算で臨床用量の約 200 倍（LNG）及び約 500 倍（EE）の投与量で肝薬物代謝酵素活性に影響を与えなかった。さらに高投与量ではチトクローム P-450 及び b_5 量を減少させ、酵素活性を抑制した。

2.6.4.1.4　排泄

(1) LNG 及び EE は尿中排泄が少なく、その多くが腸肝循環され、主として糞中に排泄された。尿中排泄では EE に比し LNG の尿中排泄率が高かった。

(2) LNG 及び EE は反復投与により尿糞中排泄に変化はみられず、反復投与による体内動態の変化は少なかった。投与後 120 時間では投与量のほとんどが排泄され、残留性はほとんどなかった。

(3) LNG 及び EE は被験薬の LNG/EE の配合比にかかわらず、それぞれの尿、糞及び胆汁排泄率はほぼ等しく、線形性を示した。

2.6.4.2 分析法

2.6.4.2.1　放射性標識体

＜添付資料：4.2.2.1-1＞

(1) LNG

放射性標識体 ^{14}C-LNG の比放射能は 1665 MBq/mmol であり、放射化学的純度はクロロホルム：エチルアルコール（96：4）を展開溶媒とした薄層クロマトグラフィーで 98%以上であった。

(2) EE

放射性標識体 ^{3}H-EE の比放射能は 2190.4 GBq/mmol であり、放射化学的純度はクロロホルム：エチルアルコール（29：1）を展開溶媒とした薄層クロマトグラフィーで 98%以上であった。

2.6.4.2.2　生体試料中濃度測定法

＜添付資料：4.2.2.1-1,2＞

(1) RIA による測定法

1) LNG

雄ウサギ（日本白色種）を LNG-3-（carboxymethyl）oxime-BSA で免疫し、特異性の高い抗 LNG 血清を得た。LNG は試料より抽出し、測定はラジオリガンドとして LNG-3-(carboxymethyl) oxime-[^{125}I]iodohistamine を用い、B/F 分離は二抗体法により行った。

2) EE

雄ウサギ（日本白色種）を EE-6-（carboxymethyl）oxime-BSA で免疫し、特異性の高い抗 EE 血清を得た。EE は試料より抽出し、セファデックス LH-20 カラムクロマトグラフィーによ

り精製した。測定はラジオリガンドとして ^{3}H-EE を用い、B/F 分離はデキストラン炭末法により行った。

(2) 放射性標識体を用いた測定法

^{14}C-LNG 及び ^{3}H-EE を投与後採取した生体試料は、乾燥後、サンプルオキシダイザーで燃焼し、放射能を液体シンチレーションカウンターで測定した。クエンチングの補正は外部標準線源を用いて行った。

2.6.4.3 吸収

経口投与被検薬はLNG及びEEを0.3%メチルセルロース及び0.3%ポリソルベート80を含む水溶液に懸濁し、静脈内投与被験薬はLNG及びEEを80%ポリエチレングリコール400を含む水溶液に溶解し、配合剤として調製した。LNG250μg/kg/EE150μg/kg、LNG375μg/kg/EE200μg/kg及びLNG625μg/kg/EE150μg/kgを配合した被験薬をそれぞれLNG/EE配合剤A、B及びCとした。

LNG/EE 配合剤名	LNG/EE 配合比	LNG/EE 投与量（μg/kg）
LNG/EE 配合剤 A	50/30	250/150
LNG/EE 配合剤 B	75/40	375/200
LNG/EE 配合剤 C	125/30	625/150

2.6.4.3.1　単回投与

＜添付資料：4.2.2.2-1＞

雌ラットに ^{14}C-LNG/^{3}H-EE 配合剤 B を絶食及び非絶食下経口投与し、血液中放射能濃度を測定した。

絶食下では図 2.6.4.3-1 に示すように、投与後 1hr（LNG）及び 0.6hr（EE）で最高血液中濃度に達し速やかな血液中 LNG 及び EE 放射能濃度の上昇が認められた。消失はともに 2 相性であり、その末端相の消失はやや緩徐で LNG の半減期は 66.8hr、EE は 80.2hr であった。

非絶食下では図 2.6.4.3-2 に示すように、血液中 LNG 及び EE 放射能濃度は吸収過程において食餌の影響を受けやや複雑な推移を示した。投与後 24hr 以降の消失は絶食下投与時とほぼ等しかった。しかし、絶食下と非絶食下の実験は被験薬の投与方法及び実験時期が異なり、両実験結果から食餌の影響を考察することは困難であった。

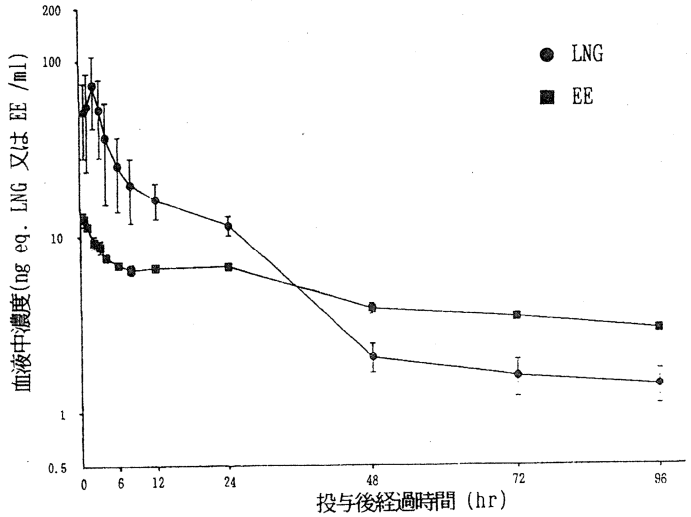


図 2.6.4.3-1 ^{14}C-LNG/^{3}H-EE 配合剤 B の絶食下経口投与時の血液中放射能濃度推移(雌ラット)

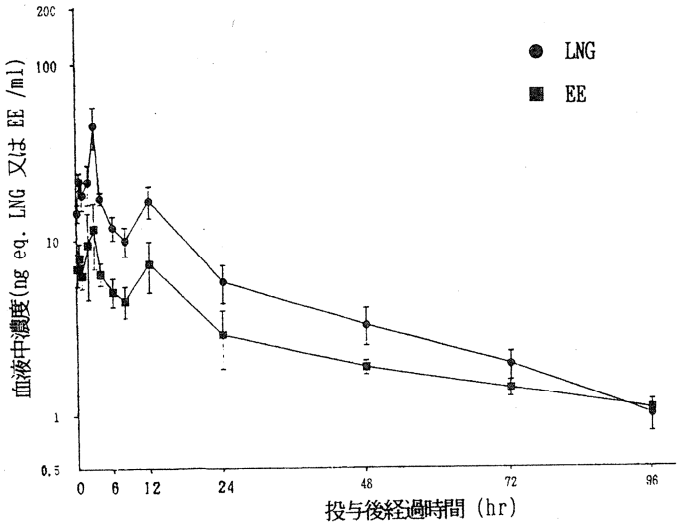


図 2.6.4.3-2 ^{14}C-LNG/^{3}H-EE 配合剤 B の非絶食下経口投与時の血液中放射能濃度推移(雌ラット)

2.6.4.3.2　反復投与

＜添付資料：4.2.2.2-2＞

雌ラットに ^{14}C-LNG/^{3}H-EE 配合剤 B を 1 日 1 回 14 日間反復投与し、投与期間中の各投与後 1、24hr 及び最終投与後 1、24、48、72 及び 96 hr の血液中 LNG 及び EE 放射能濃度推移を図 2.6.4.3-3 に示した。LNG は反復投与により、血液中放射能濃度はやや増加傾向にあるが、投与開始後約 10 日目にほぼ定常状態に達した。EE の血液中放射能濃度は LNG とほぼ同様の推移を示し、投与開始後約 9 日目にほぼ定常状態に達した。また、最終投与後 96hr において LNG は初回投与後の Cmin の 2.4 倍、EE は 2.2 倍を示した。

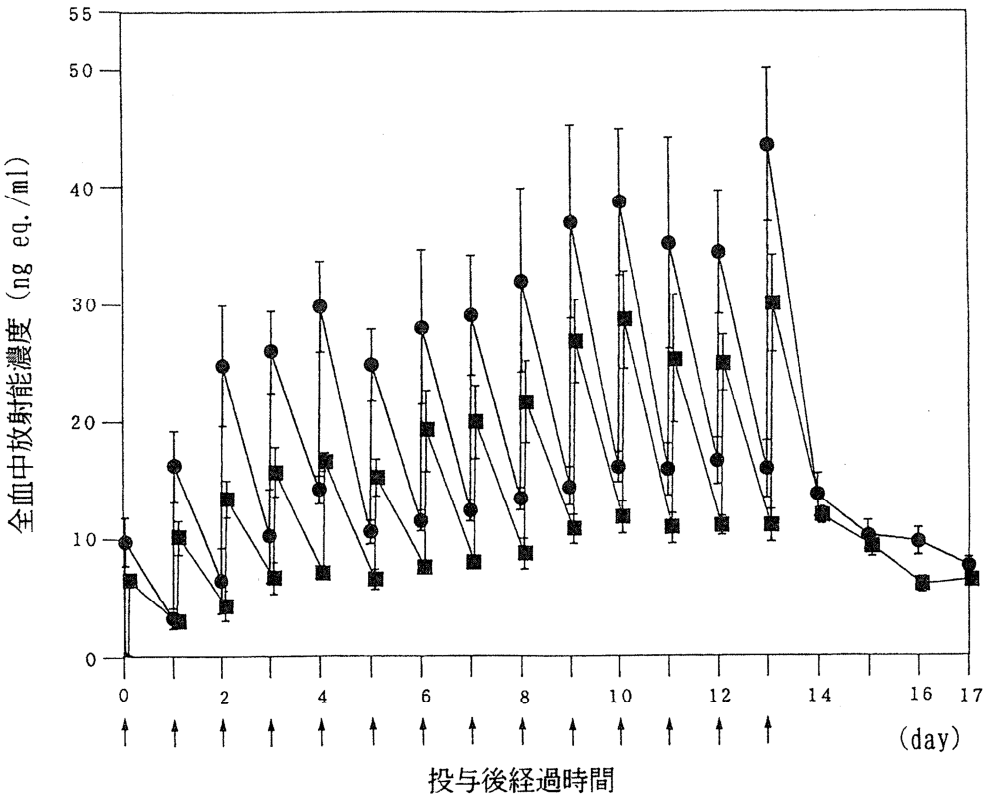


図 2.6.4.3-3　^{14}C-LNG/^{3}H-EE 配合剤 B の 1 日 1 回 14 日間反復経口投与後の血液中 LNG（●）及び EE（■）放射能濃度推移（雌ラット、n=3）

2.6.4.4 分布

2.6.4.4.1　単回投与

＜添付資料：4.2.2.3-1＞

(1) 組織内分布

雌ラットに ^{14}C-LNG/^{3}H-EE 配合剤 B を絶食下経口投与し、組織内放射能濃度を測定した。

表 2.6.4.4-1 に示すように、組織内 LNG 放射能濃度は、投与後 24hr までは胃腸管で極めて高く、胃腸管を除くと、

投与後 1hr：肝＞副腎＞腎＞褐色脂肪＞ハーダー腺＞血漿＞血液＞卵巣＞子宮＞脳＞筋肉＞眼球

投与後 24hr：肝＞腎＞副腎＞ハーダー腺＞血漿＞卵巣＞子宮＞血液＞筋肉＞脳＞眼球

投与後 96hr：肝＞皮膚＞脂肪＞腎＞副腎＞卵巣＞血液＞子宮＞血漿＞脳＞筋肉

の順であった。肝、腎及び副腎の濃度は他の組織に比し高く、脳、筋肉及び眼球の濃度は低かった。血漿及び血液の濃度は中程度であり、卵巣及び子宮の濃度は血液と同程度であった。投与量に対する割合では、投与後 1 及び 24hr で胃腸管の比が高く、胃腸管を除く組織内分布量は少ないが、その中では屍体及び肝での比が高かった。投与後 96hr では投与量のほとんどは排泄され、胃腸管を含め体内量は少なかったが、皮膚、肝及び屍体には分布しており、これらの組織での消失はやや遅かった。

表 2.6.4.4-2 に示すように、組織内 EE 放射能濃度は、LNG と同様投与後 24hr までは胃腸管で極めて高く、胃腸管を除くと、

投与後 1hr：肝＞脂肪＞副腎＞膵臓＞脾臓＞腎＞卵巣＞子宮＞血漿＞血液＞脳＞筋肉＞眼球

投与後 24hr：肝＞腎＞血液＞血漿＞甲状腺＞副腎＞卵巣＞子宮＞脳＞眼球＞筋肉＞下垂体、骨髄

投与後 96hr：肝＞甲状腺＞血液＞腎＞褐色脂肪＞血漿＞卵巣＞子宮＞筋肉＞脳

の順であった。肝の濃度は他の組織に比し高く、脳、筋肉の濃度は低かった。血漿及び血液の濃度は中程度であり、卵巣及び子宮の濃度は血液と同程度であった。投与量に対する割合では、投与後 1 及び 24hr で胃腸管の比が高く、胃腸管を除く組織内分布量は少ないが、その中では屍体及び肝での比が高かった。投与後 96hr では投与量のほとんどは排泄され、胃腸管を含め体内量は少なかったが、肝、屍体及び血液等には分布しており、これらの組織での消失はやや遅かった。なお、甲状腺も濃度推移からみて消失は遅かった。

表 2.6.4.4-1　^{14}C-LNG/EE 配合剤 B の絶食下経口投与時の組織内 LNG 放射能濃度分布（雌ラット）

組織	投与後1時間		投与後24時間		投与後96時間	
	ng eq./ml or g	投与量に対する割合(%)	ng eq./ml or g	投与量に対する割合(%)	ng eq./ml or g	投与量に対する割合(%)
血液	76.10 ± 25.70	1.26 ± 0.44	11.92 ± 0.49	0.18 ± 0.00	1.56 ± 0.12	0.02 ± 0.00
血漿	111.66 ± 37.58	−	17.13 ± 0.79	−	1.03 ± 0.04	−
脳	40.48 ± 18.23	0.10 ± 0.04	3.61 ± 0.53	0.01 ± 0.00	0.75 ± 0.11	0.00 ± 0.00
下垂体	69.06 ± 27.50	0.00 ± 0.00	n.d.	−	n.d.	−
眼球	13.49 ± 5.11	0.00 ± 0.00	2.14 ± 0.27	0.00 ± 0.00	n.d.	−
ハーダー腺	152.53 ± 62.04	0.05 ± 0.02	36.02 ± 3.72	0.01 ± 0.00	4.26 ± 0.46	0.00 ± 0.00
下顎腺	85.44 ± 34.18	0.04 ± 0.02	11.70 ± 1.38	0.01 ± 0.00	1.16 ± 0.12	0.00 ± 0.00
涙腺	122.15 ± 47.91	0.02 ± 0.01	16.76 ± 1.86	0.00 ± 0.00	2.20 ± 0.26	0.00 ± 0.00
甲状腺	150.74 ± 73.70	0.00 ± 0.00	15.27 ± 0.32	0.00 ± 0.00	n.d.	−
胸腺	41.97 ± 17.11	0.02 ± 0.01	6.04 ± 0.59	0.00 ± 0.00	1.55 ± 0.18	0.00 ± 0.00
心臓	77.56 ± 31.54	0.06 ± 0.02	8.38 ± 0.98	0.01 ± 0.00	1.05 ± 0.09	0.00 ± 0.00
肺	90.63 ± 34.95	0.12 ± 0.05	12.37 ± 1.06	0.01 ± 0.00	3.16 ± 0.66	0.00 ± 0.00
胃[a)]	12334.50 ± 3724.86	21.58 ± 7.89	886.58 ± 403.09	1.22 ± 0.60	0.98 ± 0.25	0.00 ± 0.00
小腸[a)]	7738.86 ± 1189.11	58.08 ± 8.11	3766.09 ± 804.54	22.77 ± 5.53	1.62 ± 0.08	0.02 ± 0.00
大腸[a)]	77.92 ± 18.59	0.34 ± 0.08	13996.40 ± 495.86	48.91 ± 4.59	2.04 ± 0.27	0.03 ± 0.00
脾臓	49.80 ± 17.80	0.03 ± 0.01	11.97 ± 0.46	0.01 ± 0.00	3.01 ± 0.21	0.00 ± 0.00
肝臓	1191.27 ± 297.43	9.03 ± 2.30	317.08 ± 34.08	2.24 ± 0.19	14.07 ± 1.11	0.17 ± 0.01
膵臓	117.40 ± 45.24	0.05 ± 0.02	14.70 ± 1.43	0.01 ± 0.00	1.46 ± 0.08	0.00 ± 0.00
腎臓	214.10 ± 70.39	0.36 ± 0.12	77.84 ± 7.42	0.14 ± 0.02	5.49 ± 0.45	0.01 ± 0.00
副腎	214.25 ± 81.56	0.02 ± 0.01	36.33 ± 2.60	0.00 ± 0.00	4.91 ± 0.37	0.00 ± 0.00
膀胱	55.79 ± 20.16	0.01 ± 0.00	22.31 ± 5.32	0.00 ± 0.00	1.44 ± 0.17	0.00 ± 0.00
卵巣	74.82 ± 29.55	0.01 ± 0.00	15.00 ± 0.83	0.00 ± 0.00	2.57 ± 0.11	0.00 ± 0.00
子宮	50.75 ± 18.87	0.03 ± 0.01	13.06 ± 2.25	0.01 ± 0.00	1.14 ± 0.02	0.00 ± 0.00
皮膚	58.26 ± 23.40	2.34 ± 0.91	10.59 ± 1.14	0.39 ± 0.05	6.06 ± 0.81	0.25 ± 0.03
屍体	58.99 ± 25.37	10.17 ± 4.43	6.91 ± 0.22	1.02 ± 0.03	1.13 ± 0.13	0.18 ± 0.02
気管	202.36 ± 120.29	−	5.34 ± 0.59	−	n.d.	−
横隔膜	95.40 ± 34.83	−	8.58 ± 0.55	−	n.d.	−
腹部大動脈	31.80 ± 12.94	−	8.61 ± 5.39	−	n.d.	−
骨髄	57.60 ± 23.17	−	13.09 ± 0.91	−	n.d.	−
筋肉	39.62 ± 15.50	−	4.73 ± 0.25	−	n.d.	−
脂肪	93.32 ± 40.65	−	8.94 ± 1.09	−	6.03 ± 0.94	−
褐色脂肪	157.23 ± 68.60	−	18.08 ± 1.74	−	4.27 ± 0.49	−
尿	−	n.m.	−	12.09 ± 2.06	−	16.65 ± 1.66
糞	−	n.m.	−	6.24 ± 2.16	−	76.50 ± 6.20
計	−	103.74 ± 4.72	−	95.27 ± 4.53	−	93.85 ± 5.58

a)：内容物を含む　　n.m.：サンプル採取不能　　n.d.：検出限界以下　　(n=4、平均値±標準誤差)

投与薬：LNG 375μg＋EE 200μg/^{14}C-LNG1.67 MBq(45μCi)/10 ml/kg

表 2.6.4.4-2　LNG/^{3}H-EE 配合剤 B の絶食下経口投与時の組織内 EE 放射能濃度分布(雌ラット)

組織	投与後1時間		投与後24時間		投与後96時間	
	ng eq./ml or g	投与量に対する割合(%)	ng eq./ml or g	投与量に対する割合(%)	ng eq./ml or g	投与量に対する割合(%)
血液	14.12 ± 1.62	0.39 ± 0.06	9.89 ± 0.73	0.28 ± 0.02	3.47 ± 0.12	0.10 ± 0.00
血漿	16.50 ± 2.57	-	9.73 ± 1.34	-	1.06 ± 0.03	-
脳	11.10 ± 2.79	0.04 ± 0.01	2.26 ± 0.30	0.01 ± 0.00	n.d.	-
下垂体	14.16 ± 4.00	0.00 ± 0.00	n.d.	-	n.d.	-
眼球	2.95 ± 0.62	0.00 ± 0.00	1.54 ± 0.13	0.00 ± 0.00	0.26 ± 0.04	0.00 ± 0.00
ハーダー腺	32.23 ± 7.43	0.02 ± 0.00	6.57 ± 0.70	0.00 ± 0.00	2.29 ± 0.15	0.00 ± 0.00
下顎腺	17.98 ± 4.05	0.02 ± 0.00	3.77 ± 0.41	0.00 ± 0.00	0.61 ± 0.06	0.00 ± 0.00
涙腺	17.13 ± 3.53	0.01 ± 0.00	3.31 ± 0.51	0.00 ± 0.00	0.61 ± 0.05	0.00 ± 0.00
甲状腺	27.55 ± 7.11	0.00 ± 0.00	9.63 ± 1.64	0.00 ± 0.00	6.86 ± 2.32	0.00 - 0.00
胸腺	8.88 ± 2.06	0.01 ± 0.00	1.99 ± 0.12	0.00 ± 0.00	0.40 ± 0.07	0.00 ± 0.00
心臓	12.52 ± 2.70	0.02 ± 0.00	2.79 ± 0.26	0.00 ± 0.00	0.43 ± 0.04	0.00 ± 0.00
肺	21.58 ± 4.12	0.05 ± 0.01	4.50 ± 0.56	0.01 ± 0.00	0.81 ± 0.05	0.00 ± 0.00
胃[a)]	4950.64 ± 882.10	15.38 ± 3.35	122.61 ± 46.36	0.32 ± 0.12	n.d.	-
小腸[a)]	5226.26 ± 174.70	69.03 ± 2.45	1738.64 ± 357.55	19.98 ± 3.30	1.68 ± 0.33	0.05 ± 0.01
大腸[a)]	42.91 ± 21.55	0.31 ± 0.14	5870.02 ± 1089.16	40.84 ± 16.78	2.54 ± 0.32	0.07 ± 0.01
脾臓	48.73 ± 38.54	0.05 ± 0.04	4.01 ± 0.41	0.00 ± 0.00	1.20 ± 0.09	0.00 ± 0.00
肝臓	260.68 ± 9.64	3.58 ± 0.33	215.40 ± 14.16	2.92 ± 0.14	33.38 ± 4.70	0.77 ± 0.09
膵臓	74.88 ± 42.54	0.03 ± 0.01	4.76 ± 1.18	0.00 ± 0.00	0.48 ± 0.05	0.00 ± 0.00
腎臓	48.68 ± 5.61	0.15 ± 0.01	12.21 ± 1.36	0.04 ± 0.00	3.14 ± 0.25	0.01 ± 0.00
副腎	83.20 ± 21.38	0.01 ± 0.00	8.92 ± 2.37	0.00 ± 0.00	1.41 ± 0.14	0.00 ± 0.00
膀胱	10.53 ± 1.46	0.00 ± 0.00	4.22 ± 0.71	0.00 ± 0.00	n.d.	-
卵巣	33.35 ± 12.85	0.01 ± 0.00	4.69 ± 0.57	0.00 ± 0.00	1.01 ± 0.06	0.00 ± 0.00
子宮	20.06 ± 7.04	0.02 ± 0.00	3.03 ± 0.46	0.00 ± 0.00	0.50 ± 0.04	0.00 ± 0.00
皮膚	13.06 ± 1.83	0.87 ± 0.08	3.46 ± 0.66	0.22 ± 0.04	0.73 ± 0.14	0.05 ± 0.01
屍体	18.80 ± 4.33	5.03 ± 1.01	4.96 ± 1.90	1.29 ± 0.49	0.42 ± 0.08	0.12 ± 0.02
気管	30.35 ± 20.41	-	7.18 ± 4.33	-	n.d.	-
横隔膜	14.07 ± 4.07	-	2.70 ± 0.42	-	0.29 ± 0.05	-
腹部大動脈	11.47 ± 3.68	-	1.36 ± 1.05	-	n.d.	-
骨髄	6.13 ± 2.17	-	n.d.	-	n.d.	-
筋肉	7.97 ± 1.03	-	1.43 ± 0.34	-	0.19 ± 0.02	-
脂肪	86.04 ± 26.39	-	4.46 ± 1.34	-	1.10 ± 0.23	-
褐色脂肪	30.10 ± 7.62	-	4.23 ± 0.55	-	2.42 ± 0.19	-
尿	-	0.04 ± 0.04	-	6.14 ± 0.45	-	8.83 ± 0.36
糞	-	0.00 ± 0.00	-	15.23 ± 8.97	-	79.94 ± 6.36
計	-	95.06 ± 2.15	-	87.30 ± 7.31	-	89.94 ± 6.23

a)：内容物を含む　　n.d.：検出限界以下　　(n=4、平均値±標準誤差)

投与薬：LNG 375μg＋EE 200μg／^{3}H-EE7.40 MBq (200μCi) /10 ml/kg

(2) 全身オートラジオグラフィー

雌ラットに ^{14}C-LNG 及び EE 配合剤 B を経口投与したときの LNG の全身オートラジオグラムを、図 2.6.4.4-1 に示した。投与後 1hr では、胃及び小腸内容物に高い放射能が認められ、また肝に比較的高い放射能が認められた。血液及び他の組織については、低い濃度で一様に分布した像を示した。投与後 24hr では、小腸及び大腸内容物に高い放射能が認められ、肝の放射能は投与後 1hr に比し少なかった。胃内容物にも放射能が残存していた。投与後 96hr では、肝にわずかな放射能が認められたのみであった。

雌ラットに LNG 及び ^{3}H-EE 配合剤 B を経口投与したときの EE の全身オートラジオグラムを、図 2.6.4.4-2 に示した。投与後 24hr では、小腸及び大腸内容物に高い放射能が認められた。肝にわずかな放射能が認められたが、他の組織にはほとんど認められなかった。投与後 96hr では、すべての組織で放射能は認められなかった。

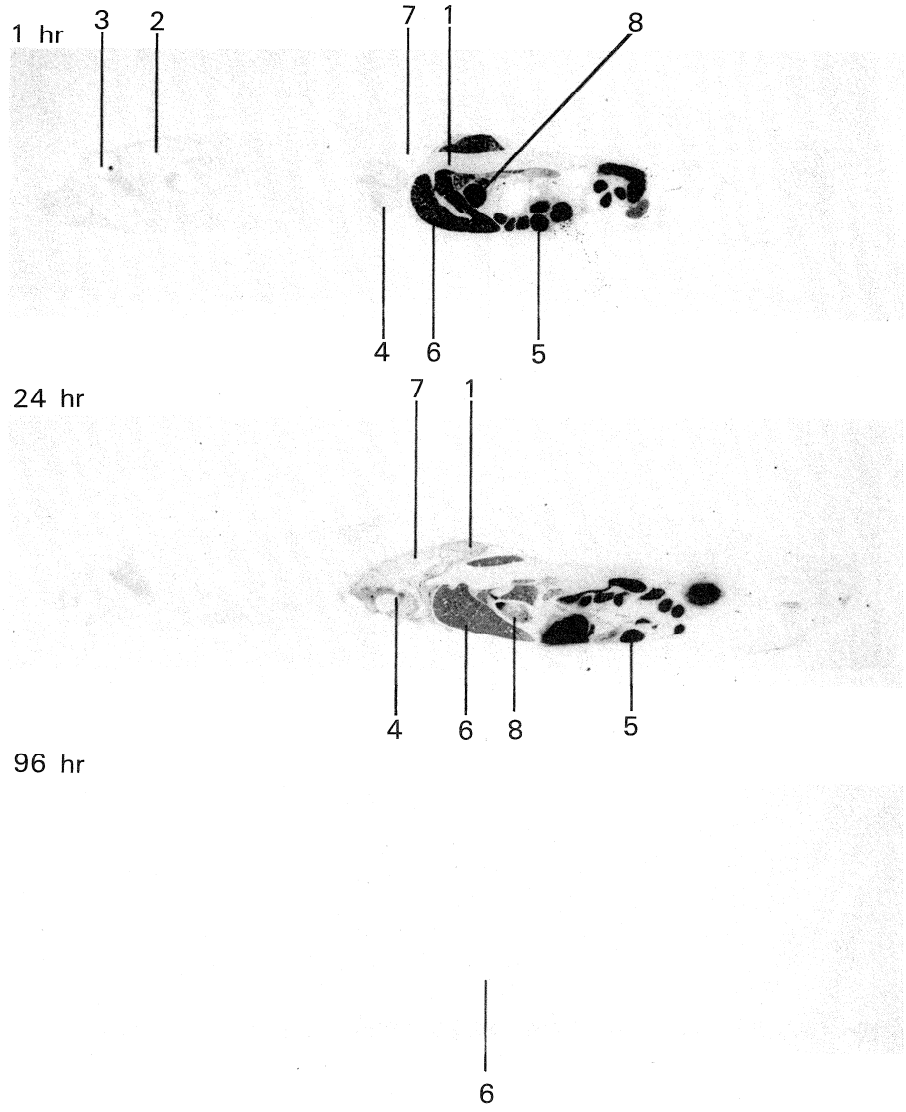


図 2.6.4.4-1　^{14}C-LNG 及び EE 配合剤 B 経口投与時の全身オートラジオグラム（雌ラット）
1.血液　2.脳　3.眼球　4.心臓　5.腸内容物　6.肝　7.肺　8.胃内容物
投与薬：LNG375μg＋EE200μg/[^{14}C]LNG3.70MBq（100μCi）/10 ml/kg

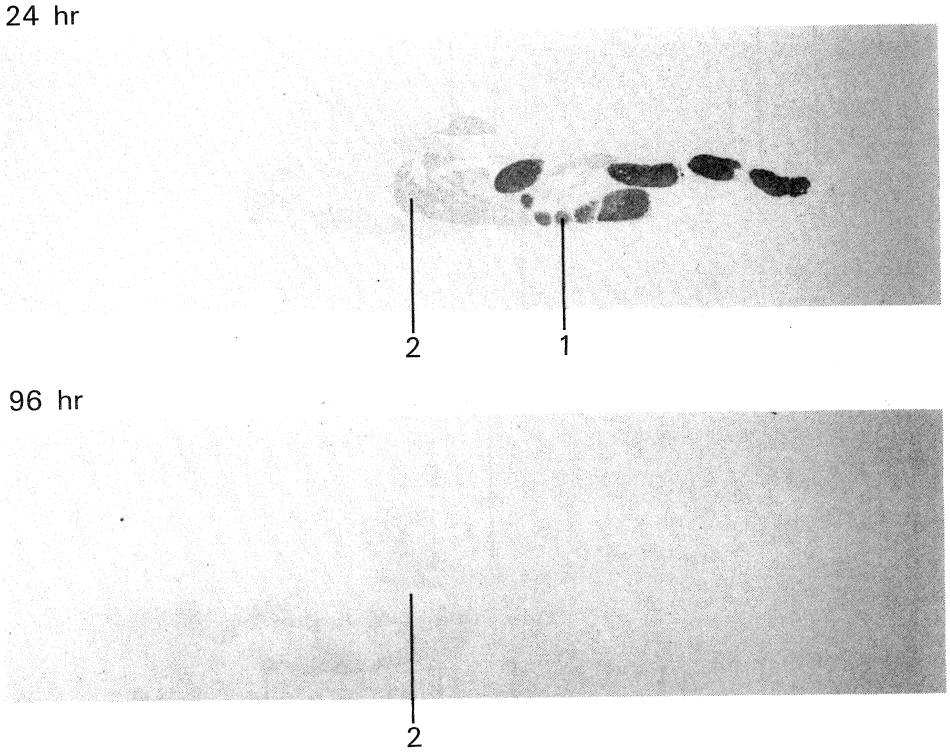


図 2.6.4.4-2　LNG 及び ^{3}H-EE 配合剤 B 経口投与時の全身オートラジオグラム（雌ラット）
1.腸内容物　2.肝
投与薬：LNG375μg＋EE200μg/[^{3}H]EE11.10MBq（300μCi）/10 ml/kg

2.6.4.4.2　反復投与

＜添付資料：4.2.2.3-2＞

(1) 組織内分布

雌ラットに ^{14}C-LNG/^{3}H-EE 配合剤 B を 1 日 1 回 14 日間反復投与し、投与後 1 及び 96hr の組織内放射能濃度を測定した。また、対照として非絶食下単回投与後 1、24 及び 96hr の組織内放射能濃度を測定した。

組織内 LNG 放射能濃度分布を表 2.6.4.4-3 に示した。反復投与後 1hr における組織内濃度を単回投与群と比較すると、脾臓、副腎及び甲状腺では 3 倍以上の増加がみられ、他の組織についてもやや増加の傾向が認められた。放射能が高濃度に分布した組織は胃、小腸、肝及び腎であり、単回投与時とほぼ同じであった。投与後 96hr では反復投与群の大部分の組織で、単回投与に比べ放射能濃度が高くなり、特に肝、副腎及び腎では単回投与群のそれぞれ 4.8、5.7 及び 6.0 倍の放射能が認められ、これらの組織では放射能濃度の消失が単回投与時に比べやや遅くなる傾向がみられた。しかし投与後 96hr の体内残留量は少なく、1 回投与量の 2.48%に過ぎなかった。すなわち、LNG は反復投与により、組織内放射能濃度にやや蓄積性があり軽度の残留性を示した。

組織内 EE 放射能濃度分布を表 2.6.4.4-4 に示した。反復投与後 1hr における組織内濃度を単回投与群と比較すると、血漿及び甲状腺では 3 倍以上の増加がみられ、他の組織についてもやや増加の傾向が認められた。放射能が高濃度に分布した組織は肝、胃及び小腸であり、単回投与時とほぼ同じであった。投与後 96hr では反復投与群のかなりの組織で、単回投与に比べ放射能濃度が高くなった。特に甲状腺、肝、副腎及び腎では単回投与群のそれぞれ 3.0、3.0、6.8 及び 5.5 倍の放射能が認められ、これらの組織では放射能濃度の消失が単回投与時に比べやや遅くなる傾向がみられた。しかし投与後 96hr の体内残留量は少なく、1 回投与量の 2.91%に過ぎなかった。すなわち、EE は反復投与により、組織内放射能濃度にやや蓄積性があり軽度の残留性を示した。

表 2.6.4.4-3　^{14}C-LNG/^{3}H-EE 配合剤 B の摂食時単回及び 1 日 1 回 14 日間反復経口投与後の組織内 LNG 放射能濃度分布（雌ラット）

組織	摂食時単回投与						1日1回14日間反復投与			
	投与後1時間		投与後24時間		投与後96時間		最終投与後1時間		最終投与後96時間	
	ng eq./ml or g	投与量に対する割合(%)	ng eq./ml or g	投与量に対する割合(%)	ng eq./ml or g	投与量に対する割合(%)	ng eq./ml or g	1回投与量に対する割合(%)	ng eq./ml or g	1回投与量に対する割合(%)
血液	34.79± 28.18	−	5.86± 0.61	−	0.91±0.47	−	42.94± 11.60	−	8.26±1.48	−
血漿	50.23± 41.55	−	6.67± 0.30	−	0.96±0.54	−	45.97± 13.72	−	2.83±0.64	−
脳	5.11± 0.80	0.01±0.00	1.27± 0.19	0.00±0.00	0.20±0.11	0.00±0.00	9.52± 1.90	0.02±0.00	3.89±0.86	0.01±0.00
下垂体	9.58± 8.73	0.00±0.00	0.11± 0.16	0.00±0.00	0.00±0.00	0.00±0.00	26.19± 8.51	0.00±0.00	0.41±0.17	0.00±0.00
眼球	2.50± 0.51	0.00±0.00	1.17± 0.01	0.00±0.00	0.41±0.15	0.00±0.00	6.27± 1.66	0.00±0.00	2.16±0.63	0.00±0.00
ハーダー腺	24.65± 11.53	0.01±0.00	17.54± 5.15	0.01±0.00	1.56±0.72	0.00±0.00	56.61± 8.28	0.03±0.00	8.00±2.83	0.00±0.00
下顎	11.41± 0.41	0.01±0.00	5.49± 0.80	0.00±0.00	0.77±0.45	0.00±0.00	31.03± 8.72	0.02±0.00	6.83±1.20	0.00±0.00
耳下腺	16.90± 0.33	0.00±0.00	9.92± 1.83	0.00±0.00	1.81±0.60	0.00±0.00	42.41± 11.09	0.01±0.00	10.53±3.49	0.00±0.00
甲状腺	9.54± 2.56	0.00±0.00	4.45± 2.96	0.00±0.00	3.59±0.00	0.00±0.00	31.27± 2.52	0.00±0.00	8.74±0.50	0.00±0.00
胸腺	18.46± 1.78	0.01±0.00	3.56± 0.48	0.00±0.00	1.43±0.60	0.00±0.00	23.11± 5.15	0.01±0.00	6.20±1.65	0.00±0.00
肺	40.34± 24.32	0.05±0.02	6.34± 0.42	0.01±0.00	1.85±0.75	0.00±0.00	39.98± 11.84	0.05±0.01	11.86±2.26	0.01±0.00
気管	4.83± 1.15	−	1.68± 0.43	−	0.12±0.17	−	11.85± 0.91	−	2.83±0.77	−
心臓	17.91± 11.76	0.02±0.01	3.87± 0.60	0.00±0.00	1.56±1.15	0.00±0.00	25.99± 6.29	0.03±0.00	7.42±1.26	0.01±0.00
腹部大動脈	4.44± 2.13	−	0.00± 0.00	−	0.00±0.00	−	9.73± 2.62	−	1.86±0.94	−
骨髄	17.19± 10.75	−	15.01±13.41	−	2.16±0.09	−	39.62± 9.67	−	9.65±1.16	−
脾臓	8.64± 2.28	0.00±0.00	8.74± 1.22	0.00±0.00	3.09±1.00	0.00±0.00	47.80± 7.49	0.03±0.00	15.18±3.02	0.01±0.00
横隔膜	12.05± 4.38	−	2.75± 0.26	−	0.41±0.30	−	20.57± 3.79	−	4.78±1.11	−
胃	1134.38±201.08	1.73±0.27	64.65±69.61	0.08±0.06	1.25±0.39	0.00±0.00	839.99± 35.34	1.36±0.15	7.04±1.32	0.01±0.00
胃内容物	995.77± 93.00	39.62±7.12	7.19± 6.95	0.29±0.21	2.61±0.49	0.12±0.04	1229.22± 6.97	51.64±7.10	0.96±0.23	0.05±0.01
小腸	813.18±119.13	5.63±1.20	103.36±46.67	0.65±0.21	1.84±2.54	0.01±0.01	824.73± 49.82	5.37±0.29	5.74±0.42	0.04±0.00
小腸内容物	713.50± 24.67	31.27±6.45	98.51±21.79	4.56±0.94	0.09±0.14	0.01±0.01	747.05± 86.35	29.10±6.33	0.45±0.10	0.02±0.00
大腸	32.86± 23.17	0.12±0.05	188.72±10.34	0.71±0.05	1.55±0.36	0.00±0.00	65.04± 7.01	0.23±0.01	6.06±0.93	0.02±0.00
大腸内容物	7.21± 1.13	0.35±0.06	571.74± 4.95	30.82±6.04	0.64±0.05	0.04±0.01	126.94± 11.71	6.90±0.45	1.47±0.06	0.08±0.01
肝臓	674.91±345.83	5.97±1.60	123.77±26.30	1.13±0.19	13.02±2.92	0.13±0.02	686.59±239.60	8.22±1.80	62.08±4.33	0.70±0.01
膵臓	17.39± 0.67	0.01±0.01	5.23± 0.68	0.00±0.00	0.75±0.27	0.00±0.00	35.13± 7.75	0.02±0.00	7.31±1.23	0.01±0.00
副腎	39.16± 0.00	0.00±0.00	17.03± 0.36	0.00±0.00	4.34±0.16	0.00±0.00	105.85± 16.19	0.01±0.00	24.92±5.30	0.00±0.00
腎臓	75.70± 21.54	0.15±0.03	33.97± 2.34	0.06±0.00	5.09±1.61	0.01±0.00	245.48± 86.32	0.45±0.09	30.30±1.92	0.06±0.00
膀胱	13.86± 1.03	0.00±0.00	5.74± 3.28	0.00±0.00	0.68±0.38	0.00±0.00	40.38± 24.89	0.01±0.00	7.34±0.73	0.00±0.00
筋肉	10.37± 8.02	−	1.71± 0.09	−	0.48±0.15	−	13.03± 3.97	−	3.83±1.26	−
脂肪	22.06± 22.19	−	2.96± 0.97	−	1.55±0.20	−	33.08± 5.72	−	13.24±0.86	−
褐色脂肪	69.66± 77.64	−	10.04± 1.06	−	0.82±0.17	−	55.03± 13.13	−	10.35±0.67	−
外皮	20.23± 7.36	0.83±0.16	4.78± 0.04	0.21±0.02	2.17±0.44	0.09±0.01	34.82± 4.21	1.27±0.08	15.87±2.33	0.52±0.10
屍体	14.25± 7.18	2.51±0.70	2.78± 0.36	0.50±0.03	0.28±0.23	0.05±0.02	20.84± 4.79	3.40±0.46	5.39±1.30	0.91±0.13
卵巣	15.82± 4.31	0.00±0.00	7.86± 1.42	0.00±0.00	1.92±0.27	0.00±0.00	38.46± 7.90	0.00±0.00	12.28±1.78	0.00±0.00
子宮	16.30± 10.65	0.01±0.00	4.41± 0.06	0.00±0.00	1.37±0.26	0.00±0.00	29.28± 6.90	0.02±0.00	7.37±2.69	0.00±0.00
計	−	88.31	−	39.07	−	0.46	−	108.18	−	2.48

投与薬：LNG 375μg＋EE 200μg/^{14}C-LNG3.07 MBq（83μCi）＋^{3}H-EE5.55 MBq（150μCi）/10 ml/kg　　（n=3、平均値±標準誤差）

表 2.6.4.4-4　^{14}C-LNG/^{3}H-EE の摂食時単回及び 1 日 1 回 14 日間反復経口投与後の組織内 EE 放射能濃度分布（雌ラット）

組織	摂食時単回投与						1日1回14日間反復投与			
	投与後1時間		投与後24時間		投与後96時間		最終投与後1時間		最終投与後96時間	
	ng eq./ml or g	投与量に対する割合(%)	ng eq./ml or g	投与量に対する割合(%)	ng eq./ml or g	投与量に対する割合(%)	ng eq./ml or g	1回投与量に対する割合(%)	ng eq./ml or g	1回投与量に対する割合(%)
血液	9.34± 2.64	−	4.36± 0.24	−	2.87±0.12	−	27.71± 4.47	−	6.33±0.34	−
血漿	2.44± 1.08	−	1.75± 0.12	−	0.88±0.06	−	18.31± 6.51	−	1.67±0.21	−
脳	5.46± 1.09	0.02± 0.01	0.48± 0.08	0.00±0.00	0.16±0.02	0.00±0.00	4.73± 0.11	0.02±0.00	1.24±0.09	0.01±0.00
下垂体	9.71± 2.24	0.00± 0.00	1.50± 0.11	0.00±0.00	0.00±0.00	0.00±0.00	15.57± 1.10	0.00±0.00	1.82±0.23	0.00±0.00
眼球	1.47± 0.14	0.00± 0.00	0.53± 0.08	0.00±0.00	0.16±0.03	0.00±0.00	3.04± 0.34	0.00±0.00	0.65±0.10	0.00±0.00
ハーダー腺	13.46± 2.01	0.01± 0.00	3.31± 0.08	0.00±0.00	1.25±0.11	0.00±0.00	23.01± 0.65	0.02±0.00	6.54±0.40	0.00±0.00
下顎腺	10.00± 2.25	0.01± 0.00	1.57± 0.25	0.00±0.00	0.19±0.09	0.00±0.00	12.73± 2.29	0.01±0.00	1.93±0.09	0.00±0.00
耳下腺	7.93± 0.73	0.00± 0.00	1.51± 0.10	0.00±0.00	0.33±0.11	0.00±0.00	11.36± 1.21	0.00±0.00	1.99±0.29	0.00±0.00
甲状腺	7.16± 1.28	0.00± 0.00	11.07± 2.21	0.00±0.00	3.84±1.30	0.00±0.00	45.96± 0.35	0.00±0.00	11.45±5.74	0.00±0.00
胸腺	7.50± 1.77	0.01± 0.00	1.07± 0.17	0.00±0.00	0.49±0.04	0.00±0.00	8.32± 0.63	0.01±0.00	2.00±0.17	0.00±0.00
肺	19.61± 8.31	0.05± 0.02	2.13± 0.10	0.00±0.00	0.50±0.12	0.00±0.00	16.71± 2.52	0.04±0.01	3.08±0.19	0.01±0.00
気管	3.92± 0.50	−	1.25± 0.24	−	0.37±0.02	−	6.13± 0.53	−	1.17±0.04	−
心臓	6.81± 1.09	0.01± 0.00	1.34± 0.07	0.00±0.00	0.60±0.14	0.00±0.00	10.80± 1.07	0.02±0.00	2.33±0.13	0.00±0.00
腹部大動脈	3.80± 0.66	−	0.29± 0.07	−	0.00±0.00	−	6.00± 2.06	−	0.78±0.13	−
骨髄	8.81± 1.40	−	7.01± 5.36	−	0.68±0.44	−	15.41± 2.17	−	4.24±0.53	−
脾臓	6.15± 0.42	0.01± 0.00	2.08± 0.04	0.00±0.00	1.15±0.24	0.00±0.00	16.71± 1.14	0.02±0.00	5.88±0.51	0.01±0.00
横隔膜	6.02± 0.41	−	0.96± 0.09	−	0.35±0.08	−	8.19± 0.65	−	1.64±0.06	−
胃	661.47±74.88	1.76± 0.28	33.06±25.58	0.07±0.06	0.84±0.34	0.00±0.00	440.85±52.69	1.25±0.16	2.65±0.42	0.01±0.00
胃内容物	566.62±82.73	39.53± 6.92	3.88± 3.38	0.28±0.24	0.00±0.00	0.00±0.00	631.37±59.63	46.39±5.00	0.30±0.30	0.02±0.02
小腸	417.63±45.49	5.07± 1.10	48.32±16.02	0.53±0.18	1.88±1.53	0.02±0.02	345.58±10.95	3.94±0.20	2.47±0.13	0.03±0.00
小腸内容物	428.09±63.00	32.96± 5.11	48.69± 9.26	3.94±0.73	0.29±0.08	0.03±0.01	411.27±28.28	33.05±2.09	0.83±0.14	0.07±0.01
大腸	11.92± 0.97	0.08± 0.00	74.57± 1.32	0.49±0.01	0.34±0.11	0.00±0.00	32.38± 6.97	0.19±0.03	2.24±0.10	0.01±0.00
大腸内容物	3.35± 0.48	0.28± 0.04	276.48±55.38	26.10±5.47	0.33±0.08	0.04±0.01	59.29± 6.15	5.63±0.56	1.50±0.31	0.14±0.03
肝臓	196.30±59.96	3.19± 1.06	146.74±23.43	2.34±0.40	28.24±2.46	0.48±0.05	483.18±50.71	10.14±0.99	83.51±6.14	1.66±0.18
膵臓	11.09± 1.70	0.01± 0.00	1.56± 0.27	0.00±0.00	0.32±0.04	0.00±0.00	14.37± 1.31	0.02±0.00	2.13±0.14	0.00±0.00
副腎	34.03± 7.02	0.01± 0.00	4.79± 0.45	0.00±0.00	1.79±0.14	0.00±0.00	45.85± 3.09	0.01±0.00	12.17±0.77	0.00±0.00
腎臓	28.12± 3.29	0.09± 0.01	6.86± 1.28	0.02±0.00	2.32±0.63	0.01±0.00	79.30±13.38	0.25±0.04	12.73±1.03	0.04±0.00
膀胱	7.62± 1.44	0.00± 0.00	1.94± 0.35	0.00±0.00	0.28±0.02	0.00±0.00	17.40± 5.83	0.00±0.00	1.67±0.08	0.00±0.00
筋肉	3.84± 0.57	−	0.65± 0.10	−	0.27±0.03	−	6.01± 0.82	−	1.20±0.18	−
脂肪	18.17± 8.45	−	2.34± 0.28	−	0.22±0.01	−	13.04± 2.90	−	3.44±0.89	−
褐色脂肪	17.49± 4.08	−	2.53± 0.39	−	0.86±0.12	−	20.98± 1.62	−	6.75±0.27	−
外皮	12.72± 0.50	0.92± 0.03	1.56± 0.06	0.12±0.00	0.48±0.04	0.03±0.00	14.01± 1.42	0.89±0.08	5.92±2.48	0.34±0.14
屍体	7.27± 1.11	2.25± 0.34	1.17± 0.06	0.37±0.02	0.20±0.04	0.06±0.01	9.28± 1.09	2.65±0.29	1.83±0.07	0.54±0.02
卵巣	12.07± 2.47	0.00± 0.00	2.58± 0.12	0.00±0.00	0.85±0.10	0.00±0.00	20.75± 3.73	0.00±0.00	5.99±0.41	0.00±0.00
子宮	6.91± 1.05	0.01± 0.00	2.08± 0.14	0.00±0.00	0.29±0.02	0.00±0.00	13.28± 2.03	0.01±0.00	1.68±0.18	0.00±0.00
計	−	86.28	−	34.30	−	0.68	−	104.58	−	2.91

投与薬：LNG 375μg＋EE 200μg/^{14}C-LNG3.07 MBq（83μCi）＋^{3}H-EE5.55 MBq（150μCi）/10 ml/kg　　（n=3、平均値±標準誤差）

(2) 全身オートラジオグラフィー

雌ラットに ^{14}C-LNG 及び EE 配合剤 B を 1 日 1 回、14 日間反復経口投与したときの LNG の全身オートラジオグラムを、図 2.6.4.4-3 に示した。最終投与後 1hr では、胃及び腸内容物に高い放射能が認められ、また肝に高い放射能が認められ、腎にも比較的高い放射能が認められた。他の組織は低い濃度で一様に分布した像を示した。投与後 24hr においても、胃及び腸内容物に高い放射能が認められ、肝は投与後 1hr に比し減少したが、比較的高い放射能が認められた。投与後 96hr では、肝に放射能が認められ軽度の残留性を示した。

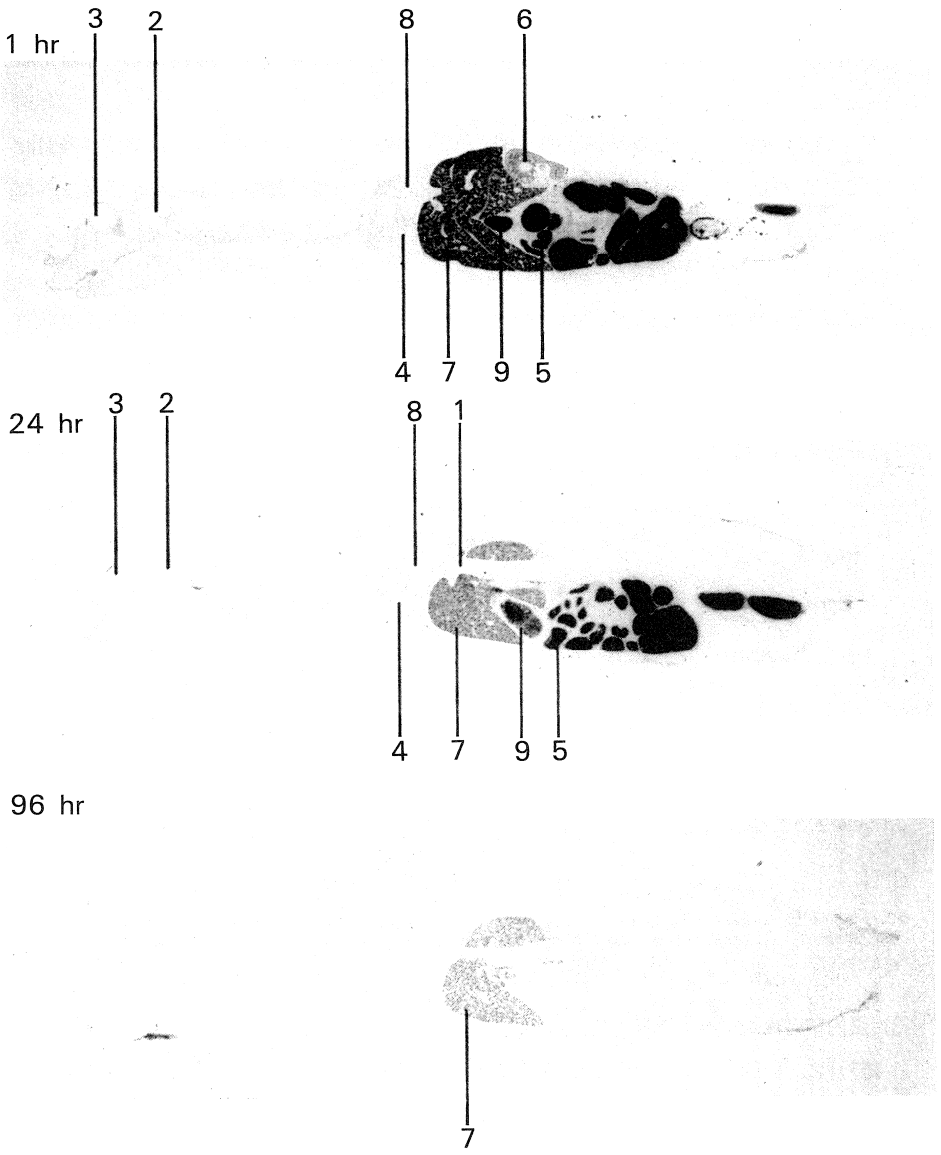


図 2.6.4.4-3　^{14}C-LNG 及び EE 配合剤 B、1 日 1 回 14 日間反復経口投与時の全身オートラジオグラム（雌ラット）

1.血液　2.脳　3.眼球　4.心臓　5.腸内容物　6.腎　7.肝　8.肺　9.胃内容物

投与薬：LNG375μg＋EE200μg/[^{14}C]LNG3.70 MBq（100μCi）/10 ml/kg

2.6.4.4.3　胎盤通過性

＜添付資料：4.2.2.3-3＞

(1) 組織内分布

妊娠17日目のラットに^{14}C-LNG/^{3}H-EE配合剤Bを経口投与後1hr及び48hrの母動物及び胎児の組織内放射能濃度を表2.6.4.4-5に示した。

組織内LNG及びEE放射能濃度は、母動物胎盤及び子宮への分布が少なく、胎児肝での濃度がやや高かったものの母動物胎盤と同程度であり、胎児全身及び羊水での濃度が低く胎盤通過性は低かった。

表2.6.4.4-5　^{14}C-LNG/^{3}H-EE配合剤B単回経口投与時の組織内LNG及びEE放射能濃度分布（妊娠ラット）

組織	濃度(ng eq./g or ml)			
	^{14}C-LNG		^{3}H-EE	
	1時間	48時間	1時間	48時間
母動物				
血液	18.23± 5.06	0.35±0.04	11.70± 2.58	1.18 ±0.06
血漿	27.17± 7.68	0.17±0.09	15.63± 3.40	0.81 ±0.01
脳	6.11± 2.54	n.d.	8.35± 1.77	0.32 ±0.01
下垂体	15.91± 1.84	n.d.	18.74± 0.86	1.54 ±0.22
肝臓	565.73±157.12	11.39±1.04	319.49±60.21	56.27 ±3.10
腎臓	65.97± 16.63	5.50±1.12	39.06± 6.05	1.73 ±0.05
筋肉	6.70± 2.13	n.d.	6.01± 1.43	0.29 ±0.01
脂肪	22.07± 7.18	1.35±0.37	43.71±10.84	0.41 ±0.01
卵巣	22.51± 7.58	1.53±0.18	22.08± 4.70	0.49 ±0.03
子宮	11.72± 3.61	0.61±0.05	10.24± 2.22	0.45 ±0.05
乳腺	19.23± 6.18	2.24±0.37	25.94± 4.92	0.69 ±0.07
羊水	1.36± 0.69	n.d.	2.88± 0.63	0.43 ±0.01
胎盤	14.30± 4.45	0.94±0.20	10.79± 2.21	0.84 ±0.07
胎児				
全身	6.74± 1.23	0.34±0.05	8.31± 0.873	0.351±0.016
肝臓	12.88± 2.52	1.09±0.10	11.14± 1.219	0.423±0.024
腎臓	7.30± 3.93	n.d.	9.05± 1.752	0.401±0.131

n.d.　：検出限界以下　　（母動物：n=3、胎児：n=9、平均値±標準誤差）

投与薬：LNG 375μg＋EE 200μg/^{14}C-LNG 3.07 MBq(83μCi)＋^{3}H-EE 5.55 MBq(150μCi)/10 ml/kg

(2) 全身オートラジオグラフィー

妊娠ラットに ^{14}C-LNG 及び EE 配合剤 B を経口投与したときの LNG の全身オートラジオグラムを、図 2.6.4.4-4 に示した。投与後 1hr では、胃及び腸内容物に高い放射能が認められ、また肝に比較的高い放射能が認められ、腎にやや高い放射能が認められた。その他の組織は低い濃度で一様に分布した像を示し、胎盤及び胎児の放射能は低かった。投与後 48hr では、肝にわずかな放射能が認められたのみであった。

妊娠ラットに LNG 及び ^{3}H-EE 配合剤 B を経口投与したときの EE の全身オートラジオグラムを、図 2.6.4.4-5 に示した。投与後 1hr では、胃及び腸内容物に高い放射能が認められ、また肝に比較的高い放射能が認められ、腎にわずかな放射能が認められた。その他の組織は低い濃度で一様に分布した像を示し、胎盤及び胎児の放射能は低かった。投与後 48hr では、肝にわずかな放射能が認められたのみであった。

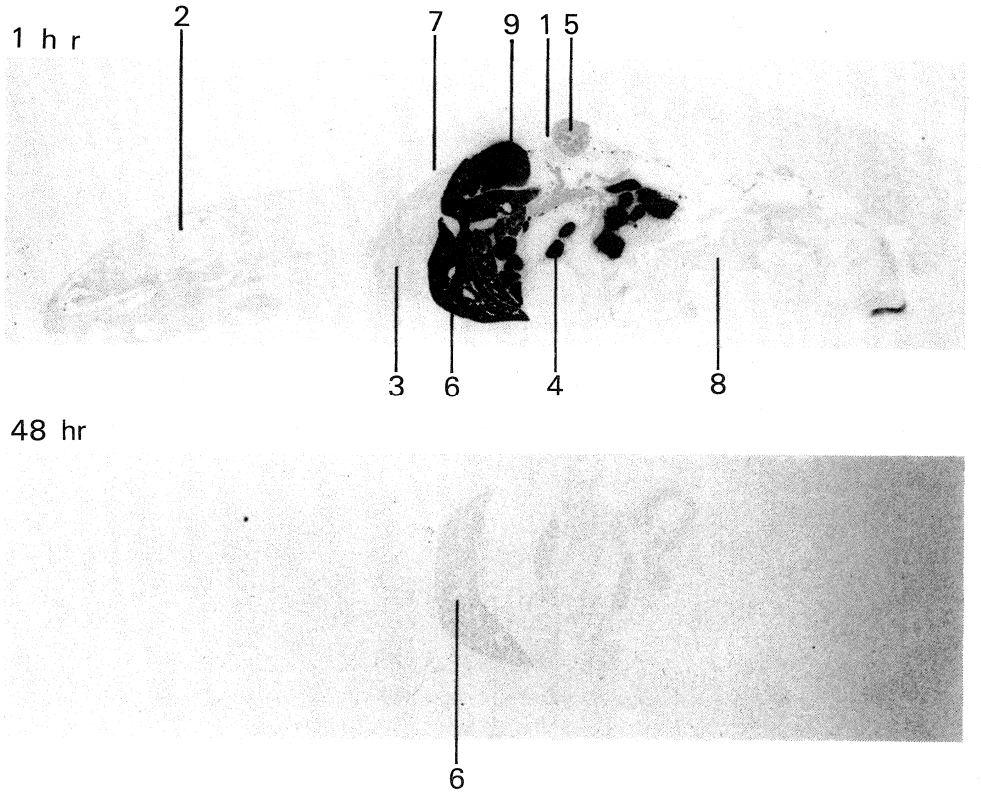


図 2.6.4.4-4　^{14}C-LNG 及び EE 配合剤 B 経口投与時の全身オートラジオグラム（妊娠ラット）
1.副腎　2.脳　3.心臓　4.腸内容物　5.腎　6.肝　7.肺　8.胎盤　9.胃内容物
投与薬：LNG 375μg＋EE 200μg/[^{14}CLNG3.70 MBq（100μCi）/10 ml/kg

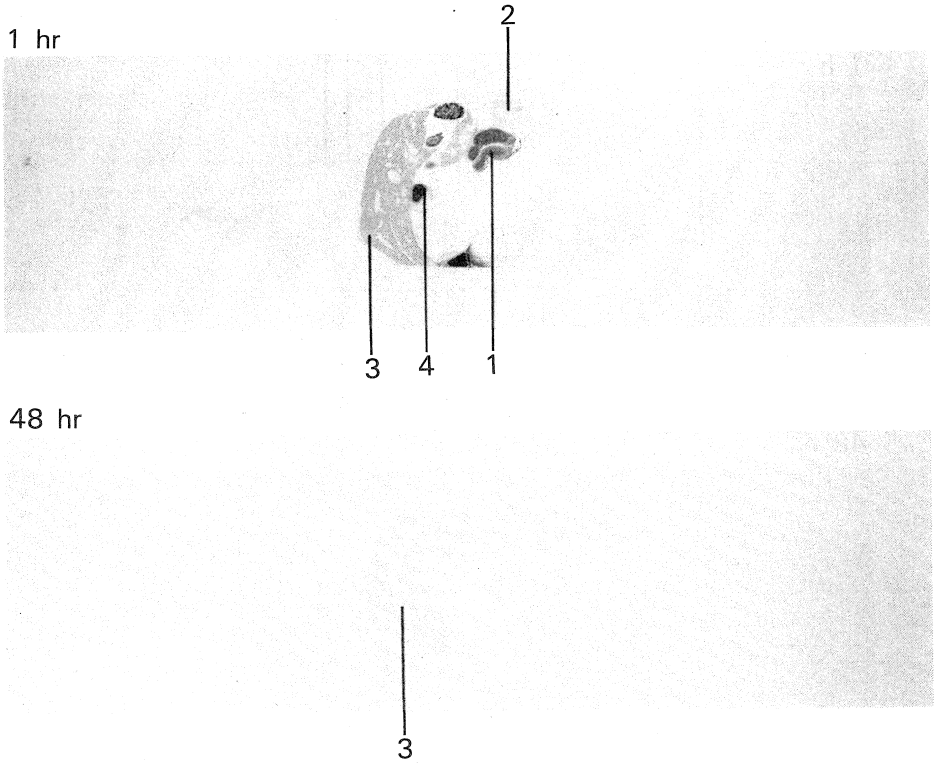


図 2.6.4.4-5　LNG 及び ^{3}H-EE 配合剤 B を経口投与時の全身オートラジオグラム（妊娠ラット）
1.腸内容物　2.腎　3.肝　4.胃内容物
投与薬：LNG 375μg＋EE 200μg[^{3}H]EE11.10 MBq（300μCi）/10 ml/kg

2.6.4.4.4　乳汁中移行

＜添付資料：4.2.2.3-3＞

(1) 血液中及び乳汁中濃度推移

分娩後 14 日目の授乳ラットに ^{14}C-LNG/^{3}H-EE 配合剤 B を経口投与し、投与後 1、6 及び 24hr の乳汁中及び血漿中の LNG 及び EE 放射能濃度推移を図 2.6.4.4-6 に示した。

投与後 1hr では、乳汁／血漿濃度比は LNG 0.61、EE 0.60 と低かったが、投与 6hr 以降乳汁中濃度は、血漿中濃度にほぼ平行して減衰し、24hr では乳汁／血漿濃度比は LNG 1.45、EE 0.77 となった。

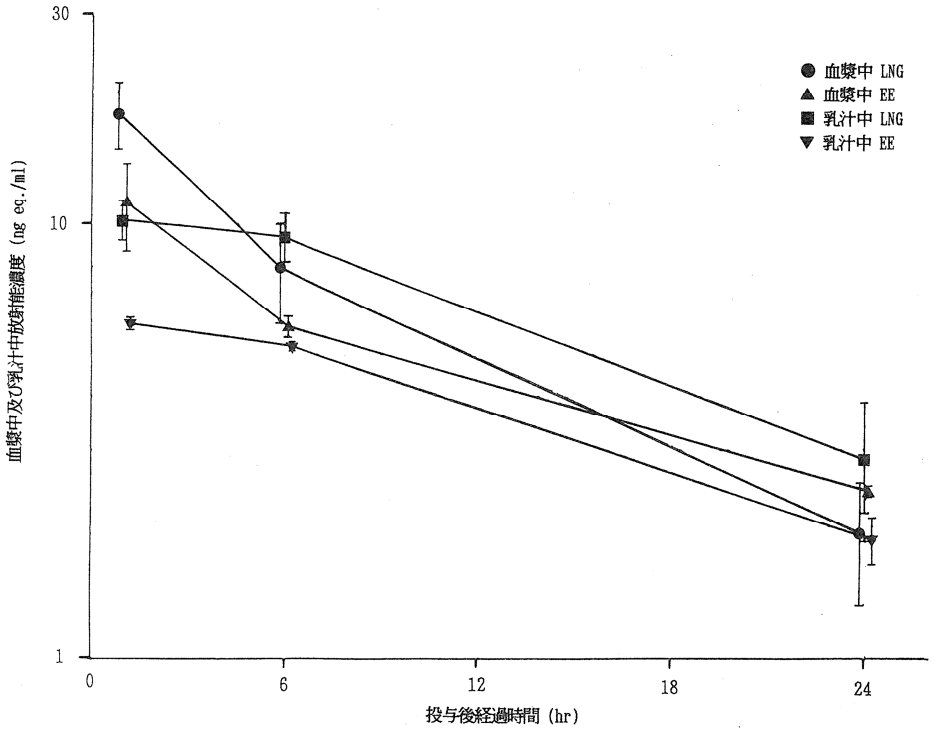


図 2.6.4.4-6　^{14}C-LNG/^{3}H-EE 配合剤 B 単回経口投与後の血漿中並びに乳汁中 LNG 及び EE 放射能濃度推移（分娩後 14 日目授乳ラット、n=3）

(2) 組織内分布

分娩後 14 日目の授乳ラットに ^{14}C-LNG/^{3}H-EE 配合剤 B を経口投与し、母動物は投与後 1 及び 48hr、乳児は投与後 1、24 及び 48hr の組織中 LNG 及び EE 放射能濃度を表 2.6.4.4-6 に示した。

乳腺中 LNG は投与後 1hr で母動物の血漿中濃度以下であった。乳児の乳塊は母動物の乳腺と同程度であり、他の組織の濃度は低かった。投与後 24hr の乳児では乳塊の濃度は投与後 1hr 値の 0.42 倍に減衰し、腸の濃度が乳塊と同程度になったが、他の組織の濃度は低かった。投与後 48hr では乳児の腸は投与後 24hr 値と同程度であったが、他の組織の濃度は低かった。

乳腺中 EE 濃度は投与後 1hr で母動物の血漿中濃度より低かった。乳児の乳塊は母動物の乳腺と同程度であり、他の組織の濃度は低かった。投与後 24hr の乳児では乳塊の濃度は投与後

1hr 値の 0.17 倍に減衰し、腸の濃度は乳塊の 2.4 倍になったが、他の組織の濃度は低かった。
投与後 48hr では乳児の腸は投与後 24hr 値と同程度であったが、他の組織の濃度は低かった。

表 2.6.4.4-6　^{14}C-LNG/^{3}H-EE 配合剤 B 単回経口投与時の母動物及び乳児の組織中 LNG 及び EE 放射能濃度分布（分娩後 14 日目授乳ラット）

組織	濃度 (ng eq./g or ml)					
	^{14}C-LNG			^{3}H-EE		
	1時間	24時間	48時間	1時間	24時間	48時間
母動物						
血液	15.29± 2.11	−	1.00±0.29	14.86 ± 1.43	−	3.19±0.33
血漿	21.59± 2.66	−	0.74±0.24	15.99 ± 1.20	−	0.81±0.11
脳	5.32± 0.59	−	0.23±0.10	6.36 ± 0.48	−	0.31±0.04
下垂体	14.55± 1.95	−	0.43±0.12	13.90 ± 1.42	−	1.99±0.34
肝臓	359.44±51.51	−	13.35±4.57	167.06 ±21.96	−	14.52±2.38
腎臓	51.12± 5.58	−	4.28±1.44	40.45 ± 3.70	−	2.56±0.31
筋肉	8.17± 0.76	−	0.42±0.09	6.47 ± 0.37	−	0.55±0.05
脂肪	25.21± 2.59	−	4.15±1.50	36.63 ± 4.37	−	0.22±0.05
卵巣	22.72± 2.14	−	2.47±0.97	20.62 ± 1.44	−	0.87±0.02
子宮	10.60± 1.33	−	1.23±0.30	11.83 ± 1.12	−	0.52±0.06
乳腺	16.92± 1.45	−	1.50±0.77	12.81 ± 1.07	−	0.88±0.21
乳汁	14.22± 1.72	−	1.02±0.19	11.02 ± 1.13	−	1.96±0.47
乳児						
血液	0.07±0.07	0.21 ±0.05	0.39±0.08	0.53 ±1.75	0.38±0.04	0.95±0.06
血漿	0.00±0.03	0.60 ±0.32	0.22±0.09	0.44 ±1.84	1.46±1.11	0.84±0.06
脳	0.08±0.05	0.10 ±0.02	0.26±0.10	0.26 ±1.96	0.17±0.03	0.50±0.03
肝臓	0.13±0.06	1.83 ±0.41	1.75±0.98	0.34 ±2.10	0.65±0.07	1.10±0.25
腎臓	0.02±0.01	0.46 ±0.08	0.47±0.18	0.18 ±2.28	0.28±0.02	0.45±0.04
乳塊	16.53±6.74	6.87 ±0.99	1.70±0.54	13.93 ±2.49	2.41±0.20	1.25±0.02
胃	1.25±0.47	0.63 ±0.10	0.75±0.26	0.85 ±0.13	0.33±0.04	0.61±0.07
腸	0.21±0.06	5.64 ±1.62	5.51±3.21	0.39 ±0.08	5.74±1.39	5.23±0.92
屍体	0.10±0.05	0.27 ±0.09	0.36±0.14	0.45 ±0.10	0.27±0.07	0.63±0.06

（母動物：n=3、乳児：n=6（但し投与1時間目はn=12）、平均値±標準誤差）

2.6.4.4.5　たん白結合性及び赤血球移行性

＜添付資料：4.2.2.3-1,2＞

雌ラットに ^{14}C-LNG/^{3}H-EE 配合剤 B を単回あるいは 1 日 1 回 14 日間反復経口投与後の in vivo たん白結合率及び赤血球／血漿中濃度比を表 2.6.4.4-7 に示した。

LNG 及び EE の血漿たん白結合率はともに 80～90%と高く、単回及び反復投与後の時間にかかわらず、ほとんど変化がなかった。LNG 及び EE の赤血球／血漿中濃度比は投与後上昇する傾向が認められ、LNG では反復投与後 96hr、EE では単回及び反復投与後 96hr で濃度比 5 以上の高い値を示し、LNG 及び EE の血漿中代謝物は赤血球への結合性が高かったと考えらえる。

表 2.6.4.4-7　^{14}C-LNG/^{3}H-EE 配合剤 B の単回及び 1 日 1 回 14 日間反復経口投与後の LNG 及び EE の in vivo たん白結合率及び赤血球／血漿中濃度比（雌ラット）

		単回投与		反復投与	
	投与後時間 (hr)	血漿たん白結合率 (%)	赤血球／血漿中濃度比	血漿たん白結合率 (%)	赤血球／血漿中濃度比
LNG	1	82.78±2.78	0.26±0.01	80.42±0.79	0.77±0.02
	24	82.96±0.48	0.70±0.05	－	－
	96	80.28±0.63	0.95±0.13	94.82±1.00	5.80±0.17
EE	1	81.99±1.71	0.46±0.04	84.94±0.62	0.96±0.08
	24	86.45±0.77	0.89±0.07	－	－
	96	81.53±0.15	5.48±0.16	81.03±0.88	7.69±0.14

(n=3、平均値±標準誤差)

2.6.4.5 代謝（動物種間の比較）

2.6.4.5.1　代謝物及び推定代謝経路

代謝物及び推定代謝経路については、臨床薬理の項で確認した。

2.6.4.5.2　肝薬物代謝酵素活性

＜添付資料：4.2.2.4-1＞

雌ラットにLNG/EE配合剤B並びにLNG/EE配合剤375μg/20000μg、37500μg/200μg及び37500μg/20000μgを10 ml/kgの投与量で1日1回14日間反復経口投与し、各薬物投与24hr後の肝ミクロソームにおけるチトクロームP-450、チトクロームb_5量及び薬物代謝酵素活性を表2.6.4.5-1に示した。対照群として、溶媒のみを10 ml/kgの投与量で1日1回14日間同様に投与し、また、フェノバルビタールナトリウム（PB）を生理食塩水に溶解し80 mg/4 ml/kgの投与量で1日1回3日間腹腔内投与した（陽性対照：PB群）。

LNG/EE配合剤B投与群では溶媒群と比べ有意な差は認められず、LNG及びEEは体重換算で臨床用量の約200倍（LNG）及び約500倍（EE）の投与量では肝薬物代謝酵素活性に影響を与えなかった。高投与量ではチトクロームP-450及びb_5量を減少させ、酵素活性を抑制した。

表2.6.4.5-1　LNG/EE配合剤の1日1回14日間反復経口投与による肝薬物代謝酵素活性に対する影響（雌ラット）

LNG/EE		含　量 (nmol/mg たん白)		活　性 (nmol/mg たん白/min)		
(μg/kg)	n	チトクロームP-450	チトクロームb_5	アニリン	アミノピリン	7-エトキシクマリン
溶　媒	5	0.303±0.014	0.150±0.007	0.707±0.037	1.656±0.056	0.727±0.051
375/200	5	0.232±0.004	0.135±0.007	0.565±0.022	1.699±0.131	0.698±0.073
375/20000	5	0.147±0.017**	0.087±0.008**	0.300±0.018**	1.039±0.078	0.382±0.018**
37500/200	5	0.153±0.020**	0.092±0.006**	0.482±0.046*	1.259±0.087	0.573±0.052
37500/20000	4	0.194±0.028**	0.110±0.012	0.416±0.060**	1.373±0.191	0.539±0.078
PB 80mg/kg	5	0.389±0.023*	0.177±0.014	0.684±0.068	3.117±0.224**	1.080±0.079**

(平均値±標準誤差)

*　：p＜0.05(溶媒との比較：Turkey)

**：p＜0.01(溶媒との比較：Turkey)

PB　：フェノバルビタール 80 mg/kg 3日間腹腔内投与

2.6.4.6 排泄

2.6.4.6.1　単回投与時の尿糞中排泄

＜添付資料：4.2.2.5-1＞

雌ラットに ^{14}C-LNG/^{3}H-EE 配合剤 B を静脈内投与又は ^{14}C-LNG/^{3}H-EE 配合剤 A、B、C を経口投与し、自然排泄された尿糞中放射能を測定した。

投与量に対する尿糞中 LNG 放射能排泄率を表 2.6.4.6-1 に示した。LNG は尿中排泄が少なく、主として糞中に排泄され、投与後 120 hr では投与量の大部分が排泄され、残留性はほとんどなかった。静脈内及び経口投与時の尿中排泄率がほぼ等しかった。また、LNG/EE の配合比にかかわらず、LNG の排泄様式は大差なく、体内動態にほとんど差がないことを示している。

投与量に対する尿糞中 EE 放射能排泄率を表 2.6.4.6-2 に示した。EE は LNG に比しさらに尿中排泄が少なく、主として糞中に排泄され、投与後 120 hr では投与量の大部分が排泄され、残留性はほとんどなかった。LNG と同様に静脈内及び経口投与時の尿中排泄率はほぼ等しかった。また、LNG/EE の配合比にかかわらず、EE の排泄様式は大差なく、体内動態にほとんど差がないことを示している。

表 2.6.4.6-1　^{14}C-LNG/^{3}H-EE 配合剤 B の静脈内又は配合剤 A、B、C の経口投与時の尿糞中 LNG の放射能排泄（雌ラット）

投与経路	薬剤	時間(hr)	投与量に対する累積放射能排泄率(%)					
			尿	糞	胃腸管内容物	屍体	皮膚	計
静脈内	LNG/EE 配合剤B	0- 12	4.88 ± 1.28	2.46 ± 2.43	-	-	-	5.39 ± 0.83
		- 24	8.06 ± 0.38	69.86 ± 2.29	-	-	-	79.16 ± 1.44
		- 48	9.05 ± 0.49	82.91 ± 2.38	-	-	-	91.67 ± 2.43
		- 72	9.09 ± 0.48	85.60 ± 2.89	-	-	-	94.30 ± 2.99
		- 96	9.09 ± 0.48	86.14 ± 3.01	-	-	-	94.82 ± 3.11
		-120	9.09 ± 0.48	86.25 ± 3.05	0.00 ± 0.00	0.00 ± 0.00	0.11 ± 0.03	95.04 ± 3.17
経口	LNG/EE 配合剤A	0- 12	4.36 ± 0.78	0.03 ± 0.02	-	-	-	4.39 ± 0.77
		- 24	8.67 ± 0.40	65.39 ± 17.46	-	-	-	74.06 ± 17.47
		- 48	10.23 ± 0.98	80.74 ± 16.99	-	-	-	90.98 ± 16.18
		- 72	10.77 ± 1.46	88.10 ± 11.50	-	-	-	98.87 ± 10.23
		- 96	10.88 ± 1.56	92.95 ± 7.89	-	-	-	103.84 ± 6.60
		-120	10.92 ± 1.55	93.39 ± 7.66	-	0.22 ± 0.10	0.05 ± 0.02	104.57 ± 6.33
経口	LNG/EE 配合剤B	0- 12	7.75 ± 1.92	3.44 ± 3.44	-	-	-	11.19 ± 3.52
		- 24	11.37 ± 2.08	54.31 ± 5.45	-	-	-	65.67 ± 5.29
		- 48	13.08 ± 1.97	75.14 ± 7.52	-	-	-	88.22 ± 6.61
		- 72	13.22 ± 1.98	77.44 ± 8.37	-	-	-	90.66 ± 7.59
		- 96	13.24 ± 1.98	77.86 ± 8.49	-	-	-	91.10 ± 7.73
		-120	13.24 ± 1.98	77.98 ± 8.55	0.07 ± 0.02	0.30 ± 0.08	0.14 ± 0.04	91.73 ± 7.84
経口	LNG/EE 配合剤C	0- 12	5.53 ± 0.61	4.69 ± 3.20	-	-	-	10.22 ± 3.02
		- 24	7.08 ± 0.56	75.96 ± 0.69	-	-	-	83.04 ± 1.13
		- 48	7.27 ± 0.55	81.02 ± 0.80	-	-	-	88.28 ± 1.03
		- 72	7.33 ± 0.55	81.84 ± 1.17	-	-	-	89.17 ± 1.31
		- 96	7.35 ± 0.55	81.96 ± 1.18	-	-	-	89.32 ± 1.32
		-120	7.37 ± 0.55	82.01 ± 1.18	0.04 ± 0.01	0.48 ± 0.14	0.13 ± 0.05	90.03 ± 1.45

（n=5、平均値±標準誤差）

表 2.6.4.6-2　^{14}C-LNG/^{3}H-EE 配合剤 B の静脈内又は配合剤 A、B、C の経口投与時の尿糞中 EE の放射能排泄（雌ラット）

投与経路	薬剤	時間(hr)	投与量に対する累積放射能排泄率(%)					
			尿	糞	胃腸管内容物	屍体	皮膚	計
静脈内	LNG/EE 配合剤B	0- 12	3.03 ± 0.10	2.61 ± 2.59	-	-	-	5.65 ± 2.52
		- 24	3.95 ± 0.20	72.38 ± 2.43	-	-	-	76.33 ± 2.60
		- 48	4.12 ± 0.23	84.92 ± 3.17	-	-	-	89.04 ± 3.28
		- 72	4.16 ± 0.22	87.38 ± 3.34	-	-	-	91.54 ± 3.41
		- 96	4.16 ± 0.22	87.92 ± 3.38	-	-	-	92.08 ± 3.44
		-120	4.16 ± 0.22	88.20 ± 3.39	0.00 ± 0.00	0.26 ± 0.18	0.04 ± 0.02	92.65 ± 3.47
経口	LNG/EE 配合剤A	0- 12	1.82 ± 0.29	0.03 ± 0.02	-	-	-	1.85 ± 0.28
		- 24	3.43 ± 0.30	53.74 ± 14.01	-	-	-	57.17 ± 13.88
		- 48	4.11 ± 0.53	64.99 ± 14.27	-	-	-	69.10 ± 13.87
		- 72	4.34 ± 0.70	69.88 ± 10.76	-	-	-	74.21 ± 10.15
		- 96	4.41 ± 0.75	73.41 ± 8.08	-	-	-	77.83 ± 7.41
		-120	4.48 ± 0.78	74.10 ± 7.93	-	1.88 ± 0.91	0.04 ± 0.03	80.50 ± 6.48
経口	LNG/EE 配合剤B	0- 12	2.32 ± 0.20	2.66 ± 2.66	-	-	-	4.98 ± 2.72
		- 24	3.73 ± 0.30	52.65 ± 4.62	-	-	-	56.38 ± 4.50
		- 48	4.66 ± 0.57	73.09 ± 6.83	-	-	-	77.75 ± 7.03
		- 72	4.78 ± 0.58	75.42 ± 7.40	-	-	-	80.20 ± 7.62
		- 96	4.89 ± 0.58	75.94 ± 7.43	-	-	-	80.83 ± 7.65
		-120	4.91 ± 0.59	76.22 ± 7.46	0.16 ± 0.04	0.95 ± 0.12	0.09 ± 0.03	82.33 ± 7.79
経口	LNG/EE 配合剤C	0- 12	1.60 ± 0.22	6.12 ± 4.49	-	-	-	7.72 ± 4.44
		- 24	2.14 ± 0.27	74.77 ± 1.41	-	-	-	76.91 ± 1.52
		- 48	2.23 ± 0.26	78.93 ± 1.48	-	-	-	81.16 ± 1.57
		- 72	2.24 ± 0.26	80.00 ± 1.69	-	-	-	82.24 ± 1.77
		- 96	2.24 ± 0.26	80.28 ± 1.71	-	-	-	82.52 ± 1.79
		-120	2.24 ± 0.26	80.44 ± 1.71	0.03 ± 0.01	0.33 ± 0.09	0.02 ± 0.01	83.07 ± 1.79

（n=5、平均値±標準誤差）

2.6.4.6.2　反復投与時の尿糞中排泄

＜添付資料：4.2.2.5-2＞

雌ラットに ^{14}C-LNG/^{3}H-EE 配合剤 B を 1 日 1 回 15 日間反復経口投与し、自然排泄された尿糞中放射能を測定した。

LNG の総投与量に対する累積排泄率を図 2.6.4.6-1 に示した。LNG の尿糞中排泄は最終投与後 24hr までにほぼ終了し、最終投与後 144hr までに尿中へ 15.2%及び糞中へ 74.81%が排泄された。投与期間中、尿及び糞中排泄率は一定であり、反復投与による体内動態の変化は少なかったと考えられる。

EE の総投与量に対する累積排泄率を図 2.6.4.6-2 に示した。EE の尿糞中排泄は最終投与後 24hr までにほぼ終了し、最終投与後 144hr までに尿中へ 7.45%及び糞中へ 82.70%が排泄された。投与期間中、尿及び糞中排泄量は一定であり、反復投与による体内動態の変化は少なかったと考えられる。

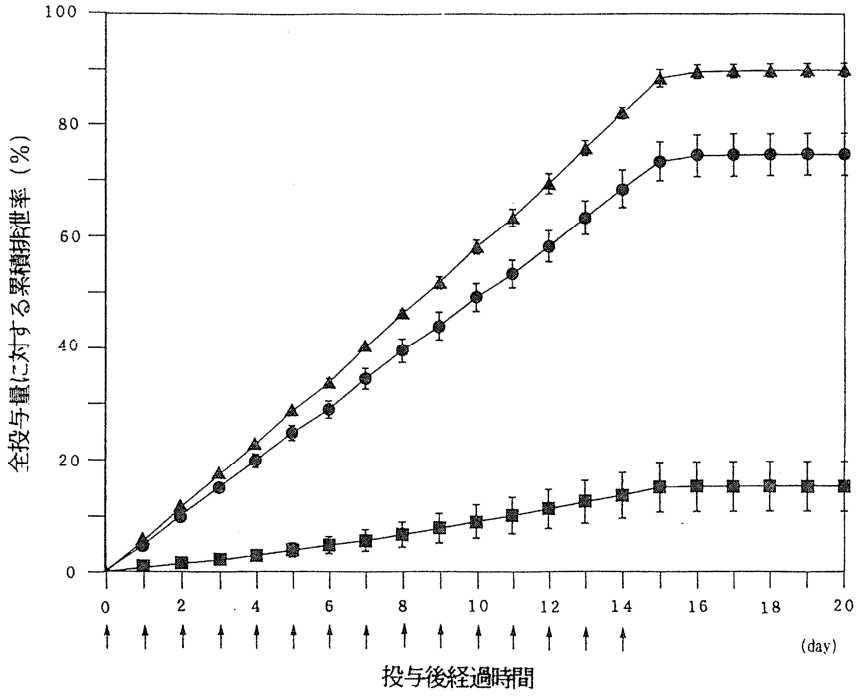


図 2.6.4.6-1　^{14}C-LNG/^{3}H-EE 配合剤 B の 1 日 1 回 15 日間反復経口投与後の LNG の尿中（■）、糞中（●）及び総（▲）放射能排泄率（雌ラット、n=3）

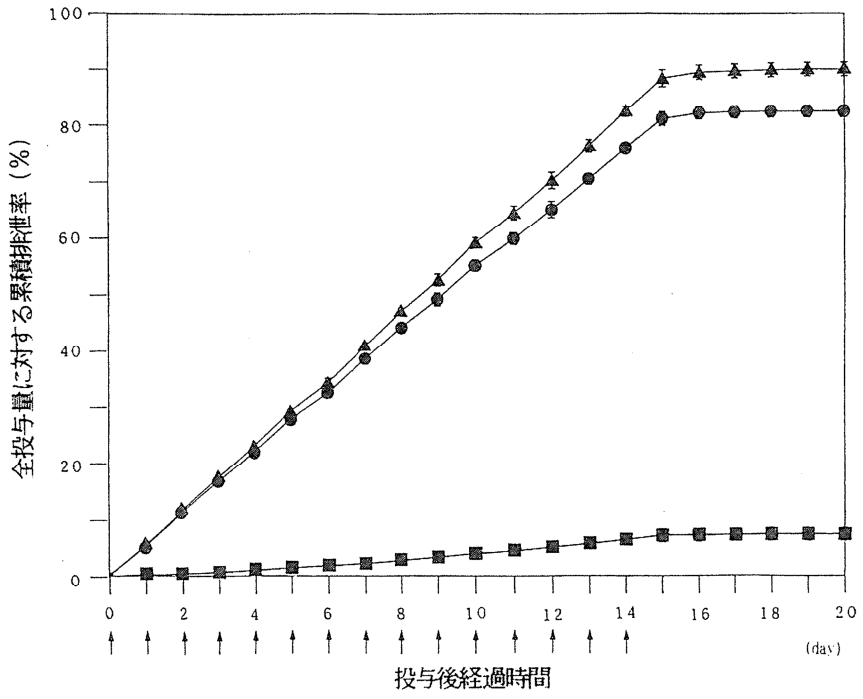


図 2.6.4.6-2　^{14}C-LNG/^{3}H-EE 配合剤 B の 1 日 1 回 15 日間反復経口投与後の EE の尿中（■）、糞中（●）及び総（▲）放射能排泄率（雌ラット、n=3）

2.6.4.6.3　胆汁中排泄

＜添付資料：4.2.2.5-1＞

雌胆瘻ラットに ^{14}C-LNG/^{3}H-EE 配合剤 B を静脈内投与又は ^{14}C-LNG/^{3}H-EE 配合剤 A、B、C を経口投与し、胆汁及び尿糞中放射能を測定した。

投与量に対する胆汁及び尿糞中 LNG 放射能排泄率を表 2.6.4.6-3 に示した。吸収された LNG は配合剤 A、B 及び C の経口投与後 48hr までにそれぞれ 69.73、66.28 及び 51.50%胆汁中に排泄され、尿中への排泄はわずかであった。また、LNG/EE の配合比にかかわらず、LNG の排泄様式はほぼ等しく、体内動態の差はほとんどなかったと考えられる。

投与量に対する胆汁及び尿糞中 EE 放射能排泄率は表 2.6.4.6-4 に示した。吸収された EE は配合剤 A、B 及び C の経口投与後 48hr までにそれぞれ 53.47、65.72 及び 58.21%胆汁中に排泄され、尿中への排泄はわずかであった。また、LNG/EE の配合比にかかわらず、EE の排泄様式はほぼ等しく、体内動態の差はほとんどなかったと考えられる。

すなわち LNG 及び EE は被験薬の LNG/EE の配合比にかかわらず、それぞれの尿糞及び胆汁排泄率は変わらず、排泄量はほぼ線形性を示していたと考えられる。

表 2.6.4.6-3　^{14}C-LNG/^{3}H-EE 配合剤 B の静脈内又は配合剤 A、B、C の経口投与時の胆汁及び尿糞中 LNG 放射能排泄（雌胆瘻ラット）

投与経路	薬剤	時間(hr)	投与量に対する累積放射能排泄率(%)						
			胆汁	尿	糞	胃腸管内容物	屍体	皮膚	計
静脈内	LNG/EE 配合剤B	0- 2	66.76 ± 7.55	-	-	-	-	-	66.76 ± 7.55
		- 4	83.46 ± 5.69	-	-	-	-	-	83.46 ± 5.69
		- 6	88.15 ± 5.12	-	-	-	-	-	88.15 ± 5.12
		- 8	89.98 ± 4.83	-	-	-	-	-	89.98 ± 4.83
		-12	91.79 ± 4.45	2.40 ± 0.68	0.00 ± 0.00	-	-	-	94.19 ± 4.17
		-24	92.75 ± 4.31	2.53 ± 0.72	0.04 ± 0.02	-	-	-	95.32 ± 4.01
		-48	93.08 ± 4.26	2.54 ± 0.72	0.08 ± 0.03	0.10 ± 0.01	0.57 ± 0.18	0.28 ± 0.06	96.65 ± 3.93
経口	LNG/EE 配合剤A	0- 2	16.12 ± 3.32	-	-	-	-	-	16.12 ± 3.32
		- 4	33.88 ± 4.67	-	-	-	-	-	33.88 ± 4.67
		- 6	49.02 ± 5.97	-	-	-	-	-	49.02 ± 5.97
		- 8	55.25 ± 5.48	-	-	-	-	-	55.25 ± 5.48
		-12	62.12 ± 3.80	2.78 ± 1.28	0.04 ± 0.02	-	-	-	64.93 ± 4.55
		-24	67.13 ± 3.43	3.51 ± 1.39	0.83 ± 0.28	-	-	-	71.47 ± 4.55
		-48	69.73 ± 3.19	3.66 ± 1.41	1.59 ± 0.53	30.84 ± 8.15	0.47 ± 0.06	0.24 ± 0.08	106.53 ± 8.85
経口	LNG/EE 配合剤B	0- 2	13.92 ± 4.16	-	-	-	-	-	13.92 ± 4.16
		- 4	34.94 ± 8.57	-	-	-	-	-	34.94 ± 8.57
		- 6	45.98 ± 8.71	-	-	-	-	-	45.98 ± 8.71
		- 8	50.69 ± 9.08	-	-	-	-	-	50.69 ± 9.08
		-12	55.31 ± 9.22	2.31 ± 0.96	0.11 ± 0.07	-	-	-	57.73 ± 9.05
		-24	63.60 ± 10.62	3.08 ± 0.87	0.41 ± 0.16	-	-	-	67.10 ± 10.40
		-48	66.28 ± 10.52	3.60 ± 0.90	0.62 ± 0.43	25.72 ± 7.64	1.16 ± 0.24	1.68 ± 1.36	98.86 ± 4.13
経口	LNG/EE 配合剤C	0- 2	9.73 ± 1.84	-	-	-	-	-	9.73 ± 1.84
		- 4	22.75 ± 2.53	-	-	-	-	-	22.75 ± 2.53
		- 6	31.40 ± 2.99	-	-	-	-	-	31.40 ± 2.99
		- 8	35.95 ± 2.95	-	-	-	-	-	35.95 ± 2.95
		-12	40.19 ± 3.20	3.77 ± 1.52	0.10 ± 0.10	-	-	-	44.07 ± 3.87
		-24	45.46 ± 3.71	4.86 ± 1.77	0.63 ± 0.39	-	-	-	50.94 ± 4.30
		-48	51.50 ± 5.08	5.67 ± 2.03	1.45 ± 0.69	30.12 ± 5.80	3.54 ± 1.51	0.56 ± 0.35	92.84 ± 5.96

（n=6～8、平均値±標準誤差）

表 2.6.4.6-4　^{14}C-LNG/^{3}H-EE 配合剤 B の静脈内又は配合剤 A、B、C の経口投与時の胆汁及び尿糞中 EE 放射能排泄（雌胆瘻ラット）

投与経路	薬剤	時間(hr)	投与量に対する累積放射能排泄率(%)						
			胆汁	尿	糞	胃腸管内容物	屍体	皮膚	計
静脈内	LNG/EE 配合剤B	0- 2	64.49 ± 4.41	-	-	-	-	-	64.49 ± 4.41
		- 4	82.40 ± 3.42	-	-	-	-	-	82.40 ± 3.42
		- 6	87.84 ± 2.85	-	-	-	-	-	87.84 ± 2.85
		- 8	90.24 ± 2.60	-	-	-	-	-	90.24 ± 2.60
		-12	92.14 ± 2.38	1.09 ± 0.24	0.01 ± 0.01	-	-	-	93.24 ± 2.47
		-24	93.68 ± 2.30	1.18 ± 0.26	0.04 ± 0.02	-	-	-	94.91 ± 2.40
		-48	94.64 ± 2.35	1.20 ± 0.26	0.20 ± 0.13	0.06 ± 0.01	0.91 ± 0.11	0.10 ± 0.03	97.12 ± 2.55
経口	LNG/EE 配合剤A	0- 2	10.99 ± 2.34	-	-	-	-	-	10.99 ± 2.34
		- 4	23.40 ± 4.09	-	-	-	-	-	23.40 ± 4.09
		- 6	35.06 ± 5.23	-	-	-	-	-	35.06 ± 5.23
		- 8	40.26 ± 5.06	-	-	-	-	-	40.26 ± 5.06
		-12	45.89 ± 3.67	2.96 ± 1.40	0.21 ± 0.13	-	-	-	49.06 ± 4.16
		-24	50.74 ± 3.15	3.32 ± 1.45	5.82 ± 2.57	-	-	-	59.88 ± 4.92
		-48	53.47 ± 2.79	3.60 ± 1.43	10.33 ± 2.65	40.16 ± 6.26	1.95 ± 0.33	0.31 ± 0.16	109.83 ± 7.07
経口	LNG/EE 配合剤B	0- 2	13.40 ± 3.25	-	-	-	-	-	13.40 ± 3.25
		- 4	36.20 ± 8.77	-	-	-	-	-	36.20 ± 8.77
		- 6	48.18 ± 8.94	-	-	-	-	-	48.18 ± 8.94
		- 8	53.31 ± 9.07	-	-	-	-	-	53.31 ± 9.07
		-12	57.46 ± 9.02	0.84 ± 0.24	0.44 ± 0.29	-	-	-	58.74 ± 9.30
		-24	63.31 ± 8.95	0.98 ± 0.26	2.17 ± 1.20	-	-	-	66.64 ± 9.72
		-48	65.72 ± 8.69	1.09 ± 0.25	3.99 ± 1.75	20.96 ± 7.01	1.84 ± 0.23	1.81 ± 1.44	95.42 ± 4.14
経口	LNG/EE 配合剤C	0- 2	20.64 ± 4.50	-	-	-	-	-	20.64 ± 4.50
		- 4	33.84 ± 4.59	-	-	-	-	-	33.84 ± 4.59
		- 6	42.32 ± 4.98	-	-	-	-	-	42.32 ± 4.98
		- 8	46.34 ± 5.22	-	-	-	-	-	46.34 ± 5.22
		-12	49.64 ± 5.46	1.05 ± 0.35	0.22 ± 0.21	-	-	-	50.91 ± 5.44
		-24	53.88 ± 5.55	1.79 ± 0.91	1.96 ± 1.21	-	-	-	57.62 ± 5.84
		-48	58.21 ± 5.95	2.25 ± 1.29	5.57 ± 2.53	29.15 ± 5.47	2.55 ± 0.69	0.32 ± 0.20	98.06 ± 1.62

（n=6～8、平均値±標準誤差）

2.6.4.6.4　腸肝循環

＜添付資料：4.2.2.5-1＞

雌ラット（胆汁供与ラット）に ^{14}C-LNG/^{3}H-EE 配合剤 B を経口投与し、その胆汁を他の雌ラット（胆汁受領ラット）の十二指腸内に導き、胆汁及び尿糞中放射能を測定した。

投与量に対する胆汁及び尿糞中 LNG 放射能排泄率を表 2.6.4.6-5 に示した。投与後 48hr までに胆汁を通じて胆汁受領ラットに投与量の 84.87%が移行し、胆汁に 64.76%、尿に 7.17%、屍体及び皮膚に 0.05%が認められ、胆汁排泄量に対する再吸収率は 84.81%であり、LNG は体内でその多くが腸肝循環されていたと考えられる。

投与量に対する胆汁及び尿糞中 EE 放射能排泄率を表 2.6.4.6-5 に示した。投与後 48hr までに胆汁を通じて胆汁受領ラットに投与量の 74.23%が移行し、胆汁に 54.78%、尿に 2.94%、屍体に 0.24%が認められ、胆汁排泄量に対する再吸収率は 78.08%であり、EE は体内でその多くが腸肝循環されていたと考えられる。

表 2.6.4.6-5　^{14}C-LNG/^{3}H-EE 配合剤 B の経口投与時の LNG 及び EE 腸肝循環（雌ラット）

	時間 (hr)	投与量に対する累積放射能排泄率(%)										
		胆汁供与ラット					胆汁受領ラット					
		尿	糞	胃腸管内容物	屍体	皮膚	胆汁	尿	糞	胃腸管内容物	屍体	皮膚
LNG	0- 2	-	-	-	-	-	0.48 ± 0.33	-	-	-	-	-
	- 4	-	-	-	-	-	1.45 ± 0.55	-	-	-	-	-
	- 6	-	-	-	-	-	6.12 ± 2.81	-	-	-	-	-
	- 8	-	-	-	-	-	14.21 ± 8.49	-	-	-	-	-
	-12	7.20 ± 2.06	0.06 ± 0.06	-	-	-	30.57 ± 9.46	4.57 ± 1.80	0.00 ± 0.00	-	-	-
	-24	8.85 ± 3.13	0.94 ± 0.63	-	-	-	60.16 ± 4.49	6.74 ± 1.54	1.62 ± 1.62	-	-	-
	-48	9.12 ± 3.28	2.19 ± 0.78	12.80 ± 3.38	0.87 ± 0.57	0.24 ± 0.18	64.76 ± 4.31	7.17 ± 1.61	11.48 ± 2.55	1.41 ± 0.63	0.02 ± 0.02	0.03 ± 0.03
EE	0- 2	-	-	-	-	-	0.36 ± 0.22	-	-	-	-	-
	- 4	-	-	-	-	-	1.55 ± 0.52	-	-	-	-	-
	- 6	-	-	-	-	-	6.70 ± 2.63	-	-	-	-	-
	- 8	-	-	-	-	-	15.48 ± 8.31	-	-	-	-	-
	-12	4.62 ± 2.04	0.10 ± 0.10	-	-	-	26.38 ± 7.12	2.41 ± 2.11	0.00 ± 0.00	-	-	-
	-24	7.52 ± 3.31	1.52 ± 0.49	-	-	-	50.52 ± 2.66	2.86 ± 2.05	1.24 ± 1.24	-	-	-
	-48	8.94 ± 3.88	3.75 ± 1.22	8.42 ± 0.33	1.36 ± 0.33	0.14 ± 0.02	54.78 ± 2.66	2.94 ± 2.06	14.72 ± 3.72	1.55 ± 0.61	0.24 ± 0.12	0.00 ± 0.00

(n=4、平均値±標準誤差)

2.6.4.7 薬物動態学的薬物相互作用

該当しない。

2.6.4.8 その他の薬物動態試験

実施していない。

2.6.4.9 考察及び結論

雌ラットにおけるLNG及びEEの体内動態試験結果から以下が確認された。なお、代謝物及び推定代謝経路は臨床薬理の項で確認した。

(1) 吸収

・LNG及びEEは経口投与後速やかに吸収され、吸収率は高かった。非絶食ラットでは血液中LNG及びEE放射能濃度は投与後24時間までやや複雑な推移を示し、食餌の影響を否定することはできなかった。血液中濃度の消失はやや緩徐であった。

・LNG及びEEは反復投与により血液中濃度はやや増加傾向にあるが、投与開始後約9日目にほぼ定常状態に達した。

(2) 分布

・LNG は胃腸管に多く分布し、その他の組織内分布量は少なかった。肝、腎及び副腎の濃度は高く、脳、筋肉及び眼球の濃度は低く、卵巣及び子宮の濃度は血液とほぼ等しかった。なお、皮膚、肝及び屍体での消失はやや遅かった。

・EEは胃腸管に多く分布し、その他の組織内分布量は少なかった。肝の濃度は高く、脳及び筋肉の濃度は低く、卵巣及び子宮の濃度は血液とほぼ等しかった。なお、肝、屍体、血液及び甲状腺等での消失はやや遅かった。

・LNG及びEEは単回投与後残留性をほとんど認めなかったが、反復投与後軽度の残留性を示した。

・LNG及びEEは母動物胎盤及び子宮への分布が少なく、胎児肝での濃度がやや高かったものの母動物胎盤と同程度であり、胎児全身及び羊水での濃度が低く胎盤通過性は低かった。

・母動物のLNG及びEEは乳汁を介して乳児に移行したが、その量は少なかった。乳児では乳塊の濃度が高く、時間とともに腸へ移行したが、その他の組織内濃度は低かった。

・血漿中LNG及びEE並びにそれらの代謝物の in vivo たん白結合率は高く、LNG及びEEの血漿中代謝物は赤血球への結合性が高かった。

(3) 代謝

・LNG及びEEは体重換算で臨床用量の約200倍（LNG）及び約500倍（EE）の投与量で肝薬物代謝酵素活性に影響を与えなかったが、さらに高投与量ではチトクローム P-450 及び b_5 量を減少させ、酵素活性を抑制した。

(4) 排泄

・LNG及びEEは尿中排泄が少なく、その多くが腸肝循環され、主として糞中に排泄された。尿中排泄ではEEに比しLNGの尿中排泄率が高かった。

・LNG及びEEは反復投与により尿糞中排泄率に変化はみられず、反復投与による体内動態の

変化は少なかった。投与後 120 時間では投与量のほとんどが排泄され、残留性はほとんどなかった。

・LNG 及び EE は被験薬の LNG/EE の配合比にかかわらず、それぞれの尿、糞及び胆汁排泄率はほぼ等しく、線形性を示した。

2.6.4.10 図表

図表は本文中に挿入した。

ジェミーナ配合錠

製造販売承認申請書添付資料

第 2 部（モジュール 2）

2.6.5　薬物動態試験概要表

ノーベルファーマ株式会社

目次

略語・略号一覧 2
2.6.5 薬物動態試験概要表 3
2.6.5.1 薬物動態試験：一覧表 3
2.6.5.2 分析方法及びバリデーション試験 3
2.6.5.3 薬物動態試験：吸収：単回投与 4
2.6.5.4 薬物動態試験：吸収：反復投与 5
2.6.5.5 薬物動態試験：分布 6
2.6.5.6 薬物動態試験：たん白結合 8
2.6.5.7 薬物動態試験：妊娠又は授乳動物における試験 9
2.6.5.8 薬物動態試験：その他の分布試験 10
2.6.5.9 薬物動態試験：代謝：In Vivo 11
2.6.5.10 薬物動態試験：代謝：In Vitro 11
2.6.5.11 薬物動態試験：推定代謝経路 11
2.6.5.12 薬物動態試験：薬物代謝酵素の誘導／阻害 11
2.6.5.13 薬物動態試験：排泄 12
2.6.5.14 薬物動態試験：排泄：胆汁中 13
2.6.5.15 薬物動態試験：薬物相互作用 14
2.6.5.16 薬物動態試験：その他 14

略語・略号一覧

略語・略号	内容
EE	エチニルエストラジオール（Ethinylestradiol）
LNG	レボノルゲストレル（Levonorgestrel）
RIA	放射免疫測定（Radioimmunoassay）

2.6.5 薬物動態試験概要表

2.6.5.1 薬物動態試験：一覧表

試験一覧表

試験の種類		投与方法	実施施設	添付資料	記載箇所
吸収	血中放射能／単回投与	経口	[redacted]	4.2.2.2-1	2.6.4.3.1
	血中放射能／反復投与	経口	[redacted]	4.2.2.2-2	2.6.4.3.2
分布	組織内分布／単回投与	経口	[redacted]	4.2.2.3-1	2.6.4.4.1
	全身ｵｰﾄﾗｼﾞｵｸﾞﾗﾌｨｰ／単回投与	経口	[redacted]	4.2.2.3-1	2.6.4.4.1
	組織内分布／単回投与・反復投与	経口	[redacted]	4.2.2.3-2	2.6.4.4.2
	全身ｵｰﾄﾗｼﾞｵｸﾞﾗﾌｨｰ／反復投与	経口	[redacted]	4.2.2.3-2	2.6.4.4.2
	たん白結合・赤血球移行／単回投与	経口	[redacted]	4.2.2.3-1	2.6.4.4.5
	たん白結合・赤血球移行／反復投与	経口	[redacted]	4.2.2.3-2	2.6.4.4.5
	胎盤通過性／組織内分布／単回投与	経口	[redacted]	4.2.2.3-3	2.6.4.4.3
	胎盤通過性／全身ｵｰﾄﾗｼﾞｵｸﾞﾗﾌｨｰ／単回投与	経口	[redacted]	4.2.2.3-3	2.6.4.4.3
	乳汁中移行／血中・乳汁中放射能／単回投与	経口	[redacted]	4.2.2.3-3	2.6.4.4.4
	乳汁中移行／組織内分布／単回投与	経口	[redacted]	4.2.2.3-3	2.6.4.4.4
代謝	肝薬物代謝酵素活性／反復投与	経口	[redacted]	4.2.2.4-1	2.6.4.5.2
排泄	尿糞中排泄／単回投与	静脈内 経口	[redacted]	4.2.2.5-1	2.6.4.6.1
	尿糞中排泄／反復投与	経口	[redacted]	4.2.2.5-2	2.6.4.6.2
	胆汁中排泄／単回投与	静脈内 経口	[redacted]	4.2.2.5-1	2.6.4.6.3
	腸肝循環／単回投与	経口	[redacted]	4.2.2.5-1	2.6.4.6.4

被験物質：レボノルゲストレル（LNG）、エチニルエストラジオール（EE）
LNG/EE 配合剤 A（LNG/EE 配合比 50/30）
LNG/EE 配合剤 B（LNG/EE 配合比 75/40）
LNG/EE 配合剤 C（LNG/EE 配合比 125/30）

2.6.5.2 分析方法及びバリデーション試験

RIA による測定法及び放射性標識体を用いた測定法については、概要文に記載した。

2.6.5.3 薬物動態試験：吸収：単回投与

被験物質：^{14}C-LNG＋^{3}H-EE

添付資料番号：4.2.2.2-1

CTD における記載箇所：2.6.4.3.1

動物種	ウイスター系ラット
性別／動物数	雌／[絶食]4 匹、[非絶食]6 匹
被験物質 ／投与形態	被験物質：^{14}C-LNG/^{3}H-EE 配合剤 B 投与形態：LNG 及び EE を 0.3%メチルセルロース及び 0.3%ポリソルベート 80 を含む水溶液に懸濁し調製した。
投与方法	強制経口投与／単回
投与量(mg/kg)	^{14}C-LNG 0.375 mg/kg＋^{3}H-EE 0.2 mg/kg
試料	経口投与後 0.25、0.5、1、2、3、4、6、8、12、24、48、72 時間 に採血し、乾燥後燃焼し放射能を計測した。
定量法	放射能の計測は液体シンチレーションカウンターにより行った。
試験成績	概要文に記載

2.6.5.4 薬物動態試験：吸収：反復投与

被験物質：^{14}C-LNG＋^{3}H-EE

添付資料番号：4.2.2.2-2

CTD における記載箇所：2.6.4.3.2

動物種	ウイスター系ラット
性別／動物数	雌／1 群 3 匹
被験物質 ／投与形態	被験物質：^{14}C-LNG/^{3}H-EE 配合剤 B 投与形態：LNG 及び EE を 0.3%メチルセルロース及び 0.3%ポリソルベート 80 を含む水溶液に懸濁し調製した。
投与方法	強制経口投与／1 日 1 回 14 日間反復投与
投与量(mg/kg)	^{14}C-LNG 0.375 mg/kg＋^{3}H-EE 0.2 mg/kg
試料	反復投与期間中の毎日投与後 1、24 時間及び最終投与後 1、24、48、72、96 時間に採血し、乾燥後燃焼し放射能を計測した。
定量法	放射能の計測は液体シンチレーションカウンターにより行った。
試験成績	概要文に記載

2.6.5.5 薬物動態試験：分布

2.6.5.5.1 単回投与

(1) 組織内分布

被験物質：^{14}C-LNG＋非標識 EE、非標識 LNG＋^{3}H-EE

添付資料番号：4.2.2.3-1

CTD における記載箇所：2.6.4.4.1(1)

動物種	ウイスター系ラット
性別／動物数	雌／1 群 4 匹
被験物質 ／投与形態	被験物質：^{14}C-LNG/EE 配合剤 B、LNG/^{3}H-EE 配合剤 B 投与形態：LNG 及び EE を 0.3%メチルセルロース及び 0.3%ポリソルベート 80 を含む水溶液に懸濁し調製した。
投与方法	絶食下強制経口投与／単回
投与量(mg/kg)	^{14}C-LNG 0.375 mg/kg＋非標識 EE 0.2 mg/kg　又は 非標識 LNG 0.375 mg/kg＋^{3}H-EE 0.2 mg/kg
試料	LNG：^{14}C-LNG/EE 配合剤 B を経口投与後 1、24、96 時間 に採血し、放血死させた。血液、血漿及び組織のサンプルを乾燥後燃焼し放射能を計測した。 EE：LNG/^{3}H-EE 配合剤 B を経口投与後 1、24、96 時間 に採血し、放血死させた。血液、血漿及び組織のサンプルを乾燥後燃焼し放射能を計測した。
定量法	放射能の計測は液体シンチレーションカウンターにより行った。
試験成績	概要文に記載

(2) 全身オートラジオグラフィー

被験物質：^{14}C-LNG＋非標識 EE、非標識 LNG＋^{3}H-EE

添付資料番号：4.2.2.3-1

CTD における記載箇所：2.6.4.4.1(2)

動物種	ウイスター系ラット
性別／動物数	雌／1 群 1 匹
被験物質 ／投与形態	被験物質：^{14}C-LNG/EE 配合剤 B、LNG/^{3}H-EE 配合剤 B 投与形態：LNG 及び EE を 0.3%メチルセルロース及び 0.3%ポリソルベート 80 を含む水溶液に懸濁し調製した。
投与方法	強制経口投与／単回
投与量(mg/kg)	^{14}C-LNG 0.375 mg/kg＋非標識 EE 0.2 mg/kg　又は 非標識 LNG 0.375 mg/kg＋^{3}H-EE 0.2 mg/kg
試料	LNG：^{14}C-LNG/EE 配合剤 B を経口投与後 1、24、96 時間 にエーテル麻酔死させ、全身切片を作成した。 EE：LNG/^{3}H-EE 配合剤 B を経口投与後 24、96 時間 にエーテル麻酔死させ、全身切片を作成した。
定量法	切片を凍結乾燥後、Ｘ線フィルムに密着させ、適正露出の後、全身オートラジオグラムを作成した。
試験成績	概要文に記載

2.6.5.5.2 反復投与

(1) 組織内分布
被験物質：^{14}C-LNG＋^{3}H-EE
添付資料番号：4.2.2.3-2
CTD における記載箇所：2.6.4.4.2(1)

動物種	ウイスター系ラット
性別／動物数	雌／1 群 3 匹
被験物質 ／投与形態	被験物質：^{14}C-LNG/^{3}H-EE 配合剤 B 投与形態：LNG 及び EE を 0.3%メチルセルロース及び 0.3%ポリソルベート 80 を含む水溶液に懸濁し調製した。
投与方法	強制経口投与／単回投与及び 1 日 1 回 14 日間反復投与
投与量(mg/kg)	^{14}C-LNG 0.375 mg/kg＋^{3}H-EE 0.2 mg/kg
試料	単回投与：投与後 1、24、96 時間 に採血し、放血死させた。血液、血漿及び組織のサンプルを乾燥後燃焼し放射能を計測した。 反復投与：最終投与後 1、96 時間に採血し、放血死させた。血液、血漿及び組織のサンプルを乾燥後燃焼し放射能を計測した。
定量法	放射能の計測は液体シンチレーションカウンターにより行った。
試験成績	概要文に記載

(2) 全身オートラジオグラフィー
被験物質：^{14}C-LNG＋非標識 EE
添付資料番号：4.2.2.3-2
CTD における記載箇所：2.6.4.4.2(2)

動物種	ウイスター系ラット
性別／動物数	雌／1 匹
被験物質 ／投与形態	被験物質：^{14}C-LNG/EE 配合剤 B 投与形態：LNG 及び EE を 0.3%メチルセルロース及び 0.3%ポリソルベート 80 を含む水溶液に懸濁し調製した。
投与方法	強制経口投与／1 日 1 回 14 日間反復投与
投与量(mg/kg)	^{14}C-LNG 0.375 mg/kg＋非標識 EE 0.2 mg/kg
試料	LNG：^{14}C-LNG/EE 配合剤 B の最終投与後 1、24、96 時間 にエーテル麻酔死させ、全身切片を作成した。
定量法	切片を凍結乾燥後、Ｘ線フィルムに密着させ、適正露出の後、全身オートラジオグラムを作成した。
試験成績	概要文に記載

2.6.5.6 薬物動態試験：たん白結合

2.6.5.6.1 単回投与

被験物質：^{14}C-LNG＋^{3}H-EE

添付資料番号：4.2.2.3-1

CTD における記載箇所：2.6.4.4.5

動物種	ウイスター系ラット
性別／動物数	雌／3 匹
被験物質 ／投与形態	被験物質：^{14}C-LNG/^{3}H-EE 配合剤 B 投与形態：LNG 及び EE を 0.3%メチルセルロース及び 0.3%ポリソルベート 80 を含む水溶液に懸濁し調製した。
投与方法	強制経口投与／単回
投与量(mg/kg)	^{14}C-LNG 0.375 mg/kg＋^{3}H-EE 0.2 mg/kg
試料	経口投与後 1、48 時間 に採血し、麻酔死させた。ヘマトクリット値を測定した。血漿を採取し、小型遠心限外濾過器を用いて濾液を得た。血液、血漿及び濾液を乾燥後燃焼し放射能を計測した。
定量法	放射能の計測は液体シンチレーションカウンターにより行った。 たん白結合率（%）＝（1－Cpf/Cpt）×100 赤血球／血漿中濃度比＝（(Cb/Cpt）－1＋Hc）/Hc Cpf：血漿の限外濾液中放射能濃度、Cpt：血漿中放射能濃度 Cb：血液中放射能濃度、Hc：ヘマトクリット値
試験成績	概要文に記載

2.6.5.6.2 反復投与

被験物質：^{14}C-LNG＋^{3}H-EE

添付資料番号：4.2.2.3-2

CTD における記載箇所：2.6.4.4.5

動物種	ウイスター系ラット
性別／動物数	雌／3 匹
被験物質 ／投与形態	被験物質：^{14}C-LNG/^{3}H-EE 配合剤 B 投与形態：LNG 及び EE を 0.3%メチルセルロース及び 0.3%ポリソルベート 80 を含む水溶液に懸濁し調製した。
投与方法	強制経口投与／1 日 1 回 14 日間反復投与
投与量(mg/kg)	^{14}C-LNG 0.375 mg/kg＋^{3}H-EE 0.2 mg/kg
試料	最終投与後 1、96 時間 に採血し、ヘマトクリット値を測定した。血漿を採取し、小型遠心限外濾過器を用いて濾液を得た。血液、血漿及び濾液を乾燥後燃焼し放射能を計測した。
定量法	放射能の計測は液体シンチレーションカウンターにより行った。 たん白結合率（%）＝（1－Cpf/Cpt）×100 赤血球／血漿中濃度比＝（(Cb/Cpt）－1＋Hc）/Hc Cpf：血漿の限外濾液中放射能濃度、Cpt：血漿中放射能濃度 Cb：血液中放射能濃度、Hc：ヘマトクリット値
試験成績	概要文に記載

2.6.5.7 薬物動態試験：妊娠又は授乳動物における試験

2.6.5.7.1 胎盤通過性

(1) 組織内分布
被験物質：^{14}C-LNG＋^{3}H-EE
添付資料番号：4.2.2.3-3
CTD における記載箇所：2.6.4.4.3(1)

動物種	ウイスター系ラット
性別／動物数	雌／妊娠 17 日目／母動物 3 匹、胎児 9 匹
被験物質 ／投与形態	被験物質：^{14}C-LNG/^{3}H-EE 配合剤 B 投与形態：LNG 及び EE を 0.3%メチルセルロース及び 0.3%ポリソルベート 80 を含む水溶液に懸濁し調製した。
投与方法	強制経口投与／単回
投与量(mg/kg)	^{14}C-LNG 0.375 mg/kg＋^{3}H-EE 0.2 mg/kg
試料	経口投与後 1、48 時間 に採血し、放血死させた。母動物の血液、血漿及び組織のサンプル並びに胎児の組織のサンプルを乾燥後燃焼し放射能を計測した。
定量法	放射能の計測は液体シンチレーションカウンターにより行った。
試験成績	概要文に記載

(2) 全身オートラジオグラフィー
被験物質：^{14}C-LNG＋非標識 EE、非標識 LNG＋^{3}H-EE
添付資料番号：4.2.2.3-3
CTD における記載箇所：2.6.4.4.3(2)

動物種	ウイスター系ラット
性別／動物数	雌／妊娠 17 日目／1 匹
被験物質 ／投与形態	被験物質：^{14}C-LNG/EE 配合剤 B、LNG/^{3}H-EE 配合剤 B 投与形態：LNG 及び EE を 0.3%メチルセルロース及び 0.3%ポリソルベート 80 を含む水溶液に懸濁し調製した。
投与方法	強制経口投与／単回
投与量(mg/kg)	^{14}C-LNG 0.375 mg/kg＋非標識 EE 0.2 mg/kg　又は 非標識 LNG 0.375 mg/kg＋^{3}H-EE 0.2 mg/kg
試料	LNG：^{14}C-LNG/EE 配合剤 B を経口投与後 1、48 時間にエーテル麻酔死させ、全身切片を作成した。 EE：LNG/^{3}H-EE 配合剤 B を経口投与後 1、48 時間にエーテル麻酔死させ、全身切片を作成した。
定量法	切片を凍結乾燥後、X線フィルムに密着させ、適正露出の後、全身オートラジオグラムを作成した。
試験成績	概要文に記載

2.6.5.7.2 乳汁中移行

(1) 血液中及び乳汁中濃度推移
被験物質：^{14}C-LNG＋^{3}H-EE
添付資料番号：4.2.2.3-3
CTD における記載箇所：2.6.4.4.4(1)

動物種	ウイスター系ラット
性別／動物数	雌／分娩後 14 日目／3 匹
被験物質 ／投与形態	被験物質：^{14}C-LNG/^{3}H-EE 配合剤 B 投与形態：LNG 及び EE を 0.3%メチルセルロース及び 0.3%ポリソルベート 80 を含む水溶液に懸濁し調製した。
投与方法	強制経口投与／単回
投与量(mg/kg)	^{14}C-LNG 0.375 mg/kg＋^{3}H-EE 0.2 mg/kg
試料	経口投与後 1、6、24 時間 に採血し、乳汁及び血液を採取し、乾燥後燃焼し放射能を計測した。
定量法	放射能の計測は液体シンチレーションカウンターにより行った。
試験成績	概要文に記載

(2) 組織内分布
被験物質：^{14}C-LNG＋^{3}H-EE
添付資料番号：4.2.2.3-3
CTD における記載箇所：2.6.4.4.4(2)

動物種	ウイスター系ラット
性別／動物数	雌／妊娠 17 日目／母動物 3 匹、乳児 6 匹（投与後 1 時間は 12 匹）
被験物質 ／投与形態	被験物質：^{14}C-LNG/^{3}H-EE 配合剤 B 投与形態：LNG 及び EE を 0.3%メチルセルロース及び 0.3%ポリソルベート 80 を含む水溶液に懸濁し調製した。
投与方法	強制経口投与／単回
投与量(mg/kg)	^{14}C-LNG 0.375 mg/kg＋^{3}H-EE 0.2 mg/kg
試料	経口投与後、母動物は 1、48 時間 に、乳児は 1、6、24 時間 に採血し、放血死させた。母動物・乳児の血液、血漿及び組織のサンプルを乾燥後燃焼し放射能を計測した。
定量法	放射能の計測は液体シンチレーションカウンターにより行った。
試験成績	概要文に記載

2.6.5.8 薬物動態試験：その他の分布試験

実施していない。

2.6.5.9 薬物動態試験：代謝：In Vivo

被験物質：LNG＋EE
添付資料番号：4.2.2.4-1
CTD における記載箇所：2.6.4.5.2

動物種	ウイスター系ラット
性別／動物数	雌／各群 4 又は 5 匹
被験物質 ／投与形態	被験物質：LNG/配合剤 投与形態：LNG 及び EE を 0.3%メチルセルロース及び 0.3%ポリソルベート 80 を含む水溶液に懸濁し調製した。
投与方法	強制経口投与／1 日 1 回 14 日間反復投与
投与量(mg/kg)	対照：溶媒のみ LNG 0.375 mg/kg＋EE 0.2 mg/kg LNG 0.375 mg/kg＋EE 20 mg/kg LNG 37.5 mg/kg＋EE 0.2 mg/kg LNG 37.5 mg/kg＋EE 20 mg/kg 陽性対照：フェノバルビタール 80 mg/kg 3 日間腹腔内投与
試料	最終投与後 24 時間 に開腹し、肝を摘出後、重量を測定した。KCl 溶液を加えてホモジナイズし、遠心分離後、沈殿部分をリン酸緩衝液に懸濁させ肝ミクロソーム液を得た。
定量法	たん白質含量：Lowry らの方法で測定 チトクローム P-450、チトクローム b_5:Omura らの方法で測定 アニリン：p-アミノフェノールの生成量をImaiらの方法で測定 アミノピリン：ホルムアルデヒドの生成量をNashらの方法で測定 7-エトキシクマリン：7-ヒドロキシクマリンの生成量をAitioらの方法で測定
試験成績	概要文に記載

2.6.5.10 薬物動態試験：代謝：In Vitro

実施していない。

2.6.5.11 薬物動態試験：推定代謝経路

実施していない。

2.6.5.12 薬物動態試験：薬物代謝酵素の誘導／阻害

2.6.5.9 に記載した。

2.6.5.13 薬物動態試験：排泄

2.6.5.13.1 単回投与時の尿糞中排泄

被験物質：^{14}C-LNG＋^{3}H-EE

添付資料番号：4.2.2.5-1

CTD における記載箇所：2.6.4.6.1

動物種	ウイスター系ラット
性別／動物数	雌／各群 5 匹
被験物質 ／投与形態	被験物質：^{14}C-LNG/^{3}H-EE 配合剤 A、配合剤 B、配合剤 C 投与形態：（静脈内投与）80%ポリエチレングリコール 400 に溶解し調製した。 （経口）LNG 及び EE を 0.3%メチルセルロース及び 0.3%ポリソルベート 80 を含む水溶液に懸濁し調製した。
投与方法	静脈内投与／単回、強制経口投与／単回
投与量(mg/kg)	静脈内投与：^{14}C-LNG 0.375 mg/kg＋^{3}H-EE 0.2 mg/kg（配合剤 B） 経口投与：^{14}C-LNG 0.25 mg/kg＋^{3}H-EE 0.15 mg/kg（配合剤 A） ^{14}C-LNG 0.375 mg/kg＋^{3}H-EE 0.2 mg/kg（配合剤 B） ^{14}C-LNG 0.675 mg/kg＋^{3}H-EE 0.15 mg/kg（配合剤 C）
試料	投与後 12、24、48、72、96、120 時間 に自然排泄の尿糞を採取した。投与後 120 時間に解剖し、胃腸管内容物、屍体及び皮膚に分けた。尿、糞、その他のサンプルは乾燥後燃焼し放射能を計測した。
定量法	放射能の計測は液体シンチレーションカウンターにより行った。
試験成績	概要文に記載

2.6.5.13.2 反復投与時の尿糞中排泄

被験物質：^{14}C-LNG＋^{3}H-EE

添付資料番号：4.2.2.5-2

CTD における記載箇所：2.6.4.6.2

動物種	ウイスター系ラット
性別／動物数	雌／3 匹
被験物質 ／投与形態	被験物質：^{14}C-LNG/^{3}H-EE 配合剤 B 投与形態：LNG 及び EE を 0.3%メチルセルロース及び 0.3%ポリソルベート 80 を含む水溶液に懸濁し調製した。
投与方法	強制経口投与／1 日 1 回 15 日間反復投与
投与量(mg/kg)	^{14}C-LNG 0.375 mg/kg＋^{3}H-EE 0.2 mg/kg
試料	反復投与期間中の各投与後 24 時間及び最終投与後 24 時間ごとに 144 時間まで尿糞を採取した。尿及び糞は乾燥後燃焼し放射能を計測した。
定量法	放射能の計測は液体シンチレーションカウンターにより行った。
試験成績	概要文に記載

2.6.5.14 薬物動態試験：排泄：胆汁中

2.6.5.14.1 胆汁中排泄

被験物質：^{14}C-LNG＋^{3}H-EE
添付資料番号：4.2.2.5-1
CTD における記載箇所：2.6.4.6.3

動物種	ウイスター系ラット
性別／動物数	雌／各群 6～8 匹
被験物質 ／投与形態	被験物質：^{14}C-LNG/^{3}H-EE 配合剤 A、配合剤 B、配合剤 C 投与形態：（静脈内投与）80%ポリエチレングリコール 400 に溶解し調製した。 （経口）LNG 及び EE を 0.3%メチルセルロース及び 0.3%ポリソルベート 80 を含む水溶液に懸濁し調製した。
投与方法	静脈内投与／単回、強制経口投与／単回
投与量(mg/kg)	静脈内投与：^{14}C-LNG 0.375 mg/kg＋^{3}H-EE 0.2 mg/kg（配合剤 B） 経口投与：^{14}C-LNG 0.25 mg/kg＋^{3}H-EE 0.15 mg/kg（配合剤 A） ^{14}C-LNG 0.375 mg/kg＋^{3}H-EE 0.2 mg/kg（配合剤 B） ^{14}C-LNG 0.675 mg/kg＋^{3}H-EE 0.15 mg/kg（配合剤 C）
試料	投与後 2、4、6、8、12、24、48 時間 に胆汁、尿及び糞を採取した。投与後 48 時間に解剖し、胃腸管内容物、屍体及び皮膚に分けた。尿、糞、その他のサンプルは乾燥後燃焼し放射能を計測した。
定量法	放射能の計測は液体シンチレーションカウンターにより行った。
試験成績	概要文に記載

2.6.5.14.2 腸肝循環

被験物質：^{14}C-LNG＋^{3}H-EE
添付資料番号：4.2.2.5-1
CTD における記載箇所：2.6.4.6.4

動物種	ウイスター系ラット
性別／動物数	雌／4 匹
被験物質 ／投与形態	被験物質：^{14}C-LNG/^{3}H-EE 配合剤 B 投与形態：LNG 及び EE を 0.3%メチルセルロース及び 0.3%ポリソルベート 80 を含む水溶液に懸濁し調製した。
投与方法	強制経口投与／単回
投与量(mg/kg)	^{14}C-LNG 0.375 mg/kg＋^{3}H-EE 0.2 mg/kg
試料	胆汁供与ラットに経口投与後、胆汁供与ラットから 12、24、48 時間後に尿及び糞を採取し、胆汁受領ラットから 2、4、6、8 時間後に胆汁を 12、24、48 時間後に胆汁、尿及び糞を採取した。投与後 48 時間に胆汁供与ラット及び胆汁受領ラットを解剖し、胃腸管内容物、屍体及び皮膚に分けた。胆汁、尿、糞、その他のサンプルは乾燥後燃焼し放射能を計測した。
定量法	放射能の計測は液体シンチレーションカウンターにより行った。
試験成績	概要文に記載

2.6.5.15 薬物動態試験：薬物相互作用

該当しない。

2.6.5.16 薬物動態試験：その他

実施していない。