目次

頁

図一覧 2
略号及び用語の定義 3
2.6.1　緒言 4

図一覧

頁

図 2.6.1-1　デソゲストレル、エトノゲストレル及びエチニルエストラジオールの化学構造.....4

略号及び用語の定義

略号	用語の定義
CTD	Common Technical Document（コモン・テクニカル・ドキュメント）
GLP	Good Laboratory Practice（医薬品の安全性に関する非臨床試験の実施基準）
Org 2969	Desogestrel (laboratory code)（デソゲストレル［開発コード］）
Org 3236	Etonogestrel (3-keto-desogestrel, an active metabolite of desogestrel)（エトノゲストレル［デソゲストレルの活性代謝物である3-ケト-デソゲストレル］）

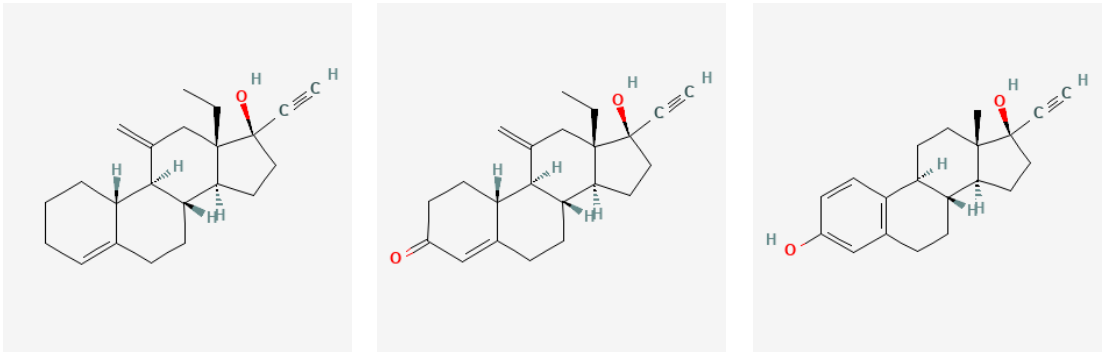
2.6.1　緒言

本剤は、デソゲストレル0.150 mg 及びエチニルエストラジオールを0.020 mg 含有する経口避妊配合剤である。

デソゲストレル（(+) -17α-Ethynyl-18-methyl-11-methylene-4-estren-17-ol）は、19■年代に Organon International 社（オランダ Oss 市）の研究所で合成され、現在デソゲストレルとして幅広く使用されている活性プロゲストーゲンの経口剤である。

物理的及び化学的性質：デソゲストレルは末端にアセチレンを有する17β-ヒドロキシステロイド化合物であり、固形の結晶性物質で融点は111～113℃[1]である。

構造：デソゲストレル（Org 2969）、デソゲストレルの活性代謝物であるエトノゲストレル（3-ケト-デソゲストレル又はOrg 3236）[2]、及びエチニルエストラジオール[3]の構造を*図 2.6.1-1*に示す。



デソゲストレル(Org 2969)　　**エトノゲストレル**　　**エチニルエストジオール**

図 2.6.1-1　　デソゲストレル、エトノゲストレル及びエチニルエストラジオールの化学構造

デソゲストレルの分子量：310.47 g/mol

デソゲストレルの溶解性：水には1 mg/mL 未満で溶解する。エタノールと酢酸エチルにやや溶けやすく、n-ヘキサンにやや溶けにくい。

デソゲストレルの分配係数（logP）：log Kow = 5.65

デソゲストレルの安定性：加熱して分解すると、刺激性の煙を発する[2]。

潜在的な毒性は実験動物及び *in vitro* 試験系で広範囲に評価されている。これらの試験には、単回投与による一般（急性）毒性の評価、反復投与（亜急性及び慢性）毒性試験、トキシコキネティクス試験、生殖発生（胚・胎仔／出生時）毒性試験、*in vitro* 及び *in vivo* 遺伝毒性試験などが含まれている。試験はマウス、ラット、ウサギ及びイヌなどの適切な動物種を使用して行われた。大半の試験は医薬品の安全性に関する非臨床試験の実施基準（GLP）が導入される前の19■年代に実施されているが、本申請資料に含めているデソゲストレルを対象に実施された一部の毒性試験は19■年代に GLP 適合条件下で実施されている。デソゲストレルはすでに承認されている薬剤であるため、申請者は今回の申請を裏付けるための追加の試験は行っていない。

[1] https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/Desogestrel
[2] https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/Etonogestrel
[3] https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/Ethinylestradiol

目次

頁

表一覧 2
図一覧 3
略号及び用語の定義 4
2.6.2　薬理試験の概要文 5
2.6.2.1　まとめ 5
2.6.2.2　効力を裏付ける試験 5
2.6.2.2.1　*In vitro 試験* 5
2.6.2.2.1.1　実験動物を用いたノルエチステロンの11-メチレン基、18-メチル基及び／又はΔ15基が受容体結合及び生物活性に及ぼす影響を評価する試験（SDG リリース報告書2764） 5
2.6.2.2.2　*In vivo* 試験 6
2.6.2.2.2.1　Org 2969の薬理試験（SDG リリース報告書836） 6
2.6.2.2.2.2　Org 2969と代謝物の薬理試験（SDG リリース報告書926） 8
2.6.2.2.2.3　Org 3236の薬理試験（SDG リリース報告書1743） 9
2.6.2.2.2.4　実験動物を用いたノルエチステロン中の11メチレン基、18メチル基及び又はΔ15基が受容体結合及び生物活性に及ぼす影響を評価する試験（SDG リリース報告書2764） 10
2.6.2.3　副次的薬理試験 11
2.6.2.3.1.1　Org 2969の薬理試験（SDG リリース報告書836） 11
2.6.2.3.1.2　Org 2969と代謝物の薬理試験（SDG リリース報告書926） 12
2.6.2.3.1.3　Org 3236の薬理試験（SDG リリース報告書1743） 13
2.6.2.3.1.4　実験動物を用いたノルエチステロンの11-メチレン基、18-メチル基及び／又はΔ15基が受容体結合及び生物活性に及ぼす影響を評価する試験（SDG リリース報告書2764） 14
2.6.2.4　安全性薬理試験 14
2.6.2.4.1.1　Org 2969の薬理試験（SDG リリース報告書836） 14
2.6.2.4.1.2　Org 2969及び代謝物の薬理試験（SDG リリース報告書926） 14
2.6.2.5　薬力学的薬物相互作用試験 15
2.6.2.5.1.1　Org 2969の薬理試験（SDG リリース報告書836） 15
2.6.2.6　考察及び結論 15
2.6.2.7　図表 15

表一覧

頁

表 2.6.2-1　MCF-7細胞におけるプロゲステロン受容体及びアンドロゲン受容体に対する8種類のプロゲステロン化合物の相対的結合親和性 [3H]-3-ケト-デソゲストレルと[3H]-ジヒドロテストステロンを標識リガンドとしてそれぞれ使用.....6

図一覧

頁

図 2.6.2-1　デソゲストレル、エトノゲストレル及びエチニルエストラジオールの化学構造 5

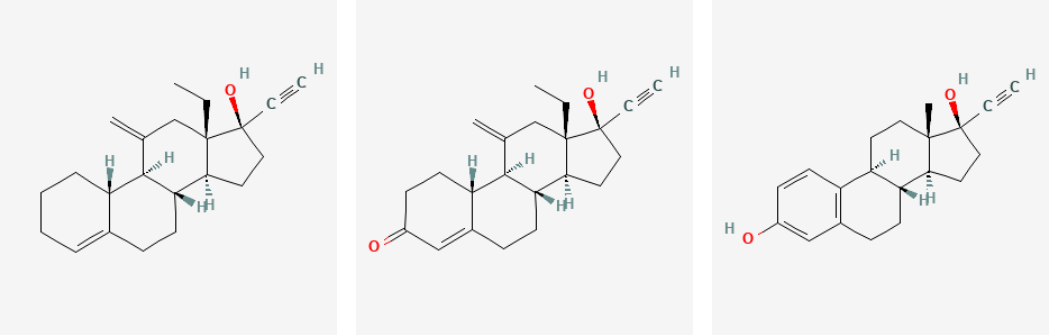
略号及び用語の定義

略号	用語の定義
CTD	Common technical document（コモン・テクニカル・ドキュメント）
ED_{50}	Median effective dose（50%有効量）
EE	Ethinylestradiol（エチニルエストラジオール）
Org 2969	Desogestrel (laboratory code)（デソゲストレル［開発コード］）
Org 3236	Etonogestrel (3-keto-desogestrel, an active metabolite of desogestrel)（エトノゲストレル［デソゲストレルの活性代謝物である3-ケト-デソゲストレル］）

2.6.2　薬理試験の概要文

2.6.2.1　まとめ

デソゲストレル（(+)-17α-Ethynyl-18-methyl-11-methylene-4-estren-17-ol）は、Organon International 社（オランダ Oss 市）が19[redacted]年代に合成した経口活性プロゲストゲンであり、広く知られ使用されている。申請者はデソゲストレル（Org 2969）[1]、デソゲストレルの活性代謝物であるエトノゲストレル（3-ケト-デソゲストレル又は Org 3236）[2]、及び Org 2969とエチニルエストラジオール（EE）[3]配合剤（3剤の構造は*図 2.6.2-1*に示す）の薬理活性、薬物動態及び毒性の試験に関する報告書を作成した。



デソゲストレル(Org 2969)　　エトノゲストレル　　エチニルエストラジオール

図 2.6.2-1　デソゲストレル、エトノゲストレル及びエチニルエストラジオールの化学構造

Org 2969 150 µg/EE 20 µg について実施した非臨床試験成績において、本剤と同一有効成分で EE の含量が異なるマーベロン21、同28（平成11年6月16日製造販売承認）承認申請時に提出、評価済みである非臨床試験成績から安全性に関する新たな知見は得られていないことから、本剤の申請区分「新医療用配合剤」の承認申請に必要とされる非臨床試験成績である薬理試験成績（効力を裏付ける試験、副次的薬理・安全性薬理）について、資料の提出を省略する。

以下の項では、Org 2969と Org 3236の作用機序及び薬力学的作用を評価する種々の試験から得た主な結果を要約する。

2.6.2.2　効力を裏付ける試験

2.6.2.2.1　*In vitro 試験*

2.6.2.2.1.1　実験動物を用いたノルエチステロンの11-メチレン基、18-メチル基及び／又はΔ15基が受容体結合及び生物活性に及ぼす影響を評価する試験（SDG リリース

[1] https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/Desogestrel
[2] https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/Etonogestrel
[3] https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/Ethinylestradiol

報告書2764）

ノルエチステロン構造中の11位の炭素原子においてメチレン基に置換、18位の炭素原子においてメチル基に置換、及び／又は15位と16位の炭素原子を二重結合（Δ15）したときの、アンドロゲン受容体とプロゲステロン受容体への結合（無傷 MCF-7細胞）に対する影響を、種々の生物学的モデル（プロゲステロン活性を評価する未熟ウサギを使用した Clauberg-McPhail 試験、性周期が安定しているラットにおける排卵阻害、卵巣摘出ラットにおける抗エストロゲン活性、及びアンドロゲン活性を評価する未熟去勢ラットを使用した Hershberger 試験など）で評価した（2.6.2.2.2.4項）。

使用したプロゲステロン化合物は以下の8種類である：ノルエチステロン、11-メチレン-ノルエチステロン、Δ15-ノルエチステロン、18-メチル-ノルエチステロン（レボノルゲストレル）、11-メチレン-18-メチルノルエチステロン（3-ケト-デスゲストレル、Org 3236）、Δ15-18-メチル-ノルエチステロン（ゲストデン）、11-メチレン-Δ15-ノルエチステロン、及び11-メチレン-18-メチル-Δ15ノルエチステロン。受容体結合は、無傷 MCF-7細胞を37°C で45分間インキュベートして推定した。結合-遊離の分離は、核複合体を高塩濃度で抽出した後、デキストランコーティング木炭を使用して行った。結果を*表 2.6.2-1*に要約する。

表 2.6.2-1　MCF-7 細胞におけるプロゲステロン受容体及びアンドロゲン受容体に対する 8 種類のプロゲステロン化合物の相対的結合親和性 [3H]-3-ケト-デソゲストレルと[3H]-ジヒドロテストステロンを標識リガンドとしてそれぞれ使用

Compound	Progesterone receptor	Androgen receptor
norethisterone	10 [8–12]*	6.0 [5.1–7.1]
Monosubstituted		
11-methylene-norethisterone	82 [67–101]	6.4 [5.4–7.6]
Δ15-norethisterone	25 [20–32]*	3.9 [3.2–4.8]*
Levonorgestrel	67 [55–82]*	15.3 [12.9–18.2]*
Bisubstituted		
3-keto-desogestrel	100 (reference compound)	6.5 [5.5–7.8]
Gestodene	158 [129–194]*	13.4 [11.3–16.0]*
11-methylene-Δ15-norethisterone	116 [95–143]	1.3 [1.0–1.7]*
Trisubstituted		
11-methylene-18-methyl-Δ15-norethisterone	109 [90–131]	1.2 [1.0–1.4]*

Note: data shown as the mean [confidence interval] (n); * – p < 0.05 compared to 3-keto-desogestrel.

その結果、2ヵ所又は3ヵ所置換したノルエチステロン誘導体のアンドロゲン受容体に対する親和性は同程度で低いが、活性は置換を有していないノルエチステロンの10～16倍であった。

2.6.2.2.2　*In vivo* 試験

2.6.2.2.2.1　Org 2969の薬理試験（SDG リリース報告書836）

Org 2969の活性を、種々の生物学的モデル（プロゲステロン活性を評価する未熟ウサギを使用した Clauberg-McPhail 試験、性周期が安定しているラットにおける排卵阻害、卵巣摘出ラットにおける抗エストロゲン活性、及びアンドロゲン活性を評価する未熟去勢ラットを使用した Hershberger 試験）で評価した。

プロゲステロン活性を評価する Clauberg-McPhail 試験は、エストロゲンで初回刺激した未熟雌チンチラ（Cpb:CH）ウサギ（600～1050 g、各群2匹又は4匹）を使用して行った。被験物質は1匹あたり合計15、30又は60 µg（6日間に分けて投与）を経口投与し、基準化合物は1匹あたり合計250 µg 又は500 µg を投与した。子宮内膜腺の発達を評価したところ、すべての用量の被験物質で子宮内膜反応は陽性であった。したがって、Org 2969の力価はノルエチステロンの約16倍であった。

プロゲステロン活性を評価する McGinty 試験は、エストロゲンで初回刺激した未熟雌チンチラ（Cpb:CH）ウサギ（750～1100 g、各群2匹）を使用して行った。被験物質は1匹あたり5 µg 又は10 µg を単回子宮内投与し、基準化合物（プロゲステロン）は1匹あたり10 µg を投与した。Org 2969が子宮内膜の腺発達に及ぼす局所的な作用は、基準化合物によって生じる作用と同じであった。

プロゲステロン活性を、卵巣を摘出した成熟未受精 Cpb:SE マウス（23～27 g、各群8匹又は10匹）の左子宮角に外傷を与えた脱落膜腫誘導モデルを使用して評価した。被験物質は1匹あたり1日250 µg 又は1000 µg を4日間にわたり経口投与し、基準化合物（ノルエチステロン）は1匹あたり500 µg 又は2000 µg を投与した。試験終了時に子宮の重量及び脱落膜腫を有するマウスの数を評価した。Org 2969はいずれの用量でも活性を示し、力価はノルエチステロンの約8倍であった。

エストロゲン活性（Allen-Doisy 試験）を、卵巣を摘出した成熟雌 Cpb:ORGA ラット（250～300 g、各群8匹又は16匹）を使用して評価した。被験物質は1匹あたり合計10～10 000 µg（2日間に分けて投与）を経口投与し、基準化合物（EE）は2種類の用量で（10 µg 又は20 µg を2日間に分けて投与）投与した。評価基準は陽性（エストロゲン）膣スメア（各ラットから4回採取）の数、及び陽性スメアを示したラットの数であった。EE を投与したラットにおける陽性スメアの数は10 µg を投与したラットで64個中11個、20 µg を投与したラットで64個中29個であり、陽性スメアを示したラットの数はそれぞれ16匹中6匹と16匹中14匹であった。Org 2969を投与したラットでは、どの用量でも陽性スメアはみられなかった。したがって、Org 2969にはエストロゲン作用はなかった。

抗エストロゲン活性の試験を、卵巣を摘出した成熟雌 Cpb:ORGA ラット（150～200 g、各群8匹）を使用して評価した。被験物質は1匹あたり合計7.5～1000 µg を10日間投与し、基準化合物（ノルエチステロン）は1匹あたり125～1000 µg を10日間投与した。すべてのラットにエストラジオール0.2 µg を連日皮下注射した。抗エストロゲン活性は、陽性（エストロゲン）膣スメア（各ラットから9回採取）の数で評価した。Org 2969は500 µg の用量では完全に活性があり（陽性スメアの数は72個中0個）、力価はノルエチステロン（最高用量を投与したラットから得たスメア72個中66個が陽性）の8倍以上であった。

抗子宮肥大作用を、未熟 Cpb:WU ラット（30～38 g、各群5匹）を使用して評価した。被験物質は1匹あたり合計0.5～126 µg を3日間経口投与した。すべての動物にエストラジオール0.2 µg を連日皮下注射した。対照群（12匹）には基準化合物を使用しなかった。試験終了時に子宮重量、子宮液がみられたラットの数、及び子宮液の量で抗子宮肥大作用を評価した。Org 2969は、2 µg 以上の用量で抗子宮肥大作用を示し、子宮液がみられたラットは6匹中0匹で、子宮重量に対するエストラジオールの作用を約20%低下させた。

排卵阻害活性を、Cpb:ORGA ラット（236～386 g、各群6匹）を使用して評価した。被験物質は1匹あたり1日120～1000 µg を5日間経口投与し（発情期間2日目に開始）、基準化合物（ノルエチス

テロン）は1匹あたり2000～8000 µg を5日間投与し、対照群（12匹）には薬物を投与しなかった。試験終了時に、排卵が正常であったラットの数、排卵が遅延したラットの数、排卵が阻害されたラットの数、及び排卵がみられたラット1匹あたりの卵子の数を計数した。Org 2969は500 µg 以上の用量で排卵を完全に阻害し、発情休止期が延長する及び／又は発情休止期が連続した。ノルエチステロン群では排卵が阻害されたラットは1群あたり2～3匹であり、排卵がみられたラット1匹あたりの卵子の平均数は対照群と同程度であった。

着床前の期間と着床期間の抗受精活性は、成熟雌 Cpb:ORGA ラット（300 g、各群6匹）で評価した。被験物質は1匹あたり合計250～1000 µg を妊娠1日目から8日目に投与し、基準化合物は使用しなかった。評価基準は、胚が吸収されたラットの数、1匹あたりの黄体の数、妊娠ラット1匹あたりの生存胚の数などであった。Org 2969群ではすべてのラットが妊娠し、吸収はみられず、1匹あたりの黄体の数及び生存胚の数も対照群の結果と同様であった。したがって、Org 2969による影響はなかった。

排卵阻害活性を、発情期を同期化した Dutch belted ウサギ（2～3 kg、各群3匹）で評価した。被験物質は1匹あたり60～250 µg を単回経口投与し（発情期から7日後）、基準化合物（ノルエチステロン）は1匹あたり1000 µg 又は4000 µg を投与し、対照群（5～13匹）には薬物を投与しなかった。評価基準は、排卵がみられたウサギの数、破裂して出血した卵胞の数、卵管の受精卵子と未受精卵子の数、卵子の回収率、卵子の未受精率、及び卵巣の重量などであった。250 µg の Org 2969 を投与したウサギではすべての卵子が未受精で、被験物質は排卵を完全に阻害した。ノルエチステロン4000 µg を投与したウサギでは受精した卵子はみられなかったが、排卵阻害は評価したウサギの半数のみで確認された。

抗受精活性を、成熟雌 Dutch belted ウサギ（2～2.5 kg、各群3～6匹）で評価した。被験物質は1匹あたり1日125～500 µg を8日間経口投与し、基準化合物（ノルエチステロン）は1匹あたり2000～8000 µg を投与し、対照群には薬物は投与しなかった。評価基準は、破裂した卵胞の数、卵子の回収率、卵管と子宮での卵子の未受精率などであった。Org 2969を最高用量で投与したとき、受精は完全に阻害された（回収された卵子の数も減少）。ノルエチステロン群では未受精卵子は検出されなかった。

2.6.2.2.2.2　Org 2969と代謝物の薬理試験（SDG リリース報告書926）

Org 2969と Org 2969の代謝物（3-ケト-Org 2969［又は Org 3236］など）の作用を評価するいくつかの試験を行った。

プロゲステロン活性を評価する Clauberg-McPhail 試験を、エストロゲンで初回刺激した未熟雌チンチラ（Cpb:CH）ウサギ（650～1150 g、各群2～6匹）を使用して行った。被験物質として、Org 3236（1匹あたり合計1.5～125 µg）、その他のケト-又はヒドロキシ代謝物（1匹あたり125～1000 µg 又は4～1000 µg）、又は Org 2969（1匹あたり7.5～125 µg）を6日間皮下投与した。基準化合物（プロゲステロン）は1匹あたり合計7.5～500 µg を投与した。子宮内膜腺の発達を評価した。Org 2969の力価は3-ケト-Org 2969（Org 3236）、3α-OH-Org 2969及び3β-OH-Org 2969の4～8分の1であった。

抗エストロゲン活性の試験を、卵巣を摘出した成熟雌 Cpb:ORGA ラット（150～200 g、各群8匹）

を使用して行った。被験物質として、Org 3236（1匹あたり1日1～8 µg）、その他のケト又はヒドロキシ代謝物（1匹あたり1日2～125 µg）、又は Org 2969（1匹あたり1日15～250 µg）を10日間皮下投与し、基準化合物は使用しなかった。すべてのラットにエストラジオール0.2 µg を連日皮下注射した。抗エストロゲン活性は陽性（エストロゲン）膣スメアの数で評価した。評価した物質のうち、3-ケト-Org 2969（Org 3236）、3α-OH-Org 2969及び3β-OH-Org 2969の活性が最も高く、Org 3236の活性は3-OH-代謝物の活性の約4倍であった。その他の代謝物は弱い抗エストロゲン活性を示した。実験において Org 3236の50%有効量（ED_{50}）は1匹あたり1日4 µg であった。

排卵阻害活性を、Cpb:ORGA ラット（250～300 g、各群6匹）を使用して評価した。被験物質として、Org 3236（1匹あたり1日2～64 µg）、その他のケト-又はヒドロキシ代謝物（1匹あたり1日16～500 µg）、又は Org 2969（1匹あたり1日120～500 µg）を発情期2日目から5日間にわたり皮下投与した。基準化合物は使用しなかった。試験終了時に、正常な排卵がみられたラットの数、排卵が遅延したラットの数、排卵が阻害されたラットの数、排卵がみられたラット1匹あたりの卵子の数を計数した。評価した物質のうち、3-ケト-Org 2969（Org 3236）、3α-OH- Org 2969及び3β-OH-Org 2969の活性が最も高く、Org 3236の活性は3-OH-代謝物の活性の約2～4倍であった。他の代謝物は弱い抗エストロゲン活性を示した。1日あたり8 µg 以上の Org 3236を投与したラットでは、排卵は完全に阻害された。

2.6.2.2.2.3　　Org 3236の薬理試験（SDG リリース報告書1743）

Org 3236の薬理活性を支持する報告書は別途作成した。Org 3236について行った試験は、基本的に親化合物である Org 2969を用いて行った試験の繰り返しである（詳細は2.6.2.2.2.1項）。

プロゲステロン活性を評価する Clauberg-McPhail 試験は、エストロゲンで初回刺激した未熟雌チンチラ（Cpb:CH）ウサギ（650～1150 g、各群2匹又は4匹）を使用して行った。被験物質は1匹あたり合計7.5～60 µg 又は1.5～125 µg（6日間に分けて投与）を経口投与又は皮下投与し、基準化合物（プロゲステロン）は1匹あたり合計500 µg を投与した。子宮内膜腺の発達を評価したところ、被験物質はすべての用量で子宮内膜反応陽性であった。したがって、Org 3236の力価はノルエチステロンの約16倍であった。

プロゲステロン活性を評価する McGinty 試験を、エストロゲンで初回刺激した未熟な雌チンチラ（Cpb:CH）ウサギ（700～1150 g、各群3～7匹）を使用して行った。被験物質は1匹あたり1～10 µg を単回子宮内投与し、基準化合物（プロゲステロン）は1匹あたり10 µg を投与した。2 µg の Org 3236を局所適用したときにプロゲステロン作用がみられたが、用量反応関係はなかった。

エストロゲン活性（Allen-Doisy 試験）を、卵巣を摘出した成熟雌 Cpb:ORGA ラット（200 g、各群8匹又は16匹）を使用して評価した。被験物質は1匹あたり合計32～10000 µg（2日に分けて投与）を経口投与した。評価基準は陽性（エストロゲン）膣スメア（各ラットから4回採取）の数、及び陽性スメアを示したラットの数であった。陽性スメアはなく、Org 3236にエストロゲン活性はなかった。

抗エストロゲン活性の試験を、卵巣を摘出した成熟雌 Cpb:ORGA ラット（250 g、各群8匹）を使用して行った。被験物質は1匹あたり125～1000 µg 又は2～250 µg を10日間経口投与又は皮下投

与した。すべてのラットにエストラジオール0.2 µg を連日皮下注射した。Org 3236の経口投与では1日あたり1000 µg の用量で膣上皮の角化が阻害されたが（抗エストロゲン活性）、より低い用量では活性はなかった。皮下投与では15 µg/day の用量で膣上皮の角化が完全に阻害された。Org 3236を皮下投与したときの抗エストロゲン活性閾値は2 µg/day であった。

抗子宮肥大作用を、未熟 Cpb:WU ラット（30～38 g、各群5匹）を使用して評価した。被験物質は1匹あたり0.5～126 µg を3日間経口投与した。すべてのラットにエストラジオール0.2 µg を連日皮下注射した。対照群（12匹）には基準化合物は使用しなかった。試験終了時に子宮重量、子宮液がみられたラットの数、及び子宮液の量で抗子宮肥大作用を評価した。Org 3236は2 µg 以上の用量で抗子宮肥大作用を示した。

排卵阻害活性を、Cpb:ORGA ラット（238～370 g、各群6匹）を使用して評価した。試験終了時に、排卵が正常であったラットの数、排卵が遅延したラットの数、又は排卵が阻害されたラットの数、及び排卵がみられたラット1匹あたりの卵子の数を計数した。Org 3236の経口投与では1日あたり2000 µg の用量で受胎能が確認されている成熟ラットの排卵が阻害された。皮下投与では活性が125倍となり、1日あたり16 µg の投与で排卵が完全に阻害された。

着床前の期間と着床期間の抗受精活性を、成熟雌 Cpb:ORGA ラット（263～386 g、各群6匹）を使用して評価した。被験物質は1匹あたり合計250～1000 µg を妊娠1日目から8日目に経口投与し、基準化合物は使用しなかった。評価基準は、胚が吸収されたラットの数、1匹あたりの黄体の数、妊娠ラット1匹あたりの生存胚の数などであった。ラットに最大で1000 µg/day の Org 3236を交尾から1、2、3日後に経口投与しても、受精卵の発生や輸送に影響はなかった。

排卵阻害活性を、発情期を同期化した Dutch belted ウサギ（2.25～2.75 kg、各群3匹）で評価した。Day 1に Org 3236の懸濁液1 mL を強制経口投与し、24時間後に、生殖能が確認されている雄と2回交配し、Day 3に剖検を行った。評価基準は、排卵がみられたウサギの数、破裂して出血した卵胞の数、卵管の受精卵子と未受精卵子の数、卵子の回収率、卵子の未受精率、及び卵巣の重量などであった。125 µg の Org 3236を単回経口投与したとき、交尾誘発性排卵が阻害された。

抗受精活性を、成熟雌 Dutch belted ウサギ（2.25～2.75 kg、各群3～6匹）で評価した。被験物質は1匹あたり1日60～1000 µg 又は15～60 µg を8日間にわたり経口投与又は皮下投与し、対照群には薬物は投与しなかった。評価基準は、破裂した卵胞の数、卵子の回収率、卵管と子宮での卵子の未受精率などであった。Org 3236の経口投与では1日あたり500 µg の用量で精子の子宮頸部通過が阻害され、採取した卵子のうち96%は受精していなかった。250 µg の用量は活性がなかった。1日あたり15～60 µg の皮下投与では、卵子受精に対する影響はなかった。

2.6.2.2.2.4　実験動物を用いたノルエチステロン中の11メチレン基、18メチル基及び又はΔ15基が受容体結合及び生物活性に及ぼす影響を評価する試験（SDG リリース報告書2764）

本試験では、ノルエチステロン構造中の11位の炭素原子においてメチレン基に置換、18位の炭素原子においてメチル基に置換、及び／又は15位と16位の炭素原子を二重結合（Δ15）したときの影響を、種々の生物学的モデル（プロゲステロン活性を評価する未熟ウサギを使用した Clauberg-

McPhail 試験、性周期が安定しているラットにおける排卵の阻害、卵巣摘出ラットにおける抗エストロゲン活性、及びアンドロゲン活性を評価する未熟去勢ラットを使用したHershberger試験など）を使用して評価した。

プロゲステロン活性を評価する Clauberg-McPhail 試験を、エストラジオール安息香酸エステル（1匹あたり2 μg/day）を添加したピーナッツ油を8日間皮下投与して初回刺激した未熟な雌 HSD/Cpb:CH ウサギ（800～1300 g、各用量群2匹）を使用して行った。ウサギにはその後プロゲステロン化合物を1日2回、5日間にわたり投与した。ウサギはペントバルビタール（1匹あたり60 mgを静脈内投与）で安楽死させ、子宮を摘出して子宮角2ヵ所を染色し、子宮内膜の分化を McPhail インデックス（0～4）でスコア化した。本試験では、8 μg 又は12 μg の Org 3236は子宮内膜に対して強い作用を示し、平均スコアは3.0～3.2であったが、ノルエチステロンのスコアは最高用量（125 μg）でも2.3であった。

排卵阻害を、規則的な4日間の発情サイクルがみられる成熟雌 HSD/Cpb:ORGA ラット（270～425 g、各用量群8～10匹）を使用して評価した。発情期初日から1日2回の投与を5日間継続した。ラットは Day 6の午前中に二酸化炭素ガスで安楽死させ、卵管を摘出して、卵子の有無（顆粒膜細胞の有無）を顕微鏡で確認した。8 μg の Org 3236を投与したラットでは排卵が全くみられなかったが、ノルエチステロンで同じ効果を得るためには250 μg が必要であった。対応する ED_{50}はそれぞれ9.7 μg と124 μg であった。

膣上皮に対する抗エストロゲン活性を、卵巣を摘出した HSD/Cpb:ORGA ラット（260～370 g、各用量群6～8匹）を使用して評価した。卵巣摘出の2週間後から、0.2 μg のエストラジオールとプロゲステロン化合物を10日間皮下注射した。投与期間中に膣スメアを毎日採取した。16 μg 又は60 μg の Org 3236を投与したラットではエストロゲン反応はみられなかったが、ノルエチステロンは最高用量（320 μg）で反応が60%低下した。ED_{50}はそれぞれ3.75 μg と284 μg であった。

2.6.2.3　副次的薬理試験

2.6.2.3.1.1　Org 2969の薬理試験（SDG リリース報告書836）

Org 2969の活性を種々の生物学的モデルで評価した（2.6.2.2.2.1項）。

血小板凝集阻害の *in vitro* 試験をウサギの多血小板血漿を使用して行い、アデノシン二リン酸、コラーゲン、又はトロンビンを誘導物質とした。被験物質の濃度は100 μg/mL とし、凝集は反応液の光学密度を測定して評価した。Org 2969による影響は検出されなかった。

ホルモン活性のスクリーニング試験は、未熟雄と未熟雌の Cpb:ORGA ラット（44～55 g、各群雌雄それぞれ6匹又は12匹）を使用して行った。被験物質は1匹あたり1日1 mg を7日間にわたり経口投与した。対照群には基準化合物は使用しなかった。評価したパラメータは、体重、臓器重量、膣開口及び／又は膣上皮の角化がみられたラットの数などであった。胸腺退縮作用が雌雄でみられ、雄では性腺の発達が阻害され、雌では肝臓重量が増加して甲状腺重量が減少した。

アンドロゲン活性及びタンパク同化活性を評価する Hershberger 試験を、幼若去勢雄 Cpb:ORGA ラット（50～60 g、各群6匹）を使用して行った。被験物質は1匹あたり1日500～4000 μg を7日間に

わたって経口投与し、基準化合物（メチルテストステロン1日63～500 µg、又はノルエチステロン1日500～4000 µg）を12匹からなる別の対照群に投与した。試験終了時に、腹側前立腺と精嚢の重量でアンドロゲン活性を評価し、肛門挙筋の重量をタンパク同化活性の指標として使用した。Org 2969もノルエチステロンも最小用量で活性を示し、化合物のアンドロゲン活性及びタンパク同化活性に大きな差は無かった。メチルテストステロンに対する Org 2969の力価の比は、精嚢における反応では0.29、腹側前立腺における反応では0.046、肛門挙筋における反応では0.57であった。

抗炎症（コルチゾール様）活性を、雄 Cpb:ORGA ラット（95～104 g、各群5匹）を使用したカオリン浮腫試験で評価した。被験物質を5 mg/kg 又は20 mg/kg の用量で単回皮下投与し、基準化合物（ヒドロコルチゾン）も5 mg/kg 又は20 mg/kg を単回投与した。Org 2969はいずれの用量でも弱い抗炎症活性を示し、副腎又は胸腺の重量、あるいは体重に対する影響はなかった。

ミネラルコルチコイド活性を、副腎を摘出した幼若雄 Cpb:WU ラット（55～60 g、各群8匹）を使用した生存試験で評価した。被験物質は1匹あたり2.5 mg/kg を副腎摘出術の2日後から死亡まで経口投与した。対照群には基準化合物は投与しなかった。対照群と実験群の生存期間中央値はそれぞれ6日と8日であった。したがって、ミネラルコルチコイド活性は非常に弱い。

抗脂肪血症試験を、雄 Cpb:WU ラット（180～200 g、各群8匹）を使用して行った。被験物質は1匹あたり合計1 µg を4日間経口投与し、基準化合物（EE）は1匹あたり合計40 µg とし、対照群には薬物は投与しなかった。血清中コレステロール値とトリグリセリド値を評価した。Org 2969は血清中コレステロール値をわずかに低下させ（対照の89%）、トリグリセリド値はほとんど低下させなかった（対照の98%）。一方、EE 群ではより大きな変化がみられた（対照群のそれぞれ38%と132%）。

Org 2969の心血管に対する影響を、ペントバルビタールで麻酔した2匹の成獣雄ネコ（2.8 kg と3.1 kg）でスクリーニングした。対照値を記録した後、被験物質を1 mg/kg の用量で静脈内注射により投与した。評価基準は血圧、心拍数、神経刺激、頸動脈閉塞又はノルエピネフリン注射に対する反応、及び心拍数と血圧に対するイソプレナリンの作用などであった。Org 2969による影響はみられなかった。

2.6.2.3.1.2　　Org 2969と代謝物の薬理試験（SDG リリース報告書926）

Org 2969と Org 2969の代謝物（3-ケト-Org 2969［又は Org 3236］など）の作用を評価するいくつかの試験（2.6.2.2.2.2項参照）を行った。

血小板凝集阻害の *in vitro* 試験をウサギの多血小板血漿を使用して行い、アデノシン二リン酸、コラーゲン、又はトロンビンを誘導物質とした。Org 3236の濃度は100 µg/mL とし、凝集は反応液の光学密度を測定して評価した。Org 3236による影響は検出されなかった。

抗炎症（コルチゾール様）活性を、雄 Cpb:ORGA ラット（95～104 g、各群5匹）を使用したカオリン浮腫試験で評価した。被験物質は5 mg/kg 又は20 mg/kg の用量で単回皮下投与し、基準化合物（ヒドロコルチゾン）も5 mg/kg 又は20 mg/kg を単回投与した。Org 3236はいずれの用量でも抗炎症活性を示さず、副腎又は胸腺の重量に対する影響はなかった。

Org 3236の心血管に対する影響を、ペントバルビタールで麻酔した2匹の成獣雄ネコ（2.9 kg と

3.2 kg）でスクリーニングした。対照値を記録した後、被験物質を1 mg/kg の用量で静脈内注射で投与した。評価基準は血圧、心拍数、神経刺激、頸動脈閉塞又はノルエピネフリン注射に対する反応、及び心拍数と血圧に対するイソプレナリンの影響などであった。Org 3236による影響はみられなかった。

2.6.2.3.1.3　　Org 3236の薬理試験（SDG リリース報告書1743）

Org 3236の薬理活性を支持する報告書は別途作成した。Org 3236について行った試験は、基本的に親化合物である Org 2969を用いて行った試験の繰り返しである（詳細は2.6.2.2.2.1項、及び2.6.2.3.1.1項）。

血小板凝集阻害の *in vitro* 試験をウサギの多血小板血漿を使用して行い、アデノシン二リン酸、コラーゲン、又はトロンビンを誘導物質とした。被験物質の濃度は100 µg/mL とし、凝集は反応液の光学密度を測定して評価した。Org 3236による影響は検出されなかった。

ホルモン活性のスクリーニング試験を、未熟雄と未熟雌の Cpb:ORGA ラット（52～67 g、各群雌雄それぞれ6匹又は12匹）を使用して行った。被験物質は1匹あたり1日1 mg を7日間にわたり皮下投与又は経口投与した。対照群には基準化合物は使用しなかった。評価したパラメータは、体重、臓器重量、膣開口及び／又は膣上皮の角化がみられたラットの数などであった。Org 3236（1 mg）を投与したとき、雄と雌で胸腺重量の低下と性腺の発達阻害、雄で弱いアンドロゲン作用及びいくらかのタンパク同化作用がみられた。皮下投与したときは雌で体重増加が亢進し、その結果、腎臓と肝臓の重量も増加した。

アンドロゲン活性及びタンパク同化活性を評価する Hershberger 試験を、幼若去勢雄 Cpb:ORGA ラット（51～65 g、各群6匹）を使用して評価した。被験物質は1匹あたり1日500～4000 µg 又は15～250 µg を 7日間にわたって経口投与又は皮下投与し、基準化合物（メチルテストステロン1日63～500 µg）を12匹からなる別の対照群に投与した。試験終了時に、腹側前立腺と精嚢の重量でアンドロゲン活性を評価し、肛門挙筋の重量をタンパク同化活性の指標として使用した。経口投与した Org 3236は弱いアンドロゲン活性及びタンパク同化活性を示した。被験物質のアンドロゲン活性は、メチルテストステロンと比較したとき、腹側前立腺重量をパラメータとすると0.042倍、タンパク同化活性をパラメータとすると0.37倍であった。基準化合物のタンパク同化活性が弱いため、Org 3236のタンパク同化活性も弱いと考えられる。Org 3236を皮下投与すると、より大きな活性がみられた。

抗炎症（コルチゾール様）活性を、雄 Cpb:ORGA ラット（95～104 g、各群5匹）を使用したカオリン浮腫試験で評価した。5 mg/kg 又は20 mg/kg の用量で被験物質を単回皮下投与し、基準化合物（ヒドロコルチゾン）も5 mg/kg 又は20 mg/kg を単回投与した。Org 3236はいずれの用量でも抗炎症活性を示さず、副腎又は胸腺の重量に対する影響はなかった。

ミネラルコルチコイド活性を、副腎を摘出した幼若雄 Cpb:WU ラット（45～60 g、各群8匹）を使用した生存試験で評価した。被験物質は1匹あたり2.5 mg/kg を副腎摘出術の2日後から死亡まで経口投与した。対照群には基準化合物は使用しなかった。Org 3236は連続投与しても副腎摘出ラットの生存期間を延期することはなかった。このことは、Org 3236がミネラルコルチコイド様作用を

有していないことを示唆する。

Org 3236の心血管に対する影響を、ペントバルビタールで麻酔した2匹の成獣雄ネコ（2.9 kg と3.2 kg）でスクリーニングした。対照値を記録した後、被験物質を1 mg/kg の用量で静脈内注射で投与した。評価基準は血圧、心拍数、神経刺激、頸動脈閉塞又はノルエピネフリン注射に対する反応、及び心拍数と血圧に対するイソプレナリンの影響などであった。Org 3236による影響はみられなかった。

2.6.2.3.1.4　実験動物を用いたノルエチステロンの11-メチレン基、18-メチル基及び／又はΔ15基が受容体結合及び生物活性に及ぼす影響を評価する試験（SDG リリース報告書2764）

本試験では、麻酔下で精巣を摘出した未熟去勢 HSD/Cpb:ORGA ラット（50～80 g、各投与群3～6匹）を使用してアンドロゲン活性を評価する Hershberger 試験を行った。プロゲステロン化合物を7日間投与し、ラットを二酸化炭素ガスで安楽死させ、精嚢及び腹側前立腺の重量を測定した。プロゲスターゲンをゼラチン（5 mg/mL）及びマンニトール（50 mg/mL）を含む水溶液に懸濁した。本試験での Org 3236の ED_{50}は5.3 µg であり、活性はノルエチステロン（ED_{50} = 57.5 µg）の10倍を超えた。

2.6.2.4　安全性薬理試験

デスゲストレルの開発は安全性薬理試験という概念が導入される前に行われているため、申請者は医薬品の安全性に関する非臨床試験の実施に関する省令（GLP）に準拠した安全性薬理試験を行っていない。

2.6.2.4.1.1　Org 2969の薬理試験（SDG リリース報告書836）

Org 2969の活性を種々の生物学的モデル（詳細は2.6.2.2.2.1項及び2.6.2.3.1.1項を参照）で評価した。これらの試験の結果が示すように、Org 2969は *in vitro* で血小板凝集に対する影響はなく、アンドロゲン活性、タンパク同化活性、コルチゾール様活性又はミネラルコルチコイド活性もなく、*in vivo* で心血管系に対して影響を及ぼすことはない。

2.6.2.4.1.2　Org 2969及び代謝物の薬理試験（SDG リリース報告書926）

Org 2969及び Org 2969の代謝物（3-ケト-Org 2969［又は Org 3236］など）の作用を評価するいくつかの試験を行った（2.6.2.2.2.2項 及 び 2.6.2.3.1.2項参照）。これらの試験の結果が示すように、Org 3236は *in vitro* で血小板凝集に対する影響はなく、コルチゾール様活性を有さず、*in vivo* で心血管系に影響を及ぼすこともない。その後も同じ結果が報告されている。

2.6.2.5　　薬力学的薬物相互作用試験

2.6.2.5.1.1　　Org 2969の薬理試験（SDG リリース報告書836）

Org 2969の活性を種々の生物学的モデルで評価した（2.6.2.2.2.1項）。

Org 2969+EE（比：2.5対1）の排卵阻害活性の試験は、Cpb:ORGA ラット（250～300 g、各群6匹）を使用して行った。1匹あたり1日25＋10 µg 又は50＋20 µg で配合した Org 2969と EE を発情期2日目から5日間経口投与した。併用投与しても、EE（10 µg 又は20 µg の用量）の作用が増強されることも阻害されることもなかった。

2.6.2.6　　考察及び結論

申請者は Org 2969、Org 3236及び Org 2969と EE の配合に関する薬理活性について4つの報告書を提出した。Org 2969と Org 2969の代謝物は種々の *in vivo* モデルにおいて、高いプロゲステロン活性、抗エストロゲン活性、抗子宮肥大作用及び排卵阻害活性を示し、経口避妊薬クラスが目標とする作用である受精の減少作用を示した。Org 2969はステロイドであるため、コルチゾール様活性、ミネラルコルチコイド活性及びタンパク同化活性は全くない又は非常に弱いが、アンドロゲン活性はノルエチステロンと同程度である。Org 2969も Org 3236も心血管に対する影響はなかった。

申請者が Org 2969について作成した多くの前臨床試験報告書には薬剤の作用機序が記述されており、プロゲステロンとしての性質は関連するモデルで確認されている。Org 2969（0.150 mg）と EE（0.030 mg）の配合剤であるマーベロン®は、よく確立された作用機序と良好な忍容性プロファイルを示しており、効果的で安全な経口避妊薬としての基準を満たしている。

2.6.2.7　　図表

CTD モジュール2.4及び2.6.3を参照のこと。

目次

頁

略号及び用語の定義 2

2.6.3　薬理試験概要表 3

2.6.3.1　薬理試験：一覧表 3

2.6.3.2　効力を裏付ける試験 6

2.6.3.3　副次的薬理試験 11

2.6.3.4　安全性薬理試験 14

2.6.3.5　薬力学的薬物相互作用 15

略号及び用語の定義

略号	用語の定義
CTD	Common technical document（コモンテクニカルドキュメント）
ED_{50}	Median effective dose（50%有効量）
EE	Ethinylestradiol（エチニルエストラジオール）
Org 2969	Desogestrel (laboratory code)　（デソゲストレル[開発コード]）
Org 3236	Etonogestrel (3-keto-desogestrel, an active metabolite of desogestrel) (エトノゲストレル[デソゲストレルの活性代謝物であるエトノゲストレル])

[Organon] Confidential

2.6.3　薬理試験概要表

2.6.3.1　薬理試験：一覧表

被験物質：Org 2969/Org 3236/その他代謝物

試験の種類	試験系	投与経路	試験施設
効力を裏付ける試験			
In vitro receptor binding	MCF-7 cell line	*In vitro* incubation	Scientific Development Group Organon, Oss, The Netherlands
Clauberg-McPhail test for progestational activity	Female Chinchilla (Cpb:CH) rabbits	Oral	Scientific Development Group Organon, Oss, The Netherlands
Clauberg-McPhail test for progestational activity	Female Chinchilla (Cpb:CH) rabbits	Subcutaneous	Scientific Development Group Organon, Oss, The Netherlands
Clauberg-McPhail test for progestational activity	Female Chinchilla (Cpb:CH) rabbits	Oral, subcutaneous	Scientific Development Group Organon, Oss, The Netherlands
Clauberg-McPhail test for progestational activity	Female HSD/Cpb:CH rabbits	Subcutaneous	Scientific Development Group Organon, Oss, The Netherlands
McGinty test for progestational activity	Female Chinchilla (Cpb:CH) rabbits	Intrauterine	Scientific Development Group Organon, Oss, The Netherlands
McGinty test for progestational activity	Female Chinchilla (Cpb:CH) rabbits	Intrauterine	Scientific Development Group Organon, Oss, The Netherlands
Progestational activity in a model of deciduoma	Female Cpb:SE mice	Oral	Scientific Development Group Organon, Oss, The Netherlands
Allen-Doisy test for estrogenic activity	Female Cpb:ORGA rats	Oral	Scientific Development Group Organon, Oss, The Netherlands
Allen-Doisy test for estrogenic activity	Female Cpb:ORGA rats	Oral	Scientific Development Group Organon, Oss, The Netherlands
Anti-estrogenic activity	Female Cpb:ORGA rats	Oral	Scientific Development Group Organon, Oss, The Netherlands
Anti-estrogenic activity	Female Cpb:ORGA rats	Subcutaneous	Scientific Development Group Organon, Oss, The Netherlands
Anti-estrogenic activity	Female Cpb:ORGA rats	Oral, subcutaneous	Scientific Development Group Organon, Oss, The Netherlands
Anti-estrogenic activity	Female HSD/Cpb:ORGA rats	Subcutaneous	Scientific Development Group Organon, Oss, The Netherlands
Anti-uterotrophic activity	Female Cpb:ORGA rats	Oral	Scientific Development Group Organon, Oss, The Netherlands
Anti-uterotrophic activity	Female Cpb:ORGA rats	Oral	Scientific Development Group Organon, Oss, The Netherlands
Ovulation-inhibiting activity	Female Cpb:ORGA rats	Oral	Scientific Development Group Organon, Oss, The Netherlands
Ovulation-inhibiting activity	Female Cpb:ORGA rats	Subcutaneous	Scientific Development Group Organon, Oss, The Netherlands

[Organon] Confidential

Ovulation-inhibiting activity	Female Cpb:ORGA rats	Oral	Scientific Development Group Organon, Oss, The Netherlands
Ovulation-inhibiting activity	Female HSD/Cpb:ORGA rats	Oral	Scientific Development Group Organon, Oss, The Netherlands
Antifertility activity	Female Cpb:ORGA rats	Oral	Scientific Development Group Organon, Oss, The Netherlands
Antifertility activity	Female Cpb:ORGA rats	Oral	Scientific Development Group Organon, Oss, The Netherlands
Ovulation-inhibiting activity	Female Dutch belted rabbits	Oral	Scientific Development Group Organon, Oss, The Netherlands
Ovulation-inhibiting activity	Female Dutch belted rabbits	Oral	Scientific Development Group Organon, Oss, The Netherlands
Antifertilization activity	Female Dutch belted rabbits	Oral	Scientific Development Group Organon, Oss, The Netherlands
Antifertilization activity	Female Dutch belted rabbits	Oral, subcutaneous	Scientific Development Group Organon, Oss, The Netherlands
副次的薬理試験			
In vitro platelet aggregation	Rabbit platelet-rich plasma	*In vitro* incubation	Scientific Development Group Organon, Oss, The Netherlands
In vitro platelet aggregation	Rabbit platelet-rich plasma	*In vitro* incubation	Scientific Development Group Organon, Oss, The Netherlands
In vitro platelet aggregation	Rabbit platelet-rich plasma	*In vitro* incubation	Scientific Development Group Organon, Oss, The Netherlands
Screening test for hormonal activities	Male and female Cpb:ORGA rats	Oral	Scientific Development Group Organon, Oss, The Netherlands
Screening test for hormonal activities	Male and female Cpb:ORGA rats	Oral, subcutaneous	Scientific Development Group Organon, Oss, The Netherlands
Hershberger test for androgenic and anabolic activities	Male Cpb:ORGA rats	Oral	Scientific Development Group Organon, Oss, The Netherlands
Hershberger test for androgenic and anabolic activities	Male Cpb:ORGA rats	Oral, subcutaneous	Scientific Development Group Organon, Oss, The Netherlands
Hershberger test for androgenic and anabolic activities	Male HSD/Cpb:ORGA rats	Oral	Scientific Development Group Organon, Oss, The Netherlands
Anti-inflammatory (cortizol-like) activity	Male Cpb:ORGA rats	Oral	Scientific Development Group Organon, Oss, The Netherlands
Anti-inflammatory (cortizol-like) activity	Male Cpb:ORGA rats	Subcutaneous	Scientific Development Group Organon, Oss, The Netherlands
Anti-inflammatory (cortizol-like) activity	Male Cpb:ORGA rats	Subcutaneous	Scientific Development Group Organon, Oss, The Netherlands
Mineralocorticoid activity	Male Cpb:WU rats	Oral	Scientific Development Group Organon, Oss, The Netherlands
Mineralocorticoid activity	Male Cpb:WU rats	Oral	Scientific Development Group Organon, Oss, The Netherlands
Anti-lipemia test	Male Cpb:WU rats	Oral	Scientific Development Group Organon, Oss, The Netherlands
Cardiovascular effects	Male cats	Intravenous	Scientific Development Group Organon, Oss, The Netherlands
Cardiovascular effects	Male cats	Intravenous	Scientific Development Group Organon, Oss, The Netherlands
Cardiovascular effects	Male cats	Intravenous	Scientific Development Group Organon, Oss, The Netherlands

[Organon] Confidential

薬力学的薬物相互作用			
Ovulation-inhibiting activity	Female Cpb:ORGA rats	Oral	Scientific Development Group Organon, Oss, The Netherlands

Note: see List of abbreviations above.

[Organon] Confidential

2.6.3.2　効力を裏付ける試験

被験物質：Org 2969/Org 3236/その他代謝物

試験の種類	動物種・系統	投与経路	用量（mg/kg）	性別及び動物数	注目すべき所見	GLP 適合性
In vitro receptor binding	MCF-7 cell line	*In vitro* incubation	n/a	n/a	Bi- or trisubstituted norethisterone derivates demonstrated almost the same low affinity to androgen receptor, but they were 10–16 times more active than unsubstituted norethisterone.	No
Clauberg-McPhail test for progestational activity	Chinchilla (Cpb:CH) rabbits	Oral	15–60 µg (Org 2969)	Female, n = 2–4 per group	Org 2969 was found to be about 16 times more potent than norethisterone.	No
Clauberg-McPhail test for progestational activity	Chinchilla (Cpb:CH) rabbits	Subcutaneous	1.5–125 µg (Org 3236), 125–1000 or 4–1000 µg (other keto- or hydroxy metabolites), or 7.5–125 µg (Org 2969)	Female, n = 2–6 per group	Org 2969 was 4–8 times less potent than 3-keto-Org 2969 (Org 3236), 3α-OH-Org 2969, and 3β-OH-Org 2969.	No
Clauberg-McPhail test for progestational activity	Chinchilla (Cpb:CH) rabbits	Oral, subcutaneous	7.5–60 µg (Org 3236) 1.5–125 µg (Org 3236)	Female, n = 2–4 per group	Org 3236 was found to be about 16 times more potent than norethisterone.	No
Clauberg-McPhail test for progestational activity	HSD/Cpb:CH rabbits	Subcutaneous	2–12 µg (Org 3236)	Female, n = 2 per dose	Org 3236 in a dose of 8 or 12 µg provided a strong effect on endometrium.	No
McGinty test for progestational activity	Chinchilla (Cpb:CH) rabbits	Intrauterine	5 or 10 µg (Org 2969)	Female, n = 2 per dose	Local action of Org 2969 on a glandular development of endometrium was equal to the action of progesterone.	No
McGinty test for progestational	Chinchilla (Cpb:CH) rabbits	Intrauterine	1.5–125 µg per animal (Org 3236),	Female, n = 2–6 per dose	Org 2969 was 4–8 times less potent than 3-keto-Org 2969 (Org 3236), 3α-OH-Org 2969, and 3β-OH-Org 2969.	No

[Organon] Confidential

activity			125–1000 or 4–1000 µg per animal (other keto- or hydroxy metabolites), or 7.5–125 µg per animal (Org 2969)			
Progestational activity in a model of deciduoma	Cpb:SE mice	Oral	250 or 1000 µg per animal daily for 4 days (Org 2969)	Female, n = 8–10 per group	Both doses of Org 2969 were active, and Org 2969 was about 8 times more potent than norethisterone.	No
Allen-Doisy test for estrogenic activity	Cpb:ORGA rats	Oral	10–10000 µg per animal divided over 2 days (Org 2969)	Female, n = 8–16 per group	No estrogenic effect of Org 2969 was noted.	No
Allen-Doisy test for estrogenic activity	Cpb:ORGA rats	Oral	32–10000 µg per animal divided over 2 days	Female, n = 8–16 per group	Org 3236 had no estrogenic activity.	No
Anti-estrogenic activity	Cpb:ORGA rats	Oral	7.5–1000 µg per animal for 10 days	Female, n = 8 per group	Org 2969 was fully active at 500 µg dose level and was at least 8 times more potent than norethisterone.	No
Anti-estrogenic activity	Cpb:ORGA rats	Subcutaneous	1–8 µg per animal (Org 3236), from 2 to 125 µg per animal (other keto- or hydroxy metabolites), or 15–250 µg	Female, n = 8 per group	Of tested substances, 3-keto-Org 2969 (Org 3236), 3α-OH-Org 2969, and 3β-OH-Org 2969 were the most active, and the activity of Org 3236 was approximately 4 times higher than activity of 3-OH-metabolites. Other metabolites displayed weak anti-estrogenic activity. Median effective dose (ED_{50}) of Org 3236 in the experiment reached 4 µg per animal daily.	No

[Organon] Confidential

			per animal (Org 2969)			
Anti-estrogenic activity	Cpb:ORGA rats	Oral, subcutaneous	125–1000 or 2–250 µg per animal for 10 days	Female, n = 8 per group	A daily oral dose of 1000 µg Org 3236 inhibited vaginal cornification in rats (anti- estrogenic activity). Lower doses were inactive. When administered subcutaneously in a dose of 15 µg/day, Org 3236 fully inhibited vag1nal cornification. The threshold dose for anti-estrogenic activity after subcutaneously administration reached 2 µg/day.	No
Anti-estrogenic activity	HSD/Cpb:ORGA rats	Subcutaneous	2–250 µg	Female, n = 6–8 per group	No estrogenic response was observed in rats received 16 or 60 µg of Org 3236, while the highest dose of norethisterone (320 µg) provided a 60% decrease in the response. The corresponding ED_{50} reached 3.75 and 284 µg.	No
Anti-uterotrophic activity	Cpb:ORGA rats	Oral	0.5–126 µg per animal for 3 days	Female, n = 5 per group	Org 2969 showed anti-uterotrophic activity at dose levels of ≥ 2 µg.	No
Anti-uterotrophic activity	Cpb:ORGA rats	Oral	0.5–126 µg per animal for 3 days	Female, n = 5 per group	Org 3236 showed anti-uterotrophic activity at dose levels of ≥ 2 µg.	No
Ovulation-inhibiting activity	Cpb:ORGA rats	Oral	120–1000 µg per animal daily for 5 days	Female, n = 6 per group	At dose levels of ≥ 500 µg, Org 2969 totally inhibited ovulation with prevalence of animals with di-estrous prolonged and/or constant di-estrous.	No
Ovulation-inhibiting activity	Cpb:ORGA rats	Subcutaneous	2–64 µg per animal (Org 3236), from 16 to 500 µg per animal (other keto- or hydroxy metabolites), or 120– 500 µg per animal (Org 2969)	Female, n = 6 per group	Of tested substances, 3-keto-Org 2969 (Org 3236), 3α-OH-Org 2969, and 3β-OH-Org 2969 were the most active, and the activity of Org 3236 was approximately 2–4 times higher than activity of 3-OH-metabolites. Other metabolites displayed weak anti- estrogenic activity. Complete inhibition of ovulation occurred in animals received Org 3236 in a dose of ≥ 8 µg daily.	No

[Organon] Confidential

Ovulation-inhibiting activity	Cpb:ORGA rats	Oral	16–2000 µg	Female, n = 6 per group	A daily oral dose of 2000 µg Org 3236 inhibited ovulation in mature rats of proven fertility. Org 3236 was 125 times more active after subcutaneous administration: a dose of 16 µg per day completely inhibited ovulation.	No
Ovulation-inhibiting activity	HSD/Cpb:ORGA rats	Oral	125–1000 µg	Female, n = 8–10 per group	No estrogenic response was observed in rats received 16 or 60 µg of Org 3236, while the highest dose of norethisterone (320 µg) provided a 60% decrease in the response. The corresponding ED_{50} reached 3.75 and 284 µg.	No
Antifertility activity	Cpb:ORGA rats	Oral	250–1000 µg per animal on days 1–8 of pregnancy	Female, n = 6 per group	No effect of Org 2969 was noted.	No
Antifertility activity	Cpb:ORGA rats	Oral	250–1000 µg per animal on days 1–8 of pregnancy	Female, n = 6 per group	Org 3236, administered orally on days l, 2 and 3 post coitum in doses up to 1000 µg/day, did not affect development or transport of fertilized ova in the rat.	No
Ovulation-inhibiting activity	Dutch belted rabbits	Oral	60–250 µg per animal	Female, n = 3 per group	In Org 2969 groups, all ova were unfertilized, and the test item completely inhibited ovulation in a dose of 250 µg.	No
Ovulation-inhibiting activity	Dutch belted rabbits	Oral	125–1000 µg	Female, n = 3 per group	A single oral dose of 125 µg Org 3236 inhibited coitus-induced ovulation in rabbits.	No
Antifertilization activity	Dutch belted rabbits	Oral	125–500 µg per animal daily for 8 days	Female, n = 3–6 per group	Complete inhibition of fertilization (accompanied with the decrease in the number of ova recovered) was noted in animals received Org 2969 in the highest dose.	No

[Organon] Confidential

Antifertilization activity	Dutch belted rabbits	Oral, subcutaneous	60–1000 or 15–60 µg per animal daily for 8 days	Female, n = 3–6 per group	After administration of daily oral doses of 500 µg to rabbits, Org 3236 inhibited migration of spermatozoa through the uterine cervix; 96% of the recovered ova were not fertilized. A dose of 250 µg was inactive. No effect on fertilization of ova was observed after subcutaneous administration of Org 3236 in daily doses ranging from 15 to 60 µg.	No

Note: GLP – good laboratory practice; n/a – not applicable. See other abbreviations above.

[Organon] Confidential

2.6.3.3　副次的薬理試験

被験物質：Org 2969/Org 3236

試験の種類	動物種・系統	投与経路	用量(mg/kg)	性別及び群内動物数	注目すべき所見	GLP 適合性
In vitro platelet aggregation	Rabbit platelet- rich plasma	*In vitro* incubation	100 µg/mL	n/a	No effect of Org 2969 was detected.	No
In vitro platelet aggregation	Rabbit platelet- rich plasma	*In vitro* incubation	100 µg/mL	n/a	No effect of Org 3236 was detected.	No
In vitro platelet aggregation	Rabbit platelet- rich plasma	*In vitro* incubation	100 µg/mL	n/a	No effect of Org 3236 was detected.	No
Screening test for hormonal activities	Male and female Cpb:ORGA rats	Oral	1 mg per animal daily for 7 days	n = 6 or 12 per sex and group	Thymolytic activity was observed in both sexes. Inhibition of gonadal development occurred in male rats. In female rats, an increase in liver weight and a decrease in thyroid weight was observed.	No
Screening test for hormonal activities	Male and female Cpb:ORGA rats	Oral, subcutaneous	1 mg per animal daily for 7 days	n = 6 or 12 per sex and group	After subcutaneous or oral administration to immature rats, Org 3236 (1 mg) caused a fall in thymus weight in male and female rats, inhibited gonadal development in males and females and induces weak androgenic and some anabolic effects in male rats. After subcutaneous administration, Org 3236 (1 mg) induced an increase in body weight gain and, consequently, in kidney and liver weights in female rats.	No
Hershberger test for androgenic and anabolic activities	Cpb:ORGA rats	Oral	500–4000 µg per animal daily for 7 days	Male, n = 6 per group	Both Org 2969 and norethisterone were active at the lowest dose level, and the androgenic and anabolic activities of the compounds were of the same order. The potency ratio of Org 2969 to methyltestosterone reached 0.29, 0.046, and 0.57 in the responses of seminal vesicles, ventral prostate, or *musculus levator ani*, respectively.	No

[Organon] Confidential

Hershberger test for androgenic and anabolic activities	Cpb:ORGA rats	Oral, subcutaneous	500–4000 or 15–250 µg per animal daily for 7 days	Male, n = 6 per group	Org 3236 showed weak androgenic and anabolic activities after oral administration. Test item had 0.042 times the androgenic activity of methyltestosterone when ventral prostate weight was used as parameter, and 0,37 times the anabolic activity of methyltestosterone. Because of the weak anabolic activity of the reference compound, the anabolic activity of Org 3236 was also considered to be weak. After subcutaneous administration these activities of Org 3236 were more pronounced.	No
Hershberger test for androgenic and anabolic activities	Male HSD/Cpb:ORGA rats	Oral	500–4000 µg	Male, n = 3–6 per group	ED_{50} of Org 3236 reached 5.3 µg, being > 10 times more active compared to norethisterone (ED_{50} = 57.5 µg)	No
Anti- inflammatory (cortisol-like) activity	Cpb:ORGA rats	Oral	5 or 20 mg/kg	Male, n = 5 per group	In both doses, Org 2969 showed weak anti-inflammatory activity, and has no effect on adrenal or thymus weights, or on body weight.	No
Anti- inflammatory (cortisol-like) activity	Male Cpb:ORGA rats	Subcutaneous	5 or 20 mg/kg	Male, n = 5 per group	In both doses, Org 3236 showed no anti-inflammatory activity, and has no effect on adrenal or thymus weights.	No
Anti- inflammatory (cortisol-like) activity	Male Cpb:ORGA rats	Subcutaneous	5 or 20 mg/kg	Male, n = 5 per group	In both doses, Org 3236 showed no anti-inflammatory activity, and has no effect on adrenal or thymus weights.	No
Mineralocorticoid activity	Cpb:WU rats	Oral	2.5 mg/kg per animal from 2 days after adrenalectomy until death	Male, n = 8 per group	Median survival time in control or experimental group reached 6 and 8 days, correspondingly. Thus, the mineralocorticoid activity of Org 2969 was very weak.	No
Mineralocorticoid activity	Male Cpb:WU rats	Oral	2.5 mg/kg per animal from 2	Male, n = 8 per group	Org 3236 did not postpone death of adrenalectomized rats, despite continued	No

[Organon] Confidential

			days after adrenalectomy until death		administration. This suggests that Org 3236 has no mineralocorticoid-like effects.	
Anti-lipemia test	Cpb:WU rats	Oral	1 µg per animal during a 4-day period	Male, n = 8 per group	Org 2969 caused a slight reduction of serum cholesterol level (89% of the control) and neglectable decrease in triglyceride levels (98% of the control), while in EE group the changes were more pronounced (38% and 132% of the respective control levels)	No
Cardiovascular effects	Cats	Intravenous	1 mg/kg	Male, n = 2	No effects of Org 2969 were observed	No
Cardiovascular effects	Cats	Intravenous	1 mg/kg	Male, n = 2	No effects of Org 3236 were observed	No
Cardiovascular effects	Cats	Intravenous	1 mg/kg	Male, n = 2	No effects of Org 3236 were observed	No

Note: GLP – good laboratory practice; n/a – not applicable. See other abbreviations above.

[Organon] Confidential

2.6.3.4　　安全性薬理試験

安全性薬理試験は実施していない。

[Organon] Confidential

2.6.3.5　薬力学的薬物相互作用

被験物質：Org 2969 + EE

試験の種類	動物種・系統	投与経路	用量（mg/kg）	性別及び群内動物数	注目すべき所見	GLP適合性
Ovulation-inhibiting activity	Cpb:ORGA rats	Oral	Org 2969 + EE Combination was administered orally in a dose of 25 + 10 or 50 + 20 µg per animal daily for 5 days starting on second day of estrous.	Female, n = 6 per group	Combined treatment neither augmented nor inhibited the effect of EE in a dose of 10 or 20 µg.	No

Note: GLP – good laboratory practice; n/a – not applicable. See other abbreviations above.