目次

頁

表一覧 3
図一覧 4
略号及び用語の定義 5
2.6.4　薬物動態試験の概要文 6
2.6.4.1　まとめ 6
2.6.4.2　分析法 7
2.6.4.3　吸収 7
2.6.4.3.1　雌 Wistar ラットに Org 2969又は Org 2969＋エチニルエストラジオールを経口投与したときの Org 3236の薬物動態（SDG リリース報告書2411） 7
2.6.4.3.2　雌ビーグル犬に Org 3236を静脈内投与したときの Org 3236の薬物動態（SDG リリース報告書2427） 7
2.6.4.3.3　ビーグル犬に Org 3236＋エチニルエストラジオールを慢性経口投与したとき、及び Org 3236＋エチニルエストラジオールを放出する Silastic 製リングを膣に装着したときの Org 3236の薬物動態（SDG リリース報告書2001） 7
2.6.4.4　分布 8
2.6.4.4.1　ヒト血漿タンパクに対する Org 2969の結合（SDG リリース報告書979） 8
2.6.4.4.2　ヒト女性、雌イヌ、雌ラットの血漿タンパクに対する Org 2969、Org 3236、Org 2969＋EE 及び Org 3236＋EE の結合（SDG リリース報告書2601） 8
2.6.4.4.3　ウサギ及びヒトの子宮筋由来の細胞基質分画のプロゲステロン受容体に対する Org 2969及び Org 2969代謝物の結合（SDG リリース報告書808） 8
2.6.4.4.4　ヒト性ホルモン結合グロブリンに対する Org 2969及び Org 2969代謝物の親和性（SDG リリース報告書840） 9
2.6.4.4.5　雌ラットに[^{3}H]-Org 2969を経口投与したときの放射能の組織分布及び排泄（SDG リリース報告書722） 9
2.6.4.4.6　[^{3}H]-Org 2969を雌イヌに経口投与したときの放射能の血中濃度、組織分布及び排泄（SDG リリース報告書717） 10
2.6.4.4.7　雌ラットに[16-^{3}H]-Org 2969を静脈内投与したときの全身オートラジオグラフィー（SDG リリース報告書1017） 11
2.6.4.4.8　授乳ラットの乳汁中への Org 2969及び／又は Org 2969代謝物の移行（SDG リリース報告書952） 11
2.6.4.4.9　授乳ラットの乳汁中への Org 3236及び／又は Org 3236代謝物の移行（SDG リリース報告書2104） 11

2.6.4.5　代謝 12
2.6.4.5.1　雌 Wistar ラットに[^{3}H]-Org 3236を単回経口投与又は単回皮下投与、あるいは[^{3}H]-Org 2969を単回経口した ADME 試験（SDG リリース報告書4562） 12
2.6.4.5.2　雌ビーグル犬に[^{3}H]-Org 3236を単回経口投与又は単回皮下投与、あるいは[^{3}H]-Org 2969を単回経口投与した ADME 試験（SDG リリース報告書4563） 13
2.6.4.5.3　[^{3}H]-Org 2969をラット肝のポストミトコンドリア画分と共に in vitro インキュベーションしたときの代謝物の同定（SDG リリース報告書858） 14
2.6.4.5.4　[^{3}H]-Org 3236をラット肝のポストミトコンドリア画分と共に in vitro インキュベーションしたときの代謝物の同定（SDG リリース報告書1953） 14
2.6.4.5.5　[^{3}H]-Org 2969をウサギ肝のポストミトコンドリア画分と共に in vitro インキュベーションしたときの代謝物の同定（SDG リリース報告書1050） 14
2.6.4.5.6　新規合成プロゲストゲン Org 2969のヒト肝臓による代謝（in vitro）（SDG リリース報告書851） 15
2.6.4.5.7　[^{3}H]-Org 3236及び[^{3}H]-Org 2969の雌のラット、ウサギ、イヌ及びヒト女性の肝ミクロソームによる代謝（in vitro）（SDG リリース報告書4597） 15
2.6.4.5.8　ヒト及びイヌにおける^{3}H Org 2969の生体内分解パターン（in vivo）（SDG リリース報告書1037） 17
2.6.4.6　排泄 17
2.6.4.6.1　ラットに[^{3}H]-Org 2969を静脈内投与した時の Org 2969及び Org 2969代謝物の胆汁排泄及び腸肝循環（SDG リリース報告書1561） 17
2.6.4.7　薬物動態学的薬物相互作用 18
2.6.4.7.1　フェノバルビタールナトリウムの前投与が、雌ラット肝のポストミトコンドリア画分による Org 2969の生体内分解速度に及ぼす影響（in vitro）（SDG リリース報告書812） 18
2.6.4.7.2　フェノバルビタールナトリウムの前投与が、雌ラット肝のポストミトコンドリア画分による Org 3236の生体内分解速度に及ぼす影響（in vitro）（SDG リリース報告書1905） 18
2.6.4.7.3　雌ビーグル犬にデソゲストレル、デソゲストレル＋EE、3-ケト-デソゲストレル、3-ケト-デソゲストレル＋EE、及びレボノルゲストレル＋EE を経口投与したときの定常状態における3-ケト-デソゲストレルとレボノルゲストレルの薬物動態プロファイル（SDG リリース報告書2678） 19
2.6.4.8　その他の薬物動態試験 20
2.6.4.9　考察及び結論 20
2.6.4.10　図表 20

表一覧

頁

表 2.6.4-1　Org 2969及びOrg 2969の代謝物のプロゲステロン受容体に対する結合（in vitro）.....8
表 2.6.4-2　ヒト性ホルモン結合グロブリンに対するOrg 2969及びOrg 2969代謝物の結合（in vitro）.....9
表 2.6.4-3　ラットに[³H]-Org 2969を5 µg 単回経口投与したときの胆汁、肝臓及びその他の臓器や組織中の放射能.....10
表 2.6.4-4　ラットに[³H]-Org 2969を5 µg 単回経口投与したときの放射能の累積回収率.....10
表 2.6.4-5　イヌに[³H]-Org 2969を50 µg 単回経口投与したときの胆汁、肝臓及びその他の臓器と組織中の放射能.....10
表 2.6.4-6　イヌに[³H]-Org 2969を50 µg 単回経口投与したときの尿中及び糞中の放射能の累積回収率.....10
表 2.6.4-7　ラットに[³H]-Org 3236又は[³H]-Org 2969を投与したときの放射能の排泄.....12
表 2.6.4-8　イヌに[³H]-Org 3236又は[³H]-Org 2969を投与したときの放射能の排泄.....13
表 2.6.4-9　フェノバルビタールナトリウムを前投与したラット由来の肝細胞内分画におけるOrg 2969の生体内分解（in vitro）.....18
表 2.6.4-10　フェノバルビタールナトリウムを前投与したラット由来の肝細胞内分画におけるOrg 3236の生体内分解（in vitro）.....19
表 2.6.4-11　イヌにOrg 2969、Org 3236、レボノルゲストレル及びこれらとEEの配合を3週間経口投与したときのOrg 3236とレボノルゲストレルの薬物動態パラメータ.....19

図一覧

頁

図 2.6.4-1　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.....6
図 2.6.4-2　ラットにおける Org 3236及び Org 2969の代謝経路.....12
図 2.6.4-3　イヌにおける Org 3236及び Org 2969の代謝経路.....13
図 2.6.4-4　ウサギ肝のポストミトコンドリア画分中の Org 2969の推定代謝経路.....15
図 2.6.4-5　ミクロソーム中の[^{3}H]-Org 3236及び[^{3}H]-Org 2969の代謝（in vitro）.....16
図 2.6.4-6　Org 2969の生体内分解経路をイヌとヒトで比較した図.....17

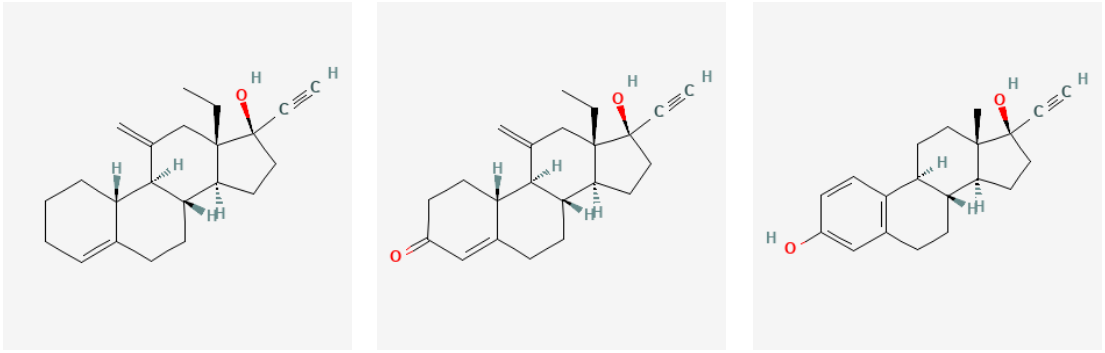
略号及び用語の定義

略号	用語の定義
AUC	Area under the concentration-time curve（濃度-時間曲線下面積）
C_{max}	Maximum concentration（最高濃度）
C_{ss}	Steady-state concentration（定常状態の濃度）
CTD	Common technical document（コモン・テクニカル・ドキュメント）
CYP	Cytochrome P450（チトクロームP450）
EE	Ethinylestradiol（エチニルエストラジオール）
HPLC	High performance liquid chromatography（高速液体クロマトグラフィー）
LSC	Liquid scintillation counting（液体シンチレーションカウンティング）
MS	Mass-spectrometry（質量分析）
NADPH	Reduced nicotinamide adenine dinucleotide phosphate（還元型ニコチンアミドアデニンジヌクレオチドリン酸）
NMR	Nuclear magnetic resonance（核磁気共鳴法）
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］）
RIA	Radioimmune assay（放射免疫アッセイ）
SHBG	Sex hormone binding globulin（性ホルモン結合グロブリン）
$t_{1/2}$	Half-life（半減期）
t_{max}	Time to reach maximum concentration（最高濃度到達時間）
V_d	Apparent volume of distribution（見かけの分布容積）

2.6.4　薬物動態試験の概要文

2.6.4.1　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 2.6.4-1*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 (Org 3236)**　　**エチニルエストラジオール**

図 2.6.4-1　　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物動態試験成績（吸収、分布、代謝、排泄）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の吸収、タンパク結合、分布、生体内分解及び排泄、並びに EE、及びチトクローム P450（CYP）誘導薬であるフェノバルビタールナトリウムとの間で相互作用が生じる可能性を評価するために行われた種々の *in vitro* 試験及び *in vivo* 試験から得た主な結果を要約する。Org 3236は Org 2969の活性代謝物であり、Org 2969投与後に急速に濃度が上昇するため、Org 3236の測定値は親化合物を単回投与したときの吸収率の適切な指標であり、さらに定常状態での体内分布を示す指標と考えられる。以下の報告で記述される薬物動態パラメータは、最高濃度（C_{max}）及び最高濃度到達時間（t_{max}）、濃度-時間曲線下面積（AUC）、定常状態での濃度（C_{ss}）、見かけの分布容積（V_d）及び消失半減期（$t_{1/2}$）などであるが、これらに限らない。

[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

2.6.4.2　　分析法

分析法に関する別の報告書は作成されなかった。19■～19■年代に行われた薬物動態試験は当時の技術によって行われており、ほとんどの試験で放射標識（トリチウム標識）した化合物が使用され、放射能は液体シンチレーションカウンティング（LSC）で分析されている。代謝物はクロマトグラフィー（高速液体クロマトグラフィー［HPLC］、ガスクロマトグラフィー、薄層クロマトグラフィー）で単離され、単離した代謝物は核磁気共鳴法（NMR）と質量分析（MS）で同定された。一部の試験では、測定対象成分（主に Org 3236及び／又は EE）の濃度は、放射免疫アッセイ（RIA）で測定された。

2.6.4.3　　吸収

2.6.4.3.1　　雌 Wistar ラットに Org 2969又は Org 2969＋エチニルエストラジオールを経口投与したときの Org 3236の薬物動態（SDG リリース報告書2411）

本試験では、雌 Wistar ラット（200～220 g、各群54匹）に Org 2969（0.504 mg/kg/day）又は Org 2969＋EE（0.532＋0.213 mg/kg/day）を7日間経口投与し、血漿中 Org 3236濃度を測定した。分析には RIA 法を使用した。Org 2969又は Org 2969＋EE を投与したとき、C_{ss} はそれぞれ0.62 pmol/mL と0.73 pmol/mL、定常状態の AUC は14.9 pmol/mL/h と17.6 pmol/mL/h、又は投与量1 µmol で正規化すると43.4 pmol/mL/h と54.3 pmol/mL/h、終末相の Org 3236の $t_{1/2}$は5.9時間と6.1時間であった。

2.6.4.3.2　　雌ビーグル犬に Org 3236を静脈内投与したときの Org 3236の薬物動態（SDG リリース報告書2427）

雌ビーグル犬（8.6～12.5 kg、各群4匹）に Org 3236を静脈内投与し、血漿中 Org 3236濃度を測定した。Org 3236（77 µg 又は112 µg）は伏在静脈に注射し、血中 Org 3236濃度は RIA 法で測定した。77 µg 又は112 µg を投与したとき、用量で正規化した AUC はそれぞれ174.4 ± 62.65と180.62 ± 20.72であり、この用量範囲では動態は線形であることが示された。平均分布 $t_{1/2}$と消失 $t_{1/2}$はそれぞれ0.18 ± 0.05時間と2.2 ± 0.8時間であり、V_d の中央値と総 V_d はそれぞれ3.3 ± 1.0 L と11.5 ± 5.1 L であった。

2.6.4.3.3　　ビーグル犬に Org 3236＋エチニルエストラジオールを慢性経口投与したとき、及び Org 3236＋エチニルエストラジオールを放出する Silastic 製リングを膣に装着したときの Org 3236の薬物動態（SDG リリース報告書2001）

本試験ではビーグル犬（9.1～12.2 kg、各群3匹）に Org 3236＋EE（150＋30 µg/day を21日間）を経口投与したときの血漿中 Org 3236濃度と、Org 3236＋EE（165＋19 µg/day 又は440＋54 µg/day を21日間）を放出する膣リング1個又は3個を挿入したときの血漿中 Org 3236濃度を比較した。血中 Org 3236濃度は RIA 法で測定した。経口投与後の Org 3236の C_{max} は13～40 pmol/mL、t_{max} は0.5～1.5時間であった。消失 $t_{1/2}$は2.3±0.1時間と短いため、初日の投与後に定常状態に到達した。1個又は3個の膣リングを挿入してから3日後の血中 Org 3236濃度はそれぞれ5 pmol/mL と14 pmol/mL で

あり、21日後は3 pmol/L と6 pmol/L に低下した。

2.6.4.4　分布

2.6.4.4.1　ヒト血漿タンパクに対する Org 2969の結合（SDG リリース報告書979）

Org 2969のヒトタンパク質結合は、健康男性由来のヒト血漿タンパクを使用した *in vitro* 試験で評価した。血漿と10 µg/mL の Org 2969及び[^{3}H]-Org 2969（50～180 nCi）を混合し、0.05 M リン酸緩衝液（pH 7）を使用して37°C で平衡透析を行った。Org 2969は0.0027～20 µg/mL の濃度範囲でヒト血中タンパクに99%結合した。血漿を希釈すると非特異的な結合は80%に低下したが、0.0027～0.5 µg/mL の濃度では結合の程度と薬物濃度の間に関連はなかった。

2.6.4.4.2　ヒト女性、雌イヌ、雌ラットの血漿タンパクに対する Org 2969、Org 3236、Org 2969＋EE 及び Org 3236＋EE の結合（SDG リリース報告書2601）

雌 Wistar ラット（15匹）、ビーグル犬（4匹）及び健康女性49例由来の血漿を使用して、Org 2969と Org 3236のタンパク結合を評価した。平衡透析で結合率を測定し、ゲルろ過で血漿タンパク結合分画と結合力を推定し、透析技術で EE（0～1000 pg/mL）が Org 2969（500～5000 pg/mL）及び Org 3236（500～5000 pg/mL）のタンパク結合に及ぼす影響を検討した。試験の結果、Org 2969の血漿タンパク結合率は試験に使用したいずれの動物種でも約99.8%と高く、Org 3236の血漿タンパク結合率（女性の血漿で約98.4%、動物の血漿で約97.3%）よりもかなり高かった。試験に使用した濃度範囲では、Org 2969と Org 3236のタンパク結合と濃度の間には関連がなかった。EE を追加しても Org 2969と Org 3236のタンパク結合に影響はなかった。

2.6.4.4.3　ウサギ及びヒトの子宮筋由来の細胞基質分画のプロゲステロン受容体に対する Org 2969及び Org 2969代謝物の結合（SDG リリース報告書808）

本試験の目的は、ウサギ及びヒトの子宮筋由来の細胞基質分画のプロゲステロン受容体に対する Org 2969及び Org 2969代謝物の結合を評価することであった。細胞基質分画は、卵巣を摘出してエストラジオールで初回刺激した Dutch ウサギ（1 kg、6匹）の子宮筋、及び子宮を摘出したドナー（月経から5日後）の子宮筋から調製した。分画を15 nM の[7-^{3}H]-Org 2058（プロゲステロン受容体のリガンド、0.045 µCi）、及び種々の濃度（モル比1：2：4）の非標識被験物質と共に1.5時間にわたり4°C 又は30°C でインキュベーションした。濃度範囲は最初に結合したトリチウム標識リガンドの残りの結合の50%であった。結果を*表 2.6.4-1*に要約する。

表 2.6.4-1　Org 2969 及び Org 2969 の代謝物のプロゲステロン受容体に対する結合（in vitro）

Test item	Relative affinity （compared to 100% of Org 2058）			
	Rabbit myometrium		Human myometrium	
	4 °C	30 °C	4 °C	30 °C
Progesterone	32	23	18	8
d-norgestrel	141	101	113	120

Norethisterone	50	–	42	–
Org 2969	5	–	2	–
Org 3236	111	170	113	280
3-keto-5α-H-Org 2969	31	–	9	–
3β-OH-Org 2969	40	–	13	–
3α-OH-Org 2969	5	–	5	–
3β-OH-5α-H-Org 2969	2.5	–	1.0	–
3α-OH-5α-H-Org 2969	0.3	–	0.2	–

Note: relative standard deviations ranged from 8 to 20%.

試験の結果、Org 2969の3-ケト-代謝物である Org 3236は結合親和性が最も高く、Org 3236は Org 2969の活性代謝物であることが示された。

2.6.4.4.4　ヒト性ホルモン結合グロブリンに対する Org 2969及び Org 2969代謝物の親和性（SDG リリース報告書840）

本試験の目的は、トリチウム標識したテストステロンを標識リガンド、d-ノルゲストレルを基準化合物として、ヒト性ホルモン結合グロブリン（SHBG）に対する Org 2969及び Org 2969代謝物の相対結合親和性を評価することであった。非標識テストステロン又は被験物質を、希釈した血漿 SHBG と[^{3}H]-テストステロン混合液と共に37°C で15分間インキュベーションし、その後4°C 又は37°C で15分間インキュベーションした。ヒト SHBG から置換した[^{3}H]-テストステロンの割合を算出し、被験化合物の結合親和性をテストステロンと比較した（*表 2.6.4-2*）。

表 2.6.4-2　ヒト性ホルモン結合グロブリンに対する Org 2969 及び Org 2969 代謝物の結合（in vitro）

Test item	**Relative binding (compared to 100% of testosterone), %**	
	4 °C	**37 °C**
d-norgestrel	60 (50–72)	68 (55–83)
Org 2969	0.5 (0.4–0.6)	0.8 (0.5–1.2)
Org 3236	19 (16–23)	27 (24–30)
3-keto-5α-H-Org 2969	57*	–
3β-OH-Org 2969	9.1 (5.8–14.3)	–
3α-OH-Org 2969	5.7 (3.6–9.0)	–
3β-OH-5α-H-Org 2969	11 (9–12)	–
3α-OH-5α-H-Org 2969	21 (13–32)	–

Note: data shown as the mean and 95% confidence interval; * – no confidence interval could be calculated.

試験の結果、Org 2969の3-ケト-代謝物である Org 3236は、ヒト SHBG に対して最も高い結合親和性を示した。

2.6.4.4.5　雌ラットに[^{3}H]-Org 2969を経口投与したときの放射能の組織分布及び排泄（SDG リリース報告書722）

雌 Cpb:WU ラット（176～200 g、6匹）に5 µg/day の非標識 Org 2969を5日間投与して定常状態を達成した後、[^{3}H]- Org 2969（21.78 µCi）を5 µg 経口投与し、Org 2969の組織分布及び排泄を評価した。ラットは最終投与1日後、3日後又は6日後に安楽死させ（各時点で2匹）、血液、臓器、組

織、尿及び糞中の放射能を LSC で測定した（*表 2.6.4-3*及び*表 2.6.4-4*）。

表 2.6.4-3　　ラットに[³H]-Org 2969 を 5 µg 単回経口投与したときの胆汁、肝臓及びその他の臓器や組織中の放射能

Material	Day 1	Day 3	Day 6
Bile	0.008, 0.006	0.01, 0.01	0.007, 0.007
Liver	0.18, 0.27	0.04, 0.06	0.01, 0.02
Other	0.007–0.07	0.005–0.03	0.001–0.01

Note: data shown as mean % of given dose per 1 mL or 1 g.

表 2.6.4-4　　ラットに[³H]-Org 2969 を 5 µg 単回経口投与したときの放射能の累積回収率

Material	Day 1	Day 3	Day 6
Urine	12.3	–	14.7
Feces	–	67.4	72.2
Expired air	0.001	–	–

Note: data shown as mean % of given dose.

標識化合物を投与した翌日に、非常に少量の放射性物質が血液、臓器及び組織中で検出され、3日後及び6日後には微量が検出された。放射能の排泄は迅速で、試験終了までの糞及び尿からの回収率はそれぞれ72.2%と14.7%であった。

2.6.4.4.6　[³H]-Org 2969を雌イヌに経口投与したときの放射能の血中濃度、組織分布及び排泄（SDG リリース報告書717）

[³H]-Org 2969の薬物動態を雌のビーグル犬（8～9 kg）3匹で評価した。イヌに非標識 Org 2969 50 µg を5日間連日投与し、定常状態を達成した。翌日、イヌに[³H]-Org 2969（47 µCi）を50 µg 投与し、LSC で分析した。1匹は次の日に安楽死させ、他のイヌには非標識 Org 2969 50 µg/day をさらに3日間又は6日間投与した。投与量1 L あたりの平均血中放射能は[³H]-Org 2969の投与30分後、1時間後、24時間、48時間後に、それぞれ4.0%、5.4%、0.7%、0.4%であった。詳細は*表 2.6.4-5*及び*表 2.6.4-6*を参照のこと。

表 2.6.4-5　　イヌに[³H]-Org 2969 を 50 µg 単回経口投与したときの胆汁、肝臓及びその他の臓器と組織中の放射能

Material	Day 1	Day 3	Day 6
Bile	0.32	0.014	0.010
Liver	0.01	0.005	0.002
Other	0.0003–0.0018	0.0002–0.0010	0.0001–0.0006

Note: data shown as mean % of given dose per 1 mL or 1 g.

表 2.6.4-6　　イヌに[³H]-Org 2969 を 50 µg 単回経口投与したときの尿中及び糞中の放射能の累積回収率

Material	Day 1	Day 3	Day 6
Urine	21.8	24.5	28.7
Feces	36.3	52.1	59.3

Note: data shown as mean % of given dose.

試験の結果が示すように、Org 2969及び Org 2969代謝物は雌イヌの体内から容易に除去された。

2.6.4.4.7　雌ラットに[16-^{3}H]-Org 2969を静脈内投与したときの全身オートラジオグラフィー（SDG リリース報告書1017）

雌 Cpb:WU ラット（146 g、7匹）を使用して全身オートラジオグラフィー試験を行った。各ラットに[^{3}H]-Org 2969を52.7 µg（1.95 mCi）静脈内注射し、投与3分後、60分後、2.5時間後、6時間後、1日後、4日後又は14日後に安楽死させた。各時点で放射能分布を測定し、尿及び糞はそれぞれ24時間間隔で蓄積して採取し、排泄された放射能を LSC で測定した。

放射能は投与3分後には全身に広く分布した。最高量の放射能は肺、心筋、肝臓、副腎及び舌、中程度の量は甲状腺、腎臓及び胃壁で検出された。投与1時間後、2.5時間後及び6時間後には、高量の放射能が腸の内容物で検出され、Org 2969及び／又は Org 2969代謝物が迅速に胆汁排泄されることが示された。投与60分後には中程度の量の放射能が肝臓、少量の放射能が脳、脊髄、下垂体及び松果体でみられた。投与4日後までの放射能の合計排泄率は、糞が71～93%、尿が13%であった（2匹）。投与4日後と14日後には放射能は検出されなかった。したがって、[^{3}H]-Org 2969を静脈内投与したとき、放射能は迅速に幅広く分布し、その後、主に胆汁排泄で急速に消失し、放射能が保持される徴候はなかった。

2.6.4.4.8　授乳ラットの乳汁中への Org 2969及び／又は Org 2969代謝物の移行（SDG リリース報告書952）

本試験では、授乳 Wistar ラット（各群3匹）に非標識 Org 2969（2 µg/kg/day 又は2 mg/kg/day）を分娩3日後から3日間経口投与した。5日目に母ラットと仔を引き離し、同じ用量の非標識 Org 2969と[^{3}H]-Org 2969（68.0 µCi/kg 又は1240 µCi/kg）を投与した。5時間後に母ラットを仔のもとに戻し、仔に30分間吸乳させて安楽死させた。授乳による Org 2969及び／又は Org 2969代謝物の排泄は、仔の胃内容物と全身で放射能を LSC により測定してモニタリングした。授乳ラットに Org 2969を経口投与したとき、乳汁に移行した Org 2969及び／又は Org 2969代謝物は少量のみ（0.3%未満）であった。

2.6.4.4.9　授乳ラットの乳汁中への Org 3236及び／又は Org 3236代謝物の移行（SDG リリース報告書2104）

本試験では、授乳 Wistar ラット3匹に非標識 Org 3236（2 µg/kg/day）を分娩4日後（2匹）又は3日後（1匹）から2日間経口投与した。投与開始から2日後に母ラットと仔を引き離し、同じ用量の非標識 Org 3236と[^{3}H]-Org 3236（52.2 µCi/kg）を投与した。5時間後に母ラットを仔のもとに戻し、仔に30分間吸乳させて安楽死させた。授乳による Org 3236及び／又は Org 3236代謝物の排泄は、仔の胃内容物と全身で放射能を LSC により測定してモニタリングした。授乳ラットに Org 3236を経口投与したとき、乳汁に移行した Org 3236及び／又は Org 3236代謝物はごく少量のみ（0.03%未

満）であった。

2.6.4.5　代謝

2.6.4.5.1　雌 Wistar ラットに[^{3}H]-Org 3236を単回経口投与又は単回皮下投与、あるいは[^{3}H]-Org 2969を単回経口した ADME 試験（SDG リリース報告書4562）

本試験の目的は、雌 Wistar ラット（各群3匹）を使用して Org 3236又は Org 2969及び代謝物の尿中排泄及び糞中排泄の程度を測定すること、並びに代謝プロファイルを決定することであった。排泄試験では、[^{3}H]-Org 3236を52 µg/kg（20.5 MBq/kg）皮下投与又は経口投与する、あるいは[^{3}H]-Org 2969を56 µg/kg（18.1 MBq/kg）投与し、代謝プロファイリングでは[^{3}H]-Org 3236を104 µg/kg（19.5 MBq/kg）又は[^{3}H]-Org 2969を106 µg/kg（14.9 MBq/kg）投与した。尿及び糞は、被験物質投与168時間後まで24時間間隔で蓄積して採取した。放射能は LSC、代謝物は HPLC で分析し、単離した代謝物は NMR 及び MS で同定した。

投与後48時間以内に用量の大半（83%超）が回収され、ほとんどの放射能は糞に排泄された（*表 2.6.4-7*）。

表 2.6.4-7　ラットに[^{3}H]-Org 3236 又は[^{3}H]-Org 2969 を投与したときの放射能の排泄

Dose group	Urine, %	Feces, %	Total, %
[^{3}H]-Org 3236, oral	11.6 ± 1.1	80.8 ± 0.8	92.4 ± 1.5
[^{3}H]-Org 3236, subcutaneous	11.8 ± 3.0	79.5 ± 2.2	91.3 ± 0.9
[^{3}H]-Org 2969, oral	15.6 ± 3.9	74.7 ± 1.4	90.3 ± 3.5

代謝プロファイリングにより、以下の生体内分解経路が明らかになった（*図 2.6.4-2*）。

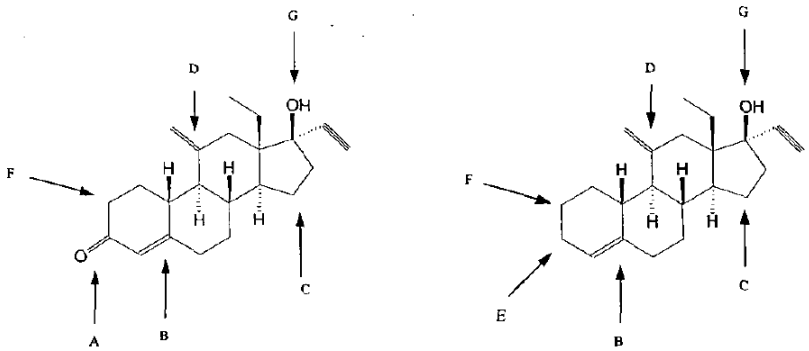


図 2.6.4-2　ラットにおける Org 3236 及び Org 2969 の代謝経路

Note: A – reduction of the 3-keto moiety to a 3α or 3β hydroxy substituent, followed by sulphation; B – reduction of the Δ^4 double bond to a 5α or 5β-H substituent; C – 15α-hydroxylation, followed by glucuronidation; D – epoxidation of the 11-methylene moiety; E – formation of a 3α or 3β hydroxy substituent, followed by sulphation or the formation of a 3-keto moiety; F – 2α-hydroxylation; G – sulphation of the 17β-OH substituent.

このように Org 2969の生体内分解では、Δ^4二重結合の5α 又は5β-H 置換基への還元；15α-水酸化

の後グルクロン酸抱合；11-メチレン部分のエポキシ化；3α 又は3β ヒドロキシ置換基の形成、その後、硫酸化又は3-ケト部分の形成；2α－水酸化；及び17β-OH 置換基の硫酸化が含まれる。糞中の代謝プロファイルにはOrg 3236は含まれない。ラットに[^{3}H]-Org 2969を単回経口投与したとき、糞中の親化合物は放射能の5%未満であった。

2.6.4.5.2　雌ビーグル犬に[^{3}H]-Org 3236を単回経口投与又は単回皮下投与、あるいは[^{3}H]-Org 2969を単回経口投与した ADME 試験（SDG リリース報告書4563）

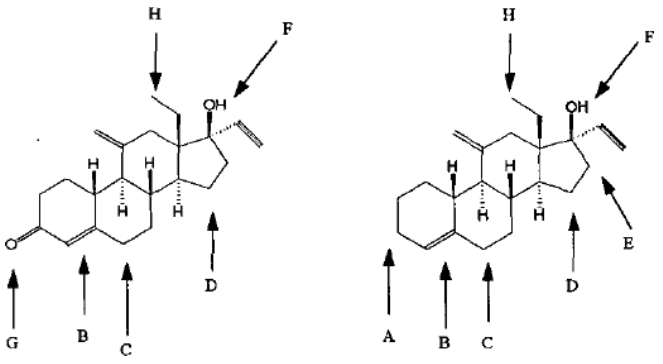
本試験の目的は、雌ビーグル犬（各群3匹）を使用して Org 3236又は Org 2969及び代謝物の尿中排泄及び糞中排泄の程度を測定すること、並びに代謝プロファイルを決定することであった。排泄試験では、[^{3}H]-Org 3236を52 µg/kg（1.1 MBq/kg）経口投与、[^{3}H]-Org 3236を62 µg/kg（1.3 MBq/kg）皮下投与、[^{3}H]-Org 2969を67 µg/kg（1.2 MBq/kg）投与し、代謝プロファイリングでは[^{3}H]-Org 3236を10 mg/kg（2.3 MBq/kg）又は[^{3}H]- Org 2969を9.6 mg/kg（2.3 MBq/kg）経口投与した。血漿サンプルは投与0.5時間後、1時間後、2時間後、4時間後及び6時間後に採取した。尿及び糞は被験物質投与168時間後まで24時間間隔で蓄積して採取した。放射能は LSC、代謝物は HPLC で分析し、単離した代謝物は NMR 及び MS で同定した。

投与後72時間以内に用量の大半（73%超）が回収され、ほとんどの放射能は糞に排泄された（*表 2.6.4-8*）。

表 2.6.4-8　イヌに[^{3}H]-Org 3236 又は[^{3}H]-Org 2969 を投与したときの放射能の排泄

Dose group	Urine, %	Feces, %	Total, %
[^{3}H]-Org 3236, oral	18.5 ± 2.2	68.3 ± 3.2	86.7 ± 3.2
[^{3}H]-Org 3236, subcutaneous	19.5 ± 2.5	67.9 ± 2.2	87.3 ± 1.7
[^{3}H]-Org 2969, oral	20.9 ± 2.0	65.5 ± 2.8	86.4 ± 3.3

代謝プロファイリングにより、以下の生体内分解経路が明らかになった（*図 2.6.4-3*）。



Org 3236　　**Org 2969**

図 2.6.4-3　イヌにおける Org 3236 及び Org 2969 の代謝経路

Note: A – reduction of the 3-keto moiety to a 3α or 3β hydroxy substituent, followed by sulphation; B – reduction of the Δ^4 double bond to a 5α or 5β-H substituent; C – 6α-hydroxylation; D – 15α-hydroxylation; E – 16-hydroxylation; F – D-homo-annulation to a 17A-keto-D-homo metabolite; G – reduction of the 3-keto moiety to a 3α or 3β hydroxy substituent; H – hydroxylation of the ethyl substituent at C13.

このように、Org 2969の生体内分解には、3-ケト部分の3α 又は3β のヒドロキシ置換基への還元；Δ^4二重結合の5α 又は5β-H 置換基への還元；6α-水酸化；15α-水酸化；16-水酸化；D-ホモ-環化反応で17A-ケト-D-ホモ代謝物；C13のエチル置換基の水酸化が含まれる。糞中の代謝プロファイルには Org 3236は含まれない。イヌに[^{3}H]-Org 2969を単回経口投与したとき、糞中の親化合物は放射能の6%未満であった。

2.6.4.5.3　[^{3}H]-Org 2969をラット肝のポストミトコンドリア画分と共に in vitro インキュベーションしたときの代謝物の同定（SDG リリース報告書858）

本試験では、還元型ニコチンアミドアデニンジヌクレオチドリン酸（NADPH）再生系の存在下で、[^{3}H]-Org 2969を雌 Cpb:WU ラット由来の肝ポストミトコンドリア画分と共に *in vitro* インキュベーションをして代謝を評価した。代謝物は薄層クロマトグラフィーで同定した。30分間のインキュベーション後、Org 2969の主要代謝物（放射能の20%）は、Org 2969の3α-OH-5α-H-誘導体、次に2α-OH-3-ケト-Org 2969（8%）、3-ケト-5ξ-H-Org 2969（6%）、3-ケト-Org 2969（Org 3236［5%］）、及び3α-OH-Org 2969と3β-OH-Org 2969（4%）と同定された。Org 2969未変化体は残りの放射能の16%であった。

2.6.4.5.4　[^{3}H]-Org 3236をラット肝のポストミトコンドリア画分と共に in vitro インキュベーションしたときの代謝物の同定（SDG リリース報告書1953）

本試験では NADPH 再生系の存在下で、[^{3}H]-Org 3236を雌ラット由来の肝ミクロソーム画分と共に *in vitro* インキュベーションをして代謝を評価した。代謝物は薄層クロマトグラフィー、NMR 及び MS で同定した。Org 3236の主要代謝物は Org 3236の3α-OH-5α-H-誘導体と同定され、その他に3ξ-OH-代謝物（4,5二重結合はインタクト）が同定された。また、3ξ-OH- 5ξ-H-代謝物及び2α-OH-代謝物の存在も示された。

2.6.4.5.5　[^{3}H]-Org 2969をウサギ肝のポストミトコンドリア画分と共に in vitro インキュベーションしたときの代謝物の同定（SDG リリース報告書1050）

本試験では、NADPH 再生系の存在下で[^{3}H]-Org 2969を雌 Dutch belted ウサギ由来の肝ミクロソーム画分と共に *in vitro* インキュベーションをして代謝を評価した。代謝物は薄層クロマトグラフィーで同定した。60分間インキュベーションしたときの Org 2969の主要代謝物は Org 3236（放射能の7.6%）と同定された。Org 2969未変化体は残りの放射能の62.2%を占め、その他の残りは9～12種類の主に水酸化代謝物であった（

図 2.6.4-4）。

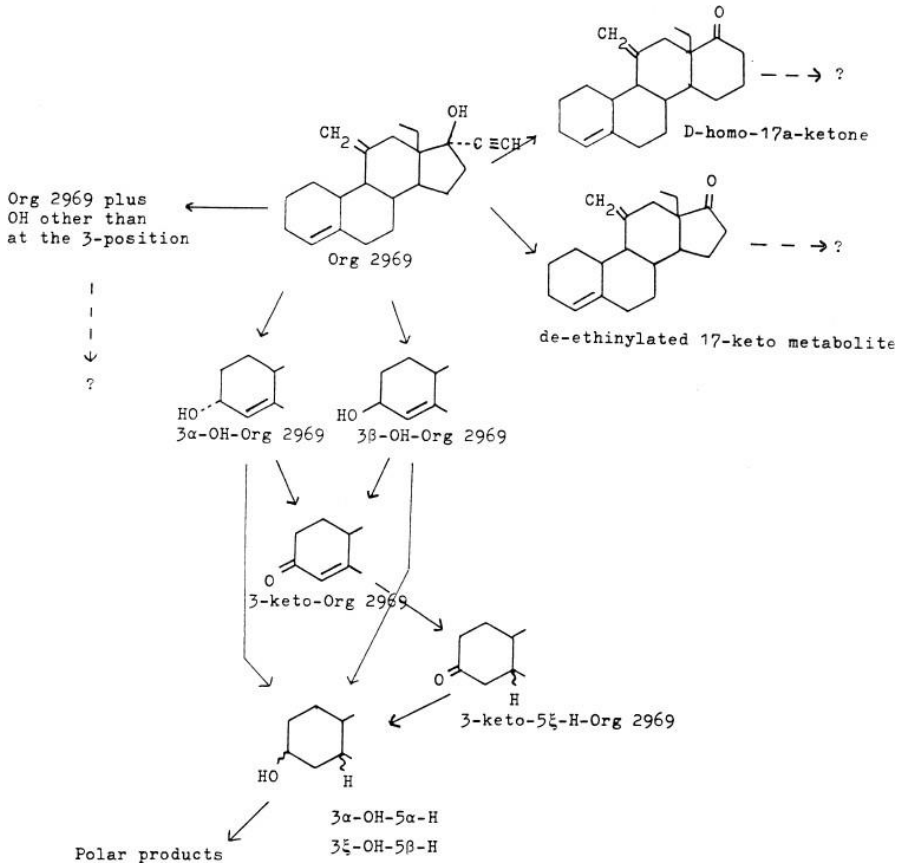


図 2.6.4-4　　ウサギ肝のポストミトコンドリア画分中の Org 2969 の推定代謝経路

2.6.4.5.6　　新規合成プロゲストゲン Org 2969のヒト肝臓による代謝（in vitro）（SDG リリース報告書851）

本試験では、NADPH 再生系の存在下で [^{3}H]-Org 2969をヒト女性ドナー（43歳）由来の肝ポストミトコンドリア画分と共に *in vitro* インキュベーションをして代謝を評価した。代謝物は薄層クロマトグラフィーと MS で同定した。3分間、10分間及び30分間インキュベーションをしたときの親化合物未変化体は、それぞれ93%、77%及び57%であった。同定された代謝物は Org 3236、3α-OH-、3β-OH-、3α- OH-5α-H-及び3-ケト-5α-H-Org 2969であった。

2.6.4.5.7　　[^{3}H]-Org 3236及び[^{3}H]-Org 2969の雌のラット、ウサギ、イヌ及びヒト女性の肝ミクロソームによる代謝（in vitro）（SDG リリース報告書4597）

本試験では、ラット、ウサギ、イヌ及びヒトの肝ミクロソームにおける Org 2969及び Org 3236 の *in vitro* 代謝データを得た。ラット、ウサギ、イヌ及びヒトの肝ミクロソーム（0.25 nmol CYP/mL）を[^{3}H]-Org 3236 10 nmol/mL（27.7 kBq/mL）又は[^{3}H]-Org 2969 10 nmol/mL（31.5 kBq/mL）と共にインキュベーションをした。インキュベーションは37°C で、95% O_2と5% CO_2の環境下で2回行った。5分後、10分後、20分後、30分後、45分後及び60分後に冷凍でインキュベーションを停止した。

インキュベーションサンプル中の放射能プロファイルを HPLC で分析した。NADPH の非存在下でのインキュベーション、及び[^{14}C]-テストステロンとのインキュベーションをそれぞれ非-NADPH-依存反応の対照及び酵素活性の対照として使用した。

ラット肝ミクロソームと[^{3}H]-Org 3236、並びにウサギ肝ミクロソームと[^{3}H]-Org 3236及び[^{3}H]-Org 2969を予備的にインキュベーションし、代謝物を単離、同定した。ラット肝ミクロソーム（2.5 nmol CYP/mL）は[^{3}H]-Org 3236 50 nmol/mL（43.8 kBq/mL）と共にインキュベーションし、ウサギ肝ミクロソームは[^{3}H]-Org 3236 50 nmol/mL（43.8 kBq/mL）又は[^{3}H]-Org 2969 50 nmol/mL（35.0 kBq/mL）と共にインキュベーションした。インキュベーションは37°C で、95% O_2と 5% CO_2の環境下下で実施し、3時間後に冷凍で停止した。代謝物は HPLC で単離し、NMR 及び／又は MS 分析で同定した。ラット、ウサギ、イヌ、及びヒトの肝ミクロソームのインキュベーション中に残存していた[^{3}H]-Org 3236及び[^{3}H]-Org 2969の割合を*図 2.6.4-5*に示す。

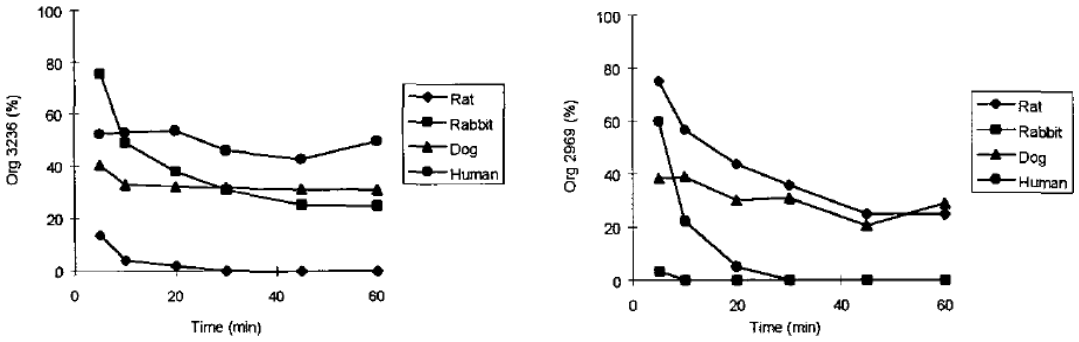


図 2.6.4-5　　ミクロソーム中の[^{3}H]-Org 3236 及び[^{3}H]-Org 2969 の代謝（in vitro）

Org 3236はラット、ウサギ、イヌ及びヒトの肝ミクロソーム中でよく代謝され、60分間のインキュベーション後に未変化体化合物として回収された放射能は最高で49.5%であった。本試験の条件下で Org 3236に対する活性が最も高かったのはラットの肝ミクロソームであり、ウサギとイヌでは中程度、ヒトでは最も低いと考えられた。Org 2969の代謝の程度は比較的高く、未変化体として回収された放射能は最高で28.8%であった。本試験の条件下で Org 2969に対する活性が最も高かったのはウサギの肝ミクロソームであり、ヒト、イヌは中程度、ラットでは最も低いと考えられた。

ラットミクロソーム中の Org 3236の主要代謝物及び Org 2969の主要代謝物は、Org 3236でも Org 2969でも3β-OH-、5α-H-、6α-OH-及び3α-OH-代謝物であった。ウサギミクロソーム中の Org 3236の主要代謝物は6β-OH-13-OH-ethyl-、6β-OH-及び13-OH-ethyl-代謝物であり、Org 2969の主要代謝物は6β-OH-Org 3236及び Org 3236であった。イヌミクロソーム中の Org 3236及び Org 2969の主要代謝物は15α-OH-及び／又は13-OH-ethyl-代謝物で、Org 2969については Org 3236も主要代謝物であった。ヒトミクロソーム中の Org 3236の主要代謝物は6β-OH-13-OH-ethyl-Org 3236、6β-OH-Org 3236及び／又は Org 3236と Org 2969の3β-OH-、5α-H-、6α-OH-代謝物であり、Org 2969の主要代謝物は Org 3236であった。

2.6.4.5.8　ヒト及びイヌにおける^{3}H Org 2969の生体内分解パターン（in vivo）（SDG リリース報告書1037）

本報告書では、Org 2969の体内動態をヒト（33歳の女性）とイヌ（成熟した雌ビーグル犬）の間で比較した。ヒトにはトリチウム標識化合物3.7 mg（75.1 µCi）を経口投与、イヌには10 mg（568.7 µCi）を経口投与し、その後10 mg/day の非標識 Org 2969を3日間経口投与した。4日間の放射能の尿中排泄率は、ヒトのほうがイヌよりも高かった（52% vs 18%）。イヌで検出された修飾 A 環を有する代謝物の多くはヒトでもみられた（*図 2.6.4-6*）。

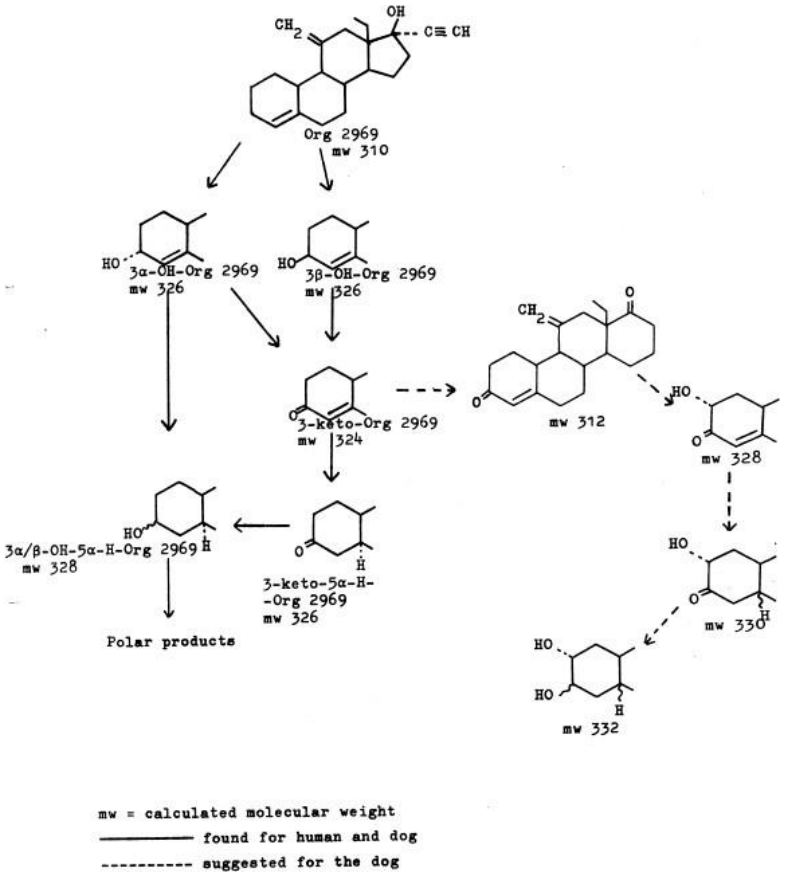


図 2.6.4-6　Org 2969 の生体内分解経路をイヌとヒトで比較した図

2.6.4.6　排泄

2.6.4.6.1　ラットに[^{3}H]-Org 2969を静脈内投与した時の Org 2969及び Org 2969代謝物の胆汁排泄及び腸肝循環（SDG リリース報告書1561）

雌 Cpb:WU ラット（200 g）を使用して別の試験を行い、Org 2969と Org 2969代謝物の胆汁排泄及び腸肝循環を評価した。ラットにネンブタール麻酔下で胆管カニューレを挿入し、試験中はネンブタールを少量投与してラットを麻酔下に置いた。胆汁排泄試験では2匹に[^{3}H]-Org 2969（5.29 mg［217.6 µCi］を含む5 mL の溶液）を静脈内注射し、6.5時間後まで胆汁を分取した。腸肝循環試験ではドナーラットを2匹準備し、上記のように投与して、胆汁を2時間にわたる1分画と

して採取した。放射能測定後、胆管カニューレを挿入したアクセプターラット2匹の十二指腸内に胆汁を1.5時間かけて注入した。アクセプターラットの胆汁を注入開始から8時間後まで分取した。分析は LSC で行った。

投与後45分以内に約25%の放射能が胆汁に排泄され、投与後6.5時間以内に60.8～68.3%が排泄された。[^{3}H]-Org 2969を注射したラットから得た胆汁をアクセプターラットの十二指腸内に投与したとき、投与した胆汁は39～48%の放射能を含んでいた。アクセプターラットの胆汁内には投与後4時間以内で30～36%が排泄されたが、胆汁中の Org 2969未変化体又は Org 3236未変化体は微量であった。この報告書の著者は、Org 2969と Org 3236の胆汁排泄及び腸管循環に大きな重要性はないと結論している。

2.6.4.7　薬物動態学的薬物相互作用

2.6.4.7.1　フェノバルビタールナトリウムの前投与が、雌ラット肝のポストミトコンドリア画分による Org 2969の生体内分解速度に及ぼす影響（in vitro）（SDG リリース報告書812）

本試験の目的は、酵素誘導が Org 2969の代謝に及ぼす影響を評価することであった。雌 Wistar ラット2群（各群4匹）に前投与として10 mg のフェノバルビタールナトリウムを2週間経口投与し、ポストミトコンドリア画分による Org 2969の生体内分解速度に及ぼす影響を *in vitro* で評価した。1群には前投与を行わず対照群とした。*In vitro* の NADPH 再生系存在下で500 µg の Org 2969を添加し、25分間の生体内分解をガスクロマトグラフィーで定量的にモニタリングした。結果を*表 2.6.4-9*に要約する。

表 2.6.4-9　フェノバルビタールナトリウムを前投与したラット由来の肝細胞内分画における Org 2969 の生体内分解（in vitro）

Incubation time, min	No pretreatment		Pretreatment with sodium phenobarbitone	
	Org 2969 remained	Org 3236 measured	Org 3236 remaining	Org 3236 measured
2.5	79	9	32	6
5	55	19	28	12
10	38	22	19	5
15	27	17	20	–
20	18	11	21	–
25	14	9	17	–

Note: data shown as mean %; Org 3236 is for 3-keto-Org 2969 metabolite.

試験の結果が示すように、肝酵素の誘導は Org 2969及び Org 3236の生体内分解速度に大きな影響を及ぼした。

2.6.4.7.2　フェノバルビタールナトリウムの前投与が、雌ラット肝のポストミトコンドリア画分による Org 3236の生体内分解速度に及ぼす影響（in vitro）（SDG リリース報

告書1905）

本試験の目的は、酵素誘導が Org 3236の代謝に及ぼす影響を評価することであった。雌 Cpb:WU ラット（200～250 g、各群4匹）に前投与として10 mg のフェノバルビタールナトリウムを2週間経口投与し、ポストミトコンドリア画分による Org 3236の生体内分解速度に及ぼす影響を *in vitro* で評価した。1群には前投与を行わず対照群とした。*In vitro* の NADPH 再生系存在下で500 µg の Org 3236を添加し、25分間の生体内分解をガスクロマトグラフィーで定量的にモニタリングした。結果を*表 2.6.4-10*に要約する。

表 2.6.4-10　フェノバルビタールナトリウムを前投与したラット由来の肝細胞内分画における Org 3236 の生体内分解（in vitro）

Incubation time, min	No pretreatment	Pretreatment with sodium phenobarbitone
2.5	74	53
5	47	45
10	31	17
15	12	6
20	6	–
25	7	–

Note: data shown as mean %.

試験の結果が示すように、肝酵素誘導により Org 3236の生体内分解速度が増加した。

2.6.4.7.3　雌ビーグル犬にデソゲストレル、デソゲストレル＋EE、3-ケト-デソゲストレル、3-ケト-デソゲストレル＋EE、及びレボノルゲストレル＋EE を経口投与したときの定常状態における3-ケト-デソゲストレルとレボノルゲストレルの薬物動態プロファイル（SDG リリース報告書2678）

本試験の目的は、雌ビーグル犬（9.1～12.2 kg、各群3匹）に Org 2969（521 µg/day）、Org 2969＋EE（625＋125 µg/day 又は521＋125 µg/day）、Org 3236（521 µg/day）、Org 3236＋EE（521＋125 µg/day）及びレボノルゲストレ＋EE（1042＋208 µg/day 又は521＋125 µg/day）を経口投与したときの、Org 3236とレボノルゲストレルの薬物動態プロファイルを評価することであった。被験物質は21日間投与した。血液サンプルを投与前、及び Day 2、3、4、9、15、17、19に採取し、最終日には、投与前、及び投与0.5時間後、1時間後、1.5時間後、2時間後、3時間後、4時間後、6時間後、8時間後、12時間後、24時間後、36時間後及び48時間後に採取した。測定対象成分の血中濃度を RIA 法で測定した。結果を*表 2.6.4-11*に要約する。

表 2.6.4-11　イヌに Org 2969、Org 3236、レボノルゲストレル及びこれらと EE の配合を 3 週間経口投与したときの Org 3236 とレボノルゲストレルの薬物動態パラメータ

Treatment	Dose, µg	AUC, pmol/mL/h	$t_{1/2}$, h
Org 2969 + EE	625 + 125	87 ± 39	7.2 ± 1.9
Org 2969 + EE	521 + 125	93 ± 30	9.5 ± 2.1
Org 2969	521	93 ± 24	9.9 ± 1.3
Org 3236 + EE	521 + 125	125 ± 31	4.5 ± 1.0

Org 3236	521	126 ± 30	5.7 ± 0.3
Levonorgestrel + EE	1042 + 208	117 ± 31	8.6 ± 6.5
Levonorgestrel + EE	521 + 125	98 ± 30	5.7 ± 1.8

Note: EE – ethynyl estradiol; AUC – area under the plasma concentration-time curve; $t_{1/2}$ – elimination half-life; the data shown as the mean ± standard deviation (n = 3).

試験の結果が示すように、EE は Org 2969及び Org 3236の薬物動態に有意な影響を及ぼさず、薬物動態学的相互作用はない。

2.6.4.8　その他の薬物動態試験

その他の薬物動態試験は行われていない。

2.6.4.9　考察及び結論

本報告では、関連のある動物種のラット、ウサギ、イヌ及びヒトにおける Org 2969及び Org 2969の活性代謝物である Org 3236の薬物動態及び生体内分解に関する十分な情報を提供した。Org 2969は予想可能な薬物動態プロファイルを示し、実質的な蓄積はなく、用量-反応曲線は線形であった。Org 2969及び関連化合物の体内動態は他のステロイドと非常によく似ているが、排泄試験では授乳動物の乳汁への移行が比較的少なく、腸肝循環は大きな意味をもたないと示されたことは注目に値する。申請者は関連ガイドラインに従い、多くの前臨床薬物動態試験を行った。これらの試験から、デソゲストレル及び代謝物の薬物動態特性評価に必要なすべてのデータが得られている。

2.6.4.10　図表

関連する表及び図は上記のとおりである。

目次

頁

略号及び用語の定義 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　分析方法およびバリデーションレポート 4
2.6.5.3　薬物動態：単回投与後の吸収 5
2.6.5.4　薬物動態：反復投与後の吸収 6
2.6.5.5　薬物動態：組織分布 7
2.6.5.6　薬物動態：タンパク結合 10
2.6.5.7　薬物動態：妊娠中及び授乳中の動物 13
2.6.5.8　薬物動態：その他の分布試験 14
2.6.5.9　薬物動態：in vivo 代謝 14
2.6.5.10　薬物動態：in vitro 代謝 16
2.6.5.11　薬物動態：可能性のある代謝経路 18
2.6.5.12　薬物動態：薬物代謝酵素の誘導／阻害 21
2.6.5.13　薬物動態：排泄 21
2.6.5.14　胆汁排泄 21
2.6.5.15　薬物動態：薬物相互作用 22
2.6.5.16　その他 24

略号及び用語の定義

略号	用語の定義
AUC	area under curve（曲線下面積）
C_{max}	Maximum concentration（最高濃度）
C_{ss}	Steady-state concentration（定常状態の濃度）
CTD	Common technical document（コモン・テクニカル・ドキュメント）
CYP	Cytochrome P450（チトクロームP450）
EE	Ethinylestradiol（エチニルエストラジオール）
HPLC	High performance liquid chromatography（高速液体クロマトグラフィー）
LSC	Liquid scintillation counting（液体シンチレーションカウンティング）
MS	Mass-spectrometry（質量分析）
NADPH	Reduced nicotinamide adenine dinucleotide phosphate（還元型ニコチンアミドアデニンジヌクレオチドリン酸）
NMR	Nuclear magnetic resonance（核磁気共鳴法）
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］）
RIA	Radioimmune assay（放射免疫アッセイ）
SHBG	Sex hormone binding globulin（性ホルモン結合グロブリン）
$T_{1/2}$	Half-life（半減期）
t_{max}	Time to reach maximum concentration（最高濃度到達時間）
V_d	Apparent volume of distribution（見かけの分布容積）

[Organon] Confidential

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

被験物質：Org 2969, Org 3236

試験の種類	試験系	投与経路	試験施設
Steady-state pharmacokinetics	Female Wistar rats	Oral	Scientific Development Group Organon, Oss, The Netherlands
Single-dose pharmacokinetics	Female Beagle dogs	Intravenous	Scientific Development Group Organon, Oss, The Netherlands
Steady-state pharmacokinetics	Female Beagle dogs	Oral, intravaginal	Scientific Development Group Organon, Oss, The Netherlands
Protein binding	Human plasma proteins	*In vitro* incubation	Scientific Development Group Organon, Oss, The Netherlands
Protein binding	Human, dog, and rat plasma proteins	*In vitro* incubation	Scientific Development Group Organon, Oss, The Netherlands
Protein binding	Cytosol fractions from rabbit and human myometrium	*In vitro* incubation	Scientific Development Group Organon, Oss, The Netherlands
Protein binding	Human sex hormone binding globulin	*In vitro* incubation	Scientific Development Group Organon, Oss, The Netherlands
Tissue distribution and excretion	Female Cpb:WU rats	Oral	Scientific Development Group Organon, Oss, The Netherlands
Tissue distribution and excretion	Female Beagle dogs	Oral	Scientific Development Group Organon, Oss, The Netherlands
Tissue distribution and excretion	Female Cpb:WU rats	Intravenous	Scientific Development Group Organon, Oss, The Netherlands
Excretion in lactating animal	Wistar rats	Oral	Scientific Development Group Organon, Oss, The Netherlands
Excretion in lactating animal	Wistar rats	Oral	Scientific Development Group Organon, Oss, The Netherlands

Metabolism and excretion	Female Wistar rats	Oral, subcutaneous	Scientific Development Group Organon, Oss, The Netherlands
Metabolism and excretion	Female Beagle dogs	Oral, subcutaneous	Scientific Development Group Organon, Oss, The Netherlands
Biotransformation study	Female Cpb:WU rats, subcellular fractions	*In vitro* incubation	Scientific Development Group Organon, Oss, The Netherlands
Biotransformation study	Female Cpb:WU rats, subcellular fractions	*In vitro* incubation	Scientific Development Group Organon, Oss, The Netherlands
Biotransformation study	Female Dutch belted rabbits, subcellular fractions	*In vitro* incubation	Scientific Development Group Organon, Oss, The Netherlands
Biotransformation study	Female human, subcellular fractions	*In vitro* incubation	Scientific Development Group Organon, Oss, The Netherlands
Biotransformation study	Female rat, rabbit, dog, and human hepatic microsomes	*In vitro* incubation	Scientific Development Group Organon, Oss, The Netherlands
Biotransformation study	Female rat, rabbit, dog, and human hepatic microsomes	*In vitro* incubation	Scientific Development Group Organon, Oss, The Netherlands
Biotransformation study	Female human, female Beagle dog	Oral	Scientific Development Group Organon, Oss, The Netherlands
Biliary excretion and enterohepatic circulation	Female Cpb:WU rats	Intravenous, intraduodenal	Scientific Development Group Organon, Oss, The Netherlands
Drug-drug interaction	Female Wistar rats, subcellular fractions	*In vitro* incubation	Scientific Development Group Organon, Oss, The Netherlands
Drug-drug interaction	Female Cpb:WU rats, subcellular fractions	*In vitro* incubation	Scientific Development Group Organon, Oss, The Netherlands
Drug-drug interaction	Female Beagle dogs	Oral	Scientific Development Group Organon, Oss, The Netherlands

2.6.5.2　分析方法およびバリデーションレポート

該当なし。

2.6.5.3　　薬物動態：単回投与後の吸収

被験物質：Org 2969, Org 3236

Pharmacokinetics:	
Species	Wistar rats
Sex/number	Female, 54 per group
Route of administration	Oral
Dose (mg/kg)	Org 2969 (0.504 mg/kg/day) or Org 2969 + EE (0.532 + 0.213 mg/kg/day)
Analyte	Org 3236
Analytical method	RIA
Pharmacokinetic data	
When Org 2969 or Org 2969 + EE were dosed, C_{ss} reached 0.62 and 0.73 pmol/mL, correspondingly, and the steady state AUC reached 14.9 and 17.6 pmol/mL/h, correspondingly, or 43.4 and 54.3 pmol/mL/h (after the normalization per µmol dose). Terminal $t_{1/2}$ of Org 3236 reached 5.9 and 6.1 h, correspondingly.	

被験物質：Org 3236 + EE

Pharmacokinetics:	
Species	Beagle dogs
Sex/number	Female, 3 per group
Route of administration	Oral, intravaginal.
Dose (mg/kg)	Oral: Org 3236 + EE (150 + 30 µg/day for 21 days) Intravaginal: Org 3236 + EE (165 + 19 µg/day or 440 + 54 µg/day for 21 days)
Analyte	Org 3236
Analytical method	RIA
Pharmacokinetic data	
After oral administration, C_{max} of Org 3236 reached 13–40 pmol/mL with t_{max} of 0.5–1.5 h. The steady state reached already after the first day of treatment, as follows from the short elimination $t_{1/2}$ of 2.3 ± 0.1 h. Three days after insertion of 1 or 3 vaginal rings, blood concentration of Org 3236 was 5 and 14 pmol/mL, correspondingly, while 21 days after insertion, the values decreased to 3 and 6 pmol/mL, correspondingly.	

2.6.5.4　　薬物動態：反復投与後の吸収

被験物質：Org 3236

Pharmacokinetics:	
Species	Beagle dogs
Sex/number	Female, 4 per group
Route of administration	Intravenous
Dose (mg/kg)	77 or 112 µg
Analyte	Org 3236
Analytical method	RIA
Pharmacokinetic data	
Dose-normalized AUC after 77 o 112 µg dose reached 174.4 ± 62.65 and 180.62 ± 20.72, correspondingly, indicating linear kinetics in the dose range. Mean distribution and elimination $t_{1/2}$ reached 0.18 ± 0.05 and 2.2 ± 0.8 h, respectively, while central and total V_d reached 3.3 ± 1.0 and 11.5 ± 5.1 L, correspondingly.	

2.6.5.5　　薬物動態：組織分布

被験物質：[^{3}H]-Org 2969, Org 2969

Pharmacokinetics:	
Species	Cpb:WU rats
Sex/number	Female, 6
Route of administration	Oral
Dose (mg/kg)	5 µg of [^{3}H]-Org 2969 (21.78 µCi) after 5-day administration of non-labelled Org 2969 in a dose of 5 µg/day
Analyte	Not applicable
Analytical method	LSC
Pharmacokinetic data	

Radioactivity in bile, liver, and other organs and tissues in rats after single oral dosing of 5 µg of [^{3}H]-Org 2969

Material	**Day 1**	**Day 3**	**Day 6**
Bile	0.008, 0.006	0.01, 0.01	0.007, 0.007
Liver	0.18, 0.27	0.04, 0.06	0.01, 0.02
Other	0.007–0.07	0.005–0.03	0.001–0.01

Note: data shown as mean % of given dose per 1 mL or 1 g.

Cumulative recovery of the radioactivity in rats after single oral dosing of 5 µg of [^{3}H]-Org 2969

Material	**Day 1**	**Day 3**	**Day 6**
Urine	12.3	–	14.7
Feces	–	67.4	72.2
Expired air	0.001	–	–

Note: data shown as mean % of given dose.

One day after administration of the labelled compound, very small amounts of radioactive material were found in the blood, organs, and tissues, and only trace amounts were detected 3 and 6 days after the dosing. The excretion of the radioactivity was rapid, and by the end of the experiment, the recovery in the feces and urine reached 72.2% and 14.7%, correspondingly.

被験物質：[^{3}H]-Org 2969, Org 2969

Pharmacokinetics:	
Species	Beagle dog
Sex/number	Female, 3
Route of administration	Oral
Dose (mg/kg)	50 µg of [^{3}H]-Org 2969 (21.78 µCi) after 5-day administration of non-labelled Org 2969 in a dose of 50 µg/day
Analyte	Not applicable
Analytical method	LSC
Pharmacokinetic data	

Radioactivity in bile, liver, and other organs and tissues in dogs after single oral dosing of 50 µg of [^{3}H]-Org 2969

Material	**Day 1**	**Day 3**	**Day 6**
Bile	0.32	0.014	0.010
Liver	0.01	0.005	0.002
Other	0.0003–0.0018	0.0002–0.0010	0.0001–0.0006

Note: data shown as mean % of given dose per 1 mL or 1 g.

Cumulative recovery of the radioactivity in urine and feces in dogs after single oral dosing of 50 µg of [^{3}H]-Org 2969

Material	**Day 1**	**Day 3**	**Day 6**
Urine	21.8	24.5	28.7
Feces	36.3	52.1	59.3

Note: data shown as mean % of given dose.

被験物質：[^{3}H]-Org 2969, Org 2969

Pharmacokinetics:
Org 2969 and its metabolites were readily removed from the body of female dogs.

被験物質：[^{3}H]-Org 2969

Pharmacokinetics:	
Species	Cpb:WU rats
Sex/number	Female, 7
Route of administration	Intravenous
Dose (mg/kg)	52.7 µg of [^{3}H]-Org 2969 (1.95 mCi)
Analyte	Not applicable
Analytical method	LSC
Pharmacokinetic data	
Three minutes after dosing, radioactivity was widely distributed throughout the body. Highest levels of radioactivity were found in the lungs, heart muscle, liver, adrenals, and tongue, while medium amounts were observed in the thyroid glands, kidneys and stomach wall. One, 2.5, and 6 h after dosing, a high level of radioactivity was found in the intestinal contents, indicating rapid biliary excretion of Org 2969 an/or its metabolites. A medium amount of radioactivity was observed in the liver 60 min after dosing. Small amounts of radioactivity were found in the brain, spinal cord, pituitary gland, and pineal body. Four days after dosing, the total fecal and urinary excretion of radioactivity reached 71–93% and 13%, correspondingly (n = 2). No radioactivity was detected in the rats 4 and 14 days after dosing.	

2.6.5.6　　薬物動態：タンパク結合

被験物質: [^{3}H]-Org 2969

Pharmacokinetics:	
Species	Human
Sex/number	Male
Route of administration	*In vitro*
Dose (mg/kg)	10 µg/mL Org 2969 and [3H]-Org 2969 (50–180 nCi)
Analyte	Not applicable
Analytical method	LSC
Pharmacokinetic data	
Org 2969 was found to be 99%-bond to human blood proteins over a concentration range of 0.0027–20 µg/mL. Although the dilution of plasma lowered the non-specific binding to 80%, the degree of binding was independent of drug concentration at 0.0027–0.5 µg/mL.	

被験物質：Org 2969, Org 3236

Pharmacokinetics:	
Species	Wistar rats, Beagle dogs, and healthy women
Sex/number	Female, 15/4/49
Route of administration	*In vitro*
Dose (mg/kg)	EE (0–1000 pg/mL), Org 2969 (500–5000 pg/mL), Org 3236 (500–5000 pg/mL)
Analyte	Org 2969, Org 3236
Analytical method	Dialysis
Pharmacokinetic data	
Protein binding of Org 2969 to plasma proteins was high (approximately 99.8%) in all 3 species studied and considerably higher than the binding of Org 3236 to plasma proteins (approximately 98,4% in women plasma and approximately 97,3% in animal plasma). Binding of Org 2969 and Org 3236 was not concentration-dependent in the range used. Addition of EE did not influence the plasma protein binding of Org 2969 and Org 3236.	

被験物質：Org 2969, Org 3236, その他代謝物

Pharmacokinetics:	
Species	Rabbit, human
Sex/number	Female, 6/1
Route of administration	*In vitro*
Dose (mg/kg)	Range of concentrations
Analyte	[7-^{3}H]-Org 2058 (a ligand for progesterone receptor; 0.045 µCi)
Analytical method	LSC
Pharmacokinetic data	

Binding of Org 2969 and its metabolites to the progesterone receptor *in vitro*

Test item	**Relative affinity (compared to 100% of Org 2058)**			
	Rabbit myometrium		**Human myometrium**	
	4 °C	**30 °C**	**4 °C**	**30 °C**
progesterone	32	23	18	8
d-norgestrel	141	101	113	120
norethisterone	50	–	42	–
Org 2969	5	–	2	–
Org 3236	111	170	113	280
3-keto-5α-H-Org 2969	31	–	9	–
3β-OH-Org 2969	40	–	13	–
3α-OH-Org 2969	5	–	5	–
3β-OH-5α-H-Org 2969	2.5	–	1.0	–
3α-OH-5α-H-Org 2969	0.3	–	0.2	–

Note: relative standard deviations ranged from 8 to 20%.

被験物質：Org 2969, Org 3236, その他代謝物

Pharmacokinetics:	
Species	Human SHGB
Sex/number	Not applicable
Route of administration	*In vitro*
Dose (mg/kg)	Range of concentrations
Analyte	[^{3}H]-testosterone
Analytical method	LSC

Pharmacokinetic data
Binding of Org 2969 and its metabolites to the human sex hormone binding globulin *in vitro*

Test item	**Relative binding (compared to 100% of testosterone), %**	
	4 °C	**37 °C**
d-norgestrel	60 (50–72)	68 (55–83)
Org 2969	0.5 (0.4–0.6)	0.8 (0.5–1.2)
Org 3236	19 (16–23)	27 (24–30)
3-keto-5α-H-Org 2969	57*	–
3β-OH-Org 2969	9.1 (5.8–14.3)	–
3α-OH-Org 2969	5.7 (3.6–9.0)	–
3β-OH-5α-H-Org 2969	11 (9–12)	–
3α-OH-5α-H-Org 2969	21 (13–32)	–

Note: data shown as the mean and 95% confidence interval; * – no confidence interval could be calculated.

[Organon] Confidential

2.6.5.7　　薬物動態：妊娠中及び授乳中の動物

被験物質：[^{3}H]-Org 2969, Org 2969

Pharmacokinetics:	
Species	Wistar rat
Sex/number	Female, 3 per group
Route of administration	Oral
Dose (mg/kg)	2 µg/kg/day or 2 mg/kg/day of Org 2969 for 3 days + 2 µg/kg or 2 mg/kg Org 2969 and [^{3}H]-Org 2969 (68.0 or 1240 µCi/kg)
Analyte	Not applicable
Analytical method	LSC
Pharmacokinetic data	
Only small amounts (< 0.3%) of orally administered Org 2969 and/or its metabolites were excreted in the milk of lactating rats.	

被験物質：[^{3}H]-Org 2969, Org 2969

Pharmacokinetics:	
Species	Wistar rat
Sex/number	Female, 3
Route of administration	Oral
Dose (mg/kg)	2 µg/kg/day of Org 3236 for 3 days + 2 µg/kg Org 3236 and [^{3}H]-Org 3236 (52.2 µCi/kg)
Analyte	Not applicable
Analytical method	LSC
Pharmacokinetic data	
Only small amounts (< 0.03%) of orally administered Org 3236 and/or its metabolites were excreted in the milk of lactating rats.	

2.6.5.8　　薬物動態：その他の分布試験

その他の分布試験は実施していない。

2.6.5.9　　薬物動態：in vivo 代謝

被験物質：Org 2969

Pharmacokinetics:	
Species	Wistar rats
Sex/number	Female, 3 per group
Route of administration	Oral, subcutaneous
Dose (mg/kg)	52 µg/kg of [^{3}H]-Org 3236 (20.5 MBq/kg) subcutaneously or orally, or 56 µg/kg of [^{3}H]-Org 2969 (18.1 MBq/kg) for excretion studies, or 104 µg/kg of [^{3}H]-Org 3236 (19.5 MBq/kg) or 106 µg/kg of [^{3}H]-Org 2969 (14.9 MBq/kg) for metabolite profiling
Analyte	Org 2969, Org 3236, other metabolites
Analytical method	LSC, HPLC, NMR, MS
Pharmacokinetic data	

A major part of the dose (> 83%) was recovered within 48 h after dosing, and the most of radioactivity was excreted with feces.

Radioactivity excretion in rats dosed with [^{3}H]-Org 3236 or [^{3}H]-Org 2969

Dose group	**Urine, %**	**Feces, %**	**Total, %**
[^{3}H]-Org 3236, oral	11.6 ± 1.1	80.8 ± 0.8	92.4 ± 1.5
[^{3}H]-Org 3236, subcutaneous	11.8 ± 3.0	79.5 ± 2.2	91.3 ± 0.9
[^{3}H]-Org 2969, oral	15.6 ± 3.9	74.7 ± 1.4	90.3 ± 3.5

Feces metabolite profiles did not contain Org 3236. Biotransformation of Org 2969 included reduction of the Δ4 double bond to a 5α or 5β-H substituent; 15α-hydroxylation, followed by glucuronidation; epoxidation of the 11-methylene moiety; formation of a 3α or 3β hydroxy substituent, followed by sulphation or the formation of a 3-keto moiety; 2α- hydroxylation; and sulphation of the 17β-OH substituent (see Section 2.6.5.11).

被験物質：Org 2969

Pharmacokinetics:

Species	Beagle dogs
Sex/number	Female, 3 per group
Route of administration	Oral, subcutaneous
Dose (mg/kg)	52 µg/kg of [^{3}H]-Org 3236 (1.1 MBq/kg) orally, 62 µg/kg of [^{3}H]-Org 3236 (1.3 MBq/kg) subcutaneously, or 67 µg/kg of [^{3}H]-Org 2969 (1.2 MBq/kg) for excretion studies, or oral doses of 10 mg/kg of [^{3}H]-Org 3236 (2.3 MBq/kg) or 9.6 mg/kg of [^{3}H]-Org 2969 (2.3 MBq/kg) for metabolite profiling
Analyte	Org 2969, Org 3236, other metabolites
Analytical method	LSC, HPLC, NMR, MS

Pharmacokinetic data

A major part of the dose (> 73%) was recovered within 72 h after dosing, and the most of radioactivity was excreted with feces.

Radioactivity excretion in dogs dosed with [^{3}H]-Org 3236 or [^{3}H]-Org 2969

Dose group	Urine, %	Feces, %	Total, %
[^{3}H]-Org 3236, oral	18.5 ± 2.2	68.3 ± 3.2	86.7 ± 3.2
[^{3}H]-Org 3236, subcutaneous	19.5 ± 2.5	67.9 ± 2.2	87.3 ± 1.7
[^{3}H]-Org 2969, oral	20.9 ± 2.0	65.5 ± 2.8	86.4 ± 3.3

Feces metabolite profiles did not contain Org 3236. Biotransformation of Org 2969 included reduction of the 3-keto moiety to a 3α or 3β hydroxy substituent; reduction of the Δ^4 double bond to a 5α or 5β-H substituent; 6α-hydroxylation; 15α-hydroxylation; 16-hydroxylation; D-homo-annulation to a 17A-keto-D-homo metabolite; hydroxylation of the ethyl substituent at C13 (see Section 2.6.5.11).

被験物質：Org 2969

Pharmacokinetics:	
Species	Beagle dog, human
Sex/number	Female, 1/1
Route of administration	Oral
Dose (mg/kg)	Tritiated compound was administered orally in a dose of 3.7 mg (75.1 µCi) to a human, and in a dose of 10 mg (568.7 µCi), followed by 3 days of 10 mg/day of unlabeled Org 2969, to a dog
Analyte	Org 2969, Org 3236, other metabolites
Analytical method	LSC, HPLC, NMR, MS
Pharmacokinetic data	
The urinary excretion of the radioactivity over 4 days was higher in human than in the dog (52% vs. 18%). Most of the metabolites with a modified A-ring found in the dog were the same as in the human (see Section 2.6.5.11).	

2.6.5.10　薬物動態：in vitro 代謝

被験物質：Org 2969

Pharmacokinetics:	
Species	Cpb:WU rats
Sex/number	Female
Route of administration	*In vitro* incubation (subcellular fractions + NADPH-regenerating system)
Analyte	Org 2969, Org 3236, other metabolites
Analytical method	Thin-layer chromatography
Pharmacokinetic data	
After 30-min incubation, the major metabolite of Org 2969 (20% of radioactivity) was identified as 3α-OH-5α-H-derivate of Org 2969, followed by 2α-OH-3-keto-Org 2969 (8%), 3-keto-5ξ-H-Org 2969 (6%), 3-keto-Org 2969 (Org 3236; 5%), and both 3α-OH- and 3β-OH-Org 2969 (4%). Unchanged Org 2969 accounted for 16% of remaining radioactivity.	

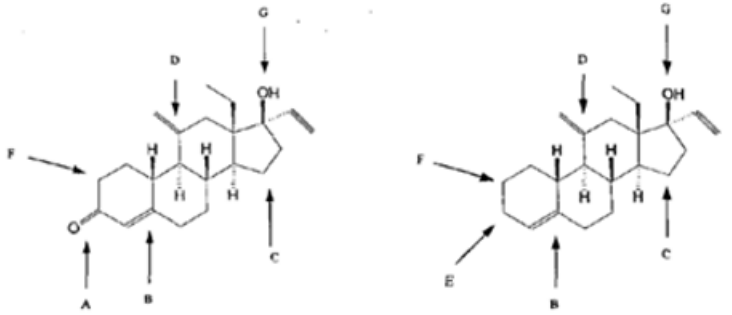
被験物質：Org 3236

Pharmacokinetics:	
Species	Rat
Sex/number	Female
Route of administration	*In vitro* incubation (subcellular fractions + NADPH-regenerating system)
Analyte	Org 3236, other metabolites
Analytical method	Thin-layer chromatography, NMR, MS
Pharmacokinetic data	
The major metabolite of Org 3236 was identified as a 3α-OH-5α-H-derivate of Org 3236, and another metabolite found was 3ξ-OH-metabolite (with intact 4,5 double bond). The presence of 3ξ-OH-5ξ-H- and 2α-OH-metabolite was also indicated.	

被験物質：Org 2969

Pharmacokinetics:	
Species	Dutch belted rabbits
Sex/number	Female
Route of administration	*In vitro* incubation (subcellular fractions + NADPH-regenerating system)
Analyte	Org 2969, Org 3236, other metabolites
Pharmacokinetics:	**CTD location:** 4.2.2.4
	Study # (reference): SDG Release Report No. 1050 (17)
Analytical method	Thin-layer chromatography
Pharmacokinetic data	
After 60-min incubation, the major metabolite of Org 2969 was identified as Org 3236 (7.6% of radioactivity). Unchanged Org 2969 accounted for 62.2% of remaining radioactivity, while the last amount accounted for 9–12, mainly hydroxylated, metabolites (see Section 2.6.5.11).	

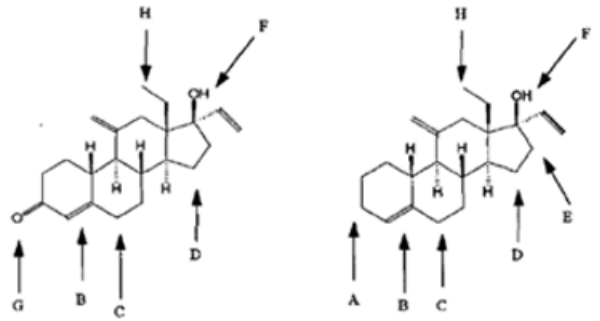
2.6.5.11　薬物動態：可能性のある代謝経路



Org 3236　　Org 2969

Figure 1. ラットにおけるOrg 3236 及び Org 2969 の代謝経路

Note: A – reduction of the 3-keto moiety to a 3α or 3β hydroxy substituent, followed by sulphation; B – reduction of the Δ^4 double bond to a 5α or 5β-H substituent; C – 15α-hydroxylation, followed by glucuronidation; D – epoxidation of the 11-methylene moiety; E – formation of a 3α or 3β hydroxy substituent, followed by sulphation or the formation of a 3-keto moiety; F – 2α-hydroxylation; G – sulphation of the 17β-OH substituent.



Org 3236　→　Org 2969

Figure 2. イヌにおけるOrg 3236 及び Org 2969 の代謝経路

Note: A – reduction of the 3-keto moiety to a 3α or 3β hydroxy substituent, followed by sulphation; B – reduction of the Δ^4 double bond to a 5α or 5β-H substituent; C – 6α-hydroxylation; D – 15α-hydroxylation; E – 16-hydroxylation; F – D-homo-annulation to a 17A-keto-D-homo metabolite; G – reduction of the 3-keto moiety to a 3α or 3β hydroxy substituent; H – hydroxylation of the ethyl substituent at C13.

デソゲストレル・エチニルエストラジオール　錠剤
2.6　非臨床試験の概要文及び概要表
2.6.5　薬物動態試験概要表

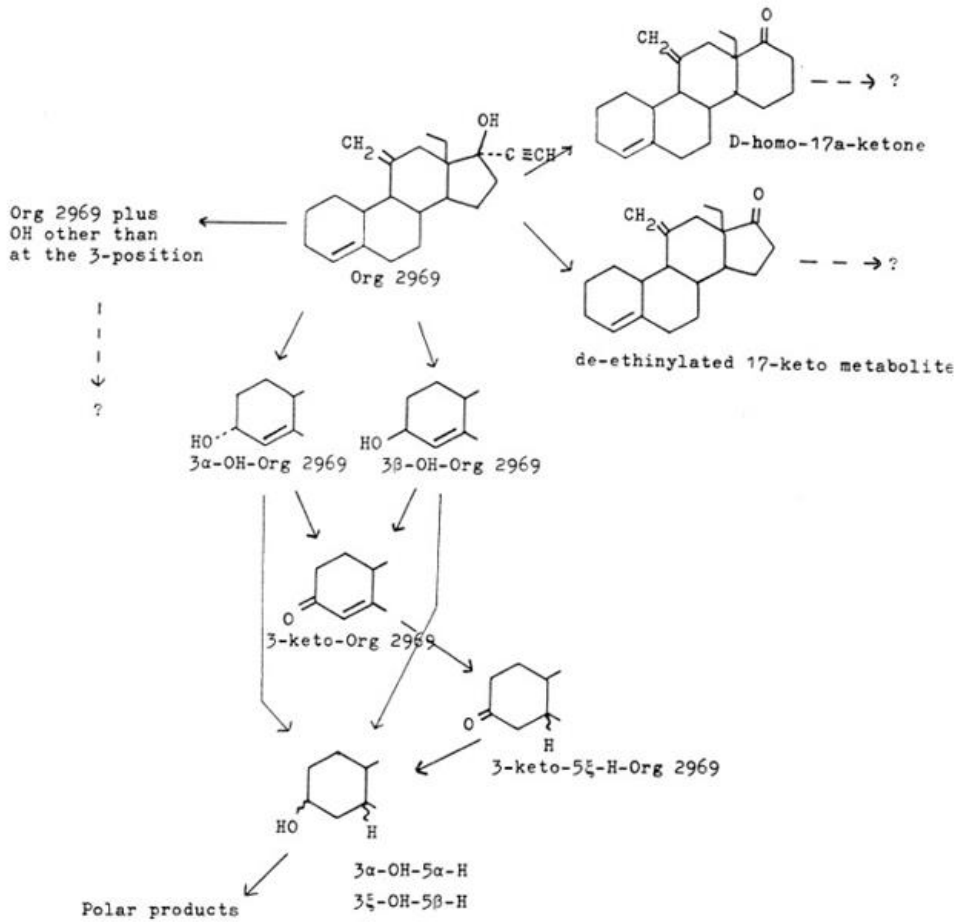


Figure 3. ウサギ肝のポストミトコンドリア画分において想定される Org 2969 の代謝経路

[Organon] Confidential

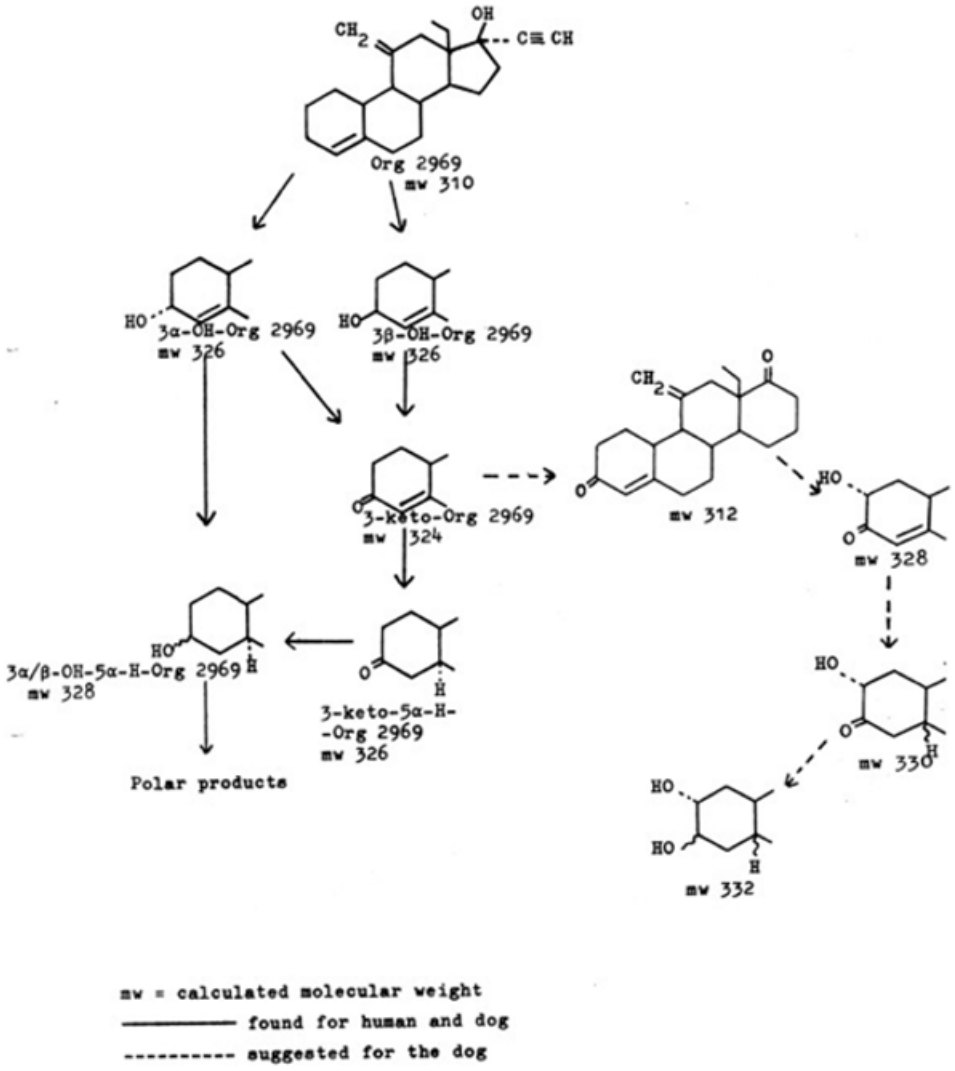


Figure 4.　イヌとヒトにおけるOrg 2969の生体内変換経路の比較

2.6.5.12　薬物動態：薬物代謝酵素の誘導／阻害

薬物代謝酵素の誘導／阻害を評価する試験は実施していない。

2.6.5.13　薬物動態：排泄

胆汁排泄試験を除き、**独立した排泄試験は実施していない。**

2.6.5.14　胆汁排泄

被験物質：Org 2969

Pharmacokinetics: single dose excretion	
Species	Cpb:WU rats
Sex/number	Female, 2 + 2
Route of administration	Intravenous, intraduodenal
Dose (mg/kg)	Intravenous: 5 mL of solution, containing 5.29 mg or 217.6 µCi Intraduodenal: bile, collected for 6.5 h
Analyte	Not applicable
Analytical method	LSC
Pharmacokinetic data	
Within 45 min after dosing already approximately 25% of the radioactivity was excreted with the bile. Total excretion of 60.8–68.3% occurred within 6.5 h after dosing. When bile from rats injected with [^{3}H]-Org 2969 was administered intraduodenally to acceptor rats, the material contained 39–48% of the radioactivity. Within 4 h after dosing, 30–36% of the radioactivity was excreted with the bile of acceptor rats. However, the bile contained only trace amounts of unchanged Org 2969 or Org 3236. The authors of the report concluded that biliary excretion and enterohepatic circulation of Org 2969 and Org 3236 was not very important.	

2.6.5.15　薬物動態：薬物相互作用

被験物質：Org 2969

Pharmacokinetics: drug-drug interaction

Study type:	Influence of pretreatment with sodium phenobarbitone on the in vitro biotransformation
Methods:	Two groups of female Wistar rats (n = 4 per group) were used to study the influence of 2-week oral pretreatment with 10 mg sodium phenobarbitone on the in vitro biotransformation rate of Org 2969 by a post-mitochondrial fraction. One group was not treated and served as control. Biotransformation in vitro within 25 min after addition of 500 µg of Org 2969 in the presence of NADPH-regenerating system was monitored quantitatively by gas chromatography.
Tabulated results:	

Incubation time, min	**No pretreatment**		**Pretreatment with sodium phenobarbitone**	
	Org 2969 remained	**Org 3236 measured**	**Org 3236 remaining**	**Org 3236 measured**
2.5	79	9	32	6
5	55	19	28	12
10	38	22	19	5
15	27	17	20	–
20	18	11	21	–
25	14	9	17	–

Note: data shown as mean %; Org 3236 is for 3-keto-Org 2969 metabolite.

被験物質：Org 3236

Pharmacokinetics: drug-drug interaction

Study type:	Influence of pretreatment with sodium phenobarbitone on the in vitro biotransformation
Methods:	Two groups of female Cpb:WU rats (200–250 g; n = 4 per group) were used to study the influence of 2-week oral pretreatment with 10 mg sodium phenobarbitone on the *in vitro* biotransformation rate of Org 3236 by a post- mitochondrial fraction. One group was not treated and served as control. Biotransformation *in vitro* within 25 min after addition of 500 µg of Org 3236 in the presence of NADPH-regenerating system was monitored quantitatively by gas chromatography.

Tabulated results:	

Incubation time, min	No pretreatment	Pretreatment with sodium phenobarbitone
2.5	74	53
5	47	45
10	31	17
15	12	6
20	6	–
25	7	–

Note: data shown as mean %.

被験物質：Org 3236, Org 2969, EE

Pharmacokinetics: drug-drug interaction

Study type:	Drug-drug interaction *in vivo*
Methods:	The study was conducted to examine the pharmacokinetic profiles of Org 3236 and levonorgestrel after oral administration of Org 2969 (521 µg/day), Org 2969 + EE (625 + 125 µg/day or 521 + 125 µg/day), Org 3236 (521 µg/day), Org 3236 in EE (521 + 125 µg/day), and levonorgestrel + EE (1042 + 208 µg/day or 521 + 125 µg/day) in female Beagle dogs (9.1–12.2 kg; n = 3 per group). The test items were administered for 21 days. Blood samples were collected before the treatment and on days 2, 3, 4, 9, 15, 17, and 19. On the last day, the blood was sampled before the dosing and 0.5, 1, 1.5, 2, 3, 4, 6, 8, 12, 24, 36, and 48 h after the dosing. Blood levels of the analytes were determined with RIA method.
Tabulated results:	

Treatment	Dose, µg	AUC, pmol/mL/h	$t_{1/2}$, h
Org 2969 + EE	625 + 125	87 ± 39	7.2 ± 1.9
Org 2969 + EE	521 + 125	93 ± 30	9.5 ± 2.1
Org 2969	521	93 ± 24	9.9 ± 1.3
Org 3236 + EE	521 + 125	125 ± 31	4.5 ± 1.0
Org 3236	521	126 ± 30	5.7 ± 0.3
Levonorgestrel + EE	1042 + 208	117 ± 31	8.6 ± 6.5
Levonorgestrel + EE	521 + 125	98 ± 30	5.7 ± 1.8

Note: EE – ethynyl estradiol; AUC – area under the plasma concentration-time curve; $t_{1/2}$ – elimination half-life; the data shown as the mean ± standard deviation (n = 3).

[Organon] Confidential

2.6.5.16　その他

その他の薬物動態試験は実施していない。