目次

頁

表一覧 5
図一覧 6
略号及び用語の定義 7
2.6.6　毒性試験の概要文 8
2.6.6.1　まとめ 8
2.6.6.2　急性毒性試験 10
2.6.6.2.1　マウスとラットを用いた Org 2969の単回投与毒性試験（SDG リリース報告書693） 10
2.6.6.2.2　Swiss マウスを用いた Org 2969＋エチニルエストラジオール配合剤（125：50）の単回経口投与毒性試験（SDG リリース報告書730） 10
2.6.6.2.3　Wistar ラットを用いた Org 2969＋エチニルエストラジオール配合剤（125：50）の単回経口投与毒性試験（SDG リリース報告書729） 10
2.6.6.2.4　Swiss マウスを用いた Org 2969＋エチニルエストラジオール配合剤（125：50）の単回腹腔内投与毒性試験（SDG リリース報告書831） 11
2.6.6.2.5　Wistar ラットを用いた Org 2969＋エチニルエストラジオール配合剤（125：50）の単回腹腔内投与毒性試験（SDG リリース報告書829） 11
2.6.6.2.6　マウスとラットを用いた Org 3236の単回投与安全性試験（SDG リリース報告書1681） 11
2.6.6.3　反復投与毒性試験（トキシコキネティクスデータも含む） 11
2.6.6.3.1　ラットを用いた Org 2969の26週間経口投与毒性試験（SDG リリース報告書720） 11
2.6.6.3.2　ビーグル犬を用いた Org 2969の26週間経口投与毒性試験（SDG リリース報告書712） 12
2.6.6.3.3　ラットを用いた Org 2969の経口投与毒性試験（52週間経口投与期間＋7週間休薬期間）（報告書番号 ORG 101/76905） 12
2.6.6.3.4　ラットを用いた Org 2969＋エチニルエストラジオール（125：50）の52週間経口投与毒性試験（最終報告書）（報告書番号 ORG 313/79221） 13
2.6.6.3.5　ビーグル犬を用いた Org 2969の経口投与毒性試験（52週間の反復投与と13週間の観察期間）（報告書番号 ORG 100/7762） 13
2.6.6.3.6　ビーグル犬を用いた Org 2969＋エチニルエストラジオール配合（2.5：1）避妊薬の52週間経口投与毒性試験（SDG リリース報告書983） 14
2.6.6.3.7　ビーグル犬を用いた Org 2969＋エチニルエストラジオール配合剤（150 µg

／30 μg）の経口投与毒性試験（SDG リリース報告書2631）.....14
2.6.6.4　遺伝毒性試験.....16
2.6.6.4.1　サルモネラ菌と哺乳類ミクロソームを用いた Org 2969の試験（エームス試験）（SDG リリース報告書705）.....16
2.6.6.4.2　サルモネラ菌と哺乳類ミクロソームを用いた Org 2969＋Org 224（2.5：1）の変異原性試験（エームス試験）（SDG リリース報告書809）.....16
2.6.6.4.3　サルモネラとミクロソームを用いた Org 3236の変異原性試験（エームス試験）（SDG リリース報告書1766）.....16
2.6.6.4.4　サルモネラとミクロソームを用いた Org 3236の変異原性試験（エームス試験）（SDG リリース報告書2453）.....17
2.6.6.4.5　細菌（S. typhimurium 及び E. coli）を用いた Org 2969の突然変異アッセイ（SDG リリース報告書2552）.....17
2.6.6.4.6　細菌（S. typhimurium 及び E. coli）を用いた Org 2969＋エチニルエストラジオールの突然変異アッセイ（SDG リリース報告書2549）.....17
2.6.6.4.7　チャイニーズハムスター卵巣細胞を用いた Org 2969の染色体異常試験（in vitro）（SDG リリース報告書2533）.....17
2.6.6.4.8　チャイニーズハムスター卵巣細胞を用いた Org 2969＋EE の染色体異常試験（in vitro）（SDG リリース報告書2652）.....17
2.6.6.4.9　雌ラットを用いた Org 2969の小核試験（SDG リリース報告書715）.....18
2.6.6.4.10　雌ラットを用いた Org 2969＋Org 224配合剤（2.5：1）の小核試験（SDG リリース報告書821）.....18
2.6.6.5　がん原性試験（トキシコキネティクスデータも含む）.....18
2.6.6.5.1　マウスに Org 2969を81週間反復経口投与したときの潜在的ながん原性（報告書番号 ORG 127/79872）.....18
2.6.6.5.2　マウスに Org 2969＋エチニルエストラジオール（125：50）を80週間反復経口投与したときの潜在的ながん原性（報告書番号 ORG 129/79829）.....18
2.6.6.5.3　ラットに Org 2969を2年間長期経口投与したときの潜在的ながん原性（報告書番号 ORG 128/80376）.....19
2.6.6.5.4　ラットに Org 2969＋エチニルエストラジオール（125：50）を2年間長期経口投与したときの潜在的ながん原性（報告書番号 ORG 130/80348）.....19
2.6.6.5.5　ラットに皮下インプラントで Org 3236を24ヵ月間投与したがん原性試験（SDG リリース報告書 4412）.....19
2.6.6.6　生殖発生毒性試験（用量設定試験及びトキシコキネティクスデータも含む）.....20
2.6.6.6.1　受胎能及び初期胚発生.....20
2.6.6.6.1.1　性的に成熟した雌ラットを用いた Org 2969の受胎能試験（SDG リリース報告書449）.....20
2.6.6.6.1.2　Org 3236投与中止後に雌ラットと雄ラットを交配させたとき、雌ラッ

トの受胎能に Org 3236が及ぼす影響（19[redacted]）（報告書 ORG/80/74786）....20
2.6.6.6.1.3　雌ラットの受胎能及び F_1世代の成熟に対する Org 2969の影響（Organon 社実験番号76-204、報告書番号 ORG 115/7784）....21
2.6.6.6.1.4　雌ラットを用いて Org 2969の避妊効果の可逆性を評価する試験（HAC 報告書 ORG/115/7784の補遺）（SDG リリース報告書827）....21
2.6.6.6.1.5　雌ラットを用いて配合経口避妊薬 Org 2969＋エチニルエストラジオール（2.5：1）の避妊効果の可逆性を評価する試験（SDG リリース報告書837）....22
2.6.6.6.1.6　雌ラットに配合経口避妊薬 Org 2969＋エチニルエストラジオール（2.5：1）を投与し、受胎能に対する影響及び胚毒性を評価する試験（SDG リリース報告書830）....22
2.6.6.6.2　胚胎仔発生....23
2.6.6.6.2.1　妊娠ラットに配合経口避妊薬 Org 2969＋エチニルエストラジオール（2.5：1）を投与して胚毒性を評価する試験（SDG リリース報告書888）....23
2.6.6.6.2.2　妊娠ウサギを用いて Org 2969の胚毒性及び催奇形性を評価する試験（SDG リリース報告書820）....23
2.6.6.6.2.3　性的に成熟した雌ラットを用いて Org 2969が胚の生存に及ぼす影響を評価する試験（SDG リリース報告書423）....24
2.6.6.6.2.4　Org 3236がラットの妊娠に及ぼす影響（ORG/107/7692）....24
2.6.6.6.2.5　Org 3236が New Zealand White ウサギの妊娠に及ぼす影響（ORG/104/7693）....24
2.6.6.6.3　周産期及び出生後の毒性....25
2.6.6.6.3.1　Org 2969がラットの妊娠に及ぼす影響（ORG114/76551）....25
2.6.6.6.3.2　Org 2969＋Org 224配合剤が New Zealand White ウサギの妊娠に及ぼす影響（Organon 社実験番号77-224）（報告書 ORG 135/78246）....25
2.6.6.6.3.3　Org 2969がラットの仔の性分化に及ぼす影響（SDG リリース報告書1112）....26
2.6.6.6.3.4　Org 2969が授乳ラット及び F_1世代の成熟に及ぼす影響（ORG/108/76527）....26
2.6.6.6.3.5　Org 2969＋Org 224配合剤が、授乳ラットに及ぼす影響及び F_1世代の成熟に及ぼす影響（Organon 社実験番号77-231）（報告書 ORG133/78113）....26
2.6.6.6.4　仔（幼若動物）に投与及び／又はさらに評価した試験（行われている場合）....27
2.6.6.7　局所刺激性試験....27
2.6.6.8　その他の毒性試験....27

2.6.6.9　考察及び結論 27
2.6.6.10　図表 28

表一覧

頁

表 2.6.6-1　毒性試験一覧 9

図一覧

頁

図 2.6.6-1　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.....8

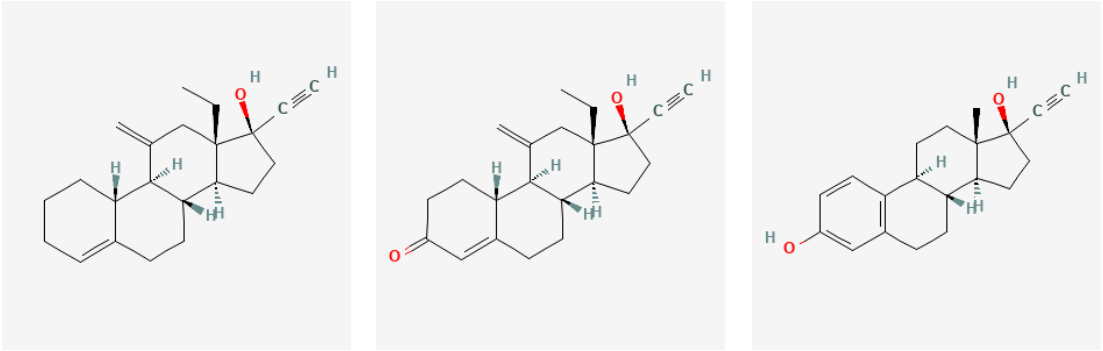
略号及び用語の定義

略号	用語の定義
CHO	Chinese hamster ovary（チャイニーズハムスター卵巣）
CTD	Common technical document（コモン・テクニカル・ドキュメント）
DMSO	Dimethyl sulfoxide（ジメチルスルホキシド）
E. coli	*Escherichia coli*（大腸菌）
EE	Ethinylestradiol（エチニルエストラジオール）
ESR	Erythrocyte sedimentation rate（赤血球沈降速度）
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）
Hb	Hemoglobin（ヘモグロビン）
Ht	Hematocrit（ヘマトクリット）
LD_{50}	Median lethal dose（50%致死量）
NOAEL	No observed adverse effect level（無毒性量）
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］）
RBC	Red blood cell（赤血球）
S. typhimurium	*Salmonella typhimurium*（ネズミチフス菌）
WBC	White blood cell（白血球）

2.6.6　毒性試験の概要文

2.6.6.1　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■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 2.6.6-1*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 2.6.6-1　　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毒性試験成績（単回投与毒性、反復投与毒性）について、資料の提出を省略する。

以下の項では、Org 2969、Org 3236及び／又は Org 2969＋EE 配合剤について行われた毒性試験から得た主な結果を要約する。毒性試験一覧を*表 2.6.6-1*に要約する。

[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

表 2.6.6-1　毒性試験一覧

試験の種類	試験系	投与経路	投与期間
Single-dose toxicity	Mice	Oral, Intraperitoneal	–
Single-dose toxicity	Rat	Oral, Intraperitoneal	–
Single-dose toxicity	Mice	Oral	–
Single-dose toxicity	Rat	Oral	–
Single-dose toxicity	Mice	Intraperitoneal	–
Single-dose toxicity	Rat	Intraperitoneal	–
Single-dose toxicity	Mice	Oral	–
Single-dose toxicity	Rat	Oral	–
Repeat-dose toxicity	Rat	Oral	26 weeks
Repeat-dose toxicity	Dog	Oral	26 weeks
Repeat-dose toxicity	Rat	Oral	52 weeks
Repeat-dose toxicity	Rat	Oral	52 weeks
Repeat-dose toxicity	Dog	Oral	52 weeks
Repeat-dose toxicity	Dog	Oral	52 weeks
Repeat-dose toxicity	Dog	Oral	3 years
Mutagenicity	Salmonella	*In vitro*	–
Mutagenicity	Salmonella	*In vitro*	–
Mutagenicity	Salmonella	*In vitro*	–
Mutagenicity*	Salmonella	*In vitro*	–
Mutagenicity	Salmonella	*In vitro*	–
Mutagenicity	Escherichia	*In vitro*	–
Mutagenicity	Salmonella	*In vitro*	–
Mutagenicity	Escherichia	*In vitro*	–
Genotoxicity*	Hamster	*In vitro*	–
Genotoxicity*	Hamster	*In vitro*	–
Genotoxicity	Rat	Oral	2 days
Genotoxicity	Rat	Oral	2 days
Carcinogenicity	Mice	Oral	2 years
Carcinogenicity	Mice	Oral	2 years
Carcinogenicity*	Rat	Oral	2 years
Carcinogenicity*	Rat	Oral	2 years
Carcinogenicity*	Rat	Subcutaneous	2 years
Fertility study	Rat	Oral	6 weeks
Fertility study	Rat	Oral	6 weeks
Fertility study	Rat	Oral	6 weeks
Fertility study	Rat	Oral	6 weeks
Fertility study	Rat	Oral	6 weeks
Fertility study	Rat	Oral	8 weeks
Embryofetal development	Rat	Oral	8 days
Embryofetal development	Rat	Oral	8 days
Embryofetal development	Rat	Oral	8 days
Embryofetal development	Rabbit	Oral	12 days
Embryofetal development	Rabbit	Oral	12 days
Prenatal development	Rat	Oral	15 days
Prenatal development	Rabbit	Oral	16 days
Postnatal development	Rat	Oral	6 days
Postnatal development	Rat	Oral	21 days
Postnatal development	Rat	Oral	21 days

Note: * – study was performed in compliance to Good Laboratory Practice (GLP) principles.

Org 2969、Org 3236及び／又は Org 2969＋EE 配合剤の潜在的毒性は、実験動物及び *in vitro* で広

範囲に評価されている。マウスとラットを用いて一般毒性を評価する単回投与（急性）毒性試験、ラットとイヌを用いた反復投与毒性試験、ラットを用いた生殖毒性試験及びラットとウサギを用いた発生（胚-胎仔／周産期）試験、*in vitro* 及び *in vivo* の遺伝毒性試験などを実施した。潜在的な毒性を明らかにするための重要な試験はいずれも、医薬品の安全性に関する非臨床試験の実施基準（GLP）による規制、及び医薬品規制調和国際会議（ICH）のガイドラインに従って実施した。

2.6.6.2　急性毒性試験

2.6.6.2.1　マウスとラットを用いた Org 2969の単回投与毒性試験（SDG リリース報告書693）

本試験（GLP 非適合）では、Swiss マウス（20～30 g、各群に雄と雌それぞれ6匹）及び Cpb:WU ラット（110～215 g、各群に雄と雌それぞれ6匹）に Org 2969を経口投与又は腹腔内投与して急性毒性を評価した。マウスに2000 mg/kg の用量で単回経口投与したとき、投与後7日以内に症状は生じなかったが、ラットに同じ用量を投与したときは雄ラットで摂餌量と体重が減少した。マウスに500 mg/kg の用量で腹腔内投与したときは雄と雌それぞれ1匹で投与3日後に自発運動が低下し、ラットに同じ用量を投与したとき、投与3日後まで雌雄で摂餌量が減少し、体重増加が抑制され、糞が減少した。雄ラットでは前立腺重量が減少した。死亡は認められなかった。これらの結果に基づくと、ラットとマウスにおける Org 2969の50%致死量（LD_{50}）の中央値は、経口投与では2000 mg/kg 超、腹腔内投与では500 mg/kg 超である。

2.6.6.2.2　Swiss マウスを用いた Org 2969＋エチニルエストラジオール配合剤（125：50）の単回経口投与毒性試験（SDG リリース報告書730）

本試験（GLP 非適合）では、Swiss マウス（16～26 g、各群に雄と雌それぞれ10匹）を用いて Org 2969＋EE 配合剤（125：50の比）の急性毒性を評価した。Org 2969＋EE 配合剤（2000 mg/kg）を単回経口投与したとき、体重又は摂餌量に変化はなかった。毒性の徴候として、投与後48時間以内に雄マウス1匹で活動性低下、呼吸抑制、眼瞼下垂及び衰弱がみられた。投与したほとんどの雄マウスで精嚢が萎縮した。雄マウスでは肝臓の異常色調、雌マウスでは子宮の異常色調と肥大が生じた。死亡は認められなかった。

2.6.6.2.3　Wistar ラットを用いた Org 2969＋エチニルエストラジオール配合剤（125：50）の単回経口投与毒性試験（SDG リリース報告書729）

本試験（GLP 非適合）では、Cpb:WU ラット（112～153 g、各群に雄と雌それぞれ10匹）を用いて Org 2969＋EE 配合剤（125 : 50の比）の急性毒性を評価した。Org 2969＋EE 配合剤（2000 mg/kg）を単回経口投与したとき、雌ラットで摂餌量が減少して体重がわずかに減少した。毒性徴候として、投与後48時間以内に雌ラット2匹で活動性低下、糞の減少、呼吸抑制、衰弱、協調運動障害、立毛、背弯姿勢、鼠径部の毛の汚れ、並びに眼、口、及び鼻腔周囲の出血性分泌物などがみられた。雄の投与群では、2匹で精嚢が萎縮しており多くのラットで副腎が暗赤色であった。雌では、

多くのラットで子宮に縦方向の線条が生じ、すべてのラットで副腎が暗赤色であり、肥大していた。死亡は認められなかった。

2.6.6.2.4　Swiss マウスを用いた Org 2969＋エチニルエストラジオール配合剤（125：50）の単回腹腔内投与毒性試験（SDG リリース報告書831）

本試験（GLP 非適合）では、Swiss マウス（15～19 g、各群に雄と雌それぞれ10匹）を用いて Org 2969＋EE 配合剤（125 : 50の比）の急性毒性を評価した。Org 2969＋EE 配合剤（351.1 mg/kg＋142.9 mg/kg）を単回腹腔内投与したとき、体重や摂餌量に変化はなかった。毒性徴候として、投与後48時間以内に雄マウス1匹で活動性低下、呼吸抑制、眼瞼下垂及び衰弱がみられ、投与群のマウスでは腹膜炎の徴候がみられた。死亡は認められなかった。

2.6.6.2.5　Wistar ラットを用いた Org 2969＋エチニルエストラジオール配合剤（125：50）の単回腹腔内投与毒性試験（SDG リリース報告書829）

本試験（GLP 非適合）では、Cpb:WU ラット（97～136 g、各群に雄と雌それぞれ10匹）を用いて Org 2969＋EE 配合剤（125 : 50の比）の急性毒性を評価した。Org 2969＋EE 配合剤（351.1 mg/kg＋142.9 mg/kg）を単回腹腔内投与したとき、摂餌量と体重が減少した。毒性徴候として、活動性低下（すべての雌）、被毛の異常色調（雌3匹）、鼻腔周囲の痂疲形成（すべての雄と雌6匹）、糞の減少（すべての雄と雌）、肛門生殖器周辺の異常色調（雌2匹）が認められた。投与群のラットでは腹膜炎の徴候がみられた。死亡は認められなかった。

2.6.6.2.6　マウスとラットを用いた Org 3236の単回投与安全性試験（SDG リリース報告書1681）

本試験（GLP 非適合、SDG リリース報告書693と類似）では、Swiss マウス（20～30 g、各群に雄と雌それぞれ6匹）及び Cpb:WU ラット（115～180 g、各群に雄と雌それぞれ6匹）に Org 3236を経口投与又は腹腔内投与して急性毒性を評価した。ラットとマウスにおける Org 3236の LD_{50}は、経口投与では2000 mg/kg 超、腹腔内投与では500 mg/kg 超であった。

2.6.6.3　反復投与毒性試験（トキシコキネティクスデータも含む）

2.6.6.3.1　ラットを用いた Org 2969の26週間経口投与毒性試験（SDG リリース報告書720）

本試験（GLP 非適合）では、Cpb:WU ラット（167～248g、各群に雄と雌それぞれ24～32匹）に0.00625 mg/kg/day、0.0625 mg/kg/day 又は0.625 mg/kg/day（低用量、中用量及び高用量）の用量で Org 2969を経口投与して毒性を評価した。6週間、13週間及び26週間投与した後に各群から雄と雌8匹ずつを安楽死させ、4週間の回復期間終了後に対照群及び0.625 mg/kg/day 群から雄と雌8匹ずつを安楽死させた。0.625 mg/kg/day 群の雄1匹で数日間斜頚がみられたため、Day 81に安楽死させた（異常所見はみられなかった）。

低用量群と中用量群では、投与開始後6週間、体重増加が亢進した。すべての Org 2969群の雄ラ

ットで血漿グルコース値が低下し、高用量群では完全な回復はみられなかった。13週間投与後には、すべての Org 2969群の雄及び中用量群の雌で、群平均総白血球数（WBC）が減少した。26週間投与後には中用量群と高用量群の雄で同じ傾向がみられた。中用量群と高用量群の雄では群平均リンパ球数が減少し（同時に多形核好中球が増加）、高用量群では回復期間終了後にも値は回復しなかった。

26週間投与後には、高用量群の数匹の雄で前立腺の一部の腺房が拡張し、精嚢の上皮細胞が軽度に増殖した。高用量群の雌ラットでは乳腺の軽度の過形成、子宮重量の減少、膣上皮の粘液産生、並びに子宮内膜細胞の肥大及び空胞化がみられた。回復期間終了時にもこれらの所見は完全には消失していなかった。これらの変化は、Org 2969のプロゲステロン活性によるものと考えられる。

2.6.6.3.2　ビーグル犬を用いた Org 2969の26週間経口投与毒性試験（SDG リリース報告書 712）

本試験（GLP 非適合）では、ビーグル犬（7.9～13.9 kg、各群に雄と雌それぞれ5～7匹）に 0.00625 mg/kg/day、0.0625 mg/kg/day 又は0.625 mg/kg/day（低用量、中用量及び高用量）の Org 2969を経口投与して毒性を評価した。14週間投与後に各群から雄と雌2匹ずつ、26週間投与後に各群から雄と雌3匹ずつを安楽死させ、12週間の回復期間終了後に0.625 mg/kg/day 群から雄と雌2匹ずつを安楽死させた。

低用量群の雄イヌ1匹で、Week 3に嘔吐、下痢、食欲不振、発熱、中等度の白血球数増加及び赤血球沈降速度（ESR）の増加がみられた。低用量群の雄1匹は Week 3と Week 4に胃腸障害のために体重が減少した。

発情周期は中用量及び高用量群で抑制され、これらの群の雌及び高用量群の雄で乳腺が増加した。回復期間終了時には、すべての雄及び半数の雌で変化が完全に回復した。高用量群の雄では、26週間投与後と回復期間終了後に前立腺の萎縮がみられた。これらの変化は Org 2969のプロゲステロン活性によるものと考えられる。

高用量群の雌では、13週間投与後と26週間投与後にヘモグロビン（Hb）、ヘマトクリット（Ht）、赤血球数（RBC）が減少し、ESR が増加した。

14週間投与後に、中用量群の雌1匹及び高用量群のすべてのイヌで肝臓の小葉中心部の肝細胞の肥大（多くは空胞化を伴っていた）及び細胞の大きさのばらつきが見られ、これらの細胞ではグリコーゲン含有量が増加していた。同様の変化が、26週間投与後に低用量群と中用量群の雌1匹ずつ及び高用量群の雄1匹と雌3匹でみられた。これは、ステロイド投与に対する肝臓の典型的な反応である。

2.6.6.3.3　ラットを用いた Org 2969の経口投与毒性試験（52週間経口投与期間＋7週間休薬期間）（報告書番号 ORG 101/76905）

本試験（GLP 非適合）では、Sprague-Dawley ラット（220～310 g、各群に雄と雌それぞれ20～30

匹）に0.005 mg/kg/day、0.05 mg/kg/day 又は0.5 mg/kg/day（低用量、中用量及び高用量）の Org 2969を経口投与して毒性を評価した。52週間投与後に各群から雄と雌20匹ずつを安楽死させ、7週間の回復期間終了後に対照群と高用量群から雄と雌10匹ずつを安楽死させた。

Week 31～52に雄2匹及び雌6匹が死亡又は安楽死したが、投与に関連する変化はみられなかった。Org 2969群の雄ラットで投与開始後の13週間に体重増加が亢進し（用量-反応関係なし）、高用量群の雌ラットで Week 13～26に体重増加が亢進した。4週間投与後に、高用量群で WBC がわずかに高値であり、26週間投与後には高用量群の雌でも同様であった。26週間投与後に、高用量群の雄ラットで Hb、Ht 及び RBC が高値であった。

高用量群では、Week 0～13に雄、Week 13～26に雌で体重増加が亢進した。これに伴い、雌では Week 24と Week 26にリンパ球と総白血球数の減少、52週間投与後及び7週間の休薬期間後に子宮内膜間質の幅の減少に伴う子宮重量の減少及び卵巣重量の増加と黄体を有する動物数の増加、並びに52週間投与後に膣上皮の粘液産生が観察された。

2.6.6.3.4　ラットを用いた Org 2969＋エチニルエストラジオール（125：50）の52週間経口投与毒性試験（最終報告書）（報告書番号 ORG 313/79221）

本試験（GLP 非適合）では、Sprague-Dawley ラット（70～80 g、各群に雄と雌それぞれ25～35匹）に0.005+0.002 mg/kg/day、0.05+0.02 mg/kg/day 又は0.5+0.2 mg/kg/day（低用量、中用量及び高用量）の Org 2969＋EE を経口投与して毒性を評価した。26週間投与後に各群から雄と雌10匹ずつ、52週間投与後に各群から雄と雌15匹ずつを安楽死させ、8週間の回復期間終了後に対照群と高用量群から雄と雌10匹ずつを安楽死させた。

投与期間中に雄8匹と雌9匹が死亡又は安楽死したが、投与に関連する変化はみられなかった。中用量群と高用量群の動物では体重と摂餌量が減少し、また、Hb、Ht、RBC 及び好中球数が減少した。すべての Org 2969＋EE 群で（組織学的変化を伴い）肝臓重量が増加し、中用量群と高用量群では副腎の異常色調が認められた。

Org 2969＋EE 群では被毛喪失又は脱毛が増加し、高用量群では被毛の異常色調が認められた。雄では、中用量群と高用量群で過剰な精巣上体脂肪組織を伴う生殖器周囲の腫脹が観察され、高用量群でこれらの変化の他に精巣が萎縮して前立腺の重量が減少した。雌では、高用量群で卵巣重量の減少と子宮内膜間質の硝子化、中用量群と高用量群で局所的又はごくわずかな子宮内膜過形成がみられ、Org 2969＋EE を投与したすべての雌で、膣上皮の粘液産生、及び乳腺の過形成性変化と良性の腫瘍増加が観察された。

2.6.6.3.5　ビーグル犬を用いた Org 2969の経口投与毒性試験（52週間の反復投与と13週間の観察期間）（報告書番号 ORG 100/7762）

本試験（GLP 非適合）では、ビーグル犬（8.4～18.5 kg、各群雄と雌それぞれ4～6匹）に0.005 mg/kg/day、0.05 mg/kg/day 又は0.5 mg/kg/day（低用量、中用量及び高用量）の Org 2969を経口投与して毒性を評価した。52週間投与後に各群から雄と雌4匹ずつを安楽死させ、13週間の回復

期間終了後に対照群及び高用量群からそれぞれ雄と雌2匹ずつを安楽死させた。

52週間の間に Hb、RBC 及びリンパ球数の平均値がわずかに減少した。被験物質のホルモン活性による影響は、体重増加の亢進、乳腺の発達、皮膚の皺、子宮の回旋、卵巣機能の抑制、腺上皮の萎縮に伴う前立腺重量の減少、腺上皮の肥厚と過形成に伴う子宮内膜腺拡張、及び膣の粘液性嚢胞などであった。本試験の結果はラットを用いた試験の結果と非常に類似していた。

2.6.6.3.6　ビーグル犬を用いた Org 2969＋エチニルエストラジオール配合（2.5：1）避妊薬の52週間経口投与毒性試験（SDG リリース報告書983）

本試験（GLP 非適合）では、ビーグル犬（6.6～11.5 kg、各群に雄と雌それぞれ5～7匹）に 0.005+0.002 mg/kg/day、0.05+0.02 mg/kg/day、0.5+0.2 mg/kg/day（低用量、中用量、高用量）の Org 2969＋EE を経口投与して毒性を評価した。26週間投与後及び52週間投与後に各群から雄と雌2～4匹ずつを安楽死させ、10週間の回復期間終了後に対照群から雌1匹、高用量群から雌2匹を安楽死させた。

投与期間中の Week 21に雌2匹が死亡し、投与期間中の Week 29に子宮蓄膿症後の腹膜炎のため雌1匹を安楽死させた。子宮蓄膿症は、イヌに高用量のプロゲステロン化合物とエストロゲン化合物の配合剤を投与したときにみられる、よく知られた作用である。この試験で投与に関連して生じた影響は、被験化合物のホルモン活性に対する反応と判断された。ホルモン活性に対する反応としての所見は以下のとおりである：皮膚の変化と脱毛、体重増加の抑制又は亢進、外陰部腫脹、膣分泌物、鼠径部腫脹、RBC 減少、WBC 数の変化、ESR の増加、コレステロール、β-リポタンパク質、及びトリグリセリド値の上昇、精子形成の抑制に伴う精巣の大きさと重量の減少、卵巣活性の抑制、腺上皮の萎縮に伴う前立腺の大きさと重量の減少、腺上皮の過形成と時に扁平上皮化生に伴う間質結合組織の増加又は前立腺の大きさと重量の増加、子宮内膜上皮過形成、膣上皮角化、乳腺の過形成と乳管増殖、乳腺の偶発的な腺腫様過形成、副腎束状層と副腎皮質網状層の空胞化など。これらのほとんどは10週間の休薬期間後には部分的に消失するか完全に消失した。したがって、この52週間試験でみられた影響はすべて被験化合物のエストロゲン活性及びプロゲステロン活性によるものと考えられる。

2.6.6.3.7　ビーグル犬を用いた Org 2969＋エチニルエストラジオール配合剤（150 µg／30 µg）の経口投与毒性試験（SDG リリース報告書2631）

本試験（GLP 非適合）では、雌のビーグル犬60匹（7.6～13.4 kg、各群20匹）にゼラチンカプセルに入れた Org 2969＋EE 配合剤（5：1の比で3+0.6 µg/kg/day、30+6.0 µg/kg/day 及び75+15.0 µg/kg/day）を3年間経口投与して潜在的毒性を評価した。対照動物（各群に雌20匹）には空のゼラチンカプセルを投与した。

すべてのイヌについて試験前及び投与期間中のいくつかの時点で、身体観察、膣の検査、乳腺の検査、眼の検査、体重測定、血液検査、臨床化学検査、及び尿検査を行った。2年間投与後に各群から4匹を安楽死させ、残ったイヌは3年間の投与期間終了時に安楽死させた。一部の臓器の重

量を測定し、臓器重量／体重比、及び臓器重量／脳重量比を算出した。さらに、すべてのイヌで完全な剖検と一部の組織の病理組織学的評価を行った。

投与開始から最初の12ヵ月間に、中用量群と高用量群で発情周期が全般に抑制された。中用量群では20匹中9匹、高用量群では20匹中12匹に発情周期の徴候がみられなかった。中用量群では2年目と3年目にも同じパターンが継続し、2年目には20匹中11匹で発情の徴候が観察されず、3年目には16匹中6匹で発情周期がなかった。中用量群の1匹で Cycle 8と Cycle 9、Cycle 22～24、Cycle 31及び Cycle 32に出血間隔が延長し、別の1匹では Cycle 17～20で出血期間がさまざまであった。投与1年目には、高用量群の2匹で赤い膣分泌物がみられた間隔が非常に短かったが、全般に発情周期が抑制され、2年目と3年目には発情周期は完全に抑制され、発情周期の臨床徴候が全くみられなかった。

試験1年目には、Org 2969＋EE を投与した雌で乳腺の発達及び／又は分泌物（全般に乳白色）が数回散発的に生じたが、通常の発情周期とは相関していなかった。この所見は、高用量群で5匹、中用量群で2匹、及びおそらく低用量群の1匹に生じた。投与2年目に中用量群の20匹中10匹、及び高用量群の大多数のイヌ（20匹中17匹）で乳腺の発達が観察されたが、発情周期中にみられる通常の発達とは関連がなかった。投与3年目に中用量群の16匹中9匹及び高用量群のすべての雌で通常の発情周期と関連のない乳腺発達が生じ、投与2年目と3年目に中用量群の数匹で通常の発情周期と関連しない乳腺分泌物が観察された。試験2年目には高用量群では乳腺分泌物はほとんどみられなかったが、3年目には発情周期が抑制されたにもかかわらず数匹で乳腺分泌物が観察された。36ヵ月の試験中に乳腺の小結節又は腫瘤が対照群と Org 2969+EE 群の数匹のイヌに触知されたが、触知から12週間後までに消失した。

試験期間を通じて、Org 2969+EE 群の雌では対照群の雌より全般に体重がわずかに多かった。試験3年目に高用量群の雌の体重は対照群の雌よりもわずかに低値を示した。対照群と Org 2696+EE 群の雌の間でみられた差はいずれも統計的に有意ではなかった。18ヵ月、24ヵ月及び投与最終期間に、高用量群でアルカリホスファターゼが減少した。

2年後の中間安楽死（各群4匹）及び最終安楽死時点で、対照群に比べて Org 2969+EE 群の子宮の平均絶対重量及び平均相対重量が用量に関連して増加し、これは高用量群の雌で最も顕著であった。卵巣の絶対重量と相対重量は、24ヵ月の中間安楽死時点では主に高用量群で、最終安楽死時点では中用量群及び高用量群で対照群より低値であった。

2年後の中間安楽死時に生殖器（卵巣、卵管、子宮、膣）の組織学的検査で、低用量群と中用量群（1匹を除く）では、プロゲストゲン／エストロゲン配合剤の投与は発情周期の内分泌性制御に対する影響はないことが明らかになった。1匹は発情休止期であり、卵胞は小さいか中程度で黄体はみられなかった。子宮では中等度の嚢胞性子宮内膜過形成が生じた。高用量群のイヌではホルモンの変動が発情周期と一致していなかった。3匹は発情休止期で、4匹は発情前であった。すべてのイヌの子宮内膜が、中等度から重度な嚢胞性過形成の組織学的所見を示した。高用量を投与したイヌの卵巣では顕著な黄体はなく、3匹で閉鎖黄体が観察された。3匹では卵胞が小さくなり、1匹では中等度の大きさであった。中用量群の1匹及び高用量群のすべてのイヌで通常の発情周期が抑制されたが、生理学的な発情周期後期における乳腺に類似した、わずかな乳腺組織の発達が

観察された。低用量群の1匹の乳腺では、周囲の乳管成長より顕著な乳管上皮過形成の小さな病巣が1つ観察された。

最終安楽死時に生殖器を組織学的に検査したところ、このプロゲストゲン／エストロゲン配合剤は低用量群では発情周期の内分泌制御に影響を及ぼさないことが明らかになった。中用量群では13匹が発情休止期、2匹が発情前期、1匹が発情後期であり、高用量群ではすべてのイヌが発情休止期であった。軽微から中等度の子宮内膜の嚢胞性過形成が、中用量群で9匹、高用量群で15匹に生じ、また中用量群3匹と高用量群6匹では、嚢胞性の腺が子宮筋に浸潤していた（腺筋症）。ごくわずかからわずかの子宮内膜嚢胞が、低用量群と中用量群でそれぞれ4匹にみられた。高用量群の卵巣では著明な黄体はみられず、閉鎖黄体も存在しなかった。小型の卵胞が高用量群の11匹、中程度から大型の卵胞が中用量群の11匹、高用量群の5匹で観察された。卵管上皮の嚢胞性過形成が高用量群の3匹に生じ、乳腺の検査では1匹に乳管上皮過形成の病巣が1つ観察された。中用量及び高用量群では、発情期ではなかったがわずかな乳腺組織の発達と、生理学的な発情後期の乳腺に似た分泌活動の所見があった。

身体観察、眼の検査、血液検査、尿検査では、投与に関連する有害作用は試験終了時（36ヵ月）までみられなかった。したがって、観察されたすべての影響は、被験物質のホルモン（プロゲステロン-エストロゲン）活性によるものであった。

2.6.6.4　遺伝毒性試験

2.6.6.4.1　サルモネラ菌と哺乳類ミクロソームを用いた Org 2969の試験（エームス試験）（SDG リリース報告書705）

このエームス試験（GLP 非適合）では、ネズミチフス菌（*S. typhimurium*）の TA 98株、TA 100株、TA 1535株及び TA 1538株を用い、代謝活性化（雄ラット由来の肝 S9画分）の存在下及び非存在下で1プレートあたり 0.025～0.1 mg の Org 2969で処理した。ジメチルスルホキシド（DMSO）と比較したとき、復帰変異体の増加はなかった。

2.6.6.4.2　サルモネラ菌と哺乳類ミクロソームを用いた Org 2969＋Org 224（2.5：1）の変異原性試験（エームス試験）（SDG リリース報告書809）

このエームス試験（GLP 非適合）では、*S. typhimurium* の TA 98株、TA 100株、TA 1535株及び TA 1538株を用い、代謝活性化（雄ラット由来の肝 S9画分）の存在下及び非存在下で1プレートあたり 25+10 µg、50+20 µg 又は100+40 µg の Org 2969＋EE で処理した。DMSO と比較したとき、復帰変異体の増加はなかった。

2.6.6.4.3　サルモネラとミクロソームを用いた Org 3236の変異原性試験（エームス試験）（SDG リリース報告書1766）

このエームス試験（GLP 非適合）では、*S. typhimurium* の TA 98株、TA 100株、TA 1535株及び TA 1538株を用い、代謝活性化（雄ラット由来の肝 S9画分）の存在下及び非存在下で1プレートあたり

0.025～0.1 mg の Org 3236で処理した。DMSO と比較したとき、復帰変異体の増加はなかった。

2.6.6.4.4　サルモネラとミクロソームを用いた Org 3236の変異原性試験（エームス試験）（SDG リリース報告書2453）

このエームス試験（GLP 適合）では、*S. typhimurium* の TA 98株、TA 100株、TA 1535株、TA1537株及び TA 1538株を用い、代謝活性化（雄ラット由来の肝 S9画分）の存在下及び非存在下で1プレートあたり8～5000 µg の Org 3236で処理した。DMSO と比較したとき、復帰変異体の増加はなかった。

2.6.6.4.5　細菌（S. typhimurium 及び E. coli）を用いた Org 2969の突然変異アッセイ（SDG リリース報告書2552）

このエームス試験（GLP 非適合）では、*S. typhimurium* の TA 98株、TA 100株、TA 1535株及び TA 1537株並びに大腸菌（*E. coli*）の WP2 uvrA pKM101株を用い、代謝活性化（雄ラット由来の肝 S9画分）の存在下及び非存在下で1プレートあたり313～5000 µg の Org 2969＋EE で処理した。DMSO と比較したとき、復帰変異体の増加はなかった。

2.6.6.4.6　細菌（S. typhimurium 及び E. coli）を用いた Org 2969＋エチニルエストラジオールの突然変異アッセイ（SDG リリース報告書2549）

このエームス試験（GLP 非適合）では、*S. typhimurium* の TA 98株、TA 100株、TA 1535株及び TA 1537株並びに *E. coli* の WP2 uvrA pKM101株を用い、代謝活性化（雄ラット由来の肝 S9画分）の存在下及び非存在下で1プレートあたり62.5～1000 µg の Org 2969＋EE で処理した。DMSO と比較したとき、復帰変異体の増加はなかった。

2.6.6.4.7　チャイニーズハムスター卵巣細胞を用いた Org 2969の染色体異常試験（in vitro）（SDG リリース報告書2533）

Org 2969の遺伝毒性試験（GLP 適合）として、チャイニーズハムスター卵巣（CHO）細胞株を用いて代謝活性化（雄ラット由来の肝 S9画分）の存在下及び非存在下で1.35～290 µg/mL の Org 2969で処理して、24時間又は48時間インキュベーションした。染色体異常の増加は観察されなかった。

2.6.6.4.8　チャイニーズハムスター卵巣細胞を用いた Org 2969＋EE の染色体異常試験（in vitro）（SDG リリース報告書2652）

Org 2969＋EE の遺伝毒性試験（GLP 適合）として、CHO 細胞株を用いて代謝活性化（雄ラット由来の肝 S9画分）の存在下及び非存在下で1.62～348 µg/mL の Org 2969＋EE で処理し、24時間又は48時間インキュベーションした。染色体異常の増加は観察されなかった。

2.6.6.4.9　　雌ラットを用いた Org 2969の小核試験（SDG リリース報告書715）

Org 2969の小核試験（GLP 非適合）として、雌 Sprague-Dawley ラット（各群6匹）に0.002 mg/kg/day、0.2 mg/kg/day 又は2 mg/kg/day の Org 2969を2日間連続で経口投与した。ラットは最終投与から5時間後に安楽死させ、骨髄スメアを採取して多染性赤血球1000個あたりの小核の数を評価した。染色体異常の誘導はみられなかった。

2.6.6.4.10　　雌ラットを用いた Org 2969＋Org 224配合剤（2.5：1）の小核試験（SDG リリース報告書821）

Org 2969＋EE（2.5：1）の小核試験（GLP 非適合）として、雌 Sprague-Dawley ラット（各群6匹）に0.0025+0.001 mg/kg/day、0.25+0.1 mg/kg/day 又は2.5+1 mg/kg/day の Org 2969＋EE（2.5：1）を2日間連続で経口投与した。ラットは最終投与から5時間後に安楽死させ、骨髄スメアを採取して多染性赤血球1000個あたりの小核の数を評価した。染色体異常の誘導はみられなかった。

2.6.6.5　　がん原性試験（トキシコキネティクスデータも含む）

2.6.6.5.1　　マウスに Org 2969を81週間反復経口投与したときの潜在的ながん原性（報告書番号 ORG 127/79872）

このがん原性試験（GLP 非適合）では、CFLP マウス（19～20 g、各群に雄と雌それぞれ56匹）に0.005 mg/kg/day、0.05 mg/kg/day 又は0.5 mg/kg/day の Org 2969を2年間にわたり連日投与した。試験期間中に投与の悪影響を示す明らかな徴候はなく、死亡の分布は投与に関連しているようであった。体重増加、摂餌量及び摂水量はすべての Org 2969群と対照群で同程度であった。Org 2969群の雌では子宮の液体膨満の発現率が低かった。他に投与に関連する肉眼所見はなかった。

Org 2969群の少数の雌で、乳腺組織にごくわずかな腺房過形成及びこれに伴う膣上皮の粘液産生の徴候がみられた。これらの変化は被験物質のホルモン活性によるものと考えられた。したがって、本試験では Org 2969のがん原性を示すエビデンスはなかった。

2.6.6.5.2　　マウスに Org 2969＋エチニルエストラジオール（125：50）を80週間反復経口投与したときの潜在的ながん原性（報告書番号 ORG 129/79829）

このがん原性試験（GLP 非適合）では、CFLP マウス（19 g、各群に雄と雌それぞれ56匹）に Org 2969＋EE を0.005+0.002 mg/kg/day、0.05+0.02 mg/kg/day 又は0.5+0.2 mg/kg/day の用量で2年間にわたり連日経口投与した。

Org 2969＋EE を投与したマウスでは、対照動物に比べて鼻口部及び背側領域の被毛喪失がより広範囲であったが、Week 9～15のみであった。試験中に全体で233匹が死亡した。死亡したマウスの数は高用量群のほうが他の群よりも有意に多かった。高用量群では下垂体腫瘍の発現率が高いため死亡が増加した。またこの群では、試験開始後4週間は雄マウスの摂餌量が減少し、Week 35以降は雌マウスの摂餌量が増加した。

低用量群では下垂体肥大の発現率、高用量群の雌では卵巣嚢胞の発現率が上昇した。高用量群

の雄では精嚢及び前立腺の萎縮の発現率が上昇した。

中用量群と高用量群では下垂体腫瘍の発現率が上昇したが、他の腫瘍性病変の分布は、同じ系統のマウスにおける分布と同様であった。すなわち、マウスに高用量エストロゲンを投与すると下垂体腫瘍が誘発された。

2.6.6.5.3　ラットに Org 2969を2年間長期経口投与したときの潜在的ながん原性（報告書番号 ORG 128/80376）

このがん原性試験（GLP 適合）では、Sprague-Dawley ラット（59～65 g、各群に雄と雌それぞれ55匹）に Org 2969を0.005 mg/kg/day、0.05 mg/kg/day 又は0.5 mg/kg/day の用量で2年間にわたり連日経口投与した。投与の悪影響を示す明らかな徴候はなく、死亡の分布は投与に関連すると考えられた。体重増加、摂餌量及び摂水量はすべての Org 2969群と対照群で同程度であった。Org 2969群の雌で子宮の液体膨満の発現率が低かった。他に投与に関連する肉眼所見はなかった。

低用量群及び中用量群では、投与に対する明らかな反応の徴候はなく、体重変化、摂餌量及び摂水量に対する有害な影響はなかった。腫瘍の種類、腫瘍の総数が投与に関連して増加することはなく、この系統のラットでみられる自然発生腫瘍の特徴からの逸脱はなかった。

高用量群では投与に対する明らかな反応の徴候はなく、体重変化及び摂水量に対する有害な影響もなかった。全生存率は雄も雌も対照群よりも高かった。雌では、Week 79～104の摂餌量が雄よりわずかに少なかった。黄体を有するラットの数が増加し、子宮内膜間質の幅の減少に伴い、子宮の直径が減少し、子宮頸部と膣の上皮で粘液産生の発現率が増加した。すなわち、高用量群でみられた非腫瘍性の病理所見は、被験物質のプロゲステロン作用及び抗エストロゲン作用によるものであった。

2.6.6.5.4　ラットに Org 2969＋エチニルエストラジオール（125：50）を2年間長期経口投与したときの潜在的ながん原性（報告書番号 ORG 130/80348）

このがん原性試験（GLP 適合）では、Sprague-Dawley ラット（59～65 g、各群に雄と雌それぞれ55匹）に Org 2969＋EE を0.005+0.002 mg/kg/day、0.05+0.02 mg/kg/day 又は0.5+0.2 mg/kg/day の用量で2年間にわたり連日経口投与した。

Week 13～26に、高用量群では対照群に比べて被毛喪失がより広範囲であった。雄ラットと雌ラットの生存率（それぞれ33%と26%）は対照群（56%と42%）より低く、雄では乳腺腫瘍と下垂体腫瘍、雌では乳腺腫瘍が死亡の要因であった。中用量群では、乳腺線維腺腫の発現率が雄で高かった。低用量群ではがん原性のエビデンスはなく、本試験における Org 2969＋EE 配合剤の無毒性量（NOAEL）は0.005+0.002 mg/kg/day と考えられた。

2.6.6.5.5　ラットに皮下インプラントで Org 3236を24ヵ月間投与したがん原性試験（SDG リリース報告書 4412）

本試験（GLP 適合）では、ヒト用のインプラント及び膣リングに使用されている材料からなる

インプラントで Org 3236を皮下投与したときの潜在的ながん原性を評価した。Org 3236を含むインプラントを Sprague-Dawley ラット200匹（各群に雄と雌それぞれ50匹）に埋め込み、10 µg/day 又は20 µg/day の用量で少なくとも24ヵ月間投与した。対照群2群にはプラセボインプラントを埋め込んだ。投与期間中、一定の時点ですべてのラットの身体観察、体重と摂餌量の測定を行った。試験終了時に生存していたすべてのラット、及び試験中に瀕死状態のため安楽死させたラットの血液検査を行った。少なくとも24ヵ月間投与した後、生存していたすべてのラットを安楽死させ、すべてのラットについて完全な肉眼的検査及び一部の組織の病理組織学検査を行った。

試験中、投与に関連した死亡や有害な臨床所見はなく、試験終了時の血液検査データに投与に関連した影響もみられなかった。10 µg/day 又は20 µg/day 群のラットで体重と体重増加が対照群より多かった。摂餌量は対照群の値と同程度か対照群よりもわずかに少なく、摂餌量の減少は雌のほうが雄より頻度が高かった。これらの差は被験物質のホルモン活性によるものであった。

Org 3236投与に起因する肉眼所見はなかった。本試験の条件下で、Org 3236の薬理作用であるプロゲステロン活性の結果と考えられる組織学的所見が卵巣、子宮／子宮頸部及び膣にみられた。10 µg/day 群及び20 µg/day 群では、卵巣に黄体がみられた雌はいなかった。子宮では、子宮筋及び／又は子宮内膜の厚さの減少（萎縮）の頻度が対照群の雌に比べて Org 3236群の雌で高かった。すべての群の多数のラットで、膣及び子宮頸部表面が、ムチンを含む上皮細胞（粘液産生）で覆われた。Org 3236群では、発現率及び程度が対照群よりも高く、さらに、程度の上昇はわずかに用量に関連していた。

結論として、Sprague-Dawley ラットに Org 3236を皮下インプラントで24ヵ月間投与したときに、毒性やがん原性はなかった。

2.6.6.6　生殖発生毒性試験（用量設定試験及びトキシコキネティクスデータも含む）

2.6.6.6.1　受胎能及び初期胚発生

2.6.6.6.1.1　性的に成熟した雌ラットを用いた Org 2969の受胎能試験（SDG リリース報告書449）

本試験（GLP 非適合）では、雌 Sprague-Dawley ラット（160～180 g、各群10匹）に Org 2969を0.625 mg/kg、2 mg/kg 及び3 mg/kg の用量で2週間、4週間又は6週間にわたり1日1回経口投与して受胎能に対する影響を評価した。膣スメアで連日モニタリングした発情周期のパターンは、用量に関連して変化した。3 mg/kg の投与では膣発情が完全に抑制され、投与を中止すると定期的な発情周期が迅速に回復した。最高用量を投与したラットでみられた体重増加の抑制及び摂餌量減少も可逆的であった。

投与後2週間、4週間又は6週間の回復期間を経過した時点で雄とペアリングさせたところ、交配能及び妊娠能に関して薬物に関連する変化はなかった。したがって、Org 2969の受胎能に対する影響は、Org 2969の主な薬理活性を反映し、可逆的であった。

2.6.6.6.1.2　Org 3236投与中止後に雌ラットと雄ラットを交配させたとき、雌ラットの受胎

能に Org 3236が及ぼす影響（19[redacted]）（報告書 ORG/80/74786）

本試験（GLP 非適合）では、雌 CFY ラット（128 g、各群36匹）に Org 3236を4 mg/kg/day の用量で6週間経口投与し、雌ラットの受胎能及び同腹仔のパラメータに対する Org 3236の影響の可逆性を評価した。投与を中止してから2週間後、4週間後又は6週間後に雌を無投与雄と交配した。

親ラットでは投与に対する有害な反応の徴候はなく、死亡したラットもいなかった。投与期間中は発情スメアが有意に減少し、減少した状態は投与中止後2週間継続したが、その後4週間後及び6週間後までの期間で減少程度が低下した。この所見は投与中止期間にも継続してみられたが、投与中止から2週間後に交配したラットで妊娠率又は交配能に対するわずかな有害作用（交尾前の時間がわずかに延長）がみられたのみであったため、その意義は不明である。生まれた同腹仔の検査項目に対する投与に関連した有害作用はないと考えられた。

2.6.6.6.1.3　雌ラットの受胎能及び F_1世代の成熟に対する Org 2969の影響（Organon 社実験番号76-204、報告書番号 ORG 115/7784）

本試験（GLP 非適合）では、授乳 CFY ラット（約180 g、各群30匹）に Org 2969を0.005 mg/kg、0.1 mg/kg、2 mg/kg の用量で6週間連日経口投与して、授乳ラット及びその仔の発達（成熟と受胎能）に及ぼす影響を評価した。14日間の回復期間後、雌を無投与雄と交配した。

離乳まで育てられた各同腹仔（F_1世代）から雄と雌を2匹ずつ選択して、10週齢時点で、同腹仔内での交配を避けて交配させた。F_0世代の親ラットでは投与期間中に、2 mg/kg/day の投与で体重増加が亢進し、すべての試験群で食餌効率がわずかに増加した。また、投与期間中に2 mg/kg/day 群と0.1 mg/kg/day 群で発情スメアの数及び発情周期の数が減少した。2 mg/kg/day 群では妊娠期間がわずかに短縮したと考えられた。交配能には有害作用はなかった。

妊娠20日目に安楽死させた母ラットでは、すべての試験群で同腹仔の体重及び仔の平均体重が対照群に比べて少なかったが、その差は用量に関連していなかった。0.1 mg/kg の投与では差は統計的に有意であった（$P < 0.05$）。仔体重の減少に伴い、異常や骨格変異の割合が増加した。仔の体重に対する影響及びこれに伴う異常の増加が、連続的に交配した試験で20日目に安楽死させたラットに生じた体重の著明な変動から偶然生じたのかどうかは、本試験の結果からは判断できない。

仔を離乳まで育てた母ラットでは、投与に関連した有害作用はないと考えられた。0.005 mg/kg を投与した母ラットから生まれた仔の平均体重が少なかったことは、出生時に同腹仔の数が多かったことに関連する可能性がある。

F_1世代の発達を徴候及び死亡、体重増加、摂餌量、膣開口、交配能、妊娠率及び肉眼所見に基づいて評価したところ、F_0世代に対する投与による影響の残存は示唆されなかった。2 mg/kg/day 群の母ラットから生まれた仔では黄体数が減少し（対照との差は $p < 0.05$）、このため着床率と生存同腹仔数がわずかに減少した。

2.6.6.6.1.4　雌ラットを用いて Org 2969の避妊効果の可逆性を評価する試験（HAC 報告書

ORG/115/7784の補遺）（SDG リリース報告書827）

本試験（GLP 非適合）では、報告書 ORG/115/7784（2.6.6.6.1.3項）で報告したあいまいな結果の再現性を評価した。特に、用量には関連しない仔の平均体重の減少及びこれに対応するわずかな異常と変異の発生率の上昇、投与に関連すると考えられる妊娠期間短縮とまれにみられた胎仔の小眼球について検討した。未交配 Sprague-Dawley ラット（150～180 g、各群30匹）に、0.5%ゼラチンを含む Org 2969懸濁液を2 mg/kg/day の用量で胃挿管により6週間経口投与した。2週間の休薬期間後、投与した雌を無投与雄と交配させた。母ラット15匹を交尾後21日目に安楽死させ、死亡後検査を行って母ラットの異常、胚の死亡及び奇形の有無を評価した。残りの母ラット15匹を自然分娩させ、F_1世代の仔は離乳してから6週間後に、同じ投与群の別の母ラットから生まれた雄と雌を選択して交配し、F_1世代の受胎能を評価した。

前の試験で報告された胎仔の体重低下と妊娠期間の短縮、及び小眼の発生は再現されず、これらは偶発的な変化と考えられた。最初の試験及び補助的に行われた本試験の結果に基づき、未交配の雌 Sprague-Dawley ラットに Org 2969を2 mg/kg/day の用量で6週間経口投与し、その後2週間休薬期間を設けたとき、F_0の雌の受胎能や仔の出生前及び出生後の発生と受胎能に重篤な有害作用はないと結論付けた。

2.6.6.6.1.5　雌ラットを用いて配合経口避妊薬 Org 2969＋エチニルエストラジオール（2.5：1）の避妊効果の可逆性を評価する試験（SDG リリース報告書837）

Org 2969＋EE 配合剤（2.5：1）を GLP 非適合試験で評価した。未交配 Sprague-Dawley ラット（150～180 g、各群30匹）を対照群2群、投与群2群（交配前の休薬期間が2週間の群と4週間の群）に分け、投与群には0.5+0.2 mg/kg/day の被験物質を6週間経口投与した。休薬期間後、投与群の雌を無投与雄と交配した。各群の母ラット15匹を交尾後21日目に安楽死させ、死亡後検査を行って母ラットの異常、胚の死亡及び催奇形性の有無を評価した。各群の残りの母ラット15匹を自然分娩させ、F_1世代の仔は離乳してから6週間後に、同じ投与群であるが別の母ラットから生まれた雄と雌を選択して交配し、F_1世代の受胎能を評価した。

Org 2969＋EE 配合剤を雌 Sprague-Dawley ラットに6週間経口投与したとき、脱毛、発情周期パターンの異常、及び体重増加の減少と摂餌量の減少が生じたが、これらはいずれも4週間の休薬期間終了時には消失していた。交配前に2週間又は4週間の休薬期間を置いた投与群では、F_0世代の母ラットの受胎能、及び仔の出生前及び出生後の発生と受胎能に対する有害作用はみられなかった。

2.6.6.6.1.6　雌ラットに配合経口避妊薬 Org 2969＋エチニルエストラジオール（2.5：1）を投与し、受胎能に対する影響及び胚毒性を評価する試験（SDG リリース報告書830）

Org 2969＋EE 配合剤（2.5：1）を GLP 非適合試験で評価した。未交配 Sprague-Dawley ラット（168～212 g、各群30匹）に Org 2969＋EE を0.005+0.002 mg/kg/day、0.025+0.01 mg/kg/day 又は

0.125+0.05 mg/kg/day の用量で6週間経口投与した。低用量はヒトに避妊薬として投与するときの用量とほぼ等価であり、高用量は F_0世代の母ラットに対して強力な避妊効果を誘発するために選択し、中用量は対数に基づいて算出した低用量と高用量の中間の用量として設定した。溶媒投与群を対照群とした。各群は雌30匹からなり、Org 2969＋EE は交配の6週間前から交尾後15日目（15日目を含む）まで投与した。交尾後21日目に母ラット15匹を安楽死させ、死亡後検査を行って母ラットの異常、胚の死亡及び奇形の変化がないかどうかを評価した。各群の残りの母ラット15匹を自然分娩させ、F_1世代の仔は離乳してから6週間後に、同じ投与群の別の母ラットから生まれた雄と雌を選択して交配し、F_1世代の受胎能を評価した。

Org 2969＋EE 配合剤を投与したとき、F_0世代で脱毛がみられ、高用量群の F_0世代の母ラットでは発情周期パターンの著明な異常がみられた。中用量群及び高用量群で体重増加が抑制されて摂餌量が減少し、その結果、高用量群の F_0世代の母ラットでは一般状態が悪化した。高用量群では F_0世代の母ラットの受胎能が完全に抑制されて生存仔はみられず、中用量群ではわずかに抑制されて同腹仔の数が減少した。

子宮内出血に関連があると考えられる胎盤の変化が中用量でみられたが、低用量群と中用量群では胎仔の奇形の種類及び数に対する影響はないと考えられた。低用量群と中用量群の F_1世代の仔では、出生後の発生及び受胎能は正常であった。

2.6.6.6.2　胚胎仔発生

2.6.6.6.2.1　妊娠ラットに配合経口避妊薬 Org 2969＋エチニルエストラジオール（2.5：1）を投与して胚毒性を評価する試験（SDG リリース報告書888）

本試験（GLP 非適合）では、初産の Sprague-Dawley ラットに Org 2969＋EE（2.5 : 1）を0.005+0.002 mg/kg/day、0.05+0.02 mg/kg/day 又は0.5+0.2 mg/kg/day の用量で経口投与した。各群は交配した雌25匹からなり、Org 2969＋EE は、胎仔の器官形成期に対応する妊娠6～15日目（15日目を含む）に投与した。母ラットは Day 21に安楽死させ、死亡後検査を行って母ラットの異常、胚の死亡及び奇形の有無を評価した。

妊娠6～15日目に、ヒトに避妊薬として投与するときの用量の約2倍及び20倍（mg/kg ベース）に相当する Org 2969＋EE を妊娠ラットに経口投与したとき、母ラットの状態、妊娠の経過、胚の生存、及び胎仔の形態に対する有害作用はなかった。ヒトに避妊薬として投与するときの用量の約200倍を投与したとき、母ラットに重度の毒性と胚の死亡が生じ、特定の肋骨に奇形（波型の肋骨）が誘発された。

2.6.6.6.2.2　妊娠ウサギを用いて Org 2969の胚毒性及び催奇形性を評価する試験（SDG リリース報告書820）

本試験（GLP 非適合）では、初産 Dutch ウサギ（1.9～2 kg、各群12匹）を用いて Org 2969の胚毒性及び催奇形性を評価した。胎仔の器官形成期にあたる妊娠6～18日目（18日目を含む）に Org 2969（1 mg/kg、2 mg/kg 又は4 mg/kg）を経口投与した。妊娠終了時（Day 29）に死亡後検査を行

って、母ウサギの異常、胚の死亡及び奇形の有無を評価した。

妊娠ウサギに対して胚の器官形成期に1 mg/kg の Org 2969を経口投与したとき、母ウサギの体重増加量、摂餌量、肉眼所見に対して影響はなく、胚の死亡もなかった。2 mg/kg 又は4 mg/kg の用量では母ウサギに対する影響はみられなかったが、主に流産が原因で胚の死亡が増加した。いずれの投与群でも催奇形性は確認されなかった。

2.6.6.6.2.3　性的に成熟した雌ラットを用いて Org 2969が胚の生存に及ぼす影響を評価する試験（SDG リリース報告書423）

本試験（GLP 非適合）では、Sprague-Dawley ラット（180～220 g、各群12～13匹）に Org 2969を2 mg/kg/day、4 mg/kg/day、6 mg/kg/day 及び8 mg/kg/day の用量で妊娠6～15日目（15日目を含む）に投与し、Org 2969が子宮内の発生に及ぼす影響を評価した。被験物質の投与による胚の死亡はなく、着床後胚損失率の上昇もなかった。妊娠21日目に胎仔の外見を検査したところ、薬物に関連する異常はなく、胎仔の平均体重は正常であった。母ラットに対する毒性の徴候として体重増加が抑制されて摂餌量が減少したが、用量反応関係はなかった。

2.6.6.6.2.4　Org 3236がラットの妊娠に及ぼす影響（ORG/107/7692）

本試験（GLP 非適合）では、CFY ラット（約200 g、各群20匹）に Org 3236を0.005 mg/kg/day、0.1 mg/kg/day 又は2 mg/kg/day の用量で妊娠6～15日目に経口投与して Org 3236が妊娠に及ぼす影響を評価した。Org 3236群に毒性の徴候はなく、体重、摂餌量又は妊娠率の変化もなかった。Org 3236の投与が同腹仔のパラメータ（同腹仔の数、胎仔の損失、同腹仔の体重及び仔の平均体重）、胎盤の重量に悪影響を及ぼすことはなかった。2 mg/kg の投与では大奇形が4件生じたが、割合の値は既存対照における値の範囲内であった。内臓と骨格のわずかな異常及び骨格変異の発現率に、Org 3236の影響はなかった。

2.6.6.6.2.5　Org 3236が New Zealand White ウサギの妊娠に及ぼす影響（ORG/104/7693）

本試験（GLP 非適合）では、New Zealand White ウサギ（約3.5 kg、各群20～21匹）に Org 3236を0.005 mg/kg/day、0.1 mg/kg/day 又は2 mg/kg/day の用量で妊娠6～18日目に経口投与して妊娠に対する影響を評価した。親ウサギでは投与に対する有害反応の徴候はなく、投与に関連した死亡パターンもなかった。高用量群では初期に体重増加が抑制されることはなく、その状態が最後まで持続し、摂餌量のわずかな減少と関連していた。後期には0.005 mg/kg 群と0.1 mg/kg 群で体重増加に変動があったがわずかであり、投与との関連性について決定的な結論をだすことができなかった。同腹仔のパラメータ（総同腹仔損失率、生存同腹仔の数、胎仔損失率、同腹仔の体重及び仔の平均体重）に投与に関連した有害作用を示す所見はなかった。0.1 mg/kg 及び2 mg/kg の投与では平均胎盤重量がわずかに減少したが、対照との間に統計的な有意差はなかった。剖検時の肉眼所見では、いずれの用量でも大奇形、軽微な異常、骨格の異常及び骨格変異の発現率に対して投与が影響を及ぼすことはないと考えられた。

2.6.6.6.3　　周産期及び出生後の毒性

2.6.6.6.3.1　　Org 2969がラットの妊娠に及ぼす影響（ORG114/76551）

本試験（GLP 非適合）では、CFY ラット（約220 g、各群20匹）に Org 2969を0.005 mg/kg、0.1 mg/kg 又は2 mg/kg の用量で妊娠0～15日目に経口投与して Org 2969が妊娠に及ぼす影響を評価した。2 mg/kg を投与した親ラット1匹が死亡したが、投与との関連はないと判断された。有害反応の徴候はなく、妊娠率に影響はなかった。2.0 mg/kg の投与では、投与初期に体重増加と摂餌量が抑制された。Org 2969投与は同腹仔のパラメータ（同腹仔の数、胎仔損失率、同腹仔の体重及び仔の平均体重）、並びに胎盤重量に悪影響を及ぼさなかった。Org 2969投与は、胚及び胎仔の発生に悪影響（大奇形及び小さな異常、骨格変異）を及ぼさなかった。

2.6.6.6.3.2　　Org 2969＋Org 224配合剤が New Zealand White ウサギの妊娠に及ぼす影響（Organon 社実験番号77-224）（報告書 ORG 135/78246）

本試験（GLP 非適合）、New Zealand White ウサギ（2.8～3.6 kg、各群25～27匹）に Org 2969＋EE を5+2 µg/kg、10+4 µg/kg 又は20+8 µg/kg の用量で妊娠1～18日目（18日目を含む）に経口投与して Org 2969＋EE が妊娠に及ぼす影響を評価した。妊娠29日目に子宮摘出で胎仔を娩出し、同腹仔数を測定し、胎仔の外見、内臓及び骨格の異常の有無を観察した。

親ウサギではすべての投与群で死亡したウサギ又は人道的な理由で安楽死させたウサギ、あるいは一般状態悪化のため評価に含めなかったウサギが数匹みられた。これらのウサギでみられた変化は主に、死亡前の体重減少及び腸疾患の前徴候又は後徴候などであった。これらの所見の発現率は20+8 µg/kg 群のほうが対照群よりも高かったため（それぞれ27匹中10匹と25匹中5匹）、投与に伴うストレスと自然発生性の感染の間になんらかの相互作用があることが示唆された。残ったウサギでは脱毛が数件記録され、中用量（10+4 µg/kg）群での発現率が最も高かった（18匹中8匹）。

投与開始から最初の10日間には、5+2 µg/kg 群で摂餌量減少、体重増加の遅れ、10+ 4 µg/kg 及び20+8 µg/kg 群で体重減少が用量に関連して生じた。いずれの用量群でもその後回復したが、10+4 µg/kg 又は20+8 µg/kg 群の体重増加が対照群と同程度になることはなかった。

妊娠したウサギの数はすべての群で同程度であったが、最高用量の20+8 µg/kg 群では、着床前胚損失率の有意な上昇と、同腹仔あたりの着床数の有意な減少が示すように、着床に障害がみられた。同腹仔あたりの着床数の減少に伴い、同腹仔の数及び同腹仔の体重が有意に減少した。ただし、着床後胚損失率と胎仔の平均体重と胎盤の平均重量に対して有害作用はなかった。5+2 µg/kg と10+4 µg/kg 群では、着床率、同腹仔の数、同腹仔の体重、胎仔の平均体重、又は着床前胚損失率と着床後胚損失率に対する有害作用はなかった。

大奇形は被験薬投与群のみに生じたが、種類と発現率が Org 2969+EE 投与に関連があるとは判断されなかった。剖検時の肉眼所見により頭部の連続切片又は骨格検査でみられた小異常の発現率は、用量とは関連がなかった。

2.6.6.6.3.3　Org 2969がラットの仔の性分化に及ぼす影響（SDG リリース報告書1112）

本試験（GLP 非適合）では、Sprague-Dawley ラット（160～200 g、各群20匹）に Org 2969を2 mg/kg/day 又は4 mg/kg/day の用量で経口投与し、Org 2969が仔の性分化（外性器）に及ぼす影響を評価した。対照群として、プロピオン酸テストステロン（2.5 mg/kg/day、皮下投与）群とプラセボ群を設定した。投与はいずれの群でも、性分化（外性器）が影響を最も受けやすい時期である妊娠14～20日目（20日目を含む）に行った。妊娠終了時（Day 21）に死亡後検査を行い、仔の外性器の違いを評価した。その結果、Org 2969は4 mg/kg/day の用量まで、仔の外性器に対して特異的な影響を与えないことが明らかになった。

2.6.6.6.3.4　Org 2969が授乳ラット及び F_1世代の成熟に及ぼす影響（ORG/108/76527）

本試験（GLP 非適合）では、授乳 CFY ラット（各群15匹）に Org 2969を0.005 mg/kg/day、0.1 mg/kg/day 及び2 mg/kg/day の用量で分娩後0～21日目に経口投与し、授乳ラットに対する影響、及び仔の成熟までの発生と受胎能に及ぼす影響を評価した。仔（F_1世代）について各同腹仔から雄と雌を2匹ずつ選択し、10週齢まで育て、同腹仔内での交配を避けて1対1で交配した。最初の交配後、交尾に失敗した雄は新しい無投与雌と再交配し、交尾に失敗した雌は同じ群の授精能が確認された F_1雄と再交配した。F_1世代のラットには Org 2969を投与しなかった。

F_0世代では有害反応の徴候はなく、死亡もなかった。投与初期にすべての試験群で体重増加が遅れたが、この反応と用量は関連がなかった。いずれの用量でも、F_0世代の保育行動と能力（出生から出生後21日目までの同腹仔の数、同腹仔の体重、仔の平均体重、及び仔の死亡）に対する Org 2969の影響はなかった。2 mg/kg/day では仔の平均体重がわずかに少なかったが、この用量を投与した母ラットでは同腹仔の数が多かったためと考えられた。

F_1ラットの発達（耳介の開展、毛生、眼瞼開裂、膣開口、発情周期の開始と進行）に対して、F_0世代の母ラットに対する Org 2969投与による影響はなかった。

2 mg/kg を投与した F_0世代の母ラットから生まれた F_1世代の雄では体重増加が抑制されたが、出生後21日目の体重が少なかったことによる可能性があると考えられた。F_1世代の雌では、試験群の体重増加が対照群よりもやや多かったが、群間差は F_0世代の母ラットに対する投与量と逆相関関係であった。

F_1世代の最初の評価及び補助的な評価の結果に基づくと、F_0世代の雌に0.005 mg/kg/day、0.1 mg/kg/day 又は2 mg/kg/day の Org 2969を投与したとき、F_1世代の交配能、妊娠率、黄体数、着床率、生存同腹仔の数、着床前及び着床後の胚損失率に対する決定的な影響はなかった。2.0 mg/kg を投与した F_0世代の母ラットから生まれた F_1世代の雌は妊娠率及び同腹仔の数がわずかに少なかったが、対照群と比べて有意差はなかった（$p > 0.05$）。

2.6.6.6.3.5　Org 2969＋Org 224配合剤が、授乳ラットに及ぼす影響及び F_1世代の成熟に及ぼす影響（Organon 社実験番号77-231）（報告書 ORG133/78113）

本試験（GLP 非適合）では、授乳 CFY ラット（176～258 g、各群15匹）に Org 2969＋EE を5+2

μg/kg/day、37.5+15 μg/kg/day 及び250+100 μg/kg/day の用量で分娩後0～21日に経口投与し、Org 2969＋EE が授乳ラット及び仔の成熟までの発達と受胎能に及ぼす影響を評価した。F_1世代の仔の出生後21日目に、各同腹仔から雄と雌を2匹ずつ選択し、10週齢まで飼育して、10週齢時に交配した。妊娠雌は妊娠14日目に安楽死させ、同腹仔のパラメータを測定した。F_1世代のラットに直接投与することはなかった。

F_0世代のラットでは投与に対する反応の徴候はなく、死亡もなかった。250+100 μg/kg では投与に関連して初期に体重と摂餌量が減少し、37.5+15 μg/kg でも程度は低いが同様な所見がみられた。

いずれの用量でも、出生から出生後21日目まで同腹仔の数と仔の死亡に対する有意な影響はなかった。出生時及び出生後4日目の同腹仔の体重及び仔の平均体重は、すべての群で同程度であったが、その後250+100 μg/kg では仔の平均体重増加が遅れ、出生後8日目、12日目及び21日目では同腹仔の体重及び仔の平均体重平均体重が有意に少なくなった。37.5+15 μg/kg でも同腹仔の体重及び仔の平均体重はわずかに少なかったが、対照群と比べ有意差はなかった。

F_0世代の親ラットに対して授乳期に Org 2969＋EE を投与したとき、F_1の発達に関して耳介の開展、毛生、眼瞼開裂又は膣開口、出生時及び離乳時の性比、発情周期の発現、交配能又は受胎能、出生後21日目の余剰仔及び F_1世代の成獣の交配後に死亡後検査で記録された異常の発現率に対する有害作用はなかった。

しかし、250+100 μg/kg を投与した母ラットから生まれた F_1世代では離乳時の体重が少ない傾向があり、この傾向は成熟時まで持続し、摂餌量減少を伴っていた。食餌効率には有害作用はなかった。

2.6.6.6.4　　仔（幼若動物）に投与及び／又はさらに評価した試験（行われている場合）

本製品は小児集団への投与を目的としていないため、幼若動物を用いた別の試験は行われていない。

2.6.6.7　　局所刺激性試験

本製品は局所への適用を目的としていないため、局所刺激性試験は行われていない。

2.6.6.8　　その他の毒性試験

その他の毒性試験は行われていない。

2.6.6.9　　考察及び結論

申請者は、実験動物及び *in vitro* 系を使用して行った毒性試験の結果を提出する。多くの試験は GLP 原則の導入前の19■年代に行われているが、Org 2969及び Org 2969＋EE はヒトで長期にわたって使用されており、ヒトにおける使用経験により安全性情報が補われている。さらに毒性試験プログラムには、現在規制当局から求められるすべての種類の試験が含まれており、げっ歯類（ラット）及びげっ歯類以外の動物種（イヌ）を用いた長期反復投与毒性試験、2種類のげっ歯類（マ

ウスとラット）を用いた長期がん原性試験、細菌と哺乳類細胞を用いた *in vitro* 遺伝毒性及び変異原性試験とげっ歯類を用いた *in vivo* 遺伝毒性試験、げっ歯類（ラット）及びげっ歯類以外の動物種（ウサギ）を用いた生殖発生毒性試験などが行われている。申請者が提供した試験報告書のリストには、親分子（Org 2969）、活性代謝物（Org 3236）及び配合剤（Org 2969＋EE）の試験が含まれており、非臨床毒性プログラムは十分で完全である。

これらの試験の結果、被験物質に遺伝毒性や変異原性はなく、ほとんどの毒性は Org 2969のプロゲステロン活性に関連していた（雄の生殖器系に対する影響などに関しては、Org 2969は経口避妊薬としての使用を目的としているため、臨床的関連性はない）。Org 2969の雌受胎能に対する影響は休薬後には完全に回復した。長期がん原性試験では、Org 2969＋EE のがん原性リスクが明らかになった。しかし、ラットにおけるこの影響についての NOAEL は0.005+0.002 mg/kg/day であり、ヒトの避妊薬として予定されている用量の約2倍（mg/kg ベース）である。

Org 2969の毒性プロファイルの特性解析、及び投与に関連した所見について確認された NOAEL に基づくと、Org 2969、Org 2969の代謝物、又は Org 2969＋EE 配合剤のホルモン作用では説明できない影響はなかった。

2.6.6.10　図表

表形式の要約は CTD モジュール2.6.7を参照のこと。

目次

頁

略号及び用語の定義 2
2.6.7　毒性試験概要表 3
2.6.7.1　毒性試験の概要 3
2.6.7.2　トキシコキネティクス：トキシコキネティクス試験の概要 6
2.6.7.3　トキシコキネティクス：トキシコキネティクスデータの概要 6
2.6.7.4　毒性試験：被験薬 6
2.6.7.5　急性毒性試験 7
2.6.7.6　反復投与毒性：副次的な試験 9
2.6.7.7　反復投与毒性：主要な試験 10
2.6.7.8　In vitro 遺伝毒性 14
2.6.7.9　In vivo 遺伝毒性 17
2.6.7.10　がん原性 18
2.6.7.11　生殖および発生毒性：副次的な試験 21
2.6.7.12　生殖および発生毒性：生殖能および初期胚発生（主要な試験） 24
2.6.7.13　生殖および発生毒性：生殖能および初期胚発生（主要な試験） 26
2.6.7.14　生殖および発生毒性：周産期及び出生後の毒性（主要な試験） 27
2.6.7.15　幼若動物試験 29
2.6.7.16　局所刺激性試験 29
2.6.7.17　その他の試験 29

略号及び用語の定義

略号	用語の定義
CHO	Chinese hamster ovary（チャイニーズハムスター卵巣）
CTD	Common technical document（コモン・テクニカル・ドキュメント）
DMSO	Dimethyl sulfoxide（ジメチル・スルフォキシド）
E. coli	*Escherichia coli*（大腸菌）
EE	Ethinylestradiol（エチニルエストラジオール）
ESR	Erythrocyte sedimentation rate（赤血球沈降速度）
GLP	Good Laboratory Practice（医薬品の安全性に関する非臨床試験の実施に関する基準）
Hb	Hemoglobin（ヘモグロビン）
Ht	Hematocrit（ヘマトクリット）
LD_{50}	Median lethal dose（50%致死量）
NOAEL	No observed adverse effect level（無毒性量）
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］）
RBC	Red blood cell（赤血球）
S. typhimurium	*Salmonella typhimurium*（ネズミチフス菌）
WBC	White blood cell（白血球）

[Organon] Confidential

2.6.7　毒性試験概要表

2.6.7.1　毒性試験の概要

被験物質：Org 2969, Org 3236, Org 2969/Org 3236 + EE

試験の種類	試験系	投与経路	投与期間	用量，mg/kg	GLP適合性	試験施設
Single-dose toxicity	Mice	Oral, Intraperitoneal	–	2000/500	No	Scientific Development Group Organon, Oss, The Netherlands
Single-dose toxicity	Rat	Oral, Intraperitoneal	–	2000/500	No	Scientific Development Group Organon, Oss, The Netherlands
Single-dose toxicity	Mice	Oral	–	2000	No	Scientific Development Group Organon, Oss, The Netherlands
Single-dose toxicity	Rat	Oral	–	2000	No	Scientific Development Group Organon, Oss, The Netherlands
Single-dose toxicity	Mice	Intraperitoneal	–	351,1 + 142,9	No	Scientific Development Group Organon, Oss, The Netherlands
Single-dose toxicity	Rat	Intraperitoneal	–	351,1 + 142,9	No	Scientific Development Group Organon, Oss, The Netherlands
Single-dose toxicity	Mice	Oral	–	2000/500	No	Scientific Development Group Organon, Oss, The Netherlands
Single-dose toxicity	Rat	Oral	–	2000/500	No	Scientific Development Group Organon, Oss, The Netherlands
Repeat-dose toxicity	Rat	Oral	26 weeks	0.00625, 0.0625, 0.625	No	Scientific Development Group Organon, Oss, The Netherlands
Repeat-dose toxicity	Dog	Oral	26 weeks	0.00625, 0.0625, 0.625	No	Scientific Development Group Organon, Oss, The Netherlands
Repeat-dose toxicity	Rat	Oral	52 weeks	0.005, 0.05, 0.5	No	[redacted], England
Repeat-dose toxicity	Rat	Oral	52 weeks	0.005+0.002, 0.05+0.02, 0.5+0.2	No	[redacted], England
Repeat-dose toxicity	Dog	Oral	52 weeks	0.005, 0.05, 0.5	No	[redacted], England
Repeat-dose toxicity	Dog	Oral	52 weeks	0.005+0.002, 0.05+0.02, 0.5+0.2	No	Scientific Development Group Organon, Oss, The Netherlands
Repeat-dose toxicity	Dog	Oral	3 years	3+0.6, 30+6.0, 75+15.0	No	Scientific Development Group Organon, Oss, The Netherlands
Mutagenicity	Salmonella	*In vitro*	–	0.025–0.1 mg/plate	No	Scientific Development Group Organon, Oss, The Netherlands
Mutagenicity	Salmonella	*In vitro*	–	25+10, 50+20, 100+40 µg/plate	No	Scientific Development Group Organon, Oss, The Netherlands
Mutagenicity	Salmonella	*In vitro*	–	0.025–0.1 mg/plate	No	Scientific Development Group Organon, Oss, The Netherlands

Mutagenicity	Salmonella	*In vitro*	–	8–5000 µg/plate	Yes	Scientific Development Group Organon, Oss, The Netherlands
Mutagenicity	Salmonella	*In vitro*	–	313–5000 µg/plate	No	Scientific Development Group Organon, Oss, The Netherlands
Mutagenicity	Escherichia	*In vitro*	–	313–5000 µg/plate	No	Scientific Development Group Organon, Oss, The Netherlands
Mutagenicity	Salmonella	*In vitro*	–	62.5–1000 µg/plate	No	Scientific Development Group Organon, Oss, The Netherlands
Mutagenicity	Escherichia	*In vitro*	–	62.5–1000 µg/plate	No	Scientific Development Group Organon, Oss, The Netherlands
Genotoxicity	Hamster	*In vitro*	–	1.35–290 µg/mL	Yes	Scientific Development Group Organon, Oss, The Netherlands
Genotoxicity	Hamster	*In vitro*	–	1.62–348 µg/mL	Yes	Scientific Development Group Organon, Oss, The Netherlands
Genotoxicity	Rat	Oral	2 days	0.002, 0.2, 2	No	Scientific Development Group Organon, Oss, The Netherlands
Genotoxicity	Rat	Oral	2 days	0.0025+0.001, 0.25+0.1, or 2.5+1	No	Scientific Development Group Organon, Oss, The Netherlands
Carcinogenicity	Mice	Oral	2 years	0.005, 0.05, or 0.5	No	[redacted] England
Carcinogenicity	Mice	Oral	2 years	0.005+0.002, 0.05+0.02, 0.5+0.2	No	[redacted], England
Carcinogenicity	Rat	Oral	2 years	0.005, 0.05, or 0.5	Yes	[redacted], England
Carcinogenicity	Rat	Oral	2 years	0.005+0.002, 0.05+0.02,0.5+0.2	Yes	Scientific Development Group Organon, Oss, The Netherlands
Carcinogenicity	Rat	Subcutaneous	2 years	10 or 20 µg/day	Yes	Scientific Development Group Organon, Oss, The Netherlands
Fertility study	Rat	Oral	6 weeks	0.625, 2 and 3	No	Scientific Development Group Organon, Oss, The Netherlands
Fertility study	Rat	Oral	6 weeks	4	No	[redacted], England
Fertility study	Rat	Oral	6 weeks	0.005, 0.1, or 2	No	[redacted], England
Fertility study	Rat	Oral	6 weeks	2	No	Scientific Development Group Organon, Oss, The Netherlands
Fertility study	Rat	Oral	6 weeks	0.5+0.2	No	Scientific Development Group Organon, Oss, The Netherlands
Fertility study	Rat	Oral	8 weeks	0.005+0.002, 0.025+0.01, or 0.125+0.05	No	Scientific Development Group Organon, Oss, The Netherlands
Embryofetal development	Rat	Oral	8 days	0.005+0.002, 0.05+0.02, or 0.5+0.2	No	Scientific Development Group Organon, Oss, The Netherlands
Embryofetal development	Rabbit	Oral	12 days	1, 2 or 4	No	Scientific Development Group Organon, Oss, The Netherlands

Embryofetal development	Rat	Oral	8 days	2, 4, 6, and 8	No	Scientific Development Group Organon, Oss, The Netherlands
Embryofetal development	Rat	Oral	8 days	0.005, 0.1, or 2	No	[redacted], England
Embryofetal development	Rabbit	Oral	12 days	0.005, 0.1, or 2	No	[redacted] England
Prenatal development	Rat	Oral	15 days	0.005, 0.1, or 2	No	[redacted] England
Prenatal development	Rabbit	Oral	16 days	5+2, 10+4, or 20+8 µg/kg	No	[redacted], England
Postnatal development	Rat	Oral	6 days	2 or 4	No	Scientific Development Group Organon, Oss, The Netherlands
Postnatal development	Rat	Oral	21 days	0.005, 0.1 and 2	No	Scientific Development Group Organon, Oss, The Netherlands
Postnatal development	Rat	Oral	21 days	5+2, 37.5+15 and 250+100 µg/kg	No	[redacted] England

Note: * – “yes” is for GLP-compliant studies; see List of abbreviations above.

[Organon] Confidential

2.6.7.2　　トキシコキネティクス：トキシコキネティクス試験の概要

該当なし。トキシコキネティクス試験は実施されていない。

2.6.7.3　　トキシコキネティクス：トキシコキネティクスデータの概要

該当なし。トキシコキネティクス試験は実施されていない。

2.6.7.4　　毒性試験：被験薬

該当なし。被験薬に関する情報は試験報告書に記されていない。

2.6.7.5　急性毒性試験

被験物質：Org 2969, Org 3236

動物種/系統	投与経路（溶媒/剤型）	用量, mg/kg	性/動物数	MTD, mg/kg	LD_{50}, mg/kg	注目すべき所見
Swiss mice	Oral, solution	2000	6 M/6 F	2000	n/a	no effect
Cpb:WU rats	Oral, solution	2000	6 M/6 F	2000	n/a	reduction in food consumption and bodyweight in males
Swiss mice	Intraperitoneal, solution	500	6 M/6 F	500	n/a	reduction in spontaneous activity on day 3 after the injection in 1 male and 1 female mice
Cpb:WU rats	Intraperitoneal, solution	500	6 M/6 F	500	n/a	food consumption and weight gain decrease, decrease in defecation, decrease of prostate
Swiss mice	Oral, solution	2000	10 M/10 F	2000	n/a	no body weight or food consumption changes; reduced activity, respiratory depression, ptosis, and prostration (in 1 male mice, within first 48 h after dosing); reduction of seminal vessels; liver discoloration in male; adrenal discoloration in female
Cpb:WU rats	Oral, solution	2000	10 M/10 F	2000	n/a	decreased food consumption and slight body weight loss, reduced activity, reduced defecation, respiratory depression, prostration, motor discoordination, piloerection, humped backed position, dirty fur in inguinal region and hemorrhagic discharge around eyes, mouth, and nostrils (in 2 female rats; within first 48 h after dosing); decrease of seminal vesicles, adrenal gland discoloration (males); uterine longitudinal striation, adrenal gland discoloration and enlargement(females)
Swiss mice	Intraperitoneal, solution	351,1 + 142,9	10 M/10 F	351,1 + 142,9	n/a	reduced activity, respiratory depression, ptosis, and prostration (in 1 male mice, within first 48 h after dosing); signs of peritonitis
Cpb:WU rats	Intraperitoneal, solution	351,1 + 142,9	10 M/10 F	351,1 + 142,9	n/a	reduction of food consumption and bodyweight in the animals; reduced activity (all females), fur discoloration (in 3 females), crust formation around nostrils (in all males and in 6 females), decrease in defecation (in all animals), anogenital zone discoloration (in 2 females); signs of peritonitis
Swiss mice	Oral, solution	2000	6 M/6 F	2000	n/a	n/a

[Organon] Confidential

Cpb:WU rats	Oral, solution	2000	6 M/6 F	2000	n/a	n/a
Swiss mice	Intraperitoneal, solution	500	6 M/6 F	500	n/a	n/a
Cpb:WU rats	Intraperitoneal, solution	500	6 M/6 F	500	n/a	n/a

Note: n/a – not applicable; see List of abbreviations above.

[Organon] Confidential

2.6.7.6　　反復投与毒性：副次的な試験

該当なし。副次的な試験は実施していない。

[Organon] Confidential

2.6.7.7　反復投与毒性：主要な試験

被験物質: Org 2969

Study title: Twenty-six-week oral toxicity study with Org 2969 in rats		
Species/strain: Cpb:WU rats (24–32 male + 24–32 female per group)	**Dosage period:** 26 weeks	**GLP compliance:** n/a
Bodyweight: 167–248 g	**Duration after the last dose:** 4 weeks	
Vehicle/dosage form: solution, 0.00625, 0.0625, or 0.625 mg/kg/day	**Route of administration:** oral	
NOAEL: n/a		
In low- and mid-dose groups, an increase of bodyweight gain was observed during first 6 weeks of dosing. In male rats from all Org 2969 groups, a decrease in plasma glucose levels was observed, and no complete recovery was noted in the high-dose group. Lower mean group values of total WBC count in males from all Org 2969 groups and in females from mid- dose group were found after 13 weeks of dosing. The same trend was seen in the males from mid- and high-dose after 26 weeks of dosing. Lower mean group values for lymphocyte count (with a concomitant increase in polymorphonuclear neutrophils) were observed in males of mid- and high-dose, and after recovery period in the last group. In a few males from the high-dose group, some acini of prostate gland were dilated, and mild epithelial cell proliferation in the seminal vesicles were noted after 26 weeks of dosing. Among the female rats from the high-dose group, mild glandular hyperplasia of the mammary glands, reduced uterine weights, mucification of the vaginal epithelium and hypertrophy and vacuolation of the endometrial lining cells were observed after 26 weeks of dosing. At the end of the recovery period these effects had not completely disappeared. These changes can be attributed to the progestational activity of Org 2969.		

Note: n/a – not applicable; see List of abbreviations above.

被験物質: Org 2969

Study title: Twenty-six-week oral toxicity study with Org 2969 in Beagle dogs		
Species/strain: Beagle dogs (5–7 male + 5–7 female per group)	**Dosage period:** 26 weeks	**GLP compliance:** n/a
Bodyweight: 7.9–13.9 kg	**Duration after the last dose:** 16 weeks	
Vehicle/dosage form: solution, 0.00625, 0.0625, or 0.625 mg/kg/day	**Route of administration:** oral	
NOAEL: n/a		
In 1 male dog from the low-dose group, vomiting, diarrhea, anorexia, fever, moderate leucocitosis, and increased ESR were noted on week 3. One male animal (low-dose group) lost weight during weeks 3 and 4 due to gastrointestinal disturbance. Estrous cycle was suppressed in animals from mid- and high-dose groups. An increase of mammary gland was registered in females from mid- and high-dose group, as well as in males from the high-dose group. At the end of the recovery period, a complete regression was noted in all males and in half of females. In males from the high-dose group, a decrease in prostate gland size was noted after 26 weeks and after the end of recovery period. These changes can be attributed to the progestational activity of Org 2969. In females from the high-dose group, slightly lower levels of Hb, Ht, RBC count, and increased ESR were found after 13 and 26 weeks of dosing. After 14 weeks of dosing, one female from the mid-dose group and all dogs from high-dose group showed hypertrophy and variation in size of centrilobular liver cells (often associated with vacuolation). These cells had an increased glycogen content. Similar changes were also seen in 1 female from both low- and mid-dose groups, and in 1 male and 3 females from the high-dose group after 26 weeks of dosing. Such reaction is a typical response of the liver to steroids.		

Note: n/a – not applicable; see List of abbreviations above.

[Organon] Confidential

被験物質：Org 2969

Study title: Org 2969 toxicity to rats in oral administration for 52 weeks followed by a 7-week withdrawal period		
Species/strain: Sprague-Dawley rats (20–30 male + 20–30 female per group)	**Dosage period:** 52 weeks	**GLP compliance:** n/a
Bodyweight: 220–310 g	**Duration after the last dose: 7** weeks	
Vehicle/dosage form: solution, 0.005, 0.05, or 0.5 mg/kg/day	**Route of administration:** oral	
NOAEL: n/a		
Two males and 6 females died or were euthanized during treatment on weeks 31–52, no treatment-related changes were noted. In male rats from Org 2969, an increase in bodyweight gain was observed during the first 13 weeks of dosing (without dose-response relationship). Female rats from the high-dose group showed higher bodyweight gain during 13–26 weeks of dosing. At week 4, slightly higher WBC levels were found in animals from the high-dose group; the same was noted in females from the high-dose group at week 26 of dosing. In male rats from the high-dose group, an increase in Hb, Ht, and RBC levels was noted at week 26 of dosing. In the high-dose group, higher weight gain in males and females during weeks 0–13 and 13 to 26 respectively. This was accompanied with lower lymphocyte and total white cell counts in females at weeks 24 and 26; lower uterus weights after 52 weeks of treatment and after a further 7-week withdrawal period associated with a reduction in the width of the endometrial stroma; higher ovary weights after 52 weeks of treatment and after a further 7-week withdrawal period and an increase incidence in number of animals with corpora lutea; mucification of the vaginal epithelium after 52 weeks of treatment.		

Note: n/a – not applicable; see List of abbreviations above.

被験物質：　Org 2969 + EE

Study title: Oral toxicity of Org 2969 + ethinyl estradiol (in the ratio 125:50) to rats 52-week study		
Species/strain: Sprague-Dawley rats (25–35 male + 25–35 female per group)	**Dosage period:** 52 weeks	**GLP compliance:** n/a
Bodyweight: 70–80 g	**Duration after the last dose:** 8 weeks	
Vehicle/dosage form: solution, 0.005+0.002, 0.05+0.02, or 0.5+0.2 mg/kg/day	**Route of administration:** oral	
NOAEL: n/a		
Eight males and 9 females died or were euthanized during the dosing period, no treatment-related changes were noted. Bodyweight decrease and a reduction of food consumption was found in animals from mid- and high-dose groups. In animals from mid- and high-dose groups, a decrease in Hb, Ht, RBC, and neutrophil count was noted. An increase of liver weights (with histological changes) was found in all Org 2969 + EE groups. This was accompanied by an adrenal discoloration in mid- and high-dose groups. An increase of hair loss or alopecia was noted in animals form Org 2969 + EE groups, and fur discoloration was noted in the animals from high-dose group. Perigenital swelling associated with excess epididymal adipose tissue was found in males from mid- and high-dose groups. In the high-dose group, these changes were accompanied by a decrease in testicular size and prostate weight. In females from the high-dose group, decreased ovarian weights and hyalinization of endometrial stroma were found. Focal or minimal endometrial hyperplasia was found in female animals from mid- and high-dose groups. In all females from the Org 2969 + EE groups, a mucification of vaginal epithelium and an increase of hyperplastic changes and benign mammary neoplasms were found.		

Note: n/a – not applicable; see List of abbreviations above.

被験物質：　Org 2969 + EE

Study title: Organon 2969 oral toxicity study in beagle dogs (Repeated dosage for 52 weeks followed by an observation period of 13 weeks)		
Species/strain: Beagle dogs (4–6 male + 4–6 female per group)	**Dosage period:** 52 weeks	**GLP compliance:** n/a

Bodyweight: 8.4–18.5 kg	**Duration after the last dose:** 13 weeks	
Vehicle/dosage form: solution, 0.005, 0.05, or 0.5 mg/kg/day	**Route of administration:** oral	
NOAEL: n/a		
A slight depressing effect in the mean values of Hb, RBC, and lymphocyte count was observed during the 52-week study. The list of effects attributed to the hormonal activity of the test item included increased body weight gain, mammary gland development, skin folding, convolution of the uterus, suppression of ovarian function, reduction of prostatic weight associated with atrophy of the glandular epithelium, endometrial gland dilatation associated with hypertrophy and hyperplasia of glandular epithelium as well as mucoid cysts in the vagina.		

Note: n/a – not applicable; see List of abbreviations above.

被験物質： Org 2969 + EE

Study title: A 52-week oral toxicity study with the contraceptive combination Org 2969 + ethinyloestradiol (ratio 2,5:1) in Beagle dogs		
Species/strain: Beagle dogs (5–7 male + 5–7 female per group)	**Dosage period:** 52 weeks	**GLP compliance:** n/a
Bodyweight: 6.6–11.5 kg	**Duration after the last dose:** 10 weeks	
Vehicle/dosage form: solution, 0.005+0.002, 0.05+0.02, 0.5+0.2 mg/kg/day	**Route of administration:** oral	
NOAEL: n/a		
Two females died during treatment on week 21 and 1 female was sacrificed during treatment on week 29 as a result of peritonitis following pyometra, the latter being a well-known effect of treatment with the combination of progestational and estrogenic compounds at high-dose levels in the canine species. The treatment related effects in this study were considered to be a response to the hormonal activities of the test compounds. The list of such effects included skin changes and alopecia; decreased or increased body weight gain; vulval swelling; vaginal discharge, swellings in the inguinal region, decreased RBC levels, changes in WBC count, increased ESR, increased cholesterol, β-lipoproteins, and triglyceride levels, decreased testicular size and weight, associated with inhibition of spermatogenesis, suppression of ovarian activity, decrease in prostatic size and weight, associated with atrophy of glandular epithelium and increase of stromal connective tissue or an increased prostatic size and weight associated with hyperplasia of glandular epithelium and sometimes squamous metaplasia, endometrial epithelial hyperplasia, cornification of vaginal epithelium; glandular hyperplasia and duct proliferation of the mammary glands; incidental adenomatoid hyperplasia of the mammary gland, vacuolation of adrenal fasciculata and reticularis. Most of these effects showed partial or complete recovery after a 10-weeks withdrawal period. Thus, all effects observed in this one-year study could be expected on the basis of the estrogenic and progestational activities of the test compounds.		

Note: n/a – not applicable; see List of abbreviations above.

被験物質： Org 2969 + EE

Study title: An oral toxicity study in Beagle dogs with a combination of Org 2969 and Ethinyl Estradiol in a ratio of 150/30 µg		
Species/strain: Beagle dogs (female, 20 per group)	**Dosage period:** 3 years	**GLP compliance:** n/a
Bodyweight: 7.6–13.4 kg	**Duration after the last dose:** n/a	
Vehicle/dosage form: gelatin capsules, 3+0.6, 30+6.0, and 75+15.0 µg/kg/day	**Route of administration:** oral	
NOAEL: n/a		
The estrous cycle was generally suppressed in the mid- and high-dose females in the first twelve months of treatment. Nine out of twenty females in the mid-dose group and twelve out of twenty females in the high-dose group exhibited no observable signs of an estrous cycle for the first twelve months of the study. This same pattern continued in the mid-dose group during the second and third year of the study. Eleven out of twenty females had no observable signs of estrous for the second year and six out of sixteen females had no estrous cycle during the third year of the study. One mid-dose animal exhibited a prolonged interval of bleeding during Cycles 8 and 9, and Cycles 22, 23, 24, 31 and 32. Another mid-dose female had instances of bleeding of mixed duration		

during Cycles 17 through 20. The intervals between the appearance of red vaginal discharge in two high-dose animals during the first year of treatment was very short, although in general, the estrous cycle was suppressed in this group. The estrous cycle was completely suppressed in the high-dose females in the second and third year of the study. No animals had clinical signs of estrous cycles.

There were a few sporadic occurrences of mammary development and/or discharge, generally milky white in nature, in treated females which did not correlate with a stage of the normal estrous cycle during the first year of the study. This was observed in five high-dose animals, two mid-dose animals and possibly one low-dose animal. During the second year of treatment, several mid-dose females (10 out of 20) and most high-dose females (17 out of 20) were observed to have mammary development which was not related to the normal development seen during the estrous cycle. During the third year of treatment, several (9 out of 16) mid-dose females and all high-dose females were observed to have mammary development not related to a normal estrous cycle. A few mid-dose females were also observed to have mammary discharge not correlating with the normal estrous cycle during the second and third year of the study. Little mammary discharge was observed in the high-dose females during the second year of the study. In the third year of treatment, several high- dose females were observed to have mammary discharge although the estrous cycle was suppressed in this group. Mammary nodules or masses were palpated in a few control and treated animals during the thirty-six months of the study but disappeared within a maximum of twelve weeks after palpation.

Body weights of the treated females were generally slightly greater than weights of control females throughout the study. The high-dose female body weights were slightly lower than control body weights during the third year of the study. None of the differences between control and treated females were statistically significant. A decrease in alkaline phosphatase was observed in the high-dose animals at the Month 18, 24 and the terminal intervals.

At the two-year interim sacrifice (four animals per group) and the terminal sacrifice, the absolute and relative mean organ weights of the uterus were increased in a dose-related manner when compared to the control value, with the effect being most significant in the high-dose females. The absolute and relative organ weights of the ovaries were decreased when compared to control females mainly in the high-dose animals at the 24-month interval and in the mid- and high-dose animals at termination.

At the two-year interim sacrifice, microscopic examination of the reproductive organs (ovaries, oviducts, uterus, vagina) revealed that treatment with this progestagen/estrogen combination had no effect on endocrine control of the estrous cycle, in low and with one exception, middle dose groups of animals. One dog was in anestrous, with small to medium ovarian follicles and no corpora lutea. Moderate cystic endometrial hyperplasia was present in the uterus. The high-dose animals were hormonally out of phase. Three animals were in anestrous, the fourth one in proestrous. Endometrium of all animals showed histologic evidence of moderate to moderately severe cystic hyperplasia. In ovaries of high-dose dogs, no prominent corpora lutea were present; atretic corpora lutea were noted in the ovaries of three dogs. Small sized ovarian follicles were present in three dogs and medium sized follicles in one dog. One dog of the mid-dose group and all dogs of the high-dose group though exhibiting suppression of the normal estrus cycle, showed slight mammary tissue development resembling a mammary gland in the physiological metestrus phase of the estrous cycle. There was a single small focus of ductal epithelial hyperplasia which was more prominent than surrounding ductal growth in the mammary gland of a low-dose dog.

At the terminal sacrifice, microscopic examination of the reproductive organs revealed that this progestagen/estrogen combination had no effect on endocrine control of the estrous cycle in low-dose animals. In the mid-dose group, thirteen animals were in anestrous, two in proestrous and one in metestrous. In the high-dose group, all dogs were in anestrous. Slight to moderately severe endometrial cystic hyperplasia was noted in nine middle and fifteen high-dose animals. In three mid- and six high-dose animals, cystic glands were invading
the myometrium (adenomyosis). Endometrial cysts, minimal to slight, were present in four low- and four mid-dose dogs. No prominant corpora lutea were found in the ovaries of the high-dose dogs. Atretic corpora lutea were present in none of the high-dose animals. Small-sized ovarian follicles were present in eleven high-dose animals and medium to large follicles were noted in eleven mid-dose and five high-dose females. Epithelial cystic hyperplasia of the oviducts was present in three high-dose animals. Examination of the mammary glands revealed one animal with a single focus of ductal epithelial hyperplasia. Although being out of estrus, animals of the intermediate and high-dose groups showed slight mammary tissue development with evidence of secretory activity resembling a mammary gland in the physiological metestrus phase of the estrus cycle.
Physical observations, ophthalmoscopic examinations, hematology, and urinalyses data, did not reveal any indications of adverse, treatment-related effects through termination of the study (Month 36).

Note: n/a – not applicable; see List of abbreviations above.

2.6.7.8　In vitro 遺伝毒性

被験物質：Org 2969

Study title: Salmonella/Mammalian Microsome Test (Ames Test) with Org 2969	
Induction test: mutations	**GLP compliance:** n/a
Strain(s): *S. typhimurium* strains TA 98, TA 100, TA 1535, and TA 1538	
Metabolic activation: +/- S9 liver fraction from male rats	
Vehicle: DMSO	
Treatment: 0.025–0.1 mg/plate	
Genotoxic effects: No increase in revertant number compared to DMSO was observed.	

Note: see List of abbreviations above.

被験物質：Org 2969 + EE

Study title: A Salmonella/Mammalian Microsome Mutagenicity Test (Ames Test) with Org 2969 + Org 224 (ratio 2,5:1)	
Induction test: mutations	**GLP compliance:** n/a
Strain(s): *S. typhimurium* strains TA 98, TA 100, TA 1535, and TA 1538	
Metabolic activation: +/- S9 liver fraction from male rats	
Vehicle: DMSO	
Treatment: 25+10, 50+20, or 100+40 µg/plate	
Genotoxic effects: No increase in revertant number compared to DMSO was observed.	

Note: see List of abbreviations above.

被験物質：Org 3236

Study title: A Salmonella microsome mutagenicity test (Ames test) with Org 3236	
Induction test: mutations	**GLP compliance:** n/a
Strain(s): *S. typhimurium* strains TA 98, TA 100, TA 1535, and TA 1538	
Metabolic activation: +/- S9 liver fraction from male rats	
Vehicle: DMSO	
Treatment: 0.025–0.1 mg/plate	
Genotoxic effects: No increase in revertant number compared to DMSO was observed.	

Note: see List of abbreviations above.

[Organon] Confidential

被験物質：Org 3236

Study title: A Salmonella microsome mutagenicity test (Ames test) with Org 3236	
Induction test: mutations	**GLP compliance:** yes
Strain(s): *S. typhimurium* strains TA 98, TA 100, TA 1535, TA 1537, and TA 1538	
Metabolic activation: +/- S9 liver fraction from male rats	
Vehicle: DMSO	
Treatment: 8–5000 µg/plate	
Genotoxic effects: No increase in revertant number compared to DMSO was observed.	

Note: see List of abbreviations above.

被験物質：Org 2969

Study title: Bacterial mutation assay (S. typimurium and E. coli). Test substance: Org 2969	
Induction test: mutations	**GLP compliance:** n/a
Strain(s): *S. typhimurium* strains TA 98, TA 100, TA 1535, and TA 1537; *E. coli* strain WP2 uvrA pkM101	
Metabolic activation: +/- S9 liver fraction from male rats	
Vehicle: DMSO	
Treatment: 313–5000 µg/plate	
Genotoxic effects: No increase in revertant number compared to DMSO was observed.	

Note: see List of abbreviations above.

被験物質：Org 2969 + EE

Study title: Bacterial mutation assay (S. typimurium and E. coli) with the combination Org 2969 + ethinylestradiol	
Induction test: mutations	**GLP compliance:** n/a
Strain(s): *S. typhimurium* strains TA 98, TA 100, TA 1535, and TA 1537; *E. coli* strain WP2 uvrA pkM101	
Metabolic activation: +/- S9 liver fraction from male rats	
Vehicle: DMSO	
Treatment: 62.5–1000 µg/plate	
Genotoxic effects: No increase in revertant number compared to DMSO was observed.	

Note: see List of abbreviations above.

被験物質：Org 2969

Study title: Chromosome aberrations in Chinese hamster ovary cells in vitro. Test substance: Org 2969	
Induction test: chromosome aberrations	**GLP compliance:** yes
Strain(s): CHO	

Metabolic activation: +/- S9 liver fraction from male rats
Treatment: 1.35–290 µg/mL
Genotoxic effects: No increase of chromosome aberrations was observed.

Note: see List of abbreviations above.

被験物質：Org 2969 + EE

Study title: Chromosome aberrations in Chinese hamster ovary cells in vitro. Test substance: Org 2969 + EE	
Induction test: chromosome aberrations	**GLP compliance:** yes
Strain(s): CHO	
Metabolic activation: +/- S9 liver fraction from male rats	
Treatment: 1.62–348 µg/mL	
Genotoxic effects: No increase of chromosome aberrations was observed.	

Note: see List of abbreviations above.

2.6.7.9　In vivo 遺伝毒性

被験物質：Org 2969

Study title: Micronucleus test with Org 2969 in female rats		
Induction test: micronuclei	**Administration scheme:** 0.002, 0.2, or 2 mg/kg/day on 2 consecutive days	**GLP compliance:** n/a
Species/strain: Sprague-Dawley rats (n = 6 per group)	**Time of sampling:** 5 h after last dose	
Cells analyzed: polychromatic erythrocytes	**Route of administration:** oral	
Number of cells/animals analyzed: 1000/1	**Vehicle/dosage form:** solution	
Genotoxic effects: No chromosome aberration induction was noted.		

Note: n/a – not applicable; see List of abbreviations above.

被験物質：Org 2969 + EE

Study title: Micronucleus test with the combined preparation Org 2969 + Org 224 (ratio 2,5:1) in female rats		
Induction test: micronuclei	**Administration scheme:** 0.0025+0.001, 0.25+0.1, or 2.5+1 mg/kg/day on 2 consecutive days	**GLP compliance:** n/a
Species/strain: Sprague-Dawley rats (n = 6 per group)	**Time of sampling:** 5 h after last dose	
Cells analyzed: polychromatic erythrocytes	**Route of administration:** oral	
Number of cells/animals analyzed: 1000/1	**Vehicle/dosage form:** solution	
Genotoxic effects: No chromosome aberration induction was noted.		

Note: n/a – not applicable; see List of abbreviations above.

2.6.7.10　がん原性

被験物質：Org 2969

Study title: Potential tumorigencicity of Org 2969 in repeated oral administration to mice for 81 weeks		
Species/strain: CFLP mice (n = 56 of each sex per group)	**Dosage period:** 2 years	**GLP compliance:** n/a
Bodyweight: 19–20 g	**Duration after the last dose:** n/a	
Vehicle/dosage form: solution, 0.005, 0.05, or 0.5 mg/kg/day	**Route of administration:** oral	
NOAEL: n/a		
There were no overt signs of negative effects of the treatment, and distribution of death did appear to be related to treatment. Body weight gain, food intake, and water consumption were similar in all Org 2969 groups and control group. A lower incidence of fluid distension of the uterus was noted in females from Org 2969 groups. No other macroscopic findings were related to the treatment. Minimal acinar hyperplasia of the mammary tissue was found in a small number of females in Org 2969 groups. This was accompanied by the signs of mucification of the vaginal epithelium. Both changes were considered to the hormonal activity of the test item. Thus, no evidence of carcinogenicity of Org 2969 were found in this study.		

Note: n/a – not applicable; see List of abbreviations above.

被験物質：Org 2969 + EE

Study title: Potential tumorigenicity of Org 2969 + ethinyloestradiol in a ratio of 125:50 in repeated oral administration to mice over 80 weeks		
Species/strain: CFLP mice (n = 56 of each sex per group)	**Dosage period:** 2 years	**GLP compliance:** n/a
Bodyweight: 19g	**Duration after the last dose:** n/a	
Vehicle/dosage form: solution, 0.005+0.002, 0.05+0.02, or 0.5+0.2		**Route of administration:** oral
NOAEL: n/a		
Hair loss on muzzle and clonal region were noted more extensively in treated mice than in control but only between weeks 9 and 15. There were 233 deaths during the study from all groups. Significantly more mice from the high-dose group died than in other groups during the study. A high incidence of pituitary tumors was found to be among the factors contributory to death in treated mice of this group. Lower food intake was observed in male mice from high-dose group during the first four weeks of the study, and higher food intake was noted in female mice from the same group after week 35 of the study. An increased incidence of pituitary enlargement was noted in low-dose group, while an increase of the incidence of ovarian cysts was found in females from the high-dose group. In males from the high-dose group, an increased incidence of small seminal vesicles and prostate was observed. An increased incidence of pituitary tumors was noted in mice from mid- and high-dose groups. However, the distribution of other neoplastic lesions recorded was similar to those in the mice of the same strain. Thus, high-dose estrogen treatment provoked pituitary tumors in mice.		

Note: n/a – not applicable; see List of abbreviations above.

[Organon] Confidential

被験物質：Org 2969

Study title: Potential tumorigenic effects of Org 2969 by prolonged oral administration to rats for two years		
Species/strain: Sprague-Dawley rats (n = 55 of each sex per group)	**Dosage period:** 2 years	**GLP compliance:** yes
Bodyweight: 59–65 g	**Duration after the last dose:** n/a	
Vehicle/dosage form: solution, 0.005, 0.05, or 0.5 mg/kg/day	**Route of administration:** oral	
NOAEL: n/a		
There were no overt signs of negative effects of the treatment, and distribution of death did appear to be related to treatment. Body weight gain, food intake, and water consumption were similar in all Org 2969 groups and control group. A lower incidence of fluid distension of the uterus was noted in females from Org 2969 groups. No other macroscopic findings were related to the treatment. In low- and mod-dose groups, no overt signs of reaction to treatment, adverse effect on bodyweight change, food or water consumption were noted. No treatment-related increase of any tumor type, total number of tumors, or deviation from the spontaneous tumor profile of the strain of rat employed in the study were found. In high-dose group, no overt signs of reaction to treatment, no adverse effect on bodyweight change or water consumption were noted. The overall survival of males and females was higher than in control group. In females, food intake during weeks 79 to 104 was slightly lower than in males. There was an increased incidence of rats with corpora lutea, reduction in the uterine diameter associated with a reduction in the width of the endometrial stroma, mucification of the epithelium of the cervix and vagina. Thus, changes observed in the non- neoplastic pathology in high-dose group were attributed to the progestational and antiestrogenic effects of test item.		

Note: n/a – not applicable; see List of abbreviations above.

被験物質：Org 2969 + EE

Study title: Potential tumorigenic effects of Org 2969 + ethinyl estradiol (in a ratio of 125:50) by prolonged oral administration for two years to rats		
Species/strain: Sprague-Dawley rats (n = 55 of each sex per group)	**Dosage period:** 2 years	**GLP compliance:** yes
Bodyweight: 59–65 g	**Duration after the last dose:** n/a	
Vehicle/dosage form: solution, 0.005+0.002, 0.05+0.02, or 0.5+0.2 mg/kg/day	**Route of administration:** oral	
NOAEL: 0.005+0.002 mg/kg/day		
In the high-dose group, hair loss was noted more extensively in treated mice than in control during first 13–26 weeks of the study. The survival rate of male and female rats (33% and 26%, respectively) from the group was lower, compared to the control (56% and 42%, respectively), and the factors, contributory to death, were mammary and pituitary tumors in males and mammary tumors in females. In mid-dose group, higher incidence of mammary fibroadenoma was noted in male animals. No evidence of carcinogenicity was found in low-dose group.		

Note: n/a – not applicable; see List of abbreviations above.

被験物質：Org 3236

Study title: A 24-month Oncogenicity Study of Org 3236 in the Rat via Subcutaneous Implants		
Species/strain: Sprague-Dawley rats (n = 50 of each sex per group)	**Dosage period:** 2 years	**GLP compliance:** yes
Bodyweight: ≈ 200 g	**Duration after the last dose:** n/a	
Vehicle/dosage form: subcutaneous implant, 10 or 20 µg/day	**Route of administration:**	

NOAEL: 20 µg/day
No treatment-related mortality was observed during the study. No adverse clinical findings were evident during the study and no treatment-related effects were seen in the hematology data at termination of the study. Body weights and body weight gains of animals treated with 10 or 20 µg/day of Org 3236 were greater than concurrent control groups during the study, Food consumption of males and females treated with 10 or 20 µg/day of Org 3236 was comparable to or slightly lower than concurrent control values, however, lower food consumption values were seen less frequently in males than females. These differences were attributed to the hormonal activity of the test material. There were no macroscopic findings which were attributed to treatment with Org 3236. Under the conditions of this study, microscopic findings which were considered to be the result of the pharmacologic progestational activity of Org 3236 were seen in the ovaries, uterus/cervix and vagina. No corpora lutea were seen in the ovaries of any of the females from 10 and 20 µg/day groups. In the uterus, a decrease (atrophy) of the thickness of the myometrium and/or endometrium was seen more frequently in females from Org 3236 groups than in those from placebo groups. Mucin-containing epithelial cells (mucification) covered the surface of the vagina and cervix in numerous animals in all groups. In Org 3236 groups, both the incidence and severities were greater than those in placebo groups. Moreover, there was a slight dose-related increase in the severity.

Note: n/a – not applicable; see List of abbreviations above.

[Organon] Confidential

2.6.7.11　生殖および発生毒性：副次的な試験

被験物質：Org 2969, Org 3236, Org 2969+EE

動物種/系統	投与経路（溶媒/剤型）	投与期間	用量, mg/kg	性/動物数	注目すべき所見
Sprague-Dawley rats	Oral, solution	2, 4, 6 weeks	0.625, 2 and 3	Female, 10 per group	Suppression of vaginal estrus was observed being complete at 3 mg/kg of Org 2969. A regular estrous cycle pattern was re- established quickly after withdrawal.
CFY rats	Oral, solution	6 weeks	4	Female, 36 per group	Significant decrease in the incidence of estrus smears during the dosing with Org 3236, which persisted in the first 2 weeks of withdrawal.
Sprague-Dawley rats	Oral, solution	6 weeks	2	Female, 30 per group	Previously reported reduction in fetal weight and gestation length and the occurrence of microphthalmia after Org 2969 were not reproducible. No serious adverse aftereffects on fertility of the F0 females or on pre- and postnatal development and fertility of their offspring.
Sprague-Dawley rats	Oral, solution	6 weeks	0.5+0.2	Female, 30 per group	Oral administration of the combination induced alopecia, an abnormal estrous cycle pattern and a reduction in body weight gain and food consumption; all these effects had disappeared after 4 weeks of withdrawal. In the dose groups allowed a 2- or 4-week withdrawal period before mating, no adverse after-effects were observed on the fertility of the F_0 dams or on the pre- and postnatal development and fertility of their offspring.
Sprague-Dawley rats	Oral, solution	from day 6 to day 15 of pregnancy	0.005+0.002, 0.05+0.02, or 0.5+0.2	Female, 25 per group	Oral administration of Or to pregnant rats from day 6 up to and including day 15 of pregnancy　at dose levels approximately 2 and 20 times (on a mg/kg basis) the intended human contraceptive dose had no untoward effects on the maternal condition, course of pregnancy, embryonic mortality, and fetal morphology. Administration of a dose, approximately 200 times the intended human contraceptive dose, caused severe maternal toxic and embryo lethal effects and induced a specific rib deformity (wavy ribs).

Dutch rabbits	Oral, solution	from day 6 to day 18 of pregnancy	1, 2 or 4	Female, 12 per group	Org 2969 administered orally at a dose level of 1 mg/kg bodyweight to pregnant rabbits during the period of organogenesis, had no effect on maternal weight gain, food consumption and gross pathology of dams and did not cause embryonic mortality. At dose levels of 2 and 4 mg/kg, no maternal effects were observed, but embryonic mortality was increased mainly as a result of abortion. Teratogenic effects were not established in any of the dose groups.
CFY rats	Oral, solution	from day 6 to day 15 of pregnancy	0.005, 0.1, or 2	Female, 20 per group	Org 3236 did not adversely affect litter parameters as assessed by litter size, fetal loss, litter, and mean pup weights and placental weights. Four major malformations occurred at a 2 mg/kg dose level; however, the percentage value was within the historical control range. Incidences of minor visceral and skeletal anomalies and of skeletal variants were unaffected by treatment.
New Zealand white rabbit	Oral, solution	from day 6 to day 18 of pregnancy	0.005, 0.1, or 2	Female, 20–21 per group	Among parent animals there were no signs of mal reaction to treatment and no pattern of mortality associated with treatment. Animals from the high-dose group showed no initial suppression of weight gain, persisting to termination, and related to slight reduction in food intake. Later fluctuations in weight gain at 0.005 and 0.1 mg/kg were slight and not conclusively related to treatment. Litter parameters as assessed by total litter loss, viable litter size, % fetal loss, litter and mean pup weights did not reflect any adverse effects of treatment. There was slight reduction in mean placental weight at 0.1 and 2 mg/kg dose levels, but differences from control values were not statistically significant. Incidences of major malformations, minor anomalies at gross autopsy, skeletal anomalies and skeletal variants appeared unaffected by treatment at any dose level.
CFY rats	Oral, solution	from day 0 to day 15 of pregnancy	0.005, 0.1, or 2	Female, 20 per group	Among parent animals one death occurred at 2 mg/kg which was considered to be unrelated to treatment. No signs of malreaction were observed. Pregnancy rates were unaffected. There was an initial suppression of both bodyweight gain and food intake at 2.0 mg/kg of Org 2969. Treatment did not adversely affect litter parameters as assessed by litter size, fetal loss, litter and mean pup weights, and placental weights. Treatment did not adversely affect embryonic and fetal development as assessed by major malformations, minor anomalies, and skeletal variants.

Sprague-Dawley rats	Oral, solution	from day 14 up to and including day 20 of pregnancy	2 or 4	Female, n = 20 per group	Org 2969 at dose levels up to 4 mg/kg/day had no specific effect on the external genital organs in the offspring.

Note: see List of abbreviations above.

2.6.7.12　生殖および発生毒性：生殖能および初期胚発生（主要な試験）

被験物質：Org 2969

Study title: Effect of Org 2969 on the fertility of the female rat and maturation of the F1 generation Organon exp. no. 76- 204		
Is study plan compliant to ICH 4.1.1? n/a	**Dosage period:** 6 weeks	**GLP compliance:** n/a
Species/strain: CFY rats (female, n = 30 per group)	**Mating day:** 14 days after last dosing	
Bodyweight: ≈ 180 g	**Caesarion section day:** n/a	
Vehicle/dosage form: solution, 0.005, 0.1, or 2 mg/kg/day	**Route of administration:** oral	

Results:

Offspring (F_1 generation) were selected on the basis of 2 male and 2 female per litter from dams rearing young to weaning and were mated avoiding brother/sister mating at 10 weeks of age. Among parent animals of the F0 generation, there was a promotion of bodyweight gain at 2 mg/kg/day over the dosing period with slightly increased food utilization in all test groups. There was also a reduction in the number of estrus smears and the number of estrus cycles at 2 and 0.1 mg/kg/day during the dosing period. There appeared to be a slight reduction in the duration of gestation at 2 mg/kg/day. There were no adverse effects on mating performance.

Among dams sacrificed at day 20 of pregnancy, both litter and mean pup weights were lower in all test groups than among controls, although differences were not dosage related. At 0.1 mg/kg the difference was statistically significant ($p < 0.05$). Associated with these lower pup weights were increased incidences of anomalies and skeletal variants. Whether the effect on pup weight and the subsequent increase in anomalies arose fortuitously from the marked variations in weight that can occur from 20-day sacrifice of continuously mated studies was a paradoxical effect of treatment, cannot be determined from the results of this study.

Among dams rearing litters to weaning, there did not appear to be any adverse effects related to treatment. The lower mean pup weight at 0.005 mg/kg was probably related to the higher litter size at birth.

Development of the F_1 generation as assessed by signs and mortalities, bodyweight gain, food consumption, vaginal opening, mating performance, pregnancy rote and macroscopic examination did not suggest any residual effects of treatment of the F_0 generation. There was a reduction in corpora lutea count for animals derived from the group treated at a dose of 2 mg/kg/day (difference from controls $p < 0.05$) which in turn led to slightly lower implantation rate and viable litter size.

Note: n/a – not applicable; see List of abbreviations above.

被験物質：Org 2969 + EE

Study title: Fertility and embryotoxicity study with the oral contraceptive combination Org 2969 + ethinyloestradiol (ratio 2,5:1) in female rats		
Is study plan compliant to ICH 4.1.1? n/a	**Dosage period:** 6 weeks + 15 post coitum	**GLP compliance:** n/a
Species/strain: Sprague-Dawley rats (female, n = 30 per group)	**Mating day:** 0	
Bodyweight: 168–212 g	**Caesarion section day:** n/a	
Vehicle/dosage form: solution, 0.005+0.002, 0.025+0.01, or 0.125+0.05 mg/kg/day	**Route of administration:** oral	

Results:

Drug treatment caused alopecia in F_0 groups, and a distinct irregularity was found in the estrous cycle pattern of the F_0 dams of the high-dose group. There was a reduction in body weight gain and food consumption in the intermediate and high dose groups, resulting in a poor bodily condition in F_0 dams of the high dose group. Fertility of F_0 dams was completely suppressed at the high dose and slightly at the intermediate dose as shown by the absence of live offspring and a reduction in litter size respectively.

Placental changes, probably related to intra-uterine haemorrhage, were found with the mid-dose, however treatment did not appear to have any effect on the type and number of fetal malformations in the low- and mid-dose groups. Postnatal development and fertility of the F_1 offspring (in the low- and mid-dose groups was normal.

Note: n/a – not applicable; see List of abbreviations above.

[Organon] Confidential

2.6.7.13　生殖および発生毒性：生殖能および初期胚発生（主要な試験）

被験物質：Org 2969

Study title: Embriolethality study with Org 2969 is sexually mature female rats		
Is study plan compliant to ICH 4.1.3? n/a	**Dosage period:** from day 6 to day 15 of pregnancy	**GLP compliance:** n/a
Species/strain: Sprague-Dawley rats (female, n = 30 per group)	**Mating day:** 0	
Bodyweight: 180–220 g	**Caesarion section day:** 21	
Vehicle/dosage form: solution, 2, 4, 6, and 8 mg/kg/day	**Route of administration:** oral	
Results: Test item did not induce embryolethality: the post-implantation loss was not increased. External inspection of fetuses on day 21 of pregnancy did not reveal drug-related abnormalities. Mean fetal weight was normal. Signs of maternal toxicity included weight gain and food intake reduction. No dose-effect relationship was observed.		

Note: n/a – not applicable; see List of abbreviations above.

2.6.7.14　生殖および発生毒性：周産期及び出生後の毒性（主要な試験）

被験物質：Org 2969 + EE

Study title: Effect of Org 2969/Org 224 combination on pregnancy of the New Zealand white rabbit Organon exp. no. 77-224		
Is study plan compliant to ICH 4.1.2? n/a	**Dosage period:** from day 1 to day 18 of pregnancy	**GLP compliance:** n/a
Species/strain: New Zealand white rabbit (female, n = 25–27 per group)	**Mating day:** 0	
Bodyweight: 2.8–3.6 kg	**Caesarion section day:** 29	
Vehicle/dosage form: solution, 5+2, 10+4, or 20+8 µg/kg	**Route of administration:** oral	
Results: Among parent animals, occasional animals in all groups either died or were killed for humane reasons or were excluded from calculations on the basis of ill health: the main changes noted in these animals were pre-terminal weight loss and pre- and post-signs of enteric disorder. A higher incidence, (10/27), in the 20+8 µg/kg group compared with an incidence of 5/25 in the control group suggested some interaction between the stress of treatment and a naturally occurring infection. Among remaining animals, occasional cases of alopecia were recorded, the highest incidence (8/18) occurring at the intermediate dosage of 10+4 µg/kg. During the first 10 days of dosing there was a dosage-related reduction in food consumption, retarded weight gain at 5+2 µg/kg and weight loss at 10+4 and 20+8 µg/kg: despite subsequent recovery at all dosages, parity with control weight gain was not attained at 10+4 or 20+8 µg/kg. The number of animals becoming pregnant was comparable for all groups but an impairment of implantation at the highest dosage of 20+8 µg/kg was indicated by a significantly increased pre-implantation loss and a significantly lower number of implantations per litter. Consequent to the latter, significantly lower values for litter size and litter weight were recorded, but there were no adverse effects on post-implantation loss or mean fetal and placental weights. At 5+2 and 10+4 µg/kg there were no adverse effects on implantation rate, litter size, litter weight, mean fetal weight or pre- and post-implantation losses. Although major malformations occurred only in test groups the types and incidences recorded were not considered to be related to treatment. Incidences of minor anomalies observed at gross autopsy, or by serial sectioning of the head, or by skeletal examination were unrelated to dosage.		

Note: n/a – not applicable; see List of abbreviations above.

被験物質：Org 2969

Study title: Effect of Org 2969/Org 224 combination on pregnancy of the New Zealand white rabbit Organon exp. no. 77-224		
Is study plan compliant to ICH 4.1.2? n/a	**Dosage period:** days 0 to 21 postpartum	**GLP compliance:** n/a
Species/strain: CFY rats (female, n = 15 per group)	**Mating day:** n/a	
Bodyweight: ≈ 230 g	**Caesarion section day:** n/a	
Vehicle/dosage form: solution, 0.005, 0.1 and 2 mg/kg/day	**Route of administration:** oral	
Results: Among the F_0 generation there were no signs of mal reaction and no deaths; there was an initial retardation of bodyweight gain in all test groups although the effect was not dose related. The nursing behavior and rearing ability of the F_0 generation as assessed by litter size, litter weight, mean pup weight and pup mortality from birth to day 21 postpartum, was unaffected by treatment at any dosage. The slightly lower mean pup weights at 2 mg/kg/day were considered to be a result of the higher litter sizes at this dosage.		

The development of the F_1 animals, as assessed by the time of pinna unfolding, appearance of hair, eye opening, vaginal opening, initiation, and progression of the estrous cycle was not adversely affected by treatment of the F_0 dams. Lower body weight gain of F_1 males derived from F_0 dams treated at 2 mg/kg was considered as a probable consequence of the lower bodyweight established at 21 days postpartum. Among F_1 females, weight gain of test groups was marginally higher than that of controls, but intergroup differences were inversely related to the dosage of F_0 dams. Based on results of the first and subsidiary mating of the F_1 generation, treatment of F_0 females at 0.005, 0.1 and 2 mg/kg/day did not conclusively affect mating performance, pregnancy rate, corpora lutea count, implantation rate, viable litter size, pre and post implantation losses of their offspring (F_1 generation). Slightly lower values for pregnancy rate and litter size of F_1 females derived from F_0 dams treated at 2.0 mg/kg did not differ significantly ($p > 0.05$) from corresponding control values.

Note: n/a – not applicable; see List of abbreviations above.

被験物質：Org 2969 + EE

Study title: Effect of Org 2969/Org 224 combination on pregnancy of the New Zealand white rabbit Organon exp. no. 77-224		
Is study plan compliant to ICH 4.1.2? n/a	**Dosage period:** days 0 to 21 postpartum	**GLP compliance:** n/a
Species/strain: CFY rats (female, n = 15 per group)	**Mating day:** n/a	
Bodyweight: 176–258 g	**Caesarion section day:** n/a	
Vehicle/dosage form: solution, 5+2, 37.5+15 and 250+100 µg/kg/day	**Route of administration:** oral	
Results: Among F_0 generation animals, there were no signs of reaction to treatment and no deaths. Initial weight loss and reduced food consumption was associated with treatment at 250+100 µg/kg and to a lesser extent at 37.5+15 µg/kg. Values for litter size and pup mortality from birth to 21 days postpartum were not significantly affected by treatment at any dosage. At birth and day 4 postpartum litter and mean pup weights were comparable for all groups, but thereafter retarded mean pup weight gain at a dose of 250+100 µg/kg led to significantly lower mean litter and mean pup weights at 8, 12, and 21 days postpartum. Slightly lower litter and mean pup weights at 37.5+15 µg/kg did not differ significantly from control values. Treatment of F_0 parents during lactation did not adversely affect the development of F_1 offspring in respect of times of pinna unfolding, hair growth, eye opening or vaginal opening; sex ratios at birth and weaning; development of estrous cycles, mating performance or fertility; the incidence of anomalies recorded at postmortem examination of surplus offspring at 21 days postpartum and F_1 adults after mating. However, the tendency for lower bodyweight established at weaning for F_1 animals derived from dams treated at 250+100 µg/kg persisted through to maturity and was associated with a lower food consumption; the food utilization efficiency was not adversely affected.		

Note: n/a – not applicable; see List of abbreviations above.

[Organon] Confidential

2.6.7.15　幼若動物試験

該当なし。幼若動物試験は実施していない。

2.6.7.16　局所刺激性試験

該当なし。局所刺激性試験は実施していない。

2.6.7.17　その他の試験

該当なし。その他の試験は実施していない。