

※個々の用語・表現につき、イートモ検索で得られた対訳を1件のみ提示します。

※実際にはたくさんのイートモ対訳がヒットしますので、文脈に応じて対訳を選択して適当に改変して利用してください。

## 和文原稿

### 16. 薬物動態

#### 16.1 血中濃度

##### 16.1.1 単回投与

健康成人にアムロジピンベシル酸塩錠又は口腔内崩壊錠をクロスオーバー法にてアムロジピンとして 2.5mg 又は 5mg を単回経口投与したときの血清中アムロジピン濃度推移及び薬物動態パラメータは図及び表の通りである。血清中アムロジピン濃度は用量に比例して推移し、いずれの投与量においても投与後約 6 時間で最高血清中濃度に達し、血清中濃度半減期は長かった。また、アムロジピン口腔内崩壊錠とアムロジピンベシル酸塩錠は生物学的に同等であることが確認された。

また、健康成人 20 例(平均年齢 32.1 歳)にアムロジピンとして 10mg を単回投与した時の血漿中濃度の  $T_{max}$ 、 $C_{max}$ 、 $AUC_{0-\infty}$  及び  $T_{1/2}$  は、それぞれ 9.3 時間、5.84ng/mL、298ng·hr/mL 及び 35.1 時間であり、外国人と比較した結果、同様であった 5)。

##### 16.1.2 反復投与

健康成人 6 例(平均年齢 33.5 歳)にアムロジピンとして 2.5mg を 1 日 1 回 14 日間反復投与した場合の血清中アムロジピン濃度は、投与 6~8 日後に定常状態に達し、以後の蓄積は認められなかった。最終投与日(14 日目)の  $C_{max}$  及び  $AUC_{0\sim 24hr}$  はそれぞれ 3.5ng/mL 及び 61.8ng·hr/mL であり、初回投与時(1.4ng/mL 及び 19.3ng·hr/mL)の約 3 倍であった。投与中止後、血清中濃度は漸減し、投与中止 5 日目には 0.24ng/mL となった 6)。

#### 16.2 吸収

##### 16.2.1 食事の影響

健康成人にアムロジピンとして 5mg をクロスオーバー法により空腹時又は食後に単回経口投与した場合の薬物動態パラメータに有意差は認められず、アムロジピンの吸収に及ぼす食事の影響は少ないものと考えられる 7)。

#### 16.3 分布

##### 16.3.1 血漿蛋白結合率

ヒト血漿蛋白との結合率は 97.1%(in vitro、平衡透析法)であった。

#### 16.4 代謝

健康成人 16 例にアムロジピン 5mg を単回経口投与した場合、24 時間までに認められた主たる尿中代謝体はジヒドロピリジン環の酸化したピリジン環体及びその酸化的脱アミノ体であった。

#### 16.5 排泄

##### 16.5.1 尿中排泄

健康成人 6 例にアムロジピンとして 2.5mg 又は 5mg を単回経口投与した場合、尿中に未変化体として排泄される割合は小さく、いずれの投与量においても尿中未変化体排泄率は投与後 24 時間までに投与量の約 3%、144 時間までに約 8%であった。また 2.5mg を 1 日 1 回 14 日間連続投与した場合の尿中排泄率は投与開始 6 日目でほぼ定常状態に達し、6 日目以降の 1 日当たりの未変化体の尿中排泄率は 6.3~7.4%であった 6) 8) 9)。

健康成人 2 例に  $^{14}C$ -標識アムロジピン 15mg を単回経口投与した場合、投与 12 日目までに投与放射能の 59.3% は尿中、23.4% は糞中に排泄され、投与後 72 時間までの尿中放射能の 9% が未変化体であった。その他に 9 種の代謝物が認められた 8)(外国人データ)。

なお、これら代謝物にはアムロジピンをしのぐ薬理作用は認められていない。

## 16.6 特定の背景を有する患者

### 16.6.1 肝機能障害患者

成人肝硬変患者(Child 分類 A、B)5 例にアムロジピンとして 2.5mg を単回投与した場合の血中濃度推移並びに薬物動態パラメータは図及び表の通りである。健康成人に比し、投与 72 時間後の血中濃度が有意に上昇し、T1/2、AUC はやや高値を示したが有意差は認められなかった 10)。[9.3 参照]

### 16.6.2 小児

高血圧症患者にアムロジピンとして 1 日 1.25~20mg を連続投与した母集団薬物動態試験の結果、クリアランス(平均値)は、6~12 歳(34 例)で 24.9L/hr、13~17 歳(28 例)で 27.9L/hr と推定され、成人における値と同様であった 11)(外国人データ)。

注)小児患者において本剤の承認された 1 日通常用量は 2.5mg である。

### 16.6.3 高齢者

老年高血圧症患者 6 例(男 2、女 4、平均年齢 79.7 歳)にアムロジピンとして 5mg を単回、及び 8 日間反復投与した場合の血漿中濃度推移並びに薬物動態パラメータは図及び表の通りである。単回投与した場合、若年健康成人(男 6、平均年齢 22.3 歳)に比し、Cmax、AUC は有意に高値を示したが、T1/2 に有意差は認められなかった。反復投与時には老年者の血清中アムロジピン濃度は若年者よりも高く推移したが、そのパターンは若年者に類似しており、老年者でその蓄積が増大する傾向は認められなかった 3)。[9.8 参照]

## 16. 薬物動態

### 16.1 血中濃度

#### 16.1.1 単回投与

健康成人にアムロジピンベシル酸塩錠又は**口腔内崩壊錠**を**クロスオーバー法**にてアムロジピンとして 2.5mg 又は 5mg を**単回経口投与**したときの血清中アムロジピン濃度推移及び薬物動態パラメータは図及び表の通りである。血清中アムロジピン濃度は**用量に比例して**推移し、**いずれの投与量**においても投与後約 6 時間で最高血清中濃度**に達し**、血清中濃度半減期は長かった。また、アムロジピン口腔内崩壊錠とアムロジピンベシル酸塩錠は**生物学的に同等**であることが確認された。

また、健康成人 20 例(平均年齢 32.1 歳)にアムロジピンとして 10mg を単回投与した時の血漿中濃度の Tmax、Cmax、AUC0-∞及び T1/2 は、それぞれ 9.3 時間、5.84ng/mL、298ng・hr/mL 及び 35.1 時間であり、外国人と比較した結果、**同様であった** 5)。

Orally disintegrating tablets (OD tablets) could be taken without water by about 90% of these patients.

これらの患者の約 90%が水なしで**口腔内崩壊錠**(OD 錠)を服用することができた。

A single oral dose of 100 mg of Drug A was administered under fasted and fed conditions in a crossover fashion (a 2-week washout period).

薬剤 A 100mg を空腹時及び食後に**クロスオーバー法**(2 週間の休薬期間)で単回経口投与した。

After a single oral administration of Drug A, the absolute bioavailability was 30%, 40%, and 80% in dogs, monkeys, and rats, respectively.

薬剤 A の**単回経口投与**後、絶対的バイオアベイラビリティはイヌ、サル、ラットでそれぞれ 30%、40%、80%であった。

Maximum plasma concentrations (Cmax) and area under the plasma concentration-time curve (AUC) increased in proportion to Drug A dose over the dose range of 1 to 10 mg/day.	最高血漿中濃度(Cmax)及び血漿中濃度時間曲線下面積(AUC)は、1～10mg/日の用量範囲で薬剤 A の用量に比例して上昇した。
---	--

いずれの投与量→すべての用量	
An increase in foamy macrophages was noted in hemolymphoreticular tissues at all dose levels, including the twice weekly dose group.	週 2 回投与群を含むすべての用量で、血液リンパ細網系組織に泡沫状マクロファージの増加が認められた。

Plasma Drug A concentrations reached a plateau 15 minutes after administration and began to decrease after 60 minutes.	薬剤 A の血漿中濃度は投与の 15 分後にプラトーに達し、60 分後には低下し始めた。
--	--

Drug A immediate release (IR) tablet and IR solution formulations were bioequivalent under fasting conditions.	薬剤 A の速放(IR)錠剤と IR 液剤は空腹条件下で生物学的に同等であった。
--	--

同様であった→同程度であった	
Food consumption by exposed males was similar to that by the controls during the study.	試験中、投与を受けた雄動物の摂餌量は対照動物と同程度であった。

### 16.1.2 反復投与

健康成人 6 例(平均年齢 33.5 歳)にアムロジピンとして 2.5mg を 1 日 1 回 14 日間反復投与した場合の血清中アムロジピン濃度は、投与 6～8 日後に定常状態に達し、以後の蓄積は認められなかった。最終投与日(14 日目)の Cmax 及び AUC<sub>0～24hr</sub> はそれぞれ 3.5ng/mL 及び 61.8ng·hr/mL であり、初回投与時(1.4ng/mL 及び 19.3ng·hr/mL)の約 3 倍であった。投与中止後、血清中濃度は漸減し、投与中止 5 日目には 0.24ng/mL となった(6)。

Following administration of single and multiple doses of Drug A in elderly subjects, the maximum plasma concentrations and AUC values of Drug A were 30%–60% higher than in younger subjects.	高齢被験者に薬剤 A を単回投与及び反復投与したところ、薬剤 A の最高血漿中濃度及び AUC 値は若年被験者よりも 30～60%高かった。
---	--

Drugs like digoxin and warfarin with a long half life will take longer to reach a steady state than drugs with a shorter half life.	ジゴキシンやワルファリンのように半減期の長い薬剤は、半減期の短い薬剤よりも定常状態に達するまで時間が長くなる。
---	---

Hence, accumulation of Drug A and/or its metabolites in the excretory organs is not expected after multiple oral administration of Drug A to humans.	したがって、薬剤をヒトに反復経口投与したとき、排出臓器に薬剤 A 及びその代謝物又は一方の蓄積が起こることはないと思われる。
--	--

If the adverse event (AE) resolution date was prior to the first dosing day or the AE start day was more than 30 days after the last Drug A dosing day, the AE was not counted.	有害事象 (AE) 消失日が初回投与日より前であるか、AE 発現日が薬剤 A の最終投与日より 30 日超遅いならば、当該 AE はカウントしなかった。
---	--

Steady state was reached after 4 weeks of daily dosing with an accumulation ratio of 10 to 15 folds compared with first-dose exposure.	定常状態には 4 週間の連日投与後に到達し、初回投与時の曝露量と比較して 10~15 倍の蓄積比であった。
--	---

漸減→徐々に低下	
Treatment with Drug A was associated with gradual decreases in mean values for hemoglobin and hematocrit, which were 5% and 10% below baseline at the end of treatment.	薬剤 A の投与に伴いヘモグロビン及びヘマトクリットの平均値が徐々に低下し、投与終了時にはベースラインよりもそれぞれ 5%及び 10%低かった。

## 16.2 吸収

### 16.2.1 食事の影響

健康成人にアムロジピンとして 5mg をクロスオーバー法により空腹時又は食後に単回経口投与した場合の薬物動態パラメータに有意差は認められず、アムロジピンの吸収に及ぼす食事の影響は少ないものと考えられる 7)。

Drug A is recommended to be administered on an empty stomach, either 1 hour before or 2 hours after a meal.	薬剤 A は、食事の 1 時間前又は食事の 2 時間後の空腹時に投与することが望ましい。
---	--

Drug A was orally administered once daily after a meal for 14 days in subjects with hepatic impairment (moderate hepatic impairment based on Child-Pugh classification) and their age-matched healthy adult subjects (7 subjects each).	薬剤 A は、肝機能障害の被験者 (チャイルド・ピュー分類で中等度の肝機能障害) 及びそれと年齢が一致する健康成人被験者 (各 7 例) に対して食後に 1 日 1 回 14 日間経口投与した。
---	---

An open-label, two-way crossover study was conducted in 20 healthy adult male subjects at a single center in Japan to evaluate the food effect on the pharmacokinetics of Drug A.	薬剤 A の薬物動態に対する食事の影響を評価するため、健康成人男性被験者 20 例を対象に国内の 1 施設で非盲検 2 期クロスオーバー試験が行われた。
---	--

## 16.3 分布

### 16.3.1 血漿蛋白結合率

ヒト血漿蛋白との結合率は 97.1% (in vitro、平衡透析法) であった。

血漿蛋白との結合率→血漿蛋白結合率	
Plasma protein binding of Drug A at 37° C and a pH of 7.4 was about 50%.	37°C、pH 7.4 における薬剤 A の血漿蛋白結合率は約 50%であった。

## 16.4 代謝

健康成人 16 例にアムロジピン 5mg を単回経口投与した場合、24 時間までに認められた主たる尿中代謝体はジヒ

ドロピリジン環の酸化したピリジン環体及びその酸化的脱アミノ体であった。

尿中代謝体→尿中代謝物	
Oxidation and hydrolytic cleavage of the ring produce the urinary metabolites seen in humans.	環の酸化及び加水分解開裂により、ヒトでみられる尿中代謝物が生成される。

酸化した→酸化され	
The food molecules are oxidized by oxygen in a series of reactions which liberate energy.	食物の分子は、エネルギーを遊離する一連の反応で酸素によって酸化される。

## 16.5 排泄

### 16.5.1 尿中排泄

健康成人 6 例にアムロジピンとして 2.5mg 又は 5mg を単回経口投与した場合、尿中に未変化体として排泄される割合は小さく、いずれの投与量においても尿中未変化体排泄率は投与後 24 時間までに投与量の約 3%、144 時間までに約 8%であった。また 2.5mg を 1 日 1 回 14 日間連続投与した場合の尿中排泄率は投与開始 6 日目ではほぼ定常状態に達し、6 日目以降の 1 日当たりの未変化体の尿中排泄率は 6.3~7.4%であった 6) 8) 9)。

健康成人 2 例に  $^{14}\text{C}$ -標識アムロジピン 15mg を単回経口投与した場合、投与 12 日目までに投与放射能の 59.3% は尿中、23.4% は糞中に排泄され、投与後 72 時間までの尿中放射能の 9% が未変化体であった。その他に 9 種の代謝物が認められた 8)(外国人データ)。

なお、これら代謝物にはアムロジピンをしのぐ薬理作用は認められていない。

Approximately 50% of the dose was recovered as unchanged penicillin in the urine during the first 6 hours after administration.	投与量の約 50% が投与後の最初の 6 時間にペニシリン未変化体として尿中に排泄された《回収率》。
---	--

In man, less than 1% of the dose administered is excreted unchanged in the urine.	ヒトでは、投与量の 1% 未満が未変化体として尿中に排泄される《尿中排泄率》。
---	---

When administered on 5 consecutive days at the recommended dose of 5 mg/day, the trough concentration of Drug A in the plasma was 2-fold greater before the 5th dose than before the 2nd dose.	推奨用量の 5mg/日 で 5 日間連続投与したとき、薬剤 A のトラフ血漿中濃度は 5 回目投与前のほうが 2 回目投与前よりも 2 倍高かった。
--	--

$^{14}\text{C}$ -標識→ $^{14}\text{C}$ 標識	
$^{14}\text{C}$ -Drug A was used to assess tissue distribution in rats and excretion in rats and monkeys, as well as to identify metabolic pathways.	$^{14}\text{C}$ 標識薬剤 A は、代謝経路を特定することに加えて、ラットにおける組織分布並びにラット及びサルにおける排泄を評価するために用いた。

In urine up to 168 hours post-dose, M11, M12, and M15 combined accounted for 15.0% of the administered radioactivity, and M16 accounted for 1.0% of the administered radioactivity.	投与 168 時間後までの尿中では、M11、M12、M15 が合わせて投与放射能の 15.0% を占め、M16 が投与放射能の 1.0% を占めた。
---	--

尿中放射能→尿中に排泄された放射能	
Approximately 60% and 80% of the radioactivity recovered in urine were eliminated within 24 and 48 hours, respectively.	尿中に排泄された放射能の約 60%及び 80%がそれぞれ 24 時間以内及び 48 時間以内に排出された。

## 16.6 特定の背景を有する患者

### 16.6.1 肝機能障害患者

成人肝硬変患者 (Child 分類 A、B) 5 例にアムロジピンとして 2.5mg を単回投与した場合の血中濃度推移並びに**薬物動態パラメータ**は図及び表の通りである。健康成人に比し、投与 72 時間後の血中濃度が有意に上昇し、T1/2、AUC は**やや高値**を示したが有意差は認められなかった 10)。[9.3 参照]

### 16.6.2 小児

高血圧症患者にアムロジピンとして 1 日 1.25~20mg を連続投与した母集団薬物動態試験の結果、クリアランス (平均値) は、6~12 歳 (34 例) で 24.9L/hr、13~17 歳 (28 例) で 27.9L/hr と推定され、成人における値と同様であった 11)(外国人データ)。

注) 小児患者において本剤の承認された 1 日**通常用量**は 2.5mg である。

### 16.6.3 高齢者

老年高血圧症患者 6 例 (男 2、女 4、平均年齢 79.7 歳) にアムロジピンとして 5mg を単回、及び 8 日間反復投与した場合の血漿中濃度推移並びに薬物動態パラメータは図及び表の通りである。単回投与した場合、**若年**健康成人 (男 6、平均年齢 22.3 歳) に比し、Cmax、AUC は有意に高値を示したが、T1/2 に有意差は認められなかった。反復投与時には**老年者**の血清中アムロジピン濃度は若年者よりも高く**推移**したが、そのパターンは若年者に類似しており、老年者でその蓄積が増大する傾向は認められなかった 3)。[9.8 参照]

A summary of the main pharmacokinetic parameters of Drug A after single and multiple doses is listed in Table 1 below.	単回投与及び反復投与したときの薬剤 A の主要な <b>薬物動態パラメータ</b> の概要を以下の表 1 に掲載する。
--	---

Electrocardiogram parameters at 8 and 24 hours post-dose did not exhibit any specific trend.	投与 8 時間後及び 24 時間後の心電図パラメータは特異的な傾向を示さなかった。
--	---

<b>やや高値→わずかな高値</b>	
Other than small increases in heart rate and blood pressure, no cardiovascular changes have been observed in monkeys.	心拍数及び血圧の <b>わずかな高値</b> を除いて《以外》、サルで心血管系の変化は認められていない。

If the hepatic function is slightly impaired (bilirubin levels of 1.2 to 3 mg/100 mL), the Drug A dosage should be reduced to 50% of the normal dosage.	肝機能にわずかな障害があるならば (ビリルビン値 1.2 ~ 3mg/100mL)、薬剤 A の投与量を <b>通常用量</b> の 50% に減量する。
---	---

<b>若年→若年の</b>	
Healthy young adults can sometimes survive with a hemoglobin concentration of 2-2.5 g/100 ml.	<b>若年の</b> 健康成人はヘモグロビン濃度が 2 ~ 2.5g/100ml でも生存することができる。

老年者→高齢者

Because of increasing longevity, the occurrence of Alzheimer disease in the elderly represents a tremendous medical, economic, and social problem.

寿命が延びているため、**高齢者**におけるアルツハイマー病の発症は医学的、経済的、社会的に重大な問題となっている。

Drug A levels in heart tissue further decreased by 15 minutes but then remained constant through 30 minutes.

心臓組織における薬剤 A のレベルは 15 分後までにさらに低下したが、その後、30 分後まで一定で**推移**した。