

※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 健康成人

(1)単回投与

健康成人男性に本剤 1, 5, 15, 50, 100 及び 200mg を空腹時単回経口投与した時のエナロデュスタットの薬物動態パラメータは、表 1 のとおりである 9)。

(2)反復投与

健康成人男性に本剤 25 及び 50mg を 1 日 1 回朝食前に反復経口投与した時のエナロデュスタットの薬物動態パラメータは、表 2 のとおりである 9)。

16.1.2 血液透析患者

(1)単回投与

血液透析施行中の腎性貧血患者に本剤 15mg を空腹時単回経口投与した時のエナロデュスタットの薬物動態パラメータは、表 3 のとおりである 10)。

(2)反復投与

血液透析施行中の腎性貧血患者に[1]本剤 1mg を 8 週間, [2]本剤 1mg を 2 週間, その後本剤 3mg を 6 週間, [3]本剤 1mg を 2 週間, 本剤 3mg を 2 週間, その後本剤 5mg を 4 週間, 1 日 1 回朝食前に反復経口投与した時のエナロデュスタットの血漿中トラフ濃度は、表 4 のとおりである 11)。

(3)血液透析の影響

血液透析患者(6 例)に本剤 5mg を透析前(透析開始 2 時間前)又は透析後(透析終了 2 時間後)にそれぞれ空腹時単回経口投与した時、本剤の薬物動態に明らかな差はなく、本剤の薬物動態は血液透析の影響をほとんど受けなかった 12)(外国人データ)。

16.1.3 保存期慢性腎臓病患者

保存期慢性腎臓病患者に本剤 1mg を 2 週間投与した後、本剤 3mg を 2 週間、その後本剤 5mg を 2 週間、1 日 1 回朝食前に反復経口投与した時のエナロデュスタットの血漿中トラフ濃度は、表 5 のとおりである 13)。

16.1.4 母集団薬物動態解析

母集団薬物動態解析の結果、保存期慢性腎臓病患者、腹膜透析患者及び血液透析患者の薬物動態に、臨床的に意義のある影響を及ぼす差は認められなかった 14)。

16.2 吸収

16.2.1 食事の影響

健康成人男性に本剤 100mg を食後に単回経口投与した時の C_{max} 及び AUC_{inf} は、空腹時投与と比較してそれぞれ 47%及び 26%低下した 9)。

16.3 分布

血液透析患者に本剤 5mg を単回経口投与した時の血漿中蛋白結合率は、99%以上であり 12)(外国人データ)、主にアルブミンと結合した 15)。In vitro におけるヒトの血球移行率は、2.5~6.8%であった 15)。

16.4 代謝

肝ミクロソーム及び CYP アイソザイムを用いた in vitro 試験の結果、エナロデュスタットはわずかに代謝され、その

酸化的代謝には、主に CYP2C8 及び 2C9 が寄与し、CYP3A4 も関与した 16)。

血液透析患者に 14C-エナロデュスタットを単回経口投与したマスバランス試験では、ヒト血漿中の主成分は未変化体であった。血漿中で認められた主代謝物はベンジル位の水酸化体であり、その割合は血漿中放射能の 2.94%とわずかであった 17)(外国人データ)。

16.5 排泄

血液透析患者に 14C-エナロデュスタットを単回経口投与したマスバランス試験で、糞中及び尿中にそれぞれ投与放射能の 77.1%及び 10.9%が排泄された。糞中には主に未変化体(投与量に対する割合:37.17%)及び代謝物(ベンジル位の水酸化体, 投与量に対する割合:18.15%)が認められた。尿中には主に未変化体(投与量に対する割合:7.03%)及び代謝物(ベンジル位の水酸化体, 投与量に対する割合:2.35%)が認められた 17)(外国人データ)。

16.7 薬物相互作用

16.7.1 セベラマー炭酸塩

健康成人男性に本剤 25mg とセベラマー炭酸塩 2,400mg を併用した時のエナロデュスタットの薬物動態に及ぼすセベラマー炭酸塩の影響を表 6 に示す 8)(外国人データ)。[10.2 参照]

16.7.2 ラパチニブ(BCRP 阻害薬)

血液透析患者に本剤 5mg とラパチニブ 250mg を併用した時のエナロデュスタットの薬物動態に及ぼすラパチニブの影響を表 7 に示す 18)(外国人データ)。

16.7.3 CYP 基質

健康成人男性に本剤 25mg 又は 50mg と CYP 基質を併用した時の CYP 基質の薬物動態に及ぼすエナロデュスタットの影響を表 8 に示す 19)(外国人データ)。

16. 薬物動態

16.1 血中濃度

16.1.1 健康成人

(1)単回投与

健康成人男性に本剤 1, 5, 15, 50, 100 及び 200mg を空腹時単回経口投与した時のエナロデュスタットの薬物動態パラメータは、表 1 のとおりである 9)。

(2)反復投与

健康成人男性に本剤 25 及び 50mg を 1 日 1 回朝食前に反復経口投与した時のエナロデュスタットの薬物動態パラメータは、表 2 のとおりである 9)。

Drug A 10 mg was administered once daily after a meal for 14 days to 20 healthy adult male subjects.

薬剤 A 10mg を健康成人男性被験者 20 例に対して食後に 1 日 1 回 14 日間投与した。

空腹時単回経口投与→空腹時に単回経口投与

<p>The former was a Japanese phase I study in which Drug A was orally administered at single doses of 50 mg and 100 mg in healthy Japanese adult males under fasting conditions and the latter was a foreign clinical pharmacology study in which Drug A was orally administered at single doses of 50 mg, 75 mg, and 100 mg in healthy non-Japanese adult males also under fasting conditions.</p>	<p>前者は日本人健康成人男性被験者を対象に薬剤 A 50mg 及び 100mg を空腹時に単回経口投与した国内第 I 相試験で、後者は外国人健康成人男性被験者を対象に薬剤 A 50mg、75mg、100mg を同じく空腹時に単回経口投与した海外臨床薬理試験であった。</p>
---	--

<p>Mean values for pharmacokinetic parameters are displayed in Table 1.</p>	<p>薬物動態パラメータの平均値を表 1 に示す。</p>
---	-------------------------------

<p>のとおりである→に示す</p>	
<p>Adverse events that were reported, regardless of attribution to treatment, in at least 5% of the patients in the Drug A group are presented in Table 1.</p>	<p>投与との因果関係に関係なく、薬剤 A 群の患者の 5%以上に報告された有害事象を表 1 に示す。</p>

<p>One tablet should be taken before the breakfast meal and one tablet should be taken before the evening meal.</p>	<p>朝食前に 1 錠を服用し、夕食前に 1 錠を服用する。</p>
---	------------------------------------

16.1.2 血液透析患者

(1) 単回投与

血液透析施行中の腎性貧血患者に本剤 15mg を空腹時単回経口投与した時のエナロデュスタットの薬物動態パラメータは、表 3 のとおりである 10)。

(2) 反復投与

血液透析施行中の腎性貧血患者に[1]本剤 1mg を 8 週間、[2]本剤 1mg を 2 週間、その後本剤 3mg を 6 週間、[3]本剤 1mg を 2 週間、本剤 3mg を 2 週間、その後本剤 5mg を 4 週間、1 日 1 回朝食前に反復経口投与した時のエナロデュスタットの血漿中トラフ濃度は、表 4 のとおりである 11)。

(3) 血液透析の影響

血液透析患者(6 例)に本剤 5mg を透析前(透析開始 2 時間前)又は透析後(透析終了 2 時間後)にそれぞれ空腹時単回経口投与した時、本剤の薬物動態に明らかな差はなく、本剤の薬物動態は血液透析の影響をほとんど受けなかった 12)(外国人データ)。

<p>血液透析施行中→血液透析を受けている</p>	
<p>Drug A is useful for treating hyperphosphatemia in end-stage renal disease patients undergoing hemodialysis.</p>	<p>薬剤 A は、血液透析を受けている末期腎疾患の患者における高リン酸血症の治療に有用である。</p>

<p>Although the administration of erythropoiesis-stimulating agents (ESAs) and iron supplementation are a well-established and highly effective therapeutic approach for renal anemia, there are several safety concerns.</p>	<p>赤血球生成促進薬(ESA)の投与及び鉄補充は腎性貧血に対する確立された非常に効果的な治療法であるが、いくつかの安全性上の懸念がある。</p>
---	---

After the screening period, visits will occur at Weeks 1, 4, 8, 12, and every 12 weeks thereafter with a Follow Up visit 4 weeks after the End of Treatment visit.	スクリーニング期間後、来院は 1、4、8、12 週目に行われ、 その後 は 12 週毎に行われ、投与終了時来院の 4 週後に追跡調査来院が行われる。
Mean Cmax and AUC of Drug A were higher in Japanese patients treated with Drug A at 250 mg and 500 mg than in non-Japanese patients treated with repeated oral doses of Drug A 1000 mg.	薬剤 A の Cmax 及び AUC の平均値は、日本人患者に薬剤 A 250mg 及び 500mg を投与したときのほうが外国人患者に薬剤 A 1000mg を 反復経口投与 したときよりも高かった。
Mean trough concentrations of Drug A before the last infusion of each course were 50.0 µg/mL for course 2 and 45.0 µg/mL for course 6.	各クールの最終点滴静注前の薬剤 A の平均 トラフ濃度 は、クール 2 で 50.0µg/mL、クール 6 で 45.0µg/mL であった。
The pre- and post-dialysis mean serum Drug A concentrations were 150 and 170 µg/mL, respectively.	透析前 及び透析後の薬剤 A の平均血清中濃度はそれぞれ 150µg/mL 及び 170µg/mL であった。
There were no apparent differences between these subjects and those who did not exhibit a flare.	これらの被験者とフレアを示さなかった被験者の間に 明らかな差 はなかった。
影響をほとんど受けなかった→影響はほとんどなかった	
Laboratory values were largely unchanged during the study, and vital signs and ECG results showed little effect of Drug A.	試験中、臨床検査値に大きな変化はなく、バイタルサイン及び心電図結果に薬剤 A による 影響はほとんどなかった 。
The applicant used data from non-Japanese patients, including the results of foreign clinical studies and published literature.	申請者は海外臨床試験や公表文献等の 外国人患者データ を使用した。

16.1.3 保存期慢性腎臓病患者

保存期慢性腎臓病患者に本剤 1mg を 2 週間投与した後、本剤 3mg を 2 週間、その後本剤 5mg を 2 週間、1 日 1 回朝食前に反復経口投与した時のエナロデュスタットの血漿中トラフ濃度は、表 5 のとおりである 13)。

16.1.4 母集団薬物動態解析

母集団薬物動態解析の結果、保存期慢性腎臓病患者、腹膜透析患者及び血液透析患者の薬物動態に、**臨床的に意義のある**影響を及ぼす差は認められなかった 14)。

Only a few reports on the studies relating to whether vitamin D may reduce cardiovascular events in patients with predialysis chronic kidney disease are available.	ビタミン D が 保存期 慢性腎臓病の患者における心血管イベントを抑制するかどうかに関する試験については報告が数件あるのみである。
---	--

A population pharmacokinetic analysis of foreign data showed that ...	海外データの 母集団薬物動態解析 により、～であることが示された。
---	--

No clinically relevant effects of Drug A on the isolated atrium or various smooth muscle specimens were observed in in vitro studies.	in vitro 試験において、心房又は各種平滑筋の摘出標本に対する薬剤 A の 臨床的に意義のある影響 は認められなかった。
---	--

16.2 吸収

16.2.1 食事の影響

健康成人男性に本剤 100mg を**食後**に単回経口投与した時の Cmax 及び AUCinf は、空腹時投与と比較してそれぞれ 47% 及び 26%**低下した** 9)。

16.3 分布

血液透析患者に本剤 5mg を単回経口投与した時の血漿中**蛋白結合率**は、99% 以上であり 12) (外国人データ)、主にアルブミンと結合した 15)。In vitro におけるヒトの**血球移行率**は、2.5～6.8% であった 15)。

16.4 代謝

肝ミクロソーム及び CYP アイソザイムを用いた in vitro 試験の結果、エナロデュスタットはわずかに代謝され、その酸化的代謝には、主に CYP2C8 及び 2C9 が**寄与し**、CYP3A4 も関与した 16)。

血液透析患者に ¹⁴C-エナロデュスタットを単回経口投与した**マスバランス試験**では、ヒト血漿中の**主成分**は未変化体であった。血漿中で認められた**主代謝物**はベンジル位の水酸化体であり、その割合は血漿中放射能の 2.94% とわずかであった 17) (外国人データ)。

A food-effect study did not show any effects of food on pharmacokinetic parameters of Drug A.	食事の影響 試験では薬剤 A の薬物動態パラメータに対する食事の影響は認められなかった。
---	---

Drug A was given in three daily doses after meals for 7 days.	薬剤 A は 食後に 1 日 3 回で《分 3 で》7 日間投与した。
---	--

A high-carbohydrate meal (80% carbohydrate) decreased mean AUC and mean Cmax by 20% and 60%, respectively.	高炭水化物食 (炭水化物分 80%) により、平均 AUC 及び平均 Cmax がそれぞれ 20% 及び 60% 低下した 。
--	--

¹⁴ C-Drug A was added to rat and dog plasmas at 100, 1000, and 10,000 ng/mL, and the plasma protein binding rate (mean for each concentration) was measured.	¹⁴ C 標識薬剤 A をラット及びイヌの血漿に 100、1000、10,000ng/mL の濃度に添加し、血漿 蛋白結合率 (各濃度の平均値) を測定した。
---	---

The fraction of Drug A partitioned into blood cells was 5% to 10% in the human and dog and 20% to 30% in the mouse and rat.	薬剤 A の 血球移行率 は、ヒト及びイヌで 5～10%、マウス及びラットで 20～30% であった。
---	--

寄与し→介在し	
---------	--

Drug A metabolism is predominantly mediated via CYP3A4 in humans.	薬剤 A の代謝にはヒトにおいて主に CYP3A4 が介在している。
---	------------------------------------

In a mass balance study in which Drug A was administered at the maximum recommended clinical dose of 100 mg, most of the administered radioactivity was excreted as metabolites, and a small percentage of the administered radioactivity was excreted as Drug A.	薬剤 A を最大推奨臨床用量の 100mg で投与したマスバランス試験では、投与した放射能のほとんどが代謝物として排泄され、投与した放射能のうち薬剤 A として排泄された割合は小さかった。
---	--

主成分→主な成分	
The predominant circulating component after intravenous and oral administration of [³ H]-Drug A was the unchanged Drug A, accounting for 90% and 95% of the total AUC.	[³ H]標識薬剤 A の静脈内投与後及び経口投与後、循環血液中の主な成分は薬剤 A 未変化体で、総 AUC の 90% 及び 95% を占めた。

主代謝物→主要代謝物	
The major metabolite in urine was M4 (1.0% of the administered radioactivity), and the major metabolite in feces was M10 (25.0% of the administered radioactivity).	尿中の主要代謝物は M4 (投与放射能の 1.0%)、糞中の主要代謝物は M10 (投与放射能の 25.0%) であった。

16.5 排泄

血液透析患者に ¹⁴C-エナロデュスタットを単回経口投与したマスバランス試験で、糞中及び尿中にそれぞれ投与放射能の 77.1% 及び 10.9% が排泄された。糞中には主に未変化体 (投与量に対する割合: 37.17%) 及び代謝物 (ベンジル位の水酸化体, 投与量に対する割合: 18.15%) が認められた。尿中には主に未変化体 (投与量に対する割合: 7.03%) 及び代謝物 (ベンジル位の水酸化体, 投与量に対する割合: 2.35%) が認められた 17) (外国人データ)。

Following a single oral dose of 3 mg/kg of ¹⁴ C-Drug A in male rats, 20.0% and 80.0% of the administered radioactivity were excreted in urine and feces, respectively, up to 168 hours post-dose.	雄ラットに ¹⁴ C 標識薬剤 A 3mg/kg を単回経口投与したとき、投与 168 時間後までに投与放射能の 20.0% 及び 80.0% がそれぞれ尿中及び糞中に排泄された。
--	---

When bile collected after a single oral dose of 3 mg/kg of ¹⁴ C-Drug A from bile duct cannulated donor male rats was intraduodenally administered to bile duct cannulated recipient male rats, 75.0%, 7.0%, and 17.0% of the administered radioactivity were excreted in bile, urine, and feces, respectively, up to 48 hours post-dose.	¹⁴ C 標識薬剤 A 3mg/kg の単回経口投与後に胆管カニューレ挿入ドナー雄ラットから採取した胆汁を胆管カニューレ挿入レシピアント雄ラットに十二指腸内投与したとき、投与放射能の 75.0%、7.0%、17.0% が投与 48 時間後までにそれぞれ胆汁中、尿中、糞中に排泄された。
---	---

Following administration of ¹⁴ C-labeled Drug A, plasma radioactivity, expressed as a percent of the administered dose, was present primarily as intact Drug A.	¹⁴ C 標識薬剤 A の投与後、血漿中放射能を 投与量に対する割合 として表したところ、主に薬剤 A 未変化体として存在していた。
--	--

2-Methylphenyl ketones undergo site-selective acylation at the benzylic position when treated with acid anhydride under UV irradiation in the presence of a palladium catalyst.	2-メチルフェニルケトンは、パラジウム触媒の存在下で UV 照射下に酸無水物で処理したとき、 ベンジル位 でサイト選択的アシル化を受ける。
---	--

In the bile duct cannulated rat, unchanged drug was the major component in bile and feces after intravenous administration, suggesting the possible presence of enterohepatic circulation.	胆管カニューレ挿入ラットでは、 未変化体 が静脈内投与後の胆汁中及び糞中における主要成分であったことから、腸肝循環の存在が示唆された。
--	--

16.7 薬物相互作用

16.7.1 セベラマー炭酸塩

健康成人男性に本剤 25mg とセベラマー炭酸塩 2,400mg を併用した時のエナロデュスタットの薬物動態に及ぼすセベラマー炭酸塩の**影響**を表 6 に示す 8)(外国人データ)。[10.2 参照]

16.7.2 ラパチニブ (BCRP 阻害薬)

血液透析患者に本剤 5mg とラパチニブ 250mg を併用した時のエナロデュスタットの薬物動態に及ぼすラパチニブの影響を表 7 に示す 18)(外国人データ)。

16.7.3 CYP 基質

健康成人男性に本剤 25mg 又は 50mg と CYP **基質**を併用した時の CYP 基質の薬物動態に及ぼすエナロデュスタットの影響を表 8 に示す 19)(外国人データ)。

Please show pharmacokinetic (PK) parameters of Drug A and explain food effects on those PK parameters of Drug A.	薬剤 A の薬物動態パラメータを示し、薬剤 A の薬物動態パラメータに対する食事の 影響 を説明してください。
--	--

Information regarding the physical and chemical properties of white phosphorus and white phosphorus smoke is shown in Table 1.	白リン及び白リン煙の物理化学的特性に関する情報は表 1 に示す。
--	----------------------------------

Refer to the local package insert for up-to-date approval status.	最新の承認状況については各国の添付文書を 参照 のこと。
---	-------------------------------------

Compound A is a substrate for CYP3A4.	化合物 A は CYP3A4 の 基質 である。
---------------------------------------	---------------------------------