

※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。

## 和文原稿

### 薬物動態

#### 吸収

##### 生物学的同等性

健康成人男性(55名)に本剤(クロピドグレル硫酸塩(クロピドグレル 75mg)／アスピリン 100mg)1錠又はクロピドグレル硫酸塩錠(クロピドグレル 75mg)1錠とアスピリン腸溶錠 100mg1錠を絶食下でクロスオーバー法により単回経口投与した時のクロピドグレル未変化体及びアスピリン未変化体の血漿中濃度推移は次図のとおりであった。また、その時のクロピドグレル、アスピリン及びそれぞれの代謝物の薬物動態パラメータは次表のとおりであった。さらに、健康成人男性(96名)に本剤(クロピドグレル硫酸塩(クロピドグレル 75mg)／アスピリン 100mg)1錠又はクロピドグレル硫酸塩錠(クロピドグレル 75mg)1錠とアスピリン腸溶錠 100mg1錠を絶食下で4期クロスオーバー法により単回経口投与した時のアスピリン未変化体の血漿中濃度推移は次図のとおりであった。また、その時のアスピリン未変化体の薬物動態パラメータは次表のとおりであった。

#### 食事の影響

健康成人男性(18名)に本剤1錠を絶食下又は食後に単回経口投与し、クロピドグレル及びアスピリンの吸収に与える食事の影響をクロスオーバー法で検討した時のクロピドグレル及びアスピリンの薬物動態パラメータは次表のとおりであった。

### 代謝

#### クロピドグレル

クロピドグレル硫酸塩は吸収された後、肝臓で主に2つの経路で代謝される。すなわち、1)エステラーゼにより非活性代謝物であるSR26334(主代謝物)を生成する経路と、2)薬物代謝酵素チトクロームP450(CYP)による酸化型代謝物を生成する経路である。後者の経路を経由して、活性代謝物H4が生成される7)。

クロピドグレルの肝酸化型代謝に関与するチトクロームP450分子種は主にCYP2C19であり、その他にCYP1A2、CYP2B6、CYP3A4等が関与する8)9)10)。また、SR26334はCYP2C9を阻害し、グルクロン酸抱合体はCYP2C8を阻害する11)12)(in vitro)。

#### アスピリン

アスピリンは、腸管での吸収過程及び生体内(主として肝臓)でサリチル酸に加水分解される。サリチル酸は更に生体内でグリシン抱合及びグルクロン酸抱合を受け、また、ごく一部は水酸化を受けゲンチジン酸に代謝される。

### 分布

#### クロピドグレル:参考(動物実験)

ラットに14C-4-クロピドグレル硫酸塩(クロピドグレルとして5.0mg/kg)を単回経口投与した場合、放射能濃度は、大部分の臓器において投与0.25~2時間後に最高値に達した。放射能濃度は、消化管壁・肝臓の順に高く、また脳、脊髄及び骨格筋では低かった13)。また、反復投与による各臓器への蓄積性は認められていない14)。

#### アスピリン

アスピリンの代謝物であるサリチル酸は、全身の組織及び体液中に広く分布する。

## 排泄

クロピドグレル:参考(海外データ)

健康成人に 14C-4-クロピドグレル硫酸塩(クロピドグレルとして 75mg)を単回経口投与した場合、投与 5 日後までの放射能の累積排泄率は投与放射能の約 92%に達し、尿中には約 41%、糞中には約 51%が排泄された 15)。

## アスピリン

経口投与後、投与量の大部分がサリチル酸及びその抱合体として尿中に排泄される。

## 肝機能障害患者での体内動態

クロピドグレル:参考(海外データ)

肝硬変患者と健康成人にクロピドグレル硫酸塩(クロピドグレルとして 75mg/日)を 10 日間反復経口投与した結果、未変化体の Cmax が肝硬変患者において健康成人に比較して大きく上昇し、肝機能の低下によるクロピドグレル硫酸塩の代謝への影響が示唆された。SR26334 の薬物動態パラメータには差が認められなかった 16)。

## 腎機能障害患者での体内動態

クロピドグレル:参考(海外データ)

慢性腎不全患者をクレアチニンクリアランスにより重度(5~15mL/分)と中等度(30~60mL/分)の 2 グループに分け、クロピドグレル硫酸塩(クロピドグレルとして 75mg/日)を 8 日間反復経口投与した結果、重度慢性腎不全患者において中等度慢性腎不全患者に比べ SR26334 の AUC は低かった 17)。

## CYP2C19 遺伝子多型がクロピドグレルの薬物動態に及ぼす影響

健康成人を CYP2C19 の代謝能に応じて 3 群(各群 9 例)に分け、クロピドグレルとして初日に 300mg、その後 75mg/日を 6 日間投与する試験を実施した。CYP2C19 の 2 つの遺伝子多型(CYP2C19 \* 2、CYP2C19 \* 3)についていずれかをホモ接合体又はいずれもヘテロ接合体としてもつ患者群(PM 群)では、活性代謝物 H4 の AUC<sub>0-24</sub> 及び Cmax が、野生型ホモ接合体群(EM 群:CYP2C19 \* 1/\* 1)と比較して低下した 1)。なお、日本人における PM の頻度は、18~22.5%との報告がある 18)。

## 薬物相互作用

クロピドグレル:参考(海外データ)

### レパグリニド

健康成人にクロピドグレル硫酸塩(1 日 1 回 3 日間、クロピドグレルとして 1 日目 300mg、2~3 日目 75mg)を投与し、1 日目と 3 日目にレパグリニド(0.25mg)を併用した結果、レパグリニドの Cmax 及び AUC<sub>0-∞</sub>は、レパグリニドを単独投与したときと比較して 1 日目は 2.5 及び 5.1 倍、3 日目は 2.0 及び 3.9 倍に増加した。また、t<sub>1/2</sub> は 1.4 及び 1.2 倍であった 12)。

## セレキシパグ

健康成人男性 22 例にセレキシパグ 0.2mg を 1 日 2 回 10 日間経口投与し、クロピドグレルを投与 4 日目に 300mg (n=21)、投与 5 日目から 10 日目に 75mg(n=20)を経口投与した。単独投与と比較して、セレキシパグの Cmax 及び AUC<sub>0-12</sub> は、投与 4 日目では 1.3 倍及び 1.4 倍に増加し、投与 10 日目は 0.98 倍及び 1.1 倍であった。同様に、セレキシパグの活性代謝物(MRE-269)の Cmax 及び AUC<sub>0-12</sub> は、投与 4 日目では 1.7 倍及び 2.2 倍、投与

10 日目では 1.9 倍及び 2.7 倍に増加した。

## 薬物動態

### 吸収

#### 生物学的同等性

健康成人男性(55 名)に本剤(クロピドグレル硫酸塩(クロピドグレル 75mg)／アスピリン 100mg)1 錠又はクロピドグレル硫酸塩錠(クロピドグレル 75mg)1 錠とアスピリン腸溶錠 100mg1 錠を絶食下でクロスオーバー法により単回経口投与した時のクロピドグレル未変化体及びアスピリン未変化体の血漿中濃度推移は次図のとおりであった。

また、その時のクロピドグレル、アスピリン及びそれぞれの代謝物の薬物動態パラメータは次表のとおりであった。

さらに、健康成人男性(96 名)に本剤(クロピドグレル硫酸塩(クロピドグレル 75mg)／アスピリン 100mg)1 錠又はクロピドグレル硫酸塩錠(クロピドグレル 75mg)1 錠とアスピリン腸溶錠 100mg1 錠を絶食下で 4 期クロスオーバー法により単回経口投与した時のアスピリン未変化体の血漿中濃度推移は次図のとおりであった。

また、その時のアスピリン未変化体の薬物動態パラメータは次表のとおりであった。

Gastric irritation as well as the destruction or precipitation of drugs in the stomach, can be avoided by the use of enteric coated tablet or capsule.

胃における薬剤の崩壊又は沈澱だけでなく胃に対する刺激は、腸溶錠又はカプセルを使用することで避けることができる。

Although substantial exposure was achieved in all animal species used in toxicity studies, based on dose-normalized Cmax and AUC values, humans were exposed to higher levels of unchanged Drug A per unit dose than animals.

毒性試験に用いたすべての動物種で大きな曝露量が達成されたが、用量補正した Cmax 値及び AUC 値を基準にすると、単位用量あたりの薬剤 A 未変化体の曝露量はヒトのほうが動物よりも大きかった。

The changes in dose by treatment group in the safety analysis population were as follows: ...

安全性解析対象集団における投与群別の投与量の推移は以下のとおりであった。

#### 次図→下図

The figure below shows one possible way in which Drug A may work.

下図には薬剤 A が作用を発揮すると考えられる 1 つの経路を示す。

The mean pharmacokinetic parameter values for Drug A on Day 14 following daily 100 and 200 mg oral doses of Drug A for 14 days are shown in the following table.

薬剤 A を 100mg 及び 200mg で 14 日間連日経口投与したとき、14 日目における薬剤 A の薬物動態パラメータの平均値を下表に示す。

#### 次表→下表

Adverse events with frequency differences of at least 10% between the 2 treatment groups are summarized in the following table.

これら 2 つの投与群間で発現率に 10%以上の差があった有害事象を下表に集計する。

絶食下で→空腹時に

In patients with end-stage renal disease requiring hemodialysis, Drug A 1.0 mg was administered orally under fasted conditions 1 to 2 hours after the end of hemodialysis on Day 1 and 2 hours before the start of hemodialysis on Day 15.	血液透析を必要とする末期腎不全の患者には、1 日目の血液透析から 1~2 時間後及び 15 日目の血液透析開始の 2 時間前に薬剤 A 1.0mg を <b>空腹時に経口</b> 投与した。
--	---

### 食事の影響

健康成人男性(18 名)に本剤 1 錠を絶食下又は食後に**単回経口投与**し、クロピドグレル及びアスピリンの吸収に与える食事の影響をクロスオーバー法で検討した時のクロピドグレル及びアスピリンの薬物動態パラメータは次表のとおりであった。

Biotransformation of [ <sup>14</sup> C]Drug A was studied in male bile duct-cannulated and intact rats following a single 30-mg/kg oral dose.	[ <sup>14</sup> C]薬剤 A の生体内変換は、30mg/kg の <b>単回経口投与</b> 後、胆管カニューレ挿入雄ラット及び無処置雄ラットで検討した。
---	---

### 代謝

#### クロピドグレル

クロピドグレル硫酸塩は吸収された後、肝臓で主に 2 つの**経路**で代謝される。すなわち、1) エステラーゼにより**非活性代謝物**である SR26334 (主代謝物) を生成する経路と、2) **薬物代謝酵素**チトクローム P450 (CYP) による酸化型代謝物を生成する経路である。後者の経路を経由して、**活性代謝物** H4 が生成される 7)。

クロピドグレルの肝酸化型代謝に関与するチトクローム P450 **分子種**は主に CYP2C19 であり、その他に CYP1A2、CYP2B6、CYP3A4 等が関与する 8)9)10)。また、SR26334 は CYP2C9 を阻害し、**グルクロン酸抱合体**は CYP2C8 を阻害する 11)12)(in vitro)。

Drug A is an IgG1 monoclonal antibody, which is likely eliminated via several pathways similar to that of other antibodies.	薬剤 A は IgG1 モノクローナル抗体で、他の抗体と同様、おそらくいくつかの <b>経路</b> を介して排出される。
---	---

#### 非活性代謝物→**不活性代謝物**

Drug A is extensively (about 90%) converted to inactive metabolites via hepatic metabolism with 10% of the parent compound and 60% of the metabolites excreted in the urine.	薬剤 A は肝代謝を介して様々に変換され(約 90%)、 <b>不活性代謝物</b> となり、親化合物の 10%、代謝物の 60%が尿中に排泄される。
--	---

Drug A does not inhibit drug-metabolizing enzymes or induce any particular enzymes.	薬剤 A は <b>薬物代謝酵素</b> を阻害せず、特定の酵素を誘導することもない。
---	---

In contrast to tramadol, Drug A is already in the active form and thus has direct analgesic activity without the need of the formation of an active metabolite.	トラマドールとは対照的に、薬剤 A は既に活性体の状態であり、従って <b>活性代謝物</b> が形成されなくても直接的な鎮痛作用を発揮する。
---	---

The E. coli expressing five human recombinant microsomal CYP isoforms was used to identify a CYP molecular species responsible for the metabolism of Drug A.	5種類のヒト遺伝子組換えミクロソーム CYP アイソフォームを発現している大腸菌を用い、薬剤 A の代謝に関与する CYP <b>分子種</b> を特定した。
--	---

Approximately 80% of the dose is excreted in the urine either as glucuronides of Drug A or as unchanged Drug A.	投与量の約 80%が薬剤 A の <b>グルクロン酸抱合体</b> 又は薬剤 A 未変化体として尿中に排泄される。
---	---

### アスピリン

アスピリンは、腸管での吸収過程及び生体内(主として肝臓)でサリチル酸に**加水分解**される。サリチル酸は更に生体内で**グリシン抱合**及び**グルクロン酸抱合**を受け、また、ごく一部は水酸化を受けゲンチジン酸に代謝される。

Drug A has been reported to be hydrolyzed by amidases in both liver and brain.	薬剤 A は、肝臓及び脳の両方でアミダーゼによって <b>加水分解</b> されると報告されている。
--	--

Benzoic acid is widely used as a preservative in food products and is detoxified in humans through glycine conjugation.	安息香酸は食品の保存料として広く用いられ、ヒトでは <b>グリシン抱合</b> によって解毒される。
---	--

Drug A is metabolized by CYP 450 isozymes 2D6 and 3A4 and undergoes glucuronidation.	薬剤 A は CYP450 アイソザイムである 2D6 と 3A4 によって代謝され、 <b>グルクロン酸抱合</b> を受ける。
--	---

Drug A was extensively metabolized, primarily through hydroxylation on the methyl group.	薬剤 A は主にメチル基の <b>水酸化</b> によって大幅に代謝された。
--	--

### 分布

クロピドグレル: 参考(動物実験)

ラットに 14C-4-クロピドグレル硫酸塩(クロピドグレルとして 5.0mg/kg)を単回経口投与した場合、**放射能濃度**は、大部分の臓器において投与 0.25~2 時間後に最高値に達した。放射能濃度は、消化管壁・肝臓の順に高く、また脳、脊髄及び骨格筋では低かった 13)。また、反復投与による各臓器への蓄積性は認められていない 14)。

At 3 hours post-dose, radioactivity concentrations were high in the adrenal gland, liver, renal cortex, and submaxillary gland.	投与 3 時間後の <b>放射能濃度</b> は副腎、肝臓、腎皮質、顎下腺で高かった。
---	---

### アスピリン

アスピリンの代謝物であるサリチル酸は、全身の組織及び体液中に**広く分布**する。

Drug A is widely distributed into body tissues and fluids following single oral or intravenous doses.	薬剤 A は単回経口投与後又は単回静脈内投与後に組織中及び体液中に <b>広く分布</b> する。
---	---

### 排泄

クロピドグレル: 参考(海外データ)

健康成人に 14C-4-クロピドグレル硫酸塩(クロピドグレルとして 75mg)を単回経口投与した場合、投与 5 日後まで

の放射能の**累積排泄率**は投与放射能の約 92%に達し、尿中には約 41%、糞中には約 51%が排泄された 15)。

In rats, the cumulative excretion of radioactivity up to 7 days following a single oral dose of 10.0 mg/kg [ <sup>14</sup> C]Drug A was 50% of the dose in the urine and 45% in the feces.	ラットでは、[ <sup>14</sup> C]薬剤 A 10.0mg/kg を単回経口投与したとき、その後 7 日目までの放射能の <b>累積排泄率</b> は尿中で 50%、糞中で 45%であった。
--	---

## アスピリン

経口投与後、投与量の大部分がサリチル酸及びその**抱合体**として尿中に排泄される。

The conjugates of Drug A and its metabolites may be transferred via bile into the intestine, where they may be hydrolyzed by intestinal enzymes to their hydroxy metabolites and reabsorbed or excreted in feces as parent Drug A or hydroxylated metabolites of Drug A.	薬剤 A とその代謝物の <b>抱合体</b> は胆汁を介して腸内に移行し、そこで腸内酵素によって加水分解されてヒドロキシ代謝物となり、再吸収されるか、あるいは薬剤 A の未変化体又は水酸化代謝物として糞中に排泄されることが考えられる。
--	--

## 肝機能障害患者での体内動態

クロピドグレル:参考(海外データ)

肝硬変患者と健康成人にクロピドグレル硫酸塩(クロピドグレルとして 75mg/日)を 10 日間**反復経口投与**した結果、未変化体の C<sub>max</sub> が肝硬変患者において健康成人に比較して大きく上昇し、肝機能の低下によるクロピドグレル硫酸塩の代謝への影響が示唆された。SR26334 の薬物動態パラメータには**差が認められなかった** 16)。

The NOAEL in the rat and monkey following either a single oral dose or repeated oral doses of Drug A was 2000 mg/kg, the highest dose tested.	ラット及びサルに薬剤 A を単回経口投与又は <b>反復経口投与</b> したときの無毒性量は、検討した最高用量の 2000mg/kg であった。
---	---

No differences in the overall tissue distribution pattern were observed after multiple dosing, compared with the single dosing.	反復投与後の全体的な組織分布パターンには、単回投与と比べて <b>差が認められなかった</b> 。
---	---

## 腎機能障害患者での体内動態

クロピドグレル:参考(海外データ)

慢性腎不全患者をクレアチンクリアランスにより**重度**(5~15mL/分)と中等度(30~60mL/分)の 2 グループに分け、クロピドグレル硫酸塩(クロピドグレルとして 75mg/日)を 8 日間反復経口投与した結果、重度慢性腎不全患者において中等度慢性腎不全患者に比べ SR26334 の AUC は低かった 17)。

Hepatic function was classified into normal hepatic function (total bilirubin $\leq$ ULN and AST $\leq$ ULN), mild hepatic impairment (ULN < total bilirubin $\leq$ 1.5 $\times$ ULN or AST > ULN), moderate hepatic impairment (1.5 $\times$ ULN < total bilirubin $\leq$ 3 $\times$ ULN), and severe hepatic impairment (3 $\times$ ULN < total bilirubin).	肝機能は、正常肝機能(総ビリルビンが ULN 以下かつ AST が ULN 以下)、軽度肝機能障害(総ビリルビンが ULN 超かつ 1.5 $\times$ ULN 以下又は AST が ULN 超)、中等度肝機能障害(総ビリルビンが 1.5 $\times$ ULN 超かつ 3 $\times$ ULN 以下)、 <b>重度</b> 肝機能障害(総ビリルビンが 3 $\times$ ULN 超)に分類した。
---	--

に分け→に分類
---------

Most instances of dry mouth were categorized as mild or moderate in intensity.	口渇のほとんどの事例は重症度が軽度又は中等度に分類された。
--	-------------------------------

#### CYP2C19 遺伝子多型がクロピドグレルの薬物動態に及ぼす影響

健康成人をCYP2C19の代謝能に応じて3群(各群9例)に分け、クロピドグレルとして初日に300mg、その後75mg/日を6日間投与する試験を実施した。CYP2C19の2つの遺伝子多型(CYP2C19\*2、CYP2C19\*3)についていずれかをホモ接合体又はいずれもヘテロ接合体としてもつ患者群(PM群)では、活性代謝物H4のAUC0-24及びCmaxが、野生型ホモ接合体群(EM群:CYP2C19\*1/\*1)と比較して低下した1)。なお、日本人におけるPMの頻度は、18~22.5%との報告がある18)。

In the presence of a nonspecific CYP inhibitor, a CYP3A4/5 inhibitor, and a CYP2E1 inhibitor, the metabolism of Drug A was inhibited, and Drug A metabolic activities were 23.0%, 26.0%, and 74.0%, respectively, of those in the absence of the CYP inhibitors.	非特異的 CYP 阻害物質、CYP3A4/5 阻害物質、CYP2E1 阻害物質の存在下、薬剤 A の代謝は阻害され、これらの CYP 阻害物質の非存在下における代謝能と比較した薬剤 A の代謝能はそれぞれ 23.0%、26.0%、74.0%であった。
--	---

The genetic polymorphism of CYP enzymes is not altered by medication.	CYP 酵素の遺伝子多型は薬剤によって変化しない。
---	---------------------------

Patients who are homozygous for nonfunctional alleles of the CYP2C19 gene are termed “CYP2C19 poor metabolizers.”	CYP2C19 遺伝子の非機能性アレルをホモ接合体として持つ患者は「CYP2C19 プアメタボライザー」と呼ばれる。
---	--

Genetic testing revealed the patient to be heterozygous for polymorphisms in 5HT2C, ANK3, and MTHFR and homozygous for a polymorphism in SLC6A4.	遺伝子検査により、当患者は5HT2C、ANK3、MTHFRの多型についてホモ接合体、SLC6A4の多型についてヘテロ接合体であることが明らかにされた。
--	---

#### 薬物相互作用

クロピドグレル:参考(海外データ)

レパグリニド

健康成人にクロピドグレル硫酸塩(1日1回3日間、クロピドグレルとして1日目300mg、2~3日目75mg)を投与し、1日目と3日目にレパグリニド(0.25mg)を併用した結果、レパグリニドのCmax及びAUC0-∞は、レパグリニドを単独投与したときと比較して1日目は2.5及び5.1倍、3日目は2.0及び3.9倍に増加した。また、t1/2は1.4及び1.2倍であった12)。

併用した→併用投与した	
Co-administration with an aluminum-magnesium hydroxide antacid resulted in an earlier Tmax	水酸化アルミニウム・マグネシウム制酸薬と併用投与した結果、Tmaxが短縮した。

In the in vitro chromosome aberration test, a 2- to 3-fold increase in numerical aberrations was observed at high	この in vitro 染色体異常試験において、最大溶解度に近い高濃度で数的異常が 2~3 倍に増加したが、
---	--

concentrations which approached maximum solubility but not at concentrations $\leq 30.0 \mu\text{g/mL}$ .	30.0 $\mu\text{g/mL}$ 以下の濃度では認められなかった。
---	--

### セレキシパグ

健康成人男性 22 例にセレキシパグ 0.2mg を 1 日 2 回 10 日間経口投与し、クロピドグレルを投与 4 日目に 300mg (n=21)、投与 5 日目から 10 日目に 75mg(n=20)を経口投与した。単独投与と比較して、セレキシパグの  $C_{\text{max}}$  及び  $\text{AUC}_{0-12}$  は、投与 4 日目では 1.3 倍及び 1.4 倍に増加し、投与 10 日目は 0.98 倍及び 1.1 倍であった。同様に、セレキシパグの活性代謝物(MRE-269)の  $C_{\text{max}}$  及び  $\text{AUC}_{0-12}$  は、投与 4 日目では 1.7 倍及び 2.2 倍、投与 10 日目では 1.9 倍及び 2.7 倍に増加した。

An increase in serum exposure to Drug A between the first dose and steady state was approximately 2-fold for qd dosing and 3-fold for bid dosing.	薬剤 A の血清曝露量を初回投与時と定常状態の間で比較すると、1 日 1 回投与で約 2 倍に増加し、1 日 2 回投与で約 3 倍に増加した。
---	--

The AUC and $C_{\text{max}}$ values of Drug A and its active metabolites increased dose proportionally over a dose range of 50–200 mg.	薬剤 A 及びその活性代謝物の AUC 値及び $C_{\text{max}}$ 値は、50～200mg の用量範囲で用量に比例して増加した。
--	---