

※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

筋肉内投与されたパリペリドンパルミチン酸エステルは、投与部位で溶解し、活性本体のパリペリドンに加水分解された後、パリペリドンとして全身循環に移行し、組織へ分布する。なお、統合失調症患者に本剤を単回筋肉内投与したときのパリペリドンパルミチン酸エステルの血漿中濃度はほとんどの採血時点で定量下限未満であった。

[7.4、7.5、8.1 参照]

16.1.1 単回投与

統合失調症患者及び統合失調感情障害患者に本剤 175 及び 525mg を三角筋内に、並びに 350 及び 525mg を臀部筋内に単回投与したときの血漿中パリペリドン濃度は緩やかに上昇し、投与 23~31 日後に C_{max} に達した後、緩やかに低下し、本剤 175mg を三角筋内に投与した場合を除き最終測定時の投与後 544 日においても定量可能であった。

統合失調症患者及び統合失調感情障害患者に本剤を三角筋(175、300、450 及び 525mg)又は臀部筋(75、150、350、450 及び 525mg)内に単回投与したときの血漿中パリペリドンの AUC_∞及び C_{max} は用量に比例して増加した。本剤の投与量を 350mg に補正した AUC_∞は三角筋内投与時と臀部筋内投与時とで同程度であり、C_{max} は三角筋内投与時で 27%高値であった。5)(外国人データ)

16.1.2 反復投与

統合失調症患者にパリペリドン 4 週間隔筋注製剤を 17 週投与した後、本剤(175、263、350 及び 525mg)に切り替えて 12 週間隔で反復投与したときの血漿中パリペリドン濃度は、対応する用量のパリペリドン 4 週間隔筋注製剤(50、75、100 及び 150mg)を反復投与したときと同程度であった 6)。

統合失調症患者にパリペリドン 4 週間隔筋注製剤を 17 週投与した後、試験日 120 日にランダム化し、本剤に切り替えて 12 週間隔で反復投与したとき(↑)、又はパリペリドン 4 週間隔筋注製剤を 4 週間隔で反復投与したときの血漿中パリペリドンのトラフ濃度推移(平均値±S.D.)

本剤群

パリペリドン 4 週間隔筋注製剤を初回 150mg、1 週後に 2 回目 100mg を三角筋内投与し、その後、4 週間隔で 50、75、100 及び 150mg を三角筋又は臀部筋内に 3 回投与した後、本剤 175、263、350 及び 525mg に切り替えて 12 週間隔で三角筋又は臀部筋内に反復投与

パリペリドン 4 週間隔筋注製剤群

パリペリドン 4 週間隔筋注製剤を初回 150mg、1 週後に 2 回目 100mg を三角筋内投与し、その後、4 週間隔で 50、75、100 及び 150mg を三角筋又は臀部筋内に反復投与

統合失調症患者にパリペリドン 4 週間隔筋注製剤を 17 週投与した後、試験日 120 日にランダム化し、本剤に切り替えて 12 週間隔で反復投与したとき、又はパリペリドン 4 週間隔筋注製剤を 4 週間隔で反復投与したときの、試験日 372 日に本剤 4 回目投与(↑)及び 4 週間隔筋注製剤 10 回目投与(↑)後の投与間隔における血漿中パリペリドン濃度推移(平均値±S.D.)

本剤群

パリペリドン 4 週間隔筋注製剤を初回 150mg、1 週後に 2 回目 100mg を三角筋内投与し、その後、4 週間隔で 50、75、100 及び 150mg を三角筋又は臀部筋内に 3 回投与した後、本剤 175、263、350 及び 525mg に切り替えて 12

週間隔で三角筋又は臀部筋内に反復投与

パリペリドン 4 週間隔筋注製剤群

パリペリドン 4 週間隔筋注製剤を初回 150mg、1 週後に 2 回目 100mg を三角筋内投与し、その後、4 週間隔で 50、75、100 及び 150mg を三角筋又は臀部筋内に反復投与

16.3 分布

ヒト血漿蛋白結合率

パリペリドン 73.2% (in vitro、平衡透析法、50~250ng/mL) 7)

16.4 代謝

パリペリドンパルミチン酸エステル

主にセリンエステラーゼにより、パリペリドンに加水分解される 8)。

パリペリドン

ヒト肝試料を用いた in vitro 試験成績より、肝での代謝は低いと推定された 9)。

代謝酵素 (チトクローム P450) の分子種

CYP3A4 及び CYP2D6 でわずかに代謝される 10)。

16.5 排泄

健康成人に 14C-パリペリドン 1mg 経口液剤を単回投与したとき、投与後 7 日までに投与放射能の約 80% が尿中に、約 11% が糞便中に排泄された。また、尿中に排泄された未変化体は投与量の約 59% であった。11) (外国人データ、経口パリペリドン製剤での成績)

16.6 特定の背景を有する患者

16.6.1 腎機能障害による影響

651 例の外国人統合失調症患者及び統合失調感情障害患者の成績を対象として母集団薬物動態解析を実施し、構築された血漿中パリペリドン濃度推移に関するモデルにおいて、CL/F の共変量としてクレアチニンクリアランス (CLcr) が同定された。軽度腎機能障害患者 (CLcr: 50mL/分以上 80mL/分未満) では正常腎機能患者 (CLcr: 80mL/分以上) と比較して CL/F が 14% 低下し、AUC τ が 16% 増加すると推定された。12) (外国人データ) [2.5、7.2、9.2.2 参照]

16.6.2 外国人におけるパリペリドン徐放錠の成績

種々の程度の腎機能障害患者にパリペリドン徐放錠 3mg を単回経口投与したとき、腎機能の低下に伴い、健康成人と比較して CL/F に軽度障害で 32%、中等度障害で 64%、重度障害で 71% の低下が認められた 13)。

16.6.3 肝機能障害による影響 (外国人における経口パリペリドン製剤の成績)

中等度肝機能障害患者 (Child-Pugh スコア 7~9) にパリペリドン 1mg (液剤) を単回経口投与したとき、肝機能の低下に伴い、健康成人と比較して C_{max} 及び AUC ∞ はそれぞれ 35% 及び 27% 低下したが、非結合型濃度は同程度であった。なお、重度の肝機能障害患者における検討はなされていない。14)

16.6.4 高齢者における薬物動態 (外国人におけるパリペリドン徐放錠の成績)

健康成人及び健康高齢者を対象に、パリペリドン徐放錠 3mg を単回経口投与及び 1 日 1 回 7 日間反復経口投与したとき、健康成人と比較して、健康高齢者では C_{max} 及び AUC がそれぞれ 9~20% 及び 24~34% 増加した 15)。

[9.8 参照]

16.7 薬物相互作用

16.7.1 カルバマゼピン

統合失調症又は双極 I 型障害患者 64 例に CYP3A4 及び P 糖蛋白誘導作用を有するカルバマゼピン (400mg/日反復投与) とパリペリドン徐放錠 (6mg/日反復投与) を 21 日間併用したとき、パリペリドンの C_{max,ss} 及び AUC τ はそれぞれ 37.5% 及び 36.6% 減少した 2)。(外国人データ、パリペリドン徐放錠での成績) [10.2 参照]

16.7.2 パロキセチン

健康成人男性 60 例に CYP2D6 阻害作用を有するパロキセチン(20mg/日反復投与)とパリペリドン徐放錠(3mg 単回投与)を併用したとき、パリペリドンの AUC_∞は 16.48%増加した 16)。(外国人データ、パリペリドン徐放錠での成績)

16.7.3 トリメプリーム

健康成人男性 30 例に有機カチオントランスポーター阻害作用を有するトリメプリーム(400mg/日反復投与)とパリペリドン徐放錠(6mg 単回投与)を併用したとき、それぞれの薬剤の薬物動態に併用の影響は認められなかった 17)。(外国人データ、パリペリドン徐放錠での成績)

16. 薬物動態

16.1 血中濃度

筋肉内投与されたパリペリドンパルミチン酸エステルは、投与部位で溶解し、活性本体のパリペリドンに加水分解された後、パリペリドンとして全身循環に移行し、組織へ分布する。なお、統合失調症患者に本剤を単回筋肉内投与したときのパリペリドンパルミチン酸エステルの血漿中濃度はほとんどの採血時点で定量下限未満であった。[7.4、7.5、8.1 参照]

It has been reported that in healthy adults receiving a single intramuscular administration of Drug A at a dose of 300 mg, the mean serum Drug A concentration peaks at 3.0 µg/mL.	薬剤 A 300mg の単回筋肉内投与を受けた健康成人において、平均血清中薬剤 A 濃度は 3.0µg/mL のピークを示すことが報告されている。
--	---

In addition, wound formation was observed at most application sites.	さらに、創傷の形成がほとんどの投与部位で認められた。
--	----------------------------

A sublingual medication is a type of lozenge put under the tongue where it dissolves and is absorbed.	舌下剤は舌の下に入れるロゼンジの一種で、そこで溶解して、吸収される。
---	------------------------------------

活性本体→作用の本体	
Drug A activity is primarily due to the unchanged drug.	薬剤 A の作用は主に未変化体に由来する《作用の本体》。

After uptake in the cornea and into the circulation, the drug is rapidly and completely hydrolyzed to the biologically active substance.	角膜に取り込まれ、血液循環に入った後、本剤は急速かつ完全に加水分解され、生物活性物質になる。
--	--

全身循環→体循環	
In other words, the copolymer degradation products are not available for tissue distribution but either remain at the injection site or reach the systemic circulation to be subsequently excreted via the urine or expired as carbon dioxide.	言い換えると、これらのコポリマー分解生成物は組織中に分布しないが、注射部位に留まるか、体循環に入って、その後、尿中に排泄されるか、二酸化炭素として呼気中に排出される。

組織へ分布→組織に分布	
Of the total dose of Drug A applied, the percentage of Drug A-related substances recovered in the skin surface, skin tissues, and dermis was 95.0%, 2.0%, and 1.0%, respectively, indicating that 3.0% of the dose was distributed to the skin tissues during 10 hours after administration.	塗布した薬剤 A の総用量のうち、皮膚表面、皮膚組織、真皮から回収された薬剤 A 関連物質の割合はそれぞれ 95.0%、2.0%、1.0%であったことから、投与後の 10 時間に投与量の 3.0%が皮膚組織に分布したことが示された。

In order to monitor molecular response, 10 ml of peripheral blood will be collected at each sampling timepoint in all patients randomized to each treatment group.	分子遺伝学的奏効をモニタリングするため、各投与群にランダム化されたすべての患者を対象に各採血時点に末梢血 10mL を採取する。
--	--

Plasma concentrations of Drug A during the elimination phase were less than the lower limit of quantitation in most subjects of the 10 mg group.	消失相における薬剤 A の血漿中濃度は 10mg 群のほとんどの被験者で定量下限未満であった。
--	---

16.1.1 単回投与

統合失調症患者及び統合失調感情障害患者に本剤 175 及び 525mg を三角筋内に、並びに 350 及び 525mg を臀部筋内に単回投与したときの血漿中パリペリドン濃度は緩やかに上昇し、投与 23~31 日後に Cmax に達した後、緩やかに低下し、本剤 175mg を三角筋内に投与した場合を除き最終測定時の投与後 544 日においても定量可能であった。

統合失調症患者及び統合失調感情障害患者に本剤を三角筋(175、300、450 及び 525mg)又は臀部筋(75、150、350、450 及び 525mg)内に単回投与したときの血漿中パリペリドンの AUC ∞ 及び Cmax は用量に比例して増加した。本剤の投与量を 350mg に補正した AUC ∞ は三角筋内投与時と臀部筋内投与時とで同程度であり、Cmax は三角筋内投与時で 27%高値であった。5)(外国人データ)

Drug A was slowly absorbed from the oral solution following repeat daily dosing to healthy subjects.	薬剤 A は、健康被験者に連日反復投与したとき、内服液から緩やかに吸収された。
--	---

After reaching a maximum plasma concentration, Drug A followed a monophasic decay to 8 hours post-dosing.	最高血漿中濃度に達した後、薬剤 A は投与 8 時間後まで一相性の消失を示した。
---	--

場合を除き→場合を除いて	
Formaldehyde is not recommended for preserving the ultrastructure except in special cases or in combination with glutaraldehyde.	特殊なケースあるいはグルタルアルデヒドと併用する場合を除いて、超微細構造の保存にホルムアルデヒドは推奨されない。

Drug A levels in plasma samples obtained from five infants at about 90 minutes after breastfeeding (and about 140 minutes after drug administration to the mother) were below quantifiable levels (< 0.02 nmol/L in four infants and	授乳から約 90 分後(母親への薬剤投与から約 140 分後)に乳児 5 例から採取した血漿検体中の薬剤 A 濃度は定量可能なレベルよりも低かった(4 例では 0.02 nmol/L 未満、1 例では 0.04 nmol/L 未満)。
--	---

< 0.04 nmol/L in one infant).	
-------------------------------	--

Drug A concentrations in serum increased proportionally with dose and were 400- to 1500-fold lower than those in vitreous humor.	薬剤 A の血清中濃度は用量に比例して上昇し、硝子体液中濃度の 1/400~1/1500 であった。
--	--

Metaanalysis results of these studies revealed that the effects of Drug A in reducing thromboembolic events including stroke were similar at either moderately high INR or low INR.	これらの試験のメタアナリシスの結果から、脳卒中等の血栓塞栓イベントを抑制する薬剤 A の効果は、INR がやや高い場合も INR が低い場合も同程度であることが明らかにされた。
---	--

%高値→%高	
A metaanalysis of pharmacokinetic studies has suggested an approximately 40% higher AUC of Drug A in the Black population compared to Caucasians.	薬物動態試験のメタアナリシスにより、黒人では白人と比較して薬剤 A の AUC が約 40%高いことが示唆されている。

16.1.2 反復投与

統合失調症患者にパリペリドン 4 週間隔筋注製剤を 17 週投与した後、本剤(175、263、350 及び 525mg)に切り替えて 12 週間隔で反復投与したときの血漿中パリペリドン濃度は、対応する用量のパリペリドン 4 週間隔筋注製剤(50、75、100 及び 150mg)を反復投与したときと同程度であった 6)。

統合失調症患者にパリペリドン 4 週間隔筋注製剤を 17 週投与した後、試験日 120 日にランダム化し、本剤に切り替えて 12 週間隔で反復投与したとき(↑)、又はパリペリドン 4 週間隔筋注製剤を 4 週間隔で反復投与したときの血漿中パリペリドンのトラフ濃度推移(平均値±S.D.)

本剤群

パリペリドン 4 週間隔筋注製剤を初回 150mg、1 週後に 2 回目 100mg を三角筋内投与し、その後、4 週間隔で 50、75、100 及び 150mg を三角筋又は臀部筋内に 3 回投与した後、本剤 175、263、350 及び 525mg に切り替えて 12 週間隔で三角筋又は臀部筋内に反復投与

パリペリドン 4 週間隔筋注製剤群

パリペリドン 4 週間隔筋注製剤を初回 150mg、1 週後に 2 回目 100mg を三角筋内投与し、その後、4 週間隔で 50、75、100 及び 150mg を三角筋又は臀部筋内に反復投与

統合失調症患者にパリペリドン 4 週間隔筋注製剤を 17 週投与した後、試験日 120 日にランダム化し、本剤に切り替えて 12 週間隔で反復投与したとき、又はパリペリドン 4 週間隔筋注製剤を 4 週間隔で反復投与したときの、試験日 372 日に本剤 4 回目投与(↑)及び 4 週間隔筋注製剤 10 回目投与(↑)後の投与間隔における血漿中パリペリドン濃度推移(平均値±S.D.)

本剤群

パリペリドン 4 週間隔筋注製剤を初回 150mg、1 週後に 2 回目 100mg を三角筋内投与し、その後、4 週間隔で 50、75、100 及び 150mg を三角筋又は臀部筋内に 3 回投与した後、本剤 175、263、350 及び 525mg に切り替えて 12 週間隔で三角筋又は臀部筋内に反復投与

パリペリドン 4 週間隔筋注製剤群

パリペリドン 4 週間隔筋注製剤を初回 150mg、1 週後に 2 回目 100mg を三角筋内投与し、その後、4 週間隔で 50、75、100 及び 150mg を三角筋又は臀部筋内に反復投与

Anterior chamber inflammation did not diminish when the dose was increased 4-fold or more (starting at 0.5 mg/eye) or when given at 4-week intervals.	投与量を 4 倍以上に増量したとき (0.5mg/眼で開始) 又は 4 週間隔で投与したとき、前眼房の炎症は軽減しなかった。
---	--

All patients in the Drug A group were discontinued from the study drug and switched to the standard of care after emerging evidence of under-immunosuppression resulting in acute rejection beyond Month 6.	薬剤 A 群のすべての患者は、6 ヶ月目以降に急性拒絶反応の発現に至る免疫抑制の減弱を示したことから、治験薬の投与が中止され、標準治療に切り替えられた。
---	--

Exposure to Metabolite A was similar to that of Drug A in males and was 50% lower than that of Drug A in females.	代謝物 A に対する曝露量は、雄では薬剤 A と同程度であり、雌では薬剤 A より 50% 低値であった。
---	---

濃度推移→濃度の変化	
The time course of the changes in EEG effect closely correlated with the changes in drug concentration.	脳波に対する影響の経時変化は薬剤濃度の変化と密接に相関した。

Accumulation of Drug A due to repeated administration was observed in both males and females.	雌雄ともに反復投与に起因する薬剤 A の蓄積が認められた。
---	-------------------------------

16.3 分布

ヒト血漿蛋白結合率

パリペリドン 73.2% (in vitro、平衡透析法、50~250ng/mL) 7)

16.4 代謝

パリペリドンパルミチン酸エステル

主にセリンエステラーゼにより、パリペリドンに加水分解される 8)。

パリペリドン

ヒト肝試料を用いた in vitro 試験成績より、肝での代謝は低いと推定された 9)。

代謝酵素 (チトクローム P450) の分子種

CYP3A4 及び CYP2D6 でわずかに代謝される 10)。

The plasma protein binding of unlabeled Drug A was studied in vitro by equilibrium dialysis in plasma from mice and rats.	非標識薬剤 A の血漿蛋白結合は、マウス及びラットの血漿を用い、in vitro で平衡透析によって検討した。
---	---

Compound A is metabolized via the P450 pathway, whereas Compound B has been reported to undergo rapid hydrolysis by a membrane-associated amidase.	化合物 A は P450 経路を介して代謝されるが、一方で化合物 B は膜結合アミダーゼによって急速に加水分解を受けると報告されている。
--	--

代謝は低い→大幅に代謝されない	
The applicant explained that Drug A was not extensively metabolized in the small intestine.	申請者は、薬剤 A は小腸において 大幅に代謝されない ことを説明した。

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 分子種 を特定した。
--	--

In a metabolic enzyme characterization study using P450-expressing insect cell microsomes, beraprost was slightly metabolized in the presence of CYP2C8, but not metabolized by the other P450 isoforms.	P450 を発現する昆虫細胞ミクロソームを用いた代謝酵素特性 説明試験において、ベラプロストは CYP2C8 の存在下で わずかに代謝 されたが、他の P450 アイソフォームによる代謝は受けなかった。
--	---

16.5 排泄

健康成人に ^{14}C -パリペリドン 1mg **経口服液**を単回投与したとき、投与後 7 日までに**投与放射能**の約 80%が尿中に、約 11%が**糞便中に排泄**された。また、**尿中に排泄**された未変化体は投与量の約 59%であった。11)(外国人データ、経口パリペリドン製剤での成績)

経口服液→内服液	
Between-subject variability in AUC was higher with Formulation A than with the oral solution.	AUC の被験者間のばらつきは製剤 A のほうがこの 内服液 よりも大きかった。

Following a single oral dose of 3 mg/kg of ^{14}C -Drug A in male rats, 20.0% of the administered radioactivity was excreted in urine up to 48 hours post-dose, and the major metabolites excreted in urine were M3 and M1, which represented 5.0% and 1.0% of the administered radioactivity, respectively.	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 48 時間後までに 投与放射能 の 20.0%が尿中に排泄され、尿中に排泄された主要代謝物は M3 及び M1 であり、それぞれ投与放射能の 5.0%及び 1.0%に相当した。
---	--

糞便中に排泄→糞中に排泄	
Drug A and its metabolites are further metabolized into conjugates, which are then excreted in urine and feces.	薬剤 A 及びその代謝物はさらに代謝されて抱合体となり、その後、尿中及び 糞中に排泄 される。

Approximately 70% of Drug A was excreted as unchanged drug in the urine.	薬剤 A の約 70%は未変化体として 尿中に排泄 された。
--	---------------------------------------

16.6 特定の背景を有する患者

16.6.1 腎機能障害による影響

651 例の外国人統合失調症患者及び統合失調感情障害患者の成績を対象として**母集団薬物動態解析**を実施し、構築された血漿中パリペリドン濃度推移に関する**モデル**において、CL/F の**共変量**としてクレアチニンクリアランス (CLcr) が同定された。軽度腎機能障害患者 (CLcr: 50mL/分以上 80mL/分未満) では正常腎機能患者 (CLcr:

80mL/分以上)と比較してCL/Fが14%低下し、AUC τ が16%増加すると推定された。12)(外国人データ)[2.5、7.2、9.2.2 参照]

Population pharmacokinetic analysis using a nonlinear mixed-effects model was performed to investigate the effects of patient backgrounds on clearance of Drug A.	非線形混合効果モデルを用いた母集団薬物動態解析を行い、薬剤 A のクリアランスに対する患者背景の影響を検討した。
---	--

... in the Lewis rat model of relapsing-remitting autoimmune encephalomyelitis.	再発と寛解を繰り返す自己免疫性脳脊髄炎のLewis ラットモデルにおいて、～。
---	---

Baseline 1 and baseline 2 scores were used as covariates in the final analyses.	ベースライン 1 及びベースライン 2 のスコアを最終解析の共変量として使用した。
---	---

Administration of a single dose of Drug A with a high-fat, high-calorie meal resulted in a 70% and 10% decrease in C _{max} and AUC, respectively, compared to fasted conditions.	薬剤 A を高脂肪・高カロリー食とともに単回投与した結果、空腹時と比較してC _{max} 及び AUC がそれぞれ70%及び10%低下した。
---	---

Bradykinin caused a 50% increase in Compound A generation.	ブラジキニンにより化合物 A の生成量が50%増加した。
--	------------------------------

Drug A was presumed to be metabolized into M-I through oxidation of amine moiety, a side chain of Drug A.	薬剤 A は、薬剤 A の側鎖であるアミン部分の酸化によって M-I に代謝されると推定された。
---	--

16.6.2 外国人におけるパリペリドン徐放錠の成績

種々の程度の腎機能障害患者にパリペリドン徐放錠 3mg を単回経口投与したとき、腎機能の低下に伴い、健康成人と比較してCL/Fに軽度障害で32%、中等度障害で64%、重度障害で71%の低下が認められた13)。

種々の程度→様々な程度	
During the first 4 days after admission, the patient had varying degrees of atrioventricular block.	入院後の最初の4日間、当患者は様々な程度の房室ブロックを示した。

Drug A was approved as an immediate-release tablet formulation and as a prolonged-release <<sustained-release>> tablet formulation during a decentralized procedure (DCP) in Europe.	薬剤 A は、ヨーロッパの分散承認方式(DCP)で速放錠及び徐放錠として承認された。
--	--

軽度障害→軽度の腎機能障害	
---------------	--

All 32 patients enrolled in this study (9 patients with mild renal impairment, 9 patients with moderate renal impairment, 6 patients with severe renal impairment, and 8 patients with end-stage renal disease) were included in the safety analysis population.	本試験に組み入れられた患者 32 例の全例(軽度の腎機能障害患者 9 例、中等度の腎機能障害患者 9 例、重度の腎機能障害患者 6 例、末期腎不全の患者 8 例)が安全性解析集団に入れられた。
--	--

16.6.3 肝機能障害による影響(外国人における経口パリペリドン製剤の成績)

中等度肝機能障害患者(Child-Pugh スコア 7~9)にパリペリドン 1mg(液剤)を単回経口投与したとき、肝機能の低下に伴い、健康成人と比較して Cmax 及び AUC ∞ はそれぞれ 35%及び 27%低下したが、非結合型濃度は同程度であった。なお、重度の肝機能障害患者における検討はなされていない。14)

Data from a phase I study as well as those on the timing of meal intake and dosing in non-Japanese subjects suggest that subjects are likely to have higher exposure following administration of Drug A two hours after a meal than at least one hour before breakfast.	外国人における食事と投与のタイミングに関するデータだけでなく、第 1 相試験のデータからも示唆されるように、食事の 2 時間後に薬剤 A を投与したときには、朝食の 1 時間以上前に投与した場合と比較して被験者はより高い曝露を受ける可能性が高い。
---	---

A total of 100 male and female subjects were enrolled and stratified based on their hepatic functions, as defined by the Child-Pugh Score, into the normal, mild, moderate, and severe groups with 30 subjects per group.	合計 100 例の男女被験者を組み入れ、Child-Pugh スコアで規定される肝機能に基づき層別化し、各群 30 例からなる正常、軽度、中等度、重度の群に分けた。
---	--

In some countries, a liquid formulation in a prefilled syringe is also available.	一部の国では、プレフィルドシリンジに入った液剤もある。
---	-----------------------------

The exposure to Drug A increased with the decreasing hepatic function.	薬剤 A の曝露量は肝機能の低下に伴い増加した。
--	--------------------------

In the study using dogs with acute myocardial infarction, the plasma concentrations of unbound Drug A were 22.0 ng/mL (2 hours post-dose) to 19.0 ng/mL (8 hours post-dose), which were almost equal to the Cmax of unbound Drug A following administration of 40 mg/day in humans (20.0 ng/mL).	急性心筋梗塞のイヌを用いた試験における非結合型薬剤 A の血漿中濃度は 22.0ng/mL(投与 2 時間後)ないし 19.0ng/mL(投与 8 時間後)で、これはヒトに 40 mg/日を投与したときの非結合型薬剤 A の Cmax (20.0ng/mL)と同等であった。
--	---

16.6.4 高齢者における薬物動態(外国人におけるパリペリドン徐放錠の成績)

健康成人及び健康高齢者を対象に、パリペリドン徐放錠 3mg を単回経口投与及び 1 日 1 回 7 日間反復経口投与したとき、健康成人と比較して、健康高齢者では Cmax 及び AUC がそれぞれ 9~20%及び 24~34%増加した 15)。

[9.8 参照]

A once-daily 10 mg dose of Drug A offers 24-hour pain relief for both osteoarthritis and rheumatoid arthritis.	薬剤 A 10mg の 1 日 1 回投与により、変形性関節症及び関節リウマチの両方で 24 時間の鎮痛が得られ
--	--

	る。
--	----

A statistically significant increase in overall response rate was observed in the combination therapy group compared with the Drug A monotherapy group.	併用療法群では薬剤 A 単独療法群と比較して統計学的に有意に高い全奏効率が認められた。
---	---

16.7 薬物相互作用

16.7.1 カルバマゼピン

統合失調症又は**双極 I 型障害**患者 64 例に CYP3A4 及び **P 糖蛋白誘導**作用を有するカルバマゼピン(400mg/日反復投与)とパリペリドン徐放錠(6mg/日反復投与)を 21 日間**併用したとき**、パリペリドンの C_{max,ss} 及び AUC_τ はそれぞれ 37.5%及び 36.6%減少した 2)。(外国人データ、パリペリドン徐放錠での成績)[10.2 参照]

16.7.2 パロキセチン

健康成人男性 60 例に CYP2D6 **阻害作用を有する**パロキセチン(20mg/日反復投与)とパリペリドン徐放錠(3mg 単回投与)を併用したとき、パリペリドンの AUC_∞は 16.48%増加した 16)。(外国人データ、パリペリドン徐放錠での成績)

16.7.3 トリメプリム

健康成人男性 30 例に有機カチオントランスポーター阻害作用を有するトリメプリム(400mg/日反復投与)とパリペリドン徐放錠(6mg 単回投与)を併用したとき、それぞれの薬剤の薬物動態に**併用の影響**は認められなかった 17)。(外国人データ、パリペリドン徐放錠での成績)

双極 I 型障害→1 型双極性障害	
This study will compare three-drug combinations in their ability to treat symptoms of mania in patients with bipolar I disorder.	本試験では、 1 型双極性障害 の患者を対象に、3 剤併用療法の躁病症状治療効果を比較する予定である。

P 糖蛋白誘導→P-糖タンパク質の誘導	
Intestinal induction of P-glycoprotein is known to limit the oral bioavailability of certain drugs and give rise to detrimental drug-drug interactions.	腸内における P-糖タンパク質の誘導 は特定の薬剤 A の経口バイオアベイラビリティを制限し、有害な薬物相互作用を引き起こすことが知られている。

併用したとき→併用投与したとき	
Cases of symptomatic bradycardia and cases requiring pacemaker intervention have been reported when Drug A is coadministered with Drug B.	薬剤 A を薬剤 B と 併用投与したとき 、症状を伴う徐脈の症例及びペースメーカー治療を必要とする症例が報告されている。

阻害作用を有する→阻害物質である	
There is a potential for drug-drug interactions with co-medications that are CYP3A inhibitors.	CYP3A 阻害物質である 併用薬と薬物間相互作用が起こる可能性がある。

阻害作用を有する→を阻害することが知られる	
-----------------------	--

<p>As with other drugs known to inhibit prostaglandin synthesis, fluid retention and edema have been observed in some patients taking Drug A.</p>	<p>プロスタグランジン合成を阻害することが知られる他の薬剤と同様に、体液貯留及び浮腫が薬剤 A を服用した一部の患者に認められている。</p>
---	--

<p>併用の影響→併用投与の影響</p>	
<p>The effects of 100 mg/kg of Drug A alone and 100 mg/kg of Drug A in combination with levodopa/carbidopa (200/20 mg/kg) on the gastric emptying of male rats were assessed using the phenol red method.</p>	<p>雄ラットの胃排出に対する薬剤 A 100mg/kg 単独投与及び薬剤 A 100mg/kg とレボドパ・カルビドパ (200・20mg/kg) の併用投与の影響は、フェノールレッド法で評価した。</p>