

※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

薬物動態

血漿中濃度

反復投与(外国人のデータ)

BRAF 遺伝子変異を有する悪性黒色腫患者(6例)にエンコラフェニブ 450mg を1日1回反復投与したときのエンコラフェニブの血漿中濃度推移及び薬物動態パラメータを以下に示す。エンコラフェニブの血漿中濃度は15日以内に定常状態に達し、累積係数は0.438倍であった。1)

食事の影響(外国人のデータ)

健康成人(31例)にエンコラフェニブ 100mg を空腹又は食後(高脂肪食)に単回投与したとき、空腹時と比較して、食後投与時のエンコラフェニブの C_{max} 及び $AUC_{0-\infty}$ はそれぞれ 64.0 及び 95.9% であった。2)

(注)本剤の承認された用量とは異なる。「用法・用量」の項参照)

分布

エンコラフェニブのヒト血漿中蛋白結合率は86.1%、ヒト血液/血漿中濃度比は0.75であった(in vitro)。3)

代謝

エンコラフェニブの主な代謝経路は CYP3A4 による N-脱アルキル化及びそれに続くグルクロン酸抱合であり、CYP2C19 及び CYP2D6 も一部関与する(in vitro)。4)5)

健康成人(4例)に 14C-エンコラフェニブ 100mg を単回投与したとき、投与後 24 時間までの血漿中において、主に未変化体、M12.8(N-脱アルキル化及び加水分解を受けた代謝物のグルクロン酸抱合体)及び M42.5A(N-脱アルキル化体)が検出された(血漿中の総放射能に対する割合はそれぞれ 27.5、23.0 及び 15.5%)。6)(外国人のデータ)

(注)本剤の承認された用量とは異なる。「用法・用量」の項参照)

排泄(外国人のデータ)

健康成人(4例)に 14C-エンコラフェニブ 100mg を単回投与したとき、投与後 144 時間までに投与放射能の 47.2%が糞中に、47.2%が尿中に排泄された。尿中には投与後 48 時間までに投与放射能の 1.8%が未変化体として排泄された。6)

(注)本剤の承認された用量とは異なる。「用法・用量」の項参照)

肝機能障害患者(外国人のデータ)

軽度肝機能障害患者(6例、Child-Pugh スコア 5~6)又は肝機能正常者(6例)にエンコラフェニブ 50mg を単回投与したとき、肝機能正常者と比較して、軽度肝機能障害患者の血漿中非結合形エンコラフェニブの C_{max} 及び $AUC_{0-\infty}$ はそれぞれ 1.21 及び 1.55 倍であった。7)

(注)本剤の承認された用量とは異なる。「用法・用量」の項参照)

薬物相互作用

エンコラフェニブは CYP1A2、CYP2B6、CYP2C8、CYP2C9、CYP2C19、CYP2D6 及び CYP3A を可逆的に阻害し、IC50 値はそれぞれ 22、1、20~30、5、50、25 及び 8~15 $\mu\text{mol/L}$ であった(in vitro)。また、エンコラフェニブは CYP3A を時間依存的に阻害し、KI 値は 20.5 $\mu\text{mol/L}$ 、kinact 値は 0.0527min⁻¹ であった(in vitro)。8)

エンコラフェニブは CYP1A2、CYP2B6、CYP2C9 を誘導した(in vitro)。9)エンコラフェニブは CYP3A4 を誘導し、EC50 値は 10.2 $\mu\text{mol/L}$ 、Emax 値は 169 倍であった(in vitro)。10)

エンコラフェニブは UGT1A1 を阻害し、IC50 値は 1~7 $\mu\text{mol/L}$ であった(in vitro)。11)なお、エンコラフェニブは UGT1A1 の基質であるビニメチニブの薬物動態に大きな影響を与えなかった(in vivo)。

エンコラフェニブは P-gp の基質である。12)エンコラフェニブは BCRP、OCT1、OATP1B1、OATP1B3、OCT2、OAT1 及び OAT3 を阻害し、IC50 値はそれぞれ 10~25、12.7、5.35、6.16、2.05、4.20 及び 0.92 $\mu\text{mol/L}$ であった(in vitro)。13)14)15)16)

ラベプラゾールとの併用(外国人のデータ)

健康成人(11 例)にエンコラフェニブ 100mg をラベプラゾール 20mg と併用したとき、エンコラフェニブ単独投与時と比較して、エンコラフェニブの Cmax 及び AUC0- ∞ はそれぞれ 94.2 及び 96.6% であり、ラベプラゾール併用による胃内 pH 上昇はエンコラフェニブの薬物動態に影響を及ぼさなかった。17)

(注)本剤の承認された用量とは異なる。「用法・用量」の項参照)

ポサコナゾール及びジルチアゼムとの併用(外国人のデータ)

健康成人(16 例)にポサコナゾール 400mg の 1 日 2 回 9 日間反復投与時にエンコラフェニブ 50mg を併用投与したとき、エンコラフェニブ単独投与時と比較して、エンコラフェニブの Cmax 及び AUC0- ∞ はそれぞれ 168.4 及び 283.4% であった。また、健康成人(16 例)にジルチアゼム 240mg の 1 日 1 回 4 日間反復投与時にエンコラフェニブ 50mg を併用投与したとき、エンコラフェニブ単独投与時と比較して、エンコラフェニブの Cmax 及び AUC0- ∞ はそれぞれ 144.7 及び 183.0% であった。18)

(注)本剤の承認された用量とは異なる。「用法・用量」の項参照)

薬物動態

血漿中濃度

反復投与(外国人のデータ)

BRAF 遺伝子変異を有する悪性黒色腫患者(6 例)にエンコラフェニブ 450mg を 1 日 1 回反復投与したときのエンコラフェニブの**血漿中濃度推移**及び薬物動態パラメータを以下に示す。エンコラフェニブの血漿中濃度は **15 日以内**に定常状態に達し、**累積係数**は 0.438 倍であった。1)

Drug A is indicated only for “patients with unresectable malignant melanoma with mutation in BRAF gene.”

薬剤 A の効能・効果は、「**BRAF 遺伝子変異**を有する切除不能な悪性黒色腫の患者」に限定されている。

血漿中濃度推移→濃度の推移

changes in plasma concentration of the unchanged drug after single intravenous administration of Drug A to healthy adult male subjects

健康成人男性被験者に対する薬剤 A の単回静脈内投与後における血漿中未変化体**濃度の推移**

Following multiple dose administration, Drug A accumulates in plasma, and steady state is reached within 10 days.	反復投与後、薬剤 A は血漿中に蓄積し、定常状態には 10 日以内 に到達する。
---	---

After repeated oral dosing of Drug A, steady-state was slowly reached in agreement with the long elimination half-lives of Drug A and its metabolite.	薬剤 A の反復経口投与後、薬剤 A とその代謝物の消失半減期が長いことと一致して、 定常状態 にはゆっくりと到達した。
---	---

After multiple doses administration, t(1/2) was slightly prolonged, with the cumulative factor of 1.02.	反復投与したとき、半減期はわずかに延長し、 累積係数 は 1.02 であった。
---	--

食事の影響(外国人のデータ)

健康成人(31 例)にエンコラフェニブ 100mg を**空腹**又は**食後(高脂肪食)**に単回投与したとき、空腹時と比較して、**食後投与**時のエンコラフェニブの C_{max} 及び AUC_{0-∞}はそれぞれ 64.0 及び 95.9%であった。2)

(注)本剤の承認された用量とは異なる。(「用法・用量」の項参照)

空腹→空腹時に	
A single oral dose of 10, 100, or 1000 mg of Drug A or placebo was administered under fasted conditions.	薬剤 A 10、100、1000mg 又はプラセボを 空腹時に 単回経口投与した。

A single oral dose of 3.0 mg of Drug A was administered under fasted or fed conditions (30 minutes after a high-fat breakfast).	薬剤 A 3.0mg を空腹時又は 食後(高脂肪の朝食から 30 分後) に単回経口投与した。
---	--

A food-effect study evaluating the effect of high-fat and low-fat meal on PK of each of 3 components of the combination formulation is planned parallel to phase III studies.	第 III 相試験と並行して、この配合剤の 3 成分それぞれの薬物動態に対する 高脂肪食 及び低脂肪食の影響を検討する食事の影響試験が計画されている。
---	--

In Study A, a phase I study designed to explore effects by food in healthy adult males, there were not great differences in the types and frequencies of adverse events between Drug A after-a-meal administration and before-a-meal administration.	健康成人男性を対象に食事の影響を検討するためにデザインされた第 I 相試験である試験 A において、薬剤 A を 食後投与 した場合と食前投与した場合の間で有害事象の種類及び発現頻度に大きな差はなかった。
--	---

Recently, it has been shown that derivatives of Compound A have important biological properties that are different from Compound A.	最近、化合物 A の誘導体には化合物 A とは 異なる重要な 生物学的性質があることが示されている。
---	---

分布

エンコラフェニブのヒト血漿中**蛋白結合率**は 86.1%、ヒト血液/血漿中**濃度比**は 0.75 であった(in vitro)。3)

Drug A was extensively bound to plasma proteins, with a plasma protein binding of > 99.9% in all animal species and humans at a Drug A concentration of 5 µg/mL.	薬剤 A は血漿タンパク質に対して高度に結合し、薬剤 A の濃度 5µg/mL における血漿 蛋白結合率 は全動物種及びヒトで 99.9%超であった。
--	--

Drug A was selectively partitioned into erythrocytes, with an average ratio of erythrocyte/plasma concentration of 10:1.	薬剤 A は選択的に赤血球に分配され、平均赤血球中濃度／血漿中 濃度比 は 10:1 であった。
--	---

代謝

エンコラフェニブの主な代謝経路は CYP3A4 による N-**脱アルキル化**及び**それに続くグルクロン酸抱合**であり、CYP2C19 及び CYP2D6 も**一部**関与する(in vitro)。4)5)

健康成人(4 例)に 14C-エンコラフェニブ 100mg を単回投与したとき、投与後 24 **時間まで**の血漿中において、主に未変化体、M12.8(N-脱アルキル化及び**加水分解**を受けた代謝物の**グルクロン酸抱合体**)及び M42.5A(N-脱アルキル化体)が検出された(血漿中の**総放射能に対する割合**はそれぞれ 27.5、23.0 及び 15.5%)。6)(外国人のデータ)

(注)本剤の承認された用量とは異なる。(「用法・用量」の項参照)

The biotransformation pathways of Drug A observed in the ADME studies included monooxygenation, O-dealkylation, S-dealkylation, and N-formylation.	ADME 試験で認められた薬剤 A の生体内変換経路は、一酸素添加、O- 脱アルキル化 、S- 脱アルキル化 、N-ホルミル化であった。
--	--

Based on animal data, however, biliary and subsequent fecal excretion is the likely important elimination pathway of Drug A.	しかし、動物データに基づき、胆汁中排泄及び それに続く糞中排泄 が薬剤 A の重要な排出経路である可能性が高い。
--	---

Drug A is metabolized further by conjugation with glucuronic acid.	薬剤 A は グルクロン酸抱合 によってさらに代謝される。
--	--------------------------------------

一部→部分的に	
IL-17A is believed to be partly responsible for causing inflammation (pain, swelling, redness) in the body.	IL-17A は体内の炎症(疼痛、腫脹、発赤)の原因として 部分的に 関与していると考えられる。

Plasma diclofenac concentrations were determined for up to 24 h post-dose.	血漿中ジクロフェナク濃度は投与後 24 時間まで 測定した。
--	---------------------------------------

After oral administration, Drug A is rapidly hydrolyzed to Compound A.	経口投与後、薬剤 A は急速に 加水分解 されて化合物 A になる。
--	---

Glucuronide conjugates of Drug A accounted for approximately 80% of the metabolites formed.	薬剤 A の グルクロン酸抱合体 が形成された代謝物の約 80%を占めた。
---	--

Mean concentrations of unchanged Drug A were maximal at 30 minutes post-dose and accounted at that time for approximately 90% of plasma total radioactivity.	薬剤A未変化体の平均濃度は投与30分後に最大となり、その時点で血漿中の総放射能量の約90%を占めた。
--	--

Following a single oral dose of 2 mg/kg of ¹⁴ C-Drug A to rats, the percentage of AUC of unchanged Drug A to that of the radioactivity in the plasma and gastric wall was 1.0% and 60.0%, respectively.	ラットに ¹⁴ C標識薬剤A 2mg/kgを単回経口投与したとき、薬剤A未変化体のAUCの血漿中及び胃壁中の放射能AUCに対する割合はそれぞれ1.0%及び60.0%であった。
--	--

排泄(外国人のデータ)

健康成人(4例)に¹⁴C-エンコラフェニブ 100mgを単回投与したとき、投与後144時間までに投与放射能量の47.2%が糞中に、47.2%が尿中に排泄された。尿中には投与後48時間までに投与放射能の1.8%が未変化体として排泄された。6)

(注)本剤の承認された用量とは異なる。(「用法・用量」の項参照)

The majority of radioactivity was excreted into the feces after iv and oral administration, suggesting that Drug A was predominantly excreted via biliary pathway.	静脈内投与後及び経口投与後、放射能のほとんどが糞中に排泄されたことから、薬剤Aは主に胆汁経路を介して排泄されることが考えられた。
--	--

Up to 48 hours post-dose, 4.0% of the administered radioactivity was excreted in urine and 85.0% in feces.	投与48時間後までに投与放射能の4.0%が尿中に排泄され、85.0%が糞中に排泄された。
--	--

Following a single oral dose of 3 mg/kg of ¹⁴ C-Drug A in bile duct cannulated male rats, 80.0% of the administered radioactivity was excreted in bile up to 24 hours post-dose.	胆管カニューレ挿入した雄ラットに ¹⁴ C標識薬剤A 3mg/kgを単回経口投与したとき、投与24時間後までに投与放射能の80.0%が胆汁中に排泄された。
---	--

項参照→項を参照	
Especially in patients with an organ transplant, there is a fear of rejection occurring due to the shortage of the dose.(Refer to the section [Pharmacokinetics].)	特に臓器移植患者では、用量不足のために拒絶反応が発現するおそれがある(【薬物動態】の項参照のこと)。

薬物相互作用

エンコラフェニブはCYP1A2、CYP2B6、CYP2C8、CYP2C9、CYP2C19、CYP2D6及びCYP3Aを可逆的に阻害し、IC50値はそれぞれ22、1、20~30、5、50、25及び8~15µmol/Lであった(in vitro)。また、エンコラフェニブはCYP3Aを時間依存的に阻害し、KI値は20.5µmol/L、kinact値は0.0527min⁻¹であった(in vitro)。8)

エンコラフェニブはCYP1A2、CYP2B6、CYP2C9を誘導した(in vitro)。9)エンコラフェニブはCYP3A4を誘導し、EC50値は10.2µmol/L、Emax値は169倍であった(in vitro)。10)

エンコラフェニブはUGT1A1を阻害し、IC50値は1~7µmol/Lであった(in vitro)。11)なお、エンコラフェニブはUGT1A1の基質であるビニメチニブの薬物動態に大きな影響を与えなかった(in vivo)。

エンコラフェニブはP-gpの基質である。12)エンコラフェニブはBCRP、OCT1、OATP1B1、OATP1B3、OCT2、OAT1及びOAT3を阻害し、IC50値はそれぞれ10~25、12.7、5.35、6.16、2.05、4.20及び0.92µmol/Lであった(in vitro)。

13)14)15)16)

Drug A showed reversible inhibition of CYP3A4/5, CYP2C8, and CYP2C9 with IC50 values of 1.5 μ M, 4 μ M, and 3 μ M, respectively, and weak or no inhibition of CYP2D6 and CYP1A2.	薬剤 A は CYP3A4/5、CYP2C8、CYP2C9 を 可逆的に阻害 し、IC50 値はそれぞれ 1.5 μ M、4 μ M、3 μ M で、CYP2D6 及び CYP1A2 の阻害は弱いか、阻害は認められなかった。
--	---

Drug A did not cause time-dependent inhibition of CYP3A4 activity in human liver microsomes, nor did Drug A induce CYP3A4 in human hepatocytes at concentrations up to 20 μ M.	薬剤 A はヒト肝ミクロソームにおいて CYP3A4 活性の 時間依存的な 阻害を引き起こすことはなく、ヒト肝細胞において 20 μ M の濃度まで CYP3A4 を誘導することもなかった。
--	--

Drug A is an inducer of CYP3A4 and may induce CYP2B6.	薬剤 A は CYP3A4 の誘導物質で、CYP2B6 を 誘導 するかもしれない。
---	---

Drug A is a substrate for sphingosine kinase (SK) 2 rather than SK1 and is rapidly phosphorylated in vivo.	薬剤 A はスフィンゴシンキナーゼ (SK) 1 よりもむしろ SK2 の 基質 であり、in vivo において急速にリン酸化される。
--	---

The moderate or high fat meal increased Drug A AUC by 60% and 70%, respectively, but did not substantially affect the Drug A Cmax.	中脂肪食又は高脂肪食により、薬剤 A の AUC はそれぞれ 60%及び 70%上昇したが、薬剤 A の Cmax に 大きな影響 を与えなかった。
--	---

ラベプラゾールとの併用(外国人のデータ)

健康成人(11例)にエンコラフェニブ 100mg をラベプラゾール 20mg と併用したとき、エンコラフェニブ単独投与時と **比較して**、エンコラフェニブの Cmax 及び AUC_{0-∞}はそれぞれ 94.2 及び 96.6%であり、ラベプラゾール併用による胃内 pH 上昇はエンコラフェニブの薬物動態に **影響を及ぼさなかった**。17)

(注)本剤の承認された用量とは異なる。(「用法・用量」の項参照)

Intravenous administration of Drug A initially resulted in much higher serum concentrations compared to intravitreal administration, but these concentrations were below the limit of quantification 16 hours after intravenous administration.	薬剤 A を静脈内投与した結果、当初、血清中濃度は硝子体内投与と 比較して はるかに高かったが、これらの濃度は静脈内投与の 16 時間後に定量限界よりも低かった。
---	--

The absolute oral bioavailability of Drug A in mice, rats, and dogs was approximately 30%, 10%, and 40%, respectively, following administration of Drug A as a solution.	薬剤 A を溶液として投与したとき、薬剤 A 経口投与の絶対的バイオアベイラビリティはマウス、ラット、イヌで それぞれ 30%、10%、40%であった。
--	---

The rate of infusion was found not to affect the pharmacokinetics of Drug A with the exception of Cmax and Tmax.	点滴静注の速度は、Cmax 及び Tmax を除いて、薬剤 A の薬物動態に 影響を及ぼさなかった 。
--	--

ポサコナゾール及びジルチアゼムとの併用(外国人のデータ)

健康成人(16例)にポサコナゾール 400mg の 1 日 2 回 9 日間反復投与時にエンコラフェニブ 50mg を併用投与したとき、エンコラフェニブ単独投与時と比較して、エンコラフェニブの Cmax 及び AUC0-∞はそれぞれ 168.4 及び 283.4%であった。また、健康成人(16例)にジルチアゼム 240mg の 1 日 1 回 4 日間反復投与時にエンコラフェニブ 50mg を併用投与したとき、エンコラフェニブ単独投与時と比較して、エンコラフェニブの Cmax 及び AUC0-∞はそれぞれ 144.7 及び 183.0%であった。18)

(注)本剤の承認された用量とは異なる。「用法・用量」の項参照)

The present study is intended to provide additional safety data for Drug A given in combination with Drug B in Japanese patients with AMD.	本試験は、日本人の AMD 患者を対象に、薬剤 A を薬剤 B と併用投与したときの追加安全性データを提供することを意図したものである。
--	--

単独投与時と比較して→単独投与と比較して	
In a single dose study in 10 healthy subjects, coadministration of Drug A with Drug B increased the Drug A Cmax by 9-fold and AUC by 70-fold compared to Drug A alone.	健康被験者 10 例を対象とした単回投与試験では、薬剤 A を薬剤 B と併用投与したところ、薬剤 A の単独投与と比較して、薬剤 A の Cmax が 9 倍、AUC が 70 倍に上昇した。