

※個々の用語・表現につき、[イートモ](#)検索で得られた対訳を最大 3 件まで提示します。

和文原稿
<p>15. その他の注意</p> <p>15.2 非臨床試験に基づく情報</p> <p>15.2.1 幼若ラットにおいて、臨床曝露量未満に相当する用量で中枢神経毒性及び成長発達遅延(体重増加量の減少、大腿骨長の減少、性成熟遅延及び神経行動学的検査における反応時間の延長等)が報告されている 1)。</p> <p>15.2.2 ラットを用いた小核試験において臨床曝露量の約 3.7 倍に相当する用量で陰性であったが、in vitro 染色体異常試験において臨床曝露量の約 8.6 倍に相当する濃度で異数性誘発が報告されている 2)。[9.4.2 参照]</p>

15. その他の注意

15.2 非臨床試験に基づく情報

15.2.1 幼若ラットにおいて、臨床曝露量未満に相当する用量で中枢神経毒性及び成長発達遅延(体重増加量の減少、大腿骨長の減少、性成熟遅延及び神経行動学的検査における反応時間の延長等)が報告されている 1)。

幼若	
Drug A had effects on sex hormone levels (prolactin, progesterone, and testosterone) and bone growth in juvenile animals.	薬剤 A は幼若動物の性ホルモン濃度(プロラクチン、プロゲステロン、テストステロン)及び骨成長に影響を及ぼした。
Drug A was administered to juvenile rats by oral gavage at 0.5 and 5 mg/kg/day for 50 days from Day 7 post-partum.	薬剤 A は、幼若ラットに生後 7 日目から 50 日間にわたって 0.5 及び 5mg/kg/日を強制経口投与した。
In a repeat-dose toxicity study, Drug A was administered by oral gavage for 4 weeks to young rats once daily at doses up to 100 mg/kg/day.	反復投与毒性試験において、薬剤 A は幼若ラットに対して 100mg/kg/日の用量まで 1 日 1 回 4 週間強制経口投与した。

臨床曝露量	
Drug A was phototoxic in an in vitro test at significantly higher concentrations than clinical exposures, indicating that there is low risk for phototoxicity to patients taking Drug A.	薬剤 A は in vitro 試験で光毒性を示したが、そのときの濃度は臨床曝露量よりも著しく高かったことから、薬剤 A を服用する患者に光毒性が生じるリスクは低いことが示された。
In rats, decreased fetal weights and increased postimplantation loss were seen at exposures below or slightly above the clinical exposures based on AUC.	ラットでは、AUC 換算したとき、胎児体重の減少及び着床後胚損失の増加が臨床曝露量を下回る曝露量又はわずかに上回る曝露量でみられた。
The exposure at the NOAEL for embryo-fetal development (100 mg/kg/day in both rats and rabbits) was approximately 3.5-fold (rats) and 3.0-fold (rabbits) the human clinical exposure.	胚・胎児発生についての無毒性量(ラットもウサギも 100mg/kg/日)における曝露量は、ヒト臨床曝露量の約 3.5 倍(ラット)及び約 3.0 倍(ウサギ)であった。

中枢神経毒性→中枢神経 毒性	
An additional study was conducted to assess the toxicity of Drug A in the central nervous system when administered to cynomolgus monkeys as a single intrathecal injection into the cisterna magna.	カニクイザルに投与(大槽中への単回髄腔内注射)したときの薬剤 A の中枢神経系に対する毒性を評価するため、追加試験が行われた。
Collectively, Drug A is described as a potent neuroprotective agent devoid of serious central nervous system neurotoxicity and possessing potential therapeutic value as antistroke treatment.	まとめると、薬剤 A は中枢神経系に対する重篤な神経毒性がなく、発作治療薬として有用性がある強力な神経保護薬と言える。
The oral doses causing central nervous system toxicity were 5000 to 10000 times the maximum recommended daily topical ocular dose of Drug A.	中枢神経毒性を引き起こした経口投与量は、薬剤 A の最大推奨 1 日点眼量の 5,000~10,000 倍であった。

成長発達遅延→成長遅延	
Growth-retarded fetuses were produced.	成長遅延胎児が作り出された。
If growth is slowed, therapy should be reevaluated with the aim of reducing the dose of inhaled corticosteroid (ICS).	成長遅延がある場合、副腎皮質ステロイド吸入薬 (ICS) の減量を目指して治療の再評価を行う。
We report here the effects of this compound on congenital malformations and growth retardation in developing chick and murine fetuses.	我々は、発育中のニワトリ及びマウスの胎児を用い、先天性奇形及び成長遅延に対するこの化合物の影響を本稿で報告する。

体重増加量の減少	
Decreases in body weight gains and fewer copulatory plugs were noted in males.	体重増加量の減少及び膣栓《交尾栓》の減少が雄で認められた。

大腿骨長の減少→大腿骨長 短	
Fetuses with shorter-than-expected femur length have been found to be at higher risk for skeletal dysplasia (dwarfism).	大腿骨長が期待値よりも短い胎児では、骨格形成異常(低身長症)になるリスクが比較的高い。
Short fetal femur length (FL) is a normal variant but may also be a marker for disorders such as skeletal dysplasia, Trisomy 21, Turner's syndrome, congenital infection (TORCH), and fetal growth restriction (FGR).	胎児大腿骨長 (FL) が短いことは正常変異であるが、骨格形成異常、トリソミー21、ターナー症候群、先天性感染症 (TORCH)、胎児発育遅延 (FGR) などの疾患のマーカである場合もある。

性成熟遅延	
-------	--

<p>In studies in which Drug A (50 to 500 mg/kg) was orally administered to young rats from early in the postnatal period (Postnatal Day 7) through sexual maturity, neurobehavioral abnormalities (deficits in learning and memory, altered locomotor activity, decreased auditory startle responding and habituation) and reproductive impairments (delayed sexual maturation and decreased fertility in males and females) were observed at doses greater than or equal to 50 mg/kg.</p>	<p>幼若ラットに薬剤 A (50～500mg/kg) を生後初期 (生後 7 日目) から性成熟期を通して経口投与した試験では、50mg/kg 以上の用量において神経行動学的異常 (学習及び記憶の障害、自発運動の変化、聴覚驚愕反応及び馴化の低下) 及び生殖障害 (雌雄で性成熟遅延及び受胎能低下) が認められた。</p>
--	--

<p>性成熟</p>	
<p>Although hyperprolactinaemia has been reported to affect sexual maturation, there were no adverse events related to hyperprolactinaemia in the short-term studies.</p>	<p>高プロラクチン血症は性成熟に影響を及ぼすことが報告されているが、これらの短期投与試験で高プロラクチン血症に関連する有害事象はなかった。</p>
<p>In foreign short-term studies, adverse events related to sexual maturity occurred only in 1 of 100 subjects receiving placebo (dysmenorrhea) and 5 of 100 subjects receiving Drug A (amenorrhea, menstrual disorder, menstruation irregular, oligomenorrhoea, and vaginal disorder in 1 subject each).</p>	<p>海外短期投与試験では、性成熟関連の有害事象がプラセボ投与被験者 100 例のうち 1 例 (月経困難症)、薬剤 A 投与被験者 100 例のうち 5 例 (無月経、月経障害、不規則月経、希発月経、腔障害が各 1 例) にのみ起こった。</p>

<p>神経行動学的検査</p>	
<p>The NACS was proposed as a simple, noninvasive, quick neurobehavioral examination to assess subtle effects of drugs on neonates and to distinguish such drug effects from birth trauma, perinatal asphyxia, or neurologic disease.</p>	<p>NACS は短時間で行うことができる簡便かつ非侵襲的な神経行動学的検査で、新生児に対する薬剤の微妙な影響を評価するとともに、そうした薬剤の影響を出生時の外傷、周産期仮死、神経疾患から区別するために提案された。</p>
<p>A new neonatal neurobehavioral examination was designed in response to the need for a more quantitative assessment of neonatal neurological status.</p>	<p>新生児の神経学的状態をより定量的に評価する必要性に応じて、新たな新生児神経行動検査が考案された。</p>

<p>反応時間</p>	
<p>A reduction in the reaction time at ≥ 0.3 mg/kg, an increase in the avoidance rate at 3 mg/kg, and an increase in the number of shuttles at 30 mg/kg were observed.</p>	<p>0.3mg/kg 以上で反応時間の短縮、3mg/kg で回避率の上昇、30mg/kg で往復回数《移動回数》の増加が認められた。</p>

Drug A had no effect on the number of writhes induced by 0.7% acetic acid or the reaction time to the pain induced by a pressure applied at the root of the tail at any dose level.	薬剤 A は、いずれの用量でも、0.7%酢酸によって誘発されるライジング回数《もがき回数》又は尾根部への圧刺激によって誘発される疼痛に対する 反応時間 に影響を及ぼさなかった。
---	---

15.2.2 ラットを用いた**小核試験**において臨床曝露量の約 3.7 倍に相当する用量で陰性であったが、in vitro **染色体異常試験**において臨床曝露量の約 8.6 倍に相当する濃度で**異数性誘発**が報告されている 2)。[9.4.2 参照]

小核試験	
A bacterial reverse mutation test, a chromosomal aberration test with Chinese hamster lung cells, and a micronucleus test in rats were conducted.	細菌を用いた復帰変異試験、チャイニーズハムスター肺細胞を用いた染色体異常試験、ラットを用いた 小核試験 が行われた。
A slight but statistically significant increase in the number of micronuclei was observed at the highest dose in a rat in vivo bone marrow micronucleus test.	ラットを用いた in vivo 骨髄 小核試験 では、わずかではあるが、統計学的に有意な小核数の増加が最高用量で認められた。

に相当する	
A 104-week dermal carcinogenicity study was conducted in mice with Drug A ointment, equivalent to Drug A doses of 10–100 mg/kg/day.	薬剤 A 10～100mg/kg/日に 相当する 用量の薬剤 A 軟膏について、マウスで 104 週間皮膚がん原性試験を実施した。
a period of time that is equal to at least five times the half-life of the particular analgesic	当該鎮痛薬の半減期の少なくとも 5 倍に 相当する 期間
A single subcutaneous dose of 10 mL/kg of a combination of Drug A and Drug B, corresponding to 1 mg/kg of Drug A and 100 mg/kg of Drug B, was well tolerated in the rat.	薬剤 A と薬剤 B の配合剤(薬剤 A 1mg/kg と薬剤 B 100mg/kg に相当する)を 10mL/kg でラットに単回皮下投与したときの忍容性は良好であった。

染色体異常試験	
Drug A was clastogenic both in vitro (chromosomal aberration test in Chinese hamster ovary cells) and in vivo (micronucleus test in mice).	薬剤 A は、in vitro (チャイニーズハムスター卵巣細胞を用いた 染色体異常試験)及び in vivo (マウスを用いた小核試験)の両方で染色体異常誘発性を示した。
Drug A was negative for genotoxicity in bacterial reverse mutation assays, a chromosomal aberration assay using cultured mammalian cells (Chinese hamster lung fibroblast cell line), an oral mouse bone marrow micronucleus assay, and a rat primary hepatocyte unscheduled DNA synthesis assay.	細菌を用いた復帰突然変異試験、ほ乳類培養細胞(チャイニーズハムスター肺由来線維芽細胞株)を用いた 染色体異常試験 、マウスを用いた経口投与による骨髄小核試験、ラット初代培養肝細胞を用いた不定期 DNA 合成試験において、薬剤 A は遺伝毒性が陰性であった。

異数性誘発

Drug A was negative for clastogenic or aneugenic effect.	薬剤 A は染色体異常誘発作用又は異数性誘発作用が陰性であった。
Thus, Drug A is not considered likely to pose an aneugenic risk for human subjects.	このように、薬剤 A にヒト被験者において異数性誘発性はないと考えられる。

が報告されている	
A case of diffuse yellow discoloration of the skin has been reported.	皮膚がび漫性に黄色く変色した症例が報告されている。
A considerably lower incidence has been reported in China.	中国でははるかに低い発生率が報告されている。