

※個々の用語・表現につき、[イトモ](#)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(口ズリートレク・インタビューフォーム 14)

## 5. 臨床成績

### (1) [臨床データパッケージ](#)

#### (2) 臨床薬理試験

##### [海外第 I 相臨床試験](#) (RXDX-101-04試験) 1)

目的: 日本人及び白人の健康成人における用量比例性の評価及び相対的バイオアベイラビリティの比較と本剤単回投与時のバイオアベイラビリティに食事が及ぼす影響を評価する。また、本剤単回投与の安全性及び忍容性を評価する。

対象: 健康で喫煙歴のない成人男性24例(日本人12例及び白人12例)

試験デザイン: [非盲検単回投与第I相試験](#)

実施国: 米国

試験方法: 日本人及び白人の健康成人に対し、空腹時(400mg及び600mg)及び食後(600mgのみ)に本剤を単回投与する。

評価項目: 薬物動態、安全性(有害事象、[理学的検査](#)、バイタルサイン、[12誘導心電図](#)、臨床検査)

試験結果:

薬物動態; 「VII. 薬物動態に関する項目」の項参照。

安全性; 本剤投与に伴う臨床的に重大な安全性上の問題は認められなかった。血液検査、血液生化学検査、尿検査及びバイタルサインの一般的な項目、並びにQT間隔について、いずれの投与群でも、投与前から投与後6時間、スクリーニング時からDay24にかけて臨床的に重大な変化は認められなかった。本剤を投与された被験者の臨床検査値(血液検査、血液生化学検査及び尿検査)、バイタルサイン及び心電図の推移に、日本人と白人の間で臨床的に意味のある差は認められなかった。

注) 本剤の承認された用法及び用量(成人)は、エヌトレクチニブとして1日1回600mgを経口投与である。(「V-1. 効能又は効果」「V-3. 用法及び用量」参照)

### [臨床データパッケージ](#)

For clinical data package, we had the PMDA's advices at PMDA consultation held on January 1, 2017 and pre-consultation held on March 1, 2017.

The modification to the clinical data package from the previously presented one is to add following three studies as the evaluation data: ...

[臨床データパッケージ](#)については、2017年1月1日に行われた機構相談及び2017年3月1日に行われた事前相談で機構の助言を受けた。

前回提示した[臨床データパッケージ](#)からの変更点は、以下の3試験を評価資料として追加したことです。

### [海外第 I 相臨床試験](#) → [海外 臨床試験](#)

Also, in a foreign clinical study conducted in patients with untreated multiple myeloma, the AAA regimen resulted in longer PFS than the BBB regimen (median PFS in the AAA and BBB

また、未治療の《初発の》多発性骨髄腫の患者を対象とした[海外臨床試験](#)では、AAAレジメンによりPFSがBBBレジメンよりも延長した(AAAレジメン及びBBBレジメンによるPFS中央値はそれぞれ19.0カ

regimens, 19.0 and 25.0 months, respectively).	月間及び25.0カ月間)。
At that time, outside Japan, the IMWG guidelines for the management of multiple myeloma patients recommended the ABC regimen for the treatment of relapsed or refractory multiple myeloma, based on the results of foreign clinical studies.	当時、海外では、IMWGの多発性骨髄腫診療ガイドラインにより、 <b>海外臨床試験</b> の結果に基づき、再発又は難治性の多発性骨髄腫の治療にABCレジメンが推奨された。
For evaluation of the cardiovascular safety of Drug A, non-Japanese patients in the overseas clinical study were treated with Drug A and placed on ECG monitoring for examination of effects of Drug A on the cardiovascular system.	薬剤 A の心血管系に対する安全性の評価のため、この <b>海外臨床試験</b> の外国人患者に対して薬剤 A を投与して心電図検査を行い、心血管系に対する薬剤 A の影響を検討した。

<b>健康成人</b>	
A double-blind study was conducted in 100 healthy adult subjects (50 subjects per group) at a single center overseas to evaluate the effects of Drug A on the QT (QTc) interval on ECG.	心電図のQT (QTc) 間隔に対する薬剤Aの影響を評価するため、 <b>健康成人</b> 被験者100例(各群50例)を対象に海外の1施設で二重盲検試験が行われた。
A drug-drug interaction study was conducted in 20 healthy adult male subjects.	<b>健康成人</b> 男性被験者20例を対象に薬物相互作用試験を行った。
A randomized, double-blind, placebo and active controlled, 4-group, 4-period crossover study was conducted in healthy non-Japanese adults (target sample size, 50 subjects) at 1 study center outside Japan to investigate the effect of a single oral dose of Drug A on QT/corrected QT (QTc) intervals.	外国人 <b>健康成人</b> (目標症例数 50 例)を対象に、QT/補正 QT (QTc) 時間に対する薬剤 A 単回経口投与の影響を検討するため、ランダム化プラセボ・実薬対照二重盲検 4 群 4 期クロスオーバー試験が海外 1 施設で実施された。

<b>用量比例性</b>	
Dose proportionality was investigated by plotting the point estimate of AUC and Cmax by dose.	<b>用量比例性</b> はAUC及びCmaxの点推定値を用量別にプロットすることによって検討した。
Following single-dose oral administration of 0.5 to 5 mg/kg of Drug A or repeated-dose oral administration of 0.3 to 3 mg/kg to Japanese subjects in clinical pharmacology studies, exposure increased approximately in a dose-proportional manner, suggesting the unlikeliness of greater than a dose-proportional increase in exposure at a clinical dose of Drug A.	臨床薬理試験において日本人被験者に薬剤 A 0.5~5mg/kg を単回経口投与又は0.3~3mg/kg を反復経口投与したとき、曝露量はほぼ <b>用量比例性</b> に増加したから、薬剤 A の臨床用量で用量比以上に曝露量が増加する可能性は低いと考えられる。
Limited pharmacokinetic data precluded any formal assessment of dose proportionality.	薬物動態データが限定的であるため、 <b>用量比例性</b> の正式な評価を行うことができなかった。

<b>相対的バイオアベイラビリティ</b>
-----------------------

A pilot study was conducted in male CD-1 mice to investigate the relative bioavailability and exposure of Drug A after dietary administration of Drug A in pellets for 3 days.	雄CD-1マウスに薬剤Aをペレットとして3日間混餌投与後、薬剤Aの <b>相対的バイオアベイラビリティ</b> 及び曝露量を検討するパイロット試験を行った。
Drug A is well absorbed with a relative oral bioavailability of 100% and reaches maximum plasma concentrations in 3 hours.	薬剤Aは経口投与時の <b>相対的バイオアベイラビリティ</b> 100%と吸収が良好で、3時間で最高血漿中濃度に達する。

<b>単回投与時</b>	
Mean single dose Cmax and AUC values increase in proportion to the dose increment, indicating that Drug A follows linear pharmacokinetics.	<b>単回投与時</b> のCmax及びAUCの平均値は投与量の増加に比例して上昇することから、薬剤Aは線形性の薬物動態をとることを示している。
These results suggest that Drug A does not have a clinically significant effect on the single dose pharmacokinetics of Drug B.	これらの結果から、薬剤Aは薬剤B <b>単回投与時</b> の薬物動態に臨床的に問題となる影響を及ぼさないと考えられる。

<b>食事が及ぼす影響→食事 影響</b>	
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 <b>食事の影響</b> を説明してください。
The aim of this systematic review was to assess the effect of diet on blood viscosity and related parameters such as hematocrit.	この体系的レビューの目的は、血液粘稠度及びヘマトクリットなどの関係パラメータに対する <b>食事の影響</b> を評価することであった。
The effect of food was investigated in healthy subjects following administration of Drug A under fasting and fed conditions.	健康被験者に対して空腹時及び食後に薬剤Aを投与し、 <b>食事の影響</b> を検討した。

<b>単回投与の</b>	
A single 10-mg dose of Drug A was well tolerated without serious adverse event or discontinuation due to an adverse event.	薬剤A 10mgの <b>単回投与</b> の忍容性は良好で、重篤な有害事象はなく、有害事象による中止もなかった。
Although 10 mg b.i.d. offered the best balance of efficacy and safety, the small number of patients and the short duration of treatment did not allow a definitive single optimal dose to be chosen.	10mgの1日2回投与により有効性と安全性の最も良いバランスが得られたが、患者数が少なく、投与期間が短かったため、 <b>単回投与</b> の明確な至適用量を選択することはできなかった。
Results from this group were used to investigate the impact of Drug A on the single-dose pharmacokinetics of Drug B.	この群の結果を用いて、薬剤B <b>単回投与</b> の薬物動態に対する薬剤Aの影響を検討した。

<b>忍容性を評価する→忍容性 評価</b>	
------------------------	--

The aim of this study is to evaluate the safety, tolerability, and efficacy of Drug A for the prevention of acute rejection after renal transplantation in adult de novo renal transplant patients.	本試験の目的は、成人の新規腎移植患者における腎移植後の急性拒絶反応の予防に薬剤Aを使用したときの安全性、 <b>忍容性</b> 、有効性を <b>評価</b> することである。
The objective of this study is to assess the overall safety and tolerability of Drug A versus placebo treatment.	本試験の目的は、薬剤 A の全体的な安全性及び <b>忍容性</b> をプラセボ投与と比較 <b>評価</b> することである。

<b>喫煙歴</b>	
Four had a history of smoking although none still smoked.	4例には <b>喫煙歴</b> があったが、今は誰も喫煙していない。
In the presence of clinical symptoms such as cough, sputum, or dyspnea on exertion, or middle aged or older people who have risk factors such as a history of smoking, COPD must always be suspected.	咳嗽、喀痰、労作時呼吸困難のような臨床症状がある場合や、 <b>喫煙歴</b> のような危険因子を有する中高年の人々では、常にCOPDを疑う必要がある。
Of the four patients who had a history of smoking, all required mechanical ventilation, as compared with only one of the six nonsmokers.	<b>喫煙歴</b> のあるこれらの患者4例はすべて人工呼吸を必要としたのに対して《比較して》、非喫煙者では6例のうち1例のみであった。

<b>非盲検単回投与第I相試験→非盲検 試験</b>	
An open-label, dose-escalation study was conducted in hemodialysis patients with renal anemia (target sample size, 10 subjects; 5/group) to investigate the effects of hemodialysis on the pharmacokinetics of Drug A.	血液透析施行中の腎性貧血患者(目標症例数10例、各群5例)を対象に、薬剤Aの薬物動態に対する血液透析の影響を検討するため、 <b>非盲検</b> 用量漸増 <b>試験</b> が実施された。
An open-label, parallel-group study in non-Japanese subjects with normal renal function (eGFR, $\geq 90$ mL/min/1.73 m <sup>2</sup> ) and patients with severe renal impairment (eGFR, $< 30$ mL/min/1.73 m <sup>2</sup> ) was conducted at 2 study centers outside Japan (target sample size, 30 subjects; 15/group) to investigate the effects of renal impairment on the pharmacokinetics of Drug A.	正常腎機能の外国人被験者(eGFR 90mL/min/1.73m <sup>2</sup> 以上)及び重度腎機能障害の患者(eGFR 30mL/min/1.73m <sup>2</sup> 未満)を対象に(目標症例数 30 例、各群 15 例)、薬剤 A の薬物動態に対する腎機能障害の影響を検討するため、 <b>非盲検</b> 並行群間 <b>試験</b> が海外 2 施設で実施された。

<b>空腹時→空腹時に</b>	
Oral dosing was conducted under fasted condition.	経口投与は <b>空腹時</b> に行われた。
The film-coated tablet was found to have similar bioavailability to that of the non-gelatin capsule under fasted conditions.	このフィルムコート錠は、 <b>空腹時</b> に非ゼラチン硬カプセルと同様のバイオアベイラビリティを示すことが確認された。
The first group received Drug A under fasted conditions on Day 1 and fed conditions on Day 8.	第1群には薬剤Aを1日目の <b>空腹時</b> に投与し、8日目に食後投与した。

<b>食後</b>	
Twelve healthy subjects received a single, oral dose of Drug A as a solution while fasting, as a tablet while fasting, or as a tablet immediately after food intake in Study A.	試験 A では健康被験者 12 例に薬剤 A を液剤として空腹時に単回経口投与、錠剤として空腹時に単回経口投与、あるいは錠剤として <b>食後</b> すぐに単回経口投与した。
A single oral dose of one 20-mg tablet was to be administered after breakfast followed by $\geq 7$ days of the washout period.	朝食後に 20mg 錠 1 錠を単回経口投与し、続いて 7 日間以上の休薬期間を設定することとした。

<b>評価項目 → 評価項目 とした</b>	
Additional endpoints included CNS objective response rate, CNS disease control rate, and CNS duration of response.	追加の <b>評価項目</b> は、CNS 奏効率《客観的奏効率》、CNS 病勢コントロール率、CNS 奏効期間とした。
An important secondary efficacy endpoint was percent change from baseline in itch on the Numeric Rating Scale.	重要な有効性の副次 <b>評価項目</b> は、数値評価スケールにおける掻痒のベースラインからの変化率とした。
Efficacy endpoints included patient's and physician's global assessment of arthritis and patient's assessment of arthritis pain.	有効性 <b>評価項目</b> は、患者及び医師による関節炎の全般評価並びに患者による関節炎疼痛の評価とした。

<b>理学的検査</b>	
A dark irregular mass was noted in the anterior wall of the vaginal cavity on physical examination.	<b>理学的検査</b> で子宮腔の前壁に暗色の不規則な《不整な》腫瘍が認められた。
A physical examination will be performed according to the visit schedule.	<b>理学的検査</b> は来院スケジュールに従って行われる。
A physical examination will be performed at the screening visit and prior to discharge on Day 14.	<b>理学的検査</b> 《身体検査》はスクリーニング来院時及び 14 日目の退院前に行われる。

<b>12誘導心電図</b>	
A 12-lead ECG tracing showed complete atrioventricular block <<AV block>>.	<b>12誘導心電図</b> は完全房室ブロックを示した。
A 12-lead ECG will be recorded at screening and at discharge on Day 14.	<b>12 誘導心電図</b> はスクリーニング時及び 14 日目の退院時に記録する。
A 12-lead electrocardiogram was obtained at screening and the end of Week 10.	<b>12 誘導心電図</b> はスクリーニング時及び 10 週目の終了時に入手した。

<b>臨床的に重大な → 臨床的に重要な</b>
--------------------------

A comprehensive evaluation of electrocardiographic data, including the QT interval and the QT interval corrected for heart rate (QTc), revealed no clinically relevant changes in heart rate, atrioventricular conduction, and cardiac depolarization.	QT間隔及び心拍数補正QT間隔(QTc)など心電図データの包括的《総合的》な評価では、心拍数、房室伝導、心臓脱分極に <b>臨床的に重要な</b> 変化は認められなかった。
A study conducted to examine the interaction of Drug A with aspirin suggested that Drug A did not appear to have clinically relevant effects on the pharmacokinetics of aspirin or its metabolite salicylic acid.	薬剤Aとアスピリンの相互作用を検討した試験から、薬剤Aはアスピリン又はその主要代謝物であるサリチル酸の薬物動態に <b>臨床的に重要な</b> 影響を及ぼさないとされた。
Across all studies, no clinically relevant abnormalities were reported for laboratory parameters.	すべての試験を通じて、臨床検査パラメータに <b>臨床的に重要な</b> 異常は報告されなかった。

<b>臨床検査値</b>	
Abnormal laboratory values constitute adverse events only if they induce clinical signs or symptoms, are considered clinically significant, or require therapy.	<b>臨床検査値</b> 異常は、臨床徴候又は症状を引き起こすか、臨床的に問題となると考えられるか、あるいは治療を必要とするものである場合にのみ有害事象を構成する。
All laboratory values will be converted into SI units and the severity grade calculated using appropriate Common Toxicity Criteria (CTC).	すべての <b>臨床検査値</b> はSI単位に変換し、該当する共通毒性規準(CTC)を用いて重症度を算定する。
Furthermore, in case of neurological symptoms, imaging of the brain must be performed and in case of relevant symptoms and/or relevant laboratory values, a bone scan must be performed.	さらに、神経症状がある場合には脳の画像検査を実施し、問題となる症状又は <b>臨床検査値</b> がある場合には骨スキャンを実施することとする。

<b>の推移</b>	
Small decreases in uric acid from baseline, but remaining within the normal range, were seen in the Drug A group.	薬剤A群では、正常範囲内の <b>推移</b> であったが、ベースラインと比較して尿酸のわずかな減少がみられた。
The incidence and clinical significance of rebound hypertension after abrupt cessation of clonidine therapy, and the profile of blood pressure responses to varying physical activity during therapy, remain to be evaluated.	クロニジンの投与を急に中止したとき、リバウンド高血圧の発現率及び臨床的意義、さらに投与中の様々な身体活動に対する血圧反応の <b>推移</b> は今後の評価課題である。

<b>の推移→変化 バイタルサイン</b>	
Changes in vital signs from baseline to Week 2 will be compared between treatment groups.	ベースラインから2週目にかけての <b>バイタルサイン</b> の <b>変化</b> を投与群間で比較する。

Safety assessments included adverse events and changes from baseline in laboratory values, vital signs, physical examination findings, and ECG results.	安全性評価は、有害事象及びベースラインからの臨床検査値、 <b>バイタルサイン</b> 、理学的検査《身体検査》所見、心電図の <b>変化</b> を対象とした。
Summary statistics (mean, median, standard deviation, and range) for changes from baseline in laboratory values and vital signs are provided.	臨床検査値及び <b>バイタルサイン</b> のベースラインからの <b>変化</b> について要約統計量(平均、中央値、標準偏差、範囲)を提示する。

<b>白人</b>	
A comparison of Japanese subjects vs. Caucasian subjects following multiple dose administration of Drug A as a capsule formulation showed that both AUC and Cmax were lower in Japanese subjects.	薬剤Aをカプセル剤として反復投与し、日本人被験者と <b>白人</b> 被験者を比較したところ、AUC及びCmaxの両方とも日本人被験者のほうが低かった。
age-adjusted incidence per 100,000 of the white population	<b>白人</b> 10万人あたりの年齢調整発現率
All treated patients were Caucasian.	投与を受けたすべての患者が <b>白人</b> であった。

<b>臨床的に意味のある</b>	
A statistically significant and clinically meaningful improvement in progression-free survival (PFS) was demonstrated in the study.	本試験では無増悪生存期間(PFS)に統計学的に有意かつ <b>臨床的に意味のある</b> 改善が認められた。
Although this difference was statistically significant, it was not clinically meaningful.	この差は統計学的に有意であったが、 <b>臨床的に意味のある</b> ものではなかった。