

※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。
 ※検索語の後ろの数値 (XX 対訳) は該当する対訳の件数を意味します。

和文原稿(ロズリートレク・インタビューフォーム 35)

5. 分布

(1) [血液-脳関門](#)通過性

該当資料なし

<参考:ラット>26)

ラットを対象とした 4 週間[間欠経口投与](#)試験においても、100 及び 200mg/kg の[用量群](#)で、[最終投与後 24 時間](#)での[脳組織](#)中のエヌトレクチニブ濃度を測定しており、それらの血漿中濃度に対する比(0.57~1.1)より、エヌトレクチニブがラット脳組織へ[移行する](#)ことが認められた。

<参考:イヌ>27)

イヌ 4 週間間欠投与毒性試験において、最終投与 (Day 42) 後 24 時間での血漿中及び脳組織中のエヌトレクチニブ濃度を測定して、脳への[移行性](#)を評価した。血漿中に対する脳組織中のエヌトレクチニブ濃度比は 1.3 以上であり、イヌの脳内にエヌトレクチニブが移行することが[確認](#)された。

[血液-脳関門](#)→[血液脳関門](#) (27 対訳)

Although Drug A passes the blood-brain barrier, there was no indication of changes in the behavior of rodents, even after single oral doses up to 1000 mg/kg.

薬剤 A は[血液脳関門](#)を通過するが、1000mg/kg の用量まで単回経口投与しても、げっ歯類の行動に変化はなかった。

Both of hypomagnesemia and hypocholesterolemia allow easier diffusion of cyclosporine across the blood-brain barrier.

低マグネシウム血症及び低コレステロール血症の両方もシクロスポリンが[血液脳関門](#)を通過しやすくなる状態である。

[間欠経口投与](#)→[間歇経口投与](#) (1 対訳)

Due to the incidence of deaths in the 20-week oral intermittent dose toxicity study in Sprague-Dawley (SD) rats, which was conducted in parallel, the dose was reduced to 40 mg/kg from 80 mg/kg on Day 3.

並行して《同時期に》実施された SD ラット 20 週間[間歇経口投与](#)毒性試験における死亡の発現状況を踏まえて、3 日目に投与量を 80mg/kg から 40mg/kg に減量した。

[用量群](#) (100 対訳)

Among the Drug A treatment groups, the 25 mg dose group reported lower frequencies of liver function test elevations and injection site reactions.

薬剤 A 投与群のうち、25mg [用量群](#)では肝機能検査値上昇及び注射部位反応が報告される頻度が低かった。

At least 3 but not more than 6 patients will be enrolled per dose group.

各[用量群](#)に 3 例以上かつ 6 例未満の患者を組み入れる。

Based on histological evaluations performed in the chronic toxicology study, the observed epidermal

この慢性毒性試験で行われた組織学的評価に基づき、すべての[用量群](#)のサルで観察された表皮及び上

and epithelial effects in monkeys of all dose groups could be described as dermatosis.	皮に対する影響は皮膚病を反映したものと考えられる。
--	---------------------------

最終投与後 24 時間→最終投与 時間(14 対訳)	
An end-of-treatment (EOT) visit was to occur within 72 hours after the last dose of study medication.	投与終了時(EOT)の来院は治験薬最終投与後の 72 時間以内に行うこととした。
END OF TREATMENT (within 24 hours after the last dose of the study drug)	投与終了時(治験薬最終投与後 24 時間以内)

脳組織(9 対訳)	
Drug A levels in brain tissue at 1 minute after injection were among the lowest of all tissues analyzed.	注射 1 分後における脳組織中の薬剤 A 濃度が分析対象とした組織の中で最も低かった。
An intracerebral hemorrhage occurs when blood suddenly bursts into brain tissue, causing damage to the brain.	脳組織中に血液が急に漏れ出たときに起こるのが脳内出血《脳出血》で、脳に損傷を与える。

に対する比(9 対訳)	
Osmotic pressure ratio: about 1 (ratio relative to isotonic sodium chloride solution)	浸透圧比: 約 1 (等張塩化ナトリウム溶液に対する比)
Percent change from baseline will be computed by multiplying the ratio of the difference between the observed value at Week 6 and the baseline value to the baseline value by 100 and rounding to the nearest tenth.	ベースラインからの変化率は、6 週目の観測値とベースライン値の差のベースライン値に対する比に 100 を掛け、小数第 1 位に丸めて《小数第 2 位で四捨五入して》算出される。
The ratio of HDL cholesterol to total cholesterol increased significantly in the Drug A group from the preoperative value of 0.154 to 0.179 at 6 months.	HDL コレステロールの総コレステロールに対する比は、薬剤 A 群において術前値の 0.154 が 6 カ月後に 0.179 へと著しく上昇した。

へ移行する→に移行する(44 対訳)	
Based on the results, Company A explains that Drug A, albeit in small amounts, may transfer across the placenta to the fetus.	これら結果に基づき、薬剤 A は少量ではあるが胎盤を通過して胎児に移行する可能性があるとして会社 A は説明している。
Drug A is excreted in the milk of rats.	薬剤 A はラットの乳汁中に移行する。

移行性(16 対訳)	
However, the potential for placental transfer has been examined as part of an embryo-fetal development study in the cynomolgus monkey.	しかし、胎盤移行性はカニクイザルを用いた胚・胎児発生試験の一部として検討されてきた。

Since the Vss of Drug A is larger than the total body water in the rat (0.67 L/kg), Drug A is considered to have high tissue distribution.	薬剤 A の Vss がラットの体内水分量 (0.67L/kg) よりも大きいことから、薬剤 A は組織移行性が高いと考えられる。
--	---

和文原稿(ロズリートレク・インタビューフォーム 34)

4. 吸収

「Ⅶ-1(2)臨床試験で確認された血中濃度」の項参照。

<参考:マウス、ラット、イヌ>25)

マウス、ラット及びイヌにエヌトレクチニブを単回経口投与した際、エヌトレクチニブはいずれの動物種においても、多くの投与群で投与後3時間前後に最高血漿中薬物濃度に達した。エヌトレクチニブの経口投与後の吸収は比較的良好であり、バイオアベイラビリティは31～76%の範囲にあった。

吸収(350対訳)	
A series of in vitro and in vivo pharmacokinetic and metabolism studies were conducted in mice, rats, and dogs to provide an assessment of the absorption, distribution, metabolism, and elimination (ADME) of Drug A.	薬剤Aの吸収、分布、代謝、消失(ADME)について評価するため、マウス、ラット、イヌを用いてin vitro及びin vivoにおける一連の薬物動態試験及び代謝試験が行われた。
Absorption of Drug A occurred rapidly after oral dosing in rats, dogs, and rabbits.	ラット、イヌ、ウサギに経口投与後、薬剤 A の吸収は速やかであった。
After oral administration, the absorption was relatively fast, with a maximum concentration attained within 30 minutes.	経口投与後、吸収は比較的速く、最高濃度には30分以内に到達した。

単回経口投与した際→単回経口投与したとき(48対訳)	
Drug A and the trace by-product Compound A were practically non-toxic when given as a single oral dose.	薬剤A及び微量副産物である化合物Aは、単回経口投与したとき、ほとんど毒性を示さなかった。
Drug A was well absorbed in rats, dogs, and chimpanzees following a single oral dose of 2.0, 0.5, or 0.5 mg/kg with a mean bioavailability of 30%, 90%, and 50%, respectively.	薬剤 A は、ラット、イヌ、チンパンジーに 2.0、0.5、0.5mg/kg で単回経口投与したとき、吸収が良好で、平均バイオアベイラビリティはそれぞれ 30%、90%、50%であった。
Following a single oral dose of 3 mg/kg of ¹⁴ C-Drug A in lactating rats on lactation day 9, the tmax values of radioactivity in blood and milk were 2.0 and 1.0 hours, respectively, the Cmax values were 400 and 5000 ng eq./mL, respectively, and the AUC0-t values were 4000 and 30,000 ng eq.·h/mL, respectively.	授乳9日目の授乳ラットに ¹⁴ C標識薬剤 A 3mg/kg を単回経口投与したとき、血液中及び乳汁中の放射能の tmax 値はそれぞれ 2.0 時間及び 1.0 時間、Cmax 値はそれぞれ 400 及び 5,000ng eq./mL、AUC0-t 値はそれぞれ 4,000 及び 30,000ng eq.·h/mL であった。

いずれの動物種においても(8対訳)	
Drug A was hardly metabolized by liver microsomes in any of the animal species investigated.	検討対象とした いずれの動物種においても 肝ミクロソームによって薬剤Aはほとんど代謝されなかった。
Little or no unchanged Drug A was excreted in urine in any species including human, which suggested that renal clearance of Drug A was insignificant.	ヒトを含む いずれの動物種においても 尿中に薬剤A未変化体はほとんど排泄されないか、まったく排泄されなかったことから、薬剤Aの腎クリアランスは大きくないと考えられた。

投与後3時間前後→投与 時間後(282対訳)	
A patient with a history of mild left ventricular hypertrophy experienced sinus bradycardia 2 hours after the first dose of Drug A.	軽度の左心室肥大の既往がある患者1例が、薬剤Aの初回 投与 の 2時間後 に洞性徐脈を示した。
A single oral dose of 14C-Drug A 100 mg/kg was administered to male and female pigmented rats, and radioactivity levels in each tissue up to 90 hours post-dose were investigated.	雌雄有色ラットに14C標識薬剤A 100mg/kgを単回経口投与し、 投与 90 時間後 まで各組織中の放射能濃度を検討した。
A standard lunch will be served approximately 4 hours post-dose.	投与 の約 4 時間後 に標準的な昼食が提供される。

最高血漿中薬物濃度→最高 血漿中濃度(67対訳)	
After oral administration of 10 mg/kg to cynomolgus monkeys, the maximum plasma concentration (Cmax) of Drug A was approximately 10 µM and occurred at 1.5 hours (time to maximum concentration [Tmax]).	カニクイザルに対する10mg/kgの経口投与後、薬剤Aの 最高血漿中濃度(Cmax) は約10µMで、1.5時間に到達した[最高濃度到達時間(Tmax)]。
After oral administration of therapeutic doses of Drug A, absorption produces peak plasma concentrations between 6 and 12 hours.	治療量の薬剤Aを経口投与したとき、吸収され、6～12時間後に 最高血漿中濃度 となる。

経口投与後の吸収(1対訳)	
Drug A is well absorbed after oral administration.	薬剤Aは 経口投与後の吸収 が良好である。

バイオアベイラビリティ(85対訳)	
As Drug A is intravenously injected, the bioavailability is 100%.	薬剤Aは静脈内注射されるので、その バイオアベイラビリティ は100%である。
Drug A had high membrane permeability and an absolute oral bioavailability of > 100%, 50%, 80%, and 10% in mice, rats, dogs, and monkeys, respectively.	薬剤Aは膜透過性が高く、絶対的経口 バイオアベイラビリティ はマウス、ラット、イヌ、サルでそれぞれ100%超、50%、80%、10%であった。

の範囲にあった→の範囲であった(58対訳)	
Absorption of Drug A in woodchucks ranged from 35.0% to 45.0% following a single oral dose of 10 mg/kg.	ウッドチャックにおける薬剤Aの吸収率は、10mg/kgの単回経口投与後、35.0%から45.0%までの範囲であった。
Because subjects weights ranged from 60 to 100 kg, the total dose administered ranged from 20 to 100 mg.	被験者の体重は 60kg から 100kg までの範囲であったため、総投与量は 20mg から 100mg までの範囲であった。

和文原稿(ロズリートレク・インタビューフォーム 33)

3. 母集団(ポピュレーション)解析

(1) 解析方法

母集団薬物動態解析は非線形混合効果モデル法を用いた。混合効果モデルはそれぞれの試験における各個人のデータを統合して、パラメータの値、共変量効果、個体間変動、個体内変動及び残差を推定した。全ての個人毎のパラメータは母集団パラメータの推定値の応答曲線から求められた。解析ソフトウェアNONMEMを用いてPKパラメータの母集団平均値(及び分散)を求めた。このパラメータは曝露量を推定するために用いた。

(2) パラメータ変動要因

成人及び小児患者を含む3つの患者対象試験の母集団薬物動態解析の結果、クリアランス及び分布容積に体重が共変量として選択されたが、成人においては共変量による用量調節の必要はないと考えられた。また、年齢及び性別は共変量として特定されなかった。

母集団薬物動態解析(20対訳)	
In addition, population-based pharmacokinetic analyses were conducted using interim datasets from the ongoing Phase II study.	また、進行中の第II相試験から得られた中間データセットを用いて、母集団薬物動態解析を行った。
Population pharmacokinetic analysis indicated that none of the parameters were influenced by age.	母集団薬物動態解析により、これらのパラメータのいずれにも年齢による影響がないことが示された。
The results obtained from the population pharmacokinetic analysis will be reported separately.	母集団薬物動態解析で得られた結果は別途報告する。

非線形混合効果モデル(6対訳)	
A population pharmacokinetic analysis <<PPK analysis>> using the nonlinear mixed-effects model (NONMEM) was performed based on Drug A pharmacokinetic data (800 subjects, 3000 measurement time points) obtained from 6 studies: a foreign phase I study, foreign phase II studies, and a foreign phase III study.	海外第I相試験、海外第II相試験、海外第III相試験の6試験で得られた薬剤Aの薬物動態データ(被験者800例、3,000測定時点)に基づき、非線形混合効果モデル(NONMEM)を用いた母集団薬物動態解析《PPK解析》が行われた。

Population pharmacokinetic analysis <<PPK 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<PPK 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。
--	--

パラメータの値→パラメータ 数値(4対訳)	
The estimates of the main parameters (total body clearance, volume of central compartment, and volume of peripheral compartment) of the population pharmacokinetic analysis model were in agreement with the parameter values, with differences not exceeding 6%.	母集団薬物動態解析モデルの主要なパラメータ(全身クリアランス、中央コンパートメントの容積、末梢コンパートメントの容積)の推定値は、パラメータの数値と一致しており、差は6%を超えなかった。
Overall, pharmacokinetic parameter values obtained at day and at night did not indicate that there was circadian variability.	全体として、日中及び夜間に得られた薬物動態パラメータの数値は日内変動の存在を示すものではなかった。

共変量効果(2対訳)	
Categorical covariate effects (95% CI) are represented by open circles (horizontal lines).	カテゴリー共変量効果(95%信頼区間)は白丸(水平線)で示されている。
Continuous covariate effects at the 5th and 95th percentiles are represented by open squares and solid squares, respectively.	5パーセンタイル及び95パーセンタイルにおける連続共変量効果はそれぞれ白四角及び黒四角で示されている。

個体間変動(2対訳)	
Given that the interindividual variation for clearance was 50.0%, the clinical significance of the effect of body surface area on the clearance of Drug A is unclear.	クリアランスの個体間変動が50.0%であったことから、体表面積が薬剤Aのクリアランスに及ぼす影響の臨床的意義は不明である。
The applicant presumably attributed this outcome to the small sample size of the 10 mg/m ² group and large interindividual variation in C _{max} and AUC _{last} values.	この結果となった理由として、10mg/m ² 群の症例数が少なく、C _{max} 値及びAUC _{last} 値の個体間変動が大きかったことに起因すると申請者は推察した。

個体間変動→個体間 ばらつき(15対訳)	
As the QT interval is subject to considerable inter- and intra-individual variation, data are very difficult to interpret.	QT間隔は大きな個体間及び個体内のばらつきを示しやすいため、データを解釈するのは非常に困難である。

Both interindividual variation and intraindividual variation are assumed to contribute to the observed variability of response to challenge.	個体間のばらつき及び個体内のばらつきの両方とも感作誘発で観察された反応のばらつきに寄与していると推察される。
There is inter- and intra-individual variability in the number of cigarettes smoked.	喫煙本数には個体間及び個体内のばらつきがある。

個体内変動→個体内 ばらつき(6対訳)	
Based on this finding, in the subsequent Japanese late phase II and phase III studies, the study design was improved to reduce the intra-individual variability.	この所見を踏まえて、以降の国内後期第II相試験及び第III相試験では、個体内のばらつきが小さくなるように試験デザインを改善した。
Because of the intraindividual variability of triglyceride levels, the initial protocol allowed for a 10% lower triglyceride level from the target lower limit, which permitted patients to be enrolled if they had a triglyceride level of at least 135 mg/dL.	トリグリセリド濃度には個体内のばらつきがあるので、最初の治験実施計画書では目標下限値よりも10%低いトリグリセリド濃度が許容され、トリグリセリド濃度が135mg/dL以上の患者であれば組み入れが許可された。

残差(1対訳)	
residual	残差

推定した(32対訳)	
Creatinine clearance for males was estimated according to the formula: ...	男性のクレアチニンクリアランスは下式により推定した。
Cumulative event curves were estimated with the Kaplan-Meier procedure, and the effects of treatment on the primary and secondary endpoints were estimated from unadjusted Cox's proportional hazards models.	累積イベント曲線はカプラン・マイヤー法で推定し、主要評価項目及び副次評価項目に対する投与の影響は非補正コックス比例ハザードモデルから推定した。

推定値(69対訳)	
Compartmental parameter estimates are in good agreement with those determined non-compartmentally.	コンパートメントパラメータ推定値はノンコンパートメント法による測定値と高い一致を示している。
Current estimates suggest that 60 million people have the disease worldwide.	現在の推定値から、世界全体で6000万人がこの疾患に罹患していると考えられる。
Estimates of principal pharmacokinetic parameters were comparable in the female and male groups.	主な薬物動態パラメータの推定値は男女の両群とも同等であった。

解析ソフトウェア→ソフトウェア(7対訳)	
----------------------	--

Analysis of pharmacokinetic and toxicokinetic data from nonclinical studies was performed using noncompartmental methods with a commercially available pharmacokinetic software.	非臨床試験で得られた薬物動態データ及びトキシコキネティクスデータの解析は、市販の薬物動態解析ソフトウェアとともにノンコンパートメント法を用いて行った。
Data from 50,000 cells were collected and analyzed with the software.	細胞50,000個のデータを収集し、このソフトウェアで解析した。
Pharmacokinetic parameters were estimated using the WinNonlin® software with non-compartment model analysis.	薬物動態パラメータは、WinNonlin®ソフトウェアを用い、ノンコンパートメントモデル解析で推定した。

母集団平均値 (1対訳)	
population mean	母平均《母集団平均値》

分散 (52対訳)	
A mixed-effect model that included treatment, period, and treatment sequence as fixed effects, and subject as a random effect, was used to estimate the least squares means and intrasubject variance.	投与、期間、投与順序を固定効果、被験者をランダム効果とする混合効果モデルを用い、最小二乗平均及び被験者内分散を推定した。
All other variances were analyzed descriptively.	他のすべての分散は記述的に解析した。

曝露量 (315対訳)	
Based on the levels of exposure in the cynomolgus monkey, the margin of safety for Drug A was considered to be approximately 30-fold.	カニクイザルにおける曝露量に基づき、薬剤Aの安全域は約30倍と考えられた。
Since its first approval in 2006, exposure to Drug A is estimated at 2.0 million patient-years (up to October 1, 2014).	2006年に初めて承認されて以来、薬剤Aの曝露量は200万患者年と推定されている(2014年10月1日まで)。

変動要因 (1対訳)	
In consideration that the body weight was a variable factor in the pharmacokinetics, the package insert includes precautions stating that “blood Drug A concentrations may be increased in the elderly compared with the non-elderly, and attention should be paid to the general condition of the patient during the treatment.”	体重は薬物動態の変動要因であることを考慮に入れ、添付文書には「高齢者では非高齢者と比べて血中薬剤A濃度が上昇する可能性があるため、投与中は患者の一般状態に注意すること」と記載し、注意喚起する。

共変量 (36対訳)	
An analysis of variance (ANOVA) was done with application time as a covariate.	分散分析 (ANOVA) は投与時間を 共変量 として行った。
analysis of covariance using pairwise treatment comparisons with treatment group as a factor and screen value as a covariate	投与群を因子、スクリーニング時の値を 共変量 とする対比較を用いた共分散分析
Dose, gender, age, and CYP2C19 genotype were identified as covariates that affected the clearance.	投与量、性別、年齢、CYP2C19 ジェノタイプ がクリアランスに影響を及ぼす 共変量 として特定された。

用量調節の必要はない → 用量調節 必要 (50対訳)	
Collectively, these data suggest that no dose adjustment is necessary for Drug A.	まとめると、これらのデータから、薬剤Aについては 用量調節の必要はない と考えられる。
Dose adjustment is not considered to be needed in patients with renal impairment.	腎機能障害の患者において 用量調節は必要ない と考えられる。
No dose adjustment is required in patients > 65 years of age.	65 歳超の患者において 用量調節の必要はない 。