

※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 37)

(3) 乳汁への移行性

該当資料なし

(4) 髄液への移行性

該当資料なし

<参考:ラット>29)

定常状態時の脳組織及び CSF へのエヌトレクチニブ及び M5 の移行程度を確認するため、ラットにエヌトレクチニブを 6mg/kg の急速静脈内投与後に 0.032mg/min/kg の点滴持続静脈内投与を 6 時間まで実施した。点滴開始から 6 時間では血漿中及び脳組織中のエヌトレクチニブ濃度は完全には定常状態に達していないものの、5 時間での CSF 中の濃度は $0.985 \pm 0.190 \text{ nmol/L}$ であった。なお、M5 濃度は CSF 中では定量下限未満であった。

| | |
|--|---|
| 乳汁への移行性→乳汁 移行 (22 対訳) | |
| Drug A and its metabolites were transferred into the milk of lactating rats. | 薬剤 A 及びその代謝物は授乳中ラットの乳汁に移行した。 |
| Drug A was excreted in the milk of lactating rats at a concentration three to five times that of rat plasma. | 薬剤 A は授乳中ラットの乳汁に移行し、濃度はラット血漿中濃度の 3~5 倍であった。 |

| | |
|---|--|
| 髄液→脊髄液 (35 対訳) | |
| A Gram stain of direct smears from spinal fluid revealed numerous Gram-negative diplococci. | 脊髄液の直接塗沫標本のグラム染色により、多数のグラム陰性双球菌が認められた。 |
| Drug A is an injection administered into the spinal fluid. | 薬剤 A は脊髄液内に投与する注射剤である。 |

| | |
|---|--|
| 移行性 (15 対訳) | |
| Quetiapine passes the human placenta, but the blood-placental barrier partially limits the transplacental transfer of quetiapine. | クエチアピンはヒト胎盤を通過するが、血液胎盤関門によりクエチアピンの胎盤移行性は制約される。 |
| distribution in blood cells | 血球移行性 |

| | |
|---|--|
| 定常状態時の→定常状態における (45 対訳) | |
| Drug A achieved a more rapid onset of acid inhibition and a greater steady-state reduction in gastric acid secretion. | 薬剤 A では胃酸抑制の発現が比較的急速で、定常状態における胃酸分泌の抑制も大きかった。 |

| | |
|---|---|
| Following administration of clinical doses of Drug A in humans, plasma unbound concentrations at steady state will be higher than the K_i for the adenosine A2A receptor. | ヒトに臨床用量の薬剤 A を投与したとき、 定常状態 における非結合体の血漿中濃度はアデノシン A2A 受容体に対する K_i よりも高くなる。 |
|---|---|

| | |
|--|--|
| CSF (31 対訳) | |
| A study to measure the level of Drug A in cerebrospinal fluid (CSF) after intrathecal administration in monkeys was conducted. | サルに髄腔内投与したときの脳脊髄液 (CSF) 中の薬剤 A 濃度を測定する試験が行われた。 |

| | |
|---|---|
| 移行程度 → 移行 程度 (2 対訳) | |
| It is not known whether and to what extent Drug A may enter the fetal circulation or is excreted in human milk. | 薬剤 A が胎児の血液循環に入るのかどうか、あるいはヒト母乳中に移行するのかどうか、そしてどの程度なのかは不明である。 |

| | |
|--|---|
| 急速静脈内投与 (5 対訳) | |
| A single intravenous bolus injection of 3H-labeled Drug A 2 mg/kg was administered to male albino rats to study the tissue distribution of radioactivity by quantitative whole-body autoradiography. | 雄アルビノラットに 3H 標識薬剤 A 2mg/kg を単回 急速静脈内投与 し、定量的全身オートラジオグラフィー法により 放射能 の組織分布を検討した。 |

| | |
|--|---|
| 点滴持続静脈内投与 → 点滴静注 (368 対訳) | |
| After the administration of glucose by constant, 24- to 48-hour intravenous infusion, a marked increase in circulating levels of insulin was observed. | グルコースを一定速度の 点滴静注 で 24~48 時間投与したところ、循環血液中のインスリン値の著しい増加が認められた。 |
| All intravenous infusions will be administered with the subject in the seated position. | 点滴静注 はいずれも被験者が座位の状態で行う。 |

| | |
|---|---|
| 開始から 6 時間 → 開始から 時間 (19 対訳) | |
| Despite extensive resuscitative efforts, the patient never recovered and was pronounced dead within 2 hours of the initiation of Drug A infusion. | 懸命の蘇生処置にもかかわらず、当患者は回復せず、薬剤 A の点滴静注 開始から 2 時間 以内に死亡が宣告された。 |
| Drug A doses of 100 mg BID and 200 mg BID provided significant reduction of pain within 24-48 hours of initiation of dosing. | 薬剤 A 100mg の 1 日 2 回投与及び 200mg の 1 日 2 回投与により、投与 開始から 24~48 時間 以内に疼痛の著しい軽減《鎮痛》がもたらされた。 |

| | |
|--|--|
| 脳組織中 (3 対訳) | |
| Drug A levels in brain tissue at 1 minute after injection were among the lowest of all tissues | 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。 |

| | |
|-----------|--|
| analyzed. | |
|-----------|--|

| | |
|---|--|
| 定常状態に達していない→ 定常状態 達し (16 対訳) | |
| Cmax and AUC0-24h of unchanged Drug A increased as the number of repeated doses increased and reached a steady state at Week 10. | 薬剤 A 未変化体の Cmax 及び AUC0-24h は反復投与の回数が増加するにつれて上昇し、10 週目に 定常状態に達した 。 |
| Drug A concentrations reached steady-state levels by the third infusion with mean peak and trough concentrations across studies ranging from 150 to 250 and 40 to 80 µg/mL, respectively. | 薬剤 A の濃度は 3 回目の点滴静注までに 定常状態に到達し 、諸試験の平均ピーク濃度及び平均トラフ濃度はそれぞれ 150~250µg/mL 及び 40~80µg/mL であった。 |

| | |
|--|---|
| 定量下限未満→ 定量下限 未満 (16 対訳) | |
| According to Company A, > 50% of the specimens in the 1.0 and 2.0 mg/m2 groups had values below the limit of quantitation (0.1 ng/mL). | 会社 A によると、1.0 及び 2.0mg/m2 群では半数を超える検体の値が 定量下限 (0.1ng/mL) 未満 であった。 |
| Radioactivity was transferred to fetal tissues, but its concentrations in fetal tissues were lower than those in maternal whole blood at all timepoints and decreased to below the lower limit of quantification (LLOQ) by 24 hours post-dose. | 放射能は 胎児組織に移行したが 、胎児組織中の放射能濃度はすべての時点で母体の全血中濃度よりも低く、投与 24 時間後までに 定量下限 (LLOQ) 未満 に低下した。 |

和文原稿(ロズリートレク・インタビューフォーム 36)

(2) 血液-胎盤関門通過性

該当資料なし

<参考:ラット>28)

妊娠雌ラット(25 例/群)にエヌトレクチニブ 12.5、50 及び 200 mg/kg/日を、妊娠 6 から 17 日まで(器官形成期)1 日 1 回投与し、それぞれの雌について妊娠 20 日に**帝王切開**を実施して、本剤の**胚・胎児へ影響**を評価した。

50 及び 200mg/kg/日で用量依存性の胎児体重減少が認められ(最大でそれぞれ 10.8%及び 35.9%)、毒性変化と考えられた。また、エヌトレクチニブに関連した胎児の外表・骨格異常が 200mg/kg/日でみられた。これらの結果から、エヌトレクチニブは血液-胎盤関門を通過すると考えられた。

| | |
|--|--|
| 血液-胎盤関門→ 血液胎盤関門 (3 対訳) | |
| It must be assumed that all iodinated contrast media behave in a similar fashion and cross the blood-placental barrier into the fetus. | すべてのヨウ素標識造影剤が同様の挙動を示し、 <u>血液胎盤関門を通過して胎児に移行すると仮定せざるをえない</u> 。 |

| |
|----------------------|
| 器官形成期 (23 対訳) |
|----------------------|

| | |
|--|--|
| administration during the period of organogenesis | 器官形成期投与 |
| Drug A caused ventricular septal defects in rats at doses of 10–100 mg when administered during the period of organogenesis. | 薬剤 A は、器官形成期に投与したとき、ラットに 10～100mg の用量で心室中隔欠損を引き起こした。 |

| | |
|--|--|
| 1 日 1 回投与 (113 対訳) | |
| In Part 2 of the study, subjects were re-allocated to receive two different doses of Drug A (100 mg or 200 mg) or placebo once daily. | 本試験のパート 2 では、被験者を薬剤 A の 2 用量 (100mg 又は 200mg) 又はプラセボに再び割り付け、1 日 1 回投与した。 |
| In studies where the dose was increased depending on the tolerability and heart rate, Drug A was administered once daily at the maximum dose of 20 mg. | 忍容性及び心拍数に応じて投与量が増量された試験において、薬剤 A は最大用量の 20mg で 1 日 1 回投与された。 |

| | |
|---|--|
| 帝王切開 (23 対訳) | |
| A cesarean section was performed without abnormal bleeding. | 帝王切開を行ったが、異常出血はなかった。 |
| Approximately half of the females of each species were subjected to caesarean section at term and used for sampling of maternal and fetal blood (caesarean section groups). | 各動物種の雌動物の約半数を妊娠満期に帝王切開に供し、母体血液及び胎児血液を採取した (帝王切開群)。 |

| | |
|--|---|
| 胚・胎児へ影響→胚・胎児 影響 (11 対訳) | |
| In rabbits, effects on the embryo–fetal development were limited to a slight increase in the percentage of late resorptions at the maternally toxic dose of 1.0 mg/kg. | ウサギでは、胚・胎児発生に対する影響は、母体毒性用量である 1.0mg/kg における後期吸収胚の割合のわずかな上昇に限られた。 |
| The effect of Drug A on embryo–fetal development has been assessed in mice and rats. | 胚・胎児発生に対する薬剤 A の影響はマウス及びラットで評価されてきた。 |
| With the exception of slightly lower fetal body weight at 100 mg/kg/day, Drug A administration had no effects on any of the embryo/fetal developmental parameters. | 100mg/kg/日 で胎児体重がわずかに低値であったことを除いて、薬剤 A の投与は胚・胎児発生パラメータのいずれにも影響を及ぼさなかった。 |

| | |
|---|---|
| 用量依存性 (13 対訳) | |
| A dose–dependent increase in the incidence of malignant vascular tumors (hemangiosarcomas) was observed in two strains of mice (B6C3F1 and CD–1) given Drug A (200, 1000, or 5000 mg/kg) in the diet for two years. | 薬剤 A (200、1000、5000mg/kg) を 2 年間混餌投与した 2 系統のマウス (B6C3F1 及び C–1) において、悪性血管腫瘍 (血管肉腫) の発生率に用量依存性の上昇が認められた。 |

| | |
|--|---|
| The magnitude of reduction in heart rate did not appear to be clearly dose-dependent. | 心拍数の減少幅に明らかな 用量依存性 はないと思われた。 |
| As with a 4-week repeat-dose administration, the severity and incidence of epiphyseal dysplasia were dose-dependent. | 4週間反復投与と同様、骨端軟骨異形成の程度及び発現率には 用量依存性 が認められた。 |

| | |
|---|--|
| 最大で (11 対訳) | |
| A majority of Drug A-treated patients in clinical studies had adverse reactions with a maximum intensity of "mild" or "moderate". | 臨床試験で薬剤 A が投与された患者の大多数が副作用を示したが、重症度は 最大で 「軽度」又は「中等度」であった。 |
| One treatment cycle with Drug A is 7 days bid at maximum. | 薬剤 A による 1 回の治療クールは 最大で 7 日間の 1 日 2 回投与である。 |

| | |
|---|---|
| 毒性変化 (6 対訳) | |
| The results of these studies revealed cardiac, pulmonary, renal, gastrointestinal, and hematopoietic changes that are probably attributable to the proteasome inhibitory effect of Drug A but no other toxicological changes. | これらの試験の結果、薬剤 A のプロテアソーム阻害作用に起因すると考えられる心臓、肺、腎臓、胃腸、造血器の変化が認められたが、それ以外の 毒性変化 は認められなかった。 |

| | |
|--|--|
| 外表・骨格異常→外表異常 (10 対訳) | |
| Live fetuses were weighed, sexed, and examined for external abnormalities. | 生存胎児については体重測定、性別判定を行い、 外表異常 の有無を検査した。 |

| | |
|---|--|
| 外表・骨格異常→骨格異常 (14 対訳) | |
| In growing animals, hypervitaminosis A can produce bone fractures and other skeletal anomalies. | 成長期の動物においてビタミン A 過剰症は骨折及びその他の 骨格異常 をもたらす。 |

| | |
|---|---|
| を通過する (32 対訳) | |
| Drug A as an IgG type antibody may be transported across the placental barrier. | 薬剤 A は IgG 型抗体で、胎盤関門を 通過する と考えられる。 |
| Most drugs, whether lipid-soluble or not, cross the capillary wall at rates which are extremely rapid in comparison with their rates of passage across many other body membranes. | 脂溶性か否かに関係なく、ほとんど薬剤は毛細血管壁を通過し、そのときの速度は他の多くの生体膜を 通過する ときの速度よりも著しく速い。 |

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と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 and epithelial effects in monkeys of all dose groups could be described as dermatosis. | 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。 |

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 t _{max} values of radioactivity in blood and milk were 2.0 and 1.0 hours, respectively, the C _{max} values were 400 and 5000 ng eq./mL, respectively, and the AUC _{0-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t _{max} 値はそれぞれ2.0時間及び1.0時間、C _{max} 値はそれぞれ400及び5,000ng eq./mL、AUC _{0-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マイクロームによって薬剤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 | 細胞50,000個のデータを収集し、この ソフトウェア で |

| | |
|--|--|
| with the software. | 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 | 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 |

| | |
|--|---|
| screen value as a covariate | |
| 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 。 |