

※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 41)

7. 排泄

<外国人データ>

健康成人男性 6 例に 14C-エヌトレクチニブ 600mg を単回経口投与したとき、投与後 312 時間までに糞中へ 82.9%、尿中へ 3.06%の放射能が排泄された。また、投与後 264 時間までに糞中へ排泄されたエヌトレクチニブの未変化体及び M5 の割合は、投与量に対してそれぞれ 35.7%及び 22.1%であった (24)。

外国人データ→外国人 データ (7 対訳)	
The applicant used data from non-Japanese patients, including the results of foreign clinical studies and published literature.	申請者は海外臨床試験や公表文献等の外国人患者データを使用した。
投与後 312 時間まで→投与 時間後まで (68 対訳)	
In feces up to 168 hours post-dose, Drug A was predominant, accounting for about 10% of the administered radioactivity, followed by M10, M14, and M13.	糞中では投与 168 時間後まで薬剤 A が優勢で、投与放射能の約 10% を占め、次いで M10、M14、M13 が続いた。
In the 200 mg group, the decline in Drug A plasma concentration was triphasic, and the t1/2 was not calculable due to the lack of adequate elimination phase concentration-time data up to 72 hours post-dose.	200mg 群では薬剤 A 血漿中濃度の低下は三相性であったが、投与 72 時間後まで消失相の濃度・時間に関する十分なデータがないため、t1/2 は算出できなかった。
糞中 (81 対訳)	
A single oral dose of 100 mg/kg of 14C-Drug A was administered to male and female rats to investigate urinary and fecal excretion in rats.	雌雄ラットに 14C 標識薬剤 A 100mg/kg を単回経口投与し、ラットにおける尿中排泄及び糞中排泄を検討した。
尿中 (185 対訳)	
Administration of Drug A resulted in sustained reductions in serum alkaline phosphatase concentrations and in the urinary excretion of calcium and type I collagen N-telopeptide.	薬剤 A を投与した結果、血清中アルカリフォスファターゼ濃度の持続的な低下並びにカルシウム及び I 型コラーゲンである N-テロペプチドの尿中排泄に持続的な減少が認められた。
放射能が排泄された→放射能 排泄された (30 対訳)	
In bile duct-cannulated rats treated orally with a single dose of 10.0 mg/kg [¹⁴ C]-Drug A, 40%, 20%, and 25% of the	胆管カニューレ挿入のラットに [¹⁴ C] 薬剤 A を 10.0mg/kg で単回経口投与したとき、投与後 72 時間以内に放射能の

radioactivity were excreted in the urine, bile, and feces within 72 hours post-dose, respectively.	40%、20%、25%がそれぞれ尿中、胆汁中、糞中に排泄された。
The main excretion pathway was feces with 60.0% of total radioactivity excreted; the remainder of total radioactivity, 20.0%, was excreted in urine.	主要な排泄経路は糞便中であり、総放射能の60.0%が排泄され、総放射能の残り(20.0%)は尿中に排泄された。

排泄された(58 対訳)	
Drug A was excreted primarily in feces via the hepatobiliary route.	薬剤 A は主に肝胆道経路を介して糞中に排泄された。
In all species, the excretion of the radioactivity was predominantly into the feces with less than 2% of the dose excreted into the urine.	どの動物種においても、放射能は主に糞中に排泄され、尿中に排泄されたのは投与量の2%未満であった《尿中排泄率》。
Most of the radioactivity after administration of ³ H-labeled Drug A was excreted in urine.	³ H 標識薬剤 A の投与後、放射能のほとんどは尿中に排泄された。

未変化体(127 対訳)	
(Dose-normalized AUC of unchanged Drug A after oral administration/dose-normalized AUC of unchanged Drug A after intravenous administration) × 100	(経口投与後における薬剤 A 未変化体の用量補正 AUC / 静脈内投与後における薬剤 A 未変化体の用量補正 AUC) × 100
A single oral dose of 100 mg/kg of ¹⁴ C-Drug A was administered to male and female rats to investigate unchanged Drug A and metabolites in plasma.	¹⁴ C 標識薬剤 A 100mg/kg を雌雄ラットに単回経口投与し、血漿中の薬剤 A 未変化体及び代謝物を検討した。

の割合(268 対訳)	
Estimated oral absorption in rats was 60% based on proportions of dose excreted into urine following IV and PO doses of [¹⁴ C] Drug A.	ラットにおける推定経口吸収率は、[¹⁴ C]薬剤 A の静脈内投与後及び経口投与後に尿中排泄された投与量の割合に基づき 60%であった。
The percentage of hexagonal cells was used as a measure of cell shape variability.	六角細胞の割合を細胞形状のばらつきの指標として用いた。

それぞれ(679 対訳)	
Since the specific activity of the basic and acidic variants was 10% and 15%, respectively, specification tests have been set for acidic and basic variants.	塩基性領域及び酸性領域の比活性はそれぞれ 10% 及び 15%であったことから、塩基性領域及び酸性領域には規格試験が設定されている。
The relative potencies of dimers + high molecular weight aggregates, truncated Drug A, ion exchange chromatography (IEC) acidic variants, and IEC basic variants were 10%, below the quantification limit, 15%, and 20%, respectively and these were considered product-related impurities	二量体 + 高分子量の凝集体、薬剤 A 切断体、イオン交換クロマトグラフィー (IEC) の酸性領域、IEC の塩基性領域の相対力価は、それぞれ 10%、定量限界未満、15%、20%であり、これらは目的物質由来不純物とみなされた。

(3) 初回通過効果の有無及びその割合

該当資料なし

(4) 代謝物の活性の有無及び活性比、存在比率

健康成人男性に 14C エヌトレクチニブを 600mg (200 μ Ci) 単回経口投与したときの、血漿中、尿中及び糞中の代謝物プロファイルを用いて評価した。

投与後 24 時間までの pooled 血漿中ではエヌトレクチニブの存在比が 68% 以上と多く、M5 及び M11 が血漿中総放射能の 10% 以上を占める代謝物であった。そのほか、M3 及び M7 が検出された。糞中では動物でも認められている M1、M2 及び M5 が投与量の 10% を超える代謝物として検出された。M11 は尿中、糞中合わせても検出されたのは投与量の 1% 未満であった。

M5 はエヌトレクチニブと同程度の TRKA、TRKB、ROS1 及び ALK に対するキナーゼ活性を示した 34) (in vitro)。

初回通過効果 (13 対訳)	
Drug A exhibits excellent absolute oral bioavailability and minimal first-pass effect.	薬剤 A は経口投与時に高い絶対的バイオアベイラビリティを示し、初回通過効果が非常に小さい。
First-pass effect was responsible for the low oral bioavailability.	初回通過効果が経口投与時の低いバイオアベイラビリティの原因であった。

の有無 (209 対訳)	
Adverse events were described by duration, severity, relation to treatment and by the need for specific therapy.	有害事象は、持続時間別、重症度別、投与との関連性の有無別、特異的治療の必要性の有無別に記述した。
All data collected were reviewed for errors in formatting and for inconsistency.	入手したすべてのデータは書式設定エラーの有無及び整合性の有無について詳しく調べた。
Drug A is safe and well tolerated irrespective of race, gender, age, baseline ALT, and presence or absence of cirrhosis at baseline.	薬剤 A は、人種、性別、年齢、ベースライン ALT、ベースラインにおける肝硬変の有無に関係なく、安全で、忍容性良好である。

活性比→の割合 (276 対訳)	
The proportion of activated T cells increased following the administration of Drug A in both previously treated and previously untreated patients, with no clear difference between the two types of patients.	活性化 T 細胞の割合は治療歴のある患者及び治療歴のない患者の両方で薬剤 A の投与後に上昇し、両タイプの患者の間に明確な差はなかった。
A larger percentage of patients in the Drug A group than in the placebo group were hospitalized for atrial fibrillation or flutter (3.0% vs. 2.0%, P=0.004).	心房細動又は心房粗動のために入院となった患者の割合は薬剤 A 群のほうがプラセボ群よりも高かった (3.0% 対 2.0%、P=0.004)。

A significantly higher proportion of patients who received Drug A plus Drug B showed sustained elimination of virus than patients who received Drug C.	ウイルスの持続的消失を示した患者の割合は、薬剤 A と薬剤 B の併用投与を受けた患者のほうが薬剤 C の投与を受けた患者よりも統計学的に有意に高かった。
--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	-------------------------------------------------------------------------------

活性比→の比率(10 対訳)

In this study, the percentage of responders was 50.0% for Drug A, 30.0% for placebo, and 45.0% for Drug B.	本試験において、レスポナーの比率は薬剤 A で 50.0%、プラセボで 30.0%、薬剤 B で 45.0%であった。
------------------------------------------------------------------------------------------------------------	-------------------------------------------------------------

存在比率(2 対訳)

Of plasma metabolites, Metabolite A was found at the highest level, accounting for 30.0% to 40.0% of the radioactivity at 1 to 6 hours post-dose.	血漿中代謝物のうち代謝物 A の濃度が最も高く、投与 1～6 時間後の放射能の 30.0～40.0%を占めた《存在比率》。
Unchanged Drug A accounted for 30.0% to 50.0% of the radioactivity in plasma at 2 to 4 hours post-dose.	薬剤 A 未変化体が投与 2～4 時間後の血漿中放射能の 30.0～50.0%を占めた《存在比率》。

存在比率→の比率(10 対訳)

In tumor tissue, the inhibition of VEGF signal transduction by Drug A results in the inhibition of the formation of abnormal vasculature and an increase in the ratio of blood vessels with normal structure.	腫瘍組織では、薬剤 A により VEGF のシグナル伝達が阻害されると、異常な脈管構造の形成が阻害され、正常な構造を有する血管の比率が高まる。
---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	-------------------------------------------------------------------------

健康成人男性(36 対訳)

Drug A was orally administered between the meals to 10 healthy adult Japanese male subjects for 5 days in accordance with the following dosing regimens to investigate the pharmacokinetics: ...	日本人健康成人男性被験者 10 例に対して、以下の用法・用量で薬剤 A を食間に 5 日間経口投与し、薬物動態を検討した。
--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	---------------------------------------------------------------

代謝物プロファイル(5 対訳)

In studies to determine the plasma, urinary, and fecal metabolite profiles, samples were fractionated by high performance liquid chromatography (HPLC) and then radioactivity was measured by liquid scintillation counter or solid scintillation counter.	血漿中、尿中、糞中の代謝物プロファイルを確認する試験では、試料を高速液体クロマトグラフィー(HPLC)によって分画し、次に、放射能を液体シンチレーションカウンター又は固体シンチレーションカウンターによって測定した。
The difference in radioactivity levels in the eyeballs between cynomolgus monkeys and pigmented rats is attributable to the difference in Drug A's metabolite profile between animal species.	カニクイザルと有色ラットの間に見られた眼球内放射能濃度の差は、薬剤 A の代謝物プロファイルの種差に起因するものである。

投与後 24 時間まで→投与 時間後まで(68 対訳)

Drug A or vehicle was administered to male rats (10 per group) in a single oral dose under non-fasting conditions, and DPP-4 activity was measured over time up to 24 hours after administration.	薬剤 A 又は溶媒は雄ラット(各群 10 匹)に非絶食条件下で単回経口投与し、 投与 24 時間後まで DPP-4 の活性を経時的に測定した。
Drug A was administered as a single intravenous injection to anesthetized rabbits, and hemodynamic and respiratory parameters were recorded until 1 hour post-dose.	薬剤 A は麻酔下ウサギに単回静脈内注射し、 投与 1 時間後まで 血行動態パラメータ及び呼吸パラメータを記録した。

存在比が 68%→占め(98 対訳)	
Drug A accounted for 45.0% to 55.0% of the total radioactivity in plasma and M5 (a glucuronide conjugate of M1) accounted for 35.0% to 40.0% of the total radioactivity in plasma.	薬剤 A は血漿中の 総放射能の 45.0~55.0%を占め 、M5 (M1 のグルクロン酸抱合体)は 血漿中の総放射能の 35.0~40.0%を占めた 。
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 。
In bile, mainly Metabolite A and Metabolite B were detected up to 24 hours post-dose, and accounted for 25.0% and 15.0%, respectively, of the administered radioactivity.	胆汁中では、投与 24 時間後まで 主に代謝物 A 及び代謝物 B が検出され、 投与放射能のそれぞれ 25.0%及び 15.0%を占めた 。

血漿中総放射能(2 対訳)	
Other minor circulating metabolites contributed to < 1% of total plasma radioactivity at any time.	循環血液中の他の微量代謝物はいずれの時点でも 血漿中総放射能量 に占める割合は 1%未満であった。

血漿中総放射能→血漿中 総放射能(9 対訳)	
In rat studies using radiolabeled Drug A, total radioactivity in blood, plasma, and excreta was determined by liquid scintillation counting.	放射能標識薬剤 A を用いたラット試験では、血液中、 血漿中 、排泄物中の 総放射能 を液体シンチレーションカウンターで測定した。

検出された(93 対訳)	
Anti-ABC antibodies were detected in 3 of 6 animals in the low and intermediate dosing groups as of Day 50.	50 日目の時点で、抗 ABC 抗体は低用量群及び中用量群の 6 匹中 3 匹に検出された。
Drug A was detected in breast milk on lactation day 10 and in plasma of suckling rats on postnatal days 5 and 20.	薬剤 A は授乳 10 日目の乳汁中、生後 5 日目及び 20 日目の哺乳ラットの血漿中に 検出された 。

投与量の 1%未満→投与量 未満(23 対訳)	
--------------------------------	--

After a single oral dose of 10 mg of Drug A to 5 healthy adults while fasting, very small amount of the unchanged drug was excreted in the urine up to 24 hours after administration, with less than 1.0% of the given dose being excreted in all cases.	健康成人5例に薬剤A 10mgを空腹時に単回経口投与後、この未変化体は投与24時間後までに非常に少量が尿中に排泄され、すべての症例で投与量の1.0%未満が排泄された。
Excretion into urine was minor in all species, generally less than 10% of dose.	尿中排泄はすべての動物種で少なく、全般に投与量の10%未満であった。

同程度 (158 対訳)	
A review of the patients' records revealed similar degrees of compliance and achievement of target blood glucose values in the two groups.	これらの患者記録の調査により、服薬遵守及び目標血糖値への到達状況は両群とも同程度であることが明らかにされた。
Drug A affected all lymphocyte subsets tested to a similar degree (data not shown).	薬剤Aは検討対象としたすべてのリンパ球サブセットに対して同程度の影響を及ぼした(データは示さない)。
Drug A and the gel base caused a similar degree of irritation.	薬剤A及びそのゲル基剤は同程度の刺激を引き起こした。

キナーゼ活性 (8 対訳)	
Drug A is a kinase inhibitor that inhibits the kinase activities of vascular endothelial growth factor receptors.	薬剤Aは血管内皮増殖因子受容体のキナーゼ活性を阻害するキナーゼ阻害薬である。

和文原稿(ロズリートレク・インタビューフォーム 39)

6. 代謝

(1) 代謝部位及び代謝経路

ヒトの血漿中に検出された主な代謝物は M5 及び N-グルクロン酸抱合体であった 24)(外国人データ)。

<参考: in vitro>

本剤は、肝臓において、主として CYP3A4 によって代謝され、主 活性代謝物である M5 が生成する。その他の CYP 及び UGT1A4 も 代謝に関与している (8,32)。

(2) 代謝に関与する酵素(CYP等)の分子種、寄与率

12 種類の 遺伝子組換えヒト CYP 分子種 (CYP1A1、1A2、2A6、2B6、2C8、2C9、2C18、2C19、2D6、2E1、3A4、3A5) と エヌトレクチニブ (10 μmol/L) を 60 分間 インキュベート した結果、エヌトレクチニブの 減少率 が 15% 以上であったのは CYP2C9、2C19 及び 3A4 であり、エヌトレクチニブ残存率はそれぞれ 85、79、56%であった。更に、エヌトレクチニブの代謝物の生成には多くの CYP 分子種 (1A1、1A2、2B6、2C8、2C9、2C19、2D6、2E1、3A4、3A5) の 関与が認められた (33)。

代謝経路 (28 対訳)	
Glycine conjugation of mitochondrial acyl-CoAs is an important metabolic pathway responsible for	ミトコンドリアのアシル CoA のグリシン抱合が十分な濃度の遊離型コエンザイム A を維持するのに係る重要

maintaining adequate levels of free coenzyme A.	な代謝経路である。
In line with the in vitro studies in liver microsomes and hepatocytes, the main metabolic pathways were aromatic hydroxylation accompanied by conjugation with glucuronic acid and/or sulfuric acid.	肝ミクロソーム及び肝細胞を用いた in vitro 試験に一致して、主要な代謝経路がグルクロン酸抱合及び硫酸抱合又はいずれか一方を伴う芳香族水酸化であった。
In vitro studies have indicated that the main route of Drug A metabolism is via CYP3A4.	in vitro 試験により、薬剤 A の主な代謝経路は CYP3A4 を介したものであることが示されている。

主な代謝物→主代謝物(45 対訳)	
The activity of the major metabolite was almost the same as or weaker than that of parent drug.	この主代謝物の活性は未変化体とほぼ同じか、未変化体よりも弱かった。

N-グルクロン酸抱合体→グルクロン酸抱合体(10 対訳)	
Drug A is not a substrate, inhibitor, or inducer of the cytochrome P450 (CYP450) enzyme system and undergoes only limited metabolism to glucuronides and sulfate conjugates; therefore, the pharmacokinetics of Drug A is unlikely to be affected by coadministration with agents that are either metabolized by, inhibit, or induce the CYP450 system.	薬剤 A はシトクロム P450 (CYP450) 酵素系の基質、阻害薬、誘導薬ではなく、グルクロン酸抱合体及び硫酸抱合体への代謝も受けにくいことから、薬剤 A の薬物動態が CYP450 系によって代謝される薬剤あるいは CYP450 系を阻害又は誘導する薬剤との併用投与によって影響される可能性は低い。

によって代謝され(27 対訳)	
Drug A is mainly metabolized through cytochrome P450 3A family to produce monohydroxylated, dihydroxylated, and N-demethylated compounds as major metabolites.	薬剤 A は主にシトクロム P450 3A ファミリーによって代謝され、主代謝物としてモノヒドロキシ体、ジヒドロキシ体、N-脱メチル体が生成される。
Drug A must be metabolized by CYP450 enzymes to produce the active metabolite that inhibits platelet aggregation.	薬剤 A は、血小板凝集を阻害する活性代謝物になるには CYP450 酵素によって代謝されなければならない。

活性代謝物(39 対訳)	
Compound A is an active metabolite of Drug A.	化合物 A は薬剤 A の活性代謝物である。

代謝に関与している(2 対訳)	
One of the primary metabolizing enzymes for Drug A is CYP1A1, and CYP1A2 is also involved in the metabolism of Drug A.	薬剤 A の主代謝酵素の 1 つが CYP1A1 で、CYP1A2 も薬剤 A の代謝に関与している。

代謝に関与している→代謝 関与 (39 対訳)	
CYP2D6 was predicted as the major oxidative enzyme involved in the human hepatic metabolism of Drug A.	CYP2D6がヒト肝臓における薬剤Aの代謝に関与する主な酸化酵素と予測された。
Drug A has been shown to be a selective adenosine A2A receptor antagonist since it exhibited a high binding affinity for the adenosine A2A receptor, did not affect other neurotransmitter receptors, transporters, or MAO or COMT involved in the metabolism of dopamine, and inhibited an adenosine A2A receptor agonist-induced intracellular cAMP accumulation.	薬剤Aは、アデノシン A2A 受容体に対して高い結合親和性を示したこと、他の神経伝達物質受容体やトランスポーターあるいはドパミンの代謝に関与する MAO 又は COMT に影響を及ぼさなかったこと、アデノシン A2A 受容体刺激薬により誘発される cAMP の細胞内蓄積を阻害したことから、選択的なアデノシン A2A 受容体拮抗薬であることが示されている。
Human hepatocytes and Drug A (1 μmol/L) were incubated in the presence or absence of inhibitors of CYP isozymes at 37° C for 2 hours to investigate CYP isozymes involved in the metabolism of Drug A.	ヒト肝細胞と薬剤A(1μmol/L)を、CYP 分子種の阻害薬の存在下又は非存在下にて、37°Cで2時間インキュベートし、薬剤Aの代謝に関与する CYP 分子種を検討した。

寄与率 (4 対訳)	
The relative contribution of Metabolite A to the tubular secretion was unknown.	尿細管分泌に対する代謝物Aの寄与率は不明である。

CYP 分子種 (29 対訳)	
In the in vitro CYP induction study, the effects of Drug A on human hepatic CYP isoforms activity were investigated in fresh human primary hepatocytes.	in vitro CYP 誘導試験では、ヒト肝 CYP 分子種の活性に対する薬剤Aの影響を新鮮ヒト初代培養肝細胞で検討した。

インキュベート (65 対訳)	
After addition of the various components, platelet-rich plasma was incubated at 37 deg C for 1 minute, before stimulation of platelet aggregation with a maximal dose of Compound A.	これらの各種成分の添加後、多血小板血漿を 37°C で 1 分間インキュベートし、その後、最大用量の化合物Aによる血小板凝集の刺激を行った。
Aliquots of tissue suspensions were incubated with the BCA reagent for 30 minutes.	組織懸濁液の一定分量を BCA 試薬と 30 分間インキュベートした。
Arachidonic acid was then added to the enzyme-drug mixture and incubated further to allow time for the conversion of arachidonic acid to prostaglandin H2.	次に、この酵素と薬剤の混合物にアラキドン酸を加え、アラキドン酸がプロスタグランジン H2 に変換されるまでさらにインキュベートした。

減少率 (13 対訳)	
-------------	--

By the end of the 12-month treatment period, median decreases in HBV DNA from baseline were 70% in the Drug A group and 60% in the placebo group.	この12カ月間の投与期間の終了時まで、ベースラインからのHBV DNA 減少率 の中央値は薬剤A群で70%、プラセボ群で60%であった。
Drug A 100 mg twice daily was shown to be statistically significantly superior to placebo as measured by a percent reduction in number of colorectal polyps and in polyp burden, which is the sum of polyp diameters.	結腸直腸ポリープ数の 減少率 及びポリープ量(ポリープ直径の総和)の 減少率 を指標としたとき、薬剤A 100mgの1日2回投与はプラセボよりも統計学的に有意に優れていることが示された《 優越性 》。
In the control group, peripheral-blood CD19+ B-cell counts also decreased, but the rate and magnitude of the decrease were less than in the rituximab group.	対照群では、末梢血CD19陽性B細胞数も減少したが、その 減少率 及び 減少幅 はリツキシマブ群よりも小さかった。

関与が認められた→ 関与していた (8対訳)	
A nephropathy consisting of renal tubular degeneration, cytoplasmic vacuolization of cortical tubular epithelial cells, and tubular necrosis was observed in all species and contributed to the mortality observed in these studies.	腎尿細管変性、皮質尿細管上皮細胞の細胞質空胞化、尿細管壊死からなる腎症がすべての動物種で認められ、これらの試験で観察された死亡に 関与していた 。
Ten amino acid residues of the VEGF molecule were involved in the binding to the Fab fragment of Drug A.	VEGF分子のうち10アミノ酸残基が薬剤AのFabフラグメントとの結合に 関与していた 。

和文原稿(ロズリートレク・インタビューフォーム 38)

(5)その他の**組織への移行性**

該当資料なし

<参考:ラット>30)

雄の白色ラット(Sprague-Dawley)及び**有色ラット**(Long Evans)に14Cエヌトレクチニブを20mg/kgの用量で**単回経口投与**したときの**組織分布**を、**定量的全身オートラジオグラフィ**を用いて**投与後168時間まで**評価した。白色ラットに**単回経口投与**後の放射能は投与後1時間より体内に**広範囲に分布し**、評価したほとんどの組織の放射能は投与後3~8時間で**最高濃度に達した**。尿や胆汁を除き、Cmaxが高かった組織は、肝臓、肺、副腎、腎臓、腎皮質及び甲状腺であった。一方、Cmaxが低かった組織は、骨、精巣、眼球、精囊及び精巣上体であった。放射能は**緩徐に低下し**、評価した組織の半数程度で、投与後72時間まで放射能が確認された。**中枢神経系**においては、脈絡叢及び下垂体以外の組織にはほとんど**放射能が認められなかった**が、これは本試験の**検出下限**(179ng eq/g(0.32 μmol/L))が高いためと考えられた。

有色ラットに単回経口投与後の放射能の組織分布は白色ラットと同様であったが、メラニン含有部位、特にブドウ膜で白色ラットより高く、**消失の遅い放射能の推移**が確認された。

(6)血漿蛋白結合率

エヌトレクチニブ及び主活性代謝物 M5 のヒト血漿中における in vitro 蛋白結合率はいずれも 99%以上であった (31)。

組織への移行性→組織 移行性(5 対訳)	
The distribution of Drug A in the non-lung respiratory system tissues was considered comparable to that in the lungs.	肺以外の呼吸器系組織への薬剤 A の移行性は肺への移行性と同等と考えられた。
有色ラット(12 対訳)	
Drug A and its metabolites displayed no special affinity to melanin-containing tissue of the pigmented rat.	薬剤 A 及びその代謝物が有色ラットのメラニン含有組織に対して特別な親和性を示すことはなかった。
Immunohistochemistry and confocal microscopy were used to identify connexins in the retinas of pigmented rats.	免疫組織化学検査及び共焦点顕微鏡検査により、有色ラットの網膜におけるコネクシンを特定した。
単回経口投与(163 対訳)	
Following a single oral administration of [14C]-Drug A 3 mg/kg to lactating rats, concentrations of radioactivity in plasma and milk were determined.	授乳中のラットに[14C]標識薬剤 A 3mg/kg を単回経口投与したときの血漿中及び乳汁中の放射能濃度を測定した。
Radioactivity concentrations following a single oral dose of [14C]-Drug A 3 mg/kg in male pigmented rats were similar to the above results, and Drug A had no affinity for melanin.	雄の有色ラットに[14C]標識薬剤 A 3mg/kg を単回経口投与したときの放射能濃度は上記結果と類似しており、薬剤 A はメラニン親和性を示さなかった。
組織分布(26 対訳)	
A number of ex vivo and in vivo pharmacology studies were conducted to investigate the delivery, tissue distribution, gene regulation, and efficacy of Drug A.	薬剤 A の送達、組織分布、遺伝子制御、有効性を検討するため、多数の ex vivo 薬理試験及び in vivo 薬理試験が行われた。
According to Company A, tissue distribution of Drug A was not investigated for the following reasons: ...	会社 A によると、薬剤 A の組織分布は以下の理由で検討しなかった。
定量的全身オートラジオグラフィ(5 対訳)	
The tissue distribution of Drug A was studied in rats by quantitative whole body autoradiography and by liquid scintillation counting in rats and monkeys.	薬剤 A の組織中分布は、ラットでは定量的全身オートラジオグラフィ法によって、ラット及びサルでは液体シンチレーション法によって検討した。
投与後 168 時間まで→投与 時間後まで(67 対訳)	
Bile was collected up to 8 hours after oral administration and administered to the duodenum of	胆汁を経口投与から 8 時間後まで採取し、別のラットの十二指腸内に投与した。

other rats.	
-------------	--

広範囲に分布し→ 広範囲 分布 (1 対訳)	
Drug A has extensive extravascular distribution.	薬剤 A は広範囲の血管外分布を示す。

広範囲に分布し→ 広く 分布 (21 対訳)	
ABC antigen is broadly distributed in a variety of normal and neoplastic tissues.	ABC 抗原は様々な正常組織及び腫瘍組織に 広く分布 している。
Drug A was widely distributed in tissues of rats and dogs, with relatively high concentrations found in the blood, bone marrow, and highly perfused organs.	薬剤 A はラット及びイヌの組織に 広く分布 し、比較的高い濃度が血液、骨髄、血流量の多い器官で認められた。
In conclusion, Drug A exhibits long blood, plasma, and tissue half-lives after intravenous administration and distributes widely to tissues in rats.	結論として、薬剤 A は、静脈内投与後、血液中、血漿中、組織中で長い半減期を示し、ラットの組織に 広く分布 する。

最高濃度に達した (2 対訳)	
In the fur, the maximum concentration was reached at 24 hours, but the radioactivity level decreased to approximately 50% by 96 hours post-dose.	被毛では、24 時間後に 最高濃度 に達したが、放射能濃度は投与 96 時間後までに約 50%に低下した。

最高濃度に達した→ 最高濃度 達し (11 対訳)	
The mean maximum concentration (C _{max}) at a reasonably well-tolerated dose (50 mg orally twice daily) was 200 ng/mL and was reached within 1 to 2 hours after administration.	十分に忍容性のある 用量 (50mg の 1 日 2 回経口投与)における平均 最高濃度 (C _{max})は 200ng/mL で、投与後 1~2 時間以内に 到達 した。
Following a single oral dose of 20 mg/kg of ¹⁴ C-labeled Drug A to male rats, the maximum radioactivity levels were reached at 0.5 to 1 hours after dosing in all tissues except for the small intestine, cecum, and fur and then decreased to ≤ 5.0% of the maximum level at 96 hours in all tissues except for the fur.	雄ラットに ¹⁴ C 標識薬剤 A 20mg/kg を単回経口投与したとき、小腸、盲腸、被毛を除くすべての組織において投与 0.5~1 時間後に放射能の 最高濃度 に達し、96 時間後に被毛を除くすべての組織において 最高濃度 の 5.0%以下に低下した。

緩徐に低下 (5 対訳)	
After the seventh dose, ³³ P-Drug A-associated radioactivity in tissues declined slowly over time.	7 回目の投与後、 ³³ P-薬剤 A に関連する組織中放射能は時間経過とともに 緩徐に低下 した。
Blood radioactivity levels peaked at 100 ng eq./mL at 12 hours after administration of ¹⁴ C-Drug A to lactating rats and then declined slowly.	血液中放射能濃度は、授乳中のラットに対する ¹⁴ C 標識薬剤 A の投与 12 時間後に 100ng eq./mL のピークを示し、その後、 緩徐に低下 した。

中枢神経系 (105 対訳)	
A psychotropic drug acts primarily on the central nervous system, where it produces temporary changes affecting the mind, emotions, and behavior.	向精神薬は主に 中枢神経系 に作用し、そこで気分、感情、行動に影響をもたらす一時的な変化を引き起こす。

放射能が認められなかった→放射能 検出され (10 対訳)	
Radioactivity was not detected in the brain at any time point.	脳ではいずれの時点にも 放射能は検出され なかった。
Tissue radioactivity levels decreased over time, and radioactivity was not detected in the majority of tissues at 90 hours post-dose.	組織中放射線濃度は経時的に低下し、投与 90 時間後に 放射能は大部分の組織で検出され なかった。

検出下限 (1 対訳)	
At 168 hours post-dose, the radioactivity in most tissues was below the lower limit of detection, except for the colon wall, kidney cortex, kidney medulla, kidney pelvis, and liver.	投与 168 時間後、結腸壁、腎皮質、腎髄質、腎盂、肝臓を除くほとんどの組織における放射能は 検出下限値よりも低 かった。

検出下限→検出限界 (11 対訳)	
... using a newly developed, highly sensitive assay with a limit of detection of 100 pM.	検出限界 が 100pM の新たに開発された高感度検査法を用いて、～。
Among animals treated with Drug A 10 mg/kg, the highest dose given, viral load fell below the limit of detection following Day 14.	最高用量の薬剤 A 10mg/kg 投与された動物では、ウイルス量が 14 日目以降に 検出限界未 満にまで減少した。

消失の遅い放射能の推移→放射能 消失 (10 対訳)	
By 24 hours after implantation, most of the radioactivity had cleared from the graft.	移植から 24 時間後までに、 放射能のほとんど が移植組織から 消失 していた。
Radioactivity in most tissues was eliminated in parallel with plasma radioactivity.	ほとんどの組織の 放射能 は血漿中の 放射能 と並行して 消失 した。

主活性代謝物→主要 活性代謝物 (6 対訳)	
Compound A is a major active metabolite generated after oral administration of Drug A.	化合物 A は薬剤 A の経口投与後に生成される 主要な活性代謝物 である。

蛋白結合率 (6 対訳)	
Drug A was 97.0% to 98.0% bound to serum proteins in the animals studied and 99.0% in human serum.	薬剤 A の血清 蛋白結合率 は検討対象の動物で 97.0～98.0%、ヒト血清で 99.0%であった。

以上 (1207 対訳)	
"Partial Response (PR)" (50% or greater decrease in total lesion area)	「部分奏効 (PR)」(病変の総面積が 50% 以上 縮小した場合)
2-category analysis: improvement (negative score change); or no improvement (difference of scores is 0 or more).	2 カテゴリー解析: 改善 (スコア変化がマイナス) 又は改善なし (スコア差が 0 以上)。
A 50% or higher reduction in the overall score is generally used as a sign of treatment response.	一般に、総スコアが 50% 以上 減少することが治療効果の目安とされる。

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、5 時間での CSF 中の濃度は 0.985 ± 0.190nmol/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 A _{2A} 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 A _{2A} 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	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

hours of initiation of dosing.	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 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。

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、本剤の胎・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、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。
----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	-----------------------------------------------------

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	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。

other body membranes.	
-----------------------	--

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 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。

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 t _{max} values of radioactivity in blood and milk were 2.0 and 1.0 hours, respectively, the C _{max} values were 400 and	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、

5000 ng eq./mL, respectively, and the AUC _{0-t} values were 4000 and 30,000 ng eq.·h/mL, respectively.	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 肝ミ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 (C _{max}) of Drug A was approximately 10 μM and occurred at 1.5 hours (time to maximum concentration [T _{max}]).	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 (C _{max})は約10μMで、1.5時間に到達した[最高濃度到達時間 (T _{max})]。
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	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

measurement time points) obtained from 6 studies: a foreign phase I study, foreign phase II studies, and a foreign phase III study.	《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	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。

be paid to the general condition of the patient during the treatment.”	
------------------------------------------------------------------------	--

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 。