

表へー21 P450 誘導剤を投与したラット肝ミクロゾームによる A771726 の代謝活性

誘導剤	誘導を受ける P450 分子種	基質残存率* (%)
無処置	—	100
メチルコランスレン	CYP1A	100
β-ナフトフラボン	CYP1A	81.3
フェノバルビタール	CYP2B	84.0
イソニアジド	CYP2E	98.7
デキサメタゾン	CYP3A	49.2
パーフルオロデカン酸	CYP4A	92.1
クロフィブラート	CYP4A	93.1

*: ¹⁴C-A771726 (100 μmol/L)と肝ミクロゾームを 3 時間インキュベートしたときの A771726 残存率を示す。

表へー22 フェノバルビタールで誘導をかけたラット肝 S9 分画による A771726 以降の代謝に対する P450 阻害剤の影響

阻害剤	阻害を受ける P450 分子種	A771726 残存率* (%)
無添加	—	56.1
フラフィリン	CYP1A2	88.1
クロラムフェニコール	CYP2B	83.0
スルファフェナゾール	CYP2C	91.9
キニジン	CYP2D6	86.1
トロレアンドマイシン	CYP3A	98.6

*: ¹⁴C-レフルノミド (100 μmol/L)と肝 S9 を 5 時間インキュベートしたときの A771726 残存率を示す (なお、いずれの群においてもレフルノミドは速やかに A771726 に変換し、レフルノミドの残存率は ≤7.4%とわずかであった)。

8) 肝薬物代謝酵素系への影響

① *In vitro* (添付資料へー40~42)

レフルノミド及びその主代謝経路で生成する三つの代謝物 (A771726、A813226及び TFMA oxanilic acid) について、ヒト肝ミクロゾームとマーカー基質 (エトキシレゾルフィン: CYP1A2、ブフラロール: CYP2D6、テストステロン: CYP3A4及びトルブタミド: CYP2C9) を用いてP450アイソザイムに対する阻害効果を検討した (表へー23)。CYP1A2 及びCYP3A4に対し、レフルノミドが最も強い阻害を示した。しかしながら、レフルノミドは強い初回通過代謝を受けるため、臨床的用法においてはほとんど血漿中に認められない。したがって、相互作用が起り得るとすれば、肝又は消化管壁での初回通過の間において両薬物が共存する場合のみにすぎないと考えられる。一方、循環血中の主要成分であるA771726はCYP2C9 (トルブタミド4-水酸化酵素活性) を阻害することが示された (IC₅₀: 17.7 μmol/L)。臨床試験において維持量として25 mg/日を投与された時の定常状態におけるA771726血漿中濃度 (C₂₄(ss)) は、平均63.0 μg/mL (233 μmol/L) であったが (概要トー100頁)、非結合型薬物のみが酵素と相互作用し得ると考えられることから、この値を基にRA患者での非結合型分率0.80% (概要へー18頁) を用いてA771726の遊離濃度を計算したところ約1.9 μmol/Lであった。この値は上記のIC₅₀よりも低い、RA患者においてある程度CYP2C9の阻害が起こる可能性が考えられた。

そこで、更にCYP2C9基質の代謝に対するA771726の阻害の程度について、レフルノミドと併用される可能性のある非ステロイド性抗炎症剤（NSAID）であるジクロフェナクを用いて*in vitro*の系で検討を加えた。すなわち、ジクロフェナク（10 $\mu\text{mol/L}$ ）をA771726（0.001~1000 $\mu\text{mol/L}$: 0.00027~270 $\mu\text{g/mL}$ ）共存下でヒト肝ミクロゾームとインキュベートし、4'-水酸化ジクロフェナクの生成を測定した結果、A771726はこの反応を阻害したが、その IC_{50} は63.7 $\mu\text{mol/L}$ であり、上述のA771726遊離血漿中濃度よりも高かったことから、臨床的に重大な相互作用を示す可能性は少ないものと推定される。また、この阻害の形式は非競合型と考えられた（ K_i : 46 $\mu\text{mol/L}$ ）。

表へー23 ヒト肝ミクロゾームの P450 アイソザイムに対するレフルノミド及び代謝物の IC_{50} 値 ($\mu\text{mol/L}$) (平均 $\pm$ S.D., $n=3$)

添加薬物	P450 アイソザイム			
	CYP1A2	CYP2D6	CYP3A4	CYP2C9
レフルノミド	2.2 $\pm$ 1.8	>1000	51 $\pm$ 39	210 $\pm$ 121
A771726	>500	>1000	阻害せず	17.7 $\pm$ 7.1
A813226	阻害せず	>1000	81.9 $\pm$ 133	阻害せず
TFMA oxanilic acid	阻害せず	>1000	阻害せず	阻害せず

更に、ヒト肝サイトゾルを用いた*in vitro*試験系において、5-フルオロウラシル（5-FU）代謝の律速酵素であるDihydropyrimidine dehydrogenase（DPD）活性に対するレフルノミド、A771726及びTFMA oxanilic acidの影響を検討したところ、400 $\mu\text{mol/L}$ 添加時においても活性変化は認められず、レフルノミドの臨床使用時に5-FUとの薬物相互作用を生じる可能性は極めて小さいと考えられた（表へー24）。

表へー24 ヒト肝サイトゾルの Dihydropyrimidine dehydrogenase 活性に対するレフルノミド及び代謝物の影響 (平均 $\pm$ S.D., $n=3$)

添加薬物	濃度 ($\mu\text{mol/L}$)	初速度* (nmol/mg/min)
無添加	—	0.98 $\pm$ 0.07
BVU (陽性対照)	2	0.12 $\pm$ 0.02
レフルノミド	400	0.92 $\pm$ 0.07
A771726	400	0.90 $\pm$ 0.07
TFMA oxanilic acid	400	0.92 $\pm$ 0.01

*: ^{14}C -5-FU (10 $\mu\text{mol/L}$)と肝サイトゾルをインキュベートしたときの 5-FU 減少初速度を示す。

② *In vivo* (添付資料へー43,44)

ウィスター系雌性ラットにレフルノミドを1、3及び10 mg/kg/日、1週間反復経口投与したときの肝薬物代謝酵素活性を測定した（表へー25）。その結果、7-エトキシマリニンO-脱エチル化酵素活性の用量依存的な上昇が見られたが（1、3及び10 mg/kg投与群で無処置群のそれぞれ2.89、9.91及び16.66倍）、1週間の休薬によりほぼ無処置群のレベルに回復した。また、3及び10 mg/kg投与群でグルクロン酸抱合酵素（UDP-glucuronosyl transferase）活性の上昇が認められたが（それぞれ無処置群の2.21及び4.45

倍)、1 週間の休薬により回復傾向が認められた。

なお、上記試験で誘導されたP450分子種はCYP1Aであることが確認された。

表へー25 雌ラットにレフルノミドあるいはフェノバルビタールを7日間反復経口投与したときの肝薬物代謝酵素系に対する影響 (平均 ± S.D., n=5)

– 最終投与後24時間 –

測定項目	無処置	投与化合物			
		レフルノミド			フェノバルビタール
		1 mg/kg/日	3 mg/kg/日	10 mg/kg/日	80 mg/kg/日
肝重量 (g/100g 体重)	3.81 ± 0.17 (1.00)	3.70 ± 0.25 (0.97)	3.92 ± 0.24 (1.03)	4.41 ± 0.35 (1.16) **	4.68 ± 0.36 (1.23) **
ミクロゾーム蛋白量 (mg/g 肝)	32.7 ± 1.1 (1.00)	29.8 ± 1.9 (0.91) *	30.6 ± 2.6 (0.93)	31.8 ± 0.9 (0.97)	35.5 ± 1.9 (1.08) *
チトクローム P-450 (nmol/mg 蛋白)	0.445 ± 0.044 (1.00)	0.459 ± 0.041 (1.03)	0.488 ± 0.015 (1.10)	0.555 ± 0.023 (1.25) **	0.730 ± 0.062 (1.64) **
チトクローム b ₅ (nmol/mg 蛋白)	0.402 ± 0.023 (1.00)	0.422 ± 0.049 (1.05)	0.495 ± 0.034 (1.23) **	0.494 ± 0.044 (1.23) **	0.506 ± 0.038 (1.26) **
アミノピリン ^{a)} (nmol/分/mg 蛋白)	2.58 ± 0.37 (1.00)	2.40 ± 0.34 (0.93)	2.63 ± 0.27 (1.02)	2.43 ± 0.30 (0.94)	6.08 ± 0.83 (2.36) **
アニリン ^{b)} (nmol/分/mg 蛋白)	0.363 ± 0.021 (1.00)	0.378 ± 0.049 (1.04)	0.370 ± 0.048 (1.02)	0.331 ± 0.032 (0.91)	0.487 ± 0.054 (1.34) **
7-エトキシマリン ^{c)} (nmol/分/mg 蛋白)	0.31 ± 0.01 (1.00)	0.90 ± 0.13 (2.89)	3.09 ± 0.52 (9.91) **	5.19 ± 0.53 (16.66) **	1.22 ± 0.25 (3.92) **
UDPGT ^{d)} (nmol/分/mg 蛋白)	0.88 ± 0.07 (1.00)	1.02 ± 0.18 (1.16)	1.95 ± 0.39 (2.21) **	3.92 ± 0.23 (4.45) **	1.49 ± 0.23 (1.69) **

– 最終投与後168時間 (回復試験) –

肝重量 (g/100g 体重)	3.82 ± 0.11 (1.00)	3.82 ± 0.24 (1.00)	3.89 ± 0.27 (1.02)	3.83 ± 0.28 (1.00)	3.99 ± 0.16 (1.04) *
チトクローム P-450 (nmol/mg 蛋白)	0.468 ± 0.042 (1.00)	0.411 ± 0.031 (0.88)	0.404 ± 0.062 (0.86)	0.447 ± 0.108 (0.96)	0.423 ± 0.030 (0.90) *
チトクローム b ₅ (nmol/mg 蛋白)	0.430 ± 0.036 (1.00)	0.397 ± 0.053 (0.92)	0.404 ± 0.075 (0.94)	0.446 ± 0.098 (1.04)	0.489 ± 0.029 (1.14) *
7-エトキシマリン ^{c)} (nmol/分/mg 蛋白)	0.34 ± 0.03 (1.00)	0.30 ± 0.06 (0.87)	0.32 ± 0.06 (0.93)	0.37 ± 0.06 (1.09)	0.39 ± 0.07 (1.15)
UDPGT ^{d)} (nmol/分/mg 蛋白)	0.73 ± 0.14 (1.00)	0.81 ± 0.09 (1.12)	1.09 ± 0.16 (1.50)	1.90 ± 0.38 (2.61) **	0.92 ± 0.10 (1.27) *

括弧内の数字は無処置群との比較を示す。

a): アミノピリン N-脱メチル化酵素活性, b): アニリン水酸化酵素活性, c): 7-エトキシマリン O-脱エチル化酵素活性, d): ウリジンホスホグルクロン酸トランスフェラーゼ活性

*: p<0.05, **: p<0.01 (無処置群との比較, レフルノミド投与群: Dunnett の多重比較, フェノバルビタール投与群: Student-t 検定)

【まとめ】

レフルノミドは経口投与後腸管壁及び肝による初回通過効果を受けて速やかに活性代謝物A771726に変換される。動物及びヒトに共通した主代謝経路は、このA771726への変換及びそれに続くA771726からTFMA oxanilic acidが生成する反応である。

血漿並びに尿中主要代謝物は、動物及びヒトに共通してそれぞれA771726及びTFMA oxanilic acidであった。血漿中においては副代謝経路の中間で生じる代謝物4-TFMAが微量（ng/mL単位）検出されたが、その濃度はA771726（ $\mu\text{g/mL}$ 単位）に比べて極めて低いものであった。また、ヒトの尿中にはTFMA oxanilic acidの他、*Methyl*-hydroxy HWA486 glucuronide及び*Methyl*-hydroxy A771726 glucuronideが測定された。ラットにおける肝臓及び腎臓中並びにラット及びイヌにおける胆汁中の主要成分はA771726であった。

ラット及びヒト肝組織標本及びヒトP450分子種の遺伝子発現系を用いた*in vitro*試験系において、レフルノミド及びA771726の代謝にCYP3Aが主要に関与することが示されたが、1) *in vivo*においてレフルノミドは初回通過効果を受けて速やかに活性代謝物A771726に変換されること、2) レフルノミド及びA771726ともに、複数のP450分子種がその代謝活性を有すること及び3) A771726は代謝のみならず直接胆汁中へ排泄されて消失することから、本薬の薬物動態が臨床的に薬物相互作用の影響を受ける可能性は少ないものと推察される。また、A771726がCYP2C9による代謝反応を阻害することが示されたが、その IC_{50} 値は*in vivo*におけるヒト血漿中のA771726遊離濃度に比べて高く、臨床的に重大な相互作用を示す可能性は少ないものと推定される。更に、レフルノミド、A771726及びTFMA oxanilic acidは5-フルオロウラシル（5-FU）代謝の律速酵素であるDihydropyrimidine dehydrogenase活性に対して影響を与えなかったことから、レフルノミドの臨床使用時に5-FUとの薬物相互作用を生じる可能性は極めて小さいと考えられた。

また、ラットに1週間反復経口投与したとき、7-エトキシマリリン O-脱エチル化酵素活性及びグルクロン酸抱合酵素活性の上昇が見られたが1週間の休薬により回復又は回復傾向が認められた。誘導されたP450の分子種はCYP1Aであった。

(5) 排泄

1) 尿、糞及び呼気中排泄（添付資料へー22, 参へー5）

^{14}C -レフルノミドをCrI:CFW（SW）BR系雄性マウス、雌雄のSD系ラット及び雄ビーグル犬に経口又は静脈内投与した場合の尿及び糞中への排泄を表へー26に示す。マウスでは糞中排泄割合が高く、ラットでは雌雄共に尿中排泄割合が糞中排泄割合よりもやや高く、イヌでは糞中排泄割合の方が尿中排泄割合よりもやや高い傾向にあった。また、ラットにおいて放射能の呼気中排泄は見られなかった（投与量の0.1%以下）。

表へー26 ^{14}C -レフルノミドを雄性マウス、雌雄ラット及び雄イヌに経口又は静脈内投与時の尿及び糞中排泄（平均又は平均 $\pm$ S.D.）

動物	投与経路	投与量 (mg/kg)	採取期間 (日)	(%投与量)				
				尿	糞	ケージ洗液	屍体	回収率
雄マウス (n=5)	経口	3	7	30.5 $\pm$ 2.7	72.2 $\pm$ 4.8	—	—	102.7 $\pm$ 7.3
	静脈内	3	7	23.8 $\pm$ 3.4	76.6 $\pm$ 4.3	—	—	100.4 $\pm$ 2.6
雄ラット (n=3)	経口	16	4	64.0 $\pm$ 1.2	35.5 $\pm$ 5.6	1.1 $\pm$ 0.7	1.5 $\pm$ 1.0	102.1 $\pm$ 4.3
	静脈内	3	4	51.5 $\pm$ 2.1	40.0 $\pm$ 5.3	2.3 $\pm$ 3.2	2.7 $\pm$ 0.7	96.4 $\pm$ 0.7
雌ラット (n=3)	経口	16	4	66.2 $\pm$ 6.9	27.5 $\pm$ 7.5	1.9 $\pm$ 1.4	1.8 $\pm$ 0.9	97.4 $\pm$ 2.1
	静脈内	3	4	64.3 $\pm$ 9.6	28.3 $\pm$ 9.3	0.6 $\pm$ 0.3	4.4 $\pm$ 1.2	97.5 $\pm$ 1.8
雄イヌ (n=2)	経口	16	7	43.0	51.1	4.1	—	98.3
	静脈内	3	7	28.6	57.1	0.5	—	86.1

—: 測定せず

2) 胆汁中排泄及び腸肝循環（添付資料へー22）

胆管カニューレを施した雄性のSD系ラットに ^{14}C -レフルノミド（16 mg/kg）を経口投与したとき、投与後24又は28時間までに投与量の6.8%の放射能が胆汁中に排泄された。

更に、このときの胆汁を、胆管カニューレを施した別の雄ラットの十二指腸に注入したとき、注入後24時間までに胆汁中に注入放射エネルギーの14.7%が排泄され、消化管から再吸収を受けることが確認された。

また、胆管カニューレを施したビーグル犬に ^{14}C -レフルノミド（3 mg/kg）を静脈内投与した時にも胆汁中への放射能の排泄が認められた(胆汁の採取は間欠的に実施したが、投与30時間後までに投与量の約38%を回収)。

3) 乳汁への移行（添付資料へー45）

授乳期のSD系ラット母動物に ^{14}C -レフルノミド（16 mg/kg）を経口投与したとき、乳汁中放射能濃度は投与後5時間で最高値に達した後、血液中濃度とほぼ平行して半減期4.4時間で消失した（表へー27）。乳汁中放射能濃度のAUCは血液中濃度の約9倍であった。

表へー27 授乳期のラット母動物に¹⁴C-レフルノミド (16 mg/kg) を経口投与したときの血液中及び乳汁中放射能の薬物動態学的パラメータ (平均*又は平均 ± S.D., n=5)

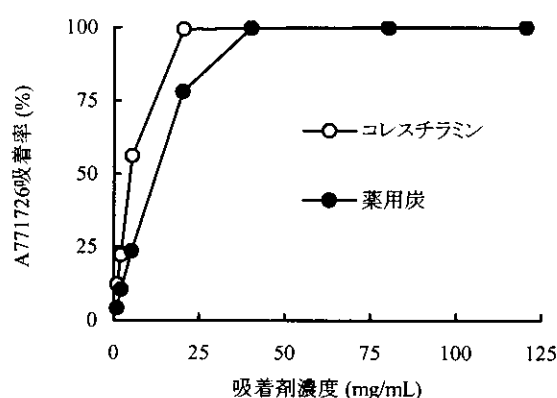
パラメータ	血液	乳汁
C _{max} (μg eq./g)	26.3 ± 4.5	252.9 ± 95.3
T _{max} (h)	3	5
t _{1/2} (h)	6.4	4.4
C _{24h} (μg eq./g)	2.3 ± 2.2	10.8 ± 5.7
AUC _{0-∞} (μg eq.·h/g)	303.5	2704.2

*: 各時点別の動物から得られた測定値の平均値を用いてパラメータを算出した。

4) *In vitro*におけるコレスチラミン及び薬用炭へのA771726の吸着 (参へー8)

動物に¹⁴C-レフルノミドを経口投与したとき、胆汁中に排泄された放射能が消化管から再吸収を受けること (概要へー29頁) 及び胆汁中放射能の主要成分がA771726であること (概要へー23頁) が明らかとなった。そこで、吸着剤によるA771726の体外排泄促進の可能性を検討する目的で、*in vitro*におけるコレスチラミン及び薬用炭へのA771726の吸着を比較した。

¹⁴C-A771726水溶液 (10 mg/mL) に吸着剤 (1~120 mg/mL) を加えてインキュベートしたとき、コレスチラミン及び薬用炭はそれぞれ20.4及び 40.1 mg/mLの添加濃度で99%以上のA771726を吸着し、25 mg/mL以下ではコレスチラミンの方が吸着能が強かった (図へー11)。この結果から、これらの吸着剤を服用することによりA771726の血漿中濃度の低下が促進される可能性が示唆された。



図へー11 *In vitro*におけるコレスチラミン及び薬用炭へのA771726の吸着

¹⁴C-A771726水溶液 (10 mg/mL) に吸着剤 (1~120 mg/mL) を加え 37°C, 60 分インキュベートした。

【まとめ】

¹⁴C-レフルノミドを経口又は静脈内投与したとき、放射能は尿及び糞中に排泄されたが、主要経路の排泄率はマウスでは糞中に72.2~76.6%、ラットでは尿中に51.5~66.2%、イヌでは糞中に51.1~57.1%であった。マウスでは投与後7日までに、また、ラットでは投与後4日までに投与量の93%以上が体外へ排泄された。ラットにおいて放射能の呼気中排泄は見られなかった。

ラットに¹⁴C-レフルノミドを経口投与後24又は28時間までの放射能の胆汁中排泄率は6.8%であった。また、イヌにおいても胆汁中排泄が確認された。ラットを用いた試験から、胆汁中に排泄された放射能が消化管より再吸収を受けることが確認された。

授乳期のラット母動物に¹⁴C-レフルノミドを経口投与したとき、乳汁中へは血液中濃度の約9倍の放射能が移行し、血液中濃度とほぼ平行して消失することが確認された。

*In vitro*においてコレスチラミン及び薬用炭へのA771726の吸着を検討した結果、コレスチラミン及び薬用炭がA771726の体外排泄を促進させる可能性が示唆された。

【考察】

動物及びヒトにおける血漿中A771726の消失クリアランスの種差に関する考察

(1) 消失半減期・消失クリアランスの種差と蛋白結合率との関係

動物及びヒトにおける A771726 の $t_{1/2}$ は、マウス 11.1 時間、ラット 6.51 時間、ウサギ 21.1 時間、イヌ 17.0~17.2 時間、ヒト 263.1 時間と、動物とヒトとの間で大きな差が見られ、動物及びヒトにおける $t_{1/2}$ と CL の値はほぼ反比例の関係であった（表へー27）。マウス、ラット、ウサギ及びイヌにおける CL は、それぞれヒトの約 31、48、10~13 及び 14~15 倍であった。

A771726の血漿蛋白結合率はラット、イヌ、サル及びヒトのいずれにおいても98%以上を示したがヒトで最も高く、非結合型分率（fu）はラット及びイヌではヒトの約2及び3倍であった（表へー28）。

A771726はほとんど尿中に排泄されない（概要へー23頁）ことからCLを肝クリアランスとみなしたとき、その値は肝血漿流量（肝血流量：マウス、ラット、ウサギ、イヌ及びヒトでそれぞれ、4909、3528、4080、1620及び1367 mL・h⁻¹・kg⁻¹）の約3/5に相当）に比べ極めて低い。このことから、CLは血漿蛋白結合率の変動による影響を受けるものと考えられる^{5,6)}（下式）。

$$CL=(Q \cdot fu \cdot CL_{int})/(Q+fu \cdot CL_{int})$$

ここで、 $Q \gg fu \cdot CL_{int}$ のとき、 $CL \approx fu \cdot CL_{int}$ （Q: 肝血漿流量, CL_{int} : 肝固有クリアランス）となる。

したがって、この条件下ではA771726のCLはfu及び CL_{int} にほぼ比例すると考えられ、CLの種差の一部はfuの差によって説明される（ラット及びイヌではヒトの約2及び3倍）。

表へー28 動物及びヒトにおける A771726 の薬物動態学的パラメータ

パラメータ	マウス	ラット	ウサギ	イヌ	ヒト
$t_{1/2}$ (h)	11.1	6.51	21.1	17.0~17.2	263.1
CL (mL・h ⁻¹ ・kg ⁻¹) *	11.5	17.6	(3.88~4.85)	5.05~5.66	0.37
fu**	(0.0064~0.0197)	0.0126	(0.0064~0.0197)	0.0197	0.0064
体重 (kg)	0.023~0.028	0.207	2.61	11.54~18.25	81.7
CL/fu (L・h ⁻¹ ・kg ⁻¹)	(0.581~1.79)	1.40	(0.197~0.758)	0.256~0.287	0.0583
CL/fu (L・h ⁻¹)	(0.013~0.050)	0.29	(0.51~1.97)	3.0~5.2	4.8

出典: マウス; 参へー5、ラット; へー16、ウサギ; ニー25、イヌ; へー18、参へー6、ヒト; 表へー36、へー52より引用及び改編。

括弧内の数値は、他の動物種のパラメータ範囲を用いて算出した推定値を示す。

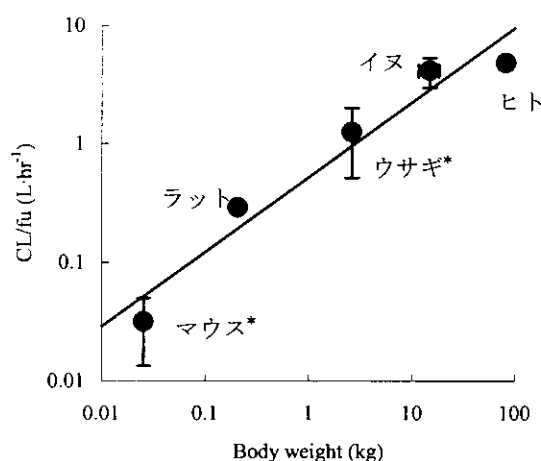
*: ウサギではレフルノミドを経口投与時のパラメータを用い、直接求まる値 CL/F にマウス、ラット及びイヌで求めた F の範囲（0.76~0.95、表へー3）を乗じて算出した。他の動物種ではレフルノミド又は A771726 を静脈内投与時のパラメータから算出した。

**：表へー10より引用。マウス及びウサギについてはラット、イヌ及びヒトで求めた fu の範囲を用いた。

(2) 消失クリアランスの種差とアロメトリーに基づく肝クリアランスの差違との関係

CL のもう一方の成分である $CL_{int} \div CL/f_u$ ($L \cdot h^{-1} \cdot kg^{-1}$) については、表へー26 に示すようにマウス、ラット、ウサギ及びイヌにおいて、それぞれヒトの約 10~31、24、3~13 及び 4~5 倍であった。そこで CL/f_u を個体あたりの値 ($L \cdot h^{-1}$) とし、体重に対して両対数でプロットすると、図へー12 のようにおおむね体重のべき乗に比例することが明らかとなった (アロメトリー)⁷⁾。このことから、 CL/f_u における種差は主にアロメトリーによるものと考えられる。

ただし、近似直線からのずれ (他の要因による変動) が見られ、マウス、ラット、ウサギ、イヌ及びヒトの CL/f_u ($L \cdot h^{-1}$) は近似直線 ($CL/f_u = 0.520 W^{0.628}$, W: 体重) から推定される値の、それぞれ約 0.3~0.9、1.5、0.5~2.1、1.2~1.6 及び 0.6 倍であった。



図へー12 動物及びヒトにおける体重と A771726 の CL/f_u との関係

*: CL/f_u 算出にあたり、ラット、イヌ、ヒトで求めた f_u の範囲 (マウス、ウサギの場合) 及びマウス、ラット、イヌで求めた F の範囲 (ウサギの場合) を用いた。

(3) 腸肝循環の関与及びクリアランスの変動の原因について

上述の CL/f_u における変動の原因は明確ではないが、その可能性について以下に考察する。

一般に肝クリアランスは胆汁中排泄クリアランスと代謝クリアランスの和で示され、腸肝循環は胆汁中排泄クリアランスを減少させる方向に影響する。

ラットにおいて、 ^{14}C -レフルノミドを投与後の個体から採取された胆汁を別の個体の十二指腸内に投与したとき、24 時間までの胆汁中放射能回収率は 14.7%であったことから、A771726 は再吸収を受けることが示された (概要へー29 頁)。

また、ヒトにコレステラミン 8g を 1 日 3 回投与することによって A771726 の消失半減期が 1/10 以下 (22.5 時間) に短縮したことから (概要トー711 頁及び添付資料トー22)、ヒトにおいても A771726 は再吸収を受け消失過程における腸肝循環の関与が大きいことが示唆される。さらに、ヒトに A771726 を経口投与したときのバイオアベイラビリティが 95.8%と高かったこと (表へー29) も考慮すると、胆汁中に排泄された A771726 が腸管から強く再吸収を受ける可能性が示唆される。

したがって、腸肝循環の程度はラットでは上述の 14.7%付近 (24 時間では排泄が完了していなかったため、実際の値は 14.7%よりも大きい可能性がある)、ヒトでは消失半減期の短縮の程度 (1/10 以下)

から 90%以上と推定される。このことから、腸肝循環の影響（胆汁中排泄クリアランスの低下）はラットに比べてヒトの方が大きい可能性が推測される。

更に、いずれの動物種においても、A771726 は尿中へほとんど排泄されず（主に TFMA oxanilic acid として排泄）、一方胆汁及び糞中排泄放射能の主成分は A771726 であることから（概要へー23 頁）、糞及び尿中排泄割合はそれぞれ上述の胆汁中排泄クリアランスと代謝クリアランスの比率をある程度反映しているものと考えられる。¹⁴C-レフルノミドを経口投与したときの糞中排泄の割合は、マウス 72.2%、ラット 27.5~35.5%、イヌ 51.1%（概要へー29 頁）及びヒト 31.2~63.5%（概要へー39 頁）と、マウスで高くラットで低い傾向を示した。

したがって、尿糞中排泄割合（すなわち胆汁中排泄クリアランスと代謝クリアランスの比率）の違いもまた CL の変動と関連している可能性は否定できないものと思われる。

表へー29 ヒトに A771726 を投与したときの薬物動態学的パラメータ（平均 ± S.D.）

パラメータ	経口投与（20 mg）*（n=16）	静脈内持続投与（10 mg）**（n=6）
体重（kg）	80.5 ± 6.8	81.7 ± 7.4
C _{max} （μg/mL）	2.6 ± 0.7	1.24 ± 0.16
T _{max} （h）	1.6 ± 1.8	2.17 ± 0.41
AUC _{0-336h} （μg・h・mL ⁻¹ ）	-	204.80 ± 28.88
AUC _{0-384h} （μg・h・mL ⁻¹ ）	430.89 ± 66.84	-
AUC _{0-∞} （μg・h・mL ⁻¹ ）	651.61 ± 188.93	335.13 ± 75.85
バイオアベイラビリティ(%)***	95.8	-

*: 経口投与データは追参へー1 より引用、改編。

**: 静脈内持続投与データは表へー36及び添付資料へー52より引用。

***: AUC_{0-∞}より算出。

3. ヒトにおける成績

ヒトにおける試験、対象及び試験方法を表へ-30 に示した。

表へ-30 ヒトにおける試験一覧表

試験項目	対象 ^{a)}	投与薬剤	投与経路	剤型	投与量 ^{b)}	資料番号
単回投与試験						
単回経口投与 食事の影響 (IRA0932-CT101)	日本人 (30)	レフルノミド	経口	カプセル(1.25、2.5 mg) ^{c)} 錠剤(10、25 mg)	1.25、2.5、5、10、20、 50、100 mg 単回	ト-26
単回経口投与 (HWA486/1026)	日本人 (24)	レフルノミド	経口	錠剤(10、20、100 mg)	10、20、60、100 mg 単回	ト-27
単回経口投与 (HWA486/1/GB/101)	外国人 (3)	¹⁴ C-レフルノミド	経口	カプセル(100 mg) ^{c)}	100 mg(1.85MBq) 単回	へ-46
単回静脈内投与 (HWA486/1024)	外国人 (6)	¹³ C-A771726 コレステラミン	静脈内	注射剤(0.5 mg/mL)	10 mg/2 時間	へ-52
単回経口投与 (HWA486/1022)	外国人 (1)	レフルノミド コレステラミン	経口	錠剤(100 mg)	100 mg 単回	へ-53
反復投与試験						
反復経口投与 (HWA486/1025)	日本人 (6)	レフルノミド コレステラミン	経口	錠剤(20 mg)	20 mg 錠 1 日 1 回 14 日間反復	ト-3
反復経口投与 (HWA486/1027)	日本人 (6)	レフルノミド	経口	錠剤(100 mg)	100 mg 錠 1 日 1 回 3 日間反復	ト-4
反復経口投与 (HWA486/6/D/111)	外国人 (12)	レフルノミド プラセボ	経口	錠剤(100 mg)	100 mg 錠 1 日 1 回 14 日間反復	参へ-9
食事の影響試験						
食事の影響 (HWA486/1/GB/103)	外国人 (11)	レフルノミド 薬用炭 ラクツロース	経口	錠剤(10 mg)	食後 20 mg 及び 絶食下 20 mg、 クロスオーバー	へ-54
薬物相互作用						
シメチジン (HWA486/1032/0001)	外国人 (14)	レフルノミド シメチジン コレステラミン	経口	錠剤(100 mg)	100 mg 錠単回 クロスオーバー	へ-55
リファンピシン (HWA486/1033/0002)	外国人 (14)	レフルノミド リファンピシン コレステラミン	経口	錠剤(100 mg)	100 mg 錠単回 クロスオーバー	へ-56
ワルファリンナトリウム (HWA486/1041)	外国人 (26)	レフルノミド ワルファリン ナトリウム コレステラミン プラセボ	経口	錠剤(20 mg、100 mg)	100 mg 錠 1 日 1 回 3 日間反復投与 その後 20 mg 錠 1 日 1 回 5 日間反復投与 クロスオーバー	へ-57
経口避妊薬 (HWA486/1/ZA/101)	外国人 (34)	レフルノミド 経口避妊薬 薬用炭	経口	錠剤(10、100 mg)	100 mg 錠 1 日 1 回 3 日間 (初期投与) 10 mg 錠×2 錠 1 日 1 回 17 日間反復 (維持投与)	へ-58
コレステラミン (HWA486/1104)	日本人 (18)	レフルノミド コレステラミン	経口	錠剤(100 mg)	100 mg 錠 1 日 1 回 3 日間反復	ト-22
コレステラミン (HWA486/GB104)	外国人 (3)	レフルノミド コレステラミン	経口	錠剤(10 mg)	10 mg 錠×2 錠 単回	ト-20
薬用炭 (HWA486/GB102)	外国人 (1)	レフルノミド 薬用炭 ラクツロース	経口	錠剤(50 mg)	50 mg 錠×2 錠 単回	ト-21

a) : 試験に登録された被験者数

b) : レフルノミドの投与量を示す。

c) : 初期検討用の硬カプセル製剤

表へー30 ヒトにおける試験一覧表（続き）

試験項目	対象 ^{a)}	治験薬	投与経路	剤型	投与量 ^{b)}	資料番号
特殊患者における試験						
尿毒症患者 (HWA486/1/B/101/NI)	外国人 (6)	レフルノミド	経口	錠剤(100 mg)	100 mg 錠単回	へ-59
肝機能障害患者 (HWA486/1039)	外国人 (20)	レフルノミド コレステラミン	経口	錠剤(100mg)	100mg 錠単回	追参ト-1
生物学的同等性試験						
生物学的同等性 (HWA486/1020)	外国人 (7)	レフルノミド コレステラミン	経口	錠剤(10 mg) 試験製剤、標準製剤 とも同一の錠剤	初期投与量として 10 mg 錠×2 錠単回 10 mg 錠単回(試験製 剤、標準製剤) クロスオーバー	参へ-10
生物学的同等性 (HWA486/1030)	外国人 (21)	レフルノミド コレステラミン	経口	錠剤(20 mg) 錠剤(10 mg)	初期投与量として 10 mg 錠×2 錠単回 10 mg 錠×2 錠 もしくは 20 mg 錠単 回 (試験製剤、標準 製剤) クロスオーバー	へ-60
生物学的同等性 (HWA486/1035)	外国人 (16)	レフルノミド コレステラミン	経口	液剤(20 mg) 錠剤(10 mg 結晶構造 I) 錠剤(10 mg 結晶構造 II)	初期投与量として 20 mg 溶液単回 10 mg 錠単回(試験製 剤、標準製剤) クロスオーバー	へ-61
生物学的同等性 (HWA486/1036)	外国人 (20)	レフルノミド コレステラミン	経口	新しい錠剤(10 mg) 従来の錠剤(10 mg)	初期投与量として 10 mg 錠×2 錠単回 10 mg 錠単回(試験製 剤、標準製剤) クロスオーバー	へ-62

a) : 試験に登録された被験者数

b) : レフルノミドの投与量を示す。

3-1. 健康成人における薬物動態

(1) 単回投与試験

1) 健康成人男子にレフルノミドを単回経口投与したときの薬物動態の検討（添付資料ト-26）[CT101]

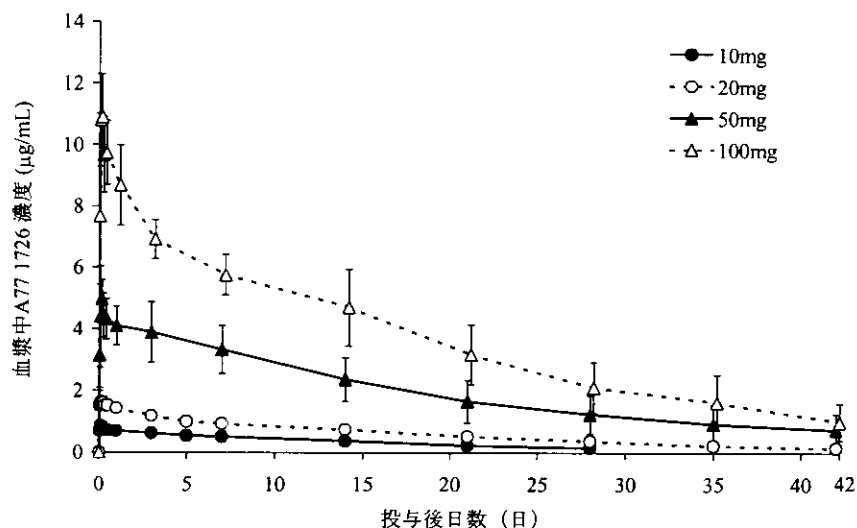
日本人健康成人男子にレフルノミドを 1.25、2.5、5、10、20、50 及び 100 mg（1.25～5 mg はカプセル剤、10～100 mg は錠剤）単回経口投与したときの薬物動態を検討した。1.25～5 mg は各投与群 2 例、10～100 mg は各投与群 6 例で実施した。50mg 投与群の 1 例（被験者番号 〇 番）は治験実施計画書（除外基準）からの逸脱例であり、すべての解析から除外したため、50mg 投与群は $n=5$ であった。血漿中未変化体及び A771726 濃度、尿中未変化体及び TFMA oxanilic acid 濃度を測定した。

血漿中 A771726 濃度推移を図へー13、 C_{max} 及び AUC の投与量による回帰直線を図へー14、薬物動態学的パラメータを表へー31、投与後 168 時間までの投与量に対する尿中 TFMA oxanilic acid の累積排泄率を表へー32 に示した。

レフルノミドは単回経口投与後、速やかに吸収され、活性代謝物 A771726 に代謝された。血漿中未変化体濃度は全ての被験者において定量限界（ $0.03\mu\text{g/mL}$ ）未満で推移した。

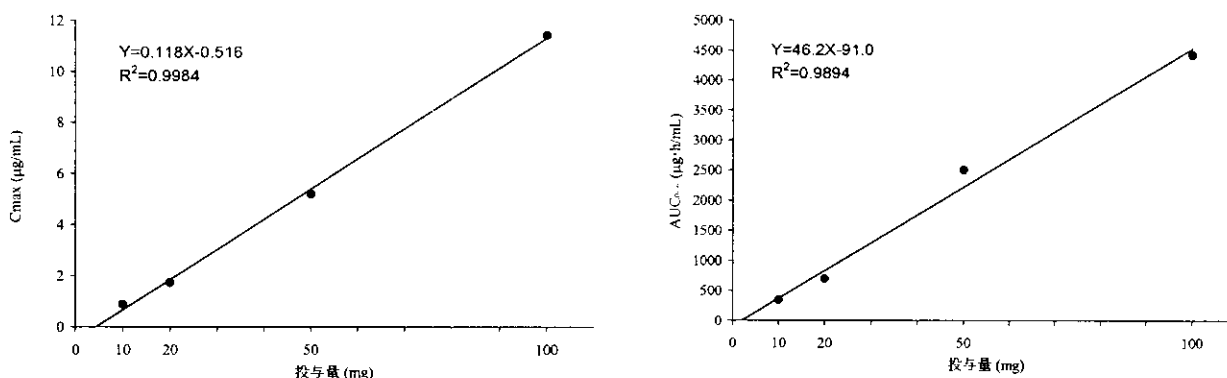
血漿中 A771726 は投与後約 2～3 時間で C_{max} に達し、二相性に低下した。 C_{max} 及び $AUC_{0-\infty}$ は投与量に依存して増加した。回帰直線の切片の有意性の検定を行った結果、 p 値は C_{max} 及び AUC でそれぞれ 0.114 及び 0.684 であり、切片項は有意でなかったことから、ほぼ原点を通過すると考えられた。このことからレフルノミドの薬物動態は投与量線形性を示すと考えられた。また、 $t_{1/2\beta}$ は 13.6～16.4 日（平均値）であった。 T_{max} 、 $t_{1/2\beta}$ 、 CL/F 、 V_{ss}/F は、投与量によらずほぼ一定の値を示した。

尿中代謝物として、TFMA oxanilic acid が定量され、投与後 168 時間までの累積排泄率は、投与量に対して 7.0～13.6%（平均値）であった。



図へー13 レフルノミド 10、20、50、100 mg を単回経口投与したときの
血漿中 A771726 濃度推移（平均 ± S.D., $n=6$ 、50mg 投与群のみ $n=5$ ）

注）レフルノミド 1.25、2.5 及び 5 mg を単回経口投与したときの血漿中 A771726 濃度推移は、血漿中 A771726 濃度が低値で推移したため、同一グラフ上に表記できないために省略した。また、1.25、2.5 及び 5mg を単回経口投与したときの薬物動態学的パラメータも、臨床用量よりも低用量であるため省略した。



図へ-14 Cmax 及び AUC の投与量による回帰直線（平均、n=6、50mg 投与群のみ n=5）

表へ-31 レフルノミド 10、20、50、100 mg を単回経口投与したときの
血漿中 A771726 の薬物動態学的パラメータ

投与量	Cmax (µg/mL)	Tmax (h)	AUC _{0-∞} (µg·h/mL)	t _{1/2β} (Day)	CL/F (mL/min)	Vss/F (L)
10 mg	0.88 ± 0.12	1.93 ± 0.69	338 ± 61	13.6 ± 2.6	0.506 ± 0.082	13.9 ± 0.5
20 mg	1.73 ± 0.22	2.13 ± 2.92	694 ± 160	14.9 ± 4.8	0.506 ± 0.140	14.6 ± 1.8
50 mg	5.19 ± 0.87	1.96 ± 0.91	2502 ± 1006	16.4 ± 5.3	0.380 ± 0.156	11.7 ± 2.1
100 mg	11.40 ± 1.30	2.56 ± 1.69	4420 ± 1362	15.2 ± 5.0	0.409 ± 0.127	11.8 ± 0.8

（平均 ± S.D., n=6、50mg 投与群のみ n=5）

表へ-32 レフルノミド 10、20、50、100 mg を単回経口投与したときの
投与後 168 時間までの投与量に対する尿中 TFMA oxanilic acid の累積排泄率

	10 mg	20 mg	50 mg	100 mg
排泄率(%)	7.0 ± 3.0	11.5 ± 3.0	8.9 ± 5.1	13.6 ± 5.5

（平均 ± S.D., n=6、50mg 投与群のみ n=5）

2) 健康成人男子にレフルノミドを単回経口投与したときの薬物動態の検討（添付資料ト-27）[1026]

錠剤の処方変更に伴い、日本人健康成人男子 24 例（各群 6 例）にレフルノミドを 10、20、60 及び 100 mg 単回経口投与したときの薬物動態を検討した。100mg 投与群の 1 例（被験者番号 番）は治験実施計画書（一般的な規定）からの逸脱例であり、薬物動態解析から除外したため、100mg 投与群は n=5 であった。血漿中未変化体、A771726 及び 4-TFMA 濃度、尿中 TFMA oxanilic acid 及び X910228 濃度を測定した。

血漿中 A771726 濃度推移を図へ-15、Cmax 及び AUC の投与量による回帰直線を図へ-16、薬物動態学的パラメータを表へ-33、投与後 168 時間までの投与量に対する尿中 TFMA oxanilic acid 及び X910228 の累積排泄率を表へ-34 に示した。

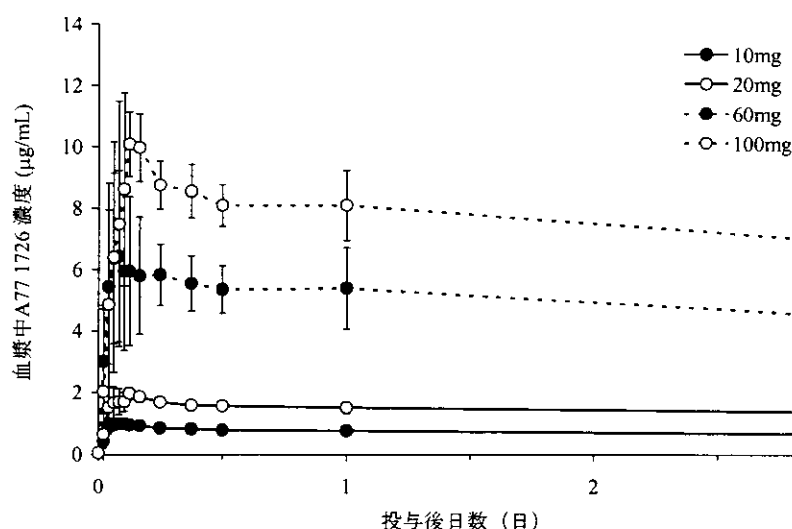
血漿中未変化体は、10 及び 20 mg 投与群のすべての被験者において定量限界（5ng/mL）未満で推移した。また、60 及び 100 mg 投与群では、それぞれ 3 例及び 2 例が定量限界未満で推移した。最も高い血漿中未変化体濃度は、60 mg 投与後の 57.60ng/mL（投与 0.5 時間後）であった。

血漿中 A771726 は、レフルノミド単回経口投与後約 2～3 時間で Cmax に達し、その後二相性にて低下した。A771726 の Cmax 及び AUC_{0-t} は、それぞれ投与量に依存して増加した。回帰直線の切片の有意性の検定を行った結果、p 値は Cmax 及び AUC でそれぞれ 0.825 及び 0.823 であり、切片項は有意でな

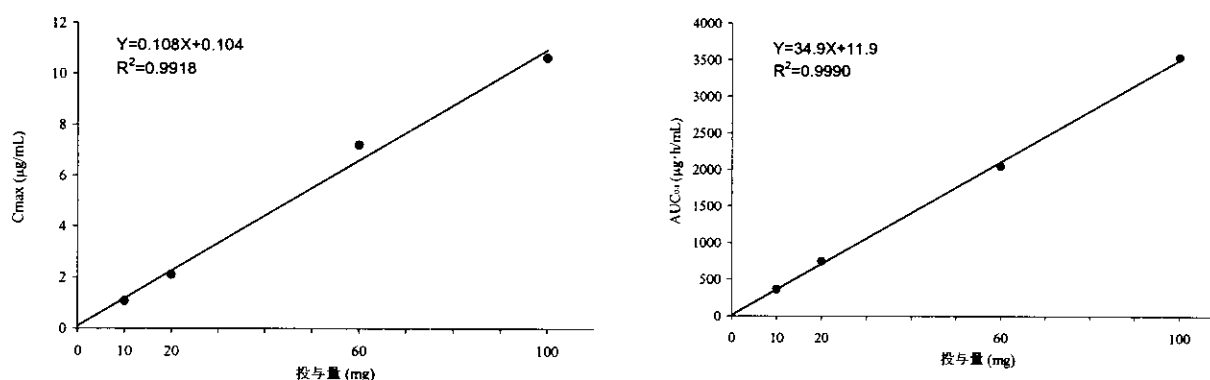
かったことから、ほぼ原点を通過すると考えられた。このことからレフルノミドの薬物動態は投与量線形性を示すと考えられた。 $t_{1/2\beta}$ は11.2～16.3日（平均値）であり、投与量による差は認められなかった。

血漿中 4-TFMA 濃度は、10 及び 20 mg 投与群のほとんどの被験者において定量限界（1ng/mL）未満で推移した。60 及び 100 mg 投与群において全例で血漿中濃度が定量されたが、最も高い血漿中 4-TFMA 濃度は 100 mg 投与後の 7.90ng/mL（投与 2、4 時間後）であり、100mg 投与群の血漿中 A771726 の平均 C_{max} の 0.1%未満であった。

投与後 168 時間までの投与量に対する尿中 TFMA oxanilic acid 及び X910228 の合計の累積排泄率は 19.4～21.7%（平均値）で、投与量による差は認められなかった。



図へー15 レフルノミド 10、20、60、100 mg を単回経口投与したときの血漿中 A771726 濃度推移（平均 ± S.D., n=6、100mg 投与群のみ n=5）



図へー16 C_{max} 及び AUC の投与量による回帰直線（平均, n=6、100mg 投与群のみ n=5）

表へー33 レフルノミド 10、20、60、100 mg を単回経口投与したときの
血漿中 A771726 の薬物動態学的パラメータ

投与量	C _{max} (μg/mL)	T _{max} (h)	AUC ₀₋₁ (μg·h/mL)	t _{1/2β} (day)	CL/F (mL/min)
10 mg	1.07 ± 0.14	1.8 ± 0.7	361 ± 93	15.9 ± 3.0	0.494 ± 0.155
20 mg	2.10 ± 0.13	2.3 ± 1.3	741 ± 188	16.3 ± 3.4 ^{a)}	0.475 ± 0.122
60 mg	7.19 ± 1.51	2.4 ± 1.8	2038 ± 747	11.2 ± 3.5 ^{a)}	0.554 ± 0.219
100 mg	10.61 ± 1.17	3.2 ± 0.8	3530 ± 1423	14.9 ± 5.7 ^{b)}	0.523 ± 0.160

a) : 1 例でコンパートメントモデルへの適合が不十分であったため n=5

(平均 ± S.D., n=6、100mg 投与群のみ n=5)

b) : 1 例でコンパートメントモデルへの適合が不十分であったため n=4

表へー34 レフルノミド 10、20、60、100 mg を単回経口投与したときの
投与後 168 時間までの投与量に対する尿中 TFMA oxanilic acid 及び X910228 の累積排泄率

代謝物	10 mg	20 mg	60 mg	100 mg
TFMA oxanilic acid (%)	7.1 ± 3.4	7.2 ± 2.0	11.6 ± 5.8	10.3 ± 3.6
X910228 (%)	13.4 ± 1.1	12.8 ± 1.8	10.1 ± 1.4	9.1 ± 3.4
合計 (%)	20.6 ± 3.0	19.9 ± 2.8	21.7 ± 6.7	19.4 ± 6.6

(平均 ± S.D., n=6、100mg 投与群のみ n=5)

3) ¹⁴C-レフルノミド 100 mg を単回経口投与したときの薬物動態の検討 (添付資料へ-46) [GB/101]

外国人健康成人男子 3 例に ¹⁴C-レフルノミド 100 mg (カプセル剤) を単回経口投与したときの、血漿中の放射能濃度と A771726 濃度及び代謝物濃度を検討した。血漿中、尿中及び糞中の放射能濃度、血漿中 A771726 濃度、尿中及び糞中の代謝物を測定した。

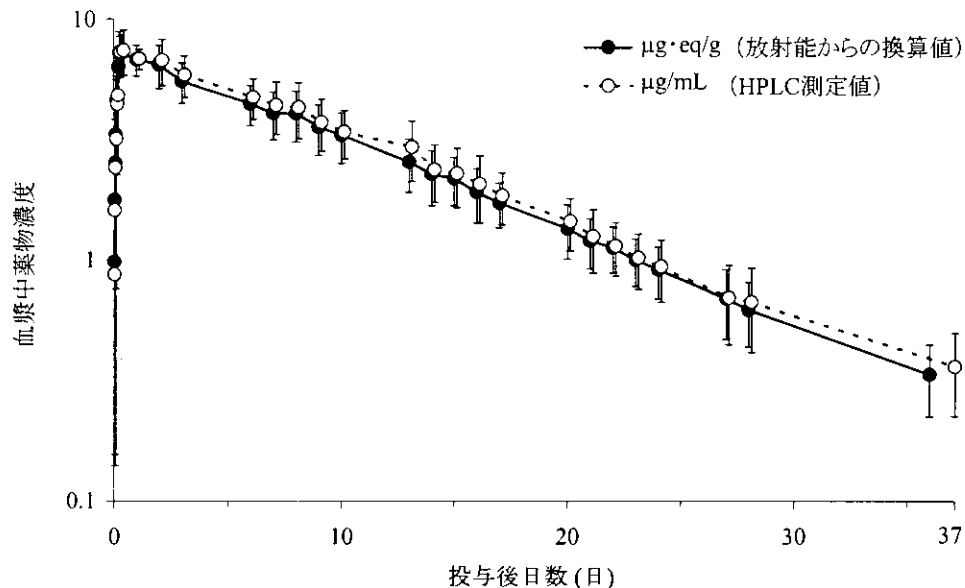
血漿中放射能及び A771726 濃度推移を図へー17、血漿中放射能及び A771726 の薬物動態学的パラメータを表へー35 に示した。

¹⁴C-レフルノミド単回経口投与後、血漿中放射能濃度及び血漿中 A771726 濃度は速やかに上昇し、投与後約 12~13 時間後に C_{max} に達し、その後低下した。C_{max} 及び AUC₀₋₈₆₄ に関して、血漿中放射能濃度と血漿中 A771726 濃度では、ほぼ同様な値を示し、A771726 換算で表示した血漿中放射能濃度推移は、HPLC 法で測定した血漿中 A771726 濃度推移とほぼ一致した。また、t_{1/2β} (投与後 36 日目までのβ相の消失半減期) は約 8 日であった。

投与後 28 日までに、投与した放射能に対して尿中からは 30.8~58.0% (平均 42.8%)、糞便中からは 31.2~63.5% (平均 48.2%) の放射能が回収され、合計で 89.2~94.3% (平均 91.0%) の放射能が回収された。

投与 72 時間までに尿中からは TFMA oxanilic acid (投与量に対して平均 9.7%) と 2 種類のグルクロン酸抱合体 (*Methyl*-hydroxy A771726 glucuronide と *Methyl*-hydroxy HWA486 glucuronide の合計: 投与量に対して平均 12.0%) が同定された。また、投与 48 時間までの糞便中からは A771726 (投与量に対して平均 6.8%)、*Methyl*-hydroxy A771726 (投与量に対して平均 0.8%) 及び Dihydro HWA486 (投与量に対して平均 1.8%) が定量された。

血漿中放射能濃度推移と血漿中 A771726 濃度推移がほぼ一致したこと、血漿中、尿中及び糞便中に未変化体が存在しなかったことから、レフルノミド経口投与後、大部分が A771726 に代謝されたものと考えられる。



図ヘー17 ^{14}C -レフルノミド 100 mg を単回投与したときの血漿中濃度推移 (平均 $\pm$ S.D., $n=3$)

表ヘー35 ^{14}C -レフルノミド 100 mg を単回経口投与したときの
放射能濃度及び血漿中 A771726 の薬物動態学的パラメータ

	C_{max}	T_{max} (h)	AUC_{0-864}	$t_{1/2}\beta^*$ (day)
放射能濃度	$7.47 \pm 1.43^{\text{a})}$	11.67 ± 10.69	$1978.8 \pm 407.9^{\text{c})}$	7.71 ± 0.37
血漿中 A771726 濃度	$7.59 \pm 1.42^{\text{b})}$	12.67 ± 9.87	$2090.1 \pm 448.0^{\text{d})}$	7.76 ± 0.50

単位: a) $\mu\text{g}\cdot\text{eq/g}$, b) $\mu\text{g/mL}$, c) $\mu\text{g}\cdot\text{eq}\cdot\text{h/g}$, d) $\mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$
 $n=3$)

$t_{1/2}\beta^*$: 投与後 36 日目までのポイントを用いて算出した消失半減期

4) A771726を単回静脈内投与したときの薬物動態の検討 (添付資料ヘ-52) [1024]

外国人健康成人男子 6 例に ^{13}C で二重標識した A771726 10 mg を 2 時間かけて静脈内投与したときの薬物動態を検討した。血漿中 A771726 及び 4-TFMA 濃度、尿中 TFMA oxanilic acid、*Methyl*-hydroxy HWA486 glucuronide 及び *Methyl*-hydroxy A771726 glucuronide 濃度を測定した。なお、投与終了 15 日目より、血漿中 A771726 の体外排泄を促進させる目的で、コレステラミン 4g を 1 日 3 回 3 日間、反復経口投与した。

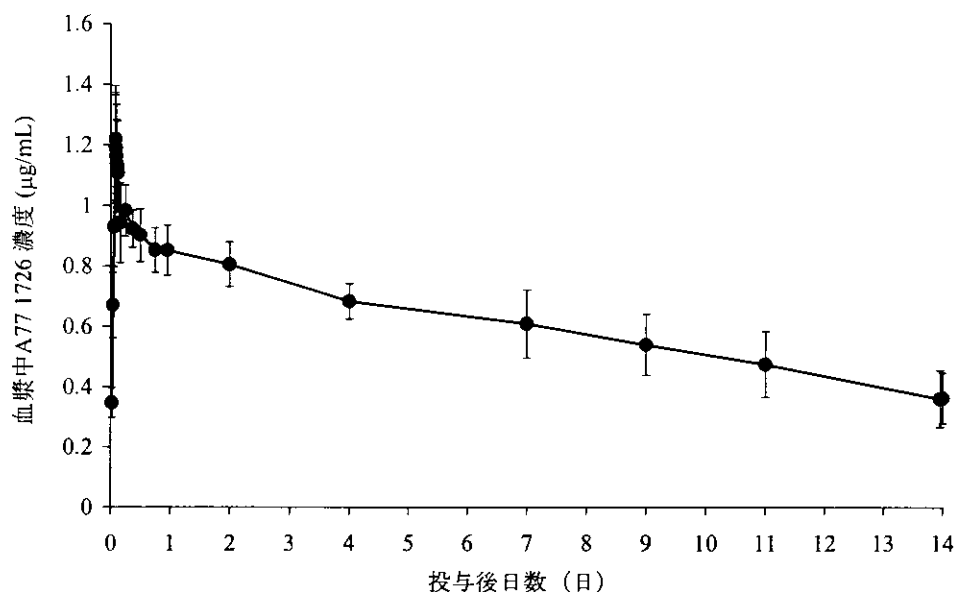
血漿中 A771726 濃度推移を図ヘー18 に、血漿中 A771726 の薬物動態学的パラメータを表ヘー36 に示した。

血漿中 A771726 濃度は静脈内持続投与終了時 (投与開始 2 時間後) に C_{max} に達し、約 1 時間の消失半減期を有する分布相を示し、二相性に低下した。 $t_{1/2}\beta$ は 11.0 日 (平均値) であった。

血漿中 4-TFMA 濃度はすべての採血時点において、定量限界 (1ng/mL) 未満であった。

投与後 24 時間までの $^{13}\text{C}_2$ TFMA oxanilic acid の尿中排泄率は、投与量の 0.54~0.99% であった。尿中 $^{13}\text{C}_2$ TFMA oxanilic acid の同位体存在比 ($^{12}\text{C}_2/^{13}\text{C}_2$) を分析した結果、 $^{13}\text{C}_2$ 標識の 98% が TFMA oxanilic acid 中に保持されていることが示唆された。すなわち、このことから、TFMA oxanilic acid は 4-TFMA をほとんど経由せずに生成されることが確認され、4-TFMA は A771726 の代謝における主要な中間生成物ではないと結論付けられた。A771726 静脈内投与時に、*Methyl*-hydroxy HWA486 glucuronide 及び

Methyl-hydroxy A771726 glucuronide は尿中に検出されなかったが、レフルノミド経口投与時には、これらグルクロン酸抱合体が検出される。したがって、これらはレフルノミド由来の代謝物であり、A771726 由来の代謝物ではないことが確認された。



図へー18 ^{13}C 二重標識 A771726 10 mg を静脈内持続投与したときの
血漿中 A771726 濃度推移 (平均 $\pm$ S.D., $n=6$)

表へー36 A771726 10 mg を静脈内持続投与したときの血漿中 A771726 の薬物動態学的パラメータ

Cmax ($\mu\text{g/mL}$)	Tmax (h)	AUC ₀₋₃₃₆ ($\mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$)	AUC _{0-∞} ($\mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$)	$t_{1/2\alpha^a}$ (h)	$t_{1/2\beta^a}$ (day)	CL ^{a)} (mL/min)	V _{ss} ^{a)} (mL)
1.240 ± 0.158	2.17 ± 0.41	204.80 ± 28.88	335.13 ± 75.85	1.11 ± 0.48	11.0 ± 2.6	0.5081 ± 0.1459	10931 ± 792

a):モデルにあてはめた解析

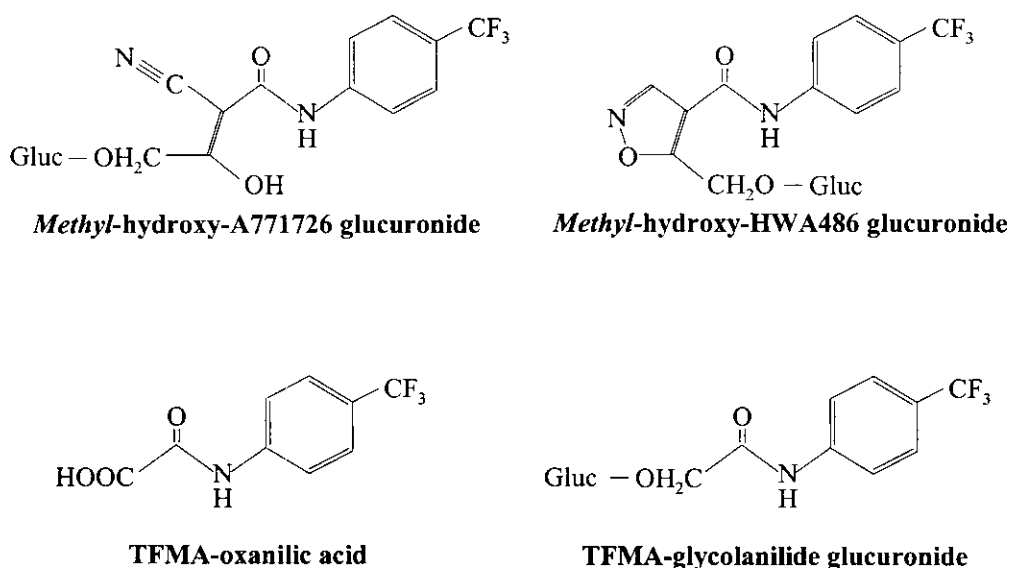
(平均 $\pm$ S.D., $n=6$)

5) レフルノミドの尿中代謝物の同定 (添付資料へ-53) [1022]

外国人健康成人男子1例に、レフルノミド 100 mgを単回経口投与したときの尿中代謝物を検討した。被験者の尿を全量採取し、 ^{19}F -NMR 分光分析法により尿中代謝物を同定した。

レフルノミドを 100 mg 単回経口投与したときの尿中代謝物の化学構造式を図へー19 に、定量された尿中代謝物の投与後 72 時間までの投与量に対する排泄率を表へー37 に示した。

Methyl-hydroxy A771726 glucuronide、*Methyl-hydroxy* HWA486 glucuronide、TFMA oxanilic acid 及び TFMA glycolanilide glucuronide が、尿中代謝物として同定された。定量された尿中代謝物は、*Methyl-hydroxy* A771726 glucuronide、*Methyl-hydroxy* HWA486 glucuronide 及び TFMA oxanilic acid であった。



図ヘー19 レフルノミドを単回経口投与したときの尿中代謝物

表ヘー37 レフルノミド 100 mg を単回経口投与したときの主な尿中代謝物の
投与後 72 時間までの投与量に対する尿中排泄率

	<i>Methyl</i> -hydroxy A771726 glucuronide	<i>Methyl</i> -hydroxy HWA486 glucuronide	TFMA oxanilic acid	合計
排泄率(%)	11.7	2.4	10.9	25.0

【単回投与のまとめ】

日本人健康成人にレフルノミドを単回経口投与した結果、レフルノミドは吸収後、ほとんどが活性代謝物 A771726 に代謝された。血漿中未変化体及び血漿中 4-TFMA は定量限界付近あるいはそれ未満で推移するほど、微量であった。血漿中 A771726 濃度は投与後約 2～3 時間で C_{max} に達し、その後二相性に低下した。t_{1/2β}は、11.2～16.4 日（平均値）であり、投与量による大きな違いは認められなかった。また、血漿中 A771726 の C_{max} 及び AUC は投与量線形性を示した。

レフルノミド単回経口投与後の尿中代謝物として *Methyl*-hydroxy A771726 glucuronide、*Methyl*-hydroxy HWA486 glucuronide、TFMA oxanilic acid 及び TFMA glycolanilide glucuronide が、糞中代謝物として A771726、*Methyl*-hydroxy A771726 及び Dihydro HWA486 が認められた。

尿中 *Methyl*-hydroxy A771726 glucuronide 及び *Methyl*-hydroxy HWA486 glucuronide はレフルノミド経口投与時には認められるが、A771726 静脈投与時には認められなかったことから、レフルノミド由来の代謝物であると判断された。

(2) 反復投与試験

1) レフルノミドを1日1回20 mg 14日間、反復経口投与したときの薬物動態の検討(添付資料ト-3)[1025]

日本人健康成人男子 6 例にレフルノミド 20 mg を 1 日 1 回 14 日間、反復経口投与したときの薬物動態を検討した。レフルノミド最終回投与後 21 日目に、血漿中 A771726 の体外排泄を促進させる目的で、コレステラミン 4g を 1 日 3 回経口投与した。血漿中未変化体、A771726 及び 4-TFMA 濃度、尿中 TFMA

oxanilic acid 及び X910228 濃度を測定した。

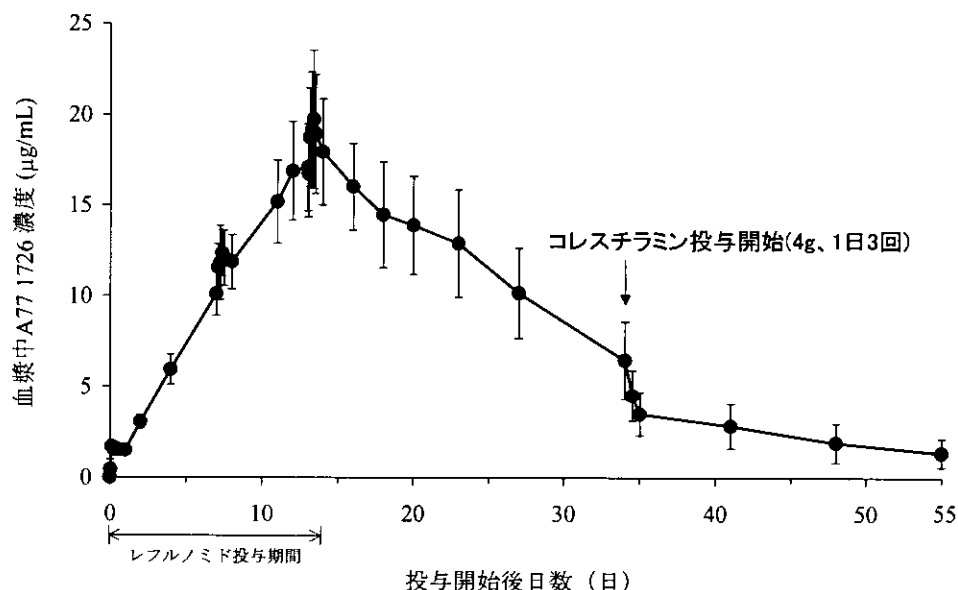
血漿中 A771726 濃度推移を図へー20 に、薬物動態学的パラメータを表へー38 に示した。

血漿中未変化体濃度は、全被験者の全測定時点において定量限界（5ng/mL）未満であった。

レフルノミド投与後、血漿中 A771726 濃度は上昇し、14 日間の反復投与の期間を通して各投与日の投与直前値（トラフ値）は漸増し、定常状態に達しなかった。最終回投与後の C_{max} は第 1 回投与後の C_{max} の約 11 倍であり、また、 AUC_{0-24} は約 13 倍（いずれも平均値による比較）であった。 $t_{1/2\beta}$ は 11.4 日（平均値）であったが、コレステラミンの投与後、一過性に消失速度が増加した。

血漿中 4-TFMA 濃度は、最終回投与前から投与後 24 時間まで全例で検出されたが、最高値が 3.2ng/mL（最終回投与 9 時間後）であり、最終回投与 21 日以降では全被験者において定量限界（1ng/mL）未満となった。

第 1 回投与から最終回投与後 1 週間までの尿中 TFMA oxanilic acid と X910228 の累積尿中排泄率は、投与量に対してそれぞれ 13.8 ± 0.8 、 $12.8 \pm 1.2\%$ （平均 $\pm$ S.D.）であり、合計の排泄率は $26.6 \pm 1.8\%$ （平均 $\pm$ S.D.）であった。



図へー20 レフルノミドを 1 日 1 回 20 mg 14 日間反復経口投与したときの
血漿中 A771726 濃度推移（平均 $\pm$ S.D., n=6）

表へー38 レフルノミドを 1 日 1 回 20 mg 14 日間反復経口投与したときの
血漿中 A771726 の薬物動態学的パラメータ

	C_{max} (μg/mL)	T_{max} (h)	AUC_{0-24} (μg·h/mL)	$t_{1/2\beta}$ (day)
第 1 回投与後	1.76 ± 0.16	4.0 ± 2.4	34.95 ± 3.82	—
第 8 回投与後	12.48 ± 1.44	9.0 ± 1.9	284.22 ± 35.81	—
最終回投与後 (14 日)	20.17 ± 3.63	8.0 ± 3.1	446.54 ± 73.13	$11.4 \pm 2.5^a)$

— : 算出せず

(平均 $\pm$ S.D., n=6)

a) : コレステラミン投与前までの値を用いて、ノンコンパートメント解析により算出

2) レフルノミドを1日1回100 mg 3日間、反復経口投与したときの薬物動態の検討(添付資料ト-4)[1027]

日本人健康成人男子 6 例にレフルノミド 100 mg を 1 日 1 回 3 日間、反復経口投与したときの薬物動態を検討した。1 例(被験者番号 番)がレフルノミド投与後 0-24 時間の尿を誤って廃棄してしまったため、治験実施計画書からの逸脱例と判断し、当該被験者の尿中薬物濃度に関するデータをすべての解析から除外した。そのため、尿中排泄率に関するデータは $n=5$ であった。血漿中未変化体、A771726 及び 4-TFMA 濃度、尿中 TFMA oxanilic acid 及び X910228 濃度を測定した。

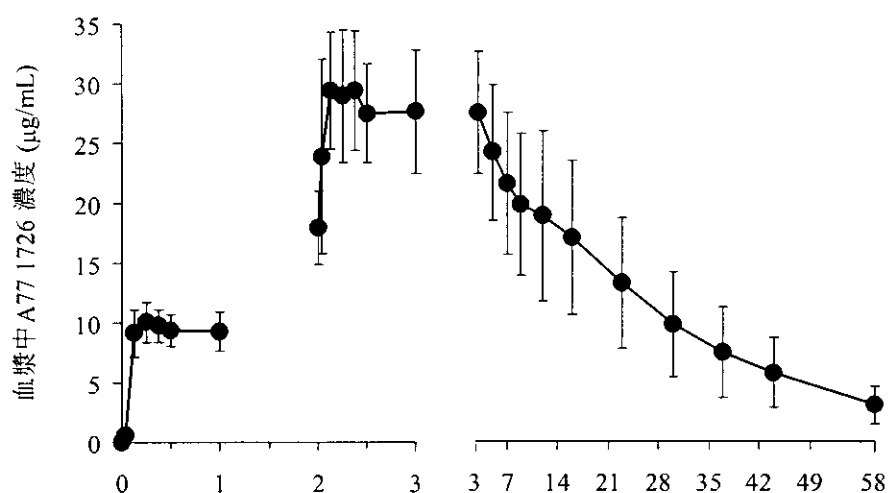
血漿中 A771726 濃度推移を図へー21 に、薬物動態学的パラメータを表へー39 に示した。

血漿中未変化体濃度は定量限界付近あるいはそれ未満で推移し、最終回投与(3 日目)後の C_{max} の最大値は 101ng/mL(最終投与後の血漿中 A771726 平均 C_{max} の 0.5%未満)であった。

レフルノミド投与後、血漿中 A771726 濃度は速やかに上昇し、各投与前のトラフ値も増加した。最終回投与後(3 日目)の血漿中 A771726 濃度の C_{max} は 30.62 μ g/mL(平均値)であり、海外後期第 II 相臨床試験までに得られた健康成人及び RA 患者の PPK 解析により推定された C_{ss} (臨床効果を最大限に発揮すると推定された C_{ss} 、約 30 μ g/mL: 概要ト-473 頁)に達した。最終回投与後の C_{max} は第 1 回投与後の C_{max} の約 3 倍であり、 AUC_{0-24} は約 3.2 倍(いずれも平均値による比較)であった。また、血漿中 A771726 の $t_{1/2\beta}$ は 14.9 日(平均値)であり、最終回投与 56 日後の血漿中 A771726 濃度は、3.0 μ g/mL(平均値)であった。

血漿中 4-TFMA は血漿中 A771726 と比べ極めて低い濃度で推移し、最大値は 8.5ng/mL(最終回投与 6 時間後)であり、血漿中 A771726 の平均 C_{max} の 0.05%未満であった。

第 1 回投与から最終回投与後 1 週間までの尿中 TFMA oxanilic acid と X910228 の累積尿中排泄率は、投与量に対してそれぞれ 10.4 ± 0.9 、 $9.7 \pm 1.1\%$ (平均 $\pm$ S.D.)であり、合計の排泄率は $20.1 \pm 1.7\%$ (平均 $\pm$ S.D.)であった。この累積尿中排泄率は、100 mg 単回経口投与における尿中排泄率(19.4%: 表へー34)と差はなかった。



図ヘー21 レフルノミドを1日1回100 mg 3日間反復経口投与したときの
血漿中 A771726 濃度推移 (平均 ± S.D., n=6)

表ヘー39 レフルノミドを1日1回100 mg 3日間反復経口投与したときの
血漿中 A771726 の薬物動態学的パラメータ

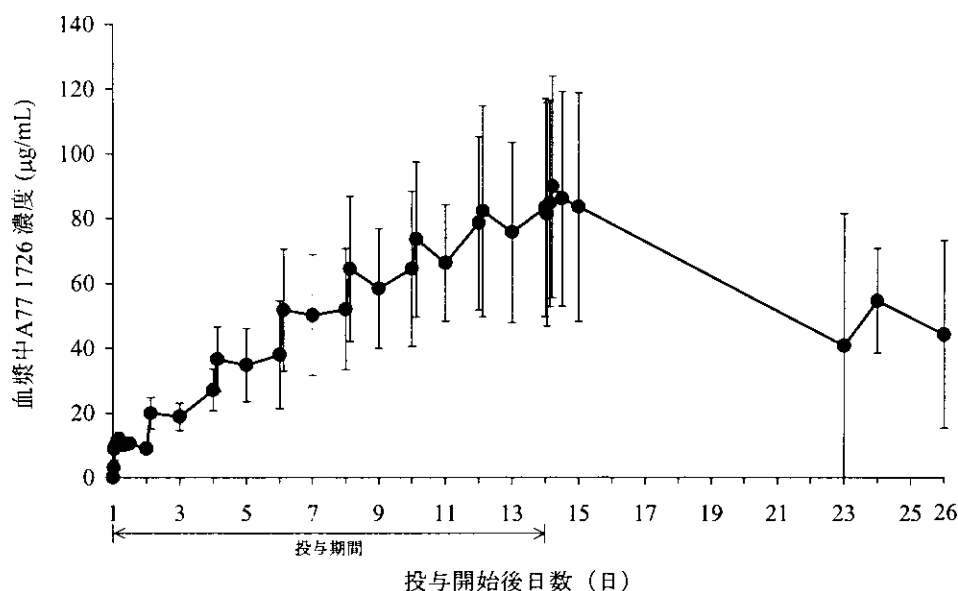
	Cmax (μg/mL)	Tmax (h)	AUC ₀₋₂₄ (μg·h/mL)	t _{1/2β} ^{a)} (day)
第1回投与	10.42 ± 1.50	5.0 ± 2.4	209.31 ± 31.45	—
最終回投与 (3日目)	30.62 ± 5.56	4.2 ± 2.9	665.10 ± 112.17	14.9 ± 4.2

—: 算出せず、a) : ノンコンパートメント解析により算出 (平均 ± S.D., n=6)

3) レフルノミド 100 mg 1日1回14日間、反復投与試験 (参へ-9) [D111]

外国人健康成人 12 例にレフルノミド 100 mg 又はプラセボを1日1回14日間、反復経口投与したときの、血漿中 A771726 の薬物動態を検討した。試験は二重盲検法により実施され、レフルノミド投与10例、プラセボ投与2例であった。レフルノミド投与を受けた10例のうち2例は、肝機能検査値異常のため、試験途中で単盲検法に切り替えられプラセボが投与された(1例が7日目から、もう1例が12日目からプラセボ投与)。そのため、最終回投与時の薬物動態解析対象例数は8例であった。血漿中 A771726 濃度推移を図ヘー22に、薬物動態学的パラメータを表ヘー40に示した。

初回投与時及び最終回投与時の血漿中 A771726 の Cmax は、それぞれ $12.11 \pm 2.08 \mu\text{g/mL}$ (平均 ± S.D., n=10)、 $92.0 \pm 34.3 \mu\text{g/mL}$ (平均 ± S.D., n=8) であった。血漿中 A771726 濃度は投与回数と共に増加し、14日間の反復経口投与では定常状態に達しなかった。定常状態に達するのに消失半減期の4倍の時間が必要と仮定すると、8週間にわたってレフルノミドを投与する必要があると考えられた。



図ヘー22 レフルノミド 100 mg を 1 日 1 回 14 日間反復経口投与したときの血漿中 A771726 濃度推移 (平均 ± S.D., 投与 1 日目～6 日目まで n=10、7 日目～11 日目まで n=9、それ以降 n=8)

表ヘー40 レフルノミド 100 mg を 1 日 1 回 14 日間反復経口投与したときの
血漿中 A771726 の薬物動態学的パラメータ

	Cmax (μg/mL)	Tmax (h)	AUC ₀₋₂₄ (μg·h/mL)	t _{1/2β} (day)
初回投与時(n=10)	12.11 ± 2.08	5.2 ± 4.0	232.4 ± 39.0	—
最終回投与(n=8)	92.0 ± 34.3	5.6 ± 2.7	—	14.1 ± 8.8 ¹⁾
—:算出せず、1)1 例において適合性が良好でなかったため n=7				(平均 ± S.D.)

【反復投与のまとめ】

日本人健康成人にレフルノミド 20 mg を 1 日 1 回 14 日間反復経口投与した結果、血漿中 A771726 濃度のトラフ値は漸増し、定常状態に達しなかった。最終回投与後の Cmax は、第 1 回投与後の Cmax の約 11 倍であり、AUC₀₋₂₄ に関しても約 13 倍増加した (いずれも平均値による比較)。最終回投与時の最終相の t_{1/2β} は 11.4 日 (平均値) であり、単回投与したときと同様の値を示した。

日本人健康成人にレフルノミド 100 mg を 1 日 1 回 3 日間反復経口投与した結果、最終回投与後の血漿中 A771726 の Cmax は 30.62 μg/mL (平均値) であり、海外後期第Ⅱ相臨床試験までに得られた健康成人及び RA 患者の PPK 解析により推定された C_{ss} (臨床効果を最大限に発揮すると推定された C_{ss}、約 30 μg/mL : 概要トー473 頁) に達したことから、本剤の初期投与の用法・用量として妥当であることが示唆された。最終回投与後の Cmax 及び AUC₀₋₂₄ は第 1 回投与後と比較して、それぞれ約 3 倍、約 3.2 倍であった (いずれも平均値による比較)。血漿中 A771726 の t_{1/2β} は 14.9 日 (平均値) であった。

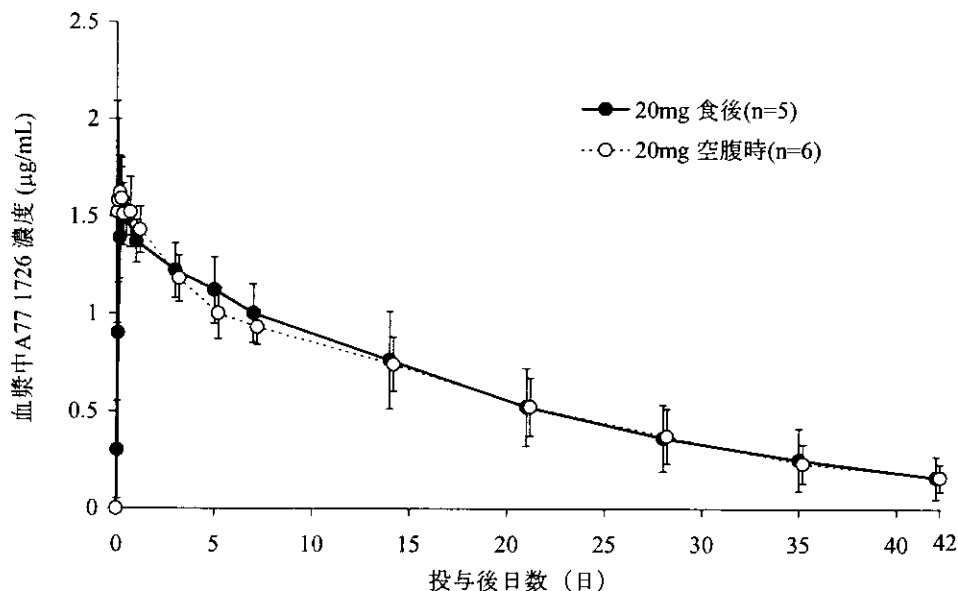
(3) 食事の影響

1) レフルノミド 20 mg を単回経口投与したときの食事の影響 (添付資料ト-26) [CT101]

日本人健康成人男子にレフルノミド 20 mg をクロスオーバー法により食後または空腹時単回経口投与したときの薬物動態を検討した。休薬期間は 91 日であった。食後投与前に 1 例の被験者が脱落したため、空腹時投与は 6 例、食後投与は 5 例で行われた。血漿中 A771726 濃度推移を図ヘー23、薬物動態

学的パラメータを表へー41、投与後 168 時間までの投与量に対する尿中 TFMA oxanilic acid の累積排泄率を表へー42 に示した。

レフルノミド食後投与後、血漿中 A771726 濃度は投与後 6.36 時間（平均値）で C_{max} に達し、その後二相性に低下した。食後投与により T_{max} が 2.13 時間から 6.36 時間（平均値）へ、Lag time が 0.11 時間から 1.13 時間（平均値）へと有意に延長したが、その他のいずれのパラメータにも、食事の影響は認められなかった。投与後 168 時間までの投与量に対する尿中 TFMA oxanilic acid の累積排泄率は、空腹時投与及び食後投与で、それぞれ投与量に対して 11.5%及び 13.3%（平均値）であり、食事による影響は認められなかった。



図へー23 空腹時及び食後にレフルノミド 20 mg を単回経口投与したときの
血漿中 A771726 濃度推移(平均 ± S.D.)

表へー41 空腹時及び食後にレフルノミド 20 mg を単回経口投与したときの薬物動態学的パラメータ

	C_{max} ($\mu\text{g/mL}$)	T_{max} (h)	$AUC_{0-\infty}$ ($\mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$)	$t_{1/2\beta}$ (day)	Lag time (h)	CL/F (mL/min)	V_{ss}/F (L)
空腹時投与(n=6)	1.73 ± 0.22	2.13 ± 2.92	694 ± 160	14.9 ± 4.8	0.11 ± 0.12	0.506 ± 0.140	14.6 ± 1.8
食後投与(n=5)	1.58 ± 0.11	6.36 ± 2.42	731 ± 260	14.7 ± 5.1	1.13 ± 0.52	0.513 ± 0.210	14.0 ± 10.0

(平均 ± S.D.)

表へー42 空腹時及び食後にレフルノミド 20 mg を単回経口投与したときの
投与後 168 時間までの投与量に対する尿中 TFMA oxanilic acid の累積排泄率

	空腹時投与(n=6)	食後投与(n=5)
回収率(%)	11.5 ± 3.0	13.3 ± 2.8

(平均 ± S.D.)

2) 外国人健康成人男子における食事の影響（添付資料へ-54）[GB/103]

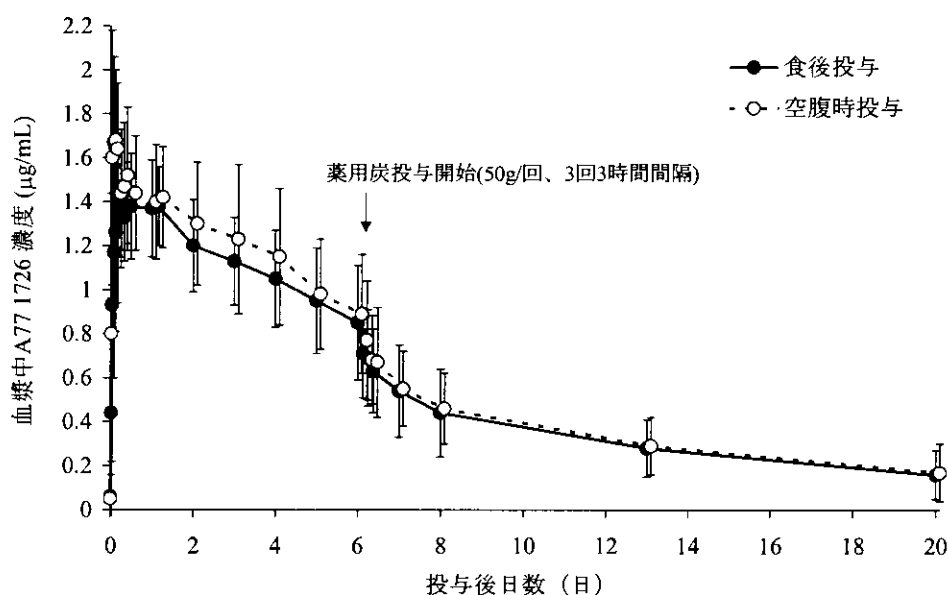
外国人健康成人男子 11 例にレフルノミド 20 mg を、クロスオーバー法により食後または空腹時単回

経口投与したときの薬物動態を検討した。1 例（被験者番号 番）で第Ⅰ期のレフルノミド投与後（食後投与）に肝機能検査値異常が発現したため、試験を中止した。したがって、薬物動態の解析対象例数は 10 例であった。血漿中薬物濃度として、A771726 を測定した。第Ⅰ期と第Ⅱ期の休薬期間は 7 週間、各期のレフルノミド投与後（投与 6 日後）に、血漿中 A771726 の体外排泄を促進させる目的で、薬用炭 50mg を 1 日 3 回経口投与した。

血漿中 A771726 の濃度推移を図へー24、薬物動態学的パラメータ及び空腹時投与に対する食後投与の点推定値及び 90%信頼区間を表へー43 に示した。

Tmax は空腹時投与に比べ食後投与で有意に延長した。しかし、AUC に差がないことから、吸収量に差がないことが示唆された。空腹時投与に対する食後投与の血漿中 A771726 の Cmax、AUC₀₋₁₄₄ 及び AUC_{0-∞}の点推定値は、それぞれ 87.2%、93.6%、96.1%で、それらの 90%信頼区間は同等の範囲内（80～125%）であった。t_{1/2}β^{*}に関しては、統計的に有意な変化は認められなかった。レフルノミドを食後投与したとき、Tmax 以外のパラメータに関して食事の影響はないと判断された。

空腹時投与及び食後投与の血漿中 A771726 濃度は、薬用炭の投与により、急激に低下した。



図へー24 空腹時及び食後にレフルノミド 20 mg を単回経口投与したときの
血漿中 A771726 濃度推移（平均 ± S.D., n=10）

表へー43 空腹時及び食後にレフルノミド 20 mg を単回経口投与したときの
血漿中 A771726 の薬物動態学的パラメータ、点推定値及び 90%信頼区間

	Cmax (μg/mL)	Tmax (h)	AUC ₀₋₁₄₄ (μg·h/mL)	AUC _{0-∞} (μg·h/mL)	t _{1/2} β [*] (day)
空腹時投与	1.8 ± 0.4	3.5 ± 4.1	174.5 ± 39.1	419.8 ± 192.9	7.4 ± 2.2
食後投与	1.5 ± 0.3	11.5 ± 11.2	162.9 ± 31.2	422.4 ± 271.0	7.8 ± 3.9
点推定値 ^{a)} (%)	87.2	8.0 ^{b)}	93.6	96.1	105.1
90%信頼区間	80.5 - 94.5	2.5 - 13.5 ^{b)}	83.1 - 105.4	80.4 - 114.8	85.3 - 124.8

a) : 空腹時に対する食後の平均値の比の推定値 b): 平均値の差の点推定値及び信頼区間 (平均 ± S.D., n=10)
t_{1/2}β^{*} : 投与後 6 日目までのポイントを用いて算出した消失半減期

【食事の影響試験のまとめ】

日本人及び外国人健康成人男子にレフルノミドを空腹時及び食後に単回経口投与した結果、C_{max} 及び AUC に差はなかったが、T_{max} 及び Lag time が食後投与で有意に延長した。食後投与により吸収がやや遅れるものの、AUC は同等の値を示したことから、吸収量には差がないと考えられた。また、空腹時投与に対する食後投与の平均値の比の 90%信頼区間は、C_{max}、AUC とともに同等の範囲内であり、T_{max} 及び Lag time 以外の薬物動態学的パラメータには食事の影響がないと判断された。本剤は即効性を期待する薬剤ではなくまた、半減期が長く RA 患者に対し長期間反復経口投与される薬剤であることから、食事投与後の T_{max} 及び Lag time の延長が臨床効果に与える影響はないものと考えられた。

3-2. 薬物相互作用

1) チトクロムP450阻害時における血漿中A771726の薬物動態に及ぼす影響（添付資料へ-55）

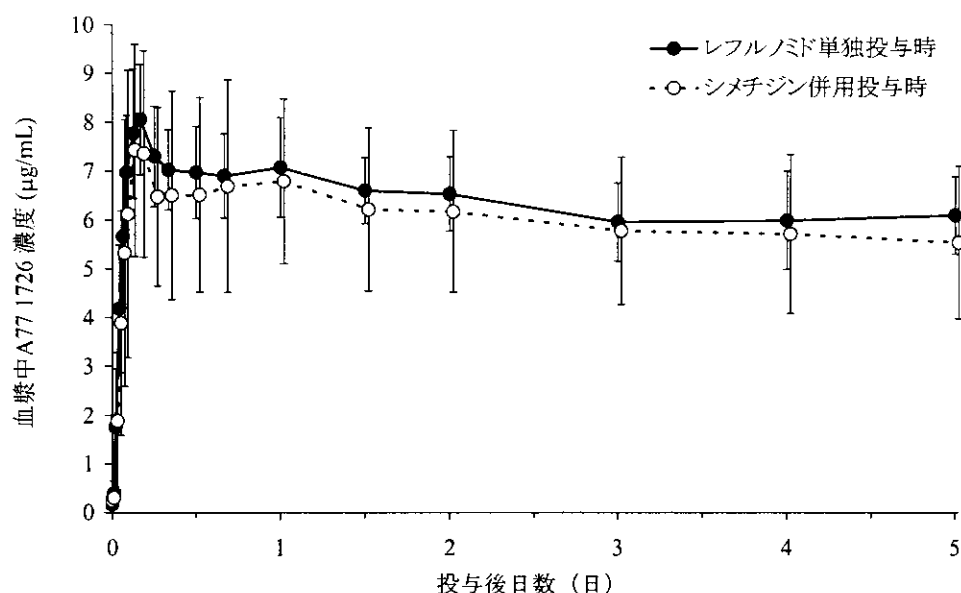
[1032/0001]

シメチジンは非特異的チトクロム P450 阻害剤である。したがって、チトクロム P450 によって代謝されるレフルノミドとシメチジンを併用投与した場合、薬物相互作用が発現する可能性が考えられる。そこで、チトクロム P450 阻害時における血漿中 A771726 の薬物動態に及ぼす影響を検討した。

外国人健康成人男子 12 例を対象にクロスオーバー法により、レフルノミド 100 mg を単独経口投与したときと、シメチジン 300 mg を 1 日 4 回 10 日間反復経口投与し、その 6 日目にレフルノミド 100 mg を単回経口投与したときの血漿中未変化体、A771726 及び 4-TFMA の体内動態に及ぼすシメチジンの影響を検討した。各期のレフルノミド投与後（11 日目～15 日目）に、血漿中 A771726 の体外排泄を促進させる目的で、コレステラミン 4g を 1 日 3 回 5 日間経口投与した。レフルノミド単独投与時及びシメチジン併用投与時における血漿中 A771726 濃度推移を図へー25、薬物動態学的パラメータ及び単独投与時に対する併用投与時の平均値の比の 90%信頼区間を表へー44 に示した。

血漿中未変化体及び 4-TFMA は定量できたデータが少なかったため、薬物動態学的パラメータを算出できなかった。

レフルノミド単独投与時とシメチジンと併用投与時の血漿中 A771726 濃度は、同様な推移を示した。レフルノミド単独投与時に対する併用投与時の血漿中 A771726 の C_{max} 及び AUC₀₋₁₂₀ の平均値の比の 90%信頼区間は、80-125%の同等の範囲内であり、チトクロム P450 阻害時において血漿中 A771726 の薬物動態は影響を受けなかった。



図ヘー25 レフルノミド単独投与時及びシメチジン併用投与時における
血漿中 A771726 濃度推移 (平均 ± S.D., n=12)

表ヘー44 レフルノミド単独投与時及びシメチジン併用投与時における
血漿中 A771726 の薬物動態学的パラメータ

投与方法	Cmax (μg/mL)	AUC ₀₋₁₂₀ (μg·h/mL)
単独投与	8.33 ± 0.97	763 ± 88.1
併用投与	8.57 ± 1.58	768 ± 109
90%信頼区間 (%) ^{a)}	94.4 - 110	95.8 - 104

a) 対数変換値の平均値の比の 90%信頼区間 (平均 ± S.D., n=12)

2) CYP3A誘導時における血漿中A771726の薬物動態に及ぼす影響 (添付資料へ-56) [1033/0002]

レフルノミド及び A771726 は主に CYP3A によって代謝される。一方、リファンピシンはチトクロム P450 誘導剤であり、CYP3A を誘導する。したがって、リファンピシンとレフルノミドを併用投与した場合、薬物相互作用が発現する可能性が考えられる。そこで、CYP3A 誘導時における血漿中 A771726 の薬物動態に及ぼす影響を検討した。

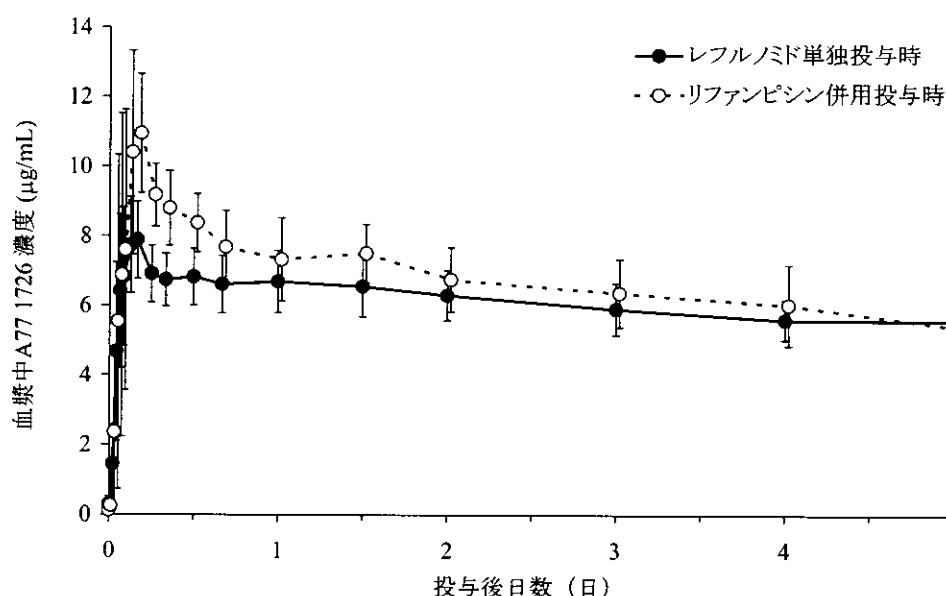
外国人健康成人男子 12 例を対象に、クロスオーバー法によりレフルノミド 100 mg を単独経口投与したときと、リファンピシン 600 mg を 1 日 1 回 12 日間反復経口投与し、その 8 日目にレフルノミド 100 mg を単回経口投与したときの血漿中未変化体、A771726 及び 4-TFMA の体内動態に及ぼすリファンピシンの影響を検討した。各期のレフルノミド投与後 (13 日目～17 日目) に、血漿中 A771726 の体外排泄を促進させる目的で、コレステラミン 4g を 1 日 3 回 5 日間経口投与した。血漿中 A771726 濃度推移を図ヘー26、薬物動態学的パラメータ及び単独投与時に対する併用投与時の平均値の比の 90%信頼区間を表ヘー45 に示した。

血漿中未変化体及び 4-TFMA 濃度は定量できたデータが少なかったため、薬物動態学的パラメータ

を算出できなかった。

血漿中 A771726 の C_{max} 及び AUC_{0-120} は、リファンピシン併用により有意に上昇した。このため、血漿中 A771726 の C_{max} は同等の範囲を逸脱したが、 AUC_{0-120} の 90%信頼区間は 105-115%であり、生物学的に同等の範囲内（80-125%）であった。血漿中未変化体濃度は、レフルノミド単独投与時では 12 例中 7 例で検出されたのに対し、リファンピシン併用投与時では 2 例のみであった。このことから CYP3A の誘導によって、未変化体から A771726 への代謝が一時的に促進されたことが、 C_{max} の有意な上昇の一つの要因として考えられた。

CYP3A 誘導時において、血漿中 A771726 の C_{max} は有意に上昇したが、 AUC_{0-120} は同等の範囲内であることから、定常状態における血漿中 A771726 濃度に大きな影響を与えないものと考えられた。



図ヘー26 レフルノミド単独投与時及びリファンピシン併用投与時における血漿中 A771726 濃度推移 (平均 ± S.D., n=12)

表ヘー45 レフルノミド単独投与時及びリファンピシン併用投与時における血漿中 A771726 の薬物動態学的パラメータ

投与方法	C_{max} (μg/mL)	AUC_{0-120} (μg·h/mL)
単独投与	8.17 ± 1.32	732 ± 74.0
併用投与	11.4 ± 2.02	810 ± 105
90%信頼区間 (%) ^{a)}	129 - 148	105 - 115

a) 対数変換値の平均値の比の 90%信頼区間 (平均 ± S.D., n=12)

3) ワルファリンナトリウム (添付資料へ-57) [1041]

A771726 は *in vitro* の試験において、高い血漿蛋白結合を示した (表ヘー10)。また、ワルファリンは血漿蛋白との結合率が高く、しばしば薬物相互作用を惹き起こすことが知られている。一方、肝ミクロゾームを用いた *in vitro* の試験において、A771726 は CYP2C9 を、レフルノミドは CYP3A4 と CYP1A2