

# アルキル化剤 Ifosfamide に関する臨床的研究

## 第 2 編

### Ifosfamide およびその活性代謝物 4-hydroxy-ifosfamide の生体内動態よりみた Ifosfamide の投与法に関する検討

岡山大学医学部第 2 内科学教室 (主任: 木村郁郎教授)

原 田 淳 一

(昭和58年 2 月 1 日受稿)

**Key words:** ifosfamide,  
pharmacology

Ifosfamide は Arnold ら<sup>1)</sup> により合成されたアルキル化剤で、Cyclophosphamide の構造異性体のひとつであり、既にその臨床研究において種々の悪性腫瘍に対して試みられ、優れた臨床効果が示されている<sup>2-7)</sup>。その肺癌に対する臨床効果については、前編において述べた如く<sup>8)</sup> 特に小細胞癌において優れた治療効果が認められ、Cyclophosphamide に勝るとも劣らない有用性が示されている。

本剤の投与法に関しては、既に数多くの臨床研究の結果、分割投与する事により 1 回大量投与に比較して副作用の軽減と抗腫瘍効果の増強が期待出来る事が明らかとなり<sup>9-12)</sup>、また Ifosfamide の生体内動態からも分割投与の妥当性が示されている<sup>6,7,13)</sup>。しかし実際に Ifosfamide を投与する場合、投与時間に関する検討、即ち短時間で急速に投与する方法がよいのか、あるいは一定の時間内に徐々に投与する方法がよいのかについては今まで報告されていない。また

Ifosfamide の生体内動態に関するこれまでの報告では、いずれも Ifosfamide の活性代謝物を NBP (4-nitrobenzyl-pyridine) 直接反応物質として、数種の活性代謝物を一括してとらえており、主たる活性代謝物と考えられる 4-hydroxy-ifosfamide 自身の生体内動態は明らかにされていない。これは 4-hydroxy-ifosfamide が非常に不安定な代謝物であるため、容易に測定する事が出来なかったためと思われ、これまでラットでの測定報告が散見されるのみである<sup>14,15)</sup>。しかし、最近岩田ら<sup>16)</sup>はラットを用いた実験により、Ifosfamide および 4-hydroxy-ifosfamide が  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  にほぼ定量的に抽出され、水層に Carboxy-ifosfamide と Phosphoric mustard が残る事、また  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  に抽出されて来た 4-hydroxy-ifosfamide は、アルカリ処理により容易に  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  非抽出型 (水層移行型) に変化する事を明らかにし、この性質を利用すれば Ifosfamide と 4-hydroxy-ifosfamide の分別定量が可能であると

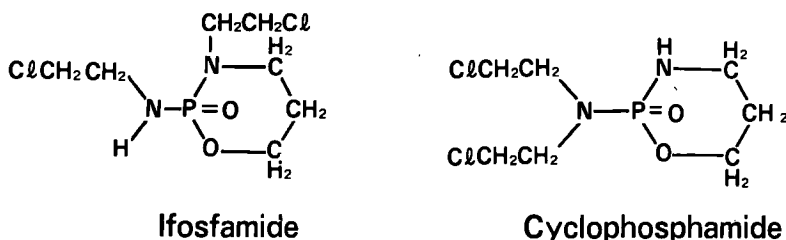


図 1. Ifosfamide の構造式

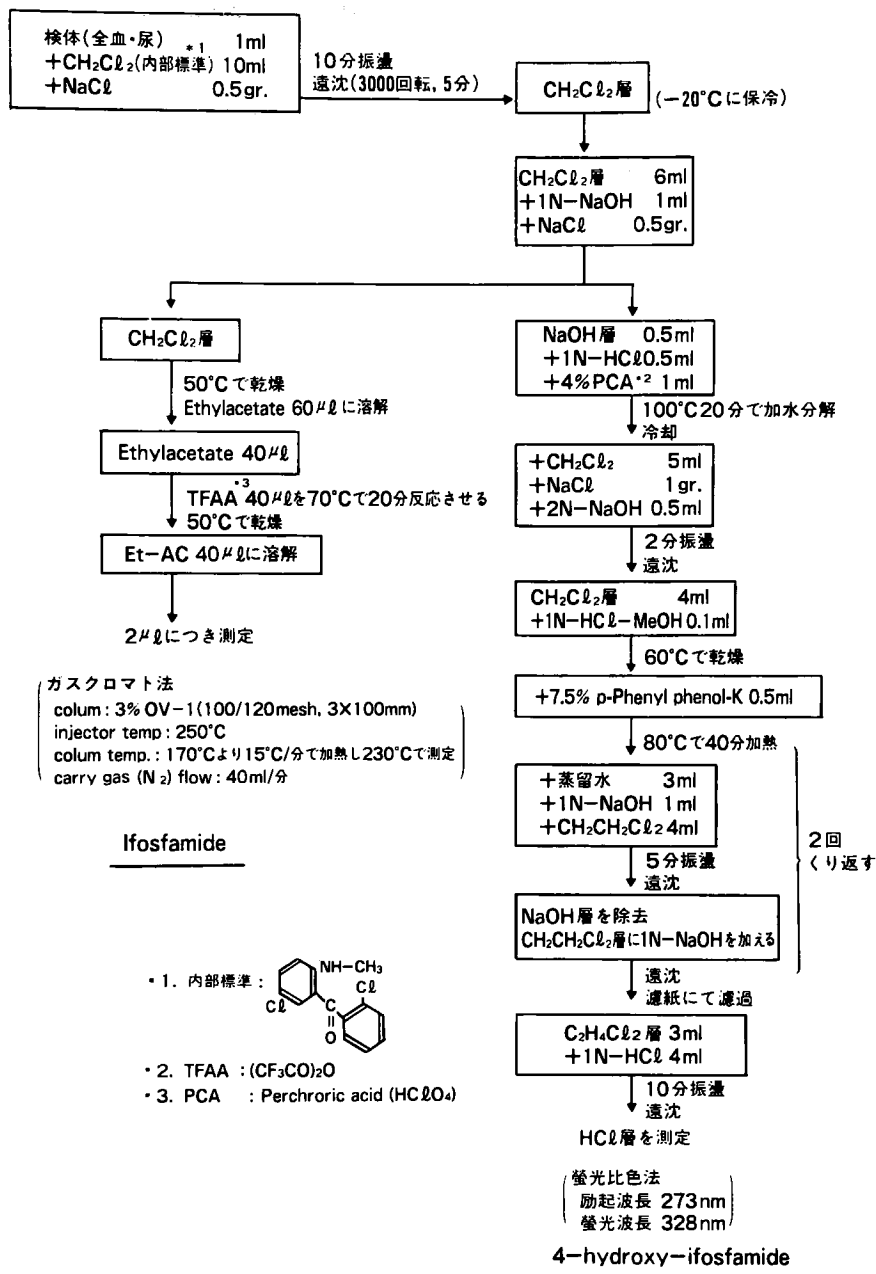


図2. Ifosfamide および 4-hydroxy-ifosfamide 測定法 (NaOH 法)

している。そこで今回著者は、まず上記の性質を利用した Ifosfamide および 4-hydroxy-ifosfamide の分別定量法 (NaOH 法) が、臨床の投与方法においても充分測定可能な精度を持った測定法であるか否かを検討した。そして更に

Ifosfamide のより有効な投与方法を明らかにするため、この測定法により、臨床症例を用いて2つの投与方法(5分投与方法と60分投与方法)における Ifosfamide および 4-hydroxy-ifosfamide の血中および尿中濃度を測定し、その成績から

表1. 対象症例(投与法の比較に関する検討)

| 症例 No. | 年齢・性別 | 体重 (kg) | 組織型   | TNM 分類                                       | 臨床 病期 | P.S. <sup>*1</sup> | 前治療   | 血液生化学検査   |           |         |                       |             |                           |
|--------|-------|---------|-------|--|-------|--------------------|-------|-----------|-----------|---------|-----------------------|-------------|---------------------------|
|        |       |         |       |  |       |                    |       | S-GOT (U) | S-GPT (U) | ALP (U) | ICG <sup>*2</sup> (%) | BUN (mg/dl) | Cr- <sup>*3</sup> (mg/dl) |
| 1      | 54 男性 | 56      | 小細胞癌  | T <sub>3</sub> N <sub>1</sub> M <sub>0</sub> | III   | (1)                | —     | 12        | 14        | 2.9     | 3.9                   | 12          | 1.0                       |
| 2      | 65 "  | 47      | "     | "  | "     | "                  | —     | 16        | 9         | 5.1     | 7.8                   | 15          | 0.79                      |
| 3      | 62 "  | 47      | "     | "  | "     | "                  | —     | 6         | 2         | 4.7     | 2.9                   | 10          | 0.68                      |
| 4      | 61 "  | 53      | 扁平上皮癌 | "  | "     | "                  | 放射線療法 | 29        | 26        | 2.8     | 6.9                   | 16          | 0.84                      |
| 5      | 54 "  | 56      | "     | "  | "     | (0)                | "     | 18        | 16        | 5.4     | 2.9                   | 14          | 0.95                      |
| 6      | 60 "  | 60      | "     | "  | "     | (1)                | "     | 10        | 6         | 6.5     | 10                    | 20          | 0.87                      |

\* 1. P.S. : Performance Status

\* 2. ICG : 15分値

\* 3. Cr. : Creatinine

表2. Ifosfamide の投与方法

A法: Ifosfamide 40mg/kg を生食50mlに溶解し 5分間で静注。

B法: Ifosfamide 40mg/kg を生食200mlに溶解し 60分間で点滴静注。

I群(症例No. 1,3,5)に対しては、初回A法、2回目にB法を実施し、II群(症例No. 2,4,6)に対しては、初回B法、2回目にA法を実施。

Ifosfamide および 4-hydroxy-ifosfamide の生体内動態について検討を加え、若干の知見を得たのでその成績を報告する。

### 対象ならびに方法


#### 第1節 Ifosfamide および 4-hydroxy-ifosfamide の測定条件に関する予備的検討

##### 第1項 対象

測定条件に関する予備的検討を行なった対象は、1979年6月に当科に入院した63才、男性の進展期肺癌症例で、組織型は扁平上皮癌、臨床病期IV、Performance Status(1)で、肝機能および腎機能は正常であった。前治療として、原発巣および右鎖骨上窩リンパ節の転移病巣に対して放射線療法が行なわれていたが、化学療法は受けていなかった。

##### 第2項 方法

##### 1) Ifosfamide および 4-hydroxy-ifosfamide の分離測定方法

測定方法は岩田ら<sup>17)</sup>の Cyclophosphamide およびその代謝物の定量法を参考にし、以下に述べる方法を用いた。まず検体(全血および尿) 1mlよりCH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>を用いてIfosfamide および 4-hydroxy-ifosfamideを抽出した後、IN·NaOHでアルカリ処理を行なって4-hydroxy-ifosfamideをCH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>非抽出物質に変化させ、今1度CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>抽出によりIfosfamideと4-hydroxy-ifosfamide各々をGas-Chromato法と蛍光法で分離、測定した(図2)。即ちIfosfamideはTrifluoroacetic anhydrideでTrifluoroacetic ifosfamideとし、Shimazu GC-4CM-PFを用い、条件は3%OV-1(100/120 mesh 3mm×100 mm. glass colum. Temp. 170°C~230°C(15°C/minで昇温)、Injector Temp. 250°Cとして測定した。また4-hydroxy-ifosfamideはPerchloric acidで加水分解してCl-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-NH<sub>2</sub>を生成させた後、p-phenylphenol-Kと反応させて生じた-O-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>を未反応のp-phenylphenolとアルカリ条件下に抽出して分離した後、IN·HCl中で蛍光比色(励起波長273 nm, 蛍光波長328nm)し測定した。

##### 2) -20°Cに凍結保存された検体中の Ifosfamide および 4-hydroxy-ifosfamide の安定性に関する検討

患者にIfosfamide 40mg/kgを生食200mlに溶解し60分で点滴静注し、点滴開始と同時に0

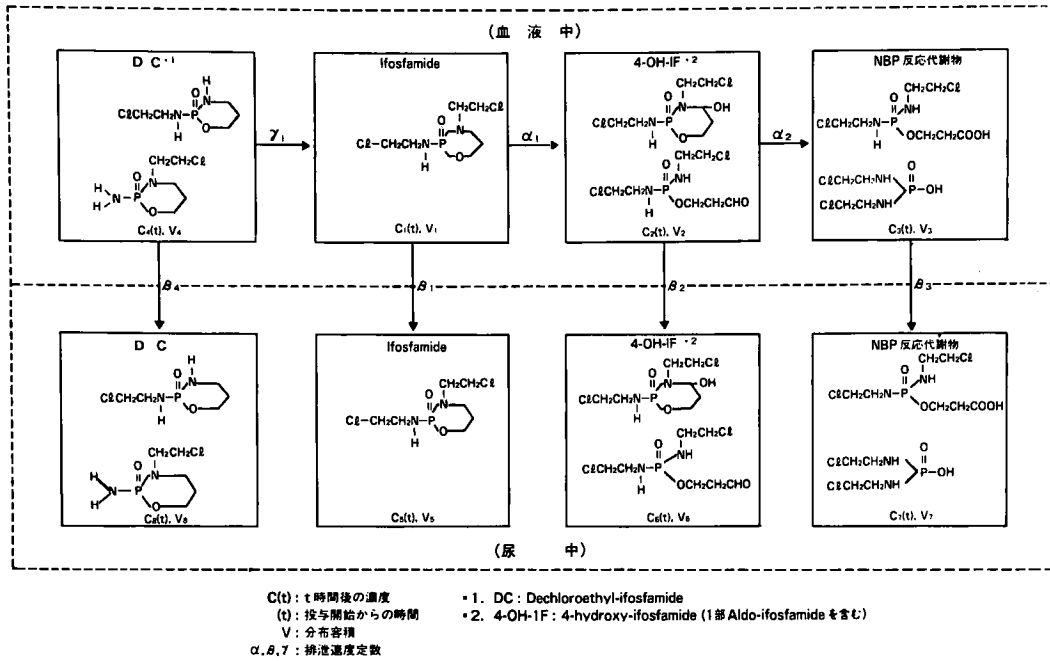


図 3. 血液・尿中の Ifosfamide とその代謝物のコンパートメントモデル

1. Ifosfamide

$$C_1(t) = \begin{cases} A(1 - e^{-\theta_1 t}) & ; 0 \leq t < T \\ A(1 - e^{-\theta_1 T})e^{-\theta_1(t-T)} & ; t \geq T \end{cases}$$

$$A = \frac{K_0}{V_1 \theta_1} \quad \theta_1 = \alpha_1 + \beta_1 + \gamma_1 \quad K_0 = \frac{D}{t}$$

- C<sub>1</sub>: Ifosfamide 濃度 (μg/ml)  
 D: 投与量 (μg)  
 T: 投与時間 (hr.)  
 t: 投与開始からの時間 (hr.)  
 V<sub>1</sub>: 分布容積 (L)  
 θ<sub>1</sub>: 総排泄速度定数 (hr.<sup>-1</sup>)  
 α<sub>1</sub>: 4-hydroxy-ifosfamide への代謝速度 (hr.<sup>-1</sup>)  
 β<sub>1</sub>: 尿中への排泄速度 (hr.<sup>-1</sup>)  
 γ<sub>1</sub>: Dechloroethyl ifosfamide への代謝速度 (hr.<sup>-1</sup>)

2. 4-hydroxy-ifosfamide

$$C_2(t) = \begin{cases} \frac{K_0 C_1}{V_2(\theta_2 - \theta_1)} \left\{ \frac{1 - e^{-\theta_1 t}}{\theta_1} - \frac{1 - e^{-\theta_2 t}}{\theta_2} \right\}; & 0 \leq t < T \\ \frac{K_0 C_1}{V_2(\theta_2 - \theta_1)} \left\{ \frac{1 - e^{-\theta_1 T}}{\theta_1} e^{-\theta_1(t-T)} - \frac{1 - e^{-\theta_2 T}}{\theta_2} e^{-\theta_2(t-T)} \right\}; & t \geq T \end{cases}$$

$$\theta_2 = \alpha_2 + \beta_2$$

- C<sub>2</sub>: 4-hydroxy-ifosfamide 濃度 (μg/ml)  
 θ<sub>2</sub>: 総排泄速度定数 (hr.<sup>-1</sup>)  
 α<sub>2</sub>: NBP 反応代謝物への代謝速度 (hr.<sup>-1</sup>)  
 β<sub>2</sub>: 尿中への排泄速度  
 V<sub>2</sub>: 分布容積 (L)

図 4. Ifosfamide および 4-hydroxy-ifosfamide の血中内濃度曲線式

表3.  $-20^{\circ}\text{C}$ に凍結保存された検体(全血・尿)中の Ifosfamide および 4-hydroxy-ifosfamide の濃度変化 ( $\mu\text{g/ml}$ )

| 検体                   | 日数 | 日数   |      |      |      |      |
|----------------------|----|------|------|------|------|------|
|                      |    | 1    | 2    | 3    | 4    | 7    |
| Ifosfamide           | 全血 | 34.6 | 32.1 | 31.9 | 31.7 |      |
|                      | 尿  | 68.3 |      | 61.4 |      | 63.4 |
| 4-hydroxy-ifosfamide | 全血 | 1.51 | 0.13 | 0.07 | 0.05 |      |
|                      | 尿  | 1.10 |      | 0.71 |      | 0.63 |

・いずれも Ifosfamide 40mg/kg, 60分間の点滴投与終了後, 2時間の時点での血中および蓄尿中濃度

表4.  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ 層への抽出時間(振盪時間)と Ifosfamide および 4-hydroxy-ifosfamide の測定値との関係

| 振盪時間(分) | Ifosfamide ( $\mu\text{g/ml}$ ) | 4-hydroxy-ifosfamide ( $\mu\text{g/ml}$ ) |
|---------|---------------------------------|---|
| 5       | 46.9                            | 0.41                                      |
| 10      | 46.7                            | 0.41                                      |
| 15      | 48.2                            | 0.41                                      |
| 20      | 47.8                            | 0.48                                      |

・いずれも Ifosfamide 40mg/kg, 60分間の点滴投与終了後, 30分の時点での血中濃度

表5. 抽出操作後,  $-20^{\circ}\text{C}$ に保在された $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ 層中の Ifosfamide および 4-hydroxy-ifosfamide の濃度変化 ( $\mu\text{g/ml}$ )

| 検体                   | 日数              | 日数   |      |      |
|----------------------|-----------------|------|------|------|
|                      |                 | 1    | 7    | 14   |
| Ifosfamide           | A <sup>*</sup>  | 38.0 | 38.1 | 37.7 |
|                      | B <sup>**</sup> | 35.3 | 34.0 | 33.7 |
| 4-hydroxy-ifosfamide | A <sup>*</sup>  | 0.51 | 0.46 | 0.53 |
|                      | B <sup>**</sup> | 0.54 | 0.61 | 0.55 |

・A: Ifosfamide 40mg/kg 投与終了後2時間で採血(全血=1ml)  
 ・B: Ifosfamide 40mg/kg 投与終了後4時間で採血(全血=1ml)

$^{\circ}\text{C}$ 近くに保冷しつつ蓄尿を行なった。そして投与終了後2時間の時点で, 4mlの採血と蓄尿中より3mlの採尿を行なった。採取した検体は共栓試験管にそれぞれ1mlずつ, 血液は全血で4本, 尿は3本に分割し, 直ちにドライアイスアセトンで急速に凍結し $-20^{\circ}\text{C}$ に冷凍保存した。そして全血は1, 2, 3, 4日目に, 尿は1, 3, 7日目に解凍し, それぞれの検体につき Ifosfamide および 4-hydroxy-ifosfamide の測定を行ない, 採取後直ちに $-20^{\circ}\text{C}$ に凍結保存された検体中の Ifosfamide および 4-hydroxy-

ifosfamide の濃度変化につき検討を行なった。

### 3) $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ への抽出時間に関する検討

患者に Ifosfamide 40mg/kg を生食200mlに溶解し60分で点滴静注し, 点滴終了後30分の時点で4mlの採血を行なった。採取した血液は共栓試験管に全血で各々1mlずつ4本に分割し, 直ちに $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  15mlで抽出処理を行なった。抽出には試験管ミキサー(Thermonix社 Model TM-100)を用い, 振盪時間をそれぞれ5, 10, 15, 20分と変えて抽出操作を行なった。抽出後は $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ 層のみを遠心分離し(3,000回/分, 5分間), 分離後は直ちに $-20^{\circ}\text{C}$ 前後に冷却, 保存し, Ifosfamide および 4-hydroxy-ifosfamide の測定を行ない, 抽出時間の違いによる測定値の変動につき検討を行なった。

### 4) $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ に抽出された Ifosfamide および 4-hydroxy-ifosfamide の安定性に関する検討

患者に Ifosfamide 40mg/kg を生食200mlに溶解し60分で点滴静注し, 点滴終了後2時間と4時間の時点で各々3mlずつ採血し, 共栓試験管に全血で各々1mlずつ3本に分割し, それぞれ $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  15mlで抽出処理を行なった。抽出には前記試験管ミキサーを用い, 10分間の振盪時間で抽出した。抽出後は $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ 層のみを遠心分離し, 直ちに $-20^{\circ}\text{C}$ 前後に冷却, 保存した。そしてそれぞれ抽出処理後1, 7, 14日目に Ifosfamide および 4-hydroxy-ifosfamide につき測定を行ない,  $-20^{\circ}\text{C}$ 前後に保存された $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ 中の Ifosfamide および 4-hydroxy-ifosfamide の濃度変化につき検討を行なった。

## 第2節 Ifosfamide の投与方法の比較に関する検討

### 第1項 対象

対象症例は, 1979年7月より1980年7月までの間に当科に入院した組織型の明らかな進展期肺癌症例のうち, なるべく均一条件下に検討を行なうため, 肝機能および腎機能の正常な男性症例で, 臨床病期がⅢ期, Performance Status が(0)または(1)の6例を対象とした。これらの症例の組織型は小細胞癌3例と扁平上皮癌3例で, 年齢分布は54~65才(平均年齢59.3才), 体重は47~60kg(平均体重53.2kg)であった。また前

表 6. Ifosfamide 40mg/kg 投与後の血中 Ifosfamide 濃度 ( $\mu\text{g/ml}$ )

| 群  | 症例 No. | A 法   |      |      |      |      |      |      |      |      |      | B 法   |      |      |      |      |      |      |      |      |  |
|----|--------|-------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|-------|------|------|------|------|------|------|------|------|--|
|    |        | 10    | 30   | 1    | 1.5  | 2    | 3    | 4    | 6    | 8    | 12   | 30    | 1    | 1.5  | 2    | 3    | 4    | 6    | 8    | 12   |  |
|    |        | (min) |      |      |      |      |      |      |      |      |      | (min) |      |      |      |      |      |      |      |      |  |
| I  | 1      | 81.4  | 70.5 | 68.9 | 65.6 | 62.3 | 58.6 | 54.9 | 43.5 | 32.8 | 22.6 | 26.3  | 64.4 | 52.2 | 51.1 | 42.7 | 39.9 | 32.9 | 27.5 | 18.1 |  |
|    | 3      | 73.4  | 59.6 | 46.9 | 50.8 | 50.1 | 44.0 | 39.5 | 29.7 | 24.1 | 14.7 | 28.7  | 68.8 | 48.2 | 51.4 | 45.4 | 37.0 | 32.0 | 22.0 | 14.4 |  |
|    | 5      | 94.9  | 80.6 | 75.8 | 67.9 | 66.0 | 61.2 | 57.0 | 48.7 | 39.3 | 30.6 | 48.3  | 89.3 | 64.9 | 61.4 | 57.0 | 52.8 | 44.8 | 38.4 | 28.0 |  |
| II | 2      | 48.6  | 53.0 | 47.1 | 43.3 | 39.4 | 36.2 | 17.9 | 29.7 | 22.5 | 14.7 | 18.4  | 41.1 | 35.2 | 36.7 | 32.6 | 28.0 | 24.9 | 20.5 | 11.6 |  |
|    | 4      | 83.6  | 60.9 | 60.0 | 49.8 | 49.9 | 42.4 | 41.7 | 35.1 | 29.5 | 20.6 | 38.7  | 81.8 | 43.1 | 54.0 | 50.3 | 46.4 | 43.5 | 32.3 | 23.9 |  |
|    | 6      | 71.1  | 70.5 | 60.2 | 55.1 | 52.3 | 40.5 | 41.5 | 32.9 | 26.6 | 16.9 | 42.0  | 84.1 | 59.7 | 56.3 | 49.2 | 41.0 | 38.7 | 31.8 | 21.9 |  |

表 7. 血中濃度データより推定した Ifosfamide の薬動力学パラメータ値

| 群  | 平均年齢 | 平均体重 (kg) | 投与方法    | 薬動力学パラメータ値                            |                                      |                                       |                        |   |             |
|----|------|-----------|---------|---------------------------------------|--------------------------------------|---------------------------------------|------------------------|---|-------------|
|    |      |           |         | *1<br>$\alpha_1$ ( $\text{hr}^{-1}$ ) | *2<br>$\beta_1$ ( $\text{hr}^{-1}$ ) | *3<br>$\theta_1$ ( $\text{hr}^{-1}$ ) | *4<br>$V_1$ ( $\ell$ ) | *5<br>$C_{\text{max}}$ ( $\mu\text{g/ml}$ ) | 血中半減期 (hr.) |
| I  | 56.7 | 53.0      | A (5分)  | 0.01480                               | 0.08734                              | 0.10799                               | 28.127                 | 75.031                                      | 6.502       |
|    |      |           | B (60分) | 0.05043                               | 0.06871                              | 0.11918                               | 30.857                 | 64.771                                      | 6.816       |
| II | 62.3 | 53.3      | A (5分)  | 0.02538                               | 0.10128                              | 0.12687                               | 33.377                 | 63.545                                      | 5.547       |
|    |      |           | B (60分) | 0.06541                               | 0.04359                              | 0.10927                               | 35.013                 | 57.681                                      | 7.344       |

- \*1.  $\alpha_1$  : 4-hydroxy-ifosfamide への代謝速度
- \*2.  $\beta_1$  : 尿中への排泄速度
- \*3.  $\theta_1$  : 総排泄速度定数
- \*4.  $V_1$  : 分布容積
- \*5.  $C_{\text{max}}$  : 最高血中濃度

治療として扁平上皮癌の3例には放射線療法が行なわれていたが、化学療法は全症例とも行なわれていなかった(表1)。

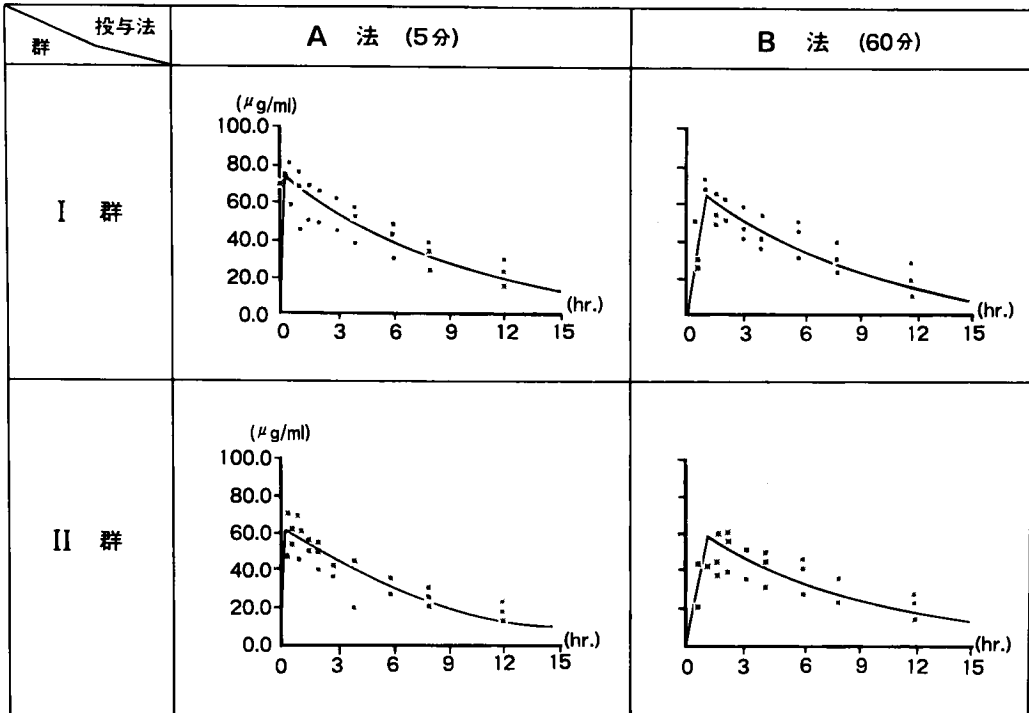
#### 第2項 投与方法

Ifosfamide の投与方法は、①Ifosfamide 40 mg/kg を生食50ml に溶解し5分で静注する方法(A法)、②Ifosfamide 40mg/kg を生食200 ml に溶解し60分で点滴静注する方法(B法)を、各症例に対して最低1週間以上の間隔をあけて実施した。即ちI群(症例No.1, 3, 5)に対しては初回A法、2回目にB法を、II群(症例No.2, 4, 6)に対しては初回B法、2回目にA法を行なういわゆるクロスオーバー法で実

施した。また各回とも Ifosfamide 投与後2,000 mlの輸液と経口水分摂取により、投与開始後24時間までの尿量を3,000ml以上確保した(表2)。

#### 第3項 検体の採取方法

Ifosfamide および4-hydroxy-ifosfamide の測定は、血液(全血)および尿について行なった。採血はA法では Ifosfamide 投与開始後10, 30分, 1, 1.5, 2, 3, 4, 6, 8, 12時間後に、B法では30分, 1, 1.5, 2, 3, 4, 6, 8, 12時間後にそれぞれ1mlずつ行ない、尿についてはA, B両法ともに Ifosfamide 投与開始後0°C近くに保冷しつつ蓄尿を行ない、0~2, 2~4, 4~8, 8~12, 12~24時間の尿



(・は実測値)

図5. Ifosfamide 40mg/kg 投与後の血中 Ifosfamide 濃度(μg/ml)

表8. Ifosfamide 40mg/kg 投与後の血中 4-hydroxy-ifosfamide 濃度(μg/ml)

| 群  | 症例 No. | A 法  |           |      |      |      |      |      |      |      |          | B 法       |      |      |      |      |      |      |      |          |
|----|--------|------|-----------|------|------|------|------|------|------|------|----------|-----------|------|------|------|------|------|------|------|----------|
|    |        | 10   | 30 (min.) | 1    | 1.5  | 2    | 3    | 4    | 6    | 8    | 12 (hr.) | 30 (min.) | 1    | 1.5  | 2    | 3    | 4    | 6    | 8    | 12 (hr.) |
| I  | 1      | 0.46 | 0.46      | 0.43 | 0.47 | 0.51 | 0.44 | 0.36 | 0.43 | 0.36 | 0.36     | 0.06      | 0.23 | 0.31 | 0.38 | 0.30 | 0.33 | 0.63 | 0.52 | 0.53     |
|    | 3      | 0.42 | 0.23      | 0.07 | 1.19 | 0.28 | 0.30 | 0.16 | 0.25 | 0.29 | 0.28     | 0.44      | 1.00 | 0.47 | 0.45 | 0.71 | 0.63 | 0.48 | 0.57 | 0.25     |
|    | 5      | 0.35 | 0.30      | 0.16 | 0.21 | 0.21 | 0.18 | 0.19 | 0.18 | 0.20 | 0.19     | 0.49      | 0.56 | 0.39 | 0.31 | 0.23 | 0.32 | 0.21 | 0.37 | 0.22     |
| II | 2      | 0.39 | 0.37      | 0.31 | 0.41 | 0.51 | 0.37 | 0.46 | 0.37 | 0.20 | 0.49     | 0.05      | 0.11 | 0.06 | 0.29 | 0.35 | 0.20 | 0.09 | 0.15 | 0.19     |
|    | 4      | 0.24 | 0.34      | 0.51 | 0.48 | 0.52 | 1.01 | 0.42 | 0.43 | 0.52 | 0.34     | 0.09      | 0.31 | 0.27 | 0.27 | 0.33 | 0.28 | 0.32 | 0.27 | 0.24     |
|    | 6      | 0.36 | 0.32      | 0.47 | 0.50 | 0.42 | 0.41 | 0.62 | 0.40 | 0.41 | 0.31     | 0.20      | 0.21 | 0.21 | 0.29 | 0.23 | 0.21 | 0.16 | 0.35 | 0.26     |

量を正確に測定するとともに、蓄尿中よりそれぞれ 1 ml ずつ採取した。

第4項 Ifosfamide および 4-hydroxy-ifosfamide の測定法

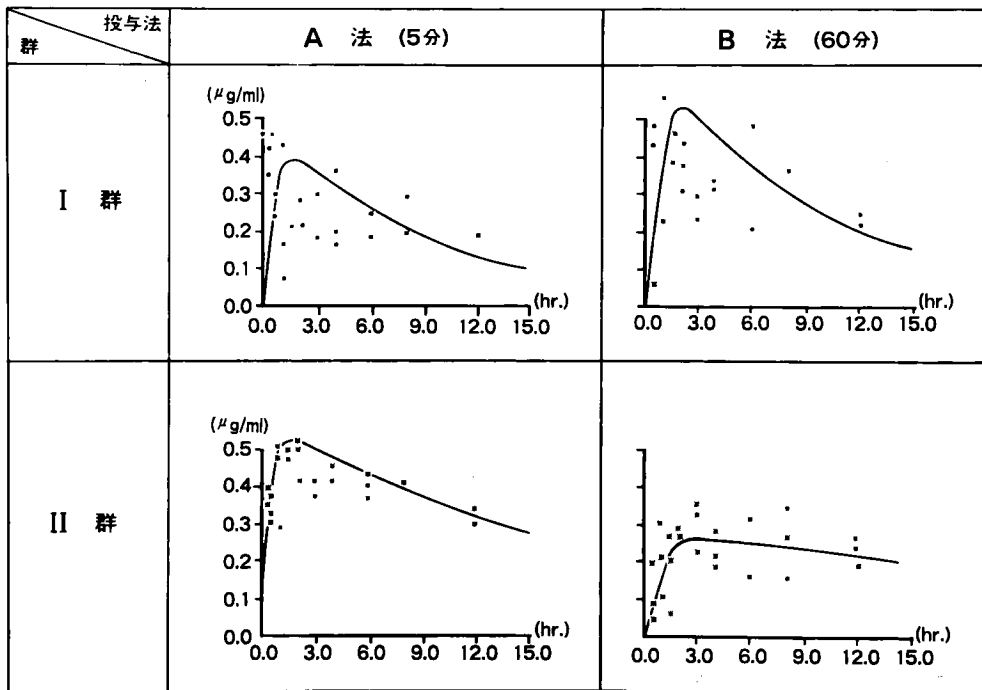
Ifosfamide および 4-hydroxy-ifosfamide の

測定方法は、予備検討で確立された方法を用いた。即ち全血および尿ともに 1 ml につき採取直後に CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> への抽出を行ない、速やかにアルカリ処理により CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> 層の Ifosfamide と 4-hydroxy-ifosfamide を分離し、Ifosfamide は

表9. 血中濃度データより推定した 4-hydroxy-ifosfamide の薬動力学パラメータ値

| 群  | 平均<br>年齢 | 平均<br>体重<br>(kg) | 投与方法    | 薬動力学パラメータ値                           |                                     |                                      |                 |                             |                  |
|----|----------|------------------|---------|--------------------------------------|-------------------------------------|--------------------------------------|-----------------|-----------------------------|------------------|
|    |          |                  |         | *1<br>$\alpha_2$ (hr <sup>-1</sup> ) | *2<br>$\beta_2$ (hr <sup>-1</sup> ) | *3<br>$\theta_2$ (hr <sup>-1</sup> ) | *4<br>$V_2$ (l) | *5<br>Cmax<br>( $\mu$ g/ml) | *6<br>Peak (hr.) |
| I  | 56.7     | 53.0             | A (5分)  | 0.55135                              | 1.58838                             | 2.13974                              | 31.323          | 0.400                       | 1.512            |
|    |          |                  | B (60分) | 0.84037                              | 1.53820                             | 2.37857                              | 59.747          | 0.536                       | 1.996            |
| II | 62.3     | 53.3             | A (5分)  | 0.56476                              | 1.75791                             | 2.32268                              | 15.899          | 0.525                       | 1.736            |
|    |          |                  | B (60分) | 0.26000                              | 1.51273                             | 1.77273                              | 60.085          | 0.262                       | 3.050            |

- \*1.  $\alpha_2$  : NBP 反応代謝物への代謝速度
- \*2.  $\beta_2$  : 尿中への排泄速度
- \*3.  $\theta_2$  : 総排泄速度定数
- \*4.  $V_2$  : 分布容積
- \*5. Cmax : 最高血中濃度
- \*6. Peak : 投与開始より最高血中濃度に達するまでに要する時間



(・は実測値)

図6 Ifosfamide 40mg/kg 投与後の血中 4-hydroxy-ifosfamide 濃度( $\mu$ g/ml)



表10. Ifosfamide 40mg/kg 投与後の尿中への Ifosfamide 排泄量 (mg)

| 群  | 症例<br>No. | A 法   |       |       |       |                | B 法    |       |       |       |       |                |        |
|----|-----------|-------|-------|-------|-------|----------------|--------|-------|-------|-------|-------|----------------|--------|
|    |           | 0~2   | 2~4   | 4~8   | 8~12  | 12~24<br>(hr.) | Total  | 0~2   | 2~4   | 4~8   | 8~12  | 12~24<br>(hr.) | Total  |
| I  | 1         | 233.5 | 140.0 | 210.8 | 83.2  | 73.0           | 750.5  | 88.3  | 135.1 | 110.7 | 85.0  | 80.7           | 499.8  |
|    | 3         | 224.6 | 123.5 | 241.9 | 86.2  | 69.5           | 745.7  | 178.6 | 150.2 | 198.6 | 87.4  | 70.5           | 685.3  |
|    | 5         | 321.1 | 224.0 | 376.4 | 138.0 | 258.5          | 1318.0 | 175.0 | 165.2 | 292.3 | 228.2 | 217.3          | 1078.0 |
| II | 2         | 146.0 | 56.2  | 112.4 | 73.8  | 93.8           | 481.7  | 77.1  | 62.1  | 73.7  | 44.5  | 63.4           | 320.8  |
|    | 4         | 198.0 | 112.9 | 195.2 | 120.5 | 187.0          | 813.6  | 147.6 | 108.8 | 146.6 | 116.7 | 225.2          | 744.9  |
|    | 6         | 169.5 | 175.8 | 239.5 | 69.8  | 145.0          | 799.6  | 107.5 | 207.2 | 198.4 | 87.0  | 141.0          | 741.0  |
| 平均 |           | 215.5 | 138.7 | 229.4 | 95.3  | 137.8          | 818.2  | 129.0 | 138.1 | 170.1 | 108.1 | 133.0          | 678.3  |

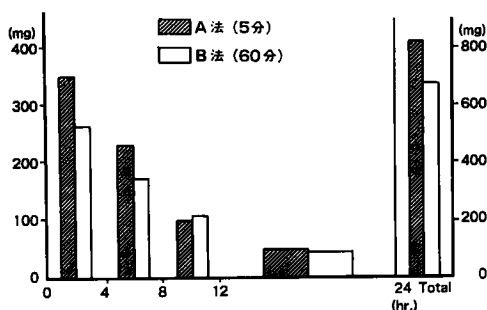


図7. Ifosfamide 40mg/kg 投与後の尿中への Ifosfamide 排泄量 (mg)

Gas-Chromato 法を、4-hydroxy-ifosfamide は蛍光比色法を用いて測定を行なった (図2)。

第5項 血中濃度曲線および薬動学パラメータ値の算出方法

Ifosfamide 投与後の Ifosfamide および 4-hydroxy-ifosfamide の血中濃度曲線および薬動学パラメータ値の算出は、血中、尿中の Ifosfamide およびその代謝物の compartment model を設定する事により、Ifosfamide は one compartment infusion model, 4-hydroxy-ifosfamide は two compartment infusion model の血中濃度曲線式に基づき、それぞれ3回の実測値に最も適合する濃度曲線と各薬動学パラメータ値を、最小二乗法を用いて推定した (図3)(図4)。尚、4-hydroxy-ifosfamide と Aldo-ifosfamide は可逆的に相互変換しており、この

両者を区別する事は不可能なため、両者を一括して4-hydroxy-ifosfamide として扱った。

## 成 績

第1節 Ifosfamide および 4-hydroxy-ifosfamide 測定条件に関する予備的検討の成績

第1項  $-20^{\circ}\text{C}$  に凍結保存された検体中の Ifosfamide および 4-hydroxy-ifosfamide の安定性に関して

$-20^{\circ}\text{C}$  に凍結保存された検体中の Ifosfamide 濃度は全血では4日後、尿では7日後に測定してもその値に大きな変化はみられなかった。しかし 4-hydroxy-ifosfamide に関しては、全血では2日目既にその測定値は1日目の1/10以下になっており、凍結保存によっても全血中の 4-hydroxy-ifosfamide は採血後急速に濃度低下を来す事が明らかとなった。また尿についても、全血の場合ほど著しくはなかったが、やはりかなりの濃度低下が認められた。

第2項  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  への抽出時間に関して

$\text{CH}_2\text{Cl}_2$  への抽出時間に関しては、試験管ミキサーによる振盪時間を5, 10, 15, 20分と変えて比較を行なったが、振盪時間を変えても Ifosfamide および 4-hydroxy-ifosfamide の測定値はほぼ一定の値を示しており、Ifosfamide および 4-hydroxy-ifosfamide の  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  層への移行は速やかに行なわれると思われ、振盪時間は5

分の場合でもほぼ完全に抽出されると考えられた(表4)。

第3項  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  に抽出された Ifosfamide および 4-hydroxy-ifosfamide の安定性に関して

抽出操作後 $-20^\circ\text{C}$ 前後に保冷した  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  中の Ifosfamide および 4-hydroxy-ifosfamide は、7日後、14日後にもその濃度は殆ど変化しておらず、 $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  による抽出後速やかに $-20^\circ\text{C}$ 前後に保冷しておけば、少なくとも2週間程度は保存しても濃度変化は殆どないものと考えられた(表5)。

第2節 Ifosfamide の投与法の比較に関する検討の成績

第1項 血中未代謝 Ifosfamide に関して

表6に Ifosfamide 40mg/kg 投与後の血中未代謝 Ifosfamide 濃度の実測値を群別、投与法別に示す。これらのデータに Ifosfamide 40mg/kg 投与後の未代謝 Ifosfamide の血中濃度曲線を群別、投与法別にあてはめた(図5)。そしてそのとき推定された各薬動力学パラメータ値を群別、投与法別に表7に示した。

1) 排泄速度定数

まず総排泄速度定数をみると、I群(初回A法、2回目B法実施)、II群(初回B法、2回目A法実施)ともにA法(Ifosfamide 40mg/kgを生食50mlに溶解、5分で静注)とB法(Ifosfamide 40mg/kgを生食200mlに溶解、60分で点滴静注)でほぼ等しい値が得られた。次に代謝速度 $\alpha$ 、即ち Ifosfamide から 4-hydroxy-ifosfamide への代謝速度は、I群ではA法 $0.01480\text{ hr}^{-1}$ 、B法 $0.5043\text{ hr}^{-1}$ とB法の場合が大きく、II群でもA法 $0.02538\text{ hr}^{-1}$ 、B法 $0.06541\text{ hr}^{-1}$ とやはりB法の場合が大きい値を示した。一方尿中排泄速度 $\beta_1$ は、I群ではA法 $0.08734\text{ hr}^{-1}$ 、B法 $0.06871\text{ hr}^{-1}$ とA法の場合が大きく、またII群でもA法 $0.10128\text{ hr}^{-1}$ 、B法 $0.04359\text{ hr}^{-1}$ とやはりA法の場合が大きい値を示している。即ち排泄速度より Ifosfamide の生体内動態をみると、A法とB法を比較した場合、B法では尿中への未代謝のままの Ifosfamide の排泄が少なく、活性代謝物である 4-hydroxy-ifosfamide への代謝が大きいと考えられ、活性化

効率が高い傾向が示された。

2) 分布容積

分布容積をみると、A法ではI群 $28.127\text{ l}$ 、II群 $33.377\text{ l}$ 、であるのに対し、B法ではI群 $30.857\text{ l}$ 、II群 $35.013\text{ l}$ 、と両群ともにA法に比べB法の場合が大であった。即ちB法ではA法に比べ、投与された Ifosfamide が生体内でより広く分布する傾向を示している。

3) 最高血中濃度

最高血中濃度は、A法の場合I群 $75.031\mu\text{g/ml}$ 、II群 $63.545\mu\text{g/ml}$ であり、B法の場合はI群 $64.771\mu\text{g/ml}$ 、II群 $57.681\mu\text{g/ml}$ で、I、II両群ともにA法の場合が高い値を示した。これは短時間で急速に Ifosfamide が血中に投与されるため、A法で高い値を示したのと考えられる。

第2項 血中 4-hydroxy-ifosfamide に関して

表8に Ifosfamide 40mg/kg 投与後の血中 4-hydroxy-ifosfamide 濃度の実測値を示す。4-hydroxy-ifosfamide の場合には、個体間の差が大きくかなりのバラツキがみられた。これらの値をもとに、Ifosfamide 40mg/kg 投与後の 4-hydroxy-ifosfamide の血中濃度曲線のあてはめを行ない、各パラメータ値を推定した(図6)(表9)。図6の実線は、各群につき投与法別に推定された血中濃度曲線を示したものである。

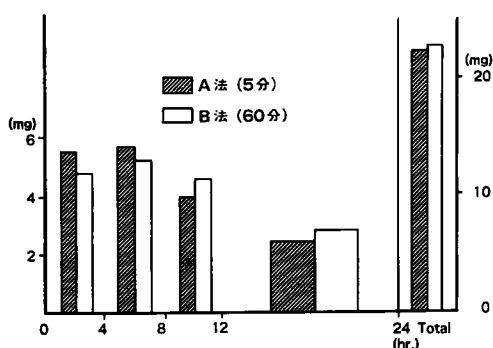
1) 排泄速度定数

まず代謝速度 $\alpha_2$ 、即ち血中 4-hydroxy-ifosfamide より次の代謝物への代謝速度は、A法ではI群 $0.55135\text{ hr}^{-1}$ 、II群 $0.56476\text{ hr}^{-1}$ 、B法ではI群 $0.84037\text{ hr}^{-1}$ 、II群 $0.26000\text{ hr}^{-1}$ であった。即ちI群ではB法で大きな値を示し、II群では逆にA法で大であった。次に尿中排泄速度 $\beta_2$ をみると、A法ではI群 $1.58838\text{ hr}^{-1}$ 、II群 $1.75791\text{ hr}^{-1}$ 、B法ではI群 $1.53820\text{ hr}^{-1}$ 、II群 $1.51273\text{ hr}^{-1}$ で、I群ではほぼ等しい値を示したが、II群ではA法でやや大きな値を示した。また総排泄速度定数 $\theta_2$ は、A法でI群 $2.37857\text{ hr}^{-1}$ 、II群 $1.77273\text{ hr}^{-1}$ であり、I群ではB法で、II群ではA法でそれぞれ大きな値を示した。この様に 4-hydroxy-ifosfamide の排泄速度定数に関しては、I、II両群でそれぞれ異なった傾向を示したが、投与法間での差は

表11. Ifosfamide 40mg/kg 投与後の尿中への 4-hydroxy-ifosfamide 排泄量(mg)

| 群  | 症例<br>No. | A 法  |      |      |      |                | B 法   |      |      |       |       |                |       |
|----|-----------|------|------|------|------|----------------|-------|------|------|-------|-------|----------------|-------|
|    |           | 0~2  | 2~4  | 4~8  | 8~12 | 12~24<br>(hr.) | Total | 0~2  | 2~4  | 4~8   | 8~12  | 12~24<br>(hr.) | Total |
| I  | 1         | 2.82 | 2.44 | 4.34 | 1.48 | 5.20           | 16.28 | 2.18 | 2.95 | 3.07  | 1.51  | 4.17           | 13.88 |
|    | 3         | 3.86 | 2.49 | 5.70 | 5.67 | 7.08           | 24.80 | 4.95 | 6.20 | 14.13 | 11.00 | 16.74          | 53.02 |
|    | 5         | 2.32 | 2.23 | 4.11 | 3.32 | 8.26           | 20.24 | 0.81 | 1.49 | 3.69  | 3.76  | 7.46           | 17.21 |
| II | 2         | 3.23 | 1.63 | 4.67 | 5.13 | 5.29           | 19.95 | 1.19 | 1.37 | 2.05  | 5.13  | 7.13           | 16.87 |
|    | 4         | 2.85 | 2.33 | 7.90 | 3.87 | 8.19           | 25.14 | 1.44 | 1.37 | 1.72  | 1.17  | 4.11           | 9.81  |
|    | 6         | 2.94 | 4.25 | 7.38 | 4.34 | 9.25           | 28.16 | 1.47 | 3.47 | 6.67  | 4.63  | 8.42           | 24.66 |
| 平均 |           | 3.00 | 2.56 | 5.68 | 3.97 | 7.21           | 22.43 | 2.01 | 2.81 | 5.22  | 4.53  | 8.01           | 22.58 |

図8. Ifosfamide 40mg/kg 投与後の尿中への 4-hydroxy-ifosfamide 排泄量(mg)



明らかではなかった。

## 2) 分布容積

分布容積についてみると、A法ではI群31.323ℓ、II群15.899ℓ、B法ではI群59.747ℓ、II群60.085ℓとI、II両群ともにB法で大きい値を示した。即ち、4-hydroxy-ifosfamideはA法よりもB法の場合により広く生体内に分布する傾向を示した。

## 3) 最高血中濃度

最高血中濃度は、A法ではI群0.400μg/ml、II群0.525μg/ml、B法ではI群0.536μg/ml、II群0.262μg/mlであり、I群ではB法で、またII群ではA法でそれぞれ高い値を示し、投与方法間の差は明らかではなかった。しかし同一投

与方法を群間で比較してみると、A法ではII群で、B法ではI群でそれぞれ高い値を示している。即ち同じ投与方法でも初回に投与された場合に比べ2回目に投与された場合の方が、最高血中濃度は高くなる傾向を示している。次に投与開始より最高血中濃度に達するまでの時間をみるとA法ではI群1.512hr.、II群1.736hr.、B法ではI群1.996hr.、II群3.050hr.と両群ともA法の場合が短い値を示した。

## 第3項 未代謝 Ifosfamide の尿中排泄に関して

表10に Ifosfamide 40mg/kg 投与後の尿中への未代謝 Ifosfamide の排泄量を経時的に示す。またこれらの結果より投与方法別の平均値を求め図7に図示する。2つの投与方法間で尿中への未代謝 Ifosfamide の排泄パターンを比較すると、A法の場合B法に比べ投与開始後8時間までの排泄量がかなり多く、特に投与開始後2時間までの早い時期での差が大である。また投与開始後24時間までの総排泄量でもA法の場合が多い。即ち Ifosfamide が急速に血中に投与された場合、投与された Ifosfamide が未代謝のまま、投与後早い時期に尿中に排泄されてしまう率が高い傾向を示している。この結果は、Ifosfamide 自身の排泄速度定数の比較で得られた結果と一致している。

## 第4項 4-hydroxy-ifosfamide の尿中排泄に関して

表11に Ifosfamide 40mg/kg 投与後の尿中への 4-hydroxy-ifosfamide の排泄量を経時的に示し、図 8 にこれらの結果より投与方法別の平均値を求めこれを図示する、2つの投与方法間で 4-hydroxy-ifosfamide の排泄パターンを比較すると、投与開始後 8 時間までは A 法で排泄が多い傾向があり、その後は B 法で多くなる傾向を示している。また投与開始後 24 時間までの総排泄量は、投与方法間で差が認められなかったが、前記の Ifosfamide 自身の 24 時間までの尿中総排泄量は B 法の場合が少ない事から考えると、尿中に排泄される 4-hydroxy-ifosfamide の比率が B 法の場合に高い傾向にあると言える。即ち、B 法では A 法に比べ 4-hydroxy-ifosfamide の尿中への排泄が遅延し、また尿中排泄に占める 4-hydroxy-ifosfamide の比率が高くなる傾向が認められた。

## 考 案

Ifosfamide は Cyclophosphamide 同様 masked compound であるため、生体内で活性化されて初めて抗腫瘍効果を発揮するとされ、活性化は主に肝細胞内の microsome における水酸化酵素系により、Oxazaphosphorine 環の第 4 位にある C 原子の水酸化によって行なわれるとされている<sup>18-22</sup>。そしてその代謝経路は、主として 4-hydroxy-ifosfamide から Carboxy-ifosfamide に進むが、一部 minor metabolites として Dechloroethyl ifosfamide, 4-keto-ifosfamide, Phosphoric mustard などが存在する<sup>23</sup>。これらの代謝物のうち抗腫瘍活性を持つものは 4-hydroxy-ifosfamide, Phosphoric mustard であるが、主たる活性代謝物は 4-hydroxy-ifosfamide であると考えられる<sup>22,24,25</sup>。これらの活性代謝物は一般に 4-nitrobenzyl-pyridine(NBP) をアルキル化する性質を持つと言われ、この性質を利用して Ifosfamide の活性代謝物を NBP 直接反応物質として測定する事が可能である。この方法を用いて、Ifosfamide の生体内動態よりみた投与方法の検討が今までいくつか報告されているが、従来の臨床研究の成績と同様、生体内動態からもやはり 1 回大量投与よりも分割投与がよいという報告が多く<sup>6,13</sup>、Nelson ら<sup>7</sup>は、

分割投与した場合 1 回大量投与の場合よりも活性型の比率が増加し、尿中への非活性型の排泄が少ないと報告している。このような検討の結果、現在 Ifosfamide の投与方法としては 1 回大量投与よりも分割投与がよいと考えられており、また 1 回の投与量としては 20—50mg/kg が投与される場合が多い。しかしこれまで Ifosfamide を投与する場合、投与時間に関する検討は報告されておらず、実際の投与に際して短時間で急速に投与するのがよいのか、あるいは一定の時間内に徐々に投与するのがよいのか明らかでなかった。また、これまでに報告されている Ifosfamide の生体内動態に関する検討では、いずれも Ifosfamide の活性代謝物を NBP 直接反応物質として一括して測定しており、Ifosfamide の主たる活性代謝物と考えられる 4-hydroxy-ifosfamide そのものの生体内動態は明らかにされていない。今回の検討は Ifosfamide および 4-hydroxy-ifosfamide の生体内動態に着目し、臨床的に広く用いられている 40mg/kg の投与量において、A 法（5 分で静注）と B 法（60 分で点滴静注）の 2 つの投与方法について、生体内動態よりみた比較、検討を行ない、いずれがより効果的な投与方法であるかにつき考察を行なった。

Ifosfamide および 4-hydroxy-ifosfamide の測定法に関しては、動物を用いた検討により Ifosfamide は Gas-Chromato 法で<sup>26,27</sup>、4-hydroxy-ifosfamide は蛍光法で<sup>15</sup>、それぞれ測定可能である事が報告されているが、4-hydroxy-ifosfamide については非常に不安定な物質であるため、臨床の場ではこれまで容易に測定する事が出来なかった。今回著者が最初に行なった、凍結保存された検体中の Ifosfamide および 4-hydroxy-ifosfamide の安定性に関する検討により、Ifosfamide 自身は血液中および尿中で比較的安定であったが、4-hydroxy-ifosfamide に関しては血液中では非常に不安定であり、また尿中でもかなり不安定である事が明らかとなった。この事は臨床症例において 4-hydroxy-ifosfamide の測定を行なう場合、検体採取より実際の測定操作までの間に検体中の 4-hydroxy-ifosfamide の濃度が変化し、正確な測定が出来なくなってしまう可能性を示唆している。そこで次に、

出来得る限り正確な測定法を実施するため、検体採取後直ちに  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  への抽出処理を行なう事により、検体採取後の 4-hydroxy-ifosfamide の濃度変化を防ぐ事が可能か否かを、特に濃度変化の著しかった全血を検体として検討した。その結果、検体採取後 Bed side で直ちに  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  への抽出処理を行ない、抽出後は速やかに  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  層を分離し、 $-20^\circ\text{C}$ 前後に冷却、保存する操作を行なえば、抽出後の 4-hydroxy-ifosfamide の濃度変化は防ぎ得る事が示された。そしてこれらの操作を行なえば、Ifosfamide および 4-hydroxy-ifosfamide の測定法として NaOH 法は臨床の場合においても充分満足し得る測定法であると考えられた。そこでこの測定法を用いて、Ifosfamide 40mg/kg 投与時の Ifosfamide および 4-hydroxy-ifosfamide の生体内動態を明らかにし、A 法と B 法につき比較、検討を行なった。

まず Ifosfamide 自身の薬動力学パラメータ値の比較では、排泄速度定数よりみると、B 法では A 法に比べ尿中への未代謝 Ifosfamide の排泄速度が小さく、一方 4-hydroxy-ifosfamide への代謝が大きい傾向が示された。実際に尿中への未代謝 Ifosfamide の排泄パターンをみても、A 法の場合には投与後早い時期に未代謝のままの Ifosfamide が尿中に排泄されてしまう率が高い傾向を示し、また 24 時間までの尿中への総排泄量でみても、A 法では B 法に比べ多く、排泄速度定数が示す傾向と一致している。この原因として、Ifosfamide は Cyclophosphamide 同様、主に肝細胞内の microsomal enzyme で活性化されて効果を現わすと考えられているが<sup>18)~22)</sup>、ヒトにおいては microsomal enzyme の活性化率および活性化速度が著しく低いと言われており<sup>28,29)</sup>、Ifosfamide の大量を急速に投与された場合には肝水酸化酵素の基質に飽和現象が生じ、未代謝のまま尿中に排泄されてしまう率が高くなるのではないかと考えられる。この様に Ifosfamide 自身の各薬動力学パラメータ値および尿中排泄パターンより 2 つの投与方法を比較した場合には、A 法よりも B 法が Ifosfamide の投与方法としてはより合理的であると考えられた。

次に 4-hydroxy-ifosfamide に関しては、その

実測値には個体間でかなりのバラツキが見られた。このため 4-hydroxy-ifosfamide に関する薬動力学パラメータ値の比較においては、分布容積において B 法で大きい傾向を示したものの、排泄速度定数、最高血中濃度では一定の傾向は認められなかった。4-hydroxy-ifosfamide の実測値に個体間でかなりのバラツキが見られた事に関しては、Mouridsen ら<sup>30)</sup>が Cyclophosphamide およびその analog である Ifosfamide や Trofosfamide は、個体間でその代謝が著しく異なると報告し、また Norpoth ら<sup>31)</sup> は 25 人に 6 gr. の Ifosfamide を 2 時間で点滴静注した場合の尿中活性代謝物の測定を行なっているが、尿中の活性体と未代謝 Ifosfamide の比率は個体間で著明なバラツキがあったと報告しており、これは Ifosfamide の代謝速度あるいは活性化効率<sup>32)</sup>が、個体間でかなり異なっているためではないかと考えられる。一方、尿中への 4-hydroxy-ifosfamide の排泄パターンを比較してみると、B 法では A 法に比べ排泄の遷延傾向および尿中に排泄される未代謝 Ifosfamide に対する 4-hydroxy-ifosfamide の比率が高い傾向が認められた。この様に 4-hydroxy-ifosfamide に関しては、個体間の差が大であったため、一定の傾向を見出す事は出来なかったが、少なくとも分布容積および尿中への排泄パターンよりみる限り、やはり A 法よりも B 法が Ifosfamide の投与方法としてより合理的ではないかと考えられた。

ところで今一つ興味深い事は、同じ投与方法においても初回投与の場合と 2 回目投与の場合を比較してみると、各薬動力学パラメータ値に差が認められる事である。即ち Ifosfamide 自身のパラメータ値についてみると、2 つの投与方法ともに各排泄速度定数および分布容積は、B 法の代謝速度  $\alpha_1$  を例外として、総て初回投与時よりも第 2 回目に投与された時に大きい値を示し、また半減期は短くなる傾向を示している。4-hydroxy-ifosfamide のパラメータ値でみても、各パラメータ値はいずれの投与方法においても、やはり 2 回目に投与された場合にその値が大きくなる傾向を示している。この事に関しては、Nelson ら<sup>7)</sup>が Ifosfamide の 3 日間分割投与における生体内動態の検討の中で、Ifosfamide の

半減期および代謝速度が1日目に比べ2日目と3日目では、半減期は短くなり代謝速度は大きくなると報告し、また Allen ら<sup>32)</sup>もやはり Ifosfamide の生体内動態に関する検討の中で、尿中への未代謝 Ifosfamide の排泄は1日目よりも2日目、3日目になると少くなると報告しており、今回の結果と一致するものである。その原因は明らかではないが、一般に薬物投与時にみられる水酸化酵素誘導と同様に、Ifosfamide を投与する事で初回投与時に比べ第2回投与時の Ifosfamide の代謝効率がよくなっているのではないかと推察され、この事が原因の1つではないかと考えられた。

### 結 論

Cyclophosphamide の誘導体である Ifosfamide のより有効な投与方法（投与時間）を知る目的で、まず Ifosfamide およびその主たる活性代謝物 4-hydroxy-ifosfamide の測定法として NaOH 法が臨床の場においても有用な測定法である事を確認し、しかる後にこの測定法を用いて2つの投与方法（5分投与方法と60分投与方法）における Ifosfamide および 4-hydroxy-ifosfamide の生体内動態について検討を行ない、以下の結果を得た。

1. Ifosfamide および 4-hydroxy-ifosfamide の測定法として NaOH 法は臨床の場においても有用な測定法である。

2. 40mg/kg の投与量において2つの投与方法（A法：5分投与方法、B法：60分投与方法）を Ifosfamide 自身の生体内動態より比較した場合には、代謝速度、尿中排泄速度、分布容積、半減期などの各薬動力学パラメータ値および実際の尿中への排泄パターンよりみて、A法よりもB法がより合理的な投与方法であると考えられた。

3. 4-hydroxy-ifosfamide の生体内動態より比較した場合には一定の傾向は見出せなかったが、分布容積と尿中への排泄パターンでみる限りやはりB法がより合理的な投与方法であると考えられた。

4. 同じ投与方法においても、初回投与時に比べ2回目投与の場合に代謝効率がよくなる傾向が示された。

以上より40mg/kg の投与量においては、Ifosfamide の投与方法はA法（5分投与方法）よりもB法（60分投与方法）が、即ち大量を短時間で急速に投与するよりも一定の時間内に徐々に投与する投与方法が、より有効な投与方法であると考えられる。

稿を終えるにあたり御指導、御校閲を賜りました恩師木村郁郎教授に深謝するとともに、終始懇切な御指導と助言を頂きました大塚泰亮講師、上田暢男博士に深謝いたします。また、測定法について助言を頂いた塩野義製薬研究所および同解析センターの御協力に深謝いたします。

尚、本論文の要旨は第29回日本化学療法学会西日本支部総会（昭和56年12月3日）において発表した。

### 文 献

1. Arnold, H.: Über die Chemie neuer zytostatisch wirksamer N-Chloräthyl-Phosphorsäureesterdiamide. In *proceedings of the 5th International Congress of Chemotherapy*. Vienne, 1967.
2. Scheef, W.: Problems, experiences and results of clinical investigations with ifosfamide. In *Proceedings of the 7th International Congress of Chemotherapy*. Prague, 1971, 797-800, Urban & Schwarzenberg, Munich, 1972.
3. Hofer-Janker, H., Scheef, W., Günter, V. and Hüls, W.: Einführungen mit der fraktionierten Ifosfamid-Stosstherapie bei generalisierten malignen Tumoren. *Med. Welt* 26 (N.F.), 972-979, 1975.
4. 木村郁郎, 大塚泰亮, 中田安成, 中田康則, 田中通久, 三宅賢一, 片岡幹男, 三戸敏正, 上田暢男, 原田淳一: 肺癌および転移性肺腫瘍における ifosfamide 療法の検討. *肺癌* 19, 343-350, 1979.

5. Rodriguez, V., Bodey, G.P., Freireich, E.J., McCredie, K.B., McKelvey, E.M. and Tashima, C.K.: Reduction of ifosfamide toxicity using dose fractionation. *Cancer Res.* **36**, 2945—2948, 1976.
6. Allen, L.M. and Creaven, P.J.: Pharmacokinetics of ifosfamide. *Clin. Pharmacol. Ther.* **17**, 492—498, 1975.
7. Nelson, R.L., Allen, L.M. and Creaven, P.J.: Pharmacokinetics of divided-dose ifosfamide. *Clin. Pharmacol.* **19**, 365—370, 1976.
8. 原田淳一：アルキル化剤 Ifosfamide に関する臨床的研究。第1編 肺癌および転移性肺腫瘍患者に対する Ifosfamide の臨床効果と毒性に関する検討。岡山医学会雑誌, **95**, 575—585, 1983.
9. Brock, N.: Pharmacological studies with ifosfamide. A new oxazaphosphorine compound. In *Proceedings of the 7th International Congress of Chemotherapy. Prague.* 1971.
10. Nelson, R.L., Creaven, P.J., Cohen, M.H. and Fossieck, Jr., B.E.: Phase I clinical trial of a 3-day divided dose schedule of ifosfamide (NSC-109724). *Eur. J. Cancer* **12**, 195—198, 1976.
11. Costanzi, J.J., Cagliano, R., Loukas, D., Panettiere, F.J. and Hokanson, J.A.: Ifosfamide in the treatment of recurrent or disseminated lung cancer. a phase II study of two dose schedules. *Cancer* **41**, 1715—1719, 1978.
12. Schnitker, J., Brock, N., Burkert, H. and Fichtner, E.: Evaluation of a cooperative clinical study of the cytostatic agent ifosfamide. *Arzneim Forsh.* **26**, 1783—1793, 1976.
13. Creaven, P.J., Allen, L.M., Cohen, M.H. and Nelson, R.L.: Studies on the clinical pharmacology and toxicology of isophosphamide (NSC-109724). *Cancer Treat Rep.* **60**, 445—449, 1976.
14. Hohorst, H.J.: The problem of specificity and selectivity of N-(2-chloroethyl)-amido-oxazaphosphorines. In *Proceedings of the International Holoxan-Symposium.* Düsseldorf, 1977.
15. Voelcker, G., Haeglsperger, R. and Hohorst, H.J.: Fluorometrische Bestimmung von "aktiviertem" Cyclophosphamid und Ifosfamid im Blut. *J. Cancer Res. Clin. Oncol.* **93**, 233—240, 1979.
16. 岩田 豪, 大坪 龍, 棚野義博 (塩野義製薬研究所) : Personal communication.
17. 岩田 豪, 大坪 龍, 棚野義博, 高見沢映, 原田 紘, 松下至博: サイクロホスファミド代謝物の分別定量とその生体内推移に関する検討。第9回薬物代謝と薬効・毒性シンポジウム講演要旨集, pp.113—116, 1977.
18. Allen, L.M., Creaven, P.J.: In vitro activation of isophosphamide (NSC-109724), a new oxazaphosphorine, by rat liver microsomes. *Cancer Chemother. Rep.* **56**, 603—610, 1972.
19. Allen, L.M. and Creaven, P.J.: Effect of microsomal activation on interaction between isophosphamide and DNA. *J. Pharm. Sci.* **61**, 2009—2011, 1972.
20. Alarcon, R.A., Meienhofer, J. and Atherton, E.: Isophosphamide as a new acrolein-producing anti-neoplastic isomer of cyclophosphamide. *Cancer Res.* **32**, 2519—2523, 1972.
21. Connors, T.A., Cox, P.J., Farmer, P.B., Foster, A.B. and Jarman, M.: Some studies of the active intermediates formed in the microsomal metabolism of cyclophosphamide and isophosphamide. *Biochem. pharm.* **23**, 115—129, 1974.
22. Takamizawa, A., Matsumoto, S., Iwata, T., Tochino, Y., Katagiri, K., Yamaguchi, K. and Shiratori, O.: Synthesis and metabolic behavior of the suggested active species of isophosphamide having cytostatic activity. *J. Med. Chem.* **17**, 1237—1239, 1974.
23. Brock, N.: The special position of ifosfamide in the series of cytostatically active oxazaphosphorines. *Adv. Med. Oncol. Res. Educat.* **5**, 39—47, 1979.
24. Hohorst, H.J., Draeger, U., Peter, G. and Voelcker, G.: The problem of oncostatic specificity of cyclophosphamide (NSC-26271): Studies on reactions that control the alkylating and cytotoxic acti-

- vity. *Cancer Treat. Rep.* **60**, 309—315, 1976.
25. Brock, N. and Hohorst, H.J.: The problem of specificity and selectivity of alkylating cytostatics: Studies on N-2-Chloroethylamido-oxazaphosphorines. *Z. Krebsforsch.* **88**, 185—215, 1977.
  26. Whiting, B. and Miller, S.H.K.: A procedure for monitoring cyclophosphamide and isophosphamide in biological samples. *Br. J. Clin. Pharmacol.* **6**, 373—376, 1978.
  27. Pantarotto, C., Bossi, A., Belvedere, G., Martin, A., Donelli, M.G. and Frigerio, A.: Quantitative GLC determination of cyclophosphamide and isophosphamide in biological specimens. *J. Pharm. Sci.* **63**, 1554—1558, 1974.
  28. Creaven, P.J., Allen, L.M., Alford, D.A. and Cohen, M.H.: Clinical pharmacology of isophosphamide. *Clin. Pharmacol. Ther.* **16**, 77—86, 1974.
  29. 下山正徳, 仁井谷久暢, 木村禧代二: Cyclophosphamide 及びその関連物質の化学療法. 3. 最大効果をあげるための投与方法についての一考察. *癌と化学療法* **2**, 889—891, 1975.
  30. Mouridsen, H.T., Faber, O. and Skousted, I.: The biotransformation of cyclophosphamide in man: analysis of the variation in normal subjects. *Acta Pharmacol. Toxicol.* **35**, 98—108, 1974.
  31. Norpoth, K.: Studies on the metabolism of isophosphamide (NSC-109724) in man. *Cancer Treat. Rep.* **60**, 437—443, 1976.
  32. Allen, L.M., Creaven, P.J. and Nelson, R.L.: Studies on the human pharmacokinetics of isophosphamide (NSC-109724). *Cancer Treat. Rep.* **60**, 451—458, 1976.



**Studies on ifosfamide, a new analogue of cyclophosphamide****Part 2, Clinical pharmacology of ifosfamide****Junichi HARADA****Second Department of Internal Medicine, Okayama University Medical School****(Director: Prof. I. Kimura)**

A new method for quantitative analysis of ifosfamide and its active metabolite, 4-hydroxy-ifosfamide, was applied to determine the optimal mode of administration of ifosfamide. Three each of six patients with extensive bronchogenic carcinoma were given a single 40mg/kg dose of ifosfamide by either a five-minute or 60-minute intravenous infusion, with a second course of treatment 7-21 days later. Using the NaOH method, the pharmacokinetics was investigated to determine which administration schedule, the five-minute or 60-minute infusion, was preferable for the treatment of clinical malignancies. Ifosfamide was quite stable, but 4-hydroxy-ifosfamide was labile in blood samples, though immediate extraction with dichlorethane minimized the lability of 4-hydroxy-ifosfamide. The distribution volume and the transfer constant into 4-hydroxy-ifosfamide of ifosfamide were rather large, while the transfer constant for urinary excretion was rather small after the 60-minute infusion. The amount of unchanged ifosfamide excreted into urine was larger and its excretion more rapid after the five-minute infusion. As for 4-hydroxy-ifosfamide, the elimination constants and the maximum concentration in the blood were similar for both schedules, but the distribution volume was larger after the 60-minute infusion. The urinary excretion of 4-hydroxy-ifosfamide was delayed and the ratio of 4-hydroxy-ifosfamide to unchanged ifosfamide was larger after the 60-minute infusion. These results suggest that the 60-minute intravenous infusion is preferable to the five-minute intravenous infusion.