

Cyclophosphamide 経口投与時の血中濃度の推移

菊地金男・正宗良知・平山 隆

国立仙台病院外科

(昭和 50 年 2 月 17 日受付)

1958 年 ARNOLD¹⁾ により合成された Cyclophosphamide(Ex) は副作用の少ない masked compound として、また数少ない経口投与可能な抗腫瘍剤として広く用いられているが、経口投与時の血中濃度の推移、尿中排泄状況について臨床的に検索した報告はほとんど見当たらない。癌化学療法においては血中ならびに組織内の抗腫瘍剤の濃度が腫瘍効果に極めて重要な役割を占めているので、われわれは Ex 経口投与時の血中濃度の推移、尿中排泄量を測定し、適正な投与方法、投与量を検討してみた。

検索方法ならびに検索対象

1錠中 Ex 50 mg 含有の錠剤、および新しく開発された 1g 中 Ex 50 mg 含有の顆粒 S の 7800 G を用い、投与後は 1, 2, 6, 24 時間目に採血した。また投与後の尿については 2 時間、6 時間、24 時間毎に排尿させ、その都度に測定し、尿量から Ex の総排泄量を算出した。Ex の定量は FRIEDMAN-森田法²⁻⁴⁾を用いた。本法による間接値は Ex 様物質の全量を示すもので(図表では Total と表示)、直接値は活性化された Normustard 様物質の値である(図表では Metabolites と表示)。直接値と間接値との比率を 100 倍し、変化率とした(図表では Activation Rate と表示)。

検索対象は悪性リンパ腫、舌癌、皮膚癌、耳下腺癌、甲状腺癌、乳癌などの消化器障害がなく、体重が 50~56 kg で、肝、腎機能に異常の認められない症例を選び、6 例を 1 群とし、Ex 錠剤 500 mg 投与群(以下 500 mg T 群)、顆粒 500 mg 投与群(以下 500 mg G 群)、錠剤 200 mg 投与群、顆粒 200 mg 投与群に分け、錠剤と顆粒との優劣を併せ検討した。なお、各種悪性腫瘍疾患 43 例を対象として Ex 500 mg を静注、血中濃度を経時的に測定した。

検索成績

1. Ex 500 mg 静注時における血中濃度の推移 (Fig. 1)

間接値の平均は 1 時間値が 7.4 $\mu\text{g/ml}$ 、2 時間値 6.3 μg 、3 時間値 6.7 μg で、24 時間後においても 3.8 μg を示し、また直接値の平均は 1 時間値が 3.2 $\mu\text{g/ml}$ 、2 時間値 2.8 μg 、3 時間値 2.4 μg 、24 時間値が 3.0 μg で、両者とも 1 時間値が最高となり、2 時間値と 3 時間

Fig. 1 Blood levels of Ex (given 500 mg i. v.)

Total ($\mu\text{g/ml}$)	○—○	7.4	6.5	6.7	3.8
Metabolite(s) ($\mu\text{g/ml}$)	●—●	3.2	2.8	2.4	3.0
Activation rate (%)	×—×	43.2	43.1	35.8	78.9

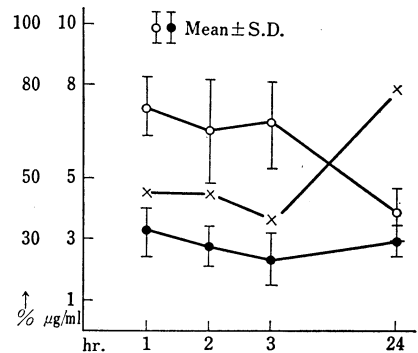
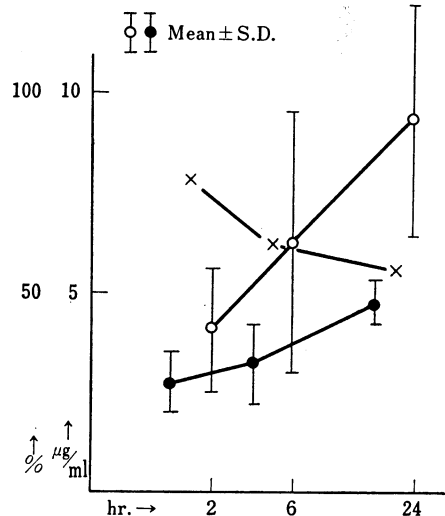


Fig. 2 Blood levels of Ex(T-group, 500 mg)

Total ($\mu\text{g/ml}$)	○—○	4.1	6.2	9.3
Metabolite(s) ($\mu\text{g/ml}$)	●—●	2.9	3.2	4.7
Activation rate (%)	×—×	78.4	62.8	55.8



値と間にほとんど差はなく、直接値は 24 時間後においても 1 時間値と大差のない値を示した。従がって変化率は 1 時間値が 43.2%, 2 時間値 43.1%, 3 時間値が 35.8% であるが、24 時間値は 78.9% で、最も高率であった。

2. 500 mg T 群の血中濃度 (Fig. 2)

Ex 投与後 2 時間, 6 時間, 24 時間経過毎に採血, 測定した。間接値は 2 時間値が 4.1 μg , 6 時間値 6.2 μg , 24 時間は 9.3 μg となり, 時間の経過とともに上昇し, 24 時間値が最高を示した。また直接値も間接値と同様に 2 時間値が 2.9 μg で最も低く, 6 時間値 3.2 μg , 24 時間値が 4.7 μg で, 最も高い値であった。これに反し変化率は 2 時間値が 78.4% で, 最も高率であり, 6 時間値 62.8%, 24 時間値は 55.8% で, 最も低率であった。

3. 500 mg G 群の血中濃度 (Fig. 3)

G 群においては T 群と異なり, 間接値は 2 時間値が 8.3 μg , 6 時間値 11.6 μg , 24 時間値は, 6.1 μg で, 最も低く, 6 時間値が peak となる山型の変動曲線を書く Pattern を示した。直接値は 2 時間値 3.8 μg , 6 時間値 6.1 μg , 24 時間値が 4.4 μg で, 間接値と同様の Pattern であった。変化率は 24 時間値が 55.2%, 6 時間値 52.1%, 24 時間値が 74% となり, 間接値や直接値と相反する変動を示した。

4. 200 mg T 群の血中濃度 (Fig. 4)

間接値は 2 時間値が 4.5 μg , 6 時間値が 5.8 μg , 24 時間値は 6.0 μg で, 最も高く, 500 mg T 群に比べて全般に低値ではあるが, その変動は類似の Pattern を示した。直接値は 2 時間値が 3.5 μg , 6 時間値 4.6 μg ,

24 時間値は 5.1 μg となり, 間接値と異なり, 500 mg T 群よりむしろ高値を示し, 従がって変化率は全般に高く, 2 時間値 83%, 6 時間値 81.5%, 24 時間値は 84.2% であった。

5. 200 mg G 群の血中濃度 (Fig. 5)

間接値は 2 時間値 5.7 μg , 6 時間値 7.8 μg , 24 時間値 6.0 μg となり, 直接値は 2 時間値 4.3 μg , 6 時間値 5.4 μg , 24 時間値 4.9 μg であり, 500 mg G 群と同様に 6 時間値が最も高値で, 山型の変動を示した。また 500 mg G 群に比べ, 間接値は全般に低いが, 直接値は高く, 変化率は 2 時間値 78.7%, 6 時間値 68.5%, 24 時間値 81.5% で, いずれも高率であった。

6. 200 mg G 群の尿中排泄量の推移 (Fig. 6, Table 1)

Fig. 4 Blood levels of Ex (T-group, 200 mg)

Total ($\mu\text{g/ml}$)	○—○	4.5	5.8	6.0
Metabolite(s) ($\mu\text{g/ml}$)	●—●	3.5	4.6	5.1
Activation rate (%)	×—×	83.0	81.5	84.2

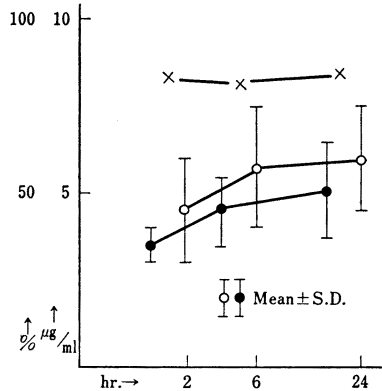


Fig. 5 Blood levels of Ex (G-group, 200 mg)

Total ($\mu\text{g/ml}$)	○—○	5.7	7.8	6.0
Metabolite(s) ($\mu\text{g/ml}$)	●—●	4.3	5.4	4.9
Activation rate (%)	×—×	78.7	68.5	81.5

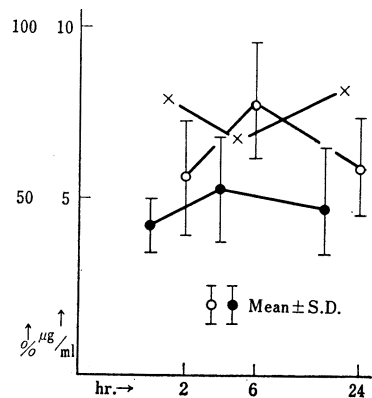


Fig. 3 Blood levels of Ex (G-group, 500 mg)

Total ($\mu\text{g/ml}$)	○—○	8.3	11.6	6.1
Metabolite(s) ($\mu\text{g/ml}$)	●—●	3.8	6.1	4.4
Activation rate (%)	×—×	55.2	52.1	74.0

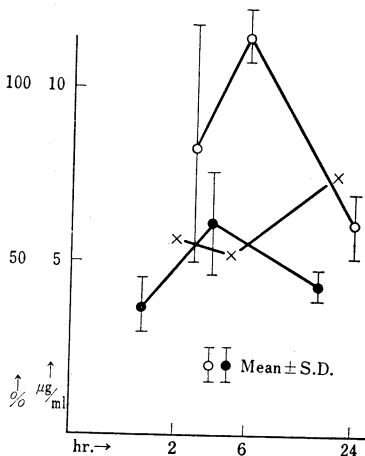
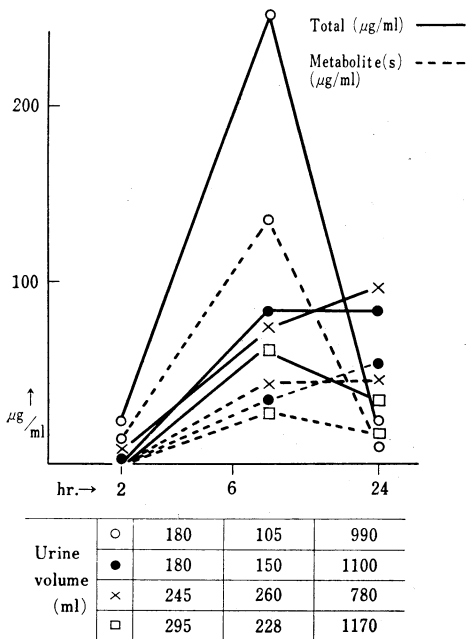


Table 1. Urinary excretion of EX (given 200 mg as granule)

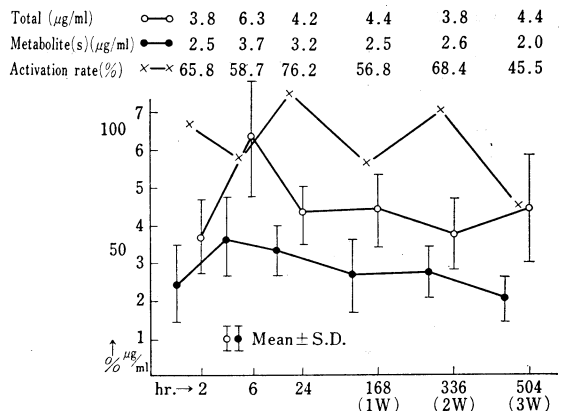
		0~2 h	2~6 h	6~24h	0~24h	Activation rate
TN.	Total	4.068	25.431	20.988	50.487 μg	52.9%
♂ ○	Metabolite(s)	2.430	12.694	11.583	26.707 μg	
TK.	Total	0	12.420	89.980	102.400 μg	54.8%
♀ ●	Metabolite(s)	0	5.430	50.710	56.140 μg	
NS.	Total	1.895	19.812	75.036	96.743 μg	48.6%
♀ ×	Metabolite(s)	1.117	10.894	35.022	47.033 μg	
AM.	Total	0	15.367	43.056	58.423 μg	58.5%
♀ □	Metabolite(s)	0	7.752	26.442	34.192 μg	

Fig. 6 Urinary concentration of Ex (given 200 mg as granule)



経口投与後2時間目までに排泄された尿、2~6時間の間に排泄された尿、ならびに6~24時間の間に排泄された尿の1ml中の含有量はFig. 6に、また各時間に排泄されたExの総量はTable 1に示した。4例中2例は2時間目にそれぞれ180ml、295mlの尿が排泄されたにもかかわらず、尿中にExは証明されなかった。他の2例においても間接値22 $\mu\text{g/ml}$ 、7 $\mu\text{g/ml}$ 、直接値は13 μg 、4 μg に過ぎないが、6時間目には急速に増加し、1例は間接値250 $\mu\text{g/ml}$ となり、24時間目では2時間目とはほぼ同値であるが、他の3例は6時間目には100 μg 以下で、24時間目もほとんど差のない排

Fig. 7 Blood levels of Ex (given 200 mg as tablet a day for 3 weeks)



泄量を示した。各時間単位の総排泄量は投与後0~2時間では間接値0~4,000 μg 、直接値0~2,400 μg であり、2~6時間では間接値12,000~25,000 μg 、直接値5,000~12,000 μg 、6~12時間では間接値20,000~89,000 μg 、直接値11,000~50,000 μg となり、症例により、また尿量によりかなり相異しているが、1日の総排泄量は間接値で表わされるEx様物質が50~100 μg であり、投与量の1/4~1/2が尿中に排泄され、その変化率は50%前後であった。

7. 200 mg 顆粒 1日1回、3週間連続投与時の血中濃度 (Fig. 7)

経口投与後2、6、24時間、1週間、2週間、3週間毎に経時的に血中濃度を測定した。間接値の平均は6時間目が最高を示し、24時間、1~3週間目の値は3.8~4.4 μg と各週ともほぼ一定した値を示し、直接値も間接値と同様の経過であり、変化率も概ね相似の曲線を描いた。

8. 200 mg 顆粒 1日1回、3週間連続投与時の血中濃度 (Fig. 8)

Fig. 8 Blood levels of Ex (given 200 mg as granule a day for 3 weeks)

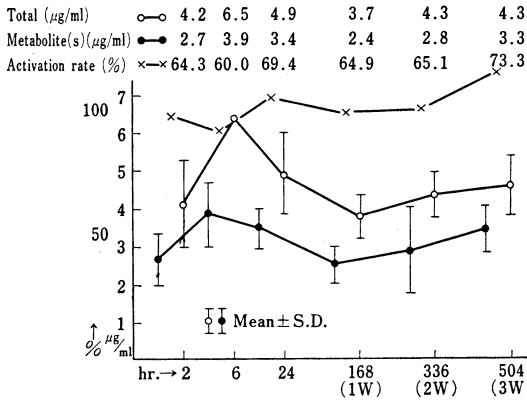
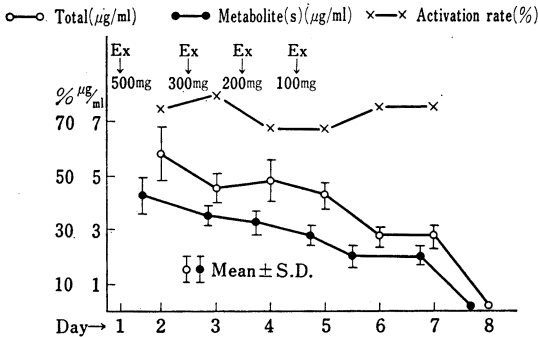


Fig. 9 Blood levels of Ex (given as granule in decreasing dose)



血中濃度の推移は 200 mg 錠剤投与時に比べてほとんど差のない変動曲線を描いたが、3 週目の変化率がかなり高率であったことが目立った所見であった。

9. 500 mg, 300 mg, 200 mg, 100 mg 顆粒連続投与時の血中濃度 (Fig. 9)

第 1 日目に 500 mg, 2 日目 300 mg, 3 日目 200 mg, 4 日目 100 mg の 1 回投与を行ない、24 時間毎に血中濃度を測定した。2 日目の平均間接値が 5.8 μg , 直接値 4.2 μg で最も高く、3, 4, 5 日目の測定値は間接値, 直接値ともほとんど変化なく、間接値が 4.5 μg 前後, 直接値 3.0 μg 前後を示していたが、薬剤投与を中止してから 48 時間以上経過した 6, 7 日目とも約 2.8 μg の Ex 様物質が証明され、8 日目によりやく消失した。なお変化率は全般に高く、70% 前後を示した。

考 按

癌化学療法に際し投与した抗腫瘍剤の血中濃度の消長が腫瘍効果に重大な影響を与えることは周知のとおりである。Ex の血中濃度についての実験的⁵⁻⁷⁾, あるいは臨床的報告⁸⁻¹¹⁾は総て Ex 静注の成績であり、入院を要しない経口投与時の血中濃度については未だ明らかにされ

ていない。Ex はそれ自体は不活型であり、生体内で活性化されるので¹²⁾, 著者らは FRIEDMAN-森田法を用い、Ex 様物質と Nor-mustard 様物質を同時に測定した。

静注時の血中濃度は注射後 1~3 時間を経過してもなお 6~7 μg を維持し、24 時間後には Ex 様物質は減少しているものの、Nor-mustard 様物質は 1 時間値とほとんど差がなかったことは、Ex は MMC と異なり、徐々に体外に排泄され、Ex 様物質が減少するに従い、変化率は上昇し、常に Nor-mustard 様物質を一定に維持しようとする傾向のあることを示すものと思われた。

経口投与時には顆粒と錠剤とは若干異なる推移を示した。すなわち錠剤は 2 時間, 6 時間, 24 時間と時間の経過とともに上昇してくるが、顆粒においては錠剤に比べて 2 時間値から、すでに高値を示し、6 時間値で最高となり、以後減少し、24 時間値は 2 時間値に近似した結果を得たが、この相異は顆粒と錠剤との吸収速度の違いによるものであろう。錠剤であれ、顆粒であれ 500 mg 投与と 200 mg 投与とを比較し、最も特徴的なことは間接値はいずれの場合も 500 mg 投与時が高値を示しているが、直接値は投与量の如何を問わずほとんど差を見出せないことであり、静注時と同様の所見が認められた。

200 mg 経口投与時の尿中排泄は投与後 2 時間を経過してからようやく認められ、以後次第に排泄量も増加し、24 時間後には投与量の 1/4~1/2 が排泄された。BAGLEY ら¹³⁾は C^{14} をラベルした Cyclophosphamide を静注し、24 時間後にその 68% が尿中に排泄されたと述べているが、著者らの検索では 6 時間値と 24 時間値とがほとんど差のなかったこと、また投与を中止してからも 2 日間血中に Ex 様物質の証明されたことを考えるならば、経口投与時には 24 時間以後も引続きかなりの量が尿中に排泄されるものと推測される。

200 mg の錠剤ならびに顆粒を 1 日 1 回連続投与し、血中濃度を測定してみたが、投与 24 時間後の値は毎週ほとんど差はなく、常に最低間接値で 4 $\mu\text{g/ml}$, 直接値で 2 $\mu\text{g/ml}$ 以上の濃度を維持していることが認められた。また初回に 500 mg のやや大量を投与し、以後 300 mg, 200 mg, 100 mg と漸減し、血中濃度を測定したところ、第 1 日目が最高を示したが、2, 3 日目の測定値はほとんど差はなく、4 日目にやや減少し、投薬中止後 3 日目に至りようやく消失した。これらの検索成績は Ex には、とくに強い貯蓄作用のないこと、初回 500 mg, 以後漸減する投与方法よりはむしろ 200~300 mg の持続投与方法が血中濃度、とくに活性化物質である Nor-mustard の濃度を一定にし、より効果的であると考

られる。

Endoxan の大量投与方法も考えられているが¹³⁻¹⁶⁾, BOCK ら¹⁷⁾は間歇大量投与は従来の1日 200 mg 投与に比べて白血球減少, その他の他覚的副作用の発現が強く, 腫瘍効果も優れていないことを指摘している。著者らも血中の Ex 様物質の濃度の高低にかかわらず, Nor-mustard 様物質は比較的一定した濃度を維持していること, 常に多量に尿中に排泄されて, とくに著しい貯蓄作用のないことなどから大量間歇投与には否定的である。

結 論

Endoxan の経口投与時の血中濃度を測定し, 次の結果を得た。

1) Endoxan 顆粒投与後 2, 6, 24 時間の測定では 6 時間値が最高であったが, 直接値は僅かな変動を示すに過ぎず, ほぼ一定した値を示した。

2) Endoxan 錠剤投与例では 24 時間値が最高となり, 顆粒とはやや異なった Pattern を示し, 直接値は顆粒群に比べて全般に低値であった。

3) Ex 様物質は投与量により増減するが, Nor-mustard 様物質は投与量に左右されず, ほぼ一定した値を示していた。

4) Ex は経口投与後 24 時間で投与量の 1/4~1/2 が尿中に排泄され, 連日経口投与を行なっても明らかな体内蓄積は認められなかった。

文 献

- 1) H. ARNOLD, F. BOURSEAUX & N. BROCK: Synthese und Abbau cytostatisch wirksamer cyclischer N-phosphamidester des Bis-(3 Chloräthyl)-amins. *Angew. Chem.* 70: 539~544, 1958
- 2) M. MORITA, Y. TOCHINO, T. IWATA & T. MINESHITA: Studies on cyclophosphamide, Part II. The separative determination of cyclophosphamide and normustard in biological materials. *Annual Rept. Shionogi Res. Lab.* 17: 114~121, 1967
- 3) M. HIRATA, H. KAGAWA & M. BABA: Studies on cyclophosphamide, Part I. Chemical determination and degradation kinetics in aqueous media. *Annual Rept. Shionogi Res. Lab.* 17: 107~113, 1967
- 4) 森田 実: Endoxan の代謝に関する研究, I.

Endoxan 及びその代謝産物の化学的定量法について。第 24 回日癌会総会記事: 320~321, 1965

- 5) 日下部博: Cyclophosphamide の生体内活性化について。大阪大医誌 19: 279~292, 昭 42
- 6) E. SCHAUMLÖFFEL, A. HABERMEHL, N. BROCK & B. SCHNEIDER: Studies on the pharmacokinetics of cyclophosphamide in sheep. *Arzneim-Forsch. (Drug Res.)* 23: 491~499, 1973
- 7) 神前五郎, 青木行俊, 日下部博: 制癌剤主として EX ならびに MMC の血中濃度および臓器内濃度について。癌の臨床別刷「癌の化学療法」, 医歯薬出版: 73~79, 昭 41
- 8) N. BROCK, B. GROSS, H. J. HOHORST, H. O. KLEIN & B. SCHNEIDER: Activation of cyclophosphamide in man and animals. *Cancer* 27: 1512~1529, 1971
- 9) 田代仁男: 婦人性器癌患者に投与した CPA の血中ならびに組織内濃度。癌の臨床 15: 433~438, 1969
- 10) 菊地金男, 姉齒安正, 夏目玲子, 菅野久義, 国井康男: 制癌剤効果増強に関する臨床的研究。日癌治会誌 7: 270~278, 1972
- 11) C. M. BAGLEY, F. W. BOSTICK & V. T. DEVITA: Clinical pharmacology of cyclophosphamide. *Cancer Research* 33: 226~233, 1973
- 12) 峰下鏡雄: 抗癌剤の生体内活性化について。第 17 回日本医学総会学術講演集(1967 の日本医学 II): 1059~1065, 1967
- 13) H. MARTIN, W. SCHEEF & B. KNECHT: Verträglichkeit und Wirkung sehr hoch dosierter Endoxanstöße in der Tumorthherapie. *Med. Welt* 18: 1573~1578, 1967
- 14) 神前五郎, 青木行俊, 日下部博, 谷口健三, 高木英幸: Endoxan 大量療法の経験。最新医学 21: 2527~2537, 1967
- 15) A. G. SCHUTT, R. G. HAHN, R. G. REITEMEIER & C. G. MOORTEL: A phase 2 study of intermittent high-dose cyclophosphamide therapy of advanced gastrointestinal cancer. *Cancer Research* 33: 2218~2220, 1973
- 16) G. SCHMITZ & R. GROSS: Erste Klinische Erfahrung mit Ultrahohen Einzeldosen von Cyclophosphamide. *Med. Welt* 18: 985, 1967
- 17) H. E. BOCK, R. ALLNER & R. GROSS: Vorteile und Nachteile der hochdosierten chemotherapeutischen Stoßbehandlung von bösartigen Geschwulstbildungen. *Dtsch. Med. Wschr.* 92: 641~646, 1967

BLOOD LEVEL OF CYCLOPHOSPHAMIDE IN PERORAL ADMINISTRATION

KANEKO KIKUCHI, RYOCHI MASAMUNE and TAKASHI HIRAYAMA

Department of Surgery, Sendai National Hospital (Chief : K. KIKUCHI)

Blood level of cyclophosphamide (Endoxan, Ex) after peroral administration has not yet been fully elucidated, in spite of its wide clinical application as a masked form of antitumor agents. The present study was designed to determine the reasonable peroral dose of Ex by measuring blood and urinary level and comparing them with the values in the intravenous route.

The blood levels of total Ex (*i. e.* indirectly reactive substances for NBP reagent) and its metabolites were measured in consecutive 2nd, 6th and 24th hours according to FRIEDMAN-MORITA'S method after 200 mg Ex administration in the form of tablet containing 50 mg (T-Group) or granule (G-Group) containing 50 mg a gram. Difference of the form of drug, *i. e.* between tablets and granules, and of the administration routes, *i. e.* between peroral and intravenous route were compared. Thirty-six patients including malignant lymphoma, carcinoma of skin, breast and thyroid without any gastrointestinal disorders, were materials for the present study and their body weights ranged 50~56 kg.

As previously reported on 43 patients of malignant tumor, the mean blood levels after intravenous administration of 500 mg Ex were, as the total substances, 7.4 $\mu\text{g/ml}$ in 1st, 6.5 $\mu\text{g/ml}$ in 2nd, 6.7 $\mu\text{g/ml}$ in 3rd and 3.8 $\mu\text{g/ml}$ in 24th hour, respectively, and as metabolites form, 3.2 $\mu\text{g/ml}$ in 1st, 2.8 $\mu\text{g/ml}$ in 2nd, 2.4 $\mu\text{g/ml}$ in 3rd and 3.0 $\mu\text{g/ml}$ in 24th hour, respectively.

Maximal activation rates (directly reactive substance over indirectly reactive substance) in 24 hours after intravenous administration showed 79%. Mean maximal blood level was obtained after 6 hours in single peroral administration of 200 mg Ex. The levels in G-Group showed 7.8 $\mu\text{g/ml}$ in total substances and 5.4 $\mu\text{g/ml}$ in metabolites, respectively, and those in T-Group were 5.8 $\mu\text{g/ml}$ in total substances and 4.6 $\mu\text{g/ml}$ in metabolites, showing higher value in G-Group. The blood levels of 24 hours after peroral administration were somewhat higher than those after 6 hours in T-Group, but the former was slightly lower than the latter in G-Group. Since the difference between the values in 6th and 24th hour was minimal, it might be suggested that the blood level was not so much affected by the dose given perorally.

The blood levels after peroral administration of 500 mg Ex, were similar to those of 200 mg, showing 6.2 $\mu\text{g/ml}$ in total substances and 3.2 $\mu\text{g/ml}$ in metabolites in T-Group and 11.6 $\mu\text{g/ml}$ in the former and 6.1 $\mu\text{g/ml}$ in the latter in G-Group, respectively. It was noticed, therefore, that there might be no differences in metabolites between the administration route and dosis.

Urinary excretion of Ex after 200 mg peroral administration were minimal within initial 2 hours, but 6~20% and 25~50% of Ex were excreted for subsequent 4 and following 18 hours and its activation rates was approximately 50%.

The blood levels of consecutive 1st, 7th, 14th and 21st days after peroral administration of 200 mg Ex per day, were almost unchanged both in T- and G-Group, revealing the same level as in single administration of 200 mg a day. Even in the peroral administration of consecutively decreasing dose, such as 500 mg on 1st, 300 mg on 2nd, 200 mg on 3rd and 100 mg on 4th day, the blood level of Ex was not altered and this was lowered and disappeared by 3rd day after the administration was discontinued.

From the results obtained, peroral administration of 200 to 300 mg Ex per day was recommended as the necessary and sufficient maintenance dose.