新規 5-FU 誘導体 BOF-A2 の体内動態(2): イヌ, サル, モルモット における吸収および排泄

川口 輝久・久保 正則*・秋山 仁・小富 正昭

Pharmacokinetic Studies of New 5-FU Derivative, BOF-A2 (2): Absorption and Excretion after Single and Repeated Oral Administration to Dogs, Monkeys and Guinea Pigs

Teruhisa KAWAGUCHI, Masanori KUBO*, Hitoshi AKIYAMA, Masaaki ODOMI

Tokushima Research Institute, Otsuka Pharmaceutical Co., Ltd., Tokushima;

**New Product Evaluation and Development, Otsuka Pharmaceutical Co., Ltd., Osaka*

Summary

The absorption and excretion of the main metabolites, 1-ethoxymethyl-5-fluorouracil (EM-FU, a masked form of 5-fluorouracil), 3-cyano-2,6-dihydroxypyridine (CNDP, a potent inhibitor of dihydrouracil dehydrogenase) and 5-fluorouracil (5-FU), after a single and repeated oral administration of BOF-A2 (3-[3-(6-benzoyloxy-3-cyano-2-pyridyloxycarbonyl) benzoyl]-1-ethoxymethyl-5-fluorouracil) were investigated in dogs, monkeys and guinea pigs. The plasma profiles of benzoic acid and isophthalic acid were also studied.

1. After a single administration to fasting and non-fasting dogs, EM-FU reached $C_{\max}$ at 8 hr and declined with the biological half life ($T_{1/2}$) of 19.4 and 48.2 hr, respectively. There were no differences in the plasma concentrations of EM-FU and CNDP between fasting and non-fasting dogs. 5-FU was not detected in the plasma at any time studied.

2. After a single administration to dogs, isophthalic acid was detected in the plasma but showed a lower concentration than EM-FU and CNDP.

3. After a repeated administration to monkeys at 6 or 20 mg/kg/day, EM-FU, CNDP and 5-FU showed dose-dependent plasma concentrations on Day 1. Each metabolite was gradually eliminated from the plasma. At 20 mg/kg, EM-FU and CNDP declined with a $T_{1/2}$ of 22 and 10 hr, respectively, and the concentration of 5-FU continued to increase until 24 hr after administration.

4. After a repeated administration to monkeys, the $C_{\max}$ and $AUC_{0-24 \text{ hr}}$ of 5-FU tended to decrease as the dosing periods were prolonged, and $T_{1/2}$ was shortened.

5. After a single administration to monkeys, no benzoic acid was detected in the plasma at any time studied. Isophthalic acid showed $C_{\max}$ at 1 hr, but was eliminated slowly after 6 hr.

6. After a single administration to guinea pigs, neither 5-FU nor benzoic acid were detected in the plasma at any time studied.

7. Within 72 hr after a single administration to dogs, urinary excretion of the metabolites was 10.1% for EM-FU and 30.1% for CNDP, with almost no 5-FU

大塚製薬株式会社 徳島研究所 〒771-01 徳島市川内町加賀須野 463-10

* 大塚製薬株式会社 大阪本部 〒540 大阪市中央区大手通 3-2-27

being excreted in the urine. Within 96 hr after single administration to monkeys, urinary excretion of the metabolites was 12.7% for EM-FU, 7.1% for 5-FU and 50.9% for CNDP. The excretion of each metabolite in dogs and monkeys tended to be delayed as compared to that in rats.

Key words : BOF-A2, Absorption, Excretion, Dogs, Monkeys, Guinea Pigs

緒 言

実験材料および方法

BOF-A2 (3-[3-(6-benzoyloxy-3-cyano-2-pyridyloxycarbonyl) benzoyl]-1-ethoxymethyl-5-fluorouracil) は、藤井ら¹⁾によって開発された新規 5-fluorouracil (5-FU) 誘導体である。BOF-A2 経口投与後の血中および腫瘍内 5-FU 濃度は従来の 5-FU 誘導体より長時間持続し^{2,3)}、腫瘍内では血中以上の持続性が認められる^{2,3)}ために強い抗腫瘍効果を示すものと考えられる。

著者らは BOF-A2 のラットにおける体内動態については既に報告した⁵⁾。今回は、イヌ、サルおよびモルモットにおける吸収および排泄について検討を行った。

1. 投与化合物および試薬

BOF-A2 は大塚製薬株式会社で合成された Spray dry powder を使用した。EM-FU, CNDP は大塚製薬株式会社で合成されたものを、5-FU はダイキン工業(株)より提供されたものを使用した。イソフタル酸は東京化成工業(株)より、安息香酸は和光純薬工業(株)より購入した。内部標準 BOF-1585, BOF-1651, BOF-1583 は大塚製薬株式会社で合成されたものを、5-Bromouracil (5-BrU) はシグマ社より、パラフタル酸は和光純薬工業(株)より購入したものをを用いた。BOF-A2 およびその代謝産物の構造式を Fig. 1 に示した。

Fig. 1 Structures of BOF-A2 and its metabolites

高速液体クロマトグラフィー (HPLC) の移動相として用いたアセトニトリル, メタノールは HPLC 用を, その他の試薬は特級を使用した。

2. 実験動物

1) イヌ

8~12ヵ月齢の雄性ビーグル犬 (ヘーゼルトン) を温度 $23\pm 2^{\circ}\text{C}$, 湿度 $60\pm 10\%$, 照明時間 (7:00~19:00) の条件下で飼育して用いた。絶食下投与の場合, 薬物投与16時間前から投与後8時間までは絶食した。水は自由摂取とした。

2) サル

単回投与試験では, 体重3.6~5.1 kg の雄性カニクイザルを温度 $26\pm 2^{\circ}\text{C}$, 湿度 $50\pm 10\%$, 照明時間 (6:00~18:00) の条件下で飼育して用いた。薬物投与16時間前から投与後8時間までは絶食した。水は自由摂取とした。

反復投与試験では, 推定年齢4.5~5.1歳の雄性カニクイザル (株)日本医科学動物資材研究所) を温度 $23\pm 2^{\circ}\text{C}$, 湿度 $60\pm 10\%$, 照明時間 (7:00~19:00) の条件下で飼育して用いた。餌および水は自由摂取とした。

3) モルモット

Hartley 系雄性モルモット (日本 SLC(株)) を5週齢で入荷後, 温度 $23\pm 2^{\circ}\text{C}$, 湿度 $60\pm 10\%$, 照明時間 (7:00~19:00) の条件下で予備飼育を行い, 7週齢で用いた。餌および水は自由摂取とした。

3. 投与方法

1) イヌ

食餌の影響を調べる実験では, BOF-A2 をゼラチンカプセルに充填し, 10 mg/kg の用量で単回経口投与した。

別の実験 (血漿中安息香酸およびイソフタル酸測定, 尿中代謝産物測定群) では, BOF-A2 を1%ハイドロキシプロピルメチルセルロース (HPMC) 水溶液に懸濁し, 超音波処理により均一化して10 mg/5 ml の濃度に調製したものを, ゾンデを用いて5 ml/kg の用量で単回経口投与

した。

2) サル

単回投与試験では, BOF-A2 50% 散剤の BOF-A2 含量として100 mg 相当量を10 ml の水に懸濁し, ゾンデを用いて100 mg/body の用量で経口投与した。

反復投与試験では, BOF-A2 を1% HPMC 水溶液に懸濁し6 mg/ml および20 mg/ml の濃度に調製したものを, ネラトンカテーテルを用いて1 ml/kg/day の用量で1日1回4週間反復経口投与した。

3) モルモット

BOF-A2 を1% HPMC 水溶液に懸濁し3 mg/5 ml, 8 mg/5 ml, 20 mg/5 ml の濃度に調製したものを, ゾンデを用いて5 ml/kg の用量で単回経口投与した。

4. 試料採取

すべての実験において, 採血はヘパリン処理したシリンジにて行い, 直ちに遠心分離 (1800 × g, 10分間) し, 血漿を得た。

1) イヌ

a) 食餌の影響

所定の時間に前腕静脈より約2 ml 採血した。

b) 血漿中安息香酸およびイソフタル酸測定, 尿中代謝産物測定群

所定の時間に前腕静脈より約5 ml 採血した。また, 投与後0~8, 8~24, 24~48, 48~72時間に自然排泄された尿を採取した。

2) サル

a) 単回投与

所定の時間に外頸静脈より1.7 ml 採血した。また, 投与後0~24, 24~48, 48~72, 72~96時間に自然排泄された尿を採取した。

b) 反復投与

所定の時間に大腿静脈より約2 ml 採血した。

3) モルモット

所定の時間に心臓より約2 ml 採血した。

5. 測定

血漿中 EM-FU, CNDP, 5-FU, イソフタル酸および安息香酸, 尿中 EM-FU, CNDP および 5-FU 濃度は, 前報の方法⁵⁾に従い, 高速液体クロマトグラフィーにより測定した.

なお, 血漿中濃度下面積 (AUC) は台形法により, 最高濃度 (C_{max}) および最高濃度到達時間 (T_{max}) は実測値より, 消失半減期 ($T_{1/2}$) は one-compartment model あるいは two-compartment model により算出した.

結 果

1. 血漿中濃度推移

1) イヌ

a) 食餌の影響

雄性ビーグル犬に絶食あるいは非絶食下, BOF-A2 を 10 mg/kg の用量で単回経口投与後の各代謝産物の血漿中濃度推移を Fig. 2 に示した. なお, いずれの時間においても 5-FU は検出されなかった.

EM-FU は, 絶食下および非絶食下投与ともに投与後 8 時間に C_{max} を示し, 各々, 2105, 1994 ng/ml であった. CNDP も絶食下および非絶食下投与ともに投与後 4 時間に C_{max} を示し, 各々, 592, 465 ng/ml であった. 各群での $T_{1/2}$ は, EM-FU が 19.4, 48.2 hr, CNDP が 1.9, 1.4 hr であり, EM-FU は長い $T_{1/2}$ を示した. なお, EM-FU, CNDP の血漿中濃度推移には食餌の影響は認められなかった.

b) イソフタル酸および安息香酸の濃度推移

雄性ビーグル犬に BOF-A2 を 10 mg/kg の用量で単回経口投与後のイソフタル酸および安息香酸の血漿中濃度推移を Fig. 3 に示した.

イソフタル酸は投与後 24 時間に 87 ng/ml の C_{max} を示したが, 72 時間では検出されず, CNDP よりも低い推移を示した. 安息香酸は BOF-A2 投与前の血漿中にも存在 (858 ng/ml) し, 投与後 8 時間まで減少し続け, 8 時間では最低濃度 181 ng/ml を示した. 以降, 増加し, 投与後 72 時間には 743 ng/ml とほぼ投与前の濃度に

Fig. 2 Plasma concentrations of EM-FU and CNDP after single oral administration of BOF-A2 at 10 mg/kg to fasting and non-fasting male beagle dogs

Each value represents the mean $\pm$ S.E. of 3 dogs.

○ Fasting ● Non-fasting

Fig. 3 Plasma concentrations of benzoic acid and isophthalic acid after single oral administration of BOF-A2 at 10 mg/kg to male beagle dogs

Each value represents the mean $\pm$ S.E. of 3 dogs.

○ EM-FU ● CNDP
□ Isophthalic acid △ Benzoic acid

まで回復した。

2) サル

a) 反復投与時の EM-FU, CNDP, 5-FU の濃度推移

雄性カニクイザルに BOF-A2 を 6, 20 mg/kg の用量で 1 日 1 回 28 日間反復経口投与時の投与初日における各代謝産物の血漿中濃度推移を Fig. 4 に, 20 mg/kg 投与群の投与初日, 15 日目および 28 日目における血漿中濃度推移を Fig. 5 に, 薬動力学パラメーターを Table 1 に示した。

投与初日における各代謝産物の消失は遅く, 20 mg/kg 投与群の 5-FU 濃度は投与後 24 時間まで増加し続けた。各代謝産物とも投与量に対応した血漿中濃度推移を示した。

20 mg/kg 投与群の反復投与 15 日目における EM-FU の $C_{\max}$, $AUC_{0-24 \text{ hr}}$ は投与初日の約 2 倍

の値を示したが, 28 日目には 15 日目よりも低い濃度推移を示した。CNDP の 15 および 28 日目における $C_{\max}$ は投与初日と顕著な差は認められなかった。5-FU の $C_{\max}$ および $AUC_{0-24 \text{ hr}}$ は投与日数の増加とともに減少する傾向が認められた。なお, 6 mg/kg 投与群の各代謝産物の濃度推移も 20 mg/kg 投与群と同様の傾向を示した。

b) イソフタル酸および安息香酸の濃度推移

雄性カニクイザルに BOF-A2 を 100 mg/body の用量で単回経口投与後のイソフタル酸および安息香酸の血漿中濃度推移を Fig. 6 に示した。

安息香酸はいずれの時間においても検出されなかった。イソフタル酸は投与後 1 時間に $C_{\max}$ 1176 ng/ml を示し, 6 時間以降の消失は緩慢であった。

Table 1 Pharmacokinetic parameters of the metabolites in plasma after repeated oral administration of BOF-A2 at 6, 20 mg/kg/day for 28 days to male cynomolgus monkeys

Dose (mg/kg)	Metabolites	Day	$T_{\max}$ (hr)	$C_{\max}$ (ng/ml)	$AUC_{0-24 \text{ hr}}$ (ng·hr/ml)	$T_{1/2}$ (hr)
6	EM-FU	1	6	2426	44291	13
		15	4	4042	72786	34
		28	4	2655	50568	21
	CNDP	1	2	256	3033	8
		15	4	171	2633	7
		28	1	155	1998	8
	5-FU	1	4	35	655	45
		15	4,6	17	294	11
		28	4	15	131	2
20	EM-FU	1	10	6758	130962	22
		15	4	13831	250379	19
		28	6	9592	160908	17
	CNDP	1	2	649	8966	10
		15	4	624	9295	7
		28	1	691	6501	5
	5-FU	1	24	99	1816	—
		15	4	76	1376	19
		28	2	56	625	6

Each parameter was calculated by mean plasma concentration of 3 monkeys. AUC values were calculated by a trapezoidal rule.

$T_{1/2}$ values were calculated by one-compartment model.

—: impossible to evaluate

Fig. 4 Plasma concentrations of the metabolites on day 1 after repeated oral administration of BOF-A2 at 6, 20 mg/kg to male cynomolgus monkeys. Each value represents the mean $\pm$ S.E. of 3 monkeys.
○ 6 mg/kg ● 20 mg/kg

Fig. 5 Plasma concentrations of the metabolites after repeated oral administration of BOF-A2 at 20 mg/kg to male cynomolgus monkeys. Each value represents the mean $\pm$ S.E. of 3 monkeys.
● Day 1 ○ Day 15 □ Day 28

Fig. 6 Plasma concentrations of benzoic acid and isophthalic acid after single oral administration of BOF-A2 at 100 mg/body to male cynomolgus monkeys. Each value represents the mean $\pm$ S.E. of 16 monkeys. (*n=8).

○ EM-FU ● CNDP ■ 5-FU
□ Isophthalic acid (*)

3) モルモット

雄性モルモットに BOF-A2 を 3, 8, 20 mg/kg の用量で単回経口投与後の各代謝産物の血漿中濃度推移を **Fig. 7** に、薬動力学パラメーターを **Table 2** に示した。

5-FU および安息香酸はいずれの時間においても検出されなかった。

EM-FU, CNDP の C_{max} および $AUC_{0-24 \text{ hr}}$ はほぼ投与量に依存した増加を示したが、イソフタル酸ではやや頭打ちの傾向が認められた。

2. 尿中排泄

1) イヌ

雄性ビーグル犬に BOF-A2 を 10 mg/kg の用量で単回経口投与後の各代謝産物の累積尿中排泄率を **Fig. 8** に示した。

EM-FU の投与後 0~8, 8~24, 24~48, 48~72 時間における排泄率は、各々、1.2, 3.1, 4.5, 1.4%であり、投与後72時間までに10.1%が排泄された。CNDP の投与後72時間までの総排泄率は30.1%で、48時間までに排泄は終了した。5-FU は尿中へはほとんど排泄されなかった。

2) サル

雄性カニクイザルに BOF-A2 を 100 mg/body

Fig. 7 Plasma concentrations of the metabolites after single oral administration of BOF-A2 at 3, 8, 20 mg/kg to male guinea pigs

Each value represents the mean $\pm$ S.E. of 3 guinea pigs.

△ 3 mg/kg ● 8 mg/kg ○ 20 mg/kg

の用量で単回経口投与後の各代謝産物の累積尿中排泄率を **Fig. 9** に示した。

EM-FU の投与後 0~24, 24~48, 48~72, 72~96 時間における排泄率は、各々、6.6, 4.1, 1.4, 0.6%であり、投与後96時間までに12.7%が排泄

Table 2 Pharmacokinetic parameters of the metabolites in plasma after single oral administration of BOF-A2 at 3, 8, 20 mg/kg to male guinea pigs

Metabolites	Dose (mg/kg)	T _{max} (hr)	C _{max} (ng/ml)	AUC _{0-24 hr} (ng·hr/ml)	T _{1/2} (hr)
EM-FU	3	4	1904	25984	4.2
	8	4	4170	61095	5.3
	20	4	9525	149634	6.1
CNDP	3	2	115	924	3.7
	8	2	265	2433	3.2
	20	2	578	4919	3.1
Isophthalic acid	3	8	98	1272	—
	8	8	224	2793	—
	20	8	325	4402	—

Each parameter was calculated by mean plasma concentration of 3 guinea pigs. AUC values were calculated by a trapezoidal rule.

T_{1/2} values were calculated by one-compartment model.

—: impossible to evaluate

Fig. 8 Cumulative urinary excretion of the metabolites after single oral administration of BOF-A2 at 10 mg/kg to male beagle dogs. Each value represents the mean of 2 dogs.

● CNDP ○ EM-FU ■ 5-FU

された。5-FUは投与後48時間までにほとんど排泄は終了したものと考えられ、0～24、24～48時間における排泄率は、各々、5.8、1.3%であり、投与後96時間までの総排泄率は7.1%であった。また、尿中へ排泄されたCNDPの約90%が投与後24時間までに排泄され、投与後96時間までの総排泄率は50.9%であった。

Fig. 9 Cumulative urinary excretion of the metabolites after single oral administration of BOF-A2 at 100 mg/body to male cynomolgus monkeys. Each value represents the mean $\pm$ S.E. of 16 monkeys.

● CNDP ○ EM-FU ■ 5-FU

考 察

今回、BOF-A2のイヌ、サルおよびモルモットにおける体内動態について検討した結果、前報⁵⁾のラットとの間に種差が認められた。ラットも含めた各動物血漿中のEM-FU、CNDPおよび5-FUの薬動力学パラメーターをTable 3にまとめた。

各代謝産物ともにイヌ、サルにおいてラットよりも消失が遅くなる傾向が認められ、EM-FUのT_{1/2}は、ラットで4.4 hrであったのに対し、イヌ、サルでは各々、19.4 hr、22 hrと長かった。CNDPのT_{1/2}は、イヌでは1.9 hrで、ラット(1.1 hr)との差はなかったが、サルでは10 hrと長くなった。また、サルにおいては、BOF-A2を20 mg/kgの用量で投与後には24時間まで血漿中5-FU濃度は上昇し続け、6 mg/kg投与群でもT_{max}以降の消失は非常に遅く、45 hrのT_{1/2}であった。モルモットにおいてはEM-FUおよびCNDPはラットとはほぼ同様の推移を示すものと考えられた。イヌおよびモルモットにおいては今回の投与量では5-FUは血漿中には検出されず、特異的な動態を示した。

BOF-A2投与後のイヌ、サルおよびモルモッ

Table 3 Summary of pharmacokinetic parameters of the metabolites in plasma after single oral administration of BOF-A2 to male rats, dogs, monkeys and guinea pigs

Species	Dose (mg/kg)	Metabolites	T _{max} (hr)	C _{max} (ng/ml)	AUC _{0-24 hr} (ng.hr/ml)	T _{1/2} (hr)
Rat (Fasting)	15	EM-FU	4	2531	19207	4.4
		CNDP	2	1231	5812	1.1
		5-FU	4	384	2068	2.6
Dog (Fasting)	10	EM-FU	8	2105	—	19.4
		CNDP	4	592	—	1.9
		5-FU	—	—	—	—
Monkey* (Non-fasting)	20	EM-FU	10	6758	130962	22
		CNDP	2	649	8966	10
		5-FU	24	99	1816	—
Guinea pig (Non-fasting)	20	EM-FU	4	9525	149634	6.1
		CNDP	2	578	4919	3.1
		5-FU	—	—	—	—

Each parameter was calculated by mean plasma concentration.

AUC values were calculated by a trapezoidal rule.

—: impossible to evaluate

*: The data of the first day during repetitive administration

ト血漿中には、ラットの場合と同様、イソフタル酸が検出されたが、いずれの動物においても EM-FU, CNDP, 5-FU に比べて低い濃度で推移した。安息香酸はラットと異なり、サルおよびモルモット血漿中には検出されず、種差が認められた。なお、イスにおいて BOF-A2 投与前の血漿中に安息香酸が検出され、投与後に濃度が減少した原因については不明であるが、BOF-A2 の代謝産物のいずれかが安息香酸のクリアランスに影響を与えている可能性も考えられる。

サルに BOF-A2 を反復経口投与した場合、投与日数の増加とともに 5-FU の C_{max} および AUC_{0-24 hr} は減少する傾向が認められた。前報⁵⁾でも報告したように、ラットにおいても同様の傾向が認められ、15 mg/kg/day の用量で反復経口投与 7 日目には 5-FU の血漿中濃度は投与初日より低い推移を示し、また、尿中への EM-FU の排泄率は増加し、5-FU の排泄率は減少する傾向にあった。これは反復経口投与によりミクロソーム画分の酵素系が抑制され、また、サイトゾール画分の DHUDase 活性が増加したため⁵⁾と

考えられ、サルにおいても同様な酵素系の変動があったものと推察される。

BOF-A2 単回投与後の代謝産物の尿中排泄にも種差が認められた。ラットにおいては投与後 24 時間までにほとんどが排泄された⁵⁾のに対し、イスおよびサルでは排泄が多少遅くなる傾向が認められ、特に EM-FU の排泄速度が顕著に遅いものと考えられた。

要 約

BOF-A2 (3-[3-(6-benzoyloxy-3-cyano-2-pyridyloxycarbonyl) benzoyl]-1-ethoxymethyl-5-fluorouracil) をイス、サルおよびモルモットに経口投与後の主代謝産物である 1-ethoxymethyl-5-fluorouracil (EM-FU), 3-cyano-2,6-dihydroxypyridine (CNDP), 5-fluorouracil (5-FU) の血漿中動態および尿中排泄について検討した。また、安息香酸およびイソフタル酸の血漿中動態についても検討した。

1. イスに絶食および非絶食下で単回経口投与後、EM-FU は 8 時間に C_{max} を示したのち、各

々, 19.4, 48.2 hr の長い $T_{1/2}$ で消失した. EM-FU および CNDP の血漿中濃度推移は絶食群と非絶食群との間で差は認められなかった. また, いずれの時間においても 5-FU は血漿中には検出されなかった.

2. イヌに単回経口投与後の血漿中にはイソフタル酸が検出されたが, EM-FU および CNDP よりも低い濃度推移を示した.

3. サルに 6, 20 mg/kg/day の用量で反復経口投与時の投与初日において, EM-FU, CNDP および 5-FU は投与量にはほぼ対応した血漿中濃度を示した. 各代謝産物ともに血漿からの消失は非常に遅く, 20 mg/kg 投与群では EM-FU, CNDP は各々, 22 hr, 10 hr の $T_{1/2}$ を示し, 5-FU 濃度は投与後24時間まで増加し続けた.

4. サルに反復経口投与した場合, 5-FU の C_{max} および $AUC_{0-24\text{ hr}}$ は投与日数の増加とともに減少する傾向を示し, $T_{1/2}$ は短縮した.

5. サルに単回経口投与後の血漿中には安息香酸はいずれの時間においても検出されなかった. イソフタル酸は投与後1時間に C_{max} を示し, 6時間以降の消失は緩慢であった.

6. モルモットに単回経口投与後の血漿中には, 5-FU および安息香酸はいずれの時間においても検出されなかった.

7. イヌに単回経口投与後72時間までの尿中排泄率は, EM-FU 10.1%, CNDP 30.1%で, 5-FU は尿中へはほとんど排泄されなかった. サルに単回経口投与後96時間までの尿中排泄率は, EM-FU 12.7%, 5-FU 7.1%, CNDP 50.9%であった. イヌおよびサルともに各代謝産物の排泄はラットに比べて遅延する傾向にあった.

文 献

- 1) Fujii, S., Fukushima, M., Shimamoto, Y., Ohshimo, H., Imaoka, T., Shirasaka, T.: Antitumor activity of BOF-A2, a new 5-fluorouracil derivative. *Jpn. J. Cancer Res.*, **80**: 173-181 (1989).
- 2) 白坂哲彦, 福島正和, 島本雄司, 木村善行, 大下英之, 今岡 武, 木村彰男, 宇都宮忠実, (故) 藤井節郎: 新規 5-FU 誘導体 BOF-A2 の代謝と抗腫瘍効果に関する研究. 癌と化学療法, **17**(5): 1051-1058 (1990).
- 3) 白坂哲彦, 藤田史子, 藤田昌英, 福島正和, 田口鐵男, (故) 藤井節郎: スードマウス移植ヒト腫瘍に対する新規 5-FU 誘導体 BOF-A2 の抗腫瘍効果と代謝について. 癌と化学療法, **17**(9): 1871-1876 (1990).
- 4) 藤田史子, 藤田昌英, 稲葉 秀, 田口鐵男: スードマウス移植ヒト癌株に対する新規 5-FU 誘導体 BOF-A2 の間欠投与による抗腫瘍効果. 癌と化学療法, **20**(2): 223-228 (1993).
- 5) 川口輝久, 久保正則, 宮内 俊, 秋山 仁, 小富正昭: 新規 5-FU 誘導体 BOF-A2 の体内動態(1)ラットに単回および反復経口投与後の吸収, 分布, 代謝および排泄. 薬物動態, **9**(5): 628-650 (1994).