

# Bioassay 法による制癌剤 N<sub>1</sub>-(2-Tetrahydrofuryl)-5-fluorouracil(FT-207)

の体内分布, 排泄, 代謝

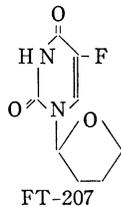
安田行寛・東郷常夫・采見憲男  
渡辺昭治・播磨耕介・鈴江崇志

大鵬薬品工業株式会社技術研究部

(昭和 48 年 2 月 10 日受付)

## はじめに

N<sub>1</sub>-(2-Tetrahydrofuryl)-5-fluorouracil(以下, FT-207 と略す)は, 1968 年 S. A. HILLER らにより合成された新制癌剤であり, 下記の構造式を有する。



化学名: N<sub>1</sub>-(2-Tetrahydrofuryl)-5-fluorouracil

分子式: C<sub>8</sub>H<sub>9</sub>O<sub>3</sub>N<sub>2</sub>F

分子量: 200.17

本剤は 5-fluorouracil(以下, 5-FU と略す)の 1 新誘導体であり, その制癌効果は動物実験および臨床例において 5-FU とほぼ同等であるが, 毒性および副作用は低く, また, その化学療法指数は 5-FU の 2 倍であると報告されている<sup>1)</sup>。

いっぽう, 抗菌性を利用しての FT-207 の生体内動態については, これまで N. N. BLOKHIN, A. Z. SMOLJANSKAYA, O. A. TUGARINOV, N. N. AGADJANOVA

ら<sup>2)</sup>, 藤田ら<sup>3)</sup>により研究されている。彼らの報告によると, FT-207 は 5-FU に比較し, 長時間生体内に留まり, 一部は別の抗菌活性物質 (5-FU 等) に転換され活性化されることが示されている。

そこで, 我々は FT-207 の生体内動態を知る目的で, FT-207 およびその活性物質のもつ抗菌性を利用して本剤の静脈内投与による体内分布, 排泄および抗菌性代謝産物の測定を行なった。

## I. FT-207 の各種細菌に対する感受性

### 1) 実験方法

日本化学療法学会の標準法である平板希釈法<sup>4)</sup>に準じ, 培地には藤田らが 5-FU の定量に使用している MUELLER HINTON 培

地\*(栄研)を用いて細菌に対する FT-207 の最小阻止濃度 (MIC) を測定し, 同時に 5-FU の MIC も求め比較した。

なお, 接種菌量は 18 時間普通ブイヨン培養菌液の 1 白金耳 (内径 1 mm) で, 37°C, 24 時間培養後判定した。

### 2) 実験結果

結果は Table 1 に示したように, FT-207 は *Micrococcus flavus* ATCC 10240, *Sarcina lutea* PCI 1001, *Staphylococcus epidermidis* の順で高い感受性が認められた。

## II. FT-207 と 5-FU の分離および定量

### 1) 実験方法

FT-207 は生体内でより抗菌性の強い物質 (5-FU 等) に一部転換されることが明らかとなっている<sup>5)</sup>。そこで両者 (FT-207 および 5-FU) を分離定量するために,

\* Medium :

MUELLER HINTON medium (Eiken)	19.0 g
Bact agar	7.5 g
Purified water	1,000 ml
pH 7.4	

Fig. 1 Separation of FT-207 and 5-FU

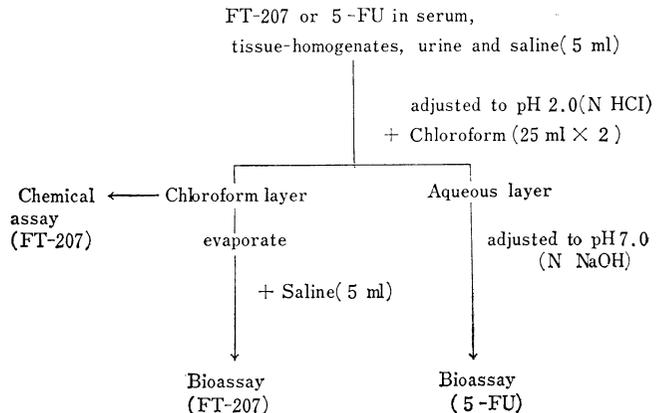


Table. 1 Antimicrobial spectrum of FT-207 and 5-FU (plate dilution method)

Test organisms	MIC (mcg/ml)	
	FT-207	5-FU
<i>Micrococcus flavus</i> ATCC 10240	0.20	0.006
<i>Micrococcus lysodekticus</i>	12.5	0.098
<i>Staphylococcus aureus</i> 209 P	5.0	0.039
<i>Staphylococcus aureus</i> Terashima	12.5	>100
<i>Staphylococcus aureus</i> Smith	3.13	50
<i>Staphylococcus epidermidis</i>	3.1	0.013
<i>Staphylococcus aureus</i> 90124	3.1	>100
<i>Staphylococcus citreus</i>	>100	1.57
<i>Staphylococcus pyogenes</i> Cook	>100	>100
<i>Sarcina lutea</i> PCI 1001	2.5	0.0097
<i>Bacillus subtilis</i> ATCC 6633	>100	0.39
<i>Bacillus cereus</i> var. <i>mycoides</i>	>100	100
<i>Bacillus anthracis</i>	>100	3.13
<i>Lactobacillus casei</i> ATCC 7469	>100	>100
<i>Aerobacter cloaca</i>	>100	>100
<i>Escherichia coli</i> NIH	>100	3.13
<i>Escherichia coli</i> NIHJ	>100	0.39
<i>Escherichia coli</i> K-12	>100	12.5
<i>Enterobacter aerogenes</i>	>100	25
<i>Klebsiella pneumoniae</i> PCI 602	>100	>100
<i>Klebsiella pneumoniae</i> ST 101	>100	>100
<i>Proteus mirabilis</i> IFO 3849	>100	50
<i>Proteus rettgeri</i> 47	>100	6.25
<i>Proteus vulgaris</i> IFO 3045	>100	1.56
<i>Pseudomonas aeruginosa</i> ATCC 10145	>100	12.5
<i>Serratia marcescens</i>	>100	>100
<i>Serratia</i> sp.	>100	12.5
<i>Candida albicans</i>	>100	>100
<i>Saccharomyces cerevisiae</i> ATCC 9763	>100	>100

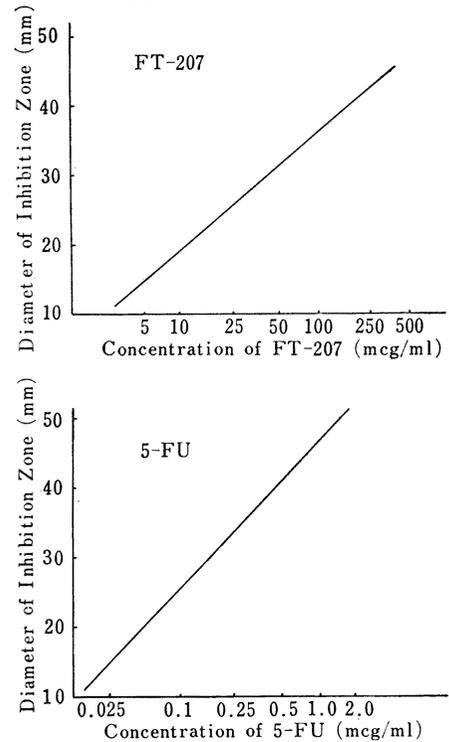
まず、両者の酸性下でのクロロホルムへの溶解度の差を利用して抽出分離を行ない、Fig.1 に示した操作法に準じて、生理食塩水、血清、臓器ホモジネイト、尿に別々に添加した FT-207 および 5-FU の分離ならびにその回収率を測定した。

なお、FT-207 と 5-FU の定量は感受性測定結果および阻止円判定時の明瞭性等から *Staphylococcus aureus* 209 P 株を選定し、MUELLER HINTON 培地 (栄研) を使用して薄層カップ法<sup>6)</sup>にて行なつた。

なお、あらかじめ FT-207 および 5-FU の生理食塩水での各標準曲線を同条件下のカップ法で求めておいた。

また、クロロホルム層へ回収された FT-207 の定量には 270 m $\mu$  波長における紫外外部吸収を測定する化学定量法も併用した。

Fig. 2 Standard curves of FT-207 and 5-FU



## 2) 実験結果

Table 2, 3 に回収率の測定結果を示した。これによると、FT-207 の回収率は Bioassay 法においては化学定量法に比較し、若干低く現われたが、いつぼう、5-FU の Bioassay 法による測定では 100% 近くの回収率が得られた。

なお、この分離法では FT-207 の水層への移行、5-FU のクロロホルム層への移行は認められなかつた。

## III. 正常、担癌ラットにおける血中、臓器内濃度

### 1) 実験方法

体重 150 g 前後の雄性の Donryu 系ラットおよび同ラットで 1 週間前に AH 130 を左鼠蹊部皮下に移植後、腫瘍重量が 2g 以上に達したものを各々実験動物とし、正常、担癌ラット群ともに 5 匹を 1 群とし実験に使用した。薬物投与は 1 夜絶食後 FT-207 400 mg/kg を尾静脈から投与し、0, 1, 2, 4, 8, 12, 16, 24 時間ごとにエーテル麻醉下で採血および臓器摘出を行なつた。とくに、心、肺、肝、腎、脾は放血あるいは生理食塩水を灌流させ貯留血液を除去した。

採取血液から血清を分離し、各臓器は氷冷下 3 倍量の生理食塩水にてホモジナイズ後遠心分離し、その上清を

Table. 2 Recovery rate of FT-207 and 5-FU in saline

FT-207	Layer Method	Chloroform				Aqueous
		1	2	3	mean(%)	mean(%)
20 mcg/ml	Bioassay	86.0	84.0	107.0	92.3	0
	Chemical assay	103.7	95.0	101.5	100.0	...
50 mcg/ml	Bioassay	86.0	87.0	102.0	91.6	0
	Chemical assay	96.8	94.2	103.5	98.1	...
100 mcg/ml	Bioassay	86.0	73.0	88.0	82.3	0
	Chemical assay	102.8	95.9	89.0	95.9	...

5-FU	Layer Method	Aqueous				Chloroform
		1	2	3	mean(%)	mean(%)
0.1 mcg/ml	Bioassay	98.0	101.0	97.0	98.7	0
0.2 mcg/ml	Bioassay	97.0	98.0	100.0	98.3	0
0.3 mcg/ml	Bioassay	98.0	97.0	99.0	98.0	0

Table. 3 Recovery rate of FT-207 and 5-FU in serum, tissue-homogenates\* and urine\*

Tissues	FT-207 (30 mcg/ml)		5-FU (0.3 mcg/ml)
	Bioassay(%)	Chemical assay(%)	Bioassay(%)
Brain	65.2	88.2	98.4
Heart	64.0	89.9	98.9
Lung	68.0	87.5	90.0
Liver	70.3	89.7	90.5
Stomach	77.3	88.7	92.8
Spleen	76.7	85.9	96.2
Intestine	.....	89.6	.....
Kidney	70.8	85.6	85.6
Muscle	76.3	88.6	98.9
Tumor(AH 130)	82.6	89.6	86.7
Serum	63.7	89.3	95.6
Urine	85.0	95.2	98.0

\* Tissue-homogenates and urine were 10 times diluted with saline.

取り、一部をさらに生理食塩水にて 10 倍希釈臓器ホモジネイト上清とし、前記 Bioassay 法にて総抗菌活性物質含量を測定し FT-207 として表わした。

次いで、残りを前記分離法に従がいクロロホルム層、水層中の各抗菌活性物質を測定し、FT-207、5-FU として表わした。なお、クロロホルム層については化学定量法も併用した。

## 2) 実験結果

正常ラット群：Fig. 3 に示したように総抗菌活性物質含量は血清中では投与直後から 4 時間値までは大差なく、以後は次第に減少し、半減期は約 8 時間であった。

いつぼう、臓器中では肺、肝、胃、脾、腎で 8~12 時間値に、心臓では 4 時間値にピークを示し、以後時間の経過とともに徐々に減少した。

クロロホルム層中の FT-207 の濃度は血清および各臓器中ともに投与後から次第に減少した。

他方、水層中の抗菌活性物質は血清中では投与直後から、筋肉、胃では 1 時間後から、その他の臓器では 4 時間後から検出され、検出後は次第に増加し、8~12 時間値でピークを示した。とくに、脾、腎、肝、胃にその含量は著しかった。

担癌ラット群：Fig. 4 に示したように総抗菌活性物質含量は血清中では投与直後から減少し、半減期は正常群と同様 8 時間であった。

臓器中では脳、脾、腎、筋肉で 4~8 時間値、肺、胃で 8~12 時間値、肝臓で 8~16 時間値、腫瘍では 16 時間値にピークを示した。とくに、脾、腫瘍での含量は著しく高く、長時間経過後も他臓器に見られない高値を持続していた。

クロロホルム層中の FT-207 の濃度は正常群と大差なく、血清、臓器中ともにほぼゆるやかに減少した。

いつぼう、水層中の抗菌活性物質は血清中では正常群と同様投与直後から、肺、胃、脾、筋肉、腫瘍では 1 時間後から、その他の臓器では 2 時間後から検出され、正常群より若干早く検出された。とくにその含量は脾、腫瘍において著しかった。

なお、腸内の総抗菌活性物質含量および分離水層中の抗菌活性物質含量、また投与直後の脾臓、肝臓（正常群）中の総抗菌活

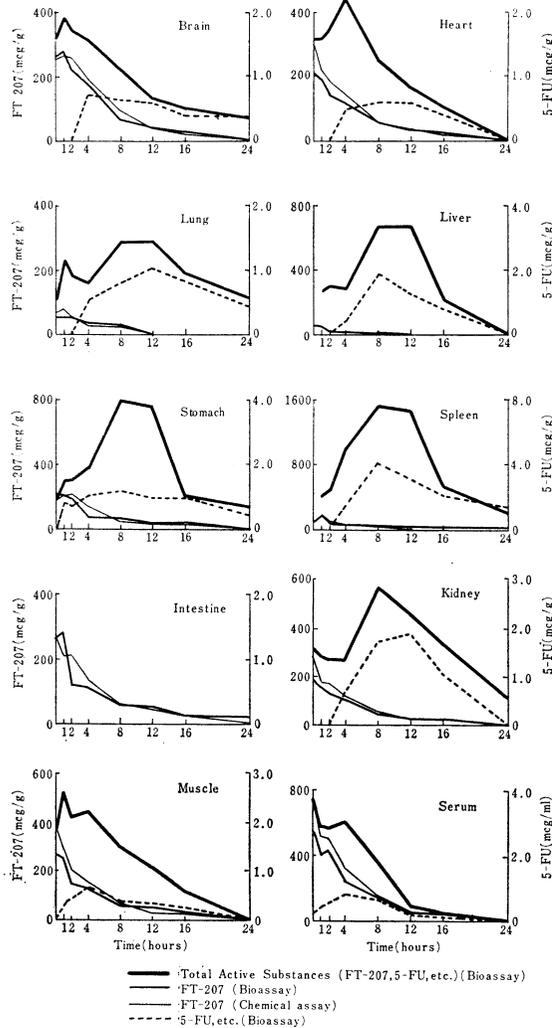
性物質含量は阻止円が不明瞭なため Bioassay 法にて正確な含量は求められなかった。

## IV. 正常、担癌ラット、マウスおよび正常家兎における尿中排泄

### 1) 実験方法

正常、担癌 (AH 130) ラット各 3~5 匹、正常、担癌 (Sarcoma 180) マウス各 2 匹、家兎は正常各 1 匹を 1 群とし、1 夜絶食後 FT-207 をラット、マウスには 400 mg/kg を尾静脈から、家兎には 100 mg/kg を耳静脈から投与し直ちに採尿ケージに入れ、ラット、マウスは自然排泄尿を、家兎は強制採尿により各時間ごとに採取

Fig. 3 Distribution of FT-207 and its active substances in normal rats  
Adminstrated dose of FT-207 : 400 mg/kg (i. v.)



した。なお、採尿期間中は実験動物に給水びんから自由に水を与えた。

2) 実験結果

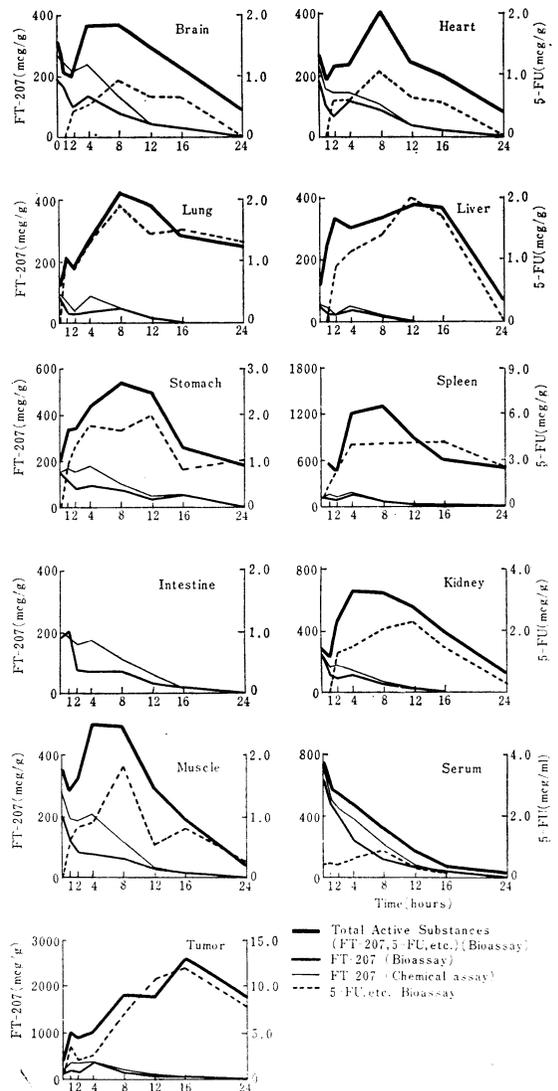
ラット

Table 4 に示したように、正常群では総抗菌活性物質含量は 0~6 時間から 6~12 時間が高値を示し、24 時間以後は減少傾向を示した。

いっぽう、FT-207 の含量は 0~6 時間に高く次第に減少した。72 時間までの総投与量に対する回収率は Bioassay 法で 12.8%、化学定量法で 18.1%であった。

また、水層中の抗菌活性物質含量は総抗菌活性物質含量と同様の傾向を示した。担癌群においては総抗菌活性物質含量は 0~6 時間に高く、以後時間的に減少した。

Fig. 4 Distribution of FT-207 and its active substances in AH 130-bearing rats  
Adminstrated dose of FT-207 : 400 mg/kg (i. v.)



FT-207 含量も同様の傾向を示し 48 時間までの回収率は Bioassay 法では 9.7%、化学定量法では 17.7%であった。また、水層中の抗菌活性物質含量も同様の傾向で減少した。

なお、担癌ラット群では 48~72 時間の採尿期間中に死亡した。

マウス

Table 5 に示したように、FT-207 の含量は正常、担癌群ともに 4 時間まで高値を示し、以後次第に減少した。回収率は 48 時間までに Bioassay 法で 13.1%、

Table 4. Urinary excretion of FT-207 and its active substances in normal and AH130-bearing rats

1. Normal rats (FT-207: 326.0 mg/5 rats) Administrated dose of FT-207 : 400mg/kg(i.v)

Time(hours)		0 - 6	6 -12	12-24	24-48	48-72	Total
Total active substances (FT-207, 5-FU, etc.)		341122.0	566400.0	310000.0	48993.8	14625.0	1281140.8
FT-207 in chloroform layer	Bioassay	26350.0 (8.1%)	10880.0 (3.3%)	2470.0 (0.8%)	1273.0 (0.4%)	501.2 (0.2%)	41394.2 (12.8%)
	Chemical assay	43635.6 (13.4%)	12588.5 (3.9%)	2640.0 (0.4%)	0 (0%)	0 (0%)	58864.1 (18.1%)
5-FU, etc. in aqueous layer		684.5	1128.0	196.0	281.4	152.1	2442.0

2. AH130-bearing rats (FT-207 : 162.8 mg/3 rats)

Time(hours)		0 - 6	6 -12	12-24	24-48	48-72	Total
Total active substances (FT-207, 5-FU, etc.)		180000.0	82200.0	40800.0	17400.0	—	320400.0
FT-207 in chloroform layer	Bioassay	11520.0 (7.1%)	2025.0 (1.2%)	1260.0 (0.8%)	900.0 (0.6%)	—	15705.0 (9.7%)
	Chemical assay	21573.0 (13.3%)	4296.0 (2.6%)	1920.0 (1.2%)	777.0 (0.5%)	—	28566.0 (17.7%)
5-FU, etc in aqueous layer		504.0	255.0	126.0	79.8	—	964.8

Table 5. Urinary excretion of FT-207 and its active substances in normal and sarcoma 180 bearing mice.

1. Normal mice (FT-207 : 20.8mg/2 mice) Administrated dose of FT-207 : 400 mg/kg(i.v)

Time(hours)		0 - 2	2 - 4	4 - 6	6 -12	12-24	24-48	Total
Chloroform (FT-207)	Bioassay	1160.0mcg (5.6%)	990.0mcg (4.8%)	280.0mcg (1.3%)	215.0mcg (1.0%)	50.0mcg (0.2%)	40.0mcg (0.2%)	2735.0mcg (13.1%)
	Chemical assay	1130.0 (5.4%)	980.0 (4.7%)	320.0 (1.5%)	220.0 (1.1%)	60.0 (0.3%)	0 (0%)	2710.0 (13.0%)
Aqueous (5-FU, etc.)		520.0	500.0	60.0	120.0	9.0	10.0	1219.0

2. Sarcoma 180-bearing mice (FT 207 : 21.6 mg/2 mice)

Time(hours)		0 - 2	2 - 4	4 - 6	6 -12	12-24	24-48	Total
Chloroform (FT-207)	Bioassay	1100.0mcg (5.1%)	980.0mcg (4.5%)	600.0mcg (2.8%)	480.0mcg (2.2%)	140.0mcg (0.7%)	165.0mcg (0.5%)	3405.0mcg (15.8%)
	Chemical assay	1202.9 (5.6%)	998.5 (4.6%)	699.3 (3.2%)	446.0 (2.1%)	200.3 (0.9%)	149.0 (0.7%)	3696.0 (17.1%)
Aqueous (5-FU, etc.)		93.0	75.0	45.5	41.0	11.8	5.6	271.9

Table 6. Urinary excretion of FT-207 and its active substances in rabbit.

		Administered dose of FT-207 : 10 mg/kg (i.v.)						
		(FT-207 : 30.0 mg/rabbit)						
Time(hours)		0-2	2-4	4-6	6-12	12-24	24-48	Total
Layer								
Chloroform (FT-207)	Bioassay	1000.0mcg (3.3%)	1600.0mcg (5.3%)	1050.0mcg (3.5%)	620.0mcg (2.1%)	360.0mcg (1.2%)	420.0mcg (1.4%)	5050.0mcg (16.8%)
	Aqueous (5-FU, etc.)	42.5	28.0	10.0	9.7	5.5	8.5	104.2

化学定量法で 13.0% であつた。また、担癌群では 15.8% および 17.1% であつた。

いつぼう、水層中の抗菌活性物質は正常群では 0~2, 2~4, 6~12 時間の順で高値を示した。また、担癌群では正常群より低く、時間的に減少した。

#### 家兎

Table 6 に示したように、FT-207 の含量は 2~4 時間が最も高く、次いで 4~6, 0~2 時間の順であつた。また、48 時間までの回収率は 16.8% であつた。

いつぼう、水層中の抗菌活性物質は時間的に減少した。

### V. FT-207 の抗菌性代謝産物の確認

#### 1) 実験方法

FT-207 400 mg/kg 静脈内投与の正常、担癌ラットの 1, 4, 8 時間値の血清および各種臓器ホモジネイト上清ならびに 0~8, 8~24 時間尿を検体とし、メタノールにて除蛋白後ロータリーエバポレーターで減圧濃縮した。この液を遠沈し、上清を毛細ガラス管でペーパー (東洋濾紙 No. 51 A, 2×40 cm) 上にスポットし、下記 3 種展開溶媒を用い上昇法にて Paper chromatography を行なつた。

#### 展開溶媒

1. 酢酸エチル : 90% 蟻酸 : 水 = 65 : 5 : 5 v/v %
2. 第 3 級ブタノール : メチルエチルケトン : 蟻酸 : 水 = 40 : 30 : 15 : 15 v/v %
3. 第 1 級ブタノール : 水 : 蟻酸 = 77 : 13 : 10 v/v %

展開後ペーパーを風乾し、あらかじめ準備した *Staphylococcus aureus* 209 P 株を混釈した薄層培地上へ置き、4°C で 2 時間放置後ペーパーを取り除き 37°C で 20 時間培養し、その阻止円の数および Rf 値を測定した。同時に FT-207 および 5-FU の標準物質についても同様に操作した。

#### 2) 実験結果

正常、担癌ラットの各検体の上記 Bioautography によつて 2 点の増殖阻止円を認めた。2 点の 3 種展開溶媒での Rf 値は 1. 0.87~0.92 と 0.40~0.45, 2. 0.81~0.86 と 0.57~0.62, 3. 0.74~0.78 と 0.44~0.50 であつた。

なお、1 時間値の各臓器検体においては Rf 値が低い位置の物質 (5-FU と考えられる) の阻止円は他方 (FT-207 と考えられる) に比し小さいが、4 ないし 8 時間値に進むにつれて逆となつた。尿検体では 0~8 時間値では 2 つの阻止円ともほぼ同様であるが、8~24 時間値では Rf 値が低い位置の阻止円が大きく現われた。

ところで、Rf 値の高い位置の物質は同時に展開した FT-207 の標準物質の阻止円と比較すると完全に一致し、他方の阻止円も 5-FU の標準物質のそれと一致するところから 2 点の阻止円は FT-207 と 5-FU と同定される。

### VI. 考 察

感受性測定において FT-207 は 5-FU に比し各種細菌に対する抗菌性は弱く、例えば *Staphylococcus aureus* 209 P 株に対し約 200 倍の差があつた。また、両物質ともに培地により感受性は大きく左右される。これは培地中の核酸合成成分等の本剤の抗菌性を阻害する物質によるものと思われる。また、臓器内濃度測定に際し、腸においては、とくに臓器内物質の影響をうけ正確な阻止円の判定は困難なものとなつた。

FT-207 投与後の血清および臓器内分布においてはすでに報告されている 5-FU の生体内分布<sup>6-8)</sup> に比較し著しい特徴を示した。

すなわち、総抗菌活性物質含量から見ると血清中においては極めてゆるやかに減少し 24 時間後も存在が確認された。臓器内においては 4, 8, 12 時間値に、腫瘍組織内では 16 時間値にピークを示し、ほとんどの臓器内において 24 時間値においても抗菌活性を示した。

また、クロロホルムで分離測定した FT-207 の濃度も血清、臓器中ともに長時間にわたり認められた。これは 5-FU を静注した場合、血中、臓器中から薬物が短時間で消失するのに比較し本剤の持続性の特徴を裏付けるものである。

また、Fig. 3, 4 に示した総抗菌活性物質含量の曲線はほぼ水層中の抗菌活性物質含量の曲線と一致する。これは両者の密接な関係を示すものであり、肺、肝、脾、腎、腫瘍中において著明であつた。この水層中の抗菌活性物質は血清中では投与直後から、臓器中では 1~4 時

間後に検出されている。これは FT-207 投与後生体内で抗菌性の強い 5-FU への転換が徐々に起こり、これに伴って総抗菌活性物質含量も変化して行くものと思われる。

藤田ら<sup>9)</sup>は先に *in vitro* における FT-207 の活性化について報告しているが、生体内においてもその活性化は充分考えられ、とくに肝、腫瘍、脾、肺、胃、腎等において著明である。

いつぼう、尿中への排泄もゆるやかであり、正常、担癌ラットの 72 時間、48 時間までの尿中にも高濃度の抗菌活性物質が排泄され、FT-207 に換算した総抗菌活性物質含量から見ると投与量以上の FT-207 が回収される不合理が生じ、明らかに生体内でより活性な物質 (5-FU 等) となつていくことが認められた。

また、クロロホルムで分離測定した回収率は正常、担癌ラット、マウス、正常家兎群ともに 20% に満たない。これは排泄速度が緩徐なためになお生体内に残留していることも考えられるが、本剤が 5-FU からさらに代謝をうけて抗菌不活性物質へと変換されていることを示唆する。

そこで、本剤の代謝過程において産生される抗菌性代謝物質の検索を Bioautography 法にて行なつた。本法による実験は FT-207 ではマウスで藤田ら<sup>9)</sup>、5-FU では雌のダイコクネズミで久保ら<sup>8)</sup>により報告されている。

Donryu 系ラットでの血清、臓器および尿検体中の抗菌活性物質は FT-207 および 5-FU の 2 物質であり、5-FU の同化作用から生ずる FUR, FUDR, FURMP 等の抗菌活性物質は証明されなかつた。これは FT-207 が 5-FU に代謝された後 5-FU の異化作用が主に起こり、同化産物は極めて少ないことを示唆し、今後さらに検体を濃縮し実験を進めたい。

#### 結 論

1. FT-207 は 5-FU に比し抗菌性は弱い、*Micrococcus flavus* ATCC 10240, *Sarcina lutea* PCI 1001, *Staphylococcus epidermidis* 等に高い感受性を示した。
2. FT-207 静注ラットの血清、臓器中には長時間に

わたり薬物が確認された。

3. 肺、肝、胃、脾、腎、腫瘍組織において FT-207 投与後の抗菌活性物質は投与 4~16 時間後にピークを示した。なお、その活性物質の大部分は FT-207 から代謝された 5-FU であつた。

4. 正常、担癌ラット、マウスおよび正常家兎での FT-207 の尿中排泄率は 12~18% であつた。

5. FT-207 静注ラットの血清、臓器、尿中に確認された抗菌活性物質は FT-207 および 5-FU の 2 物質であつた。

本研究の一部は第 31 回日本癌学会 (昭和 47 年、名古屋) で発表した。

#### 謝 辞

稿を終るに当り終始ご指導を賜つた国立がんセンター、鶴見女子大学歯学部藤田浩教授に深謝いたします。

#### 文 献

- 1) I. M. KRAVCHENKO & A. A. ZIDERMANE: 実験におけるフトラフル [N<sub>1</sub>-(2-Tetrahydrofuryl)-5-fluorouracil] の制癌活性。第 1 回全ソ悪性腫瘍化学療法学会録: 214~215, 1968, リガ
- 2) N. N. BLOKHIN *et al.*: 非担癌および担癌マウスの血中および臓器における FT-207 の分布について。(未発表)
- 3) FT-207 日ソ協同研究会議演: 1970, 東京
- 4) 石山俊次, 他: 最小発育阻止濃度測定法の標準化について。Chemotherapy 16: 98~99, 1968
- 5) 藤田 浩: Bioassay 法による抗癌剤の体内分布、排泄、不活性化の特性について。総合臨床 20 (7): 1350~1359, 1971
- 6) 藤田 浩, 他: 抗癌剤の Bioassay について。メディアサークル 92: 259~270, 1967
- 7) HEIDERBERGER *et al.*: Studies on fluorinated pyrimidines. Cancer Research 18: 318~328, 1958
- 8) 石山俊次, 他: 5-Fluorouracil とその制癌効果。癌の臨床 13(3): 139~150, 1967
- 9) 久保完治, 他: 5-Fluorouracil 投与後生体内に証明される 3 種類の抗菌活性物質。医学と生物学 82(3): 93~96, 1971

DISTRIBUTION, EXCRETION AND METABOLISM OF  
N<sub>1</sub>-(2-TETRAHYDROFURYL)-5-FLUOROURACIL  
(FT-207) BY A BIOASSAY METHOD

YUKIHIRO YASUDA, TSUNEO TOGO, NORIO UNEMI,  
SHOZI WATANABE, KOUSUKE HARIMA and TAKASHI SUZUE  
Research Laboratories, Taiho Pharmaceutical Co., Ltd.

**Abstract**

N<sub>1</sub>-(2-Tetrahydrofuryl)-5-fluorouracil (FT-207), a new antimetabolic anticancer agent synthesized in USSR, was studied on antimicrobial activity *in vitro* and distribution, excretion and metabolism *in vivo*.

The results obtained were as follows.

1) Antimicrobial activity

FT-207 showed fairly active against *Micrococcus flavus* ATCC 10240, *Sarcina lutea* PCI 1001, *Staphylococcus epidermidis* and *Staphylococcus aureus* 209 P, but in general the activity was inferior to that of 5-FU.

2) Distribution

By the intravenous administration of FT-207, 400 mg/kg, in normal and AH-130 bearing rats, the concentration of FT-207 in serum and tissues maintained measurably until 16~24 hours.

On the other hand, the active substances (5-FU, *etc.*) from FT-207 detected at 1~4 hours and peaked at 4~16 hours in tissues.

3) Urinary excretion

FT-207 and its active substances were excreted in urine for a long time, and the recoveries of FT-207 for 48 hours in rats, mice and rabbits were 12~18%.

4) Metabolism

In normal and AH-130 bearing rats, the main active substance from FT-207 administrated intravenously was 5-FU.