

TE-031の体内動態(第2報)  
 ラットにおける N-methyl-<sup>14</sup>C 標識体を用いた  
 TE-031とエリスロマイシンの比較

諏訪俊男・河野喜郎・吉田英生・福島清実  
 大正製薬株式会社総合研究所

TE-031のラットにおける体内動態を明らかにするため、TE-031およびエリスロマイシン(EM)の N-methyl 標識体を用い radioassay および bioassay による比較検討を行った。

<sup>14</sup>C-TE-031を経口投与後の血漿中放射能濃度は、投与後2時間で最高値に達し、<sup>14</sup>C-EM に比べ約2倍の濃度で推移した。各組織中放射能濃度は血漿に比べ高く、肺、肝、脾、腎、心の順に分布したが、活性体の占める割合は、肺、心、脾で高く、肝および血漿で低かった。<sup>14</sup>C-EM の場合と比較すると、いずれの組織とも著明に高く、特に肺におけるピーク時の放射能濃度は<sup>14</sup>C-EM の約15倍、活性体濃度では約70倍に達し、本薬物の肺への高い親和性が示された。<sup>14</sup>C-TE-031投与後5日までに尿中へ投与量の39.3%、糞中へ26.3%さらに<sup>14</sup>CO<sub>2</sub>として呼気中へ35.0%の放射能排泄が認められたが、<sup>14</sup>C-EM に比べ尿中に多く、糞中への排泄は少なかった。投与後24時間までの尿中への活性体の排泄率は、<sup>14</sup>C-TE-031で投与量の21.1%、尿中総放射能量の約60%を示したが、<sup>14</sup>C-EM では極めて低かった。<sup>14</sup>C-TE-031投与後の尿中には、未変化体に相当する放射活性が最も多く検出された。

新規マクロライド系抗生物質 TE-031は呼吸器感染モデルをはじめとする各種感染症モデルにおいてエリスロマイシン(以下 EM と略)と比較し優れた感染防御効果が認められている<sup>1)</sup>。先に著者らは、本薬物の体内動態について bioassay によりエリスロマイシン ステアレート(以下 EM-S と略)と比較検討し、EM-S に比べ組織移行性が良好であり、特に肺へ高濃度に分布することを報告した<sup>2)</sup>。

本研究においては、さらに詳細な体内動態を明らかにするため N-methyl-<sup>14</sup>C 標識体を用い、TE-031と EM のラットにおける吸収、分布、排泄および代謝について比較検討したので報告する。

## I. 実験材料および方法

### 1. 標識化合物

[N-methyl-<sup>14</sup>C]TE-031 (<sup>14</sup>C-TE-031)は大正製薬(株)総合研究所において合成したものを使用した。比放射能は8.00 μCi/mg および5.27 μCi/mg、薄層クロマトグラフィー(TLC)による放射化学的純度はいずれも97%以上であった。[N-methyl-<sup>14</sup>C]エリスロマイシン(<sup>14</sup>C-EM)は New England Nuclear 社(NEN 社)より購入したものを使用し、比放射能は35.21 μCi/mg、放射化学的純度は97%以上であった。<sup>14</sup>C-TE-031および<sup>14</sup>C-EM の化学構造を Fig. 1 に示す。

### 2. 実験動物

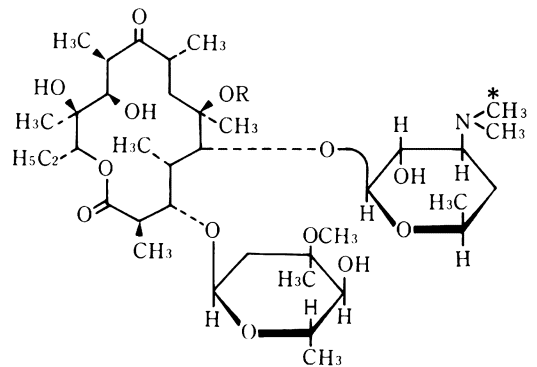
実験動物は Wistar 系雄性ラット(7週齢)を静岡県実

験動物農業協同組合より購入し、1週間予備飼育のち実験に使用した。

### 3. 投与方法

<sup>14</sup>C-TE-031および<sup>14</sup>C-EM を非標識体で適宜希釈し、経口投与の場合は5%アラビアゴム懸濁液として20 mg/kg の用量で投与した。静脈内投与の場合は薬物に当モル量の塩酸を加えて溶解し、pH 7付近に調整したものを

Fig. 1 Chemical structure of <sup>14</sup>C-TE-031 and <sup>14</sup>C-EM



R = CH<sub>3</sub> : [N-methyl-<sup>14</sup>C] TE-031

R = H · [N-methyl-<sup>14</sup>C] Erythromycin

\* : Labelled position

5 mg/kg の用量で尾静脈より投与した。なお、経口投与の場合は薬物投与16時間前より絶食し、投与後4時間より給餌した。

#### 4. 生体試料の採取

##### 1) 血液および組織

標識薬物を投与したラットを所定時間に大腿動脈よりヘパリン処理した試験管に採血後放血死させ、ただちに臓器の一部を摘出、秤量した。血液は3000 rpm, 4℃で遠心分離して血漿を分取し、組織は生理食塩水を加え20%ホモジネートとしたのち、その一部を取り放射能測定用試料とした。

##### 2) 尿糞および呼吸

標識薬物を投与したラットを代謝ケージに収め、所定時間における自然排泄尿および糞を採取した。尿は蒸留水を加えて一定量とし糞は全重量を測定後蒸留水を加え攪拌均質化した。呼吸中<sup>14</sup>CO<sub>2</sub>はアスカライトを通した空気を代謝ケージに400 ml/hrの流速で連続的に通し、モノエタノールアミン:メタノール(3:2, V/V)の溶液に捕集した。

##### 3) 胆汁

エーテル麻酔下、ラットの総胆管にカニューレを挿入し、覚醒後標識薬物を投与して経時的に胆汁を採取した。採取した胆汁は蒸留水を加えて一定量とした。

##### 5. 全身オートラジオグラフィー

標識薬物を投与したラットを所定時間にエーテル麻酔死させたのち、直ちにドライアイス-ヘキサソール混液中で全身凍結させた。凍結試料はクライオミクロトーム(LKB-2250, AHS/Japan)を用いて40 μmの切片を作製し、凍結乾燥後工業用X線フィルム(No. 150, 富士写真フィルム)と4℃で3週間密着露出させ、全身オートラジオグラムを得た。

##### 6. 代謝物分析

排泄実験で得られたラットの尿、胆汁についてTLCにより代謝物を検索した。尿はそのまま、胆汁は10%炭酸水素ナトリウム溶液を加え、pH 9としたのち酢酸エチル抽出を行い、抽出画分を減圧濃縮し分析試料とした。TLCはシリカゲルプレート(シリカゲル60 F<sub>254</sub>, 0.25 mm thick, Merck社)を使用し、展開溶媒としてテトラヒドロフラン:メタノール:28%アンモニア溶液(16:4:0.02, V/V/V)を用いて代謝物を分離した。この際、分析試料と同時に合成標品とのco-chromatographyを行い、EtOH:H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>:p-anisaldehyde(9:1:1, V/V/V)を噴霧し、加熱発色させてそれぞれの位置を確認した後、プレートのオートラジオグラムを作製、またはバイオオートグラムにより各代謝物を検出した。

#### 7. 放射能の測定

血漿、組織ホモジネートおよび糞ホモジネートは、Soluen-350(Packard社)で可溶化し、必要に応じてイソプロピルアルコール0.5 mlおよび30%過酸化水素水0.4 mlで脱色したのちシンチレーター(Aquasol-2, NEN社)を加え、尿、胆汁には、直接シンチレーターを加えた。モノエタノールアミン溶液は、その0.5 mlにメタノール2 mlを加えたのちシンチレーターを加えた。各試料中放射能は液体シンチレーションカウンター(Tri-Carb 3255型, Packard社)により測定した。

#### 8. 抗菌活性の測定

測定法は、第1報に準じて行った。ただし、血漿および組織ホモジネートは10%炭酸水素ナトリウム溶液を加えpH 9に調整後酢酸エチルにより抽出、濃縮を行い測定試料とした。

## II. 実験結果

### 1. 血漿および組織中濃度

<sup>14</sup>C-TE-031および<sup>14</sup>C-EMをラットに20 mg/kg経口投与後の血漿および組織中濃度をTable 1に示す。

<sup>14</sup>C-TE-031投与後の血漿中放射能濃度は2時間で最高値に達し、その後、時間の経過とともに漸減したが、<sup>14</sup>C-EM投与と比較し約2倍の高い濃度で推移した。

組織中放射能濃度は<sup>14</sup>C-TE-031投与後2時間で肺に最も高く血漿の約13倍の濃度を示し、次いで肝、脾、腎、心の順に高い濃度の分布が認められた。<sup>14</sup>C-EM投与の場合、2時間で肝に最も高く、次いで腎、脾、肺、心の順に高い分布が認められたが、<sup>14</sup>C-TE-031に比べその濃度は低く、特に肺の濃度は約1/15に過ぎなかった。その後の組織中放射能濃度の消失は、両薬物とも血漿と同様緩慢であった。

一方、<sup>14</sup>C-TE-031投与後の抗菌活性により測定した組織中濃度は、2時間で肺が最も高く血漿の約36倍の濃度を示し、次いで脾、腎、肝、心、血漿の順に高い濃度が認められた。また、各組織における放射能濃度に対する濃度比は、脾、心および肺が高かったが、血漿および肝では低く放射能濃度の1/4~1/7であった。<sup>14</sup>C-EM投与後の活性体濃度は、すべての組織で、<sup>14</sup>C-TE-031に比べ極めて低く、投与後4時間以降ほとんどの組織で検出限界以下となった。両薬物の肺における濃度を比較すると、<sup>14</sup>C-TE-031は投与後2時間で<sup>14</sup>C-EMの約70倍の値を示し、8時間後においても2時間の値の約1/4の濃度が認められた。

### 2. 全身オートラジオグラフィー

<sup>14</sup>C-TE-031および<sup>14</sup>C-EMをラットに5 mg/kg静脈内投与後5分の全身オートラジオグラムをFig. 2に示す。

$^{14}\text{C}$ -TE-031および $^{14}\text{C}$ -EM共に、ほぼ全身に血液レベルより高い広範な放射能分布が認められた。 $^{14}\text{C}$ -TE-031では、腸内容および膀胱内尿と共に肺に著明な放射活性の分布が認められ、次いで腎、脾、膵、顎下腺、下垂体および甲状腺に高い活性の分布が認められた。 $^{14}\text{C}$ -EMの場合は腸内容および膀胱内尿に最も高い放射活性が認められ、次いで肝、腎、膵、下垂体および甲状腺に高い活性が認められたが、肺への分布は $^{14}\text{C}$ -TE-031に比べかなり低かった。なお両薬物とも中枢神経系、精巣および脂肪の放射活性はほとんど検出されなかった。

### 3. 尿、糞、呼気中排泄

$^{14}\text{C}$ -TE-031および $^{14}\text{C}$ -EMをラットに20 mg/kg経口投

与後の尿、糞、および呼気中への放射能の排泄率をFig. 3に示す。

$^{14}\text{C}$ -TE-031投与後5日目までに尿中へ投与量の39.3%、糞中へ26.3%、呼気中へ35.0%の排泄が認められた。 $^{14}\text{C}$ -EM投与の場合は、尿中へ16.3%、糞中へ57.2%、更に呼気中へ29.6%が排泄され、 $^{14}\text{C}$ -TE-031は $^{14}\text{C}$ -EMに比較し尿中への排泄率が高く、糞中への排泄率が低かった。

### 4. 胆汁中排泄

$^{14}\text{C}$ -TE-031および $^{14}\text{C}$ -EMをラットに20 mg/kg経口投与後の胆汁中へ放射能の排泄率Fig. 4に示す。

両薬物とも、投与後8時間までに総排泄量の大部分が

Table 1 Plasma and tissue concentrations in rats after oral administration of  $^{14}\text{C}$ -TE-031 and  $^{14}\text{C}$ -EM (20mg/kg)

Drug	Tissue	Assay	Concentration( $\mu\text{g}$ equivalent/ g or ml)				
			1	2	4	8	24(h)
TE-031	Plasma	R	3.9 $\pm$ 0.1	5.3 $\pm$ 0.1	5.0 $\pm$ 0.3	4.9 $\pm$ 0.7	3.1 $\pm$ 0.4
		B	0.7 $\pm$ 0.1	1.2 $\pm$ 0.1	0.4 $\pm$ 0.1	0.1 $\pm$ 0.0	—
	Lung	R	54.7 $\pm$ 4.9	69.2 $\pm$ 3.5	42.6 $\pm$ 2.9	16.8 $\pm$ 2.4	2.7 $\pm$ 0.2
		B	26.3 $\pm$ 1.6	43.5 $\pm$ 4.7	19.0 $\pm$ 3.2	10.5 $\pm$ 0.2	—
	Liver	R	61.1 $\pm$ 3.0	56.9 $\pm$ 3.9	33.4 $\pm$ 1.3	19.7 $\pm$ 3.7	10.7 $\pm$ 0.5
		B	10.5 $\pm$ 1.1	8.6 $\pm$ 1.0	3.2 $\pm$ 0.4	2.5 $\pm$ 0.4	—
	Kidney	R	24.9 $\pm$ 2.6	31.5 $\pm$ 0.7	17.4 $\pm$ 1.0	10.2 $\pm$ 1.6	4.4 $\pm$ 0.2
		B	10.9 $\pm$ 1.2	12.6 $\pm$ 0.5	7.4 $\pm$ 1.1	3.0 $\pm$ 0.5	—
	Heart	R	8.1 $\pm$ 0.5	7.2 $\pm$ 0.6	5.1 $\pm$ 0.3	2.8 $\pm$ 0.2	1.6 $\pm$ 0.1
		B	7.4 $\pm$ 1.1	7.2 $\pm$ 0.1	4.8 $\pm$ 0.4	1.4 $\pm$ 0.4	—
	Spleen	R	30.0 $\pm$ 2.0	34.0 $\pm$ 0.8	19.4 $\pm$ 1.0	11.0 $\pm$ 1.0	3.3 $\pm$ 0.1
		B	18.4 $\pm$ 1.0	36.8 $\pm$ 4.6	12.8 $\pm$ 0.7	4.7 $\pm$ 0.5	—
EM	Plasma	R	1.1 $\pm$ 0.1	2.0 $\pm$ 0.4	2.8 $\pm$ 0.3	2.5 $\pm$ 0.3	1.3 $\pm$ 0.1
		B	0.1 $\pm$ 0.0	0.1 $\pm$ 0.0	N.D.	N.D.	—
	Lung	R	1.6 $\pm$ 0.2	4.5 $\pm$ 0.6	4.1 $\pm$ 0.3	2.6 $\pm$ 0.1	1.4 $\pm$ 0.2
		B	0.4 $\pm$ 0.2	0.6 $\pm$ 0.1	N.D.	N.D.	—
	Liver	R	8.5 $\pm$ 0.9	23.2 $\pm$ 2.7	12.2 $\pm$ 1.3	8.6 $\pm$ 0.8	3.9 $\pm$ 0.4
		B	0.4 $\pm$ 0.1	2.0 $\pm$ 0.5	N.D.	N.D.	—
	Kidney	R	2.4 $\pm$ 0.3	6.3 $\pm$ 0.5	4.5 $\pm$ 0.4	3.4 $\pm$ 0.2	2.1 $\pm$ 0.1
		B	<0.1	N.D.	N.D.	N.D.	—
	Heart	R	1.0 $\pm$ 0.2	2.7 $\pm$ 0.2	1.5 $\pm$ 0.1	1.1 $\pm$ 0.1	0.7 $\pm$ 0.1
		B	0.3 $\pm$ 0.1	0.7 $\pm$ 0.1	<0.1	N.D.	—
	Spleen	R	2.1 $\pm$ 0.3	6.1 $\pm$ 1.0	4.3 $\pm$ 0.4	2.4 $\pm$ 0.1	1.9 $\pm$ 0.2
		B	0.5 $\pm$ 0.2	2.4 $\pm$ 0.4	0.5 $\pm$ 0.1	N.D.	—

Each value represents the mean  $\pm$  S.E. of four animals

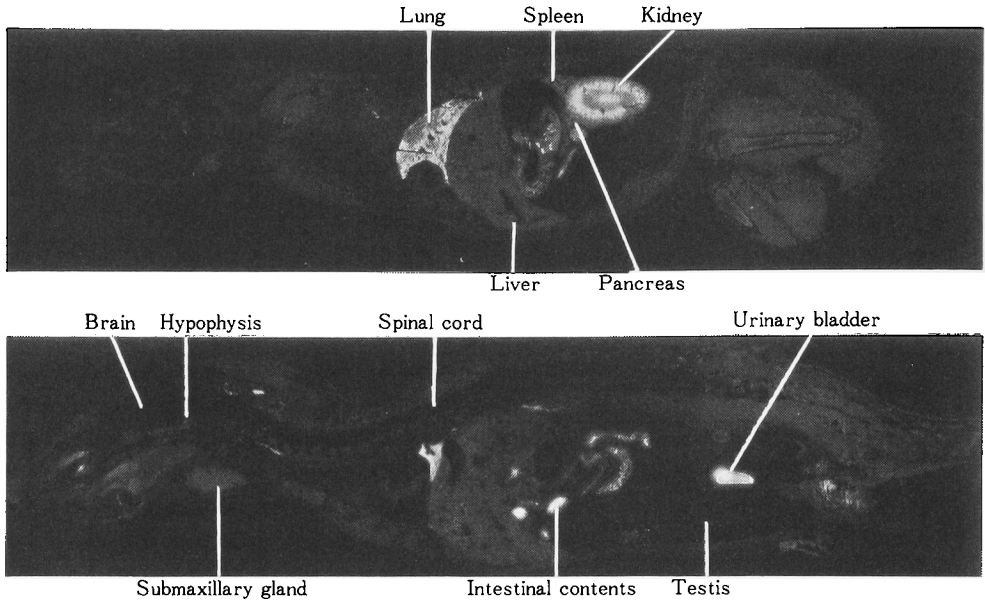
N.D. : Not detected

R : Radioassay

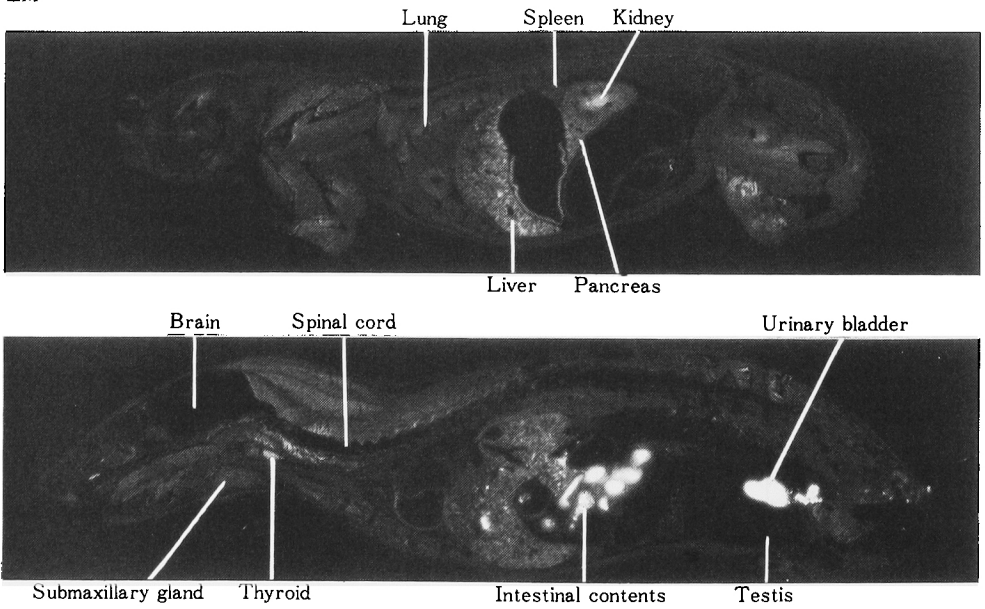
B : Bioassay

Fig. 2 Autoradiograms showing the distribution of radioactivity in rats 5 minutes after intravenous administration of  $^{14}\text{C}$ -TE-031 and  $^{14}\text{C}$ -EM (5mg/kg)

TE-031



EM



排泄された。投与後24時間までの投与量に対する排泄率は、<sup>14</sup>C-TE-031で15.0%，<sup>14</sup>C-EMの場合30.0%であった。

5. 尿、胆汁中への活性体の排泄

<sup>14</sup>C-TE-031および<sup>14</sup>C-EMをラットに20 mg/kg 経口投与後24時間までの尿および胆汁について、活性体の排泄率を測定した結果を Table 2に示す。

<sup>14</sup>C-TE-031投与後の尿中排泄率は、8時間までに投与量の17.4%，24時間までに21.1%を示し、これは尿中総放射能の約60%に相当した。一方、<sup>14</sup>C-EMの場合、投与後24時間までの排泄率は投与量の2.9%に過ぎず、尿中総放射能に対する割合も約20%と<sup>14</sup>C-TE-031に比べ極めて低かった。胆汁中への活性体の排泄は、両薬物とも極めて少なく<sup>14</sup>C-TE-031では1.5%，<sup>14</sup>C-EMで0.7%であった。

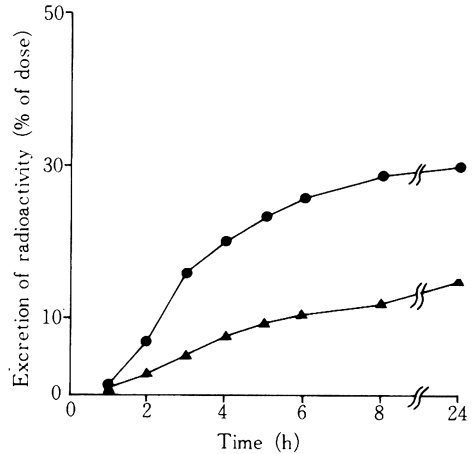
6. 尿および胆汁中代謝物

<sup>14</sup>C-TE-031および<sup>14</sup>C-EMを20 mg/kg 経口投与後8時間までの尿について TLC-オートラジオグラムおよび TLC-バイオオートグラムにより代謝物の検討を行った。

Fig. 5に示すように、TLC-オートラジオグラムでは<sup>14</sup>C-TE-031投与後の尿中には未変化体およびN-脱メチル体と同一の挙動を示す放射性スポットが認められたが、TLC-バイオオートグラム上では未変化体と一致した阻止円のみが検出された。一方、<sup>14</sup>C-EM投与後の尿中においては、未変化体およびN-脱メチル体に相当する放射性スポットがわずかに認められ、その他に2種の未同

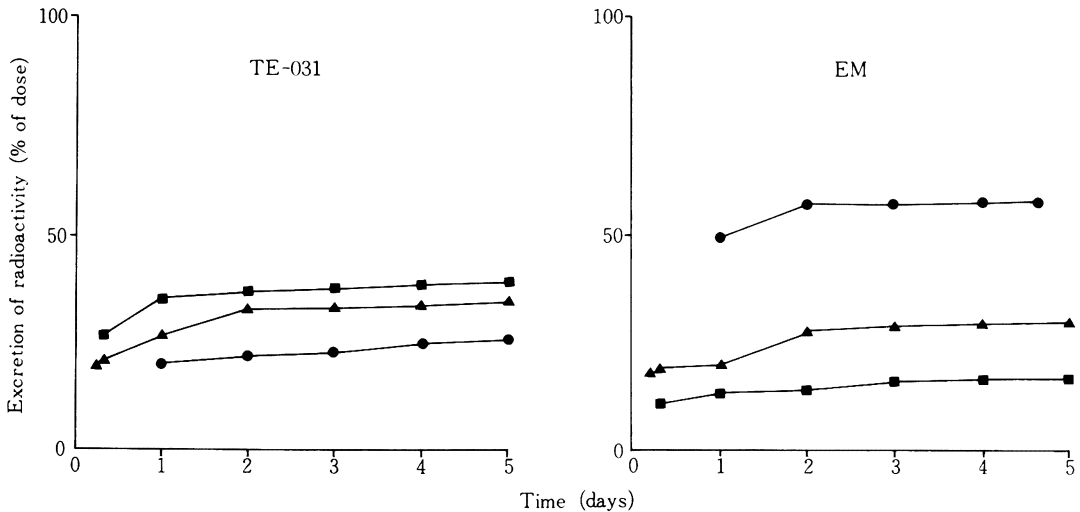
定代謝物が検出されたが、TLC-バイオオートグラムにおいては、未変化体と一致したわずかな阻止円のみが検出された。なお、胆汁についても代謝物を検討したが、両薬物の場合とも未変化体は極めて少なく、多くの未同定代謝物が認められた。

Fig. 4 Cumulative biliary excretion of radioactivity in rats after oral administration of <sup>14</sup>C-TE-031 (▲) and <sup>14</sup>C-EM (●) (20mg/kg)



Each point represents the mean of four (TE-031) or three (EM) animals

Fig. 3 Cumulative urinary (■), fecal (●) and pulmonary <sup>14</sup>CO<sub>2</sub> (▲) excretion of radioactivity in rats after oral administration of <sup>14</sup>C-TE-031 and <sup>14</sup>C-EM (20mg/kg)



Each point represents the mean of four animals

### Ⅲ. 考 察

前報で著者らは、TE-031をラットおよびマウスに経口投与したのちの血漿中濃度、組織分布、尿中排泄についてエリスロマイシン ステアレートとの比較を bioassay により検討した<sup>2)</sup>。その結果、TE-031の血漿および臓器中濃度はEM-Sに比べ明らかに高く、特に肺への分布が著明に高かった。さらに尿中への活性体の排泄も、EM-Sに比べ高値を示した。これはTE-031が酸に対して極めて安定なため<sup>3)</sup>、経口投与後消化管内でほとんど分解されずに吸収されることに加え、肺に特異的な親和性を有するためと考えられた。

本研究では、TE-031の体内動態をさらに詳細に把握するため、TE-031およびEMのN-methyl-<sup>14</sup>C標識薬物を用いてラットにおける体内動態をradioassayおよびbioassayにより比較検討した。

ラットに<sup>14</sup>C-TE-031 20 mg/kgを経口投与後の血漿中放射能濃度は、投与後2時間で最高濃度に達し、その後24時間まで<sup>14</sup>C-EM投与時の約2倍の濃度で推移した。抗菌活性により測定した血漿中濃度は、放射能から求めた値に比べ両薬物ともかなり低く、不活性代謝物の存在が示唆されたが、TE-031投与時の活性体の濃度はEMの7~12倍であった。また、<sup>14</sup>C-EMの場合、投与後4時間以降活性体は検出されなかったが、<sup>14</sup>C-TE-031では8時間においても若干の活性が検出された。

<sup>14</sup>C-TE-031投与後の主要臓器中の放射能濃度は、肺および肝が最も高く、次いで脾、腎であり、心が最も低かった。しかし、活性体の占める割合は肺、心、脾が高く、代謝・排泄臓器である肝および腎においては、血漿と同様に不活性代謝物の割合が高かった。したがって、最高時における活性体の濃度は肺が血漿の約36倍で最も高く、次いで脾>腎>肝>心の順であり、これは前報での各臓器中濃度のAUC値と符合した<sup>2)</sup>。一方、<sup>14</sup>C-EM投与後の組織中放射能濃度は、肝が最も高かったが、<sup>14</sup>C-TE-031の約1/3であり、他の臓器も<sup>14</sup>C-TE-031投与時に比

べ著しく低かった。さらに、いずれの臓器においてもその大部分が不活性代謝物で占められているため、活性体の濃度差はさらに著しく、肺におけるTE-031の濃度はEMの約70倍に達した。

両薬物の分布パターンの差異をより明らかにするため、静脈内投与後5分の全身オートラジオグラムを作製した。その結果、いずれの薬物とも比較的全身に広範な放射活性の分布が認められ、両薬物間に顕著な濃度の差は観察されなかったが、肺の濃度は<sup>14</sup>C-TE-031投与の方が著明に高かった。したがって、分布実験においてみられた組織中濃度の差異は、TE-031が経口投与したのち大部分が活性体として吸収されることに加え、肺へ選択的に取り込まれる性質を有することに基づくことが確認された。

LEEら<sup>4)</sup>およびMURPHYら<sup>5)</sup>は、N-methyl-<sup>14</sup>C標識EMを用いてラットにおける体内動態を検討し、EMは肝でN-脱メチル化反応を受けたのち主に胆汁中に排泄され、解離した<sup>14</sup>CO<sub>2</sub>が呼気中へ排泄されることを報告している。今回得られた<sup>14</sup>C-EMの排泄パターンもこの結果とよく符合していた。一方、<sup>14</sup>C-TE-031の場合も呼気中かなりの排泄が認められ、EMと同様にN-脱メチル化反応を受けることが示唆された。したがって、両薬物投与後の血漿および組織において認められた放射能の緩慢な消失は、解離した<sup>14</sup>CO<sub>2</sub>の固定化反応による生体成分への取り込みに由来するものと推察された。尿中への放射能の排泄は<sup>14</sup>C-TE-031の方が明らかに多く、糞中排泄は<sup>14</sup>C-EMの方が多かったが、これは胆汁中排泄率が<sup>14</sup>C-EMの方が高いことと対応している。尿中への活性体の回収率は、<sup>14</sup>C-TE-031の場合投与量の21.1%であり、尿中総放射能の約60%を占めたのに対し、<sup>14</sup>C-EMの場合は投与量の2.9%に過ぎず、総放射能に対する割合も約20%と低かった。胆汁については、両薬物の場合とも抗菌活性はほとんど認められなかった。

尿および胆汁中代謝物をオートラジオグラフィーおよ

Table 2 Urinary and biliary excretion of biological activity after oral administration of <sup>14</sup>C-TE-031 and <sup>14</sup>C-EM (20mg/kg) to rats

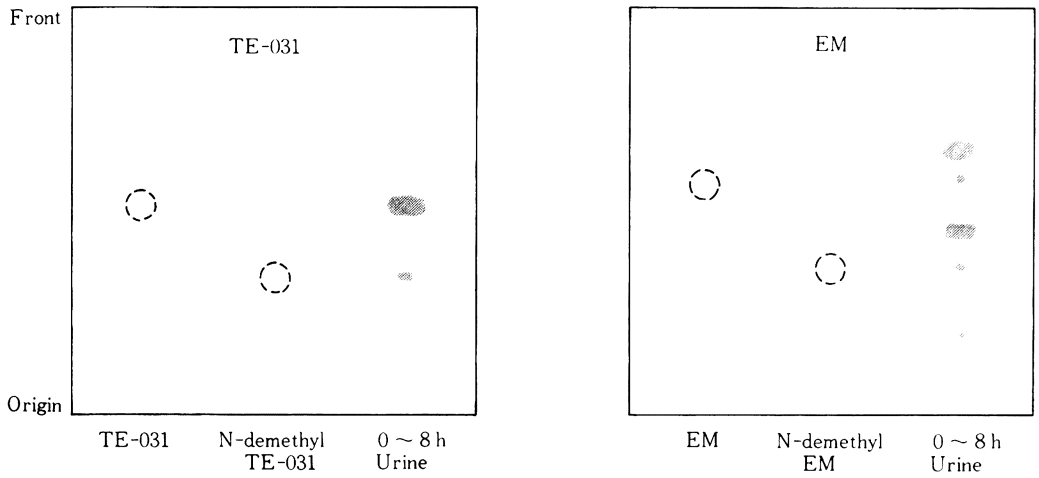
Time (h)	TE-031		EM		% of dose
	Urine	Bile	Urine	Bile	
0 ~ 8	17.4	0.8	2.0	0.7	
8 ~ 24	3.7	0.7	0.9	N.D.	
Total	21.1	1.5	2.9	0.7	

Each value represents the mean of three animals

N.D.: Not detected

Fig. 5 TLC-autoradiograms and TLC-bioautograms of metabolites in urine of rats after oral administration of <sup>14</sup>C-TE-031 and <sup>14</sup>C-EM (20mg/kg)

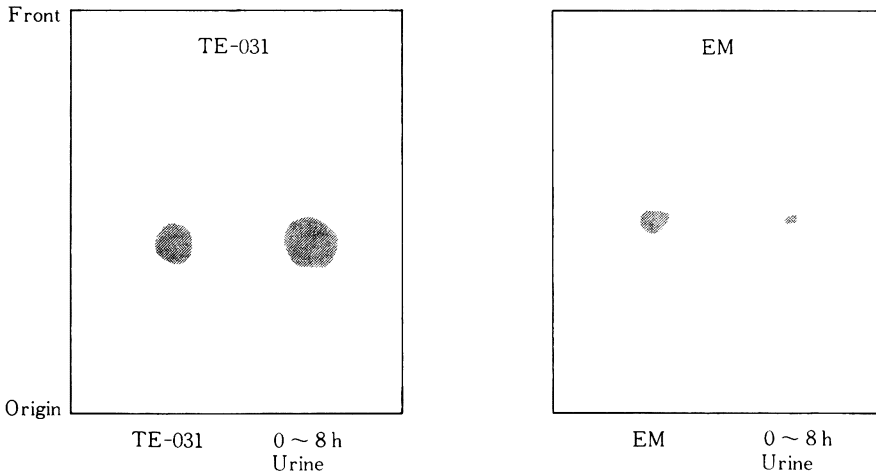
TLC-autoradiogram



Authentic compounds: Detected by spraying with EtOH/H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>/p-anisaldehyde (9 : 1 : 1, v/v/v) and heating

Solvent system: THF/MeOH/NH<sub>4</sub>OH (16 : 4 : 0.02, v/v/v)

TLC-bioautogram



Solvent system: THF/MeOH/NH<sub>4</sub>OH (16 : 4 : 0.02, v/v/v)

びバイオオートグラフィーにより検討した結果、胆汁中には両薬物とも構造未知の代謝物が多数認められ、これらはいずれも抗菌活性を示さなかった。一方、尿については<sup>14</sup>C-TE-031の場合、未変化体、N-脱メチル体に相当する放射活性が検出され、さらに未変化体に相当するスポットは顕著な抗菌活性を示したが、<sup>14</sup>C-EMの場合は、そのほとんどが抗菌活性を持たない構造未知の代謝物であった。

以上、本薬物とエリスロマイシンの体内動態に関する比較研究から、TE-031はエリスロマイシンに比べ生物学的利用率が極めて高いことが明らかとなり、臨床上的での有用性が示唆された。

### 文 献

- 1) MITSUHASHI, S.; T. ONO, T. NAGATE, K. SUGITA & S. OMURA : A new macrolide antibiotic, TE-031, *in vitro* and *in vivo* antibacterial activities. Abstracts of papers of 26th Intersci. conf. on Antimicrob. Agents Chemother. No. 412, New Orleans, La., 1986
- 2) 諏訪俊男, 吉田英生, 福島清実, 長手尊俊: TE-031の体内動態(第1報)ラットおよびマウスにおけるTE-031とエリスロマイシン ステアレート の比較. Chemotherapy 投稿中
- 3) MORIMOTO, S.; Y. TAKAHASHI, Y. WATANABE & S. OMURA : Chemical Modification of Erythromycins I. Synthesis and Antibacterial Activity of 6-O-methyl-erythromycins A. J. Antibiot. 37 187~189, 1984
- 4) LEE, C. C.; R. C. ANDERSON & K. K. CHEN : Distribution and Excretion of Radioactivity in Rats Receiving N-methyl-<sup>14</sup>C-Erythromycin. Pharmacol. Exp. Ther. 117 : 265~273, 1956
- 5) MURPHY, P. J.; T. L. WILLIAMS, R. E. MCMAHON & F. J. MARSHALL : Metabolism of Propionyl Erythromycin Lauryl Sulfate I. Fate of The Propionyl Erythromycin Moiety in Rat. Drug Metab. Dispos. 3 : 155~163, 1975

## METABOLIC FATE OF TE-031(A-56268)(II)

### Comparative Pharmacokinetics and Metabolism of N-methyl-<sup>14</sup>C TE-031 and N-methyl-<sup>14</sup>C erythromycin in rats

TOSHIO SUWA, YOSHIRO KOHNO, HIDEO YOSHIDA and KIYOMI FUKUSHIMA  
Research Center, Taisho Pharmaceutical Co. Ltd., Saitama

Absorption, distribution, metabolism and excretion of <sup>14</sup>C-TE-031 were compared with those of <sup>14</sup>C-erythromycin(EM) in rats by radioassay and microbiological assay.

The plasma levels of radioactivity after oral administration of <sup>14</sup>C-TE-031 attained a peak at 2 hours, and were approximately twice those of <sup>14</sup>C-EM. In the tissues, the highest concentration of radioactivity was observed in lung, followed by liver, spleen, kidney, heart and plasma. Concentration ratios of antimicrobial activity/radioactivity in these tissues were rather high in lung, spleen and heart, but were low in liver and plasma. Compared to <sup>14</sup>C-EM, concentrations of <sup>14</sup>C-TE-031 were high in all tissues, but especially in lung. The peak level in lung was about 15 times that of <sup>14</sup>C-EM by radioassay and about 70 times that by antimicrobial assay, suggesting high affinity of TE-031 to the lung.

Within 5 days after <sup>14</sup>C-TE-031 administration, 39.3%, 26.3% and 35.0% of the administered radioactivity was recovered in urine, feces and pulmonary <sup>14</sup>CO<sub>2</sub>.

Antimicrobial activity of <sup>14</sup>C-TE-031 in 24h urine accounted for 21.1% of the dose and about 60% of total radioactivity excreted in urine, whereas it was very low in the case of <sup>14</sup>C-EM. Most of the urinary radioactivity corresponded to unchanged TE-031.