

顎・口腔外科領域における TE-031 の基礎的検討

吉 位 尚・元地 茂樹・中筋加名子・市位 政昭・小林総一郎
佐野 栄作・有藤 公夫・中尾 薫・島田 桂吉

神戸大学医学部口腔外科学教室*

(主任：島田 桂吉教授)

(昭和 63 年 11 月 8 日受付)

新しく開発された経口用マクロライド系抗生物質である TE-031 の家兎における組織移行性について検討した。

TE-031 100 mg/kg を家兎に経口投与後 30 分, 1, 2, 4, 6 時間後における血清, 肝臓, 腎臓, 脾臓, 肺と口腔組織では口蓋粘膜, 歯肉, 歯髄, 舌, 咬筋, 顎下リンパ節, 顎下腺, 下顎骨髄の各濃度を測定した。

血清濃度は, 投与後 1 時間値が最も高く (以下, 測定点間における比較), 0.74 $\mu\text{g/ml}$ であった。組織内濃度は, 大部分が投与後 1 時間で最高濃度を示し, 肝臓が 42.5 $\mu\text{g/g}$ と最も高く, 次いで肺 29.7 $\mu\text{g/g}$, 腎臓 22.4 $\mu\text{g/g}$, 脾臓 9.30 $\mu\text{g/g}$ の順であった。口腔組織では, 歯肉は投与後 1~2 時間値が高く, また下顎骨髄は 4 時間値が最も高かったが, 他の組織は投与後 1 時間値が最も高かった。移行濃度は, 顎下腺が 11.7 $\mu\text{g/g}$ と最も高く, 次いで顎下リンパ節 6.98 $\mu\text{g/g}$, 歯肉 5.78 (2 hr) $\mu\text{g/g}$, 歯髄 5.00 $\mu\text{g/g}$, 舌 4.13 $\mu\text{g/g}$, 咬筋 2.53 $\mu\text{g/g}$, 下顎骨髄 2.32 $\mu\text{g/g}$, 口蓋粘膜 1.91 $\mu\text{g/g}$ の順であった。

口腔組織はいずれも血清濃度を上まわり, 対血清比では, 2.58~15.8 と良好な移行性を示した。

Key words : TE-031, 家兎, 口腔組織移行性

TE-031 は, 大正製薬株式会社総合研究所において, erythromycin (EM) から合成された新しいマクロライド系抗生物質で, 従来のマクロライド系抗生物質と同様にグラム陽性球菌と嫌気性菌, インフルエンザ, ナイセリア等の一部のグラム陰性菌およびマイコプラズマ, レジオネラに抗菌スペクトルを有し, しかもその抗菌力は, EM と同等もしくは若干強いとされている。また, 酸に対して極めて安定で経口投与により高い血中濃度と良好な組織移行性が得られるという^{1,2)}。

今回, 我々は家兎を用いて本剤の諸組織移行性, 特に口腔組織への移行性を中心に検討し若干の知見が得られたので報告する。

1. 実験材料および方法

使用動物は, ニュージージーランドホホワイト種ラビット雄, 体重約 3,000 g 20 羽 (各群 2~7 羽) で, TE-031 原末を 5% アラビアゴムに懸濁したものを, 投与前 overnight 絶食させたのち, 100 mg/kg の用量でネラトンチューブを用いて直接胃内に投与した。血中濃度につ

いては, 本剤投与後 15 分, 30 分, 1 時間, 1.5 時間, 2 時間, 3 時間, 4 時間, 6 時間後に採血し, 直ちに 3,000 rpm で 10 分間遠心分離し, 血清を測定試料とした。組織内濃度については, 投与したのち, 30 分, 1 時間, 2 時間, 4 時間, 6 時間後に脱血屠殺し, 肝臓, 腎臓, 脾臓, 肺と口腔組織では口蓋粘膜, 歯肉, 歯髄, 舌, 咬筋, 顎下リンパ節, 顎下腺, 下顎骨髄を摘出した。

摘出臓器および組織は, 氷冷生理食塩水で軽く洗浄後, ろ紙上で水分を取り秤量した。各組織は, 1/50 M リン酸緩衝液 (pH 7.4) : メタノール (1 : 4, v/v) を加え 5 倍に希釈し, ホモジナイズしたのち, 3,000 rpm で遠心分離して, 得られた上清を測定試料とした。

濃度測定は *Micrococcus luteus* ATCC 9341 を検定菌とし, 接種菌量 10^6 cells/ml を測定培地として heart infusion agar (HIA, 栄研) を用いた paper disc 法により測定した。

* 神戸市中央区楠町 7 の 5 の 2

Table 1. Serum concentration of TE-031 (100mg/kg p.o.)

No.	0.25	0.5	1	1.5	2	3	4	6 (h)
1	NT	0.05						
2	NT	0.21						
3	<0.05	<0.05	2.80					
4	0.22	0.47	1.35					
5	1.15	0.18	0.37					
6	NT	0.08	0.25					
7	NT	<0.05	0.36					
8	NT	1.58	1.50					
9	<0.05	<0.05	0.08	0.08	0.08			
10	0.07	0.25	0.43	0.48	0.07			
11	0.37	0.08	0.11	0.08	0.06			
12	NT	0.07	0.13	0.16	0.25			
13	NT	NT	NT	NT	0.68			
14	NT	NT	NT	NT	1.02			
15	NT	NT	NT	NT	0.45			
16	NT	NT	NT	0.13	0.11	0.05	0.27	
17	NT	NT	NT	0.25	0.19	0.18	0.11	
18	NT	NT	NT	0.44	0.47	0.37	0.28	
19	NT	NT	NT	NT	NT	0.23	0.07	<0.05
20	NT	NT	NT	NT	NT	0.10	0.17	0.10
Mean	0.30	0.25	0.74	0.23	0.34	0.19	0.18	0.05
±SE	0.18	0.13	0.28	0.06	0.10	0.06	0.04	

NT : not tested

(μg/ml)

II. 結 果

血中濃度は、10羽の平均で投与1時間値が最も高く、0.74 μg/mlを示した (Table 1)。

臓器および諸組織への移行性は、Table 2 および Figs. 1, 2 に示した。大部分は投与1時間後に最も高い濃度を示し、特に肝臓が 42.5 μg/g と最も高く、次いで、肺 29.7 μg/g、腎臓 22.4 μg/g、脾臓 9.30 μg/g の順であった。口腔組織では、顎下腺が 11.7 μg/g と最も高く、以下顎下リンパ節 6.98 μg/g、歯髄 5.00 μg/g の順であった。歯肉は1時間後 2.95 μg/g、2時間後 5.78 μg/g と、他の組織より遅延して高い濃度を示しており、下顎骨髄も4時間値が最も高く、2.32 μg/g を示していた。

なお、主要臓器および口腔諸組織濃度は、2時間後には速やかに減少したが、その後4時間までは、ほぼ一定の濃度を維持していた。特に、肺、顎下腺は6時間後にもなお各々 3.10 μg/g、1.5 μg/g と高い濃度を示していた。

各臓器および組織の最高濃度はいずれも血清中濃度を上まわり、peak 時における対血清比で 2.58~57.4 であった。口腔組織では顎下腺 15.8、顎下リンパ節 9.43、歯肉 7.81 の順であり、最も移行性の低かった口蓋粘膜で 2.58 であった (Table 3)。

III. 考 察

歯科・口腔外科領域における感染症は、α-streptococcus を中心とするグラム陽性球菌と嫌気性菌との混合感染の占める割合が高く^{3,4)}、これらに感受性を示すことから、マクロライド系抗生物質は好んで使用されてきた抗菌剤の1つである。

新しく開発されたマクロライド系抗生物質である TE-031 も、従来のマクロライド系抗生物質と同様の抗菌スペクトルを有し、しかもその抗菌力はエリスロマイシンと同等もしくは若干強いとされており、歯科・口腔外科領域の感染症においてもその有用性について検討されている⁵⁻¹⁰⁾。

抗生物質を投与する際に考慮すべきこととして、その

Table 2. Tissue concentration of TE-031 (100 mg/kg p.o.)

No.	Time (hours)	Liver	Kidney	Spleen	Lung	Palatal mucosa	Gingiva	Dental pulp	Tongue	Masseter	Submandibular lymph node	Submandibular gland	Mandibular bone marrow	Serum
1	0.5	2.25	<0.05	0.25	0.25	0.45	0.35	NT	0.55	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05	0.05
2	0.5	7.20	2.10	0.55	1.70	<0.05	0.30	NT	<0.05	<0.05	<0.05	1.00	<0.05	0.21
	Mean	4.73	1.05	0.40	0.98	0.23	0.33	NT	0.28	<0.05	<0.05	0.50	<0.05	0.13
	±SE	2.48		0.15	0.73	0.03								0.08
3	1	144	66.0	17.3	90.0	4.10	4.70	14.4	6.25	4.30	10.7	13.1	<0.05	2.80
4	1	43.9	30.0	14.5	42.5	1.25	3.70	0.60	8.30	4.80	8.45	25.8	<0.05	1.35
5	1	15.9	7.55	3.60	4.60	0.80	1.90	<0.05	1.95	1.20	5.55	6.40	<0.05	0.37
6	1	19.8	2.35	1.45	2.10	1.40	0.95	NT	1.15	0.55	0.50	2.00	<0.05	0.25
7	1	7.45	2.10	2.75	8.10	0.90	1.15	NT	1.20	0.50	1.05	2.55	1.20	0.36
8	1	23.90	26.6	16.2	30.9	3.00	5.30	NT	5.95	3.80	15.6	20.6	3.40	1.50
	Mean	42.5	22.4	9.30	29.7	1.91	2.95	5.00	4.13	2.53	6.98	11.7	0.77	1.11
	±SE	20.9	10.0	3.03	13.7	0.55	0.76	4.70	1.26	0.81	2.38	4.02	0.56	0.40
9	2	1.50	2.25	1.90	3.40	1.30	17.6	2.35	0.95	0.60	2.40	1.70	<0.05	0.08
10	2	10.8	10.8	6.70	13.9	1.40	2.60	1.70	2.50	2.30	5.20	12.6	0.5	0.07
11	2	0.95	1.55	1.00	1.50	0.40	0.80	<0.05	1.85	3.90	0.25	2.85	<0.05	0.06
12	2	3.25	3.35	2.95	5.55	0.45	2.10	NT	1.35	0.50	1.55	2.95	<0.05	0.25
13	2	NT	NT	NT	NT	NT	NT	NT	NT	NT	NT	NT	0.40	0.68
14	2	NT	NT	NT	NT	NT	NT	NT	NT	NT	NT	NT	1.43	1.02
15	2	NT	NT	NT	NT	NT	NT	NT	NT	NT	NT	NT	0.41	0.45
	Mean	4.13	4.49	3.14	6.09	0.89	5.78	1.35	1.67	1.83	2.35	5.03	0.39	0.37
	±SE	2.28	2.14	1.25	2.73	0.27	3.96	0.70	0.33	0.81	1.05	2.54	0.19	0.14
16	4	1.20	1.75	1.00	6.25	1.15	1.75	0.40	2.65	0.35	1.20	1.10	1.25	0.27
17	4	3.25	4.50	4.60	11.9	0.60	1.90	<0.05	1.60	1.30	3.05	5.75	2.70	0.11
18	4	4.05	5.65	4.20	0.30	1.30	3.70	1.00	2.20	2.15	3.65	6.35	3.02	0.28
	Mean	2.83	3.97	3.27	6.15	1.02	2.45	0.47	2.15	1.27	2.63	4.40	2.32	0.22
	±SE	0.85	1.16	1.14	3.35	0.21	0.63	0.29	0.30	0.52	0.74	1.66	0.54	0.06
19	6	0.30	0.75	0.65	0.65	0.55	1.20	1.15	0.35	0.50	0.65	0.35	0.95	<0.05
20	6	1.70	1.75	1.80	5.55	0.50	1.35	<0.05	0.80	0.90	1.95	2.65	<0.05	0.10
	Mean	1.00	1.25	1.23	3.10	0.53	1.28	0.58	0.58	0.70	1.30	1.50	0.48	0.05
	±SE	0.70	0.50	0.58	2.45	0.03	0.07	0.23	0.20	0.20	0.65	1.15		

NT: not tested

(μg/g or μg/ml)

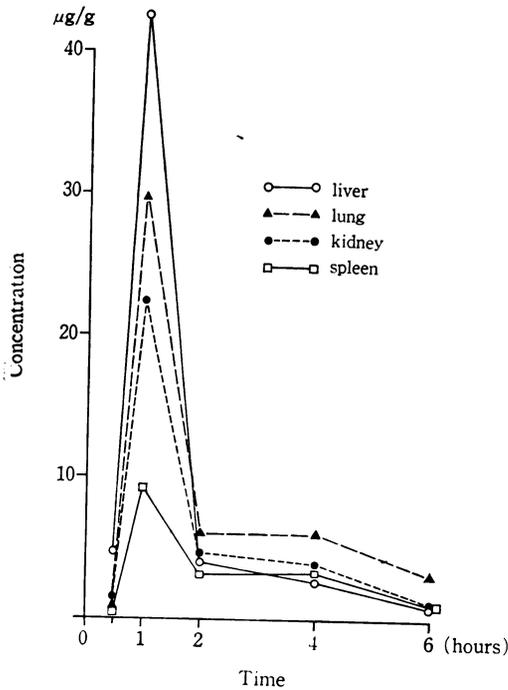


Fig. 1. Tissue concentration of TE-031 (100 mg/kg p.o.)

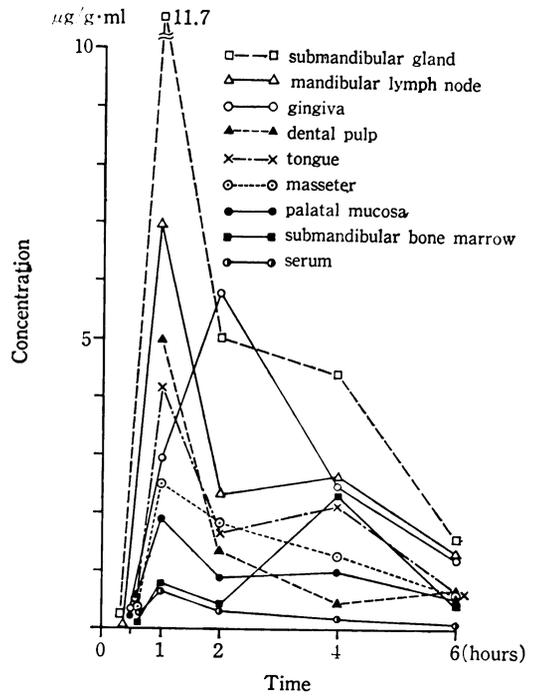


Fig. 2. Oral tissue and serum concentration of TE-031 (100 mg/kg p.o.)

菌力に加えて病巣組織への移行性の問題がある。一に本系統の薬剤は血中濃度が低く、血中濃度に比較して組織内への移行性が良好であることが知られてい¹¹⁻²⁰⁾が、TE-031は、酸にきわめて安定な性質を有しており、経口投与により高い血中濃度とさらに良好な組織移行性が得られるという。

そこで、我々は、TE-031の口腔組織移行性について討する目的で、家兎20羽を用いて口腔組織内濃度を時的に測定した。その結果、各群の平均値では、顎下が投与1時間値で最も高く、対血清比では15.8を示した。これは、森鼻ら¹¹⁾がラットに¹⁴C-TE-031を投与

し、マイクロARGで本剤が顎下腺組織内に高濃度に存在するとして報告に一致するものであった。以下、顎下リンパ節、歯肉、歯髄、舌、咬筋、下顎骨骨髓の順で、最も低かった口蓋粘膜でも対血清比では2.58を示しており、いずれも血中濃度を上まわる良好な組織移行性を示した。

各群の平均値では、血清ならびに大部分の組織内濃度は投与1時間値が最も高い結果であった。しかし、組織によっては測定結果にばらつきがかなり認められるものもあり、平均値のみではpeakを推定するには無理があると思われた。特に、歯肉は2時間値においてNo.9が

Table 3. Peak oral tissue concentration of TE-031 (100mg/kg p.o.)

Tissue	Concentration (µg/g)	Tissue/Serum
Submandibular gland	11.7 (1 hour)	15.8
Mandibular lymph node	6.98 (1 hour)	9.43
Gingiva	5.78 (2 hour)	7.81
Dental pulp	5.00 (1 hour)	6.76
Tongue	4.13 (1 hour)	5.58
Masseter	2.53 (1 hour)	3.42
Submandibular bone marrow	2.32 (4 hour)	3.15
Palatal mucosa	1.91 (1 hour)	2.58

17.6 と高い値を示しており、平均値を上げる結果となった。そのため、今回の検討では全例の測定結果 (Table 2) を示し、TE-031 の口腔組織への移行性の傾向を見るにとどめた。すなわち、歯肉は1~2時間値が高く、また、下顎骨骨髄は4時間値が測定点中で最高濃度を示しており、他の組織に比較して遅延する傾向を示した。

歯科・口腔外科領域の感染症は、根尖性または辺縁性歯周組織炎に続発する化膿性炎が主体であり、本剤が歯肉や顎骨にも血中濃度を上まわる良好な移行性を示すことから、本領域の感染症治療には有利であろうことが推測される。

他のマクロライド系抗生物質の口腔組織移行性について検討した報告は少なく、また投与対象、投与経路、投与量が異なるために、これらと単純に比較することはできないが、なかでも報告の多い歯肉と顎骨への移行性についての諸家の報告を見てみると、佐々木¹²⁾は、ラットに josamycin (JM) 500 mg/kg 経口投与後の歯肉と血清の濃度を測定し、peak 時間はそれぞれ 120 分、60 分と異なるが、歯肉の対血清比は約 2.0 であったと報告している。近内¹³⁾も同条件で歯肉の対血清比は約 2.0 であったとしているが、歯肉の peak 時間は血清よりも 30 分早い結果であった。一方、宮地¹⁴⁾の報告では、歯肉と血清はいずれも 120 分で peak を示し、歯肉の対血清比は 3.9 であった。また、ヒトでは、杵瀨¹⁵⁾によれば、midcamycin acetate (MOM) 200 mg 経口投与後の歯肉と血清の peak 時間は 75 分、60 分と異なるが、対血清比は約 2.7 であり、秋元¹⁶⁾は、JM 600 mg 経口投与後の歯肉濃度は 120 分で最も高く、対血清比は 1.91 あったと報告している。歯肉濃度の peak 時間については、近内¹³⁾の報告を除いて、おおむね血清と一致しているかあるいは血清よりやや遅れる報告が多く、本剤も歯肉が 1~2 時間値、血清は 1 時間値が最も高く、ほぼ同様の傾向を示した。また、本剤の歯肉への移行性は、対血清比で 3.98 (1 h)、7.81 (2 h) と高く、対血清比の上では、これらの報告^{12~16)}を上まわる結果であった。顎骨への移行性では、大谷¹⁷⁾は、マウスに JM 400 mg/kg を経口投与し、peak 時の下顎骨の対血清比は 0.5 であったと報告し、また関根¹⁸⁾によれば、200 mg/kg 経口投与後の対血清比は 0.4 であった。一方、名倉¹⁹⁾は、マウスに JM 300 mg/kg を腹腔内投与し、下顎骨の対血清比は 0.82 であったと報告している。また、ヒトでは、秋元¹⁶⁾によれば、JM 600 mg 経口投与後の歯槽骨の対血清比は 1.32 であり、杵瀨¹⁵⁾は、MOM 200 mg を経口投与し、顎骨の対血清比は 1.5 であったと報告している。本剤の下顎骨骨髄濃度は、4 時

間値が最も高く、対血清比は 3.15 を示したが、これを上まわる報告はみられなかった。また、顎骨濃度の peak 時間については、おおむね血清と一致した報告^{16,18,19)}が多く、これらに比べると、本剤の下顎骨骨髄への移行はやや遅く、持続性のあることが示唆された。

以上、TE-031 は、従来のマクロライド系抗生物質よりも優れた口腔組織移行性を示し、臨床的にも、すでに我々が発表した本剤の臨床的有用性¹⁰⁾を裏付ける結果となった。本剤が歯科・口腔外科領域の感染症に対してきわめて期待の持てる薬剤である印象が深く、今後の幅広い臨床応用が望まれる。

IV. 結 語

家兎に、TE-031 (100 mg/kg) を経口投与し、血清、肝臓、腎臓、脾臓、肺、口蓋粘膜、歯肉、歯髄、舌、咬筋、顎下リンパ節、顎下腺、下顎骨骨髄への移行濃度を paper disc 法により測定し、以下の結果を得た。

- 1) 血清濃度は、投与後 1 時間値が最も高く、0.74 $\mu\text{g/ml}$ であった。
- 2) 主要臓器では、投与後 1 時間で測定点中最高濃度を示し、肝臓 (42.5 $\mu\text{g/g}$) が最も高く、次いで筋 (29.7 $\mu\text{g/g}$)、腎臓 (22.4 $\mu\text{g/g}$)、脾臓 (9.30 $\mu\text{g/g}$) の順であった。
- 3) 口腔組織では、歯肉は投与後 1~2 時間値が高く、また下顎骨骨髄は 4 時間値が最も高く、他の組織は投与後 1 時間値が最も高かった。移行濃度は顎下腺 (11.7 $\mu\text{g/g}$) が最も高く、次いで顎下リンパ節 (6.98 $\mu\text{g/g}$)、歯肉 (5.78 $\mu\text{g/g}$)、歯髄 (5.00 $\mu\text{g/g}$)、舌 (4.13 $\mu\text{g/g}$)、咬筋 (2.53 $\mu\text{g/g}$)、下顎骨骨髄 (2.32 $\mu\text{g/g}$)、口蓋粘膜 (1.91 $\mu\text{g/g}$) の順であった。
- 4) 口腔組織内濃度は、いずれも血清濃度を上まわり、peak 時の対血清比は、2.58~15.8 であった。
- 5) TE-031 の口腔組織移行性はきわめて高い結果であった。

本論文の要旨は、昭和 62 年 12 月第 35 回日本化学療法学会西日本支部総会 (於：鹿児島) において発表した。

文 献

- 1) 第 35 回日本化学療法学会総会、新薬シンポジウム、TE-031、盛岡、1987
- 2) 小野武夫、沼田和生、井上松久、三橋 進：新マクロライド系抗生物質 TE-031 に関する細菌学的検討。Chemotherapy 36 (S-3) : 1~34, 1988
- 3) 椎木一雄、村瀬桂三：口腔領域化膿性炎からの検出菌と薬剤感受性試験成績。歯薬療法 1(1) : 66~71, 1982
- 4) 佐々木次郎：歯性感染症からの検出菌とその薬剤感受性。歯医学誌 6 : 89~104, 1987

- 5) 高井 宏, 池嶋一兆, 足立 深, 木代 宏, 小室 房子, 志賀恵子: 歯・口腔・顎領域の急性感染症に対する TE-031 の臨床的検討. *Chemotherapy* 36 (S-3): 1049~1057, 1988
- 6) 佐々木次郎, 他 (4 施設および関連施設): TE-031 錠の基礎的・臨床的検討. *Chemotherapy* 36 (S-3): 1058~1073, 1988
- 7) 山根源之, 関川一嘉, 佐々木研一, 山口雅庸, 野間弘康: 口腔外科領域における TE-031 の臨床的検討. *Chemotherapy* 36 (S-3): 1074~1081, 1988
- 8) 岩瀬正泰, 木村義孝, 南雲正男: 急性歯性感染症に対する TE-031 の臨床試験成績. *Chemotherapy* 36 (S-3): 1082~1085, 1988
- 9) 柳 文秀, 草間幹夫, 田中久美子, 榎本昭二: 顎口腔領域の急性歯性感染症に対する TE-031 の臨床的検討. *Chemotherapy* 36 (S-3): 1086~1090, 1988
- 10) 吉位 尚, 市位政昭, 小林総一郎, 佐野栄作, 有藤公夫, 奥舎 保, 田口雅史, 中尾 薫, 島田桂吉: 口腔外科領域における TE-031 の基礎的・臨床的検討. *Chemotherapy* 36 (S-3): 1091~1100, 1988
- 11) MORIHANA T, SASAKI J, UEMATSU M, SAKAMOTO H: Pharmacokinetics and Clinical Evaluation of TE-031 (A-56268), A New Macrolide., 15th International Congress of chemotherapy, July 19~24, 1987 Istanbul, Turkey
- 12) 佐々木次郎, 武安一嘉, 椎木一雄, 近内寿勝, 宮地 繁, 小船秀文: *Josamycin propionate* の基礎的臨床的検討. *日歯評論* 374: 139~143, 1973
- 13) 近内寿勝, 椎木一雄, 武安一嘉: SF-837 の口腔組織内移行に関する研究. *日口外誌* 18: 427~429, 1972
- 14) 宮地 繁: Macrolide 系ならびに macrolide 類似抗生物質の口腔組織内移行に関する研究. *日口外誌* 21: 695~710, 1975
- 15) 杵渕孝雄, 菊田高行, 増田信義, 宝田 博, 上田隆夫, 島田典昭: Radioimmunoassay 法を用いた MOM のヒト歯肉, 顎骨および血清中濃度の測定. *日口外誌* 28: 636~643, 1982
- 16) 秋元芳明, 小宮正道, 平井尚昭, 石井達郎, 柴田朝美, 金子賢司, 藤井 彰, 田村豊幸: *Josamycin* の血液, 歯肉, 歯槽骨, 歯囊への移行に関する研究. *日口外誌* 29: 426~433, 1983
- 17) 大谷端夫, 富田陽二, 小出義昭, 林 峯夫, 増田誓紀: *Josamycin* の口腔組織内濃度について. *日歯評論* 369: 136~137, 1973
- 18) 関根清恵, 吉田正一, 石橋恒雄, 岩崎盾二, 鈴木国夫, 安藤宏光, 大目 享, 安井晃男: 歯科口腔外科領域における *josamycin* の基礎的臨床的研究. *日歯評論* 340: 76~82, 1971
- 18) 名倉英明, 南雲正男, 宮沢正純, 小笠原祥二, 堀越 勝: *Josamycin* (JM) の臨床使用成績. *日歯評論* 340: 72~75, 1971
- 20) 田口雅史, 難波良司, 伝 春光, 南 良尚, 中尾 薫, 島田桂吉: 口腔外科領域における TMS-19-Q-GC 錠の基礎的臨床的研究. *Chemotherapy* 32: 620~627, 1984

BASIC STUDY ON TE-031 (A-56268) IN ORAL SURGERY

TAKASHI YOSHII, SHIGEKI MOTOJI, KANAKO NAKASUJI, MASAOKI ICHII,
 SOUICHIROU KOBAYASHI, EISAKU SANO, KIMIO UTOH, KAORU NAKAO
 and KEIKICHI SHIMADA

Department of Oral and Maxillo-Facial Surgery (Director: Prof.

K. SHIMADA), School of Medicine, Kobe University, 5-2,

7 Chome, Kusunoki, Chuo-ku, Kobe, Japan

Using the paper disc method, we studied the concentration of TE-031, a newly developed macrolide antibiotic for oral use, in the tissues of rabbits.

After oral administration of TE-031 100 mg/kg in rabbits, serum and most tissues reached peak concentration in 1 hour, but gingiva in 2 hours, and mandibular bone marrow in 4 hours.

The order of peak tissue concentrations was liver (42.5 $\mu\text{g/g}$), lung (29.7 $\mu\text{g/g}$), kidney (22.4 $\mu\text{g/g}$), sub mandibular gland (11.7 $\mu\text{g/g}$), spleen (9.3 $\mu\text{g/g}$), submandibular lymph node (6.98 $\mu\text{g/g}$), gingiva (5.78 $\mu\text{g/g}$), dental pulp (5.00 $\mu\text{g/g}$), tongue (4.13 $\mu\text{g/g}$), masseter (2.58 $\mu\text{g/g}$), mandibular bone marrow (2.32 $\mu\text{g/g}$) and palatal mucosa (1.91 $\mu\text{g/g}$).

We found that all the tissue concentrations examined were higher than that of serum.