

## 【原著・基礎】

マウス, ラットおよびイヌにおける micafungin 単回静脈内投与後の体内動態,

*in vitro* 血清蛋白結合および血球移行性

山戸 康弘・金子 勇人・橋本 知子・片島 正貴  
石橋 光治・河村 章生・寺川 雅人・加賀山 彰

藤沢薬品工業株式会社薬物動態研究所\*

Micafungin (MCFG) を雄性マウス, 雌雄ラット, および雄性イヌに静脈内急速投与または1時間かけて静脈内持続投与したときの血漿中未変化体濃度を測定し, MCFG の体内動態を検討した。MCFG を急速投与すると, いずれの動物種においても血漿中濃度は2相性で減少した。本薬を 0.32, 1 および 3.2 mg/kg で急速投与したときの総クリアランスはマウス, ラットおよびイヌでそれぞれ 0.92~1.01, 1.04~1.50 および 0.59~0.78 mL/min/kg, 定常状態の分布容積はそれぞれ 0.38~0.49, 0.42~0.56 および 0.23~0.25 L/kg, 消失相の半減期はそれぞれ 5.34~5.71, 3.96~5.05 および 4.24~5.43 時間であり, 0.32~3.2 mg/kg の投与量範囲で体内動態はほぼ線形であった。ラットおよびイヌに MCFG 1 mg/kg を急速あるいは持続投与したが, いずれの動物においても体内動態に対する投与方法の違いによる影響はみられなかった。また, 雌雄ラットに本薬 1 mg/kg を急速投与したときの体内動態に性差はみられなかった。マウス, ラット, イヌおよびヒトの *in vitro* 血清蛋白結合率は 99% 以上と高かった。

**Key words:** micafungin, 薬物動態, 蛋白結合率, 実験動物

Micafungin (MCFG) は細胞壁 ( $\beta$ グルカン) 合成阻害を主作用とし, *Candida* 属および *Aspergillus* 属に対して強い抗真菌作用を有する新しい抗真菌薬である。

今回, マウス, ラットおよびイヌにおける本薬剤の体内動態を明らかにする一環として, 各動物についての単回投与後の用量比例性とラットについては投与方法の比較および性差, イヌについては投与方法の比較を検討した。さらに, マウス, ラットおよびイヌに加えてヒトの *in vitro* 血清蛋白結合率および血球移行性についての検討も行った。さらに, ヒト血清蛋白結合率については, 抗真菌活性を有する MCFG のカテコール体 (M1) およびメトキシ体 (M2)<sup>1,2)</sup> についても検討した。

## I. 実験材料および方法

### 1. 被験物質および試薬

MCFG, M1 (カテコール体), M2 (メトキシ体) および血漿中濃度定量時の内標準物質 (IS) である FR 195743 は, 藤沢薬品工業 (株) で合成されたものを用いた。<sup>14</sup>C 標識 MCFG (<sup>14</sup>C)MCFG, 比放射能: 1.39 MBq/mg, 放射化学的純度: 98.6% 以上) は Amersham 社 (Buckinghamshire, UK) において合成されたものを用いた (Fig. 1)。アセトニトリルおよびエタノールは HPLC 用 (和光純薬工業および林純薬工業) を, その他の試薬は試薬特級を試験に使用した。

### 2. 実験動物

4 週齢の ICR 系雄性マウス (体重 23~28 g) は日本

SLC (株) より, 6~7 週齢の SD 系雌雄ラット (体重 170~290 g) は日本クレア (株) より, 雄性ビーグル犬 (体重 11.0~18.5 kg) は一柳ファーム, HAZELTON RESEARCH および TOYO ビーグルより購入したものをを用いた。動物には恒温恒湿環境下 (室温 23±1°C, 湿度 55±5% に設定) で水および飼料を自由に摂取させた。MCFG は生理食塩水に溶解して, 非絶食下で投与を行った。

### 3. 投与および採血

#### 1) マウス (用量比例性)

MCFG を 0.32, 1 および 3.2 mg/kg の投与量で尾静脈内に急速投与した。採血は1時点につき3匹を1群

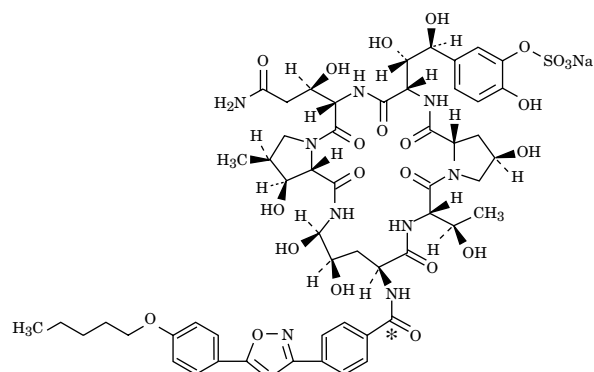


Fig. 1. Chemical structure of [<sup>14</sup>C] micafungin. \*labeling position

\*大阪府大阪市淀川区加島 2-1-6

とし、投与後 0.083, 0.25, 0.5, 1, 2, 4, 6, 8, 24, 32, 48 および 56 時間にエーテル麻酔下で心臓より行った。ただし、0.32 mg/kg と 1 mg/kg 投与の採血はそれぞれ 32 および 48 時間までとした。

2) ラット (用量比例性, 性差および投与方法の比較)

(1) 用量比例性と性差

MCFG を雄性ラットに 0.32, 1 および 3.2 mg/kg, 雌性ラットに 1 mg/kg の投与量で尾静脈内に急速投与した。採血は 1 時点につき 3 匹を使用し、投与後 0.083, 0.25, 0.5, 1, 2, 4, 6, 8, 24, 32, 48, 56 および 72 時間にエーテル麻酔下で腹大動脈より行った。ただし、0.32 mg/kg と 1 mg/kg 投与の採血はそれぞれ 48 および 56 時間までとした。

(2) 投与方法の比較

持続投与と急速投与の比較を行った。持続投与は 3 匹を投与前に保定板に固定し、エーテル麻酔下で大腿部を切開し、大腿動脈および大腿静脈にポリエチレンチューブおよびシリコンチューブを挿入した。覚醒後、MCFG を定速注入ポンプ (テルモ STC-525 型式) を用いて 1 mg/h/kg の速度で 1 時間持続注入した。採血は、投与開始後 0.25, 0.5, 1, 1.25, 1.5, 2, 5, 9 および 25 時間に動脈カニューレより行った。ラットは採血が終了するまで保定板に固定した。

また、対照の急速投与も同様に 3 匹を投与前に保定板に固定し、エーテル麻酔下で大腿動脈にポリエチレンチューブを挿入した。覚醒後、1 mg/kg の投与量で尾静脈から投与し、投与後 0.083, 0.25, 0.5, 1, 1.25, 1.5, 2, 5, 9 および 25 時間に動脈カニューレより採血を行った。ラットは採血が終了するまで保定板に固定した。

3) イヌ (用量比例性および投与方法の比較)

(1) 用量比例性

MCFG を 0.32, 1 および 3.2 mg/kg の投与量で前肢橈側皮静脈内に急速投与した。各投与量につきイヌ 3 頭を使用した。採血は、投与後 0.083, 0.25, 0.5, 1, 2, 4, 6, 8, 24, 32, 48, 56, 72, 80, 96 および 104 時間に前肢橈側皮静脈より行った。ただし、0.32 mg/kg と 1 mg/kg 投与の採血はそれぞれ 32 および 48 時間までとした。

(2) 投与方法の比較

急速投与 (上述) と比較するために持続投与を行った。持続投与は、MCFG を 1 mg/1 mL/kg の割合で前肢橈側皮静脈内に挿入したカニューレ (ニプロ, セーフレットカニューレ NSL-20 (SO)) から定速注入ポンプ (テルモ STC-525 型式) で 1 時間かけて行った。採血は、投与開始後 0.25, 0.5, 1, 1.083, 1.25, 1.5, 2, 3, 5, 7, 9, 25, 33 および 49 時間に行った。なお、今回の持続投与では 1 mg/kg を急速投与したときと同一個体

のイヌを使用した。

4. 血漿検体および定量

血液は採取後ただちにヘパリン添加の遠心管に入れ、血漿を遠心分離した。得られた血漿は血漿 1 mL に対し 3 倍希釈リン酸水溶液 10  $\mu$ L を添加し、分析時まで -20  $^{\circ}$ C で保存した。MCFG の血漿中濃度は、ヒト血漿中濃度定量法<sup>3)</sup>に準じて HPLC 法により測定した。

5. *In vitro* 血清蛋白結合率

非絶食の ICR 系雄性マウス, SD 系雄性ラット, 雄性ビーグル犬および健常成人男子から採血し, 3,000 rpm で 10 分間遠心分離後, 血清を採取した。血清に少量の MCFG (1%, v/v) を添加して 10  $\mu$ g/mL の血清を調製した。血清蛋白結合率は, セントリフリー (MPS-3, アミコン社) を用いて実施した。MCFG はセントリフリーに吸着するため, MCFG 添加血清をセントリフリーヘアプライ後遠心ろ過する操作を 3 回繰り返して, 吸着の影響を排除した。なお, 1 および 2 回目の操作後の血清及びろ液は廃棄して新たに MCFG 添加血清をセントリフリーヘアプライして遠心ろ過を行った。この際に, ろ液リザーバーには吸着防止のためアセトニトリルをあらかじめ添加して実験を行った。3 回目の遠心後に得られた限外ろ液中 MCFG 濃度 (Cf) および添加血清中 MCFG 濃度 (Cp) をヒト血漿中濃度法に準じて HPLC 法<sup>3)</sup>により測定した。Cf および Cp より血清蛋白結合率 ( $=100 - Cf/Cp \times 100$ ) を算出した。ヒトについては, 活性代謝物である M1 および M2 についても同様の方法で検討した。なお, 健常成人からの採血に際しては文書による同意を得て行った。

6. *In vitro* 血球移行性

非絶食の ICR 系雄性マウス, SD 系雄性ラット, 雄性ビーグル犬および健常成人男子の血液にヘパリンを 5 units/mL の割合で添加して実験に用いた。0.1, 1 および 10  $\mu$ g/mL の MCFG 添加血液を調製後, ヘマトクリット値 (Ht) を測定した。調製した試料を 37 $^{\circ}$ C で 10 分間インキュベーションした後, エッペンドルフ遠心機により, 12,000 rpm で 1 分間遠心を行い血漿を分離した。血液中放射能濃度 (Cb) および血漿中放射能濃度 (Cp) は, 液体シンチレーションアナライザー LSC 4640 (Packard) を用いて測定した。計数効率の補正は外部標準線源法により行った。得られた放射能濃度より血液/血漿間濃度比 ( $=Cb/Cp$ ) および血球移行率 ( $=(Cb - Cp \times (1 - Ht/100))/Cb \times 100, \%$ ) を求めた。なお, 健常成人からの採血に際しては文書による同意を得て行った。

7. 薬物動態解析

屠殺によって採血した場合はその平均血漿中濃度, また各個体から経時的に採血した場合は個体ごとの血漿中濃度を用いて, モデルによらない方法により薬物速度論的パラメータを算出した。急速投与後 5 分の血漿中濃

度 ( $C_p$  5 min) および持続投与後の最高血漿中濃度 ( $C_{max}$ ) は実測値より, 消失半減期 ( $t_{1/2}$ ) は最終3時点の実測値を対数変換し, 直線回帰より求まる消失速度定数 ( $k$ ) をもとに,  $\ln 2/k$  より算出した。無限時間までの血漿中濃度-時間曲線下面積 ( $AUC_{0-\infty}$ ) は, 台形法により求めた最終測定可能時間 ( $t$ ) までの実測値を用いて台形法により算出して求めた  $AUC_{0-t}$  と  $t$  時間における血漿中濃度を  $k$  で除することにより求めた  $AUC_{t-\infty}$  の和で求めた。総クリアランス (CLt) は投与量を  $AUC_{0-\infty}$  で除することにより, 定常状態の分布容積は血漿中濃度-時間曲線1次モーメント下面積 ( $AUMC_{0-\infty}$ ) を  $AUC_{0-\infty}$  で除して算出する平均滞留時間 (MRT) に CLt を乗じて算出した。なお, パラメータの算出にあたって, 投与量はフリー体換算量を用いた。

#### 8. 統計処理

イヌに急速投与したときのパラメータ ( $t_{1/2}$ ,  $Vd_{ss}$ , CLt) は一元配置の分散分析および Tukey の多重比較により投与量間の有意差を検定した。急速投与と持続投与の比較は, ラットについては対応のない  $t$  検定, イヌについては対応のある  $t$  検定で行った。有意水準は両側5%とした。投与量と  $AUC_{0-\infty}$  および  $C_p$  5 min の関係は, 最小二乗法で直線回帰した。

## II. 結 果

### 1. 用量比例性

MCFG をマウス, ラットおよびイヌに 0.32, 1 および 3.2 mg/kg 静脈内急速投与したときの血漿中未変化体濃度を Fig. 2 に示した。MCFG の血漿中濃度はいずれの動物種においても2相性で消失した。そのときの薬物速度論的パラメータを Table 1 に, また各動物における  $AUC_{0-\infty}$  と投与量,  $C_p$  5 min と投与量の関係を Figs. 3, 4 に示した。

マウスでは, CLt は 0.32~3.2 mg/kg の投与量範囲で 0.92~1.01 mL/min/kg,  $t_{1/2}$  は 5.34~5.71 時間,  $Vd_{ss}$  は 0.38~0.49 L/kg とほぼ一定した値を示し,  $AUC_{0-\infty}$  と  $C_p$  5 min も投与量に比例した。このことからマウスにおいて本剤の体内動態は 0.32~3.2 mg/kg の投与範囲で線形であった。

一方, ラットでは投与量が増加するに伴い CLt が 1.50 から 1.04 mL/min/kg に減少,  $t_{1/2}$  は 3.96 から 5.05 時間に延長,  $Vd_{ss}$  は 0.56 から 0.42 L/kg に減少し, 弱いながらも非線形の兆候がみられた。しかしその程度はわずかであり,  $AUC_{0-\infty}$  と  $C_p$  5 min はみかけ上投与量に比例した。したがって, ラットにおいて本剤の体内動態はほぼ線形であると考えられた。

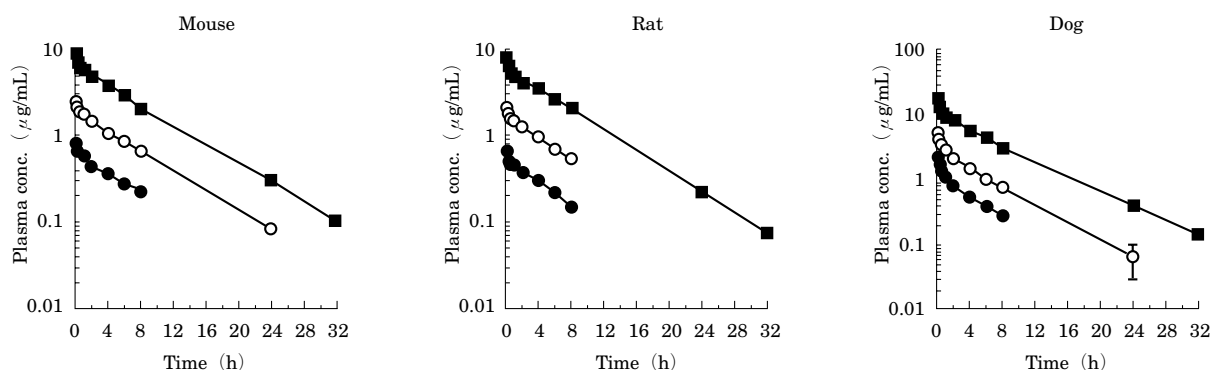


Fig. 2. Plasma concentrations of micafungin after intravenous bolus dosing to mice, rats and dogs.

Each point represents the mean  $\pm$  S.E. of 3 animals.

●: 0.32 mg/kg, ○: 1 mg/kg, ■: 3.2 mg/kg

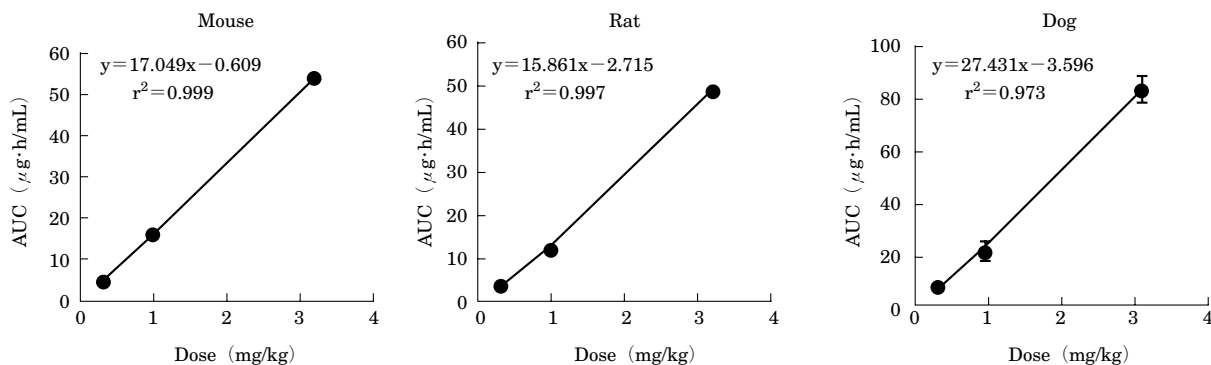


Fig. 3. The relationship between dose and AUC after intravenous bolus dosing to mice, rats and dogs.

Each point represents the mean values or the mean values  $\pm$  S.E. of 3 animals.

Table 1. Pharmacokinetic parameters of micafungin after intravenous dosing to mice, rats and dogs

Animal	Dose (mg/kg)	Route	Sex	C <sub>max</sub> (μg/mL)	AUC <sub>0-∞</sub> (μg·h/mL)	t <sub>1/2</sub> (h)	Vdss (L/kg)	CLt (mL/min/kg)
Mouse	0.32	bolus	male	0.809	4.936	5.71	0.49	1.01
	1			2.513	16.324	5.34	0.39	0.95
	3.2			8.835	53.976	5.63	0.38	0.92
Rat	0.32	bolus	male	0.656	3.347	3.96	0.53	1.50
	1			2.106	11.854	4.97	0.56	1.33
	3.2			7.612	48.345	5.05	0.42	1.04
	1	bolus	female	2.590	11.252	4.53	0.53	1.40
	1		male	2.918±0.083	15.704±0.401	4.91±0.14	0.38±0.01	1.00±0.03
	1		male	2.100±0.133	16.403±1.614	5.28±0.21	0.40±0.03	0.98±0.10
Dog	0.32	bolus	male	2.178±0.220	7.196±0.326	4.24±0.06	0.23±0.01	0.70±0.03
	1			5.365±0.214	21.199±3.564	4.57±0.51	0.25±0.02	0.78±0.15
	3.2			17.747±1.983	84.807±5.373	5.43±0.15	0.23±0.01	0.59±0.04
	1	infusion	male	3.761±0.474	20.000±3.578	4.60±0.41	0.27±0.03	0.83±0.14

Each value represents the mean or mean±S.E. of 3 animals.

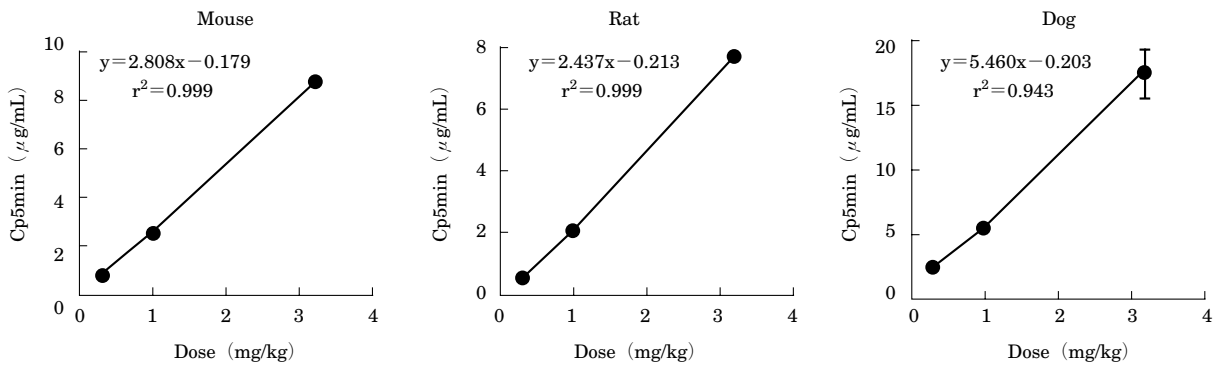


Fig. 4. The relationship between dose and Cp 5 min after intravenous bolus dosing to mice, rats and dogs. Each point represents the mean values or the mean values±S.E. of 3 animals.

イヌでは、CLtは0.59～0.78 mL/min/kg、t<sub>1/2</sub>は4.24～5.43時間、Vdssは0.21～0.25 L/kgとやや変動があったものの有意差は認められなかった (P>0.05)。また、AUC<sub>0-∞</sub>とCp 5 minはみかけ上投与量に比例した。このことからイヌにおいて本剤の体内動態は線形であると考えられた。

## 2. 投与方法の比較

MCFGをラットおよびイヌに1 mg/kg、1時間かけて静脈内に持続投与したときの血漿中未変化体濃度をFig. 5に示し、そのときの薬物速度論的パラメータをTable 1に示した。

ラットでは、持続投与したときのCLtは0.98 mL/min/kg、t<sub>1/2</sub>は5.28時間であり、それらはそれぞれ急速投与したときの1.00 mL/min/kg、4.91時間とほぼ同値を示した (P>0.05)。

イヌにおいても、持続および急速投与したときのCLtはそれぞれ0.83および0.78 mL/min/kg、t<sub>1/2</sub>はそれぞれ4.60および4.57時間とほぼ同値を示した (P>0.05)。

## 3. 性差

MCFGを雌雄ラットに1 mg/kgで急速投与したときの血漿中未変化体濃度をFig. 6に、また薬物速度論的パラメータをTable 1に示した。

雄性ラットのCLtおよびt<sub>1/2</sub>はそれぞれ1.33 mL/min/kgおよび4.97時間で、雌性ラットのそれぞれ1.40 mL/min/kgおよび4.53時間と比べて同程度の値であり、ラットにおいてMCFGの体内動態に性差はなかった。

## 4. In vitro 血清蛋白結合および血球移行性

MCFGのin vitro 血清蛋白結合率および血球移行性をTable 2に示した。10 μg/mLにおけるMCFGの蛋白結合率はマウスで99.80%、ラットで99.73%、イヌで99.75%、ヒトで99.78%であり、いずれの動物種においてもMCFGは高率に血清蛋白と結合した。代謝物であるM1およびM2のヒトでの血清蛋白結合率は99.87%および99.80%であり、MCFGと同様に高率に血清蛋白と結合した。

MCFGの血液/血漿間濃度比はいずれの動物種においても0.1～10 μg/mLの範囲でほぼ一定であり、マウス

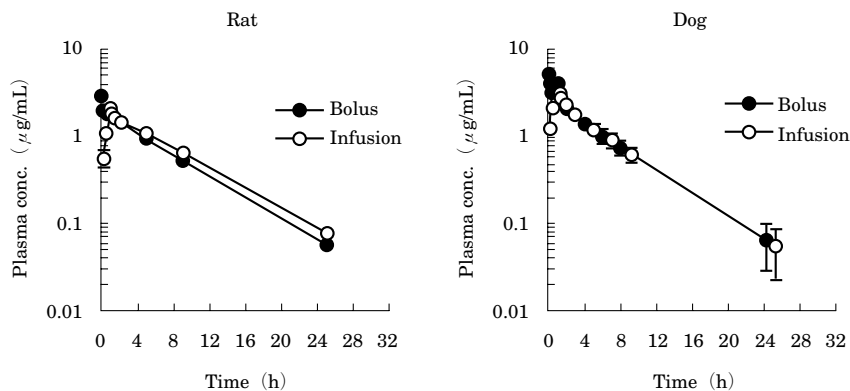


Fig. 5. Plasma concentrations of micafungin after intravenous bolus or infusion dosing of 1 mg/kg to rats and dogs. Each point represents the mean values $\pm$ S.E. of 3 animals.

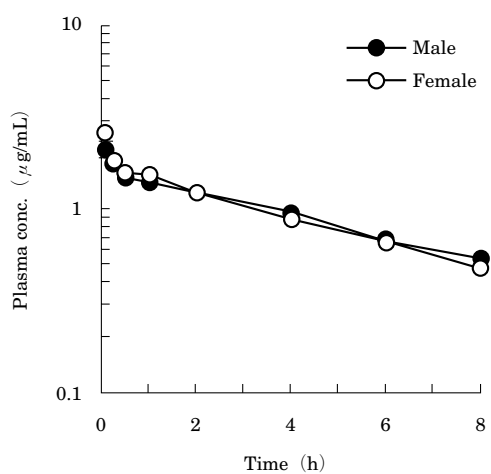


Fig. 6. Plasma concentrations of micafungin after intravenous bolus dosing of 1 mg/kg to male and female rats. Each point represents the mean values $\pm$ S.E. of 3 animals.

で0.85~0.87, ラットで0.96~0.99, イヌで0.73~0.74, ヒトで0.82~0.85であった。血球移行率はマウスで38.7~40.3%, ラットで39.8~41.5%, イヌで39.3~40.2%, ヒトで33.2~35.1%であり大きな種差は認められなかった。

### III. 考 察

マウス, ラットおよびイヌにMCFGを投与した時の体内動態について検討した。各動物の血漿中濃度推移はよく類似しており, MCFG投与後に2相性の消失を示し $t_{1/2}$ は4~6時間であった。血漿中濃度はマウスとラットはほぼ同じ濃度で推移したが, イヌは $V_{dss}$ がマウスおよびラットに比べて若干小さいため, やや高めめの推移を示したと考えられた。

また, MCFGを0.32~3.2 mg/kg 静脈内急速投与した時, いずれの動物においても $AUC_{0-\infty}$ と $C_p$  5 min値は投与量にほぼ比例して上昇しており体内動態は線形であった。そこで, 中間の投与量である1 mg/kgを選択

Table 2. Serum protein binding and distribution to blood cells of micafungin *in vitro*

Animal	Nominal conc. ( $\mu$ g/mL)	Protein binding (%)	Blood/plasma concentration ratio	Distribution% to blood cells
Mouse	0.1	—	0.85 $\pm$ 0.00	38.7 $\pm$ 0.1
	1	—	0.86 $\pm$ 0.01	39.5 $\pm$ 0.2
	10	99.80 $\pm$ 0.00	0.87 $\pm$ 0.00	40.3 $\pm$ 0.2
Rat	0.1	—	0.99 $\pm$ 0.00	41.5 $\pm$ 0.1
	1	—	0.96 $\pm$ 0.01	39.8 $\pm$ 0.5
	10	99.73 $\pm$ 0.02	0.96 $\pm$ 0.00	40.3 $\pm$ 0.2
Dog	0.1	—	0.73 $\pm$ 0.00	40.0 $\pm$ 0.2
	1	—	0.74 $\pm$ 0.01	39.3 $\pm$ 0.3
	10	99.75 $\pm$ 0.02	0.73 $\pm$ 0.00	40.2 $\pm$ 0.2
Human	0.1	—	0.85 $\pm$ 0.01	35.1 $\pm$ 0.8
	1	—	0.84 $\pm$ 0.00	34.6 $\pm$ 0.2
	10	99.78 $\pm$ 0.01	0.82 $\pm$ 0.01	33.2 $\pm$ 0.4
	10 (M 1)*	99.87 $\pm$ 0.00	—	—
	10 (M 2)**	99.80 $\pm$ 0.01	—	—

—: no data

\*Serum protein binding of M 1, \*\*Serum protein binding of M 2

Mean $\pm$ S.E., n=3

して、ラットおよびイヌにおいて急速投与と臨床での投与経路である持続注入した時の MCFG の体内動態を検討した。その結果、いずれの動物においても MCFG 投与後の  $C_{max}$  を除く薬物速度論的パラメータは投与経路に関わらず同等であった。したがって、 $^{14}C$  標識体を用いた試験や反復投与動態試験を実施する際には、静脈内持続注入の代替として急速投与で試験を実施しても差支えないと考えられた。

蛋白結合試験に関しては、MCFG は弱塩基性下で不安定であること、器具などに非常に吸着しやすいことなどから、蛋白結合率の測定法として従来の平衡透析法、超遠心法及び限外濾過法は適さないと考えられた。MCFG と同じく抗真菌作用有する echinocandin である caspofungin (MK-0991) も吸着しやすい性質を有し、その蛋白結合率の測定は超遠心法により行っているが、正確な評価は難しいことを報告している<sup>4)</sup>。そこで、血清を繰り返し限外濾過することにより、吸着を飽和させる方法を採用した。予備的に蛋白結合率を検討すると、蛋白結合率は非常に高く、定量感度の観点から、本試験では蛋白結合率の測定可能なもっとも低い濃度として 10  $\mu\text{g}/\text{mL}$  を設定した。その結果、MCFG の *in vitro*

血清蛋白結合率は、ヒトを含めていずれの種においても 99% 以上と高く、種差は認められなかった。

今回の検討により、MCFG のマウス、ラットおよびイヌにおける体内動態に大差のないこと、また、急速投与と持続注入間で投与経路による体内動態の変動および性差が認められないことが明らかとなった。

#### 文 献

- 1) 金子勇人, 山戸康弘, 寺村有理子, 他: ラットおよびイヌにおける micafungin の代謝物. 日化療会誌 50(S-1): 88~93, 2002
- 2) 池田文昭, 大友寿美, 岩井芳美: Micafungin の代謝物 M 1, M 2 および M 5 の抗真菌活性. 日化療会誌 50(S-1): 54~57, 2002
- 3) 山戸康弘, 金子勇人, 谷本 薫, 他: ヒト血漿中 micafungin およびその代謝物の高速液体クロマトグラフィーによる定量法. 日化療会誌 50(S-1): 68~73, 2002
- 4) Hajidu R, Thompson R, Sundelof J G et al.: Preliminary animal pharmacokinetics of the parenteral antifungal agent MK-0991 (L-743, 872). Antimicrob Agents Chemother 41: 2339~2344, 1997

## Pharmacokinetics of the antifungal drug micafungin in mice, rats and dogs, and its *in vitro* protein binding and distribution to blood cells

Yasuhiro Yamato, Hayato Kaneko, Tomoko Hashimoto,  
Masataka Katashima, Koji Ishibashi, Akio Kawamura,  
Masato Terakawa and Akira Kagayama

Biopharmaceutical and Pharmacokinetic Research Laboratories, Fujisawa Pharmaceutical Co., Ltd.,  
2-1-6, Kashima, Yodogawa-ku, Osaka 532-8514, Japan

The pharmacokinetics of micafungin (MCFG) were evaluated in male mice, male and female rats, and male dogs after intravenous bolus and infusion over 1 h of MCFG at doses from 0.32 mg/kg to 3.2 mg/kg. Plasma concentrations of MCFG decreased biexponentially in all animals tested. After doses of MCFG in the range 0.32-3.2 mg/kg, the respective total body clearances, volumes of distribution at steady state, and elimination half-lives, were 0.92-1.01 mL/min/kg, 0.38-0.49 L/kg and 5.34-5.71 h for mice, 1.04-1.50 mL/min/kg, 0.42-0.56 L/kg and 3.96-5.05 h for rats, and 0.59-0.78 mL/min/kg, 0.23-0.25 L/kg and 4.24-5.43 h for dogs. The pharmacokinetics of MCFG after intravenous dosing in mice, rats and dogs exhibited a linear profile in the range of 0.32 mg/kg to 3.2 mg/kg. Additionally, the pharmacokinetics of MCFG at a dose level of 1 mg/kg did not differ between dosing methods in rats and dogs, nor between the sexes in rats. The serum protein binding of MCFG exceeded 99% in mice, rats, dogs and humans.