ラットにおける Timiperone の体内動態 ^{14}C -timiperone 経口投与後の胎盤通過性および乳汁中移行

須藤賢一, 橋本浩一, 立沢晴男

第一製薬株式会社 中央研究所 〒134 東京都江戸川区北葛西1-16-13

Key words : Timiperone, Foeto-placental transfer, Excretion into milk, Rat.

Studies on the metabolic disposition of timiperone. Foeto-placental transfer and excretion with milk of ^{14}C -timiperone in rats

Kenichi SUDO, Koichi HASHIMOTO and Haruo TACHIZAWA

Research Institute, Daiichi Seiyaku Co., Ltd. 16-13, Kitakasai 1-Chome, Edogawa-ku, Tokyo 134, Japan

Summary

Foeto-placental transfer and excretion with milk of ^{14}C -timiperone was studied in the pregnant and lactating rats after a single oral administration of ^{14}C -timiperone at a dose of 0.5 mg/kg. ^3H -Haloperidol was also used as a reference compound.

1. On day 18th of gestation, the concentration of radioactivity in the fetus 4 hr after administration of ^{14}C -timiperone, was 1.7-1.8 times higher than that in the maternal blood, indicating that timiperone and its metabolites were easily transferred across the placenta to the fetus due to their lipophilicity.

In case of the foeto-placental transfer of ^3H -haloperidol, much higher concentration of radioactivity in the fetus was observed, as compared with that of ^{14}C -timiperone.

2. Following oral administration of ^{14}C -timiperone to the lactating rats on day 10th post partum, the milk levels of radioactivity increased gradually, and were 6.6-11.5 times higher than those in the maternal blood, indicating that timiperone and its metabolites were easily transferred to the milk from the blood.

On the contrary, in the ^3H -haloperidol-treated lactating rats, the milk levels of radioactivity were almost the same as those in the maternal blood, showing low transfer of ^3H -haloperidol and its metabolites to the milk.

緒言

Timiperone, 4'-fluoro-4-[4-(2-thioxo-1-benzimidazolyl)piperidino]butyrophenone は、第一製薬株式会社中央研究所にて合成された新規ブチロフェノン系抗精神病薬であり、実験動物とヒトで優れた抗精神病作用が確認されている^{1,2)}。また、経口投与時の体内動態も、これまでに詳細に検討されている³⁻⁸⁾。

今回著者は、Timiperone の胎盤通過性および乳汁中移行性を検討する目的で haloperidol を対照薬に、これらの薬物の妊娠時および分娩時における体内動態を検討した。

実験材料および方法

1) 標識化合物、合成標品および試薬

標識化合物は、¹⁴C-timiperone, 4'-fluoro-4-[4-(2-thioxo-1-[2-¹⁴C]-benzimidazolyl)piperidino]butyrophenone (以下 ¹⁴C-TP と略) を用いた。¹⁴C-TP は第一化学薬品株式会社で合成された無色無晶粉末であり、その比放射能は36 mCi/mmol, 放射化学的純度は99%であった。

³H-haloperidol, haloperidol-[p-chlorophenyl-3-³H] (以下 ³H-HP と略) は、フランス原子力庁製で比放射能 12 Ci/mmol, 放射化学的純度98%以上のものを使用した。¹⁴C-TP および ³H-HP の化学構造を Fig. 1 に示す。合成標品としては、第一製薬株式会社中央研究所と生産技術研究所にて合成された3種の化合物、非標識 TP, 4-[4-(2,3-dihydro-2-thioxo-1H-benzimidazol-1-yl)-1-piperidinyl]-1-(4-fluorophenyl)-1-butanol, 2, 3-

dihydro-1-(4-piperidinyl)-2-thioxo-1H-benzimidazole を用いた。試薬および溶媒はいずれも特級品を使用した。

2) 使用動物

Wistar 系妊娠ラットを使用した。これらのラットは、静岡県実験動物農業協同組合より入荷後、実験開始時まで、室温23±1℃、湿度55±5%の環境下で飼育した。固形飼料 F-2 (船橋農場製) および水は自由に摂取させた。動物実験は上記環境に準じた条件下で実施した。

本実験には、妊娠12日目(体重204~206g)、妊娠18~19日目(体重210~250g)および分娩後10日目(体重185~230g)の雌ラットを用いた。

3) 投与液の調製と投与方法

¹⁴C-TP および ³H-HP は、これを0.5%カルボキシメチルセルロースナトリウム懸濁液とし、¹⁴C-TP は0.5 mg/45.3 μCi/2 ml/kg, 非標識 HP を用いて希釈した ³H-HP は0.5 mg/117.6 μCi/4.7 ml/kg または0.5 mg/128.4 μCi/7.4 ml/kg の割合で、非絶食下のラットに単回経口投与した。

4) 動物実験

(1) 胎盤通過性

妊娠ラット(妊娠18日目, 1群3~4匹)に¹⁴C-TP または ³H-HP を0.5 mg/kg の割合で経口投与後各ラットを1匹ずつ代謝ケージに収容した。投与後4, 24および48時間後に、これらのラットをエーテル麻酔下放血致死させ、直ちに母ラットの血液を採取し、主要な組織、臓器を摘出して一部あるいは全量を秤量した。

(2) 乳汁中移行

分娩10日目に母ラットを乳仔より隔離し、母ラットに¹⁴C-TP あるいは ³H-HP を0.5 mg/kg の割合で単回経口投与した。所定時間(投与後1, 2, 4, 6, 8, 24および48時間)に軽度のエーテル麻酔下、これらのラットの尾静脈血0.2 ml および乳汁50 μl をそれぞれ採取した。

5) 全身オートラジオグラフィ

妊娠ラット(妊娠12および19日目)および分娩後10日目の授乳ラットに¹⁴C-TP を経口投与し、所定時間にエーテル麻酔死させた。これを-70℃のドライアイス-アセトン浴中で凍結し、クライオミクロトーム(PMV Type 400)により約40

Fig. 1. Chemical structures of ¹⁴C-timiperone and ³H-haloperidol. Asterisk denotes the position of ¹⁴C or ³H.

μm の全身切片を作成した。

切片を凍結乾燥後、マクロオートラジオグラフィフィルム (^3H タイプ, 小西六写真工業株) と 1~3 月間密着させオートラジオグラム (ARG) を作成した。

6) 薄層クロマトグラフィー (以下 TLC と略)

TLC プレートは pre-coated silica gel 60 F₂₅₄ TLC plate (Merck) を用いた。展開溶媒は $\text{CHCl}_3/\text{EtOH}$ (9:1, V/V) 系および $n\text{-BuOH}/\text{AcOH}/\text{H}_2\text{O}$ (3:1:1, V/V) を使用した。TLC プレート上の代謝物は、ラジオ薄層クロマトスキャナー (Aloka JTC-203 形) で検出すると共に、マクロオートラジオグラフィフィルム (^3H -タイプ, 小西六写真工業株) を TLC プレートに密着して作成したオートラジオグラムにより検出した。またプレート上の合成標品は、波長 254 nm の紫外線照射にて検出した。

7) 放射能測定法

放射能は、主として液体シンチレーションカウンター (Aloka LSC-652 形) を用いて測定した。放射能のクエンチングの補正は、外部線源 (^{137}Cs) チャンネル比法により行った。

シンチレーターは、トルエン系シンチレーター (PPO: 6 g, ジメチル POPOP: 0.2 g, トルエン 1 l), ジオキサン系シンチレーター (PPO: 7 g, ジメチル POPOP: 0.3 g, ナフタレン: 100 g, ジオキサン 900 ml) を用いた。血液 (100~200 μl), 乳汁 (20 μl) および組織 (50~100 mg) は、自動燃焼装置 (ASC-112, Aloka) にて試料中の ^3H と ^{14}C をシンチレーターに捕集し、液体シンチレーションカウンターにて放射能を測定した。血漿および羊水 (200~500 μl), 脳および胎仔のホモジネート (500 μl) は、トリトン X-100-トルエン系シンチレーターを用いて放射能を測定した。

8) 代謝物の定量

所定時間に母ラットおよび胎仔を解剖して、血漿、脳、肝臓を採取した。

血漿 1 ml, 母ラットの脳、肝臓、胎盤の H_2O ホモジネート 0.5~4 ml (これらの臓器はあらかじめ H_2O を加え、全量を 10~20 ml に調製した) および胎仔脳、胎仔肝 0.3~1 g を、それぞれ凍結乾燥後 5 ml の熱メタノールにて抽出し、こ

れを濃縮後メタノール 1 ml に溶解した。次いで、 n -ヘキサン 3 ml および H_2O の一滴を加えて振とう抽出し、メタノール層を分離後、これを濃縮して定量用試料とした。なお ^3H -haloperidol 投与時において、凍結乾燥処理後の放射能回収率はほぼ定量的であったことから、生体内および抽出操作中の ^3H の脱離は認められなかった。これらの測定用試料に合成標品を添加後 TLC に付し、TLC オートラジオグラムを作成した。オートラジオグラムの黒化部に対応する画分を TLC プレートよりかき取り、これにメタノール 1 ml, トルエン系シンチレーター 15 ml を加え、液体シンチレーションカウンターにて放射能を測定し、代謝物の TLC プレート上の放射能存在率を算出した。

実験結果

1) Timiperone の胎盤通過性

(1) 全身オートラジオグラフィー

妊娠12日目および19日目のラットに、 ^{14}C -TP を経口投与し、投与後 4 hr および 24 hr に作成した ARG を Fig. 2 に示す。

妊娠12日目: 投与後 4 hr における胎盤および胎仔の放射能濃度は、全血液中濃度よりもわずかに高かった。組織内放射能濃度は胃腸管内容物で最も高く、次いで肝、唾液腺、ハーダー腺、肺、心臓、脳、胎盤、胎仔の順に低下した。

妊娠19日目: 投与後 4 hr では、胎盤、胎膜、胎仔の脳および肝臓に母体の血液を上まわる放射能の移行が認められたが、羊水にはほとんど検出されなかった。その他の組織への放射能の分布傾向は、妊娠12日目とほぼ一致した。

(2) 組織内放射能濃度

妊娠18日目のラットにおける ^{14}C -TP 投与後、4 hr から 48 hr の組織内放射能濃度を Table I に示す。表中の数値は各臓器 1 g (血液および羊水は 1 ml) 中の放射能の ^{14}C -TP 換算量として表示した。投与後 4 hr の胎盤、胎仔、胎仔脳、胎仔肝臓の放射能濃度は、それぞれ、284.8, 66.5, 129.9 および 259.2 ng/g であり、母体全血液中濃度 (39.5 ng/ml) の約 1.7~7.2 倍であった。さらに全胎仔への放射能分布率は、投与量の 0.62% に達した。一方、羊水中濃度は 8.15 ng/ml で、母

Fig. 2. Autoradiograms showing the distribution of radioactivity in the pregnant rats after a single oral administration of ^{14}C -timiperone at a dose of 0.5 mg/kg.
 (a) : 4 hr after administration on day 12th of gestation
 (b) : 4 hr after administration on day 19th of gestation
 (c) : 24 hr after administration on day 19th of gestation

体血液中濃度の21%であった。投与後 24 hr では、母体の全血液中濃度は 4 hr 値の21% (8.14 ng/ml) に低下した。これに対し胎盤、胎仔、胎仔の肝臓および羊水中放射能濃度の消失は緩徐で、それぞれの 4 hr 値の25% (72.6 ng/g), 34% (22.5 ng/g), 50% (130.5 ng/g) および37% (3.03 ng/ml) であった。また全胎仔への放射能分布率は、投与量の 0.32% であった。投与後 48 hr では胎仔、胎盤および各組織中濃度は、全血

液中濃度と平行して減衰し、4 hr 値の 4~16% に低下した。

2) Timiperone の乳汁中移行

(1) 全身オートラジオグラフィー

分娩後10日目の授乳ラットに ^{14}C -TP を経口投与し、投与後 4 hr および 24 hr における母ラットおよび乳仔の全身オートラジオグラムを検討した (Fig. 3)。

投与後 4 hr 以降、乳仔の胃内容物および肝臓

Table I Tissue concentration of radioactivity in the pregnant rats after a single oral administration of ^{14}C -timiperone (0.5 mg/kg, day 18th of gestation)

Tissue	Concentration (ng eq. to TP/g or ml)		
	4 hr	24 hr	48 hr
Whole blood	39.5 $\pm$ 1.65	8.14 $\pm$ 0.26	3.22 $\pm$ 0.10
Plasma	30.5 $\pm$ 2.07	4.94 $\pm$ 0.31	1.47 $\pm$ 0.35
Liver	2065 $\pm$ 172	496.9 $\pm$ 9.46	220.2 $\pm$ 10.1
Brain	78.9 $\pm$ 3.96	13.8 $\pm$ 2.17	5.55 $\pm$ 1.60
Placenta	284.8 $\pm$ 17.3	72.6 $\pm$ 7.26	34.8 $\pm$ 6.85
Fetus	66.5 $\pm$ 3.06	22.5 $\pm$ 1.83	5.81 $\pm$ 0.39
Fetal brain	129.9 $\pm$ 28.3	23.0 $\pm$ 1.48	5.17 $\pm$ 0.69
Fetal liver	259.2 $\pm$ 13.9	130.5 $\pm$ 26.6	42.4 $\pm$ 14.0
Amniotic fluid	8.15 $\pm$ 0.83	3.03 $\pm$ 0.20	1.84 $\pm$ 0.26

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

Fig. 3. Autoradiograms showing the distribution of radioactivity in the lactating rats and the pups 4 hr and 24 hr after a single oral administration of ^{14}C -timiperone at a dose of 0.5 mg/kg on day 10th post partum.

に放射能の分布が認められ、乳腺中にも高い放射能の分布が認められた。

(2) 乳汁中放射能濃度

分娩後10日目の授乳ラットに ^{14}C -TP を経口投与し、全血液および乳汁中放射能濃度を経時的に

測定した (Fig. 4)。

全血液中放射能濃度は、投与後 2 hr から 8 hr までほぼ一定値 (11.2 ng/ml $\sim$ 18.3 ng/ml) で推移したのち、24 hr 後には 8 hr 値の44% (8.0 ng/ml) に低下した。乳汁中放射能濃度は投与後すみ

Fig. 4. Whole blood and milk levels of radioactivity in the lactating rats on day 10th post partum after a single oral administration of ^{14}C -timiperone or ^3H -haloperidol at a dose of 0.5 mg/kg.

Table II Tissue concentrations of radioactivity in the pregnant rats after a single oral administration of ^3H -haloperidol (0.5 mg/kg, day 18th of gestation)

Tissue	Concentration (ng eq. to HP/g or ml)		
	4 hr	24 hr	48 hr
Whole blood	19.7 $\pm$ 3.83	10.0 $\pm$ 0.98	5.81 $\pm$ 0.93
Plasma	12.7 $\pm$ 2.64	7.59 $\pm$ 0.62	2.98 $\pm$ 0.63
Liver	1885 $\pm$ 73.7	1007 $\pm$ 41.6	670.6 $\pm$ 60.7
Brain	284.6 $\pm$ 45.8	77.9 $\pm$ 7.61	39.6 $\pm$ 3.48
Placenta	220.4 $\pm$ 46.1	86.9 $\pm$ 8.21	42.9 $\pm$ 8.70
Fetus	96.8 $\pm$ 12.5	55.3 $\pm$ 1.88	32.2 $\pm$ 3.86
Fetal brain	145.8 $\pm$ 15.7	84.2 $\pm$ 4.58	46.9 $\pm$ 6.26
Fetal liver	323.7 $\pm$ 41.3	208.2 $\pm$ 13.2	116.9 $\pm$ 8.26

Each value represents the mean $\pm$ S.E. of three rats.

やかに上昇し、投与後 8 hr で最高濃度 (178.3 ng/ml) に達したのち減少し、48 hr 後には 48.4 ng/ml となった。

3) Haloperidol の胎盤通過性と乳汁中移行

(1) 組織内濃度

妊娠18日目のラットに ^3H -HP 0.5 mg/kg を経口投与し、投与後 4 hr から 48 hr の組織内放射能濃度を測定した (Table II)。表中の数値は

各臓器 1g (血液は 1 ml) 中の放射能の ^3H -HP 換算量として表示した。

投与後 4 hr の胎盤、胎仔、胎仔脳および肝臓中濃度は、それぞれ 220.4 ng/g, 96.8 ng/g, 145.8 ng/g, 323.7 ng/g であり、全血液中濃度 (19.7 ng/ml) の約 5 倍～16 倍高かった。血液およびこれらの組織の投与後 24 hr 値は、4 hr の約 39%～64% に低下した。全胎仔への放射能の分

Table III Metabolite patterns in the plasma and tissues of the pregnant rats after a single oral administration of ^{14}C -timiperone (0.5 mg/kg, day 18 th of gestation)

Tissue	Time (hr)	Metabolite composition (%)		
		M-I ^a	M-II ^b	M-V ^c
Plasma	4	38.5	7.7	21.2
	24	12.1	5.3	NT ^d
Brain	4	58.6	10.0	NT
	24	41.0	7.5	NT
Liver	4	57.2	10.3	5.5
	24	24.5	11.1	6.6
Placenta	4	21.9	4.8	6.5
Fetal brain	4	20.0	68.4	4.2
	24	29.4	37.5	4.6
Fetal liver	4	65.5	19.8	4.1
	24	51.2	24.7	3.9

Each value represents the mean of four rats.

a : Timiperone.

d : Not tested.

布は、投与後 4 hr および 24 hr でそれぞれ投与量の0.63および0.57%であった。組織からの放射能の消失はゆるやかであり、投与後 48 hr でも母ラットの脳を除く各組織内濃度は投与後 4 hr 値の約19~36%の値であった。

また、全胎仔への放射能分布率も 24 hr とほぼ同じ (0.63%) であった。

(2) 乳汁中放射能濃度

^3H -HP 投与後の乳汁中放射能濃度は、全血液中放射能濃度の1.0~3.7倍(5.7 ng/ml~53.2 ng/ml)であり、TP 投与時に比べて低かった。

4) 代謝

^{14}C -TP の妊娠ラット (妊娠18日目, 投与後 4 hr および 24 hr)における代謝物パターンを TLC にて検討し, TLC プレート上の代謝物の放射能存在率を Table III に示す. ^{14}C -TP 投与後 4 hr では胎仔の脳には未変化体 M-I (20.0%) と代謝

Table IV Metabolite patterns in the plasma and tissues of the pregnant rats after a single oral administration of ^3H -haloperidol (0.5 mg/kg, day 18th of gestation)

Tissue	Time (hr)	Metabolite composition (%)	
		HP ^a	UM ^b
Plasma	4	42.2	57.8
	24	24.5	75.5
Brain	4	75.7	24.3
	24	80.3	19.7
Liver	4	73.1	26.9
	24	78.3	21.7
Fetal brain	4	52.7	47.3
	24	71.9	28.1
Fetal liver	4	83.9	16.1
	24	79.7 ^c	20.3 ^c

Each value represents the mean of three rats.

a : haloperidol.

b : unidentified metabolites.

c : n=2

物 M-II (68.4%) が、また胎仔の肝には M-I (65.5%), M-II (19.8%) が主として存在していることが判明した。

母ラットの血漿中には M-I (38.5%), M-II (7.7%), M-V (21.2%) が、また脳および肝臓には M-I (57.2~58.6%) および M-II (10.0~10.3%) が存在した。

³H-HP の妊娠ラットにおける代謝物パターンを ¹⁴C-TP に準じて検討した. Table IV に示すように, 胎仔脳と胎仔肝臓中の未変化体 HP の存在率は, それぞれ投与後 4 hr で 52.7%, 83.9% であり, 母ラットの血漿, 脳および肝臓中では 42.2%, 75.7%, 73.1% であった.

考察

^{14}C -TP を投与した妊娠ラットにおいて、胎子への放射能分布を ARG で検討した結果、胎子中放射能濃度は、血液中よりもわずかに高く、TP および代謝物が比較的すみやかに胎盤を通過することが推定された。胎子中放射能濃度/母体全血液中放射能濃度比は、妊娠後期で上昇する傾向が認められた。一般に、ラットにおける薬物の胎盤通過阻止能力は、妊娠後期に減弱することが知ら

れており⁹⁾、今回の成績も、この考え方により説明できるものと思われる。さらに妊娠18日目の胎仔組織中代謝物を検討した結果、未変化体 M-I および代謝物 M-II が主に存在していたことから、雄ラット⁴⁾ 同様、妊娠ラットでも血液-脳関門を比較的通過しやすいこれらの薬物は、その高い脂溶性により胎仔-胎盤系でもかなり通過していることが推定された。¹⁴C-TP と類似した構造を有し、かつ TP と同様高い血漿蛋白結合率を示す haloperidol⁷⁾ では、¹⁴C-TP 以上に未変化体の存在率が高く、胎仔への高い分布傾向は一層顕著であった。定量的な成績から、¹⁴C-TP 投与後の胎仔中放射能濃度は、母ラットの全血液中放射能濃度の推移に平行して減衰し、TP および代謝物の胎仔組織への蓄積は認められなかった。

¹⁴C-TP 投与後授乳ラットの乳汁中放射能濃度は、投与 1 hr 後よりすみやかに上昇して高濃度が持続したことから、TP および代謝物の乳汁中移行性は良好と考えられた。一般的に、弱酸性の乳汁中への薬物移行には、弱塩基性で脂溶性の高い薬物が有利¹⁰⁾ と考えられており、したがって、これらの物理化学的性質を有する TP および M-II が主として乳汁中に移行していることが推定された。

一方、TP の胎盤通過性と類似する分布挙動を

示した haloperidol の乳汁中移行性は、TP 投与時に比べ著明に低く、G. Ziv¹¹⁾ らが haloperidol 投与の雌羊および雌牛の乳汁中移行で観察した成績に類似しており、HP およびその代謝物の血液-乳汁中移行メカニズムが TP とは異なることが推定された。

要 約

1) ¹⁴C-TP を妊娠12日、18日、19日目のラットに単回経口投与 (0.5 mg/kg) し、胎盤通過性を検討した。妊娠18日目の投与後 4 hr から 48 hr までの胎仔中放射能濃度は、母体の全血液中濃度の1.7~1.8倍 (5.81 ng/ml~66.5 ng/ml) で推移し、TP および代謝物の胎盤通過性は高かった。

対照薬 haloperidol では、より高い分布傾向が認められた。

2) ¹⁴C-TP 経口投与後の授乳ラット (分娩10日目) の乳汁中放射能濃度は、全血液中放射能濃度の6.6倍~11.5倍 (48.4 ng/ml~178.3 ng/ml) 高く、TP および代謝物は血液から乳汁中にすみやかに移行することが判明した。

一方、³H-HP 投与後の乳汁中放射能濃度は、全血液中放射能濃度の1.0~3.7倍 (5.7 ng/ml~53.2 ng/ml) であり、TP 投与時に比べて低かった。

文 献

- 1) Yamasaki T., Kojima H., Sakurai T., Kasahara A., Watanabe S., Fujiwara M. & Ueki S.: Pharmacological Studies on Timiperone, a New Neuroleptic Drug. *Arzneim. -Forsch./Drug Res.* **31**: 701-707 (1981).
- 2) 仮屋哲彦, 島藺安雄, 山下 格, 菅野圭樹, 融 道男, 森 温理, 村崎光邦, 伊藤 斎, 伊藤耕三, 小野寺勇夫, 平林良登, 森 克己, 森 玄房, 衛藤進吉, 大熊文男, 山本紘世, 前原勝矢, 山口昭平, 渡辺敏也, 長瀬輝誼, 横井 晋, 木下 潤, 竹内知夫, 山角 駿, 加賀多一, 佐藤 宏, 宿谷幸治朗, 谷 直介, 南部知幸, 山口成良: 二重盲検法による timiperone と haloperidol の精神分裂病に対する薬効比較. *臨床精神医学*, **10**: 1281-1301 (1981).
- 3) Tachizawa H., Sudo K. & Sano M.: Effect of Timiperone on ³H-Spiroperidol Binding to Rat Striatal Dopamine Receptors. *Eur. J. Pharmacol.*, **59**: 245-251 (1979).
- 4) Tachizawa H., Sudo K., Sasano H. & Sano M.: Disposition and Metabolism of Timiperone in the Rat, Dog, and Monkey. *Drug Metab. Dispos.* **9**: 442-448 (1981).
- 5) Sudo K., Tachizawa H. & Sano M.: Disposition of timiperone, 4'-fluoro-4-[4-(2-thioxo-1-benzimidazolyl) piperidino] butyrophenone, a neuroleptic, in the rat on repeated oral dosage. *XENOBIOTICA*, **11**: 685-691 (1981).
- 6) 須藤賢一, 立沢晴男: 新規 Butyrophenone 系抗精神病薬, Timiperone の全身オートラジオグラフィによるラット, サル体内分布に関する研究. *薬学雑誌*, **103**: 342-349 (1983).

- 7) Sudo K. & Tachizawa H.: Protein Binding of Timiperone, 4'-Fluoro-4-[4-(2-thioxo-1-benzimidazoliny)] piperidino] butyrophenone, a Neuroleptic. *Chem. Pharm. Bull.*, **31** : 1411-1414 (1983).
- 8) 村崎光邦, 岡本呉賦, 村岡英雄, 志津雄一郎, 池田商洋, 堤 邦彦, 永井 卓, 須藤賢一: Timiperone の Pharmacokinetics, 血漿中濃度と血中プロラクチン値の関係について. *診療と新薬*, **19** : 223-242 (1982).
- 9) 麻生芳郎: 薬物の胎盤通過性, *月刊薬事*, **18** : 35-40 (1976).
- 10) 後藤 茂: ヒト母乳中への薬物の移行, *医学のあゆみ*, **115** : 170-181 (1980).
- 11) Ziv G., Shani J., Givant Y., Buchman O. & Sulman F. G.: Distribution of Tritiated Haloperidol in Lactating and Pregnant Cows and Ewes. *Arch. int. Pharmacodyn.*, **212** : 154-163 (1974).