[14C] Gatifloxacinのラットにおける反復経口投与時の吸収、分布、排泄

出澤 彰・町田正明・湯浅龍三・小室正勝・石田了三・内田 広

杏林製薬株式会社中央研究所

Wistar系雄性ラットに[14C] gatifloxacin（GFLX）10mg/kgを1日1回、14日間反復経口投与し、血中動態、組織分布および尿中排泄について検討した。

1. 反復投与期間中、投与後1時間の血液中放射能濃度は、0.63～0.88 μg eq./mLの範囲を推移した。また、投与後24時間の血液中放射能濃度は、6日目までにはほぼ一定の0.04 μg eq./mLを示した。初回および最終投与後の薬物速度論的パラメータには、有意な差が認められなかった。

2. 最終投与後1時間の組織内放射能濃度は消化管を除くと総合、肝臓および肝臓で高く、それぞれ7.55, 4.17および3.77 μg eq./gであった。これに対して、脳、脳脊髄液、眼球および脂肪では、同時刻の血液中濃度（0.98 μg eq./mL）の1/2以下であった。その後、組織内濃度は漸減し、最終投与後192時間では骨（0.14 μg eq./g）を除くほとんどの組織で検出限界（0.01 μg eq./g）以下となった。

3. 反復投与期間中、32時間毎の1日投与量に対する尿中および糞中への排泄率は、それぞれ22.2～34.7％および68.2～84.3％とほぼ一定であった。一方、最終投与後24時間以内に、大部分の放射能が腎臓中で排泄された。最終投与後192時間における、総投与量に対する尿および糞中の累積排泄率はそれぞれ28.4％および78.6％であった。

Key words : gatifloxacin, ラット, 吸收, 分布, 排泄

Gatifloxacin (GFLX) [(±)-1-Cyclopropyl-6-fluoro-1,4-dihydro-8-methoxy-7-(3-methyl-1-piperazinyl)-4-oxo-3-quinolinecarboxylic acid] は、杏林製薬株式会社により開発中の新キノロン系抗菌薬である。本薬は、ブドウ球菌、肺炎球菌、腸球菌等のグラム陽性菌、グラム陰性菌、嫌気性菌およびマイコプラズマに対する抗菌力において既存の同系薬と同等以上の活性を有する。また、マウス実験感染症およびラットのポーラ内感染症に対しても優れた治療効果を示す。

本薬の[14C]標識体（[14C] GFLX）をラットに単回経口投与した時の体内動態については、別報に報告されている。今回、我々は、[14C] GFLXをラットに14日間反復経口投与した時の吸収、分布、排泄について検討したので、その成績を報告する。

1. 実験材料および方法

1.1 GFLX (Lot No. R0X9542) ならびに非標識のGFLX (1/2 水和物：Lot No. G0X5321) は、杏林製薬（株）で合成した。標識化合物の比放射能は2.85×10⁶ Bq/mgであり、薄層クロマトグラフィー [プレート：Kieselgel 60F₂₅₄, Merck; 展開溶媒A:クロロホルム/メタノール/28％アンモニア水 (10:10:3, vol/vol), B: プロヒドロン/メタノール (10:1, vol/vol), C: プロヒドロン/酢酸/メタノール/水 (20:10:3:3, vol/vol)] により求めた放射化学的純度は99.1％以上であった。その他の溶媒、試薬は市販の特級品を使用した。

1.2 実験動物

実験には（株）日本医科学動物資源研究所から購入したWistar系雄性ラット（実験開始時8週齢、体重224～242g）を使用した。

1.3 投与

非標識GFLXで希釈した[14C] GFLXを0.1M塩酸で溶解後、1M水酸化ナトリウムでpH 5に調整し、蒸留水を加えて、0.4％の投与液を調製した。これを経口ゾンデを用いて、1日1回、14日間所定の時間に強制経口投与した。投与量は10mg/2.5mL/kg（1.15×10⁶Bq/body）であった。動物への投与は非絶食下で行った。

1.4 血液の採取および処理

[14C] GFLX投与後のラット4例の尾静脈からヘパリン処理したマイクロビペット（Drummond）を用いて、初日は投与後0.5, 1, 2, 3, 4, 6, 8時間、反復投与期間中は2, 4, 6, 8, 10, 12日目の投与直前、ならびに3, 5, 7, 9, 11, 13日目の投与後1時間、最終日
は授与直前、ならびに授与後0.5、1、2、3、4、6、8および24時間後に100 μLずつ採血した。血液は、SOLUEN®-350(Packard)/2-プロパノール (1:1, vol/vol) 1mLに溶解した後、35 %過酸化水素水で脱色し、ACS II®(Amersham)/0.5M塩酸 (9:1, vol/vol) 10mLを加えて、測定料とした。

5. 組織の採取および処理
最終授与後1、24、72および192時間で組織を採取した。ラット各3例を所定時間の5分前にエタノール麻酔し、大脳静脈から局方ヘパリンナトリウム注射液 (1,000 units/mL) 1mL/kgを注入し、腹大動脈から採血致死させた。次に、各組織を摘出し、生理解剖水で軽く洗い、湿重量を秤量した。組織はその一部または全体を乾燥した後、サンプルオキシダイザー (Tri-Carb® 306型, Packard)で燃焼して測定試料とした。

6. 尿液の採取および処理
ラット4例を個別に代謝ケージ内で飼育し、初回授与から最終授与後96時間までは24時間毎、以降192時間までは48時間毎に尿および糞を分別採取した。尿は代謝ケージの洗液と共に一定容量量と後、その一部 (0.5mL) にメタノール0.5mLおよびACS II® 10mLを添加して測定料とした。糞は同量の蒸留水と乳酸で均一に練合した後、その一部を採取し、乾燥後サンプルオキシダイザーで燃焼して測定試料とした。

7. 放射能の測定
試料中の放射能は液体シンチレーションアナライザー (Tri-Carb® 2000CA型, Packard) で測定し、クエンティング補正は外部標準線源法により行った。

血液および各組織内の放射能は、血液1mLあるいは組織1g当りのGFLX相当量 (μg eq./mLまたはμg eq./g) に換算した。なお、バックグラウンドの1.5あるいは2倍以下の測定値は検出限界以下とした。

8. 薬物速度論的パラメータの算出
最高血液中放射能濃度 (Cmax) および最高血液中濃度到達時間 (Tmax) は実測値から求めた。消失半減期 (T1/2) は消失相の濃度の対数値を時間に対して直線回帰することで算出した。さらに、授与後0から24時間までの血液中濃度−時間曲線下面積 (AUC) は台形法により求めた。

9. 統計学的解析
結果は平均値±標準誤差として示した。初回授与および最終授与時の薬物速度論的パラメータについて対応のある Student のt検定を行い、p<0.05を有意とした。

II. 結 果
1. 血液中放射能濃度推移
ラットに [14C] GFLX 10mg/kgを反復経口授与した時の血液中放射能濃度推移をFig. 1に、初回授与および

![Fig. 1. Blood concentrations of radioactivity after daily oral administration of [14C] gatifloxacin for 14 days in non-fasting male rats (dose: 10 mg/kg/day). Each point represents the mean ± SE of four rats. ↑: Administration of drug](image-url)
Table 1. Pharmacokinetic parameters of radioactivity after the 1st and the 14th oral administrations of $[14C]$ gatifloxacin at a daily dose of 10 mg/kg for 14 days in non-fasting male rats

<table>
<thead>
<tr>
<th>Parameter</th>
<th>1st dose (μg eq./mL)</th>
<th>14th dose (μg eq./mL)</th>
</tr>
</thead>
<tbody>
<tr>
<td>$C_{\text{max}}$</td>
<td>0.76 ± 0.07</td>
<td>0.90 ± 0.13</td>
</tr>
<tr>
<td>$T_{\text{max}}$ (h)</td>
<td>1.75 ± 0.25</td>
<td>1.25 ± 0.60</td>
</tr>
<tr>
<td>$T_{1/2}$ (h)</td>
<td>4.02 ± 0.79</td>
<td>3.98 ± 0.49</td>
</tr>
<tr>
<td>$AUC_{0-\infty}$ (μg eq.·h/mL)</td>
<td>5.55 ± 0.35</td>
<td>6.40 ± 0.30</td>
</tr>
</tbody>
</table>

Each value represents the mean ± SE of four rats.

Table 2. Tissue concentrations of radioactivity after repeated oral administration of $[14C]$ gatifloxacin at a daily dose of 10 mg/kg for 14 days in non-fasting male rats

<table>
<thead>
<tr>
<th>Tissue</th>
<th>1 h (μg eq./mL or g)</th>
<th>24 h (μg eq./mL or g)</th>
<th>72 h (μg eq./mL or g)</th>
<th>192 h (μg eq./mL or g)</th>
</tr>
</thead>
<tbody>
<tr>
<td>Blood</td>
<td>0.98 ± 0.04</td>
<td>ND</td>
<td>ND</td>
<td>ND</td>
</tr>
<tr>
<td>Plasma</td>
<td>1.01 ± 0.05</td>
<td>0.02 ± 0.02</td>
<td>ND</td>
<td>ND</td>
</tr>
<tr>
<td>Red blood cells</td>
<td>0.88 ± 0.06</td>
<td>ND</td>
<td>ND</td>
<td>ND</td>
</tr>
<tr>
<td>Brain</td>
<td>0.12 ± 0.00</td>
<td>ND</td>
<td>ND</td>
<td>ND</td>
</tr>
<tr>
<td>Thymus</td>
<td>1.56 ± 0.10</td>
<td>ND</td>
<td>ND</td>
<td>ND</td>
</tr>
<tr>
<td>Heart</td>
<td>1.72 ± 0.06</td>
<td>0.07 ± 0.03</td>
<td>0.02 ± 0.02</td>
<td>ND</td>
</tr>
<tr>
<td>Lung</td>
<td>1.86 ± 0.08</td>
<td>0.09 ± 0.03</td>
<td>ND</td>
<td>ND</td>
</tr>
<tr>
<td>Liver</td>
<td>3.77 ± 0.46</td>
<td>0.24 ± 0.05</td>
<td>0.06 ± 0.02</td>
<td>ND</td>
</tr>
<tr>
<td>Pancreas</td>
<td>4.17 ± 0.53</td>
<td>0.12 ± 0.08</td>
<td>ND</td>
<td>ND</td>
</tr>
<tr>
<td>Spleen</td>
<td>2.15 ± 0.11</td>
<td>0.09 ± 0.03</td>
<td>0.12 ± 0.12</td>
<td>ND</td>
</tr>
<tr>
<td>Kidney</td>
<td>7.55 ± 0.69</td>
<td>0.33 ± 0.11</td>
<td>0.07 ± 0.01</td>
<td>0.01 ± 0.01</td>
</tr>
<tr>
<td>Testis</td>
<td>0.67 ± 0.02</td>
<td>0.19 ± 0.04</td>
<td>0.01 ± 0.01</td>
<td>ND</td>
</tr>
<tr>
<td>Muscle</td>
<td>1.57 ± 0.08</td>
<td>0.05 ± 0.03</td>
<td>ND</td>
<td>0.01 ± 0.01</td>
</tr>
<tr>
<td>Fat</td>
<td>ND</td>
<td>0.14 ± 0.14</td>
<td>ND</td>
<td>ND</td>
</tr>
<tr>
<td>Skin</td>
<td>0.97 ± 0.13</td>
<td>0.07 ± 0.01</td>
<td>0.02 ± 0.02</td>
<td>0.01 ± 0.01</td>
</tr>
<tr>
<td>Stomach + contents</td>
<td>293.13 ± 19.40</td>
<td>4.32 ± 2.49</td>
<td>1.20 ± 1.17</td>
<td>0.01 ± 0.01</td>
</tr>
<tr>
<td>Small intestine + contents</td>
<td>113.51 ± 16.43</td>
<td>8.19 ± 4.02</td>
<td>0.52 ± 0.37</td>
<td>ND</td>
</tr>
<tr>
<td>Large intestine + contents</td>
<td>41.80 ± 4.65</td>
<td>22.66 ± 9.40</td>
<td>2.60 ± 2.22</td>
<td>0.05 ± 0.02</td>
</tr>
<tr>
<td>Bone</td>
<td>1.15 ± 0.07</td>
<td>0.33 ± 0.04</td>
<td>0.23 ± 0.02</td>
<td>0.14 ± 0.02</td>
</tr>
<tr>
<td>Eyeball</td>
<td>0.44 ± 0.04</td>
<td>ND</td>
<td>ND</td>
<td>ND</td>
</tr>
<tr>
<td>Harderian gland</td>
<td>1.67 ± 0.17</td>
<td>0.07 ± 0.02</td>
<td>ND</td>
<td>ND</td>
</tr>
<tr>
<td>Hypophysis</td>
<td>ND</td>
<td>ND</td>
<td>ND</td>
<td>ND</td>
</tr>
<tr>
<td>Submaxillary gland</td>
<td>2.52 ± 0.27</td>
<td>0.09 ± 0.03</td>
<td>ND</td>
<td>ND</td>
</tr>
<tr>
<td>Lymph node</td>
<td>1.82 ± 0.15</td>
<td>ND</td>
<td>ND</td>
<td>ND</td>
</tr>
<tr>
<td>Thyroid gland</td>
<td>2.05 ± 0.47</td>
<td>ND</td>
<td>ND</td>
<td>ND</td>
</tr>
<tr>
<td>Trachea</td>
<td>1.03 ± 0.11</td>
<td>0.16 ± 0.16</td>
<td>ND</td>
<td>ND</td>
</tr>
<tr>
<td>Adrenal</td>
<td>1.49 ± 0.07</td>
<td>ND</td>
<td>ND</td>
<td>ND</td>
</tr>
<tr>
<td>Epididymis</td>
<td>1.12 ± 0.04</td>
<td>0.09 ± 0.03</td>
<td>0.03 ± 0.01</td>
<td>ND</td>
</tr>
<tr>
<td>Seminal vesicle</td>
<td>1.04 ± 0.08</td>
<td>0.12 ± 0.06</td>
<td>0.01 ± 0.01</td>
<td>ND</td>
</tr>
<tr>
<td>Urinary bladder</td>
<td>2.63 ± 0.20</td>
<td>0.30 ± 0.16</td>
<td>ND</td>
<td>ND</td>
</tr>
<tr>
<td>Brown fat</td>
<td>1.07 ± 0.07</td>
<td>0.06 ± 0.04</td>
<td>ND</td>
<td>ND</td>
</tr>
<tr>
<td>Prostate</td>
<td>1.44 ± 0.06</td>
<td>0.12 ± 0.08</td>
<td>ND</td>
<td>ND</td>
</tr>
<tr>
<td>Cerebrospinal fluid</td>
<td>ND</td>
<td>ND</td>
<td>ND</td>
<td>ND</td>
</tr>
</tbody>
</table>

Each value represents the mean ± SE of three rats. ND: not detected.
0.90 μg eq./mL, 3.98時間であり、初回投与後と比べ有意な差は認められなかった。

2. 組織内放射能濃度
最終投与後1、24、72および192時間の各組織内放射能濃度をTable 2に示す。
最終投与後1時間の組織内濃度は、内容物を含む消化管で最も高く、次いで腎臓、肝臓、肝臓、脳、脳、肺下腺、肺臓および甲状腺であり、これらの組織では血液中放射能濃度（0.98 μg eq./mL）の2倍以上高い値を示した。

眼球、脳、脂肪および脳脊髄液を除く他の組織での濃度は、概ね血液中放射能濃度と同程度またはやや高い値を示した。一方、眼球、脳、脂肪および脳脊髄液では、その1/2以下の値であった。
最終投与後24時間では消化管を除くと、腎臓および骨の0.33 μg eq./gが最も高い濃度を示し、ついて臓器、肝臓の順であった。その他の組織は0.2 μg eq./g以下であり、血液中濃度も検出限界以下に低下した。
最終投与後24時間以降の組織内濃度は、経時的に減少

Fig. 2. Excretion of radioactivity in urine and feces during and after repeated oral administration of [14C] gatifloxacin at a daily dose of 10 mg/kg for 14 days in non-fasting male rats. Each point represents the mean±SE of four rats.

Table 3. Cumulative excretion of radioactivity in urine and feces during and after oral administration of [14C] gatifloxacin at a daily dose of 10 mg/kg for 14 days in non-fasting male rats

<table>
<thead>
<tr>
<th>Day</th>
<th>h</th>
<th>Cumulative excretion (% of total dose)</th>
</tr>
</thead>
<tbody>
<tr>
<td></td>
<td></td>
<td>Urine</td>
</tr>
<tr>
<td>1</td>
<td>0 ~ 24</td>
<td>2.5±0.2</td>
</tr>
<tr>
<td>2</td>
<td>0 ~ 48</td>
<td>4.7±0.2</td>
</tr>
<tr>
<td>3</td>
<td>0 ~ 72</td>
<td>6.8±0.3</td>
</tr>
<tr>
<td>4</td>
<td>0 ~ 96</td>
<td>8.9±0.4</td>
</tr>
<tr>
<td>5</td>
<td>0 ~ 120</td>
<td>10.7±0.3</td>
</tr>
<tr>
<td>6</td>
<td>0 ~ 144</td>
<td>13.0±0.3</td>
</tr>
<tr>
<td>7</td>
<td>0 ~ 168</td>
<td>14.9±0.5</td>
</tr>
<tr>
<td>8</td>
<td>0 ~ 192</td>
<td>16.9±0.6</td>
</tr>
<tr>
<td>9</td>
<td>0 ~ 216</td>
<td>18.9±0.5</td>
</tr>
<tr>
<td>10</td>
<td>0 ~ 240</td>
<td>20.5±0.6</td>
</tr>
<tr>
<td>11</td>
<td>0 ~ 264</td>
<td>22.2±0.8</td>
</tr>
<tr>
<td>12</td>
<td>0 ~ 288</td>
<td>23.8±1.0</td>
</tr>
<tr>
<td>13</td>
<td>0 ~ 312</td>
<td>25.8±1.1</td>
</tr>
<tr>
<td>14</td>
<td>0 ~ 336</td>
<td>27.9±1.3</td>
</tr>
<tr>
<td>15</td>
<td>0 ~ 360</td>
<td>28.1±1.3</td>
</tr>
<tr>
<td>16</td>
<td>0 ~ 384</td>
<td>28.2±1.3</td>
</tr>
<tr>
<td>17</td>
<td>0 ~ 408</td>
<td>28.3±1.3</td>
</tr>
<tr>
<td>19</td>
<td>0 ~ 456</td>
<td>28.3±1.3</td>
</tr>
<tr>
<td>21</td>
<td>0 ~ 504</td>
<td>28.4±1.3</td>
</tr>
</tbody>
</table>

Each value represents the mean±SE of four rats.
し，最終投与後192時間ではほとんどの組織で検出限界以下であった。しかし，骨には0.14 μg eq./gの濃度が認められた。

3. 尿及び排泄
反復投与期間中および最終投与後192時間までの1日投与量に対する放射能の尿および糞中排泄率をFig. 2に，総投与量に対する累積排泄率をTable 3に示す。

初回投与後24時間で1日投与量の34.7％が尿中に，68.2％が糞中にそれぞれ排泄された。その後の24時間毎の1日投与量に対する排泄率は尿中で22.2～31.9％，糞中で70.7～84.3％であり，投与期間中ほど一定であった。一方，最終投与後24時間以内に，大部分の放射能が糞尿中に排泄された。最終投与後192時間における総投与量に対する尿および糞中累積排泄率は，それぞれ28.4および78.6％であり，合計では106.9％であった。

III. 考 察
反復経口投与時の体内における蓄積・残留性の有無を確認するために，ラットに[14C] GLFXを14日間反復経口投与して吸収，分布および排泄について検討した。

投与期間中の投与後1時間における血液中放射能濃度は，投与回数にかかわらずほぼ一定値（0.63～0.88 μg eq./mL）を示した。また，投与後24時間における血液中放射能濃度は反復投与後6日目で一定値に達した。血液中放射能濃度推移から求めた薬物速度論的パラメータには，初回投与時と最終投与時との間に有意な差は認められなかった。これらの結果から，[14C] GLFXを反復経口投与しても消化管からの吸収や血中のクリアランスは，ほとんど変化しないと推察された。一方，本試験における，反復投与時の薬物速度論的パラメータを絶食単回経口投与時の値と比較したところ，CmaxおよびAUCなどの絶食後に1/2に減少していた。これは，今回の試験が非絶食下で実施されていることから，食餌の影響による若干の吸収の低下によるものと考えられた。

反復経口投与時，最終投与後1時間の組織内濃度は，ほとんどの組織において単回経口投与後1時間の約1/2の値であった。これららの結果は，反復投与時の血液中濃度が単回投与時の約1/2であることを考慮すると，顕著な組織内濃度の増加はないと示している。最終投与後24時間においては，消化管以外では臓器，骨，皮膚および肝臓の放射能濃度が高い値を示した。24時間以内の組織濃度は，経時的に減少し，最終投与後192時間では骨に0.14 μg eq./gの濃度が認められた。消化管を除くほとんどの組織は検出限界以下であった。反復投与時192時間における骨の放射能濃度は単回投与時によりも高い値を示したが，経時的消失していることから長期残留性を示唆するものではないと考えられた。この様な骨への残留傾向は他の新キノロン薬であるfleroxacin，lomefloxacin，ofloxacin，balofloxacinでも認められ，類薬に共通のものと考えられる。したがって，本薬を反復経口投与した時，特定の臓器・組織への蓄積・残留性は少なく，蓄積・残留傾向が認められた一回の組織においてもその結合は可逆的であることが推察された。

尿および糞中排泄率は反復投与期間中ほぼ一定で，投与回数にともなう変化は少なかった。また，最終投与後192時間までの総投与量に対する排泄率は尿中で28.4％，糞中で78.6％であり，合計では106.9％であった。これららの結果から，[14C] GLFXは投与後その放射能のほとんどが排泄されており，残留性が少ないことが示唆された。

以上のことから，ラットに[14C] GLFXを反復経口投与しても，臓器・組織への蓄積・残留性は少なく，また，本薬の吸収，分布および排泄の体内動態については，反復投与による変化がほとんどないことが明らかにされた。

文献
1) 福田秀行，大森康男，山本隆雄，他：新キノロン系抗菌薬gatifloxacinのin vitro抗効力。日化薬会誌47（S-2）：3～11，1999
2) 山本隆雄，福田秀行，庭田 寧，他：新キノロン系抗菌薬gatifloxacinのin vivo抗効力。日化薬会誌47（S-2）：12～19，1999
3) 出澤 彰，伊澤 成，小関 望，他：[14C] Gatifloxacinのラットにおける単回経口投与時の吸収，分布，排泄。日化薬会誌47（S-2）：131～140，1999
4) 永水芳雄，向井正明，高木啓一，他：C–Fleroxacinのラット及びウサギにおける吸収，分布，排泄。Chemotherapy 36（S-2）：100～114，1990
6) 岡崎 治，倉田忠司，橋本浩一，他：DL–8280の体内動態。－第2報 －C–DL–8280の各種動物における吸収，分布，排泄。Chemotherapy 32（S-1）：1185～1202，1984
7) 石谷雅樹，中川俊夫，鈴木秀品，他：新規フルオロキノロン系抗菌剤Q–35の生体内動態（第2報）：ラットにおけるC–Q–35単回および反復経口投与後の組織内分布。薬物動態 10：604～616，1995
Absorption, distribution and excretion of [14C] gatifloxacin after repeated oral administration in rats

Akira Idesawa, Masaaki Machida, Ryuzo Yuasa, Masakatsu Komuro, Ryozo Ishida and Hiroshi Uchida
Central Research Laboratories, Kyorin Pharmaceutical Co., Ltd.
2399-1 Mitarai, Nogi-machi, Shimotsuga-gun,
Tochigi 329-0114, Japan

We investigated the absorption, distribution, and excretion of [14C] gatifloxacin (GFLX) during and after repeated oral administration at a once-daily dose of 10 mg/kg for 14 days in rats.

1) Radioactivity in the blood 1 hour after each oral administration ranged from 0.63 to 0.88 μg eq./mL, and radioactivity at 24 hours reached a steady state, 0.04 μg eq./mL, after the 6th dose. There was no significant change in pharmacokinetic parameters between the first and last days.

2) One hour after the 14th administration, radioactivity in the kidney, spleen, and liver were higher than in other tissues: 7.55, 4.17, and 3.77 μg eq./g, respectively. On the other hand, radioactivity in the brain, eyeball, and fat tissues were less than half of that in the blood. Radioactivity in almost all tissues except the bone decreased to the limit of detection (below 0.01 μg eq./g) by 192 hours after the final dosing.

3) The daily excretion of radioactivity into urine and feces during repeated dosing ranged from 22.2 to 34.7% and from 68.2 to 84.3% of the daily dose, respectively. Nearly all of the radioactivity was excreted in urine and feces within 24 hours after the last dosing. The cumulative excretion of the total dose in urine and feces was 28.4% and 78.6%, respectively, within 192 hours after the last dosing.