

Imipenem/Cilastatin sodium (MK-0787/MK-0791) の 安全性に関する研究 (第2報)

ラットにおける静脈内または皮下投与による亜急性ならびに慢性毒性試験

白居敏仁・久野博司・松井恭子・花見正幸・田中浩二
日本メルク萬有株式会社研究所

J. S. MACDONALD, D. L. BOKELMAN, C. A. STONE
Merck Institute for Therapeutic Research

新規のカルバペネム系抗生物質 imipenem (MK-0787) と腎 dehydropeptidase-I の阻害剤, cilastatin sodium (MK-0791) の合剤をラットに6週間 60/60, 180/180 あるいは 600/600 mg/kg/日の用量で静脈内投与, また14週間および27週間 20/20, 80/80 mg/kg/日の用量で静脈内投与あるいは 320/320 mg/kg/日の用量で皮下投与して毒性試験を行った結果, 以下の結論を得た。

1. 薬物投与に起因すると考えられる死亡例が6週間毒性試験で 600/600 mg/kg/日投与群の雄3例および雌1例にみられた。これら動物のうち2例には死亡に先立ち痙攣, 流涎, チアノーゼならびに振戦が観察され, 他の2例には流涎がみられた。また, 同様の症状が一過性に同群雌雄各1例に認められた。しかし, 死亡例が発現しなかった用量群では, いずれの試験においてもこれらの症状は観察されなかった。

2. 軽度の平均体重増加抑制が6週間毒性試験の 180/180 および 600/600 mg/kg/日投与群の雄にみられた。

3. かつ色に着色した尿が14週間および27週間毒性試験の雌雄ラットにみられた。これはMK-0787 ないしはその代謝物によるものと考えられ, 本剤を注射溶液として生理食塩水に溶解後室温放置した時にみられる色調と同じであり毒性学的な意味はないものと考えられた。

4. 脾の平均重量および盲腸の平均重量が6週間毒性試験において用量依存的に軽度の増加を示した。盲腸の変化は抗生物質投与により一般的にみられる変化であり盲腸に組織学的な異常は認められなかった。脾の主たる組織学的変化は白脾髄の軽度のリンパ球細胞密度の増加であり, その発生頻度ならびに程度は 180/180 および 600/600 mg/kg/日投与群の雌雄で投与に関連して軽度増加した。60/60 mg/kg/日投与群では対照群との違いは認められなかった。

Imipenem (MK-0787) は米国 Merck Sharp & Dohme 社研究所で thienamycin の *N*-formimidoyl 誘導体として開発された広範囲な抗菌スペクトルを有する新しいカルバペネム系抗生物質である。本薬物は主として腎において dehydropeptidase-I により水解不活化される。Cilastatin sodium (MK-0791) はこの酵素の特異的阻害剤であり, MK-0787 と併用することにより MK-0787 の尿中回収量を高める目的で開発された¹⁾。

今回, MK-0787 と MK-0791 の 1:1 の比率の合剤をラットに6週間静脈内投与ならびに14週間あるいは27週間にわたり静脈内または皮下投与し安全性を検討したのでその結果を報告する。

なお, 試験 I : 6週間毒性試験は日本メルク萬有株式

会社研究所にて, 試験 II : 14週間毒性試験および試験 III : 27週間毒性試験は米国 Merck Sharp & Dohme 社研究所において実施された。(投与期間: 試験 I : 1984年8月13日—1984年9月21日, 試験 II : 1980年8月4日—1980年11月4日, 試験 III : 1982年10月12日—1983年4月12日)

I. 材料と方法

1. 被験物質

Merck Sharp & Dohme 社研究所で製剤化された MK-0787 (試験 I : Lot No. 499, 試験 II : Lot No. 86, 88 および 95, 試験 III : Lot No. 355 および 366) および MK-0791 (試験 I : Lot No. 45, 試験 II Lot No. 4 および 5, 試験 III : Lot No. 16, 19 および 22) を使用した。

Table 1 Experimental groups for 6-week toxicity study

Compounds	Dosage levels (mg/kg/day)	Dosage volume (ml/kg)	Routes	Number of rats	
				M	F
0.9% saline	—	10	i.v.	15	15
MK-0787/MK-0791	60/60	10	i.v.	15	15
MK-0787/MK-0791	180/180	10	i.v.	15	15
MK-0787/MK-0791	600/600	10	i.v.	15	15

Table 2 Experimental groups for 14-week toxicity study

Compounds	Dosage levels (mg/kg/day)	Dosage volume (ml/kg)	Routes	Number of rats	
				M	F
0.9% saline	—	5	i.v.	15	15
MK-0787/MK-0791	20/20	5	i.v.	15	15
MK-0787/MK-0791	80/80	5	i.v.	15	15
MK-0787/MK-0791	320/320 ^{a)}	4	s.c.	15	15

^{a)}: The actual mean dose of MK-0787 based on the chemical assays was 243 mg/kg/day, ranging between 212-266 mg/kg/day.

Table 3 Experimental groups for 27-week toxicity study

Compounds	Dosage levels (mg/kg/day)	Dosage volume (ml/kg)	Routes	Number of rats	
				M	F
0.9% saline	—	5	i.v.	15	15
MK-0787/MK-0791	20/20	5	i.v.	15	15
MK-0787/MK-0791	80/80	5	i.v.	15	15
MK-0787/MK-0791	320/320	4 ^{a)}	s.c.	15	15

^{a)}: Dosage volume for high dosage group was 2.5 ml/kg up to Drug Day 4 and changed to 4 ml/kg thereafter.

2. 使用動物および飼育環境

CRCD 系ラット (試験 I: 日本チャールズリバー, 試験 II, III: チャールズリバー Wilmington 研究所 U. S. A.) を購入後, 予備飼育し, 順調な発育を示す動物を雌雄各々 15 例より成る 4 群に割り当てた。これら動物をステンレス製ケージに一例ずつ収容し, 環境統御した動物室にて飼料および水道水を自由に摂取させ試験を実施した。なお, 採血あるいは定期解剖を行う際には動物を約 17 時間絶食させた。投与開始時に動物は約 5 週齢, 体重範囲は試験 I: 雄 150~184 g, 雌 124~156 g, 試験 II: 雄 122~154 g, 雌 95~129 g, 試験 III: 雄 101~135 g, 雌 92~116 g であった。

3. 被験物投与

(1) 投与用量および投与経路

MK-0787/MK-0791 の一般的な臨床投与経路として静脈内投与が予定されている。今回も臨床適用経路に準拠し, 本剤を試験 I では 60/60, 180/180 および 600/600 mg/kg/日, 試験 II, III では 20/20 および 80/80 mg/kg/日の用量でラットの尾静脈に注射した。また試験 II

および III に 320/320 mg/kg/日群を設けたがその投与液濃度および本剤の溶解性より本剤が血管内で析出しうる可能性を考慮し皮下投与とした。さらに皮下投与による組織損傷を最小限にとどめるために投与部位を動物の背部に 4 ヶ所設け毎日ローテーションした。

対照群には全試験ともに 0.9% 生理食塩水を尾静脈に投与した。

投与液量は試験 I については全群 (静脈内投与) とも 10 ml/kg とした。試験 II, III の対照, 20/20 および 80/80 mg/kg/日群 (静脈内投与) では 5 ml/kg, また試験 II の 320/320 mg/kg/日群 (皮下投与) については 4 ml/kg とした。試験 III の 320/320 mg/kg/日群 (皮下投与) の投与液量は当初 2.5 ml/kg としたが投与液中の MK-0787 および MK-0791 濃度が化学分析で低値を示した。これは溶液中の本剤の濃度が高いことに起因すると考えられたので投与 5 日目より投与液量を 4 ml/kg にすることにより被験物濃度を低くし投与した。以後の化学分析では良好な成績が得られた。

なお, 投与用量について試験期間中定期的に実施した

投与液の化学分析の結果、試験Ⅱにおける 320/320 mg/kg/日群の投与液中の MK-0787 濃度が理論値よりも低く、実質投与用量が 243 mg/kg/日であることが判明した。他の試験については良好な分析結果が得られた。

(2) 投与液の調製

投与液調製にあたりまず 1 N の HCl を用いて pH を 7.0 付近に維持しつつ MK-0791 を 1 N の NaOH に溶解した。この溶液に脱イオン化水を加え高用量群の所定の濃度に一致させた。中間および低用量群の溶液については高用量群の溶液を希釈することにより得た。ついで MK-0787 および緩衝剤として NaHCO_3 を同時に加え、湯煎にて溶解させた。これら混合溶液をフィルター (0.22 μ) で濾過滅菌し投与液とした。ただし、試験Ⅱでは MK-0791 の溶媒として 0.9% 生理食塩水を用いた。

4. 検査項目

(1) 一般症状および体重

動物の一般症状を投与期間中毎日観察するとともに体重を投与開始前および試験Ⅰ、Ⅱでは週 2 回、試験Ⅲについては投与 13 週目までは週 2 回、その後試験終了時まで週 1 回測定した。

また、音に対する耳介あるいは驚愕反射を試験Ⅰの投与開始前および 4 週目に検査した。

(2) 飼料摂取量

試験Ⅰの投与 1, 2, 3 および 4 週目に雌雄各群 10 例について記録した。

(3) 眼科検査

試験Ⅰの投与開始前および 4 週目、試験Ⅱの投与 3, 7 および 13 週目ならびに試験Ⅲの投与 4, 8, 13, 19 および 26 週目に対照および最高用量群の全例について実施した。検査に先立ち Mydrin-P® (参天製薬) あるいは Mydriacyl® (Alcon) を点眼し動物を散瞳させた。なお、試験ⅡおよびⅢにおける眼科検査は、Dr. Lionel F. Rubin (School of Veterinary Medicine, University of Pennsylvania) により実施された。

(4) 血液および血清生化学検査

試験Ⅰの投与 5 週目、試験Ⅱの投与 4, 8 および 12 週目ならびに試験Ⅲの投与 4, 8, 12, 18 および 25 週目にエーテル麻酔下で雌雄各群 10 例の眼窩静脈洞より採取した血液について以下の検査を行った。ただし血液凝固時間測定用の血液は尾静脈より採取した。

血液検査：赤血球数、ヘモグロビン濃度、ヘマトクリット、平均赤血球容積 (MCV)、平均赤血球血色素量 (MCH)、平均赤血球血色素濃度 (MCHC)、白血球数、血小板数、白血球百分率、赤血球沈降速度および血液凝固時間。

試験Ⅰではこれらに加え網状赤血球数も算出した。

血清生化学検査：糖、尿素窒素、総蛋白、アルブミン、アラニンアミノトランスフェラーゼ (ALT)、アルカリ性フォスファターゼ (ALP)、 Cl^- 、 Na^+ および K^+ 。

これらに加え試験Ⅰ、Ⅲではクレアチニン、トリグリセライドおよびコレステロールを、さらに試験Ⅰでは A/G 比を測定した。

(5) 尿検査

試験Ⅰの投与 5 週目、試験Ⅱの 4, 8 および 12 週目ならびに試験Ⅲの投与 4, 8, 12, 18 および 25 週目に雌雄各群 10 例より代謝ケージを用いて尿を採取し以下の検査に供した。なお、試験Ⅰ、Ⅲでは約 16 時間、試験Ⅱでは約 5 時間の蓄尿を被検標本とした。

糖、蛋白、ビリルビン、潜血および尿沈渣。

(6) 臓器重量

試験終了解剖時に各動物の体重および下記の臓器重量を記録し、各々絶対重量、脳比ならびに体重比相対重量として対照群と投与群を比較した。

脳、心、肝、腎、脾および精巣。

試験Ⅰではこれら臓器に加え副腎および盲腸 (含内容物湿重量) 重量も測定した。

Fig. 1 MK-0787/MK-0791 : 6-week intravenous toxicity study in rats. average body weight curves

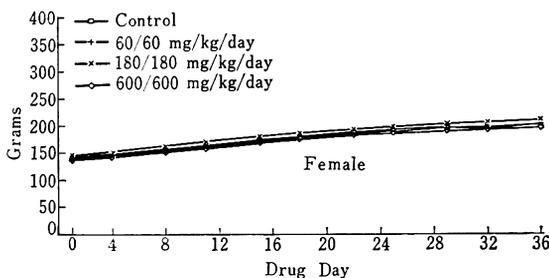


Fig. 2 MK-0787/MK-0791 : 6-week intravenous toxicity study in rats. average body weight curves

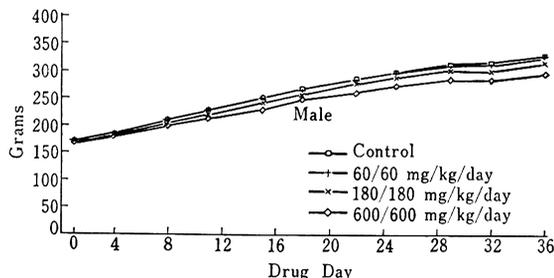


Fig. 3 MK-0787/MK-0791 : 27-week intravenous/subcutaneous toxicity study in rats. average body weight curves

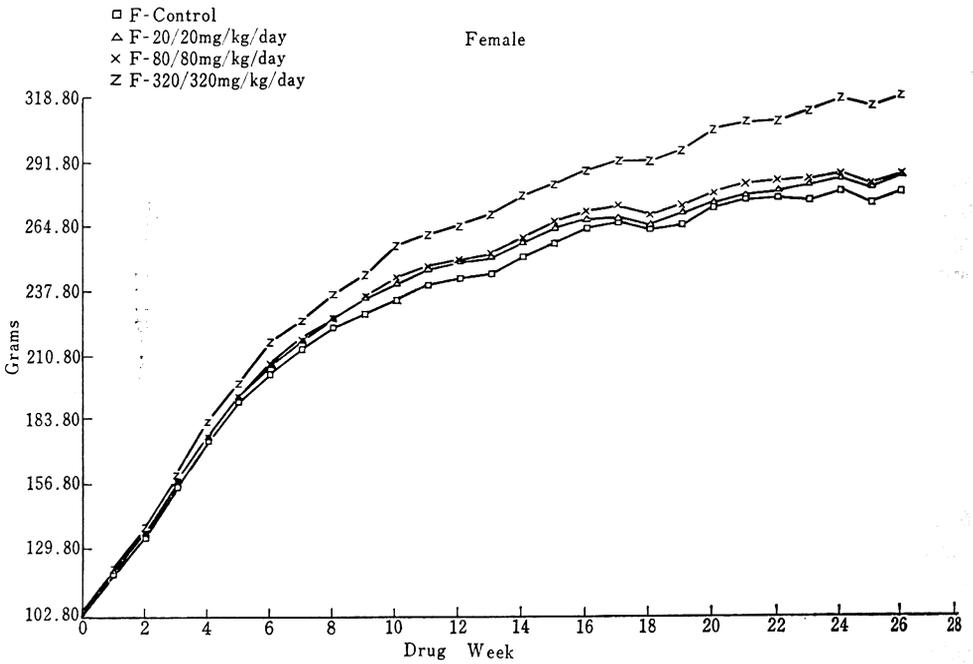


Fig. 4 MK-0787/MK-0791 : 27-week intravenous/subcutaneous toxicity study in rats. average body weight curves

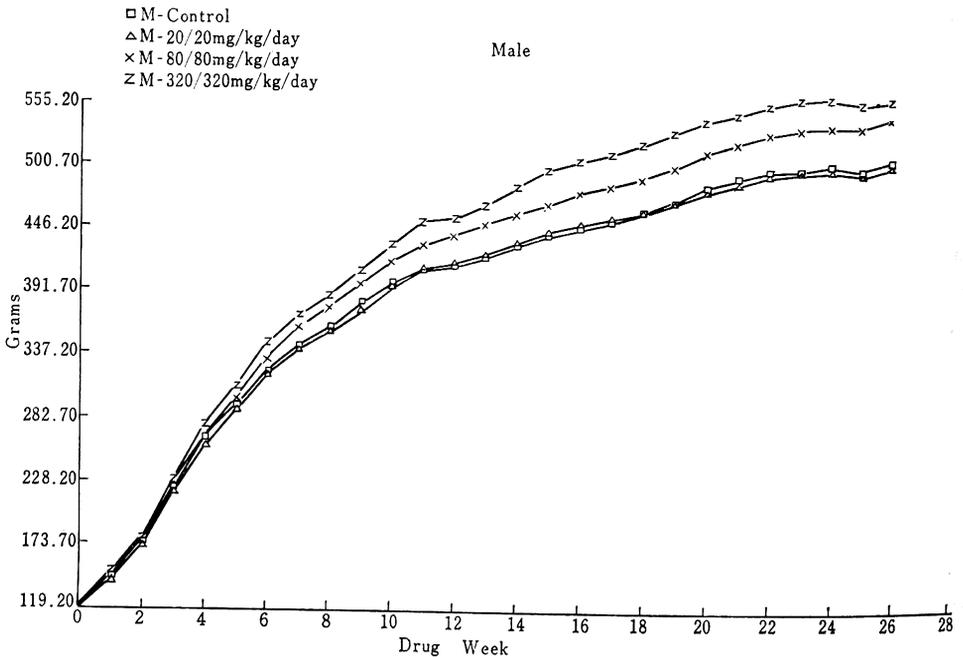


Table 4 MK-0787/MK-0791 : 6-week intravenous toxicity study in rats
Average body weights (g, mean±S.D.) for female rats

Treatment group	Pretest period	Drug Day				
		4	8	11	15	18
Control	140±7(15)	144±8	152±9	160±10	170±12	176±12
60/60 mg/kg/day	142±6(15)	147±8	156±8	162±8	173±9	179±12
180/180 mg/kg/day	146±7(15)	152±10	163±13	170±13*	180±13	186±14
600/600 mg/kg/day	138±7(15)	142±8	151±8	157±7	168±9	174±11
Treatment group	Drug Day					Wt change ^{a)}
	22	25	29	32	36	
Control	183±13	188±13	196±14	194±14	201±13	61±9
60/60 mg/kg/day	186±12	190±11	197±12	196±13	201±12	60±11
180/180 mg/kg/day	193±18	196±18	203±17	205±21	210±21	64±17
600/600 mg/kg/day	182±12	185±13	188±12	190±12	196±13(14)	57±12

(): Number of animals is indicated in the parenthesis and applies to the following days.

Body weight gains from the pretest weights of the drug treatment groups were statistically compared to the controls.

* : Significantly different from the controls ($p \leq 0.05$)

^{a)} : Difference in average body weight between pretest period and weight obtained in Drug Day 36.

Table 5 MK-0787/MK-0791 : 6-week intravenous toxicity study in rats
Average body weights (g, mean±S.D.) for male rats

Treatment group	Pretest period	Drug Day				
		4	8	11	15	18
Control	168±9(15)	185±13	209±18	228±21	250±23	267±26
60/60 mg/kg/day	171±7(15)	186±9*	208±12*	227±13	249±15	265±14
180/180 mg/kg/day	170±7(15)	181±10*	202±11*	219±12*	242±14*	256±15*
600/600 mg/kg/day	166±5(15)	179±9*	197±9(14)*	212±10*	228±10*	246±13*
Treatment group	Drug Day					Wt change ^{a)}
	22	25	29	32	36	
Control	285±28	297±31	311±33	314±32	327±36	159±30
60/60 mg/kg/day	284±15	296±16	309±19	310±22	324±24	153±22
180/180 mg/kg/day	276±17*	287±17*	301±16	298±16*	314±18*	143±15
600/600 mg/kg/day	259±14(13)*	271±14*	283±14*	282±15(12)*	293±16*	128±15

(): Number of animals is indicated in the parenthesis and applies to the following days.

Body weight gains from the pretest weights of the drug treatment group were statistically compared to the controls.

* : Significantly different from the controls ($p \leq 0.05$)

^{a)} : Difference in average body weight between pretest period and weight obtained in Drug Day 36.

(7) 病理肉眼検査

試験途中死亡例は発見後速やかに、試験終了時生存動物はエーテル麻酔下、放血により致死せしめ剖検に供した。

(8) 病理組織学検査

試験途中死亡例全例および試験終了時生存動物のうち試験Ⅰの対照および 600/600 mg/kg/日群全例、試験Ⅱの対照および 320/320 mg/kg/日群の雌雄各 8 例ならびに試験Ⅲの対照、80/80 および 320/320 mg/kg/日群全

例について以下の臓器を組織学的に検索した。

脳、脊髄、坐骨神経、肝、腎、脾、肺、心、膀胱、リンパ節、胸腺、甲状腺、上皮小体、副腎、下垂体、卵巣、子宮、精巣、前立腺、胃、小腸、結腸、膵臓、唾液腺、眼、骨、骨髄、皮膚、乳腺、筋、投与部位および肉眼的異常部位。

これらに加え試験Ⅰでは盲腸、大動脈、気管、食道、陰およびハーダー腺を、試験Ⅱでは関節を検査の対象とした。

Table 6 MK-0787/MK-0791 : 14-week intravenous/subcutaneous toxicity study in rats
Average body weights (g) for female rats

Treatment group	Pretest period	Drug Week								
		1	2	2	3	3	4	4	5	
Control	109	112	136	144	155	161	170	172	184	
20/20 mg/kg/day	111	123	135	145	156	164	172	176	187	
80/80 mg/kg/day	109	120	132	142	151	157	165	170	181	
320/320 mg/kg/day	112	126	141	149	161	171	181	183	198	
Treatment group	Drug Week									
	5	6	6	7	7	8	8	9	9	
Control	191	200	202	208	212	217	215	224	230	
20/20 mg/kg/day	194	203	206	213	219	225	223	234	236	
80/80 mg/kg/day	186	193	197	205	208	216	214	222	226	
320/320 mg/kg/day	207	215	218	227	234	244	237	250	253	
Treatment group	Drug Week									Wt change ^{a)}
	10	10	11	11	12	12	13	13	14	
Control	232	234	239	241	222	240	245	251	253	144
20/20 mg/kg/day	238	239	246	249	229	248	252	257	257	146
80/80 mg/kg/day	230	231	238	243	222	239	243	249	250	141
320/320 mg/kg/day	257	259	265	268	246	268	274	276	278	167

^{a)} : Difference in average body weight between pretest period and weight obtained in Drug Week 14.

Table 7 MK-0787/MK-0791 : 14-week intravenous/subcutaneous toxicity study in rats
Average body weights (g) for male rats

Treatment group	Pretest period	Drug Week								
		1	2	2	3	3	4	4	5	
Control	141	161	190	208	237	256	279	281	302	
20/20 mg/kg/day	139	159	188	205	231	250	271	273	296	
80/80 mg/kg/day	140	160	185	203	228	246	265	268	290	
320/320 mg/kg/day	138	154	186	205	235	255	277	278	300	
Treatment group	Drug Week								Wt change ^{a)}	
	5	6	6	7	7	8	8	9		9
Control	319	336	344	357	368	381	380	392	402	
20/20 mg/kg/day	312	332	344	356	365	376	376	390	399	
80/80 mg/kg/day	304	322	332	344	353	368	364	374	383	
320/320 mg/kg/day	318	336	344	361	372	382	377	394	403	
Treatment group	Drug Week								Wt change ^{a)}	
	10	10	11	11	12	12	13	13		
Control	411	417	430	438	443	437	443	450	309	
20/20 mg/kg/day	408	416	427	436	443	438	446	454	315	
80/80 mg/kg/day	394	401	414	421	427	422	429	436	296	
320/320 mg/kg/day	415	420	433	441	450	443	451	460	322	

^{a)} : Difference in average body weight between pretest period and weight obtained in the last period of Drug Week 13.

Table 8 MK-0787/MK-0791 : 27-week intravenous/subcutaneous toxicity study in rats
Average body weights (g) for female rats

Treatment group	Pretest period	Drug Week							
		1	2	2	3	3	4	4	5
Control	103	119	135	145	155	164	175	177	192
20/20 mg/kg/day	105	121	137	147	158	166	178	181	194
80/80 mg/kg/day	107	123	137	147	158	165	178	181	194
320/320 mg/kg/day	105	122	140	150	161	170	183	183	199
Treatment group	Drug Week								
	5	6	6	7	7	8	8	9	9
Control	198	203	208	213	219	222	222	228	232
20/20 mg/kg/day	200	207	211	217	224	227	227	234	238
80/80 mg/kg/day	201	208	211	218	224	226	227	235	239
320/320 mg/kg/day	207	217	219	225	232	236	237	244	251
Treatment group	Drug Week								
	10	10	11	11	12	12	13	13	14
Control	234	237	240	243	242	241	244	247	251
20/20 mg/kg/day	240	244	246	251	249	245	250	252	257
80/80 mg/kg/day	243	247	247	253	250	247	252	254	259
320/320 mg/kg/day	256	259	261	267	264	262	269	272	277
Treatment group	Drug Week								
	15	16	17	18	19	20	21	22	23
Control	257	263	265	262	264	271	275	275	274
20/20 mg/kg/day	262	266	267	264	269	273	276	278	280
80/80 mg/kg/day	266	270	272	268	272	277	281	282	283
320/320 mg/kg/day	281	287	291	290	294	303	306	307	311
Treatment group	Drug Week			Wt change ^{a)}					
	24	25	26						
Control	278	274	278	176					
20/20 mg/kg/day	283	279	285	181					
80/80 mg/kg/day	285	281	286	179					
320/320 mg/kg/day	316	313	318	213					

^{a)} Difference in average body weight between pretest period and weight obtained in Drug Week 26.

さらに試験Ⅰの 60/60 および 180/180 mg/kg/日群については、脾、腎、肝および肉眼的異常部位を、試験Ⅱでは対照群を含む試験群全例について腎、投与部位および肉眼的異常部位を、試験Ⅲでは 20/20 mg/kg/日群の全例について心、肝、腎、投与部位および肉眼的異常部位を組織学的に検索した。

これら各臓器を 10% 中性緩衝ホルマリン液あるいは Bouin 液に固定後常法に従いパラフィン包埋し、ヘマトキシリン-エオジン染色標本を作製し鏡検した。なお必要に応じて特殊染色を施した。

(9) 統計学的分析

一部の検査値を Wilk & Shapiro W test により正規

性について、Levene's test により等分散性について統計学的妥当性を検定し、分散分析あるいは共分散分析および最小有意差限界法を用いて統計学的に解析した。正規性あるいは等分散性がみられない場合には Rankit 分析により nonparametric な数値に変換し検定した。ただし飼料摂取量および試験Ⅲの最終解剖時体重および臓器重量については全て Rankit 変換法を用いた。これらの検定は危険率 5% で実施した。

II. 成績

1. 一般症状および死亡率

本剤投与に起因する中毒症状および死亡は試験Ⅰの最高用量 (600/600 mg/kg/日) 群のみに発現した。この群で

Table 9 MK-0787/MK-0791 : 27-week intravenous/subcutaneous toxicity study in rats
Average body weights (g) for male rats

Treatment group	Pretest period	Drug Week								
		1	2	2	3	3	4	4	5	
Control	123	147	177	201	226	246	266	272	294	
20/20 mg/kg/day	121	145	173	194	219	237	258	265	289	
80/80 mg/kg/day	119	144	174	195	221	243	266	273	299	
320/320 mg/kg/day	124	151	179	201	230	252	276	283	309	
Treatment group	Drug Week									
	5	6	6	7	7	8	8	9	9	
Control	308	323	335	345	356	362	370	382	392	
20/20 mg/kg/day	303	320	330	342	355	357	364	375	386	
80/80 mg/kg/day	315	333	348	360	374	377	385	397	408	
320/320 mg/kg/day	326	347	357	370	385	387	395	408	420	
Treatment group	Drug Week									
	10	10	11	11	12	12	13	13	14	
Control	400	405	410	417	413	418	420	425	430	
20/20 mg/kg/day	396	403	411	422	416	419	423	428	433	
80/80 mg/kg/day	416	425	431	441	439	441	449	451	457	
320/320 mg/kg/day	431	440	450	460	453	454	464	468	480	
Treatment group	Drug Week									
	15	16	17	18	19	20	21	22	23	
Control	440	445	451	460	468	481	487	494	495	
20/20 mg/kg/day	443	449	455	458	467	476	482	490	493	
80/80 mg/kg/day	465	475	481	488	497	510	518	525	529	
320/320 mg/kg/day	494	502	507	516	526	535	541	549	554	
Treatment group	Drug Week			Wt change ^{a)}						
	24	25	26							
Control	498	435	501	378						
20/20 mg/kg/day	494	490	497	376						
80/80 mg/kg/day	531	531	539	419						
320/320 mg/kg/day	555	550	553	428						

^{a)} : Difference in average body weight between pretest period and weight obtained in Drug Week 26.

は雄3例および雌1例が投与6から35日目にかけて死亡した。これらの動物のうち雌雄各1例に投与後まもなく流涎、チアノーゼ、痙攣ならびに振戦が死亡に先立ち観察され、他の雄2例に流涎が死亡発見時認められた。さらに同群の雌雄各1例が一過性に同様の症状を示した。また、試験Iにおける全投与群の動物の外尿道口付近が黄かっ色に着色した。

音に対する耳介あるいは驚愕反射試験では全ての動物が正常反射を示した。

2. 体重 (Fig. 1~4 および Table 4~9)

試験Iで600/600および180/180 mg/kg/日群の雄に試験期間を通じて軽度ながらも統計学的に有意な体重増

加抑制が認められた。一方試験IIで320/320 mg/kg/日群の雌ならびに試験IIIで320/320 mg/kg/日群の雌雄および80/80 mg/kg/日群の雄に体重増加亢進が観察された。その他の群は対照群とほぼ同様の体重推移を示した。

3. 飼料摂取量 (Table 10, 11)

試験Iで600/600 mg/kg/日群の雄の平均飼料摂取量が投与1週目に統計学的に有意に減少した。

4. 眼科検査

薬物投与に関連した異常はどの試験にもみられなかった。

検眼鏡にて観察された限局性網膜萎縮、限局性網膜形

Table 10 MK-0787/MK-0791 : 6-week intravenous toxicity study in rats
Food consumption (g/animal/day, mean±S.D.) for female rats

Treatment group	Control	60/60 mg/kg/day	180/180 mg/kg/day	600/600 mg/kg/day
Drug Week 1	14.6±1.0	14.3±1.1	15.2±1.7	14.3±2.3
Drug Week 2	15.1±1.6	15.3±1.1	16.1±1.5	16.2±2.3
Drug Week 3	15.9±1.7	15.7±1.4	16.3±1.2	16.7±3.0
Drug Week 4	15.7±1.9	15.3±1.4	15.9±1.4	16.0±2.2

Table 11 MK-0787/MK-0791 : 6-week intravenous toxicity study in rats
Food consumption (g/animal/day, mean±S.D.) for male rats

Treatment group	Control	60/60 mg/kg/day	180/180 mg/kg/day	600/600 mg/kg/day
Drug Week 1	20.3±1.9	19.7±1.6	20.2±1.9	18.6±1.5*
Drug Week 2	21.2±2.8	20.3±2.0	20.8±1.6	20.3±1.1
Drug Week 3	22.3±2.2	22.0±1.9	21.3±2.3	21.2±1.9
Drug Week 4	22.5±2.2	22.3±2.2	22.5±2.0	21.2±1.6

* : Significantly different from the controls ($p \leq 0.05$)

Table 12 MK-0787/MK-0791 : 6-week intravenous toxicity study in rats
Hematological values (mean±S.D.) in Drug Week 5 for female rats

Treatment group	Control	60/60 mg/kg/day	180/180 mg/kg/day	600/600 mg/kg/day
Hematocrit (%)	45.4±1.9	46.8±2.3	46.9±1.6	43.7±9.6
Erythrocytes ($10^6/\text{mm}^3$)	7.83±0.41	8.09±0.46	8.07±0.31	7.61±1.60
Hemoglobin (g/100ml)	14.8±0.7	15.2±0.8	15.3±0.5	14.2±3.0
MCV (μ^3)	58.1±1.9	57.9±1.5	58.1±1.1	57.1±1.8
MCH (pg)	18.9±0.6	18.8±0.5	19.0±0.4	18.6±0.4
MCHC (%)	32.6±0.5	32.5±0.2	32.7±0.4	32.6±0.7
Clot time capillary (min)	3.18±0.37	3.08±0.39	2.90±0.38	2.90±0.34
ESR (mm/hr)	0±0	0±0	0±0	0±1
Platelets ($10^3/\text{mm}^3$)	1056±206	1070±268	1142±202	999±205
Reticulocytes (%)	1.4±0.8	1.2±0.6	1.2±0.6	1.3±0.6
Leucocytes ($10^3/\text{mm}^3$)	8.4±4.2	9.7±3.5	12.4±4.8	13.5±6.1
Neutrophils (%)	8.7±2.1	6.7±3.7	6.0±1.9	4.6±1.6
Non-segmented neutrophils (%)	0.0±0.0	0.0±0.0	0.0±0.0	0.0±0.0
Segmented neutrophils (%)	8.7±2.1	6.7±3.7	6.0±1.9	4.6±1.6
Lymphocytes (%)	89.8±3.0	92.2±4.0	92.9±2.0	94.0±2.4
Eosinophils (%)	1.1±1.2	0.8±1.0	0.8±0.8	1.7±2.1
Monocytes (%)	0.3±0.5	0.2±0.4	0.3±0.5	0.1±0.3
Basophils (%)	0.0±0.0	0.1±0.3	0.0±0.0	0.0±0.0

Table 13 MK-0787/MK-0791 : 6-week intravenous toxicity study in rats
Hematological values (mean±S.D.) in Drug Week 5 for male rats

Treatment group	Control	60/60 mg/kg/day	180/180 mg/kg/day	600/600 mg/kg/day
Hematocrit (%)	46.2±1.7	47.1±1.8	46.4±1.3	45.6±4.2
Erythrocytes (10 ⁶ /mm ³)	7.92±0.30	8.16±0.24	7.99±0.27	7.83±0.78
Hemoglobin (gm/100ml)	15.0±0.5	15.3±0.5	15.1±0.4	14.9±1.4
MCV (μ ³)	58.3±1.2	57.7±1.6	58.0±2.2	58.2±1.6
MCH (pg)	19.0±0.5	18.7±0.5	18.8±0.7	19.0±0.6
MCHC (%)	32.6±0.5	32.5±0.8	32.5±0.4	32.7±0.4
Clot time capillary (min)	2.85±0.43	2.95±0.35	3.02±0.38	3.02±0.38
ESR (mm/hr)	0±0	0±0	0±0	0±1
Platelets (10 ³ /mm ³)	1100±103	1178±129	1093±88	1103±122
Reticulocytes (%)	1.7±0.8	1.8±0.8	2.1±1.1	2.9±2.0
Leucocytes (10 ³ /mm ³)	11.0±3.4	10.7±3.2	11.5±2.3	15.0±5.1*
Neutrophils (%)	9.6±3.7	10.5±5.1	7.8±2.6	7.4±6.8*
Non-segmented neutrophils (%)	0.0±0.0	0.0±0.0	0.0±0.0	0.0±0.0
Segmented neutrophils (%)	9.6±3.7	10.5±5.1	7.8±2.6	7.4±6.8*
Lymphocytes (%)	89.3±3.7	87.1±7.1	91.4±2.6	91.6±7.0*
Eosinophils (%)	0.4±0.5	1.0±1.2	0.4±0.7	0.7±0.9
Monocytes (%)	0.6±0.5	0.8±0.9	0.4±0.5	0.3±0.7
Basophils (%)	0.1±0.3	0.1±0.3	0.0±0.0	0.0±0.0

* : Significantly different from the controls (p≤0.05)

Table 14-1 MK-0787/MK-0791 : 14-week intravenous/subcutaneous toxicity study in rats
Average hematological values for female rats

Treatment group	Control	20/20 mg/kg/day	80/80 mg/kg/day	320/320 mg/kg/day
Hemoglobin (g/100ml)				
Drug Week 4	14.8	15.0	15.0	14.5
Drug Week 8	15.8	15.7	15.5	15.2
Drug Week 12	16.0	15.9	15.5	16.0
Hematocrit (%)				
Drug Week 4	40	39	40	39
Drug Week 8	42	42	42	41
Drug Week 12	43	43	41	42
Erythrocytes ($10^6/\text{mm}^3$)				
Drug Week 4	7.07	6.84	6.88	6.95
Drug Week 8	7.64	7.56	7.44	7.48
Drug Week 12	7.86	7.70	7.46	7.81
MCV (μ^3)				
Drug Week 4	56	57	58	56
Drug Week 8	55	55	56	54
Drug Week 12	55	55	56	54
MCH (pg)				
Drug Week 4	21.0	21.9	21.9	20.9
Drug Week 8	20.7	20.8	20.9	20.4
Drug Week 12	20.4	20.6	20.8	20.5
MCHC (%)				
Drug Week 4	37.2	38.5	37.9	37.6
Drug Week 8	37.6	37.4	37.3	37.5
Drug Week 12	37.0	37.4	37.5	37.9
ESR (mm/hr)				
Drug Week 4	0	0	0	0
Drug Week 8	0	0	0	1
Drug Week 12	0	0	0	0
Platelets ($10^3/\text{mm}^3$)				
Drug Week 4	1288	1250	1324	1270
Drug Week 8	1198	1199	1223	1268
Drug Week 12	1181	1161	1104	1158
Leucocytes ($10^3/\text{mm}^3$)				
Drug Week 4	8.7	10.6	10.3	8.4
Drug Week 8	9.1	10.8	9.3	9.2
Drug Week 12	8.4	10.0	8.4	8.6
Neutrophils (%)				
Drug Week 4	7.6	10.4	6.6	4.6
Drug Week 8	8.6	7.6	9.6	5.3
Drug Week 12	11.1	9.6	10.9	7.6
Segmented neutrophils (%)				
Drug Week 4	7.6	10.0	6.5	4.6
Drug Week 8	8.6	7.6	9.4	5.3
Drug Week 12	11.1	9.6	10.9	7.6

Table 14-2 MK-0787/MK-0791 : 14-week intravenous/subcutaneous toxicity study in rats
Average hematological values for female rats

Treatment group	Control	20/20 mg/kg/day	80/80 mg/kg/day	320/320 mg/kg/day
Non-segmented neutrophils (%)				
Drug Week 4	0.0	0.4	0.1	0.0
Drug Week 8	0.0	0.0	0.2	0.0
Drug Week 12	0.0	0.0	0.0	0.0
Lymphocytes (%)				
Drug Week 4	90.8	88.0	91.8	94.2
Drug Week 8	90.6	91.4	88.7	94.1
Drug Week 12	86.6	89.1	87.5	90.4
Eosinophils (%)				
Drug Week 4	1.4	1.2	1.3	0.8
Drug Week 8	0.5	0.3	0.8	0.3
Drug Week 12	1.4	0.7	1.4	1.3
Monocytes (%)				
Drug Week 4	0.2	0.5	0.3	0.4
Drug Week 8	0.4	0.7	0.8	0.3
Drug Week 12	0.9	0.6	0.2	0.7
Basophils (%)				
Drug Week 4	0.0	0.0	0.0	0.0
Drug Week 8	0.0	0.0	0.0	0.0
Drug Week 12	0.0	0.0	0.0	0.0
Clot time capillary (min)				
Drug Week 4	3.22	2.88	3.30	3.15
Drug Week 8	3.12	3.35	3.38	3.15
Drug Week 12	3.75	3.52	3.55	3.85

Table 15-1 MK-0787/MK-0791 :14-week intravenous/subcutaneous toxicity study in rats
Average hematological values for male rats

Treatment group	Control	20/20 mg/kg/day	80/80 mg/kg/day	320/320 mg/kg/day
Hemoglobin (g/100ml)				
Drug Week 4	15.1	15.4	15.3	14.9
Drug Week 8	16.2	16.2	16.0	15.5
Drug Week 12	16.2	16.3	16.0	15.3
Hematocrit (%)				
Drug Week 4	40	40	41	40
Drug Week 8	44	44	43	42
Drug Week 12	44	45	44	42
Erythrocytes ($10^6/\text{mm}^3$)				
Drug Week 4	6.95	6.99	7.21	7.00
Drug Week 8	8.17	8.26	8.17	7.98
Drug Week 12	8.42	8.53	8.53	8.19
MCV (μ^3)				
Drug Week 4	57	57	56	57
Drug Week 8	54	54	53	53
Drug Week 12	53	53	52	51
MCH (pg)				
Drug Week 4	21.8	22.1	21.2	21.4
Drug Week 8	19.9	19.7	19.6	19.4
Drug Week 12	19.2	19.1	18.8	18.6
MCHC (%)				
Drug Week 4	37.9	38.4	37.4	37.5
Drug Week 8	36.9	36.7	37.0	36.7
Drug Week 12	36.5	36.3	36.3	36.3
ESR (mm/hr)				
Drug Week 4	0	0	0	0
Drug Week 8	0	0	0	1
Drug Week 12	0	0	0	1
Platelets ($10^3/\text{mm}^3$)				
Drug Week 4	1230	1237	1193	1232
Drug Week 8	1186	1106	1134	1234
Drug Week 12	1117	1067	1092	1183
Leukocytes ($10^3/\text{mm}^3$)				
Drug Week 4	9.5	10.4	9.9	10.0
Drug Week 8	10.9	12.0	11.5	11.8
Drug Week 12	10.4	11.0	10.2	9.3
Neutrophils (%)				
Drug Week 4	13.8	10.3	12.4	12.8
Drug Week 8	7.6	6.9	6.6	10.0
Drug Week 12	9.5	9.5	8.9	13.7
Segmented neutrophils (%)				
Drug Week 4	13.8	10.3	12.4	12.8
Drug Week 8	7.6	6.9	6.5	10.0
Drug Week 12	9.5	9.5	8.9	13.7

Table 15-2 MK-0787/MK-0791 : 14-week intravenous/subcutaneous toxicity study in rats
Average hematological values for male rats

Treatment group	Control	20/20 mg/kg/day	80/80 mg/kg/day	320/320 mg/kg/day
Non-segmented neutrophils (%)				
Drug Week 4	0.0	0.0	0.0	0.0
Drug Week 8	0.0	0.0	0.1	0.0
Drug Week 12	0.0	0.0	0.0	0.0
Lymphocytes (%)				
Drug Week 4	85.6	85.4	86.4	86.8
Drug Week 8	91.0	92.1	92.4	88.7
Drug Week 12	89.8	89.9	90.1	85.3
Eosinophils (%)				
Drug Week 4	0.2	0.2	0.2	0.2
Drug Week 8	0.5	0.5	0.5	0.9
Drug Week 12	0.5	0.5	0.7	0.7
Monocytes (%)				
Drug Week 4	0.4	0.1	0.8	0.1
Drug Week 8	0.7	0.5	0.5	0.4
Drug Week 12	0.2	0.1	0.2	0.3
Basophils (%)				
Drug Week 4	0.0	0.0	0.0	0.1
Drug Week 8	0.1	0.0	0.0	0.0
Drug Week 12	0.0	0.0	0.1	0.0
Clot time capillary (min)				
Drug Week 4	3.25	3.12	3.45	3.20
Drug Week 8	3.35	4.25	4.25	4.28
Drug Week 12	3.45	3.38	3.72	3.68

Table 16-1 MK-0787/MK-0791 : 27-week intravenous/subcutaneous toxicity study in rats
Average hematological values for female rats

Treatment group	Control	20/20 mg/kg/day	80/80 mg/kg/day	320/320 mg/kg/day
Erythrocytes ($10^6/\text{mm}^3$)				
Drug Week 4	6.21	6.20	6.04	6.38
Drug Week 8	6.58	6.49	6.63	6.67
Drug Week 12	7.05	7.01	7.04	7.13
Drug Week 18	7.38	7.35	7.22	7.57
Drug Week 25	7.37	7.38	7.32	7.73
Hemoglobin (g/100ml)				
Drug Week 4	14.7	14.6	14.4	14.9
Drug Week 8	16.0	15.3	15.8	16.2
Drug Week 12	15.8	15.3	15.6	15.5
Drug Week 18	15.8	15.3	15.5	15.9
Drug Week 25	15.9	15.3	15.6	16.1
Hematocrit (%)				
Drug Week 4	36	35	35	36
Drug Week 8	37	36	38	37
Drug Week 12	39	37	39	38
Drug Week 18	41	40	40	42
Drug Week 25	40	40	40	41
MCV (μ^3)				
Drug Week 4	58	57	58	56
Drug Week 8	57	56	57	55
Drug Week 12	55	54	55	54
Drug Week 18	55	54	55	55
Drug Week 25	55	53	54	53
MCH (pg)				
Drug Week 4	23.8	23.6	23.9	23.4
Drug Week 8	24.4	23.7	23.9	24.4
Drug Week 12	22.5	21.9	22.2	21.8
Drug Week 18	21.4	20.9	21.4	21.1
Drug Week 25	21.6	20.8	21.4	20.8
MCHC (%)				
Drug Week 4	40.8	41.5	41.2	41.3
Drug Week 8	42.7	42.7	42.2	44.0
Drug Week 12	41.0	40.7	40.2	40.2
Drug Week 18	38.5	38.3	38.5	38.5
Drug Week 25	39.4	39.0	39.3	39.3
ESR (mm/hr)				
Drug Week 4	0	0	0	0
Drug Week 8	0	0	0	0
Drug Week 12	0	0	0	0
Drug Week 18	0	0	0	0
Drug Week 25	0	0	0	0
Platelets ($10^3/\text{mm}^3$)				
Drug Week 4	1068	1094	1042	1107
Drug Week 8	1181	1215	1134	1236
Drug Week 12	1057	1114	1058	1121
Drug Week 18	1157	1215	1150	1062
Drug Week 25	1015	1056	999	1049
Clot time capillary (min)				
Drug Week 4	2.80	2.60	2.62	2.68
Drug Week 8	2.98	2.90	2.85	3.38
Drug Week 12	2.85	2.90	3.02	3.02
Drug Week 18	3.88	4.12	4.30	3.92
Drug Week 25	2.98	3.35	2.90	3.08

Table 16-2 MK-0787/MK-0791 : 27-week intravenous/subcutaneous toxicity study in rats
Average hematological values for female rats

Treatment group	Control	20/20 mg/kg/day	80/80 mg/kg/day	320/320 mg/kg/day
Leukocytes ($10^3/\text{mm}^3$)				
Drug Week 4	9.7	8.9	9.3	9.2
Drug Week 8	10.6	11.1	10.1	10.5
Drug Week 12	8.5	9.3	7.7	8.9
Drug Week 18	8.5	8.2	7.8	9.3
Drug Week 25	7.3	7.0	7.2	8.1
Neutrophils (%)				
Drug Week 4	6.8	5.2	7.4	4.8
Drug Week 8	7.0	5.0	4.7	4.8
Drug Week 12	6.0	4.9	3.7	6.8
Drug Week 18	6.6	5.9	4.2	5.5
Drug Week 25	12.0	7.7	6.0	6.8
Segmented neutrophils (%)				
Drug Week 4	6.8	5.2	7.4	4.8
Drug Week 8	7.0	5.0	4.7	4.8
Drug Week 12	6.0	4.9	3.7	6.8
Drug Week 18	6.6	5.9	4.0	5.5
Drug Week 25	12.0	7.7	6.0	6.8
Non-segmented neutrophils (%)				
Drug Week 4	0.0	0.0	0.0	0.0
Drug Week 8	0.0	0.1	0.0	0.0
Drug Week 12	0.0	0.0	0.0	0.0
Drug Week 18	0.0	0.0	0.1	0.0
Drug Week 25	0.0	0.0	0.0	0.0
Lymphocytes (%)				
Drug Week 4	92.2	93.8	91.5	94.2
Drug Week 8	92.2	93.6	94.4	94.2
Drug Week 12	92.5	93.7	94.4	91.7
Drug Week 18	91.9	92.5	94.4	92.2
Drug Week 25	86.1	90.8	92.3	91.7
Eosinophils (%)				
Drug Week 4	0.8	0.4	0.6	0.5
Drug Week 8	0.4	0.7	0.5	0.8
Drug Week 12	1.0	0.4	1.0	0.6
Drug Week 18	0.6	0.7	0.4	1.1
Drug Week 25	1.2	1.1	1.3	1.0
Monocytes (%)				
Drug Week 4	0.3	0.6	0.6	0.5
Drug Week 8	0.3	0.6	0.4	0.1
Drug Week 12	0.6	0.9	0.9	0.9
Drug Week 18	0.8	0.9	1.0	1.2
Drug Week 25	0.7	0.4	0.4	0.6
Basophils (%)				
Drug Week 4	0.0	0.0	0.0	0.0
Drug Week 8	0.0	0.0	0.0	0.0
Drug Week 12	0.0	0.1	0.0	0.0
Drug Week 18	0.0	0.0	0.0	0.0
Drug Week 25	0.0	0.0	0.0	0.0

Table 17-1 MK-0787/MK-0791 : 27-week intravenous/subcutaneous toxicity study in rats
Average hematological values for male rats

Treatment group	Control	20/20 mg/kg/day	80/80 mg/kg/day	320/320 mg/kg/day
Erythrocytes ($10^6/\text{mm}^3$)				
Drug Week 4	6.70	6.44	6.52	6.33
Drug Week 8	7.56	7.10	7.21	7.19
Drug Week 12	7.69	7.52	7.84	7.65
Drug Week 18	7.96	7.84	7.91	7.86
Drug Week 25	8.30	8.12	8.18	8.05
Hemoglobin (g/100ml)				
Drug Week 4	15.3	15.1	15.2	14.8
Drug Week 8	16.3	16.2	16.3	16.0
Drug Week 12	15.7	15.8	16.1	15.6
Drug Week 18	15.7	15.5	16.0	15.3
Drug Week 25	16.5	16.2	16.4	16.2
Hematocrit (%)				
Drug Week 4	38	38	38	36
Drug Week 8	39	38	39	38
Drug Week 12	38	39	40	39
Drug Week 18	39	40	40	40
Drug Week 25	40	40	40	40
MCV (μ^3)				
Drug Week 4	57	58	58	58
Drug Week 8	52	54	54	53
Drug Week 12	50	51	51	51
Drug Week 18	50	50	50	50
Drug Week 25	48	49	49	49
MCH (pg)				
Drug Week 4	22.8	23.5	23.3	23.4
Drug Week 8	21.6	23.0	22.7	22.3
Drug Week 12	20.5	21.1	20.6	20.4
Drug Week 18	19.8	19.8	20.3	19.4
Drug Week 25	20.1	20.1	20.1	20.2
MCHC (%)				
Drug Week 4	40.1	40.3	40.4	40.5
Drug Week 8	41.6	42.7	42.2	42.2
Drug Week 12	40.8	41.0	40.4	40.0
Drug Week 18	39.6	39.1	40.5	38.5
Drug Week 25	41.4	40.5	41.1	40.9
ESR (mm/hr)				
Drug Week 4	0	0	0	0
Drug Week 8	0	0	0	0
Drug Week 12	0	0	0	0
Drug Week 18	0	0	0	0
Drug Week 25	0	0	0	0

Table 17-2 MK-0787/MK-0791 : 27-week intravenous/subcutaneous toxicity study in rats
Average hematological values for male rats

Treatment group	Control	20/20 mg/kg/day	80/80 mg/kg/day	320/320 mg/kg/day
Platelets ($10^3/\text{mm}^3$)				
Drug Week 4	1026	1095	1019	1045
Drug Week 8	1149	1167	1097	1199
Drug Week 12	1068	1124	1052	1076
Drug Week 18	1082	1112	1125	1068
Drug Week 25	1047	1022	1041	1124
Clot time capillary (min)				
Drug Week 4	2.45	2.48	2.58	2.50
Drug Week 8	3.10	3.28	3.20	3.30
Drug Week 12	3.00	3.00	2.90	3.08
Drug Week 18	2.72	3.06	2.95	3.12
Drug Week 25	3.08	2.70	2.98	2.82
Leukocytes ($10^3/\text{mm}^3$)				
Drug Week 4	12.3	12.6	11.9	12.5
Drug Week 8	13.2	13.9	14.7	13.9
Drug Week 12	12.5	12.0	13.3	12.9
Drug Week 18	11.0	11.3	11.8	12.5
Drug Week 25	11.0	9.9	11.1	11.1
Neutrophils (%)				
Drug Week 4	6.6	4.8	3.9	2.8
Drug Week 8	7.5	5.9	5.6	6.2
Drug Week 12	9.1	6.0	5.4	6.8
Drug Week 18	6.8	4.4	3.9	5.0
Drug Week 25	11.3	8.5	7.6	7.2
Segmented neutrophils (%)				
Drug Week 4	6.4	4.8	3.9	2.7
Drug Week 8	7.5	5.9	5.6	6.2
Drug Week 12	9.0	6.0	5.4	6.7
Drug Week 18	6.6	4.4	3.7	5.0
Drug Week 25	11.3	8.5	7.6	7.2
Non-segmented neutrophils (%)				
Drug Week 4	0.2	0.0	0.0	0.1
Drug Week 8	0.0	0.0	0.0	0.0
Drug Week 12	0.1	0.0	0.0	0.0
Drug Week 18	0.2	0.0	0.2	0.0
Drug Week 25	0.0	0.0	0.0	0.0
Lymphocytes (%)				
Drug Week 4	92.2	94.0	95.2	96.2
Drug Week 8	90.8	92.4	93.6	92.5
Drug Week 12	89.2	93.0	93.4	91.8
Drug Week 18	91.4	93.6	95.0	94.2
Drug Week 25	86.6	89.6	91.4	91.8

Table 17-3 MK-0787/MK-0791 : 27-week intravenous/subcutaneous toxicity study in rats
Average hematological values for male rats

Treatment group	Control	20/20 mg/kg/day	80/80 mg/kg/day	320/320 mg/kg/day
Eosinophils (%)				
Drug Week 4	0.2	0.4	0.4	0.5
Drug Week 8	0.8	0.9	0.3	0.2
Drug Week 12	0.4	0.8	0.8	0.7
Drug Week 18	0.6	0.8	0.2	0.1
Drug Week 25	0.7	1.0	0.2	0.6
Monocytes (%)				
Drug Week 4	1.0	0.8	0.4	0.4
Drug Week 8	0.9	0.8	0.5	1.0
Drug Week 12	1.3	0.2	0.3	0.8
Drug Week 18	1.2	1.1	1.0	0.8
Drug Week 25	1.4	1.0	0.8	0.4
Basophils (%)				
Drug Week 4	0.0	0.0	0.0	0.0
Drug Week 8	0.0	0.0	0.0	0.0
Drug Week 12	0.0	0.0	0.0	0.0
Drug Week 18	0.0	0.0	0.0	0.0
Drug Week 25	0.0	0.0	0.0	0.0

Table 18 MK-0787/MK-0791 : 6-week intravenous toxicity study in rats
Average serum biochemical values for female rats in Drug Week 5

	Control	60/60 mg/kg/day	180/180 mg/kg/day	600/600 mg/kg/day
Protein total (g/100ml)				
Drug Week 5	6.0±0.2	6.0±0.2	5.8±0.3	6.0±0.2
Albumin (g/100ml)				
Drug Week 5	4.1±0.1	4.1±0.1	3.9±0.2*	4.0±0.1
Albumin/globulin ratio				
Drug Week 5	2.16±0.08	2.10±0.16	2.02±0.14	2.02±0.11
Glucose (mg/100ml)				
Drug Week 5	101.2±16.5	94.8±7.5	95.7±9.6	103.3±20.3
Cholesterol total (mg/100ml)				
Drug Week 5	76.9±19.2	72.6±19.3	80.4±8.0	80.1±21.0
Urea nitrogen (mg/100ml)				
Drug Week 5	16.4±2.9	16.6±1.4	16.8±2.4	14.8±2.5
Creatinine (mg/100ml)				
Drug Week 5	0.60±0.03	0.62±0.02	0.59±0.03	0.54±0.05*
Bilirubin total (mg/100ml)				
Drug Week 5	0.21±0.07	0.21±0.05	0.22±0.05	0.24±0.05
Triglycerides (mg/100ml)				
Drug Week 5	47.9±31.3	40.1±23.5	37.7±13.7	37.4±11.2
ALT (U/l)				
Drug Week 5	16±4	19±2	18±5	20±5
ALP (U/l)				
Drug Week 5	76±24	78±16	71±20	68±22
Sodium (mEq/l)				
Drug Week 5	139±2	140±2	140±3	140±3
Potassium (mEq/l)				
Drug Week 5	3.8±0.2	3.8±0.1	3.9±0.2	3.7±0.3
Chloride (mEq/l)				
Drug Week 5	103.4±1.0	102.8±1.3	103.1±1.6	102.2±2.8

* : Significantly different from the controls ($p \leq 0.05$)

Table 19 MK-0787/MK-0791 : 6-week intravenous toxicity study in rats
Average serum biochemical values for male rats in Drug Week 5

Treatment group	Control	60/60 mg/kg/day	180/180 mg/kg/day	600/600 mg/kg/day
Protein total (g/100ml) Drug Week 5	5.6±0.2	5.7±0.2	5.6±0.2	5.7±0.3
Albumin (g/100ml) Drug Week 5	3.7±0.1	3.8±0.2	3.7±0.1	3.9±0.2
Albumin/globulin ratio Drug Week 5	2.00±0.12	1.97±0.12	2.08±0.18	2.17±0.43
Glucose (mg/100ml) Drug Week 5	106.9±19.9	110.6±17.7	103.5±18.7	100.8±13.7
Cholesterol total (mg/100ml) Drug Week 5	47.8±11.3	60.1±9.0	56.1±11.0	65.8±12.5
Urea nitrogen (mg/100ml) Drug Week 5	16.0±1.2	15.0±1.5	15.6±1.9	14.2±1.5
Creatinine (mg/100ml) Drug Week 5	0.61±0.06	0.62±0.04	0.58±0.03	0.56±0.04*
Bilirubin total (mg/100ml) Drug Week 5	0.23±0.06	0.22±0.05	0.24±0.09	0.22±0.11
Triglycerides (mg/100ml) Drug Week 5	64.9±24.5	51.0±17.6	53.4±18.8	56.2±27.4
ALT (U/l) Drug Week 5	19±3	24±2*	21±3	23±3*
ALP (U/l) Drug Week	115±21	124±18	120±20	112±31
Sodium (mEq/l) Drug Week 5	142±3	142±2	143±2	141±3
Potassium (mEq/l) Drug Week 5	4.3±0.3	4.1±0.3	4.0±0.2	4.1±0.2
Chloride (mEq/l) Drug Week 5	102.7±1.8	102.0±0.8	102.7±1.4	101.4±1.7

* : Significantly different from the controls ($p \leq 0.05$)

Table 20 MK-0787/MK-0791 : 14-week intravenous/subcutaneous toxicity study in rats
Average serum biochemical values for female rats

Treatment group	Control	20/20 mg/kg/day	80/80 mg/kg/day	320/320 mg/kg/day
Glucose (mg/100ml)				
Drug Week 4	104	112	111	109
Drug Week 8	109	131	123	134
Drug Week 12	145	152	136	146
Urea nitrogen (mg/100ml)				
Drug Week 4	14.8	14.9	13.3	12.5
Drug Week 8	17.6	16.7	15.7	14.4
Drug Week 12	16.5	15.5	16.0	15.0
Protein total (g/100ml)				
Drug Week 4	6.38	6.54	6.44	6.44
Drug Week 8	6.64	6.75	6.56	6.51
Drug Week 12	6.85	6.85	6.81	6.76
Albumin (g/100ml)				
Drug Week 4	4.44	4.52	4.41	4.45
Drug Week 8	4.53	4.52	4.38	4.36
Drug Week 12	4.63	4.55	4.51	4.39
ALT (U/l)				
Drug Week 4	8	9	8	7
Drug Week 8	11	12	9	9
Drug Week 12	10	10	10	8
ALP (U/l)				
Drug Week 4	99	103	97	98
Drug Week 8	58	60	60	56
Drug Week 12	48	50	48	45
Sodium (mEq/l)				
Drug Week 4	141	141	140	141
Drug Week 8	144	144	144	144
Drug Week 12	143	143	143	144
Potassium (mEq/l)				
Drug Week 4	4.0	4.0	4.1	4.0
Drug Week 8	4.1	4.3	4.2	4.2
Drug Week 12	3.8	3.9	4.1	4.0
Chloride (mEq/l)				
Drug Week 4	106	106	105	106
Drug Week 8	107	105	106	106
Drug Week 12	106	105	107	105

Table 21 MK-0787/MK-0791 : 14-week intravenous/subcutaneous toxicity study in rats
Average serum biochemical values for male rats

Treatment group	Control	20/20 mg/kg/day	80/80 mg/kg/day	320/320 mg/kg/day
Glucose (mg/100ml)				
Drug Week 4	122	125	129	127
Drug Week 8	150	158	155	165
Drug Week 12	164	163	162	155
Urea nitrogen (mg/100ml)				
Drug Week 4	13.2	13.5	13.3	12.9
Drug Week 8	14.2	14.1	14.2	14.6
Drug Week 12	13.8	13.8	14.7	13.7
Protein total (g/100ml)				
Drug Week 4	6.34	6.29	6.23	6.29
Drug Week 8	6.66	6.64	6.50	6.55
Drug Week 12	6.56	6.61	6.54	6.37
Albumin (g/100ml)				
Drug Week 4	4.35	4.22	4.29	4.15
Drug Week 8	4.47	4.36	4.29	4.08
Drug Week 12	4.36	4.32	4.35	3.95
ALT (U/l)				
Drug Week 4	10	10	10	8
Drug Week 8	11	11	10	8
Drug Week 12	10	10	9	8
ALP (U/l)				
Drug Week 4	136	141	140	136
Drug Week 8	93	92	96	93
Drug Week 12	75	73	83	71
Sodium (mEq/l)				
Drug Week 4	142	142	142	142
Drug Week 8	145	144	145	145
Drug Week 12	145	144	145	145
Potassium (mEq/l)				
Drug Week 4	4.5	4.5	4.4	4.5
Drug Week 8	4.7	4.5	4.5	4.6
Drug Week 12	4.6	4.5	4.4	4.5
Chloride (mEq/l)				
Drug Week 4	105	105	104	105
Drug Week 8	104	103	106	105
Drug Week 12	104	103	104	104

Table 22-1 MK-0787/MK-0791 : 27-week intravenous/subcutaneous toxicity study in rats
Average serum biochemical values for female rats

Treatment group	Control	20/20 mg/kg/day	80/80 mg/kg/day	320/320 mg/kg/day
Glucose (mg/100ml)				
Drug Week 4	95	106	104	106
Drug Week 8	120	129	129	124
Drug Week 12	136	141	147	134
Drug Week 18	134	138	138	136
Drug Week 25	160	177	178	161/162 ^{a)}
Drug Week 27				136 ^{b)}
Urea nitrogen (mg/100ml)				
Drug Week 4	14.4	13.4	13.5	13.1
Drug Week 8	15.0	13.9	13.6	13.6
Drug Week 12	14.5	13.0	12.8	13.1
Drug Week 18	15.1	14.3	13.5	12.6
Drug Week 25	14.8	14.8	12.8	14.4/14.4 ^{a)}
Drug Week 27				14.8 ^{b)}
Creatinine (mg/100ml)				
Drug Week 4	0.6	0.6	0.6	0.6
Drug Week 8	0.8	0.7	0.7	0.7
Drug Week 12	0.7	0.6	0.6	0.6
Drug Week 18	0.7	0.6	0.7	0.6
Drug Week 25	0.7	0.7	0.7	0.7/0.7 ^{a)}
Drug Week 27				0.8 ^{b)}
Protein total (g/100ml)				
Drug Week 4	6.30	6.16	6.33	6.22
Drug Week 8	6.75	6.54	6.66	6.62
Drug Week 12	6.80	6.48	6.68	6.61
Drug Week 18	7.17	6.89	6.96	6.89
Drug Week 25	7.41	7.11	7.35	7.12/7.13 ^{a)}
Drug Week 27				8.27 ^{b)}
Albumin (g/100ml)				
Drug Week 4	4.47	4.42	4.40	4.26
Drug Week 8	4.62	4.54	4.53	4.45
Drug Week 12	4.67	4.53	4.60	4.44
Drug Week 18	4.73	4.62	4.58	4.40
Drug Week 25	5.35	5.21	5.38	5.01/5.03 ^{a)}
Drug Week 27				5.96 ^{b)}
ALT (U/l)				
Drug Week 4	21	18	18	17
Drug Week 8	23	26	22	20
Drug Week 12	25	27	23	20
Drug Week 18	29	32	26	27
Drug Week 25	29	37	29	52/42 ^{a)}
Drug Week 27				89 ^{b)}

^{a)} : Test repeated within seven days.

^{b)} : This figure represents the value of animal 82-6897 only.

Table 22-2 MK-0787/MK-0791 : 27-week intravenous/subcutaneous toxicity study in rats
Average serum biochemical values for female rats

Treatment group	Control	20/20 mg/kg/day	80/80 mg/kg/day	320/320 mg/kg/day
ALP (U/l)				
Drug Week 4	84	84	85	89
Drug Week 8	57	58	56	62
Drug Week 12	40	39	40	40
Drug Week 18	30	30	33	33
Drug Week 25	25	24	28	29/29 ^{a)}
Drug Week 27				20 ^{b)}
Sodium (mEq/l)				
Drug Week 4	144	142	142	144
Drug Week 8	146	145	145	146
Drug Week 12	145	145	144	144
Drug Week 18	144	145	144	144
Drug Week 25	144	144	143	145/145 ^{a)}
Drug Week 27				152 ^{b)}
Potassium (mEq/l)				
Drug Week 4	4.3	4.4	4.2	4.4
Drug Week 8	4.2	4.4	4.3	4.4
Drug Week 12	4.3	4.6	4.4	4.4
Drug Week 18	4.7	4.6	4.7	4.8
Drug Week 25	4.2	4.1	4.0	4.3/4.3 ^{a)}
Drug Week 27				4.4 ^{b)}
Chloride (mEq/l)				
Drug Week 4	105	105	105	104
Drug Week 8	106	105	105	105
Drug Week 12	104	104	104	104
Drug Week 18	105	105	104	104
Drug Week 25	107	105	104	106/105 ^{a)}
Drug Week 27				102 ^{b)}
Cholesterol total (mg/100ml)				
Drug Week 4	51	51	57	55
Drug Week 8	49	54	58	57
Drug Week 12	49	53	56	57
Drug Week 18	64	70	74	74
Drug Week 25	52	58	66	61/61 ^{a)}
Drug Week 27				91 ^{b)}
Triglycerides (mg/100ml)				
Drug Week 4	16	16	16	20
Drug Week 8	23	21	20	27
Drug Week 12	20	21	19	23
Drug Week 18	25	24	22	31
Drug Week 25	33	28	30	34/41 ^{a)}
Drug Week 27				139 ^{b)}

^{a)} : Test repeated within seven days.

^{b)} : This figure represents the value of animal 82-6897 only.

Table 23-1 MK-0787/MK-0791 : 27-week intravenous/subcutaneous toxicity study in rats
Average serum biochemical values for male rats

Treatment group	Control	20/20 mg/kg/day	80/80 mg/kg day	320/320 mg/kg/day
Glucose (mg/100ml)				
Drug Week 4	132	113	114	121
Drug Week 8	138	141	144	127
Drug Week 12	149	153	158	160
Drug Week 18	139	144	162	141
Drug Week 25	167	173	178	167
Urea nitrogen (mg/100ml)				
Drug Week 4	12.4	12.2	11.9	11.4
Drug Week 8	13.4	11.5	12.4	12.1
Drug Week 12	12.0	11.9	11.3	11.7
Drug Week 18	12.2	12.4	13.1	13.0
Drug Week 25	13.1	12.4	12.4	13.0
Creatinine (mg/100ml)				
Drug Week 4	0.6	0.6	0.6	0.6
Drug Week 8	0.6	0.6	0.6	0.6
Drug Week 12	0.6	0.6	0.6	0.6
Drug Week 18	0.5	0.5	0.6	0.5
Drug Week 25	0.5	0.5	0.6	0.5
Protein total (g/100ml)				
Drug Week 4	5.84	5.77	5.90	5.82
Drug Week 8	6.43	6.38	6.42	6.46
Drug Week 12	6.52	6.43	6.53	6.30
Drug Week 18	6.62	6.60	6.70	6.50
Drug Week 25	6.70	6.69	6.64	6.45
Albumin (g/100ml)				
Drug Week 4	4.00	4.05	4.07	3.91
Drug Week 8	4.14	4.25	4.20	4.08
Drug Week 12	4.04	4.29	4.28	4.01
Drug Week 18	4.16	4.27	4.28	3.94
Drug Week 25	4.16	4.40	4.32	4.03
ALT (U/l)				
Drug Week 4	24	21	21	19
Drug Week 8	27	24	25	20
Drug Week 12	24	23	26	19
Drug Week 18	26	27	34	28
Drug Week 25	27	30	33	27
ALP (U/l)				
Drug Week 4	137	144	138	133
Drug Week 8	97	95	92	86
Drug Week 12	73	66	64	55
Drug Week 18	65	56	54	48
Drug Week 25	64	53	49	41

Table 23-2 MK-0787/MK-0791 : 27-week intravenous/subcutaneous toxicity study in rats
Average serum biochemical values for male rats

Treatment group	Control	20/20 mg/kg/day	80/80 mg/kg/day	320/320 mg/kg/day
Sodium (mEq/l)				
Drug Week 4	143	145	143	143
Drug Week 8	147	146	146	147
Drug Week 12	144	145	146	145
Drug Week 18	145	146	145	146
Drug Week 25	146	147	146	147
Potassium (mEq/l)				
Drug Week 4	4.8	4.7	4.7	4.8
Drug Week 8	4.8	5.0	4.7	5.1
Drug Week 12	4.8	4.9	4.6	4.9
Drug Week 18	5.0	5.1	5.1	5.1
Drug Week 25	4.9	5.1	5.0	5.3
Chloride (mEq/l)				
Drug Week 4	104	104	103	103
Drug Week 8	104	104	104	104
Drug Week 12	106	106	105	105
Drug Week 18	106	106	105	106
Drug Week 25	108	107	107	107
Cholesterol total (mg/100ml)				
Drug Week 4	51	39	44	48
Drug Week 8	51	40	46	48
Drug Week 12	48	40	45	49
Drug Week 18	53	44	51	52
Drug Week 25	43	40	42	44
Triglycerides (mg/100ml)				
Drug Week 4	42	36	34	43
Drug Week 8	51	51	49	54
Drug Week 12	36	40	38	52
Drug Week 18	42	41	44	46
Drug Week 25	57	49	60	54

Table 24 MK-0787/MK-0791 : 6-week intravenous toxicity study in rats
Summary table for urinalysis from female and male rats in Drug Week 5

Treatment group	Control		60/60mg/kg/day		180/180mg/kg/day		600/600mg/kg/day		
	Female	Male	Female	Male	Female	Male	Female	Male	
No. of animals	10	10	10	10	10	10	10	10	
Protein	-	2 ^{a)}	0	4	0	6	0	2	0
	±	7	6	6	3	4	4	5	4
	+	1	4	0	7	0	6	3	6
Bilirubin	-	10	10	10	10	10	10	10	10
Glucose	-	10	10	10	10	10	10	10	10
Leukocytes	0-5	9	10	9	10	10	10	9	10
	6-10	1	0	0	0	0	0	0	0
	11-30	0	0	1	0	0	0	1	0
Erythrocytes	0-5	10	10	10	10	10	10	10	10
Epithelial cells	NOCC	10	10	10	8	10	10	9	10
	+1	0	0	0	2	0	0	1	0
Amorphous matter	NOCC	10	10	10	10	10	10	10	10
Calcium oxalate crystals	NOCC	10	10	10	10	10	10	10	10
Triple phosphate crystals	NOCC	8	4	8	5	5	6	9	6
	+1	1	5	0	1	2	0	0	3
	+2	1	1	1	0	0	2	0	1
	+3	0	0	1	4	3	2	1	0
Occult blood	-	9	10	10	10	10	10	10	9
	±	0	0	0	0	0	0	0	0
	+1	1	0	0	0	0	0	0	1
Fine granular casts	None	10	10	10	9	10	10	10	10
	+1	0	0	0	1	0	0	0	0

^{a)} : Number of animals

Table 25-1 MK-0787/MK-0791 : 14-week intravenous/subcutaneous toxicity study in rats
 Summary table for urinalysis from female and male rats in Drug Week 4

Treatment group	Control		20/20 mg/kg/day		80/80 mg/kg/day		320/320 mg/kg/day		
	Female	Male	Female	Male	Female	Male	Female	Male	
No. of animals	10	10	10	10	10	10	10	10	
Protein	—	5 ^{a)}	2	1	0	1	0	2	8
	+ 1	5	4	5	8	7	8	8	2
	+ 2	0	4	2	2	1	2	0	0
	QNS	0	0	2	0	1	0	0	0
Bilirubin	—	10	10	8	10	9	10	10	10
	QNS	0	0	2	0	1	0	0	0
Glucose	—	10	10	8	10	9	10	10	10
	QNS	0	0	2	0	1	0	0	0
Leukocytes	0	10	10	8	10	8	10	10	10
	5-10	0	0	0	0	1	0	0	0
	QNS	0	0	2	0	1	0	0	0
Erythrocytes	0	10	10	8	9	5	10	8	8
	0-2	0	0	0	1	3	0	2	2
	2-5	0	0	0	0	1	0	0	0
	QNS	0	0	2	0	1	0	0	0
Epithelial cells	0	9	10	8	10	8	8	8	8
	OCC	1	0	0	0	1	2	2	2
	QNS	0	0	2	0	1	0	0	0
Amorphous matter	0	6	7	4	4	3	7	6	4
	OCC	3	2	2	3	3	2	1	3
	+ 1	1	1	2	3	3	1	0	3
	+ 2	0	0	0	0	0	0	3	0
	QNS	0	0	2	0	1	0	0	0
Calcium oxalate crystals	0	10	10	8	10	9	10	10	10
	QNS	0	0	2	0	1	0	0	0
Triple phosphate crystals	0	3	0	0	0	0	0	1	3
	OCC	5	3	2	2	4	4	4	1
	+ 1	2	7	5	8	4	4	5	5
	+ 2	0	0	1	0	1	2	0	1
	QNS	0	0	2	0	1	0	0	0
Occult blood	—	10	9	8	10	9	10	10	10
	+ 1	0	1	0	0	0	0	0	0
	QNS	0	0	2	0	1	0	0	0

^{a)} : Number of animals

Table 25-2 MK-0787/MK-0791 : 14-week intravenous/subcutaneous toxicity study in rats
Summary table for urinalysis from female and male rats in Drug Week 8

Treatment group	Control		20/20 mg/kg/day		80/80 mg/kg/day		320/320 mg/kg/day	
	Female	Male	Female	Male	Female	Male	Female	Male
No. of animals	10	10	10	10	10	10	10	10
Protein	—	3 ^{a)}	2	4	0	2	1	1
+ 1	6	8	5	9	7	8	7	7
+ 2	1	0	1	1	0	1	2	2
+ 3	0	0	0	0	1	0	0	0
Bilirubin	—	10	10	10	10	10	10	10
Glucose	—	10	10	10	10	10	10	10
Leukocytes	0	10	10	10	10	10	10	10
Erythrocytes	0	10	10	9	8	8	10	9
0-2	0	0	1	1	1	0	1	0
2-5	0	0	0	0	1	0	0	0
5-10	0	0	0	1	0	0	0	0
Epithelial cells	0	8	10	9	8	10	5	7
OCC	2	0	1	2	0	5	3	6
Amorphous mater	0	3	5	5	4	5	3	2
OCC	3	3	5	1	6	1	5	5
+ 1	3	0	3	0	3	2	1	1
+ 2	0	0	0	0	1	0	2	0
+ 3	1	0	1	0	0	0	0	1
Calcium oxalate crystals	0	10	10	10	10	10	10	10
Triple phosphate crystals	0	2	0	2	1	2	0	4
OCC	2	2	0	5	2	4	2	1
+ 1	4	4	4	2	4	3	2	3
+ 2	2	5	1	3	1	6	2	6
+ 3	0	1	0	0	0	0	0	0
Occult blood	—	10	10	10	9	8	10	10
+ 1	0	0	0	0	1	1	0	0
+ 2	0	0	0	0	0	1	0	0

^{a)} : Number of animals

Table 25-3 MK-0787/MK-0791 : 14-week intravenous/subcutaneous toxicity study in rats
Summary table for urinalysis from female and male rats in Drug Week 12 or 13

Treatment group	Control		20/20 mg/kg/day		80/80 mg/kg/day		320/320 mg/kg/day		
	Female	Male	Female	Male	Female	Male	Female	Male	
No. of animals	10	10	10	10	10	10	10	10	
Protein	—	8 ^{a)}	0	5	0	6	1	5	1
	+ 1	2	8	5	6	4	8	5	6
	+ 2	0	2	0	4	0	1	0	3
Bilirubin	—	10	10	10	10	10	10	10	10
Glucose	—	10	10	10	10	10	10	10	10
Leukocytes	0	10	10	10	10	9	10	10	9
	0—2	0	0	0	0	0	0	0	1
	2—5	0	0	0	0	1	0	0	0
Erythrocytes	0	10	10	10	10	10	10	8	10
	0—2	0	0	0	0	0	0	2	0
Epithelial cells	0	10	9	10	8	8	8	10	7
	OCC	0	1	0	2	2	2	0	3
Amorphous matter	0	6	10	3	10	8	10	5	10
	OCC	4	0	6	0	2	0	4	0
	+ 1	0	0	1	0	0	0	1	0
Calcium oxalate crystals	0	10	10	10	10	10	10	10	10
Triple phosphate crystals	0	5	4	8	2	6	4	7	1
	OCC	5	4	2	6	4	5	3	5
	+ 1	0	2	0	2	0	1	0	3
	+ 2	0	0	0	0	0	0	0	1
Occult blood	—	9	9	10	6	8	7	9	10
	±	1	1	0	3	0	3	0	0
	+ 1	0	0	0	1	2	0	0	0
	+ 2	0	0	0	0	0	0	1	0

^{a)} : Number of animals.

Table 26-1 MK-0787/MK-0791 : 27-week intravenous/subcutaneous toxicity study in rats
Summary table for urinalysis from female and male rats in Drug Week 4

Treatment group	Control		20/20 mg/kg/day		80/80 mg/kg/day		320/320 mg/kg/day	
	Female	Male	Female	Male	Female	Male	Female	Male
No. of animals	10	10	10	10	10	10	10	10
Protein	—	5 ^a	1	7	2	6	1	9
	±	3	6	3	5	4	4	1
	+ 1	2	3	0	3	0	5	0
Bilirubin	—	10	10	10	10	10	10	10
Glucose	—	10	10	10	10	10	10	10
Leukocytes	0-5	10	10	10	10	10	10	10
Erythrocytes	0-5	10	10	9	10	10	10	10
	6-10	0	0	1	0	0	0	0
Epithelial cells	NOCC	9	10	9	10	8	10	8
	+ 1	1	0	1	0	2	0	2
Amorphous matter	NOCC	10	10	10	10	10	9	9
	+ 1	0	0	0	0	0	1	1
Calcium oxalate crystals	NOCC	10	10	10	10	10	10	10
Triple phosphate Crystals	NOCC	2	0	2	2	2	0	5
	+ 1	6	3	2	3	3	1	3
	+ 2	2	3	2	2	2	6	1
	+ 3	0	4	4	3	3	3	1
Occult blood	—	10	10	9	10	10	10	10
	+ 1	0	0	1	0	0	0	0

^a): Number of animals

成異常，視神経乳頭および脈絡膜欠損症，虹彩前癒着，白内障などは本系統ラットに時折見られる自然発生病変であり，それらの発生頻度に対照群と投与群間に差はなかった。

5. 血液検査 (Table 12~17)

試験 I で 600/600 mg/kg/日群雌雄各 1 例の赤血球数，ヘマトクリット値およびヘモグロビン濃度が対照群に比較し高度に減少した。この雄ラットの血液塗抹には網状赤血球の増加を伴う赤血球大小不同症および多染性赤血球が観察され，雌にも多染性赤血球が認められた。しかし，2 例ともに MCV，MCH および MCHC は正常範囲内であった。また，同群雌雄の平均総白血球数および平均リンパ球実数値が軽度増加した。

試験 III では 320/320 mg/kg/日群の雄 1 例が一過性の好中球減少を示したが以後の検査では特に異常を認めなかった。

試験 II では特記すべき変動はみられなかった。

6) 血清生化学検査 (Table 18~23)

試験 I で統計学的に有意な増加が 600/600 mg/kg/日および 60/60 mg/kg/日群の雄の ALT に，また有意な減少が 600/600 mg/kg/日群の雌雄のクレアチニンおよび 180/180 mg/kg/日群の雌のアルブミンに認められた。

試験 III において ALT 値の高度な上昇が投与 25 週目に 320/320 mg/kg/日群の雌 1 例 (動物番号 82-6897) にみられた。試験終了時まで 2 度再検査したところこの動物の ALT 値はやや減少したがコレステロールおよびトリグリセライド値の軽度な上昇が付随して観察された。

試験 II では特記すべき変動はみられなかった。

7. 尿検査 (Table 24~26)

試験 II で投与群全例の尿がかっ色を呈した。また試験 III でも 320/320 mg/kg/日群よりかっ色に着色した尿が採取され，特に雌の投与 18 週目，雄の 25 週目に最も明らかに観察された。さらにこの時期に一致してビリル

Table 26-2 MK-0787/MK-0791 : 27-week intravenous/subcutaneous toxicity study in rats
 Summary table for urinalysis from female and male rats in Drug Week 8

Treatment group	Control		20/20 mg/kg/day		80/80 mg/kg/day		320/320 mg/kg/day	
	Female	Male	Female	Male	Female	Male	Female	Male
No. of animals	10	10	10	10	10	10	10	10
Protein	7 ^{a)}	2	6	0	4	0	8	0
±	3	6	3	7	6	5	2	8
+ 1	0	2	1	3	0	5	0	2
Bilirubin	10	10	10	10	10	10	10	10
Glucose	10	10	10	10	10	10	10	10
Leukocytes	10	10	10	10	10	10	10	10
Erythrocytes	10	10	8	9	10	10	9	8
6-10	0	0	2	1	0	0	1	1
11-30	0	0	0	0	0	0	0	1
Epithelial cells	10	10	10	10	10	10	10	10
Amorphous matter	8	10	10	10	10	9	7	10
+ 1	1	0	0	0	0	1	2	0
+ 2	1	0	0	0	0	0	1	0
Calcium oxalate crystals	10	10	10	10	10	10	9	10
+ 1	0	0	0	0	0	0	1	0
Triple phosphate crystals	3	0	2	1	1	0	4	1
+ 1	2	3	5	2	3	2	4	1
+ 2	4	1	2	1	5	1	1	1
+ 3	1	6	1	6	1	7	1	7
Occult blood	10	10	9	10	10	10	10	9
+ 1	0	0	0	0	0	0	0	1
+ 2	0	0	1	0	0	0	0	0

^{a)} : Number of animals

Table 26-3 MK-0787/MK-0791 : 27-week intravenous/subcutaneous toxicity study in rats
 Summary table for urinalysis from female and male rats in Drug Week 12

Treatment group	Control		20/20 mg/kg/day		80/80 mg/kg/day		320/320 mg/kg/day	
	Female	Male	Female	Male	Female	Male	Female	Male
No. of animals	10	10	10	10	10	10	10	10
Protein	4 ^{a)}	1	5	0	4	0	8	0
±	5	7	4	3	6	7	2	6
+1	1	2	1	7	0	3	0	3
+2	0	0	0	0	0	0	0	1
Bilirubin	—	10	10	10	10	10	10	10
Glucose	—	10	10	10	10	10	10	10
Leukocytes	0—5	9	10	9	10	10	10	10
	6—10	1	0	1	0	0	0	0
Erythrocytes	0—5	10	10	10	9	9	10	9
	6—10	0	0	0	1	1	0	10
Epithelial cells	NOCC	9	10	10	8	9	9	9
	+1	1	0	0	2	1	1	1
Amorphous matter	NOCC	10	10	10	10	10	10	10
Calcium oxalate crystals	NOCC	10	10	10	10	10	10	10
Triple phosphate crystals	NOCC	1	1	3	1	2	1	2
	+1	5	2	5	1	6	3	7
	+2	4	4	2	3	1	2	1
	+3	0	3	0	5	1	4	2
Occult blood	—	10	10	8	10	10	10	9
	+1	0	0	0	0	0	0	1
	+2	0	0	2	0	0	0	0

^{a)} : Number of animals

Table 26-4 MK-0787/MK-0791 : 27-week intravenous/subcutaneous toxicity study in rats
Summary table for urinalysis from female and male rats in Drug Week 18

	Control		20/20 mg/kg/day		80/80 mg/kg/day		320/320 mg/kg/day		
	Female	Male	Female	Male	Female	Male	Female	Male	
No. of animals	10	10	10	10	10	10	10	10	
Protein	—	1	0	2	0	2	0	2	1
	±	8	2	4	2	4	1	6	1
	+1	1	7	4	8	4	6	2	5
	+2	0	1	0	0	3	0	3	
Bilirubin	—	10	10	10	10	10	10	3	10
	+1	0	0	0	0	0	7	0	
Glucose	—	10	10	10	10	10	10	10	
Leukocytes	0—5	10	10	9	10	10	10	9	10
	6—10	0	0	1	0	0	0	1	0
Erythrocytes	0—5	10	10	8	10	10	10	10	10
	6—10	0	0	2	0	0	0	0	0
Epithelial cells	NOCC	9	10	8	9	9	9	9	10
	+1	1	0	2	1	1	1	1	0
Amorphous matter	NOCC	9	10	8	9	10	10	9	8
	+1	0	0	2	1	0	0	1	1
	+2	1	0	0	0	0	0	0	1
Calcium oxalate crystals	NOCC	10	10	10	10	10	10	10	10
Triple phosphate crystals	NOCC	3	2	1	3	5	1	8	5
	+1	2	3	6	2	2	6	2	1
	+2	3	3	3	3	2	0	0	3
	+3	2	2	0	2	1	3	0	1
Occult blood	—	10	9	10	9	10	8	9	9
	±	0	0	0	1	0	1	0	1
	+1	0	1	0	0	0	0	1	0
	+3	0	0	0	0	0	1	0	0

*) : Number of animals

Table 26-5 MK-0787/MK-0791 : 27-week intravenous/subcutaneous toxicity study in rats
 Summary table for urinalysis from female and male rats in Drug Week 25

Treatment group	Control		20/20 mg/kg/day		80/80 mg/kg/day		320/320 mg/kg/day		
	Female	Male	Female	Male	Female	Male	Female	Male	
No. of animals	10	10	10	10	10	10	10	10	
Protein	—	3 ^{a)}	0	6	0	3	0	2	0
	±	4	5	2	2	3	0	5	0
	+1	2	4	1	7	3	9	3	5
	+2	1	1	1	0	1	1	0	4
	+3	0	0	0	1	0	0	0	1
Bilirubin	—	10	10	10	9	10	10	10	2
	+1	0	0	0	1	0	0	0	4
	+2	0	0	0	0	0	0	0	4
Glucose	—	10	10	10	10	10	10	10	10
Leukocytes	0—5	10	10	10	10	10	10	10	10
Erythrocytes	0—5	10	10	10	9	10	10	10	10
	6—10	0	0	0	1	0	0	0	0
Epithelial cells	NOCC	10	10	9	10	10	10	8	9
	+1	0	0	1	0	0	0	2	1
Amorphous matter	NOCC	10	10	10	10	10	10	10	10
Calcium oxalate crystals	NOCC	10	10	10	10	10	10	10	10
Triple phosphate crystals	NOCC	3	0	4	0	4	1	3	4
	+1	3	1	5	1	3	0	3	2
	+2	1	4	0	2	1	1	3	3
	+3	3	5	1	7	2	8	1	1
Occult blood	—	10	9	10	9	10	10	10	5
	±	0	0	0	0	0	0	0	1
	+1	0	1	0	0	0	0	0	4
	+2	0	0	0	1	0	0	0	0

^{a)} : Number of animals.

Table 27 MK-0787/MK-0791 : 6-week intravenous toxicity study in rats
Average organ weights (mean±S.D.) for female rats

Treatment group Number of animals	Control 15	60/60 mg/kg/day 15	180/180 mg/kg/day 15	600/600 mg/kg/day 14
Body weight (g)	189±15	187±11	198±18	180±13
Brain (g)	1.771± 0.078	1.758± 0.058	1.770± 0.066	1.758± 0.058
% B.W.	0.940± 0.071	0.943± 0.064	0.899± 0.078	0.983± 0.068
Heart (g)	0.794± 0.073	0.771± 0.054	0.818± 0.081	0.750± 0.098
% B.W.	0.420± 0.024	0.412± 0.027	0.413± 0.031	0.418± 0.054
% BR.W.	44.845± 3.618	43.815± 2.505	46.213± 4.372	42.726± 5.551
Liver (g)	5.681± 0.590	5.678± 0.451	5.789± 0.633	5.626± 0.477
% B.W.	2.999± 0.153	3.036± 0.180*	2.920± 0.163	3.138± 0.236*
% BR.W.	321.005±32.596	323.003±25.316	327.109±33.631	320.348±28.544
Kidneys (g)	1.617± 0.120	1.692± 0.195	1.717± 0.161	1.749± 0.179*
% B.W.	0.857± 0.064	0.904± 0.080*	0.867± 0.046	0.973± 0.041*
% BR.W.	91.499± 8.008	96.210±10.738	97.092± 9.070	99.529± 9.448*
Adrenals (g)	0.066± 0.009	0.065± 0.007	0.067± 0.009	0.067± 0.005
% B.W.	0.035± 0.004	0.035± 0.003	0.034± 0.005	0.037± 0.003
% BR.W.	3.725± 0.516	3.683± 0.380	3.770± 0.458	3.805± 0.342
Spleen (g)	0.384± 0.071	0.458± 0.053*	0.541± 0.082*	0.729± 0.297*
% B.W.	0.203± 0.034	0.245± 0.025*	0.273± 0.032*	0.410± 0.184*
% BR.W.	21.720± 4.196	26.061± 2.856*	30.574± 4.482*	41.568±17.001*
Cecum (g)	3.425± 0.680	4.580± 1.663*	5.372± 0.964*	6.106± 1.342*
% B.W.	1.802± 0.269	2.444± 0.839*	2.717± 0.465*	3.384± 0.603*
% BR.W.	193.289±36.330	260.559±94.036*	304.417±57.940*	347.783±78.407*

B.W. : Body Weight

BR.W. : Brain Weight

* : Significantly different from the controls (p ≤ 0.05)

ビン陽性尿が投与 18 週目に雌の 7 例, 25 週目に雄の 8 例にみられた。

試験 I では特記すべき異常はみられなかった。

8. 臓器重量 (Table 27~32)

実重量, 体重比重量および脳比重量が一致して統計学的に有意かつ用量に依存して増加した臓器を以下に示す。

試験 I 一脾 : 600/600 mg/kg/日, 180/180 mg/kg/日 および 60/60 mg/kg/日群の雌雄, 盲腸 (含内容物湿重量) : 600/600 mg/kg/日および 180/180 mg/kg/日群の雌雄および 60/60 mg/kg/日群の雌, 腎 : 600/600 mg/kg/日群の雌。

試験 II 一脾 : 320/320 mg/kg/日, 80/80 mg/kg/日 および 20/20 mg/kg/日群の雌, 腎 : 320/320 mg/kg/日群の雌雄。

試験 III 一脾 : 320/320 mg/kg/日, 80/80 mg/kg/日 および 20/20 mg/kg/日群の雌, 腎 : 320/320 mg/kg/日群の雌, 肝 : 320/320 mg/kg/日群の雄。

9. 肉眼および組織病理学検査 (Table 33~35)

試験 I の最終解剖時に盲腸の軽度な拡張が 600/600 mg/kg/日群の雄に観察された。しかし組織学的にはどの投与群においても盲腸の器質的な変化は認められなかった。脾の組織学的検査では脾リンパ濾胞の胚中心の増大として表現される反応性大型リンパ球密度の増加ならびに濾胞周辺帯の細網細胞密度の増加が臓器重量増加の主な要因として取り上げられた。

試験 III の組織学的検査では 320/320 mg/kg/日群の雌 7 例で腎尿細管上皮のこっ色色素沈着の軽度な増加が認められた。

試験 II では特記すべき肉眼的あるいは組織学的異常は観察されなかった。

III. 考 察

試験 I の 600/600 mg/kg/日群に観察された流涎, チアノーゼ, 痙攣ならびに振戦は本剤の急性毒性試験²⁾でも同様の症状が認められており, むしろ本剤の大量投与による急性中毒の表現と解される。外尿道口付近の着色については後述のごとく MK-0787 あるいはその代謝物が

Table 28 MK-0787/MK-0791 : 6-week intravenous toxicity study in rats
Average organ weights (mean±S.D.) for male rats

Treatment group	Control	60/60 mg/kg/day	180/180 mg/kg/day	600/600 mg/kg/day
No. of animals	15	15	15	12
Body weight (g)	306±34	302±22	292±17	268±13*
Brain (g)	1.901± 0.071	1.924± 0.082	1.904± 0.062	1.830± 0.058*
% B.W.	0.627± 0.066	0.639± 0.042	0.654± 0.040	0.684± 0.040*
Heart (g)	1.148± 0.143	1.202± 0.120	1.116± 0.064	1.062± 0.061*
% B.W.	0.376± 0.035	0.398± 0.035*	0.383± 0.021	0.396± 0.020
% BR.W.	60.386± 7.243	62.489± 6.038	58.655± 3.359	58.101± 4.133
Liver(g)	9.316± 1.117	9.166± 0.889	9.043± 0.857	8.312± 0.650*
% B.W.	3.044± 0.179	3.031± 0.130	3.096± 0.166	3.099± 0.138
% BR.W.	489.866±54.504	476.905±46.861	475.386±45.321	454.867±40.496
Kidneys (g)	2.542± 0.307	2.507± 0.184	2.488± 0.172	2.522± 0.181
% B.W.	0.830± 0.042	0.832± 0.053	0.854± 0.056	0.941± 0.058*
% BR.W.	133.600±14.540	130.387± 8.434	130.863±10.492	138.004±11.299
Adrenals (g)	0.050± 0.008	0.050± 0.007	0.047± 0.007	0.056± 0.007
% B.W.	0.016± 0.002	0.017± 0.003	0.016± 0.002	0.021± 0.002*
% BR.W.	2.654± 0.384	2.611± 0.400	2.490± 0.386	3.048± 0.430*
Spleen (g)	0.576± 0.082	0.635± 0.056*	0.732± 0.060*	0.880± 0.183*
% B.W.	0.188± 0.016	0.211± 0.019*	0.251± 0.019*	0.329± 0.071*
% BR.W.	30.257± 3.811	33.045± 3.068*	38.456± 2.954*	48.236±10.428*
Cecum (g)	4.936± 1.149	5.682± 1.309	6.497± 1.312*	8.687± 1.651*
% B.W.	1.618± 0.362	1.877± 0.389	2.226± 0.430*	3.241± 0.598*
% BR.W.	259.974±60.988	294.722±62.151	342.214±72.712*	474.851±90.304*
Testes (g)	3.024± 0.303	2.969± 0.242	2.932± 0.144	2.951± 0.250
% B.W.	0.992± 0.082	0.986± 0.088	1.007± 0.057	1.103± 0.103*
% BR.W.	159.054±14.844	154.584±13.873	154.205± 9.101	161.451±14.618

B.W. : Body weight

BR.W. : Brain weight

* : Significantly different from the controls ($p \leq 0.05$)

Table 29 MK-0787/MK-0791 : 14-week intravenous/subcutaneous toxicity study in rats
Average organ weights for female rats

Treatment group	Control	20/20 mg/kg/day	80/80 mg/kg/day	320/320 mg/kg/day
Number of animals	15	15	15	14
Body weight (g)	235	239	232	258*
Brain (g)	1.88	1.90	1.87	1.92
% B.W.	0.80	0.80	0.80	0.74*
Spleen (g)	0.43	0.54*	0.57*	0.58*
% B.W.	0.18	0.22*	0.24*	0.23*
% BR.W.	23	28*	30*	30*
Heart (g)	0.80	0.80	0.79	0.84
% B.W.	0.34	0.33	0.34	0.32
% BR.W.	42	42	42	44
Kidneys (g)	1.54	1.61	1.63	1.82*
% B.W.	0.66	0.67	0.70*	0.71*
% BR.W.	82	85	88*	95*
Liver (g)	6.22	6.02	6.26	6.93*
% B.W.	2.64	2.52	2.70	2.68
% BR.W.	330	316	336	361*

B.W. : Body Weight

BR.W. : Brain Weight

* : Significantly different from the controls ($p \leq 0.05$)

Table 30 MK-0787/MK-0791 : 14-week intravenous/subcutaneous toxicity study in rats
Average organ weights for male rats

Treatment group	Control	20/20 mg/kg/day	80/80 mg/kg/day	320/320 mg/kg/day
Number of animals	15	15	15	15
Body weight (g)	428	431	413	434
Brain (g)	2.03	1.99	2.03	2.02
% B.W.	0.47	0.46	0.49	0.46
Spleen (g)	0.63	0.71	0.77*	0.67
% B.W.	0.15	0.16	0.19*	0.15
% BR.W.	31	36*	38*	33
Heart (g)	1.26	1.25	1.18	1.28
% B.W.	0.29	0.29	0.28	0.29
% BR.W.	62	63	58	63
Kidneys (g)	2.70	2.67	2.71	2.95*
% B.W.	0.63	0.62	0.66	0.68*
% BR.W.	133	134	134	146*
Testes (g)	3.50	3.34	3.47	3.37
% B.W.	0.82	0.77	0.84	0.78
% BR.W.	172	168	171	167
Liver (g)	11.01	11.02	10.51	11.52
% B.W.	2.57	2.56	2.55	2.65
% BR.W.	543	553	518	571

B.W. : Body Weight

BR.W. : Brain Weight

* : Significantly different from the controls ($p \leq 0.05$)

Table 31 MK-0787/MK-0791 : 27-week intravenous/subcutaneous toxicity study in rats
Average organ weights for female rats

Treatment group Number of animals	Control 14	20/20 mg/kg/day 14	80/80 mg/kg/day 14	320/320 mg/kg/day 15
Body weight (g)	263	275	270	297*
Brain (g)	1.94	1.95	1.94	1.96
% B.W.	0.74	0.71	0.72	0.67*
Spleen (g)	0.38	0.46*	0.48*	0.55*
% B.W.	0.15	0.17*	0.18*	0.19*
% BR.W.	20	24*	25*	28*
Heart (g)	0.86	0.94	0.96*	0.96*
% B.W.	0.33	0.34	0.36	0.32
% BR.W.	44	48	49*	49
Kidneys (g)	1.68	1.84	1.82	1.94*
% B.W.	0.64	0.68	0.68	0.65
% BR.W.	87	94*	94*	99*
Liver (g)	6.70	7.32	7.33*	7.81*
% B.W.	2.55	2.68	2.71*	2.63
% BR.W.	346	375	379	399*

B.W. : Body Weight

BR.W. : Brain Weight

* : Significantly different from the controls ($p \leq 0.05$)

Table 32 MK-0787/MK-0791 : 27-week intravenous/subcutaneous toxicity study in rats
Average organ weights for male rats

Treatment group Number of animals	Control 14	20/20 mg/kg/day 15	80/80 mg/kg/day 15	320/320 mg/kg/day 14
Body weight (g)	477	470	513*	525*
Brain (g)	2.09	2.08	2.10	2.17
% B.W.	0.44	0.45	0.41*	0.41*
Spleen (g)	0.66	0.61	0.75*	0.76*
% B.W.	0.14	0.13	0.15*	0.15
% BR.W.	32	29	36*	35*
Heart (g)	1.37	1.39	1.49*	1.51*
% B.W.	0.29	0.30	0.29	0.29
% BR.W.	65	67	71*	70*
Kidneys (g)	2.86	3.09*	3.11*	3.60*
% B.W.	0.60	0.66*	0.61	0.69*
% BR.W.	137	149*	148*	166*
Testes (g)	3.56	3.49	3.48	3.59
% B.W.	0.75	0.75	0.68*	0.69*
% BR.W.	170	168	166	166
Liver (g)	11.29	11.60	12.40*	13.82*
% B.W.	2.36	2.49	2.42	2.63*
% BR.W.	540	558	592*	636*

B.W. : Body Weight

BR.W. : Brain Weight

* : Significantly different from the controls ($p \leq 0.05$)

Table 33-1 MK-0787/MK-0791 : 6-week intravenous toxicity study in rats
Summary of histomorphology

Treatment group	Control		60/60 mg/kg/day		180/180 mg/kg/day		600/600 mg/kg/day	
	Female	Male	Female	Male	Female	Male	Female	Male
Sex								
No. necropsied	15	15	15	15	15	15	15	15
Salivary gland								
No. animals examined micro.	15	15	—	—	—	—	15	15
No. not remarkable	15	15	—	—	—	—	15	15
Esophagus								
No. animals examined micro.	15	15	—	—	—	—	14	15
No. not remarkable	15	15	—	—	—	—	14	15
Stomach								
No. animals examined micro.	15	15	1	—	2	—	15	15
No. not remarkable	14	14	—	—	—	—	14	15
Mucosa, erosion	1	1	1	—	2	—	1	—
Small intestine								
No. animals examined micro.	15	15	—	—	—	—	15	15
No. not remarkable	15	15	—	—	—	—	15	15
Large intestine								
No. animals examined micro.	15	15	—	—	—	—	15	15
No. not remarkable	15	15	—	—	—	—	15	15
Cecum								
No. animals examined micro.	15	15	—	—	—	—	15	15
No. not remarkable	15	15	—	—	—	—	15	15
Liver								
No. animals examined micro.	15	15	15	15	15	15	15	15
No. not remarkable	15	14	14	14	14	13	15	14
Focal necrosis	—	—	1	1	1	2	—	1
Periportal hepatocellular vacuolation	—	1	—	—	—	—	—	—
Pancreas								
No. animals examined micro.	15	15	—	—	—	—	15	15
No. not remarkable	15	15	—	—	—	—	14	15
Focal pancreatitis	—	—	—	—	—	—	1	—
Adrenal								
No. animals examined micro.	15	15	—	—	—	—	15	15
No. not remarkable	14	15	—	—	—	—	15	15
Zona glomerulosa, vacuolation	1	—	—	—	—	—	—	—
Parathyroid								
No. animals examined micro.	13	14	—	—	—	—	12	12
No. not remarkable	13	14	—	—	—	—	12	12
Pituitary								
No. animals examined micro.	15	15	—	—	—	—	15	15
No. not remarkable	15	14	—	—	—	—	15	15
Cyst	—	1	—	—	—	—	—	—
Thyroid								
No. animals examined micro.	15	15	—	—	—	—	15	15
No. not remarkable.	15	15	—	—	—	—	15	15

Table 33-2 MK-0787/MK-0791 : 6-week intravenous toxicity study in rats
Summary of histomorphology

Treatment group	Control		60/60 mg/kg/day		180/180 mg/kg/day		600/600 mg/kg/day	
	Female	Male	Female	Male	Female	Male	Female	Male
Sex								
No. necropsied	15	15	15	15	15	15	15	15
Kidney								
No. animals examined micro.	15	15	15	15	15	15	15	15
No. not remarkable	14	12	13	14	15	15	13	15
Pyelitis	—	—	1	—	—	—	—	—
Tubular hyaline degeneration	—	2	—	1	—	—	—	—
Focal tubular basophilia	—	1	—	—	—	—	—	—
Cyst	—	—	—	—	—	—	2	—
Dilation of pelvic space	1	—	1	—	—	—	—	—
Urinary bladder								
No. animals examined micro.	15	15	—	—	—	—	15	15
No. not remarkable	15	15	—	—	—	—	15	15
Ovary								
No. animals examined micro.	15	—	—	—	—	—	15	—
No. not remarkable	15	—	—	—	—	—	15	—
Uterus								
No. animals examined micro.	15	—	—	—	—	—	15	—
No. not remarkable	15	—	—	—	—	—	15	—
Vagina								
No. animals examined micro.	15	—	—	—	—	—	15	—
No. not remarkable	15	—	—	—	—	—	15	—
Testis								
No. animals examined micro.	—	15	—	—	—	—	—	15
No. not remarkable	—	15	—	—	—	—	—	15
Prostate								
No. animals examined micro.	—	15	—	—	—	—	—	15
No. not remarkable	—	13	—	—	—	—	—	15
Prostatitis	—	2	—	—	—	—	—	—
Seminal vesicle								
No. animals examined micro.	—	15	—	—	—	—	—	15
No. not remarkable	—	15	—	—	—	—	—	15
Tail (injection site)								
No. animals examined micro.	15	15	—	—	—	—	15	15
No. not remarkable	5	6	—	—	—	—	5	3
Hemorrhage	2	—	—	—	—	—	1	2
Periphlebitis	8	6	—	—	—	—	9	10
Phlebitis	3	5	—	—	—	—	7	5
Skin								
No. animals examined micro.	15	15	—	—	—	—	15	15
No. not remarkable	15	15	—	—	—	—	15	15
Mammary gland								
No. animals examined micro.	13	13	—	—	—	—	13	11
No. not remarkable	13	13	—	—	—	—	13	11
Trachea								
No. animals examined micro.	15	15	—	—	—	—	15	15
No. not remarkable	15	15	—	—	—	—	15	15

Table 33-3 MK-0787/MK-0791 : 6-week intravenous toxicity study in rats
Summary of histomorphology

Treatment group	Control		60/60 mg/kg/day		180/180 mg/kg/day		600/600 mg/kg/day	
	Female	Male	Female	Male	Female	Male	Female	Male
Sex								
No. necropsied	15	15	15	15	15	15	15	15
Lung								
No. animals examined micro.	15	15	2	4	1	2	15	15
No. not remarkable	11	11	1	1	1	1	8	11
Focal pneumonitis	4	4	1	3	—	1	7	4
Heart								
No. animals examined micro.	15	15	—	—	—	—	15	15
No. not remarkable	15	15	—	—	—	—	15	15
Aorta								
No. animals examined micro.	15	15	—	—	—	—	15	15
No. not remarkable	15	15	—	—	—	—	15	15
Spleen								
No. animals examined micro.	15	15	15	15	15	15	15	15
No. not remarkable	8	8	5	7	3	—	1	1
White pulp, lymphoreticular tissue, increased cellularity								
Very slight	5	6	10	4	3	7	5	3
Slight	1	—	—	4	7	6	4	8
Moderate	—	—	—	—	2	2	5	3
Increased extramedullary hematopoiesis	1	2	—	—	—	—	3	—
Anemic infarction	—	—	—	—	—	—	1	—
Lymph nodes								
No. animals examined micro.	15	15	—	—	—	—	15	15
No. not remarkable	15	15	—	—	—	—	15	15
Lymph node (hilus renalis)								
No. animals examined micro.	—	1	—	—	—	—	—	—
Lymphoid proliferation	—	1	—	—	—	—	—	—
Thymus								
No. animals examined micro.	15	15	—	—	—	—	15	15
No. not remarkable	15	15	—	—	—	—	14	14
Involution	—	—	—	—	—	—	1	1
Bone marrow								
No. animals examined micro.	15	15	—	—	—	—	15	15
No. not remarkable	15	15	—	—	—	—	13	15
Increased hematopoiesis	—	—	—	—	—	—	2	—
Bone								
No. animals examined micro.	15	15	—	—	—	—	15	15
No. not remarkable	15	15	—	—	—	—	15	15
Brain								
No. animals examined micro.	15	15	—	—	—	—	15	15
No. not remarkable	15	15	—	—	—	—	15	15
Spinal cord (cervical)								
No. animals examined micro.	15	15	—	—	—	—	15	15
No. not remarkable	15	15	—	—	—	—	15	15
Nerve (sciatic)								
No. animals examined micro.	15	15	—	—	—	—	15	15
No. not remarkable	15	15	—	—	—	—	15	15

Table 33-4 MK-0787/MK-0791 : 6-week intravenous toxicity study in rats
Summary of histomorphology

Treatment group	Control		60/60 mg/kg/day		180/180 mg/kg/day		600/600 mg/kg/day	
	Female	Male	Female	Male	Female	Male	Female	Male
Sex								
No. necropsied	15	15	15	15	15	15	15	15
Skeletal muscle								
No. animals examined micro.	15	15	—	—	—	—	15	15
No. not remarkable	15	15	—	—	—	—	15	15
Optic nerve								
No. animals examined micro.	15	14	—	—	—	—	15	14
No. not remarkable	15	14	—	—	—	—	15	14
Eye								
No. animals examined micro.	15	15	—	—	—	—	15	15
No. not remarkable	15	15	—	—	—	—	15	15
Harderian gland								
No. animals examined micro.	15	15	—	—	—	—	14	15
No. not remarkable	15	15	—	—	—	—	14	15

尿中に排泄されることに関連する変化であり、各組織の病理学的な変化も伴わないことから毒性を示唆するものではないと考えられる。

体重変化について試験Ⅰで雄の 180/180 mg/kg/日以上の群に軽度な体重増加抑制が認められた。60/60 mg/kg/日群の雄にも投与初期に同様の傾向がみられたが、その後の測定では対照群との間に差は認められず、したがってこの群での薬物投与の影響はないものと考えられる。試験ⅡおよびⅢで観察された体重増加亢進の機序は明らかでないが、本剤の endogenous host microorganism に対する作用に関連したものとおもわれ、毒性を反映する変化ではないと考えられる。

試験Ⅰで 600/600 mg/kg/日群雄の平均飼料摂取量が投与 1 週目に統計学的に有意な低値を示したが、個体別摂取量はいずれも対照群の値に匹敵するものであり、この変化は生物学的に意味のないものと思われる。

血液検査で試験Ⅰの 600/600 mg/kg/日群にみられた正球性正色素性貧血の本剤投与との関連は明らかでないが、造血臓器の病理検査において貧血に対応する異常が何らみられないこと、この雌の脾には髄外造血亢進像が認められていることから少なくとも血液毒性を示す変化ではないと推察される。また、600/600 mg/kg/日群雌雄の平均総白血球数および平均リンパ球実数値が軽度上昇したが、各個体値のほとんどが本研究所で飼育された対照群ラットの測定値の範囲内にあり、毒性的に意味のない変化と思われる。

血清生化学検査で試験Ⅰに統計学的に有意な平均値の上昇あるいは減少が散見されたが各個体値は全て正常範囲内にあり、これら変動は本剤投与の影響とは考えられ

ない。また試験Ⅲの 320/320 mg/kg/日群の雌 1 例にみられた ALT、コレステロールおよびトリグリセリド値の上昇についてもこれらは肝障害を疑わせる所見であるが病理組織学的には対応する変化が認められず同群の他の動物にはこれら生化学検査項目がいずれも変動していないことも合わせ、本剤投与との関連はないものと考えられる。

試験ⅡおよびⅢでかつ色尿が観察された。MK-0787 を注射溶液として生理食塩水に溶解し室温放置した際にも同様の色調変化が観察されており、この着色尿も MK-0787 ないしはその代謝物が尿中に排泄された後、温度、pH などの環境変化により生じるそれら化合物の性状変化に由来した現象であると推察されその毒性的意義はないものと思われる。試験Ⅲでこれら動物に認められたビリルビン陽性尿はその発現時期がかつ色尿観察時期に一致していたが、雌では投与 25 週目に異常がなかったこと、また無胆汁便あるいは退色便が認められなかったことで示されるように cholestasis の所見がどの投与群にもみられていないことから本剤の毒性を示唆するものとは考え難い。

試験Ⅰで観察された盲腸湿重量の用量に依存した増加は雌雄投与群に共通する変化であった。しかしこれら盲腸の組織学的検査では何ら異常が観察されず重量増加が盲腸内容物の増量の結果であることを示していた。盲腸の拡張は抗菌物質をゲツ歯類に投与した際一般に観察される変化³⁾⁻⁵⁾で、腸内細菌叢の変動に基づく現象であるといわれている⁶⁾⁷⁾。今回の試験においても本剤の抗菌活性による腸内細菌叢の変動に起因したものと解される。

脾重量の変動に対応する主な組織学的変化として試験

Table 34-1 MK-0787/MK-0791 : 14-week intravenous/subcutaneous toxicity study in rats.
Summary of histomorphology

Treatment group	Control		20/20 mg/kg/day		80/80 mg/kg/day		320/320 mg/kg/day	
	Female	Male	Female	Male	Female	Male	Female	Male
Sex								
No. necropsied	15	15	15	15	15	15	15	15
Salivary gland								
No. animals examined micro.	8	8	—	—	—	—	9	8
No. not remarkable	8	8	—	—	—	—	9	8
Stomach								
No. animals examined micro.	8	8	—	—	—	—	9	8
No. not remarkable	8	8	—	—	—	—	9	8
Small intestine								
No. animals examined micro.	8	8	—	—	—	—	9	8
No. not remarkable	8	8	—	—	—	—	9	8
Large intestine								
No. animals examined micro.	8	8	—	—	—	—	9	8
No. not remarkable	8	8	—	—	—	—	9	8
Liver								
No. animals examined micro.	8	8	—	—	—	1	9	8
No. not remarkable	8	8	—	—	—	1	6	8
Hepatocyte, focal necrosis	—	—	—	—	—	—	2	—
Bile duct, focal proliferation	—	—	—	—	—	—	1	—
Hepatocyte, focal vacuolation	—	—	—	—	—	—	1	—
Pancreas								
No. animals examined micro.	8	8	—	—	—	—	9	8
No. not remarkable	8	8	—	—	—	—	9	7
Focal interstitial fibrosis	—	—	—	—	—	—	—	1
Adrenal								
No. animals examined micro.	8	8	—	—	—	—	9	8
No. not remarkable	8	8	—	—	—	—	9	8
Parathyroid								
No. animals examined micro.	8	8	—	—	—	—	9	8
No. not remarkable	5	5	—	—	—	—	3	7
Tissue not present in section(s)	3	3	—	—	—	—	6	1
Pituitary								
No. animals examined micro.	8	8	—	—	—	—	9	8
No. not remarkable	8	8	—	—	—	—	9	8
Thyroid								
No. animals examined micro.	8	8	—	—	—	—	9	8
No. not remarkable	8	8	—	—	—	—	9	8
Kidney								
No. animals examined micro.	15	15	15	15	15	15	15	15
No. not remarkable	15	15	15	15	15	15	14	15
Pelvis, distention	—	—	—	—	—	—	1	—
Urinary bladder								
No. animals examined micro.	8	8	—	—	1	—	8	8
No. not remarkable	8	8	—	—	—	—	8	8
Epithelial hyperplasia	—	—	—	—	1	—	—	—
Urolithiasis	—	—	—	—	1	—	—	—

Table 34-3 MK-0787/MK-0791: 14-week intravenous/subcutaneous toxicity study in rats
Summary of histomorphology

Treatment group	Control		20/20 mg/kg/day		80/80 mg/kg/day		320/320 mg/kg/day	
Sex	Female	Male	Female	Male	Female	Male	Female	Male
No. necropsied	15	15	15	15	15	15	15	15
Bone								
No. animals examined micro.	8	8	—	—	—	—	9	8
No. not remarkable	8	8	—	—	—	—	9	8
Joint								
No. animals examined micro.	8	8	—	—	—	—	9	8
No. not remarkable	8	8	—	—	—	—	9	8
Skeletal muscle								
No. animals examined micro.	8	8	—	—	—	—	9	8
No. not remarkable	8	8	—	—	—	—	9	8
Brain								
No. animals examined micro.	8	8	—	—	—	—	9	8
No. not remarkable	8	8	—	—	—	—	9	8
Spinal cord								
No. animals examined micro.	8	8	—	—	—	—	9	8
No. not remarkable	8	8	—	—	—	—	9	8
Nerve								
No. animals examined micro.	8	8	—	—	—	—	9	8
No. not remarkable	8	8	—	—	—	—	9	8
Eye								
No. animals examined micro.	8	8	—	—	—	—	9	8
No. not remarkable	8	8	—	—	—	—	9	8

Iで観察された脾の白髄におけるリンパ球細胞密度の増加は対照群を含む全試験群にみられたものである。この変化の程度とその頻度を対照群と比較すると、600/600 mg/kg/日および180/180 mg/kg/日群の雌雄で軽度の増加傾向がみられた。しかし60/60 mg/kg/日群ではその差は明らかでなかった。この変化は本剤投与に関連したものと思われるがその毒性学的意義については現在必ずしも明らかでない。

試験IIIで腎尿管上皮にみられた褐色色素の沈着は本試験でも20/20 mg/kg/日あるいは320/320 mg/kg/日群の動物に観察されているように本系統ラットによくみかける所見である。しかし320/320 mg/kg/日群雌7例の腎ではこの色素沈着の程度が対照群に比し軽度ながら増加しているように思われた。組織化学的にこの色素は対照群に観察されたものと一致しPAS陽性、胆汁色素あるいは鉄反応陰性を示した。しかも、この所見が雄に観察されていないことより臓器重量との関連はないと思われ、これら腎には他の関連検査項目にも特に異常は認められなかった。したがってこの色素沈着増加は投与に関連する変化と考えられるが毒性学的に意味の乏しい

ものと推察される。また、腎重量の増加傾向が各試験の高用量群にみられたが、これら腎にもその変動を支持する明らかな組織学的所見は認められず、他の関連検査項目においても腎機能障害を疑わせるような結果は何ら得られなかった。

臓器重量でその他統計学的に有意な変化が散発的にみられたが、体重の変動に付随したみかけ上の値も含め平均値は全て生理的変動範囲内にあり、毒性学的に意義のないものと考えられる。

以上MK-0787/MK-0791を合剤としてラットに投与した場合、推定臨床用量(10~20 mg/kg/日)の30~60倍に相当する600/600 mg/kg/日で中毒症状および死亡が発現したがそれ以下の用量では180/180 mg/kg/日で雄にごく軽度な体重増加抑制が認められたに過ぎず、その他毒性学的に重要と考えられる変化は何ら惹起されなかった。

Table 35-1 MK-0787/MK-0791 : 27-week intravenous/subcutaneous toxicity study in rats
Summary of histomorphology

Treatment group	Control		20/20 mg/kg/day		80/80 mg/kg/day		320/320 mg/kg/day	
	Female	Male	Female	Male	Female	Male	Female	Male
No. necropsied	15	15	15	15	15	15	15	15
Injection site								
No. animals examined micro.	15	15	15	15	15	15	15	15
No. not remarkable	1	4	5	1	—	1	—	—
Crystals	—	—	—	—	3	—	—	—
Edema	—	1	—	—	—	1	1	3
Fibroplasia	13	5	10	8	12	8	15	14
Foreign body	1	—	—	—	—	—	—	—
Granulation tissue	—	1	—	1	2	2	9	15
Hemorrhage	7	2	1	1	2	6	14	15
Focal epithelial hyperplasia	8	3	2	8	3	9	—	—
Subacute inflammation	—	—	—	1	—	3	2	1
Necrosis	—	5	3	3	9	13	—	—
Pigmentation	—	—	—	—	—	—	—	1
Overall damage	14	11	10	14	15	14	15	15
Salivary gland								
No. animals examined micro.	11	11	—	—	11	10	10	11
No. not remarkable	11	11	—	—	11	10	10	10
Chronic interstitial inflammation	—	—	—	—	—	—	—	1
Stomach								
No. animals examined micro.	11	11	—	—	12	10	12	11
No. not remarkable	11	11	—	—	10	10	12	10
Focal acute gastritis	—	—	—	—	1	—	—	—
Focal necrosis	—	—	—	—	1	—	—	1
Small intestine								
No. animals examined micro.	11	11	—	—	11	10	10	11
No. not remarkable	10	11	—	—	11	10	10	10
No. autolyzed	1	—	—	—	—	—	—	—
Duodenum, ectopic gastric mucosa	—	—	—	—	—	—	—	1
Large intestine								
No. animals examined micro.	11	11	—	—	11	10	10	11
No. not remarkable	10	11	—	—	11	10	10	11
No. autolyzed	1	—	—	—	—	—	—	—
Liver								
No. animals examined micro.	15	15	15	15	15	15	15	15
No. not remarkable	11	10	14	14	11	12	13	11
Anomaly	—	—	—	1	—	—	—	—
Congestion	1	—	—	—	1	—	—	1
Focal subacute inflammation	1	1	—	—	1	2	2	2
Metastatic lymphocytic lymphoma (primary site undetermined)	—	1	—	—	—	—	—	—
Bile duct, proliferation	1	1	1	—	1	2	1	2
Telangiectasis	—	—	—	—	1	—	—	—
Hepatocyte, focal cytoplasmic vacuolation	1	2	—	—	—	—	—	1
Pancreas								
No. animals examined micro.	11	11	—	—	11	10	10	11
No. not remarkable	11	11	—	—	11	9	9	11
Focal acinar degeneration	—	—	—	—	—	—	1	—
Focal subacute inflammation	—	—	—	—	—	1	—	—

Table 35-2 MK-0787/MK-0791 : 27-week intravenous/subcutaneous toxicity study in rats
Summary of histomorphology

Treatment group	Control		20/20 mg/kg/day		80/80 mg/kg/day		320/320 mg/kg/day	
	Female	Male	Female	Male	Female	Male	Female	Male
Sex								
No. necropsied	15	15	15	15	15	16	15	15
Adrenal								
No. animals examined micro.	11	11	—	1	11	10	10	11
No. not remarkable	10	11	—	1	10	10	10	10
Congestion	1	—	—	—	—	—	—	1
Cyst	—	—	—	—	1	—	—	—
Parathyroid								
No. animals examined micro.	11	11	—	—	11	10	10	11
No. not remarkable	4	5	—	—	3	7	7	7
Tissue not present in section(s)	7	6	—	—	8	3	3	4
Pituitary								
No. animals examined micro.	11	11	—	—	11	11	10	12
No. not remarkable	11	11	—	—	11	10	9	11
Cyst	—	—	—	—	—	1	1	1
Thyroid								
No. animals examined micro.	11	11	—	—	11	10	10	11
No. not remarkable	11	9	—	—	11	10	10	10
No. autolyzed	—	1	—	—	—	—	—	—
Follicular cellular hyperplasia	—	1	—	—	—	—	—	1
Kidney								
No. animals examined micro.	15	15	15	15	15	15	15	15
No. not remarkable	11	10	1	7	10	13	—	9
No. autolyzed	1	—	—	—	—	—	—	—
Focal tubular basophilia	2	1	—	2	—	—	1	4
Tubular cast	—	2	—	—	2	—	1	2
Focal cellular infiltration	1	1	—	—	2	1	—	—
Congestion	—	—	—	—	—	—	—	1
Subcapsular cyst	—	—	—	—	—	1	—	—
Hydronephrosis	—	—	—	—	—	—	—	1
Tubular necrosis	—	1	—	—	—	—	—	—
Tubule, pigmentation	—	—	14	7	—	—	14	3
Cortical scar	—	—	—	—	1	—	—	—
Urinary bladder								
No. animals examined micro.	11	12	—	—	11	12	10	12
No. not remarkable	10	11	—	—	11	10	10	9
Calculus	1	—	—	—	—	—	—	—
Seminal plug	—	1	—	—	—	2	—	3
Ovary								
No. animals examined micro.	11	—	1	—	11	—	10	—
No. not remarkable	10	—	—	—	11	—	10	—
Congestion	1	—	—	—	—	—	—	—
Bursa, cystic dilatation	—	—	1	—	—	—	—	—
Uterus								
No. animals examined micro.	11	—	4	—	12	—	11	—
No. not remarkable	8	—	—	—	11	—	10	—
Dilatation	3	—	4	—	1	—	1	—

Table 35-4 MK-0787/MK-0791 : 27-week intravenous/subcutaneous toxicity study in rats
Summary of histomorphology

Treatment group	Control		20/20 mg/kg/day		80/80 mg/kg/day		320/320 mg/kg/day	
	Female	Male	Female	Male	Female	Male	Female	Male
Sex								
No. necropsied	15	15	15	15	15	15	15	15
Bone marrow								
No. animals examined micro.	11	11	—	—	11	10	10	11
No. not remarkable	11	10	—	—	11	10	10	11
Metastatic lymphocytic lymphoma (primary site undetermined)	—	1	—	—	—	—	—	—
Bone								
No. animals examined micro.	11	11	—	—	11	10	10	11
No. not remarkable	11	11	—	—	11	10	10	11
Skeletal muscle								
No. animals examined micro.	11	11	—	—	11	10	10	11
No. not remarkable	11	11	—	—	11	10	10	11
Brain								
No. animals examined micro.	11	11	—	—	11	10	10	12
No. not remarkable	11	11	—	—	11	10	10	11
Hydrocephalus	—	—	—	—	—	—	—	1
Spinal cord								
No. animals examined micro.	11	11	—	—	11	10	10	11
No. not remarkable	11	11	—	—	11	10	10	11
Nerve								
No. animals examined micro.	11	11	—	—	11	10	10	11
No. not remarkable	11	11	—	—	11	10	10	11
Eye								
No. animals examined micro.	11	11	—	—	11	10	10	11
No. not remarkable	10	10	—	—	11	9	10	10
No. autolyzed	1	—	—	—	—	—	—	—
Retina, focal adhesion	—	1	—	—	—	1	—	1
Keratitis	—	—	—	—	—	1	—	—
Anterior synechia	—	—	—	—	—	1	—	—
Primary site undetermined								
Lymphocytic lymphoma	—	1	—	—	—	—	—	—

文 献

- KAHAN, F. M., H. KROPP, J. G. SUNDELÖF & J. BIRNBAUM: Thienamycin; development of imipenem-cilastatin, *J. Antimicrob. Chemother.* 12 (Suppl. D) : 1~35, 1983
- 白居敏仁, 岡迫 裕, 久野博司, 花見正幸, 田中浩二, 木川 孝, 松井恭子: MK-0787/MK-0791の安全性に関する研究 (第1報), マウスおよびラットにおける急性毒性試験, *Chemotherapy* 33 (S-4) : 119~128, 1985
- 高山 敏, 古浜和久, 加藤道幸, 山田明甫, 小野寺 威, 小河秀正, 秋元 健: Cefoxitinの安全性に関する研究, 第1報: 急性, 亜急性および慢性毒性, *Chemotherapy* 26 : 150~175, 1978
- 今村和憲, 鈴木 弘, 吉田俊夫, 岡宮英明, 尾崎浩, 塩原有一: Cefotetanのラットにおける腹腔内投与5週間毒性試験, *Chemotherapy* 30 : 213~227, 1982
- 幸嶋祥亘, 倉片康雄, 日浦謙一郎, 芝田敏勝: BRL 1415K および BRL 25000の急性毒性および亜急性毒性試験, *Chemotherapy* 31 : 113~141, 1983
- SAVAGE, D. C. & R. DUBOS: Alterations in the mouse cecum and its flora produced by antibacterial drugs. *J. Exp. Med* 128 : 97~110, 1968
- 今井章浩, 森下けい子: Aminobenzyl-penicillin (ABPC) および Aminocyclo-hexylpenicillin (ACPC) 経口投与によるマウスの糞便菌叢の変化および盲腸重量の変化について。 *Chemotherapy* 23 : 3192~3196, 1975

TOXICOLOGICAL STUDY OF IMPENEM/CILASTATIN SODIUM (II) SUBACUTE AND CHRONIC TOXICITY STUDIES IN RATS

TOSHIMI USUI, HIROSHI KUNO, KYOKO MATSUI, MASAYUKI KEMI and KOHJI TANAKA
Research Laboratories, Nippon Merck-Banyu Co., Ltd.

J. S. MACDONALD, D. L. BOKELMAN and C. A. STONE
Merck Institute For Therapeutic Research

The present studies were conducted to evaluate the potential toxicity of imipenem (MK-0787), a new carbapenem antibiotic, and cilastatin sodium (MK-0791) a renal dehydropeptidase-I inhibitor, when coadministered to rats.

Animals received MK-0787 and MK-0791 in combination intravenously at a dosage level of 60/60, 180/180 or 600/600 mg/kg/day for 6 weeks, and intravenously at 20/20, 80/80 mg/kg/day or subcutaneously at 320/320 mg/kg/day for 14 or 27 weeks.

The results obtained are summarized as follows.

1. Deaths attributable to treatment were present in 3 male and 1 female rats in the 600/600 mg/kg/day group of a 6-week toxicity study. Convulsions, salivation, cyanosis and/or tremors preceded two of these deaths and salivation was found in the other two. Similar signs were transiently noted in one surviving rat of each sex in the 600/600 mg/kg/day group. No similar signs were seen at non-lethal dosage levels.

2. A slight decrease in average body weight gain as compared to controls was found in male rats in the 180/180 and 600/600 mg/kg/day groups in the 6-week toxicity study.

3. Amber-tinted urine specimens were collected from male and female rats in 14-week and 27-week toxicity studies. This change was considered to represent the presence of MK-0787 and/or metabolite(s) in the urine but is not a manifestation of toxicity. A similar discoloration can be seen when MK-0787 is dissolved in saline and kept at room temperature.

4. Average weights of the spleen and cecum increased slightly with a dose-dependent relationship in the 6-week toxicity study. Cecal enlargement is a common finding in rodents treated with antibacterial agents. No histopathological alterations were seen in the cecum. The primary change observed histologically in the spleen was a slight increase in cellularity of lymphoreticular tissue in the white pulp. Slight but apparent treatment-related increases in incidence and degree of splenic lymphoreticular hyperplasia were found in male and female rats in the 180/180 and 600/600 mg/kg/day groups, as compared to controls. No prominent differences in the incidence or degree of the splenic change were noted between the control and 60/60 mg/kg/day groups.