

Imipenem/Cilastatin sodium (MK-0787/MK-0791) の 安全性に関する研究 (第3報)

アカゲザルにおける亜急性および慢性毒性試験

J. S. MacDONALD, D. L. BokELMAN, C. A. Stone
Merck Institute for Therapeutic Research

白居敏仁・花見正幸
日本メルク萬有株式会社研究所

Imipenem/Cilastatin sodium (MK-0787/MK-0791) (1:1) 配合剤の安全性試験の一環として、アカゲザルに MK-0787/MK-0791 の 20/20, 60/60 および 180/180 mg/kg/day を 5, 14 および 27 週間連続静脈内あるいは皮下投与 (180/180 mg/kg/day 群) し、亜急性および慢性毒性を検討した。

5 および 14 週間投与試験では MK-0787/MK-0791 に起因すると考えられる変化は認められなかった。

27 週間投与試験では 180/180 mg/kg/day 群の腎重量が軽度が増加したが腎の機能的および組織学的変化は認められなかった。180/180 mg/kg/day 群動物の投与部位皮下組織に、静脈内投与した他の群と比較し明らかに程度の高いリンパ球浸潤と壊死が認められた。そのほかには MK-0787/MK-0791 に起因すると考えられる変化は認められなかった。

以上の結果よりアカゲザルでの MK-0787/MK-0791 の最大無作用量は 60/60 mg/kg/day と考えられる。

Imipenem (MK-0787) は 1976 年以来米国メルク社研究所において開発されてきた新規のカルバペネム系抗生物質であり、グラム陽性、グラム陰性の広範囲の菌種に対し強い抗菌力を示し、かつ各種細菌が産生する β -ラクタマーゼに対し、極めて安定であると同時に阻害活性も有する^{1),2)}。一方、MK-0787 は腎尿細管上皮の renal dipeptidase で分解されることが知られている³⁾。

Cilastatin sodium (MK-0791) は選択的 renal dipeptidase 阻害剤として MK-0787 と併用投与することにより、MK-0787 の尿中回収率を高め³⁾、更に腎に対する安全性も高めることを目的として、米国メルク社研究所において開発された。

今回、上記 MK-0787 と MK-0791 の 1:1 に配合した合剤について、アカゲザルにおける 5, 14 および 27 週間静脈内あるいは皮下投与による亜急性および慢性毒性を米国メルク社研究所で検討したので報告する。

I. 実験材料および方法

1. 被験物質

MK-0787 (Merck Sharp & Dohme) および MK-0791 (Merck Sharp & Dohme) を 1:1 に配合して使用した。

2. 使用動物

アカゲザルを 1 群雌雄それぞれ 3 匹用いた。体重範囲は 5, 14 および 27 週間投与試験でそれぞれ 1.8~3.6 kg, 1.9~5.1 kg および 3.0~4.2 kg であった。動物は、空調を施した動物室で個別に飼育し、サル用飼料を 1 日 2 回およびリンゴ半分を 1 日 1 回与え、水は自由に摂取させた。

3. 薬液調製、投与量および投与方法

MK-0787 は、前もって調製しておいた MK-0791 溶液 (蒸留水に溶解) に溶解した。その際、pH を中性に、また MK-0787 の分解速度を遅延させるために重炭酸ナトリウムを加えた。MK-0787 は高濃度 (20, 60 および 180 mg/kg/day 群でそれぞれ 4, 12 および 72 mg/ml) では常温で溶解しないので加温溶解し、溶液を 0.22 μ の millipore filter で濾過滅菌した後、2 時間以内に使用した。

MK-0787/MK-0791 の投与量は、20/20, 60/60 および 180/180 mg/kg/day とし、20/20 および 60/60 mg/kg/day 群は投与液量 5 ml/kg で伏在静脈内へ投与した。180/180 mg/kg/day 群は、過飽和溶液中の薬物が静脈内で再結晶するのを避けるために、投与液量 2.5 ml/kg で背部

の皮下に投与した。対照群の動物には滅菌した生理食塩液を静脈内に投与した。

投与期間は、5, 14, および 27 週間とし、それぞれ昭和 55 年 7 月 21 日～同年 8 月 21 日、昭和 55 年 9 月 2 日～同年 12 月 3 日および昭和 57 年 10 月 18 日～昭和 58 年 4 月 21 日に実施した。

4. 一般状態

実験期間を通して毎日 1 回一般状態を観察し、投与開始前は週 1 回ならびに投与期間中は週 2 回体重を測定した。

5. 眼科学的検査

5, 14 ならびに 27 週間投与試験でそれぞれ投与開始前、投与第 3 および 5 週、投与開始前、投与第 4, 8 および 12 週、ならびに投与開始前、投与第 4, 7, 12, 18 および 25 週に全動物について眼科学的検査を実施した。

6. 血液学および血清生化学的検査

5, 14 ならびに 27 週間投与試験でそれぞれ投与開始前、投与第 2 および 4 週、投与開始前、投与第 4, 8 および 12 週、ならびに投与開始前、投与第 4, 8, 12, 18 および 25 週に全動物について大腿動脈あるいは静脈より採血し以下の検査を実施した。

ヘモグロビン量 (Hgb, Coulter Counter 法), 赤血球数 (RBC, Coulter Counter 法), 平均赤血球容積 (MCV, Coulter Counter 法), 総白血球数 (WBC, Coulter Counter 法), 白血球百分比 (Hematek Slide Stainer), プロトロンビン時間 (PT, Coag A Mate Dual Channel Analyzer), 活性部分トロンボプラスチン時間 (APTT, Coag A Mate Dual Channel Analyzer), 赤血球沈降速度 (ESR, Wintrobe 法), 血小板数 (Plt, Coulter Counter 法), ヘマトクリット値 (Hct, Coulter Counter 法), 平均赤血球ヘモグロビン値 (MCH, Coulter Counter 法), 平均赤血球ヘモグロビン濃度 (MCHC, Coulter Counter 法), 血糖値 (Rotochem IIa 法), 血中尿素窒素 (Rotochem IIa 法), クレアチニン値 (Rotochem IIa 法), 総蛋白量 (Rotochem IIa 法), アルブミン値 (Rotochem IIa 法 および 電気泳動法), グロブリン値 (電気泳動法), トランスアミナーゼ活性 (GPT・GOT, Rotochem IIa 法), アルカリフォスファターゼ活性 (Rotochem IIa 法), ナトリウムおよびカリウム (Beckman KLiNa_{r.m.} Flame), ならびに塩素 (Rotochem IIa 法) を検査した。

27 週間投与試験では前述の検査項目に加え、血清コレステロールおよびトリグリセリド (Rotochem IIa 法) も測定した。

7. 尿検査

5, 14 ならびに 27 週間投与試験でそれぞれ投与開始前、投与第 2 および 4 週、投与開始前、投与第 4, 8 および 12 週、ならびに投与開始前、投与第 4, 8, 12, 18, 19, 21, 22 および 25 週に全動物より採尿し以下の検査を実施した。

糖, 蛋白, ビリルビンおよび潜血 (Ames Reagent Strips and Tablets) ならびに尿沈渣。

8. 病理学的検査

5, 14 ならびに 27 週間投与試験のそれぞれの実験期間終了時に、動物をバルビタールで屠殺し、剖検するとともに副腎, 脳, 心臓, 腎臓, 肝臓および睾丸の重量を測定した。14 週間投与試験では、前記臓器重量について、分散分析および least significant difference 法を用いて統計学的に解析した (有意水準 $P=0.05$)。

対照群と高用量群の動物全例について、前述の諸臓器ならびに唾液腺, 胃, 小腸, 大腸, 胆のう, 膀胱, 下垂体, 甲状腺, 副甲状腺, 膀胱, 卵巣, 子宮, 副睾丸, 前立腺, 皮膚, 乳腺, 肺臓, 脾臓, リンパ節, 胸腺, 骨, 骨髓, 骨格筋, 脊髄, 坐骨神経および眼を 10% 中性緩衝ホルマリン液で固定後、パラフィン包埋切片にし、H-E 染色を施し、組織学的に検査した。27 週間投与試験では、中間用量群の動物についても前記全臓器を鏡検し、さらに低用量群動物の肝臓および腎臓も検査した。加えて、投与部位および肉眼的変化の認められた臓器については全ての動物について鏡検した。

II. 実験結果

1. 一般観察

5, 14 および 27 週間投与試験で、いずれの試験においても投与期間中死亡した動物はなかった。

いずれの試験においても薬物投与に関連する症状は認められなかった。14 週間投与試験で、数例の薬物投与群動物にのみ散発的に、腹部の軽度膨満がみられたが、この変化は未処置動物でも時折観察されており薬物投与と直接関連する変化とは考えられず、病理検査においても腹部膨満を説明し得る変化は認められなかった。

5, 14 および 27 週間投与試験の体重変化をそれぞれ Table 1, 2 および 3 に示したが薬物投与に関連する変動はみられなかった。

眼科学的検査で、薬物投与に関連する変化はいずれの試験においても認められなかった。

2. 血液学および血清生化学的検査

5, 14 ならびに 27 週間投与試験における血液学および血清生化学的検査成績をそれぞれ Table 4 および 5, Table 6 および 7, ならびに Table 8 および 9 に示した。

5 週間投与試験で、軽度の白血球減少および好中球減

Table 1 Average body weights(kg) of monkeys treated with MK-0787/MK-0791 for 5 weeks

Dose (mg/kg/day)	Pretest period		Drug Week					Total weight change*	
	-3	-2	1	2	3	4	5		
Control	2.6	2.8	2.7	2.8	2.8	2.9	2.6	2.7	0.0
20/20	2.3	2.4	2.4	2.5	2.5	2.6	2.4	2.5	0.2
60/60	2.2	2.2	2.3	2.4	2.5	2.4	2.4	2.5	0.3
180/180	2.1	2.2	2.2	2.3	2.4	2.3	2.5	2.4	0.2

* =Difference in body weight between pretest and weight obtained in Drug Week 5

Table 2 Average body weights(kg) of monkeys treated with MK-0787/MK-0791 for 14 weeks

Dose (mg/kg/day)	Pretest period		Drug Week											Total weight change*			
	-3	-2	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11		12	13	
Control	3.6	3.7	3.8	3.6	3.8	3.8	3.8	3.7	3.6	3.9	3.6	3.6	3.7	3.7	3.7	3.7	3.7
20/20	2.9	3.0	3.1	2.8	3.0	3.0	3.0	2.9	2.9	3.1	2.9	2.9	3.0	2.9	2.9	3.0	2.9
60/60	2.3	2.4	2.4	2.4	2.4	2.5	2.5	2.4	2.4	2.6	2.4	2.4	2.4	2.4	2.5	2.4	2.4
180/180	2.3	2.4	2.5	2.4	2.4	2.6	2.4	2.5	2.4	2.7	2.4	2.4	2.3	2.4	2.5	2.4	2.4

Dose (mg/kg/day)	Drug Week													Total weight change*	
	7	8	8	9	9	10	10	10	11	11	12	12	13		
Control	3.7	3.6	3.7	3.7	3.6	3.8	3.8	3.8	3.8	3.8	3.9	3.9	3.9	3.8	0.0
20/20	2.9	2.9	2.9	3.0	2.9	3.0	3.0	2.9	3.0	3.0	3.0	3.0	3.0	2.9	-0.2
60/60	2.4	2.4	2.4	2.5	2.4	2.5	2.5	2.4	2.4	2.5	2.5	2.5	2.6	2.4	0.0
180/180	2.4	2.4	2.4	2.4	2.4	2.4	2.4	2.4	2.4	2.5	2.5	2.5	2.5	2.4	-0.1

* =Difference in body weight between pretest period -1 and weight obtained in the last period of Drug Week 13

Table 3 Average body weights(kg) of monkeys treated with MK-0787/MK-0791 for 27 weeks

Dose (mg/kg/day)	Pretest period			Drug Week																												
	-3	-2	-1	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22	23	24	25				
Control	3.4	3.2	3.6	3.5	3.6	3.6	3.7	3.6	3.6	3.6	3.7	3.7	3.7	3.6	3.6	3.6	3.6	3.5	3.6	3.5	3.6	3.6	3.7	3.6	3.6	3.6	3.6	3.6	3.6	3.6	3.6	
20/20	3.3	3.1	3.4	3.4	3.6	3.5	3.5	3.4	3.5	3.6	3.6	3.6	3.7	3.6	3.6	3.6	3.6	3.5	3.6	3.6	3.6	3.7	3.6	3.6	3.5	3.4	3.4	3.4	3.5	3.6	3.6	
60/60	3.5	3.3	3.8	3.6	3.8	3.7	3.7	3.8	3.8	3.8	3.8	3.8	3.8	3.8	3.8	3.8	3.8	3.8	3.8	3.8	3.8	3.8	3.8	3.8	3.8	3.8	3.8	3.8	3.8	3.8	3.8	3.8
180/180	3.3	3.2	3.5	3.3	3.4	3.3	3.4	3.4	3.6	3.5	3.4	3.5	3.6	3.5	3.5	3.5	3.5	3.5	3.5	3.4	3.5	3.5	3.6	3.5	3.6	3.5	3.5	3.5	3.5	3.5	3.5	3.5

Dose (mg/kg/day)	Drug Week		Total weight change*
	26	27	
Control	3.6	3.7	0.1
20/20	3.6	3.5	0.2
60/60	3.8	3.8	0.1
180/180	3.6	3.6	0.0

* = Difference in body weight between pretest and weight obtained in Drug Week 27

Table 4. Average hematologic values of monkeys treated with MK-0787/MK-0791 for 5 weeks

Dose (mg/kg/day)	Hemoglobin (g/100ml)			Hematocrit (%)			Erythrocytes (10 ⁶ /mm ³)			MCV (μ^3)			MCH (pg)			MCHC (%)						
	Pretest	Drug Week		Pretest	Drug Week		Pretest	Drug Week		Pretest	Drug Week		Pretest	Drug Week		Pretest	Drug Week					
		2	4		2	4		2	4		2	4		2	4		2	4				
Control	13.8	13.2	12.8	42	39	38	5.77	5.53	5.42	5.31	73	71	72	72	23.8	23.8	24.4	24.2	32.5	33.6	34.0	33.6
20/20	13.8	13.6	12.6	42	42	38	6.03	6.05	5.90	5.46	69	68	69	68	22.8	22.6	23.2	23.0	32.9	32.9	33.8	33.1
60/60	13.2	13.7	12.6	40	41	38	5.78	6.06	5.75	5.50	70	68	68	68	22.9	22.7	23.2	23.0	32.8	33.4	36.1	33.6
180/180	13.0	13.4	12.6	40	40	38	5.58	5.75	5.52	5.42	71	70	69	70	23.4	23.2	23.5	23.2	33.1	33.3	33.9	33.1

Dose (mg/kg/day)	ESR (mm/hr)			Leucocytes (10 ⁹ /mm ³)			Neutrophils (/mm ³)			Neutrophils (%)			Lymphocytes (%)			Eosinophils (%)							
	Pretest	Drug Week		Pretest	Drug Week		Pretest	Drug Week		Pretest	Drug Week		Pretest	Drug Week		Pretest	Drug Week						
		2	4		2	4		2	4		2	4		2	4		2	4	2	4			
Control	0	0	0	11.0	9.6	7.1	6.4	2700	2597	2465	2774	28.7	29.5	35.2	42.2	69.2	70.0	64.0	57.0	0.8	0.5	0.8	0.2
20/20	0	0	0	11.8	10.4	7.2	6.6	2512	2067	1152	1650	24.7	19.7	16.0	27.0	72.2	78.5	82.7	71.0	1.3	1.0	1.0	1.2
60/60	0	0	0	8.6	8.8	6.1	4.9	5516	2514	1316	1647	55.5	26.7	23.2	34.2	42.8	73.0	76.7	65.0	1.5	0.2	0.2	0.3
180/180	0	0	0	9.9	9.8	8.0	6.3	3512	1918	1340	1350	36.2	19.5	17.5	22.0	61.7	78.2	82.3	77.2	0.8	1.3	0.2	0.7

Dose (mg/kg/day)	Monocytes (%)			Basophils (%)			Platelets (10 ³ /mm ³)			P.T (sec)			APTT (sec)						
	Pretest	Drug Week		Pretest	Drug Week		Pretest	Drug Week		Pretest	Drug Week		Pretest	Drug Week					
		2	4		2	4		2	4		2	4		2	4				
Control	1.3	0.0	0.0	0.5	0.0	0.0	0.2	450	356	439	413	9.8	10.0	9.6	9.9	28.2	28.3	24.5	24.2
20/20	1.3	0.2	0.0	0.7	0.5	0.7	0.3	388	363	467	409	9.9	10.0	9.6	10.0	25.7	28.1	23.2	23.4
60/60	0.2	0.2	0.0	0.5	0.0	0.0	0.0	435	404	502	460	10.0	10.2	9.7	9.9	25.1	26.0	23.9	23.4
180/180	1.2	0.8	0.0	0.2	0.2	0.0	0.0	356	353	448	401	10.0	10.3	9.8	10.0	24.0	27.1	23.5	22.9

Table 5 Average serum biochemical values of monkeys treated with MK 0787/MK-0791 for 5 weeks

Dose (mg/kg/day)	Glucose (mg/100ml)		Urea nitrogen(mg/100ml)		Creatinine (mg/100ml)		Protein (g/100ml)		Albumin (g/100ml)		Albumin* (g/100ml)														
	Pretest	Drug Week	Pretest	Drug Week	Pretest	Drug Week	Pretest	Drug Week	Pretest	Drug Week	Pretest	Drug Week													
	-2	4	-2	4	-2	4	-2	4	-2	4	-2	4													
Control	82	70	26.1	28.8	0.9	1.0	0.8	0.8	7.82	7.73	4.76	4.78	4.66	4.74	4.66	4.74	4.5	4.5	4.4	4.4					
20/20	82	97	74	68	24.1	30.3	29.0	25.0	0.8	0.8	0.7	0.7	7.52	7.60	4.38	4.45	4.44	4.43	4.2	4.2	4.2	4.2			
60/60	69	80	69	62	28.4	33.3	27.7	21.6	0.8	0.8	0.7	0.7	7.04	7.15	4.36	4.45	4.47	4.48	4.0	4.2	4.3	4.3	4.3	4.3	
180/180	76	90	73	66	26.9	31.3	27.4	24.0	0.8	0.9	0.7	0.7	7.28	7.43	4.62	4.65	4.44	4.58	4.2	4.5	4.2	4.5	4.2	4.4	4.4

Dose (mg/kg/day)	α_1 globulin* (g/100ml)		α_2 globulin* (g/100ml)		β globulin* (g/100ml)		γ globulin* (g/100ml)		GOT (IU)		GPT (IU)																
	Pretest	Drug Week	Pretest	Drug Week	Pretest	Drug Week	Pretest	Drug Week	Pretest	Drug Week	Pretest	Drug Week															
	-2	4	-2	4	-2	4	-2	4	-2	4	-2	4															
Control	0.3	0.3	0.3	0.3	0.9	0.9	0.9	0.7	1.4	1.1	1.3	1.5	0.9	0.9	0.7	0.7	21	23	21	24	17	25	21	20	20	18	18
20/20	0.3	0.3	0.3	0.3	0.8	0.8	0.8	0.7	1.3	1.3	1.5	1.4	0.9	0.8	0.8	0.8	30	24	22	23	42	26	18	18	13	13	13
60/60	0.3	0.3	0.3	0.3	0.7	0.8	0.8	0.7	1.4	1.1	1.2	1.2	0.7	0.8	0.6	0.6	22	20	20	19	14	14	14	13	13	13	13
180/180	0.4	0.3	0.3	0.3	0.9	0.9	0.8	0.7	1.1	1.0	1.2	1.3	0.8	0.8	0.7	0.7	25	26	20	21	17	24	15	15	15	15	18

Dose (mg/kg/day)	Alkaline phosphatase (IU)		Sodium (mEq/l)		Potassium (mEq/l)		Chloride (mEq/l)																				
	Pretest	Drug Week	Pretest	Drug Week	Pretest	Drug Week	Pretest	Drug Week																			
	-2	4	-2	4	-2	4	-2	4																			
Control	449	390	366	320	154	156	153	156	5.2	5.8	4.9	4.8	110	112	111	113	108	108	109	109	106	106	106	106	106	106	
20/20	594	475	463	484	151	153	152	150	5.5	5.6	4.7	4.5	112	112	109	108	108	108	109	109	109	109	109	109	109	109	109
60/60	477	504	465	453	151	153	151	150	4.8	5.2	4.7	4.6	110	110	109	109	109	109	109	109	109	109	109	109	109	109	109
180/180	585	514	384	406	150	155	152	151	4.8	5.4	5.0	4.6	110	112	109	106	106	106	106	106	106	106	106	106	106	106	106

* = Values by electrophoresis

Table 6 Average hematologic values of monkeys treated with MK-0787/MK-0791 for 14 weeks

Dose (mg/kg/day)	Hemoglobin (g/100ml)						Hematocrit (%)						Erythrocytes (10 ⁶ /mm ³)						MCV (μ^3)					
	Pretest		Drug Week		Drug Week		Pretest		Drug Week		Drug Week		Pretest		Drug Week		Drug Week		Pretest		Drug Week		Drug Week	
	-2	-1	4	8	12	12	12	12	-2	-1	4	8	12	12	12	12	-2	-1	4	8	12	12	12	
Control	14.1	13.4	13.4	13.6	13.3	43	40	40	41	39	5.77	5.76	5.88	5.62	70	69	70	69	70	69	70	70	70	
20/20	13.4	13.1	13.1	13.2	12.9	40	39	39	39	38	5.78	5.48	5.65	5.43	69	70	72	70	69	69	69	69	69	
60/60	14.0	13.3	13.1	13.1	13.3	44	40	39	39	39	6.27	5.85	5.81	5.74	70	68	68	68	68	68	68	68	68	
180/180	13.6	13.4	12.6	12.7	13.0	43	40	37	38	38	6.10	5.76	5.49	5.49	71	70	69	69	69	69	69	69	68	

Dose (mg/kg/day)	MCII (pg)						MCHC (%)						ESR (mm/hr)						Leucocytes (10 ³ /mm ³)					
	Pretest		Drug Week		Drug Week		Pretest		Drug Week		Drug Week		Pretest		Drug Week		Drug Week		Pretest		Drug Week		Drug Week	
	-2	-1	4	8	12	12	12	12	-2	-1	4	8	12	12	12	12	-2	-1	4	8	12	12	12	
Control	22.8	23.2	23.4	23.2	23.6	32.8	33.7	33.2	33.5	34.0	0	0	0	0	0	0	10.1	8.2	9.1	9.6	10.3	10.3	10.3	
20/20	23.2	23.6	24.0	23.5	23.9	33.6	33.6	33.5	33.7	34.6	1	0	0	1	0	10.4	10.2	8.9	7.8	8.2	8.2	8.2		
60/60	22.2	22.8	23.0	22.6	23.2	31.9	33.6	33.6	33.5	34.1	0	0	0	0	0	8.5	7.3	7.0	6.1	5.1	5.1	5.1		
180/180	22.4	23.2	23.2	23.1	23.6	31.7	33.4	33.5	33.6	34.6	0	0	0	0	0	9.0	9.0	9.0	6.4	6.3	6.3	6.3		

Dose (mg/kg/day)	Neutrophils (%)						Lymphocytes (%)						Eosinophils (%)						Monocytes (%)					
	Pretest		Drug Week		Drug Week		Pretest		Drug Week		Drug Week		Pretest		Drug Week		Drug Week		Pretest		Drug Week		Drug Week	
	-2	-1	4	8	12	12	12	12	-2	-1	4	8	12	12	12	-2	-1	4	8	12	12	12		
Control	30.7	40.8	19.7	26.0	35.8	65.5	54.0	77.7	69.3	59.2	2.5	3.0	2.2	3.7	2.5	1.0	1.5	0.5	1.0	2.2	2.2	2.2		
20/20	28.0	38.5	17.8	21.0	45.5	70.8	59.0	80.0	74.8	52.5	0.7	2.2	1.8	2.2	0.3	0.2	0.2	0.3	1.5	1.7	1.7	1.7		
60/60	39.0	39.2	17.0	24.7	31.3	58.7	60.2	82.7	71.9	65.7	1.3	0.5	0.3	2.8	1.8	1.0	0.2	0.0	0.6	0.8	0.8	0.8		
180/180	37.0	41.3	28.3	21.4	44.8	60.3	57.5	68.8	75.2	53.2	1.7	0.5	2.7	2.3	1.0	0.8	0.5	0.0	1.0	0.8	0.8	0.8		

Dose (mg/kg/day)	Basophils (%)						Platelets (10 ³ /mm ³)						P T (sec)						APTT (sec)					
	Pretest		Drug Week		Drug Week		Pretest		Drug Week		Drug Week		Pretest		Drug Week		Drug Week		Pretest		Drug Week		Drug Week	
	-2	-1	4	8	12	12	12	12	-2	-1	4	8	12	12	12	-2	-1	4	8	12	12	12		
Control	0.3	0.7	0.0	0.0	0.3	530	457	469	468	404	9.7	10.6	9.9	10.1	10.0	29.9	30.8	25.8	26.8	26.0	26.0	26.0		
20/20	0.3	0.2	0.0	0.5	0.0	447	495	417	438	364	10.1	10.7	10.0	10.6	10.2	27.0	26.3	25.9	27.3	25.4	25.4	25.4		
60/60	0.0	0.0	0.0	0.0	0.3	507	444	430	419	362	9.6	10.9	9.9	10.4	10.2	26.1	28.0	25.6	26.5	25.0	25.0	25.0		
180/180	0.2	0.2	0.2	0.0	0.2	460	450	462	440	348	9.6	10.7	9.9	10.1	10.0	25.8	27.6	24.8	25.2	24.2	24.2	24.2		

Table 7 Average serum biochemical values of monkeys treated with MK-0787/MK-0791 for 14 weeks

Dose (mg/kg/day)	Glucose (mg/100ml)			Urea nitrogen (mg/100ml)			Creatinine (mg/100ml)			Protein (g/100ml)				
	Pretest	Drug Week		Pretest	Drug Week		Pretest	Drug Week		Pretest	Drug Week			
		4	8		12	4		8	12		4	8	12	
Control	86	81	80	25.2	19.4	22.8	20.0	18.5	1.0	1.0	1.0	7.88	7.97	7.73
20/20	85	71	74	22.4	20.1	20.3	21.7	19.6	0.8	0.8	0.8	7.85	7.70	7.46
60/60	80	69	74	23.5	22.2	21.0	19.8	17.8	0.8	0.8	0.7	7.35	7.46	7.20
180/180	87	69	72	26.1	21.0	23.0	19.2	16.6	0.9	0.9	0.8	7.34	7.53	7.70
Dose (mg/kg/day)	Albumin (g/100ml)			Albumin* (g/100ml)			α_1 globulin* (g/100ml)			α_2 globulin* (g/100ml)				
	Pretest	Drug Week		Pretest	Drug Week		Pretest	Drug Week		Pretest	Drug Week			
		4	8		12	4		8	12		4	8	12	
Control	4.51	4.64	4.50	4.4	4.4	4.3	4.4	4.3	0.3	0.3	0.3	0.4	0.7	0.6
20/20	4.34	4.41	4.32	4.1	4.1	4.0	4.2	4.3	0.3	0.3	0.3	0.4	0.7	0.7
60/60	4.34	4.65	4.40	4.1	4.3	4.2	4.2	4.3	0.3	0.4	0.3	0.3	0.7	0.7
180/180	4.45	4.71	4.32	4.2	4.3	4.2	4.5	4.8	0.3	0.3	0.3	0.4	0.7	0.8
Dose (mg/kg/day)	β globulin* (g/100ml)			γ globulin* (g/100ml)			GOT (IU)			GPT (IU)				
	Pretest	Drug Week		Pretest	Drug Week		Pretest	Drug Week		Pretest	Drug Week			
		4	8		12	4		8	12		4	8	12	
Control	1.4	1.5	1.7	1.1	1.1	1.0	0.9	1.2	18	17	17	18	16	18
20/20	1.7	1.8	1.6	1.2	1.0	0.8	0.6	1.3	24	24	19	18	26	29
60/60	1.4	1.4	1.4	1.3	0.8	0.8	0.7	0.8	20	20	19	18	16	14
180/180	1.3	1.4	1.5	1.1	0.8	0.7	0.8	0.7	23	22	22	21	16	14
Dose (mg/kg/day)	Alkaline phosphatase (IU)			Sodium (mEq/l)			Potassium (mEq/l)			Chloride (mEq/l)				
	Pretest	Drug Week		Pretest	Drug Week		Pretest	Drug Week		Pretest	Drug Week			
		4	8		12	4		8	12		4	8	12	
Control	254	248	223	262	262	262	156	156	159	6.0	5.4	5.2	5.0	110
20/20	277	303	261	307	308	308	155	152	155	5.7	5.1	5.2	4.8	112
60/60	432	488	397	504	514	514	156	154	156	6.2	5.8	5.3	5.3	112
180/180	390	440	325	368	376	376	157	156	161	5.7	5.2	5.2	4.9	109

* = Values by electrophoresis

Table 8-1 Average hematologic values of monkeys treated with MK-0787/MK-0791 for 27 weeks

Dose (mg/kg/day)	Hemoglobin. (g/100ml)												Hematocrit (%)												Erythrocytes (10 ⁶ /mm ³)											
	Pretest			Drug Week			Pretest			Drug Week			Pretest			Drug Week			Pretest			Drug Week			Pretest			Drug Week								
	-3	-2	-1	4	8	12	18	25	-3	-2	-1	4	8	12	18	25	-3	-2	-1	4	8	12	18	25	-3	-2	-1	4	8	12	18	25				
Control	14.3	14.2	13.0	14.0	13.6	13.9	13.6	13.4	42	41	40	42	40	41	40	40	5.89	5.58	5.58	5.79	5.75	5.85	5.69	5.74	5.89	5.58	5.58	5.79	5.75	5.85	5.69	5.74				
20/20	13.9	13.7	13.2	13.5	13.2	13.4	13.2	13.2	42	39	41	40	39	40	38	40	5.65	5.28	5.56	5.48	5.49	5.57	5.45	5.60	5.65	5.28	5.56	5.48	5.49	5.57	5.45	5.60				
60/60	14.3	14.1	13.8	14.0	13.5	14.0	13.7	13.8	44	40	44	42	41	42	41	42	5.82	5.33	5.83	5.57	5.52	5.62	5.53	5.73	5.82	5.33	5.83	5.57	5.52	5.62	5.53	5.73				
180/180	14.2	14.1	13.8	13.7	13.8	14.1	13.9	13.7	43	40	43	41	41	42	41	42	6.02	5.54	5.87	5.74	5.85	5.91	5.84	5.87	6.02	5.54	5.87	5.74	5.85	5.91	5.84	5.87				

Dose (mg/kg/day)	MCV (μ ³)												MCH (pg)												MCHC (%)											
	Pretest			Drug Week			Pretest			Drug Week			Pretest			Drug Week			Pretest			Drug Week			Pretest			Drug Week								
	-3	-2	-1	4	8	12	18	25	-3	-2	-1	4	8	12	18	25	-3	-2	-1	4	8	12	18	25	-3	-2	-1	4	8	12	18	25				
Control	72	73	72	72	70	71	70	70	24.3	25.5	23.3	24.2	23.6	23.7	24.0	23.4	33.7	35.1	32.1	33.4	33.6	33.6	34.1	33.3	33.7	35.1	32.1	33.4	33.6	33.6	34.1	33.3				
20/20	74	74	74	73	71	72	70	71	24.6	25.9	23.7	24.5	24.0	24.0	24.2	23.7	33.4	35.1	32.1	33.6	33.6	33.6	34.2	33.4	33.4	35.1	32.1	33.6	33.6	33.6	34.2	33.4				
60/60	75	76	76	76	74	74	74	73	24.7	26.5	23.7	25.2	24.4	24.9	24.9	24.2	32.8	34.8	31.0	33.2	33.2	33.2	33.8	33.0	32.8	34.8	31.0	33.2	33.2	33.2	33.8	33.0				
180/180	73	73	73	72	71	71	71	71	23.6	25.4	23.6	24.0	23.6	23.9	23.9	23.4	32.5	35.0	32.2	33.4	33.4	33.4	33.8	33.0	32.5	35.0	32.2	33.4	33.4	33.4	33.8	33.0				

Dose (mg/kg/day)	ESR (min/hr)												Leucocytes (10 ³ /min ³)												Neutrophils (%)											
	Pretest			Drug Week			Pretest			Drug Week			Pretest			Drug Week			Pretest			Drug Week			Pretest			Drug Week								
	-3	-2	-1	4	8	12	18	25	-3	-2	-1	4	8	12	18	25	-3	-2	-1	4	8	12	18	25	-3	-2	-1	4	8	12	18	25				
Control	0	0	0	0	0	0	0	0	5.9	5.2	5.2	5.4	5.0	5.1	5.1	5.3	34.7	38.7	41.8	32.0	39.5	30.5	22.5	34.7	38.7	41.8	32.0	39.5	30.5	22.5						
20/20	0	0	0	0	0	0	0	0	6.6	5.4	5.4	4.6	3.8	3.8	4.5	4.3	19.3	23.5	29.5	23.2	26.8	16.8	23.5	29.5	23.2	29.5	23.2	24.3	26.8							
60/60	0	0	0	0	0	0	0	0	6.8	6.7	5.9	5.3	4.9	5.5	5.2	5.8	18.3	34.2	25.2	26.5	16.2	34.2	25.2	25.2	35.5	25.2	28.7	26.5	16.2							
180/180	0	0	0	0	0	0	0	0	6.8	5.8	5.0	5.3	4.8	4.3	4.0	4.3	27.5	31.0	24.2	24.8	18.3	31.0	24.2	24.2	27.8	24.8	23.7	19.8	18.3							

Table 8-2 Average hematologic values of monkeys treated with MK-0787/MK-0791 for 27 weeks

Dose (mg/kg/day)	Lymphocytes(%)												Eosinophils (%)												Monocytes (%)											
	Pretest			Drug Week				Pretest			Drug Week				Pretest			Drug Week				Pretest			Drug Week											
	-3	-2	-1	4	8	12	18	25	-3	-2	-1	4	8	12	18	25	-3	-2	-1	4	8	12	18	25												
Control	68.5	62.7	59.0	56.3	67.8	58.3	66.7	72.8	2.5	1.2	1.5	0.8	0.2	1.2	2.0	1.7	1.0	1.5	0.8	1.0	0.0	1.0	1.0	0.5	2.8											
20/20	76.5	73.0	65.3	68.3	76.0	73.2	70.5	78.0	2.3	1.8	0.5	1.5	0.8	1.5	1.5	3.2	1.8	1.5	2.0	0.5	0.0	0.6	0.7	2.0												
60/60	79.2	63.5	72.9	62.7	73.3	68.8	71.2	78.3	1.3	1.3	1.1	0.8	1.3	1.3	1.5	2.2	0.8	1.0	0.7	0.8	0.2	0.8	0.7	3.2												
180/180	70.0	67.3	73.7	70.7	74.3	74.3	77.7	77.7	1.3	1.3	0.5	0.5	1.2	1.0	2.2	0.7	0.2	1.5	0.8	0.3	0.7	1.5	1.8	1.8												

Dose (mg/kg/day)	Basophils (%)												Platelets (10 ³ /mm ³)												PT (sec)											
	Pretest			Drug Week				Pretest			Drug Week				Pretest			Drug Week				Pretest			Drug Week											
	-3	-2	-1	4	8	12	18	25	-3	-2	-1	4	8	12	18	25	-3	-2	-1	4	8	12	18	25												
Control	0.3	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.3	0.2	350	342	349	295	339	404	322	334	10.5	10.2	10.4	9.8	10.2	10.0	10.0	10.6												
20/20	0.0	0.2	0.0	0.2	0.0	0.4	0.5	0.0	358	332	372	320	386	407	377	346	10.5	10.0	10.5	10.1	10.5	9.9	10.8	10.6												
60/60	0.3	0.0	0.2	0.2	0.0	0.3	0.2	0.2	362	362	374	324	346	407	366	374	10.6	10.0	10.4	9.8	10.2	9.8	10.4	10.5												
180/180	0.5	0.2	0.2	0.2	0.0	0.2	0.0	0.0	371	363	419	330	384	422	395	360	10.4	9.8	10.5	9.9	10.1	9.8	10.4	10.4												

Dose (mg/kg/day)	APTT (sec)															
	Pretest			Drug Week				Pretest			Drug Week					
	-3	-2	-1	4	8	12	18	25	-3	-2	-1	4	8	12	18	25
Control	28.0	33.1	26.7	26.4	26.4	21.8	23.9	22.9	28.6	30.6	27.8	27.0	28.8	21.7	24.0	22.8
20/20	29.8	33.4	29.2	27.1	29.4	21.7	23.3	22.9	28.5	27.5	26.9	25.4	28.0	21.6	22.7	22.5

Table 9-1. Average serum biochemical values of monkeys treated with MK-0787/MK-0791 for 27 weeks

Dose (mg/kg/day)	Glucose (mg/100ml)										Urea nitrogen (mg/100ml)										Creatinine (mg/100ml)									
	Pretest		Drug Week			Pretest			Drug Week			Pretest			Drug Week			Pretest			Drug Week									
	-3	-2	-1	4	8	12	18	25	-3	-2	-1	4	8	12	18	25	-3	-2	-1	4	8	12	18	25						
Control	84	82	80	82	69	78	72	76	19.2	20.6	18.9	17.2	16.0	17.4	19.0	18.7	1.1	1.0	1.1	1.0	1.0	1.0	0.9	0.8	1.0					
20/20	76	84	80	73	74	76	72	74	22.8	19.6	18.5	20.5	18.8	18.6	20.4	19.5	1.0	1.0	1.2	1.0	0.9	0.9	0.8	1.0						
60/60	92	90	90	86	76	85	79	87	19.4	20.0	18.4	18.0	17.6	19.7	22.0	22.0	1.1	1.1	1.2	1.0	1.0	0.9	0.9	1.1						
180/180	86	88	86	80	83	85	80	78	21.6	20.8	19.4	19.4	19.2	20.4	21.3	21.3	1.1	1.0	1.1	0.9	1.0	0.9	0.8	1.0						

Dose (mg/kg/day)	Protein (g/100ml)										Albumin (g/100ml)										Albumin* (g/100ml)									
	Pretest		Drug Week			Pretest			Drug Week			Pretest			Drug Week			Pretest			Drug Week			Pretest			Drug Week			
	-3	-2	-1	4	8	12	18	25	-3	-2	-1	4	8	12	18	25	-3	-2	-1	4	8	12	18	25						
Control	7.67	7.54	7.45	7.80	7.47	7.36	7.25	7.33	4.67	4.98	4.88	5.08	4.58	4.66	4.66	4.80	4.2	4.4	4.1	4.2	4.1	4.0	4.1	4.0						
20/20	7.68	7.54	7.67	7.75	7.62	7.58	7.32	7.36	4.64	4.96	5.01	5.16	4.73	4.86	4.72	4.81	4.3	3.9	4.4	4.5	4.0	4.0	4.2	4.1						
60/60	7.88	7.72	7.88	7.80	7.66	7.53	7.46	7.83	4.66	4.89	5.00	4.99	4.58	4.70	4.68	4.90	4.1	4.2	4.2	4.3	4.1	4.1	4.2	4.2						
180/180	7.77	7.57	7.75	7.86	7.88	7.70	7.62	7.77	4.76	5.02	5.05	5.18	4.95	5.01	5.00	5.12	4.4	4.4	4.5	4.5	4.7	4.4	4.5	4.6						

Dose (mg/kg/day)	α_1 globulin* (g/100ml)										α_2 globulin* (g/100ml)										β globulin* (g/100ml)									
	Pretest		Drug Week			Pretest			Drug Week			Pretest			Drug Week			Pretest			Drug Week			Pretest			Drug Week			
	-3	-2	-1	4	8	12	18	25	-3	-2	-1	4	8	12	18	25	-3	-2	-1	4	8	12	18	25						
Control	0.2	0.2	0.3	0.2	0.2	0.2	0.3	0.3	0.8	0.6	0.8	0.9	0.8	0.9	0.8	0.8	1.7	1.6	1.6	1.6	1.5	1.6	1.4	1.4						
20/20	0.2	0.2	0.2	0.2	0.2	0.2	0.3	0.3	0.6	0.6	0.7	0.7	0.8	0.8	0.7	0.7	1.5	1.8	1.6	1.6	1.6	1.7	1.4	1.4						
60/60	0.2	0.2	0.2	0.2	0.3	0.3	0.3	0.3	0.7	0.5	0.8	0.7	0.8	0.8	0.9	0.8	1.9	1.9	1.7	1.6	1.8	1.6	1.4	1.5						
180/180	0.2	0.2	0.2	0.3	0.2	0.2	0.3	0.3	0.8	0.7	0.7	0.7	0.7	0.8	0.7	0.8	1.5	1.5	1.5	1.4	1.5	1.4	1.4	1.4						

* = Values by electrophoresis

Table 9-2 Average serum biochemical values of monkeys treated with MK-0787/MK-0791 for 27 weeks

Dose (mg/kg/day)	7 globulin* (g/100ml)												GOT (IU)												GPT (IU)											
	Pretest			Drug Week			Pretest			Drug Week			Pretest			Drug Week			Pretest			Drug Week			Pretest			Drug Week								
	-3	-2	-1	4	8	12	18	25	-3	-2	-1	4	8	12	18	25	-3	-2	-1	4	8	12	18	25	-3	-2	-1	4	8	12	18	25				
Control	0.8	0.8	0.8	0.8	0.8	0.7	0.7	0.9	34	30	33	30	28	23	22	28	27	27	25	32	24	20	21	22	27	27	25	32	24	20	21	22				
20/20	1.0	1.0	0.8	0.8	0.9	0.8	0.7	0.9	36	33	44	30	26	27	22	25	26	26	30	31	21	20	19	19	26	26	30	31	21	20	19	19				
60/60	0.9	0.9	0.9	0.9	0.8	0.7	0.8	0.9	39	35	36	34	32	28	28	30	34	31	34	42	25	22	24	24	34	31	34	42	25	22	24	24				
180/180	0.9	0.9	0.8	0.9	0.7	0.7	0.7	0.8	32	26	33	30	30	26	27	31	22	23	24	37	22	23	25	20	22	23	24	37	22	23	25	20				
Dose (mg/kg/day)	Alkaline phosphatase (IU)												Sodium (mEq/l)												Potassium (mEq/l)											
	Pretest			Drug Week			Pretest			Drug Week			Pretest			Drug Week			Pretest			Drug Week			Pretest			Drug Week								
	-3	-2	-1	4	8	12	18	25	-3	-2	-1	4	8	12	18	25	-3	-2	-1	4	8	12	18	25	-3	-2	-1	4	8	12	18	25				
Control	385	376	364	345	367	416	460	484	158	156	152	157	154	155	157	151	5.1	5.0	4.5	5.0	4.3	4.6	4.8	4.5	5.1	5.0	4.5	5.0	4.3	4.6	4.8	4.5				
20/20	293	304	291	244	247	265	302	372	156	153	153	154	154	155	156	152	4.8	4.4	4.3	4.6	4.4	4.4	4.4	4.4	4.8	4.4	4.3	4.6	4.4	4.4	4.8	4.4				
60/60	422	418	423	327	326	365	399	490	164	155	157	155	156	156	156	156	5.4	4.5	4.6	4.9	4.4	4.8	4.8	4.8	5.4	4.5	4.6	4.9	4.4	4.8	4.8	4.8				
180/180	346	338	336	262	260	266	301	308	160	155	153	156	157	159	156	156	5.2	4.4	4.3	4.8	4.3	4.8	4.8	4.8	5.2	4.4	4.3	4.8	4.3	4.8	4.8	4.6				
Dose (mg/kg/day)	Chloride (mEq/l)												Total cholesterol (mg/100ml)												Triglycerides (mg/100ml)											
	Pretest			Drug Week			Pretest			Drug Week			Pretest			Drug Week			Pretest			Drug Week			Pretest			Drug Week								
	-3	-2	-1	4	8	12	18	25	-3	-2	-1	4	8	12	18	25	-3	-2	-1	4	8	12	18	25	-3	-2	-1	4	8	12	18	25				
Control	110	113	110	111	112	106	114	109	199	181	179	212	203	201	200	186	46	44	56	44	46	42	59	58	46	44	56	44	46	42	59	58				
20/20	108	108	111	114	112	106	115	112	166	162	169	199	207	217	200	190	40	41	44	47	40	62	50	56	40	41	44	47	40	62	50	56				
60/60	114	110	113	115	114	108	114	110	178	162	172	202	197	199	195	192	46	46	50	42	66	65	68	68	46	46	50	42	66	65	68	68				
180/180	113	110	111	114	113	108	115	111	166	156	161	194	195	186	180	163	45	44	42	40	49	54	64	64	45	44	42	40	49	54	64	64				

* = Values by electrophoresis

少が対照群を含む全投与群の数例の動物に投与第2あるいは4週にみられた。この2検査値の変化が常に同一動物にみられることはなかった。投与第4週に好中球絶対数の群平均値が用量依存的減少を示したが、同様な好中球絶対数の低値が投与開始前に観察されていること、および Merck Sharp & Dohme 研究所においても同程度の低値が未処置動物にみられていることから、この変化は偶発的な変動であると考えた。その他の血液学および血清生化学的検査値には異常は認められなかった。

14 週間投与試験では、投与第8および12週の血清生化学検査で 180/180 mg/kg/day 群の数例の動物に電気泳動による血清アルブミン分画の不鮮明像が観察されたが、これは薬物あるいは薬物代謝産物の蛋白結合によるものと考えられた。その他の血液学および血清生化学的検査値にも薬物投与に関連する異常はみられなかった。

27 週間投与試験では、薬物投与に関連する血液学および血清生化学的变化は何らみられなかった。

3. 尿検査

5, 14 および 27 週間投与試験で、いずれの試験においても薬物投与に関連する尿の異常はみられなかった。

4. 臓器重量

5, 14 および 27 週間投与試験における臓器重量をそれぞれ Table 10, 11 および 12 に示した。

5 および 14 週間投与試験では薬物投与に関連する臓

器重量の変化はみられなかった。14 週間投与試験で対照群と薬物投与群との間に統計学的に有意な変化がみられたが、これらの変化はいずれも低体重の動物あるいは若齢の動物が薬物投与群に分布していたためと考えられ、また用量依存性がないこと、ならびに組織形態学的に異常が認められないことから薬物投与に関連するものではないと考えられた。

27 週間投与試験では、180/180 mg/kg/day 群の腎比重量が対照群と比較し軽度増加した。この変化は薬物投与に関連するものと考えたが、組織学および腎機能上の変化はみられず、毒性学的に意味のある変化ではないと考えられる。その他の臓器重量には変化はなかった。

5. 病理学的検査

5, 14 および 27 週間投与試験で、いずれの試験においても薬物投与に関連する肉眼的変化は認められなかった。

5, 14 および 27 週間投与試験における組織学的所見をそれぞれ Table 13, 14 および 15 に示した。

5 および 14 週間投与試験では薬物投与に関連する組織学的変化は認められなかった。投与部位皮下に、ときおり浮腫および壊死を伴った出血、線維過形成ならびにリンパ球浸潤を主徴とした局所変化が対照群を含む全動物に観察された。この変化の程度には対照群と薬物投与群との間に明らかな差は認められず薬物投与との関連性はないと考えられた。

Table 10 Average organ weights of monkeys treated with MK-0787/MK-0791 for 5 weeks

Dose (mg/kg/day)		Control	20/20	60/60	180/180
No. of animals		6	6	6	6
Body weight	kg	2.3	2.3	2.1	2.0
Brain	g	85.27	85.96	82.86	80.10
	%B.W.	3.73	3.83	3.95	3.94
Testes*	g	0.94	1.00	0.88	0.76
	%B.W.	0.035	0.044	0.045	0.039
Kidneys	g	11.74	10.61	10.84	11.86
	%B.W.	0.51	0.46	0.52	0.58
Liver	g	61.38	61.36	53.98	56.03
	%B.W.	2.56	2.70	2.54	2.74
Adrenals	g	0.47	0.42	0.41	0.41
	%B.W.	0.020	0.019	0.020	0.020
Heart	g	11.19	9.47	9.44	9.44
	%B.W.	0.47	0.41	0.45	0.46

%B.W.=Organ weights expressed as percent of body weights

*=Average values of 3 animals

Table 11 Average organ weights of monkeys treated with MK-0787/MK-0791 for 14 weeks

Dose (mg/kg/day)	Control	20/20	60/60	180/180	
No. of animals	6	6	6	6	
Body weights	kg	3.7	2.8*	2.4*	2.3*
Brain	g	86.84	78.24	85.39	79.77
	%B.W.	2.48	2.95	3.63*	3.54*
Testes ^a	g	6.62	0.96	0.98	0.99
	%B.W.	0.145	0.036	0.041	0.038
Kidneys	g	14.02	13.21	12.06	13.21
	%B.W.	0.38	0.48*	0.51*	0.57*
Liver	g	81.96	69.68	62.44*	65.80*
	%B.W.	2.26	2.56	2.64	2.97
Adrenals	g	0.56	0.46	0.52	0.46
	%B.W.	0.016	0.016	0.022*	0.020
Heart	g	15.17	11.56*	10.63*	10.71*
	%B.W.	0.41	0.41	0.45	0.46

%B.W.=Organ weights expressed as percent of body weights

^a = Average values of 3 animals

* = Mean values significantly smaller or larger than in controls ($p \leq 0.05$)

Table 12 Average organ weights of monkeys treated with MK-0787/MK-0791 for 27 weeks

Dose (mg/kg/day)	Control	20/20	60/60	180/180	
No. of animals	6	6	6	6	
Body weights	kg	3.4	3.2	3.4	3.1
Brain	g	92.70	86.76	90.46	89.77
	%B.W.	2.76	2.69	2.70	2.96
Testes ^a	g	1.85	1.38	1.93	1.29
	%B.W.	0.055	0.044	0.056	0.042
Kidneys	g	15.51	14.92	16.11	16.42
	%B.W.	0.46	0.46	0.47	0.53
Liver	g	72.92	69.58	74.50	73.62
	%B.W.	2.16	2.16	2.20	2.38
Adrenals	g	0.62	0.57	0.56	0.62
	%B.W.	0.019	0.018	0.017	0.020
Heart	g	15.56	13.45	14.08	12.93
	%B.W.	0.46	0.42	0.42	0.42

%B.W.=Organ weights expressed as percent of body weights

^a = Average values of 3 animals

Table 13-1 Summary of histopathological examination of monkeys treated with MK-0787/MK-0791 for 5 weeks

Dose (mg/kg/day)	Control		20/20		60/60		180/180	
	Female	Male	Female	Male	Female	Male	Female	Male
No. necropsied	3	3	3	3	3	3	3	3
Injection site left # 1								
No. animals examined micro.	—	—	—	—	—	—	3	3
No. not remarkable	—	—	—	—	—	—	—	—
Cellular infiltration	—	—	—	—	—	—	3	3
Edema	—	—	—	—	—	—	1	—
Fibroplasia	—	—	—	—	—	—	1	1
Hemorrhage	—	—	—	—	—	—	3	3
Injection site left # 2								
Cellular infiltration	—	—	—	—	—	—	3	3
Edema	—	—	—	—	—	—	1	—
Fibroplasia	—	—	—	—	—	—	1	1
Hemorrhage	—	—	—	—	—	—	3	3
Injection site right # 1								
No. animals examined micro.	—	—	—	—	—	—	3	3
No. not remarkable	—	—	—	—	—	—	1	—
Cellular infiltration	—	—	—	—	—	—	2	2
Hemorrhage	—	—	—	—	—	—	1	1
Injection site right # 2								
Cellular infiltration	—	—	—	—	—	—	2	3
Edema	—	—	—	—	—	—	1	—
Fibroplasia	—	—	—	—	—	—	1	—
Hemorrhage	—	—	—	—	—	—	2	—
Injection site saphenous vein								
No. animals examined micro.	3	3	3	3	3	3	—	—
No. not remarkable	—	—	—	—	—	—	—	—
Cellular infiltration	3	3	3	3	3	3	—	—
Edema	—	—	—	1	—	—	—	—
Fibroplasia	3	2	3	3	3	3	—	—
Hemorrhage	3	3	3	3	3	3	—	—
Necrosis	2	—	2	1	—	1	—	—
Salivary gland								
No. animals examined micro.	3	3	—	—	—	—	3	3
No. not remarkable	1	2	—	—	—	—	2	1
Cellular infiltration	2	1	—	—	—	—	1	1
Concretion	—	—	—	—	—	—	—	1
Stomach								
No. animals examined micro.	3	3	—	—	—	—	3	3
No. not remarkable	3	3	—	—	—	—	3	3
Small intestine								
No. animals examined micro.	3	3	—	—	—	—	3	3
No. not remarkable	3	3	—	—	—	—	3	3
Large intestine								
No. animals examined micro.	3	3	—	1	—	—	3	3
No. not remarkable	3	3	—	—	—	—	3	3
Focal hemorrhage	—	—	—	1	—	—	—	—

Table 13-2 Summary of histopathological examination of monkeys treated with MK-0787/MK-0791 for 5 weeks

Dose (mg/kg/day)	Control		20/20		60/60		180/180	
	Female	Male	Female	Male	Female	Male	Female	Male
No. necropsied	3	3	3	3	3	3	3	3
Liver								
No. animals examined micro.	3	3	1	1	—	2	3	3
No. not remarkable	2	—	—	—	—	1	2	—
Cellular infiltration	1	3	1	1	—	—	—	3
Focal hemorrhage	—	—	—	—	—	1	1	—
Gallbladder								
No. animals examined micro.	3	3	—	—	—	—	3	3
No. not remarkable	3	3	—	—	—	—	3	3
Pancreas								
No. animals examined micro.	3	3	—	—	—	—	3	3
No. not remarkable	3	3	—	—	—	—	3	3
Peritoneum								
No. animals examined micro.	—	2	—	1	—	—	—	2
No. not remarkable	—	—	—	—	—	—	—	—
Adhesion	—	1	—	1	—	—	—	1
Granuloma	—	1	—	—	—	—	—	1
Adrenal								
No. animals examined micro.	3	3	3	—	—	—	3	3
No. not remarkable	—	2	2	—	—	—	—	—
Concretion	2	1	1	—	—	—	3	2
Cortex, nodular hyperplasia	1	—	—	—	—	—	1	1
Parathyroid								
No. animals examined micro.	3	3	—	—	1	—	3	3
No. not remarkable	2	3	—	—	1	—	3	3
Tissue not present in section(s)	1	—	—	—	—	—	—	—
Pituitary								
No. animals examined micro.	3	3	—	—	—	—	3	3
No. not remarkable	3	3	—	—	—	—	3	3
Thyroid								
No. animals examined micro.	3	3	—	—	1	—	3	3
No. not remarkable	3	3	—	—	1	—	3	2
Follicle, cyst	—	—	—	—	—	—	—	1
Kidney								
No. animals examined micro.	3	3	—	—	—	—	3	3
No. not remarkable	2	1	—	—	—	—	2	3
Cellular infiltration	1	1	—	—	—	—	1	—
Papilla, congestion	—	1	—	—	—	—	—	—
Urinary bladder								
No. animals examined micro.	3	3	—	—	—	—	3	3
No. not remarkable	3	3	—	—	—	—	3	2
Cellular infiltration	—	—	—	—	—	—	—	1
Ovary								
No. animals examined micro.	3	—	—	—	—	—	3	—
No. not remarkable	2	—	—	—	—	—	3	—
Concretion	1	—	—	—	—	—	—	—

Table 13-3 Summary of histopathological examination of monkeys treated with MK-0787/MK-0791 for 5 weeks

Dose (mg/kg/day)	Control		20/20		60/60		180/180	
Sex	Female	Male	Female	Male	Female	Male	Female	Male
No. necropsied	3	3	3	3	3	3	3	3
Uterus								
No. animals examined micro.	3	—	—	—	—	—	3	—
No. not remarkable	3	—	—	—	—	—	3	—
Testis								
No. animals examined micro.	—	3	—	2	—	3	—	3
No. not remarkable	—	3	—	1	—	3	—	3
Cellular infiltration	—	—	—	1	—	—	—	—
Prostate								
No. animals examined micro.	—	3	—	—	—	—	—	3
No. not remarkable	—	3	—	—	—	—	—	2
Cellular infiltration	—	—	—	—	—	—	—	1
Skin								
No. animals examined micro.	3	3	—	—	—	—	3	3
No. not remarkable	1	3	—	—	—	—	2	3
Cellular infiltration	1	—	—	—	—	—	1	—
Focal dermatitis	1	—	—	—	—	—	—	—
Mammary gland								
No. animals examined micro.	3	3	—	—	—	—	3	3
No. not remarkable	2	2	—	—	—	—	2	1
Tissue not present in section(s)	1	1	—	—	—	—	1	2
Lung								
No. animals examined micro.	3	3	—	2	1	1	3	3
No. not remarkable	—	—	—	—	1	—	—	—
Acariasis	—	1	—	2	—	1	1	1
Cellular infiltration	3	1	—	—	—	—	2	2
Granuloma	—	1	—	—	—	—	—	—
Pleura								
No. animals examined micro.	—	—	1	1	—	—	1	1
No. not remarkable	—	—	—	—	—	—	—	—
Adhesion	—	—	1	1	—	—	1	1
Heart								
No. animals examined micro.	3	3	—	—	—	—	3	3
No. not remarkable	3	3	—	—	—	—	3	2
Cellular infiltration	—	—	—	—	—	—	—	1
Spleen								
No. animals examined micro.	3	3	—	—	—	—	3	3
No. not remarkable	3	3	—	—	—	—	3	3
Lymph node								
No. animals examined micro.	3	3	—	1	—	—	3	3
No. not remarkable	2	3	—	—	—	—	3	3
Lymphoid depletion	1	—	—	—	—	—	—	—
Pigmentation	—	—	—	1	—	—	—	—
Thymus								
No. animals examined micro.	3	3	—	—	—	—	3	3
No. not remarkable	2	3	—	—	—	—	3	3
Lymphoid depletion	1	—	—	—	—	—	—	—

Table 14-3 Summary of histopathological examination of monkeys treated with MK-0787/MK-0791 for 14 weeks

Dose (mg/kg/day)	Control		20/20		60/60		180/180	
Sex	Female	Male	Female	Male	Female	Male	Female	Male
No. necropsied	3	3	3	3	3	3	3	3
Pituitary								
No. animals examined micro.	3	3	—	—	3	3	3	3
No. not remarkable	2	3	—	—	3	2	3	3
Perivascular cellular infiltration	—	—	—	—	—	1	—	—
Cyst	1	—	—	—	—	—	—	—
Thyroid								
No. animals examined micro.	3	3	—	1	3	3	3	3
No. not remarkable	3	3	—	1	3	3	3	3
Kidney								
No. animals examined micro.	3	3	3	3	3	3	3	3
No. not remarkable	2	1	2	2	3	2	2	1
Focal cellular infiltration	1	1	1	1	—	1	1	1
Ectopic adrenal	—	1	—	—	—	—	—	—
Focal chronic nephritis	—	—	—	—	—	—	—	1
Urinary bladder								
No. animals examined micro.	3	3	—	—	3	3	3	3
No. not remarkable	3	3	—	—	3	3	3	3
Ovary								
No. animals examined micro.	3	—	—	—	3	—	3	—
No. not remarkable	2	—	—	—	2	—	2	—
Mineralization	1	—	—	—	1	—	1	—
Uterus								
No. animals examined micro.	3	—	—	—	3	—	3	—
No. not remarkable	3	—	—	—	3	—	3	—
Testis								
No. animals examined micro.	—	3	—	1	—	3	—	3
No. not remarkable	—	3	—	1	—	3	—	3
Prostate								
No. animals examined micro.	—	3	—	—	—	3	—	3
No. not remarkable	—	3	—	—	—	3	—	3
Skin								
No. animals examined micro.	3	3	—	—	3	3	3	3
No. not remarkable	3	3	—	—	3	3	3	3
Mammary gland								
No. animals examined micro.	3	3	—	—	3	3	3	3
No. not remarkable	3	3	—	—	3	3	3	2
Tissue not present in section(s)	—	—	—	—	—	—	—	1
Lung								
No. animals examined micro.	3	3	2	—	3	3	3	3
No. not remarkable	2	2	1	—	2	3	1	3
Focal parasitic inflammation	1	1	1	—	1	—	2	—
Heart								
No. animals examined micro.	3	3	—	1	3	3	3	3
No. not remarkable	3	3	—	1	3	3	3	3

Table 14-4 Summary of histopathological examination of monkeys treated with MK-0787/MK-0791 for 14 weeks

Dose (mg/kg/day)	Control		20/20		60/60		180/180	
Sex	Female	Male	Female	Male	Female	Male	Female	Male
No. necropsied	3	3	3	3	3	3	3	3
Spleen								
No. animals examined micro.	3	3	—	—	3	3	3	3
No. not remarkable	3	3	—	—	3	3	3	3
Lymph node								
No. animals examined micro.	3	3	—	—	3	3	3	3
No. not remarkable	3	3	—	—	3	3	3	3
Thymus								
No. animals examined micro.	3	3	1	—	3	3	3	3
No. not remarkable	3	2	—	—	3	3	3	3
Involution	—	1	1	—	—	—	—	—
Bone marrow								
No. animals examined micro.	3	3	3	3	3	3	3	3
No. not remarkable	3	3	3	3	3	3	3	3
Bone								
No. animals examined micro.	3	3	—	—	3	3	3	3
No. not remarkable	3	3	—	—	3	3	3	3
Skeletal muscle								
No. animals examined micro.	3	3	—	—	3	3	3	3
No. not remarkable	3	3	—	—	3	3	3	3
Brain								
No. animals examined micro.	3	3	—	1	3	3	3	3
No. not remarkable	3	3	—	1	3	3	3	2
Perivascular cellular infiltration	—	—	—	—	—	—	—	1
Spinal cord								
No. animals examined micro.	3	3	—	1	3	3	3	3
No. not remarkable	3	3	—	1	3	3	3	3
Nerve								
No. animals examined micro.	3	3	—	—	3	3	3	3
No. not remarkable	3	3	—	—	3	3	3	3
Eye								
No. animals examined micro.	3	3	—	—	3	3	3	3
No. not remarkable	3	3	—	—	3	3	2	3
Posterior synechia	—	—	—	—	—	—	1	—
Optic nerve								
No. animals examined micro.	3	3	—	—	3	3	3	3
No. not remarkable	3	3	—	—	3	3	3	3

Table 15-2 Summary of histopathological examination of monkeys treated with MK-0787/MK-0791 for 27 weeks

Dose (mg/kg/day)	Control		20/20		60/60		180/180	
Sex	Female	Male	Female	Male	Female	Male	Female	Male
No. necropsied	3	3	3	3	3	3	3	3
Thyroid								
No. animals examined micro.	3	3	—	—	3	3	3	3
No. not remarkable	2	2	—	—	3	3	3	2
Focal lymphocytic infiltration	1	1	—	—	—	—	—	1
Kidney								
No. animals examined micro.	3	3	3	3	3	3	3	3
No. not remarkable	—	—	1	—	—	1	—	2
Focal cellular infiltration	3	3	1	3	3	2	2	1
Cyst	—	—	—	—	1	—	—	—
Capsule, focal hemorrhage	1	—	—	—	—	—	—	—
Papilla, epithelial cytoplasmic inclusion bodies	—	2	2	2	—	1	1	1
Urinary bladder								
No. animals examined micro.	3	3	—	1	3	3	3	3
No. not remarkable	3	—	—	—	3	1	1	1
Chronic cystitis	—	1	—	—	—	—	—	—
Epithelial cytoplasmic inclusion bodies	—	2	—	1	—	2	2	2
Ovary								
No. animals examined micro.	3	—	—	—	3	—	3	—
No. not remarkable	1	—	—	—	2	—	2	—
Cortex, focal mineralization	2	—	—	—	1	—	1	—
Uterus								
No. animals examined micro.	3	—	—	—	3	—	3	—
No. not remarkable	2	—	—	—	3	—	2	—
Myometrium, focal cellular infiltration	—	—	—	—	—	—	1	—
Placental site, incomplete involution	1	—	—	—	—	—	—	—
Testis								
No. animals examined micro.	—	3	—	1	—	3	—	3
No. not remarkable	—	3	—	1	—	2	—	3
Epididymis, focal lymphocytic infiltration	—	—	—	—	—	1	—	—
Tunica vaginalis, focal lymphocytic infiltration	—	—	—	—	—	1	—	—
Prostate								
No. animals examined micro.	—	3	—	—	—	3	—	3
No. not remarkable	—	3	—	—	—	2	—	3
Lymphocytic infiltration	—	—	—	—	—	1	—	—
Skin								
No. animals examined micro.	3	3	—	—	3	3	3	3
No. not remarkable	3	3	—	—	3	3	3	3
Mammary gland								
No. animals examined micro.	3	3	—	—	3	3	3	3
No. not remarkable	2	2	—	—	2	3	2	3
Tissue not present in section(s)	—	1	—	—	—	—	—	—
Focal cellular infiltration	—	—	—	—	1	—	1	—
Cyst	1	—	—	—	—	—	—	—

Table 15-3 Summary of histopathological examination of monkeys treated with MK-0787/MK-0791 for 27 weeks

Dose (mg/kg/day)	Control		20/20		60/60		180/180	
	Female	Male	Female	Male	Female	Male	Female	Male
No. necropsied	3	3	3	3	3	3	3	3
Injection site								
No. animals examined micro.	3	3	3	3	3	3	3	3
No. not remarkable	—	—	—	—	1	—	—	—
Focal fibrosis	—	1	1	2	—	1	—	—
Hemorrhage	3	3	3	3	2	3	3	3
Lymphoid hyperplasia	—	—	—	—	—	—	1	—
Lymphocytic infiltration	—	1	—	1	2	1	2	3
Neutrophilic infiltration	3	2	3	1	—	2	1	—
Necrosis	3	—	1	—	—	1	2	3
Epidermis, ulcer	—	—	—	—	1	—	—	—
Lung								
No. animals examined micro.	3	3	3	3	3	3	3	3
No. not remarkable	—	—	—	—	1	1	—	2
Pneumonyssus infestation	3	3	3	3	2	2	3	1
Heart								
No. animals examined micro.	3	3	—	—	3	3	3	3
No. not remarkable	1	1	—	—	2	2	3	2
Focal cellular infiltration	1	2	—	—	1	1	—	1
Pulmonary artery, inflammation	1	—	—	—	—	—	—	—
Spleen								
No. animals examined micro.	3	3	1	—	3	3	3	3
No. not remarkable	3	3	—	—	3	3	2	3
Accessory structure	—	—	—	—	—	—	1	—
Capsule, thickening	—	—	1	—	—	—	—	—
Lymph node								
No. animals examined micro.	3	3	—	—	3	3	3	3
No. not remarkable	3	2	—	—	3	2	3	2
Lymphoid hyperplasia	—	1	—	—	—	1	—	1
Thymus								
No. animals examined micro.	3	3	—	—	3	3	3	3
No. not remarkable.	3	3	—	—	3	3	3	2
Medulla, lymphoid follicular hyperplasia	—	—	—	—	—	—	—	1
Bone marrow								
No. animals examined micro.	3	3	—	—	3	3	3	3
No. not remarkable	3	3	—	—	3	3	3	3
Bone								
No. animals examined micro.	3	3	—	—	3	3	3	3
No. not remarkable.	3	3	—	—	3	3	3	3
Skeletal muscle								
No. animals examined micro.	3	3	—	—	3	3	3	3
No. not remarkable	2	2	—	—	3	3	2	2
Cellular infiltration	—	1	—	—	—	—	1	1
Granuloma	1	—	—	—	—	—	—	—

Table 15-4 Summary of histopathological examination of monkeys treated with MK-0787/MK-0791 for 27 weeks

Dose (mg/kg/day)	Control		20/20		60/60		180/180	
	Female	Male	Female	Male	Female	Male	Female	Male
No. necropsied	3	3	3	3	3	3	3	3
Brain								
No. animals examined micro.	3	3	—	—	3	3	3	3
No. not remarkable.	2	2	—	—	1	1	2	3
Vessel, cellular infiltration	—	1	—	—	—	—	—	—
Choroid plexus, perivascular cellular infiltration	—	—	—	—	—	1	1	—
Focal mineralization	1	—	—	—	2	2	—	—
Spinal cord								
No. animals examined micro.	3	3	—	—	3	3	3	3
No. not remarkable	3	3	—	—	3	3	3	3
Nerve								
No. animals examined micro.	3	3	—	—	3	3	3	3
No. not remarkable	3	3	—	—	3	3	2	3
Sciatic, focal lymphocytic infiltration	—	—	—	—	—	—	1	—
Eye								
No. animals examined micro.	3	3	—	—	3	3	3	3
No. not remarkable	3	3	—	—	3	3	3	3
Cornea, erosion	—	—	—	—	—	1	—	—
Choroid, focal lymphocytic infiltration	—	—	—	—	2	—	—	—

27 週間投与試験では、皮下投与した 180/180 mg/kg/day 群動物の投与部位皮下組織に、静脈内投与した他の群の投与部位の変化と比較すると明らかに程度の高いリンパ球浸潤ならびに壊死が認められた。この変化は薬物投与に関連するものと考えられた。その他の組織には薬物投与に関連する変化はみられなかった。

III. 考 察

MK-0787/MK-0791 の 20/20, 60/60 および 180/180 mg/kg/day を 1 日 1 回, 5, 14 あるいは 27 週間にわたり、アカゲザルに投与し、その毒性を検討した。なお、対照群ならびに 20/20 および 60/60 mg/kg/day 群は伏在静脈, 180/180 mg/kg/day 群は、溶液中の過飽和状態に近い薬物が静脈内で再結晶するのを避けるため背部皮下に投与した。

MK-0787 単独 180 mg/kg/day を 5 週間にわたってアカゲザルに投与すると血中尿素窒素およびクレアチニンの上昇, 腎重量の増加ならびに腎尿細管壊死を主徴とする腎障害が誘発される⁴⁾。今回実施した、アカゲザルを用いた MK-0787/MK-0791 (1:1) 配合剤の一連の毒性試験において、180/180 mg/kg/day の用量を 5 あるいは 14 週間投与しても、腎には何らの変化も認められなかつ

た。同用量を 27 週間投与した際、腎比重量が軽度増加した。この重量変化は、本薬剤が主として腎より排泄されること³⁾ および投与が長期間 (27 週間) にわたって実施されたことから、MK-0787/MK-0791 投与との関連が疑われたが血清生化学的検査および病理学的検査では腎の異常を示す所見は認められず、腎毒性を示唆するものではなかった。

5, 14 および 27 週間投与全試験の対照群動物を含む全動物の投与部位皮下組織に、ときおり浮腫および壊死を伴った出血, 線維過形成ならびにリンパ球浸潤を主徴とした局所変化がみられた。5 および 14 週間投与試験では対照群を含め群間に明らかな組織障害の差は認められなかったが、27 週間投与試験では、皮下投与した 180/180 mg/kg/day 群動物の投与部位皮下組織のリンパ球浸潤および壊死は、静脈内投与した他の群と比較すると明らかに程度が高かった。ラットを用いた単回投与試験では MK-0787/MK-0791 の 250/500 mg/ml の濃度で、注射部位局所に刺激性が認められている⁵⁾。今回実施した一連の試験における 180/180 mg/kg/day 群の薬物濃度は 72/72 mg/ml で、ラットで刺激性の認められた濃度 (250/500 mg/ml) と比較するとかなり低い濃度では

あるが、27 週間という長期にわたって皮下投与を繰り返したことにより、若干の刺激性が出現したものと考えられる。しかしながら、ヒト臨床適用予定濃度が 5/5 mg/ml で、かつ静脈内投与経路であることを考慮すると臨床使用に際しては何ら問題はないものと考えられる。

前記以外の臓器・組織ならびに一般状態、眼科学的検査、血液学的検査、血清生化学的検査および尿検査には薬物投与に関連する毒性学的変化は何らみられなかった。

以上のアカゲザルを用いた MK-0787/MK-0791 (1. 1) 配合剤の一連の試験結果は、renal dipeptidase の選択的阻害剤である MK-0791 を配合したことにより、MK-0787 のアカゲザルに対する腎毒性が防御されることと、この配合剤の安全域が高いことを示すものである。

文 献

1) HORADAM, V. D.; J. D. SMILACH, C. L. MON-

TGOMERY & J. WERRINGLOER: *In vitro* activity of N-formimidoyl thienamycin (MK 0787), a crystalline derivative of thienamycin. *Antimicrob. Agents Chemother.* 18 : 557~561, 1980

2) TALLY, F. P. & S. L. GORBACH: *In vitro* activity of N-formimidoyl thienamycin (MK 0787). *Antimicrob. Agents Chemother.* 18 : 642~644, 1980

3) KROPP, H.; J. G. SUNDELOF, R. HAJDU & F. M. KAHAN: Metabolism of thienamycin and related carbapenem antibiotics by the renal dipeptidase, dehydropeptidase-I. *Antimicrob. Agents Chemother.* 22 : 62~70, 1982

4) MACDONALD, J. S.; A. FABRY & D. L. BOKELMAN: MK-0787, 5-week intravenous toxicity study in monkeys. February, 1980 (unpublished)

5) MACDONALD, J. S. & D. L. BOKELMAN: MK-0787/MK-0791, Exploratory rat paw irritation study. August, 1982 (unpublished)

TOXICOLOGICAL STUDY OF IMPENEM/CILASTATIN SODIUM (III)

SUBACUTE AND CHRONIC TOXICITY STUDIES IN THE RHESUS MONKEY

J. S. MACDONALD, D. L. BOKELMAN and C. A. STONE

Merck Institute for Therapeutic Research

TOSHIMI USUI and MASAYUKI KEMI

Research Laboratories, Nippon Merck-Banyu Co., Ltd.

The combination of imipenem (MK-0787) and cilastatin sodium (MK-0791) was administered by daily intravenous or subcutaneous injection (the highest dosage level could not be injected intravenously because of the solubility limit) to rhesus monkeys for 5, 14 and 27 weeks at dosage levels of 20/20, 60/60 or 180/180 mg/kg/day.

There were no treatment-related changes observed in physical signs, body weights, ophthalmoscopic examination, serum chemistry, hematological parameters, urinalysis, organ weights, gross or histopathological findings in rhesus monkeys which received the combination of MK-0787 and MK-0791 at these dosage levels.

There were increases in kidney weight in the monkeys that received 180/180 mg/kg/day of the drug for 27 weeks; however, no evidence of functional or morphological changes in the kidney were noted. The site of subcutaneous injection showed localized damage due to repeated injections of the drug for 27 weeks.

From the results mentioned above, the maximum non-toxic level of this combination of drug in the monkey was estimated to be 60/60 mg/kg/day for 27 weeks.