

ヒアルロン酸ナトリウム (SL-1010) の ラットおよびイヌにおける急性毒性試験

財団法人 実験動物中央研究所付属前臨床医学研究所*

森 田 晴 夫 河 上 喜 之

下 村 和 裕 須 永 昌 男

Acute Toxicity Study of Sodium Hyaluronate (SL-1010) in Rats and Dogs

Haruo Morita, Yoshiyuki Kawakami, Kazuhiro Shimomura
and Masao Sunaga

Preclinical Research Laboratories, Central Institute for Experimental Animals

ABSTRACT

The acute toxicity of SL-1010, a sodium hyaluronate yielded under a fermentation process, was evaluated in rats and dogs. A single administration was conducted in both sexes of rats at the dose levels of 200 mg/kg (1%, 20 ml/kg) for the oral route and 300 mg/kg (1%, 30 ml/kg dividedly) for the subcutaneous route and in both sexes of dogs at the dose level of 50 mg/kg (1%, 5 ml/kg dividedly) for the subcutaneous route, all of which could be considered to be the maximum administrable doses, respectively, in terms of both concentration and volume. Signs of toxicity including death were observed for daily during 14 days and measurement of body weight was performed several times in this observation period in rats and dogs, followed by macroscopic examination of major organs conducted in rats alone at necropsy after the end of the observation period. The following results were obtained.

1) Oral administration caused no death or apparent signs in either sex of rats. The body weight and macroscopic observations also showed no changes attributable to the dosing of SL-1010 in rats.

2) Subcutaneous administration brought about no changes attributable to the

* 〒213 神奈川県川崎市宮前区野川 1433

dosing of SL-1010 in terms of toxic signs or body weight in rats and dogs, or macroscopic findings in rats, except that edematous change, which could be due to retention of the drug, was observed at the injection sites in both sexes of rats and dogs for several days.

3) The toxic doses and LD₅₀ values were estimated to be above 200 mg/kg for the oral route and above 300 mg/kg for the subcutaneous route in both sexes of rats, and above 50 mg/kg for the subcutaneous route in both sexes of dogs.

From the above results, it was found that SL-1010 had very low acute toxicity and showed neither sex difference nor route difference.

KEY WORDS

Sodium hyaluronate (SL-1010), Acute toxicity,
Rat, Beagle dog

はじめに

SL-1010 は、発酵法による微生物起原のヒアルロン酸ナトリウムで¹⁾、人工水晶体挿入術や全層角膜移植術における眼科手術時の補助剤ならびに変形性膝関節症などの関節注入剤として、現在、特資生堂で研究開発が進められている。鶏冠由来のヒアルロン酸ナトリウムの急性毒性については、マウス、ラットおよびウサギを用いて検討されており、急性毒性は低いことが報告されている²⁻⁴⁾。

今回、SL-1010 の非臨床安全性試験の一環として、ラットおよびイヌの急性毒性試験を実施したのでその結果を報告する。

I 試験方法

1 動物および飼育環境

1) ラット

4週齢の Jcl: SD 系ラット (日本クレア) オス、メス各16匹を入手 (入手年月日: 1987年8月28日) し、実験期間と同一の以下の飼育環境で12日間馴化した。

飼育ケージ: ステンレス金網製個別ケージ (260×200×180 mm)

給餌: 固型飼料 (CE-2, 日本クレア, コバルト 60, 3M rad γ 線照射滅菌), 自由摂

取

給水: 水道水 (紫外線滅菌), 自由摂取

飼育室照明: 午前8時点灯, 午後8時消灯

飼育室温度: 23~24°C

飼育室湿度: 67~69%

換気回数: 11~14回/hr

実験には、これらの動物から一般状態の良好なオス、メス各12匹を選び、1群オス、メス各6匹の2群に分けた。実験に用いた動物の投与時 (5週齢) の体重範囲はオス143~187 g, メス121~150 g であった。なお、動物の個体識別は尾根部に油性インクで記入した個体番号を用いて行った。

2) イヌ

7~8ヵ月齢のビーグル犬 (日本 EDM 産, 日本クレア) オス、メス各2頭を入手 (入手年月日: 1987年8月21日) し、実験期間と同一の以下の飼育環境で18日間馴化した。

飼育ケージ: 個別ケージ (W 600×D 900×H 600 mm)

給餌: 固型飼料 (CD-1, 日本クレア), 1日1回 300 g

給水: 水道水, 自由摂取

飼育室照明: 午前7時点灯, 午後7時消灯

飼育室温度: 19~23°C

飼育室湿度: 65~84%