

ヒアルロン酸ナトリウム (SH) の 生殖・発生毒性試験 (II)

—ラットにおける皮下投与時の
妊娠前および妊娠初期投与試験—

株式会社新薬開発研究所 中央研究所*

小 野 千鶴子 藤 原 幸 雄 小 浦 生 子
土 田 宏 美 中 村 亨

Reproductive and Developmental Toxicity Study on Sodium Hyaluronate (SH)

—(2) Study on Subcutaneous Administration to Rats Prior to and in the Early Stages of Pregnancy—

Chizuko Ono, Yukio Fujiwara, Seiko Koura,
Hiromi Tsuchida and Tohoru Nakamura

New Drug Development Research Center, Inc.
452-1, Toiso, Eniwa, Hokkaido, 061-14, Japan

ABSTRACT

A fertility study was conducted in Sprague-Dawley rats given sodium hyaluronate (SH), a viscosurgical drug in ophthalmology, by subcutaneous injection at doses of 8, 20 and 50 mg/kg/day prior to and in the early stages of pregnancy.

During the treatment period, swellings at injection sites in SH-administered groups were observed dose-dependently, but parental toxicity was not seen in any groups with respect to their general condition, body weight change, food intake and findings at autopsy. Disturbance against fertility in male and female rats, and mortality, inhibition of development and teratogenicity in fetuses were not observed.

* 〒061-14 北海道恵庭市戸磯 452-1

From these results, it is concluded that the maximum non-effective dose of SH is 50 mg/kg/day for parental rats, their fertility and fetuses.

KEY WORDS

Hyaluronate, Fertility,
Viscosurgical drug, Rat

はじめに

hyaluronic acid は動物の結合組織中に広く分布している代表的な glycosaminoglycan の一種で, *N*-acetyl-D-glucosamine と D-glucuronic acid が交互に結合した直鎖の高分子多糖体である。SH (Fig. 1) は HOYA (株) で開発中の鶏冠から抽出, 精製された高分子量の sodium hyaluronate で眼内レンズ挿入術, 全層角膜移植術の手術補助剤としての用途が期待されている。今回, SH の生殖に及ぼす影響を検討する試験の一環として, ラットを用いた妊娠前および妊娠初期投与試験を実施したので, その結果を報告する。

I 実験材料および実験方法

1 被験物質

SH は鶏冠由来の白色, 無味無臭の粉末である。本試験では平均分子量 204万~240万の SH をリン酸塩緩衝液に溶解した 1% 溶液として HOYA (株) より提供されたものを使用した。

2 使用動物および飼育条件

本試験には日本チャールス・リバー(株)より購入した Crj: CD (SD) ラット (雄 5 週齢, 雌 8 週齢) を 1 週間以上検疫・馴化した後, 健康な動物を使用した。雌雄別に検疫終了時の体重により層別連続的無作為化法で群分けを行った。投与開始時の週齢と体重は雄が 6 週齢で 201~232 g, 雌が 9 週齢で 196~244 g であった。動物は室温 $22 \pm 2^{\circ}\text{C}$, 湿度 $55 \pm 15\%$, 照明 12 hr (8:00~20:00) の環境下で, ステンレス製金網 2 連ケージに個別に収容して飼育し, 固型飼料 CRF-1 (オリエンタル酵母工業(株)) と水道水を自由に摂取させた。

3 投与量および投与方法

ラットでの 4 週間皮下投与毒性試験で 50 mg/kg 群で摂水量, 尿量の軽度の減少, 好酸球の軽度の増加などがみられた。また, ラットでの器官形成期投与試験に先立った用量決定試験¹⁾より, 同一部位の皮下に連続して 50 mg/kg/day を投与すると, かなりの量の被験物質の貯留が観察されるが, 投与部位を 7 ヵ所に分けると 9 週間以上の反復投与が可能と判断された。以上

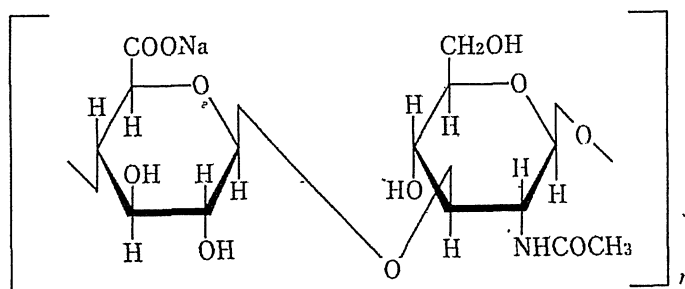


Fig. 1 Chemical structure of sodium hyaluronate (SH)