

ヒアルロン酸ナトリウム (SH) の 生殖・発生毒性試験 (IV)

—ウサギにおける皮下投与時の
器官形成期投与試験—

株式会社新薬開発研究所 岩見沢研究所*

館 田 智 昭 永 岡 茂 樹

永 井 俊 彦 中 村 亨

Reproductive and Developmental Toxicity Study on Sodium Hyaluronate (SH)

—(4) Study on Subcutaneous Administration to Rabbits during the Period of Organogenesis—

Chiaki Tateda, Shigeki Nagaoka, Toshihiko Nagai and Tohoru Nakamura

New Drug Development Research Center, Inc.
559-13, Kamihoromui-cho, Iwamizawa, Hokkaido, 069-03, Japan

ABSTRACT

A teratogenicity study was conducted in New Zealand White rabbits given sodium hyaluronate (SH), a viscosurgical drug in ophthalmology, by subcutaneous injection at doses of 8, 20 and 50 mg/kg/day during days 6 to 18 of gestation. During the treatment period, swellings at injection sites in SH-administered groups were observed dose-dependently and subcutaneous deposits of viscous solution supposed as SH were observed at autopsy of dams. Increase in body weight in 50 mg/kg group was observed, though it was presumed to depend on unabsorbed SH. Food intake and autopsy findings did not show any abnormality. In fetuses, there were no toxic effect on viability or development and no teratogenic effect of the test substance.

* 〒069-03 北海道岩見沢市上幌向町 559-13

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

KEY WORDS

Hyaluronate, Teratogenicity,
Viscosurgical drug, Rabbit

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 ㈱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。SH のラットにおける器官形成期投与試験¹⁾では, 次世代に対する影響は認められなかった。今回, SH のウサギの器官形成期における皮下投与試験を行ったので, 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 ㈱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

本試験には倂井上実験動物センターより購入した New Zealand White 系ウサギ (クリーン) を 3 週間の検疫・馴化の後, 健康な動物を使用した。動物は室温 $20 \pm 2^\circ\text{C}$, 湿度 $55 \pm 15\%$, 照明 12 hr (8:00~20:00) の環境下で, FRP 製ケージに個別に収容して飼育した。固型飼料 RC-4 (オリエンタル酵母工業㈱) と水道水は自由に摂取させた。

交配は雌雄各 1 匹を交配用箱に同居させ, 交尾を 1~2 回確認した後, 腔内に精子を認めたものを交尾成立動物とし, この日を妊娠 0 日とした。交尾成立動物は交尾成立時に連続的無作為化法により各群に割り付けた。この時の体重は 3.49~4.11 kg であった。

3 投与量および投与方法

本試験に先立ち用量決定試験を実施した。投与経路は, SH の計画臨床経路である前眼房への多量投与が困難であるため, 先に実施した SH のラットにおける胎児の器官形成期投与試験¹⁾と同様に 1% SH 溶液を容量変換して皮下投与した。高垣は, ウサギの皮下投与液量は通

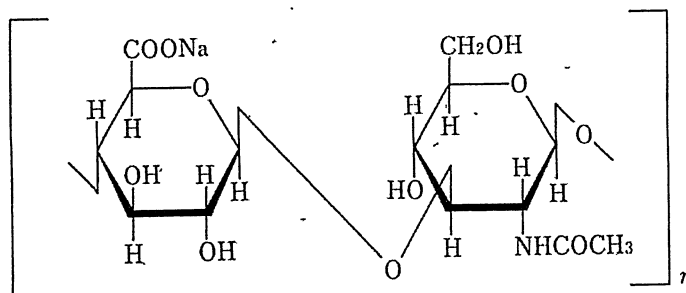


Fig. 1 Chemical structure of sodium hyaluronate (SH)