

た。骨格変異の出現率については 10 mg/kg 投与群でやや増加したが、用量依存的な変化ではないことから、検体投与に関連した変化ではないと考えられた。また、NRD101 投与による明らかな骨化への影響も認められなかった。

したがって、NRD101 には胚致死作用、発育抑制作用および催奇形作用はないと考えられた。

以上の結果から、胎児に対する NRD101 の無影響量は 40 mg/kg 以上と推定された。

### 結 論

NRD101 の 10, 20, 40 mg/kg をウサギの器官形成期に皮下投与し、母体および胎児に及ぼす影響を検討し、下記の結果を得た。

1) NRD101 投与による母体の死亡は認められず、検体投与に起因したと思われる一般状態の変化は認められなかった。

2) NRD101 投与による母体の体重増加抑制、摂餌量の低下および臓器への影響は認められなかった。

3) NRD101 投与による胎児に対する胚致死作用、発育抑制作用および催奇形作用は認められなかった。

以上の結果から、本試験における NRD101 の無影響量は親動物に対して 40 mg/kg 以上、その胎児に対しては 40 mg/kg 以上と推定された。

### 文 献

- 1) 前田博ほか：高分子ヒアルロン酸ナトリウム (NRD101) のラットにおける 28 日間腹腔内投与による亜急性毒性試験および 28 日間の回復試験。薬理と治療 22 (Suppl 3) : s423-451, 1994
- 2) Barrow MV, Taylor WJ : A rapid method for detecting malformations in rat fetuses. *J Morphol* 127 : 291-306, 1969
- 3) 西村耕一：マウスおよびラット胎児の胸腹部内臓奇形観察のための顕微解剖法。先天異常 (Cong Anom) 14 : 23-40, 1974
- 4) Dawson AB : A note on the staining of the skeleton of cleared specimens with alizarin red S. *Stain Technol* 1 : 123-124, 1926
- 5) 亀山義郎ほか編：実験動物における自然発生奇形；写真図譜および参考資料。先天異常 (Cong Anom) 20 : 25-106, 1980
- 6) Morita H *et al* : Spontaneous malformations in laboratory animals ; Frequency of external, internal and skeletal malformations in rats, rabbits and mice. *Cong Anom* 27 : 147-206, 1987

## Teratological Study of High Molecular Weight Sodium Hyaluronate (NRD101) in Rabbits

Tetsuro Matsuura<sup>1)</sup>, Hiroo Nakajima<sup>1)</sup>, Hiroshi Maeda<sup>1)</sup>, Kiyokazu Ozaki<sup>1)</sup>, Wasako Kurio<sup>1)</sup>, Shuntoku Uechi<sup>1)</sup>, Yasuzo Hiramatsu<sup>1)</sup>, Yasunao Ogawa<sup>1)</sup>, Roza Ishihara<sup>2)</sup> and Teruzo Miyoshi<sup>3)</sup>

<sup>1)</sup>Research Institute of Drug Safety, Setsunan University

<sup>2)</sup>Research and Development Division, Nippon Roussel Co., Ltd.

<sup>3)</sup>Research Center, Denki Kagaku Kogyo Co., Ltd.

A teratogenicity study was performed in rabbits treated subcutaneously with NRD101 at the dosage levels of 10, 20 and 40 mg/kg/day (as the weight of sodium hyaluronate) from day 6 to day 18 of pregnancy. In each group, 14-17 female rabbits were sacrificed on day 28 of pregnancy for the examination of their fetuses.

Clinical symptoms and mortality attributable to administration of NRD101 were not observed in the dams(P). NRD101 did not affect body weight gain, food consumption, or organ weight.

NRD101 showed no adverse effects on the fetal mortality, prenatal development or teratogenicity of the fetuses.

The results suggest that non-effective dose level of NRD101 is more than 40 mg/kg for dams and for fetuses, respectively.

#### KEY WORDS

NRD101, Sodium hyaluronate,  
Teratological study, Rabbit

\* \* \*