

成分名	ヒアルロン酸ナトリウム
英 名	Sodium Hyaluronate
CAS No.	9067-32-7
収載公定書	外原規 EP
A TOXNET DATABASE へのリンク	https://chem.nlm.nih.gov/chemidplus/rn/9067-32-7

投与経路	用途
一般外用剤	湿潤剤、粘稠剤
眼科用剤	

1 単回投与毒性

1.1 LD₅₀

動物種	投与経路	LD ₅₀	文献
マウス	経口	>2400mg/kg(雌雄)	(長野 他, 1984) ¹⁾
		>1200mg/kg(雌雄)	(長野 他, 1984) ²⁾
	皮下	>4000mg/kg(雌雄)	(長野 他, 1984) ¹⁾
		>900mg/kg(雌雄)	(長野 他, 1984) ²⁾
	腹腔内	>2000mg/kg(雄)	(長野 他, 1984) ¹⁾
		≥ 2000mg/kg(雌)	(長野 他, 1984) ¹⁾
		>1500mg/kg(雄)	(長野 他, 1984) ²⁾
		≥ 1500mg/kg(雌)	(長野 他, 1984) ²⁾
ラット	経口	>800mg/kg(雌雄)	(長野 他, 1984) ¹⁾
		>1200mg/kg(雌雄)	(長野 他, 1984) ²⁾
		>200mg/kg(雌雄)	(森田 他, 1991) ³⁾
	皮下	>4000mg/kg(雌雄)	(長野 他, 1984) ¹⁾
		>600mg/kg(雌雄)	(長野 他, 1984) ²⁾
		>300mg/kg(雌雄)	(森田 他, 1991) ³⁾
	腹腔内	1770mg/kg(雄)	(長野 他, 1984) ¹⁾
		≥ 2000mg/kg(雌)	(長野 他, 1984) ¹⁾
		>1500mg/kg(雌雄)	(長野 他, 1984) ²⁾
ウサギ	経口	>1000mg/kg(雌雄)	(長野 他, 1984) ¹⁾
		>900mg/kg(雌雄)	(長野 他, 1984) ²⁾
	皮下	>2000mg/kg(雌雄)	(長野 他, 1984) ¹⁾
		>900mg/kg(雌雄)	(長野 他, 1984) ²⁾

	腹腔内	>2000mg/kg(雄)	(長野 他, 1984) ¹⁾
		1820mg/kg(雌)	(長野 他, 1984) ¹⁾
		>1200mg/kg(雌雄)	(長野 他, 1984) ²⁾
イヌ	皮下	>50mg/kg(雌雄)	(森田 他, 1991) ³⁾

2 反復投与毒性

2-1 ラット

(1) ヒアルロン酸ナトリウムの 30,60,120 及び 240mg/kg をラットに 1 ヶ月間連続腹腔内投与し、その毒性症状と投与終了から 5 週間又は 9 週間の休薬による回復状況を、また 240mg/kg 群については濃度差の影響も合わせて検討した。

①120mg/kg 以上の群では、投与後 5 日より鎮静、貧血、チアノーゼ、尾端の出血や壊死が散見され、さらに斜頸や旋回運動を呈する例もあった。死亡例は 120mg/kg 以上の群で投与後 5 日より休薬 26 日にかけて散発的にみられ、1%および 2% 240mg/kg 群のうち投与終了時の死亡率は 1%群のほうが有意に高かった。また、投与後 10 日頃より両 240mg/kg 群では検体の残留によると考えられる腹部の膨満と著しい体重増加が認められ、摂餌、摂水量への影響も認められた。

②尿検査においては、60mg/kg 以上の群の雄および 2% 240mg/kg 群の雌で Na^+ , Cl^- などの減少などが認められた。

③血液学的検査においては、雌雄ともにほぼ 60mg/kg 以上の群で赤血球数、白血球数、ヘモグロビン量およびヘマトクリット値の減少が認められ、240mg/kg 群では 2%よりも 1%の方が強い傾向が見られた。

④血清生化学的検査においては、雄では GOT、総たん白、アルブミンの減少が、雌では A/G 比の増加、アルカリ性フォスファターゼ、総たん白、アルブミンおよび総コレステロールの減少が投与量に相関して見られ、240mg/kg 群では 2%群よりも 1%群の方に変化が強い傾向がみられた。

⑤剖検所見においては、死亡例では脳出血、眼底出血、腎の腫大および腹腔内に粘ちような残留液が認められた。投与終了時の 120mg/kg 以上の群では腹腔内に残留液が認められた他、脳出血、眼底出血がごく少数例にみられた。

⑥臓器重量において、雄では 240mg/kg 群で、雌では 120mg/kg 以上の群で種々の臓器の変動が見られた。

⑦病理組織学的所見において死亡例ではほぼ全臓器の血管拡張、脳出血、ウイルヒョウ・ロビン腔の拡張、網膜出血、肝におけるクッパー星細胞の活性化、骨髄および脾の造血機能の亢進、胸腺のマクロファージによる貧食像が認められた。投与終了時の 1% 240mg/kg 群でも同様の変化が散見されたが 120mg/kg および 2% 240mg/kg 群ではより軽度な変化であった。

⑧5 週間の休薬により、120mg/kg 群では腹腔内残留液は消失し、投与終了時にみられた異常所見は回復していた。240mg/kg 群では残留液の消失によりさらに長時間を要したが、同様に回復した。以上の結果よりヒアルロン酸ナトリウムの毒性発現量は 60mg/kg と推測された。2%ヒアルロン酸ナトリウム溶液よりも 1%ヒアルロン酸ナトリウム溶液の方がより毒性症状が発現しやすい

かったが、その発現機序は同様であると考えられた。(長野 他, 1985)

(2) ヒアルロン酸ナトリウムを経口投与でSDラットに対して、13週間、3.13, 6.25, 12.5, 25, 50mg/kgを連続投与した結果、雄の25mg/kg以上の群で有意な体重増加抑制がみられ、雄の50mg/kg群で有意な摂餌量の低下が認められた。また、雌の25mg/kg以上の群で血清中のNaおよびClの有意な減少が認められた。一般症状、摂水量、尿検査、血液学的、解剖学的、病理組織学的検査に異常は見られなかった。(Kato et al., 1993)

2-2 ウサギ

ヒアルロン酸ナトリウムの2.4及び8mg/kgをウサギの膝関節腔内に3ヶ月間、1週2回の割合で投与した際の毒性症状ならびに1ヶ月間の休薬による回復状況を検討した。

①一般観察において、投与ならびに休薬期間中にヒアルロン酸ナトリウム投与によって考えられる異常は認められなかった。

②血液学的検査において、8mg/kg群の雌雄で投与初期から中期にかけて軽微な赤血球の減少が認められたが、その他の項目についてはヒアルロン酸ナトリウム投与によって考えられる異常は認められなかった。

③病理組織学的所見において副腎の束状帯に脂肪顆粒の増加が投与に相関して増加する傾向が認められたが、休薬によって回復した。その他の項目についてはヒアルロン酸ナトリウム投与によって考えられる異常は認められなかった。(古橋 他, 1984)

3 遺伝毒性

3-1 細菌を用いる復帰変異試験・染色体異常試験・小核試験

① S9mix非存在下の代謝活性化法によらない場合とS9mix存在下の代謝活性化法による場合についてプレインキュベーション法で行った。ヒアルロン酸ナトリウムは1000 μ g/plateを最高用量として以下公比2で500,250,125,62.5および31.25 μ g/plateの6段階の濃度で試験した。結果、ヒアルロン酸ナトリウムは代謝活性化法の有無に関わらず*S.typhimurium*および*E.coli*に対し本試験条件下では変異原性を示さないと結論づけられた。(杉山、谷亀, 1991)

② ヒアルロン酸ナトリウムの変異原性を*Salmonella typhimurium* 4株(TA98, TA100, TA1535, TA1537)および*Escherichia coli*(WP 2uvrA)とチャイニーズ・ハムスター線維芽細胞株(CHL/1U)を用いて検索した。復帰突然変異試験ではヒアルロン酸ナトリウムは代謝活性化の有無にも関わらず使用したいずれの濃度(1000,500,250,125,62.5 および 31.25 μ g/plate)でも復帰変異コロニー数は陰性対照と同程度であった。

②染色体異常試験ではヒアルロン酸ナトリウムは直接法(24、48時間処理)および代謝活性化のいずれにおいても使用した各用量(1000,500,250 μ g/mL)の数的異常または構造的異常とみなされる陽性細胞の出現が陰性対照と同程度であった。本試験条件下ではヒアルロン酸ナトリウムは変異原性を示さないことが確認された。(大西 他, 1992)

③ ヒアルロン酸ナトリウムの投与量を300,150,75mg/kgとし、ヒアルロン酸ナトリウム、陰性対照であるリン酸緩衝液、マイトマイシンC(MMC,2mg/kg)をマウスに対し、ヒアルロン酸ナトリウムおよびリン酸緩衝液は24時間間隔で2回、マイトマイシンC(MMC)は

単回腹腔内投与した。最終投与 24、48 および 72 時間後に骨髓細胞を採取した。陽性対照は、投与後 24 時間後に骨髓細胞を採取した。検討の結果、当試験条件下においてヒアルロン酸ナトリウムは染色体異常誘発による変異原性は示さないと結論された。(有賀 他, 1992)

④ ヒアルロン酸ナトリウムの変異原性の有無を、細菌を用いる復帰突然変異試験(代謝活性化による場合とよらない場合で実施し、ヒアルロン酸ナトリウムの濃度を 5000, 2500, 1250, 625 および $312.5 \mu\text{g}/\text{plate}$ で実施)、哺乳類の培養細胞を用いる染色体異常試験(直接法、代謝活性化法ともにヒアルロン酸ナトリウムの濃度を 1000, 500, 250, 125, 62.5 $\mu\text{g}/\text{mL}$ で実施)ならびにマウスを用いる小核試験(投与量を 90, 180, 360 mg/kg に設定し、1 回投与後 24, 48, 72 時間後に骨髓細胞を採取する単回投与群と同用量を 1 日 1 回、4 日間連続投与し、最終投与 24 時間後に骨髓細胞を採取する連続投与群で実施)を行った結果、ヒアルロン酸ナトリウムの変異原性はないと結論された。(有賀 他, 1994)

⑤ ヒアルロン酸ナトリウム(濃度を 5000, 2500, 1250 $\mu\text{g}/\text{mL}$ で実施)は直接法および代謝活性化法ともに染色体異常を有する細胞の出現頻度を増加させなかった。一方、陽性対照であるマイトマイシンC(MMC)および dimethylnitrosamine(DMN)(S9 mix 存在下)処理群では、染色体構造異常細胞の出現率の増加が認められ、試験が適切に行われたことを示した。以上の結果より、分子量 276 万のヒアルロン酸ナトリウムは本試験条件下において CHL/IU 細胞(Chinese hamster 肺繊維芽細胞由来)に染色体異常誘発能をもたないと結論された。(鈴木 他, 1995)

4 癌原性

該当文献なし。

5 生殖発生毒性

5-1 ラット

5-1-1 ラットにおける妊娠前および妊娠初期投与試験

① ラットの妊娠前および妊娠初期にヒアルロン酸ナトリウムの 7, 20 および 60 mg/kg を連続皮下投与し、生殖能力に対する影響を検討した。

i) ヒアルロン酸ナトリウムの 60 mg/kg 群の雌雄で投与期間中、検体の残量による体重の増加が認められた。

ii) 交尾率および妊娠率については、対照群とヒアルロン酸ナトリウム各群との間に有意な差は認められなかった。

iii) 妊娠ラットの黄体数、着床数、死胚率、胎仔の性比、外形異常、体重、体長ならびに尾長などからは、胚および胎仔発育に対するヒアルロン酸ナトリウムの影響は認められなかった。

以上の結果からヒアルロン酸ナトリウムの最大投与量 60 mg/kg は雌雄ラットの生殖能力、胚および胎仔に対し影響しないと考えられた。(古橋 他, 1985)

② Crj:CD ラットを用い、ヒアルロン酸ナトリウムの 0.5, 15 および 50 mg/kg を雄には交配前 60 日間、交配期間および交尾成立後剖検前日まで、雌には交配前 2 週間、交配期間および交尾

成立後妊娠 7 日まで皮下投与し、生殖能力および胎児に及ぼす影響について検討した結果、本試験条件下ではヒアルロン酸ナトリウムの母動物(F_0)および胎児(F_1)に対する無影響量はともに 50mg/kg と判断された。(田中 他, 1991)

③ ヒアルロン酸ナトリウムの 8,20 および 50mg/kg/day を Crj:CD(SD)ラット雌雄の交配前と交配期間中および妊娠初期に皮下投与し、雌雄の生殖能力と胎児に及ぼす影響について検討した結果、親動物、胎児に対して何ら影響を与えなかった。したがって、親動物、生殖能力および胎児に対する無影響量は 50mg/kg/day と考えられる。(小野 他, 1992)

④ ヒアルロン酸ナトリウムの 1,2 および 4mL/kg/day(10,20 および 40mg ヒアルロン酸ナトリウム

(Na-HA)/kg/day)を雌雄ラットの交配前と交配期間中および雌ラットの妊娠初期に皮下投与し、親動物および胎児に及ぼす影響を検討した。結果、親動物に対しては、2mL/kg(20mg Na-HA/kg)群の雄動物および 4mL/kg(40mg Na-HA/kg)群の雌動物で、投与部位に未吸収の被験物質様物質の貯留がみられたが、性周期、交尾、授(受)胎、排卵ならびに着床などにヒアルロン酸ナトリウムの影響は認められなかった。一方、胎児に対しては、胚・胎児の生存性および発育状態にヒアルロン酸ナトリウムの影響は見られず、胎児の外表、内部および骨格に対する影響も認められなかった。以上の結果より、本試験におけるヒアルロン酸ナトリウムの無影響量は親動物の一般毒性、生殖能力および胚・胎児に対して 4mL/kg/day(40mg Na-HA/kg/day)と考えられた。服部 他, 1995)

5-1-2 ラットにおける器官形成期投与試験

① ラットにおける器官形成期にヒアルロン酸ナトリウムの 7,20 および 60mg/kg を連続皮下投与し、胎仔ならびに新生仔に対する影響を検討した。

i) 妊娠母動物に関しては、ヒアルロン酸ナトリウムの 60mg/kg 群で投与初期に摂餌量に軽度の減少が認められた以外には、ヒアルロン酸ナトリウムの影響は認められなかった。

ii) 外形異常、内部臓器および骨格異常、体長、尾長、体重において、ヒアルロン酸ナトリウム投与による胎仔への影響は全く認められなかった。

iii) F_1 の出生率、生存率、哺育率、生後分化、内部臓器検査、臓器重量、骨格検査、機能試験、行動および学習試験ならびに生殖能力においてヒアルロン酸ナトリウムの影響は認められなかった。

以上の結果から、ヒアルロン酸ナトリウムの最大投与量 60mg/kg を器官形成期のラットに投与しても胎仔および新生仔には影響がないことがわかった。(古橋 他, 1985)

② ヒアルロン酸ナトリウムの 0,5,15 および 50mg/kg を Crj:CD ラットの器官形成期(妊娠 7~17 日)の連日皮下投与し、母動物(F_0)、胎児(F_1)および出生児(F_1)に及ぼす影響を検討した結果、本試験条件下ではヒアルロン酸ナトリウムの母動物(F_0)、胎児(F_1)および出生児(F_1)に対する無影響量はいずれも 50mg/kg と判断された。(田中 他, 1991)

③ ヒアルロン酸ナトリウムの 8,20 および 50mg/kg/day を Crj:CD(SD)ラットの胎児器官形成期(妊娠 7 日から 17 日)に皮下投与し、母動物、胎児ならびに出生児に及ぼす影響について検

討した結果、母動物、胎児ならびに出生児に対して何ら影響を与えなかった。したがって、母動物、胎児ならびに出生児に対する無影響量は 50mg/kg/day と考えられた。(小野 他, 1992)

④ ヒアルロン酸ナトリウムの 16,32,64mg/kg をラットの器官形成期に腹腔内投与し、母体、胎児および出生児に及ぼす影響を検討した。結果、本試験におけるヒアルロン酸ナトリウムの無影響量は親動物に対して 64mg/kg 以上、その胎児に対しては 64mg/kg 以上、出生児の発育に対しては 64mg/kg 以上と推定された。(松浦 他, 1994)

⑤ ヒアルロン酸ナトリウムの 1,2 および 4mL/kg/day(10,20 および 40mg ヒアルロン酸ナトリウム(Na-HA)/kg/day)をラット器官形成期に皮下投与し、母動物、胎児および出産児に及ぼす影響を

検討した結果、母動物においては各群に中毒症状および死亡は観察されず、体重推移、摂餌量、妊娠、出産、哺育状態への影響も認められなかった。一方、胎児および出産児においては、胚・胎児致死作用、胎児および出生児に対する発育抑制ならびに催奇形性作用はみられず、出生児の生存能、機能、行動・学習能および生殖能などにもヒアルロン酸ナトリウム投与の影響は認められなかった。以上の結果より、本試験における 1% Sodium hyaluronate 溶液の、母動物の一般毒性、母動物の生殖能、胎児および出産児に対する無影響量は 4mL/kg/day(40mg Na-HA/kg/day)と考えられた。(久間田 他, 1995)

5-1-3 ラットにおける周産期および授乳期投与試験

① ラットの周産期および授乳期にヒアルロン酸ナトリウムの 7,20 および 60mg/kg を連続皮下投与して、次世代に対する影響を検討した。

i) 母動物ではヒアルロン酸ナトリウムの 60mg/kg 群でヒアルロン酸ナトリウムの残留によると考えられる体重の有意な増加が認められた。

ii) 哺育母動物ではヒアルロン酸ナトリウム各群で副腎網状帯細胞に結節性増殖が散在して認められた。

iii) 新生仔(F₁)については出生時より 10 週齢までの体重変動、生後分化状態、骨格検査、剖検および臓器重量にはヒアルロン酸ナトリウムの影響は認められなかった。また機能試験、行動試験、学習能力試験および生殖能力試験においてもヒアルロン酸ナトリウム投与による影響は認められなかった。

以上の結果からヒアルロン酸ナトリウムの最大投与量 60mg/kg を周産期および授乳期に投与しても新生仔への影響はないことがわかった。(古橋 他, 1985)

② Crj:CD ラットを用い、ヒアルロン酸ナトリウムの 0(生理食塩液),5,15 および 50mg/kg を母動物の妊娠 17 日から分娩後 21 日まで連日、皮下投与して母動物および出生児に対する影響を検討した結果、本試験条件下では、ヒアルロン酸ナトリウムの母動物および出生児に対する無影響量は、ともに 50mg/kg と推定された。(太田 他, 1991)

③ ヒアルロン酸ナトリウムの 8,20 および 50mg/kg/day を Crj:CD(SD)ラットの周産期および授乳期に皮下投与し、母動物と出生児に対する影響について検討した結果、母動物および出生児に対して何ら影響を与えなかった。したがって、母動物、胎児ならびに出生児に対する無影響

量は 50mg/kg/day と考えられた。(小野 他, 1992)

④ ヒアルロン酸ナトリウムの 16,32,64mg/kg をラットの周産期および授乳期に腹腔内投与し、母体および出生児に及ぼす影響を検討した結果、本試験におけるヒアルロン酸ナトリウムの無影響量は親動物に対して 64mg/kg 以上、および出生児に対して 64mg/kg 以上と推定された。(松浦 他, 1994)

5-2 ウサギ

5-2-1 ウサギにおける器官形成期投与試験

① 妊娠ウサギの器官形成期にヒアルロン酸ナトリウムの 7,20 および 60mg/kg を腹腔内に投与し、妊娠母動物ならびにその胎仔についての影響を検討した。

i) 妊娠母動物においては、一般症状や妊娠末期の剖検所見においてヒアルロン酸ナトリウムの影響と思われる変動は見られなかった。

ii) ヒアルロン酸ナトリウムの 60mg/kg 群で死胚率の増加が認められたが、ヒアルロン酸ナトリウムが腹腔内に長期間残留することによるなんらかの物理的要因が影響するものと考えられた。

iii) ヒアルロン酸ナトリウム各群の生存胎仔では体長、尾長、体重、外形異常、臓器肉眼所見、骨格異常、骨格変異などの対照群との間に有意な差は認められなかった。

以上の結果から、ヒアルロン酸ナトリウムのウサギ器官形成期における腹腔内投与による最大無作用量は 20mg/kg と考えられた。(古橋、中澤, 1985)

② ヒアルロン酸ナトリウムの 0(生理食塩水)、5、15 および 50mg/kg をウサギの妊娠 6 日から 18 日に皮下投与して母動物および胚・胎児に対する影響を検討した結果、本試験条件下ではヒアルロン酸ナトリウムの母動物および胚・胎児に対する無影響量はともに 50mg/kg と推定された。(和田 他, 1991)

③ ヒアルロン酸ナトリウムの 8,20 および 50mg/kg/day を New Zealand White 系ウサギの器官形成期に皮下投与し、母動物と胎児に対する影響について検討した結果、母動物および胎児に対して何ら影響を与えなかった。したがって、母動物ならびに胎児(F₁)に対する無影響量は 50mg/kg/day と考えられた。(舘田 他, 1992)

④ ヒアルロン酸ナトリウムの 10,20,40mg/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た。結果、本試験におけるヒアルロン酸ナトリウムの無影響量は親動物に対して 40mg/kg 以上、その胎児に対しては 40mg/kg 以上と推定された。(松浦 他, 1994)

6 局所刺激性

該当文献なし。

7 その他の毒性

該当文献なし。

8 ヒトにおける知見

① 注射液の副作用報告について、総症例 9,574 例中副作用が報告されたのは、50 例 (0.52%)73 件であった。また、臨床検査値には一定の変動は認められなかった。変形性膝関節

症については、7,845 例中にみられる副作用 45 例(0.57%)68 件の主なものは、局所疼痛 37 件(0.47%)、腫脹 14 件(0.18%)、関節水腫 3 件(0.04%)であった。肩関節周囲炎については、1,729 例中にみられた副作用 5 例(0.29%)、5 件の主なものは局所疼痛 4 件(0.23%)であった。(日本医薬情報センター, 2000)

② 注入液の副作用報告について、(0.4,0.85mL)ヒアルロン酸ナトリウム製剤の調査症例数 17,653 例中、副作用発現症例は 443 例(2.5%)であり、副作用発現件数は延べ 469 件であった。その主なものは、眼圧上昇 377 件(2.1%)、眼内レンズ表面の混濁 39 件(0.2%)、炎症反応 12 件(0.07%)、角膜浮腫 12 件(0.07%)等であった。(0.6mL)ヒアルロン酸ナトリウム製剤の調査症例数 12,230 例中、副作用発現症例は 346 例(2.8%)であり、副作用発現件数は延べ 366 件であった。その主なものは、眼圧上昇 294 件(2.4%)、眼内レンズ表面の混濁 37 件(0.3%)、炎症反応 11 件(0.09%)等であった。(日本医薬情報センター, 2000)

③ 点眼液の副作用報告について、承認時までの調査および使用成績調査の総症例 4,208 例中、副作用が認められたのは 74 例(1.76%)であった。主な副作用は眼瞼掻痒感 19 件(0.45%)、眼刺激感 15 件(0.36%)、結膜充血 10 件(0.24%)、眼瞼炎 7 件(0.17%)等であった。(日本医薬情報センター, 2000)

引用文献

- (1) 長野聖、後藤幸子、岡部良治、山口敏二郎 Sodium Hyaluronate(SPH)の急性毒性試験 薬理と治療 1984(12) 12 37-45
- (2) 長野聖、後藤幸子、岡部良治、佐野章子、山口敏二郎 Sodium Hyaluronate(SPH)のマウス、ラットおよびウサギにおける急性毒性試験 応用薬理 1984(28) 6 1013-1019
- (3) 森田晴夫、河上善之、下村和裕、須永昌男 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 薬理と治療 1991(19) supplement 13-18
- (4) 長野聖、後藤幸子、鈴木啓太郎、岡部良治、山口敏二郎 ヒアルロン酸ナトリウム(SPH)のラットにおける 1 ヶ月間連続腹腔内投与による亜急性毒性試験および回復試験 薬理と治療 1985(13) 5 233-260
- (5) Tadahiko Kato, Shin-ichi Nakajima, Akira Asari, Tomoko Sekiguchi, Atsuko Sunose, Toyomi Takahashi, Satoshi Miyauchi and Kiyochika Tokuyasu Preliminary Study for the Toxicity Study on Sodium Hyaluronate(Na-HA) in Rats by Repeated Oral Administration for 13 Weeks. 基礎と臨床 1993 27(15) 5809-5830
- (6) 古橋忠和、三好幸二、妹尾直樹、仲澤政雄 Sodium Hyaluronate(SPH)のウサギにおける 3 ヶ月間関節腔内投与による亜急性毒性試験および回復試験(1)全身所見 応用薬理 1984(28) 6 1041-1057
- (7) 杉山千代美、谷亀治 ヒアルロン酸ナトリウム(SL-1010)の変異原性試験(第 1 報)-細菌を用いる復帰変異試験- 薬理と治療 1991(19) supplement 177-181

- (8)大西端男、永田貴久、西郷和彦、鮫島秀暢、永田良一 ヒアルロン酸ナトリウム(SH)の変異原性試験 薬理と治療 1992(20)No.3 65-72
- (9)有賀文彦、三輪芳久、藤村高志、太田志のぶ ヒアルロン酸ナトリウム(SH)のマウスを用いる小核試験 薬理と治療 1992(20)No.3 73-75
- (10)有賀文彦、永澤佳子、三輪芳久、田中りか、杉山浩子、太田志のぶ 高分子ヒアルロン酸ナトリウム(NRD101)の変異原性試験 薬理と治療 1994(22) supplement 235-244
- (11)鈴木音哉、石村勝正、高橋響、宮内聡 Sodium hyaluronate の培養細胞を用いる染色体異常試験 応用薬理 1995 50(1)73-77
- (12)古橋忠和、上原正巳、本多伴子、仲吉洋 Sodium Hyaluronate(SPH)の生殖試験(第1報)ラットにおける妊娠前および妊娠初期投与試験 応用薬理 1985(29) 1 95-109
田中千晶、佐々斎、平間伸一、稲葉智之、徳永佐和子、永露博昭、倉本正人 ヒアルロン酸ナトリウム(SL-1010)の生殖・発生毒性試験(第1報)-ラットにおける妊娠前および妊娠初期投与試験- 薬理と治療 1991(19) supplement 81-92
- (13)小野千鶴子、藤原幸雄、小浦生子、土田宏美、中村享 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- 薬理と治療 1992(20) No.3 27-35
- (14)服部充晴、井上重美、小椋英博、片野拓、磯和弘一、駒井義生、高橋響、宮内聡 1% Sodium hyaluronate 溶液(SI-4402)の生殖・発生毒性試験 1.ラットにおける妊娠前および妊娠初期皮下投与試験 応用薬理 1995 50(2)93-103
- (15)古橋忠和、仲吉洋 Sodium Hyaluronate(SPH)の生殖試験(第2報)ラットにおける器官形成期投与試験 応用薬理 1985(29) 1 111-129
- (17)田中千晶、佐々斎、平間伸一、稲葉智之、徳永佐和子、永露博昭、倉本正人 ヒアルロン酸ナトリウム(SL-1010)の生殖・発生毒性試験(第2報)-ラットにおける胎児器官形成期投与試験- 薬理と治療 1991(19) supplement 93-110
- (18)小野千鶴子、岩間秋人、中島由紀子、木津谷昭文、中村享 ヒアルロン酸ナトリウム(SH)の生殖・発生毒性試験(Ⅰ)-ラットにおける皮下投与時の胎児の器官形成期投与試験- 薬理と治療 1992(20) No.3 11-26
- (19)松浦哲郎、中島裕夫、前田博、尾崎清和、栗尾和佐子、上地俊徳、平松保造、小川保直 高分子ヒアルロン酸ナトリウム(NRD101)のラットにおける周産期および授乳期投与試験 薬理と治療 1994(22) supplement 215-233
- (20)久間田淳一、西脇一重、入山浩二、日比野英樹、磯和弘一、駒井義生、高橋響、宮内聡 1% Sodium Hyaluronate 溶液(SI-4402)の生殖・発生毒性試験 2.ラットにおける器官形成期皮下投与試験 応用薬理 1995 50(2)105-122
- (21)古橋忠和、武井あき子、仲吉洋 Sodium Hyaluronate(SPH)の生殖試験(第4報)ラットにおける周産期および授乳期投与試験 応用薬理 1985(29) 1 139-153
- (22)太田亮、橋本豊、松本亜紀、水谷正寛、田中千晶 ヒアルロン酸ナトリウム(SL-1010)

- の生殖・発生毒性試験(第4報)ーラットにおける周産期および授乳期投与試験- 薬理と治療 1991(19) supplement 121-135
- (23) 小野千鶴子、石飛はるえ、葛岡勝則、小長井里織、中村享 ヒアルロン酸ナトリウム(SH)の生殖・発生毒性試験(Ⅲ)ーラットにおける皮下投与時の周産期および授乳期投与試験- 薬理と治療 1992(20) No.3 37-50
- (24) 松浦哲郎、中島裕夫、前田博、尾崎清和、栗尾和佐子、上地俊徳、平松保造、小川保直 高分子ヒアルロン酸ナトリウム(NRD101)のラットにおける器官形成期投与試験 薬理と治療 1994(22) supplement 185-203
- (25) 古橋忠和、仲澤政雄 Sodium Hyaluronate(SPH)の生殖試験(第3報)ウサギにおける器官形成期投与試験 応用薬理 1985(29) 1 131-138
- (26) 和田和義、橋本豊、水谷正寛、田中千晶 ヒアルロン酸ナトリウム(SL-1010)の生殖・発生毒性試験(第3報)ーウサギにおける胎児器官形成期試験- 薬理と治療 1991(19) supplement 111-119
- (27) 舘田智明、永岡茂樹、永井俊彦、中村享 ヒアルロン酸ナトリウム(SH)の生殖・発生毒性試験(Ⅳ)ーウサギにおける皮下投与時の器官形成期投与試験- 薬理と治療 1992(20) No.3 51-58
- (28) 松浦哲郎、中島裕夫、前田博、尾崎清和、栗尾和佐子、上地俊徳、平松保造、小川保直、石原浪砂、三好照三 高分子ヒアルロン酸ナトリウム(NRD101)のウサギにおける器官形成期投与試験 薬理と治療 1994(22) supplement 205-213
- (30) 日本医薬情報センター編(薬業時報社) 医療薬日本医薬品集 2000 第23版 1467-1469