

ラットの経皮投与毒性試験における 眼球の組織学的変化

○押方 孝文, 涌生 ゆみ, 中原 豊, 佐藤 順子, 満石 三喜男, 菅野 剛

背景

医薬品(外用剤)の毒性評価として実施される経皮投与毒性試験では、通常、被験物質の経口暴露を防ぐために、動物にネックカラーを装着する。ネックカラーを装着したラットの経皮投与毒性試験において、眼球の組織変化が比較的多く認められるが、ネックカラーの装着と眼球の病変との関連性についての報告は見当たらない。

今回、弊社で過去に実施した経皮投与試験の眼球を再鏡検し、背景病変の調査を行ったので、報告する。

方法

動物: Crl:CD (SD) ラット

投与開始週齢: 6~8週齢, 眼球固定液: ダビドソン液

投与期間	試験数	動物数	
		雄	雌
2週間	2	32	32
4週間	3	40	40
13週間	2	22	21
26週間	1	10	10
合計	8	104	103

- すべての試験において除毛部位をリント布等で覆い、その周囲を伸縮性包帯で巻いて固定する閉塞投与を実施
- 動物はネックカラーを常時装着
- 偽処置対照群, 媒体または基剤対照群の眼球のHE染色標本について、病理組織学的に再評価を行った(片側のみ検査)。



結果

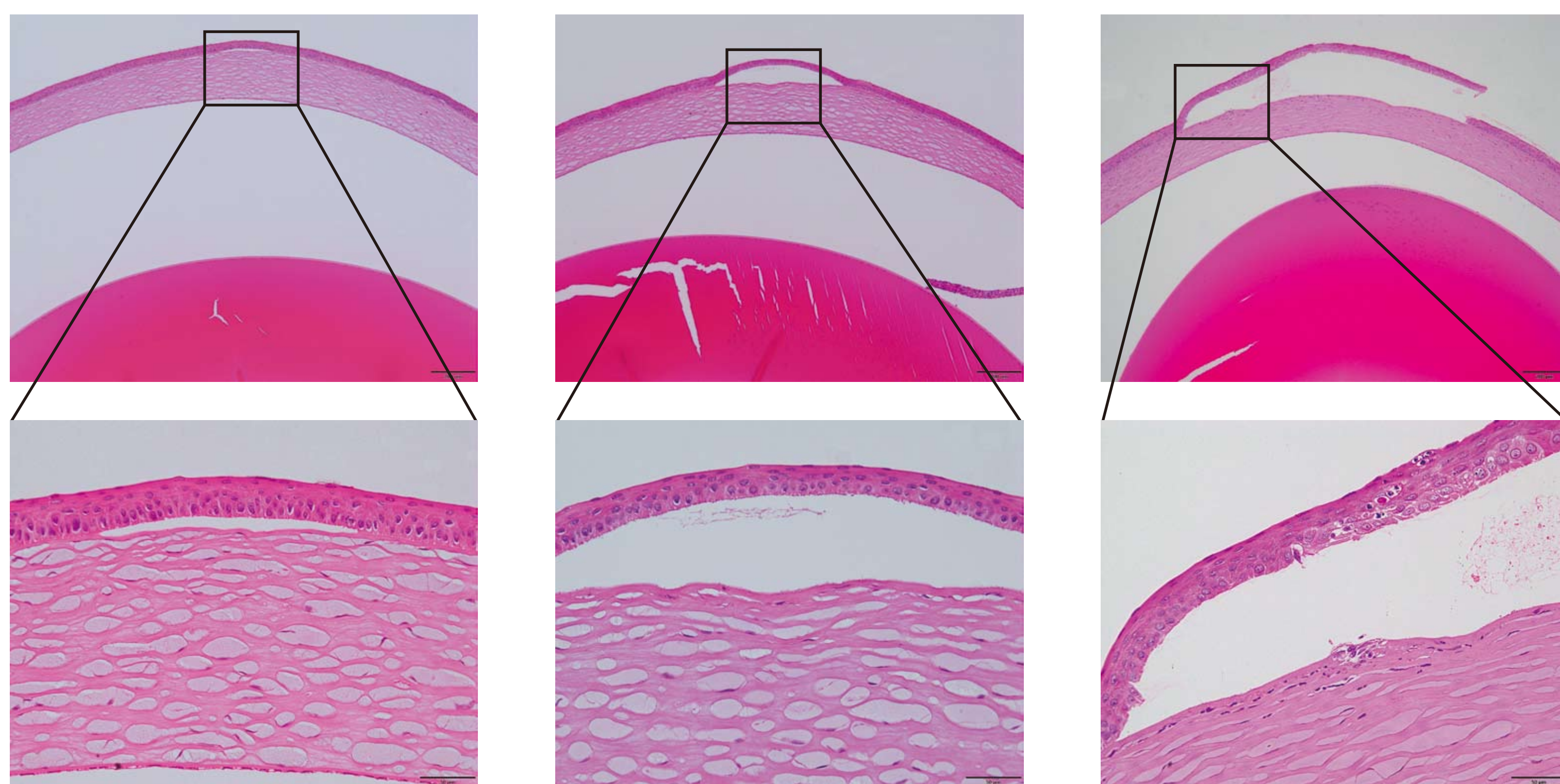
眼球角膜の病理組織学的変化

投与期間	2週間		4週間		13週間		26週間		合計	
	雄	雌	雄	雌	雄	雌	雄	雌	雄	雌
動物数	32	32	40	40	22	21	10	10	104	103
角膜上皮の剥離	13 (40.6)	13 (40.6)	6 (15.0)	7 (17.5)	6 (27.3)	1 (4.8)	2 (20.0)	6 (60.0)	27 (26.0)	27 (26.2)
角膜上皮細胞の変性/壊死	6 (18.8)	6 (18.8)	1 (2.5)	0 (0.0)	1 (4.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	8 (7.7)	6 (5.8)
炎症性細胞浸潤	2 (6.3)	3 (9.4)	2 (5.0)	1 (2.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	4 (3.8)	4 (3.9)
鉍質沈着	3 (9.4)	2 (6.3)	7 (17.5)	4 (10.0)	2 (9.1)	1 (4.8)	4 (40.0)	7 (70.0)	16 (15.4)	14 (13.6)
角膜上皮の過形成	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.5)	1 (2.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.0)	1 (1.0)

括弧内は各投与期間における病変の発生率(%)を示す

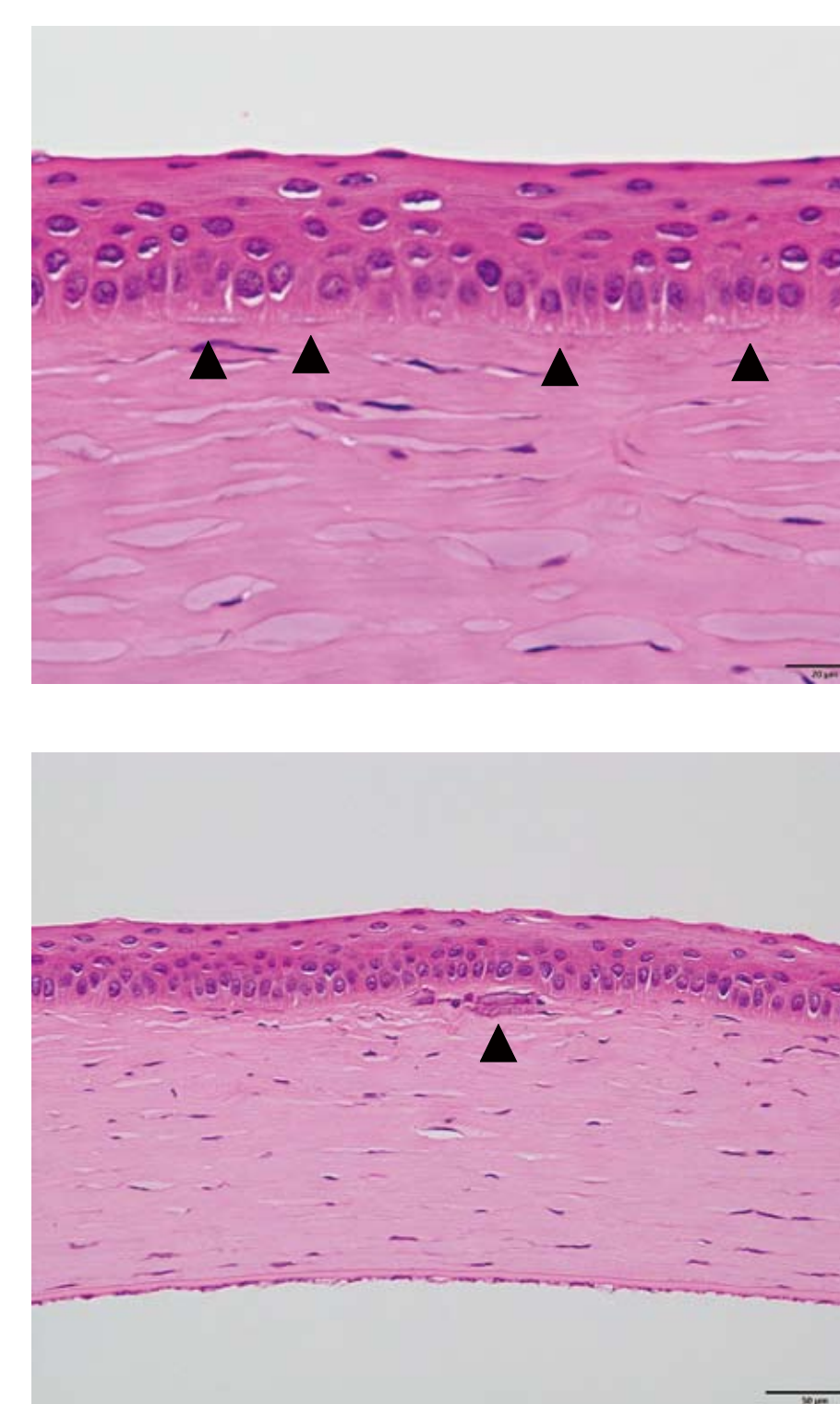
組織像

角膜上皮の剥離



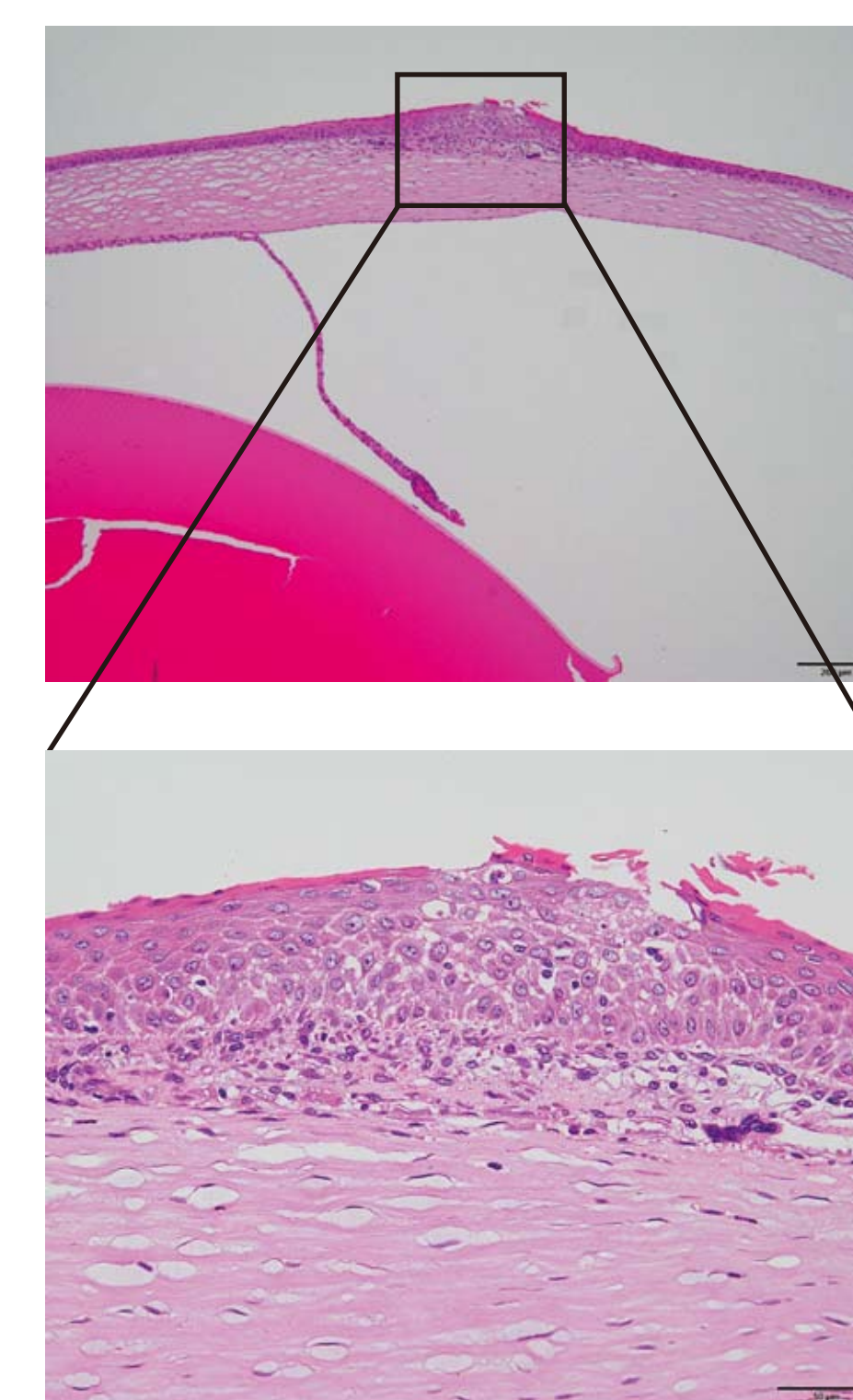
限局性に角膜上皮が角膜固有層から解離している。解離した内腔には、好酸性の絮状物を入れたも例も散見される。一部の例では、炎症性細胞浸潤や角膜上皮細胞の変性/壊死を伴う。

鉍質沈着



角膜上皮と角膜固有層との境界部に認められる。

角膜上皮の過形成



角膜上皮が限局性に過形成を示す。炎症性細胞浸潤及び角膜上皮細胞の変性/壊死を伴う。

まとめ

- 経皮投与試験のネックカラーを装着したラットにおいて、眼球角膜の異常所見が比較的高い頻度で認められた。
- 眼球角膜の異常所見については、性別や投与期間で発生頻度に明らかな差は認められなかった。
- ネックカラー装着により、グルーミングの実施が困難になる。また、外涙腺も圧迫されている可能性も考えられる。眼球内に入ったゴミや毛を取り除き難い、あるいは涙量の減少により眼球が乾燥したため、眼球の異常所見が発生し易い可能性が考えられた。

COI Disclosure Information
Takafumi Oshikata

In connection with this presentation, there is no COI to be disclosed with any companies.

本演題に関連して開示すべき利益相反はありません。