

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)

—ウサギにおける胎児器官形成期投与試験—

財団法人 食品薬品安全センター 秦野研究所*

和田 和義 橋本 豊 水谷 正寛

株式会社資生堂 安全性・分析センター

田中 千晶

Reproductive and Developmental Toxicity Studies of Sodium Hyaluronate (SL-1010) (III)

—Teratogenicity Study in Rabbits—

Kazuyoshi Wada¹⁾, Yutaka Hashimoto¹⁾, Masahiro Mizutani¹⁾
and Chiaki Tanaka²⁾

¹⁾ Hatano Research Institute, Food and Drug Safety Center

²⁾ Shiseido Safety & Analytical Research Center

ABSTRACT

A teratogenicity study was conducted in KBL: JW (Japanese White) rabbits to determine the effects of SL-1010, sodium hyaluronate produced by fermentation, on dams and their fetuses. Four groups of pregnant rabbits (13 or 14 animals/group) received SL-1010 subcutaneously at a dose of 0 (saline), 5, 15 or 50 mg/kg/day from day 6 to 18 of pregnancy. The results were as follows:

1) With the general condition and viability of pregnant rabbits, no changes attributable to SL-1010 occurred in any treated groups. Dams receiving 15 or 50 mg/kg showed an increase in body weight gain during the dosing period. It was owing to the retention of test solution in subcutaneous tissue at the injection sites.

2) No abnormal changes on the intrauterine mortality and growth of fetuses

* 〒257 神奈川県秦野市落合729-5

was shown in any treated group. No teratogenic effect of SL-1010 was also observed in any group.

From these results, the no-effective dose level of SL-1010 for both pregnant rabbits and their fetuses is 50 mg/kg.

KEY WORDS

Sodium hyaluronate (SL-1010),
Teratogenicity study, Rabbit

はじめに

ヒアルロン酸は、*N*-アセチル-D-グルコサミンと D-グルクロン酸が交互に結合した高分子多糖で、哺乳動物の結合組織などに存在することが知られている。SL-1010 は、(株)資生堂が開発・精製した微生物起原のヒアルロン酸ナトリウムであり、眼科領域では全層角膜移植術、人工レンズ挿入術の手術補助剤ならびに整形外科領域では変形性関節症の治療剤としての用途が期待されている。鶏冠より抽出・精製されたヒアルロン酸ナトリウムの生殖・発生毒性学的影響については、ラットおよびウサギによる検討がなされており、影響はきわめて少ないことが報告されている¹⁻⁸⁾。本試験では、SL-1010 をウサギの器官形成期に皮下投与し、母動物および胚・胎児に対する影響について検討したのでその成績を報告する。

I 材料および方法

1 被験物質

SL-1010 (Lot No. P-18 M 3, 粘度平均分子量 178 万) は白色粉末で吸湿性があり、その水溶液は無色澄明で粘稠性を有する。試験には、SL-1010 を生理食塩液に溶解し、所定濃度に調製済の投与検体 (Lot No. P-18 M 8-FD 10, -FD 11, -FD 12) および日本薬局方生理食塩液 (陰性対照物質: Lot No. 6304 VA, 光製薬) を(株)資生堂から得て使用した。入手した各用量の投与検体は、使用時まで冷暗所に保管した。な

お、投与検体中の SL-1010 は試験期間中安定であり、所定濃度に調製されていたことが 2 回の含量試験の結果、(株)資生堂において確認されている。

2 使用動物および飼育条件

試験には、北山ラベス(株)から購入した日本白色種ウサギ (KBL: JW, SPF) の未経産雌および雄を使用した。購入した雌は、3 週間予備飼育し、その間の一般状態と体重増加に異常のみられなかった動物を試験に用い、雄は、予備飼育後、繁殖用として秦野研究所において維持し、交配に使用しているものを適宜、交配に用いた。

動物は、室温 $23 \pm 2^{\circ}\text{C}$ 、相対湿度 $55 \pm 5\%$ (通常)、換気回数約 15 回/時、照明 12 時間 (午前 7 時～午後 7 時) に調節されたセミバリアーシステムの飼育室で、金属製金網床ケージ (50 × 35 × 35 cm, 日本ケージ) に個別に収容し、自動給水装置付の自動水洗式飼育機 (日本ケージ) で飼育した。雌には固型飼料 (NRT-1, 日生研) および水道水を自由に摂取させた。雄には肥満による交尾能力の低下を防ぐ目的で、予備飼育終了後は制限給餌 (1 日約 120 g, NRT-1, 日生研) を行い、水道水は自由に摂取させた。

3 妊娠ウサギの作出および群分け

交配予定月齢 (4 ヶ月齢、交尾成立時体重: 2928～3571 g) に達した雌は、当該日の午前中に交配用ケージ (50 × 70 × 35 cm, 日本ケージ) にて雄 (5 ヶ月齢以上、体重: 3160～4337 g)