

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)

—ラットにおける周産期および授乳期投与試験—

財団法人 食品薬品安全センター 秦野研究所*

太田 亮 橋本 豊

松本 亜紀 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) (IV)

—Perinatal and Postnatal Study in Rats—

Ryo Ota¹⁾, Yutaka Hashimoto¹⁾, Aki Matsumoto¹⁾,
Masahiro Mizutani¹⁾ and Chiaki Tanaka²⁾

¹⁾ Hatano Research Institute, Food and Drug Safety Center

²⁾ Shiseido Safety & Analytical Research Center

ABSTRACT

A perinatal and postnatal study was conducted in Crj: CD (SD) rats to determine the effects of SL-1010, sodium hyaluronate produced by fermentation, on dams and their offspring. Four groups of pregnant rats (27 animals/group) received SL-1010 subcutaneously at a dose of 0 (saline), 5, 15 or 50 mg/kg/day from day 17 of pregnancy to day 21 after delivery. The results were as follows:

1) Dams receiving 50 mg/kg showed an increase in body weight gain during the late stage of the dosing period. It was owing to the retention of test solution in subcutaneous tissue at the injection sites. There was no indication of adverse effects on the general condition, food consumption, parturition and lactation of the

* 〒257 神奈川県秦野市落合729-5

dams in any group.

2) No abnormal changes on the viability, growth, behavioral and functional development, sexual maturation and reproductive ability of F_1 offspring were observed in any dose levels. Furthermore, no changes attributable to SL-1010 occurred in the viability and development of F_2 pups.

These results suggest that the no-effective dose level of SL-1010 for both maternal rats and their offspring is 50 mg/kg.

KEY WORDS

Sodium hyaluronate (SL-1010),
Perinatal and postnatal study, Rat

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 をラットの周産期および授乳期に皮下投与し、母動物および出生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 3-FD4,

-FD 5, -FD 6) 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、また、所定濃度に調製されていたことが 2 回の含量測定試験の結果、(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、日本チャールス・リバー(株)厚木飼育センター生産の Crj: CD (SD 系) ラットを雌は 8 週齢、雄は 9 週齢にて購入し、馴化のため 12 日間予備飼育した後に使用した。動物は、温度 $24 \pm 1^\circ\text{C}$ 、相対湿度 $55 \pm 5\%$ (通常)、換気回数 10~15 回/時、照明 12 時間 (午前 7 時~午後 7 時) に調節されたバリアーシステムの飼育室で、金属製金網床ケージ (22×27×19 cm, 日本ケージ) に個別に収容して飼育し、固型飼料 (CA-1, 日本クレア) および水道水を自由に摂取させた。母動物には、妊娠末期から分娩後 10 日まで、飼育ケージの床に金属製床板を敷き、床敷としてホワイトフレーク (日本チャールス・リバー) を適宜供給した。

3 妊娠ラットの作出および群分け

予備飼育終了後、9 週齢の雌ラットを 10 週齢以上の雄ラットと 1 対 1 で終日同居させ、交配した。同居開始後は毎朝腔垢を採取し、腔垢像