

# 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・妊娠初期投与試験—

株式会社資生堂 安全性・分析センター\*

田 中 千 晶      佐   々      齊   平   間   伸   一  
稲 葉 智 之      徳 永 佐和子      永 露 博 昭  
倉 本 正 人

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

—Fertility Study in Rats—

Chiaki Tanaka, Hitoshi Sasa, Shinichi Hirama, Tomoyuki Inaba,  
Sawako Tokunaga, Hiroaki Eiro and Masato Kuramoto

Shiseido Safety & Analytical Research Center

### ABSTRACT

A fertility study was conducted in Crj: CD (SD) rats to determine the effect of SL-1010, sodium hyaluronate produced by fermentation, on males, females and their fetuses. SL-1010 was administered subcutaneously at dose levels of 0 (saline), 5, 15 and 50 mg/kg/day to male rats from 60 days before mating through the mating period and to female rats from 14 days before mating until day 7 of pregnancy. All pregnant rats were killed on day 20 of pregnancy to examine the development of their fetuses. The results were as follows:

1) There was no change in the general condition and gross findings at necropsy attributable to SL-1010, but swellings which could be owing to the retention of the test solution were observed at the injection sites.

---

\* 〒223 神奈川県横浜市港北区新羽町1050

2) Both males and females receiving 50 mg/kg showed an increase in body weight gain during the dosing period. It was considered to be due to the retention of the test solution in subcutaneous tissue at the injection sites.

3) SL-1010 had no effect on the copulation or the fertility. Additionally, no changes of the intrauterine findings and external, skeletal and visceral anomalies of fetuses were shown in any treated groups.

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

## KEY WORDS

Sodium hyaluronate (SL-1010),

Fertility 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 は当研究所が開発・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膝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・発生毒性学的影响については、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<sup>1-3)</sup>。

今回 SL-1010 の安全性の一環としてラットによる妊娠前・妊娠初期投与試験を行ったので、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-18M1, 粘度平均分子量 183 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て使用した。

### 2 使用動物および飼育条件

日本チャールス・リバー(株)より、Crj: CD ラットを雄は 5 週齢、雌は 7 週齢で購入し、約 1 週間の馴化飼育の後試験に用いた。

動物は、温度 20~26°C、湿度 40~70%、換気回数 31 回以上/時、照明時間 7~19 時に調節されたバリアシステムの飼育室で飼育した。飼育には、いずれも金属性網底ケージを用い、固型飼料 (NMFR, オリエンタル酵母工業) および飲料水 (紫外線およびマイクロフィルター処理した水道水) は自由に摂取させた。なお、使用動物数は雌雄とも 1 群 24 匹とした。

### 3 動物およびケージの識別

馴化期間中は動物の尾に油性インキを塗布することにより、群分け後は耳標を装着することにより個体識別を行った。また、ケージには個体番号を記載した群ごとに色彩の異なるカードを給餌器に取り付け識別した。

### 4 群分け

群分けは雌雄とも投与開始前日に実施した。動物の体重測定後、各群の体重の平均値ができるだけ同じになり、かつ分布が近似するように群分けした。

### 5 投与量、投与経路および投与方法

投与量設定のための予備試験において、SL-1010 の 0, 12.5, 25 および 50 mg/kg を雄に 4 週