

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—

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) (II)

—Teratogenicity Study in Rats—

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

Shiseido Safety & Analytical Research Center

ABSTRACT

A teratogenicity study was conducted in Crj:CD (SD) rats to determine the effect of SL-1010, sodium hyaluronate produced by fermentation, on dams and their first generation offspring. SL-1010 was administered subcutaneously at dose levels of 0 (saline), 5, 15 and 50 mg/kg/day to female rats from day 7 to 17 of pregnancy. Twenty-two to 24 dams per dose were killed on day 20 of pregnancy to examine the perinatal development of their fetuses and 12~14 dams per dose were allowed to deliver naturally to examine the postnatal growth and development of their offspring. The results were as follows:

1) No changes attributable to SL-1010 were observed with respect to the general condition, body weight and food consumption of pregnant rats, but swellings

* 〒223 神奈川県横浜市港北区新羽町 1050

which could be owing to the retention of the test solution were observed at the injection sites. There was no evidence of any effect on the duration of pregnancy, pregnancy index, delivery and nursing condition. Gross findings at caesarean section showed no changes attributable to SL-1010, except for the retention of the test solution in subcutaneous tissue.

2) No changes of the intrauterine findings and growth of fetuses were shown in any treated groups.

3) Viability, external, skeletal and visceral anomalies, general condition, body weight, growth, functional development, emotionality, learning ability and reproductive ability were not affected in any treated groups.

From these results, the no-effective dose level of SL-1010 for pregnant rats and their first generation offspring is 50 mg/kg.

KEY WORDS

Sodium hyaluronate (SL-1010),

Teratogenicity 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⁾。

今回 SL-1010 の安全性の一環としてラットによる器官形成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-18M3, 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て使用した。

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)より、雄10週齢、雌9週齢の Crj:CD ラットを購入し、約1週間の馴化飼育の後、一般状態に異常が認められない動物を交配に用いた。

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。行動試験は、飼育室に隣接した飼育室と同じ環境条件下の専用室で行った。飼育には、金属製網底ケージを用いた。分娩予定の動物は、妊娠17日より床敷を敷いたプラスチック製ケージで飼育した。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) は飼育期間中、自由に摂取させた。

3 動物およびケージの識別

F₀ 動物は雌雄とも耳標を装着することにより個体識別を行った。哺育期間中の F₁ 動物は、