

ータについては Wilcoxon 順位和検定, 尿の色については Fisher 直接確率検定を対照群と被験物質各群との間で実施する. これらの統計解析には安全性試験システム MiTOX (三井造船システム技研株式会社) を使用し, 有意水準は Bartlett 法は 5%, その他の検定は両側 5% とする. 一般状態, 眼科的検査, 剖検, 病理組織学的検査のデータ, サテライト群のデータについては検定を実施しない.

### 23. 試験成績の報告

本試験の成績について, 最終報告書の草案 (和文) の電子ファイル (Microsoft Word) を委託者に提出する. 最終報告書についてはその写し 1 部を試験委託者に提出する.

#### 別添 1 被験物質に関する資料

- 被験物質の特性
- 被験物質の安定性
- 調製液の安定性
- 調製液の濃度測定

#### 別添 2 表

- 7) 一般状態
- 8) 一般症状及び行動
- 9) 体重
- 10) 摂餌量
- 11) 眼科的検査
- 12) 尿検査
- 13) 血液学的検査
- 14) 血液生化学的検査
- 15) 剖検所見
- 16) 器官重量 (絶対及び相対重量)
- 17) 病理組織学的検査所見

#### 別添 3 付表

- 18) 一般状態
- 19) 一般症状及び行動
- 20) 体重
- 21) 摂餌量
- 22) 眼科的検査
- 23) 尿検査
- 24) 血液学的検査

- 25) 血液生化学的検査
- 26) 剖検所見
- 27) 器官重量 (絶対及び相対重量)
- 28) 病理組織学的検査所見

別添 4 TK 測定報告書

添付資料 試験施設の信頼性保証陳述書

#### 24. 記録, 資料, 試料及び標本の保存

試験施設で発生する記録, 資料, 試料及び標本は, 株式会社新日本科学 安全性研究所 (住所: 〒891-1394 鹿児島県鹿児島市宮之浦町 2438 番地) の以下の保存場所に最終報告書作成後 10 年間保存する. それ以降の保存については試験委託者と株式会社新日本科学 安全性研究所の間で協議するものとする.

株式会社新日本科学 安全性研究所 データ資料室

試験計画書及び試験計画書変更書

被験物質及び対照物質に関する記録, 資料

試験系に関する記録, 資料

飼育条件に関する記録, 資料

検疫馴化記録

投与記録

一般状態観察記録

一般症状及び行動に関する記録

体重測定記録

摂餌量測定記録

眼科的検査記録

尿検査記録

血液学的検査記録

血液生化学的検査記録

剖検記録

器官重量測定記録

病理組織学的検査記録

凍結臓器サンプルの採取に関する記録, 資料

トキシコキネティクスに関する記録, 資料

最終報告書草案

最終報告書

その他, 試験に関する資料

株式会社新日本科学 安全性研究所 被験物質保管庫  
保存用被験物質

株式会社新日本科学 安全性研究所 器官保管室  
血液塗抹標本 (鏡検した場合)  
ホルマリン固定標本 (真空パック)  
パラフィン包埋標本  
組織標本

25. 試験計画書の変更

試験計画内容に変更が生じた場合は, 試験計画書変更書を作成し, 変更箇所及びその理由を明確にする.

26. 文献

- 1) Irwin S. Comprehensive observational assessment: Ia. A systematic, quantitative procedure for assessing the behavioral and physiologic state of the mouse. *Psychopharmacologia (Berl.)* 1968;13:222-57.

(別添 4)

Study No. SBL000-000

27. 試験計画書の作成及び承認

試験計画書の作成

試験責任者 株式会社新日本科学 安全性研究所

年 月 日

---

松下 聡紀

試験計画書の承認

運営管理者 株式会社新日本科学 安全性研究所

年 月 日

---

平井 照正

試験計画書の承認

株式会社新日本科学 安全性研究所より提示された試験計画書を承認します。

試験委託者 国立循環器病研究センター研究所

年 月 日

---

斯波 真理子

試 験 計 画 書

表 題： HsPCSK9-1131AM(14)のカニクイザルにおける 13 週間間歇皮下投与毒性試験  
及び 13 週間回復性試験

試験番号： SBL000-000

試験責任者： 松下 聡紀

株式会社新日本科学 安全性研究所

## 目 次

1. 表題	79
2. 試験目的	79
3. 適用規則	79
4. 動物福祉	79
5. 試験委託者	79
6. 試験モニター	79
7. 試験施設	80
8. 試験場所（トキシコキネティクス測定：TK 測定）	80
9. 試験関係者	80
10. 試験日程	80
11. 被験物質及び対照物質（媒体）	81
11.1 被験物質	81
11.2 対照物質（媒体）	82
12. 被験物質調製液	82
13. 被験物質及び対照物質の投与	82
14. 試験系	83
15. 飼育条件	83
16. 動物の識別法	84
17. 馴化	84
18. 動物の群分け	85
19. 試験群構成	85
20. 投与量設定の根拠	85
21. 観察及び検査項目	85
21.1 一般状態	85
21.2 体重	86
21.3 摂餌量	86
21.4 眼科的検査	86
21.5 血圧	87
21.6 拘束下心電図検査	87
21.7 ホルター心電図検査	87
21.8 呼吸数	88
21.9 血液ガス検査	89
21.10 尿検査	89
21.11 血液学的検査	90
21.12 血液生化学的検査	91
21.13 病理学的検査	93
21.13.1 剖検	94
21.13.2 器官重量（絶対及び相対重量）	95
21.13.3 病理組織学的検査	95
21.13.4 凍結臓器サンプルの採取	95
21.14 トキシコキネティクス	96
22. 統計学的手法	96
23. 試験成績の報告	96
24. 記録，資料，試料及び標本の保存	97
25. 試験計画書の変更	98
26. 文献	98

(別添 5)

Study No. SBL000-000

27. 試験計画書の作成及び承認..... 99

別添 A

調製液中の濃度測定方法..... 総ページ〇枚

別添 B

TK 測定計画書..... 総ページ〇枚

## 1. 表題

HsPCSK9-1131AM(14)のカニクイザルにおける 13 週間間歇皮下投与毒性試験及び 13 週間回復性試験

## 2. 試験目的

HsPCSK9-1131AM(14)をカニクイザルに週 1 回、13 週間（計 14 回）間歇皮下投与したときの毒性変化を調べるとともに、13 週間の休薬期間を設け、その回復性についても検討する。安全性薬理試験の循環器系評価項目である JET 法ならびに呼吸系評価項目である呼吸数測定及び血液ガス検査による評価も本毒性試験に組み込んで実施する。また、そのときの全身的曝露についても評価する。

## 3. 適用規則

本試験は、以下の GLP を遵守し、ガイドラインに準拠して実施する。

・厚生省令第 21 号「医薬品の安全性に関する非臨床試験の実施の基準に関する省令」（平成 9 年 3 月 26 日、一部改正 厚生労働省令第 114 号 平成 20 年 6 月 13 日）

・「反復投与毒性試験に係るガイドラインの一部改正について」（平成 11 年 4 月 5 日医薬審第 655 号厚生省医薬安全局審査管理課長通知）

・「トキシコキネティクス（毒性試験における全身的曝露の評価）に関するガイダンスについて」（平成 8 年 7 月 2 日薬審第 443 号厚生省薬務局審査課長通知）

## 4. 動物福祉

本試験は、株式会社新日本科学 安全性研究所の動物実験委員会により承認されており（承認番号 IACUC000-000）、当研究所の動物実験規程に従って実施する。なお、試験施設は AAALAC International により認証されている。

## 5. 試験委託者

国立循環器病研究センター研究所

〒565-8565 大阪府吹田市藤白台 5-7-1

TEL : 06-6833-5012

FAX : 06-6835-2533

委託責任者 :

斯波 真理子

E-mail : mshiba@ncvc.go.jp

## 6. 試験モニター

大阪大学大学院薬学研究科 附属創薬センター 核酸医薬評価科学プロジェクト

〒565-0871 大阪府吹田市山田丘 1 丁目 6 番

TEL : 06-6879-8145

委託担当者 :

小林 直之

(別添 5)

Study No. SBL000-000

E-mail : t-kobayashi@phs.osaka-u.ac.jp

#### 7. 試験施設

株式会社新日本科学 安全性研究所 (SNBL DSR)

〒891-1394 鹿児島県鹿児島市宮之浦町 2438 番地

TEL : 099-294-2600

FAX : 099-294-3619

運営管理者 :

平井 照正

e-mail : hirai-terumasa@snbl.co.jp

#### 8. 試験場所 (トキシコキネティクス測定 : TK 測定)

株式会社新日本科学 薬物代謝分析センター

〒642-0017 和歌山県海南市南赤坂 16 番地 1

TEL : 073-483-8881

FAX : 073-483-7377

試験場所管理責任者 :

鶴藤 雅裕

e-mail : uto-masahiro@snbl.co.jp

#### 9. 試験関係者

試験責任者 : 松下 聡紀

被験物質取扱い責任者 : 後日記載

分析責任者

被験物質分析 : 後日記載

動物実験担当責任者 : 後日記載

臨床検査責任者 : 後日記載

剖検責任者 : 後日記載

病理検査責任者 : 後日記載

統計解析責任者 : 橋口 晃一

試験主任者 (TK 測定) : 後日記載

株式会社新日本科学 薬物代謝分析センター

〒642-0017 和歌山県海南市南赤坂 16 番地 1

TEL : 073-483-8881

FAX : 073-483-7377

e-mail : xxx-xxx@snbl.co.jp

#### 10. 試験日程

投与開始前日を-1 日目, 1 回目投与日を投与 0 日目, 14 回目投与日の翌日を休薬 0 日目, 投与開始週及び休薬開始週をそれぞれ投与及び休薬 1 週目と起算する。

試験開始日 : 年 月 日

(別添5)

Study No. SBL000-000

馴化開始日： 年 月 日  
馴化終了日／群分け日： 年 月 日  
1回目投与日： 年 月 日  
2回目投与日： 年 月 日  
3回目投与日： 年 月 日  
4回目投与日： 年 月 日  
5回目投与日： 年 月 日  
6回目投与日： 年 月 日  
7回目投与日： 年 月 日  
8回目投与日： 年 月 日  
9回目投与日： 年 月 日  
10回目投与日： 年 月 日  
11回目投与日： 年 月 日  
12回目投与日： 年 月 日  
13回目投与日： 年 月 日  
14回目投与日： 年 月 日  
休薬開始日： 年 月 日  
休薬終了日： 年 月 日  
剖検日  
投与期間終了時： 年 月 日  
休薬期間終了時： 年 月 日  
  
最終報告書草案作成日： 年 月 日  
最終報告書作成日／試験終了日： 年 月 日

#### 11. 被験物質及び対照物質 (媒体)

(SOP : TSB/002, TSB/004, BIO/023)

##### 11.1 被験物質

名称： HsPCSK9-1131AM(14)  
提供者： 後日記載  
ロット番号： 後日記載  
特性  
含量： 後日記載  
物理的性状： 後日記載  
安定性： 後日記載  
入手日： 年 月 日  
入手量： 後日記載

保存条件： 後日記載  
保存場所： 被験物質保管所内\_\_\_\_室（許容範囲：\_\_～\_\_℃）  
取扱い： マスク，キャップ，手袋及び保護眼鏡を着用する。  
保存用被験物質： 後日記載  
残余被験物質： すべて試験委託者に返却する。

#### 11.2 対照物質（媒体）

名称： 後日記載  
調製方法： 後日記載  
保存条件： 被験物質調製液と同じ保存条件  
保存場所： 被験物質調製液と同じ保存場所  
濃度確認： 投与 1 及び 14 回目に使用する媒体について\_\_\_\_法にて確認する。適合基準は，被験物質のピークが認められないこととする。方法の詳細については別添 A に記載する。

#### 12. 被験物質調製液

(SOP : TSB/004, BIO/023)

調製濃度： 後日記載  
換算係数： 後日記載  
調製方法： 後日記載  
安定性： 後日記載  
調製頻度： 安定性の確認された範囲内で調製及び使用する。  
保存条件： 後日記載  
保存場所： 被験物質保管所内\_\_\_\_室（許容範囲：\_\_～\_\_℃）  
濃度確認： 投与 1 及び 14 回目に使用する調製液について\_\_\_\_法にて確認する。適合範囲は，目標濃度±10.0%以内とする。方法の詳細については別添 A に記載する。

#### 13. 被験物質及び対照物質の投与

(SOP : GTX/210)

投与経路： 背部皮下  
投与経路の選択理由： 臨床適用経路に従う。  
投与方法： ディスポーザブル注射筒及び注射針を用いて背部皮下に投与する。  
投与方法の選択理由： カニクイザルの皮下投与では通常用いられる方法である。  
投与回数及び投与期間： 週 1 回，13 週間投与（計 14 回投与）  
投与回数及び投与期間の選択理由：

医薬品毒性試験法ガイドラインに従う。  
投与容量： 後日記載  
投与液量は、最新の体重を基に個別に算出する。  
投与開始時刻： 08：30～13：30（心電図検査日を除く）

#### 14. 試験系

種： カニクイザル（purpose-bred, 抗 B ウイルス抗体陰性）  
体重（馴化開始時）： 雄\_\_ ～ \_\_ kg, 雌\_\_ ～ \_\_ kg  
年齢（馴化開始時）： 後日記載  
原産地： 後日記載  
入手日： 年 月 日  
入手動物数： 雄 11 匹, 雌 11 匹 計 22 匹  
使用動物数： 雄 8 匹, 雌 8 匹 計 16 匹  
供給源： 株式会社新日本科学（予備飼育）  
〒891-1394 鹿児島県鹿児島市宮之浦町 2438 番地  
動物選択の理由： 毒性試験に用いる非げっ歯類の動物種の一つとしてサル（カニクイザル）が使用されており、株式会社新日本科学はカニクイザルの背景データが豊富にあるため。

#### 15. 飼育条件

（SOP：GTX/189, GTX/207, GTX/541, HTL/303）

試験区域： 大動物試験区域  
温度： 許容範囲 23～29℃  
湿度： 許容範囲 30～70%  
換気回数： 15 回／時間  
照明： 1 日 12 時間（07：00～19：00 点灯）の人工照明  
（検査、観察あるいは採血のため上記の照明時間以外に点灯／消灯する場合を除く）

#### 飼育ケージ

材質： ステンレス  
大きさ： 680 mm（D）× 620 mm（W）× 770 mm（H）  
収容数： 1 匹／ケージ  
飼料： 固型飼料（HF Primate J 12G 5K9J, Purina Mills, LLC）約 108 g（約 12 g × 9 個）を 1 日 1 回 14：00～16：00（投与日は投与終了後）に与え、翌日の 11：00 まで（投与日は投与前）に残った餌を回収する。また、眼科的検査、拘束下心電図検査日は検査終了後に、ホルター心電図検査のためのジャケット装着日は操作終了

後以降に、ホルター心電図検査日は投与後○時間の解析ポイント以降に餌を与える。動物移動日の給餌は、移動後に行う。全例について血液学的検査及び血液生化学的検査のための採血日の前日、剖検日の前日及び16時間蓄尿採取のためのステンレス製尿受けセット日は17:00前後に残った餌を回収する。使用するロットについてPurina Mills, LLCより分析結果を入手し、株式会社新日本科学 安全性研究所の基準値の範囲内であることを確認する。

飲水： 水道法水質基準に適合した水を自動給水装置を用いて自由に摂取させる。社団法人鹿児島県薬剤師会試験センターで年4回実施する検査の結果を入手し、株式会社新日本科学 安全性研究所の基準値の範囲内であることを確認する。

環境エンリッチメント： おもちゃを常時供与し、トリーツ（りんご又はさつまいも）を週2回以上与える（投与前日、投与日以外に与える）。

清掃： 室内及びケージを水で毎日清掃する。また動物は4週間に1回以上洗浄・消毒済みの飼育室に設置した洗浄・消毒済みのケージに移動する。あるいは、ケージは4週間に1回以上洗浄・消毒済みのものと交換する。

落下細菌検査： 株式会社新日本科学 安全性研究所で年4回実施する落下細菌検査の結果を入手し、株式会社新日本科学 安全性研究所の基準値の範囲内であることを確認する。

## 16. 動物の識別法 (SOP : GTX/502)

個体： 馴化期間中は各個体の胸に色素塗布法（ネスコデルマーク、アルフレッサファーマ株式会社あるいはアニマルマーカ、室町機械株式会社）で記入したACN（Acclimation Number）により識別する。群分け以降は胸に入れ墨法（KN-298B 電動入墨器、株式会社 夏目製作所）で動物番号により識別する。

ケージ： 馴化期間中は試験番号、ACN、性別及びバーコードを表示したケージカードを使用する。群分け以降は試験番号、群、投与量、性別、動物番号及びバーコードを表示したカラーケージカードを使用する。

## 17. 馴化 (SOP : GTX/203)

検疫済みのカニクイザル（雌雄各11匹）を入手し、その後、21日間の馴化期間を設ける。馴

化期間中における観察及び検査の頻度並びに方法の詳細については、「20. 観察及び検査項目」を参照する。馴化期間中に被験物質の評価に適さないと判断した動物については、群分けまでに試験から除外する。

## 18. 動物の群分け

(SOP : GTX/153)

馴化終了日に、群間で体重に偏りが生じないように、体重の層別無作為化（安全性試験システム MiTOX, 三井造船システム技研株式会社）によって群分けする。

群分け時の余剰動物については、1回目投与日の翌日に試験から除外する。

## 19. 試験群構成

対照群 1 群, 被験物質群 1 群

群	被験物質及び 対照物質	投与量 (mg/kg)	投与容量 (mL/kg)	投与液濃度 (mg/mL)	剖検時 期	動物数 (動物番号)	
						雄	雌
1	対照物質*	-	後日記載	-	EDA	3 (1~3)	3 (4~6)
2	HsPCSK9-1131AM(14)	後日記載	後日記載	後日記載	ERC EDA	2 (7, 8) 3 (9~11)	2 (12, 13) 3 (14~16)

EDA : 投与期間終了時

ERC : 休薬期間終了時

## 20. 投与量設定の根拠

4週間反復投与毒性試験の結果から設定する。

## 21. 観察及び検査項目

## 21.1 一般状態

(SOP : GTX/151, GTX/208)

例数 : 全例

## 観察頻度

馴化期間中 : 毎日 1 回以上

## 投与期間中

投与日 : 毎日 2 回以上 (投与前, 投与終了後約 1 時間)

非投与日 : 毎日 1 回以上

休薬期間中 : 毎日 1 回以上

剖検日 : 1 回

観察方法 : 生死の確認とあわせて一般状態観察を行う。

## 21.2 体重

(SOP : GTX/211)

例数 :	全例
測定時期	
馴化期間中 :	馴化開始日及び馴化終了日に 1 回
投与期間中 :	各投与日に実施 (投与前)
休薬期間中 :	週に 1 回
剖検日 :	1 回 (器官重量の相対重量算出のため)
測定方法 :	電子天秤 (HP-40K, 株式会社エー・アンド・デイ) で測定する.

## 21.3 摂餌量

(SOP : GTX/213)

例数 :	全例
測定時期	
馴化期間中 :	毎日
投与及び休薬期間中 :	毎日
測定方法 :	給餌個数と残餌個数を記録して摂餌量 (g) を算出し, 1 週間の平均値をその週の 1 日あたりの摂餌量として算出する.

## 21.4 眼科的検査

(SOP : GTX/248)

例数 :	全例
検査時期	
馴化期間中 :	1 回
投与期間中 :	投与 13 週目に 1 回
休薬期間中 :	休薬 13 週目に 1 回
検査方法 :	ペンライトあるいはポータブルスリットランプ (SL-15, 興和株式会社) を用いて肉眼及び対光反射検査を実施する. 散瞳剤 (ミドリン P 点眼液, 参天製薬株式会社) の点眼後に塩酸ケタミン (Supriya Lifescience Ltd., 50 mg/mL) を筋肉内投与 (0.2 mL/kg, 10 mg/kg) し, 麻酔下でポータブルスリットランプ (SL-15, 興和株式会社) を用いて前眼部及び中間透光体, 額帯式双眼倒像検眼鏡 (IO- $\alpha$ Small Pupil, 株式会社ナイツ) を用いて眼底を検査する.
写真撮影 :	眼底に異常が認められた場合は手持ち眼底カメラ (GENESIS-Df, 興和株式会社) を用いて写真撮影を行う. 馴化期間中は全例について眼底の写真撮影を行う.

## 21.5 血圧

(SOP : GTX/197)

例数 :	全例
検査時期	
馴化期間中 :	1 回
投与期間中 :	投与 14 週目 (投与日) に 1 回
休薬期間中 :	休薬 13 週目に 1 回
検査方法 :	無麻酔下で全自動血圧測定装置 (BP-8800NC, オムロンコーリン株式会社) を用いて, 上腕部から測定する.
評価項目 :	拡張期血圧及び収縮期血圧

## 21.6 拘束下心電図検査

(SOP : GTX/531)

例数 :	全例
検査時期	
馴化期間中 :	1 回
投与期間中 :	投与 1 及び 14 週目 (投与日) に 1 回
休薬期間中 :	休薬 13 週目に 1 回
検査方法 :	無麻酔下で保定用ケージに動物を座位状態にして実施する. 心電図 (I, II, III 及び aVR, aVL, aVF) は動物用心電計 (カーディサニーα6000AX-D あるいはカーディサニーD500, フクダエム・イー工業株式会社) を介して, ECG Processor (SP2000, 株式会社ソフトロン) で測定し, 第 II 誘導の 8 秒間の連続波形を加算平均させた波形を解析する.
評価項目 :	心拍数 (beats/min), PR 間隔 (ms), QRS 時間 (ms), QT 間隔 (ms) 及び QTc (Bazett の式)

## 21.7 ホルター心電図検査

(SOP : GTX/520, GTX521)

例数 :	全例
検査時期	
馴化期間中 :	1 回
投与期間中 :	投与 8 週目 (投与日) に 1 回
解析ポイント	
馴化期間中 :	4 時点
投与期間中 :	4 時点

検査方法： JET 送信器 (JET-3ETA あるいは JET-3ETA-BP, Data Sciences International Inc.) からの標準肢誘導 (I, II 及び III) のデータを試験室に配置した JET レシーバー (JET-RCV, Data Sciences International Inc.) により受信し, JET システム (PONEMAH Physiology Platform Plus version 4.9 あるいは version 4.9 SP4, Data Sciences International Inc.) に取り込み, 解析する. データの記録は各検査日の 09:00 前後に開始し, 投与後 24 時間以降に終了する. なお, 投与後\_\_時間の解析ポイント後に, 覚醒下にて JET 送信器のバッテリーを交換する. バッテリー交換の間は測定を中断する.

以下に検査前後の作業を記載する.

1) 各検査日の前日

午後 (投与期間中は観察終了後) に, 塩酸ケタミン (Supriya Lifescience Ltd, 50 mg/mL, 0.2 mL/kg, 筋肉内投与) による麻酔下で, 動物にディスプレイ貼り付け電極 (左右鎖骨付近, 左右側腹部及び左背部の 5 ヶ所), リードセット及びジャケット (Lomir Biomedical Inc.) を装着する. 馴化期間中は電極の位置に入れ墨器 (KN-298B 電動入墨器, 株式会社夏目製作所) で入れ墨を実施する.

19:00 前後から, 覚醒下にてジャケットのポケットに JET 送信器を入れ, リードセットと接続する.

2) 各検査の翌日

測定終了後に, JET 送信器, 電極, リードセット及びジャケットを取り外す.

評価項目： 心拍数 (beats/min), PR 間隔 (ms), QRS 時間 (ms), QT 間隔 (ms) 及び QTc (Bazett の式) について, 第 II 誘導の連続した 5 波形を計測し, 平均値を算出する.

21.8 呼吸数

(SOP: GTX/216)

例数： 全例

検査時期

馴化期間中： 1 回

投与期間中： 投与 14 週目 (投与日) に 1 回

休薬期間中： 休薬 13 週目に 1 回

測定方法： 無麻酔下で腹部の呼吸運動における 15 秒間あたりの呼吸数を計測し, 1 分間あたりの呼吸数 (回/分) を算出する.

## 21.9 血液ガス検査

(SOP : GTX/217, EQU/024)

例数 : 全例

検査時期

馴化期間中 : 1 回

投与期間中 : 投与 14 週目 (投与日) に 1 回

休薬期間中 : 休薬 13 週目に 1 回

採血量 : 約 0.5 mL

採血方法 : 大腿動脈より 24G の注射針及びヘパリンリチウム加注射筒 (PREZA-PAK II, テルモ株式会社) で抗凝固処理した全血を使用する。なお, 大腿動脈からの採血が困難な場合は尾動脈から採血する。

検査方法 : 以下の項目について, 採血後ただちにポータブル血液分析器 (i-STAT 300F, Abbott Point of Care Inc.) を用いて測定する。

検査項目	単位	測定方法	使用カートリッジ
pH	-	電極法	G3 <sup>+</sup>
酸素分圧	mmHg	電極法	
炭酸ガス分圧	mmHg	電極法	
ヘモグロビン酸素飽和度	%	計算式	G3 <sup>+</sup>

## 21.10 尿検査

(SOP : GTX/218, HTL/005, HTL/008, HTL/012, HTL/227, HTL/228, HTL/253)

例数 : 全例

検査時期

馴化期間中 : 1 回

投与期間中 : 投与 8 及び 13 週目に 1 回

休薬期間中 : 休薬 8 及び 13 週目に 1 回

採尿方法 : 新鮮尿については, 午前中にケージにステンレス製尿受けをセットし, 2 時間以内の尿を採取する。蓄尿については, 17:00 前後にステンレス製尿受けをセットし, 翌朝までの約 16 時間の蓄尿を採取する。

検査項目及び方法 : 次の表に示す。

新鮮尿による検査

検査項目	単位	測定方法	機種
色調	-	肉眼による	-

検査項目	単位	測定方法	機種
pH	-	試験紙法	Clinitek AtlasXL <sup>a)</sup>
ケトン体	-	試験紙法	
ビリルビン	-	試験紙法	
尿潜血	-	試験紙法	
ウロビリノーゲン	-	試験紙法	
蛋白	mg/dL	ピロガロールレッド法	JCA-BM6070 <sup>b)</sup>
ブドウ糖	mg/dL	ヘキソキナーゼ・G-6-PDH 法	
尿沈渣 <sup>c)</sup>	-	Sternheimer-Malbin 染色後鏡検	

n) 全自動尿分析装置 (Sparton Medical Systems)

o) 自動分析装置 (日本電子株式会社)

p) 検査項目：赤血球，白血球，上皮細胞，結晶，細菌，精子（雄のみ），円柱及びその他

#### 蓄尿による検査

検査項目	単位	測定方法	機種
尿量	mL	メスシリンダー使用	-
尿比重	-	尿比重屈折計法	ユリコン-JE <sup>d)</sup>
ナトリウム	mEq/L, mEq <sup>e)</sup>	電極法	JCA-BM6070 <sup>f)</sup>
カリウム	mEq/L, mEq <sup>e)</sup>	電極法	
塩素	mEq/L, mEq <sup>e)</sup>	電極法	

q) 尿比重屈折計 (株式会社アタゴ)

r) 総排泄量については尿量と濃度から算出し，総排泄量のみを評価に用いる。

s) 自動分析装置 (日本電子株式会社)

#### 21.11 血液学的検査

(SOP : GTX/217, HTL/034, HTL/196, HTL/225)

例数： 全例

検査時期

馴化期間中： 1回

投与期間中： 投与 8 及び 14 週目 (投与日) に 1回

休薬期間中： 休薬 8 及び 13 週目に 1回

瀕死時： 剖検前 (可能な限り)

採血量： 約 2.5 mL

採血方法： ADVIA120 を用いる測定項目には，大腿静脈より約 1 mL 採血し，EDTA-2K で抗凝固処理した全血を使用する．CA-7000 を用いる測定項目には，大腿静脈より 3.8 w/v%クエン酸ナトリウム

溶液を 150  $\mu\text{L}$  添加した注射筒を用いて約 1.5 mL 採血し、遠心分離（室温，1710 $\times$ g，3000 rpm，10 分間）して得られた血漿を使用する。

血液塗抹標本： 残余血液を用いて、ライト染色を施した血液塗抹標本を作製する。検査を実施しない場合は試験終了までに廃棄する。

検査項目及び方法： 次の表に示す。

検査項目	単位	測定方法	機種
赤血球	$10^6/\mu\text{L}$	2 角度レーザーフローサイトメトリー法	ADVIA120 <sup>a)</sup>
白血球	$10^3/\mu\text{L}$	2 角度レーザーフローサイトメトリー法	
ヘマトクリット	%	計算式：（平均赤血球容積 $\times$ 赤血球） $\div$ 10	
ヘモグロビン	g/dL	シアンメトヘモグロビン変法	
血小板	$10^3/\mu\text{L}$	2 角度レーザーフローサイトメトリー法	
平均赤血球容積	fL	2 角度レーザーフローサイトメトリー法	
平均赤血球ヘモグロビン量	pg	計算式：（ヘモグロビン $\div$ 赤血球） $\times$ 10	
平均赤血球ヘモグロビン濃度	g/dL	計算式： [ヘモグロビン $\div$ （赤血球 $\times$ 平均赤血球容積）] $\times$ 1000	
網赤血球	%	RNA 染色法による レーザーフローサイトメトリー法	
白血球分類 <sup>b)</sup>	$10^3/\mu\text{L}$ , %	ペルオキシダーゼ染色による フローサイトメトリー法及び 2 角度レーザーフローサイトメトリー法	
プロトロンビン時間	s	凝固法	CA-7000 <sup>c)</sup>
活性化部分トロンボプラスチン時間	s	凝固法	

t) 総合血液学検査装置（Siemens Healthcare Diagnostics Manufacturing Ltd.）

u) 検査項目：好酸球，好塩基球，好中球，単球，リンパ球及び大型非染色細胞  
各検査項目については，絶対数及び比率を計測し，絶対数のみを評価に用いる。

v) 全自動血液凝固測定装置（シスメックス株式会社）

## 21.12 血液生化学的検査

（SOP：GTX/217，HTL/253）

例数： 全例

検査時期

馴化期間中： 1 回

投与期間中： 投与 8 及び 14 週目（投与日）に 1 回