

# 動物実験のヒトへの外挿可能性について

齊尾 武郎<sup>1)</sup> 栗原千絵子<sup>2)</sup>

1) フジ虎ノ門健康増進センター

2) 独立行政法人放射線医学総合研究所分子イメージング研究センター

## On extrapolation of animal experimentations to humans: An overview

Takeo Saio<sup>1)</sup> Chieko Kurihara<sup>2)</sup>

1) Fuji Toranomom Health Promotion Center

2) Molecular Imaging Center, National Institute of Radiological Sciences

### Abstract

**Background** : Today, thousands of animal experimentations are performed to develop innovative drugs. But the validity of animal experiments is in question from the view point of their scientific value and ethical consideration.

**Methods** : A non-systematic review of the literature concerning the concordance of the results between animal experiments and clinical trials. Also we critically evaluated the famous Olson study on the concordance of the toxicity of pharmaceuticals between humans and in animals written in the year 2000.

**Results** : There is a discordance of results between animal experiments and clinical trials because of 1) scientifically questionable methods either in animal experiments or clinical trials, 2) rather irrelevant animal models to human diseases, and 3) existence of publication bias. Though the Olson study shows the proportion of concordance of human toxicity from animals as a “true positive concordance rate” (actually, “sensitivity”), this epidemiological measure is not predictive of human toxicity unlike positive predictive value (PPV).

**Conclusions** : Scarce evidence exists supporting the extrapolation of results of animal experiments to treatment or prevention of diseases in humans. The Olson study does not demonstrate the predictability from animal experiments to human toxicities of drugs contrary to the widespread acceptance of the usefulness of animal experiments in the development of new drugs.

### Key words

animal experiments, clinical trials, extrapolation, toxicity, predictability

*Rinsho Hyoka (Clinical Evaluation)* 2010 ; 38 : 385-92.

## はじめに

新しい医療技術、特に新薬の開発には動物実験が欠かせないものとなっている。これは 1) ヒトを対象とする試験では到底実現不可能な、人工的に制御された環境・条件下で実験を行えること、2) 動物実験で仮説が検証された医療技術のみが、人間に対して応用されるべきであるという考え方が一般社会および科学者社会で優勢であること、3) 動物を人体のモデルとして捉えることで、疾患の原因や病態についての解明が可能であり<sup>1)</sup>、その結果に基づいて、新奇な医療技術が開発可能であること<sup>2)</sup>、などの理由による。しかしながら、倫理的側面・動物福祉の点などから動物実験に対する批判も強く、今日、動物実験代替法の開発が急務とされている。また、ヒトを対象とする医学研究の倫理原則の世界標準であるヘルシンキ宣言でも、ヒトに対する医学研究にとって動物実験の実施を必須条件とはしていない<sup>3)</sup>。

一方、わが国ではあまり話題にはなっていないが、世界的には動物実験の結果がヒトを対象とする試験の結果とほとんど一致せず<sup>4, 5)</sup>、また、方法論としても時代遅れで画期的新薬の開発にとって極めて効率が悪いことが長らく問題となっている<sup>6)</sup>。すなわち、動物実験の段階で人類にとって有用な物質が、有害もしくは無効であるとしてふり落とされてしまっているかもしれないのである ( $\beta$ エラー)。また、せっかく動物実験で優れた結果が出ていても、臨床試験が行われない介入が非常に多いという批判もある<sup>7)</sup>。

このように新しい医療技術の開発のために盛んに動物実験が行われている半面、動物実験の科学性・倫理性が問われている。このうち、本稿では、新薬開発における動物実験の科学性の観点から、動物実験のヒトへの外挿可能性についてまとめてみたい。

## 1. 新薬開発プロセスにおける動物実験の位置付け

近年の新薬開発プロセスでは、コンビナトリアルケミストリー、ハイスループットスクリーニングなどの方法論の普及により創薬研究で膨大な数の候補化合物が生み出され、*in vitro*や*in silico*の実験系で大部分がスクリーニングされるようになってきている。動物福祉の観点から実験用動物の飼育や実験自体にかかる費用も増大傾向にあるため、少なくとも製薬企業の研究開発ではむやみに動物実験が行われているわけではない。しかしながら、臨床開発へと進める前段階の化合物の優先順位選定の段階では動物実験が欠かせないとされる。また、規制上必要とされる非臨床安全性試験や薬物動態試験においては、科学的な必要性よりも規制遵守のために行われる実験も多い。アカデミアにおいては、臨床応用にははるかに至らない基礎研究で多数の動物実験が行われ、基礎理論が発表されているが、これら基礎研究の多くは学説に適うものだけが発表され、基礎理論が臨床試験へと向かう応用プロセスの中で検証される段階にまで至るのは、ごく僅かに製薬企業との共同研究が成立した場合に限られ、アカデミアでの臨床開発を経て実用化に至るケースはさらに少ないのが実情である。

臨床試験に入る際に許可権限者の許可及び審査委員会の承認を得るためには、臨床試験のプロトコルだけではなく、日本でいえば「治験薬概要書」、英語圏ではinvestigator's brochure (IB) と呼ばれる文書に、薬効・薬理、薬物動態、安全性についての動物実験結果が記載されていなければならない。その信頼性保証は、薬効・薬理、薬物動態、安全性へと向かうほど厳格になる。このうち薬効・薬理のデータは有効性の論拠として仮説が検証されたものだけが採用される傾向にある。このため、薬効・薬理の研究でふり落とされた化合物も、人体に投与すれば有効性を示す可能性はあったわけであり、すなわち前臨床に至る前段

階で多数の有用な化合物が動物実験によって棄てられている可能性さえある。以上のような開発プロセスの実情から考えても、動物実験と臨床試験の結果の一致性はどの程度のものか、ということを実証的に実証する必要性は明らかである。

昨今、マイクロドーズ臨床試験などの探索的臨床試験が世界的に推進され、動物実験の数を減らして早い段階で化合物の特性をヒトで実証しようという動きがある。現状では多数の動物実験を含むスクリーニング段階を経た後でこの種の臨床試験が行われること、第I相試験と極端に変わるわけではない費用がかかること、などの限界はあるが、動物実験と臨床試験の一致性に関する実証データを得た上で、探索的臨床試験の実施に必要な非臨床試験やスクリーニングのあり方について規制上、また製薬企業内でのプロセスとして再検討する方向性が望まれる。

## 2. 動物実験と臨床試験の結果の不一致

動物実験の結果が臨床試験の結果と一致しない理由 (Table 1) は、1) 臨床試験の結果を確実に予測できるほどの動物実験の方法が存在しない (動物を使った疾患モデルがヒトでの病態を正しく反映したものでない)、2) ネガティブな結果の出た動物実験 (negative animal study) が報告されていないため (出版バイアス)<sup>8)</sup>、あるいは動物実験でランダム化やブラインド化しなかったため<sup>9)</sup>、もしくは十分な動物数を使っていないため (検出力が低い)<sup>10)</sup>、真には動物での効果のない

新規化合物が誤って効果ありと判断され、本来はヒトでの有効性が期待できないにも関わらず臨床試験が行われてしまう ( $\alpha$  エラー)、3) 臨床試験が不適切に行われた (必要な研究対象者数の見積もりが少なかった、都合のいい動物実験データのみを参照して臨床試験を計画した、など)、などが考えられる<sup>11)</sup>。

したがって、改善策および一致性についての実証的なデータを得るための方策としては、a) ヒトの病態を正しく反映した、動物を使った疾患モデルを開発する、b) 先行研究の系統的レビューを行った上で動物実験のプロトコルを作成する、c) 動物実験の結果を報告するための標準書式<sup>12)</sup>を作成・普及する、d) 動物実験の開始前の時点でプロトコルを登録するレジストリを設け、研究者や実験のスポンサーにその登録を義務付ける、などの方法が考えられる (Table 2)。

a) は疾患の種類や性質は生物間で種差が大きく、また、新薬開発の標的疾患の好発年齢と動物実験で用いる実験動物の年齢に大きな差があることが少なくないなど、その実現にはなお長年にわたる研究が必要である。

b) は不要な動物実験を減らすためにはもっとも重要なはずだが、特定の疾患についての動物実験に関する系統的総説を検索しても、特定の疾患に関する臨床試験の系統的総説ほど件数がヒットしないこと (さらには、動物実験の系統的レビューの質が臨床試験の系統的レビューよりも低いこと<sup>15)</sup>) や、動物実験論文に系統的レビューを行った上で実験プロトコルを作成した旨の記載がほと

Table 1 Discordance of results between animal experiments and clinical trials

- |   |
|---|
| <p>1) 動物による疾患モデルがヒトの病態を反映していない。</p> <p>2) 動物で効果のない新規化合物が誤って効果ありと判断され、臨床試験が行われてしまう。<br/>         ▷動物実験における出版バイアス。<br/>         ▷動物実験における研究デザインの不備。</p> <p>3) 適切な臨床試験が行われない。<br/>         ▷必要とする研究対象者数の見積もりが低すぎる。<br/>         ▷都合のいい動物実験データのみを参照して臨床試験を計画する。</p> |
|---|

んど見られないことなどから、今後の大きな課題であろう。特に、薬効・薬理の領域の研究は、様々な条件を変えて実験を行い、positiveな結果を得たものが次のステップへと進められるが、negativeな結果や、そこにおける条件についての情報は埋もれてしまう。バイアスを排除した系統的レビューがいかにか重要かといえ、新しい仮説を提唱するような画期的研究結果が公表されたとき、引き続いてその結果を否定するような結果が発表され、その後両者の主張の妥当性を検証する過程で、“効果の大きさ”が両者の間のいずれかの値に収束する（つまり、画期的な研究成果というものは出版されやすいものの、その主張の正当性は後々になってから確定するものである）というProteus現象<sup>16)</sup>を考えれば明らかである。すなわち、前臨床の段階で先行研究の系統的レビューが行われないと、その時点での動物実験の流行のテーマに沿って、無批判に臨床試験が組み立てられる事態を招来してしまうのである。ところが、現状ではまだ動物実験の系統的レビューやメタ分析の報告の質が低いと、Leicester大学のJamie L. Petersらにより、動物実験の系統的レビューやメタ分析のための標準書式が提唱されている<sup>17)</sup>。

c)の問題は深刻であり、現在、動物実験の標準報告様式が存在しないため、動物実験の報告の質が低く、研究の評価に必要な情報が記載されておらず<sup>18)</sup>、学術誌等における研究報告の内容から新薬の開発に必要な動物実験の科学的な妥当性を十分に判断することが難しい状態である。ただし、最

近になって、臨床試験のCONSORT statement<sup>19)</sup>に範をとり、ARRIVE (Animals in Research: Reporting *In Vivo* Experiments) guidelines<sup>20)</sup>という20項目からなる動物実験の標準報告書式が提唱された。

d)の実現のためには、最低限、臨床試験登録制度の場合<sup>21)</sup>と同様、指導的立場にある学術誌が団結して、登録の行われていない動物実験の結果を出版しないという編集方針を設ける必要がある。また、研究者たちにネガティブな結果の出た動物実験を積極的に公表するよう推奨し、そうした実験の概要を収集する公的組織を設ける必要もあろう。動物福祉の立場からは、3Rs (replacement (代替), reduction (削減), refinement (改善))の原則が唱えられながらも、各研究機関で実験に使用されている動物の数さえ把握できない状況に対し問題視する声がある。動物実験が臨床試験や市販後における被験者・患者の安全性を確保するために必要なだと主張する研究開発の立場の正当性を確保するためにも、登録制度を設け、結果を系統的に分析し、外挿性についての実証的なデータを提示することが課題として重視されてしかるべきである。

なお、ここまで論じたことは、動物実験の科学的妥当性と信頼性を開始前から管理するシステムによって担保しようとするものである。現在の日本の薬事規制では、承認申請に辿り着いた段階で遡って信頼性調査を行うため、臨床試験の結果がすでに出ている化合物の前臨床データについて

**Table 2 Solutions to the discordance of results between animal experiments and clinical trials**

|   |
|---|
| <p>a) ヒトの病態を正しく反映した動物による疾患モデルを開発する。<br/>                 ▷疾患の種類・性質は種差が大きい。<br/>                 ▷疾患の好発年齢と実験動物の年齢が一致しない。</p> <p>b) 先行研究の系統的レビューを行い、動物実験のプロトコルを作成する。<br/>                 ▷動物実験の系統的レビューの質が低い。<br/>                 ▷動物実験の系統的検索を行うための、検索フィルター<sup>13)</sup>の開発が進んでいない。</p> <p>c) 動物実験報告の標準書式を使う。<br/>                 ▷ARRIVE (Animals in Research: Reporting <i>In Vivo</i> Experiments) guideline など。</p> <p>d) 動物実験の事前登録システム (prospective registry of animal experiments) を設ける<sup>14)</sup>。</p> |
|---|

詳細な調査を行うことになり、費用対効果の悪いシステムとなっている。GCPの信頼性調査でも議論された<sup>22)</sup>ことだが、実施前からの信頼性保証システムによって、よりシンプルな方法で統合的なデータの信頼性が得られるものとする。

### 3. Olson研究

前項で動物実験と臨床試験の結果の不一致について概念的に論じてきたが、ここで動物実験がヒトでの副作用を予測できるかどうかという、非臨床安全性試験における一つの事例に焦点をあてて考えてみたい。その鍵となる論文をここで振り返る。

Pfizer社のHarry Olsonらの2000年の研究(以下、Olson研究)、“Concordance of the toxicity of pharmaceuticals in humans and in animals”<sup>23)</sup>は、動物実験が薬物のヒト毒性の予測に役立つという文脈で引き合いに出される有名な論文である(引用文献データベースのSCOPUS<sup>24)</sup>によると、この論文を参考文献に挙げている論文は、2010年7月現在で205本である)。この10年も前の古い研究が、今年2010年6月の第37回日本トキシコロジー学会(沖縄県宜野湾市)のシンポジウム3“ファーマコビランズ/非臨床・臨床ジョイントディスカッションによるヒトでのリスク最小化へのチャレンジ—システム構築へ向けて—「非臨床/トキシコロジストは、安全性医師と連携して副作用データをどう読むか」”で、Abbott Laboratories社のWilliam M. Bracken (Olson研究の共著者の一人)による“A review of the concordance of toxicity of pharmaceuticals in humans and animals”と題する講演で紹介された。これが最新の研究成果であると誤認されて、薬事日報で報道された<sup>25)</sup>のだが、その記事のタイトルにある通り、動物実験によりヒトでの副作用(ただし、第I～III相までの治験段階の臨床試験)を71%もの高い確率で予測可能(実はそう考えてはいけないのだが)ということが、Olson研究が発表された当時話題になった理由であり、動物を使った

毒性試験を臨床試験での副作用を予見するための“検査”と認識した点で、確かに独創的な研究である。すなわち、この研究は、“毒性試験という検査”により、ヒトの副作用という“疾患”をどの程度、“診断できるか”という問題に読み替えた疫学研究である。

さて、“ヒトでの副作用の71%が動物実験で予測可能”ということの予測能が高いと考えるべきなのだろうか。Olson研究の論文中、“Fig. 3 Concordance of human toxicity from animals”で、この71%という数字が提示されているのだが、これは論文では、“true positive concordance rate”などという特殊な用語(MedlineやGoogleで検索してみたが、他にこの言葉を使った論文は見当たらないので、Olsonらの造語であろう)を使ってはいるが、実は感度(sensitivity)のことである。すなわち、動物を使った毒性試験という検査の感度が71%だということだ。つまり、ヒトで副作用が出た物質のうち、毒性試験が陽性だったものの割合が71%なのである。そして、Olson研究では、特異度(specificity)は調査されていない(毒性試験で陽性と出た物質が臨床試験では副作用が出なかったという、偽陽性の数は調査しにくいから、計算していないのかもしれない)。

感度が71%の検査は、予測能が高いとは考えにくい。定説があるわけではないが、臨床検査などでは、感度や特異度は85%を超えるものが臨床的な使用に耐えるレベルである。これと比べると、71%という数値はいかにも低い。すなわち、“ヒトでの副作用の71%が動物実験で予測可能”ということを「動物実験でヒトの副作用の71%も分かるんだな」と考えるべきではなく、「偽陰性率が29%もあるのか(ヒトの副作用を毒性試験では29%も見逃すのか)」と考えるべきなのである。

Olson研究が真に問うべきであった指標、それは陽性反応適中率(positive predictive value: PPV)である。すなわち、動物を使った毒性試験で陽性であった物質が、ヒトで副作用を起こす割合を提示すべきだったのである。この計算のためには、毒性試験では陽性だったが、ヒトで副作用を起こ

さなかつた物質の数を示さねばならぬのだが、毒性試験で陽性と出た物質では必ずしも臨床試験に回されるものではなく（むしろ、開発中止になるものも多い）、陽性反応適中率は実際には計算できないのだろう。

まとめると、Olson研究は本来、毒性試験で陽性であった物質がヒトで副作用を起こす割合（陽性反応適中率）を計算すべきなのに、それが原理的／倫理的に不可能なため、陽性反応適中率の代わりにヒトで副作用が出た物質のうち、毒性試験が陽性だったものの割合（感度）を提示しているのである。陽性反応適中率が7割であれば、確かに動物を使った毒性試験はヒトでの副作用を高率に予測すると考えても良さそうである。しかし、Olson研究で示されたのは、ヒトで副作用が起きた物質の7割ほどしか、動物を使った毒性試験では察知できない（3割もの見逃しがある）ということなのである。種々の文献を見る限り、この点を誤解して、Olson研究を動物実験が薬物のヒト毒性の予測に役立つという文脈で参考文献として挙げている。

Olson研究にはこの他にもいくつか問題があるが、ここでは気付きにくい問題を1つだけ挙げておく。この研究では、非臨床のデータと第Ⅲ相までの治験データを比較しているが、本来、ファーマコビジランスは、治験段階よりも、むしろ、市販後に重心を置くものであり、市販前の段階で発見されなかった副作用こそが大問題となつて、医薬品は市販中止の憂き目に遭うのである<sup>26)</sup>（ただ

し、あえて商品名は書かぬが、最近では市販前の段階で予測できた副作用、あるいは、関係者には周知の事項だった副作用が市販後に社会問題となり、市販中止となることもある）。つまり、治験段階で見つかる副作用は、それが重大なものならば、その薬は最終的に上市されないものだから、治験段階の副作用を毒性試験で発見できたとしても、ユーザーである患者や医師には大きな影響はない。この意味で、Olson研究により、非臨床のデータを使って市販前の段階でヒトでの副作用を予測できるということを示せたとしても（実際には、前述の通り、それは証明されていないわけだが）、それが重要なのは医薬品を上市するかどうかの判断に関わる製薬会社や医薬品行政当局である。だが、先に述べたように、ユーザーにとっては、動物を使った毒性試験が市販後の副作用を予測できるかどうかの問題なのであって、この期待に応えるには、Olson研究では不十分である。

Table 3に本稿で指摘したOlson研究の問題点をまとめた。

### おわりに

以上、動物実験の結果がヒトに外挿できるかどうかについて、非系統的に文献をレビューした。残念ながら、動物実験の結果は、臨床試験における有効性についての結果やヒトに用いた場合の副作用の出現を高い確率で予測できるものとみなすことは難しい、という結論を得た。

Table 3 Flaws of the Olson study (2000)

|  |
|--|
| <ul style="list-style-type: none"> <li>● 動物実験と臨床試験との比較では陽性反応適中率が重要なのに、代わりに感度が提示されている。<br/>▷ 特異度が提示されていないため、種々の疫学的な評価指標が計算できず、動物を使った毒性試験がヒトでの副作用予測のための検査として優秀かどうか不明である。</li> <li>● ヒトの治験段階での副作用の3割もが見逃されているという結果なのに、毒性試験でヒトの副作用の7割もが発見できるものだと誤解されている。<br/>▷ 「毒性試験で引っかかった物質のうち、7割がヒトでも副作用を発現する」という意味ではないことに注意。</li> <li>● 治験段階までのヒトでの副作用を問題としており、市販後のヒトでの副作用を毒性試験が予測できるかどうか分からない。</li> </ul> |
|--|

一般に動物実験は、臨床試験よりもはるかに人工的に制御された環境・条件下で実験を行えるところから、臨床試験よりも厳密で“科学的”であると考えられている。ところが調べてみると、主に治療・予防についての動物実験は結果の報告の質が低く、また先行研究のレビューが盛んではなく、研究仮説の当否を正しく評価できず、ついには臨床試験の計画・実施を歪めることにもなりかねないという構図が浮かび上がった。そして、この構図を改善するため、現在ではむしろ、臨床試験の研究管理で培われた、種々のバイアスを減らすための方法論を動物実験の管理に応用しようとしていることが分かった。

一方、副作用については、動物実験が薬物のヒト毒性の予測に役立つという文脈で頻繁に引用される有名な論文が、その要点が誤読されているがために、重要論文として取り上げられているのではないかという指摘を行った。そして、この論文を正しく読み解くと、動物実験はむしろ、薬物のヒト毒性の予測にはあまり役立たないと考えられることを示唆した。

本稿執筆の契機は、毒性学の研究者たちとの話し合いの中で、毒性研究が新薬の臨床開発に役だっていないのではないかという危惧の念をしばしば聞いたことにある。それは社内における毒性研究の位置づけの低さに対する疑問であったし、さらには自分たちの業務の社会貢献に対する問いかけでもあった。残念ながらその熱意は、一般の臨床家や医学者たちとの対話ではなく、もっぱら企業内医師との連携という形で展開しているが、これは副作用の発見に関心の低い医師たちの現状を表現しているのかもしれない。だが、医の倫理は医師に対し、“*primum non nocere*”（まず、患者を害すること勿れ）と医学的介入の意義を問う。したがって、毒性研究者たちが自らの仕事の意味・意義に悩んだように、医師こそは、自らの治療の当否に悩むべきであり、医薬品を使うのであれば、医師こそが最も副作用にこだわるべきなのである。そして、自らの処方する薬の副作用に敏感である以上に、自らの処方する薬がそもそも効

くのかどうか（効かない薬ならば処方する必要はなく、ひいては副作用が問題になることもない）、そして効く薬が開発されているのかどうかに目を向けねばならないのだ。

## 文 献

- 1) 三浦岱栄, 訳. 実験医学序説. 東京: 岩波書店; 1938. [原本: Bernard C. *Introduction à l'Etude de la Médecine Experimentale*. Paris: J. B. Baillièrre et fils; 1865.]
- 2) Shanks N, Greek R, Greek J. Are animal models predictive for humans? *Philosophy, Ethics, and Humanities in Medicine*. 2009; 4: 2. doi:10.1186/1747-5341-4-2
- 3) 日本医師会, 訳. 世界医師会. ヘルシンキ宣言: 人間を対象とする医学研究の倫理的原則. [World Medical Association Declaration of Helsinki: Ethical Principles for Medical Research Involving Human Subjects.]
- 4) Perel P, Roberts I, Sena E, Wheble P, Briscoe C, Sandercock P, Macleod M, Mignini LE, Jayaram P, Khan KS. Comparison of treatment effects between animal experiments and clinical trials: systematic review. *BMJ*. 2007; 334(7586): 197. doi:10.1136/bmj.39048.407928.BE
- 5) van der Worp HB, Howells DW, Sena ES, Porritt MJ, Rewell S, O'Collins V, Macleod MR. Can animal models of disease reliably inform human studies? *PLoS Med*. 2010; 7(3): e1000245.
- 6) 西川昭子, 麻原麻衣子, 村山敏典, 福島雅典, 訳. 革新・停滞 新しい医療製品へのクリティカル・パスにおける課題と好機. 臨床評価. 2005; 32(2・3): 517-41. [原本: U.S. Department of Health and Human Services, Food and Drug Administration. *Innovation Stagnation Challenge and opportunity on the critical path to new medical products*. March 2004.]
- 7) Hackam DG, Redelmeier DA. Translation of research evidence from animals to humans. *JAMA*. 2006; 296(14): 1731-2.
- 8) Sena ES, van der Worp HB, Bath PMW, Howells DW, Macleod MR. Publication bias in reports of

- animal stroke studies leads to major overstatement of efficacy. *PLoS Biol.* 2010 ; 8 (3) : e1000344. doi:10.1371/journal.pbio.1000344
- 9) Bebarta V, Luyten D, Heard K. Emergency medicine animal research: does use of randomization and blinding affect the results? *Acad Emerg Med.* 2003 ; 10 (6) : 684-7.
- 10) Roberts I, Kwan I, Evans P, Haig S. Does animal experimentation inform human healthcare? Observations from a systematic review of international animal experiments on fluid resuscitation. *BMJ.* 2002 ; 324 : 474-6.
- 11) Hackam DG. Translating animal research into clinical benefit. *BMJ.* 2007 ; 334 : 163-4. doi:10.1136/bmj.39104.362951.80
- 12) Rice AS, Cimino-Brown D, Eisenach JC, Kontinen VK, Lacroix-Fralish ML, Machin I; Preclinical Pain Consortium, Mogil JS, Stöhr T. Animal models and the prediction of efficacy in clinical trials of analgesic drugs: a critical appraisal and call for uniform reporting standards. *Pain.* 2008 ; 139 (2) : 243-7.
- 13) Hooijmans CR, Tillema A, Leenaars M, Ritskes-Hoitinga M. Enhancing search efficiency by means of a search filter for finding all studies on animal experimentation in PubMed. *Laboratory Animals.* 2010 ; 44 : 170-5.
- 14) Varga O, Hansen AK, Sandøe P, Olsson IA. Improving transparency and ethical accountability in animal studies: three ways to link ethical approvals to publications. *EMBO Rep.* 2010 ; 11 (7) : 500-3.
- 15) Mignini LE, Khan KS. Methodological quality of systematic reviews of animal studies: a survey of reviews of basic research. *BMC Medical Research Methodology.* 2006 ; 6 : 10. doi:10.1186/1471-2288-6-10
- 16) Ioannidis JP. Evolution and translation of research findings: from bench to where? *PLoS Clin Trials.* 2006 ; 1 (7) : e36.
- 17) Peters JL, Sutton AJ, Jones DR, Rushton L, Abrams KR. A systematic review of systematic reviews and meta-analyses of animal experiments with guidelines for reporting. *Journal of Environmental Science and Health, Part B.* 2006 ; 41 (7) : 1245-58.
- 18) Kilkenny C, Parsons N, Kadyszewski E, Festing MF, Cuthill IC, Fry D, Hutton J, Altman DG. Survey of the quality of experimental design, statistical analysis and reporting of research using animals. *PLoS One.* 2009 ; 4 (11) : e7824.
- 19) Schulz KF, Altman DG, Moher D; CONSORT Group. CONSORT 2010 statement: updated guidelines for reporting parallel group randomised trials. *PLoS Med.* 2010 ; 7 (3) : e1000251.
- 20) Kilkenny C, Browne WJ, Cuthill IC, Emerson M, Altman DG. Improving Bioscience Research Reporting: The ARRIVE Guidelines for Reporting Animal Research. *PLoS Biol.* 2010 ; 8 (6) : e1000412. doi:10.1371/journal.pbio.1000412
- 21) 斉尾武郎, 光石忠敬, 福島雅典, 訳. 臨床試験登録: 医学雑誌編集者国際委員会の声明. 臨床評価. 2005 ; 32 (1) : 145-7. [原本 : De Angelis C, Drazen JM, Frizelle FA, Haug C, Hoey J, Horton R, Kotzin S, Laine C, Marusic A, Overbeke AJPM, Schroeder TV, Sox HC, Van Der Weyden MB. Clinical trial registration : A statement from the International Committee of Medical Journal Editors. *Ann Intern Med.* 2004 ; 141 (6) : 477-8.]
- 22) 渡邊裕司, 景山 茂, 栗原千絵子. GCP調査の実情と今後の課題 — 「オーバー・クオリティ問題」解決に向けて: 日米欧制度比較を中心に—. 臨床評価. 2008 ; 35 (3) : 667-81.
- 23) Olson H, Betton G, Robinson D, Thomas K, Monro A, Kolaja G, Lilly P, Sanders J, Sipes G, Bracken W, Dorato M, Van Deun K, Smith P, Berger B, Heller A. Concordance of the toxicity of pharmaceuticals in humans and in animals. *Regul Toxicol Pharmacol.* 2000 ; 32 (1) : 56-67.
- 24) SCOPUS [Internet]. Elsevier B.V.; c2010. Available from : <http://info.scopus.com/>
- 25) 【日本トキシコロジー学会】 ヒト副作用の71%が予測可能—動物データとの一致性を調査. 薬事日報 [Internet]. 2010 Jun 18. Available from : <http://www.yakuji.co.jp/entry19627.html>
- 26) Chelimsky E. *FDA Drug Review: Postapproval Risks 1976-1985.* Washington : United States General Accounting Office ; 1990 Apr. GAO/PEMD-90-15. Available from : <http://archive.gao.gov/d24t8/141456.pdf>