

## 補遺 10 動物を用いた研究の報告のための ARRIVE ガイドライン (抄訳)

### Improving Bioscience Research Reporting: The ARRIVE Guidelines for Reporting Animal Research.

(生物科学研究報告の改善：動物を用いた研究の報告のための ARRIVE ガイドライン)

(PLoS BIOLOGY, June 2010 | Volume 8 | Issue 6 | e1000412)

Carol Kilkenny<sup>1</sup>, William J Browne<sup>2</sup>, Innes C Cuthill<sup>3</sup>, Michael Emerson<sup>4</sup> and Douglas G Altman<sup>5</sup>

<sup>1</sup>*The National Centre for the Replacement, Refinement and Reduction of Animals in Research, London, UK,* <sup>2</sup>*School of Veterinary Science, University of Bristol, Bristol, UK,* <sup>3</sup>*School of Biological Sciences, University of Bristol, Bristol, UK,* <sup>4</sup>*National Heart and Lung Institute, Imperial College London, UK,* <sup>5</sup>*Centre for Statistics in Medicine, University of Oxford, Oxford, UK.*

#### 【背景】

最近の 10 年で、生物科学雑誌は急速に増加しており、新しい学問分野や技術分野を反映した専門の分野をカバーしている。Open-access ジャーナルの出現は出版工程に革命を起こし、研究データの利用を極限までに増大させる。にもかかわらず、多くの分野にわたって生物医学研究の報告はしばしば不適切であり、このことがたとえ科学研究が適切であったとしても多くの場合に出版自体が“目的にあって”いないという見方をさせてしまう。これらの関連情報の不完全な報告によって、考え方や臨床のおよび科学的実践を伝えるための多くの出版物が、実質的に限定的な価値しかもたないことになってしまう。臨床研究の最近の評論では、研究過程のあらゆる段階で予算面での無駄がかなり増加しており、さらに貧弱な報告のために、結果として出版物が使用に適さないことが示されている。この問題は臨床研究に限られている訳ではない。

研究方法がうまく説明されていなかったり、結果が適切に報告されなかった場合には、研究過程全体的やそれに関わる人々に対する評価に科学的、倫理的そして経済的な影響を与える。この事は特に科学にとって最も議論の余地のある一つである動物研究において該当する。我々の知る限り、今日までになされた動物研究の出版物の最大で最も幅広い評論では、動物を用いた研究の方法に深刻な欠落があることが強調されている。The National Center for the Replacement, Refinement and Reduction of Animals in Research (NC3Rs)、これは英国政府がスポンサーになっている科学機関であるが、ここに委託されて行われた調査では、無作為に選ばれ評価された 271 本の記事のうちのたった 59%だけが、研究の仮説や目的、用いられた動物の数や性質（すなわち種や系統、性別、年齢や体重）を述べているにすぎない。調査された論文のほとんどは動物の選択や結果の評価において、バイアスを減らすために無作為化(Randomization) (87%)または盲検化(Blinding) (86%)をもちいた報告をしていない。統計的手法を用いて出版されたものの中でも、そのことを

十分に説明し精度や変動範囲の基準を示した結果を示しているのは 70%にすぎない。これらの知見は懸念すべきことであり、近年出版された臨床研究を含む多くの研究分野の総説に共通している。

### 良質な報告は査読や将来の研究への情報提供にとって必須のことである

科学の同じ専門家同士の精査は、これまで長らく出版過程における“質のコントロール”の支柱であった。方法の詳細さのレベルや、鍵となる結果の記載の観点から見ると、実験報告の方法は、専門家同士の査読過程にとって極めて重要であり、実際、将来の研究に情報を提供することになる知識基盤の使用や評価にとっても重要である。従って、それらの研究報告が、深い批評が可能で、重複する研究や不必要な実験の実施を避けるために全ての妥当な情報を含んでいるかを確認することは、研究者コミュニティに科せられた責務である。理想的に言えば、科学出版物は精通した読者が、何がなぜ、どのように行われたか、そして研究の生物学的妥当性と知見の信頼性や正当性を評価できるように、十分な情報を示すべきである。また、実験が再現できるような十分な情報が存在すべきである。それゆえ問題は、研究出版物に全ての妥当な情報が含まれているか否かをどのように確かめるかである。

### 動物実験の報告書を改善する—ARRIVE ガイドライン

今日、ほとんどの生物科学のジャーナルには動物での研究を報告するときに、どのような情報を記載すべきかについては全くと言っていいほど指針はない。我々が調査したところでは、評価した 271 ジャーナル記事の 4%が用いた動物の数を方法や結果の欄のどこにも報告していなかった。動物数の報告は必須であり、これにより実験結果の生物学的および統計学的有意性が評価できるし、データは再分析が可能となる。そしてまた、もし再実験することになると、それは必須である。これらやその他の詳細の報告方法が改善されると、どの動物やどの実験から得られた情報でもそれらの利用性や有益性を最大化することができ、将来の不必要な動物の使用を防ぐことができる。この事を述べるために、我々は動物研究の報告のための指針作成のイニシアチブをとった。そして ARRIVE (Animals in Research: Reporting *In Vivo* Experiments) と呼ぶ指針を開発した。

ARRIVE ガイドラインは 20 項目のチェックリストからなる。これらの項目は動物をもちいた研究を報告する全ての科学出版物が包含すべき最小限の情報を説明している。例えば用いられた動物の数や特異的な性質（動物種、系統、性別、遺伝的背景）、住居や飼育法の詳細、実験法や統計法および分析方法（これには無作為化と盲検化のようなバイアスを減らすのに用いた詳細な方法を含む）などである。チェックリストには、何がなされ何が発見されたかの正確で厳密な批評を可能とする高品質で包括的な報告書の作成を促すため全ての項目が含まれている。

この ARRIVE ガイドライン（表参照）は、実験動物を用いたあらゆる生物科学研究分野に適用できるし、その本来の原理は比較実験の報告のみならず、その他の研究デザインに

も応用できる。また、研究実験室や公式の試験処置における実験法を施す実験動物のいかなる動物種にも適用できる。しかし、この指針は義務化したり絶対的な規定とするつもりはないし、報告の構造を標準化したり公式なものにするつもりもない。むしろそれらは出版原稿を作成する著者に、ガイドとして用いられうるチェックリストを提供するものである。そして査読に関わる人々に論文の質を保証するものであり、完全さと透明性を保証するものである。

### 報告書の改善は出版論文の成果を最大化する

これらの指針は、研究の出版公表に際して実験のデザインや実施、分析に関する情報を最適化することにより、動物を用いた研究からの成果を最大化する。さらにこのような指針は、いろいろな薬物の効能や介入実験を評価するためになされた動物モデルでの研究の系統的なレビューに際して必要性を高める。動物実験がうまくデザインされ、報告されることは、必須の構成要素であり、そこからそのような系統的なレビューが構築される。このレビューは、多くの場合、用いられた動物モデルの限界に加え、報告の欠落が、比較されようとしている薬物や介入研究の効能について、何らかの有益な結論に到達する障壁となることを明らかにした。

動物を用いた研究報告の改善を加速するには、著者やジャーナル編集者、査読者、そして助成金機関の総合的な努力を必要としている。一つの単純なそして迅速な解決策はない。しかし、この ARRIVE ガイドラインはこれらの改善を手助けする実際の材料を提供する。この指針は同時にいくつかの主要な生物科学系のジャーナルで出版されるだろう。そしてそれらの出版者は彼らのジャーナルの **Instruction to Authors** にそれらを取り入れることによってこの指針を支持している。NC3Rs はジャーナル編集者と共に、この指針を採用するジャーナルの幅を広げ、科学界とともにできるだけ広範囲にこの指針を広める努力を続けるであろう。

(東北大学動物実験センター抄訳)

### 【ARRIVE ガイドライン】

日本語訳については、**実験動物と環境** 23 (2), 085-090, 2015, 久原孝俊「動物実験の国際的な動向—ARRIVE ガイドラインを中心に—」、より引用した。

ARRIVE ガイドラインは、次の事項を目的とする：

- ・動物を使用した研究の報告を改善すること。
- ・原稿に含めるべき必須情報に関して著者を指導すること、ただし絶対的規範とはしない。
- ・柔軟性をもって、広範囲な研究領域および実験プロトコルの報告に対応すること。
- ・再現性のある、透明性のある、正確な、包括的な、簡潔な、論理的に整った、そしてよくまとまった原稿作成を推進すること。
- ・より広い科学コミュニティへの研究結果の伝達を強化すること。

**ARRIVE ガイドラインは、次の事項は目的としていない：**

- ・画一性を促進すること，創造性を抑圧すること，または著者が本チェックリストのすべての項目を厳格に守るよう奨励すること。本チェックリストの項目のなかには，かならずしもすべての研究にあてはまらないものもある。また，本チェックリストの項目のなかには，表や図の説明またはフローチャートとして示すことができるものもある（例：実験に用いた動物，ならびに評価や解析に用いた動物の数）。

- ・研究のデザインおよび研究の実施のための指針とすること。しかし，本チェックリストの項目のなかには，たとえば，無作為な群分け，盲検化および比較対照群の利用などのように，実験を立案する際に有用であると考えられるものもある。なぜなら，そのような項目を利用することによって，先入観のリスクを軽減し，研究の頑健性を増大させることができるからである。

**ARRIVE ガイドラインはどのような研究分野に適用されるか？**

- ・本ガイドラインは，2群以上の実験群を比較する比較対照研究に最適であろう。そのような研究においては，1群またはそれ以上の群が対照群として設定されると考えられる。また本ガイドラインは，異なる用量の薬剤の作用を比較する研究，または，同一の動物を対照動物として使用する場合（個体内比較動物実験）にも適用される。

- ・大部分の推奨事項は，対照群を含まない研究にも適用される。

- ・本ガイドラインは，実験動物を使用する生物科学研究のいかなる領域にも適している。

**ARRIVE ガイドラインの対象者は？**

- ・初心者から経験豊富な著者
- ・学術雑誌の編集者
- ・査読者
- ・資金提供機関

**ARRIVE ガイドラインはどのように活用すべきか？**

本ガイドラインは，公表を意図した原稿を作成または査読する人たちのためにチェックリストを提供する。

表 NC3Rs ARRIVE (動物実験：In Vivo 実験の報告) ガイドライン

	項目	推奨
標題	1	論文の内容をできるかぎり正確かつ簡潔に記載すること。
要旨	2	背景, 研究の目的 (使用した動物種および系統の詳細を含む), 主たる方法, 主要な知見, ならびに研究の結論を正確に要約すること。
<b>諸言</b>		
背景	3	<p>a. 研究の動機および状況が理解できるように, 十分な科学的背景 (先行研究に関連する参考文献を含む) を含めること, かつ実験の方法および実験の論理的根拠を説明すること。</p> <p>b. 使用する動物種および動物モデルがなぜ, どのようにして科学的目的を達成することができるのか, また必要に応じて, 当該研究とヒトとの関連について説明すること。</p>
目的	4	当該研究の主目的および副次的目的, ならびに検証しようとする仮説について明確に記載すること。
<b>方法</b>		
論理的陳述	5	当該研究にかかわる, 倫理的審査に関する許可の種類, 関連する免許 (例: 動物 (科学的実験) 法 1986), および動物のケアと使用に関する国または機関のガイドラインを明示すること。
研究計画	6	<p>それぞれの実験について, 次の項目を含む研究計画の詳細を簡潔に記載すること。</p> <p>a. 実験群および対照群の数</p> <p>b. 動物に処置を割り振る際 (例: 無作為な群分け) および結果を評価する際 (例: 盲検を実施した場合は, 誰がいつ盲検を実施したか) に執られた, 主観的な先入観による影響を最小限にするための措置</p> <p>c. 実験単位 (例: 1 匹の動物, 1 群の動物, または 1 ケージ内のすべての動物) どのようにして複雑な研究計画を実施したかを示すためには, 時系列表またはフローチャートが有用であろう。</p>
実験処置	7	<p>実験および実験群 (対照を含む) に関して, 実施したすべての処置について正確かつ詳細に記載すること。</p> <p>たとえば,</p> <p>a. どのように (例: 薬剤の処方と用量, 投与の部位と経路, 使用した麻酔薬および鎮痛薬 (薬物の効果を確認する方法を含む), 外科処置, 安楽死法) 使用した特別な機器の詳細情報 (供給業者を含む) を記載すること。</p> <p>b. いつ (例: 時刻)</p> <p>c. どこで (例: ホームケージ, 実験室, 水迷路)</p> <p>d. なぜ (例: 使用した麻酔薬, 投与経路, 薬剤の用量などを選択した根拠)</p>

実験動物	8	<p>a. 使用した動物の詳細情報（種，系統，性別，発育段階（例：齢の平均値または中央値および齢の幅），および体重（例：体重の平均値または中央値および体重の幅）を含む）を記載すること。</p> <p>b. 関連情報を記載すること。たとえば，動物の供給元，国際的系統名，遺伝子改変の状態（例：ノックアウトまたはトランスジェニック），遺伝子型，健康および免疫状態，投薬を受けていないことまたは実験に使われていないこと，以前に行われた処置等。</p>
住居および飼養	9	<p>次の項目に関する詳細情報を記載すること。</p> <p>a. 住居（施設のタイプ：例：特定病原体フリー（SPF）；ケージまたは住居のタイプ；床敷の材料；同一ケージ内の動物数；魚類用水槽の形状および材質等）</p> <p>b. 飼養条件（例：繁殖プログラム，明暗サイクル，温度，魚類のための水質等，飼料のタイプ，給餌・給水方法，環境エンリッチメント）</p> <p>c. 実験前，実験中，または実験後に実施された，福祉に関連する評価および介入</p>
サンプルサイズ	10	<p>a. 実験において使用した動物の総数，および実験群における動物の数を明確に記載すること。</p> <p>b. サンプルサイズを算出するための詳細情報を含め，どのようにして動物数を決定したか説明すること。</p> <p>c. 該当する場合は，実験を何回に分けて実施したか明示すること。</p>
実験群への動物の振り分け	11	<p>a. どのようにして動物を実験群に振り分けたか詳細に記載すること（該当する場合は，無作為な群分けまたは群のマッチングを含む）。</p> <p>b. 異なる実験群の動物の処置や評価を実施した順序を記載すること。</p>
実験の帰結	12	<p>評価した主たる実験の帰結および副次的な実験の帰結（例：細胞死，分子マーカー，行動の変化）を明確に示すこと。</p>
統計学的方法	13	<p>a. 解析に利用した統計学的方法を詳細に記載すること。</p> <p>b. 統計処理したデータセットに関して，解析単位を明確に記載すること（例：1匹の動物，1群の動物，1個の神経細胞）。</p> <p>c. データが統計学的手法の前提を満たしているか否かを評価するために利用した方法を記載すること。</p>
<b>結果</b>		
基本データ	14	<p>実験群に関して，処置または実験の前の，関連する動物の特性および健康状態を報告すること（例：体重，微生物学的状態，ならびに投薬を受けていないことまたは実験に使われていないこと）。</p> <p>（これらの情報は，多くの場合，表にすることができる。）</p>
解析した数	15	<p>a. 解析に使用した各群における動物の数を報告すること。絶対数を報告すること。（例：10/20；50%は不可。）</p>

		b. 解析に含まれていない動物またはデータが存在する場合には、その理由を説明すること。
結果および評価	16	実施した解析の結果を精度とともに報告すること（例：標準誤差または信頼区間）。
有害な事象	17	a. 重要な有害事象について詳細に記載すること。 b. 有害事象を減少させるためになされた実験プロトコルの修正について記載すること。
<b>考察</b>		
解釈/科学的含意	18	a. 研究の目的および仮説，最新の理論ならびに関連する研究成果（文献）を考慮に入れながら結果を解釈すること。 b. 研究の限界（可能性のある先入観の原因，動物モデルの限界，および結果に関連する不正確さを含む）について意見を記述すること。 c. 研究における動物を用いない代替法への置換，動物に対する苦痛の軽減，もしくは動物数の削減（3Rs）に関して，当該実験方法または実験結果の意味するところについて記載すること。
一般化の可能性/外挿	19	ヒトとの関連性を含めて，当該研究の知見を他の動物種または他の器官・器官系に外挿することができる可能性があるか否か，およびどのようにして外挿することができるかについて意見を記述すること。
資金調達	20	当該研究におけるすべての資金源（助成金番号を含む）を列挙し，すべての資金提供者の役割を記載すること。

### *The ARRIVE Guidelines*

(The original edition: <https://www.nc3rs.org.uk/arrive-guidelines>)

#### ***The guidelines are intended to:***

- Improve reporting of research using animals.
- Guide authors as to the essential information to include in a manuscript, and not be absolutely prescriptive.
- Be flexible to accommodate reporting a wide range of research areas and experimental protocols.
- Promote reproducible, transparent, accurate, comprehensive, concise, logically ordered, well written manuscripts.
- Improve the communication of the research findings to the broader scientific community.

***The guidelines are NOT intended to:***

- Promote uniformity, stifle creativity, or encourage authors to adhere rigidly to all items in the checklist. Some of the items may not apply to all studies, and some items can be presented as tables/figure legends or flow diagrams (e.g. the numbers of animals treated, assessed and analysed).
- Be a guide for study design and conduct. However, some items on the checklist, such as randomisation, blinding and using comparator groups, may be useful when planning experiments as their use will reduce the risk of bias and increase the robustness of the research.

***What kind of research areas do the guidelines apply to?***

- The guidelines will be most appropriate for comparative studies, where two or more groups of experimental animals are being compared; often one or more of the groups may be considered as a control. They apply also to studies comparing different drug doses, or, for example, where a single animal is used as its own control (within–subject experiment).
- Most of the recommendations also apply to studies that do not have a control group.
- The guidelines are suitable for any area of bioscience research where laboratory animals are used.

***Who are the guidelines aimed at?***

- Novice and experienced authors
- Journal editors
- Peer reviewers
- Funding bodies

***How might these guidelines be used?***

The guidelines provide a checklist for those preparing or reviewing a manuscript intended for publication.

Table

	ITEM	RECOMMENDATION
TITLE	1	Provide as accurate and concise a description of the content of the article as possible.
ABSTRACT	2	Provide an accurate summary of the background, research objectives, including details of the species or strain of animal used, key methods, principal findings and conclusions of the study.
INTRODUCTION		
Background	3	<p>a. Include sufficient scientific background (including relevant references to previous work) to understand the motivation and context for the study, and explain the experimental approach and rationale.</p> <p>b. Explain how and why the animal species and model being used can address the scientific objectives and, where appropriate, the study's relevance to human biology.</p>
Objectives	4	Clearly describe the primary and any secondary objectives of the study, or specific hypotheses being tested.
METHODS		
Ethical statement	5	Indicate the nature of the ethical review permissions, relevant licences (e.g. Animal [Scientific Procedures] Act 1986), and national or institutional guidelines for the care and use of animals, that cover the research.
Study design	6	<p>For each experiment, give brief details of the study design including:</p> <p>a. The number of experimental and control groups.</p> <p>b. Any steps taken to minimise the effects of subjective bias when allocating animals to treatment (e.g. randomisation procedure) and when assessing results (e.g. if done, describe who was blinded and when).</p> <p>c. The experimental unit (e.g. a single animal, group or cage of animals).</p> <p>A time-line diagram or flow chart can be useful to illustrate how complex study designs were carried out.</p>
Experimental procedures	7	<p>For each experiment and each experimental group, including controls, provide precise details of all procedures carried out. For example:</p> <p>a. How (e.g. drug formulation and dose, site and route of administration, anaesthesia and analgesia used [including monitoring], surgical procedure, method of euthanasia).</p> <p>Provide details of any specialist equipment used, including supplier(s).</p> <p>b. When (e.g. time of day).</p> <p>c. Where (e.g. home cage, laboratory, water maze).</p>

		d. Why (e.g. rationale for choice of specific anaesthetic, route of administration, drug dose used).
Experimental animals	8	<p>a. Provide details of the animals used, including species, strain, sex, developmental stage (e.g. mean or median age plus age range) and weight (e.g. mean or median weight plus weight range).</p> <p>b. Provide further relevant information such as the source of animals, international strain nomenclature, genetic modification status (e.g. knock-out or transgenic), genotype, health/immune status, drug or test naïve, previous procedures, etc.</p>
Housing and husbandry	9	<p>Provide details of:</p> <p>a. Housing (type of facility e.g. specific pathogen free [SPF]; type of cage or housing; bedding material; number of cage companions; tank shape and material etc. for fish).</p> <p>b. Husbandry conditions (e.g. breeding programme, light/dark cycle, temperature, quality of water etc for fish, type of food, access to food and water, environmental enrichment).</p> <p>c. Welfare-related assessments and interventions that were carried out prior to, during, or after the experiment.</p>
Sample size	10	<p>a. Specify the total number of animals used in each experiment, and the number of animals in each experimental group.</p> <p>b. Explain how the number of animals was arrived at. Provide details of any sample size calculation used.</p> <p>c. Indicate the number of independent replications of each experiment, if relevant.</p>
Allocating animals to experimental groups	11	<p>a. Give full details of how animals were allocated to experimental groups, including randomisation or matching if done.</p> <p>b. Describe the order in which the animals in the different experimental groups were treated and assessed.</p>
Experimental outcomes	12	Clearly define the primary and secondary experimental outcomes assessed (e.g. cell death, molecular markers, behavioural changes).
Statistical methods	13	<p>a. Provide details of the statistical methods used for each analysis.</p> <p>b. Specify the unit of analysis for each dataset (e.g. single animal, group of animals, single neuron).</p> <p>c. Describe any methods used to assess whether the data met the assumptions of the statistical approach.</p>
<b>RESULTS</b>		

Baseline data	14	For each experimental group, report relevant characteristics and health status of animals (e.g. weight, microbiological status, and drug or test naïve) prior to treatment or testing. (This information can often be tabulated).
Numbers analysed	15	a. Report the number of animals in each group included in each analysis. Report absolute numbers (e.g. 10/20, not 50%!). b. If any animals or data were not included in the analysis, explain why.
Outcomes and estimation	16	Report the results for each analysis carried out, with a measure of precision (e.g. standard error or confidence interval).
Adverse events	17	a. Give details of all important adverse events in each experimental group. b. Describe any modifications to the experimental protocols made to reduce adverse events.
<b>DISCUSSION</b>		
Interpretation/scientific implications	18	a. Interpret the results, taking into account the study objectives and hypotheses, current theory and other relevant studies in the literature. b. Comment on the study limitations including any potential sources of bias, any limitations of the animal model, and the imprecision associated with the results <sup>2</sup> . c. Describe any implications of your experimental methods or findings for the replacement, refinement or reduction (the 3Rs) of the use of animals in research.
Generalisability/translation	19	Comment on whether, and how, the findings of this study are likely to translate to other species or systems, including any relevance to human biology.
Funding	20	List all funding sources (including grant number) and the role of the funder(s) in the study.