

<p style="text-align: right;">ENV/JM/MONO(2014)30 26-Sep-2014</p> <p>Series on Principles of Good Laboratory Practice and Compliance Monitoring No. 16</p> <p>Advisory Document of the Working Group on Good Laboratory Practice Guidance on the GLP Requirements for Peer Review of Histopathology</p>	<p style="text-align: right;">ENV/JM/MONO(2014)30 2014年9月26日</p> <p>GLP と適合性調査の原則に関するシリーズ No.16</p> <p>GLP ワーキンググループのアドバイザリー文書</p> <p>GLP 要件に関する病理組織ピアレビューガイダンス</p>
<p style="text-align: center;">FOREWORD</p> <p>The OECD Working Group on Good Laboratory Practice, at its 24th meeting in 2010, established a drafting group under the leadership of the UK (Dr. Andrew Gray) to prepare a guidance document on how pathology peer reviews should be planned, conducted and reported under GLP. The drafting group included representatives from the UK, Canada, France, Japan (medical products), Sweden, Switzerland, and the US (FDA and EPA). The Working Group agreed key stakeholders in industry should also be consulted during the development of the document. The stakeholders were identified by the members of the drafting group, and included representatives from trade associations, expert societies, large pharmaceutical companies and independent pathologists.</p> <p>Drafts of the document prepared by the drafting group were circulated to the key stakeholders and Working Group for input. The 28th meeting endorsed the final version in April, 2014.</p> <p>This document is published under the responsibility of the Joint Meeting of the Chemicals Committee and the Working Party on Chemicals, Pesticides and Biotechnology of the OECD.</p>	<p style="text-align: center;">序文</p> <p>OECD の GLP ワーキンググループは 2010 年の第 24 回会合にて、GLP に基づく病理ピアレビューは、どのように計画され、実行され、報告されるべきかのガイダンス文書の準備として英国 (Dr. Andrew Gray) の主導のもとに草案作成グループを設置した。この起草グループには英国、カナダ、フランス、日本 (医機薬)、スウェーデン、スイス、米国 (FDA、EPA) の代表者が参加した。ワーキンググループは、主要な企業の関係者にも起草中に協議する必要性を認めた。草案作成グループのメンバーによって確認された関係者には、業界団体、毒性病理学会、大手製薬会社や独立した病理専門家からの代表が含まれていた。</p> <p>周知を図るために草案作成グループが作成したドラフト文書が主要な関係者とワーキンググループに回覧された。第 28 回会議は、2014 年 4 月に最終版を承認した。</p> <p>この文書は、OECD の化学製品委員会と化学品、農薬やバイオテクノロジーに関する作業部会の共同会議の責任で公開されている。</p>
<p>1. Background</p> <p>1.1. The histopathological assessment of tissue samples is one of the key endpoints of a toxicology study, and the results obtained will contribute substantially to the outcome and conclusions of the study.</p> <p>1.2. Because the assessment of tissue specimens is based upon the expert opinion of the slide reading pathologist, it is common for test facilities to have implemented a peer review process whereby a number of slides are assessed by a second pathologist. The process is a means of assuring the quality and the accuracy of interpretation and maintaining best practices. Although there is no absolute requirement in the</p>	<p>1. 背景</p> <p>1.1. 組織標本の病理組織学的評価は、毒性試験の主たるエンドポイントの一つであり、その結果は試験の成績や結論に大きく寄与するものである。</p> <p>1.2. 組織標本の評価は、鏡検する病理専門家の専門的見解に基づくため、多くのスライドを第二の病理専門家によって再評価するピアレビューを導入している試験施設が一般的である。この行為は病理診断における質と正確さを保証し、最良性を維持する手段である。ピアレビューの実施は GLP の原則における絶対要件でないが、申請を受理する多くの規制当局は何らかのピアレビューが実施</p>

<p>GLP principles to conduct peer review, most receiving authorities expect that some level of peer review will be performed. This document is concerned with the processes used to organise, perform and record the results of this review.</p> <p>1.3. The peer review process can lead to changes in the interpretation of the slides and the reported results, and potentially the outcome and conclusions of the study. The purpose of this document is to provide guidance to pathologists, test facility management, study directors and quality assurance personnel on how the peer review of histopathology should be planned, managed, documented and reported in order to meet GLP expectations and requirements. This document is a complement to the guidance provided in section 3.6.3.7 of OECD Guidance Document 116¹, whose focus is on how histopathology peer review should be conducted.</p> <p>1.4. There may be particular studies where the study sponsor requires that some or all of the slides are reviewed by a specific peer reviewing pathologist. This may be because the reviewing pathologist is an established expert in a particular field of pathophysiology, or has particular experience of the physiological affects of the test item under investigation. This approach allows for consistency of finding terminology and interpretation throughout different studies which are investigating the effects of the same test item. It is acknowledged that relevant experts are not always employed by a GLP facility and consequently it may not always be possible to perform the peer review in a GLP compliant facility.</p>	<p>されることを期待している。このガイダンス文書は、このピアレビューの計画、実施、結果の記録の手続きに関するものである。</p> <p>1.3. ピアレビューの実施は、病理標本の解釈と報告された結果、および試験の成績や結論に変更をもたらす可能性がある。この文書の目的は、GLP要件に適合するためには、病理組織のピアレビューをどのように計画し、管理し、文書化して報告すべきかを病理専門家、試験施設管理者、試験責任者、QA 担当に提供することである。本文書は、病理ピアレビューがどのように実施されるべきかに焦点を当てたものであり、OECD ガイダンス No.116 の section 3.6.3.7 で示されたガイダンスを補完するものである。</p> <p>1.4. 試験のスポンサーが一部または全部のスライドを特定の病理専門家によるレビューすることを要求する特殊な場合もある。このようなケースは、レビューを行う病理専門家が、特定の病態生理学領域の定評ある専門家であるか、または評価対象の被験物質の影響について専門知識と経験を有していることからであろう。このアプローチは、同じ被験物質の影響を調べるために実施される複数の異なる試験を通して、所見用語と解釈の一貫性をもたらすものである。周知のように、適切な専門家は常に GLP 施設に所属しているとは限らず、したがって、ピアレビューを GLP 準拠施設で実施することが必ずしも可能なわけではない。</p>
<p>2. GLP Requirements</p> <p>2.1. Any requirements for peer review performed at the test facility or by external consultants, should be clearly described in the study plan or subsequent study plan amendments. This should include information on how the pathology peer review will be planned, managed, documented and reported. It should also be stated whether the review will be performed contemporaneously or retrospectively. If some or all of the above information is documented in an SOP a reference to the current version of the SOP would be acceptable.</p> <p>2.2. The study plan or subsequent amendments should provide an appropriate level of information to allow reconstruction of how tissues will be selected for peer review whilst allowing sufficient flexibility to react to unexpected pathology findings.</p>	<p>2. GLP 要件</p> <p>2.1. 試験施設内あるいは外部のコンサルタントにより行われるピアレビューの要件のすべては、試験計画書や、その後に作成される試験計画変更書に明確に記載されなければならない。この記載には、病理ピアレビューがどのように計画され、管理され、文書化され、報告されるかに関する情報を含まなければならない。レビューが試験実施中または事後のいずれの時点で実施されるかについても言及すべきである。もしこれらの情報の一部または全部が SOP で文書化されている場合は、現行版のその SOP を参照しても良い。</p> <p>2.2. 試験計画書や、その後に作成される試験計画変更書は、予想外の病理所見への対応のために十分な柔軟性を確保すると共に、どのようにピアレビュー対象の組織標本が選択されるかの再現性を保つ情報を、適切に記載すべきである。</p>

2.3. If the pathologist that is appointed to perform the peer review is located at a site geographically remote from the site where the study was performed there is no requirement for them to be formally appointed as a principle investigator. Because the reviewing pathologist is interpreting data and not generating data it would be appropriate for them to be considered as a contributing scientist. The study director maintains ultimate responsibility for ensuring that the peer review process is conducted in accordance with the principles of GLP (see bullets 3.1-3.3).

2.4. Details of how the peer review was conducted should be documented and retained within the study file. These activities will include information on the identity of the tissues that were reviewed, when the tissues were reviewed and by whom. Notes made by the peer review pathologist which are used to record observations during the histopathological examination of individual slides do not normally have to be retained in the study file.

2.5. All correspondence regarding the histopathological evaluation of the slides used for peer review between the sponsor and representatives of the test facility and the peer review pathologist should be retained in the study file, including minutes of teleconferences between the sponsor and the test facility.

2.6. For the purpose of reconstruction, raw data is defined as the documentation described in bullet 2.4 and 2.5. The original histology slides that are assessed by the reviewing pathologist are derived from the test system and meet the definition of specimens. However, the slides and corresponding blocks are needed for the re-construction of the histopathology portion of the study and consequently must be archived for the same duration as the raw data.

2.7. If the peer reviewing pathologist does not concur with all or some of the conclusions drawn by the original pathologist a clear, transparent and unbiased process should be implemented to resolve their differences. This process should be documented within the facility's SOPs or procedures.

2.8. Where the peer reviewing pathologist's findings were significantly different from the original interpretation of the study pathologist, a description of how differences of interpretation were handled and changes made to the study

2.3.ピアレビューアーとして指名された病理専門家が、試験の実施された施設から地理的に離れた場所にいる場合でも、試験主任者 (PI) に任命する必要はない。なぜなら、レビューアーはデータを解釈するが、データを生成しないので、研究に貢献した者 (contributing scientist) として扱うことが適切である。試験責任者には、ピアレビューの手順が GLP の原則 (3.1~3.3 項参照) に従って実施されることを確認する最終責任がある。

2.4. ピアレビューがどのように実施されたかの詳細は、文書化し、試験ファイル内に保存されなければならない。これには、どの組織が、いつ、誰にレビューされたかという情報を含める。通常、ピアレビューアーが鏡検中にスライド毎の観察結果を記録するノートは試験ファイルに保存する必要がない。

2.5.ピアレビューにおける病理組織学的評価に関して、スポンサー、試験施設代表者、ピアレビューアーとのやり取りは、スポンサーと試験施設間の電話会談の覚書を含め、全てが試験ファイルに保存すべきである。

2.6. 2.4 および 2.5 項に示されたものが、再現性を保つための生データである。レビューアーによって評価されたオリジナルの病理組織スライドは、試験系から生み出された標本としての定義に合致するものである。病理スライドと対応するブロックは、試験における病理組織評価部分の再現のために必要であり、生データと同じ期間保存しなければならない。

2.7. ピアレビューアーが、試験担当の病理専門家の結論の全てもしくは一部に同意しない場合は、明確、透明かつ公平な手順で、両者の見解の違いを解決すべきである。この方法は、施設の SOP または手順書の中で文書化すべきである。

2.8. ピアレビューアーの見解が、試験担当の病理専門家の元の解釈と著しく異なる場合は、どのようにこの違いが処理され、どのように試験担当の病理専門家の元の所見が変更されたかについての説明が、最終報告書において論述すべきである。

<p>pathologist's original interpretation should be discussed in the final report..</p> <p>2.9. If, despite following procedures designed to resolve any differences of opinion, agreement cannot be reached then an independent expert or panel of experts may be used to resolve the issue. The conclusions of the panel should be clearly documented in the final report.</p> <p>2.10. In most cases where there are no significant differences of opinion it will not be necessary to report in detail the outcome of the peer review in the pathology report or the final report. A simple statement that it was conducted and that the pathology report presents the agreed findings would usually suffice.</p> <p>2.11. There is no requirement for the peer reviewing pathologist to sign the pathology report or the final report. However, in the absence of a signature there is an expectation that the peer reviewing pathologist will sign the statement described in section 2.10. This statement should be retained in the study file.</p> <p>2.12. The identity and affiliation of the peer reviewing pathologist should be listed in the final report.</p>	<p>2.9.意見の相違を解決する手順に従ったにもかかわらず、合意が得られなかった場合には、独立した専門家や専門家会議が、問題を解決することができる。この会議の結論は最終報告書に明確に記載すべきである。</p> <p>2.10.多くの場合は、大きな意見の相違がなく、ピアレビューの結果を病理報告書や最終報告書で詳細に報告する必要がない。通常は、レビューが実施されたことと、病理報告書に同意された所見が反映していることの簡潔な陳述書があれば十分である。</p> <p>2.11. ピアレビューアーが病理報告書あるいは最終報告書に署名する必要はない。しかし、そのような署名がない場合にはピアレビューアーが 2.10 項に示された陳述書に署名する。この陳述書は、試験ファイル内に保存すべきである。</p> <p>2.12. ピアレビューアーの身分と所属は、最終報告書に記載すべきである。</p>
<p>3. GLP Compliance of Peer Review</p> <p>3.1. The peer review process can lead to changes in the interpretation of histopathology findings that in turn may influence the outcome and conclusion of the study. Consequently, there is an expectation that the peer review should be conducted in compliance with GLP. However, it is recognised that for the peer review to be of scientific value it has to be conducted by a person with the appropriate specialist experience and expertise; consequently that may necessitate the use of acknowledged experts in particular fields who do not work within a GLP test facility. When a decision is made to perform pathology peer review in a non GLP facility it should be justified and recorded within the study plan and final report. Alternatively consideration should be given to whether it would be more appropriate for the pathologist who conducts the peer review to perform their review at the test facility that conducted the study. This would remove the need to transfer histopathology slides from one site to another and would also allow the peer reviewing pathologist to perform their work under the umbrella of an established GLP quality system. In such circumstances there is an expectation that the peer reviewing pathologist would receive an appropriate level of</p>	<p>3. ピアレビューの GLP 準拠</p> <p>3.1. ピアレビューの実施は、病理組織学的所見の解釈の変更をきたす可能性があり、試験の成績と結論に影響を与えることがある。そのため、ピアレビューは GLP に準拠して実施されるべきである。ピアレビューの科学的価値を担保するためには、適切な専門家としての知識と経験を有する人物によって実施されるべきであり、したがって、結果的に GLP 試験施設に所属しない特定分野における認知された専門家に依頼する必要が生じることがある。非 GLP 施設でピアレビューを実施する際には、試験計画および最終報告書において、そのことの妥当性と実施事実を記載されるべきである。試験を実施した試験施設内でピアレビューアーがレビューを行う方がより適切であることを考慮すべきである。そうすれば、病理組織スライドを施設間で移動する必要はなくなり、ピアレビューアーも確立された GLP 制度の下で実施することが可能となる。そのような場合は、ピアレビューアーが関連する施設手順に沿って適切なレベルの教育訓練を受けることが望まれる。</p>

<p>training in the relevant facility procedures.</p> <p>3.2. The study director will be making a statement concerning the extent to which their study complies with GLP. If electing to utilise a non-GLP organisation for peer review the study director needs to be satisfied that the peer review process is sufficiently well managed, and that peer review data is of adequate quality. Key elements to consider include, but are not necessarily limited to:</p> <p>3.2.1. Evidence of experience/expertise of the reviewing pathologist.</p> <p>3.2.2. A review of the facility's SOPs or a documented agreement that the peer reviewing pathologist will use the test facilities SOPs and procedures.</p> <p>3.2.3. Chain of custody of samples and associated paperwork.</p> <p>3.2.4. Security of samples and documents whilst at the peer reviewing pathologists facility</p> <p>3.2.5. Validation of any computer applications (if applicable).</p> <p>3.2.6. Adequate quality assurance activities which may include an audit of the premises and equipment used by the reviewing pathologist.</p> <p>3.3. If the peer review has been conducted in a non-GLP facility then this should be documented within the study director's statement.</p>	<p>3.2. 試験責任者は、ピアレビューが GLP に準拠している旨の陳述書を作成する。ピアレビューが非 GLP 組織で実施される場合、試験責任者は、ピアレビューの手順が十分管理され、そのレビューデータが適切な品質であるように維持する必要がある。考慮すべき重要な項目は下記に示すが、必ずしもこれらに限らない。</p> <p>3.2.1. レビューアーの経験と専門性に関する証拠。</p> <p>3.2.2. 試験施設の SOP の概説、またはピアレビューアーが試験施設の SOP と手順に従うことに同意した文書。</p> <p>3.2.3. 標本および関連文書の管理過程。</p> <p>3.2.4. ピアレビューアーの施設における標本と文書の保管状況。</p> <p>3.2.5. (必要に応じた) コンピューターアプリケーションの検証。</p> <p>3.2.6. レビューアーが使用する施設および設備の監査を含む、適切な品質保証措置。</p> <p>3.3. ピアレビューが非 GLP 施設で実施された場合、この事実は、試験責任者の陳述書に記載されるべきである。</p>
<p>4. Summary of Expectations</p> <p>4.1. Peer review of histopathology is an important part of the process which ensures the quality of the interpretation of study results and can have a significant impact on the study outcome. It is therefore essential that peer review procedures are planned, conducted, documented and reported such that the integrity of the regulatory study is not compromised and activities can be fully reconstructed and verified.</p> <p>4.1.1. Histopathology peer review activities should be described within the study plan or subsequent amendments.</p> <p>4.1.2. Documentation of the peer review should describe the tissues and documents examined by the peer review pathologist. Reporting of the peer review should be sufficiently detailed to allow reconstruction of the process and of the opinions expressed.</p>	<p>4. 要請事項の要約</p> <p>4.1. 病理組織学的所見のピアレビューは、試験結果の解釈の質を保証し、試験成績に大きな影響を与え得る重要な行為の一つである。したがって、ピアレビューの手順は、規制に基づく試験の完全性が損なわれず、一連の行為が完全に再現・検証可能であるように、計画し、実施し、文書化し、報告することが必要である。</p> <p>4.1.1. 病理組織学的所見のピアレビューの実施は、試験計画書や試験計画の変更書に記載されるべきである。</p> <p>4.1.2. ピアレビューの記録には、レビューアーにより検討された組織や文書を記載されなければならない。ピアレビューは、その手順や意見が再現できるように十分詳細に報告されるべきである。</p>

<p>4.1.3. There should be documented procedures that describe how any differences of opinion will be resolved.</p> <p>4.1.4. Any differences of interpretation that result in a significant change of the study pathologist's original interpretation should be discussed in the final report.</p> <p>4.1.5. The identity and affiliation of the peer reviewing pathologist should be clearly stated in the final report.</p>	<p>4.1.3. 意見の相違をどのように解決するかについて説明した手順は文書化されるべきである。</p> <p>4.1.4. 試験担当の病理専門家の元の解釈の大幅な変更をもたらすような相違は、最終報告書において論述されるべきである。</p> <p>4.1.5. ピアレビューを行う病理専門家の身分と所属は、最終報告書において明確に記載されるべきである。</p>
---	---