

# 毒性病理学の国際動向について

原田孝則、田中卓二、義澤克彦、寺西宗広、大石裕司

平成26年7月3日  
於 神戸コンベンションセンター



## 本日の発表概要

### 1. 毒性病理用語・診断基準国際統一化計画 INHAND Project

### 2. INHAND と米国FDA/SEND (Standard for Exchange of Nonclinical Data)との協調

### 3. Pathology Peer Reviewの動向

毒性病理用語・診断基準の  
国際統一化計画 (INHAND)



# 1. INHAND Project

(2008~2015)

International Harmonization of Nomenclature  
and Diagnostic Criteria for  
Lesions in **Rats/Mice** and **Non-rodent** Species

# INHAND Historical Background

## Literature

- 1983-1991 Monographs on Pathology in Laboratory Animals, ILSI
- 1990 Pathology of Tumours in Laboratory Animals. Volume 1 – Tumours of the Rat, IARC
- 1994 Pathology of Tumours in Laboratory Animals. Volume 2 – Tumours of the Mouse, IARC
- 1996 Pathology of Tumours in Laboratory Animals. Volume 3 – Tumours of the Hamster, IARC
- 1996–2001 Monographs on Pathology in Laboratory Animals (2<sup>nd</sup> Edition), ILSI
- 1990 Pathology of the Fischer Rat, NTP, Boorman et al.
- 1990-2003 **SSNDC Guides**, STP/ARP/AFIP (31 Volumes)



IARC = International Agency for Research on Cancer

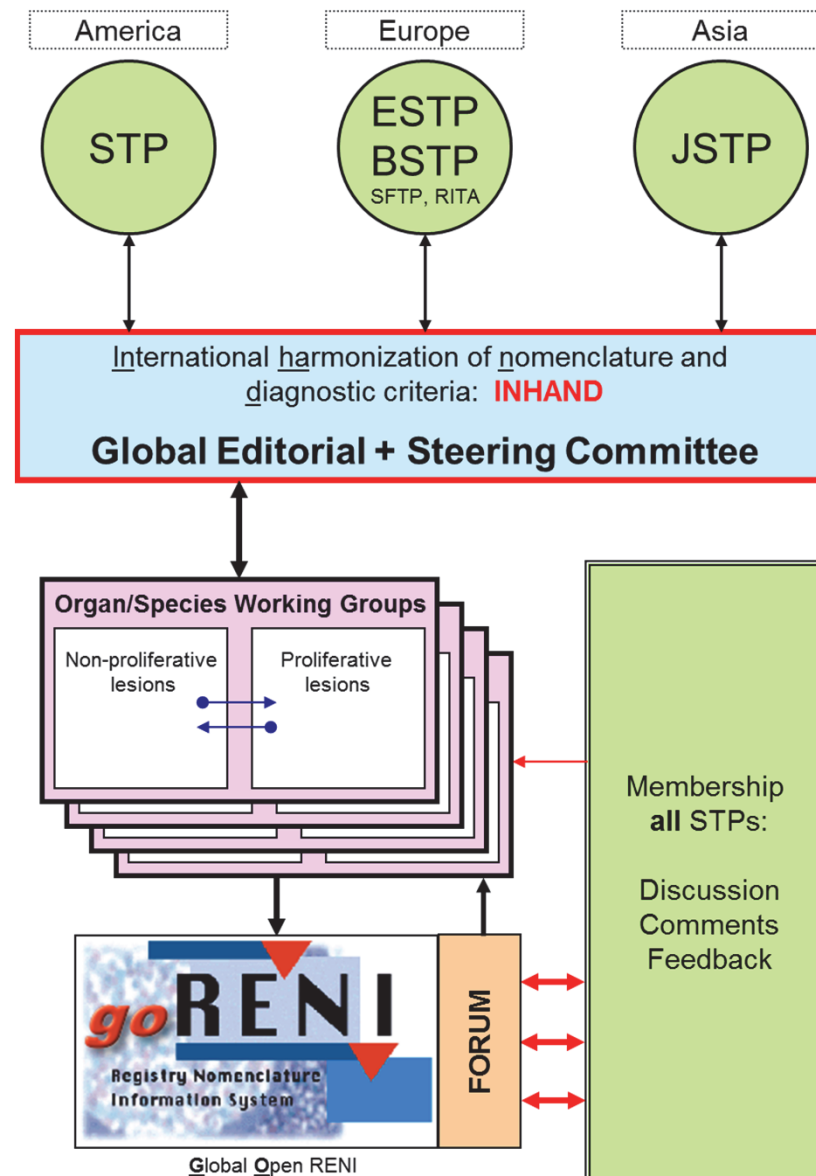
# INHAND Historical Background

## Revision of Nomenclature

(用語・診断基準の見直・統一化への動き)

- 2001 RITA started with revision of rat manuscripts under consideration of **harmonized rat nomenclature**
- 2005 STP discussed revision and extension of **SSNDC guides** primarily for **non-proliferative lesions**
- **2005 INHAND proposal** brought forward by ESTP and RITA for STP consideration
- **2006**, the **BSTP** and the **JSTP** joined the initiative, so that the project was truly global  
(**JSTPはバンクーバーのSTP学術集会時から参加**)

# INHAND organization





## INHAND Project:

**Rodent:** Organ System Working Groups ( 2008~2014)

**Non-rodent:** Species Working Groups (2013~2015)

### Organ System Working Groups



- Chairs appointed by GESC
- Members from each of the participating societies
- Members nominated by individual society and approved by GESC
- The chair may include additional members
- Primary task – non-proliferative lesions
- Proliferative lesions – drafts by RITA are used

# INHAND Manuscripts – use of **goRENI** to review

When a Working Group has completed a draft of its nomenclature, the draft (with illustrations) is submitted to the GESC for initial approval and then posted on goRENI

The screenshot shows the goRENI website homepage. The header features the goRENI logo and the text "global open RENI" and "The standard reference for nomenclature and diagnostic criteria in toxicologic pathology." Below the header is a navigation bar with links: Login, Home, Background, Sponsors, Links + Infos, Contact us, and Help. The main content area is titled "Welcome!" and contains a paragraph about goRENI's purpose. It also lists four bullet points: 1. If you are interested to learn more about goRENI and INHAND, see the documents in the "Background" area. 2. If you are a goRENI member, go to the Login page first and identify yourself before you proceed. 3. If you would like to become a member of goRENI, see this page for more details. 4. Please do not forget to visit the home pages of our Sponsors: without their generous financial support, goRENI would not exist. Below this text is a section titled "Please visit our Sponsors" which displays logos for Fraunhofer ITEM, estp (European Society of Toxicologic Pathology), Society of Toxicologic Pathology, and JSTP (The Japanese Society of Toxicologic Pathology). The right sidebar also contains a "Please visit our Sponsors" section with logos for estp and Fraunhofer ITEM. The left sidebar shows a "Site Navigation" menu with links to Login, Home, Background, Sponsors, Links + Infos, Contact us, and Help, along with a date "01-Mar-2011".

**goRENI**  
Registry Nomenclature Information System

01-Mar-2011

**Site Navigation**

- Login
- Home
- Background
- Sponsors
- Links + Infos
- Contact us
- Help

**global open RENI**  
The standard reference for nomenclature and diagnostic criteria in toxicologic pathology.

Login | **Home** | Background | Sponsors | Links + Infos | Contact us | Help

## Welcome!

You have reached the homepage of **goRENI**.

**goRENI** is the standard reference for nomenclature and diagnostic criteria in toxicologic pathology and at the same time the Internet discussion platform for the global initiative "**INHAND**" - the International Harmonization of Nomenclature and Diagnostic criteria.

- If you are interested to learn more about **goRENI** and **INHAND**, see the documents in the "**Background**" area.
- If you are a **goRENI** member, go to the **Login page** first and identify yourself before you proceed.
- If you would like to become a member of **goRENI**, see **this page** for more details.
- Please **do not forget** to visit the home pages of **our Sponsors**: without their generous financial support, **goRENI** would not exist.

Please visit our Sponsors

**Fraunhofer**  
ITEM

**estp**  
European Society of Toxicologic Pathology  
www.eurotoxpath.org

**Society of Toxicologic Pathology**

**日本毒性病理学会**  
The Japanese Society of Toxicologic Pathology  
**JSTP**

Please visit our Sponsors

**estp**  
European Society of Toxicologic Pathology

**Fraunhofer**  
ITEM



# INHAND Manuscripts – use of goRENI to review



Registry Nomenclature  
Information System

01-Mar-2011

**Diagnostic Criteria**

[select manuscripts](#)

- via **Organ Systems**
- via **Organs**
- via the **Index List**

**goRENI members**

- GESC
- Calls for comment
- Forum activities

**Organ Working Grps**

- Guidance Document
- General Document
- INHAND nomenclature
- RITA proliferative

**Tools**

- Configuration
- Downloads
- Links to goRENI

**CKeenan**

- Log out !**
- Change your password
- Edit your user data

**global open RENI**

The standard reference for nomenclature and diagnostic criteria in toxicologic pathology.

[Logout](#) | [Home](#) | [Background](#) | [Sponsors](#) | [Links + Infos](#) | [Contact us](#) | [Help](#)

## Calls for Comment on Manuscripts

### Mammary, Zymbal's, Preputial, and Clitoral Glands Lesions

until: **31-Mar-2011**

[Introduction \(Overview\)](#)

[Mammary gland \(Overview\)](#)

[Zymbal's gland \(Overview\)](#)

[Preputial/Clitoral gland \(Overview\)](#)

[Genetically Engineered Mice \(GEM\) \(Overview\)](#)

[Acknowledgements \(Overview\)](#)

**Non-proliferative lesions**

**Amyloid** – Mammary Gland: Lobule

**Angiectasis** – Mammary Gland: Lobule

**Atrophy** – Clitoral Gland; Preputial Gland

**Atrophy** – Mammary Gland: Lobule

**Atrophy, acinar** – Zymbal's Gland

**Congestion** – Mammary Gland: Lobule

**Corpora amylacea** – Mammary Gland: Duct/alveolus

**Degeneration** – Mammary Gland: Duct/alveolus

**Dilation** – Mammary Gland: Duct/alveolus

**Edema, interstitial** – Mammary Gland: Fat Pad

**Fibrosis, periductal** – Mammary Gland: Lobule

**Hemorrhage** – Mammary Gland: Lobule

**Hypertrophy, lobuloalveolar** – Mammary Gland: Lobule

**Infiltration, lymphocytic or eosinophilic** – Mammary Gland: Lobule

**Inflammation, acute** – Mammary Gland: Lobule

**Inflammation, chronic** – Mammary Gland: Lobule

**Inflammation, chronic active** – Mammary Gland: Lobule

**Inflammation, granulomatous** – Mammary Gland: Lobule

**Mineralization** – Mammary Gland: Fat Pad

**Necrosis** – Mammary Gland: Duct/alveolus

**Pigment** – Mammary Gland: Lobule

**Regeneration** – Mammary Gland: Duct/alveolus

**Thrombosis** – Mammary Gland: Lobule

**Proliferative lesions**

**Adenocarcinoma** – Mammary Gland

**Adenocarcinoma** – Clitoral Gland; Preputial Gland

**Adenocarcinoma arising in fibroadenoma** – Mammary Gland

**Adenoma** – Mammary Gland

**LOGOUT**

# INHAND Manuscripts

- Members of each Society are notified that the draft is posted and available for **comments** for **a 60 day period**. After the comment period is completed, the WG considers comments and prepares a final draft. This final draft is reviewed once more by the GESC and **posted on goRENI**.
- In addition to posting on goRENI completed nomenclature for each organ system will be published in the official journals of the participating Societies: *Toxicologic Pathology* (STP and BSTP) and *Journal of Toxicologic Pathology* (JSTP)
- Current status (as of July 3, 2014): **6 organs in ToxPath and 3 organs in JTP**
  - **Respiratory** System complete and published in *Toxicologic Pathology*
  - **Hepatobiliary** System complete and published in *Toxicologic Pathology*
  - **General Principles** manuscript complete and published in *Toxicologic Pathology*
  - **Urinary system** complete and published in *Toxicologic Pathology*
  - **Central Nervous** System and **Peripheral Nervous System** complete and published in *Toxicologic Pathology*
  - **Male Reproductive** System complete and published in *Toxicologic Pathology*
  - **Mammary Gland**, Zymbals Gland and Clitoral/Preputial Gland complete and published in *Toxicologic Pathology*
  - **Soft tissue/Integument** complete and published in *Journal of Toxicologic Pathology (JTP)2013*
  - **Female reproductive system to be published in JTP 2014**

Other organ systems in various stages of drafting
- **Target completion of all rodent systems by 2014; non-rodent by 2015**

## 2. INHAND Collaboration with FDA/SEND

- FDA implementing a process that will allow Pharm Tox reviewers to **electronically review, search** and mine data from non-clinical safety studies
  - Software to convert all **electronically submitted data** for a drug development program into a **standardized format** searchable within and across studies and programs
- **Standard for Exchange of Non-Clinical Data (SEND):**  
lexicon used for nonclinical data mapping and transfer  
**Standardized nomenclature** for clinical signs, clinical pathology data, and macroscopic and microscopic anatomic pathology findings
- **FDA/STP collaborating to utilize the INHAND nomenclature** as the basis for the **standardized terminology** for anatomic pathology (currently available only for rat with non-rodent working groups being organized)

# INHAND Collaboration with FDA/SEND (continued)

**Collaboration between INHAND, CDISC, and FDA will be phased in:**

## **Phase I (2012-2014)**

- **GESC will assist SEND Controlled Terminology (CT) Committee**

- Setting up appropriate categories to segment (bucket) microscopic terminology
- 'Buckets' include the diagnosis or "basic process" (e.g. necrosis) and various types of modifiers such as severity or distribution
- Help provide appropriate definitions for each category

- **GESC will map the current published terminology to the SEND codelist,**

i.e. map the INHAND terminology to the appropriate 'buckets' for SEND

## **Phase II (ongoing)**

- **GESC will become a permanent standing committee of the various STPs**

- Defined appointment and term of members
- Clearing house for comments, requests for updates, etc. to the INHAND terminology from the STP memberships,
- Liaison with goRENI and contacts at various journals so basic structure for future endeavors is maintained
- 'Scientific advisory board' to the SEND CT committee (or other group) charged with maintaining and updating the SEND terminology

## **Phase III (2014-2015)**

- **INHAND will address nomenclature of other species** on a species by species basis rather than an organ system basis

- **dog, monkey, rabbit and minipig**

# **INHAND Project on Non-Rodent Working Group**

## **2013-2015**

- **Non-rodent Working Group (NRWG) Membership Established by GESC**
- 
- Global Chair
- BSTP members (1-3)
- ESTP members (1-3)
- JSTP members (1-3)
- STP members (1-3)
- NTP member/liaison (if possible)
- GESC liaison
- If appropriate, the global chair may recommend one or more members to ensure the right balance in terms of expertise (e.g. proliferative and non-proliferative). The chair should consult with their GESC liaison for approval of additional members.

# INHAND Global Editorial Steering Committee (GESC)

## ■ STP

- Charlotte Keenan  
(chair)
- Peter Mann (previous chair)
- John Vahle (previous chair)
- Ron Herbert
- Dawn Goodman
- Beth Mahler, NTP

## ■ BSTP

- Alys Bradley
- Julia Baker

## ■ ESTP

- Suzanne Rittinghausen
- Wolfgang Kaufmann
- Thomas Nolte

## ■ JSTP

- Taki Harada
- Takuji Tanaka
- Katsu Yoshizawa

## ■ Fraunhofer

- Gerd Morawietz (retired)
- Rupert Kellner



### 3. 病理ピアレビューに関する国際動向 (OECDガイダンス草案を踏まえて)



## 病理ピアレビューは、なぜ必要か？

- 病理データは、Pathologistが病理標本 (Pathology Slide) を対象に行った鏡検 (形態学的観察) により抽出された所見であり、**Pathologist個人の知識、経験及び主観により左右**される側面を有している。この点を補正するために導入されたのが**ピアレビュー**で、**病理所見の質、信頼性及び客観性を向上**するのに有効な手段である。真実は病理標本の中に含まれており、それを引き出すのがPathologistの役目である。
- 医薬・農薬等の安全性試験において作出される病理データの質や信頼性を高めるため、先進諸国においては**病理専門家の認定制度**が導入されており、各国のPathologists及び病理データの質的向上に役立っている。ACVP (米), BCVP (英), ECVP (欧州), JCVP/JSTP (日)

## ピアレビュー”Peer Review”とは？

- ピアレビューとは、ある個人あるいはグループが作出した成果物に対し、**第三者が対等の立場で情実なしに公正に評価・論評**することで、成果物の品質、信頼性及び客観性を高めることを目的とする。学術論文の査読がこれに当たり、通常は公表(Publication)前に行われる。
- 一方、**病理ピアレビュー**は、個人のPathologistが診断した病理所見に対し**第三者のPathologistが対等の立場で公正に評価・論評**することで、それによって**個人の知識、経験及び主観に基づき得られた所見の精度、信頼性及び客観性を一層高め、質の高い安全性データの作出を図る**ことを目的としたシステムである。

# GLPにおける病理ピアレビューの位置付け

---

GLP (Good Laboratory Practice) 「優良試験所基準」とは、

医薬・農薬など化学物質の安全性に関する非臨床試験において作出されるデータの品質 (Quality)・信頼性 (Credibility)を確保するために開発された品質管理 (QC: Quality control) と品質保証 (QA: Quality Assurance) システムで、そのためのハードとソフトに関する基本的な規範を定めたものである。この中で病理ピアレビューは品質管理 (QC) の範疇に含まれるシステムのひとつに該当する。

---

# GLP試験の実施体制

**運営管理者:**  
施設内実施試験  
全体の管理

## 試験施設

### 試験責任者

(担当者の指導監督)

データの提出

**信頼性保証部門:**  
試験実施過程・試験  
結果の質を保証する  
ための監視役

(Peer Review)

(QC)

(QC)

(QC)

病理学的  
検査担当

A

臨床検査  
担当

B

動物飼育  
管理担当

C

TK測定  
担当

D

## 病理ピアレビューの原則論

① 病理ピアレビューは、原則としてデータが最終化される前に実施し、作出されるデータの質、信頼性及び客観性の向上を図ることを目的とする。このピアレビューシステムを逸早く導入したのは米国 National Toxicology Program (NTP)で既に30年近くの経験を有しており、NTP Technical reportsの信頼性の向上に繋がっている。

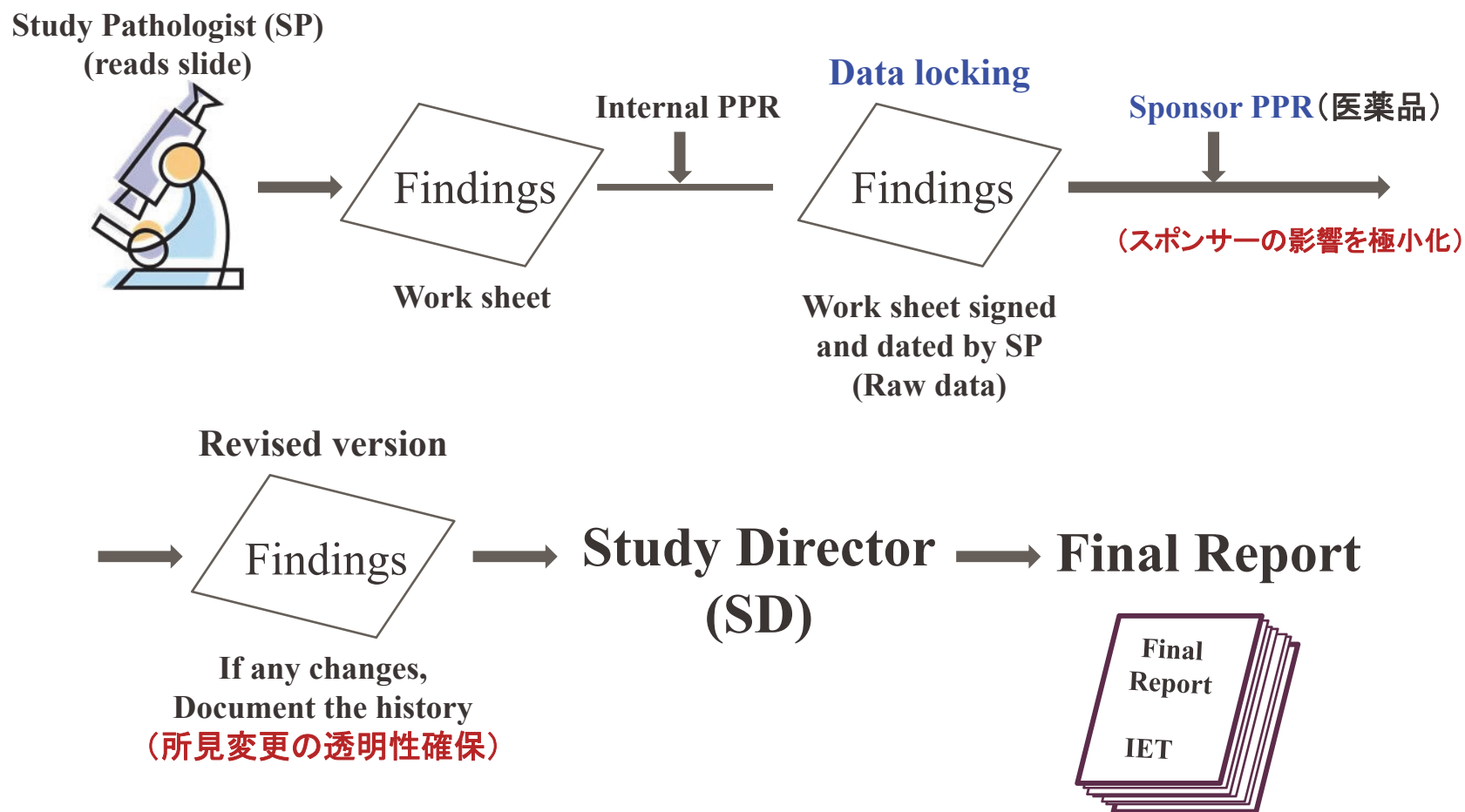
② 一方、最終化され後に規制当局に提出された病理データに問題が生じた場合には、第三者の病理専門家による病理ワーキンググループ(PWG)を編成し、PWGによる公正な評価を受けた上で、最終報告書の修正書を作成する必要がある。

## 日本における病理ピアレビューの現状

- 我が国では病理ピアレビューは、推奨されてはいるが、いずれの規制当局からも要求されていない
- 唯一、医薬品医療機器総合機構が主催するGLP研修会（2005年）における質疑・応答の中で「スポンサーによる病理ピアレビューはどのタイミングで行うべきか」の質問に対し「**病理データが最終化された後に行うべきである**」という指導があったことが、2006年の医薬品GLPガイドブックに掲載されているのみである。
- 従って、それ以降は多くの医薬品を対象にした試験実施機関は、この指導に従って病理データが最終化された後にスポンサー・ピアレビューを行っている。ただし、医薬品以外の試験では最終化される前に行われる場合が多い。



# 日本における現行の病理ピアレビュー (医薬品の場合)



# 日本における現行の病理ピアレビュー

(医薬品以外の農薬等の場合: 欧米諸国とほぼ一致)

Study Pathologist (SP)  
(reads slide)



Work sheet

Internal PPR



Draft report



Data before locking

Sponsor PPR (農薬等)



Data locking



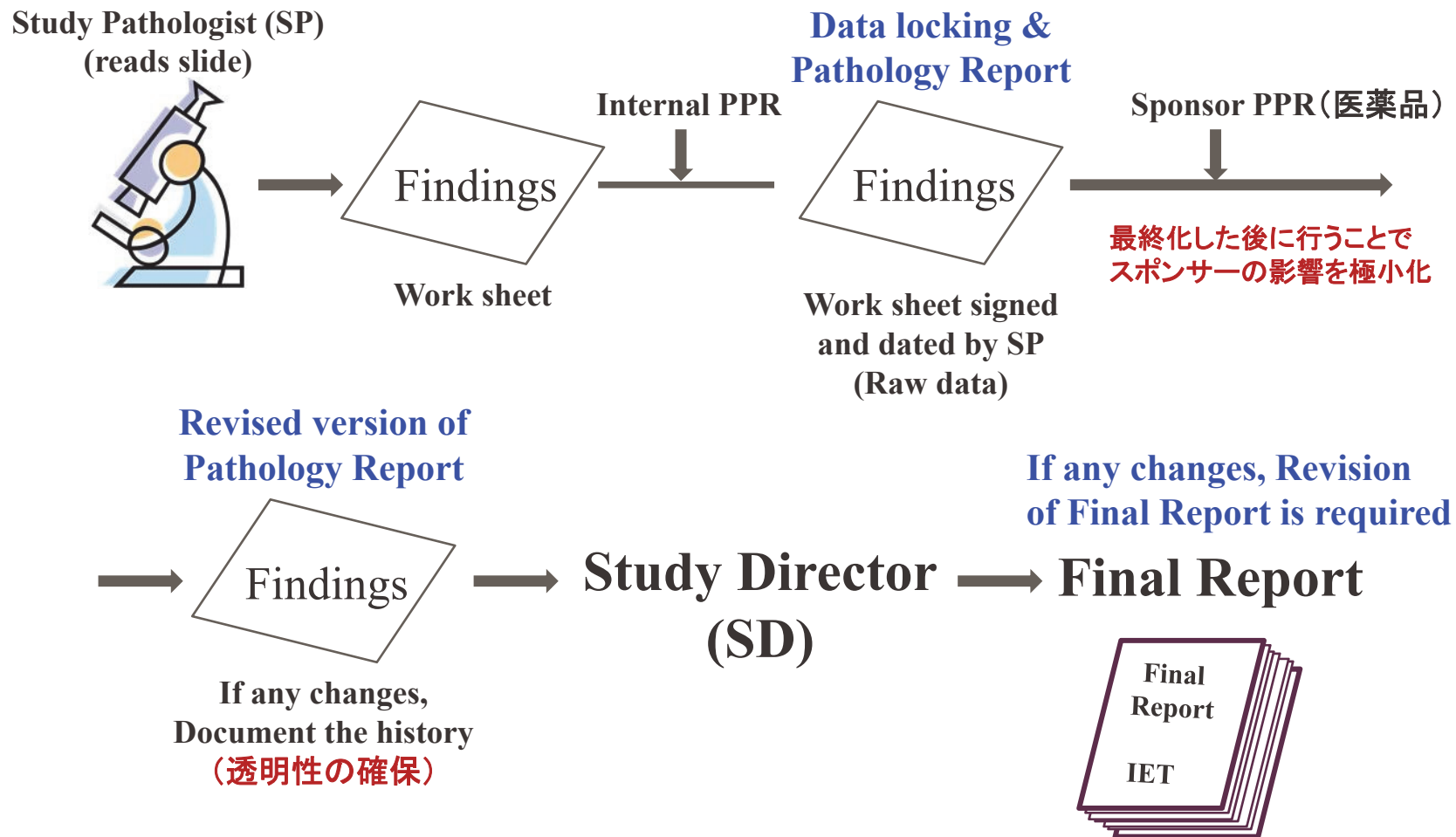
Work sheet signed  
and dated by SP  
(Raw data)

Study Director (SD)

Final Report



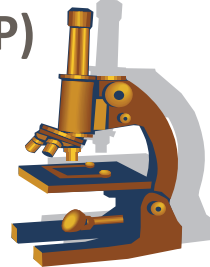
# OECDの病理ピアレビュー原案(2010)



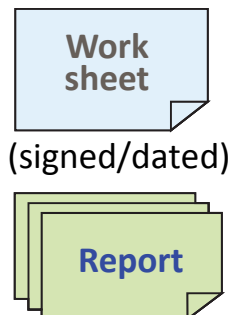
## 日本における現行の病理生データの定義

- ・ 病理生データとは、試験担当病理専門家(SP)が署名・日付を入れ最終化した所見記録用紙を意味する。
- ・ 試験担当病理専門家(SP)は、最終化された病理データ(病変発生頻度表、固体別所見表など)を試験責任者に提出する義務はあるが、病理報告書を作成する必要は問われていない。

Study Pathologist  
(SP)



Data generated by SP



SD

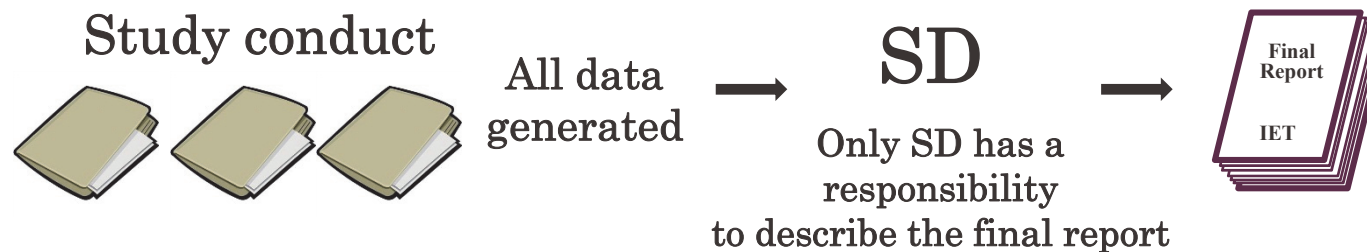
日本ではSDのみが  
報告書を作成



欧米ではSPの作成した病理  
報告書が生データ

## 日本における現行の報告書作成手順

- 日本では、試験実施期間中に作出された全てのデータが試験責任者に提出され、それらの結果に基づき、最終報告書を作成する義務は試験責任者に課せられている。
- 従って、試験担当病理専門家(SP)は、病理データを試験責任者に提出する義務はあるが、報告書(Pathology Report)を作成する義務は負っていない。



## 病理ピアレビューに関する国際動向

- ・ 2009年に浜松で開催された**第25回日本毒性病理学会**において病理ピアレビューに関する国際会議が開かれ、我が国と欧米では**病理生データの定義**あるいは**病理ピアレビューの実施タイミング**に違いがあることが判明した。
- ・ 2010年5月にOECD GLP作業部会において「**病理ピアレビューは原則として病理データが最終化された後に行うことが望ましい**」旨の提案**OECD Draft Guidance**がなされたが、これに対し欧米諸国から種々の反対意見が出されたことから、再度GLP作業部会で検討がなされ、**2013年に最終草案**が提出されたが、依然として多くの問題を抱えており、**関係学会・団体からコメント**が出され、**2014年4月に作業部会で最終検討**がなされた。その結果は未だ報告されていない。
- ・ 我が国においても、日本毒性病理学会、日本製薬協会、QA研究会など関連団体が日本医薬品医療機器総合機構との面談を持ち、OECDから提案された Draft Guidance 2010/2013に対する意見交換がなされ、**コメントをOECDに提出**した。

## 病理ピアレビューに関する学会の立場

- 国際的には米国毒性病理学会 (STP) の提案する Position Paper “Recommendations for Pathology Peer Review” (*Toxicologic Pathology*, 2010) が広く承認されており、日本毒性病理学会 (JSTP) もこれを支持している。



## 病理ピアレビューに関するOECDの動向

1. **Guidance Document 116** on the conduct and design of chronic toxicity and carcinogenicity studies, supporting Test Guidelines 451-453, 2012 (米国STP position paperと一致)
2. **Draft OECD Guidance** on the GLP requirements for peer review of histopathology **2010/2013**
3. 各国毒性病理学会・関係団体からコメント提出
4. **OECD作業部会**: 2014年4月7日 (米国ラスベガス)
5. 最終化 (2014年7~8月に予想): **Advisory Guidance** but not consensus document (OECDの位置付)



***Dream forever***