

平成27年7月23日

## 病理ピアレビューに関して

: 米国毒性病理学会(STP)執筆し、各国STPsの賛同している  
「病理ピアレビュー OECDガイダンスに関するコメントリー」  
と国内の特殊状況

### 日本毒性病理学会

義澤克彦(国際委員会委員長: 関西医大)

原田孝則(同委員、IFSTP会長: 産農研)

寺西宗広(同委員: 第一三共)

大石裕司(同委員: アステラス)

小川久美子(総務委員会委員: 国立衛研)

一鬼 勉(九州大)

# Review of the Office of Economic Co-operation and Development (OECD) Guidance on the GLP Requirements for Peer Review of Histopathology

James Fikes<sup>1, 10</sup>, Daniel Patrick<sup>2, 10</sup>, *Sabine Franke*<sup>3</sup>, Kendall Frazier<sup>4</sup>, James Reindel<sup>5</sup>, Annette Romeike<sup>6</sup>, Robert Spaet<sup>7</sup>, Lindsay Tomlinson<sup>8</sup>, and Ken Schafer<sup>9</sup>

<sup>1</sup>Biogen Idec, <sup>2</sup>MPI Research, <sup>3</sup>*U.S Food and Drug Administration*, <sup>4</sup>GlaxoSmithKline, <sup>5</sup>Amgen, <sup>6</sup>Covance, <sup>7</sup>RSPathologics, <sup>8</sup>Pfizer, <sup>9</sup>Vet Path Services

- ◆ 北米毒性病理学会のOECD Guidance on Peer Review Response Working Group によって、本ガイダンスに関する世界各国の毒性病理学会から意見を盛り込んだコメントリーが作成された。
- ◆ 本ガイダンスは世界各国の毒性病理学会が推奨した「Recommendations for Pathology Peer Review (Toxicol Pathol 38, 1118-1127, 2010)」を概ね踏襲した内容であるが、**曖昧な部分も散見されることから、ガイダンスの内容の解釈の共通化と各国での共通した適正なGLP運用を図ることがコメントリーの目的である。**
- ◆ このコメントリーは、国際毒性病理学会連合(IFSTP)が中心となって、日本毒性病理学会を含めた**各国毒性病理学会 (12団体)**の**支持**が得られており、global consensus position paperと位置付けられる。北米・英国・ラテンアメリカ毒性病理学会の機関誌である Toxicologic Pathology に掲載予定である。

# 各国の毒性病理学会共同の 病理ピアレビューRecommendation(2010年)

## Regulatory Forum

*Toxicologic Pathology*, 38: 1118-1127, 2010  
Copyright © 2010 by The Author(s)  
ISSN: 0192-6233 print / 1533-1601 online  
DOI: 10.1177/0192623310383991

### Recommendations for Pathology Peer Review

DANIEL MORTON<sup>1</sup>, RANI S. SELLERS<sup>2</sup>, ERIO BARALE-THOMAS<sup>3</sup>, BRAD BOLON<sup>4</sup>, CATHERINE GEORGE<sup>5</sup>, JERRY F. HARDISTY<sup>6</sup>,  
ARMANDO IRIZARRY<sup>7</sup>, JENNIFER S. MCKAY<sup>8</sup>, MARIELLE ODIN<sup>9</sup>, AND MUNEHIRO TERANISHI<sup>10</sup>

<sup>1</sup>*Pfizer Inc., Groton, Connecticut, USA*

<sup>2</sup>*Albert Einstein College of Medicine, Bronx, New York, USA*

<sup>3</sup>*Johnson & Johnson, Beerse, Belgium*

<sup>4</sup>*GEMpath, Longmont, Colorado, USA*

<sup>5</sup>*IPSEN Innovation ZA, Les Ulis, France*

<sup>6</sup>*Experimental Pathology Laboratories, Inc., Sterling, Virginia, USA*

<sup>7</sup>*Eli Lilly & Company, Indianapolis, Indiana, USA*

<sup>8</sup>*AstraZeneca Pharmaceuticals LP, Cheshire, UK*

<sup>9</sup>*Roche Pharma, Nutley, New Jersey, USA*

<sup>10</sup>*Daiichi Sankyo Co., Ltd., Shizuoka, Japan*

#### ABSTRACT

Pathology peer review verifies and improves the accuracy and quality of pathology diagnoses and interpretations. Pathology peer review is recommended when important risk assessment or business decisions are based on nonclinical studies. For pathology peer review conducted before study completion, the peer-review pathologist reviews sufficient slides and pathology data to assist the study pathologist in refining pathology diag-

世界各国の当事者である  
毒性病理学会の共同声明

日本、米、英、欧州、  
仏、イタリア、インド、  
韓国、ラテンアメリカ、  
ACVP(10団体共同)

この内容に関しては、2010年4月28日にPMDAにおいて説明させていただきました。  
出席者：高田幸一（GLPエキスパート）、中島宣雅（信頼性保証部調査役）、八木美央、  
星野裕紀子、梶ヶ谷仁志（調査専門員）

## PMDAより配布された見解案(2010年4月28日会談時)

### 3. PMDA の今後の対応案 (概要) 及び検討事項

#### ① 対応案：ピアレビュー実施のタイミングについて

タイミングについては、所見の最終化前でも後でも問わない。ただし、ピアレビューを実施する場合には、以下の点を考慮しなければならない。

- 試験計画書に規定すること (実施時期、レビューアの氏名所属等)
- ピアレビューのプロセスについての記録を残すこと (実施日、病理担当者の意見、レビューアの意見等)
- 病理担当者とピアレビューアとの間で意見の相違があった場合の解決方法を明確にしておくこと
- 最終報告書に記載すること (実施日、組織、レビューアの氏名所属、結果：合意に至ったか否か、合意に至らなかった場合には双方の意見等)
- ピアレビュー報告書を最終報告書に添付すること (合意に至った場合には簡単な statement で良い)

\*上記については未だ検討中 (案) であり、最終的なものではないことを留意のこと。

# 病理ピアレビュー（PR）の必要性

- ◆ 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）により産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。
- ◆ PR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。
  - ・ 毒性病変が見逃されていないか
  - ・ 過剰評価されていないか
  - ・ 適切な用語が使用されているか
  - ・ 所見用語が統制されているか
  - ・ NOEL/NOAELが適確に評価されているか
- ◆ 米国FDA、EPA、EMAなどの当局は病理所見データの品質保証を目的にPRの実施を推奨あるいは要求している。

# 病理生データの日本と欧米の違い

欧米では、「study pathologist (SP)の署名・日付けの入ったpathology report」

The pathologist's interim notes, therefore, which are subject to frequent changes as the pathologist refines the diagnosis, are not raw data because they do not contribute to study reconstruction. Accordingly, **only the signed and dated report of the pathologist comprises the raw data respecting the histopathological evaluation of tissue specimens.** (US Federal Register 1987)

日本では、「SPの署名・日付けの入った所見用紙または承認した病理データ」

In histopathology, it is appropriate that **original findings defined as raw data are finalized findings**, but not initial findings.

In histopathology, raw data are finalized data based on the records for each animal and organ/tissue.

It should be necessary for each facility to assign personnel responsible for the finalization of findings. (GLP Handbook 2002, 2008, no official English version)

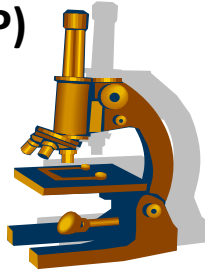
欧米と日本では、病理生データの考え方が異なる点に注意。日本では「SPが最終化した病理所見・ワークシート」が生データと指導・解釈されている。本コメントリーではUS FDAが定義し、グローバルスタンダードであるpathology report を生データとして扱っている。

# 何故、このような違いがあるのか

欧米では、Pathology report（生データ）を試験責任者に提出し、試験ファイル・最終報告書に添付される。

Study Pathologist

(SP)



(signed/dated)



(Raw data)



Study Director  
(SD)



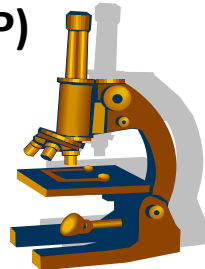
Final Report



日本では、最終化した所見用紙あるいは所見データ（生データ）を試験責任者に提出するのみで、報告書（Pathology Report）を作成する義務は負っていないため、Pathology Reportの作成・提出は普及していない。

Study Pathologist

(SP)



(signed/dated)



(Raw data)



Study Director  
(SD)



Final Report



# 病理ピアレビューの種類

## 1. 非公式PR Informal Peer Review

- ・ 職場の上司や同僚などによる日常的な意見交換や議論
- ・ 非GLP下での評価
- ・ 特定の方法はなく、記録も残さない。

## 2. 公式PR Formal Peer Review

- ・ GLP試験で実施が推奨される。
- ・ STP学会の推薦法やOECDガイダンスがある。

### ➤ 事前PR 【Prospective (contemporaneous) Peer Review】

- ・ 生データ最終化前に実施される。
- ・ スタンドアード (OECD\_No.116推奨)

### ➤ 事後PR 【Retrospective Peer Review】

- ・ 生データ最終化後に実施される。
- ・ この結果によって病理生データの変更が生じる可能性がある。
- ・ すべての変更はaudit trail の対象である (膨大な変遷記録が生じる) 。
- ・ 過去、PMDAより推奨されてきたスタイル

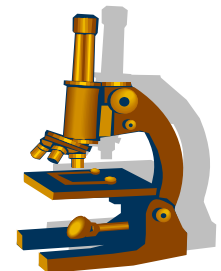


# PRの日本と欧米の違い

## 事前PR

Prospective (Contemporaneous) peer review  
(OECD\_No. 116推奨・欧米諸国の通常スタイル)

- ◆ PRは、原則としてデータが最終化される前に実施（OECD\_No. 116推奨）  
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。この病理ピアレビューは米国GLP発効と相補で、National Toxicology Program (NTP)にて始まり、既に30年以上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。
- ◆ 今回のOECDガイダンスの大部分の内容は、事前病理PRの内容と一致している。



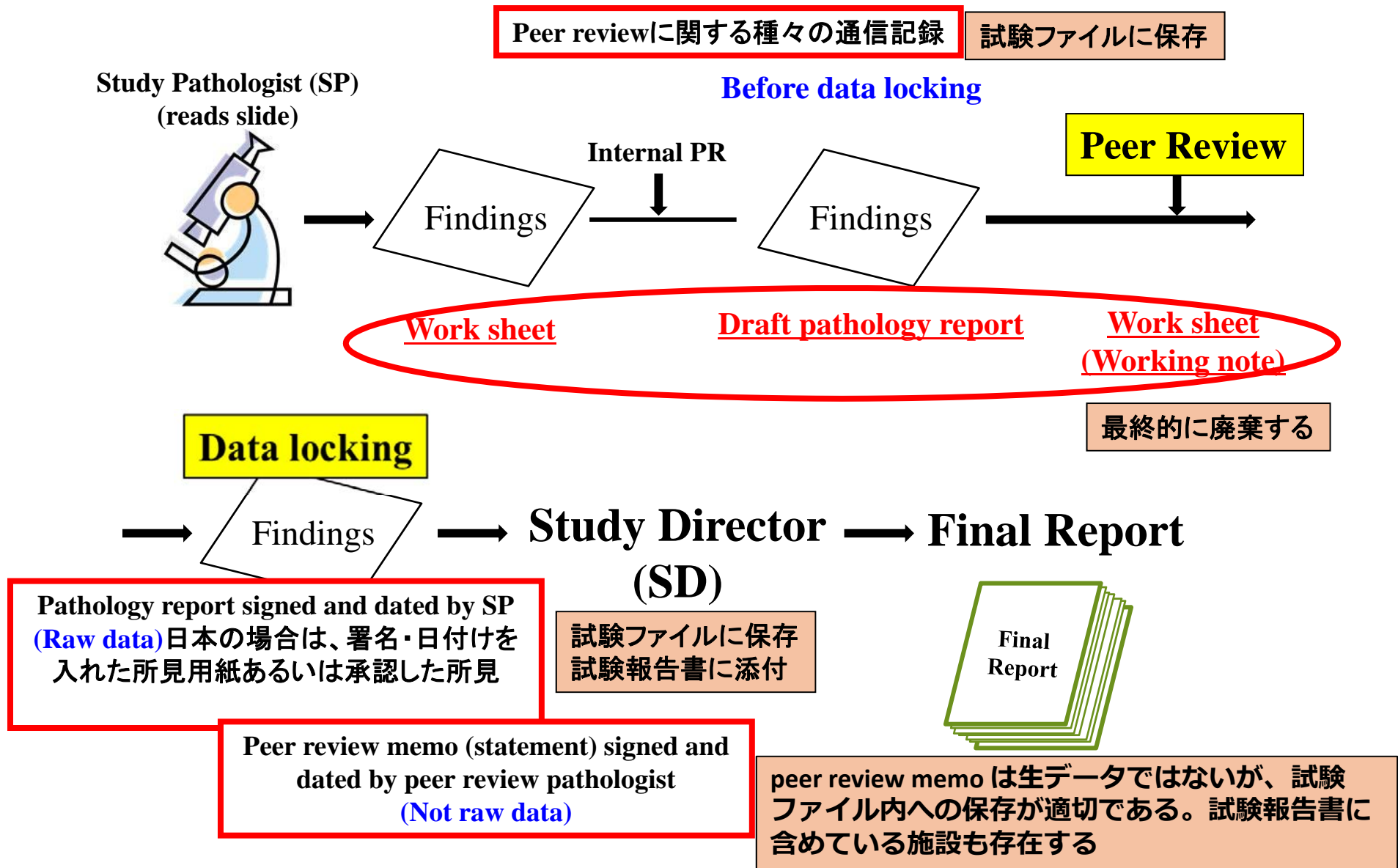
# 事前病理PR

## Prospective (Contemporaneous) peer review

### (OECD No.116推奨・欧米諸国の通常スタイル)

- ◆ PRは病理報告書が最終化(signed and dated)される前、あるいは病理診断が最終化(locked or signed)される前に実施される(OECD\_No.116)。病理報告書に試験担当の病理専門家(SP)が署名するまでは病理生データは発生しない(US Federal Register, 1987)。
- ◆ SPは病理組織診断の最終化と署名した病理報告書に記載した最終判断に責任を有する。RP後のpreliminaryな病理所見からの変遷(audit trail)は生データ発生以前のものであり、試験報告書案、preliminaryな組織診断、ピアレビュアー(PRer)のワークシート、あるいはPRerが作成した説明文など、試験ファイルに保存する必要がない(Morton et al., 2010; US Federal Register, 1987)。
- ◆ PRがどのように実施されたかはPRerの署名・日付け入りのPR陳述書に記載される。そこにはレビューした組織、他のデータ、PRerの氏名、PRerが病理報告書の内容に同意した旨の陳述を明記する。

# 事前PR Contemporaneous (Prospective) peer review (欧米諸国の通常スタイル)



「peer review memo」は、「peer review statement (report, certificate)」と同義語である。

## PEER REVIEW MEMO

Study No: XXXXXXXXXX

Study Name: XXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXX

A microscopic peer review was performed as follows for this study:

1. All tissues and diagnoses were reviewed from 10% of the animals of each sex selected randomly from the control and high dose groups for the 12-month interim sacrifice and the chronic portion of the study.
2. All diagnoses for the kidney and liver in male mice and kidney, liver, and uterus in female mice were reviewed for all animals.
3. Neoplastic diagnoses were reviewed for all animals.

Following review of the microscopic findings reported by the study pathologist, the results were discussed and appropriate terminology and diagnoses mutually agreed on. Differences of opinion between the study and reviewing pathologist were resolved with agreement on the final diagnoses. The tables contained in the final report reflect the mutually agreed-on diagnoses.

Sigunituer

\_\_\_\_\_  
Diplomate, A.C.V.P.  
Reviewing Pathologist  
YYYYYYYYYYY

日本で「ピアレビュー陳述書」と呼んでいるもの。欧米と日本ではmemoのとらえ方が異なる点に注意。欧米ではmemoは formal documentである。

Peer reviewの手法  
(レビューした標本の情報)

簡単なPeer Review processと最終的にagreeした旨の記載

Peer review pathologist  
の署名・日付け  
(標本・データレビューを含めたPRの過程が完了したことを示している)

# 病理PRの日本と欧米の違い

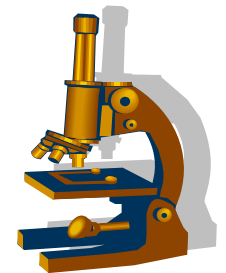
## 事後PR

### Retrospective peer review

#### (日本で推奨されてきたスタイル)

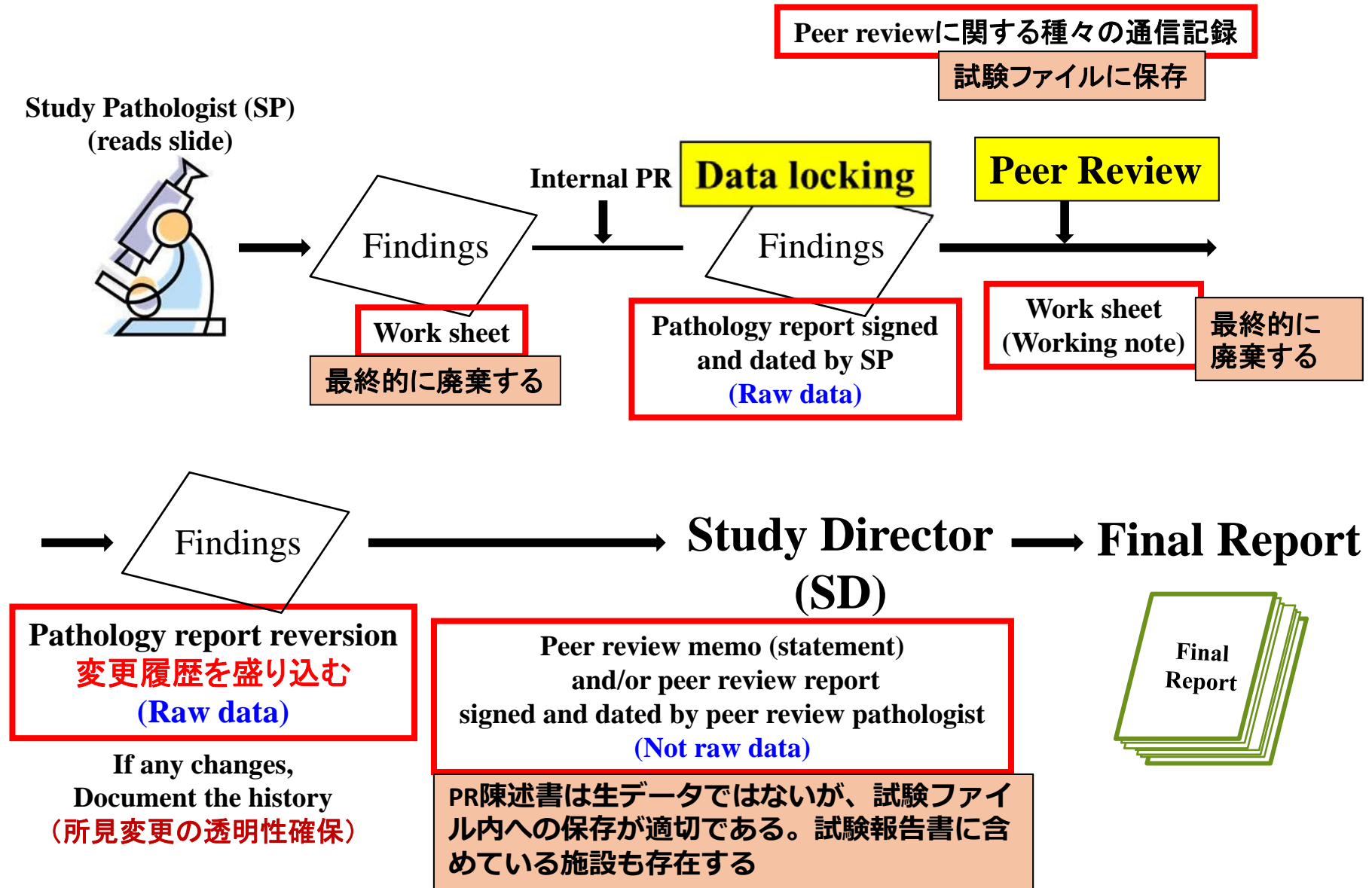
- ◆ 医薬品医療機器総合機構が主催するGLP研修会（2005年）における質疑・応答の中で「スポンサーによるPRはどのタイミングで行うべきか」の質問に対し「病理データが最終化された後に行うべきである」という指導があったことが、2006年の医薬品GLPガイドブックに掲載されている。また、**生データに至るまでの記録は生データではないものの、所見を最終化する過程をチェックできるよう保存しておくことが望ましい**とされていた。
- ◆ 日本国内で実施された試験に関しては、多くの医薬品を対象にした試験実施機関が、この指導に従って、病理データが最終化された後にスポンサーPRを行っているところが主体であった。ただし、医薬品以外の試験（農薬・化学物質）では最終化される前に行われる場合が多い。

- ◆ 生データは既に作成されているので、病理テーブルの変更と署名された報告書の維持が必要である。これはガイダンスに推奨されているようにPRの過程の十分な再構築と透明性を維持するためである。
- ◆ Originalの解釈（最終化された病理報告書）の全ての変更は、その程度に関わらず、変更履歴（audit trail）を文書化すべきであり、プロセスを正確に再構成できるように計画、実施、文書化した病理報告書修正版（amended pathology report）で記録・報告すべきである。
- ◆ 試験報告書が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。

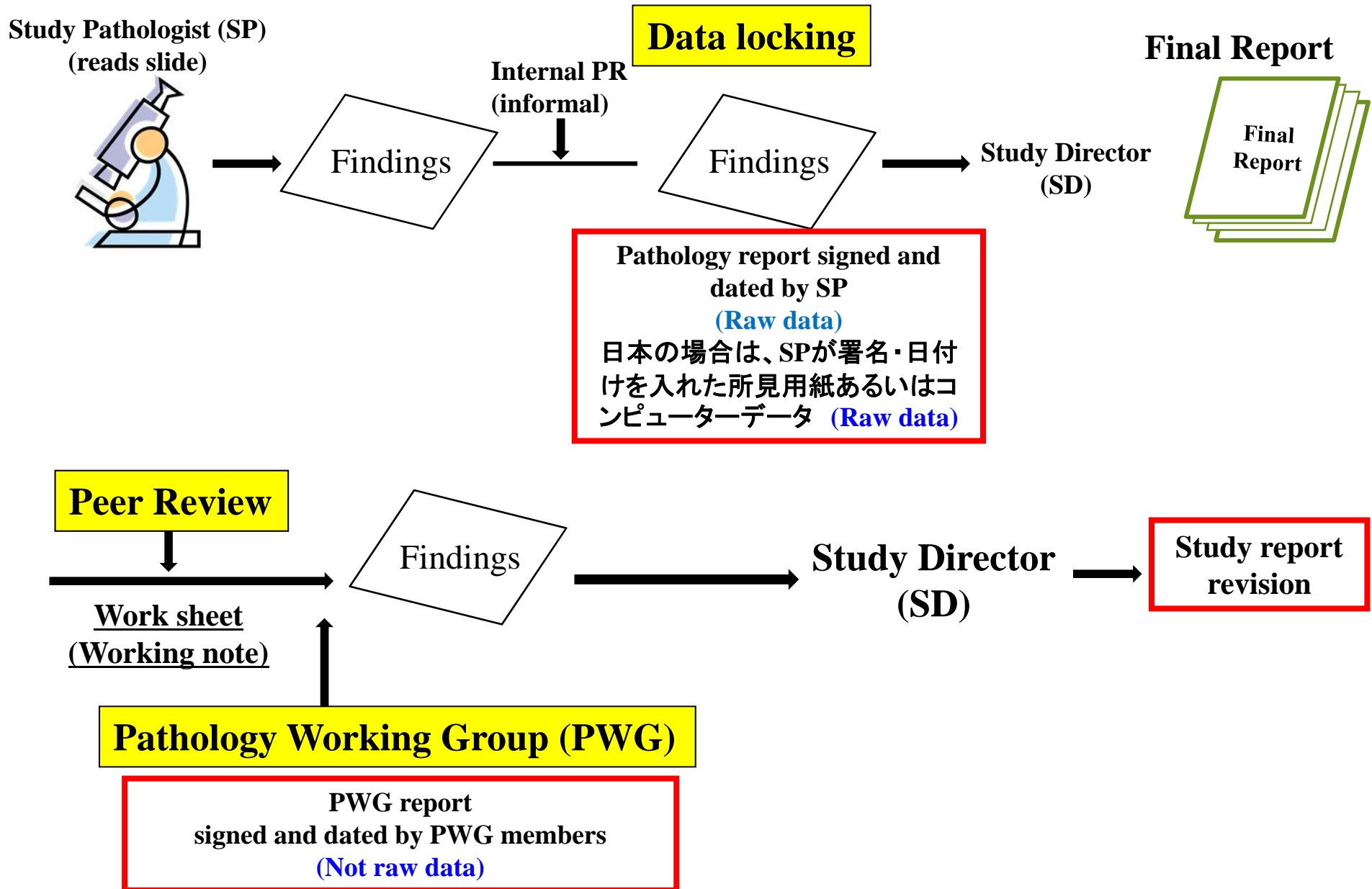


# 事後PR Retrospective peer review

(日本で推奨されてきたスタイル: 病理所見・病理報告書最終化後)



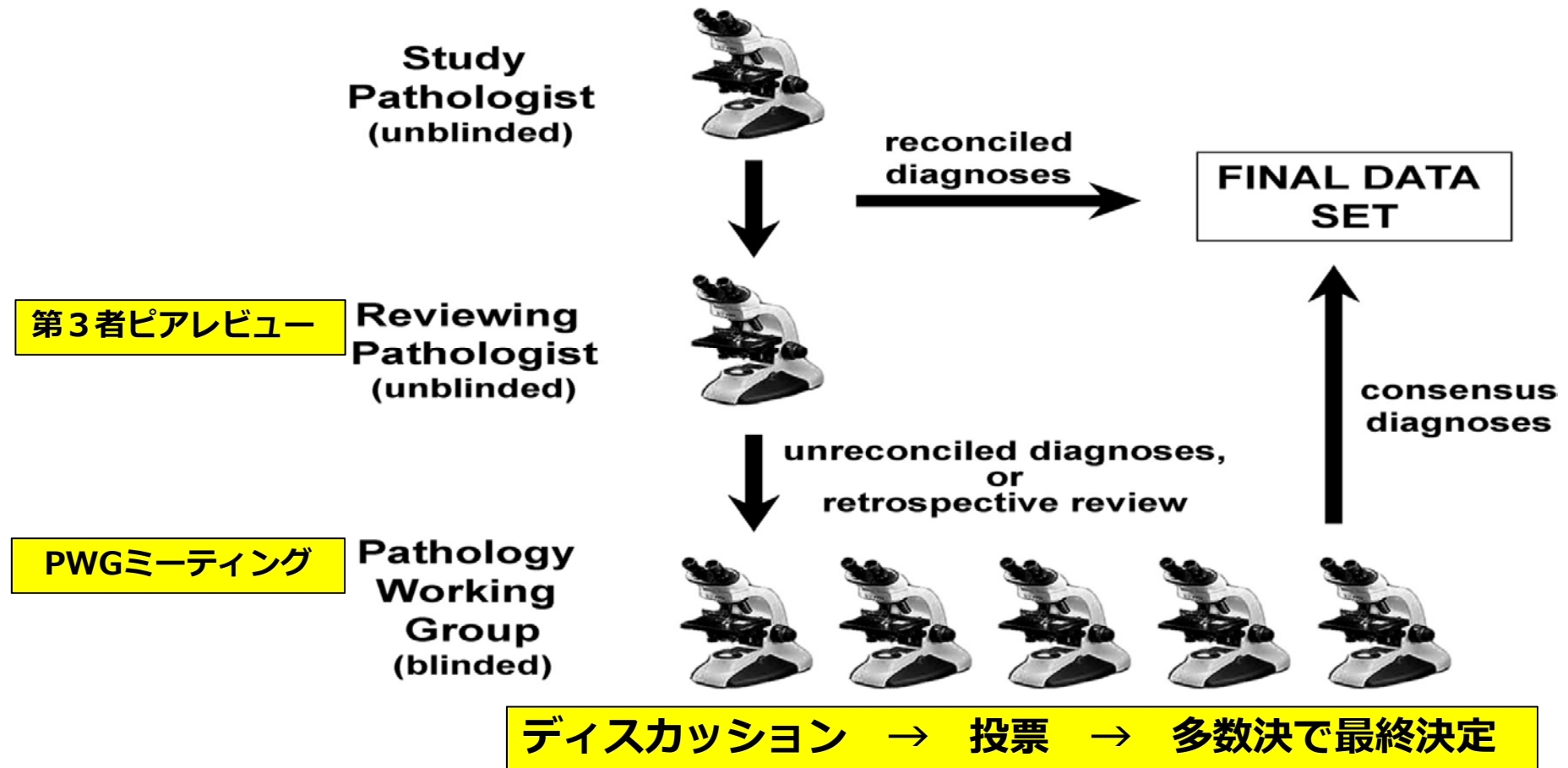
# 試験報告書最終化後にPR実施する場合（例外）





# Pathology Working Groups (PWG)とは？

- ◆ 毒性試験結果に関して、特定の問題をレビューするために集められた熟練病理学者団をPWGと呼ぶ。PWGメンバーによる試験結果・標本レビュー会議をPWGミーティングと呼ぶ。
- ◆ アカデミア、個人コンサルタント、行政機関、企業から選ばれた、その領域のエキスパートであるpathologistをメンバーとする。さらに、十分な経験を有する獣医、医学、実験pathologistであること。通常は5人以上の投票権を有するメンバーから構成される。
- ◆ PWGミーティング参加者は毒性病理学における経験と標的臓器の専門知識をもとに選ばれる。



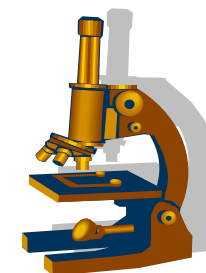
# PRで発生する書類

- ① SPによる (Draft) 病理報告書
- ② ピアレビューアー (PRer) のwork sheet (work note)
- ③ Study pathologist (SP) の署名・日付けの入ったPR後の病理報告書  
(国内では最終化された個々の所見)
- ④ PRerの署名・日付けの入ったPeer review memo (PR陳述書)
- ⑤ 所見・判断の変更履歴
- ⑥ Peer reviewに関する種々の通信記録

現状国内では、一般に①及び③の病理報告書が存在しない場合が多い  
SPによるNOAEL判断や所見の解釈などを判断したものが存在しない。

事前PR：③、④、⑥が保管必須 (①、②、⑤不要)

事後PR：①、③、④、⑤、⑥が保管必須 (②不要)



以上、PRの実施は**日米欧で差異のない運用**が必須であり、GLPの国際協調を踏まえて、国際的に日本独自の足かせにならない運用のご指導を、GLP研修会・GLP調査などの場をとうしてお願い致します。

今後とも、日本毒性病理学会は学術的専門家集団という立場として、適切で信頼性の高い毒性病理学的評価の進展という共通目標の視点で、貴機構との意見/情報交換を積極的にさせて頂きたいと考えております。