

シンポジウム13
日本毒性病理学会協賛セミナー：
毒性試験における病理ピアレビューの最近の話題

病理ピアレビューの概要とGLP規制の経緯

大石 裕司(アステラス製薬)
寺西宗広(第一三共)、義澤克彦(関西医大)、小野寺博志(PMDA)

3

食品安全委員会 農薬専門調査会 議事録
評価第一部会 第28回会合議事録 平成25年7月19日(金)
農薬(フェノキサスルホン)の食品健康影響評価について

・・・あともう一点ですが、**発がん性試験で何でピアレビューがやられていないのか**が不思議でなりません。これはガイドラインとは関係ありませんが、EPA もそうだと思うのですけれども、がん原性試験もピアレビューをやっているはずですが、ガイドラインにも書いていないのでやられていないのだと思うのですけれども、やはり病理とか発がん性の評価の妥当性を判断するためには、やはり**今後ピアレビューなどのことも必要になってくる**のではないかと個人的には思っています。おそらく、病理の先生方はそう思われていると思うのです。そういう話題は他の部会では上ってこられていませんか。

・・・

アメリカのNTP は必ずピアレビューをやっていますし、それから**医薬品のほうも発がん性試験では実施する機会が多い**と思います。

4

食品安全委員会 農薬専門調査会 議事録
評価第一部会 第28回会合議事録 平成25年7月19日(金)
農薬(フェノキサスルホン)の食品健康影響評価

…あともう一点で
かが不思議
だと思っ
イドライ
やは
レ
おそ
部会
…

許認可行政の審議でも、病理
ピアレビューの実施を望む声。
毒性評価の信頼性の向上と
スムーズな許認可審査の助
けとなる！

の
う
ガ
も、
り今後ピア
っています。
という話題は他の

アメリカのNTP は必ずピアレビューをやっていますし、それから医薬品のほうも
発がん性試験では実施する場合があります。

5

GLPと病理ピアレビュー



1979	米GLP施行
1981	OECD(経済協力開発機構)_GLP施行
1983	国内GLP施行(薬審313号)
1997	GLP厚生省令(第21号)

6

病理ピアレビューはどのように始まったか

米国でのGLPの発足と病理ピアレビュー制度は表裏一体

1962年: Kefauver-Harris医薬品改正法(サリドマイド事件等を受け)

品質(GMP)・有効性・安全性の科学的根拠にもとづく医薬品許認可制度の原点

1974～7年: 民間・政府機関ともに毒性・がん原性評価試験がずさんであることが判明

1979年: GLP発効

この毒性・がん原性評価のずさんな事実は、民間だけでなく、政府機関で実施した試験でも発覚

→ 1978年NCI(National Cancer Institute)にて実施していたがん原性試験を
NTP(National Toxicology Program) を設立して実施評価することになった。

→ NTPでは病理組織学的検査の信頼性向上策として3段階の信頼性保証制度を設けた。試験担当のpathologistに加え、QA-pathologistを設けるとともに、引き続き
PWG(Pathology Working Group)を経て、最終決定(データFIX)



Study Pathologist



QA-Pathologist



PWG



Pathological Report

病理ピアレビューは米国にてGLPと相補で始まった！！

米国でのGLPの発足と病理ピアレビュー制度は表裏一体

1962年: Kefauver-Harris医薬品改正法(サリドマイド事件等を受け)

品質(GMP)・有効性・安全性の科学的根拠にもとづく医薬品許認可制度の原点

1974～7年: 民間・政府機関ともに毒性・がん原性評価試験がずさんであることが判明

1979年: GLP発効

この毒性

- ◆ GLPは方法手順の規定により、
- ◆ (病理所見・診断は適正な方法
手順でもpathologist次第・・・)
- ◆ 病理は、ピアレビュー(37年前
から)により信頼性確保



Study Pathologist



QA-Pathologist



PWG



Pathological Report

米EPA病理ピアレビュー実施の推奨(1987年)

◆1987年: 米 EPA (ENVIRONMENTAL PROTECTION AGENCY)

PEER REVIEW NOTICE 87-10 (OCTOBER 9)

病理ピアレビューの実施を推奨

“The Agency also **recommends the use of an independent pathology peer review system** which would include the review of diagnoses of both normal and abnormal tissues. If such a peer review provided the Agency with both the report of the original pathologist as well as that of the reviewing pathologist along with a consensus pathology report which **resolved any differences of professional opinion between the original pathologist and the independent reviewing pathologist then this would greatly increase the Agency’s confidence in the pathology report portion of the study.**”

米環境保護局は**中立的な立場でのピアレビューを推奨**しており、これには正常・異常の両組織の診断のレビューが含まれる。ピアレビューによって、鏡検者の所見とレビュー者の所見、合わせて**両者間の専門的意見の相違を解決した統一診断評価結果が当局に提出されれば、試験の病理学的報告書に関して当局の信頼を増すことになる。**

9

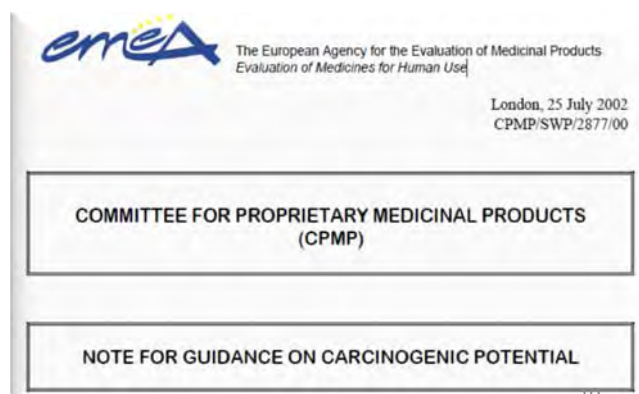
EMA(現European Medicines Agency) CPMP/SWP/2877/00 がん原性試験での病理ピアレビュー実施要求2002年

6. REPORTING ON CARCINOGENICITY STUDIES

6.1 General principles

・・・**Peer-review of slides is required** for all identified target organs and for at least 10% of all tumours. A complete review of 10% of the animals in each group should also be performed. If more than one pathologist is involved more extensive peer review is needed to assure consistency. The peer review should be documented in raw data and in the study report. Board certification or equivalent should qualify pathologists.

・・・認められた標的器官、並びに総ての腫瘍の少なくとも10%の**病理ピアレビューが必要である**。各群の10%動物のレビューも実施すべきである。もしも複数の pathologistが担当しているならば、一貫性を確保するためにより広範囲のピアレビューが必要である。ピアレビューは生データとして試験報告書に文書化されなければならない。認定された或いは同等レベルの pathologistが担わなければならない。



10

ということで、病理ピアレビューはGLP同様に米国で信頼性確保のための方策として制度化され、行政からの要請もあり、米国、欧州で普及した。

さて、OECD GLP WG作成の病理ピアレビューガイダンスの前に...

国内での病理ピアレビューに関する経緯

11

病理ピアレビューに関する国内指導

1979	米GLP施行
1981	OECD(経済協力開発機構)_GLP施行
1982	国内GLP施行(薬審313号)
1997	GLP厚生省令(第21号)
1997	GLPガイドブック: 病理関連GLPの具体的指導 (国衛研病理部より) 「 病理ピアレビューは所見のFix後に実施し、変更履歴を記録すべき 」



12

病理ピアレビューに関する国内指導(1997年)



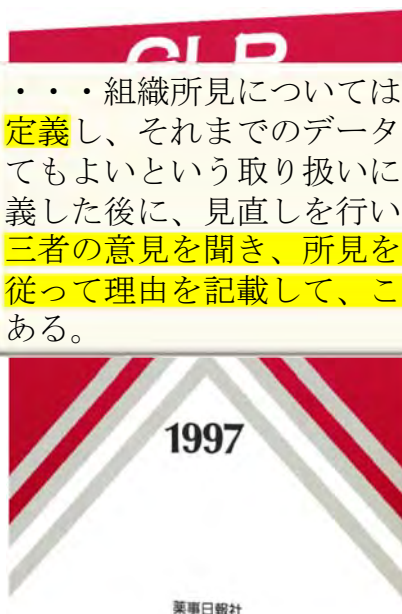
1997年に初めてGLP上の病理ピアレビューに関して具体的な指導が出された。

13

病理ピアレビューに関する国内指導(1997年)

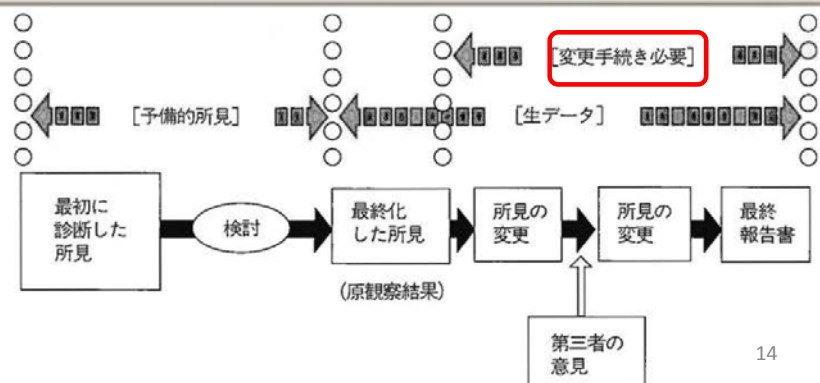
2

国立衛生試験所安全性生物試験
研究センター 病理部第三室長 三森 国敏



GLP における病理検査

・・・組織所見については、検討を繰り返した上での最終化した所見を生データと定義し、それまでのデータについては予備的な所見ということで、記録を残さなくてもよいという取り扱いにしている。要するに、所見を最終化し生データとして定義した後に、見直しを行い所見を変更した場合、あるいはピアレビューを行って第三者の意見を聞き、所見を変更する場合は、必ずGLP第16条第3項の変更手続きに従って理由を記載して、このような理由で変更したという記録を残すということである。



14

病理ピアレビューに関する国内指導

1979	米GLP施行
1981	OECD(経済協力開発機構)_GLP施行
1982	国内GLP施行(薬審313号)
1997	GLP厚生省令(第21号)
1997	GLPガイドブック: 病理関連GLPの具体的指導 (国衛研病理部より) 「 病理ピアレビューは所見のFix後に実施し、変更履歴を記録すべき 」
➡ 2005	GLP調査にて所見の最終化前の 病理スポンサーレビュー が 大きな問題 として指摘

15

GLP調査にて病理スポンサーレビューが問題となり GLP上の大きな懸念として指摘(2005年)



メーカーのGLP調査にて、CRO委託試験の所見の最終化前に、スポンサーの研究所に病理標本を搬入してスポンサーレビューを実施していた。GLP上の大きな懸念事項であるとしてPMDAより指摘された。

- ◆ **病理スポンサーレビューは、所見の最終化の後に実施すべき!!**
- ◆ **実施記録とレビューによる所見の変遷詳細を最終報告書に記載すべき!!**

16

GLP調査にて病理スポンサーレビューが問題となり
GLP上の大きな懸念として指摘(2005年)

第11回GLP研

メーカー
試験
サ

GLP調査にて、CRO委託
最終化前に、スポン
に病理標本を搬入して
ていた。
であるとし

欧米でのレビューと齟齬
日本独自、普及の妨げ、
国際的ハンディキャップ

医薬品 GLP

(財)日本品質

2006

薬事日報社

財団

後に実施

◆実施記録とレビューによる
所見の変遷詳細を最終報
告書に記載すべき!!

17

病理ピアレビューに関する動向

1979	米GLP施行
1981	OECD(経済協力開発機構)_GLP施行
1982	国内GLP施行(薬審313号)
1997	GLP厚生省令(第21号)
1997	GLPガイドブック: 病理関連GLPの具体的指導 (国衛研病理部より) 「 病理ピアレビューは所見のFix後に実施し、変更履歴を記録すべき 」
2005	GLP調査にて所見の最終化前の スポンサーレビュー が大きな問題として指摘
→ 2007	STP(BSTP,ACVP):GLP上の病理データの取り扱いに関するポジションペーパー → JSTP(日本毒性病理学会)賛同 :JTP誌上に理事長の賛同表明とともに転載

18

JSTPが米STPの病理データのGLP上の取り扱いに関する ポジションペーパーを全面的に支持(2007年)

ACVP、STPとともに、全面的にJSTPが賛同支持する旨
JTP誌にJSTP理事長の賛同コメントと共に再掲載

TP, 35,450-455, 2007.

JTP, 21(4)262, 2008.

About "Society of Toxicologic Pathology Position Paper on Pathology Image
Data, Compliance with 21 CFR Parts 58 and 11"

Masae Tatematsu

President of the Japanese Society of Toxicologic Pathology

Regulatory Forum

Toxicologic Pathology, 35:450-455, 2007
Copyright © by the Society of Toxicologic Pathology
ISSN: 0192-6233 print / 1553-1601 online
DOI: 10.1080/01926230701284509

Society of Toxicologic Pathology Position Paper on Pathology Image Data, Compliance with 21 CFR Parts 58 and 11

DARRELL L. TUOMARI,¹ RAMON K. KEMP,² RANI SELLERS,³ JOHN T. YARRINGTON,⁴ FRANK J.
XAVIER L. M. FOUILLET,⁵ NOEL DYBDAL, RICK PERRY⁶, AND PHIL LONG⁷

¹Schering-Plough Research Institute, Kenilworth, NJ 07033, USA

²Merck Research Laboratories, West Point, PA 19386, USA

³Albert Einstein College of Medicine, Bronx, NY 10461, USA

⁴Vet Path Services Inc., Mason, OH 45040, USA

⁵Pfizer, Inc., Groton, CT 06340, USA; ⁶Philip H. Long, Vet Path Services, Inc., Mason, OH 45040, USA

⁷Bracco Research SA, Geneva, CH-1228, Switzerland

⁸Genentech, Inc., South San Francisco, CA 94080, USA

⁹Wyeth Research, Chazy, NY 12921, USA

ABSTRACT

The Society of Toxicologic Pathology (STP) has developed the following recommendations for the use of pathology images in compliance with the Code of Federal Regulations (CFR), Volume 21, Part 58 (Good Laboratory Practices [GLP] and Part 11 (Electronic Records/Signatures). These recommendations include: (1) based on current technologies and practices, pathology images (printed, electronic, or digital) used for data generation (e.g., to make a diagnosis or for morphometric analysis) are raw data that must be authenticated and archived; (2) authentication of an image may be done either by installing and dating a print of the image or by specifically annotating the electronic image file in compliance with Part 11 regulations; (3) images used for raw data are subject to GLP procedures and controls in order to ensure data integrity including written Standard Operating Procedures, testing/validation of equipment, training of personnel, etc.; (4) validation and/or performance qualification of imaging systems used to support GLP studies must be documented and any exceptions to full validation/qualification must be described in the GLP Compliance Statement for the study; (5) images that are not used for data generation are illustrative images, are not raw data, and generally do not have to be archived; (6) illustrative images should not be used to re-evaluate or supersede the pathologist's diagnosis.

Dear colleagues, I am really happy to tell you that we can re-publish the article of Tuomari, *et al.*, "Society of Toxicologic Pathology position paper on pathology image data: Compliance with 21 CFR Parts 58 and 11", that was originally published in the *Toxicologic Pathology* volume 35, pages 450-455, 2007, with a copyright 2007 by the Society of Toxicologic Pathology (STP). I have to emphasize that this re-publishing has been achieved by generous understanding and cooperation of STP, and kind permission of Sage Publications, Inc., Thousand Oaks, CA, USA. On behalf of the Board of Directors of the Japanese Society of Toxicologic Pathology (JSTP), I would like to express my sincere gratitude to these parties.

Let me explain the story. In 2007, Dr. Rick Perry, then Chairperson of the STP Scientific and Regulatory Policy Committee, requested JSTP's endorsement and support of the position paper. Although members of JSTP Board of Directors at that time reviewed the draft and fully agreed with its content, this JSTP's standpoint was not mentioned in the document, due to some communication problems. The current Board members felt this situation really regrettable, and thus we started action.

On this occasion, the Board heretofore proclaims afresh that JSTP fully endorses and supports the content of the position paper. Colleagues, please find the re-published position paper appearing in the next pages. It is the Board's pleasure, if this our action will contribute well to your academic, industrial, regulatory and other activities in the field of toxicologic pathology.

JSTPとして国内も欧米と歩
調を合わせたGLP運用す
べきと判断

19

米STPの病理データのGLP上の取り扱いに関する ポジションペーパーをJSTPが全面的に支持(2007年)

ACVP、STPとともに、全面的にJSTPが賛同支持する旨
JTP誌にJSTP理事長の賛同コメントと共に再掲載

病理ピアレビュー

- ◆ 通常のレビューは生データFix前に実施
- ◆ 同意された場合簡単なレビュー陳述書を報告書に添付
- ◆ Fix後のレビュー・PWGはGLPのデータ変更手続きに従う

The Society of Toxicologic Pathology (STP) has developed the following recommendations for the use of pathology images in compliance with the Code of Federal Regulations (CFR), Volume 21, Part 58 (Good Laboratory Practices [GLP] and Part 11 (Electronic Records/Signatures). These recommendations include: (1) based on current technologies and practices, pathology images (printed, electronic, or digital) used for data generation (e.g., to make a diagnosis or for morphometric analysis) are raw data that must be authenticated and archived; (2) authentication of an image may be done either by installing and dating a print of the image or by specifically annotating the electronic image file in compliance with Part 11 regulations; (3) images used for raw data are subject to GLP procedures and controls in order to ensure data integrity including written Standard Operating Procedures, testing/validation of equipment, training of personnel, etc.; (4) validation and/or performance qualification of imaging systems used to support GLP studies must be documented and any exceptions to full validation/qualification must be described in the GLP Compliance Statement for the study; (5) images that are not used for data generation are illustrative images, are not raw data, and generally do not have to be archived; (6) illustrative images should not be used to re-evaluate or supersede the pathologist's diagnosis.

JSTPとして国内も国際的な
歩調を合わせたGLP運用
すべきと判断

20

病理ピアレビューに関する動向

1979	米GLP施行
1981	OECD(経済協力開発機構)_GLP施行
1982	国内GLP施行(薬審313号)
1997	GLP厚生省令(第21号)
1997	GLPガイドブック: 病理関連GLPの具体的指導 (国衛研病理部より) 「病理ピアレビューは所見のFix後に実施し、変更履歴を記録すべき」
2005	GLP調査にて所見の最終化前の スポンサーレビュー が 大きな問題 として指摘
2007	STP(BSTP,ACVP):GLP上の病理データの取り扱いに関するポジションペーパー → JSTP(日本毒性病理学会)賛同 :JTP誌上に理事長の賛同表明とともに転載
2008.06	GLP省令改正(第114号)
2009.01	JSTP25(浜松)にて 「病理データのGLP上の取り扱いに関するパネルディスカッション」 開催 →JTP誌上に全口述記録を掲載

21

JSTP「病理データのGLP上の取り扱いに関する パネルディスカッション」開催(2009年)

JSTP25 眞鍋淳会長



第25回
日本毒性病理学会
講演要旨集
2009.1.27・28日

J Toxicol Pathol 2009; 22: 209-227

Report

**Panel Discussion:
Regulatory Perspective for Pathology Data**

(Transcript)

In the 25th JSTP annual meeting at Hamamatsu on 28 January 2009

JTP, 22,209-227,2009.

The Japanese Society of Toxicologic Pathology (JSTP) held a symposium entitled "Panel Discussion: Regulatory Perspective for Pathology Data" on Jan 28, 2009 during the 25th JSTP annual meeting at Hamamatsu (Jan 27-28, 2009) (Meeting President: Dr. Susao Maehara, Daiichi Sankyo Co., Ltd., Medicinal Safety Research Labs). The purpose of the panel discussion was to clarify differences between USA, EU and Japan of 1) definition of pathological data and 2) peer review process, and subsequently trigger their harmonization, by briefly introducing the results of questionnaire survey conducted beforehand thanks to the cooperation of Japanese pharmaceutical companies and contract research organizations. (This survey was conducted in cooperation with International Federation of Societies of Toxicologic Pathologists/Regulatory Interaction Committee (IFSTP/RIC) and Japanese Society of Toxicologic Pathology.)

The panel discussion was co-chaired by Dr. Yuji Oishi (Astellas Pharma Inc.) and Dr. Kazutoshi Tamura (Bozo Research Center). Panelists were Dr. Frederic Schorsch (IFSTP/RIC, Bayer CropScience), Dr. Klaus Weber (Harlan Laboratories, Inc.), Dr. Jerry Hardisty (EPL/Regulatory Pathology Laboratories, Inc.) and Mr. Jun-ichi Kurosawa (Otsuka Pharmaceutical Co., Ltd.).

This transcript of the panel discussion was provided by Dr. Jun-ichi Kurosawa.

パネリスト

Frederic Schorsch (IFSTP)仏
Klaus Weber (Harlan Lab)スイス
Jerry Hardisty (EPL)米
蔵並潤一 (JSQA)日
(座長:田村一利、大石裕司)
開催コーディネーター: 寺西宗広

日本独自のGLP運用がクローズアップ

◆ デジタル写真 ◆ 病理ピアレビュー

22

病理ピアレビューに関する国内指導

1979	米GLP施行
1981	OECD(経済協力開発機構)_GLP施行
1982	国内GLP施行(薬審313号)
1997	GLP厚生省令(第21号)
1997	GLPガイドブック: 病理関連GLPの具体的指導 (国衛研病理部より) 「 病理ピアレビューは所見のFix後に実施し、変更履歴を記録すべき 」
2005	GLP調査にて所見の最終化前の スポンサーレビューが大きな問題 として指摘
2007	STP(BSTP,ACVP): GLP上の病理データの取り扱いに関するポジションペーパー → JSTP(日本毒性病理学会)賛同: JTP誌上に理事長の賛同表明とともに転載
2008.06	GLP省令改正(第114号)
2009.01	JSTP25(浜松)にて病理データのGLP上の取り扱いに関するパネルディスカッション開催 → JTP誌上に全口述記録を掲載
2009.05	改正GLP解説出版(著者不明): レビューは所見の最終化後に実施すべき ↓

23

1997年の亡霊が復活した(2009年)！！

医薬品・医療機器
改正GLP解説
Good Laboratory Practice
下巻

2009年5月発行
著者・引用などの明記が一切く
1997年の解説書の内容をコピペ!!
原著者も驚愕!!

2. GLP における病理検査実施上の問題点 159

2

GLP における病理検査実施上の問題点

・・・組織所見については、検討を繰り返した上での**最終化した所見を生データと定義**し、それまでのデータについては予備的な所見ということで、記録を残さなくてもよいという取り扱いにしている。要するに、所見を最終化し生データとして定義した後に、見直しを行い所見を変更した場合、あるいは**ピアレビューを行って第三者の意見を聞き、所見を変更する場合は、必ず省令第16条第3項の変更手続きに従って理由を記載して、このような理由で変更したという記録を残す**ということである。

薬事日報社

24

1997年の亡霊が復活した(2009年)！！

医薬品・医療機器 改正GLP解説

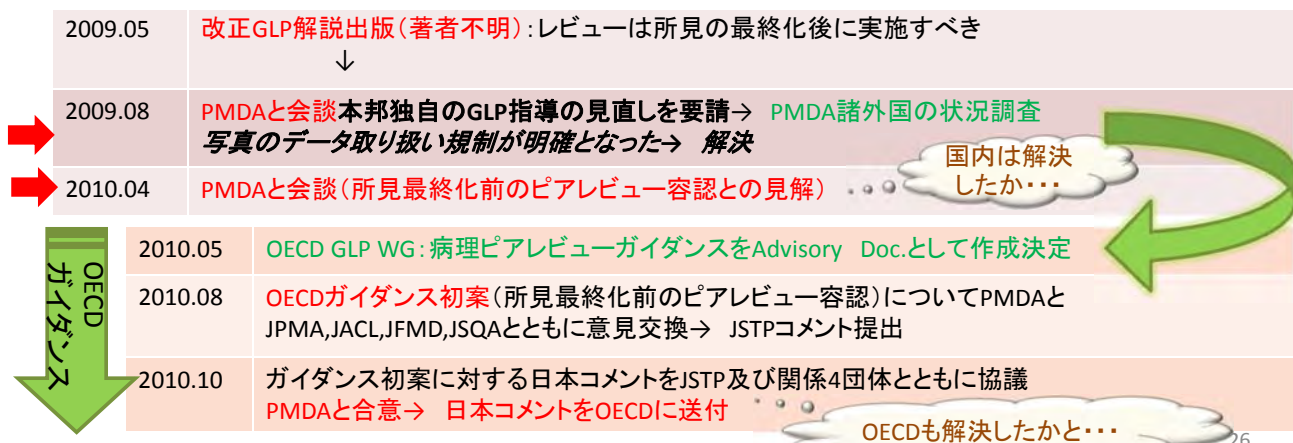
Good Laboratory Practice

2009年5月発行
著者・引用などの明記が一切く
1997年の解説書の内容をコピー!!
原著者も驚愕！！

JSTPとしてこれは放置できないとしてPMDA
へ申し入れを決断!!

- ◆ 賛同しているSTPポジションとの齟齬
- ◆ 原著者(JSTP副理事長)が出版を容認したかの誤解の懸念
- ◆ JSTP理事会内のGLP評価委員長も蚊帳の外での出版

2009年JSTPよりPMDAへ日本独自のGLP運用の見直し要請 OECD GLP WGの病理ピアレビューガイダンス作成の一因



2010年PMDA見解と OECD GLP WG病理ピアレビューガイドンス初案

PMDAより示された対応案(2010.04)

ピアレビュー実施の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、レビューアーの氏名所属等)
- 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、レビューアーの意見等)
- 病理担当者とピアレビューアー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、レビューアーの氏名所属、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)

OECD GLP WG病理ピアレビューガイドンス初案(2010.08)

基本的には上記ほぼ同様の内容(言葉の定義、細部の表現など曖昧なところも散見)
→ 「各団体の主な意見は一致し、日本(PMDA)からは、「**病理ピアレビューを病理生データ確定前に実施することを容認し、実施者などのごく簡単な記録を行い(所見変遷の履歴記載などは不要)、確定後の実施の場合は、GLPの手順に従い履歴などを残す。**」という運用骨子のガイドンスとする方向でコメントすることになった。」

27

2010年PMDA見解と OECD GLP WG病理ピアレビューガイドンス初案

PMDAより示された対応案(2010.04)

ピアレビュー実施の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、レビューアーの氏名所属等)
- 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、レビューアーの意見等)
- 病理担当者とピアレビューアー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、レビューアーの氏名所属、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)

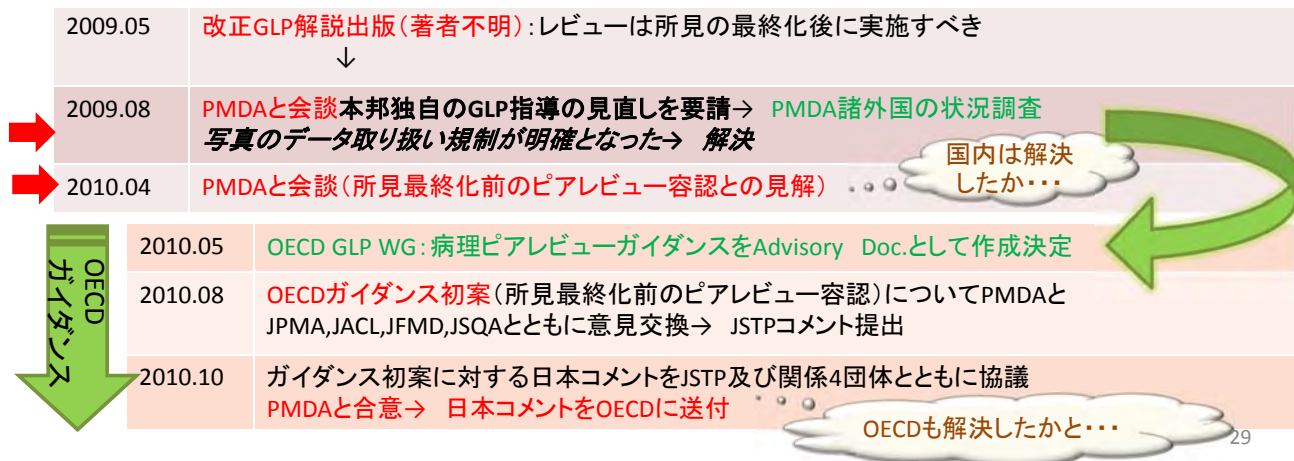
JSTPとしても国際的な現実に応じた
運用方針案であり、良い方向で国
内・海外OECDともに解決するかと思
われた...

OECD GLP WG

基本的には上記ほぼ同様の内容(言葉の定義、細部の表現など曖昧なところも散見)
→ 「各団体の主な意見は一致し、日本(PMDA)からは、「**病理ピアレビューを病理生データ確定前に実施することを容認し、実施者などのごく簡単な記録を行い(所見変遷の履歴記載などは不要)、確定後の実施の場合は、GLPの手順に従い履歴などを残す。**」という運用骨子のガイドンスとする方向でコメントすることになった。」

28

2009年JSTPよりPMDAへ日本独自のGLP運用の見直し要請 OECD GLP WGの病理ピアレビューガイドンス作成の一因



各国毒性病理学会の病理ピアレビューに対する考え

2010.10	ガイドンス初案に対する日本コメントをJSTP及び関係4団体とともに協議 PMDAと基本的に合意 → 日本コメントをOECDに送付
2010.12	JSTPを含む各国毒性病理学会共同の「病理ピアレビューに関するRecommendation」をTP誌に発表
2012.08	PMDAへINHAND活動の面談説明、病理報告書の容認要請 → PMDAより病理報告書の容認表明 → 解決

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

TP, 38,1118-1127,2010.

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 MORTON¹, RANI S. SELLERS², ERIO BARALE-THOMAS³, BRAD BOLON⁴, CATHERINE GEORGE⁵, JERRY F. HARDISTY⁶,
ARMANDO IRIZARRY⁷, JENNIFER S. MCKAY⁸, MARIELLE ODEN⁹, AND MUNEHITO TERANISHI¹⁰

¹Pfizer Inc., Groton, Connecticut, USA

²Albert Einstein College of Medicine, Bronx, New York, USA

³Johnson & Johnson, Beerse, Belgium

⁴GEMpath, Longmont, Colorado, USA

⁵IPSEN Innovation ZA, Les Ulis, France

⁶Experimental Pathology Laboratories, Inc., Sterling, Virginia, USA

⁷Eli Lilly & Company, Indianapolis, Indiana, USA

⁸AstraZeneca Pharmaceuticals LP, Cheshire, UK

⁹Roche Pharma, Nutley, New Jersey, USA

¹⁰Daichi Sankyo Co., Ltd., Shizuoka, Japan

ABSTRACT

Pathology peer review
recommends when
study completion, the

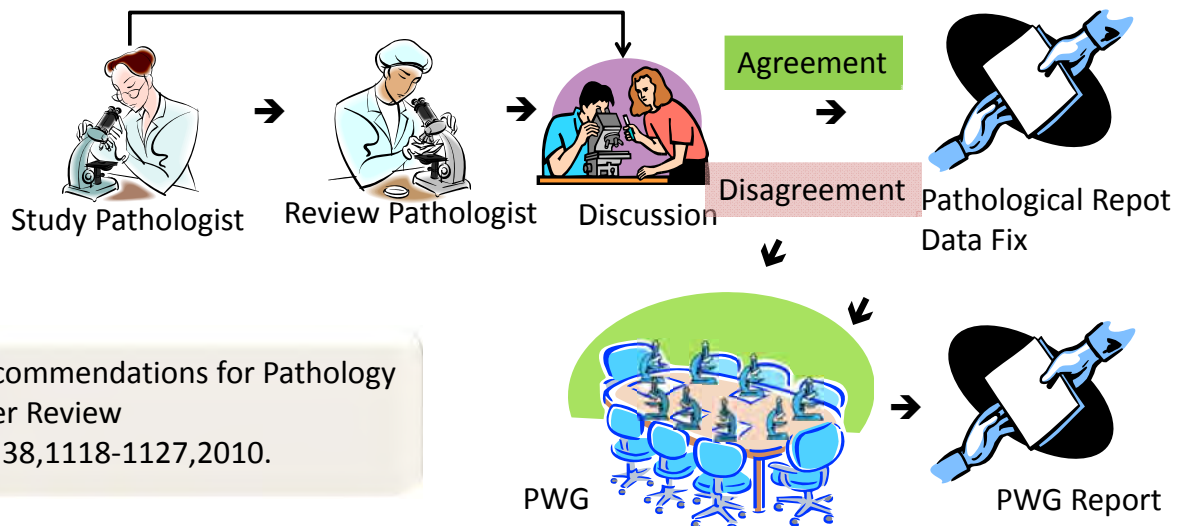
This article has been endorsed by the Society of Toxicologic Pathology, the European Society of Toxicologic Pathology, the Japanese Society of Toxicologic Pathology, the British Society of Toxicologic Pathologists, the French Society of Toxicologic Pathology, the Italian Society of Toxicologic and Experimental Pathology, the Society of Toxicologic Pathology-India, the Korean Society of Toxicologic Pathology, the Latin American Society of Toxicologic Pathology, and the American College of Veterinary Pathologists.

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)

現状の各国毒性病理学会推奨の病理ピアレビュー

- 原則的に、病理生データ(所見・診断・病理報告書)作成過程の信頼性を高める行為:FIX前に実施
- レビューアと合意した場合はその旨の簡単な陳述書を報告書に添付
- レビュー前の所見やレビューアのメモは生データではない。
- FIX後のレビューはGLPのデータ変更手続きに従う
- 意見が合意できなかった場合、或いは、FIX後に再評価する場合は複数のpathologistによるPWGを開催し、最終決定。この過程での変更は生データの変更に従った手続き



OECD病理ピアレビューガイダンス 2012年

OECD Environment, Health and Safety Publications

Series on Testing and Assessment

No. 116

**GUIDANCE DOCUMENT 116 ON THE
TOXICITY AND CARCINOGENICITY**

452 AND 453 – 2ND EDITION

51,

6page)

JM/MONO(2011)47

13-Apr-2012

English - Or. English

AND BIOTECHNOLOGY

Cancel & replaces the same document of 03 April 2012

GUIDANCE DOCUMENT 116 ON THE CONDUCT AND DESIGN OF CHRONIC TOXICITY AND
CARCINOGENICITY STUDIES, SUPPORTING TEST GUIDELINES 451, 452 AND 453
2ND EDITION

Series on Testing and Assessment

No. 116

33

3.6.3.7 Peer Review of

3.6.3.9 Pathology

そうこうしている内に、
OECDの毒性試験法の
ガイダンスが発行！！

- ◆ 米国STPが推奨
(米STPの見解を引用)
- ◆ ピアレビューは
の最終化に至る手順の一つ
- ◆ 基本はFIX前に実施
- ◆ PWGも説明
- ◆ 同意した場合、簡単な陳述書添付
- ◆ 遡及的に実施する場合はGLPの手
順に従って変更を文書化すべき

OECD病理ピアレビューガイダンス 2012年

OECD Environment, Health and Safety Publications

Series on Testing and Assessment

No. 116

**GUIDANCE DOCUMENT 116 ON THE CONDUCT AND DESIGN OF CHRONIC
TOXICITY AND CARCINOGENICITY STUDIES, SUPPORTING TEST GUIDELINES 451,
452 AND 453 – 2ND EDITION**

(全156page)

3.6.3.7 Peer Review of histopathology

3.6.3.9 Pathology Final Conclusions

Page 104-106

- ◆ 米国STPが推奨している手順を推奨
(米STPの見解を引用)
- ◆ ピアレビューは病理診断及び解釈
の最終化に至る手順の一つ
- ◆ 基本はFIX前に実施
- ◆ PWGも説明
- ◆ 同意した場合、簡単な陳述書添付
- ◆ 遡及的に実施する場合はGLPの手
順に従って変更を文書化すべき

Unclassified

ENV/JM/MONO(2011)47

Organisation de Coopération et de Développement Économiques
Organisation for Economic Co-operation and Development

13-Apr-2012

English - Or. English

ENVIRONMENT DIRECTORATE
JOINT MEETING OF THE CHEMICALS COMMITTEE AND
THE WORKING PARTY ON CHEMICALS, PESTICIDES AND BIOTECHNOLOGY

Cancel & replaces the same document of 03 April 2012

GUIDANCE DOCUMENT 116 ON THE CONDUCT AND DESIGN OF CHRONIC TOXICITY AND
CARCINOGENICITY STUDIES, SUPPORTING TEST GUIDELINES 451, 452 AND 453
2ND EDITION

Series on Testing and Assessment

No. 116

34

現行のOECD病理ピアレビューガイドンス 2012年

OECD Environment, Health and Safety Publications

Series on Testing and Assessment

No. 116

GUIDANCE DOCUMENT 116 ON THE CONDUCT AND DESIGN OF CHRONIC TOXICITY AND CARCINOGENICITY STUDIES, SUPPORTING TEST GUIDELINES 451, 452 AND 453 – 2ND EDITION

TOXICITY AND CARCINOGENICITY STUDIES, SUPPORTING TEST GUIDELINES 451, 452 AND 453 – 2ND EDITION

452 AND 453 – 2ND EDITION

3.6.3.7 Peer Review

3.6.3.9 Pathology

このOECD_116の試験法のガイドンス中に
病理ピアレビューが記載されたことから、
OECD-GLP-WGによるガイドンス発行はな
くなったかと思われたが・・・

- ◆ 米国（米SHP）
- ◆ ピアレビューの最終報告書
- ◆ 基本は、
- ◆ PWGも説明
- ◆ 同意した場合、簡単な陳述書添付
- ◆ 遡及的に実施する場合はGLPの手順に従って変更を文書化すべき

GUIDANCE DOCUMENT 116 ON THE CONDUCT AND DESIGN OF CHRONIC TOXICITY AND CARCINOGENICITY STUDIES, SUPPORTING TEST GUIDELINES 451, 452 AND 453
2ND EDITION

Series on Testing and Assessment

No. 116

35

OECD GLP WG病理ピアレビューガイドンス

初案からほぼ3年間音沙汰がなく・・・2013年に
2nd Ver.案

2010.10	ガイドンス初案に対する日本コメントをJSTP及び関係4団体とともに協議 PMDAと基本的に合意→ 日本コメントをOECDに送付
2010.12	JSTPを含む各国毒性病理学会共同の「病理ピアレビューに関するRecommendation」をTP誌に発表
2012.04	OECD_No.116の試験法のガイドンス内に米国で運用されているピアレビューについて記述
2012.08	PMDAへINHAND活動の面談説明、病理報告書の容認要請 → PMDAより病理報告書の容認表明→ 解決
2013.05	PMDAへガイドンスの進捗状況問い合わせと再度の情報提供要請
2013.07	PMDAにてガイドンス2nd案の説明（初版に比べ種々の問題）文案は当日回収
2013.09	PMDAよりGLP研修会にてガイドンスの大まかな概念説明
2013.09	PMDAよりガイドンス2nd案文面入手（PMDAよりコメント要請）
2013.10	関連4団体とJSTPで共同コメント協議

OECD GLP WG病理ピアレビューガイドンス

初案からほぼ3年間音沙汰がなく...

第2版案(2013年)

初版に比べ著しく規制強化された案

- ◆ レビューをGLP配下で実施
- ◆ レビューアーは試験主任者(PI)
- ◆ レビュー前後の所見と標本が生データ...
- ◆ 先のOECD_116とも齟齬
世界各国の毒性病理学会が
問題ありとコメント

37

OECD GLP WG病理ピアレビューガイドンス案への反響

2013.09	PMDAより ガイドンス2nd案文面入手 (PMDAよりコメント要請)
2013.10	関連4団体とJSTPで共同コメント協議
2013.10	インド当局が誤ってHP上にガイドンス案を発行として掲載 → OECD混乱のためガイドンス最終化の遅延とのこと
→ 2013.11	関連4団体との共同コメントをPMDAへ提出しPMDAにて意見交換
→ 2013.11	「OECD病理ピアレビューガイドンス案に対する各国毒性病理学会共同コメント」
2013.12	OECDよりガイドンス案に対する最終コメントを募集 (期限1月17日、その後OECDだけで最終化とのこと)
2014.01	関連4団体+JSTPが個別に最終コメント提出
2014.02	IFSTP(The International Federation of Societies of Toxicologic Pathology)より、OECD、関係団体へ No.116と新ガイドンスの重複と整合性についてコメント送付

38

2013年11月：各国毒性病理学会と共同でOECDへコメント送付 日本のPMDA、OECD GLP-WGの4名にも送付

Andrew Gray
GLP Operations Manager
Inspections and Standard Division
The Medicines and Healthcare Products Regulatory Agency
Market Towers
1 Nine Elms Lane
London SW8 5NQ

本コメント全文は毒性病理学会HPにて公開

November 15, 2013

Comments to "Draft OECD Guidance on the GLP Requirements for Peer Review of Histopathology"

Dear Mr. Gray,

The community of Toxicologic Pathologists has recently been informed of a new draft version of an OECD advisory document "Draft OECD Guidance on the GLP Requirements for Peer Review of Histopathology." It is our understanding that the OECD considers the current document to be a near

Dr. Frederic Schoroch
ESTP Chairman



Dr. Robert C. Sills, DVM, PhD, DACVP
STP President



Dr. Enzo Barale, Dmed.vet.
SFPT President



Dr. Richard Haworth, D.Phil, DSCVP, FRCPath
BSTP President



Dr. Katsumi Imada, MD, PhD
JSTP President



Dr. Takamori Harada, DVM, PhD
IFSTP President



S. K. Vajravarthy, M.V.Sc., Ph.D.
STP-I President



- ◆ 最終化前後のレビューに関する記載が曖昧である
- ◆ レビューは最終化前に行うのが原則である(変遷記録不要)
- ◆ レビューアーをPrincipal Investigator (PI)とすべきでない
- ◆ 病理生データをスライド標本とすることはできない

39

OECD GLP WG病理ピアレビューガイダンス案への反響

2013.09	PMDAより ガイダンス2nd案文面入手 (PMDAよりコメント要請)
2013.10	関連4団体とJSTPで共同コメント協議
2013.10	インド当局が誤ってHP上にガイダンス案を発行として掲載 → OECD混乱のためガイダンス最終化の遅延とのこと
2013.11	関連4団体との 共同コメントをPMDAへ提出 しPMDAにて意見交換
2013.11	「OECD病理ピアレビューガイダンス案に対する各国毒性病理学会共同コメント」
2013.12	OECDよりガイダンス案に対する最終コメントを募集 (期限1月17日、その後OECDだけで最終化とのこと)
2014.01	関連4団体+JSTPが個別に最終コメント提出
2014.02	IFSTP (The International Federation of Societies of Toxicologic Pathology) より、OECD、関係団体へ No.116と新ガイダンスの重複と整合性についてコメント送付

40

IFSTPより既存のOECD_116との整合性が必要とのコメント

From: harada@iet.or.jp [mailto:harada@iet.or.jp]

Sent: Monday, April 07, 2014 1:45 PM

To: Richard.sigman@oecd.org

Cc: Andrew.Gray@mhra.gsi.gov.uk; someya-hitoshi@pmda.go.jp;

Subject: **Two OECD guidance documents regarding "Peer Review of Histopathology"**

Richard.sigman

Principal Administrator for the OECD



Dear Mr. Richard Sigman,

On behalf of International Federation of Societies of Toxicologic Pathologists (IFSTP), I am writing to ask you how to handle the two OECD Guidance documents regarding "Peer Review of Histopathology" (see attached a letter from us with 4 attachments in details). Since there seems to be differences in direction between the existing **OECD Guidance Document 116** and the **draft OECD Guidance 2013** for Peer Review of Histopathology, we would like to know how to handle them for pathology peer review. If you could give us an appropriate direction, it would be greatly appreciated. The original letter from us will be also sent to you by air- mail.

Thank you in advance for your consideration.

Sincerely,

Takanori Harada
President, IFSTP

41

担当のOECD_GLP_WGより配慮するとの返信

From: Gray, Andrew

Sent: Tuesday, April 22, 2014 5:37 PM

To: harada@iet.or.jp ; Richard.sigman@oecd.org

Cc: someya-hitoshi@pmda.go.jp ; ...

Subject: RE: Two OECD guidance documents regarding "Peer Review of Histopathology"

Dear Dr Harada,

As the OECD GLP Working Group lead on the Pathology Peer review document I am responding to your message of 7th April on behalf of Mr Sigman and the drafting group. Firstly thank you for your message and the attached documents. The drafting group have received comments from a number of stakeholder groups over the last few months, and as a result of these comments the paper Pathology Peer review paper has been redrafted to take account of as many of the comments as possible. **I believe the revised draft will address the majority of the point is that you have raised.**

The paper is currently being finalised and will be circulated to members of the working group for final review prior to declassification in the next couple of months.

Once again I would like to thank you and you colleagues for taking an active interest in the development of this paper.

Kind regards
Andrew
Head UK GLPMA

42

2014年9月:OECD_GLP_No.16としてガイダンス発行

Unclassified

ENV/JM/MONO(2014)30

Organisation de Coopération et de Développement Économiques
Organisation for Economic Co-operation and Development

26-Sep-2014

English - Or. English

ENVIRONMENT DIRECTORATE
JOINT MEETING OF THE CHEMICALS COMMITTEE AND
THE WORKING PARTY ON CHEMICALS, PESTICIDES AND BIOTECHNOLOGY

ENV/JM/MONO(2014)30
Unclassified

OECD SERIES ON PRINCIPLES OF GOOD LABORATORY PRACTICE AND COMPLIANCE
MONITORING
Number 16

Advisory Document of the Working Group on Good Laboratory Practice -
Guidance on the GLP Requirements for Peer Review of Histopathology

43

2014年9月:OECD_GLP_No.16としてガイダンス発行

Unclassified

ENV/JM/MONO(2014)30

Organisation de Coopération et de Développement Économiques

1. Background

...

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.**

(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。)

Advisory Document of the Working Group on Good Laboratory Practice -
Guidance on the GLP Requirements for Peer Review of Histopathology

44

最後に

- 国際的にも標準化された毒性病理学的評価の実施を推奨します。(病理ピアレビュー＋病理レポート作成)
- OECD GLP WG No.16ガイダンスは、No.116の補完するものであり、No.16のみならずNo.116もご参照ください。
- 2010年米TP誌38,1118-1127や同誌上に間もなく発表される各国毒性病理学会共同発表を参照ください。
- 今回の講演内容は従来から日本毒性病理学会(JSTP)のHPに掲載しており、今後進捗があればHPなどを介して情報提供します。
- JSTPは、今後とも信頼性の高い適正な毒性病理学的評価をめざし、行政とも連携を強化する方向です。

Outline and history of GLP regulation on pathological peer review

○大石 裕司¹, 寺西 宗広², 義澤 克彦³, 小野寺 博志⁴

¹アステラス製薬(株)安全性研究所, ²第一三共(株)葛西研究開発センター, ³関西医大病理学第二講座,
⁴(独)医薬品医療機器総合機構

○Yuji OISHI¹, Munehiro TERANISHI², Katsuhiko YOSHIZAWA³, Hiroshi ONODERA⁴

¹Drug Safety Reserch Labs., Astellas Pharma Inc., ²Kusai RD Center, Daiichi Sankyo Co., Ltd., ³Dep. of Pathol. II, Kansai Medical University,

⁴Pharmaceuticals and Medical Devices Agency

毒性試験における病理組織学的検査(HP)は病理担当者の毒性病理学的な能力に依存する。その信頼性確保には、他の毒性病理学の高いレベルの専門家の再鏡検による病理ピアレビュー(PR)が最も有用である。PRは79年の米GLP発足と源を同じくし、米国立機関の内部ルールとして始められ、欧米で普及一般化している。PRは基本的に信頼性向上の為のHP生データの最終化に至る過程手順として実施され、最終化後にPRや複数の専門家によるレビューが実施される際に限り、そのデータ変遷が記録保管されている。規制側としては、87年に米EPAが、02年に欧州EMEAが推奨あるいは実施要求している。一方、国内では97年に「PRは生データの最終化後に実施し、変更履歴が必要」として欧米と異なる厳しい指導がされた。05年、委託者のPRがこの指導に反する大きな問題として指摘がされ、GLP運用の国際的な整合性に関する論点となった。07年に日本毒性病理学会(JSTP)も支持表明した「GLP上の病理データに関する論文」を米毒性病理学会が発表し、それを受け、JSTP2009年年会(眞鍋年会長:現JSOT理事長)にてパネルディスカッションとして国内GLP運用の国際的相違が議論された。折しも同年発刊のGLP解説書にて97年の同一指導が再掲載されるに至り、JSTPはGLPの本邦独自運用の改善をPMDAに要請した。PMDAは国際状況を調査するとしてOECDに持ち込み、今回のOECD-PRガイダンスの発行の一因となった。このガイダンスは10年に初案が、13年に第2案が提示された。第2案は普及しているものとはかけ離れた厳しい規制を要求する内容であり、12年発出のOECDのがん原性・慢性毒性試験のガイダンスNo.116でのPRの記述内容とも齟齬がある内容であった。学会レベルでは10年にPRに関する提言論文を世界の10団体共同で発表し、第2案に対してもコメントを共同提出してきた。また、JSTPからは国際毒性病理学会連合を介して、OECDの既存のNo.116との整合性が必要との指摘をOECD-GLPの責任者に行った。以上の経緯を経て、OECD-PRガイダンスが昨年に発行された。 |||7144||| ||S077_S13-1_7144_1.docx|||