

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

各国の毒性病理学会での考え方と見解

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

1

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

James Fikes^{1, 10}, Daniel Patrick^{2, 10}, Sabine Franke³, Kendall Frazier⁴, James Reindel⁵, Annette Romeike⁶, Robert Spaet⁷, Lindsay Tomlinson⁸, and Ken Schafer⁹

¹Biogen Idec, ²MPI Research, ³U.S Food and Drug Administration, ⁴GlaxoSmithKline, ⁵Amgen, ⁶Covance, ⁷RSPathologics, ⁸Pfizer, ⁹Vet 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)が中心となつて、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。

病理ピアレビューの必要性

- ◆ 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。
- ◆ 病理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病理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)

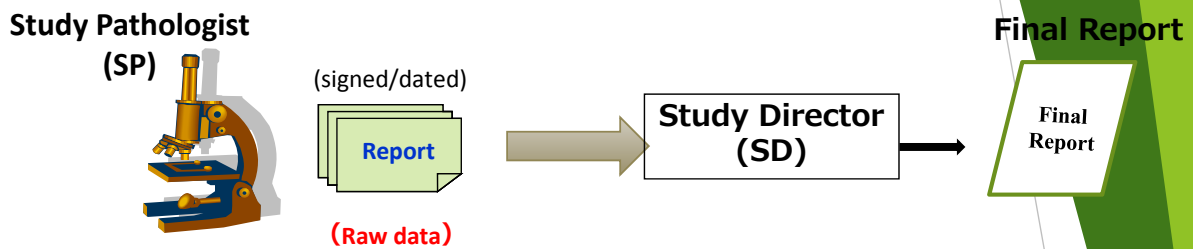
日本では、「SPの署名・日付けの入った所見用紙または承認した病理データ」

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)

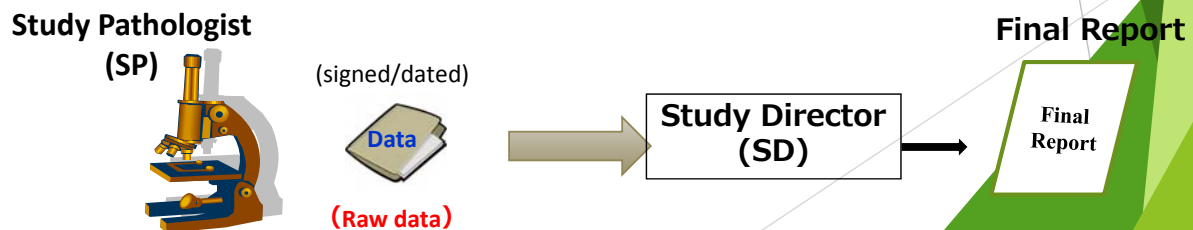
欧米と日本では、病理生データの考え方が異なる点に注意。日本では「SPが最終化した病理所見・ワークシート」が生データと指導・解釈されている。本コラムナーではUS FDAが定義し、グローバルスタンダードであるpathology report を生データとして扱っている。

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。



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。



病理ピアレビューの種類

1. 非公式PR Informal Peer Review

- ・ コンサルテーションや同僚などによる非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のガイドラインがある。

➤ 事前PR 【Prospective (contemporaneous) Peer Review】

- ・ 生データ最終化前に実施される。
- ・ **これが欧米のスタンダード**

➤ 事後PR 【Retrospective Peer Review】

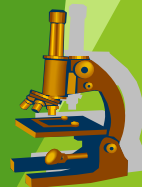
- ・ 生データ最終化後に実施される。
- ・ この結果によって病理生データの変更が生じる可能性がある。
- ・ すべての変更はaudit trailの対象である（膨大な変遷記録が生じる）。
- ・ **日本当局の推奨スタイル**

病理ピアレビューの日本と欧米の違い

事前病理PR

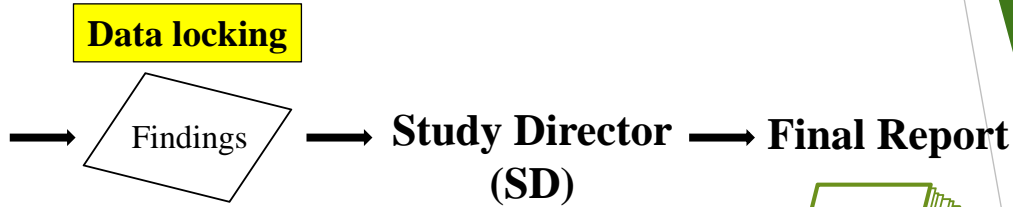
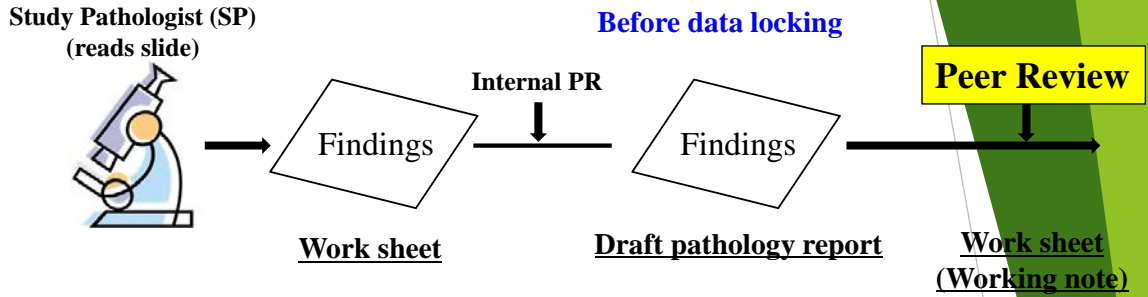
Prospective (Contemporaneous) peer review (欧米諸国の通常スタイル)

- ◆ 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。



- ◆ この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。病理報告書に署名されるまでは病理生データは確定しないので、ピアレビューアーは生データを生み出さない。**
- ◆ 生データ生成過程の行為として、詳細な記録は保存の必要がない。
- ◆ ピアレビューアーは最終化された病理報告書がstudy pathologist (SP)とピアレビューアーのコンセンサスが正確に反映されているかを確認できるべきである。一般に、**peer review memoは病理報告書が最終化された後に署名され、そこには最終化された病理報告書に同意することが述べられる。peer review memoの署名時期に関してはグローバルでかなりのバリエーションがある。**
- ◆ 欧米ではPR結果がオリジナル所見と大きく結果が異なった場合でも、SPとピアレビューアーが同意した場合はピアレビューアーの署名入りの簡単なpeer review memoがあればよく、その詳細を報告書に記載する必要はない。
- ◆ **日本では当局の指導により、日本では病理所見の最終化前にPRを実施する場合、たとえSPとピアレビューアーが同意したとしても、生データに至るまでの記録を保存する必要があり、PR結果がオリジナル所見と大きく結果が異なった場合にはその詳細を報告書に記載することが推奨されてきた。**

病理データ・病理報告書最終化前にPR実施する場合（原則）



Pathology report signed and dated by SP (Raw data)
 日本の場合は、Study pathologistが署名・日付けを入れた所見用紙あるいは承認した所見データ (Raw data)

Peer review memo (statement) signed and dated by peer review pathologist (Not raw data)

「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
 YYYYYYYYYY

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

病理ピアレビューの日本と欧米の違い

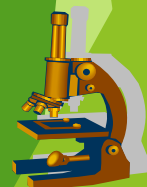
事後病理ピアレビュー

Retrospective peer review

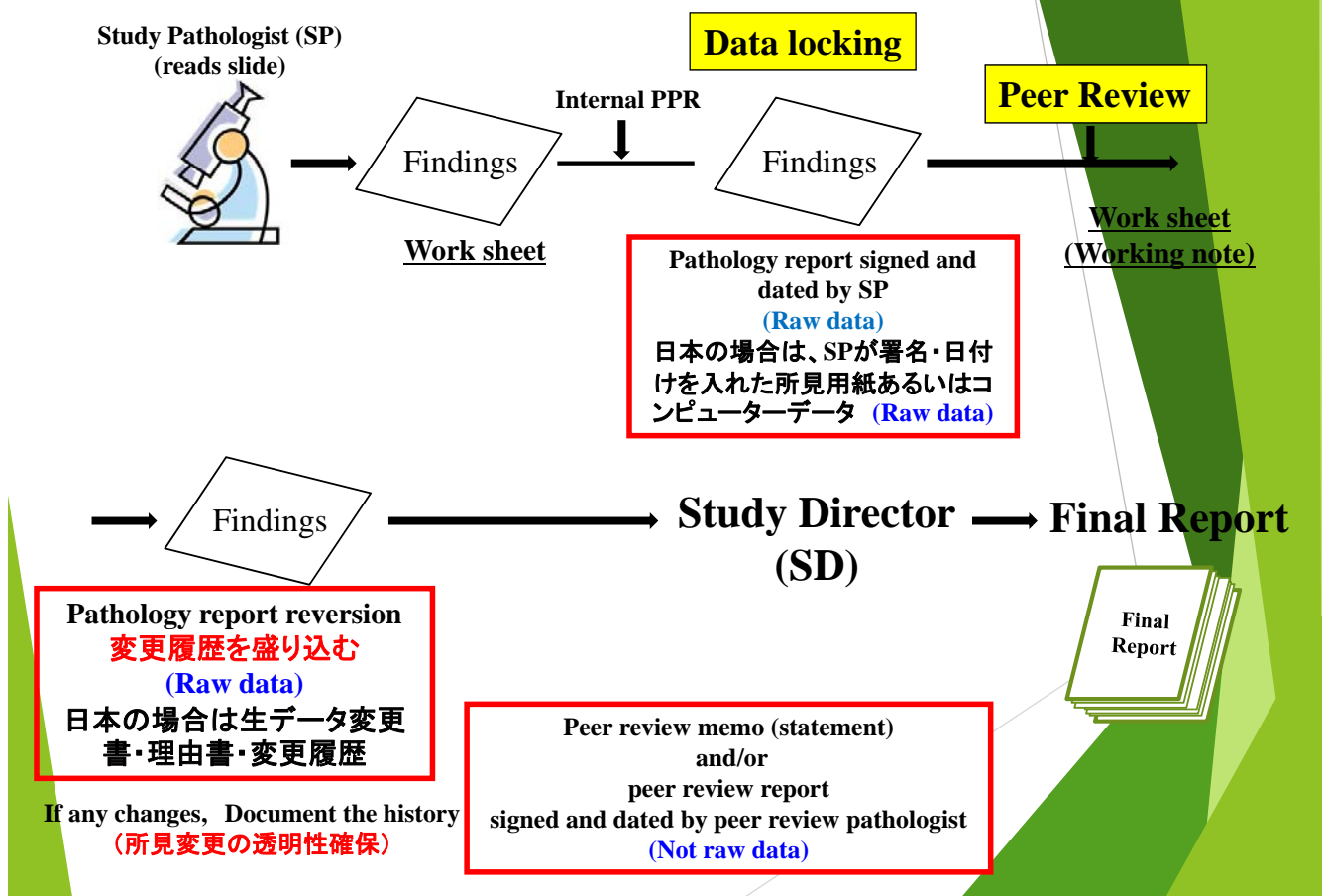
(日本で推奨されてきたスタイル)

- ◆ 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「スポンサーによる病理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る。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。

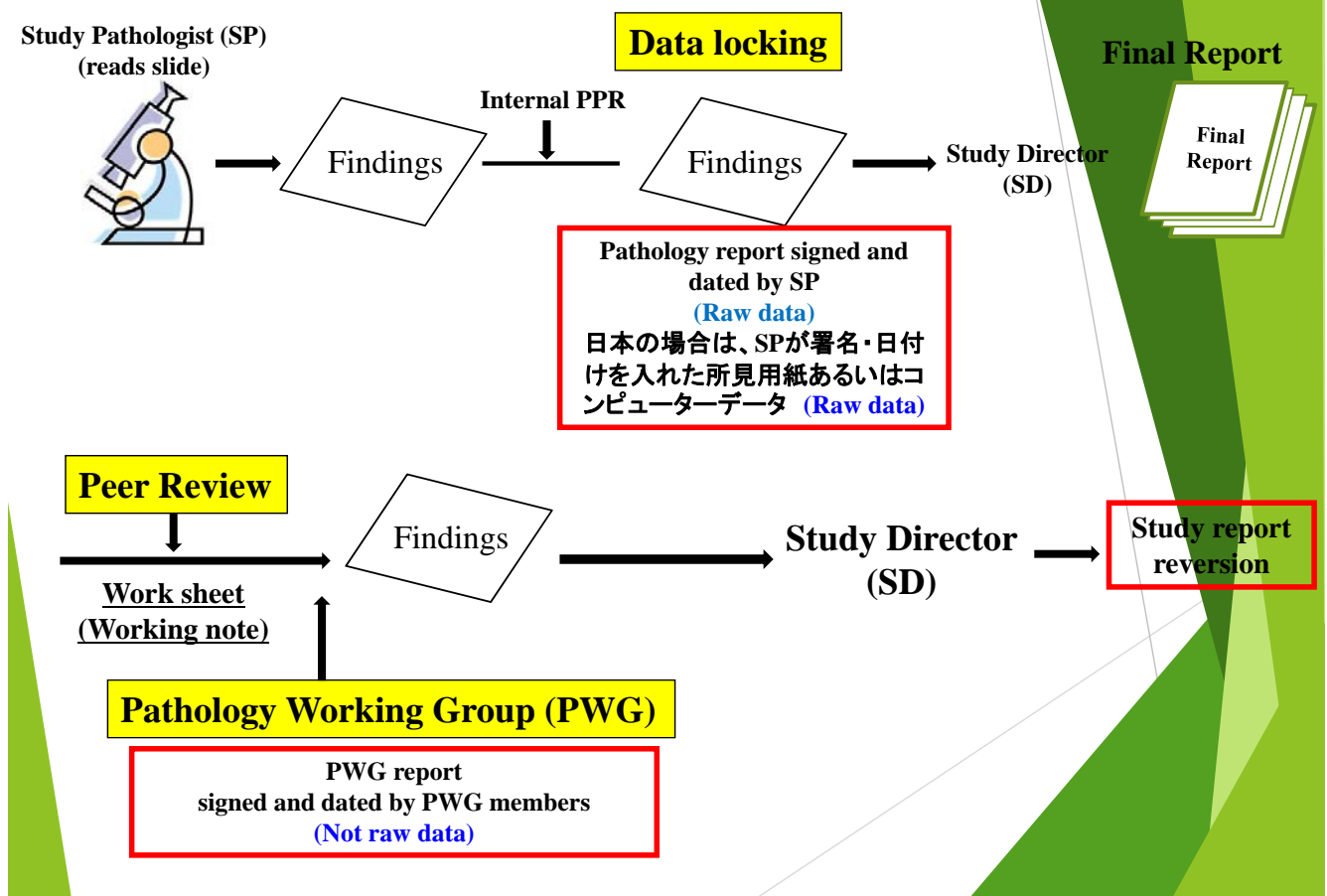
- ◆ **Retrospective peer reviewは、病理報告書が最終化(signed and dated)された後に実施されるPRであり、この結果によって病理生データの変更が生じる可能性がある。すべての変更はaudit trailの対象であり、病理報告書修正版(amended pathology report)の形で行われる。**オリジナルの署名入り病理報告書は残す必要がある。Retrospective RPは、特定の事後の問題を処理するためにしばしば実施され、プロセスを正確に再構成できるように計画、実施、文書化されるべきである。
- ◆ 試験報告書が最終化され後に規制当局に提出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。



病理データ・病理報告書最終化後にPR実施する場合（原則）

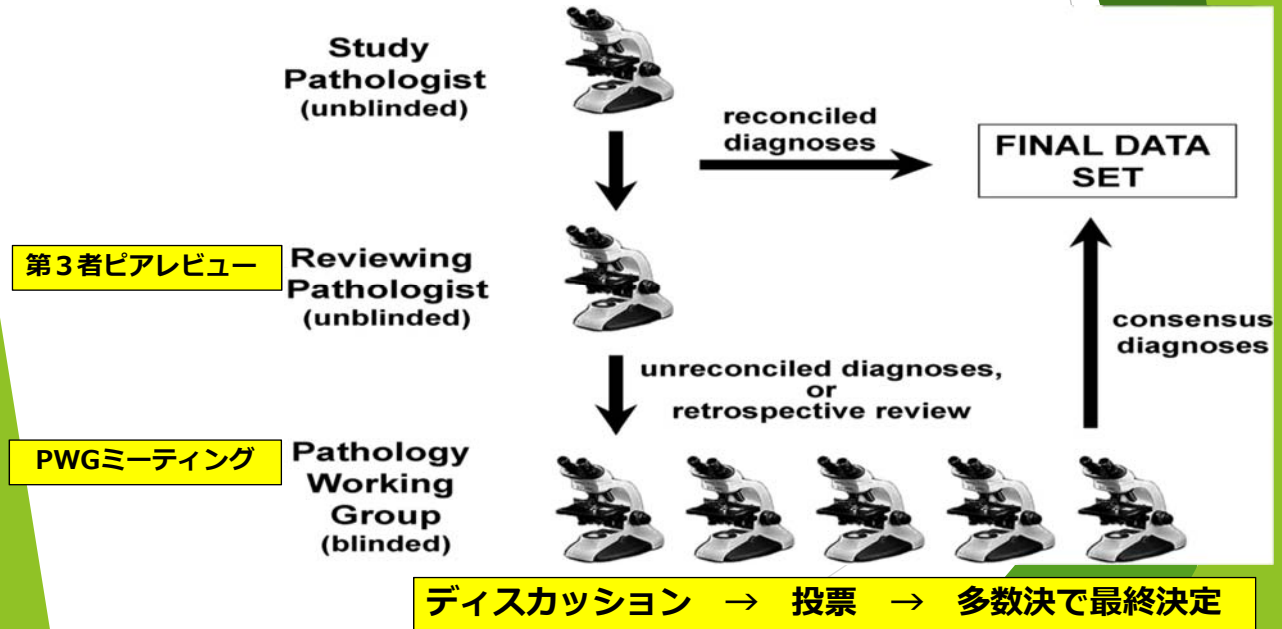


試験報告書最終化後にPR実施する場合（例外）



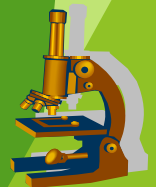
Pathology Working Groups (PWG)とは？

- ◆ 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。



病理ピアレビューで発生する書類

- ① Draft pathology report
- ② ピアレビューアーのwork sheet (work note)
- ③ Study pathologistの署名・日付けの入った pathology report
- ④ ピアレビューアーの署名・日付けの入った Peer review memo (statement)
- ⑤ 所見の変更履歴
- ⑥ Peer reviewに関する種々の通信記録



事前病理PR

Prospective (Contemporaneous) peer review

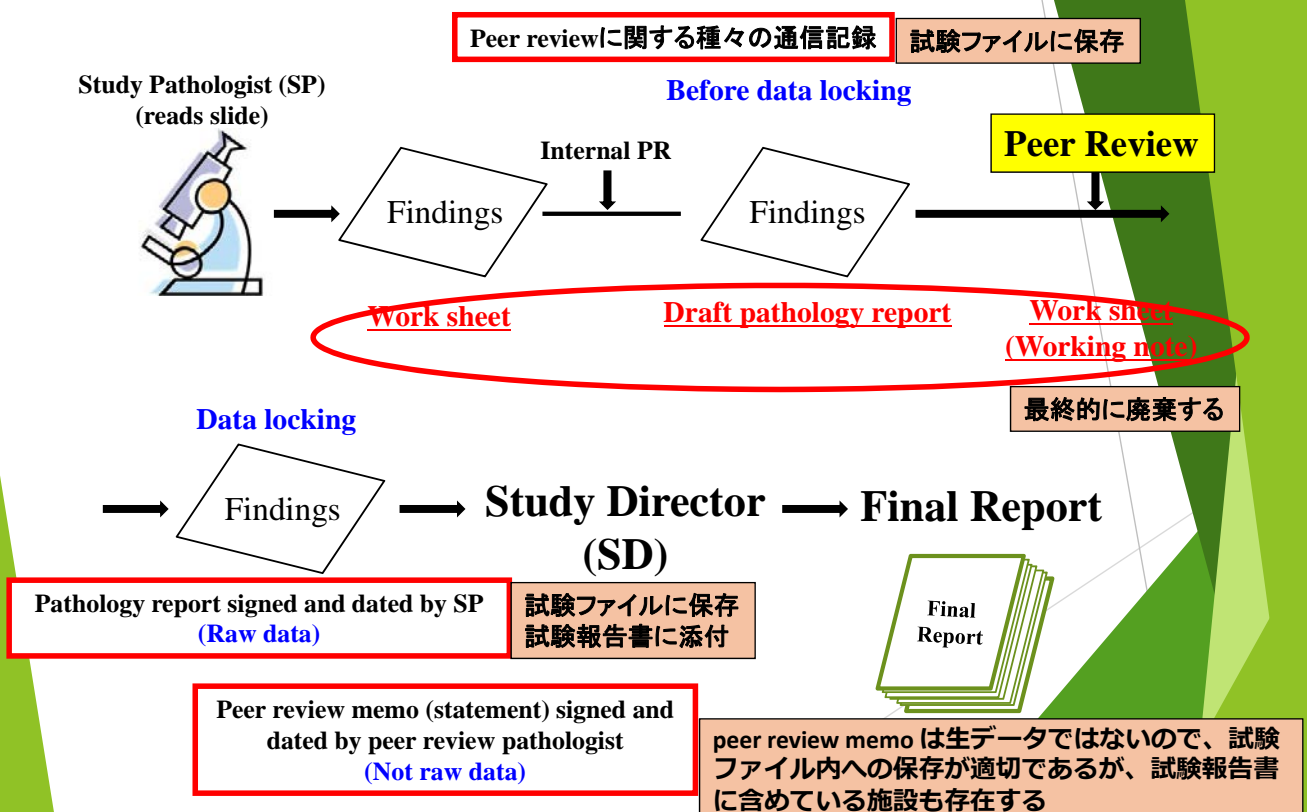
(欧米諸国の通常スタイル)

- ◆ 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や、preliminaryな組織診断や解釈に関しての、ピアレビューアーとSPとのディスカッションの記録は試験ファイルに保存する必要がない。
- ◆ RPの結果のpreliminaryな病理所見からの変遷記録や試験報告書案も同様に、preliminaryな組織診断、ワークシート、SPあるいはピアレビューアーが作成した説明文なども、試験ファイルに保存する必要がない。
- ◆ 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。ノートやドラフトは最終試験報告書の病理セクションの再構築や評価に本質的なものではなく、生データとは考えられておらず、変遷記録(audit trail)や病理報告書が最終化された後の保管は必要とされない(Morton et al., 2010; US Federal Register, 1987)。

事前病理ピアレビュー

Contemporaneous (Prospective) peer review

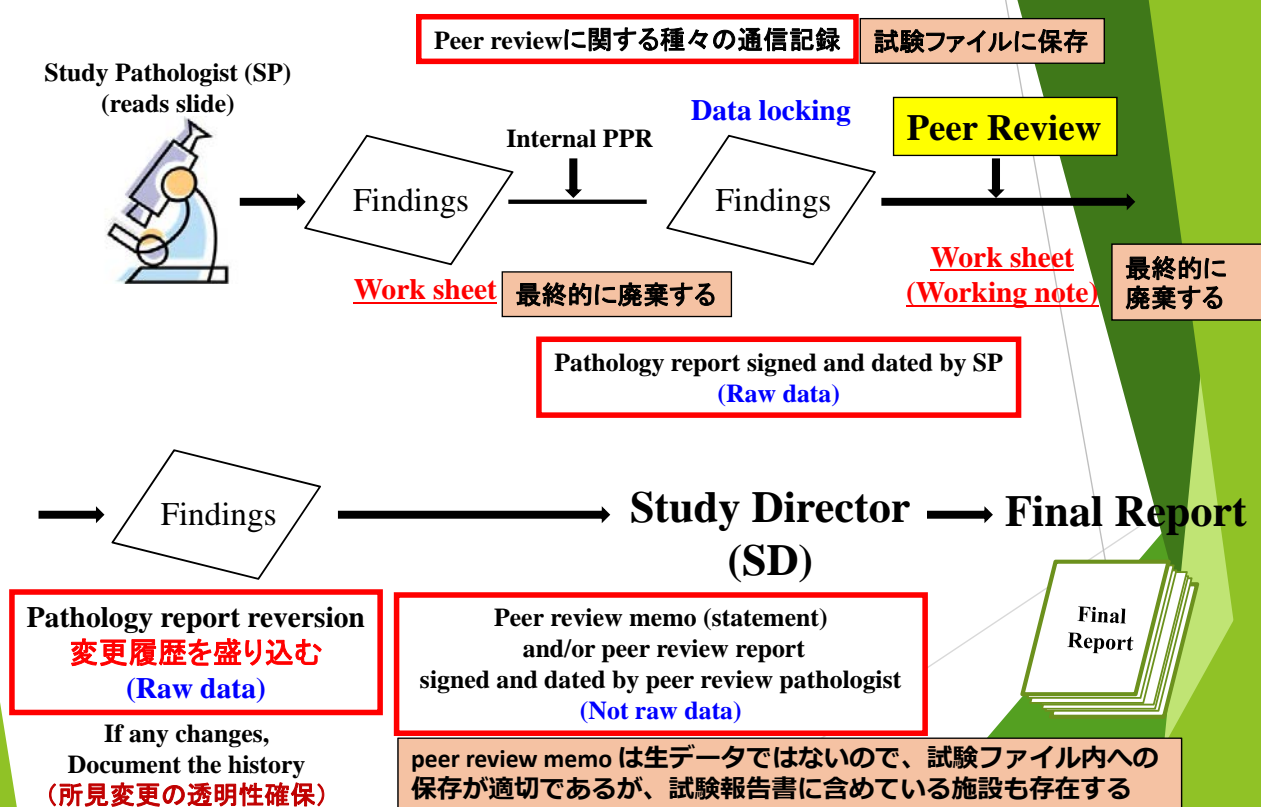
(欧米諸国の通常スタイル)



事後病理ピアレビュー Retrospective peer review (日本で推奨されてきたスタイル)

- ◆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適切である。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。ピアレビューアーによって作成された途中のノートは保管する必要はない。
- ◆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、試験報告書の全てに影響する点をカバーした病理報告書修正版で記録・討議すべきである。

事後病理ピアレビュー 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)



OECD病理ピアレビューガイドンスに関する疑問・懸念①

- ◆ 試験計画書/変更書の予想外の病理所見への対応のための柔軟性を確保した記載とは？
 - ： 追加標本の評価や他の試験データの評価などが容易に行える記載にすべきである。レビューが進むにつれて、ピアレビューアーはレビュー範囲を自由に拡張できることが必要である。
- ◆ PRにおける病理組織学的評価に関するスポンサー、試験施設、ピアレビューアーとのやりとりの文書の保存の解釈が異なる可能性がある。
 - ： 保管すべき基本的な通信は、PRに使用する病理スライドに直接関連する過程、計画、予想に影響する特定のコミュニケーションである。例えば、レビューする標本を選ぶ過程の通信、全スライドをレビューする動物の選択に関する通信、追加ターゲット組織のレビューに関する通信などが含まれる。
- ◆ Bullet 2.4と2.5は生データ？参考資料では？
 - ： Peer review memoとスポンサー・試験施設代表者・ピアレビューアー間の通信は生データではないが、試験ファイルへの保存が必要。

OECD病理ピアレビューガイドンスに関する疑問・懸念②

- ◆ SPとピアレビューアーの見解が異なり、SPの所見が変更されたことに対する最終報告書における論述はどの程度の記載が必要？
 - ： 事後PRの場合、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、試験報告書の全てに影響する点をカバーした病理報告書修正版で記録・討議すべきである。
- ◆ ピアレビューアーの見解が、SPの元の解釈と著しく異なる (significantly different) 場合とはどのような場合か？
 - ： 「有意な(significant)」とは統計学的な意味ではなく、病理診断あるいは解釈において「意味のある、あるいはインパクトのある」ということである。一般に、病理診断あるいは解釈において有意な(significant)違いというのは、NOELやNOAELの変更、被験物質誘発のターゲット組織の変更などを及ぼす場合である。
- ◆ 別のRPあるいはPWG会議での結論は試験実施中のPRの場合では最終報告書への記載は可能であるが、事後PRではGLPに基づく最終報告書の変更訂正になる？
 - ： 事後PRでは、GLPに基づく最終報告書の変更訂正になる。

OECD病理ピアレビューガイドンスに関する疑問・懸念③

- ◆ ピアレビューアーが、SP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。
 - ： ほとんどの場合、PRの終了時点では、すべての病理所見と解釈に関して同意できており、それが最終病理報告書（あるいは修正病理報告書）に反映される。しかし、同意が得られない場合は、意見の相違を解決するための追加プロセスをSOPや試験計画書変更書に明記すべきである。例えば、SOPや試験計画書変更書には、「意見の相違があった場合、他の病理学者やその専門家のコンサルタントをうけたり、Pathology Working Group(PWG)を招集することにより解決する。」と記載する。
- ◆ PR陳述書は試験ファイルに保存すべきとあるが、病理報告書/最終報告書への添付も可か？
 - ： 最終報告書への添付が可能。
(通常はコピーを添付、原本は試験ファイルに保管)通常PRではGLP、非GLPでの実施、及びその妥当性について、試験計画、最終報告書への記載はしていない。
 - ： 記載すべき。

OECD病理ピアレビューガイドンスに関する意見①

アンケート対象者： JSTP評議員

実施期間： 2015年6月

- ◆ 病理PRが全ての毒性試験に適応されると受け取れかねないので、PRの対象試験に関して一般的な留意点を示してほしい。
- ◆ PRの実施は試験計画書において記載することが求められているが、毒性試験の結果に基づきPRの実施を判断する場合もあり得るので、この点を加味した柔軟な記述が適切ではないか。
- ◆ 「予想外への病理所見への対応のために十分な柔軟性を確保する」とは、漠然とした記載のため何をどのようにすればよいのか不明確と言わざるを得ない。
- ◆ 所見に対する責任はSPにあり、通常の試験ではピアレビューアーはprinciple investigatorではないことも同意できる。しかし、例外（複数場所試験の時）があるので追記が必要である。主たるGLP試験施設Aで実施した病理組織検査に対して、遠隔地にある別のGLP試験施設BでPRが実施される場合がある。複数場所試験の原則に基づきPRはGLP試験施設B機関のもとに、B機関のSOPでB機関のGLP保証の下で実施しなければならない。

OECD病理ピアレビューガイドンスに関する意見②

- ▶ 本ガイドンスは、**事前あるいは事後PRのどちらを想定した記載なのか、あるいは両方を想定した記載なのか不明な部分が多い**。事前か事後かで記録や保存の仕方も異なると思われるので、それぞれの場合の対応について明確に示して欲しい。
- ▶ ガイドンスは、開始当初はある程度の柔軟性を持たせることが良いと思うが、**常に改良することが必要**である。「本ガイドンスの改訂は、XXX年ごとのYYY委員会で議論を行う」のような記載が必要と思われる。
- ▶ No.116では、formal PRのことを言及しているが、informal PRについては全く載がない。論文等で記載されていたinformal PR自体が今後なくなり、すべて今回のガイドンスに従った手順で実施すると考えて良いか？ informal PRが実施される場合には、**informal、formalともにその用語の定義を示して欲しい**。

OECD病理ピアレビューガイドンスに関する意見③

- ◆ **評価に関するスポンサー、試験施設代表者、ピアレビューアとのやり取り全てを保存すべきとのこと。これは交信記録の保存についてのみ言及しているのか？** あるいは、ピアレビュー時の討議内容の記録も含むのか？ピアレビュー時の討議内容全てを保存すべきということならば、オリジナル所見からの変更はマイナーなものも含めて全て記録して保存すべきであると受け取れる。
- ◆ 事後PRの場合は所見変更プロセスを記録する必要があると思うが、PR実施記録で対応可能であり、**電話会談の覚書まで作成して全てを試験ファイルに保存する必要はない**と考える。事前PRの場合、途中所見は生データではないため、これらのやり取りの記録・保存は基本的には不要との認識でよいか。

OECD病理ピアレビューガイドンスに関する意見④

- ◆ 試験実施機関から送付された中間報告やドラフト報告書報告書の確認中に、スポンサーによる同じ被験物質の他の毒性試験病理所見名の提示や、参考文献の送付等により、所見名の適正化が行われた場合など、**スライド含め組織像の確認を行わないやりとりについてはPRに当たらず、記録を保存する必要はないと考えるが、この解釈で良いか。**
- ◆ 中間群の検査の必要性を報告する際、あるいはドラフト報告書確認の際には、試験実施施設は結果の表とともに顕微鏡写真を添付して影響の詳細を説明するケースは多い。このスポンサーとのやり取りで所見名やそのグレードに変更があったとしても、**データ確定前にスポンサーの確認を求める場合など、これらのやりとりはPRにあたらぬと考えていいか？**
- ◆ このやり取り時に、所見名について変更があった場合にはどう考えるべきか？ スポンサーは写真からの判断であり詳細が確認できているわけではなく、保存する必要はないと考えるが、この解釈でよいか。
- ◆ スポンサーの確認のために該当所見のデジタル写真を送付すること（画像を元に生データを取るのではなく、あくまで情報伝達の目的）は可能か。**情報伝達・確認の為に写真は生データに該当しないこと、これらの行為はピアレビューに該当しないと考えるが、この解釈で良いか。**画像を用いた議論については、記録を残す必要があるのか。

OECD病理ピアレビューガイドンスに関する意見⑤

- ◆ 「significantly different」が意味するところは、**毒性評価の結論に相違がある場合、即ち、無毒性量あるいは毒性変化の種類（変化・器官・細胞の種類）について意見の相違がある場合と解釈してよいか。**
- ◆ どうしても見解の相違が生じた際には、**決着が得られるまで何度でもPRを追加実施すべきと理解してよいか。**
- ◆ 「ピアレビューアの見解が元の解釈と著しく異なる場合」とは、どの程度のことをいうのか。「どのように処理され、所見が変更されたかを説明」とは、変更前後の詳細内容（所見名・例数等）がわかるようにするということか。最終報告書に論述する以上、記載すべき内容を含む記録を残す必要があると思っている。そのために具体的にどのような情報が必要かを示して頂きたい。
- ◆ ピアレビューアの見解が元の解釈と著しく異なる場合、**どのように解決したかを final report に記載すべきとの内容に異議がある。**病理所見の相違について詳細に最終報告書に記載すると、最終報告書のかなりの部分を占める場合があり、試験の本質から外れるケースがある。従って、最終報告書への記載ではなく、**別ファイルとしてattachする方法がよい**と考える。
ピアレビューアの見解が元の解釈と著しく異なる場合、その内容については陳述書に記載することで良いか。**最終的にSPとピアレビューアの間で合意が得られ、陳述書に同意された旨が記載されたとしても、元の解釈と著しく異なっていた内容があった場合は最終報告書に記載すべきか。**

OECD病理ピアレビューガイドンスに関する意見⑥

- ◆ GLP試験施設に所属しない専門家が、試験を実施した試験施設内でPRを行う場合は、その試験施設のPRに関するSOPに従って実施するのが。
PRを実施する際に従うべきSOPは、試験実施施設（SPの所属する）のものか、PRの所属施設のものかが明記されておらず、わかりにくい。
- ◆ GLP試験施設に所属しない専門家が、自身の非GLP施設内でPRを行う場合も、試験を実施した試験施設のPRに関するSOPに従って行うことが要求されるのか。PRを非GLP施設内で実施することが許容されているにも拘わらず、GLP試験施設に所属しない専門家が試験を実施した試験施設内でPRを行う場合に、教育訓練を受ける必要はあるのか。この教育訓練の内容（項目）はどういうものが想定されているのか。
- ◆ ピアレビューアーが外部の専門家の場合、**GLP教育をどこまで実施すべきか？** 必要なSOPについて自習等でよいか。教育内容はどれくらいの期間有効と考えるか。

解決が望まれる問題点（日本と欧米の違い）

- ① 欧米諸国で実施されているような事前PR を日本で実施可能か。
- ② 欧米の事前PRでは、PR結果がオリジナル所見と大きく結果が異なった場合でも、SPとピアレビューアーが同意した場合はPR memo（陳述書）があればよい。日本でも可能か。
- ③ 病理生データーの解釈
- ④ 運用面での解釈（前述のアンケートは現場の生の声の一部です）

結語

- ▶ OECD病理ピアレビューガイダンスは、日本を含めた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。
- ▶ JSTPを含め世界各国の毒性病理学会は、今回の北米STPのコメンタリーを支持している。
- ▶ OECDガイダンスに関して、JSTP評議員から意見を収集した。今後、PMDAに会談を申し込む予定である。
- ▶ 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、当局には国際的に日本国内での足かせにならない運用・指導をお願いしたい。

Opinions and views of international societies of toxicologic pathology

○義澤 克彦¹, 寺西 宗広², 大石 裕司³, 小野寺 博志⁴

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

○Katsuhiko YOSHIZAWA¹, Munehiro TERANISHI², Yuji OISHI³, Hiroshi ONODERA⁴

¹Dep. of Pathol. II, Kansai Medical University, ²Kasai RD Center, Daiichi Sankyo Co., Ltd., ³Drug Safety Research Labs, Astellas Pharma Inc.,
⁴Pharmaceuticals and Medical Devices Agency (PMDA)

2014年9月26日に正式発表されたOECD病理ピアレビューガイダンスに関するガイダンスは、日本をはじめとした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。しかし、曖昧な部分も散見されることから、このガイダンスに関して、北米毒性病理学会が中心となって、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を作成し、各国での共通した適正なGLP運用を求めるところである。これらの内容について概略を説明し、欧米で普及実施されている病理ピアレビュー(PR)と日本での違いを指摘したい。まずは「病理生データ」の解釈の違いである。欧米では「Study pathologist(SP)がサインをした病理報告書」が、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・解釈されており、日本では病理報告書を生データとする定義が浸透していないのが現状である。さらに、PRを実施するタイミングに関して、一般に欧米では病理報告書案の段階(病理データ最終化前)で実施され、生データ生成過程の行為としてその記録は保存の必要が無い。一方、かつて日本では当局の指導により、PRは病理所見を最終化した後に実施(retrospective peer review)し、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。また、日本では病理所見の最終化前にPRを実施する場合、たとえSPとピアレビューアーが同意したとしても、生データに至るまでの記録を保存する必要があり、PR結果がオリジナル所見と大きく結果が異なった場合にはその詳細を報告書に記載することが推奨されてきた。我々は欧米と同様に、生データに至るまでの記録は保存の必要はなく、ピアレビューアーの署名入りの簡単な陳述書があればよく、その詳細を報告書に記載する必要はないと考えている。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、当局には国際的に日本国内での足かせにならない運用・指導をお願いしたい。 ■■■(7145)■■■(S079_S13-3_7145_1.doc)■