

毒性試験病理ピアレビューをとりまく最近の動向



2015年 日本毒性病理学会

○岩田聖¹⁾, 安齋享征²⁾

¹⁾ルナパスLLC毒性病理研究所, ²⁾昭和大学医学部

1

1. 背景

定性データである病理組織所見が毒性評価に大きく影響することから、米国FDAやEPA、欧州EMAなどの当局が病理組織所見のデータの品質確保を目的に病理ピアレビューを推奨した。その後一般に毒性試験で前向きに実施されるようになった。実施方法については、日本では考え方の違いから統一できていなかった。また、GLP省令で規制されているものではないことから、日本国内では積極的に実施しない機関もあった。

2010年にはSTP学会推薦案が、2012年にOECDガイドラインさらに2014年9月には同追補が公表され、実施法についての考え方がほぼ統一された。さらに、SEND導入やINHAND用語の利用などの国際化にともない、病理Peer reviewは今後必要なものになると思われる。

2

2. ピアレビューの目的

定性データである病理組織検査データの品質保証のために、鏡検者Study Pathologistより経験のある、もう一人の経験のあるピアレビューアPeer Review Pathologistが所見を確認する。

(STP 推薦案より)

- ・毒性病変が見逃されていないか
- ・逆に、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

3

3. ピアレビューの種類

1. 非公式ピアレビュー 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
- ・特定の手法はなく、記録も残さない

2. 公式ピアレビュー 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(最近)があり、記録は生データとして記録される。

【事前ピアレビュー Prospective Peer Review】
データ最終化前に実施される

【事後ピアレビュー Retrospective Peer Review】
データ最終化後に実施される

4

4. ピアレビューの大切な理念

➢ 病理組織所見の生データを作成するのは鏡検者であり、所見についての責任は鏡検者あるいはSDにあり、ピアレビューアではない。
(OECDガイドライン):ピアレビューアはPIではなく、Contributing Scientist

従って:

1. ピアレビューアは所見についての自身の意見を公平な立場で鏡検者に伝え、両者の意見が同意された所見が生データに反映されている事が大切。
2. ピアレビューアによる評価は標本観察による所見評価が中心であるが、病理報告書や関連資料を含めてもよい。
3. ピアレビューは必要があれば何度行ってもよい。

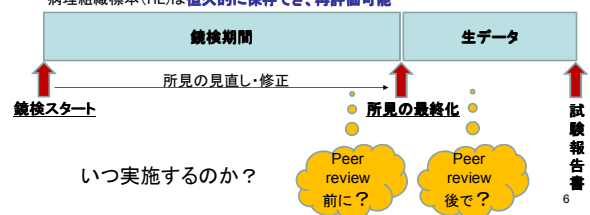
5

5. 日本国内での従来の議論

日本ではデータ最終化前の実施や、スポンサーによる実施についての見解が行政当局とSTP学会とで違いがあった。このため病理ピアレビュー導入が躊躇されたり、各機関により実施方法に違いがあったりした。

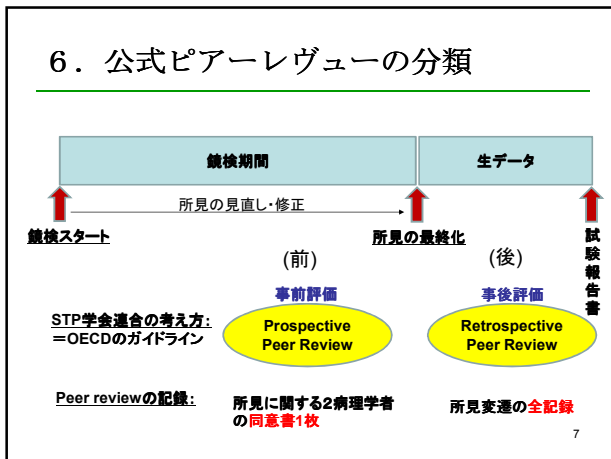
毒性病理組織所見の生データの特長性:

病理組織標本(HE)は恒久的に保存でき、再評価可能



6

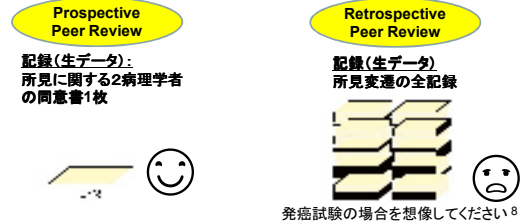
6. 公式ピアレビューの分類



7. 事後ピアレビューでの問題

事後型ピアレビューRetrospective Peer reviewを実施する場合、所見変遷の全記録を生データとして記録・保存しなければならないが、残すデータ量は膨大となる。限定した所見を実施するには問題ないが、日常の品質保証のためのピアレビューには不向きな方法。

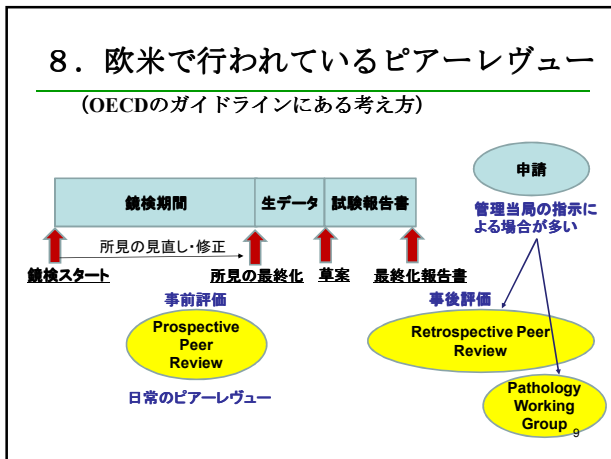
Peer reviewの記録:(量の比較)



発癌試験の場合を想像してください⁸

8. 欧米で行われているピアレビュー

(OECDのガイドラインにある考え方)



9. OECDガイドライン追補の要点

2014. 09. 26に公表されました!

ルナパスLLCのホームページで日本語版をご覧いただけます

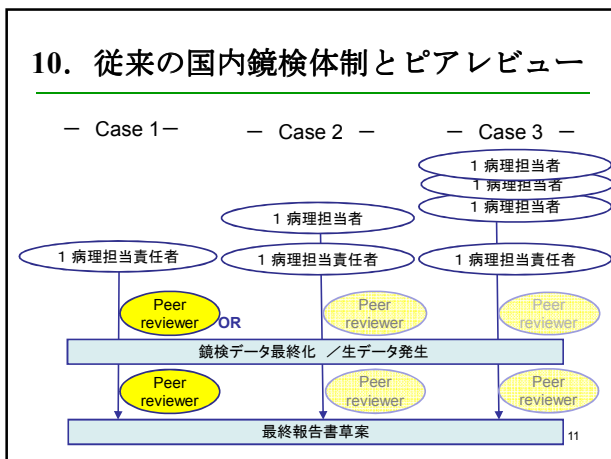
【要点】

- 品質を確保するためにPeer reviewを実施すべき。
- ピアレビューPeer review Pathologistの氏名・所属または事前(同時並行)または事後に実行されるかどうかを試験計画書に記載すべき。
- ピアレビューは病理組織データの生成はしない。従って、ピアレビューが記録したNoteは生データではない(事前実施の場合)。
- 鏡検者Study Pathologistとピアレビューの意見が大きく相違する場合には、合意に至るまでの方法や結果が詳細に記録される必要がある。

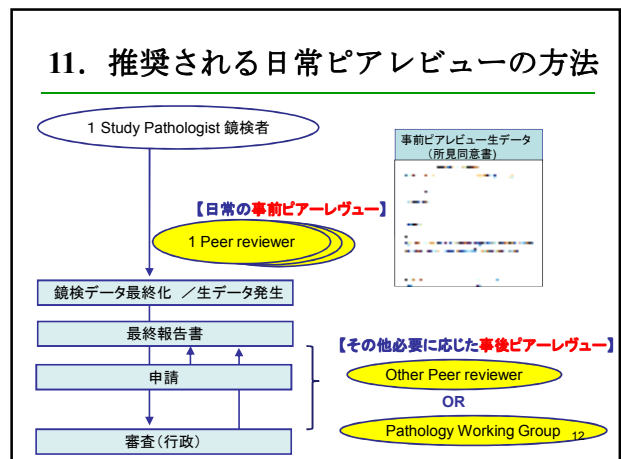
10

10. 従来の国内鏡検体制とピアレビュー

— Case 1 — — Case 2 — — Case 3 —



11. 推奨される日常ピアレビューの方法



12. 事前ピアレビューの方法 ①

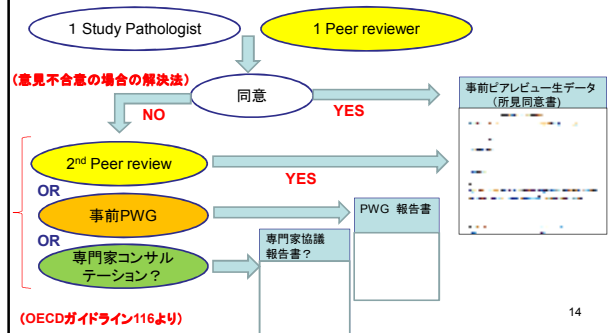
(Prospective Peer Review)

1. 試験計画書にピアレビューの所属・名前、事前ピアレビュー Prospective Peer reviewとして実施する旨を記載する。
2. ピアレビューはデータ最終化前にSOPに従いピアレビューPを実施し、結果を鏡検者Study Pathologistに報告する(記録したnoteは生データではない)。(例:対象群と最高群の30% 標的は全動物)
3. 鏡検者Study Pathologist は所見を確認して適切に修正する。ピアレビューと意見が違う場合には協議を重ね、必要に応じ第三者病理学者に意見を聞くなどして、ピアレビューとの意見の一致を計る。
4. ピアレビューは鏡検者が修正した**所見を確認した後**、**所見同意陳述書**を発行し生データとして記録に残す。
5. 最終報告書には2名のPathologistが同意した所見が病理組織所見として反映されている旨を記載する。

13

13. 事前ピアレビューの方法 ②

(Prospective Peer Review)



14

14. 企業の毒性病理学者は何をすべき？

日本ではスポンサーレビューという言葉があり、病理所見が歪曲され公平性が失われる事を懸念する考え方がある。しかし、本来毒性に対する主たる責任は企業側にあり、企業の毒性病理学者は毒性試験の病理所見の品質保証に積極的であるべきと考える。

1. 適切な事前Peer reviewが実施されているかを確認する。
2. 試験間で共通した用語が使用されているかを確認する。
3. 所見に対し疑念があれば、回数を限らず公平なPeer reviewを要求する。
4. Peer reviewは公平性が重んじられるが、学識経験があるSenior Pathologistであれば、企業の毒性病理学者がPeer reviewを実施できる。

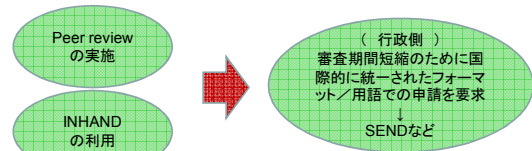
STP学会の推薦案より:

The pathology peer review should be conducted by a pathologist with appropriate training and experience. The peer-review pathologist may work for a contract research organization (CRO), the sponsor, or a third party.

15

15. 毒性病理所見の国際標準化 - ①

医薬品審査期間短縮のためStandard for Exchange of Nonclinical Data (SEND)導入も計画されており、国際的に統一された形式/用語での申請が求められている。日本でもINHAND利用による用語の標準化やピアレビュー実施による品質確保の伸展が期待されている。



STPを中心とした国際的な動き

16

16. 毒性病理所見の国際標準化 - ②

INHAND(International Harmonization of Nomenclature and Diagnostic Criteria (INHAND)の病理用語にご満足ですか？

1. 臓器毎に用語をまとめていただいた各委員には敬意を表したい。
2. ルーチンの所見入力で不足している用語を感じませんか？
3. 臓器別の違い(Pigmentation / Pigment Deposition / Pigment / Pigments / Accumulation pigment や Single cell necrosis / Necrosis, single cell)がある。
4. 所見名に臓器名が付加されている場合、システム入力しづらいか。
5. その他



- * INHAND用語はキックオフされた用語集であり、追加・修正の義務は学会員全員の責務なのではないか？
- * JSTPでもワーキンググループを作って、意見を集約して追加・修正の申し込みをしたらどうでしょう。

17

COI Disclosure Information

Hijiri Iwata

In connection with this presentation, there is no COI to be disclosed with any companies.

本演題に関連して開示すべき利益相反はありません。

18