



第21回GLP研修会

平成27年9月14日東京
平成27年9月18日大阪

GLP病理ピアレビューに対するPMDA の基本的考え

独立行政法人医薬品医療機器総合機構

信頼性保証部 関田 清司

本日の内容

- 1 はじめに
 - ① GLPとピアレビューの概念
 - ② 病理ピアレビューに対するGLP調査の基本方針
- 2 OECDガイダンスのポイントとPMDAの基本的考え
- 3 OECDガイダンスに関するQ&A

本日の内容

1 はじめに

① GLPとピアレビューの概念

② 病理ピアレビューに対するGLP調査の基本方針

2 OECDガイダンスのポイントとPMDAの基本的考え

3 OECDガイダンスに関するQ&A

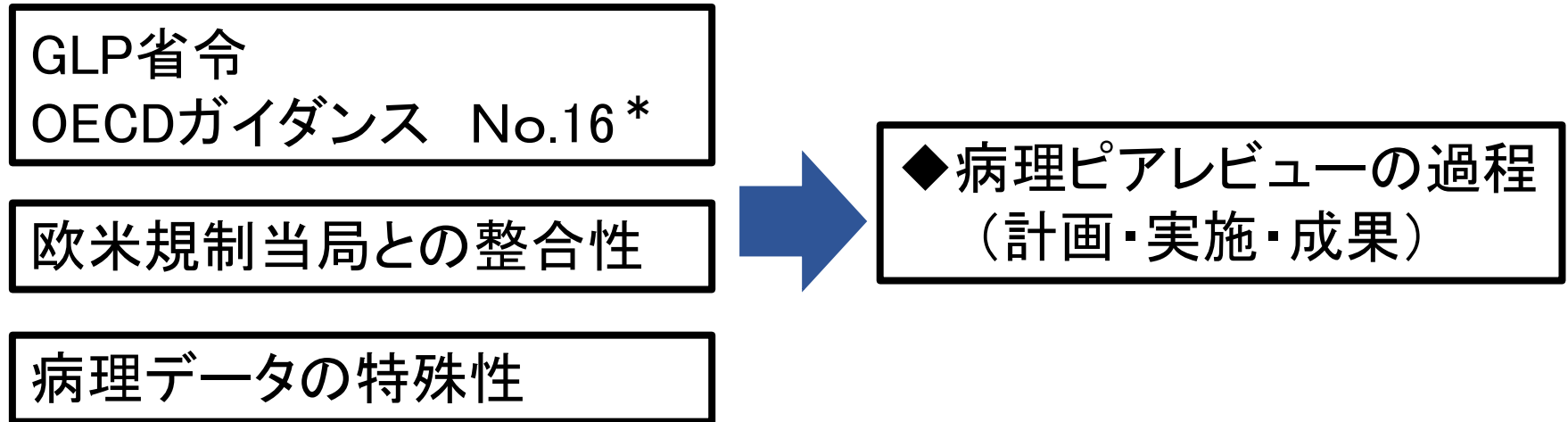
1. はじめに①

GLPとピアレビューの概念

- ◆ GLPは、毒性試験の実施に関する要素・過程を保証することによってデータの質 (quality) と信頼性 (credibility) を確保するために考え出されたシステムである。
- ◆ 病理ピアレビューは、個人の経験・知識に依存する病理組織学的検査所見 (主観的判定) に対し、他の病理学者が公正に評価・論評することで、主観的判定のリスクを軽減し、診断の質と信頼性を高めるために考え出されたシステムである。
- ◆ GLPでは、「各過程の透明性」の確保が求められる。従って、GLP適用でピアレビューを実施する場合には時系列に基づいた関係資料の保存が重要。

1. はじめに②

病理ピアレビューに対するGLP調査の基本方針



* OECD GLP文書No.16病理ピアレビューガイダンス

本日の内容

1 はじめに

① GLPとピアレビューの概念

② 病理ピアレビューに対するGLP調査の基本方針

2 OECDガイダンスのポイントとPMDAの基本的考え

3 OECDガイダンスに関するQ&A

これからお話しするスライド表示の説明

2. OECDガイダンスのポイントとPMDAの基本的考え

お話しする題目(2.1、2.10、2.12)

- ◆ピアレビューの〇〇……………書に記載(2.1)。
- ◆ピアレビュー者の〇〇……………〇〇論を記載(2.10)。
- ◆最終報告書〇〇……………〇〇には、(2.12)。

- ◆ピアレビューの〇〇……………については、これも可とする(2.1)。

カッコ内の数字は題目に関連するOECDガイダンスNo.16のパラグラフ番号

青枠表示内はOECDガイダンスの意識・要約

PMDAの補足・解釈

2. OECDガイダンスのポイントとPMDAの基本的考え①

当ガイダンスの位置づけ(1.2及び1.3)

- ◆ピアレビューに関する要求事項はGLP原則の中にある(1.2)。
 - ◆本ガイダンスは、ピアレビューをGLPで実施する際の要求事項について述べたものである(1.3)。
 - ◆本ガイダンスは OECD Guidance Document No.116のsection3.6.3.7の補足である(1.3)。
-
- ◆ OECD No. 116はピアレビューの実施手順を述べたもの。一方、本ガイダンスはピアレビューを実施する際のGLP上の要求事項について述べたものである。
 - ◆ 本ガイダンスはOECDのGLP当局者間で合意されたものであり、かつ、国内外の関係団体からの意見を反映させている。したがって、PMDAとしても、本ガイダンスにある要求事項を根拠として、GLP試験で実施された病理ピアレビューに対して指導を行う。

2. OECDガイダンスのポイントとPMDAの基本的考え②

ピアレビューとは(1.2)

◆ 組織標本の評価を第二の病理専門家によって再評価すること。

◆ 病理所見の最終化を行う病理専門家(生データを生み出す人)①の病理組織学的検査所見に対して、他の病理専門家②が再評価を行うこと。再評価を行う病理専門家は、試験責任者、病理責任者と共に、病理診断結果に相応の責任を有する。

① いわゆる「Study Pathologist 病理責任者(1試験に対して1名)」

② いわゆる「Second Pathologist 第二病理専門家
=Peer Reviewing Pathologist ピアレビュー者」

◆ 同一施設内や同一組織内の病理専門家(同僚)との間で、試験期間中に一般的に行われる検討にはその診断結果に対する同僚の責任が不明瞭なことからピアレビューとしないことが許容される。

2. OECDガイダンスのポイントとPMDAの基本的考え③

病理組織学的検査所見の生データ

ピアレビューを実施するか、否かにかかわらず病理検査に対する生データの明確な定義の記載はガイダンスにない。

- ◆生データは、個々の動物の各臓器・組織ごとの記録に基づき、最終化された「所見」(又はいわゆる「病理報告書」)である。これ以降のデータの変更は、GLP省令16条3項の手続きにより行われる。
- ◆GLP省令16条2項により、生データ(最終化所見又は病理報告書)には、データ作成者の明記と日付が求められる。
- ◆生データ化に必要な事項(所見/病理報告書、紙/電媒、最終化する者の資格等)は予めSOPで明確にしておく。
- ◆生データ化はピアレビューの前後を問わない。

2. OECDガイダンスのポイントとPMDAの基本的考え④

スライド標本とブロック標本の取扱い(2.6)

◆ **スライド標本及びブロック標本**は生データではないが、病理組織学的検査結果の再構築に必要なものであることから、**生データと同じ期間保存する(2.6)**。

◆ この規定は、ピアレビューを実施する、しないにかかわらず適用される。

2. OECDガイダンスのポイントとPMDAの基本的考え⑤

ピアレビュー実施内容の記載(2.1、2.10、2.12)

- ◆ピアレビューの実施するために必要な事項は試験計画書、試験計画変更書又は標準操作手順書に記載(2.1)。
 - ◆大きな見解の相違がない場合、最終報告書や病理報告書にピアレビューの結果を詳細に記載する必要はない。通常、ピアレビュー者が作成した陳述書で十分(2.10)。
 - ◆最終報告書には、ピアレビュー者氏名及び所属を記載(2.12)。
-
- ◆(2.10)陳述書には氏名、所属、作成日、ピアレビューした標本、結論等の情報を含む。

2. OECDガイダンスのポイントとPMDAの基本的考え⑥

外部病理専門家に委託する場合(2.3、3.1及び3.3)

- ◆試験を実施した施設内でピアレビューすることを考慮すべき(GLP準拠及びスライドの移動回避)(3.1)。
- ◆ピアレビュー者が試験施設外にいる場合、その者を試験主任者として任命する必要は無い(2.3)。
- ◆非GLP施設で実施する際はその理由を試験計画書及び最終報告書に記載(3.1)。
- ◆非GLP下で実施された場合は、試験責任者の陳述書にその旨を記載する必要がある(3.3)。

2. OECDガイダンスのポイントとPMDAの基本的考え⑦

非GLP下で実施する場合の注意点(3.2)

- ◆試験責任者は信頼性をできる限り担保する(3.2)。
- ◆試験責任者が考慮すべき事項(3.2)。
 - ピアレビュー者の経験及び専門性
 - ピアレビュー者所属施設のSOPの適切性(適切でない場合、試験施設のSOPで実施することの考慮)
 - ピアレビュー者の施設での標本および関連書類の管理
 - コンピュータシステムのバリデーション
 - ピアレビュー実施施設の信頼性保証調査等

2. OECDガイダンスのポイントとPMDAの基本的考え⑧

病理責任者とピアレビュー者間で見解が大きく異なった場合(2.7~2.10)

- ◆透明性及び公平性のある解決法の確立(標準操作手順書)(2.7)。
 - ◆解決処理の方法やピアレビュー実施によって変更された事項について、最終報告書に記載(2.8)。
 - ◆必要に応じて専門家会議の開催を考慮(2.9)。
 - ◆見解に相違がなければ、通常、簡単な陳述書で十分(2.10)。
-
- ◆ 2.8の「Significantly different」とは、統計学的な有意を意味するものではなく、病理組織学的検査所見の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ものを指す。

2. OECDガイダンスのポイントとPMDAの基本的考え⑨

試験計画書及び最終報告書に記載する主な事項(まとめ)

試験計画書 (変更書を含む)	<ul style="list-style-type: none">・ GLP適用するか否か・ GLP適用で実施しない場合はその理由・ ピアレビュー実施に関する必要事項(計画、管理、文書化、報告等: 標準手操作手順書で代替可)・ 組織標本の選択基準
最終報告書	<ul style="list-style-type: none">・ GLPを遵守したか否か・ GLP適用で実施しなかった場合はその理由・ ピアレビュー者の身分、所属、標本情報及び結論(ピアレビュー陳述書添付でも可)・ 病理責任者とピアレビュー者との間で見解が大きく異なった際の対応結果(専門家会議を開催した場合を含む)

2. OECDガイダンスのポイントとPMDAの基本的考え⑩

ピアレビューで文書化・保存すべき主な資料(まとめ)

文書化・保存 すべき資料	<ul style="list-style-type: none">・ピアレビューの実施手順に関する情報(使用した組織標本、評価日、担当者名)・スポンサー、施設代表者及びピアレビュー者の交信記録・スライド標本及びブロック標本・レビュー者との間で見解が異なった際の解決手順を明記した文書・ピアレビューの陳述書(作成した場合)・試験施設の標準操作手順書と手順に従うことに同意した文書(外部専門家がピアレビューするとき)
-----------------	--

本日の内容

- 1 はじめに
 - ① GLPとピアレビューの概念
 - ② 病理ピアレビューに対するGLP調査の基本方針
- 2 OECDガイダンスのポイントとPMDAの基本的考え
- 3 OECDガイダンスに関するQ&A

3. OECD病理ピアレビューガイダンスに関するQ&A ①

Q 1.

病理データの最終化前にピアレビューを実施して良いか？

A 2.

差し支えない。

3. OECD病理ピアレビューガイダンスに関するQ&A ②

Q 2.

データ最終化前のピアレビューにおいて、病理責任者とピアレビュー者の見解に合意がなされた場合、各所見のノート（鏡検時に使用したメモ等）の保存は必要か？

A 2.

OECD_ガイダンスNo.16_2.4項目に示されたように、病理責任者とピアレビュー者による各所見のノートの保存は特に求めない。

3. OECD病理ピアレビューガイダンスに関するQ&A ③

Q 3.

2.5.項で述べられている **All correspondence**とは具体的にどの範囲を指すのか？

A 3.

通信記録としては、少なくとも、ピアレビューに使用する病理スライドの管理過程に影響する特定のコミュニケーションは保管すべきである。そこには、レビュー者の経歴に関するもの、レビュー実施施設の情報に関するもの、レビューする標本を選ぶ過程に関するもの、レビューする動物の選択に関するもの、追加組織に関するものなどが含まれる。また、試験計画書の変更手続きが間に合わずに、実施するような操作に関する通信も含まれる。

3. OECD病理ピアレビューガイダンスに関するQ&A ④

Q 4.

2.2項には試験計画書とその変更書に十分な柔軟性をもたせるべき旨の記載があるがどのような意味か？

A 4.

- ◆計画書の作成に当たっては、ピアレビューの過程で生じる可能性のある事象、例えば、評価する群や標本の追加等に十分対応できる内容を含む記載。
- ◆試験計画変更書の頻繁な発行や試験計画書からの逸脱の手続きを取らないで済むような試験計画書の作成。

最後に

- ◆ GLPでは、「各過程の透明性」の確保が求められる。従って、病理ピアレビューでも時系列に基づいた関係資料の保存が重要といえる。
- ◆ 病理関係者の方は診断精度の向上に一層努力していただきたい。
- ◆ GLP省令とOECDガイダンスを基本に、欧米規制当局の動向、調査施設及び各団体からの意見等を加味しながら調査を進めたい。