



# 第25回GLP研修会

令和元年10月21日 東京  
令和元年10月25日 大阪

## 最近の調査で見られた 病理検査に関する問題点について

独立行政法人医薬品医療機器総合機構

信頼性保証部

GLPエキスパート

篠田 和俊

# 一般的な病理検査の手順

剖検

試験計画書で規定された臓器が確実に採材されていることを確認する

標本作製

スライド標本が適切に作製されていることを標本作製者 and/or 鏡検者が確認する

(標本QC)

鏡検

鏡検しながら、所見を紙媒体／システム等に記録(記入／入力)する。その後、所見の妥当性についてさらに検討(内部検討会等)を行う

(内部検討会等)

所見の最終化

(生データ)

検討を重ねた所見を最終化(生データ化)する

(データQC)

帳票作成

(病理レポート)

病理組織学的検査の帳票を作成し、生データと帳票のQCを実施し、最終報告書へ反映する

(帳票QC)

## <問題となった事例>

- ① 欠失臓器への所見の付与等
- ② 生データの逸失
- ③ 鏡検の取違い
- ④ 鏡検の失念
- ⑤ ブロックとスライド標本の不一致
- ⑥ 肉眼的病変部の未採材
- ⑦ スライド標本の廃棄
- ⑧ 最終報告書における欠失臓器の扱い
- ⑨ その他

# <問題の発生箇所>

剖検

⑥ 肉眼的病変部の未採材

標本作製

⑤ ブロックとスライド標本の不一致

(標本QC)

鏡検



- ① 欠失臓器への所見の付与等
- ③ 鏡検の取違い
- ④ 鏡検の失念
- ⑦ スライド標本の廃棄

(内部検討会等)

所見の最終化  
(生データ)

② 生データの逸失

(データQC)

帳票作成  
(病理レポート)

⑧ 最終報告書における欠失臓器の扱い

(帳票QC)

# <① 欠失臓器への所見の付与等>

「スライド上にはない臓器について所見が得られていた」、又は、「スライド上にある臓器について所見が得られていなかった」

- ✓ 上皮小体: スライド上で欠失しているにもかかわらず、所見(異常なし)を付与  
スライド上に存在しているにもかかわらず、欠失(missing)扱い
- ✓ 乳腺: スライド中で欠失しているにもかかわらず、所見(異常なし)を付与
- ✓ 腸管:

腸管についてはブロック中の配置を特に定めていなかった

小腸の3部位(十二指腸、空腸、回腸)

大腸の3部位(盲腸、結腸、直腸)

を切出し/包埋すべきところ、

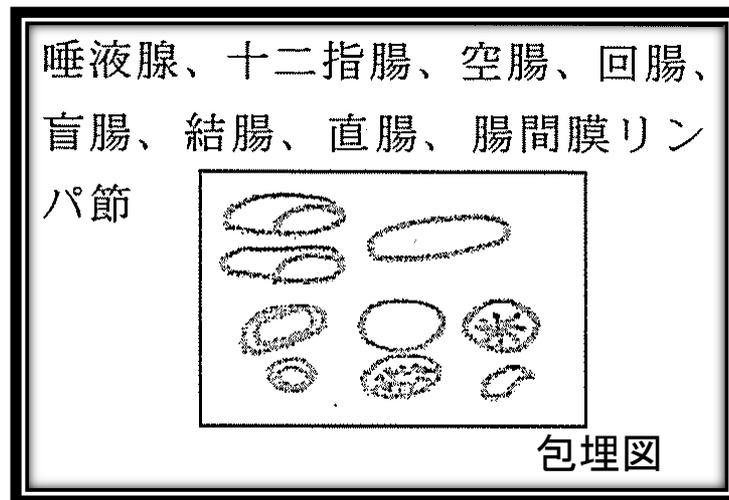
小腸4試料(重複部位1部位)

大腸2試料(欠失部位1部位)

(切出し時のミス)

→ 欠失部位に所見(異常なし)を付与

※ 見ている、観ていない



➤ 記憶に頼った記録、予見(思い込み)を持った鏡検

**「病理組織学的検査の信頼性に関わる重大な問題」**

## <② 生データの逸失>

試験計画書において検査することになっていた一部の臓器について、生データが逸失していた

✓ 主群／回復群の「膵臓」について病理検査実施することになっていたが...

主群 Organ	Findings	Sex		Male		
		Compound		Saline		
		Dose (mg/kg)		0		
		Animal No.	01M			
01	02		03			
Brain	Abnormal findings	0	0	0		
Spinal cord	Abnormal findings	0	0	0		
Salivary gland	Abnormal findings	0	0	0		
Exocrine pancreas	Infiltrate, mononuclear cell	0	0	0		
Pancreatic islet	Abnormal findings	0	0	0		
Harderian gland	Abnormal findings	0	0	0		
Thymus	Abnormal findings	0	0	0		
主群に膵臓は記録されているが...						



回復群 Organ	Findings	Sex		Male		
		Compound		Saline		
		Dose (mg/kg)		0		
		Animal No.	01M			
11	12		13			
Brain	Abnormal findings	0	0	0		
Spinal cord	Abnormal findings	0	0	0		
Salivary gland	Abnormal findings	0	0	0		
Harderian gland	Abnormal findings	0	0	0		
Thymus	Abnormal findings	0	0	0		
回復群では記載がない						

✓ 生データとなるEXCELファイルのフォーマットが固定されておらず、所見の最終化の段階で臓器の並び替えのために行の「切り貼り」を繰り返し、その際の操作ミス(カット&ノーペースト)によって当該臓器が消去された

→ 生データの逸失

➤ 生データの杜撰な取扱い

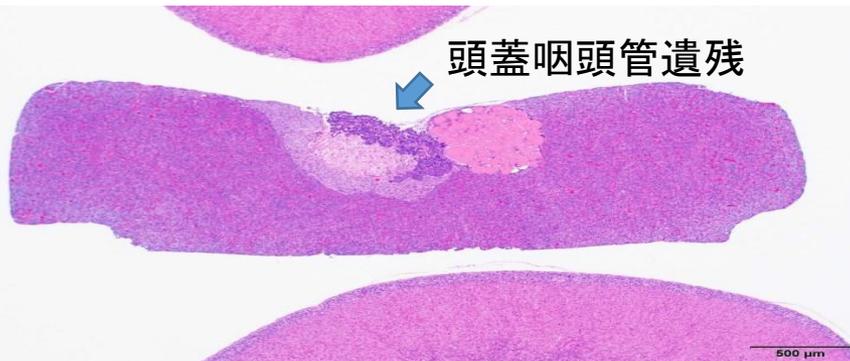
# <③ 鏡検の取違い>

鏡検時の個体(スライド標本)の取違いが疑われた

試験群	性	動物数	動物番号
媒体対照群	♂	10	01M01~01M10
	♀		01F01~01F10
(略)			
中用量群	♂	10	04M01~04M10
	♀		04F01~04F10
高用量群	♂	10	<u>05M01~05M10</u>
	♀		<u>05F01~05F10</u>



下垂体	最終報告書(誤)	再鏡検結果(正)
05M02	頭蓋咽頭管遺残	なし
05F01	頭蓋咽頭管遺残	なし
05F02	なし	頭蓋咽頭管遺残
05F10	なし	頭蓋咽頭管遺残



✓ スライド標本の取違いの可能性？

- ① 05F02 → 05M02 : 雌雄
- ② 05F02 → 05F01 : 連番
- ③ 05F10 → 05F01 : 廻り連番

✓ 所見の記録ミスの可能性？

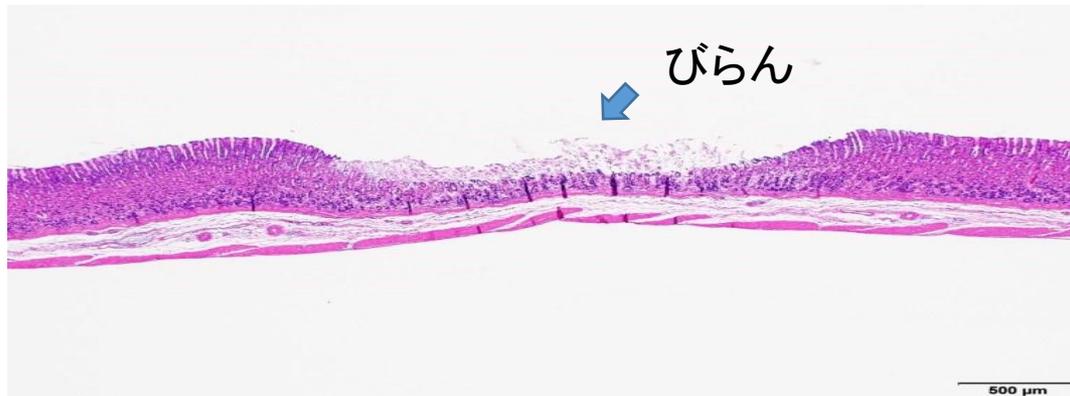
➤ 所見の見直し/確認が不十分

## <④ 鏡検の失念>

### 鏡検時の標本観察の失念が疑われた

肉眼的病変部(胃の黒色点)として作製された標本について所見(腺胃粘膜のびらん)が得られていなかった

- ✓ 別途に作製された標本であったことから鏡検を失念？  
(病変部が通常 of 標本作製部位に含まれているとの思い込み)
- ✓ 鏡検を実施したものの、所見の記録ミスの可能性？

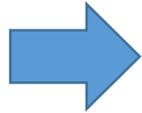
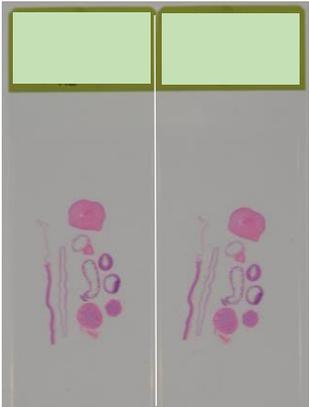


➤ 剖検所見の確認、及び標本作製記録の確認が不十分

## <⑤ ブロックとスライド標本の不一致>

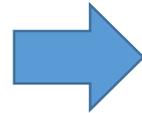
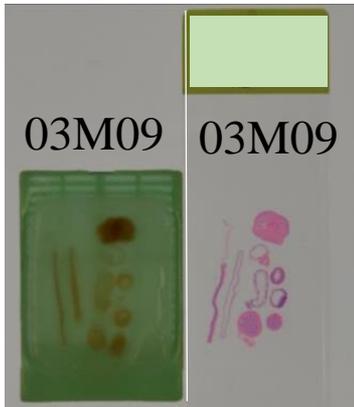
薄切時のパラフィンブロックとスライドの取違いによる標本の不一致がみられた

03M08 03M09



✓ 別個体のスライドが完全に一致

03M09 03M09



✓ 同一個体のブロックとスライドが一致せず

➤ ブロック／スライドの整合性の確認が不十分

## <⑥ 肉眼的病変部の未採材>

肉眼的病変部の未採材によって試験計画書で規定されていた当該病変部に対する病理検査が実施されていなかった

- ✓ 試験計画書では肉眼的病変部の病理組織学的検査を実施することになっていたが、病理担当者の判断により皮膚の脱毛部について採材が実施されていなかった
  - ✓ 試験責任者はこれを容認し、又、QAも指摘していなかった
  - ✓ 試験責任者はこの対応について試験計画書の変更を行っておらず、又、QAを含めて試験計画書に従わなかったことに該当するとの認識もなかった
  - ✓ 試験成績の評価において、当該脱毛病変と被験物質投与との関連性が疑われたが、通常の皮膚採材部に含まれていた脱毛部位の病理組織学的検査結果のみを以って評価を行った
- 試験従事者のGLPに対する理解不足／慣れによる杜撰な対応

## <⑦ー1 スライド標本の廃棄>

スライド標本の品質確認と鏡検を並行して実施したケースで、  
再作製となった当初の標本が廃棄されていた

### これまでの機構の指導内容

1. 所見を得るための顕微鏡観察（鏡検）を開始する前に行うスライドの品質確認において不良と判断されたものについては、  
「病理組織学的所見と品質管理のための鏡検が区別され、かつ、それが品質管理の過程におけるスライドである場合、当該スライドの保存の可否については、施設においてあらかじめ決めておくことによい」（GLPガイドブック2018）
  2. 鏡検の開始後にスライドを再作製した場合、当初の鏡検に用いた標本は試験関係資料として保存すること（口頭指導）
- 鏡検後の不正な再作製を否定するとともに、恣意的なスライド選択を排除する目的から、鏡検開始後は当初の標本についても保存するよう求めている

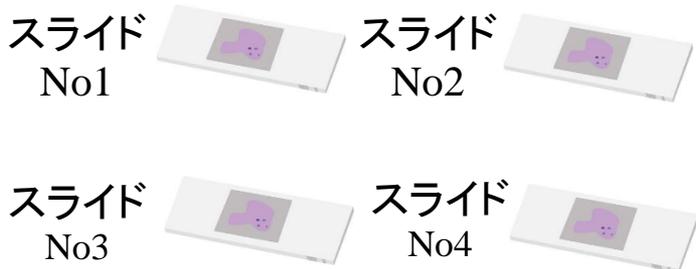
# <⑦-2 スライド標本の廃棄>

## 一般的な手順(A)

### 品質確認と鏡検の区分が明確

顕微鏡下で全ての標本の品質確認

標本作製者 and/or 鏡検担当者が一括で実施



鏡検標本の確定



鏡検(病理所見)

鏡検担当者が実施



再作製指示

品質不良標本の廃棄可



再作製指示

確定後(当初)の標本の廃棄不可



- 品質確認と鏡検は別作業として明確に区分されており、品質確認時の不良標本は廃棄できるが、鏡検標本の確定後は再作製指示に係る当初の標本を保存する必要がある

# <⑦-3 スライド標本の廃棄>

## 散見される手順(B)

### 品質確認と鏡検の区分が不明確

鏡検担当者がスライド1枚ごとに、顕微鏡下で品質確認及び鏡検を実施

パターン  
No1



品質確認 + 鏡検

再作製指示なし

パターン  
No2



品質確認 + ~~鏡検~~

廃棄可  品質による  
再作製指示

パターン  
No3



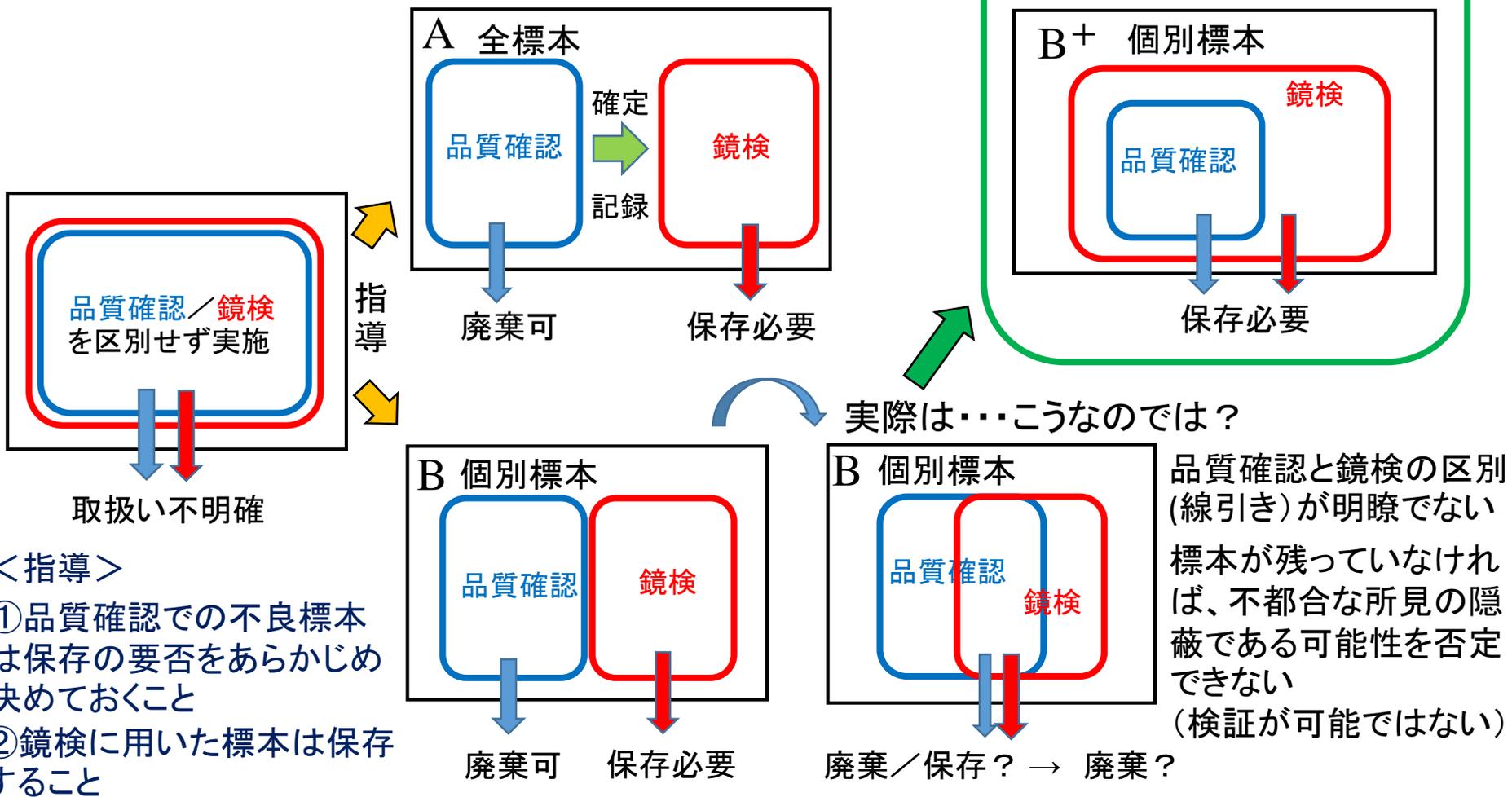
品質確認 + ~~鏡検~~

廃棄不可  鏡検による  
再作製指示

- スライドごとの品質確認と鏡検が並行して実施されることから、「再作製指示が  
いずれの段階によるものか」は、スライドが保存されていなければ検証が困難と  
なる

# <⑦-4 スライド標本の廃棄>

## 病理スライドの廃棄と保存



- <指導>
- ①品質確認での不良標本は保存の要否をあらかじめ決めておくこと
  - ②鏡検に用いた標本は保存すること

## <⑧ 最終報告書における欠失臓器の扱い>

病理組織学的検査での欠失臓器について、「試験の実施方法に関する事項」(いわゆる「材料と方法」)の項に記載されていた

### 最終報告書における逸失臓器の記載箇所

(最終報告書)

第17条 試験責任者は、試験ごとに、次に掲げる事項を記載した最終報告書を作成しなければならない

- 一 表題と試験目的
- 二 試験施設の名称及び所在地
- 三 試験の開始及び終了の日
- .....

七 予見することができなかつた試験の信頼性に影響を及ぼす疑いのある事態及び試験計画書に従わなかつたこと

- 八 試験の実施方法に関する事項
- 九 .....

➤ 評価数が減少するため、「試験の信頼性に影響を及ぼす疑い」に該当

## <⑨-1 その他>

病理標本作製を実施する試験場所のPIに対して、試験施設の鏡検担当者や鏡検を実施する別の試験場所のPIから、再作製等の指示が直接出されていた

- 試験施設のSDから指示を行うことが原則であるが、事前に当事者間でその扱いについて取り決めるのであれば、この限りではない。ただし、その場合にあっても、個々の指示の内容等については必ずSDに報告すること(例えば、メールのccでもよい)

病理標本作製を実施する試験場所のPIに対して、試験施設から品質不良による再作製の指示が出されていたが、PIの問い合わせに対して、品質不良とする根拠が示されていなかった

- PIから試験施設へ再作製指示に係る問い合わせ等があった場合には、その根拠を示して説明することが望ましい。試験場所において鏡検後の不都合な所見の隠蔽や恣意的な標本選択を目的とした不正な再作製を否定する上で重要な資料となる。なお、試験(鏡検)施設においては当初の標本についても必ず保存すること

## <⑨-2 その他>

病理標本作製過程における個体の取違いを防ぐための方策がSOPに記載されていなかった

- 病理標本作製のSOPには、切出し時の個体確認（湿標本と包埋カセットの整合確認）や、薄切後の切片の水浴時に複数の個体を混在させない等の、個体の取違いを防ぐための方策を記載すること。  
なお、「病理検体取扱いマニュアル ー病理検体取り違えを防ぐためにー（日本病理学会）」（[http://pathology.or.jp/news/pdf/manual\\_160523.pdf](http://pathology.or.jp/news/pdf/manual_160523.pdf)）が参考となる

病理標本作製過程における特定の臓器／組織の欠失が継続して多数発生しているにもかかわらず、これに対する原因究明や改善がなされていなかった

- 小臓器については、薄切等の標本作製過程で稀に欠失することはやむをえないが、頻発する場合にはその原因を明らかにして対応策を検討する等の改善に取り組むこと

# 病理検査におけるQA調査の重要性

「病理組織学的(鏡検)所見は、主観性が極めて高いデータであることから、その生成プロセスにおけるQA調査は重要である」

「鏡検操作をQAの現場調査の対象としている施設は少ない」

- ✓ その理由として……
  - 専門性の高さ、及び、データの特殊性(第三者がその妥当性について容易に検証できない)から、何をどのように調査すべきかわからない
  - 鏡検が適切に実施されているか、具体的にチェックできない
  - 調査の段階では生データが確定していない
  - 実地調査ではなく、最終化されたデータの調査でよいのではないか、等々……
- ✓ 調査方法の一例として……
  - 鏡検担当者毎に、鏡検開始～所見最終化までの手順について確認する
  - 観察中のスライド標本と、記録用紙／入力画面の整合性を確認する
  - 所見を確認の上で最終化していることを調査する、等々……
- 各施設で適切な方法を検討した上で現場調査を実施頂きたい

# 病理検査における試験関係者の(意識の)問題

## ● 標本作製担当者

- ✓ 標本作製時(切出し/薄切)の不注意や標本のQCが十分でなかった

## ● 鏡検担当者

- ✓ 予見を持った鏡検、鏡検の取違い・失念等、責任感が著しく欠如していた
- ✓ 所見の記録や生データの取扱いが極めて杜撰であった

## ● 試験責任者

- ✓ 試験計画書と病理担当者の実際の操作に齟齬がみられるにもかかわらず、これを容認し放置していた

## ● QA

- ✓ 病理検査の専門性の高さを理由に、生データ上の齟齬に関する鏡検担当者の説明について、中立的/客観的な立場からの確認・検証を怠っていた

## ● 運営管理者

- ✓ 担当者の資質に負うところが大きい病理検査の特殊性に鑑み、当該業務の適切な実施について、又、当該業務を特定の個人に依存することにより生じるリスクについての、管理体制が十分でなかった

# 病理検査に関する問題点(まとめ)

## 試験関係者の(意識の)問題

運営管理者

試験責任者

QA担当者

標本作製者

鏡検担当者

## 標本作製の問題

臓器／組織の欠失等(⑨)

ブロックとスライド  
の不一致(⑤)

標本の作製不備

## 鏡検の問題

欠失組織への所見の付与(①)  
存在する組織の欠失扱い(①)

生データの逸失(②)

鏡検の取違い(③)／鏡検の失念(④)  
(所見記録時のミスの可能性もあり)

スライド標本の廃棄(⑦)

## 剖検の問題

肉眼的病変部の未採材(⑥)  
(試験計画書からの逸脱)

## 報告書の問題

逸失臓器の記載箇所(⑧)

適切なQC/QAの実施

# GLP調査時の病理標本確認の実際

## <スライド標本>

- ✓ 主に、スタディーオーディット対象とした一般毒性試験について、顕微鏡下で、主に、消化管、上皮小体(両側)、乳腺等の有無を確認している
- ✓ 肉眼的病変部について、標本作製の有無及び顕微鏡下で所見を確認している
- ✓ 先天異常や自然発生病変等について、顕微鏡下で所見を確認することもある

## <パラフィンブロック標本>

- ✓ 特定の臓器ごと、あるいは個体毎にスライド標本との整合性を確認している

ご清聴ありがとうございました