

非臨床毒性試験における病理ピアレビュー：質問及び回答

業界向けガイダンス¹

本ガイダンス案は、最終決定時に、このトピックに関する米国食品医薬品局（FDA または当局）の最新の考え方を示すものである。これは、いかなる者に対しても何らかの権利を確立するものではなく、また、FDA に対する又は公的な拘束力を持たない。適用される法令及び規制の要件に適合する場合は、他の方法を用いることができる。他の方法について協議を行うためには、標題ページに記載の本ガイダンス担当の FDA スタッフに連絡する。

I. はじめに

本ガイダンスは、医薬品の安全性に関する非臨床試験の実施の基準（GLP）に適合した毒性試験期間中に実施する病理ピアレビューの管理及び実施に関する情報を、試験依頼者及び非臨床試験スタッフに提供するものである。病理ピアレビューを実施する場合は、十分に文書化しなければならない。ただし、病理ピアレビュー実施中の文書管理については明確に定義されておらず、非臨床試験実施施設により異なる。この質問及び回答文書の目的は、病理ピアレビューの管理、実施および文書化に関する FDA の勧告を明確にすることである。

一般に、FDA のガイダンス文書は、法的に強制力のある責務を定めるものではない。その代わりに、ガイダンスは、トピックに関する当局の最新の考え方を説明するものであり、特定の規制又は法的要件が引用されない限り、単に勧告としてみるべきである。当局のガイダンスにおけるしなくてはならない (*should*) という言葉は、何かを提案する又は推奨することを意味しているが、要求するという意味ではない。

II. 背景

組織検体の病理組織学的評価は、GLP 適合毒性試験の重要な構成要素である（GLP 試験と呼ばれる）。病理組織学的評価には、試験病理担当者が組織スライドを最初に鏡検することが含まれ、第二の又はピアレビューの病理専門家によるその後のレビュー（病理ピアレビューと呼ばれる）が含まれることもある。病理ピアレビューは、特有の又は予測できな

¹ 本ガイダンスは、米国食品医薬品局、医薬品評価研究センターの試験完全性・監視部が、医療機器・放射線保健センター、生物学的製剤評価研究センター、動物薬センター、食品安全・応用栄養センター、及びタバコ製品センターと連携して作成した。

**法的拘束力のない勧告を含む
施行を目的としないドラフト版**

い所見が確認された場合や、ピアレビュー病理専門家がある種の化合物の専門知識を有する場合に、特に有用な場合がある。

21 CFR Part 58 (GLP 規則) には、病理組織検査の一般要件が含まれる (例えば、病理組織検査の文書化した標準作業手順書が必要である)。病理ピアレビューは、GLP 試験の実施中に行う場合は有益となりうるが、病理ピアレビューは GLP 規則に具体的に記載されていない。本ガイダンスの目的は、GLP 試験の実施中に病理ピアレビューを行うことを選択した試験依頼者及び非臨床試験スタッフに情報を提供することである。

III. 質問及び回答

質問 1 : 病理ピアレビューとは何か

回答 1 : 病理ピアレビューは、試験に割り当てられた病理専門家 (試験病理担当者) の所見が、別の病理専門家 (ピアレビュー病理専門家) 又は病理専門家のグループ (ピアレビュー病理専門家ら) によって審査を受けるプロセスである。病理組織学的変化の解釈は、専門家の科学的及び医学的判断により行われるため、多くの場合、定性的であり、主観的な結果をもたらす。病理ピアレビューは、病理組織学的診断及び解釈の質と正確性を確保するのに役立つ可能性がある。

病理専門家間の臨時協議、相談、意見交換及び指導は、正式な病理ピアレビューとはみなさず、本ガイダンスの対象にはならない。

質問 2 : 誰が病理ピアレビューを行うべきか

回答 2 : ピアレビュー病理専門家は、試験病理担当者の組織学的記述に関して意見を述べる資格を得るために、適切な教育、訓練及び経験を合わせ持つ必要がある。さらに、ピアレビュー病理専門家は、被験物質の投与経路、試験を受ける動物の種・系統、及び試験の実施期間及びデザインについての経験を持つべきである。² さらに、被験物質の作用機序に関する知識及び他の用量レベル又は他の動物種における被験物質投与の結果に関する知識を得ることは、ピアレビュー病理専門家にとって有益となる可能性もある。³

² Morton, D, R Sellers, E Barale-Thomas, B Bolon, C George, JF Hardisty, A Irizarry, J McKay, M Odin, and M Teranishi, 2010, Recommendations for Pathology Peer Review, Toxicol Pathol, 38(7):1118-1127.

³ Boorman, GA, DC Wolf, S Francke-Carroll, and RR Maronpot, 2010, Pathology Peer Review, Toxicol Pathol, 38(7):1009-1010.

**法的拘束力のない勧告を含む
施行を目的としないドラフト版**

質問 3：病理ピアレビューのプロセスはいつ行うことができるのか

回答 3：病理ピアレビューは、試験病理担当者の報告書（署名され日付を記入した病理報告書）が完成する前後に行うことができる。

試験病理担当者の報告書が完成する前に行った病理ピアレビューは、事前ピアレビューとみなす。事前病理ピアレビューを行う場合、試験病理担当者は、事前ピアレビューを行う前に、すべてのスライドの鏡検を完了し、病理報告書案を作成する。

病理報告書が完成した後に行った病理ピアレビューは、事後ピアレビューとみなす。事後病理ピアレビューを行う場合、試験病理担当者は、最終病理報告書の改訂において、事後ピアレビュープロセスに起因する本試験の結論に対する変更を文書化する必要がある。

質問 4：GLP 適合試験の病理ピアレビューを、GLP 非適合施設で実施することは可能か？

回答 4：試験データの完全性を保護するための特別な予防策が整っている場合、GLP 適合試験の病理ピアレビューを GLP 適合施設以外で実施することは可能である。ピアレビュー病理専門家が、GLP の原則及び関連する内部標準作業手順書（SOP）に関する適切な訓練を受けた後に、GLP に適合した試験施設で審査を行うことが望ましい。ただし、ピアレビューを GLP 非適合施設で実施する場合は、試験プロトコル及び最終報告書に実施事実と妥当性を記録すべきである。ピアレビューの実施状況にかかわらず、ピアレビュー病理専門家の氏名、所属及び所在地（住所）を最終報告書に明確に記載するべきである。また、ピアレビュー病理専門家の氏名、適格性評価（GLP 訓練など）、所属及び住所を試験ファイルに記録する。

GLP 遵守下で実施されなかった試験の一部は、試験責任者が署名した GLP 準拠陳述書に明記され、最終報告書に含めるべきである。

質問 5：非臨床試験スタッフは、ピアレビューをどのように記録すべきか。また、ピアレビューの記述には何を含めるべきか

回答 5：病理ピアレビューが GLP 試験の一部である場合は、その活動を試験プロトコル又は試験プロトコルの改訂に含めるべきであり、ピアレビュープロセスが十分に文書化され、透明性があることが重要である。本プロセスは、審査の程度を確認し、試験データの完全性を確保するため、文書化した手順に従うべきである。試験病理担当者は、病理データの全体的な解釈の責任を負うため、最終的な病理報告書には、診断と病理学的解釈に関する

**法的拘束力のない勧告を含む
施行を目的としないドラフト版**

試験病理担当者の最良の科学的意見及び判断が反映される。

正式な病理ピアレビューは、確立された手順に従って、計画し、実施し、文書化し、報告しなければならない。これらの手順は、ピアレビューの開始前に文書化され、ピアレビュー病理専門家が利用できるようにしなければならない。また、試験プロトコル又は試験プロトコルの改訂及び GLP 試験に関わる SOP に明記されなければならない。ピアレビュー病理専門家は、試験の永久ファイル及び最終報告書へ含めるため、署名され日付が記入されたピアレビュー陳述書（文書、報告書、メモ又は証明書）を作成しなければならない。

すべてのピアレビュー病理専門家の署名ブロック（身分及び所属）は、最終試験報告書に含まれるピアレビューの記述に含めるべきである。

SOP 及び GLP 試験プロトコル（又は試験プロトコルの改訂）には、選択された標的組織、検討対象の用量群、各グループで検討する検体数、及びピアレビューを盲検下で実施する必要があるかどうかなど、ピアレビューの手順に関する記述を含めなければならない。適切な SOP を、適宜参照することができる。

ピアレビューの記述には以下の情報を含める。

- ピアレビューの実施者
- ピアレビューを行った時間、場所及び条件（GLP 適合又は GLP 非適合）
- 顕微鏡観察を行った組織
- 病理報告書で用いた用語や所見が、試験病理担当者とピアレビュー病理専門家の双方によって合意されたかどうかの記述⁴
- 事前ピアレビューについては、病理報告書案がピアレビュー病理専門家と共有されているかどうかの記述
- ピアレビュー病理専門家の日付入りの署名

ピアレビュー病理専門家が、試験病理担当者の診断及び解釈に同意した場合、ピアレビューの記述に、ピアレビューの結果に関する包括的な解析を含めなくてもよい。これらの条件下では、ピアレビューを実施したこと、及び最終病理報告書に、試験病理担当者とピアレビュー病理専門家の合意見解が反映されていることが記述してあれば十分である。

事前ピアレビュープロセスによって生じた試験病理担当者による全体的な試験解釈の変更は、ピアレビューの記述に記録し、必要に応じて、最終病理報告書で論述されるべきである。

⁴ Mann, PC, 1996, Pathology Peer Review From the Perspective of an External Peer Review Pathologist, Toxicol Pathol, 24(5):650-653.

**法的拘束力のない勧告を含む
施行を目的としないドラフト版**

事後ピアレビュープロセスによって生じた試験病理担当者による解釈の変更は、改訂された最終的な病理報告書に記録されるべきである。

最終病理報告書と病理報告書案の解決のつかない相違点は、ピアレビューの記述で明確に特定すべきである。相違の解決については、最終病理報告書又は最終病理報告書の改訂で考察し、解決のプロセスを記録する（質問 8 及び質問 9 でさらに考察を行った）。

質問 6：ピアレビュー陳述書にいつ署名をすべきか。また、ピアレビュー病理専門家は病理報告書に署名をすべきか

回答 6：ピアレビュー陳述書には、ピアレビュー病理専門家が病理報告書の完成前後に署名することができる。病理報告書は、試験病理担当者の単独責任であり、ピアレビュー病理専門家は、最終病理報告書に署名してはならない。事後病理ピアレビューによって生じた最終病理報告書の変更は、最終病理報告書の改訂で記録されるべきである。

質問 7：署名済みのピアレビュー陳述書を最終報告書に含めるべきか

回答 7：はい、署名済みのピアレビュー陳述書は、添付資料として最終報告書に含めるべきであり、また試験ファイルの一部としても含めるべきである（質問 1 参照）。

質問 8：試験病理担当者の解釈的見解が、病理ピアレビューのプロセス中に、過度に影響を受けないことを、当局はどのように保証できるのか

回答 8：1987 年の GLP 最終規則の前文で考察したように、「署名され日付が記入された病理担当者の最終報告書のみが、組織標本の病理組織検査に関する生データを構成する。」⁵署名され日付が記入された病理報告書（生データ）は、病理組織学的検査データの精査を促進し、特定の試験中の製品の毒性又は毒性の可能性を明らかにする上で重要なものである。病理報告書は、試験病理担当者の責務であり、試験病理担当者個人の病理組織学的所見の解釈を反映している。したがって、試験実施施設の管理者は、試験病理担当者の独立性を確保するための適切な措置を講じるとともに、病理ピアレビューによって生じうる変化を含め、試験病理担当者の解釈に対するすべての変更を追跡する手順を強化すべきである。そのような手順には、監査証跡の実施を含めてもよい。

当局は、病理ピアレビューは反復プロセスであり、病理報告書案は、試験病理担当者が署名

⁵ Final rule, “Good Laboratory Practice Regulations,” September 4, 1987 (52 FR 33768).

法的拘束力のない勧告を含む 施行を目的としないドラフト版

及び日付を記入するまで変更の対象となる可能性があることを了承している。病理ピアレビューの実施プロセスには、試験病理担当者、ピアレビュー病理専門家、試験依頼者、試験施設管理者、試験責任者、試験依頼者に委託された代表者、及び試験実施施設の管理者（該当する場合）間のコミュニケーションが関与している。スライド評価のプロセスに関するコミュニケーションの記録、及び病理ピアレビューに関連する会議の要旨（議事録など）は、試験ファイルに保管する。

主観的、反復的、協調的で、影響を受けやすい特性を持つ病理組織検査の期間にプロセスが行われるため、透明性は、事前ピアレビューの完全性を保護するために重要である。透明性を最大限に確保するため、ピアレビューの事象を記録した文書（ワークシート、電子ファイルなど）及び試験病理担当者の所見に対する変更を、試験記録に保管する。透明性を確保するため、病理所見のデータベースをピアレビュープロセスの開始前に固定又はロックし、病理所見に対する変更が監査証跡に記録されることを確実にするという方法もある。

病理報告書案をピアレビュー病理専門家と共有している場合は、本文書をピアレビュー陳述書に反映しなければならない。また、ピアレビュー陳述書で、試験病理担当者の解釈に影響を与えるピアレビュープロセスによって生じた変更を、明確に特定しなければならない。

質問 9: 試験病理担当者とピアレビュー病理専門家の解釈の違いをどのようにして解決すべきか

回答 9: 試験病理担当者は、病理データの全体的な解析及び解釈に対する責任者である。ピアレビュー病理専門家が、試験病理担当者の解釈に同意しない場合、試験病理担当者は、ピアレビュー病理専門家との合意を反映させるため、解釈の変更を行うことがある。解釈の違いは、解釈の違いを解決するための対話に参加する前に、ピアレビュー病理専門家によって文書化されるべきである。解決に至らない場合、試験病理担当者及びピアレビュー病理専門家は、病理ピアレビュー中の解釈の違いを解決するために、試験施設の SOP に明記された透明かつ公平なプロセスに注意深く従うべきである。

SOP の指示に応じて、追加の経験のある病理専門家との協議により合意を得てもよい。スライド評価のプロセスに関するコミュニケーションの記録、及び病理ピアレビューに関連する会議の要旨（議事録など）の記録は、試験ファイルに保管する。