

【专论】

非临床毒理学试验中组织病理学同行评议的GLP流程及关键点探讨

霍桂桃[#], 杨艳伟[#], 林 志, 张 頔, 耿兴超, 霍 艳, 王 雪, 屈 哲*, 吕建军*

中国食品药品检定研究院国家药物安全评价监测中心, 药物非临床安全评价研究北京市重点实验室, 北京 100176

摘 要: 组织病理学评估是非临床毒理学试验结果确定和解释的重要环节, 组织病理学同行评议可确保病理学诊断术语的一致性、准确性及病理诊断的完整性, 还可以提高组织病理学评估的准确性和病理学报告的质量。由于组织病理学同行评议过程需要考虑不同国家监管机构的GLP法规要求, 因此有必要对组织病理学同行评议的GLP符合性、流程、条件和注意事项等进行深入理解和总结, 以促进我国组织病理学同行评议的计划、管理、记录和报告与国外发达国家达成一致。从开展组织病理学同行评议的目的及必要性、组织病理学同行评议的GLP原则、适用于组织病理学同行评议的GLP质量体系、组织病理学同行评议的流程及条件以及组织病理学同行评议中的关键点进行阐述, 以期为我国药物非临床安全性评价机构更好地开展组织病理学同行评议提供一定参考。

关键词: 安全性评价; 同行评议; GLP; 组织病理学评估; 毒理学

中图分类号: R954.7 **文献标志码:** A **文章编号:** 1674-6376 (2019) 01-0001-09

DOI: 10.7501/j.issn.1674-6376.2019.01.001

Discussion on GLP process and key points in the histopathology peer review for nonclinical toxicology studies

HUO Guitao, YANG Yanwei, LIN Zhi, ZHANG Di, GENG Xingchao, HUO Yan, WANG Xue, QU Zhe, LÜ Jianjun

Beijing Key Laboratory for Safety Evaluation of Drugs, National Center for Safety Evaluation of Drugs, National Institutes for Food and Drug Control, Beijing 100176, China

Abstract: Histopathology assessment is an important step for the determination and interpretation of the results of nonclinical toxicology studies. Histopathology peer review can ensure the consistency, accuracy of pathological diagnosis terms and the completeness of pathological diagnosis, and can improve accuracy of histopathology assessment and the quality of pathology reports. Because the histopathology peer review processes need to be considered the requirements of the GLP regulations of different countries, therefore, it is necessary to deeply understand and summarize the GLP compliance, processes, conditions and considerations of histopathology peer review so as to promote the consistency in planning, conducting, documenting and reporting of the histopathology peer review in China with developed countries abroad as soon as possible. This article introduced the purpose and necessity of carrying out the histopathology peer review, the GLP principles of histopathology peer review, the GLP quality system applicable to the histopathology peer review, the processes and conditions of histopathology peer review, as well as the key points for the histopathology peer review, with the purpose of providing some references for better carrying out histopathology peer review in nonclinical safety evaluation facilities for drugs in China.

Key words: safety evaluation; peer review; GLP; histopathological assessment; toxicology

收稿日期: 2018-10-11

基金项目: 国家“重大新药创制”科技重大专项(2015ZX09501004-002); 创新药物非临床安全性评价研究关键技术(2018ZX09201017)

#第一作者: 霍桂桃, 博士, 从事药物安全性评价毒性病理学诊断工作。Email: huoguitao@nifdc.org.cn

杨艳伟, 硕士, 从事药物安全性评价毒性病理学制片工作。E-mail: yangyanwei@nifdc.org.cn

***通信作者:** 屈 哲, 博士, 从事药物安全性评价毒性病理学诊断工作。Email: quzhe@nifdc.org.cn

吕建军, 博士, 从事药物安全性评价毒性病理学诊断工作。E-mail: lujianjun@nifdc.org.cn

组织病理学评估是药物非临床安全性评价的重要过程,也是确定和解释毒理学试验结果的重要环节。实施组织病理学同行评议不仅可确保病理学诊断术语使用的一致性、准确性和病理诊断的完整性,而且还可以提高组织病理学评估的准确性和病理学报告的质量^[1]。随着近年来我国药物非临床安全评价领域的快速发展,国内药物非临床安全性评价机构承接国内外公司的双报委托合同项目逐年增加。双报委托合同项目除了要向中国药品审评中心申报,还要向美国、欧盟或其他国家监管机构申报,因而要求开展符合研究数据接收部门所遵循GLP法规的组织病理学同行评议。目前,我国药物非临床安全性评价领域对组织病理学同行评议的计划、管理、记录和报告尚未完全达成一致。同时由于组织病理学同行评议需要考虑不同监管机构GLP法规要求,因此有必要对组织病理学同行评议的相关指导原则或建议进行系统学习和深入理解,以期明确同行评议的GLP符合性、过程、条件和注意事项。本文拟从开展组织病理学同行评议的目的及必要性、组织病理学同行评议的GLP原则、适用于组织病理学同行评议的GLP质量体系、组织病理学同行评议的流程及条件以及组织病理学同行评议中的关键点进行阐述,以期为我国药物非临床安全性评价机构更好地开展组织病理学同行评议提供一定参考。

1 开展组织病理学同行评议的目的及必要性

组织病理学评估是药物非临床安全性评价毒理学试验的重要组成部分,对毒理学试验结果的确定和解释非常重要。经济合作与发展组织(Organization for Economic Cooperation and Development, OECD)颁布的良好实验室规范原则和符合性监督系列文件第116号《长期毒性和致癌试验的设计和实施的》第3.6.3.7部分第237条指出,实施组织病理学同行评议可提高病理学结果的准确性^[2]。组织病理学同行评议一般由独立病理学家实施,对确保任何试验中组织病理学发现的一致性至关重要,特别是由多位病理学家完成病理学评估的毒理学试验。实施组织病理学同行评议的目的如下^[3-5]:(1)确认所用病理学诊断术语的准确性和一致性;(2)确认诊断的完整性;(3)确认无作用剂量(no observable effect level, NOEL)、无可见不良作用剂量(no observable adverse effect level, NOAEL)或基准剂量等;(4)确认病理学报告内容解释的正确性。

开展组织病理学同行评议时,同行评议病理学家应按照试验方案的要求进行同行评议。因此,所有法规的核心都是确保试验机构或试验所涉及的人员(包括同行评议病理学家)遵守GLP要求、原始数据记录清晰、解决问题时保留记录以及报告无偏离,而且在随后(必要时)的任何时间能进行报告重建和评估报告^[6]。由专题病理学家进行的组织病理学检查是对受试物的非临床安全性评价至关重要的方法,而且由独立的同行评议病理学家重新阅片和评价,可提高诊断水平和结果解释的准确性^[1]。因此,如果委托方要求进行同行评议,那么试验机构必须接受这一要求,并且监管机构负责对此类试验报告进行监管审查,以许可或批准特定化学品或生物制品的临床试验或上市。

2 组织病理学同行评议的GLP原则

目前国际上有关组织病理学同行评议的建议或指导原则主要包括2012年OECD发布的测试与评价系列文件第116号《长期毒性试验和致癌试验的设计和实施的》,2014年OECD发布的良好实验室规范(Good Laboratory Practice, GLP)和符合性监督原则系列文件第16号^[2],2016年7月中国国家认证认可监督管理委员会(Certification and Accreditation Administration of the People's Republic of China, CNCA)正式实施《良好实验室规范在组织病理学同行评议中的应用指南》^[4]和2017年9月1日中国原国家食品药品监督管理总局(China Food and Drug Administration, CFDA)实施的《药物非临床研究质量管理规范》(国家食品药品监督管理总局令第34号)^[7],后者在第二章术语及其定义中增加了同行评议的定义,第八章研究工作的实施增加了第三十一条,规定进行组织病理学同行评议工作时,同行评议的计划、管理、记录和报告应符合的要求。

在OECD于2014年发布第16号指导性文件之前,任何监管或监督机构均没有发布同行评议的相关指导原则或指南。Fikes等^[6]于2015年发表的文章为OECD第16号指导性文件提供了共识性观点及解释。2016年美国食品药品监督管理局(FDA)发布的文件是对组织病理学同行评议和病理工作组(Pathology Working Group, PWG)简要介绍的行业指南^[8]。2016年FDA发布的联邦法规第21章(21 Code of Federal Regulations, CFR)第16节和第58节《非临床实验室研究良好实验室规范-建议的规则》,规定了一个完整的质量体系框架,称为

GLP质量体系,用于安全性和毒性研究支持或旨在支持FDA监管产品的申请或申报^[9]。此外,该规范第58节第120条(58.120)试验方案中要求“在试验方案中包括试验过程中控制偏离、试验结果的分析报告的方法,并包括任何阶段开展同行评议应遵循的程序。”因此,如果开展同行评议,包括组织病理学同行评议,须遵循FDA的GLP质量体系方法的监管要求。FDA的质量体系方法与OECD的GLP原则中定义的质量体系一致^[10]。因此,如果需要进行同行评议,必须遵循上述相关GLP法规或指导原则。

3 适用于组织病理学同行评议的GLP质量体系

OECD将GLP定义为“一个关注组织过程及条件的质量体系,在其框架下计划、开展、监测、记录、存档和报告非临床健康和环境安全试验”^[10]。图1描述了每个GLP试验从计划到报告的适用标准过程和条件的相互关联性。OECD于2014年发布第16号指导性文件也涉及组织、开展、记录和报告同行评议结果等过程^[2]。因此,对于开展包含组织病理学同行评议的GLP试验的任何试验机构,下述的组织过程和条件非常重要:(1)计划试验:通过试验方案描述组织病理学同行评议过程;(2)开展试验:所有试验人员,包括方案指定的评议病理学家;(3)监测试验:由质量保证部门负责;(4)记录试验数据:由所有研究人员记录,包括评议病理学家;(5)归档:原始数据和辅助资料,包括适用于组织病理学同行评议的原始数据和辅助资料;(6)报告:专题负责人撰写最终报告,并包括试验所涉及的主要研究者或参与科学家、评议病理学家等的报告。FDA于2010年提出制定建议规则并于2016年公布了《非临床实验室研究良好实验室规范-建议的规则》,要求全面实施GLP质量体系,并将非临床实验室研究的计划、实施和报告纳入质量管理框架之中,并尽可能与OECD的相关规定保持一致^[9,11]。

4 组织病理学同行评议的流程及条件

根据OECD于2014年发布第16号指导性文件^[2]的要求和几十年的行业实践经验,在开展组织病理学同行评议时监管机构的要求包括:(1)试验方案中涵盖的委托方、试验机构、试验场所以及所有人员,包括评议病理学家,均要遵守GLP质量体系要求;(2)开展组织病理学同行评议的机构必须具有描述同行评议过程的标准操作规程(standard operation procedure, SOP);(3)试验方案或试验方案变更中必须描述适用于该试验的组织病理学同行评议过程^[2,9]。图2描述了组织病理学同行评议过程的完整流程,以帮助理解其复杂性并对每项活动的GLP要求进行说明。图2描述的组织病理学评估和同行评议流程是目前大多数试验机构中所遵循的,但也可采用与之略有不同的组织病理学同行评议流程。

为了有效地采用OECD、FDA和原CFDA对于组织病理学同行评议过程的GLP质量体系要求,从试验计划到报告应采用5个W和1个H的形式(5W1H)即Why(为什么)、What(何事)、Who(何人)、Where(何地)、When(何时)以及How(如何)。根据OECD、FDA和原CFDA^[2,10,12]对符合GLP标准的试验或试验阶段进行的任何活动的规定,“Why”部分是GLP质量体系的基本要求。其余部分(4W1H)为理解同行评议的条件和达到合规要求提供了方法和手段。表1详细说明了4W1H在主要GLP流程中的应用,并介绍了组织病理学同行评议的适用条件。这些信息可以根据试验方案或试验方案变更内容的规定直接应用。如果病理学工作组对同行评议有任何监管方面的要求,那么可以按照监管机构的指示来使用这些信息。组织病理学同行评议流程和条件的关键要求和责任要点见表1。

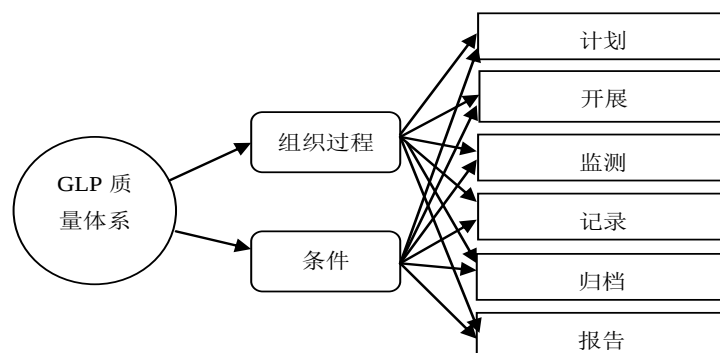


图1 GLP质量体系的通用流程和条件

Fig. 1 General process and conditions for GLP quality system

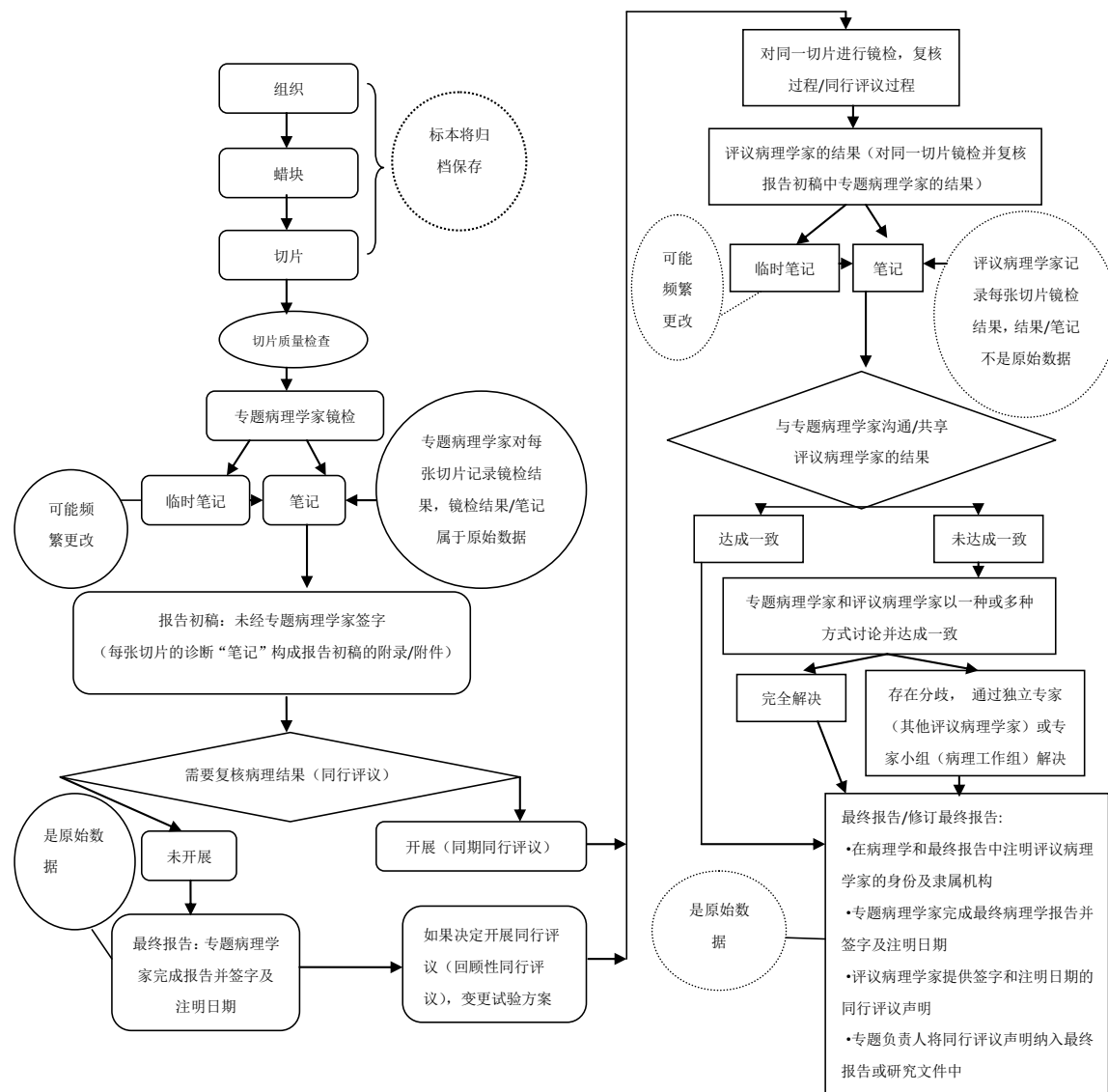


图2 组织病理学评估和同行评议的流程图

Fig. 2 Histopathological assessment and peer review flow chart

5 组织病理学同行评议中的关键点

5.1 基本信息

一般情况下,委托方决定对一项新的研究(即将开展)、正在进行的研究(开展中,其中病理学报告可能已经或尚未完成且专题病理学家已经或尚未签署)或已完成的研究(专题病理学家已签署最终病理学报告)进行组织病理学同行评议,并且委托方已与专题病理学家、专题负责人以及试验机构负责人协商确定了评议病理学家。基本信息包括^[3,13-14]:(1)毒理学试验的关键性,包括受试物可能的作用模式;(2)评议病理学家的专业知识和经验;(3)评议病理学家是否隶属于GLP机构、非GLP机构工作或是独立病理顾问;(4)进行组织病理学同行评议的地点;(5)对照组和处理组组织切片的检查数量,可对额外的切片或石蜡块或组织新制的切片进行检

查;(6)获得评议病理学家检查结果的方法;(7)解决专题病理学家和评议病理学家之间分歧的机制;(8)报告评议结果,包括评议病理学家的声明等。这些基本信息是专题负责人试验方案或试验方案变更的重要内容。

5.2 试验方案及试验方案变更

试验方案是由专题负责人及委托方共同批准的文件,随后专题负责人可以授权正式的同期同行评议或回顾性同行评议。所有活动(包括组织病理学同行评议的基本信息)在试验方案或试验方案变更中声明,并要求符合GLP要求时,都需要按照GLP原则/法规进行。任何未按照GLP质量体系进行的活动都需要记录偏离,并评估其对研究结果完整性的可能影响。

表1 符合 GLP 流程及条件的组织病理学同行评议的关键要求和责任要点

Table 1 Key requirements and responsibility points for peer review of histopathology in accordance with GLP procedures and conditions

流程	条件				
	What(何事)	Who(何人)	Where(何地)	When(何时)	How(如何)
计划	组织病理学同行评议	专题负责人、专题病理学家以及评议病理学家(评议病理学家经委托方同意)。当试验机构负责人和试验场所负责人参与时将会发挥其作用	试验方案或试验方案变更中(由试验机构的专题负责人制定)	如下所示的任何时间: • 试验开始之前(在试验方案签字之前) • 在病理学报告完成(签字)之前或之后,但要在总结报告完成之前 • 试验完成之后(签署试验报告)	在试验方案或试验方案变更中,确定评议病理学家; 评议病理学家隶属机构的 GLP 状态、QAU 稽查。描述涵盖同行评审范围的流程,数据采集、使用,结果存在分歧时解决和报告方法。数据、记录、报告以及评议病理学家声明的归档,并且说明专题病理学家在病理学报告中或专题负责人在总结报告中如何使用此类报告/声明等。
开展	评议报告草稿/最终病理学报告以及重新对切片进行评估,将评估结果与专题病理学家进行沟通并参与解决分歧	• 专题病理学家(提供报告初稿或签字的报告和切片) • 评议病理学家(可以来自试验机构、试验场所、外部病理咨询机构或独立病理顾问)	• 试验机构(外部评议病理学家访问试验机构进行组织病理学同行评议) • 试验场所,当病理学阶段是多场点研究的一部分时(外部评议病理学家访问试验场所进行组织病理学同行评议) • 外部机构/委托方/顾问评议病理学家的机构	• 当专题病理学家完成病理学报告草稿并将其(QAU 审查之前或之后)与切片一起提供给评议病理学家 • 专题病理学家完成(签署)病理学报告后(但专题负责人尚未完成总结报告),专题病理学家向评议病理学家提供签名的病理学报告 • 专题病理学家完成(签署)最终病理学报告以及专题负责人完成总结报告之后	通常不采用盲检对切片进行评估(评议病理学家知道专题病理学家的诊断结果) • 评议病理报告初稿/最终病理学报告 • 按照试验方案或试验方案变更和 SOP 要求,对切片再次进行显微镜镜检 • 如有需要,可对额外的切片或石蜡块或组织新制的切片进行评估
监测	审查试验方案初稿或试验方案变更,检查组织病理学同行评议活动,并且对评议病理学家和专题病理学家的数据和报告进行稽查	试验机构(或试验场所外部病理学咨询机构,或适用的其他场所)的质量保证部门	在适用的所有地点 • 试验机构 • 试验场所 • 病理学咨询机构/委托方	• 当收到专题负责人的试验方案草稿/试验方案变更初稿时 • 当进行时 • 当收到专题病理学家的数据(汇总表)、病理学报告初稿和病理学报告终稿时	• 审查试验方案初稿/试验方案变更 • 检查存活期试验阶段组织病理学同行评议 • 在评议病理学家的报告/声明最终确定之前或之后对数据(汇总表)和报告初稿进行稽查 • 稽查病理学报告终稿和试验报告初稿及终稿

(续表1)

流程	条件				
	What(何事)	Who(何人)	Where(何地)	When(何时)	How(如何)
记录	• 显微镜观察结果(与专题病理学家达成一致及未达成一致的结果) • 如何解决差异,包括专题病理学家对诊断结果的修改	• 评议病理学家 • 专题病理学家	• 手工记录 • 电子系统录入	• 当在显微镜下重新评估切片时(每次,当每张或每组切片被评估时) • 在评议病理学家准备报告/声明初稿/终稿过程中,可以重新评估切片,并对笔记/观察结果进行修改 • 在达成一致后对诊断数据进行修改	• 手工或电子系统直接、快速及准确地记录每张切片的显微镜观察结果(原始数据)。 • 当手工记录时,记录要清晰 • 如果需要对所记录的数据进行修改,按照稽查轨迹要求进行变更 • 如采用电子系统录入或修改,确保系统自动保存稽查轨迹
归档	包括组织病理学同行评议的结果和评议病理学家和专题病理学家之间的分歧(如果有)解决细节在内的所有数据。标本和报告(同行评议报告/声明,病理学报告,以及总结报告)	• 专题负责人/专题病理学家/评议病理学家(按照试验方案或试验方案变更中要求) • 专题负责人主要负责数据转移、标本以及报告的归档	按照试验方案或试验方案变更要求(在试验机构、试验场所或其他地方)	根据试验方案或试验方案变更中规定,并按照机构SOP的要求,将病理同行评议相关数据、报告/声明、通讯记录等归档。归档时间参考以下法规要求: • OECD GLP原则要求,在研究完成后(专题负责人签署最终报告)归档 • 1987年FDA的GLP法规要求,在研究期间或研究结束时归档 • 2016年FDA的提议法规规定在研究完成后2周内归档 • 2017年原CFDA的《药物非临床研究质量管理规范》要求研究实施过程中或者研究完成后及时归档,最长不超过两周	• 所有纸质数据以及评议病理学家签字的同行评议报告/声明、专题病理学家的病理学报告,以及专题负责人的总结报告 • 当数据以电子系统录入时,将其保留在电子档案系统中 • 标本,包括蜡块和玻片,适当标记并保存
报告	• 评议病理学家的声明/报告,专题病理学家的病理学报告和专题负责人的总结报告 • 在报告中讨论如何处理导致专题病理学家诊断结果发生变化的明显分歧 • 评议病理学家的个人信息和隶属机构	评议病理学家、专题病理学家和专题负责人	• 评议病理学家的声明/报告(在研究文件或报告中) • 病理学报告 • 总结报告	• 评议病理学家的声明或报告在病理学报告完成之前或之后 • 当专题病理学家和评议病理学家之间的所有明显分歧(如果有的话)得到解决时(即不需要独立的专家或专家小组),完成病理学报告 • 签署病理学报告后完成总结报告	• 评议病理学家提供的简单陈述或报告,涵盖来自所检查不同处理组动物的组织清单,与专题病理学家达成一致的结果,以及评议病理学家同意病理学报告的结论 • 一些监管机构或病理工作组可能要求评议病理学家和专题病理学家单独出具报告 • 需要在病理学报告和/或总结报告中讨论导致专题病理学家结果发生改变的显著差异。

5.3 职责

所有参与毒理学试验的研究人员,包括评议病理学家,都需要符合GLP要求。OECD于2014年发布的GLP原则指出,“参与研究的所有人员必须掌握适用于所参与研究的GLP原则中的相关内容”^[10]。OECD第16号指导性文件指出,由于评议病理学家只是解释数据而不生成数据,因此适合把他们看作是有贡献的科学家^[2]。2016年FDA发布《非临床实验室研究良好实验室规范-建议的规则》定义有贡献科学家是指“负责非临床实验室研究阶段的开展、解释、分析或任何其他服务的个人,独立的有贡献的科学家是独立聘用的合同人员。”^[9]。因此,由专业人士或专家作为独立聘用人员担任评议病理学家,负责病理数据的评议和解释等是合适的,所以认为评议病理学家适合担任有贡献的科学家,并需要遵守GLP原则。FDA《非临床实验室研究良好实验室规范-建议的规则》还规定,有贡献的科学家必须遵守GLP原则并记录、维护及更新他们自身的教育、培训和与他们在特定阶段的责任有关的经验信息。此外,FDA《非临床实验室研究良好实验室规范-建议的规则》还要求独立的有贡献科学家被赋予特定责任,即在试验方案签名并注明日期以表明同意遵守由其开展的非临床实验室研究项目所有阶段的方案要求以及该部分的适用要求^[9]。总之,专题病理学家负责病理学报告,包括含有稽查轨迹的变更(如适用);专题负责人负责确保组织病理学同行评议过程按照GLP的要求进行,专题负责人还需要在总结报告中提供一份声明,说明包括组织病理学同行评议在内的研究GLP的符合程度。

5.4 同行评议机构的GLP符合性状况

OECD于2014年发布的第16号指导性文件指出同行评议的实施过程应遵守GLP原则^[2]。为了保证组织病理学同行评议的科学价值,评议病理学家必须由公认的专家来担任,这些专家可能不一定隶属于GLP试验机构或场所,或可能是独立的病理学顾问。当决定在非GLP机构中进行组织病理学同行评议时,需要考虑以下方面^[1-3]:(1)在试验方案或试验方案变更和最终报告中说明在非GLP机构或独立专家顾问进行同行评议的理由;(2)邀请非GLP机构的评议病理学家在实施试验或试验阶段的试验场所或机构进行同行评议。在后一种情况下,评议病理学家将在执行同行评议之前接受机构或试验场所适当水平的培训。委托方、试验机构或场所(在涉及病理学作为研究阶段的多场点研究的

情况下)、专题负责人、专题病理学家(也可以是多场点研究中作为主要研究者),评议病理学家和质量保证部门(所有适用的机构)均需要重视GLP要求,并支持组织病理学同行评议流程的整体GLP符合性。

5.5 质量保证活动

在包括组织病理学同行评议的GLP研究中,质量保证部门要起到监督同行评议活动的作用,其中可能包括对评议病理学家所使用的房间和设备进行稽查,并根据OECD于2014年发布的第16号指导性文件审查涵盖原始数据和声明/备忘录/报告等文件^[2]。此外,FDA于2016年发布的《非临床实验室研究良好实验室规范-建议的规则》建议,“质量保证部门必须审核有贡献科学家的报告和任何报告变更,以确保其包括所有数据并反映试验方案、试验方案变更和适用的SOPs。”^[9]。此外,还需要主要质量保证部门的监督,包括对独立有贡献科学家以及开展某一阶段研究人员(没有主要研究者或质量保证部门参与或两者均没有)的报告和报告变更的稽查。

5.6 记录

同行评议的文件要求类似于适用于GLP研究的文件要求。OECD于2014年发布的第16号指导性文件要求记录同行评议的整个过程及以下相关记录^[2]:(1)评议病理学家的经验/专长证明材料;(2)如果选择在试验机构或试验场所开展同行评议,同意评议病理学家使用试验设备或试验场所的SOPs;(3)如果从试验机构或试验场所寄出组织切片进行同行评议,建立切片保管链;(4)样本和文件在评议病理学家所在机构内的安全性;(5)计算机系统验证状态(如适用);(6)质量保证稽查;(6)相关各方之间所有通信、会议以及电话会议记录。试验方案的评议程序需包括联合评议,如果存在分歧,通过对专题病理学家和评议病理学家的两组检查结果进行比较,以解释或解决明显的分歧。同行评议的结果应记录和存档,以及通过讨论达成共识解决存在的意见分歧^[15]。

5.7 病理学检查结果和意见分歧的解决

在同期同行评议和回顾性同行评议中,专题病理学家和评议病理学家可能对切片的显微镜诊断结果存在分歧,并通过讨论来解决分歧。OECD于2014年发布的第16号指导性文件中描述了两类类型的分歧,即不指定任何标准的“没有显著性差异”和“显著性变化”^[1-2],并提出了解决专题病理学家与

评议病理学家之间的“无显著性差异”和“显著性变化”的3种方法^[1-2,12]:(1)无显著差异:没有必要在病理学报告或最终报告中详细报告同行评议的结果;(2)通过改变专题病理学家的原始结果或解释来解决显著性变化/差异:描述如何处理解释的差异,专题病理学家原始解释的改变应在最终报告中讨论;(3)无法解决显著性差异或无法达成一致:可以通过咨询另一位病理专家或组建病理工作组来解决分歧,病理工作组的结论应在最终报告中明确记录。同行评议在大多数情况下属于方法(1)双方达成一致。有时,方法(1)和方法(2)一起或单独采用方法(2)用于解决专题病理学家和评议病理学家之间解释的分歧。方法(3)不经常使用,但不能排除这种可能性,并且在这种情况下,也可以使用方法(1)和/或方法(2)以解决分歧。

5.8 数据更改及锁定

OECD和FDA相关法规都没有明确涉及数据锁定的任何内容。所有GLP法规仅FDA于2016年发布的《非临床实验室研究良好实验室规范-建议的规则》要求在进行非临床实验室研究期间产生的所有数据必须准确、清晰、同期、原始和可溯源^[9]。此外,所有法规允许研究人员更改记录(包括手工记录和电子录入),不要遮盖原始数据并且必须注明:(1)何人做出更改;(2)何时做出的更改;(3)更改的原因。对于组织病理学相关数据的更改要求也不例外。OECD在测试与评价系列文件第116号《长期毒性试验和致癌试验的设计和实施》指出,任何用于数据收集或存储组织病理学数据的计算机化系统都应符合GLP标准,并应采取各种安全措施以确保整个组织病理学数据采集和报告过程中的数据完整性,以及病理记录锁定后所做的任何更改均被记录并保持稽查轨迹^[15]。对于计算机化系统相关数据完整性和稽查轨迹,必须符合FDA和OECD的相关法规要求^[16-17]。数据锁定的主要目的是在评估过程中以计算机化系统采集或更改每张切片的组织病理学诊断发现时应留有稽查轨迹。关键问题是何时将数据锁定规定应用于切片的组织病理学评估。Engelhardt等^[18]认为数据“锁定”或“未锁定”无关紧要,只要更改被记录和保留并在这一过程中保持透明即可。从质量体系的角度来看,在发送报告初稿或汇总表以供质量保证部门审查之前锁定数据是适合的,因为如果有需要更改检查意见,那么系统中就有逻辑文本来说明更改的原因。当然,考虑到OECD于2014年发布的第16号

指导性文件描述差异如何得到解决以及在最终报告中对专题病理学家的原始解释所做的更改要求,一般要求在病理学报告初稿进行同行评议之前锁定数据^[2]。如果同行评议的结果对某一试验的结论有任何显著的更改,那么至少在某些个别诊断中的更改概率会较高。因此,为了满足OECD于2014年发布的第16号指导性文件的要求,即数据必须在评议病理学家进行同期同行评议之前锁定。FDA和OECD要求在整个文档处理过程中保持稽查轨迹的完整性,包括做出变更和修改,而不考虑同行评议对某一试验的适用性。

5.9 报告

当组织病理学同行评议按照试验方案及试验方案变更执行时,由专题病理学家负责病理学报告的病理学评估结果,专题负责人负责总结报告的病理学评估结果。不管病理学报告采用何种形式,组织病理学同行评议鼓励专题病理学家和评议病理学家之间直接沟通、讨论,共同致力于形成一份科学合理的病理学报告,即要求所形成的病理学报告能准确地总结病理学检查结果,并指出存在的任何不确定性。病理学报告形成的程序要具有建设性,能满足同行评议的需求和目标,并且有内部程序来解决同行评议过程中产生的分歧,使对病理学检查结果的解释达成一致^[1]。OECD于2014年发布的第16号指导性文件指出,同行评议病理学家无需签署病理学报告或总结报告^[2]。FDA于2016年发布的《非临床实验室研究良好实验室规范-建议的规则》要求评议病理学家签署一份同行评议声明,并且该声明作为研究文件归档保存。签名并注明日期的病理学报告记录了专题病理学家对病理结果的最终解释。同行评议病理学家所签署的同行评议声明代表同行评议病理学家同意专题病理学家对病理结果的最终解释,同行评议声明一般在病理学报告完成后签名并注明日期。

6 总结与展望

病理学界、相关行业、试验机构和监管机构认为组织病理学同行评议对于提高组织病理学评估、解释和报告质量具有很高的价值。因为组织病理学同行评议是确保病理学评估和报告质量的重要步骤,而且国际上许多发达国家,如美国、欧盟成员国和日本已经将组织病理学同行评议作为药物非临床毒性研究的重要内容之一。我国药物非临床安全性评价领域的组织病理学同行评议目前主要遵循OECD于2014年发布的第16号指导性文件

《组织病理学同行评议 GLP 要求指导原则》、中国国家认证认可监督管理委员会发布的《良好实验室规范在组织病理学同行评议中的应用指南》。CFDA 在 2017 年 9 月 1 日起实施的《药物非临床研究质量管理规范》增加了同行评议的定义和同行评议的计划、管理、记录和报告相关要求。本文详细讨论了开展组织病理学同行评议的目的及必要性、组织病理学同行评议的 GLP 原则、适用于组织病理学同行评议的 GLP 质量体系、组织病理学同行评议的流程及条件以及组织病理学同行评议中的关键点,希望本文所阐述的内容有助于监管机构、委托方、试验机构管理部门、专题负责人、专题病理学家、同行评议病理学家、质量保证部门以及其他与 GLP 合规性研究的相关人员进一步了解组织病理学同行评议的计划、开展、监测、记录、归档和报告,以促进我国药物非临床安全性评价机构不断完善符合国内外 GLP 法规的组织病理学同行评议过程的 SOP,最终形成一致的组织病理学同行评议的计划、管理、记录和报告程序,为更好地开展组织病理学同行评议奠定基础。

参考文献

- [1] 吕建军, 屈哲, 霍桂桃, 等. OECD 组织病理学同行评议 GLP 要求指导原则解读 [J]. 中国药事, 2016, 30(10): 968-976.
- [2] Organisation for Economic Cooperation and Development (OECD). OECD series on principles of good laboratory practice and compliance monitoring: No. 16, Advisory document of the working group on good laboratory practice guidance on the GLP requirements for peer review of histopathology [EB/OL]. (2014-12-15) [2018-07-20]. <http://www.oecd-ilibrary.org/content/book/9789264228306-en>.
- [3] 吕建军, 霍桂桃, 林志, 等. 组织病理学同行评议的 GLP 要求及关注点探讨 [J]. 中国药事, 2018, 32(4): 485-493.
- [4] Crissman J W, Goodman D G, Hildebrandt P K, et al. Best practices guideline: toxicologic histopathology [J]. Toxicol Pathol, 2004, 32(1): 126-131.
- [5] Morton D, Sellers R S, Barale-Thomas E, et al. Recommendations for pathology peer review [J]. Toxicol Pathol, 2010, 38(7): 1118-1127.
- [6] Fikes J D, Patrick D J, Francke S, et al. Scientific and regulatory policy committee review: review of the Organisation for Economic Co-operation and Development (OECD) guidance on the GLP requirements for peer review of histopathology [J]. Toxicol Pathol, 2015, 43: 907-914.
- [7] 国家食品药品监督管理总局. 国家食品药品监督管理总局令第34号 药物非临床研究质量管理规范. [EB/OL]. (2017-07-27)[2017-08-02]. <http://www.sda.gov.cn/WS01/CL0053/175598.html>.
- [8] U. S. Food and Drug Administration Considerations for use of histopathology and its associated methodologies to support biomarker qualification, Guidance for industry [EB/OL]. (2016-05)[2018-10-08]. <https://www.fda.gov/downloads/drugs/guidancecomplianceregulatory-information/guidances/ucm285297.pdf>.
- [9] U. S. Food and Drug Administration. Good Laboratory Practice for Nonclinical Laboratory Studies; Proposed Rule, 21 CFR. Part16 and 58. (2016-08-24)[2018-10-09]. <https://www.gpo.gov/fdsys/pkg/FR-2016-08-24/pdf/2016-19875.pdf>
- [10] OECD series on Principles of Good Laboratory Practice and Compliance Monitoring, Number1. OECD Principles on Good Laboratory Practice (as revised in 1997), ENV/MC/CHEM(98)17, 1-41[EB/OL]. (1998-01-26)[2018-07-20]. [http://www.oecd.org/officialdocuments/publicdisplaydocumentpdf/?cote=env/mc/chem\(98\)17&doclanguage=en](http://www.oecd.org/officialdocuments/publicdisplaydocumentpdf/?cote=env/mc/chem(98)17&doclanguage=en)
- [11] U. S. Food and Drug Administration. Good Laboratory Practices for Nonclinical Laboratory Studies (Advance Notice of Proposed Rulemaking), 21 CFR Part 58[EB/OL]. (2010-12-21) [2018-07-20]. <https://www.gpo.gov/fdsys/pkg/FR-2010-12-21/pdf/2010-31888.pdf>
- [12] Settiagounder N. Histopathology peer review for nonclinical studies - GLP processes and conditions [J]. J Regul Sci, 2017, 5(2): 56-66.
- [13] Mann P C. Pathology peer review from the perspective of an external peer review pathologist [J]. Toxicol Pathol, 1996, 24(5): 650-653.
- [14] Ward J M, Hardisty J F, Hailey J R, et al. Peer review in toxicologic pathology [J]. Toxicol Pathol, 1995, 23(2): 226-234.
- [15] Organisation for Economic Cooperation and Development (OECD). Guidance document 116 on the conduct and design of chronic toxicity and carcinogenicity studies, supporting test guidelines 451, 452 and 453: second edition, OECD series on testing and assessment, No. 116 [EB/OL]. (2012-4-13) [2018-07-20]. <http://www.oecd-ilibrary.org/content/book/9789264221475-en>.
- [16] Organisation for Economic Co-operation and Development. OECD series on principles of good laboratory practice and compliance monitoring, number 17. advisory document of the working group on good laboratory practice, application of GLP principles to computerised systems, ENV/JM/MONO(2016)13, 1-33 [EB/OL]. (2016-04-22) [2018-10-09]. [http://www.oecd.org/officialdocuments/publicdisplaydocumentpdf/?cote=env/jm/mono\(2016\)13&doclanguage=en](http://www.oecd.org/officialdocuments/publicdisplaydocumentpdf/?cote=env/jm/mono(2016)13&doclanguage=en).
- [17] U. S. Food and Drug Administration. Electronic Records: Electronic Signatures, 21 CFR Part II [EB/OL]. (1997-03-20)[2018-10-09]. <https://www.gpo.gov/fdsys/pkg/FR-1997-03-20/pdf/97-6833.pdf>.
- [18] Engelhardt J A, Hardisty J F, Mann P C. Regulatory forum opinion piece [J]. Toxicol Pathol, 2013, 41(7): 1051-1052.