

【 审评规范 】

美国毒性病理学会对FDA非临床毒理学研究病理学同行评议指南草案的评论

霍桂桃[#], 屈哲[#], 林志, 杨艳伟, 张 頔, 李 琛, 张河战, 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: 病理学评估是药物非临床安全性评价的重要组成部分,也是确定和解释毒理学研究结果的重要依据。病理学同行评议是确保病理学评估和病理学报告质量的重要步骤。2019年7月,美国食品药品监督管理局(FDA)联合其下属6个中心编写并颁布了《非临床毒理学研究病理学同行评议指南草案》,以征求各界的意见或建议。美国毒性病理学会(STP)于2019年9月16日向美国FDA提交了电子版评论。就STP对FDA颁布的《非临床毒理学研究病理学同行评议指南草案》所做的一般性评论、6个关键主题的主要评论及其他方面的补充评论进行简要阐述,以期为我国药物非临床安全性评价机构更好地开展病理学同行评议提供一定参考。

关键词: 毒性病理学会; 非临床毒理学研究; 病理学; 同行评议

中图分类号: R951 文献标志码: A 文章编号: 1674-6376(2020)01-0006-10

DOI: 10.7501/j.issn.1674-6376.2020.01.002

STP comments on FDA draft guidance on pathology peer review in nonclinical toxicology studies

HUO Guitao, QU Zhe, LIN Zhi, YANG Yanwei, ZHANG Di, LI Chen, ZHANG Hezhan, 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: Pathological assessment is an important part of non-clinical safety evaluation of drugs, and also an important basis for determining and interpreting toxicological results. Pathology peer review is an important step to ensure the quality of pathology assessments and pathology reports. In July 2019, Food and Drug Administration (FDA) of the U.S., in conjunction with six centers, prepared and issued the "draft guidance on pathology peer review in nonclinical toxicology studies" to ask for comments or suggestions. The Society of Toxicologic Pathology (STP) submitted comments electronically to the FDA on September 16, 2019. In this paper, the general comments, principal comments on six critical topics and other ancillary comments of STP on the "draft guidance for pathology peer review in non-clinical toxicology studies" are briefly introduced in order to provide references for better performing pathology peer review in the field of nonclinical safety evaluation of drugs in China.

Key words: society of toxicologic pathology; nonclinical toxicology study; pathology; peer review

病理学评估是药物非临床安全性评价的重要组成部分,也是确定和解释毒理学研究结果的重要依据^[1-3]。病理学同行评议可确保病理学诊断术语的准确性和一致性、确保病理学检查的完整性、确认无作用剂量(no observable effect level, NOEL)及

无可见不良作用剂量(no observable adverse effect level, NOAEL),进而确认病理学报告内容解释的正确性^[4-5]。经济合作与发展组织(organization for economic cooperation and development, OECD)于2012年颁布长期毒性和致癌性实验的设计和和实施

收稿日期: 2019-10-09

基金项目: “十三五”重大新药创制专项(2018ZX09201017)

[#]并列第一作者: 霍桂桃, 副主任药师, 从事临床前药物安全性评价研究工作。Tel: (010)67872233-8210 E-mail: huoguitao@nifdc.org.cn

屈哲, 副研究员, 从事临床前药物安全性评价研究工作。Tel: (010)67872233-8210 E-mail: quzhe@nifdc.org.cn

^{*}通信作者: 吕建军, 主任药师, 从事临床前药物安全性评价研究工作。Tel: (010)67872233-8005 E-mail: lujianjun@nifdc.org.cn

的指导性文件第116号,其中“3.6.3.7”部分内容是有关如何实施组织病理学同行评议^[6]。OECD还于2014年颁布了良好实验室规范(GLP)和符合性监督原则系列文件第16号《组织病理学同行评议GLP要求指导原则》,该指导原则是对OECD的指导性文件第116号的补充^[7]。中国国家认证认可监督管理委员会于2015年发布了《良好实验室规范在组织病理学同行评议中的应用指南》^[8]。原国家食品药品监督管理总局(China Food and Drug Administration,CFDA)于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^[9]。

2019年7月,美国卫生与公共服务部下属食品药品监督管理局(Food and Drug Administration,FDA)联合其下属多个中心编写并颁布了《非临床毒理学研究病理学同行评议指南草案》(本文简称FDA指南草案)^[10],FDA指南草案以简明扼要的问题(Question)与回答(Answers)的形式向委托方和非临床实验室的工作人员提供有关在符合GLP要求的毒理学研究中进行病理学同行评议的管理和实施的信息,并强调实施病理学同行评议时应做好相应记录。关于该指南草案的意见和建议应在《联邦纪事》公布指南草案通知后的60天内提交。

美国毒性病理学会(Society of Toxicologic Pathology,STP)的科学和监管政策委员会工作组于2019年9月16日向美国FDA提交了电子版评论^[11],该工作组由生物制药企业、合同研究机构、顾问、美国FDA成员以及欧洲和英国毒性病理学会的代表组成。除了一般性评论外,STP对FDA指南草案的最广泛及主要的评论集中在有可能对毒性病理学的实践造成不利影响的6个关键主题上。STP评论还包含了对FDA指南草案其他方面的补充评论(见表1)。本文就STP对FDA指南草案所做的一般性评论、6个关键主题的主要评论及其他方面的补充评论进行了简要阐述,以期为我国药物非临床安全性评价机构更好地开展病理学同行评议提供有价值的参考。

1 STP对FDA指南草案的一般性评论

虽然美国的GLP法规尚未要求必须开展病理学同行评议,但美国毒性病理学界已仔细考虑了病理学同行评议的科学性和法规符合性,并发表了一系列病理学同行评议相关文章^[12-17]。这些文章为毒理学研究中病理学同行评议的科学开展,以及研究

记录的溯源提供了坚实的基础。

FDA指南草案参考了一些已发表的有关病理学同行评议的文章,并在某些问题上采纳了已发表文章的建议。然而,指南草案中有几个关键性的建议与当前公认的病理学同行评议的最佳实践相冲突,也与STP对解剖病理学原始数据定义的解释不一致。

美国STP认为同行评议可确保安全性研究中病理学数据的完整性,并且鼓励使用一致性的诊断标准,以及使用INHAND/SEND术语。虽然STP理解美国FDA希望确保专题病理学家在同行评议过程中不会受到不适当的影响,但FDA指南草案中针对前瞻性(同期)同行评议过程的一些建议会使报告过程变得更加费时和复杂,并且可能会导致病理学报告不清晰、自相矛盾,并使非病理学家感到困惑。因此,STP主张慎重进行繁琐的记录,否则将降低同行评议过程和研究报告的整体质量,阻碍病理学同行评议的开展,并且达不到在病理学评估中控制不当影响的既定目标。STP认为不进行病理学同行评议更有可能对患者安全带来负面影响。

作为由专题病理学家和同行评议病理学家组成的最大行业利益相关学会,STP非常愿意与FDA合作,在指南中明确组织病理学原始数据定义(定义为最终签名和注明日期的病理学报告),进一步明确同期病理学同行评议过程的透明度和明确性。理想情况下,STP的解决方案不会对报告质量和过程造成不利影响,还会保证FDA所期望的透明度。STP期待与FDA进一步进行沟通与合作,以制定适当的程序来规避影响病理学报告质量的风险。

2 STP对FDA指南草案关键主题建议的评论

2.1 第1个主题建议的评论

2.1.1 FDA指南草案中第1个主题的建议 问题5、问题8和问题9是关于同行评议声明和报告中意见和讨论的初步分歧的记录:FDA建议在同行评议声明和病理学报告中记录由于同行评议过程对专题病理学家的初步解释所做的更改,具体建议包括以下内容。

问题5,第154~156行:“同期同行评议引起专题病理学家对整体研究解释的任何更改都应记录在同行评议声明中,并在最终病理学报告中讨论(如适用)。”

问题5,第161~164行:“应在同行评议声明中应明确指出病理学最终报告或病理学报告草稿中尚未解决的解释分歧,任何分歧的解决应在最终病

表1 美国毒性病理学会对FDA病理学同行评议指南草案的补充建议

Table 1 Ancillary comments of STP on FDA Draft Guidance on pathology peer review

位置与行数	引用的文本	评论或问题	建议的修改或解决措辞
背景 36	“……包括专题病理学家对组织切片的初步阅片……。”	尽管术语“阅片”用于病理学家对组织评价的通俗表达,但更恰当的术语是“评价”,因为他们不仅记录镜检所见,还利用他们的培训、经验和对正常组织形态学范围的理解、偶见的结果、病理生理学和其他相关研究数据,以评估在显微镜下的所见,并在做出任何诊断或使用任何诊断术语前,对所评估的种属和组织中任何观察结果的存在与否以及相关性做出经过深思熟虑的判断	将“阅片”改为“评价”
35~37	“组织病理学评估包括专题病理学家对组织切片的初步阅片,并可能包括后续由另一位病理学家或同行评议病理学家进行的评议(称为病理学同行评议)”	仅检查组织切片被认为是常规同行评议过程的一部分	由于同行评议过程包括对组织切片、其他相关研究数据和解释的评议,通常还包括病理学报告草稿。因此最好在背景部分对此进行描述
问题与解答 回答1:55	“……或一组病理学家(同行评议病理学家们)。”	不清楚这是指一个“病理学工作组”或几个实施同行评议的病理学家	替换为:“……或一组病理学家(同行评议病理学家)或一个病理学工作组(PWG)。”
回答1:55~57	“对组织病理学变化的解释是通过专家的科学和医学判断做出的,其结果大多是定性的,因此是主观的。”	STP、INHAND和SEND已成功地改进了诊断标准和严重程度分级的标准化(指南草案中没有提到这一点)。定性数据不一定完全是主观的,可以应用客观参数	删除“……因此是主观的”
回答2:66	“同行评议病理学家应具有适当的教育、培训和经验才有资质对专题病理学家的组织学描述发表意见。”	措辞	认为同行评议病理学家可以“提供科学专业知识”(而不是“意见”)。由于“组织学”是指对正常组织的分析,或者可能指制备用以评估的组织的技术程序,因此参考专题病理学家的“组织病理学所见或描述”更为合适
回答2:67~69	“……同行评议病理学家应具有给药途径方面的经验……”	在许多情况下,记录特定的给药途径或研究设计的经验可能是不切实际的	将“经验”替换为“知识”
回答2:69~71	“另外,对于同行评议病理学家来说,了解受试物的作用机制以及在其他剂量水平或其他种属动物中的试验结果也会有帮助。”	理想情况下,同行评议病理学家应该了解先前利用受试物进行研究的知识第69~71行应强调,了解作用机制/药理学和其他种属的变化不仅有益,而且非常重要,以便使病理所见有参考数据	修改为“在其他剂量水平、研究持续时间和(或)其他种属中”将“会”改为“是”,即“此外,也是有帮助。”
回答3:78~79	“在专题病理学家的报告完成前进行的病理学同行评议称为前瞻性同行评议”。	使术语与OECD第16号文件保持一致。OECD将同行评议分为“同期”或“回顾性”。引入“前瞻性”一词可能会使人混淆前瞻性同行评议与同期同行评议有区别。在最终病理学报告完成之前进行同期同行评议	修改为“在专题病理学家的报告完成之前启动的病理学同行评议被认为是同期同行评议。”或者,在指南草案中指出,前瞻性同行评议与同期同行评议是同义词(即前瞻性=同期)。

续表1

位置与行数	引用的文本	评论或问题	建议的修改或解决措辞
回答3:79~81	“在开展前瞻性病理学同行评议前,专题病理学家应完成所有组织切片的诊断并准备好病理学报告草稿”	指南草案措辞不允许有足够的灵活性来适应研究设计和研究报告过程,其中病理学评价可能以分阶段或滚动的方式进行。例如,某些组织或特殊技术可能需要更长的处理时间,并且对所有“常规”组织进行处理、评价、以及同行评议,然后在其他组织可用时对其进行评估可能是最有效的。此外,对于2年的致癌试验,专题病理学家最有效的方法是在存活期试验结束之前开始检查早期的处死动物。在所有上述情况下,对所有方案指定的组织进行评议,并将各阶段同行评议记录在同行评议声明之前,初步或同行评议的评估都不会完成	我们建议删除建议在同行评议开始之前必须对所有组织进行评估的语言,以便为那些以分阶段方式进行病理评估的研究提供灵活性:“当进行前瞻性病理同行评议时,专题病理学家一般应在前瞻性同行评议之前完成初步评估并准备1份病理学报告草稿。在最初或同行评议分阶段或以滚动方式进行的情况下,同行评议病理学家可以在病理学报告草稿完成之前开始同行评议。”
回答3:83~86	“当进行回顾性同行评议时,专题病理学家应在最终病理学报告变更中记录回顾性同行评议过程导致的研究结论的任何改变。”	明确本指南的范围侧重于前瞻性(或同期)同行评议	建议补充:本指南其余部分的范围仅限于前瞻性/同期同行评议。
回答4:91~93	“……在GLP研究机构之外进行GLP研究的病理学同行评议是可能的,前提是有一定的保障措施来保护研究数据的完整性。”	由于原始数据不被转移到或直接被任何非GLP机构访问,而是被保留在研究实施的场所(GLP机构),只有研究标本(病理切片)被转移,而任何其他数据通常是其“核证副本”,因此,我们建议去掉“数据”一词	删除“数据”一词,并将带下划线的短语改为:“……以保护研究的完整性。”
回答4:93~95	“在接受有关GLP原则和内部相关SOPs的适当培训后,同行评议病理学家最好在符合GLP的试验机构进行评议。”	省略带下划线的词语“内部”。如文中所述,尚不清楚“内部SOPs”是指进行同行评议GLP机构的SOPs(如CRO)还是同行评议病理学家的雇主(如委托方)的SOPs。如果委托方机构也是GLP机构,那么同行评议病理学家在其机构接受GLP原则和SOPs的培训,而无需接受CRO的SOPs的培训,这样做是可以接受的	建议省略“内部”一词
回答4:97~100	“此外,研究文件中应记录同行评议病理学家的姓名、资质(包括GLP培训)、隶属机构和地址。”	将同行评议病理学家的GLP培训情况和资质保留在研究文件中是多余的。通常的做法是在研究文件中直接或间接包含姓名、证书(资质)和地址(如果这是其隶属机构)。GLP培训和隶属关系通常不在研究文件中列出,因为同行评议病理学家的简历和/或其培训记录中已经就其进行说明。这并不是GLP研究的其他参与者的一般要求,因此也不应该是对同行评议病理学家的特殊要求,尤其是考虑到同行评议病理学家不生成原始数据	建议省略将GLP培训作为研究文件的一部分,或者将“应”改为“可”可以在家中办公进行部分工作的同行评议病理学家的偏远或家庭住址不适合包含在研究报告中。在这种情况下,病理学家的地址应该是他们公司的办公室地址或附属机构。委托方可以将同行评议人员的实际所在位置保存在文件中
回答5:123	“所有同行评议病理学家的签名栏…”	应将“pathologists(病理学家)”改为单数形式(pathologist),以便与指南中其他部分单数形式相匹配	用“pathologist’s”替代“pathologists’ ”

续表1

位置与行数	引用的文本	评论或问题	建议的修改或解决措辞
回答5:131~146	同行评议声明中应包含如下信息:病理学同行评议的实施者;同行评议在何时、何地、何种条件下开展(即GLP或非GLP机构);显微镜检查了哪些组织;关于病理学报告中使用的术语和所见是否在专题病理学家和同行评议病理学家达成共识的声明;对于前瞻性同行评议,应声明是否与同行评议病理学家共享病理学报告草稿;同行评议病理学家的签名及日期。	值得注意的是,本节中没有说明病理学报告/叙述中的解释在专题病理学家和同行评议病理学家之间达成共识。第140~141行带下划线的建议仅考虑是否就表格中的诊断达成共识。可以说解释比病理表中的完全一致更重要	将下划线改为以下内容:“有关病理学报告中的诊断、术语和解释已在专题病理学家和同行评议病理学家之间达成共识的声明。”
回答5:135~136	“同行评议在何时、何地、何种条件下开展(即GLP或非GLP机构)”	没有必要记录同行评议是在何时、何地进行的,这可能会造成混淆。同行评议的试验机构隶属关系更为重要。但是,重要的是记录同行评议完成的时间(例如,通过注明日期的同行评议备忘录)	删除这句话
回答5:143	“对于前瞻性同行评议,应声明是否与同行评议病理学家共享病理学报告草稿”	使术语与OECD文件第16号保持一致。使用“与……共享”不会强烈表示病理学报告是否由同行评议病理学家进行了评议。声明“由……评议”表示它是经同行评议病理学家共享和评议的。	修改为:“对于同期同行评议,声明是否与同行评议病理学家共享和审阅了病理学报告草稿和(或)最终病理学报告”
回答5:148~152	“如果同行评议病理学家同意专题病理学家的诊断和解释,同行评议声明可能无需包括对同行评议结果的全面分析。在这种情况下,同行评议声明只需声明开展了同行评议,并且最终病理学报告反映了专题病理学家和同行评议病理学家的一致意见就足够了。”	虽然从概念上同意,但这一说法并不清楚。这是否意味着“如果同行评议病理学家除了整体解释外,不要求对任何记录的观察结果进行任何更改”?例如,仅当严重程度等级和(或)用于记录整个观察结果的术语发生变化而对标准或“诊断”没有任何影响时,或只有当完全没有变化时,才使用这种方法?	明确“诊断和解释”与记录观察结果的含义。
回答7:177~178	“签名并注明日期的同行评议声明应作为最终研究报告的附录,也应作为研究文件的一部分(见问题1)”	我们认为同行评议声明不需要同时保留在报告和研究文件中。	建议更改为“作为最终研究报告的附录。”
回答9:222~225	“如果无法达成共识,专题病理学家和同行评议病理学家应严格遵循 <u>试验机构SOPs</u> 中明确描述的透明和公正的程序,以解决病理学同行评议的解释性分歧。”	我们担心第222~225行中的句子将限制SOP用于解决与试验机构的解释性分歧。同行评议通常由委托方或第三方病理学家使用他们自己的同行评议SOPs进行,这是一种可以接受的做法,只要它在试验方案中声明并得到试验机构的认可。我们完全支持这样一个概念,即无论谁的SOP用于同行评议或解决分歧,它都应该包括一个明确、公正的解决意见分歧的过程	我们建议用“相关”一词代替第224行“试验机构”一词

理学报告或最终病理学报告变更中进行讨论,并记录解决过程(在问题8和问题9中进一步讨论)。”

问题8,第189~192行:“试验机构负责人应采取适当措施,确保专题病理学家的独立性,并建立

程序以追踪专题病理学家解释的所有变化,包括病理学同行评议可能导致的变化。此类程序可包括实施稽查轨迹。”

问题8,第204~208行:“为了最好地确保透明度,记录同行评议事件和专题病理学家所见改变的文件(如工作表、电子文件)应保留在研究记录中。确保透明度的一个选择是在同行评议过程开始之前锁定病理学结果数据库,以确保对病理学结果的更改记录在稽查轨迹中。”

问题8,第211~212行:“此外,同行评议声明应该明确指出同行评议造成可影响专题病理学家解释的变化。”

问题9,第218~222行:“如果同行评议病理学家不同意专题病理学家的解释,那么专题病理学家可能对解释进行更改,以反映与同行评议病理学家达成共识。”

问题9,第227~230行:“根据SOPs的规定,可以通过咨询其他有经验的病理学家来达成共识。与病理切片评估过程相关的通信记录以及与病理同行评议相关的会议纪要(如会议记录)应保留在研究文件中。”

2.1.2 STP对第1个主题的评论 对于在同期同行评议中解决初步分歧的情况,不需要额外的记录。STP建议从FDA指南草案中删除这些新的记录要求,其理由如下所述。

由于同期同行评议而导致的病理学解释的改变是完善病理学诊断的反复过程的一部分。在大多数同行评议中,专题病理学家和同行评议病理学家之间的分歧在达成共识过程中得到了解决。由于在专题病理学家签署病理学报告之前,病理学观察不被视为原始数据,并且GLP法规也不要求保留病理学笔记,因此不需要同行评议声明之外的其他文件。STP完全同意回顾性同行评议中的病理学数据已经确定并被视为原始数据。在开展回顾性同行评议的情况下,变更的病理学报告应明确说明变更的内容(如果有的话),并视为回顾性同行评议的一部分。

STP认为FDA建议的同行评议程序增加多个新的同行评议文件记录和稽查程序,超越了目前组织病理学原始数据的定义。尽管这些措施可能保证FDA所希望的透明度,但无法确定对病理学评估过程的不当影响,并且如上所述,预计这些措施会对病理学报告过程产生重大影响。具体而言,许多试验机构将以保守的方式解释FDA指南草案,从而

导致产生额外的新规定,包括:(1)在同行评议之前锁定病理数据库;(2)保留同行评议病理学家的诊断;(3)在研究记录中保留同行评议文件,包括记录两位病理学家如何达成共识;(4)明确指出最终研究报告中由同行评议过程所造成的“显著”变化和“解释”(FDA指南草案未定义“显著”或“解释”与病理表格中组织学结果的差异)。

STP认为上述FDA指南草案的建议与病理学原始数据的现有定义相冲突,并且对专题病理学家原始数据进行初步诊断不利于研究报告溯源。由于同时报告原始(初步)解释和最终解释,降低了解剖病理学叙述性报告的明确性和质量,进而对毒理学报告生成的效率和及时性产生不利影响,而毒理学报告生成是药物及时开发的重要组成部分。为了避免FDA所建议的大量同行评议文件和稽查所造成的不必要负担,STP担心许多组织机构会完全停止开展同行评议,从而对人类风险评估质量和患者安全产生负面影响。

2.2 第2个主题建议的评论

2.2.1 FDA指南草案中第2个主题建议 问题5是关于同行评议计划文件:建议在试验方案或方案变更中纳入同行评议的具体细节,具体建议包括以下内容。

问题5,第126~129行:“同行评议SOP和GLP试验方案(或方案变更)应包含同行评议程序的描述,包括选定的靶组织、检查的剂量组、每组要检查的样本数量,以及同行评议是否应采用盲检的方法进行。在适当的情况下可以参考相关的SOPs。”

问题5,第131行:“同行评议声明应包括如下信息:……。”

2.2.2 STP对第2个主题建议的评论 STP建议在GLP试验方案或方案变更中无需第126~129行中带下划线的信息,而是应将其记录在同行评议声明(备忘录)中,因为这是常见的最佳实践,并且符合OECD第16号文件^[7]的要求。一些上述信息(例如,潜在靶组织的选择)也无法对某一既定研究预先在SOP中列出。通过详细描述同行评议过程的相关SOP可确保透明度,并且试验方案指出:(1)将进行同期病理学同行评议;(2)参照描述同行评议过程的相关SOP;(3)出具总结同行评议详细情况的同行评议声明。标准做法是在试验方案中无需重复SOP中提供的信息。此外,FDA指南草案建议同行评议可以采用盲检方式。STP建议删除以盲检方式进行同行评议的措辞,因为这不是非临床毒性

病理学评估的最佳实践^[11,18]。具体理由如下所述。

在试验方案生成时,不能预先确定待进行同行评议的特定组织和动物组别,而是根据专题病理学家总体的初步镜检所见来确定。为了确保按照最佳科学实践获得高质量的研究报告,最好不要限制同行评议病理学家根据需要评估尽可能多的组织,以确保进行了充分的同行评议。正如 Fikes 等^[12]所述,SOPs 应该为同行评议规定最少的数据,并允许在评议额外数据时具有足够的灵活性,以实现同行评议的目的。同行评议病理学家应能够根据研究中的所见酌情评议额外数据,而无需进行试验方案变更,并且评议的具体细节应记录在同行评议声明中。

FDA 指南草案建议重复 SOP 的内容,但与 GLP 研究领域的标准实践(即 SOP 中提供的信息不会在试验方案中重复)不一致。FDA 指南草案中的建议措辞将会带来意想不到的后果,几乎每一项研究的方案变更数量都将增加,而那些程序在 SOPs 中已经进行详细描述。这样做没有任何意义,反而会给专题负责人、专题病理学家、同行评议病理学家和质量保证人员带来巨大的行政负担。在不同文件(即 SOP、试验方案、研究报告和同行评议声明)所记录的不必要的信息重复将使研究的记录复杂化,并使有效的稽查更具挑战性,从而增加了由于同步不同文件而产生的书写错误的可能性。

STP 认为以盲检的方式进行常规病理学同行评议是不合适的,而且该话题不在指南草案的范围内。有效的同行评议包括对病理学报告草稿的评议,以及对其他相关研究数据的了解,如脏器质量、大体剖检结果、临床症状、临床病理学和处理组或暴露水平。

2.3 第3个主题建议的评论

2.3.1 FDA 指南草案中第3个主题建议 问题8是关于试验机构的追踪程序:FDA 指南草案建议执行程序以追踪专题病理学家解释的所有变化,包括可能由病理同行评议产生的变化,以及可能对初步的组织病理学诊断实施的稽查轨迹。具体建议包括以下内容。

问题8,第189~192行:“因此,试验机构负责人应采取适当措施,确保专题病理学家的独立性,并建立程序以追踪专题病理学家解释的所有变化,包括病理学同行评议可能导致的变化。此类程序可包括实施稽查轨迹。”

2.3.2 STP 对第3个主题的评论 建议在 FDA 指南

草案中省略此建议,具体理由如下所述。

专题病理学家对病理学报告负责,因为专题病理学家是签署病理学报告(构成原始数据)的人,因此是唯一生成原始数据的人。在整个行业中通常遵循以下程序:(1)解释存在明显分歧时,使用描述病理学工作组(Pathology Working Groups, PWG)等程序的 SOPs;(2)1987年美国 FDA 的 GLP 法规序言所规定的保留组织病理学标本,如蜡块、组织和玻片。这些程序可以解决分歧,并对标本长久保存,以便将来可以随时根据这些样本进行解释和结论的稽查。

关于使用稽查轨迹来跟踪“解释”的变化也存在歧义(这与电子采集系统中记录的诊断不同)。如果“解释”仅是指对病理学家的叙述性报告所做的更改,则不会记录在稽查轨迹中。通常,稽查轨迹适用于在电子采集系统或病理表格中发现对任何诊断术语、严重程度分级或修饰词的任何更改,而不是对这些诊断的“解释”。此外,同行评议病理学家和专题病理学家不必就每个诊断或严重程度或修饰词分类上达成共识,并且在诊断术语、发生率和严重程度分级上会有细微的差别是可以存在和接受的^[13]。如果目标是发现最初录入在 GLP 电子采集系统中结果的所有改变,STP 担心 FDA 指南草案中的建议会导致病理学原始数据定义(1987年 FDA 颁布的 GLP 法规序言规定为签署的最终报告)而转变为初步诊断。因此有必要对初步录入(电子采集系统)和“解释”(病理学报告草稿)的所有改变进行稽查。这极大地增加了管理负担,并且不能确保专题病理学家的独立性。

2.4 第4个主题建议的评论

2.4.1 FDA 指南草案中第4个主题建议 问题8和问题9是关于通讯的记录:FDA 指南草案建议保留与同行评议相关的通信记录,具体建议包括以下内容。

回答8第198~200行和回答9第228~230行中的内容:“与组织切片评估过程相关的通信记录以及与病理学同行评议相关的会议纪要(如会议记录)应保留在研究文件中”。

2.4.2 STP 对第4个主题的评论 STP 建议 FDA 指南明确说明要获取的会议记录仅限于与同行评议有关的过程、计划和期望的讨论,而不是像 Fikes 等^[12]在2015年以及下述理由中所解释的那样,就同行评议本身进行确切描述。具体理由如下所述。

由同行评议病理学家撰写及签署的同行评议

声明或备忘录可以简明地解释或获取针对既定研究进行的同行评议的范围和程度。需要保留的基本通信记录是那些反映与同行评议中使用的切片直接相关的过程、计划和期望的通信记录,特别是那些在其他交流中未获取的通信记录。例如,在选择进行评议的切片、选择进行全面评议的动物以及评议额外的潜在靶组织的过程中涉及的通信记录。例如,在选择要检查的切片,要进行所有组织切片检查的动物以及其他潜在靶组织的检查所涉及过程的对应关系。不需要保留有关初步观察结果(未锁定或未签署的病理诊断)和初步病理学解释的通信记录,因为这些是病理工作笔记(根据1987年FDA颁布的GLP法规的序言规定,这些都不是原始数据,因为其对研究溯源没有帮助)。

2.5 第5个主题建议的评论

2.5.1 FDA指南草案中第5个主题建议 问题8(和其他)是关于透明度的定义:FDA认为前瞻性(同期)同行评议的哪些方面对研究的溯源不透明,需要明确。具体建议包括以下内容。

回答8,第204~208行:“为了最好地确保透明度,记录同行评议事件和专题病理学家所见改变的文件(如工作表、电子文件)应保留在研究记录中。确保透明度的方法是在同行评议过程开始之前确定或锁定病理学结果数据库,以确保对病理学结果的更改记录在稽查轨迹中。”

2.5.2 STP对第5个主题的评论 建议省略这一段,具体理由如下所述。

STP同意透明性和完整性对所有数据集都非常重要,包括组织病理学等非数值数据。STP认为现有的GLP程序确保了病理学原始数据的准确性和完整性,1987年FDA颁布的GLP法规序言中规定了透明度。与许多其他标本不同,组织病理学标本(蜡块、组织和玻片)会被保存,并且对组织切片可随时进行重新评估(包括由监管机构人员进行评估),因此透明度是有保证的。此外,FDA有权在核查期间询问所有参与研究的科学家,包括专题病理学家和同行评议病理学家,并评议任何组织病理学标本。

STP还认为FDA指南草案似乎暗示同行评议病理学家和(或)专题病理学家的同行评议笔记应保留在研究记录中,这与1987年颁布的GLP法规和2014年颁布的OECD第16号文件第2.4节中病理学原始数据的定义不一致。OECD第16号文件规定在对每张切片进行组织病理学检查时,同行评议病

理学家所做的用于记录观察结果的笔记通常无需保留在研究文件中。

2.6 第6个主题建议的评论

2.6.1 FDA指南草案中第6个主题建议 问题9是关于解决未达成共识的分歧:如果出现分歧,FDA指南草案建议同行评议病理学家在与专题病理学家讨论之前记录其解释。具体建议包括以下内容。

回答9,第218~222行:“如果同行评议病理学家不同意专题病理学家的解释,那么专题病理学家可能对解释进行更改,以反映与同行评议病理学家达成共识。在进行对话并解决分歧之前,同行评议病理学家应记录解释上的差异。”

2.6.2 STP对第6个主题的评论 建议删除第220~222行中带下划线的句子,而着重依据SOPs和其他既定的流程,以解决和记录第227~228行中提到的分歧:“根据SOPs的规定,可以通过咨询其他有经验的病理学家来达成共识。”具体理由如下所述。

在与专题病理学家对话之前由同行评议病理学家提供文件的建议指令性太强,并且可能适得其反,因为这可能涉及不正确的初步解释的记录,从而导致混淆。同行评议通常是医学专家之间的学术交流,要求交流之前事先进行书面沟通不会提高同行评议的质量,只会增加时间、困惑和不必要的行政负担。此外,FDA指南草案与1987年FDA颁布的GLP法规的规定(笔记对于溯源不是必需的)和2014年颁布的OECD第16号文件第2.4节的规定(在对每张切片进行组织病理学检查时,同行评议病理学家所做的用于记录观察结果的笔记通常无需保留在研究文件中)不一致。

STP认为FDA指南草案似乎没有考虑到如果对病理学评估的整体解释(即靶器官、无作用剂量、与受试物相关的毒副作用)存在分歧,则前瞻性同行评议未完成。同行评议的总体目标是达成共识,一旦达成共识(在专题病理学家和同行评议病理学家之间通常很容易达成共识),专题病理学家将签署病理学报告,同行评议病理学家将签署同行评议声明,如在回答5,第148~152行中建议:“如果同行评议病理学家同意专题病理学家的诊断和解释,同行评议声明可能无需包括对同行评议结果的全面分析。在这种情况下,同行评议声明只需声明开展了同行评议,并且最终病理学报告反映了专题病理学家和同行评议病理学家的一致意见就足够了”。

如果无法达成共识,按照FDA指南草案在问题

9第227~228行中概括的用于达成共识的流程建立 SOPs:“根据 SOPs 的规定,可以通过咨询其他有经验的病理学家来达成共识。”STP 建议关注这一过程有助于 FDA 实现预期的透明度。在这种情况下,可以在同行评议声明中记录分歧的性质(例如,单个诊断或总体解释)、参与或咨询的病理学家以及分歧是如何解决的。

3 总结与展望

STP 是美国的一个非营利性学会,由 1 250 多名病理学家、毒理学家和其他科学家组成,该学会的主要目的是促进毒性病理学的发展。STP 也是一个全球范围的组织,约 74% 会员来自美国,其成员遍及企业、政府和学术界^[11]。因 STP 是最大的从事非临床毒理学研究的专题病理学家和同行评议病理学家的专业协会,在非临床毒理学研究领域具有重要的地位。在 FDA 颁布《非临床毒理学研究病理学同行评议指南草案》后,STP 迅速组织会员撰写了评论并提出中肯的建议,目的是使病理学同行评议的计划、管理、记录及报告符合 GLP 法规要求,使病理学同行评议更加规范、科学,尽可能提高病理学诊断及报告的质量风险。

随着我国非临床药物安全性评价领域的快速发展,国内目前已有多家 GLP 机构开展双报项目研究,从而要求开展接收研究数据的监管机构所遵循 GLP 法规的组织病理学同行评议^[4]。2017 年 9 月 1 日起实施的《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)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 31 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 GLP 要求^[9]。国内 GLP 机构或合同研究组织(CRO)开展病理学同行评议主要参考 OECD 于 2012 年颁布的长期毒性和致癌性实验的设计和实施的指导性文件第 116 号中的“3.6.3.7”部分是有关如何实施组织病理学同行评议和 OECD 于 2014 年颁布的良好实验室规范和符合性监督原则系列文件第 16 号《组织病理学同行评议 GLP 要求指导原则》^[19]。

到目前为止,我国国家药品监督管理局(National Medical Products Administration, NMPA)尚未正式颁布与病理学同行评议有关的指南或指导性文件。希望我国的药品监管机构联合各个国家级药物安全性评价中心、药学会及毒理学会下属的毒性病理学专业委员会,认真研读 FDA 颁

布的《非临床毒理学研究病理学同行评议指南草案》及 STP 对 FDA 非临床毒理学研究病理学同行评议指南草案评论及建议,结合 OECD 颁布的有关病理学同行评议指导性文件和指导原则,并结合我国现阶段实际情况,制定行之有效的病理学同行评议指南,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,进而提高新药研发水平。

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] 霍桂桃, 杨艳伟, 李琛, 等. 组织病理学评估及同行评议的原始数据及 GLP 符合性解读 [J]. 中国药事, 2019, 33(5): 561-567.
- [3] Peck M, Moffat D, Latham B, et al. Review of diagnostic error in anatomical pathology and the role and value of second opinions in error prevention [J]. J Clin Pathol, 2018, 71(11): 995-1000.
- [4] 霍桂桃, 杨艳伟, 林志, 等. 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 [J]. 药物评价研究, 2019, 42(1): 1-9.
- [5] Hailey J R. The role of the peer review pathologist in good laboratory practice studies: a sponsor perspective [J]. Toxicol Pathol, 2014, 42(1): 278-782.
- [6] Organization for Economic Cooperation and Development (OECD). Guidance document 116 on the conduct and design of chronic toxicity and carcinogenicity studies, supporting test guideline 451, 452 and 453: second edition, OECD series on testing and assessment, No.116 [EB/OL]. (2012-04-13)[2019-09-23]. <http://www.oecd-ilibrary.org/content/book/9789264221475-en>.
- [7] 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) [2019-09-23]. <http://www.oecd-ilibrary.org/content/book/9789264228306-en>.
- [8] 中国国家认证认可监督管理委员会. 良好实验室规范在组织病理学同行评议中的应用指南 [M]. 北京: 中国标准出版社, 2016: 4.
- [9] 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) [2019-09-23]. <http://www.gov.cn/>

- gongbao/content/2017/content_5241929.htm.
- [10] U. S. Food and Drug Administration. Pathology peer review in nonclinical toxicology studies: questions and answers, guidance for industry. draft guidance [EB/OL]. [2019-07-31] [2019-09-23]. <https://www.fda.gov/media/129533/download>.
- [11] Society of Toxicologic Pathology (STP). Comments on docket no. FDA-2019-16361, Pathology peer review in nonclinical toxicology studies: questions and answers (draft guidance document) [EB/OL]. (2019-09-16)[2019-09-23]. https://toxpath.org/docs/Peer-Review-Guidance_STP-Comments_Docket-FDA-2019-16361_16Sept2019-1.pdf.
- [12] 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(7): 907-914.
- [13] Morton D, Sellers R, Barale-thomas E, et al. Recommendations for pathology peer review [J]. *Toxicol Pathol*, 2010, 38: 1118-1127.
- [14] Crissman J W, Goodman D G, Hildebrandt P K, et al. Best practices guideline: toxicologic histopathology [J]. *Toxicol Pathol*, 2004, 32(1):126-131.
- [15] Ward J M, Hardist J F, Hailey J R, et al. Peer review in toxicologicpathology[J].*ToxicolPathol*,1995,23:226-234.
- [16] Position of the Society of Toxicologic Pathologists. Documentation of pathology peer review [J]. *Toxicol Pathol*, 1997, 25(6): 655-659.
- [17] Settiagounder N. Histopathology peer review for nonclinical studies - GLP processes and conditions [J]. *J Regul Sci*, 2017, 5(2): 56-66.
- [18] Mann P C. Pathology peer review from the perspective of an external peer review pathologist [J]. *Toxicol Pathol*, 1996, 24(5): 650-653.
- [19] 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.