

药物非临床安全性评价解剖病理学数据差错原因和风险控制要点

胡文元^{1*}, 郑少秋^{1, 2, 3*}, 闫振龙¹, 钱庄¹, 陈晓俊¹, 钟小群¹, 胡静¹, 李一昊¹, 彭瑞楠¹, 王娅¹, 李慧¹, 葛建雅¹, 缪成贤¹, 邵薇¹, 张亚群¹, 吕建军^{1*}, 李华^{1*}

1. 益诺思生物技术南通有限公司, 江苏 南通 226133

2. 江西中医药大学, 江西 南昌 330103

3. 长三角药物高等研究院, 长三角药学高等工程学院, 江苏 南通 226133

摘要: 在药物非临床安全性评价毒理学试验中, 解剖病理学数据对受试物的后续临床试验和使用至关重要。解剖病理学数据主观性强, 需要经验丰富的专题病理学家对相关数据进行综合分析, 才能进行准确的诊断和书写合理的解剖病理学报告。而且需要专题负责人、专题监察员、毒理学家和专题病理学家加强交流和合作来减少差错和控制风险。简要介绍了解剖病理学数据差错原因和风险控制要点, 以期为提高我国药物非临床安全性评价解剖病理学数据质量和风险控制提供一定参考。

关键词: 药物非临床安全性评价; 解剖病理学; 毒理学试验; 差错原因; 风险控制

中图分类号: R965.3 文献标志码: A 文章编号: 1674-6376 (2023) 01-0008-06

DOI: 10.7501/j.issn.1674-6376.2023.01.002

Causes of error and key points for risk control in anatomic pathology data in nonclinical safety evaluation of drugs

HU Wenyuan¹, ZHENG Shaoqiu^{1, 2, 3}, YAN Zhenlong¹, QIAN Zhuang¹, CHEN Xiaojun¹, ZHONG Xiaoqun¹, HU Jing¹, LI Yihao¹, PENG Ruinan¹, WANG Ya¹, LI Hui¹, GE Jianya¹, MIAO Chengxian¹, SHAO Wei¹, ZHANG Yaqu¹, LYU Jianjun¹, LI Hua¹

1. Innostar Biotechnology Nantong Co., Ltd., Nantong 226133, China

2. Jiangxi University of Traditional Chinese Medicine, Nanchang 330103, China

3. Yangtze Delta Advanced Research Institute, Yangtze Delta Pharmaceutical College, Nantong 226133, China

Abstract: In routine toxicology studies for nonclinical safety evaluation of drugs, anatomic pathology data are critical for subsequent clinical trials and use of test articles. Anatomic pathology data are subjective and require an experienced toxicologic pathologist to comprehensively analyze the relevant data in order to make accurate diagnosis and write a reasonable anatomic pathology report. Furthermore, it is necessary for study directors, study monitors, toxicologists and toxicologic pathologists to strengthen communication and collaboration to minimize errors and control risks. The paper briefly introduces causes of errors and key points for risk control in anatomic pathology data, in order to provide some references for improving the quality of the anatomic pathology data and risk control in nonclinical safety evaluation of drugs in China.

Key words: nonclinical safety evaluation of drugs; anatomic pathology; toxicology study; causes of error; risk control

在药物非临床安全性评价毒理学试验中, 经常会遇到各种各样的病理学改变。专题病理学家的诊断和结论必须准确、完整地反映在解剖病理学报

告中。解剖病理学数据也必须与其他研究数据相结合, 以提供对受试物毒性和(或)药理学作用的全面讨论^[2]。通过了解药物非临床安全性评价毒理学

收稿日期: 2022-07-06

基金项目: 江苏省新药一站式高效非临床评价公共服务平台建设项目(BM2021002)

*共同第一作者: 胡文元, 男, 硕士, 研究方向为药物非临床安全性评价。E-mail: wyhu@innostar.cn

郑少秋, 男, 硕士研究生, 研究方向为药物毒理学。E-mail: sqzheng.hm@simm.ac.cn

*共同通信作者: 吕建军, 男, 主任药师, 研究方向为药物非临床安全性评价。E-mail: jjlv@innostar.cn

李华, 男, 研究员, 研究方向为药物非临床安全性评价。E-mail: hli@innostar.cn

试验解剖病理学数据潜在差异和诊断差错的常见原因,在解剖病理学报告定稿前发现其潜在的差错,并采取相应的风险控制措施,以减少和控制解剖病理学数据出现差错,不断提高药物非临床安全性评价毒理学试验解剖病理学数据和报告的质量。

1 解剖病理学数据差异和差错原因

1.1 取材和组织切片的制备

药物非临床安全性评价毒理学试验解剖病理学检查评估某一组织或脏器的二维样本,组织或脏器取材所制备的组织切片所占其横切面面积比例从100%(如啮齿动物的甲状腺、肾上腺和垂体)到小于1%(例如犬的肺、肝及任何种属动物的骨骼肌)。如果按照组织或脏器的三维体积百分比计算,取材和制备的组织切片所占比例更少。由于许多病变是局灶性的,因此其程度可能被低估,甚至完全被漏诊。这些非常有限的样本中分布的随机差异可能意味着组间病变范围或严重程度的真实差异可能被高估或低估。虽然人们普遍认为一些取材误差是不可避免的,但毒理学家和监管人员可能没有意识到取材和组织切片制备程序会导致制片错误,从而可能错误地评估受试物相关毒性。因此,有必要了解从组织或脏器取材到组织切片制备过程中常见的潜在差异和差错来源,以便减少错误地产生(或掩盖)与受试物相关病变的可能性。

动物剖检时正确识别和取材肉眼观察大体病变,是确保后续显微镜下检查切片和诊断病变的关键。如果1个小的和(或)散在分布的病变在剖检时被忽略,其被进行组织切片的机会可能非常低。在动物剖检过程中,专题病理学家监督剖检是极为重要的,但不能代替有经验的剖检人员。此外,经验丰富的专题病理学家通常不会在常规毒理学试验中亲自进行动物解剖,而经验不足的专题病理学家可能对实验动物组织或脏器的外观相对缺乏经验。如果大体病变没有被识别或未被取材用于制片,则取决于其发生在对照组还是给药组动物,可导致专题病理学家高估或低估受试物相关病变。在为期2年大鼠致癌试验中肿瘤性病变尤其如此,给药组和对照组发生率的微小差异也会影响致癌试验的统计学结果,这将带来严重后果,并可能影响药物的后续开发。

在毒理学试验中大多数病变是肉眼观察不可见的,病变可能在整个组织或脏器中呈不均匀分布。因此,在组织或脏器样本取材时需要保持一致性,以确保不同剂量组每只动物的组织切片上出现

病变的可能性具有可比性。一般可通过该试验机构的剖检、取材标准操作规程(SOP)来规定某一组织或脏器用于组织切片制片的取材部位,来保证各个组织或脏器所制备切片上的病变具有可比性。

包埋组织的数量、部位和方向的一致性均会影响后续病理学数据的质量,同样,组织包埋的SOP也应详细规定每个组织或脏器修块后的外观和组织或脏器修块的部位,最好有示意图片,以确保组织或脏器包埋的一致性。不同种属动物标本的修块和包埋方法也有所不同,例如非人灵长类动物(NHP)和小型猪的胃底和胃体组织学外观上与人类有显著差异,不了解非人灵长类动物的正常胃解剖,就不能对非人灵长类动物的胃进行标准化取材^[2],壁细胞、主细胞和黏液细胞分布的差异可能被错误解释为受试物相关病变。另外,胸腺^[3]、脾脏和淋巴结^[4]在非人灵长类动物中存在很大的变异,如果不同组别的动物由不同能力的病理制片人员分别进行包埋,也可影响包埋组织或脏器的一致性。

在组织病理学检查过程中,检查的切片上体积小、容易遗漏的组织或脏器(如雄性大鼠的乳腺,雌雄大鼠和小鼠的甲状旁腺、老龄化大鼠胸腺等)未见时,专题病理学家通常不要求重切切片或重新取材,也可能不记录,这时会导致所检查的总体数量(记录发生率时的分母)的组间差异相当大。如果是受试物相关改变,将严重影响组织病理学诊断结果。体积小或不易分离的组织或脏器(甲状腺、甲状旁腺、胸腺)在剖检取材时,由于技术人员的能力差异,或多或少修剪多余的脂肪或肌肉组织,可导致脏器质量数据的偏差。如果在后期发现受试物相关的差异,可能有必要对相关病理取材和脏器称重记录进行查阅。

在某些情况下,同行评议病理学家可能会对专题病理学家产生的解剖病理学数据进行复核,如果专题病理学家与同行评议病理学家之间存在意见分歧时,适当的做法是由对该类型试验或动物种属有丰富诊断经验的第三方病理学家或组建病理学工作组(PWG)对有分歧的组织或脏器进行重新阅片,最终达成一致意见^[5]。建议进行同行评议的解剖病理学数据包括以下内容:与实验室常见组织处理和人工假象有关病变诊断的一致性、给药组间常见自发性病变发生率是否存在较大差异、围青春期雄性动物生殖器官退行性变化、预期受试物相关病变以及大量动物未确定死亡或濒死原因等。

当给药组与对照组的组织或脏器分别进行处

理,并与对照组相比在酒精中停留时间较长时,给药组动物的中枢神经系统可能发生明显与受试物相关的白质空泡变性。如果在组织处理期间对不同组动物使用不同仪器或者没有同时进行染色,对照组和给药组动物组织切片的染色可能会出现差异。如果在多个小时内按照给药剂量由低到高的顺序对动物进行剖检而没有采取轮流或随机顺序,可导致较高剂量组动物在剖检前禁食时间逐渐延长,会以剂量相关的方式影响血清生化检测指标和出现肝脏镜检病变。剖检时没有采取轮流或随机顺序也可能导致其他偏差,例如自溶或脏器质量的差异,因为与剖检开始时相比,工作人员在剖检即将结束时往往操作更迅速、更熟练。

1.2 病理诊断和解释

在毒理学试验中,可能由于专题病理学家对病变不熟悉、肿瘤诊断标准不一致、同一病变使用不同术语、诊断漂移^[6]、计算机化系统数据输入和解剖病理学报告撰写等问题,也可能发生错误。专题病理学家在病变严重程度分级及他们认为“在正常范围内”阈值的差异也会影响毒理学试验的结论。

诊断性术语是专题病理学家将许多不同的形态学变化组合成单一的诊断,通常是为了概括与单一发病机制相关的全部相关病变。描述性术语是专题病理学家将几个相关的变化分为几个单独的诊断,通常是为了更好地直接描述变化。例如前列腺“局灶性炎症”,这一诊断性术语指一系列变化,炎症被认为是主要的发病机制,但根据严重程度或持续时间,可能包括炎症性白细胞在前列腺局灶性或多灶性聚集,并可出现局灶性水肿、出血、上皮坏死、上皮增生、纤维化和(或)萎缩等特征。诊断性术语的优点是可以直接比较在试验早期或晚期甚至在恢复期结束时动物之间的某一病变发生率。诊断性术语的缺点是无法区别同一病变过程是有害作用还是非有害作用,这反过来又可以改变毒理学试验的未观察到有害作用剂量(NOEL)。因为极轻度单纯性炎症可能被认为是非有害作用,而伴有其他变化的炎症可能被认为是有害作用,使用诊断性术语进行诊断仅对病变发生率进行比较但没有提供其他数据来支持这种区别。

毒理学试验中建议使用描述性术语,因为可直接反映组织切片上的形态学变化,因此可明确每只动物哪些组织发生了变化。但是描述性术语提供的信息量较少,特别是解剖病理学报告中没有充分描述多个受试物相关病变之间的关系时,一些低发

生率病变可能缺乏剂量-反应关系。如果给药结束病变在恢复期被诊断为其他病变的情况下,恢复期结束镜检结果汇总表中的病变数据可能会提示病变可恢复的错误信息,而实际上该病变有所加重。

在不适当的阈值情况下可能会在某个严重程度分级内包含许多严重程度不同的病变,或者被认为“在正常范围内”,从而无法从病变发生率表中判断真正的与受试物相关病变,或同一病理过程的有害作用和非有害作用严重程度之间的区别可能不明显。这种情况的可能线索是某一病变被认为与受试物品相关,但其严重程度不具有剂量-反应关系。可通过设定适当的阈值重新进行阅片来避免上述情况发生。

许多组织或脏器均表现有自发性或偶发性背景病变。有时背景病变与受试物相关病变可能无法区分,例如啮齿动物的慢性进行性肾病、大鼠和小鼠心肌病^[7],所有物种尤其是犬和非人灵长类动物与围青春期有关的睾丸生精小管变性^[8],以及老龄啮齿动物的肿瘤。这意味着在给药组间,上述背景改变发生率的偶然变化可能类似或掩盖与受试物相关病变,特别在动物数量较少的非啮齿动物试验中,尤其值得注意。

应激、濒死或摄食量减少所致的非特异性效应有时被错误地解释为与受试物相关的原发性效应,这种情况通常发生于经验不足的专题病理学家,或者当专题病理学家没有足够的数据来证实应激或其他事件(如牙齿问题、笼子意外等)是导致上述情况的原因时。常见的非特异性或继发性效应包括胸腺萎缩、唾液腺萎缩、肾上腺肥大和生殖器官的萎缩性改变^[9]。胸腺萎缩如果被错误解释为与受试物相关的原发性效应,可能对后续化合物的开发产生重大影响,因为监管机构可能要求补充相关的免疫毒理学检测数据。

由于有些病变可能是偶发性,或者没有剂量-反应关系,如果专题病理学家不了解受试物的药理作用机制、先前试验结果或其他相关信息,与受试物相关病变可能会被错误地解释为背景病变,并被专题病理学家在病理学报告中忽略。但是,监管人员在审查申报资料时认为这些病变可能与受试物有关,就会质疑非临床安全数据的质量,或者缺乏与受试物相关的药理学证据可能会导致监管人员质疑评估受试物毒性所用动物种属的相关性。

2 风险管理要点

通过谨慎选择生成数据的试验机构和专题病

理学家,开展解剖病理学同行评议和在解剖病理学报告最终定稿前仔细审查数据,并慎重使用非标准指标或模型,可减少与解剖病理学评估中的主观性或差错相关的风险。

2.1 试验机构的选择

通过《药物非临床研究质量管理规范》(GLP)认证的试验机构具有保持数据一致性和完整性的相关SOP^[10]。该机构进行的包括实验动物给药、剖检、组织样本处理等所有操作和程序均通过高标准要求,且具有更多的经验丰富人员,且该机构试验处理过程记录均有据可查,以备在后续调查病理学相关问题时更容易开展和找到原因^[11-13]。

在GLP认证机构中,有一整套完善的组织处理SOP,能够确保剖检、取材、修块、包埋、切片的充分性和一致性。尽管在不同的机构之间没有统一的剖检、取材、修块、包埋、切片和染色的SOP。但一般来说,一个机构使用详细的SOP来保持高标准的一致性,将会产生更高质量的数据和切片,且产生不可靠数据的范围更小。因此组织处理SOP可作为在组织处理的一个比较合理的“金标准”,各机构之间不同的差异是可以接受的(也是不可避免的)。但对于与受试物的药理学相关的组织脏器,标准化组织处理至关重要,可在试验方案中直接注明组织处理具体要求。

各试验机构应有不同种属实验动物的组织器官质量和解剖病理学病变的历史对照数据,这对于用于毒理学试验的不同年龄或种属的动物的风险管理是至关重要的,是选择试验结构开展GLP试验的一个重要考虑因素。特别是对于致癌试验,历史对照数据增生性和肿瘤性病变的发生率是一个尤为关键的考虑因素^[14]。

2.2 专题病理学家的选择

鉴于药物非临床毒理学试验解剖病理学数据的关键属性,试验机构最好指定一名合格的、有丰富经验的专题病理学家,以保证将产生的病理学数据差错风险降到最低。具有美国、欧洲、日本或中国兽医病理学专家或毒性病理学专家学会资格认证^[15-16]及5年以上工作经验的病理学家作为专题病理学家比较适宜。对于2年的啮齿动物致癌试验,具有至少2次既往的致癌试验工作经验是比较合理的。

中国原国家食品药品监督管理总局(CFDA)2017年公布的《药物非临床研究质量管理规范》要求研究机构的工作人员接受过与其工作相关的教

育或者专业培训,具备所承担工作需要的知识、工作经验和业务能力。担任药物非临床毒理学试验的专题病理学家必须具有医学、兽医学、病理学或实验动物学相关教育背景,经过适当专业培训,了解常用实验动物种属的正常生物学、背景病变和对各种损伤的反应,并不断接受机构内外相关理论和实践培训和再教育,以保证解剖病理学数据和病理学报告的质量。

2.3 解剖病理学同行评议

解剖病理学同行评议最好由经验丰富的病理学家进行,同行评议病理学家审核某一试验中专题病理学家中的工作,双方就与受试物相关病变的诊断和结论达成共识^[17]。同行评议虽然不能保证解剖病理学诊断中不发生错误,但普遍认为可显著提高解剖病理学数据的质量,是防止漏诊或误诊的最有效方式,能有效降低主观性数据差错的生成风险^[17-18]。如果同行评议病理学家和专题病理学家不能达成共识,目前公认的解决方法是咨询第三方病理学家或组建病理学工作组(PWG)对存在分歧的诊断进行表决,以达成共识^[19]。

2.4 审阅解剖病理学报告

在药物非临床毒理学试验中,一旦完成组织病理学评估,签字的解剖病理学报告被认为是原始数据^[1]。这意味着,尽管可以对报告进行变更,但原始病理学报告将不可撤销地成为研究报告的一部分。然而,一旦诊断数据产生,专题负责人、毒理学家和专题病理学家必须对解剖病理学报告中提供的病理学结果、讨论和结论进行认真审阅,主要包括以下几方面的内容。

通常与靶器官毒性重叠的自发性背景病变包括啮齿动物和非人灵长类动物的肾小管变性和(或)再生、生殖器官和乳腺围青春期改变及心肌病变^[20-22]。在这种情况下,实验室历史对照数据可以帮助理解某些病变与受试物的相关性。对于无法用历史对照数据解释的解剖病理学检查结果,最好的方法是将有问题的切片与其他具有合理数量对照组动物最近所开展的试验进行比较,并进行同行评议。如果无法开展同行评议,则由具有该种属实验动物特定毒理学试验经验丰富的第三方病理学家评议切片,这样可确保对病理学数据进行最适当的解释。

病理学报告描述的结果可能将非特异性或继发性效应过度解释为直接与受试物相关效应,这类结果包括某些器官绝对质量降低但脏体比升高、胸

腺萎缩或坏死、唾液腺萎缩、肾上腺肥大和生殖器官萎缩性改变等变化。专题病理学家可结合其他研究数据(体质量和临床病理学数据)与同行评议病理学家、专题负责人、毒理学家进行讨论,以明确与受试物相关的改变是直接(原发性)还是间接(继发性)。如果发现动物死亡或濒死,可在预期有药理学免疫抑制的情况下,解释为可能与继发性感染引起的全身性脓毒症有关,以避免脑、心和肾等重要器官的改变被错误地解释为受试物的直接作用。

检查病理学数据可能会发现与受试物预期药理学作用可能相关的病变,但由于专题病理学家不了解受试物的预期药理学作用,因此无法将该病变归为受试物预期药理学作用。如果药理学作用在毒理学试验使用的剂量下达到饱和,剂量-反应关系可能不明显,或者由于该试验中使用的动物种属中等受体的活性较低,药理学作用可能较弱或散在发生,上述这种情况尤其可能发生。但是,即使是相对较弱的药理学作用在毒理学中也是有意义的,因为可向监管机构表明,该动物种属在药理学上与人类安全测试有关。

因此,在进行显微镜评估组织切片开始前,专题病理学家应了解试验方案和所有方案变更、临床体征、体质量和摄食量数据、临床病理学数据、脏器质量数据、剖检观察结果、受试物相关生物学信息(例如受试物的组织分布和功能),以及预期药理学作用、其他脱靶药理学作用和已知其他毒性等信息。药动学数据(如果适合本研究)应在解剖病理学报告完成之前提供给专题病理学家,以便更好地帮助专题病理学家对病理学结果进行证据权重分析、解释和讨论。

2.5 非标准指标或模型的使用

与解剖病理学数据相关的风险控制另一个重要因素是慎重考虑使用非标准指标或模型来生成安全性数据。非标准模型包括疾病的动物模型、遗传修饰小鼠、重度联合免疫缺陷(SCID)动物或不常用实验动物种属。非标准指标包括免疫组织化学、电子显微镜或基因表达分析。尽管监管机构有时要求提供这些类型的数据,但由于疾病模型的内在(和未知)差异性、对潜在混杂因素缺乏了解以及缺乏历史对照数据均会影响对上述非标准指标的评估^[23]。使用非标准指标或模型将受试物相关的毒性结果与偶发性或继发性效应区分开来可能非常困难,因此,在使用上述非标准指标或模型时最好事先和监管机构进行沟通,并采取具体情况具体

分析的原则。

3 结语与展望

同一受试物在不同试验中的解剖病理学结果可能会发生明显变化,例如会出现与受试物相关的新病变或先前研究与受试物相关的病变未出现等情况,这些情况有时有科学依据,但有时无法解释。即使专题病理学家在非临床毒理学试验中没有发现任何非预期的改变,监管人员也会在审核申报材料时独立评估解剖病理学报告中病变的发生率数据,并可能发现对照组和给药组动物之间存在的显著性改变,或在临床试验中出现与非临床毒理学试验的数据不一致的非预期毒性,也需要立即向监管机构报告,这些解剖病理学数据或结果改变可能严重延迟或影响药物临床试验的正常开展和进一步开发。因此,专题负责人、专题监察员、毒理学家和专题病理学家需要加强交流和合作,了解解剖病理学数据潜在差异和诊断差错的常见原因,针对原因采取有效措施进行风险控制。主要措施包括选择GLP认证的试验机构、选择经验丰富的专题病理学家、开展组织病理学同行评议。最后,在解剖病理学报告定稿前进行解剖病理学数据和解释的审阅。希望通过本文的简要介绍,能够为提高我国药物非临床安全性评价解剖病理学数据质量和风险控制提供一定参考。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] Food and Drug Administration. Good Laboratory Practice for Nonclinical Laboratory Studies; Proposed Rule, 21 CFR. Part 16 and 58 [EB/OL]. (2016-08-24) [2022-06-28]. <https://www.gpo.gov/fdsys/pkg/FR-2016-08-24/pdf/2016-19875.pdf>.
- [2] Colman K, Andrews R N, Atkins H, et al. International harmonization of nomenclature and diagnostic criteria (INHAND): Non-proliferative and proliferative lesions of the non-human primate [J]. *Toxicol Pathol*, 2021, 34(3): 1S-182S.
- [3] Snyder P W, Everds N E, Craven W A, et al. Maturity-related variability of the thymus in cynomolgus monkeys (*Macaca fascicularis*) [J]. *Toxicol Pathol*, 2016, 44(6): 874-891.
- [4] Everds N E, Reindel J, Werner J, et al. Variability of spleen and mesenteric lymph node in control cynomolgus monkeys (*Macaca fascicularis*) from nonclinical safety studies: A retrospective assessment [J]. *Toxicol Pathol*, 2019, 47(1): 53-72.

- [5] FDA. Pathology peer-review in nonclinical toxicology studies: questions and answers, guidance for industry. Final guidance [EB/OL]. (2021-12-27) [2022-07-01]. <https://www.fda.gov/drugs/guidances-drugs/guidance-recap-podcast-pathology-peer-review-nonclinical-toxicology-studies-questions-and-answers>.
- [6] McInnes E F, Scudamore C L. Review of approaches to the recording of background lesions in toxicologic pathology studies in rats [J]. *Toxicol Lett*, 2014, 229(1): 134-143.
- [7] Berridge B R, Mowat V, Nagai H, et al. Non-proliferative and proliferative lesions of the cardiovascular system of the rat and mouse [J]. *Toxicol Pathol*, 2016, 29(Suppl 3): 1S-47S.
- [8] Catlin N R, Willson C J, Creasy D M, et al. Differentiating between testicular toxicity and sexual immaturity in ortho-phthalaldehyde inhalation toxicity studies in rats and mice [J]. *Toxicol Pathol*, 2018, 46(7): 753-763.
- [9] Everds N E, Snyder P W, Bailey K L, et al. Interpreting stress responses during routine toxicity studies: A review of the biology, impact, and assessment [J]. *Toxicol Pathol*, 2013, 41(4): 560-614.
- [10] 国家食品药品监督管理局. 药物非临床研究质量管理规范 [EB/OL]. (2017-08-02) [2022-06-26]. <https://www.nmpa.gov.cn/xxgk/fgwj/bmgzh/20170802160401550.html>.
- National Medical Products Administration. Good Laboratory Practice [EB/OL]. (2017-08-02) [2022-06-26]. <https://www.nmpa.gov.cn/xxgk/fgwj/bmgzh/20170802160401550.html>.
- [11] Ruehl-Fehlert C, Kittel B, Morawietz G, et al. Revised guides for organ sampling and trimming in rats and mice-part 1. A joint publication of the RITA and NACAD groups [J]. *Exp Toxicol Pathol*, 2003, 55(2/3): 91-106.
- [12] Kittel B, Ruehl-Fehlert C, Morawietz G, et al. Revised guides for organ sampling and trimming in rats and mice-part 2. A joint publication of the RITA1 and NACAD2 groups [J]. *Exp Toxicol Pathol*, 2004, 55(6): 413-431.
- [13] Morawietz G, Ruehl-Fehlert C, Kittel B, et al. Revised guides for organ sampling and trimming in rats and mice-part 3. A joint publication of the RITA and NACAD groups [J]. *Exp Toxicol Pathol*, 2004, 55(6): 433-449.
- [14] Hisada S, Tsubota K, Inoue K, et al. Survey of tumorigenic sensitivity in 6-month rasH2-Tg mice studies compared with 2-year rodent assays [J]. *Toxicol Pathol*, 2022, 35(1): 53-73.
- [15] ACVP: American College of Veterinary Pathologists, Certifying Examination: Candidate Handbook [EB/OL]. (2018-09-05) [2022-06-26]. https://cdn.ymaws.com/www.acvp.org/resource/resmgr/exam/ce_handbook_9-5-18.pdf.
- [16] 赵德明, 杨利峰. "中国兽医病理学家"资质认证 [A]// 中国毒理学会毒性病理学专业委员会第一届会员代表大会会议论文集 [C]. 广州: 中国毒理学会毒性病理学专业委员会, 2015.
- Zhao D M, Yang L F. "Chinese Veterinary Pathologists" Certification [A]// Proceedings of the First General Meeting of the Toxicopathology Committee of the Chinese Society of Toxicology [C]. Guanzhou: The Toxicopathology Committee of the Chinese Society of Toxicology, 2015.
- [17] Food and Drug Administration. Pathology peer-review in nonclinical toxicology studies: Questions and answers, guidance for industry [EB/OL]. (2021-12-27) [2022-01-01]. <https://www.fda.gov/media/129533/download>.
- [18] 霍桂桃, 屈哲, 林志, 等. 美国FDA«非临床毒理学研究病理学同行评议指南草案»关注点探讨 [J]. *中国药事*, 2020: 34(2): 229-235.
- Huo G T, Qu Z, Lin Z, et al. Interpretation of the FDA Draft Guidance on Pathology Peer Review in Nonclinical Toxicology Studies [J]. *Chin Pharm Aff*, 2020: 34(2): 229-235.
- [19] 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.
- Huo G T, Yang Y W, Li C, et al. Interpretation of raw data and GLP compliance for histopathology assessment and peer review [J]. *Chin Pharm Aff*, 2019: 33(5): 561-567.
- [20] Shannon K, Christopher P, Olga G, et al. Urogenital lesions in nonhuman primates at two national primate research centers [J]. *Vet Pathol*, 2021, 58(1): 147-160.
- [21] Chandra S, Thierry F, Carolyn L H, et al. Research relevant conditions and pathology in nonhuman primates [J]. *ILAR J*, 2020, 61(2/3): 139-166.
- [22] Eugene H, Sandy E. Spontaneously occurring cardiovascular lesions in commonly used laboratory animals [J]. *Cardiooncology*, 2019, 5: 6.
- [23] Neef N. *Limitations of Pathology and Animal Models in Pathology for Toxicologists: Principles and Practices of Laboratory Animal Pathology for Study Personnel* [M]. Boston: John Wiley & Sons, 2017.