

【 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问答行业指南》的评论和建议

李一昊, 汪春娅[#], 田爱军, 张浩琳, 李 玲, 雷亚萍, 项 玉, 关昕睿, 陈 勇, 李言川*, 吕建军*
湖北天勤鑫圣生物科技有限公司, 湖北 武汉 430207

摘 要: 病理学同行评议在药物非临床安全性评价毒性病理学检查中具有重要地位, 同行评议可以确定诊断术语的准确性和一致性、确定完整性、确定病理学报告内容的正确性, 并可提高药物非临床毒理学研究的质量。2021 年 12 月, 美国食品药品监督管理局(FDA)颁布了《非临床毒理学研究病理学同行评议问答行业指南》。美国毒性病理学会(STP)科学和监管政策委员会(SRPC)工作组对 FDA 指南进行了深入分析和审阅, 提供了评论和解释, 并将多个国家和地区的毒性病理学会和美国质量保证学会(SQA)审阅该指南后, 关于如何在遵循良好实验室规范(GLP)的非临床毒理学研究中管理、开展和记录病理学同行评议的建议进行了汇总。简要阐述 STP 的 SRPC 工作组对 FDA《非临床毒理学研究病理学同行评议问答行业指南》9 个问答的评论和建议, 以期为我国药物非临床安全性评价机构更好地开展遵循 GLP 的病理学同行评议提供一定参考。

关键词: 美国毒性病理学会; 非临床毒理学研究; 病理学; 同行评议; 非临床安全性评价

中图分类号: R99 **文献标志码:** A **文章编号:** 1674 - 6376(2025)04 - 0793 - 07

DOI: 10.7501/j.issn.1674-6376.2025.04.001

Comments and suggestions on FDA guidance on pathology peer review in nonclinical toxicology studies by Society of Toxicologic Pathology

LI Yihao, WANG Chunya, TIAN Aijun, ZHANG Haolin, LI Ling, LEI Yaping, XIANG Yu, GUAN Xinrui, CHEN Yong, LI Yanchuan, LYU Jianjun

Hubei Topgene Xinsheng Biotechnology Co., Ltd., Wuhan 430207, China

Abstract: Pathology peer review holds significant importance in toxicologic pathology examination during nonclinical safety evaluation of drugs. Peer review is essential to determine accuracy and consistency of diagnostic nomenclature, determine completeness, and determine the correctness of textual interpretations of pathology report, thereby improving the quality of nonclinical toxicology studies of drugs. In december 2021, the United States Food and Drug Administration (FDA) issued the guidance for industry titled pathology peer review in nonclinical toxicology studies: Questions and answers. A working group commissioned by the Scientific and Regulatory Policy Committee (SRPC) of Society of Toxicologic Pathology (STP) conducted an in-depth review and analysis of the guidance, provided comment and interpretation, and summarized recommendations from many toxicologic pathology societies from different countries and regions as well as Society of Quality Assurance (SQA) on how to manage, conduct and document pathology peer review in nonclinical toxicology studies complied with Good Laboratory Practice (GLP) regulations. The comments and suggestions on all nine Q&A items in the FDA guidance by the working group of the STP were briefly reviewed, with a purpose to provide some references for facilities for nonclinical safety evaluation of drugs in China to better conduct pathology peer review complied with GLP regulations.

Key words: Society of Toxicologic Pathology; nonclinical toxicology study; pathology; peer review; nonclinical safety evaluation

收稿日期: 2024-09-02

基金项目: 2023 年国家发改委基于 AI 的创新药物研发服务平台项目

作者简介: 李一昊, 硕士, 研究方向为药物非临床安全性评价。E-mail: liyihao@topgenebio.com

[#]共同第一作者: 汪春娅, 学士, 研究方向为药物非临床安全性评价。E-mail: wangchunya@topgenebio.com

*通信作者: 李言川, 硕士, 研究方向为药物非临床安全性评价。E-mail: liyanchuan@topgenebio.com

吕建军, 博士, 主任药师, 研究方向为药物非临床安全性评价。E-mail: lvjianjun@topgenebio.com

病理学同行评议在药物非临床安全性毒理学研究毒性病理学检查中具有重要地位,通过同行评议不仅可以确定诊断术语的准确性和一致性,即检查是否存在给药相关病变的不正确诊断或不准确描述,还可以确定完整性,即检查是否存在未诊断的给药相关病变,确定无作用剂量(NOEL)、无可见有害作用剂量(NOEL)的适宜性,确定病理学报告内容的正确性,并可提高药物非临床毒理学研究结果和解释的质量^[1-2]。目前,多个国际组织或国家已颁布法规或指导性文件规定了实施病理学同行评议的细则,经济合作与发展组织(OECD)于2012年颁布了《长期毒性和致癌性试验的设计和实验》第116号指导性文件^[3],并于2014年颁布的良好实验室规范(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》^[4]中,规定了如何组织、实施和记录病理学同行评议。中国国家认证认可监督管理委员会于2015年颁布了《良好实验室规范在组织病理学同行评议中的应用指南》^[5]。2017年原国家食品药品监督管理总局(CFDA)在新版《药物非临床研究质量管理规范》^[6]中新增了关于病理学同行评议的定义以及同行评议的计划、管理、记录和报告的相关要求。2019年7月,美国食品药品监督管理局(FDA)颁布了《非临床毒理学研究病理学同行评议问答行业指南草案》^[7](以下简称FDA《指南草案》)。2019年9月美国毒性病理学会(STP)的科学和监管政策委员会(SRPC)工作组(以下简称STP工作组)向FDA提交了针对FDA《指南草案》的评论性文件^[8]。2021年12月,FDA颁布了《非临床毒理学研究病理学同行评议问答行业指南》^[9](以下简称FDA《指南》)。STP工作组于2024年6月在*Toxicologic Pathology*杂志上发表了对FDA《指南》的评论^[10],并将多个国家和地区的毒性病理学会,例如英国毒性病理学会(BSTP)、欧洲毒性病理学会(ESTP)、亚洲毒性病理学联盟(AUTP)、中国药学会毒性病理专业委员会(CPA-STP)、中国毒理学会毒性病理专业委员会(CSOT-STP)、日本毒性病理学会(JSTP)、韩国毒性病理学会(KSTP)、印度毒性病理学会(STP-I)、法国毒性病理学会(SFPT),以及国际毒性病理学专家协会(IATP)和美国质量保证学会(SQA)关于如何在遵循GLP条件下的非临床毒理学研究进行病理学同行评议的管理、开展和记录的建议进行了汇总。尽管这些建议不代表参加审阅指南的上

述学会的正式最佳实践建议,但可作为在遵循GLP法规的非临床毒理学研究中准备、实施和记录病理学同行评议时的考虑要点。本文就STP工作组对FDA《指南》所有9个问答的评论和建议进行了简要阐述,以期为我国药物非临床安全性评价机构更好地开展遵循GLP法规的病理学同行评议提供一定参考。

1 FDA《指南》中9个问答的原问题汇总

本文列出FDA《指南》9个问答的问题标题,其回答请参阅FDA《指南》原文。问题1:病理学同行评议的组成;问题2:谁来实施病理学同行评议;问题3:何时实施病理学同行评议;问题4:病理学同行评议应如何记录,同行评议声明应包括哪些内容;问题5:遵循GLP法规的毒理学研究的病理学同行评议能否在非GLP场所实施;问题6:何时签署同行评议声明,同行评议病理学家(PR)是否应在病理学报告中签字;问题7:签署的同行评议声明是否应纳入总结报告;问题8:机构如何保证在病理学同行评议过程中专题病理学家(SP)的诊断和解释不受不当影响;问题9:如何解决病理学同行评议引起的解释分歧。

2 STP工作组对于FDA《指南》中9个问答的评论和建议

总体而言,STP工作组基本同意FDA《指南》的中所有9个问题的回答和建议。STP工作组对于组织、实施和记录病理学同行评议的细节进行了评论并补充了建议。本文针对STP工作组对于FDA《指南》中9个问答的评论和建议进行了汇总,着重阐述了STP工作组对于问题4中“同行评议声明中应包括哪些内容”,问题8中关于“机构如何保证在病理学同行评议过程中SP的诊断和解释不受不当影响”,以及问题9中关于“如何解决病理学同行评议引起的解释分歧”等关键问题的建议。

2.1 STP工作组对于FDA《指南》问答1的评论和建议

STP工作组同意,病理学同事之间(可能包括SP和PR)进行的非正式[即没有按照标准操作规程(SOP)或试验方案或方案变更的规定进行]讨论、意见交流和指导培训不在FDA《指南》范围内。此外,当SP与PR之间产生分歧时,可以通过病理学工作组(PWG)来解决。

2.2 STP工作组对于FDA《指南》问答2的评论和建议

病理学同行评议应由经过适当培训、具有经验

的病理学家来实施。PRP 身份信息和隶属机构应在试验方案或方案变更中明确标明, PRP 可隶属于试验机构、委托方或第三方机构。

2.3 STP 工作组对于 FDA《指南》问答 3 的评论和建议

病理学报告完成(签字并注明日期)前实施的同行评议称为同期同行评议, 病理学报告完成后实施的同行评议则称为回顾性同行评议。FDA《指南》指出在实施同期同行评议前 SP 应提供一份组织切片诊断和解释的书面陈述, 可以包括各种书面格式, 从简要的电子邮件总结到病理学报告草稿, 应包含主要的诊断信息(例如个体动物记录表)和解释。但是, SP 在某些情况下无法在实施同期同行评议前提供一份书面陈述或病理学报告草稿, 例如统计分析未完成的致癌性试验、一次只评估单性别的研究、或以其他方式分阶段进行评估的研究^[1]。因此, 对镜下发现[例如使用组织切片或全切片图像(WSI)^[11]]的同行评议可以在提供书面陈述或病理学报告草稿之前启动, 这样 SP 和 PRP 可以在书面陈述准备好之前即可就术语、诊断和结果达成共识。值得注意的是, 如果采用该办法则 PRP 必须保证在完成同行评议前对书面陈述进行审阅。

同行评议期间还可能讨论或交流毒理学试验的其他重要结果^[12], 例如存活期试验结果、临床病理学检查结果、毒物代谢动力学(TK)或其他分析结果、提前死亡动物、死亡原因与受试物的关系、潜在靶器官的识别、受影响剂量水平和可能的 NOEL、属于有害作用的结果、靶器官的信息以及对该化合物或类似化合物的前期研究结果等。

2.4 STP 工作组对于 FDA《指南》问答 4 的评论和建议

FDA《指南》在问题 4 的回答中详细列出了同行评议声明应包括的内容, STP 工作组对于其中 8 个内容进行了评论和建议, 本文简要汇总了其中的重点内容。

2.4.1 实施同行评议的日期 STP 工作组建议同行评议的开始日期是 PRP 开始审阅任何与毒理学试验相关的病理学数据(如大体病理学和脏器重量数据、组织病理学检查记录和组织切片)或辅助数据[例如临床观察结果、临床病理学检查结果、TK 或抗药抗体(ADA)结果]的首日, 或者是 PRP 开始对组织切片进行评议的日期。STP 工作组建议同行评议的结束日期包括评议组织切片的最后日期, 或

就诊断和报告草稿解释达成共识后提交同行评议声明草稿的日期, 或 PRP 签署同行评议声明表示同意病理学报告终稿的日期。实施病理学同行评议日期的定义可以纳入试验机构的相关 SOP 中, 或者在同行评议声明中明确说明。

2.4.2 同期同行评议还是回顾性同行评议 STP 工作组同意美国 FDA《指南》的回答。

2.4.3 同行评议的实施是否遵循 GLP 法规 美国 FDA《指南》要求对这一问题给出“是”或“否”的回答, 并应在同行评议声明中加以说明。STP 工作组建议该问题只能由负责实施同行评议的机构来回答, 每个机构将决定同行评议过程是否遵循 GLP。同行评议遵循 GLP 法规包括以下关键因素: (1) 试验方案中规定准备实施同行评议; (2) 试验方案中包含 PRP 的姓名和工作地址(即 PRP 隶属机构的正式办公地址); (3) PRP 的资质证明文件并已完成 GLP 培训; (4) 按照适用的 SOP 规定实施同行评议; (5) 同行评议期间所使用的设备和软件得到适当维护; (6) 生成并保留同行评议声明, 用于研究重建。

2.4.4 显微镜检查的组织、相应的动物号、剂量/给药组及选择理由 STP 工作组建议动物或组织的选择可简单按照机构的 SOP 规定评议动物或组织的选择要求, 如使用其他选择方法, 该选择方法应在试验方案或方案变更中进行描述。同行评议过程需要有一定的灵活性, 以便 PRP 能够随着同行评议的实施而扩大评议范围, 如评议更多的切片和其他研究数据, 以确保所有潜在的靶器官都得到彻底评议, 所有与受试物相关的发现(预期或非预期)都得到适当的识别, 包括就受影响剂量水平的一致性^[13]。

2.4.5 使用了何种格式(例如切片或 WSI) STP 工作组同意 FDA《指南》的回答。由于在同行评议中越来越多地使用 WSI 来代替组织切片, 因此有必要将所使用的格式包括在内, 并且符合 STP 关于使用 WSI 进行初步评价和同行评议的立场文件^[11]。

2.4.6 SP 和 PRP 就病理学报告中的术语、诊断和解释是否达成共识 STP 工作组同意 FDA《指南》的回答。最终病理学报告中提供了 SP 的术语、诊断和解释, SP 通过在病理学报告上签字确认了最终病理学报告中的术语、诊断和解释, PRP 审阅最终病理学报告, 通过签署病理学同行评议声明来表示达成共识。如果存在影响研究整体解释的重要分歧, 且未通过其他方式解决, 则应在同行评议声明中详细说明。

2.4.7 SP 准备的书面陈述是否在同行评议实施之前或实施过程中进行了评议（仅限同期同行评议）STP 工作组建议在大多数情况下，书面陈述的评议会在病理学同行评议实施过程中进行，组织切片评议开始之前或之后均可以评议书面陈述，而组织切片评议是整个同行评议流程的一个组成部分。最佳实践是 PRP 在同行评议实施中审阅最终病理学报告的最完整版本，前提是上述操作不违反机构的 SOP，并在同行评议声明中对此进行记录。

2.4.8 同行评议使用的数据和文件（列表） STP 工作组同意美国 FDA《指南》的回答。同行评议 SOP 通常规定了需评议的研究材料，例如大体病理学数据、脏器质量、诊断个体表和书面陈述草稿。当额外辅助数据（临床观察结果、临床病理学检查结果、TK 或 ADA 结果）对整体病理学结论至关重要，但未在机构 SOP 中明确列出或未包含在病理学报告中时，应在同行评议声明中进行说明。

2.5 STP 工作组对于 FDA《指南》问答 5 的评论和建议

STP 工作组同意美国 FDA《指南》的回答。由于美国 FDA 和其他国家监管机构的法规在实践和定义上的细微差异，要求同行评议符合 OECD 第 16 号文件的 GLP 要求，一些国家的试验机构会存在现实困难，例如美国 FDA 和 EPA 不进行试验机构的 GLP 认证。无论病理学同行评议是否在 GLP 研究机构内展开，试验实施的机构应确保专题负责人（SD）和质量保证人员能够通过培训文件或电子资料库获取 PRP 的相关信息，例如姓名、隶属机构、工作地址、资质、GLP 培训和机构证书（如适用）等。如果符合其他关键因素，并且 SD 对同行评议过程的管理满意，那么在非 GLP 机构进行病理同行评议是完全可以接受的。

2.6 STP 工作组对于 FDA《指南》问答 6 的评论和建议

STP 工作组同意美国 FDA《指南》的回答，即同期同行评议 PRP 可在 SP 的病理学报告签署前或后签署同行评议声明，回顾性同行评议 PRP 应在 SP 的病理学报告签署后签署同行评议声明。同期同行评议，如果 PRP 选择在病理学报告定稿前签署同行评议声明，可在同行评议声明中进行说明。

2.7 STP 工作组对于 FDA《指南》问答 7 的评论和建议

STP 工作组同意美国 FDA《指南》的回答。STP

工作组建议最佳实践是将同行评议声明作为附件纳入研究总结报告，以提供更多信息并提高过程的透明度。

2.8 STP 工作组对于 FDA《指南》问答 8 的评论和建议

FDA《指南》没有对不当影响进行定义，STP 工作组认为不当影响可能指在诊断和解释方面由 PRP 对 SP 施加了不适当的压力，从而影响毒理学研究的结论。同行评议实施过程中，PRP 可能会就受试物相关的组织病理学发现、NOAEL 的判定以及靶器官的判定等与 SP 进行讨论，最终达成共识，该过程中产生的改动是基于相关病理学家的科学判断和解释，而非不当影响。当 PRP 和 SP 存在分歧时，可参照问答 9 以减少 PRP 的不当影响。

美国联邦法规（CFR）第 21 篇第 58.3（k）规定原始数据是指实验室的任何工作表、记录、备忘录、笔记或其精确拷贝的副本，是非临床实验室研究的原始观察和活动的结果，并且是该研究报告重建和评估所必需的。1987 年 FDA 颁布的《GLP 序言》中增加了组织病理学原始数据的定义，即只有病理学家签字和注明日期的病理学报告才是组织病理学原始数据^[14-15]。因此，同期同行评议实施时组织病理学数据仍处于草稿状态，并非原始数据，此时强制执行完整的稽查轨迹并不合适。此外，如对该阶段对每项研究都实施完整的稽查轨迹，通常需要记录每项变更的原因，这可能会降低 SP 的工作效率并增加额外的管理负担。

STP 工作组提出的几种建议方法对同行评议过程增加的管理负担较小，在 SP 和 PRP 达成共识的情况下，无需实施稽查轨迹即可提高透明度。各机构可灵活选择是否采用这些建议方法，以下介绍的方法并非用于预防不当影响。

2.8.1 在研究档案中保存同行评议通信记录 病理学同行评议通信记录包括反映与同行评议中使用的试验材料直接相关的过程、计划、预期和结果的通信。例如与选择评议组织、选择检查所有脏器的动物数量以及检查其他潜在靶器官有关的通信记录。SP 或 PRP 认为相关的任何通信记录都应作为同行评议通信记录保存在研究档案中。除书面邮件或电子邮件之外，其他形式的通信记录还包括录音、语音信箱、电话或视频通话记录以及摘要等。

2.8.2 在研究档案中保存同行评议前 SP 的病理学汇总表草稿 保存同行评议前 SP 的病理学汇总表

草稿, 可以将同行评议前病理学汇总表草稿中的原始诊断与最终病理学报告中病理学汇总表中的最终诊断进行直接比较。

2.8.3 在研究档案中保存一份单独的同行评议简要总结文件 一些 PRP 除了对数据表草稿出具一份诊断差异报告, 还会对同行评议的整体结果出具一份简要的书面总结, 以指导与 SP 的讨论。该书面总结的格式不尽相同, 可以是病理学家面对面交流时的笔记、电子邮件或单独的文件。此类文件无需签名, 也不属于原始数据。该简要总结文件一般包括 PRP 对 SP 提供的的数据表和病理学报告草稿(如果有)中的关键结果的总体印象, 以及 PRP 是否同意重要关键结果或是否有一些分歧需要解决。

2.8.4 在研究档案中保存同行评议笔记 如果有合适的表格(例如打印的汇总数据表、个体数据表、非预期死亡动物结果等)可以呈现 PRP 所需的信息, PRP 在同期同行评议过程中在打印的纸质记录中进行病变术语或严重程度的确认或修改, 或补充 SP 未诊断的病变。当组织病理学诊断评议完成后, 可在首页或附加页上添加笔记, 以表明 PRP 的意见, STP 工作组建议笔记包括以下内容: (1) 完善术语的建议; (2) PRP 发现 SP 未诊断或未描述的特征; (3) 针对特定病变的严重程度分级标准; (4) SP 和 PRP 在作用剂量水平存在分歧的结果; (5) 病变严重程度分级的重要分歧; (6) 备注为非重要分歧, 由 SP 决定是否修改, 因为这些细微分歧不会影响研究的解释。

在完成评议后, PRP 的笔记提供给 SP 进行讨论, 双方达成共识后, 可将 PRP 的笔记与研究记录一并归档。打印的纸质表格上保留了 SP 的原始诊断, 笔记表明了 PRP 的意见, 并在必要时将这些意见与附在最终病理学报告中的病理表格的最终版本进行比较, 这样就可以清晰地展示和回溯整个评议过程。此外, 同行评议声明还表明 PRP 同意 SP 在最终病理学报告中的诊断和解释。上述方法效率较高, 成本较低, 并能在同期同行评议中跟踪组织病理学诊断的过程, 同时可避免对病理初步数据的稽查轨迹或锁定, 这样就可避免给 SP 带来繁重的工作, 还可以节约时间和费用。

2.8.5 SP 在同行评议声明上的额外签名 通常同行评议声明仅由 PRP 签署即可。STP 工作组考虑到需要表明 PRP 没有对 SP 施加不当影响, 可在声明上增加 SP 的签名, 以加强达成共识的印象。如在同行评议声明增加 SP 的签名, STP 工作组建议在

同行评议声明中补充一段话“最终病理学报告中的数据反映了 SP 和 PRP 达成共识的意见”。

2.9 STP 工作组对于 FDA《指南》问答 9 的评论和建议

STP 工作组同意 FDA《指南》中解决诊断和解释中重要分歧的方法应该透明和公正。正如 Morton 等^[16]所描述的“如果这些分歧不会对病理学数据整体解释产生显著影响, 则无需对每个诊断或严重程度评分达成一致”。病理学家无需记录和解决非重要分歧, 而应尽量解决重要分歧。病理学同行评议 SOP 中应明确规定, 如果同行评议后 PRP 和 SP 间仍存在重要的意见分歧应采取的方法。当 SP 和 PRP 的诊断都不确定的情况下, 需要由其他一位或多位相关领域专家进行额外的评议。

解决重要分歧有多种方法^[4,13], Morton 等^[16]建议非正式咨询和/或正式(有记录的)咨询经验丰富的其他病理学家和/或相关领域专家, 以解决分歧。STP 工作组推荐的解决重要分歧的办法包括咨询、额外指定同行评议以及病理学工作组。

2.9.1 咨询 SP 和 PRP 咨询一名或多名经验丰富的毒性病理学家或存在分歧的组织/病变领域专家的意见。咨询专家后, SP 和 PRP 就诊断结果达成共识。咨询可以是非正式的, 通常由来自研究机构的相关领域专家向 SP 提供意见, 最终诊断经 PRP 认可。在这种情况下(非正式咨询)下, 不需要正式记录。

2.9.2 额外指定同行评议 由另一位病理学家(通常具有相关领域的专业知识)对存在分歧的组织全部评议并记录结果, 向 SP 和 PRP 提供其专业意见。指定 PRP 与 SP 和 PRP 合作, 以达成联合(三方)共识, 这与前面描述的 SP 和 PRP 所遵循的过程类似。在这种情况下, 额外指定同行评议将由试验方案变更规定, 指定 PRP 提供一份额外的同行评议声明或具有类似效力的文件, 并将其纳入最终的毒理学试验的总结报告中。

2.9.3 病理学工作组(PWG) 由具备各领域专业知识的病理学家组成, 开会讨论诊断标准, 镜检并诊断存在分歧的组织, 讨论后达成共识或投票表决后少数服从多数的最终诊断、解释和结论记录在一份单独的 PWG 报告中, 附在病理学报告中(同期同行评议)或作为一个单独文件(回顾性同行评议)。SP 修改病理学报告草稿(同期同行评议)或出具一份变更的病理学报告(回顾性同行评议)。

除了同期或回顾性病理学同行评议外,其他情况(例如委托方项目核查)也可能对组织切片进行显微镜检查,这类组织病理学评议与 FDA《指南》无关。此外,委托方有时会选择由第三方或独立病理学家进行病理学评议并生成报告,而这种评议与试验方案和研究报告无关,并且不属于美国 FDA《指南》涵盖的范围,STP 工作组认为上述做法并非最佳实践,其评议结果可能会对用于安全性评价的病理数据集产生干扰。STP 工作组建议最佳实践是进行回顾性同行评议并进行记录,以便仅产生一套组织病理学数据。

3 结语与展望

STP 成立于 1971 年,由病理学家、毒理学家和其他相关学科专家组成,其目的是促进毒性病理学学科发展。STP 在全球 28 个国家拥有超过 1 250 名会员,其中约 74% 会员来自美国,其成员遍及制药和化工企业、政府和学术机构^[17]。STP 曾发表了科学开展和适当记录非临床毒理学研究病理学同行评议的系列文章^[8,11-13],用于指导开展组织病理学同行评议。在 FDA《指南》颁布后,STP 工作组对其 9 个问答进行了深入分析,提供了汇总性的解释,并就同行评议管理、开展和记录过程中的细节提供了更多建议。包括 CPA-STP、CSOT-STP 在内的 11 个毒性病理学会和其他学会对 STP 工作组的评论和建议提出了建设性意见和补充。尽管这些建议不代表参加审阅学会的正式最佳实践建议,但可作为在遵循 GLP 法规的非临床毒理学研究中准备、实施和记录病理学同行评议时的考虑要点^[10]。

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 年颁布的第 16 号指导性文件《组织病理学同行评议 GLP 要求指导原则》^[4]、中国国家认证认可监督管理委员会于 2015 年颁布的《良好实验室规范在组织病理学同行评议中的应用指南》^[5]、原国家食品药品监督管理总局(CFDA)于 2017 年颁布的《药物非临床研究质量管理规范》^[6]、2021 年 FDA 颁布的《非临床毒理学研究病理学同行评议问答行业指南》^[9]以及国家药品监督管理局食品药品审核查验中心于 2023 年发布的《药物非临床研究质量管理规范检查要点和判定原则》的相关要求^[18]。目前我国病理学同行评议的具体实施程序通常由各试验机构的 SOP 进行规定,也可在试验方案及方案变更中进行描述。PRP 应经过适当专业培训且具有一定的相

关工作经验,试验机构的 SOP 可规定 PRP 的资质、隶属机构、工作年限和相关培训和经验等。PRP 可隶属于试验机构、委托方或第三方机构。对于一般毒性试验或致癌性试验的病理学同行评议所选择评价的动物数量、组织范围和其他资料基本遵循 Morton 等^[2,16]的建议。在达成共识后,PRP 出具一份同行评议声明,SP 出具同行评议诊断差异报告。如果不能达成共识,各试验机构的 SOP 通常规定了解决重要分歧的方法。同行评议声明、诊断差异报告以及关于如何选择切片进行组织病理学评估和如何解决分歧的讨论、交流及通信资料需归档保存。

目前我国国家药品监督管理局(NMPA)尚未正式颁布病理学同行评议相关的法规或指导性文件,希望我国药品监督管理机构、药物非临床安全性评价试验机构以及毒性病理学专业委员会可参考 OECD 颁布的病理学同行评议指导性文件、FDA《指南》和 STP 工作组的评论和建议,适时出台适合我国国情和现状的组织病理学同行评议法规或指导性文件,以促进我国药物非临床安全性评价毒理学研究的组织病理学同行评议的计划、管理、记录和报告流程与国外发达国家接轨,为提高我国创新药物研发水平和走向国际市场奠定基础。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] 吕建军,张亚群,李言川,等.美国FDA非临床毒理学研究病理学同行评议问答行业指南与指南草案差异点分析[J].毒理学杂志,2022,36(4):367-372.
Lyu J J, Zhang Y Q, Li Y C, et al. Analysis of differences between the final guidance and the draft guidance of pathology peer review in nonclinical toxicology studies: Questions and answers, guidance for industry [J]. J Toxicol, 2022, 36(4): 367-372.
- [2] Geoly F J, Bennet B M, Fikes J D, et al. *Pathology peer review: Haschek and Rousseaux's handbook of toxicologic pathology* [M], 4th Ed. Cambridge: Academic Press, 2022: 987-1008.
- [3] 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]. (2012-04-13) [2024-08-30]. <https://www.oecd-ilibrary.org/environment/guidance-document-116-on-the-conduct-and-design-of-chronic-toxicity-and-carcinogenicity->

- studies-supporting-test-guidelines-451-452-and-453_9789264221475-en
- [4] 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)[2024-08-30]. https://read.oecd-ilibrary.org/environment/guidance-on-the-glp-requirements-for-peer-review-of-histopathology_9789264228306-en.
- [5] 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: 1-5.
- National Certification and Accreditation Administration. *Guidance for the Application of Good Laboratory Practices for Peer Review of Histopathology* [M]. Beijing: Standards Press of China, 2016: 1-5.
- [6] 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) [2024-08-30]. https://www.gov.cn/gongbao/content/2017/content_5241929.htm.
- China Food and Drug Administration. Order No. 34 of China Food and Drug Administration, Good Laboratory Practice. [EB/OL]. (2017-07-27) [2024-08-30]. https://www.gov.cn/gongbao/content/2017/content_5241929.htm.
- [7] 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] [2024-08-30]. <https://www.fda.gov/media/129533/download>.
- [8] 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) [2024-08-30]. https://www.toxpath.org/docs/Peer-Review-Guidance_STP-Comments_Docket-FDA-2019-16361_16Sept2019-1.pdf.
- [9] U.S. Food and Drug Administration. Pathology peer-review in nonclinical toxicology studies: Questions and answers, guidance for industry. Final guidance [EB/OL]. (2021-12-27) [2024-08-30]. <https://www.fda.gov/media/129533/download>.
- [10] McDorman K S, Bennet B M, Colman K, et al. Scientific and Regulatory Policy Committee Points to Consider: review of the United States Food and Drug Administration (FDA) guidance on pathology peer review in nonclinical toxicology studies [J]. *Toxicol Pathol*, 2024, 52(2-3): 138-148.
- [11] Forest T, Aeffer F, Bangari D S, et al. Scientific and regulatory policy committee points to consider: Primary digital histopathology evaluation and peer review for good laboratory practice (GLP) nonclinical toxicology studies [J]. *Toxicol Pathol*, 2022, 50(4): 531-543.
- [12] Bolon B, Francke S, Caverly Rae J M, et al. Scientific and regulatory policy committee best practices: recommended ("best") practices for informed (non-blinded) versus masked (blinded) microscopic evaluation in animal toxicity studies [J]. *Toxicol Pathol*, 2022, 50(8): 930-941
- [13] Fikes J D, Patrick D J, Francke S, et al. Society of toxicologic pathology. 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.
- [14] U.S. Department of Health and Human Services; Food and Drug Administration. The preamble to the GLP regulations [J]. *U S Fed Reg*, 1987, 52(172): 33768-33782.
- [15] 吕建军, 霍桂桃, 杨艳伟, 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.
- Lyu J J, Huo G T, Yang Y W, et al. Interpretation of raw data and GLP compliance for histopathology assessment and peer review [J]. *Chin Pharm Aff*, 2019, 33(5): 561-567.
- [16] Morton D, Sellers R S, Barale-Thomas E, et al. Recommendations for pathology peer review [J]. *Toxicol Pathol*, 2010, 38(7): 1118-1127.
- [17] 霍桂桃, 屈哲, 林志, 等. 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 [J]. *药物评价研究*, 2020, 43(1): 6-15.
- Huo G T, Qu Z, Li Z, et al. STP comments on FDA draft guidance on pathology peer review in nonclinical toxicology studies [J]. *Drug Eval Res*, 2020, 43(1): 6-15.
- [18] 国家药品监督管理局食品药品审核查验中心. 《药物非临床研究质量管理规范检查要点和判定原则》[EB/OL]. (2023-06-28) [2024-08-30]. <https://www.cfdi.org.cn/resource/news/15498.html>.
- Center for Food and Drug Inspection of NMPA. Key points of inspection and judging principles for the good laboratory practice. [EB/OL]. (2023-06-28) [2024-08-30]. <https://www.cfdi.org.cn/resource/news/15498.html>.