

# 组织病理学评估及同行评议的原始数据及 GLP 符合性解读

霍桂桃<sup>#</sup>, 杨艳伟<sup>#</sup>, 李琛<sup>#</sup>, 林志, 屈哲, 吕建军<sup>\*</sup>, 耿兴超, 霍艳 (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:** 组织病理学评估是药物非临床安全性评价的重要环节, 组织病理学同行评议不仅可以确保诊断术语的一致性和准确性, 而且可以提高病理诊断的准确性和病理学报告的质量。因为 GLP 质量体系的核心是原始数据, 所以要确保最终病理学报告能够真实反映原始数据。组织病理学评估和同行评议的原始数据是病理学报告重建和保证报告质量的基础。本文对国内外 GLP 法规对原始数据的定义、美国 FDA 对病理学原始数据的规定、国内外监管机构对组织病理学同行评议中原始数据的规定、不同类型组织病理学同行评议中的原始数据以及组织病理学同行评议的 GLP 符合性进行分析, 希望为我国 GLP 机构更好地开展组织病理学评估及同行评议提供一定参考。

**关键词:** 组织病理学; 同行评议; 原始数据; GLP 符合性; 药物安全性评价

中图分类号: R95 文献标识码: A 文章编号: 1002-7777(2019)05-0561-07

doi:10.16153/j.1002-7777.2019.05.010

## Interpretation of Raw Data and GLP Compliance for Histopathology Assessment and Peer Review

Huo Guitao<sup>#</sup>, Yang Yanwei<sup>#</sup>, Li Chen<sup>#</sup>, Lin Zhi, Qu Zhe, Lv Jianjun<sup>\*</sup>, Geng Xingchao, Huo Yan (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 part of nonclinical safety evaluation of drugs. Histopathology peer review can not only ensure the consistency and accuracy of pathology diagnostic terms, but also improve the accuracy of pathology diagnosis and the quality of pathology report. Because the core of the GLP quality system is raw data, it is necessary to ensure that the raw data are truly reflected in the final pathology report. The raw data for histopathology assessment and peer review are the basis for reconstruction and the quality of the pathology report. In this paper, definitions of raw data in GLP regulations at home and abroad, regulation on pathology raw data of US FDA, regulations on the raw data in the pathological peer review of regulatory agencies at home and abroad, raw data in different kinds of histopathological peer review, as well as GLP compliance of

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

作者简介: 霍桂桃, 副主任药师, 从事药物安全性评价毒性病理学诊断工作; Tel: (010) 67872233; E-mail: huoguitao@nifdc.org.cn

并列第一作者: 杨艳伟, 硕士, 从事药物安全性评价毒性病理学制片工作; Tel: (010) 67872233; E-mail: yangyanwei@nifdc.org.cn

李琛, 硕士, 从事药物安全性评价毒性病理学诊断工作; Tel: (010) 67872233; E-mail: 1183146494@qq.com

通信作者: 吕建军, 主任药师, 从事药物安全性评价毒性病理学诊断工作; Tel: (010) 67872233; E-mail: lujianjun@nifdc.org.cn

histopathology peer review were analyzed in order to provide references for GLP facilities to better carry out the histopathology assessment and peer review in China.

**Keywords:** histopathology; peer review; raw data; GLP compliance; safety evaluation of drugs

组织病理学评估是药物非临床安全性评价工作中的重要环节,病理学评估结果对药物毒性研究的结论至关重要,是确定药物潜在毒性的“金标准”。组织病理学同行评议可确保诊断术语的一致性和准确性、病理诊断的完整性,并且可提高病理学报告的质量<sup>[1]</sup>。目前,国际上有关组织病理学同行评议的指导原则主要包括经济合作与发展组织(Organization for Economic Cooperation and Development, OECD)于2012年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和实施》和OECD于2014年发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》<sup>[2-3]</sup>。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)于2016年7月正式实施《良好实验室规范在组织病理学同行评议中的应用指南》<sup>[4]</sup>。2017年8月2日我国原国家食品药品监督管理总局(China Food and Drug Administration, CFDA)公布了“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),并于2017年9月1日起施行,其中增加了同行评议的定义和内容<sup>[5]</sup>。随着我国药物非临床安全性评价领域的快速发展,国内已有多家GLP机构开展了双报项目研究,要求开展符合GLP要求的组织病理学评估和同行评议。GLP质量体系的核心是原始数据,组织病理学的原始数据是病理学报告重建的基础,因此要确保最终病理学报告能够真实地反映原始数据。本文对国内外GLP法规对原始数据的定义、美国食品药品监督管理局(Food and Drug Administration, FDA)对病理学原始数据的规定、国内外监管机构对组织病理学同行评议中原始数据的规定、不同类型组织病理学同行评议中的原始数据以及组织病理学同行评议的GLP符合性进行分析,希望为我国GLP机构更好地开展组织病理学评估及同行评议提供一定参考。

## 1 国内外GLP法规对原始数据的定义

OECD于1998年发布了《良好实验室规范原则》(OECD Principles on Good Laboratory

Practice),将原始数据定义为所有试验机构的原始记录和文件,或其验证副本,是研究中的原始观察和活动的结果。原始数据还可以包括例如照片、缩微胶卷或缩微胶片拷贝、计算机可读介质、口述观察结果、自动化仪器记录的数据,或已被认可的在一段时间内提供安全信息存储的其他数据存储介质<sup>[6]</sup>。美国FDA于1987年发布了联邦法规第21章第58节《非临床实验室研究良好实验室规范》(Good Laboratory Practice for Nonclinical Laboratory Studies, 21 CFR x 58),其中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必不可少的必要条件。原始数据包括照片、缩微胶卷或缩微胶片副本、计算机打印输出、磁性介质,还包括口述观测数据结果和自动化仪器记录的数据<sup>[7]</sup>。美国FDA 21CFR x 58《非临床实验室研究良好实验室规范》规定将任何实验室的工作表、记录、备忘录、笔记或精确的副本作为原始数据时应该符合两个标准:1)是非临床实验室研究的原始观察和活动的结果;2)对研究报告的重建和评估必不可少。因此,标准1)不仅适用于第一次原始活动观察产生的数据,而且适用于采用GLP法规中规定的修改程序对原始观察结果进行修改。如果仅关注标准2),就意味着研究中产生的不含在研究报告中的任何其他数据不需要存档。在研究进行期间,由于设备或方法失败而重复收集一些原始数据或进行样品分析,专题负责人可能不会把每次的观察或活动结果纳入报告中。在这种情况下,专题负责人可以选择不在研究档案中保留这些数据,因为没有报告这些数据,且也不是重建研究报告所需要的。因此,在判断数据是否为原始数据时需要根据上述两个标准。

我国原CFDA于2017年发布的《药物非临床研究质量管理规范》<sup>[5]</sup>中对原始数据的定义是指在第一时间获得的,记载研究工作的原始记录和有关文书或者材料,或者经核实的副本,包括工作记录、各种照片、缩微胶片、计算机打印资料、磁性载

体、仪器设备记录的数据等。《药物非临床研究质量管理规范》规定研究机构的工作人员要严格执行试验方案的要求,及时、准确、清楚地记录原始数据,并对原始数据的质量负责,对研究中发生的偏离试验方案的情况应当及时记录并向专题负责人或者主要研究者书面报告。研究机构应当设立独立的质量保证部门负责检查本规范的执行情况,以保证研究的运行管理符合本规范要求。专题负责人掌握研究工作的进展,确保及时、准确、完整地记录原始数据;确保总结报告真实、完整地反映了原始数据,并在总结报告中签署姓名和日期予以批准;确保试验方案、总结报告、原始数据、标本、受试物或者对照品的留样品等所有与研究相关的材料完整地归档保存;质量保证人员审查总结报告、签署质量保证声明时要做到明确陈述检查的内容和检查时间,以及将检查结果报告给机构负责人、专题负责人、主要研究者(多场所研究情况下)的日期,以确认其准确、完整地描述了研究的方法、程序、结果,真实全面地反映研究的原始数据。实验动物的饲料、垫料和饮水应当定期检验,确保其符合营养或者污染控制标准,其检验结果应当作为原始数据归档保存。

## 2 美国FDA对病理学原始数据的规定

GLP研究中原始数据的定义、生成、分析、解释、检查或审核以及报告过程中,只有病理学家在组织病理学检查时对处理原始数据有特殊需求<sup>[8-10]</sup>。因为在组织病理学评估过程中病理学诊断会不可避免地发生改变。FDA于1987年发布的21CFR x58《非临床实验室研究良好实验室规范》规定只有病理学家签字和注明日期的病理报告才是原始数据,这一观点在过去30年中一直存在争议,并且全球监管机构也存在诸多疑问<sup>[7,11]</sup>。因此,需要对原始数据的监管定义和在咨询文件中的解释进行解释,为病理学报告中专题病理学家或同行评议病理学家的组织病理学观察是否需要原始数据进行不同处理提供依据<sup>[7]</sup>。与病理诊断、同行评议、稽查轨迹及记录改变有关的另一个重要概念是病理学原始数据。目前,普遍认为直到解剖病理学报告(其中包括明确的组织病理学诊断)经专题病理学家签名并注明日期,病理学原始数据才建立。因此,只有更改了报告和相关的表格并签字后,原始数据才发生改变。根据美国FDA的GLP法规,病理

学原始数据在同期同行评议开始时尚未建立,但是,在回顾性同行评议开始时已经建立<sup>[1]</sup>。

美国FDA于2016年发布的21 CFR第16和58节《非临床实验室研究良好实验室规范-建议原则》修改了原始数据的定义并将“记录”“笔记”作为原始数据,原始数据新的定义是:“原始数据包括非临床实验室研究的原始观察和活动结果,并且包括重建和评估该研究报告所必需的任何实验室工作表、通信记录、笔记和其他文件。原始数据也包括签字并注明日期的病理报告”<sup>[7]</sup>。

## 3 国内外监管机构对组织病理学同行评议中的原始数据的规定

### 3.1 OECD对组织病理学同行评议中原始数据的规定

OECD于2014年在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》中,原始数据的相关规定包括:1)如何实施同行评议并将细节内容归档保存,包括评议组织样本信息、评议组织时间、同行评议病理学家的姓名;2)所有与同行评议切片组织病理学评估有关的委托方和试验机构代表以及同行评议病理学家之间的通信资料都要归档保存,包括委托方和试验机构之间的电话会议记录;3)在评议期间由同行评议病理学家所做的用于记录每张切片的组织病理学检查结果的笔记通常不必归档保存<sup>[3]</sup>。

### 3.2 CNCA及CFDA对组织病理学同行评议中原始数据的规定

CNCA于2016年颁布实施的《良好实验室规范在组织病理学同行评议中的应用指南》指出有关组织病理学同行评议的具体实施可参考OECD于2012年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和实施》中的“3.6.3.7部分”内容。同时规定详细记录同行评议是如何实施的并将记录作为研究文件归档,病理学家在组织病理学检查时用于记录观察结果的笔记通常不用作为研究资料归档。研究档案中需保留委托方、试验机构代表和同行评议病理学家所有关于切片组织病理学评估的通信资料,包括委托方和试验机构之间的电话会议记录。用于重建研究的组织病理学部分,病理切片和相应蜡块的归档保存时间要和原始数据归档保存时间相同。同行评

议病理学家可以不在最终报告或病理学报告上签字，但需要在评议病理学家出具的同行评议声明中签字，该声明作为研究档案保存<sup>[4]</sup>。

我国原CFDA于2017年发布的《药物非临床研究质量管理规范》中未对病理学同行评议中的原始数据进行明确规定，只对同行评议进行了定义，以及对病理学同行评议的计划、管理、记录和报告做了要求，这些要求是参照OECD于2012年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和实施》和OECD于2014年发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》制定的。

## 4 不同类型组织病理学同行评议中的原始数据

### 4.1 正式同行评议和非正式同行评议

#### 4.1.1 非正式同行评议

非正式同行评议是指在同一试验机构中，专题病理学家与其他病理学家进行非正式的会诊或讨论<sup>[1,12-15]</sup>。国外非正式同行评议没有固定的方法，多以会诊或切片讨论的形式进行，一般不要求其他病理学家对切片诊断结果进行记录，由专题病理学家决定最终诊断结果并形成原始数据。国内非正式同行评议可没有SOPs或试验方案要求，常常由同一研究机构的病理学家，在组织病理学数据（使用LIMS系统）锁定或确定前开展。通常是专题病理学家与其他病理学家就某一病变或不同组别某一特定器官的病变进行“复核”来明确诊断，也可采用“盲检”的方法，同样由专题病理学家决定最终诊断结果<sup>[16]</sup>。在大型试验机构中病理学家之间定期开展这种非正式同行评议，在病理学报告最终完成之前可获得有益的反馈以提高诊断和病理学报告的质量，同时也可对病理学诊断人员进行培训。非正式同行评议不是研究方案或方案变更所规定的典型的组织病理学同行评议，也不需要记录并在研究报告中讨论评议病理学家的诊断意见。

#### 4.1.2 正式同行评议

正式同行评议需要在SOPs、试验方案或方案变更中进行描述，并确定同行评议病理学家。同行评议病理学家可以是试验机构内部的病理学家，也可以是其他GLP试验机构或非GLP机构的专家，或独立的病理学顾问。试验机构外的同行评议病理学家可以来自委托方，也可以是GLP试验机构与委

托方协商后，委托外部试验机构进行整个病理阶段工作的实施。在这种情况下，该研究以外部试验机构作为试验场点，并以专题病理学家作为病理学研究阶段的主要研究者<sup>[1,7,17]</sup>。当任何一项研究计划开展病理学同行评议时，无论是否为多场点研究，同行评议病理学家不应被任命为主要研究者<sup>[7,14]</sup>。正式同行评议需要按照试验方案、方案变更或相关SOPs要求，在专题病理学家和评议病理学共同讨论解决存在的分歧并达成一致后，由专题病理学家记录最终诊断结果形成原始数据。

### 4.2 同期同行评议和回顾性同行评议

OECD于2014年发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》<sup>[3,14]</sup>中指出，在试验机构进行的同行评议或由外部顾问进行的同行评议，应在试验方案或方案变更中明确描述。应该包括如何计划、管理、记录和报告病理学同行评议，还应说明同行评议是同期进行还是回顾性进行。OECD《组织病理学同行评议GLP 要求指导原则》没有明确将病理学同行评议分为“同期同行评议”或“回顾性同行评议”的参考标准，目前主要根据病理发现和/或通过病理学同行评议过程发生的任何改变，而且要依据GLP机构质量体系下各试验机构的SOP，以及符合监管规定的原始数据/信件的记录将组织病理学同行评议分为同期同行评议和回顾性同行评议。

#### 4.2.1 同期同行评议

同期同行评议通常在解剖病理学报告签字完成前及组织病理学诊断确定（锁定或签字）前完成，在试验方案中已经描述预期的同行评议过程，并且在同行评议完成前病理学数据不被认为是原始数据，且同期同行评议不产生原始数据<sup>[11,14,17]</sup>。同行评议病理学家通过重新镜检选定的切片来评议病理学报告草稿，并将评议结果提供给专题病理学家。然后，专题病理学家和评议病理学家共同讨论解决存在的分歧，评议病理学家完成同行评议声明后提供给专题病理学家，后者最终将达成一致的病理学检查结果及结论整理到病理学报告中，并通过专题病理学家签字来完成最终病理学报告。关于评议病理学家的声明的签署时间与实际同行评议过程可能存在差异<sup>[17]</sup>。许多评议病理学家采用的做法是使用专题病理学家的病理学报告草稿进行同行评

议,但只有在专题病理学家签署病理报告后再签署同行评议声明。当试验方案要求进行同期同行评议时,不仅要求在病理学报告中讨论和解决同行评议的结果,还应该在专题病理学家签署病理报告之前由评议病理学家签署同行评议声明。评议病理学家的声明反映该研究的病理学同行评议过程中产生的分歧已经在签署的病理报告中讨论并达成一致,并且评议病理学家已同意专题病理学家提出的结论。

OECD于2014年发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》中指出<sup>[3]</sup>,在大多数情况下,如没有明显的意见分歧就没有必要在病理报告或最终报告中详细报告同行评议的结果。一个简单的同行评议声明就可以证明已经实施了同行评议,并且病理学报告中的一致性结果通常满足指南的要求。同行评议声明需要保留在研究档案中,并且同行评议病理学家没有必要在病理学报告或专题负责人的最终报告中签名。

#### 4.2.2 回顾性同行评议

当一个试验方案或方案变更不需要进行病理学同行评议,专题病理学家会签署病理学报告,并将其提交给专题负责人以纳入最终研究报告。随后,无论最终研究报告是否由专题负责人签字,如果委托方要求进行病理学同行评议,那么这样的同行评议应被视为回顾性同行评议。另外,如果监管机构在审核委托方提交的最终研究报告后要求委托方进行病理学同行评议,这也属于回顾性同行评议<sup>[1-2,14]</sup>。回顾性同行评议可以通过变更试验方案来执行,通过专题病理学家修订的病理学报告和专题负责人修订的最终研究报告体现评议病理学家的发现。如果通过专题病理学家和评议病理学家的讨论和沟通仍没有解决诊断分歧,按照试验机构的SOP要求可组建病理学工作组进行进一步评议,此时机构会要求专题病理学家和评议病理学家独立签署报告以及切片的原始记录。根据试验方案的规定,这种情况需要保留专题病理学家和评议病理学家各自生成的所有原始数据<sup>[1,14]</sup>。回顾性同行评议一般在专题病理学家签署解剖病理学报告后开展,因此,有可能改变组织病理学检查结果的原始数据,比如研究结论可能发生改变,因此,必须采取措施确保对原始病理学报告做出标记以表明对最终结论做了修改。根据GLP原则要求,可以提供另外一份病理

学报告或报告变更,但任何改变都必须记录。当一项研究完成后出现一些非预期的问题,需要补充工作对这些问题进行阐明时,实施回顾性同行评议是必不可少的,回顾性同行评议经常用于解决特定的事后归因问题,应该通过计划、管理和记录来保证该过程可完整溯源<sup>[1,16]</sup>。

进行同期同行评议和回顾性同行评议都需要做到:1)在试验方案或方案变更中描述病理学同行评议的流程;2)在单张切片的组织病理学检查期间由评议病理学家记录观察结果;3)将同行评议的记录文件和所有信函定义为原始数据,包括电话会议记录,以及评议病理学家记录镜检结果的“笔记”;4)描述解释的差异是如何处理的,以及研究报告中专题病理学家对原始解释的修改;5)在病理学报告或最终报告未签名的情况下,将同行评议病理学家签署的声明保留在研究档案中;6)在最终研究报告中写明同行评议病理学家的身份和隶属单位。

#### 5 组织病理学同行评议的GLP符合性

病理学同行评议可能导致专题病理学家对组织病理学结果的解释发生变化,进而影响毒理学研究的结果和结论的解释。因此,通常期望病理学同行评议的实施过程应符合GLP要求。在病理学同行评议过程中,由评议病理学家审查专题病理学家的病理学报告以及对切片进行重新镜检。根据试验方案要求提供同意或不同意专题病理学家镜检发现的说明。虽然同行评议是独立进行的,但评议病理学家不会通过盲检对切片进行评估<sup>[8,18-19]</sup>。如果评议病理学家和专题病理学家之间的诊断存在较大差异而又没能通过沟通达成一致时,需要组成病理学工作组进行进一步评估和总结。同时还要认识到,为了使同行评议具有科学价值,无论是否在GLP试验机构工作,必须由具有适当专业经验和专业知识的病理学家实施同行评议。因此,邀请在非GLP试验机构工作的知名专家才能完成同行评议的情况也是存在的。如果决定在非GLP试验机构实施病理学同行评议时应提供合理解释,专题负责人应在声明中注明,并在试验方案和最终报告中记录<sup>[18]</sup>。另外,邀请资深病理学家在从事该项研究的试验机构实施病理学同行评议可能会更合适,因为不需要将病理切片从试验机构转移到另一个地点,而且也可以确保评议病理学家在GLP质量体系内实施同行评

议。在这种情况下, 评议病理学家需按试验机构相关SOPs要求接受适当水平的培训。专题负责人需对其负责的研究给出GLP符合性声明。如果选用非GLP机构实施同行评议, 专题负责人需确保同行评议程序受到良好控制, 同行评议的数据质量可靠<sup>[1,8,16,18]</sup>。在病理学同行评议计划制定、实施、管理、记录和报告过程中, 需考虑的关键因素包括但不限于下列内容<sup>[1,8,16]</sup>: 1) 评议病理学家的专长和资质证明材料; 2) 评议病理学家使用试验机构SOP和其他程序; 3) 样本保管链和相关台账; 4) 实施同行评议机构对样本和文件的安全控制; 5) 计算机应用程序的验证(适用时); 6) 充分的质量保证活动, 包括对评议专家使用场地和设备的核查。

## 6 小结

组织病理学同行评议是确保组织病理学评估和病理学最终报告质量的重要步骤, 一些发达国家如美国、欧盟成员国和日本等已经将组织病理学同行评议列为药物非临床毒性研究的重要内容。美国FDA《非临床实验室研究良好实验室规范》、OECD《良好实验室规范原则》及我国原CFDA《药物非临床研究质量管理规范》对原始数据的定义及其对组织病理学评估的适用性有所不同, 非临床毒性研究中不同利益相关者对原始数据的解释和期望有不同的看法。在不同类型的病理学同行评议流程中生成的原始数据需要符合GLP质量体系。因此, 与专题病理学家和同行评议病理学家的组织病理学观察中原始数据定义相关的多个问题需要各监管机构之间协调解释, 这有助于非临床研究中各利益相关者更好地理解原始数据并采用一致的解释。本文对不同GLP质量体系下组织病理学评估及同行评议中原始数据定义、规定和实践进行了解读, 希望能够为我国非临床药物安全评价领域更好地开展组织病理学评估及同行评议提供一定的参考。

## 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). 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>.
- [3] 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>.
- [4] 中国国家认证认可监督管理委员会. RB/T193-2015 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.
- [5] 《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) [EB/OL]. (2017-08-02) [2018-07-20]. <http://www.sda.gov.cn/WS01/CL0053/175598.html>.
- [6] OECD Series on Principles of Good Laboratory Practice and Compliance Monitoring, Number 1. OECD Principles on Good Laboratory Practice (as revised in 1997), ENV/MC/CHEM(98)17 [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).
- [7] U.S. Food and Drug Administration. Good Laboratory Practice for Nonclinical Laboratory Studies; Proposed Rule, 21 CFR. Part 16 and 58 [EB/OL]. (2016-08-24) [2018-07-20]. <https://www.gpo.gov/fdsys/pkg/FR-2016-08-24/pdf/2016-19875.pdf>.
- [8] Fikes JD, Patrick DJ, 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.
- [9] Kerlin RL. Regulatory Forum Opinion Piece: Raw Data in Pathology-Always a Conundrum, Often a Controversy [J]. Toxicol Pathol, 2012, 40: 695-696.
- [10] Crissman JW, Goodman DG, Hildebrandt PK, et al. Best Practices Guideline: Toxicologic Histopathology [J]. Toxicol Pathol, 2004, 32(1): 126-131.
- [11] Leininger JR and Parker GA. Regulatory Forum Opinion

- Piece: What Are Pathology Raw Data [J]. Toxicol Pathol, 2014, 42: 469-471.
- [12] United States Food and Drug Administration. Good Laboratory Practice Regulations, Final Rule [J]. Federal Register, 1987, 52 ( 173 ) : 33768-33782.
- [13] Eighmy JJ. Study Pathologist Perspective of Pathology Peer Review [J]. Toxicol Pathol, 1996, 24: 647-649.
- [14] Mann PC. Pathology Peer Review from the Perspective of an External Peer Review Pathologist [J]. Toxicol Pathol, 1996, ( 24 ) : 650-653.
- [15] Ward J M, Hardist J F, Hailey J R, et al. Peer Review in Toxicologic Pathology [J]. Toxicol Pathol, 1995, 23: 226-234.
- [16] 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.
- [17] 吕建军, 霍桂桃, 林志, 等. 全切片图像在组织病理学同行评议和病理工作组中的应用 [J], 中国药事, 2016, 30 ( 10 ) : 982-987.
- [18] Settiagounder N. Histopathology Evaluation and Peer Review for Nonclinical Studies: Raw Data Compliance to GLP Quality Systems [J]. J Regulatory Science, 2017, 5 ( 2 ) : 45-55.
- [19] Tomlinson MJ and Leininger JR. Regulatory Forum Opinion Piece: Clarification and Simplification of the Pathology Peer Review Documentation Process [J]. Toxicol Pathol, 2014, 42: 309-310.

( 收稿日期 2018年9月14日 编辑 范玉明 )