

· 研究进展 ·

组织病理学同行评议的 GLP 要求及关注点探讨

吕建军¹, 霍桂桃¹, 林志¹, 屈哲¹, 杨艳伟¹, 张頔¹, 霍艳¹, 耿兴超¹, 王雪¹, 李波^{2*} (1. 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; 2. 中国食品药品检定研究院, 北京 100050)

摘要 目的: 探讨组织病理学同行评议的 GLP 要求及关注点。方法: 简要介绍药物非临床安全性评价领域组织病理学同行评议的指导原则、目的、GLP 要求、GLP 符合性要求、种类、地点、病理工作组、同行评议病理学家和专题病理学家的职责、动物数量的选择、建议归档文件、同行评议声明以及使用数字扫描全切片图像进行同行评议等内容。结果: 组织病理学同行评议可核实并提高病理诊断和病理解释的准确性、一致性及完整性, 提高病理报告的质量; 同时, 可作为毒性病理学家继续教育的重要组成部分。结论: 本文探讨组织病理学同行评议的 GLP 要求及关注点, 以期为我国药物非临床安全性评价领域更好地开展符合 GLP 的组织病理学同行评议提供一些参考。

关键词: 良好实验室规范; 毒性病理学; 组织病理学; 同行评议; 指导原则; 病理工作组

中图分类号: R95 文献标识码: A 文章编号: 1002-7777(2018)04-0485-09

doi:10.16153/j.1002-7777.2018.04.011

Discussion on GLP Requirements and Considerations in Peer Review of Histopathology

Lv Jianjun¹, Huo Guitao¹, Lin Zhi¹, Qu Zhe¹, Yang Yanwei¹, Zhang Di¹, Huo Yan¹, Geng Xingchao¹, Wang Xue¹, Li Bo^{2*} (1. 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; 2. National Institutes for Food and Drug Control, Beijing 100050, China)

Abstract Objective: To discuss GLP requirements and considerations in peer review of histopathology.

Methods: This paper gave a brief introduction to the good laboratory practice (GLP) requirements and considerations in peer review of histopathology in nonclinical safety evaluation of drugs, including guidelines for peer review, purpose of peer review, GLP requirements of peer review, GLP compliant requirements of peer review, types of peer review, site of peer review, pathology working groups (PWGs), responsibilities of peer review pathologists and study pathologists, animal numbers to be reviewed, documents suggested to be archived, peer review statement, as well as utilizing whole slide images (WSIs) for peer review. **Results:** Peer review of histopathology can verify and improve the accuracy, consistency and completeness of pathology diagnoses and interpretation, improve the quality of the pathology report and serve as an important source of continuing

基金项目: 十二五国家科技重大专项课题“符合中药特点的有毒中药安评关键技术”(编号 2015ZX09501004-002); 十二五国家科技重大专项课题“生物大分子药物特殊评价关键技术研究”(编号 2015ZX09501007-004)

作者简介: 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 转 8210, E-mail: lujianjun@nifdc.org.cn

通信作者: 李波, 研究员, 教授, 从事临床前药物安全性评价工作; Tel: (010) 67095790; E-mail: libo@nifdc.org.cn

education of toxicologic pathologists. **Conclusion:** The GLP requirements and considerations for peer review of histopathology were discussed with the aim to provide some references for better complying with GLP peer review of histopathology in nonclinical safety evaluation of drugs in China.

Keywords: good laboratory practice; toxicologic pathology; histopathology; peer review; guidance; pathology working groups

毒性病理学是药物非临床前安全性评价的重要组成部分, 毒性病理学的研究目的是从形态学的侧面, 研究实验动物给予外界因素后, 所引起的器官、组织、细胞及亚细胞形态结构的变化差异, 来阐明外界因素所引起形态变化差异的剂量-效应关系, 确定病变的靶器官、靶部位、形态变化的性质特点和程度及其变化过程和转归, 分析其可能的致病机制, 为药物非临床安全性评价提供形态学依据和结论^[1]。通过与有经验的病理学家或同行评议病理学家进行讨论, 可提高专题病理学家的诊断水平和病理报告质量^[2], 国际上许多发达国家包括美国、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试验的重要内容。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、记录和报告尚未达成一致, 本文主要探讨了药物非临床安全性评价领域组织病理学同行评议的良好实验室规范 (good laboratory practice, GLP) 要求及关注点, 包括同行评议的指导原则、同行评议的目的、同行评议的GLP要求、同行评议的GLP符合性要求、同行评议的种类、同行评议的地点、病理工作组 (pathology working groups, PWGs)、同行评议病理学家和专题病理学家的职责、同行评议动物数量的选择、同行评议建议归档文件、同行评议声明以及使用全切片图像 (whole slide images, WSIs) 进行同行评议, 以期为我国药物非临床安全性评价领域更好地开展符合GLP的组织病理学同行评议提供一些参考。

1 同行评议的指导原则

经济合作和发展组织 (organisation for economic cooperation and development, OECD) 于1998年颁布了良好实验室规范 (GLP) 原则和符合性监督系列文件第1号“OECD良好实验室规范 (GLP) 原则”^[3]、美国食品药品监督管理局 (food and drug administration, FDA) 于1978年颁布了美国联邦规章典集第21篇第58部 (title 21 code of federal regulations part 58, 21 CFR 58) “非临床实验室

研究良好实验室规范 (good laboratory practice for nonclinical laboratory studies)”^[4]以及我国国家食品药品监督管理局 (China food and drug administration, CFDA) 于2003年发布了“药物非临床研究质量管理规范”均未规定要求开展组织病理学同行评议^[5]。自20世纪70年代以来, 美国国家毒理项目 (national toxicology program, NTP) 已经开展病理同行评议, 美国毒性病理学会 (society of toxicologic pathology, STP) 及欧洲毒性病理学会 (European society of toxicologic pathology, ESTP) 的病理专家陆续发表文章强调开展病理同行评议的意义和重要性^[6-12]; 但是, 病理同行评议的程序和方法多年来尚未统一。2010年, Morton等人发表在《毒性病理学》杂志的文章“病理同行评议的建议”奠定了病理同行评议的基础, 其原因是该文章得到了全球多个国家毒性病理学会, 包括美国毒性病理学会、欧洲毒性病理学会、日本毒性病理学会 (Japanese society of toxicologic pathology, JSTP)、英国毒性病理学会 (British society of toxicological pathology, BSTP)、法国毒性病理学会 (French society of toxicologic pathology, FSTP)、印度毒性病理学会 (society of toxicologic pathology-India)、韩国毒性病理学会 (Korean society of toxicologic pathology)、拉丁美洲毒性病理学会 (Latin American society of toxicologic pathology, LASTP), 以及其他学会, 例如意大利毒性及实验病理学会 (Italian society of toxicologic and experimental pathology) 和美国兽医病理学家学院 (American college of veterinary pathologists, ACVP) 的认可, 该文章目的是进一步协调和建立有效的病理同行评议策略和操作^[13]。

2012年4月3日, OECD颁布了测试与评价系列文件第116号文件“长期毒性和致癌试验的设计和和实施”。该指导性文件为依据试验指导原则451、452及453开展试验提供了额外的信息, 其目的是帮助选择最合适的方法来评估某一供试品的长期毒性

和致癌性,从而在满足特定的数据要求的同时尽可能减少动物的使用,该指导性文件的3.6.3.7部分是有关如何实施组织病理学同行评议^[14]。

2014年9月26日,OECD颁布了良好实验室规范(GLP)原则和符合性监督系列文件第16号“组织病理学同行评议GLP要求指导原则”^[10]。该指导原则的目的是为了给病理学家、机构负责人、专题负责人(study director, SD)和质量保证人员提供指导,指导其在实施组织病理学同行评议中如何进行计划、管理、记录和报告,以符合GLP原则要求。该文件是对OECD指导性文件第116号中3.6.3.7部分的补充^[15]。

2015年,美国毒性病理学会代表并与全球毒性病理组织,包括美国兽医病理学家学院、英国毒性病理学会、中国药学会毒性病理专委会、中国毒理学会毒性病理专委会、欧洲毒性病理学会、法国毒性病理学会、国际毒性病理学会(international academy of toxicologic pathology, IATP)、国际毒性病理学会联合会(international federation of societies of toxicologic pathologists, IFSTP)、日本毒性病理学会、拉丁美洲毒性病理学会、荷兰毒性病理学会(Netherlands society of toxicologic pathologists, NSTP)以及印度毒性病理学会合作,对OECD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”每一部分进行审阅,目的是对该指导原则提供统一的解释,推荐实施标准过程,以避免整个行业使用不一致的程序开展同行评议^[16]。

2015年12月17日,中国国家认证认可监督管理委员会发布并于2016年7月1日实施“良好实验室规范在组织病理学同行评议中的应用指南”(RB/T193-2015),该指南是中华人民共和国认证认可行业标准^[11],本标准起草单位为中国合格评定国家认可中心、中国食品药品检定研究院国家药物安全评价监测中心、中国医学科学院北京协和医学院新药安全评价中心、中国检验检疫科学研究院化学品安全研究所。本标准主要起草人:吴孝槐、吕建军、王爱平、魏金峰、李海山、曹实、韩春旭。本标准等同采用OECD良好实验室规范原则和符合性监督系列文件第16号“组织病理学同行评议GLP要求指导原则”。本标准将OECD第116号指导性文件中3.6.3.7部分内容作为本标准的资料性附录。按

“良好实验室规范原则”(GB/T 22278-2008)等15份GLP系列国家标准体例在范围、规范性引用文件、术语和定义、主要技术规范等部分保持一致。主要技术规范部分等同翻译OECD良好实验室规范原则和符合性监督系列文件第16号“组织病理学同行评议GLP要求指导原则”英文原文的背景、同行评议的GLP要求、同行评议的GLP符合性及总结概要四部分内容^[17]。

2017年8月2日,CFDA公布了“药物非临床研究质量管理规范”,并于2017年9月1日起施行^[18]。

“药物非临床研究质量管理规范”的第二章术语及其定义中增加了同行评议的定义,指为保证数据质量而采用的一种复核程序,由同一领域的其他专家学者对研究者的研究计划或者结果进行评审。在第八章研究工作的实施增加了第三十一条,进行病理学同行评议工作时,同行评议的计划、管理、记录和报告应符合以下要求:1)病理学同行评议工作应当在试验方案或者方案变更中详细描述;2)病理学同行评议的过程,以及复查的标本和文件应当详细记录并可追溯;3)制定同行评议病理学家和专题病理学家意见分歧时的处理程序;4)同行评议后的结果与专题病理学家的诊断结果有重要变化时,应当在总结报告中论述说明;5)同行评议完成后由同行评议病理学家出具同行评议声明并签字注明日期;6)总结报告中应当注明同行评议病理学家的姓名、资质和单位。上述内容与OECD良好实验室规范原则和符合性监督系列文件第16号“组织病理学同行评议GLP要求指导原则”总结的内容基本一致^[17-18]。

2 同行评议的目的

OECD颁布的良好实验室规范原则和符合性监督系列文件第16号“长期毒性和致癌性实验的设计和和实施”,3.6.3.7部分第237条指出同行评议可提高组织病理学发现的准确性。由独立病理学家实施的同行评议对于确保任何研究中的组织病理学发现的一致性至关重要,尤其是由多位病理学家完成病理学评价的研究。同行评议有以下几个目的:1)确认病理术语的准确性和一致性,即检查是否存在药物相关病变的不正确诊断或不正确描述;2)确认完整性,即检查是否存在未诊断的药物相关病变;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) 确认病理报告内容解释的正确性^[12, 14]。

3 同行评议的GLP要求

OECD颁布的良好实验室规范 (GLP) 原则和符合性监督系列文件第16号“组织病理学同行评议GLP要求指导原则”以及中国国家认证认可监督管理委员会发布并于2016年7月1日实施“良好实验室规范在组织病理学同行评议中的应用指南”, 均规定了同行评议的GLP要求, 包括以下12条内容: 1) 在试验机构内部实施同行评议或通过外部专家实施同行评议工作, 应在试验方案或方案变更中描述清楚, 这些要求包括: 同行评议如何计划、管理、记录和报告等, 还应声明是同期同行评议 (contemporaneous peer review) 和回顾性同行评议 (retrospective peer review)。如果上述部分或全部信息在标准操作规程 (standard operating procedures, SOPs) 中有规定, 可以引用SOPs; 2) 试验方案或方案变更中应提供适当的信息, 以允许溯源如何选取组织进行同行评议, 对非预期的病理发现应有灵活的应对方案; 3) 如果同行评议病理学家在试验机构外实施同行评议, 不要求将评议专家正式任命为主要研究者 (principle investigator), 因为同行评议病理学家只是解释数据而不产生数据, 更适合以专家的身份提供建议。专题负责人 (SD) 负责保证同行评议程序是否符合GLP原则; 4) 同行评议的实施过程要详细记录并归档保存, 包括: 组织样本编号、评议的时间、同行评议病理学家姓名。病理学家在阅片时用于记录观察结果的过程记录通常不需要归档; 5) 研究档案中应保留委托方、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, 包括同行评议过程中评议的组织切片、动物数量、额外潜在靶器官以及专题病理学家和同行评议病理学家结果解释和分歧解决的通信记录, 以及委托方和试验机构之间的电话会议记录; 6) 为了溯源同行评议, 原始资料应包括上述4) 和5) 中所述文件。同行评议病理学家评议的组织切片和相应蜡块是标本, 应和原始数据归档保存相同时间; 7) 如果同行评议病理学家不同意专题病理学家全部或部分结论, 要采取清晰、透明、公正的程序来解决这些分歧, 这一过程应写入试验机构的SOPs或程序; 8) 如果同行评议病理学家的发现与专题病理

学家的初始解释有明显差异, 应在最终报告中解释分歧是如何处理的, 并在最终报告中讨论专题病理学家对初始解释所做的修改; 9) 如果实施这一解决意见分歧的程序仍不能达成一致意见, 则需第三方病理学家或成立PWGs来解决这个问题, 应在最终报告中详细记录PWGs的结论; 10) 在大多数情况下, 如果没有明显分歧, 则无需在最终报告或病理报告中详细描述同行评议的结果, 通常可以出具同行评议声明, 指出已进行同行评议而且病理报告代表了达成一致的结果; 11) 同行评议病理学家在最终报告或病理报告上可以不签字, 同行评议病理学家需在同行评议声明中签字, 该声明应归档保存; 12) 在最终报告中需写明同行评议病理学家的身份信息和所属机构, 如果含有同行评议病理学家的身份信息和隶属机构的同行评议声明包含在最终报告中, 最终报告没有必要再列出这些信息^[15-16]。

4 同行评议的GLP符合性要求

OECD颁布的良好实验室规范 (GLP) 原则和符合性监督系列文件第16号“组织病理学同行评议GLP要求指导原则”以及中国国家认证认可监督管理委员会发布了并于2016年7月1日实施“良好实验室规范在组织病理学同行评议中的应用指南, 均规定了同行评议的GLP符合性要求, 包括以下3条内容: 1) 同行评议可能改变专题病理学家组织病理学发现的解释, 进而影响研究的结果和最终结论。因此通常期望实施同行评议应符合GLP原则。当在非GLP机构实施病理同行评议时应提供合理解释, 并在试验方案和最终报告中记录。另外, 邀请同行评议病理学家在从事该项研究的GLP机构实施同行评议更合适, 因为不需要将组织切片从一个地点转移到另一个地点, 还可以确保同行评议病理学家是在GLP质量体系内开展同行评议活动, 同行评议病理学家还需按试验机构相关程序要求接受适当的培训并遵循该机构同行评议SOP, 则认为同行评议符合GLP要求; 2) SD负责出具GLP符合性声明, 并负责保证同行评议程序受到良好控制, 同行评议的数据质量可靠。需考虑的关键因素包括下列内容: ①同行评议病理学家的经验及专长证明材料; ②同行评议病理学家使用试验机构SOPs和其他程序; ③样本保管链和相关台帐; ④实施同行评议机构对样本和文件的安全控制; ⑤计算机化系统的验证; 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；3）如果在非GLP机构里实施同行评议，SD需在GLP符合性声明中注明^[15-16]。

5 同行评议的种类

同行评议有许多类型，可根据是否遵循标准操作规程或试验方案要求分为非正式同行评议（informal peer review）和正式同行评议（formal peer review）。同行评议还可根据同行评议的时间分为同期同行评议（contemporaneous peer review）和回顾性同行评议（retrospective peer review）^[6-11, 16]。

非正式同行评议（informal peer review）可设有SOPs或特定试验方案要求，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）锁定或确定前开展同行评议。非正式同行评议没有固定的方法，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”来明确是否为给药相关的病变，可采用“盲检”（blind reading）的方法。专题病理学家决定最终的诊断，可接受或拒绝其他病理学家的诊断^[7, 10]。

正式同行评议必需由一个具备适当培训和经验的同行评议病理学家来开展，可为来自合同研究组织（contract research organization, CRO）、委托方（sponsor）或第三方病理学家，正式同行评议必须遵循相关的SOPs以及特定试验方案要求。差异性报告是正式同行评议的重要内容，差异性报告应该包括以下内容：检查的组织、专题病理学家对每个组织的诊断、同行评议病理学家对每个组织的诊断、存在的差异以及解决差异所采取的措施等。专题病理学家根据差异性报告修改病理数据和病理报告，在同行评议完成时，最终的诊断应该是专题病理学家和同行评议病理学家达成共识的诊断，并由同行评议病理学家出具一份同行评议声明^[7, 10]。

同期同行评议是常规的同行评议，对规定数量的组织切片或标本、病理记录草稿以及病理报告草稿进行评议，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。由于组织病理学原始数据直到病理报告签字（意味着组织病理学诊断确定）后才建立，同期同行评议不产生原始数据，同行评议病理学家应该确认最终病理报告准确代表了专题病理学家和同行评议病理学家已达成共识的结果和解释。在病理报告完成后，同行评议病理学家通常签署一份同行评议声明^[7, 16]。

回顾性同行评议在解剖病理学报告签字完成后开展，因此有可能改变组织病理学原始数据，比如研究结论可能发生改变，必须采取措施确保对原始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，可以提供另外一份报告或报告变更，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，应该计划、实施和记录来保证该过程可完整溯源^[7, 14, 16]。

6 同行评议的地点

同行评议可在专题病理学家所在机构或同行评议病理学家所在机构进行，各有其优缺点。在专题病理学家所在机构进行的同行评议包括以下优点：1）无需切片和其他资料的邮寄，无切片清单、转移过程及交接记录；2）双方可以面对面进行交流，容易解决意见分歧；3）出现非预期病理发现时应对较快；4）可确保同行评议病理学家是在GLP质量体系内开展同行评议活动。在专题病理学家所在机构进行的同行评议缺点包括：1）同行评议病理学家需访问专题病理学家所在机构；2）需提前安排日程和旅行计划；3）同行评议费用较高。在同行评议病理学家所在机构进行的同行评议包括以下优点：1）同行评议病理学家无需访问专题病理学家所在机构；2）安排日程较灵活；3）同行评议费用较低。在同行评议病理学家所在机构进行的同行评议包括以下缺点：1）需要切片和其他资料的邮寄，切片清单、转移过程及交接记录需归档保存；2）双方通过E-mail、电话或微信交流，解决意见分歧较慢；3）出现非预期病理发现时应对较慢；4）不确保同行评议病理学家是在GLP质量体系内开展同行评议活动。随着WSIs的技术进步及日益普及，同行评议病理学家也可以通过远程登录服务器浏览WSIs进行同行评议，无需邮寄切片。无论在专题病理学家所在机构或同行评议病理学家所在机构进行同行评议，均需在试验方案或方案变更中描述，并遵循相关SOPs，以确保同行评议符合GLP要求。

7 病理工作组

同行评议通过专题病理学家和评议病理学家的结果进行比较以解释或解决明显的分歧，任何分

歧均需通过讨论达成共识来解决。如果不能达成共识,可通过非正式咨询第三方病理学家进行仲裁,或正式组建一个PWGs进行解决。如果非正式咨询第三方病理学家后专题病理学家和评议病理学家达成了共识,则无需正式组建PWGs,也无需记录非正式咨询第三方病理学家的相关内容,因为已经在同行评议声明记录并指出已经达成了共识。如果非正式咨询第三方病理学家后专题病理学家和评议病理学家不能达成共识,需要正式组建一个PWGs来解决分歧,这种解决分歧的应变计划应包含在SOPs、试验方案或方案变更中^[6,9,13,16]。

病理工作组可由专题病理学家、同行评议病理学家及至少一名熟悉该试验种属的病理及所讨论特定病变的第三方病理学专家组成^[7]。专题病理学家和评议病理学家的诊断结果不应让其他病理工作组的成员知晓。开始工作之前,应任命一位病理工作组组长负责工作组的组织和实施工作,同时组长应保证所讨论病变的应采用一致性诊断标准。出于公正性原因,专题病理学家和评议病理学家都不应担任病理工作组组长^[10],病理工作组以“盲检”的方式对切片进行诊断,如果对某一病变的诊断不能达成共识,则通过对该病变的诊断进行表决以大多数同意的诊断作为最终一致性诊断,并讨论病变的生物学意义。最后,将病理工作组的结果与专题病理学家的结果进行比较,当病理工作组的最终一致性诊断与专题病理学家的诊断明显不同时,专题病理学家应修改诊断。当病理工作组的结论与专题病理学家的结论基本一致时,专题病理学家的诊断应予以保留。病理工作组组长应该出具一份病理工作组报告,包括封面、数据保密性声明、GLP声明、PWGs成员签字页、目录、引言与背景、材料和方法、结果和讨论、结论以及附录包括每张切片的最初诊断和PWGs的诊断表及PWGs成员简历等内容^[7,10,12-13,16,19-20]。

8 同行评议病理学家和专题病理学家的职责

同行评议病理学家的职责是确保使用的评议方法能够充分地证实组织病理学结果的准确性^[11]。同行评议病理学家通常与专题病理学家磋商来设计评议过程,病理同行评议方法和选择进行评议的材料随着机构程序、评议目的、试验设计和专题病理学家的结果不同而有所不同。同行评议病理学家应该评议足量的试验数据,确定在每个剂量组内发现和解释剂量-相关结果,它适用于对所有病理数

据的解释,不仅仅局限于评价组织切片。在同行评议前同行评议病理学家通常应该了解试验方案、试验方案变更、死亡及濒死动物信息、存活期症状观察数据、临床病理学数据、器官重量数据(包括统计分析方法和结果)、毒代动力学数据、组织切片制作记录、大体剖检结果(包括个体数据表和汇总数据表)、组织病理学诊断结果(包括个体数据表和汇总数据表)、解剖病理学报告草稿和其他相关数据。对于所有病理结果的常规同行评议,同行评议病理学家通常评价临床病理学数据、脏器重量数据、大体剖检结果、组织病理学诊断结果和辅助病理信息(包括电镜结果、特殊染色、免疫组化、原位杂交及原位聚合酶链式反应等结果)。同行评议病理学家应该审阅所用的病理术语和病理学报告草稿,存活期症状观察和毒代动力学数据可酌情进行审阅。同行评议病理学家应该审阅足够的临床病理学数据来保证临床病理结果被适当地整合进解剖病理学报告中。同行评议病理学家还可检查死亡原因、存活期症状观察数据与组织病理学结果的符合性来更好地评价潜在的病理结果。如果是针对性的病理同行评议来回答某一特定问题,必须检查足够的数来充分评价该问题。同行评议病理学家和专题病理学家应该讨论所有的数据及其解释进而就以下内容达成一致意见:1)准确发现靶器官;2)供试品相关病变所用术语明确、清晰、一致;3)每个供试品相关的病变明确受影响的剂量;4)相关的病变已经适当地整合在专题病理学家的病理学报告中^[13]。

专题病理学家对最后病理报告的所有病理数据和解释负责,只有专题病理学家能够基于同行评议讨论对试验数据和病理报告进行修改,专题病理学家完成了对病理数据和病理报告草稿的全部修改后,专题病理学家可启动审计追踪(锁定数据)并签署独立的病理学报告或含有病理结果的综合试验报告。专题病理学家无须同意同行评议病理学家的所有建议,也不必同意每个诊断或每个严重程度分级,只要这些差异不显著改变病理数据的总体解释^[13]。同行评议病理学家出具一份同行评议声明^[7,10]。

9 同行评议动物数量的选择

有靶器官的啮齿类动物毒性试验,通常需要对照组受累性别、所有动物的靶器官,高剂量组受

累性别、缺乏靶器官病变的所有动物的靶器官以及受累剂量组受累性别至少50%动物的靶器官进行检查来描述靶器官病变。有靶器官的非啮齿类动物毒性试验，通常需要对照组受累性别所有动物的靶器官、高剂量组受累性别缺乏靶器官病变的所有动物的靶器官以及受累剂量组受累性别所有动物的靶器官进行检查来描述靶器官病变。

如果仅有少数动物受累，所有专题病理学家对发现的受累动物应该进行检查。如果啮齿类动物和非啮齿类动物毒性试验有恢复期，对恢复期对照组受累性别所有动物的靶器官进行检查；同时，对给药期有靶器官病变的所有剂量组受累性别动物的靶器官进行检查^[13]。

无明确靶器官的啮齿类动物毒性试验，同行评议病理学家应该检查给药期高剂量组每一性别至少30%动物所有方案要求脏器的组织切片。无明确靶器官的非啮齿类动物毒性试验，同行评议病理学家应该检查给药期高剂量组每一性别至少50%动物所有方案要求脏器的组织切片^[13]。

当高剂量组超过50%动物死亡或在给药结束前安乐死，需要对存活率至少50%的最高剂量组动物的靶器官进行评议。同行评议病理学家还应检查任何剂量组死亡或濒死动物其他脏器的组织切片，以帮助确定死亡或濒死原因，并有助于评价在致死剂量时与处理相关病变^[13]。

啮齿类动物致癌试验，同行评议病理学家应该检查以下内容：1) 2年长期致癌试验，检查高剂量组每一性别至少10%动物所有方案要求脏器的组织切片；2) 基因修饰小鼠6个月替代致癌试验，高剂量组每一性别至少5只动物所有方案要求脏器的组织切片；3) 所有动物的肿瘤性病变；4) 检查所有剂量组观察到或怀疑为处理相关肿瘤性病变所有动物的靶器官，每一性别单独考虑；5) 所有对照组动物非肿瘤性处理相关病变的靶器官，所有高剂量组缺乏该病变的所有动物的靶器官（以确定该病变的NOEL），所有受累组别和受累性别至少30%的动物以明确病变。如果仅有少数动物受累，所有专题病理学家发现的受累动物应该进行检查；6) 基因修饰小鼠6个月替代致癌试验，至少检查阳性对照组预期靶器官的所有肿瘤^[13]。

10 同行评议建议归档文件

OECD颁布的良好实验室规范（GLP）原则和

符合性监督系列文件第16号“组织病理学同行评议GLP要求指导原则”以及中国国家认证认可监督管理委员会发布了并于2016年7月1日实施“良好实验室规范在组织病理学同行评议中的应用指南，同行评议的GLP要求第4)和第5)条建议归档文件包括：1) 关于同行评议是如何实施的详细记录，包括：被评议的组织样本数量、动物号及脏器名称，同行评议的时间及同行评议病理学家身份信息和隶属机构等；2) 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，保留与同行评议使用的切片直接相关的最重要通信资料，尤其是那些在其他试验交流中未包括的反映同行评议过程、计划和预期的特定通信资料，例如所涉及选择切片进行检查、选择动物数量进行全部切片检查和检查额外的潜在靶器官有关过程的通信，以及专题病理学家和同行评议病理学家对结果解释及分歧解决的相关通信记录等；3) 差异性报告及同行评议声明应与其他病理和试验记录一起归档保存。需要特别指出的是，专题病理学家以及同行评议病理学家在组织病理学阅片时或同行评议过程中用于记录观察结果的过程记录通常不作为原始数据，在病理报告或同行评议声明完成后不需要归档保存^[11, 15, 17, 21]。

11 同行评议声明

同行评议病理学家应出具并签署一份同行评议声明（peer review statement），同行评议声明的内容应包括以下内容：1) 试验编号；2) 专题名称；3) 动物数量、动物号及脏器名称；4) 评议的结果：同行评议病理学家和专题病理学家讨论并达成了一致性的术语和诊断、意见分歧已经解决、病理报告代表了双方达成一致的结果；5) 同行评议病理学家姓名、资质及隶属机构；6) 同行评议病理学家签名及日期。如果SOPs明确描述了需要检查的样本和数据，则无需在同行评议声明中重述检查的内容。如果开展了不止一个正式病理同行评议，每个病理同行评议过程均需出具一份同行评议声明。同行评议声明应该在同行评议过程引起的所有镜检结果和病理报告草稿修改完成后才能签字。同行评议声明应该与其他病理和试验记录一起归档保存^[11, 13, 15, 17, 21]。

如果同行评议是在专题病理学家的报告和最

终试验报告完成并签署后开展,该评议过程最好有最初的专题病理学家参加。如果是GLP研究回顾性同行评议后需要修改病理原始资料或专题病理学家的描述时,需要出具一份正式的研究报告变更,记录对最初专题病理学家的报告中结果和解释所做的修改。如果修改了原始的镜检数据文件,审计追踪应记录所做修改^[11,13]。

12 使用数字扫描全切片图像进行同行评议

组织切片的光镜检查是组织病理学评估的金标准,数字成像技术的最新进展可快速扫描整个组织切片形成全切片图像(WSI),并在有互联网的 anywhere 进行浏览和观查。解剖病理学家通常可使用光学显微镜在整个放大范围内高分辨率地检查组织切片,因此,如果同行评议病理学家可以使用WSI有效地评估组织变化,原则上可以使用WSI进行病理同行评议,不在同一地点的专题病理学家和同行评议病理学家经常通过实时电话会议可以讨论和解释同一图像的镜下所见。最近组织切片的数字扫描、图像处理和数字存储技术的快速进步,结合高速互联网和个人计算机的普遍应用,都使得组织切片的WSI检查成为组织病理学评估另一个有效手段,其优势包括病变诊断和同行评议可以全世界范围内远程完成,可节省与差旅相关的费用和时间;组织切片不需要邮寄,从而避免了丢失、破损和运输费用。2015年,美国国家毒理项目比较了WSI和组织切片的组织病理学诊断,收集了6个PWGs及1个病理同行评议的数据,并调查了25个参加病理工作组或同行评议病理学家的意见。6~14名病理学家组成的PWGs检查了6个月和9个月的围产期生殖试验及2年的致癌性试验,发现WSI的评价相当于使用组织切片, PWGs基于WSI与基于组织切片的诊断一致性介于74%~100%(平均86%)。还发现WSI对微小病变、大型复杂病变、大块组织的小病灶及肝细胞异变灶的评价,不如组织切片理想^[22]。上述WSI不适合发现的病变,可使用组织切片进行病理同行评议^[23]。在光镜检查开始前,病理学家通常需要评估组织切片的质量是否满足镜检要求,使用WSI来进行诊断也是如此。目前认为数字病理系统等同于光镜检查显微切片,可用于毒性病理评估、同行评议和PWGs^[24]。

13 总结及展望

毒性病理学在药物安全评价中占有重要的地

位,因为动物急毒试验、长期毒性试验和致癌性试验都离不开毒性病理学检查和诊断,而且试验的周期越长,毒性病理学检查的结果越为重要。毒性病理学回答药物造成病理性损伤部位、程度、性质和预后等基本问题。因此,毒性病理学是毒理学中最为重要的组成部分,也是临床前安全性评价工作中最基本的环节,组织病理学评估结果对毒性研究结论至关重要。组织病理学同行评议是一个可确保病理学评估和报告质量的重要步骤,近年来,我国非临床药物安评领域承接的国内外公司双报合同项目逐年递增,国际上许多研究数据接受部门要求组织病理诊断结果和病理报告经过正式同行评议。2014年12月,OECD颁布了“组织病理学同行评议GLP要求指导原则”;2015年12月,中国国家认证认可监督管理委员会发布并于2016年7月1日实施了“良好实验室规范在组织病理学同行评议中的应用指南”以指导在GLP条件下开展组织病理学同行评议;2017年8月,CFDA公布了“药物非临床研究质量管理规范”,并于2017年9月1日起施行,其中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。但目前我国非临床安评领域组织病理学同行评议程序还没有达成一致。因此,本文系统地阐述了目前国内外药物非临床安全性评价领域组织病理学同行评议的GLP要求及关注点,包括同行评议的指导原则、同行评议的目的、同行评议的GLP要求、同行评议的GLP符合性要求、同行评议的种类、同行评议的地点、病理工作组、同行评议病理学家和专题病理学家的职责、同行评议动物数量的选择、同行评议建议归档文件、同行评议声明以及使用数字扫描全切片图像进行同行评议等方面内容,旨在进一步协调和讨论行之有效的病理同行评议的策略和方法,希望能够为今后我国非临床药物安评领域更好地开展符合GLP的组织病理学同行评议提供一定参考。

参考文献:

- [1] 任进. 毒性病理学基本原则和方法的探讨[J]. 毒理学杂志, 2007, 21(4): 280-281.
- [2] Weber K. Role of the Study Pathologist [J]. Toxicol Pathol, 2014, 42(1): 276-277.
- [3] Organisation for Economic Cooperation and Development (OECD). OECD Series on Principles of Good

- Laboratory Practice and Compliance Monitoring: No. 1, OECD Principles of Good Laboratory Practice[EB/OL]. [2016-08-10]. http://www.oecd-ilibrary.org/environment/oecd-principles-on-good-laboratory-practice_9789264078536-en.
- [4] United States Food and Drug Administration (U.S. FDA). Title 21 Code of Federal Regulations Part 58 (21 CFR 58)-Good Laboratory Practice for Nonclinical Laboratory Studies[EB/OL].[2016-08-10]. <http://www.accessdata.fda.gov/scripts/cdrh/cfdocs/cfcfr/CFRSearch.cfm?CFRPart=58&showFR=1>.
- [5] 国家食品药品监督管理总局. 药物非临床研究质量管理规范[EB/OL]. [2016-08-10]. <http://www.sfda.gov.cn/WS01/CL0053/24472.html>.
- [6] The Society of Toxicologic Pathologists. Peer Review in Toxicologic Pathology: Some Recommendations [J]. *Toxicol Pathol*, 1991, 19 (3) : 290-292.
- [7] Ward JM, Hardisty JF, Hailey JR, et al. Peer Review in Toxicologic Pathology [J]. *Toxicol Pathol*, 1995, 23 (2) : 226-234.
- [8] Eighmy JJ. Study Pathologist Perspective of Pathology Peer Review [J]. *Toxicol Pathol*, 1996, 24 (5) : 647-649.
- [9] Peters TS. Pathology Peer Review-A Concept for Consideration [J]. *Toxicol Pathol*, 1996, 24 (5) : 654-656.
- [10] Mann PC. Pathology Peer Review from the Perspective of an External Peer Review Pathologist [J]. *Toxicol Pathol*, 1996, 24 (5) : 650-653.
- [11] Position of the Society of Toxicologic Pathologists. Documentation of Pathology Peer Review [J]. *Toxicol Pathol*, 1997, 25 (6) : 655.
- [12] Crissman JW, Goodman DG, Hildebrandt PK, et al. Best Practices Guideline: Toxicologic Histopathology [J]. *Toxicol Pathol*, 2004, 32 (1) : 126-131.
- [13] Morton D, Sellers R, Barale-thomas E, et al. Recommendations for Pathology Peer Review [J]. *Toxicol Pathol*, 2010, 38: 1118-1127.
- [14] 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]. [2016-08-10]. <http://www.oecd-ilibrary.org/content/book/9789264221475-en>.
- [15] 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]. [2016-08-10]. <http://www.oecd-ilibrary.org/content/book/9789264228306-en>.
- [16] 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 (7) : 907-914.
- [17] 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.
- [18] 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34号 药物非临床研究质量管理规范. [EB/OL]. (2017)[2017-08-02]. <http://www.sda.gov.cn/WS01/CL0053/175598.html>.
- [19] Mann PC, Hardisty JH. Pathology Working Groups [J]. *Toxicol Pathol*, 2014, 42 (1) : 283-284.
- [20] 吕建军, 霍桂桃, 林志, 等. 组织病理学同行评议病理工作组简介[J]. *中国药事*, 2016, 30 (10) : 977-981.
- [21] McKay JS, Barale-thomas E, Bolon B, et al. A Commentary on the Process of Peer Review and Pathology Data Locking [J]. *Toxicol Pathol*, 2010, 38 (3) : 508-510.
- [22] Malarkey DE, Willson GA, Willson CJ, et al. Utilizing Whole Slide Images for Pathology Peer Review and Working Groups [J]. *Toxicol Pathol*, 2015, 43 (8) : 1149-1157.
- [23] Tuomari DL, Kemp RK, Sellers R, et al. Society of Toxicologic Pathology Position Paper on Pathology Image Data: Compliance with 21 CFR Parts 58 and 11 [J]. *Toxicol Pathol*, 2007, 35 (3) : 450-455.
- [24] 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.

(收稿日期 2016年11月19日 编辑 范玉明)