

· 国外药事 ·

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

霍桂桃, 屈哲, 林志, 杨艳伟, 张颀, 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 目的: 探讨美国食品药品监督管理局于2019年7月发布的《非临床毒理学研究病理学同行评议指南草案》内容, 以期为我国药物非临床安全性评价更好地开展病理学同行评议提供借鉴。方法: 对《非临床毒理学研究病理学同行评议指南草案》的制定背景、有关非临床毒理学研究的病理学同行评议的计划、管理、记录和报告的建议进行分析, 并与经济合作与发展组织分别于2012年颁布的《长期毒性和致癌性实验的设计和和实施》指导性文件第116号和2014年颁布的第16号文件《组织病理学同行评议GLP要求指导原则》进行比较。结果: 从与病理学同行评议相关的8个方面内容对《非临床毒理学研究病理学同行评议指南草案》进行梳理, 有关病理学同行评议的定义、同行评议病理学家的资质、病理学同行评议的时间及类型分别与OECD第16号文件中相应内容一致。而关于在非GLP机构进行GLP研究病理学同行评议的要求、病理学同行评议过程的记录、病理学同行评议声明的内容及签署、如何确保专题病理学家的解释结果不会受到过度影响, 以及解决专题病理学家和同行评议病理学家分歧的程序与OECD第16号文件中相应内容存在差异。结论: 《非临床毒理学研究病理学同行评议指南草案》的发布旨在给委托方、病理学家、机构负责人、专题负责人和质量保证人员提供指导, 以使组织病理学同行评议的计划、管理、记录和报告符合GLP原则要求。本文将有助于我国药物非临床安全性评价建立一致的病理学同行评议的计划、管理、记录和报告程序。

关键词: FDA; 毒理学研究; 病理学; 同行评议; 指南

中图分类号: R969.3 文献标识码: A 文章编号: 1002-7777(2020)02-0229-07

doi:10.16153/j.1002-7777.2020.02.012

Interpretation of the FDA Draft Guidance on Pathology Peer Review in Nonclinical Toxicology Studies

Huo Guitao, Qu Zhe, Lin Zhi, Yang Yanwei, Zhang Di, Zhang Hezhan, Lv Jianjun* (Beijing Key Laboratory for Nonclinical Safety Evaluation of Drugs, National Center for Safety Evaluation of Drugs, National Institutes for Food and Drug Control, Beijing 100176, China)

Abstract Objective: To explore the contents of *Draft Guidance on Pathology Peer Review in Nonclinical Toxicology Studies* published by the Food and Drug Administration (FDA) in July 2019 in order to provide references for better performing pathology peer review in the field of nonclinical safety evaluation of drugs

基金项目: 十三五重大新药创制专项课题“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, 主要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

通信作者: 吕建军, 主任药师, 主要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

in China. **Methods:** Background of the *Draft Guidance on Pathology Peer Review in Nonclinical Toxicology Studies* and the recommendations for planning, management, documentation and reporting of pathology peer review were analyzed and compared with the guidance document No.116 *the Conduct and Design of Chronic Toxicity and Carcinogenicity Studies* and the guidance document No.16 *the GLP Requirements for Peer Review of Histopathology* issued by the Organisation for Economic Cooperation and Development (OECD) in 2012 and 2014 respectively. **Results:** The FDA *Draft Guidance on Pathology Peer Review in Nonclinical Toxicology Studies* was analyzed from eight aspects related to pathology peer review. Definition of pathology peer review, qualification of peer review pathologists, time and type of pathology peer review were consistent with the corresponding parts in OECD document No.16. However, there were many differences between them in the following aspects: requirements for conducting pathology peer review of a GLP compliant study in non-GLP compliant site, documentation of pathology peer review process, contents and signing of pathology peer review statement, the way to ensure that the interpretation of the study pathologist was not unduly influenced, and the procedure for resolving the differences between the study pathologist and peer review pathologists. **Conclusion:** The FDA *Draft Guidance on Pathology Peer Review in Nonclinical Toxicology Studies* was intended to provide a guidance for sponsors, pathologists, facility managers, study directors and quality assurance staff so as to make the planning, management, documentation and reporting of pathology peer review in accordance with GLP principles. The paper will help to establish a consistent procedure for planning, management, documentation and reporting pathology peer review in the field of nonclinical safety evaluation of drugs in China.

Keyword: FDA; toxicology study; pathology; peer review; guidance

毒性病理学诊断及报告是GLP条件下药物非临床毒理学研究的重要组成部分,而病理学评估结果直接影响毒理学研究的结论。病理学同行评议可确保毒性病理学诊断术语的准确性和一致性,确保病理学报告质量及提高临床前数据的准确性,也是毒性病理学家接受继续教育的方式之一。国内外毒性病理学会已仔细考虑了病理学同行评议的科学性和法规符合性等内容,并发表了许多有关病理学同行评议的文章^[1-9]。经济合作与发展组织(Organization for Economic Co-operation and Development, OECD)于2012年颁布了《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(以下简称OECD指导性文件第116号)》,其中的“3.6.3.7”部分是有关如何实施组织病理学同行评议^[10]。OECD还于2014年颁布了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》(以下简称OECD第16号文件)^[11],该文件是对OECD指导性文件第116号中“3.6.3.7”部分的补充。2015年,美国毒性病理学会(Society of Toxicologic Pathology, STP)与全球毒性病理学会对OECD指导原则进行了审阅,并对该指导原则提供了统一的解释^[12]。我

国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日正式实施的《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”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要求^[13]。这些文章和指导性文件(或指导原则)的目的是指导毒性病理学家、试验机构管理者、项目负责人和质量保证人员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,使之符合GLP要求。

2019年7月,美国卫生与公共服务部下属FDA的药品审评与研究中心(Center for Drug Evaluation and Research, CDER)、生物制品审评与研究中心(Center for Biologics Evaluation and Research, CBER)、医疗器械和放射健康中心(Center for Devices and Radiological Health, CDRH)、兽药中心(Center for Veterinary Medicine, CVM)、食品安全与应用营养中心(Center for Food Safety and Applied Nutrition, CFSAN)、烟草制品中心(Center for Tobacco Products, CTP)合作编写了

《非临床毒理学研究病理学同行评议指南草案》(以下简称FDA《指南草案》)。该指南草案向委托方和非临床机构的工作人员提供了有关在符合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,强调实施病理学同行评议时应做好相应记录^[14]。目前,我国尚未对同行评议期间的文件记录进行明确规定,而且在非临床试验机构之间也存在差异。本文对FDA《指南草案》关于病理学同行评议的计划、管理、记录和报告的建议进行解读,并且与OECD指导性文件第116号和OECD第16号文件进行比较,以期为我国药物非临床安全性评价更好地开展病理学同行评议提供借鉴。

1 FDA《指南草案》制定背景

组织样本的组织病理学评估是符合GLP要求的毒理学研究(简称GLP研究)的关键组成部分。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)^[15]。当同行评议病理学家对一类化合物具有特定专业知识,或者能发现独特病变或非预期病变的情况下,病理学同行评议尤其有用。OECD第16号文件^[11]在制定背景中也指出,有些特殊的研究项目,委托方可能要求部分或全部组织病理切片由专门的病理学家进行同行评议。参加评议的病理学家可能是在特定病理生理学领域的知名专家,或者对于研究受试物的生理效应有专门经验。这样可以确保在不同研究中,对同一受试物的效应研究在术语和解释上保持一致。

美国联邦法规第21篇第58部(Title 21 Code of Federal Regulations Part 58, 21 CFR part 58)(简称FDA GLP法规)中包含组织病理学评估的一般要求,例如要求有书面的组织病理学标准操作规程(Standard Operating Procedures, SOPs)^[16-17]。虽然在GLP研究期间进行病理学同行评议很有价值,但在FDA GLP法规中没有明确规定必须开展病理学同行评议。FDA《指南草案》旨在为在GLP研究期间选择进行病理学同行评议的委托方和非临床实验室工作人员提供相关信息。

2 FDA《指南草案》主要内容

2.1 病理学同行评议的定义

FDA《指南草案》^[14]中病理学同行评议的定义是指将负责某一研究的病理学家(专题病理学家)的

病理所见交由另一位病理学家(同行评议病理学家)或病理学家工作组进行评议的过程。对组织病理学变化的解释是通过病理学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。病理学同行评议有助于确保组织病理学诊断的质量和解释的准确性,这与OECD第16号文件中相关的内容一致,即病理学同行评议过程是确保病理学诊断质量和解释准确性的最佳方法^[11]。

病理学家之间的非正式讨论、咨询、意见交流和指导不构成正式的病理学同行评议,也不包括在FDA《指南草案》中。

2.2 同行评议病理学家的资质

FDA《指南草案》^[14]要求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。同行评议病理学家应该知道受试物的给药途径、待检查动物的种属和品系,以及研究的持续时间和试验设计方面的经验。另外,同行评议病理学家应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。而OECD第16号文件的“同行评议的GLP符合性”中强调要使同行评议具有科学价值,同行评议病理学家必须由具有适当经验和专业知识的人员担当^[11],与FDA《指南草案》对同行评议病理学家资质的要求基本一致。

2.3 病理学同行评议的时间及类型

FDA《指南草案》^[14]认为病理学同行评议可在专题病理学家的报告(即签名并注明日期的病理学报告)完成之前或之后进行。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同期同行评议(Prospective Peer Review)。当实施同期同行评议时,专题病理学家应在同期同行评议前完成所有组织切片的诊断,并准备好病理学报告草稿。在专题病理学家的报告完成后实施的病理学同行评议称为回顾性同行评议(Retrospective Peer Review)。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。

上述FDA《指南草案》中病理学同行评议的时间及类型与OECD指导性文件第116号^[10]和OECD第16号文件^[11]中的“同行评议的GLP要求”中的内容一致,即在试验机构内部开展病理学同行评议或通过外部专家开展同行评议,应在试验方案或方案变

更中说明,包括同行评议的计划、管理、记录和报告等,还要说明是同期同行评议还是回顾性同行评议。

2.4 非GLP机构进行GLP研究病理学同行评议的要求

FDA《指南草案》^[14]中提到可以在GLP研究机构之外进行GLP研究的病理学同行评议,前提是有了一定的保障措施来确保研究数据的可靠性。在接受有关GLP原则和机构内部相关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。但是,如果同行评议在非GLP机构进行,这一事实应进行记录,并在试验方案和最终研究报告中说明原因。不论同行评议在GLP机构还是非GLP机构进行,同行评议病理学家的姓名、隶属机构及地址应在最终研究报告中明确说明。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。在专题负责人签署的GLP符合性声明中,应明确说明研究中未按照GLP要求进行的研究内容,并将其纳入最终研究报告。

OECD第16号文件^[11]中“同行评议的GLP符合性”要求与FDA《指南草案》中对在非GLP机构进行GLP研究病理学同行评议的要求有所不同,具体如下:当决定在非GLP机构实施病理学同行评议时,应在试验方案和最终报告中证明和记录。另外,邀请同行评议病理学家在进行该项研究的GLP机构实施同行评议更合适,如此则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已建立的GLP质量体系内开展同行评议。同行评议病理学家还需按相关程序要求接受试验机构适当的培训。专题负责人(Study Director, SD)就其负责的研究符合GLP的程度出具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。需要考虑的关键要点^[7,10-12]: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和其他程序的查阅记录或书面协议;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)计算机化系统的验证;6)充分的质量保证活动,包括对评议病理学家使用场地和设备的核查;另外,如果在非GLP机构实施同行评议,SD需在GLP符合性声明中注明。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文件中,最终报告没有必要再列出同行评议病理学家的这些信息。

2.5 病理学同行评议过程的记录

FDA《指南草案》^[14]要求,当病理学同行评议是GLP研究的一部分时,应包括在试验方案或方案变更中,并且更重要的是同行评议过程应有充分的记录和透明度。病理学同行评议应以书面程序为指导,以确定评议的范围,并确保研究数据的完整性。专题病理学家负责对病理数据的整体解释,最终病理学报告将反映专题病理学家对诊断和病理学解释的科学观点和判断。应按照既定程序计划、开展、记录和报告正式的病理学同行评议并记录。在同行评议开始之前提供给同行评议病理学家相关信息,并且应该在试验方案或方案变更以及与GLP研究相关的SOPs中明确说明。同行评议SOP和试验方案(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、待检查的试验组、每组要检查的样本数量,以及同行评议是否应采用盲检法进行。在适当的情况下可以参考相关的SOPs。

OECD第16号文件^[11]则要求试验方案或方案变更中应提供适当的信息,以允许追溯如何选取组织进行同行评议,同时对非预期的组织病理学发现应有灵活的处理方案。应详细记录同行评议的实施过程,并将其作为研究文件进行归档。相关的信息包括所评议组织样本的编号、实施同行评议的时间和评议病理学家的姓名。评议病理学家在镜检时用于记录观察结果的笔记通常不作为研究资料进行归档。同行评议过程中所有涉及委托方、试验机构代表和同行评议病理学家有关组织切片组织病理学评估的通讯记录,包括委托方和试验机构的电话会议记录,都应保留在研究文件中。OECD第16号文件主要用于同行评议过程(计划、开展、记录和报告)^[12],并未对同行评议是否要采取盲检的方式进行规定,而实际在开展同行评议工作时也不采用盲检的方式,因为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,如脏器重量、大体剖检结果、临床症状、临床病理学数据等。

2.6 病理学同行评议声明的内容及签署

FDA《指南草案》^[14]要求同行评议病理学家在完成病理学同行评议后应出具一份带有签名并注明

日期的同行评议声明, 具体内容包括: 1) 病理学同行评议的实施者; 2) 同行评议在何时、何地、何种条件下开展(即GLP或非GLP机构); 3) 用显微镜检查了哪些组织; 4) 病理学报告中使用的术语和所见是否经专题病理学家和同行评议病理学家达成共识; 5) 对于同期同行评议, 应声明是否与同行评议病理学家共享病理学报告草稿; 6) 同行评议病理学家签名并注明日期; 7) 同行评议病理学家的身份和隶属机构。

另外, 如果同行评议病理学家同意专题病理学家的病理学诊断和解释, 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。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)。回顾性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最终病理学报告变更中。最终病理学报告或病理学报告草稿未解决的解释分歧应在同行评议声明中明确说明。由回顾性病理学同行评议产生的最终病理学报告的任何更改都应记录在最终病理学报告的变更中。同行评议声明可以由同行评议病理学家在病理学报告完成之前或之后签署。病理学报告由专题病理学家全权负责, 同行评议病理学家不应签署最终的病理学报告。

OECD第16号文件同FDA《指南草案》有关同行评议声明及签署的内容基本一致。OECD第16号文件^[11]指出, 如果同行评议病理学家和专题病理学家的结论和解释没有明显分歧, 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, 通常出具一份同行评议声明, 指出同行评议已进行而且病理报告代表了一致的结果。同行评议声明应该包含同行评议病理学家同意专题病理学家的结果解释的简单陈述。如果同行评议病理学家不同意全部或部分专题病理学家的结论, 要实施清晰、透明、公正的程序来解决这些分歧。如果同行评议病理学家的发现与专题病理学家的最初解释存在明显分歧, 应在最终报告中就如何解决分歧以及专题病理学家对最初的病理结果解释所做修改进行讨论。如果采用解决意见分歧的程序后, 评议病理学家和专题病理学家仍不能达成共识, 则需聘请一位独立的病理学专家或专家组来解决这个问题, 应在最终报告中详细

记录专家组的结论。同行评议病理学家无需在病理学报告或最终报告中签字, 但同行评议病理学家需在同行评议声明上签名。同行评议声明应作为研究文件归档保存。FDA《指南草案》和OECD第16号文件及相关专家的建议是一致的, 即同行评议病理学家应在同行评议声明上签名。同行评议病理学家在病理学报告完成后签署同行评议声明并注明日期, 代表其同意专题病理学家的最终解释。

2.7 如何确保专题病理学家的解释结果不会受到过度影响

1987年版美国FDA GLP法规的序言中写到“……只有病理学家签名并注明日期的最终报告构成有关组织标本的组织病理学评估的原始数据。”^[18]因此, 签名并注明日期的病理学报告(原始数据)对于促进彻底审查组织病理学数据和对特定药物的毒理学或潜在毒性的描述至关重要。

FDA《指南草案》^[14]强调专题病理学家负责组织切片的诊断和病理学报告的撰写, 因而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。FDA认为透明度对于保护同期同行评议的可靠性非常重要, 因为该过程发生在组织病理学评估期间, 其本质是主观的、反复的、合作的, 并容易受到影响。为确保病理学结果的更改记录保留在稽查轨迹中, 要求在同行评议过程开始之前锁定病理学检查结果数据库。

FDA《指南草案》^[14]规定“为了最好地确保透明度, 记录同行评议过程和专题病理学家结果和解释改变的文件(例如工作表、电子文件)应保留在研究记录中。”可以理解为同行评议病理学家和/或专题病理学家的同行评议笔记也应保留在研究记录中。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, 因为那些不是原始数据。为了溯源病理学同行评议过程, 原始资料应包括OECD第16号文件第2.4节所述内容。同行评议病理学家所评议的原始组织切片来自试验系统, 并符合样本的定义, 用于溯源组织病理学研究内容的组织切片和相应蜡块的归档保存时间应和原始数据相同^[11-12]。需要注意的是, OECD指导原则和FDA GLP法规都将组织切片和蜡块作为

标本,而不是原始数据。

2.8 解决专题病理学家和同行评议病理学家分歧的程序

FDA《指南草案》^[14]指出专题病理学家负责全面分析和解释病理学数据。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,并反映专题病理学家与同行评议病理学家的解释最终达成共识。在解决分歧之前,同行评议病理学家应记录解释上的差异。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试验机构SOPs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。

与FDA《指南草案》不同的是,OECD第16号文件并未提出如FDA规定的“在解决分歧之前,同行评议病理学家应记录解释上的差异。”因为在大多数的同期同行评议中,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已得到解决,而且在专题病理学家签署病理学报告之前的病理学检查不被视为原始数据^[7,12,18],加上GLP法规不要求保留病理学检查过程中所做的笔记,因此不需要同行评议声明之外的其他文件。另外,OECD第16号文件的第2.7、第2.8、第2.9、第2.10小节已经明确说明了解决专题病理学家和同行评议病理学家之间分歧的方法,并在本文的第2.6节“病理学同行评议声明的内容及签署”也有说明,在此不再赘述。OECD指导性文件第116号^[10]中有关解决分歧的内容指出,如果联合评议不能解决分歧,应通过第三方病理学家进行仲裁,也可将问题提交给病理工作组(Pathology Working Group, PWG)或专家顾问组进行解决,而不是仅仅FDA《指南草案》中简单提到的“通过咨询其他有经验的病理学家来达成共识”。

3 总结和展望

FDA《指南草案》对在GLP条件下开展的毒理学研究病理学同行评议的管理和开展进行阐述,重点强调在开展病理学同行评议时要做好相应的记录,为毒理学研究期间病理学同行评议涉及的委托方、专题病理学家、同行评议病理学家、SD等提供同行评议管理、开展和记录的相关建议。笔者参照OECD指导性文件第116号和OECD第16号文件,

指出上述指导原则的不同之处,为病理学同行评议的规范开展提供指导,进一步提高国内毒理学研究中病理学诊断的质量和病理学报告解释内容的准确性,以期有助于我国药物监管机构、试验机构负责人、SD、专题病理学家、同行评议病理学家、质量保证部门、委托方,以及其他GLP研究的相关人员进一步了解符合GLP原则的毒理学研究中病理学同行评议的计划、管理、记录、报告,并促进我国药物非临床安全性评价领域最终形成一致的病理学同行评议的计划、管理、记录和报告程序,为将来更规范地开展病理学同行评议提供参考。

参考文献:

- [1] 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.
- [2] Morton D, Sellers R, Barale-thomas E, et al. Recommendations for Pathology Peer Review[J]. *Toxicol Pathol*, 2010, 38: 1118-1127.
- [3] Crissman JW, Goodman DG, Hildebrandt PK, et al. Best Practices Guideline: Toxicologic Histopathology[J]. *Toxicol Pathol*, 2004, 32 (1): 126-131.
- [4] Ward JM, Hardist JF, Hailey JR, et al. Peer Review in Toxicologic Pathology[J]. *Toxicol Pathol*, 1995, 23: 226-234.
- [5] Position of the Society of Toxicologic Pathologists. Documentation of Pathology Peer Review[J]. *Toxicol Pathol*, 1997, 25 (6): 655-659.
- [6] 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): 977-998.
- [7] 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.
- [8] Settiagounder N. Histopathology Peer Review for Nonclinical Studies-GLP Processes and Conditions[J]. *J Regul Sci*, 2017, 5 (2): 56-66.
- [9] Mann PC. Pathology Peer Review from the Perspective of an External Peer Review Pathologist[J]. *Toxicol Pathol*, 1996, 24 (5): 650-653.

- [10] 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) [2019-09-23]. <http://www.oecd-ilibrary.org/content/book/9789264221475-e>.
- [11] 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>.
- [12] 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.
- [13] 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.
- [14] 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>.
- [15] 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.
- [16] U.S. Food and Drug Administration (US FDA). Good Laboratory Practices for Nonclinical Laboratory Studies, 21 CFR Part 58 [EB/OL]. (1978-12-22) [2019-09-23] <http://www.accessdata.fda.gov/scripts/cdrh/cfdocs/cfcfr/CFRSearch.cfm?CFRPart=58&showFR=1>.
- [17] 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.
- [18] U.S. Food and Drug Administration (US FDA). Good Laboratory Practices for Nonclinical Laboratory Studies, 21 CFR Part 58 [EB/OL]. (1987-9-4) [2019-09-23] <https://www.fda.gov/media/86541/download>.

(收稿日期 2019年9月25日 编辑 郑丽娥)