**非临床毒理学研究中的病理学同行评审：  
问题与解答**

**行业指南**

***指南草案***

**本指南文件仅供征求意见。**

应在《联邦公报》发布通知向公众宣布已发布本指南草案后的60天内提出针对本文件草案的意见和建议。可将电子版意见提交至[https://www.regulations.gov](http://www.regulations.gov/)，供FDA审议。可将书面意见提交至美国食品药品监督管理局文档管理工作人员，地址为5630 Fishers Lane, Rm. 1061, Rockville, MD 20852。所提交的意见中必须注明《联邦公报》发布的通知中列示的备案编号。

如对本文件草案有任何疑问，可发送电子邮件至[CDER-OSIS-GLP@fda.hhs.gov](mailto:CDER-OSIS-GLP@fda.hhs.gov)或致电240-402-6002联系（CDER）研究完整性和监督办公室，（CBER）交流、外联和发展办公室（电话：800-835-4709或240-402-8010），（CDRH）器械评价办公室（电话：301-796-5550），（CVM）新动物药物评价办公室（电子邮箱：[CVMONADEPolicyTeam2@cvm.fda.gov](mailto:CVMONADEPolicyTeam2@cvm.fda.gov)），（CFSAN）中心主管办公室（电子邮箱： [CFSANBIMO@fda.hhs.gov](mailto:CFSANBIMO@fda.hhs.gov)），（CTP）小企业援助办公室（电话：1-877-287-1373）。

**美国卫生与公共服务部**

**美国食品药品监督管理局**

**药品评价与研究中心（CDER）**

**生物制品评价与研究中心（CBER）**

**医疗器械和辐射健康中心（CDRH）**

**兽药中心（CVM）**

**食品安全与应用营养学中心（CFSAN）**

**烟草制品管理中心（CTP）**

**2019年7月**

**药理学/毒理学**

**非临床毒理学研究中的病理学同行评审：  
问题与解答**

**行业指南**

*如需获取更多副本，请联系：*

*药品信息部通讯办公室*

*药品评价与研究中心*

*美国食品药品监督管理局*

*10001 New Hampshire Ave., Hillandale Bldg., 4th Floor*

*Silver Spring, MD 20993-0002*

*电话：855-543-3784或301-796-3400；传真：301-431-6353*

*电子邮箱[：druginfo@fda.hhs.gov](mailto:：druginfo@fda.hhs.gov)*

[*https://www.fda.gov/Drugs/GuidanceComplian*](http://www.fda.gov/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/default.htm)*ceR*[*egulatoryInformation/Guidances/default.h*](http://www.fda.gov/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/default.htm)*tm*

*和/或*

*交流、外联和发展办公室*

*生物制品评价与研究中心*

*美国食品药品监督管理局*

*10903 New Hampshire Ave., Bldg. 71, Room 3128*

*Silver Spring, MD 20993-0002*

*电话 800-835-4709 或 240-402-8010*

*电子邮箱[：ocod@fda.hhs.gov](mailto:：ocod@fda.hhs.gov)*

[*https://www.fda.gov/Bio*](http://www.fda.gov/BiologicsBloodVaccines/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/default.htm)*logi*[*csBloodVaccines/GuidanceComplianceRegulatoryIn*](http://www.fda.gov/BiologicsBloodVaccines/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/default.htm)*f*[*ormation/Guidances/default.htm*](http://www.fda.gov/BiologicsBloodVaccines/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/default.htm)

*和/或*

*中心主任办公室*

*医疗器械和辐射健康中心*

*美国食品药品监督管理局*

*10903 New Hampshire Ave., Bldg. 66, Room 5431*

*Silver Spring, MD 20993-0002*

电子邮箱*[：CDRH-Guidance@fda.hhs.gov](mailto:：CDRH-Guidance@fda.hhs.gov)*

[*https://www.fda.gov/Med*](http://www.fda.gov/MedicalDevices/DeviceRegulationandGuidance/GuidanceDocuments/default.htm)*icalDevi*[*ces/DeviceRegulationandGuidance/GuidanceDocuments/default.htm*](http://www.fda.gov/MedicalDevices/DeviceRegulationandGuidance/GuidanceDocuments/default.htm)

*和/或*

*政策与监管人员，HFV-6*

*兽药中心*

*美国食品药品监督管理局*

*7500 Standish Place, Rockville, MD 20855*

*http[s://www.fda](http://www.fda.gov/AnimalVeterinary/GuidanceComplianceEnforcement/GuidanceforIndustry/default.htm).gov*[*/AnimalVeterinary/GuidanceComplianceEnforcement/GuidanceforIndustry/default.htm*](http://www.fda.gov/AnimalVeterinary/GuidanceComplianceEnforcement/GuidanceforIndustry/default.htm)

*和/或*

*营养和食品标签办公室，营养项目工作人员，HFS-830*

*美国食品药品监督管理局，食品安全和应用营养中心*

*5001 Campus Drive College Park, MD 20740* [*http://www.fda.gov/FoodGuidances*](http://www.fda.gov/FoodGuidances)

*和/或*

*注意：需要包含法规事务办公室（ORA）的联系信息*

*Kristin Maloney将提供ORA的联系信息*

*和/或*

*小企业援助办公室*

*烟草制品管理中心*

*Document Control Center, Bldg.71, Rm. G335, 10903 New Hampshire Ave.*

*Silver Spring, MD 20993-2000.*

[*http://www.fda.gov/TobaccoProducts/Labeling/RulesRegulationsGuidance/default.htm.*](http://www.fda.gov/TobaccoProducts/Labeling/RulesRegulationsGuidance/default.htm)

**美国卫生与公共服务部**

**美国食品药品监督管理局**

**药品评价与研究中心（CDER）**

**生物制品评价与研究中心（CBER）**

**医疗器械和辐射健康中心（CDRH）**

**兽药中心（CVM）**

**食品安全与应用营养学中心（CFSAN）**

**烟草制品管理中心（CTP）**

**2019年7月**

**药理学/毒理学**

目录

[**I.** **引言** 1](#_Toc91239251)

[**II.** **背景** 1](#_Toc91239252)

[**III.** **问答** 2](#_Toc91239253)

**非临床毒理学研究中的病理学同行评审：问题与解答**

**行业指南1**

|  |
| --- |
| 本指南最终定稿后，将代表美国食品药品监督管理局（FDA或本机构）目前关于该主题的思考。其不会为任何人创造或赋予任何权利，也不会对FDA或公众产生约束。如果替代方法满足适用的法律法规的要求，则可以使用该替代方法。如需讨论替代方法，请联系标题页列出的负责实施本指南文件的FDA工作人员或办公室。 |

**I. 引言**

本指南为申请人和非临床实验室工作人员提供毒理学研究（符合药物非临床研究质量管理规范，GLP）期间，管理和实施病理学同行评审的相关信息。进行病理学同行评审时，应进行详细的记录。然而，尚未明确说明病理学同行评审期间记录的执行要求，并且因非临床检测机构的不同而异。本问答文件旨在阐明针对病理学同行评审管理、实施和记录的FDA建议。

FDA指南文件，包括本指南在内，不具有法律强制责任。相反，本指南表明了本机构目前关于该主题的思考，除非引用具体的法规或法律要求，否则只应视为建议。在本机构指南中使用词语“应”是指建议或推荐进行某一事项，并非强制要求。

**II. 背景**

组织样本的组织病理学评价是GLP符合性毒理学研究（称为GLP研究）的关键组成部分。组织病理学评价包括研究病理学家的初步读片（组织切片），可能还包括由第二位或同行评审病理学家进行的后续审查（称为病理学同行评审）。在有独特或意外发现的情况下，或者同行评审病理学家是某一类化合物的专家时，病理学同行评审可能尤其有用。

\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_

1本指南由美国食品药品监督管理局的药物评价与研究中心-研究完整性和监督办公室编制，并与医疗器械和辐射健康中心、生物制品评价与研究中心、兽药中心、食品安全与应用营养学中心，以及烟草制品管理中心共同研究。

CFR第21篇第58部分（GLP规定）包括组织病理学评价的一般要求（例如，要求提供组织病理学的书面标准操作程序）。尽管在GLP研究期间进行病理学同行评审可能很有价值，但GLP法规中并未具体阐述病理学同行评审。本指南的目的是为选择进行病理学同行评审（GLP研究执行期间）的申请人和非临床实验室工作人员，提供相关信息。

**III. 问答**

**Q1：病理学同行评审包含哪些部分？**

A1：病理学同行评审是指病理学家（研究病理学家）的研究结果，经由另一位病理学家（同行评审病理学家）或另一个病理学家组（同行评审病理学家）审查的过程。针对组织病理学变化的评议经由科学审查和医学判断得出，主要为定性结果，因此是具有主观性。病理学同行评审有助于确保组织病理学诊断和评议的质量和准确性。

病理学家之间随意的讨论、咨询、意见交流和指导，不属于正式的病理学同行评审，也不在本指南文件的讨论范围内。

**Q2：病理学同行评审应由哪些人执行？**

A2：同行评审病理学家应有相关教育背景，并经适当培训，和相关经验才有资格对研究病理学家的组织学描述发表自己的意见。此外，同行评审病理学家应了解供试品的给药途径、受试动物的物种和品系以及研究的持续时间和设计。2此外，如果同行评审病理学家还了解供试品的作用机制，以及供试品其他剂量水平、其他物种的给药结果，将有所帮助。3

**Q3：应何时启动病理学同行评审程序？**

A3：病理学家同行评审可以在研究病理学报告终稿（即签名和注明日期的病理报告）之前或之后进行。

在研究病理学报告终稿之前进行的病理学同行评审视为“前瞻性同行评审”。进行前瞻性病理学同行评审时，研究病理学家应在评议之前完成对所有病理切片的分析，并准备一份病理报告草稿。

\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_

* 1. Morton, D, R Sellers, E Barale-Thomas, B Bolon, C George, JF Hardisty, A Irizarry, J McKay, M Odin, and M Teranishi, 2010, Recommendations for Pathology Peer Review, Toxicol Pathol, 38(7):1118–1127.
  2. Boorman, GA, DC Wolf, S Francke-Carroll, and RR Maronpot, 2010, Pathology Peer Review, Toxicol Pathol, 38(7):1009–1010.

病理报告定稿后进行的病理学同行评审视为回顾性同行评审。进行回顾性病理学同行评审时，研究病理学家应在最终版病理报告的修订记录中记录回顾性同行评审生成的研究结论的所有变化。

**Q4：能否在未经GLP认证的机构对符合GLP的研究进行病理学同行评审？**

A4：可以在未经GLP认证的机构对符合GLP的研究进行病理学同行评审，但前提是采取某些保护措施保护研究数据的完整性。同行评审病理学家最好在接受有关GLP原则和相关内部标准操作程序（SOP）的培训后，在经GLP认证的机构进行同行评审；如果在未经GLP认证的机构进行同行评审，则应在研究方案和最终研究报告中记录并说明理由。无论同行评审在何处进行，都应在最终研究报告中明确注明同行评审病理学家的姓名、工作单位和位置（即地址）。此外，应在研究文件中记录同行评审病理学家的姓名、资质（包括GLP培训）、工作单位和地址。

在研究负责人签字的GLP合规性声明中，应明确描述未根据GLP合规性执行的研究部分，并将其包含在最终的研究报告中。

**Q5：非临床实验室工作人员应如何记录同行评审，以及同行评审声明中应包含哪些内容？**

A5：如果病理学同行评审属于GLP研究的一部分，应在研究方案或方案修正案中包含该活动，使同行评审过程详细记录且公开透明很重要。该过程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。由于研究病理学家负责病理数据的整体评议，最终版病理报告将反映研究病理学家针对诊断和病理评议的最佳科学意见和判断。

正式的病理学同行评审应根据既定程序计划、执行、记录和报告。在同行评审开始之前，应记录这些程序并将其提供给同行评审病理学家，还应在研究方案或研究方案修正案、与GLP研究有关的SOP中明确描述这些程序。同行评审病理学家应制定一份同行评审声明（文件、报告、备忘录或证明），签字、注明日期，并包含在永久研究文件和最终研究报告中。在最终研究报告的同行评审声明中，应包含所有同行评审病理学家的签字栏（身份和工作单位）。

SOP和GLP研究方案（或方案修正案）中应包含同行评审程序的描述、选择的目标组织、待检查的剂量组、每组待检查的标本数量，以及是否应使用盲法进行同行评审。如适用，可引用相关SOP。

同行评审声明应包括以下信息：

* 执行同行评审人员
* 何时、何地和在什么条件下（即，符合GLP或不符合GLP）执行同行评审
* 在显微镜下检查了哪些组织
* 有关“病理报告中所用术语和结果是否经研究和同行评审病理学家评审”的声明4
* 有关“是否与同行评审病理学家共享病理报告草稿”的声明，针对前瞻性同行评审
* 同行评审病理学家的签名日期

如果同行评审病理学家赞同研究病理学家的诊断和评议，同行评审声明可能不包含对同行评审结果的综合分析。在这些条件下，有关“同行评审已执行且最终病理报告反映了研究病理学和同行评审病理学家的共识意见”的声明已足够。

由前瞻性同行评审过程产生的、研究病理学家对整体研究评议的任何变化，都应在同行评审声明中记录，并在最终病理报告中进行讨论（如适用）。

由回顾性同行评审过程产生的、研究病理学家对评议的任何变化，都应记录在最终版病理报告的修订记录中。

在同行评审声明中，应明确指出病理报告最终版或草稿的评议中未议决的差异。应在最终版病理报告或其修订记录中讨论任何差异的解决，并记录解决过程（将在Q8和Q9中进一步讨论）。

**Q6：同行评审声明应在何时签署，同行评审病理学家是否应在病理报告中签字？**

A6：同行评审病理学家可以在病理报告定稿之前或之后签署同行评审声明。病理报告由研究病理学家全权负责，同行评审病理学家不应在最终版病理报告中签字。由回顾性病理学同行评审过程产生的、最终版病理报告的任何变化，都应记录在最终版病理报告的修订记录中。

\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_

* 1. Mann, PC, 1996, Pathology Peer Review From the Perspective of an External Peer Review Pathologist, Toxicol Pathol, 24(5):650–653.

**Q7：最终的研究报告中是否应包含签名的同行评审声明？**

A7：是的，签字的同行评审声明作为最终版研究报告的附录，也是研究文件（详见Q1）的一部分。

**Q8：在病理学同行评审过程中，FDA如何确保研究病理学家的评议结果不受不合适的干扰？**

A8：正如1987版GLP最终规则的序言所示：“只有病理学家签字并注明日期的最终报告包含与标本组织病理学评估的原始数据。”5签名并注明日期的病理学报告（原始数据）对于促进对组织病理学数据的全面审查以及表征特定研究用药品的毒理学或毒理学潜力至关重要。病理报告由研究病理学家全权负责，反映了病理学家本人对组织病理学发现的评议。因此，检测机构管理层应采取适当措施以确保研究病理学家的独立性，并实施适当程序以跟踪研究病理学家评议的所有变化，包括病理学同行评审可能导致的变化。此类程序可包括实施稽查跟踪。

FDA认为，病理学同行评审是一个病理学报告草稿迭代的过程，在此过程中报告可能会发生变化，直到研究病理学家在报告上签字并注明日期。执行病理学同行评审的过程涉及研究病理学家、同行评审病理学家、申请人、检测机构管理人员、研究主管、申请人的授权代表和研究中心管理人员（如适用）之间的沟通。与切片评价过程相关的通信记录和与病理学同行评审相关的会议总结（例如，会议记录）应保存在研究文件中。

对于保护前瞻性同行评审的完整性而言，透明度很重要，因为该过程发生在组织病理学评估期间，其本质为主观性、迭代性、协作性和开放性。为了最好地确保透明度，记录同行评审事件的文件（例如工作表、电子文件）和对研究病理学家发现的变更，应保留在研究记录中。确保透明度的一种方法是，在同行评审过程开始之前修复或锁定病理结果数据库，确保稽查轨迹中记录病理结果的变更。

如果与同行评审病理学家共享了病理报告草稿，应在同行评审声明中体现和反映。此外，同行评审声明应明确指出同行评审过程导致的、影响研究病理学家评议的变化。

\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_

* 1. Final rule, “Good Laboratory Practice Regulations,” September 4, 1987 (52 FR 33768).

**Q9：研究病理学家和同行评审病理学家之间的评议差异应如何解决？**

A9：研究病理学家是负责对病理数据进行整体分析、评议的个体。如果同行评审病理学家不赞同研究病理学家的评议，则研究病理学家可能会修改评议，以体现与同行评审病理学家达成的共识。在进行解决评议差异的对话之前，同行评审病理学家应记录评议差异。如果未能解决，研究病理学家和同行评审病理学家应仔细地遵循透明、公正的程序，如检测机构SOP中“病理学同行评审期间评议差异的解决”所述。

根据SOP的指示，可通过咨询其他有经验的病理学家来达成共识。与切片评价过程相关的通信记录和与病理学同行评审相关的会议总结（例如，会议记录）的记录应保存在研究文件中。