

## Toxicologic Pathology and International Standardization Activities of the Diagnostic Criteria and Nomenclature: Its History and Progress

# 毒性病理学およびその診断基準と用語の国際統一化—その歴史と進捗

大石 裕司

Yuji Oishi

大阪市立大学大学院医学研究科分子病理学

大阪市阿倍野区旭町1-4-3

Department of Pathology, Osaka City University Graduate School of Medicine  
1-4-3 Asahi, Abeno, Osaka 545-8585, Japan

## Summary

Toxicologic pathology is a biomedical specialty that integrates the science of investigation of toxicity and pathology. Toxicologic pathology is a critical component of the safety assessment process used in predicting human responses to foreign substances such as new candidate drugs, chemicals, and food additives, including identifying the potential of these agents to cause injury or cancer. The practice of toxicologic pathology involves microscopic examination of animal tissues by a trained pathologist and documenting pathological findings using specific terminology. There has been a long-standing effort to unify the descriptive and diagnostic terminology and their diagnostic criteria. An international effort called the International Harmonization of Nomenclature and Diagnostic Criteria (INHAND) was established for this purpose. The INHAND project is a joint project of the societies of toxicologic pathology from Japan (Japanese Society of Toxicologic Pathology [JSTP]), Europe (European Society of Toxicologic Pathology [ESTP]), Great Britain (British Society of Toxicological Pathologists [BSTP]), and North America (Society of Toxicologic Pathology [STP]) to establish internationally recognized diagnostic criteria and nomenclature for proliferative and nonproliferative lesions in experimental animals. This activity was started by the STP in collaboration with the ESTP, which had worked with the Registry of Industrial

Toxicology Animal-data (RITA) in Europe. In 2006, with BSTP and JSTP joining this initiative, the project became a global project involving pathologists around the world. INHAND is managed by the Global Editorial and Steering Committee (GESC), which is composed of representatives selected from participating societies of toxicologic pathology in different countries including Japan. GESC manages and guides the activities of the Organ Systems Working Groups (OWG), which are the committees composed expert toxicologic pathologists from each participating society who are responsible for producing the preferred nomenclature and diagnostic criteria for each organ system. The INHAND papers of the 15 organ systems in the rat and mouse have already been completed, with only the lymph-hematopoietic system remaining. Currently, INHAND formed Non-Rodent Species Working Groups (NOWG) that are working on the nomenclature for non-human primates, rabbits, and minipigs. Recently, in the United States of America, applications for approval of new drugs requires digitization of toxicologic pathology nomenclature in the non-clinical safety evaluation data. The terms used for this electronic approval application is controlled, and basically has adopted INHAND nomenclature. A future goal is to establish a glossary that is consistent with INHAND and that is compatible with electronic regulatory applications worldwide.

## 1. はじめに

食品には、天然由来の様々な物質が含まれ、また、加工上様々な調味料を含む物質が添加され、安全性を担保

する上での保存料や酸化防止剤などの化学物質が利用される。本誌ではその様な食品中の様々な物質の安全性を評価、如何に確保するかの特集が組まれている。その具体的な安全性評価、即ち、目的の物質の毒性試験の評

価において、実験動物を用いた毒性病理学的検査は極めて重要な指標となる。これは、動物の組織を専門家の肉眼および顕微鏡下での観察眼を通して、言葉でその変化を表現する所見用語や病理診断用語がそのデータであり、体重や臓器の重量などの客観性が明確な数値データとして取得できない特殊性がある。それぞれの毒性病理学的変化について、統一された診断基準や用語がなければ、専門家の判断の差異により、同一病変であってもその診断が異なったり、表現としての用いる用語が異なることもある。使用される所見や診断の記述による表現、即ち、その診断基準と用語の統一化は古くから努力がなされてきた。個々の病変の診断基準は数多くの論文や教科書の出版により、概ね、統一化が進んでいるが、用いる用語は完全に統一化がなされたとは言い難い現状である。この用語の統一化は、科学においての一般論を考えると容易にその重要性が明確となる。即ち、毒性評価を目的とした実験において、実験動物の反応性に再現性がなければ、その実験結果の信頼性に疑いの余地が生じる。たとえ、科学的に再現性があったとしても、実験動物にみられた反応の記述、即ち病理所見やその病理診断の用語が、研究者により異なる表現用語が用いられた場合、再現性が本来ある筈なのに、誤解を生じて、その毒性評価の混乱をきたす。また、その毒性病理学用語が誤った解釈を導き、誤った毒性評価となることもある。現在では、化学物質や医薬、農薬などの毒性評価結果は、国際的に共有され、その結果をもってヒトの安全性確保のための規制根拠とすることから、用語の不統一で混乱を生じた場合、その規制も大きく影響され、曳いては、ヒトの安全性確保も危うくなる事態の可能性が生じる。従って、毒性病理学の発展の上でも、絶え間なく、診断基準と用語の統一化が図られてきた。今日、日欧米の毒性病理学会が共同して、診断基準と用語の統一化を図るために、「毒性病理学用語・診断基準国際統一化事業 (International Harmonization of Nomenclature and Diagnostic Criteria Project, INHAND)」を立ち上げ現在活動を続けている。本稿では、それまでの国内外の毒性病理学の診断基準や用語統一化の経緯とINHANDの活動を解説すると同時に、昨今、新規医薬品の各国での承認申請で要求されつつある電子申請との関わりを紹介する。また、これらの動きに対応した日本毒性病理学会の活動も併せて紹介する。

## 2. 化学物質の毒性評価と毒性病理学

近代国家では、種々の化学物質、農薬、医薬品などを各国の規制当局が許認可審査を行い、その可否を含む具体的使用方法を規制して、ヒトの安全性を確保している。その中でも、医薬品では、薬物を患者へ積極的な摂取/投与をすることから、最もヒトに対する毒性評価が厳格に求められている。それ故に、世界的な医薬品の承認審査資料の調和を図り、統一された高品質の医薬品の開発を進める目的で設立された医薬品規制調和国際会議 (International Conference on Harmonization of Technical Requirement for the Registration of Pharmaceuticals for Human Use, ICH)<sup>1)</sup>において、科学的に最適な毒性評価方法についても議論が進められている。このICHは、日米欧の行政当局と製薬企業団体の専門家により1990年に設立され、2015年には、スイス法人化に伴い組織再編をし、現在ではアジアや南米も参画した16団体に加え、オブザーバーとして世界保健機構 (World Health Organization, WHO)などの27団体も参加しており、全世界的な組織である。その国際的合意として、動物を使わずに試験管レベルで種々の方法で調べても十分な毒性評価はできず、調べる対象物質 (被検物質) を動物に与えて、その動物の反応を詳細に調べるという比較的単純な方法しか、生命科学が進展している現在においても他に信頼できる方法はなく、動物実験は必須となっている。生体へがんを惹起させる作用、即ち、発がん性の有無を調べるがん原性試験や、生体への毒性作用を調べる一般的な毒性試験の評価方法などが、国際的に統一され、このICHで具体的に示されている<sup>2)</sup>。他の化学物質、例えば環境中へ拡散される農薬などにおいては、医薬品同様の毒性評価に加え、環境への影響評価も必要<sup>3)</sup>であるが、本誌のテーマである食品中の化学物質の安全性の確保についても、医薬品と同様の方法や考え方で、各種の毒性試験やがん原性試験の信頼性の高い試験結果を基に毒性評価がなされ、安全性を確保して使用されている。

これらの毒性評価のための、動物実験において、症状観察、体重測定、摂餌量測定や血液検査などの検査だけでなく、極めて重要になるのが毒性病理学的検査である。具体的に、量を変えた被検物質を与える複数の動物試験群と、与えない対照となる動物試験群を設けて、観察し、最終的に動物の病理解剖を行い、全身臓器組織を隈なく肉眼的、時にルーペを用いて観察して、その大き

さ、色、形、構造的に異常がないか調べ、肉眼的な腫瘍の発生の有無を調べ、その結果を肉眼的観察結果（剖検所見）として言語表現、即ち所見用語として記載する。その後、各臓器組織は重量測定を行い、10%ホルマリン中性緩衝液で固定（臓器組織の蛋白質を安定化させ、組織細胞の構造を保持させる）させる。固定した種々の臓器組織をパラフィンに包埋し、薄切切片としてスライドガラスに貼り付け、ヘマトキシリン・エオジン染色を施し病理組織標本とする。そして、その病理組織標本として作製されたプレパラートを毒性病理学の専門家が光学顕微鏡下で詳細に観察し、細胞や組織に異常な変化がないか、有れば、どの様な変化であるのかを、判断して、その病理所見や病理組織診断を毒性病理学用語として詳細に記載する。これらの検査が毒性病理検査である。それぞれの毒性試験で個々の動物の毒性病理検査結果として記載されたこの所見や診断（用語）をそれぞれの試験群で集計し、群間での比較を行い、他の諸検査結果を勘案して最終的な毒性試験結果として、その被検物質の毒性評価となる。

### 3. 毒性病理学の発展と診断基準と用語の統一

実験動物の毒性反応としてその臓器組織の病理組織学的変化を調べる毒性病理学は、そのものの発展を振り返ると、1960年代に専門書が初めて出版された後、70年代後半より多くの成書が出版された（図1）。

しかし、これらは研究者の指向により所見の表現や診断の根拠が必ずしも世界的に統一されたものではない部分も散見された。同時期にはWHOの国際がん研究機関（International Agency for Research on Cancer, IARC）がマウス、ラット、ハムスターの腫瘍の病理学的に関する専門書を出版した。その後90年代には、それらの改定版を出版すると同時に、1992～1997年にかけて、ラットの各臓器系における腫瘍および前新生物性病変の診断基準「げっ歯類の腫瘍の国際分類：ラット、International Classification of Rodent Tumours, part 1. rat (IARC Scientific Publications)」を10冊の分冊として出版した<sup>4)</sup>。対応するマウスに関しては、各国の主要な研究者が共同で「げっ歯類の腫瘍の国際分類：マウ



図1. 1970年代後半より、毒性病理学の専門書が次々と民間より出版された。（数字は出版年度）

ス、International Classification of Rodent Tumours, The Mouse」として2001年に、こちらは民間より出版された<sup>5)</sup>。また、米国で1978年に設立された非営利の団体の国際生命科学研究機構 (International Life Sciences Institute, ILSI) が、実験動物に関する毒性病理学の教育講演を日欧米にて開催し、1985~1998年にかけてその講演を基にまとめた実験動物の病理学に関するモノグラフを臓器システム毎にシリーズとして出版し、後に改定第2版も刊行された (図2)。

これら、IARCやILSIの活動は、「化学物質の毒性評価の研究には、特に発がん性評価などの長期的な動物試験結果の解釈の信頼性を向上させることが必要で、その物質の危険性の有無を明らかにし、その使用を規制するためには、試験で実験動物に観察された病変に対して標準化された命名法が不可欠である。標準的に用いられるげっ歯類の腫瘍の分類の確立には、診断における伝統的な病理学者間の多様性を克服する必要がある。多くの国の学術界および産業界の科学者が、研究室での研究で遭遇するすべての種類の腫瘍および新生物発生前の病変の説明について合意するために緊密に協力して、評価の質の大幅な向上につなげ、有害物質のヒトのばく露に関する適切な規制上の意思決定に寄与することが必要であ

る。]<sup>6)</sup>との考えが基になっている。

同様の考えから、用語の統一に向けての活動が、日欧米の学会や研究機関を中心として行われてきた。米国では1991~2004年の14年間を費やして、米国毒性病理学会 (Society of Toxicologic Pathology, STP)、軍病理学研究所 (Armed Forces Institute of Pathology, AFIP) および米国病理学レジストリ (The American Registry of Pathology, ARP) が共同で、ラットの、命名の標準化システムと診断基準ガイド (Standardized System of Nomenclature and Diagnostic Criteria Guides, SSNDC) として計31本の論文を纏め上げた<sup>7)</sup>。これは赤色のバインダーに収められたことから、通称、レッドバインダーとも呼ばれた (図3)。

米国ではこのSSNDCを纏め上げる過程で、1994年にマウスにおける腫瘍性病変の診断基準の標準化のための国際的活動と協調して、既に公表されている命名法を調整することを目的に、「STP/ILSIの合同命名法と診断基準の調和に関する委員会」が設立され、さらに、ラットの増殖病変についても出版された命名の不一致を解消するために「ラット命名法調整小委員会」が1998年に設立され、欧米の研究者が中心となり、用語と診断基準の統一が検討された<sup>8)</sup>。しかしこれらの用語の統一



図2. 上段は主に世界保健機構の国際がん研究所より、下段は国際生命科学研究機構より出版された、ラット・マウスの毒性病理学の専門書。上段の右の2つの出版でラットやマウスの腫瘍の診断鑑別基準や診断名が世界的に概ね網羅整理された。(数字は出版年度)

化はいずれも腫瘍性病変を中心とした限られた用語についての活動であった。

国内においても、毒性病理学に関する書籍として1980年に「実験動物の病理組織 -その検査法と観察の要点-」という専門書が初めて出版され、その後、つぎつぎと毒性病理学の専門図書が出版された (図4)。

2000年には、日本毒性病理学会 (Japanese Society of Toxicologic Pathology, JSTP) が「毒性病理組織学」

を編纂出版し<sup>9)</sup>、国内では、毒性病理研究者のバイブルとなった (図5)。

研究会レベルにおいても、実験動物病理組織交見会が1997年にそれまでのこの研究会で討議された、実験動物の病理変化についての症例集「実験動物病理組織標本交見会 出題症例集」を纏め上げ出版し、その後、2017年に第4巻として、計601症例の病理組織診断を継続して纏め上げている (図4)。これらは総て、和文での専門書であるが、その和文が人体病理学の用語を基に、欧米での実験動物で使用されている英語名の毒性病理組織学用語を加味した翻訳の日本語名である。英文用語の併記も見られるが、研究者それぞれが最もふさわしいと考える用語が用いられている。国内においても、それらの用語の統一化が叫ばれ、1990年から5年間をかけ、厚生省総合化学物質安全性研究費 (既存化学物質安全性点検システム) により、「毒性試験用語集」<sup>11)</sup>として、症状観察、病理所見、催奇性用語を、国立衛生試験所安全性生物試験センターが、1994年に取りまとめ (図5)、全国の公的および民間の研究機関に配布された。この前文には、「毒性病理関係の専門用語には未だ混乱や不統一が相当みられ、化学物質により誘発された病理組織変化は組織所見として適切な専門用語で表現されなければならないことから、これらの用語についての標準化が各国で望まれている。(中略) これらの用語集はすべて腫瘍

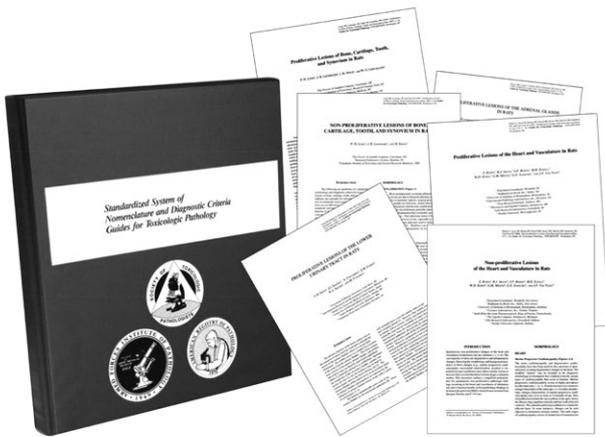


図3. 米国の毒性病理学会STP、軍病理学研究所AFIPおよび病理学レジストリARPが共同で、ラットの「命名の標準化システムと診断基準ガイド (SSNDC Guides)」として計31本の論文集を1991年~2004年に発表し、赤色のバインダーに収められた。



図4. 国内においても、2000年より、海外と歩調を合わせるように毒性病理学の専門書が出版され、用語や診断基準の専門家への教育が進んだ。(数字は出版年度)

及び腫瘍性病変に関するものであり、剖検用語や非腫瘍性病変についての標準化は未だ進んでいない。(中略) 国立衛生試験所が中心となり、解剖学的部位、剖検所見、非腫瘍性病変および腫瘍性病変をすべて含む毒性病理用語の標準化、用語のコード化および病変の定義付け作業が3年前より開始されている。この用語集は、用語の標準化を目的としたその第一段階のものであり、毒性試験において最も頻繁に使用されている用語や代表的同義語等を枚挙した。』<sup>10)</sup>と記して、毒性病理学的用語の英語名・日本語名併記の標準用語が纏め上げられた。



図5. 左:2000年に日本毒性病理学会が出版した「毒性病理組織学」。右:1994年に国立衛生試験所が中心にまとめた「毒性試験用語集」。前者は学会員に後者は一般にホームページ上で公開中。

#### 4. 毒性病理学用語・診断基準国際統一化事業 (International Harmonization of Nomenclature and Diagnostic Criteria Project, INHAND)

以上のように、国際機関や欧米諸国、日本において、それぞれの代表的な研究者が中心となり毒性病理学に関する診断基準とその用語の統一活動がなされてきた。米国STPが中心となって取りまとめたSSNDCは2004年に完成したが、STP内部では、最初の分冊が1991年と14年前であり、非腫瘍性病変の記述が充分完成されていないことから、最新情報に更新し、更に充実した内容とする必要があるとの議論が進められた。一方、欧州では、化学品企業、医薬品企業、およびドイツの公的機関であるフラウンホーファー毒性学および実験医学研究所 (Fraunhofer Institute for Toxicology and Experimental Medicine, ITEM) の共同活動として、化学物質や医薬品の発がん性試験で得られたマウス、ラットの腫瘍データを検証収集し、データベース化を、産業毒性学の登録動



図6. INHANDのウェブ上のプラットフォームであるgoRENIのホームページ

物データ (Registry Industrial Toxicology Animal-data, RITA) として、1988年より行っている。STPは、毒性病理診断の基準と用語の統一には、米国だけでなく世界的な共通認識と支持が必要と判断し、このRITAと欧州毒性病理学会 (European Society of Toxicologic Pathology, ESTP) に対して、共同でマウス、ラットの腫瘍だけでなく非腫瘍性病変を網羅した世界的な統一見解とその用語の標準化を確立しようと申し入れた。その結果、いずれも了承され、2005年に、インターネット上にRITAが構築していたgoRENI (Global Open Registry Nomenclature Information System)<sup>12)</sup>をオープンプラットフォームとして利用して世界的な活動を開始することになった (図6)。

翌年の2006年には、英国毒性病理学会 (British Society of Toxicological Pathology, BSTP) およびJSTPが呼びかけに応じて参画した。ここに、世界の主要な毒性病理学に関する各国の学会に参画している毒性病理研究者が一丸となって「毒性病理学用語・診断基準国際統一化事業 (International Harmonization of Nomenclature and Diagnostic Criteria for Lesion in Rats and Mice, INHAND)」がスタートすることになったのである<sup>13)</sup>。

INHANDの運営資金はSTP, ESTP, BSTPおよび

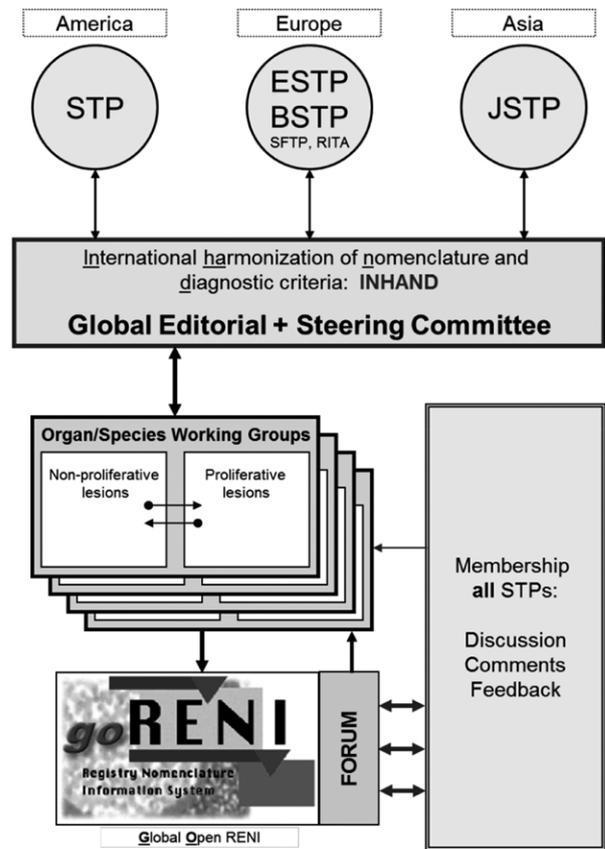


図7. INHANDの組織と運営体制

表1. 毒性病理用語・診断基準国際統一化事業の成果論文 (2019年2月現在)

International Harmonization of Nomenclature and Diagnostic Criteria for Lesion in Rats and Mice -Proliferative and nonproliferative lesions of the rat and mouse.	掲載誌	巻(号) ページ	発行年
Respiratory Tract		37, 5S-73S,	2009
Hepatobiliary System		38, 5S-81S.	2010
Urinary System	Toxicologic Pathology	40, 14S-86S	2012
Central and Peripheral Nervous Systems	米欧英国の毒性病理学会の学会誌	40: 87S-157S	2012
Mammary, Zymbal's, Preputial, and Clitoral Glands		40: 7S-39S	2012
Male Reproductive System		40: 40S-121S	2012
Soft Tissue, Skeletal Muscle and Mesothelium		26 (3 Suppl): 1S-26S	2013
Integument		26 (3 Suppl): 27S-57S	2013
Female Reproductive System		27 (3&4 Suppl): 1S-107S	2014
Gastrointestinal Tract, Pancreas and Salivary Glands	Journal of Toxicologic Pathology	29 (1 Suppl): 1S-124S	2016
Cardiovascular System	日本毒性病理学会の学会誌	29 (1 Suppl): 1S-124S	2016
Skeletal Tissues (Bones, Joints, and Teeth)		29 (3 Suppl): 49S-103S	2016
Endocrine System		31 (3 Suppl): 1S-95S	2018
Special Sense Organs (Ocular [Eye and Glands], Olfactory and Otic)		31 (3 Suppl): 97S-214S	2018
Lymphoid and Hematopoietic System	Toxicologic Pathology	グローバルレビューの準備中	

いずれも、下記の日欧米の毒性病理学会のホームページに一般公開しており、PDFファイルのダウンロードが可能である。

日本 : <http://www.japantopath.org/ja/related/inhand/>、米国 : <https://www.toxpath.org/inhand.asp>、

欧州 : <https://www.eurotoxpath.org/nomenclature/index.php>

JSTPが、それぞれの学会に所属する専門家の規模に応じて多額の費用を賄っている。INHANDの運営は、これらの4学会から、それぞれ数名の専門家から成る国際用語統一化推進委員会 (Global Editorial Steering Committee, GESC) が担っている。GESCはそのテーマごとに、自らの所属学会から数名の専門家を選び、臓器作業部会 (Organ Working Group, OWG) を組織してそのテーマの論文作成を担わせている。OWGは、担当の臓器システムでのマウス、ラットに発生する腫瘍性および非腫瘍性病変をできる限り網羅して収集し、その代表的な病変の顕微鏡写真も添付して、その病変の標準化した診断基準並びにその命名を吟味して英文論文案としてGESCへ提出する。GESCはそれぞれの内容を注意深く査読して、必要に応じてOWGと協議し修正した後に、ドラフトINHAND論文としてgoRENIのウェブに掲載し、STP/ BSTP/ ESTP/ JSTPの各学会員に60日以内にコメントがあれば通知する様にアナウンスする。得られたコメントはGESC-OWGにて吟味され反映され最終のINHAND論文として、STP/ BSTP/ ESTPの公式学会誌であるToxicologic Pathology誌とJSTPの公式学会誌であるJournal of Toxicologic Pathology誌に、ほぼ2分した形で公開している (図7)<sup>19)</sup>。2009年より現時点 (2019年2月) までに、マウス、ラットの各臓器15の単元のINHAND論文が完成している (表1)。

これらの論文で定義されたマウス、ラットの病変の用語は各臓器において共通に認められる病変の重複も含んで1300個余りある。当初の目的では、近く完成するリンパ造血系が最後となる予定であった。しかし、これらマウス、ラットの病変定義と用語の世界的な統一が非常に有益に進捗したことから、2017年頃より、GESCでは、げっ歯類の専門用語に加えて、ヒトの安全性を確保するための毒性病理学分野で汎用されるイヌ、サル、ウサギ、およびミニブタの動物種の特異的専門用語も、マウス、ラットと同様にその病変の診断基準と診断用語の世界的統一が望ましいとの議論が沸き起こった。そのため動物毎の作業グループ (Non-Rodent Species Working Groups, NRWG) を各学会から専門家を組織して、それぞれの動物種での一般的に使用されている用語、各動物種に固有の用語、並びに、げっ歯類以外の種での使用に適していない用語に関する情報を収集している。それぞれのNRWGはJSTPからの各2-3名を含んだイヌ 24名、サル 30名、ブタ 15名、ウサギ 13名の専門家から構成されている。直近では、短い世代交代で繁殖も容易である

ゼブラフィッシュなどの魚も毒性試験や催奇性毒性試験で使われるようになり、これも加えられ、5つの動物種のNRWGが現在活動している。これらの成果物の論文公表は、げっ歯類INHAND同様にgoRENI上でドラフトを掲載後、最終化して論文として公表される予定である。

## 5. 新規医薬品の電子承認申請制度と毒性病理学用語

医薬品市場の世界最大の米国では、1992年制定の処方せん薬ユーザーフィー法 (Prescription Drug User Fee Act, PDUFA)<sup>15)</sup>の一環で、米国食品医薬品局 (Food and Drug Administration, FDA) は新薬の承認審査を短期間で済ませるよう定められた。そこで、FDAは承認審査の効率化を図り、医薬品に関するビッグデータ収集を目的に、申請元である製薬企業に対して新薬の臨床試験や非臨床試験の承認申請用データの電子化を提唱した。2014年12月17日に発表されたファイナルガイダンスにより、2016年12月18日以降に開始する新薬開発に関する臨床および非臨床試験の電子データ提出の義務化が正式に策定された<sup>16)</sup>。電子データのフォーマットについては、臨床研究データ等の電子化による相互運用を促進するため、データの収集、交換、申請及び保存のための国際規格を開発している世界的な非営利団体であり、FDAや独立行政法人医薬品医療機器総合機構 (Pharmaceuticals and Medical Devices Agency, PMDA)、製薬企業、受託研究機関、ITベンダー等の300団体以上が参画している臨床データ交換標準協会 (Clinical Data Interchange Standards Consortium, CDISC) が主管して作成された、臨床データ用フォーマット (Study Data Tabulation Model, SDTM) が採用された。毒性を含む非臨床試験データの標準フォーマット (Standard for Exchange of Nonclinical Data, SEND) は、同じくCDISCが開発した。即ちSENDは米国での医薬品承認審査における非臨床試験データの電子化申請仕様 (データセットファイル) である。このデータセットで利用する用語は、米国がん研究所 (National Cancer Institute, NCI) のがんおよび生物医学研究、臨床および公衆衛生情報を正確にコード化、分析および共有するための用語集を作成してきた語彙サービス事業 (Enterprise Vocabulary Services, EVS) の用語を参考に開発した統制用語集 (CDISC SEND Controlled

Terminology, SEND-CT)<sup>17)</sup>を原則的に使用する。統制用語集では網羅できていない一般状態や剖検所見については申請社が定義する用語をReviewer's Guide (SDRG)に記載して補完的に利用することになっている。当然SEND-CTには、毒性試験やがん原性試験での毒性病理学の所見や診断用語も含まれている。そこで、2012年、INHAND-GESCの代表者は、このSEND-CTの毒性病理学用語の電子化統制用語に際してFDA, CDISC, NCI-EVSと協議して、世界的に毒性病理専門家により同意集約されたINHANDに記載されている用語を優先することを提案し合意された<sup>18)</sup>。当時、それまでに公表されたINHANDの呼吸器系、肝胆管系、泌尿器系、乳腺他、雄性生殖器系の論文はいずれもSTP/EST/BSTPの公式学会誌である商業誌Toxicologic Pathology誌上に掲載し、STP/EST/BSTP およびJSTPの学会員以外には有料での配布となっていた。一方、軟部組織、皮膚、雌性生殖器、心血管系、筋肉・骨、内分泌系、感覚器系についてはJSTPの公式学会誌Journal of Toxicologic Pathologyに掲載し、各学会員に配布すると共に、ウェブ上で世界中の誰もが無料で閲覧できる国立研究開発法人科学技術振興機構の科学技術情報発信・流通総合システムJ-STAGE上<sup>19)</sup>、および米国国立衛生研究所の国立医学図書館管理の生物医学およびライフサイエンスジャーナルの無料のフルテキストアーカイブである「PubMedCentral<sup>®</sup>」上<sup>20)</sup>に公開予定であった。そこで、STP/EST/BSTP およびJSTPは協議の上、INHAND論文については、いずれの学会誌での発表においても、各学会員に各論文を届けることに加え、各学会のホームページにリンクを貼って電子ジャーナルとして世界中、無料で閲覧できるようにすることにした(表1)。

しかし、SEND申請に向けて協力するためINHANDを一般に公開したが、今日のSEND-CTの毒性病理学用語は必ずしもINHANDに完全に準拠している状況とはいえない。SEND-CTは、2017年暮れから数か月毎に更新されている<sup>21)</sup>ものの、コンピューターシステムのファイル構造上の利便性を優先し、基礎所見、所見カテゴリー、観察器官など各項目に分けた用語の組み合わせで、試験の報告書の記載された所見や診断を表現することとなっている。非腫瘍所見ではあらゆる修飾語を除いた基礎的所見用語を主用語として用いる指定があったり、INHANDにない用語が採用されていたり、まだまだ充分検討整理されているとは言えない。用語の数でも、INHANDには用語の組み合わせた非腫瘍性病変の所見

名が列挙されているが、SEND-CTでは、それを要素の語彙に分解しその組み合わせで表現する構造から、著しく開きがある。また、用語を組み合わせる構造上、元の意味とは異なる解釈をされる可能性も生じている。従って、残念ながらSEND-CTだけで試験の病理検査結果を総て網羅できず、SDRG上での補足説明が必要となっている。この状況に対して、INHAND-GESCはSEND-CTに関する諮問委員会の立場にあり、SEND-CTの毒性病理学用語に関して寄せられたSEND参加機関からの追加などの要望事項は、INHAND-GESCに転送され、既存の用語の同意語であるか、適切で追加が必要であるかなどを毒性病理学的側面から科学的に検討して、SENDを支援している<sup>18)</sup>。また、同時にINHANDに関してもその変更の可否を決定して、必要に応じてgoRENI上で日欧米の毒性病理学会員にアナウンスしている(図8)。

更に、国内での新規医薬品の申請においても、米国同様の電子申請へと動きだしている。「日本再興戦略」(2013年6月14日閣議決定)<sup>22)</sup>においてPMDAの強化の必要性が指摘され、健康医療戦略(同日、内閣官房長官、厚生労働大臣・関係大臣申合せ)<sup>23)</sup>にて「PMDA自らが臨床データ等を活用した解析や研究を進め、審査・相談において、より合理的で効率的な評価・判断プロセスの構築を進める」とされた。これを受けて、2014年厚生労働省は「承認申請時の電子データ提出に関する基本的考え方について」<sup>24)</sup>により、PMDAに対して2016年10月より臨床試験成績の電子申請(ICHで合意されたCDISC標準)の受付を開始し、2020年には義務化するとした。一方、毒性病理学用語を含む前臨床試験成績の電子化については、SENDを用いる予定とのことであるが、現時点で具体的な計画は発表されていない。しかし、電子申請は基本的に英語のCTあるいはそれをコード化したもので構成されており、今後、先行した米国と同様に毒性病理学用語についてINHAND/ SEND-CTが基本として用いられることになろう。

## 6. 日本毒性病理学会JSTPと毒性病理学用語

毒性病理学の科学的な発展と毒性病理学研究者の研鑽の場として寄与するためにJSTPは様々な活動を行っている。前述のように2000年には「毒性病理組織学(図5)」という専門書を出版した。2003年にはより充実

した内容となるよう改訂版の出版方針が出され、翌年にJSTP理事会配下に毒性病理組織学改訂委員会が組織された。改訂委員会では、会員から改定内容の要望を求め、フルカラー化、病理組織写真や図表の充実、マウス・ラットのみならず、イヌ、サルの情報や背景病変の発生の概要も組み入れることにした。会員の中から各分野の専門家、計65名に執筆をお願いしたのが2006年であったが、全項目の初校ゲラが出そろったのが2015年となった。その後、2年間に各項目の整合性や進行しているINHANDとの調整に改訂委員会の委員長として本稿の

著者が中心となり行い、2017年、実に構想から17年も費やしてしまったが、ようやく待望の「新毒性病理組織学」の出版に漕ぎ付けた(図9)。

本書は824頁、写真などの図版1250点を盛り込み、INHANDの腫瘍性および非腫瘍性用語に対して、それを優に上回る語数を記載して解説している。その理由は、同一病変に対して過去から種々の同義語が存在しており、それらの同義語を出来るだけ明確にすることで、用語の統一化の推進を意識したものである。本書は毒性病理学分野での種々の組織学的変化の記載とその診断や



19-Mar-2019

**Diagnostic Criteria**

[select diagnoses](#)

- [via Organ Systems](#)
- [via Organs](#)
- [via the Index](#)
- [via Introduction](#)

**goRENI members**

- GESC
- Change control
- Calls for comment
- Forum activities
- Post-publ. changes

**Working Groups**

- Guidance Document
- General Document
- INHAND nomenclature
- Non-rodent species
- RITA proliferative

**Tools**

- Configuration
- Downloads
- Links to goRENI

**YOishi**

[Logout](#)

**global open RENI**

The standard reference for nomenclature and diagnostic criteria in toxicology

[Logout](#) | [Home](#) | [Nomenclature](#) | [Sponsors](#) | [Links + Infos](#) | [Contact us](#) | [Imprint](#) | [Data Protection](#)

## Post-publication Changes

See also the **Notes** at the bottom of this page.

Lesion – Organ	Change	Date
<b>Adenoma, vacuolar, amphophilic</b> – Kidney	Added	19-Feb-2019
<b>Cardiomyopathy, rodent progressive</b> – Heart	Added	30-May-2018
<b>Degeneration</b> – Skeletal muscle	Modified	11-Jan-2018
<b>Dysplasia, physseal</b> – Femur; Sternum; Vertebrae; Bone, NOS	Added	11-Jan-2018
<b>Physis thickness, increased</b> – Femur; Sternum; Vertebrae; Bone, NOS	Modified	11-Jan-2018
<b>Rest, adrenal</b> – Kidney	Modified	27-Feb-2017
<b>Rarefaction</b> – Liver	Added	15-Feb-2017
<b>Leiomyoma, mesovarial</b> – Ovary	Modified	26-Aug-2016
<b>Hyperplasia, epithelial</b> – Uterine cervix; Vagina	Modified	04-Aug-2016
Larynx, Trachea, Bronchi, and Bronchioles (Overview)	Modified	21-Jul-2016
Terminal Bronchioles, Alveoli, and Pleura (Overview)	Modified	21-Jul-2016
<b>Adenoma, bronchiolo-alveolar</b> – Lung: Terminal bronchioles; Lung: Alveoli	Modified	21-Jul-2016
<b>Carcinoma, acinar</b> – Lung: Terminal bronchioles; Lung: Alveoli	Modified	21-Jul-2016
<b>Carcinoma, adenosquamous</b> – Lung: Terminal bronchioles; Lung: Alveoli	Modified	21-Jul-2016
<b>Carcinoma, bronchiolo-alveolar</b> – Lung: Terminal bronchioles; Lung: Alveoli	Modified	21-Jul-2016
<b>Carcinoma, squamous cell</b> – Lung: Terminal bronchioles; Lung: Alveoli	Modified	21-Jul-2016
<b>Degeneration</b> – Lung: Terminal bronchioles; Lung: Alveoli	Modified	21-Jul-2016
<b>Epithelioma, cystic, keratinizing</b> – Lung: Alveoli	Modified	21-Jul-2016
<b>Epithelioma, nonkeratinizing</b> – Lung: Alveoli	Modified	21-Jul-2016
<b>Hyperplasia, bronchiolo-alveolar</b> – Lung: Terminal bronchioles; Lung: Alveoli	Modified	21-Jul-2016
<b>Hyperplasia, respiratory epithelium</b> – Larynx; Trachea; Bronchi; Lung: Bronchioles	Modified	21-Jul-2016
<b>Metaplasia, mucous cell</b> – Lung: Terminal bronchioles; Lung: Alveoli	Modified	21-Jul-2016
<b>Metaplasia, squamous cell</b> – Lung: Terminal bronchioles; Lung: Alveoli	Modified	21-Jul-2016
<b>Necrosis</b> – Lung: Terminal bronchioles; Lung: Alveoli	Modified	21-Jul-2016
<b>Giant cells, multinucleated</b> – Testis	Modified	16-Dec-2015
<b>Hydromyelia</b> – Brain; Cerebrum; Cerebellum; Spinal cord	Added	11-Feb-2015
<b>Swelling, astrocyte</b> – Brain; Cerebrum; Cerebellum; Spinal cord	Added	11-Feb-2015
<b>Syringomyelia</b> – Brain; Cerebrum; Cerebellum; Spinal cord	Added	11-Feb-2015
<b>Carcinoma, urothelial (transitional cell)</b> – Renal pelvis; Ureter; Urinary bladder; Urethra	Modified	31-Mar-2014
<b>Carcinoma, squamous cell</b> – Clitoral gland; Preputial gland	Added	17-Jan-2014
<b>Hyperplasia, squamous cell</b> – Clitoral gland; Preputial gland	Added	17-Jan-2014
<b>Papilloma, squamous cell</b> – Renal pelvis; Ureter; Urinary bladder; Urethra	Modified	24-Sep-2012

**Notes:**

- The content of the table above is sorted by **Date**, newest on top.
- Use the links in the table header ("Lesion", "Organ", etc.) to sort the table accordingly.
- Click on the links in the body of the table to go directly to the corresponding description.
- Click on the links in column "Change" to directly access the Changes section in the respective description.

図8. INHAND論文の発表後に必要に応じて追加や修正がされている

西村書店

新刊案内

実務に役立つデータを豊富に収録！ 毒性病理学の最新情報をあますところなく記載！！

# 新 毒性病理組織学

好評発売中

日本毒性病理学会 編 ● A4判・上製カバー付・824頁

【定価】本体 28,000円＋税

実験動物にみられる種々の毒性変化や腫瘍性病変を、豊富なカラー組織像とともに詳細に解説！（写真総数 1250点）

- ▶日本毒性病理学会が長期間かけて編纂した、毒性病理学に関する網羅的な研究書。2000年に刊行され好評を博した日本毒性病理学会編「毒性病理組織学」の全面改訂版。
- ▶本版では、毒性病理学をめぐる最新情報にそって記載内容を見直し、これまでの「総論」と臓器系別の「各論I」に加え、各種動物の背景病変を網羅した「各論II」を追加した。
- ▶毒性病理学の専門家から集めた実験動物にみられる種々の毒性変化や腫瘍性病変の組織写真を、詳細な解説とともに掲載した。実験動物の病理組織診断には必須の書。
- ▶フルカラー化、図表の拡充、図表をテキストのそばに配した見やすいレイアウト、引用文献や索引の充実など、使いやすさを重視。

**対象** ■ 医学部・獣医学部の病理学教室、食品安全性関連の教室。薬学部の毒性関連の教室。医薬品・農業・化学メーカーの安全性評価(毒性)部門など。



ISBN 978-4-89013-471-7

## 目次

<b>総論</b>	第1章 毒性病理学とは	第5章 循環障害
第2章 細胞構造	第6章 炎症と免疫	第7章 増殖性病変と腫瘍
第3章 化学物質による細胞傷害のメカニズム	第7章 増殖性病変と腫瘍	第8章 遺伝子改変動物
第4章 代謝障害	第8章 内分泌系	
<b>各論I</b>	第1章 呼吸器系	1. 下垂体 2. 甲状腺・上皮小体 3. 副腎
1. 鼻腔・咽頭・喉頭・気管 2. 肺	第2章 消化器系	4. 膵臓(内分泌) 5. 松果体
第2章 消化器系	1. 歯 2. 唾液腺 3. 口腔・舌 4. 食道 5. 胃	第9章 神経系
6. 小腸・大腸 7. 肝臓 8. 胆臓 9. 脾臓(内分泌)	第3章 循環器系	第10章 感覚器系
第3章 循環器系	1. 心臓 2. 血管・リンパ管	1. 眼およびその付属器 2. 耳およびその付属器
第4章 泌尿器系	1. 腎臓 2. 膀胱・尿管・尿道	第11章 運動器系
第5章 生殖器系	第5章 泌尿器系	1. 骨格筋 2. 骨・関節
1. 雄性生殖系 2. 雌性生殖系	第12章 外表系	1. 皮膚・皮下 2. 乳房
第6章 造血系	第13章 体腔	
第7章 免疫系	第14章 妊娠病理(胎仔・胎盤)	
<b>各論II</b>	第1章 はじめに	第4章 ビーグル犬の背景病変
第2章 ラットの背景病変	第2章 ラットの背景病変	第5章 カニウイザルの背景病変
第3章 マウスの背景病変	第3章 マウスの背景病変	第6章 遺伝子改変動物

オールカラー



図9. 2017年にJSTPが編纂出版した「新毒性病理組織学」

所見用語のほぼすべてを網羅し、標準的な分類とその診断基準を明確にした国内唯一の毒性病理学の集大成であり、INHANDに至るまでの用語の混乱とその内容をより深く理解する上でも大きく貢献している。

マウス・ラットに関するINHANDは間もなくリンパ造血系のINHAND論文をもって一段落する。しかし、それまで知られていなかった病変の出現や新たな知見があることが予想されることから、INHANDの運営として既に出版されたINHANDの項目についての改定の手順も用意されている。各国の毒性病理学会より寄せられた未収録の病変の追加や用語の変更要求は、goRENIホームページからGEScに寄せられ、GEScおよび担当のOWGにより吟味され、必要に応じて変更が加えられている<sup>25)</sup>。国内での作業には、JSTPに国際用語委員会が組

織され、JSTP会員から寄せられたコメントへの対応を担当している。既に、既存のINHANDについて2012年から今日まで、32の項目について変更がされている(図8)。

## 7. おわりに

毒性病理学の黎明期から、毒性病理学の診断基準の確立、その命名としての診断用語および所見用語の統一化は、日欧米のそれぞれのグループで絶え間なく努力され種々の形で発表されてきた。INHANDは初めて世界中の毒性病理学研究者を巻き込んで世界的な統一作業であり、大きな成果を挙げている。しかし一方では、新規医薬品の製造承認での電子化とそのビッグデータ収集

の動きから、コンピューターシステムに好都合な形で、複合語の分離や毒性病理学的には、微妙に異なる変化の用語を纏めてしまうなどのSEND-CTの存在が混乱を招いている。毒性病理研究者の多くが医薬品産業にかかわっており、現在その立場からINHANDとSEND-CTとの乖離に憂慮されている<sup>26-28)</sup>。SEND-CTは制度上、前述の如くINHAND-GESCとの連携体制は確立されており、ほぼ3か月毎に更新もされている。今後も絶え間なく毒性病理研究者とCDISCなどの行政関係機関との連携を図り、INHANDとの整合性が保たれ、米国だけでなく世界的に統一されたグローバル統制用語が確立され、医薬だけでなく各種の化学物質や食品添加物の規制に貢献できるような毒性病理学的用語の統一が望まれる。

## 引用文献

- 1) Organisation of ICH, The International Council for Harmonization of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use, URL: <https://www.ich.org/about/organisation-of-ich.html>, (2019/2/28).
- 2) Safety Guidelines, The International Conference on Harmonization of Technical Requirement for the Registration of Pharmaceuticals for Human Use, URL: <https://www.ich.org/products/guidelines/safety/article/safety-guidelines.html>, (2019/2/28).
- 3) 「農薬の登録申請に係る試験成績について」(農林水産省農産園芸局長通知, 12農産第8147号)平成12年11月24日。
- 4) IARC Publication, International Agency for Research on Cancer- World Health Organization, URL: <http://publications.iarc.fr/Book-And-Report-Series/Iarc-Scientific-Publications/International-Classification-Of-Rodent-Tumours-Part-I-The-Rat-1.-Respiratory-System-1997>, (2019/2/20).
- 5) Springer, International Classification of Rodent Tumors. The Mouse, URL: <https://www.springer.com/la/book/9783642084225>, (1)
- 6) V.S.Turusov "Pathology of Tumours in Laboratory Animals. Volume 1. Tumours of the Rat, Part 1", V.S. Turusov, F.C. Chesterman, L.M. Shabad, G. Della Porta, L.H. Sobin, C.F. Hollander, M.F. Stanton and U. Mohr Eds, IARC Scientific Publications, no. 5, Lyon, 1973, pp. IX.
- 7) Standardized System of Nomenclature and Diagnostic Criteria (SSND) Guides, Society of Toxicologic Pathology, URL: <https://www.toxpath.org/ssndc.asp>, (2019/2/10).
- 8) Final Version, International Harmonization of Rat Nomenclature, URL: <https://www.toxpath.org/nomen/indx.htm>, (2019/1/25).
- 9) 日本毒性病理学会, 機関誌・刊行物, URL: <http://www.japantopath.org/ja/publication/>, (2019/1/25).
- 10) 国立医薬品食品衛生研究所, 病理所見用語はじめに, URL: <http://www.nihs.go.jp/center/yougo/byouri.html#はじめに>, (2019/1/25).
- 11) 国立医薬品食品衛生研究所, 病理所見用語, URL: <http://www.nihs.go.jp/center/yougo/byouri.html>, (2019/1/25).
- 12) global open RENI, goRENI, URL: [https://www.goreni.org/gr3\\_index.php](https://www.goreni.org/gr3_index.php), (2019/1/25).
- 13) M.K. Charlotte, J.F. Baker, A.E. Bradley, D.G. Goodman, T. Harada, R. Herbert, W. Kaufmann, R. Kellner, B. Mahler, E. Meseck, T. Nolte, S. Rittinghausen, J. Vahle and K. Yoshizawa, *J. Toxicol. Pathol.*, **28**, 51-53(2015).
- 14) International Harmonization of Toxicologic Pathology Nomenclature: An overview and review of basic principles. URL: <https://www.goreni.org/GESC/GeneralDoc20120120.pdf>, (2019/1/25).
- 15) U.S. Food & Drug Administration, Prescription Drug User Fee Act (PDUFA), URL: <https://www.fda.gov/ForIndustry/UserFees/PrescriptionDrugUserFee/default.htm>, (2019/2/20).
- 16) U.S. Food & Drug Administration, Electronic Submissions to CDER, URL: <https://www.fda.gov/drugs/developmentapprovalprocess/formsubmissionrequirements/electronic submissions/ucm248635.htm>, (2019/2/20).
- 17) CDISC SEND Controlled Terminology, URL: <https://evs.nci.nih.gov/ftp1/CDISC/SEND/SEND%20Terminology.html>, (2019/2/20).
- 18) Poster INHAND and SEND Update-revised 12April14.ppt, URL: [https://www.toxpath.org/docs/INHAND-doc/INHAND\\_SEND\\_Update\\_12April14.pdf](https://www.toxpath.org/docs/INHAND-doc/INHAND_SEND_Update_12April14.pdf), (2019/2/20).
- 19) J-STAGE, Journal of Toxicologic Pathology, URL: <https://www.jstage.jst.go.jp/browse/tox>, (2019/2/20).
- 20) PubMedCentral US National Library of Medicine National Institutes of Health, Journal of Toxicologic Pathology, URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/journals/1592/>, (2019/2/20).
- 21) NIH National Cancer Institute Enterprise Vocabulary Services, CDISC SEND Controlled Terminology, 2018-12-21, URL: <https://evs.nci.nih.gov/ftp1/CDISC/SEND/SEND%20Terminology.html>, (2019/2/20).
- 22) 首相官邸ホームページ, 日本再興戦略平成25年6月14日, URL: [https://www.kantei.go.jp/jp/singi/keizaisaisei/pdf/saikou\\_jpn.pdf](https://www.kantei.go.jp/jp/singi/keizaisaisei/pdf/saikou_jpn.pdf), (2019/2/20).
- 23) 首相官邸ホームページ, 健康・医療戦略平成25年6月14日, URL: <https://www.kantei.go.jp/jp/singi/kenkouiryousenryaku/senryaku.pdf>, (2019/2/20).
- 24) 医薬品医療機器総合機構, 薬食審査発0620第6号平成26年6月20日, URL: <https://www.pmda.go.jp/files/000159962.pdf>, (2019/2/20).
- 25) goRENI, Request for a new INHAND term or modification to existing terms, URL: [https://www.goreni.org/gr3\\_changecontrol.php](https://www.goreni.org/gr3_changecontrol.php), (2019/3/10).
- 26) 柿本恒知, 諏訪浩一, 枝元洋, 山川誠己, 山口裕子, 星谷達, 第35回日本毒性病理学会総会及び学術集会講演要旨集, 2019, p.94.
- 27) 松本泉美, 栃谷智秋, 河内眞美, 藤井雄大, 吉野有香, 宮脇出, 第35回日本毒性病理学会総会及び学術集会講演要旨集, 2019, p.94.
- 28) 井上紗季, 畠山洋文, 小泉治子, 堀川真一, 佐藤伸一, 安齋享征, 岩田聖, 第35回日本毒性病理学会総会及び学術集会講演要旨集, 2019, p.95.

---

PROFILE



**大石 裕司**

大阪市立大学大学院医学研究科分子病理学  
非常勤講師  
ルナバス毒性病理研究所  
アソシエイトパソジスト  
医学博士

1980年京都工芸繊維大学大学院（修士）修了、同年藤沢薬品工業株式会社（現アステラス製薬株式会社）安全性研究所毒性病理研究室、2016年まで一貫して毒性病理学研究者として発がん性／毒性研究に従事、同シニアリサーチフェローとして退職。1992年医学博士（関西医科大学）、1993年日本毒性病理学会認定毒性病理学専門家、1994年日本獣医病理学専門家協会会員。日本毒性病理学会／毒性学会／日本獣医病理学専門家協会／日本獣医学会の評議員。日本毒性病理学会の理事、監事、教育委員、国際用語委員、JSTP誌編集委員、広報委員長、総務委員長、毒性病理組織学改訂委員長、副理事長、第27代会長を歴任。