

製薬協・基礎研究部会の思い出

第1章

菊池 康基

はじめに

私が日本製薬工業協会・医薬品評価委員会・基礎研究部会と初めて関わりをもったのは1976年からの1年間で、もう36年前のことになる。1980年代に入り、医薬品の毒性試験法ガイドラインやGLPガイドラインの制定、更にはICHに象徴される国際化と、この時代は日本の製薬業界にとってまさに激動の時代であった。このさなかに、基礎研究部会長という大任を背負わされ、無我夢中で過ごした6年間であった。今になって見れば、私にとってまたとない得難い経験をしたことになり、私の宝となった。

2008年、二度目の退職を迎えフリーの身となったのを機に、これまで私が係わった事柄を書き残そうと思い立った。基礎研究部会関連の資料は散逸しており、どこまで正確に記述できるかはわからないが、思い出すままに筆を進めることにする（なお、文中にお名前を載せた方々の所属、役職等は当時のまま）。

第1章 基礎研究部会長就任

1. 基礎研究部会長に推挙される

1987年3月のある日、武田薬品・薬剤安全性研究所（薬安研）の研究室のデスクの電話がなった。

「製薬協・医薬品評価委員会・基礎研究部会の部会長の府川和永ですが、少しお時間よろしいですか」

「はい」

「実は来期の基礎研究部会の人事のことで相談があるのです。突然の話で驚かれますが、来期の部会長を引き受けてくれませんか」

「今、なんておっしゃいました？部会長をどうか・・・」

「部会の幹事会で来期の人事構想を検討したところ、菊池さんが候補の筆頭になりました。医薬品評価委員会の常任委員会、更には基礎研究部会副部会長さんらと協議しましたが、何方からも異論なく、部会を代表して私からお願いすることになりました。菊池さんのお考えもあるでしょうし、武田薬品として会社の意向もあると思いますが、是非にもお引受け頂きたいのです。上司と相談された上でご返事ください。良いご返事をお待ちしています」

「・・・・・・・・」

青天の霹靂とはまさにこのこと、54歳の春であった。

1.1 部会の状況

基礎研究部会に籍を置いた直近の 5 年間では、私は毒性試験法検討特別小委員会の変異原性試験分科会長を 3 年務めたが、部会では副部会長はおろか分科会長も経験がなく、分科会内のグループリーダーを 2 年務めたただけであった。部会長就任は、言ってみれば、三階級特進に等しい。

1986 年当時の基礎研究部会は 5 分科会より構成され、約 90 社が加盟していた。分科会は 10~40 名、部会総会（年 6 回）には約 100~150 名が参加する、医薬品の安全性研究の専門家集団であった。参加者の中には企業の安全性研究所の所長や副所長も見受けられたが、私は武田の研究所でようやく部長クラスの仲間入りをした程度であった。

1.2 社内の対応と受諾まで

それまで、社内で漏れ聞いたところによると、武田薬品としては業界のお付き合いはほどほどにという方針とか。この 10 年間は武田から医薬品評価委員会の部会長になった人はいないことを、武田の先輩で前々期の副部会長を務めた岩崎英介氏から聞いていた。

早速、高野喜一薬安研所長に電話の内容を伝え、回答を待つことにした。多分、会社の意向として断ることになるであろうと楽観していた。しばらくして、高野所長の返事がきた。案に相違して「君もそんな役を頼まれるようになったのか。結構な話ではないか。お受けしたまえ」という内容であった。

そこで私が出した条件は、「引き受けるからには、片手間の仕事はしたくない。部会長は製薬業界における新薬の安全性研究・評価に大きな責任がある。部会長職に全力を傾注したいので、社内業務を半分以下に減らすことと、部会長業務遂行のため東京出張を無制限にしてほしい。これがだめなら、この話は断ってほしい」というものであった。

この条件は即了承された。総務課長がすぐにやってきて、年間の会合数を問いただし、私の出張については、研究所の出張予算とは別枠として計上し、上限を設けないことを確約してくれた。また、研究室の業務は、一ツ町晋也主任研究員に全権を委ねることとした。

こうして、部会長としての活動にフリーハンドが確保できたので、府川部会長に次期部会長をお受けする旨電話した。

2. 1987 年までの基礎研究部会での活動

何故、私が部会長候補に挙がったのか？

特殊毒性分野の者が部会長になった例は聞いたことがなかった。私は変異原性試験一筋でこれまでやってきていたし、薬学や毒性学について学んだこともなかった。入社時に、催奇形性試験グループ【注 1】の片隅に同居していて、催奇形性試験については多くのことを学んだが、その他の一般毒性試験をはじめとする種々の毒性試験については、社内外で話は多々聞いてはいるが、門前の小僧習わぬ経を読む、の類で詳細はあまり分かっていなかった。

すると、部会長の候補に挙げられた理由は、それまでの私の基礎研究部会での活動に何か原因があるとしか考えられない。そこで、これまでの活動を振り返ってみることにする。

2.1 基礎研究部会第5チーム(1976～1977)

1976年4月から一年間、製薬協・安全性委員会（現在の医薬品評価委員会の前身）の基礎研究部会の中に、医薬品の変異原性試験を検討する第5チームが編成され、委員長の梶原彊先生（武田薬品）【注1】からの指名でチームリーダーを務めることになった。これが私の製薬協との関わりの最初であった（43歳）。このいきさつや活動内容については「一向庵」¹⁾に詳しく書いたのでここでは省略する。1977年3月には報告書が完成し委員長に提出した。表題は「医薬品の遺伝毒性試験 ～現状分析と暫定的試験法～」で、報告書はそのまま月刊薬事の5月号と6月号に掲載された²⁾。

この報告書は、印刷ページで21ページにのぼり、内容としては、総論、試験法の現状とその問題点、医薬品の遺伝毒性試験で構成された、いわば自主ガイドラインであり、行政のガイドラインが提示される5年前のことであった。

【注1】梶原先生は、武田薬品中央研究所に薬剤安全性研究施設を設置され、その施設長をされていた。先生は東大時代に、癌細胞の染色体研究で有名だった Dr. Hauschka（ハウチカ）の下に留学され、それが縁で私の恩師、北大の牧野佐二郎教授と親交を結ばれていた。先生は、医薬品の催奇形性試験の重要性をいち早く認識され、施設内に催奇形性試験研究室を立ち上げるために、1960年代後半には北大の牧野研究室で私の2年先輩の水谷正寛博士をグループのリーダーとして招いていた。また、Dr. Hauschka が、私が留学していた N.Y. 州立癌研究所、Roswell Park Memorial Institute の遺伝部長として在籍されたことから、1963年に梶原先生が Buffalo を来訪された。所長の Dr. Moore（外科医だが癌細胞の培養を手広く実施）や、私のボス Dr. Sandberg（癌・白血病の染色体の専門家）などを交えて歓談したり、Niagara の滝をご案内したりした。こうしたこともあって、梶原先生は武田への変異原性試験の導入を私に託されたものと思っている。

2.2 毒性試験法検討特別小委員会（1982～1985）

わが国で初めて医薬品の毒性試験法ガイドラインが制定されることになり、1982年春にその案が提示された。製薬協・医薬品評価委員会・基礎研究部会ではガイドライン案を検討するべく特別小委員会を立ち上げた。案に示された5試験、急性（単回投与）毒性試験、亜急性・慢性（反復投与）毒性試験、癌原性試験、生殖毒性試験、変異原性試験について、それぞれ検討のための分科会が組織され、私は変異原性試験の分科会長として参加することになった。これらの試験についてガイドラインが制定されることは極めて好ましいことではあるが、種々の問題を抱えていた。

例えば、単回投与毒性試験では LD50 の算出が本当に必要かどうか、生殖毒性試験では

行動奇形の問題などがあり、担当分科会の中で見直しや廃止すべきとの意見が強く、行政当局との会合では、当然これらの問題が議論されるものと思っていた。

ところが、行政と製薬協との会合では、製薬協の意見はことごとく退けられ、ガイドライン案の修正は行われずに、そのまま本決まりになろうとしていた。「お上に逆らうな」というのが 1980 年代初頭の日本の現実であった。

とはいっても、他の分科会の弱腰には呆れかえった。自分たちが新薬の毒性研究・試験のプロであるという自覚もなく、ガイドライン作成に携わった国立衛生試験所（現在の国立医薬品食品衛生研究所、以後国衛研と略称）の先生方の言うままになっている姿は、全くもって「みっともない」の一言であった。

私は、国立遺伝学研究所で文部教官研究職としての勤務経験があり、国家公務員に対する劣等感など微塵も持ち合わせておらず、むしろ厚生官僚何するものぞといった気持が強かった。

しかし、「お上に逆らうな」「長いものには巻かれろ」、これが製薬業界、強いては製薬協に染み付いた体質であることは、製薬協活動に長年従事した人たちとの付き合いで、次第に分かってきた。

3. 変異原性試験の問題点

3.1 変異原性試験分科会

分科会の顔触れは次の通りである。

島田弘康（副分科会長、第一製薬）、有沢幹雄（日本ロシュ）、土居卓治（ミドリ十字）、藤井登志之（藤沢薬品）、服部幸男（興和）、近藤専治（エーザイ）、小野隆昭（田辺製薬）、大島稔彦（山之内製薬）、佐藤忠夫（中外製薬）、白取治（塩野義製薬）、菊池康基。

これらの方々とは、その後も部会や日本環境変異原学会（JEMS）で、長いお付き合いをすることになる。

3.2 変異原性試験で論争を交えるか

そこで、ガイドライン案の変異原性試験についてである。国立衛生試験所（国衛試）・変異遺伝部の石館基部長が作成されたこの案は、①細菌を用いる試験、②in vitro 染色体異常試験、③in vivo 小核試験、の組み合わせで、分科会内の検討でも、特段の問題はなかった。しかし、変異原性試験について、「これで問題ありません」というと、ガイドライン全ての試験について製薬協は白旗を掲げることになってしまう。何とか、科学的な議論をすることはできないかと、思案に暮れていた。

分科会内でも島田、大島氏ら主だった人たちと、ガイドライン案について多角的に検討した。その上で、行政との議論が可能か、論争の焦点をどこに置くかなど、分科会員の意見を十分にくみ上げた結果、石館先生には悪いが、行政と science base での議論をしばらく展開しようと覚悟を決めた。

3.3 武田薬品における変異原性試験

ここで、私の研究室における変異原性試験に関する研究活動に触れておく。武田に入社して12年目、薬剤安全性研究所（薬安研）の私の研究室の活動も活発になった時期であった。当時、基礎的研究やルーチンに実施していた変異原性試験は以下の試験である。

- 1) 細菌による復帰変異試験（サルモネラ菌 Ames 株、大腸菌）
- 2) 枯草菌による rec assay
- 3) In vivo 染色体異常試験（骨髄、精巣）
- 4) In vitro 染色体異常試験（培養細胞）
- 5) マウス小核試験
- 6) マウス優性致死試験
- 7) ショウジョウバエによる各種試験

3.4 In vitro 試験の問題点：偽陽性の多発

この中で、培養細胞を用いた in vitro 染色体異常試験では、しばしば偽陽性の結果に悩まされていた。培養細胞を用いる試験は、簡便であり再現性も良い。しかし、他の試験ではすべて陰性なのに、この試験だけ陽性になることがあり、この説明に苦慮していた。陽性結果の解釈としては、細胞にとって生体内ではありえないような高用量の被検物質に長時間さらされた結果の、非生理的条件下での artifact とみなすことにしていた。

また、被検物質によっては、陽性対象にカフェイン（Caffeine）を用いることもあった。カフェインは毒性学的には何の問題もないが、in vitro 染色体異常試験では染色体切断等を誘発し、きれいな用量相関性を示すことで知られていたため、陽性結果の説明に利用したわけである。

しかしながら、in vitro 染色体異常試験は、医薬品等の化合物の試験に各国で採用され、さらに種々の環境物質のスクリーニングにも用いられていた。また、長年染色体研究に従事してきた私が変異原研究に取り組んだ時に最初に実施した試験でもあり、愛着のある試験法であった。

3.5 石館基先生のこと

ここで石館先生と私との関係について触れてみる。先生は最初の就職先が武田薬品の研究所であり、私にとって武田薬品の先輩ということにもなる。また、共に染色体研究の専門家ということもあり、環境変異原学会（JEMS）では特に親しくして頂いていた。

小核試験の確立を目指し、日本環境変異原学会内に小核研究会を設立（1980年）する時に、石館先生は私と一緒に共同世話人になって頂いた。その少し前、石館先生と林真さんが武田の研究所に来訪された。林さん（後に国衛研部長、JEMS 会長）は石館先生の研究室に入所して間もない頃だった。石館先生とは遺伝毒性試験の発展のためにどうすべきか

を話し合った。特に、*in vivo* 試験系の民間企業への普及は最優先課題であり、われわれの研究室で山本好一君が基礎データ収集中の小核試験は、小核誘発と染色体異常との関係を実証すれば、*in vivo* 試験として極めて有望であることをお話した。その上で、我々は企業の立場があるので、国衛試主導で普及活動をお願いしたいこと、そのための協力は惜しまないことを申し述べた。石館先生も小核試験の重要性は十分認識されており、国衛試と武田の共同研究の形で小核試験の基礎的研究をすることで合意した。林さんも小核試験について強い関心をもっており、彼が研究の中心となって進めることとなった。林さんが山本君の関学の後輩であることも幸いした。彼が後年、小核試験の世界的権威となったことは、周知のことである。

更に、石館先生とは環境変異原データ集³⁾の編集作業(1979~1980年)で一緒にするなど、官・民の立場を越えた交流をしていた。

3.6 変異原性試験論争

このような間柄であったらこそ、石館先生も変異原性試験に関する論争、いわば我々が売った喧嘩、を真正面から受けて下さったものと思う。夏以降に始まった論争は、ガイドラインに対する基本的な考え方、規制する側とされる側の考えの相違、試験法の選択、*tier system* か *battery system* か、などなど議論の種は尽きなかった。

特に、*in vitro* 染色体異常試験の偽陽性結果の解釈については、議論が白熱した。菊池「培養細胞の染色体異常試験の結果は信用できない。*In vivo* で骨髄細胞の染色体を観察するかあるいは小核試験を実施すれば、*in vitro* の試験はしなくてもよいのでは」石館先生「*In vitro* 試験はスクリーニング試験として世界中で使用されている。偽陽性になるケースはあるが、外すわけにはいかない」

菊池「医薬品の毒性試験はスクリーニングではない。最終的な安全性を評価するために実施するので、偽陽性結果は評価の妨げになる」

石館先生「染色体のプロのお前が、なぜそこまで *in vitro* 染色体試験を嫌うのか。この試験の有用性をもっと追究してほしい」

というような議論が、延々と続いたわけである。

石館先生が、我々の売った喧嘩を真っ正面から受けて下さったこと、これは大変に有難いことであった。数ヶ月に及ぶ議論の間、石館先生が「菊池、おまえの顔を見ると、胃がシクシク痛んでくる」、すかさず私が「先生の顔を見ると、頭がガンガン痛くなりますよ」というようなことを言い合える間柄だったからこそ、議論で熱くなっても、頭は冷静さを失わずに科学的議論が出来たものと思われる。

3.7 論争の結末

この間、製薬協の古手の人たちは当局に逆らってよいのかと、大層心配していて、私にいろいろ忠告してくれる方もいた。これまで、当局に向かって議論を挑んだことはほとんど

どなかったからであった。これに対しては、私は「science base で議論していますから、ご心配なく」と答えていた。

この論争の間、私自身は何時幕を引くか、その引き時も考えていた。12月に石館先生と厚生省の担当官との会合があり、担当官から「これだけ議論しても意見が一致しないのであれば、変異原性試験は今回のガイドラインから外しましょうか」との発言を機に、矛の納め時と判断した。

結果としては、変異原性試験ガイドラインはほぼ原案通りとなり、勝った負けたで言えば、敗れたことになった。しかし、この論争は、当局に対しきちんとものを申すということで、医薬品評価委員会や会基礎研究部会の皆さんには、強烈な印象を残したようであった。

その後の毒性試験法ガイドラインの改訂に際し、活発な論争が行われるようになったのもその現れであった。また、新しいガイドライン作成のための厚生省の研究班に、基礎研究部会選出の班員が参加し、場合によっては基礎研究部会主導の形でガイドラインが決まるといったケースも出るようになった。なによりも官と民が対等の立場で議論するという、よき慣例を確立することにも繋がったものと考えている。

負けるが勝ちとか、名を捨てて実を採る、とか言われるが、石館先生との論争は、まさにこの言葉通りとなった。石館先生には改めて、心より感謝申し上げる次第である。

3.8 「医薬品のための毒性試験法ガイドライン」の施行

このような経緯があって、本ガイドラインは1984年2月に薬審118号として施行された。変異原性試験分科会では、製薬企業における変異原性試験のより一層のレベルアップに向けた活動を展開することとした。その一環として、行政との討論の過程で浮上してきた変異原性試験実施上の問題点について、医薬品評価委員会加盟88社と受託研究機関40社を対象にアンケート調査を実施したりしていた^{4,5)}。

3.9 毒性試験法検討特別小委員会の部会分科会への吸収

毒性試験法ガイドラインが施行され2年経過した1985年には、毒性試験法検討特別小委員会はその役目を終了し、基礎研究部会の関連する分科会に吸収された。変異原性試験分科会は、部会の第3分科会（佐久間貞重分科会長）のサブグループとして存続することとなった。

このグループの顔触れは、恵比根豊（第一製薬）、大島稔彦（山之内製薬）、小野隆昭（田辺製薬）、白取治（塩野義製薬）、古志朋之（興和）、藤井登志之（藤沢薬品）、近藤専治（エーザイ）、柴田桂三（ゼリア新薬工業）、松岡幸雄（中外製薬）、島田弘康（第一製薬）、菊池であり、変異原性試験の問題点について継続して検討するとともに、質疑応答集の作成を目指した。しかし、2年の任期中には完成するまでには至らず、数年後に陽の目を見ることになる。

この期の最後の部会総会が1987年2月末に箱根湯本のホテルで開催された。懇親会の後、カラオケ大会が開催され、第3分科会代表として「昴」(谷村新司)を歌って優勝、ウイスキーのボトルを府川部会長より頂いた。あとあと、カラオケで勝って部会長になったと冷やかされることになる。

3.10 部会長へ推挙された理由

こうして振り返ってみると、変異原性試験のガイドラインに関し、行政に論争を挑んだことが、基礎研究部会に強い印象を与え、それが一番の理由と考えられる。これには、変異原性試験グループ全員のサポートがあったればこそで、感謝の念に堪えない。

変異原性試験は、医薬品の毒性試験の中では、新参の変わりものであり、試験としてもマイナーでいつも肩身の狭い思いをしていたことから、私の部会長就任を、一番喜んで祝福してくれたのもこの方々であった。

(続く)

文献は、各章の末尾に記載する。

今後の予定

第1章 基礎研究部会長就任

4. 基礎研究部会の新体制の確立へ向けて
5. 医薬品評価委員会で新部会長として紹介される
6. 行政等への就任挨拶
7. 基礎研究部会人事（1987年4月～1989年3月）
8. 部会長就任

第2章 基礎研究部会の活動（1987～1988年度）

1. 毒性試験ガイドラインの見直し
2. 新ガイドライン
3. ガイドライン解説
4. QAの情報伝達網、など

第3章 基礎研究部会の活動（1989～1990年度）

1. 日本QA研究会設立へ向けて
2. バイオに関する日米二国間協議
3. 毒科学会との協調、など

第4章 基礎研究部会の活動（1991～1992年度）

1. 臨床副作用と動物試験データの関連性調査
2. DIA国際シンポジウム
3. ICH、など