

# 製薬協・基礎研究部会の思い出

## 第2章

菊池 康基

### 第2章 基礎研究部会の活動（1987～1988年度）

新体制の部会が、果たして予期通りにうまく機能するかどうか、期待と不安の入り混じった二年間が始まった。部会が対処すべき懸案は山積していた。

- 毒性試験ガイドラインの見直しと改訂案への対応
- 新ガイドライン
- QA の情報伝達網
- 日本毒科学会への対応

本論に入る前に、まず、私が抱えていた諸々の問題について述べてみたい。

#### 1. 私自身の問題

部会長就任演説では、えらそうなことをしゃべったが、内心では本当に俺で務まるのか、と不安だらけであった。

これまでの私は、生物好きが嵩じて、北大理学部生物学科動物学専攻を卒業、大学院へ進学。以来、ヒトの染色体研究とそれをベースにした遺伝毒性試験という専門分野に特化した研究に従事してきた。以下、私の研究歴を簡単に紹介しよう。

##### 1.1 研究略歴

###### 1.1.1 大学院時代 修士課程1年～博士課程2年（1958年10月～1962年2月）

修士の研究テーマは、マウス乳がんの移植性と染色体観察<sup>7-9)</sup>。博士課程進学後は日本人の染色体数確定の研究プロジェクトに従事し、ヒト人工中絶胎児135例について細胞培養により染色体を観察し、日本人は欧米人と同様に染色体数46であることを立証した<sup>10-13)</sup>。

###### 1.1.2 留学中 Roswell Park Memorial Institute（1962年3月～1964年9月）

Department of Medicine C, Cytogenetic Laboratory (Dr. Sandberg's Laboratory), Buffalo, N. Y. (ニューヨーク州立ロズウェルパーク記念癌研究所)。主テーマは、当時の最先端の micro-autoradiography によりヒト染色体をラベルし、DNA の複製パターンを研究することであった<sup>14-18)</sup>。また、Dr. Sandberg 研究室の一員として、ヒト癌・白血病の染色体について広範な研究に従事した<sup>19-24)</sup>。

###### 1.1.3 国立遺伝学研究所（1965年1月～1970年7月）

人類遺伝部研究員（文部教官研究職）として、ヒトの各種先天性疾患、特にダウン症の染色体研究に力を入れた。673例のダウン症患者の染色体調査を行い、検出された転座型ダウン症について綿密に調査し、転座型の発生頻度、突然変異率、親の年齢等を精査・報告

した<sup>25-27)</sup>。

#### 1.1.4 武田薬品工業（株） 中央研究所（1970年7月～1993年11月）

薬剤安全性研究所（薬安研）にて医薬品の遺伝毒性試験の確立と普及。入社後直ちに *in vivo* 染色体試験、*in vitro* 染色体試験に着手、9月からはマウス優性致死試験を実施、最初の被検物質はアリナミンであった<sup>28)</sup>。

製薬企業ではこの試験は未だどこも手を着けておらず、国立遺伝学研究所の田島弥太郎先生が「化学物質の突然変異誘発性」に関する特別研究班を組織されたばかりであった。この研究班が母体となって日本環境変異原学会が1972年に結成された。

優性致死試験<sup>28, 29)</sup> や小核試験は<sup>30-32)</sup> “本邦初演”だったし、医薬品の遺伝毒性試験の確立や普及に主導的立場をとることができた<sup>2)</sup>。

このように、研究者としての最初の十二年は、ヒトの染色体について一筋に研究してきたわけで、武田薬品に移って遺伝毒性研究に方向転換することは、私にとって大きな決断であった。

#### 1.2 特殊毒性分野の者に部会長が務まるのか

武田の薬剤安全性研究所の会議では、実施中の各種毒性試験の結果が報告されていたし、所員からも直接話を聞く機会も多く、知識はそれなりに増えてはいた。また、入社直後は催奇形性試験の研究室に間借りしていて、雑務や飼育業務を手伝ってもらったお返しに、胎児の処理や休日の投与などの作業を手伝ったりして、いつの間にか、催奇形性試験についてはかなりなことを習得していた。

しかし、化学嫌いで、薬学の専門知識なし。毒性学の知識もなし。武田に入社したとき **Merk Index** を手渡され閉口した記憶が残っている。毒性試験の経験のほとんどない者が、部会長の大役が務まるかどうか？部会長ともなると、他の毒性試験のことは知りませんとは言えなくなってしまふからである。当時は、一般毒性試験と特殊毒性試験（癌原性、催奇形性、遺伝毒性）とに大別され、特に遺伝毒性は新参者であり、その中から部会長が選ばれたことは少なからぬ驚きをもって見られていた。知り合いの毒性試験関係のセミナーなどの企画会社の社長からも「菊池先生、本当に大丈夫ですか？」などと言われる始末であった。

更に、基礎研究部会での活動期間も五年位で、重要で責任ある立場に就いたことも無かった。ましてや、製薬企業側の責任者として、厚生省との毒性試験ガイドライン等に関する折衝も、これまでしたことがなかった。

#### 1.3 自分に自信を持って

一方、自分の専門領域や研究分野を気にすることはないと、励まして下さる方も多かった。「武田では基礎研究を重視されていた菊池さんにとって、基礎研究部会はその名称通りであり、その部会長はまさに打ってつけじゃないですか」と言って下さる方もいた。日本には毒性学を体系的に学習した毒性の **all round player** など存在せず、個々の研究者もそれぞれの専門分野に細分化されているのが現状だった。

いろいろ思い悩む私を、励まし支援して下さったのが吉田、小野寺、佐久間の三名の副会長であった。副会長との度重なる話し合いで、私の覚悟も定まり、部会の運営は私の思い通りにやってみようと腹をくくった。

振り返ってみると、染色体が研究のベースとなっていたことは、遺伝毒性という未知の分野に入った時に、私にとって大きな強みとなっていた。遺伝毒性もこれまでの研究の延長線ととらえ、自信を持って研究を進めることができたからである。

基礎研究部会長としても、遺伝毒性の研究による裏打ちがあればこそ、リーダーとして各種毒性試験の課題やガイドライン等の問題の本質を見抜く事ができ、解決策や進むべき方向性に対応できたのかもしれない。

## 2. 部会運営の基本原則

先ず私が目指したのは、基礎研究部会として、第1章で述べた製薬協に染みついていたマンネリ体質あるいは事なかれ体質からの脱却であった。部会長就任演説で表明した「菊池五原則」もその表れであった。副会長との協議の結果、部会幹事会を強固なものにして、部会運営の柱とした。このため、分科会長の人選は慎重を期した。それぞれの分野のプロであり、人間的にも信頼のおけること、分科会活動をまかせられる人物を選ぶこととした（第1章8参照）。

毒性試験法ガイドラインの見直しについては、分科会はあくまでも科学的根拠に基づいた検討をすることとし、行政との対応は特別小委員会に委ねることとした。責任を分担することで、分科会と特別小委員会の活動と運営をより効率化するためであった。

分科会で検討する毒性試験については、細かなことにはくちばしをはさまず、部会長としては大所高所からの判断に徹するように努めた。

部会の皆さんに望んだことは、第一にプロ意識を持つことであり、第二に官尊民卑（お上に逆らうな）意識の一扫であった。新薬の毒性試験については、官学の誰よりも俺たちが一番よく知っているという自信を持つことであった。企業の研究が官学に決して劣るものではないことと示すことによって、官民の科学的根拠に基づく議論も可能になると思ったからである。

## 3. 部会長業務

予想以上に多忙であった。毎月の医薬品評価委員会常任委員会（東京と京都で交互開催）と同委員会総会（年数回）では、部会の活動状況及び関連事項を報告せねばならない。部会幹事会も当初はほぼ毎月開催した。分科会の会合も初めは可能な限り出席したし、分科会長からの出席要請もしばしばであった。日程調整がつかないときは、副会長に交代で出席してもらった。部会関係の会合の他、特別小委員会、厚生省の担当官や大森義仁先生（慈恵医大）などとのガイドライン改定に関する協議や折衝も頻繁に行われていた。一か月にどの位の会合に出席していたかを下記に示す。

### 3.1 1987年9月の出張記録より

- 1 日午後 東京 第1分科会 (QAU) 会合に出席  
夕～夜 第2分科会 (前臨床試験) 会合、懇親会
- 2 日午前 第4分科会 (抗原性試験) 会合  
午後 第51回部会総会 部会長報告  
夕 QAの情報伝達網に関し第1分科会長、吉田副部会長と協議
- 3 日朝 第5分科会 (経皮毒性試験) 会合  
午前午後 毒性試験法検討特別小委員会 (以下、毒性特小と略記) 会合 急性毒性とバイオ医薬品について
- 4 日午前 帰阪 (東京3泊)
- 7 日 社内にて、羽室GLP対応特別小委員会 (以下、GLP特小と略記) 副委員長と協議
- 8 日午後 京都 第3分科会 (癌原性試験) 会合  
夕 吉田特小副委員長 (副部会長)、臼居委員と会合 急性毒性試験ガイドライン案コメント
- 10 日昼 東京 急性毒性試験ガイドライン案に対する製薬協の意見を日薬連経由で当局に提出  
午後 前期第3分科会主催「変異原性試験ガイドラインに関する討論会」  
夜 内田査察官と会食、吉田副部会長も同席。ガイドライン見直しについて、厚生省の考えを聞く。二、三年ごとに見直しをしたいので、製薬協の協力をお願いしたいとのこと。
- 11 日午前 製薬協事務局と医薬品評価委員会総会について打ち合わせ、帰阪。  
(東京1泊)
- 17 日夕 大阪 吉田特小委員長 (副部会長)、辰巳委員と急性毒性試験等について協議。
- 28 日夕 東京 医薬品評価委員会小林副委員長 (塩野義) と毒性試験、GLPガイドラインについて協議。
- 29 日午前 医薬品評価委員会常任委員会出席、部会活動について報告  
午後 同委員会総会 部会活動報告  
夜 大森義仁先生と吉田副部会長と共に会食
- 30 日朝 帰阪 (東京2泊)

このように、この月は東京宿泊が3回、大阪、京都の日帰りが2回、会合が計17回となっている。部会長任期の6年間では、年間の出張は宿泊・日帰りを含め40～50回/年になる。更にこれに加え、1989年にはバイオテクノロジーの日米二国間協議、1991年からはICHと海外出張も急増した。部会長就任に当たって、会社からの出張旅費を別枠にしてもらって本当によかったと思った。さもないと、

部会長として身動きが取れなくなってしまったかもしれない。小野寺副部会長や増田分科会長などからは「ホテル代もばかにできないでしょう。いっそワンルームマンションを借りた方がよいのでは」とまで言われたこともあった。

#### 4. 各種ガイドラインの見直しと改訂案への対応

この期の部会活動は、各種毒性試験法ガイドラインの見直しなどで多岐にわたっているが、ここでは主要な項目のみを記載するにとどめる。

##### 4.1. 分科会

以下の構成で2年間活動して頂くことになった。

第1分科会 (QAU)	59社	64名	中村分科会長 (日本レダリー)
第2分科会 (毒性試験法の検討)	63社	64名	増田分科会長 (三共)
第3分科会 (癌原性試験の検討)	22社	22名	白居分科会長 (万有)
第4分科会 (抗原性試験の検討)	26社	26名	牧分科会長 (万有)
第5分科会 (経皮毒性試験の検討)	14社	14名	佐村分科会長 (万有)
第6分科会 (病理組織学の検討)	34社	36名	菜畑分科会長 (台糖ファイザー)

##### 4.2. ガイドライン研究班への参加要請

毒性試験法ガイドラインの改定の際、改定作業の段階で企業サイドの意見を反映させるために、厚生省のガイドライン研究班へ製薬協代表者の参加を当局から要請されており、今期は以下の7名が製薬協会会長名で推薦された。

一般毒性 野口 (台糖ファイザー)、辰巳 (日本商事)、生殖毒性 猪俣 (日本レダリー)、藤井 (万有製薬)、癌原性 白居 (万有)、経皮毒性 宇高 (日本ロッシュ)、変異原性 菊池 (武田)

##### 4.3. 毒性試験法ガイドラインの改定

厚生省研究班ですでに改訂作業が始まっている急性毒性、慢性毒性、生殖毒性、抗原性及びバイオ医薬品の急性毒性試験の5試験、及び1987年度より改訂の検討予定の亜急性、変異原性、癌原性及び経皮毒性の4試験、計9試験について、各分科会は対応に追われた。各ガイドラインのコメントは毒性特小で取りまとめて、8月から10月にかけて当局へ提出した。なお、バイオ医薬品については「細胞培養技術を応用して製造される医薬品の品質確保について」の案もこの頃公表された。

1988年7月には反復投与、癌原性、生殖毒性、変異原性、抗原性、皮膚感作性、皮膚光感作性のガイドライン案が提示され、9月末までに製薬協のコメントを当局に提出した。

##### 4.4. 新ガイドライン

一般薬理試験と吸収排泄試験 (薬物動態試験) の2つのガイドライン作成の研究班が11月に発足、一般薬理試験の研究班には小野寺副部会長 (第一) を、薬物動態試験には進藤英世氏 (三共) を推薦した。部会内にはこの二試験に対応するプロジェクトチームを1月に立ち上げ、小野寺、進藤氏にプロジェクトリーダーをお願いした。

#### 4.5. GLP 関連

GLP チェックリストに基づく第 2 回目の査察が 1987 年度より開始されていた。

GLP 対応特別小委員会（以下、GLP 特小と略記）では、医薬品 GLP 解説書の見直しや、厚生省のコンピュータバリデーション研究班への参加など当局への対応作業が主であった。

第 1 分科会は、主にコンピュータバリデーションと、受託研究機関の査察、の 2 テーマについて検討し、また査察事例報告を定例的に実施していた。

GLP 基準解説書とチェックリストの改訂案は 1988 年 7 月に提示され、9 月初旬までにコメントを求められた。

1987 年 8 月の厚生省薬務局審査第一課との定例的な会合の際、内田康策課長補佐より「GLP 関連事項の通知や連絡など行政からの情報を伝える先は基礎研究部会しかない。製薬協に非加盟の製薬企業や受託研究機関（CRO）の QAU にも連絡できる方策を考えてほしい。行政としては、GLP 試験を実施している全ての機関に情報連絡のネットワークを広げ、公平性を確保したい」との提案があった。

中村分科会長や GLP 特小の正副委員長と相談し、当面の対応策として、行政から GLP 関係の話がある時は、① 部会総会あるいは分科会会合に CRO の QAU に傍聴してもらう、② 日本製薬団体連合会（日薬連）と製薬協共催の講演会とし、化学物質等安全性試験受託研究機関協議会（安研協）にも連絡し QAU の参加を認める、こととした。これと並行して部会では ① 安研協に QAU の集りを設置することが可能か ② CRO や製薬協非加盟会社とのネットワーク構築が可能か ③ 基礎研究部会の特別会員制度（後述）の活用、さらに ④ 官民の関係者の意見を聴取し、将来的な構想を考えることとなった。

#### 4.6. 行政との対話

厚生省薬務局審査第一課とは度々面会していたし、電話による打合せも多かった。ガイドライン研究班を束ねておられた大森先生、国衛試の戸部満壽夫センター長とも毒性試験や GLP のことでしばしばお会いして、率直な話し合いをしていた。

急性毒性試験の LD<sub>50</sub> 問題が盛んに議論されていたころ、ある班会議の終了後、LD<sub>50</sub> 問題に話題が移った。すでに欧米は概略の致死量に置き換える意向で、部会でも大勢は概略の致死量に替えることに賛同していた。その時、ある先生が立ち上がり「我々は日本国民の安全と健康に責任を持っている。欧米がなんと言おうと LD<sub>50</sub> を廃止することには反対である」と激しい口調で言われたのには、啞然としてしまった。このような頑固な先生とも、科学的根拠を基に話し合うことの必要性を痛感した。

こうしたなか、1988 年 2 月には厚生省の齊藤審査一課長らと吉田副部会長と共に面談した。毒性試験の見直し、特に将来問題として、1) 毒性試験のプロトコール段階での相談窓口の設置、2) 毒性研究者の育成、3) 中小製薬会社、受託機関のレベルアップ、4) 申請資料の開示（特に行動奇形データ）、5) ガイドラインの国際化、等を提案し対応を要請した。

#### 4.7 部会総会、講演会など

第 51 回総会（東京）1987. 9. 2

特別講演：大沢基保（帝京大）「免疫毒性研究の現状と動向」

前期第3分科会 変異原性試験ガイドラインに関する討論会 1987年9月10日

討論者：石館、祖父尼（国衛試）、松島（医科研）、内田（厚生省）、須藤（野村総研）、  
基礎研究部会より、吉田（大日本）、島田（第一）、大島（山内）、柴田（ゼリア）、  
菊池（武田）

第52回総会（京都）1987年11月6日

特別講演：林 裕造（国衛試）「薬剤の発癌性評価の問題点」

第4・5分科会共催講演会

岡本暉公彦（花王研究所長）：「接触皮膚刺激試験法及び光アレルギー性試験の実際とその評価」1988年1月13日

第53回基礎研究部会総会（大仁）1988年2月9日

特別講演：近藤査察官（厚生省）「FDA GLP 改定。GLP 査察の実際」

第54回総会（京都）1988年3月3日

解説講演：原田、羽室（GLP 特小）「GLP 解説書見直しについて」

第55回総会（東京）1988年5月26日

主テーマ：宇野査察官（厚生省）他5名「非臨床試験ガイドラインの問題点」

第56回総会（京都）1988年8月25日

解説講演：羽室（GLP 特小副委員長）「GLP 基準改訂案とコンピュータバリデーションとの関わり」

特別講演：加藤 忍（資生堂）「皮膚感作性試験及び皮膚光感作性試験について」

第57回総会（東京）1988年12月1日

報告：菊池、吉田「ガイドライン要望書作成経緯とその内容」

特別講演：高橋道人（国衛試）「精巢毒性について」

第58回総会（鳥羽）1989年3月3日

部会長報告：来期の人事（今期を継続）、事業計画、分科会構成などについて。

## 5. 二年間を振り返って

この二年間は、部会長という慣れない大役につぶされそうになりながらも、無我夢中ですごしてきた。副部会長と分科会長諸氏のご協力とご支援によって、部会の新しい活動も何とか軌道に乗り、毒性試験法や GLP 基準のガイドライン改訂に対応することができた。これは、部会会員の皆様方が、私の目指した方向を理解し協力して下さったからに他ならない。

来期については、現体制で臨むことで部会の承認えられたことから、続投することになった。

こうした中で新しい芽生えもあった。4.4項の二つの新ガイドラインは、内容的にはじめて民主導で作成されたガイドラインとなるし、4.5項で少しふれた QAU の情報網構築の間

題はやがて日本 QA 研究会設立へと繋がってゆく。また、毒科学会を我々にとってもっと有益な学会に改革しようとの動きも起こり、これらについては次章以降で述べて行きたい。

## 文献

- 7) Kikuchi, Y. 1960. Cytological studies of tumors, XXXIII. A study of the chromosomes and transplantability in a mammary tumor of CBA mice. Jour. Fac. Sci. Hokkaido Univ. Ser. VI, Zool., 14:463-472.
- 8) 菊池康基 1961. ハツカネズミの乳癌(CBA 腫瘍-I)における移植性について(予報). 遺伝学雑誌, 36:347-351.
- 9) Kikuchi, Y. 1962. The cytological effect of chemicals on tumors, XIV. Effect of ayamycin on the MTK-sarcoma III. Jour. Fac. Sci. Hokkaido Univ. Ser. VI, Zool., 15:1-8.
- 10) Makino, S., Y. Kikuchi, M. S. Sasaki, M. Sasaki and M. Yoshida 1962. A further survey of the chromosomes in Japanese. Chromosoma, 13:148-162.
- 11) Makino, S. and Y. Kikuchi 1962. Chromosome studies in several sexually abnormal human subjects. Proc. Japan Acad., 38:124-128.
- 12) Makino, S., M. Sasaki, M. S. Sasaki, Y. Kikuchi, M. Mizutani, M. Nagahata, Y. Nakagome and K. Yoshikawa 1963. Chromosome studies in 37 cases of human congenital diseases. Proc. Zool. Soc., 16:1-22.
- 13) 菊池康基 2013. 染色体の研究に魅せられて, 日本環境変異原学会 JEMS NEWS. 108: 3-7. <http://www.j-ems.org>
- 14) Kikuchi, Y. and A. A. Sandberg 1964. Chronology and pattern of human chromosome replication. I. Blood leukocytes of normal subjects. J. Nat. Cancer Inst., 32:1109-1143.
- 15) Kikuchi, Y. and A. A. Sandberg 1965. Chronology and pattern of human chromosome replication. II. Autoradiographic behavior of various Y and X Chromosomes.. J. Nat. Cancer Inst., 34:795-813.
- 16) Sofuni, T., Y. Kikuchi and A. A. Sandberg 1967. Chronology and pattern of human chromosome replication. V. Blood leukocytes of chronic myelocytic leukemia. J. Nat. Cancer Inst., 38:141-156.
- 17) 菊池康基 1966. ヒトの染色体における複製のパターン. 科学, 36:65-69.
- 18) 菊池康基 1965. オートラジオグラフィによる人類染色体の研究法. 遺伝学雑誌, 40: 73-80.
- 19) 菊池康基 1984. Avery A. Sandberg 博士 - ヒトの癌と白血病の染色体研究 -. 組織培養, 10:445-448.
- 20) Moore, G. E., D. F. Lehner, Y. Kikuchi and L. A. Less 1962. Continuous culture of a melanotic cell line from the golden hamster. Science, 137:986-987.
- 21) Ishihara, T., Y. Kikuchi and A. A. Sandberg 1963. Chromosomes of twenty cancer effusions: Correlation of karyotypic, clinical, and pathologic aspects. J. Nat. Cancer Inst., 30:1303-1361.
- 22) Sandberg, A. A., T. Ishihara, Y. Kikuchi and L. H. Crosswhite 1964. Chromosome differences among the acute leukemias. Ann. N. Y. Acad. Sci., 113:663-716.



- 23) Sandberg, A. A., T. Ishihara, Y. Kikuchi and L. H. Crosswhite 1964. Chromosome of lymphosarcoma and cancer cells in bone marrow. *Cancer*, 17:738-746.
- 24) Sandberg, A. A., Y. Kikuchi and L. H. Crosswhite 1964. Mitotic ability of leukemic leukocytes in chronic myelocytic leukemia. *Cancer Res.*, 24:1468-1473.
- 25) Kikuchi, Y., H. Oishi, A. Tonomura, K. Yamada, Y. Tanaka, T. Kurita and E. Matsunaga 1969. Translocations with Down's syndrome in Japan: Its frequency, mutation rate of translocation and parental age. *Japan. Jour. Human Genet.*, 14:93-106.
- 26) Oishi, H., Y. Kikuchi, E. Matsuda and T. Kurita 1969. A case of "cri du chat" syndrome. *Japan. Jour. Human Genet.*, 14:151-159.
- 27) Kumagai, M., Y. Kikuchi, H. Oishi, E. Matsuda and J. Kato 1974. A case with short arm deletion of chromosome 18 (18p- syndrome). *Japan. Jour. Human Genet.*, 18:24-36.
- 28) 菊池康基, 水谷正寛, 梶原彊 1971. Thiamine tetrahydrofurfuryl disulfide hydrochloride のマウスにおける優性致死突然変異試験および細胞遺伝学的観察(予報). *武田研究所報*, 30:762-770.
- 29) Hitotsumachi, S. and Y. Kikuchi 1977. Chromosome aberrations and dominant lethality of mouse embryos after paternal treatment with triethylenemelamine. *Mutat. Res.*, 42:117-124.
- 30) 山本好一, 菊池康基 1979. 小核試験に関する基礎的検討(第1報). 染色体異常誘発と小核誘発との相関性. *武田研究所報*, 38:57-61.
- 31) Yamamoto, K. I. and Y. Kikuchi 1980. A comparison of diameters of micronuclei induced by clastogens and spindle poisons. *Mutat. Res.*, 71:127-131.
- 32) Yamamoto, K. I. and Y. Kikuchi 1981. Studies on micronuclei time response and on the effects of multiple treatments of mutagens on induction micronuclei. *Mutat. Res.*, 90:163-173.

(続く)