

製薬協・基礎研究部会の思い出

第3章

菊池 康基

第3章 日本毒科学会への対応と協調

私の専門が変異原性試験であることから、私にとって学会といえば、日本環境変異原学会 Japanese Environmental Mutagen Society (JEMS)であり、1972年の設立の時から入会していた。また、JEMSの分科会のMMS (Mammalian Mutagenicity Study group) 研究会も石館先生と私で立ち上げたことから、その後の活動に深く関与していた³³⁾。

このため毒科学会は、1985年頃まで私の中では二番手、三番手の位置づけであり、あまり重要視していなかった。

1. 当時の状況

私が毒科学会に入会したのは1974年で、毒性研究会と称していた頃であった。たまたま、ある毒性試験受託会社の先生と面談の約束をしたところ、研究会で京都に来られるので、会場でお会いすることになり、そこで入会を勧められたからである。1976年に毒性研究会と毒作用研究会とが合併して日本毒科学会となり、自動的に評議員になった。入会したものの、年会に出ても興味を引くような発表はあまりなく、サボることが多かった。

その後、この学会やガイドライン研究班の会合の時など、学会理事や評議員の先生方という話をしていると、アカデミアの先生方のほとんどが、企業が実施している最新の毒性試験やGLPなどについて、ご存じないことが分かってきた。

GLPが施行された1984年以降、摂南大学を除く全ての大学はGLP適合施設を設置しなかった。このため、それまで委託研究の名目で製薬企業から大学に委託されていた毒性試験がほぼ完全になくなり、大学は新薬の非臨床試験の現況についての情報が全く途絶してしまっていた。また、GLPの何たるかについても、先生方はご存じなかった。

例えば、1987年末に検討が始まった吸収排泄（薬物動態）試験と一般薬理（安全性薬理）試験ガイドラインでは、厚生省研究班のアカデミアの先生方の原案は、企業が実施している試験と全く乖離していて、使い物にならなかった。せめて序論だけでもと執筆していただいても、ガイドラインを反映する内容とは言い難く、我々が書き直しせざるを得なかったことがある。

2. 理事の先生方との話し合い

新薬の非臨床試験の現状について、大学の先生方が殆ど情報途絶の状態に置かれていることは、産学双方にとって誠にショッキングなことであった。

正確な日時は記憶にないが、1987年か1988年初め頃、毒科学会理事の村野 匡（ただし）先生が急性毒性のLD₅₀の問題で製薬企業の研究所を歴訪された。大阪でも数社を回られ、私もお目にかかった。村野先生はLD₅₀については欧米の情勢を認識されており、廃止の方向に理解を示されていた。このあと、新薬の毒性試験全般や毒科学会の話となり、私から平素思っていることを率直にぶつけてみた。以下がその要約である。

- 1) 毒科学会の理事には、安全性・毒性の専門家が少なく、金属などの毒物研究や中毒学の研究者が主流である。年会のプログラムを見ても、製薬企業等で毒性試験に従事している者には全く興味が持てない。
- 2) アカデミアの先生方は新薬の安全性研究、あるいはGLPについてほとんど理解されていない。
- 3) 医薬品の毒性試験ガイドラインを学会で論じるのは「学会の品位を汚す」と言われた先生もいる。
- 4) 企業の研究はレベルが低いと見下す先生も多い。
- 5) 我々企業研究者の要望を吸い上げるパイプも無い。
- 6) このままでは、毒科学会に期待は持てない。私案としては、企業で安全性研究に従事する研究者が集まって新しい学会を立ち上げるよりほかに方策はない。

これに対し、村野先生は「毒科学会に対する貴方の考えや感じていることはよくわかりました」「どうでしょう、新しい学会などと言わずに、学会を内部から変えるよう動いて見ませんか。このままでは良くないと思っている理事もおられます。私やそういった先生方と協力して内部改革にトライしてみませんか」とおっしゃって下さった。

私の発言の6)は多分にはったりであったが、“内部から変えていこう”との村野先生の提案には全く異存なく、私の任期中に基礎研究部会の総力を挙げてぶつかってみようという覚悟を決めた。村野先生とは、その後も何度もお目にかかり、いろいろと相談に乗っていただいた。

1991年5月には黒岩幸雄（昭和大）、遠藤 仁（東大）、井村伸正（北里大）先生をお招きして、部会幹事会のメンバーと座談会を開き、情報交流、ガイドラインの改正、毒科学会の活性化等について忌憚のない意見交換を行った。この席でも、毒科学会の改革について突っ込んだ議論をしたことを覚えている。結論として、このような会合を引き続き持ち、各諸問題を話し合うことで合意した。

3. 学会への要望

理事の先生方との話し合いの結果を要望にまとめ、非公式ながら理事の先生へお伝えした。それが村野先生だったのか他の先生だったのか、また要望を文書にしたのか、口頭だったのかは、今になっては定かではない。内容のあらまは以下のとおりである。

○ 日本毒科学会には、企業研究者の要望に沿って、以下の改革をお願いしたい

- 1) 医薬、農薬、食品等の安全性研究（毒性試験）の発展と促進
- 2) 規制毒科学の確立
- 3) 新薬の毒性研究者にとって参加意欲の湧く年会プログラムの編成
- 4) 企業研究者の要望を吸い上げる組織の構築
- 5) 若手研究者の教育

○ これを実現するため、製薬協・基礎研究部会は貴学会へ全面的に協力する

- 1) 部会員の貴学会への入会を積極的に促す
- 2) 部会の活動成果は可能な限り貴学会へ発表する
- 3) 部会会員会社の研究成果も、可能な限り貴学会への発表を勧告する
- 4) 私の後任部会長の理事への推薦をお願いしたい

当時としてはかなり思いきった内容であったが、毒科学会に対しては機会のある度に話し合いを持つことにした。

4. 基礎研究部会の毒科学会への寄与

毒科学会の第16回年会は1989年に横浜で開催された。基礎研究部会の1987～1988年度の各分科会の成果を、初めて学会で発表することにしていて、これらの成果の内容は、分科会会員が自社に持ち帰って報告しているはずであり、特に目新しいことはないと思っていた。ところが、基礎研究部会の発表する会場は満員の盛況であった。現在の谷学会員に理解して頂くとするれば、谷学が企画したワークショップ“第1回毒性質問箱”の、満席でしかも熱気にあふれた会場の雰囲気を出して頂きたい。とてもよく似ていたと思っている。発表が終わると、別会場での部会発表を聞こうとする人の流れで大混雑。これには、私も驚いたが、もっと驚いたのが理事の先生方であった。遠藤先生は「菊池先生のお陰で今年の学会は大盛況です。製薬協の発表にこんなに大きな関心が集まるとは思いもせませんでした。ありがとうございます」と深々と頭を下げられた。

これまでは、部会の活動成果は製薬協の内部資料としてお蔵入りするだけで、外部に公表されることは全くと言ってよい位なかった。そこで、物珍しさも相伴って注目を集めたのであろうが、私にとっても嬉しい誤算であった。この傾向は数年間続いた。

次に打った手は、毒科学会年会の開催都市で、開催前日に基礎研究部会総会を実施することであった。これにより、①学会への参加がし易くなる、②部会総会で学会のPRができる、③学会の会員数と年会参加者数の増加と、部会総会への参加者増が見込める、④学会をより身近に感じてもらえる、などの効果が期待されたからである。

実現するのに数年かかったが、1992年の第19回東京年会（あるいは前年の第18回年会からだったかもしれないが）に合わせ実施したところ、予測通り部会総会も学会も参加者が増え、企業からの発表も増加した。この試みは私の任期中続けた。

5. 教育委員会

こうした中、毒科学会に設置された教育委員会の委員に私も任命された。初会合は1988年1月、委員は谷村 孝（近畿大）、宇高奎二（日本ロシユ）、榎本 真（安評センター）、住野公昭（神戸大）、高島英伍（摂南大）、高折修二（京都大）、矢ヶ崎 修（大阪府大）、菊池で、委員長には谷村先生が就任された。学会の教育委員会として何をなすべきかについて議論した。大学の薬学部や獣医学部には毒性学講座は存在せず、体系だった毒性学教育がほとんど行われていない。宇高さんと私は日本の毒性学の底上げを図るためにも、学会として学生や若手研究者を対象に毒性学の講習会を実施するよう主張した。このことは、学会員の半数以上を占める企業会員の要望でもあり、数回の会合ののち、毒科学基礎教育講習会を開催することが決まった。

この講習会は、下記のように1991年に第1回が開催された。募集人員は50名、申し込み殺到で嬉しい悲鳴を上げた。申込者の半数が受講できなかつたために、翌年第2回目を同じプログラムで開催したほどであった。

5.1 日本毒科学会基礎教育講習会

第1回	1991年8月3,4日	大阪工大摂南大学、大阪
第2回	1992年1月18,19日	同上
第3回	1993年7月22日	昭和大学、東京
第4回	1994年8月26,27日	静岡
第5回	1995年8月	東京
第6回	1996年7月	東京

5.2 第1、2回講習会のプログラム

講義科目をお示しする。

毒科学総論	高島英伍（摂南大）	1時間30分
薬物動態学	野口英世（藤沢薬品）	2時間
統計学	吉村 功（名古屋大）	2時間
肝毒性	榎本 真（安評センター）	2時間
遺伝毒性	菊池康基（武田薬品）	2時間

私は第1回、第2回の事務局を担当したほか、「遺伝毒性」、「行政毒性学」、「毒科学総論」の講義も受け持ったりして^{34~37}、6年間係わることになった。

後年、この講習会がベースとなって、トキシコロジストの認定制度へと発展していくことになる。

6. 第6回国際毒科学会（VI ICT, Rome, 1992）での発表

6.1 ICT Symposium “Viewpoints on Certification of Toxicologists”

第1回基礎教育講習会が終了し、事務局業務も一息ついた頃、柳田知司先生（実中研）

より次のようなお話がきた。「来年の VI ICT でトキシコロジストの教育、資格（認定）制度の各国の実情を話し合うシンポジウムが企画されている。日本の現状を話す演者を推薦してくれとのこと。このテーマはアカデミアの先生では務まらないので、企業の人をお願いしたい。返書には、とりあえず演者として君の名前を書いておいた」「もっと適切な演者候補がみつかったらすぐ教えてくれ」とのことであった。

柳田先生からの ICT シンポジウムの件は、教育委員会の議題として取り上げられ、日本として何を発表すべきかを協議した。私には教育講習会のことしか思い浮かばなかった。たまたま、大学の薬学部や獣医学部等を対象に毒性学教育の現状調査が行われており、その結果を合わせて発表すれば、何とか格好は付くのではないかとの提案が、谷村、高島先生などからあり、先生方をお願いして、ICT での発表使用許可を取って頂くことになった。

発表内容についての目途はついたが、問題は講演者である。教育委員会でも、また部会幹事会でも相談したが、「柳田先生の指名通り菊池さんがやればいい」というだけで、引き受け手はおらず、結局私がしゃべらざるを得なくなってしまった。

仕方なく、柳田先生にお引き受けする旨ご連絡し、ICT に正式に手続きがとられた。調査資料の使用も快諾が得られ、間もなく全資料が送付されてきた。教育委員会や部会幹事会の皆様のご意見を聞きながら、発表内容、スライドの構成に取り組んだ。

ただ内心は忸怩たるものがあつた。柳田先生の指名とはいえ、講演の内容はまさしく「他人の禪で相撲を取る」だったからである。また、英語のスピーチも、三年前から ICH など国際会議が増えたことで多少の錆落としてはしたものの、かなり錆ついたままであつた。

本番、1992 年 7 月 2 日シンポジウムの標題は“Viewpoints on Certification of Toxicologists”であつたが、この時の参加資料は全て廃棄してしまつて、手元には何も残っていないので、記憶を頼りに書いて見る。

発表は、米、英、仏、独、日、豪、からであつた。欧米諸国は獣医学部等での毒性学教育が体系化されており、Certification（認定制度）についても組織化あるいはその準備段階であることが相次いで報告された。私はこれらの発表のあとの出番であつたが、日本の後進性を痛感した直後とあつて、開き直るしかなかつた。「恥をかくなら書け、後 20 分すればすべて終わっている」と思い演壇に上がった。演題は“Japanese perspectives”で、内容は① 日本の大学における毒性学教育の現状、② 日本毒科学会の活動、③ 基礎教育講習会のプログラム紹介、④ トキシコロジスト認定に向けた学会の将来構想、であつた³⁸⁾。最後の演者は豪州で、「豪州では毒性学教育や認定については、お話しするようなことは何もない」と壇上で無然たる顔をされていたのが印象に残っている。豪州の演者には申し訳ないが、「これで私の話も救われた！」と大きく息を吐いたことを覚えている。

6.2 余談 その夜の出来事

シンポジウム終了後、宇高さんなど会場にいた方々が集まって「大役御苦労さん、無事に終了良かったですね」とビールで乾杯して下さつた。この夜はカラカラ浴場跡の野外劇場でのオペラ観劇のチケットを購入しており、夕食も食わずに迎えのバスに乗り込んだ。

演目はプッチーニの“Turandot”で、終演は 12 時過ぎ。バスでホテルに戻ったのは夜中の 1 時頃、晩飯を食べようにも、ホテルも含めほとんどのレストランは閉まっていた。鎌滝哲也先生（北大）など 5、6 人と、すきっ腹を抱えてこのままでは眠れそうにないしと、思案にくれていたとき、昨夜食事に行った近くのレストランのことを思い出した。

「ちょっと様子を見てきましょう」とその店の扉をノックした。店の人が「こんなに遅く、もう営業は終わっているが……、どうしたのだ」というので仔細を話したところ、マネジャーを連れてきた。私の話を聞いて「竈の火を落としたので料理は出せないが、パンとチーズとワインでよければどうぞ」ということになり、救いの神とばかりに、一同中に入った。そしてびっくり。店の従業員が一日の仕事も終わり、酒盛りの真っ最中だったのである。

我々のテーブルには、パン、チーズ、ハウスワイン、果物、サラダ、ケーキなどが食べきれないほど。マネジャーの「日本からの特別ゲストにカンパイ！」の音頭で、我々もその仲間入りとなった。なぜかその場にドイツ人一家がいて、「これで、独・伊・日の三国同盟がそろったと、テーブルの上に飛び乗って「ハイルヒットラー！」「ヤンキーゴーホーム」と叫ぶ一幕もあり、呑めや歌えやの大騒ぎが続いた。一段落した 3 時頃、そろそろホテルに帰ろうと精算を頼んだところ、「我々の店は、料理を客に提供してその対価を頂いている。今夜はお前たちに料理を出していないので、お金を頂くわけにはいかない」と、頑として受け取ってくれなかった。

これには私も鎌滝先生も困り果てたが、翌朝、ホテルで同宿の人たちに、「そのレストランに昨夜借りができたので、今晚一緒に行ってくださいませんか」と頼み込み、10 人余りで三夜続いてその店を訪れた。店側は「よく来てくれた」と前夜にも勝るもてなし振り。注文もしていない料理やワインが、「店からのサービスです」と出てきたり、ギターリストはテーブルにつきっきりで日本のうたを弾いてくれたりの大歓迎だった。

日本では、ごく親しくなったお店で、似たような経験はあったが、一見客まして外国人とあっては、聞いたことも無い。でも、イタリアの人たちの気性は、日本人と一脈相通じるところがある。困っている人がいると助けずにはおれないらしい。親切心もあふれていて、このレストランの人たちはその典型だったようである。旅先での、またとない貴重な体験であった。

残念なのは、そのレストランの名前も住所も全く失念してしまったことである。

7. その後の学会活動

私は、日本毒科学会では、教育委員の他、編集委員(1993)、ASIATOX 設立準備委員(1993)、田辺賞選考委員(1996)を、日本トキシコロジー学会と名称変更後は、第 1 回アジアトキシコロジー国際会議総務委員(1997)、用語集作成小委員会遺伝毒性用語 WG 小委員長(1999)、24 回年会(1997)組織委員等を歴任した。また、Human Toxicology の重要性を喚起する意味から、ワークショップ「ヒトへの First Trial について」³⁹⁾を企画して座

長を務めたり、発表が殆どなかった「ヒトへの毒性」への観点から、2001年からは臨床試験受託事業協会が調査した臨床第I相試験における重篤な有害事象について発表してきた^{40, 41)}。1997年には認定トキシコロジストに、2004年に功労会員に選ばれた。

1993年以降、五十嵐、小野寺、増田などの各氏が理事に選出されるようになり、2013年には10名以上の企業会員が理事や監事に選出されている。また、1998年開催の第25回年会（名古屋）では、五十嵐俊二氏（私の後任部会長、エーザイ）が企業会員として初の年会長となり、これを契機に企業の方々が年会長になることが多くなった。今年の第41回年会の年会長も、基礎研究部会長の中村和市氏（塩野義製薬）が務められる。これは、多くの企業会員諸氏の活躍の成果であり、部会長就任時に思い描いていた学会の姿になったと感慨深い。

なお、この章を執筆中に、五十嵐俊二氏の訃報に接した。次章で改めて五十嵐氏の基礎研究部会への功績について触れることにする。

8. 谷本学校の活動と軌跡を同じくする

今回、改めて基礎研究部会の毒科学会との関わりを年代順にみると、驚いたことに、本研究会（谷学）の動きと軌を一にすることが明らかになった。

基礎研究部会長になって、毒科学会を何とかしなければとの思いを強くしたのが1987年で、谷学の最初の集まりがあった年である。1988年には学会の教育委員会委員に任命され、第1回基礎教育講習会が1991年、第1回奈川フォーラムは1992年で、この頃に年会前日の部会総会を実施している。

谷本先生や野村、松本お二人の名誉顧問を始め谷学の運営に携わった方々と、私たち基礎研究部会とは、立場こそ違え、毒科学会改革の思いは同じであったに違いない。更に偶然とはいえ、行動を起こした年もほぼ同じ頃であった。

それぞれ独立して起こった改革の波が、合体して大きなうねりとなって、日本毒科学会から日本トキシコロジー学会へ、更には日本毒性学会へと引き継がれ今日に至っている、と確信している。

文献

- 33) 菊池康基 2010. 医薬品の遺伝毒性試験の黎明期. その1. 武田薬品時代, その2. 環境変異原研究会設立のころ, その3. AF-2物語, その4. 製薬企業の対応, 付記 JEMS よもやま話. 一向庵, イーエスサポート株式会社ホームページ,
<http://www.es-support.co.jp/ikkouan4.html>
- 34) 菊池康基: 遺伝毒性. 第1回日本毒科学会毒科学基礎教育講習会, 大阪, 8-4-1990.
- 35) 菊池康基: 遺伝毒性. 第2回日本毒科学会毒科学基礎教育講習会, 大阪, 1-18-1991.
- 36) 菊池康基: 行政毒性学. 第4回日本毒科学会毒科学基礎教育講習会, 静岡, 8-27-1993
- 37) 菊池康基: 毒科学総論. 第5回日本毒科学会毒科学基礎教育講習会, 東京, 8-4-1994.
- 38) Kikuchi, Y.: Japanese perspectives. Viewpoints on Certification of Toxicologists. With

International Congress of Toxicology, Rome, 7-2-1992.

- 39) 菊池康基: ヒトへの First Trial について - ヒト Screening Study の導入に関する毒性学的論点-序論. 第 24 回日本毒科学会学術年会ワークショップ 2, 東京, 7-23-1997.
- 40) 菊池康基, 浦江明憲, 木村良司: 臨床薬理試験における重篤な有害事象 - 臨試協加盟 18 施設における 3166 試験の調査結果, 第 28 回日本トキシコロジー学会学術年会, 東京ビッグサイト, 6-10-2001.
- 41) 菊池康基, 深澤一郎, 飯島肇, 門間毅, 高柳博, 武元則人, 川辺奈々絵, 藤井宏子, 有沢紀子, 濱田稔, 河野純, 田中孝典, 小林容子, 熊谷 雄治: 臨床薬理試験における重篤な有害事象(第 2 報) - 臨試協加盟 13 施設における最近 6 年間 1865 試験の調査結果 -, 第 33 回日本トキシコロジー学会学術年会, 名古屋国際会議場, 名古屋, 7-4-2006.

(続く)