

製薬協・基礎研究部会の思い出（欄外編）

菊池 康基

今年（2014）の毒性学会の直前、毒性学会から増田さんの訃報が入った。これで、私が部会長の時の副部会長のうち、佐久間貞重（2010）さんに続き、五十嵐俊二さん、増田裕さんと三名もお亡くなりになったことになる。そこで欄外編として、これらお三方についてささやかではあるが、思い出を綴ることとした。

ここに、お三方のご冥福を衷心よりお祈りする次第である。

佐久間 貞重 博士（2010年3月20日ご逝去。 副部会長 1987～1990年度）

1990年春のある日、部会会合の後、佐久間さんが「少し話したいことがある」とのことと、製薬協の近くの行きつけの喫茶店にはいった。「実は大阪府立大学農学部獣医病理学科への誘いがあるのだが」とのことであった。

佐久間さんは、当時、アップジョン総合研究所毒性病理部長を務められており、毒性病理の専門家としての見識も高く、またその誠実なお人柄で人望も厚かった。製薬協での活動も長く、私の部会長就任以来、副部会長として私を補佐して下さるとともに、毒性病理分科会や癌原性試験分科会に対しても指導・助言をされていた。

実を言うと、私が部会長になる前は、私は佐久間さんが分科会長をされていた癌原性試験・遺伝毒性試験の分科会に所属していた。部会のことを全く知らずに、文句ばかり言う私に、いろいろとアドバイスを下さったものである。従って、佐久間さんを飛び越して、部会長になってしまったという経緯があった。こんなことがあつてか、佐久間さんは、私の部会長就任を大層喜んで下さった。製薬協のこともまだよくわかっておらず、頼りない新部会長となった私の面倒を見てやろうと思っておられたに違いない。

佐久間さんが大学へ移られることに、私に異存のあるはずがなく、心からお喜びを申し上げた。佐久間さんのような方がアカデミアに移られるならば、この分野での産学の情報交流にも、太いパイプができることになる。また、私にとって何よりも心強かったのは、気心の知れた方と大阪でお話しできるようになることであった。

私の手元に、1987年からの部会総会の議事録がある。本稿を書くに当たって大いに参考になった資料で、これらの多くは佐久間さんが手書きでしたためられたものであった。今読み返しても、佐久間さんの実直な性格が如実に表れていて、当時の部会での様々な出来事が、目の前に浮かんでくるような気がしてならない。

1990年9月に大阪府大に赴任され、1999年3月に退官されるまで、大学における教育・指導・研究のみならず、日本トキシコロジー学会、日本毒性病理学会、日本獣医病理学会などで評議員／理事あるいは教育委員等の要職に就かれていた。定年退職のお祝いの席には私も出席させて頂いたが、それからわずか1年後に訃報に接することになるとは、思っても見なかった。佐久間さんの温和な笑顔が目に浮かんでくる。

五十嵐 俊二博士 (2013年10月10日ご逝去。 副部長 1991～1992年度、部長 1993～1996年度)

五十嵐俊二博士の訃報に接したのは、昨年末のことでご令嬢からのお手紙であった。2013年10月10日に急逝されたことがしたためであった。

《五十嵐さんの業績》

五十嵐さんと親しく接するようになったのは、1989年の春、第2分科会長として部会の運営にも関与されるようになった時からであった。五十嵐さんは、前年から第2分科会と一般薬理試験プロジェクトに参加されており、所属会社の新薬開発を引っ張ってこられた方だけあって、毒性、薬理に造詣も深く、信頼できる方というのが第一印象だった。

1) トキシコキネティクス(Toxicokinetics)

五十嵐さんの業績として特記すべきは、トキシコキネティクス(Toxicokinetics, TK)の重要性にいち早く着目され、第2分科会長に就任すると同時に、TKを検討項目の第一に取り上げたことである。その後の部会活動を通して、五十嵐さんが主導されたTKの研究成果の詳細については、馬屋原さんが書かれた追悼文をご覧ください⁴²⁾。今日、TKが当たり前のことのように語られるようになったのは、五十嵐さんのお陰といっても過言ではない。

2) 臨床副作用と動物試験データとの関連性

次に、五十嵐さんが取り組まれたのは、臨床試験と非臨床試験の関係である。臨床試験の副作用の予見に動物での毒性試験の結果がどれほど有用かは、ほとんど調べられていなかった。そこで、1989年度に部会では予備的な検討を行ったが、調査方法等に問題があり、動物試験成績と臨床副作用の間に高い関連性は見られなかった。そこで、1991～1992年度の部会活動の一つにこの問題を再度取り上げた。これについては、行政側からの要請もあり、また、1992年春頃、製薬協・医薬品評価委員会・基礎研究部会の幹部会と、清水喜八郎先生や林裕造先生との懇談の中で「臨床副作用と動物試験データの関連性に関する調査」をすることが決まったからである。医薬品評価委員会のプロジェクトとして、臨床評価部会との合同チームで調査に当たることになった。

臨床における安全性が問題となって、開発が中止された薬剤については、その情報は通常は公開されることなく、開発企業内に埋もれてしまうのがほとんどのケースであった。

このプロジェクトでは、基礎研究部会加盟会社を対象としたアンケート調査で、臨床試験が何らかの理由で中止あるいは中断した事例で、安全性が問題となった治験薬の毒性試験、一般薬理あるいは薬物代謝データについて記入を求めた。極秘データを含むために、調査を拒否する会社も多くなるのが危惧されたが、ふたを開けてみると、64社より150事例の回答が寄せられた。

このアンケートの作成からデータ解析まで、主導的役割を担って下さったのが五十嵐さんだった。

この結果は基礎研究部会資料 61「臨床副作用と動物試験データの関連性に関するアンケート調査」としてまとめられた⁴³⁾。今、改めて読み返してみても、当時としていかに斬新

で、先端的な内容であったことか。

ただ残念なことに、この資料が刊行されたのは、私が部会長を辞した後の199年10月になったことである。内容の一部は、国衛試の林裕造センター長が、臨床薬理学会の特別講演⁴⁴⁾に使われたり、五十嵐部会長が概要を投稿⁴⁵⁾されたりしたが、調査データそのものは製薬協の内部データとして、長い間日の目を見ることがなくなってしまった。なぜあの時、五十嵐さんと相談して英語の論文にして発表しなかったのかと悔やまれる。

後日談として、2001年に淡路島で開催の第17回日本毒性病理学会シンポジウムで、詳細を話すように依頼された⁴⁶⁾。依頼理由は、文献検索をしても、世界的にもこの種のデータの発表が見当たらず、是非詳しい内容を知りたいとのことであったと記憶している。

2008年になって、本会のPV分科会からの要請で、15年前の製薬協の調査内容を、谷学の皆様にも聞いて頂いたし⁴⁷⁾、その後のPV分科会の活動の下地になったと考えている。

《五十嵐さんの素顔》

ある時、第1分科会の会合が、エーザイの川島工園で開催された。QA研究会設立構想がだいぶ煮詰まった時期で、私も参加した。主要な議論も出尽くした夕刻、勧められて一足先に大浴場へと向かった。広い浴槽で一人、手足を広げて疲れを癒していると、出入口の扉が開き、入ってきたのはなんと五十嵐さん。彼は私がここにいることを全く予想もしていなかったそうで「何で菊池さんがここに？」と絶句。私も五十嵐さんはてっきり東京と思っていたので、お互いにびっくり。事情が分かって、ここからはまさに裸の付き合いとなった。五十嵐さんは夕食にも参加され、そのあと暮の会を。聞けば碁打ちの社員に動員をかけて下さったとのこと。その心配りに感謝の他なかった。

1991年からは副部会長として私を補佐して頂き、1993年度より私の後任として基礎研究部会長に就任された。ICHも軌道に乗り、五十嵐さんの活躍の場も国内外に広がったが、その詳細はご存じの方々も多いことなので、割愛させて頂く。

エーザイを定年で退職されたあと、五十嵐さんはそれまでの研究の全てを投げ捨て、なんと画業に転身されたと聞き、わが耳を疑った。私のように、過去の研究にすがりつくようなことはせず、好きだった油絵で故郷の山野を描き続け、何回も個展を開かれていた。私も数回、会場の画廊に伺ったことがある。以前と変わらず、いかつい顔にもかかわらず、人を引き付ける笑顔で迎えて下さり、いろいろ解説して下さい。しかし、その合間に、ふと寂しそうな頬笑みが横顔に現れたように思えたのは、私の思いすごしだったろうか。おそらく、ここに至るまでには他人には想像もつかないような、激しい葛藤があったのだらうと、拝察したものである。

五十嵐さんとは、TKのこと、あるいはPVのことについて、もっともっと議論したかったのは、私一人ではあるまい。

増田 裕 博士の思い出 (2014年6月15日ご逝去。 副部会長 1989~1990年度)

増田さんは、1987年より第2分科会長として活躍され、1989年からは副部会長として私を補佐して下さいました。副部会長就任に際して、電話で増田さんを口説き落とししたこともあったか、その後の4年間親しくお付き合いさせて頂いた。製薬企業の研究所に長いことから、毒性試験全般に経験豊富で、部会運営や分科会活動について、何かと相談に乗って頂いた。

ある年、部会総会を愛知県犬山市で開催した。主題は「ガイドラインとは」で、柳田友司先生(実中研)と高橋道人先生(国衛試)の講演などの最終打合せが、正副部会長会議で終了した時のこと、増田さんから「総会が終わったら、皆さん私の実家にきませんか」と、常滑市のお宅へのお誘いを受けた。

部会総会の当日、議事も滞りなく終了した夕刻、吉田、小野寺の現、前副部会長、白居分科会長、五十嵐分科会長と菊池の5名が招待を受け、増田さんの案内で常滑へ向かった。常滑沖に中部空港が建設されるずっと以前のことであった。

増田さんのお母上が出迎えて下さり、御挨拶ののち、私は増田さんに付いて魚市場へ晩飯の買い出しに。サシミ、魚ちり鍋の食材、それに生きシャコなどを沢山買い求めた。料理は全て増田さんが腕をふるった。「実家には自分の包丁が置いてないので、魚がうまくさばけない」といいながらも、手際よく盛り付ける様子に見とれたものである。その料理のどれも美味しかったこと、特に今でも忘れられないのが、茹でたてのシャコの味であった。

食事が終わった後は麻雀、半ちゃん戦で負け抜け。負け組の二人は、囲碁が出来れば碁盤を囲み、出来なければ五目並べか麻雀観戦ということで、夜遅くまでにぎやかに遊んだ。碁石と碁盤は、小野寺さんが途中で買い求めていた。そのあとは雑魚寝、増田さんのお母上にはどれだけご迷惑をおかけしたことか。思い返すと申し訳なさでいっぱいである。

翌日は、増田さんの案内で常滑焼きの窯元巡り、3か所ほど廻って焼き物をみせていて頂き、私も常滑の記念にと急須などを買い求めたりしたものである。

東京の社宅にも伺ったことがある。バブル経済絶頂期とあって、「この狭いマンションでも、いわゆる【億ション】なんだそうですよ」とのこと。私に対しては「ワンルームマンションを買うか借りるかした方が、ホテルに泊まるよりもはるかに安上がりですよ」と、盛んに勧めて下さったりしたものであった。

また、私事になるが、妻の両親が引退後、静岡県袋井市に住んでいて、義父の葬儀をしたお寺が、たまたま三共の研究所の隣であったことで、会葬者の駐車場の手配など、増田さんにいろいろお世話になったこともあった。

定年後は、学会活動の力を入れられ、トキシコロジー学会の時代には、学会の発展のために尽力され、小野寺さんと共に功労会員から名誉会員へと推挙されていた。この10年ほどは疎遠となり、お会いする機会といえば、年会の時くらいで、昔話に花を咲かせることもなく、お別れすることになったことは、誠に残念である。

文献

- 42) 馬屋原 宏, 2014 追悼文 五十嵐俊二博士を悼む. 安全性評価研究会ホームページ、特別寄稿文 <http://www.tanigaku.gr.jp/>.
- 43) 菊地博之, 熊谷暁、菊池康基, 五十嵐俊二, 橋本正晴, 北川敏一, 臨床副作用と動物試験データの関連性に関するアンケート調査. 製薬協・基礎研究部会資料 61.
- 44) 林裕造, 1992. 「臨床試験から見た前臨床試験の問題点 —創薬研究における種間外挿の科学的基盤—」. 第 13 回日本臨床薬理学会特別講演, 東京.
- 45) 五十嵐俊二, 1993. 動物試験から臨床における医薬品の安全性がどれだけ予測できるか. ファルマシア, 29 : 1129-1132.
- 46) 菊池康基, 2001. 「治験における副作用について, 毒性データとの関連性調査」. 第 17 回日本毒性病理学会 シンポジウム「21 世紀の毒性病理学」, 淡路国際会議場. 1-26-2001.
- 47) 菊池康基 早期臨床試験の副作用と毒性データとの関連性調査の有用性について—製薬協の 15 年前の試み—安全性評価研究会、安全性評価研究会 PV 分科会 (東京), 8-4-2008, 夏の学校 (奈川) 8-29-2008.

2014.09.12 記