

ソリブジン薬害発生の分子毒性学的メカニズムとジヒドロピリミジン・
デヒドロゲナーゼの遺伝的欠損渡部 烈,^{*,a,b} 小倉健一郎,^a 西山貴仁^a**Molecular Toxicological Mechanism of the Lethal Interactions of the
New Antiviral Drug, Sorivudine, with 5-Fluorouracil Prodrugs and
Genetic Deficiency of Dihydropyrimidine Dehydrogenase**Tadashi WATABE,^{*,a,b} Kenichiro OGURA,^a and Takahito NISHIYAMA^a*Department of Drug Metabolism and Molecular Toxicology, School of Pharmacy, Tokyo University
of Pharmacy and Life Science,^a 1432-1 Horinouchi, Hachioji City, Tokyo 192-0392,
Japan and Institute of Natural Medicine, Toyama Medical and Pharmaceutical
University,^b 2630 Sugitani, Toyama 930-0194, Japan*

(Received May 7, 2002)

In 1993, there were 18 acute deaths in Japanese patients who had the viral disease herpes zoster and were treated with the new antiviral drug sorivudine (SRV, 1- β -D-arabinofuranosyl-(E)-5-(2-bromovinyl)uracil). All the dead patients had received a 5-fluorouracil (5-FU) prodrug as anticancer chemotherapy concomitant with SRV administration. Studies on toxicokinetics in rats and on hepatic dihydropyrimidine dehydrogenase (DPD), a rate-limiting enzyme for 5-FU catabolism in rats and humans, strongly suggested that in the patients who received both SRV and the 5-FU prodrug, tissue levels of highly toxic 5-FU markedly increased as a result of irreversible inactivation of DPD in the presence of NADPH by 5-(2-bromovinyl)uracil (BVU), a metabolite formed from SRV by gut flora in rats and humans. Recombinant human (h) DPD was also irreversibly inactivated by [¹⁴C]BVU in the presence of NADPH. MALDI-TOF MS analysis of radioactive tryptic fragments from the radiolabeled and inactivated hDPD demonstrated that a Cys residue located at position 671 in the pyrimidine-binding domain of hDPD was modified with an allyl bromide type of reactive metabolite, dihydro-BVU. Thus artificial DPD deficiency caused by BVU from SRV led to patient deaths when coadministered with the 5-FU prodrug. Human population studies using healthy volunteers have demonstrated that there are poor and extensive 5-FU metabolizers who have very low and high DPD activities, respectively. Administration of a clinical dose of 5-FU or its prodrug to poor 5-FU metabolizers may cause death unless DPD activity is determined using their peripheral blood mononuclear cells prior to the administration of the anticancer drug.

Key words—lethal drug interaction; dihydropyrimidine dehydrogenase; 5-FU prodrug; sorivudine; MALDI-TOF MS

1. はじめに

ソリブジン薬害は、1993年にわが国で起きた、薬の飲み合わせとしては世界最大の薬害であった。抗ウイルス（抗帯状疱疹）新薬として市販されたソリブジン (sorivudine, 1- β -D-arabinofuranosyl-(E)-5-(2-bromovinyl)uracil) は、発売開始後わずか40日以内に15人の急性致死者を出し、ソリブジンの第

II相臨床試験においても3人の死者を出していたことが後でわかった。なお、ソリブジンは服用すると消化管から吸収され、各組織に分布し、アラビノース部分の5'-OHがトリリン酸化されたのち、組織内で増殖したウイルス (Herpes zoster) のDNAポリメラーゼの阻害剤となって、ウイルスDNAの合成を阻害することにより抗ウイルス効果を発揮するとされている。ソリブジンの5'-トリリン酸は宿主細胞のDNAポリメラーゼ阻害効果は低く、そのためにソリブジンは毒性が極めて低く (LD₅₀>2000 mg/kg, ラット, 経口), 抗ウイルス効果が高い新薬であるとされていた。この薬害で亡くなった18名の患者は、いずれも抗癌薬である5-

^a東京薬科大学薬学部 (〒192-0392 八王子市堀之内1432-1)

^b富山医科薬科大学和漢薬研究所 (〒930-0194 富山市杉谷2630)

e-mail: watabet@ps.toyaku.ac.jp

*本総説は、平成13年度渡部教授定年退職にあたり在職中の業績を中心に記述したものである。

フルオロウラシル (5-fluorouracil, 5-FU) 製剤を、主として術後の癌再発予防の目的で毎日服用していた。帯状疱疹は免疫機能が低下した高齢者や抗癌薬の投与によって同機能が低下した患者に多発する疾患であることはよく知られている。当時の厚生省の報告によると、5-FU 製剤以外の抗癌薬による治療を受けていて、ソリブジンを服用した患者又はソリブジンのみを服用した患者からは1人の中毒者や死者も出ていない。¹⁾そして、死をまぬがれた中毒者の数は、わずか7名であったことから、この薬物相互作用による毒性発現がどれほど凄まじかったかがわかる。もし厚生省による使用中止指示があつて1週間遅れて出されていれば、中毒死者の数は何倍にもなったであろうと考えられている。ソリブジンは、帯状疱疹の特効薬というふれ込みで発売が開始されていたからである。

この薬害は、筆者らが既に総説において指摘しているように確実に防止できたという点で全くの人災であった。²⁻⁴⁾ソリブジンの開発に係わった企業の研究者達並びに治験総括医師の科学者としての正しい判断力及び良心の欠如と、この新薬の審査に係わった厚生省関係者のあまりの杜撰さがこの悲劇を招いた。尊い患者の方々の生命の代償として、われわれが重く受けとめ学ばなければならない教訓は多い。ソリブジン薬害の教訓を生かせず、風化させてしまうことがあれば、わが国における創薬は成立しないであろう。この薬害を契機に、わが国独自の創薬の開発と承認の体制は、それまで大きな差があった欧米のレベルを目指して、急きょ大きく変わることになった。しかし、はたしてその後わが国の実態が本当にレベルアップしたのか？ 筆者らには、彼我のレベルの差は、その後さらに拡大しているとしか思えない。とくに、最も重要な創薬における戦略という根本的な部分においてはである。

2. ラットで再現できたソリブジンと5-FU製剤の併用による急性致死^{4,5)}

ソリブジン薬害で亡くなった5-FU製剤服用中の患者の多くは、いずれもソリブジン服用開始後3—4日で激しい下痢を起こし、摂食不能となり、ソリブジンの服用を中止したにもかかわらず、10日前後で死に至った。急死直前の患者の白血球と血小板数は激減していた。¹⁾この中毒死は、実験動物における5-FU製剤の過量投与によるものと酷似してい

た。

死亡した患者の多くが服用していたと推定されている5-FUのプロドラッグであるテガフル (Tegafur, 1-(2-tetrahydrofuryl)-5-FU 又は 5-f luorouracil-tetrahydrofuran, FT) とソリブジンとをラットに1日1回反復併用経口投与すると、投与開始後3—4日目でラットは下血を伴う激しい下痢を起こし、摂餌量はゼロとなった。そして用いたラットの約半数が、6日間の反復併用投与で死に至り、その後投与を中止したにもかかわらず、残ったラットのすべてが10日以内に死に至った。反復併用投与に用いたのと同用量のFT又はソリブジンの反復単独投与によっては、投与開始後20日を経てもラットには何らの異常も認められなかった。明らかにラットの死はソリブジン薬害での死亡患者と同様にソリブジンと5-FUプロドラッグの併用投与で惹き起こされたのである。

両薬の反復併用投与によりラットの血漿、肝、小腸及び骨髄に対する5-FUによる暴露量(AUC)は1日目ですでに著しく上昇しており、2日目以降は致死量を超えるFTの投与がなされたと同様の結果となっていた (Fig. 1)。このとき、血漿中の5-FUのC_{max}は、FT単独投与のときのその5.0倍(1日目)及び9.0—13.7倍(2日目以降)とな

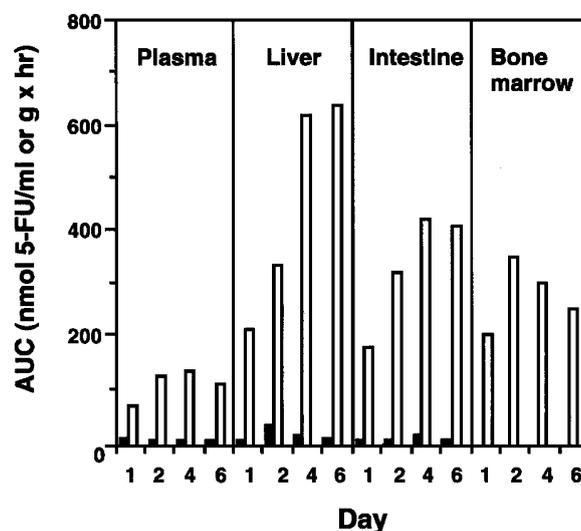


Fig. 1. Plasma and Tissue AUC of 5-Fluorouracil (5-FU) in Rats Orally Treated with Its Prodrug, 5-FU-Tetrahydrofuran (FT), or FT and Sorivudine (SRV) once Daily for 6 Days
 ■ FT (60 mg/kg/day), □ FT (60 mg/kg/day) and SRV (30 mg/kg/day).

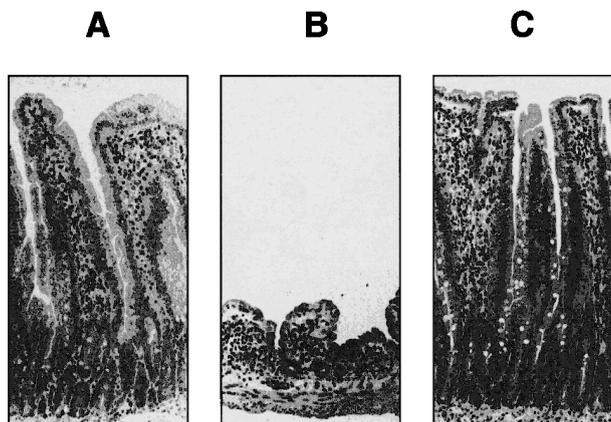


Fig. 2. Microscopic Profiles of the Intestine of Rats on Day 6 after Treatment with Vehicle (A), FT+SRV (B), and FT or SRV alone (C) once Daily
Doses of the drugs were the same as shown in Fig. 1.

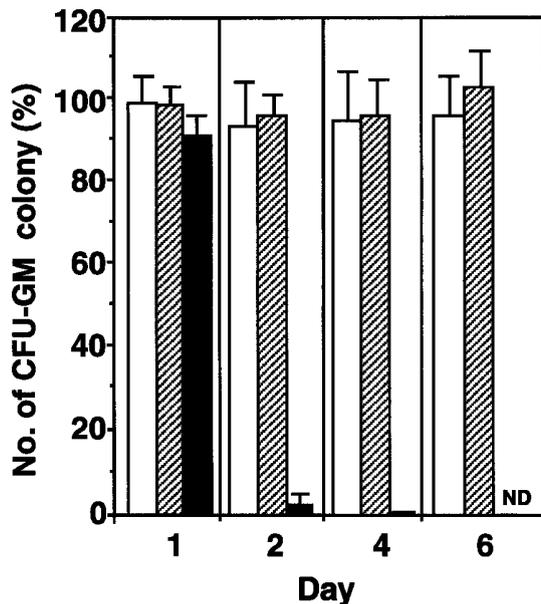


Fig. 3. Number of CFU-GM Colony in the Bone Marrow of Rats Treated with FT alone (□), SRV alone (▨), and FT and SRV (■) once Daily for 6 Days
Doses of the drugs were the same as shown in Fig. 1.

っていた。両薬の反復経口投与開始後6日目の腸管粘膜は著しい萎縮像を示しており、下血を伴うラットの激しい下痢の原因が判明した (Fig. 2)。骨髓の増殖可能な細胞 (CFU-GM) 数は、両薬の反復投与開始後2日目で既に激減しており、4日目ではほぼゼロとなり、回復不可能な骨髓損傷に陥っていた (Fig. 3)。これに伴い、ラットの血中の白血球と血小板数は6日目には激減していた (Fig. 4)。

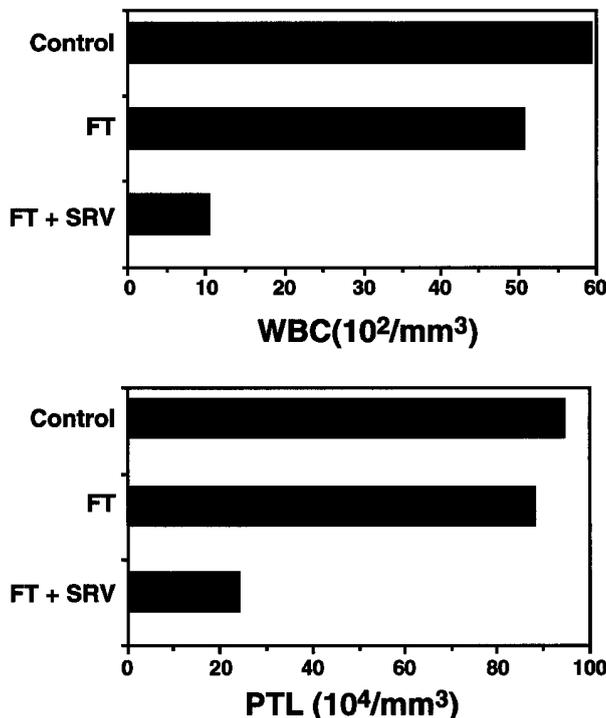


Fig. 4. White Blood Cell (WBC) and Platelet (PTL) Counts on Day 6 in Rats Treated once Daily with FT alone or FT and SRV
Doses of the drugs were the same as shown in Fig. 1.

抗帯状疱疹薬としてのソリブジンを開発した日本商事(株)の研究者達によって、ソリブジンはヒトにおいても、ラットにおいても腸内で細菌によって一部が分解され、抗ウイルス作用をもたない(E)-5-(2-ブロモビニル)ウラシル ((E)-5-(2-bromovinyl) uracil, BVU) を生成し、これが吸収されて、肝を経て血中に出現することが明らかにされている。⁷⁾ 筆者らも、ソリブジンのみを経口投与したラットで、血中及び肝中にかなり高い濃度で BVU が存在することを確認した。あわせて、ラット肝の 5-FU を代謝分解する酵素ジヒドロピリミジン・デヒドロゲナーゼ (dihydropyrimidine dehydrogenase, DPD) の活性が著しく低下していることを確認した。

3. ラット及びヒト DPD の BVU による不可逆的阻害^{8,9)}

未処理ラットの肝細胞質より、DPD を単離精製し、NADPH 共存下で [¹⁴C]BVU とインキュベートすると、DPD の 5-FU 代謝活性は失われ、同時に DPD への放射能のとり込みが起こった。全く同様のことが、大腸菌中で遺伝子工学的的手法によって発

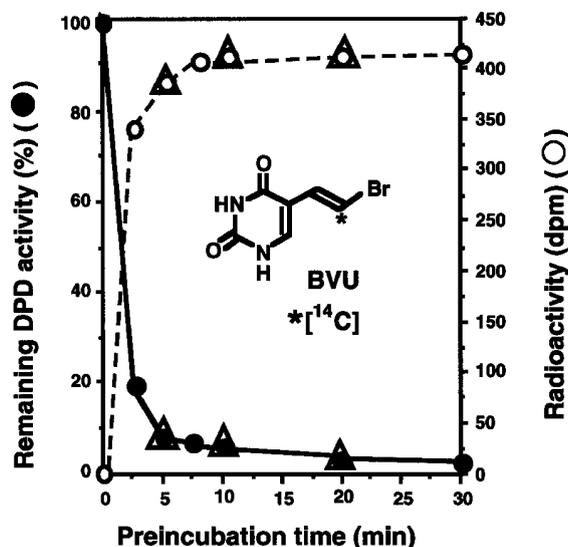


Fig. 5. Relationship between Radioactivity Incorporation into and Inactivation of Recombinant Human Dihydropyrimidine Dehydrogenase (hDPD) Preincubated with [^{14}C]5-(2-Bromovinyl)Uracil (BVU) in the Presence of NADPH

hDPD activity (●) was determined by using 5-FU as a substrate after preincubation with [^{14}C]BVU in the presence of NADPH. Radioactivity incorporated into hDPD (○) was measured after isolation of the enzyme protein from the preincubation mixtures. Preincubations were also carried out in the presence of the 10 mM thiol (Δ), cysteine, 2-mercaptoethanol, dithiothreitol, or glutathione.

現させたヒト DPD (hDPD) 精製標品についても認められた (Fig. 5). なお, NADPH 不在下では, ラット DPD 及び hDPD は [^{14}C]BVU によって失活せず, 放射能でラベルされなかった. ソリブジン自身は NADPH 存在下でラット及びヒト DPD を不活性化しなかった. BVU の N¹-位の 1 β -D-アラビノース置換体 (ソリブジン) は DPD の基質になり得ないのである. 以上の結果は, BVU がラット DPD 及び hDPD によって還元されるとアリルプロミド型の反応性に富む親電子性代謝物ジヒドロ-BVU となり, 直ちに DPD のピリミジン結合部位のアミノ酸残基の求核性官能基と共有結合を形成して, 基質 5-FU を受容できなくなることを示唆している. このタイプの酵素阻害を mechanism-based inhibition 又は BVU による自殺阻害という.

4. ヒト DPD のピリミジン結合部位の決定とソリブジン薬害の分子メカニズム^{4,9)}

[^{14}C]BVU によって NADPH 共存下で完全失活した hDPD の放射能は共有結合であり, ゲルろ過 HPLC によっても, SDS-PAGE によっても酵素タンパク質から除去されなかった. [^{14}C]BVU でラベ

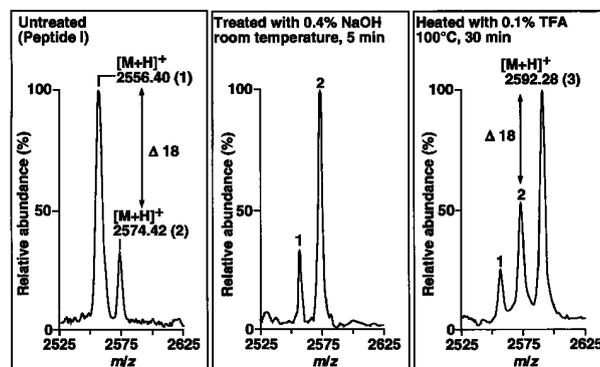


Fig. 6. Matrix-Assisted Laser Desorption Ionization-Time of Flight Mass Spectrometry (MALDI-TOF MS) of Radioactive Peptide I from hDPD Inactivated by [^{14}C]BVU in the Presence of NADPH

The peptide (A) was treated with NaOH (B) and TFA (C) under the conditions as shown in the panels of Fig.

Table 1. Amino Acid Sequence of Radioactive Peptides I and II Derived by Tryptic Digestion from hDPD Inactivated by the Incubation with [^{14}C]BVU in the Presence of NADPH

Cycle	Peptide I		Cycle	Peptide II		hDPD ^{b)}
	Amino acid	pmol		Amino acid	pmol	
1	Lys	65.9				⁶⁵⁶ Lys
2	Ser	29.6	1	Ser	25.2	Ser
3	Glu	27.5	2	Glu	8.8	Glu
4	Asp	19.9	3	Asp	10.3	Asp
5	Ser	14.7	4	Ser	6.0	Ser
6	Gly	24.4	5	Gly	10.6	Gly
7	Ala	21.5	6	Ala	5.9	Ala
8	Asp	11.3	7	Asp	5.8	Asp
9	Ala	24.6	8	Ala	6.4	Ala
10	Leu	14.2	9	Leu	5.3	Leu
11	Glu	9.9	10	Glu	2.6	Glu
12	Leu	18.6	11	Leu	7.1	Leu
13	Asn	14.5	12	Asn	5.3	Asn
14	Leu	18.7	13	Leu	0.4	Leu
15	Ser	6.9	14	Ser	2.2	Ser
16	X ^{a)}	—	15	X ^{a)}	—	⁶⁷¹ Cys
17	Pro	7.5	16	Pro	2.2	Pro
18	His	0.6	17	His	0.2	His
19	Gly	8.9	18	Gly	5.6	Gly
20	Met	3.6	19	Met	1.3	Met
21	Gly	12.4	20	Gly	6.1	Gly
22	Glu	2.1	21	Glu	1.0	Glu
23	Arg	0.6	22	Arg	0.9	⁶⁷⁸ Arg

a) This residue was not identified. About 90% of radioactivity of radiolabeled peptides I and II were eluted at cycles 16 and 15, respectively, and most of the remainder at next two cycles. b) Amino acid sequence of hDPD was taken from Yokota et al. (1994).¹⁰⁾

ルされた放射性 hDPD をトリプシン処理し、生成した放射性ペプチドフラグメントを HPLC で単離精製すると、逆相分配カラムでごくわずかの保持時間差を示す 2 種の放射性ペプチド I 及び II が得られた。それぞれの放射性ペプチドの N-末端アミノ酸配列分析の結果は、両ペプチドが、既に知られている hDPD のアミノ酸配列の共通の部位から切り出されたものであり、それらの中に含まれる ^{671}Cys 残基が見当たらないことを示していた (Table 1)。しかし、ペプチドの放射能はこのアミノ酸残基に対応する N-末端アミノ酸自動分析計 HPLC サイクルの溶出液中に排出された。

両放射性ペプチドの Matrix-Assisted Laser Desorption Ionization-Time of Flight Mass Spectromet-

ry (MALDI-TOF MS) 分析の結果から、hDPD の ^{671}Cys に結合していた反応性に富む BVU 由来の修飾残基の化学構造が明らかになった (Fig. 6)。すなわち、反応性に富むジヒドロ-BVU の構造は 5,6-ジヒドロ-5-(2-ブromoエチリデンル)ウラシル (5,6-dihydro-5-(2-bromoethylydenyl) uracil, DBEU) であり、hDPD の基質結合部位中でこれが BVU から生成すると直ちに ^{671}Cys の SH と結合してスルフィドを形成する (Fig. 7)。NADPH 共存下で BVU による hDPD の不活性化反応は 10 mM チオール化合物 (システイン、2-メルカプトエタノール、又はジチオスレイトールなど) の添加によって全く抑制されなかった (Fig. 5)。このことは、hDPD 分子内の ^{671}Cys の SH と DBEU の反応が極めて速や

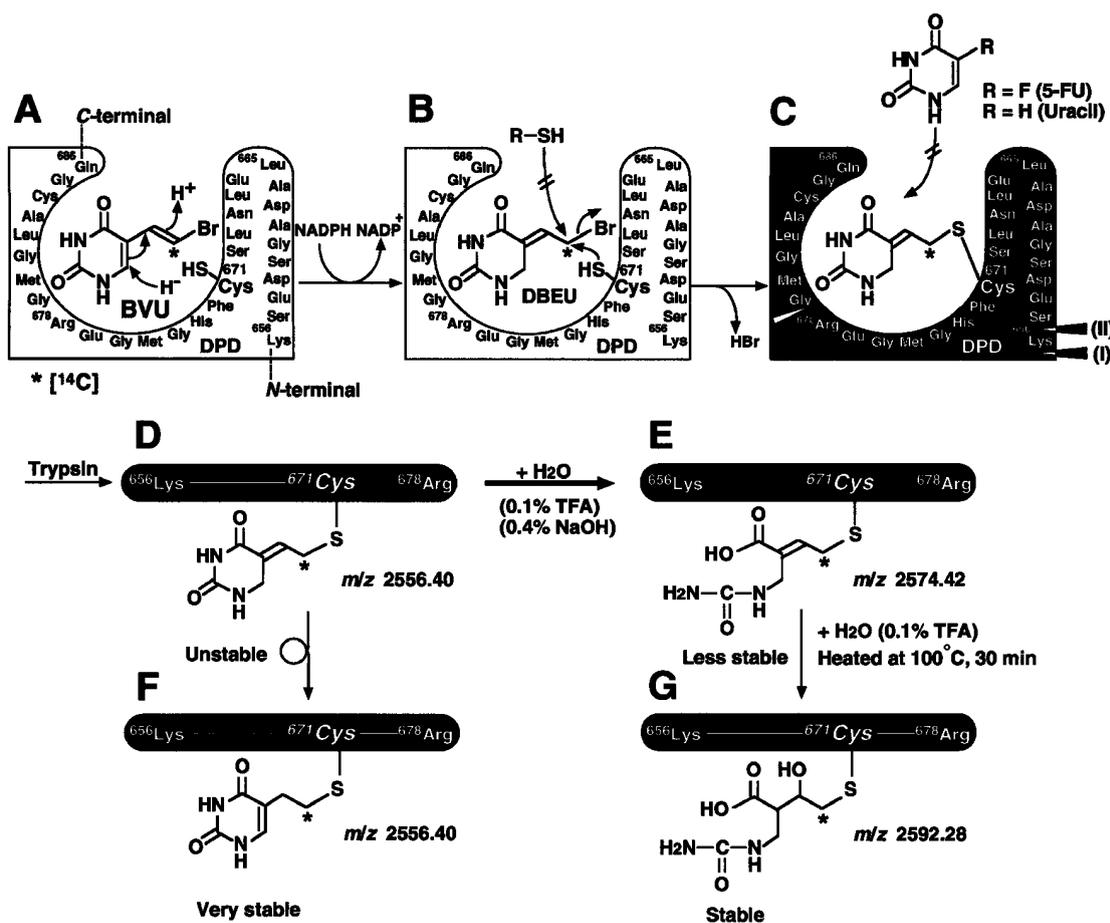


Fig. 7. Proposed Mechanism for the Irreversible Inactivation of hDPD, a Rate-Determining Enzyme in the 5-FU Catabolism, by BVU Formed from SRV

Panels A–C represent the proposed mechanism for irreversible inactivation of hDPD by BVU in the presence of NADPH. [^{14}C]BVU is reduced (A) to the reactive dihydro-BVU, 5,6-dihydro-5-(2-bromoethylydenyl) uracil (DBEU) with NADPH at the pyrimidine-binding domain (Leu665–Gln686) of hDPD, reacts instantly with the SH group of ^{671}Cys (B), and inactivates the enzyme (C). Various thiols (10 mM R-SH) had no effect on the inactivation of hDPD (see Fig. 5). Panels D–G represent the radioactive tryptic fragment I from the pyrimidine-binding domain of hDPD labeled with [^{14}C]DBEU and the increases in mass number of the peptide by the treatments with NaOH and TFA (see Fig. 6).

		656	I	678	II	686	
Human	654	AKKSEDSGADALELNLSCPHGMGERGMGLACGQDP				ELVRNICRWRQAV	702
Bovine	654	SR-A-A-----				-----	702
Porcine	654	SR-A-A-----				-----	702
Rat	654	S-MA-A-----				-----S-	702
<i>C. elegans</i>	693	-T---EA---I-----				K-----S--I-KE-----AC-	742
<i>D. melanogaster</i>	245	-I-A-Q-----				-----EQ-S---K--	293

Fig. 8. Sequence Alignment of DPDs in the Region of the Proposed Pyrimidine-Binding Domain

The deduced amino acid sequence of hDPD¹⁰⁾ is aligned with amino acid sequences of DPDs cloned from the bovine,¹¹⁾ porcine¹⁰⁾ and rat¹²⁾ DPDs and of putative DPD encoded in the *C. elegans* gene¹³⁾ and a DPD-like peptide in the *D. melanogaster* mRNA.¹⁴⁾ Identical amino acid residues to those in the sequence of hDPD are represented by dashes. Arabic numerals represent amino acid positions counted from the leading amino acid Met. Our proposal for the pyrimidine-binding domain (⁶⁶⁵Leu-⁶⁸⁶Gln) is shown in white on black. Horizontal arrows I and II above the sequences represent tryptic peptides I (⁶⁵⁶Lys-⁶⁷⁸Arg) and II (⁶⁵⁷Ser-⁶⁷⁸Arg) from hDPD inactivated by [¹⁴C]BVU in the presence of NADPH. The downward arrows represent the unidentified ⁶⁷¹Cys residue modified by the reactive [¹⁴C]BVU metabolite, DBEU.

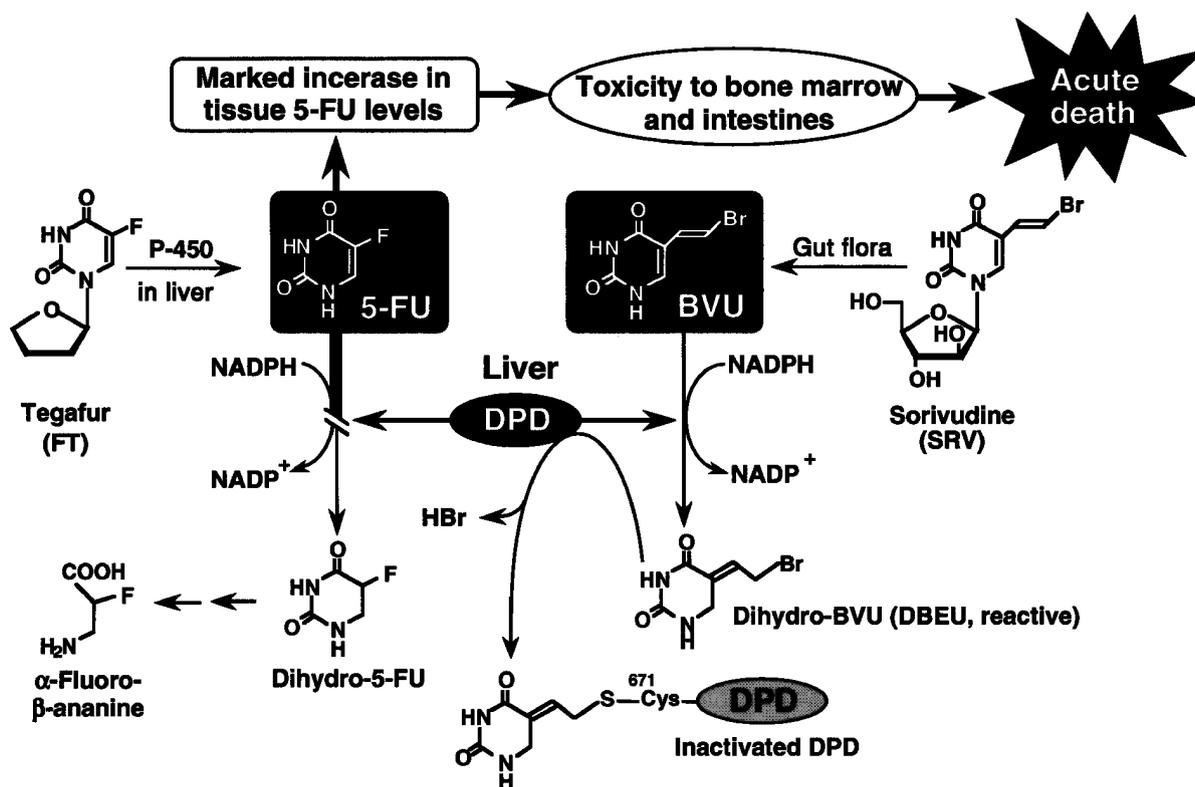


Fig. 9. Proposed Mechanism for the Lethal Interaction of FT with SRV in Patients

A part of dosed SRV is decomposed to BVU by gut flora in the intestines, absorbed through the intestinal membrane, and carried into the liver having potent activity of DPD. BVU is reduced to reactive dihydro-BVU (DBEU) with NADPH in the pyrimidine-binding domain of DPD, reacts with Cys⁶⁷¹ located at the substrate binding-domain, and inactivates the enzyme. Inactivation of hepatic DPD leads rats and humans to poor 5-FU metabolizers and, consequently, increases the tissue 5-FU levels markedly. Acute deaths in patients administered with SRV and FT are most likely to be attributable to the severe toxicity to bone marrow by the markedly elevated levels of 5-FU.

かに起こることを物語っている。

トリプシン処理して得られた放射性ペプチド I の MALDI-TOF 質量スペクトル中には、 m/z 2556.40 に強度の大きい分子イオン $[M+H]^+$ シグナル (シグナル 1) と m/z 2574.42 に強度の小さい $[M+H]^+$ シグナル (シグナル 2) が観察された (Fig. 6A)。シグナル 2 の質量数はシグナル 1 よりも 18 だけ大きく、シグナル 1 を与える分子が水和された分子が混在することを示していた。シグナル 1 はペプチド I を室温で NaOH 処理すると大部分が速やかにシグナル 2 を与える水和分子に変換され (Fig. 6B)、この水和分子をもつペプチドをトリフルオロ酢酸 (TFA) 中で加熱すると、水和分子に由来するシグナル 2 はゆっくりと減少し、さらに 18 だけ質量数が大きい新たなシグナル 3 が出現した (Fig. 6C)。ペプチド I のアルカリ及び酸処理によって、シグナル 1 は完全には消失しなかった。これはアルカリ及び酸に抵抗性の安定なピリミジン環をもつ付加体に基づくものと推定された (Fig. 7F)。

^{67}Cys を含む hDPD のアミノ酸配列 (N-末端より 665—686 位) は各種動物のみならずショウジョウバエ、線虫などでも完全に保存されており (Fig. 8)、活性代謝物 DBEU によって ^{67}Cys が修飾されたことから、この領域が hDPD のピリミジン結合領域であることが筆者らによりはじめて決定された。筆者らによって明らかにされたソリブジン薬害の発生メカニズムを要約図示する (Fig. 9)。

5. 5-FU 及びそのプロドラッグによる抗癌療法は DPD の遺伝的欠損者を死に至らせる危険性がある (警告)

ソリブジン薬害で亡くなった患者は、ソリブジンの代謝物 BVU によって、人為的に 5-FU の poor metabolizer (PM) にされてしまった。そのために、上述のソリブジンと FT を併用したラットのように、臨床用量の 5-FU プロドラッグを常用していた帯状疱疹患者の組織中の 5-FU 濃度は、ソリブジンを服用しはじめた直後から致死レベルを越える高値を示し、あたかも 5-FU プロドラッグの誤過量投与が行われたと同様な結果になったと考えられる。多くの抗癌薬がそうであるように、5-FU 及びそのプロドラッグも治療薬用量域が狭く、過量投与によって容易に重篤な副作用が発現する。

ラット及びヒトにおいて、5-FU は投与された量

の約 80% が肝細胞質の DPD によって解毒され、残る 20% の大部分は未変化体として尿中に排泄される。¹⁵⁾ 健常人における肝 DPD の活性は人口調査の結果大きなばらつきがあり、ほぼ正規分布をなしていることが米国において Lu ら¹⁶⁾ によって報告されている (Fig. 10)。ヒト肝 DPD 活性は、これに先立って知られていた末梢血単核球 (Peripheral Blood Mononuclear Cells, PBMC) 中の DPD 活性 (Fig. 11) と良く相関することが確認された。^{17,18)} PBMC 中の DPD 活性の人口分布調査の結果から、ヒト DPD 活性には性差、年齢差及び人種差がほとんど認められないことが明らかになっている。¹⁷⁾

米国において、1993 年 (わが国でソリブジン薬害が発生した年) に 5-FU 製剤で治療を受けていた癌患者のうち容態の悪化を呈した 20 人中 3 人が死亡し、6 人が重篤な副作用症状を示したことが報告されている。そして、死亡した 3 人の PBMC 中の

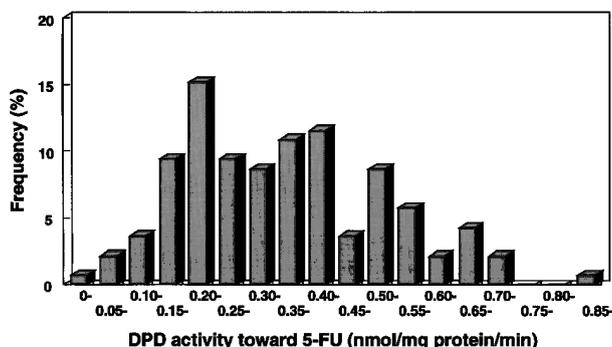


Fig. 10. Population Distribution of Liver DPD Activity in 138 Healthy Volunteers
By Lu, *et al.* (1995).¹⁶⁾

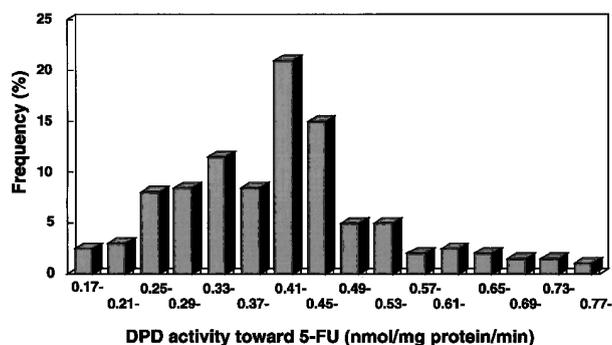


Fig. 11. Population Distribution of Peripheral Blood Mononuclear Cell (PBMC)-DPD Activity in 124 Healthy Volunteers
By Lu, *et al.* (1993).¹⁷⁾

DPD 活性はいずれもヒトにおける DPD の平均的な活性値の 10% 以下であったことが明らかにされている。¹⁷⁾

なお、重篤な中毒者の PBMC 中の DPD 活性は平均値の 18—28% であった。米国においては、これらの結果をふまえて、5-FU の遺伝的 PM のうち、PBMC 中の DPD 活性が平均活性値の 10% 以下 (人口の約 0.5%) の患者に 5-FU 製剤を投与すると、重篤な中毒症を呈し、次いで死に至る可能性が大であるとする強い警告が発せられている。^{17,19)} また併せて、PBMC 中の DPD 活性が平均値の 30% 以下の人びと (人口の約 2—3%) は 5-FU によって重篤な中毒症を呈するので、5-FU 製剤による治療は極力避けなければならないとも警告されている。

ごく最近の筆者らによる健常日本人男女それぞれ 75 名ずつ計 150 名のボランティアにおける PBMC 中の DPD 活性の人口分布に関する調査結果は、米、欧における DPD 活性の人口分布のパターンと極めて類似しており、性差及び年齢差もほとんど認められなかった。なお、中国人²⁰⁾ 及び韓国人²¹⁾ を対象にした DPD 活性の人口分布調査は既に行われており、これらのデータと日本人のそれはわずかの差しか示していない。

現在わが国においては、少なくとも 20 万人の人々が、主として術後の癌の再発予防のために、日常的に 5-FU プロドラッグを服用しているとされている。このために、わが国は世界で最大の 5-FU (プロドラッグが大部分) 使用国となっている。米国とは異なり、5-FU 製剤による死亡例はわが国においては全く報告されていない。はたしてこのことは真実であろうか?

5-FU プロドラッグの場合、DPD の遺伝的欠損者がこれを服用しはじめると、数日以内に起こる激しい下痢のために、ほとんどの患者は服薬を中断せざるを得なくなり、かろうじて命をとりとめるであろう。しかし、それでも無理に服薬を続けることがあるとすれば、死に至る可能性が大きい。入院中に 5-FU の点滴静注を受ける患者の場合も同様である。わが国において、5-FU 製剤による中毒死を予防するために、「投薬に先立って PBMC 中の DPD 活性の測定を行い、5-FU の遺伝的 PM を選別し、治療対象外者として除外する必要がある」ことを警告しておく。ソリブジン薬害から、私達が学ばなけ

ればならない最も重大な教訓の 1 つとして、

6. おわりに

ソリブジン薬害が発生した翌年の 1994 年から薬害発生分子毒性学的メカニズム研究に取り組んできて、1999 年に上記のような結果を得て、筆者らのこの薬害研究に終止符をうつことができた。この研究の延長線上で、筆者らによって行われた日本人における DPD 活性の人口分布に関する研究もほぼ終ろうとしている。ソリブジンが、わが国で開発された新薬であり、日本の毒性学徒が責任をもってそのメカニズムを明らかにする必要があると考えたのが、この研究に着手した動機であった。ソリブジン薬害の研究では代謝物に関するトキシコキネティクス、ヒト DPD に関する遺伝子工学並びに MALDI-TOF MS が決定的な役割を果たした。

過去にわが国で起こったサリドマイド、キノホルム、クロロキンなどの薬害においては、因果関係のみが立証されただけで、「なぜ?」という毒性学的な原因究明の研究成果は皆無に近い。筆者らの研究成果が、将来のわが国における薬害の毒性学的研究の嚆矢となることを期待する次第である。

ラットにおけるソリブジンと 5-FU 製剤併用のトキシコキネティクス及び [¹⁴C] BVU によるラット DPD の共有結合研究を実施した奥田晴宏博士 (当時当研究室、現国立医薬品食品衛生研究所) に深く感謝する次第である。

REFERENCES

- 1) Pharmaceutical Affairs Bureau, Japanese Ministry of Health and Welfare, A report on investigation of side effects of sorivudine: Deaths caused by interactions between sorivudine and 5-FU prodrugs, 1994, pp. 1-27.
- 2) Watabe T., Okuda H., Ogura K., *Yakugaku Zasshi*, **117**, 910-921 (1997).
- 3) Watabe T., *Sogo Rinsho*, **48**, 1451-1455 (1999).
- 4) Watabe T., Nishiyama T., Ogura K., *Xenobio. Metabol. Dispos.*, **15**, 265-274 (2000).
- 5) Okuda H., Nishiyama T., Ogura K., Nagayama S., Ikeda K., Yamaguchi S., Nakamura Y., Kawaguchi Y., Watabe T., *Drug Metab. Dispos.*, **25**, 270-273 (1997).
- 6) Okuda H., Ogura K., Kato A., Takubo H., Watabe T., *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, **287**,

- 791–799 (1998).
- 7) Ogiwara T., Miue H., Nakamaru M., Ohtsuka T., Kumahara Y., *Jpn. Pharmacol. Ther.*, **18**, 507–523 (1990).
 - 8) Ogura K., Nishiyama T., Takubo H., Kato A., Okuda H., Arakawa K., Fukushima M., Nagayama S., Kawaguchi Y., Watabe T., *Cancer Lett.*, **122**, 107–113 (1998).
 - 9) Nishiyama T., Ogura K., Okuda H., Suda K., Kato A., Watabe T., *Mol. Pharmacol.*, **54**, 899 (2000)
 - 10) Yokota H., Fernandez-Salguero P., Furuya H., Lin K., McBride O. W., Podschun B., Schnackerz K. D., Gonzalez F. J., *J. Biol. Chem.*, **269**, 23192–23196 (1994).
 - 11) Albin N., Johnson M. R., Diasio R. B., *DNA Seq.*, **6**, 243–250 (1996).
 - 12) Kimura M., Sakata S. F., Matoba Y., Matsuda K., Kontani Y., Kaneko M., Tamaki N., *J. Nutr. Sci. Vitaminol.*, **44**, 537–546 (1998).
 - 13) Wilson R., Ainscough R., Anderson K., Baynes C., Berks M., Bonfield J., Burton J., Connell M., Copsey T., Cooper J., Coulson A., Craxton M., Dear S., Du Z., Durbin R., Favello A., Fraser A., Fulton L., Gardner A., Green P., Hawkins T., Hillier L., Jier M., Johnston L., Jones M., Kershaw J., Kirsten J., Laisster N., Latreille P., Lightning J., Lloyd C., Mortimore B., O'Callaghan M., Parsons J., Percy C., Rifken L., Roopra A., Saunders D., Shownkeen R., Sims M., Smaldon N., Smith A., Smith M., Sonnhammer E., Staden R., Sulston J., Thierry-Mieg J., Thomas K., Vaudin M., Vaufhan K., Waterston R., Watson A., Weinstock L., Wilkinson-Sproat J., Wohldman P., *Nature*, **368**, 32–38 (1994).
 - 14) Van Gelder R. N., Bae H., Palazzolo M. J., Krasnow M. A., *Curr. Biol.*, **5**, 1424–1436 (1995).
 - 15) Diasio R. B., Harris B. E., *Clin. Pharmacokin.*, **16**, 215–237 (1989).
 - 16) Lu Z., Zhang R., Diasio R. B., *Clin. Pharmacol.*, **58**, 512–522 (1995).
 - 17) Lu Z., Zhang R., Diasio R. B., *Cancer Res.*, **53**, 5433–5438 (1993).
 - 18) Chazal M., Etienne M. C., Renée N., Bourgeon A., Richelme H., Milano G., *Clin. Cancer Res.*, **2**, 507–510 (1996).
 - 19) Etienne M. C., Lagrange J. L., Dassonville O., Fleming R., Thyss A., Renee N., Schneider M., Demard F., Milano G., *J. Clin. Oncol.*, **12**, 2248–2253 (1994).
 - 20) Jiang W., Lu Z., He Y., Diasio R. B., *Clin. Cancer Res.*, **3**, 395–399 (1997).
 - 21) Sohn D. R., Cho M. S., Chung P. J., *Ther. Drug Monit.*, **21**, 152–154 (1999).