

8. 引用文献・参考資料

(病理検査所見)

1. Kaplowitz N and DeLeeve LD. Drug-induced liver disease。 Marcel Dekker, Inc. NY. USA. (2003)
2. 野本 実、青柳 豊：病理組織学的検討からみた診断と予後推定. *医学のあゆみ* 214: 785-790 (2005)

(発生機序)

3. Kaplowitz N and DeLeeve LD, eds., Drug-induced Liver Disease, Marcel Dekker, Inc., New York (2003)
4. Sherlock S and Dooley J, eds., Diseases of the Liver and Biliary System , 11th ed., Blackwell Publishing, UK (2002)
5. 岩佐元雄、足立幸彦：薬物代謝の視点からみた薬物性肝障害の病態. *肝・胆・膵* 48:677-681 (2004)

(薬物毎の特徴)

6. 為田靱彦、足立幸彦、渡辺明治. 薬剤性肝障害の全国調査. In 渡辺明治、樋口清博 編集、最新肝臓病学 全国現状調査から将来展望まで、新興医学出版社、東京、p.50-61 (2001)
7. 三藤留美、岩佐元雄、足立幸彦. *医学のあゆみ*. 214:765-769 (2005)
8. Kaplowitz N and DeLeeve LD, eds., Drug-induced Liver Disease, Marcel Dekker, Inc., New York, (2003)
9. Sherlock S and Dooley J, eds., Diseases of the Liver and Biliary System , 11th ed.,Blackwell Publishing, UK (2002)
10. Brunton LL, Lazo JS and Parker KL. Goodman & Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics, 11th ed., Mac Graw Hill (2006)
11. Garcia Rodriguez LA, Wallander MA, Stricker BH.: The risk of acute liver injury associated with cimetidine and other acid-suppressing anti-ulcer drugs. *Br J Clin Pharmacol.* 43:183-8(1997)

(薬物性肝障害の治療)

12. Kaplowitz N: Drug-induced liver disorders: Introduction and overview. Drug-induced liver disease. Kaplowits N. DeLeve LD. Eds. Marcel Dekker. New York. 1-13 (2003)
13. 松崎靖司、西川清広. 薬物性肝障害の治療：治療の実際と EBM に基づく UDCA の効果. *日消誌*:100:659-666 (2003)
14. Marino G, Zimmerman HJ, Lewis JH.: Management of drug-induced liver disease. *Curr Gastroenterol Rep.* 3:38-48 (2001)
15. Bernstein D, Tripodi J.: Fulminant hepatic failure. *Crit Care Clin.* 14: 181-97(1998)
16. 与芝 真、井上 和明. エビデンスに基づく血漿交換療法の評価：*日輸会誌*, 48:9-26 (2002)
17. McClain CJ, Price S, Barve S, et al. : Acetoaminophen hepatotoxicity: An update. *Curr Gastroenterol Rep.* 1:12-9 (1999)
18. Chitturi S. and Farrell GC. : Drug-induced cholestasis. *Semin Gastrointest Dis*, 12; 113-24 (2001)
19. 松崎靖司、田中直見. 薬物性肝障害の治療の実際. *肝胆膵* 48 ; 777-783 (2004)

20. Matsuzaki Y. Colestimide: The efficacy of a novel anion-exchange resin in cholestatic disorders. *J Gastroenterol Hepatol.* 17: 1133-35 (2002)
(その他)
21. 鹿庭なほ子, 佐井君江: SNP とテーラーメイド医療. *腫瘍内科* 1:513-519 (2007)
22. Saito Y, Maekawa K, Ozawa S, et al. Genetic polymorphisms and haplotypes of major drug metabolizing enzymes in East Asians and their comparison with other ethnic populations. *Curr Pharmacogenomics* 5: 49 (2007)
23. Innocenti F, Ratain MJ.: Irinotecan treatment in cancer patients with UGT1A1 polymorphisms. *Oncology (Williston Park).* 17:52-5 (2003)
24. Ando Y, Hasegawa Y.: Clinical pharmacogenetics of irinotecan (CPT-11). *Drug Metab Rev.* 37:565-74 (2005)
25. Ando Y, Ueoka H, Sugiyama T, et al.: Polymorphisms of UDP-glucuronosyltransferase and pharmacokinetics of irinotecan. *Ther Drug Monit.* 24:111-6 (2002)
26. Toffoli G, Cecchin E, Corona G, et al.: The role of UGT1A1*28 polymorphism in the pharmacodynamics and pharmacokinetics of irinotecan in patients with metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol.* 24:3061-8 (2006)
27. 鹿庭なほ子, 澤田純一. ファーマコゲノミクスの現状と展望(3) テーラーメイド投薬をめざして. *Drug Metab Pharmacokinet.*, 20: 52-5 (2005)
28. Araki K, Fujita K, Ando Y, et al.: Pharmacogenetic impact of polymorphisms in the coding region of the UGT1A1 gene on SN-38 glucuronidation in Japanese patients with cancer. *Cancer Sci.* 97:1255-9 (2006)
29. Jinno H, Saeki M, Saito Y, et al.: Functional characterization of human UDP-glucuronosyltransferase 1A9 variant, D256N, found in Japanese cancer patients. *J Pharmacol Exp Ther.*, 306:688-93 (2003)
30. Sai K, Saeki M, Saito Y, et al.: UGT1A1 haplotypes associated with reduced glucuronidation and increased serum bilirubin in irinotecan-administered Japanese patients with cancer. *Clin Pharmacol Ther.*, 75:501-15 (2004)
31. 佐井君江, 澤田純一, 南博信. 日本人がん患者のイリノテカン個別化治療実現に向けて: UGT1A1 遺伝子多型(*28 及び*6)の意義について. *薬学雑誌.* 128: 575-84 (2008)
32. Mizushima M, Iwata N, Fujimoto TT, Ishikawa K, Fujimura K. Patient characteristics in ticlopidine hydrochloride-induced liver injury: Case-control study. *Hepatol Res.* 33:234-240 (2005)
33. Hirata K, Takagi H, Yamamoto M, Matsumoto T, Nishiya T, Mori K, Shimizu S, Masumoto H, Okutani Y. Ticlopidine-induced hepatotoxicity is associated with specific human leukocyte antigen genomic subtypes in Japanese patients: a preliminary case-control study. *Pharmacogenomics J.* 8: 29-33 (2008)
34. 阿曾 佳郎, 赤座 英之, 亀山 周二, 他. 非ステロイド性抗アンドロゲン剤グルタミドの前立腺癌に対する治療効果第 II 相用量設定試験, *泌尿紀要* 39: 391-403 (1993)

35. Rosman AS, Frissora-Rodeo C, Marshall AT, et al: Cholestatic hepatitis following flutamide. *Dis Dis Sci* 38: 1756-1759 (1993)
36. Moller S, Iversen P, Franzmann M.: Flutamide-induced liver failure. *J Hepatol*, 10: 346-349 (1990)
37. McDonnell ND, Livingston RB: Severe reversible neutropenia following treatment of prostate cancer with flutamide. *J Uro*, 151: 1353-1354 (1994)
38. Fau D, Eugene D, Berson A et al.: Toxicity of the antiandrogen flutamide in isolated rat hepatocytes. *J Pharmacol Exp Ther*, 269: 954-962 (1994)
39. Cinognani C, Malavolti M, Morselli-Labate AM, et al.: Flutamide-induced toxic hepatitis. *Dis Dis Sci.* , 41: 2219-2221 (1996)
40. 井上 亘、中村 潤、東 勇太郎、他. 前立腺癌治療における flutamide の薬剤性肝機能障害に対するウルソデオキシコール酸の効果. *西日泌尿誌*, 59: 447-449 (1997)
41. 市村 英資、原 和久、松崎 靖司、他. フルタミドによるラット実験的肝障害に対するウルソデオキシコール酸の効果. *肝臓*, 40: 227-233 (1999)
42. Shet MS, McPhaul M, Fisher CW, et al.: Metabolism of the antiandrogenic drug(flutamide)by human CYP1A2. *Drug Metab and Dispos* , 25: 1298-1303 (1997)
43. Goda R, Nagai D, Akiyama Y, et al.: Detection of a new N-oxidized metabolite of flutamide, N-[4-nitro-3-(trifluoromethyl)phenyl]hydroxylamine, in human liver microsomes and urine of prostate cancer patients. *Drug Metab Dispos.* 34:828-3 (2006)
44. Matsuzaki Y, Nagai D, Ichimura E. et al.: Metabolism and hepatic toxicity of flutamide in cytochrome P450 1A2 knockout SV129 mice. *J Gastroenterol.*, 41 :231-9 (2006)
45. Rudi J, Schlenker T, Raedsch R, et al: Effect of ursodeoxycholic acid on biochemical parameters, hepatocyte proliferation and liver histology in galactosamine hepatitis in the rat. *Res Exp Med*, 195: 309-315 (1995)
46. Kojima M, Kamoi K, Ukimura O, et al: Clinical utility of ursodeoxycholic acid in preventing flutamide-induced hepatopathy in patients with prostate cancer: A preliminary study. *International J Urol.* 9: 42-46 (2002)

参考1 薬事法第77条の4の2に基づく副作用報告件数（医薬品別）

○注意事項

1) 薬事法第77条の4の2の規定に基づき報告があったもののうち、報告の多い推定原因医薬品（原則として上位10位）を列記したものを。

注)「件数」とは、報告された副作用の延べ数を集計したもの。例えば、1症例で肝障害及び肺障害が報告された場合には、肝障害1件・肺障害1件として集計。また、複数の報告があった場合などでは、重複してカウントしている場合があることから、件数がそのまま症例数にあたらぬことに留意。

2) 薬事法に基づく副作用報告は、医薬品の副作用によるものと疑われる症例を報告するものであるが、医薬品との因果関係が認められないものや情報不足等により評価できないものも幅広く報告されている。

3) 報告件数の順位については、各医薬品の販売量が異なること、また使用法、使用頻度、併用医薬品、原疾患、合併症等が症例により異なるため、単純に比較できないことに留意すること。

4) 副作用名は、用語の統一のため、ICH 国際医薬用語集日本語版（MedDRA/J）ver. 10.0に記載されている用語（Preferred Term：基本語）で表示している。

年度	副作用名	医薬品名	件数
平成16年度 (平成17年7月集計)	肝障害	塩酸テルビナフィン	61
		塩酸チクロピジン	50
		フルバスタチンナトリウム	21
		カルバマゼピン	21
		アカルボース	20
		アトルバスタチンカルシウム	20
		ゲフィチニブ	19
		ロキソプロフェンナトリウム	18
		テガフル・ウラシル	16
		シプロフロキサシン	14
		塩酸パロキセチン水和物	12
		その他	899
		合 計	1171
	肝機能異常	塩酸チクロピジン	59
		塩酸テルビナフィン	54
		ゲフィチニブ	37
		アトルバスタチンカルシウム	32
		テガフル・ウラシル	29
		カルバマゼピン	25
		ラミブジン	23
		ダナパロイドナトリウム	23
トラニラスト		22	
ミカファンギンナトリウム		20	
フルバスタチンナトリウム	20		
その他	1267		
合 計	1611		

年度	副作用名	医薬品名	件数
平成 17 年度 (平成 18 年 10 月集計)	肝障害	塩酸テルビナフィン	53
		塩酸チクロピジン	45
		アカルボース	23
		ロキソプロフェンナトリウム	17
		フェノフィブラート	17
		レバミピド	15
		ジクロフェナクナトリウム	15
		アロプリノール	15
		レボフロキサシン	14
		イトラコナゾール	14
		アトルバスタチンカルシウム	14
		その他	865
		合 計	1107
	肝機能異常	塩酸チクロピジン	58
		塩酸テルビナフィン	41
		カルバマゼピン	33
		テガフル・ウラシル	24
		フェノフィブラート	21
		トラニラスト	20
		アトルバスタチンカルシウム	20
		ロキソプロフェンナトリウム	19
		フルバスタチンナトリウム	18
		リン酸オセルタミビル	17
ゲフィチニブ	17		
その他	971		
合 計	1259		

※ 医薬品の販売名、添付文書の内容等を知りたい時は、このホームページにリンクしている独立行政法人医薬品医療機器総合機構の医薬品医療機器情報提供ホームページの、「添付文書情報」から検索することができます。

<http://www.info.pmda.go.jp/>

参考2 ICH 国際医薬用語集日本語版 (MedDRA/J) ver.10.1 における主な関連用語一覧

日米 EU 医薬品規制調和国際会議 (ICH) において検討され、取りまとめられた「ICH 国際医薬用語集 (MedDRA)」は、医薬品規制等に使用される医学用語 (副作用、効能・使用目的、医学的状态等) についての標準化を図ることを目的としたものであり、平成16年3月25日付薬食安発第 0325001 号・薬食審査発第 0325032 号厚生労働省医薬食品局安全対策課長・審査管理課長通知「「ICH 国際医薬用語集日本語版 (MedDRA/J)」の使用について」により、薬事法に基づく副作用等報告において、その使用を推奨しているところである。下記に関連する MedDRA 用語を示すが、該当用語数が多いため PT (基本語) のみを示した。

また、近頃開発され提供が開始されている MedDRA 標準検索式 (SMQ) では「肝障害 (SMQ)」が作成されており、そのサブ SMQ に「薬剤に関連する可能性のある肝障害—包括的検索 (SMQ)」があり、これを用いれば、MedDRA でコーディングされたデータから包括的な症例検索が実施することができる。但し、この SMQ は広域検索のみの設定であるので、可能性のあるすべての症例を検索することになる。

名称	英語名
○PT : 基本語 (Preferred Term)	
肝機能異常	Hepatic function abnormal
肝機能検査異常	Liver function test abnormal
肝障害	Liver disorder
ミトコンドリア肝障害	Mitochondrial hepatopathy
肝細胞障害	Hepatocellular damage
肝細胞障害・胆汁うっ滞混合型肝障害	Mixed hepatocellular-cholestatic injury
新生児肝細胞障害	Hepatocellular damage neonatal
肝壊死	Hepatic necrosis
脂肪肝	Hepatic steatosis
黄疸	Jaundice
肝外閉塞性黄疸	Jaundice extrahepatic obstructive
肝細胞性黄疸	Jaundice hepatocellular
無胆汁色素尿性黄疸	Jaundice acholuric
劇症肝炎	Hepatitis fulminant
肝炎	Hepatitis
急性肝炎	Hepatitis acute
慢性肝炎	Chronic hepatitis

慢性活動性肝炎	Hepatitis chronic active
慢性持続性肝炎	Hepatitis chronic persistent
胆汁うっ滞性肝炎	Hepatitis cholestatic
肝細胞融解性肝炎	Cytolytic hepatitis
自己免疫性肝炎	Autoimmune hepatitis
新生児肝炎	Hepatitis neonatal
中毒性肝炎	Hepatitis toxic
虚血性肝炎	Ischaemic hepatitis
ループス肝炎	Lupus hepatitis
放射線肝炎	Radiation hepatitis
肝不全	Hepatic failure
急性肝不全	Acute hepatic failure
慢性肝不全	Chronic hepatic failure
亜急性肝不全	Subacute hepatic failure
肝腎不全	Hepatorenal failure
胆汁うっ滞	Cholestasis
胆汁うっ滞性黄疸	Jaundice cholestatic
妊娠時胆汁うっ滞	Cholestasis of pregnancy
新生児胆汁うっ滞	Neonatal cholestasis