

薬物性肝障害における バイオマーカーと診断の進歩

Biomarkers and Diagnostic Advances in Drug-Induced Liver Injury

鶴谷 康太
Kota Tsuruya

東海大学医学部 内科学系消化器内科学 (講師)
Division of Gastroenterology and Hepatology, Department of Internal Medicine,
Tokai University School of Medicine (Junior Associate Professor)

加川 建弘
Tatehiro Kagawa

東海大学医学部 内科学系消化器内科学 (教授)
Division of Gastroenterology and Hepatology, Department of Internal Medicine,
Tokai University School of Medicine (Professor)

KEYWORD ▶ 薬物性肝障害

はじめに

01

薬物による臓器障害は社会的に大きな関心を集めている。特に薬物性肝障害 (Drug-Induced Liver Injury: DILI) は重篤化することもあるため、そのリスクを社会に周知するとともに、医療現場においてはDILIを見逃さないための注意が必要である。さらに、DILIは新薬開発中止や市場からの撤退の主要な原因の一つであり、創薬の視点からも非常に重要な課題である。

分子標的薬や免疫チェックポイント阻害薬などの薬剤が多様化している現状に加え、高齢化に伴う投与薬剤の増加や、健康志向の高まりに伴う健康食品の開発や個人輸入品の利用拡大により、DILIが増加することが予想されている。

DILIは現状では除外診断であり、臨床情報や検査所見を組合せてスコア化し、DILIの可能性を評価するスコアリングシステムが提唱されている。2022年に欧米で発表されたスコアリングシステムであるRevised Electronic Causality Assessment Method (RECAM)¹⁾を日本の臨床現場に合わせて改訂したRECAM-J^{2, 3)}が発表され、本邦におけるDILIの診断精度

の向上が期待されている。

また、臨床現場においては血液検査で測定されるアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ (aspartate aminotransferase: AST)、アラニンアミノトランスフェラーゼ (alanine aminotransferase: ALT)、ビリルビンなどがDILIにおける肝障害のバイオマーカーとして用いられている。しかしながら、感度・特異度がより高いマーカー、発症や予後予測が可能な新規マーカーが求められており、研究開発が行われている。

DILIの病態、機序

02

肝臓は薬物代謝の中心的な役割を担う臓器であり、他の臓器と比べて高濃度の薬物やその代謝産物にさらされる。DILIは、薬物やその代謝産物、服用者の免疫系が関与する複雑な過程を経て発症する。DILIは「一般型」と「特殊型」(脂肪化、腫瘍形成)に分類され、さらに、一般型は「中毒性」と「特異体質性」に分類される(図1)。「中毒性」は薬物あるいはその代謝産物が直接的に肝障

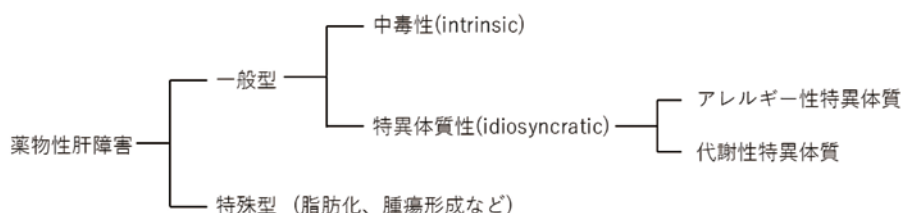


図1 薬物性肝障害の発症機序の分類

害を引き起こし、用量依存性があることが特徴である。アセトアミノフェンがその代表例であり、特に米国では一般的で予測可能なDILIとして知られているが、日本では少ない。一方、日本におけるDILIの多くは「特異体質性」であり、個々の特異な体質に基づいて発症する。「特異体質性」には、アレルギー性特異体質と代謝性特異体質が含まれる。アレルギー性特異体質では、薬物やその代謝産物が免疫原性を獲得し、細胞免疫依存性の肝障害を引き起こす。また、発疹や発熱、リンパ節の腫脹、重篤な場合にはStevens-Johnson症候群が発現することもある。この場合、薬物服用中にアレルギー反応が引き起こされ、その後1～8週間で肝障害が発症することが多い。また、過去に投与された薬物であれば、再投与後にすぐ肝障害が生じることもある。代謝性特異体質は、薬物代謝酵素や薬物トランスポーターの遺伝的要因に基づくと考えられ、発熱や好酸球増多といったアレルギー症状を伴わない。多くは8週以降に発症し、時には1年以上の長期服用後に肝障害が現れることもある。一方、特殊型としては、薬剤による脂肪性肝障害があり、代表的な薬剤としてタモキシフェン、グルココルチコイド、アミオダロン、バルプロ酸が挙げられる。また、最近では免疫チェックポイント阻害薬による自己免疫機序を介した肝障害や、免疫抑制剤や抗がん剤によるB型肝炎ウイルスの再活性化といった病態がある。

DILIにおけるバイオマーカーの探索

03

ASTやALT、ビリルビンといった従来のバイオマーカーに加え、より早期に肝障害の発症を感知でき、かつDILIに特異的で予後予測にも役立つ新たなバイオマーカーの開発が求められている。さらに、薬剤ごとにヒト白血球抗原(human leukocyte antigen:HLA)や薬物動態関連遺伝子の一塩基多型(single nucleotide polymorphism:SNP)が特定の薬剤との関連性が高いリスク因子として同定されており、これらを基にした発症予測のためのバイオマーカーの開発も期待される。

1) 液性バイオマーカー

① グルタミン酸脱水素酵素(glutamate dehydrogenase: GLDH)

GLDHは、肝臓のミトコンドリアに存在する酵素で、アミノ酸の代謝に関与している。この酵素は肝細胞が損傷を受けた際に血中に放出される。したがって、GLDHは肝臓に特異的なバイオマーカーとして注目されている。欧米の大規模なDILIコホートでは、GLDHはALTと強く相関し変動が少ないことや、半減期が短いためDILIの回復を予測する因子として有用であることが示されている⁴⁾。産学協同AMEDプロジェクトでも、GLDHはDILIの急性期と健常人の鑑別においてAUC 0.995、DILI急性期と回復期の鑑別においてAUC 0.972を示し、肝細胞障害型、胆汁うっ滞型、混合型いずれにおいても高いAUCを示し、DILI診断の優れ

たバイオマーカーと考えられる(未発表データ)。GLDHはDILIに特異的ではなく、急性肝炎などでも上昇することに注意が必要であるものの、肝細胞のミトコンドリア損傷に強く関連しており、特にミトコンドリア毒性を持つ薬剤によるDILIの早期診断に役立つ可能性がある。

② サイトケラチン18(cytokeratin 18:K18)、カスパーゼ切断K18(caspase-cleaved K18:ccK18)

K18は、上皮細胞の細胞骨格を形成する中間径フィラメントの一種であり、特に肝細胞や胆管細胞のような上皮細胞に豊富に存在している。肝臓の損傷が進行すると、肝細胞がアポトーシスやネクローシスを起こし、K18が血中に放出される。ccK18は、特にアポトーシスに関連しており、カスパーゼによってK18が切断され、この断片化されたccK18が血中で検出される。

欧米のDILIコホート研究では、DILI診断に対するK18とccK18のAUCはそれぞれ0.947および0.911であり、これらが有効なバイオマーカーとなりうることが示された。また、死亡または肝移植が必要な重症症例ではK18とccK18の比率(アポトーシスインデックス)が低いことが示され、予後予測のバイオマーカーとして期待されている⁴⁾。

③ microRNA

microRNA(miRNA)は21-25塩基程度の1本鎖RNA分子であり、真核生物において遺伝子の転写後発現調節に関与している。特にmiR-122は、肝臓特異的に発現するmiRNAであり、肝臓内のmiRNAの約70%を占める。肝細胞の損傷やストレスに関連して血液中に放出されることが示されており、DILIのバイオマーカーの候補とされる⁵⁾。特にアセトアミノフェンによる薬物性肝障害においては、ALTの上昇に先行してmiR-122が血中で増加することが示されている^{6,7)}。ただし、miR-122のレベルには個体間や同一個体内でも変動があることが報告されており^{4,8)}、これは肝臓への障害以外の生理的プロセスによる可能性が指摘されている。また、測定方法やデータ正規化の複雑さもあり、バイオマーカーとしての利用にはさらなる検討が必要である。

④ 脂質プロファイル

肝臓は脂質の合成、輸送、分解に重要な役割を担っており、肝障害が脂質プロファイルに影響を与えることが報告されている⁹⁾。産学協同AMEDプロジェクトでは、DILI症例54例において脂質プロファイルの有用性が検討された。急性期と回復期の血清を用いて行われたリピッドミクス解析では、胆汁うっ滞型DILIにおいては特定のリン脂質種(PC(31:0; 15:0/16:0), PC(33:1; 15:0/18:1, 16:0/17:1), PI(38:3), PI(38:4; 18:0/20:4))が、混合型DILIでは特定のセラミド(Cer(d34:1; d18:1/16:0), Cer(d36:1; d18:1/18:0))と ganglioside GM3のオキシ化物(GM3(d34:1)+O)が診断に有用であった¹⁰⁾。病型の違いによる変化もあり、DILIの病態を理解する上でもさらなる研究が期待される。

⑤ 胆汁酸

肝臓は胆汁酸の合成、分泌、循環に重要な役割を果たしており、肝障害では胆汁酸代謝に異常が生じ、胆汁酸の変化をきたす。161人のDILI患者を対象とした前向きコホート研究では、グリコケノデオキシコール酸(glycochenodeoxycholic acid: GCDCA)、タウロケノデオキシコール酸(taurochenodeoxycholic acid: TCDCA)、ノルコール酸(norcholeic acid: NorCA)の3つの胆汁酸が、重症患者において特に高濃度であることが確認された。重症と軽症・中等症の区別するマーカーとして、GCDCAのAUCは0.856、TCDCAは0.792、NorCAは0.753であり、これら3つを組み合わせた場合のAUCは0.895と高い予測能力を示した。この結果は、DILIの重症度評価や予後予測における新たなバイオマーカーの可能性を示唆している¹¹⁾。

2) 遺伝性バイオマーカー

DILIに関連する遺伝子がゲノムワイドに解析され、特定の薬物によるDILIが特定のHLAを有する個人において高い確率で発症することが報告されている。例えば、アモキシシリン/クラバン酸におけるHLA-DRB1*15:01やHLA-A*02:01¹²⁾、フルクロキサシンにおけるHLA-B*57:01¹³⁾、チクロピジンとHLA-A*33:01¹⁴⁾などである。ミノサイクリンにおいては薬剤誘発性自己免疫性肝炎を発症することが知られているが、その診断にHLA-B*35:02が有用であることが示されている¹⁵⁾。

DILIではないが、すでに臨床ではHIV治療薬アバカビルにおいて、特定のHLAマーカー(HLA-B57:01)の事前スクリーニングにより過敏症反応の発生率が大幅に低下したことが確認されている¹⁶⁾。HLAマーカーは陽性的中率が低いものの、陰性的中率が高いため、特定の薬物がDILIを引き起こすリスクを排除する際に有用とされる。将来的にDILIを含めた薬物治療の安全性向上に寄与する重要なマーカーであると考えられる。

臨床におけるDILI診断

04

臨床現場において、現時点では感度と特異度が共に高いDILIの診断バイオマーカーは存在しておらず、DILIは依然として除外診断である。DILIの診断でまず重要なのは、急性または慢性の肝障害において、DILIを鑑別診断に挙げることである。処方薬に加えて、民間薬、漢方薬、健康食品の摂取歴も詳細に聴取することが必要であり、服用歴が確認できた場合には、服用開始日や中止日を把握することが必要である。DILIが疑われる場合、被疑薬の添付文書や米国NIHのLiverTox®などの情報を参照し、肝障害発症のリスクを評価する。また、ウイルス性肝炎、自己免疫性肝疾患、代謝性肝疾患、アルコール性肝障害など、他の原因による肝障害を除外することが重要である。これらを踏まえ、薬剤中止後の経過観察に基づいて総合的にDILIの診断を行う。

DILI診断の標準化を目指したスコアリングシステムが提唱されており、日本では1993年に欧米で導入されたRoussel Uclaf Causality Assessment Method(RUCAM)¹⁷⁾を基に、2004年の日本消化器関連学会週間ワークショップで作成された診断基準(DDW-J 2004)^{18, 19)}が広く使用されてきた。その後、2022年に欧米でRUCAMの改訂版であるRECAMが発表されたことを受け、¹⁾、我々を含む国内15施設の肝臓専門医が議論を重ね、RECAMを日本の臨床現場に合わせて改訂したスコアリングシステムであるRECAM-J 2023が作成・発表された(表1)^{2, 3)}。RECAM-J 2023の診断基準は、①発症までの期間、②肝障害発症後の経過、③過去の肝障害の報告、④他の原因の除外、⑤その他、の5項目から成り立っている。RECAM-J 2023は、主観的要素を抑え、客観性と再現性を向上させた診断基準として期待されているが、除外診断のために必要な検査項目が多く、データ不足がスコアに影響を与える課題も残っている。今後は、非専門医でも容易に利用できるように、Web上でのスコアリングシステムの開発など、使い勝手の改善が求められている。ただし、スコアリングシステムはDILI診断の基準ではなく、DILIである可能性の重みを評価するものであり、最終的なDILIの診断は臨床医の判断に委ねられることに注意が必要である。

おわりに

05

DILIの重篤化を防ぐためには、早期にその徴候を察知し、迅速に対応することが不可欠である。特に、肝障害のリスクが高い薬剤を使用する際には、症状が現れていなくても定期的な肝機能検査を行い、潜在的な肝障害の発症を未然に防ぐ努力が求められる。また、近年の遺伝子解析技術の進展により、個々の患者に適した個別化医療がますます実現しつつあり、これにより薬剤使用前に肝毒性リスクを正確に評価することが期待されている。今後は、DILIに対するより高精度な診断法や予測バイオマーカーの開発が進み、患者の安全性がさらに向上することで、医薬品の有効性と安全性のバランスが一層改善されることが望まれる。DILIの診断と治療の進歩は、臨床医や研究者が協力して取り組むべき重要な課題であり、引き続き継続的な努力と新たな知見の蓄積が必要である。

表1 薬物性肝障害スコアリング(RECAM-J 2023)*1-5 (文献3より一部改変して転載)

カテゴリー	スコア
1.発症までの期間(日) 投与中の発症、中止後の発症のいずれにおいても1aと1bを両方計算する。	
1a. 投与開始から発症までの日数	
≤1日	-6
2-9日	3
10-60日	4
61-90日	2
>90日	0
1b. 投与中止から発症までの日数	
≤30日	0
31-60日	-1
61-90日	-2
91-120日	-4
>120日	-6
現在まだ投与中	0
(半減期≥15日の薬物では0点)	
2.肝障害発症後の経過 R≥5の場合はALT値を、R<5の場合はALPあるいはBilのいずれか高スコアとなる値を適用する*6 R値の算出には発症時の検査値を使用する	
ピーク値の50%を上回る段階で、薬物を継続していても低下する 薬物中止後、ピーク値の50%未満に低下する日数が	-6
1-30日	4
31-90日	3
91-182日	2
183-365日	1
>365日	0
50%未満に低下しない	0
182日を超えた任意の日時あるいは移植前にピークの90%超となる	-6
3.過去の肝障害の報告	
日本の添付文書、PMDAの医療用医薬品情報*7、文献に肝障害の記載がある、あるいはLiverTox category*8 AかB	3
LiverTox category CかDかE*	1
LiverTox category EかX	0
4.他の原因の除外 以下の疾患を除外する(カッコ内は除外のための条件。詳細については別表を参照)	
A型肝炎(IgM-HAV抗体陽性)	-6
B型肝炎(HBs抗原陽性、かつIgM-HBc抗体陽性)*9	-6
C型肝炎(HCV抗体陽性、かつHCV-RNA陽性)*9	-6
E型肝炎(IgA-HEV抗体陽性)	-6
サイトメガロウイルス(IgM-CMV抗体陽性)*10	-6
EBウイルス(IgM-VCA抗体陽性)*10	-6
単純ヘルペスウイルス(IgM-HSV抗体陽性)*10	-6
アルコール(60g/日以上以上の飲酒量、AST:ALT ≥2、かつAST≤500)	-6
肝・胆道系疾患(胆道閉塞、ないし肝の50%以上を占める悪性腫瘍)	-6
自己免疫性肝炎(IgG高値、抗核抗体陽性等)	-6
虚血性肝障害、急性うつ血性肝障害(病歴あり)	-2
敗血症による胆汁うっ滞(病歴あり)	-2
5.その他	
既往歴の確認	
既往に被疑薬の服用歴なし	0
既往に被疑薬の服用歴があるが黄疸を伴う肝障害なし	0
既往に被疑薬の服用歴あり黄疸を伴う肝障害を発症	1
偶発的な再投与*10	
なし	0
あり:AST、ALT2-3xULN and/or ALP1-2x ULN	0
あり:同じ病型、60日未満に発症、AST、ALT>3xULN and/or ALP>2x ULN	6
あり:AST、ALT<2xULN and ALP正常	-3
肝生検	
施行せず	0
薬物性肝障害が疑われる	0
特定の型の薬物性肝障害と一致	1
他の疾患と診断できる	-6
DIHS(drug-induced hypersensitivity syndrome), Stevens-Johnson syndrome	
なし、あるいは情報なし	0
あり	1

≥8	非常に可能性が高い(Definite/Highly likely)
4~7	可能性高い(Probable)
-3~-3	可能性が残る(Possible)
≤-4	可能性低い(Unlikely)

*1 RECAM-J 2023は薬物性肝障害(DILI)の可能性を評価するスコアリングシステムである。DILIか否かを判定する基準ではない。

*2 RECAM-J 2023は以下の値をとるDILIを想定している。
ALT≥5xULN
ALP≥2xULN
ALT>3xULN、かつ総ビリルビン>2xULN
これより軽度の肝障害を呈するDILIに対するRECAM-J 2023の妥当性は今後の検討課題である。

*3 慢性肝障害が存在し、ベースライン値が異常高値の場合には、ULNをベースライン値に置き換えて評価する。

*4 アセトアミノフェンによる中毒性DILI、またタモキシフェン等による特殊型DILIに対してRECAM-J 2023を用いるべきではない。また、免疫チェックポイント阻害薬、漢方薬・健康食品・自然食品・サプリメントによるDILIに対するRECAM-J 2023の妥当性は今後の検討課題である。

*5 小児例ではALPに代わってγ-GTを使用する。

*6 $R = (ALT/ULN) \div (ALP/ULN)$
 $R \geq 5$:hepatocellular
 $2 < R < 5$:mixed
 $R \leq 2$:cholestatic

*7 PMDAの医療用医薬品情報検索: <https://www.pmda.go.jp/PmdaSearch/iyakuSearch/>

*8 LiverTox: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK547852/>

*9 HBV、HCVの慢性感染例にDILIが合併することがある。またC型急性肝炎ではHCV抗体が陰性となる場合がある。

*10 サイトメガロウイルス、EBウイルス、単純ヘルペスウイルスの抗体を測定していない場合、スコアを0点とする。

*11 被疑薬の意図的な再投与は行うべきではない。偶発的な再投与が行われた場合、ベースライン値が基準値上限を超えていた場合にはULNに代わってベースライン値を用いる。

参考文献

- P. H. Hayashi, M. I. Lucena, R. J. Fontana, E. S. Björnsson, G. P. Aithal, H. Barnhart, A. Gonzalez-Jimenez, Q. Yang, J. Gu, R. J. Andrade, and J. H. Hoofnagle. A revised electronic version of RUCAM for the diagnosis of DILI. *Hepatology*. 2022, 76, 1, 18-31.
- A. Tanaka, K. Tsuji, Y. Komiyama, K. Tsuruya, K. Kakisaka, A. Tsutsui, K. Ichimoto, M. Ueno, Y. Okazaki, H. Kamimura, A. Takai, N. Yamashiki, T. Ito, M. Watanabe, M. Abe, K. Harada, and T. Kagawa. RECAM-J 2023-Validation and development of the Japanese version of RECAM for the diagnosis of drug-induced liver injury. *Hepatol Res*. 2024, 54, 6, 503-512.
- 田中 篤. 薬物性肝障害スコアリングシステム -RECAM-J 2023-. 肝臓. 2024, 65, 10, 482-490.
- R. J. Church, G. A. Kullak-Ublick, J. Aubrecht, H. L. Bonkovsky, N. Chalasani, R. J. Fontana, J. C. Goepfert, F. Hackman, N. M. P. King, S. Kirby, P. Kirby, J. Marcinak, S. Ormarsdottir, S. J. Schomaker, I. Schuppe-Koistinen, F. Wolenski, N. Arber, M. Merz, J.-M. Sauer, R. J. Andrade, F. v. Bömmel, T. Poynard, and P. B. Watkins. Candidate biomarkers for the diagnosis and prognosis of drug-induced liver injury: An international collaborative effort. *Hepatology*. 2019, 69, 2, 760-773.
- L. S. Howell, L. Ireland, B. K. Park, and C. E. Goldring. MiR-122 and other microRNAs as potential circulating biomarkers of drug-induced liver injury. *Expert Rev Mol Diagn*. 2018, 18, 1, 47-54.
- K. Wang, S. Zhang, B. Marzolf, P. Troisch, A. Brightman, Z. Hu, L. E. Hood, and D. J. Galas. Circulating microRNAs, potential biomarkers for drug-induced liver injury. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 106, 11, 4402-4407.
- P. Thulin, G. Nordahl, M. Gry, G. Yimer, E. Aklillu, E. Makonnen, G. Aderaye, L. Lindquist, C. M. Mattsson, B. Ekblom, D. J. Antoine, B. K. Park, S. Linder, A. H. Harrill, P. B. Watkins, B. Glinghammar, and I. Schuppe-Koistinen. Keratin-18 and microRNA-122 complement alanine aminotransferase as novel safety biomarkers for drug-induced liver injury in two human cohorts. *Liver Int*. 2014, 34, 3, 367-378.
- J. Vogt, D. Sheinson, P. Katavolos, H. Irimagawa, M. Tseng, K. R. Alatsis, and W. R. Proctor. Variance component analysis of circulating miR-122 in serum from healthy human volunteers. *PLoS One*. 2019, 14, 7, e0220406.
- M. G. Wang, S. Q. Wu, M. M. Zhang, and J. Q. He. Plasma metabolomic and lipidomic alterations associated with anti-tuberculosis drug-induced liver injury. *Front Pharmacol*. 2022, 13, 1044808.
- K. Saito, T. Kagawa, K. Tsuji, Y. Kumagai, K. Sato, S. Sakisaka, N. Sakamoto, M. Aiso, S. Hirose, N. Mori, R. Tanaka, T. Uraoka, K. Takata, K. Ogawa, K. Mori, M. Sato, T. Nishiya, K. Takamatsu, N. Arakawa, T. Izumi, Y. Ohno, Y. Saito, and H. Takikawa. Plasma Lipid Profiling of Three Types of Drug-Induced Liver Injury in Japanese Patients: A Preliminary Study. *Metabolites*. 2020, 10, 9, 355.
- Z. Xie, L. Zhang, E. Chen, J. Lu, L. Xiao, Q. Liu, D. Zhu, F. Zhang, X. Xu, and L. Li. Targeted Metabolomics Analysis of Bile Acids in Patients with Idiosyncratic Drug-Induced Liver Injury. *Metabolites*. 2021, 11, 12, 852.
- M. I. Lucena, M. Molokhia, Y. Shen, T. J. Urban, G. P. Aithal, R. J. Andrade, C. P. Day, F. Ruiz-Cabello, P. T. Donaldson, C. Stephens, M. Pirmohamed, M. Romero-Gomez, J. M. Navarro, R. J. Fontana, M. Miller, M. Groome, E. Bondon-Guitton, A. Conforti, B. H. C. Stricker, A. Carvajal, L. Ibanez, Q. Y. Yue, M. Eichelbaum, A. Floratos, I. Pe'er, M. J. Daly, D. B. Goldstein, J. F. Dillon, M. R. Nelson, P. B. Watkins, and A. K. Daly. Susceptibility to amoxicillin-clavulanate-induced liver injury is influenced by multiple HLA class I and II alleles. *Gastroenterology*. 2011, 141, 1, 338-347.
- M. M. Monshi, L. Faulkner, A. Gibson, R. E. Jenkins, J. Farrell, C. J. Earnshaw, A. Alfrevic, K. Cederbrant, A. K. Daly, N. French, M. Pirmohamed, B. K. Park, and D. J. Naisbitt. Human leukocyte antigen (HLA)-B*57:01-restricted activation of drug-specific T cells provides the immunological basis for flucloxacillin-induced liver injury. *Hepatology*. 2013, 57, 2, 727-739.
- P. Nicoletti, G. P. Aithal, E. S. Björnsson, et al. Association of Liver Injury From Specific Drugs, or Groups of Drugs, With Polymorphisms in HLA and Other Genes in a Genome-Wide Association Study. *Gastroenterology*. 2017, 152, 5, 1078-1089.
- T. J. Urban, P. Nicoletti, N. Chalasani, J. Serrano, A. Stolz, A. K. Daly, G. P. Aithal, J. Dillon, V. Navarro, Navarro, J. Navarro, J. Odin, H. Barnhart, D. Ostrov, N. Long, E. T. Cirulli, P. B. Watkins, and R. J. Fontana. Minocycline hepatotoxicity: Clinical characterization and identification of HLA-B*35:02 as a risk factor. *J Hepatol*. 2017, 67, 1, 137-144.
- S. Mallal, E. Phillips, G. Carosi, J. M. Molina, C. Workman, J. Tomazic, E. Jägel-Guedes, S. Rugina, O. Kozyrev, J. F. Cid, P. Hay, D. Nolan, S. Hughes, A. Hughes, S. Ryan, N. Fitch, D. Thorborn, and A. Benbow. HLA-B*5701 screening for hypersensitivity to abacavir. *N Engl J Med*. 2008, 358, 6, 568-579.
- G. Danan and C. Benichou. Causality assessment of adverse reactions to drugs--I. A novel method based on the conclusions of international consensus meetings: application to drug-induced liver injuries. *J Clin Epidemiol*. 1993, 46, 11, 1323-1330.
- 滝川 一, 恩地 森一, 高森 頼雪, 村田 洋介, 谷口 英明, 伊藤 正, 渡辺 真彰, 綾田 穰, 前田 直人, 野本 実, 村田 浩之, 大森 茂, 久持 顕子, 炭田 友宜. DDW-J 2004 ワークショップ薬物性肝障害診断基準の提案. 肝臓. 2005, 46, 2, 85-90.
- H. Takikawa and M. Onji. A proposal of the diagnostic scale of drug-induced liver injury. *Hepatol Res*. 2005, 32, 4, 250-251.

受理日：2024年11月7日