

## SHORT COMMUNICATION

健康食品と医薬品の併用における有害事象の  
因果関係判定のための評価分類基準の検討清水 雅之\*<sup>1</sup> 進士 三明\*<sup>1</sup> 松本 圭司\*<sup>1</sup> 吉川 俊博\*<sup>1</sup>  
朴 美貞\*<sup>1</sup> 大門 貴志\*<sup>1</sup> 梅垣 敬三\*<sup>2</sup> 山田 浩\*<sup>1</sup>Study on a New Scale for the Evaluation of Causal Relationships of Adverse Events  
Related to Health Food-Drug InteractionsMasayuki SHIMIZU\*<sup>1</sup> Mitsuaki SHINJI\*<sup>1</sup> Keiji MATSUMOTO\*<sup>1</sup> Toshihiro YOSHIKAWA\*<sup>1</sup>  
Mijong Park\*<sup>1</sup> Takashi DAIMON\*<sup>1</sup> Keizo UMEGAKI\*<sup>2</sup> Hiroshi YAMADA\*<sup>1</sup>\*<sup>1</sup> Division of Drug Evaluation & Informatics, School of Pharmaceutical Sciences, University of Shizuoka  
52-1 Yada, Suruga-ku, Shizuoka 422-8526, Japan\*<sup>2</sup> National Institute of Health and Nutrition

Key words : health food, interaction, adverse effects, ginkgo biloba, hypericum

## 緒 論

近年、健康増進および疾患予防や治療に対する期待から、健康食品等(以下、健康食品と略す)の摂取が一般に急速に広がっている。健康食品は薬局、通信販売、インターネット等を介し容易に入手できることから、安易に使用され健康被害に結びつく事態も起きている<sup>1)</sup>。健康食品の中には、医薬品と同じような薬理作用を示す成分を含むもの、食品として摂取する基準よりはるかに高用量のもの、あるいは薬物代謝酵素に影響を与えるもの等があり、健康食品自体の有害反応だけでなく、医薬品との相互作用による有害反応が起こりうる<sup>1,2)</sup>。とくに医療機関を受診中の患者では、医師からの処方薬を同時に服用する機会が多いことから、医療従事者は、健康食品と医薬品との相互作用に関する情報を正しく吟味し、有害反応の防止や早期発見に努める必要がある<sup>3)</sup>。

現在、健康食品の摂取に伴う有害事象として報告されている情報は種々雑多であり、必ずしも科学的に十分吟味された状況で医療従事者や消費者に提供されているとは言えない。また、その正確な情報を把握し科学的に吟味するための臨床上有用な方法論もいまだ確立されていない。一方、医薬品においては、従来より有

害事象の因果関係評価において、アルゴリズム、専門家の判断といった方法が種々試みられてきている<sup>4,5)</sup>。その中で、簡便性と一定基準での評価が可能であることから利用頻度が高いものとして、トロント大学のNaranjoらにより考案されたadverse drug reactions probability scale<sup>1)</sup>がある。しかし、この評価基準は医薬品単独で生じた有害事象の判定を基本としており、医薬品同士の相互作用(drug-drug interaction)により引き起こされる有害事象の判定には適応しづらい。

最近、Hornらによりdrug-drug interactionにより引き起こされる有害事象の判定基準として、drug interaction probability scale (DIPS)が報告された<sup>7)</sup>。DIPSは、Naranjoらの判定基準を基に、投与された医薬品をprecipitant drug(相互作用を引き起こす医薬品)とobject drug(相互作用により影響を受け、薬効や有害反応の直接の原因となる医薬品)に分け、医薬品同士の相互作用の評価に適用できるようにしたものである。健康食品の摂取に伴う有害反応の因果関係評価を考える場合、その基本は薬理作用や薬物動態・薬力学的なアプローチとなることから、健康食品と医薬品との相互作用の吟味においても、drug-drug interactionと同様の判定基準での評価が可能と考えられるが、現在のところ、DIPSを健康食品と医薬品との相互作用に用いて因果

\*<sup>1</sup> 静岡県立大学薬学部医薬品情報解析学分野 \*<sup>2</sup> (独)国立健康・栄養研究所情報センター

別刷請求先：山田浩 静岡県立大学薬学部医薬品情報解析学分野 〒422-8526 静岡市駿河区谷田 52-1

(投稿受付 2008年3月3日, 第2稿受付 2008年4月28日, 第3稿受付 2008年5月15日, 掲載決定 2008年5月20日)

Table 1 DIPS 改変による健康食品と医薬品の併用における有害事象の因果関係判定評価分類票

No	質問項目	はい	いいえ	不明
1	過去に、ヒトにおいて信頼できる当該健康食品と当該医薬品の併用における相互作用の報告がありますか？	+1	-1	0
2	観察された有害事象は、当該健康食品の既知の相互作用の特徴と一致しますか？	+1	-1	0
3	観察された有害事象は、併用した医薬品の既知の相互作用の特徴と一致しますか？	+1	-1	0
4	有害事象の経過には、妥当な時間的関連がありますか？（発現および消失、あるいはそのどちらか一方）	+1	-1	0
5	併用した医薬品を変更せずに、当該健康食品の摂取中止により有害事象の程度は軽くなりましたか？（もし投与を中止していないなら「不詳」とし、質問6に進んでください）	+1	2	0
6	併用した医薬品の連用の下で当該健康食品が再摂取されたとき、有害事象は再現しましたか？	+2	-1	0
7	その有害事象に関して妥当な、相互作用以外の原因はありますか？*	-1	+1	0
8	併用した医薬品の血中濃度や他の体液濃度は、その相互作用を引き起こすレベルでしたか？	+1	0	0
9	有害事象は、併用した医薬品の作用と矛盾しない客観的証拠によって確認されましたか？（質問8による薬物濃度以外）	+1	0	0
10	当該健康食品の摂取量を増やしたとき有害事象の程度は重く、または当該健康食品の摂取量を減らしたときに有害事象の程度は軽くなりましたか？	+1	-1	0

\* 基礎疾患の病態、他の併用薬、年齢などを考慮。「いいえ」という答えは、どのような代替案を考慮したとしても、十分な情報が存在しない場合を前提（不確かなときは、不詳）とする。

<合計点による評価判定スコア> highly probable（非常に確からしい）9点以上、probable（確からしい）5・8点、possible（可能性がある）2～4点、doubtful（疑わしい）2点未満

関係を判定した報告は、国内外の文献を検索するかがりみられない。そこで本研究では、DIPSを健康食品と医薬品との相互作用における有害事象の因果関係評価に適用し、実際の臨床文献における有害事象報告に適用することにより、その信頼性を検討することとした。

## 方 法

HornらによるDIPSを健康食品と医薬品との相互作用に対応できるように改変し、因果関係判定評価分類票を和文で作成した（Table 1）。DIPS改変にあたっては、「医薬品と医薬品との相互作用」を「健康食品と医薬品との相互作用」に置き替え、それにより文脈上の齟齬が生じないように文章を修正した。DIPSの10項目の評価内容および評価点の判定の重み付けについては修正を加えなかった。また、評価点の合計に基づく4段階の判定スコアの配点基準についても原著どおり、highly probable（非常に確からしい）9点以上、probable（確からしい）5～8点、possible（可能性がある）2～4点、doubtful（疑わしい）2点未満とした。

今回対象とした健康食品は、国内外を通じて医薬品との相互作用の報告が多いセントジョーンズワート（St. John's wort）と、同じく国内外を通じて使用頻度が高い健康食品の1つであるイチヨウ葉エキス（ginkgo biloba extracts）を選んだ<sup>8)</sup>。それぞれの臨床文献の検索は、MEDLINEおよび医学中央雑誌をデータベース

として利用して症例報告（case reports）を検索し、さらにThe Cochrane Library、独立行政法人国立健康・栄養研究所ホームページも渉猟した。検索語としては、MEDLINEではMeSH termとして、セントジョーンズワートに対してはhypericum、イチヨウ葉エキスはginkgo bilobaを選び、それぞれの健康食品に対し、MeSH termのadverse effects, drug interactions, reduced reactionsについて網羅的に検索した。医学中央雑誌ではセントジョーンズワート、イチヨウ葉エキスそれぞれに対し、相互作用、副作用について検索した。次いで検索した相互作用および有害事象報告を臨床文献から収集後、4名の評価者（日本臨床薬理学会指導医1名、薬剤師3名）が今回作成した因果関係判定評価分類票を用いて、独立に、かつ文献を読む順番を単純ランダム化して有害事象を評価し、次いで評価者間信頼性を検討した。

評価者間信頼性の解析は、評価者4名および医師を除いた薬剤師3名のそれぞれにおいて実施した。報告間の変動と評価者間の変動を変量効果とみなした二元配置分散分析モデルをあてはめ、評価点を連続変数とみなして評価者間信頼性係数（級内相関係数：intra-class correlation coefficient；ICC）とその95%信頼区間を推定した。また、判定スコアについてSchoutenの多評者間 $\kappa$ 係数および重みつき $\kappa$ 係数をそれぞれ推定した。なお $\kappa$ 係数の解析においては、評価者の1人でも、評価項目10項目のうち評価適用外と判定した

Table 2 DIPS 改変因果関係判定評価分類表による各評価者の評価内分け

番号	併用薬名	相互作用・有害事象名	DIPS評価点(合計)			判定スコア			調査文献名・年・巻・開始ページ
			医師	薬剤師1	薬剤師2	薬剤師3	医師	薬剤師1	
S1	methyphenidate	併用薬の薬効減弱	2	1	4	2	1	2	Med Hypotheses 2007;68:1189
S2	fluoxetine	無顆粒球症、骨髄壊死	0	1	-2	3	1	1	Acta Medica 2005;48:91
S3	ethinylestradiol	避妊効果の減弱	1	2	3	2	1	2	Br J Clin Pharmacol 2003;55:112
S4	fentanyl	麻酔作用の減弱	4	3	2	3	2	2	Anesthesiology 2002;96:1025
S5	bupirone	セロトニン症候群	6	2	5	6	2	3	J Psychopharmacol 2002;16:401
S6	tacrolimus	腎毒性	4	7	3	7	2	3	Transplantation 2002;73:1009
S7	olanzapine	髪、眉の脱毛	-1	2	3	3	1	2	Can J Psychiatry 2001;96:77
S8	cyclosporine	併用薬の血中濃度低下	6	5	6	6	3	3	Med Klin 2001;96:480
S9	clonazepam	セロトニン症候群	4	0	1	1	2	1	Can J Psychiatry 2001;46:77
S10	cyclosporine	血清クレアチニン値の上昇	6	7	6	6	3	3	Am J Kidney Dis 2001;38:1105
S11-1	cyclosporine	拒絶反応	6	6	6	6	3	3	Prog Transplant 2001;11:116
S11-2	cyclosporine	拒絶反応	6	7	6	6	3	3	Prog Transplant 2001;11:116
S12	fentanyl	血圧下降	5	5	0	5	3	1	J Clin Anesth 2000;12:498
S13	cyclosporine	拒絶反応	6	6	6	6	3	3	J Hepatol 2000;33:853
S14	cyclosporine	併用薬の血中濃度低下	5	5	8	6	3	3	Nephrol Dial Transplant 2000;15:1473
S15-1	flutripixine	躁状態	3	NA	-1	2	2	NA	J Clin Psychopharmacol 2000;20:115
S15-2	lithium	妄想	0	-1	2	1	1	1	J Clin Psychopharmacol 2000;20:115
S16	cyclosporine	拒絶反応	4	6	6	6	2	3	Lancet 2000;355:548
S17-1	calcitriol	光線過敏症	3	1	4	2	2	1	Ann Pharmacother 2000;34:1013
S17-2	cyclosporine	併用薬の薬効減弱	6	6	6	4	3	3	Ann Pharmacother 2000;34:1013
S18	lithium	躁状態	NA	NA	0	NA	NA	NA	Biol Psychiatry 1999;46:1707
G1	acarbose	肝障害	-2	-3	-2	-2	1	1	Ann Pharmacother 2006;40:151
G2	phenitoin	痲癩	4	5	6	3	2	3	J Anal Toxicol 2005;29:755
G3	alendronate sodium hydrate	硝子体出血	4	3	2	3	2	2	Br J Ophthalmol 2005;89:1378
G4	diclofenac	術後出血	1	NA	2	NA	1	NA	Anaesthesia 2005;60:725
G5	aspirin	出血傾向	4	5	4	5	2	3	J Arthroplasty 2005;20:125
G6	lidocaine	斑状出血	2	2	1	1	2	1	Br J Plast Surg 2005;58:100
G7	lidocaine	眼球出血	4	2	2	2	2	2	Postgrad Med J 2003;79:531
G8	ibuprofen	脳出血	4	5	2	3	2	3	Atherosclerosis 2003;167:367
G9	aspirin	出血傾向	5	6	5	6	3	3	Transpl Int 2002;15:377

略号: S(SL, John's wort), G(Ginkgo biloba)

多評価者間κ係数:

(4名全員)0.745[95%CI(0.601, 0.858)] (薬剤師3名)0.532[95%CI(0.223, 0.767)]

DIPS評価: NA: Not Applicable(評価不能)

判定スコア: 1(doubtful), 2(possible), 3(probable)

CI: confidence interval(信頼区間)

項目があった文献は、解析対象から除外した。

### 結 果

収集した評価対象報告は、セントジョーンズワート 21 件 (文献 18 件)、イチヨウ葉エキス 9 件 (文献 9 件)、計 30 件であった (Table 2)。それぞれの健康食品における相互作用の内訳は、セントジョーンズワートでは、併用した cyclosporine の薬効減弱 8 件、抗うつ薬や抗精神病薬の副作用増強 6 件、その他 7 件 (麻酔薬の効果減弱、避妊薬の効果減弱等) であり、イチヨウ葉エキスでは、出血傾向 7 件 (非ステロイド性消炎鎮痛薬併用での副作用増強等)、その他 2 件 (抗てんかん薬の効果減弱等) であった。

評価対象 30 件の評価点における評価者間信頼性係数は、4 名の評価者全員では 0.745 [95% 信頼区間 (0.601, 0.858)] であった。一方、判定スコアにおける多評価者間  $\kappa$  係数は 0.495 [95% 信頼区間 (0.218, 0.772)]、一次重みつき  $\kappa$  係数は 0.574、二次重みつき  $\kappa$  係数は 0.663 であった ( $\kappa$  係数については、評価項目の中で評価不能と評価された項目があった 3 件を除いた 27 件で解析)。

一方、評価者から医師を除いた薬剤師 3 名のデータを解析した結果では、評価者間信頼性係数は 0.741 [95% 信頼区間 (0.575, 0.861)] であり、多評価者間  $\kappa$  係数は 0.532 [95% 信頼区間 (0.223, 0.767)]、一次重みつき  $\kappa$  係数は 0.600、二次重みつき  $\kappa$  係数は 0.674 であった。

### 考 察

今回、drug-drug interaction における有害事象の因果関係評価である DIPS を健康食品用に改変し、臨床文献に適用することにより信頼性評価を行った。評価項目の特徴としては、10 項目という比較的シンプルなチェック項目の中に、有害事象の因果関係判定に必要なとされる一般的な評価項目すなわち、臨床的既知報告の存在、時間的な関連性、中止・減量による改善、偶発の再摂取による症状の再現・増悪、他の要因の除外、体液中濃度等の客観的指標による確証、用量依存性の反応に関する評価を含み、かつ相互作用を検討するうえで必要な内容として、健康食品と併用医薬品それぞれにおける生物学的作用機序との整合性を検討したことが挙げられる。

今回の信頼性評価の結果では、評価者間信頼性係数と  $\kappa$  係数でみるかぎり、従来の医薬品における有害事象判定の信頼性評価と比べ遜色ない結果を示した<sup>6)</sup>。

しかしながら、対象とした有害事象報告はデータベースから検索した既出文献からであり、その意味では因果関係において確からしい症例がすでに選ばれていると考えられ、一般の臨床現場からの有害事象報告とは異なる可能性は否定できない。今後は文献報告だけでなく、医療現場から直接報告される有害事象を評価分類することで信頼性評価を行う必要があると考える。

有害事象の因果関係判定においては、評価者の臨床的経験や判断能力等の高度な専門性が評価に影響を与える一方で、臨床現場では医療従事者の誰もが使用できるような、簡便でより汎用性の高いものが期待されている。今回、評価者は少ないながら、医師を含めた評価者 4 名と薬剤師 3 名での評価で、ICC および  $\kappa$  係数がほぼ同じ結果が得られたことは、今回の判断基準が医師、薬剤師の職種に関わらず使用できる可能性を持つと考えられる。今後より多くの評価者により、この判断基準が臨床現場に応用可能であるかを検討していきたいと考える。

以上、DIPS を健康食品と医薬品との相互作用における有害事象の因果関係評価に応用し、実際の臨床文献における有害事象報告に適用して信頼性評価を行うことにより、臨床現場への応用の可能性を示した。今後は文献報告だけでなく、医療現場から直接報告される有害事象を検討することで今回の結果を検証し、さらに妥当性の検討を加える必要があると考える。

### 文 献

- 1) 梅垣敬三. 健康食品の有害事象の事例と解説①「有害事例の特徴」. *Functional Food* 2007; 1: 90-5.
- 2) 山田浩. 日常診療からみた食の安全性. *ILSI* 2005; 81: 18-22.
- 3) Izzo AA, Ernst E. Interactions between herbal medicines and prescribed drugs: a systematic review. *Drugs* 2001; 61: 2163-75.
- 4) Naranjo CA, Busto U, Sellers EM, Sandor P, Ruiz I, Roberts EA, et al. A method for estimating the probability of adverse drug reactions. *Clin Pharmacol Ther* 1981; 30: 239-45.
- 5) Michel DJ, Knodel LC. Comparison of three algorithms used to evaluate adverse drug reactions. *Am J Hosp Pharm* 1986; 43: 1709-14.
- 6) Macedo AF, Marques FB, Ribeiro CF, Teixeira F. Causality assessment of adverse drug reactions: comparison of the results obtained from published decisional algorithms and from the evaluations of an expert panel. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2005; 14: 885-90.
- 7) Horn JR, Hansten PD, Chan LN. Proposal for a new tool to evaluate drug interaction cases. *Ann Pharmacother* 2007; 41: 674-80.
- 8) Brazier NC, Levine MA. Drug-herb interaction among commonly used conventional medicines: a compendium for health care professionals. *Am J Ther* 2003; 10: 163-9.

[REDACTED]