

講演

「健康食品の摂取に伴う健康被害として報告される情報の因果関係評価判定法の検討」

山田 浩

静岡県立大学 薬学部 薬学科 医薬品情報解析学分野 教授

大濱先生、過分なご紹介をありがとうございます。静岡県立大学の山田と申します。今日の演者の中では私が1人、東京都でないようなので、ここで最初に自己紹介をさせていただきます（図1）。



第24回健康食品フォーラム 2011年10月24日 東京

健康食品の摂取に伴う健康被害として報告される情報の因果関係評価判定法の検討

静岡県立大学薬学部教授
医薬品情報解析学分野 山田 浩
(e-mail: hyamada@u-shizuoka-ken.ac.jp)

図1

私の勤めています静岡県立大学は静岡県にあります。富士山が見える、非常に風光明媚なところで、建物も、このようにヨーロッパ的な建築をしています。静岡県は、緑茶の生産量が日本で盛んですけれども、緑茶の研究も盛んです。私自身は、健康食品の関係します緑茶の研究をしまして、ちょうど先週ですけれども、10月18日に、医師のための専門情報サイト「メディカルトリビューンPro」に、こういった記事を書かせていただきました。これは『Journal of Nutrition』という雑誌に掲載されたもので、1日1～5杯の緑茶で小学生のインフルエンザが40%～50%減少するという、疫学調査です。ですので、先ほどの津谷先生のお話ではエビデンスレベルのあまりよろしくないようになってしまおうんす

けれども、そういったものを先週掲載していただきました。このサイトは医師限定ですけれども、「みんなの健康百科」というのは一般向けですので、こちらでもこの記事がごらんになれます（図2、3）。



先ほどエビデンスのレベルの話が出ましたけれども、やはり疫学調査では本当の効果はわからないということで、今ランダム化比較試験を行いつつあります。こちらは、去年の12月から、高校生を対象にして、緑茶のうがいがインフルエンザ予防に効くかということランダム化比較試験で行っています。今年が2年目となっております。こんなようなことを私は今やっているわけですけれども、それと並行しまして、うちは薬学部



静岡県立大学
(前身:静岡薬科大学 1916年創立)

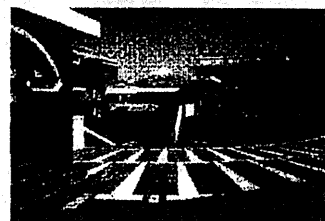
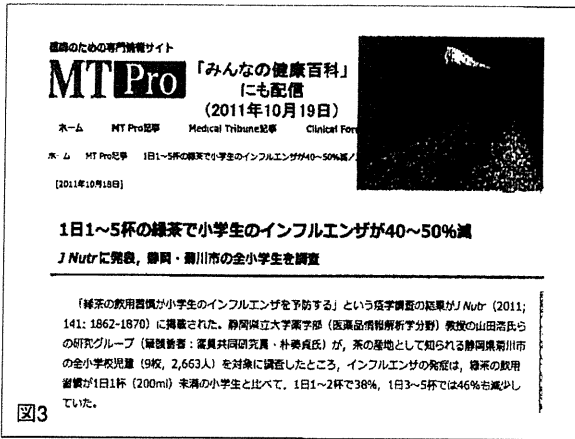


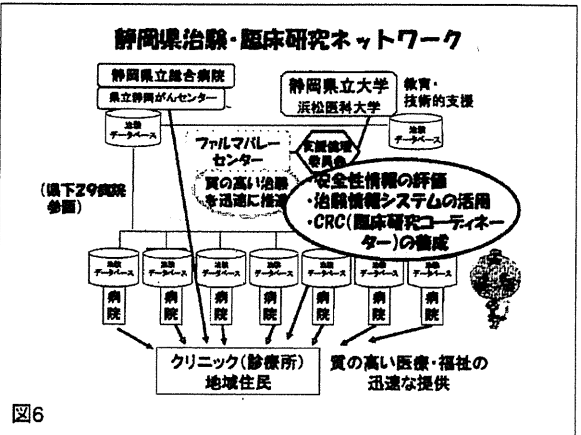
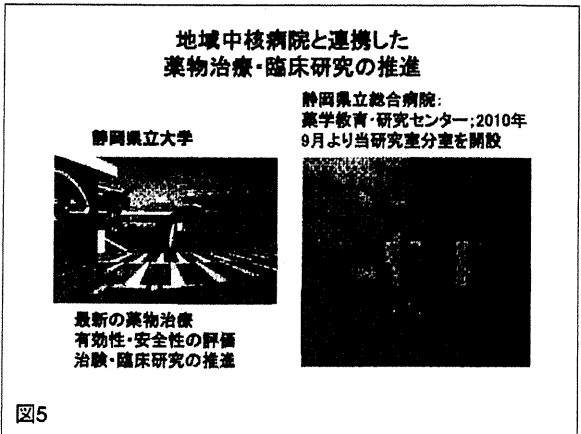
図2



ですけれども、薬学部には病院がないものですから、近隣の静岡県立総合病院に研究室をつくりまして、ここで医療機関と一緒に研究を進めるということを始めています。この中では、先ほど俵木先生のおっしゃった治験の推進、あるいは医薬品の安全性・有効性の評価といったことを研究として一緒にやっている状況であります(図4、5)。

実際には、静岡県というのは治験、臨床試験の研究のネットワークを持ってまして、これ、皆さん聞いたことがあるかもしれませんが、ファルマバレーセンターというのが静岡県立がんセンターにありまして、ここで研究のネットワークを組んでいます。その中で、うちの県立大学というのは安全性情報の評価をする、治験の情報システムを活用する、あるいはCRC、臨床研究コーディネーターの養成といったことの教育的な面を担当しています。そのような形で、治験のほうで、医薬品の安全性情報をいろいろと考えているわけですが、また、さらに、先ほど山田和彦先生が国立健康・栄養研究所のお話をされましたけれども、国立健康・栄養研究所にはこのような健康食品の安全性・有効性のデータベースがありますけれども、その立ち上げに協力しました。こちらでは安全性情報のほうを有効性よりも重きを置いてデータベースを立ち上げています(図6、7)。

少し小さくて申しわけないんですけども、ここにピラミッドが書いてあるんですが、ちょっと見に



くいですけれども、有効性に関しては、先ほどの津谷先生のおっしゃられたランダムイズドコントロールトリアル、あるいはメタアナリシスといった比較対照を設けているエビデンスの高いレベルを拾っ

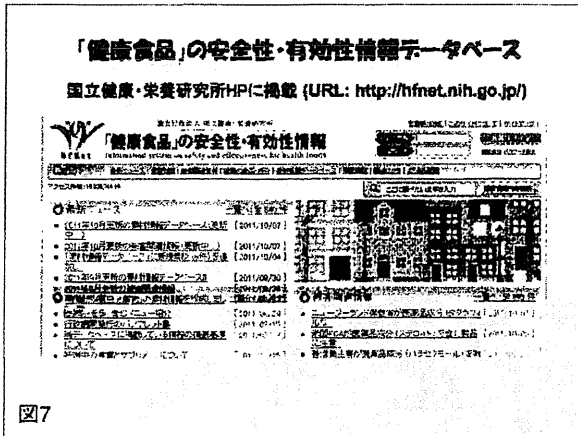


図7

データベースとしています。それに対して、安全性に関しては、ケースレポートレベル、症例報告レベルでも拾っていくということで、症例報告を集積して、その中で健康食品の安全性を確かめていくという、そういった観点からこのデータベースは立ち上がっています。その中のケースレポートに関してこの立ち上げ時に私が関与しました（図8）。

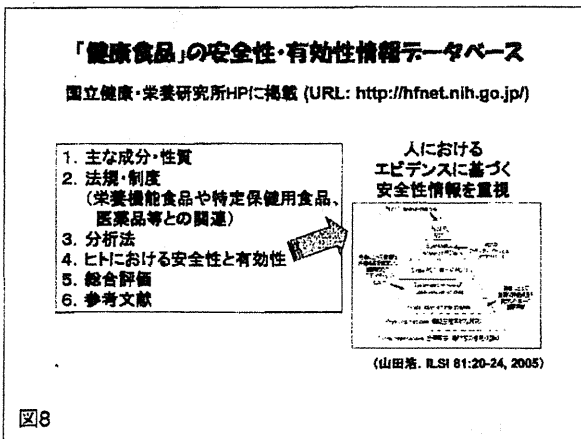


図8

そのような情報を拾うに当たっては、先ほど津谷先生がお話ししましたので簡単に申しますけれども、これは有効性のほうですけれども、論文の中で、学会発表ではなくしっかりと査読に耐えているもので、さらにランダム化比較試験、RCTであるか、あるいは前向きコホート研究であるか、あるいは複数の研究で支持されている、メタアナリシスで効果が証明されているか、こういったところを有効性として判断をしています。さらに、ここまでは医薬品、健康

食品と同じレベルでの評価なんですけど、健康食品ならではの特殊性というものもございます（図9）。

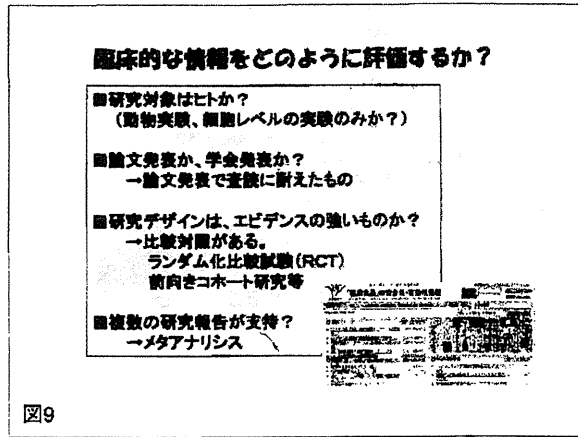


図9

その評価において注意しなくてはいけないことが幾つかあるんですけども、これは皆さんよくご存じのことと思いますが、健康食品においては、同じ名称でも、原材料や含有量が一定ではないことがあります。また含有成分が不明なこともあります。また、幾つもの健康食品、薬の併用によって起きている相互作用の可能性もあります。また、健康食品は医薬品と異なりヒトにおける体内動態の評価もかなり難しい。また、安全性情報に関しては病者、病氣になった人の安全性情報は非常に少ない。動物や試験管内での情報、あるいは健康人の安全性しかないことが多い。また、健康食品というのは食品のレベルの扱いですから、医師や薬剤師の管理が届きにくい部分にある。といったところが評価においては非常に難しいと思っています。このようなことを総論的に考えていましてこれからお話を進めていきたいと思っています（図10）。

ここからは皆さんの資料に書いてある内容と同じです。

本日の講演内容ですけれども、まず最初に、治験のレベルにおける有害事象の定義をお話ししまして、次に、医薬品の有害事象の因果関係評価で用いられるアルゴリズムについて話を進めます。それを応用した健康食品の摂取に伴う有害事象因果関係の評価判定法の開発、さらに今後の展望について話を進めていきたいと思っています（図11）。

健康食品の有効性・安全性評価における留意点

- 同じ名称でも、原材料や含有量が一定でない。
(含有成分が不明なこともある)
- 同じくつもの健康食品・クスリを併用している場合がある。
→相互作用の可能性
- 個人における体内動態の評価が困難
- 安全性情報は患者でなく、健康者が対象のことが多い。
(動物や試験管内での評価のみということもある)
- 情報提供のシステムも不十分
- 医師・薬剤師の管理下におきにくい。

図10

本日の講演内容

- ・医薬品における「有害事象」の定義
- ・医薬品の有害事象の因果関係評価で用いられるアルゴリズム
- ・健康食品の摂取に伴う有害事象の因果関係評価判定法の開発
- ・今後の展望

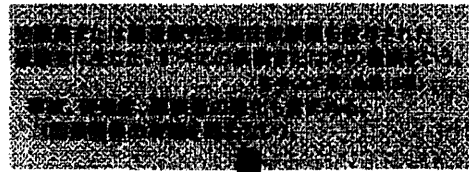
図11

医薬品における「有害事象」とは

それでは、まず最初に、医薬品の方の有害事象なんですけれども、医薬品というのは法律にがんじがらめに縛られていまして、厳密に有害事象が定義されています。その中では、特に治験薬、治験のレベルでの有害事象の報告というのは厳しくなっております。さらに製造販売後の臨床試験も同じレベルで規定されているという状況です。その有害事象ですけれども、有害事象というのは、ここに書きましたように、事故、併発症、原疾患の悪化も含まれる、いわゆる因果関係の有無を問わない。治験薬、または製造販売後臨床試験薬を投与された被験者に生じたすべての疾病またはその徴候を言います。その中から因果関係の否定できない有害事象、いわゆる副作用となつてきますけれども、その評価を集積して

いきまして、その状態を鑑みて治験の中止、中断の必要性、あるいは試験薬の用法・用量、被験者数などの適格条件、観察・検査項目等のプロトコル修正、実施計画の修正を行う、また患者さんに対する説明文書の変更が行われています(図12)。

医薬品の製造販売承認のための臨床試験(治験) 省令GCPにおける「有害事象」の定義



- 因果関係の否定できない有害事象を評価・集積し、
- ・治験の中止、中断の必要性
- ・用法、用量、被験者層など適格条件、観察・検査項目等のプロトコル修正、説明文書の変更が必要に応じて行われる。

図12

その中で、定義として、これは混同しやすいんですけども、有害事象というのは、因果関係の有無を問いません。ですので、因果関係が否定できるものと因果関係が否定できないもの、この両方を示しています。このようなことが薬事法でなぜ規定されたかということ、治験薬、薬に関しては副作用というものは避けて通れないものであると。以前、治験の段階で副作用と思わなくて報告されなかったものの中に、その後、因果関係が否定できない副作用というものがあらわれているということがあって、そのために、まず最初は有害事象としてすべてを拾い上

治験における有害事象の定義

「治験薬が投与された際に起こる、あらゆる好ましくない あるいは 意図しない医療上の出来事」

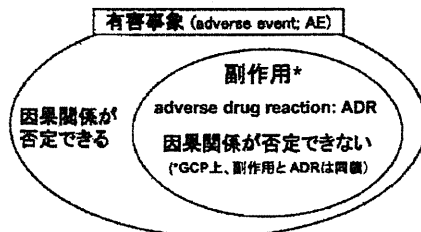


図13

げて、そこから考えていくということが規定されているわけです。「副作用」という言葉は、法律上では因果関係が否定できないもの、すなわちadverse drug reaction、ADRと同義になっています（図13）。

医薬品の有害事象の因果関係評価で用いられるアルゴリズム

このような有害事象を拾い上げた後に因果関係を判定していかななくてはならないわけですが、それに関しては、医薬品のレベルではいろいろな方法論が今まで行われてきています。これは最も古い例ですが、1979年の『Clinical Pharmacology & Therapeutics』に載っていた内容です。ここでは医薬品への暴露、それから医薬品との時間的な関連性、原因の合理性、他の要因との比較、それから医薬品の中止・減量による症状軽減、再投与による再現、医薬品プロフィール（作用機序）との整合性といったことが有害事象の因果関係判定では重要だということに述べられています（図14）。

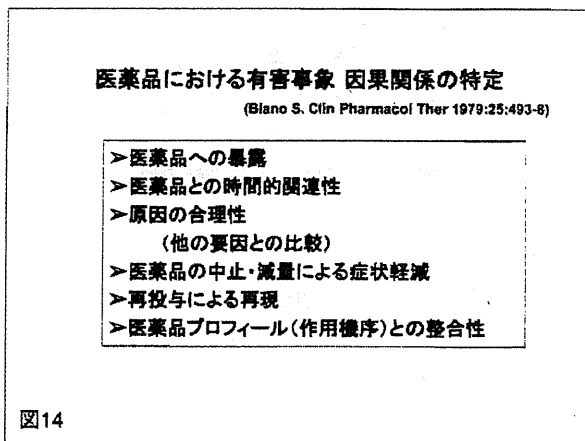


図14

その後、これは2004年ですけれども、『Hospital Pharmacy』に書かれている内容ですが、さらにもう少し詳しく書かれています。今までに臨床的なヒトの既知報告があるかどうかとか、あとは時間的な関連性や中止・減量による改善、また偶然の再投与による再現や増悪、用量依存性の反応、それから生物学的作用機序との整合性、他の要因の除外、客観的指標による確証、また同種同効の医薬品による同様の反応といったものが因果関係の判定に重要とい

うことが述べられています（図15）。

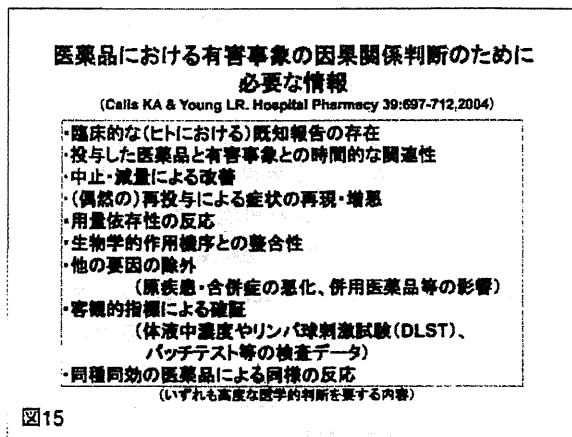


図15

このような判定の内容ですけれども、非常に専門性が高いです。いずれも高度な医学的判断を要する内容となっています。この内容をコンピュータでできないかということもいろいろと考えられているわけです。それでアルゴリズムという言葉が出だしています。このような因果関係判定を行った後に、有害事象、これ英語ではadverse events、AEと言いますが、これを因果関係の確からしさによってグレード分けしていることがよく行われています。最も確からしいものがcertain、highly probableです。次がprobable、likely。可能性があるレベルがpossibleです。その次が、これは因果関係が非常にないほう、unlikely、doubtful、remoteというような言い方をして確からしさをグレード分けするということが行なわれています（図16）。

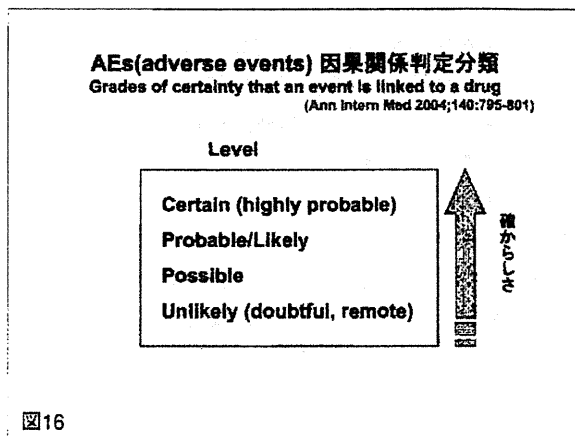


図16

さらにこれをアルゴリズム的にYes/Noの判定によって確からしさを分類分けしようということも行われているわけで、これは、この後またJonesのアルゴリズムというのが出てきますが、そのもとになっているものです。先ほどらい申しています時間的関連性、あるいは中止・減量による症状の軽減、また他の要因、そして偶然の投与による再現、また作用機序との整合性、こういったものをYes/Noでくくって、因果関係の重要度をunlikely、possible、またprobable、certainといったものに分けているわけです（図17）。

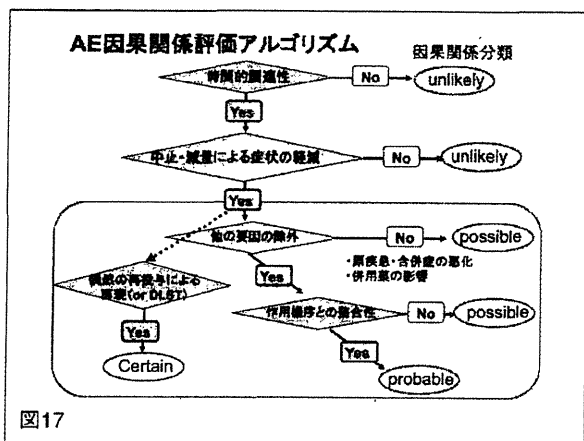


図17

医薬品ではこのようなことが行われているわけですが、さらに医薬品ではこの有害事象、adverse eventsを重篤度でも分けています。重篤度というのは、患者さんにとって障害を残す、あるいは死に至るような重篤なものを示すわけですが、その中では、ここに示していますように、死に至るもの、生命を脅かすもの、入院または入院期間の延長、永続または障害・機能不全に陥るもの、それから先天異常を来すもの、その他医学的に重要な状態、こういったものを重篤な有害事象として拾い上げています（図18）。

それについては、先ほど医薬品の安全性情報の報告義務というのがありましたけれども、治験においても、製薬企業さんのほうで報告する義務が生じているわけです。予測できない重篤なもの、未知な状態を「予測できない」と言いますが、そういったものは直ちに報告する、または既知なものは定期報告

重篤な有害事象 (serious adverse event: SAE)

- > 死に至るもの (Death)
- > 生命を脅かすもの (Life-threatening)
- > 入院又は入院期間の延長が必要であるもの (Hospitalization: Initial or prolonged)
- > 永続的又は顕著な障害・機能不全に陥るもの (Disability or Permanent Damage)
(Required intervention to Prevent Permanent Impairment or Damage)
- > 先天異常を来すもの (Congenital Anomaly/Birth Defect)
- > その他の医学的に重要な状態 (Other Serious, Important Medical Events)

図18

が義務づけられているという状況になっています（図19）。

治験中に生じた有害事象・安全性報告の報告義務

予測性	重篤性	国内症例	外国症例	備考
未知	死亡・死亡のおそれ	直ちに	直ちに	
	その他重篤	直ちに	直ちに	
既知	死亡・死亡のおそれ	定期報告	定期報告	(6ヶ月)
	その他重篤	定期報告	定期報告	(6ヶ月)

改正薬事法施行規則273条、改正GCP省令第20条より
(2008年2月29日：施行は2009年4月～)

図19

このような医薬品の安全性情報のいろいろな報告のシステム、また有害事象の判定の方法というのは、健康食品でも応用できるのではないかとこのことを考えていきました。健康食品では今どんな状況かといいますと、健康被害が発生しますと、まず消費者の状態を考えます。消費者の遺伝的な因子もあれば、職業的なもの、それからたばこを吸ったり、お酒を飲んだり、あるいは合併症、基礎疾患、併用医薬品や健康食品がある、そういった状況の中で、これは今回の摂取した健康食品と因果関係が否定できない、可能性があるというレベルを見極めていきます。その見極めるところはドラッグストアであったり、製造販売元に対する問い合わせであったり、医療機関に受診しての受診歴ということになるわけ

です。そして可能性のある有害事象が拾い上げられて、これを保健所を介して国、当局へ報告していく。こういったことが今実際に行われていることだと思います。これを治験における有害事象の考え方と同じような見方で見なければ、健康被害の因果関係がわかるのではないかと考えていったわけです（図20）。

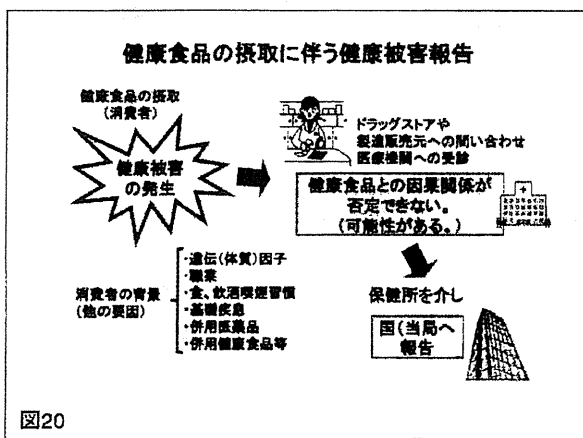


図20

現在、健康食品の摂取に伴う健康被害評価の現状ですけれども、この現状は、残念ながら、科学的に十分に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ません。また、その情報を正確に把握し、科学的に吟味するための臨床的な、有用な方法論もいまだ開発されてはいません。今まで述べてきましたように、医薬品においてはアルゴリズム（今回の場合、アルゴリズムはコンピュータの問題解決の技法というだけではなくて、一般的な、いろいろな作業手順というように考えていただければいいと思います）が、医薬品においては、簡便であり、また一定の基準で有害事象の評価判定をするといったことで行われているわけです。それが健康食品においても応用できるのではないかと考えました（図21）。

今までに医薬品で行われていました因果関係判定評価の代表的なアルゴリズムですけれども、これは4つあります。1つは、エール大学方式というのが、これはKramerという方が1979年に提唱しました。その後、トロント大学のNaranjoら、そしてFDA方式と呼ばれるJones、そして次は、これは相互作用の評価法ですが、ワシントン大学のHornという方が報告

健康食品の摂取に伴う健康被害報告の現状

・健康食品等(以下、健康食品と略す)の健康被害として報告され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いえない。

・その情報を正確に把握し科学的に吟味するための、臨床的、有用な方法論も未だ確立されていない。

医薬品における有害事象の因果関係評価として、アルゴリズムが、

- ・簡便性
- ・一定の基準での評価が可能

な方法として、医療現場において試みられてきているが、健康食品の有害事象に対する因果関係判定での応用は殆どない。

図21

しています。最初のエール大学のKramer方式ですけれども、こちらは非常に詳しいです。57項目にわたる詳細なもので、詳細なだけにしっかりできているんですけども、実用性という点ではなかなか一般化はしていません。それに対してNaranjoらの方法は10項目からなっていて、非常に簡便です。最初のエール大学のKramerとの相関、評価のばらつきも少ないということで、こちらはよく使われています。またJonesのFDA方式もよく使われています。これは、先ほど出ました樹枝状の方式をとっていて、5つのYes/Noからなる比較的簡単な設問です。最後のワシントン方式（Hornらの方式）これはDIPSといて、Drug Interaction Probability Scaleといて、Naranjoらの方法を相互作用に適用したものです。これらの方法を健康食品に応用するというをまず行ってみました（図22）。

医薬品で報告された有害事象の因果関係評価のために開発された代表的アルゴリズム(評価票)

- ・エール大学方式(Kramer MSら, 1978)
57項目にわたる詳細な記入が必要。
- ・トロント大学方式(Naranjo GAら, 1981)
10項目の設問から評価。エール大学方式の解析結果と良好な相関が得られていると報告されている。
- ・FDA方式(Jones JK, 1982)
5つのYes、Noの設問からなる比較的簡単な設問
- ・ワシントン大学方式(Horn JRら, 2007)
医薬品の相互作用に伴う有害事象の判定(DIPS: Drug Interaction Probability Scale)
Naranjoらの方法を改良したもの

図22

まずNaranjoらの方法ですけれども、これを健康食品に応用しますとこういった形になります。10項目となっていますが、まず「その有害事象は、結論の得られた論文が既にありますか」。これは臨床の論文があるかということ聞いています。2番目は健康食品投与後に起こったこと、投与した後に起きたかどうか。3番目は中止後に有害事象が改善したかどうか。4番目は再摂取により再現したかどうか。5番目は他の要因があるかどうか。6番目はプラセボの投与で再現しているか。7番目は、検出された健康食品の体内濃度が毒性として知られた量かどうか。8番目は、有害事象に対して健康食品の用量反応があるかどうか。9番目は、以前、同様の健康食品で同じような有害事象が発せられたか。10番目は客観的な検査による証拠。これはDLSTやパッチテストのような特異的な検査結果を示しています。このようなことが起きたかどうかで点数分けしまして、それを4段階に分けるということを行っています。これはNaranjoらの方法を健康食品に応用したものです(図23)。

	はい	いいえ	不明
1. その有害事象は、結論の得られた論文が既にありますか?	+1	0	0
2. 健康食品の投与後に起こったことが観察されていますか?	+2	-1	0
3. 健康食品の中止後に有害事象が改善していますか?	+1	0	0
4. 健康食品の再摂取により、有害事象が再び起こりましたか?	+2	-1	0
5. 他に考えられる原因がありますか?	-1	+2	0
6. プラセボの投与がある場合、プラセボでその反応が生じましたか?	-1	+1	0
7. 検出された健康食品の体内濃度が毒性として知られた量ですか?	+1	0	0
8. 有害事象に対して健康食品の用量反応がありますか?	+1	0	0
9. 以前、同様の健康食品でその有害事象が生じましたか?	+1	0	0
10. 客観的な検査による証拠がありますか?	+1	0	0

>9 Highly Probable (certain) 非常に確からしい
5-8 Probable (likely) 確からしい
1-4 Possible 可能性がある
0 Doubtful (remote, unlikely) ほぼ関連なし、関連が疑わしい

次はJonesらの改変アルゴリズムですけれども、こちらは「はい」、「いいえ」で5項目の質問項目を分類分けしていくわけです。健康食品との時間的関連性。摂取して再現するか。また中止をしたかどうか。そして中止後に改善したか。また再投与されたか、再投与した後に改善したか、さらに他の臨床的な要因があるかといったことで「はい」、「いいえ」で分けています(図24)。

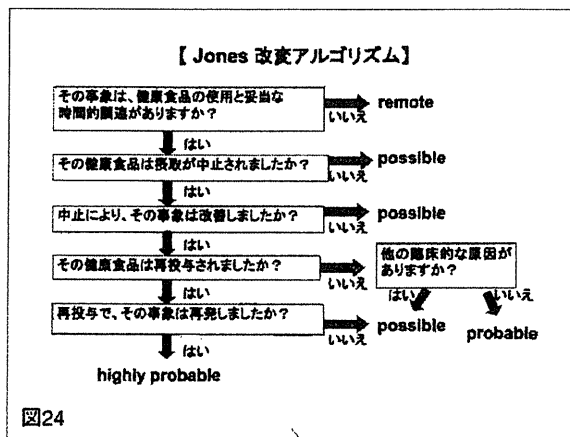


図24

3番目のDIPS、これは相互作用の判定で、先ほどNaranjoを示しましたけれども、このNaranjoらの方法を相互作用用に変えたものであります(図25、26)。

このような3つの方法を使いまして、健康食品の

【 DIPS 改変(相互作用判定)評価票 】

	質問項目	はい	いいえ	不明
1	当該健康食品と当該医薬品の相互作用の、ヒトにおける信頼できる既知の報告がありますか?	+1	-1	0
2	出現した相互作用は、当該健康食品の既知の相互作用の機序と一致しますか?	+1	-1	0
3	出現した相互作用は、併用医薬品の既知の相互作用の機序と一致しますか?	+1	-1	0
4	相互作用の経過に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	併用医薬品を変更せずに、当該健康食品の摂取中止により相互作用は軽くなりましたか?	+1	-2	0

図25

【 DIPS 改変(相互作用判定)評価票 】

	質問項目	はい	いいえ	不詳
6	併用医薬品の継続の下で当該健康食品が再摂取されたとき、相互作用は再発しましたか?	+2	-1	0
7	その有害事象に関して、妥当な他の原因がありますか?	-1	+1	0
8	併用医薬品の血中濃度や他の体液濃度は、相互作用を引き起こすレベルでしたか?	+1	0	0
9	薬物相互作用は薬物濃度以外の客観的証拠によって確認されましたか?	+1	0	0
10	当該健康食品の摂取量を増やしたとき相互作用は大きく、または当該健康食品の摂取量を減らしたとき相互作用は軽くなりましたか?	+1	-1	0

図26

撰取に伴う健康被害事例を論文から拾いました。ケースレポートから拾って、そしてそれを評価者によって3つの評価票、あるいはアルゴリズムを使いまして評価をして、そして、その信頼性を検討したわけです。信頼性を評価するに当たってはICCの信頼性係数、そして多評価者間の k 係数というものを使っています(図27)。

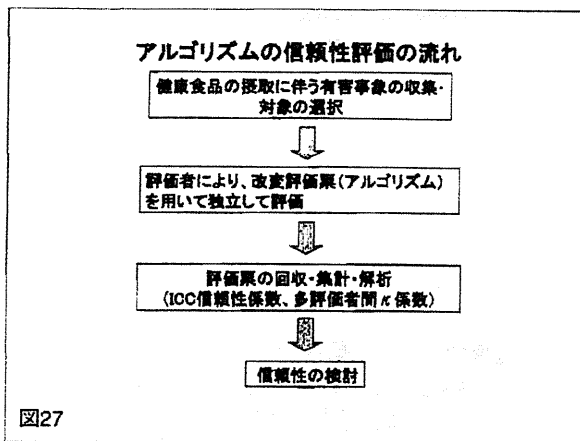


図27

具体的には、このスライドは文字で書いてわかりづらいんですけども、Naranjoら、及びDIPS、これは評価票ですので、その合計点を連続量とみなして評価者効果を多変量効果とした二元配置分散分析モデル、こういったもので、評価者間信頼性係数を算出しています。さらに合計点で4つのカテゴリー分類にしていますので、カテゴリー分類の評価については多評価者間 k 係数というのを算出しています。Jonesの方法は4段階だけですので、こちらは k 係数

【アルゴリズムの信頼性評価;統計解析】

合計点および評価判定分類の評価結果に対し、

<Naranjoらおよび DIPS 改変アルゴリズム>
合計点を連続量とみなし、評価者効果を変量効果とした二元配置分散分析モデルを当てはめ、評価者間信頼性係数を算出。さらに、合計点に基づき分類される4段階の因果関係分類について、多評価者間の k 係数を算出。

<Jones 改変アルゴリズム>
4段階の因果関係分類について、多評価者間の k 係数を算出。

図28

のみを算出したというわけです(図28)。

そこで、結果をお示しします。こちらの結果は、日本臨床薬理学会誌に掲載しましたがけれども、ある程度はよい結果が出ています。Naranjoらの改変アルゴリズムに関しては k 係数が0.270、評価者間信頼性係数が0.647。Jonesに関しては k 係数が0.255、DIPSに関しては k 係数が0.504。DIPSは割といいんですけども、Naranjoら、あるいはJonesらは、 k 係数は0.2から0.3の間ですので、それほどよろしくはない。それに対して評価者間信頼性係数のほうは0.647……という値で割とよい結果が出ているというわけです(図29)。

Naranjoら、Jones、DIPS改変アルゴリズムによる信頼性評価 解析結果(文献事例による評価)

・Naranjoら 改変アルゴリズム	
評価者間信頼性係数0.647
95%信頼区間	[0.484, 0.791]
多評価者間 k 係数0.270
・Jones 改変アルゴリズム	
多評価者間 k 係数0.255
・DIPS 改変(相互作用)アルゴリズム	
評価者間信頼性係数0.727
95%信頼区間	[0.578, 0.848]
多評価者間 k 係数0.504

(臨床薬理 39:169-172, 2008
臨床薬理 40:163-168, 2009)

図29

ここまでのまとめですけども、医薬品の評価票、あるいはアルゴリズムを健康食品にそのまま当てはめて信頼性を評価してみました。その結果は、ある程度評価は得られても、いま一つの k 係数の信頼性は得られていないという状況であります。Jonesらの方法は、簡便なんですけれども、ただ情報量が不足している場合、はい、いいえによりうまく分類できない場合は評価不能となったということがありました。相互作用に関しては割とよい結果でした。NaranjoらとJonesを比べますと、Naranjoらのほうがしっかりと評価はできるということはあるんですが、 k 係数による信頼性においては十分ではないという結果が得られています(図30)。

Naranjoら、Jones、DIPS改変アルゴリズムによる信頼性評価 解析結果:考察

- Naranjo ら改変アルゴリズムでは、評価者間信頼性係数は比較的高く、評価者間での評価結果は一致している傾向が示唆された。一方、4段階の評価分類では、ひとつの評価結果に評価が集中した結果、観測一致率は高いものの、 κ 係数が低い値となった。(対象とした有害事象が文献報告であったことに由来)
- Jones の改変アルゴリズムでは、情報量が不足している場合、評価不能となる例が認められた。
- 相互作用判定におけるDIPS改変アルゴリズムにおいては、評価者間信頼性係数、 κ 係数ともに、比較的良好な結果が得られた。

(臨床薬理 39:169-172, 2008
臨床薬理 40:183-188, 2009)

図30

評価判定法の再検討過程で生じた、医薬品と健康食品の相違に伴うアルゴリズム適用の限界

- > 医薬品と異なり、製品の内容がある程度明らかにされている健康被害事例は、実際には少ない。
- > 判断が難しい事例こそ、有害事象の判定が最も求められている。
判断が難しい事例
→ 製品の品質が不明瞭
製品表示と内容物が不一致
含有量が不明
複数の健康食品が含有
- > プラセボ投与、血中濃度と毒性との関連といった情報は得られにくい。

図31

医薬品有害事象の因果関係評価票の健康食品への応用

そこまでのところで、健康食品の評価、有害事象の判定というのはかなり医薬品とは異なるところがあるということに気づいていきまして、ここでまたいろいろと検討を加えたわけです。

医薬品と異なりまして健康食品というのは、やはり情報量がかなり少ないというところがございます。ところが、情報量が少なく難しい、そういったところにこそ必要性が出てくるという、そういったジレンマがあるわけです。情報量が不足というところはどんなところかといいますと、製品の品質が不明瞭であったり、表示が内容物と異なっていたり、含有量が不明であったり、複数の健康食品が含有されていたりといった非常に難しい点があります。また、Naranjoらの方法を使って気づいたことは、プラセボの投与とか血中濃度と毒性の関連といったことはまず情報として得られないということがわかってきました(図31)。

そこで、ここからもう少し改良を加えまして、Naranjoらの方法をもう少し健康食品に合う形にできないかということを考えていったわけです(図32)。

改変を加えた内容はこういうことになります。まず、Naranjoらの方法で出ていました、プラセボを用いた評価、それから血中濃度、これについてはまず情報が得られないということで、削除しました。それから、点数の重みづけですけれども、因果関係



健康食品摂取に伴う健康被害の因果関係評価:評価票の更なる改変と臨床事例による信頼性評価

図32

を強く反映していると思われるものとして、再摂取によって再び健康被害があらわれた、そして健康被害が客観的証拠、DLSTとかパッチテスト等で客観的評価によって確かめられたかというところの点数を増やしました(図33)。

こういった改変を行ったのがこの評価票であります。今示しているのがNaranjoらの10項目ですけれども、それに対して6番目のプラセボの項目、それから7番目の血中濃度を削除しました。それから、2項目、再摂取したときに健康被害があらわれたか、それから、客観的証拠によって証明されたか、これを評価点を増やしています(図34)。

それで先ほどの4項目の分類があるわけですが、この4項目について、Naranjoらでは、highly probable、probable、possible、doubtfulという4項目だったんですけれども、健康食品の場合は、医薬

Naranjoら評価票の改変

質問項目:
 健康食品による健康被害報告において情報を得ることが難しく、質問項目としての有用性が低いと思われるものを削除
 ●「プラセボを用いた時にその健康被害が生じたか」
 ●「血中濃度が毒性域に入っていたか」

点数の重みづけ:
 因果関係を強く反映していると思われる項目の「はい」と答えた場合の点数を増加。
 ●「再摂取時に再び健康被害が現れたか」 2 → 3
 ●「健康被害が客観的証拠によって確かめられたか」 1 → 2

図33

合計点によるカテゴリー分類の改変

改変前	改変後
9-5 Highly Probable	9-5 Highly Probable
5-8 Probable	5-8 Probable
1-4 Possible	3-4 Highly Possible
≤0 Doubtful	1-2 Possible
	≤0 Doubtful

さらに、
 ・因果関係が疑われる健康食品の基本的な製品情報 (商品名、製造者名、成分及び含有量、摂取目安量)
 ・生じた健康被害の基本情報 (有害事象名及び重篤度、発生期間)
 ・健康食品摂取者の基本情報 (摂取量及び期間、性別、年齢、併用薬・健康食品) といった情報を書き込む欄を設けた。

図35

改変前評価票(Naranjoら)

NO.	質問項目	はい	いいえ	わからない
1.	生じた有害事象に関して、既に決定的な報告がありますか?	+1	0	0
2.	疑わしい健康食品を摂取した後、有害事象が現れましたか?	+2	-1	0
3.	当該健康食品を中止した際、有害事象は改善されましたか?	+1	0	0
4.	再摂取した際、有害事象はまた現れましたか?	+3	-1	0
5.	その有害事象を引き起こすかもしれない他の薬類(その薬類以外)はありますか?	-1	+2	0
6.	この健康食品は他の健康食品と併用されていますか?	0	0	0
7.	この健康食品は他の健康食品と併用されている可能性がありますか?	0	0	0
8.	その有害事象は摂取量を増量したとき重篤は重くなり、減量したとき軽くなりましたか?	+1	0	0
9.	以前に、同じか近い種類の健康食品または医薬品で同様の有害事象が現れましたか?	+1	0	0
10.	その有害事象は客観的証拠によって確かめられましたか?	+2	0	0

図34

改変評価票

(臨床薬理 42:211-214, 2011)

図36

品と違って、かなり確からしいということを用いるのは極めて難しい状況が現在あります。ですので、possibleのところ、1 から 4 点の部分とさらに分けて、1 ~ 2 点と 3 ~ 4 点に分けて、それを possible と highly possible というような分け方、5 段階評価としました。さらに、注釈としまして、因果関係が生じた場合の商品名とか製造者名といった基本的な情報、あるいは生じた健康被害の基本情報、有害事象名やその重篤度、発生期間といった患者さんの情報。摂取者の基本的情報としては、摂取量、期間、性別、年齢、併用薬・健康食品といった内容まで書き込む。そういうことをやることによって情報の確かさを上げるということを行ったわけです (図35)。

そのようにして改変したのがこの評価票です (図36)。

少し見にくいので大きく載せますけれども、まず

最初に、商品の情報、製造者の情報、主成分や含有量の情報、1 日摂取量、目安量、摂取期間といった情報を入れまして、また有害事象名をここに記入します。発生期間、それが重篤であるかどうか。重篤に関しては、医薬品と同じ重篤度分類を使っています。摂取者の情報としましては性別、年齢、併用している健康食品、また併用医薬品の情報を入れます。このようにして評価をするわけです。評価項目に関しては、先ほどの 8 項目です。

それで評価をしますが、評価者の判断がおそれそうところは、脚注を加えています。「いいえ」というときは、かなりこれについて判断がおれることがあります。どのような場合に「いいえ」とするのか難しいところがあるので、そこでは、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とする。不確かなとき、あるいは情報不足

で評価できない場合は「わからない」にしてもらうということです。他の要因としては、基礎疾患や合併症の病態、併用薬や他の健康食品の摂取、年齢などを考慮します。客観的証拠としては、DLST、パッチテストを検査項目として確認するということを書きました。「わからない」という回答のときは情報量不足により評価ができないということを意味するわけであり（図37、38、39、40）。

そのようにして評価をした結果を示します。こちらはそのときの評価ですけれども、解析事例は200例です。かなり多い事例を使っています。評価者は5名で評価しました。6カ月間の間を置いて、改変評価票と改変前評価票を比べているわけですが、今回の評価票のほうのk係数は0.77と非常によくなっています。信頼性係数、ICCのほうも、0.73~0.81の信頼区間で0.77でよい結果が出ています（図41）。ま

改変評価票(1ページ上)

1/2

記入日 年 月 日

疑わしい健康食品が複数ある場合は、用紙を替えてそれぞれについて評価を行ってください。
疑わしい健康食品等について

商品名	
製造者	
主成分・含有量	
1日摂取目安量	
摂取量	
摂取期間	から まで

図37

改変評価票(1ページ下)

生じた有害事象について

有害事象名	
発生期間	から まで
重篤な有害事象ですか?	はい / いいえ

重篤な有害事象とは以下のものです（参考 GCP 2-15より抜粋）。
* 腫瘍以外の悪性腫瘍の発症（GCP の内容（中央競争審査委員会審判）より引用。
（URL: <http://www.mhlw.go.jp/hmg/2007/04/04/040420-8r.pdf>）

- 死亡に至るもの
- 生命を脅かすもの
- 治療のための入院を要し、加療期間の延長が必要なもの
- 本剤の副作用は重大な障害、組織不全に關するもの
- 先天異常をきたすもの
- その他の重大な医学的障害

摂取者の情報

性別	男性 / 女性
年齢	歳
併用健康食品	
併用薬品	

図38

改変評価票(2ページ上)

有害事象を評価するために以下の質問に答え、適切な数値をつけてください

No.	質問項目	はい	いいえ ¹⁾	わからない
1.	生じた有害事象は、当該健康食品の成分内容が十分に把握されているものでしたか?	+1	0	0
2.	当該健康食品を摂取した際に、有害事象が現れましたか?	+2	-1	0
3.	当該健康食品を中止した際、有害事象は改善されましたか?	+1	0	0
4.	当該健康食品を再開した際、有害事象はまた現れましたか?	+3	-1	0
5.	その有害事象を引き起こすかもしれない当該健康食品以外の他の原因 ²⁾ はありますか?	-1	+2	0
6.	その有害事象は摂取量を増やしたときよりも悪くなり、減量したときも悪くなりましたか?	+1	0	0
7.	同時に、同じかあるいは異なる種類の健康食品または医薬品で発症の有害事象が現れましたか?	+1	0	0
8.	その有害事象は客観的証拠 ³⁾ によって確かめられましたか?	+2	0	0

合計点

図39

改変評価票(2ページ下)

(脚注)

- 「いいえ」という答えは、どのような代替薬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とします（不明なとき、あるいは情報不足で評価できない場合は、「わからない」としてください）。
- 他の要因としては、基礎疾患や合併症の病態、併用薬や他の健康食品の摂取、年齢などを考慮します。
- 客観的証拠とは、当該健康食品に含まれる成分に対してDLST、パッチテストなどの特異的な検査によって確認されたものです。

合計点による評価判定

9-5	非常に確からしい (highly probable)	本評価票で「わからない」という回答が多い場合は、情報量不足により評価できない（詳細不明である）ことを意味します。
5-0	確からしい (probable)	
3-4	可能性が強い (highly possible)	
1-2	可能性がある (possible)	
≤0	ほぼ関連なし (doubtful)	

図40

改変評価票と改変前評価票における評価者間信頼性評価の比較:健康食品摂取に伴う200事例による解析

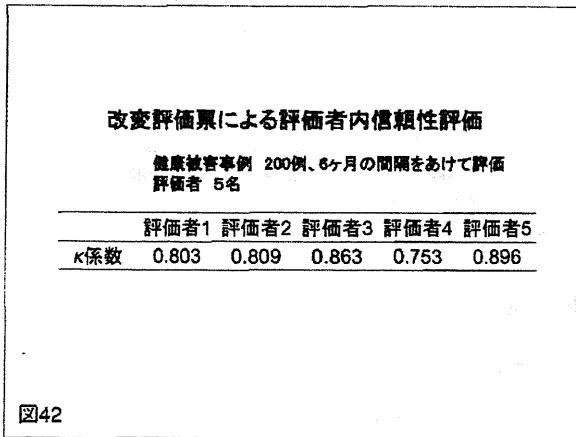
	改変評価票	改変前評価票
解析事例数 (評価者数)	200 (5名*)	200 (5名*)
k係数	0.77	0.12
ICC [95%信頼区間]	0.77 [0.73, 0.81]	0.33 [0.27, 0.40]

*改変前後の評価は同一の評価者で、6ヶ月の間隔をあけて実施
(臨床薬理 42:211-214, 2011)

図41

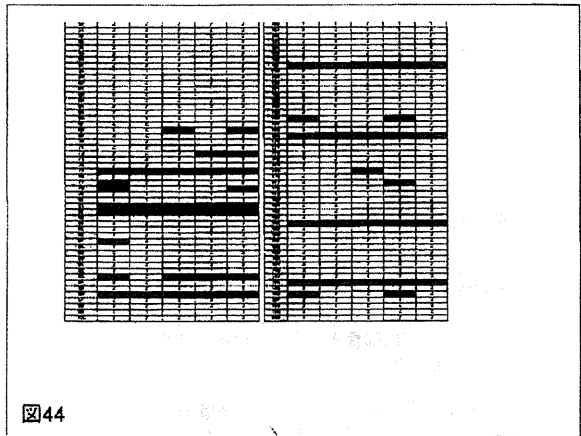
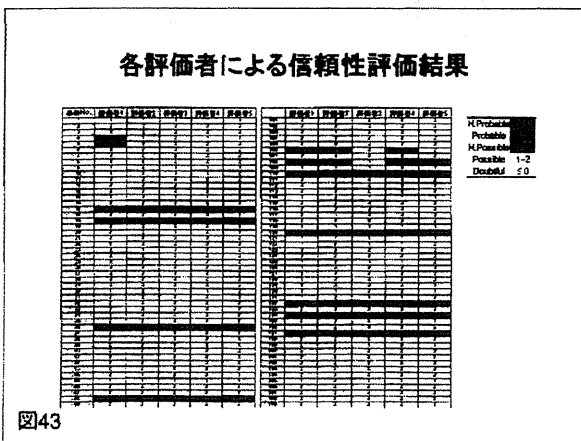
た同じ評価者で同じ評価票を使って、半年間たった後にもう一回評価をしていただいて、評価者内でも信頼性が崩れないかどうかということも評価しています。その結果がこれです。ほとんどの評価者が

0.8から0.9、全員その形ですから、非常によい再現性を示しているという結果となりました（図42）。

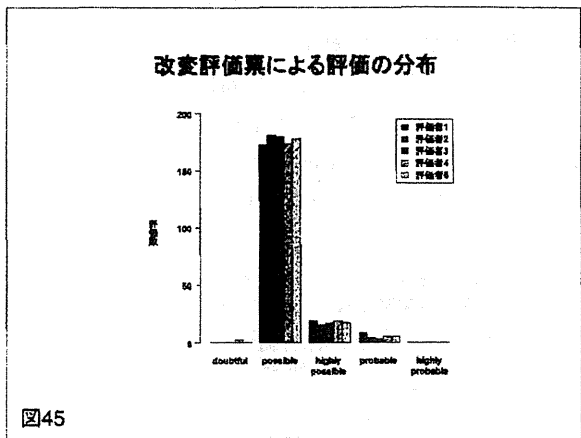


このスライドはそのときの信頼性評価の、評価したそれぞれの評価者の点数を示しています。少し見にくいんですけども、色分けしてありまして、possibleが黄色です。Highly possibleという3～4点というのが橙色で、probableが赤で、highly probableというのは紫系統になっていますけれども、ほとんどこの評価がpossibleなんです。1～2のところにいる。それ以上のものがばらばらとあるような、そんな形が今回の評価の状況です。こちらも同じです（図43、44）。

それをまとめたのがこのグラフですけれども、健康食品の今回事例として評価したものというのは、ほとんどがこのpossibleという、1～2点のところに集まっているというわけです。それより多いものは



わずかながらあるという、そんな状況という結果が得られています（図45）。



今後の展望

ということで、まとめさせていただきますけれども、改変前評価票に比べまして改変評価票では非常に高いk係数が得られました。これは改変を加えたことによって評価者間での主観的な判断が減少したためであると考えています。評価判定の結果がpossibleのカテゴリーに集中しています。これは今回適用した健康被害事例が健康食品の利用者からの問い合わせによる情報で、試験的に利用可能な情報の一部分であり、情報量が不足しているものが多かったということが考えられています。得られたk係数の値から、今回の評価票というのは臨時的に十分応用可能ではないかと考えています。一般化するため

にはこれからさらに妥当性の検討を進めていくというようになっております (図46)。

改変評価票による信頼性評価:考察

- 改変前評価票に比べ、改変評価票では高いκ係数が得られた。これは改変を加えたことにより、評価者間での主観的な判断が減少したためであると考えられた。
- 評価判定の結果が Possible のカテゴリーに集中した。これは今回適用した健康被害事例が健康食品の利用者からの問い合わせによる情報で、試験的に利用可能な情報の一部であり情報量が不足しているものが多かったためであると考えられた。
- 得られたκ係数の値から、構築した評価票は臨床現場で利用可能な信頼性を得ていると考えられる。しかし、一般化して用いるためには妥当性の検討が必要である。

図46

今後の課題としましては、今回、医薬品の有害事象の因果関係評価票をまず適用して、それを改変して評価票をつくりそれについての信頼性評価がかなり十分なものが得られたので、次はそれを使ってより汎用性の高い因果関係判定法を構築していった実用化を目指すという予定で今考えています (図47)。

健康食品の摂取に伴う健康被害の因果関係判定法の検討:今後の課題

医薬品で用いられる有害事象の因果関係評価アルゴリズムを改変し、健康食品に適用可能な因果関係判定法(アルゴリズム)を考案した。

臨床現場で実際に遭遇する健康被害事例に改変アルゴリズム(評価票)を適用し評価した結果、高い信頼性が得られた。

今後は妥当性評価を行い、より汎用性の高い因果関係判定法(アルゴリズム)を構築し、実用化をめざす。

図47

これは最後のスライドですけれども、FDAの最近のインターネットのサイトを見ますと、こういった dietary supplementsの有害事象の情報をしっかりと報告するシステムというのが出ています。これを開いていきますとかなり詳細な、先ほど俵木先生が安全性情報を医薬品で国に報告しなければいけないとおっしゃっていましたが、それとほとんど全くと言っていいほど同じぐらいの詳しい情報提供システム

というのがあらわれています。ですので、将来的には日本もこのようなものが行なわれる可能性があるのではないかと考えています。その中では、やはり因果関係をしっかりと評価して報告するということが重要であると考えています (図48)。

FDA; Adverse Drug Experience Reporting

U.S. Food and Drug Administration

Home | Food | Drugs | Medical Devices | Vaccines, Blood & Biologics | Animal & Veterinary | Cosmetics | Radiation-Emitting Products | Tobacco Products

Safety

OTC Products and Dietary Supplements

Public Law 109-462, the Dietary Supplement and Nonprescription Drug Consumer Protection Act, was signed by President George W. Bush on December 22, 2006. Public Law 109-462 amends the Federal Food, Drug, and Cosmetic Act (the Act) to add safety reporting requirements for OTC drug products that are marketed without an approved application under section 505 of the Act (21 U.S.C. 355). These reporting requirements become effective December 27, 2007.

Dietary supplements:

- vitamin
- mineral
- herb or other botanical
- amino acid
- dietary substance for use by man to supplement the diet by increasing the total dietary intake; or
- concentrate, metabolite, constituent, extract, or combination of any ingredient mentioned above

図48

最後に、今回の研究にご協力いただきました先生方諸氏に感謝いたします。どうぞご清聴ありがとうございました (図49)。

研究にご協力頂いた方々(敬称略)

静岡県立大学薬学部 医薬品情報解析学研究室
 大門貴志、小菅和仁、朴 美真
 松本圭司、清水雅之、熊谷 翼、渡邊崇之
 吉川俊博、金子貴則、豊泉樹一郎、進士三明
 近都正幸、塩澤圭祐、加藤竜輔、高橋光明
 鈴木 悟、小野彰泰、伊東未来、水野勝貴
 浜松CPT研究所 中島光好
 静岡市立静岡病院内分泌・代謝内科 脇 昌子
 慶応義塾大学薬学部 藤本和子
 (独)国立健康・栄養研究所 情報センター
 中西朋子、佐藤陽子、横谷馨倫、鈴木佳織
 千葉 剛、梅垣 敬三

図49

