

☆●この健康食品（サプリメント）を使用して体調が崩れたりしたことはありますか？

はい いいえ

※「はい」と答えた方にお聞きします。具体的にどんなふうになりましたか？

()

6) 健康食品やサプリメントはどこで購入しますか？（当てはまるものをすべて選んで下さい）

病院 薬局・薬店 ドラッグストア 雑誌、テレビなどの通信販売

インターネット販売 その他（

）

7) 5) で記入した以外に使用したことのある健康食品は何かありますか？

はい いいえ

「はい」と答えた人：商品名など記入

()

その使用を止めた理由

()

8) 健康食品についてどこで情報を得ているのですか？（当てはまるものをすべて選んで下さい）

病院 薬局・薬店 インターネット 書籍・雑誌 テレビ 新聞広告

人づて（家族、友人など） その他（

）

9) 健康食品やサプリメントについて薬剤師などの専門家に相談したいと思いませんか？

はい いいえ

10)他にこんな健康食品があったらいいなと思うものは何かありますか？

()

11) 健康食品について知りたいことは何かありますか？

()

アンケートにご協力ありがとうございました。

図 2. アンケート調査回答者の年齢及び性別分布

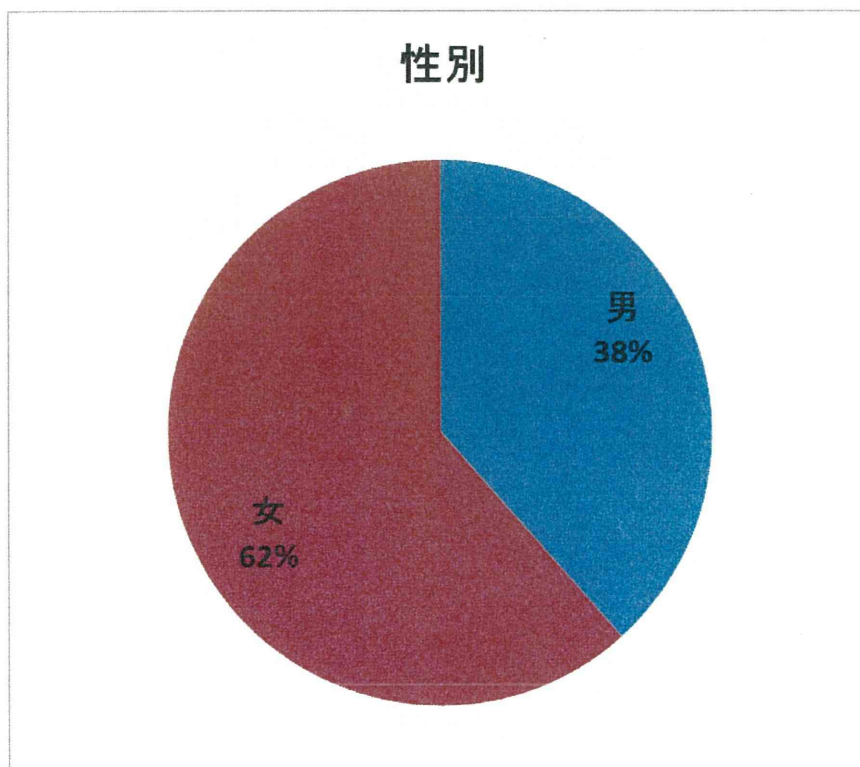
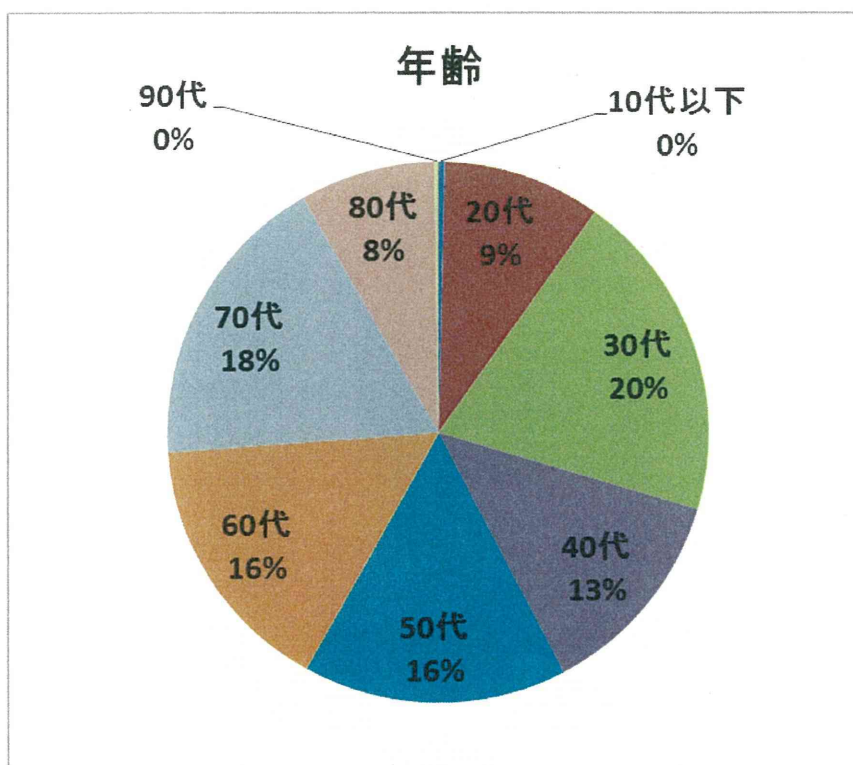
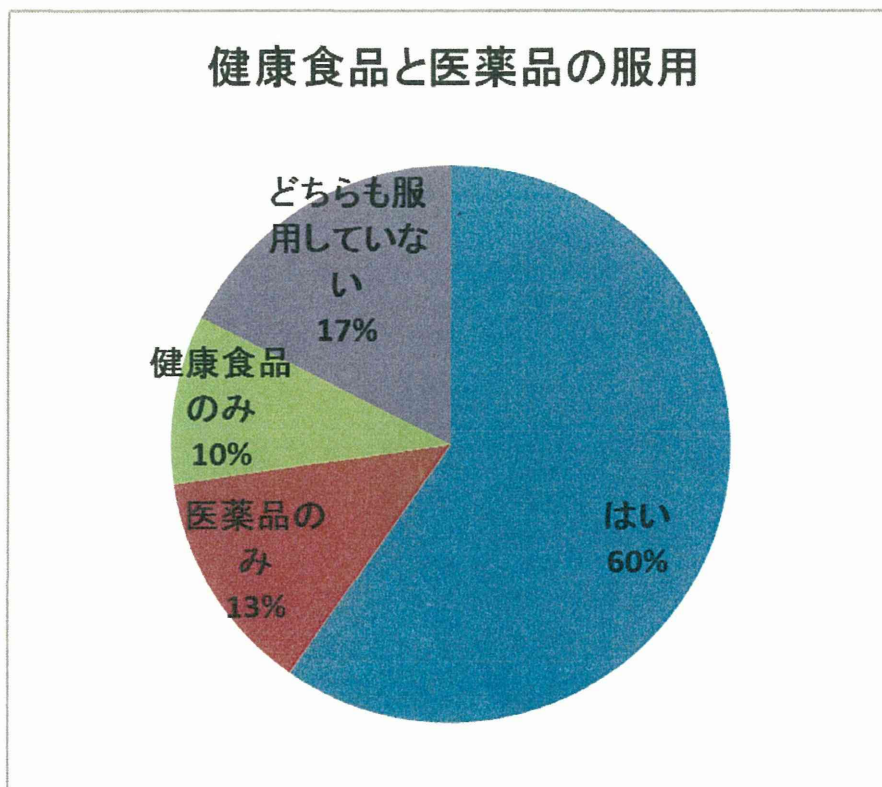


図 3. 健康食品と医薬品の服用分布



品名	メーカー	特徴・仕様	備考	7/A3
10410	10410
10411	10411
10412	10412
10413	10413
10414	10414
10415	10415
10416	10416
10417	10417
10418	10418
10419	10419
10420	10420
10421	10421
10422	10422
10423	10423
10424	10424
10425	10425
10426	10426
10427	10427
10428	10428
10429	10429
10430	10430
10431	10431
10432	10432
10433	10433
10434	10434
10435	10435
10436	10436
10437	10437
10438	10438
10439	10439
10440	10440
10441	10441
10442	10442
10443	10443
10444	10444
10445	10445
10446	10446
10447	10447
10448	10448
10449	10449
10450	10450
10451	10451
10452	10452
10453	10453
10454	10454
10455	10455
10456	10456
10457	10457
10458	10458
10459	10459
10460	10460
10461	10461
10462	10462
10463	10463
10464	10464
10465	10465
10466	10466
10467	10467
10468	10468
10469	10469
10470	10470
10471	10471
10472	10472
10473	10473
10474	10474
10475	10475
10476	10476
10477	10477
10478	10478
10479	10479
10480	10480
10481	10481
10482	10482
10483	10483
10484	10484
10485	10485
10486	10486
10487	10487
10488	10488
10489	10489
10490	10490
10491	10491
10492	10492
10493	10493
10494	10494
10495	10495
10496	10496
10497	10497
10498	10498
10499	10499
10500	10500

図 5. 健康食品の剤形

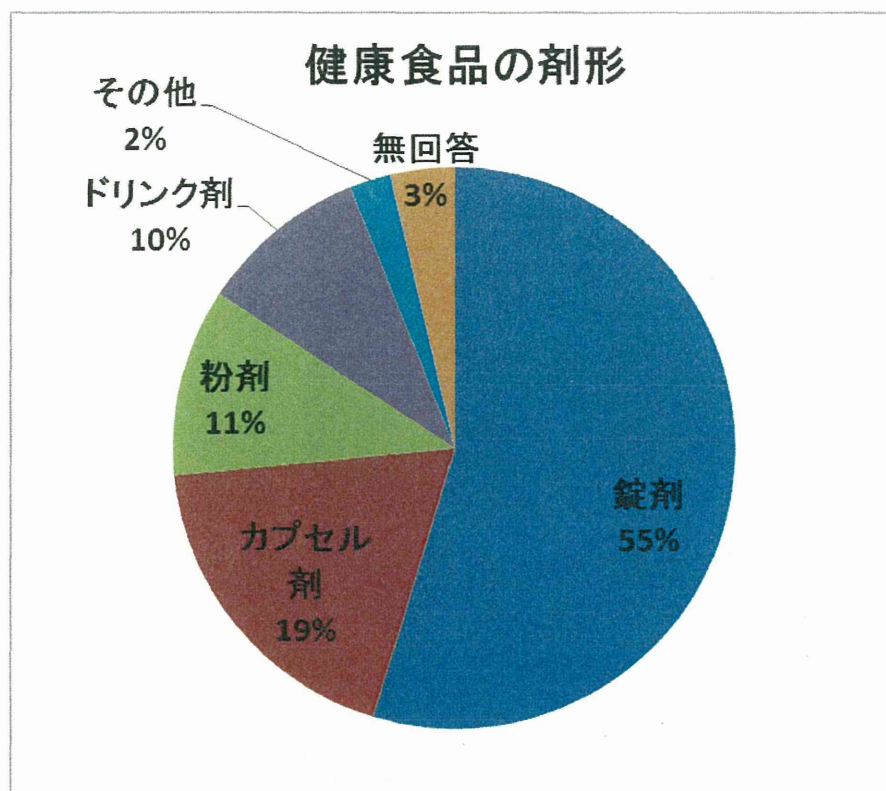


図 6. 健康食品の効果及び健康被害

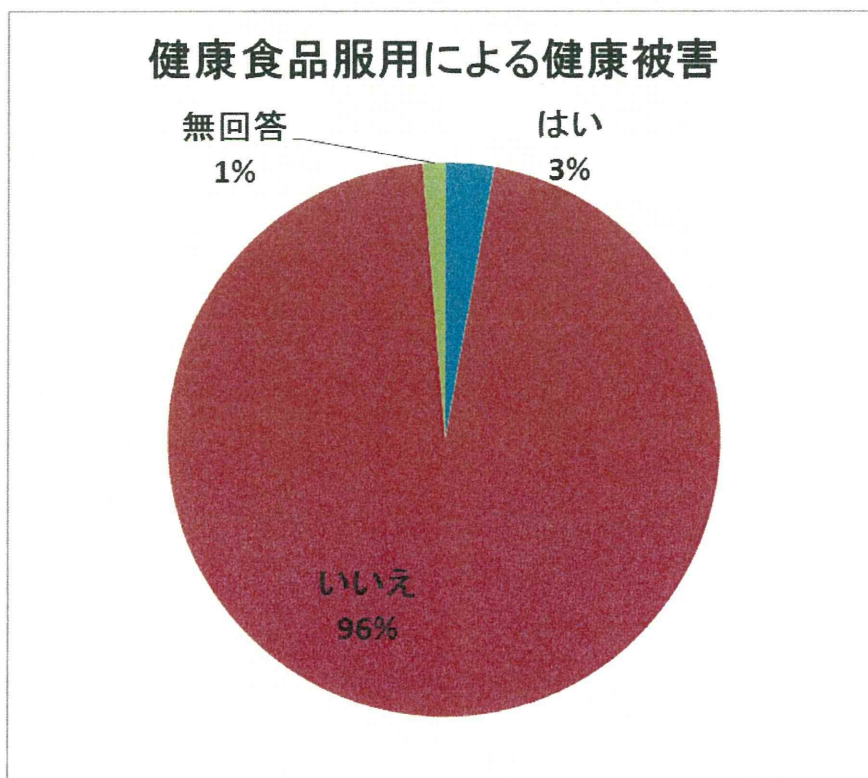
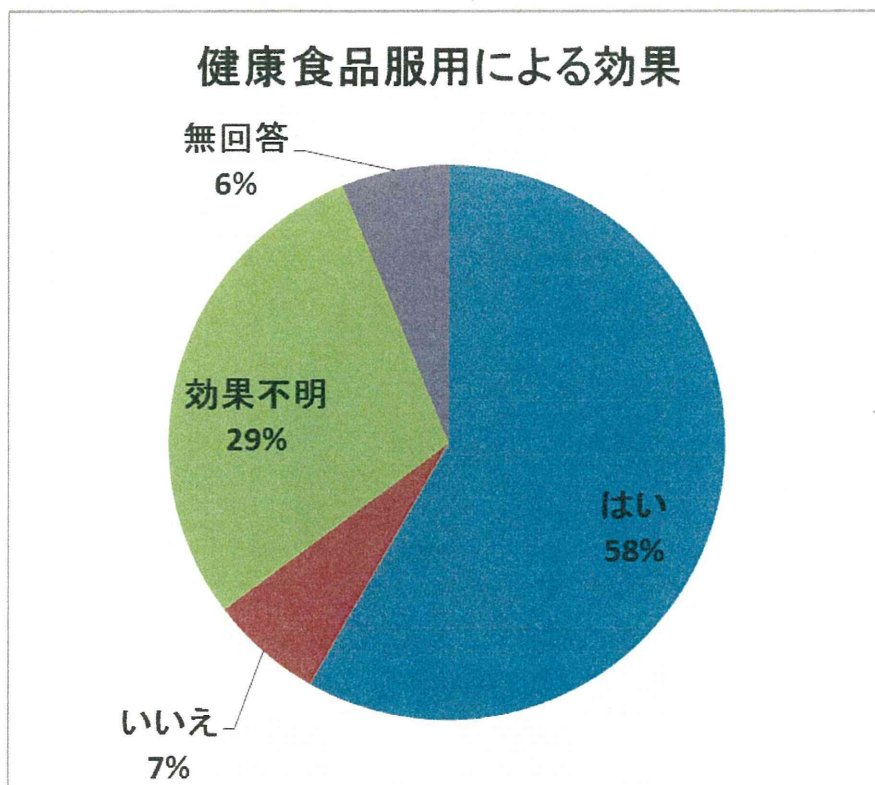
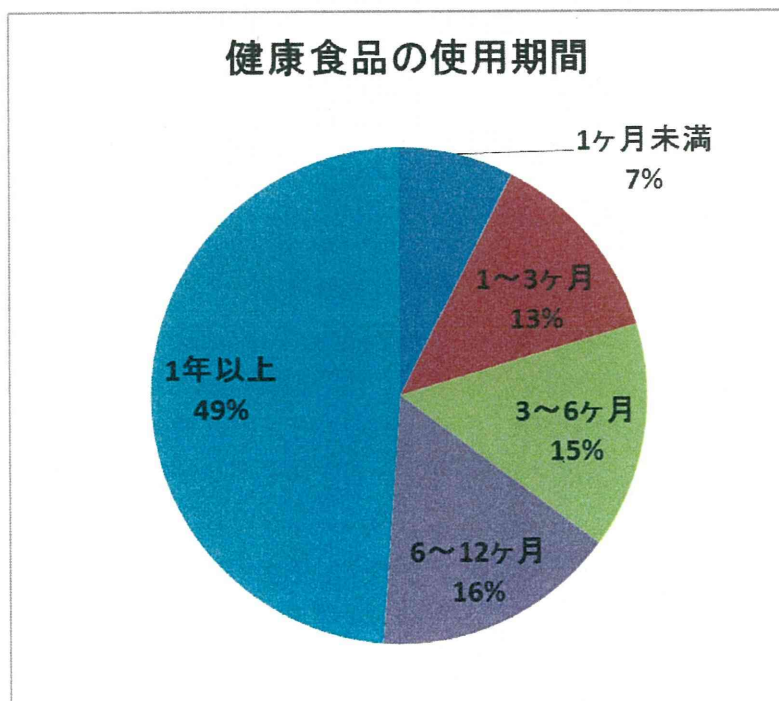
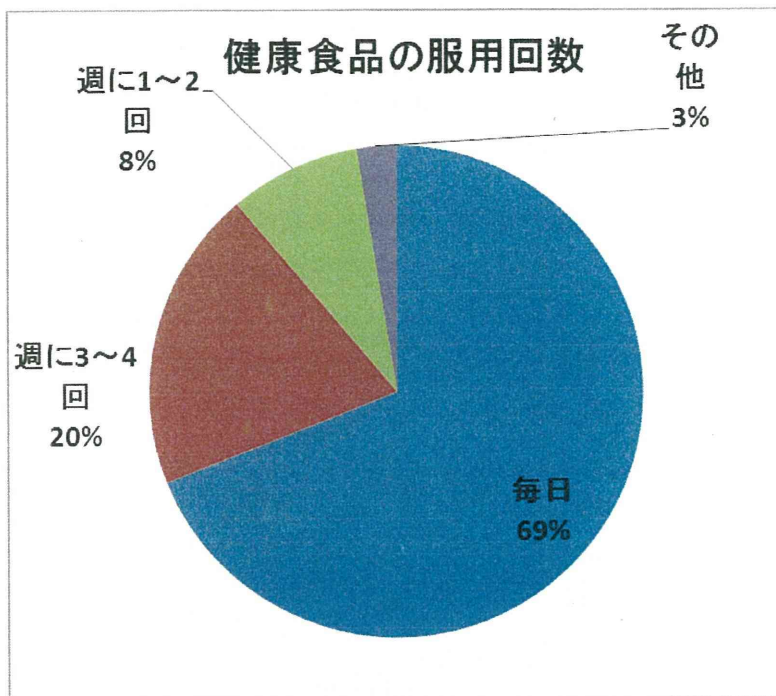


図 7. 健康食品の服用回数及び使用期間



厚生労働科学研究費補助金（食品の安全確保推進研究事業）

研究課題： いわゆる「健康食品」と医薬品との併用に関わる 安全性評価に関する研究

研究分担報告書

健康食品と医薬品における薬物相互作用解明を目指した健康食品使用実態アンケート
調査-2

研究分担者 頭金正博 名古屋市立大学大学院薬学研究科医薬品安全性評価学分野 教授

研究分担者 松永民秀 名古屋市立大学大学院薬学研究科臨床薬学教育研究センター 教授

研究協力者 大森栄 信州大学医学部附属病院薬剤部 教授・薬剤部長

研究協力者 百瀬泰行 信州大学医学部附属病院薬剤部 副薬剤部長

研究要旨： 健康食品と医薬品との相互作用を回避するためには、それらの使用実態を明らかにすることが必要である。そこで、信州大学医学部附属病院における入院時の持参薬及び健康補助食品調査の情報を用いて、患者の健康食品の使用状況と服薬している医薬品の種類及び副作用発現等を調べることを目的とし、今年度は、信州大学医学部附属病院における病院情報システムの構造を調査した。信州大学医学部附属病院においては、初回入院時面談で得られた情報をもとに、持参薬・健康補助食品の全ての「成分や効能」のリストを病院情報システム上で作製していた。そこで、病院情報システムから入院患者の年齢、性別、原疾患名、持参した健康食品名及び持参あるいは処方された医薬品名、薬剤アレルギー・副作用に関する診療情報および血液・生化学検査値を抽出する方法を設定した。

A. 研究目的

サプリメントや栄養補助食品等のいわゆる「健康食品」は、食品として取り扱われるため、医薬品と異なり、それらの使用については消費者の判断に委ねられ、規制する法律等はない。また、使用実態についてもほとんど把握されていない。一方、サプリメントや栄養補助食品であっても、一定の生理的、あるいは薬理的作用を有するものもあり、生理機能が低下している患者や、医薬品を服用している患者においては、想

定外の健康被害が生じる可能性もある。特に、医薬品と同時に服用する場合には、これらの健康食品と医薬品との相互作用が懸念される。そこで、健康食品と医薬品との相互作用を回避するためには、まずその使用状況の実態を明らかにすることが求められている。本研究においては、信州大学医学部附属病院における入院時の持参薬（服用中及び服用経験のある医薬品及び健康食品、以下持参薬という）調査の情報を用いて、患者の健康食品の使用状況と服薬

している医薬品の種類及び副作用発現等を調べた。本研究は、調査結果が入力されたカルテ調査を主たる研究とした後ろ向き観察研究である。

B. 研究方法

本調査研究においては、信州大学医学部附属病院の電子カルテに記入されている入院患者の情報（年齢、性別、原疾患名、持参した健康食品名及び持参あるいは処方された医薬品名、薬剤アレルギー・副作用に関する診療情報、血液・生化学検査値）を抽出する予定である。そこで、今年度は予備検討として、信州大学医学部附属病院における病院情報システムの構造を調査した。

（研究倫理上の配慮）

今年度の調査では、病院情報システムの構造を調査対象にしたのみで、個別の患者の実際のデータは調査対象としなかった。来年度の本調査の準備として、研究代表者である東北薬科大学と実地調査を担当する名古屋市立大学で、研究倫理委員会から調査研究の実施が承認された。

C. 研究結果

入院時の持参薬調査

信州大学医学部附属病院においては、全ての診療科での入院患者を対象にして、薬剤部（薬剤師）が「入院時初回面談」を行っている。その面談調査においては、薬剤アレルギー・副作用の既往歴のみならず、入院時の持参薬・健康補助食品を患者から直接聴取している。それらの結果を病院情報システム上の入院時初回面談記録に、その他の基本情報（入院診療科、処方箋医薬

品、服薬状況、薬剤禁忌、オーダー時注意事項）とともに記録している（図1）。さらに、薬剤アレルギー・副作用の情報をもとに、薬剤情報の確認・評価として「投与に注意すべき薬剤」のリストおよび、持参薬・健康補助食品の情報から全ての「成分や効能」のリストを病院情報システム上で作製している（図2）。

「投与に注意すべき薬剤」および「常用の市販医薬品・健康補助食品等の情報」の抽出

信州大学医学部附属病院における病院情報システムでの上記の「投与に注意すべき薬剤」のリストおよび、持参薬・健康補助食品の情報から全ての「成分や効能」のリストは患者単位で、いわゆる電子カルテ上に記載されている。そこで、それらの情報を抽出する方法を検討した。その結果、これらの情報は、システム構造上、一括して抽出することは不可能で、患者毎の該当する記録を表示させ、それを一人ずつワード等の汎用テキストファイルに電子的に転記する必要があることがわかった。

信州大学医学部附属病院の病院情報システムでの処方および検査結果の表示機能

信州大学医学部附属病院の病院情報システムでは、患者データのモニター機能として、患者ごとの処方歴（薬歴）および検査結果（検査歴）を時系列で抽出・表示する機能を備えている（図3）。通常、入院患者は、健康補助食品等は、入院時には摂取を控えるように指導している。従って、薬歴の情報を参考にしながら、入院時の前後で

の検査値の変動を比較すれば、健康補助食品の影響を推定できる可能性もある。そこで、この薬歴と検査歴のデータを用いて、入院時の前後 1 週間の薬歴と検査歴のデータについても、抽出する方法を検討した。その結果、これらの情報についても、システム構造上、一括して抽出することは不可能で、患者毎の該当する記録を表示させ、それを一人ずつワード等の汎用テキストファイルに電子的に転記する必要があることがわかった (図 3)。

D. 考察

患者の入院時に持参薬や日常的に摂取している健康補助食品を聞き取る調査をしている医療機関は比較的多いと推測されるが、信州大学医学部附属病院においては、それらの情報を電子カルテ上に記載し、さらに摂取している健康補助食品の効能や成分を薬剤師は調査している。これらの作業は、多大な労力を費やすが、健康補助食品の影響を評価するためには大変重要な情報である。当研究においては、それらの貴重な情報を用いて、市販薬や健康補助食品と処方薬の併用の実態について調査することとした。

一方、持参した医薬品や常用している健康補助食品などのデータは、患者毎に表示されるのみで、一括した抽出操作はできない。データの記載目的からすれば、病院情報システムでは当然の仕様であるが、これらのデータを調査研究に用いる場合は、データ抽出を患者毎に行う必要があり、効率的でない。病院情報システムにデータ抽出機能を持たせると、システムの安定性と患

者情報の保護の観点から問題が生じる可能性があるが、今後は、病院情報システムの電子的情報を医療の向上のための調査研究に用いる研究の必要性が高まると思われるので、病院情報システムの構築時に工夫が必要になる。例えば、病院情報システムのデータを匿名化して、医療用の病院情報システムとは別途の研究用データサーバーに定期的に蓄積するようなシステムが考えられる。

E. 結論

信州大学医学部附属病院の電子カルテに記入されている入院患者の年齢、性別、原疾患名、持参した健康食品名及び持参あるいは処方された医薬品名、薬剤アレルギー・副作用に関する診療情報および血液・生化学検査値を抽出する方法を設定した。

F. 健康危険情報

該当無し

G. 研究発表

1. 論文発表
該当無し
2. 学会発表
該当無し

H. 知的財産権の出願・登録状況

(予定を含む)

1. 特許取得
なし
2. 実用新案登録
なし
3. その

薬剤入院時面談記録

ファイル(F) 編集(E) 挿入(I)

薬剤入院時面談記録①

薬剤入院時面談記録②

入院時情報

入院診療科 病種 入院

入院時情報 入院時面談: 初めて 以前に面談あり 情報提供者 本人 家族 その他

(※繰り返し入院の方)前回は退院時との処方案の変更 無 有

処方箋医薬品について ※薬剤識別・代替薬情報は別紙報告書参照

現在使用中の薬剤 無 有 (内服薬 外用薬 注射薬) (本院処方 他院処方)

薬剤の持参 無 有 説明書・手帳の持参 無 有

特殊な飲み方をしている薬剤 無 有 不明 2009/12/14 記載

服用日指定 その他

医師の指示による調節 その他

市販薬・健康補助食品

入院時の持参 無 有 (市販薬 医薬部外品 食品) →成分・相互作用については後述

家で服用しているが持参せず(服用している物の概要)

服薬状況・その他

自宅または前院での服薬管理 自己管理 家族者が管理 看護師が管理 その他

自宅での服薬コンプライアンス 良好 ほぼ良好 やや不良 不良

自己調節 服薬困難

服薬拒否 その他

服薬開始の確認 問題なし 問題あり (嚥下力 手技力 理解力 視力 聴力)

乳幼児の為錠剤やカプセルは服用できない その他

薬剤に関する問題点・要望事項 無 有

薬の剤型に関すること 薬の管理に関すること

病態・病因に関すること その他

前回退院後、在宅における薬剤に関する問題点

OK キャンセル

省略可 日付 txtLastEntHosp

図1-1 入院時初回面談記録①

薬剤入院時面談記録①

薬剤入院時面談記録②

薬剤アレルギー・副作用
 薬剤アレルギー・副作用歴 無 有 不明 2007/08/22 記載
 ※アレルギー薬剤名は削除せず中止欄にチェックを入れて下さい。
 ※薬剤アレルギーには造影剤は入力しないで下さい。

薬剤名	薬効分類	発症時期	状況/頻度	症状	中止	対応	経過	更新日
ロセフィン注射用1g	抗生物質	20年前		皮膚症状	<input type="checkbox"/>	使用中止	使用禁止(医師指示)	2010/03/04
クラリス錠200mg	抗生物質	2006/01		消化器症状	<input type="checkbox"/>	使用中止	使用禁止(医師指示)	2010/08/26
ロキソニン錠60mg		2003/05		皮膚症状	<input type="checkbox"/>	薬剤減量	使用回数(自己判断)	2009/10/06
点滴剤注射用パロマイシン0.5「MEEK」	抗麻痺剤	2003/07	毎週	神経症状	<input checked="" type="checkbox"/>	予防薬併用	使用継続	2012/02/17
ピリン系薬剤(詳細不明)	ピリン系薬剤	15歳頃	軟人だらすぐ1	皮膚症状	<input type="checkbox"/>	使用中止	使用禁止(医師指示)	2008/12/19

薬剤禁忌
 薬剤禁忌 無 有 不明 2007/11/20 記載
 ※禁忌薬剤名は削除せず中止欄にチェックを入れて下さい。

薬剤名	薬効分類	発症時期	状況/頻度	症状	中止	対応	経過	更新日
ヨードチンキ 500mL	ヨード	5年前		皮膚症状	<input type="checkbox"/>	使用中止	使用回数(自己判断)	2007/11/20
ロセフィン注射用1g	抗生物質	2008年		皮膚症状	<input type="checkbox"/>	使用中止	使用禁止(医師指示)	2009/07/16
					<input type="checkbox"/>			2007/09/26
					<input type="checkbox"/>			2007/09/26
					<input type="checkbox"/>			2007/09/26

オーダー時注意事項
 造影剤反応 無 有 ※“有”にチェックを入れると、患者バーにアイコンが表示されます。 2011/02/10 記載

アレルギー造影剤	開始日	症状	中止
イオバミロン	2007/10/24	かかか	<input checked="" type="checkbox"/>
オムニバーク30注100mL	2010/02/10	吐き気、発熱	<input checked="" type="checkbox"/>
うえちゅゅ	2010/09/09	えりゅいあp	<input checked="" type="checkbox"/>
ブリン	2011/02/10	吐き気、悪寒	<input type="checkbox"/>
			<input type="checkbox"/>

スタッフへの伝達事項など

OK キャンセル

TAB1

図1-2 入院時初回面談記録②

薬剤情報の確認・評価

ファイル(F) 編集(E) 挿入(I)

薬剤情報の確認・評価①

薬剤情報の確認・評価②

投与に注意すべき薬剤(薬剤アレルギー・副作用の聴取より)

薬剤名	薬効分類	更新日	一般名	当院採用の該当薬			
ロセフィン注射用1g	抗生物質	2010/03/04	セファxxx				
クラリス錠200mg	抗生物質	2010/08/26					
ロキソニン錠50mg		2009/10/05	ロキソプロフェンNa	ロキソニン錠	ロキソニンパップ		
点滴静注用バクマイシン0.5「MEEK」	経絡麻酔薬	2012/02/17					
ピロリン系薬剤(経絡麻酔不明)	ピロリン系薬剤	2008/12/19					

常用の市販医薬品・健康補助食品等の情報

製品名	区分	効能	成分	服薬中処方薬品との相互作用の報告	
				相互作用 <input type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> 有	<input type="checkbox"/> 情報無 <input type="checkbox"/> 情報有
				相互作用 <input type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> 有	<input type="checkbox"/> 情報無 <input type="checkbox"/> 情報有
				相互作用 <input type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> 有	<input type="checkbox"/> 情報無 <input type="checkbox"/> 情報有
				相互作用 <input type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> 有	<input type="checkbox"/> 情報無 <input type="checkbox"/> 情報有
				相互作用 <input type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> 有	<input type="checkbox"/> 情報無 <input type="checkbox"/> 情報有

その他特記事項など

検査

OK キャンセル

TABI

図2 薬剤情報の確認・評価 ②

患者データモニター Ver(1.0.0)

患者ID: [] フリガナ: [] 患者名: [] 女 診療科: [] 年齢: []

表示フレーム: [] 検査 [] 予定 [] 入院日: [] Ver: []

薬品名 [] 指定薬品のみ表示 注射薬を省く コピ表示 最大化

薬品名	用法/手技	単位	診療科	27	28	29	3/1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	3/11
持参:						2											
持参:アルカドールカプ	朝食後	Cap				2	=	=	=	=	=	=	=	=	=	=	=
持参:ムコスタ錠100n	用法用量不明	錠				2	=	=	=	=	=	=	=	=	=	=	=
アルファロールカプセル	1日1回 朝食後	Cap		2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2
エピスタ錠60mc	1日1回 朝食後	錠		1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
テルネリン錠1mc	1日2回 朝・夕食後	錠		2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2
プロプレス錠8mg	1日1回 朝食後	錠					0.5	0.5	0.5	0.5	0.5	0.5	0.5				
レンドルミンD錠0.25ml	1日1回 就寝前	錠				1	1	1									
ロキソニン錠60mg	1日2回 朝・夕食後	錠		2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2
ムコスタ錠100mc	痛し時	錠					1	x5									
ロキソニン錠60mg	痛し時	錠					1	x5									
オキサリプラチン注射液	1回1個 疼痛時	個															

項目 [] 指定検査のみ表示 グラフ表示

検査項目	min	max	27	28	29	3/1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	3/11
□WBC		9.13					5.36	8.24								
○RBC		5.63					3.80	3.36								
□RDW-SD							44.1	46.3								
○Hb		17.4					11.3	9.9								
□HCT		50.9					34.0	30.6								
○PLT		99.2					16.3	15.5								
□PLT-DW							11.6	12.5								
○MCV							89.5	91.1								
□MCH							29.7	29.5								
○MCHC							33.2	32.4								
□白血球分類																

F-1 薬歴修正 F-2 検査登録 F-3 検別歴 F-4 検別入力 F-5 副作用 F-6 相互作用 F-7 薬歴検査歴 F-8 説明シート F-9 手帳ラベル F-10 薬歴削除 F-11 再表示

図3 ユヤマ端末での薬歴・検査歴

IV. 平成 24 年度 研究報告

研究課題：いわゆる「健康食品」と医薬品との併用に関わる安全性評価に関する研究

総括報告書

課題番号：H22-食品一般-003

総括研究者：永田 清 東北薬科大学 薬学部 教授

研究要旨：いわゆる「健康食品」の使用実態について調査を行い、申請者らが構築した薬物代謝酵素活性阻害および酵素誘導評価法のプロトコールを基に薬物相互作用の評価の実施およびヒト人工多能性幹細胞（iPS細胞）を肝細胞あるいは小腸内皮細胞に分化させ、より正確な薬物相互作用評価法の構築を目指した。平成24年度は、1）薬物代謝酵素活性阻害および誘導能の測定と定量化、2）ヒト iPS 細胞の肝・腸管上皮細胞への分化の検討、3）ヒト iPS 細胞から肝に分化した細胞における薬物代謝酵素誘導評価、4）培養細胞を用いた細胞増殖への影響評価、5）病院カルテを用いた健康食品の使用状況の後ろ向き調査、6）定量化された薬物代謝酵素活性誘導のデータベースの構築を行った。

研究分担者

松永 民秀 名古屋市立大学大学院薬学研究科
・教授
細川 正清 千葉科学大学薬学部・教授
頭金 正博 名古屋市立大学大学院薬学研究科
・教授

研究協力者

大森 栄 信州大学医学部附属病院薬剤部・
教授/薬剤部長

百瀬 泰行 信州大学医学部附属病院薬剤部・
副薬剤部長
岩尾 岳洋 名古屋市立大学大学院薬学研究科
・助教
熊谷 健 東北薬科大学・講師
佐々木崇光 東北薬科大学・助教
高橋 昌悟 東北薬科大学・博士後期課程3年
近藤 祐樹 名古屋市立大学大学院薬学研究科
・博士後期課程2年

A. 研究目的

健康食品は副作用がないとの先入観から、毎日一定量、場合によっては過剰に摂取することがある。また、現在健康食品は、錠剤やカプセルに濃縮されて販売されものが多く、そのために、食事として取る食物中の化学物質よりも、常に多量の化学物質が体に取り込まれることになり、その結果、医薬品と相互作用を起こす可能性が高くなることが懸念される。一方、食品による医薬品との相互作用は、薬力学的に起こるものより薬物代謝酵素が関与するものの方が多く発生すると考えられている。しかしながら、医薬品とそ

の他の多くのいわゆる「健康食品」との薬物代謝酵素が関わる相互作用についての情報はほとんどない状態である。従って、これらの情報を医療の現場に提供することが強く求められている。

本研究の目的は、いわゆる「健康食品」の使用実態を調査した上で、申請者らが構築した薬物代謝酵素活性阻害及び酵素誘導評価法を用いて、薬物相互作用を同時に評価するところにある。また、ヒト人工多能性幹細胞（iPS細胞）を肝細胞あるいは小腸内皮細胞に分化させ、より正確な薬物相互作用評価法の構築を目指すことである。

「(倫理面への配慮)」

遺伝子組換え実験を行うに当たっては、各施設において許可を得た後に、規則を十分に遵守して行う。遺伝子組換え研究は「遺伝子組換え生物等の使用等の規制による生物の多様性の確保に関する法律」に準じて行う。iPS細胞

B. 研究方法

[平成24年度]実際に行った研究

① 薬物代謝酵素活性阻害および誘導能の測定と定量化(永田、細川)

活性阻害および誘導を示した健康食品は含まれている個々の成分について、別途、薬物代謝酵素活性阻害および誘導能の評価を行い、そのデータを数値化してまとめる。

② ヒトiPS細胞の肝・腸管上皮細胞への分化の検討(松永、永田)

申請者らは現在ヒトiPS細胞から肝細胞への基本的な分化に成功しているが、より成人の肝臓・小腸の細胞(腸管上皮細胞)に近い機能を有する細胞への分化を検討するとともに細胞に分化した後に誘導評価が可能なヒトiPS細胞株を作製する。

③ ヒトiPS細胞から肝に分化した細胞における薬物代謝酵素誘導評価(松永、永田)

iPS細胞株が作製されれば肝細胞へ分化させ、CYP3A4およびCYP1A1/1A2の評価を試み、先の結果と比較しその有用性を検証する。

④ 培養細胞を用いた細胞増殖への影響評価(永田、細川)

培養細胞を用いて健康食品が細胞増殖に影響を与えるかを調べる。

⑤ 病院カルテを用いた健康食品の使用状況の後ろ向き調査(松永、頭金、永田)

細胞の作製等については、東北薬科大学および名古屋市立大学薬学研究科の倫理委員会の承認を得ている。また病院カルテを用いた健康食品の使用状況の後ろ向き調査についても、東北薬科大学の倫理委員会の承認を得て行った。

信州大学医学部付属病院薬剤部に於てカルテから健康食品の使用状況並びに薬の服用状況の調査を行う。

⑥ 定量化された薬物代謝酵素活性阻害および誘導のデータベースの構築(永田、頭金)

初年度に作成したリストにどの程度の摂取により相互作用が生じるか等の情報を加え、データベース化したものを公開することを検討する。

C. 進捗状況及び見込まれる研究結果(達成度)

① 薬物代謝酵素活性阻害および誘導能の測定と定量化

アンケート調査結果から243品目の健康食品の使用が確認されたので、これらの薬物代謝活性阻害および誘導の評価を行った。酵素誘導については現在までに約200品目の製品の評価を行った。その結果、程度に差はあるものの約40%の商品に誘導が認められた。中でも、すでにCYP3A4を誘導することが知られているセントジョーンズワートその他、ダイエット系健康食品やウコン含有健康食品において臨床で使用されている医薬品でCYP3A4を強く誘導することが明らかとなっているRIF(1 μM)と同程度またはそれ以上の強いレポーター活性を示す製品が認められた。またマルチビタミン剤でも比較的強い誘導が認められたが、その程度には各社の製品間で違いが認められた。一方、CYP1A1/1A2の誘導については、オメプラゾールの酵素誘導を基準にして、酵

素誘導が8倍以上のものは、9品種であり、これらのサプリメントは薬物相互作用を引き起こす可能性が示唆された。誘導を示した健康食品については、詳細な用量依存的な検討を行い、誘導の強さの数値化を行った。

薬物代謝酵素活性阻害については、実験を行う上で大きなトラブルが生じたために、あまり進まなかった。現在、阻害実験を精力的に行っているが、以下のものに強い阻害作用が認められた。キャックロー、デビルスクロー、フーバーフュー、ペポゲスト、レッドクローバー、シビリアンエルセロ、中でもキャックローは、今回行ったCYP1A2, CYP2C9, CYP2D6およびCYP3A4のいずれの活性も強く阻害した。

② 培養細胞を用いた細胞増殖への影響評価 (永田、細川)

薬物代謝酵素誘導の評価を行うと同時に細胞の増殖に対する影響も調べた。顕微鏡下で細胞増殖を観察し、その結果、程度の差はあるものの約20%の製品において細胞増殖抑制が観察された。現在はより正確な細胞評価法として用いられているMTTアッセイ法を用いて、評価を行っている。

③ ヒトiPS細胞の肝・腸管上皮細胞への分化の検討 (松永、永田)

ヒトiPS細胞から分化した肝様細胞に薬物代謝酵素を発現させるために、2つの手法を用いた。一つは薬物代謝酵素の発現に必要な転写因子を強制発現させるものであり、他方は薬物を用いて発現量を高める手法である。いずれも成熟肝細胞までには届かなかったが、薬物代謝活性を測定することに成功した。一方、小腸の細胞(腸管上皮細胞)に近い機能を有する細胞への分化を本研究にて世界で初めて成功した。これらの成果は、本年度の日本薬物動態学会でベストポスター賞を2つ受賞し、現在本論文は投稿中である。

④ ヒトiPS細胞から肝に分化した細胞における薬物代謝酵素誘導評価 (松永、永田)

薬物代謝活性を有する肝様細胞を用いて、CYP3A4およびCYP1A1/1A2を誘導するとされている代表的な化学物質を用いて誘導評価を試みた。いずれも誘導が確認された(投稿中)。

⑤ 病院カルテを用いた健康食品の使用状況の後ろ向き調査(松永、頭金、永田)

信州大学医学部附属病院薬剤部にてカルテから健康食品の使用状況並びに薬の服用状況の調査を行った。

⑥ 定量化された薬物代謝酵素活性阻害および誘導のデータベースの構築 (永田、頭金)

平成23年度は、全国約100店舗の調剤薬局を対象に、健康食品の使用状況を把握するためのアンケート調査を行った。その結果、アンケート送付調剤薬局の店舗回収率は36.4%で、1,034件のアンケートが回収され、いわゆる健康食品については、243製品の使用が確認された。このアンケート調査情報を基に、既に確立済みの薬物代謝酵素誘導評価細胞等を用いて、使用が確認された243製品の大部分について評価を完了した。本年までに得られている文献情報並びに本研究グループで行ったアンケート調査及びこれに基づくin vitro試験結果をまとめ、現在、公開するためのデータベース化を進めている。文献情報は、アンケート調査により使用が確認されたいわゆる健康食品のうち主な含有成分、163成分を対象として調査を行った。その調査内容は、相互作用(誘導/阻害)、基質薬物、試験対象P450、試料(ヒト/株化細胞/実験動物)等とし、情報があるものに関してはPubMed上のabstractへリンクを貼付している。次に、我々が検討した結果については、アンケート調査により使

用が確認された健康食品を同種同効製品ごとに分類し、まとめた。各製品に含まれる主な成分を表示し、文献情報がある成分については、PubMedへのリンクを貼付した。in vitro 試験結果は、CYP 誘導活性、CYP 阻害活性（現在、調査中）のデータを公開する。この結果については、数値及びそれをまとめたグラフデータも本データベースの使用登録者のみに公開することを考えている。

D. 考察

健康食品による薬物相互作用の調査について、アンケート調査結果から 243 品目の健康食品の使用が確認されたので、これらの薬物代謝活性阻害および誘導の評価を行った。酵素誘導は約 200 品目の製品の検討を行ったが、CYP3A4 と CYP1A1 の誘導について予測以上に多くの健康食品が酵素誘導（CYP3A4 と CYP1A1 を合わせると 40%）を引き起こすことが明らかとなった。誘導の強さには差が認められたが、CYP3A4 を誘導することが知られているセントジョーンズワートの他、ダイエット系健康食品やウコン含有健康食品において臨床で使用されている医薬品で CYP3A4 を強く誘導することが明らかとなっている RIF (1 μ M) と同程度またはそれ以上の強いレポーター活性を示す製品が認められた。また、CYP1A1/1A2 の誘導については、オメプラゾールの酵素誘導を基準にして、酵素誘導が 8 倍以上のものは、9 品種であり、これらの健康食品は薬物相互作用を引き起こす可能性が示唆された。また、マルチビタミン剤でも誘導が認められ、含有成分には大きな差がないにもかかわらずその程度は製品間で大きく異なっていた。恐らく、ビタミンの含有量あるいはそれ以外の化合物によって異なると予測された。一方、細胞増殖抑制を示す健康食品が調べた製品の 20%において見いだされた。この点については、今後のさらに詳細の検討が必要であると考えている。

酵素阻害については、当初予定していた実験成果が得られなかった。その原因について、本研究で用いる予定であった薬物代謝 CYP および核内レセプター発現アデノウイルスは既に作製を終え、 -80°C 下でストックとして保存していたのであるが、本研究で使用するために解凍増殖させると、高い発現量が得られなかった。ウイルスのタイターを上げるため種々の努力を行ったが、どうしても作製した当時(5年前)の活性が得られなかった。本理由が分からない(ウイルスは増える)ことから、やもえず手法を変えて新たにこれらの発現アデノウイルスを作製することとなった。このために、酵素阻害実験は 2 年以上の遅れとなり、また、in vivo 実験は行えなかった。

iPS から肝臓への分化は、種々の幹細胞マーカータンパク質の発現から推測すると胎児肝細胞にまでは達したと考えられる。本研究において肝臓特異的転写因子を強制発現することにより薬物代謝活性を示す細胞の分化に成功した。特に HNF6 と HNF4 の共同発現により CYP3A4 および CYP1A2 の高い発現が認められた。しかし、発現の増加の認められない P450 分子種も存在し、さらなる検討が必要である。小腸への分化についても成功したが、高い薬物代謝活性を有する細胞への分化にはさらなる工夫が必要であると考えられた。本研究において行った健康食品の使用調査、研究結果および文献調査はデータベース化して、ホームページに掲載することを想定し準備をしてきたが、本研究班の中で健康食品の製品名をそのまま公開することは問題にはならないかとの議論がなされた。このまま公表するとメーカー側からのクレーム等が予測されるとの意見から、ホームページへの掲載と公開については、慎重に検討することとした。

E. 結論

アンケート調査結果から 243 品目の健康食品の使用が確認されたので、これらの薬物代謝活性阻害および誘導の評