

increase in minimum temperature, especially during the warm season, is associated with a decrease in the onset of cardiovascular or respiratory events (Pantavou et al. 2008). It has also been reported that a decrease in humidity at a temperature of less than 15°C resulted in an increase in the rate of torsion of the testes (Srinivasan et al. 2007). A sharp decrease in temperature has been reported to exacerbate symptoms such as itching sensations in patients with atopic dermatitis (Vocks et al. 2001). Moreover, an increase in maximum temperature of 1°C was found to increase overall mortality by 0.9%, and a mean temperature of 32°C or above has been reported to increase overall mortality by 7.3% (Hu et al. 2008). An article about the relationship between climate and hospitalization in children with asthma demonstrated that children aged 0–4 years were the most vulnerable to climatic changes. More children were hospitalized on cold and dry days with low absolute humidity (Nastos et al. 2008). An article on the relationship between climate and respiratory infection demonstrated that temperature and humidity were strongly associated with the development and aggravation of respiratory infection. Of note, there was an increase in death rate about two weeks after cold days with low humidity (Nastos et al. 2006). An article on the relationship between climatic changes and death rates demonstrated that rapid climatic changes were a critical risk factor for death. Of note, the physical conditions are influenced at three days in winter and at one day in summer after rapid climatic changes (Nastos et al. 2011).

However, few studies have been conducted to investigate the correlation between changes in the daily physical condition of a general population not suffering from any particular disease, and changes in environmental factors.

When ambient temperature decreases during winter, symptoms such as runny nose, sneeze, cough or fever commonly appear. Moreover, bacterial infections, common cold and influenza are frequently reported to increase during winter in clinical practice (Heikkinen and Järvinen 2003; Tanaka 1998). These correspond to the result that when the minimum ambient temperature decreases, it is likely that many people will experience symptoms of poor health, especially fever. Conversely, when the minimum ambient temperature increases, the overall health conditions of the general population tend to improve. The web-based questionnaire collects data regarding changes in the respondents' daily physical condition on a real-time basis, which allowed investigation of the correlation between environmental factors and the physical condition of the general population.

The results also revealed that the physical condition of the respondents improved as the hours of sunlight increased. Additionally, more people were ill on weekdays than on holidays. It is possible that the latter finding was related to stress. Indeed, an increase in the prevalence of disease caused by psychosocial stress in recent times has been reported (Schmidt et al. 2008), and attending school or work on a weekday may result in psychosocial stress, which could have an effect on the physical condition. In contrast, a more relaxing time on holiday is likely to relieve stress (Butler et al. 2009) and improve the physical condition.

The “presence/absence of specific symptoms” was found to be significantly correlated with hours of sunlight. Hours of sunlight has been reported to be correlated with the secretion of serotonin in the brain; therefore, mental disorders such as depression and anxiety, which are associated with decreased serotonin secretion, may be improved by sunlight exposure (Lambert et al. 2002). In addition, ultraviolet exposure increases the synthesis of vitamin D, and appropriate quantities of vitamin D may be a preventative factor against immune-related disorders, such as

multiple sclerosis and type 1 diabetes mellitus, infections and cancer (Norval et al. 2007). It has also been reported that the risk of human papillomavirus (HPV) infection decreases as the amount of sunlight exposure increases. Despite the reported effects of increased sunlight, the increase in ultraviolet radiation resulting from depletion of the ozone layer could have adverse effects on the body such as acute damage to the eyes and skin. Additionally, sunlight exposure is associated with an increased risk of skin squamous cell carcinoma, epidermodysplasia verruciformis-HPV infection and decreased skin or systemic immunoreactivity (Termorshuizen et al. 2004).

The results of this study revealed that the appearance of symptoms decreased with increased hours of sunlight. These findings were in accordance with the positive effects of sunlight exposure on the human body observed in previous reports.

Although it has been reported that intra-individual variability, amount of sunlight exposure and individual background significantly influenced the effects of sunlight exposure on intracellular DNA, and that ultraviolet-induced DNA damage accumulated over three to six days (Moller et al. 2002), this was not relevant at the time of year our survey was conducted.

An article about the relationship between health conditions and individual factors indicated that health conditions varied with sex, age and income. Men were more vulnerable than women. Younger persons were more vulnerable. Those with higher incomes had better health conditions (Belloc et al. 1970). The present survey also demonstrated that individual factors influenced health conditions.

It should be noted that there are some limitations to this study. In the questionnaire, the severity and specificity of symptoms in the questions could not be determined by the researcher. This survey was also limited in terms of the assessment of the reliability of respondents' answers due a self-reporting system being used.

The cost of the three-month survey in Izumo was 8.28 million yen (US\$ 103,500). It would be ideal to conduct surveys about changes in the environment and health conditions of the general population in major cities in Japan all year long. Although a web-based survey is cheaper than paper-based or face-to-face surveys, if the survey was expanded to main cities in Japan or carried out over a full year, the expense would be massive. Thus, because of the excessive cost of such surveys, the target area and period in this survey were limited. January to March was selected because we assumed that changes in health conditions caused by environmental changes would be most common during the period from winter to spring (specifically January to March). The results of this study demonstrated that changes in body conditions were associated with environmental changes. However, as described above, health conditions and climatic changes have time trends. Thus, a survey should be conducted throughout the year in different seasons and months. In the future, we hope to expand the survey area and study period. In addition, given that sunlight exposure may have an impact on the human body not only on the day of exposure, but three to six days later (Moller et al. 2002), it may be necessary to perform a more detailed analysis using lag times to investigate the correlation of sunlight with physical condition.

Conclusions

The WDQH enabled monitoring of changes in physical condition on a real-time basis by daily collection of data. Changes in the daily physical condition of the

general population were found to be correlated with changes in certain environmental factors. In particular, it was revealed that the following factors in winter/spring were associated with physical condition: fever, cough, diarrhoea, vomiting and rash decreased with age. Others decreased as household income increased. An increase in minimum temperature was associated with a reduction in fever and rash; an increase in hours of sunlight was associated with a reduction in fever, and vomiting; holidays were associated with better physical condition and less coughing and others, while rash increased.

Acknowledgements

This study was conducted with the support of a Health and Labour Sciences Research Grant. We are grateful to numerous people including the Ministry of Health, Labour and Welfare for their considerable cooperation during the preparation of this article. We also thank Y. Miyake and M. Yoshimura for their assistance in the statistical analysis.

References

- Belloc NB, Breslow L, Hochstim JR. 1970. Measurement of physical health in a general population survey. *Am J Epidemiol.* 93(5):328–336.
- Bennett RM, Jones J, Turk DC, Russell IJ, Matallana. 2007. An internet survey of 2,596 people with fibromyalgia. *BMC Musculoskelet Disord.* 8:27.
- Butler JM, Whalen CK, Jamner LD. 2009. Bummed out now, feeling sick later: weekday versus weekend negative affect and physical symptom reports in high school freshmen. *J Adolesc Health.* 44(5):452–457.
- Ekman A, Dickman PW, Klint A, Weiderpass E, Litton JE. 2006. Feasibility of using web-based questionnaires in large population-based epidemiological studies. *Eur J Epidemiol.* 21(2):103–111.
- Ekman A, Litton JE. 2007. New times, new needs; e-epidemiology. *Eur J Epidemiol.* 22(5):285–292.
- Heikkinen T, Jarvinen A. 2003. The common cold. *Lancet.* 361(9351):51–59.
- Hu W, Mengersen K, McMichael A, Tong S. 2008. Temperature, air pollution and total mortality during summers in Sydney, 1994–2004. *Int J Biometeorol.* 52(7):689–696.
- Huang W, Tan J, Kan H, Zhao N, Song W, Song G, Chen G, Jiang L, Jiang C, Chen R, et al. 2009. Visibility, air quality and daily mortality in Shanghai, China. *Sci Total Environ.* 407(10):3295–3300.
- Lambert GW, Reid C, Kaye DM, Jennings GL, Esler MD. 2002. Effect of sunlight and season on serotonin turnover in the brain. *Lancet.* 360(9348):1840–1842.
- McMichael AJ, Woodruff RE, Hales S. 2006. Climate change and human health: present and future risks. *Lancet.* 367(9513):859–869.
- Moller P, Wallin H, Holst E, Knudsen LE. 2002. Sunlight-induced DNA damage in human mononuclear cells. *FASEB J.* 16(1):45–53.
- Nastos PT, Matzarakis A. 2006. Weather impacts on respiratory infections in Athens, Greece. *Int J Biometeorol.* 50: 358–369.
- Nastos PT, Matzarakis A. 2011. The effect of air temperature and human thermal indices on mortality in Athens, Greece. *Theor Appl Climatol.* 108(3–4):591–599.
- Nastos PT, Paliatsos AG, Papadopoulos M, Bakoula C, Priftis KN. 2008. The effect of weather variability on pediatric asthma admissions in Athens, Greece. *J Asthma.* 45: 59–56.
- Nitta H, Yamazaki S, Omoro T, Sato T. 2010. An introduction to epidemiologic and statistical methods useful in environmental epidemiology. *J Epidemiol.* 20(3):177–184.
- Norval M, Cullen AP, de Gruijl FR, Longstreth J, Takizawa Y, Lucas RM, Noonan FP, van der Leun JC. 2007. The effects on human health from stratospheric ozone depletion and its interactions with climate change. *Photochem Photobiol Sci.* 6(3):232–251.
- Pantavou K, Theoharatos G, Nikolopoulos G, Katavoutas G, Asimakopulos D. 2008. Evaluation of thermal discomfort in Athens territory and its effect on the daily number of recorded patients at hospitals' emergency rooms. *Int J Biometeorol.* 52(8):773–778.

- Schmidt MV, Sterlemann V, Muller MB. 2008. Chronic stress and individual vulnerability. *Ann N Y Acad Sci.* 1148:174–183.
- Srinivasan AK, Freyle J, Gitlin JS, Palmer LS. 2007. Climatic conditions and the risk of testicular torsion in adolescent males. *J Urol.* 178(6):2585–2588; discussion 2588.
- Sugiura H, Ohkusa Y, Akahane M, Sugahara T, Okabe N, Imamura T. 2010. Construction of syndromic surveillance using a web-based daily questionnaire for health and its application at the G8 Hokkaido Toyako Summit meeting. *Epidemiol Infect.* 138(10):1493–1502.
- Tanaka M. 1998. Tendency of seasonal disease in Japan. *Global Environ Res.* 2:169–176.
- Termorshuizen F, Feltkamp MC, Struijk L, de Gruijl FR, Bavinck JN, van Loveren H. 2004. Sunlight exposure and (sero)prevalence of epidermodysplasia verruciformis-associated human papillomavirus. *J Invest Dermatol.* 122(6):1456–1462.
- Vocks E, Busch R, Frohlich C, Borelli S, Mayer H, Ring J. 2001. Influence of weather and climate on subjective symptom intensity in atopic eczema. *Int J Biometeorol.* 45(1):27–33.

原著-研究

食品市販後調査の実行可能性の検証とシグナル検出方法の検討

前屋敷明江*¹ 赤羽 学*¹ 杉浦 弘明*¹ 鬼武 一夫*²
 大日 康史*³ 岡部 信彦*³ 長谷川 専*⁴ 山口健太郎*⁴
 牛島由美子*⁴ 鈴木 智之*⁴ 今村 知明*¹

市販後医薬品では、副作用報告等情報を用いたシグナル検出手法が開発されており、日本では医薬品医療機器総合機構が取り組みを進めている。一方、市販後食品に起因する健康障害発生の調査方法は未確立で、その必要性が増している。本研究では、医薬品市販後調査の概念を活用することで食品でも健康障害発生の早期察知が可能ではないかと考え、食品市販後調査の実行可能性を検証した。

生活協同組合の組合員の協力と同意のもと、インターネットアンケート調査による毎日の健康調査を行うとともに、当該生協での食品購入データを取得した。医薬品副作用の手法を参考に食品と症状の組み合わせによるシグナル検出指標値を算出した結果、健康障害が想定されるいくつかのシグナルが検出された。今後、多様なシグナル検出手法を併用しながら健康障害検出基準を見出し食品市販後調査の分析精度を高めていく必要があるものの、食品市販後調査が実行可能であることが示唆された。

■キーワード：食品の市販後調査、シグナルの検出、健康調査、インターネットアンケート調査、健康障害

Verification of Feasibility of Post-marketing Monitoring and Discussion of Signal Detection Methods: Maeyashiki A*¹, Akahane M*¹, Sugiura H*¹, Onitake K*², Ohkusa Y*³, Okabe N*³, Hasegawa A*⁴, Yamaguchi K*⁴, Ushijima Y*⁴, Suzuki T*⁴, Imamura T*¹

Signal detection methods using data, such as adverse drug reactions reporting, have been developed for post-marketing drugs. These methods have been examined in Japan by the Pharmaceuticals and Medical Devices Agency. However, no survey method has been established to study the food borne health disorder resulting from post-marketing foods. In this study, we utilized the post-marketing surveillance for the early detection of food borne health disorder and examined the feasibility of post-marketing monitoring. We obtained consent from the union members of the

*¹奈良県立医科大学 健康政策医学講座
〒634-8521 橿原市四条町 840 番地

*²日本生活協同組合連合会

*³国立感染症研究所感染症情報センター

*⁴株式会社三菱総合研究所

E-mail: hamue@naramed-u.ac.jp

受付日：2011年7月20日

採択日：2011年11月7日

【第30回医療情報学連合大会推薦論文】

*¹Department of Public Health, Health Management and Policy, Nara Medical University School of Medicine

840 Shijo, Kashihara, Nara, 634-8521, Japan

*²Japanese Consumers' Co-operative Union (JCCU)

*³Infectious Disease Surveillance Center, National Institute of Infectious Disease

*⁴Mitsubishi Research Institute, Inc

Japanese Consumers' Co-operative Union (JCCU) and collected product purchase data at the JCCU to conduct a daily health survey using Internet questionnaires. We calculated the signal detection indexes for some combinations of foods and symptoms, referring to the procedures for adverse drug reaction, and detected several signals that indicated health disorder. Our results demonstrate the feasibility of post-marketing monitoring. In the future, we will determine the threshold of alert about health problems using various signal detection methods to improve the precision of analysis based on post-marketing monitoring.

Key words: Post marketing monitoring, Signal detection, Health survey, Internet questionnaires, Health disorder

1. はじめに

市販後医薬品の安全対策業務分野では、自発報告データから特定の医薬品と副作用の組み合わせをシグナルとして検出することを目的に、データマイニング手法を用いたシグナル検出手法の研究開発が行われている。シグナルは、特定の医薬品と副作用の組み合わせに関する報告数が他の医薬品や副作用に比べて統計学的に有意に多い場合に、安全性について対策が必要となる可能性があるものとして検出される¹⁾³⁾。諸外国の各機関で用いられている手法としては、WHO (World Health Organization) の UMC (Uppsala Monitoring Center) で用いられている BCPNN (Bayesian Confidence Propagation Neural Network)⁴⁾ やオランダの Lareb (Netherlands Pharmacovigilance Centre) で用いられている ROR (Reporting Odds Ratio)⁵⁾⁶⁾ 等がある。日本では、独立行政法人医薬品医療機器総合機構 (Pharmaceuticals and Medical Devices Agency) が、企業等から収集した副作用等情報に対して、データマイニング手法を用いたシグナル検出を安全対策に導入すべく、国内副作用データベースを用いた検討を行い、2009年4月より本格導入されている⁷⁾¹⁰⁾。

一方、市販後食品においては、中国製冷凍ギョーザ事件等の発生や、食品テロに関する世界的関心が高まっているにも関わらず、広域市販食品に起因する健康障害の散発発生などの健康障害を調べる方法は確立されていない。そのため、その

実態も不明なままで食中毒等の食品による健康障害も繰り返されている可能性が高い。食品による健康障害から消費者を守るためには、未然防止対策および早期察知が重要であり、とくに早期察知においては、食品の市販後調査 (食品 PMM: Post Marketing Monitoring) が有効な解決手段になりうる。その方法としては、市販されている食品の喫食状況とその喫食者の健康状態を組み合わせたモニタリングが想定されるが、実効性のある調査が困難であるため、ほとんど行われてこなかった。しかし、近年のパソコンおよびインターネットの普及から困難とされてきた食品 PMM の実施に活路が見い出せるようになってきている。杉浦らは、インターネットを利用したアンケート調査を毎日繰り返し行うことによって、地域住民から直接日々の症状を収集するシステム (WDQH: Web-based Daily Questionnaire for Health) を構築し、インターネットを用いた症候群サーベイランスとして運用している¹¹⁾。この方法を活用し、調査対象者に日々の健康調査を行うとともに調査対象者の食品購入データを入手すれば、ある種類の食品の購入者に健康障害が起きているかをモニタリングすることが可能となる。医薬品副作用におけるシグナルの検出手法が本格導入されている現在、一般住民から送られてきたこれらの情報を総合することで、日々身体に取り込まれる医薬品や食品からどのような健康障害が起こっているのか分析できる時代となり、医療機関や管轄保健所を超えた広域での健康障害の早期察知のプロセスを見い出すことが可能となる。

本研究では、すでに導入されている医薬品副作用におけるシグナル検出手法を参考にしながら、食品と健康状態との組み合わせに対するシグナルの検出を試み、食品PMMの実行可能性を検証した。

2. 目的

本研究は、市販された食品による食中毒に関する健康障害の発生を早期に発見するため、食品PMMの実行可能性を検証することを目的として行った。これにより食品による健康障害の実態を明確にするとともに、健康障害の早期察知のためのアクティブサーベイランスとしての活用可能性を検討する。

3. 方法

1) データの収集方法

本研究は、日本生活協同組合連合会（以下、日本生協連）、コープネット事業連合およびコープとうきょう、コープこうべ（以下、協力生協）の協力を得て、協力生協がインターネットを通じて販売した食品に対するPMMの実用可能性の検証を実施した。

健康調査は、日本生協連が管理するインターネットアンケートシステムのモニター登録システム（以下、登録システム）においてWDQHの調査方法¹⁾を用い、調査対象者から日々の健康状態を直接収集した。WDQHとは、インターネットを用いて住民の全調査期間の健康情報を毎日収集する多肢選択法の疫学調査で、主に感染症に伴う身体症状を調査する目的として開発され2007年から実施されている調査方法である。調査対象者は、インターネットを通じて食品等の商品を購入している協力生協の組合員のうち、登録システムにて健康調査および調査期間中にインターネットを通じて協力生協から購入した商品のデータ提供に同意した組合員（以下、組合員）計829世帯である。組合員には当該組合員とその世帯構成員全員について調査項目への回答を依頼した。調査は、2010年1月20日から4月30日までの期間

で実施した。調査の実施にあたっては、登録システムにおいて、連絡用メールアドレス（IDを兼ねる）、パスワード、組合員コード、居住地（市区町村まで）、組合員を含む世帯構成員の情報（年齢、性別）、健康調査への希望回答頻度（毎日、隔日、2日おき）の情報登録を依頼した。なお、これらの情報項目については、登録情報から個人を特定できることのないよう個人情報保護に配慮した。

健康調査の調査項目は、微熱（38.5度未満）、高熱（38.5度以上）、鼻水、咳、下痢、嘔吐、けいれん、目のかゆみ、発疹、関節痛、頭痛、のどの痛み、くしゃみ、皮膚のかゆみ、手あれ、不眠、胃痛または腹痛の各症状の有無、およびインフルエンザと診断されたか否か、感染性胃腸炎と診断されたか否かの19項目とした。商品購入データ項目は、組合員コード（健康調査との紐付けのため）、調査期間中にインターネットを通じて購入した商品データ〔注文日、注文商品名（食品）、JAN（Japanese Article Number）コード、SKU（Stock Keeping Unit）、注文数量〕であり、これらの情報を管理しているコープネット事業連合、コープこうべからデータを入手した。なお、健康調査データおよび商品購入データ等は個人を特定できないように匿名化したが、データの性格上機微情報に該当するものであるため、個人情報と同等の管理を行った。

2) 分析データの作成

本研究の調査方法では、購入食品を喫食した世帯構成員が特定できないため、組合員とその世帯構成員全員の健康調査の回答データをそのまま個人単位で利用するのではなく、世帯単位のデータに集約した。健康調査データは、組合員とその世帯構成員が同じ組合員コード（以下、組合員ID）で登録されており、内訳として個々の症状に関する回答が報告されている。そこで、組合員ID単位（以下、世帯）、つまり同一の組合員ID内で一日に1人でも当該症状の報告があれば、その組合員ID内ではその日に当該症状あり、と判断して集約を行った。

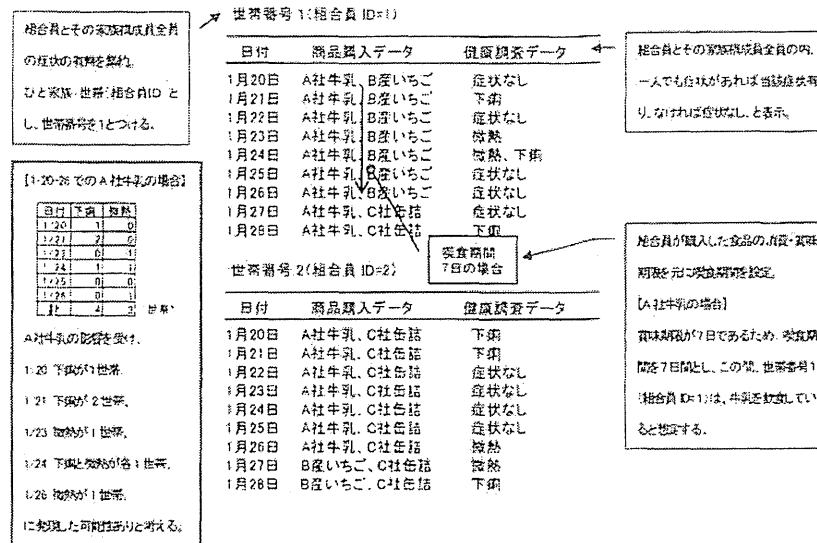


図1 分析データ例 (商品購入日 1/20、喫食期間 7 日の場合)

また、購入食品を組合員とその世帯構成員が喫食したタイミングも正確に特定できないため、世帯が食品を購入してから、一定の期間に喫食すると想定し、喫食期間を各食品の消費期限、賞味期限を元に決定した。しかし、冷凍食品等の賞味期限が1年を超える保存食品では、調査開始当初に購入した保存食品が、調査全期間にわたって症状発現の原因食品候補となり、調査を継続するほど、1日の症状と食品の組み合わせ数が増加する。このことを回避するために本研究における喫食期間は最長で30日間とし、詳細分析が可能な範囲に限定した。

健康調査の分析データの対象症状は、19の健康調査項目のうち食中毒に関連する9症状、微熱、高熱、下痢、嘔吐、けいれん、発疹、頭痛、のどの痛み、胃痛または腹痛とした。

以上のようにして図1に示す形式で世帯ごとの調査期間中の各日での喫食可能性のある食品と発現した症状の組み合わせ分析データを作成した。

3) シグナルの検出

本研究における「シグナル検出」は、健康障害の可能性について注視すべき食品と症状の組み合わせを、統計指標値を用いて発見すること、と定義した。

表1 2×2クロス表

	症状 D	Not 症状 D	計
JAN1	n_{11}	n_{12}	n_{1+}
Not JAN1	n_{21}	n_{22}	n_{2+}
計	n_{+1}	n_{+2}	n_{++}

表2 2×2クロス表作成例

	下痢あり	下痢なし	計
A社牛乳を買った	5	11	16
A社牛乳を買っていない	1	1	2
計	6	12	18

表1に示すように注目する食品 (JAN1) と症状 (症状 D) に対する2×2クロス表を作成し、各セルに該当度数を表した。表2は「A社牛乳」と「下痢」に着目した場合の作成例である。図1に示すように世帯番号 (組合員 ID) が2種類、9日間のデータであるため、全度数 (n_{++}) は18であり、そのうち「A社牛乳」と「下痢」は5レコードに含まれている。同様に、全食品と9つの症状に対して2×2クロス表を作成し、各セルの度数を用いてシグナル検出指標値を算出した。

表3 シグナル検出手法と閾値の設定

シグナル検出手法	閾値
ROR	95%下限値[OR(-)]>1 → 条件1 有症世帯数>3 …… → 条件2

本研究におけるシグナル検出の指標の設定は、医薬品副作用のシグナル検出手法を参考とした。諸外国規制当局が採用している手法は、PRR (Proportional Reporting Ratio)^{12,13)}、ROR (Reporting Odds Ratio)^{5,6)}、BCPNN (Bayesian Confidence Propagation Neural Network)⁴⁾、MGPS (Multi-item Gamma Poisson Shrinker)¹⁴⁾ 等があるが、一般的に広く用いられているオッズ比 [Odds Ratio (以下, OR)] (前述した医薬品副作用の検出手法でいう ROR), および ROR 採用機関で用いられている閾値^{5,6,15)} を適用した (表3の条件1)。RORの医薬品副作用報告データは、有害事象を発生した症例データのみで構成されており、薬剤使用して有害事象を起こしていない症例データ (分母データ) がなく、症例数でカウントされた値を用いてオッズ比 (OR) を算出している。一方、本研究の食品 PMM データは、食品を購入していて症状が発生していない世帯も含むデータ (分母データ) を有しており、分母データも含む世帯数×日数でカウントされた値を用いてオッズ比 (OR) を算出する。

このため本研究の食品 PMM データは、医薬品では症例単位で報告がなされているのに対し、日単位で報告がされている。また報告される症状は入力者の主観によるもので、世帯によっては繰り返し何回も症状を報告する世帯 (以下、繰り返し有症報告世帯) が存在する。そのためシグナル検出される食品が多くなってしまふ。さらに繰り返し有症報告世帯によるシグナルの誤検出を回避するため、有症組合員 ID 数が3世帯までは、偶然検出されたシグナルとみなし、有症組合員 ID 数 (以下、有症世帯数) が4世帯以上報告されていることも閾値として加えた (表3の条件2)。

シグナル検出指標値は、2×2クロス表の各セルの度数を用いて、オッズ比 (OR)、オッズ比の95%下限値 [OR(-)], を算出する (ただし、 $n_{11}=0$ または $n_{22}=0$ のときは対象外とし、 $n_{12}=0$ または $n_{21}=0$ のときは各セルに0.5を加えて計算する)。

$$OR = \frac{n_{11}/n_{21}}{n_{12}/n_{22}}$$

$$OR(-) = OR / \exp(1.96SE)$$

$$SE = \sqrt{(1/n_{11} + 1/n_{12} + 1/n_{21} + 1/n_{22})}$$

オッズ比 (OR) では、食品の購入と非購入に対して症状の報告割合に差があるかを評価する。本研究ではオッズ比 (OR) に加えてZ値 (Zscore) も算出し、対象者全体での注目する症状の報告割合 (p_2) よりも、注目する食品の購入に限った場合の症状の報告割合 (p_1) がどの程度外れた値であるかも評価した。

$$Zscore = \frac{p_1 - p_2}{\sqrt{p(1-p)(1/n_{1+} + 1/n_{++})}}$$

$$p = (p_1 n_{1+} + p_2 n_{++}) / n_{++}$$

本研究で検討した閾値 (表3の条件1, 2) によって検出された症状別のシグナル検出数と報告された症状そのものの出現率を表4に示す。次にシグナル検出結果を検討するため、検出指標 [オッズ比 (OR)、オッズ比の95%下限値 [OR(-)], 累積報告件数 n_{11} (以下、 n_{11}), Z値] の算出結果と有症世帯数を合わせた3種類の順位表を下記のとおり表5~7として作成した (表4, 5は4-2), 表6は4-3), 表7は4-4) に記載)。

・表5 症状別にシグナルが検出された食品を有症世帯数の多い順に並べた時のシグナル検出結果
組み合わせ: オッズ比 (OR), オッズ比の95%下限値 [OR(-)], n_{11} , 有症世帯数

・表6 シグナルが検出された症状数が多い食品を多い順に並べた時のシグナル検出結果

表4 2010年4月30日時点での症状別シグナル検出数と出現率

症 状	検出数	出現率 ($=n_{s,i}/n_{s,*}$)
のどの痛み	1,031	7.45%
頭痛	757	3.86%
胃痛または腹の痛み	700	2.59%
下痢	614	1.67%
微熱	504	2.18%
発疹	381	1.50%
高熱	143	0.33%
嘔吐	118	0.41%
けいれん	0	0.02%
総数	4,248	

*：全報告の中で当該症状の報告率は0.02%出現しているが、けいれんと食品を組み合わせたシグナル検出はなかったため、0になっている

組み合わせ：オッズ比 (OR)、オッズ比の95%下限値 [OR(-)], n_{11} , 有症世帯数

表7 Z値を多い順に並べた時のシグナル検出結果

組み合わせ：Z値, n_{11} , 有症世帯数

4. 結 果

1) 食品 PMM 分析データの状況

2010年1月20日から4月30日間のインターネットアンケートによる健康調査を行い、組合員829世帯のうち783世帯から回答を得た。分析対象データ総数は52,429世帯数・日で、9,541種の食品を含んでいた。

健康調査における有症報告状況を分析した結果、世帯(組合員ID)により偏りがみられた。世帯数(組合員ID数)でみる有症報告回数は、半数弱は10回以下であるのに対し、70回以上が9世帯存在した。これらの世帯は、何かしらの症状を日々繰り返して報告しており、有症報告回数全体でみると、全8,363回のうち上位10世帯のみで800回(全体の10%)であった。この上位10世帯は調査期間の2/3以上の日に有症報告を行っていた。この過度な繰り返し有症報告世帯による症状と購入食品との組み合わせによるシグナ

ルの誤検出を防ぐため、本研究では有症報告の多い上位10世帯を分析対象から除外した。これらにより、最終的な分析対象組合員は773世帯、分析対象データ総数は51,514世帯数・日となった。

2) 症状別シグナル検出結果

表4に2010年4月30日時点での症状別のシグナル検出数、および各症状の出現率(全報告に対する当該症状の報告率)を示す。本研究で検討した閾値(表3の条件1,2)を用いた場合、全部で4,248件(全組み合わせ数85,869件の約5%に相当)のシグナルが検出された。出現率が高いと検出数も多くなる傾向が確認されたが、下痢や高熱は出現率での順位よりも検出数での順位の方が高い傾向となった。

表5にのどの痛み等に関する症状別のシグナル検出指標値の算出結果を示す。各表は検出されたシグナルのうち、有症世帯数の多いものから上位10位を表示している。各症状には、新鮮さが要求される食品の牛乳、ヨーグルト等の乳製品、ハム、ソーセージ類、および生鮮食品では青ネギ、きのこと類、きゅうり等が比較的多く登場した。下痢に関しては、これらの食品ではほぼ占められていた。これに対し、高熱や嘔吐では調味料や粉もの等、症状によって登場する食品が異なる傾向がみられた。

3) 重複症状発現食品別シグナル検出結果

表6に食品別のシグナル検出結果を示す。同一食品に対してシグナルが検出された症状が多いものから上位10食品を表示している。最上位の食品では、6症状でシグナルが検出された。

4) Z値によるシグナル検出結果

表7にZ値の上位15個の食品名および症状、各指標値のリストを示す。Z値が最上位の2食品はヨーグルトであった。

5. 考 察

食品PMMの実行可能性の検証は、すでに実施されている医薬品副作用におけるシグナル検出方法を参考にして行った。データ総数51,514世

表5 症状別のシグナル検出計算結果 (上位10位)

a. のどの痛み

商品名	OR	OR(-)	n11	世帯数
C産 もやし	1.12	1.01	471	97
C社 油あげ	1.35	1.14	152	65
C社 牛乳	1.20	1.08	391	56
D産 えのき茸	1.32	1.16	291	56
C産 青ねぎ	1.15	1.00	238	51
B社 チーズ	1.21	1.08	351	48
B社 かんもどき	1.43	1.23	215	39
C産 ふなしめじa	1.18	1.01	190	39
C産 ふなしめじb	1.24	1.02	114	38
E社 トマト (缶詰)	1.24	1.07	206	36

e. 下痢

商品名	OR	OR(-)	n11	世帯数
C社 たまご	1.41	1.18	148	33
A産 きゅうり	2.01	1.65	117	28
B社 チーズ	1.52	1.22	97	25
A社 チョコレート	1.45	1.15	83	25
C社 バター	1.76	1.39	76	22
C社 牛乳	1.32	1.01	58	22
B社 マーガリン	1.63	1.26	67	18
G社 ソーセージ	1.76	1.36	62	16
F社 ソーセージ	2.78	2.13	60	15
C社 ハム	1.43	1.09	58	14

b. 頭痛

商品名	OR	OR(-)	n11	世帯数
C社 牛乳	1.28	1.11	215	52
B社 チーズ	1.25	1.07	188	46
C産 ふなしめじ	1.68	1.43	173	40
A社 チョコレート	1.36	1.17	180	35
B社 マーガリン	1.33	1.11	128	30
E社 餃子	1.33	1.11	134	28
C産 ハナナ	1.32	1.06	87	28
D社 さけフレーク	1.53	1.23	86	26
C社 ハム	1.26	1.04	118	23
C社 ミートボール	2.07	1.71	124	22

f. 発疹

商品名	OR	OR(-)	n11	世帯数
C社 絹豆腐	1.57	1.31	151	21
C産 もやし	1.93	1.61	149	20
A産 きゅうり	2.73	2.26	135	18
C社 牛乳	1.69	1.38	107	13
C社 たまご	2.34	1.98	196	12
C産 青ねぎ	2.90	2.36	109	12
B社 チーズ	1.74	1.41	98	11
D産 えのき茸	1.35	1.04	61	11
A社 片栗粉	2.17	1.71	77	10
C社 ハム	1.52	1.15	55	10

c. 胃痛または腹痛

商品名	OR	OR(-)	n11	世帯数
A産 きゅうり	1.64	1.38	152	36
C社 牛乳	1.29	1.08	146	32
B社 チーズ	1.35	1.12	135	28
C産 青ねぎ	1.68	1.39	117	27
A社 チョコレート	1.26	1.03	113	27
C社 ミートボール	2.17	1.74	88	20
C社 ハンバーグ	1.62	1.28	75	18
D社 マヨネーズ	1.90	1.47	63	17
E社 ごま	1.59	1.23	61	17
B産 にら	1.47	1.13	61	16

g. 嘔吐

商品名	OR	OR(-)	n11	世帯数
A社 うどん	3.03	1.96	23	13
B社 トマトケチャップ	1.99	1.28	22	13
B社 マーガリン	1.68	1.02	17	12
C社 しょう油	1.96	1.17	16	10
F社 ソーセージ	5.16	3.41	26	9
D社 サラダ油	3.30	2.00	17	8
E社 ごま	2.52	1.49	15	8
A社 片栗粉	1.91	1.19	19	7
A社 本みりん	2.00	1.14	13	7
G社 レトルトごはん	3.47	1.88	11	7

d. 微熱

商品名	OR	OR(-)	n11	世帯数
C産 もやし	1.51	1.28	178	52
A社 チョコレート	1.27	1.02	96	30
B社 マーガリン	2.46	2.03	125	26
E社 納豆	1.81	1.44	80	21
C産 青ねぎ	1.65	1.33	97	20
C産 ふなしめじ	1.48	1.08	40	20
B社 かんもどき	1.44	1.12	65	18
D社 さけフレーク	1.87	1.43	59	18
C社 ハム	1.32	1.03	70	16
F社 キムチ	2.08	1.60	62	16

h. 高熱

商品名	OR	OR(-)	n11	世帯数
B社 トマトケチャップ	1.93	1.17	17	10
E社 ごま	2.76	1.57	13	7
F社 お好み焼き	2.00	1.08	11	7
D社 さけフレーク	2.57	1.42	12	6
C社 水餃子	6.35	3.51	12	6
D社 小麦粉	2.55	1.38	11	6
A社 ヨーグルト	2.44	1.28	10	6
F社 ソーセージ	2.80	1.55	12	5
A社 うどん	1.89	1.05	12	5
E社 チョコレート	3.86	2.09	11	5

表6 重複症状発現食品別シグナル検出結果 (上位10食品)

商品名	症状	OR	OR(-)	n11	世帯数	商品名	症状	OR	OR(-)	n11	世帯数
B 社 餃 子	微熱	2.90	2.07	37	11	F 社 漬 物	発疹	6.56	4.36	26	4
	胃痛または腹痛	2.71	1.97	41	11		微熱	5.40	3.70	31	4
	のどの痛み	1.99	1.58	85	14		下痢	5.10	3.31	23	4
	頭痛	2.02	1.49	46	12		頭痛	3.08	2.13	32	8
	発疹	1.87	1.15	17	4		のどの痛み	2.26	1.64	45	7
	下痢	1.67	1.02	17	5		胃痛または腹痛	2.47	1.53	18	4
C 社 ソ ー セ ー シ ン	のどの痛み	2.77	2.13	70	12	C 産 青 ね ぎ	発疹	2.90	2.36	109	12
	頭痛	2.90	2.09	40	9		頭痛	1.68	1.43	173	40
	胃痛または腹痛	3.08	2.10	29	8		胃痛または腹痛	1.68	1.39	117	27
	下痢	3.07	1.93	19	5		微熱	1.65	1.33	97	20
	嘔吐	4.59	2.14	7	4		のどの痛み	1.15	1.00	238	51
	微熱	2.33	1.46	19	5		F 社 い か フ ラ イ	頭痛	2.98	2.10	35
D 社 ハ ウ ム ク ー ヘ ン	のどの痛み	1.99	1.56	75	13	嘔吐		6.22	3.04	8	5
	胃痛または腹痛	2.45	1.71	33	9	胃痛または腹痛		2.98	1.96	24	4
	頭痛	1.98	1.43	40	12	のどの痛み		2.17	1.60	49	7
	下痢	2.38	1.53	21	4	下痢		2.42	1.39	13	5
	微熱	2.07	1.37	24	8	C 産 ぶ な し め じ		微熱	4.03	2.64	24
	高熱	2.87	1.17	5	4		高熱	7.71	3.58	7	4
下痢	3.50	2.57	45	7	のどの痛み		2.31	1.68	46	9	
E 社 カ レ ー	胃痛または腹痛	2.69	2.03	54	7		頭痛	2.74	1.87	29	7
	のどの痛み	1.90	1.55	109	18		下痢	2.29	1.25	11	7
	嘔吐	3.39	1.84	11	4		D え ん ど う ス ナ ッ プ	胃痛または腹痛	3.79	2.54	27
	頭痛	1.72	1.30	53	12	のどの痛み		2.70	2.00	53	7
	微熱	1.70	1.17	30	9	下痢		4.29	2.71	20	4
	嘔吐	3.03	1.96	23	13	頭痛		2.70	1.84	29	8
A 社 う と ん	のどの痛み	1.31	1.12	190	28	微熱		2.38	1.41	15	4
	下痢	1.62	1.23	53	14						
	微熱	1.50	1.16	64	15						
	発疹	1.53	1.13	45	7						
	高熱	1.89	1.05	12	5						

帯数・日に発現した9つの症状と9,541種の食品購入データの組み合わせデータによるシグナル検出指標値を算出した結果、いくつかの食品と症状の組み合わせパターンでシグナルが検出され、本研究による食品市販後調査の実施が可能であることが示唆された。

さらに本研究では、広く一般の喫食者を対象とした食品PMMとしての実行検証を行っている。これまでの食品PMMは、機能性食品(コラーゲン・クルコサミン等配合食品¹⁶、マクネシウム含有深層水¹⁷、Bifidobacterium lactis DN-

173 010を含む市販ヨーグルト¹⁸、市販クリン食品¹⁹)の安全性と有効性について、特定の食品や食品群について通院患者を対象とする限定された範囲で行われていた。本研究では、杉浦らによって確立されたWDQH手法¹¹を活用することにより一般住民における日常喫食する食品についての分析が可能となった。

しかしながら、本研究でシグナルが検出された食品と9つの症状の組み合わせは、今回の分析データに限った出現の仕方であり、この結果をそのまま危険な食品が抽出されたと解釈することは

表7 Z値を用いた場合での検出結果(上位15食品)

商品名	症状	Zscore	n11	世帯数
B社 ヨーグルト	胃痛または腹痛	22.29	57	4
C社 ヨーグルト	胃痛または腹痛	20.89	42	4
D社 せんべい	下痢	19.86	46	4
A社 アイスクリーム	のどの痛み	19.46	107	7
E社 ホットケーキミックス	発疹	18.73	22	4
A社 冷凍チャーハン	のどの痛み	16.84	106	7
F社 惣菜	頭痛	16.75	56	6
G社 ワンタン	頭痛	16.26	50	5
H社 ちくわ	発疹	15.79	44	5
I社 調味料	発疹	15.38	28	4
B社 ヨーグルト	のどの痛み	15.25	73	5
A社 トマトケチャップ	のどの痛み	14.22	97	8
A社 からあげ	のどの痛み	13.95	85	7
J社 味噌	胃痛または腹痛	13.86	29	4
K社 惣菜	頭痛	13.85	44	4

できず、同様に結果で3種類の順位表(表5~7)に示したシグナル検出指標値も各食品の危険度を示すものではない。また、食品は配達される7日以上前に組合員によってインターネットを通じて注文され、購入が確定されているため、下痢をしたのでうどんを購入したといった症状の出現による購入バイアスはない、これらの前提を踏まえた上で、表4のシグナル検出数と出現率の順位をみると、出現率に対し検出数の順位が上昇している下痢と高熱に関しては、食品の影響が強いと考えられる。表5では、症状別に有症世帯数が多い食品を多い順に並べることにより、乳製品やハム・ソーセージ類、生鮮食品である青ねぎ、きのこ類、きゅうり等が比較的多く登場した。とくに下痢に関しては、これらの食品ではほぼ占められていたことから、特定の症状が起りやすい食品(以下、易症状誘発食品)が抽出された可能性が高いと考えられる。これに対して高熱、嘔吐では登場する食品が異なる傾向がみられたのは、 n_{11} および有症世帯数が他の症状に比べて小さく、症状の発現が稀であることが原因と思われた。次に、表6のシグナルが検出された症状数の多い食品を多い順に並べてみると、1種類の食品に最大で6症状が引き起こされている結果が

得られた。このような複数症状を発生させるほどの危険な食品は通常あり得ないが、シグナル検出指標値は偶然では起り難いことの可能性を示唆する結果となっており、食品が原因と思われる何らかの疾病が発現しているとも考えられた。しかし、本研究では客体数が少ないこともあり、調査項目に関係する疾病を偶然患っていた家族により偶然買われていた食品である可能性も推察される。表7のZ値を用いた評価では、表5にあまり登場していないヨーグルトと胃痛または腹痛の組み合わせパターンが最上位となった。この時、Z値は20を上回る値となっており、表7に示した範囲ではいずれもZ値は10を上回った。Z値が2の時、当該組み合わせでその報告割合となる可能性は5%弱であり、Z値が6の時 10^{-6} オーダー(100万分の1の確率)となる。したがって、表7に示したいずれの組み合わせも、実際の報告数が偶然集まる可能性は非常に低く統計的に偶然起り難い組み合わせであると考えられた。なお、前述した食品も含め実際に日本生協連に寄せられた苦情には、結果で示した食品に由来する健康障害の情報はなかった。

上記のような考察が得られた一方で新たな課題も明らかとなった。理由には以下のような、医療

品副作用報告データと本研究の食品 PMM データの決定的な違いがあることが挙げられる。

a. 医薬品の市販後調査では、投薬した医薬品情報がすべて揃っているのに対し、食品 PMM では喫食した食品すべての情報は得られていない。

b. 医薬品の市販後調査では、投薬した日が特定されているが、本研究の食品 PMM では購入日の情報のみであり、喫食した日は特定されていない。

c. 医薬品の市販後調査では、投薬された人が特定されているが、本研究の食品 PMM では購入世帯の情報のみであり、喫食した人は特定されていない。

d. 医薬品の市販後調査では、主治医等によって副作用であると判定された有害事象のみが医療従事者または製薬会社から報告されてくるのに対し、本研究の食品 PMM では、組合員からの直接報告による有症状報告データとなっており、分析データの信頼性が高いとは言い難い。

今後、日々得られる食品と健康情報の組み合わせによる膨大な分析データから健康障害の早期察知のためのアクティブサーベイランスに活用するためには、前述の a, b, c, d の課題への対応に加えて、以下の課題についても引続き検討する必要がある。

1 点目はシグナルを検出する手法と閾値の設定である。食品 PMM は、医薬品副作用の手法を検討し、将来膨大な計算量となることを前提に、できる限り簡易な手法で検出することを目指している。そのため本研究では、ROR [オッズ比 (OR)] に加え、Z 値 (Zscore) を用いてシグナル検出指標値の算出を行った。Z 値は ROR と同様、分析者が直観的に計算結果を理解してシグナルの解釈ができ、統計的に偶然起こり得ない度合いを客観的に図ることが可能な算出方法であることから本研究手法に採用した。

表 4 より、本研究で検討した閾値を用いた場合、シグナル総検出数は 4,248 件、全組み合わせの約 5%であった。従来のシグナル検出の代表的

な手法である PRR^{12,13)} では、カイ 2 乗値に関しては 3.84 のとき有意水準 5%となることから、これを閾値としている¹⁴⁾。本研究のオッズ比 (OR) である ROR の閾値にこの有意水準の考え方で検討すると、オッズ比の 95%下限値 [OR(-)] の 95%信頼区間で 1 を超えることに相当する。ROR の閾値に、有症世帯数 > 3 の条件を新たに設定したことにより、有意水準が数%に設定されたとみることができ、本研究のシグナル検出数は、医薬品副作用の手法である ROR の閾値に有症世帯数 > 3 を閾値に設定したことで、例えば下痢を起こしやすい家族のいる世帯によるシグナルの誤検出を回避した。日本の副作用報告データベースに PRR^{12,13)} を用いたシグナル検出を行った場合、総組み合わせ数に対して 10%前後の検出であったとの報告がある²⁰⁾。データベース内に蓄積されたデータの状況に応じて、検出割合は増減することを踏まえると、本研究の検出割合は妥当な値といえる。ただし、副作用を本質的に併せ持つ医薬品での健康障害の発生よりも稀であると想定されるため、実際にはもう少し厳しい閾値とすべきと考えられる。さらに本研究の分析データでは、繰り返し有症報告世帯の存在によるシグナルの誤検出が統計的確率で上位を占める問題点を回避しないと検出される食品が多くなってしまふ。健康障害の早期察知のためのアクティブサーベイランスに活用することを想定する場合、シグナル検出数が多くなると、雑音も多くなり、誤検出のシグナルの対応に追われ、真に危ないシグナルを見逃す可能性が高くなる。シグナル検出手法と閾値を設定する際には、繰り返し有症報告世帯の存在も含めた検出後の対応についても検討する必要がある。複数のシグナル検出手法の併用によるシグナルの検出と閾値の設定も今後の検討課題である。

2 点目は易症状誘発食品の取扱いである。本研究結果からも牛乳や卵といった生鮮食品や鮮度が要求される食品では、元々特定の症状が出現しやすい易症状誘発食品であることが示唆された。したがって、全食品を同一の基準で評価した場合、

易症状誘発食品ばかりが検出されてしまい、本来検出したい健康障害の発生を見落とす可能性がある。これら特定の食品は、季節等の時期的な要素が影響することも考えられるため、季節や食品群別にシグナルとして検出すべき閾値が異なることも想定したより詳細な分析が必要である。

本研究で分析対象とした調査データには、複数世帯にまたがるような食中毒の原因となる食品は含まれない可能性が高いことがわかった。したがって、今後は検出すべき危険な食品とはどのようなものか、 n_{11} や有症報告世帯数等の規模を明確にした上で当該食品が検出される閾値を設定し、感度分析や特異度分析から閾値を検討していくことも必要である。さらに本来であれば、他の症状と食品との関連性の分析も行った上で、年齢や嗜好といった喫食者の属性を調整した多変量解析で分析することが望ましい。しかしながら、本研究では食品による急性の健康障害を早期察知するシグナルを医薬品副作用の手法を用いて検出することを目的としていることや様々な問題等で実施することができず、今回は症状を限定した簡易な手法で試行することとした。複数のシグナル検出手法をいかに併用するかや、全症状分析、多変量解析は次の課題としたい。

6. 結論

本研究は、医薬品副作用におけるシグナル検出手法を参考にし、これまで実施されていなかった食品 PMM の実行可能性の検証と、食中毒に関する健康障害の早期察知を目標とした食品 PMM におけるシグナル検出手法について検討を行った。その結果、いくつかの食品と症状の組み合わせパターンで食品による健康障害が想定されるシグナルが検出された。今後、多様なシグナル検出手法を併用しながら健康障害検出基準を見い出し、食品 PMM の分析精度を高めていく必要があるものの食品 PMM の実行が可能であることが示唆された。将来、一般住民の日々の医薬品、食品情報を総合した健康情報によるシグナル検出手法が確立されていくことで医学、医療における

情報科学の研究に貢献できると考えている。

謝辞

本研究は、平成 21 年度、22 年度厚生労働科学研究費補助金 食品の安心・安全確保推進研究事業「食品防御の具体的な対策の確立と実行可能性の検証に関する研究」(研究代表者：今村知明)の一環として実施した。

本研究で分析に協力頂いた奈良県立医科大学健康政策医学講座 吉村満美子氏、三宅好子氏に感謝する。

参考文献

- 1) 独立行政法人医薬品医療機器総合機構, データマイニング手法の導入に関する検討内容について, 2005.
- 2) 渡辺裕之, 松下泰之, 渡辺 篤, 他, 重要な安全性情報を早期に検出する仕組み シグナル検出の最近の手法について, 計量生物学 2004; 25, 1: 37-60.
- 3) Hauben M, Zhou X. Quantitative methods in pharmacovigilance: focus on signal detection. *Drug Saf* 2003; 26, 3: 159-186.
- 4) Bate A, Lindquist M, Edwards IR, et al. A Bayesian neural network method for adverse drug reaction signal generation. *Eur J Clin Pharmacol* 1998; 54, 4: 315-321.
- 5) van Puijenbroek E, Diemont W, van Grootheest K. Application of quantitative signal detection in the Dutch spontaneous reporting system for adverse drug reactions. *Drug Saf* 2003; 26, 5: 293-301.
- 6) Practical aspects of signal detection in pharmacovigilance. Report of CIOMS Working Group VIII. CIOMS, Geneva; 2010.
- 7) 藤田利治. 副作用評価におけるシグナル検出. 薬剤疫学 2009; 14, 1: 27-36.
- 8) 三菱総合研究所. データマイニング手法の検討を行うための支援業務報告書. 2005: 29-35.
- 9) 藤田利治, 岩崎 学, 松下泰之. 医薬品の副作用自発報告によるシグナル検出の実用化に向けての検討. 厚生労働科学研究費補助金(医薬品 医療機器等レギュラトリーサイエンス総合研究事業) 分担研究報告書, 2004.
- 10) 石黒智恵子, 中村 悟, 松井和浩. 医薬品医療機器総合機構におけるデータマイニング手法導入後の市販後安全対策業務. 薬剤疫学 2010; 15, 1: 23

-30.

- 11) Sugiyama H, Ohkusa Y, Akahane M, Sugahara T, Okabe N, Imamura T. Construction of syndromic surveillance using a web-based daily questionnaire for health and its application at the G8 Hokkaido Toyako Summit meeting. *Epidemiol Infect* 2010; 138, 10: 1493-1502.
- 12) Evans SJ, Waller PC, Davis S. Use of proportional reporting ratios (PRRs) for signal generation from spontaneous adverse drug reaction reports. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2001; 10, 6: 483-486.
- 13) van Puijenbroek EP, Bate A, Leufkens HG, Lindquist M, Orre R, Egberts AC. A comparison of measures of disproportionality for signal detection in spontaneous reporting systems for adverse drug reactions. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2002; 11, 1: 3-10.
- 14) Szarfman A, Machado SG, O'Neill RT. Use of screening algorithms and computer systems to efficiently signal higher-than-expected combinations of drugs and events in the US FDA's spontaneous reports database. *Drug Saf* 2002; 25, 6: 381-392.
- 15) Rothman KJ, Lanes S, Sacks ST. The reporting odds ratio and its advantages over the proportional reporting ratio. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2004; 13, 8: 519-523.
- 16) 泉岡利於, 外山 学, 樋口 徹, 他. 機能性食品の市販後調査研究-コラーゲン, グルコサミン, コンドロイチン硫酸, メチルスルフォニルメタン配合食品の安全性の検討-. *薬理と治療* 2009; 37, 7: 613-618.
- 17) 泉岡利於, 外山 学, 樋口 徹, 他. 機能性食品の市販後調査研究: 便秘傾向者に対するマグネシウム含有深層水の安全性と有効性の検討. *日本臨床内科医会誌* 2009; 24, 1: 102-107.
- 18) 福田正博, 光井英昭, 外山 学, 他. 機能性食品の市販後調査研究-Bifidobacterium lactis DN-173 010 を含む市販ヨーグルトの便秘傾向者に対する有効性および安全性の検討-. *薬理と治療* 2008; 36, 6: 501-507.
- 19) 福田正博, 光井英昭, 外山 学, 他. 機能性食品の市販後調査研究-不眠傾向者に対するグリシン摂取の安全性と有効性の検討-. *日本臨床内科医会誌* 2008; 22, 5: 578-584.
- 20) 三菱総合研究所. データマイニング手法の検討を行うための支援事業報告書 2006: 24-37.

