

201234038A

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

いわゆる健康食品による健康被害情報の因果関係解析法と  
報告手法に関する調査研究

平成 24 年度総括・分担研究報告書

主任研究者:梅垣敬三  
平成 25(2013)年 3月

## 目次

### I 総括研究報告書

いわゆる健康食品による健康被害情報の因果関係解析法と報告手法に関する調査研究

梅垣 敬三

.....p.3~12

### II 分担研究報告書

健康食品摂取に伴う健康被害の因果関係解析法の確立

山田 浩

.....p.13~14

健康食品に関する有害事象の情報源の実態と製品利用との因果関係

梅垣 敬三

.....p.15~25

健康食品による健康被害事例の特徴

梅垣 敬三

.....p.26~33

ハーブ素材の安全性に関する検討

梅垣 敬三

.....p.34~42

製品の品質と原材料の安全性に関する研究～セレン含有健康食品の評価について～

石見 佳子

.....p.43~49

医療機関受診者における健康食品の利用実態および意識調査

千葉 剛

.....p.50~61

III 研究成果の刊行に関する一覧表.....p.62

IV 研究成果の刊行物・別刷.....p.63~105

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)  
総括研究報告書

いわゆる健康食品による健康被害情報の因果関係解析法と報告手法に関する  
調査研究

主任研究者 梅垣敬三(独立行政法人国立健康・栄養研究所 情報センター長)

研究要旨

健康食品の安全性確保に必要な事項としては、1)悪質な製品の摘発・公表、2)有害事象の積極的な収集とその因果関係の分析、その結果に基づく迅速な対応、3)有害事象が発生した過去の事例分析による特徴の把握、4)健康被害が起こりやすい素材と製品の安全性の検討、5)ハイリスクグループによる利用実態の把握、などがあげられる。特筆すべきことは、重篤な事例を除けば、有害事例が収集されていても公開することができず、有害事象全体の実態は不明で、収集事例は十分に活用されていないことである。本研究ではこのような状況を踏まえて、有害事例の因果関係の評価法の開発(研究1)、有害事象の情報源の実態と製品利用との因果関係の分析(研究2)、公表されている被害報告の特徴の把握(研究3)、有害事象を起こしやすい原材料の安全性に関する検討(研究4)、ハイリスクグループによる健康食品の利用状況調査(研究5)を行い、以下の結果を得た。

研究1:健康食品の摂取に伴う健康被害情報は種々雑多であり、正確に把握して因果関係の評価判定を行うことは極めて難しく、また、その因果関係を科学的に吟味する臨床上有用な方法論も未だ確立されていない。因果関係の評価法として、これまでポイント付け評価票を作成してきたが、これに加えて本年度は医薬品で用いられる樹枝状アルゴリズムに改変を重ね、その評価の信頼性を検討した。その結果、改変樹枝状アルゴリズムは、ポイント付け評価票と同様の信頼性を有し、臨床現場での因果関係判定法として期待できる可能性が示された。

研究2:健康食品の有害情報としては、保健所を介して厚生労働省に集約されている情報(保健所情報)、消費者センターを介して国民生活センターに集約されている情報(全国消費生活情報ネットワーク・システム情報(PIO-NET 情報))、各企業が顧客から受けている情報(企業情報)の3つがある。それらは、組織・機関等が独自の目的や考え方で取り扱っており、その実態は明らかにされていなかった。そこでこれらの情報源で収集されている事例の実態を調べた。保健所情報は年間約20件で、その約4割が医療関係者からの報告で具体的な内容が多かった。PIO-NET 情報の中で健康被害と判断できる情報は年間約370件で、8割程度が本人からの報告であり、製品名や利用状況などの具体的情報は少なかった。企業情報の全体数は不明であるが、概略情報の提供を受けた13企業、のべ約1,300件を分析したところ、本人からの報告が9割以上で、大部分が顧客の苦情に相当する内容となっていた。個別事例が入手できた保健所情報とPIO-NET 情報を、研究1で実施しているポイント付け評価票と改変樹枝状アルゴリズムに試行的に適用したところ、いずれも同様の評価結果となった。しかし、若干の評価法の問題点も明らかとなった。現状において収集されている有害情報を効果的に活用するためには、健康食品で発症しやすい症状と、その重篤度を考慮した共通の有害事象の考え方を周知するとともに、収集情報の質と件数を高める取り組みが必要と考えられた。

研究3:「健康食品」の安全性・有効性情報データベース(<https://hfnet.nih.go.jp>、以下HFNet)には、過去に発生した健康被害関連情報を蓄積している。そこで2008年1月から2012年12月までに掲載した情報について、その被害の特徴を調査した。収載した製品数

は2,470件で、買上調査に関する情報が最も多かった。実際に健康被害が報告された製品の入手先はインターネットが最も多く、混入物の8割以上が医薬品成分で、形状はカプセルが最も多く、標榜された効能効果は、痩身および性機能改善が7割以上を占めていた。

研究4:人気の高い健康食品には、天然・自然を標榜した原材料が利用されている。そこで、ダイエット素材として人気の高いコレウス・フォルスコリエキスの肝臓に対する影響をマウスにおいて検討した。その結果、コレウス・フォルスコリエキスが投与量に依存して肝薬物代謝酵素のシクロム P450 (特に CYP2C、CYP3A) を強く誘導し、過剰投与では脂肪肝も惹起すること、その作用には、既知活性成分であるフォルスコリンではなく未同定の成分が関与していることを明らかにした。この結果は、今後のヒトにおける有害事象の検出や原因究明の重要な資料になると考えられた。セレン酵母を対象とした検討では、セレンの存在形態に関して、食品から分画検討した例はこれまで少ないこと、また、製品中のセレンはサイズ排除型のカラムを用いた HPLC による分画精製を行うことにより、無機セレンとの分別化が可能であることを明らかにした。

研究5:ハイリスクグループにおける健康食品の利用実態を把握し、その問題点の有無を明確にすることを目的に、健康食品関連の講演会参加者および医療機関受診者を対象としたアンケート調査を実施した。その結果、通院中の約40%、入院中の約21%の人が現在も健康食品を利用しており、製品の形態としては錠剤・カプセル状の利用が多く、健康食品に対して肯定的なイメージを持っている人が多かった。健康被害を経験した人は3.4%で、その症状は下痢・便秘、発疹・かゆみ、倦怠感などであった。医療機関を受診している健康食品を利用中の人で、その利用を主治医に相談すると回答したのは通院中と入院中のいずれも約30%であった。健康食品に関する正しい情報を得たい媒体としては、パンフレットを上げる人が多かった。

#### 研究分担者

山田 浩 静岡県立大学薬学部  
志村二三夫 十文字学園女子大学  
石見佳子 (独) 国立健康・栄養研究所  
千葉 剛 (独) 国立健康・栄養研究所

#### 研究協力者

福山哲 (独) 国民生活センター商品テスト部  
山崎優子 十文字学園女子大学  
信川益明 医療法人社団千禮会  
佐藤陽子 (独) 国立健康・栄養研究所  
中西朋子 (独) 国立健康・栄養研究所  
狩野照誉 (独) 国立健康・栄養研究所  
亀本佳世子 (独) 国立健康・栄養研究所  
横谷馨倫 (独) 国立健康・栄養研究所  
松本輝樹 (独) 国立健康・栄養研究所  
津田治敏 (独) 国立健康・栄養研究所  
市田尚子 (独) 国立健康・栄養研究所

#### A. 研究目的

健康食品という言葉には法的定義はなく、該当する製品は通常の食品形態から錠剤・

カプセル状まで多岐にわたっている。一般的には「健康に何らかのよい効果が期待できる食品全般」が、健康食品と解釈されている。このような健康食品と認識されている製品の中には、健康増進法によって規定されている保健機能食品(特定保健用食品と栄養機能食品)もある。そこで、保健機能食品を一般的に認識されている健康食品と区別するため、「健康食品」=保健機能食品+いわゆる健康食品、とする考え方もある。いわゆる健康食品の中には、医薬品成分が添加された製品、病気の治療・治癒の効果を標榜した製品がある。そのような製品はもはや食品ではなく「無承認無許可医薬品」として摘発されている。また、有害物質が混入した製品についても、行政の取締りによって、市場から排除されている。

健康食品が関係した有害事象は、違法製品や粗悪な製品でなくても起こる。そのような事例は、摂取した成分の影響を受けやすい人(アレルギー体質、病者、高齢者、妊婦、小児)の利用、過剰摂取、医薬品との併用



による相互作用などにおいて認められている。これらの有害事象は、製品の販売前に把握することはできず、多くの人々が利用して初めて明らかになる事象と言える。健康食品は玉石混交であり、しかも多様な消費者の自己判断によって利用されていることから、製品の利用と有害事象の因果関係を明らかにすることは極めて難しい。この問題に対応するためには、発生した有害事象の因果関係を客観的に評価する評価法の確立、類似の事象をできるだけ集める環境の整備、必要なら注意喚起や販売中止などの措置を迅速にとることができる体制整備が求められる。

平成 14 年に発生した中国製ダイエット食品による多数の健康被害発生の問題から、厚生労働省では「健康食品・無承認無許可医薬品健康被害防止対応要領」がまとめられ、健康被害事例は保健所を介して厚生労働省に集約されることになっている。保健所情報は医学的検証のある信頼できる情報であるが報告数が少なく、重篤な症状を呈した事例以外は、ほとんどが公開に踏み切れる状況にはなっていないと想定される。一方、消費者センターでは消費者から寄せられる情報を収集して国民生活センターが運営する全国消費生活情報ネットワーク・システム情報(PIO-NET 情報)に集約されることとなっている。この PIO-NET 情報は、主に契約トラブルに対応して情報収集のシステムができていないと想定される。従って、報告数は多いが重篤な症状を呈した事例を除けば、健康被害情報の中に医学的検証ができる内容は少ないと想定される。保健所情報ならびに PIO-NET 情報のいずれについても、これまで情報の詳細は知られていない。各企業は、顧客からの相談窓口を介して様々な情報を収集しているが、各企業がそれぞれの考え方や目的で情報収集しており、その情報の概略ですらこれまで一般には知られていない。

健康食品による有害症状は、発疹などのアレルギー症状、腹痛や下痢といった消化管症状、肝機能検査値の異常などが知られているが、その発症頻度は良くわかっていない。重篤でない事例は、製品摂取と健康被害

の因果関係評価法がないことも関係して、情報収集されても取り扱いが難しく、保健所情報、PIO-NET 情報、企業情報のいずれにおいても、公表に至っていないものがほとんどである。このような問題を改善するためには、健康食品に適した健康被害と製品摂取の因果関係評価法を開発し、保健所情報、PIO-NET 情報、企業情報に適した方法となる検証を行う必要がある。図 1 に示したように、異なる機関や組織で収集された有害事象が、共通の考え方で客観的に評価されて整理できれば、それらは容易に統合することができ、収集された事例は健康被害の未然防止・拡大防止の対策として有効に活用することができる。

以上の事項を踏まえて、本研究では、健康食品摂取に伴う健康被害の因果関係解析法の確立(研究 1)、有害事象の情報源の実態と製品利用との因果関係評価(研究 2)、公表されている被害情報の特徴の把握(研究 3)、有害事象を起こしやすい原材料の安全性に関する検討(研究 4)、ハイリスクグループによる健康食品の利用状況調査(研究 5)を実施した。

## B. 研究方法

研究 1: 健康食品摂取に伴う健康被害の因果関係解析法の確立

医薬品で用いられる Jones の樹枝状アルゴリズムに改変を重ね、これまでに改変した評価票とともに、健康食品利用者から寄せられた健康食品の摂取に伴う健康被害相談事例 200 例に対して、薬学系学生 4 名及び健康食品関連の情報を扱う専門家 7 名の評価者により、それぞれ独立に因果関係を評価した。その後、評価票及び樹枝状アルゴリズムについて、多評価者間  $\kappa$  係数を算出した。

研究 2: 健康食品に関する有害事象の情報源の実態と製品利用との因果関係

厚生労働省に集約されている「健康食品等に関する健康被害受付処理票」の中で、平成 20 年 4 月から平成 24 年 10 月までの 95 件を分析対象とした。国民生活センターに収集されている PIO-NET 情報は、平成 22

年7月1日から平成23年6月30日までの1年間に受付、平成23年6月30日までに登録された366件の危害情報の中から、独自に健康被害に関連していると判断した情報で、個人が識別できる情報が含まれないデータを分析対象とした。企業情報は、健食懇(健康と食品懇談会)安全性WGを介して個別の企業に情報提供を依頼し、協力が得られた13企業から提供された1,323件の概略情報を分析対象とした。以上の入手した各情報源の報告事例(概要等)の特徴は、健康被害との因果関係評価に必要な該当項目の「有」「無」「不詳」で分類した。保健所情報とPIO-NET情報については、研究1で検討しているポイント付けによる評価票と樹枝状の評価票に試行的に適用した。

研究3:公表されている被害報告の特徴の把握

2008年1月～2012年12月に「健康食品」の安全性・有効性情報(HFNet)に掲載した健康食品関係の被害関連情報について、情報発信国、情報の種類、摘発製品の入手先、製品形状、標榜された効能効果を調査した。

研究4:有害事象を起こしやすい原材料の安全性に関する検討

1)コレウス・フォルスコリエキスに関する検討

コレウス・フォルスコリエキスは、フォルスコリンが豊富に含まれる画分(20-30%(w/w))を調製し、その後にデキストリンを添加してフォルスコリンが10%(w/w)になるようにした材料を使用した。このエキスをAIN93G組成の半精製飼料に添加し、5週齢のICR系雄性マウスに一定期間摂取させた。薬物代謝酵素としては、肝ミクロソーム画分におけるシトクロムP450(CYP)の含量と各CYPサブタイプの活性ならびにmRNA発現などを測定した。また、肝機能は血漿トランスアミナーゼ活性、肝臓中の脂肪含量、組織標本、肝臓中の脂肪合成系と転写因子のmRNA発現により評価した。

2)セレン含有酵母に関する検討

先ず、セレン含有食品の分画方法をPubMed、ScienceDirect及びGoogle Scholarで調査した。次に認証標準物質(CRM)であるNIST SRM3280を用いて分析の真度を評価し、市販サプリメント8種(マルチビタミン&ミネラル、Seの成分表示および原材料表示にSe酵母の記載があるもの)について、Se分析に関する分画・検討を行った。Seは、湿式灰化後、誘導結合プラズマ質量分析装置(ICP-MS)による評価を行った。

研究5:ハイリスクグループによる健康食品の利用状況調査

31都道府県在住の健康食品関連の講演会参加者および医療機関受診者4,930人を対象とし、2012年1月～12月の期間で自記式質問紙法にてアンケート調査を行った。調査項目は、属性、健康食品に対するイメージ、健康食品の利用状況(利用状況、利用のきっかけ、確認している表示、利用している製品の形態、併用数、利用目的、効果実感の有無、健康被害経験の有無)、医療機関受診の有無、医薬品服用の有無、健康食品に関する正しい情報を得たい媒体についてである。

C. 研究結果

研究1:健康食品摂取に伴う健康被害の因果関係解析法の確立

薬学系学生及び専門家における改変樹枝状アルゴリズムによる多評価者間 $\kappa$ 係数は、それぞれ0.50と0.52であった。一方、改変評価票による多評価者間 $\kappa$ 係数は、それぞれ0.21と0.44であった。

研究2:健康食品に関する有害事象の情報源の実態と製品利用との因果関係

1)各情報源の事例の特徴

保健所情報の事例は、約5年間で95件、1年間では約20件が収集されていた。PIO-NET情報の中で健康被害関連として収集されていたと判断できた事例は、1年で366件であった。企業情報は、協力が得られた13社から提供を受けた1,323件

の事例であり、収集数は企業によって4件から200件まで幅があった。企業により幅があるのは、製品の販売数と有害事象としての捉え方が、各企業によって異なっているためである。以上の3つの情報源の事例について、その情報の報告者を比較すると、保健所情報は、医療関係者41.1%、本人40%、家族12.6%であった。PIO-NET情報は、本人79.8%、家族15.3%であり、企業情報では本人93.7%となっていた。

各情報源で収集されている事例の特徴を調べたところ、保健所情報は件数は少ないが、医療関係者からの通報が多いことから、製品に関する具体的な内容、被害者の製品摂取状況や基礎疾患の有無、血液検査データなどの医学的情報が含まれていた。PIO-NET情報は、製品の入手方法と症状に関する内容は含まれていたが、具体的な製品名、摂取量と摂取期間、摂取の中止に関する内容、基礎疾患の有無、利用者の体質、医薬品併用に関する事項はあまり含まれていなかった。企業情報は、該当製品は明確であるが、PIO-NET情報よりもさらに情報が少なく、医学的なデータはほとんどなかった。情報提供を受けた企業のインタビューから、企業情報は苦情対応を中心に収集されており、顧客に対して製品の利用状況や具体的な症状など、踏み込んだ聞き取りが困難な実態が明らかとなった。また、健康被害と認識する症状の判断基準が明確でないため、企業間で有害事象と捉える考え方が様々であることも明らかとなった。

## 2) 因果関係評価アルゴリズムを利用した事例の評価

保健所情報ならびにPIO-NET情報を、ポイント付けと樹枝状の2つの評価法に試行的に適用して、製品摂取と健康被害の因果関係を評価した。その結果、保健所情報の95事例は、「可能性がある」約60%、「可能性がより強くある」約30%、「確からしい」約6%と評価された。一方、PIO-NET情報の366事例は、「可能性がある」約90%、「可能性がより強くある」約10%、「確からしい」約1%と評価された。

樹枝状による評価法とポイント付けによる評価法の結果はよく一致していたが、樹枝状のアルゴリズムにおける医学的診断情報の取り扱いについては、質問順によって事例が過小評価されてしまうなどの問題点が明らかとなった。保健所情報には、医学的な検査情報などの詳細な内容が含まれているが、それでも、病者が利用したときの罹患している疾病自体の影響、同時に摂取されていた医薬品の影響、複数の健康食品の利用など、多くの要因が関与しているため、特定製品の摂取と健康被害の因果関係が明確にできる事例はほとんどなかった。

## 研究3: 公表されている被害報告の特徴の把握

2008年1月から2012年12月までに被害関連情報に掲載した製品数はのべ2,470件であった。情報発信国はカナダが最も多く、次にアメリカ、日本、中国、イギリスであった。情報種別は買上調査情報が55.3%と最も多く、海外情報35.6%、健康被害情報8.2%と続いた。製品の入手先は、インターネットが最も多く、店舗、インターネットまたは店舗、友人、渡航先と続いた。製品の形状はカプセルまたは錠剤が8割以上を占めた。標榜された効能効果は、性機能改善および痩身が大部分を占め、疾病治療は10.6%であった。混入物は医薬品成分が大部分を占めた。

実際に健康被害を起こした情報は202件であり、製品の入手先はインターネットが半数程度を占め、店舗、友人、渡航先と続いた。製品の形状はカプセルが約95%を占めた。混入物は医薬品成分が大部分を占め、標榜された効能効果については、痩身が46.7%、疾病治療29.9%、性機能改善18.6%であった。日本国内に限定した健康被害情報は、混入物が全て医薬品成分によるものであった。形状はカプセルが48.0%、カプセル・錠剤の混合が32.0%であった。また、標榜されている効能効果は痩身が69.6%、性機能改善が30.4%であり、これ以外の効能効果を標榜した製品による健康被害情報は見当たらなかった。入手先はインタ

ーネットが大部分を占めていた。

#### 研究 4: 有害事象を起こしやすい原材料の安全性に関する検討

##### 1) コレウス・フォルスコリエキスに関する検討

マウスにコレウス・フォルスコリエキス含有食を3週間摂取させたところ、投与量に依存した肝臓重量の増加が認められ、飼料中濃度が0.05%-0.3% (w/w) から肝薬物代謝酵素 CYP の含量、CYP サブタイプ活性 (CYP2B, 2C, 3A) と mRNA の有意な増加が認められた。飼料濃度 0.5%-5% (w/w) では血漿トランスアミナーゼ活性と肝臓脂肪量の増加で示唆される脂肪肝が認められた。このような作用は、既知の有効成分であるフォルスコリンでは認められず、フォルスコリン以外の未同定の成分であった。脂肪肝の発症メカニズムを検討したところ、脂肪合成系の ACC  $\beta$  と ELOVL6、転写因子 PPAR  $\gamma$  と FSP27/Cidec の有意な増加が認められた。コレウス・フォルスコリエキスが CYP のサブタイプである CYP3A や CYP2C を強く誘導したことから、医薬品との相互作用をマウスで検討した。その結果、コレウス・フォルスコリエキスの前投与は、CYP2C 活性を誘導し、ワルファリンの抗凝固能を減弱させることが明らかとなった。

##### 2) セレン含有酵母に関する検討

Se 酵母の分析に関する文献調査において、存在形態について評価した文献は確認できなかった。市販サプリメントの分析では、表示値より少なく Se が含まれている製品、表示値よりも多く含まれている製品があり、中には表示値の倍以上の Se を含む製品もあった。製品中の Se の存在形態の検討については、サイズ排除型のカラムを用いた HPLC による分画精製により、有機セレンと無機セレンとの分別化が可能であることが明らかとなった。

#### 研究 5: ハイリスクグループによる健康食品の利用状況調査

アンケートの解析対象者は 2,952 人、性

別は男性 33.0%、女性 67.0%、年代は 20 代以下 12.6%、30 代 10.0%、40 代 12.2%、50 代 13.8%、60 代 24.4%、70 代 21.5%、80 代以上 5.6% であり、居住地域は、関東が 45.5% と最も多かった。

健康食品のイメージについては、「値段が高い」、次いで「安全である」、「効果が期待できる」、「薬と併用しても大丈夫」と回答された。医療機関受診状況別にみると、入院中の人は通院中の人および医療機関を受診していない人よりも、健康食品を「安全である」、「薬の代わりになる」、「薬と併用しても大丈夫」と回答し、現在も健康食品を利用しているのは、通院中の人の 39.1%、入院中の人の 20.7%、未受診の人の 30.4% であった。また、利用目的は、通院中の人は「病気の予防」、入院中の人は「病気の治療」をあげた人が多かった。

健康食品の利用のきっかけで最も多かったのは「自分で選んだ」、次いで「家族・友人・知人に勧められて」、「薬局・ドラッグストアの店員に勧められて」、「病院の医師・薬剤師などに勧められて」の順であった。健康食品の形態で、最も多かったのが「錠剤・カプセル状」で、併用数は 1 種類が最も多かった。

健康食品使用による健康被害の経験の有無について聞いたところ、3.4% が「経験あり」と回答し、その症状は「下痢・便秘」(30.0%)、「発疹・かゆみ」(18.3%)、「倦怠感」(18.3%) などであった。医療機関受診者で、健康食品の利用について主治医に相談しているのは通院中、入院中ともに 29.3% であった。健康食品に関する正しい情報を得たい媒体については、「パンフレット」が 52.3% と最も多く、「インターネット」(34.7%)、「テレビ」(20.8%)、「医師」(13.7%)、「新聞」(11.9%) であった。

#### D. 考察

医薬品成分を違法に添加した製品、ならびに有害物質が混入した粗悪な製品、重篤な健康被害を起こした製品については、行政機関が積極的に摘発・公表を行って安全性を確保する取り組みがある。例えば、2003 年 8 月に発生したアマメ



シバ加工品による細気管支炎の発症事例の問題では、同様の健康被害の事例が1994年から1995年にかけて台湾で多数していたことが把握されていたことも関係して、食品衛生法第4条の2第2項に基づく販売禁止の措置が迅速にとられ、被害はそれほど拡大しなかったと考えられる。ちなみに、台湾での被害者は約280名(9人死亡、8人が肺移植手術を受けた)であったが、日本では被害者は8症例(3名が死亡し、1名が肺移植を受けた)と報告されている。このような行政の取り組みが奏功して、最近の我が国では重大な健康被害はみられない。

重篤な健康被害事例で、過去の類似事例があれば、行政は迅速な対応を取ることができる。しかし、重篤ではない事例や、類似事例がないものについては、因果関係を明確にすることが困難であることから、潜在的な健康被害が起きていると考えられる。実際に、健康食品の利用との関連が疑われるアレルギー症状や肝機能障害などの被害事例は散見されている。本研究で実施している「健康食品の特性を考慮して健康被害の因果関係評価法の開発はする手法の開発」は、有害事例を客観的に評価して整理し、異なる機関や組織で収集されている類似事例を統合し、注目すべき事例を明確にすることができる。そして、行政的な対応もしやすくなると考えられる。また、適切な因果関係評価法ができれば、有害情報を聞き取る担当者が、収集する情報の項目を明確に理解でき、個人的な判断に左右されない質の高い情報を収集することも可能になる。

健康食品による健康被害の因果関係評価法としては、これまでに作成されたポイント付けの評価法と、今回の改変した樹枝状の評価法がある。これまで保健所情報もPIO-NET情報も、その詳細が閲覧できなかった。本研究において、個人情報等に関する部分を除いた情報の提供が受けられたことから、保健所情報とPIO-NET情報の実態を明らかにでき、また作成した因果関係評価アルゴリズムに

適用することができた。2つの評価法によるその評価結果はよく一致したが、一部で違いが認められた。特に、医療機関から収集された医学的データを伴う事例に関しては、樹枝状の評価法では過小評価されることが明らかとなった。このような問題点は、実際の事例を適用して初めて明らかにできたと言える。本研究では、ポイント付けの評価法は煩雑であるが、樹枝状の評価法は容易であり、評価者間でのバラツキも少ないことが示された。2つの評価方法には、それぞれ利点と欠点もあると考えられ、その点と情報源の特徴を考慮した適切な評価方法の改善に関する検討が今後必要である。

各機関や組織で収集されている健康食品が関連した有害事象の実態は、ほとんど知られていなかった。そこで、本研究では、保健所情報、PIO-NET情報、企業情報(概略のみ)を入手して、それぞれの特徴を調べたところ、保健所情報は医学的な詳細データがあるが件数が少ないこと、PIO-NET情報は情報数が多いが因果関係評価に必要な情報が不十分であること、企業情報についてはほとんど顧客からの苦情と想定されることが明らかとなった。これは被害の報告者が、保健所情報は医療関係者、PIO-NET情報と企業情報は主に消費者であることに関連していると考えられる。因果関係の評価法が確立できれば、消費者からの直接の聞き取りが適切にできることから、PIO-NET情報も企業情報もその質が高くなり、保健所情報に統合できると考えられる。本研究で実施した3つの情報源の調査結果は、そのような取り組みの第一歩になると言えるであろう。

健康食品による健康被害の防止には、被害の実態把握が重要である。HFNetには国内外で発生した健康被害情報がデータベース化されており、健康被害の状況を分析することができる。そこで、2008年1月から2012年12月までに掲載された被害関連情報を分析したところ、製品の入手先はインターネットが最も多く、製品の形状はカプセルまたは錠剤

が8割以上を占め、標榜された効能効果は性機能改善および痩身が大部分で、それは医薬品成分の混入といった特徴が明らかとなった。また、ハイリスクグループによる健康食品の利用状況調査では、利用者が健康食品に医薬品的な効果を期待しており、特に患者でも健康食品に医薬品のような効果を期待して医薬品と併用している実態が明らかとなった。健康食品使用による健康被害の経験の有無について聞いたところ、3.4%が「経験あり」と回答し、その症状は「下痢・便秘」(30.0%)、「発疹・かゆみ」(18.3%)、「倦怠感」(18.3%)などであることも明らかとなった。このような症状は、健康食品に特徴的なものと言えるであろう。健康食品と医薬品の相互作用については、実際にはほとんどわかっていないと言っても過言でなく、有害事象として発覚するケースから明らかにされる。本研究における有害事象の収集と評価方法が確立できれば、今までわからなかった有害事象も適切に把握することができると考えられる。

消費者は健康素材の中で天然・自然の素材は安全と考えているが、天然素材には未同定の成分が含まれており、その安全性は十分に検証されていない。今回検討したコレウス・フォルスコリは健康被害を起しやすいためダイエット関連の人気素材であり、マウスにおいて肝薬物代謝酵素を誘導して医薬品との相互作用を惹起すること、また過剰摂取により脂肪肝をおこすことが明らかとなった。これらの結果は、動物実験で得られたものであり、同様の現象がヒトでも起こるか否かは定かでない。ちなみに、現時点でのコレウス・フォルスコリによるヒトでの有害事象として、医薬品との相互作用や脂肪肝は見当たらない。しかし、このような動物実験の結果が医療関係者に知られれば、早期に同様の有害事象の発見につながる可能性が考えられる。

## E. 結論

健康食品の安全性確保に関する検討を実施し、本年度は以下の結果を得た。

1.健康食品と健康被害の因果関係評価法として、これまでのポイント付け評価票に加えて、改変樹枝状アルゴリズムを作成した。この方法はお客様相談室に寄せられている情報を利用して開発したことから、保健所情報とPIO-NET情報も適用した。その結果、評価結果はほぼ一致していたが、若干の改善すべき問題点も明らかとなった。

2.健康食品の有害事象としては、保健所情報、PIO-NET情報、企業情報の3つの特徴を調べたところ、保健所情報の件数は少なかったが、報告者が医療関係者であったことから、詳細な情報が含まれていること、一方でPIO-NET情報は、年間の件数は多いが、報告者が消費者本人であり、健康被害との因果関係評価に必要な情報は少なかった。企業情報は、その多くが顧客の苦情に相当する内容となっていた。現状において収集されている有害情報を効果的に活用するためには、健康食品で発症しやすい症状とその重篤度を考慮した有害事象の考え方の周知、収集情報の質と件数を高める取り組みが必要と考えられた。

3.「健康食品」の安全性・有効性情報データベース(<https://hfnet.nih.go.jp>)に蓄積されている健康被害情報(2008年1月から2012年12月まで)を分析し、健康被害が起きている特徴を明らかにした。

4.健康食品で有害事象を起しやすいため素材である天然・自然のハーブの中でコレウス・フォルスコリエキスが、肝薬物代謝酵素の誘導と高投与量では脂肪肝を惹起すること、その作用には未同定の成分が関与していることを明らかにした。製品中の原材料の安全性の検証において、セレン酵母を対象とした検討を行った。

5.ハイリスクグループを対象としたアンケート調査において、通院中と入院中の人々が現在も健康食品を利用していること、実際に健康被害を経験した者は3.4%で、その症状は下痢・便秘、発疹・かゆみ、倦怠感などであること、患者の7割は健康食品について主治医に相談していないことを明らかにした。

以上の実験的ならびに調査の結果は、有害事象の考え方や情報収集のための貴重な資料になると考えられた。

## F. 研究発表

### 1. 論文発表

- 1) Kagawa Y, Maeda T, Kato Y, Ueda I, Kudo T, Watanabe N, Kimura M, Minami T, Sakamoto T, Yamada H, Takagi M. Influence of the slow infusion of a soybean oil emulsion on plasma cytokines and ex vivo T cell proliferation after an esophagectomy. *J Parenter Enteral Nutr.* 37(1):123-128. 2013.
- 2) 山田浩、一丸佳代、小野彩奈、高橋光明、松本圭司、小菅和仁、藤本和子、脇昌子、中島光好、梅垣敬三. 健康食品の摂取に伴う有害事象の因果関係評価のための樹枝状アルゴリズムの構築. *臨床薬理* 43(6): 399-402, 2012.
- 3) Nantiga Virgona, Yuko Taki, Shizuo Yamada, Keizo Umegaki: Dietary *Coleus forskohlii* extract generates dose-related hepato-toxicity in mice. *J Appl Toxicol.* (in press)
- 4) 横谷馨倫, 千葉剛, 佐藤陽子, 窪田洋子, 渡邊泰雄, 村田容常, 梅垣敬三: *Coleus forskohlii* エキス中の肝シトクローム P450 誘導物質の推定. *応用薬理* 82 (5/6) 67-73 (2012)
- 5) Kaori Yokotani Tsuyoshi Chiba, Yoko Sato, Yuko Taki, Shizuo Yamada, Kazumasa Shinozuka, Masatsune Murata, Keizo Umegaki: Hepatic cytochrome P450 mediates interaction between warfarin and *Coleus forskohlii* extract *in vivo* and *in vitro*. *J Pharm Pharmacol.* 64(12):1793-801, 2012.
- 6) Kaori Yokotani Tsuyoshi Chiba, Yoko Sato, Tomoko Nakanishi, Masatsune Murata, Keizo Umegaki: Influence of dietary macronutrients on induction of hepatic drug metabolizing enzymes by *Coleus forskohlii* extract in mice. *J Nutr Sci Vitaminol* 59, 37-44 2013

### 2. 学会発表

- 1) Toyoizumi K, Matsumoto K, Suzuki S, Sameshima S, Yamada H. Effects of green tea gargling on preventing influenza

infection in high school students: A randomized controlled trial. The 1st International Conference on Pharma and Food (ICPF2012), Shizuoka, Japan, June 15-16, 2012.

- 2) 小野彩奈、高橋光明、一丸佳代、松本圭司、藤本和子、脇昌子、中島光好、梅垣敬三、山田浩. 健康食品摂取に伴う健康被害報告の因果関係評価法の構築: 専門家による信頼性評価. 第15回日本医薬品情報学会学術大会、大阪、2012年7月7-8日
- 3) 一丸佳代、小野彩奈、高橋光明、長坂しおり、野尻桂、若宮紀子、鈴木悟、松本圭司、小菅和仁、梅垣敬三、山田浩. 健康食品の摂取に伴う健康被害報告の因果関係評価のための樹枝状アルゴリズムの構築. 第33回日本臨床薬理学会学術総会、沖縄、2012年11月29日-12月1日
- 4) 小野彩奈、一丸佳代、高橋光明、松本圭司、小菅和仁、藤本和子、脇昌子、中島光好、梅垣敬三、山田浩. 健康食品摂取に伴う有害事象の因果関係評価のための樹枝状アルゴリズムの検討: 評価票との比較. 第33回日本臨床薬理学会学術総会、沖縄、2012年11月29日-12月1日 (講演要旨集 p. S 278)
- 5) 横谷馨倫、瀧優子、山崎優子、志村二三夫、村田容常、千葉剛、梅垣敬三: 「コレウス・フォルスコリはマウス肝脂肪変性を誘発する」第66回日本栄養・食糧学会大会、2012.5.20
- 6) 千葉剛、横谷馨倫、山崎優子、志村二三夫、村田容常、梅垣敬三: 「コレウス・フォルスコリによるマウス肝脂肪変性の機序の解明」第66回日本栄養・食糧学会、2012.5.20
- 7) 横谷馨倫、千葉剛、佐藤陽子、中西朋子、梅垣敬三: 「食餌条件の違いが *Coleus forskohlii* エキスによるマウス肝薬物代謝酵素誘導に与える影響」第59回日本栄養改善学会学術総会、2012.9.13

## G. 知的所有権の取得状況

特になし

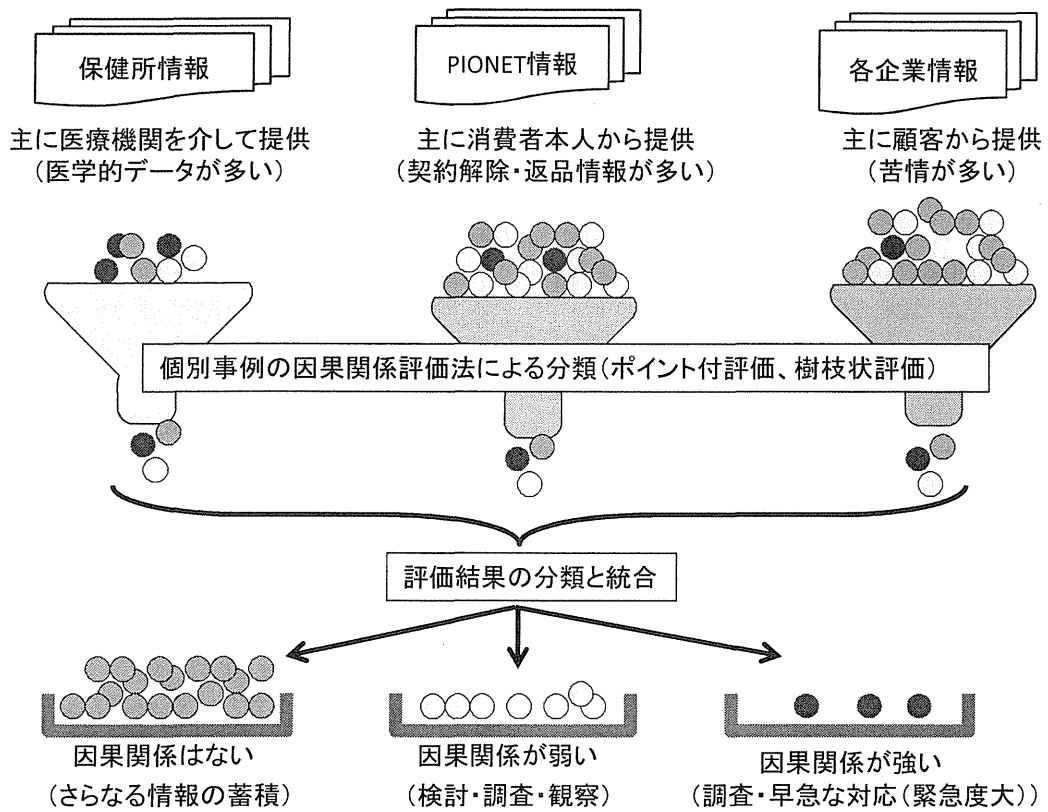


図1 異なる機関・組織で収集された情報の分析・整理による行政的な対応の概念図

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)  
(分担)研究報告書

健康食品摂取に伴う健康被害の因果関係解析法の確立

研究分担者	山田 浩	静岡県立大学薬学部
研究協力者	一丸佳代	静岡県立大学薬学部
	小野彩奈	静岡県立大学薬学部
	高橋光明	静岡県立大学薬学部
	松本圭司	静岡県立大学薬学部

### 研究要旨

健康食品の摂取に伴う健康被害報告から得られる情報は種々雑多であり、正確に把握し因果関係の評価判定を行うことは極めて難しく、また、その因果関係を科学的に吟味する臨床上有用な方法論も、未だ確立されていない。我々は今まで、医薬品の有害事象評価で用いられる評価票を健康食品の健康被害評価に応用すべく改変を加えてきた。本年度は更に、医薬品で用いられる樹枝状アルゴリズムに改変を重ね、薬学系学生 4 名及び健康食品関連の情報を扱う専門家 7 名の評価者により、臨床現場で実際に遭遇する健康被害事例に適用し、その信頼性を評価した。その結果、今回構築した改変樹枝状アルゴリズムは改変評価票と同様の信頼性を有し、更に臨床現場でのスクリーニングとして、健康食品の摂取に伴う健康被害の因果関係判定法として期待できる可能性を持つと考えられた。

### A. 研究目的

健康食品の摂取に伴う健康被害報告から得られる情報は種々雑多であり、正確に把握し因果関係の評価判定を行うことは極めて難しく、また、その因果関係を科学的に吟味する臨床上有用な方法論も、未だ確立されていない。我々は今まで、医薬品の有害事象評価で用いられる Naranjo 等の評価票を健康食品の健康被害評価に応用すべく改変を加えてきた。本年度は更に、医薬品で用いられる Jones の樹枝状アルゴリズムに改変を重ね、臨床現場で実際に遭遇する健康被害事例に適用し、その信頼性を評価した。

### B. 研究方法

既に改変した評価票と今回新たに改変を加えた樹枝状アルゴリズムを用い、健康食品利用者から寄せられた健康食品の摂取に伴う健康被害相談事例 200 例に対して、薬学系学生 4 名及び健康食品関連の情報を扱う専門家 7 名の評価者により、それぞれ独立に因果関係の評価した。その後、評価票

及び樹枝状アルゴリズムを回収し得られたカテゴリ分類について、多評価者間  $\kappa$  係数を算出した。

### C. 研究結果

薬学系学生及び専門家における改変樹枝状アルゴリズムによる多評価者間  $\kappa$  係数は、それぞれ 0.50 と 0.52 であった。一方、改変評価票による多評価者間  $\kappa$  係数は、それぞれ 0.21 と 0.44 であった。

### D. 考察

評価票及び樹枝状アルゴリズムを、薬学系学生と専門家を評価者として信頼性を評価した結果、改変樹枝状アルゴリズムは、学生、専門家共に  $\kappa$  係数は良好な値を示した。一方、改変評価票においては、専門家では改変樹枝状アルゴリズムとほぼ同様の  $\kappa$  係数を示したものの、学生の評価による  $\kappa$  係数は低い結果となり、その理由として、評価票が樹枝状アルゴリズムと比べ簡便性において劣るためと考えられた。



## E. 結論

今回構築した改変樹枝状アルゴリズムは、改変評価票と同様の信頼性を有し、更に臨床現場でのスクリーニングとして、健康食品の摂取に伴う健康被害の因果関係判定法として期待できる可能性を持つと考えられた。今後、実際に医療現場で使用する職種における評価での臨床的な有用性を検討する必要がある。

## F. 研究発表

### 1. 論文発表

- 1) Kagawa Y, Maeda T, Kato Y, Ueda I, Kudo T, Watanabe N, Kimura M, Minami T, Sakamoto T, Yamada H, Takagi M. Influence of the slow infusion of a soybean oil emulsion on plasma cytokines and ex vivo T cell proliferation after an esophagectomy. *J Parenter Enteral Nutr.* 37(1):123-128. 2013.
- 2) 山田浩、一丸佳代、小野彩奈、高橋光明、松本圭司、小菅和仁、藤本和子、脇昌子、中島光好、梅垣敬三. 健康食品の摂取に伴う有害事象の因果関係評価のための樹枝状アルゴリズムの構築. *臨床薬理*43(6): 399-402, 2012.

### 2. 学会発表

- 1) Toyozumi K, Matsumoto K, Suzuki S, Sameshima S, Yamada H. Effects of green tea gargling on preventing influenza infection in high school students: A randomized controlled trial. The 1st International Conference on Pharma and Food (ICPF2012), Shizuoka, Japan, June 15-16, 2012.
- 2) 小野彩奈、高橋光明、一丸佳代、松本圭司、藤本和子、脇昌子、中島光好、梅垣敬三、山田浩. 健康食品摂取に伴う健康被害報告の因果関係評価法の構築: 専門家による信頼性評価. 第15回日本医薬品情報学会学術大会、大阪、2012年7月7-8日
- 3) 一丸佳代、小野彩奈、高橋光明、長坂しおり、野尻桂、若宮紀子、鈴木悟、松

本圭司、小菅和仁、梅垣敬三、山田浩. 健康食品の摂取に伴う健康被害報告の因果関係評価のための樹枝状アルゴリズムの構築. 第33回日本臨床薬理学会学術総会、沖縄、2012年11月29日-12月1日

- 4) 小野彩奈、一丸佳代、高橋光明、松本圭司、小菅和仁、藤本和子、脇昌子、中島光好、梅垣敬三、山田浩. 健康食品摂取に伴う有害事象の因果関係評価のための樹枝状アルゴリズムの検討: 評価票との比較. 第33回日本臨床薬理学会学術総会、沖縄、2012年11月29日-12月1日(講演要旨集p. S 278)

## G. 知的所有権の取得状況

特になし

厚生科学研究費補助金(食品の安全確保推進研究事業)  
(分担)研究報告書

健康食品に関する有害事象の情報源の実態と製品利用との因果関係

研究分担者	梅垣 敬三	(独)国立健康・栄養研究所情報センター
研究協力者	福山 哲	(独)国民生活センター商品テスト部
	千葉 剛	(独)国立健康・栄養研究所情報センター
	佐藤 陽子	(独)国立健康・栄養研究所情報センター
	中西 朋子	(独)国立健康・栄養研究所情報センター
	狩野 照誉	(独)国立健康・栄養研究所情報センター
	山田 浩	静岡県立大学薬学部

研究要旨

健康食品の安全性確保には、些細な有害事例でも積極的に収集・分析して統合し、適切な対応が図れる環境整備が必要である。健康食品の有害情報としては、保健所を介して厚生労働省に集約されている情報(保健所情報)、消費者センターを介して国民生活センターに集約されている情報(全国消費生活情報ネットワーク・システム(PIO-NET)情報)、各企業が顧客から受けている情報(企業情報)の3つがある。これらの情報は、それぞれの考え方で取り扱われており、その実態はこれまで明らかにされていない。本研究は、これら3つの情報源で収集されている事例の実態、ならびに製品摂取と健康被害の因果関係評価を試みた。保健所情報は年間約20件が収集されており、約40%が医療関係者からの報告で、製品の利用状況や具体的な医学的データが含まれていた。PIO-NET情報の中で健康被害と判断できる情報は年間約370件あり、その8割程度が本人からの報告で、製品名や利用状況などの具体的事項は少なかった。企業情報については、個別事例の概略が提供された13社延べ約1,300件について調べた。その結果、本人からの報告が9割以上で、大部分が顧客の苦情に相当する内容となっていた。以上から、PIO-NET情報と企業情報については、健康被害と製品の因果関係を明らかにする上で、十分な内容が含まれていないことが明らかとなった。保健所情報とPIO-NET情報は、具体的な事例の内容が入手できたことから、製品の利用と健康被害の因果関係を推定する2つの評価法(ポイント付けと樹枝状)に試行的に適用した。その評価結果は、保健所情報では「可能性がある」が約60%、「可能性が強くある」が約30%、「確からしい」が6%となった。また、PIO-NET情報では、「可能性がある」が約90%、「可能性が強くある」が約10%、「確からしい」が1%となった。現状において収集されている有害情報を効果的に活用するためには、健康食品で発症しやすい症状とその重篤度を考慮した有害事象の考え方の周知、因果関係評価に必要な収集情報の質と件数を高める取り組み、各情報源の事例に適した因果関係評価法の検討が必要である。

A. 目的

医薬品成分を違法に添加した製品、ならびに有害物質が混入した粗悪な製品は、行政機関が積極的に摘発・公表を行って安全性を確保する取り組みがある。そのような取り組みが奏功して、最近の我が国で

は重大な健康被害はみられない。しかし、重篤ではないが、健康食品の利用との関連が疑われるアレルギー症状や肝機能障害などの被害事例は散見されている。これらの健康被害には、多様な要因が複雑

に関係しているために、製品の利用と健康被害の因果関係を明らかにすることは極めて難しく、有害事例が収集されても公表に至らないものがほとんどであり、新たな取り組みが必要になっている。

健康食品が関係した有害報告としては、保健所を介して厚生労働省に集約されている情報(保健所情報)、消費者センターから国民生活センターに集約されている情報(全国消費生活情報ネットワーク・システム情報:PIO-NET 情報)、各企業が独自に収集している情報(企業情報)がある。保健所情報は、健康食品・無承認無許可医薬品健康被害防止対応要領(医薬発第 1004001 号、平成 14 年 10 月 4 日)にもとづいて収集されているもので、医学的検証がなされた事例が多い。しかし、有害事例として取り扱う具体的な症状が必ずしも明確でなく、事例が客観的に評価できる方法も定まっていないために、重篤な事例以外は公表できない状況になっている。PIO-NET 情報は消費者から直接情報収集されていることも関係して報告数は多いが、収集事例の多くは契約トラブル等の経済的な被害が関連した内容であり、重大な健康被害でなければ、健康被害との因果関係が検討できる十分な内容は含まれていないと考えられる。保健所情報も PIO-NET 情報も、個人が識別できる情報などが含まれているために、これまで個別事例の詳細は一般には公開されていない。企業情報は、それぞれの企業の考え方や目的で収集されているもので、情報の数や特徴などの概略さえも全く知られていない。

健康食品の利用と健康被害の因果関係を評価法によって有害事例とそうでないものに区分することは、個別事例を客観的に評価することができるため情報収集者の個人的な考え方の影響を受けにくい。また、製品と健康被害の因果関係を検討する上で必要な情報項目を明確に認識できるため、情報収集時の適切な聞き取りにも役立つ。さらに、一定の考え方で情報が評価できるので、類似事例を統合して注目すべき事例を明確にすることができる。

健康食品に適した評価法としては、ポイント付による方法と樹枝状の方法による「健康食品摂取と体調不良の因果関係評価のアルゴリズム」が報告されている。しかし、これまで具体的な事例の入手が困難であったことから、評価方法の妥当性や実用性の検証は十分にはできていない。

本研究では、保健所情報、PIO-NET 情報、企業情報を入手し、健康食品による健康被害の未然防止と拡大防止の視点で、各情報源で収集されている個別事例の特徴を比較した。また、保健所情報と PIO-NET 情報については、ポイント付けと樹枝状の方法で個別事例を試行的に評価し、収集事例の因果関係の実態を調べた。

## B.研究方法

### 1. 情報の入手

厚生労働省に集約されている保健所情報は、個人が特定できる箇所を利用しないことを条件として閲覧許可された「健康食品等に関する健康被害受付処理票」の中で、平成 20 年 4 月から平成 24 年 10 月までに該当する 95 件を分析対象とした。国民生活センターに収集されている PIO-NET 情報は、平成 22 年 7 月 1 日から平成 23 年 6 月 30 日までの 1 年間に受付、平成 23 年 6 月 30 日までに登録された 366 件の危害情報の中から、独自に健康被害に関連していると判断した情報で、個人情報で識別できる情報が含まれないデータを分析対象とした。企業情報は、健食懇(健康と食品懇談会)安全性WG を介して個別の企業に情報提供を依頼し、協力が得られた 13 企業から提供された 1323 件を分析対象とした。この企業情報は、最近収集された 1 社最大で 200 件までの事例であり、健康被害との因果関係の分析に必要な情報項目の存在の有無のみのデータで、個人情報や個別の具体的な内容は含まれていない。情報提供数を優先したため、調査対象とした健康食品の形状や正確な情報収集期間は限定しなかった。協力が得られた一部の企業には、健康食品と健康被害の情報収集に関するインタビューも行い、有害情報収集における現状の問題点を把握し

た。

## 2. 収集情報の特徴の分析

入手した各情報源の報告事例の特徴は、個別事例(各情報源の概要情報等)に対して次の該当項目の「有」「無」「不詳」で分類して調べた。それらは、報告者、被害者の身体的特徴(性、年齢、体重)、利用された製品、利用状況(摂取目的、摂取量、摂取期間)、症状(症状が発現するまでの期間、中止・減量による変化、再摂取の影響、重篤度、転帰)、医学的な検査等(医療機関の受診、血液検査、アレルギー検査、投薬等の治療)、利用者の体質等(基礎疾患、アレルギー体質、医薬品併用)、その他(他の食品摂取の影響の可能性、過去の類似事例、返品の要求等)である。

具体的な個別事例が入手できた保健所情報とPIO-NET情報については、ポイント付けによる評価票(松本ら、臨床薬理 42(4)211-214, 2011)と樹枝状の評価票(山田ら、臨床薬理 43(6); 399-402, 2012)に試行的に適用し、製品摂取と体調不良の因果関係を、「ほぼ関連なし」、「可能性はある」、「可能性がより強くある」、「確からしい」、「非常に確からしい」などに分類した。

## C. 研究結果

### 1. 各情報源の事例の特徴

保健所情報の事例は、約5年間で95件、1年間では約20件が収集されていた。PIO-NET情報の中で健康被害関連として収集されていた事例は、1年で366件であった。企業情報は、協力が得られた13社から提供を受けた1323件の事例であり、収集数は企業によって4件から200件まで幅があった。企業により幅があるのは、製品の販売数と有害事象としての捉え方が、各企業によって異なっているためである。以上の3つの情報源の事例について、その情報の報告者を比較すると、保健所情報は、医療関係者41.1%、本人40%、家族12.6%であった。PIO-NET情報は、本人79.8%、家族15.3%であり、企業情報では本人93.7%となっていた(図1)。

事例の詳細が入手できた保健所情報を

さらに調べたところ、情報収集された地域としては、東京都や大阪府がともに13件、愛媛県9件、福岡県と兵庫県が各4件、京都府、千葉県、栃木県、奈良県が各3件、その他の県では2ないし1件となっており、必ずしも人口の多い地域からの報告数が多いわけではなかった。被害者は約60%が女性で、30歳代から70歳代に多く、60歳代が特に多かった。具体的な症状としては、アレルギー、消化管の不調、肝機能障害が多かった(図2)。

各情報源で収集されている事例の特徴を調べた。図3に示したように、保健所情報は件数としては少ないが、医療関係者からの報告が多いことから、製品に関する具体的な内容、被害者の製品摂取状況や基礎疾患の有無、血液検査データなどの医学的情報が含まれていた。PIO-NET情報は、製品の入手方法と症状に関する内容は含まれていたが、具体的な製品名、摂取量と摂取期間、摂取の中止に関する内容、基礎疾患の有無、利用者の体質、医薬品併用に関する事項はあまり含まれていなかった。企業情報は、該当製品は明確であるが、PIO-NET情報よりもさらに情報が少なく、医学的なデータはほとんどなかった。情報提供を受けた企業のインタビューから、企業情報は苦情対応を中心に収集されており、顧客に対して製品の利用状況や具体的な症状など、踏み込んだ聞き取りが困難な実態が明らかとなった。また、健康被害と認識する症状の判断基準が明確でないため、企業間で有害事象と捉える考え方が様々であることも明らかとなった。例えば、症状が1か月以上続くもの、入院や通院を必要とするもの(医師から止めるように指示されたもの)が注目すべき有害事象と判断されていて、通常の食品でも認められる軽微な下痢や腹痛、発疹などは、因果関係の判断が困難なことも関係して、必ずしも健康食品が原因の有害事象とは判断していないとの考え方もあった。さらに、顧客からの収集事例の中には、製品の返品の理由として曖昧な体調不良が伝えられている可能性、顧客の思いこみにより健康食品の利用と体調不良が関連付けられている可

能性も排除できないという実態が明らかとなった。

## 2. 因果関係評価アルゴリズムを利用した事例の評価

個別事例の詳細が入手できた保健所情報ならびに PIO-NET 情報を、ポイント付けと樹枝状の2つの評価法に試行的に適用して、製品摂取と健康被害の因果関係を評価した。図4に示したように、保健所情報の95事例は、「可能性がある」約60%、「可能性がより強くある」約30%、「確からしい」約6%と評価された。一方、PIO-NET 情報の366事例は、「可能性がある」約90%、「可能性がより強くある」約10%、「確からしい」約1%と評価された。樹枝状による評価法とポイント付けによる評価法の結果はよく一致していたものの、保健所情報の評価結果の一致度は70.5%であり、特に「可能性がより強くある」という項目の一致は53.7%と低かった。ポイント付け評価法の質問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？」を+1点から+2点に変更して再評価すると、2つの評価法における「可能性がより強くある」の評価結果の一致度は46.9%から84.4%となり、全体の評価結果の一致度も70.5%から83.2%まで増加した。

今回、実際の具体的な事例を2つの評価法に適用できたことから、評価法の問題点が明らかとなった。それは樹枝状のアルゴリズムでは、医学的診断情報があっても、その質問までたどり着けない質問順では、事例が過小評価されてしまうこと、「投与中止・減量により観察された有害事象は和らぎましたか？」の質問に関して、アレルギー症状は減量の影響が発現し難い傾向があるために、正確に評価できないことである。

保健所情報には、医学的な検査情報などの詳細な内容が含まれている。そのような事例でも、病者が利用したときの罹患している疾病自体の影響、同時に摂取されていた医薬品の影響、複数の健康食品の利用など、複数の要因が関与している可能性が考えられた。また、全体の収集事例数が少ないことも関係して、類似の事例もほとん

ど認められなかった。このような理由から、特定製品の摂取と健康被害の因果関係が明確にできる事例はほとんどなかった。

## D. 考察

健康食品は安全に製造された製品でも利用者や利用方法によって有害事象を起こす。このような事例は製品の開発時に想定することが困難で、多くの人が利用した販売後に発覚する。従って、実際に起きている有害事象を出来るだけ効率的に収集し、その個別事例を分析して統合し、健康被害の未然防止と拡大防止に役立つ取り組みが重要になる。本研究で実施した3つの情報源の調査結果は、そのような取り組みの第一歩になると言えるであろう。各情報源で収集されている健康食品による有害事象の収集・評価・統合と、その活用の考え方の概略を図5に示した。

平成14年に発生した中国製ダイエット食品による多数の健康被害発生の問題から、厚生労働省では「健康食品・無承認無許可医薬品健康被害防止対応要領」がまとめられ、健康被害事例は保健所を介して厚生労働省に集約されることになっている。しかし、本研究の調査において、保健所を介して収集されている事例件数は、年間20件程度であり PIO-NET 情報の約1/20の事例数となっていた。結果に示したように、保健所情報と PIO-NET 情報では、被害情報の報告者、報告されるルート、有害事象の考え方が同一ではないため単純に比較はできないが、保健所情報は、情報があげにくいという背景があるために件数が少ないのかもしれない。厚生労働省に報告が上げられた保健所情報に地域差が見られた結果は、健康食品の有害事象として報告すべきかどうかの判断が、現場の担当者個人に委ねられており、健康食品問題に対して意識が高い担当者や保健所からは報告が上がりやすいことを示している可能性が考えられた。すなわち、何を有害事象として捉えるかと考えた場合、製品と健康被害の因果関係を客観的に判断できる基準や考え方を明確にしなければ、被害情報は報告しにくいと考えられる。

健康食品による有害事象の考え方や有



害影響の客観的な評価法を導入することは、PIO-NET 情報や企業情報の収集においても必要である。PIO-NET 情報の中で健康食品による健康被害関連の事例は年間約 370 件あったが、健康被害との因果関係評価に必要な内容はあまり含まれていなかった。これは PIO-NET 情報が主に契約トラブル対応として情報収集されていることを示唆している。企業情報は、各社が自社製品の顧客からのクレーム対応を主な目的として収集しているもので、有害事象の症状に関する認識や考え方は企業間で一定しておらず、PIO-NET 情報よりもさらに健康被害の因果関係評価に必要な情報は収集できていない。今後、特定製品の利用と健康被害の因果関係を客観的に評価できる適切な方法ができ、その考え方が現場担当者に認識されれば、必要な情報が質と件数において向上し、異なる機関や組織で収集された情報が統合でき、問題となっている健康食品や利用条件を明らかにすることができると考えられる。それらの知見で特定製品と健康被害の因果関係が証明できなくても、健康被害を受けやすい実態を知ることができ、それを消費者への注意喚起情報として活用することが可能になる。例えば、本研究で分析した 95 件の保健所情報では、健康被害を受けた対象者が 60 歳代の女性で多いことが明らかになった。この知見を踏まえ、60 歳代の女性に焦点を絞った健康食品と健康被害に関する知識普及活動ができれば、それは健康食品の安全性確保における効果的な対策になるであろう。

健康食品と健康被害の因果関係を評価する方法として、ポイント付評価と樹枝状評価が報告されている。この2つの評価方法は、いずれも健康食品の販売業者のお客様相談センターに寄せられた被害相談事例(苦情)、すなわち企業情報を利用して作成されたものである。これまでこの2つの評価法が保健所情報や PIO-NET 情報にも適用できるかどうかは、具体的な情報が入手できなかったことから不明であった。本研究において、これらの事例を2つの評価方法で評価したところ、その全体的な評価結果はほぼ類似していた。しかし、樹枝状の評価方法では、医

学的データが存在していても、樹枝状の質問順の問題で、因果関係が過小評価されてしまうことが明らかとなった。また、健康食品で多く認められているアレルギー症状は、摂取量を減らすことによる影響が発現しにくい。そのため、樹枝状の評価法の「投与中止・減量により観察された有害事象は和らぎましたか？」の質問については、質問を修正する必要性が考えられた。健康被害に関する情報が多い保健所情報の評価において、ポイント付の評価票における質問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？」を+1点から+2点に変更すると、2つの評価法の全体的な評価結果は8割以上に高くなった。このようなポイント付の評価票の点数の変更の妥当性などを含めて、現在作成されている評価法は、今後さらに検討する必要があると考えられる。

保健所情報は、健康食品と健康被害の因果関係を調べる上で必要な情報がかかり収集されているが、それでも95件の事例で因果関係が「確からしい」と判断された事例はわずかに約6%(6件)であった。一方で、PIO-NET情報の366件中では「確からしい」と判断された事例は1%(4件)であった。この結果は、情報がかかりそろっていても健康食品による健康被害の因果関係が証明しにくい実態を示している。PIO-NET情報の年間の収集数は多く、「確からしい」と判断できる事例が1%であっても年間では約4件となり、これは保健所情報の5年間の6件にほぼ匹敵する。PIO-NET情報の収集方法や因果関係の分析方法に関して改良を加え、より質の高い情報が収集できるようになれば、類似事例を保健所情報と統合することができ、「確からしい」と判断できる情報数をさらに増やし、有害事象が起こりやすい健康食品あるいはその利用方法と利用対象者を明確にすることができるであろう。企業情報については、おそらく膨大な情報が収集されているが、その情報の提供については、各企業側の事情を考慮しなければ現実にはできない。今後、これらの点を踏まえた情報収集法と因果関係の評価法の検討が必要である。

## E.結論

健康食品による有害事例を積極的に収集・分析して統合し、安全性確保に活用できることを目的に、保健所情報、PIO-NET 情報、企業情報の実態を調べた。また、保健所情報と PIO-NET 情報については、健康被害との因果関係を2つの評価法(ポイント付けと樹枝状)に試行的に適用して、因果関係の評価を試みた。保健所情報は年間約 20 件の事例が収集されており、その約 40% が医療関係者からの報告で、製品の利用状況や具体的な医学的データが含まれていた。PIO-NET 情報は年間約 370 件の事例が収集されており、その 8 割程度が本人からの報告で、製品名や利用状況などの具体的事項が少なかった。企業情報の全体数は不明であるが、13 社から提供を受けた約 1300 件の概略情報について調べたところ、本人からの報告が 9 割以上で、大部分が顧客の苦情に相当する内容であった。以上の結果から、PIO-NET 情報と企業情報については、健康被害との製品の因果関係を明らかにする上で十分な内容が含まれていないことが明らかとなった。具体的な個別事例の内容が入手できた保健所情報と PIO-NET 情報を、製品摂取と健康被害の因果関係の評価法に試行的に適用したところ、保健所情報でも「可能性が強くある」が約 30%と「確からしい」が 6%になった。現在収集されている有害情報を効果的に活用するためには、有害事象の考え方を明確にして収集情報の質と件数を高める取り組み、ならびに各情報源の事例に適した因果関係の評価法のさらなる改善が必要である。

## F.研究発表

### 1.論文発表

なし

### 2.学会発表

なし

### 3.その他

なし

## G.知的所有権の取得状況

### 1.特許取得

なし

### 2.実用新案登録

なし