

201426006A

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 26 年度総括・分担研究報告書

主任研究者：梅垣敬三
平成 27 (2015) 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

健康食品の摂取に伴う健康被害の因果関係解析法の確立

山田 浩

..... p.13~15

健康食品に関する有害情報の収集法と因果関係評価法の実用性に関する調査

梅垣 敬三

..... p.16~26

肝臓とくに薬物代謝酵素 (cytochrome P450: CYP) の活性・遺伝子発現等への影響を指標とするハーブ製品の安全性評価法に関する研究

志村二三夫

..... p.27~36

製品の品質と原材料の安全性に関する研究
～セレン酵母を用いた化学種別分析について～

石見 佳子

..... p.37~44

ハイリスクグループの利用実態調査①
～医薬品服用者による健康食品の利用実態～

千葉 剛

..... p.45~53

ハイリスクグループの利用実態調査②
～幼児のサプリメント利用に関するインターネット調査～

千葉 剛

..... p.54~68

III 研究成果の刊行に関する一覧表 p.69

IV 研究成果の刊行物・別刷 p.70~121

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を目的に、健康食品に特化した健康被害の因果関係評価法の開発（研究 1）、健康被害情報の収集法と因果関係評価法の実用性の検証（研究 2）、健康被害が起りやすい素材と製品の安全性の検討（研究 3）、ハイリスクグループによる利用実態の把握に関する検討（研究 4）を実施し、以下の結果を得た。

研究 1：昨年度までに健康食品の特性を加味した有害事象の因果関係評価法の改変を重ねて信頼性を検討してきたが、既存の有害事象事例では情報不足による評価の偏りが研究の限界として示された。そこで今年度は、情報量を調節した架空事例を作成して改変評価票および改変樹枝状アルゴリズムの信頼性を検討した。その結果、評価法が健康被害の因果関係評価のスクリーニングとして、臨床的に実用可能な信頼性と汎用性を有する可能性が示された。

研究 2：研究 1 で開発した改変樹枝状アルゴリズムおよびその適用を前提とした聞き取り票について、薬局における実用性を検討した。薬局薬剤師による約 2 万名の患者に聞き取りの結果、薬剤師にそれほど負担をかけずに健康食品の利用率、有害事象の発生率、医薬品との相互作用に関する情報収集が可能となったことが明らかとなった。また、昨年度アンケート調査を実施した保健所担当部署の結果についても取りまとめ、薬局薬剤師および保健所担当部署からも、改変樹枝状アルゴリズムと聞き取り票が実用的であること、また正確な情報収集には、消費者自身が健康食品の摂取記録の作成をすることが必要なことが明らかとなった。

研究 3：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。食品添加物の安全性試験手法を参考にバターバーとアマチャヅルの製品の安全性をラットで検討し、肝薬物代謝系酵素への影響を評価指標とする動物試験が、有害事象の検出力が高く、ハーブサプリメントの安全性を検討・評価する上で利便性が高いことを示した。食品添加物に代替されているミネラル酵母について、昨年度に引き続きセレンに注目して研究を行った。認証標準物質であるセレン酵母と無機セレン標準物質として亜セレン酸を用いた添加回収試験、分画操作の妥当性確認と無機セレンの動態について検討するとともに、市販サプリメントの無機セレンの存在について検討した。

研究 4：ハイリスクグループとして、本年度は幼児と医薬品服用者における健康食品・サプリメントの利用実態を調査した。幼児のサプリメント利用については、1～6 歳の幼児をもつ 20～40 代の母親にインターネットによるアンケート調査を行った（人数 2,063 人）。その結果、幼児のサプリメント利用経験者は 8%であり、利用のきっかけは「食事だけでは栄養が足りない気がした」が最も多く、利用させた製品の 81%は子ども用製品ではなく、製品の詳細を把握していないで与えている母親が 32%存在することが明らかとなった。また、医薬品服用者による健康食品の利用実態について、全国の 20 歳以上の人を対象としたインターネットによるアンケート調査を行った（人数 2,109 名）。その結果、利用目的として医療機関の受診なしでは「健康の

維持」が有意に高く、受診ありでは「病気の治療」が有意に高かった。利用者の約7割がその利用を医師・薬剤師に伝えておらず、全体の8.4%が健康食品の利用により体調不良を経験していたことが明らかとなった。

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

井出和希 静岡県立大学薬学研究院
一丸佳代 静岡県立大学薬学部
武野佑磨 静岡県立大学薬学部
原博 東京都薬剤師会
森由子 東京都薬剤師会
神戸道子 東京都薬剤師会
野中稔 (株) メディオ薬局
山崎優子 十文字学園女子大学
佐々木菜穂 十文字学園女子大学
端田寛子 昭和学院短期大学
佐藤陽子 (独) 国立健康・栄養研究所
鈴木祥菜 (独) 国立健康・栄養研究所
松本輝樹 (独) 国立健康・栄養研究所
市田尚子 (独) 国立健康・栄養研究所
千葉一敏 (独) 国立健康・栄養研究所
尾関彩 (独) 国立健康・栄養研究所

A. 研究目的

健康食品による健康被害には、製品が原因となるケースと利用方法が原因となるケースがある。前者には医薬品成分の違法な添加、有害物質の混入、安全性が未検証の粗悪な原材料の利用などがある。消費者が天然・自然が安全とイメージしていることから、安全性が十分に検証されていないハーブ類などの利用が目される。後者には、消費者の自己判断による医薬品的な利用、過剰摂取、医薬品との併用による相互作用、体質が合わない人の利用、病者や妊婦などのハイリスクグループによる利用などがある。

健康食品が関係した健康被害の未然防止と拡大防止には、これらの問題への対応が必要であり、特に市販後に起きてい

る健康被害情報の積極的な収集、その情報の分析と類似事例の統合が重要である。本研究では、健康食品と健康被害の因果関係解析手法の確立とその実用性の検証、健康食品に利用される原材料の安全性に関する研究、ハイリスクグループの利用実態調査を行ってきた。

本年度は昨年度に引き続き、健康食品に適した有害事例の因果関係の評価法の開発と信頼性の検証(研究1)、因果関係評価を視点とした情報収集法および因果関係評価法の実用性に関する検討(研究2)、有害事象を起こしやすい原材料の安全性に関する実験的検討(研究3)、ハイリスクグループによる健康食品の利用実態調査(研究4)を行った。

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

専門家4名、薬剤師4名、管理栄養士11名の計19名を妥当な評価者数として選出し、改変評価票および改変樹枝状アルゴリズムを用いて、健康食品の摂取に伴う有害事象の架空事例200例の因果関係を評価した。各評価法による評価判定は、因果関係が強い順に **highly probable, probable, highly possible, possible, unlikely** とし、**lack of information** を加え6段階のカテゴリに分類した。次いで、多評価者間 κ 係数及び級内相関係数(ICC)を算出し信頼性を評価した。

研究2:健康食品に関する有害情報の収集法と因果関係評価法の実用性に関する調査

健康食品による健康被害情報の「聞き取り票」と「因果関係評価法(樹枝状アルゴリズム)」の実用性について、東京都薬剤師会、調剤薬局(メディア薬局、以下は調剤薬局と記載)、薬局等に勤務して

いる栄養情報担当者 (NR) に検討を依頼した。また、健康被害の報告窓口である保健所担当部署へのアンケート調査を実施した。薬局における実用性の調査では、薬局薬剤師の日常業務への影響を考慮し、聞き取り作業は、1) 健康食品の利用の有無の質問 (無はその後の質問終了)、2) 利用有の場合には有害事象の経験の有無 (無はその後の質問終了)、3) 有害事象の経験有の場合にはその具体的内容を「聞き取り票」により聞き取り「因果関係評価法 (樹枝状アルゴリズム)」に適用するという方法にした。この作業によって、健康食品の利用率 (「健康食品の利用有の人数」/「質問者の総数」 $\times 100$)、有害事象の発生率 (「有害事象の経験有の人数」/「健康食品の利用有の人数」 $\times 100$) を算出するとともに、健康食品との因果関係が疑われる事例を因果関係評価法 (樹枝状アルゴリズム) でスクリーニングした。

研究3: 製品の品質と原材料の安全性に関する研究

ハーブ製品の安全性を確保する上では、CYP の誘導作用を適確に評価することが重要と考えられる。この観点から、ハーブサプリメント製品の簡便な安全性評価法を確立するために、食品添加物の安全性試験手法を参考として取り入れ、脂溶性生体異物処理器官である肝における薬物代謝系酵素への影響を評価指標とする手法を検討した。バターバー (Petasites hybridus) を含むサプリメントはソフトゲル製品 (2 種)、アマチャヅル (Gynostemma pentaphyllum) はハードカプセルをインターネット通販、およびベトナム (ハノイ) の店舗で購入した。これらの試料を製品の日摂取目安量の 100 倍量 (ソフトゲル等の内容物) でラット胃内に 8 日間投与し、肝重量や CYP の mRNA 発現などを測定することで影響を評価した。

セレン酵母を用いた化学種別分析: 機器には誘導プラズマ質量分析 (ICP-MS) 装置と酸分解システム、標準物質にはセレン酵母認証標準物質 SELM-1 (National

Research Council, Canada、認証値: 総セレン、 $2059 \pm 64 \text{ mg/kg}$; セレノメチオニン、 $3448 \pm 146 \text{ mg/kg}$; メチオニン、 $5758 \pm 277 \text{ mg/kg}$)、検体には栄養成分表示にセレンの表記があり、酵母を用いたことが記載された市販サプリメント 13 種類を用いた。セレン酵母中のセレンの化学種別分析方法の確認、Driselase による細胞壁の分解、イオン交換樹脂を用いた分画方法、イオン交換樹脂に対する無機イオンの吸着能の検討、市販サプリメントに関するセレンの含有量の検討を行った。各操作の妥当性については、標準物質を用いた添加回収試験を指標に評価した。無機イオンの挙動確認には亜セレン酸を用いた。

研究4: ハイリスクグループによる健康食品の利用実態調査

幼児のサプリメントの利用と医薬品服用者による健康食品の利用に関するアンケート調査は、社会調査会社 (マクロミル) の登録モニタを対象として実施した。

幼児のサプリメント利用については、1~6 歳の幼児をもつ 20~40 代の女性を対象とした。既婚の 20~49 歳女性を抽出し、1~6 歳の子どもをもっているか否かをたずねる事前調査を実施した後、事前調査に回答した幼児の母親に対し、本調査への協力依頼と回答 Web 画面のリンクが記された電子メールを送付した。対象者は居住地ごとに 20~40 代女性の人口比率に合わせて抽出し、目標対象者数を 2,000 人と設定し、回答者数が目標に達した時点で回答を締め切った (回答者数 2,063 人)。調査項目は、親子の属性、幼児のサプリメント利用状況、生活習慣、食習慣、親の生活習慣、情報源について設定した。このうち、属性と幼児のサプリメント利用状況、幼児の食習慣に関する項目についてまとめた。尚、サプリメントとは、カプセル・錠剤・エキス・粉末・タブレット状の食品と定義した。結果は全問に不備なく回答した 2,063 人について、統計解析ソフト (PASW Statistics 18.0 for Windows) を用い、度数分布にてまとめた。

幼児に与えたサプリメントの成分、種類数、子ども用か否かについては、製品名、メーカー名の回答より、インターネットで検索して調べた。食習慣については、発達段階において幼児期後期とされる3歳以上の幼児1,096人についてのみ、サプリメント利用の有無別にまとめた。

医薬品服用者における健康食品の利用状況については、全国の20歳以上の調査会社登録モニタから男女比1:1、年代構成は各年代で同程度とし、居住区は人口構成比に基づいて抽出された2,109名を対象とした。調査項目は、年齢、性別、居住区、医療機関の受診状況、健康食品の利用目的、利用している健康食品の製品数および製品名、服用している医薬品数および医薬品名、体調不良、医師への相談の有無およびその理由について設定した。利用している製品名は自由記述、その他の項目は選択式とした。統計処理はHALBAU7を用い、両側検定にて有意水準5%未満を有意とした。

(倫理面への配慮)

動物実験とアンケート調査は、それぞれ動物実験委員会と研究倫理審査委員会の承認を得て実施した。

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

改変評価票および改変樹枝状アルゴリズムにおける多評価者間 κ 係数は、専門家では0.60および0.60、薬剤師では0.79および0.78、管理栄養士では0.61および0.62であり、全体では0.62および0.62であった。また、改変評価票におけるICCは、専門家では0.87、薬剤師では0.89、管理栄養士では0.88であり、全体では0.87であった。

研究2:健康食品に関する有害情報の収集法と因果関係評価法の実用性に関する調査

薬局における実用性の検討では、調剤薬局において20,514名に聞き取りを行っ

た。その中の健康食品の利用者は3,607名(利用率17.6%)、健康被害の経験者数は18件(有害事象の発生率0.5%)であった。また、東京都薬剤師会では664名に聞き取りを試み、その中の健康食品の利用者は448名(利用率67.5%)、健康被害の経験者数は13件(有害事象の発生率2.9%)であった。その他の薬局等における聞き取りでは183名に実施し、健康食品の利用者は133名(利用率72.7%)、健康被害の経験者数は3件(有害事象の発生率2.3%)であった。調剤薬局での調査結果は、健康食品の利用率と有害事象の発生率がともに低かった。薬局薬剤師(合計135名)による「聞き取り票」と「因果関係評価法(樹枝状アルゴリズム)」を利用によるアンケートにおいて、薬剤師の約7割が「聞き取り票」と「因果関係評価法(樹枝状アルゴリズム)」は役立つと回答した。「聞き取り票」の難易度については、性別、年齢、居住地についてはほとんどが問題ないと回答したが、製品名については約5割、症状の発生時期については6割、製品の摂取状況については約4割が、難・やや難と回答した。これらの項目は、患者自身が把握していなければ聞き取れない項目である。「聞き取り票」を利用した時の聞き取り作業への影響については、約6割以上が「聞き取り易くなる」、約3割が変わらないと評価した。

本年度に実施した保健所担当部署に対するアンケートは、17件から回答があった。聞き取り項目の中で、ほとんどの聞き取りが普通・やや易・易と回答された。ただし、数件で症状の発生時期・転帰・製品の摂取状況・他の健康食品・医薬品との併用状況の聞き取りが難と回答された。全体的には、「聞き取り票の利用により聞き取り作業がしやすくなる」「聞き取り票と因果関係評価法(樹枝状アルゴリズム)が概ね役立つ」と評価された。

研究3:製品の品質と原材料の安全性に関する研究

バターバーのソフトゲル製品(2種)をラットに投与した結果、肝重量の軽度の

増大、CYP2B 発現の軽度亢進が認められるとともに、腎臓に雄ラットに特有な $\alpha 2 \mu$ グロブリンの蓄積によると推定される硝子滴沈着が生じた。不確定係数を考慮すると、これら 2 製品の一日摂取目安量は ADI を超えている可能性があり、ラットで生じたような変化がヒトでも生じる可能性は否定できなかった。ハードカプセル製品について同様に検討したところ、ソフトゲル製品で認められたような変化は全く認められなかった。従って、同じくバターバーを原材料とする旨を謳っているハーブサプリメントであっても、製品やメーカーによって品質は異なり、もたらされる生体応答も異なることが明らかとなった。アマチャヅルのハードカプセル製品を一日摂取目安量の 100 倍量で投与したラットでは、肝重量には変化は認められなかったが、4 種のアルコキシレゾルフィン-デアアルキラーゼ活性全てに有意な上昇が認められた。ただし、mRNA レベルでの遺伝子発現については、CYP2B、CYP3A への影響は認められず、CYP1A の軽微な上昇が認められた。ベトナム（ハノイ）の店舗で購入した製品においても概ね同様の結果であったが、アルコキシレゾルフィン-デアアルキラーゼ活性また CYP1A 遺伝子発現への影響は、米国のインターネットサイトから購入した製品に比べてやや強い傾向にあった。いずれの製品にもアルコキシレゾルフィン-デアアルキラーゼ活性を上昇させる作用が見いだされた。

セレン酵母を用いた化学種別分析：セレン酵母の化学種別分析方法の確認において、SELM-1 の直接灰化によるセレン総量の分析値は 79 % であった。しかし、標準溶液を添加した回収試験では、回収率 97 % であった。SELM-1 の driselase 酵素処理試料を陽イオン交換樹脂に適用して水溶性のセレン含有ペプチド等を除去し、溶出液に含まれる無機セレンの定量を行った結果、その割合はセレン酵母全体の 3 % と推定された。市販サプリメントに関する検討では、13 製品に含まれるセレン含有量は表示値の 42.8~227.7 % まで

開きがあった。また、含有量に対する水溶性画分への移行率は、概ね 20 % 以下であった。各サプリメントに共存するミネラルについて公定法を用いて評価したところ、一部のミネラルが高濃度存在していることが明らかとなった。

研究 4: ハイリスクグループによる健康食品の利用実態調査

幼児におけるサプリメント利用経験は、「ほぼ毎日利用している」51 人 (3%)、「たまに利用している」88 人 (4%)、「過去に利用していた」43 人 (2%) であった。ただし、このうち 17 人は、利用した製品が医薬品の製品名を回答したため、この 17 人を除く 165 人 (8%) をサプリメント利用経験者として分析した。サプリメント利用率は 1~4 歳の間で年齢とともに増加し、母親が与え始めた年齢は、2 歳が最も多かった。きっかけは、「食事だけでは栄養が足りない気がした」が最も多く、次いで「なんとなく健康によさそう」、「好き嫌いが目立ち始めた」を選択した母親が多かった。与えたサプリメントの種類はほとんどが 1 種類であったが、数種類与えている母親も見受けられ、タブレット形態が 54% で最多であった。成分は、ビタミン D とカルシウムが最も多く、次いでビタミン C、ビタミン A、乳酸菌が多かった。少数ではあったが、ハーブや酵素、酵母などの利用もみられた。「子ども用」の表示されていた製品の利用は 19% であり、多くは大人と同じ製品を利用していた。また、幼児に与えた製品のメーカー名もしくは製品名を答えられない母親が 32% おり、購入先は、主に薬局・薬店・ドラッグストアであった。3~6 歳の幼児のサプリメント利用についてさらに調査したところ、生活習慣において「週に 4 回以上外食をする」幼児でサプリメント利用が高かったが、食品摂取頻度にはサプリメント非利用者との被害はなかった。

医薬品服用者による健康食品の利用については配信数 3,129 名に対し、回収できた 2,109 名を有効回答として解析に用い

た（有効回収率 67.4%）。回答者は女性 50.2%（1,058 名）、男性 49.8%（1,051 名）で、20 歳代（343 名）、30 歳代（457 名）、40 歳代（427 名）、50 歳代（416 名）、60 歳代以上（466 名）であった。医療機関の受診状況は、受診なしが 601 名、通院中 1,506 名、入院中 2 名であった。通院中と入院中を合わせて受診あり（1,508 名）として解析を行った。利用している健康食品は、受診ありに比較して受診なしにおいて、マルチビタミンもしくはそれぞれのビタミン・ミネラルの利用が有意に高かった。ビタミン・ミネラル以外の成分では、ブルーベリー/ルテイン、魚油/ $n-3$ 系不飽和脂肪酸、グルコサミン/コンドロイチンが上位を占め、これら 3 成分についてはいずれも、受診ありで有意に高値を示していた。全体的にも、受診ありの方が、ビタミン・ミネラル以外の成分を含む製品を好む傾向が認められた。健康食品の利用目的を尋ねたところ、受診なしで「健康の維持」が有意に高く、反対に、受診ありで「病気の治療」が有意に高かった。また、年齢別で解析したところ、年齢が低いほど「体質改善」「美容・ダイエット」のために利用し、年齢が高いほど「健康維持」「疾病予防」のために利用していることが明らかとなった。医薬品との併用製品数は、健康食品 1 製品と医薬品 1 製品の組み合わせが最も多かったが、健康食品と医薬品ともに 5 製品以上を併用している人が 82 名（3.9%）いた。健康食品の利用を医師または薬剤師に相談しているか尋ねたところ、全体で 25.7%（受診なし：16.0%、受診あり：29.7%）が健康食品の利用を相談していると回答した。相談しない者にその理由を尋ねたところ、「食品だから」「医薬品に影響ないから（自己判断）」「これまで使用していて問題ないから」という回答に加え、「医師・薬剤師に聞かれたことがないから」という回答もあった。健康食品を利用して体調不良を感じたことがある利用者は、全体で 8.4%（受診なし：8.2%、受診あり：8.6%）おり、具体的症状として「下痢」「吐き気・嘔吐」「腹痛」「便秘」

「倦怠感」「頭痛」など、また、「薬の効果に影響した」「健康診断結果が悪化した」という回答もあった。

D. 考察

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

多評価者間 κ 係数が、いずれの職種においても良好な値を示したことから、健康食品の摂取に伴う健康被害の因果関係評価法として、改変評価票と改変樹枝状アルゴリズムは良好な信頼性および汎用性を有することが示された。今後、妥当性の検討を行うとともに情報の収集段階で各評価法を適用し、臨床の場でのスクリーニング手法としての有用性を明らかにする必要があると考えられた。

研究 2: 健康食品に関する有害情報の収集法と因果関係評価法の実用性に関する調査

研究 1 で検討している「因果関係評価票（樹枝状アルゴリズム）」とそれに対応した被害情報の「聞き取り票」の実用性について検討しているが、本年度は健康食品と医薬品の相互作用の聞き取りに適している薬局において、それらの利用について検討した。また、実際に情報を収集する保健所担当部局のアンケート結果を取りまとめた。その結果、保健所担当部局および薬局薬剤師は、「聞き取り票」と「因果関係評価法（樹枝状アルゴリズム）」の実用性が概ね良好で役立つと回答した。同様の回答は昨年度までに調査した消費者センターと企業からも得られたことから、「聞き取り票」と「因果関係評価法（樹枝状アルゴリズム）」の実用性に問題はないことが示唆された。薬剤師の日常業務に影響せずに効率的に聞き取りが出来る方法を試行的に行ったところ、健康食品の利用率、健康被害の発生率を推定することができた。薬局は健康食品が関係した健康被害情報の収集場所として適していると考えられた。

研究 3: 製品の品質と原材料の安全性に関

する研究

バターバーおよびアマチャヅルのサプリメント製品について、食品添加物の安全性試験手法を参考に、肝薬物代謝系酵素への影響を評価指標として実施した動物試験は、有害事象の検出力が高く、ハーブサプリメントの安全性を検討評価する上で利便性が高いと結論された。とくに、事業者が自社製品について斯様な手法で試験を実施すれば、肝薬物代謝系への影響等の概要を把握することができ、ハーブと医薬品の相互作用やハーブ成分の代謝活性化による有害作用の予測等に活用できる。食品の新たな機能性表示制度が始まる中、消費者の安全はもとより、自社の危機管理の面でも有益と考えられた。

セレン酵母を用いた化学種別分析：標準物質 SELM-1 に含まれるセレン量が認証値よりも低い結果となったが、この原因としてセレンの定量化に際し、灰化にマイクロ波試料分解装置を用いていること、試験溶液に1% HNO₃を用いていること及び、観測質量数(82)の違いが挙げられる。特に、試験溶液に1% HNO₃を用いた場合、灰化が不十分な際、共存する炭化物による ICP-MS 測定時の増感効果の影響が無視できないため、結果として定量値が高くなることが考えられる。その影響は予め酢酸を試験溶液に添加することにより回避できた。試料の抽出時、添加回収試験の結果が回収率33%と低い値を示したが、亜セレン酸を添加する前に酵母を不活化することにより、回収率は79%まで改善したことから、添加した亜セレン酸が酵母に吸着または取り込まれていることが示唆された。酵母の細胞壁分解後の消化液をイオン交換樹脂にて分画した結果、無機セレンの存在は極わずかであることが明らかとなった。市販サプリメントの分析結果から、セレン含有量は、表示に対して大きな差が見られており、このことは、現行の栄養表示基準では、セレンの表示値に対する許容差の設定がないためと考えられる。以上の事から、酵母に対し外部から

取り込まれた無機セレンを完全に検出するためには、昨年度構築した分画方法を変更することで選択的に定量化できることが明らかとなった。

研究4:ハイリスクグループによる健康食品の利用実態調査

幼児によるサプリメントの利用は世界各国で広まっているが、欧米諸国と比較して日本国内においては、急激な拡大傾向は報告されていない。本研究結果においても、幼児のサプリメント利用経験者は8%と多くなく、著者らが5年前に実施した先行研究における10%よりも少ない結果となった。ただし、本研究の対象となった幼児は1~3歳が約70%を占めていたのに対し、先行研究では4~6歳の幼稚園もしくは保育所に通う幼児を主たる対象者としていた。年齢別の利用者率をみると、1~4歳までは年齢とともに利用率が上がったことから、本研究における全体のサプリメント利用率が低く出たのは、対象者の年齢の違いが理由と考えられる。幼児が利用したサプリメントの成分は、ビタミン・ミネラルが多く、利用のきっかけも「食事だけでは栄養が足りない気がした」を選択した母親が最も多かった点から、サプリメントが栄養素摂取の補完目的として利用されている実態が示された。しかし、一方でハーブや酵素、酵母なども利用され、「病気を治したい」を選択した母親もおり、栄養補給以外の目的で利用されている実態もあることが明らかとなった。また、幼児が利用したサプリメント製品の多くは、特に子ども用に設計されたものではなく、成人と同じ製品を利用していた。幼児に与えたサプリメント製品として、医薬品の製品名を回答した母親がいたことから、サプリメントと薬の区別が徹底されておらず、混同しやすい環境で販売されていることがうかがえる。サプリメントを利用している幼児の食習慣について、サプリメント利用の有無別の食習慣を比較したところ、3歳以上の幼児のサプリメント利用者は朝食の欠食や外食の頻度が

高い傾向が示され、欠食や外食が多いため不足しがちな栄養素をサプリメントに頼ることで解消しようとしている可能性が考えられた。しかし、食品摂取頻度や食事に対する態度に、サプリメント利用者と非利用者の違いは認められず、サプリメント利用者である幼児において、特に食事バランスが乱れていたり、食事を軽視しているというようなことは見受けられなかった。幼児期は将来の食習慣を含めた生活習慣を形成するうえで重要な時期であるため、安易にサプリメントに頼らない習慣を身につけるよう、心がけることが求められる。また、サプリメントを利用する場合には、実際の食事内容を考慮し、その必要性を冷静に判断すべきである。

今回実施したインターネットを介した医薬品服用者に対するアンケート調査によって、健康食品を疾病治療の目的に利用しており、さらにその利用により体調不良を感じている人がいることが明らかとなった。症状の重い人ほど健康食品に治療効果を求めているという報告があるが、本調査においても、受診なしに比較し、受診ありで疾病治療目的に利用している人の割合が有意に高かった。また、本調査において全体の 8.4% の人が体調不良を感じていた。この割合は、前回の調査 (3.3%) よりも高くなっており、その理由として、今回は医薬品を併用している人を対象としており、医薬品による副作用を健康食品が原因ととらえている可能性も否定できない。また、医薬品と健康食品が相互作用を起し、薬効が減弱もしくは増強することで副作用を含めた体調不良が出てしまっている可能性もある。論文レベルでは、さまざまな健康食品素材が医薬品の体内動態に影響することが報告されており、このような報告は今後、益々増えてくるであろう。健康食品の摂取により体調不良を起こした場合は、医療機関に行き、医師に診察してもらい同じような被害報告が集まれば、因果関係が推定できる。そのためには、健康食品による被害情報の収集は重要な課

題となる。本アンケートにおいても、健康食品の利用について「医師・薬剤師に聞かれたことが無い」と答えた人が見受けられた。患者だけでなく、医療関係者においても、健康食品に対する正しい認識を持つことが、健康被害の防止に重要になってくる。医療現場においては、患者と医療関係者のコミュニケーションが健康被害を防ぐ手段となるであろう。

E. 結論

本研究で構築した因果関係評価法は、健康食品の摂取に伴う健康被害の因果関係評価のスクリーニング法として、臨床的に実用可能な信頼性と汎用性を有することが示された。この「因果関係評価法 (樹枝状アルゴリズム)」と情報の「聞き取り票」の実用性について主に薬局で検討したところ、実用性に問題はなく、健康食品の利用率と健康被害発生率の推定にも役立つことが明らかとなった。また、情報の「聞き取り票」の中で、製品名、症状の発生時期、製品の摂取状況については、患者自身が把握していなければ聞き取れないため、消費者に利用製品名・利用状況・その際の体調の記録を取ることを求める必要性が明らかとなった。

食品添加物の安全性試験手法を参考にして、サプリメント製品による肝薬物代謝系酵素への影響を評価指標に実施する動物試験は、有害事象の検出力および利便性が高いと結論された。

認証標準物質のセレン酵母と亜セレン酸を用いた検討において、添加した亜セレン酸は、酵母が不活化されていない場合取り込まれ、別の物質に変換されていることが示唆された。また、添加回収試験による妥当性確認により、本分画方法を用いることにより、無機セレンと有機セレンを分画できることが明らかとなった。

ハイリスクグループによるサプリメントや健康食品の利用実態についてインターネットを介して調査した。幼児のサプリメント利用では、経験者が 8% で、製品のメーカー名・製品名・成分名などが不

明な状況で母親が子どもに与えている実態が明らかとなった。3歳以上の幼児のサプリメント利用者は朝食欠食や外食頻度が高い傾向が示されたが、実際には、サプリメント利用者の食事バランスが特に乱れているといった特徴は認められず、母親に対してサプリメント利用時に注意すべき基本的事項を伝えることの重要性が示唆された。医薬品服用者による健康食品の利用では、健康食品を治療目的に用い、その利用を医療関係者に伝えていないことが明らかとなった。健康食品の利用による健康被害の未然防止と拡大防止には、正しい情報提供、消費者における健康食品の正しい認識、医療現場での健康食品への関心、および、被害情報の収集が重要である。

F. 研究発表

1. 論文発表

- 1) 北川護、井出和希、成島大智、山田浩. 健康食品の安全性をめぐる最近の話題. *Functional Food* 8: 52-57, 2014.
- 2) 横谷馨倫、千葉剛、佐藤陽子、梅垣敬三. *Coleus forskohlii* extract attenuates the hypoglycemic effect of tolbutamide in vivo via a hepatic cytochrome P450-mediated mechanism. *食品衛生学雑誌* 55:73-78, 2014.
- 3) 千葉剛、佐藤陽子、中西朋子、横谷馨倫、狩野照誉、鈴木祥菜、梅垣敬三. 特定保健用食品の利用実態調査. *日本栄養・食糧学会誌* 67:177-184, 2014.
- 4) 佐藤陽子、中西朋子、千葉剛、梅垣敬三. 妊婦における神経管閉鎖障害リスク低減のための folic acid 摂取行動に関する全国インターネット調査. *日本公衆衛生雑誌* 61:321-332, 2014.
- 5) Umegaki K, Yamazaki Y, Yokotani K, Chiba T, Sato Y, Shimura F. Induction of fatty liver by *coleus forskohlii* extract through enhancement of de novo triglyceride synthesis in mice. *Toxicology Reports*. 1:787-794, 2014.
- 6) Chiba T, Sato Y, Nakanishi T, Yokotani Y,

Suzuki S, Umegaki K. Inappropriate usage of dietary supplements in patients by miscommunication with physicians in Japan. *Nutrients*. 6: 5392-5404, 2014.

2. 学会発表

- 1) Ide K, Yamada H, Umegaki K, Mizuno K, Kawakami N, Hagiwara Y, Matsumoto M, Yoshida H, Kim K, Shiosaki E, Yokochi T, Harada K. Lymphocyte vitamin C level is associated with progression of Parkinson's disease. The 55th Annual Meeting for the Japanese Society of Neurology, Hakata, 2014.5.21.
- 2) Bui Thi Ngoc Ha, 倉若美咲樹、佐々木菜穂、山崎優子、端田寛子、志村二三夫. ラット肝臓における cytochrome P450 (CYP) 分子種の遺伝子発現へのアマチャヅル *sweet tea vine* (*Gynostemma pentaphyllum*) の影響. 第68回日本栄養・食糧学会大会、札幌、2014.5.
- 3) 千葉剛、佐藤陽子、中西朋子、横谷馨倫、狩野照誉、鈴木祥菜、梅垣敬三. 特定保健用食品の利用実態調査. 第68回日本栄養・食糧学会大会、札幌、2014.6.1.
- 4) 佐藤陽子、中西朋子、千葉剛、横谷馨倫、梅垣敬三. 幼児のサプリメント利用と生活習慣の関連. 第61回日本栄養改善学会学術総会、神奈川、2014.8.22.
- 5) 千葉剛、佐藤陽子、中西朋子、横谷馨倫、梅垣敬三. 病者における健康食品の利用実態調査. 第61回日本栄養改善学会学術総会、神奈川、2014.8.22.
- 6) 浅見まり子、端田寛子、慶野千尋、有田安那、佐々木菜穂、山崎優子、志村二三夫. バターバー (BB) 製品の安全性評価：ラット肝臓・腎臓への影響を指標として. 第61回日本栄養改善学会学術総会、神奈川、2014.8.
- 6) Ide K, Yamada H, Umegaki K, Mizuno K, Kawakami N, Hagiwara Y, Matsumoto M, Yoshida H, Kim K, Shiosaki E,

- Yokochi T, Harada K. Lymphocyte and plasma vitamin levels as potential biomarkers for Parkinson's disease progression. The 36th Congress of Clinical Nutrition and Metabolism (ESPEN2014), Geneva, Switzerland, 2014.9.6.
- 7) Kitagawa M, Yamada H, Ide K, Matsumoto K, Narushima D, Umegaki K. Application of a newly designed scale for the evaluation of causal relationships of adverse events associated with dietary supplements. The 36th Congress of Clinical Nutrition and Metabolism (ESPEN2014), Geneva, Switzerland, 2014.9.6.
- 8) Yamada H. Clinical effects of green tea on cognitive dysfunction. The 2nd International Conference on Pharma and Food (ICPF2014), Shizuoka, 2014.11.6.
- 8) Umegaki K. Countermeasures to avoid interactions of health food and drugs causing adverse events. The 2nd International Conference on Pharma-Food (ICPF 2014), Shizuoka, 2014.11.6.
- 9) 梅垣敬三. 健康食品の有効性と安全性の情報をどう扱うか. 第35回日本臨床薬理学会学術総会、松山、2014.12.6.
- 10) 武野佑磨、井出和希、一丸佳代、北川護、松下久美、江川順江、木村雅芳、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：多職種による検討. 第17回日本医薬品情報学会学術大会、鹿児島、2014.7.12.
- 11) 一丸佳代、井出和希、北川護、武野佑磨、上村臣人、長坂しおり、野尻桂、梅垣敬三、山田浩. 健康食品の摂取に伴う有害事象の因果関係評価：樹枝状アルゴリズムの構築. 第35回日本臨床薬理学会学術総会、松山、2014.12.6.
- 12) 北川護、一丸佳代、武野佑磨、上村臣人、井出和希、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：ポイント制の評価法の開発と改変. 第35回日本臨床薬理学会学術総会、松山、2014.12.6.
- 13) 上村臣人、武野佑磨、一丸佳代、井出和希、北川護、長坂しおり、野尻桂、原田翔平、大和健太郎、諸星晴香、梅垣敬三、山田浩. 健康食品の摂取に伴う有害事象の因果関係評価：薬学実務実習の経験と因果関係評価の信頼性との関連. 第35回日本臨床薬理学会学術総会、松山、2014.12.6.
3. その他
- 1) 梅垣敬三. 健康食品のリスクとその適切な利用法、第10回北里大学農医連携シンポジウム（食のリスクとその軽減方法）北里大学農医連携教育研究センター、相模原、2014.7.12.
- 2) 梅垣敬三. 植物成分を利用した健康食品の現状、薬用植物・生薬の最前線 川原信夫監修. シーエムシー出版、分担執筆、p 214-221、2014.11.28.

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

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

健康食品の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	井出 和希	静岡県立大学薬学研究院
	一丸 佳代	静岡県立大学薬学部
	武野 佑磨	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の報告は種々雑多であり、その情報を正確に把握し因果関係評価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していない。本分担研究では、医薬品による有害事象の因果関係評価に用いられる評価票および樹枝状アルゴリズムを応用し、健康食品の特性を加味した改変を重ねてきた。その過程で、既存の有害事象事例を利用した評価における信頼性の検討では、情報不足による評価の偏りが研究の限界として示された。今年度はこの課題に対処すべく、情報量を調節した架空事例を作成し、専門家、薬剤師、管理栄養士、計 19 名を評価者として、改変評価票および改変樹枝状アルゴリズムの信頼性を検討した。その結果、多評価者間 κ 係数は、いずれの職種においても良好な値を示し、健康食品の摂取に伴う健康被害の因果関係評価のスクリーニングとして、本評価法は臨床的に実用可能な信頼性と汎用性を有する可能性が示された。

A. 研究目的

健康食品の摂取に伴う健康被害の報告は種々雑多であり、その情報を正確に把握し因果関係評価を行うことは極めて難しい。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、未だ確立していない。本分担研究では、医薬品による有害事象の因果関係評価に用いられる評価票および樹枝状アルゴリズムを応用し、健康食品の特性を加味した改変を重ねることで、改変評価票および改変樹枝状アルゴリズムを構築してきた。その過程で、既存の有害事象事例を利用した評価における信頼性の検討では、情報不足による評価の偏りが研究の限界として示された。今年度はこの課題に対処すべく、情報量を調節した架空事例を作成し、評価することにより、各評価法の信頼性を検討した。

B. 研究方法

専門家 4 名、薬剤師 4 名、管理栄養士

11 名の計 19 名を妥当な評価者数として選出し、改変評価票および改変樹枝状アルゴリズムを用いて、健康食品の摂取に伴う有害事象の架空事例 200 例の因果関係を評価した。各評価法による評価判定は、因果関係が強い順に **highly probable**, **probable**, **highly possible**, **possible**, **unlikely** とし、**lack of information** を加え 6 段階のカテゴリに分類した。次いで、多評価者間 κ 係数及び級内相関係数 (ICC) を算出し信頼性を評価した。

C. 研究結果

改変評価票および改変樹枝状アルゴリズムにおける多評価者間 κ 係数は、専門家では 0.60 および 0.60、薬剤師では 0.79 および 0.78、管理栄養士では 0.61 および 0.62 であり、全体では 0.62 および 0.62 であった。また、改変評価票における ICC は、専門家では 0.87、薬剤師では 0.89、管理栄養士では 0.88 であり、全体では 0.87 であった。

D. 考察

多評価者間 κ 係数が、いずれの職種においても良好な値を示したことから、健康食品の摂取に伴う健康被害の因果関係評価法として、改変評価票と改変樹枝状アルゴリズムは良好な信頼性および汎用性を有することが示された。今後、妥当性の検討を行うとともに情報の収集段階で各評価法を適用することで、臨床の場でのスクリーニング手法としての有用性を明らかにする必要がある。

E. 結論

本分担研究で構築した評価法は、健康食品の摂取に伴う健康被害の因果関係評価のスクリーニングとして臨床的に実用可能な信頼性と汎用性を有する可能性が示された。

F. 研究発表

1. 論文発表

- 1) 北川護、井出和希、成島大智、山田浩. 健康食品の安全性をめぐる最近の話題. *Functional Food* 8 (1) : 52-57, 2014.

2. 学会発表

- 1) Ide K, Yamada H, Umegaki K, Mizuno K, Kawakami N, Hagiwara Y, Matsumoto M, Yoshida H, Kim K, Shiosaki E, Yokochi T, Harada K. Lymphocyte vitamin C level is associated with progression of Parkinson's disease. The 55th Annual Meeting for the Japanese Society of Neurology, Hakata, 2014.5.21.
- 2) Ide K, Yamada H, Umegaki K, Mizuno K, Kawakami N, Hagiwara Y, Matsumoto M, Yoshida H, Kim K, Shiosaki E, Yokochi T, Harada K. Lymphocyte and plasma vitamin levels as potential biomarkers for Parkinson's disease progression. The 36th Congress of Clinical Nutrition and Metabolism (ESPEN2014), Geneva, Switzerland, 2014.9.6.
- 3) Kitagawa M, Yamada H, Ide K, Mat

sumoto K, Narushima D, Umegaki K. Application of a newly designed scale for the evaluation of causal relationships of adverse events associated with dietary supplements. The 36th Congress of Clinical Nutrition and Metabolism (ESPEN2014), Geneva, Switzerland, 2014.9.6.

- 4) Yamada H. Clinical effects of green tea on cognitive dysfunction. The 2nd International Conference on Pharmacy and Food (ICPF2014), Shizuoka, 2014.11.6.
- 5) 武野佑磨、井出和希、一丸佳代、北川護、松下久美、江川順江、木村雅芳、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：多職種による検討. 第17回日本医薬品情報学会学術大会、鹿児島、2014.7.12.
- 6) 一丸佳代、井出和希、北川護、武野佑磨、上村臣人、長坂しおり、野尻桂、梅垣敬三、山田浩. 健康食品の摂取に伴う有害事象の因果関係評価：樹枝状アルゴリズムの構築. 第35回日本臨床薬理学会学術総会、松山、2014.12.6.
- 7) 北川護、一丸佳代、武野佑磨、上村臣人、井出和希、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：ポイント制の評価法の開発と改変. 第35回日本臨床薬理学会学術総会、松山、2014.12.6.
- 8) 上村臣人、武野佑磨、一丸佳代、井出和希、北川護、長坂しおり、野尻桂、原田翔平、大和健太郎、諸星晴香、梅垣敬三、山田浩. 健康食品の摂取に伴う有害事象の因果関係評価：薬学実務実習の経験と因果関係評価の信頼性との関連. 第35回日本臨床薬理学会学術総会、松山、2014.12.6.

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

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情報の収集法と因果関係評価法の実用性に関する調査

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	山田 浩	静岡県立大学 薬学部
	原 博	東京都薬剤師会
	森 由子	東京都薬剤師会 事務局
	神戸 道子	東京都薬剤師会 薬事情報課
	野中 稔	㈱メディオ薬局
	千葉 一敏	（独）国立健康・栄養研究所情報センター
	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
	尾関 彩	（独）国立健康・栄養研究所情報センター

研究要旨

健康食品の安全性確保では、些細な被害事例であっても積極的に収集・分析して類似情報を統合し、被害の拡大防止に活用できる環境整備が必要である。本研究では、健康食品摂取と健康被害の因果関係評価を視点とした被害情報の「聞き取り票」と「因果関係評価法（樹枝状アルゴリズム）」を試作し、その実用性について検討している。本年度は、健康食品と医薬品の相互作用情報の収集に適していると考えられる薬局に対して、「聞き取り票」と「因果関係評価法（樹枝状アルゴリズム）」の実用性に関するアンケート調査を実施し、昨年度アンケート調査を実施した健康被害の報告窓口である保健所担当部署の結果を取りまとめた。その結果、「聞き取り票」と「因果関係評価法（樹枝状アルゴリズム）」の実用性に関して、保健所担当部署および薬局からは概ね良好であるとの回答を得た。薬局薬剤師の患者への実際の聞き取りは、健康食品の利用の有無、利用有の場合の有害事象経験の有無の順とし、有害事象経験有のケースに対して「聞き取り票」と「因果関係評価法（樹枝状アルゴリズム）」を使うという方法にした。この方法によって約 2 万名の患者に聞き取りを実施したところ、現場の薬剤師にそれほど負担をかけずに健康食品の利用率、有害事象の発生率、医薬品との相互作用に関する情報収集が可能になったことが明らかとなった。また、薬剤師が患者に聞き取る際の項目中で、利用製品名や摂取状況（製品名・摂取量・体調の変化）などについては、患者自身が把握できていないケースが多いため聞き取りが難しいことが明らかとなった。

以上の結果から、本研究で検討している「聞き取り票」および「因果関係評価法（樹枝状アルゴリズム）」が健康食品による健康被害情報の収集・分析に有用であること、また正確な情報収集には、消費者に対して正確な摂取記録の作成を依頼することの必要性が示唆された。

A. 研究目的

健康食品が関係した健康被害の原因は、製品自体の問題と利用方法の問題に大別できる。製品自体の問題は、医薬品成分が違法に添加された製品や有害物質が混入した粗悪製品が関係するもの

で、現在、行政機関による積極的な摘発・公表によって対応できている。一方、利用方法の問題は、利用者の体質の影響、医薬品との相互作用、過剰摂取など、多様な要因が複雑に関係しているため、製品摂取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、健康被害と想定される事例が収集されても、件数が少ないために実際には公表に至らないものがほとんどである。また、健康食品の被害報告は、保健所を介して厚生労働省に集約されている情報、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、各企業で独自に収集されている情報があるが、これらの情報は、情報の取り扱い方や考え方が統一されていないために、同一製品または成分の情報が存在していたとしても認識され難く、現状では有効に活用できていない。

健康食品と健康被害の情報が、健康食品の特性を踏まえて一定の考え方で収集され、共通した因果関係評価方法で評価・分析できれば、様々な機関や組織で収集された類似情報の統合がしやすくなり、注目すべき事象が明確にできる。そのような環境が整えば、重大な健康被害の発生を早く認識して迅速な行政対応が可能となる。そのような環境整備は、健康被害に対する補償を最小限にとどめるという意味で、企業側にも有益と考えられる。

以上のような考え方にに基づき、健康食品と健康被害の因果関係を推定する因果関係評価法（樹枝状アルゴリズム）とそれへの適用を考慮した情報の「聞き取り票」を作成し、昨年度まで、その実用性について、基本的な健康被害の報告窓口である保健所担当部署や保健所担当者、消費者センター・企業担当者にアンケート調査を行い、概ね良好な評価を得ることが出来た。（保健所担当部署の結果の取りまとめは本年度実施。）本年度は、健康食品の有害事象の中で医薬品との相互作用情報の収集に関しては、その専門的知識を有する薬剤師が適していると考えられることから、薬局における「因果関係評価法（樹枝状アルゴリズム）」と「聞き取り票」の利用法および実用性に関する調査を行うとともに、昨年度実施した保健所担当部署へのアンケート結果の取りまとめを行った。

B. 研究方法

健康食品による健康被害情報の「聞き取り票」（図1）と「因果関係評価法（樹枝状アルゴリズム）」（図2）に示したものを利用した。因果関係評価法（樹枝状アルゴリズム）については、本年度に別の研究で妥当性研究を行って若干の修正を検討しているが、本研究では昨年同様の樹枝状アルゴリズムを利用することとした。

保健所担当部署へのアンケート調査依頼は、厚生労働省医薬食品局食品安全部基準審査課新開発食品保健対策室の協力を得て、各都道府県・市・区の衛生主管部（局）食品監視担当課宛に2013年8月に依頼し、2014年1月末に17ヶ所から回答を得た。

薬局における調査は、東京都薬剤師会、調剤薬局（メディオ薬局、以下は調査委薬局と記載）、薬局等に勤務している栄養情報担当者（NR）に2014年7月から9月に依頼し、12月に回答を得た。東京都薬剤師会とNR有資格者の調査では、調査対象を調剤薬局とは限定しなかった。

薬局における調査では、「聞き取り票」と「因果関係評価法（樹枝状アルゴリズム）」の実際の利用法についての検討も依頼した。その際、薬局薬剤師の日常業務への影響を考慮し、聞き取り作業は、1) 健康食品の利用の有無の質問（無はその後の質問終了）、2) 利用有の場合には有害事象の経験の有無（無はその後の質問終了）、3) 有害事象の経験有の場合にはその内容を「聞き取り票」により聞き取り「因果関係評価法（樹枝状アルゴリズム）」に適用するという方法にした（図3）。この作業によって、健康食品の利用率（「健康食品の利用有の人数」/「質問者の総数」 $\times 100$ ）、有害事象の発生率（「有害事象の経験有の人数」/「健康食品の利用有の人数」 $\times 100$ ）を算出でき、また、健康食品との因果関係が疑われる事例に因果関係評価法（樹枝状アルゴリズム）を利用し、一定の判断基準によって評価することができる。

C. 研究結果

(1) 保健所の担当部署へのアンケート結果

回答が得られた保健所担当部署の件数は17件であった。保健所での聞き取りは、性別、年齢、居住地、製品名、症状、症状の発生時期、医療機関受診、転帰、製品の摂取状況、他の健康食品・医薬品の併用状況、体質など、ほとんどの聞き取り項目に関して、普通・やや易・易と回答されていた(図4)。これは健康被害情報が先ず医療機関から提供されているためと想定される。ただし、数件で症状の発生時期・転帰・製品の摂取状況・他の健康食品・医薬品との併用状況の聞き取りが難と回答された。この原因は、被害を受けた消費者自身が製品の摂取状況を把握していなかった事例を経験したためかもしれない。全体的には、聞き取り票の利用により聞き取り作業がしやすくなる、聞き取り票と因果関係評価法(樹枝状アルゴリズム)が概ね役立つと評価された。なお、保健所の担当部署は、医療機関から提供された事例を扱い、消費者に直接聞き取りをするケースは少ないと想定される。

(2) 薬局における実用性の検討とアンケート結果

健康食品の利用の有無、利用有の場合の健康被害の経験者数、健康被害の発生率は、調査依頼先によって変動した。調剤薬局における調査結果は、聞き取りを試みた人数は20,514名、その中の健康食品の利用者は3,607名(利用率17.6%)、健康被害の経験者数は18件(有害事象の発生率0.5%)であった。東京都薬剤師会の調査結果は、聞き取りを試みた人数は664名、その中の健康食品の利用者は448名(利用率67.5%)、健康被害の経験者数は13件(有害事象の発生率2.9%)であった。NR有資格者の薬局等における聞き取りを試みた人数は183名、健康食品の利用者は133名(利用率72.7%)、健康被害の経験者数は3件(有

害事象の発生率2.3%)であった。東京都薬剤師会とNR有資格者から提供された調査結果は、健康食品の利用率と有害事象の発生件数はともに類似していた。一方で調剤薬局での調査結果は、健康食品の利用率と有害事象の発生率がともに低かった。

実際に「聞き取り票」と「因果関係評価法(樹枝状アルゴリズム)」を利用した薬局薬剤師に対して、利用状況のアンケートを行った。回答者数は、調剤薬局が101名、東京都薬剤師会関係が29名、NR有資格者が5名、合計135名であった。患者への聞き取りや有害事象の扱いと報告のしやすさに関して、薬剤師の約7割が「聞き取り票」と「因果関係評価法(樹枝状アルゴリズム)」は役立つと回答した。「聞き取り票」の難易度については、性別、年齢、居住地についてはほとんどが問題ないと回答したが、製品名については約5割、症状の発生時期については6割、製品の摂取状況については約4割が、難・やや難と回答した(図5)。これらの項目は、患者自身が把握していなければ聞き取れない項目である。一方で、症状や医療機関の受診状況については約7割、転帰および他の健康食品・医薬品の併用状況については約6割、基礎疾患・体質については約7割が、普通・やや易と回答した。「聞き取り票」の聞き取り項目についても6割以上が妥当と評価した。「聞き取り票」を利用した時の聞き取り作業への影響については、約6割以上が「聞き取り易くなる」、約3割が変わらないと評価した。

D. 考察

健康食品による健康被害は、基本的に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。それらの報告事例は医療機関を介して収集されていることから詳細な医学的データはあるものの件数が年間約20件程度と少なく、同様の事例がほとんどないために、重点的な調査や公表までには至っていない。消費者センターを介して収集されてい

る健康食品関係の被害情報は年間で約400件程度と多いが、医学的な内容が不足しており、健康被害との因果関係の検討が難しい。各企業が独自に収集している情報は、ほとんどが苦情であり、健康被害と判断する基準や因果関係の評価に対する考え方は企業間で一定していない。以上の問題を改善し、被害情報を集約しやすく統合しやすい方法として、本研究では被害情報の「聞き取り票」と「因果関係評価法（樹枝状アルゴリズム）」を作成し、それを基にした情報収集・分析を行う手法を提案している。本年度はその実用性について、実際に情報を収集する保健所担当部局のアンケート結果を取りまとめた。また、健康食品と医薬品の相互作用の聞き取りに適している薬局における「聞き取り票」と「因果関係評価法（樹枝状アルゴリズム）」の利用について検討した。その結果、保健所担当部局および薬局薬剤師は、「聞き取り票」と「因果関係評価法（樹枝状アルゴリズム）」の実用性が概ね良好で役立つと回答した。

保健所担当者が扱う健康食品の有害事象は、通常は医療機関から提供されるため、詳細な情報も収集可能となっている。この状況も関係して、情報の聞き取り票の項目はほとんど対応可能であり、因果関係の評価票の実用性は概ね有用との回答が得られた。しかし、一部の保健所では「聞き取り票」と「因果関係評価法（樹枝状アルゴリズム）」が「役立たない」「厚生労働省に報告しにくくなる」と回答した。この回答の理由は不明であるが、「聞き取り票」に記載されている項目を全て収集する必要があると解釈されたり、健康食品による健康被害が食中毒と同様の考え方で「因果関係評価法（樹枝状アルゴリズム）」によって証明できると解釈されたためかもしれない。また、自由記述意見にあるように、細かく聞き取ると消費者の不安を助長する可能性を危惧したためかもしれない。同様の意見は、健康食品を販売している薬店勤務の薬剤師も述べている。今

後「因果関係評価法」と「因果関係評価法（樹枝状アルゴリズム）」を保健所において利用する際には、具体的な事例による利用法の説明、および保健所に適した方法の修正が必要かもしれない。

薬局薬剤師は、日常の業務で患者に健康食品の利用の質問をしており、「聞き取り票」と「因果関係評価法（樹枝状アルゴリズム）」の実用性を検討する者として適していると考えられる。薬剤師の日常業務に影響せずに効率的に聞き取りが出来る方法（図1）は、患者における健康食品の利用率、有害事象の発生率を推定することも可能である。東京都薬剤師会およびNRの薬剤師から得られた健康食品の利用率は、これまでの報告とほぼ類似していた。一方で、調剤薬局から得られた健康食品の利用率は低かった。この原因は、調剤薬局に来ている患者が処方薬と健康食品をあまり併用しないことを示しているのかもしれない。健康食品が関連すると想定される健康被害についても調剤薬局での結果は、利用者の0.5%と低かった。この値は3,607名の利用者から得られたもので、信頼性も高いと考えられる。薬局薬剤師は医学的な知識や患者の状況も把握できていることから、健康食品が関係した健康被害情報の収集場所として適していると考えられる。特に健康食品と医薬品の相互作用については、薬の知識を有する薬剤師の判断が必要と考えられる。処方薬と健康食品の飲み合わせは膨大な組み合わせがあり、それらの飲み合わせで相互作用が起こるか否かは、薬局薬剤師の注意深い観察によって可能になると考えられる。今回検討している「聞き取り票」と「因果関係評価法（樹枝状アルゴリズム）」が薬局薬剤師にも役立つと評価されたことは、検討している健康被害の収集法と因果関係評価法が、実用可能で有用なものであることを示唆している。

E. 結論

健康食品摂取と健康被害の因果関係

評価を視点とした被害情報の「聞き取り票」と「因果関係評価法（樹枝状アルゴリズム）」を試作し、その実用性に関するアンケート調査を薬局に対して行い、また、昨年度実施した保健所担当部署へのアンケート結果を取りまとめた。薬局では、実際に薬剤師による「聞き取り票」と「因果関係評価法（樹枝状アルゴリズム）」の利用法と実用性を検証した。

保健所担当部署へのアンケートは 17 件が回収でき、「聞き取り票」と「因果関係評価法（樹枝状アルゴリズム）」が概ね有用と評価された。保健所における情報は医療機関から提供されるため、詳細な情報を収集することが出来るが、消費者からの聞き取りを踏まえた「聞き取り票」と「因果関係評価法（樹枝状アルゴリズム）」の使い方および修正が必要かもしれない。

薬局における実用性の検討では、薬剤師によって実際の患者への聞き取りが行われ、聞き取りの手順を「健康食品の利用の有無」「利用有の場合の健康被害の経験者数」とし、健康被害経験有の際に「聞き取り票」と「因果関係評価法（樹枝状アルゴリズム）」を利用すれば、健康食品の利用率、健康被害の発生率も把握できることが明らかとなった。この対応手順により調剤薬局で聞き取りを試みたところ（人数は 20,514 名）、健康食品の利用率は 17.6%、健康被害の発生率は 0.5%であった。実際に「聞き取り票」と「因果関係評価法（樹枝状アルゴリズム）」を利用した薬局薬剤師（125 名）の約 7 割が、「聞き取り票」と「因果関係評価法（樹枝状アルゴリズム）」は役立つと回答した。「聞き取り票」の難易度については、製品名、症状の発生時期、製品の摂取状況について、難・やや難と回答した。この原因は、これらの項目は患者自身が把握していなければ聞き取れないためであり、健康被害情報の収集において、消費者自身が利用製品名・利用状況・その際の体調の記録を取ることの重要性が明らかとなった。

F. 研究発表

1. 論文発表
なし
2. 学会発表
 - 1) 梅垣敬三. 健康食品の有効性と安全性の情報をどう扱うか. 第 35 回日本臨床薬理学会学術総会、松山、2014.12.6.
 - 2) Umegaki K. Countermeasures to avoid interactions of health food and drugs causing adverse events. The 2nd International Conference on Pharma-Food (ICPF 2014)、Shizuoka, 2014.11.6.
3. その他
 - 1) 梅垣敬三.健康食品のリスクとその適切な利用法、第 10 回北里大学農医連携シンポジウム（食のリスクとその軽減方法）北里大学農医連携教育研究センター、相模原、2014.7.12.
 - 2) 梅垣敬三.植物成分を利用した健康食品の現状、薬用植物・生薬の最前線 川原信夫監修.シーエムシー出版、分担執筆、p 214-221、2014.11.28.

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