

Table 2. Sociodemographic and other characteristics associated with daily supplement use during pregnancy

Characteristics	n	Supplement use during pregnancy		p-value [†]	Odds ratio	(95% CI) [‡]	P-value [§]
		Daily users (%)	Others (%)				
Total	1,076	37.2	62.8				
Age [¶]		32.9 ± 4.1	31.7 ± 4.5	<0.01	1.06	(1.02-1.09)*	<0.01
Gestational age, weeks				<0.01			
>28	426	35.2	45.1		0.58	(0.32-1.05)	0.07
16-28	523	56.8	47.1		0.95	(0.53-1.70)	0.87
<16	81	8.0	7.8		1.00		
Geographical area				<0.01			
Tohoku	27	2.5	2.5		1.04	(0.36-3.05)	0.94
Kanto	808	81.3	71.4		1.34	(0.79-2.28)	0.27
Chubu	66	4.8	7.0		1.03	(0.39-2.72)	0.95
Kansai, Chugoku, Shikoku	92	5.0	10.7		0.57	(0.27-1.20)	0.14
Kyushu	83	6.5	8.4		1.00		
Education level				0.57			
Junior high school, high school	182	15.6	17.8		1.45	(0.93-2.26)	0.10
Junior College, technical school	409	39.8	37.2		1.18	(0.86-1.61)	0.31
University, graduate college	480	44.6	45.0		1.00		
Smoking				0.70			
Current, past	231	20.9	22.0		1.05	(0.73-1.51)	0.79
Never	841	79.1	78.0		1.00		
Opinion of supplement use during pregnancy				<0.01			
Allowable	504	65.6	36.6		21.0	(4.93-89.8)*	<0.01
Only if absolutely necessary	509	33.9	56.1		6.77	(1.58-28.9)*	0.01
Should not be used at all	51	0.5	7.3		1.00		
NTD ^{††} risk				<0.01			
Understand	624	70.2	51.0		2.81	(1.79-4.40)*	<0.01
Have heard about it	251	19.5	25.6		1.70	(1.04-2.79)*	0.03
Do not know	199	10.3	23.4		1.00		
Dietary reference intake				<0.01			
Understand	232	26.6	18.7				
Have heard about it	586	52.1	56.0				
Do not know	256	21.3	25.3				
Dietary balance guide				0.11			
Understand	444	45.7	39.1		0.92	(0.60-1.42)	0.71
Have heard about it	445	38.9	43.3		0.88	(0.58-1.35)	0.56
Do not know	179	15.4	17.6		1.00		
Diet anxiety during pregnancy				0.31			
Always	62	5.6	5.9		0.53	(0.25-1.09)	0.09
Often	185	16.7	17.7		0.51	(0.29-0.90)*	0.02
Sometimes	457	42.8	42.8		0.57	(0.35-0.94)*	0.03
Occasionally	263	23.0	25.6		0.50	(0.29-0.86)*	0.01
None	101	11.9	8.0		1.00		
Number of advisers regarding diet [§]		1.7 ± 1.0	1.7 ± 0.9	0.50	1.18	(1.01-1.38)*	0.04
Number of items cared for diet [§]		4.0 ± 2.1	3.8 ± 2.0	0.20	1.02	(0.95-1.10)	0.54

[†] Categorical variables: *p*-values were calculated using the chi-square test. Continuous variables: *p*-values were calculated using *t*-tests. Missing values were excluded.

[‡] Logistic regression analysis.

[§] *p*-values were calculated using logistic regression analysis.

[¶] Mean ± SD.

^{††} NTD: Neural tube defect.

* Indicates a significant difference at *p* < 0.05, compared to the reference group

Details of supplement use during pregnancy

Before pregnancy, respondents (*n* = 806) used supplements such as those containing vitamin C (42.4%), folic acid (34.7%) and other B vitamins (26.8%), iron (24.7%), collagen (22.8%), calcium (15.8%), and vitamin E (13.4%). During pregnancy, on the other hand, of all respondents (*n* = 810), most used folic acid supplements (93.8%). The reported non-folic acid-containing supplements contained iron (48.3%), calcium (26.0%), B vitamins other than folic acid (22.2%), vitamin C (13.1%), and others (such as herbal ingredients, protein, fibers, L-cysteine, green vegetable juice (*aojiru*), chlorella, brew-

er's yeast, maca, royal jelly, oyster extract, vegetable powder, aloe, and plum). The main purposes of dietary supplement use were "nutritional supplementation" (44.0%), "beauty" (42.7%) and "health promotion" (28.0%) before pregnancy, and "health of the fetus" (80.9%) and "nutritional supplementation" (48.6%) during pregnancy.

The characteristics and the details of supplement use during pregnancy of the "Only folic acid" and "Not only folic acid" groups were compared. The "Not only folic acid" group had a higher age (31.7 ± 4.4, *p* < 0.01) and a greater incidence of smoking (26.0%, *p* = 0.03), whereas

Table 3. Status of supplement use by pregnant women

	n	Only folic acid (%)	Not only folic acid (%)	<i>p</i> -value [†]
Total	810	34.0	66.0	
Frequency of use				<0.01
Daily	400	36.7	55.9	
Occasional	245	25.8	32.5	
Past	165	37.5	11.6	
Label about pregnancy use [‡]				
For pregnancy	406	45.0	53.8	0.02
Available for pregnant woman	225	31.0	26.7	0.20
No label	249	25.8	33.9	0.02
Information source [‡]				
Newspapers, magazines, flyers	270	33.5	33.3	0.96
television, radio	18	2.2	2.3	0.96
Stores	343	38.5	44.8	0.08
Websites	132	18.3	15.4	0.30
Family, friends	213	28.6	25.4	0.34
Supplier [‡]				
Pharmacies	556	72.4	67.4	0.14
Supermarket, convenience store	59	9.1	6.4	0.16
Department store	24	1.5	3.8	0.07
Via mail order	80	4.8	12.6	<0.01
Internet shop	93	7.7	13.5	0.02
Specialty health food store	24	0.7	4.1	0.01
Observed/Noted at purchase [‡]				
Mark (as a quality certificate)	107	12.9	13.9	0.70
Extensively marketed	44	6.1	5.3	0.67
Well-known manufacturer	433	54.4	55.2	0.82
Natural materials	171	21.3	21.9	0.84
Inexpensive	145	20.2	17.5	0.37
Nutritional labels	311	30.0	44.3	<0.01
Without additives	182	25.1	22.1	0.35
Non-allergenic	21	1.5	3.2	0.16
Topical substance	28	3.8	3.4	0.79
Foods for nutrient function claims	93	11.0	12.2	0.63
Important points when purchasing				<0.01
Efficacy	102	8.8	14.8	
Safety	665	83.8	83.1	
Neither	31	7.4	2.1	
Consulted with: [‡]				
Pharmacist	45	2.6	7.2	0.01
Nutritionist	41	3.3	6.0	0.10
Physician	174	20.1	22.6	0.41
Nurse, midwife	83	10.0	10.6	0.82
Store clerk	30	2.2	4.5	0.11
Family, friends	251	30.9	31.0	0.97
None	317	43.1	37.9	0.16
Precautions for use [‡]				
Observe specified quantity	713	90.8	87.6	0.17
Do not take more than 2 types of supplements	87	11.8	10.3	0.54
Eat regular meals	381	38.6	51.9	<0.01
Nothing in particular	30	2.9	4.1	0.40

[†] *p*-values were calculated using the chi-square test. Missing values were excluded.

[‡] Multiple answers allowed within the category (% of those who selected).

gestational age, geographical area and education level were not significantly different from the “Only folic acid” group (data not shown). The ratio of daily users in the “Not only folic acid” group was greater than that in the “Only folic acid” group (Table 3). Many pregnant women used products labeled as “for pregnancy” or “available for pregnant women”. However, some used products with no such label, and the ratio of woman using these products with no such label was greater in the “Not only folic acid” group than in the “Only folic acid” group. There were no significant differences between the two groups with respect to the source(s) of obtained information; the major

sources were “newspapers, magazines, flyers”, “stores”, and “family and friends”.

The products were purchased mainly at pharmacies in both groups. The “Not only folic acid” group purchased more via mail order, at internet shops and specialty health food stores, and was more concerned with the presence of nutritional labels compared to the “Only folic acid” group. At the time of purchase, both groups prioritized the importance of safety above all (approximately 83%). However, the “Not only folic acid” group placed more value on efficacy compared to the “Only folic acid” group. In taking supplements, many pregnant women did not seek

consultation from others. Any consultation, if sought, was with family members and/or friends, and physicians. The precautions taken for use were "Observe the specified quantity" in almost 90% of respondents. The "Not only folic acid" group was more likely to "Eat regular meals" than the "Only folic acid" group.

DISCUSSION

The present study revealed three problems underlying supplement use by Japanese pregnant women: the increase in habitual use during pregnancy; a lack of exact knowledge about appropriate intake timing; and unawareness of product safety.

Pregnancy is a state of increased macro- and micronutrient requirements. Therefore, the use of dietary supplements is beneficial when sufficient nutrients cannot be consumed. However, apart from circumstances of malnutrition, insufficient evidence is available to support a recommendation for dietary supplement use in pregnant women. In this study, we observed that 75% of pregnant women in Japan took dietary supplements, which was comparable with that during pre-pregnancy. The utilization rate of supplements during pregnancy in this study was slightly lower than the rate of >80% observed in other countries,¹⁻³ but was similar to that among coeval Japanese non-pregnant women.¹¹ We also observed that daily use of dietary supplements increased approximately two-fold due to pregnancy, with increases of 34.8% and 24.3% in the frequency and numbers, respectively, and only 4.8% of women showed a negative opinion on supplement use. These results suggested that pregnant women are amenable to taking dietary supplements, resulting in increased dietary supplement use by these women. Previous studies have shown that dietary supplement users tend to derive more micronutrients from their diet than non-users in Japan.¹² Habitual supplement use may increase the risk of excessive intake of certain substances and their adverse effects.

In the present study, five characteristics were significantly related to daily supplement use during pregnancy. These included higher age, higher awareness of NTD risk, approval of supplement use during pregnancy, lack of diet anxiety, and greater number of advisers. Other characteristics, such as gestational age, were not significantly related. Some studies have shown that higher age and more knowledge regarding diet were associated with dietary supplement use during pregnancy,^{2,3,8} and a similar tendency was found in the present study. However, education level and awareness of the dietary balance guide were not associated, and no constant tendency was shown between daily supplement use and knowledge about diet (Table 2). These results suggest that, among Japanese pregnant women, information derived from social interactions may be more influential on habitual supplement use than knowledge about diet. These results also showed that those who were daily supplement users during pregnancy were confident about supplement use, but misunderstood the appropriate intake timing of folic acid. Because neural tube closure is complete by 28 days post-conception in humans,⁶ the Japanese government recommends the intake of 400 µg/day of synthetic folic acid from fortified foods or dietary supplements for all women who plan to

become pregnant starting approximately one month before pregnancy until the first trimester of pregnancy.⁷ However, we found that most women began folic acid supplementation for the "health of the fetus" only after becoming aware of their pregnancy, and they continued the supplementation until the mid- or late stages of pregnancy. Folic acid intake is useful in preventing NTD in babies, but may also induce adverse effects. In recent years, adverse reactions such as increased risk of childhood asthma and decreased birth height have been shown in children whose mothers took folic acid supplements during pregnancy.¹³⁻¹⁵ Adverse reactions such as Stevens-Johnson syndrome and anaphylaxis have also been shown to occur in pregnant women.^{16, 17} Therefore, it is necessary to increase the awareness of proper folic acid intake and NTD risk.

In Japan, folic acid is the only nutrient that is recommended to be taken by pregnant women in a synthetic form, either from fortified foods or as a dietary supplement. Thus, in this study, we divided the participants into two categories, namely, those who used folic acid only and those who used folic acid with others ingredients, to analyze the survey data. We found that 66% of pregnant supplement users had taken supplements containing non-folic acid ingredients, some of which contained herbal ingredients. Little is known regarding the benefits and/or detriments of these products. Consumption during pregnancy may induce adverse reactions and the attention of users has been drawn to this point.^{8,9}

The present study suggested that pregnant supplement users did not have adequate understanding of dietary supplements and had excessive expectations of their use; this expectation may stem from their dietary supplement information source. Most pregnant women who reported using dietary supplements during pregnancy had not consulted their physician, and instead obtained their information from newspapers, magazines, flyers and stores. Unfortunately, this information can often be unscientific, biased towards benefits only, and lack safety warnings because the information is usually intended for product promotion.¹⁸⁻²⁰ Non-folic acid supplement users, in particular, are prone to influence by the available information. In this study, non-folic acid users were daily users, purchased products via mail order and internet shops, used products not specifically labeled as being safe for prenatal use, and cited the importance of efficacy more frequently than only folic acid users (Table 3). When purchasing dietary supplements, most pregnant women prioritized the selection of safer products. However, some women tended to select products with ingredients from natural sources, so as to avoid synthetic additives. Overall, the findings indicate that much improvement is needed for the provision of information regarding the safety of dietary supplements.

The present research had several limitations. The participants of this study were not representative of the entire pregnant population of Japan because the cooperative geographical area included in this survey was limited and the effective response rate was low. A high number of participants were from the Kanto area because it was where the majority of the participating hospitals and public health centers were located, and because of the high

population density of the area, where approximately one-third of the Japanese population is found. Furthermore, the survey was cross-sectional and did not allow for causal inferences. Finally, we were unable to collect information about financial status due to constraints related to respondent burden. However, to the best of our knowledge, this is the first report to show dietary supplement use, with respect to folic acid, before and during pregnancy in Japan.

In conclusion, we found that 37% of Japanese pregnant women took daily dietary supplements, most of which contained folic acid (94%), and anticipated potential fetal health benefits (81%) despite the inappropriate timing of folic acid intake. We also revealed that the pregnant women were unaware of safety issues regarding dietary supplements. Therefore, it is necessary for healthcare professionals to advise pregnant women about when folic acid intake is recommended and what health risks are involved with the different kinds of dietary supplements available on the market.

ACKNOWLEDGMENTS

The authors express their gratitude to those who cooperated in this questionnaire. This study was supported by Health and Labour Sciences Research Grants (Research on Food Safety). The authors also thank all of those who assisted with the research at Hamamatsu University School of Medicine, the National Hospital Organization and local governments.

AUTHOR DISCLOSURES

There is no conflict of interest on the part of any of the authors.

REFERENCES

- Picciano MF, McGuire MK. Use of dietary supplements by pregnant and lactating women in North America. *Am J Clin Nutr*. 2009;89:663S-7S.
- Arkkola T, Uusitalo U, Pietikainen M, Metsala J, Kronberg-Kippila C, Erkkola M, et al. Dietary intake and use of dietary supplements in relation to demographic variables among pregnant Finnish women. *Br J Nutr*. 2006; 96:913-20.
- Haugen M, Brantsaeter AL, Alexander J, Meltzer HM. Dietary supplements contribute substantially to the total nutrient intake in pregnant Norwegian women. *Ann Nutr Metab*. 2008;52:272-80.
- Dellava JE, Von Holle A, Torgersen L, Reichborn-Kjennerud T, Haugen M, Meltzer HM, Bulik CM. Dietary supplement use immediately before and during pregnancy in Norwegian women with eating disorders. *Int J Eat Disord*. 2011;44:325-32.
- Eichholzer M, Tonz O, Zimmermann R. Folic acid: a public-health challenge. *Lancet*. 2006;367:1352-61.
- United States Department of Agriculture. National Agricultural Library. Food and Nutrition information center. Dietary Reference Intakes for Thiamin, Riboflavin, Niacin, Vitamin B6, Folate, Vitamin B12, Pantothenic Acid, Biotin, and Choline (1998). Chapter 8 - Folate. 2010/8/24 [cited 2012/3/13]; Available from: http://www.nal.usda.gov/fnic/DRI/DRI_Thiamin/196-305_150.pdf.
- Ministry of Health, Labour and Welfare of Japan. Dietary Reference Intakes for Japanese, 2010. 2009/5/29 [cited 2012/3/13]; Available from: <http://www.mhlw.go.jp/shingi/2009/05/s0529-4.html>. (in Japanese)
- Broussard CS, Louik C, Honcin MA, Mitchell AA, National Birth Defects Prevention S. Herbal use before and during pregnancy. *Am J Obstet Gynecol*. 2010;202:443 e1-6.
- Cuzzolin L, Francini-Pesenti F, Verlato G, Joppi M, Baldelli P, Benoni G. Use of herbal products among 392 Italian pregnant women: focus on pregnancy outcome. *Pharmacoepidemiol Drug Saf*. 2010;19:1151-8.
- Ministry of Health, Labour and Welfare of Japan. Ministry of Agriculture, Forestry and Fisheries of Japan. Japanese Food Guide Spinning Top. 2009/6/21 [cited 2012/3/13]; Available from: <http://www.mhlw.go.jp/bunya/kenkou/pdf/eiyousyokujij2.pdf>. (in Japanese)
- Sato Y, Yamagishi A, Hashimoto Y, Virgona N, Hoshiyama Y, Umegaki K. Use of dietary supplements among preschool children in Japan. *J Nutr Sci Vitaminol*. 2009;55:317-25.
- Ishihara J, Sobue T, Yamamoto S, Sasaki S, Tsugane S. Demographics, lifestyles, health characteristics, and dietary intake among dietary supplement users in Japan. *Int J Epidemiol*. 2003;32:546-53.
- Haberg SE, London SJ, Stigum H, Nafstad P, Nystad W. Folic acid supplements in pregnancy and early childhood respiratory health. *Arch Dis Child*. 2009;94:180-4.
- Whitrow MJ, Moore VM, Rumbold AR, Davies MJ. Effect of supplemental folic acid in pregnancy on childhood asthma: a prospective birth cohort study. *Am J Epidemiol*. 2009;170:1486-93.
- Pastor-Valero M, Navarrete-Munoz EM, Rebagliato M, Iniguez C, Murcia M, Marco A, Ballester F, Vioque J. Periconceptional folic acid supplementation and anthropometric measures at birth in a cohort of pregnant women in Valencia, Spain. *Br J Nutr*. 2011;1-9.
- Takachi K, Arai T, Yamashita Y, Maruyama Y, Nakahama T. A case of premature birth with Stevens-Johnson syndrome development during pregnancy. *Clin Gynecol obstet*. 2010;64:104-107. (in Japanese)
- Smith J, Empson M, Wall C. Recurrent anaphylaxis to synthetic folic acid. *Lancet*. 2007;370:652.
- Raynor DK, Dickinson R, Knapp P, Long AF, Nicolson DJ. Buyer beware? Does the information provided with herbal products available over the counter enable safe use? *BMC Med*. 2011;9:94.
- Weeks LC, Strudsholm T. A scoping review of research on complementary and alternative medicine (CAM) and the mass media: looking back, moving forward. *BMC Complement Altern Med*. 2008;8:43.
- Shaw P, Zhang V, Metallinos-Katsaras E. A content analysis of the quantity and accuracy of dietary supplement information found in magazines with high adolescent readership. *J Altern Complement Med*. 2009;15:159-64.

Short Communication

Prevalence of inappropriate dietary supplement use among pregnant women in Japan

Yoko Sato PhD¹, Tomoko Nakanishi RD¹, Tsuyoshi Chiba PhD¹, Kaori Yokotani MS¹, Koujirou Ishinaga RD², Hidemi Takimoto MD³, Hiroaki Itoh MD⁴, Keizo Umegaki PhD¹

¹Information Center, National Institute of Health and Nutrition, Tokyo, Japan

²Department of Nutrition and Health Promotion, Hiroshima Jogakuin University, Hiroshima, Japan

³Department of Nutritional Education, National Institute of Health and Nutrition, Tokyo, Japan

⁴Department of Obstetrics and Gynecology, Hamamatsu University School of Medicine, Hamamatsu, Japan

日本懷孕婦女膳食補充劑不適當使用的盛行率

我們研究 1076 名多數為中後孕期的懷孕婦女，其膳食補充劑的使用及其特性。研究對象完成一個自填式問卷，包括社會人口學特性、補充劑使用及飲食態度的調查。整體的補充劑使用盛行率在懷孕前後並未改變(75%)；然而，懷孕後每日使用者增加近兩倍(20.2%提高至 37.2%)。在剛懷孕後，含葉酸補充劑的使用是為了胎兒健康。每日使用者多數年紀較大、對神經管缺陷(NTD)的風險認知較高、認為補充劑使用是可接受的、較少飲食焦慮並且接觸較多提供飲食意見者。受調查者使用單獨含葉酸或是混合其他成分的補充劑。葉酸攝取被認為可降低 NTD 危險性。然而，意識到懷孕後才開始使用補充劑，顯示缺乏對適當時機使用葉酸補充劑的認知。補充劑的資訊獲得大部分來自報紙、雜誌、傳單及商店。這些結果顯示更多關於葉酸攝取的理想時機及膳食補充劑的安全正確資訊需要被傳播。

關鍵字：膳食補充劑、懷孕、葉酸、資訊、日本

報 文

健康食品に関する健康被害事例の情報源およびその有用性評価

(平成25年4月18日受理)

梅垣敬三^{1,*} 山田 浩² 千葉 剛¹ 中西朋子¹
佐藤陽子¹ 福山 哲³

Information Sources for Causality Assessment of Health Problems Related to Health Foods and Their Usefulness

Keizo UMEGAKI^{1,*}, Hiroshi YAMADA², Tsuyoshi CHIBA¹, Tomoko NAKANISHI¹,
Yoko SATO¹ and Satoshi FUKUYAMA³¹Information Center, National Institute of Health and Nutrition: 1-23-1 Toyama,
Shinjuku-ku, Tokyo 162-8636, Japan;²Division of Drug Evaluation & Informatics, School of Pharmaceutical Sciences,
University of Shizuoka: 52-1 Yada, Suruga-ku, Shizuoka 422-8526, Japan;³Product Test Department, National Consumer Affairs Center of Japan;
3-1-1 Yaei, Chuo-ku, Sagami-hara, Kanagawa 252-0229, Japan;

* Corresponding author

Collecting adverse case reports suspected to be due to health foods and evaluation of the causality are important to secure safety, even if the causal relationship between health foods and reported health problem is uncertain. Case reports are mainly collected at three sites: public health centers, practical living information online network system (PIO-NET), and individual companies. The case reports from the three sources are not dealt with consistently. In this study, we investigated and characterized those case reports from the viewpoint of evaluating causality, using the causality association rating methods, namely, the dendritic and pointed methods, which we reported previously. Information in public health centers comprised 20 reports per year; approximately 40% were from health care providers and contained detailed medical data. PIO-NET information comprised 366 reports per year; 80% were self-reports from users, and few medical details were included. Company information covered 1,323 cases from 13 companies; more than 90% were from users and most of them were complaints. Case reports from public health centers and PIO-NET showed that the largest number of victims were female aged >60, with allergy and gastrointestinal symptoms. When these case reports from the latter two sources were examined using the causality association rating systems, most were rated as "possible" and only a few were rated as "probable". As specific case reports from different information sources were examined in this study, we were able to identify several points that should be improved in our two rating methods. However, to ensure the safety of health foods, it will be necessary to collect a large number of high-quality case reports for evaluation by a suitable causality rating method, and to integrate those evaluated case reports into a single site.

(Received April 18, 2013)

Key words: 健康食品 health foods; 健康被害 health problems; 因果関係評価 causality assessment; 有害症状 adverse symptom

結 言

健康効果を期待させるさまざまな名称の製品は、一般に健康食品あるいはサプリメントと呼ばれている¹⁾。そのような製品に対する関心は国内外で高く、最近の調査によると約半数以上の人々が利用しているとの結果がある^{2),*1)}。そして製品の利用者の増加とともに、それらが関連した健康被害も報告されている^{3),*2)}。医薬品成分を違法に添加した

*連絡先: umegaki@nih.go.jp

¹ 独立行政法人国立健康・栄養研究所情報センター: 〒162-8636 東京都新宿区戸山1-23-1² 静岡県立大学薬学部医薬品情報解析学分野: 〒422-8526 静岡市駿河区谷田52-1³ 独立行政法人国民生活センター商品テスト部: 〒252-0229 相模原市中央区弥栄3-1-1

製品および有害物質が混入した粗悪な製品は、健康被害を起しやすく、それらの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できています。その取り組みが奏功して、最近のわが国では、2002年の中国製ダイエット食品による肝障害⁴⁾や2003年のアマメシバ加工品による閉塞性細気管支炎⁵⁾の被害が発生した以降、重篤な健康被害は見られない。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軽度の肝機能障害などの被害事例が認められている^{3), 6)}。

2009年度に東京都で実施された調査によると、利用者の約4%が体調の不調を経験したと報告されている³⁾。健康食品による健康被害には、多様な要因が複雑に関係している。その要因は、品質が一定していない粗悪製品の利用、利用者の自己判断による疾病の治療目的での利用、アレルギー体質の人の利用、過剰摂取や医薬品との相互作用の影響などである³⁾。このような複数の要因が健康被害に関与するため、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被害報告の主な情報源としては、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⁴⁾に基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ものの、重篤な事例以外は公表されていない。

一方PIO-NET情報は利用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と考えられるが、その危害情報の考え方は保健所情報と必ずしも一致しておらず、両方の情報を統合することは難しい。また、保健所情報もPIO-NET情報も、個人が識別できる情報が含まれているために、個別事例の詳細は公表されておらず、その正確な実態は知られていない。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分からない状況である。

健康食品の利用と健康被害に関する個別事例が、客観的な因果関係評価法によって評価され、因果関係の強さで整

理できれば、注目すべき事例を明確にすることができる。また、因果関係の評価法に適用することを念頭に、個別情報の聞き取りがなされていれば、質の高い情報が収集できるようになる。さらに、共通の因果関係評価法によって個別事例が判断できれば、個人的な考え方に左右されずに事例を取り扱うことができ、異なる組織や機関で収集された情報が整理・統合しやすくなる。そこで筆者らは、健康食品に適した「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」として、ポイント付け評価法⁷⁾と樹枝状評価法⁸⁾を作成した。これらの評価方法は、企業のお客様相談センターで収集された相談事例をもとにして作成したもので、保健所情報やPIO-NET情報に適用できるかどうかを検証できていなかった。

本研究では、保健所情報、PIO-NET情報、企業情報入手し、健康食品による健康被害の因果関係評価という視点で、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、すでに報告したポイント付け評価法と樹枝状評価法で試行的に評価し、収集事例の因果関係の実態および評価方法の妥当性を調べた。

実験方法

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、2008年4月から2012年10月に該当する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、2010年7月から2011年6月までの1年間に登録された情報で、個人情報識別できない10,997件の中から、PIO-NETで実施されている分類法とは別途に健康被害事例として分類した366件を分析対象とした。企業情報は、「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件を分析対象とした。この情報は、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とされる情報項目の存在の有無のみのデータで、個人が特定できる情報や個別の具体的な内容は含まれていないものである。また、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および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、健康被害情報の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事例は、個別事例に対して次の該当項目の「有」「無」「不詳」で分類してその特徴を調べた。それらは、通報者、利用者の身体的特徴（性、年齢）、利用された製品（製品名、入手状況）、利用状況（摂取目的、摂取量、摂取期間）、症状等（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）、具体的な症状等

*1 消費者委員会。消費者の「健康食品」の利用に関する実態調査（アンケート調査）。消費者委員会報告書（2012）。

*2 GAO. Report to congressional requesters, March 2013 http://www.nutriwatch.org/09Reg/gao_supplements_2013.pdf (2013)。

*3 東京都福祉保健局。第2章 健康食品の使用状況。平成21年度東京都福祉保健基礎調査「都民の健康と医療に関する実態と意識」の結果（2009）。

*4 厚生労働省医薬局長。健康食品・無承認無許可医薬品健康被害防止対応要領について。医薬発第1004001号（2002）。

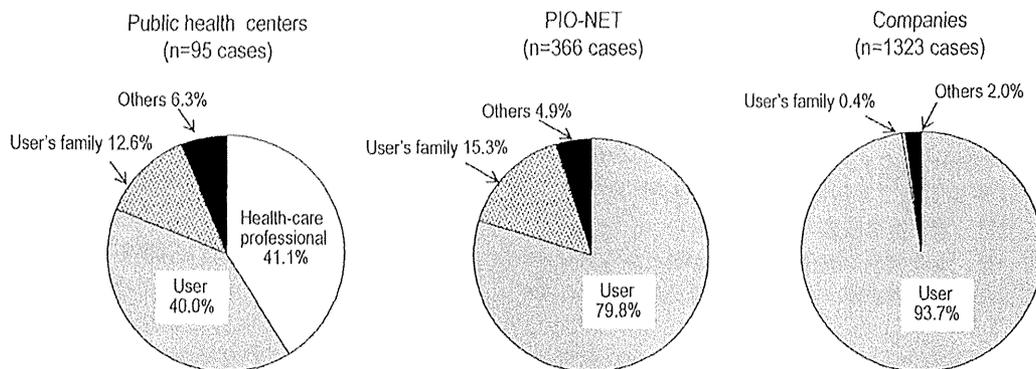


Fig. 1. Contributors to the three sources of information regarding health problems associated with health foods

(重篤度, 医療機関の受診, 臨床検査値, 投薬, その他の治療), 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, 返品要求等)である。

詳細な情報が入手できた保健所情報については, 報告が挙げられた都道府県を調べた。また, 保健所情報とPIO-NET情報は, 収集されている利用者の年齢と被害の症状について調べ, すでに報告したポイント付け評価法⁷⁾および樹枝状評価法⁸⁾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」, 「可能性がある」, 「可能性がより強くある」, 「確からしい」, 「非常に確からしい」に分類した。ポイント付け評価法は, 「症状が製品の添付文書等に記載されているか」 「製品の摂取後に症状が発現した」 「摂取中止により症状が改善したか」 「再摂取により症状が再発したか」 「他の要因の可能性はあるか」 「摂取量の増減により症状が変化したか」 「以前に同様の症状を呈した経験があるか」 「客観的証拠で症状が確かめられたか」という質問に対して, 「はい・いいえ・不詳」の選択で点数を付け, その合計点から, 想定される因果関係を判定する方法である。点数は質問の重要度を考慮して+3点から-1点としている。例えば, 「再摂取により症状が再発したか」の質問で, 「はい」は+3点, 「いいえ」は-1点, 「不詳」は0点, また, 「摂取中止により症状が改善したか」の質問では, 「はい」は+1点, 「いいえ」は0点, 「不詳」は0点としている。一方, 樹枝状評価法は, 上記と同様の質問項目を樹枝状に配置し, 「はい・いいえ・不詳」を選択することにより, 想定される因果関係の判定にたどり着くようにした方法である。

各機関の情報収集項目の特徴の比較については, 各情報源の情報の「有」のみを対象として χ^2 検定を行い, その後Bonferroniの補正による多重比較検定を行った。また, ポイント付け評価法と樹枝状評価法による評価結果の相関は, Spearmanの検定により評価した。有意水準は危険率1%未満を有意とし, 統計解析はSPSS18.0J for Windowsを用いた。

結 果

1. 各情報源の事例の特徴

保健所情報の事例数は, 約5年間で95件, 1年間では約20件であった。PIO-NET情報の中で健康被害関連として分類できた事例数は, 1年間で366件であった。任意に提供を受けた1,323件の企業情報は, 製品の販売数と情報の取り扱い方が, 各企業によって異なっているため, 事例数は企業によって4件から200件まで幅があった。以上の3つの情報源の事例について, その情報の通報者を比較すると, 保健所情報は, 医療関係者41%, 利用者40%, 家族12.6%であった。また, PIO-NET情報は, 利用者79.8%, 家族15.3%であり, 企業情報は利用者93.7%となっていた (Fig. 1)。

保健所情報をさらに調べたところ, 情報が厚生労働省まで上げられた地域としては, 東京都と大阪府が共に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件であり, 必ずしも人口の多い地域からの報告が多いわけではなかった。利用者は約60%が女性で, 30歳代から70歳代に多く, 60歳代で特に多かった。具体的な症状としては, アレルギー, 消化管の不調, 肝機能障害であった (Fig. 2)。PIO-NET情報における利用者の年齢や性別は, 保健所情報と類似していたが, 肝機能障害に該当する被害が少なく, 頭痛やめまい, 「なんとなく体調が良くない」といった曖昧な症状を訴えている事例が多いという違いがあった (Fig. 3)。

各情報源で収集されている個別事例を分類し, Fig. 4に示した。保健所情報は件数としては少ないが, 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, 利用者の製品摂取状況や基礎疾患の有無, 臨床検査データなどの医学的情報が含まれていた。一方, 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それほど含まれていなかった。企業情報は該当製品が明確であるが, PIO-NET情報よりもさらに情報

が少なく、医学的データはほとんどなかった。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、製品の利用状況や具体的な症状など、利用者に対して踏み込んだ聞き取りが困難なことが明らかとなった。また、健康被害と認識する症状の判断基準や考え方が、企業間でさまざまな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が注目すべき健康被害と判断されていて、通常の食品でも認められる下痢や腹痛、発疹などは、因果関係の判断が難しいことも関係して、必ずしも健康食品が原因の被害とは判断していないとの考え方もあった。さらに、利用者から収集した

事例の中には、製品の返品理由として、曖昧な体調不良が伝えられている可能性、利用者の思いこみで健康食品の利用と体調不良が関連づ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. 因果関係評価法を利用した事例の評価

ポイント付け評価法と樹枝状評価法の2つの評価法に保健所情報とPIO-NET情報を試行的に適用して、製品摂取と健康被害の因果関係を調べた。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 (Fig. 5)。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。保健所情報には、多くの医学的情報などが含まれていたが、患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が複雑に関与しており、また同様の事例が少ないため、特定製品や特定成分の摂取と健康被害の因果関係を明確にできる事例はほとんどなかった。

今回適用した樹枝状評価法とポイント付け評価法の評価結果はよく一致していたものの、保健所情報に対する2つの評価法の結果で、「可能性がより強くある」という判断項目の一致は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、全体の評価結果もよく一致して相関係数は $r=0.47$ ($p<0.01$) から $r=0.80$ ($p<0.01$) となった。同様にPIO-NET情報における質問3の評価点を変更すると、2つの方法による評価結果は、相関係数が $r=0.55$ ($p<0.01$) から $r=0.62$ ($p<0.01$) に増加した。

本研究で保健所情報とPIO-NET情報が利用できたことから、2つの評価法の問題点が明らかとなった。それは樹枝状評価法では、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

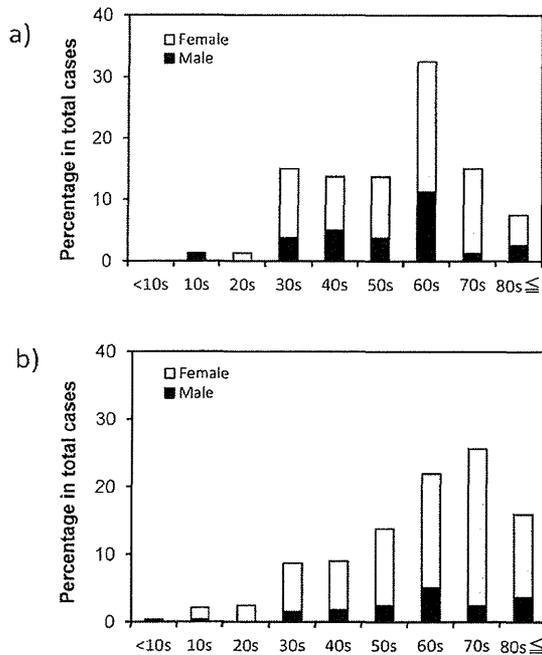


Fig. 2. Age and sex of persons who reported health problems associated with health foods.

a) Information from public health centers; b) Information from PIO-NET.

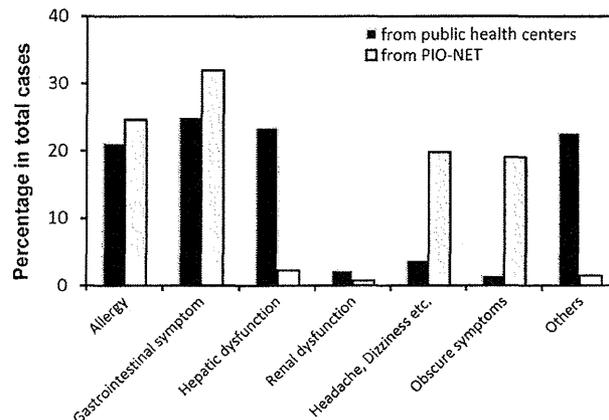


Fig. 3. Comparison of symptom reports for health problems associated with health foods between public health centers and PIO-NET

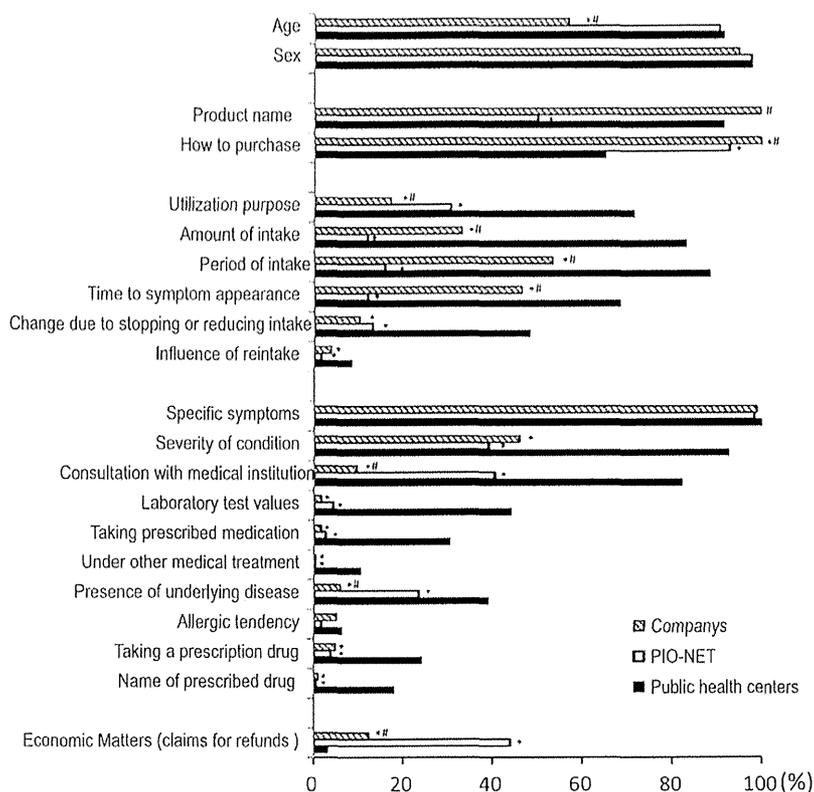


Fig. 4. Comparison of the three information sources for details relevant to causality assessment of health problems associated with health foods

*: Significance, *versus* public health centers. #: Significance, *versus* PIO-NET

うこと、また、アレルギー症状は減量の影響が現れし難い傾向があるために、「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?」の質問では正確に評価できないことである。

考 察

健康食品は安全に製造された製品であっても、利用者や利用方法によって健康被害を起こすことがある。例えば、ハーブ類を含む製品では医薬品との相互作用によって健康被害が起こることが知られている^{9), 10)}。高齢女性に人気がある関節への効果を標榜した健康食品では、消化器症状や皮膚症状が多いという報告がある¹¹⁾。このような被害事例は、多くの人々が利用して明らかになってくるものであり、製品の開発時に想定することは現実には困難である。健康食品ではないが、「(旧)茶のしずく石鹸」の利用による小麦アレルギーの発症は、販売後に問題が発覚した典型的事例と言えるであろう¹²⁾。健康食品やサプリメントの場合、健康被害事例が報告されても、わずか数件では製品摂取と健康被害の因果関係を明確にすることが難しく、それが行政的な対応を遅らせる要因になっている。米国の事例であるが、FDAはダイエッターサプリメントのHydroxycutTMと肝障害の明確な関係を明らかにするまでに7年間を要している^{*2)}。したがって、実際に起きている健

康被害事例をできるだけ効率的に収集し、一定の考え方で個別事例に対して健康被害との因果関係を分析し、類似事例が統合できれば迅速な行政的対応がしやすくなる。また現在、複数の機関や組織で収集されている情報が、健康被害の未然防止と拡大防止に効果的に活用できるようになる。本研究で実施した3つの情報源の調査は、そのような取り組みの第一歩と言えるであろう。

2002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⁴⁾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、健康食品に関する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^{*4)}。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、これはPIO-NET情報の約1/20の件数であった。保健所情報とPIO-NET情報では、被害情報の通報者、報告されるルート、健康被害の取り扱いの考え方が同一ではないため単純に比較することができないが、保健所情報が少ない要因として、厚生労働省まで情報を上げにくいといった背景があるのかもしれない。本研究において、厚生労働省に上げられた保健所情報には地域に偏りが見られた。これは、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唆している。健康食品の健康被害情報として報告すべき

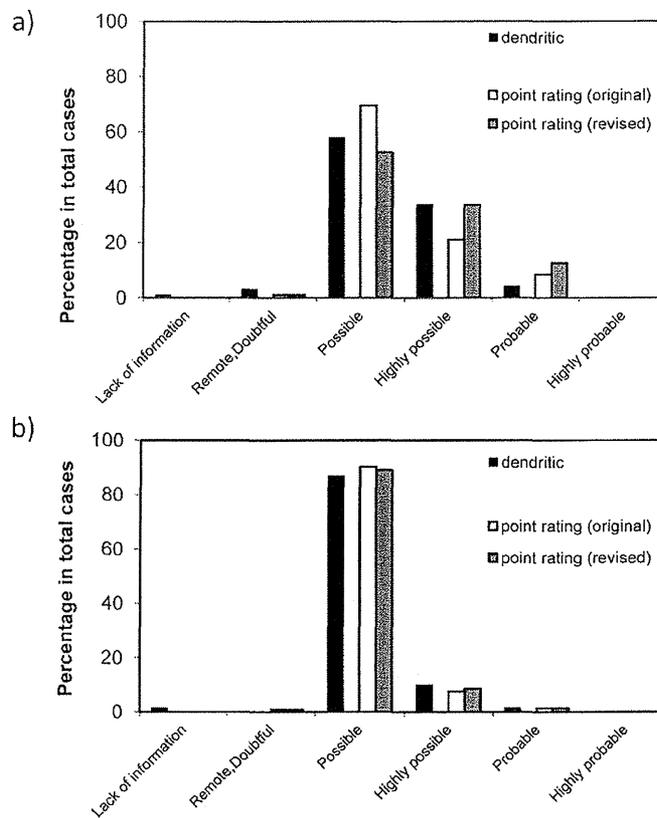


Fig. 5. Causality assessment of health problems associated with health foods by a dendritic method and two point rating methods

a) Information from public health centers. b) Information from PIO-NET.

The dendritic method and point rating method (original) are described in refs. 11 and 12, respectively. Point rating (revised) was a revised method, in which the point rating of question number 3 was changed to +2 from +1 in the original method.

かどうかの判断は、現場の担当者個人に委ねられているところがある。したがって、個人的な判断でなく、何を有害事象とするか、どのように健康被害の因果関係を判断するかなど、共通の考え方を含めた評価ができるようになれば、被害情報が報告されやすくなり、報告数の質と量が改善されると考えられる。

健康食品による健康被害に関する共通の考え方や因果関係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有益と考えられる。PIO-NET情報の中で健康食品による健康被害関連の事例として分類できたのは年間366件あったが、それらの中には健康被害との因果関係評価に必要な内容がそれほど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に重点をおいて情報収集するシステムであり、必ずしも製品の利用と健康被害の因果関係を評価する視点で収集されていないためと考えられる。企業情報は、各社が自社製品の利用者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あり、健康被害の症状に関する認識や考え方は企業間で一定でなく、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されていない。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、収集情報の質と件数が高まり、異なる機関や組織で収集された情報が統合できるようになる。そして、潜在的に進行している健康被害に関して、製品や利用条件を明らかにすることができる。そこから得られた結果が、特定製品の利用と健康被害の因果関係を明確にできるものではなくても、その結果から健康被害を受けやすい実態を知ることができる。そのような知見は、利用者への注意喚起情報として活用でき、健康被害の未然防止と拡大防止に役立つものとなる。例えば、本研究で分析した保健所情報とPIO-NET情報から、健康被害を受けた利用者は60歳以上の女性で多いことが明らかになった。この結果は、他の報告とも一致している¹¹⁾。そこで60歳以上の女性に焦点を絞った健康食品と健康被害に関する注意喚起や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。

筆者らが報告した健康食品と健康被害の2つの因果関係

評価法^{7),8)}は、いずれも健康食品の販売業者のお客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したものである。PIO-NET情報は企業情報に類似していたことから、2つの評価法によるPIO-NET情報の評価結果はほぼ一致していた。しかし、保健所情報に関しては、2つの方法による「可能性がより強くある」の判断項目の評価結果の一致度は46.9%であった。そこで個別事例の内容を調べたところ、ポイント付け評価法の質問「摂取中止により症状が改善したか」の評価点の影響があると考えられた。そこで、評価点を+1点から+2点に変更したところ、2つの評価法による「可能性がより強くある」の評価結果の一致度、また全体的な評価結果の一致度も高くなった。摂取中止による症状の改善は、摂取物の影響が大きいことを示唆するもので、評価点を+1点から+2点にすることは妥当と考えられる。

ポイント付け評価法は、樹枝状評価法のように質問順は影響しないが、利用がやや複雑で多くの情報を扱う際には実用的とは思われない。一方、樹枝状評価法は簡単で、膨大な情報から注目すべき情報をスクリーニングするうえで有用と考えられるが、保健所情報やPIO-NET情報を実際に適用したところ、医学的な血液検査などの情報があっても樹枝状の質問順の関係で、因果関係が過小評価される可能性が想定された。ポイント付け評価法と樹枝状評価法はそれぞれ利点と欠点がある。これらの因果関係評価法の実際の利用を考えると、情報源と実施環境に適した評価法を用いることが妥当であり、また、評価結果の統合においていずれの評価法でも同じ評価結果になることが望ましい。したがって、多様な事例と利用環境を考慮して、今後も2つの評価法をさらに改善する取り組みが必要と考えられる。

保健所情報は、健康食品と健康被害の因果関係を調べるうえで必要な情報がかな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。この結果は、情報がそろっていても健康食品と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」と判断できる事例はわずか1%であっても年間では約4件であり、これは保健所情報の5年間の6件にほぼ匹敵した。PIO-NET情報の収集システムはすでに確立されており、健康被害の因果関係評価という視点で情報が収集されれば、より質の高い多くの情報が得られる。企業情報についても、健康被害との因果関係が、同じ方法で評価できれば、企業間の健康被害に対する認識の違いを解消でき、質の高い情報が提供されるようになるであろう。そして、3つの情報源の事例情報が収集・分析されて統合できれば、健康被害が起こりやすい製品や成分、あるいはその利用方法と利用者を明確にすることができるであろう。そのためには、現在検討している健康食品に適した因果関係評価法の確立が重要と考えられる。

まとめ

健康食品による健康被害の防止には、些細な健康被害事例でも積極的に収集・分析して類似事例を統合し、適切な対応がとれる状況が求められる。健康食品による健康被害情報としては、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)、全国消費生活情報ネットワーク・システム情報(PIO-NET情報)、各企業が利用者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、それぞれ独自の考え方や方法で取り扱われており、その実態は知られていない。そこで本研究は、健康被害の因果関係評価という視点で、各情報源の収集事例を精査してその特徴を調べた。また、保健所情報とPIO-NET情報については2つの因果関係評価法で試行的に評価した。保健所情報は年間約20件あり、約40%が医療関係者からの通報で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関連に分類できた事例は年間366件あり、その8割程度が利用者からの通報で、製品名や利用状況などの具体的内容は少なかった。13の企業から任意に提供を受けた1,323件の事例は、利用者からの通報が9割以上で、大部分が苦情に相当する内容であった。保健所情報とPIO-NET情報を2つの健康被害の因果関係評価法に適用したところ、評価結果はほぼ一致し、いずれも「確からしい」に該当する事例は少なかった。今回、具体例が利用できたことで、2つの評価法の改善すべき点も明らかになった。現在収集されている3つの情報源の収集事例を効果的に活用するためには、健康被害の症状に関する共通の考え方をもち、客観的な因果関係評価法の確立と、それによって評価された報告事例の質と件数を高める取り組みが重要である。

謝辞

本研究は厚生労働科学研究費補助金(食品の安全性確保推進研究事業)(H24-食品一般-006)によって実施した。企業情報の提供をいただいた健康と食品懇談会安全性WGの関係者に感謝します。

文献

- 1) Umegaki, K. Actual condition of health foods and their safety and effectiveness. *Shokuhin Eiseigaku Zasshi (Food Hyg. Saf. Sci.)* 51, 396-401 (2010).
- 2) Bailey, R. L., Gahche, J. J., Miller, P. E., Thomas, P. R., Dwyer, J. T. Why US Adults Use Dietary Supplements. *JAMA Intern. Med.*, 173, 355-361 (2013).
- 3) 梅垣敬三. 健康食品による健康被害の実態. 調剤と情報, 15, 16-20 (2009).
- 4) Moriyasu, T., Kishimoto, K., Nakajima, J., Sutemi Shi-goeka, S., Minowa, K., Kamimura, H., Yasuda, I. Analytical results of Chinese weight-loss supplements caused health damages. *Tokyo Kenko Anzen Kenkyu Senta Kenkyu Nenpo (Annual Report of Tokyo Metropolitan Institute of Public Health)*, 54, 69-73 (2004).
- 5) Higashimoto, I., Oonakahara, K. *Sauropus androgynus*

- associated bronchiolitis obliterans. 医学のあゆみ, 232, 261-265 (2010).
- 6) Machino, H., Kuramoto, M., Uno, H. 皮膚科受診患者の健康食品・サプリメント摂取調査. 皮膚病診療, 32, 914-922 (2010).
- 7) Matsumoto, K., Takahashi, M., Umegaki, K., Yamada, H. Study on the evaluation approach of causal relationships between health food products and adverse events: application of the revised evaluation scale for inter-rater reliability. Jpn. J. Clin. Pharmacol. Ther., 42, 211-214 (2011).
- 8) Yamada, H., Ichimaru, K., Ono, A., Takahashi, M., Matsumoto, K., Kosuge, K., Fujimoto, K., Waki, M., Nakashima, M., Umegaki, K. Application of a dendritic algorithm for the evaluation of causal relationships of adverse events with health food. Jpn. J. Clin. Pharmacol. Ther., 43, 399-402 (2012).
- 9) Izzo, A. A., Ernst, E. Interactions between herbal medicines and prescribed drugs: an updated systematic review. Drugs, 69, 1777-1798 (2009).
- 10) Tsai, H. H., Lin, H. W., Simon Pickard, A., Tsai, H. Y., Mahady, G. B. Evaluation of documented drug interactions and contraindications associated with herbs and dietary supplements: a systematic literature review. Int. J. Clin. Pract., 66, 1056-1078 (2012).
- 11) Izuoka, T., Toyama, M., Higuchi, T., Kobayashi, K., Mitsui, H., Yamaga, K., Nishitani, M., Fukuda, M. Post marketing surveillance of functional food—The safety of the marketed supplement containing of collagen, glucosamine, chondroitin and methylsulfonylmethane—. Yakuri to chiryo (Jpn. Pharmacol. Ther.), 37, 613-618 (2009).
- 12) 手島玲子. 加水分解小麦によるアレルギーについて. ファルマシア, 49, 116-120 (2013).

健康食品の安全性をめぐる最近の話題

北川 護 井出 和希 成島 大智 山田 浩

静岡県立大学大学院薬学研究院

はじめに

健康食品の機能性と安全性に関する研究および規制の動向は、1980年代に「食品の機能性研究」として始まり、1990年代に「保健機能食品制度」が創設され、2000年代の「健康食品の制度のあり方」の検討会を経て、2013年の「健康食品の表示等あり方の建議」に至るまで、約30年にわたって種々の場面で展開されてきた。しかし、保健機能食品制度を除いて、いわゆる健康食品とは何かという定義、機能性の表示や安全性において満たすべき基準などについては明確に定まっていない¹⁾。

最近、諸外国、とくに米国におけるサプリメントの機能性表示の実態、わが国における2013年6月の規制改革会議での閣議決定²⁾ などから、健康食品の機能性表示に注目が集まっているが、その前提に安全性の担保があることは言をまたないところである。本稿では、本来、なによりも機能性の基盤として確保されるべき健康食品の安全性について、とくに健康被害情報収集の現状と今後の課題にポイントをしばって整理したい。

1 健康食品による健康被害情報の収集過程

健康食品の安全性の確保については、2008年7月の厚生労働省通知³⁾ により、①製造上の品質（原料と製造）確保、②健康被害情報の収集、③消費者への啓発の3本柱が指針として示された(表1)。これらはいずれも、健康食品の安全性確保における重要課題であるが、本稿では②を中心に述べていく。健康食品による健康被害情報の収集にあたって、まずは前提となる健康被害の「定義」がないという現状があり、情報収集上、混乱を招く原因となっている。さらには、健康被害情報が、医療機関や保健所・企業・消費者センターなどで個別に収集・評価されているという、収集・評価システム上の標準化、および医薬品とは異なり行政に対する報告義務がないといった規制上の課題がある。

2 健康食品による健康被害情報のリスク評価

健康食品による健康被害情報を入手した場合、一部の医療機関や企業では、蓄積された

●表1 「健康食品」の安全性確保に関する検討会報告書の概要

国民の健康に対する関心の高まりなどを背景として、これまで一般に飲食に供されることのなかったものや、特殊な形態のものなど、さまざまな食品が「健康食品」として流通するなかで、より安全性の高い製品が消費者に供給されるためには、以下のような製造段階から販売段階および健康被害情報の収集・処理にわたり、幅広い取り組みが必要。

製造段階における具体的な方策

- 1) 原材料の安全性の確保（文献検索を実施，食経験が不十分なときは毒性試験を実施）。
- 2) 製造工程管理（GMP）による安全性の確保（全行程における製造管理・品質管理）。
- 3) 上記の実効性の確保（第三者認証制度の導入）。

健康被害情報の収集および処理体制の強化

因果関係が明確でない場合なども含め、より積極的に情報を収集。医師などを対象に「健康食品」の現状や過去の健康被害事例などについて情報提供。

消費者に対する普及啓発

- 1) 製造事業者による適切な摂取目安量や注意喚起表示。
- 2) アドバイザリースタッフの養成課程や活動のあり方について一定の水準を確保。

（文献3より作成）

健康被害情報を基に独自にリスクを評価しているが、医療機関で蓄積される健康被害情報と、企業で蓄積される情報とは、自ずと情報の量と性質が異なっている（表2）。まず、医療機関で収集された健康被害情報は、カルテ記録から症状や背景、転帰など正確に記録できるものの、その絶対数は少ない。日本医師会の「食品安全に関する情報システムモデル事業」によると、医療機関で収集された健康食品による健康被害の発生件数は、2年間で50件程度に過ぎないと報告されている⁴⁾。その一方で、健康食品を製造販売する企業で収集される健康被害情報は、消費者から直接寄せられる「苦情」の集積に含まれている場合があると考えられる。そのため、その訴えによっては、「健康被害」にかかわるものであっても「製品の問合せ」に分類される場合もあり、集積件数は多いものの、情報そのものが「健康被害」とは別の側面からのみ評価されてしまう可能性がある。さらに、消費者の生の声から、具体的な症状や転帰、重篤性、併用医薬品、基礎疾患の有無やアレルギー素因などを正確に情報収集するのは困難であることも推測される。

3 健康食品による健康被害の因果関係評価

こういった情報収集上の問題点が存在するなかで、厚生労働科学研究「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：独立行政法人国立健康・栄養研究所 梅垣敬三，分担研究者：静岡県立大学 山田ほか）では、健

●表2 健康食品による健康被害情報のリスク評価

	医療機関で収集される健康被害情報	企業で収集される健康被害情報
利用者（患者）背景	把握できる	すべては把握できない
・年齢/性別	○	△～○
・身長/体重	○	×
・基礎疾患/合併症	○	×～△
・服薬状況	○	×～△
発生した症状	詳細の把握可能	聞き取りが困難
・症状の詳細	○	△
・転帰	○	×～△
利用している健康食品	詳細は把握困難	自社品なら把握可能
・製品名/成分名	△	○
・飲用期間	○	△～○

○：ほぼ完璧に把握できる。
 △：一部の情報しか把握できない。
 ×：ほとんど把握できない。

健康食品の摂取と健康被害発生の因果関係を評価するための評価法を開発してきた。その具体的な内容は、医薬品においてすでに利用されている有害事象の因果関係評価法を、健康食品に特化した評価法として改変を重ねることで、以下に示す2評価法（ポイント付け評価票による評価法および樹枝状アルゴリズムを用いた評価法）を実用化に向けて考案している⁵⁾。

1) ポイント付け評価票による評価法（表3）

ポイント付け評価票による評価法は、医薬品の有害事象評価で用いられるNaranjoらの手法を、健康食品に当てはめて再構築したものである。時間的な変化（摂取後に発生したのか、摂取をやめると消失・軽快したのか、再摂取でどうなったかなど）と摂取者の背景（医薬品や他の健康食品を飲んでいないかなど）の8項目で、はい・いいえ・不詳の判定を行い、それぞれの項目を点数化して加算し、カテゴリ分類する。Naranjoらと同様、質問項目の中で点数の重み付けを行い、合計点数によって因果関係の強さを評価する。医療機関での健康被害情報のように1件あたりの情報量が多く、質問項目に明確に回答できれば因果関係を正確に評価できる利点はあるが、一方で消費者からの問い合わせのように情報量が少ない場合、そのほとんどが「不詳」に分類され、因果関係が少ない場合と情報量が不足している場合の点数が同一となる可能性があることから、その区別を考える必要がある。

2) 樹枝状アルゴリズムを用いた評価法（図1）

樹枝状アルゴリズムは、医薬品の有害事象評価で用いられるJonesの手法を改変して構築した、フローチャートを用いた評価方法である。質問に対して、はい・いいえ・不詳で回答し、その回答によって次に来る質問を答える。これを繰り返していき、最終的に行き着くカテゴリで因果関係の強さを示すものである。質問内容そのものはポイント付け評価票の質問内容のうち、より重要と考えられる項目を盛り込んである。この方法は、ポイント

●表3 ポイント付け評価票による評価法

No.	質問項目	はい	いいえ ¹⁾	わからない
1	生じた有害事象は、当該健康食品の添付文書やラベルに記載されているものですか？	+1	0	0
2	当該健康食品を摂取した後に、有害事象が現れましたか？	+2	-1	0
3	当該健康食品を中止した際に、有害事象は改善されましたか？	+1	0	0
4	当該健康食品を再摂取した際、有害事象はまた現れましたか？	+3	-1	0
5	その有害事象を引き起こすかもしれない（当該健康食品以外の）ほかの要因 ²⁾ がありますか？	-1	+2	0
6	その有害事象は摂取量を増量したとき程度は重くなり、減量したとき軽くなりましたか？	+1	0	0
7	以前に、同じかあるいは類似の健康食品または医薬品で同様の有害事象が現れましたか？	+1	0	0
8	その有害事象は客観的証拠 ³⁾ によって確かめられましたか？	+2	0	0

合計点による評価判定	
9 ≤	Highly probable
5 ~ 8	Probable
3 ~ 4	Highly possible
1 ~ 2	Possible
≤ 0	Doubtful

- 1) 「いいえ」という答えは、どのような代替案を考慮したとしても、十分な情報が存在しない場合を前提としまず（不確かなとき、あるいは情報不足で評価できない場合は「わからない」としてください）。
- 2) ほかの要因としては、基礎疾患や合併症の病態、併用薬やほかの健康食品の摂取、年齢などを考慮します。
- 3) 客観的証拠とは、当該健康食品に含まれる成分に対して、DLST、パッチテストなどの特異的な検査によって確認されたものです。（文献5より作成）

付け評価票によるものと比べて簡便性があり、かつ1件あたりの情報量が少ない健康被害情報でも因果関係の選り分けが可能である利点があるが、逆に情報量が多い時に、含まれる情報をすべて使い切れない可能性がある。

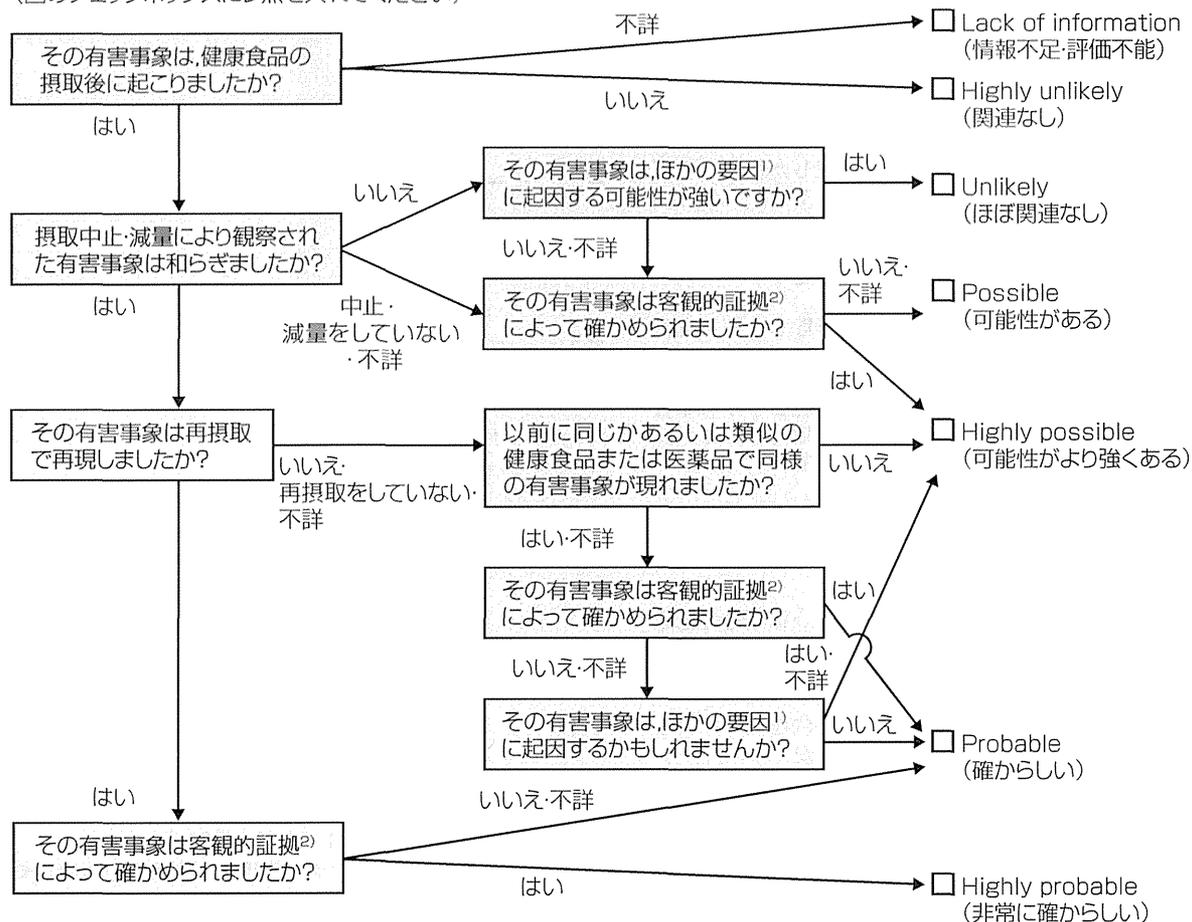
ポイント付け評価票および樹枝状アルゴリズムいずれの評価法も、評価者間の評価結果のバラつきが少なく、さらに樹枝状アルゴリズムでは評価に要する時間が短いという利点が認められた。消費者から直接収集される健康被害情報は、一般的には1件あたりの情報量は少ないため、樹枝状アルゴリズムの方が因果関係評価には適していると考えられる⁶⁾。

おわりに—今後に向けての提案

米国では、サプリメントも医薬品と同様に、報告すべき健康被害情報、報告者、報告ルートが定義付けされ、行政機関が健康被害情報を一元的に管理し、リスク対応している。

また、健康食品ではないが、2013年7月に発生した化粧品による白斑様症状発生事案（2013年11月18日現在、13,207人が確認されている）の第三者調査委員会は、当初、白斑様症

ここから開始して評価してください
(□のチェックボックスにし点を入れてください)



▶ 図1 樹枝状アルゴリズム

- 1) ほかの要因としては、基礎疾患や合併症の病態、併用薬やほかの健康食品の摂取、年齢などを考慮します。
- 2) 客観的証拠とは、当該健康食品に含まれる成分に対して DLST、パッチテストなどの特異的な検査によって確認されたものです。

*この手引きは評価の手順を例示することを目的としたものであり、事例に対する評価として絶対的なものではありません。
(文献 6 より作成)

状が健康被害ではなく「問合せ」に分類されていたこと、白斑は消費者の問題であると現場で判断されていたことから、被害実態の把握と回収処置までに時間を要したと指摘している。健康食品による健康被害についても、因果関係の評価方法と並んで、症状の分類、重症度の取扱いについては、ある程度の定義付けが必要である。

それらを踏まえ、筆者は健康食品の安全性確保のためには、以下の3点について、行政、研究（医療）機関、企業が一体となって検討すべきであると考えます。

- ①収集すべき健康被害情報、報告すべき健康被害情報の定義付け
- ②企業や行政機関、医療機関で実施できる統一の評価アルゴリズムの開発、推進
- ③因果関係が強いものを精査し、類似症例を集積し、リスクが高いものにはすぐに対応する、という評価システムそのものの構築

②のアルゴリズムについては前述のように開発と推進が進んでいるが、①③を合わせた3点が充実することで、健康被害の拡大を抑制でき、消費者が健康食品を安全に利用できる環境作りに繋がると思われる。

文献

- 1) 消費者委員会「健康食品」の表示等の在り方に関する建議．平成 25 年 1 月 29 日．内閣府資料
- 2) 規制改革実施計画．平成 25 年 6 月 14 日．閣議決定資料
- 3) 厚生労働省「健康食品」の安全性確保に関する検討会報告書．平成 20 年 7 月 4 日
- 4) 日本医師会「食品安全に関する情報システム」モデル事業について．平成 23 年 3 月 4 日．消費者委員会報告資料
- 5) 山田浩ほか：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
- 6) 一丸佳代ほか：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改変．臨床薬理 44(5): 405-410, 2013
- 7) 中込秀樹，松永暁太：株式会社カネボウ“ロドデノール”配合美白製品による白斑様症状被害に関する外部専門家による第三者調査結果報告（2013 年 9 月 11 日発表）．調査報告書．平成 25 年 9 月 9 日

Original Paper

Coleus forskohlii Extract Attenuates the Hypoglycemic Effect of Tolbutamide *in vivo* via a Hepatic Cytochrome P450-Mediated Mechanism

Kaori YOKOTANI, Tsuyoshi CHIBA, Yoko SATO and Keizo UMEGAKI*

Information Center, National Institute of Health and Nutrition:
1-23-1 Toyama, Shinjuku-ku, Tokyo 162-8636, Japan;

* Corresponding author

This *in vivo* study in rats evaluated whether *Coleus forskohlii* extract (CFE) taken orally interacted with tolbutamide, a hypoglycemic drug metabolized by CYP2C enzymes. Rats were fed 0%, 0.3%, 1% (w/w) CFE diet for 2 weeks, followed by 0% CFE diet for 1 day. They were then given 40 mg/kg tolbutamide by intragastric gavage. Blood glucose level was determined up to 6 h after tolbutamide administration. CFE treatment increased total CYP content and various CYP subtypes in the liver. In particular, increases in activity and protein expression were noted for the CYP2B, CYP2C, and CYP3A subtypes. CFE treatment dose-dependently attenuated both the hypoglycemic action of tolbutamide at 6 h and the plasma concentration of tolbutamide. The activity of (*S*)-warfarin 7-hydroxylase, a CYP2C enzyme was negatively correlated with plasma tolbutamide level, which also showed a negative correlation with the reduction of blood glucose level. These results indicate that CFE induced hepatic CYPs in rats and attenuated the hypoglycemic action of tolbutamide *via* a hepatic CYP2C-mediated mechanism.

(Received November 13, 2013)

Key words: *Coleus forskohlii*; tolbutamide; herb-drug interaction; hepatic CYP2C; hypoglycemic action

Introduction

As consumers tend to believe that natural remedies are safe, herbal and dietary supplements are often used with prescribed drugs without disclosure to health care providers, even by patients with chronic conditions¹. Herb-drug interactions are well characterized for some herbs, such as St. John's wort, which induces cytochrome P450 (CYP) and the intestinal transporter *p*-glycoprotein, thereby attenuating the pharmacological action of various prescribed drugs². However, little is known about other herbs. To ensure the safe use of prescription drugs, it is important to elucidate whether herbal ingredients interact with the drugs.

Coleus forskohlii is native to India, where it has been used for centuries in Ayurvedic medicine to treat various diseases of the cardiovascular, respiratory, gastrointestinal, and central nervous systems³. It contains a diterpene, forskolin, which is well known to increase c-AMP concentration *via* activation of adenylate cyclase, resulting in various pharmacological actions^{4,5}. Therefore, *Coleus forskohlii* extract (CFE) standardized to 10% (w/w) forskolin is generally used as an ingredient in dietary supplements. Currently, CFE is used worldwide as

a weight loss dietary supplement, because forskolin has been shown to increase both c-AMP accumulation and lipolysis in fat cells^{6,7}, and CFE reduces fat accumulation in ovariectomized rats⁸ and decreases body fat in overweight women and obese men^{9,10}.

In previous studies, we showed that feeding CFE to mice markedly increased the total content and activities of hepatic CYPs, and the estimated effective dose of CFE was comparable to the intake from a commercially available dietary supplement¹¹. We also reported that CFE attenuated the anticoagulant action of warfarin *via* induction of hepatic CYP2C, an enzyme involved in metabolism of active (*S*)-warfarin, and CFE dose-dependently inhibited CYP2C activity in human and mouse microsomes *in vitro*¹². These findings strongly suggested that CFE would interact with various prescribed drugs.

Inter-species differences in CYPs have been reported, even between mice and rats¹³. It is unclear whether induction of hepatic CYPs by CFE occurs in rats as well as in mice, and whether interaction of CFE with prescription drugs occurs *in vivo*. Thus, in the present *in vivo* study we examined whether CFE treatment induced hepatic CYPs in rats, and whether it interacted with tolbutamide, a drug generally used to treat type 2 diabetes.

*umegaki@nih.go.jp