

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）  
総合研究報告書

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、悪質な製品の摘発・公表、健康被害の積極的な収集と因果関係の分析およびその結果に基づく迅速な対応、健康被害が発生した過去の事例分析による特徴の把握、健康被害が起こりやすい素材と製品の安全性の検討、ハイリスクグループによる利用実態の把握があげられる。特筆すべきことは、重篤な事例を除けば、健康被害事例が収集されていても公開することができず、被害事例全体の実態は不明で、収集事例が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改善する目的で、健康被害事例の因果関係の評価法の開発（研究 1）、健康食品に関する健康被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 2）、公表されている被害報告の特徴の把握（研究 3）、健康被害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：医薬品による健康被害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評価票および改変樹枝状アルゴリズムを構築して実際の被害事例を適用し、専門家、薬剤師、管理栄養士等で評価し、改変を重ねて評価の信頼性を向上させた。作成した改変評価票および改変樹枝状アルゴリズムは、種々雑多な被害情報の中から注目すべき情報をスクリーニングする上で役立つことが示唆された。

研究 2：健康食品の被害情報としては、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）、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）があり、それらの情報の詳細を調べて特徴を明らかにした。また、個別事例が入手できた保健所情報と PIO-NET 情報を研究 1 で開発した評価アルゴリズムに試行的に適用し、その実用性を確認するとともに、健康被害として消化管症状やアレルギー症状が多いことを明らかにした。さらに「因果関係評価法（改変樹枝状アルゴリズム）」及びその適用を考慮した情報の「聞き取り票」を作成し、被害情報を収集している保健所・消費者センター・企業、薬局の担当者にアンケート調査を行い、改変樹枝状アルゴリズムと聞き取り票が実用的で、消費者対応および健康被害情報の取り扱いと報告に役立つことを確認した。薬局における実用性の調査では、薬剤師にそれほど負担をかけずに健康食品の利用率と健康被害の発生率に関する情報収集が可能なが確認できた。情報の聞き取りが困難な項目として、消費者自身でなければ把握できない項目があげられ、それらの情報収集には、消費者による健康食品の摂取記録の作成が必要なことが示唆された。

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>）に蓄積されている健康被害関連情報を分析し、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、製品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 割以上を占めていることを明らかにした。

研究4：人気の高い健康食品に天然・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安全性をマウスにおいて検討し、投与量に依存した肝薬物代謝酵素シトクロム P450 の強い誘導と医薬品との相互作用、および過剰投与では脂肪肝を惹起すること、その作用には既知活性成分のフォルスコリンではなく未同定の成分が関与し、脂肪肝の発症機序に肝臓における脂肪合成の亢進が関与することを明らかにした。また、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。ミネラル酵母の中でセレン酵母に着目し、無機と有機の分別分析方法およびその妥当性に関する検討を行った。これらの結果は、天然・自然を標榜した健康食品による健康被害発生や原因究明に資する成果といえる。

研究5：ハイリスクグループ（高齢者、病者、妊婦、乳幼児）による健康食品の利用状況を把握するためにアンケート調査を実施し、高齢者および病者では、年齢が上がるに従って健康食品を治療目的に利用する割合が高くなり、通院中の39.1%、入院中の20.7%が現在も健康食品を利用して7割以上の人医師に健康食品の利用を相談していないこと、医薬品併用者では、医薬品とサプリメントの併用者が19.6%で、受診ありでも7割以上の人医師・薬剤師にサプリメントの利用を相談していないことが明らかとなった。また、特定保健用食品が病気の治療を期待して利用されていることも明らかとなった。妊婦の調査では、葉酸とNTDリスクの認知度は高かったが、推奨摂取量や推奨時期が正しく理解されていない実態が明らかとなった。乳幼児のサプリメント利用経験者は8%であり、母親は製品の詳細を把握しないで乳幼児に与えている実態が認められた。以上の結果から、健康食品・サプリメントがハイリスクグループにおいて適切に利用されていないことが明らかとなり、健康食品を適切に利用するための基礎的な情報提供が、健康被害の未然防止と拡大防止のために必要と考えられた。

## 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

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  
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  
津田治敏 (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  
横谷馨倫 (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  
小林悦子 (独) 国立健康・栄養研究所  
鈴木祥菜 (独) 国立健康・栄養研究所  
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

## 研究協力者

福山哲 (独) 国民生活センター  
信川益明 医療法人社団千禮会  
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 (公社) 東京都薬剤師会  
森由子 (公社) 東京都薬剤師会  
神戸道子 (公社) 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

## A. 研究目的

消費者の自己判断によって利用されている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。健康食品と認識されている製品は、健康増進法によって規定されている保健機能食品と、いわゆる健康食品に分けることができる。2015年度からは一定の科学的根拠があれば企業の責任において機能表示が可能な機能性表示食品も登場する。このような状況で、健康食品に該当する製品の利用拡大に伴う健康被害の発生が懸念される。

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が違法に添加された製品や有害物質の混入、品質が確保されていない粗悪製品が関係している。一方で後者には、ハイリスクグループによる医薬品的な利用、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などが関係している。健康食品が関係した健康被害の未然防止と拡大防止のためには、健康被害情報を早く捉え、消費者への注意喚起や製品の流通禁止措置をとることが重要である。

健康食品が関係した健康被害の中で違法な医薬品成分が添加された事例については、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。それ以外の事例についても、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ている。しかしながら、健康食品が関係した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、健康被害の中には多くの人々が利用して初めて明らかになるものがある。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

れている。このPIO-NET 情報は、主に契約トラブルに対応した情報収集と想定される。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、それぞれ企業は独自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。以上のように健康食品が関係した健康被害の情報は、それぞれの機関・組織独自の考え方で収集されており、実際には十分に活用されているとは言えない。

健康食品の安全性を確保するためには、発生した被害情報を一定の考え方で収集し、健康食品の特性を踏まえた共通の因果関係評価方法で客観的にスクリーニングして類似事例を統合し、問題となる事例を明確にする体制を整備することが求められる。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、企業側にも健康被害発生による補償を最小限にとどめるという意味で有益である。

以上のような考え方に基づき、本研究では健康食品と健康被害の因果関係を推定する評価方法（アルゴリズム）を作成して、その信頼性と汎用性に関する検討を行うとともに、健康食品に関する被害情報（苦情を含む）の収集や聞き取りが行われている部署（保健所、消費者センター、各企業、薬局）において、それらの実用性に関する調査を行った。また、現在収集されている健康食品が関係した被害情報の詳細な分析、ハイリスクグループと考えられる病者、高齢者、妊婦、乳幼児における健康食品の利用実態調査とその問題点を把握した。具体的には、健康食品の特性を加味した改変評価票および改変樹枝状アルゴリズムの構築（研究1）、健康食品に関する健康被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2）、公表されている被害情報の特徴の把握（研究3）、健康被害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: 健康食品の特性を加味した改変評価票および改変樹枝状アルゴリズムの構築

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評価票および改変樹枝状アルゴリズムを構築した。平成 24 年、25 年度は、評価票および樹枝状アルゴリズムに改変を重ね、平成 24 年度は薬学系学生、専門家、計 11 名、平成 25 年度は薬剤師、管理栄養士、保健所職員、計 12 名を評価者として、臨床現場で実際に遭遇する健康被害 200 事例に対する因果関係を評価した。平成 26 年度は、専門家、薬剤師、管理栄養士、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、情報量を調節した架空事例 200 例に対して、因果関係を評価した。カテゴリ分類の評価では多評価者間係数、スコアによる評価では級内相関係数 (ICC) を算出した。

研究 2: 健康食品に関する健康被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

健康食品に関する健康被害情報の分析は、1) 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、2) 国民生活センターに収集されている PIO-NET 情報として、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、3) 企業情報として健食懇(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 で検討している改変評価票(ポイント付け)と改変樹枝状アルゴリズムに試行的に適用した。

健康食品と健康被害の因果関係評価に必要な情報項目の「聞き取り票」および「因果関係評価法(改変樹枝状アルゴリズム)」の実用性について、保健所関係者 47 名、消費者センター関係者 43 名、企業の管理者 46 名とオペレーター 89 名にアンケート調査を行った。「聞き取り票」に関する質問事項は、聞き取り項目の数と内容、各聞き取り項目の難易度、聞き取り作業への影響、顧客との関係への影響などとした。「因果関係評価法(改変樹枝状アルゴリズム)」の利用に関する質問事項は、消費者からの相談への対応および健康被害の扱いと報告のしやすさへの影響、企業の管理者には、収集情報を「因果関係評価法(改変樹枝状アルゴリズム)」に適用した際、行政への報告のしやすさ、報告が義務付けられたと仮定した際の、報告すべき事象のレベル(因果関係の強さと症状の重篤度)である。

最終年度は、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(改変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(メディオ薬局、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) 利用有の場合には健康被害の経験の有無(無はその後の質問終了)、3) 健康被害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(改変樹枝状アルゴリズム)」に適用するという方法とした。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」x100)、健康被害の発生率(「健康被害の経験有の人数」/「健康食品の利用有の人数」x100)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について、因果関係評価法(改変樹枝状アルゴリズム)でスクリーニングした。

#### 研究3:公表されている被害情報の特徴の把握

2008年1月~2012年12月に「健康食品」の安全性・有効性情報(HFNet)のデータベースに収載されている健康食品関係の被害関連情報を抜粋し、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について分析した。

#### 研究4:健康被害を起こしやすい原材料の安全性に関する検討

ダイエット用サプリメントの原材料として人気の高いコレウス・フォルスコリ(Coleus Forskohlii)に関する検討では、コレウス・フォルスコリエキスとして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。

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一日摂取目安量の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。

ミネラル酵母の安全性に関しては、文献調査によるセレン含有食品の分画方法の確認、セレン酵母の化学種別分析方法の確認を以下の方法で実施した。

#### 1)文献調査によるセレン含有食品の分画方法の確認

食品に含まれるSeの評価を行うにあたり調査を行った。文献調査は、PubMed、ScienceDirect及びGoogle Scholarを参考にした。第一検索語に「Selenomethionine」を選択し、以下「quantification」、「selenized yeast」、「ICP mass」、「supplement」を順次追加した。また、検索語として、「speciation analysis」、「yeast」を検索条件とし、インターネット上の検索エンジンから検索も行った。

#### 2)セレン酵母の化学種別分析方法の確認

a. 酵母に含まれる水溶性セレンの評価:試料0.25gを遠沈管に精密に量り、純水10mLを加え、10分間振とう抽出を行った。抽出混合物は、3000rpm、5分間で遠心分離後上澄み液を回収し、この操作を3回行った。上澄み液は、0.20µmろ過フィルターにて不溶物をろ過し、純水を用いて50mLに定容した。

b. Driselaseによる細胞壁の分解:試料0.25gを遠沈管に精密に量り、Driselase(Sigma Aldrich)200mg、純水5mLを加え、振とうしながら18時間室温で処理した。分解液は、3000rpm、5分間で遠心分離後、上澄み液を0.20µmろ過フィルターにてろ過したものを回収した。残渣は、純水5mLを加え、洗浄し、洗浄液も同様に処理し併せて回収し、純水を用いて50mLに定容した。

c. イオン交換樹脂を用いた分画方法:

強酸性陽イオン交換樹脂（Amberlite 200CT Na, オルガノ）20 mL をポリエチレン製カラム（30 × 130 mm）に充填し、試料（a. 水抽出液または b. 酵素分解液）負荷後、純水 20mL を通液し、溶出液を全て回収した。なお、流速は、1drop/sec とした。

d. 市販サプリメントに関する検討：市販サプリメント 13 種は、約 0.25g を直接湿式灰化し、セレン総量を確認すると共に、水溶性セレンの抽出を別途行い、そのセレン含有量について評価した。一部検体については、酵素処理後、イオン交換樹脂を用いた分画操作を行った。

#### 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

調査対象は、1) 高齢者および病者：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 名、2) 医薬品併用者：医薬品とサプリメントの併用者 2,109 名、3) 妊婦：自治体開催の母親学級の参加者および産院に通う妊婦 104 名及び 20～40 代の妊婦 1,236 名、4) 乳幼児：1～6 歳の幼児をもつ 20～40 代の母親 2,063 名、5) 特定保健用食品利用者：特定保健用食品の利用者 1,092 名を対象として実施した。1) においては、いわゆる健康食品（通常の食品形態をしたものを含む）として調査し、2) 3) 4) においては、サプリメント（錠剤、カプセル、粉末、タブレット等の形状）として実施した。研究は（独）国立健康・栄養研究所研究倫理審査委員会の承認を得て実施した。個人情報やプライバシー保護については、登録モニタと調査会社との間で契約されており完全に保護されており、調査への回答をもって本研究への協力に同意を得たものとした。調査結果は百分率（%）で示し、必要に応じて頻度の差は 2 検定で解析した。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。

### C. 研究結果

研究 1: 健康食品の特性を加味した改変評価票および改変樹枝状アルゴリズムの構

築

平成 24 年度の結果では、薬学系学生および専門家における改変評価票による多評価者間係数（評価者間での評価の一致度の指標で値が高くなるほど一致度が高い）は、それぞれ 0.21 と 0.44 であった。一方、改変樹枝状アルゴリズムによる多評価者間係数は、それぞれ 0.50 と 0.52 であった。平成 25 年度の結果では、改変評価票における多評価者間係数は、薬剤師、管理栄養士、保健所職員それぞれ 0.41、0.47、0.51 であった。一方、改変樹枝状アルゴリズムにおける多評価者間係数は、それぞれ 0.48、0.47、0.52 であった。平成 26（最終）年度の結果では、改変評価票における多評価者間係数は、専門家、薬剤師、管理栄養それぞれ 0.60、0.79、0.61 であった。一方、改変樹枝状アルゴリズムにおける多評価者間係数は、それぞれ 0.60、0.78、0.62 であった。また、改変評価票における ICC（検者間の再現性を示す指標）は、専門家、薬剤師、管理栄養士それぞれ 0.87、0.89、0.88 であった。本研究で確立した最終的な改変評価票および改変樹枝状アルゴリズムは図 1a,b に示した。

#### 研究 2: 健康食品に関する健康被害情報の収集法と因果関係評価法の有用性に関する調査

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、製品の販売数と健康被害としての捉え方が、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。これらの収集事例の特徴を調べたところ、保健所情報は件数が少ないものの、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、企業間で健康被害と捉える考え方が様々であることも明らかとなった。

入手できた保健所情報ならびにPIO-NET 情報を、改変評価票（ポイント付け）と改変樹枝状アルゴリズムの2つの評価法（図1aとb）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、「可能性はある」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、「可能性はある」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。

健康被害情報の「聞き取り票」（図2）を作成し、前年度までに開発された健康食品による健康被害の因果関係評価法（樹枝状アルゴリズム、図1b）の実用性に関して、保健所、消費者センター、企業にアンケート調査を実施した。「聞き取り票」に関して、聞き取り項目数は、保健所担当者では96%、消費者センター担当者では72%、企業の管理者では80%、企業の実際のオペレーターでは75%が妥当と回答した。保健所、消費者センター、企業のいずれにおいても、「他の健康食品・医薬品の併用状況」「基礎疾患・体質」の項目の聞き取りが、「難」「やや難」と回答した。「聞き取り票」を利用した際の聞き取り作業への影響について、「聞き取りやすくなる」と回答したのは、保健所では83%、消費者センターでは70%、企業では管理者50%とオペレーター53%であった。「因果関係評価法（樹枝状アルゴリズム）」の利用に関しては、消費者対応に役立つと回答したのは、保健所では89%、消費者センターでは67%、企業では41%であった。健康被害の取り扱いと報告のしやすさについては、保健所では66%、消費者センターでは77%、企業では41%が、報告しやすくなるかと回答した。企業の管理者に対して、収集情報を因果関係評価法に適用した際、行政に報告すべきと考える評価レベルを尋ねたところ、図1bのチェック項目（因果関係レベル）の回答は、「Possible(可能性はある)以上」の評価が9%、「Highly possible(可能性が強くある)以上の評価」が32%、「Probable(確からしい)以上の評価」が28%、「Highly probable(非常に確からしい)の評価のみ」が9%であった。また、のチェック項目（健康被害の重篤度）の回答は、「軽微な健康被害と考えられるものを含めすべて」が4%、「軽度な健康被害と考えられるものから」が22%、「中等度の健康被害と考えられるものから」が68%、



「(死亡・後遺症を残すなど)重篤な健康被害と考えられるもののみ」が4%であった。

医薬品との相互作用に関する事象の収集に適していると考えられる薬局における「聞き取り票」と「因果関係評価法(樹枝状アルゴリズム)」の実用性、及び患者からの情報の聞き取り方法について検討した。処方薬を扱う調剤薬局において20,514名に聞き取りを行ったところ、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(健康被害の発生率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(健康被害の発生率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(健康被害の発生率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健康被害の発生率がともに低かった。薬局薬剤師(合計135名)に対す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。

以上の調査結果から、本研究で開発した「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えた「聞き取り票」の実用性に問題はなく、種々雑多な健康食品が関係した被害情報から注目すべき情報をスクリーニングするために役立つことが示唆された。種々雑多な健康被害情報のスクリーニングの概要は図3

に示した。個別製品と健康被害に関する最終的な因果関係は、中立的な医師等によって総合的に判断することが妥当である。

### 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。これらの中で、実際に健康被害を起こした情報は202件で、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り、その形状はカプセルが48.0%、カプセル・錠剤の混合が32.0%であった。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、これら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:健康被害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



れた。肝薬物代謝酵素 CYP の含量、CYP サブタイプ活性 (CYP2B, 2C, 3A) と mRNA の有意な増加は、飼料中濃度が 0.05%-0.3% (w/w) から認められた。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の関与が示唆された。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 と ELOVL6、転写因子 PPAR 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ところ、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) 食品添加物の安全性試験手法を参考にしたハーブサプリメントの安全性の検討  
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 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 デアルキラーゼ活性を上昇させる作用が見いだされた。

### 3) ミネラル酵母に関する検討

文献調査によるセレン含有食品の分析方法の確認：文献調査の結果、「Selenomethionine」の検索では、2000 以上の論文が検索され、その大半は生体内での評価に関するものであり(データ不記載)、追加語として「quantification」を用いた際も同様であった。「selenized yeast」を加えることにより、PubMed では、2 件に絞られてしまったことから検索を終了した。他の 2 エンジンでは 2 語追加することにより、最終的に残った 37 本について調査を行ったが、検索語としてサプリメントを入力したにも係わらず、サプリメントに関連する検討例は検出されなかった。インターネット上での文献調査の結果、セレン酵母を対象とした化学種別分析については、Polatajko らによって既に報告されていた。その結果、酵母におけるミネラルは、タンパク質、細胞壁、核酸に分類可能であることが報告されていた。

セレン酵母の化学種別分析方法の確認：セレン酵母認証標準物質 SELM-1 は、今回の直接灰化による検討では  $1630 \pm 69$  mg/kg と、認証値  $2059 \pm 64$  mg/kg の 79% しか検出されなかった。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。水抽出による SELM-1 に含まれる水溶性セレンは、 $244 \pm 6$  mg/kg であった。また、Se 標準溶液を添加した回収試験では、回収率 33% であった。

SELM-1 を driselase 酵素処理したところ、 $943 \pm 86$  mg/kg のセレンが検出された。酵素処理前、Se 標準溶液を添加し、回収率を評価したところ、回収率 94% であった。酵素処理液の一部は、陽イオン交換樹脂に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。その結果、 $55 \pm 10$  mg/kg の無機セレンが検出され、その割合はセレン酵母全体の 3% と推定された。また、酵素処理前、Se 標準溶液を添加した回収試験では、 $45 \pm 8$  mg/kg と添加した量が全く検出されず、何らかの影響を受けていることが示唆された。市販サプリメント 13 種に含まれるセレン含有量を表示値と比較したところ、42.8~227.7% まで開きがあることが明らかとなった。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。水溶性セレンの存在が他の検体に比べて多かった検体をイオン交換樹脂を用いた分画操作を行ったところ、無機セレンとして  $32 \pm 14$   $\mu$ g/g 含まれ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

##### 1) 高齢者および病者

アンケート時点で健康食品を利用していたのは、未受診 30.4%、通院中 39.1%、入院中 20.7% であった。健康食品の利用目的を尋ねたところ、年齢が上がるに従い「疾病予防」および「疾病治療」の割合が高くなった。また、受診別で解析した場合、通院中の人は「病気の予防」、入院中の人は「病気の治療」を利用目的に挙げた人が有意に多かった。医療機関を受診している人のうち、主治医に相談しているのは通院中、入院中ともに約 3 割であり、7 割が相談していない実態が明らかとなった。医薬品の服用状況を聞いたところ、服用しているのは 62.8%、服用していないのは 37.2% であり、服用している人が多かった。また、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「下痢・便秘」「発疹・かゆみ」「倦怠感」などの体調不良を経験

していた。

##### 2) 医薬品併用者

使用している製品を聞いたところ、マルチビタミンもしくはそれぞれのビタミン・ミネラルの利用は、受診ありに比較し、受診なしにおいて有意に高く、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。利用目的を尋ねた結果、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。利用しているサプリメントと医薬品の製品数は、サプリメント 1 製品、医薬品 1 製品の組み合わせが最も多く、440 名 (20.9%) であったが、サプリメント、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。サプリメントの利用を医師または薬剤師に相談しているのは 3 割以下であった。相談しない理由として、「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。さらに、入院患者 2 名においても「医師・薬剤師に聞かれたことがない」と回答していた。サプリメントを利用して「下痢」「吐き気・嘔吐」「腹痛」「便秘」「倦怠感」「頭痛」などの体調不良を感じたことがある利用者は 8.4% であった。

##### 3) 妊婦

妊婦の葉酸の認知度は 90% 以上であったが、神経管閉鎖障害 (NTD) リスクとの関連についての認知度は約 50% ~ 80% であり、推奨摂取量については約半数以上が認知しておらず、推奨時期については誤解がみられた。妊娠中の葉酸摂取はサプリメントからが主流であったが、NTD リスク低減のための葉酸サプリメントの摂取時期は推奨時期よりも遅く、葉酸以外のサプリメントの常用率が妊娠前

よりも増加した。これらのことから、妊婦において葉酸は広く認識されていたが、NTD リスク低減のための具体的な摂取時期、摂取量に関する知識は十分ではなく、葉酸サプリメントを効果的に利用できていない実態が明らかとなった。

#### 4) 乳幼児

幼児にサプリメントを与えたことがあると回答した母親は 182 人で、このうち 17 人は医薬品であったため、サプリメント利用経験者は 165 人で全体の 8%であった。利用させ始めた年齢は 2 歳、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、タブレット状のビタミン D、カルシウムの利用が多かった。幼児に利用させた製品の 81%は子ども用製品ではなく、製品のメーカー名、製品名、成分名などが不明であると回答した母親が 32%いた。さらに、3 歳以上の幼児のサプリメント利用者の食習慣の特徴について検討したところ、利用者は朝食欠食や外食頻度が高い傾向が示されたが、食品摂取頻度や食事への態度に非利用者との違いは認められなかった。

#### 5) 特定保健用食品利用者

特定保健用食品の利用目的として、「健康の維持」「身体に良さそうだから」など、健康維持に用いる利用者が多い一方で、年齢が上がるに従い「病気の治療」に用いている利用者の割合が高くなることが認められた。「一日当たりの摂取目安量および摂取方法を守っていますか」という問いに対しては、約 6 割が「はい」と回答したが、約 2 割が「いいえ」、さらに残りの 2 割が「摂取目安量、摂取方法を知らない」と回答し、4 割の利用者が適切に利用していない事が示唆された。特定保健用食品の利用により体調不良を感じた利用者は 9.1%であった。また、本調査の対象者に通院中(290 名)および入院中(3 名)の利用者がおり、その約 9 割が特定保健用食品の利用を主治医に伝えていなかった。さらに、医薬品と併用している利用者(全体の 27.9%)の約 2 割が、服

用医薬品と同様の保健機能を謳った特定保健用食品を利用していた。

#### D. 考察

健康食品が関連した健康被害には多様な要因が関係するため、重篤な健康被害事例であっても原因究明をすることは容易でない。それらの要因としては、粗悪な製品の利用、利用者の体質や基礎疾患、過剰摂取や医薬品との相互作用があげられる。現状における健康被害情報は、保健所を介して収集されている情報、消費者センターを介して収集されている情報、各企業において独自に収集されている情報がある。それらの情報は、収集に対する考え方、情報の取り扱いなどが明らかでなく、十分に活用されていない。しかし、類似事例を効率的に収集して活用できるようになれば、行政は迅速な対応をすることが可能となり、企業にとっては健康被害を最小限にとどめることができる。本研究で実施した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、健康被害事例を客観的にスクリーニング評価して整理し、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を可能にするものである(図3参照)。

これまで医薬品の健康被害の評価法は報告されているが、健康食品に特化した健康被害の評価方法がなかったことから、研究 1 では健康食品の特性を踏まえた健康被害の評価方法として、評価票(ポイント付け評価法)および樹枝状アルゴリズムを作成し、それらに実際の健康被害報告を適用して方法の妥当性と信頼性を向上させる取り組みを行った。既存の健康被害事例(苦情を含む)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払拭できないという研究の限界が考えられた。そこで最終年度では、情報量を調節した架空事例を作成し、栄養士、薬剤師、保健所職員などの異なる職種による評価を行い、いずれの職種においても良好な評価結果を得ることが出来た。この方法は、臨床の場

での情報のスクリーニング手法として有用と考えられた。

研究2では研究1で確立した因果関係評価方法の実用性と有用性について、保健所、消費者センター、企業、および薬局で検討した。研究1の因果関係評価法には、ポイント付け評価法と樹枝状の評価法がある。そこで保健所から収集されてきた情報と消費者センターで収集されたPIO-NET情報を評価したところ、2つの評価法の評価結果はよく一致した。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、現場に負担をかけずに健康被害情報のスクリーニングできることから、樹枝状評価法がより実用性が高いと考えられた。

保健所、消費者センター、各企業で収集されている情報の詳細は明らかでなかった。そこで、本研究ではそれらの情報の実態を調査し、因果関係評価法への適用を前提とした健康被害情報の聞き取り法についても検討した。これまで報告されている被害情報の詳細を分析したところ、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情報は件数は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。これらの情報の実態は、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。

健康被害情報のスクリーニングとしての「因果関係評価法（樹枝状アルゴリズム）」(図1b)と「聞き取り票」(図2)の実用性について、保健所、消費者センター、企業の担当者にアンケート調査をしたところ、いずれの機関でも概ね妥当という意見が得られた。最終年度では薬局において、「聞き取り票」と「因果関係評価法（樹枝状アルゴリズム）」が利用され、実用性に問題はなく、健康食品の対応に役立つとの回答を得た。「聞き取り票」の聞き取り項目が多すぎるという意見もあったが、この回答は「聞き取り票」

に記載されている項目を全て収集しなければならないと解釈した可能性がある。消費者センターや企業で聞き取りをする担当者の多くは、製品の返品などの経済的被害への対応が専門と想定され、健康被害に関する知識を備えている者は多くはない。そのため健康食品に関する健康被害が想定される情報は、健康食品と健康被害に特化した場所に集約して、そこで必要な聞き取り作業を詳細に行い、その後「因果関係評価法（樹枝状アルゴリズム）」に適用する対応が、収集される情報の質を高め、収集情報の効率的な活用にもつながると考えられる。その点において薬局は、薬剤師が医薬品や疾病に関する知識を備えていることから、健康食品と医薬品の相互作用の有無だけでなく、健康食品の利用率、健康被害の発生率を正確に把握できる適切な場所と言えるであろう。健康食品は消費者の自己判断によって利用されているために、保健所や薬局でも、利用製品や摂取量などの情報が把握しにくいことが明らかとなった。この問題の改善には、消費者に対して利用状況のメモ（製品名、摂取量、摂取期間、体調の変化）を取ってもらう取り組みを普及することが重要と言えるであろう。企業からの健康被害の報告は、健康食品による健康被害をできるだけ迅速に収集して行政的な対応を図る上で重要である。その際、どのレベルの健康被害を行政に報告するべきかについて、現時点では企業間の認識に違いがあるため、一定の判断基準や考えを示しておくべきである。

健康食品による健康被害の防止には、どのような被害が起きているかを把握しておくことが重要である。そこで「健康食品」の安全性・有効性情報(HFNet)のサイトに収載されている国内外で発生した健康被害情報を分析した。2008年1月から2012年12月までに掲載された被害関連情報の分析結果から、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、医薬品成分の混入といった特徴が明らかとなった。保健所や消費者センターで収集されている健康被害を分析したところ、大部分が消化管の不調、アレルギーであった。ハイリスクグループによる健康食品の利用状況調査において、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。健康食品が関係した健康被害情報の収集では、このような良く認められる症状を把握しておくことも必要であろう。

消費者は健康素材の中で天然・自然のもの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、実際にはその安全性は十分に検証されていない。そこで健康被害を起こしやすいダイエット関連の人気素材コレウス・フォルスコリの安全性について検討した。その結果、コレウス・フォルスコリは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、また過剰摂取では脂肪肝をおこすことが明らかとなった。脂肪肝を惹起する機序は、肝臓における脂肪合成の亢進が関係していた。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健康被害として、医薬品との相互作用や脂肪肝は見当たらない。このような動物実験の結果が医療関係者に知られれば、同様の健康被害の早期発見につながる可能性がある。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。

セレンなどのミネラルは食品添加物としては認められていないため、それらのミネラルを含む液中で酵母を培養し、ミネラル酵母として健康食品に利用されている。ミネラル酵母に無機ミネラルが含まれているかどうかを調べる方法は、ミネラル酵母の安全性を確保する上で重要である。そこで、セレン酵母中の無機のセレンと有機のセレンの分別法に関する検討を行った。本研究においてセレン酵母中のセレンの化学種別の分析方法が設定でき、実際のサプリメント中のセレン酵母を原材料とした製品分析も行った。サプリメントの原材料の品質を確保し、最終的には製品の安全性を確保する上で、今回の検討結果は役立つと考えられる。

健康食品による健康被害は、ハイリスクグループ(高齢者・病者・乳幼児・妊婦)が受けやすいと考えられる。そこで、ハイリスクグループにおける健康食品・サプリメントの利用実態を調べたところ、各グループにおける問題点が明らかとなった。

高齢者・病者においては、健康食品・サプリメントを疾病治療に用いており、年代が上がるに従い、また、入院中、通院中によってその傾向が高くなることが明らかとなった。さらに、医薬品と併用している人も一定の割合で存在した。そこで、サプリメントと医薬品を併用している人を対象に調査を行ったところ、病者において、ビタミン・ミネラル以外のサプリメントの利用が有意に多く、また、治療目的に医薬品と併用している実態が明らかとなった。健康食品は医薬品の様に治療効果はなく、治療に用いた場合、本来の治療機会を失うだけでなく、治療の妨げになる可能性すらある。これまでに、種々の健康食品素材による医薬品へ

の相互作用が報告されており、健康食品と医薬品の併用には十分に気を付ける必要がある。

妊婦においては、胎児の神経管閉鎖障害の予防のためにも、葉酸の摂取が厚生労働省からも推奨されている。本来は食事からの摂取が望ましいが、食事から十分摂取できない場合は、サプリメントの利用が勧められる。そのため、妊婦による葉酸サプリメントの利用率が高くなっている。しかしながら、本アンケートにより、推奨摂取量・摂取時期が正しく理解されていない状況でサプリメントを利用しているという実態が明らかになった。このことから、妊婦に対して、いつ、どれくらい葉酸が必要であるか、正しい情報提供が必要である。

乳幼児においては、食事から十分栄養を摂取できていると思われる子どもがさらにサプリメントをとっている実態が明らかとなった。さらに、子ども用ではないサプリメントを子どもに与えていたり、どの製品かはっきり把握せずに与えている母親も見受けられた。また、一部の母親は医薬品名を答えており、医薬品とサプリメントの区別がついていないという実態も明らかとなった。

特定保健用食品は、いわゆる健康食品とは違い、保健用途が表示できる。しかしながら、消費者は保健用途を正しく理解していない。実際に、特定保健用食品を治療目的に利用している消費者がおり、また、医薬品と併用している人もいた。通院・入院患者において、いわゆる健康食品では、7割がその利用を主治医に伝えていないが、特定保健用食品では、実に9割が主治医に伝えていない。特定保健用食品はほとんどの製品が通常の食品形態をしていることから、伝える必要がないと考える患者が多いため、このような結果になっていると思われる。おそらく、特定保健用食品の摂取目安量を守って利用していれば、服用している医薬品と相互作用を起こす可能性は低いと考えられるが、一部の消費者は、過剰摂取していたり、複数製品を同時に摂取して

いる場合があるため、念のため、医薬品を服用している場合は主治医にその利用を伝えておくことが賢明であろう。

また、健康食品の利用により体調不良を経験したことがある人が一定の割合で存在していた。しかしながら、複数の製品を同時に利用していたり、医薬品を併用しているケースもあるため、その因果関係を証明することは難しいと思われる。健康食品の利用による体調不良を避けるためにも、適切な利用が重要である。

本研究において、ハイリスクグループによる健康食品・サプリメントの不適切な利用実態が明らかとなった。一概にハイリスクグループと言っても、それぞれのグループによって、その利用目的が異なっていることから、今後、それぞれのハイリスクグループにあった健康食品・サプリメントの情報提供が必要であると考えられた。

## E. 結論

健康食品の特性を踏まえた因果関係評価法を開発し、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、臨床的に実用可能な信頼性と汎用性を有することを確認した。この因果関係評価法とその適用を考慮した情報の「聞き取り票」に関して、保健所・消費者センター・企業の担当者にアンケート調査したところ、聞き取り項目も概ね妥当であり、健康被害情報の取り扱いと報告がしやすくなると評価された。また、健康食品と医薬品の相互作用に関する情報収集に適していると考えられる薬局において、「因果関係評価法(樹枝状アルゴリズム)」と「聞き取り票」の実用性を検討したところ、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。情報の聞き取りが難しい項目として、製品名、症状の発生時期、製品の摂取状況があげられたが、これらの情報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。保健所、消費者センター、企業において収集されている健康食品が関係した被害情報の特徴を分析したところ、保健所情報は、件数が少ないが詳細な内容が含まれていること、PIO-NET 情報は、件数が多いが因果関係評価に必要な情報は少ないこと、企業情報は、その多くが顧客の苦情に相当する内容であることが明らかとなった。以上の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）は、種々雑多な健康食品が関係した被害情報から注目すべき情報をスクリーニングする上で役立つことと考えられるが、個別事例の最終的な因果関係については、中立的な医師等による総合的な吟味が必要と考えられた。

健康食品が関係した健康被害の特徴について、「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）を分析したところ、医薬品成分の混入・錠剤カプセル形状、ダイエット目的での利用という特徴が認められた。一方、保健所やPIO-NETで収集されていた健康被害の分析では、大部分が消化管の不調、アレルギー症状が多く認められた。

天然・自然を標榜した健康食品の原材料に関する検討では、ハーブ類の中には摂取量によって医薬品との相互作用や脂肪肝を惹起する可能性があった。また、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。食品添加物の規定のないミネラルは、ミネラル酵母として利用されていることから、セレンに着目して酵母中の存在形態の評価を行った。

高齢者、病者、妊婦、乳幼児による健康食品の利用実態を把握するためアンケート調査を実施した。その結果、高齢者および病者、医薬品併用者の中には健康食品を治療目的に利用するケースがあり、その利用を医師に相談していないことが

明らかとなった。妊婦は葉酸の必要性は認知していても、NTD リスクとの関連についての認知度が十分でなく、特に推奨される摂取時期を正しく理解していなかった。乳幼児の調査では、8%にサプリメント利用経験者があり、母親が製品の詳細を十分に把握しないで与えている実態が明らかとなった。特定保健用食品利用者に関する調査では、通院中または入院中の患者の一部で治療目的に利用している実態が認められた。以上の調査結果から、健康食品・サプリメントの利用が増加する中、その利用による健康被害を未然に防止するためには、健康食品・サプリメントを適切に利用するための情報提供が重要であると考えられた。

## F. 研究発表

### 1. 論文発表

- 1) 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: 399-402, 2012.
- 2) Yokotani K, Chiba T, Sato Y, Taki Y, Yamada S, Shinozuka K, Murata M, Umegaki K. Hepatic cytochrome P450 mediates interaction between warfarin and *Coleus forskohlii* extract in vivo and in vitro. *J Pharm Pharmacol.* 64:1793-801, 2012.
- 3) 横谷馨倫、千葉剛、佐藤陽子、窪田洋子、渡邊康雄、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 82:67-73, 2012.
- 4) 一丸佳代、井出和希、小野彩奈、北川護、成島大智、松本圭司、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.
- 5) Virgona N, Taki Y, Yamada S, Umegaki K. Dietary *Coleus forskohlii* extract generates dose-related hepatotoxicity in



- mice. *J Appl Toxicol.* 33 : 924-32, 2013.
- 6) 佐藤陽子、中西朋子、横谷馨倫、千葉剛、梅垣敬三．葉酸およびそのサプリメント摂取に対する妊婦，管理栄養士・栄養士，管理栄養士・看護師養成校の学生の認識．*栄養学雑誌* 71:204-212, 2013.
  - 7) Yokotani K, Chiba T, Sato Y, Nakanishi T, Murata M, Umegaki K. 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.
  - 8) Sato Y, Nakanishi T, Chiba T, Yokotani K, Ishinaga K, Takimoto H, Itoh H, Umegaki K. Prevalence of inappropriate dietary supplement use among pregnant women in Japan. *Asia Pac J Clin Nutr* 22:83-89, 2013.
  - 9) 梅垣敬三、山田浩、千葉剛、佐藤陽子、中西朋子、福山哲．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．*食品衛生学雑誌* 54:282-289, 2013.
  - 10) 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.
  - 11) 横谷馨倫、千葉剛、佐藤陽子、梅垣敬三．*Coleus forshohlii* 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.
  - 12) 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.
  - 13) 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.
  - 14) 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.
  - 15) 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) 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、2012.7.7.
  - 2) 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、2012.11.29.
  - 3) 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、2012.11.29.
  - 4) 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, 2012.6.15.
  - 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、仙台、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・食糧学会大会、仙台、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、名古屋、2012.9.13.
- 8) 佐藤陽子、中西朋子、横谷馨倫、千葉剛、梅垣敬三．妊婦の葉酸に対する認識調査．第 59 回日本栄養改善学会学術総会、名古屋、2012.9.13.
- 9) 梅垣敬三．いわゆる健康食品の安全性確保 第 105 回日本食品衛生学会、東京、2013.5.16.
- 10) 中西朋子、千葉剛、佐藤陽子、横谷馨倫、梅垣敬三．医療機関受診者における健康食品の利用実態調査．第 60 回日本栄養改善学会学術総会、兵庫、2013.9.14.
- 11) 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に関するインターネット調査 第 60 回日本栄養改善学会学術総会、兵庫、2013.9.14.
- 12) 一丸佳代、小野彩奈、井出和希、北川護、成島大智、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 16 回日本医薬品情報学会学術大会、名古屋、2013.8.10.
- 13) 一丸佳代、小野彩奈、井出和希、北川護、武野佑磨、成島大智、千葉剛、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法：評価項目の重み付けによる信頼性の改善．第 34 回日本臨床薬理学会学術総会、東京、2013.12.4.
- 14) 北川護、一丸佳代、小野彩奈、井出和希、梅垣敬三、山田浩．健康食品による有害事象の因果関係評価～評価者特性による評価結果の違いについての考察～．第 34 回日本臨床薬理学会学術総会、東京、2013.12.4.
- 15) 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.
- 16) 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.
- 17) 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.
- 18) 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.
- 19) 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.
- 20) 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.
- 21) Yamada H . Clinical effects of green tea on cognitive dysfunction. The 2nd International Conference on Pharma and Food ( ICPF2014 ) 、 Shizuoka,

- 2014.11.6.
- 22) 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.
- 23) 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.
- 24) 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.
- 25) 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.
- 26) 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.
- 27) 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、p214-221、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

## < Adverse Events Causality Evaluation Scale for Health Food >

**本評価はあくまでもスクリーニング目的で使用するものです。**

有害事象を評価するために以下の質問に答え、適切な点数をつけてください

No.	質問項目	はい	いいえ*1	不詳
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、有害事象は改善されましたか？	+2	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)他の要因*2はありますか？	-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

「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す(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)。

他の要因としては、基礎疾患や合併症の病態、併用薬や他の健康食品の摂取などを考慮します。

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。

### 合計点による評価判定

9 ≤	非常に確からしい	Highly probable
5-8	確からしい	Probable
3-4	可能性がより強くある	Highly possible
1-2	可能性がある	Possible
≤ 0	関連なし	Unlikely

注:「質問2」が不詳の場合は、情報不足(Lack of Information)とする。

参考文献:

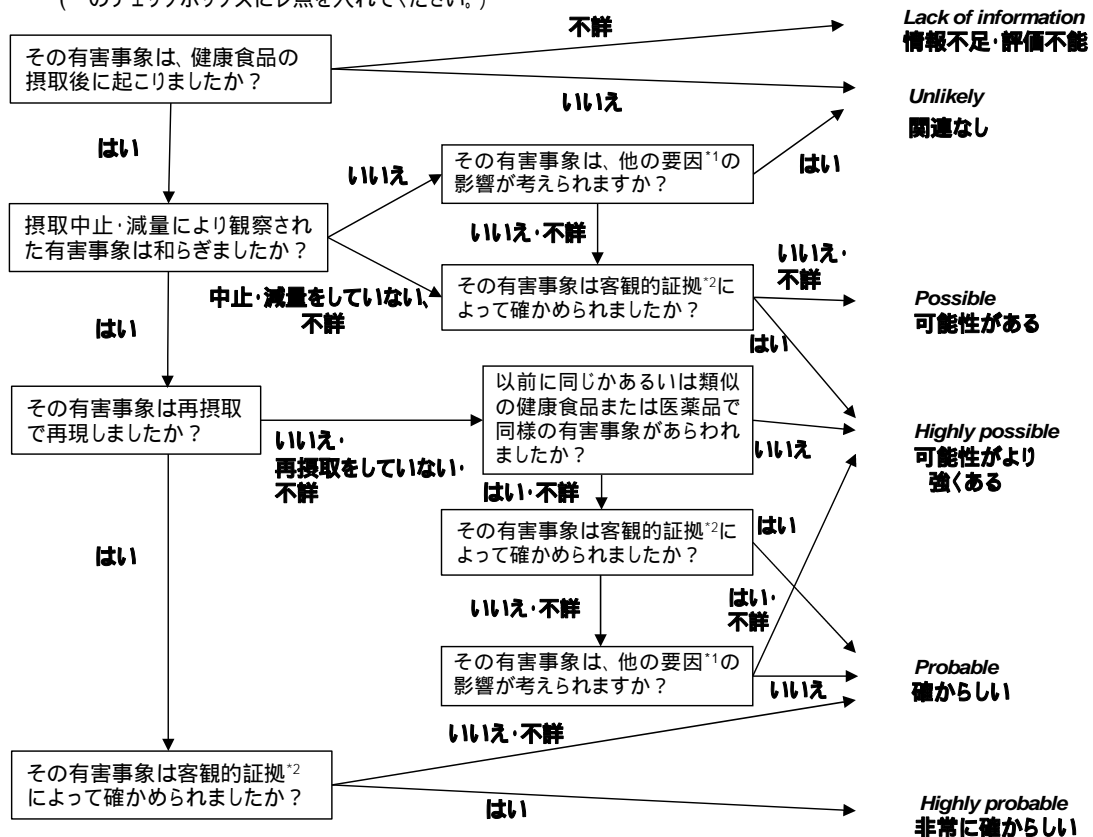
松本 圭司ほか. 臨床薬理. 2011; 42(4): 211-214.

## 図 1a 健康食品による健康被害の因果関係評価法(スクリーニング法)

< Adverse Events Causality Assessment Tool for Health Food > <sup>1)</sup>

本評価はあくまでもスクリーニング目的で使用するものです。

: 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シ点をを入れてください。)



\*1 他の要因としては、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関して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。

: 健康被害の重篤度<sup>2)</sup>をチェックしてください。

軽微な健康被害と考えられるもの  
軽度な健康被害と考えられるもの(例: 医療機関で治療を要した。)  
中等度の健康被害と考えられるもの(重篤ではないが軽度でもない。)  
(例: 30日以上の治療、または入院・入院の延長を要するものなど)  
(死亡・後遺症を残すなど)重篤な健康被害と考えられるもの

参考文献:

- 1) 山田 浩ほか、臨床薬理、2012; 43(6): 399-402.
- 2) 副作用の重篤度分類基準、厚生労働省課長通知 平成4年6月29日薬安第80号

図 1b 健康食品による健康被害の因果関係評価法 (スクリーニング法)

## 健康食品に関する有害事象の聞き取り票（追加様式1）

該当箇所に 印または空欄に記入してください。従来の「受付票」にもある項目で、重複するときはこの票に記入する必要はありません。この票は必要な情報項目を示したもので詳しい情報の収集を制限するものではありません。

ID	聞き取り日 2013年 月 日		
報告者（該当に ）	本人	家族	医療関係者 その他（ ）
**** 以下は有害事象を受けた人に関する情報 ****			
1	性別（該当に ）	男	女 不詳
2	年齢	歳代 不詳	
3	居住地	郵便番号、住所、固定電話の市外局番のいずれか 不詳	
4	製品名		
5	症状 （該当に または記入）	発疹・発赤・掻痒 吐き気・嘔吐 胃痛・腹痛 下痢 便秘 肝機能障害（肝機能検査値の上昇） 腎機能障害（むくみ、尿タンパクの出現） 呼吸器障害（息切れ、呼吸困難） 循環器障害（血圧上昇、動悸・頻脈） 神経障害（頭痛、めまい） 血液障害（貧血症状、出血症状） その他（ ）	
6	症状の発生時期	年 月 日	不詳
7	医療機関受診 （該当に または 記入）	無 有（医学的検査： 無 有）	不詳
8	転帰（該当に ）	自然治癒 外来で治療 入院 後遺症 死亡 （ 年 月 日）	不詳
9	製品の摂取状況 （該当箇所に記入）  （該当に ）	期間 年 月 日 から 年 月 日 まで 摂取量 錠・カプセル・包（粉末） 摂取頻度 回 日 / 週  減量・中止の有無： 無 有 （減量・中止後の症状： 改善 変化なし 不詳）  再摂取の有無： 無 有	不詳 不詳 不詳
10	他の 健康食品・医薬品の 併用状況 （該当に または記入）	健康食品 無 有（製品名： ）  医薬品 無 有（製品名： ）	不詳
11	基礎疾患・体質 （該当に または記入）	基礎疾患： 無 有 （疾患名： ） アレルギー体質： 無 有 （食物・医薬品・花粉・ハウスダスト）	不詳
相談者からの返品要求（参考情報）（該当に ）		無 有	不詳

**図2 健康食品による健康被害情報の聞き取り票**

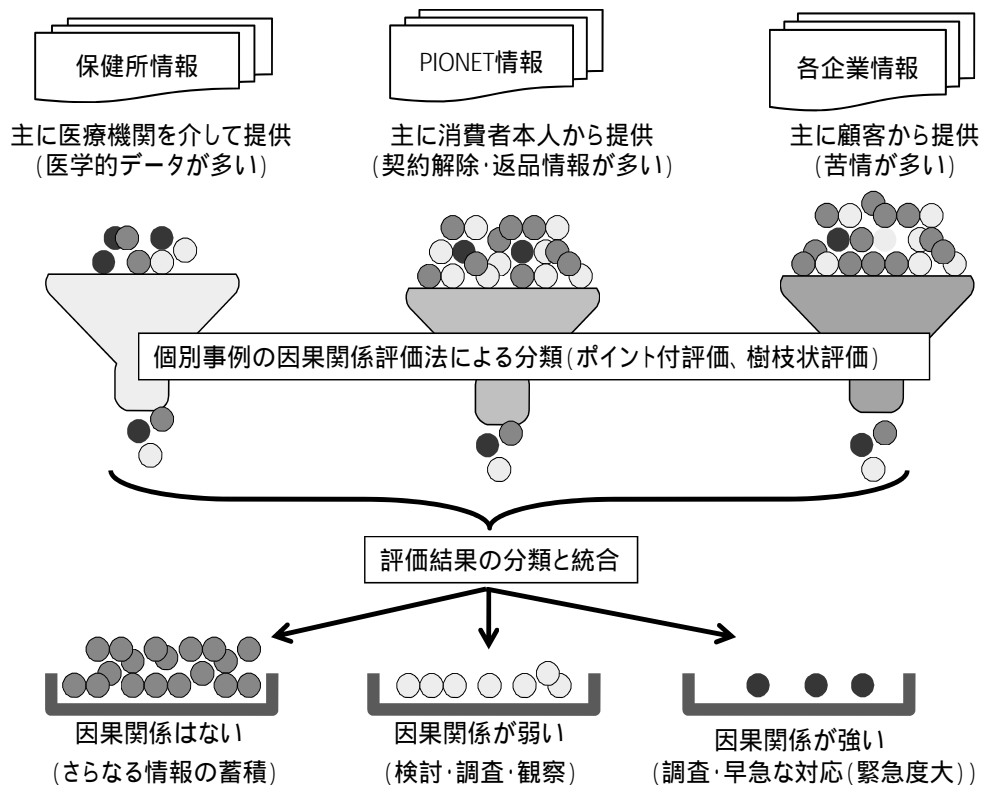


図3 異なる機関・組織で収集された情報の分析・整理による行政的な対応の概念図