

臨床応用を目指した
健康食品の摂取に伴う有害事象の
因果関係評価法の構築

静岡県立大学大学院 薬食生命科学総合学府薬科学専攻

医薬品情報解析学講座

北川 護

Development of the methods for evaluating causal
relationship of
adverse events with dietary supplements and their clinical
application.

Mamoru Kitagawa

略語表

本論文中に用いた略語は以下の通りである。

DLST : Drug-induced Lymphocyte Stimulation Test

薬剤誘発性リンパ球刺激試験

DSHEA : Dietary Supplement Health and Education Act

ダイエタリーサプリメント健康教育法

GMP: Good Manufacturing Practice

医薬品及び医薬部外品の製造管理及び品質管理の基準。健康食品や食品添加物では「適正製造規範」と訳されることが多く、本論文中ではこちらの意味で使用する。

ICC: Intraclass Correlation Coefficient

級内相関係数

Pe : Proportion of agreement expected by chance

期待一致率

PIO-NET : Practical Living Information Online Network System

全国消費生活情報ネットワーク・システム

Po : Proportion of observed agreement

観測一致率

PMDA : Pharmaceuticals and Medical Device Agency

医薬品医療機器総合機構

目次

緒言	・ ・ ・ ・ 7
第 1 章	
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評価手法の構築	・ ・ ・ ・ 11
～Naranjo 評価票の改変と、それをを用いた因果関係評価法の構築～	
1. 背景と目的	・ ・ ・ ・ 11
2. 方法	・ ・ ・ ・ 12
3. 結果	・ ・ ・ ・ 14
4. 考察	
5. 第 1 章小括	・ ・ ・ ・ 16
第 2 章	
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評価手法の構築	・ ・ ・ ・ 17
～Jones 樹枝状アルゴリズムの改変と、それをを用いた因果関係評価法の構築～	
1. 背景と目的	・ ・ ・ ・ 17
第 2 章 第 1 節	
Jones 樹枝状アルゴリズムの改変とその信頼性の評価	・ ・ ・ ・ 17
1. 目的	・ ・ ・ ・ 17
2. 方法	・ ・ ・ ・ 13
3. 結果	・ ・ ・ ・ 19
4. 考察	・ ・ ・ ・ 19
第 2 節	
改変樹枝状アルゴリズムのさらなる改良と、その信頼性評価	・ ・ ・ ・ 20
1. 目的	・ ・ ・ ・ 20
2. 方法	・ ・ ・ ・ 20
3. 結果	・ ・ ・ ・ 21
4. 考察	・ ・ ・ ・ 24
2. 第 2 章小括	・ ・ ・ ・ 25
第 3 章	
健康食品摂取に伴う有害事象の因果関係評価法の開発	・ ・ ・ ・ 26
～多職種による信頼性および汎用性の検討～	
1. 背景と目的	・ ・ ・ ・ 26

2. 方法	• • • •
26	
3. 結果	• • • • 28
4. 考察	• • • • 30
5. 第 3 章小括	• • • • 31
第 4 章	
有害事象報告の支障の有無とその原因の考察	• • • • 32
～薬局薬剤師および診療所医師へのアンケート調査結果から～	
1. 背景と目的	• • • • 32
2. 方法	• • • • 32
3. 結果	• • • • 34
4. 考察	• • • • 36
5. 第 4 章小括	• • • • 37
総括	• • • • 38
謝辞	• • • • 39
引用文献	• • • • 40
添付 アンケート結果まとめ	• • • • 44

緒言

『医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律』（以下、医薬品医療機器等法）第2条（3）には、医薬品とは「人又は動物の身体の構造又は機能に影響を及ぼすことが目的とされている物であって、機械器具等でないもの」と定義されている¹⁾。一方で、食事から摂取できる栄養成分、例えばミネラルやタンパク質は、骨や筋肉の構成成分そのものであり、ビタミンは多くの酵素の活性に不可欠であり、脂肪酸は細胞膜の状態にも関与している。このように、医薬品ではない食事中の栄養成分も、身体の構造や機能に影響を及ぼしている。

食品には栄養素としての一次機能、嗜好品としての二次機能の他に、生体機能の調整としての三次機能がある。日本における食品の機能性、特に三次機能についての研究は、1960年代に文部省（当時）が主導することで始まったが、主として「(保健機能)食品としての制度の拡充」に伴って推進されてきた経緯がある。具体的には、1991年に特定保健用食品が、2001年に栄養機能食品が、2015年には機能性表示食品が、それぞれ食品の保健機能を表示できる制度として施行され、現在に至っている。また時期を同じくして、2000年に行政主導の健康施策「健康日本21」において、食と健康の関係性、食の重要性が示され²⁾、さらには栄養学を専攻するアカデミアの増加、食品企業のみならず医薬品企業等からも健康志向の食品の販売も増え、食品の摂取と健康の関係性が近年ますます注目を浴びている。

米国では1994年のDSHEA (Dietary Supplement Health and Education Act)³⁾、いわゆるサプリメント法の導入以降、それまでは年間50億ドル程度であったサプリメントの市場が、2014年までの20年間で約5倍の213億ドルになった経緯がある。日本においても、特定保健用食品を含めた健康食品の2014年の販売金額は推定値ながら1兆7千億円、成人での利用率は60%以上であるとも報告されており⁴⁾、⁵⁾、さらには、国策としてのセルフメディケーションの推進と相まって、米国同様に健康食品が食生活の一部に組み込まれている状態となっている。

日本でも世界でも、サプリメントや健康食品の利用の増加に伴い、それらの利用による健康被害の事例が報告されるようになった。日本においても医学中央雑誌や、厚生労働省や東京都、国立健康・栄養研究所からの報告等、健康食品による健康被害の報告事例が挙がっている。健康被害事例の中には、軽微ではない有害事象も多数報告されている。軽微でない有害事象の例としては、アマメシバによる細気管支障害⁶⁾、中国製ダイエット食品による肝障害や腎障害⁷⁾、紅麹と抗がん剤の併用によるGitelman syndrome⁸⁾、にんにくサプリメントによる薬剤性肺障害⁹⁾、朝鮮人参による女性化乳房¹⁰⁾、ミネラル系サプリメントによる食道潰瘍¹¹⁾ などであるが、これら以外にも報告がある。¹²⁾ - ¹⁸⁾

米国では「サプリメント」が定義されているが、日本では健康食品には明確な定義はなく、医薬品医療機器等法における医薬品には該当しないため、法律上は食品に分類されている。そのため医薬品では遵守すべき開発段階でクリアすべき多くの安全性試験や、GMP遵守、市

販後の安全性情報や有害事象症例の収集・評価と PMDA への報告など、法律上の責務は規定されていない。日本国内に流通する殆どの健康食品は、健康食品業界が認定する「健康食品 GMP」を遵守しているものの、原則として企業の判断によって原料の品質保証がなされており、研究・開発・製造・販売についても、医薬品医療機器等法での直接的な規制は受けず、医薬品で求められる厳しい基準は存在していない。そのため、成分を過剰に配合するといった不適正な設計や、製造時の副生成物に起因する有害事象も確認されている。^{19)、20)}

また健康食品には、保健機能食品を除いては、いわゆる医薬品のような用法用量、効果効能が表示できない。そのため、利用の是非、利用の可否は医師の診断を介してではなく、利用者の自己判断に委ねられている。天然物から特定の成分を抽出、濃縮し、カプセルや錠剤という形状で製造される健康食品では、成分の過剰な摂取に陥りやすい。また、形状が医薬品と似ているため、疾病の治療目的で利用している例や、アレルギー体質の利用者がアレルギー表示を確認せずに利用するという誤った利用法から生じる有害事象も報告されている²¹⁾。

このように健康食品による健康被害の原因は、成分の生物安全学的なリスクによるものの他、設計・製造段階での不適切さによるもの、利用者の成分や製品への感受性によるもの、利用者の体質、利用状況によるものなど多岐に渡り、またそれらが複合的に関与している場合も多い。

医薬品で有害事象が発生した場合、その収集と評価は各国の薬事的な法律によって規定され、国際的なハーモナイゼーションも存在しているが、食品による有害事象の収集と評価は、原因が多岐に渡ることから、国際的なハーモナイゼーションはなく流通している国や地域によって大きく異なる。米国では消費者や医療機関、販売者から MedWatch を経由して、食品医薬品安全局 (FDA) に有害事象情報が集約される仕組みがある。FDA がそれらの情報を一元的に管理、評価することで、医薬品と食品の安全性確保に対する迅速な対応体制が整備されている²²⁾。また、韓国では企業が有害事象の収集・記録することが義務付けられており、カナダでは企業が重篤な有害事象を全て当局に報告することが義務付けられている。世界各国で食品の安全性確保のための対応システムが存在するが、多くの国では企業や利用者からの自発的な報告を主な情報源としており、当局が主体性を持って集約するのではなく、製造者などの企業に報告させるシステムになっている²³⁾。各国の食品衛生に関する法律では、食中毒など被害拡大の恐れが明らかな場合は、それらの情報を入手後は即時に保健所などの行政機関に報告する義務があるため、行政によるリスク最小化策が取られる。一方で、利用者の体質や、摂取状況によっても症状や重篤性が大きく変化する健康食品の有害事象については、それらが発生した際のリスク最小化の方策は、日本を含めて法律で規定されていない場合が多い。

そのような中、日本においては、健康食品の摂取に関連した有害事象が行政機関に集約されるルートは複数存在する。主なものとしては、①保健所を介して厚生労働省に集約される情報 (以下、保健所情報)、②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（以下、PIO-NET 情報）、③各企業が販売店や利用者から集めている情報（以下、企業情報）、④医療機関や調剤薬局などで収集される情報（以下、医療機関情報）などであり、それぞれに含まれる情報の質や量は異なり、健康食品の有害事象を一元的に収集・評価するシステムは存在していない。そのため、どのような製品で、どのような有害事象が、どの程度発生しているか、さらには有害事象と食品摂取の関連性や利用者の体質や利用状況との関連性についての実態は明らかになっていない²⁴⁾。情報を収集する健康食品販売企業の間でも、販売形態によって利用者情報の収集の難易度は異なり、また有害事象の定義が統一されておらず、情報収集や評価の基準も一定ではない。

保健所情報には医療情報は多く含まれるが、その報告数は年間 20 件程度である。また、PIO-NET 情報はその殆どが消費者からの経済的な苦情であり、健康食品利用時の安全性に関する申し出は年間 300 件程度である。それらの申し出には医療情報はほとんど含まれていない²⁴⁾。企業情報においては、企業毎に収集している情報の数や、収集する情報のレベルまでは公表されておらず、さらに基本的には利用者からの申告情報であるため、PIO-NET 情報と同じく医療情報はほとんど含まれていないと推測される。医療機関情報については、日本医師会による「食品安全に関する情報システム」モデル事業の事例があるものの、2006 年度から 2009 年度までの 4 年間で 50 件であったと報告されている²⁵⁾。さらに、利用者は有害事象が現れた際に医療機関を受診するものの、そこに集約された有害事象情報のレベル評価と、それらの情報がなぜ医療機関から、その上位機関である保健所や行政機関に報告されないのかについて、海外では研究報告²⁶⁾があるものの、日本ではそのような検討をした報告は見当たらない。

このように、日本における健康食品の摂取に伴う有害事象は、医薬品の有害事象と異なり、利用者からの申告情報から、医療機関での医療情報を含んだものまで、さらには軽微と思われるものから、死亡や入院にいたる重篤なレベルのものまで、その情報の量と質は種々多様である。また、情報の集約先も企業、医療機関、保健所などと様々である。医療機関に集約された有害事象が行政機関に集約されることも殆どない。これらの現状は、米国や一部の国を除いた多くの国でも同様であり、健康食品の有害事象情報を一元的に集約、評価できるシステムは、ほとんど存在していない²³⁾。

医薬品と形状が似ており、機能性成分を含有することも多い健康食品において、情報の質も量も種々多様である健康食品の有害事象を、企業、医療機関、保健所などで、その重症度や因果関係を科学的に等しく評価できることは、健康食品の適正な利用促進において非常に重要なことである。しかしながら、それらの有害事象報告の中に、正確な医療情報を伴うものは極めて少なく、その重症度や症状、因果関係を正確に評価することは、現実的には極めて困難な状況にある。

重篤性や因果関係を評価するにあたり、個々の有害事象情報に医療情報が豊富であれば、医療従事者などがある程度の重篤性の判断は可能であると考えられる。しかしながら、現実的には個々の情報に医療情報が伴っていない場合が殆どであり、その情報からでは、医療従

事者であれ、第三者が重篤性を正しく評価することは極めて困難であると思われる。一方で、個々の情報に医療情報が豊富に含まれていなくても、時間経過や利用者背景などから、食品摂取と有害事象の因果関係の評価が可能ではないかと考えられた。本研究では、情報の質は問わず、ある程度の数として集約されていると思われる企業情報に着目し、それらを実評価対象として、「食品摂取と有害事象の因果関係の評価手法の構築」を目指した。さらに、この因果関係評価の手法を活用することで、健康食品による有害事象情報が医療機関から保健所や行政機関に迅速に伝達されるかどうかを検討した。

第1章では医薬品の因果関係評価手法の一つである「Naranjo 評価票」に着目し、健康食品に適した手法に改変して、その信頼性を検討した。

第2章は、第1章同様に医薬品の因果関係評価手法の一つである「Jones 樹枝状アルゴリズム」について同様に検討した。いずれの評価手法も医薬品の因果関係評価では汎用されているが、健康食品に適した評価手法にすべく改変を重ねることで評価手法の構築を目指した。

第3章では、構築した評価手法が、実際の臨床現場で汎用性があるかを検討した。

第4章では、有害事象情報を扱う機会が多い薬局と医療機関（診療所）にアンケート調査を実施し、健康食品による有害事象情報の実態と、情報が保健所に報告されにくい原因を調査し、具体的な改善策の検討を行った。

これら一連の研究によって、健康食品の摂取による有害事象の因果関係評価が、多くの職種や医療現場、企業の安全性評価部門等で広く実施され、健康食品を安全に利用できる環境作りのための一助となることを期待したい。

第1章 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評価手法の構築

～Naranjo 評価票の改変と、それを用いた因果関係評価法の構築～

1. 背景と目的

医薬品の有害事象の因果関係評価法では「Naranjo らの評価票形式」と「Jones らのアルゴリズム形式」の2つの手法があり、その利便性から臨床現場で広く利用されてきた。

Naranjo らの評価票とは、医薬品利用後に発生した有害事象について、時間的関連性、利用者背景などの10個の質問にYes/No/Unknownで答える形式である。各質問での回答に点数がついており、その点数の合計点によって因果関係の強さを評価する形式である。一方、Jones らのアルゴリズムは、最初の質問にYes/Noで回答し、回答により次の質問に行くというアルゴリズム形式の評価手法であり、最終的に行き着いたところで因果関係の強さを評価する手法である^{27) - 30)}。

山田らの研究では、健康食品と医薬品がともに生体分子に作用するという類似性に着目し、これら二つの因果関係評価法が、そのまま健康食品に適用可能かどうか、多評価者間での信頼性評価によって検討したが、その信頼性が低く³¹⁾、筆者らは、本研究にて健康食品の有害事象の因果関係評価のための新たな評価手法の構築が必要と考えた。

そこで、本研究で筆者らは、まずはNaranjo らの評価票形式について、医薬品を健康食品と置きかえたものを作成し（図1）、健康食品の特性を考慮した質問項目や点数の重み付けをすることにより、信頼性の高い評価法の構築を試みた。改変したNaranjo らの評価票（以下、改変Naranjo 評価票）を用いて、改めて因果関係評価を行い、その信頼性を検討した。

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	不詳
1	生じた有害事象に関して、すでに決定的な報告がありますか？	+1	0	0
2	疑わしい健康食品を摂取した際に、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？	+1	0	0
4	再摂取した際、有害事象はまた現れましたか？	+2	-1	0
5	その有害事象を引き起こすかもしれない他の要因(その健康食品以外の)はありますか？	-1	+2	0
6	プラセボを与えられたとき、その有害事象は起こりましたか？	-1	+1	0
7	血中(或いは他の体液)の濃度が毒性域に入っていましたか？	+1	0	0
8	その有害事象は摂取量を増大したときに程度は重くなり、減量したとき軽くなりましたか？	+1	0	0
9	以前に、同じか或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
10	その有害事象は客観的証拠によって確かめられましたか？	+1	0	0

合計点による評価判定スコア	
9～	Highly Probable (非常に確からしい)
5～8	Probable (確からしい)
1～4	Possible (可能性がある)
0	Doubtful (ほぼ関連なし)

図1 Naranjo 評価票と合計点による評価判定 (医薬品を健康食品に置きかえたもの)

2. 方法

2.1. 改変 Naranjo 評価票の作成

Naranjo 評価票を、健康食品摂取により生じた有害事象の因果関係評価判定に必要と考えられる必須基本情報、健康食品の特性を考慮した質問項目や点数の重み付け、さらに合計点による評価判定の基準について吟味し、加筆と修正を加えた。

改定は以下の4点について行った。

- 1) 摂取した健康食品の必須基本情報として商品名、製造者、主成分とその含有量、1日摂取目安量等をと問う項目を加えた。
- 2) Naranjo 評価票における「プラセボが与えられたとき、その有害事象は起こったか？」と「血中 (或いは他の体液) の濃度が毒性域に入っていたか？」という2つの質問項目を除外した。
- 3) 点数の重み付けに関して「当該健康食品を再摂取したと際、有害事象が再発したか？」と「その有害事象は客観的証拠によって確認されたか？」という2つの質問項目について、1点ずつ点数を加算した。
- 4) Naranjo 評価票で Possible にまとめられていた評価を、新たに Highly possible を加えることで2つに分け、合計点による評価判定は、先行研究の4段階から、9≦;非常に確からしい (highly probable)、5-8;確からしい (probable)、3-4;可能性が強くある (highly possible)、1-2;可能性が弱くある (possible)、0≧;ほぼ関連なし (Doubtful) の5段階とした。(図2)

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	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、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(その健康食品以外の)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、同じか或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

*1 「いいえ」という答えは、どのような代案を考慮したとしても、十分な情報が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)。

*2 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、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ついての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スコア	
9～	Highly Probable (非常に確からしい)
5～8	Probable (確からしい)
3～4	Highly Possible (可能性が強くなる)
1～2	Possible (可能性が弱くなる)
0	Doubtful (ほぼ関連なし)

図2 改変 Naranjo 評価票と合計点による評価判定

2.2. 対象および評価者

対象は、日本国内の健康食品製造販売会社(所在地;東京都)のお客センターに寄せられた利用者からの健康相談申告事例、連続200例とした。

評価者は、薬学部学生3名、薬学研究科大学院生1名、栄養情報担当者(NR)有資格者1名の計5名とした。

200事例の算出根拠を以下に示す。

山田らの研究³¹⁾では、 κ 計数は低値であったものの、ICC値は0.60~0.65と比較的良好であった。そこで、本研究において許容できる最小ICCとして山田らの研究の0.60、想定するICCとして0.70を設定(ICCの差として0.10)した。また、評価の繰り返し数を評価者数として10名(10回)を想定し、信頼区間を95%(片側 α を0.025)、検出力を0.80(β として0.20)とした。その際に必要となるサンプルサイズは約100であった。200事例であれば、評価者数が減ったとしても信頼性評価においては十分に検討が可能であると判断し、200例をサンプルサイズとして決定した³²⁾。

今後、本研究ではサンプル数を、一定の200として検討を進めることとした。

2.3. 評価方法

改変 Naranjo 評価票および改変前の評価票を用いて、200 例を 6 ヶ月間の評価間隔をあけ、5 名の評価者によりそれぞれ独立に因果関係を評価した。得られた評価票を回収し、評価の合計点に基づいてカテゴリー分類した。

信頼性についてはカテゴリー分類に関しては、Fleiss らの方法³³⁾による多評価者間 κ 係数を算出し、信頼性の指標とした。

$$\kappa = \frac{P_o - P_e}{1 - P_e}$$

P_o : 観測一致率 proportion of observed agreement

P_e : 期待一致率 proportion of agreement expected by chance

κ 係数からの信頼性は、Landis & Koch の基準³⁴⁾をもとに評価した。(表 1)

表 1 Landis & Koch の基準

κ 係数の基準	
< 0.00	Poor
0.00 – 0.200	Slight
0.21 – 0.40	Fair
0.41 – 0.60	Moderate
0.61 – 0.80	Substantial
0.81 – 1.00	Almost perfect

合計点に関して、級内相関係数（以下、ICC）を算出した。統計解析には R を使用した。

3. 結果

改変 Naranjo 評価票を用いて因果関係を評価した結果、200 例のうち、highly probable に分類された事例はなかった。(図 3)

多評価者間 κ 係数と ICC[95%信頼区間]はそれぞれ、0.77 (Landis & Koch の基準で Substantial) と 0.77[0.73, 0.81]であった。一方で改変前の医薬品を健康食品と変更しただけの Naranjo 評価票での多評価者間 κ 係数と ICC[95%信頼区間]は、それぞれ、0.12 (同 Slight) と 0.33[0.27, 0.40] (同 Fair) であり、改変 Naranjo 評価票で信頼性が高いことを確認した。(表 2)

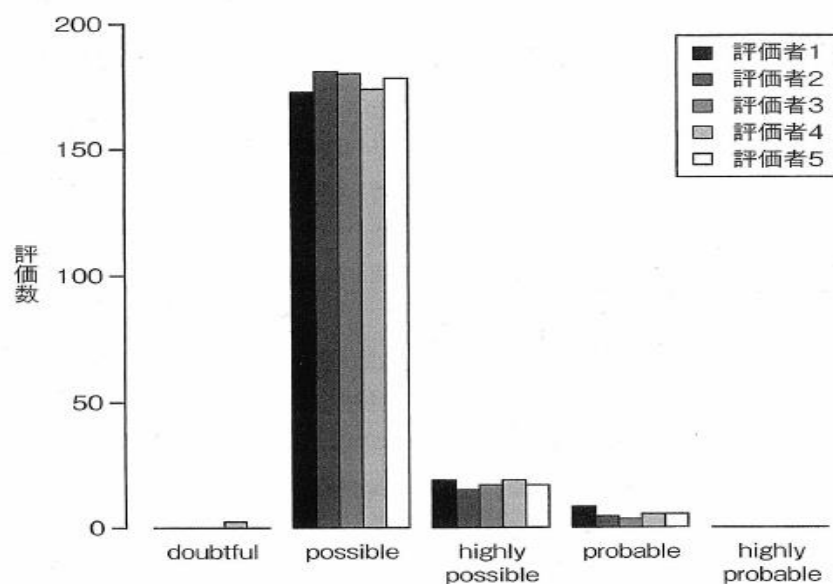


図3 改変 Naranjo 評価票を用いた評価結果の分布 (5名)

表2 Naranjo 評価票および改変 Naranjo 評価票の ICC、 κ 係数

	ICC [95%信頼区間]	κ 係数
Naranjo 評価票	0.33 [0.27, 0.40]	0.12
改変 Naranjo 評価票	0.77 [0.73, 0.81]	0.77

4. 考察

今回の研究で評価した改変 Naranjo 評価票では、これまでの Naranjo らの評価票と比べ、 κ 係数、ICC とともに高値を示し、評価者間での信頼性の向上が認められた。改変 Naranjo 評価票ではプラセボ投与や血中濃度測定といった健康食品では情報が得られにくい質問項目を削除し、点数の重み付けも再摂取による再現や、客観的指標の存在という因果関係がより強くあると判断できると思われる項目の配点を高めた。評価カテゴリーについても、従来の Naranjo 評価票で評価が集中していた possible の分類を二分して、最終的には4段階から5段階に評価カテゴリーを増加した。今回の結果においても possible に分類される事例が多く、これは因果関係評価に必要な情報が不足しているためだと考えられたが、改変 Naranjo 評価票では、より情報が多いと考えられる一部の事例が、新たに設けたカテゴリーである highly possible に篩い分けすることができた。また、各事例での因果関係を評価する際に、分かりにくい部分に注釈を入れるなどの工夫によって、健康食品の特性に合致する改定となり、かつ主観的な判断の影響も入りにくくなった結果、信頼性が向上したと考えられた。

今後、この改変 Naranjo 評価票を用い、臨床現場で正しく効率的に因果関係を評価するためには、臨床現場で遭遇する様々な有害事象情報に本評価票を適用し、さらなる信頼性を検

討する必要があると考えられた。

5. 第1章小括

医薬品の有害事象因果関係評価に用いられる Naranjo らの評価票をベースに、健康食品の摂取に伴う有害事象の因果関係評価に適用可能な評価法の構築を試みた。

加点形式である Naranjo らの評価票に、健康食品の特性を考慮した改変を進め、信頼性が高い改変 Naranjo 評価法を開発できた。

臨床現場で正しく効率的に因果関係の評価するためには、臨床現場で遭遇する様々な有害事象情報に本評価票を適用し、更なる信頼性を検討する必要があると考えられた。

第2章 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評価手法の構築

～Jones 樹枝状アルゴリズムの改変と、それを用いた因果関係評価法の構築～

1. 背景と目的

第2章では、医薬品の有害事象の因果関係評価に用いられる Jones 樹枝状アルゴリズム³⁰⁾、³¹⁾に改変することで、健康食品への応用が可能な樹枝状アルゴリズムの構築を目的とした。

改変は2段階で実施した。第1段階の改変および信頼性の評価を第1節とし、そこからさらなる改変を加え、信頼性評価を実施したものを第2節とした。

第2節では、第1章で開発した改変 Naranjo 評価票との信頼性の比較、および評価時間による汎用性についての考察も行った。

第2章 第1節 Jones 樹枝状アルゴリズムの改変とその信頼性の評価

1. 目的

Jones 樹枝状アルゴリズム (図4) に改変を加えることで、健康食品への臨床応用が可能な樹枝状アルゴリズム (以下、改変樹枝状アルゴリズム) を開発し、その信頼性を検討した。

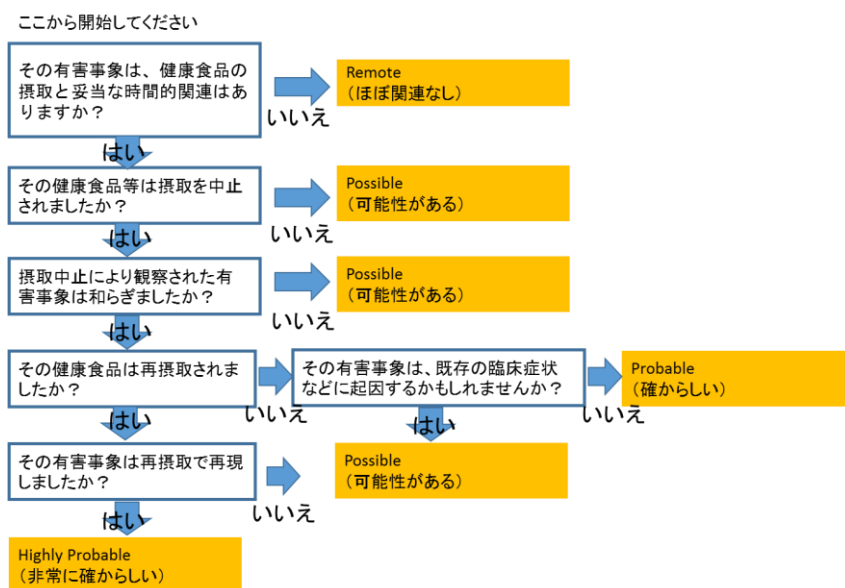


図4 Jones の樹枝状アルゴリズム (医薬品を健康食品に置きかえたもの)

2. 方法

2.1. 改変樹枝状アルゴリズムの作成

Jones 樹枝状アルゴリズムについて、健康食品の特性を考慮し、質問項目や分枝形式、カテゴリー分類について以下に示す8項目の改変を行った。(表3および図5)

表3 改変樹枝状アルゴリズムにおける改変点

1	質問項目	評価開始時の質問項目において、「時間との関連」という表現は曖昧であるため、「摂取後に起こりましたか？」と前後関係を明確にした。
2		摂取中止による症状の変動を問う質問項目において、「摂取中止・減量」に変更することで、減量による変動も評価に加えた。
3		再摂取後の症状の出現を問う質問項目において、症状の再現が見られなかった場合や再摂取をしていない場合には、次に進む質問項目として、「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あらわれましたか？」を追加した。
4		再摂取後に症状の再現があった場合、次に進む質問項目として、客観的な検査の有無を問う項目を追加し、注釈「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。」を加えた。
5		他の要因を問う質問項目を追加・修正し、「既存の臨床症状」という表現は曖昧であるため、「他の要因」という表現に加え、注釈「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、年齢などを考慮します。」を加えた。
6	分枝形式	分枝形式を「はい」「いいえ」の2分枝から「不詳」を加え3つに細分化した。
7	カテゴリー分類	時間的関連性が不詳の事例は、情報不足「lack of information」のカテゴリー分類とした。
8		すでに作成したNaranjoらの評価票の改変によるカテゴリー分類と同様、可能性がある「possible」を、因果関係が強い順に、可能性が強くなる「highly possible」可能性がある「possible」の2つに細分化した。

2.2. 対象と評価者

対象は、第1章と同じ健康食品製造販売業者のお客センターに寄せられた健康食品の摂取に伴う健康相談事例200例で、第1章とは異なる連続200事例とした。

評価者は、健康食品の安全性評価を行う専門家（以下、専門家）7名[医師3名、健康食品関連の情報を扱っている専門家3名、大学薬学部教員1名]とした。

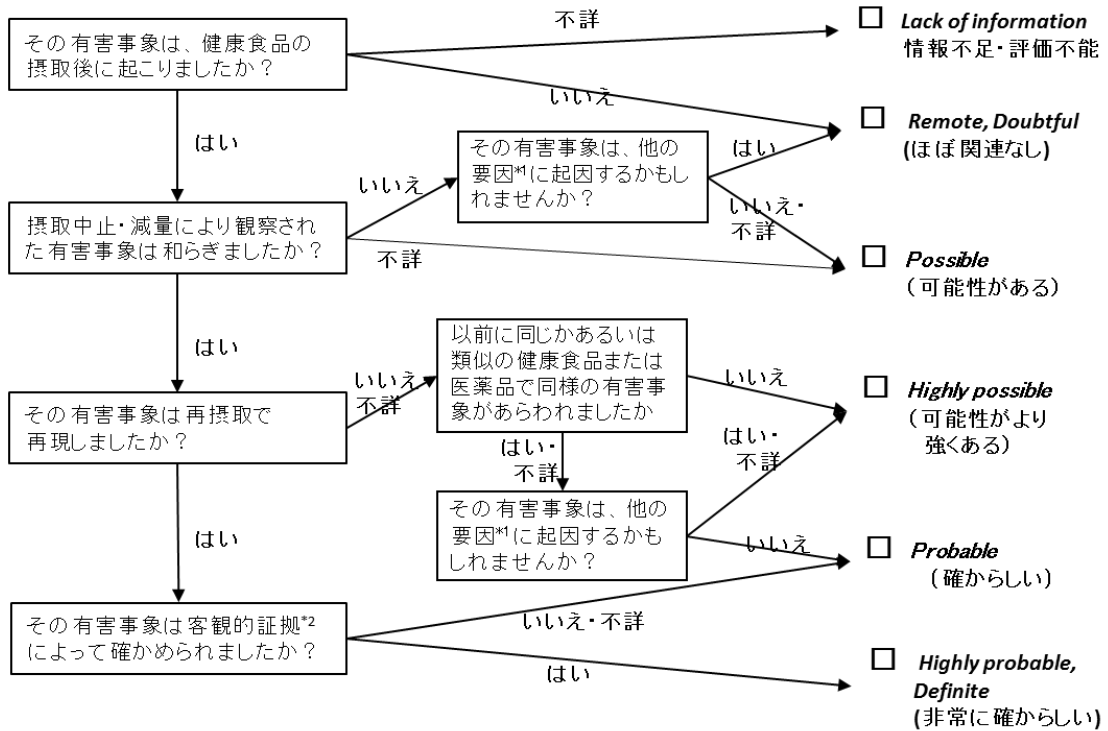
2.3. 評価方法

先行研究同様、アルゴリズム左上の質問項目である「その有害事象は健康食品の摂取後に起こりましたか？」という質問から始め、事例の記載から「はい」「いいえ」「不詳」等の選択肢を選ぶ手順を繰り返し、最終的には情報不足・評価不能「lack of information」、ほぼ関連なし「remote, doubtful」、可能性がある「possible」、可能性がより強くある「highly

possible]、確からしい「probable」、非常に確からしい「highly probable, definite」の6段階に因果関係の判定を行った。

評価者はそれぞれ独立して評価を行い、信頼性の評価指標として、6段階での多評価者間κ係数を算出した。統計解析にはRを使用した。

I. 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レ点を入れてください。)



*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、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。

II、健康被害の重篤度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

図5 改変樹枝状アルゴリズム

3. 結果

200 例の事例に対する専門家 7 名の評価は、Possible に多く集中し、Highly probable はなかった。7 名での多評価者間 κ 係数は 0.52 (Landis & Koch の基準で Moderate) であった。(図 6)

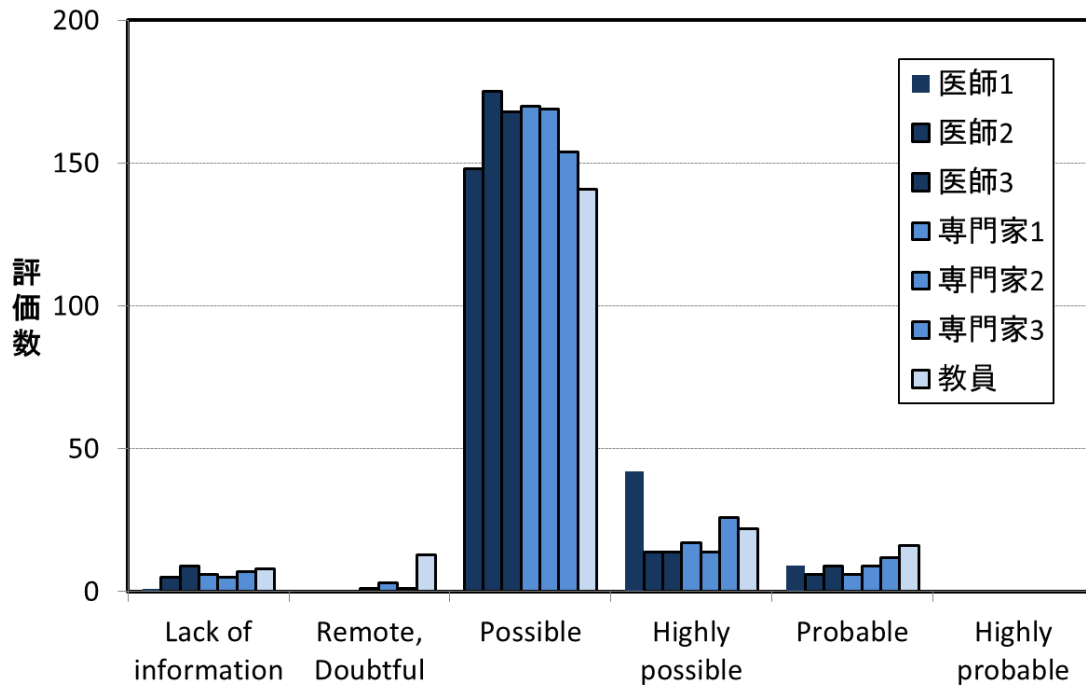


図 6 改変樹枝状アルゴリズムによる因果関係評価の分布 (7 名)

4. 考察

改変樹枝状アルゴリズムでは、第 1 章の改変 Naranjo 評価票の数値よりは低いものの、 κ 係数は 0.52 (Moderate) という比較的良好な結果であり、その信頼性を確認できた。しかしながら、時間的関連が否定される事例と時間的関連があるが他の要因が関係している可能性の高い事例が同一カテゴリー「Remote, Doubtful」に分類されること、また、客観的証拠により健康食品と有害事象の因果関係が立証された事例でも、再摂取で症状が再現した事例でなければ客観的証拠の情報が因果関係評価結果につながらない点に関して、さらなる改善の必要があると考えられた。

第2章 第2節 改変樹枝状アルゴリズムのさらなる改良と、その信頼性評価

1. 目的

第2章 第1節にて考案した改変樹枝状アルゴリズムの評価上での問題点を考慮し、カテゴリー分類・分枝形式と質問項目についてさらに改変を加え、再度改変した樹枝状アルゴリズム（以下、再改変樹枝状アルゴリズム）を構築した。

再改変樹枝状アルゴリズムと、すでに第1章で開発している改変 Naranjo 評価票、さらに先行研究での Jones 樹枝状アルゴリズムを用いて因果関係評価を実施し、再改変樹枝状アルゴリズムの信頼性と汎用性を評価した。

2. 方法

2.1. 再改変樹枝状アルゴリズムの作成

第2章 第1節にて考案した改変樹枝状アルゴリズムについて、分枝形式とカテゴリー分類、質問項目について以下に示す改変を行った。（表4および図7）

表4 再改変樹枝状アルゴリズムにおける改変点

1	カテゴリー分類 ・分枝形式	有害事象と健康食品の摂取との時間的因果関係外否定された事例と時間的関連が見られるが他の要因に起因する可能性が高い事例が同一のカテゴリー「関連なし (Remote, Doubtful)」に分類されていたため、時間的関連が否定された事例を「関連なし (Highly unlikely)」、他の要因に起因する可能性が高い事例を「ほぼ関連なし (Unlikely)」に分類されるよう、カテゴリーを細分化した。
2	質問項目の追加	有害事象の再現性が確認されていない事例である場合、客観的証拠 (DLST、パッチテスト等) の有無が問われる質問が存在していなかったため、再現性が確認されていない事例であっても客観的証拠の有無が問われるよう質問項目を追加した。

2. 方法

2.1. 対象と評価者

評価対象は、日本国内の健康食品製造販売業者のお客様センターに集約された利用者からの申告情報の中で、健康に関連する相談事例（第1節と同一）連続200事例とした。評価者は、薬学生（学士課程6年生2名、5年生2名、4年生3名、大学院生1名）計8名とした。薬剤師免許を保有する者は含まれていなかった。

2.2. 試験デザイン

8名の評価者をランダムに2群に分けたクロスオーバー法を用いた。

一方の群 (A 群) には 1. 改変 Naranjo 評価票 → 2. 再改変樹枝状アルゴリズムの順に、他方の群 (B 群) には 1. 再改変樹枝状アルゴリズム → 2. 改変 Naranjo 評価票の順に因果関係を評価した。2つの評価の間には6ヶ月の期間を設けた。

また、当初の Jones 樹枝状アルゴリズムとの比較を行うために、2つの評価終了後に、Jones の樹枝状アルゴリズムを用いて、同様に200例の因果関係評価を実施した。

評価者はそれぞれ独立して評価を行った。

2.3. 評価方法

再改変樹枝状アルゴリズムは、改変樹枝状アルゴリズムと同様、左上の「その有害事象は健康食品の摂取後に起こりましたか?」という質問から始め、有害事象相談事例の記載から「はい」「いいえ」「不詳」等の選択肢を選ぶ手順を繰り返し、最終的には因果関係の強い順に、非常に確からしい「highly probable」、確からしい「probable」、可能性がより強くある「highly possible」、可能性がある「possible」、ほぼ関連なし「Unlikely」、関連なし「Highly unlikely」、情報不足・評価不能「lack of information」の7段階のカテゴリ分類による因果関係の判定を行った。

カテゴリ分類における多評価者間 κ 係数を A 群、B 群、全体について算出し、信頼性の指標とした。

また、それぞれの評価方法における200事例の評価に要した時間を計測し、それを汎用性の指標とした。

統計解析には R を使用した。

3. 結果

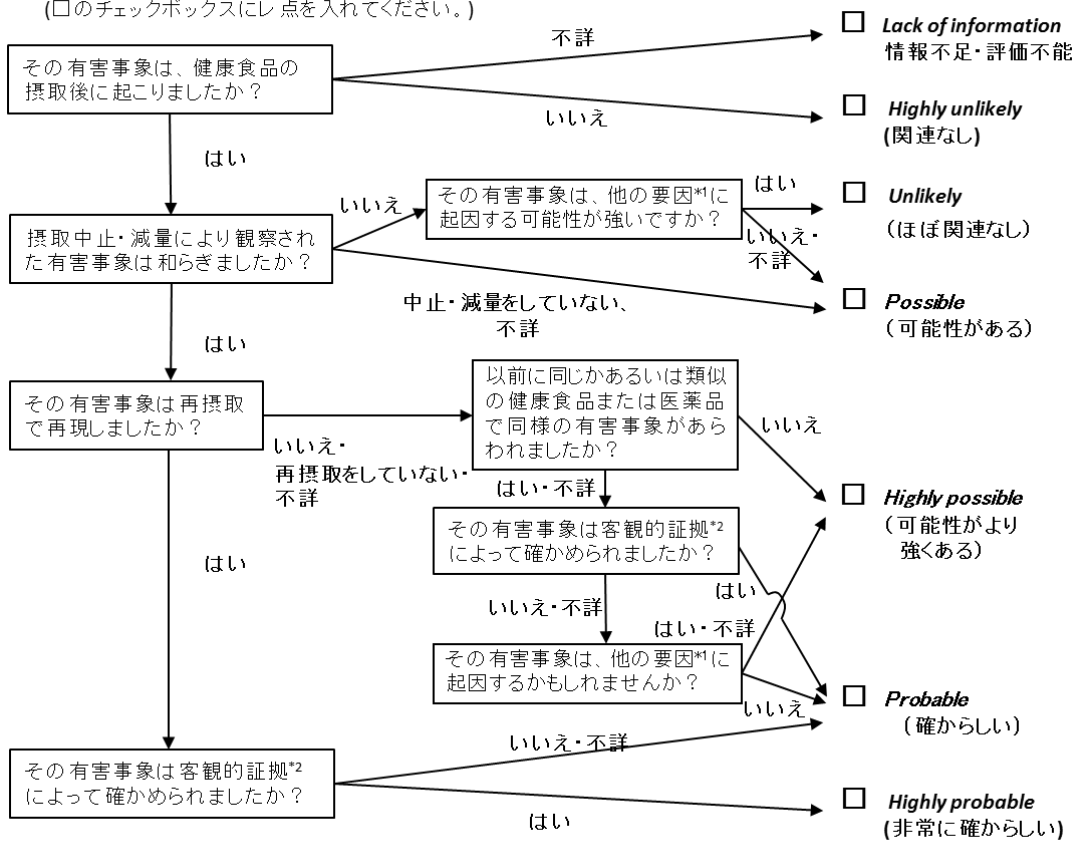
200例の有害事象事例に対する学生の評価は、再改変樹枝状アルゴリズム、改変 Naranjo 評価票、Jones 樹枝状アルゴリズムの全ての評価方法において Possible に集中し、Jones 樹枝状アルゴリズムにおいてのみ Highly probable に判定された事例があった。(図 8-10)

1. 改変 Naranjo 評価票 → 2. 再改変樹枝状アルゴリズムの順に評価した群 (A 群) の κ 係数は、改変 Naranjo 評価票で 0.21 (Landis & Koch の基準では Fair)、再改変樹枝状アルゴリズムで 0.53 (同 Moderate)、Jones 樹枝状アルゴリズムで 0.34 (同 Fair) であった。また、1. 再改変樹枝状アルゴリズム → 2. 改変 Naranjo 評価票の順に評価を行った群 (B 群) の κ 係数は、再改変樹枝状アルゴリズムで 0.50 (同 Moderate)、改変 Naranjo 評価票で 0.54 (同 Moderate)、Jones 樹枝状アルゴリズムで 0.52 (同 Moderate) であった。

両群全体の κ 係数は、再改変樹枝状アルゴリズムで 0.51 (同 Moderate)、改変 Naranjo 評価票で 0.35 (同 Fair)、Jones 樹枝状アルゴリズムで 0.40 (同 Fair) であった。

200事例の評価に要した時間は改変 Naranjo 評価票で 97 ± 68 分、再改変樹枝状アルゴリズムで 79 ± 29 分、Jones 樹枝状アルゴリズムで 55 ± 43 分であった。(表 5)

I、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レ点を入れてください。)



*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、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。

II、健康被害の重篤度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

図7 再改変樹枝状アルゴリズム

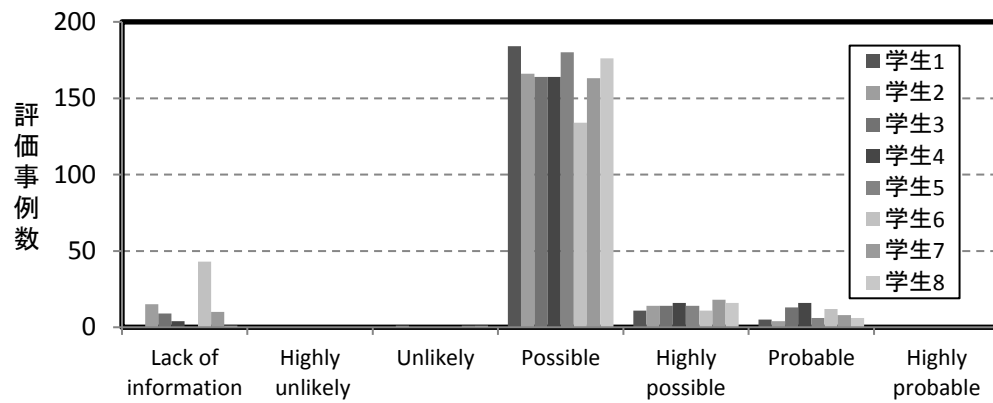


図8 再改変樹枝状アルゴリズムでの評価分布 (8名)

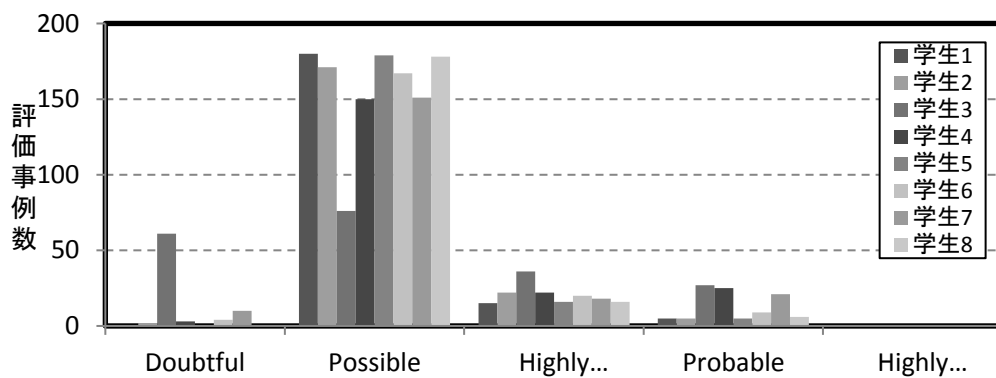


図9 改変 Naranjo 評価票での評価分布 (8名)

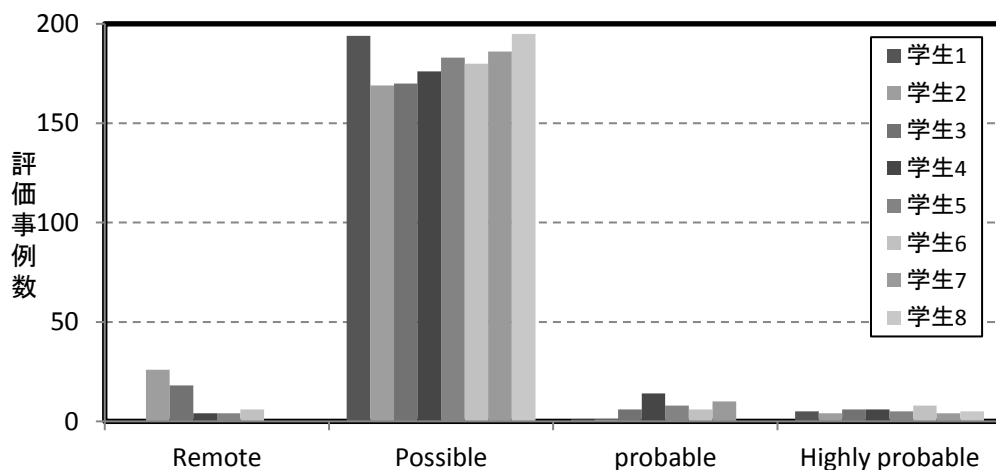


図10 樹枝状アルゴリズムでの評価分布 (8名)

表5 3つの評価手法による κ 係数と評価時間

		改変 Naranjo 評価票	再改変樹枝状ア ルゴリズム	樹枝状 アルゴリズム
多評価者間 κ 係数	A 群	0.21	0.53	0.34
	B 群	0.54	0.50	0.52
	両群	0.35	0.51	0.40
評価時間 ; 分 (mean \pm SD)		97 \pm 68	79 \pm 29	55 \pm 43

4. 考察

第2章 第2節では、第1節で考案した改変樹枝状アルゴリズムについて改善すべき点を再度洗い出し、さらなる改変を加えることで再改変樹枝状アルゴリズムを構築した。

次いで、構築した再改変樹枝状アルゴリズム、第2章 第1章にて構築した改変 Naranjo 評価票、並びに先行研究での Jones 樹枝状アルゴリズムを用いて、薬学系大学院生と学生に健康食品の摂取に伴う有害事象事例の因果関係評価をしたところ、再改変樹枝状アルゴリズムの多評価者間 κ 係数は、A 群と B 群でそれぞれ 0.53 と 0.50 となり、群間の差は見られなかった。

一方で、改変 Naranjo 評価票に関しては、先に改変 Naranjo 評価票の評価を実施した A 群で κ 係数が 0.21 であり、再改変樹枝状アルゴリズムの後に改変 Naranjo 評価票で評価した B 群では再改変樹枝状アルゴリズムと同程度の κ 係数の 0.54 を示した。

先に改変 Naranjo 評価票の評価を実施した A 群の改変 Naranjo 評価票の κ 係数が低下した理由として、改変 Naranjo 評価票は Jones 樹枝状アルゴリズムと比べ簡便性において劣っており、評価に不慣れた学生などは事前に専門的トレーニングが必要だった可能性が考えられた。このことから、再改変樹枝状アルゴリズムの方が熟練性を要せずに信頼性のある評価が可能であり、ドラッグストアや医療機関、健康食品販売業者、保健所などの健康食品の摂取に伴う有害事象情報が寄せられる様々な場面で因果関係のスクリーニングに適していると考えられた。

汎用性の指標として、それぞれの評価方法において有害事象事例 200 例を評価するのに要した時間を計測したが、改変 Naranjo 評価票よりも再改変樹枝状アルゴリズムの方が平均評価時間が短く、再改変樹枝状アルゴリズムの方が汎用性において優れる可能性が示唆された。再改変樹枝状アルゴリズムの平均評価時間が短くなった理由として、各評価方法の答える質問の数の違いが考えられた。例えば、改変 Naranjo 評価票はどの症例に対しても質問 1 から 8 まですべての質問に答える様式であるが、樹枝状形式は情報に応じて質問数が変化するため評価時間が短縮され、効率の良い有害事象の因果関係の評価ができると期待される。その一方で、質問順序の関係で、一部の情報が評価に取り入れられないなど、評価す

べき情報が全て評価されずに因果関係が過小評価されてしまう可能性が問題点として残った。

すべての評価方法において、評価の多くは「Possible」に集中していたが、第2章第2節では Jones 樹枝状アルゴリズムでのみ「Highly probable」のカテゴリーに分類される事例が存在した。Jones 樹枝状アルゴリズムにおいては客観的証拠の情報がなくても再摂取で再現した場合には「Highly probable」に分類されるようになっており、このような事例では、再改変樹枝状アルゴリズムや改変 Naranjo 評価票よりも因果関係が強く判定されやすいことが考えられた。評価した事例の中には、摂取中止や減量による症状の軽減に関する情報がほとんど得られないがために「Possible」に分類される事例や、再改変樹枝状アルゴリズムにおいて摂取と有害事象の時間的関連がわからず「Lack of information」のカテゴリーに分類される症例もあったが、これは企業のお客様センターや販売者など、情報の受け手が一貫した方法で情報が収集できておらず、因果関係評価のための十分な情報が収集できていない状況が推察された。

これらのことから、情報量や評価者の職種や特性に応じて、改変 Naranjo 評価票、再改変樹枝状アルゴリズムという 2 つの評価手法を使い分けることも、適切に因果関係进行评估するために必要だと思われる。また、米国のような情報の聞き取り段階で必要な情報として、発生までの製品の利用期間や、症状発生からの具体的な経過、併用している医薬品の有無やその名称、既往歴の有無など一定の基準^{2) 2)} で収集し、信頼性ある因果関係評価のスクリーニングが可能になれば、効率的に有益な情報を得ることができ、因果関係もより明確に判断できると考えられた。

第2章小括

医薬品の有害事象因果関係評価に用いられる Jones らの樹枝状アルゴリズムをベースに、健康食品の摂取に伴う有害事象の因果関係評価に適用可能な評価法の構築を試みた。

健康食品の特性を考慮した改変、改良を進め、信頼性が高い再改変樹枝状アルゴリズムを開発できた。

主に薬学系の学生を評価者としてアルゴリズムの信頼性と汎用性の評価を行ったが、実際に健康食品の有害事象情報を扱う機会のある薬剤師や管理栄養士、保健所職員、企業の安全性評価部門などの臨床現場でも同じアルゴリズムを用いて因果関係进行评估し、それらのバラつきを評価することで、本アルゴリズムの信頼性を確認できると考えられた。

また、第1章でも第2章でも、因果関係評価として「Possible」に集約していた。結果として一つのカテゴリーに集約はされているものの、評価判定を5段階程度に設定し、200事例という十分な数の事例を評価することで、 κ 計数が設定に近い良好な数値を示しており、評価者によるバラつきを適正に評価できているものと考えられた。

第3章 健康食品摂取に伴う有害事象の因果関係評価法の開発

～多職種による評価手法の信頼性の検討と臨床現場での汎用性の確認～

1. 背景と目的

第1章および第2章において構築した健康食品の摂取による有害事象に対する2つの因果関係評価手法の信頼性が示されたが、それらは主に薬学生を中心とした評価結果であり、臨床現場での信頼性および汎用性の確認についての課題が残された。第3章では、臨床現場における本評価手法の信頼性について考察した。

2. 方法

2.1. 対象と評価者

評価対象は、健康食品販売業者のお客センターに寄せられた健康食品の摂取に伴う、第1章、第2章とは異なる健康相談事例200例とした。

臨床現場で健康食品の有害事象に遭遇する可能性が高い職種として管理栄養士、薬剤師、保健所職員を公募によって選択した。

本研究は個人を特定できる情報を一切含まず、静岡県立大学倫理審査委員会による承認は不要であった。

2.2. 評価方法

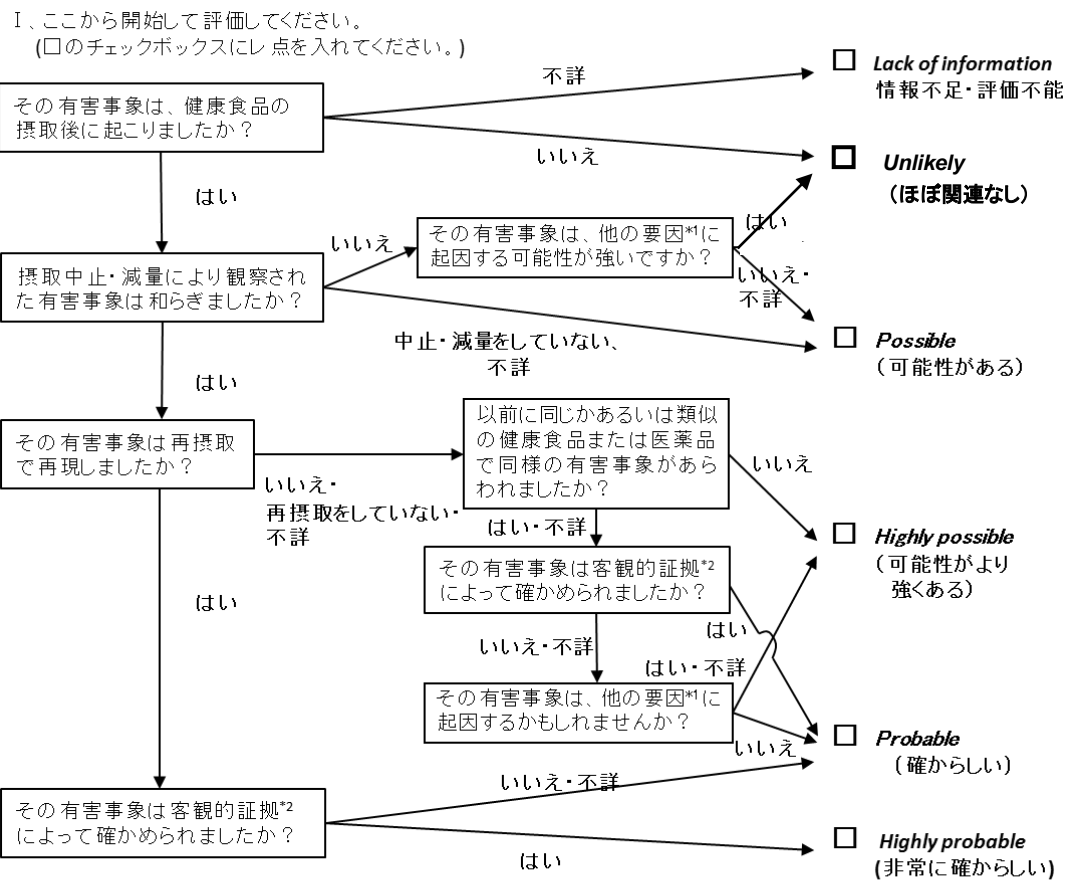
第1章の改変 Naranjo 評価票および第2章で開発した再改変樹枝状アルゴリズムを用いて、200事例の因果関係を評価した。

再改変樹枝状アルゴリズムでは最終カテゴリーについて、Highly unlikely と Unlikely を統合し、6段階の評価カテゴリーとした。(図11)

改変 Naranjo 評価票について、時間的な相関の記載がない事例については情報不足による評価不能「Lack of information」を追加した6段階評価とした。(表6)

評価カテゴリーについては多評価者間 κ 係数、改変 Naranjo 評価票の合計点については ICC を算出し、それらを信頼性の評価指標とした。

各評価者は独立して評価を実施し、職種毎および評価者全体での信頼性評価を実施した。解析には κ 係数は R を、ICC には SAS を使用した。



*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、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。

図 11 再改変樹枝状アルゴリズム (Unlikely と Highly unlikely を統一し 6 段階評価としたもの)

表 6 改変 Naranjo 評価票の合計点カテゴリー (情報不足 Lack of Information を加えて 6 段階評価としたもの)

合計点による評価判定スコア	
9～	Highly Probable (非常に確からしい)
5～8	Probable (確からしい)
3～4	Highly Possible (可能性が強くなる)
1～2	Possible (可能性が弱くなる)
0	Doubtful (ほぼ関連なし)
—	Lack of Information (情報不足)

3. 結果

管理栄養士、薬剤師、保健所職員の各職種4名の計12名が評価者として採用された。各職種の職歴（勤務歴）の幅は、管理栄養士が3-35年、薬剤師が3-24年、保健所職員が1.5-4年であった。（表7）

表7 評価者の属性

	栄養士 (n=4)	薬剤師 (n=4)	保健所職員 (n=4)	全体 (n=12)
男性：女性	1:3	3:1	3:1	7:5
平均勤務歴；年 [幅]	23.3 [3-35]	13.8 [3-24]	2.6 [1.5-4]	13.2 [1.5-35]

200事例に対する全12名の評価は改変Naranjo評価票で67.8%、改変樹枝状アルゴリズムで69.6%の割合でpossibleに集中した。この分布は職種間で同様であった。（図12）

改変Naranjo評価票におけるICCは、12名全体では0.644、各職種では、管理栄養士0.678、薬剤師0.573、保健所職員0.694であった。 κ 係数は同じく全体で0.466、各職種では管理栄養士0.468、薬剤師0.426、保健所職員0.519であった。

再改変樹枝状アルゴリズムにおける κ 係数は、12名全体で0.481、各職種で管理栄養士0.465、薬剤師0.478、保健所職員0.517であった。改変Naranjo評価票、再改変樹枝状アルゴリズムとも、 κ 係数からの信頼性評価のレベルはmoderateであった。（表8）

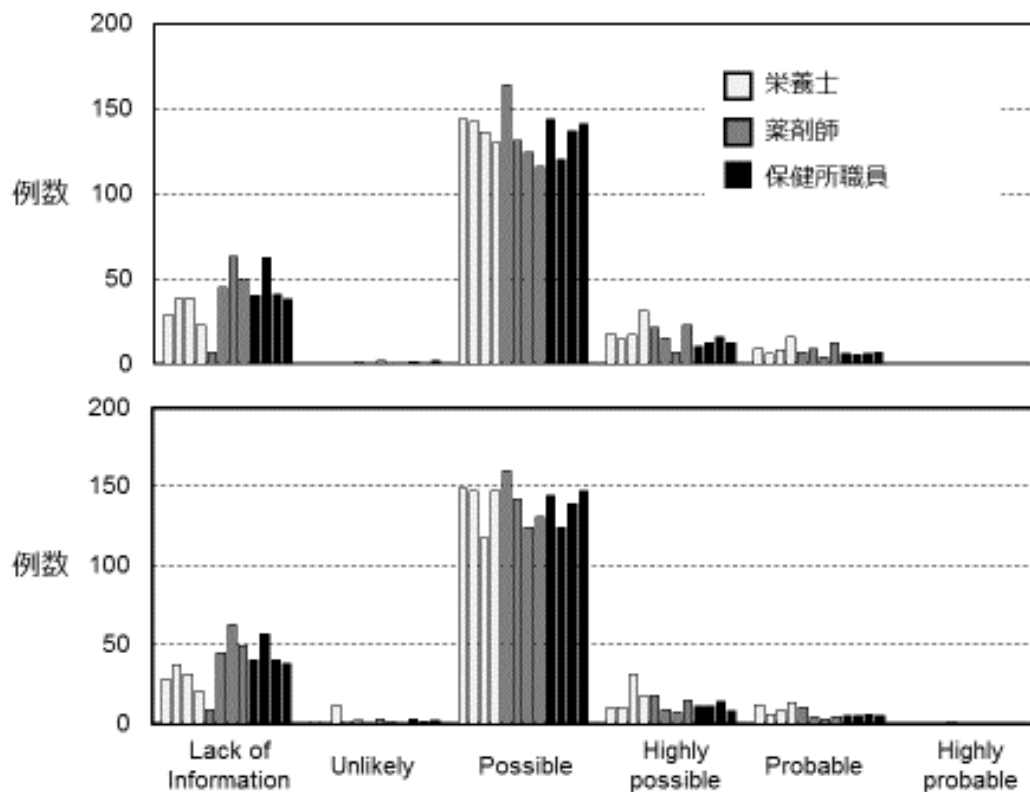


図 12 各職種での評価カテゴリーの分布（上；改変 Naranjo 下；再改変樹枝状アルゴリズム）

表 8 各職種および全体での κ 係数と ICC

	栄養士		薬剤師		保健所職員		全体	
	改変 Naranjo 評価票	再改変 樹枝状アルゴリズム	改変 Naranjo 評価票	再改変 樹枝状アルゴリズム	改変 Naranjo 評価票	再改変 樹枝状アルゴリズム	改変 Naranjo 評価票	再改変 樹枝状アルゴリズム
Kappa 計数 [95%信頼区間]	0.468 [0.464,0.472]	0.465 [0.461,0.469]	0.426 [0.423,0.429]	0.478 [0.474,0.482]	0.519 [0.516,0.522]	0.517 [0.513,0.520]	0.466 [0.465,0.467]	0.481 [0.480,0.482]
ICC [95%信頼区間]	0.678 [0.621,0.732]		0.573 [0.506,0.638]		0.694 [0.639,0.745]		0.644 [0.596,0.694]	

改変 Naranjo 評価票における各質問での 12 名全体での κ 係数を算出したところ、『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』『その有害事象は客観的証拠によって確かめられましたか』の二つの質問で κ 係数が低値 (Poor or Slight) であった。(表 9)

表9 改変 Naranjo 評価票の質問毎の κ 係数 (評価者全体)

No	質問	Kappa 計数
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？	-0.0004
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？	0.44
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？	0.78
4	当該健康食品を再摂取した後に、有害事象はまた現れましたか？	0.57
5	その有害事象を引き起こすかもしれない（その健康食品以外の）他の要因はありますか？	0.29
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？	0.54
7	以前に、同じか或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？	0.45
8	その有害事象は客観的証拠によって確かめられましたか？	0.018

4. 考察

本研究および井出らの研究²⁶⁾ で用いた二つの因果関係評価法は、臨床現場で健康食品の有害事象に遭遇する可能性が高い職種においても、信頼性を確認できた。保健所職員での κ 係数が若干高い値を示したが、これは保健所職員の職歴そのものと職暦の差が他の職種よりも短く、健康食品による有害事象そのものへの接触、経験が他の職種より少なく、自身の過去の経験した症例に判断を左右されなかったことが影響している可能性が考えられた。

本研究では改変 Naranjo 評価票における質問毎の κ 係数の算出を試みた。結果、二つの質問項目で κ 係数が低値であった。その理由としては、各評価者の職歴や専門性から質問自体を独自に解釈し、また、質問によってはどちらにも解釈できる場合があったため、評価が分かれた可能性が考えられた。医薬品とは違うことの説明や、事前に評価手法や注意点を説明することで、評価者間のバラつきが減少する可能性が考えられた。

また、発生までの製品の利用期間や、症状発生からの具体的な経過、併用している医薬品の有無やその名称、既往歴の有無など聞き取り項目に一定の基準²²⁾ ができれば、経験則などによる評価者間のバラつきが小さくなり、我々の構築した評価法の信頼性がさらに高まると考えられた。

一方で、保健所情報や医療機関情報では因果関係医評価をするための件数が少なく、本研究では日本国内食品企業の健康相談事例を対象としているが、用いた各評価法の妥当性に

については検討されていない。これは、本研究の限界のひとつであると考えられた。

同じ評価者が多くの事例を評価すること、または、同じ事例をさらに多くの評価者が評価することで、本評価手法の妥当性の評価が可能と考えるが、単独の研究では、事例の収集は現実的には困難であると考えられた。そのため、信頼性が確認できた因果関係評価手法を、例えば健康食品を販売する企業に義務化させるなどにより、より多くの評価者により、より多くの事例を評価することが可能となり、本手法の妥当性の評価につながると考えられた。また、専門家集団によりゴールドスタンダードが作成され、それを多数の評価者により評価する方法も妥当性の評価につながると考えられ、このような妥当性の検討については、今後の課題であると考えられた³⁶⁾。

5. 第3章小括

本研究にて開発してきた二つの因果関係評価法は、臨床現場で健康食品の有害事象に遭遇する可能性が高い職種においても、その信頼性を確認できた。一方で、妥当性の評価については、事例と評価者のさらなる収集や、ゴールドスタンダード作成による評価の実施など、今後の検討課題である。

第4章 有害事象報告の支障の有無とその原因の考察

～薬局薬剤師および診療所医師へのアンケート調査結果から～

1. 背景と目的

第1章から第3章において、本研究にて構築された健康食品の摂取による有害事象の因果関係評価手法が、薬学生のみならず、薬剤師、保健所職員、管理栄養士といった臨床現場での職種においても信頼性が確認されたが、それらの有害事象が保健所や行政機関に集約されていない現実がある²⁴⁾。健康食品に関連した有害事象を報告するための障害に関しての調査は米国においては行なわれている。MedWatchなどのシステムは揃っている米国でさえ、どこに、どのように報告すべきかという知識がないことが原因であるとされている²⁶⁾。日本における同様の報告は確認できていない。

そこで第4章では、保健薬局（薬局）や保険医療機関（診療所）から保健所へ健康被害を報告する際の支障の有無とその原因を調査し、具体的な改善策を検討することを目的とし、薬局薬剤師と診療所医師にアンケート調査を実施した。

2. 方法

2.1 対象者と調査時期

静岡県に所在している薬局の薬剤師850名、診療所の医師850名にアンケート調査を平成27年11月3日（アンケート送付日）から平成28年1月末日の期間で実施した。

ランダム抽出にて調査対象となった施設にアンケート票（Supplementary material S1, Supplementary material S2）を郵送し、任意で各施設に回答を求めた。調査結果の公表に関する同意取得はアンケート調査に対する回答と共に行ない、回答は無記名で行なった。薬局には1施設あたり2枚、診療所には1施設あたり1枚、のアンケートを送付した。薬局においては2名以上の薬剤師が勤務することを想定した。

なお、薬局と診療所との所在地などの情報は厚生労働省地方厚生局ホームページを参照した³⁷⁾。

送付数を各々850名とした根拠を以下に示す。

$$d = 1.96\sqrt{p(1-p)/n} \quad (\text{式1})$$

ただし、 d = 主要評価項目における回答率の標準誤差、 p = 主要評価項目の回答率、 n = 必要とされる有効回答数 とする。

本研究においては $p(1-p)$ が最大値をとるように、 $p = 0.5$ とし、 $d=0.05$ とした。すなわち、式1より、配布するアンケートの、ある項目に対する有効回答割合の誤差を5%以内に収めるには385件の有効回答を得る必要があると求めることが出来る。加えて、当研究室で実施した「平成20年度診療報酬の改定等に伴う後発医薬品の使用状況に関する保険薬局へのアンケート調査」²⁵⁾でのアンケート回収率は45.3%であった。本研究においても静岡県内の薬局を対象とするため同様の回収率を見込んだ。以上を考慮し、薬剤師、医師

それぞれ 850 名に配布することとした。

また、本研究は静岡県立大学倫理審査委員会による承認を受け、ヘルシンキ宣言および人を対象とする医学系研究に関する倫理指針に則り実施した。

2.2 調査項目

2.2.1 回答者属性

回答者の性別、年齢層、実務年数を選択形式で回答を求めた。加えて、医師に対してのみ、自らの診療科を選択形式で回答を求めた。

2.2.2 健康食品の利用状況、薬局または診療所での販売の有無

回答者自身が健康食品を利用しているかどうか、回答者が勤務する薬局又は診療所にて健康食品販売を販売しているかどうかを選択形式で回答を求めた。

2.2.3 患者から健康食品に関する相談を受ける頻度

健康食品に関する相談をひと月あたり何件程度受けるかを選択形式で回答を求めた。

2.2.4 健康食品に関する健康被害の聞き取りに関する現状

健康食品に関連する健康被害について、聞き取りの工夫をしているかどうか、聞き取りの経験回数は何回かを選択形式で回答を求めた。聞き取ったことがあると回答した回答者のみ、聞き取った際どう対処したか、原因と見られる製品や成分について調査したかどうか、その際参考にしたものは何かをそれぞれ選択形式で回答を求めた。

選択肢以外の回答に対しては自由記載欄を設けた。

聞き取ったことがあると回答した回答者のみ、被害事例の相談を受けた時に患者が利用していた健康食品・サプリメントの製品名または成分名を自由記載形式で回答を求めた。

2.2.5 健康被害を保健所へ報告することに関する現状

健康被害を聞き取ったことがあると回答した回答者のみ、保健所へ報告したかどうかを選択形式で回答を求めた。保健所へ報告しなかったと回答した回答者のみ、報告しなかった理由は何かを選択形式で回答を求めた。回答者全員に対して、保健所に報告する際に支障となることは何か、有効な報告手段は何かを選択形式で回答を求めた。

選択肢以外の回答に対しては自由記載欄を設けた。

2.2.6 自由意見

健康食品に関連する健康被害の情報収集に関して自由な意見を求めた。

2.3 主要評価項目

主要評価項目は健康食品摂取に関連した健康被害を保健所へ報告したとする回答の割合と設定した。

2.4 解析法

選択形式の項目に関しては件数及び割合を算出し、自由記載の項目に関しては項目ごと

に内容をまとめた。薬剤師と医師の回答数を比較するために、 X^2 検定を用いた。有意水準はすべて0.05と設定し、統計解析ソフトはSASを使用した。

3 結果

3.1 回収結果

薬局と診療所、各850件に送付し、それぞれ286件、304件の回答が得られた。回収率は34.7%となった。(表10)

表10 アンケート対象と回収率

	回答数	送付数	回収率 (%)
薬局	286	850	33.6
診療所	304	850	35.7
計	590	1700	34.7

以下の3.2~3.7については、別紙のアンケート結果を参照。

3.2 回答者の属性

回答者の性別は薬剤師において女性と男性がほぼ同数、医師においては88.5%が男性であった。回答者の年齢は薬剤師において30歳代、40歳代、50歳代との回答がそれぞれ20%以上あり、医師においては50歳代、60歳代との回答がそれぞれ30%以上であった。回答者の実務年数としては医師、薬剤師ともに10年以上との回答が多かった。

回答者(医師)の診療科は内科が最も多く、44.4%であった。「その他」の回答の中で最も多かったものは「整形外科」(医師回答数:35)、次いで「外科」(医師回答数:16)、「耳鼻咽喉科」(医師回答数:14)、「皮膚科」(医師回答数:13)、「眼科」(医師回答数:11)、「泌尿器科」(医師回答数:10)であった。

3.3 回答者の健康食品の利用の有無、薬局または診療所での販売の有無

サプリメントの利用について、「利用していない」という回答が、薬剤師(45.1%)、医師(72.4%)ともに最も多かった。サプリメントの販売に関しては、「行なっている」と回答した薬剤師は58.0%であった一方、「行なっている」と回答した医師は7.6%であった($P<0.0001$)。

3.4 健康食品に関する相談を受ける頻度

健康食品全般に関しての相談を受ける頻度として、ひと月あたり1-2件という回答が最も多く見られた(薬剤師36.0%、医師27.0%)($P=0.0126$)。

3.5 健康食品に関する健康被害の聞き取りに関する現状

健康食品摂取に関連する健康被害を聞き取る工夫について、「特に工夫していない」という回答が最も多かった（薬剤師 87.1%、医師 95.1%）。「その他」の回答の中には「薬歴に記載し、次回来局時に聞き取る」（薬剤師回答数：2）、「問診を行なっている」（医師回答数：2）というものがあつた。

健康食品に関する健康被害の聞き取り経験に関して、「報告を受けたことがない」という回答が最も多かった（薬剤師 65.0%、医師 56.3%）。

健康被害を聞き取った際の対処法については「健康食品・サプリメントの摂取をやめることを勧めた」という回答が最も多かった（薬剤師 87.5%、医師 92.4%）。「その他」の回答の中には「すでに服用を中止していた」（薬剤師回答数：4）、「精密検査の実施」（医師回答数：1）というものがあつた。

原因と見られる製品や成分を調査について、医師に比べて薬剤師は「調べた」と答えた回答者がやや多く見られた（薬剤師 68.8%、医師 43.3%）。参考にしたものとしては「メーカーのサイト」という回答が最も多かった（薬剤師 81.8%、医師 51.7%）。「その他」の回答の中には「包装記載の成分表」（薬剤師回答数：2、医師回答数：2）というものがあつた。

3.6 健康被害を保健所へ報告することに関する現状

健康食品に関連した健康被害を保健所へ「報告した」という回答はほとんどなく（薬剤師 2.1%、医師 0.0%）、95%以上の回答者が保健所へ「報告しなかった」と答えた（薬剤師 97.9%、医師 98.5%）。

また、報告しなかった理由として多かったものは「商品が原因と断定できなかった」（薬剤師 66.7%、医師 59.5%）「報告するほどの被害ではなかった」（薬剤師 55.2%、医師 67.9%）であつた。

「その他」の回答の中には「報告することを知らなかった」（薬剤師回答数：3）、「報告する場所があると知らなかった」（薬剤師回答数：2）、「他の医師が報告していた」（医師回答数：1）というものもあつた。

報告の際、支障となつたこと（またはなると考えられるもの）に関しては、「どの程度の症状で報告すべきなのかわからない」（薬剤師 70.3%、医師 58.6%）「健康食品と健康被害の因果関係を判別するのが難しい」（薬剤師 82.5%、医師 71.1%）という回答が多く見られた。

「その他」の回答の中には「マニュアル、手順が定まっていない」（薬剤師回答数：4）、「医師に報告の義務は無い」（医師回答数：3）というものがあつた。

有用な報告手段に関して「FAX」（薬剤師 66.4%、医師 63.5%）、「メール」（薬剤師 39.9%、医師 30.6%）、「電話」（薬剤師 38.1%、医師 40.8%）という回答が多く見られた。「その他」の回答の中には「報告フォーマットを用意」（薬剤師回答数：10、医師回答数：11）、「Web」（薬剤師回答数：6）というものがあつた。

また、副次的に、原因と見られる製品、成分についてアンケート結果を解析した。

原因と見られる製品、成分の回答として、「グルコサミン」(薬剤師回答数：8、医師回答数：6)、「ウコン」(薬剤師回答数：3、医師回答数：7)、「コンドロイチン」(薬剤師回答数：6、医師回答数：3)、「ミネラル剤」(薬剤師回答数：2、医師回答数：8)、「クロレラ」(薬剤師回答数：2、医師回答数：3)、「ニンニク」(薬剤師回答数：2、医師回答数：3)、「プロポリス」(薬剤師回答数：2、医師回答数：3)、「セサミン」(薬剤師回答数：2、医師回答数：2)、というものがあつた。

3.7 自由意見

自由意見としては「フォーマットがあるとよい」(薬剤師回答数：11、医師回答数：2)、「原因の特定が難しい」(薬剤師回答数：8、医師回答数：1)、「メーカーへの義務付けの強化が必要」(薬剤師回答数：5、医師回答数：11)、「消費者の知識不足が問題」(薬剤師回答数：5、医師回答数：7) というものがあつた。

4. 考察

本研究において、診療所と比べて、薬局では健康食品を販売しているところが有意に多いということが明らかになった。医師に比べて日常的に実際の健康食品に触れる機会が多い薬剤師が多いことから、薬剤師は健康食品に対しての知識があると期待できる。病院薬剤師において健康食品利用患者に薬学的介入をしたことによりプレアボイド報告件数が約10倍に増加したという報告もあり³⁸⁾、薬局においても薬学的介入が望まれている³⁹⁾。

しかしながら、本研究において、健康食品に関する有害事象の聞き取りに関して工夫をしていない薬剤師、医師はおよそ90%ほどであり、半数以上が健康被害自体聞き取ったことがない、ということが明らかになった。また、ほとんどの施設が健康食品に関連した健康被害を聞き取る工夫を行なっていなかった。健康食品の摂取に関連した健康被害相談の件数自体が少ない可能性がある一方で、10回以上有害事象に遭遇した医師や薬剤師もいることから、聞き取りの工夫による情報収集の改善の可能性は高いと考えられる。

保健所への報告に関して、健康被害を聞き取った際ほとんどの回答者が保健所へ報告していないということが明らかとなった。また、報告の際に障害となるものとして、どのくらいの症状で報告すべきかわからないこと(報告の基準が不明確であること)と、因果関係の判別が難しいことを挙げる薬剤師と医師が70%以上であつた。

因果関係の判別の困難さが報告の支障になっていることに対して、本研究にて開発した因果関係評価手法の利用が有用であると考えられる。因果関係評価手法の利活用とともに、報告のフォーマットの作成やFAX等を利用した報告手段を薬局や診療所へと情報を伝達することで、保健所への報告状況の改善が見込まれる。

一方で、第4章の限界として、有害事象の詳細情報が得られなかったことと、回答率が見込みを下回ったことが挙げられた。どの程度の症状をもつ患者へどのように対処したのか明らかになれば、新たな報告システムを構築する上で有用であつたと考

えられる。また今回の調査においてはアンケート回収率として 45.3%を見込んだが、実際の回収率は 34.7%であり、見込みを下回った。しかし、286 名の薬剤師と 304 名の医師から回答を得られ、主要評価項目の回答率（保健所へ報告したという回答率）が 90%以上であったことから、必要回答数が見込みより減少した。具体的には、主要評価項目の回答率が 90%の場合、主要評価項目における回答率の標準誤差が 0.05 とすると、必要回答数は 138 となり、本研究の結果は一般化できると考えられる。

5. 第 4 章小括

保健薬局や保険医療機関で健康食品による有害事象との遭遇は、遭ったことがないという回答が最も多かった一方で、10 回以上遭遇した医師や薬剤師もいることから、聞き取りの工夫により情報収集の改善の余地はある。保健所へ健康被害を報告する際の支障として、判定基準がないことや、因果関係の判別が難しいことを挙げる薬剤師と医師が 70%以上いたことから、本研究にて開発した因果関係評価手法の利用が有用であると考えられた。

総括

本研究にて構築した「健康食品摂取に伴う有害事象の因果関係評価のための2つの評価法」は多評価者間の信頼性評価によって信頼性を確認でき、それは薬剤師や保健所職員、管理栄養士などの幅広い職種でも応用可能であることが示された。さらには、この評価法を利用・活用することで、薬局や診療所から保健所への迅速な情報伝達の一助になる可能性が示された。

2015年4月に施行された機能性表示食品制度だが、制度施行後3年未満で届出された品目は1200を超えてきている。この数は1991年の施行後25年が経過した特定保健用食品の品目数とほぼ同じであり、機能性を謳った食品がここ数年でも急速に市場に広まっていることを意味している。特定保健用食品も機能性表示食品も、健康被害情報の収集と評価は、ガイドラインなどによって企業にその責務が課せられているが、企業の規模や販売形態が異なるため、情報の収集・評価の手法が定まっていない実態がある。このような状況においては、企業間による基準作りと合わせて、消費者庁や厚生労働省といった行政機関が介入することによる制度化の推進が望まれる。その際に、本研究で開発した因果関係の評価手法を今後、企業や保健所、薬局などで同時に利活用することが推進されれば、多くの評価者、多くの事例で因果関係を評価できることになり、本評価手法の妥当性の確認にもつながることが期待できる。また、統一した報告フォーマットの作成や、収集すべき情報と報告すべき情報の標準化ができれば、情報の質のバラつきが小さくなり、本評価手法の信頼性もさらに高まることが期待でき、健康食品の適正な利用環境が整うことにつながる。

2017年3月、消費者庁からは特定保健用食品の有害事象や有効性情報の収集についての新たな基準の通達⁴⁰⁾が発出されたが、本評価法を用いることを推奨している内容とはなっていない。また同じく消費者庁において、機能性表示食品の届出に関するガイドライン⁴¹⁾の作成が進行しているが、本評価法を用いて有害事象を評価することは記載されていない。厚生労働省からは2020年の食品衛生法改正に伴い、リスクの高い成分を含む健康食品等を販売する際には、有害事象の収集と報告を義務付ける方向性で議論⁴²⁾が進められているが、収集、評価の具体的な基準は示されていない。行政機関によって早急に基準が示され、体制ができることが健康食品の適正な利用には不可欠であるが、未だ整っていない状況にある。

健康食品の有害事象について、その重篤性や因果関係を評価した研究が殆どない中、我々は一企業からではあるが、200例という多くの事例の提供を受け、薬学生や臨床現場に近い職種まで多くの評価者を使って因果関係を評価し、評価手法の構築を目指した。行政機関や企業によって、本評価手法が広く利活用されることで、健康食品の適正な利用環境を整える上での、最初の重要な一歩になるものと期待できる。

謝辞

本研究の遂行に際し、博士後期課程にてご指導いただきました、静岡県立大学大学院薬学研究院 山田浩教授に深く謝意を表します。

並びに統計解析についてご指導・ご助言をいただきました、静岡県立大学大学院薬学研究院 川崎洋平講師、井出和希博士に深く感謝いたします。

本研究の共同研究者として、因果関係の評価についてご協力いただきました国立研究開発法人 医薬基盤・健康・栄養研究所 国立健康・栄養研究所 情報センター長梅垣敬三先生、菊川市立総合病院 松下久美先生、静岡市保健所長 加治正之先生、並びに静岡県立大学 薬学部 医薬品情報解析学分野在籍の学生諸氏、大学院生諸氏に深く感謝いたします。

最後に、本研究について最初にご助言をいただき、因果関係評価手法の確立にも快くご協力賜りました浜松医科大学 名誉教授 故 中島光好先生に深く感謝いたします。

引用文献

- 1) 医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律
(昭和三十五年法律第百四十五号)
- 2) 厚生労働省健康局長通知 第0430002号 「21世紀における国民健康づくり運動
(健康日本21)」
- 3) Dietary Supplement Health and Education Act OF 1994. NIH. Public Law 103-417
103rd Congress. https://ods.od.nih.gov/About/DSHEA_Wording.aspx
- 4) H・B フーズ市場動向 2015 (富士経済) より推計
- 5) Reports of Cabinet Office and Consumer Affairs Agency, Government of Japan.
Survey on the use of health food in Japan. 2012. (In Japanese)
http://www.cao.go.jp/consumer/iinkaikouhyou/2012/houkoku/201205_report.html.
- 6) Sawahata M, Ogura T, Tagawa A, et al. Sauropus androgynus-associated
bronchiolitis obliterans of mother and daughter - autopsy report. *Respir Med*
CME 2010; 3: 214-217
- 7) Nishigami E, Kawaguchi Y, Terai C, et al. Progressive interstitial renal
fibrosis due to Chinese Herbs in a patient with Calcinosis Raynaud
Esophageal Sclerodactyly Telangiectasia (CREST) syndrome. *Intern Med* 2006;
40: 1059-63,
- 8) P Cotovio, et al, Gitelman syndrome *BMJ Case Rep.* 2013; 2013: bcr2013009095.
- 9) Suzuki, et al. A Case of Drug Induced Lung Injury Considered to Be Caused by
a Supplement “Nin-niku Ran-ou (Garlic and Egg Yolk)” *気管支学* 2016. 38:118-
124
- 10) Kakisaka, et al, Panax Ginseng: A Newly Identified Cause of Gynecomastia.
The Tohoku Journal of experimental med. 228(2):143-145, 2012
- 11) 太田一樹 サプリメント内服により食道潰瘍を生じた1例 *Prog. of Digestive*
Endoscopy 84(1). 60-67, 2014
- 12) Uchigata et al, Worldwide differences in the incidence of insulin
autoimmune syndrome (Hirata disease) with respect to the evolution of HLA-DR4
alleles. *Hum Immunol.* 2000 Feb;61(2):154-7
- 13) Statement on the safety of glucosamine for patients receiving coumarin
anticoagulants. *EFSA Journal* 2011;9(12):2473)
- 14) 厚生労働省医薬食品局食品安全部基準審査課. 「シンフィツム (いわゆるコンフリ
ー) 及びこれを含む食品の取扱いについて」. 平成16年6月14日
- 15) 厚生労働省報道発表資料. 「ダイエット用食品『天天素 (天天素清脂こう囊)』 (マ
ジンドール等を含有する無承認無許可医薬品) によると疑われる健康被害について」.

平成17年5月24日

- 16) 厚生労働省報道発表資料. 「白インゲン豆の摂取による健康被害事例について」平成18年5月22日
- 17) Borrelli F, Ernst E. Black cohosh (*Cimicifuga racemosa*) for menopausal symptoms: a systematic review of its efficacy. *Pharmacological Research*. 2008;58(1):8-14
- 18) 厚生労働省 医薬・生活衛生局食品基準審査課長、食品監視安全課長 「プエラリア・ミリフィカを含む健康食品の取扱いについて」平成29年7月13日
- 19) Maitani et al, Eosinophilia Myalgia Syndrome (EMS) Caused by L-Tryptophan Product and Toxic Oil Syndrome (TOS) Caused by Denatured Rape-seed Oil. *食品衛生学雑誌* 50(6), 279-291, 2009
- 20) 厚生労働省医薬食品局食品安全部. 「都道府県等から報告されたいわゆる健康食品に係る健康被害事例について (お知らせ)」平成19年2月26日
- 21) Homma Y, Otani N, Ishimaru S. A Case Report of Acute Vitamin A Intoxication due to Ocean Perch Liver Ingestion. *J Emerg Med*. 2015 ;49(1):15-7.
- 22) United States Government Accountability Office. Report to congressional requesters-Dietary Supplements. (GAO-13-244) 2013.
<http://www.gao.gov/assets/660/653113.pdf>, accessed August 29, 2016
- 23) Debasis B. Nutraceutical and Functional Food Regulations in the United States and Around the World, Second Edition (津谷喜一郎ら監訳) (薬事日報社)
- 24) 梅垣敬三、山田 浩、千葉 剛、中西朋子、佐藤陽子、福山 哲. 健康食品に関する健康被害相談事例の情報源およびその有用性評価. *食品衛生学雑誌*. 54(4): 282-289, 2013
- 25) (社) 日本医師会提出資料 「日本医師会の健康食品安全対策について」. 第49回消費者委員会.
http://www.cao.go.jp/consumer/iinkai/2011/049/doc/049_110304_shiryoul.pdf
- 26) Pascale B, Steele C, Attipoe S, O' Connor FG, Deuster PA. Dietary supplements: Knowledge and adverse event reporting among American Medical Society for Sports Medicine Physicians. *Clin J Sport Med*. 26(2): 139-144, 2016
- 27) Naranjo CA, Busto U, Sellers EM, et al. A method for estimating the probability of adverse drug reactions. *Clin Pharmacol Ther* 1981; 30: 239-45.
- 28) Busto U, Naranjo CA, Sellers EM. Comparison of two recently published algorithms for assessing the probability of adverse drug reactions. *Br J Clin Pharmacol* 1982; 13: 223-7.

- 29) Karch FE, Lasagna L. Toward the operational identification of adverse drug reactions.
Clin Pharmacol Ther 1977; 21: 247-54.
- 30) Jones JK. Adverse drug reactions in the community health setting: approaches to recognizing, counseling, and reporting. *Fam Community Health* 1982; 5: 58-67.
- 31) 山田浩、松本圭司、清水雅之、熊谷 翼、渡辺崇之、近都正幸、朴 美貞、小菅和仁、川上純一、梅垣敬三. 健康食品摂取と健康上の有害事象の因果関係を評価するためのアルゴリズムの提案. *臨床薬理*, 40(4) : 163-168, 2009
- 32) 楠正、SKETCH 研究会. 臨床データの信頼性と妥当性. サイエンティスト社
- 33) Fleiss JL. Measuring nominal scale agreement among many raters. *Psychol Bull* 1971; 76: 378.
- 34) Landis JR, Koch GG. The measurement of observer agreement for categorical data. *Biometrics* 1977; 33: 159-74
- 35) Ide K, Yamada H, Kitagawa M, et al. Methods for estimating causal relationships of adverse events with dietary supplements. *BMJ Open* 2015; 5: e009038.
- 36) Kitagawa M, Ide K, Kawasaki Y, Niwata S, Matsushita K, Kaji M, Umegaki K, Yamada H. Reliability of the evaluation methods used to assess a causal relationship between dietary supplement intake and changes in adverse event. *J Drug Inform* 2017;19.
- 37) Ide K, Yamada H, Kawasaki Y, Noguchi M, Kitagawa M, Chiba T, Kagawa Y, Umegaki K. Reporting of adverse events related to dietary supplements to a public health center by medical staff: a survey of clinics and pharmacies. *Ther Clin Risk Manag.* 12:1403-10, 2016.
- 38) 安達真紀子, 高根 浩, 篠塚和正, 森木邦明, 小川勝弘, 金田達也, 椎木芳和, 島田美樹. 健康食品利用入院患者に対する薬学的介入内容の分析と管理アルゴリズムの構築. *医療薬学*. 2016; 42(2): 217-227.
- 39) Kwan D, Boon HS, Hirschhorn K, et al. Exploring consumer and pharmacist views on the professional role of the pharmacist with respect to natural health products: a study of focus groups. *BMC Complement Altern Med.* 2008; 8: 40.
- 40) 消費者庁食品表示企画課. 「特定保健用食品の表示許可等について」平成29年3月17日
- 41) 消費者庁食品表示企画課. 「機能性表示食品の届出等に関するガイドライン」平成27年3月30日

42) 厚生労働省医薬・生活衛生局. 「食品衛生法改正懇談会取りまとめ」資料 平成29
年11月15日

別紙 アンケート結果まとめ

	回答数 (%)	
	薬剤師	医師
問1 性別を教えてください。		
男性	140 (49.0)	269 (88.5)
女性	146 (51.0)	33 (10.9)
無回答	0 (0.0)	2 (0.7)
問2 年齢を教えてください。		
20歳代	28 (9.8)	0 (0.0)
30歳代	75 (26.2)	6 (2.0)
40歳代	72 (25.2)	47 (15.5)
50歳代	62 (21.7)	98 (32.2)
60歳代	41 (14.3)	100 (32.9)
70歳代	8 (2.8)	36 (11.8)
80歳以上	0 (0.0)	15 (4.9)
無回答	0 (0.0)	2 (0.7)

	回答数 (%)	
	薬剤師	医師
問3 薬剤師、医師としての実務期間を教えてください。		
1年未満	6 (2.1)	0 (0.0)
1～2年	11 (3.8)	0 (0.0)
3～4年	17 (5.9)	1 (0.3)
5～9年	51 (17.8)	1 (0.3)
10～19年	107 (37.4)	27 (8.9)
20年以上	94 (32.9)	273 (89.8)
無回答	0 (0.0)	2 (0.7)
問3-2 (医師に対して質問) 診療科を教えてください。(複数回答可)		
内科		135 (44.4)
小児科		33 (10.9)
産科・婦人科		21 (6.9)
その他		135 (44.4)
問4 あなたは健康食品・サプリメントを利用していますか？		
現在、利用している	111 (38.8)	71 (23.4)
以前は利用していたが、今は利用していない	45 (15.7)	10 (3.3)
利用していない	129 (45.1)	220 (72.4)
無回答	1 (0.3)	3 (1.0)

	回答数 (%)	
	薬剤師	医師
問5 あなたがおつとめの薬局、診療所では健康食品・サプリメントの販売を行なっていますか？		
行なっている	166 (58.0)	23 (7.6)
行なっていない	120 (42.0)	280 (92.1)
無回答	0 (0.0)	1 (0.3)
問6 あなた自身はひと月あたりどれくらい来局者、来院者の方から健康食品・サプリメントの利用について相談を受けていますか？		
相談を受けたことがない	22 (7.7)	51 (16.8)
1回未満	79 (27.6)	81 (26.6)
1～2回	103 (36.0)	82 (27.0)
3～4回	53 (18.5)	63 (20.7)
5～9回	17 (5.9)	16 (5.3)
10回以上	12 (4.2)	10 (3.3)
無回答	0 (0.0)	1 (0.3)

	回答数 (%)	
	薬剤師	医師
問7 来局者、来院者の方から健康食品の健康被害について聞き取るための工夫を教えてください。（複数回答可）		
フォーマット（記載書式）を定め聞き取りを行なっている	7 (2.4)	4 (1.3)
聞き取りに関して業務手順を定めている	17 (5.9)	5 (1.6)
その他	13 (4.5)	6 (2.0)
特に工夫はしていない	249 (87.1)	289 (95.1)
無回答	2 (0.7)	3 (1.0)
問8 あなた自身は今までどれくらい来局者、来院者の方から健康食品・サプリメントの利用が原因と思われる被害報告を受けていますか？		
報告を受けたことがない	186 (65.0)	171 (56.3)
1回未満	19 (6.6)	19 (6.3)
1～2回	47 (16.4)	56 (18.4)
3～4回	20 (7.0)	29 (9.5)
5～9回	3 (1.0)	10 (3.3)
10回以上	7 (2.4)	17 (5.6)
無回答	4 (1.4)	2 (0.7)

	回答数 (%)	
	薬剤師	医師
(問8にて「1回未満」～「10回以上」と答えた回答者のみ、問9～問11を回答)		
問9 その時にどのように対応しましたか？(複数回答可)		
経過観察することにした	12 (12.5)	18 (13.7)
健康食品・サプリメントの摂取をやめることを勧めた	84 (87.5)	121 (92.4)
他の機関(医療機関、メーカー、国民生活センター、消費者庁など)に相談するように伝えた	18 (18.8)	15 (11.5)
メーカーに問い合わせた	20 (20.8)	3 (2.3)
消費者センター/国民生活センターに報告した	0 (0.0)	0 (0.0)
消費者庁に報告した	0 (0.0)	0 (0.0)
その他	7 (7.3)	3 (2.3)
無回答	1 (1.0)	1 (0.8)
問10-1 対応にあたって、製品・成分について調べましたか？		
調べた	66 (68.8)	58 (44.3)
調べていない	29 (30.2)	75 (57.3)
無回答	1 (1.0)	1 (0.8)

	回答数 (%)	
	薬剤師	医師
(問 10-1 にて「調べた」と答えた回答者のみ回答)		
問 10-2 調べる際に参考にしたものを教えてください。(複数回答可)		
NMCD (ナショナルメディシン・データベース)	13 (19.7)	15 (25.9)
厚生労働省のホームページ	9 (13.6)	8 (13.8)
国立健康・栄養研究所のホームページ	9 (13.6)	9 (15.5)
メーカーのサイト	54 (81.8)	30 (51.7)
その他	11 (16.7)	11 (19.0)
無回答	0 (0.0)	0 (0.0)
問 11-1 健康食品・サプリメントの利用が原因と思われる被害報告について、保健所に報告しましたか？		
報告した	2 (2.1)	0 (0.0)
報告しなかった	94 (97.9)	129 (98.5)
無回答	0 (0.0)	2 (1.5)

	回答数 (%)	
	薬剤師	医師
(問 11-1 にて「報告しなかった」と答えた回答者のみ回答)		
問 11-2 報告しなかった理由を教えてください。(複数回答可)		
報告するほどの被害ではないと考えられたから	53 (55.2)	89 (67.9)
健康食品・サプリメントが原因であると 断定できなかったから	64 (66.7)	78 (59.5)
健康食品・サプリメントが原因ではないと 考えられたから	7 (7.3)	2 (1.5)
メーカー、消費者センターなど、他の機関へ 報告したから	6 (6.3)	2 (1.5)
来局者本人から連絡するように伝えたから	4 (4.2)	10 (7.6)
その他	10 (10.4)	6 (4.6)
無回答	2 (2.1)	4 (3.1)
(問 13、14 はすべての回答者が回答)		
問 13 健康食品の健康被害について保健所に報告、相談するうえでどのようなことが最も支障となりましたか？(またはなるとおもいますか？)(複数回答可)		
相談部署が明確でない	103 (36.0)	107 (35.2)
どの程度の症状で報告すべきなのかわからない	201 (70.3)	178 (58.6)
健康食品と健康被害の因果関係を判別するのが難しい	236 (82.5)	216 (71.1)
報告手順が煩雑である	25 (8.7)	35 (11.5)
その他	16 (5.6)	19 (6.3)
無回答	1 (0.3)	10 (3.3)

	回答数 (%)	
	薬剤師	医師
問 14 保険薬局、診療所から保健所へ健康食品の健康被害について報告する場合、どのような手段が有効だと思いますか？（どの様なものがあれば使いやすいですか？）（複数回答可）		
保健所窓口にて直接	32 (11.2)	28 (9.2)
電話	109 (38.1)	124 (40.8)
FAX	190 (66.4)	193 (63.5)
郵送	28 (9.8)	39 (12.8)
メール	114 (39.9)	93 (30.6)
その他	19 (6.6)	18 (5.9)
無回答	2 (0.7)	8 (2.6)

