

ひと、暮らし、みらいのために
Ministry of Health, Labour and Welfare

紅麹関連製品に係る事案を受けた機能性表示食品制度等に関する今後の対応について

厚生労働省 健康・生活衛生局
食品監視安全課

Ministry of Health, Labour and Welfare of Japan

厚生労働省における当面の対応

厚生労働省における対応事項

① 食品衛生法第6条第2号として取り扱う製品の特定

② 健康被害の原因の究明

③ 健康被害の病像の把握

厚労省におけるこれまでの対応

3月26日(火)

- 死亡事例の発生を受け、小林製薬から直接、ヒアリングを行い、小林製薬が製造した3商品について、食品衛生法第6条第2号に該当するものと判断。食品衛生法第59条に基づき、廃棄命令等の措置を講ずるよう、大阪市に通知。

3月27日(水)

- 今回の事案の原因究明と再発防止に取り組むため省内に横断的なタスクフォースを設置するとともに、関係省庁間の連携を密にするため、消費者庁、農林水産省、国税庁をメンバーとする関係省庁連絡会議を設置・開催。

3月28日(木)

- 廃棄命令等の措置の対象となっている小林製薬の3製品に使用された紅麹と同じ小林製薬社製の原材料を用いて製造された製品に対する対応について、薬事・食品衛生審議会の意見を踏まえ、該当する事業者(延べ225社)に対して、自主点検及びその結果の報告への協力を要請。
 - ※1 小林製薬が直接紅麹原料を卸している52社には、回収命令対象の3製品と同量以上の紅麹を摂取する製品がないこと等を確認・公表(3月29日)。
 - ※2 小林製薬の紅麹原料を入手している173社にも、回収命令対象の3製品と同量以上の紅麹を摂取する製品がないこと等を確認・公表(4月5日)。

3月29日(金)

- 関係省庁による対応を政府一体的に行うため、「紅麹使用製品対策省庁間連携室」を設置(場所は厚労省内)。
- 国民及び事業者からの問い合わせに対応するためのコールセンターを消費者庁と合同で開設。
- 紅麹使用製品に関する対応について、紅麹関連製品への対応に関する関係閣僚会合を開催。
- 国立医薬品食品衛生研究所、小林製薬と共同で会見を行い、原因究明に係る現在の進捗状況を報告(原因究明の公表①)。

3月30日(土)・31日(日)

- 今回の事案の原因究明に取り組むため、30日に大阪市と合同で小林製薬の大阪工場に立ち入り。翌31日に和歌山県と合同で梅丹本舗の本社工場に立ち入り。

4月1日(月)

- 日本腎臓学会が学会員へのアンケート調査により収集した健康被害の症例を分析した結果の中間報告について、同学会HPにおいて公表。

4月9日(火)

- 日本腎臓学会と共同で記者会見を行い、同学会が実施している調査結果の現時点の分析について報告。厚生労働省HPにおいて公表(病像の公表①)。

4月19日(金)

- 国立医薬品食品衛生研究所と共同で記者会見を行い、原因究明に係る現在の進捗状況を報告し、厚生労働省HPにおいて公表(原因究明の公表②)。

5月7日(火)

- 日本腎臓学会が「紅麹コレステヘルプに関連した腎障害に関する調査研究」アンケート調査の中間報告第2弾について、同学会及び厚生労働省HPにおいて公表(病像の公表②)。

5月24日(金)

- 大阪市と厚生労働省が共同会見を行い、大阪市が全国の保健所経由で収集した情報に基づく病像の解析結果を報告。大阪市及び厚生労働省HPにおいて公表(病像の公表③)。

5月28日(火)

- 国立医薬品食品衛生研究所と共同で記者会見を行い、原因究明に係る現在の進捗状況を報告し、厚生労働省HPにおいて公表(原因究明の公表③)。

健康被害の状況等について（令和6年5月27日時点）

小林製薬(株)が把握している健康被害状況(延べ数)

時点	5/16(木)	5/17(金)	5/18(土)	5/19(日)	5/20(月)	5/21(火)	5/22(水)	5/23(木)	5/24(金)	5/25(土)	5/26(日)	5/27(月)
情報源	会社からの報告	会社からの報告	会社からの報告	会社からの報告	会社からの報告	会社からの報告	会社からの報告	会社からの報告	会社からの報告	会社からの報告	会社からの報告	会社からの報告
	(速報値)	(速報値)	(速報値)	(速報値)	(速報値)	(速報値)	(速報値)	(速報値)	(速報値)	(速報値)	(速報値)	(速報値)
医療機関を受診した者	1,587	1,590	1,593	1,594	1,595	1,599	1,602	1,603	1,603	1,604	1,606	1,607
入院治療を要した者 ^{※1}	276	276	276	276	276	277	278	278	278	278	280	281
死者数	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5

※1 退院した者を含む

小林製薬(株)への相談件数

日時	5/14(火)	5/15(水)	5/16(木)	5/17(金)	5/18(土)	5/19(日)	5/20(月)	5/21(火)	5/22(水)	5/23(木)	5/24(金)	5/25(土)	5/26(日)	5/27(月)
相談件数	約1,200件	約1,100件	約1,000件	約900件	約600件	約500件	約1,100件	約1,200件 ※2	約1,100件 ※2	約900件 ※2	約900件 ※2	約700件 ※2	約400件 ※2	約800件 ※2

※2 速報値

相談件数(延べ数)

約128,000件

(参考)

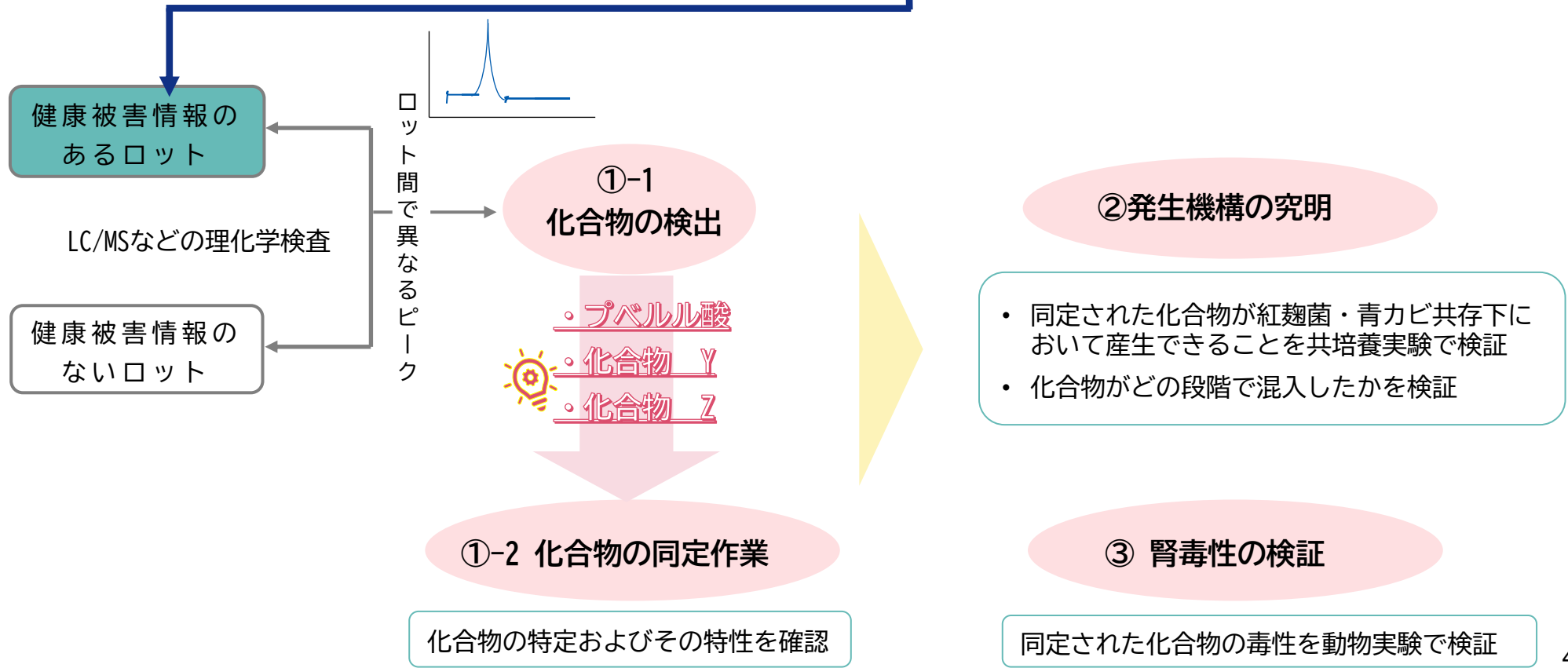
上記期間より前の期間の延べ数:約116,000件

小林製薬社製の紅麹を含む食品の事案に係る取組について (国立医薬品食品衛生研究所)

4月19日厚生労働省公表資料 (一部改変)



有用成分「米紅麹ポリケチドニモナコリンK」が作られる (令和5年6, 7, 8月製造分)



現在までに得られた原因物質に関する情報

①-2) プベールル酸以外に検出された2種類の「化合物」の特定

- 化合物Y：単離完了→分子式 ($C_{28}H_{42}O_8$) 決定
- 化合物Z：単離完了→分子式 ($C_{23}H_{34}O_7$) 決定



- いずれも、モノコリンKと基本骨格が類似しており、紅麹菌がモノコリンKを産生する過程で青カビの介在により生成されると推定
- いずれも、現時点でマスライブラリや文献情報には合致するものはなく、既知の天然化合物ではないと推定

② 発生機構の究明

A：和歌山工場) 種菌培養室、乾燥室、チューブ、フィルター等
B：和歌山工場) 培養タンクのフタ内面
C：大阪工場) 種菌培養室等

I 混入段階の推定

- 培養ロットに化合物（プベールル酸、化合物Y、Z）が含まれることを確認
- 原料ロットを構成する培養ロットのモノコリンK濃度により均一でないことを確認



- 培養段階での混入が推定される。

II 青カビによる直接産生能の検証

- 和歌山工場 (A) から青カビ採取 → 培養 (米培地) により、プベールル酸検出
- 和歌山工場 (B) から青カビ採取 → 培養 (米培地) により、プベールル酸検出
- 大阪工場 (C) から青カビ採取 → 培養 (米培地) により、プベールル酸検出



- 大阪工場および和歌山工場ともに青カビ (*Penicillium admetzioides*) が存在した。
- 青カビ単独でプベールル酸を産生する。
- 青カビ単独では化合物Y、Zは産生されない。

III 青カビによる間接産生能の検証

- 紅麹菌と青カビ (B) の共培養実験 → 共存可能
- モノコリンK存在下で青カビ (B) を培養し、化合物Yの生成を確認 (化合物Zは確認中)

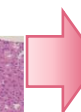
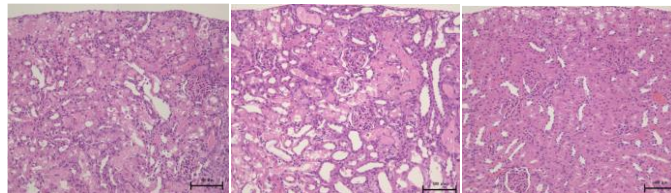


- 紅麹菌と青カビは共存することが可能。
- 化合物Yは、青カビの介在によりモノコリンKが修飾された物質であると推定。

③ 腎毒性 (動物実験) の確認

- ラットの7日間反復投与試験 (解析中)
 - (i) プベールル酸単品
 - (ii) 製品 (プベールル酸及び化合物Y、Zを含む)
- ラットの90日間反復投与試験 (実施予定)
 - (i) プベールル酸単品
 - (ii) 化合物Y単品
 - (iii) 化合物Z単品

(i) プベールル酸単品 (ii) 製品 (プベールル酸及び化合物Y、Zを含む) 対照群 (製品投与なし)



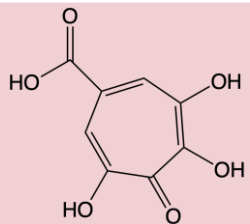
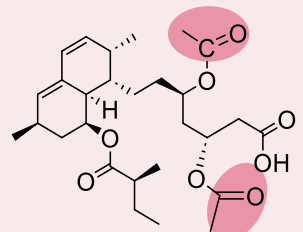
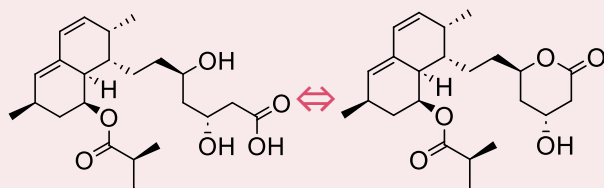
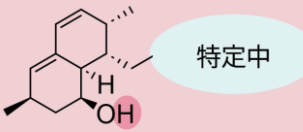
- (i) プベールル酸単品 及び
- (ii) 製品 (プベールル酸及び化合物Y、Zを含む) を投与した結果、近位尿細管の変性・壊死等の所見がみられた。

<代表的な所見例：4/24速報>

健康被害が報告された製品に含まれる化合物の特性



現時点で判明した事実と仮説

化合物	特性	発生機構	腎毒性
① プバルル酸 		和歌山・大阪双方の工場から採取された青カビ(<i>Penicillium adametzioides</i>)が、コメ培地を栄養源として産生	①が腎障害を引き起こすことを動物実験(ラット)で確認済
② 化合物Y (C ₂₈ H ₄₂ O ₈) 	・モノコリンKと基本骨格が類似  モノコリンK (酸型) (ラクトン型)	和歌山・大阪双方の工場から採取された青カビ(<i>Penicillium adametzioides</i>)が、単独では産生しないが、紅麹菌との共培養によりモノコリンKを修飾して生成	①～③を含む製品が腎障害を引き起こすことを動物実験(ラット)で確認済
③ 化合物Z (C ₂₃ H ₃₄ O ₇)  特定中	・既知の天然化合物ではないと推定される。	化合物Yと同様の機序について確認中	

今回の健康被害例において、現時点で以下の結論が推論される。

- 工場内の青カビ(*Penicillium adametzioides*)が、培養段階で混入し、コメ培地を栄養源としてプバルル酸を産生
- 工場内の青カビ(*Penicillium adametzioides*)が、紅麹菌との共培養により、モノコリンKを修飾して化合物Y、Zが生成
- プバルル酸については腎障害が確認されたが、化合物Y、Zについては、引き続き、動物実験にてこれらの寄与度を確認する

上記確認後の対応

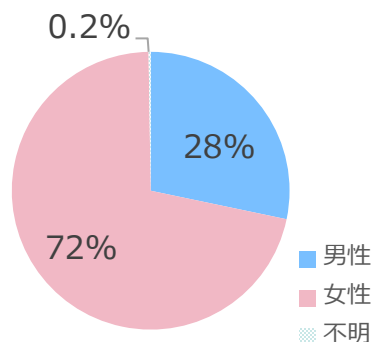
健康被害の原因究明を進めつつ、科学的な必要性がある場合には、本件及び同一の事案の発生を防止するための食品衛生法上の規格基準の策定や衛生管理措置の徹底を検討する。

- 大阪市の調査において5月15日時点で解析対象とした**2,050件**と、日本腎臓学会の調査において4月末時点で登録のあった**189症例**について、性別、年齢及び症状について、以下に示す。

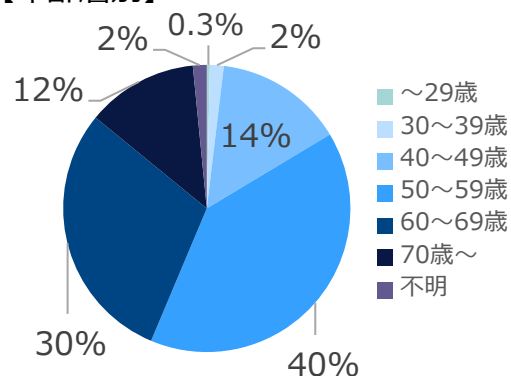
【大阪市の調査】

- ・ 各保健所が主に健康被害者本人から聴取した情報。
- ・ 日本腎臓学会の調査との重複があり得る。

【性別】



【年齢層別】



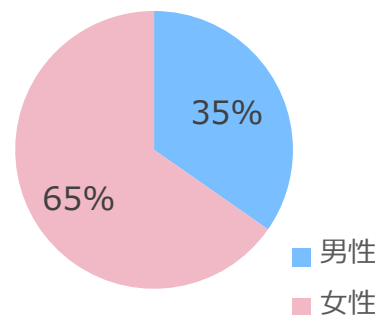
【健康被害者の主訴】 ※対象：症状記載欄への記載がないものを除く1,522件

- 健康被害者の主訴は倦怠感(67%)が最も多かった。
- 手足の浮腫(29%)、食欲不振(19%)、嘔気・嘔吐(17%)、体の痛み(15%)、めまい・ふらつき(14%)、頭痛(13%)、かゆみ・発疹(13%)、動悸・息切れ(12%)、腹痛(11%)を訴える方も少なからずいる。
- 発熱(8%)、下痢(8%)、呼吸困難(3%)、黄疸(1%)、月経不順(1%)を呈する方は比較的少ない。

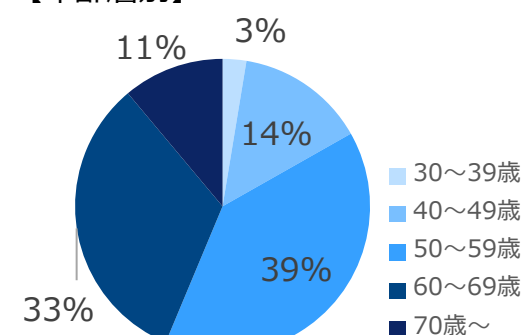
【日本腎臓学会の調査】

- ・ 日本腎臓学会が学会員に対して健康被害を生じた症例に関する調査を行ったもの。
- ・ 大阪市の調査との重複があり得る。

【性別】



【年齢層別】



【初診時の主訴】

- 初診時の主訴は倦怠感(46.8%)や食思不振(47.3%)、尿の異常(39.9%)、腎機能障害(56.4%)が多く認められた。
- 腹部症状(12.8%)や体重減少(22.9%)を訴えるかたも少なからずいる。
- 発熱(4.3%)や嘔気・嘔吐(4.8%)、浮腫(3.7%)、頻尿(2.4%)や体重増加(2.4%)などを呈する方は比較的少ない。

患者の摂取期間及び発症月について

5/24公表

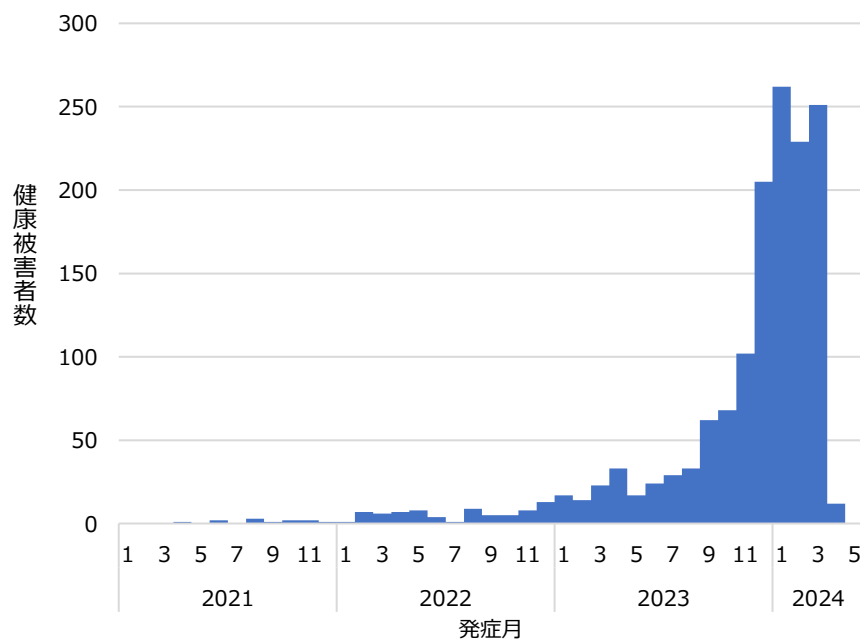
○ 大阪市の調査において5月15日時点で解析対象とした**2,050件**のうち、発症月が明らかな**1,467件**について、発症月別の発生状況を以下に示す。発症月が2023年11月～2024年3月であった者の割合は約7割であった。

【大阪市の調査】

- 各保健所が主に健康被害者本人から聴取した情報のうち、発症月別の健康被害者数は以下のとおり。

※ 患者が倦怠感等の症状を自覚した日の属する月を発症月とし、発症月が明らかなもの（月のみが記載されているものを含む）を対象としている。

※ 発症月が摂取していた時期以前であったものは除いている。

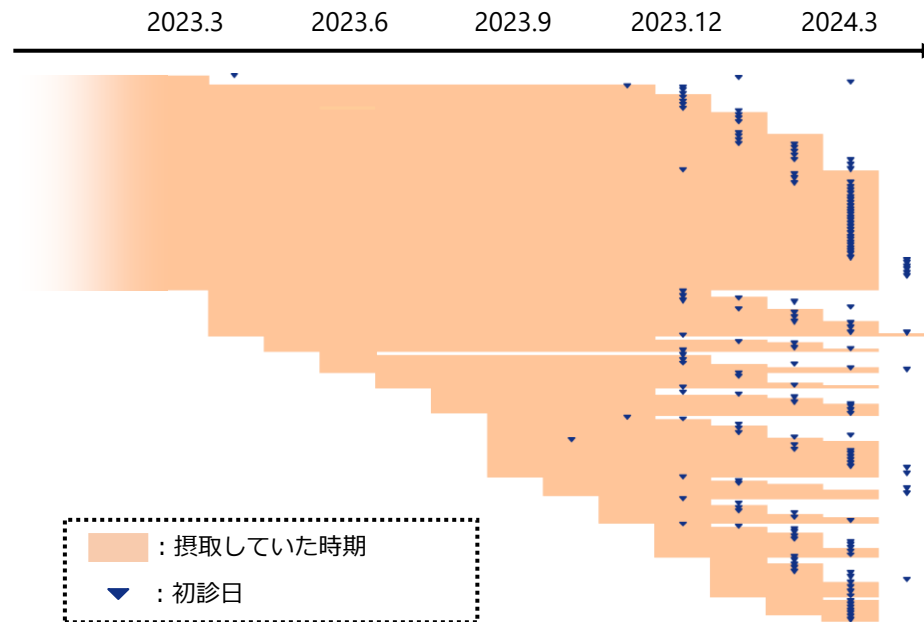


【日本腎臓学会の調査】

- 日本腎臓学会の調査のうち、初診した日及び患者から聴取した摂取時期は以下のとおり。

※ 摂取開始日及び摂取終了日が明らかなものを対象としており、2023年3月以前に摂取終了しているものも含まれている。

※ 初診日が摂取していた時期以前であったものは除いている。



(参考) 日本腎臓学会がHP上で公表した中間報告第2弾について

5/7時点

- 学会調査の症例について、日本腎臓学会が5月7日に発表した中間報告第2弾における主な事項（医学的な所見等）を以下に示す。（登録症例数：189症例）

【初診時の主訴】

- 初診時の主訴は倦怠感(46.8%)や食思不振(47.3%)、尿の異常(39.9%)、腎機能障害(56.4%)が多く認められた。
- 腹部症状(12.8%)や体重減少(22.9%)を訴えるかたも少なからずいる。
- 発熱(4.3%)や嘔気・嘔吐(4.8%)、浮腫(3.7%)、頻尿(2.4%)や体重増加(2.4%)などを呈する方は比較的少ない。

【特徴的所見】（中央値 [4分位25%-75%]）

- 低カリウム血症(3.5 [3.0-4.0] mEq/L; 47%が3.5 mEq/L未満)
- 低リン血症(2.2 [1.65-3.0] mg/dL; 64%が2.5 mg/dL未満)
- 低尿酸血症(1.8 [1.4-3.18] mg/dL; 54%が2.0 mg/dL未満)
- 代謝性アシドーシス(HCO_3^- 18.2 [15.5-22.0] mmol/L; 47%が18.0 mmol/L未満)
- 尿糖陽性(62.6%が3+以上)

また、

- eGFR低下(29.3 [17.3-42.0] mL/min/1.73m²)
- 血清クレアチニン上昇(1.59 [1.17-2.57] mg/dL)
- 尿蛋白増加(1.66 [0.8-2.7] g/gCr)
- 尿β₂MG(15,550 [141-32,820] ng/mL)
- 尿NAG(21.7 [11.3-30.7] IU/L)

となっており、Fanconi症候群としては、尿蛋白がやや多い印象。尿β₂MG、尿NAGは非常に高い症例から正常範囲の症例まで症例により差がある。

【腎生検】

- 2023年12月から2024年3月にかけて、94症例(50.8%)に実施されている。
- 尿細管間質性腎炎(43.5%)、尿細管壊死(28.3%)、尿細管障害(8.7%)が主な病変である。

【治療】

- 透析療法を必要としたのは7症例のみ。
 - ・現時点で5症例の透析離脱を確認済み。
 - ・透析離脱していない2症例のうち、維持透析に移行した1症例は、2023年3月以前に紅麹コレステヘルプを服用中止しており、かつ、糸球体腎炎の経過に矛盾せず、主治医からは「関連性は低い」とのこと。
 - 1症例は、受診時両側の水腎症があり、現時点でも水腎症が改善しておらず、透析から離脱していないが「紅麹コレステヘルプ」との関連は不明。
- ステロイド治療を行ったのが約2割。腎機能低下は、ステロイド治療なしでも被疑剤の中止だけである程度改善する傾向にある。

【小林製薬から報告のあった死亡例5例について】

年齢： 70歳代が3人、90歳代が1人、不明が1人。

性別： 男性が2人、女性が3人。

既往歴： 5人中3人について以下の既往あり。

- 前立腺がん
- 悪性リンパ腫
- 高血圧、高脂血症、リウマチ

紅麹関連製品に係る事案を受けた機能性表示食品制度等に関する今後の対応について

- 健康被害の原因究明は継続中であるが、再発防止の取組については、早急に対応することが必要。
- 3製品については、摂取を中止することにより症状改善が期待されたことから、健康被害の拡大を防止するためには、行政が健康被害の発生を速やかに探知し、必要に応じて、食品衛生法第6条第2号等に該当する製品の流通を止めるための措置を迅速に講じることが重要。このため、食品表示法及び食品衛生法の関係法令について、以下の対応を行うことが考えられる。

	現行	今後の対応
食品表示法 (消費者庁)	<ul style="list-style-type: none"> ○ 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日付け消食表第141号消費者庁食品表示課長通知)において、以下の記載。 <ul style="list-style-type: none"> ・ 健康被害の因果関係を含めた評価を届出者が行った上で、健康被害の発生及び拡大のおそれがある場合は、消費者庁に速やかに報告すること ・ 健康被害情報に係る都道府県等(保健所)に対する報告については、食品衛生法等の関係規定に従い適切に行うこと 	<ul style="list-style-type: none"> ○ 事業者の責任において機能性関与成分によって健康維持・増進に資する特定の保健目的が期待できる旨を表示し、反復・継続して摂取されることが見込まれる「機能性表示食品」について、ガイドラインに規定されていた内容の一部を食品表示法に基づく内閣府令である食品表示基準における届出者の遵守事項とする。具体的内容は以下のとおり。 <ul style="list-style-type: none"> ・ 事業者(届出者)は、健康被害と疑われる情報を収集すること ・ 事業者(届出者)は、健康被害と疑われる情報(医師が診断したものに限る。)を把握した場合は、当該食品との因果関係が不明であっても速やかに消費者庁長官及び都道府県知事等に情報提供すること ○ 提供期限については、重篤度等に対応した明確なルールを設ける。 ○ 食品表示基準に遵守事項を規定することにより、届出者である食品関連事業者に対し、食品表示法に基づき、これらを遵守しない場合は機能性表示を行わないよう指示・命令する行政措置が可能となる。
食品衛生法 (厚生労働省)	<ul style="list-style-type: none"> ○ 食品衛生法に基づく食品衛生法施行規則(厚生労働省令)においては、食品全般について、健康被害と疑われる情報(医師が診断したものに限る。)を把握した営業者は都道府県知事等に情報提供するよう努めなければならないとされている。 	<ul style="list-style-type: none"> ○ 食品表示法の対応を受けて、食品衛生法施行規則においては、食品全般に係る努力義務は維持した上で、機能性表示食品に関しては情報提供の義務化を図ることが考えられるのではないかと。 ○ 情報提供の義務化により、行政が機能性表示食品に係る健康被害の発生を速やかに探知するとともに、営業者が情報提供の義務に違反した場合は食品衛生法に基づいて営業の禁止・停止の行政措置が可能となる。 ○ そのほか、情報提供の義務化に当たって以下の点が論点となるのではないかと。 <ul style="list-style-type: none"> ・ 健康被害の情報提供を受ける都道府県知事等(保健所)の体制整備 ・ 都道府県知事等に提供された健康被害の事例については、引き続き、厚生労働省に集約し、医学・疫学的に分析・評価を行った上で、定期的に結果を公表することとなるが、厚生労働省や国立医薬品食品衛生研究所等の体制整備 <small>(これまでは、薬事・食品衛生審議会食品衛生分科会 新開発食品調査部会新開発食品評価調査会「指定成分等含有食品等との関連が疑われる健康被害情報への対応ワーキンググループ」で議論いただいた)</small>

※ 「特定保健用食品」(トクホ)についても、健康被害の情報提供の義務化等の措置を取るかどうかについては、消費者庁における検討を踏まえ、厚生労働省(食品衛生法)でも検討。