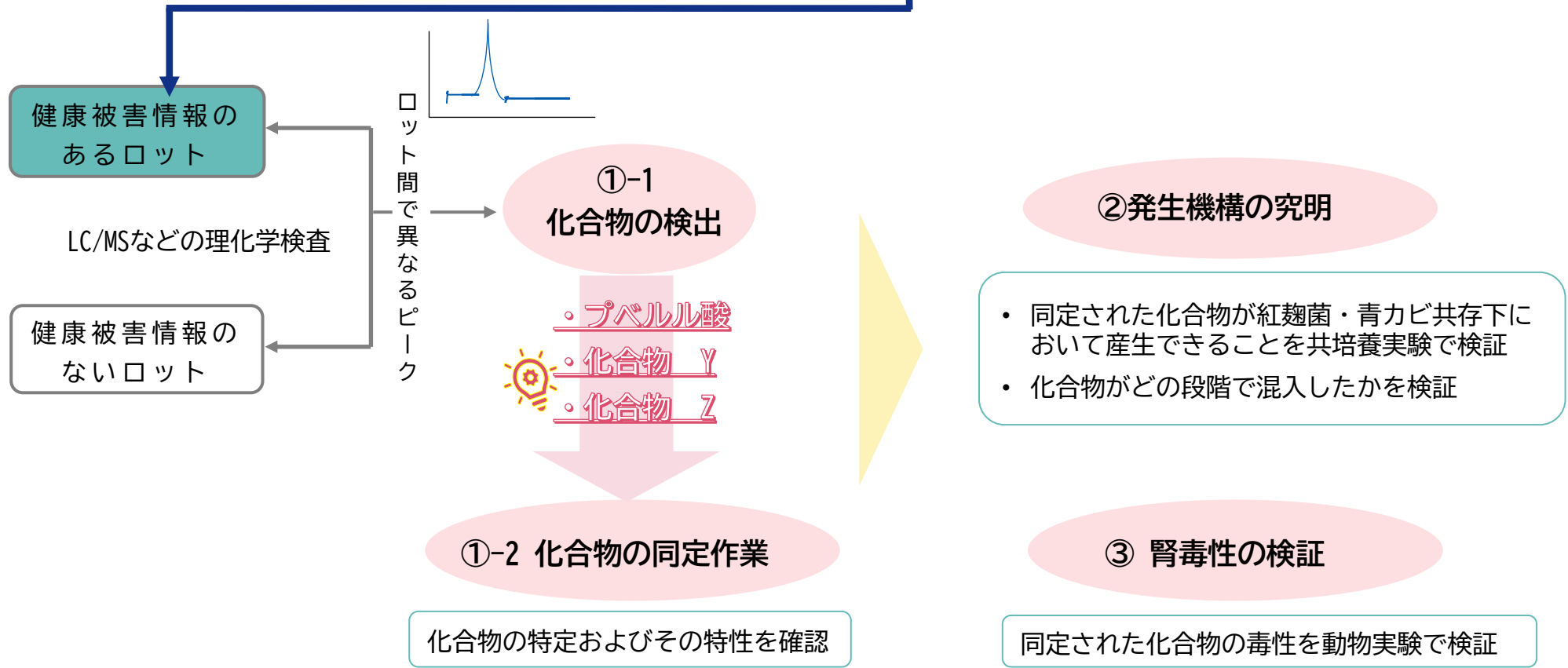


小林製薬社製の紅麹を含む食品の事案に係る取組について (国立医薬品食品衛生研究所)

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≡モノコリンK」が作られる
(令和5年6, 7, 8月製造分)

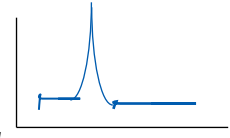


健康被害情報のあるロット

健康被害情報のないロット

LC/MSなどの理化学検査

ロット間で異なるピーク



①-1 化合物の検出

- ・ プベルル酸
- ・ 化合物 Y
- ・ 化合物 Z

①-2 化合物の同定作業

化合物の特定およびその特性を確認

② 発生機構の究明

- ・ 同定された化合物が紅麹菌・青カビ共存下において産生できることを共培養実験で検証
- ・ 化合物がどの段階で混入したかを検証

③ 腎毒性の検証

同定された化合物の毒性を動物実験で検証

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)**

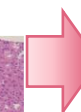
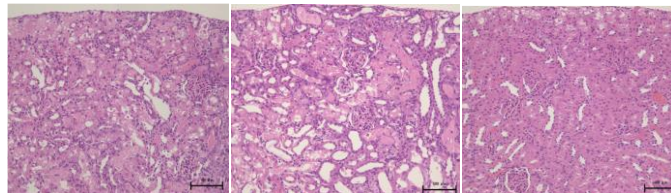


- 紅麹菌と青カビは共存することが可能。
- 化合物Yは、青カビの介在によりモノコリンKが修飾された物質であると推定。

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

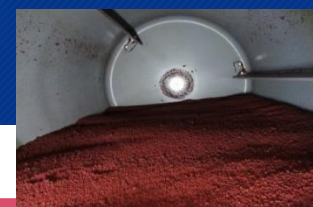
(i) プベールル酸単品 (ii) 製品 (プベールル酸及び化合物Y、Zを含む) 対照群 (製品投与なし)



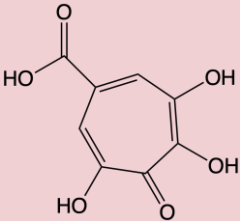
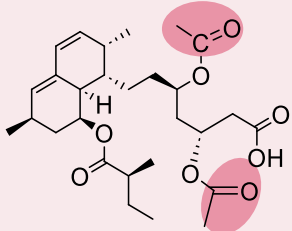
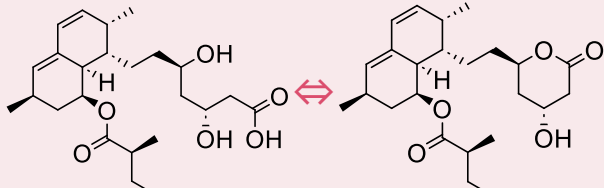
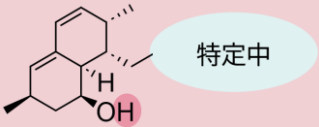
- (i) プベールル酸単品 及び
- (ii) 製品 (プベールル酸及び化合物Y、Zを含む) を投与した結果、近位尿細管の変性・壊死等の所見がみられた。

<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。