

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)

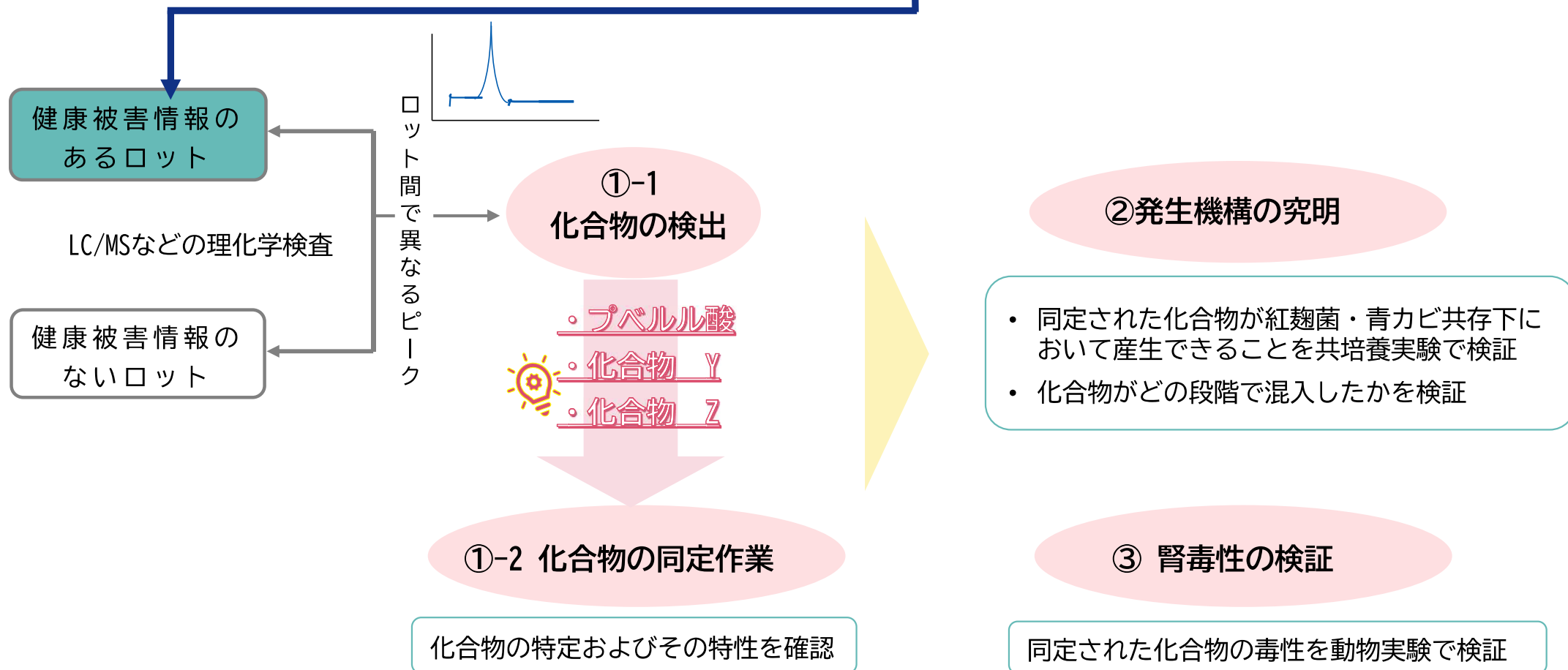
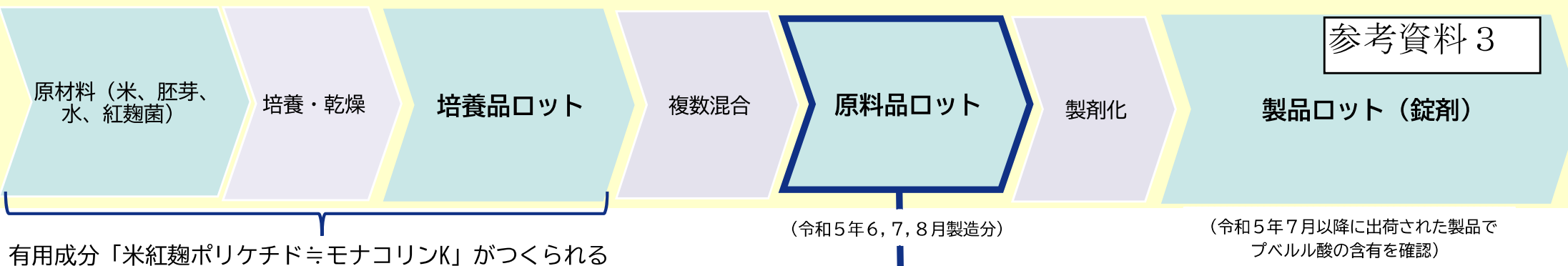
紅麹関連製品に係る事案の健康被害情報への対応に関するワーキンググループ

参考資料2

令和6年9月18日

9月18日厚生労働省公表資料

参考資料3



原因物質に関する情報

①ー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、モナコリンKと基本骨格が類似しており、紅麹菌がモナコリン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ではなく、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ナコリン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 adametzioides*）が存在した。
- 青カビ単独でプベールル酸を産生するが、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
- モナコリンK存在下で青カビ（B）を培養し、化合物Y、Zの生成を確認



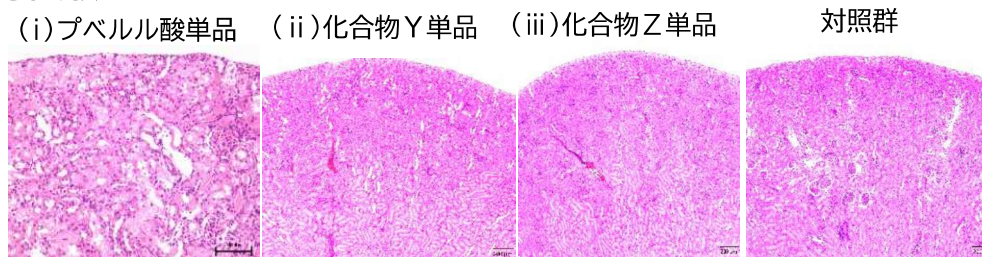
- 紅麹菌と青カビは共存することが可能。
- 化合物Y、Zは、青カビの介在によりモナコリンKが修飾された物質である。

③ 腎毒性（動物実験）の確認

● ラットの7日間反復投与試験

腎病理所見

- (i) プベールル酸単品
- (ii) 化合物Y単品
- (iii) 化合物Z単品



<代表的な所見例（速報）>

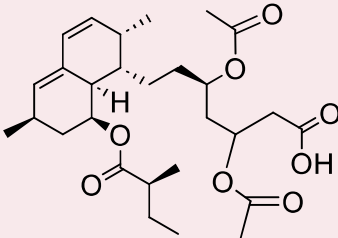
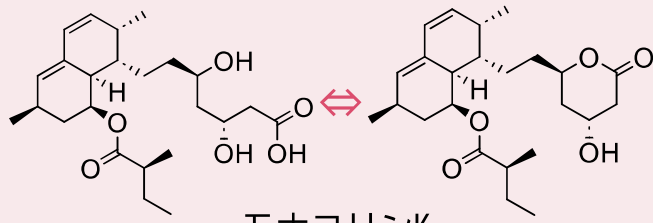
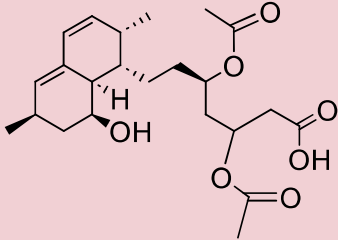


- (i) プベールル酸単品を投与した結果、近位尿細管の変性・壊死等の所見がみられたが、(ii) 化合物Y単品、(iii) 化合物Z単品を投与した結果では、腎臓の毒性所見は認められなかった。

健康被害が報告された製品に含まれる化合物の特性



判明した事実

化合物	特性	発生機構	腎毒性
① プベールル酸 		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、単独培養では産生しないが、紅麹菌との共培養によりモノコリンKを修飾して生成	②、③は腎障害を引き起こさないことが動物実験(ラット)で確認済
③ 化合物Z (C ₂₃ H ₃₄ O ₇) 	・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	

原因究明において、以下を確認した。

- 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ベールル酸を産生
- 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
- プベールル酸については腎障害が確認されたが、化合物Y、Zについては腎障害は確認されなかった

今後の対応

プベールル酸が腎障害を引き起こすことが確認されたことから、科学的な情報を引き続き収集しつつ、同一の事案の発生を防止するための食品衛生法上の措置(規格基準の策定や衛生管理措置の徹底)を検討する。