

# プベルル酸に関する調査状況の進捗について

消費者庁

食品衛生基準審査課

# 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

（令和6年5月31日紅麹関連製品への対応に関する関係閣僚会合）

## I 今回の事案を踏まえた当面の対応

### ① 食品衛生法上の措置の対象となる製品の特長

- ・回収命令の対象となった3製品と同じ原材料を使用している製品について各企業に自主点検を依頼
- ・この3製品を除いて、食品衛生法第6条第2号に該当しないことが確認された

### ② 健康被害の原因の究明

- ・令和6年5月末の状況は以下のとおり
  - ・健康被害が多く報告されている製品の原料ロットに、ペブレル酸のほか2つの化合物（C28H42O8、C23H34O7）が含まれる。また、2つの化合物はモノコリンKと基本骨格が類似
  - 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ペブレル酸を産生したと推定
  - 青カビが紅麹菌との共培養により、モノコリンKを修飾して2つの化合物が生成されたと推定
  - ペブレル酸については腎障害が確認されたが、2つの化合物については、引き続き、動物実験においてこれらの寄与度を確認することが必要

### ③ 今回の事案を受けた機能性表示食品制度の今後の在り方の検討

- ・機能性表示食品として届け出られている約7,000件の製品について、医療従事者からの健康被害情報の有無等を届出者に回答するよう依頼
- ・消費者庁に報告を要することとなる「健康被害の発生及び拡大のおそれがある」場合としては、短期間に特定の製品への症例の集積がみられる状況が考えられるが、今回の調査で得られた情報からは回収命令の対象製品に係る報告を除き、これに該当する場合と直ちに判断できるものはなかった
- ・消費者庁では、「機能性表示食品を巡る検討会」を設置し、報告書を取りまとめ

### ④ その他の取組

- ・日本腎臓学会を通じて得られた189症例の病像の把握に取り組み、以下の事実を公表
  - ・摂取開始時期や摂取期間の長短にかかわらず、初診日は令和5年12月から令和6年3月に集中していること（大阪市が5月15日時点で解析した2050症例についても同様の傾向）
  - ・患者の約8割は対象製品の摂取を中止することで症状が改善する傾向があること
  - ・各種検査結果及び腎生検の結果から、近位尿管の障害が生じたことが推測されること

## II 今回の事案を踏まえた今後の対応

### 1. 健康被害の情報提供の義務化

- ・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、事業者（届出者）は、健康被害と疑われる情報を収集し、健康被害と疑われる情報（医師が診断したものに限り）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
- ・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（※）都道府県知事、保健所を設置する市の市長又は特別区の区長
- ➡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
- ・食品衛生法に基づく食品衛生法施行規則においては、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り）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が、機能性表示食品を製造・販売等する営業者（届出者）に対しては、都道府県知事等への情報提供を、食品衛生法施行規則において義務付ける
- ➡情報提供の義務化により、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
- ・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

### 2. 機能性表示食品制度の信頼性を高めるための措置

#### （1）GMP（※1）の要件化

（※1） Good Manufacturing Practice（適正製造規範）

- ・製造工程管理による製品の品質の確保を徹底する観点から、機能性表示を行うサプリメント（※2）についてはGMPに基づく製造管理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

- ・届出者が自主点検をするとともに、必要な体制を整備した上で消費者庁が食品表示法に基づく立入検査等を行う

（※2） 現行の機能性表示食品の届出等に関するガイドラインにおいては、サプリメント形状の加工食品とは、「本制度の運用上、天然由来の抽出物であって分画、精製、化学的反応等により本来天然に存在するものと成分割合が異なっているもの又は化学的合成品を原材料とする錠剤、カプセル剤、粉末剤、液剤等の形状である食品を指す」とされている

#### （2）その他信頼性の確保のための措置

- ・新規の機能性関与成分に係る機能性表示の裏付けとなる安全性・機能性の課題について科学的知見を有する専門家の意見を聴く仕組みの導入等、消費者庁における届出時の確認をより慎重に行う手続（販売前提出期限の特例）を食品表示基準に明記
- ・届出後の定期的な自己評価・公表など、届出後の遵守事項の遵守を要件化
- ・PRISMA2020の準拠について令和7年4月からの新規届出から導入
- ・事後チェックのための買上げ事業の対象件数の拡充
- ・特定保健用食品（トクホ）との違いや摂取上の注意事項の記載方法などの表示方法や表示位置などの方式の見直し

### 3. 情報提供のDX化、消費者教育の強化

### 4. 国と地方の役割分担

- ①複数の重篤例又は多数の健康被害が短期間に発生するなど緊急性の高い事案であって、
- ②食品の流通形態などから広域にわたり健康被害が生じるおそれがあり、全国的な対応が求められるもののうち、健康被害の発生機序が不明であり、その特定のために高度な調査が必要だと国が判断した事案については、都道府県等と連携しつつ、必要に応じて国が対応する

食品表示基準の改正について、消費者委員会への諮問やパブリックコメントなど所定の手続を経て、可及的速やかに公布し、届出者の準備期間を確保するための周知期間を設けた上で円滑に施行（食品衛生法施行規則の改正も同時期に公布・施行）

## III 今回の事案を踏まえた更なる検討課題

- ・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
  - ・特定保健用食品（トクホ）についても、Ⅱの1及び2（1）と同様の措置を許可制度の運用上講ずることを速やかに検討する
  - ・機能性表示食品制度に対する信頼回復に向けた届出者による表示の適正化等の自主的な取組を促進する
  - ・食品業界の実態を踏まえつつ、サプリメントに関する規制の在り方、許可業種や営業許可施設の基準の在り方などについて、必要に応じて検討を進める
- ※平成30年の改正食品衛生法において施行後5年（令和7年6月）を目途とした検討規定が設けられている

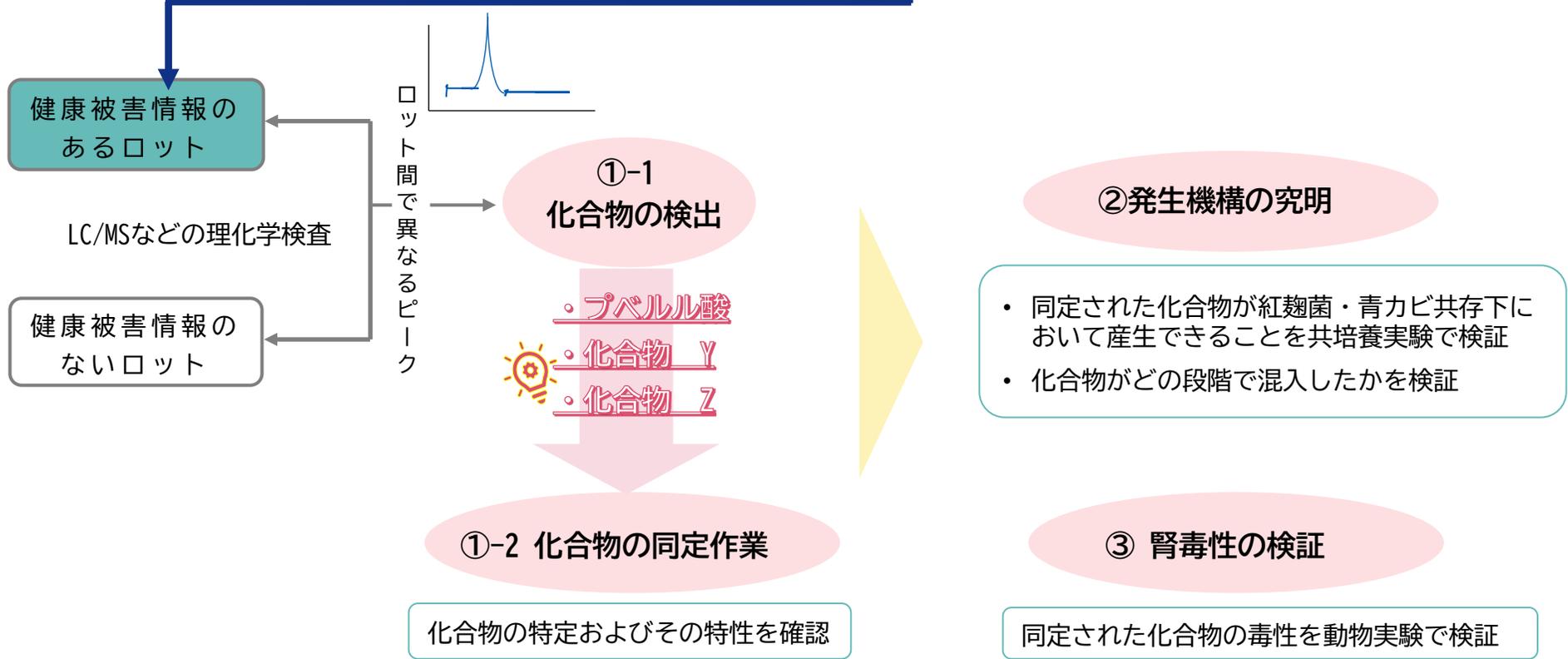
# 小林製薬社製の紅麹を含む食品の事案に係る取組について (国立医薬品食品衛生研究所)



有用成分「米紅麹ポリケチド≡モノコリンK」がつけられる

(令和5年6, 7, 8月製造分)

(令和5年7月以降に出荷された製品で  
プバルル酸の含有を確認)



# 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<sub>28</sub>H<sub>42</sub>O<sub>8</sub>) 決定
- 化合物Z：単離完了→分子式 (C<sub>23</sub>H<sub>34</sub>O<sub>7</sub>) 決定



- いずれも、モノコリンKと基本骨格が類似しており、紅麴菌がモノコリン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 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

- 紅麴菌と青カビ (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、Zの生成を確認**



- 紅麴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ノコリンKが修飾された物質である。

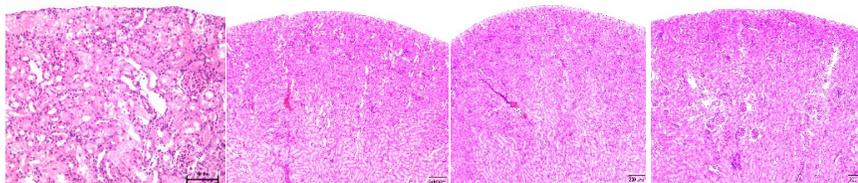
## ③ 腎毒性 (動物実験) の確認

### ● 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

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

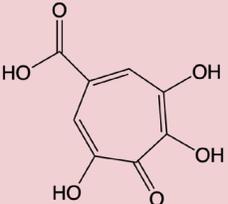
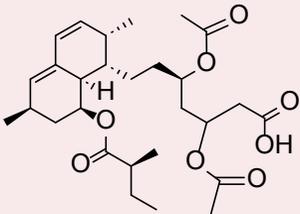
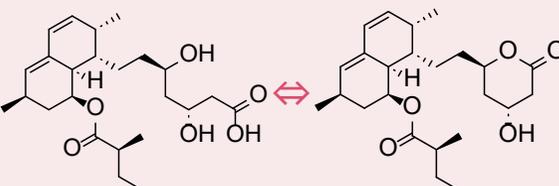
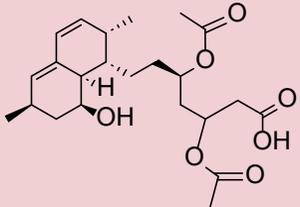


- (i) プベールル酸単品を投与した結果、近位尿細管の変性・壊死等の所見がみられたが、(ii) 化合物Y単品、(iii) 化合物Z単品を投与した結果では、腎臓の毒性所見は認められなかった。

<代表的な所見例 (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

## 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 <sub>28</sub> H <sub>42</sub> O <sub>8</sub> ) 	<ul style="list-style-type: none"> <li>・モノコリンKと基本骨格が類似</li> </ul>  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 <sub>23</sub> H <sub>34</sub> O <sub>7</sub> ) 	<ul style="list-style-type: none"> <li>・既知の天然化合物ではないと推定される。</li> </ul>	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。

# 毒性試験及びばく露量に係る調査の結果（概要）

## 毒性試験

### ■ 一般毒性

- 7日間試験（ラット）  
→ 腎毒性、胃毒性の所見
- 28日間試験（ラット）  
→ 腎毒性、胃毒性の所見

### ■ 遺伝毒性

- 遺伝子突然変異 → 陰性
  - ※ 細菌を用いるAmes試験では陽性だったものの、マウスを用いたTGR試験では陰性であったため、総合的に陰性と判定
- 染色体異常 → 今年度、実施予定

## ばく露量に関する調査

### ■ 調査概要

- プベルル酸が*Penicillium*属のうちどのような菌株から産生されるか、それがどのような環境に存在しやすいか等について検討する。
- R6調査として、食品等工場から環境菌の提供を受け、プベルル酸の産生性について試験を行った。

### ■ 結果概要

- 428株収集した*Penicillium*属の菌株のうち、プベルル酸産生性の菌株の割合は5株（1.2%）であった。
- 検体数が少なく、プベルル酸産生性の菌株がどのような環境に存在しやすいかについて検討することは困難。



R7年度、引き続き、プベルル酸産生菌の分布や産生条件等を検討するため業種を絞った調査を実施予定。

# 食品製造環境等でのペベルル酸産生菌の分布実態調査（R6年度）

## 実施主体

消費者庁食品衛生基準審査課・国立衛研

## 調査対象

- ① 検査会社から提供を受けた食品等製造工場内の環境菌（*Penicillium*属分離株）（2社）
- ② 食品関連メーカーから提供を受けた工場内の環境菌（*Penicillium*属分離株）（7社14工場）
- ③ 衛研・菌株分譲機関から提供を受けた菌株（*P. adametzioides*又は*P. puberulum*近縁の株）

## 結果

- 合計428株を収集・試験し、5株からペベルル酸が検出された。
- 内訳は以下のとおりであった。
  - 検査会社提供・・・204株中 1菌株
  - 食品関連メーカー提供・・・109株中 3菌株
  - 国内菌株分譲機関由来・・・115株中 1菌株
- なお、食品関連メーカー提供の3菌株は小林製薬の株とは異なる系統であり、それ以外は小林製薬の株と同一の系統であった。

- 
- 試験した*Penicillium*属の菌株のうち、ペベルル酸産生性の菌株の割合は1.2%（5/428株）であった。
  - ペベルル酸産生性の菌株は、特殊な系統の菌株が特定の業種において存在しているのではない可能性が示唆された。
  - このため、ペベルル酸産生菌の分布や産生条件等を検討するためには、引き続き調査を実施する必要がある。

# R7年度実施予定調査について

- 食品製造環境等でのプベルル酸産生菌の分布実態調査について、R6年度調査に引き続き調査を実施する予定。
- 加えて、国衛研を中心に、食品におけるプベルル酸の汚染状況を調査する予定。調査対象の候補としては、以下のようなもの。

(例)

- プベルル酸産生菌*P. adametzioides*は、果実の腐敗菌で、腐ったブドウやイチジクから分離の報告  
→ ジュース、ドライフルーツなどの果実加工品
- *Penicillium*属菌を使用して産生される食品  
→ ブルーチーズ、カマンベールチーズ
- 培養、濃縮などの工程を経て産生される食品  
→ サプリメント

# 今後の対応の方向性について

- プベルル酸については、厚生労働大臣から内閣総理大臣に対して、令和6年12月27日付けで、食品衛生法第72条第3項の規定に基づき、食品中のプベルル酸の規格基準の策定の検討が求められている。
- 規格基準の策定の検討のためには、ばく露量と毒性についての調査が必要となるが、まず、令和6年度のばく露量に関する調査においては、プベルル酸産生性の菌株は、特殊な系統の菌株が特定の業種において存在しているのではない可能性が示唆された。このため、プベルル酸産生菌の分布や産生条件等を検討するため、まずはプベルル酸産生菌が存在し、プベルル酸が産生される可能性の高い業種に絞った調査を実施する予定である。
- また、毒性試験としては、遺伝毒性試験として、染色体異常試験を実施する予定である。
- このため、食品中のプベルル酸の取扱いについては、今後、更なる調査結果及び試験結果が得られ次第、改めて部会において御議論いただくこととしたい。