

## 食中毒詳報

### I 食中毒発生の探知

令和 6 年 3 月 22 日午前 10 時に、A 株式会社（以下「営業者」という。）の社員 3 名が大阪市保健所東部生活衛生監視事務所に来所し、「弊社が販売する紅麹配合機能性表示食品を喫食した消費者が腎機能障害の健康被害を起こしているとの医療機関等からの連絡が、令和 6 年 1 月 15 日から複数件あったため、紅麹配合機能性表示食品 3 製品の自主回収を行う予定である。当該製品の成分で特異的に配合されているものは紅麹であり、当該紅麹原料は大阪市内の自社工場で製造したものである。」旨の報告があった。

### II 健康被害の発生状況と傾向

本事案については、厚生労働省の原因究明において確認された事項、大阪市において確認された事項を踏まえ、令和 6 年 10 月 10 日に食中毒であると判断した。

なお、本事案の健康被害の発生状況とその傾向（プベルル酸が含まれる令和 5 年 7 月以降に出荷された製品を摂取した可能性が高い者の疫学解析結果）については、別添 1 のとおり。

### III 混入経路

本事案については、厚生労働省が本市等の協力を得て、営業者が販売した紅麹製品による健康被害に係る原因物質と、その発生機序の究明を行うとともに、本市が原因施設である営業者の大阪工場（以下「大阪工場」という。）の立入調査（令和 6 年 3 月 30 日、4 月 19 日、8 月 27 日、8 月 28 日）、製品の検査等を行い、協力して原因究明に取り組んできた。以下に、厚生労働省が実施した取組及び本市が実施した取組の結果をそれぞれ記載する。

なお、大阪工場は、令和 5 年 12 月に閉鎖されており、本市が大阪工場に関して行った微生物検査の結果は、製造当時の衛生状況をそのまま反映したものではないことに留意する必要がある。

#### 1 厚生労働省が実施した取組の結果

別添 2（令和 6 年 9 月 18 日に厚生労働省が公表した資料）のとおり。

#### 2 本市が実施した取組の結果

本市においては、営業者が販売した紅麹製品の紅麹原料を製造していた大阪工場への立入調査や製造記録の確認等を実施するとともに、地方独立行政法人大阪健康安全基盤研究所<sup>〔注〕</sup>（以下「大安研」という。）において、大阪工場内部の拭き取り等の微生物検査や営業者により回収された製品等の理化学検査を実施し、プベルル酸を産生する青カビ（*Penicillium adametzioides*. 以下「*P. adametzioides*」という。）の混入経路の推定を行った。

なお、当該製品の製造工程は、別添 3 のとおりである。また、それぞれの調査により得られた結果は、以下の（１）及び（２）のとおりであり、考察は、以下の（３）のとおりである。

〔注〕地方独立行政法人大阪健康安全基盤研究所は、2017 年 4 月に大阪府立公衆衛生研究所と大阪市立環境科学研究所の衛生部門を統合して設置された地方衛生研究所である。

## （１）大阪工場への立入調査や製造記録の確認等

### ア 紅麹菌の種菌の増菌工程の管理について

種菌となる紅麹菌の植菌作業は、クリーンベンチ内で行われることとなっていたが、作業者のトレーニングや従業員教育に関する記録、精度管理等の検証結果に関する記録が認められなかった。

種菌の増菌培養記録は、承認者の確認を得ることとなっていたが、承認者の確認印がない記録が認められた。

### イ 培養中の管理について

培養ドラム内は、外気混入を防止する観点から、陽圧を保つ構造となっていた。しかし、培養工程中の記録において、ドラムの亀裂等に伴うエア漏れの記録が認められたことから、外気の流入による内部汚染の可能性が考えられた。

培養ドラム内は、原則、陽圧管理されていたが、ドラム内への紅麹菌の植菌及びドラムから紅麹をサンプリングする際は、陽圧管理が一時的に解除されていた。また、当該作業中の培養ドラム内への外気の流入に関して、スモークテスト（煙を使い圧力の状況をチェックする方法）等による検証は行われていなかった。

培養物の実際の品温計測は一部のロットでのみ行われていたことが認められた。

品質管理の観点から、培養物の pH 管理を行っていたが、記録からは、各ロットで pH が必ずしも一定していたわけではなかったことが認められた。

### ウ 培養終了後の管理について

培養終了以後の工程では、特に無菌操作は行われていなかったが、カビが混入したとしても、加熱殺菌された後に短時間で乾燥するため増殖するような工程ではなかった。

## （２）大安研における微生物検査及び理化学検査

ア 大阪工場の内部 24 か所を拭き取った検体に対し、ポテトデキストロース寒天培地により培養検査を行った結果、その一部から青カビ（*P. adametzioides*）が検出され、その産生物からプベルル酸が検出された。

イ 営業者が紅麹原料を製造していた同様の条件において、紅麹菌及び青カビ（*P. adametzioides*）を接種し共培養した結果、いずれも増殖が認められた。なお、培養の温度設定

や青カビ (*P. adametzioides*) の接種時期等の実験条件を変えても、プベルル酸が検出された。

### (3) 混入経路に関する考察

(1) 及び (2) の調査等の結果から、工場内に存在していたプベルル酸産生能を有する青カビ (*P. adametzioides*) が紅麹原料の製造工程中において混入・増殖したとして、以下の可能性が考えられた。

#### ア 種菌の増菌培養時

種菌の増菌培養操作時に、大阪工場内に存在した青カビ (*P. adametzioides*) の孢子が種菌培養フラスコ内に混入し、フラスコ内で紅麹菌と共に増殖した青カビ (*P. adametzioides*) が培養ドラム内に混入した可能性が考えられた。

#### イ 紅麹菌の植菌（培養開始時）・培養時

紅麹菌の植菌時やサンプリング時に、大阪工場内中に存在した青カビ (*P. adametzioides*) の孢子が培養ドラム内に混入し、増殖した可能性が考えられた。また、培養ドラムの亀裂等から青カビ (*P. adametzioides*) の孢子等が培養ドラム内に混入し、増殖した可能性が考えられた。

#### ウ 培養終了時

培養終了時の工程においては、比較的短時間で処理されるため、青カビ (*P. adametzioides*) の混入があったとしても、培養物において増殖しプベルル酸を産生する可能性は低いものと考えられた。

## IV 原因施設及び組織の管理体制

本市において実施した大阪工場への立入調査や従業員への聞き取り調査、製造記録の確認等により確認された原因施設及び組織の管理体制に関する事項は、以下のとおりである。

### 1 原因施設

- (1) 紅麹原料製造に係る HACCP プランの衛生管理計画の作成に関し、カビが混入した場合の危害が十分に認識できておらず、衛生管理計画内の危害要因の記載としても存在していなかった。
- (2) 紅麹原料製造に係る HACCP プランにおいて、加熱殺菌工程を重要管理点（以下「CCP」という。）として設定していたことが認められた。モニタリング項目は、加熱温度と時間としていたが、加熱温度のモニタリングについて、ドラム内の温度分布を踏まえた管理を行っていた記録が認められなかった。

- (3) 令和4年9月頃から12月頃にかけて、生産作業のない工場の休日に紅麹菌の培養を行っているゾーン内で工事（種菌室を解体・移設し、培養水槽を増設）が行われており、また、その期間中も培養は続けられていた。
- (4) 種菌の増菌培養記録においては、承認者の確認を得ることとなっていたが、承認者の確認印がない記録や、日々の衛生記録において、従業員ごとに記載方法が統一されていない記録が認められた。このように、聞き取り調査の結果、承認者の確認の不足や、記録についてのルール の形骸化が認められた。

## 2 組織の管理体制

- (1) 1(2)、(4) のとおり、HACCP プランの CCP において、必要な検証が行われていない事例や、記録についてのルール の形骸化が確認された。
- (2) 工場内で発生していたトラブルは、程度に応じて社内で共有されることとなっていたが、品質事故等として報告する基準が明確にルール化されていなかったために、報告の可否を現場で判断したり、社内に共有がなされなかった事例が認められた。
- (3) 聞き取り調査の結果、紅麹原料の増産時期等において、従業員一人当たりの業務負荷が増大していたことが確認された。
- (4) 従業員教育については、OJT による教育に依拠していたが、適切に記録されていなかった。

## V 行政処分その他都道府県知事等が講じた措置の内容

(本市が講じた行政処分等)

- ・紅麹配合機能性表示食品3製品の自主回収に係る指導（行政指導）（令和6年3月22日）
- ・紅麹配合機能性表示食品3製品に対する食品衛生法第59条第1項に基づく回収命令（令和6年3月27日）
- ・回収品の適切な廃棄に係る指導（行政指導）（令和6年12月27日）

## VI 考察

### 1 初動対応（発生の探知・被害拡大防止）のために、今後改善を要すると考えられること

#### (1) 健康被害情報の行政への報告について

営業者が令和6年1月15日に最初の健康被害の連絡を受けてから、令和6年3月22日に本市への報告を行うまでに相当の期間を要した。これは、消費者庁の「機能性表示食品の届出等に関するガイドライン」に基づき、本件症例の原因究明に注力したためであったということであるが、医

師からの情報提供により、同様の症状の健康被害を複数探知した段階で、営業者が行政に報告をしていれば、被害拡大の防止に繋がったものと思われる。

営業者が本市に報告するまでに相当の期間を要したこと等を踏まえ、令和6年5月29日に、本市は、食品の種類や事案の内容等、一定の要件に該当する場合については、自治体への健康被害情報の提供を義務化すること等について、厚生労働省に要望書を提出し、国においても、令和6年5月31日に、「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」が取りまとめられ、機能性表示食品等に係る健康被害の情報提供義務化等について、制度上の見直しが行われることとなった（機能性表示食品等に係る健康被害の情報提供義務化は、令和6年9月1日施行）。

本市としても、今後も引き続き、営業者等に対する同制度や適切な運用についての周知に努めていく。

## （２）健康被害情報の報告を受けた後の本市対応（初動対応）について

令和6年3月22日に本市への報告があった際に、営業者に対して、自主回収について当日中に公表を行うように指導するとともに、同日、本市において食品衛生法第58条第1項に基づく自主回収の届出を受理し、厚生労働省のホームページに掲載した。

また、食品衛生法第6条違反及び第59条に基づく回収命令の判断について、厚生労働省と協議していたところ、令和6年3月26日、厚生労働省より、営業者の紅麹を使用した機能性表示食品（3製品）について、「食品衛生法第6条第2号に該当するものとして取り扱い、同法第59条に基づく廃棄命令等の措置を講じていただくようお願いする。」旨の通知があった（令和6年3月26日付け健生食監発0326第6号）。これを踏まえ、令和6年3月27日付けで、営業者に対し当該製品の回収を命令するとともに、同日、回収について広く消費者等に周知すること等を目的に報道発表を行った。

その後、令和6年4月3日、大阪市食中毒対策要綱第14条第2項の規定に基づき、市長を本部長とする大阪市食中毒対策本部を立ち上げ、同対策本部内に流通調査（回収確認）・健康被害情報調査・原因究明調査を専従で行う調査班を設置し、本事案の対応にあたった。

なお、国においても、令和6年5月31日に、「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」が取りまとめられ、「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、法令違反の要件該当性を判断し、都道府県等と連携しつつ、必要に応じて国が対応する。」こととされた。今後、上記①及び②に該当する事案が発生した場合には、国と連携して適切に対応することが重要である。

## （３）健康被害情報の調査について

健康被害情報の収集は、本市に一報のあった令和6年3月22日以降、他の自治体が探知した健康被害情報の本市への報告、営業者が把握した健康被害情報の行政への報告に基づき、健康被害の

届出者が居住する自治体に、調査を依頼することを通じて行った。

健康被害の届出者への調査は、当初は、「いわゆる「健康食品」・無承認無許可医薬品健康被害防止対応要領について」（令和6年3月13日付け厚生食基発0313第1号・医薬監麻発0313第5号厚生労働省健康・生活衛生局食品基準審査課長、医薬局監視指導・麻薬対策課長連名通知）で示されている調査票（以下「旧調査票」という。）に基づき実施したが、調査の妥当性・作業の効率化を図るため、国立感染症研究所実地疫学専門家養成コース（FETP）及び大阪健康安全基盤研究所健康危機管理課疫学調査チーム（O-FEIT）の支援のもと、新たな調査票（以下「新調査票」という。）を作成した。

新調査票では、調査の妥当性・作業の効率化を図るため、症状、製品入手経路等の一部項目を追加等するとともに、全国自治体に対し、新調査票による統一的な調査を依頼した。新調査票による調査への切り替え前に本市に報告があった情報については、改めて新調査票による再調査を行うように依頼した。

旧調査票による調査では、調査の担当者により記載方法が異なるものもあり、記載内容の確認等が大きな負担となっていた。これらの負担の解消が調査初期の主要な課題となったが、前述の新調査票の導入により概ね解消することができた。平時から、正確・効率的な調査が可能な調査票等を準備しておくことが重要であるとの教訓を得た。

#### （4）製品の回収について

製品の回収については、令和6年3月22日に、営業者から当該製品及び紅麹原料の自主回収を行う旨の報告を受け、流通先が判明したものから順に流通先自治体へ回収の周知等の依頼を行っていたが、令和6年3月27日付けで当該製品の回収を命令したことに伴い、当該製品の流通先の全自治体に対し、改めて回収指導、回収確認等の調査を依頼した。その後も、流通先の自治体の協力を得ながら、回収の確認を進めた。

今般の紅麹配合機能性表示食品3製品は、いずれも賞味期限が2年又は1年と、一般的な食品に比べて長いこともあり、消費者からの回収が長期間にわたることが予想されるため、営業者に対し、消費者への使用の中止・回収の呼びかけについて、継続して実施するよう求めた。また、本市においても、ホームページにより継続して情報を発信している。

## 2 立入検査を踏まえ、今後改善を要すると考えられること

### （1）原因施設に関すること

今回の事案で確認された青カビ（*P. adametzioides*）は、これまであまり確認されたものではなかったが、カビが混入した場合の危害を十分に認識できていなかったことが本件の直接的な要因であったと考えられる。

なお、営業者の紅麹製品は、微生物の培養を経て生産される原材料を用いた食品である。また、製品の色調も赤～赤紫色を呈することから、官能検査において、不適切な製品を最終製品から排除することが通常の食品と比べて難しいということも考えられた。こうしたことから、微生物の培養を経て生産される原材料を用いた食品を製造する場合には、HACCPの衛生管理計画の作成におい

て、青カビが混入した場合を危害要因として考慮することが再発の防止に資すると考えられた。

以上のほか、以下について取り組むことも再発の防止に資すると考えられた。

- ・CCP としていた加熱殺菌工程の管理手法の妥当性を定期的に検証すること
- ・無菌操作の作業練度や製造時の管理の一定性を確保すること。
- ・カビの発生を確認した場合は、清掃等の必要な措置を講じ、清潔な状態を確保すること、また、製品への影響の有無について検討すること。

## (2) 組織の管理体制

記録の不備や記録についてのルール of 形骸化が認められた。ルールが遵守されているかどうかを定期的にチェックすること、必要に応じて、ルールや運用の見直しを行うことが重要であると考えられた。

製造現場で発生したトラブルの報告方法に関する規程について、曖昧な点がみられた。製造現場において発生したトラブルについて、その内容に応じて速やかに適切な部門に共有される仕組みを構築することが重要であると考えられた。

従業員教育についても、OJT による教育に依拠しており、記録も適切になされていなかったことが認められた。従業員教育は、組織的・計画的に行うこと、内容についても、記録を基に検証を行い、見直していくこと等が重要であると考えられた。

## VI 参考

### (1) 本市の調査体制

本事案については、健康被害の届出者や流通に関して広域にわたる調査が必要であること、また発生状況が通常の食中毒とは異なる事例であったこと等から、大阪市食中毒対策要綱第 14 条第 2 項の規定に基づき、令和 6 年 4 月 3 日に市長を本部長とする「紅麹配合食品にかかる大阪市食中毒対策本部」（以下「対策本部」という。）を設置した。

対策本部調査班において、実際の調査を行うこととし、本市食品衛生監視員、行政医師及び大阪府からの応援派遣職員（食品衛生監視員）による 13 名体制でスタートした。その後、調査状況に応じて、対応人数は適宜増減させて対応した。

対策本部では、次のとおり、調査の状況を踏まえ、令和 6 年 4 月から令和 6 年 12 月までの間に対策本部会議を合計 6 回開催し、当時の調査状況を報告するとともに、調査方針の決定等を行った。なお、対策本部会議については、原則、公開で行うとともに、社会的な関心も高かったため、対策本部会議の内容については大阪市のホームページで公開し広く発信を行った。

|             |                    |
|-------------|--------------------|
| 第 1 回対策本部会議 | 令和 6 年 4 月 3 日開催   |
| 第 2 回対策本部会議 | 令和 6 年 4 月 26 日開催  |
| 第 3 回対策本部会議 | 令和 6 年 5 月 29 日開催  |
| 第 4 回対策本部会議 | 令和 6 年 8 月 23 日開催  |
| 第 5 回対策本部会議 | 令和 6 年 10 月 10 日開催 |

## (2) 厚生労働省との連携

本事案については、探知当初から、厚生労働省と情報共有を行いながら、調査を進めており、令和6年3月30日には、厚生労働省と合同で、紅麹原料の製造を行っていた営業者の大阪工場への立ち入り調査を実施した。

調査を進める中で、本事案が複数の重篤例や多数の健康被害の訴えが短期間に寄せられ、食品の流通形態などから広域にわたり健康被害が生じていることが明らかとなり、かつ健康被害の発生機序が不明であったことなどから、厚生労働省と連携して対応していく必要があった。

また、令和6年4月3日に市長が、厚生労働大臣及び内閣府特命担当大臣（消費者及び食品安全）を訪問し、厚生労働省と本市が連携して本事案に対応していくことを確認した。

厚生労働省との連携において、原因究明に関しては、原因物質にかかる紅麹原料等の検査・毒性試験、解析等、紅麹菌及び青カビ（*P. adametzioides*）の共培養試験等は厚生労働省が主体的に取り組み、製造所の調査及び製品の検査については本市が主体的に取り組んだ。また、健康被害情報の調査と製品の流通調査については、本市が実施し、適宜、厚生労働省と連携を図りながら進めることができ、改めて連携の重要性を確認した。

## (3) 調査に係る他自治体との連携

本事案の調査においては、健康被害の届出者の居住する自治体と連携して調査を実施した。また、必要に応じて、医療機関への聞き取り調査も実施したが、その場合には、本市から医療機関所在地の自治体に調査を依頼することにより行った。

健康被害の届出者への調査は本市が中心となり、関係自治体に依頼をする形で行ったが、1事例にかかる調査が複数自治体にまたがる事例も多く、本市で進捗管理を行って調査を進めていくことが大きな負担になることもあったものの、厚生労働省から全国自治体に協力を要請したこと等もあり、円滑に調査を実施することができた。

製品の流通調査についても、本市から調査対象施設を所管する自治体に調査依頼することにより実施した。

本市が中心となって調査依頼や結果の取りまとめを行ったが、実際の聞き取り調査等は、健康被害の届出者への居住地や施設所在地の自治体により実施され、本市と全国の自治体との連携・協力により調査を完了することができた。

## (4) 大安研との連携

原因究明の取組みとして必要な微生物試験及び理化学試験については大安研で行うこととし、またその研究員とは連絡を密にするとともにその科学的知見により適宜助言を得ながら取組を進め、対策本部にも参画を求めた。

微生物部には大阪工場の拭き取り検体の培養検査、遺伝子検査等による菌の検出及び同定、紅麹菌及び青カビ（*P. adametzioides*）の単独培養、共培養及びプベルル酸等の産生に関する試験を、

衛生化学部には、営業者が回収した製品（未出荷の製品含む。）、国衛研から提供された紅麹原料や培養物に関する検体、微生物部で培養した菌及び培地の混合物等についてプベルル酸等の検出に関する試験を依頼し、原因究明の推定材料とすることができた。

なお、大安研からは、上記以外にも、疫学調査や専門委員会への参画など、本事案の調査全般にわたって支援を受けた。

#### （５）国立感染症研究所実地疫学専門家養成コース（FETP）及び大安研健康危機管理課疫学調査チーム（O-FEIT）による疫学調査の支援

本事案については、病因物質やその症状が不明確な中、多くの健康被害情報が寄せられていたことから、本事案の全体像と調査対象者の特徴を迅速に把握し、原因究明に資することができるように、令和６年４月１１日に、国立感染症研究所実地疫学専門家養成コース（FETP）及び大安研健康危機管理課疫学調査チーム（O-FEIT）に対して調査支援を要請した。

FETP 及び O-FEIT による現地調査支援は、令和６年４月から９月にかけて実施された。現地調査支援等を通じて、例えば、以下の支援を受け、調査票の改訂を行ったほか、解析結果については、第２回、第５回対策本部会議、厚生労働省との共同記者発表において、適宜報告した。

- ・調査手法やデータ分析等についての助言
- ・事例発生初期の時点での本事例の全体像と調査対象者の特徴を迅速に把握するための記述疫学
- ・継続的に解析が可能な仕組みの構築
- ・調査票の改訂についての支援

#### （６）健康被害情報のデータ管理、処理、調査票の改訂

健康被害情報の収集は、前述に示したが、同一人物による複数に渡る届出や届出者本人や医療機関等がそれぞれ届出を行うなど健康被害の届出が重複する事例もあり、健康被害情報の受付時に重複確認を適切に行うことが重要であった。

本事案は健康被害の届出が多かったため、調査開始当初より、表計算ソフトであるエクセルを用いて管理を行った。その際に、調査項目が多く、手動で入力するなど相当な労力が必要であった。また、本市だけでは対応が困難であったことから、関係自治体の協力を得て対応した。

旧調査票の精査の際には、調査担当者により入力方法が異なり、記載内容の確認等の負担となっていたが、FETP からの助言も受け、各項目の解釈の徹底や入力方法の統一化など調査の妥当性を高めるために新調査票の作成を行った（新調査票）。

新調査票の導入した５月下旬以降については、データの確認作業の効率化が図られ、業務負担が解消された。各項目の解釈の徹底やエクセル入力方法の統一化等が、事案発生当初より実施できていれば、大幅な負担軽減に繋がっていたため、平時から、正確・効率的な調査が可能な調査票等を準備しておくことが重要であるとの教訓を得た。

#### （７）専門委員会の設置

本事案については、疫学調査の結果、健康被害として訴えられる症状が多岐にわたっていたこと、

長期にわたり摂取していた者や基礎疾患を有する者が多くいたなど、通常の食中毒事案とは異なる側面があったことから、厚生労働省への食中毒の報告をするにあたり、健康被害の発生状況と傾向として、疫学調査結果を報告するという方針について、大阪市食中毒対策要綱第16条に基づき、学識経験者及び本市専門職で11名構成する専門委員会を設置し、検討することとなった。

(専門委員の構成)

|                               |     |
|-------------------------------|-----|
| 大阪公立大学大学院（代謝内分泌病態内科学・腎臓病態内科学） | 1名  |
| 大阪市立総合医療センター（腎臓・高血圧内科）        | 1名  |
| 大阪府医師会（泌尿器科）                  | 1名  |
| 国立感染症研究所（実地疫学研究センター）          | 1名  |
| 大阪府保健所長会                      | 1名  |
| 大阪健康安全基盤研究所（微生物部、衛生化学部）       | 2名  |
| 大阪市健康局                        | 4名※ |

※医師2名、食品衛生監視員2名

専門委員会の開催結果は、次のとおりであった。

【開催目的】

「健康被害の発生状況と傾向について、厚生労働省への報告方針」の検討

【具体的な検討内容】

大阪市の行った疫学調査結果（令和6年11月30日時点のとりまとめ）の解析対象2,782件について、臨床的観点から確認し、これを基本として、健康被害の発生状況と傾向についての厚生労働省への報告方針とすることの妥当性について検討

【開催日】

第1回 令和6年12月12日

第2回 令和6年12月19日

【主な意見】

- ・当該疫学調査結果で確認された症状等も、日本腎臓学会の調査において確認された症状等と同じ傾向がみられる。
- ・健康被害の発生状況と傾向として、実地疫学の専門家の指導のもとに行政が行った疫学調査結果を報告することは妥当である。

【まとめ】

- ・厚生労働省への食中毒の報告をするにあたり、健康被害の発生状況と傾向について、疫学調査結果を報告するという報告方針は妥当である。

(別添)

別添 1 疫学解析結果

別添 2 令和 6 年 9 月 18 日厚生労働省発表資料

別添 3 紅麹配合機能性表示食品（当該製品）の製造工程

# 疫学解析結果

(令和6年11月30日時点のとりまとめ)

## 【本疫学調査の目的】

- ・健康被害の発生状況とその傾向を把握するため

※大阪市が回収を命じた小林製薬の紅麹関連製品と健康被害との関連性については、今回の疫学調査のみで証明できるものではありません。

## 【本疫学調査の解析対象】

- ・今回の疫学調査は、次の①②により寄せられた健康被害情報について、改訂された調査票により調査を実施し、その内容を解析したものです。なお、調査は原則、健康被害の届出者への聞き取りにより行っており、必ずしも診察医等に対して確認したものではありません。

①小林製薬からの報告を元に、大阪市が対象者の居住地を管轄する保健所に調査を依頼し、聞き取り調査

②各自治体の保健所に直接寄せられた健康被害情報

### ＜調査票改訂の経緯＞

初期に収集された健康被害情報の特徴※をふまえ、調査の妥当性を高めるために、症状、製品入手経路等に一部項目を追加するとともに、重篤度等の各項目の解釈の徹底や入力様式のシステム化等を行い、令和6年5月14日から各自治体へ改定調査票による追加調査を実施した。

※ 令和6年4月26日開催の「第2回小林製薬の紅麹配合食品にかかる大阪市食中毒対策本部会議」では、4月12日までに調査が完了した事例のうち、医療機関を受診している症例約300例を抽出し、解析した内容を報告した。令和6年5月29日開催の「第3回小林製薬の紅麹配合食品にかかる大阪市食中毒対策本部会議」では、令和6年5月15日時点の健康被害情報約2100例を解析した内容を報告した。令和6年10月10日開催の「第5回小林製薬の紅麹配合食品にかかる大阪市食中毒対策本部会議」では、令和6年8月30日時点の改訂された調査票による健康被害情報約2300例の解析した内容を報告した。

# <調査票の内容>

\* 下線部は改訂された調査票での追加項目

**基本情報**：性別、年代、居住自治体、基礎疾患（ICD-10を参考とした調査票分類に基づく）

**臨床症状に関する情報**：症状\*、重篤度\*\*、発病日、摂取中止後の症状経過、転帰

臨床検査値（自由記載）

**受診に関する情報**：受診医療機関、受診日

**製品使用状況**：摂取製品、Lot番号（発症直前の摂取製品）、

製品入手経路（店頭・通販等）、使用開始と終了日、購入日、1日摂取量

**その他の情報**：他の健康食品摂取状況、他の医薬品の摂取状況

## \* 調査票に調査項目として記載されている症状：

発熱、かゆみ・発疹、腹痛、呼吸困難、手足の浮腫（むくみ）、頭痛、食欲不振、下痢、動悸・息切れ、体の痛み、倦怠感、嘔気・嘔吐、黄疸、めまい・ふらつき、月経不順、不正性器出血、尿の泡立ち、頻尿、持続的な尿の色調変化

※その他の症状は自由記載欄に記載可能

## \*\* 重篤度

①軽微：摂取者が、医療機関を受診していない場合

（※受診し異常が見られなかった場合も含めるよう改訂された調査票に注釈を追加）

②軽度：摂取者が、医療機関において外来治療を要した場合

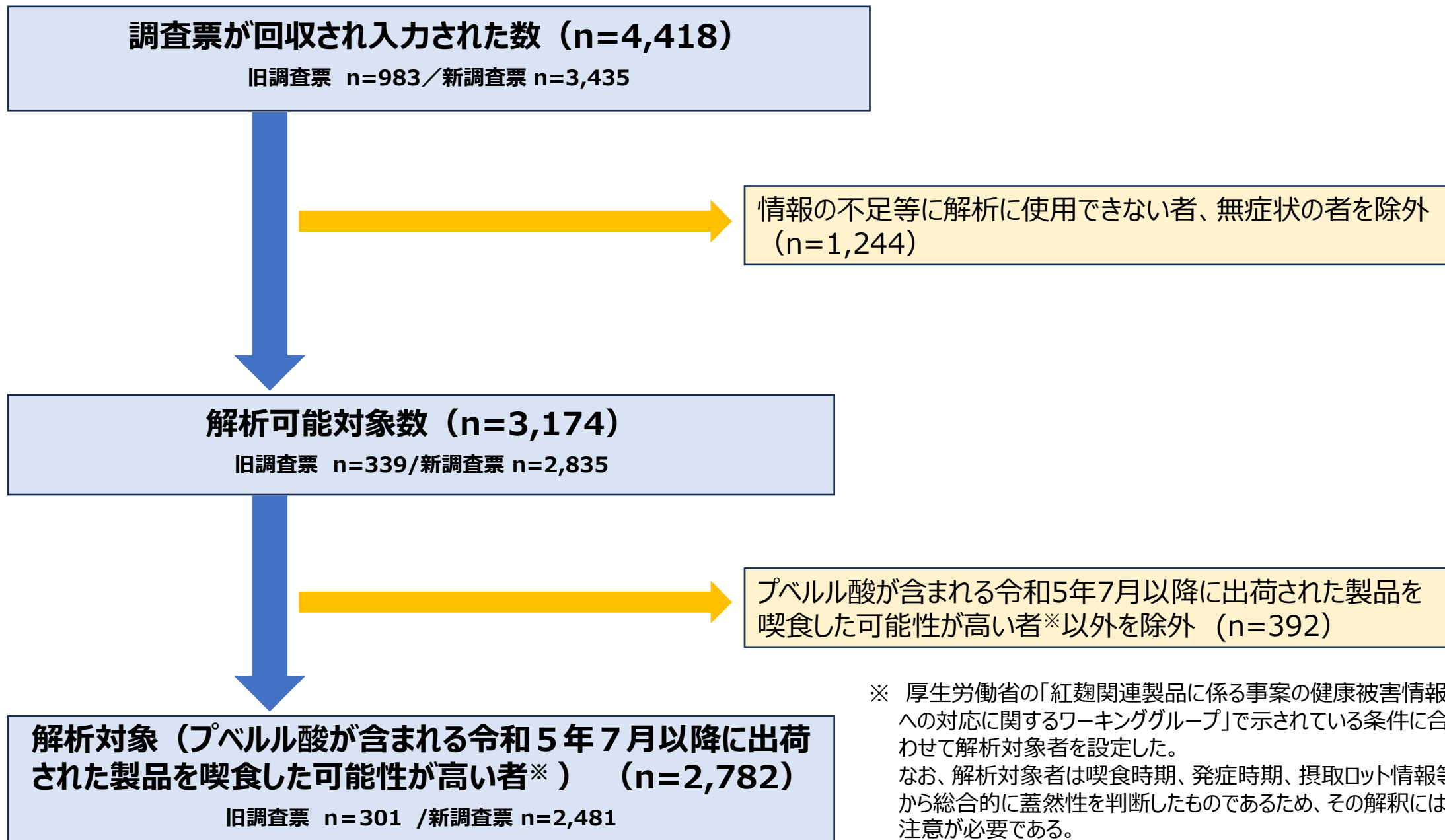
③中等度：摂取者が、医療機関において入院治療を受け、治癒した場合

④後遺症：摂取者が、医療機関において入院治療を受けたあと、完治せず、機能障害が残存した場合

⑤死亡：摂取者が、死亡した場合

## ■ 解析対象の抽出

※令和6年11月30日時点



# プベルル酸が含まれる令和5年7月以降に出荷された製品を喫食した可能性が高い者の疫学解析

本解析は、厚生労働省の「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」において解析がなされていた内容に倣い、プベルル酸が含まれる令和5年7月以降に出荷された製品を喫食した可能性が高い者である2,782例に絞って、疫学解析を行ったものである。なお、解析対象者については、喫食時期、発症時期、摂取ロット情報等から総合的に蓋然性を判断したものであるため、その解釈には注意が必要である。

## ■ 製品摂取状況と製品入手経路

| 1日摂取量    | 人数（n=2,782） | 割合  |
|----------|-------------|-----|
| 使用方法のとおり | 2,029       | 73% |
| 少量       | 337         | 12% |
| 過量       | 39          | 1%  |
| その他      | 70          | 3%  |
| 不明       | 80          | 3%  |
| 未回答      | 227         | 8%  |

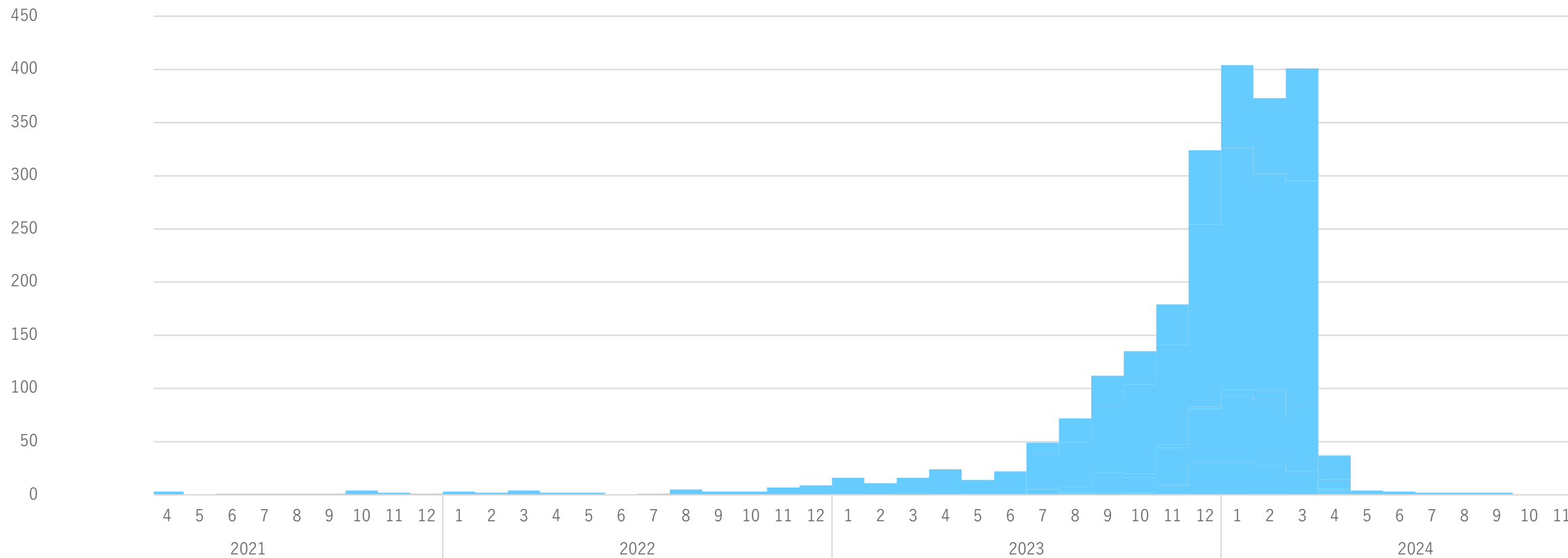
| 製品入手経路※        | 人数（n=2,481） | 割合  |
|----------------|-------------|-----|
| 回答あり           | 2,023       | 82% |
| 店頭             | 1,139       | 46% |
| 直販「インターネット販売」  | 676         | 27% |
| 直販以外のインターネット販売 | 308         | 12% |
| その他「テスト販売等」    | 65          | 3%  |
| 個人輸入           | 1           | 0%  |
| なし／不明          | 458         | 18% |

※「製品入手経路」については、新調査票のみで解析。重複あり。

# ■ 発症月別数 (n=2,256 ;2021/4-2024/11)

※解析対象の2,782例から発症月不明の526例を除く

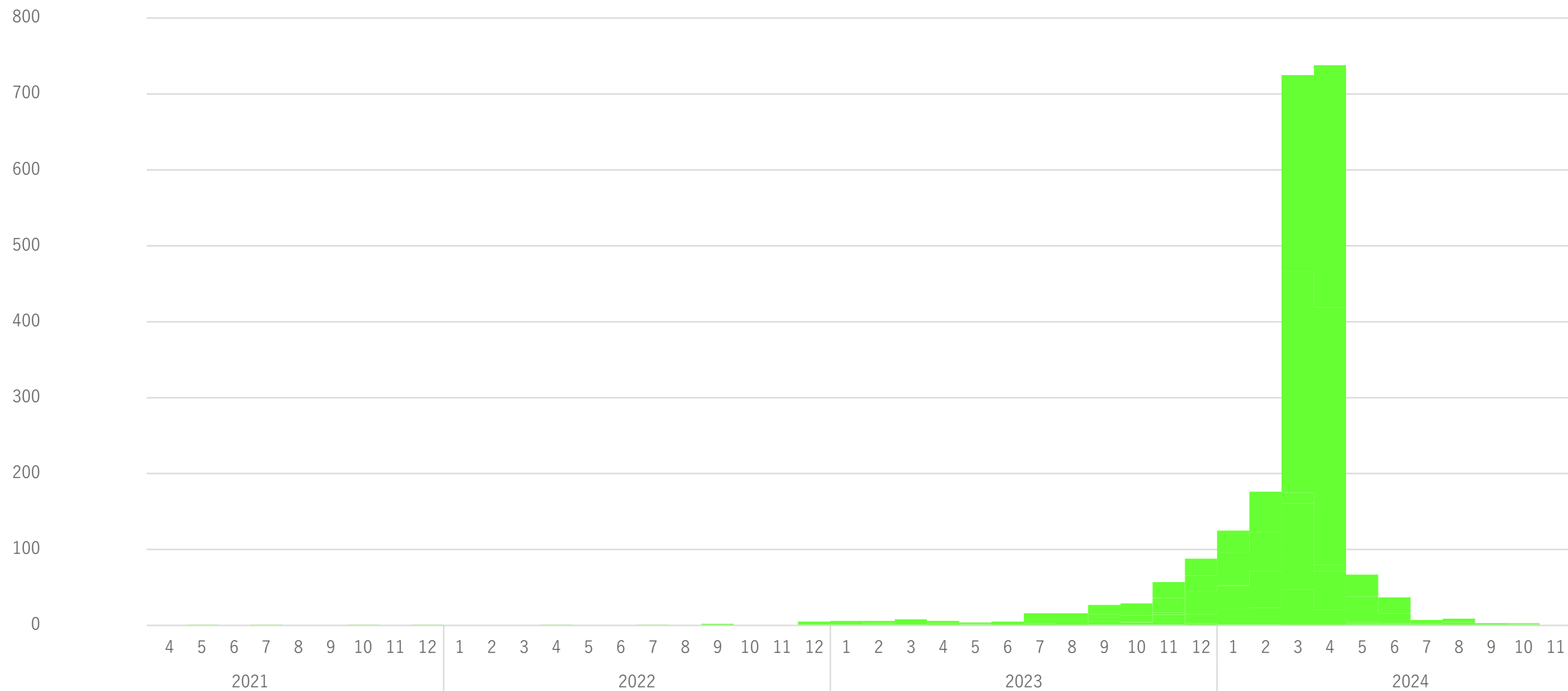
＜新旧調査票を併せた解析＞



## ■ 初回受診月別数 (n=2,169 ;2021/4-2024/11)

＜新旧調査票を併せた解析＞

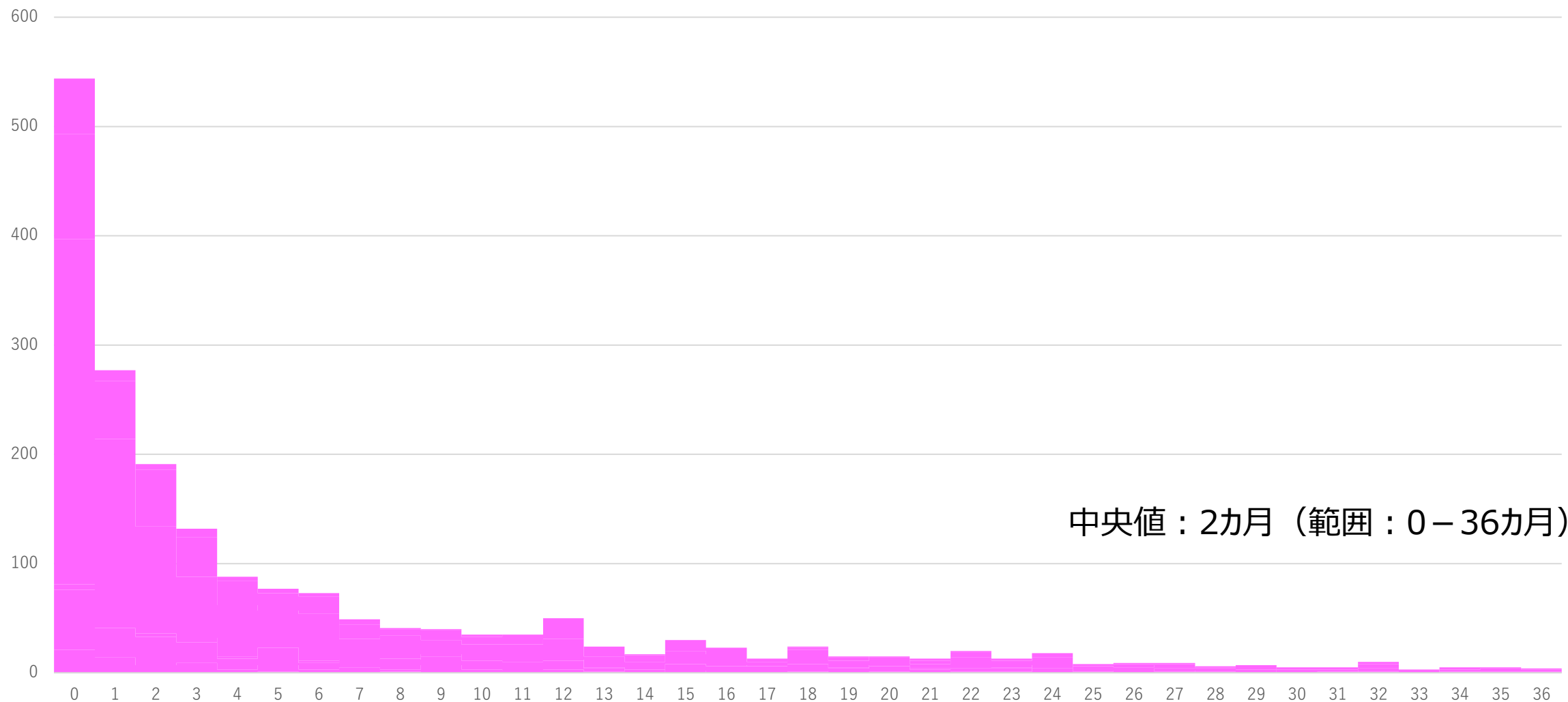
※解析対象の2,782例から初回受診月不明の613例を除く



## ■ 製品摂取開始から発症までの期間（月数）（n=1,927;2021/4-2024/11）

＜新旧調査票を併せた解析＞

※解析対象の2,782例から製品摂取開始月又は発症月不明の855例を除く



# ■ 特性及び重篤度

|    |      | 人数（n=2,782） | 割合  |
|----|------|-------------|-----|
| 性別 | 男    | 827         | 30% |
|    | 女    | 1,951       | 70% |
|    | 不明   | 4           | 0%  |
|    |      |             |     |
| 年代 | 10歳代 | 1           | 0%  |
|    | 20歳代 | 10          | 0%  |
|    | 30歳代 | 58          | 2%  |
|    | 40歳代 | 402         | 14% |
|    | 50歳代 | 1,115       | 40% |
|    | 60歳代 | 824         | 30% |
|    | 70歳代 | 286         | 10% |
|    | 80歳代 | 56          | 2%  |
|    | 90歳代 | 5           | 0%  |
|    | 不明   | 25          | 1%  |
|    |      |             |     |

|               |         | 人数（n=2,782） | 割合  |
|---------------|---------|-------------|-----|
| 重篤度           | 軽微      | 1,272       | 46% |
|               | 軽度      | 1,238       | 44% |
|               | 中等度     | 124         | 4%  |
|               | 後遺症     | 90          | 3%  |
|               | 死亡      | 16          | 1%  |
|               | 不明      | 42          | 2%  |
|               |         |             |     |
| 転帰            | 自然治癒    | 1,137       | 41% |
|               | 外来治療で治癒 | 284         | 10% |
|               | 入院治療で治癒 | 67          | 2%  |
|               | 未回復     | 858         | 31% |
|               | 不明      | 436         | 16% |
|               |         |             |     |
| ※             |         | 人数（n=2,481） | 割合  |
| 併用している健康食品の有無 | あり      | 1,201       | 48% |
|               | なし      | 1,207       | 49% |
|               | 不明      | 73          | 3%  |
| 併用している医薬品の有無  | あり      | 1,172       | 47% |
|               | なし      | 1,161       | 47% |
|               | 不明      | 148         | 6%  |

（注）重篤度・転帰に関する情報は、原則、健康被害の届出者からの聞き取りによるものであり、必ずしも診察医等に確認したものではないため、解釈には注意が必要。

※ 併用している健康食品、医薬品の有無については、新調査票のみで解析

## ■ 基礎疾患

| 基礎疾患※1        | 人数（n=1895）※2 | 割合         |
|---------------|--------------|------------|
| <b>基礎疾患あり</b> | <b>1,264</b> | <b>67%</b> |
| 栄養及び代謝疾患      | 426          | 22%        |
| うち 高脂血症       | 315          | 17%        |
| うち 糖尿病        | 77           | 4%         |
| 循環器系疾患        | 430          | 23%        |
| うち 高血圧        | 330          | 17%        |
| 消化器系疾患        | 127          | 7%         |
| 悪性新生物         | 108          | 6%         |
| 呼吸器系疾患        | 103          | 5%         |
| 腎尿路系疾患        | 97           | 5%         |
| 内分泌           | 73           | 4%         |
| 生殖器系疾患        | 51           | 3%         |
| 神経系疾患         | 30           | 2%         |
| その他           | 607          | 32%        |
| <b>基礎疾患なし</b> | <b>608</b>   | <b>32%</b> |
| <b>不明</b>     | <b>23</b>    | <b>1%</b>  |

※1 「基礎疾患」については、新調査票のみで解析。

※2 2,481例から未回答586例を除く

（注）基礎疾患に関する情報は、原則、健康被害の届出者からの聞き取りによるものであり、必ずしも診察医等に確認したものではないため、解釈には注意が必要。

# ■ 症状

| 自覚症状       | 人数（n=2,782） | 割合  |
|------------|-------------|-----|
| あり         | 2608        | 94% |
| なし         | 174         | 6%  |
| 摂取中止後の症状経過 | 人数（n=2,608） | 割合  |
| 改善         | 1,330       | 51% |
| 変化なし       | 495         | 19% |
| 悪化         | 38          | 1%  |
| 不明         | 419         | 16% |
| 未回答        | 326         | 12% |

※ 1 「自覚症状の内容」については、新調査票と旧調査票で調査項目が異なることから、新調査票のみで解析を実施。

※ 2 2,481例から自覚症状のない164例を除く

（注）症状に関する情報は、原則、健康被害の届出者からの聞き取りによるものであり、必ずしも診察医等に確認したものではないため、解釈には注意が必要。

| 重複あり※ 1    | 人数（n=2,317）※ 2 | 割合  |
|------------|----------------|-----|
| 倦怠感        | 1,173          | 51% |
| 頻尿         | 802            | 35% |
| 尿の泡立ち      | 653            | 28% |
| 手足の浮腫      | 493            | 21% |
| 尿の持続的な色調変化 | 390            | 17% |
| 食欲不振       | 323            | 14% |
| 嘔気・嘔吐      | 303            | 13% |
| 体の痛み       | 289            | 12% |
| めまい・ふらつき   | 255            | 11% |
| 頭痛         | 233            | 10% |
| かゆみ・発疹     | 218            | 9%  |
| 動悸・息切れ     | 187            | 8%  |
| 腹痛         | 187            | 8%  |
| 下痢         | 133            | 6%  |
| 発熱         | 126            | 5%  |
| 呼吸困難       | 42             | 2%  |
| 月経不順       | 13             | 1%  |
| 黄疸         | 13             | 1%  |
| 不正性器出血     | 11             | 0%  |

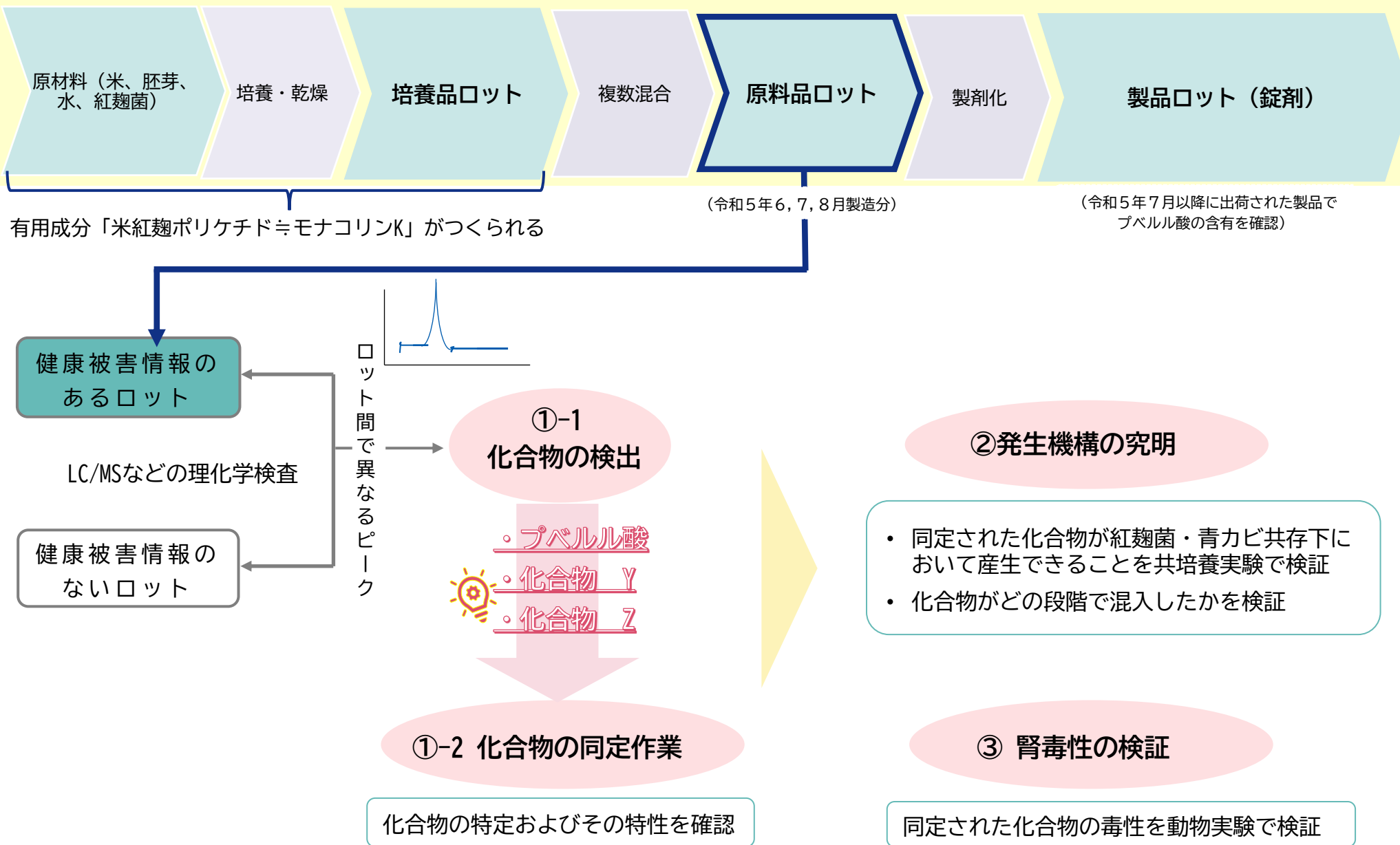
## ■ 制限

- 本解析で得られた特性は、回収対象3製品摂取者全体の特性を反映している可能性がある
- 健康被害情報については、直販「インターネット販売」での購入者の方が健康被害報告をあげやすく、直販「インターネット販売」での購入者に比較して、店頭での購入者は発生状況が過小評価されている可能性がある
- 本調査で得られた症状・重篤度・転帰などの情報は、調査時点で観察された情報であり、調査以降の情報は反映されていない。
- 本調査は原則、健康被害の届出者の聞き取りにより行っており、必ずしも診察医等に対して確認した情報ではないため、症状・重篤度・転帰などの情報は、医学的な定義とは異なる可能性がある。

# 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)

(別添2)

9月18日厚生労働省公表資料



# 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ではなく、既知の天然化合物ではないと推定

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

## ② 発生機構の究明

### 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



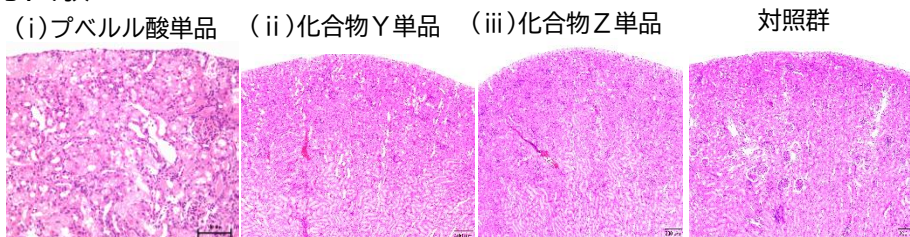
- 紅麹菌と青カビは共存することが可能。
- 化合物Y、Zは、青カビの介在によりモノコリンKが修飾された物質である。

## 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

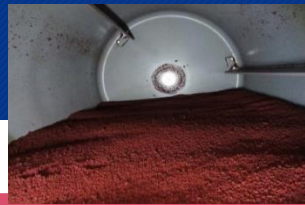


<代表的な所見例（速報）>

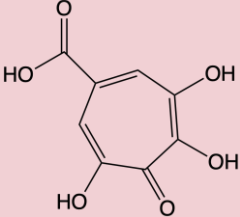
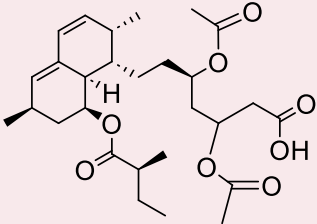
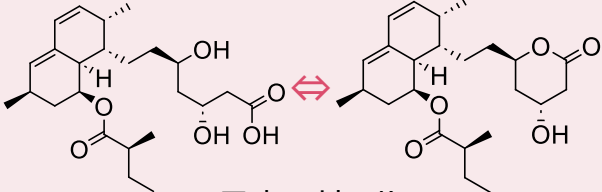
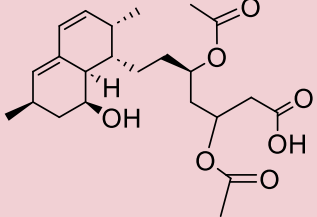


- (i) プベールル酸単品を投与した結果、近位尿細管の変性・壊死等の所見がみられたが、
- (ii) 化合物Y単品、(iii) 化合物Z単品を投与した結果では、腎臓の毒性所見は認められなかった。

# 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                             |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------|
| <b>① プベールル酸</b><br>                                           |                                                                                                                                                                                                     | 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     |
| <b>② 化合物Y (C<sub>28</sub>H<sub>42</sub>O<sub>8</sub>)</b><br> | <p>・モナコリンKと基本骨格が類似</p>  <p style="text-align: center;">モナコリンK</p> <p>(酸型) (ラクトン型)</p> <p>・既知の天然化合物ではないと推定される。</p> | 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ナコリン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 |
| <b>③ 化合物Z (C<sub>23</sub>H<sub>34</sub>O<sub>7</sub>)</b><br> |                                                                                                                                                                                                     | 化合物Yと同様の機序                                                                                       |                                 |

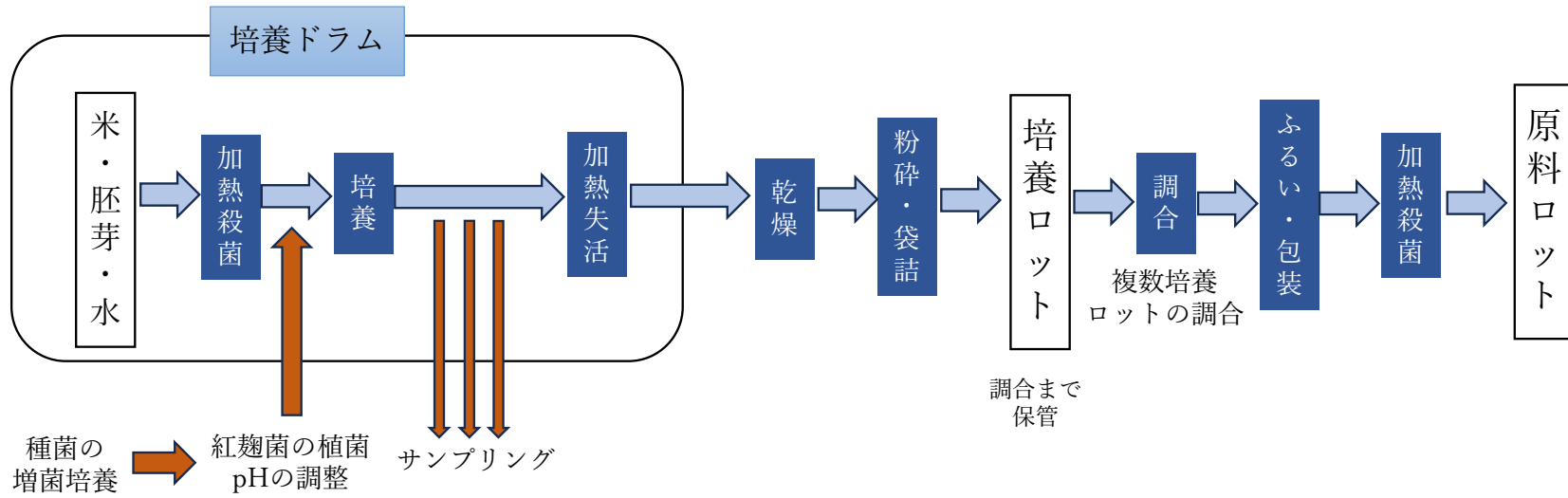
## 原因究明において、以下を確認した。

- 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、モナコリン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

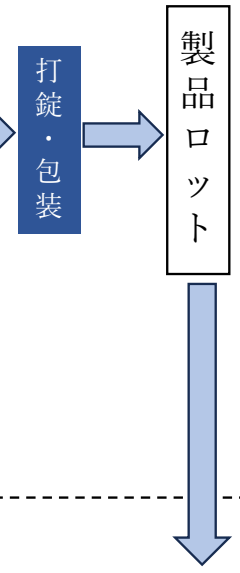
## 今後の対応

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。

大阪工場（令和5年12月で閉鎖）



別会社の委託工場  
※3製品それぞれで異なる



製品として出荷