

【厚生労働省 調査会】
弊社紅麹関連製品
自主回収に伴う状況報告書

2024年3月28日
小林製薬株式会社

1. 製品情報

2. 製造工程、製造品目、出荷数量

3. 品質管理体制・被害情報の処理体制

4. 成分Xおよび分析状況に関して

5. 今後の対応

1. 製品情報

2 製造工程、製造品目、出荷数量

3 品質管理体制、検査情報の処理体制

4 成分入および分析状況に関して

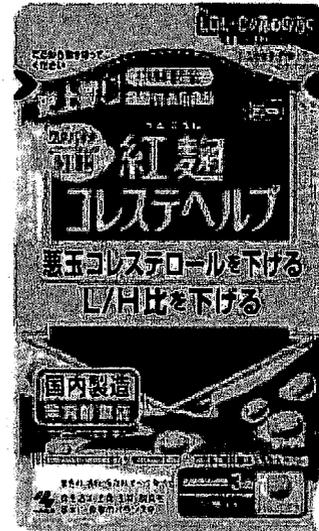
5 今後の対応

紅麹コレステヘルプ

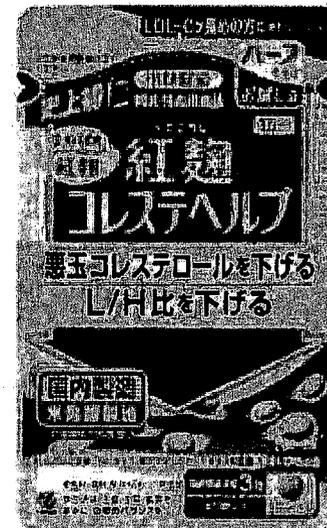
- ・店頭販売:2021年4月14日発売(2月末まで累計83万袋)
 - ・通信販売:2021年2月1日発売(2月末まで累計23万袋)
- 店通合計:2024年2月末まで累計販売数約106万袋



店頭販売20日分



通信販売30日分



通信販売15日分

製品情報(B to B)

5/25

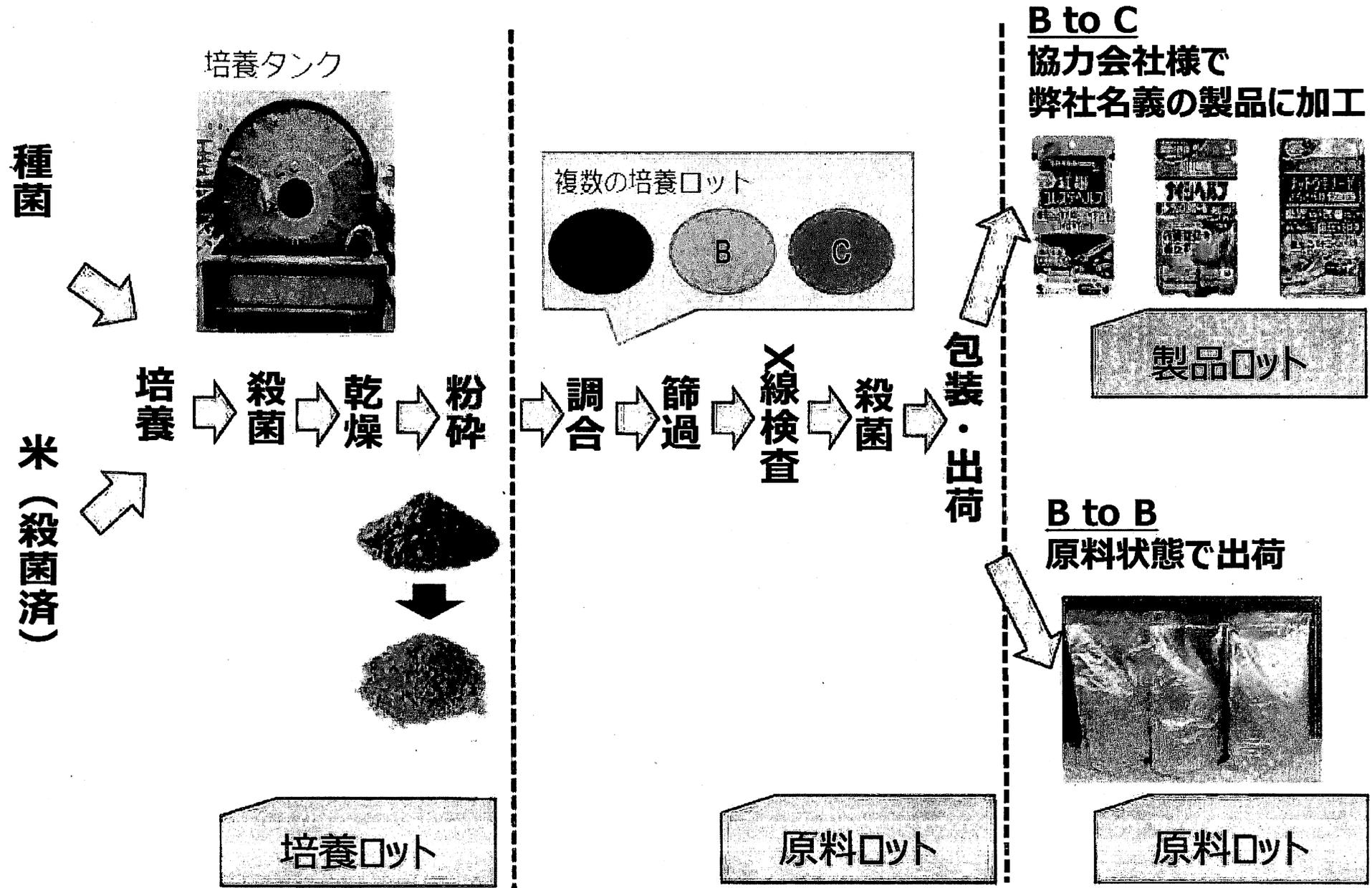
原料として9品目、52社(代理店)に販売。

用途は、一般食品、健康食品、サプリメント等に使用。

NO	品番	健康効果		主な用途						
		イソリ	GABA	味噌	パン	穀物	菓子	麺類	ウオリ	他
1	3P-D1	○			○		○	○	○	
2	3P-D2	○							○	○
3	3P-D20 計	○							○	
	海外向け	○							○	
	国内向け	○							○	
	イソリM-11	○							○	
4	3G-DTW	○				○				○
5	1P-DK		○		○		○	○	○	
6	1G-D		○	○	○	○	○			
7	1G-WLK1		○	○						○
8	1G-WLK5		○	○						○
9	5P-D		○		○	○	○	○		

2. 製造工程、製造品目、出荷数量

製造工程 概略



紅麴原料の種類及び流通情報

8/25

菌種	原料品番	販路	販売先	用途	2023年 出荷総量 (割合)	成分Xを含む 出荷数量
A	①3P-D (M11)	BtoC	国内	機能性表示食品 ✓ 紅麴コレステヘルプ、 ✓ ナイシヘルプ+ コレステロール ✓ ナットウキナーゼ さらさら粒GOLD	2,400kg (13%) 13ロット	740kg 4ロット
	②3P-D20	BtoB	国内/ 国外	・サプリメント ・健康食品	6,962kg (38%) 21ロット	1,200kg 6ロット
B	①3P-D1 ②3P-D2 ③3G-DTW ④1P-DK ⑤1G-D ⑥5P-D ⑦1G-WLK1 ⑧1G-WLK5	BtoB	国内	着色、風味付け等	9,140kg (49%) 54ロット	0kg

製品情報

製造工程、製造設備、品質管理

3. 品質管理体制・被害情報の処理体制

検査方法および分析状況に関して

検査結果

品質管理体制(QC工程管理図)

10/25

工程毎に工程管理を実施

工程名	管理項目		管理方法			
	項目名	基準値	検査・測定方法	測定頻度	記録or規定書類	(異常時の) 処置
受入保管	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	工程記録	[Redacted]
					温度記録	
原料投入					工程記録	
					工程記録	
加水浸漬					工程記録	
					工程記録	
米胚芽混合					工程記録	
加熱滅菌					工程記録	
					工程記録	
冷却					工程記録	
加水					工程記録	
					工程記録	
					工程記録	
種菌準備					工程記録	
	工程記録					
	工程記録					
植菌	工程記録					
	工程記録					
培養	工程記録					
	工程記録					
	工程記録					

品質管理体制(QC工程管理図)

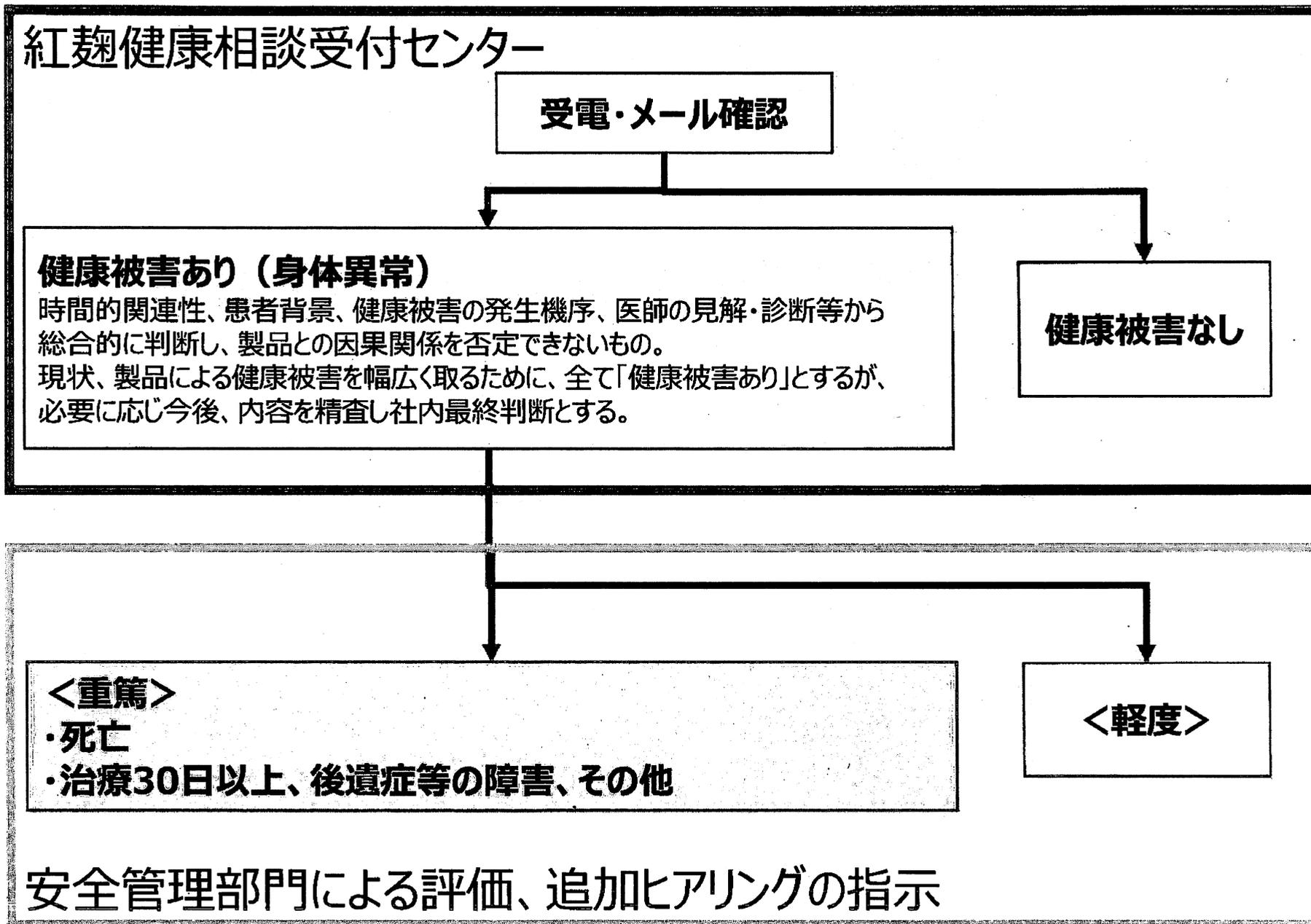
工程名	管理項目		管理方法			
	項目名	基準値	検査・測定方法	測定頻度	記録or規定書類	(異常時の) 処置
加熱失活					工程記録	
					工程記録	
乾燥					工程記録	
					工程記録	
回収					工程記録	
					工程記録	
粉碎					工程記録	
					工程記録	
保管					温度記録	
					工程記録	
調合					工程記録	
					工程記録	
篩					工程記録	
					工程記録	
個袋					工程記録	
秤量					工程記録	
					工程記録	
封緘	工程記録					
	工程記録					
異物検査	工程記録					
	工程記録					
加熱殺菌	工程記録					
	工程記録					
梱包	工程記録					
	工程記録					

品質管理部門が出荷検査を実施。

1) 製品

項目	試験方法
性状	[Redacted]
水分	
モナコリンK	
一般生菌数	
大腸菌群	
カビ・酵母	
ヒ素(As ₂ O ₃ として)	
重金属(Pbとして)	
シトリニン	

※3PD-20の例



1. 製品情報

2. 製造工程、主要原料、出荷数量

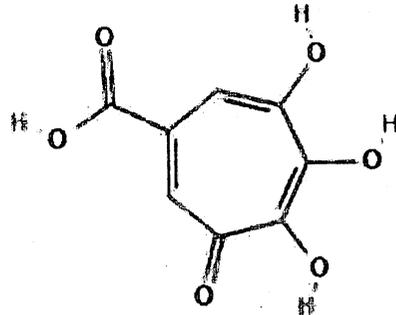
3. 品質管理体制、検査情報処理体制

4. 成分Xおよび分析状況に関して

5. 今後の対応

成分(=ピーク)X = Puberulic acidとして同定

ペニシリウム属(青カビ)から単離された化合物として報告あり
調査した限り、紅麹から精製した報告はなし



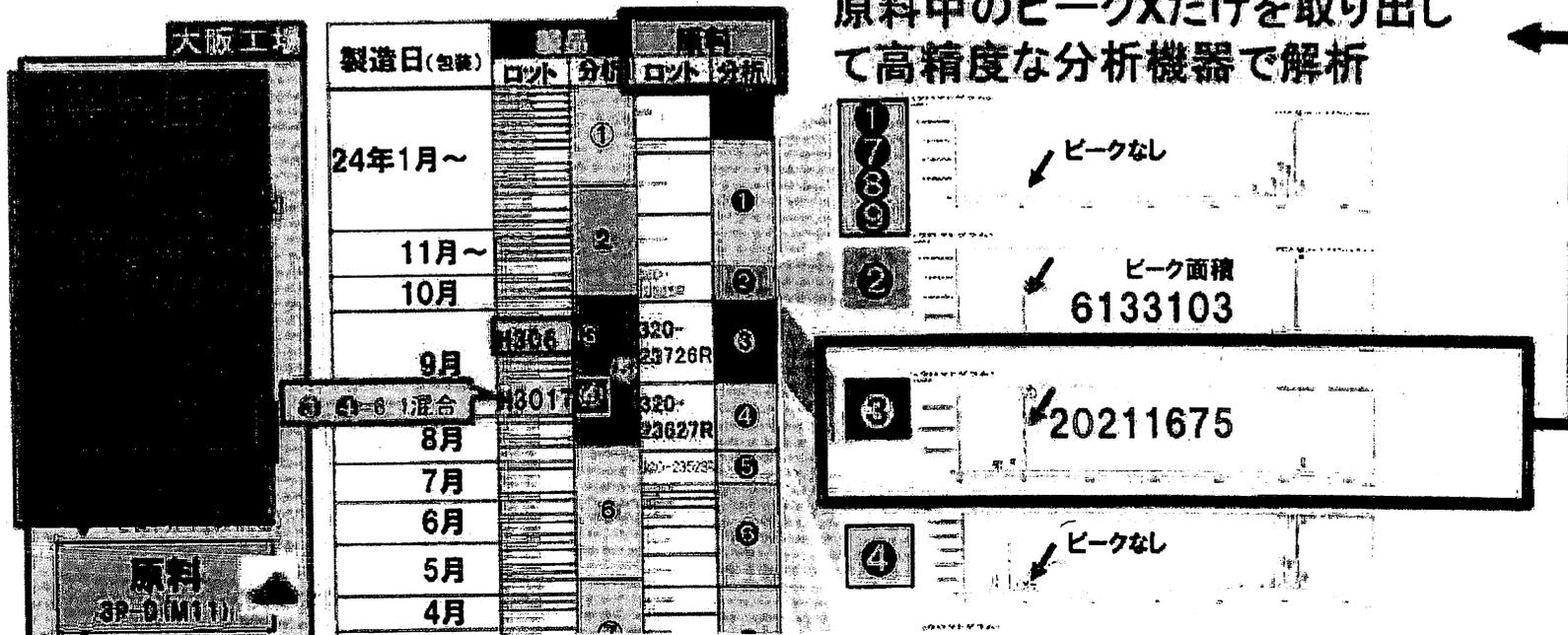
化合物名 : Puberulic acid

分子式 : C₈H₆O₆

分子量 : 198.13g/mol

<https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/592860>

最もピークXの面積が大きい、製品「H306」の紅麹原料「320-23726R」からピークXを分取



成分Xの水素 (H) と炭素 (C) の構造中の位置関係・存在数のシグナルを解析。
シグナルが合致する文献情報から、Puberulic acidと特定した。

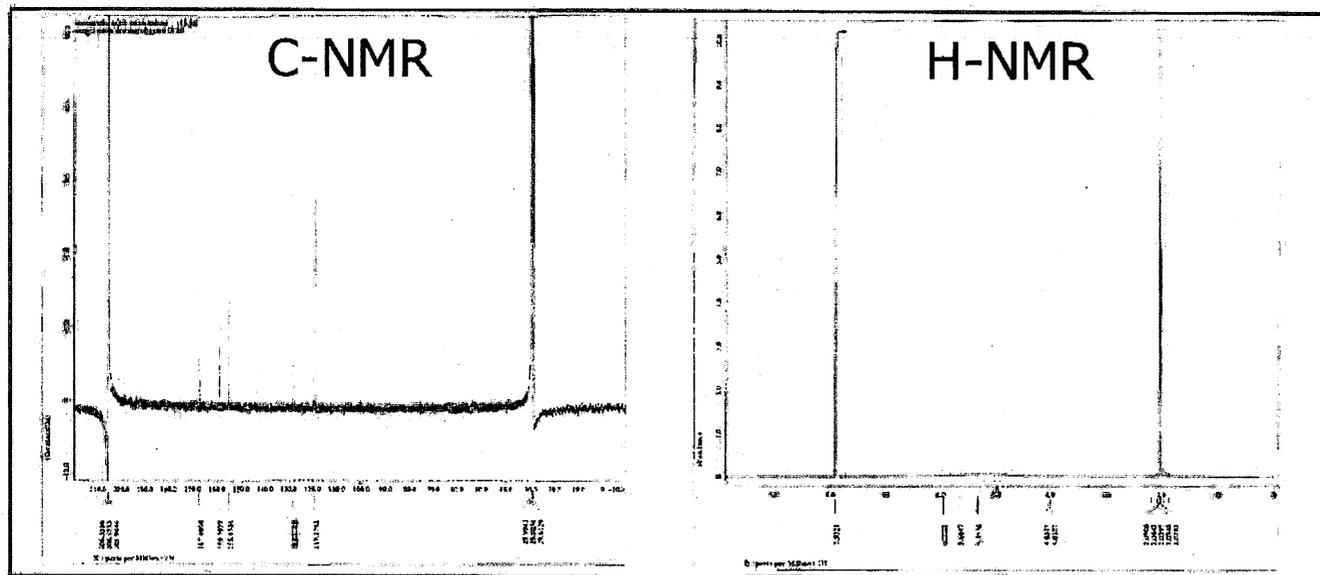
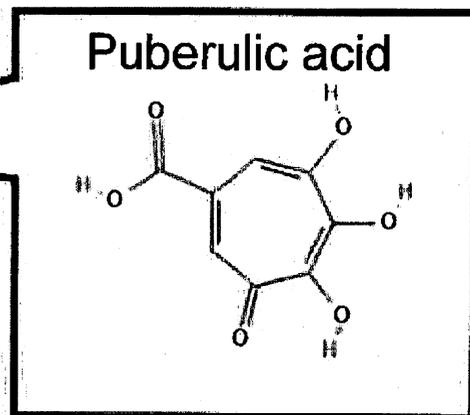


Table 2 ¹H and ¹³C NMR spectral data of viticolins A-C (3-5), puberulic acid (1) and stipitatic acid (2)

Position	Vitolin A (3) ^a		Vitolin B (4) ^a		Vitolin C (5) ^a		Puberulic acid (1) ^b		Stipitatic acid (2) ^c	
	¹³ C	¹ H (J in Hz)	¹³ C	¹ H (J in Hz)	¹³ C	¹ H (J in Hz)	¹³ C	¹ H (J in Hz)	¹³ C	¹ H (J in Hz)
1	170.5	---	172.3	---	171.2	---	159.4	---	176.6	---
2	163.8	---	162.4	---	163.3	---	155.4	---	165.9 ^d	---
2-OCH ₃	---	---	56.9	3.97 (3H, s)	---	---	---	---	---	---
3	111.0	7.72 (1H, s)	109.8	7.55 (1H, s)	110.1	6.47 (1H, s)	119.3	7.96 (1H, s)	113.4	7.62 (1H, s)
4	133.0	---	130.2	---	158.2	---	128.4	---	139.1	---
5	122.5	7.83 (1H, s)	126.3	7.85 (1H, s)	110.2	---	119.3	7.96 (1H, s)	124.2	7.62 (1H, s)
6	161.0	---	158.0	---	169.1	---	155.4	---	169.3 ^d	---
6-OCH ₃	---	---	---	---	57.1	3.75 (3H, s)	---	---	---	---
7	152.0	---	151.0	---	114.2	6.59 (1H, s)	159.4	---	117.4	6.95 (1H, s)
7-OCH ₃	58.8	3.94 (3H, s)	60.1	3.87 (3H, s)	---	---	---	---	---	---
8	167.0	---	168.8	---	70.3	5.10 (2H, s)	167.4	---	168.5	---
9	---	---	---	---	170.1	---	---	---	---	---

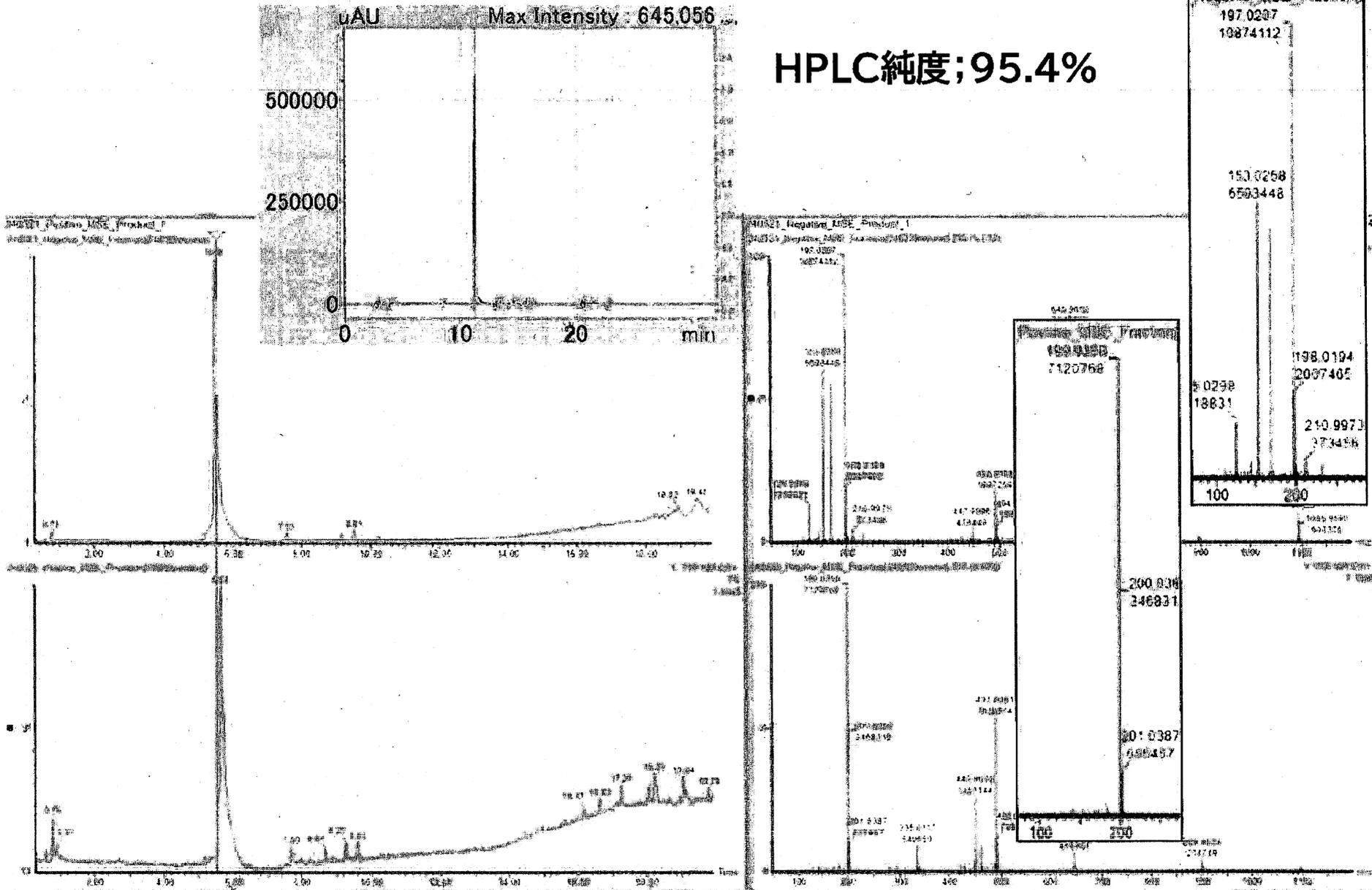
^aMeasured in CD₃OD.
^bMeasured in DMSO-d₆ + 5% CD₃OH.
^cMeasured in acetone-d₆.
^dExchangeable.



超高精度質量分析

成分Xの分子量は198でPuberulic acidと一致

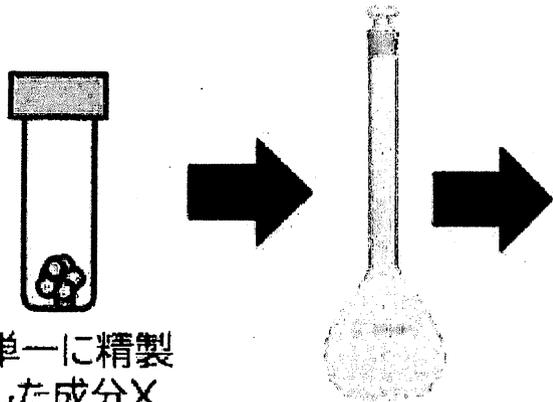
HPLC純度; 95.4%



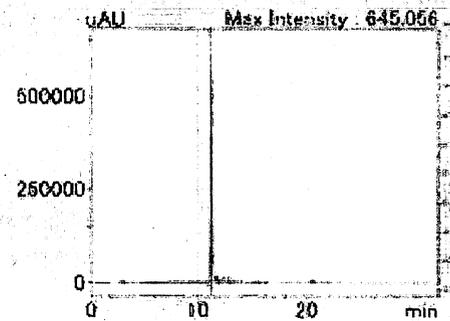
成分Xの含有量

[検量線の作成]

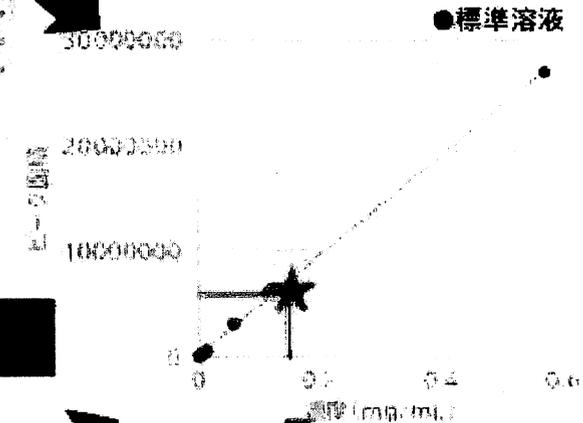
濃度既知の溶液調製



機器分析



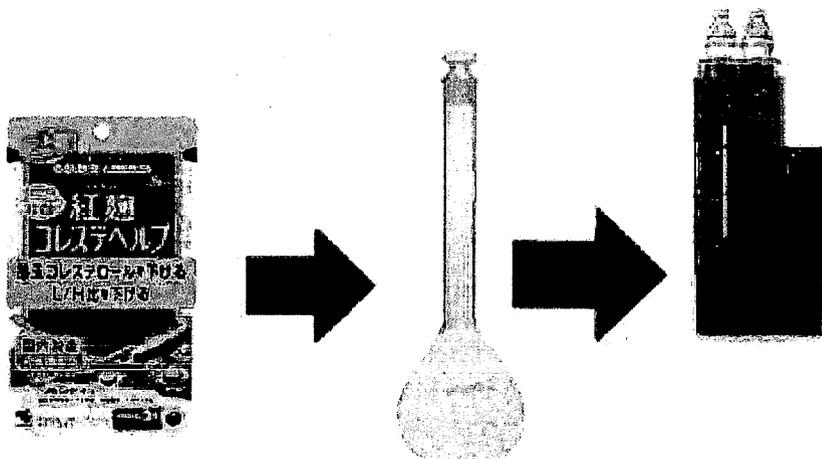
検量線と含量計算



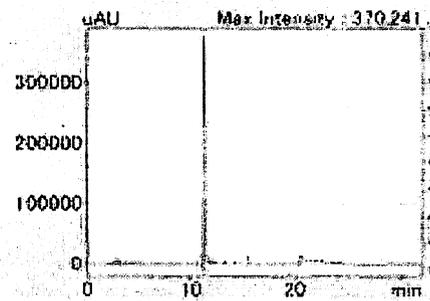
調製方法から
含有量計算

[試料溶液の測定]

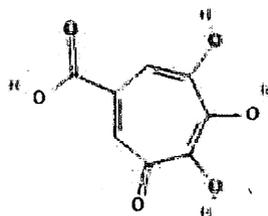
成分の抽出



機器分析



Puberulic acid



① 抗生剤としての特徴がある

抗細菌活性があることが古くから知られる抗生剤

※近年、高い抗マラリア原虫活性が報告されている

② アオカビが産生する

複数のPenicillium属菌 (=アオカビ) が産生する報告あり

③ 多くの抗生剤は腎障害を引き起こすことが知られている

Puberulic acidと類似の化合物(トロポロンナトリウム)を投与したマウスにおいても腎組織悪化(組織学的変化)が見られる報告あり

SCIENTIFIC REPORTS

Antimalarial troponoids, puberulic acid and viticolins; divergent synthesis and structure-activity relationship studies

Goh Sennari¹, Ryo Saito¹, Tomoyasu Hirose^{1,2}, Masato Iwatsuki^{1,2}, Aki Ishiyama², Rei Hokari², Kazuhiko Otoguro², Satoshi Ōmura² & Toshiaki Sunazuka^{1,2}

Puberulic acid (1)⁷, stipitatic acid (2)⁸ and viticolins A and B (3, 4) as novel natural products have been isolated from a culture broth of *Penicillium viticola*⁹ FKI-4410 through our screening system and found to have promising antimalarial activity (Fig. 1)^{10, 11}. In these highly-oxygenated 7-membered aromatic compounds, 1 shows the most potent antimalarial activity *in vitro* against the *Plasmodium falciparum* K1 (chloroquine-resistant) parasite strain (IC₅₀ = 0.050 μM), as well as *in vivo* efficacy with 69% inhibition for a dose of 2 mg/kg × 4 through subcutaneous (s.c.) administration in 4-day suppressive test using a *P. berghei*-infected mouse model¹². However, 1 exhibits toxicity *in vivo*, four out of five mice dying by day 3, after a s.c. dose of 5 mg/kg × 2 (day 0 and 1). While structurally simple compounds such as tropone (5), tropolone (6) and hinokitiol (8), and natural 2 and 3 showed weaker activity than that of 1, 7-hydroxytropolone (7)¹³ was much more potent, exhibiting a >18-fold stronger IC₅₀ value of 6.44 μM than that of 5. This observation suggested that the presence of more than three contigu-

意図しない成分Xの検出状況

BtoC

A①: 3P-D (M11) ※2021年販売開始からの全データ

培養ロット			原料ロット			製品ロット		
総数	分析数	X検出	総数	分析数	X検出	総数	分析数	X検出
290	290	1	36	36	4	94	94	18

※3P-D (M11)と3P-D20の培養物は共通のため総数でカウント

そのうち、2ロットはXが検出された培養ロットを含む

意図しない成分Xの検出状況



A②: 3P-D20 ※2016年9月販売開始からの全データ

培養ロット			原料ロット		
総数	分析数	X検出	総数	分析数	X検出
290	290	1	150	150	6

※3P-D (M11)と3P-D20の培養物は共通のため総数でカウント

そのうち、1ロットはXが検出された培養ロットを含む

意図しない成分Xの検出状況



B①:3P-D1※1

原料ロット		
総数	分析数	X検出
78	78	0

B②:3P-D2※1

原料ロット		
総数	分析数	X検出
75	75	0

B③:3G-DTW※1

原料ロット		
総数	分析数	X検出
50	49	0

※1ロットデータ確認中

B④:1P-DK※1

原料ロット		
総数	分析数	X検出
28	27	0

※未出荷の為、1ロット分析無し

B⑤:1G-D※1

原料ロット		
総数	分析数	X検出
22	22	0

B⑥:5P-D※1

原料ロット		
総数	分析数	X検出
37	37	0

B⑦:1G-WLK1※2

原料ロット		
総数	分析数	X検出
2	2	0

B⑧:1G-WLK5※2

原料ロット		
総数	分析数	X検出
3	3	0

※1 保管期限3年以内の原料ロットデータ

※2 保管期限3カ月以内の原料ロットデータ

ご説明内容

ご説明内容

ご説明内容

ご説明内容

5. 今後の対応

①想定していない成分Xに関して

- Puberulic acidの物量確保 (種々の評価用サンプル量の確保)
- 毒性プロファイルの解明
(公知情報の収集, 急性毒性試験, 慢性毒性試験など)
- 成分Xの産生経路の解明
(成分検出原料からのカビ菌もしくはカビ菌DNAの検出)

②製造工程に関して

- 有識者(第3者)による現場検証とサンプリング
(工場での成分X産生カビ菌の探索、同定、混入経路の解明)
- 再発防止策の確立

③販売品への対応

- ・BtoC:違反品の迅速な回収
- ・BtoB:健康被害情報の収集

④被害情報 処理体制

- ・受電能力の増強、受電者の教育
- ・受付情報フローのシステム化

以上
